アルチバ静注用 2mg
アルチバ静注用 5mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）は，米国，英国，ドイツ，フランス，オーストラリア等の海外の主要国で，小児における「全身麻酔の維持における鎮痛」が承認されているが，国内において，小児の全身麻酔における鎮痛薬として承認されているオピオイド鎮痛薬はフェンタニルクエン酸塩のみであり，本剤は日本麻酔科学会による「麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン」[1)] の小児麻酔薬の項に掲載され，適応外使用されているのが現状である。この現状を踏まえ，「第 2 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」で，日本麻酔科学会から小児への適応拡大に関する開発要望書が厚生労働省に提出された。その要望を受け，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討され，2012 年 4 月に厚生労働省より本剤の「全身麻酔の維持における鎮痛（小児）」に対する開発要請を受けた。2012 年 7 月 30 日の第 12 回検討会議で，本剤の小児への適応拡大に関する検討が行われた。当初，公知申請を希望していたが，検討会議では「再審査期間中であることを踏まえると，本剤の有効性及び安全性は医学薬学上公知とは言えないと考える」との見解が出されたことから，全身麻酔下の 1～15 歳の日本人小児患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である第 III 相試験の ULTIVAANS3001 試験（3001 試験）を実施した。3001 試験において，小児患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，本申請では「小児：全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに，当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1）。本申請に関する臨床試験の開発経緯の一覧を表 1.5-2 に示した。

表 1.5-1 CTD 1.5 項の内容の記載場所

CTD Module 1.5 の内容	CTD Module 2 の記載場所
起原又は発見の経緯	2.5.1.1.1　臨床薬理学的分類
目標適応症の臨床的/病態生理学的側面	2.5.1.2　開発の科学的根拠
開発の経緯	2.5.1.3　臨床開発経緯
申請効能・効果に対する本剤の有用性	2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

表 1.5-2 臨床試験の開発経緯

相	実施地域	対象	試験番号等	実施時期
I	海外	2～12 歳の全身麻酔を必要とする手術又は処置が予定される患者	USA-219P（参考資料）	1994 年 1 月～10 月
	海外	0～18 歳の待機的手術又は動脈ラインを必要とする診断手技が予定される患者	USAA3122（参考資料）	1996 年 4 月～1997 年 9 月
III	国内	1～15 歳の頭頸部，胸部（心臓を除く），腹腔内，眼，耳鼻咽喉，泌尿器，整形又は形成外科手術が予定される患者	ULTIVAANS3001（評価資料）	2013 年 11 月～2014 年 11 月
	海外	2～12 歳のアデノイド切除術を伴う又は伴わない扁桃切除術が予定される患者	USAA3105（参考資料）	1997 年 2 月～12 月
	海外	1～12 歳の腹腔内，泌尿器又は整形外科の大手術が予定される患者	USAB3107（参考資料）	1996 年 9 月～1997 年 10 月
	海外	2～12 歳の全身麻酔下での斜視手術が予定される患者	USAA2019（参考資料）	1994 年 9 月～1995 年 6 月
IV	海外	8 週以下の幽門狭窄症の手術が予定される患者	USAA3119（参考資料）	1998 年 5 月～1999 年 5 月

なお，日本人小児患者を対象とした臨床試験を実施するにあたって，平成 24 年（2012 年）10 月 2 日付薬食審査発 1002 第 5 号「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」に基づいて，幼若動物を用いた毒性試験を実施する必要性について検討したが，以下の理由により，毒性試験を実施する必要はないと判断した。

1. 本薬は短時間作用型オピオイドであり，血液中のエステラーゼによって速やかに加水分解され，$t_{1/2}$ はいずれの年齢群でも成人と同じ[2]であり，蓄積性が認められないこと
2. 海外の主要国で小児への使用が承認されており，また，日本人小児に対して既に適応外使用され，使用報告が数多く公表されている[3][4][5][6]ことから，十分な使用経験があると判断されること
3. 国内において 2007 年 7 月から 2009 年 3 月まで実施された本剤の使用成績調査に，小児（15 歳未満）が 57 例含まれていたが，小児の海外臨床試験成績と同様，本剤の安全性に大きな問題がなかったこと【2.5.5.7.2 参照】

参考文献

1） 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版. 2015.

2） Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, et al. Pharmacokinetics of remifentanil in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. Anesth Analg 2001; 93: 1393-1401.

3） 山田真樹, 清水恵子, 榎本澄江, 与倉博逸, 新井丈郎, 奥田泰久. 小児の腹腔鏡下虫垂切除術 200 例の麻酔経験. 臨床麻酔. 2009; 33(4): 682-4.

4） 竹内護. 小児の心臓麻酔. 麻酔. 2010; 59(増刊): S102-7.

5） 脇坂マリコ, 吉澤佐也, 大西広泰, 香川哲郎. 小児におけるレミフェンタニルの使用経験. 日小児麻酔会誌. 2008; 14: 81-5.

6） 小出昌秋, 鈴木清由, 北本憲永. 小児における心室中隔欠損症に対する無輸血開心術と対外循環法 -聖隷浜松病院-. Clinical Engineering. 2010; 21(8): 850-9.

1.6　外国における使用状況等に関する資料

レミフェンタニル塩酸塩は，1996 年 5 月ドイツにおいて最初の承認を取得して以来，2016 年 3 月現在，多くの EU 加盟国を含む，世界 40 ヶ国以上で承認を取得している。その承認取得国を表 1.6-1 に示す。

また，小児の全身麻酔の維持における鎮痛に係る効能・効果での承認取得状況は，米国では 1999 年 10 月に，欧州では 2000 年 7 月に承認されており，2016 年 3 月現在，多くの EU 加盟国を含む，世界 20 ヶ国以上で承認を取得している。

本剤の企業中核データシート（GDS 原文）及び SmPC を示す【CTD 1.6 GDS 原文，SmPC，SmPC 和訳】。

なお，本剤は GSK からの導入品目であり，米国では GSK 以外の会社が販売しているため，米国添付文書は参考として M1.13 に添付する。【CTD 1.13「米国添付文書」】

表 1.6-1 外国における承認取得状況　（2016 年 3 月時点）

国名	承認取得日
Germany	1996 年 5 月 17 日
United States	1996 年 7 月 12 日
Denmark	1996 年 10 月 14 日
Netherlands	1996 年 10 月 15 日
Finland	1996 年 10 月 21 日
Greece	1996 年 11 月 11 日
Austria	1996 年 11 月 13 日
Switzerland	1996 年 11 月 19 日
France	1996 年 12 月 6 日
Italy	1996 年 12 月 6 日
Luxembourg	1996 年 12 月 11 日
Canada	1996 年 12 月 24 日
New Zealand	1997 年 1 月 16 日
Estonia	1997 年 2 月 28 日
Portugal	1997 年 3 月 22 日
Belgium	1997 年 4 月 8 日
Colombia	1997 年 5 月 16 日
Argentina	1997 年 6 月 10 日
Spain	1997 年 7 月 30 日
Ecuador	1997 年 9 月 25 日
Bulgaria	1997 年 10 月 17 日
Uruguay	1997 年 11 月 4 日
Singapore	1997 年 11 月 21 日
Bangladesh	1997 年 12 月 1 日
Lithuania	1997 年 12 月 4 日
Serbia	1997 年 12 月 9 日
Norway	1997 年 12 月 16 日
Israel	1998 年 1 月 1 日
Chile	1998 年 1 月 7 日
Malta	1998 年 1 月 7 日
Uzbekistan	1998 年 1 月 28 日
Sweden	1998 年 2 月 6 日
Cyprus	1998 年 3 月 3 日
Australia	1998 年 4 月 17 日
Bahrain	1998 年 5 月 5 日
Czech Republic	1998 年 6 月 10 日
Mauritius	1998 年 7 月 3 日
Slovenia	1998 年 7 月 9 日
Hong Kong	1998 年 7 月 31 日
Kuwait	1998 年 8 月 1 日
Jordan	1998 年 10 月 18 日
Malaysia	1998 年 10 月 29 日
Mexico	1998 年 10 月 30 日
Paraguay	1998 年 11 月 2 日
United Arab Emirates	1998 年 12 月 14 日

表 1.6-1 外国における承認取得状況　（2016 年 3 月時点）（続き）

国名	承認取得日
Sri Lanka	1998 年 12 月 31 日
Gibraltar	1999 年 1 月 1 日
Uganda	1999 年 2 月 24 日
Turkey	1999 年 4 月 30 日
South Africa	1999 年 5 月 3 日
Ireland	1999 年 5 月 27 日
Costa Rica	1999 年 6 月 22 日
Venezuela	1999 年 6 月 29 日
Saudi Arabia	1999 年 10 月 24 日
Poland	1999 年 11 月 22 日
Hungary	1999 年 12 月 10 日
Syrian Arab Republic	2000 年 3 月 6 日
Dominican Republic	2000 年 8 月 14 日
Slovakia	2000 年 9 月 13 日
Russian Federation	2001 年 1 月 29 日
Tunisia	2001 年 8 月 10 日
Egypt	2002 年 1 月 29 日
Qatar	2002 年 10 月 4 日
Peru	2003 年 12 月 23 日
Korea	2004 年 4 月 30 日
United Kingdom	2004 年 5 月 1 日
Namibia	2004 年 8 月 18 日
Romania	2004 年 12 月 31 日
Macedonia	2005 年 1 月 10 日
Iran	2005 年 1 月 11 日
Kenya	2005 年 7 月 18 日
El Salvador	2005 年 11 月 4 日
Honduras	2005 年 12 月 26 日
Morocco	2006 年 4 月 10 日
Brazil	2006 年 5 月 8 日
Jamaica	2007 年 6 月 15 日
Bosnia and Herzegovina	2007 年 9 月 22 日
Lebanon	2009 年 2 月 18 日
Trinidad and Tobago	2010 年 5 月 17 日
Montenegro	2012 年 9 月 17 日
Albania	2013 年 6 月 17 日
Panama	2014 年 2 月 26 日
Philippines	2014 年 7 月 8 日

[redacted]

1 # GLOBAL DATASHEET

2 # Remifentanil

以下、非公表のため2～37頁を省略

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS,
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ultiva 1 mg powder for concentrate for solution for injection/ infusion.
Ultiva 2 mg powder for concentrate for solution for injection/ infusion.
Ultiva 5 mg powder for concentrate for solution for injection/ infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Ultiva 1 mg
1 vial contains 1 mg remifentanil base (as hydrochloride).
Ultiva 2 mg
1 vial contains 2 mg remifentanil base (as hydrochloride).
Ultiva 5 mg
1 vial contains 5 mg remifentanil base (as hydrochloride).
After reconstitution the solution contains 1 mg/ml, if prepared as recommended (see section 6.6).

Excipient(s) with known effect:

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for injection/infusion.
Sterile, endotoxin-free, preservative-free, white to off-white, lyophilised powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Ultiva is indicated as an analgesic agent for use during induction and/or maintenance of general anaesthesia.
Ultiva is indicated for provision of analgesia in mechanically ventilated intensive care patients 18 years of age and over.

4.2 Posology and method of administration

Ultiva shall be administered only in a setting fully equipped for the monitoring and support of respiratory and cardiovascular function, and by persons specifically trained in the use of anaesthetic drugs and the recognition and management of the expected adverse effects of potent opioids, including respiratory and cardiac resuscitation. Such training must include the establishment and maintenance of a patent airway and assisted ventilation.

Continuous infusions of Ultiva must be administered by a calibrated infusion device into a fast flowing IV line or via a dedicated IV line. This infusion line should be connected at, or close to, the venous cannula and primed, to minimise the potential dead space (see section 6.6).

Ultiva may also be given by target-controlled infusion (TCI) with an approved infusion device incorporating the Minto pharmacokinetic model with covariates for age and lean body mass (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Care should be taken to avoid obstruction or disconnection of infusion lines and to adequately clear the lines to remove residual Ultiva after use (see section 4.4).

Ultiva is for intravenous use only and must not be administered by epidural or intrathecal injection (see section 4.3).

Dilution
Ultiva may be further diluted after reconstitution. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

For manually-controlled infusion Ultiva can be diluted to concentrations of 20 to 250 μg/ml (50 μg/ml is the recommended dilution for adults and 20 to 25 μg/ml for paediatric patients aged 1 year and over).

For TCI the recommended dilution of Ultiva is 20 to 50 μg/ml.

General anaesthesia

The administration of Ultiva must be individualised based on the patient's response.

Adults

Administration by Manually-Controlled Infusion

Table 1 summarises the starting injection/infusion rates and dose range:

Table 1. Dosing Guidelines for Adults

INDICATION	BOLUS INJECTION (μg/kg)	CONTINUOUS INFUSION (μg/kg/min)	
		Starting Rate	Range
Induction of anaesthesia	1 (give over not less than 30 seconds)	0.5 to 1	_
Maintenance of anaesthesia in ventilated patients			
• Nitrous oxide (66%)	0.5 to 1	0.4	0.1 to 2
• Isoflurane (starting dose 0.5 MAC)	0.5 to 1	0.25	0.05 to 2
• Propofol (starting dose 100 μg/kg/min)	0.5 to 1	0.25	0.05 to 2

When given by slow bolus injection Ultiva shall be administered over not less than 30 seconds.

At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia (see this section *Concomitant medication*).

No data are available for dosage recommendations for simultaneous use of other hypnotics other than those listed in Table 1 with remifentanil.

Induction of anaesthesia: Ultiva should be administered with a standard dose of hypnotic agent, such as propofol, thiopental, or isoflurane, for the induction of anaesthesia. Ultiva can be administered at an infusion rate of 0.5 to 1 μg/kg/min, with or without an initial slow bolus injection of 1 μg/kg given over not less than 30 seconds. If endotracheal intubation is to occur more than 8 to 10 minutes after the start of the infusion of Ultiva, then a bolus injection is not necessary.

Maintenance of anaesthesia in ventilated patients: After endotracheal intubation, the infusion rate of Ultiva should be decreased, according to anaesthetic technique, as indicated in Table 1. Due to the fast onset and short duration of action of Ultiva, the rate of administration during anaesthesia can be titrated upward in 25% to 100% increments or downward in 25% to 50% decrements, every 2 to 5 minutes to attain the desired level of μ-opioid response. In response to light anaesthesia, supplemental slow bolus injections may be administered every 2 to 5 minutes.

Anaesthesia in spontaneously breathing anaesthetised patients with a secured airway (e.g. laryngeal mask anaesthesia): In spontaneously breathing anaesthetised patients with a secured airway respiratory depression is likely to occur. Special care is needed to adjust the dose to the patient requirements and ventilatory support may be required. The recommended starting infusion rate for supplemental analgesia in spontaneously breathing anaesthetised patients is 0.04 μg/kg/min with titration to effect. A range of infusion rates from 0.025 to 0.1 μg/kg/min has been studied.

Bolus injections are not recommended in spontaneously breathing anaesthetised patients.

Ultiva should not be used as an analgesic in procedures where patients remain conscious or do not receive any airway support during the procedure.

Concomitant medication: Remifentanil decreases the amounts or doses of inhaled anaesthetics, hypnotics and benzodiazepines required for anaesthesia (see section 4.5).

Doses of the following agents used in anaesthesia: isoflurane, thiopentone, propofol and temazepam have been reduced by up to 75% when used concurrently with remifentanil.

Guidelines for discontinuation/continuation into the immediate post-operative period: Due to the very rapid offset of action of Ultiva no residual opioid activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation. For those patients undergoing surgical procedures where post-operative pain is anticipated, analgesics should be administered prior to discontinuation of Ultiva. Sufficient time must be allowed to reach the maximum effect of the longer acting analgesic. The choice of analgesic should be appropriate for the patient's surgical procedure and the level of post-operative care.

In the event that longer acting analgesia has not been established prior to the end of surgery, Ultiva may need to be continued to maintain analgesia during the immediate post-operative period until longer acting analgesia has reached its maximum effect.

Guidance on use in mechanically ventilated intensive care patients is provided in this section *Use in intensive care*.

In patients who are breathing spontaneously, the infusion rate of Ultiva should initially be decreased to a rate of 0.1 μg/kg/min. The infusion rate may then be increased or decreased by not greater than 0.025 μg/kg/min every five minutes, to balance the patient's level of analgesia and respiratory rate. Ultiva should only be used in a setting fully equipped for the monitoring and support of respiratory and cardiovascular function, under the close supervision of persons specifically trained in the recognition and management of the respiratory effects of potent opioids.

The use of bolus injections of Ultiva to treat pain during the post-operative period is not recommended in patients who are breathing spontaneously.

Administration by Target-Controlled Infusion

Induction and maintenance of anaesthesia in ventilated patients: Ultiva TCI should be used in association with an intravenous or inhalational hypnotic agent during the induction and maintenance of anaesthesia in ventilated adult patients (see Table 1, in this section *General anaesthesia*). In association with these agents, adequate analgesia for induction of anaesthesia and surgery can generally be achieved with target blood remifentanil concentrations ranging from 3 to 8 ng/ml. Ultiva should be titrated to individual patient response. For particularly stimulating surgical procedures target blood concentrations up to 15 ng/ml may be required.

At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia (see Table 1 and this section *Concomitant medication*).

For information on blood remifentanil concentrations achieved with manually-controlled infusion see section 6.6, Table 11.

As there are insufficient data, the administration of Ultiva by TCI for spontaneous ventilation anaesthesia is not recommended.

Guidelines for discontinuation/continuation into the immediate post-operative period: At the end of surgery when the TCI infusion is stopped or the target concentration reduced, spontaneous respiration is likely to return at calculated remifentanil concentrations in the region of 1 to 2 ng/ml. As with manually-controlled infusion, post-operative analgesia should be established before the end of surgery with longer acting analgesics (see this section *Administration by manually-controlled infusion - Guidelines for discontinuation*).

As there are insufficient data, the administration of Ultiva by TCI for the management of post-operative analgesia is not recommended.

Paediatric patients (1 to 12 years of age)

Co-administration of Ultiva and an intravenous anaesthetic agent for induction of anaesthesia has not been studied in detail and is therefore not recommended.

Ultiva TCI has not been studied in paediatric patients and therefore administration of Ultiva by TCI is not recommended in these patients. The following doses of Ultiva are recommended for maintenance of anaesthesia:

Table 2. Dosing Guidelines for Paediatric Patients (1 to 12 years of age)

CONCOMITANT ANAESTHETIC AGENT*	BOLUS INJECTION (μg/kg)	CONTINUOUS INFUSION (μg /kg/min)	
		Starting Rate	Typical Maintenance Rates
Halothane (starting dose 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 to 1.3
Sevoflurane (starting dose 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 to 0.9
Isoflurane (starting dose 0.5 MAC)	1	0.25	0.06 to 0.9

*co-administered with nitrous oxide/oxygen in a ratio of 2:1

When given by bolus injection, Ultiva should be administered over not less than 30 seconds. Surgery should not commence until at least 5 minutes after the start of the Ultiva infusion, if a simultaneous bolus dose has not

been given. For sole administration of nitrous oxide (70%) with Ultiva, typical maintenance infusion rates should be between 0.4 and 3 μg/kg/min, and although not specifically studied, adult data suggest that 0.4 μg/kg/min is an appropriate starting rate. Paediatric patients should be monitored and the dose titrated to the depth of analgesia appropriate for the surgical procedure.

Concomitant medication: At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane, halothane and sevoflurane should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia. No data are available for dosage recommendations for simultaneous use of other hypnotics other than those listed in the table with remifentanil (see this section *Adults - concomitant medication*).

Guidelines for patient management in the immediate post-operative period

Establishment of alternative analgesia prior to discontinuation of Ultiva: Due to the very rapid offset of action of Ultiva, no residual activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation. For those patients undergoing surgical procedures where post-operative pain is anticipated, analgesics should be administered prior to discontinuation of Ultiva. Sufficient time must be allowed to reach the therapeutic effect of the longer acting analgesic. The choice of agent(s), the dose and the time of administration should be planned in advance and individually tailored to be appropriate for the patient's surgical procedure and the level of post-operative care anticipated (see section 4.4.).

Neonates/infants (aged less than 1 year)

There is limited clinical trial experience of remifentanil in neonates and infants (aged under 1 year old; see section 5.1). The pharmacokinetic profile of remifentanil in neonates/infants (aged less than 1 year) is comparable to that seen in adults after correction for body weight differences (see section 5.2.). However, because there are insufficient clinical data, the administration of Ultiva is not recommended for this age group.

Use for Total Intravenous anaesthesia (TIVA): There is limited clinical trial experience of remifentanil for TIVA in infants (see section 5.1). However, there are insufficient clinical data to make dosage recommendations.

Cardiac anaesthesia

Administration by Manually-Controlled Infusion

Table 3. Dosing Guidelines for Cardiac Anaesthesia

INDICATION	BOLUS INJECTION (μg/kg)	CONTINUOUS INFUSION (μg/kg/min)	
		Starting Rate	Typical Infusion Rates
Intubation	Not recommended	1	_
Maintenance of anaesthesia			
Isoflurane (starting dose 0.4 MAC)	0.5 to 1	1	0.003 to 4
Propofol (starting dose 50 μg/kg/min)	0.5 to 1	1	0.01 to 4.3

Continuation of post-operative analgesia, prior to extubation	Not recommended	1	0 to 1

Induction period of anaesthesia: After administration of hypnotic to achieve loss of consciousness, Ultiva should be administered at an initial infusion rate of 1 μg/kg/min. The use of bolus injections of Ultiva during induction in cardiac surgical patients is not recommended. Endotracheal intubation should not occur until at least 5 minutes after the start of the infusion.

Maintenance period of anaesthesia: After endotracheal intubation the infusion rate of Ultiva should be titrated according to patient need. Supplemental slow bolus doses may also be given as required. High-risk cardiac patients, such as those with poor ventricular function or undergoing valve surgery, should be administered a maximum bolus dose of 0.5 μg/kg. These dosing recommendations also apply during hypothermic cardiopulmonary bypass (see section 5.2 - *Cardiac anaesthesia*).

Concomitant medication: At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia. No data are available for dosage recommendations for simultaneous use of other hypnotics other than those listed in the table with remifentanil (see this section *Adults - concomitant medication*).

Guidelines for post-operative patient management

Continuation of Ultiva post-operatively to provide analgesia prior to weaning for extubation: It is recommended that the infusion of Ultiva should be maintained at the final intra-operative rate during transfer of patients to the post-operative care area. Upon arrival into this area, the patient's level of analgesia and sedation should be closely monitored and the Ultiva infusion rate adjusted to meet the individual patient's requirements (see this section *Use in intensive care, for further information on management of intensive care patients*).

Establishment of alternative analgesia prior to discontinuation of Ultiva: Due to the very rapid offset of action of Ultiva, no residual opioid activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation. Prior to discontinuation of Ultiva, patients must be given alternative analgesic and sedative agents at a sufficient time in advance to allow the therapeutic effects of these agents to become established. It is therefore recommended that the choice of agent(s), the dose and the time of administration are planned, before weaning the patient from the ventilator.

Guidelines for discontinuation of Ultiva: Due to the very rapid offset of action of Ultiva, hypertension, shivering and aches have been reported in cardiac patients immediately following discontinuation of Ultiva (see section 4.8). To minimise the risk of these occurring, adequate alternative analgesia must be established (as described above), before the Ultiva infusion is discontinued. The infusion rate should be reduced by 25% decrements in at least 10 minute intervals until the infusion is discontinued.

During weaning from the ventilator the Ultiva infusion should not be increased and only down titration should occur, supplemented as required with alternative analgesics. Haemodynamic changes such as hypertension and tachycardia should be treated with alternative agents as appropriate.

When other opioid agents are administered as part of the regimen for transition to alternative analgesia, the patient must be carefully monitored. The benefit of providing adequate post-operative analgesia must always be balanced against the potential risk of respiratory depression with these agents.

Administration by Target-Controlled Infusion

Induction and maintenance of anaesthesia: Ultiva TCI should be used in association with an intravenous or inhalational hypnotic agent during the induction and maintenance of anaesthesia in ventilated adult patients (see Table 3). In association with these agents, adequate analgesia for cardiac surgery is generally achieved at the higher end of the range of target blood remifentanil concentrations used for general surgical procedures.

Following titration of remifentanil to individual patient response, blood concentrations as high as 20 ng/ml have been used in clinical studies. At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia (see Table 3 and this section *Concomitant medication*).

For information on blood remifentanil concentrations achieved with manually-controlled infusion see section 6.6, Table 11.

Guidelines for discontinuation/continuation into the immediate post-operative period: At the end of surgery when the TCI infusion is stopped or the target concentration reduced, spontaneous respiration is likely to return at calculated remifentanil concentrations in the region of 1 to 2 ng/ml. As with manually-controlled infusion, post-operative analgesia should be established before the end of surgery with longer acting analgesics (see this section *Administration by manually-controlled infusion - Guidelines for discontinuation*).

As there are insufficient data, the administration of Ultiva by TCI for the management of post-operative analgesia is not recommended.

Paediatric patients (1 to 12 years of age)

There are insufficient data to make a dosage recommendation for use during cardiac surgery.

Use in intensive care

Adults

Ultiva can be used for the provision of analgesia in mechanically ventilated intensive care patients. Sedative agents should be added as appropriate.

The safety and efficacy from well-controlled clinical trials of Ultiva in mechanically ventilated intensive care patients has been established for durations up to 3 days (see this section *Renally-impaired intensive care patients* and section 5.2). Therefore, the use of Ultiva is not recommended for a duration of treatment greater than 3 days.

Ultiva TCI has not been studied in intensive care patients and therefore administration of Ultiva by TCI is not recommended in these patients.

In adults, it is recommended that Ultiva is initiated at an infusion rate of 0.1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) to 0.15 μg/kg/min (9 μg/kg/h). The infusion rate should be titrated in increments of 0.025 μg/kg/min (1.5 μg/kg/h) to achieve the desired level of analgesia. A period of at least 5 minutes should be allowed between dose adjustments. The patient should be regularly assessed and the Ultiva infusion rate adjusted accordingly. If an infusion rate of 0.2 μg/kg/min (12 μg/kg/h) is reached and sedation is required, it is recommended that dosing with an appropriate sedative agent is initiated (see below). The dose of sedative agent should be titrated to obtain the desired level of sedation. Further increases to the Ultiva infusion rate in increments of 0.025 μg/kg/min (1.5 μg/kg/h) may be made if additional analgesia is required.

Table 4 summarises the starting infusion rates and typical dose range for provision of analgesia in individual patients:

Table 4. Dosing Guidelines for use of Ultiva within the Intensive Care Setting

CONTINUOUS INFUSION μg/kg/min (μg/kg/h)	
Starting Rate	Range

0.1(6) to 0.15 (9)	0.006 (0.38) to 0.74 (44.6)

Bolus doses of Ultiva are not recommended in the intensive care setting.

The use of Ultiva will reduce the dosage requirement of any concomitant sedative agents. Typical starting doses for sedative agents, if required, are given in Table 5.

Table 5. Recommended starting dose of sedative agents, if required:

Sedative Agents	Bolus (mg/kg)	Infusion (mg/kg/h)
Propofol	Up to 0.5	0.5
Midazolam	Up to 0.03	0.03

To allow separate titration of the respective agents, sedative agents should not be prepared as one mixture in the same infusion bag.

Additional analgesia for ventilated patients undergoing stimulating procedures: An increase in the existing Ultiva infusion rate may be required to provide additional analgesic cover for ventilated patients undergoing stimulating and/or painful procedures such as endotracheal suctioning, wound dressing and physiotherapy. It is recommended that an Ultiva infusion rate of at least 0.1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) should be maintained for at least 5 minutes prior to the start of the stimulating procedure. Further dose adjustments may be made every 2 to 5 minutes in increments of 25% to 50% in anticipation of, or in response to, additional requirement for analgesia. A mean infusion rate of 0.25 μg/kg/min (15 μg/kg/h), maximum 0.74 μg/kg/min (45 μg/kg/h), has been administered for provision of additional anaesthesia during stimulating procedures.

Establishment of alternative analgesia prior to discontinuation of Ultiva: Due to the very rapid offset of action of Ultiva, no residual opioid activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation regardless of the duration of infusion. Following administration of Ultiva, the possibility of tolerance and hyperalgesia should be considered. Therefore, prior to discontinuation of Ultiva, patients must be given alternative analgesic and sedative agents to prevent hyperalgesia and associated haemodynamic changes. These agents must be given at a sufficient time in advance to allow the therapeutic effects of these agents to become established. The range of options for analgesia includes long acting oral, intravenous, or regional analgesics controlled by the nurse or the patient. These techniques should always be titrated to individual patient needs as the infusion of Ultiva is reduced. It is recommended that the choice of agent(s), the dose, and the time of administration are planned prior to discontinuation of Ultiva.

There is a potential for the development of tolerance with time during prolonged administration of μ-opioid agonists.

Guidelines for extubation and discontinuation of Ultiva: In order to ensure a smooth emergence from an Ultiva-based regimen it is recommended that the infusion rate of Ultiva is titrated in stages to 0.1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) over a period up to 1 hour prior to extubation.

Following extubation, the infusion rate should be reduced by 25% decrements in at least 10-minute intervals until the infusion is discontinued. During weaning from the ventilator the Ultiva infusion should not be increased and only down titration should occur, supplemented as required with alternative analgesics.

Upon discontinuation of Ultiva, the IV cannula should be cleared or removed to prevent subsequent inadvertent administration.

When other opioid agents are administered as part of the regimen for transition to alternative analgesia, the patient must be carefully monitored. The benefit of providing adequate analgesia must always be balanced against the potential risk of respiratory depression with these agents.

Paediatric intensive care patients

There are no data available on use in paediatric patients.

Renally-impaired intensive care patients

No adjustments to the doses recommended above are necessary in renally-impaired patients including those undergoing renal replacement therapy, however the clearance of the carboxylic acid metabolite is reduced in patients with renal impairment (see section 5.2).

Special patient populations

Elderly (over 65 years of age)

General anaesthesia: The initial starting dose of remifentanil administered to patients over 65 should be half the recommended adult dose and then shall be titrated to individual patient need as an increased sensitivity to the pharmacological effects of remifentanil has been seen in this patient population. This dose adjustment applies to use in all phases of anaesthesia including induction, maintenance, and immediate post-operative analgesia.

Because of the increased sensitivity of elderly patients to Ultiva, when administering Ultiva by TCI in this population the initial target concentration should be 1.5 to 4 ng/ml with subsequent titration to response.

Cardiac anaesthesia: No initial dose reduction is required (see this section *Cardiac anaesthesia*).

Intensive Care: No initial dose reduction is required (see this section *Use in intensive care*).

Obese patients

For manually-controlled infusion it is recommended that for obese patients the dosage of Ultiva should be reduced and based upon ideal body weight as the clearance and volume of distribution of remifentanil are better correlated with ideal body weight than actual body weight.

With the calculation of lean body mass (LBM) used in the Minto model, LBM is likely to be underestimated in female patients with a body mass index (BMI) greater than 35 kg/m^2 and in male patients with BMI greater than 40 kg/m^2. To avoid underdosing in these patients, remifentanil TCI should be titrated carefully to individual response.

Renal impairment

On the basis of investigations carried out to date, a dose adjustment in patients with impaired renal function, including intensive care patients, is not necessary.

Hepatic impairment

Studies carried out with a limited number of patients with impaired liver function, do not justify any special dosage recommendations. However, patients with severe hepatic impairment may be slightly more sensitive to the respiratory depressant effects of remifentanil (see section 4.4). These patients shall be closely monitored and the dose of remifentanil shall be titrated to individual patient need.

Neurosurgery

Limited clinical experience in patients undergoing neurosurgery has shown that no special dosage recommendations are required.

ASA III/IV patients

General anaesthesia: As the haemodynamic effects of potent opioids can be expected to be more pronounced in ASA III/IV patients, caution should be exercised in the administration of Ultiva in this population. Initial dosage reduction and subsequent titration to effect is therefore recommended. In paediatric patients, there are insufficient data to make a dosage recommendation.

For TCI, a lower initial target of 1.5 to 4 ng/ml should be used in ASA III or IV patients and subsequently titrated to response.

Cardiac anaesthesia: No initial dose reduction is required (see this section *Cardiac anaesthesia*).

4.3 Contraindications

As glycine is present in the formulation, Ultiva is contra-indicated for epidural and intrathecal use (see section 5.3).

Ultiva is contra-indicated in patients with hypersensitivity to the active substance or other fentanyl analogues or to any of the excipients listed in section 6.1.

Ultiva is contra-indicated for use as the sole agent for induction of anaesthesia.

4.4 Special warnings and precautions for use

Ultiva shall be administered only in a setting fully equipped for the monitoring and support of respiratory and cardiovascular function, and by persons specifically trained in the use of anaesthetic drugs and the recognition and management of the expected adverse effects of potent opioids, including respiratory and cardiac resuscitation. Such training must include the establishment and maintenance of a patent airway and assisted ventilation. The use of Ultiva in mechanically ventilated intensive care patients is not recommended for a duration of treatment greater than 3 days.

Patients with known hypersensitivity to opioids of a different class may exhibit a hypersensitivity reaction following administration of Ultiva. Caution should be exercised before using Ultiva in these patients (see section 4.3).

Rapid offset of action/Transition to alternative analgesia

Due to the very rapid offset of action of Ultiva, no residual opioid activity will be present within 5 to 10 minutes after the discontinuation of Ultiva. For those patients undergoing surgical procedures where post-operative pain is anticipated, analgesics should be administered prior to discontinuation of Ultiva. The possibility of tolerance, hyperalgesia and associated haemodynamic changes should be considered when used in Intensive Care Unit. Prior to discontinuation of Ultiva, patients must be given alternative analgesic and sedative agents. Sufficient time must be allowed to reach the therapeutic effect of the longer acting analgesic. The choice of agent(s), the dose and the time of administration should be planned in advance and individually tailored to be appropriate for the patient's surgical procedure and the level of post-operative care anticipated. When other opioid agents are administered as part of the regimen for transition to alternative analgesia, the benefit of providing adequate post-operative analgesia must always be balanced against the potential risk of respiratory depression with these agents.

Discontinuation of treatment

Symptoms following withdrawal of remifentanil including tachycardia, hypertension and agitation have been reported infrequently upon abrupt cessation, particularly after prolonged administration of more than 3 days. Where reported, re-introduction and tapering of the infusion has been beneficial. The use of Ultiva in mechanically ventilated intensive care patients is not recommended for duration of treatment greater than 3 days.

Muscle rigidity - prevention and management

At the doses recommended muscle rigidity may occur. As with other opioids, the incidence of muscle rigidity is related to the dose and rate of administration. Therefore, slow bolus injections shall be administered over not less than 30 seconds.

Muscle rigidity induced by remifentanil must be treated in the context of the patient's clinical condition with appropriate supporting measures. Excessive muscle rigidity occurring during the induction of anaesthesia should be treated by the administration of a neuromuscular blocking agent and/or additional hypnotic agents. Muscle rigidity seen during the use of remifentanil as an analgesic may be treated by stopping or decreasing the rate of administration of remifentanil. Resolution of muscle rigidity after discontinuing the infusion of remifentanil occurs within minutes. Alternatively an opioid antagonist may be administered, however this may reverse or attenuate the analgesic effect of remifentanil.

Respiratory depression - prevention and management

As with all potent opioids, profound analgesia is accompanied by marked respiratory depression. Therefore, remifentanil shall only be used in areas where facilities for monitoring and dealing with respiratory depression are available. Special care should be taken in patients with respiratory dysfunction. The appearance of respiratory depression shall be managed appropriately, including decreasing the rate of infusion by 50%, or a temporary discontinuation of the infusion. Unlike other fentanyl analogues, remifentanil has not been shown to cause recurrent respiratory depression, even after prolonged administration. However, as many factors may affect post-operative recovery it is important to ensure that full consciousness and adequate spontaneous ventilation are achieved before the patient is discharged from the recovery area.

Cardiovascular effects

The risk of cardiovascular effects such as hypotension and bradycardia, which may rarely lead to asystole/cardiac arrest (see sections 4.5 and 4.8) may be reduced by lowering the rate of infusion of Ultiva or the dose of concurrent anaesthetics or by using IV fluids, vasopressor or anticholinergic agents as appropriate.

Debilitated, hypovolaemic, hypotensive and elderly patients may be more sensitive to the cardiovascular effects of remifentanil.

Inadvertent administration

A sufficient amount of Ultiva may be present in the dead space of the IV line and/or cannula to cause respiratory depression, apnoea and/or muscle rigidity if the line is flushed with IV fluids or other drugs. This may be avoided by administering Ultiva into a fast flowing IV line or via a dedicated IV line, which is removed when Ultiva is discontinued.

Neonates/infants

There is limited data available on use in neonates/infants under 1 year of age (see sections 4.2 *Neonates/infants (aged less than 1 year)* and 5.1).

Drug abuse

As with other opioids remifentanil may produce dependency.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Remifentanil is not metabolised by plasmacholinesterase, therefore, interactions with drugs metabolised by this enzyme are not anticipated.

As with other opioids, remifentanil, whether given by manually-controlled infusion or TCI, decreases the doses of inhaled and IV anaesthetics, and benzodiazepines required for anaesthesia (see section 4.2). If doses of concomitantly administered CNS depressant drugs are not reduced, patients may experience an increased incidence of adverse effects associated with these agents.

The cardiovascular effects of Ultiva (hypotension and bradycardia – see section 4.4 and 4.8), may be exacerbated in patients receiving concomitant cardiac depressant drugs, such as beta-blockers and calcium channel blocking agents.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Ultiva should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Lactation

It is not known whether remifentanil is excreted in human milk. However, because fentanyl analogues are excreted in human milk and remifentanil-related material was found in rat milk after dosing with remifentanil, nursing mothers should be advised to discontinue breast feeding for 24 hours following administration of remifentanil.

Labour and delivery

There are insufficient data to recommend remifentanil for use during labour and caesarean section. It is known that remifentanil crosses the placental barrier and fentanyl analogues can cause respiratory depression in the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

After anaesthesia with remifentanil the patient should not drive or operate machinery. The physician should decide when these activities may be resumed. It is advisable that the patient is accompanied when returning home and that alcoholic drink is avoided.

4.8 Undesirable effects

The most common undesirable effects associated with remifentanil are direct extensions of μ-opioid agonist pharmacology. These adverse events resolve within minutes of discontinuing or decreasing the rate of remifentanil administration. The frequencies below are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), and not known (cannot be estimated from the available data).

Immune System Disorders	
Rare:	Allergic reactions including anaphylaxis have been reported in patients receiving remifentanil in conjunction with one or more anaesthetic agents.
Psychiatric Disorders	
Not known:	Drug dependence
Nervous System Disorders	

Very common:	Skeletal muscle rigidity
Rare:	Sedation (during recovery from general anaesthesia)
Not known:	Convulsions
Cardiac Disorders	
Common:	Bradycardia
Rare:	Asystole/cardiac arrest, usually preceded by bradycardia, has been reported in patients receiving remifentanil in conjunction with other anaesthetic agents.
Not known:	Atrioventricular block
Vascular Disorders	
Very common:	Hypotension
Common:	Post-operative hypertension
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	
Common:	Acute respiratory depression, apnoea
Uncommon:	Hypoxia
Gastrointestinal Disorders	
Very common:	Nausea, vomiting
Uncommon:	Constipation
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	
Common:	Pruritus
General Disorders and Administration Site Conditions	
Common:	Post-operative shivering
Uncommon:	Post-operative aches
Not known:	Drug tolerance

Discontinuation of treatment

Symptoms following withdrawal of remifentanil including tachycardia, hypertension and agitation have been reported infrequently upon abrupt cessation, particularly after prolonged administration of more than 3 days (see section 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

As with all potent opioid analgesics, overdose would be manifested by an extension of the pharmacologically predictable actions of remifentanil. Due to the very short duration of action of Ultiva, the potential for deleterious effects due to overdose are limited to the immediate time period following drug administration. Response to discontinuation of the drug is rapid, with return to baseline within ten minutes.

In the event of overdose or suspected overdose, take the following actions: discontinue administration of Ultiva, maintain a patent airway, initiate assisted or controlled ventilation with oxygen, and maintain adequate cardiovascular function. If depressed respiration is associated with muscle rigidity, a neuromuscular blocking agent may be required to facilitate assisted or controlled respiration. Intravenous fluids and vasopressor for the treatment of hypotension and other supportive measures may be employed.

Intravenous administration of an opioid antagonist such as naloxone may be given as a specific antidote to manage severe respiratory depression and muscle rigidity. The duration of respiratory depression following overdose with Ultiva is unlikely to exceed the duration of action of the opioid antagonist.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Opiod anaesthetics, ATC code: N01A H06.

Mechanism of actions

Remifentanil is a selective μ-opioid agonist with a rapid onset and very short duration of action. The μ-opioid activity of remifentanil is antagonised by narcotic antagonists, such as naloxone.

Pharmacodynamic effects

Assays of histamine in patients and normal volunteers have shown no elevation in histamine levels after administration of remifentanil in bolus doses up to 30 μg/kg.

Neonates/infants (aged less than 1 year):

In a randomised (ratio of 2:1, remifentanil:halothane), open label, parallel group, multicentre study in 60 young infants and neonates ≤8 weeks of age (mean 5.5 weeks) with an ASA physical status of I-II who were undergoing pyloromyotomy, the efficacy and safety of remifentanil (given as a 0.4 μg/kg/min initial continuous infusion plus supplemental doses or infusion rate changes as needed) was compared with halothane (given at 0.4% with supplemental increases as needed). Maintenance of anaesthesia was achieved by the additional administration of 70% nitrous oxide (N20) plus 30% oxygen. Recovery times were superior in the remifentanil relative to the halothane groups (not significant).

Use for Total Intravenous anaesthesia (TIVA) - children aged 6 months to 16 years

TIVA with remifenanil in paediatric surgery was compared to inhalation anaesthesia in three randomised, open-label studies. The results are summarised in the table below.

Surgical intervention	**Age (y), (N)**	**Study condition (maintenance)**	**Extubation (min)** **(mean (SD))**
Lower abdominal/urological surgery	0.5-16 (120)	TIVA: propofol (5 - 10 mg/kg/h) + remifentanil (0.125 - 1.0 μg/kg/min)	11.8 (4.2)
		Inhalation anaesthesia: sevoflurane (1.0 - 1.5 MAC) and remifentanil (0.125 - 1.0 μg/kg/min)	15.0 (5.6) ($p<0.05$)
ENT-surgery	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanil (0.5 μg/kg/min)	11 (3.7)
		Inhalation anaesthesia: desflurane (1.3 MAC) and N2O mixture	9.4 (2.9) Not significant
General or ENT surgery	2-12 (153)	TIVA: remifentanil (0.2 - 0.5 μg/kg/min) + propofol (100 - 200 μg/kg/min)	Comparable extubation times (based on limited data)
		Inhalation anaesthesia: sevoflurane (1 - 1.5 MAC) + N2O mixture	

In the study in lower abdominal/urological surgery comparing remifentanil/propofol with remifentanil/sevoflurane, hypotension occurred significantly more often under remifentanil/sevoflurane, and bradycardia occurred significantly more often under remifentanil/propofol. In the study in ENT surgery comparing remifentanil/propofol with desflurane/nitrous oxide, a significantly higher heart rate was seen in subjects receiving desflurane/nitrous oxide compared with remifentanil/propofol and with baseline values.

5.2 Pharmacokinetic properties

Elimination

Following administration of the recommended doses of remifentanil, the effective half-life is 3 to 10 minutes. The average clearance of remifentanil in young healthy adults is 40 ml/min/kg, the central volume of distribution is 100 ml/kg, and the steady-state volume of distribution is 350 ml/kg.

Absorption

Blood concentrations of remifentanil are proportional to the dose administered throughout the recommended dose range. For every 0.1 μg/kg/min increase in infusion rate, the blood concentration of remifentanil will rise 2.5 ng/ml. Remifentanil is approximately 70% bound to plasma proteins.

Biotransformation

Remifentanil is an esterase metabolised opioid that is susceptible to metabolism by non-specific blood and tissue esterases. The metabolism of remifentanil results in the formation of a carboxylic acid metabolite, which in dogs is 1/4600th as potent as remifentanil. Studies in man indicate that all pharmacological activity is associated with the parent compound. The activity of this metabolite is therefore not of any clinical consequence. The half-life of the metabolite in healthy adults is 2 hours. In patients with normal renal function, the time for 95% elimination of the primary metabolite of remifentanil by the kidneys is approximately 7 to 10 hours. Remifentanil is not a substrate for plasma cholinesterase.

Placental and milk transfer

Placental transfer studies in rats and rabbits showed that pups are exposed to remifentanil and/or its metabolites during growth and development. Remifentanil-related material is transferred to the milk of lactating rats. In a human clinical trial, the concentration of remifentanil in foetal blood was approximately 50% of that in maternal blood. The foetal arterio-venous ratio of remifentanil concentrations was approximately 30%, suggesting metabolism of remifentanil in the neonate.

Cardiac anaesthesia

The clearance of remifentanil is reduced by approximately 20% during hypothermic (28^{o}C) cardiopulmonary bypass. A decrease in body temperature lowers elimination clearance by 3% per degree centigrade.

Renal impairment

The rapid recovery from remifentanil-based sedation and analgesia is unaffected by renal status.

The pharmacokinetics of remifentanil are not significantly changed in patients with varying degrees of renal impairment even after administration for up to 3 days in the intensive care setting.

The clearance of the carboxylic acid metabolite is reduced in patients with renal impairment. In intensive care patients with moderate/severe renal impairment, the concentration of the carboxylic acid metabolite may exceed 250-fold the level of remifentanil at steady-state in some patients. The available clinical data demonstrates that accumulation of the metabolite does not result in clinically relevant μ-opioid effects even after administration of remifentanil infusions for up to 3 days in these patients. There are insufficient data available on the safety and pharmacokinetic profile of the metabolite following infusions of Ultiva for durations greater than 3 days.

There is no evidence that remifentanil is extracted during renal replacement therapy.

The carboxylic acid metabolite is extracted during haemodialysis by at least 30%.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of remifentanil are not changed in patients with severe hepatic impairment awaiting liver transplant, or during the anhepatic phase of liver transplant surgery. Patients with severe hepatic impairment may be slightly more sensitive to the respiratory depressant effects of remifentanil. These patients should be closely monitored and the dose of remifentanil should be titrated to the individual patient need.

Paediatric patients

The average clearance and steady state volume of distribution of remifentanil are increased in younger children and decline to young healthy adult values by age 17. The elimination half-life of remifentanil in neonates is not significantly different from that of young healthy adults. Changes in analgesic effect after changes in infusion rate of remifentanil should be rapid and similar to those seen in young healthy adults. The pharmacokinetics of the carboxylic acid metabolite in paediatric patients 2 to 17 years of age are similar to those seen in adults after correcting for differences in body weight.

Elderly

The clearance of remifentanil is slightly reduced in elderly patients (>65 years) compared to young patients. The pharmacodynamic activity of remifentanil increases with increasing age. Elderly patients have a remifentanil EC_{50} for formation of delta waves on the electroencephalogram (EEG) that is 50% lower than young patients; therefore, the initial dose of remifentanil should be reduced by 50% in elderly patients and then carefully titrated to meet the individual patient need.

5.3 Preclinical safety data

Remifentanil, like some other fentanyl analogues, produced increases in action potential duration (APD) in dog isolated Purkinje fibres. There were no effects at a concentration of 0.1 micromolar (38ng/ml). Effects were seen at a concentration of 1 micromolar (377ng/ml), and were statistically significant at a concentration of 10 micromolar (3770ng/mL). These concentrations are 12-fold and 119-fold respectively the highest likely free concentrations (or 3-fold and 36- fold respectively, the highest likely whole blood concentrations) following the maximum recommended therapeutic dose.

Acute toxicity

Expected signs of μ-opioid intoxication were observed in non-ventilated mice, rats, and dogs after large single bolus intravenous doses of remifentanil. In these studies, the most sensitive species, the male rat, survived following administration of 5 mg/kg. Hypoxia-induced brain microhaemorrhages observed in dogs were reversed within 14 days after completion of dosing.

Repeat dose toxicity

Bolus doses of remifentanil administered to non-ventilated rats and dogs resulted in respiratory depression in all dose groups, and in reversible brain microhaemorrhages in dogs. Subsequent investigations showed that the microhaemorrhages resulted from hypoxia and were not specific to remifentanil. Brain microhaemorrhages were not observed in infusion studies in non-ventilated rats and dogs because these studies were conducted at doses that did not cause severe respiratory depression.

It is to be derived from preclinical studies that respiratory depression and associated sequelae are the most likely cause of potentially serious adverse events in humans.

Intrathecal administration to dogs of the glycine formulation alone (i.e. without remifentanil) caused agitation, pain, and hind limb dysfunction and incoordination. These effects are believed to be secondary to the glycine excipient. Because of the better buffering properties of blood, the more rapid dilution, and the low glycine concentration of the Ultiva formulation, this finding has no clinical relevance for intravenous administration of Ultiva.

Reproductive toxicity studies

Remifentanil reduced fertility in male rats after daily injection for at least 70 days. A no-effect dose was not demonstrated. Fertility was not affected in female rats. Teratogenic effects were not seen in rats or rabbits. Administration of remifentanil to rats throughout late gestation and lactation did not significantly affect the survival, development, or reproductive performance of the F_1 generation.

Genotoxicity

Remifentanil did not yield positive findings in a series of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity tests, except in the *in vitro* mouse lymphoma tk assay, which gave a positive result with metabolic activation. Since the mouse lymphoma results could not be confirmed in further *in vitro* and *in vivo* tests, treatment with remifentanil is not considered to pose a genotoxic hazard to patients.

Carcinogenicity

Long-term carcinogenicity studies were not performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycine
Hydrochloric acid (for pH adjustment)
Sodium hydroxide (may be used for pH adjustment if needed)

6.2 Incompatibilities

Ultiva should only be reconstituted and diluted with those infusion solutions recommended (see section 6.6).

It should not be reconstituted, diluted or mixed with Lactated Ringer's Solution for Injection or Lactated Ringer's and Glucose 5% Solution for Injection.

Ultiva should not be mixed with propofol in the same infusion bag prior to administration.

Administration of Ultiva into the same intravenous line with blood/serum/plasma is not recommended as non-specific esterase in blood products may lead to the hydrolysis of remifentanil to its inactive metabolite.

Ultiva should not be mixed with other therapeutic agents prior to administration.

6.3 Shelf life

Vials:
1 mg vials - 18 months.
2 mg vials - 2 years.
5 mg vials - 3 years.

Reconstituted solution:

Chemical and physical in-use stability of the reconstituted solution has been demonstrated for 24 hours at 25° C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8° C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Diluted solution:

All diluted solutions of Ultiva injection/infusion should be used immediately. Any unused diluted solution should be discarded.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

For storage conditions after reconstitution and dilution see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Ultiva Injection for intravenous use is available as a glass vial made of clear, Type I glass complying with Ph. Eur. with bromobutyl rubber stopper and aluminium overseal:

1 mg lyophilised powder in 3 ml vials in cartons of 5
2 mg lyophilised powder in 5 ml vials in cartons of 5
5 mg lyophilised powder in 10 ml vials in cartons of 5.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Ultiva should be prepared for intravenous use by adding, as appropriate 1, 2, or 5 ml of diluent to give a reconstituted solution with a concentration of 1mg/ml remifentanil. The reconstituted solution is clear, colourless, and practically free from particulate material. After reconstitution, visually inspect the product (where the container permits) for particulate material, discolouration or damage of container. Discard any solution where such defects are observed. Reconstituted product is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Ultiva should not be administered by manually-controlled infusion without further dilution to concentrations of 20 to 250 μg/ml (50 μg/ml is the recommended dilution for adults and 20 to 25 μg/ml in paediatric patients aged 1 year and over).

Ultiva should not be administered by TCI without further dilution (20 to 50 μg/ml is the recommended dilution for TCI).

The dilution is dependent upon the technical capability of the infusion device and the anticipated requirements of the patient.

One of the following IV fluids listed below should be used for dilution:

Water for Injections
Glucose 5% solution for injection
Glucose 5% and Sodium Chloride 0.9% solution for injection
Sodium Chloride 0.9% solution for injection
Sodium Chloride 0.45% solution for injection

After dilution, visually inspect the product to ensure it is clear, colourless, practically free from particulate matter and the container is undamaged. Discard any solution where such defects are observed.

Ultiva has been shown to be compatible with the following intravenous fluids when administered into a running IV catheter of:

Lactated Ringer's solution for injection
Lactated Ringer's and Glucose 5% solution for injection

Ultiva has been shown to be compatible with propofol when administered into a running IV catheter.

Tables 6-11 give guidelines for infusion rates of Ultiva for manually-controlled infusion:

Table 6. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/kg/h)

Drug Delivery Rate (μg/kg/min)	Infusion Delivery Rate (ml/kg/h) for Solution Concentrations of			
	20 μg/ml 1 mg/50 ml	25 μg/ml 1 mg/40 ml	50 μg/ml 1 mg/20 ml	250 μg/ml 10 mg/40 ml
0.0125	0.038	0.03	0.015	Not recommended
0.025	0.075	0.06	0.03	Not recommended
0.05	0.15	0.12	0.06	0.012
0.075	0.23	0.18	0.09	0.018
0.1	0.3	0.24	0.12	0.024
0.15	0.45	0.36	0.18	0.036
0.2	0.6	0.48	0.24	0.048
0.25	0.75	0.6	0.3	0.06
0.5	1.5	1.2	0.6	0.12
0.75	2.25	1.8	0.9	0.18
1.0	3.0	2.4	1.2	0.24
1.25	3.75	3.0	1.5	0.3
1.5	4.5	3.6	1.8	0.36
1.75	5.25	4.2	2.1	0.42
2.0	6.0	4.8	2.4	0.48

Table 7. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/h) for a 20 μg/ml Solution

Infusion Rate (μg/kg/min)	Patient Weight (kg)						
	5	10	20	30	40	50	60
0.0125	0.188	0.375	0.75	1.125	1.5	1.875	2.25

0.025	0.375	0.75	1.5	2.25	3.0	3.75	4.5
0.05	0.75	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0
0.075	1.125	2.25	4.5	6.75	9.0	11.25	13.5
0.1	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0	18.0
0.15	2.25	4.5	9.0	13.5	18.0	22.5	27.0
0.2	3.0	6.0	12.0	18.0	24.0	30.0	36.0
0.25	3.75	7.5	15.0	22.5	30.0	37.5	45.0
0.3	4.5	9.0	18.0	27.0	36.0	45.0	54.0
0.35	5.25	10.5	21.0	31.5	42.0	52.5	63.0
0.4	6.0	12.0	24.0	36.0	48.0	60.0	72.0

Table 8. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/h) for a 25 μg/ml Solution

Infusion Rate (μg/kg/min)	Patient Weight (kg)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0.0125	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.025	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.05	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.075	1.8	3.6	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.1	2.4	4.8	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.15	3.6	7.2	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0
0.2	4.8	9.6	14.4	19.2	24.0	28.8	33.6	38.4	43.2	48.0

Table 9. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/h) for a 50 μg/ml Solution

Infusion Rate (μg/kg/min)	Patient Weight (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.025	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0

0.05	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.075	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9.0
0.1	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.15	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.2	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.25	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0
0.5	18.0	24.0	30.0	36.0	42.0	48.0	54.0	60.0
0.75	27.0	36.0	45.0	54.0	63.0	72.0	81.0	90.0
1.0	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0	108.0	120.0
1.25	45.0	60.0	75.0	90.0	105.0	120.0	135.0	150.0
1.5	54.0	72.0	90.0	108.0	126.0	144.0	162.0	180.0
1.75	63.0	84.0	105.0	126.0	147.0	168.0	189.0	210.0
2.0	72.0	96.0	120.0	144.0	168.0	192.0	216.0	240.0

Table 10. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/h) for a 250 μg/ml Solution

Infusion Rate (μg/kg/min)	Patient Weight (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.1	0.72	0.96	1.20	1.44	1.68	1.92	2.16	2.40
0.15	1.08	1.44	1.80	2.16	2.52	2.88	3.24	3.60
0.2	1.44	1.92	2.40	2.88	3.36	3.84	4.32	4.80
0.25	1.80	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80	5.40	6.00
0.5	3.60	4.80	6.00	7.20	8.40	9.60	10.80	12.00
0.75	5.40	7.20	9.00	10.80	12.60	14.40	16.20	18.00
1.0	7.20	9.60	12.00	14.40	16.80	19.20	21.60	24.00
1.25	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	27.00	30.00
1.5	10.80	14.40	18.00	21.60	25.20	28.80	32.40	36.00
1.75	12.60	16.80	21.00	25.20	29.40	33.60	37.80	42.00
2.0	14.40	19.20	24.00	28.80	33.60	38.40	43.20	48.00

Table 11 provides the equivalent blood remifentanil concentration using a TCI approach for various manually-controlled infusion rates at steady state:

Table 11. Remifentanil Blood Concentrations (ng/ml) estimated using the Minto (1997) Pharmacokinetic Model in a 70 kg, 170 cm, 40 Year Old Male Patient for Various Manually-Controlled Infusion rates (μg/kg/min) at Steady State.

Ultiva Infusion Rate (μg/kg/min)	Remifentanil Blood Concentration (ng/ml)
0.05	1.3
0.10	2.6
0.25	6.3
0.40	10.4
0.50	12.6
1.0	25.2
2.0	50.5

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

<[To be completed nationally]>

{Name and address}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

<[To be completed nationally]>

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

<[To be completed nationally]>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

<{MM/YYYY}>

<[To be completed nationally]>

LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON, 1mg vials, 2mg vials, 5mg vials

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Ultiva 1 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion
Ultiva 2 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion
Ultiva 5 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion

Remifentanil

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial contains 1 mg remifentanil base (as hydrochloride)
1 vial contains 2 mg remifentanil base (as hydrochloride)
1 vial contains 5 mg remifentanil base (as hydrochloride)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Glycine
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Powder for concentrate for solution for injection/infusion

1 mg lyophilised powder in 3 ml vials in cartons of 5
2 mg lyophilised powder in 5 ml vials in cartons of 5
5 mg lyophilised powder in 10 ml vials in cartons of 5

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intravenous use
For single use only
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
Read the leaflet for the shelf life of the reconstituted product.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 25°C.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

<[To be completed nationally]>

{Name and Address}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

<[To be completed nationally]>

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

<[To be completed nationally]>

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL, 1mg, 2mg, 5mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Ultiva 1 mg powder for concentrate for solution for injection/ infusion
Ultiva 2 mg powder for concentrate for solution for injection/ infusion
Ultiva 5 mg powder for concentrate for solution for injection/ infusion

Remifentanil

2. METHOD OF ADMINISTRATION

IV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

LOT

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 mg remifentanil
2 mg remifentanil
5 mg remifentanil

6. OTHER

PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: information for the user

Ultiva, 1 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion
Ultiva, 2 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion
Ultiva, 5 mg powder for concentrate for solution for injection/infusion
Remifentanil

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Ultiva is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Ultiva
3. How Ultiva is given
4. Possible side effects
5. How to store Ultiva
6. Contents of the pack and other information

1. What Ultiva is and what it is used for

Ultiva contains a medicine called remifentanil. This belongs to a group of medicines known as opioids, which are used for pain relief. Ultiva differs from other medicines in this group by its very quick onset and very short duration of action.

Ultiva is used:
- to stop you feeling pain before and during an operation
- to stop you feeling pain while you are under controlled mechanical ventilation in an Intensive Care Unit (for patients 18 years of age and over).

2. What you need to know before you are given Ultiva

Do not have Ultiva:
- if you are allergic to remifentanil or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)
- if you are allergic to fentanyl analogues (pain-relieving medicines which are similar to fentanyl and which are related to the class of medicines known as opioids)
- as injection in the spinal canal
- as sole medicine to initiate anaesthesia.

➔ If you are not sure if any of the above apply to you, talk to your doctor, nurse or pharmacist before having Ultiva.

Take special care with Ultiva:
- if you are allergic to any other opioid medicines, such as morphine or codeine.
- if you suffer from impaired lung (you may be more sensitive to breathing difficulties).
- if you are over 65 years of age, weak or have decreased blood volume and/or low blood pressure (you are more sensitive to suffer from cardiac disturbances).

➔ If you are not sure if any of the above apply to you, talk to your doctor or nurse before having Ultiva.

Other medicines and Ultiva
Tell your doctor if you are taking any other medicines, if you've taken any recently, or if you start taking new ones. This includes herbal medicines and other medicines you can obtain without a prescription.
In particular tell your doctor or pharmacist if you are taking:
- medicines for your heart or blood pressure, such as beta-blockers or calcium channel blockers.

Pregnancy and breast-feeding
Talk to your doctor if you are pregnant, planning to get pregnant or breast-feeding.

Your doctor will weigh up the benefit to you against the risk to your baby of receiving this medicine while you're pregnant.

You should stop breast-feeding your baby for 24 hours after receiving this medicine. If you express any breast milk during this time, discard the milk and don't give it to your baby.

Driving and using machines
If you are only staying in hospital for the day, your doctor will tell you how long to wait before leaving the hospital or driving a car. It can be dangerous to drive too soon after having an operation.

After having received Ultiva you should not drink alcohol until fully recovered.

3. How Ultiva is given

You will never be expected to give yourself this medicine. It will always be given to you by a person who is qualified to do so.

Ultiva can be given:
- as a single injection into your vein
- as a continuous infusion into your vein. This is where the drug is slowly given to you over a longer period of time.

The way you are given the drug and the dose you receive will depend on:
- the operation or treatment in the Intensive Care Unit you have
- how much pain you will be in.

The dose varies from one patient to another. There is no dosing adjustment needed for patients with kidney and liver problems.

After your operation
➔ Tell your doctor or nurse if you are in pain. If you are in pain after your procedure, they will be able to give you other painkillers.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Allergic reactions including anaphylaxis: These are rare (may affect up to 1 in 1,000 people) in people taking Ultiva. Signs include:
- raised and itchy rash *(hives)*
- swelling of the face or mouth (*angioedema*) causing difficulty in breathing
- collapse.

➔ **If you notice any of these symptoms contact a doctor urgently.**

Very common side effects
These may affect **more than 1 in 10 people:**

- muscle stiffness *(muscle rigidity)*
- low blood pressure *(hypotension)*
- feeling sick *(nausea)* or being sick *(vomiting)*

Common side effects
These may affect **up to 1 in 10 people:**
- slow heart beat *(bradycardia)*
- shallow breathing *(respiratory depression)*
- temporarily stopping breathing *(apnoea)*
- itching

Uncommon side effects
These may affect **up to 1 in 100 people:**
- oxygen deficiency *(hypoxia)*
- constipation

Rare side effects
These may affect **up to 1 in 1,000 people**:
- slow heart beat *(bradycardia)* followed by absence of heartbeat (*asystole/cardiac arrest*) in patients receiving Ultiva with one or more anaesthetic medicines

Other side effects
Other side effects have occurred in a very small number of people but their exact frequency is unknown:

- physical need for Ultiva *(drug dependency)* or the need for increasing doses over time to get the same effect *(drug tolerance)*
- fits (seizures)
- a type of irregular heart beat *(atrioventricular block)*

Side effects that you can get after your operation
Common side effects
- shivering
- high blood pressure *(hypertension)*

Uncommon side effects
- aches

Rare side effects
- feeling very calm or drowsy

Other side effects which occurred particularly upon abrupt cessation of Ultiva after prolonged administration of more than 3 days
- heart beating faster *(tachycardia)*
- high blood pressure *(hypertension)*
- restlessness *(agitation).*

Reporting side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Ultiva

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
Do not store above 25°C.

When Ultiva is made up it should be used straight away. Any unused solution should not be disposed of via wastewater or household waste. Your doctor or nurse will throw away any medicine that is no longer required. This will help protect the environment.

Store in original package with this leaflet.

6. Contents of the pack and other information

What Ultiva contains

- The active substance is remifentanil hydrochloride.
- The other ingredients are glycine, hydrochloric acid (for pH adjustment) and sodium hydroxide (may be used for pH adjustment if needed).
- After reconstitution as directed each ml contains 1 mg remifentanil.

What Ultiva looks like and contents of the pack

Ultiva is available in the following strengths:
- 1 mg Ultiva is a sterile, endotoxin-free, preservative-free, white to off white, lyophilised powder for concentrate for solution for injection or infusion, in 3ml glass vials.
- 2 mg Ultiva is a sterile, endotoxin-free, preservative-free, white to off white, lyophilised powder for concentrate for solution for injection or infusion, in 5ml glass vials.
- 5 mg Ultiva is a sterile, endotoxin-free, preservative-free, white to off white, lyophilised powder for concentrate for solution for injection or infusion, in 10ml glass vials.

The powder will be mixed with an appropriate fluid before being injected (see *Information for medical or healthcare professionals* for more detail) . When mixed to form a solution, Ultiva is clear and colourless. Each strength of Ultiva is supplied in cartons containing 5 vials.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

To be completed nationally

This medicinal product is authorised in the Member States of the EEA under the following names:

Ultiva: Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Italy, Luxembourg, Netherlands, Portugal, Spain

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.

[To be completed nationally]

The following information is intended for medical or healthcare professionals only:

For detailed information please refer to the Summary of Product Characteristics of Ultiva.

Posology and Method of administration

Ultiva shall be administered only in a setting fully equipped for the monitoring and support of respiratory and cardiovascular function, and by persons specifically trained in the use of anaesthetic drugs and the recognition and management of the expected adverse effects of potent opioids, including respiratory and cardiac resuscitation. Such training must include the establishment and maintenance of a patent airway and assisted ventilation.

Continuous infusions of Ultiva must be administered by a calibrated infusion device into a fast flowing IV line or via a dedicated IV line. This infusion line should be connected at, or close to, the venous cannula and primed, to minimise the potential dead space (see *Special precautions for disposal and other handling* for additional information and section 6.6 of the SmPC for tables with examples of infusion rates by body weight to help titrate Ultiva to the patient's anaesthetic needs).

Ultiva may also be given by target-controlled infusion (TCI) with an approved infusion device incorporating the Minto pharmacokinetic model with covariates for age and lean body mass (LBM) (Anesthesiology 1997; 86: 10-23).

Care should be taken to avoid obstruction or disconnection of infusion lines and to adequately clear the lines to remove residual Ultiva after use (see *Special warnings and precautions for use*)

Ultiva is for intravenous use only and must not be administered by epidural or intrathecal injection (see *Contraindications*).

Dilution
Ultiva may be further diluted after reconstitution. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see *Special precautions for disposal and other handling*.

For manually-controlled infusion Ultiva can be diluted to concentrations of 20 to 250 μg/ml (50 μg/ml is the recommended dilution for adults and 20 to 25 μg/ml for paediatric patients aged 1 year and over).

For TCI the recommended dilution of Ultiva is 20 to 50 μg/ml.

General anaesthesia

The administration of Ultiva must be individualised based on the patient's response.

Adults

Administration by Manually-Controlled Infusion

Table 1 summarises the starting injection/infusion rates and dose range:

Table 1. Dosing Guidelines for Adults

INDICATION	BOLUS INJECTION (μg/kg)	CONTINUOUS INFUSION (μg/kg/min)	
		Starting Rate	Range
Induction of anaesthesia	1 (give over not less than 30 seconds)	0.5 to 1	_
Maintenance of anaesthesia in ventilated patients			
• Nitrous oxide (66%)	0.5 to 1	0.4	0.1 to 2
• Isoflurane (starting dose 0.5 MAC)	0.5 to 1	0.25	0.05 to 2
• Propofol (starting dose 100 μg/kg/min)	0.5 to 1	0.25	0.05 to 2

When given by slow bolus injection Ultiva shall be administered over not less than 30 seconds.

At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia (see this section *Concomitant medication*).

No data are available for dosage recommendations for simultaneous use of other hypnotics other than those listed in the table with remifentanil.

Induction of anaesthesia: Ultiva should be administered with a standard dose of hypnotic agent, such as propofol, thiopental, or isoflurane, for the induction of anaesthesia. Ultiva can be administered at an infusion rate of 0.5 to 1 μg/kg/min, with or without an initial slow bolus injection of 1 μg/kg given over not less than 30 seconds. If endotracheal intubation is to occur more than 8 to 10 minutes after the start of the infusion of Ultiva, then a bolus injection is not necessary.

Maintenance of anaesthesia in ventilated patients: After endotracheal intubation, the infusion rate of Ultiva should be decreased, according to anaesthetic technique, as indicated in Table 1. Due to the fast onset and short duration of action of Ultiva, the rate of administration during anaesthesia can be titrated upward in 25% to 100% increments or downward in 25% to 50% decrements, every 2 to 5 minutes to attain the desired level of μ-opioid response. In response to light anaesthesia, supplemental slow bolus injections may be administered every 2 to 5 minutes.

Anaesthesia in spontaneously breathing anaesthetised patients with a secured airway (e.g. laryngeal mask anaesthesia): In spontaneously breathing anaesthetised patients with a secured airway respiratory depression is likely to occur. Special care is needed to adjust the dose to the patient requirements and ventilatory support may be required. The recommended starting infusion rate for supplemental analgesia in spontaneously breathing anaesthetised patients is 0.04 μg/kg/min with titration to effect. A range of infusion rates from 0.025 to 0.1 μg/kg/min has been studied.

Bolus injections are not recommended in spontaneously breathing anaesthetised patients.

Ultiva should not be used as an analgesic in procedures where patients remain conscious or do not receive any airway support during the procedure.

Concomitant medication: Remifentanil decreases the amounts or doses of inhaled anaesthetics, hypnotics and benzodiazepines required for anaesthesia (see *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*).

Doses of the following agents used in anaesthesia: isoflurane, thiopentone, propofol and temazepam have been reduced by up to 75% when used concurrently with remifentanil.

Guidelines for discontinuation/continuation into the immediate post-operative period: Due to the very rapid offset of action of Ultiva no residual opioid activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation. For those patients undergoing surgical procedures where post-operative pain is anticipated, analgesics should be administered prior to discontinuation of Ultiva. Sufficient time must be allowed to reach the maximum effect of the longer acting analgesic. The choice of analgesic should be appropriate for the patient's surgical procedure and the level of post-operative care.

In the event that longer acting analgesia has not been established prior to the end of surgery, Ultiva may need to be continued to maintain analgesia during the immediate post-operative period until longer acting analgesia has reached its maximum effect.

Guidance on use in mechanically ventilated intensive care patients is provided in this section - *Use in intensive care*.

In patients who are breathing spontaneously, the infusion rate of Ultiva should initially be decreased to a rate of 0.1 μg/kg/min. The infusion rate may then be increased or decreased by not greater than 0.025 μg/kg/min every five minutes, to balance the patient's level of analgesia and respiratory rate. Ultiva should only be used in a setting fully equipped for the monitoring and support of respiratory and cardiovascular function, under the close supervision of persons specifically trained in the recognition and management of the respiratory effects of potent opioids.

The use of bolus injections of Ultiva to treat pain during the post-operative period is not recommended in patients who are breathing spontaneously.

Administration by Target-Controlled Infusion

Induction and maintenance of anaesthesia in ventilated patients: Ultiva TCI should be used in association with an intravenous or inhalational hypnotic agent during the induction and maintenance of anaesthesia in ventilated adult patients (see Table 1). In association with these agents, adequate analgesia for induction of anaesthesia and surgery can generally be achieved with target blood remifentanil concentrations ranging from 3 to 8 ng/ml. Ultiva should be titrated to individual patient response. For particularly stimulating surgical procedures target blood concentrations up to 15 ng/ml may be required.

At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia (see Table 1 and this section *Concomitant medication).*

For information on blood remifentanil concentrations achieved with manually-controlled infusion see Table 11, section 6.6 of the SmPC.

As there are insufficient data, the administration of Ultiva by TCI for spontaneous ventilation anaesthesia is not recommended.

Guidelines for discontinuation/continuation into the immediate post-operative period: At the end of surgery when the TCI infusion is stopped or the target concentration reduced, spontaneous respiration is likely to return at calculated remifentanil concentrations in the region of 1 to 2 ng/ml. As with manually-controlled infusion,

post-operative analgesia should be established before the end of surgery with longer acting analgesics (see this section *Administration by manually-controlled infusion – Guidelines for discontinuation*).

As there are insufficient data, the administration of Ultiva by TCI for the management of post-operative analgesia is not recommended.

Paediatric patients (1 to 12 years of age)

Co-administration of Ultiva and an intravenous anaesthetic agent for induction of anaesthesia has not been studied in detail and is therefore not recommended. Ultiva TCI has not been studied in paediatric patients and therefore administration of Ultiva by TCI is not recommended in these patients. The following doses of Ultiva are recommended for maintenance of anaesthesia:

Table 2. Dosing Guidelines for Paediatric Patients (1 to 12 years of age)

CONCOMITANT ANAESTHETIC AGENT*	BOLUS INJECTION (μg/kg)	CONTINUOUS INFUSION (μg /kg/min)	
		Starting Rate	Typical Maintenance Rates
Halothane (starting dose 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 to 1.3
Sevoflurane (starting dose 0.3 MAC)	1	0.25	0.05 to 0.9
Isoflurane (starting dose 0.5 MAC)	1	0.25	0.06 to 0.9

*co-administered with nitrous oxide/oxygen in a ratio of 2:1

When given by bolus injection, Ultiva should be administered over not less than 30 seconds. Surgery should not commence until at least 5 minutes after the start of the Ultiva infusion, if a simultaneous bolus dose has not been given. For sole administration of nitrous oxide (70%) with Ultiva, typical maintenance infusion rates should be between 0.4 and 3 μg/kg/min, and although not specifically studied, adult data suggest that 0.4 μg/kg/min is an appropriate starting rate. Paediatric patients should be monitored and the dose titrated to the depth of analgesia appropriate for the surgical procedure.

Concomitant medication: At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane, halothane and sevoflurane should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia. No data are available for dosage recommendations for simultaneous use of other hypnotics other than those listed in the table with remifentanil (see this section *Adults - concomitant medication*).

Guidelines for patient management in the immediate post-operative period

Establishment of alternative analgesia prior to discontinuation of Ultiva: Due to the very rapid offset of action of Ultiva, no residual activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation. For those patients undergoing surgical procedures where post-operative pain is anticipated, analgesics should be administered prior to discontinuation of Ultiva. Sufficient time must be allowed to reach the therapeutic effect of the longer acting analgesic. The choice of agent(s), the dose and the time of administration should be planned in advance and individually tailored to be appropriate for the patient's surgical procedure and the level of post-operative care anticipated (see *Special warnings and precautions for use*).

Neonates/infants (aged less than 1 year)

There is limited clinical trial experience of remifentanil in neonates and infants (aged under 1 year old; see section 5.1 of the SmPC). The pharmacokinetic profile of remifentanil in neonates/infants (aged less than 1

year) is comparable to that seen in adults after correction for body weight differences (see section 5.2 of the SmPC). However, because there are insufficient clinical data, the administration of Ultiva is not recommended for this age group.

Use for Total Intravenous anaesthesia (TIVA): There is limited clinical trial experience of remifentanil for TIVA in infants (see section 5.1of the SmPC). However, there are insufficient clinical data to make dosage recommendations.

Cardiac anaesthesia

Administration by Manually-Controlled Infusion

Table 3. Dosing Guidelines for Cardiac Anaesthesia

INDICATION	BOLUS INJECTION (μg/kg)	CONTINUOUS INFUSION (μg/kg/min)	
		Starting Rate	Typical Infusion Rates
Intubation	Not recommended	1	_
Maintenance of anaesthesia			
Isoflurane (starting dose 0.4 MAC)	0.5 to 1	1	0.003 to 4
Propofol (starting dose 50 μg/kg/min)	0.5 to 1	1	0.01 to 4.3
Continuation of post-operative analgesia, prior to extubation	Not recommended	1	0 to 1

Induction period of anaesthesia: After administration of hypnotic to achieve loss of consciousness, Ultiva should be administered at an initial infusion rate of 1 μg/kg/min. The use of bolus injections of Ultiva during induction in cardiac surgical patients is not recommended. Endotracheal intubation should not occur until at least 5 minutes after the start of the infusion.

Maintenance period of anaesthesia: After endotracheal intubation the infusion rate of Ultiva should be titrated according to patient need. Supplemental slow bolus doses may also be given as required. High-risk cardiac patients, such as those with poor ventricular function or undergoing valve surgery, should be administered a maximum bolus dose of 0.5 μg/kg. These dosing recommendations also apply during hypothermic cardiopulmonary bypass (see section 5.2 of the SmPC).

Concomitant medication: At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia. No data are available for dosage recommendations for simultaneous use of other hypnotics other than those listed in the table with remifentanil (see this section *Adults - concomitant medication*).

Guidelines for post-operative patient management

Continuation of Ultiva post-operatively to provide analgesia prior to weaning for extubation: It is recommended that the infusion of Ultiva should be maintained at the final intra-operative rate during transfer of patients to the post-operative care area. Upon arrival into this area, the patient's level of analgesia and sedation should be closely monitored and the Ultiva infusion rate adjusted to meet the individual patient's requirements (see *this section – Use in intensive care* for further information on management of intensive care patients).

Establishment of alternative analgesia prior to discontinuation of Ultiva: Due to the very rapid offset of action of Ultiva, no residual opioid activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation. Prior to discontinuation of Ultiva, patients must be given alternative analgesic and sedative agents at a sufficient time in advance to allow the therapeutic effects of these agents to become established. It is therefore recommended that the choice of agent(s), the dose and the time of administration are planned, before weaning the patient from the ventilator.

Guidelines for discontinuation of Ultiva: Due to the very rapid offset of action of Ultiva, hypertension, shivering and aches have been reported in cardiac patients immediately following discontinuation of Ultiva (see section 4 *Possible side effects* of the patient information leaflet). To minimise the risk of these occurring, adequate alternative analgesia must be established (as described above), before the Ultiva infusion is discontinued. The infusion rate should be reduced by 25% decrements in at least 10 minute intervals until the infusion is discontinued.

During weaning from the ventilator the Ultiva infusion should not be increased and only down titration should occur, supplemented as required with alternative analgesics. Haemodynamic changes such as hypertension and tachycardia should be treated with alternative agents as appropriate.

When other opioid agents are administered as part of the regimen for transition to alternative analgesia, the patient must be carefully monitored. The benefit of providing adequate post-operative analgesia must always be balanced against the potential risk of respiratory depression with these agents.

Administration by Target-Controlled Infusion

Induction and maintenance of anaesthesia: Ultiva TCI should be used in association with an intravenous or inhalational hypnotic agent during the induction and maintenance of anaesthesia in ventilated adult patients (see Table 3). In association with these agents, adequate analgesia for cardiac surgery is generally achieved at the higher end of the range of target blood remifentanil concentrations used for general surgical procedures. Following titration of remifentanil to individual patient response, blood concentrations as high as 20 ng/ml have been used in clinical studies. At the doses recommended above, remifentanil significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid an increase of haemodynamic effects such as hypotension and bradycardia (see Table 3 and this section *Concomitant medication*).

For information on blood remifentanil concentrations achieved with manually-controlled infusion see Table 11, section 6.6 of the SmPC.

Guidelines for discontinuation/continuation into the immediate post-operative period: At the end of surgery when the TCI infusion is stopped or the target concentration reduced, spontaneous respiration is likely to return at calculated remifentanil concentrations in the region of 1 to 2 ng/ml. As with manually-controlled infusion, post-operative analgesia should be established before the end of surgery with longer acting analgesics (see this section - *Administration by manually-controlled infusion –Guidelines for discontinuation*).

As there are insufficient data, the administration of Ultiva by TCI for the management of post-operative analgesia is not recommended.

Paediatric patients (1 to 12 years of age)

There are insufficient data to make a dosage recommendation for use during cardiac surgery.

Use in intensive care

Adults

Ultiva can be used for the provision of analgesia in mechanically ventilated intensive care patients. Sedative agents should be added as appropriate.

The safety and efficacy from well-controlled clinical trials of Ultiva in mechanically ventilated intensive care patients has been established for durations up to 3 days (see this section *Renally-impaired intensive care patients* and section 5.2 of the SmPC). Therefore, the use of Ultiva is not recommended for a duration of treatment greater than 3 days.

Ultiva TCI has not been studied in intensive care patients and therefore administration of Ultiva by TCI is not recommended in these patients.

In adults, it is recommended that Ultiva is initiated at an infusion rate of 0.1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) to 0.15 μg/kg/min (9 μg/kg/h). The infusion rate should be titrated in increments of 0.025 μg/kg/min (1.5 μg/kg/h) to achieve the desired level of analgesia. A period of at least 5 minutes should be allowed between dose adjustments. The patient should be regularly assessed and the Ultiva infusion rate adjusted accordingly. If an infusion rate of 0.2 μg/kg/min (12 μg/kg/h) is reached and sedation is required, it is recommended that dosing with an appropriate sedative agent is initiated (see below). The dose of sedative agent should be titrated to obtain the desired level of sedation. Further increases to the Ultiva infusion rate in increments of 0.025 μg/kg/min (1.5 μg/kg/h) may be made if additional analgesia is required.

Table 4 summarises the starting infusion rates and typical dose range for provision of analgesia in individual patients:

Table 4. Dosing Guidelines for use of Ultiva within the Intensive Care Setting

CONTINUOUS INFUSION μg/kg/min (μg/kg/h)	
Starting Rate	Range
0.1(6) to 0.15 (9)	0.006 (0.38) to 0.74 (44.6)

Bolus doses of Ultiva are not recommended in the intensive care setting.

The use of Ultiva will reduce the dosage requirement of any concomitant sedative agents. Typical starting doses for sedative agents, if required, are given in Table 5.

Table 5. Recommended starting dose of sedative agents, if required:

Sedative Agents	Bolus (mg/kg)	Infusion (mg/kg/h)
Propofol	Up to 0.5	0.5
Midazolam	Up to 0.03	0.03

To allow separate titration of the respective agents, sedative agents should not be prepared as one mixture in the same infusion bag.

Additional analgesia for ventilated patients undergoing stimulating procedures: An increase in the existing Ultiva infusion rate may be required to provide additional analgesic cover for ventilated patients undergoing stimulating and/or painful procedures such as endotracheal suctioning, wound dressing and physiotherapy. It

is recommended that an Ultiva infusion rate of at least 0.1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) should be maintained for at least 5 minutes prior to the start of the stimulating procedure. Further dose adjustments may be made every 2 to 5 minutes in increments of 25% to 50% in anticipation of, or in response to, additional requirement for analgesia. A mean infusion rate of 0.25 μg/kg/min (15 μg/kg/h), maximum 0.74 μg/kg/min (45 μg/kg/h), has been administered for provision of additional anaesthesia during stimulating procedures.

Establishment of alternative analgesia prior to discontinuation of Ultiva: Due to the very rapid offset of action of Ultiva, no residual opioid activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation regardless of the duration of infusion. Following administration of Ultiva, the possibility of tolerance and hyperalgesia should be considered. Therefore, prior to discontinuation of Ultiva, patients must be given alternative analgesic and sedative agents to prevent hyperalgesia and associated haemodynamic changes. These agents must be given at a sufficient time in advance to allow the therapeutic effects of these agents to become established. The range of options for analgesia includes long acting oral, intravenous, or regional analgesics controlled by the nurse or the patient. These techniques should always be titrated to individual patient needs as the infusion of Ultiva is reduced. It is recommended that the choice of agent(s), the dose, and the time of administration are planned prior to discontinuation of Ultiva.

There is a potential for the development of tolerance with time during prolonged administration of μ-opioid agonists.

Guidelines for extubation and discontinuation of Ultiva: In order to ensure a smooth emergence from an Ultiva-based regimen it is recommended that the infusion rate of Ultiva is titrated in stages to 0.1 μg/kg/min (6 μg/kg/h) over a period up to 1 hour prior to extubation.

Following extubation, the infusion rate should be reduced by 25% decrements in at least 10-minute intervals until the infusion is discontinued. During weaning from the ventilator the Ultiva infusion should not be increased and only down titration should occur, supplemented as required with alternative analgesics.

Upon discontinuation of Ultiva, the IV cannula should be cleared or removed to prevent subsequent inadvertent administration.

When other opioid agents are administered as part of the regimen for transition to alternative analgesia, the patient must be carefully monitored. The benefit of providing adequate analgesia must always be balanced against the potential risk of respiratory depression with these agents.

Paediatric intensive care patients

There are no data available on use in paediatric patients.

Renally-impaired intensive care patients

No adjustments to the doses recommended above are necessary in renally-impaired patients including those undergoing renal replacement therapy, however the clearance of the carboxylic acid metabolite is reduced in patients with renal impairment (see section 5.2 of the SmPC).

Special patient populations

Elderly (over 65 years of age)

General anaesthesia: The initial starting dose of remifentanil administered to patients over 65 should be half the recommended adult dose and then shall be titrated to individual patient need as an increased sensitivity to the pharmacological effects of remifentanil has been seen in this patient population. This dose adjustment applies to use in all phases of anaesthesia including induction, maintenance, and immediate post-operative analgesia.

Because of the increased sensitivity of elderly patients to Ultiva, when administering Ultiva by TCI in this population the initial target concentration should be 1.5 to 4 ng/ml with subsequent titration to response.

Cardiac anaesthesia: No initial dose reduction is required (see this section *Cardiac anaesthesia*).

Intensive Care: No initial dose reduction is required (see this section *Use in intensive care*).

Obese patients

For manually-controlled infusion it is recommended that for obese patients the dosage of Ultiva should be reduced and based upon ideal body weight as the clearance and volume of distribution of remifentanil are better correlated with ideal body weight than actual body weight.

With the calculation of lean body mass (LBM) used in the Minto model, LBM is likely to be underestimated in female patients with a body mass index (BMI) greater than 35 kg/m^2 and in male patients with BMI greater than 40 kg/m^2. To avoid underdosing in these patients, remifentanil TCI should be titrated carefully to individual response.

Renal impairment

On the basis of investigations carried out to date, a dose adjustment in patients with impaired renal function, including intensive care patients, is not necessary.

Hepatic impairment

Studies carried out with a limited number of patients with impaired liver function, do not justify any special dosage recommendations. However, patients with severe hepatic impairment may be slightly more sensitive to the respiratory depressant effects of remifentanil (see *Special warnings and precautions for use*). These patients shall be closely monitored and the dose of remifentanil shall be titrated to individual patient need.

Neurosurgery

Limited clinical experience in patients undergoing neurosurgery has shown that no special dosage recommendations are required.

ASA III/IV patients

General anaesthesia: As the haemodynamic effects of potent opioids can be expected to be more pronounced in ASA III/IV patients, caution should be exercised in the administration of Ultiva in this population. Initial dosage reduction and subsequent titration to effect is therefore recommended. In paediatric patients, there are insufficient data to make a dosage recommendation.

For TCI, a lower initial target of 1.5 to 4 ng/ml should be used in ASA III or IV patients and subsequently titrated to response.

Cardiac anaesthesia: No initial dose reduction is required (see this section *Cardiac anaesthesia*)**.**

Contraindications

As glycine is present in the formulation, Ultiva is contra-indicated for epidural and intrathecal use (see section 5.3 of the SmPC).

Ultiva is contra-indicated in patients with hypersensitivity to the active substance or other fentanyl analogues or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC.

Ultiva is contra-indicated for use as the sole agent for induction of anaesthesia.

Special warnings and precautions for use

Ultiva shall be administered only in a setting fully equipped for the monitoring and support of respiratory and cardiovascular function, and by persons specifically trained in the use of anaesthetic drugs and the recognition and management of the expected adverse effects of potent opioids, including respiratory and cardiac resuscitation. Such training must include the establishment and maintenance of a patent airway and assisted ventilation. The use of Ultiva in mechanically ventilated intensive care patients is not recommended for a duration of treatment greater than 3 days.

Patients with a known hypersensitivity to opioids of a different class may exhibit a hypersensitivity reaction following administration of Ultiva. Caution should be exercised before using Ultiva in these patients (see *Contraindications*).

Rapid offset of action/Transition to alternative analgesia

Due to the very rapid offset of action of Ultiva, no residual opioid activity will be present within 5 to 10 minutes after the discontinuation of Ultiva. For those patients undergoing surgical procedures where post-operative pain is anticipated, analgesics should be administered prior to discontinuation of Ultiva. The possibility of tolerance, hyperalgesia and associated haemodynamic changes should be considered when used in Intensive Care Unit. Prior to discontinuation of Ultiva, patients must be given alternative analgesic and sedative agents. Sufficient time must be allowed to reach the therapeutic effect of the longer acting analgesic. The choice of agent(s), the dose and the time of administration should be planned in advance and individually tailored to be appropriate for the patient's surgical procedure and the level of post-operative care anticipated. When other opioid agents are administered as part of the regimen for transition to alternative analgesia, the benefit of providing adequate post-operative analgesia must always be balanced against the potential risk of respiratory depression with these agents.

Discontinuation of treatment

Symptoms following withdrawal of remifentanil including tachycardia, hypertension and agitation have been reported infrequently upon abrupt cessation, particularly after prolonged administration of more than 3 days. Where reported, re-introduction and tapering of the infusion has been beneficial. The use of Ultiva in mechanically ventilated intensive care patients is not recommended for duration of treatment greater than 3 days.

Muscle rigidity - prevention and management

At the doses recommended muscle rigidity may occur. As with other opioids, the incidence of muscle rigidity is related to the dose and rate of administration. Therefore, slow bolus injections shall be administered over not less than 30 seconds.

Muscle rigidity induced by remifentanil must be treated in the context of the patient's clinical condition with appropriate supporting measures. Excessive muscle rigidity occurring during the induction of anaesthesia should be treated by the administration of a neuromuscular blocking agent and/or additional hypnotic agents. Muscle rigidity seen during the use of remifentanil as an analgesic may be treated by stopping or decreasing the rate of administration of remifentanil. Resolution of muscle rigidity after discontinuing the infusion of remifentanil occurs within minutes. Alternatively an opioid antagonist may be administered, however this may reverse or attenuate the analgesic effect of remifentanil.

Respiratory depression - prevention and management

As with all potent opioids, profound analgesia is accompanied by marked respiratory depression. Therefore, remifentanil shall only be used in areas where facilities for monitoring and dealing with respiratory depression are available. Special care should be taken in patients with respiratory dysfunction. The appearance of

respiratory depression shall be managed appropriately, including decreasing the rate of infusion by 50%, or a temporary discontinuation of the infusion. Unlike other fentanyl analogues, remifentanil has not been shown to cause recurrent respiratory depression, even after prolonged administration. However, as many factors may affect post-operative recovery it is important to ensure that full consciousness and adequate spontaneous ventilation are achieved before the patient is discharged from the recovery area.

Cardiovascular effects

The risk of cardiovascular effects such as hypotension and bradycardia, which may rarely lead to asystole/cardiac arrest (see section 4 of the patient information leaflet and *Interactions with other medicinal products and other forms of interactions*) may be reduced by lowering the rate of infusion of Ultiva or the dose of concurrent anaesthetics or by using IV fluids, vasopressor or anticholinergic agents as appropriate.

Debilitated, hypovolaemic, hypotensive and elderly patients may be more sensitive to the cardiovascular effects of remifentanil.

Inadvertent administration

A sufficient amount of Ultiva may be present in the dead space of the IV line and/or cannula to cause respiratory depression, apnoea and/or muscle rigidity if the line is flushed with IV fluids or other drugs. This may be avoided by administering Ultiva into a fast flowing IV line or via a dedicated IV line, which is removed when Ultiva is discontinued.

Neonates/infants

There is limited data available on use in neonates/infants under 1 year of age (see *Posology and method of administration – Neonates/infants (aged less than 1 year)* and section 5.1 of the SmPC).

Drug abuse

As with other opioids remifentanil may produce dependency.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Remifentanil is not metabolised by plasmacholinesterase, therefore, interactions with drugs metabolised by this enzyme are not anticipated.

As with other opioids, remifentanil, whether given by manually-controlled infusion or TCI, decreases the doses of inhaled and IV anaesthetics, and benzodiazepines required for anaesthesia (see *Posology and Method of Administration*). If doses of concomitantly administered CNS depressant drugs are not reduced, patients may experience an increased incidence of adverse effects associated with these agents.

The cardiovascular effects of Ultiva (hypotension and bradycardia – see section 4 of the patient information leaflet and *Special warnings and precautions for use*), may be exacerbated in patients receiving concomitant cardiac depressant drugs, such as beta-blockers and calcium channel blocking agents.

Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Ultiva should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.

Lactation

It is not known whether remifentanil is excreted in human milk. However, because fentanyl analogues are excreted in human milk and remifentanil-related material was found in rat milk after dosing with remifentanil,

nursing mothers should be advised to discontinue breast feeding for 24 hours following administration of remifentanil.

Labour and delivery

There are insufficient data to recommend remifentanil for use during labour and Caesarean section. It is known that remifentanil crosses the placental barrier and fentanyl analogues can cause respiratory depression in the child.

Overdose

As with all potent opioid analgesics, overdose would be manifested by an extension of the pharmacologically predictable actions of remifentanil. Due to the very short duration of action of Ultiva, the potential for deleterious effects due to overdose are limited to the immediate time period following drug administration. Response to discontinuation of the drug is rapid, with return to baseline within ten minutes.

In the event of overdose or suspected overdose, take the following actions: discontinue administration of Ultiva, maintain a patent airway, initiate assisted or controlled ventilation with oxygen, and maintain adequate cardiovascular function. If depressed respiration is associated with muscle rigidity, a neuromuscular blocking agent may be required to facilitate assisted or controlled respiration. Intravenous fluids and vasopressor for the treatment of hypotension and other supportive measures may be employed.

Intravenous administration of an opioid antagonist such as naloxone may be given as a specific antidote to manage severe respiratory depression and muscle rigidity. The duration of respiratory depression following overdose with Ultiva is unlikely to exceed the duration of action of the opioid antagonist.

Incompatibilities

Ultiva should only be reconstituted and diluted with those infusion solutions recommended (see *Special precautions for disposal and other handling*).

It should not be reconstituted, diluted or mixed with Lactated Ringer's Solution for Injection or Lactated Ringer's and Glucose 5% Solution for Injection.

Ultiva should not be mixed with propofol in the same infusion bag prior to administration.

Administration of Ultiva into the same intravenous line with blood/serum/plasma is not recommended as non-specific esterase in blood products may lead to the hydrolysis of remifentanil to its inactive metabolite.

Ultiva should not be mixed with other therapeutic agents prior to administration.

Shelf life

Vials:
1 mg vials - 18 months.
2 mg vials - 2 years.
5 mg vials - 3 years.

Reconstituted solution:

Chemical and physical in-use stability of the reconstituted solution has been demonstrated for 24 hours at 25° C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately,

in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8° C, unless reconstitution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Diluted solution:

All diluted solutions of Ultiva injection/infusion should be used immediately. Any unused diluted solution should be discarded.

Special precautions for disposal and other handling

Ultiva should be prepared for intravenous use by adding, as appropriate 1, 2, or 5 ml of diluent to give a reconstituted solution with a concentration of 1mg/ml remifentanil. The reconstituted solution is clear, colourless, and practically free from particulate material. After reconstitution, visually inspect the product (where the container permits) for particulate material, discolouration or damage of container. Discard any solution where such defects are observed. Reconstituted product is for single use only. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirement.

Ultiva should not be administered by manually-controlled infusion without further dilution to concentrations of 20 to 250 μg/ml (50 μg/ml is the recommended dilution for adults and 20 to 25 μg/ml in paediatric patients aged 1 year and over).

Ultiva should not be administered by TCI without further dilution (20 to 50 μg/ml is the recommended dilution for TCI).

The dilution is dependent upon the technical capability of the infusion device and the anticipated requirements of the patient.

One of the following IV fluids listed below should be used for dilution:

Water for Injections
Glucose 5% solution for injection
Glucose 5% and Sodium Chloride 0.9% solution for injection
Sodium Chloride 0.9% solution for injection
Sodium Chloride 0.45% solution for injection

After dilution, visually inspect the product to ensure it is clear, colourless, practically free from particulate matter and the container is undamaged. Discard any solution where such defects are observed.

Ultiva has been shown to be compatible with the following intravenous fluids when administered into a running IV catheter of:

Lactated Ringer’s solution for injection
Lactated Ringer’s and Glucose 5% solution for injection

Ultiva has been shown to be compatible with propofol when administered into a running IV catheter.

医薬品製品概要，
ラベルとパッケージリーフレット

医薬品製品概要

1. 医薬用製品の名称

Ultiva 1 mg凍結乾燥粉末静注用注射剤
Ultiva 2 mg凍結乾燥粉末静注用注射剤
Ultiva 5 mg凍結乾燥粉末静注用注射剤

2. 定性的/定量的組成

Ultiva 1 mg
1 バイアルにレミフェンタニルとして 1 mg を含有する（塩酸塩として）
Ultiva 2 mg
1 バイアルにレミフェンタニルとして 2 mg を含有する（塩酸塩として）
Ultiva 5 mg
1 バイアルにレミフェンタニルとして 5 mg を含有する（塩酸塩として）
推奨とおりに溶解した溶液は 1 mg/ml を含有する（6.6 項を参照）

添加物：
添加物の一覧については，6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

凍結乾燥粉末静注用注射剤
滅菌されエンドトキシンを含まず, 保存剤を使用していない白色～微黄白色の凍結乾燥粉末

4. 臨床情報

4.1 適応

Ultiva は，全身麻酔の導入及び維持またはそのいずれかに使用する鎮痛剤である。
Ultiva は，18 歳以上の機械的人工換気が施されている集中治療患者に対する，鎮痛及び鎮静に使用される。

4.2 用量・用法

Ultiva は，呼吸器及び循環器機能のモニタリング及びサポート体制が完全に整った環境で, かつ麻酔薬の使用及び強オピオイドで予想される有害作用の認識や心肺蘇生法等の管理について特に訓練を受けた者が投与すべきである。そのような訓練には，気道確保と管理，並びに人工換気も含まれなければならない。
Ultiva の持続静脈内投与は，必ず目盛りのついた注入機器を使用して，流れの速い静注ラインに投与するか，あるいは専用の静注ラインを通して投与する。静注ラインは静脈カニューレに接続するか，あるいは静脈カニューレに近づけてプライミングし，デッドスペースを最小限に抑えること（6.6 項を参照）。
Ultiva はまた，年齢及び除脂肪体重（lean body mass; LBM）を共変量とする Minto 薬物動態モデルを組み込んだ承認済みの持続投与器具を用いた目標制御による投与（target-controlled infusion; TCI）も可能である（Anesthesiology 1997; 86: 10-23）。

静注ラインの閉塞又は遮断を避け，使用後は適切に洗浄し Ultiva が残存しないように注意する必要がある（4.4 項を参照）。

Ultiva は静脈内投与のみに使用し，硬膜外投与又はくも膜下投与をしてはならない（4.3 項を参照）。

希釈

Ultiva は溶解した後，さらに希釈することができる。投与前に薬物を希釈する指示については，6.6 項を参照すること。

手動制御による投与では，Ultiva を 20～250 μg/mL の濃度に希釈することができる（成人の推奨希釈濃度は 50 μg/mL，1 歳以上の小児患者では 20～25 μg/mL）。

TCI の場合，Ultiva の推奨希釈濃度は 20～50 μg/mL である。

全身麻酔

Ultiva の投与は，患者の反応に基づき個別に調節しなければならない。

成人

手動制御による投与

開始時の注射/注入速度及び用量範囲を表 1 に示した。

表 1. 成人における投与指針

適応	単回静脈内投与量 (μg/kg)	持続静脈内投与速度 (μg/kg/分)	
		開始時の投与速度	投与速度範囲
麻酔導入	1（30 秒以上かけて投与）	0.5～1	–
人工換気中の患者に対する麻酔維持			
亜酸化窒素（66%）	0.5～1	0.4	0.1～2
イソフルラン（開始用量 0.5MAC）	0.5～1	0.25	0.05～2
プロポフォール（開始用量 100 μg/kg/分）	0.5～1	0.25	0.05～2

導入時に緩徐な単回静脈内投与を行う場合，Ultiva を 30 秒以上かけて投与しなければならない。

上記の推奨用量において，レミフェンタニルは麻酔維持に必要な催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため，イソフルラン及びプロポフォールは上で推奨したとおりに投与すべきである（このセクションの

「併用薬」の項を参照)。

レミフェンタニルと表 1 に記載されている以外の他の催眠剤との併用に関する推奨用量については，データない。

麻酔導入：麻酔導入する際，Ultivaはプロポフォール，チオペンタール，又はイソフルラン等の標準用量の催眠剤とともに投与すること。1 μg/kgの緩徐な初回単回投与（30秒以上かけて投与する）の有無に関わらず，Ultivaは，0.5～1 μg/kg/分の速度で投与可能である。Ultivaの投与開始 8～10 分以上後に気管挿管を行う場合は，単回静脈内投与の必要はない。

人工呼吸管理下での麻酔維持：表 1 に示した麻酔法に基づき，気管挿管後にUltivaの投与速度を減らすこと。Ultivaの作用発現は早く，作用持続時間が短いため，麻酔中の投与速度は希望するレベルのμ-オピオイド反応に達するように 2～5 分ごとに投与速度を25%～100%増加あるいは 25%～50%減少させることができる。浅麻酔に対しては，緩徐な単回静脈内投与を 2～5 分間隔で補足的に行ってもよい。

自発呼吸下で気道を確保して麻酔（例：ラリンジアルマスク麻酔）を行った患者への麻酔：自発呼吸下で気道を確保して麻酔を行った患者では，呼吸抑制が発現する可能性がある。患者の必要性に応じた投与量の調節を特に注意して行い，補助換気を行うなどの必要がある。自発呼吸下で麻酔をされた患者への追加鎮痛に推奨される投与開始時の投与速度は，0.04 μg/kg/分で，有効量まで漸増する。0.025～0.1 μg/kg/分の範囲の投与速度が検討されている。

自発呼吸下で麻酔をされた患者への単回静脈内投与は推奨されない。

患者の意識がある状態で手術を行う場合，又は手術中に気道確保を行わない場合は，Ultiva を鎮痛剤として使用しないこと。

併用薬：レミフェンタニルは，麻酔に必要な吸入麻酔薬，催眠剤，及びベンゾジアゼピン系薬剤の必要量又は用量を減少させる（4.5 項を参照)。

イソフルラン，thiopentone，プロポフォール，temazepam 等の麻酔に用いる薬剤は，レミフェンタニルとの併用で，投与量が 75%まで減少する。

手術直後における投与中止／継続に関する指針：Ultivaの作用消失は極めて速いため，投与中止後 5～10 分以内にオピオイド作用は消失する。術後疼痛が予想される外科手術を受ける患者では，Ultivaの投与中止前に鎮痛剤を投与すべきである。長時間作用型鎮痛剤の効果が最大に達するまで，十分な時間を取ること。鎮痛剤は，患者の外科手術及び術後ケアの程度に対し適切なものを選択すべきである。

手術終了前に長時間作用型の鎮痛が確立されていない場合，術後直後から長時間作用型鎮痛剤の効果が最大に達するまでの間，Ultiva による麻酔維持が必要となることがある。

機械的人工換気が施されている集中治療患者に使用する際の指針については，このセクションの「集中治療における使用」を参照のこと。

自発呼吸のある患者の場合，Ultiva の初回投与速度は 0.1 μg/kg/分に減速すること。その後，5 分ごとに 0.025 μg/kg/分までの範囲で加速又は減速し，患者の鎮痛のレベル及び呼吸数のバランスを取る。Ultiva は，呼吸器及び循環器機能のモニタリング及びサポート体制が完全に整った環境で，強オピオイドが呼吸器に及ぼす影響の認識及び管理について特に訓練を受けた者による十分な監視下でのみ使用すること。

自発呼吸のある患者に対して，術後疼痛を治療するために Ultiva を単回静脈内投与することは推奨されない。

目標制御による投与

人工換気中の患者に対する麻酔導入及び維持：UltivaのTCIは，人工換気中の成人患者における麻酔導入及び維持の際，静注又は吸入麻酔剤との併用で用いるべきである（このセクションの「全身麻酔」の項，表 1 を参照）。一般にこれらの薬剤との併用で，3～8 ng/mLの目標血液中レミフェンタニル濃度を用いることにより，麻酔導入及び外科手術に適切な鎮痛を達成することが出来る。Ultivaは，個々の患者の反応に応じて用量を増減すべきである。特に刺激の強い外科手術については，15 ng/mLまでの目標血液中濃度が必要になることもある。

上記の推奨用量においては，レミフェンタニルは麻酔維持に必要な催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため，イソフルラン及びプロポフォールを上記で推奨したとおり投与すべきである（表 1 及びこのセクションの「併用薬」の項を参照）。

手動制御による投与により達成される血液中レミフェンタニル濃度に関する情報については，6.6 項，表 11 を参照のこと。

自発呼吸下の麻酔における TCI の使用については，十分なデータがないため推奨できない。

手術直後における投与中止／継続に関する指針：手術終了時，TCI投与が停止されるか，目標濃度が低下した際，計算したレミフェンタニル濃度が約 1～2 ng/mLの範囲で自発呼吸が戻ると思われる。手動制御による投与の場合と同様に，術後鎮痛は手術終了前に長時間作用型鎮痛剤を用いて確立すべきである（このセクションの「手動制御による投与－投与中止に関する指針」の項を参照）。

術後鎮痛管理のための TCI の使用については，十分なデータがないため推奨できない。

小児患者（1～12 歳）

麻酔導入における Ultiva と静注麻酔薬との併用投与については，詳細な検討がされていないため推奨されない。

小児を対象とした TCI の試験は実施していないため，当該患者への TCI を用いた Ultiva の投与は推奨されない。Ultiva による麻酔維持には以下の用量が推奨されている。

表 2. 小児患者（1～12 歳）における麻酔維持に関する投与指針

*併用麻酔薬	単回静脈内投与量（μg/kg）	持続静脈内投与速度（μg/kg/分）	
		開始時の投与速度	投与速度範囲
ハロタン(開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～1.3
セボフルラン(開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～0.9
イソフルラン(開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06～0.9

*亜酸化窒素：酸素を 2：1 の比で併用する場合

Ultivaを単回静脈内投与する場合は30 秒以上かけて行うこと。単回静脈内投与が同時に行われていない場合は，少なくともUltivaの投与開始から 5 分後までの間は手術を開始しないこと。Ultivaと 70%亜酸化窒素単独を併用する場合の通常投与速度は 0.4～3 μg/kg/分とする。特に検討されてはいないが，成人における開始時の投与速度は 0.4 μg/kg/分が適切であるというデータがある。小児患者の監視を行い，また，投与量は外科的手技にふさわしい麻酔深度まで増減すること。

併用薬：前述の推奨用量において，レミフェンタニルは麻酔維持に必要な催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため，イソフルラン，ハロタン及びセボフルランを上で推奨したとおりに投与すること。レミフェンタニルと表に記載されている催眠剤以外の他の催眠剤との併用における推奨用量については，利用可能なデータはない（このセクションの「成人－併用薬」の項を参照）。

手術直後の患者管理に関する指針

Ultiva投与中止前の他剤による鎮痛の確立：

Ultiva の作用は極めて急速に消失するため，投与中止後 5～10 分以内に鎮痛効果は消失する。術後疼痛が予想される外科手術を受ける患者には，Ultiva 投与中止前に鎮痛剤を投与すること。長時間作用型鎮痛剤を使用する場合には，治療効果が得られるまで十分な時間を設けること。個々の患者が受ける手術及び予測される術後管理の程度に合った薬剤選択，用量及び投与時期を予め設定し，各患者ごとに調節する必要がある（4.4 項を参照）。

新生児・乳児（1 歳未満）

新生児及び乳児におけるレミフェンタニルの臨床経験は限られている（5.1「新生児・乳児（1 歳未満）」の項を参照）。新生児・乳児（1 歳未満）におけるレミフェンタニルの薬物動態プロファイルは，体重差について補正後，成人での結果と同等であった（5.2 項を参照）。しかしながら，この年齢層における十分なデータがないため，Ultiva の投与は推奨されない。

全静脈麻酔（TIVA）の使用：乳児におけるレミフェンタニルを使用した全静脈麻酔の臨床経験は限られている（5.1 項を参照）。推奨用量については十分なデータがない。

心臓麻酔

手動制御による投与

表 3. 心臓麻酔に関する投与指針

適応	単回静脈内投与量 (μg/kg)	持続静脈内投与速度（μg/kg/分）	
		開始時の投与速度	投与速度範囲
麻酔導入	推奨されない	1	―
麻酔維持 ・イソフルラン（開始用量 0.4MAC）	0.5～1	1	0.003～4
・プロポフォール（開始用量 50 μg/kg/分）	0.5～1	1	0.01～4.3
抜管前の術後鎮痛の継続	推奨されない	1	0～1

麻酔導入時：催眠剤を投与して意識消失を得た後，Ultivaを投与速度 1 μg/kg/分で投与開始すること。心臓外科手術患者の導入時におけるUltivaの単回静脈内投与の使用は，推奨されない。気管挿管は，少なくとも投与開始から 5 分後までは行わないこと。

麻酔維持時：気管挿管後，Ultivaの投与速度を患者の必要性に応じて増減すること。緩徐な単回静脈内投与を補足的に行う場合は，必要に応じて投与を行ってもよい。心室機能低下又は心臓弁膜手術を行う患者等のリスクが高い心疾患の患者については，単回静脈内投与量は最大 0.5 μg/kgで行うこと。これらの投与推奨事項は，低体温心肺バイパス術の際にも適用される（5.2 項「心臓麻酔」を参照）。

併用薬：上記の推奨用量においては，レミフェンタニルは麻酔維持に要する催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため，イソフルラン及びプロポフォールを上記で推奨したとおりに投与すべきである。レミフェンタニルと表に記載されている催眠剤以外の他の催眠剤との併用における推奨用量については，利用可能なデータはない（このセクションの「成人－併用薬」の項を参照）。

術後の患者管理に関する指針

抜管前の術後鎮痛の継続：患者を術後ケアの病室へ移送中は，Ultivaは術中の最終投与

速度を維持しておくことが推奨される。この病室へ到着次第，患者の鎮痛及び鎮静のレベルを十分に監視し,Ultivaの投与速度は個々の患者の要件に合わせて調節すること(このセクションの「集中治療」の項，集中治療患者の管理を参照)。

Ultivaの投与中止前の他剤による鎮痛の確立：Ultivaの作用は極めて急速に消失するため，投与中止後 5～10 分以内にオピオイド活性が消失する。Ultivaの投与中止前に他の鎮痛剤及び鎮静剤の治療効果が確立しているように，十分な時間を設けて投与しておく必要がある。このため，患者を人工呼吸器から離脱させる前に，薬剤選択，用量及び投与時期を計画しておくことが推奨される。

Ultivaの投与中止に関する指針：Ultivaの作用は極めて急速に消失するため，心臓手術施行患者ではUltiva投与中止直後の高血圧，悪寒及び疼痛が報告されている（4.8 項を参照)。このような事象を最小限にするため，Ultivaの投与を中止する際には，上記のように他の適切な鎮痛剤の効果が確立していなければならない。持続投与を終了するまで，10 分以上の間隔で 25%ずつ投与速度を下げることが推奨される。

人工換気装置を外す間は，Ultiva の投与を増加させてはならず，漸減のみを行い，必要に応じ他の鎮痛剤で補足する。高血圧や頻脈等の血行動態の変化については，それぞれに見合った別の薬剤で治療することが望ましい。

Ultivaに代わる鎮痛剤へ移行するまでの処方の一部として他のオピオイド剤を投与する場合には，患者を注意深く観察すること。適切な術後鎮痛を得るという有益性は，こうした薬剤に伴う呼吸抑制のリスクを常に勘案して判断しなければならない。

目標制御による投与

麻酔導入及び維持：UltivaによるTCIは，人工換気の成人患者における麻酔導入及び維持において，静注又は吸入催眠剤との併用で使用すべきである（表 3 を参照)。これらの薬剤との併用により，一般的外科手術に用いられるレミフェンタニルの目標血液中濃度の範囲の上限値で，心臓手術のための適切な鎮痛が一般に得られる。個々の患者の反応に対しレミフェンタニルを増減した後, 20 ng/mLという非常に高い血液中濃度が臨床試験では用いられた。前述の推奨用量では，レミフェンタニルは麻酔維持に要する催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため,イソフルラン及びプロポフォールは上記で推奨したとおりに投与すること(表 3 及びこのセクションの「併用薬」の項参照)。

手動制御による投与で得られる血液中レミフェンタニル濃度に関する情報については，6.6 項，表 11 を参照のこと。

手術直後における投与中止／継続に関する指針：手術終了時，TCIが停止されるか，あるいは目標濃度が低下した際，計算したレミフェンタニル濃度が 1～2 ng/mLの範囲で自発呼吸が戻ると思われる。手動制御による投与の場合と同様，術後鎮痛は，手術終了前に長時間作用型鎮痛剤を用いて確立すべきである（このセクションの「手動制御によ

る投与－投与中止に関する指針」の項を参照)。

術後鎮痛管理のための TCI の使用については，十分なデータがないため推奨できない。

小児患者（1～12 歳）

心臓外科手術中における推奨用量に関する十分なデータはない。

集中治療における使用

成人

Ultiva は，機械的人工換気中の集中治療患者において鎮痛に対して投与することができる。必要に応じて鎮静剤を追加すること。

機械的人工換気が施されている集中治療患者を対象とする十分にコントロールされた臨床試験において，Ultiva は 3 日間までの安全性及び有効性の検討がなされている（このセクションの「腎機能障害のある集中治療患者」及び 5.2 項参照)。したがって，3 日を超える期間の Ultiva による治療は推奨されない。

集中治療患者に対する Ultiva の TCI は検討されていないため，当該患者への TCI を用いた Ultiva の投与は推奨されない。

Ultiva は，成人では 0.1 μg/kg/分（6 μg/kg/時）～0.15 μg/kg/分（9 μg/kg/時）の投与速度で開始するのが望ましい。投与速度は 0.025 μg/kg/分（1.5 μg/kg/時）ずつ増加させて，望ましい鎮痛レベルを得ること。投与量を調節する間隔は，5 分以上取るようにすること。患者を定期的に評価し，状況に応じて Ultiva の投与速度を調節すべきである。投与速度が 0.2 μg/kg/分（12 μg/kg/時）に達しても，望む鎮静レベルが得られない場合は，適切な鎮静剤の投与を開始することが望ましい（下記参照)。望む鎮静レベルを得るまで，鎮静剤の用量を増減する。さらに鎮痛が必要な場合は, Ultiva の投与速度を 0.025 μg/kg/分（1.5 μg/kg/時）ずつ増加させてもよい。

表 4 は，個々の患者の鎮痛に対する開始投与速度及び典型的な用量範囲の概要を示す：

表 4. 集中治療における Ultiva の使用に関する投与指針

持続静脈内投与速度 μg/kg/分（μg/kg/時間）	
開始速度	用量範囲
0.1（6）～0.15（9）	0.006（0.38）～0.74（44.6）

集中治療においては，Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。

Ultiva の使用により，併用する鎮静剤の必要用量が減少する。鎮静剤が必要な場合における典型的な開始用量を表 5 に示す。

表 5. 鎮静剤が必要な場合，望ましい開始用量

鎮静剤	単回静脈内投与量（mg/kg）	持続静脈内投与速度（mg/kg/時）
プロポフォール ミダゾラム	0.5 まで 0.03 まで	0.5 0.03

それぞれの薬剤の増減が別々にできるよう，複数の鎮静剤を同一の輸液バッグの中で 1 つの混合物として調製しないこと。

刺激を伴う処置を受ける人工換気中の患者に対する鎮痛の追加：気管内吸引，創傷包帯あるいは理学療法のような刺激及び／又は痛みを伴う処置を受けている人工換気中の患者に対しては，追加の鎮痛を与えるために，現在のUltivaの投与速度をさらに増加させる必要がある。刺激を伴う処置の開始前に 5 分間以上，Ultivaの投与速度 0.1 μg/kg/分（6 μg/kg/時）以上を維持することが望ましい。鎮痛を追加する必要性が予想される場合，あるいは反応に応じて，2～5 分ごとに 25～50%ずつ増量してさらなる用量調節を行ってもよい。刺激を伴う処置中の追加鎮痛は，平均で 0.25 μg/kg/分（15 μg/kg/時），最大で 0.74 μg /kg/分（45 μg/kg/時）の投与速度で投与されている。

Ultivaの投与中止前の他剤による鎮痛の確立：Ultivaの作用は極めて急速に消失するため，投与時間にかかわらず投与中止後 5～10 分以内にオピオイド活性が消失する。Ultivaの投与後は，耐性及び痛覚過敏の可能性について考慮する。したがって，Ultivaの投与中止前には，必ず他の鎮痛剤及び鎮静剤を投与して，痛覚過敏及び随伴する血行動態の変化を避けること。他の鎮痛剤及び鎮静剤の治療効果が確立しているように，十分な時間を設けてこうした薬剤を投与しておく必要がある。鎮痛剤の種類としては，看護師又は患者の管理下による長時間作用型の経口鎮痛剤，静脈内鎮痛剤，又は局所鎮痛剤などがある。Ultivaの投与の減速に伴い，個々の患者の必要性に応じて必ず上記麻酔法を調節すること。Ultivaの投与中止前に，薬剤選択，用量及び投与時期を計画しておくことが推奨される。

μ-オピオイド受容体アゴニストの投与を延長すると，経時的に耐性が生じる可能性がある。

Ultivaの抜管及び投与中止に関する指針：Ultivaを使用した方法から円滑に回復できる様に，Ultivaの投与速度は抜管の 1 時間前までに 0.1 μg/kg/分（6 μg/kg/時）まで段階的に漸減することが望ましい。

抜管後，投与速度は投与を中止するまで 10 分以上の間隔で 25%ずつ減少させることが望ましい。人工換気装置を外す際，Ultiva の投与は増加させてはならず，漸減のみを行い，必要に応じ他の鎮痛剤で補う。

Ultiva の投与中止後は静注カニューレを洗浄するか又は取り除き，不用意に投与しないように注意する必要がある。

他の鎮痛剤へ移行するレジメンの一部として，他のオピオイド鎮痛剤を投与する際には，

患者を注意深く監視しなくてはいけない。十分な鎮痛の有益性と呼吸抑制のリスクとのバランスを常に勘案しなければならない。

小児の集中治療患者

データがないため推奨できない。

腎機能障害のある集中治療患者

カルボン酸代謝物のクリアランスは，腎機能障害患者では低下するが，腎代償療法を受けている患者も含めて，腎機能障害患者においては，上で推奨した投与量に対する調節は不要である（5.2 項を参照）。

特定の患者集団

高齢者（65 歳以上）

全身麻酔：65 歳以上の高齢者におけるレミフェンタニルの開始用量は成人の推奨用量の半分とし，その後，個々の患者の必要性に応じて増減するものとする。この患者集団ではレミフェンタニルの薬理学的効果に対する感受性の増加がみられているためである。用量調節は，導入，維持及び手術直後の鎮痛を含む全ての麻酔期での使用において実施する。

高齢者は Ultiva に対する感受性が増加するので，この患者集団において TCI を用いて Ultiva を投与する際は最初の目標濃度は 1.5～4 ng/mL とし，その後は反応に応じて増減する。

心臓麻酔：開始用量の減量は不要である（このセクションの「心臓麻酔」を参照）。

集中治療：開始用量の減量は不要である（このセクションの「集中治療」を参照）。

肥満患者

手動制御による投与については，肥満患者では Ultiva の用量を減量し，理想体重に基づくべきである。レミフェンタニルのクリアランス及び分布容積はこの患者集団では実際の体重よりも理想体重との相関関係が高いためである。

Mintoのモデルで用いられた除脂肪体重（LBM）の計算では，体格指数（body mass index; BMI）が 35 kg/m^2を超える女性患者及びBMIが 40 kg/m^2を超える男性患者において LBM が実際より低く算出される可能性が高い。これらの患者において過少投与になるのを避けるため，レミフェンタニルTCIは個々の反応に合わせて慎重に増減すべきである。

腎機能障害

過去の試験結果より，集中治療患者を含む腎機能低下患者に対し用量を調節する必要はない。

肝機能障害

試験は限られた数の肝機能障害患者を対象に実施されたため，特定の推奨用量は定めら

れていない。しかし，重度の肝機能障害患者は，レミフェンタニルの呼吸抑制作用に対する感受性が若干高い可能性がある（4.4 項を参照）。これらの患者については慎重に監視を行い，レミフェンタニルの用量を個々の患者の必要性に応じて増減すること。

脳神経外科手術

脳神経外科手術を受ける患者についての臨床経験は限られているが，用量に関しては通常の推奨用量以外の特別な調節を行う必要はないことが示されている。

ASA III/IV 患者

全身麻酔：ASA分類III/IVの患者では血行動態に対する強力なオピオイド作用がより顕著に発現することが予想されるため，この患者集団におけるUltivaの投与の際は注意すること。したがって，開始用量を減量し，その後効果が発現するまで増減することが望ましい。小児患者における推奨用量については十分なデータがない。

TCI については，ASA 分類 III 又は IV の患者においては低い初回目標濃度 1.5～4 ng/mL に設定し，その後，反応に応じて増減するべきである。

心臓麻酔：開始用量の減量は不要である（このセクションの「心臓麻酔」を参照）。

4.3 禁忌

製剤中にグリシンが含まれているため，Ultiva の硬膜外及びくも膜下投与は禁忌である（5.3 項を参照）。

Ultiva の活性物質，他のフェンタニル誘導体，6.1 項の添加物に対し過敏症の既往がある患者に対しては禁忌である。

Ultiva は，麻酔導入に単剤で使用しないこと。

4.4 警告及び使用上の注意

Ultiva は，呼吸器及び循環器機能のモニタリング及びサポート体制が完全に整った環境で，かつ麻酔薬の使用及び強オピオイドで予想される有害作用の認識や心肺蘇生法等の管理について特に訓練を受けた者が投与すべきである。そのような訓練には，気道確保と管理，並びに人工換気も含まれなければならない。機械的人工換気が施されている集中治療患者に対して，3 日を超える期間の Ultiva による治療は推奨されない。

異なるクラスのオピオイドに対し過敏症の既往がある患者は，Ultiva の投与後に過敏症反応を示すことがある。当該患者における Ultiva 投与の際は注意すること（4.3 項を参照）。

作用の急速な消失／他の鎮痛剤への移行

Ultiva の作用消失は極めて速いため，Ultiva の投与中止後 5～10 分以内にオピオイド作用は消失する。術後疼痛が予想される外科手術を受ける患者では，Ultiva の中止前に鎮痛剤を投与すること。集中治療室で使用する際は，耐性，痛覚過敏及び随伴する血行動態の変化の可能性について考慮する。Ultiva の投与中止前には，必ず他の鎮痛剤及び鎮静剤を投与する。長時間作用型鎮痛剤の治療効果が得られるまで，十分な時間を取ること。鎮痛剤は，患者の外科手術及び予測される術後ケアの程度に合った薬剤選択，用量及び投与時

期を予め設定し，患者ごとに調節する必要がある。他の鎮痛剤へ移行するレジメンの一部として他のオピオイド剤を投与する場合には，十分な術後鎮痛を得る有益性と，このような薬剤に伴う呼吸抑制のリスクとのバランスを常に勘案しなければならない。

投与中止

Ultiva の投与を突然中止した場合，特に 3 日間を超える投与延長後であった場合に，投与中止後の症状として頻脈，高血圧及び激越などがまれに報告されている。この場合，再導入及び投与の漸減が有用である。機械的人工換気が施されている集中治療患者に対して，Ultiva の投与期間が 3 日を超える治療は推奨されない。

筋硬直－予防と管理

推奨用量でも筋硬直が生じる可能性がある。他のオピオイドと同様に，筋硬直の発現は投与量及び投与速度に関連している。したがって，緩徐な単回静脈内投与は必ず 30 秒以上かけて行うこと。

レミフェンタニルにより誘発された筋硬直は，患者の臨床症状を考慮した上で補助換気を行うなど適切な処置が施されなければならない。麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直は，神経筋遮断薬又は追加の催眠剤，あるいはその両剤を投与して治療すること。レミフェンタニルを鎮痛剤として用いた際に見られる筋硬直に対しては，レミフェンタニルの投与速度を減速するか中止することにより治療することができる。筋硬直はレミフェンタニルの投与を中止した後，数分以内に消失する。オピオイド拮抗薬の投与も考えられるが，それによりレミフェンタニルの鎮痛作用の消失もしくは減弱化の可能性がある。

呼吸抑制－予防と管理

全ての強オピオイドと同様に，深麻酔時には著しい呼吸抑制が伴う。したがって，レミフェンタニルは監視体制，また呼吸抑制への対応が可能な施設でのみ使用すること。呼吸機能障害のある患者には特に注意して使用すること。呼吸抑制の発現に対しては，投与速度を 50%減量するか，投与を一時的に中止するなど，適切に管理を行うこと。他のフェンタニル誘導体とは異なり，レミフェンタニルの投与延長後でも呼吸抑制の再発は認められていない。しかしながら，術後回復には多くの要因が影響を与える可能性があることから，患者を回復室から退室させるまでには，意識を完全に回復させ，正常な自発呼吸が回復するよう注意を払うことが重要である。

心血管への作用

血圧低下及び徐脈などの心血管への影響のリスク（4.5 項及び 4.8 項を参照）は，まれに心室無収縮／心停止を引き起こす可能性があるが，Ultiva の投与速度あるいは併用する麻酔薬の用量を減少させるか，あるいは必要に応じて輸液，昇圧薬又は抗コリン薬を使用することで当該リスクを低下させることができる。

衰弱した患者，循環血液量が減少した患者，低血圧の患者及び高齢者は，レミフェンタニルの心血管系の作用に対する感受性が高い可能性がある。

不注意な投与

静注ライン及び／又は静脈カニューレが輸液もしくは他の薬剤によってフラッシュ（灌流）される場合，ラインのデッドスペースに呼吸抑制，無呼吸及び/又は筋硬直を引き起こすのに十分な量の Ultiva が残存することがある。これは，Ultiva を流れの速い静注ラインに投与するか，投与中止後直ちに交換できる専用の静注ラインを通して投与することによって避けることができる。

新生児・乳児

新生児・1 歳未満の乳児における使用のデータは限られている（4.2 項「新生児・乳児（1 歳未満）」及び 5.1 項を参照）。

薬物乱用

他のオピオイドと同様，レミフェンタニルは依存性を引き起こす可能性がある。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

レミフェンタニルは血漿コリンエステラーゼによる代謝を受けないため，この酵素で代謝される薬剤との相互作用は予想されない。

他のオピオイドと同様に，レミフェンタニルは手動制御による投与もしくは TCI のいずれの投与法であっても，麻酔に必要な吸入及び静注麻酔薬及びベンゾジアゼピン系薬剤の必要量又は用量を減少させる（4.2 項を参照）。もし併用する中枢神経抑制薬の用量を減量しない場合，患者はこれらの薬剤に伴う副作用の発現が増加する可能性がある。

β 遮断薬やカルシウムチャネル遮断薬などの心臓抑制薬の併用投与を受けている患者では，Ultiva の心血管への影響（血圧低下及び徐脈－4.4 項及び 4.8 項を参照）が悪化する可能性がある。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳

妊娠

妊娠女性を対象とする適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されていない。妊娠中には，考えられる利益が胎児への危険性を上回る場合にのみ投与すること。

授乳

レミフェンタニルのヒト乳汁中排泄に関する知見はない。しかしながら，フェンタニルの類似体はヒト乳汁中に排泄されること，また，レミフェンタニル投与後のラットの乳汁にレミフェンタニルの関連物質が認められるため，レミフェンタニル投与後 24 時間は授乳を中止するよう授乳婦に忠告すること。

分娩及び出産

分娩時及び帝王切開の際にレミフェンタニルの使用を推奨するにはデータが不十分である。レミフェンタニルは胎盤関門を通過するため，フェンタニル誘導体が新生児における呼吸抑制を引き起こす可能性がある。

4.7 運転及び機械操作能力に及ぼす影響

レミフェンタニルによる麻酔を受けた患者は，運転や機械の操作をしないこと。これらの行為の再開時期は医師が判断する。同伴者と共に帰宅すること及びアルコール飲料を避けることが望ましい。

4.8 好ましくない作用

レミフェンタニルに関連して高頻度に発現する好ましくない作用は，μ-オピオイド受容体アゴニストの薬理作用の直接作用による。これらの有害事象は，レミフェンタニルの投与を中止又は投与速度を減速した後，数分以内に消失している。発現頻度の定義は以下のとおり：極めて高頻度（≥1/10），高頻度（≥1/100～<1/10），低頻度（≥1/1000～<1/100），まれ（≥1/10000～<1/1000），極めてまれ（<1/10000），不明（入手データからは予測不能）。

免疫系障害	
まれ：	1 種類以上の麻酔薬との併用でレミフェンタニル投与を受けた患者において，アナフィラキシーなどのアレルギー反応が報告されている。
精神障害	
不明：	薬物依存
神経系障害	
極めて高頻度：	筋硬直
まれ：	鎮静（全身麻酔からの回復期）
不明：	痙攣
心障害	
高頻度：	徐脈
まれ：	他の麻酔剤との併用でレミフェンタニル投与を受けた患者において，心室無収縮／心停止（通常，徐脈が先行して起こる）が報告されている。
不明：	房室ブロック
血管障害	
極めて高頻度：	低血圧
高頻度：	術後高血圧
呼吸器，胸郭および縦隔障害	
高頻度：	急性呼吸抑制，無呼吸
低頻度：	低酸素症
胃腸障害	
極めて高頻度：	悪心，嘔吐
低頻度：	便秘
皮膚および皮下組織障害	
高頻度：	そう痒症
一般・全身障害および投与部位の状態	
高頻度：	術後戦慄
低頻度：	術後疼痛

不明：	薬物耐性

投与中止

レミフェンタニルの投与を突然中止した場合，特に 3 日間を超える投与延長後であった場合に，投与中止後の症状として頻脈，高血圧及び激越などがまれに報告されている（4.4 項を参照）。

副作用が疑われる症例の報告

医薬品の承認後における副作用が疑われる症例の報告は重要である。報告により，医薬品のリスクーベネフィットバランスのモニタリングを継続することが可能になる。医療従事者は Appendix Ⅴの国の報告システムを通じて，疑われる副作用を報告することが求められる。

4.9 過量投与

全ての強オピオイド鎮痛剤と同様に，過量投与はレミフェンタニルの薬理学的に予測可能な作用の増強により明らかになると考えられる。Ultiva の作用時間は非常に短いため，過量投与による有害な影響の可能性は投与直後の時間に限定される。

Ultiva の投与中止に対する反応は急速であり，10 分以内に元の状態に回復する。

過量投与又は過量投与の疑いの場合，次の対策を取ること。Ultiva の投与を中止し，気道を確保し，酸素を用いて補助換気又は調節呼吸を開始し，適切に循環器機能を維持すること。呼吸抑制に筋硬直を伴っている場合には，補助換気又は調節呼吸を容易にするため神経筋遮断薬が必要になる可能性がある。血圧低下の治療のために輸液及び昇圧剤による治療，その他の補助措置を用いることもある。

重度の呼吸抑制と筋硬直の治療のため，補助喚起に加えて，特定の解毒剤として，ナロキソン等のオピオイド拮抗剤を投与してもよい。Ultiva の過量投与後に発現する呼吸抑制の持続時間がオピオイド拮抗剤の作用時間を上回る可能性は低い。

5. 臨床薬理

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：オピオイド系麻酔薬　ATC コード：N01AH06

作用機序

レミフェンタニルは，選択的オピオイド μ-受容体アゴニストで，作用の発現は速く，その作用持続期間は非常に短い。レミフェンタニルの μ-オピオイド活性は，ナロキソン等の麻薬拮抗剤により消失する。

薬力学的影響

患者と健常成人を対象とするヒスタミンの検査では，レミフェンタニルを 30 μg/kg までの用量で単回静脈内投与後，ヒスタミン濃度の上昇は認められなかった。

新生児・乳児（1 歳未満）：

多施設無作為化（レミフェンタニルとハロタンの比は 2:1）非盲検並行群間試験では，幽門筋切開術を施行する ASA 分類 I/II の 60 例の年少乳児及び生後 8 週間以内の新生児（平均 5.5 週）を対象に，レミフェンタニル（初回維持用量 0.4 μg/kg/分，必要に応じて追加投与又は投与速度の変更）とハロタン（必要に応じて投与速度を 0.4%増加）の有効性及び安全性を比較した。70%亜酸化窒素（N20）及び 30%酸素の追加投与により，麻酔維持を達成した。ハロタン投与群と比較して，レミフェンタニル投与群の回復時間は優れていた（有意差なし）。

全静脈麻酔（TIVA）の使用－ 6 カ月～16 歳の小児

無作為化非盲検で実施した 3 試験では，小児外科手術において，レミフェンタニルを用いた全静脈麻酔と吸入麻酔とを比較した。結果の要約は以下の表のとおり。

外科的処置	年齢（歳）（N）	試験条件（維持）	抜管（分）［平均（SD）］
下腹部/泌尿器手術	0.5～16（120）	全静脈麻酔：プロポフォール（5～10 mg/kg/時）＋レミフェンタニル（0.125～1.0 μg/kg/分）	11.8（4.2）
		吸入麻酔：セボフルラン（1.0～1.5 MAC）及びレミフェンタニル（0.125～1.0 μg/kg/分）	15.0（5.6）（p<0.05）
耳鼻咽喉科手術	4～11（50）	全静脈麻酔：プロポフォール（3 mg/kg/時）＋レミフェンタニル（0.5 μg/kg/分）	11（3.7）
		吸入麻酔：デスフルラン（1.3 MAC）及び亜酸化窒素併用	9.4（2.9）有意差なし
一般外科又は耳鼻咽喉科手術	2～12（153）	全静脈麻酔：レミフェンタニル（0.2～0.5 μg/kg/分）＋プロポフォール（100～200 μg/kg/分）	同等の抜管時間（限られたデータに基づく）
		吸入麻酔：セボフルラン（1～1.5 MAC）+亜酸化窒素併用	

下腹部/泌尿器手術の試験において，レミフェンタニル/プロポフォール投与とレミフェンタニル/セボフルラン投与を比較したところ，レミフェンタニル/セボフルラン投与では低血圧がより高頻度で発現し，レミフェンタニル/プロポフォール投与では徐脈がより高頻度で発現した。耳鼻咽喉科手術の試験において，レミフェンタニル/プロポフォール投与とデスフルラン/亜酸化窒素投与を比較したところ，レミフェンタニル/プロポフォール投与時及びベースライン値と比較して，デスフルラン/亜酸化窒素投与を受けた患者に顕著な心拍数上昇がみられた。

5.2 薬物動態学的特性

排泄

レミフェンタニル推奨用量投与後の生物学的半減期は 3～10 分である。若年健常成人に

おけるレミフェンタニルの平均クリアランスは 40 mL/分/kg，中心コンパートメントの分布容積は 100 mL/kg であり，定常状態での分布容積は 350 mL/kg である。

吸収

推奨用量範囲内では，レミフェンタニルの血中濃度は投与量に比例する。レミフェンタニルの血中濃度は，投与速度を 0.1 μg/kg/分上げるごとに 2.5 ng/mL 上昇する。レミフェンタニルの血漿蛋白結合率は約 70%である。

生体内変化

レミフェンタニルは，エステラーゼによって代謝されるオピオイドであり，血液中及び組織中の非特異的エステラーゼによる代謝を受けやすい。このレミフェンタニルの代謝の結果，カルボン酸代謝物（犬においてレミフェンタニルの 1/4600 の力価）が形成される。ヒトにおける試験において，薬理活性はすべて親化合物に関連することが示されている。したがって，この代謝物の活性は，臨床的な結果ではない。健常成人におけるこの代謝物の半減期は 2 時間である。正常な腎機能を有する患者においては，約 7～10 時間で腎臓によってレミフェンタニルの 95%がカルボン酸代謝物として排泄される。レミフェンタニルは血漿コリンエステラーゼの基質ではない。

胎盤及び乳汁への移行

ラットとウサギにおける胎盤通過試験から，胎児が成長の過程においてレミフェンタニル及び/又はその代謝物に曝露されていることが示されている。 レミフェンタニルの関連物質が授乳中のラットの乳汁に移行する。ヒトを対象とした臨床試験では，胎児血におけるレミフェンタニル濃度は母体血の約 50%であるということが示された。レミフェンタニル濃度の臍帯動脈／静脈血中濃度比の平均値は約 30%であったことから，新生児がレミフェンタニルを代謝していることが示唆された。

心臓麻酔

レミフェンタニルのクリアランスは，低体温（28°C）心肺バイパス術中は約 20%減少する。体温の低下は，1°C につき消失クリアランスを 3%減少させる。

腎機能障害

レミフェンタニルによる鎮静及び鎮痛からの急速な回復に腎機能の状態が影響を及ぼすことはない。

集中治療において最大 3 日間投与した後でも，様々な程度の腎機能障害を有する患者におけるレミフェンタニルの薬物動態に有意の変化はない。

カルボン酸代謝物のクリアランスは，腎機能障害患者では低下する。特に中等度／重度の腎機能障害を有する集中治療患者においては，一部の患者でカルボン酸代謝物濃度が定常状態でのレミフェンタニル濃度の 250 倍を超えることがある。臨床データにより，レミフェンタニルをこれらの患者に最大 3 日間投与した後でも，この代謝物の蓄積は臨床的に関連のある μ-オピオイド作用を起こさないことが示されている。3 日間以上投与した後の代謝物における安全性と薬物動態プロファイルについてはデータが不十分である。

腎代償療法中にレミフェンタニルが排泄される証拠はない。
カルボン酸代謝物は，血液透析中に少なくとも 30%まで除去される。

肝機能障害

レミフェンタニルの薬物動態は，肝移植を受ける予定であるか，又は肝移植手術中で無肝期にある，重度の肝機能障害患者においても変化しない。重度の肝機能障害患者は，レミフェンタニルの呼吸抑制作用に対する感受性が若干高い可能性がある。これらの患者では慎重に監視を行い，レミフェンタニルの用量を個々の患者の必要性に応じて増減すること。

小児患者

レミフェンタニルの平均クリアランスと定常状態の分布容積は年齢が下がるにつれ増加し，17 歳までに若い健常成人の値まで低下する。レミフェンタニルの消失半減期は新生児でも若年健康成人と有意差はないことから，レミフェンタニルの投与速度を変えた後の鎮痛作用の変化は急速であり，若年健康成人で見られるものと類似していることが示唆されている。2～17 歳の小児患者におけるカルボン酸代謝物の薬物動態は，体重差を補正すると成人に類似している。

高齢者

若年者と比較して，高齢者（>65 歳）ではレミフェンタニルのクリアランスが若干低下する。レミフェンタニルの薬力学的活性は年齢の増加とともに上昇する。

脳波（EEG）上のデルタ波の形成に関するレミフェンタニルのEC_{50}は，高齢者では若年者よりも 50%低いため，レミフェンタニルの開始用量は高齢者では 50%減量し，その後個々の患者の必要性に応じて増減すること。

5.3 非臨床安全性データ

レミフェンタニルを使用することで，他のフェンタニル誘導体と同様に，イヌ摘出プルキンエ線維において活動電位持続時間（APD）が延長した。レミフェンタニル 0.1 μM（38 mL）の濃度ではこの作用はみられなかった。この延長作用はレミフェンタニル 1 μM（377 ng/mL）の濃度，統計的には 10 μM（3770 ng/mL）の濃度でみられた。これらの濃度は，作用しない量として，それぞれ 12 倍と 119 倍高く（それぞれ 3 倍，36 倍の最高全血中濃度），最大推奨治療用量である。

急性毒性

レミフェンタニルの大量単回静脈内投与後の非換気マウス，ラットおよびイヌにおいて，予測されたμオピオイド中毒の兆候が認められた。これらの試験において，最も感受性の高い種である雄ラットでは，5 mg / kg 投与後に生存していた。イヌにおいて認められた低酸素誘導性脳微小出血は，投与終了後の 14 日以内に回復した。

反復投与毒性

レミフェンタニルを反復急速大量投与した結果，非換気ラット及びイヌにおいて，全用量群で呼吸抑制が発現し，イヌにおいては可逆性の脳微小出血が発現した。その後の調査により，微小出血は低酸素症に起因しており，レミフェンタニルに特異的な事象ではないことが示唆された。重篤な呼吸抑制を発現する用量では行われなかったため，非換気ラットおよびイヌにおける持続投与試験において，脳微小出血は認められなかった。

前臨床試験から，ヒトにおいて，潜在的に重篤な有害事象の原因として，呼吸抑制および続発症が，最も可能性が高く発現すると考える。

イヌにグリシン製剤単剤（レミフェンタニルを含まない）を髄腔内投与すると，激越，疼痛，および後肢の機能不全および協調運動障害が発現した。これらの結果から，グリシン賦形剤が二次的に影響すると考えられる。Ultiva 製剤は，グリシン濃度が低く，より迅速に希釈され，より良い血液緩衝特性を有するために，Ultiva の静脈内投与による臨床的関連性のある所見はない。

<u>生殖毒性試験</u>

レミフェンタニルは，雄ラットに 70 日以上連続静脈内投与すると，受胎能を低下させることが明らかになっている。影響のない用量については，検討していない。雌ラットの受胎能は影響を受けなかった。ラット及びウサギにおいて，催奇形性は認められなかった。ラットの妊娠後期及び授乳期を通してレミフェンタニルを投与しても，F_1世代の生存，発達及び生殖能に有意な作用は認められなかった。

<u>遺伝毒性</u>

レミフェンタニルは代謝活性化で陽性の結果が得られたマウスリンフォーマ TK アッセイを除いて，一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験では遺伝毒性を示さなかった。マウスリンフォーマの結果は，さらなる *in vitro* および *in vivo* 試験において確認されなかったため，レミフェンタニルを用いた治療が患者に遺伝毒性の危険をもたらすとは考えられていない。

<u>がん原性</u>

長期のがん原性試験は実施していない。

6. 製剤に関する個別事項

6.1 添加物の一覧

グリシン

塩酸（pH 調整用）

水酸化ナトリウム（必要に応じて，pH 調整のため使用してもよい）

6.2 配合禁忌

Ultiva は，推奨した輸液のみを用いて溶解，希釈する（6.6 項を参照）。

Ultiva は，乳酸加リンゲル溶液注射剤又は乳酸加リンゲル液・5%ブドウ糖注射液と溶解，希釈，混合してはならない。

Ultiva は投与前に同一の輸液バッグ内でプロポフォールと混合してはならない。

血液製剤中の非特異的エステラーゼが，レミフェンタニルを加水分解して不活性の代謝

物にしてしまう可能性があるため，血液・血清・血漿と同じ静注ラインに Ultiva を投与することは推奨されない。

Ultiva は，投与前に他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期限

バイアル：

1 mg バイアル－18 カ月

2 mg バイアル－2 年

5 mg バイアル－3 年

溶解液：

Ultiva の溶解液は，室温（25°C）で 24 時間，化学的及び物理的に安定である。細菌学的観点から，溶解後は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合には，保存期間と条件については使用者の責任であるが，溶液が無菌状態で保存されていない限り，通常 2～8°C で 24 時間以上は保存しないこと。

希釈液：

Ultiva 注射液の希釈溶液はすぐに使用すること。未使用の希釈液は廃棄すること。

6.4 保存に関する特別の注意

25°C 以上で保存しないこと。

溶解及び希釈後の保存については，6.3 項を参照すること。

6.5 包装

Ultiva 静注用注射剤は，ブロモブチルゴム栓とアルミニウムシールを施した欧州薬局方に適合する Type I ガラスの透明なガラスバイアル入りである：

3 mL バイアル中に凍結乾燥粉末　1 mg　5 バイアル

5 mL バイアル中に凍結乾燥粉末　2 mg　5 バイアル

10 mL バイアル中に凍結乾燥粉末 5 mg　5 バイアル

6.6 使用及び取り扱い

必要に応じて，Ultiva に 1 mL，2 mL，又は 5 mL の希釈液を加えて静注用に調製し，レミフェンタニル濃度 1 mg/mL として溶解液を投与すること。溶解液は無色澄明であり，目視できる微粒子はない。溶解後は，本製剤中（確認可能な容器の場合）に微粒子，変色，又は容器の破損がないことを目視で確認する。上記のような不良が認められた溶液は全て廃棄する。溶解液は単回使用のみである。未使用薬及び廃棄物は現地の規制要件に従って破棄すること。

手動制御による投与では，Ultiva の濃度が 20～250 μg/mL になるようさらに希釈すること（成人の推奨希釈濃度は 50 μg/mL，1 歳以上の小児患者では 20～25 μg/mL）。

TCI による投与では，Ultiva をさらに希釈すること（TCI 用の推奨希釈濃度は 20～50

μg/mL）。

投与装置の技術的機能及び患者における予想される必要量に応じて希釈する。

以下に挙げる静注輸液のいずれかを用いて希釈すること。

注射用水

5%ブドウ糖注射剤

5%ブドウ糖及び 0.9%塩化ナトリウム注射剤

0.9%塩化ナトリウム注射剤

0.45%塩化ナトリウム注射剤

希釈後は，本製剤が無色澄明であり，微粒子がないこと及び容器が破損していないことを目視で確認する。上記のような不良が認められた溶液は全て廃棄する。

Ultiva を流入中の静注カテーテルから投与する際は,次の静注輸液との配合可能である。

乳酸加リンゲル注射剤

乳酸加リンゲル及び 5%ブドウ糖注射剤

Ultiva を流入中の静注カテーテルから投与する際は,プロポフォールと配合可能である。

Ultiva の手動制御による投与速度に関する指針を表 6～11 に示す。

表 6.　Ultiva 注射剤の投与速度（mL/kg/時）

持続静脈内投与速度 (μg/kg/分)	溶液濃度別持続静脈内投与速度 (mL/kg/時)			
	20 μg /mL 1 mg/50 mL	25 μg /mL 1 mg/40 mL	50 μg /mL 1 mg/20 mL	250 μg /mL 10 mg/40 mL
0.0125	0.038	0.03	0.015	推奨されない
0.025	0.075	0.06	0.03	推奨されない
0.05	0.15	0.12	0.06	0.012
0.075	0.23	0.18	0.09	0.018
0.1	0.3	0.24	0.12	0.024
0.15	0.45	0.36	0.18	0.036
0.2	0.6	0.48	0.24	0.048
0.25	0.75	0.6	0.3	0.06
0.5	1.5	1.2	0.6	0.12
0.75	2.25	1.8	0.9	0.18
1.0	3.0	2.4	1.2	0.24
1.25	3.75	3.0	1.5	0.3
1.5	4.5	3.6	1.8	0.36
1.75	5.25	4.2	2.1	0.42
2.0	6.0	4.8	2.4	0.48

表 7.　Ultiva 注射剤 20 μg /mL 溶液の投与速度（mL/時）

投与速度	患者体重（kg）						
（μg/kg/分）	5	10	20	30	40	50	60
0.0125	0.188	0.375	0.75	1.125	1.5	1.875	2.25
0.025	0.375	0.75	1.5	2.25	3.0	3.75	4.5
0.05	0.75	1.5	3.0	4.5	6.0	7.5	9.0
0.075	1.125	2.25	4.5	6.75	9.0	11.25	13.5
0.1	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	15.0	18.0
0.15	2.25	4.5	9.0	13.5	18.0	22.5	27.0
0.2	3.0	6.0	12.0	18.0	24.0	30.0	36.0
0.25	3.75	7.5	15.0	22.5	30.0	37.5	45.0
0.3	4.5	9.0	18.0	27.0	36.0	45.0	54.0
0.35	5.25	10.5	21.0	31.5	42.0	52.5	63.0
0.4	6.0	12.0	24.0	36.0	48.0	60.0	72.0

表 8.　Ultiva 注射剤 25 μg /mL 溶液の投与速度 (mL/時)

投与速度	患者体重 (kg)									
(μg/kg/分)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
0.0125	0.3	0.6	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.025	0.6	1.2	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.05	1.2	2.4	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.075	1.8	3.6	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.1	2.4	4.8	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.15	3.6	7.2	10.8	14.4	18.0	21.6	25.2	28.8	32.4	36.0
0.2	4.8	9.6	14.4	19.2	24.0	28.8	33.6	38.4	43.2	48.0

表 9.　Ultiva 注射剤 50 µg /mL 溶液の投与速度 (mL/時)

投与速度	患者体重 (kg)							
(µg/kg/分)	30	40	50	60	70	80	90	100
0.025	0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.7	3.0
0.05	1.8	2.4	3.0	3.6	4.2	4.8	5.4	6.0
0.075	2.7	3.6	4.5	5.4	6.3	7.2	8.1	9.0
0.1	3.6	4.8	6.0	7.2	8.4	9.6	10.8	12.0
0.15	5.4	7.2	9.0	10.8	12.6	14.4	16.2	18.0
0.2	7.2	9.6	12.0	14.4	16.8	19.2	21.6	24.0
0.25	9.0	12.0	15.0	18.0	21.0	24.0	27.0	30.0
0.5	18.0	24.0	30.0	36.0	42.0	48.0	54.0	60.0
0.75	27.0	36.0	45.0	54.0	63.0	72.0	81.0	90.0
1.0	36.0	48.0	60.0	72.0	84.0	96.0	108.0	120.0
1.25	45.0	60.0	75.0	90.0	105.0	120.0	135.0	150.0
1.5	54.0	72.0	90.0	108.0	126.0	144.0	162.0	180.0
1.75	63.0	84.0	105.0	126.0	147.0	168.0	189.0	210.0
2.0	72.0	96.0	120.0	144.0	168.0	192.0	216.0	240.0

表 10.　Ultiva 注射剤 250 µg /mL 溶液の投与速度 (mL/時)

投与速度	患者体重 (kg)							
(µg/kg/分)	30	40	50	60	70	80	90	100
0.1	0.72	0.96	1.20	1.44	1.68	1.92	2.16	2.40
0.15	1.08	1.44	1.80	2.16	2.52	2.88	3.24	3.60
0.2	1.44	1.92	2.40	2.88	3.36	3.84	4.32	4.80
0.25	1.80	2.40	3.00	3.60	4.20	4.80	5.40	6.00
0.5	3.60	4.80	6.00	7.20	8.40	9.60	10.80	12.00
0.75	5.40	7.20	9.00	10.80	12.60	14.40	16.20	18.00
1.0	7.20	9.60	12.00	14.40	16.80	19.20	21.60	24.00
1.25	9.00	12.00	15.00	18.00	21.00	24.00	27.00	30.00
1.5	10.80	14.40	18.00	21.60	25.20	28.80	32.40	36.00
1.75	12.60	16.80	21.00	25.20	29.40	33.60	37.80	42.00
2.0	14.40	19.20	24.00	28.80	33.60	38.40	43.20	48.00

手動制御による投与速度で得られた定常状態における血液中レミフェンタニル濃度の値を表 11 に示す。（TCI 制御による場合と同等である）

表 11. Minto（1997）の薬物動態モデルを用いて手動制御による投与速度（μg/kg/分）で得られた定常状態における血液中レミフェンタニル濃度(ng/mL)
（70kg，170cm，40 歳，男性）

Ultiva の投与速度 (μg/kg/分)	血液中レミフェンタニル濃度 (ng/mL)
0.05	1.3
0.10	2.6
0.25	6.3
0.40	10.4
0.50	12.6
1.0	25.2
2.0	50.5

7. 医薬品販売承認取得者

<[国別に記入すること]>

{名称および住所}
<{電話番号}>
<{ファックス番号}>
<{メールアドレス}>

8. 販売承認番号

<[国別に記入すること]>

9. 初回承認年月日及び承認更新年月日

<{日/月/年}> <{日 月 年}>
<[国別に記入すること]>

10. 文書改訂年月日

<{月/年}>
<[国別に記入すること]>

レーベリング

詳細は外箱に表示する

外箱, 1mg バイアル, 2mg バイアル, 5mg バイアル

1. 医薬品の名称

Ultiva 1 mg凍結乾燥粉末静注用注射剤
Ultiva 2 mg凍結乾燥粉末静注用注射剤
Ultiva 5 mg凍結乾燥粉末静注用注射剤

レミフェンタニル

2. 有効成分の提示

1 バイアルにレミフェンタニルとして 1 mg を含有する（塩酸塩として）
1 バイアルにレミフェンタニルとして 2 mg を含有する（塩酸塩として）
1 バイアルにレミフェンタニルとして 5 mg を含有する（塩酸塩として）

3. 賦形剤の一覧

グリシン
塩酸
水酸化ナトリウム

4. 剤型および包装

凍結乾燥粉末静注用注射剤

3mLバイアルに凍結乾燥粉末1 mg，5バイアル
5mLバイアルに凍結乾燥粉末2 mg，5バイアル
10mLバイアルに凍結乾燥粉末5 mg，5バイアル

5. 方法および投与経路

静脈内投与
一回使い切り
使用前にパーッケージリーフレットをお読みください。

6. 特別な警告，医薬品が子供の目につかず手の届かないところに保存されなければならない

子供の目につかず手の届かないところに保存すること。

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 有効期限

有効期限
溶解された製品の貯蔵期限については，リーフレットをお読みください。

9. 特別な保管条件

25℃以上で保管しないでください。

10. 未使用の医薬品または廃棄物の処理のための特別な予防措置，適切な場合

11. 医薬品販売承認取得者の名称および住所

<[国別に記入すること]>

{名称および住所}
<{電話番号}>
<{ファックス番号}>
<{メールアドレス}>

12. 医薬品販売承認取得番号

<[国別に記入すること]>

13. バッチナンバー

ロット

14. 供給のための一般的な分類

<[国別に記入すること]>

15. 使用法について

16. 点字情報

点字を含めないことの理由

最小項目は SMALL IMMEDIATE 包装単位に表示します

バイアルラベル, 1mg, 2mg, 5mg

1. 医薬品の名称および投与経路

Ultiva 1 mg 凍結乾燥粉末静注用注射剤
Ultiva 2 mg 凍結乾燥粉末静注用注射剤
Ultiva 5 mg 凍結乾燥粉末静注用注射剤

レミフェンタニル

2. 投与方法

静脈内投与

3. 有効期限

有効期限

4. バッチナンバー

ロット

5. 重量，用量またはユニットに関する項目

1 mg レミフェンタニル
2 mg レミフェンタニル
5 mg レミフェンタニル

6. その他

リーフレット

リーフレット：患者向け情報

Ultiva 1 mg 凍結乾燥粉末静注用注射剤
Ultiva 2 mg 凍結乾燥粉末静注用注射剤
Ultiva 5 mg 凍結乾燥粉末静注用注射剤
レミフェンタニル

あなたのための重要な情報を含んでいるので，この薬を使用する前にこのリーフレット全体を熟読してください。
- このリーフレットは保管してください。再読の必要があるかもしれません。
- 不明な点は，担当の医師または薬剤師に尋ねてください。
- もし副作用が出た場合は，担当の医師または薬剤師に伝えてください。このリーフレットには記載されていない，起こりうるすべての副作用が該当します。第 4 章をご覧ください。

このリーフレットに記載されていること

1. Ultiva の説明および使用目的
2. Ultiva の使用前に知っておくべきこと
3. Ultiva の使用方法
4. 起こりうる副作用
5. Ultiva の保管方法
6. 包装の内容およびその他の情報

1. Ultiva の説明および使用目的

Ultiva にはレミフェンタニルと呼ばれる薬が含まれています。レミフェンタニルは，オピオイドとして知られる薬の種類に属しており，痛みを緩和させるために使用します。Ultiva は，オピオイドの中でも他の薬とは違い，薬の作用があらわれるのは早く，持続する時間は短いです。

Ultiva の使用目的
- 手術前や手術中の痛みを感じなくさせる
- 集中治療室で機械を使って人工的に呼吸を調節している間の痛みを感じなくさせる（18 歳以上の患者さん）

2. Ultiva の使用前に知っておくべきこと

以下に該当する場合は Ultiva を使用しないでください
- レミフェンタニルまたはこの薬に含まれる他の成分に対してアレルギーがある場合（第 6 章に記載）
- フェンタニル類似体（痛みを和らげる薬。フェンタニルに似た作用があり，オピオイドとして知られる薬の一種です）に対してアレルギーがある場合
- 脊柱管（背骨の中の空間）に注射する場合

- Ultiva を単独で麻酔として投与開始する場合

➔ 上記のいずれかにあてはまるか判断がつかない場合は，Ultivaを使用する前に担当の医師，看護師または薬剤師にお知らせください。

Ultiva 使用時の特別な注意
- モルヒネやコデインなど，他の種類のオピオイドに対してアレルギーがある場合
- 肺機能障害を患っている場合（呼吸困難を引き起こす可能性が高くなります）
- 65 歳以上の患者さんで，衰弱している，または血液量が減ったり，血圧が低くなったりしている場合（心臓障害を引き起こす可能性が高くなります）

➔ 上記のいずれかにあてはまるか判断がつかない場合は，Ultivaを使用する前に担当の医師または看護師にお知らせください。

他の薬の使用
他の薬を現在使用している場合，最近使用した場合，または使用する予定がある場合は，**担当の医師に伝えてください**。生薬や処方せんを必要としない薬についてもお知らせください。特に，以下の薬を使用している場合は，担当の医師または薬剤師に伝えてください。
- β 遮断薬またはカルシウムチャネル遮断薬などの心臓または血圧の薬

妊娠および授乳
妊娠している場合，子どもをもうける予定がある場合，または授乳をしている場合は担当の医師にお知らせください。

妊娠中にこの薬を使用する場合，赤ちゃんに対するリスクとあなたへのベネフィットについて，担当の医師が判断します。

この薬の使用後 24 時間は授乳をしないでください。その期間に搾乳した母乳は処分し，赤ちゃんには与えないでください。

自動車の運転および機械の操作
入院期間が 1 日だけの場合，退院または車の運転が可能になる時間については担当の医師がお伝えします。手術を受けた直後に車の運転をするのは危険です。

Ultiva の投与を受けた後は，麻酔から完全に回復するまで飲酒はしないでください。

3. Ultiva の使用方法

患者さんがご自身でこの薬を投与することはありません。この薬は，必ず投与の資格を持つ医療スタッフが投与します。

Ultiva は以下の方法で投与されます。
- 静脈内への 1 回投与。

- 静脈内への持続投与。これは長時間にわたってゆっくりと投与する方法です。

以下に基づいて Ultiva の投与方法と投与量が決められます。
- 患者さんが受ける手術または集中治療室での治療
- 予想される痛みの程度

投与量は患者さんによって異なります。肝臓や腎臓に問題のある患者さんに対して，投与量を調節する必要はありません。

手術後

➔ 痛みがある場合は担当の医師または看護師に伝えてください。処置の後に痛みがある場合は，他の痛み止めを使用することもできます。

4. 起こりうる副作用

すべての医薬品でそうであるように，この薬により副作用が起こる可能性がありますが，副作用はすべての方に起こるわけではありません。

アナフィラキシーを含むアレルギー反応がまれにみられています(1,000 人中 1 人以下)。下記のような徴候も該当します。
- 隆起性のそう痒性皮疹（蕁麻疹）
- 呼吸困難を引き起こす原因となる顔面または口腔の腫脹（血管浮腫）
- 虚脱

➔ これらの症状があらわれた場合はただちに医師に伝えてください

きわめて高頻度にみられる副作用：10 人中 1 人以上
- 筋硬直（筋固縮）
- 血圧低下（低血圧）
- 不調感（悪心）または吐き気（嘔吐）

高頻度にみられる副作用：10 人中 1 人以下
- 心拍数低下（徐脈）
- 浅呼吸（呼吸抑制）
- 一時的な呼吸停止（無呼吸）
- そう痒

低頻度にみられる副作用：100 人中 1 人以下
- 酸素欠乏（低酸素症）
- 便秘

まれにみられる副作用：1,000 人中 1 人以下
- Ultiva と他の麻酔薬を一緒に投与した患者さんに，心拍数低下（徐脈）の後，心拍の停止（心静止/心停止）

その他の副作用
ごく少数の人にその他の副作用が起こっていますが，正確な頻度はわかっていません。
- 身体的に Ultiva が必要になる（薬物依存）または同じ効果を得るために時間とともに薬の投与量を増やす必要がある（薬物耐性）
- ひきつけ（発作）
- 不整脈の一種（房室ブロック）

手術後に起こる可能性のある副作用
高頻度にみられる副作用
- 戦慄
- 血圧上昇（高血圧）

低頻度にみられる副作用
- 疼痛

まれにみられる副作用
- とても平静になるまたは非常に眠くなる

3 日間を超える投与延長の後，Ultiva を突然中止した場合に特にみられたその他の副作用
- 心拍数上昇（頻脈）
- 血圧上昇（高血圧）
- 落ち着きのなさ（激越）

副作用の報告

副作用がおきた場合は，担当の医師または看護師に知らせてください。このリーフレットには記載されていない副作用も伝えてください。また，添付資料5に記載されている National reporting systemを通じて，直接，副作用を報告することもできます。副作用を報告することで，この薬に関するより多くの安全性情報の提供に役立ちます。

5. Ultiva の保管方法

小児の手の届かない，目につかない場所に保管してください。

使用期限を過ぎた Ultiva は使用しないでください。使用期限はバイアルおよび外箱の EXP の後に記載されています。記載されている月の最終日が使用期限です。
25℃以上で保管しないでください。

Ultiva の調整後はすぐに使用してください。残液は，廃水または家庭ごみとして処分しないでください。不要となった薬は，担当の医師または看護師がすべて廃棄します。そうすることで環境を保護することができます。

元の包装のままこのリーフレットとともに保管してください。

6. 包装の内容およびその他の情報

Ultiva に含まれる成分

- この薬の有効成分はレミフェンタニル塩酸塩です。
- その他の成分は，グリシン，塩酸（pH 調整用），水酸化ナトリウム（必要な場合は pH 調整用）です。
- Ultiva を指定のとおりに溶解した際には，1 mL につきレミフェンタニル 1 mg を含有しています。

Ultiva の外観および包装の内容物

Ultiva は以下の含量で販売されています。

- Ultiva 1 mg は，滅菌されエンドトキシンを含まず，保存剤を使用していない白色～微黄白色の凍結乾燥粉末で，濃縮された静注用注射剤であり，3 mL ガラスバイアルに入っています。
- Ultiva 2 mg は，滅菌されエンドトキシンを含まず，保存剤を使用していない白色～微黄白色の凍結乾燥粉末で，濃縮された静注用注射剤であり，5 mL ガラスバイアルに入っています。
- Ultiva 5 mg は，滅菌されエンドトキシンを含まず，保存剤を使用していない白色～微黄白色の凍結乾燥粉末で，濃縮された静注用注射剤であり，10 mL ガラスバイアルに入っています。

投与の前に，Ultiva の粉末と適切な輸液を混合します（詳細は「医療専門家または医療関係者向けの情報」の項を参照）。混合された Ultiva の溶液は無色透明です。各含量の Ultiva は，5 バイアルずつ箱に入れて供給されます。

販売承認取得者および製造業者

各国で記載する

この医薬品は以下の名称で EEA 加盟国において承認されています。

Ultiva：オーストリア，ベルギー，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，イタリア，ルクセンブルグ，オランダ，ポルトガル，スペイン

最新版リーフレットの改訂［年月］

各国で記載する

以下の情報は医療専門家または医療関係者向けの情報です。

詳細な情報については Ultiva の「製品特性概要」をご参照ください。

用量・用法

Ultiva は，呼吸器及び循環器機能のモニタリング及びサポート体制が完全に整った環境で，かつ麻酔薬の使用及び強オピオイドで予想される有害作用の認識や心肺蘇生法等の管理について特に訓練を受けた者が投与すべきである。そのような訓練には，気道確保と管理，並びに人工換気も含まれなければならない。

Ultiva の持続静脈内投与は，必ず目盛りのついた注入機器を使用して，流れの速い静注ラインに投与するか，あるいは専用の静注ラインを通して投与する。静注ラインは静脈カニューレに接続するか，あるいは静脈カニューレに近づけてプライミングし，デッドスペースを最小限に抑えること（追加の情報は*使用及び取扱い*と医薬品製品概要 6.6 項の体重換算による Ultiva の用量設定に必要な投与速度の表を参照）。

Ultiva はまた，年齢及び除脂肪体重（lean body mass; LBM）を共変量とする Minto 薬物動態モデルを組み込んだ承認済みの持続投与器具を用いた目標制御による投与（target-controlled infusion; TCI）も可能である（Anesthesiology 1997; 86: 10-23）。

静注ラインの閉塞又は遮断を避け，使用後は適切に洗浄し Ultiva が残存しないように注意する必要がある（*警告及び使用上の注意*を参照）。

Ultiva は静脈内投与のみに使用し，硬膜外投与又はくも膜下投与をしてはならない（*禁忌*を参照）。

希釈

Ultiva は溶解した後，さらに希釈することができる。投与前に薬物を希釈する指示については，*使用および取扱い*を参照すること。

手動制御による投与では，Ultiva を 20～250 μg/mL の濃度に希釈することができる（成人の推奨希釈濃度は 50 μg/mL，1 歳以上の小児患者では 20～25 μg/mL）。

TCI の場合，Ultiva の推奨希釈濃度は 20～50 μg/mL である。

全身麻酔

Ultiva の投与は，患者の反応に基づき個別に調節しなければならない。

成人

手動制御による投与

開始時の注射/注入速度及び用量範囲を表 1 に示した。

表 1. 成人における投与指針

適応	単回静脈内投与量 (μg/kg)	持続静脈内投与速度 (μg/kg/分)	
		開始時の投与速度	投与速度範囲
麻酔導入	1（30 秒以上かけて投与）	0.5～1	–
人工換気中の患者に対する麻酔維持			
亜酸化窒素（66%）	0.5～1	0.4	0.1～2
イソフルラン（開始用量 0.5MAC）	0.5～1	0.25	0.05～2
プロポフォール（開始用量 100 μg/kg/分）	0.5～1	0.25	0.05～2

導入時に緩徐な単回静脈内投与を行う場合，Ultiva を 30 秒以上かけて投与しなければならない。

上記の推奨用量において，レミフェンタニルは麻酔維持に必要な催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため，イソフルラン及びプロポフォールは上で推奨したとおりに投与すべきである（このセクションの「併用薬」の項を参照）。

レミフェンタニルと表に記載されている以外の他の催眠剤との併用に関する推奨用量については，データない。

麻酔導入：麻酔導入する際，Ultivaはプロポフォール，チオペンタール，又はイソフルラン等の標準用量の催眠剤とともに投与すること。1 μg/kgの緩徐な初回単回投与（30秒以上かけて投与する）の有無に関わらず，Ultivaは，0.5～1 μg/kg/分の速度で投与可能である。Ultivaの投与開始 8～10 分以上後に気管挿管を行う場合は，単回静脈内投与の必要はない。

人工呼吸管理下での麻酔維持：表 1 に示した麻酔法に基づき，気管挿管後にUltivaの投

与速度を減らすこと。Ultivaの作用発現は早く，作用持続時間が短いため，麻酔中の投与速度は希望するレベルのμ-オピオイド反応に達するように 2～5 分ごとに投与速度を25%～100%増加あるいは 25%～50%減少させることができる。浅麻酔に対しては，緩徐な単回静脈内投与を 2～5 分間隔で補足的に行ってもよい。

自発呼吸下で気道を確保して麻酔（例：ラリンジアルマスク麻酔）を行った患者への麻酔：自発呼吸下で気道を確保して麻酔を行った患者では，呼吸抑制が発現する可能性がある。患者の必要性に応じた投与量の調節を特に注意して行い，補助換気を行うなどの必要がある。自発呼吸下で麻酔をされた患者への追加鎮痛に推奨される投与開始時の投与速度は，0.04 μg/kg/分で，有効量まで漸増する。0.025～0.1 μg/kg/分の範囲の投与速度が検討されている。

自発呼吸下で麻酔をされた患者への単回静脈内投与は推奨されない。

患者の意識がある状態で手術を行う場合，又は手術中に気道支持を行わない場合は，Ultiva を鎮痛剤として使用しないこと。

併用薬：レミフェンタニルは，麻酔に必要な吸入麻酔薬，催眠剤，及びベンゾジアゼピン系薬剤の必要量又は用量を減少させる（他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用を参照）。

イソフルラン，thiopentone，プロポフォール，temazepam 等の麻酔に用いる薬剤は，レミフェンタニルとの併用で，投与量が 75%まで減少する。

手術直後における投与中止／継続に関する指針：Ultivaの作用消失は極めて速いため，投与中止後 5～10 分以内にオピオイド作用は消失する。術後疼痛が予想される外科手術を受ける患者では，Ultivaの投与中止前に鎮痛剤を投与すべきである。長時間作用型鎮痛剤の効果が最大に達するまで，十分な時間を取ること。鎮痛剤は，患者の外科手術及び術後ケアの程度に対し適切なものを選択すべきである。

手術終了前に長時間作用型の鎮痛が確立されていない場合，術後直後から長時間作用型鎮痛剤の効果が最大に達するまでの間，Ultiva による麻酔維持が必要となることがある。

機械的人工換気が施されている集中治療患者に使用する際の指針については，このセクションの「集中治療における使用」を参照のこと。

自発呼吸のある患者の場合，Ultiva の初回投与速度は 0.1 μg/kg/分に減速すること。その後，5 分ごとに 0.025 μg/kg/分までの範囲で加速又は減速し，患者の鎮痛のレベル及び呼吸数のバランスを取る。Ultiva は，呼吸器及び循環器機能のモニタリング及びサポート体制が完全に整った環境で，強オピオイドが呼吸器に及ぼす影響の認識及び管理について特に訓練を受けた者による十分な監視下でのみ使用すること。

自発呼吸のある患者に対して，術後疼痛を治療するために Ultiva を単回静脈内投与することは推奨されない。

目標制御による投与

人工換気中の患者に対する麻酔導入及び維持：UltivaのTCIは，人工換気中の成人患者

における麻酔導入及び維持の際，静注又は吸入麻酔剤との併用で用いるべきである（表 1 を参照）。一般にこれらの薬剤との併用で，3～8 ng/mLの目標血液中レミフェンタニル濃度を用いることにより，麻酔導入及び外科手術に適切な鎮痛を達成することが出来る。Ultivaは，個々の患者の反応に応じて用量を増減すべきである。特に刺激の強い外科手術については，15 ng/mLまでの目標血液中濃度が必要になることもある。

上記の推奨用量においては，レミフェンタニルは麻酔維持に必要な催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため，イソフルラン及びプロポフォールを上記で推奨したとおり投与すべきである（表 1 及びこのセクションの「併用薬」の項を参照）。

手動制御による投与により達成される血液中レミフェンタニル濃度に関する情報については，医薬品製品概要 6.6 項，表 11 を参照のこと。

自発呼吸下の麻酔における TCI の使用については，十分なデータがないため推奨できない。

<u>手術直後における投与中止／継続に関する指針：</u>手術終了時，TCI投与が停止されるか，目標濃度が低下した際，計算したレミフェンタニル濃度が約 1～2 ng/mLの範囲で自発呼吸が戻ると思われる。手動制御による投与の場合と同様に，術後鎮痛は手術終了前に長時間作用型鎮痛剤を用いて確立すべきである（このセクションの「手動制御による投与－投与中止に関する指針」の項を参照）。

術後鎮痛管理のための TCI の使用については，十分なデータがないため推奨できない。

小児患者（1～12 歳）

麻酔導入における Ultiva と静注麻酔薬との併用投与については，詳細な検討がされていないため推奨されない。小児を対象とした TCI の試験は実施していないため，当該患者への TCI を用いた Ultiva の投与は推奨されない。Ultiva による麻酔維持には以下の用量が推奨されている。

表 2. 小児患者（1～12 歳）における麻酔維持に関する投与指針

*併用麻酔薬	単回静脈内投与量（μg/kg）	持続静脈内投与速度（μg/kg/分）	
		開始時の投与速度	投与速度範囲
ハロタン(開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～1.3
セボフルラン(開始用量 0.3MAC)	1	0.25	0.05～0.9
イソフルラン(開始用量 0.5MAC)	1	0.25	0.06～0.9

*亜酸化窒素：酸素を 2：1 の比で併用する場合

Ultivaを単回静脈内投与する場合は30 秒以上かけて行うこと。単回静脈内投与が同時に行われていない場合は，少なくともUltivaの投与開始から 5 分後までの間は手術を開始しないこと。Ultivaと 70%亜酸化窒素単独を併用する場合の通常投与速度は 0.4～3 μg/kg/分とする。特に検討されてはいないが，成人における開始時の投与速度は 0.4 μg/kg/分が適切であるというデータがある。小児患者の監視を行い，また，投与量は外科的手技にふさわしい麻酔深度まで増減すること。

併用薬：前述の推奨用量において，レミフェンタニルは麻酔維持に必要な催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため，イソフルラン，ハロタン及びセボフルランを上で推奨したとおりに投与すること。レミフェンタニルと表に記載されている催眠剤以外の他の催眠剤との併用における推奨用量については，利用可能なデータはない（このセクションの「成人－併用薬」の項を参照）。

手術直後の患者管理に関する指針

Ultiva投与中止前の他剤による鎮痛の確立：

Ultiva の作用は極めて急速に消失するため，投与中止後 5～10 分以内に鎮痛効果は消失する。術後疼痛が予想される外科手術を受ける患者には，Ultiva 投与中止前に鎮痛剤を投与すること。長時間作用型鎮痛剤を使用する場合には，治療効果が得られるまで十分な時間を設けること。個々の患者が受ける手術及び予測される術後管理の程度に合った薬剤選択，用量及び投与時期を予め設定し，各患者ごとに調節する必要がある（*警告及び使用上の注意*を参照）。

新生児・乳児（1 歳未満）

新生児及び乳児におけるレミフェンタニルの臨床経験は限られている（医薬品製品概要 5.1 項を参照）。新生児・乳児（1 歳未満）におけるレミフェンタニルの薬物動態プロファイルは，体重差について補正後，成人での結果と同等であった（医薬品製品概要 5.2 項を

参照)。しかしながら，この年齢層における十分なデータがないため，Ultiva の投与は推奨されない。

全静脈麻酔の使用：乳児におけるレミフェンタニルを使用した全静脈麻酔の臨床経験は限られている（医薬品製品概要 5.1 項を参照)。推奨用量については十分なデータがない。

心臓麻酔

手動制御による投与

表 3. 心臓麻酔に関する投与指針

適応	単回静脈内投与量 (μg/kg)	持続静脈内投与速度（μg/kg/分）	
		開始時の投与速度	投与速度範囲
麻酔導入	推奨されない	1	―
麻酔維持 ・イソフルラン（開始用量 0.4MAC）	0.5～1	1	0.003～4
・プロポフォール （開始用量 50 μg/kg/分）	0.5～1	1	0.01～4.3
抜管前の術後鎮痛の継続	推奨されない	1	0～1

麻酔導入時：催眠剤を投与して意識消失を得た後，Ultivaを投与速度 1 μg/kg/分で投与開始すること。心臓外科手術患者の導入時におけるUltivaの単回静脈内投与の使用は，推奨されない。気管挿管は，少なくとも投与開始から 5 分後までは行わないこと。

麻酔維持時：気管挿管後，Ultivaの投与速度を患者の必要性に応じて増減すること。緩徐な単回静脈内投与を補足的に行う場合は，必要に応じて投与を行ってもよい。心室機能低下又は心臓弁膜手術を行う患者等のリスクが高い心疾患の患者については，単回静脈内投与量は最大 0.5 μg/kgで行うこと。これらの投与推奨事項は，低体温心肺バイパス術の際にも適用される（医薬品製品概要 5.2 項を参照)。

併用薬：上記の推奨用量においては，レミフェンタニルは麻酔維持に要する催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，過度の麻酔深度になるのを避けるため，イソフルラン及びプロポフォールを上記で推奨したとおりに投与すべきである。レミフェンタニルと表に記載されている催眠剤以外の他の催眠剤との併用における推奨用量については，利用可能なデータはない（このセクションの「成人－併用薬」の項を参照)。

術後の患者管理に関する指針

抜管前の術後鎮痛の継続：患者を術後ケアの病室へ移送中は，Ultivaは術中の最終投与速度を維持しておくことが推奨される。この病室へ到着次第，患者の鎮痛及び鎮静のレベルを十分に監視し,Ultivaの投与速度は個々の患者の要件に合わせて調節すること(このセクションの「集中治療」の項，集中治療患者の管理を参照)。

Ultivaの投与中止前の他剤による鎮痛の確立：Ultivaの作用は極めて急速に消失するため，投与中止後 5～10 分以内にオピオイド活性が消失する。Ultivaの投与中止前に他の鎮痛剤及び鎮静剤の治療効果が確立しているように，十分な時間を設けて投与しておく必要がある。このため，患者を人工呼吸器から離脱させる前に，薬剤選択，用量及び投与時期を計画しておくことが推奨される。

Ultivaの投与中止に関する指針：Ultivaの作用は極めて急速に消失するため，心臓手術施行患者ではUltiva投与中止直後の高血圧，悪寒及び疼痛が報告されている（リーフレット 4 項の起こりうる副作用を参照)。このような事象を最小限にするため，Ultivaの投与を中止する際には，上記のように他の適切な鎮痛剤の効果が確立していなければならない。持続投与を終了するまで，10 分以上の間隔で 25%ずつ投与速度を下げることが推奨される。

人工換気装置を外す間は，Ultiva の投与を増加させてはならず，漸減のみを行い，必要に応じ他の鎮痛剤で補足する。高血圧や頻脈等の血行動態の変化については，それぞれに見合った別の薬剤で治療することが望ましい。

Ultivaに代わる鎮痛剤へ移行するまでの処方の一部として他のオピオイド剤を投与する場合には，患者を注意深く観察すること。適切な術後鎮痛を得るという有益性は，こうした薬剤に伴う呼吸抑制のリスクを常に勘案して判断しなければならない。

目標制御による投与

麻酔導入及び維持：UltivaによるTCIは，人工換気の成人患者における麻酔導入及び維持において，静注又は吸入催眠剤との併用で使用すべきである（表 3 を参照)。これらの薬剤との併用により，一般的外科手術に用いられるレミフェンタニルの目標血液中濃度の範囲の上限値で，心臓手術のための適切な鎮痛が一般に得られる。個々の患者の反応に対しレミフェンタニルを増減した後, 20 ng/mLという非常に高い血液中濃度が臨床試験では用いられた。前述の推奨用量では，レミフェンタニルは麻酔維持に要する催眠剤の量を著しく減少させる。したがって，低血圧及び徐脈等の血行動態作用の上昇を避けるため,イソフルラン及びプロポフォールは上記で推奨したとおりに投与すること(表 3 及びこのセクションの「併用薬」の項参照)。

手動制御による投与で得られる血液中レミフェンタニル濃度に関する情報については，医薬品製品概要 6.6 項，表 11 を参照のこと。

手術直後における投与中止／継続に関する指針：手術終了時，TCIが停止されるか，あるいは目標濃度が低下した際，計算したレミフェンタニル濃度が 1～2 ng/mLの範囲で自発呼吸が戻ると思われる。手動制御による投与の場合と同様，術後鎮痛は，手術終了前に長時間作用型鎮痛剤を用いて確立すべきである（このセクションの「手動制御による投与－投与中止に関する指針」の項を参照）。

術後鎮痛管理のための TCI の使用については，十分なデータがないため推奨できない。

小児患者（1～12 歳）

心臓外科手術中における推奨用量に関する十分なデータはない。

集中治療における使用

成人

Ultiva は，機械的人工換気中の集中治療患者において鎮痛に対して投与することができる。必要に応じて鎮静剤を追加すること。

機械的人工換気が施されている集中治療患者を対象とする十分にコントロールされた臨床試験において，Ultiva は 3 日間までの安全性及び有効性の検討がなされている（このセクションの「腎機能障害のある集中治療患者」及び医薬品製品概要 5.2 項参照）。したがって，3 日を超える期間の Ultiva による治療は推奨されない。

集中治療患者に対する Ultiva の TCI は検討されていないため，当該患者への TCI を用いた Ultiva の投与は推奨されない。

Ultiva は，成人では 0.1 μg/kg/分（6 μg/kg/時）～0.15 μg/kg/分（9 μg/kg/時）の投与速度で開始するのが望ましい。投与速度は 0.025 μg/kg/分（1.5 μg/kg/時）ずつ増加させて，望ましい鎮痛レベルを得ること。投与量を調節する間隔は，5 分以上取るようにすること。患者を定期的に評価し，状況に応じて Ultiva の投与速度を調節すべきである。投与速度が 0.2 μg/kg/分（12 μg/kg/時）に達しても，望む鎮静レベルが得られない場合は，適切な鎮静剤の投与を開始することが望ましい（下記参照）。望む鎮静レベルを得るまで，鎮静剤の用量を増減する。さらに鎮痛が必要な場合は，Ultiva の投与速度を 0.025 μg/kg/分（1.5 μg/kg/時）ずつ増加させてもよい。

表 4 は，個々の患者の鎮痛に対する開始投与速度及び典型的な用量範囲の概要を示す：

表 4. 集中治療における Ultiva の使用に関する投与指針

持続静脈内投与速度 μg/kg/分（μg/kg/時間）	
開始速度	用量範囲
0.1（6）～0.15（9）	0.006（0.38）～0.74（44.6）

集中治療においては，Ultiva の単回静脈内投与は推奨されない。

Ultiva の使用により，併用する鎮静剤の必要用量が減少する。鎮静剤が必要な場合における典型的な開始用量を表 5 に示す。

表 5. 鎮静剤が必要な場合，望ましい開始用量

鎮静剤	単回静脈内投与量（mg/kg）	持続静脈内投与速度（mg/kg/時）
プロポフォール ミダゾラム	0.5 まで 0.03 まで	0.5 0.03

それぞれの薬剤の増減が別々にできるよう，複数の鎮静剤を同一の輸液バッグの中で 1 つの混合物として調製しないこと。

<u>刺激を伴う処置を受ける人工換気中の患者に対する鎮痛の追加：</u>気管内吸引，創傷包帯あるいは理学療法のような刺激及び／又は痛みを伴う処置を受けている人工換気中の患者に対しては，追加の鎮痛を与えるために，現在のUltivaの投与速度をさらに増加させる必要がある。刺激を伴う処置の開始前に 5 分間以上，Ultivaの投与速度 0.1 µg/kg/分（6 µg/kg/時）以上を維持することが望ましい。鎮痛を追加する必要性が予想される場合，あるいは反応に応じて，2～5 分ごとに 25～50%ずつ増量してさらなる用量調節を行ってもよい。刺激を伴う処置中の追加鎮痛は，平均で 0.25 µg/kg/分（15 µg/kg/時），最大で 0.74 µg /kg/分（45 µg/kg/時）の投与速度で投与されている。

<u>Ultivaの投与中止前の他剤による鎮痛の確立：</u>Ultivaの作用は極めて急速に消失するため，投与時間にかかわらず投与中止後 5～10 分以内にオピオイド活性が消失する。Ultivaの投与後は，耐性及び痛覚過敏の可能性について考慮する。したがって，Ultivaの投与中止前には，必ず他の鎮痛剤及び鎮静剤を投与して，痛覚過敏及び随伴する血行動態の変化を避けること。他の鎮痛剤及び鎮静剤の治療効果が確立しているように，十分な時間を設けてこうした薬剤を投与しておく必要がある。鎮痛剤の種類としては，看護師又は患者の管理下による長時間作用型の経口鎮痛剤，静脈内鎮痛剤，又は局所鎮痛剤などがある。Ultivaの投与の減速に伴い，個々の患者の必要性に応じて必ず上記麻酔法を調節すること。Ultivaの投与中止前に，薬剤選択，用量及び投与時期を計画しておくことが推奨される。

µ-オピオイド受容体アゴニストの投与を延長すると，経時的に耐性が生じる可能性がある。

<u>Ultivaの抜管及び投与中止に関する指針：</u>Ultivaを使用した方法から円滑に回復できる様に，Ultivaの投与速度は抜管の 1 時間前までに 0.1 µg/kg/分（6 µg/kg/時）まで段階的に漸減することが望ましい。

抜管後，投与速度は投与を中止するまで 10 分以上の間隔で 25%ずつ減少させることが望ましい。人工換気装置を外す際，Ultiva の投与は増加させてはならず，漸減のみを行い，必要に応じ他の鎮痛剤で補う。

Ultiva の投与中止後は静注カニューレを洗浄するか又は取り除き，不用意に投与しない

ように注意する必要がある。

他の鎮痛剤へ移行するレジメンの一部として，他のオピオイド鎮痛剤を投与する際には，患者を注意深く監視しなくてはいけない。十分な鎮痛の有益性と呼吸抑制のリスクとのバランスを常に勘案しなければならない。

小児の集中治療患者

データがないため推奨できない。

腎機能障害のある集中治療患者

カルボン酸代謝物のクリアランスは，腎機能障害患者では低下するが，腎代償療法を受けている患者も含めて，腎機能障害患者においては，上で推奨した投与量に対する調節は不要である（医薬品製品概要 5.2 項を参照）。

特定の患者集団

高齢者（65 歳以上）

全身麻酔：65 歳以上の高齢者におけるレミフェンタニルの開始用量は成人の推奨用量の半分とし，その後，個々の患者の必要性に応じて増減するものとする。この患者集団ではレミフェンタニルの薬理学的効果に対する感受性の増加がみられているためである。用量調節は，導入，維持及び手術直後の鎮痛を含む全ての麻酔期での使用において実施する。

高齢者は Ultiva に対する感受性が増加するので，この患者集団において TCI を用いて Ultiva を投与する際は最初の目標濃度は 1.5～4 ng/mL とし，その後は反応に応じて増減する。

心臓麻酔：開始用量の減量は不要である（このセクションの「心臓麻酔」を参照）。

集中治療：開始用量の減量は不要である（このセクションの「集中治療」を参照）。

肥満患者

手動制御による投与については，肥満患者では Ultiva の用量を減量し，理想体重に基づくべきである。レミフェンタニルのクリアランス及び分布容積はこの患者集団では実際の体重よりも理想体重との相関関係が高いためである。

Mintoのモデルで用いられた除脂肪体重（LBM）の計算では，体格指数（body mass index; BMI）が 35 kg/m^{2}を超える女性患者及びBMIが 40 kg/m^{2}を超える男性患者において LBM が実際より低く算出される可能性が高い。これらの患者において過少投与になるのを避けるため，レミフェンタニルTCIは個々の反応に合わせて慎重に増減すべきである。

腎機能障害

過去の試験結果より，集中治療患者を含む腎機能低下患者に対し用量を調節する必要はない。

肝機能障害

試験は限られた数の肝機能障害患者を対象に実施されたため，特定の推奨用量は定められていない。しかし，重度の肝機能障害患者は，レミフェンタニルの呼吸抑制作用に対する感受性が若干高い可能性がある（*警告及び使用上の注意*を参照）。これらの患者については慎重に監視を行い，レミフェンタニルの用量を個々の患者の必要性に応じて増減すること。

脳神経外科手術

脳神経外科手術を受ける患者についての臨床経験は限られているが，用量に関しては通常の推奨用量以外の特別な調節を行う必要はないことが示されている。

ASA III/IV 患者

全身麻酔：ASA分類III/IVの患者では血行動態に対する強力なオピオイド作用がより顕著に発現することが予想されるため，この患者集団におけるUltivaの投与の際は注意すること。したがって，開始用量を減量し，その後効果が発現するまで増減することが望ましい。小児患者における推奨用量については十分なデータがない。

TCI については，ASA 分類 III 又は IV の患者においては低い初回目標濃度 1.5～4 ng/mL に設定し，その後，反応に応じて増減するべきである。

心臓麻酔：開始用量の減量は不要である（このセクションの「心臓麻酔」を参照）。

禁忌

製剤中にグリシンが含まれているため，Ultiva の硬膜外及びくも膜下投与は禁忌である（医薬品製品概要 5.3 項を参照）。

Ultiva の活性物質，他のフェンタニル誘導体，医薬品製品概要 6.1 項の添加物に対し過敏症の既往がある患者に対しては禁忌である。

Ultiva は，麻酔導入に単剤で使用しないこと。

警告及び使用上の注意

Ultiva は，呼吸器及び循環器機能のモニタリング及びサポート体制が完全に整った環境で，かつ麻酔薬の使用及び強オピオイドで予想される有害作用の認識や心肺蘇生法等の管理について特に訓練を受けた者が投与すべきである。そのような訓練には，気道確保と管理，並びに人工換気も含まれなければならない。機械的人工換気が施されている集中治療患者に対して，3 日を超える期間の Ultiva による治療は推奨されない。

異なるクラスのオピオイドに対し過敏症の既往がある患者は，Ultiva の投与後に過敏症反応を示すことがある。当該患者における Ultiva 投与の際は注意すること（*禁忌*を参照）。

作用の急速な消失／他の鎮痛剤への移行

Ultiva の作用消失は極めて速いため， Ultiva の投与中止後 5～10 分以内にオピオイド作用は消失する。術後疼痛が予想される外科手術を受ける患者では，Ultiva の中止前に鎮

痛剤を投与すること。集中治療室で使用する際は，耐性，痛覚過敏及び随伴する血行動態の変化の可能性について考慮する。Ultiva の投与中止前には，必ず他の鎮痛剤及び鎮静剤を投与する。長時間作用型鎮痛剤の治療効果が得られるまで，十分な時間を取ること。鎮痛剤は，患者の外科手術及び予測される術後ケアの程度に合った薬剤選択，用量及び投与時期を予め設定し，患者ごとに調節する必要がある。他の鎮痛剤へ移行するレジメンの一部として他のオピオイド剤を投与する場合には，十分な術後鎮痛を得る有益性と，このような薬剤に伴う呼吸抑制のリスクとのバランスを常に勘案しなければならない。

投与中止

Ultiva の投与を突然中止した場合，特に 3 日間を超える投与延長後であった場合に，投与中止後の症状として頻脈，高血圧及び激越などがまれに報告されている。この場合，再導入及び投与の漸減が有用である。機械的人工換気が施されている集中治療患者に対して，3 日を超える期間の Ultiva による治療は推奨されない。

筋硬直－予防と管理

推奨用量でも筋硬直が生じる可能性がある。他のオピオイドと同様に，筋硬直の発現は投与量及び投与速度に関連している。したがって，緩徐な単回静脈内投与は必ず 30 秒以上かけて行うこと。

レミフェンタニルにより誘発された筋硬直は，患者の臨床症状を考慮した上で適切な処置が施されなければならない。麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直は，神経筋遮断薬又は追加の催眠剤，あるいはその両剤を投与して治療すること。レミフェンタニルを鎮痛剤として用いた際に見られる筋硬直に対しては，レミフェンタニルの投与速度を減速するか中止することにより治療することができる。筋硬直はレミフェンタニルの投与を中止した後，数分以内に消失する。オピオイド拮抗薬の投与も考えられるが，それによりレミフェンタニルの鎮痛作用の消失もしくは減弱化の可能性がある。

呼吸抑制－予防と管理

全ての強オピオイドと同様に，深麻酔時には著しい呼吸抑制が伴う。したがって，レミフェンタニルは監視体制，また呼吸抑制への対応が可能な施設でのみ使用すること。呼吸機能障害のある患者には特に注意して使用すること。呼吸抑制の発現に対しては，投与速度を 50%減量するか，投与を一時的に中止するなど，適切に管理を行うこと。他のフェンタニル誘導体とは異なり，レミフェンタニルは投与延長後でも呼吸抑制の再発は認められていない。しかしながら，術後回復には多くの要因が影響を与える可能性があることから，患者を回復室から退室させるまでには，意識を完全に回復させ，正常な自発呼吸が回復するよう注意を払うことが重要である。

心血管への作用

血圧低下及び徐脈などの心血管への影響のリスク（リーフレット 4 項及び*他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用*を参照）は，まれに心室無収縮／心停止を引き起こす可能性があるが，Ultiva の投与速度あるいは併用する麻酔薬の用量を減少させるか，あるい

は必要に応じて輸液，昇圧薬又は抗コリン薬を使用することで当該リスクを低下させることができる。

衰弱した患者，循環血液量が減少した患者，低血圧の患者及び高齢者は，レミフェンタニルの心血管系の作用に対する感受性が高い可能性がある。

不注意な投与

静注ライン及び／又は静脈カニューレが輸液もしくは他の薬剤によってフラッシュ（灌流）される場合，ラインのデッドスペースに呼吸抑制，無呼吸及び/又は筋硬直を引き起こすのに十分な量の Ultiva が残存することがある。これは，Ultiva を流れの速い静注ラインに投与するか，投与中止後直ちに交換できる専用の静注ラインを通して投与することによって避けることができる。

新生児・乳児

新生児・1 歳未満の乳児における使用のデータは限られている（*用量・用法*―「新生児・乳児（1 歳未満）」及び医薬品製品概要 5.1 項を参照）。

薬物乱用

他のオピオイドと同様，レミフェンタニルは依存性を引き起こす可能性がある。

他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

レミフェンタニルは血漿コリンエステラーゼによる代謝を受けないため，この酵素で代謝される薬剤との相互作用は予想されない。

他のオピオイドと同様に，レミフェンタニルは手動制御による投与もしくは TCI のいずれの投与法であっても，麻酔に必要な吸入及び静注麻酔薬及びベンゾジアゼピン系薬剤の必要量又は用量を減少させる（*用量・用法*を参照）。もし併用する中枢神経抑制薬の用量を減量しない場合，患者はこれらの薬剤に伴う副作用の発現が増加する可能性がある。

β 遮断薬やカルシウムチャネル遮断薬などの心臓抑制薬の併用投与を受けている患者では，Ultiva の心血管への影響（血圧低下及び徐脈－リーフレット 4 項及び*警告及び使用上の注意*を参照）が悪化する可能性がある。

受胎能，妊娠及び授乳

妊娠

妊娠女性を対象とする適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されていない。妊娠中には，考えられる利益が胎児への危険性を上回る場合にのみ投与すること。

授乳

レミフェンタニルのヒト乳汁中排泄に関する知見はない。しかしながら，フェンタニルの類似体はヒト乳汁中に排泄されること，また，レミフェンタニル投与後のラットの乳汁にレミフェンタニルの関連物質が認められるため，レミフェンタニル投与後 24 時間は授乳を中止するよう授乳婦に忠告すること。

分娩及び出産

分娩時及び帝王切開の際にレミフェンタニルの使用を推奨するにはデータが不十分である。レミフェンタニルは胎盤関門を通過するため，フェンタニル誘導体が新生児における呼吸抑制を引き起こす可能性がある。

過量投与

全ての強オピオイド鎮痛剤と同様に，過量投与はレミフェンタニルの薬理学的に予測可能な作用の増強により明らかになると考えられる。Ultiva の作用時間は非常に短いため，過量投与による有害な影響の可能性は投与直後の時間に限定される。

Ultiva の投与中止に対する反応は急速であり，10 分以内に元の状態に回復する。

過量投与又は過量投与の疑いの場合，次の対策を取ること。Ultiva の投与を中止し，気道を確保し，酸素を用いて補助換気又は調節呼吸を開始し，適切に循環器機能を維持すること。呼吸抑制に筋硬直を伴っている場合には，補助換気又は調節呼吸を容易にするため神経筋遮断薬が必要になる可能性がある。血圧低下の治療のために輸液及び昇圧剤による治療，その他の補助措置を用いることもある。

重度の呼吸抑制と筋硬直の治療のため，補助喚起に加えて，特定の解毒剤として，ナロキソン等のオピオイド拮抗剤を投与してもよい。Ultiva の過量投与後に発現する呼吸抑制の持続時間がオピオイド拮抗剤の作用時間を上回る可能性は低い。

配合禁忌

Ultiva は，推奨した輸液のみを用いて溶解，希釈する（*使用および取り扱い*を参照）。

Ultiva は，乳酸加リンゲル溶液注射剤又は乳酸加リンゲル液・5%ブドウ糖注射液と溶解，希釈，混合してはならない。

Ultiva は投与前に同一の輸液バッグ内でプロポフォールと混合してはならない。

血液製剤中の非特異的エステラーゼが，レミフェンタニルを加水分解して不活性の代謝物にしてしまう可能性があるため，血液・血清・血漿と同じ静注ラインに Ultiva を投与することは推奨されない。

Ultiva は，投与前に他の医薬品と混合してはならない。

有効期限

バイアル：

1 mg バイアル－18 カ月

2 mg バイアル－2 年

5 mg バイアル－3 年

溶解液：

Ultiva の溶解液は，室温（25°C）で 24 時間，化学的及び物理的に安定である。細菌学的観点から，溶解後は直ちに使用すること。すぐに使用しない場合には，保存期間と条件については使用者の責任であるが，溶液が無菌状態で保存されていない限り，通常 2～8°C で 24 時間以上は保存しないこと。

希釈液：

Ultiva 注射液の希釈溶液はすぐに使用すること。未使用の希釈液は廃棄すること。

使用及び取り扱い

必要に応じて，Ultiva に 1 mL，2 mL，又は 5 mL の希釈液を加えて静注用に調製し，レミフェンタニル濃度 1 mg/mL として溶解液を投与すること。溶解液は無色澄明であり，目視できる微粒子はない。溶解後は，本製剤中（確認可能な容器の場合）に微粒子，変色，又は容器の破損がないことを目視で確認する。上記のような不良が認められた溶液は全て廃棄する。溶解液は単回使用のみである。未使用薬及び廃棄物は現地の規制要件に従って破棄すること。

手動制御による投与では，Ultiva の濃度が 20～250 μg/mL になるようさらに希釈すること（成人の推奨希釈濃度は 50 μg/mL，1 歳以上の小児患者では 20～25 μg/mL）。

TCI による投与では，Ultiva をさらに希釈すること（TCI 用の推奨希釈濃度は 20～50 μg/mL）。

投与装置の技術的機能及び患者における予想される必要量に応じて希釈する。

以下に挙げる静注輸液のいずれかを用いて希釈すること。

注射用水

5%ブドウ糖注射剤

5%ブドウ糖及び 0.9%塩化ナトリウム注射剤

0.9%塩化ナトリウム注射剤

0.45%塩化ナトリウム注射剤

希釈後は，本製剤が無色澄明であり，微粒子がないこと及び容器が破損していないことを目視で確認する。上記のような不良が認められた溶液は全て廃棄する。

Ultiva を流入中の静注カテーテルから投与する際は，次の静注輸液との配合可能である。

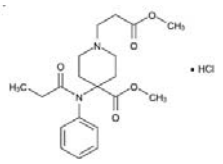
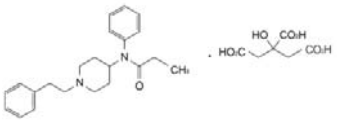
乳酸加リンゲル注射剤

乳酸加リンゲル及び 5%ブドウ糖注射剤

Ultiva を流入中の静注カテーテルから投与する際は，プロポフォールと配合可能である。

1.7　同種同効品一覧表

現在国内で使用されている主な同種同効品一覧を以下に示す。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レミフェンタニル塩酸塩</td><td>フェンタニルクエン酸塩</td><td>亜酸化窒素</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>アルチバ®静注用 2mg
アルチバ®静注用 5mg</td><td>フェンタニル注射液 0.1mg「ヤンセン」
フェンタニル注射液 0.25mg「ヤンセン」
フェンタニル注射液 0.5mg「ヤンセン」</td><td>液化亜酸化窒素</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ヤンセンファーマ株式会社</td><td>ヤンセンファーマ株式会社</td><td>日産化学工業株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日等</td><td>2006 年 10 月 20 日</td><td>2009 年 1 月 6 日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>劇薬
麻薬
処方せん医薬品</td><td>劇薬
麻薬
処方箋医薬品</td><td>処方せん医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td></td><td></td><td>N_2O</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>1 バイアル中に下記成分・含量を含有する凍結乾燥製剤で、用時溶解して用いる静注用注射剤である。
<table>
<tr><td>販売名</td><td>アルチバ静注用 2mg</td><td>アルチバ静注用 5mg</td></tr>
<tr><td>成分・含量</td><td>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）</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>グリシン 15mg
pH 調整剤</td><td>グリシン 15mg
pH 調整剤</td></tr>
<tr><td>色調・性状</td><td colspan="2">白色～黄白色・粉末又は塊</td></tr>
<tr><td>剤形</td><td colspan="2">用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥製剤）</td></tr>
<tr><td>pH</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>浸透圧比
（生理食塩液に対する比）</td><td colspan="2">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）</td></tr>
</table></td><td><table>
<tr><td>販売名</td><td>フェンタニル注射液 0.1mg「ヤンセン」</td><td>フェンタニル注射液 0.25mg「ヤンセン」</td><td>フェンタニル注射液 0.5mg「ヤンセン」</td></tr>
<tr><td>成分・含量</td><td>1 アンプル（2mL）中フェンタニルクエン酸塩（日局）0.157mg（フェンタニルとして 0.1mg）</td><td>1 アンプル（5mL）中フェンタニルクエン酸塩（日局）0.3925mg（フェンタニルとして 0.25mg）</td><td>1 アンプル（10mL）中フェンタニルクエン酸塩（日局）0.785mg（フェンタニルとして 0.5mg）</td></tr>
<tr><td>添加物</td><td>塩化ナトリウム 18mg</td><td>塩化ナトリウム 45mg</td><td>塩化ナトリウム 90mg</td></tr>
<tr><td>色・性状</td><td colspan="3">無色澄明の液</td></tr>
<tr><td>pH</td><td colspan="3">3.9～5.9</td></tr>
<tr><td>浸透圧比</td><td colspan="3">約 1（生理食塩液に対する比）</td></tr>
</table></td><td>本剤は亜酸化窒素 99.999vol%以上を含む。
室温、大気圧下において無色のガスで、においはない。耐圧金属製密封容器に充填された液化高圧ガスである。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td><td>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</td><td>１．全身麻酔
２．鎮痛</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。

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。</td><td>1.全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年 齢、全身状態に応じて適宜増減する。
〔バランス麻酔に用いる場合〕
麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.03～0.16mL/kg（フェンタニルとして 1.5～8μg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。
麻酔維持：ブドウ糖液などに希釈して、下記（1）又は（2）により投与する。
（1）間欠投与：フェンタニル注射液として 0.5～1mL（フェンタニルとして 25～50μg）ずつ静注する。
（2）持続投与：フェンタニル注射液として 0.01～0.1mL/kg/h（フェンタニルとして 0.5～5μg/kg/h）の速さで点滴静注する。
〔大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕
麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.4～3mL/kg（フェンタニルとして 20～150μg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。
麻酔維持：必要に応じて、ブドウ糖液などに希釈して、フェンタニル注射液として 0.4～0.8mL/kg/h（フェンタニルとして 20～40μg/kg/h）の速さで点滴静注する。
通常、小児には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、全身状態に応じて適宜増減する。
〔バランス麻酔又は大量フェンタニル麻酔に用いる場合〕
麻酔導入時：フェンタニル注射液として 0.02～0.1mL/kg（フェンタニルとして 1～5μg/kg）を緩徐に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。大量フェンタニル麻酔に用いる場合は、通常、フェンタニル注射液として 2mL/kg</td><td>本剤は酸素と併用し、酸素の吸気中濃度は必ず 20%以上に保つこと。
使用目的、患者の状態に応じ、適宜酸素濃度を増加させること。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>レミフェンタニル塩酸塩</th><th>フェンタニルクエン酸塩</th><th>亜酸化窒素</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td><td>（フェンタニルとして 100μg/kg）まで投与できる。
麻酔維持：フェンタニル注射液として 0.02～0.1mL/kg（フェンタニルとして 1～5μg/kg）ずつ間欠的に静注するか、又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注する。
2.局所麻酔における鎮痛の補助
通常、成人には、フェンタニル注射液として 0.02～0.06mL/kg（フェンタニルとして 1～3μg/kg）を静注する。なお、患者の年齢、全身状態、疼痛の程度に応じて適宜増減する。
3.激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛
通常、成人には、下記用量を用いる。なお、患者の年齢、症状に応じて適宜増減する。
〔静脈内投与の場合〕
術後疼痛に用いる場合は、フェンタニル注射液として 0.02～0.04mL/kg（フェンタニルとして 1～2μg/kg）を緩徐に静注後、フェンタニル注射液として 0.02～0.04mL/kg/h（フェンタニルとして 1～2μg/kg/h）の速さで点滴静注する。
癌性疼痛に対して点滴静注する場合は、フェンタニル注射液として 1 日 2～6mL（フェンタニルとして 0.1～0.3mg）から開始し、患者の症状に応じて適宜増量する。
〔硬膜外投与の場合〕
単回投与法：フェンタニル注射液として 1 回 0.5～2mL（フェンタニルとして 1 回 25～100μg）を硬膜外腔に注入する。
持続注入法：フェンタニル注射液として 0.5～2mL/h（フェンタニルとして 25～100μg/h）の速さで硬膜外腔に持続注入する。
〔くも膜下投与の場合〕
単回投与法：フェンタニル注射液として 1 回 0.1～0.5mL（フェンタニルとして 1 回 5～25μg）をくも膜下腔に注入する。</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>《用法・用量に関連する使用上の注意》
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。］
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。
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）
4）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、アルチバ静注用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 100μg/mL（20～250μg/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。）
溶解及び希釈に必要な総液量
<table>
<tr><th>最終濃度</th><th>薬剤（1 バイアル）</th><th>溶解に必要な液量</th><th>希釈に必要な液量</th><th>溶解後総液量</th></tr>
<tr><td rowspan="2">100μg/mL</td><td>アルチバ静注用 2mg</td><td>2mL</td><td>18mL</td><td>20mL</td></tr>
<tr><td>アルチバ静注用 5mg</td><td>5mL</td><td>45mL</td><td>50mL</td></tr>
</table></td><td>《用法・用量に関連する使用上の注意》
1.バランス麻酔においては、適宜、全身麻酔剤や筋弛緩剤等を併用すること。
2.大量フェンタニル麻酔の導入時（開心術においては人工心肺開始時まで）には、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら補助呼吸下で緩徐に投与すること。また、必要に応じて、局所麻酔剤、静脈麻酔剤、吸入麻酔剤、筋弛緩剤等を併用すること。
3.硬膜外投与及びくも膜下投与時には局所麻酔剤等を併用すること。
4.患者の状態（呼吸抑制等）を観察しながら慎重に投与すること。
特に癌性疼痛に対して追加投与及び他のオピオイド製剤から本剤へ変更する場合には、前投与薬剤の投与量、効力比及び鎮痛効果の持続時間を考慮して、副作用の発現に注意しながら、適宜用量調節を行うこと（ガイドライン[注)] 参照）。
5.癌性疼痛に対して初めてオピオイド製剤として本剤を静注する場合には、個人差も踏まえ、通常よりも低用量（ガイドライン[注)] 参照）から開始することを考慮し、鎮痛効果及び副作用の発現状況を観察しながら用量調節を行うこと。

注）日本麻酔科学会－麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン[1]（抜粋）
3)使用法（フェンタニル注射液について）
（3）激しい疼痛（術後疼痛、癌性疼痛など）に対する鎮痛
①静注
a）術後痛◆術後痛に対しては、初回投与量として 1～2μg/kg を静注し、引き続き 1～2μg/kg/hr で持続静注する。患者の年齢、症状に応じて適宜増減が必要である。患者自己調節鎮痛(PCA)を行う場合は、4～60μg/hr で持続投与を行い、痛みに応じて 5～10 分以上の間隔で 7～50μg（10～20μg を用いることが多い）の単回投与を行う。
b）癌性疼痛◆癌性疼痛に対して、経口モルヒネ製剤から切り替える場合は、1 日量の 1/300 量から開始する。持続静注の維持量は、0.1～3.9mg/day と個人差が大きいので、0.1～0.3mg/day から開始し、投与量を適定する必要がある。</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>レミフェンタニル塩酸塩</th><th>フェンタニルクエン酸塩</th><th>亜酸化窒素</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td>
<td>
【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
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

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）ASAⅢ、Ⅳ[2)] の患者［血液循環が抑制されるおそれがあるため、開始投与速度を減速し、その後調節すること。］
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。］
3）高齢者［心血管系に影響を及ぼすおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）］
4）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。］
5）不整脈のある患者［徐脈を起こすことがある。］
6）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。］
7）薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］
8）痙攣発作の既往歴のある患者［痙攣が起こることがある。］
9）気管支喘息の患者［気管支収縮が起こることがある。］
</td>
<td>
【警告】
本剤の硬膜外及びくも膜下投与は、これらの投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
○印は各投与方法での該当する項目
<table>
<tr><th>投与方法／項目</th><th>静脈内投与</th><th>硬膜外投与</th><th>くも膜下投与</th></tr>
<tr><td>1.注射部位又はその周辺に炎症のある患者［硬膜外投与及びくも膜下投与により化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。］</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>2.敗血症の患者［硬膜外投与及びくも膜下投与により敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。］</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>3.中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄癆等）の患者［くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。］</td><td></td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>4.脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者［くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。］</td><td></td><td></td><td>○</td></tr>
<tr><td>5.筋弛緩剤の使用が禁忌の患者［「副作用」の項参照］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>6.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>7.頭部外傷、脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者［フェンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>8.痙攣発作の既往歴のある患者［麻酔導入中に痙攣が起こることがある。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>9.喘息患者［気管支収縮が起こることがある。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
○印は各投与方法での該当する項目
<table>
<tr><th>投与方法／項目</th><th>静脈内投与</th><th>硬膜外投与</th><th>くも膜下投与</th></tr>
<tr><td>1）中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄癆等）の患者［硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。］</td><td></td><td>○</td><td>(禁忌)[注)]</td></tr>
<tr><td>2）脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者［硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。］</td><td></td><td>○</td><td>(禁忌)[注)]</td></tr>
<tr><td>3）血液凝固障害のある患者又は抗凝血剤を投与中の患者［出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起こすことがある。］</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
</td>
<td>
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) ビタミン B_{12} 欠乏症の患者［本剤の副作用が強くあらわれるおそれがある。］
(2) 造血機能障害のある患者［本剤の副作用が強くあらわれるおそれがある。］
(3) 耳管閉塞、気胸、腸閉塞、気脳症等、体内に閉鎖腔のある患者［閉鎖腔内容量及び内圧が変化する。］
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>レミフェンタニル塩酸塩</th><th>フェンタニルクエン酸塩</th><th>亜酸化窒素</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>2. 重要な基本的注意
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。
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。
3）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。
4）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。
5）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。
6）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。</td><td>
<table>
<tr><td>4）脊柱に著明な変形のある患者［硬膜外投与及びくも膜下投与により脊髄や神経根の損傷のおそれがある。］</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>5）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。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>6）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。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>7）MAO 阻害剤の投与を受けている患者［「相互作用」の項参照］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>8）肝・腎機能障害のある患者［血中濃度が高くなるため、副作用発現の危険性が増加する。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>9）不整脈のある患者［徐脈を起こすことがある。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>10）poor risk 状態の患者（適宜減量すること。）［作用が強くあらわれることがある。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>11）薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>12）肥満の患者［実体重に基づき投与した場合、過量投与となり呼吸抑制が発現するおそれがある。］</td><td>○</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>13）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
<tr><td>14）低出生体重児・新生児・乳児［「小児等への投与」の項参照］</td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr>
</table>
注）「禁忌」の項参照

2.重要な基本的注意
1）本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、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、厳重な管理の下に使用すること。
特に全身麻酔時は麻酔医の管理の下に使用すること。
2）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、常時準備をしておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。
3）バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸、意識レベル）及び麻酔高に注意し、患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
4）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。
5）硬膜外投与及びくも膜下投与の場合には、重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。
6）本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。</td><td>２．重要な基本的注意
（1）ビタミン B_{12} の不活性化により造血機能障害や神経障害を起こすことがあるので、患者の観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合にはビタミン B_{12} を投与するなど適切な処置を行うこと。
（2）麻酔を行う際には原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
（3）麻酔を行う際には原則として麻酔前投薬を行うこと。
（4）麻酔中は気道に注意して呼吸・循環に対する観察を怠らないこと。
（5）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。
＊＊（6）タンポナーデに用いられた気体（パーフルオロプロパン、六フッ化硫黄等）が硝子体内に存在している眼手術後の患者には、本剤を使用しないこと。本剤の体内閉鎖腔内圧上昇作用により眼圧が急激に上昇し、失明するおそれがある。[9)]</td></tr>
</table>

使用上の注意

レミフェンタニル塩酸塩

3. 相互作用
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[3)] 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[4)] 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。

4. 副作用
＜成人＞
国内臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、安全性評価対象例 335 例中 224 例（66.9%）に認められた。主な副作用としては、血圧低下 138 例（41.2%）、徐脈 74 例（22.1 %）、悪心 59 例（17.6 %）、悪寒 37 例（11.0%）、嘔吐 32 例（9.6%）等であった。（承認時）
＜小児＞
国内臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、安全性評価対象例 80 例中 24 例（30.0%）に認められた。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。（承認時）
1）重大な副作用[注)]
（1）筋硬直（2.4%）：筋硬直があらわれることがある。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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、臭化ベクロニウム等の筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。なお、必要に応じて本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、適切な処置を行うこと。
（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ク使用中に出現し、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。
（3）呼吸停止（頻度不明）、呼吸抑制（1.0%）：呼吸停止、呼吸抑制があらわれることがあるので、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、レバロルファン酒石酸塩等）を使用するなど適切な呼吸管理を行

フェンタニルクエン酸塩

3.相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。
※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
中枢神経系抑制剤 フェノチアジン系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、減量投与など注意すること。	相加的に中枢神経抑制作用が増強される。
セロトニン作用薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） MAO 阻害剤等	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル フルコナゾール ボリコナゾール 等	本剤の AUC が上昇し、呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し、治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行うこと。	肝代謝酵素 CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

4.副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
1）重大な副作用（頻度不明）
（1）依存性：モルヒネ様の薬物依存を起こすことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
（2）呼吸抑制、無呼吸：呼吸抑制、無呼吸があらわれることがある。
術中の場合は補助呼吸、調節呼吸を、また術後の場合は麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）の投与又は補助呼吸等の処置を行うこと。
（3）換気困難：筋強直による換気困難がみられることがある。
このような場合には筋弛緩剤の投与及び人工呼吸等の処置を行うこと。
（4）血圧降下：血圧降下がみられることがある。このような場合には輸液を行い、更に必要な場合は昇圧剤（アドレナリンを除く）又は麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）の投与を行うこと。なお、本剤を腰椎麻酔、硬膜外麻酔に併用すると、更に血圧降下を招くおそれがあるので、このような場合には慎重に投与すること。
（5）ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（6）不整脈、期外収縮、心停止：不整脈、期外収縮、心停止があらわれることがある。
（7）興奮、筋強直：興奮、筋強直があらわれることがある。
（8）チアノーゼ：チアノーゼがあらわれることがある。

亜酸化窒素

3．相互作用
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
プロポフォール	麻酔作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下することがあるので、併用する場合には、プロポフォールの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（麻酔作用）を増強させる。

4．副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、頻度は不明である（再審査対象外）。
（1）重大な副作用（頻度不明）
造血機能障害（顆粒球や血小板の減少等）
顆粒球や血小板の減少等、造血機能障害があらわれることがあるので、長期にわたって連用する場合には血液検査を行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>レミフェンタニル塩酸塩</th><th>フェンタニルクエン酸塩</th><th>亜酸化窒素</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
うこと。
(4) 血圧低下（34.0%）：血圧低下があらわれることがあるので、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。
(5) 徐脈（22.9%）：徐脈があらわれることがあるので、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。
(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）。
(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ので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
(8) 全身痙攣（頻度不明）：全身痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
2) その他の副作用[注]
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>幻視、激越</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td></td><td>振戦</td><td>鎮静</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>結節性調律、期外収縮、房室解離、洞房ブロック</td><td>心室無収縮、房室ブロック</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>潮紅</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、嘔吐</td><td>腹痛、腹部膨満</td><td></td></tr>
<tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>紅斑、発疹、皮膚炎</td><td></td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>乏尿</td><td></td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>悪寒</td><td>冷感</td><td></td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>ビリルビン増加、AST（GOT）増加、LDH増加、ALT（GPT）増加、血圧上昇、体温低下</td><td></td></tr>
<tr><td>傷害、中毒及び処置合併症</td><td></td><td></td><td>術後血圧上昇、創合併症</td></tr>
</table>
注）頻度は成人における国内臨床試験及び小児における国内臨床試験の集計結果による。ただし、市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与
高齢者では血圧低下等の副作用があらわれやすいため、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。［本剤の薬理学的作用に対する感受性が増大するとの報告がある[5]。］
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1) 妊産婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
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。
3) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている[6]。］</td><td>
2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症[注1)]</td><td>そう痒、発疹、紅斑、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>循環器系</td><td>起立性低血圧[注2)]、頻脈、徐脈、血圧上昇</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>視力障害、多幸症、譫言、傾眠、しびれ、頭痛、ふるえ、錐体外路症状、精神症状、不眠、後睡眠、気分の動揺、眩暈、四肢振戦</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>悪心・嘔吐、発汗、尿閉、咳嗽、咽頭痛、喀痰排出増加、喀痰排出困難、体温降下・悪寒、四肢冷感、喘鳴、吃逆、口渇、嗄声、発熱</td></tr>
</table>
注1）投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注2）術後患者を動かしたり、体位を変えるときには注意すること。

5.高齢者への投与
減量するなど注意すること。［一般に高齢者では生理機能が低下している。］

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。［妊婦に対する安全性は確立されていない。］
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。また、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈があらわれることがある。
3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒトで母乳中への移行が報告されている。］</td><td>
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>消化器（覚醒時）</td><td>嘔気・嘔吐</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>末梢神経障害</td></tr>
</table>

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦（3ヶ月以内）又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。］</td></tr>
</table>

一般的名称	レミフェンタニル塩酸塩	フェンタニルクエン酸塩	亜酸化窒素
使用上の注意	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。 8. 過量投与 徴候、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。 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。［「重大な副作用」の項参照］ 1）筋硬直に対しては、臭化ベクロニウム等の筋弛緩剤の投与を行うこと。 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、レバロルファン酒石酸塩等）の投与を行うこと。 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。 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。 9. 適用上の注意 1）投与経路 （1）本剤は静脈内にのみ投与すること。 （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。 2）投与前 本剤は投与前にプロポフォール等他の薬剤と混合しないこと。また、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で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）。 3）投与時 （1）本剤の取扱いは、常に厳重な無菌手技で行うこと。 （2）使用前に、バイアルのゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。 （3）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。 （4）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。］ 4）投与後 （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。 （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。 10. その他の注意 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]。	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児及び乳児に自発呼吸下で投与する場合は、低用量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［呼吸抑制を起こしやすい。］ 8.過量投与 徴候、症状： フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す。 処置：過量投与時には以下の治療を行うこと。 1）換気低下又は無呼吸の場合には酸素吸入を行い、必要に応じて呼吸の補助又はコントロールを行う。必要に応じて麻薬拮抗剤（ナロキソン、レバロルファン等）の投与を行う。呼吸抑制は麻薬拮抗剤の作用より長く続くおそれがあるため、必要に応じて当該麻薬拮抗剤の追加投与を行う。 2）筋強直による呼吸抑制の場合には筋弛緩剤の投与を行い、呼吸の補助又はコントロールを行う。 3）患者を注意深く観察し、保温及び適切な水分摂取を維持する。 4）重度かつ持続的な低血圧が続く場合には、循環血液量減少の可能性を考慮し、循環血液量減少が見られた場合には、適切な輸液療法を行う。 9.適用上の注意 1）硬膜外投与時 （1）注射針又はカテーテル先端が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。 （2）試験的に注入(test dose)し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。 2）くも膜下投与時 （1）髄液の漏出を最小に防ぐために、脊髄くも膜下麻酔針は、できるだけ細いものを用いること。（脊髄くも膜下腔穿刺により脊髄麻酔後頭痛が、また、まれに一過性の外転神経麻痺等があらわれることがある。なお、このような症状があらわれた場合には輸液投与を行うなど適切な処置を行うこと。） （2）まれに脊髄神経障害があらわれることがあるので、穿刺に際して患者が放散痛を訴えた場合、脳脊髄液が出にくい場合又は血液混入を認めた場合には、本剤を注入しないこと。 3）アンプルカット時 ① 本品はワンポイントアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 ② 本剤が皮膚に触れた場合には、水で洗い流すこと。本剤の皮膚からの吸収が増加する可能性があるため、石けん、アルコール等は使用しないこと。	６．適用上の注意 （1）麻酔開始時 1）吸気中酸素濃度は 30%を越えることが望ましい。 2）麻酔開始のときには、亜酸化窒素の肺内残気による希釈を防ぐために十分な脱窒素を行う。 （2）麻酔終了時 麻酔終了と同時に空気呼吸を開始すると、酸素欠乏症に陥ることがあるので、５分以上の 100%酸素を吸入させることが望ましい。 ７．その他の注意 （1）亜酸化窒素は反復摂取の体験により、依存性が生じることがあるので注意が必要である。 （2）本剤の体内閉鎖腔内圧上昇作用により、中耳内圧の上昇が起こり、鼓膜破裂に至ったとの報告がある。 （3）亜酸化窒素の長期間（3ヶ月～数年）の摂取下で、亜急性脊髄変性様の神経障害が観察されている。 （4）仰臥位での開頭術において、本剤の体内閉鎖腔内圧上昇作用により術後に緊張性気脳症が発症したとの報告がある。 （5）ヒトにおいては持続吸入開始４日目に顆粒球や血小板の減少等の骨髄機能障害が認められるが、吸入を中止すれば３～４日で寛解がみられるとの報告がある。 総じてヒトにおける連続吸入は、48 時間以内にとどめるのが望ましいとされている。
添付文書の作成年月	－	2016 年 1 月改訂	2013 年 9 月改訂

最新の添付文書を参照すること

2016 年 1 月改訂（第 5 版）添付文書を基に作成（下線部：変更箇所）
貯　　法：室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
878219

全身麻酔用鎮痛剤

劇薬
麻薬
処方箋医薬品＊

アルチバ®静注用 2 mg（案）
アルチバ®静注用 5 mg（案）

	2mg	5mg
承認番号	21800AMY10132000	21800AMY10133000
薬価収載	2006 年 12 月	2006 年 12 月
販売開始	2007 年 1 月	2007 年 1 月
国際誕生	1996 年 5 月	1996 年 5 月
効能追加	XXXX 年 XX 月	XXXX 年 XX 月

Ultiva® Intravenous
静注用レミフェンタニル塩酸塩
＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
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

【組 成・性 状】

1 バイアル中に下記成分･含量を含有する凍結乾燥製剤で、用時溶解して用いる静注用注射剤である。

販売名	アルチバ静注用 2mg	アルチバ静注用 5mg
成分・含量	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）	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）
添加物	グリシン 15mg pH 調整剤	グリシン 15mg pH 調整剤
色調・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 （生理食塩液に対する比）	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）	

【効 能・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

【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 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。

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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
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。］
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。
3）肥満患者~~（BMI 25 以上）~~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）
4）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、アルチバ静注用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 100μg/mL（20～250μg/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。）

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
100μg/mL	アルチバ静注用 2mg	2mL	18mL	20mL
	アルチバ静注用 5mg	5mL	45mL	50mL

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1）ASA Ⅲ、Ⅳ[2]の患者［血液循環が抑制されるおそれがあるため、開始投与速度を減速し、その後調節すること。］
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。］
3）高齢者［心血管系に影響を及ぼすおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）］
4）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。］
5）不整脈のある患者［徐脈を起こすことがある。］
6）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。］
7）薬物依存の既往歴のある患者［依存性を生じやすい。］
8）痙攣発作の既往歴のある患者［痙攣が起こることがある。］
9）気管支喘息の患者［気管支収縮が起こることがある。］

2. 重要な基本的注意
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。
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。
3）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。
4）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。
5）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。
6）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。

3. 相互作用

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[3)] 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[4)] 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。

4. 副作用

＜成人＞

国内臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、安全性評価対象例 335 例中 224 例（66.9%）に認められた。主な副作用としては、血圧低下 138 例（41.2%）、徐脈 74 例（22.1%）、悪心 59 例（17.6%）、悪寒 37 例（11.0%）、嘔吐 32 例（9.6%）等であった。（承認時）

＜小児＞

国内臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、安全性評価対象例 80 例中 24 例（30.0%）に認められた。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。（承認時）

1）重大な副作用[注)]

（1）**筋硬直（~~3.0~~ 2.4%）**：筋硬直があらわれることがある。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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、臭化ベクロニウム等の筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。なお、必要に応じて本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

（2）**換気困難（頻度不明[注)]）**：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ク使用中に出現し、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。

（3）**呼吸停止（頻度不明[注)]）、呼吸抑制（~~1.8~~ 1.0%）**：呼吸停止、呼吸抑制があらわれることがあるので、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。

（4）**血圧低下（~~41.2~~ 34.0%）**：血圧低下があらわれることがあるので、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。

（5）**徐脈（~~22.1~~ 22.9%）**：徐脈があらわれることがあるので、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。

（6）**不全収縮、心停止（頻度不明[注)]）**：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）。

（7）**ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：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ので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

（8）**全身痙攣（頻度不明[注)]）**：全身痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用[注)]

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明[注)]
精神障害		幻視、激越	
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	
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(GOT)増加、LDH増加、ALT(GPT)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臨床試験及び小児における国内臨床試験の集計結果による。ただし、市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では血圧低下等の副作用があらわれやすいため、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。［本剤の薬理学的作用に対する感受性が増大するとの報告がある[5)]。］

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1）妊産婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

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。

3）授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている[6)]。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児~~、幼児又は小児~~に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

8. 過量投与

徴候、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。

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。［「重大な副作用」の項参照］

1）筋硬直に対しては、臭化ベクロニウム等の筋弛緩剤の投与を行うこと。

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、レバロルファン酒石酸塩等）の投与を行うこと。

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。

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。

9. 適用上の注意

1）投与経路

（1）本剤は静脈内にのみ投与すること。

（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。

2）投与前

本剤は投与前にプロポフォール等他の薬剤と混合しないこと。また、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で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）。

3）投与時

（1）本剤の取扱いは、常に厳重な無菌手技で行うこと。

（2）使用前に、バイアルのゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。

（3）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。

（4）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。]

4）投与後

（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。

（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。

10. その他の注意

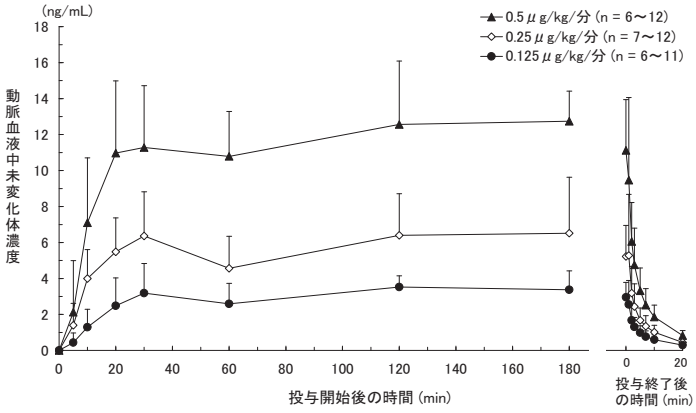
低体温による心-肺バイパスの間に、本剤のクリアランスが約 20%低下したとの報告がある[7]。

【薬 物 動 態】

1. 血液中濃度[8]

＜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 μg/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 μg/kg/分を持続静脈内投与したとき、動脈血液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液中濃度（C_{max}）及び血液中濃度－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。



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 μg/kg/分を持続静脈内投与したときの動脈血液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 μg/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 (μg/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 μg/kg/分）開始後、定常状態の 1 時点で採血したとき、0.24～0.26 μg/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 μg/kg/分を持続静脈内投与したときの動脈血液中未変化体濃度及び CL（中央値［最小値-最大値］）

	用量(μg/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 μg/kg/分 n=1

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

2. 代謝及び排泄[9)～13)]

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。また、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 μg/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。

3. 蛋白結合率（*in vitro*）[14]

レミフェンタニル（2～50 ng/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。

4. 高齢者における薬物動態（外国人）[15]

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 μg/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。

5. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人）[16]

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 μg/kg/分で 1 時間持続静脈内投与後、0.025 又は 0.05 μg/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、臨床的に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。

6. 血液透析患者における薬物動態（外国人）[16]

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。

7. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人）[17]

肝機能障害患者にレミフェンタニルとして 0.0125 又は 0.025 μg/kg/分で 1 時間持続静脈内投与後、0.025 又は 0.05 μg/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。

8. 肥満患者における薬物動態（外国人）[18]

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 10 μg/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[1)]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。

【臨 床 成 績】

＜成人＞

国内第 III 相試験 167 例（静脈麻酔剤併用試験）[19] 及び 80 例（吸入麻酔剤併用試験）[20] の全身麻酔施行患者において、気管挿管及び皮膚切開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。

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。

なお、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、国内第Ⅲ相試験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[21]。

＜小児＞

国内第Ⅲ相試験[22]の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。

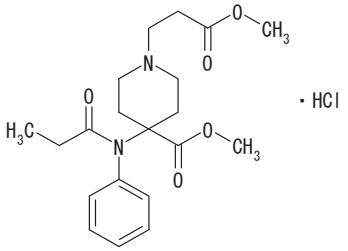
注1）収縮期血圧がベースライン値（皮膚切開開始1～5分前）より20%上昇し、1分間以上持続する。
注2）心拍数がベースライン値（皮膚切開開始1～5分前）より20%上昇し、1分間以上持続する。
注3）体動、嚥下、顔をしかめる、開眼を観察できる。
注4）発汗、流涙、散瞳を観察できる。

【薬 効 薬 理】

1. **鎮痛作用** [2-23)、2-34)]
   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。
2. **鎮静作用** [2-45)]
   レミフェンタニルを 0.5 μg/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。
3. **作用機序** [2-56)]
   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、IC_{50}=2.6 nmol/L、66 nmol/L 及び 6.1 μmol/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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レミフェンタニル塩酸塩（Remifentanil Hydrochloride）
化学名：Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4- [(1-oxopropyl)phenylamino] piperidine-1-propanoate monohydrochloride
分子式：$C_{20}H_{28}N_2O_5$・HCl
分子量：412.91
化学構造式：



性　状：白色～黄白色の粉末
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。
融　点：約 205 ℃（分解）
分配係数：17.9（pH 7.3、1-オクタノール/緩衝液）

【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。］

【包　　装】

アルチバ静注用 2mg：5 バイアル
アルチバ静注用 5mg：5 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1） Abernethy, D. R., et al.：Clin. Pharmacokinet., **7**. 108, 1982
2） 花岡 一雄，他：臨床麻酔学全書（上巻）P.500, 2002
3） Lang, E., et al.：Anesthesiology, **85**, 721, 1996
4） Reid, J. E., et al.：Br. J. Anaesth., **84**, 422, 2000
5） Minto, C. F., et al.：Anesthesiology, **86**, 10, 1997
6） 社内資料
7） Russell, D., et al.：Br. J. Anaesth., **79**, 456, 1997
8） 槇田 浩史，他：麻酔と蘇生, **41**, 105, 2005
9） Lahey, A. P., et al.：社内資料
10） Selinger, K., et al.：社内資料
11） Chism, J., et al.：社内資料
12） Davis, P.J., et al.：Anesth. Analg., **95**, 1305, 2002
13） 福原 富男：社内資料
14） McFarlane, K. J., et al.：社内資料
15） Stanski, D. R., et al.：社内資料
16） Hoke, J. F., et al.：Anesthesiology, **87**, 533, 1997
17） Dershwitz, M., et al.：Anesthesiology, **84**, 812, 1996
18） Egan, T. D., et al.：社内資料
19） 槇田 浩史，他：麻酔と蘇生, **41**, 117, 2005
20） 山蔭 道明，他：麻酔と蘇生, **41**, 127, 2005
21） 長田 理，他：麻酔と蘇生, **41**, 137, 2005
22） 社内資料
2-23） 伊藤 昭人：社内資料
2-34） 社内資料
2-45） Hoke, J. F., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., **281**, 226, 1997
2-56） James, M. K.：社内資料

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒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
FAX 0120-275-831
受付時間 9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

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

janssen

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 4

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

承認効能・効果 （2016 年 1 月改訂，第 5 版）	申請効能・効果（案） （下線部追加）
全身麻酔の導入及び維持における鎮痛	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

(2) 設定根拠

レミフェンタニル塩酸塩（以下，本剤）の国内第 III 相試験として，全身麻酔下の 1～15 歳の日本人小児患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である ULTIVAANS3001 試験（3001 試験）を実施した。

3001 試験の主要評価項目である皮膚切開の刺激による反応が発現した被験者の割合は 11.3%（9/80 例）であり，年齢グループ別（1～6 歳及び 7～15 歳）においても差は認められなかった。海外第 III 相試験［USAB3107 試験（U3107 試験）］における本剤群の同刺激による反応が発現した被験者の割合（15%）と同程度であった。副次評価項目である血行動態（心拍数，収縮期血圧及び拡張期血圧）については，皮膚切開前から抜管前まで大きな変動は認められず，年齢グループ別に検討した場合でも，大きな変動は認められなかった。また，本剤による手術中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。

3001 試験での有害事象の発現割合は 81.3%（65/80 例）であり，年齢グループ別で大きな違いは認められなかった。3001 試験で認められた主な有害事象は，創合併症，心拍数減少，心拍数増加，発熱，収縮期血圧上昇，嘔吐，悪心，血圧上昇及び眼瞼浮腫であった。これらの有害事象の多くは，手術中や術後に認められる合併症や μ-オピオイド受容体アゴニストの薬理作用から予測できる事象であり，認められた有害事象の種類に小児患者を対象とした海外第 III 相試験との間で大きな違いは認められなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，死亡例，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。上述のとおり，全身麻酔の維持において，日本人小児患者に 3001 試験の用法・用量で本剤を投与したときの安全性に大きな問題は認められず，忍容性は良好であった。

以上より，申請効能・効果（案）は「小児：全身麻酔の維持における鎮痛」とした。

1.8.1.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

承認用法・用量 （2016 年 1 月改訂，第 5 版）	申請用法・用量（案） （下線部追加）
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	成人 （同左） 1 歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用

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。	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 1.3μg/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。

(2) 設定根拠

用法・用量（案）は，下記の 3001 試験の用法・用量に基づき，設定した。

吸入麻酔薬又は静脈麻酔薬による麻酔維持を行いながら，レミフェンタニルとして 0.25 μg/kg/分の速度で持続静脈内投与を開始することとする。皮膚切開後は，2～5 分間隔で，25～100%の範囲で投与速度を加速又は 25～50%の範囲で減速することを可とするが，最大でも 1.3 μg/kg/分を超えないこととする。また，浅麻酔時には，レミフェンタニルとして 1.0 μg/kg を 30 秒以上かけて 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができることとする。

3001 試験の用法・用量は，海外で実施した小児患者を対象とした第 I 相試験（USA-219P 試験及び USAA3122 試験），成人における臨床薬理試験及び小児患者を対象とした第 III 相試験［USAA2019 試験（U2019 試験），USAA3105 試験（U3105 試験）及び U3107 試験］の成績に基づき設定された海外の承認用法・用量に準じて，設定した。なお，最大投与速度は，U3105 試験及び U3107 試験での投与速度の最大値（1.27 μg/kg/分）に基づき，1.3 μg/kg/分に設定した（U3105 試験：0.24‐1.27 μg/kg/分，U3107 試験：0.16‐0.87 μg/kg/分）。3001 試験では亜酸化窒素を挿管後の麻酔薬として使用することを禁止していたため，亜酸化窒素のみとの併用で実施された U2019 試験は除外した。

3001 試験において，レミフェンタニルの投与開始速度の平均値（範囲）は 0.248 μg/kg/分（0.10～0.26 μg/kg/分）であった。レミフェンタニルの投与速度が加速又は減速された被験者のほとんどは規定範囲内の変更であったが，1 例（1～6 歳）では加速した投与速度が 100%を超え，8 例（1～6 歳 3 例及び 7～15 歳 5 例）は減速した投与速度が 50%を超えていた。規定範囲を超えたこれらはいずれも，治験実施施設で持続注入用シリンジポンプの流速（mL/時）として換算したときの計算上の誤差と，電子症例報告書に記録された流速から投与速度（μg/kg/分）に換算する際に生じた計算上の誤差によるものであった。最大投与速度が 1.3 μg/kg/分を超えた被験者は

いなかった。本剤の追加単回静脈内投与を受けた被験者数は 2 例（2.5%，2/80 例）であり，いずれの被験者も単回静脈内投与の 1 回の投与量は 1.0 μg/kg であった。

1.8.1.1(2)項に記載したとおり，全身麻酔下の 1～15 歳の日本人小児患者を対象とした 3001 試験で全身麻酔の維持において有効であることが確認され，安全性に大きな問題はなく，忍容性が良好であることが確認されたことから，用法・用量（案）は 1.8.1.2(1)項に記載したとおりとした。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

アルチバ静注用 2 mg，アルチバ静注用 5 mg の添付文書（案）における「使用上の注意」について，現行添付文書（2016 年 1 月改訂）からの変更箇所及び設定根拠を以下に示す。

現行の使用上の注意 （2016年1月改訂，第5版）	使用上の注意（案） （下線部：追記，――部：削除）	設定根拠
4．副作用 国内臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、安全性評価対象例 335 例中 224 例（66.9%）に認められた。主な副作用としては、血圧低下 138 例（41.2%）、徐脈 74 例（22.1%）、悪心 59 例（17.6%）、悪寒 37 例（11.0%）、嘔吐 32 例（9.6%）等であった。（承認時）	**4．副作用** ＜成人＞ 国内臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、安全性評価対象例 335 例中 224 例（66.9%）に認められた。主な副作用としては、血圧低下 138 例（41.2%）、徐脈 74 例（22.1%）、悪心 59 例（17.6%）、悪寒 37 例（11.0%）、嘔吐 32 例（9.6%）等であった。（承認時） ＜小児＞ 国内臨床試験における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、安全性評価対象例 80 例中 24 例（30.0%）に認められた。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。（承認時）	小児患者を対象とした国内第 III 相試験（3001 試験）で認められた副作用について追記した。
1）重大な副作用 **（1）筋硬直（3.0％）**：筋硬直があらわれることがある。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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、臭化ベクロニウム等の筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。なお、必要に応じて本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、適切な処置を行うこと。	**1）重大な副作用注)** **（1）筋硬直（~~3.0~~ 2.4％）**：筋硬直があらわれることがある。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（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、臭化ベクロニウム等の筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。なお、必要に応じて本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、適切な処置を行うこと。	成人を対象とした国内臨床試験及び小児患者を対象とした 3001 試験の集計結果に変更した。 注）については、効能効果の変更に伴い追記した。
（2）換気困難（頻度不明注)）：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ク使用中に出現し、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。	**（2）換気困難（頻度不明注)）**：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ク使用中に出現し、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。	成人を対象とした国内臨床試験及び小児患者を対象とした 3001 試験の集計結果に変更した。 注）については、効能効果の変更に伴い記載整備を行った。
（3）呼吸停止（頻度不明注)）、呼吸抑制（1.8%）：呼吸停止、呼吸抑制があらわれることがあるので、本剤の投与	**（3）呼吸停止（頻度不明注)）、呼吸抑制（~~1.8~~ 1.0%）**：呼吸停止、呼吸抑制があらわれることがあるので、本剤の投	成人を対象とした国内臨床試験及び小児患者を対象と

現行の使用上の注意 （2016年1月改訂，第5版）	使用上の注意（案） （下線部：追記，――部：削除）	設定根拠
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。	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。	した3001試験の集計結果に変更した。 注）については、効能効果の変更に伴い記載整備を行った。
（4）血圧低下（41.2%）：血圧低下があらわれることがあるので、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。	**（4）血圧低下（~~41.2~~ 34.0%）**：血圧低下があらわれることがあるので、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。	成人を対象とした国内臨床試験及び小児患者を対象とした3001試験の集計結果に変更した。
（5）徐脈（22.1%）：徐脈があらわれることがあるので、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。	**（5）徐脈（~~22.1~~ 22.9%）**：徐脈があらわれることがあるので、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。	成人を対象とした国内臨床試験及び小児患者を対象とした3001試験の集計結果に変更した。
（6）不全収縮、心停止（頻度不明[注)]）：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）。	**（6）不全収縮、心停止（頻度不明[注)]）**：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）。	成人を対象とした国内臨床試験及び小児患者を対象とした3001試験の集計結果に変更した。 注）については、効能効果の変更に伴い記載整備を行った。
（7）ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）：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ので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。	**（7）ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注)]）**：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ので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。	注）については、効能効果の変更に伴い記載整備を行った。
（8）全身痙攣（頻度不明[注)]）：全身痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。	**（8）全身痙攣（頻度不明[注)]）**：全身痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。	注）については、効能効果の変更に伴い記載整備を行った。

<table>
<tr><th>現行の使用上の注意
（2016 年 1 月改訂，第 5 版）</th><th>使用上の注意（案）
（下線部：追記，――部：削除）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明[注)]
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	
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(GOT)増加、LDH増加、ALT(GPT)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）市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

</td><td>

2) その他の副作用[注)]

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明[注)]
精神障害		幻視、激越	
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	
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(GOT)増加、LDH増加、ALT(GPT)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臨床試験及び小児における国内臨床試験の集計結果による。ただし、市販後の国内報告あるいは海外で報告された副作用については頻度不明とした。

</td><td>成人を対象とした国内臨床試験及び小児患者を対象とした 3001 試験の集計結果に変更した。

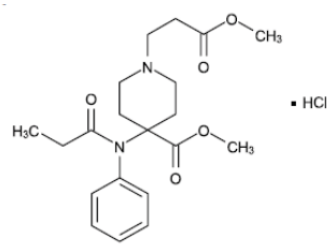
小児患者を対象とした 3001 試験にて因果関係が否定できない激越が発現していること、また、国内において激越の症例が集積していることから追記した。

注）については、効能効果の変更に伴い追記及び記載整備を行った。</td></tr>
<tr><td>**7．小児等への投与**
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>**7．小児等への投与**
低出生体重児、新生児、乳児~~、幼児又は小児~~に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）</td><td>小児患者を対象とした 3001 試験の治験実施計画書及び GDS（Global Data Sheet）を基に設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">【使用上の注意】上記以外の項目</td><td>変更なし</td></tr>
</table>

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，【現行】内容と合わせて本申請に係る【変更】内容を示す。

【現行】

化学名・別名	４－（メトキシカルボニル）－４－[（１－オキソプロピル）フェニルアミノ]ピペリジン－１－プロパン酸　メチルエステル　一塩酸塩
構造式	
効能・効果	全身麻酔の導入及び維持における鎮痛
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 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。
劇薬等の指定	原薬：毒薬，製剤：劇薬
市販名及び有効成分・分量	製剤： アルチバ静注用 2 mg（1 バイアル中レミフェンタニルとして 2 mg 含有） アルチバ静注用 5 mg（1 バイアル中レミフェンタニルとして 5 mg 含有）
毒性	急性（単回、静脈内投与） 動物種　　LD_{50} (mg/kg) ラット♂♀　　♂：11，♀：12 イヌ♂♀　　♂♀：113 亜急性（持続投与） 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量 (μg/kg/分) / 無毒性量 (μg/kg/分) / 主な所見 ラット♂♀ / 2 週間 / 静脈内持続 / 0, 0.1, 1, 5 / 0.1 / 膵腺房細胞のチモーゲン顆粒減少 イヌ♂♀ / 2 週間 / 静脈内持続 / 0, 0.01, 0.05, 0.25 / 0.01 / － 亜急性（反復投与） 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量 (mg/kg/日) / 無毒性量 (mg/kg/日) / 主な所見 ラット♂♀ / 2 週間 / 静脈内 / 0, 0.12, 2, 3(♀のみ), 4 / 0.12 未満 / － ラット♂♀ / 4 週間 / 静脈内 / 0, 0.05, 0.25, 1.0, 2.5 / 0.05 未満 / 精巣上体管の上皮細胞壊死 イヌ♂♀ / 4 週間 / 静脈内 / 0, 0.01, 0.03, 0.05 / 0.01 未満 / 脳出血巣

副作用	副作用発現率 224 例/335 例（66.9%）臨床検査異常発現率 27 例/324 例（8.3%） 副作用の種類　発現例数　　臨床検査異常の種類　発現率 血圧低下　138 例（41.2%）　総ビリルビン上昇　16 例/294 例（5.4%） 徐脈　74 例（22.1%）　LDH 上昇　6 例/295 例（2.0%） 悪心　59 例（17.6%）　血清 GOT 上昇　6 例/317 例（1.9%） 悪寒　37 例（11.0%）　血清 GPT 上昇　3 例/316 例（0.9%） 嘔吐　32 例（9.6%）
会社	ヤンセンファーマ株式会社　製剤：輸入

【変更】

化学名・別名	
構造式	
効能・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
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 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。 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	急性（単回、静脈内投与） 動物種　概略の致死量 (mg/kg) ラット♂♀ (約 9～12 週齢)　♂：7.5，♀：10 イヌ♂♀ (約 9～10 カ月齢)　♂♀：160 注）【現行】内容から変更した箇所のみを記載した
副作用	副作用発現率 224 例/335 例（66.9%）臨床検査異常発現率 27 例/324 例（8.3%） 副作用の種類　発現例数 血圧低下　138 例（41.2%） 徐脈　74 例（22.1%） 悪心　59 例（17.6%） 悪寒　37 例（11.0%） 嘔吐　32 例（9.6%） 臨床検査異常の種類　発現率 総ビリルビン上昇　16 例/294 例（5.4%） LDH 上昇　6 例/295 例（2.0%） 血清 GOT 上昇　6 例/317 例（1.9%） 血清 GPT 上昇　3 例/316 例（0.9%） 小児を対象とした国内臨床試験： 副作用発現率 24 例/80 例（30.0%）臨床検査値異常なし 副作用の種類　発現例数 徐脈　21 例（26.3%） 血圧低下　3 例（3.8%） 激越　1 例（1.3%） 嘔吐　1 例（1.3%） 悪寒　1 例（1.3%）
会社	

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.2 全臨床試験一覧表			
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
	該当なし		
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
	該当なし		
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	該当なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	LC/MS/MS法によるヒト血液中レミフェンタニル濃度測定法バリデーション	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PBC135-005	評価資料
5.3.1.4.2	LC/MS/MS法によるヒト血液中レミフェンタニルの長期安定性試験の検討	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：PBC135-006	評価資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書			
	該当なし		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
	該当なし		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
	該当なし		
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当なし		
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.2.1	Pharmacokinetics of Remifentanil (GI87084B) in Anesthetized Pediatric Patients Undergoing Elective Surgery or Diagnostic Procedures	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：USA-219P	参考資料
5.3.3.2.2	Pharmacokinetics of Remifentanil in Anesthetized Pediatric Patients Undergoing Elective Surgery or Diagnostic Procedures	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：USAA3122	参考資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当なし		
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
	該当なし		
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
	該当なし		
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当なし		
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当なし		
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1.1	該当なし		
5.3.5.1.2	A Randomized Double-Blind Study of ULTIVA® versus Fentanyl for Tonsillectomy and Adenoidectomy Surgery in Pediatric Patients	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：USAA3105	参考資料
5.3.5.1.3	A randomized, open label, comparative study to investigate the safety and efficacy of Ultiva versus regional anaesthesia in children anaesthetised with isoflurane/nitrous oxide	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：USAB3107	参考資料

5.3.5.1.4	A randomized study of remifentanil in pediatric patients undergoing ophthalmologic surgery	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：USAA2019	参考資料
5.3.5.1.5	A Randomized Study of ULTIVA versus Halothane in Neonates and Infants Undergoing Surgery for Pyloric Stenosis	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：USAA3119	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	該当なし		
5.3.5.2.2	An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JNJ-268229 in Pediatric Subjects General Anesthetised.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ULTIVAANS3001	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
	該当なし		
5.3.5.4 その他の試験報告書			
	該当なし		
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	再審査申請資料概要	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.6.2	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUTATION REPORT/EU PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	GlaxoSmithKline社内資料	参考資料
5.3.6.3	市販後に報告された重篤な有害事象一覧	ヤンセンファーマ社内資料	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表			
5.3.7.1.1	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ULTIVAANS3001	評価資料
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表			
5.3.7.2.1	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ULTIVAANS3001	評価資料
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表			
5.3.7.3.1	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ULTIVAANS3001	評価資料
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表			
5.3.7.4.1	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： ULTIVAANS3001	評価資料
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図			
	該当なし		
5.4 参考文献			
5.4.1	参考文献	参考文献一覧表及び参考文献を添付	参考資料