

レミフェンタニル静注用 2 m g 「第一三共」

レミフェンタニル静注用 5 m g 「第一三共」

## 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の責任は、丸石製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

丸石製薬株式会社

目次

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯 ..... 2

### 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」（以下、本剤）の有効成分であるレミフェンタニル塩酸塩（以下、レミフェンタニル）は、選択的  $\mu$  オピオイド受容体アゴニストで、強力な鎮痛作用を示す超短時間作用性のオピオイド鎮痛薬（麻薬性鎮痛薬）である。レミフェンタニルは、1996年5月にドイツにおいて最初の承認を取得して以来、米国、英国をはじめとする80カ国以上で広く使用されている。国内では、2006年10月に成人に対する「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能効果で初回承認を取得、その後2016年8月に小児に対する「全身麻酔の維持における鎮痛」の効能効果で承認を取得している。丸石製薬株式会社は、2016年2月に本剤の製造販売承認を取得し、レミフェンタニルの国内唯一の後発医薬品として臨床現場に供給しており、現在、本剤は上記の効能効果で臨床使用されている。

レミフェンタニルは、英国及び米国では、全身麻酔時だけでなく集中治療患者における鎮痛に対する効能効果を有し、臨床使用されている。集中治療室（以下、ICU）において患者が経験する疼痛は、頻脈、血液凝固促進、心筋虚血等の合併症を誘発するだけでなく、疼痛を放置することにより ICU 滞在時間の延長、長期の生活の質の低下等にも影響することから、合併症の予防及び軽減に加え、長期予後改善の観点からも ICU における疼痛対策は重要である。ICU で用いる鎮痛薬としてはオピオイドが第一選択薬として推奨されているが、現在国内では「集中治療における鎮痛」の効能効果を有する鎮痛薬はなく、「激しい疼痛（術後疼痛・癌性疼痛など）に対する鎮痛」の効能効果のもと、主にフェンタニルクエン酸塩が使用されているのが現状である。

レミフェンタニルは、強力な鎮痛作用を示すとともに作用発現及び作用消失が速やかであり、また、持続投与時間によらず蓄積性がなく、覚醒遅延や遅発性の呼吸抑制への懸念が少ないことから、調節性に優れたオピオイド鎮痛薬である。このような特徴を有するレミフェンタニルは、長時間の投与を余儀なくされる ICU で使用できる有用な鎮痛薬になり得ると考えられたことから、ICU において呼吸管理を必要とし、かつ鎮痛を必要とする患者を対象とした、多施設共同、無作為化、実薬対照二重盲検比較試験として国内第 III 相臨床試験（MR13A11A-1 試験）を実施した。今般、MR13A11A-1 試験において、集中治療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、「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」の効能効果の追加を目的とし、本剤の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。

起源又は発見の経緯については、平成 29 年 7 月 5 日付薬生薬審発 0705 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「『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』等の一部改正について」参考 2 の 5.(1)に基づき、当該内容は第 2 部(5)に示した（2.5.1 項参照）。

承認取得*	
国内第 III 相試験 (MR13A11A-1)	

\*：レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」

図 1.5-1 開発の経緯図

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料..... 2

## 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月にドイツで最初の承認を取得して以来、米国、英国をはじめとする80カ国以上で広く使用されている。欧米等6カ国の承認状況を表1.6-1に示した。

表 1.6- 1 欧米等 6 カ国の承認状況

国名	製品名	会社名	承認の有無	集中治療における鎮痛に関する 効能・効果の記載
米国	Ultiva	Mylan Institutional LLC	有	成人患者において、術後回復室又は集中治療室で麻酔医の直接の監督下で、術直後の鎮痛薬としての継続使用
英国	Ultiva	Aspen Pharma Trading Limited	有	18歳以上の人工呼吸器を装着した集中治療患者の鎮痛及び鎮静
ドイツ	Ultiva	Aspen Pharma Trading Limited	有	18歳以上の人工呼吸器を装着した集中治療患者の鎮痛
フランス	Ultiva	Aspen Pharma Trading Limited	有	18歳以上の人工呼吸器を装着した集中治療患者の鎮痛
カナダ	Remifentanyl hydrochloride for injection	SteriMax Inc.	有	なし
オーストラリア	Ultiva	Aspen Pharmacare Pty Ltd	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・人工呼吸器を装着した集中治療患者の鎮痛及び鎮静</li> <li>・成人の心臓手術後、気管内挿管と人工呼吸が見込まれる場合に、麻酔薬の使用に関する訓練を受けた医療資格者の厳重な監視下での術直後の鎮痛剤としての継続使用</li> </ul>

## 1) 英国添付文書（和訳）

Ultiva（レミフェンタニル塩酸塩）1mg\*注射用

\*：2mg 及び 5mg 製剤あり

製品特性概要 2018 年 12 月 18 日更新／Aspen 社

### 1. 医薬品の名称

Ultiva（レミフェンタニル塩酸塩）1 mg 注射用

### 2. 定性的定量的組成

推奨通りに溶解したとき、溶液は無色澄明で、レミフェンタニルとして 1 mg/mL を含有する。  
添加剤の一覧については、6.1 項を参照。

### 3. 剤形

凍結乾燥粉末静注用製剤

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で、用時溶解する。

### 4. 臨床情報

#### 4.1 適応

Ultiva は、全身麻酔の導入及び/又は維持において厳重な監視下で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行されている集中治療患者における鎮痛及び鎮静に使用される。

#### 4.2 用法・用量

Ultiva は、呼吸及び循環機能のモニタリングとサポート体制が十分に整った環境で、麻酔薬の使用及び強オピオイドで予想される副作用の知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、及び人工換気が含まなければならない。

Ultiva の持続静脈内投与は、目盛り付きの注入装置を使用して、流速の速い静脈ラインに投与するか、又は専用の静脈ライン経由を通して投与しなければならない。静脈ラインは、静脈カニューレ又はその近くに接続してプライミングし、デッドスペースを最小限に抑えること（6.6 項参照）。

Ultiva はまた、年齢及び除脂肪体重（LBM）の共変量とする Minto 薬物動態モデルを組み込んだ承認された持続投与装置を用いた目標制御による投与（TCI）も可能である。

静脈ラインの閉塞や遮断を避け、使用後は適切に洗浄し Ultiva を除去するように注意すること（4.4 項参照）。

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

## 希釈

Ultiva は溶解した後、さらに希釈してもよい（6.4 項及び 6.6 項参照）。

手動制御による投与では、Ultiva は 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 歳以上の小児患者の推奨希釈濃度は 20～25 µg/mL）。

TCI の場合、Ultiva の推奨希釈濃度は 20～50 µg/mL である（6.6 項参照）。

### 4.2.1 全身麻酔

Ultiva の投与は、患者の反応に基づいて個別に調節しなければならない。心臓手術患者に対する具体的な投与ガイドラインは、4.2.2 項に示す。

#### 4.2.1.1 成人

##### 手動制御による投与

開始速度及び用量範囲を下表に示す。

成人における投与ガイドライン

適応	ボラス投与 (µg/kg)	持続投与速度 (µg/kg/分)	
		開始時	範囲
麻酔導入	1 (30 秒以上かけ投与)	0.5～1	—
人工換気患者における麻酔維持			
・亜酸化窒素 (66%)	0.5～1	0.4	0.1～2
・イソフルラン (開始用量：0.5 MAC)	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

導入時にボラス投与を行う場合、30 秒以上かけて投与すること。

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麻酔薬の量を大きく減少させる。したがって、低血圧及び徐脈等の血行動態作用の増大を避けるため、イソフルラン及びプロポフォールは上記の推奨とおりに投与すべきである（後述の「併用薬」の項参照）。

**麻酔導入：**麻酔導入の際、Ultiva はプロポフォール、thiopentone、イソフルラン等の標準用量の麻酔薬とともに投与すること。麻酔薬投与後に Ultiva を投与することにより、筋硬直の発現率が低下する。Ultiva は、1 µg/kg の初回ボラス投与（30 秒以上かけて投与する）の有無に関わらず、0.5～1 µg/kg/分の速度で投与可能である。Ultiva 投与開始 8～10 分以上後に気管挿管を行う場合は、ボラス投与は不要である。

**人工呼吸管理患者における麻酔維持：**上表に示した麻酔法に従い、気管挿管後 Ultiva の投与速度を減速させること。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、望ましいレベルの µ オピオイド反応に達するように、2～5 分ごとに 25～100% ずつ漸増又は 25～50% ずつ漸減することができる。浅麻酔時には、2～5 分ごとに緩徐なボラス投与を補足的に行ってもよい。

**気道確保し自発呼吸下における麻酔（例：ラリンジアルマスク麻酔）：**気道確保し自発呼吸下での麻酔施行患者は呼吸抑制が発現しやすい。患者の必要量に応じた用量の調節に特に注意

が必要であり、換気補助を行う等の必要がある。自発呼吸下での麻酔施行患者における追加鎮痛に推奨される開始投与速度は、 $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ であり、効果が得られるまで漸増する。 $0.025 \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲の投与速度が検討されている。自発呼吸下での麻酔施行患者へのボーラス投与は推奨されない。

患者の意識がある状態、又は手術中に気道確保を行わない場合には、鎮痛薬として Ultiva を使用しないこと。

**併用薬：**Ultiva は、麻酔に必要な吸入麻酔薬、催眠薬、ベンゾジアゼピンの必要量や用量を減少させる（4.5 項参照）。

麻酔に用いられる以下の薬剤の用量：イソフルラン、thiopentone、プロポフォール及び temazepam は、レミフェンタニルとの併用により、75%まで減少する。

**手術直後の投与中止・継続に関するガイドライン：**Ultiva の作用消失は非常に速いため、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手術施行患者には、Ultiva の投与を中止する前に鎮痛薬を投与すべきである。長時間作用型鎮痛薬の効果が最大に達するまで、十分な時間を要すること。鎮痛薬は、患者の手術手技及び術後ケアの程度に応じて適切に選択すべきである。

静脈ライン及びカニューレに残存する Ultiva の不注意な投与を避けるように注意すること（4.4 項参照）。

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、長時間作用型鎮痛薬の効果が最大に達するまで、手術直後の期間には Ultiva による鎮痛維持が必要となることがある。

機械的人工換気が施行されている集中治療患者における鎮痛及び鎮静に関するガイダンスは、4.2.3 項を参照。

自発呼吸のある患者では、Ultiva の開始投与速度は  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  に減速すること。その後、5 分ごとに投与速度を  $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  までの範囲で投与速度を増減し、患者の鎮痛レベルと呼吸数のバランスをとる。Ultiva は、呼吸及び循環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に及ぼす作用の知識及び管理について特に訓練を受け者による十分な監視下で使用すること。

自発呼吸のある患者には、術後疼痛のための Ultiva のボーラス投与は推奨されない。

### TCI による投与

**人工換気を施行された患者におけ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の導入及び維持の際、静脈内投与又は吸入麻酔薬との併用で用いるべきである（4.2.1.1 項の表参照）。これらの薬剤との併用で、一般に  $3 \sim 8 \text{ ng}/\text{mL}$  の範囲の目標血中レミフェンタニル濃度にするにより、麻酔導入及び手術施行に適切な鎮痛が得られる。Ultiva は個々の患者の反応に応じて用量を漸増すべきである。特に刺激の強い外科手術においては、 $15 \text{ ng}/\text{mL}$  までの目標血中濃度が必要となることもある。

上記の推奨用量で、レミフェンタニルは麻酔維持に必要な麻酔薬の量を大きく減少させる。したがって、低血圧や徐脈等の血行動態作用の増大を避けるために、イソフルラン及びプロポフォールは上記の推奨とおりに投与すべきである（表及び4.2.1.1項の「併用薬」参照）。

手動制御投与により得られる血中レミフェンタニル濃度に関する情報については、表6を参照のこと。

自発呼吸下での麻酔に対するTCIの使用に関する推奨を行うにはデータが不十分である。

**手術直後の投与中止・継続に関するガイドライン：**手術終了時、TCIを停止するか、目標濃度の低下時に、算出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回復する可能性が高い。手動制御による投与と同様に、術後鎮痛は長時間作用型鎮痛薬を用いて手術終了前に確立すべきである（4.2.1.1項の「手動制御による投与 手術直後の投与中止・継続に関するガイドライン」参照）。

データが不十分であるため、術後鎮痛管理においてTCIによるUltivaの投与は推奨されない。

#### 4.2.1.2 小児患者（1~12歳）

麻酔導入におけるUltivaと静脈内投与麻酔薬との併用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UltivaのTCIの試験は実施されていないため、これらの患者へのTCIによるUltivaの投与は推奨されない。

ボーラス投与の場合は、30秒以上かけて投与すること。ボーラス投与を実施しない場合、Ultivaの投与開始から少なくとも5分後まで手術を開始してはならない。亜酸化窒素（70%）単剤とUltivaの併用時における通常の維持投与速度は0.4~3 µg/kg/分とすること。特に検討されていないが、成人では、至適投与開始速度は0.4 µg/kg/分であることが示唆されている。小児患者にはモニタリングを行い、外科的処置に適した鎮痛深度まで用量を増減すること。

**麻酔導入：**1~12歳の患者における利用可能なデータがないため、当該集団における麻酔導入における使用は推奨されない。

**麻酔維持：**麻酔維持の推奨用量を下表に示す。

小児（1~12歳）における投与ガイドライン

併用麻酔薬*	ボーラス投与 (µg/kg)	持続投与速度 (µg/kg/分)	
		開始時	範囲
ハロタン (開始用量 0.3 MAC)	1	0.25	0.05~1.3
セボフルラン (開始用量 0.3 MAC)	1	0.25	0.05~0.9
イソフルラン (開始用量 0.5 MAC)	1	0.25	0.06~0.9

\*亜酸化窒素：酸素を2：1の比で併用

**併用薬：**上記の推奨用量で、レミフェンタニルは麻酔維持に必要な麻酔薬の量を大きく減少させる。したがって、低血圧や徐脈等の血行動態作用の増大を避けるために、イソフルラン、ハロタン、セボフルランは上記の推奨とおりに投与すべきである。表に記載した麻酔薬以外の

麻酔薬との併用については、推奨用量に関するデータは得られていない（4.2.1.1 項「成人-併用薬」参照）。

**手術直後の患者管理に関するガイドライン／Ultiva 投与中止前の代替鎮痛法の確立:**Ultiva の作用消失は非常に速やかであるため、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手術施行患者には、Ultiva の投与中止前に他の鎮痛薬を投与すること。長時間作用型鎮痛薬を使用する場合、治療効果が得られるまで十分な時間を設けること。薬剤の選択、投与量及び投与時期は、患者の手術手技及び予想される術後ケアの程度に応じて、あらかじめ個別に計画しておくべきである（4.4 項参照）。

#### 4.2.1.3 新生児・乳児（1歳未満）

新生児及び乳児（1歳未満）に対するレミフェンタニルの臨床試験経験は限られている（5.1 項参照）。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、体重差の補正後の成人のそれと同等であった（5.2 項参照）。しかしながら、本患者集団における臨床データは不十分であるため、この年齢群には Ultiva の投与は推奨されない。

全静脈麻酔（TIVA）への使用：乳児における TIVA のレミフェンタニルの臨床試験経験は限られている（5.1 項参照）。推奨用量については臨床データが不十分である。

#### 4.2.2 心臓麻酔

##### 手動制御による投与

心臓麻酔における投与ガイドライン

適応	ボーラス投与 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	持続投与速度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	
		開始時	範囲
麻酔導入	推奨されない	1	—
換気患者における麻酔の維持：			
・イソフルラン (開始用量 0.4 MAC)	0.5～1	1	0.003～4
・プロポフォール (開始用量 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	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 を初回投与速度 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  で投与開始すること。心臓外科患者の導入時における Ultiva のボーラス投与の使用は推奨されない。気管挿管は、投与開始から少なくとも 5 分後まで行わないこと。

**麻酔維持時：**気管挿管後、患者の必要に応じ Ultiva の投与速度を 2～5 分ごとに 25～100% ずつ漸増するか、25～50% ずつ漸減する。緩徐なボーラス追加投与を行う場合、30 秒以上かけて投与し、必要に応じて 2～5 分ごとに投与してもよい。心室機能が低下している患者や弁手術を受ける患者等のハイリスク心疾患患者には、ボーラス投与は最大 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で行うこと。これらの推奨用量は低体温性心肺バイパス術にも適用される（5.2 項「心臓麻酔」参照）。

**併用薬：**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薬の量を有意に減少させる。したがって、過度の麻酔深度を避けるため、イソフルラン及びプロポフォールは上記の推奨に従って投与すること。表に記載した催眠薬以外の催眠薬との併用における推奨用量について、利用可能なデータはない（4.2.1.1 項「成人-併用薬」参照）。

#### 術後患者の管理に関するガイドライン

**抜管のためのウィーニング前の Ultiva による術後鎮痛の継続：**術後ケア区域への患者の移送中、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。この区域に到着した時点で、患者の鎮痛及び鎮静のレベルを綿密に監視し、個々の患者の要求に合わせて Ultiva の投与速度を調節すること（集中治療患者の管理に関する詳しい情報は 4.2.3 項参照）。

**Ultiva の投与中止前の代替鎮痛法の確立：**Ultiva の作用は極めて急速に消失するため、中止後 5～10 分以内にオピオイド活性は消失する。Ultiva の投与中止に先立ち、代替の鎮痛薬及び鎮静薬の治療効果が確立されるように、十分な時間を設けて投与しなければならない。したがって、患者を人工呼吸から離脱させる前に、薬剤の選択、投与量及び投与時期を計画することが推奨される。

**Ultiva の投与中止に関するガイドライン：**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 の投与中止直後の高血圧、シバリング及び疼痛が報告されている（4.8 項参照）。これらのリスクを最小限にするために、Ultiva の投与中止前に、適切な代替鎮痛法を確立しなければならない（上述の通り）。投与終了まで、少なくとも 10 分間隔で 25% ずつ投与速度を減少させること。人工呼吸からの離脱中は、Ultiva の投与速度を増加してはならず、漸減のみを行い、必要に応じて他の鎮痛薬で補足すべきである。高血圧や頻脈等の血行動態の変化については、必要に応じて適切な薬剤で治療すべきである。

代替鎮痛への移行レジメンの一部として他のオピオイド薬を投与する場合には、患者を注意深く監視すること。術後鎮痛を適切に行うことの有益性は、これらの薬剤による呼吸抑制の潜在的リスクを常に勘案しなければならない。

#### TCI による投与

**麻酔導入及び維持：**Ultiva による TCI は、人工換気施行中の成人患者の麻酔導入及び麻酔維持に、静脈内投与又は吸入催眠薬との併用で使用すべきである（4.2.2 項「心臓麻酔の投与ガイドライン」表参照）。これらの薬物との併用により、心臓手術のための適切な鎮痛は、一般に、一般的な外科手術に用いられる目標血中レミフェンタニル濃度の範囲の上限値で得られる。個々の患者の反応に対するレミフェンタニルの増減後、20 ng/mL もの高い血中濃度が臨床試験で用いられている。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薬の量を大きく減少させる。したがって、低血圧や徐脈等の血行動態作用の増大を避けるため、イソフルラン及びプロポフォールは上記の推奨に従って投与すべきである（4.2.2 項の表及び「併用薬」参照）。

手動制御による投与で得られた血中レミフェンタニル濃度に関する情報については、表 6 を参照のこと。

**術直後における投与中止／継続に関するガイドライン：**手術終了時、TCI を停止するか、目標濃度の低下時に、算出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回復する可能性が高い。手動制御による投与と同様に、術後鎮痛は長時間作用型鎮痛薬を用いて手術終了前に確立すべきである（4.2.1.1 項の「手動制御による投与 手術直後の投与中止・継続に関するガイドライン」参照）。

データが不十分であるため、術後鎮痛管理においてTCIによるUltivaの投与は推奨されない。

#### 4.2.3 集中治療における使用

Ultiva は機械的人工換気施行中の集中治療患者における鎮痛に用いることができる。必要に応じて鎮静薬を追加する。

Ultiva は機械的人工換気が施行されている集中治療患者を対象としたよく管理された臨床試験において、3日間までの投与について検討されている。3日を超える検討はされていないため、より長期の治療に対する安全性及び有効性のエビデンスは確立されていない。したがって、3日を超える期間のUltivaの使用は推奨されない。

集中治療患者を対象としたUltiva TCIの試験は実施されていないため、当該患者にはTCIによるUltivaの投与は推奨されない。

成人では、Ultivaは0.1 µg/kg/分（6 µg/kg/時）から0.15 µg/kg/分（9 µg/kg/時）の投与速度で開始することが推奨される。投与速度は0.025 µg/kg/分（1.5 µg/kg/時）ずつ漸増し、望む鎮静及び鎮痛レベルを達成すべきである。用量調節の間隔は少なくとも5分以上とること。鎮静及び鎮痛のレベルを注意深く監視し、定期的に再評価し、それに応じて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、適切な鎮静薬の投与を開始することが推奨される（下記参照）。望む鎮静レベルに達成するように鎮静薬の用量を漸増すること。さらなる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）ずつさらに増加させてもよい。

以下の表は、個々の患者の鎮痛及び鎮静に対する投与開始速度及び典型的な用量範囲を示す。

集中治療におけるUltivaの使用に関する用量ガイドライン

持続投与速度：µg/kg/分（µg/kg/時）	
開始速度	範囲
0.1（6）～0.15（9）	0.006（0.36）～0.74（44.4）

集中治療においては、Ultivaのボース投与は推奨されない。

Ultivaの使用により、併用鎮静薬の必要量が減少する。鎮静薬が必要な場合における典型的な開始用量を以下に示す。

鎮静薬の推奨開始用量（必要な場合）

鎮静薬	ボース投与（mg/kg）	持続投与速度（mg/kg/時）
プロポフォール	最大0.5	0.5
ミダゾラム	最大0.03	0.03

それぞれの薬剤を別々に増減できるように、同一の輸液バッグに複数の鎮静薬を混合して調製してはならない。

**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、創傷ドレッシング及び理学療法などの刺激及び/又は疼痛を伴う処置を受けている人工換気を受けている患者に対しては、さらなる鎮痛を得るために現在の Ultiva の投与速度の増加が必要とされることがある。刺激を伴う処置の開始前に、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  ( $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ ) 以上の Ultiva 投与速度を少なくとも 5 分間維持することが推奨される。さらに用量調節を行う場合は、鎮痛のさらなる必要性を予測して、又は患者の状態に応じて、2～5 分間隔で 25～50% ずつ増加してもよい。刺激を伴う処置を施行中の追加鎮痛は、平均  $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  ( $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ )、最大  $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  ( $45 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ ) の投与速度で行われている。

**Ultiva の投与終了前の代替鎮痛法の確立：**Ultiva の作用は極めて急速に消失するため、投与期間に関わらず、投与終了後 5～10 分以内にオピオイド活性は消失する。Ultiva の投与後は、耐性及び痛覚過敏の可能性を考慮すべきである。したがって、Ultiva の投与終了に先立ち、痛覚過敏及び関連する血行動態の変化を避けるために、代替の鎮痛薬及び鎮静薬を投与しなければならない。代替鎮痛薬及び鎮静薬の治療効果を確立するために、十分な時間を設けてこれらの薬剤を投与しなければならない。鎮痛の選択肢には、看護師又は患者が管理する長時間作用型の経口鎮痛剤、静脈内鎮痛剤、又は局所鎮痛剤がある。Ultiva の投与速度の減速に伴い、これらの代替鎮痛法は必ず個々の患者のニーズに応じて漸増されるべきである。薬剤の選択、用量、投与時期は Ultiva の投与終了前に計画することが推奨される。

$\mu$  オピオイドアゴニストの長期投与により、経時的に耐性が発現する可能性がある。

**Ultiva の抜管及び投与終了に関するガイドライン：**Ultiva ベースのレジメンから円滑な回復を確実なものにするために、Ultiva の投与速度は抜管の 1 時間前までに段階的に  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  ( $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ ) まで漸減することが推奨される。

抜管後、投与終了まで 10 分以上の間隔で 25% ずつ投与速度を減少させるべきである。人工呼吸からの離脱中は、Ultiva の投与速度を増加してはならず、漸減のみを行い、必要に応じて他の鎮痛薬を補足すること。

Ultiva の投与終了後は、その後の不注意な投与を防ぐため、静注カニューレを洗浄又は抜去すべきである。

代替鎮痛への移行レジメンの一部として他のオピオイド薬を投与する場合は、患者を注意深く監視する必要がある。適切な鎮痛法を提供することの有益性は、呼吸抑制の潜在的リスクを常に勘案しなければならない。

#### 4.2.3.1 小児の集中治療患者

18 歳未満の集中治療患者におけるレミフェンタニルの使用は、当該患者集団での利用可能なデータがないため推奨されない。

#### 4.2.3.2 腎障害集中治療患者

腎機能障害患者（腎代替療法を受けている患者を含む）では、上記の推奨用量に対する調整は必要ないが、腎機能障害患者ではカルボン酸代謝物のクリアランスが低下する（5.2 項参照）。

#### 4.2.4 特定の患者集団

##### 4.2.4.1 高齢者（65 歳以上）

全身麻酔：65 歳以上の患者では、レミフェンタニルの薬理作用に対する感受性が増加していることから、当該患者集団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漸増するものとする。この用量調節は、導入、維持、及び術直後の鎮痛を含むすべての麻酔の段階での使用において適用される。

高齢者では Ultiva に対する感受性が高まるため、当該患者集団において TCI により Ultiva を投与する場合、最初の目標血中濃度は 1.5～4 ng/mL とし、その後反応に対する漸増を行うべきである。

心臓麻酔：開始用量を減量する必要はない（4.2.2 項参照）。

集中治療：開始用量を減量する必要はない（4.2.3 項参照）。

##### 4.2.4.2 肥満患者

手動制御による投与では、肥満患者におけるレミフェンタニルのクリアランス及び分布容積は実際の体重よりも理想体重と相関関係が高いため、理想体重に基づいて Ultiva の投与量を減量することが推奨される。

Minto モデルを用いた除脂肪体重（LBM）の計算では、体格指数（BMI）が 35 kg/m<sup>2</sup> を超える女性患者及び BMI が 40 kg/m<sup>2</sup> を超える男性患者では LBM が実際より低く算出される可能性が高い。これらの患者における過少投与を避けるために、レミフェンタニル TCI は個々の反応に合わせて注意深く漸増すべきである。

##### 4.2.4.3 腎機能障害

これまでに実施された試験成績に基づき、集中治療患者を含む腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。

##### 4.2.4.4 肝機能障害

肝機能障害患者を対象に実施された試験は、症例数が限られているため、特別な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では、レミフェンタニルの呼吸抑制作用に対する感受性がわずかに高い可能性がある（4.4 項参照）。当該患者集団については注意深く監視し、個々の患者の必要性に応じてレミフェンタニルの用量を漸増すること。

##### 4.2.4.5 脳神経外科手術

脳神経外科手術を受ける患者の臨床経験は限られているが、特別な用量調節は必要ないことが示されている。

##### 4.2.4.6 ASA III/IV 患者

全身麻酔：ASA 分類 III/IV の患者では、強力なオピオイドの血行動態への影響はより顕著に発現することが予想されるため、当該患者集団における Ultiva の投与には注意すること。した

がって、開始用量の減量とその後の効果に対する漸増が推奨される。小児患者における推奨用量についてはデータが不十分である。

TCIについては、ASA 分類 III 又は IV 患者では 1.5~4 ng/mL の低い初期目標濃度を用い、その後反応に応じて漸増すべきである。

**心臓麻酔**：開始用量を減量する必要はない（4.2.2 項参照）。

### 4.3 禁忌

製剤中にグリシンを含有するため、硬膜外及びくも膜下投与は禁忌である。

Ultiva の活性物質、他のフェンタニル誘導体、又は 6.1 項の添加剤のいずれかに対する過敏症を有する患者。

Ultiva は、麻酔導入に単剤としての使用は禁忌である。

### 4.4 警告及び使用上の注意

Ultiva は、呼吸及び循環機能のモニタリングとサポート体制が十分に整った施設で、麻酔薬の使用、強オピオイドの予想される有害作用の認識と呼吸及び心肺蘇生等の管理について特別な訓練を受けた者によってのみ投与されるべきである。そのような訓練には、気道確保と管理、及び人工換気が含まれなければならない。機械的人工換気を施行されている集中治療患者における Ultiva の使用は、3 日を超える投与期間は推奨されない。

異なるクラスのアピオイドに対する過敏症の既往を有する患者は、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 の使用には注意すること。

#### 作用の急速な消失／他の鎮痛への移行

Ultiva の作用は急速に消失するため、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手術施行患者には、Ultiva の投与中止前に鎮痛薬を投与すべきである。集中治療において使用する場合は、耐性、痛覚過敏及び関連する血行動態の変化の可能性を考慮すべきである。Ultiva の投与中止前に、必ず代替の鎮痛薬及び鎮静薬を投与しなければならない。長時間作用型鎮痛薬の治療効果が得られるまでには、十分な時間を要する。薬剤の選択、投与量及び投与時間は、患者の手術手技及び予想される術後ケアの程度に応じて、あらかじめ個別に計画しておくべきである。他のオピオイド薬を代替鎮痛法への移行レジメンの一部として投与する場合、適切な術後鎮痛を得る有益性と、これらの薬剤に伴う呼吸抑制の潜在的リスクとのバランスを常に勘案しなければならない。

#### ベンゾジアゼピン等の鎮静薬又は関連薬との併用によるリスク

Ultiva とベンゾジアゼピンなどの鎮静薬又は関連薬との併用は、鎮静、呼吸抑制、昏睡及び死亡を引き起こすことがある。これらのリスクがあるため、これらの鎮静薬との併用投与は、代替治療の選択が不可能な患者にのみ行うべきである。鎮静薬と併用して処方する場合は、有効最低用量を用い、治療期間を可能な限り短くするべきである。

呼吸抑制及び鎮静の徴候及び症状がないか患者を注意深く観察すべきである。この点に関して、患者とその介護者にこれらの症状に注意するよう知らせることが強く推奨される（4.5 項参照）。

#### 治療中止

突然の中止時、特に 3 日を超える長期投与後において、頻脈、高血圧、激越などの Ultiva 中止後の症状がまれに報告されている。この場合、再投与及び投与の漸減が有用である。機械的人工換気が施行されている集中治療患者における Ultiva の使用は、3 日を超える投与は推奨されない。

#### 不注意な投与

静注ラインやカニューレのデッドスペースに多くの量の Ultiva が存在し、ラインが輸液や他の薬剤でフラッシュされると、呼吸抑制、無呼吸、筋硬直を引き起こすことがある。これは、急速に流れる静注ラインに Ultiva を投与するか、又は Ultiva の投与は専用ラインを介して行い、投与中止後にこの専用ラインを直ちに除去することによって回避できる。

#### 筋硬直-予防と管理

推奨用量でも筋硬直が発現することがある。他のオピオイドと同様に、筋硬直の発現は投与量と投与速度に関係している。したがって、ボーラス投与は 30 秒以上かけて行うべきである。

レミフェンタニルにより誘発される筋硬直は、患者の臨床症状に応じ、補助換気を含む適切な処置を行うこと。麻酔導入時に発現する過度の筋硬直は、神経筋遮断薬及び/又は催眠薬の追加投与により治療すること。レミフェンタニルを鎮痛薬として使用した際にみられる筋硬直は、レミフェンタニルの投与を中止するか、又は投与速度を減速させることによって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中止後数分以内に消失する。あるいは、オピオイド拮抗薬の投与も考慮され得るが、これはレミフェンタニルの鎮痛効果を消失又は減弱させる可能性がある。

#### 呼吸抑制-予防と管理

すべての強オピオイドと同様に、強力な鎮痛には顕著な呼吸抑制を伴う。したがって、レミフェンタニルは、呼吸抑制に対するモニタリング及び対処が可能な施設でのみ使用すべきである。呼吸抑制の発現は、投与速度を 50%減速させるか、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體とは異なり、レミフェンタニルは長期投与後でも呼吸抑制の再発は認められない。しかしながら、術後の回復には多くの要因が影響を及ぼす可能性があるため、患者を回復室から退室させる前に、完全な意識の回復と適切な自発呼吸が確実に回復するようにすることが重要である。

#### 心血管への作用

低血圧や徐脈などの心血管系への影響のリスク（4.8 項参照）は、まれに心静止/心停止に至ることもあるが、Ultiva の投与速度又は併用する麻酔薬の投与量を減量するか、輸液、昇圧薬又は抗コリン薬を適宜使用することによりこのリスクを低減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及び高齢患者は、レミフェンタニルの心血管作用に対する感受性が高い可能性がある。

### 新生児/乳児

1歳未満の新生児/乳児における使用に関するデータは限られている(4.2.1.3及び5.1項参照)。

### 薬物乱用

他のオピオイドと同様に、レミフェンタニルは依存性を引き起こすことがある。

### 4.5 他の医薬品との相互作用、その他の相互作用

レミフェンタニルは血漿中コリンエステラーゼによって代謝されないため、この酵素によって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、手動制御又はTCIのいずれによる投与においても、麻酔に必要な吸入/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項参照)。併用する中枢神経系抑制薬の併用投与量を減量しない場合、これらの薬剤に伴う副作用の発現率が増加する可能性がある。

### ベンゾジアゼピンなどの鎮静薬や関連薬

オピオイドとベンゾジアゼピンなどの鎮静薬又は関連薬との併用は、中枢神経系抑制作用の増強による鎮静、呼吸抑制、昏睡及び死亡のリスクを増大させる。併用薬の用量及び期間は限定すべきである(4.4項参照)。

Ultivaの心血管作用(低血圧及び徐脈)は、ベータ遮断薬やカルシウムチャネル遮断薬などの心臓抑制薬を併用している患者で悪化する可能性がある。

### 4.6 妊孕性、妊娠、授乳

#### 妊娠

妊婦を対象とした適切でよく管理された試験は実施されていない。妊娠中のUltivaの使用は、予測される有益性が胎児に対する危険性を上回る場合にのみとすること。

#### 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。ただし、フェンタニル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にラット乳汁中にレミフェンタニル関連物質が認められたため、授乳中の母親にはレミフェンタニル投与後24時間は授乳を中止するよう勧めること。

生殖発生毒性試験の所見の要約については、5.3項の前臨床安全性データを参照。

#### 分娩・出産

分娩又は出産中におけるレミフェンタニルの安全性プロファイルは実証されていない。分娩時及び帝王切開時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し、フェンタニル誘導体は新生児に呼吸抑制を引き起こす可能性がある。

#### 4.7 運転及び機械の使用能力への影響

レミフェンタニルによる麻酔後、患者は運転又は機械を操作してはならない。これらの活動の再開時期は医師が判断すること。帰宅時には同伴者が随伴し、アルコール飲料は避けることが望ましい。

本剤は認知機能を損ない、患者の安全な運転能力に影響を及ぼす。このクラスの医薬品は、1988年道路交通法 5a に基づく規制に該当する医薬品のリストに記載されている。この薬を処方する際は、以下の事項を患者さん伝えること。

- ・ この薬はあなたの運転能力に影響を及ぼすでしょう。
- ・ 薬があなたにどのように影響するかが分かるまで運転してはいけません。
- ・ この薬の影響下にある間に運転するのは犯罪である。
- ・ しかし、次のような場合には、違法行為（「法的防御」と呼ばれる）ではない。
  - ・ 医学的又は歯科の問題を治療するために処方されている。
  - ・ 処方者による指示、及び医薬品に付随する情報に従った服用である
  - ・ あなたの安全運転能力に影響を与えていない

#### 4.8 望ましくない作用

##### 安全性プロファイルの要約

レミフェンタニルに関連する最も一般的な望ましくない作用は、 $\mu$  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減量した後、数分以内に消失する。

##### 副作用一覧

発現頻度の定義は以下のとおり：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）、高頻度（ $1/100 \sim < 1/10$ ）、低頻度（ $1/1,000 \sim < 1/100$ ）、まれ（ $1/10,000 \sim < 1/1,000$ ）、極めてまれ（ $< 1/10,000$ ）、不明（入手可能なデータから推定不能）。

器官別大分類	頻度	副作用
免疫系障害	まれ	1種類以上の麻酔薬との併用で、アナフィラキシーを含む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	骨格筋硬直
	まれ	鎮静（全身麻酔からの回復期）
	不明	痙攣
心臓障害	高頻度	徐脈
	まれ	他の麻酔薬との併用で、心室無収縮/心停止（通常、徐脈が先行して発現）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、胸郭及び縦隔障害	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
皮膚及び皮下組織障害	高頻度	そう痒
全身障害及び投与局所様態	高頻度	術後振戦
	低頻度	術後疼痛
	不明	薬物耐性

### 投与中止

頻脈、高血圧、激越などのレミフェンタニル中止後の症状は、特に3日間を超えて長期間投与した場合、突然の中止時にまれに報告されている（4.4項参照）。

#### 副作用が疑われる場合の報告

医薬品の承認後に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-ベネフィットバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者には、イエローカードスキームを通じて、疑われる副作用を報告するよう求められる。

ホームページ：[www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) 又は Google Play/Apple App Store で MHRA Yellow Card を検索

## 4.9 過量投与

### 症状

すべての強オピオイド鎮痛薬と同様に、過量投与はレミフェンタニルの薬理的に予測可能な作用の増強によって明らかになると考えられる。Ultivaは作用時間が非常に短いため、過量投与による有害作用発現の可能性は薬物投与直後の期間に限定される。投与中止に対する反応は速く、10分以内にベースラインに回復する。

### 管理

過量投与又は過量投与が疑われる場合は、以下の措置を講じる。Ultivaの投与を中止し、気道を確保し、酸素による補助換気又は調節呼吸を開始し、適切に循環機能を維持する。呼吸抑制が筋硬直と関連している場合、補助換気又は調節呼吸を容易にするために神経筋遮断薬が必要

となることがある。低血圧の治療のために輸液及び昇圧薬による治療、その他の支持療法が用いられ得る。

重度の呼吸抑制を管理するために、補助換気に加えて特定の解毒剤としてナロキソンなどのオピオイド拮抗薬を投与しても良い。Ultiva の過剰投与後の呼吸抑制の持続時間が、オピオイド拮抗薬の作用持続時間を上回る可能性は低い。

## 5. 薬理的性質

### 5.1 薬力学的特性

薬効分類：オピオイド系麻酔薬 ATC コード：N01AH06

レミフェンタニルは選択的  $\mu$  オピオイド作動薬であり、作用発現が速く、作用持続時間が非常に短い。レミフェンタニルの  $\mu$  オピオイド活性は、ナロキソンのような麻薬拮抗薬によって拮抗される。

患者及び健康成人におけるヒスタミンの検査では、30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  までの用量でボラス投与後に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）：

多施設共同無作為化（レミフェンタニル：ハロタンの比率は2：1）、非盲検並行群間比較試験では、ASA 分類が I～II の生後 8 週齢以下（平均 5.5 週齢）で、幽門筋切開術を受ける若年乳児及び新生児 60 例を対象に、レミフェンタニル（初回維持用量 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 後、必要に応じて追加投与又は投与速度の変更として投与）の有効性及び安全性をハロタン（0.4%で投与し、必要に応じて追加投与）と比較した。70%亜酸化窒素（ $\text{N}_2\text{O}$ ）+30%酸素の追加投与により、麻酔が維持された。回復時間はハロタン群と比較してレミフェンタニル群の方が優れていた（有意差なし）。

全静脈麻酔（TIVA）への使用-生後 6 カ月から 16 歳の小児：

無作為化非盲検試験 3 試験において、小児手術におけるレミフェンタニルを用いた TIVA と吸入麻酔とを比較した。結果は以下の表のとおり。

外科的処置	年齢（歳）， （症例数）	試験条件（維持）	抜管（分）， （平均値（SD））
下腹部/泌尿器科手術	0.5-16 (120)	TIVA： プロポフォール（5～10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{時}$ ）＋ レミフェンタニル（0.125～1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）	11.8 (4.2)
		吸入麻酔： セボフルラン（1.0～1.5 MAC）＋ レミフェンタニル（0.125～1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）	15.0 (5.6) ( $p<0.05$ )
耳鼻咽喉科手術	4-11 (50)	TIVA：プロポフォール（3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{時}$ ）＋ レミフェンタニル（0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）	11 (3.7)
		吸入麻酔： デスフルラン（1.3MAC）＋ $\text{N}_2\text{O}$ 混合物	9.4 (2.9) 有意差なし
全身又は耳鼻咽喉科 手術	2-12 (153)	TIVA： レミフェンタニル（0.2～0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）＋ プロポフォール（100～200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）	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）＋ $\text{N}_2\text{O}$ 混合物	

下腹部/泌尿器科手術において、レミフェンタニル/プロポフォールとレミフェンタニル/セボフルランを比較した結果、レミフェンタニル/セボフルランで低血圧が有意に高頻度に生じ、レミフェンタニル/プロポフォールで徐脈が有意に高頻度に生じた。耳鼻咽喉科手術におけるレミフェンタニル/プロポフォールとデスフルラン/亜酸化窒素を比較した試験では、レミフェンタニル/プロポフォール及びベースライン値と比較して、デスフルラン/亜酸化窒素を投与した被験者で心拍数が有意に高かった。

## 5.2 薬物動態学的特性

推奨用量のレミフェンタニル投与後の生物学的半減期は 3～10 分である。若年健康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、定常状態の分布容積は 350 mL/kg である。1～12 歳の小児では、年齢の上昇とともにレミフェンタニルクリアランス及び分布容積は減少し、新生児におけるこれらのパラメータの値は若年健康成人の約 2 倍である。

レミフェンタニルの血中濃度は、推奨用量範囲内では投与量に比例する。投与速度が 0.1 µg/kg/分増加するごとに、レミフェンタニルの血中濃度は 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。レミフェンタニルの代謝により、本質的に不活性なカルボン酸代謝物（活性はレミフェンタニルの 1/4600）が生成される。健康成人における代謝物の半減期は 2 時間である。約 95 % のレミフェンタニルがカルボン酸代謝物として尿中に排泄される。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。

### 心臓麻酔

レミフェンタニルのクリアランスは、低体温（28℃）心肺バイパス術中は約 20 % 低下する。体温が低下すると、排泄クリアランスは 1℃につき 3 % 低下する。

### 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は、腎臓の状態に影響されない。

レミフェンタニルの薬物動態は、様々な程度の腎機能障害を有する患者において、集中治療下で最大 3 日間の投与後でさえ有意な変化はみられない。

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/重度の腎障害を有する集中治療患者においては、カルボン酸代謝物の濃度が、一部の患者では定常状態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、これらの患者にレミフェンタニルを最長 3 日間投与した後でさえ、この代謝物の蓄積は臨床的に重要な µ オピオイド作用をもたらさないことが示されている。

腎代替療法中にレミフェンタニルが排泄されることを示すエビデンスはない。

カルボン酸代謝物は血液透析中に 25～35 % 排泄される。

### 肝障害

レミフェンタニルの薬物動態は、肝移植待機中又は肝移植手術中の無肝期の重度の肝障害患者においても変化しない。重度の肝障害を有する患者は、レミフェンタニルの呼吸抑制作用に対する感受性がわずかに高いことがある。これらの患者は綿密にモニタリングし、個々の患者の必要に応じてレミフェンタニルの用量を増減すること。

### 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、幼い小児で増加し、17歳までに若年健康成人の値まで低下する。新生児におけるレミフェンタニルの消失半減期は、若年健康成人と大きく異ならない。レミフェンタニルの投与速度変更後の鎮痛効果の変化は急速であり、若年健康成人にみられる変化と類似している。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の薬物動態と類似している。

### 高齢者

レミフェンタニルのクリアランスは、65歳以上の高齢者では若年者と比較してわずかに低下する（約25%）。レミフェンタニルの薬力学的活性は加齢とともに増加する。高齢者では、脳波上のデルタ波の形成に関するレミフェンタニル EC50 が若年者より50%低いため、高齢者ではレミフェンタニルの初回投与量を50%減量し、その後個々の患者の必要に応じて慎重に漸増すべきである。

### 胎盤及び乳汁への移行

臨床試験において、母体の動脈血中濃度と臍静脈血中濃度の平均比より、新生児は母体のレミフェンタニル濃度の約50%のレミフェンタニルに暴露されることが示された。レミフェンタニル濃度の平均臍動静脈比は約30%であり、新生児におけるレミフェンタニルの代謝が示唆された。

## 5.3 非臨床安全性データ

イヌにレミフェンタニルを含まないグリシン製剤を髄腔内投与すると、激越、疼痛、後肢機能不全及び協調運動障害の発現がみられた。これらの作用はグリシン賦形剤に続発すると考えられている。グリシンは静脈内製剤によく用いられる賦形剤であり、この所見はUltivaの静脈内投与には関連がない。

レミフェンタニルは、他のオピオイド受容体作動薬と同様に、イヌ単離プルキンエ線維において活動電位持続時間（APD）を延長させた。レミフェンタニル1 µmol/L以上の濃度（臨床用量での血漿中濃度よりも高い）で影響が認められた。0.1 µmol/Lの濃度では影響はなかった。

主要代謝物のレミフェンタニル酸は、最大試験濃度10 µmol/LまでAPDに影響を及ぼさなかった。

### 生殖毒性試験

レミフェンタニルは、0.5 mg/kg、又はヒトの最大推奨ボーラス投与量2 µg/kgの約250倍の用量を、雄ラットに70日間以上毎日静脈内注射により投与した結果、受胎能を低下させることが示されている。雌ラットの受胎能は、交配前に少なくとも15日間投与した結果、1 mg/kgまで

の用量では影響を受けなかった。ラットに 5 mg/kg まで、ウサギに 0.8 mg/kg までレミフェンタニルを投与しても催奇形性は認められなかった。妊娠後期及び授乳期を通してラットにレミフェンタニルを 5 mg/kg まで静脈内投与しても、F1 世代の生存、発達、生殖能に有意な影響は認められなかった。

### 遺伝毒性

レミフェンタニルは *in vivo* では、細菌及びラット肝又はマウス骨髄細胞において遺伝毒性はみられなかった。しかし、*in vitro* では、代謝活性化系で、様々な哺乳類細胞系において陽性反応が認められた。この活性は、治療的血中濃度より 3 桁以上高い濃度でのみ認められた。

## 6. 製剤に関する事項

### 6.1 添加剤の一覧

グリシン

塩酸 (pH 調整用)

### 6.2 配合禁忌

Ultiva は、推奨した輸液のみを用いて溶解・希釈すること (6.6 項参照)。

乳酸リンゲル液又は乳酸リンゲル液・5 %ブドウ糖液で溶解、希釈又は混合してはならない。

Ultiva は、投与前に同じ輸液バッグ内でプロポフォルと混合してはならない。

血液/血清/血漿と同じ静脈ラインに Ultiva を投与することは推奨されない。血液製剤中の非特異的エステラーゼが、レミフェンタニルの不活性代謝物への加水分解を引き起こす可能性がある。

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

注射用 Ultiva 1mg : 18 ヶ月

注射用 Ultiva 2mg : 2 年

注射用 Ultiva 5mg : 3 年

### 6.4 保存上の特別な注意

25°C以上で保存しないこと。

本品の溶解液は室温 (25°C) で 24 時間化学的及び物理的に安定である。ただし、Ultiva には抗菌性防腐剤は含まれていないため、調製液の無菌性を確保するよう注意し、溶解後は速やかに使用し、未使用の溶液は廃棄すること。

### 6.5 包装

Ultiva 静注用注射液 1mg : 3mL バイアル中にレミフェンタニル凍結乾燥粉末 1mg 5 バイアル

Ultiva 静注用注射液 2mg : 5mL バイアル中にレミフェンタニル凍結乾燥粉末 2mg 5 バイアル

Ultiva 静注用注射液 5mg : 10mL バイアル中にレミフェンタニル凍結乾燥粉末 5mg 5 バイアル

### 6.6 廃棄その他取扱い上の注意

Ultiva は、必要に応じて 1、2、又は 5 mL の希釈剤を加え、1 mg/mL のレミフェンタニル濃度で溶液を調製して静脈内に投与する準備をする。溶解液は無色澄明で、粒子状物質をほとんど含まない。溶解後、製剤中（確認可能な容器の場合）の微粒子、変色、破損の有無を目視で確認する。このような不良が観察された溶液はすべて廃棄する。溶解液は単回使用に限る。未使用の溶液は廃棄する。

手動制御による投与では、20～250 µg/mL 濃度になるようにさらに希釈して投与すること（推奨希釈濃度は成人では 50 µg/mL、1 歳以上の小児では 20～25 µg/mL）。

TCI による投与では、さらに希釈して投与すること（TCI の推奨希釈濃度は 20～50 µg/mL）。

投与装置の技術的機能及び予想される必要量に応じて希釈する。

希釈には以下のいずれかの輸液を用いること。

注射用水

5%ブドウ糖注射液

5%ブドウ糖加 0.9%塩化ナトリウム注射液

0.9%塩化ナトリウム注射液

0.45%塩化ナトリウム注射液

希釈後、製品が無色澄明で、微粒子がないこと、容器が破損していないことを目視で確認する。このような不良が観察された溶液はすべて廃棄する。

Ultiva は、流入中の静脈カテーテルから投与する場合、以下の輸液との配合が可能である。

乳酸リンゲル液

5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液

Ultiva を流入中の静脈カテーテルから投与する場合、プロポフォルと配合が可能である。

未使用の医薬品又は廃棄物は、現地の規制要件に従って処分すること。

手動制御投与による Ultiva の投与速度に関する指針を以下の表に示す。

表 1. 投与速度 (mL/kg/時)

投与速度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	溶液濃度別の投与速度 (mL/kg/時)			
	20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 1 mg/50 mL	25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 1 mg/40 mL	50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 1 mg/20 mL	250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 2. 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液の投与速度 (mL/時)

投与速度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	患者体重 (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

表 3. 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液の投与速度 (mL/時)

投与速度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )	患者体重 (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

表 4. 50 µg/mL 溶液の投与速度 (mL/時)

投与速度 (µg/kg/分)	患者体重 (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

表 5. 250 µg/mL 溶液の投与速度 (mL/時)

投与速度 (µg/kg/分)	患者体重 (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

次の表に、定常状態において手動制御での様々な注入速度に対して TCI を使用した場合の同等の血中レミフェンタニル濃度を示す。

表 6. 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推定レミフェンタニル血中濃度 (ng/mL) (70kg、170cm、40 歳、男性)

Ultiva 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. 製造販売業者**

Aspen Pharma Trading Limited,  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Ireland

**8. 製造販売承認番号**

PL 39699/0095

**9. 初回承認年月日/更新日**

2004年5月1日

**10. 改訂年月日**

2018年11月9日

## 2) 米国添付文書（和訳）

### 添付文書の重要事項

これらのハイライトには、ULTIVA を安全かつ効果的に使用するために必要な情報のすべてが含まれているわけではない。ULTIVA の完全な添付文書を参照のこと。

注射用アルチバ®（レミフェンタニル塩酸塩）、静脈内投与用

米国初回承認：1996年

**警告：中毒、乱用、及び不正使用**

完全な黒枠付き警告については、完全な添付文書を参照のこと。  
ULTIVA は、中毒、乱用、及び不正使用のリスクがあり、過剰摂取及び死亡につながる可能性がある。(5.1)

### 効能・効果

ULTIVA は静脈内投与に使用するオピオイド作動薬である：

- ・ 入院・外来手術における全身麻酔導入・維持時の鎮痛薬(1)
- ・ 成人患者において、術後回復室又は集中治療室で麻酔医の直接の監督下で、術直後の鎮痛薬としての継続使用(1)
- ・ 成人患者における監視下麻酔ケアの鎮痛薬(1)

### 用法・用量

- ・ 投与開始時及び投与量増加後に呼吸抑制を注意深く監視し、必要に応じて投与量を調整する。(2.1)
- ・ 成人における初回投与量：成人患者に推奨用量については、完全な添付文書を参照のこと。(2.2, 2.3)
- ・ 小児患者における初回投与量：小児患者における推奨用量については、完全な添付文書を参照のこと。(2.2)
- ・ 高齢者：高齢者（65歳以上）では、投与開始量を50%減量すること。(2.6)

### 剤型及び力価

注射用：溶解及び希釈後、静脈内投与する1mg、2mg及び5mg製剤。(3)

### 禁忌

- ・ 製剤中にグリシンを含有するため、硬膜外又は髄腔内投与(4)
- ・ レミフェンタニルに対する過敏症（アナフィラキシー等）を有する患者(4)

### 警告と使用上の注意

- ・ 自発呼吸患者における呼吸抑制：特に開始時及び漸増時には、注意深く監視すること。(5.2)
- ・ ベンゾジアゼピン又はその他の中枢神経系抑制薬との併用により術後鎮痛として使用時のリスク：ULTIVA とベンゾジアゼピン又はその他の中枢神経系抑制薬との併用により、低血圧、深い鎮静、呼吸抑制、昏睡、及び死亡が発現することがある(5.3)。
- ・ セロトニン症候群：セロトニン作動薬の併用投与により、生命を脅かすおそれがある。セロトニン症候群が疑われる場合は ULTIVA を中止する。(5.4)
- ・ 投与：本剤は、持続投与用機器を使用して持続投与すること。(5.5)
- ・ 骨格筋硬直：投与量と投与速度に関係する。ULTIVA による筋硬直は、患者の臨床兆候に応じて管理すること。(5.6)
- ・ 血液製剤中の非特異的エステラーゼによる潜在的な不活性化：血液製剤中の非特異的エステラーゼによる不活性化の可能性があるので、ULTIVA は血液製剤と同じ IV チューブに投与してはならない。(5.7)
- ・ 徐脈：投与開始時及び漸増時に心拍数を監視する。エフェドリン又は抗コリン薬により治療する。(5.8)
- ・ 低血圧：投与開始時及び漸増時に血圧を監視する。ULTIVA の減量、輸液又はカテコールアミン投与に反応する。(5.9)
- ・ 術中覚醒：55 歳未満の患者において、プロポフォール投与速度が 75 mcg/kg/分未満で ULTIVA を投与した場合、術中覚醒が報告されている。(5.10)
- ・ 頭蓋内圧亢進、脳腫瘍、頭部損傷、又は意識障害を伴う自発呼吸患者における使用のリスク：鎮静及び呼吸抑制を監視する。(5.11)
- ・ 胆道疾患患者における使用のリスク：急性膵炎を含む胆道疾患患者の症状悪化を監視する。(5.12)
- ・ 発作性疾患を有する患者における痙攣発作のリスク増加：発作障害の既往歴のある患者では、ULTIVA 投与中の発作コントロールの悪化を監視する。(5.13)
- ・ 急速な作用消失：刺激がなくても十分回復していることを確認するまで、術後は標準的な監視を継続すること。(5.14)

### 副作用

発現率 1 %以上の最もよくみられた副作用は、呼吸抑制、徐脈、低血圧、骨格筋硬直であった。(6)

疑われる副作用を報告するには、Mylan 又は FDA に連絡すること。

### 薬物相互作用

- ・ 混合アゴニスト/アンタゴニスト及び部分アゴニストオピオイド鎮痛薬：ULTIVA の鎮痛作用を低下させるか、離脱症状を誘発する可能性がある。併用が必要な場合は、特に投与開始時及び用量調節時に患者を注意深く観察すること。(7)

### 特定の患者集団

- ・ 妊娠：胎児に害を及ぼすおそれがある。(8.1)
- ・ 陣痛・分娩：分娩直前に母親に ULTIVA を投与した場合、新生児に呼吸抑制やその他のオピオイド作用が発現することがある。(8.1)
- ・ 授乳：母乳を通して ULTIVA に暴露した乳児は、過剰な鎮静及び呼吸抑制について監視すること。(8.2)
- ・ 小児等への投与：ULTIVA は、小児患者において術後鎮痛薬又は監視下麻酔ケアにおける使用については試験が実施されていない。(8.4)

改訂 2019 年 10 月

### 完全な添付文書

#### 警告：中毒、乱用、及び不正使用

#### 中毒、乱用、及び不正使用

患者及びその他使用者において、ULTIVA は、オピオイド中毒、乱用、及び不当使用のリスクがあり、過剰摂取及び死亡につながる可能性がある。ULTIVA の処方に先立ち、個々の患者のリスクについて評価を行うこと。[警告及び使用上の注意(5.1)参照]

### 1. 適応

ULTIVA は静脈内（IV）投与に適応となる：

- ・ 入院及び外来患者の手術時の全身麻酔の導入及び維持における鎮痛剤として使用
- ・ 術後回復室又は集中治療室において、麻酔医の直接監督下で、成人患者の手術直後の鎮痛剤として継続使用
- ・ 成人患者における監視下麻酔ケアの鎮痛剤として使用

### 2. 用法用量

#### 2.1 用法用量に関連する重要な注意

ULTIVA の投与開始時及び投与後の増量時には、呼吸抑制を注意深く監視し、それに応じて用量を調整する。[警告及び予防措置(5.2)の項参照]

ULTIVA は静脈内投与のみに使用する。本剤は、注入機器のみで持続投与すること。注入部位は静脈カニューレに近く、投与中止時にはすべての静脈ラインを洗浄すべきである。

ULTIVA は希釈せずに投与してはならない。

鎮痛効果の低下又は潜在的な離脱症状のため、混合アゴニスト/アンタゴニスト及び部分アゴニストオピオイド鎮痛薬を服用している患者には、ULTIVA の代替薬を考慮する。併用が必要な場合は、特に治療開始時及び用量調節時に患者を注意深く観察すること。患者が治療に適切に反応しない場合は、ULTIVA を中止すること。

未使用分は廃棄すること。

## 2.2 全身麻酔

ULTIVA は、意識消失が保証できないこと、無呼吸、筋硬直、頻脈の発生率が高いことから、全身麻酔における単独の薬剤としては推奨されない。ULTIVA は他の麻酔薬との相乗作用があるため、臨床医は ULTIVA との併用投与でチオペンタール、プロポフォール、イソフルラン、ミダゾラムの投与量を最大 75%減量する必要がある。ULTIVA の投与は、患者の反応に基づいて個別に調整しなければならない。

### 麻酔導入

ULTIVA は麻酔導入を目的とする場合には、催眠剤又は吸入麻酔剤とともに 0.5~1 mcg/kg/分の投与速度で投与する。ULTIVA の投与開始後 8 分以内に気管挿管を行う場合は、初回用量 1 mcg/kg を 30~60 秒かけて投与すること。

ULTIVA は、意識消失が保証できないこと、無呼吸、筋硬直、頻脈の発生率が高いことから、麻酔導入剤として単独で使用すべきではない。

### 麻酔維持

気管内挿管後、表 1（成人、主に ASA 全身状態分類 I、II、III）及び表 2（小児患者）に示す投与指針に従って、ULTIVA の投与速度を低下させる。

- ・ ULTIVA の作用発現が速く、作用持続時間が短いため、期待する  $\mu$  オピオイド作用を達成するためには麻酔中の投与速度を 2~5 分間隔で、成人では 25~100%増加、小児では最大 50%増加させるか、又は 25~50%減量する。
- ・ 浅麻酔又は強度の手術侵襲への対応として、1 mcg/kg を 2~5 分間隔で追加ボース投与する。
- ・ 投与速度が 1 mcg/kg/分を超える場合、麻酔深度を増長するために併用している麻酔剤の増量を考慮する。[臨床薬理:特定の患者集団:小児患者(12.3)及び用法・用量、表 2(2.2)の項参照]

表 1：成人における投与指針-全身麻酔及び術後回復室、集中治療室の環境下で鎮痛薬として継続投与する場合<sup>a</sup>

時期	持続静脈内投与 (mcg/kg/分)	用量範囲 (mcg/kg/分)	追加静脈内ボース投与 (mcg/kg)
麻酔導入（気管挿管時）	0.5 - 1 <sup>a</sup>		
麻酔維持：			
亜酸化窒素（66%）	0.4	0.1 - 2	1
イソフルラン（0.4~1.5 MAC）	0.25	0.05 - 2	1
プロポフォール（100~200 mcg/kg/分）	0.25	0.05 - 2	1
術直後の鎮痛剤として継続投与	0.1	0.025 - 0.2	推奨しない

a 初回ボース投与の 1 mcg/kg は 30~60 秒かけて投与すること

表 2 に、主に ASA 全身状態分類 I、II、III の小児患者における推奨用量の要約を示す。小児患者では、レミフェンタニルを亜酸化窒素又は亜酸化窒素併用ハロタン、セボフルラン、又は

イソフルランと併用して投与した。ULTIVA の投与時に徐脈が発現する可能性があるが、アトロピンの使用により可能性が低くなる場合がある。

表 2：小児患者における投与指針-麻酔維持

時期	持続静脈内投与 (mcg/kg/分)	用量範囲 (mcg/kg/分)	追加静脈内ボラス 投与(mcg/kg)
1～12 歳までの小児患者における麻酔維持 <sup>a</sup> ：			
ハロタン (0.3～1.5 MAC)	0.25	0.05 – 1.3	1
セボフルラン (0.3～1.5 MAC)	0.25	0.05 – 1.3	1
イソフルラン (0.4～1.5 MAC)	0.25	0.05 – 1.3	1
生後 2 カ月までの患者における麻酔維持：			
亜酸化窒素 (70%) <sup>b</sup>	0.4	0.4 – 1.0	1 <sup>c</sup>

a 初回ボラス投与の 1 mcg/kg は 30～60 秒かけて投与すること

b 新生児におけるクリアランスは変動が大きく、平均して若年健康成人の 2 倍高い。したがって、適切な麻酔を維持するためには投与速度の増加や、追加のボラス投与が必要となることがある。ULTIVA の投与時に徐脈が発現する可能性があるが、アトロピンの使用により可能性が低くなる場合がある。[臨床薬理:特定患者集団:小児患者(12.3)及び臨床試験(14.4)の項参照]

c アトロピンによる前処置を受けた ASA I 又は II、体重が少なくとも 2500 g の幽門筋切開術を施行する満期出産の患者を対象に、1 mcg/kg のボラス投与を評価した。新生児で、特に、強力な吸入麻酔剤や脊髄幹麻酔を受けている場合、重大な合併症を有する場合、大量の体液移行がある場合や、アトロピンによる前治療を受けていない場合は、低血圧や徐脈を避けるために、ボラス投与量の減量を必要とすることがある。

### 2.3 麻酔科医の直接監視下で手術直後の期間に鎮痛剤として継続使用する場合

ULTIVA の投与を手術直後の期間に継続することができる。その場合、後に長時間作用型の鎮痛剤への移行が望ましいと考えられる患者を対象とする。

- ・ ULTIVA は小児患者を対象として手術直後の期間に使用する試験を実施していない。
- ・ 術後疼痛の治療に ULTIVA のボラス投与は推奨されない。
- ・ 手術直後に静脈内投与の鎮痛剤として使用する場合には、初回の投与速度を 0.1 mcg/kg/分として持続投与する。
- ・ 投与速度は 5 分間隔で 0.025 mcg/kg/分の幅で調節し、患者の鎮痛レベルと呼吸数のバランスをとる。
- ・ 投与速度が 0.2 mcg/kg/分を超えると呼吸抑制（呼吸数 8 回/分未満）が発現する。

ULTIVA の作用消失は速やかであるため、投与中止後 5～10 分以内に残存する鎮痛作用は消失する。術後疼痛が一般的に予想される外科手術の施行患者では、ULTIVA の投与中止前に代替の鎮痛剤を投与すべきである。鎮痛剤は、患者の外科手術及び術後ケアの程度に対して適切なものを選択すべきである。[臨床試験(14)の項参照]

### 2.4 監視下麻酔ケアの鎮痛

ULTIVA を投与する患者には、必ず酸素補給を行うことを強く推奨する。

- ・ ULTIVA は小児を対象として監視下麻酔ケアに使用する試験を実施していない。

#### 単回投与

局所麻酔又は区域麻酔施行の 90 秒前に、0.5～1 mcg/kg を 30～60 秒かけて単回静脈内投与する。[警告及び予防措置(5.6)の項参照]

#### 持続投与

監視下麻酔ケアにおける静脈内投与の鎮痛剤として単独で使用する場合、局所麻酔又は区域麻酔施行の 5 分前に ULTIVA の投与を開始し、初回の投与速度を 0.1 mcg/kg/分として持続静脈内投与する。

- ・ 低換気のリスクがあるため、ULTIVA の投与速度はブロック施行後 0.05 mcg/kg/分に減量する必要がある。
- ・ その後、投与速度は 5 分間隔で 0.025 mcg/kg/分の幅で調節し、患者の鎮痛レベルと呼吸数のバランスをとる。
- ・ 投与速度が 0.2 mcg/kg/分を超えると、一般に呼吸抑制(呼吸数 8 回/分未満)が発現する。
- ・ 自発呼吸している患者に対し、ULTIVA のボーラス投与と持続投与を同時に行うことは推奨されない。

表 3 に、主に ASA 全身状態分類 I、II、III の成人患者における監視下麻酔ケアの推奨用量の要約を示す。

表 3：成人における投与指針-監視下麻酔ケア

投与方法	タイミング	ULTIVA 単独	ULTIVA + 2 mg ミダゾラム
単回静脈内投与	局所麻酔施行の 90 秒前	1 mcg/kg を 30～60 秒かけて投与	0.5 mcg/kg を 30～60 秒かけて投与
持続静脈内投与	局所麻酔施行の 5 分前に開始	0.1 mcg/kg/分	0.05 mcg/kg/分
	局所麻酔施行後	0.05 mcg/kg/分 (投与範囲： 0.025～0.2 mcg/kg/分)	0.025mcg/kg/分 (投与範囲： 0.025～0.2 mcg/kg/分)

## 2.5 中止

ULTIVA の投与中止後は、後に不用意に投与しないように静注チューブを洗浄する必要がある。

術後疼痛が一般的に予想される外科手術施行患者では、ULTIVA の投与中止前に代替鎮痛剤を投与すべきである。鎮痛剤は、患者の外科手術及び術後ケアの程度に対して適切なものを選択すべきである。[臨床試験(14)の項参照]

## 2.6 高齢者における用量変更

高齢者（65歳以上）における ULTIVA の開始用量は 50%減量し、その後、効果に応じて慎重に増減すること。[特定の患者集団における使用(8.5)の項参照]

### 2.7 小児患者における用量変更

麻酔維持における出生から 12 歳までの小児患者に対する ULTIVA の推奨用量は表 2 を参照のこと。[臨床薬理：特定の患者集団：小児集団(12.3)、用法・用量、表 2 及び麻酔の維持(2.2)の項参照]

ULTIVA は小児を対象とした手術直後又は監視下麻酔ケアの鎮痛に対する試験を実施していない。

### 2.8 冠動脈バイパス術における用量変更

表 4 に、主に ASA 全身状態分類 III、IV の成人患者における麻酔導入、維持及び ICU での鎮痛剤として継続投与する場合の推奨用量の要約を示す。麻酔導入期の低血圧を避けるため、併用薬のレジメンを考慮することが重要である。[臨床試験：冠動脈バイパス術(14.5)の項参照]。

表 4：推奨用量<sup>a</sup>-冠動脈バイパス術

時期	持続静脈内投与 (mcg/kg/分)	用量範囲 (mcg/kg/分)	追加静脈内ボラス 投与(mcg/kg)
麻酔導入（気管挿管時）	1		
麻酔維持	1	0.125～4	0.5～1
ICU での鎮痛剤として継続投与	1	0.05～1	

a 臨床試験参照：冠動脈バイパス術(14.5)の項、併用薬レジメン

### 2.9 肥満患者における用量変更

ULTIVA の初回投与量は、肥満患者（理想体重の 30%超）は理想体重（IBW: Ideal Body Weight）に基づくべきである。[特定の患者集団における使用(8.6)の項参照]

### 2.10 麻酔前投薬における用量変更

前投薬の必要性和麻酔薬の選択は個別に行う必要がある。臨床試験において、ULTIVA を投与された患者はベンゾジアゼピンの前投薬を頻繁に受けた。

### 2.11 投与準備

溶解液は、レミフェンタニル 1 mg 当たり希釈液 1 mL を加えて調製する。よく振盪して溶解する。指示に従って溶解した場合、溶解液は 1 mL 中にレミフェンタニル約 1 mg を含む。

- ・ ULTIVA は投与前に 20、25、50、250 mcg/mL の推奨最終濃度に希釈する（表 5 参照）。  
ULTIVA は希釈せずに投与してはならない。

表 5 : ULTIVA の溶解と希釈

最終濃度	各バイアル中の ULTIVA 含量	溶解・希釈後の 最終容量
20 mcg/mL	1 mg	50 mL
	2 mg	100 mL
	5 mg	250 mL
25 mcg/mL	1 mg	40 mL
	2 mg	80 mL
	5 mg	200 mL
50 mcg/mL	1 mg	20 mL
	2 mg	40 mL
	5 mg	100 mL
250 mcg/mL	5 mg	20 mL

ULTIVA の持続静脈内投与は、必ず注入機器を使用して投与すること。ULTIVA の投与速度は、表 6 を用いて患者ごとに個別化することができる。

表 6 : ULTIVA の静脈内投与速度 (mL/kg/時)

持続静脈内投与速度 (mcg/kg/分)	希釈濃度別持続静脈内投与速度 (mL/kg/時)			
	20 mcg/mL	25 mcg/mL	50 mcg/mL	250 mcg/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

監視下鎮痛ケアの鎮痛剤として ULTIVA を使用する場合は、最終濃度 25 mcg/mL が推奨される。1 歳以上の小児患者に ULTIVA を使用する場合、最終濃度は 20 mcg/mL 又は 25 mcg/mL が推奨される。注入機器を用いた 20 mcg/mL 溶液の投与速度 (mL/時) の指針を表 7 に示す。

表 7 : ULTIVA 20mcg/mL 溶液の静脈内投与速度 (mL/時)

投与速度 (mcg/kg/分)	患者体重 (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

注入機器を用いた 25mcg/mL 溶液の投与速度 (mL/時) の指針を表 8 に示す。

表 8 : ULTIVA 25mcg/mL 溶液の静脈内投与速度 (mL/時)

投与速度 (mcg/kg/分)	患者体重 (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

注入機器を用いた 50 mcg/mL 溶液の投与速度 (mL/時) の指針を表 9 に示す。

表 9 : ULTIVA 50 mcg/mL 溶液の静脈内投与速度 (mL/時)

投与速度 (mcg/kg/分)	患者体重 (kg)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
0.025					2.1	2.4	2.7	3.0
0.05		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

注入機器を用いた 250mcg/mL 溶液の投与速度 (mL/時) の指針を表 10 に示す。

表 10 : ULTIVA 250 mcg/mL 溶液の静脈内投与速度 (mL/時)

投与速度 (mcg/kg/分)	患者体重 (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

## 2.12 配合変化及び安定性

投与前に溶解及び希釈すること。

ULTIVA は、以下に挙げる静注輸液を用いて溶解し、20~250 mcg/mL の濃度にさらに希釈後室温で 24 時間安定である。

注射用水、USP

5%ブドウ糖注射液、USP

5%ブドウ糖加 0.9%塩化ナトリウム注射液、USP

0.9%塩化ナトリウム注射液、USP

0.45%塩化ナトリウム注射液、USP

5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液、USP

ULTIVA は、乳酸リンゲル注射液、USP を用いて溶解し、20～250 mcg/mL の濃度にさらに希釈した後、室温で4時間安定である。

ULTIVA を流入中の静注カテーテルから同時投与する際は、これらの静注輸液と配合可能であることが示されている。

#### 他の治療薬との配合変化

ULTIVA を流入中の静注カテーテルから同時投与する際は、Diprivan®（プロポフォール）注射液と配合可能である。ULTIVA と他の治療薬との配合変化は評価されていない。

#### 配合禁忌

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カルボン酸代謝物に加水分解する可能性がある。したがって、血液と同じ静注チューブにULTIVAを投与することは推奨されない。

注：本製剤中（確認可能な溶液及び容器の場合）に微粒子及び変色がないことを投与前に目視で確認すること。溶解液は無色澄明であり、目視できる微粒子はない。

ULTIVA は抗菌性防腐剤を含まないため、調製した溶液の無菌性を保証するように注意しなければならない。

### 3. 剤型及び含量

注射用： 1 mg、2 mg、5 mg:

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

### 4. 禁忌

次の場合、ULTIVA は禁忌である:

- ・ 製剤中にグリシンが含まれているため、硬膜外又はくも膜下投与[非臨床毒性(13)の項参照]。
- ・ レミフェンタニルに対して過敏症(アナフィラキシーなど)の既往がある患者[副作用(6.2)の項参照]。

### 5. 警告及び使用上の注意

#### 5.1 中毒、乱用、不正使用

ULTIVA はスケジュール II の規制物質であるレミフェンタニルを含有する。他のオピオイドと同様、ULTIVA は、中毒、乱用、不正使用のリスクがある。[薬物乱用と依存症(9)の項参照]

オピオイドは、薬物乱用者や嗜癖障害のある人に求められ、犯罪的転用の対象となる。ULTIVA の取扱いに当たっては、これらのリスクを考慮すること。これらのリスクを低減する

方策には、C-II 薬物の適切な製品保管及び管理方法が含まれる。本製品の乱用又は転用を予防・検知する方法に関する情報については、現地の専門ライセンス委員会又は州の規制薬物当局に問い合わせること。

### 5.2 自発呼吸患者における呼吸抑制

オピオイドを推奨に従い使用した場合でも、重篤な、生命を脅かす、又は致死的な呼吸抑制が報告されている。呼吸抑制は、直ちに認識され治療しなければ、呼吸停止及び死に至ることがある。

ULTIVA は、麻酔薬の使用及び強オピオイドの呼吸作用の管理（治療を受けている年齢層の心肺蘇生法を含む）について特別な訓練を受けた者によってのみ投与されるべきである。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めなければならない。蘇生及び挿管設備、酸素、及びオピオイド拮抗薬は直ちに使用できなければならない。

自発呼吸下の患者における呼吸抑制は、一般的に ULTIVA の投与速度を 50%減速するか、又は投与を一時的に中止することによって管理すること。[過量投与(10)の項参照]

オピオイド誘発性の呼吸抑制による二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) の貯留は、オピオイドの鎮静作用を増強させることがある。重篤な、生命を脅かす、又は致死的な呼吸抑制が、ULTIVA の使用中はいつでも起こり得るが、治療開始又は増量後のリスクが最も高い。特に ULTIVA の治療開始時及び増量後の呼吸抑制については患者を注意深くモニタリングすること。

ULTIVA は、監視下麻酔ケアの環境以外では、診断や治療に用いるべきではない。監視下麻酔ケアを受けている患者は、外科的又は診断的処置の実施に関与しない者によって継続的にモニタリングしなければならない。酸素飽和度は継続的にモニタリングすべきである。

重大な慢性閉塞性肺疾患又は肺性心を有する患者、及び呼吸予備能が著しく低下している患者、低酸素症患者、高炭酸ガス血症患者、又は既存の呼吸抑制患者は、ULTIVA の推奨用量でも無呼吸を含む呼吸ドライブ低下のリスクが高まる。高齢、悪液質、又は衰弱した患者は、若年、健康な患者と比較して、薬物動態又はクリアランスが変化し、その結果、呼吸抑制のリスクが高くなる。特に ULTIVA の投与を開始して漸増する場合、及び呼吸を抑制する他の薬物と併用する場合には、バイタルサインを含めて、このような患者を注意深くモニタリングすること。呼吸抑制のリスクを減らすためには、ULTIVA の適切な投与と漸増が不可欠である。[投与量と投与(2.11)の項参照]。

### 5.3 ベンゾジアゼピン又はその他の中枢神経系抑制薬との併用による術後鎮痛としての使用時のリスク

低血圧、深鎮静、呼吸抑制、昏睡、及び死亡は、ULTIVA とベンゾジアゼピン又はその他の中枢神経系抑制薬（例えば、非ベンゾジアゼピン系鎮静薬/催眠薬、抗不安薬、トランキライザー、筋弛緩薬、全身麻酔薬、抗精神病薬、その他のオピオイド、又はアルコール）との併用により生じることがある。患者には手術後 24 時間はアルコールを避けるように指導すること。[薬物相互作用(7)の項参照]

#### 5.4 セロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群

生命を脅かす可能性のあるセロトニン症候群の症例が、ULTIVA とセロトニン作動薬の併用中に報告されている。セロトニン作動薬には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）、三環系抗うつ薬（TCA）、トリプタン、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬、セロトニン作動性神経伝達物質系に影響を及ぼす薬物（ミルタザピン、トラゾドン、トラマドールなど）、ある種の筋弛緩剤（シクロベンザプリン、メタキサロンなど）、セロトニンの代謝を阻害する薬物（MAO 阻害薬、精神疾患の治療を目的とする薬物、リネゾリドやメチレンブルー静脈内投与などを含む）がある。[薬物相互作用(7)の項参照] セロトニン症候群は推奨用量範囲内で起こり得る。

セロトニン症候群の症状には、精神状態の変化（例えば、激越、幻覚、昏睡）、自律神経不安定症（例えば、頻脈、血圧不安定、高体温）、神経筋の異常（例えば、反射亢進、協調運動障害、硬直）、及び/又は胃腸症状（例えば、悪心、嘔吐、下痢）が含まれる。症状の発現は、一般に併用後数時間から数日以内に起こるが、それ以降に起こることもある。セロトニン症候群が疑われる場合は ULTIVA を中止すること。

#### 5.5 投与

ULTIVA は、注入機器のみで持続投与すること。ULTIVA の静脈内ボラス投与は、全身麻酔の維持中にのみ使用すべきである。挿管されていない患者では、ULTIVA の単回投与は 30～60 秒かけて投与すべきである。

ULTIVA の投与を中断すると、効果は急速に消失する。急速なクリアランスと薬物の蓄積がなくなることにより、推奨用量での ULTIVA の中止で、呼吸抑制作用及び鎮痛作用は急速に消失する。ULTIVA の投与中止に先立ち、適切な術後鎮痛を確立すべきである。

ULTIVA は、静脈カニューレ又はその近くから静注チューブを通して注射する。ULTIVA の投与を中止した場合は、その後の不注意な ULTIVA の投与を防ぐため、静注チューブを洗浄する必要がある。残存する ULTIVA を除去する静注チューブの適切な洗浄の不履行は、同じ静注チューブを通して追加の輸液又は薬物を投与した際の呼吸抑制、無呼吸及び筋硬直の出現と関連している。

#### 5.6 骨格筋硬直

筋硬直は ULTIVA によって引き起こされ、投与量及び投与速度に関連している。ULTIVA は、30～60 秒間の 1 mcg/kg を超える単回投与後、又は投与速度が 0.1 mcg/kg/分を超えた後、胸壁硬直（換気不能）を生じる可能性がある。1 mcg/kg 未満の単回投与は、ULTIVA の持続投与と同時に投与した場合、胸壁の硬直を引き起こすことがある。

ULTIVA 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管理すべきである。麻酔導入時に発現する筋硬直は、神経筋遮断薬の投与や導入薬の併用により治療すること。

ULTIVA の投与速度の減速、投与中止、又は神経筋遮断薬を投与することにより治療することができる。使用する神経筋遮断薬は、患者の心血管状態と適合するものとする。

自発呼吸している患者における ULTIVA の使用中にみられる筋硬直は、ULTIVA の投与中止又は投与速度の減速によって治療できる。筋硬直は ULTIVA の投与中止後、数分以内に消失する。生命を脅かす筋硬直の場合は、効果発現の速やかな神経筋遮断薬又はナロキソンを投与してもよい。

### 5.7 血液製剤中の非特異的エステラーゼによる不活化の可能性

血液製剤中の非特異的エステラーゼによる不活化の可能性があるため、ULTIVA は血液と同じ静注チューブに投与してはならない。

### 5.8 徐脈

ULTIVA による徐脈が報告されており、エフェドリン又はアトロピンやグリコピロレートなどの抗コリン薬に反応する。

### 5.9 低血圧

ULTIVA による低血圧が報告されており、ULTIVA の投与量の減量、静注輸液又はカテコラミン（エフェドリン、エピネフリン、ノルエピネフリンなど）の投与に反応する。

### 5.10 術中覚醒

55 歳未満の患者において、プロポフォール投与速度を 75 mcg/kg/分以下で ULTIVA を投与した際に、術中覚醒が報告されている。

### 5.11 頭蓋内圧亢進、脳腫瘍、頭部損傷、又は意識障害を伴う自発呼吸患者における使用のリスク

CO<sub>2</sub> 貯留の頭蓋内作用を受けやすい患者（例えば、頭蓋内圧亢進又は脳腫瘍の徴候がある患者）では、ULTIVA は呼吸ドライブを低下させ、その結果生じる CO<sub>2</sub> 貯留は自発呼吸患者において頭蓋内圧をさらに亢進させる可能性がある。特に ULTIVA による治療を開始する際には、鎮静及び呼吸抑制の徴候がないか患者をモニタリングすること。

オピオイドは、頭部外傷患者の臨床経過を不明瞭にすることもある。

### 5.12 胆道疾患患者における使用のリスク

ULTIVA に含まれるレミフェンタニルは、オッディ括約筋の痙攣を引き起こす可能性がある。オピオイドは血清アミラーゼの増加を引き起こすことがある。急性膵炎を含む胆道疾患患者の症状悪化をモニタリングすること。

### 5.13 痙攣性疾患患者における痙攣発作のリスク増加

ULTIVA に含まれるレミフェンタニルは、痙攣性疾患を有する患者の痙攣発作の頻度を増加させ、痙攣発作に関連する他の臨床症状において痙攣発作を発生するリスクを増加させる可能性がある。ULTIVA 投与中の痙攣発作コントロールの悪化に対して、痙攣性疾患の既往のある患者をモニタリングすること。

#### 5.14 作用の急速な消失

ULTIVA の投与中止後 5～10 分以内に鎮痛作用は消失する。しかし、一部の患者では、併用する麻酔薬の残存作用により、投与終了後 30 分まで呼吸抑制が持続することがある。標準的なモニタリングは、刺激なしで適切な回復を確実にするために、術後期間中維持すべきである。術後疼痛が一般的に予想される外科手術を受ける患者では、ULTIVA の中止前に他の鎮痛薬を投与すること。

### 6. 副作用

以下の重篤な副作用については他のセクションで詳しく述べる。

- ・ 中毒、乱用、不正使用[警告及び使用上の注意(5.1)を参照]
- ・ 自発呼吸患者における呼吸抑制[警告及び使用上の注意(5.2)を参照]
- ・ ベンゾジアゼピン又はその他の中枢神経系抑制薬との相互作用[警告及び使用上の注意(5.3)を参照]
- ・ セロトニン症候群[警告及び使用上の注意(5.4)を参照]
- ・ 骨格筋硬直[警告及び使用上の注意(5.6)を参照]
- ・ 徐脈[警告及び使用上の注意(5.8)を参照]
- ・ 低血圧[警告及び使用上の注意(5.9)を参照]
- ・ 胆道疾患[警告及び使用上の注意(5.12)を参照]
- ・ 痙攣発作[警告及び使用上の注意(5.13)を参照]

#### 6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で観察された副作用発現率を他の医薬品の臨床試験で観察された発現率と直接比較することはできず、実際に観察された発現率を反映していない可能性がある。

有害事象の情報は、様々な前投薬及び麻酔薬を使用し、様々な期間の様々な外科的手技、及び基礎疾患を含む多様な特徴を有する患者集団において実施された比較臨床試験から得られている。

##### 成人

比較臨床試験では、成人患者約 2,770 人に ULTIVA が投与された。全身麻酔中に ULTIVA の推奨用量を用いたときに発現した有害事象の頻度を表 11 に示す。有害事象の種類ごとに各患者を 1 回のみカウントした。

表 11 : ULTIVA の推奨用量<sup>†</sup>を用いた全身麻酔試験\*において成人患者の $\geq 1\%$ で報告された有害事象

有害事象	導入/維持		術後鎮痛		投与終了後	
	ULTIVA (n=921)	Alfentanil/ フェンタニル (n=466)	ULTIVA (n=281)	モルヒネ (n=98)	ULTIVA (n=929)	Alfentanil/ フェンタニル (n=466)
悪心	8 (<1%)	0	61 (22%)	15 (15%)	339 (36%)	202 (43%)
低血圧	178 (19%)	30 (6%)	0	0	16 (2%)	9 (2%)
嘔吐	4 (<1%)	1 (<1%)	22 (8%)	5 (5%)	150 (16%)	91 (20%)
筋硬直	98 (11%) <sup>‡</sup>	37 (8%)	7 (2%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)
徐脈	62 (7%)	24 (5%)	3 (1%)	3 (3%)	11 (1%)	6 (1%)
悪寒 (Shivering)	3 (<1%)	0	15 (5%)	9 (9%)	49 (5%)	10 (2%)
発熱	1 (<1%)	0	2 (<1%)	0	44 (5%)	9 (2%)
浮動性めまい	0	0	1 (<1%)	0	27 (3%)	9 (2%)
視覚障害	0	0	0	0	24 (3%)	14 (3%)
頭痛	0	0	1 (<1%)	1 (1%)	21 (2%)	8 (2%)
呼吸抑制	1 (<1%)	0	19 (7%)	4 (4%)	17 (2%)	20 (4%)
無呼吸	0	1 (<1%)	9 (3%)	2 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
そう痒症	2 (<1%)	0	7 (2%)	1 (1%)	22 (2%)	7 (2%)
頻脈	6 (<1%)	7 (2%)	0	0	10 (1%)	8 (2%)
術後痛	0	0	7 (2%)	0	4 (<1%)	5 (1%)
高血圧	10 (1%)	7 (2%)	5 (2%)	3 (3%)	12 (1%)	8 (2%)
激越	2 (<1%)	0	3 (1%)	1 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
低酸素症	0	0	1 (<1%)	0	10 (1%)	7 (2%)

\*心臓手術及び新生児の臨床試験で発現した有害事象は含まれない。心臓手術で発現した有害事象は表 14、15 及び 16 参照。

<sup>†</sup>推奨用量は表 1 を参照。ULTIVA の投与量は比較するオピオイドの量と必ずしも等量ではない。推奨用量の範囲外の用量を投与した場合 (>1~20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、以下の有害事象の発現頻度が上昇した：筋硬直 (37%)、徐脈 (12%)、高血圧 (4%) 及び頻脈 (4%)

<sup>‡</sup>筋硬直には胸壁固縮 (5%) が含まれる。他の催眠作用のある麻酔導入剤と同時にあるいは投与後にレミフェンタニルを投与した場合は、筋硬直の発現率は 1%未満である。

高齢者 (>65 歳) では、低血圧の発現頻度が高く、一方、悪心と嘔吐の発現頻度は低かった。

表 12 : ULTIVA の推奨用量<sup>†</sup>を用いた全身麻酔試験\*において認められた最も一般的な有害事象の性別発現頻度 (%)

有害事象	導入/維持				術後鎮痛				投与終了後			
	ULTIVA		Alfentanil/ フェンタニル		ULTIVA		モルヒネ		ULTIVA		Alfentanil/ フェンタニル	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
	326	595	183	283	85	196	36	62	332	597	183	283
悪心	2%	<1%	0	0	12%	26%	8%	19%	22%	45%	30%	52%
低血圧	29%	14%	7%	6%	0	0	0	0	2%	2%	2%	2%
嘔吐	<1%	<1%	0	<1%	4%	10%	0	8%	5%	22%	8%	27%
筋硬直	17%	7%	14%	4%	6%	1%	0	0	<1%	<1%	0	<1%

\*心臓手術及び新生児の臨床試験で発現した有害事象は含まれない。

†推奨用量は表1を参照。ULTIVAの投与量は比較するオピオイドの量と必ずしも等量ではない。

監視下麻酔ケアで、ULTIVAの推奨用量を投与した際の有害事象の発現頻度を表13に示した。

表13：ULTIVAの推奨用量\*を用いた監視下麻酔ケア試験において成人患者の $\geq 1\%$ で報告された有害事象

有害事象	ULTIVA (n=159)	ULTIVA+ ミダゾラム 2mg <sup>†</sup> (n=103)	プロポフォール(0.5mg/kg) 次いで 50 $\mu$ g/kg/分 (n=63)
悪心	70 (44%)	19 (18%)	20 (32%)
嘔吐	35 (22%)	5 (5%)	13 (21%)
そう痒症	28 (18%)	16 (16%)	0
頭痛	28 (18%)	12 (12%)	6 (10%)
発汗	10 (6%)	0	1 (2%)
悪寒 (Shivering)	8 (5%)	1 (<1%)	1 (2%)
浮動性めまい	8 (5%)	5 (5%)	1 (2%)
低血圧	7 (4%)	0	6 (10%)
徐脈	6 (4%)	0	7 (11%)
呼吸抑制	4 (3%)	1 (<1%) <sup>†</sup>	0
筋硬直	4 (3%)	0	1 (2%)
悪寒 (Chills)	2 (1%)	0	2 (3%)
潮紅	2 (1%)	0	0
温感	2 (1%)	0	0
注射部位疼痛	2 (1%)	0	11 (17%)

\*推奨用量は表3を参照。推奨用量の範囲外の用量を投与した場合（初回投与量  $> 0.1 \mu\text{g/kg/分}$ ）、以下の有害事象の発現頻度が上昇した：悪心（60%）、無呼吸（8%）、筋硬直（5%）

†ミダゾラムの投与量が増えるにつれ、呼吸抑制及び無呼吸の発生頻度も増加した。

#### 成人におけるその他の有害事象

全身麻酔及び監視下麻酔のすべての試験における発現頻度の低い有害事象を以下に示した。

有害事象の発現頻度は、ULTIVA投与を受け有害事象を報告した患者数を、心臓用量設定試験及び脳神経外科試験（全身麻酔 n=1,883、監視下麻酔ケア n=609）を含むすべての臨床試験におけるULTIVA投与患者総数で割った値である。

#### 発現率1%未満

消化器系：便秘、腹部不快感、口内乾燥、胃食道逆流、嚥下障害、下痢、イレウス

心血管系：様々な心房性及び心室性不整脈、心ブロック、心筋虚血に一致する ECG 変化、CPK-MB 増加、失神

筋骨格系：筋硬直、筋骨格系胸痛

呼吸器系：咳嗽、呼吸困難、気管支痙攣、喉頭痙攣、低音性連続性ラ音、吸気性喘鳴、鼻閉、咽頭炎、胸水、しゃっくり、肺水腫、ラ音、気管支炎、鼻漏

神経系：不安、不随意運動、麻酔からの覚醒遅延、錯乱、疼痛を伴わない麻酔下の覚醒、麻酔からの早期覚醒、振戦、失見当識、不快気分、悪夢、幻覚、錯感覚、眼振、攣縮、痙攣発作、健忘

全身：体温低下、アナフィラキシー反応、神経筋ブロックからの回復遅延

皮膚：発疹、蕁麻疹

泌尿生殖器系：尿閉、乏尿、排尿困難、尿失禁

注射部位反応：紅斑、そう痒症、発疹

代謝及び栄養：肝機能異常、高血糖、電解質異常、CPK 増加

血液学及びリンパ系：貧血、リンパ球減少症、白血球増加症、血小板減少症

心臓手術における ULTIVA の推奨用量を用いた臨床試験の有害事象頻度を表 14、15、16 に示した。これらの表では、心臓手術の個々の段階で収集された有害事象を示した。いずれの事象も薬剤投与に一時的に関連しているとみなすべきであり、示された段階でのみその事象が起こりうると思われるべきではない。

表 14：ULTIVA の推奨用量\*を用いた心臓手術試験の麻酔の導入/挿管及び維持期において ≥ 1% の患者で報告された有害事象

有害事象	導入/挿管			維持		
	ULTIVA (n=227)	Fentanyl (n=176)	Sufentanil (n=41)	ULTIVA (n=227)	Fentanyl (n=176)	Sufentanil (n=41)
低血圧	18 (8%)	6 (3%)	7 (17%)	26 (11%)	6 (3%)	1 (2%)
徐脈	9 (4%)	5 (3%)	0	3 (1%)	1 (<1%)	1 (2%)
高血圧	3 (1%)	2 (1%)	2 (5%)	8 (4%)	6 (3%)	1 (2%)
便秘	9 (4%)	1 (<1%)	3 (7%)	0	0	1 (2%)
筋硬直	2 (<1%)	2 (1%)	0	5 (2%)	8 (5%)	0
心室性期外収縮	1 (<1%)	0	0	3 (1%)	1 (<1%)	0
心筋虚血	0	0	0	7 (3%)	8 (5%)	1 (2%)
心房細動	0	0	0	7 (3%)	3 (2%)	1 (2%)
心拍出量低下	0	0	0	5 (2%)	1 (<1%)	1 (2%)
頻脈	0	1 (<1%)	0	4 (2%)	2 (1%)	0
凝固障害	0	0	0	4 (2%)	0	1 (2%)
不整脈	0	0	0	3 (1%)	0	0
心室細動	0	0	0	3 (1%)	1 (<1%)	1 (2%)
術後合併症	0	0	0	3 (1%)	0	0
第三度心ブロック	0	0	0	2 (<1%)	0	1 (2%)
出血	0	0	0	2 (<1%)	0	1 (2%)
周術期合併症	0	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (2%)
不随意運動	0	0	0	2 (<1%)	3 (2%)	0
血小板減少症	0	0	1 (2%)	0	0	0
乏尿	0	0	0	0	3 (2%)	0
貧血	0	0	0	2 (<1%)	2 (1%)	0

\*推奨用量は表 4 を参照。

表 15 : ULTIVA の推奨用量\*を用いた心臓手術試験の ICU 期において  $\geq 1\%$  の患者で報告された有害事象

有害事象	ULTIVA (n=227)	Fentanyl (n=176)	Sufentanil (n=41)
高血圧	14 (6%)	8 (5%)	2 (5%)
低血圧	12 (5%)	3 (2%)	1 (2%)
頻脈	9 (4%)	5 (3%)	0
悪寒 (Shivering)	8 (4%)	3 (2%)	1 (2%)
悪心	8 (4%)	3 (2%)	0
出血	4 (2%)	1 (<1%)	1 (2%)
術後合併症	4 (2%)	5 (3%)	2 (5%)
激越	4 (2%)	1 (<1%)	1 (2%)
疼痛	4 (2%)	0	0
心拍出量低下	3 (1%)	0	0
不整脈	3 (1%)	0	0
筋硬直	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (5%)
徐脈	2 (<1%)	2 (1%)	0
嘔吐	1 (<1%)	2 (1%)	0
心室性期外収縮	1 (<1%)	2 (1%)	0
貧血	0	3 (2%)	0
傾眠	0	0	1 (2%)
発熱	0	2 (1%)	0

\*推奨用量は表 4 を参照。

表 16 : ULTIVA の推奨用量\*を用いた心臓手術試験の術後において  $\geq 1\%$  の患者で報告された有害事象

有害事象	ULTIVA (n=227)	Fentanyl (n=176)	Sufentanil (n=41)
悪心	90 (40%)	63 (36%)	16 (39%)
嘔吐	33 (15%)	26 (15%)	3 (7%)
発熱	30 (13%)	15 (9%)	0
心房細動	27 (12%)	33 (19%)	4 (10%)
便秘	20 (9%)	35 (20%)	3 (7%)
胸水	11 (5%)	2 (1%)	2 (5%)
低血圧	8 (4%)	8 (5%)	1 (2%)
頻脈	9 (4%)	15 (9%)	0
術後合併症	10 (4%)	6 (3%)	2 (5%)
乏尿	7 (3%)	7 (4%)	1 (2%)
錯乱	7 (3%)	10 (6%)	5 (12%)
疼痛	6 (3%)	2 (1%)	0
不安	6 (3%)	6 (3%)	0
頭痛	6 (3%)	2 (1%)	0
周術期合併症	5 (2%)	7 (4%)	1 (2%)
貧血	5 (2%)	5 (3%)	1 (2%)

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

激越	5 (2%)	3 (2%)	1 (2%)
下痢	5 (2%)	1 (<1%)	1 (2%)
浮腫	4 (2%)	6 (3%)	0
浮動性めまい	4 (2%)	3 (2%)	1 (2%)
術後感染	5 (2%)	7 (4%)	0
低酸素症	4 (2%)	5 (3%)	0
無呼吸	4 (2%)	1 (<1%)	1 (2%)
高血圧	3 (1%)	3 (2%)	0
悪寒 (Shivering)	3 (1%)	1 (<1%)	0
胸やけ	3 (1%)	3 (2%)	0
心房粗動	3 (1%)	1 (<1%)	0
不整脈	3 (1%)	5 (3%)	0
幻覚	3 (1%)	3 (2%)	0
肺炎	3 (1%)	3 (2%)	1 (2%)
咽頭炎	3 (1%)	1 (<1%)	1 (2%)
精神活動減退	3 (1%)	1 (<1%)	0
呼吸困難	3 (1%)	1 (<1%)	0
咳嗽	3 (1%)	0	0
心拍出量低下	1 (<1%)	0	3 (7%)
腎機能不全	1 (<1%)	5 (3%)	0
徐脈	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (2%)
尿閉	2 (<1%)	3 (2%)	0
脳梗塞	2 (<1%)	2 (1%)	1 (2%)
心室性期外収縮	2 (<1%)	3 (2%)	0
脳虚血	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (2%)
錯感覚	2 (<1%)	2 (1%)	0
発作	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (2%)
睡眠障害	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (2%)
気管支痙攣	1 (<1%)	6 (3%)	0
無気肺	2 (<1%)	3 (2%)	0
呼吸抑制	2 (<1%)	3 (2%)	0
肺水腫	1 (<1%)	2 (1%)	0
呼吸窮迫	2 (<1%)	0	1 (2%)
高カリウム血症	2 (<1%)	3 (2%)	0
電解質異常	0	3 (2%)	0
胸部うっ血	0	3 (2%)	0
喀血	0	2 (1%)	0
顔面眼瞼下垂	0	2 (1%)	0
出血	0	2 (1%)	0
血尿	0	1 (<1%)	1 (2%)
視覚障害	0	1 (<1%)	1 (2%)
低カリウム血症	0	2 (1%)	0
腎不全増悪	0	0	1 (2%)
血便	0	0	1 (2%)
第一度心ブロック	0	0	1 (2%)
心膜炎	0	0	1 (2%)

\*推奨用量は表 4 を参照。

## 小児

ULTIVA は、全身麻酔維持における比較臨床試験において小児患者 342 人に投与された。小児患者集団（生後～12 歳）で最も多く報告された事象は、悪心、嘔吐及び悪寒（Shivering）であった。

ULTIVA の推奨用量を用いた全身麻酔中の有害事象の頻度を表 17 に示した。有害事象の種類ごとに各患者を 1 回のみカウントした。

小児患者の全身麻酔試験では、維持期間中、いずれの治療群においても  $\geq 1\%$  の有害事象は認められなかった。

表 17：ULTIVA の推奨用量\*を用いた小児患者の全身麻酔試験において  $\geq 1\%$  の小児患者で報告された有害事象

有害事象	回復期			フォローアップ期 <sup>†</sup>		
	ULTIVA (n=342)	Fentanyl (n=103)	Bupivacaine (n=86)	ULTIVA (n=342)	Fentanyl (n=103)	Bupivacaine (n=86)
嘔吐	40 (12%)	9 (9%)	10 (12%)	56 (16%)	8 (8%)	12 (14%)
悪心	23 (8%)	7 (7%)	1 (1%)	17 (6%)	6 (6%)	5 (6%)
悪寒 (Shivering)	9 (3%)	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	8 (3%)	2 (2%)	0	0	0	0
術後合併症	5 (2%)	2 (2%)	0	4 (1%)	0	0
吸気性喘鳴	4 (1%)	2 (2%)	0	0	0	0
咳嗽	4 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0

\*推奨用量は表 2 を参照。

†ハロタンを投与された患者（n=22）において、10 例（45%）に嘔吐が発現した。

## 6.2 市販後の経験

承認後のレミフェンタニル使用において、以下の副作用が確認されている。これらの反応は被験者数の不明な集団から自発的に報告されたものであることから、正確な頻度の算出や、薬剤の暴露との因果関係の証明はできない。

循環器系：心静止

セロトニン症候群：オピオイドとセロトニン作動薬の併用中に、生命を脅かす可能性のあるセロトニン症候群の症例が報告されている。

アナフィラキシー：ULTIVA に含まれる成分によるアナフィラキシーが報告されている。

## 7. 薬物相互作用

ULTIVA との臨床的に重要な薬物相互作用を表 18 に示した。

表 18 : ULTIVA との臨床的に重要な薬物相互作用

ベンゾジアゼピン系及びその他の中枢神経系 (CNS) 抑制薬	
臨床的影響:	相加的な薬理作用により、ベンゾジアゼピン類やアルコールを含む他の中枢神経系抑制薬の併用は、低血圧、呼吸抑制、深い鎮静、昏睡及び死亡のリスクを増加させる。
処置:	必要最小限の用量及び期間に制限する。呼吸抑制及び鎮静の徴候がないか患者を注意深く追跡する。手術後 24 時間はアルコール摂取を避けるよう勧めるべきである。 [警告及び使用上の注意(5.3)を参照]
例:	ベンゾジアゼピン及びその他の鎮静薬/睡眠薬、抗不安薬、精神安定薬、筋弛緩薬、全身麻酔薬、抗精神病薬、その他のオピオイド、アルコール
セロトニン作動薬	
臨床的影響:	セロトニン作動性神経伝達物質系に影響を及ぼす他の薬物とオピオイドの併用は、セロトニン症候群を引き起こす。[警告及び使用上の注意(5.4)を参照]
処置:	併用が必要な場合は、特に治療開始時及び用量調節時に患者を注意深く観察する。もしセロトニン症候群が疑われる場合は、ULTIVA の投与を中止する。
例:	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、三環系抗うつ薬 (TCA)、トリプタン、5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬、セロトニン神経伝達物質系に影響を及ぼす薬物 (ミルタザピン、トラゾドン、トラマドールなど)、ある種の筋弛緩剤 (シクロベンザプリン、メタキサロンなど)、モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬 (リネゾリドやメチレンブルー静脈内投与のような精神疾患や他の疾患の治療を目的としたもの)
モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI)	
臨床的影響:	MAOI とオピオイドとの相互作用は、セロトニン症候群[警告及び使用上の注意(5.4)を参照]又はオピオイド毒性 (呼吸抑制、昏睡など) として現れることがある。[警告及び使用上の注意(5.2)を参照] ULTIVA の緊急使用が必要な場合は、血圧、中枢神経系の徴候及び症状、呼吸抑制を綿密にモニタリングしながら、試験用量及び少量の頻回な漸増を用いる。
処置:	ULTIVA の使用は、MAOI 服用患者又は服用をやめてから 14 日以内の患者には推奨されない。
混合アゴニスト/アンタゴニスト及び部分アゴニストオピオイド鎮痛薬	
臨床的影響:	ULTIVA の鎮痛作用を低下させる、及び/又は退薬症状を引き起こす可能性がある。
処置:	併用が必要な場合は、特に治療開始時及び用量調節時に患者を注意深く観察する。患者が ULTIVA 治療に適切に反応しない場合は、ULTIVA の中止を考慮し、代替鎮痛治療を開始する。
例:	ブトルファノール、ナルブフィン、ペンタゾシン、ブプレノルフィン

## 8. 特定の集団における使用

### 8.1 妊娠

#### リスクの要約

妊娠中のオピオイド鎮痛薬の長期使用は、新生児オピオイド離脱症候群を引き起こすことがある。妊婦におけるレミフェンタニル塩酸塩に関する利用可能なデータは、重大な先天異常及び流産の薬剤関連リスクを知るには不十分である。動物生殖試験は、導入用量 1 µg/kg、外科的処置のため維持用量 2 µg/kg/分で 3 時間持続する場合のヒト静脈内投与量の 2.2 倍でラットの胎仔体重及び仔体重が低下した。妊娠ラット及びウサギの器官形成期に、導入用量 1 µg/kg、外科的処置のため維持用量 2 µg/kg/分で 3 時間持続する場合のヒト静脈内投与量のそれぞれ約 5 倍及びほぼ同量の用量のレミフェンタニルを単回ボーラス投与したところ、奇形は認められなかった[データ項参照]。示された集団から推定される主要な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。全ての妊娠は、先天異常、喪失、又はその他の有害な転帰の背景リスクを有する。米

国の一般集団において、主要な先天異常及び流産の推定された臨床上の背景リスクは、妊娠のそれぞれ2～4%及び15～20%で認められている。

### 臨床的考察

#### 陣痛や分娩

オピオイドは胎盤を通過し、新生児において呼吸抑制及び精神生理学的作用を生じることがある。ナロキソンなどのオピオイド拮抗薬は、新生児におけるオピオイド誘発性の呼吸抑制の拮抗に利用可能とすべきである。ULTIVA は、分娩中又は分娩直前の妊婦において、他の鎮痛法がより適切である場合には推奨されない。ULTIVA を含むオピオイド鎮痛薬は、子宮収縮の強さ、持続期間、及び頻度を一時的に低下させる作用により、分娩を延長する可能性がある。しかし、この効果は一貫しておらず、頸管拡張速度の増加によって相殺され、分娩を短縮する傾向がある。分娩中にオピオイド鎮痛薬に暴露した新生児には、過剰な鎮静及び呼吸抑制の徴候がないかを監視する。

### データ

#### ヒトにおけるデータ

ヒトを対象とした臨床試験では、母体の平均レミフェンタニル濃度は胎児の約2倍であった。しかし、一部の症例では、胎児の濃度が母親の濃度とほぼ同じであった。レミフェンタニルの臍帯の動脈/静脈血中濃度比は約30%であり、新生児におけるレミフェンタニルの代謝が示唆された。

#### 動物におけるデータ

妊娠6～15日目のラットに0.5、1.6、5 mg/kg/日のレミフェンタニルを静脈内投与した（体表面積に基づく導入用量1 µg/kg、外科的処置のため維持用量2 µg/kg/分で3時間持続する場合のヒト静脈内投与量の0.2、0.7、2.2倍）。高用量群で胎仔重量の減少があったが、母体死亡率の非用量依存的な増加にもかかわらず、生存胎仔に奇形は報告されなかった。

妊娠6～18日目のウサギに、0.1、0.5、0.8 mg/kg/日のレミフェンタニルを静脈内投与した（体表面積に基づく導入用量1 µg/kg、外科的処置のため維持用量2 µg/kg/分で3時間持続する場合のヒト静脈内投与量の0.09、0.4、0.7倍）。明らかな母体毒性（摂餌量及び体重の減少、全投与群の死亡率の増加）があったにもかかわらず、生存胎仔に奇形は報告されなかった。

妊娠6日目～授乳21日目のラットに0.5、1.6、5 mg/kg/日のレミフェンタニルを静脈内ボラス投与した（体表面積に基づく導入用量1 µg/kg、外科的処置のため維持用量2 µg/kg/分で3時間持続する場合のヒト静脈内投与量の0.2、0.7、又は2.2倍）。母体毒性（全群で死亡率の増加）の存在下で、高用量群で出生時体重の減少が認められた。

## 8.2 授乳

### リスクの要約

レミフェンタニルがヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。レミフェンタニルの放射性同位元素標識体を投与したところ、放射能が授乳ラットの乳汁中に存在した。フェンタニル類似体がヒトの乳汁中に排泄されるため、授乳婦に投与する場合には注意すること。

母乳栄養の発達及び健康上の利益は、母親の ULTIVA の臨床的必要性や、ULTIVA 又は母親の基礎疾患による母乳栄養児に対する潜在的な有害作用から考慮するべきである。

#### 臨床的考察

母乳を通して ULTIVA に暴露した乳児は、過剰な鎮静及び呼吸抑制について監視すべきである。母乳栄養児では、オピオイド鎮痛薬の母親への投与を中止した場合、又は授乳を中止した場合に、離脱症状が生じることがある。

### 8.4 小児等への投与

小児の外来及び入院手術における全身麻酔の維持に用いる鎮痛剤としての ULTIVA の有効性及び安全性は、出生から 12 歳までの小児患者を対象とした比較臨床試験で確立されている[臨床試験(14.4)を参照]。

出生から 2 ヶ月齢までの小児患者を対象に評価した ULTIVA の初回維持投与レジメンは、承認されている亜酸化窒素との併用の成人レジメンと同じ 0.4 µg/kg/分であった。新生児で観察されたクリアランス率は非常にばらつきがあり、平均して若年健康成人より 2 倍高かった。したがって、一部の新生児には 0.4 µg/kg/分の投与開始速度が適切であるが、適切な外科的麻酔を維持するために投与速度を増加させる必要があり、追加ボース投与が必要となることがある。各患者に対する個々の用量は注意深く漸増すべきである[臨床薬理:特定の集団:小児集団(12.3)及び用法・用量、表 2 及び麻酔の維持(2.2)を参照]。

ULTIVA は、小児患者における術後鎮痛薬として、又は監視下麻酔ケアにおける鎮痛薬としての使用については研究されていない。

### 8.5 高齢者への投与

ULTIVA の臨床試験の総被験者数のうち、486 例が 65 歳以上（年齢範囲 66～90 歳）であった。レミフェンタニルの有効な生物学的半減期は変わらないが、高齢者はレミフェンタニルの薬力学的効果に対して若年集団の 2 倍の感受性があることが示されている。65 歳以上の患者では、ULTIVA の推奨開始用量を 50 %減量すべきである[臨床薬理(12.3)及び用法・用量(2.2)を参照]。高齢者では徐々に ULTIVA の用量を漸増する。【警告及び使用上の注意(5.4)を参照】

レミフェンタニルのクリアランスは、若年成人（平均 25 歳）と比較して高齢者（65 歳以上）では低下している（約 25%）。しかしながら、レミフェンタニルの血中濃度は、高齢者でも若年成人と同様に投与中止後急速に低下する。

### 8.6 病的肥満患者への投与

すべての強力なオピオイドは、心血管及び呼吸生理学が異なることから病的肥満患者における使用には注意が必要である[用量・用量(2.2)を参照]。

### 8.7 ICU における長期投与

ICU 患者における鎮痛薬としての ULTIVA の長期投与(16 時間以上)に関するデータはない。

## 9. 薬物乱用と薬物依存

### 9.1 規制薬物

ULTIVA はスケジュール II の規制物質であるレミフェンタニルを含有する。

### 9.2 乱用

ULTIVA はスケジュール II の管理された薬剤であり、モルヒネ型の薬物依存を引き起こす可能性があり、乱用される可能性がある。

ULTIVA は、フェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、及びメペリジンを含む他のオピオイドに類似した乱用の可能性が高い物質であるレミフェンタニルを含む。ULTIVA は乱用されることがあり、誤用、中毒、及び犯罪的流用を受けやすい。

薬物中毒は、薬物の反復使用後に発現する行動的、認知的、生理的現象の集まりであり、以下のものを含む：薬物を服用する強い欲求、使用をコントロールすることの困難さ、有害な結果にもかかわらず使用を固執すること、他の活動や義務よりも薬物使用を優先すること、耐性の増加、ときには身体的な禁断症状。乱用及び中毒は、身体依存及び耐性とは区別され、明確である。全ての乱用者に、中毒と同時に耐性や身体依存の症状が伴うわけではないことを医療提供者は認識しておくべきである。さらに、真の中毒がなくてもオピオイド乱用が起こりうる。

ULTIVA は、他のオピオイドと同様に、非医療的使用のため違法な流通経路に転用され得る。州及び連邦法で要求されているように、数量、頻度、更新要請などの処方情報を注意深く記録しておくことが強く勧められる。

#### ULTIVA の乱用に特有のリスク

ULTIVA の乱用は、過剰摂取及び死亡のリスクをもたらす。このリスクは、アルコールや他の中枢神経系抑制薬と ULTIVA の同時使用により増加する。

非経口薬物の乱用は、一般的に肝炎や HIV などの感染症の伝播と関連している。

### 9.3 依存

慢性的なオピオイド療法では、耐性と身体依存の両方が起こることがある。耐性とは、（疾患の進行や他の外的要因がない場合に）鎮痛などの明確な効果を維持するために、オピオイドの用量の増加が必要となることである。耐性は、薬物の望ましい効果と望ましくない効果の両方に対して生じ、異なる効果は異なる速度で生じることがある。

身体依存は、薬物の急激な中止又は顕著な用量減少後に離脱症状を引き起こす。離脱は、オピオイドアンタゴニスト活性を有する薬物（例えば、ナロキソン、ナルメフェン）、混合アゴニスト/アンタゴニスト鎮痛薬（ペンタゾシン、ブトルファノール、ナルブフィン）、又は部分アゴニスト（ブプレノルフィン）の投与によっても促進される。オピオイドを数日から数週間続けて使用するまで、臨床的に有意な程度の身体依存は起こらないこともある。

## 10. 過量投与

### 臨床像

ULTIVA の急性過量投与は、呼吸抑制、昏迷又は昏睡に進行する傾眠、骨格筋弛緩、寒冷皮膚、瞳孔収縮、場合によっては肺水腫、徐脈、低血圧、部分的又は完全な気道閉塞、非定型いびき、及び死亡によって明らかになると考えられる。過量投与の場合は、縮瞳ではなく顕著な散瞳がみられることがあり、低酸素症を伴う[臨床薬理(12.2)を参照]。

### 過量投与の治療

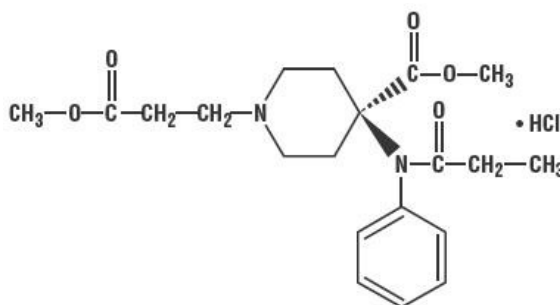
過量投与の場合、優先事項は、気道確保ならびに必要な応じて補助換気又は調節呼吸の開始である。循環性ショック及び肺水腫の管理には、必要な応じて他の支持療法（酸素及び昇圧薬投与を含む）を実施する。心停止又は不整脈には、高度な生命維持技術が必要とされる。

オピオイド拮抗薬であるナロキソン又はナルメフェンは、オピオイドの過剰投与に起因する呼吸抑制に対する特異的解毒薬である。レミフェンタニルの過量投与に続発する臨床的に重大な呼吸抑制又は循環抑制に対しては、投与を中止するか、又はオピオイド拮抗薬を投与する。オピオイド拮抗薬は、レミフェンタニルの過量投与に続発する臨床的に重大な呼吸抑制又は循環抑制がない場合には投与すべきではない。

オピオイドに身体的に依存している患者において、推奨される通常用量の拮抗薬の投与は、急性離脱症候群を誘発する。離脱症状の重症度は、身体依存の程度及び投与される拮抗薬の用量に依存する。身体依存患者において重篤な呼吸抑制の治療に拮抗薬を投与する場合には、慎重に、かつ通常より少用量で投与を開始し、漸増すること。

## 11. 本質

ULTIVA（レミフェンタニル塩酸塩）はオピオイド作動性注射剤である。化学名は 3-[4methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino-1-piperodine] propanoic acid methyl ester, hydrochloride salt である。分子量は 412.91、分子式は  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$  であり、次のような化学構造をもつ。



ULTIVA は無菌製剤でエンドトキシンフリーの保存料を含まない白色～灰白色の静脈注射用凍結乾燥粉末製剤であり、溶解及び希釈して用いる。1 mg、2 mg、又は 5 mg のレミフェンタニル塩酸塩の各製剤は、15 mg のグリシン及び溶解後に理論的 pH3 の緩衝液となるように塩酸を含有する。本品を推奨どおりに溶解したとき、ULTIVA 溶液は無色澄明で、レミフェンタニル塩基 1 mg/mL に相当するレミフェンタニル塩酸塩を含有する。本品の溶解液の pH は 2.5～3.5

である。レミフェンタニル塩酸塩の pKa は 7.07 であり、pH7.3 におけるノクタノール:水分配係数は 17.9 である。

## 12. 臨床薬理

### 12.1 作用機序

ULTIVA は  $\mu$  オピオイド作動薬であり、効果発現と最大効果に達するまでの時間は急速であり、短時間作用性である。ULTIVA の  $\mu$  オピオイド活性は、ナロキソンなどのオピオイド拮抗薬によって拮抗される。

他のオピオイドとは異なり、ULTIVA は血液及び組織中の非特異的エステラーゼによってプロパン酸-メチルエステル結合が加水分解され、速やかに代謝される。ULTIVA は血漿コリンエステラーゼ（偽コリンエステラーゼ）の基質ではないため、異型コリンエステラーゼ患者においても作用持続時間は通常と同様であると予想される。

### 12.2 薬力学

ULTIVA の鎮痛作用は、効果発現及び消失が速い。その作用及び副作用は用量依存性であり、他の  $\mu$  オピオイドと類似している。ヒトにおける ULTIVA の血液脳平衡半減期は  $1 \pm 1$  分（平均値  $\pm$  標準偏差）であり、速やかに効果を発現する。ULTIVA の薬力学的作用は、血中濃度に密接に関連し、用量、血中濃度、及び作用の間に直接的な相関関係を認める。血中濃度は、1 分間のボーラス投与後又は持続投与後 3~6 分で 50 % 低下するが、これは急速な分布及び消失過程によるものであり、薬物投与の持続時間に依存しない。

ULTIVA の作用からの回復は急速に（5~10 分以内）起こる。投与速度変更後 5~10 分以内に定常状態濃度に達する。麻酔の構成薬剤として使用する場合、ULTIVA の持続投与速度変更又は IV ボーラス投与を追加することにより、望む麻酔/鎮痛の深さ（例えば、術中ストレスの様々なレベルに必要とされる深度）まで迅速に達する。

#### 中枢神経系に対する作用

レミフェンタニルは、脳幹呼吸中枢に直接作用することにより呼吸抑制を引き起こす。呼吸抑制は、二酸化炭素分圧の上昇と電気刺激の両方に対する脳幹呼吸中枢の反応性の低下に関与している。

レミフェンタニルは完全な暗闇でも縮瞳を引き起こす。縮瞳はオピオイド過量投与の徴候であるが、特有の症状ではない（例えば、出血性又は虚血性由来の橋病変も同様の所見を生じることがある）。

過量投与時の低酸素症により、縮瞳ではなく顕著な散瞳がみられることがある。

#### 消化管などの平滑筋に対する作用

レミフェンタニルは、胃前庭部及び十二指腸の平滑筋緊張亢進と関連して運動性の低下を引き起こす。小腸での食物の消化が遅れ、推進収縮が減少する。結腸の推進性蠕動波は減少し、一方、緊張は痙攣点まで増加し、便秘を引き起こすことがある。その他のオピオイド誘発作用

には、胆汁及び膵臓の分泌物の減少、オッディ括約筋の痙攣、血清アミラーゼの一過性上昇などがある。

#### 循環器系に対する作用

レミフェンタニルは末梢血管拡張を引き起こし、起立性低血圧又は失神を引き起こすことがある。ヒスタミン放出及び/又は末梢血管拡張の症状には、そう痒、紅潮、眼の充血及び発汗及び/又は起立性低血圧がある。急性心筋梗塞などの循環血液量減少患者では、レミフェンタニルは低血圧を引き起こすか、又はさらに悪化させることがあるため、注意が必要である。治療量のオピオイドを投与された肺性心の患者にも注意が必要である。

#### 内分泌系に対する作用

オピオイドは、ヒトにおける副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、コルチゾール、黄体形成ホルモン (LH) の分泌を阻害する。また、プロラクチン、成長ホルモン (GH) 分泌、インスリン及びグルカゴンの膵臓分泌を刺激する。

#### 免疫系への作用

オピオイドは、*in vitro* 及び動物モデルにおいて、免疫系の成分に様々な影響を及ぼすことが示されている。これらの所見の臨床的意義は不明である。一般に、オピオイド作用は多少の免疫抑制作用を示すと考えられる。

#### 濃度-効果の関係

最小有効鎮痛作用濃度は患者によって大きく異なり、特に強オピオイドによる治療歴のある患者では大きく異なる[用法・用量(2.1, 2.2)を参照]。個々の患者に対するレミフェンタニルの最小有効鎮痛作用濃度は、疼痛の増強、新たな疼痛症候群の発症及び/又は鎮痛薬耐性の発現により、経時的に上昇することがある。

#### 濃度-副作用の関係

レミフェンタニルの血漿中濃度の上昇と、悪心、嘔吐、中枢神経系への作用、呼吸抑制などのオピオイドによる副作用の発現頻度の増加には関連性がある。オピオイド耐性患者では、オピオイド関連副作用に対する耐性の発現によって状況が変化する可能性がある[用法・用量(2.1, 2.2)参照]。

#### 血行動態

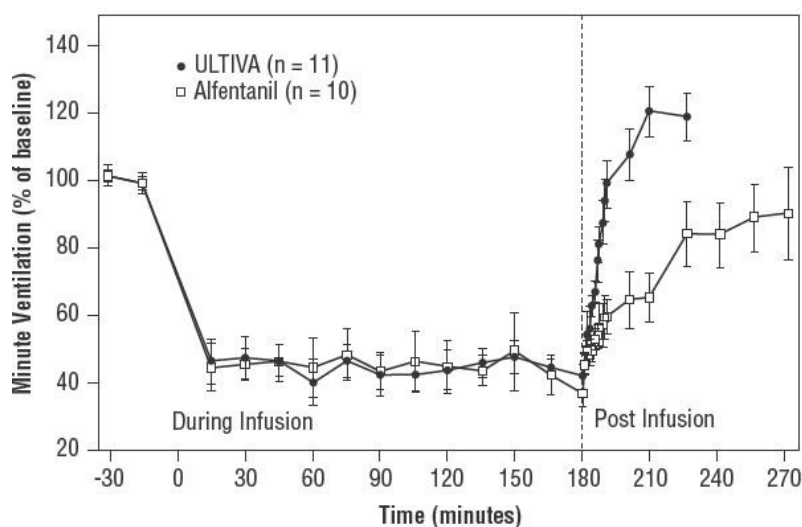
麻酔前投薬を受けた患者では、1分間で2 mcg/kg 未満の ULTIVA 投与により、用量依存性の低血圧及び徐脈が発現する。2 mcg/kg (最大 30 mcg/kg) を超える追加投与では、心拍数又は血圧がそれ以上低下することはないが、血行動態の変化の持続時間は、血中濃度に比例して延長する。ULTIVA の単回投与又は投与速度の増加後 3~5 分以内に、血行動態に対する最大作用が生じる。グリコピロレート、アトロピン、迷走神経筋遮断薬は、ULTIVA の血行動態作用を減弱させる。徐脈及び低血圧は、ULTIVA の投与速度、又は併用麻酔薬の投与量の減少、又は輸液/昇圧薬の投与によって回復させることができる。

#### 呼吸

ULTIVA は用量依存的に呼吸を抑制する。他のフェンタニル類似薬とは異なり、ULTIVA は蓄積性がないため、投与期間の延長に伴う作用持続時間の延長はみられない。ULTIVA とアル

フェンタニルを同等レベルの呼吸抑制を引き起こす投与量を投与したとき、3 時間持続投与後の呼吸ドライブの回復は ULTIVA でより速やかであり、またその変動は少なかった（図 1 参照）。

図 1：成人ボランティアにおける CO<sub>2</sub> 刺激性微小換気を用いた ULTIVA 及びアルフェンタニルを等価\*投与後の呼吸ドライブの回復（±1.5 SEM）



\*等価とは、呼吸抑制のレベルを指す。

自発呼吸は、他の麻酔薬の非併用下では4～5 ng/mLの血中濃度で起こる。例えば、レミフェンタニル 0.25 mcg/kg/分の投与中止後、2～4分でこれらの血中濃度に達する。全身麻酔施行患者では、呼吸回復の速度は併用麻酔薬に依存する（N<sub>2</sub>O<プロポフォール<イソフルラン[臨床試験:回復(14.2)を参照]）。

#### 筋硬直

ULTIVAによって骨格筋の硬直が発現し、投与量と投与速度に関係する。>1 mcg/kgの単回投与（30～60秒以上かけて投与）、0.1 mcg/kg/分を超える持続投与後に胸壁硬直（換気不能）を引き起こすことがある。末梢筋硬直は低用量でも発現する可能性がある。ULTIVAの持続投与時に<1 mcg/kgの用量を追加投与すると、胸壁の硬直を引き起こすことがある。

#### ヒスタミン遊離

患者及び健康成人を対象としたヒスタミンの検査では、60秒間かけて30 mcg/kgまでの用量で投与後、血漿ヒスタミン濃度の上昇はみられなかった。

#### 鎮痛

0.05～0.1 mcg/kg/分の持続投与により1～3 ng/mLの血中濃度に達し、鎮痛作用が発現し、呼吸数の減少は最小限である。0.5～1 mcg/kgの追加投与、0.05 mcg/kg/分を超える投与速度の増加、及び5 ng/mLを超える血中濃度（典型的には0.2 mcg/kg/分の投与により到達する）は、一過性及び可逆性の呼吸抑制、無呼吸、及び筋硬直と関連する。

#### 麻酔

ULTIVA は、催眠薬（プロポフォール及びチオペンタール）、吸入麻酔薬、ベンゾジアゼピンの活性と相乗作用を示す[臨床試験(14.1)、警告及び予防策(5)、ならびに用法・用量(2)を参照]。

#### 年齢

ULTIVA の薬力学的活性（EEG 上のデルタ波の発生に関する EC<sub>50</sub> によって測定）は、加齢とともに増加する。この指標に対するレミフェンタニルの EC<sub>50</sub> は、健康成人（25 歳）と比較した場合、65 歳以上の患者で 50 %低かった[用法・用量(2.2)参照]。

#### 性別

ULTIVA の薬力学的活性（EEG で測定）に男女差は示されていない。

#### 薬物相互作用

動物では、サクシニルコリンによる筋麻痺の持続時間にレミフェンタニルによる延長はみられない。

#### 眼圧

監視下麻酔ケアにおける眼科手術前の ULTIVA 投与後に、眼圧の変化はみられなかった。

#### 脳力学

イソフルラン-亜酸化窒素麻酔（PaCO<sub>2</sub> < 30 mmHg）下で、ULTIVA の 1 分間投与（0.5 又は 1.0 mcg/kg）による頭蓋内圧の変化はみられなかった。平均動脈圧及び脳灌流は、オピオイドで予想されるように低下した。ULTIVA 及び亜酸化窒素麻酔を受けた患者では、二酸化炭素に対する脳血管反応性に変化はみられなかった。ヒトでは、8 mcg/kg/分までの用量で EEG にてんかん様活動は認められなかった（n=44）。

#### 腎機能障害

末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス < 10 mL/分）において、ULTIVA の薬力学（高炭酸ガス血症に対する換気反応）は変化しない。

#### 肝機能障害

ULTIVA の薬力学（高炭酸ガス血症に対する換気反応）は、肝移植を待つ重度の肝機能不全患者においても変化はみられない。

### 12.3 薬物動態

60 秒間かけて静脈内投与したレミフェンタニルの薬物動態は、3 コンパートメントモデルに適合し、α 相の分布半減期は 1 分、β 相の分布半減期は 6 分、最終消失半減期は 10~20 分であった。最終代謝物は AUC の 10 %未満であるため、ULTIVA の有効生物学的半減期は 3~10 分である。これは、長期投与終了後（4 時間まで、図 2 参照）に測定した 3~10 分の半減期と類似しており、臨床用量で 12 時間までの投与後において観察された回復時間と関連している。レミフェンタニル濃度は、推奨用量範囲内において投与量に比例する。レミフェンタニルの薬物動態は、腎障害又は肝障害に影響されない。

#### 分布

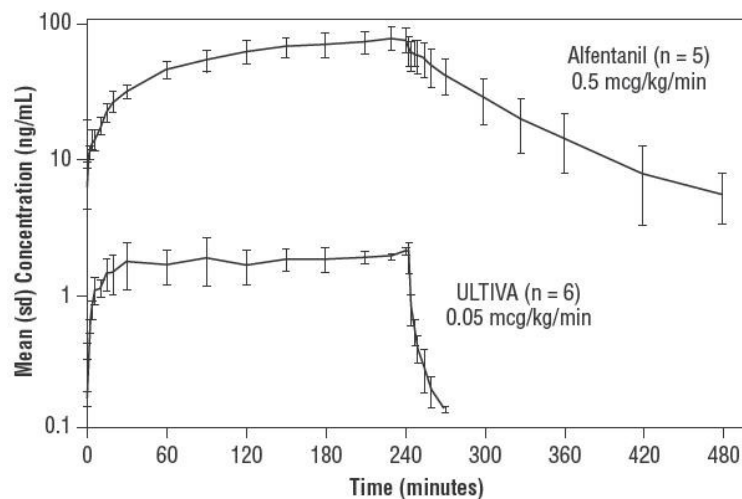
レミフェンタニルの中心コンパートメントの分布容積（Vd）は約 100 mL/kg であり、血液及び組織全体に急速に分布する。その後、レミフェンタニルは末梢組織に分布し、定常状態の分

布容積は約 350 mL/kg である。これらの 2 つの分布容積は一般に総体重と相関する（重度の肥満患者では理想体重[IBW]とより相関する）。レミフェンタニルの血漿蛋白結合率は約 70 % であり、そのうち 3 分の 2 は  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白に結合する。

### 排泄

若年健康成人におけるレミフェンタニルのクリアランスは、約 40 mL/分/kg である。クリアランスは一般に総体重と相関する（ただし、重度の肥満患者 IBW との相関が高い）。レミフェンタニルのクリアランスが大きく分布容積が比較的小さいことにより、約 3~10 分の短い消失半減期が得られる（図 2 参照）。この値は、血液中又は作用部位の濃度が 50% 低下するのに要する時間（CSHT）と一致する（約 3~6 分）。他のフェンタニル類似体とは異なり、長期投与による作用持続時間の延長はみられない。

図 2：平均血中濃度の推移（Mean  $\pm$  SD）



### 作用の漸増

レミフェンタニルの消失は速やかであるため、作用持続期間の延長の懸念はなく、投与速度を漸増しても良い。一般に、静脈内投与速度を 0.1 mcg/kg/分増加させるごとに、5~10 分以内に血中レミフェンタニル濃度の 2.5 ng/mL の増加が生じる。挿管患者においては、投与速度の増加と併せて 1.0 mcg/kg をボーラス投与することにより、より急速に定常状態へ達する（3~5 分以内）。

### 代謝

レミフェンタニルはエステラーゼで代謝されるオピオイドである。エステル結合が不安定なため血液及び組織中の非特異的エステラーゼによる加水分解を受けやすい。この加水分解の結果、カルボン酸代謝物 (3-[4-methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl) phenylamino]-1-piperidine] propanoic acid) が生成され、これがレミフェンタニルの主要代謝経路である (>95%)。カルボン酸代謝物は本質的に不活性である（イヌではレミフェンタニル活性の 1/4600）。レミフェンタニルは、血漿

コリンエステラーゼ（偽コリンエステラーゼ）による代謝は受けず、肝臓や肺によってはほとんど代謝されない。

#### 排泄

カルボン酸代謝物は腎臓から排泄され、排泄半減期は約 90 分である。

#### 特定集団

##### 年齢：高齢者集団

レミフェンタニルのクリアランスは、若年成人（平均 25 歳）と比較して高齢者（65 歳以上）では低下する（約 25 %）。しかし、レミフェンタニルの血中濃度は、高齢者においても若年成人と同様に投与中止後急速に低下する。

##### 年齢：小児集団

生後 5 日齢～17 歳の小児患者（n=47）では、レミフェンタニルのクリアランス及び分布容積は低年齢ほど増加し、17 歳までに若年健康成人と同様の値に低下する。新生児（生後 2 ヶ月未満）におけるレミフェンタニルの平均クリアランスは  $90.5 \pm 36.8$  mL/分/kg（平均±SD）、青年（13～16 歳）では  $57.2 \pm 21.1$  mL/分/kg であった。新生児における総分布容積（定常状態）は  $452 \pm 144$  mL/kg であったのに対し、青年では  $223 \pm 30.6$  mL/kg であった。半減期は新生児と青年で同様であった。生後 5 日齢～17 歳の患者のクリアランスは健康成人と同程度か又は高い値を示した。

#### 性別

体重補正後のレミフェンタニルの薬物動態に性別による有意差はない。

#### 肝障害

レミフェンタニル及びカルボン酸代謝物の薬物動態は、重度の肝障害を有する患者においても変化しない。

#### 腎機能障害

末期腎疾患（クレアチニンクリアランス < 10 mL/分）の患者においても、ULTIVA の薬物動態プロファイルは変化しない。無腎症の患者では、カルボン酸代謝物の半減期は 90 分から 30 時間に延長する。代謝物は血液透析により除去され、透析除去率は約 30 % である。

#### 肥満

非肥満患者と肥満患者（IBW より 30 % 以上高い）で IBW に補正後のレミフェンタニルの薬物動態に差はない。

#### 心肺バイパス（CPB）

低体温 CPB ではレミフェンタニルのクリアランスが約 20 % 低下する。

#### 薬物相互作用試験

麻酔中のチオペンタール、イソフルラン、プロポフォール及びテマゼパムの併用によるレミフェンタニルのクリアランスへの影響はない。

アトラクリウム、ミバクリウム、エスモロール、エコチオフェート、ネオスチグミン、フィゾスチグミン及びミダゾラムを用いた *in vitro* 試験では、これらの薬物によるヒト全血中のレミフェンタニル加水分解の阻害は認められなかった。

### 13. 非臨床毒性試験

#### 13.1 癌原性、変異原性、受胎能障害

##### 癌原性

レミフェンタニルの発がん性を評価するための動物を用いた長期試験は実施されていない。

##### 変異原性

*in vitro* マウスリンフォーマ試験において、代謝活性化の非存在下ではなく存在下で、レミフェンタニルによる変異原性が観察された。*in vitro* 細菌復帰突然変異試験 (Ames 試験) では遺伝子突然変異の誘発はみられず、*in vivo* ラット肝細胞不定期 DNA 合成試験では遺伝毒性を示さなかった。培養チャイニーズハムスター卵巣細胞や *in vivo* マウス小核試験において、染色体異常誘発作用は認められなかった。

##### 生殖毒性

レミフェンタニルは、雄ラットに 0.5 mg/kg を 70 日以上連日静脈内投与したとき、受胎能を低下させることが明らかになっている。本投与量は、体表面積 mg/m<sup>2</sup> に換算した場合、3 時間継続する外科的処置における 1 mcg/kg の麻酔導入+2 mcg/kg/分の麻酔維持用量の約 0.2 倍、又は、2 mcg/kg の単回静脈内投与の 40 倍である。

雌ラットにおいては、交配前に 1 mg/kg までの投与量で 15 日間以上静脈内投与したとき、受胎能に影響はみられなかった。この投与量は、体表面積 mg/m<sup>2</sup> に換算した場合、3 時間継続する外科的処置における 1 mcg/kg の麻酔導入+ 2 mcg/kg/分の麻酔維持用量の約 0.4 倍、又は 2 mcg/kg の単回静脈内投与の約 80 倍である。

### 14. 臨床試験

全身麻酔施行患者 (n=2,706)、監視下麻酔ケア施行患者 (n=639) の計 3,341 人の患者を対象に、ULTIVA の臨床試験が実施された。これらの試験は、心血管系手術患者 (n=426) 及び神経外科手術患者 (n=61) を含む入院患者 (n=2,079) 及び外来患者 (n=1,349) を対象に実施された。また、66~90 歳の高齢患者 (n=486) 及び出生~12 歳の小児患者 (n=410) に ULTIVA が投与された。全身麻酔患者のうち、682 例に術直後の静脈内投与鎮痛薬として ULTIVA が投与された。

#### 14.1 全身麻酔の導入と維持-入院/外来

全身麻酔の導入と維持のための鎮痛薬としての ULTIVA の有効性は、15 件の無作為化比較試験の患者 1,562 人で検討された。これらの試験のうち 8 試験ではアルフェンタニルと、2 試験はフェンタニルとの比較を行った。これらの試験では、ULTIVA の ED<sub>90</sub> までの投与量について、アルフェンタニル又はフェンタニルの推奨用量 (およそ ED<sub>50</sub>) と比較した。

### 麻酔導入

ULTIVA は、麻酔導入のためにイソフルラン、プロポフォール、又はチオペンタールとの併用により投与された (n=1,562)。患者の大半 (80%) はプロポフォールが併用された。ULTIVA は、意識消失に対するプロポフォール及びチオペンタールの必要量を減少させた。アルフェンタニル及びフェンタニルと比較して、より高用量の ULTIVA で挿管に対して反応を呈した症例が少なかった (表 19 参照)。全体として、ULTIVA が投与された患者の 5% に低血圧の発現がみられたのに対し、他のオピオイドが投与された患者における低血圧発現率は 2% であった。

ULTIVA は麻酔導入の主要薬剤として用いられたが、意識消失作用は不確実であること、無呼吸、筋硬直、頻脈の発現率が高いことから、麻酔導入において単独で使用しないこと。麻酔導入において、プロポフォール/チオペンタールの導入用量又は筋弛緩薬の有効用量を、ULTIVA の投与前又は併用投与として使用することにより、筋硬直の発現率は 20% から 1% 未満に著しく低下した。

表 19：挿管に対する反応 (プロポフォール/オピオイドによる麻酔導入<sup>a)</sup>)

オピオイド 治療群/ (症例数)	初回 投与量 (mcg/kg)	挿管前 投与速度 (mcg/kg/分)	筋硬直 発現例数 (%)	麻酔導入時 の低血圧 発現例数(%)	挿管に対する 反応例数 (%)
試験 1：					
ULTIVA (35)	1	0.1	1 (3%)	0	27 (77%)
ULTIVA (35)	1	0.4	3 (9%)	0	11 (31%) <sup>b</sup>
alfentanil(35)	20	1.0	2 (6%)	0	26 (74%)
試験 2：					
ULTIVA (116)	1	0.5	9 (8%)	5 (4%)	17 (15%) <sup>b</sup>
alfentanil (118)	25	1.0	6 (5%)	5 (4%)	33 (28%)
試験 3：					
ULTIVA(134)	1	0.5	2 (1%)	4 (3%)	25 (19%)
alfentanil (66)	20	2.0	0	0	19 (29%)
試験 4：					
ULTIVA(98)	1	0.2	11 (11%) <sup>b</sup>	2 (2%)	35 (36%)
ULTIVA (91)	2 <sup>c</sup>	0.4	11 (12%) <sup>b</sup>	2 (2%)	12 (13%) <sup>b</sup>
フェンタニル(97)	3	NA	1 (1%)	1 (1%)	29 (30%)

a プロポフォールを意識消失まで漸増した。ULTIVA のすべての用量が対照薬のオピオイドと同等の効力を示したわけではない。

b 統計的に有意 (P < 0.02)

c 1mcg/kg を超える初回用量は推奨されない

### 麻酔維持における使用

ULTIVA は、亜酸化窒素、イソフルラン又はプロポフォールとの併用による一般手術において、入院患者及び外来患者 929 例を対象に 7 試験が実施された。これらの試験において、ULTIVA は高いオピオイド作用が得られる投与量で投与が行われ、術中に至適鎮痛が得られるように迅速な漸増が可能であることが示唆され、また、回復の遅延や遷延はみられなかった。

アルフェンタニル及びフェンタニルと比較して、相対的に高用量（ED<sub>90</sub>）のULTIVAの投与により、術中刺激に対する反応は少なく（表20参照）、低血圧が高頻度にみられた（ULTIVA：16%、他のオピオイド：5%）。ULTIVAは手術終了時まで投与され、アルフェンタニルは推奨に従い手術終了の5～30分前に投与を終了した。ULTIVAの平均最終投与速度は0.25～0.48 mcg/kg/分であった。

表20：術中における反応<sup>a</sup>

オピオイド 治療群/ (症例数)	併用 麻酔薬	挿管後 投与速度 (mcg/kg/分)	術中低血圧 発現例数 (%)	皮膚切開 反応例数 (%)	浅麻酔の 徴候例数 (%)	閉創時 反応例数 (%)
試験 1:						
ULTIVA (35)		0.1	0	20 (57%)	33 (94%)	6 (17%)
ULTIVA (35)	亜酸化窒素	0.4	0	3 (9%) <sup>b</sup>	12 (34%) <sup>b</sup>	2 (6%) <sup>b</sup>
alfentanil(35)		1.0	0	24(69%)	33(94%)	12 (34%)
試験 2:						
ULTIVA (116)	イソフルラン+	0.25	35 (30%) <sup>b</sup>	9 (8%) <sup>b</sup>	66 (57%) <sup>b</sup>	19 (16%)
alfentanil (118)	亜酸化窒素	0.5	12 (10%)	20 (17%)	85 (72%)	25 (21%)
試験 3:						
ULTIVA(134)	プロポ フォール	0.5	3 (2%)	14 (11%) <sup>b</sup>	70 (52%) <sup>b</sup>	25 (19%)
alfentanil (66)		2.0	2 (3%)	21 (32%)	47 (71%)	13 (20%)
試験 4:						
ULTIVA(98)		0.2	13 (13%)	12 (12%) <sup>b</sup>	67(68%) <sup>b</sup>	7(7%)
ULTIVA (91)	イソフルラン	0.4	16 (18%) <sup>b</sup>	4 (4%) <sup>b</sup>	44 (48%) <sup>b</sup>	3 (3%) <sup>b</sup>
フェンタニル (97)		1.5-3 mcg/kg prn	7 (7%)	32 (33%)	84 (87%)	11 (11%)

a：ULTIVAのすべての用量が対照薬のオピオイドと同等の効力を示したわけではない

b：統計的に有意（ $p < 0.05$ ）

全身麻酔における無作為化比較試験3試験（n=407）において、1 mcg/kgのボーラス投与後、投与速度の50～100%（最大2 mcg/kg/分まで）増加の有無にかかわらず、3～6分（中央値）以内に浅麻酔徴候の減弱（深麻酔への移行）がみられた。

さらに、二重盲検無作為化試験（n=103）において、一定速度（0.25 mcg/kg/分）のULTIVA投与と、主要な外科的ストレス処置施行の開始約5分前に0.5 mcg/kg/分の投与速度に増大させた場合とを比較した。投与速度を倍増させることにより、浅麻酔の徴候の発現率は腹式子宮摘出術施行患者では67%から8%に、根治的前立腺摘除術施行患者では19%から10%に低下した。椎弓切除術施行患者では、低用量で十分であった。

## 14.2 回復

16 時間までの期間 ULTIVA が投与された 2,169 例において、麻酔からの回復は速やかで、予測可能であり、ULTIVA の投与期間に依存しなかった。一般手術における 7 試験において、外来では 5 分（95%の患者で 3～17 分）、入院では 10 分（95%の患者で 0～32 分）の中央値で抜管が行われた。亜酸化窒素又はプロポフォール併用試験では、併用麻酔薬としてイソフルランを用いた試験よりも回復が速かった。投与終了後 30 分以上経過後に、レミフェンタニル誘発性呼吸抑制が遷延して発現した症例はみられなかった[警告と注意(5.14)を参照]。

二重盲検無作為化試験 1 試験において、レミフェンタニル-プロポフォール全静脈麻酔による大手術を受けた患者 98 例に硫酸モルヒネ（0.15 mg/kg）を手術終了予定 20 分前に静脈内投与したところ、呼吸ドライブの回復に遅延はみられなかった。

### 14.3 自発呼吸麻酔

2 件の無作為化用量設定試験（n=127）において、ラリンジアルマスクによる全身麻酔を受ける外来患者に ULTIVA の投与が実施された。0.05 mcg/kg/分以下の投与開始速度により、鎮痛補助作用が得られ、また、プロポフォール又はイソフルラン併用での自発換気が可能であった。自発換気中の ULTIVA のボーラス投与は、一過性の無呼吸、呼吸抑制、及び筋硬直を引き起こす。

### 14.4 小児麻酔

ULTIVA は、出生時～から 12 歳までの入院・外来による手術を受けた小児患者 410 人を対象に、全身麻酔の維持について検討した 4 試験が実施されている。

試験 1：非盲検無作為化比較試験（n=129）では、斜視手術を受けた 2～12 歳の小児を対象に、ULTIVA（n=68）とアルフェンタニル（n=19）、イソフルラン（n=22）、プロポフォール（n=20）が比較された。アトロピン投与を含む麻酔導入後、70%亜酸化窒素併用下で初回投与量として 1 mcg/kg/分が投与された。麻酔維持に必要な投与速度は 0.73～1.95 mcg/kg/分であった。抜管までの時間及び意図的動作までの時間は、中央値で 10 分（範囲 1～24 分）であった。

試験 2：二重盲検無作為化比較試験（n=222）では、扁桃摘出術（アデノイド切除を伴う/伴わない場合のいずれも含む）を受ける 2～12 歳の小児を対象に、ULTIVA（n=119）とフェンタニル（n=103）が比較された。麻酔導入後、麻酔維持のため、亜酸化窒素/酸素（2：1）とハロタン又はセボフルランのいずれかの併用下で、0.25 mcg/kg/分の ULTIVA の持続投与又はフェンタニルの静脈内ボーラス投与を実施した。麻酔維持に必要な平均投与速度は 0.3 mcg/kg/分（範囲 0.2～1.3 mcg/kg/分）であった。持続投与速度は、手術終了の約 10 分前に 0.05 mcg/kg/分に低下させた。自発的な意図的動作までの時間の中央値は 8 分（範囲 1～19 分）、抜管までの時間の中央値は 9 分（範囲 2～19 分）であった。

試験 3：非盲検無作為化比較試験（n=271）では、腹部大手術、泌尿器科手術、整形外科手術を受ける 1～12 歳の小児を対象に、ULTIVA（n=185）と局所麻酔（n=86）が比較された。麻酔導入後、イソフルラン及び亜酸化窒素併用下で、ULTIVA の 1.0 mcg/kg ボーラス投与に引き続き 0.25 mcg/kg/分の持続投与、又はブピバカインの硬膜外投与を行った。麻酔維持に必要な平均投与速度は 0.25 mcg/kg/分（0～0.75 mcg/kg/分の範囲）であった。いずれの治療法も、手術中の皮膚切開に対する反応を減弱させるのに有効であった。ULTIVA 群の血行動態プロファイルは、オピオイドベースの全身麻酔法と同様であった。レミフェンタニル群の自発的な意図的動作までの時間の中央値は 15 分（範囲 2～75 分）、抜管までの時間の中央値は 13 分（範囲 4～31 分）であった。

試験 4：非盲検無作為化比較試験（n=60）では、ASA 1～2 での幽門筋切開術を受ける体重が 2500 g 以上の満期新生児及び 8 週齢未満の乳児を対象に、ULTIVA（n=38）とハロタン（n=22）が比較された。アトロピンの投与を含む麻酔導入後、初期の麻酔維持のために 70%亜酸化窒素併用下で、0.4 mcg/kg/分の ULTIVA 又は 0.4%のハロタンを投与し、その後、臨床反応に応じて両薬剤の投与量調節を行った。高血圧及び頻脈の短期エピソードの治療には 30～60 秒間かけて 1 mcg/kg のボーラス投与を行い、持続性高血圧及び頻脈の治療には投与速度を 50%増加させた。麻酔維持に必要な ULTIVA の投与速度範囲は 0.4～1 mcg/kg/分であった。

ULTIVA を投与された患者の 71%は、高血圧、頻脈、体動又は浅麻酔の体性徴候の治療のために、追加ボーラス投与又は 0.4 mcg/kg/分の開始用量からの投与速度増加を必要とした。24%の患者は皮膚切開前に 0.4 mcg/kg/分の初期速度からの増加を必要とし、また、26%の患者は 0.8～1.0 mcg/kg/分の投与速度を必要とし、消化管処置時が多かった。持続投与速度は手術終了の約 10 分前に 0.05 mcg/kg/分に低下させた。

ULTIVA 群では、麻酔中止から自発的意図的動作までの時間の中央値は 6.5 分（範囲、1～13 分）、抜管までの時間の中央値は 8.5 分（範囲、1～14 分）であった。

出生から 2 ヶ月齢までの小児患者を対象に評価した ULTIVA の初回持続投与レジメンは、亜酸化窒素との併用下での成人における承認された投与量である 0.4 mcg/kg/分であった。新生児集団で観察されたクリアランスはバラつきが大きく、平均して若年健康成人より 2 倍高かった。[臨床薬理学:特定集団:小児集団(12.3)及び用法・用量、表 2(2.2)を参照]。

ULTIVA を投与された小児患者において、術直後の回復期間中にナロキソン投与を必要とした患者はいなかった。

#### 14.5 冠動脈バイパス術

対照群を設定しない 2 件の用量設定試験において、待機的 CABG 手術を受けた被験者 225 例に ULTIVA が投与された。その後、2 件の二重盲検ダブルダミー比較試験（n=426）で、推奨用量の ULTIVA（n=236）と実薬対照薬（n=190）が比較された。

比較試験 1：多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験（n=369）では、待機的 CABG 手術を受ける成人患者を対象に、ULTIVA（n=201）とフェンタニル（n=168）が比較された。前投薬として、ミダゾラム 1～3 mg とモルヒネ 0.05 mg/kg を静脈内投与した。麻酔は、プロポフォール 0.5 mg/kg（ULTIVA との高用量投与は過剰な低血圧と関連していた）を 1 分間かけて投与後、意識消失まで 10 秒ごとに 10 mg のボーラス投与を行い、続いてシスアトラクリウム 0.2 mg/kg 又はベクロニウム 0.15 mg/kg のいずれかを投与した。ULTIVA 群に割り付けられた患者には、ULTIVA を 1 mcg/kg/分で投与開始後、プラセボを 3 分かけてボーラス投与した。実薬対照群では、プラセボの持続投与を開始し、フェンタニル 10 mcg/kg を 3 分かけてボーラス投与した。全症例に、呼気終末濃度 0.5 % まで漸増したイソフルランを投与した。麻酔維持中、ULTIVA に割り付けられた症例には、必要に応じて 0.5～1 mcg/kg/分の ULTIVA の静脈内投与速度の増加（最大 4 mcg/kg/分まで）及び 1 mcg/kg のボーラス投与を行った。実薬対照群にはフェンタニル 2 mcg/kg をボーラス投与し、プラセボ投与速度を増加させた。

比較試験 2：多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（n=57）では、待機的 CABG 手術を受ける左室機能不良（駆出率<0.35）の成人患者を対象に、ULTIVA（n=35）とフェンタニル（n=22）が比較された。前投薬としてロラゼパム 40 mcg/kg を経口投与した。意識消失までエトミデートを用い、低用量のプロポフォール（3 mg/kg/hr）及びパンクロニウム 0.15 mg/kg を投与して麻酔導入を行った。ULTIVA 群の症例には、プラセボのボーラス投与と ULTIVA 1 mcg/kg/分の持続投与を行い、フェンタニル群の症例には、15 mcg/kg のボーラス負荷投与とプラセボ持続投与を行った。麻酔維持中、ULTIVA 群には追加ボーラス投与（0.5 mcg/kg）及び 0.5～1 mcg/kg/分（最大許容速度は 4 mcg/kg/分）の投与速度増加を行い、フェンタニル群には間欠的に 2 mcg/kg のボーラス投与を行い、プラセボ投与速度を増加させた。

これら 2 件の試験では、バランス麻酔又は完全静脈麻酔レジメンの構成要素として、ULTIVA を使用した高用量オピオイド処方を用いることにより、レミフェンタニルは、フェンタニルで検討された用量及びレジメンよりも、胸骨最大進展に対する反応をより効果的に減弱させた。このことは、待機的 CABG 術における鎮痛薬としてのレミフェンタニルの有効性に関するエビデンスを提供するが、これらの試験では当該手術におけるいずれの薬物の至適鎮痛用量の評価及び比較は行われなかったため、これらの結果をフェンタニルに対するレミフェンタニルの優越性のエビデンスと解釈するには注意を払う必要がある。

#### 14.6 脳神経外科手術

テント上腫瘍病変除去のために開頭術を受けた患者 61 例に ULTIVA が投与された。これらの試験では、予測 PaCO<sub>2</sub> を約 28 mmHg に維持するように換気を調節した。ULTIVA 及び 66 % 亜酸化窒素を用いた 1 件の試験（n=30）では、抜管までの時間及び言語指令に対する患者の反応までの時間の中央値は 5 分（範囲-1～19 分）であった。頭蓋内圧及び二酸化炭素に対する脳血管反応性は正常であった[臨床薬理学(12.2)参照]。

ULTIVA (n=31) とフェンタニル (n=32) を比較した無作為化比較試験では、チオペンタール及びパングロニウムによる麻酔導入後、ULTIVA (1 mcg/kg/分) 又はフェンタニル (2 mcg/kg/分) を投与した。ULTIVA 群とフェンタニル群で、同数の患者 (6%) において麻酔導入中に低血圧の発現がみられた。亜酸化窒素併用下での麻酔維持は、ULTIVA の平均投与速度 0.23 mcg/kg/分 (範囲 0.1~0.4) であったのに対し、フェンタニルの平均投与速度は 0.04 mcg/kg/分 (範囲 0.02~0.07) であった。必要に応じてイソフルランを追加投与した。ULTIVA 群のイソフルラン平均投与量 (0.07 MAC 時間) は、フェンタニル群 (0.64 MAC 時間) に比較して低かった (P=0.04)。ULTIVA の投与は麻酔終了時に中止し、フェンタニルは骨弁置換時 (手術終了 44 分前; 中央値) に中止した。抜管までの時間の中央値は、ULTIVA とフェンタニルで同様であった (それぞれ 5 分及び 3.5 分)。ULTIVA 群ではナロキソンを必要とした被験者はなかったのに対し、フェンタニル群では 7 例で必要であった (P=0.01)。ULTIVA 投与患者の 81% は術後 30 分以内に回復 (覚醒、見当識) したのに対し、フェンタニル投与患者では 59% であった (P=0.06)。45 分後の回復率は同様であった (ULTIVA : 81%、フェンタニル : 69%、P=0.27)。ULTIVA 投与患者は、フェンタニル投与患者よりも早期に頭痛に対する鎮痛薬を必要とした (ULTIVA : 35 分、フェンタニル : 136 分、いずれも中央値、[P=0.04])。本試験では脳血管に対する有害作用は認められなかった[臨床薬理学(12.2)を参照]。

#### 14.7 術直後の鎮痛薬としての継続使用

4 件の用量設定試験で 401 名、2 件の有効性試験で 281 名を対象に、術直後 (抜管後約 30 分まで) の ULTIVA による鎮痛法を検討した。用量設定試験では、ULTIVA のボーラス投与及び 0.05 mcg/kg/分以上の投与速度により、呼吸抑制及び筋硬直の発現がみられた。

2 件の有効性試験では、麻酔中止直後に ULTIVA を 0.1 mcg/kg/分の投与速度で投与を開始した。中等度から重度の術後疼痛の治療のため、5 分ごとに 0.025 mcg/kg/分ずつ投与速度を増加させた。試験 1 では、呼吸数が 12 回/分未満に低下した場合に投与速度を 50% 低下させ、試験 2 では、呼吸数が 8 回/分未満の場合に同様に低下させた。投与速度低下の基準が異なることから、呼吸抑制の発現率は試験 1 (4%) の方が試験 2 (12%) よりも低かった。いずれの試験でも、約 60% の患者において有効な鎮痛 (呼吸数 8 回/分以上で無痛又は軽度の疼痛) が得られ、平均最終投与速度は 0.1~0.125 mcg/kg/分であった。

試験 2 は二重盲検無作為化比較試験であり、硫酸モルヒネ (0.15 mg/kg を手術終了予定 20 分前に投与後、2 mg のボーラス投与で追加鎮痛) 又は ULTIVA (上述の通り) のいずれかを投与した。麻酔からの回復は両群間で同様であり、抜管までの時間の中央値は両群とも 5~6 分であった。ULTIVA 群の 58% で有効な鎮痛効果が得られたのに対し、モルヒネ群では 33% であった。呼吸抑制は、モルヒネ投与患者の 4% と比較して、ULTIVA 投与患者の 12% で発現がみられた。ULTIVA の投与を受けた患者には、ULTIVA の投与中止の 5 分前及び 10 分前に硫酸モル

ヒネ (0.15 mg/kg) を分割投与した。ULTIVA の中止後 30 分以内に、有効な鎮痛作用が得られた患者の割合は 34 %に減少した。

#### 14.8 監視下麻酔ケア

8 件の臨床試験で 609 名の患者を対象に、監視下麻酔ケアにおいて検討された。これらの試験では、ほぼ全ての患者が酸素補給を受けていた。2 件の初期の用量設定試験では、鎮静を指標として ULTIVA の漸増を行った結果、筋硬直 (69 %) 及び呼吸抑制の発現率が高かった。その後の試験では、患者の快適さ、鎮痛効果及び適切な呼吸 (呼吸数>8 回/分) を ULTIVA の漸増の指標とした結果、筋硬直 (3 %) 及び呼吸抑制の発現率は低かった。2 mg (4~8 mg) を超えるミダゾラムとの併用により、ULTIVA の投与量は 50 %減少したが、呼吸抑制の発現率は 32 %に上昇した。

眼科手術予定患者における ULTIVA の単回投与 (30 秒以上かけて 1.0 mcg/kg を投与) の有効性をアルフェンタニル (30 秒以上かけて 7 mcg/kg を投与) と比較した。神経ブロック時に無痛であった患者の割合はアルフェンタニル (44 %) に比較して ULTIVA (77 %) で高く (P=0.02)、また、悪心の発現率は ULTIVA で高かった (12 %対 4 %)。

1 件の無作為化比較試験 (n=118) では、ULTIVA (0.5 mcg/kg を 30~60 秒かけてボラス投与後 0.1 mcg/kg/分の持続投与) とプロポフォール (500 mcg/kg のボラス投与後に 50 mcg/kg/分の持続投与) を比較した。両群とも、投与後 5 分後に局所又は区域麻酔神経ブロックを実施した。ブロック実施中の中等度又は重度の疼痛の発現率は、両群で同等であり (ULTIVA 群 2%、プロポフォール群 8 %、P=0.2)、ULTIVA 群の患者で悪心の発現率が高かった (26 %対 2%、P<0.001)。ULTIVA の最終平均投与速度は 0.08 mcg/kg/分であった。

無作為化二重盲検試験において、局所麻酔下で表在性外科手術を受ける患者 159 例を対象に、ミダゾラム併用/非併用下での ULTIVA の有効性及び安全性を評価した。ULTIVA は、ミダゾラム非併用下では 1 mcg/kg の用量で 30 秒間かけて投与後、0.1 mcg/kg/分の持続投与を行った。ミダゾラム併用患者では、0.5 mcg/kg の用量で 30 秒間かけて投与後、0.05 mcg/kg/分の持続投与を行い、5 分後にミダゾラム 2 mg を投与した。局所麻酔薬投与中の中等度又は重度の疼痛の発現率は、両群で同様であった (16 %及び 20 %)。ULTIVA 単独及び ULTIVA/ミダゾラム併用時のその他の作用として、酸素飽和度低下を伴う呼吸抑制 (SPO<sub>2</sub> < 90 %) が 5 %及び 2 %に、悪心が 8 %及び 2 %に、そう痒が 23 %及び 12 %にみられた。ULTIVA の漸減により、呼吸抑制は速やかに消失した (中央値 3 分、範囲 0~6 分)。ULTIVA の最終平均投与速度は、ULTIVA 単独投与群では 0.12 mcg/kg/分 (範囲 0.03~0.3)、ULTIVA/ミダゾラム併用群では 0.07 mcg/kg/分 (範囲 0.02~0.2) であった。

## 16. 供給・保管・取扱い

静脈内投与用アルチバ（レミフェンタニル塩酸塩）は以下のように供給される。

NDC 番号	容器	濃度	数量
67457-198-03	3mL 単回投与バイアル	凍結乾燥粉末 1mg	10 バイアル
67457-198-05	5mL 単回投与バイアル	凍結乾燥粉末 2mg	10 バイアル
67457-198-10	10mL 単回投与バイアル	凍結乾燥粉末 5mg	10 バイアル

ULTIVA は 2～25℃（36～77°F）で保管する。未使用分は廃棄すること。

ULTIVA は、Glaxo Group Limited（GSK 社）の登録商標であり、Mylan Companies にライセンスされている。

Diprivan<sup>®</sup>は Fresenius Kabi USA, LLC の登録商標である。



製造販売：Mylan Institutional LLC  
Rockford, IL 61103 U.S.A.

製造元：Hospira, Inc  
Lake Forest, IL 60045 USA

2019 年 10 月改訂

## Ultiva (remifentanil hydrochloride) for Injection 1 mg

Summary of Product Characteristics Updated 18-Dec-2018 | Aspen

### 1. Name of the medicinal product

Ultiva (remifentanil hydrochloride) for Injection 1 mg

### 2. Qualitative and quantitative composition

When reconstituted as directed, solutions of Ultiva are clear and colourless and contain 1 mg/ml of remifentanil base as remifentanil hydrochloride.

For the full list of excipients, see section 6.1.

### 3. Pharmaceutical form

Lyophilised powder for reconstitution for intravenous (IV) administration.

Ultiva is a sterile, non-pyrogenic, preservative-free, white to off white, lyophilised powder, to be reconstituted before use.

### 4. Clinical particulars

#### 4.1 Therapeutic indications

Ultiva is indicated as an analgesic agent for use during induction and/or maintenance of general anaesthesia under close supervision.

Ultiva is indicated for provision of analgesia and sedation in mechanically ventilated intensive care patients 18 years of age and over.

#### 4.2 Posology and method of administration

**Ultiva should 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 for additional information, including 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).

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 (see section 6.4 and 6.6 for storage conditions of the reconstituted/diluted product and the recommended diluents).

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

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

(See section 6.6 for additional information, including tables to help titrate Ultiva to the patient's anaesthetic needs).

#### 4.2.1 General Anaesthesia

The administration of Ultiva must be individualised based on the patient's response. Specific dosing guidelines for patients undergoing cardiac surgery are provided in section 4.2.2 below.

##### 4.2.1.1 Adults

#### Administration by Manually-Controlled Infusion

The following table summarises the starting infusion rates and dose range:

#### DOSING GUIDELINES FOR ADULTS

INDICATION	BOLUS INJECTION	CONTINUOUS INFUSION
------------	-----------------	---------------------

	(micrograms/kg)	(micrograms/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 0.5MAC)	0.5 to 1	0.25	0.05 to 2
• Propofol (Starting dose 100 micrograms/kg/min)	0.5 to 1	0.25	0.05 to 2

When given by bolus injection at induction Ultiva should be administered over not less than 30 seconds.

At the doses recommended above, remifentanyl 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 Concomitant medication below).

**Induction of anaesthesia:** Ultiva should be administered with a standard dose of an hypnotic agent, such as propofol, thiopentone, or isoflurane, for the induction of anaesthesia. Administering Ultiva after an hypnotic agent will reduce the incidence of muscle rigidity. Ultiva can be administered at an infusion rate of 0.5 to 1 micrograms/kg/min, with or without an initial slow bolus injection of 1 microgram/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 the above table. 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 mu-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 micrograms/kg/min with titration to effect. A range of infusion rates from 0.025 to 0.1 micrograms/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:** Ultiva 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 remifentanyl.

**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.

Care should be taken to avoid inadvertent administration of Ultiva remaining in IV lines and cannulae (see section 4.4).

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 provision of analgesia and sedation in mechanically ventilated intensive care patients is provided in section 4.2.3 below.

In patients who are breathing spontaneously, the infusion rate of Ultiva should initially be decreased to a rate of 0.1 micrograms/kg/min. The infusion rate may then be increased or decreased by not greater than 0.025 micrograms/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 the table in *Dosing Guidelines For Adults* under 4.2.1.1). 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 nanograms/ml. Ultiva should be titrated to individual patient response. For particularly stimulating surgical procedures target blood concentrations up to 15 nanograms/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 and Concomitant medication subsection in 4.2.1.1).

For information on blood remifentanil concentrations achieved with manually-controlled infusion see Table 6.

There are insufficient data to make recommendations on the use of TCI for spontaneous ventilation anaesthesia.

**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 nanograms/ml. As with manually-controlled infusion, post-operative analgesia should be established before the end of surgery with longer acting analgesics (see *Guidelines for discontinuation* under *Administration by manually-controlled infusion* in section 4.2.1.1)

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

#### 4.2.1.2 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.

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 micrograms/kg/min, and although not specifically studied, adult data suggest that 0.4 micrograms/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.

**Induction of anaesthesia:** The use of remifentanil for induction of anaesthesia in patients aged 1 to 12 years is not recommended as there are no data available in this patient population.

**Maintenance of anaesthesia:** The following doses of Ultiva are recommended for maintenance of anaesthesia:

#### DOSING GUIDELINES FOR PAEDIATRIC PATIENTS (1 to 12 years of age)

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

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

**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 section 4.2.1.1 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).

#### 4.2.1.3 Neonates/infants (aged less than 1 year):

There is limited clinical trial experience of remifentanyl in neonates and infants (aged under 1 year old; see section 5.1). The pharmacokinetic profile of remifentanyl 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 remifentanyl of TIVA in infants (see section 5.1). However, there are insufficient clinical data to make dosage recommendations.

#### 4.2.2 Cardiac anaesthesia

##### Administration by Manually-Controlled Infusion

##### DOSING GUIDELINES FOR CARDIAC ANAESTHESIA

INDICATION	BOLUS INJECTION (micrograms/kg)	CONTINUOUS INFUSION (micrograms/kg/min)	
		Starting Rate	Range
Induction of anaesthesia	Not recommended	1	–
Maintenance of anaesthesia in ventilated patients:			
• Isoflurane (starting dose 0.4MAC)	0.5 to 1	1	0.003 to 4
• Propofol (Starting dose 50 micrograms/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 microgram/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 can be titrated upward in 25% to 100% increments, or downward in 25% to 50% decrements, every 2 to 5 minutes according to patient need. Supplemental slow bolus doses, administered over not less than 30 seconds, may also be given every 2 to 5 minutes 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 micrograms/kg. These dosing recommendations also apply during hypothermic cardiopulmonary bypass (see section 5.2).

**Concomitant medication:** At the doses recommended above, remifentanyl significantly reduces the amount of hypnotic agent required to maintain anaesthesia. Therefore, isoflurane and propofol should be administered as recommended above to avoid excessive depth of anaesthesia. No data are available for dosage recommendations for simultaneous use of other hypnotics other than those listed in the table with remifentanyl (see section 4.2.1.1 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 section 4.2.3 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 in *Dosing Guidelines for Cardiac Anaesthesia* under 4.2.2). In association with these agents, adequate analgesia for cardiac surgery is generally achieved at the higher end of the range of target blood remifentanyl concentrations used for general surgical procedures. Following titration of remifentanyl to individual patient response, blood concentrations as high as 20 nanograms/ml have been used in clinical studies. At the doses recommended above, remifentanyl 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 and Concomitant medication subsection in 4.2.2).

For information on blood remifentanyl concentrations achieved with manually-controlled infusion see Table 6.

**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 remifentanyl concentrations in the region of 1 to 2 nanograms/ml. As with manually-controlled infusion, post-operative analgesia should be established before the end of surgery with longer acting analgesics (see Guidelines for discontinuation under Administration by manually-controlled infusion in section 4.2.2.)

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

#### 4.2.3 Use in Intensive Care

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

Ultiva has been studied in mechanically ventilated intensive care patients in well controlled clinical trials for up to three days. As patients were not studied beyond three days, no evidence of safety and efficacy for longer treatment has been established. 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 micrograms/kg/min (6 micrograms/kg/h) to 0.15 micrograms/kg/min (9 micrograms/kg/h). The infusion rate should be titrated in increments of 0.025 micrograms/kg/min (1.5 micrograms/kg/h) to achieve the desired level of sedation and analgesia. A period of at least 5 minutes should be allowed between dose adjustments. The level of sedation and analgesia should be carefully monitored, regularly reassessed and the Ultiva infusion rate adjusted accordingly. If an infusion rate of 0.2 micrograms/kg/min (12 micrograms/kg/h) is reached and the desired level of sedation is not achieved, 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 micrograms/kg/min (1.5 micrograms/kg/h) may be made if additional analgesia is required.

The following table summarises the starting infusion rates and typical dose range for provision of analgesia and sedation in individual patients:

#### DOSING GUIDELINES FOR USE OF ULTIVA WITHIN THE INTENSIVE CARE SETTING

CONTINUOUS INFUSION micrograms/kg/min (micrograms/kg/h)	
Starting Rate	Range
0.1 (6) to 0.15 (9)	0.006 (0.36) to 0.74 (44.4)

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 below:

## RECOMMENDED STARTING DOSE OF SEDATIVE AGENTS, IF REQUIRED

Sedative Agent	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 micrograms/kg/min (6 micrograms/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%-50% in anticipation of, or in response to, additional requirement for analgesia. A mean infusion rate of 0.25 micrograms/kg/min (15 micrograms/kg/h), maximum 0.75 micrograms/kg/min (45 micrograms/kg/h), has been administered for provision of additional analgesia 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 mu-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 micrograms/kg/min (6 micrograms/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.**

#### 4.2.3.1 Paediatric intensive care patients

The use of remifentanyl in intensive care patients under the age of 18 years is not recommended as there are no data available in this patient population.

#### 4.2.3.2 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).

#### 4.2.4 Special patient populations

##### 4.2.4.1 Elderly (over 65 years of age)

**General anaesthesia:** The initial starting dose of remifentanyl 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 remifentanyl 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 nanograms/ml with subsequent titration to response.

**Cardiac anaesthesia:** No initial dose reduction is required (see section 4.2.2.).

**Intensive Care:** No initial dose reduction is required (see section 4.2.3.).

##### 4.2.4.2 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 remifentanyl 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<sup>2</sup> and in male patients with BMI greater than 40 kg/m<sup>2</sup>. To avoid underdosing in these patients, remifentanyl TCI should be titrated carefully to individual response.

#### 4.2.4.3 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.

#### 4.2.4.4 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 remifentanyl (see section 4.4). These patients shall be closely monitored and the dose of remifentanyl shall be titrated to individual patient need.

#### 4.2.4.5 Neurosurgery

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

#### 4.2.4.6 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 nanograms/ml should be used in ASA III or IV patients and subsequently titrated to response.

**Cardiac anaesthesia:** No initial dose reduction is required (see section 4.2.2).

### 4.3 Contraindications

As glycine is present in the formulation, Ultiva is contraindicated for epidural and intrathecal use.

Hypersensitivity to the active substance, other fentanyl analogues, or to any of the excipients listed in section 6.1.

Ultiva is contraindicated for use as the sole agent for induction of anaesthesia.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

**Ultiva should 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.**

#### 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.

#### Risk from concomitant use of sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs

Concomitant use of Ultiva and sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs may result in sedation, respiratory depression, coma and death. Because of these risks, concomitant prescribing with these sedative medicines should be reserved for patients for whom alternative treatment options are not possible. If a decision is

made to prescribe Ultiva concomitantly with sedative medicines, the lowest effective dose should be used, and the duration of treatment should be as short as possible.

The patients should be followed closely for signs and symptoms of respiratory depression and sedation. In this respect, it is strongly recommended to inform patients and their caregivers to be aware of these symptoms (see section 4.5).

#### **Discontinuation of Treatment**

Symptoms following withdrawal of Ultiva 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.

#### **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.

#### **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, bolus injections should 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 including ventilatory support. 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 should only be used in areas where facilities for monitoring and dealing with respiratory depression are available. The appearance of respiratory depression should be managed appropriately, including decreasing the rate of infusion by 50%, or by 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 (*see section 4.8*), which may rarely lead to asystole/cardiac arrest 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.

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

#### **Neonates/infants**

There is limited data available on use in neonates/infants under 1 year of age (*see sections 4.2.1.3 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 amounts or doses of inhaled and IV anaesthetics, and benzodiazepines required for anaesthesia (*see section 4.2 Posology and method of administration, General Anaesthesia – Adults, Paediatric Patients, and Cardiac Surgery*). If doses of concomitantly administered CNS depressant drugs are not reduced, patients may experience an increased incidence of adverse effects associated with these agents.

#### **Sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs**

The concomitant use of opioids with sedative medicines such as benzodiazepines or related drugs increases the risk of sedation, respiratory depression, coma and death because of additive CNS depressant effect. The dose and duration of concomitant use should be limited (*see section 4.4*).

The cardiovascular effects of Ultiva (hypotension and bradycardia), 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.

##### Breast-feeding

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

For a summary of the reproductive toxicity study findings please refer to Section 5.3 Preclinical safety data.

##### Labour and delivery

The safety profile of remifentanyl during labour or delivery has not been demonstrated. There are insufficient data to recommend remifentanyl for use during labour and Caesarean section. Remifentanyl 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 remifentanyl 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.

This medicine can impair cognitive function and can affect a patient's ability to drive safely. This class of medicine is in the list of drugs included in regulations under 5a of the Road Traffic Act 1988. When prescribing this medicine, patients should be told:

- The medicine is likely to affect your ability to drive
- Do not drive until you know how the medicine affects you
- It is an offence to drive while under the influence of this medicine
- However, you would not be committing an offence (called 'statutory defence') if:
  - o The medicine has been prescribed to treat a medical or dental problem and
  - o You have taken it according to the instructions given by the prescriber and in the information provided with the medicine and
  - o It was not affecting your ability to drive safely

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The most common undesirable effects associated with remifentanyl are direct extensions of mu-opioid agonist pharmacology. These adverse events resolve within minutes of discontinuing or decreasing the rate of remifentanyl administration.

##### Tabulated list of adverse reactions

The frequencies below are defined as very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) and very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Immune System Disorders	Rare	Allergic reactions including anaphylaxis have been reported in patients receiving remifentanyl 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 Yellow Card Scheme:

Website: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

#### 4.9 Overdose

##### Symptoms

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 is limited to the immediate time period following drug administration. Response to discontinuation of the drug is rapid, with return to baseline within ten minutes.

##### Management

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 agents 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 in addition to ventilatory support to manage severe respiratory depression. 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: Opioid anaesthetics, ATC code: N01AH06

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

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 micrograms/kg.

Neonates/infants (aged less than 1 year):

In a randomised (ratio of 2:1, remifentanyl:halothane), open label, parallel group, multicentre study in 60 young infants and neonates  $\leq 8$  weeks of age (mean 5.5 weeks) with an ASA physical status of I-II who were undergoing pyloromyotomy, the efficacy and safety of remifentanyl (given as a 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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 (N<sub>2</sub>O) plus 30% oxygen. Recovery times were superior in the remifentanyl relative to the halothane groups (not significant).

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

TIVA with remifentanyl 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) + remifentanyl (0.125 - 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	11.8 (4.2)
		Inhalation anaesthesia: sevoflurane (1.0 - 1.5 MAC) and remifentanyl (0.125 - 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	15.0 (5.6) ( $p < 0.05$ )
ENT-surgery	4-11 (50)	TIVA: propofol (3 mg/kg/h) + remifentanyl (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	11 (3.7)
		Inhalation anaesthesia: desflurane (1.3 MAC) and N <sub>2</sub> O mixture	9.4 (2.9) Not significant
General or ENT surgery	2-12 (153)	TIVA: remifentanyl (0.2 - 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) + propofol (100 - 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	Comparable extubation times (based on limited data)
		Inhalation anaesthesia: sevoflurane (1 - 1.5 MAC) + N <sub>2</sub> O mixture	

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

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Following administration of the recommended doses of remifentanyl, the effective biological half-life is 3-10 minutes. The average clearance of remifentanyl 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. In children aged 1 to 12 years, remifentanyl clearance and volume of distribution decreases with increasing age; the values of these parameters in neonates are approximately twice those of healthy young adults.

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

### Biotransformation

Remifentanyl is an esterase metabolised opioid that is susceptible to metabolism by non-specific blood and tissue esterases. The metabolism of remifentanyl results in the formation of an essentially inactive carboxylic acid metabolite (1/4600th as potent as remifentanyl). The half life of the metabolite in healthy adults is 2 hours. Approximately 95% of remifentanyl is recovered in the urine as the carboxylic acid metabolite. Remifentanyl is not a substrate for plasma cholinesterase.

### Cardiac anaesthesia

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

### Renal impairment

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

The pharmacokinetics of remifentanyl 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. Especially 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. Clinical data demonstrate that the accumulation of the metabolite does not result in clinically relevant mu-opioid effects even after administration of remifentanil infusions for up to 3 days in these patients.

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

The carboxylic acid metabolite is extracted during haemodialysis by 25 - 35 %.

### **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 2-17 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 (approximately 25%) in elderly patients >65 years) compared to young patients. The pharmacodynamic activity of remifentanil increases with increasing age. Elderly patients have a remifentanil EC50 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.

### **Placental and milk transfer**

In a human clinical trial, the mean ratio of maternal arterial to umbilical venous concentration indicated that the neonate was exposed to approximately 50% concentration of remifentanil to that in the mother. The mean umbilical arterio-venous ratio of remifentanil concentrations was approximately 30% suggesting metabolism of remifentanil in the neonate.

## **5.3 Preclinical safety data**

Intrathecal administration of the glycine formulation without remifentanil to dogs caused agitation, pain and hind limb dysfunction and incoordination. These effects are believed to be secondary to the glycine excipient. Glycine is a commonly used excipient in intravenous products and this finding has no relevance for intravenous administration of Ultiva.

Remifentanil, like other opioid agonists, produced increases in action potential duration (APD) in dog isolated Purkinje fibres. For remifentanil, the effects were seen at concentrations of 1µM or higher (which are higher than plasma concentrations seen in clinical practice). There were no effects at a concentration of 0.1µM.

The major metabolite remifentanil acid had no effect on APD up to the maximum tested concentration of 10µM.

### **Reproductive toxicity studies**

Remifentanil has been shown to reduce fertility in male rats when administered daily by intravenous injection for at least 70 days at a dose of 0.5mg/kg, or approximately 250 times the maximum recommended human bolus dose of 2 micrograms/kg. The fertility of female rats was not affected at doses up to 1mg/kg when administered for at least 15 days prior to mating. No teratogenic effects have been observed with remifentanil at doses up to 5 mg/kg in rats and 0.8 mg/kg in rabbits. Administration of remifentanil to rats throughout late gestation and lactation at doses up to 5 mg/kg IV had no significant effect on the survival, development, or reproductive performance of the F1 generation.

### **Genotoxicity**

Remifentanil was devoid of genotoxic activity in bacteria and in rat liver or mouse bone marrow cells in vivo. However, a positive response was seen in vitro in different mammalian cell systems in the presence of a metabolic activation system. This activity was seen only at concentrations more than three orders of magnitude higher than therapeutic blood levels.

## **6. Pharmaceutical particulars**

### **6.1 List of excipients**

Glycine

Hydrochloric acid (for pH adjustment)

## 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 Injection or Lactated Ringer's and 5% Dextrose 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. Non-specific esterases 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

Ultiva for Injection 1 mg: 18 months

Ultiva for Injection 2 mg: 2 years

Ultiva for Injection 5 mg: 3 years

## 6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

The reconstituted solution of Ultiva is chemically and physically stable for 24 hours at room temperature (25°C). However, Ultiva does not contain an antimicrobial preservative and thus care must be taken to assure the sterility of prepared solutions, reconstituted product should be used promptly, and any unused material discarded.

## 6.5 Nature and contents of container

Ultiva for Injection 1 mg for intravenous use is available as 1 mg of Remifentanil lyophilised powder in 3 ml vials, in cartons of 5.

Ultiva for Injection 2 mg for intravenous use is available as 2 mg of Remifentanil lyophilised powder in 5 ml vials, in cartons of 5.

Ultiva for Injection 5 mg for intravenous use is available as 5 mg of Remifentanil 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 1 mg/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 material should be discarded.

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

Ultiva should not be administered by TCI without further dilution (20 to 50 micrograms/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:

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.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

The following tables give guidelines for infusion rates of Ultiva for manually-controlled infusion:

**Table 1. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/kg/h)**

Drug Delivery Rate (micrograms/kg/min)	Infusion Delivery Rate (ml/kg/h) for Solution Concentrations of			
	20 micrograms/ml 1 mg/50 ml	25 micrograms/ml 1 mg/40 ml	50 micrograms/ml 1 mg/20 ml	250 micrograms/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 2. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/h) for a 20 micrograms/ml Solution**

Infusion Rate (micrograms/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 3. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/h) for a 25 micrograms/ml Solution**

Infusion Rate (micrograms /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 4. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/h) for a 50 micrograms/ml Solution**

Infusion Rate (micrograms/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 5. Ultiva for Injection Infusion Rates (ml/h) for a 250 micrograms/ml Solution**

Infusion Rate (micrograms/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

The following table provides the equivalent blood remifentanyl concentration using a TCI approach for various manually-controlled infusion rates at steady state:

**Table 6. Remifentanyl Blood Concentrations (nanograms/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 (micrograms/kg/min) at Steady State.**

Ultiva Infusion Rate (micrograms/kg/min)	Remifentanyl Blood Concentration (nanograms/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

Aspen Pharma Trading Limited,  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Ireland

## 8. Marketing authorisation number(s)

PL 39699/0095

## 9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

01 May 2004

## 10. Date of revision of the text

09/11/2018

## Company Contact Details

Aspen

### Address

3016 Lake Drive, Citywest Business Campus,  
Dublin 24, Ireland

### Medical Information Direct Line

0800 0087 392

### Telephone

+ 44 1748 828 391

### Medical Information e-mail

aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ULTIVA safely and effectively. See full prescribing information for ULTIVA.

ULTIVA® (remifentanyl hydrochloride), for injection, for intravenous use, CII

Initial U.S. Approval: 1996

### WARNING: ADDICTION, ABUSE, AND MISUSE

See full prescribing information for complete boxed warning.

ULTIVA exposes users to risks of addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death. (5.1)

### INDICATIONS AND USAGE

ULTIVA is an opioid agonist indicated for intravenous administration:

- As an analgesic agent for use during the induction and maintenance of general anesthesia for inpatient and outpatient procedures. (1)
- For continuation as an analgesic into the immediate postoperative period in adult patients under the direct supervision of an anesthesia practitioner in a postoperative anesthesia care unit or intensive care setting. (1)
- As an analgesic component of monitored anesthesia care in adult patients. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Monitor patients closely for respiratory depression when initiating therapy and following dosage increases and adjust the dosage accordingly. (2.1)
- **Initial Dosage in Adults:** See full prescribing information for recommended doses in adult patients. (2.2, 2.3)
- **Initial Dosage in Pediatric Patients:** See full prescribing information for recommended doses in pediatric patients. (2.2)
- **Geriatric Patients:** The starting doses should be decreased by 50% in elderly patients (> 65 years). (2.6)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 1 mg, 2 mg, and 5 mg for intravenous administration after reconstitution and dilution (3)

### CONTRAINDICATIONS

ULTIVA is contraindicated:

- For epidural or intrathecal administration due to the presence of glycine in the formulation. (4)
- In patients with hypersensitivity to remifentanyl (e.g., anaphylaxis). (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Respiratory Depression in Spontaneously Breathing Patients:** Monitor closely, particularly during initiation and titration. (5.2)
- **Risks from Use as Postoperative Analgesia with Concomitant Benzodiazepines or other CNS Depressants:** Hypotension, profound sedation, respiratory depression, coma, and death may result from the concomitant use of ULTIVA with benzodiazepines or other CNS depressants (5.3)
- **Serotonin Syndrome:** Potentially life-threatening condition could result from concomitant serotonergic drug administration. Discontinue ULTIVA if serotonin syndrome is suspected. (5.4)

- **Administration:** Continuous infusions of ULTIVA should be administered only by an infusion device. (5.5)
- **Skeletal Muscle Rigidity:** is related to the dose and speed of administration. Muscle rigidity induced by ULTIVA should be managed in the context of the patient's clinical condition. (5.6)
- **Potential Inactivation by Nonspecific Esterases in Blood Products:** ULTIVA should not be administered into the same IV tubing with blood due to potential inactivation by nonspecific esterases in blood products. (5.7)
- **Bradycardia:** Monitor heart rate during dosage initiation and titration. It is responsive to ephedrine or anticholinergic drugs (5.8)
- **Hypotension:** Monitor blood pressure during dosage initiation and titration. It is responsive to decreases in the administration of ULTIVA or to IV fluids or catecholamine administration (5.9)
- **Intraoperative Awareness:** Inoperative awareness has been reported in patients under 55 years of age when ULTIVA has been administered with propofol infusion rates of  $\leq 75$  mcg/kg/min (5.10)
- **Risks of Use in Spontaneously Breathing Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness:** Monitor for sedation and respiratory depression. (5.11)
- **Risks of Use in Patients with Biliary Tract Disease:** Monitor patients with biliary tract disease, including acute pancreatitis, for worsening symptoms. (5.12)
- **Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders:** Monitor patients with a history of seizure disorders for worsened seizure control during ULTIVA therapy. (5.13)
- **Rapid Offset of Action:** Standard monitoring should be maintained in the postoperative period to ensure adequate recovery without stimulation. (5.14)

### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence  $\geq 1\%$ ) were respiratory depression, bradycardia, hypotension, and skeletal muscle rigidity. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Mylan at 1-877-446-3679 (1-877-4-INFO-RX) or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- **Mixed Agonist/Antagonist and Partial Agonist Opioid Analgesics:** May reduce the analgesic effect of ULTIVA and/or precipitate withdrawal symptoms. If concomitant use is warranted, carefully observe the patient, particularly during treatment initiation and dose adjustment. (7)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** May cause fetal harm. (8.1)
- **Labor or Delivery:** Respiratory depression and other opioid effects may occur in newborns whose mothers are given ULTIVA shortly before delivery. (8.1)
- **Lactation:** Infants exposed to ULTIVA through breast milk should be monitored for excess sedation and respiratory depression. (8.2)
- **Pediatric Use:** ULTIVA has not been studied in pediatric patients for use as a postoperative analgesic or as an analgesic component of monitored anesthesia care. (8.4)

Revised: 10/2019

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

**WARNING: ADDICTION, ABUSE, AND MISUSE**

**1 INDICATIONS AND USAGE**  
**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**  
2.1 Important Dosage and Administration Instructions  
2.2 General Anesthesia  
2.3 Continuation as an Analgesic into the Immediate Postoperative Period Under the Direct Supervision of an Anesthesia Practitioner  
2.4 Analgesic Component of Monitored Anesthesia Care  
2.5 Discontinuation  
2.6 Dosage Modifications in Geriatric Patients  
2.7 Dosage Modifications in Pediatric Patients  
2.8 Dosage Modifications in Coronary Artery Bypass Surgery  
2.9 Dosage Modifications in Obese Patients  
2.10 Dosage Modifications in Preanesthetic Medication  
2.11 Preparation for Administration  
2.12 Compatibility and Stability  
**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**  
**4 CONTRAINDICATIONS**  
**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**  
5.1 Addiction, Abuse, and Misuse  
5.2 Respiratory Depression in Spontaneously Breathing Patients  
5.3 Risks from Use as Postoperative Analgesia with Concomitant Benzodiazepines or Other CNS Depressants  
5.4 Serotonin Syndrome with Concomitant Use of Serotonergic Drugs  
5.5 Administration  
5.6 Skeletal Muscle Rigidity  
5.7 Potential Inactivation by Nonspecific Esterases in Blood Products  
5.8 Bradycardia  
5.9 Hypotension  
5.10 Intraoperative Awareness  
5.11 Risks of Use in Spontaneously Breathing Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness  
5.12 Risks of Use in Patients with Biliary Tract Disease  
5.13 Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders

5.14 Rapid Offset of Action  
**6 ADVERSE REACTIONS**  
6.1 Clinical Trials Experience  
6.2 Postmarketing Experience  
**7 DRUG INTERACTIONS**  
**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**  
8.1 Pregnancy  
8.2 Lactation  
8.4 Pediatric Use  
8.5 Geriatric Use  
8.6 Use in Morbidly Obese Patients  
8.7 Long-Term Use in the ICU  
**9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**  
9.1 Controlled Substance  
9.2 Abuse  
9.3 Dependence  
**10 OVERDOSAGE**  
**11 DESCRIPTION**  
**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**  
12.1 Mechanism of Action  
12.2 Pharmacodynamics  
12.3 Pharmacokinetics  
**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**  
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility  
**14 CLINICAL STUDIES**  
14.1 Induction and Maintenance of General Anesthesia - Inpatient/Outpatient  
14.2 Recovery  
14.3 Spontaneous Ventilation Anesthesia  
14.4 Pediatric Anesthesia  
14.5 Coronary Artery Bypass Surgery  
14.6 Neurosurgery  
14.7 Continuation of Analgesic Use into the Immediate Postoperative Period  
14.8 Monitored Anesthesia Care  
**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: ADDICTION, ABUSE, AND MISUSE

#### **Addiction, Abuse, and Misuse**

**ULTIVA exposes patients and other users to the risks of opioid addiction, abuse, and misuse, which can lead to overdose and death. Assess each patient's risk prior to prescribing ULTIVA [see Warnings and Precautions (5.1)].**

## 1 INDICATIONS AND USAGE

ULTIVA is indicated for intravenous (IV) administration:

- As an analgesic agent for use during the induction and maintenance of general anesthesia for inpatient and outpatient procedures.
- For continuation as an analgesic into the immediate postoperative period in adult patients under the direct supervision of an anesthesia practitioner in a postoperative anesthesia care unit or intensive care setting.
- As an analgesic component of monitored anesthesia care in adult patients.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Important Dosage and Administration Instructions

Monitor patients closely for respiratory depression when initiating therapy and following dosage increases with ULTIVA and adjust the dosage accordingly [see Warnings and Precautions (5.2)].

ULTIVA is for IV use only. Continuous infusions of ULTIVA should be administered only by an infusion device. The injection site should be close to the venous cannula and all IV tubing should be cleared at the time of discontinuation of infusion.

ULTIVA should not be administered without dilution.

Consider an alternative to ULTIVA for patients taking mixed agonist/antagonist and partial agonist opioid analgesics due to reduced analgesic effect or potential withdrawal symptoms. If concomitant use is warranted, carefully observe the patient, particularly during treatment initiation and dose adjustment. Discontinue ULTIVA if patient is not responding appropriately to treatment.

Discard unused portion.

### 2.2 General Anesthesia

ULTIVA is not recommended as the sole agent in general anesthesia because loss of consciousness cannot be assured and because of a high incidence of apnea, muscle rigidity, and tachycardia. ULTIVA is synergistic with other anesthetics; therefore, clinicians may need to reduce doses of thiopental, propofol, isoflurane, and midazolam by up to 75% with the coadministration of ULTIVA. The administration of ULTIVA must be individualized based on the patient's response.

#### Induction of Anesthesia

ULTIVA should be administered at an infusion rate of 0.5 to 1 mcg/kg/min with a hypnotic or volatile agent for the induction of anesthesia. If endotracheal intubation is to occur less than 8 minutes after the start of the infusion of ULTIVA, then an initial dose of 1 mcg/kg may be administered over 30 to 60 seconds.

ULTIVA should not be used as a sole agent for induction of anesthesia because loss of consciousness cannot be assured and because of a high incidence of apnea, muscle rigidity, and tachycardia.

### Maintenance of Anesthesia

After endotracheal intubation, the infusion rate of ULTIVA should be decreased in accordance with the dosing guidelines in Tables 1 (adults, predominately ASA physical status I, II, or III) and 2 (pediatric patients).

- Due to the fast onset and short duration of action of ULTIVA, the rate of administration during anesthesia can be titrated upward in 25% to 100% increments in adult patients or up to 50% increments in pediatric patients, or downward in 25% to 50% decrements every 2 to 5 minutes to attain the desired level of  $\mu$ -opioid effect.
- In response to light anesthesia or transient episodes of intense surgical stress, supplemental bolus doses of 1 mcg/kg may be administered every 2 to 5 minutes.
- At infusion rates > 1 mcg/kg/min, increases in the concomitant anesthetic agents should be considered to increase the depth of anesthesia. [See *Clinical Pharmacology: Specific Populations: Pediatric Population (12.3) and Dosage and Administration, Table 2 (2.2).*]

**Table 1: Dosing Guidelines in Adults – General Anesthesia and Continuing as an Analgesic into the Postoperative Care Unit or Intensive Care Setting<sup>a</sup>**

Phase	Continuous IV Infusion of ULTIVA (mcg/kg/min)	Range of Infusion Dose ULTIVA (mcg/kg/min)	Supplemental IV Bolus Dose of ULTIVA (mcg/kg)
<b>Induction of Anesthesia (through intubation)</b>	0.5 – 1 <sup>a</sup>		
<b>Maintenance of anesthesia with:</b>			
Nitrous oxide (66%)	0.4	0.1 – 2	1
Isoflurane (0.4 to 1.5 MAC)	0.25	0.05 – 2	1
Propofol (100 to 200 mcg/kg/min)	0.25	0.05 – 2	1
<b>Continuation as an analgesic into the immediate postoperative period</b>	0.1	0.025 – 0.2	not recommended

<sup>a</sup> An initial dose of 1 mcg/kg may be administered over 30 to 60 seconds.

Table 2 summarizes the recommended doses in pediatric patients, predominantly ASA physical status I, II, or III. In pediatric patients, remifentanyl was administered with nitrous oxide or nitrous oxide in combination with halothane, sevoflurane, or isoflurane. The use of atropine may blunt the potential for bradycardia that can occur upon administration of ULTIVA.

**Table 2: Dosing Guidelines in Pediatric Patients – Maintenance of Anesthesia**

Phase	Continuous IV Infusion of ULTIVA (mcg/kg/min)	Range of Infusion Dose ULTIVA (mcg/kg/min)	Supplemental IV Bolus Dose of ULTIVA (mcg/kg)
<b>Maintenance of anesthesia in patients aged 1 to 12 years old with<sup>a</sup>:</b>			
Halothane (0.3 to 1.5 MAC)	0.25	0.05 – 1.3	1
Sevoflurane (0.3 to 1.5 MAC)	0.25	0.05 – 1.3	1
Isoflurane (0.4 to 1.5 MAC)	0.25	0.05 – 1.3	1
<b>Maintenance of anesthesia for patients from birth to 2 months of age with:</b>			

Nitrous oxide (70%) <sup>b</sup>	0.4	0.4 – 1.0	1 <sup>c</sup>
----------------------------------	-----	-----------	----------------

<sup>a</sup> An initial dose of 1 mcg/kg may be administered over 30 to 60 seconds.

<sup>b</sup> The clearance rate in neonates is highly variable, on average two times higher than in the young healthy adult population. Therefore, an increased infusion rate may be necessary to maintain adequate surgical anesthesia, and additional bolus doses may be required. The use of atropine may blunt the potential for bradycardia that can occur upon administration of ULTIVA. [See *Clinical Pharmacology: Specific Populations: Pediatric Population (12.3) and Clinical Studies (14.4).*]

<sup>c</sup> Boluses of 1 mcg/kg were studied in ASA 1 and 2, full-term patients weighing at least 2500 gm, undergoing pyloromyotomy who received pretreatment with atropine. Neonates receiving supplementation with potent inhalation agents or neuraxial anesthesia, those with significant co-morbidities or undergoing significant fluid shifts, or those who have not been pretreated with atropine, may require smaller bolus doses to avoid hypotension and/or bradycardia.

### 2.3 Continuation as an Analgesic into the Immediate Postoperative Period Under the Direct Supervision of an Anesthesia Practitioner

Infusions of ULTIVA may be continued into the immediate postoperative period for select patients for whom later transition to longer acting analgesics may be desired.

- ULTIVA has not been studied in pediatric patients for use in the immediate postoperative period.
- The use of bolus injections of ULTIVA to treat pain during the postoperative period is not recommended.
- When used as an IV analgesic in the immediate postoperative period, ULTIVA should be initially administered by continuous infusion at a rate of 0.1 mcg/kg/min.
- The infusion rate may be adjusted every 5 minutes in 0.025 mcg/kg/min increments to balance the patient's level of analgesia and respiratory rate.
- Infusion rates greater than 0.2 mcg/kg/min are associated with respiratory depression (respiratory rate less than 8 breaths/min).

Due to the rapid offset of action of ULTIVA, no residual analgesic activity will be present within 5 to 10 minutes after discontinuation. For patients undergoing surgical procedures where postoperative pain is generally anticipated, alternative analgesics should be administered prior to discontinuation of ULTIVA. The choice of analgesic should be appropriate for the patient's surgical procedure and the level of follow-up care [see *Clinical Studies (14)*].

### 2.4 Analgesic Component of Monitored Anesthesia Care

It is strongly recommended that supplemental oxygen be supplied to the patient whenever ULTIVA is administered.

- ULTIVA has not been studied for use in children in monitored anesthesia care.

#### Single Dose

A single IV dose of 0.5 to 1 mcg/kg over 30 to 60 seconds of ULTIVA may be given 90 seconds before the placement of the local or regional anesthetic block [see *Warnings and Precautions (5.6)*].

#### Continuous Infusion

When used alone as an IV analgesic component of monitored anesthesia care, ULTIVA should be initially administered by continuous infusion at a rate of 0.1 mcg/kg/min beginning 5 minutes before placement of the local or regional anesthetic block.

- Because of the risk for hypoventilation, the infusion rate of ULTIVA should be decreased to 0.05 mcg/kg/min following placement of the block.
- Thereafter, rate adjustments of 0.025 mcg/kg/min at 5 minute intervals may be used to balance the patient's level of analgesia and respiratory rate.
- Rates greater than 0.2 mcg/kg/min are generally associated with respiratory depression (respiratory rates less than 8 breaths/min).
- Bolus doses of ULTIVA administered simultaneously with a continuous infusion of ULTIVA to spontaneously breathing patients are not recommended.

Table 3 summarizes the recommended doses for monitored anesthesia care in adult patients, predominately ASA physical status I, II, or III.

**Table 3: Dosing Guidelines in Adults – Monitored Anesthesia Care**

Method	Timing	ULTIVA Alone	ULTIVA + 2 mg Midazolam
Single IV Dose	Given 90 seconds before local anesthetic	1 mcg/kg over 30 to 60 seconds	0.5 mcg/kg over 30 to 60 seconds
Continuous IV Infusion	Beginning 5 minutes before local anesthetic	0.1 mcg/kg/min	0.05 mcg/kg/min
	After local anesthetic	0.05 mcg/kg/min (Range: 0.025 to 0.2 mcg/kg/min)	0.025 mcg/kg/min (Range: 0.025 to 0.2 mcg/kg/min)

## 2.5 Discontinuation

Upon discontinuation of ULTIVA, the IV tubing should be cleared to prevent the inadvertent administration of ULTIVA at a later time.

For patients undergoing surgical procedures where postoperative pain is generally anticipated, alternative analgesics should be administered prior to discontinuation of ULTIVA. The choice of analgesic should be appropriate for the patient's surgical procedure and the level of follow-up care [see *Clinical Studies (14)*].

## 2.6 Dosage Modifications in Geriatric Patients

The starting doses of ULTIVA should be decreased by 50% in elderly patients (> 65 years). ULTIVA should then be cautiously titrated to effect [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

## 2.7 Dosage Modifications in Pediatric Patients

See Table 2 for dosing recommendations for use of ULTIVA in pediatric patients from birth to 12 years of age for maintenance of anesthesia. [See *Clinical Pharmacology: Specific Populations: Pediatric Population (12.3)* and *Dosage and Administration, Table 2 and Maintenance of Anesthesia (2.2)*.]

ULTIVA has not been studied in pediatric patients for use in the immediate postoperative period or for use as a component of monitored anesthesia care.

## 2.8 Dosage Modifications in Coronary Artery Bypass Surgery

Table 4 summarizes the recommended doses for induction, maintenance, and continuation as an analgesic into the ICU in adult patients, predominantly ASA physical status III or IV. To avoid hypotension during the induction phase, it is important to consider the concomitant medication regimens. [See *Clinical Studies: Coronary Artery Bypass Surgery (14.5)*.]

**Table 4: Dosing Recommendations<sup>a</sup> – Coronary Artery Bypass Surgery**

Phase	Continuous IV Infusion of ULTIVA (mcg/kg/min)	Range of Infusion Dose ULTIVA (mcg/kg/min)	Supplemental IV Bolus Dose of ULTIVA (mcg/kg)
<b>Induction of Anesthesia (through intubation)</b>	1		
<b>Maintenance of Anesthesia</b>	1	0.125 to 4	0.5 to 1
<b>Continuation as an analgesic into ICU</b>	1	0.05 to 1	

<sup>a</sup> See Clinical Studies: Coronary Artery Bypass Surgery subsection (14.5) for concomitant medication regimens.

## 2.9 Dosage Modifications in Obese Patients

The starting doses of ULTIVA should be based on ideal body weight (IBW) in obese patients (greater than 30% over their IBW) [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

## 2.10 Dosage Modifications in Preanesthetic Medication

The need for premedication and the choice of anesthetic agents must be individualized. In clinical studies, patients who received ULTIVA frequently received a benzodiazepine premedication.

## 2.11 Preparation for Administration

To reconstitute solution, add 1 mL of diluent per mg of remifentanyl. Shake well to dissolve. When reconstituted as directed, the solution contains approximately 1 mg of remifentanyl activity per 1 mL.

- ULTIVA should be diluted to a recommended final concentration of 20, 25, 50, or 250 mcg/mL prior to administration (see Table 5). ULTIVA should not be administered without dilution.

**Table 5: Reconstitution and Dilution of ULTIVA**

Final Concentration	Amount of ULTIVA in Each Vial	Final Volume After Reconstitution and Dilution
20 mcg/mL	1 mg	50 mL
	2 mg	100 mL
	5 mg	250 mL
25 mcg/mL	1 mg	40 mL
	2 mg	80 mL
	5 mg	200 mL
50 mcg/mL	1 mg	20 mL
	2 mg	40 mL
	5 mg	100 mL
250 mcg/mL	5 mg	20 mL

Continuous IV infusions of ULTIVA should be administered only by an infusion device. Infusion rates of ULTIVA can be individualized for each patient using Table 6:

**Table 6: IV Infusion Rates of ULTIVA (mL/kg/h)**

Drug Delivery Rate (mcg/kg/min)	Infusion Delivery Rate (mL/kg/h)			
	20 mcg/mL	25 mcg/mL	50 mcg/mL	250 mcg/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

When ULTIVA is used as an analgesic component of monitored analgesia care, a final concentration of 25 mcg/mL is recommended. When ULTIVA is used for pediatric patients 1 year of age and older, a final concentration of 20 or 25 mcg/mL is recommended. Table 7 is a guideline for milliliter-per-hour delivery for a solution of 20 mcg/mL with an infusion device.

**Table 7: IV Infusion Rates of ULTIVA (mL/h) for a 20 mcg/mL Solution**

Infusion Rate (mcg/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 is a guideline for milliliter-per-hour delivery for a solution of 25 mcg/mL with an infusion device.

**Table 8: IV Infusion Rates of ULTIVA (mL/h) for a 25 mcg/mL Solution**

Infusion Rate (mcg/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 is a guideline for milliliter-per-hour delivery for a solution of 50 mcg/mL with an infusion device.

**Table 9: IV Infusion Rates of ULTIVA (mL/h) for a 50 mcg/mL Solution**

Infusion Rate (mcg/kg/min)	Patient Weight (kg)								
	30	40	50	60	70	80	90	100	
0.025					2.1	2.4	2.7	3.0	
0.05		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 is a guideline for milliliter-per-hour delivery for a solution of 250 mcg/mL with an infusion device.

**Table 10: IV Infusion Rates of ULTIVA (mL/h) for a 250 mcg/mL Solution**

Infusion Rate (mcg/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

## 2.12 Compatibility and Stability

### Reconstitution and Dilution Prior to Administration

ULTIVA is stable for 24 hours at room temperature after reconstitution and further dilution to concentrations of 20 to 250 mcg/mL with the IV fluids listed below.

Sterile Water for Injection, USP

5% Dextrose Injection, USP

5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection, USP

0.9% Sodium Chloride Injection, USP

0.45% Sodium Chloride Injection, USP

Lactated Ringer's and 5% Dextrose Injection, USP

ULTIVA is stable for 4 hours at room temperature after reconstitution and further dilution to concentrations of 20 to 250 mcg/mL with Lactated Ringer's Injection, USP.

ULTIVA has been shown to be compatible with these IV fluids when coadministered into a running IV administration set.

### Compatibility with Other Therapeutic Agents

ULTIVA has been shown to be compatible with Diprivan® (propofol) Injection when coadministered into a running IV administration set. The compatibility of ULTIVA with other therapeutic agents has not been evaluated.

### Incompatibilities

Nonspecific esterases in blood products may lead to the hydrolysis of remifentanyl to its carboxylic acid metabolite. Therefore, administration of ULTIVA into the same IV tubing with blood is not recommended.

Note: Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Product should be a clear, colorless liquid after reconstitution and free of visible particulate matter.

ULTIVA does not contain any antimicrobial preservative and thus care must be taken to assure the sterility of prepared solutions.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 1 mg, 2 mg, and 5 mg:

3 mL Vial	1 mg lyophilized powder
5 mL Vial	2 mg lyophilized powder
10 mL Vial	5 mg lyophilized powder

### 4 CONTRAINDICATIONS

ULTIVA is contraindicated:

- For epidural or intrathecal administration due to the presence of glycine in the formulation [see *Nonclinical Toxicology (13)*].
- In patients with hypersensitivity to remifentanyl (e.g., anaphylaxis) [see *Adverse Reactions (6.2)*].

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Addiction, Abuse, and Misuse

ULTIVA contains remifentanyl, a Schedule II controlled substance. As an opioid, ULTIVA exposes users to the risks of addiction, abuse, and misuse [see *Drug Abuse and Dependence (9)*].

Opioids are sought by drug abusers and people with addiction disorders and are subject to criminal diversion. Consider these risks when handling ULTIVA. Strategies to reduce these risks include proper product storage and control practices for a C-II drug. Contact local state professional licensing board or state controlled substances authority for information on how to prevent and detect abuse or diversion of this product.

#### 5.2 Respiratory Depression in Spontaneously Breathing Patients

Serious, life-threatening, or fatal respiratory depression has been reported with the use of opioids, even when used as recommended. Respiratory depression, if not immediately recognized and treated, may lead to respiratory arrest and death.

ULTIVA should be administered only by persons specifically trained in the use of anesthetic drugs and the management of the respiratory effects of potent opioids, including respiration and cardiac resuscitation of patients in the age group being treated. Such training must include the establishment and maintenance of a patent airway and assisted ventilation. Resuscitative and intubation equipment, oxygen, and opioid antagonists must be readily available.

Respiratory depression in spontaneously breathing patients is generally managed by decreasing the rate of the infusion of ULTIVA by 50% or by temporarily discontinuing the infusion [see *Overdosage (10)*].

Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) retention from opioid-induced respiratory depression can exacerbate the sedating effects of opioids. While serious, life-threatening, or fatal respiratory depression can occur at any time during the use of ULTIVA, the risk is greatest during the initiation of therapy or following a dosage increase. Monitor patients

closely for respiratory depression, especially when initiating therapy with and following dosage increases of ULTIVA.

ULTIVA should not be used in diagnostic or therapeutic procedures outside the monitored anesthesia care setting. Patients receiving monitored anesthesia care should be continuously monitored by persons not involved in the conduct of the surgical or diagnostic procedure. Oxygen saturation should be monitored on a continuous basis.

Patients with significant chronic obstructive pulmonary disease or cor pulmonale, and those with a substantially decreased respiratory reserve, hypoxia, hypercapnia, or pre-existing respiratory depression are at increased risk of decreased respiratory drive including apnea, even at recommended dosages of ULTIVA. Elderly, cachectic, or debilitated patients may have altered pharmacokinetics or altered clearance compared to younger, healthier patients resulting in greater risk for respiratory depression. Monitor such patients closely including vital signs, particularly when initiating and titrating ULTIVA and when ULTIVA is given concomitantly with other drugs that depress respiration. To reduce the risk of respiratory depression, proper dosing and titration of ULTIVA are essential [see *Dosage and Administration (2.11)*].

### **5.3 Risks from Use as Postoperative Analgesia with Concomitant Benzodiazepines or Other CNS Depressants**

Hypotension, profound sedation, respiratory depression, coma, and death may result from the concomitant use of ULTIVA with benzodiazepines or other CNS depressants (e.g., non-benzodiazepine sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, other opioids, or alcohol). Patients should be advised to avoid alcohol for 24 hours after surgery [see *Drug Interactions (7)*].

### **5.4 Serotonin Syndrome with Concomitant Use of Serotonergic Drugs**

Cases of serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, have been reported during concomitant use of ULTIVA with serotonergic drugs. Serotonergic drugs include selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), triptans, 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists, drugs that affect the serotonergic neurotransmitter system (e.g., mirtazapine, trazodone, tramadol), certain muscle relaxants (i.e., cyclobenzaprime, metaxalone), and drugs that impair metabolism of serotonin (including MAO inhibitors, both those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue) [see *Drug Interactions (7)*]. This may occur within the recommended dosage range.

Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular aberrations (e.g., hyperreflexia, incoordination, rigidity), and/or gastrointestinal symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). The onset of symptoms generally occurs within several hours to a few days of concomitant use, but may occur later than that. Discontinue ULTIVA if serotonin syndrome is suspected.

### **5.5 Administration**

Continuous infusions of ULTIVA should be administered only by an infusion device. IV bolus administration of ULTIVA should be used only during the maintenance of general anesthesia. In nonintubated patients, single doses of ULTIVA should be administered over 30 to 60 seconds.

Interruption of an infusion of ULTIVA will result in rapid offset of effect. Rapid clearance and lack of drug accumulation result in rapid dissipation of respiratory depressant and analgesic effects upon discontinuation of ULTIVA at recommended doses. Discontinuation of an infusion of ULTIVA should be preceded by the establishment of adequate postoperative analgesia.

Injections of ULTIVA should be made into IV tubing at or close to the venous cannula. Upon discontinuation of ULTIVA, the IV tubing should be cleared to prevent the inadvertent administration of ULTIVA at a later point in time. Failure to adequately clear the IV tubing to remove residual ULTIVA has been associated with the appearance of respiratory depression, apnea, and muscle rigidity upon the administration of additional fluids or medications through the same IV tubing.

### **5.6 Skeletal Muscle Rigidity**

Skeletal muscle rigidity can be caused by ULTIVA and is related to the dose and speed of administration. ULTIVA may cause chest wall rigidity (inability to ventilate) after single doses of > 1 mcg/kg administered over 30 to 60 seconds, or after infusion rates > 0.1 mcg/kg/min. Single doses < 1 mcg/kg may cause chest wall rigidity when given concurrently with a continuous infusion of ULTIVA.

Muscle rigidity induced by ULTIVA should be managed in the context of the patient's clinical condition. Muscle rigidity occurring during the induction of anesthesia should be treated by the administration of a neuromuscular blocking agent and the concurrent induction medications and can be treated by decreasing the rate or discontinuing the infusion of ULTIVA or by administering a neuromuscular blocking agent. The neuromuscular blocking agents used should be compatible with the patient's cardiovascular status.

Muscle rigidity seen during the use of ULTIVA in spontaneously breathing patients may be treated by stopping or decreasing the rate of administration of ULTIVA. Resolution of muscle rigidity after discontinuing the infusion of ULTIVA occurs within minutes. In the case of life-threatening muscle rigidity, a rapid onset neuromuscular blocker or naloxone may be administered.

### **5.7 Potential Inactivation by Nonspecific Esterases in Blood Products**

ULTIVA should not be administered into the same IV tubing with blood due to potential inactivation by nonspecific esterases in blood products.

### **5.8 Bradycardia**

Bradycardia has been reported with ULTIVA and is responsive to ephedrine or anticholinergic drugs, such as atropine and glycopyrrolate.

### **5.9 Hypotension**

Hypotension has been reported with ULTIVA and is responsive to decreases in the administration of ULTIVA or to IV fluids or catecholamine (ephedrine, epinephrine, norepinephrine, etc.) administration.

### **5.10 Intraoperative Awareness**

Intraoperative awareness has been reported in patients under 55 years of age when ULTIVA has been administered with propofol infusion rates of  $\leq 75$  mcg/kg/min.

### **5.11 Risks of Use in Spontaneously Breathing Patients with Increased Intracranial Pressure, Brain Tumors, Head Injury, or Impaired Consciousness**

In patients who may be susceptible to the intracranial effects of CO<sub>2</sub> retention (e.g., those with evidence of increased intracranial pressure or brain tumors), ULTIVA may reduce respiratory drive, and the resultant CO<sub>2</sub> retention can further increase intracranial pressure in spontaneously breathing patients. Monitor such patients for signs of sedation and respiratory depression, particularly when initiating therapy with ULTIVA.

Opioids may also obscure the clinical course in a patient with a head injury.

### **5.12 Risks of Use in Patients with Biliary Tract Disease**

The remifentanyl in ULTIVA may cause spasm of the sphincter of Oddi. Opioids may cause increases in serum amylase. Monitor patients with biliary tract disease, including acute pancreatitis, for worsening symptoms.

### 5.13 Increased Risk of Seizures in Patients with Seizure Disorders

The remifentanyl in ULTIVA may increase the frequency of seizures in patients with seizure disorders, and may increase the risk of seizures occurring in other clinical settings associated with seizures. Monitor patients with a history of seizure disorders for worsened seizure control during ULTIVA therapy.

### 5.14 Rapid Offset of Action

Analgesic activity will subside within 5 to 10 minutes after discontinuation of administration of ULTIVA. However, respiratory depression may continue in some patients for up to 30 minutes after termination of infusion due to residual effects of concomitant anesthetics. Standard monitoring should be maintained in the postoperative period to ensure adequate recovery without stimulation. For patients undergoing surgical procedures where postoperative pain is generally anticipated, other analgesics should be administered prior to the discontinuation of ULTIVA.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described, or described in greater detail, in other sections:

- Addiction, Abuse, and Misuse [see Warnings and Precautions (5.1)]
- Respiratory Depression in Spontaneously Breathing Patients [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Interactions with Benzodiazepines or other CNS Depressants [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Serotonin Syndrome [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Skeletal Muscle Rigidity [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Bradycardia [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Hypotension [see Warnings and Precautions (5.9)]
- Biliary Tract Disease [see Warnings and Precautions (5.12)]
- Seizures [see Warnings and Precautions (5.13)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse event information is derived from controlled clinical studies that were conducted in a variety of surgical procedures of varying duration, using a variety of premedications and other anesthetics, and in patient populations with diverse characteristics including underlying disease.

#### Adults

Approximately 2,770 adult patients were exposed to ULTIVA in controlled clinical studies. The frequencies of adverse events during general anesthesia with the recommended doses of ULTIVA are given in Table 11. Each patient was counted once for each type of adverse event.

**Table 11: Adverse Events Reported in  $\geq 1\%$  of Adult Patients in General Anesthesia Studies<sup>a</sup> at the Recommended Doses<sup>b</sup> of ULTIVA**

Adverse Event	Induction/Maintenance		Postoperative Analgesia		After Discontinuation	
	ULTIVA (n = 921)	Alfentanil/ Fentanyl (n = 466)	ULTIVA (n = 281)	Morphine (n = 98)	ULTIVA (n = 929)	Alfentanil/ Fentanyl (n = 466)
Nausea	8 (< 1%)	0	61 (22%)	15 (15%)	339 (36%)	202 (43%)

Hypotension	178 (19%)	30 (6%)	0	0	16 (2%)	9 (2%)
Vomiting	4 (< 1%)	1 (< 1%)	22 (8%)	5 (5%)	150 (16%)	91 (20%)
Muscle rigidity	98 (11%) <sup>c</sup>	37 (8%)	7 (2%)	0	2 (< 1%)	1 (< 1%)
Bradycardia	62 (7%)	24 (5%)	3 (1%)	3 (3%)	11 (1%)	6 (1%)
Shivering	3 (< 1%)	0	15 (5%)	9 (9%)	49 (5%)	10 (2%)
Fever	1 (< 1%)	0	2 (< 1%)	0	44 (5%)	9 (2%)
Dizziness	0	0	1 (< 1%)	0	27 (3%)	9 (2%)
Visual disturbance	0	0	0	0	24 (3%)	14 (3%)
Headache	0	0	1 (< 1%)	1 (1%)	21 (2%)	8 (2%)
Respiratory depression	1 (< 1%)	0	19 (7%)	4 (4%)	17 (2%)	20 (4%)
Apnea	0	1 (< 1%)	9 (3%)	2 (2%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
Pruritus	2 (< 1%)	0	7 (2%)	1 (1%)	22 (2%)	7 (2%)
Tachycardia	6 (< 1%)	7 (2%)	0	0	10 (1%)	8 (2%)
Postoperative pain	0	0	7 (2%)	0	4 (< 1%)	5 (1%)
Hypertension	10 (1%)	7 (2%)	5 (2%)	3 (3%)	12 (1%)	8 (2%)
Agitation	2 (< 1%)	0	3 (1%)	1 (1%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
Hypoxia	0	0	1 (< 1%)	0	10 (1%)	7 (2%)

<sup>a</sup> Does not include adverse events from cardiac studies or the neonatal study. See Tables 14, 15, and 16 for cardiac information.

<sup>b</sup> See Table 1 for recommended doses. Not all doses of ULTIVA were equipotent to the comparator opioid. Administration of ULTIVA in excess of the recommended dose (i.e., doses > 1 and up to 20 mcg/kg) resulted in a higher incidence of some adverse events: muscle rigidity (37%), bradycardia (12%), hypertension (4%), and tachycardia (4%).

<sup>c</sup> Included in the muscle rigidity incidence is chest wall rigidity (5%). The overall muscle rigidity incidence is < 1% when remifentanyl is administered concurrently or after a hypnotic induction agent.

In the elderly population (> 65 years), the incidence of hypotension is higher, whereas the incidence of nausea and vomiting is lower.

**Table 12: Incidence (%) of Most Common Adverse Events by Gender in General Anesthesia Studies<sup>a</sup> at the Recommended Doses<sup>b</sup> of ULTIVA**

Adverse Event <sup>n</sup>	Induction Maintenance				Postoperative Analgesia				After Discontinuation			
	ULTIVA		Alfentanil/Fentanyl		ULTIVA		Morphine		ULTIVA		Alfentanil/Fentanyl	
	Male 326	Female 595	Male 183	Female 283	Male 85	Female 196	Male 36	Female 62	Male 332	Female 597	Male 183	Female 283
Nausea	2%	< 1%	0	0	12%	26%	8%	19%	22%	45%	30%	52%
Hypotension	29%	14%	7%	6%	0	0	0	0	2%	2%	2%	2%
Vomiting	< 1%	< 1%	0	< 1%	4%	10%	0	8%	5%	22%	8%	27%
Muscle rigidity	17%	7%	14%	4%	6%	1%	0	0	< 1%	< 1%	0	< 1%

<sup>a</sup> Does not include adverse events from cardiac studies or the neonatal study.

<sup>b</sup> See Table 1 for recommended doses. **Not all doses of ULTIVA were equipotent to the comparator opioid.**

The frequencies of adverse events from the clinical studies at the recommended doses of ULTIVA in monitored anesthesia care are given in Table 13.

**Table 13: Adverse Events Reported in ≥ 1% of Adult Patients in Monitored Anesthesia Care Studies at the Recommended Doses<sup>a</sup> of ULTIVA**

Adverse Event	ULTIVA (n = 159)	ULTIVA + 2 mg Midazolam <sup>b</sup> (n = 103)	Propofol (0.5 mg/kg then 50 mcg/kg/min) (n = 63)
---------------	---------------------	--	--

Nausea	70 (44%)	19 (18%)	20 (32%)
Vomiting	35 (22%)	5 (5%)	13 (21%)
Pruritus	28 (18%)	16 (16%)	0
Headache	28 (18%)	12 (12%)	6 (10%)
Sweating	10 (6%)	0	1 (2%)
Shivering	8 (5%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Dizziness	8 (5%)	5 (5%)	1 (2%)
Hypotension	7 (4%)	0	6 (10%)
Bradycardia	6 (4%)	0	7 (11%)
Respiratory depression	4 (3%)	1 (< 1%) <sup>a</sup>	0
Muscle rigidity	4 (3%)	0	1 (2%)
Chills	2 (1%)	0	2 (3%)
Flushing	2 (1%)	0	0
Warm sensation	2 (1%)	0	0
Pain at study IV site	2 (1%)	0	11 (17%)

<sup>a</sup> See Table 3 for recommended doses. Administration of ULTIVA in excess of the recommended infusion rate (i.e., starting doses > 0.1 mcg/kg/min) resulted in a higher incidence of some adverse events: nausea (60%), apnea (8%), and muscle rigidity (5%).

<sup>b</sup> With higher midazolam doses, higher incidences of respiratory depression and apnea were observed.

### Other Adverse Events in Adult Patients

The frequencies of less commonly reported adverse clinical events from all controlled general anesthesia and monitored anesthesia care studies are presented below.

Event frequencies are calculated as the number of patients who were administered ULTIVA and reported an event divided by the total number of patients exposed to ULTIVA in all controlled studies including cardiac dose-ranging and neurosurgery studies (n = 1,883 general anesthesia, n = 609 monitored anesthesia care).

#### *Incidence Less than 1%*

Digestive: constipation, abdominal discomfort, xerostomia, gastro-esophageal reflux, dysphagia, diarrhea, ileus.

Cardiovascular: various atrial and ventricular arrhythmias, heart block, ECG change consistent with myocardial ischemia, elevated CPK-MB level, syncope.

Musculoskeletal: muscle stiffness, musculoskeletal chest pain.

Respiratory: cough, dyspnea, bronchospasm, laryngospasm, rhonchi, stridor, nasal congestion, pharyngitis, pleural effusion, hiccup(s), pulmonary edema, rales, bronchitis, rhinorrhea.

Nervous: anxiety, involuntary movement, prolonged emergence from anesthesia, confusion, awareness under anesthesia without pain, rapid awakening from anesthesia, tremors, disorientation, dysphoria, nightmare(s), hallucinations, paresthesia, nystagmus, twitch, seizure, amnesia.

Body as a Whole: decreased body temperature, anaphylactic reaction, delayed recovery from neuromuscular block.

Skin: rash, urticaria.

Urogenital: urine retention, oliguria, dysuria, urine incontinence.

Infusion Site Reaction: erythema, pruritus, rash.

Metabolic and Nutrition: abnormal liver function, hyperglycemia, electrolyte disorders, increased CPK level.

Hematologic and Lymphatic: anemia, lymphopenia, leukocytosis, thrombocytopenia.

The frequencies of adverse events from the clinical studies at the recommended doses of ULTIVA in cardiac surgery are given in Tables 14, 15, and 16. These tables represent adverse events collected during discrete phases of cardiac surgery. Any event should be viewed as temporally associated with drug administration and the phase indicated should not be perceived as the only time the event might occur.

**Table 14: Adverse Events Reported in  $\geq 1\%$  of Patients in the Induction/Intubation and Maintenance Phases of Cardiac Surgery Studies at the Recommended Doses<sup>a</sup> of ULTIVA**

Adverse Event	Induction/Intubation			Maintenance		
	ULTIVA (n = 227)	Fentanyl (n = 176)	Sufentanil (n = 41)	ULTIVA (n = 227)	Fentanyl (n = 176)	Sufentanil (n = 41)
Hypotension	18 (8%)	6 (3%)	7 (17%)	26 (11%)	6 (3%)	1 (2%)
Bradycardia	9 (4%)	5 (3%)	0	3 (1%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Hypertension	3 (1%)	2 (1%)	2 (5%)	8 (4%)	6 (3%)	1 (2%)
Constipation	9 (4%)	1 (< 1%)	3 (7%)	0	0	1 (2%)
Muscle rigidity	2 (< 1%)	2 (1%)	0	5 (2%)	8 (5%)	0
Premature ventricular beats	1 (< 1%)	0	0	3 (1%)	1 (< 1%)	0
Myocardial ischemia	0	0	0	7 (3%)	8 (5%)	1 (2%)
Atrial fibrillation	0	0	0	7 (3%)	3 (2%)	1 (2%)
Decreased cardiac output	0	0	0	5 (2%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Tachycardia	0	1 (< 1%)	0	4 (2%)	2 (1%)	0
Coagulation disorder	0	0	0	4 (2%)	0	1 (2%)
Arrhythmia	0	0	0	3 (1%)	0	0
Ventricular fibrillation	0	0	0	3 (1%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Postoperative complication	0	0	0	3 (1%)	0	0
Third degree heart block	0	0	0	2 (< 1%)	0	1 (2%)
Hemorrhage	0	0	0	2 (< 1%)	0	1 (2%)
Perioperative complication	0	0	0	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Involuntary movement(s)	0	0	0	2 (< 1%)	3 (2%)	0
Thrombocytopenia	0	0	1 (2%)	0	0	0
Oliguria	0	0	0	0	3 (2%)	0
Anemia	0	0	0	2 (< 1%)	2 (1%)	0

<sup>a</sup> See Table 4 for recommended doses.

**Table 15: Adverse Events Reported in  $\geq 1\%$  of Patients in the ICU Phase of Cardiac Surgery Studies at the Recommended Doses<sup>a</sup> of ULTIVA**

Adverse Event	ULTIVA n = 227	Fentanyl n = 176	Sufentanil n = 41

Hypertension	14 (6%)	8 (5%)	2 (5%)
Hypotension	12 (5%)	3 (2%)	1 (2%)
Tachycardia	9 (4%)	5 (3%)	0
Shivering	8 (4%)	3 (2%)	1 (2%)
Nausea	8 (4%)	3 (2%)	0
Hemorrhage	4 (2%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Postoperative complication	4 (2%)	5 (3%)	2 (5%)
Agitation	4 (2%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Ache	4 (2%)	0	0
Decreased cardiac output	3 (1%)	0	0
Arrhythmia	3 (1%)	0	0
Muscle rigidity	2 (< 1%)	1 (< 1%)	2 (5%)
Bradycardia	2 (< 1%)	2 (1%)	0
Vomiting	1 (< 1%)	2 (1%)	0
Premature ventricular beats	1 (< 1%)	2 (1%)	0
Anemia	0	3 (2%)	0
Somnolence	0	0	1 (2%)
Fever	0	2 (1%)	0

<sup>a</sup> See Table 4 for recommended doses.

**Table 16: Adverse Events Reported in  $\geq 1\%$  of Patients in the Post-Study Drug Phase of Cardiac Surgery Studies at the Recommended Doses<sup>a</sup> of ULTIVA**

<b>Adverse Event</b>	<b>ULTIVA n = 227</b>	<b>Fentanyl n = 176</b>	<b>Sufentanil n = 41</b>
Nausea	90 (40%)	63 (36%)	16 (39%)
Vomiting	33 (15%)	26 (15%)	3 (7%)
Fever	30 (13%)	15 (9%)	0
Atrial fibrillation	27 (12%)	33 (19%)	4 (10%)
Constipation	20 (9%)	35 (20%)	3 (7%)
Pleural effusion	11 (5%)	2 (1%)	2 (5%)
Hypotension	8 (4%)	8 (5%)	1 (2%)
Tachycardia	9 (4%)	15 (9%)	0
Postoperative complication	10 (4%)	6 (3%)	2 (5%)
Oliguria	7 (3%)	7 (4%)	1 (2%)
Confusion	7 (3%)	10 (6%)	5 (12%)
Ache	6 (3%)	2 (1%)	0
Anxiety	6 (3%)	6 (3%)	0
Headache	6 (3%)	2 (1%)	0
Perioperative complication	5 (2%)	7 (4%)	1 (2%)
Anemia	5 (2%)	5 (3%)	1 (2%)
Agitation	5 (2%)	3 (2%)	1 (2%)
Diarrhea	5 (2%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Edema	4 (2%)	6 (3%)	0
Dizziness	4 (2%)	3 (2%)	1 (2%)
Postoperative infection	5 (2%)	7 (4%)	0
Hypoxia	4 (2%)	5 (3%)	0
Apnea	4 (2%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Hypertension	3 (1%)	3 (2%)	0
Shivering	3 (1%)	1 (< 1%)	0
Heartburn	3 (1%)	3 (2%)	0

Atrial flutter	3 (1%)	1 (< 1%)	0
Arrhythmia	3 (1%)	5 (3%)	0
Hallucinations	3 (1%)	3 (2%)	0
Pneumonia	3 (1%)	3 (2%)	1 (2%)
Pharyngitis	3 (1%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Decreased mental acuity	3 (1%)	1 (< 1%)	0
Dyspnea	3 (1%)	1 (< 1%)	0
Cough	3 (1%)	0	0
Decreased cardiac output	1 (< 1%)	0	3 (7%)
Renal insufficiency	1 (< 1%)	5 (3%)	0
Bradycardia	1 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Urine retention	2 (< 1%)	3 (2%)	0
Cerebral infarction	2 (< 1%)	2 (1%)	1 (2%)
Premature ventricular beats	2 (< 1%)	3 (2%)	0
Cerebral ischemia	1 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Paresthesia	2 (< 1%)	2 (1%)	0
Seizure	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Sleep disorder	1 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (2%)
Bronchospasm	1 (< 1%)	6 (3%)	0
Atelectasis	2 (< 1%)	3 (2%)	0
Respiratory depression	2 (< 1%)	3 (2%)	0
Pulmonary edema	1 (< 1%)	2 (1%)	0
Respiratory distress	2 (< 1%)	0	1 (2%)
Hyperkalemia	2 (< 1%)	3 (2%)	0
Electrolyte disorder	0	3 (2%)	0
Chest congestion	0	3 (2%)	0
Hemoptysis	0	2 (1%)	0
Facial ptosis	0	2 (1%)	0
Hemorrhage	0	2 (1%)	0
Hematuria	0	1 (< 1%)	1 (2%)
Visual disturbance(s)	0	1 (< 1%)	1 (2%)
Hypokalemia	0	2 (1%)	0
Exacerbation of renal failure	0	0	1 (2%)
Blood in stool	0	0	1 (2%)
First degree heart block	0	0	1 (2%)
Pericarditis	0	0	1 (2%)

<sup>a</sup> See Table 4 for recommended doses.

### Pediatrics

ULTIVA has been studied in 342 pediatric patients in controlled clinical studies for maintenance of general anesthesia. In the pediatric population (birth to 12 years), the most commonly reported events were nausea, vomiting, and shivering.

The frequencies of adverse events during general anesthesia with the recommended doses of ULTIVA are given in Table 17. Each patient was counted once for each type of adverse event.

There were no adverse events  $\geq 1\%$  for any treatment group during the maintenance period in the pediatric patient general anesthesia studies.

**Table 17: Adverse Events Reported in ≥ 1% of Pediatric Patients Receiving ULTIVA in General Anesthesia Studies at the Recommended Doses<sup>a</sup> of ULTIVA**

Adverse Event	Recovery			Follow-up <sup>b</sup>		
	ULTIVA (n = 342)	Fentanyl (n = 103)	Bupivacaine (n = 86)	ULTIVA (n = 342)	Fentanyl (n = 103)	Bupivacaine (n = 86)
Vomiting	40 (12%)	9 (9%)	10 (12%)	56 (16%)	8 (8%)	12 (14%)
Nausea	23 (8%)	7 (7%)	1 (1%)	17 (6%)	6 (6%)	5 (6%)
Shivering	9 (3%)	0	0	0	0	0
Rhonchi	8 (3%)	2 (2%)	0	0	0	0
Postoperative complication	5 (2%)	2 (2%)	0	4 (1%)	0	0
Stridor	4 (1%)	2 (2%)	0	0	0	0
Cough	4 (1%)	1 (< 1%)	0	0	0	0

<sup>a</sup> See Table 2 for recommended doses.

<sup>b</sup> In subjects receiving halothane (n = 22), 10 (45%) experienced vomiting.

## 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of remifentanyl. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiovascular: Asystole

Serotonin syndrome: Cases of serotonin syndrome, a potentially life-threatening condition, have been reported during concomitant use of opioids with serotonergic drugs.

Anaphylaxis: Anaphylaxis has been reported with ingredients contained in ULTIVA.

## 7 DRUG INTERACTIONS

Table 18 includes clinically significant drug interactions with ULTIVA.

**Table 18: Clinically Significant Drug Interactions with ULTIVA**

<b>Benzodiazepines and other Central Nervous System (CNS) Depressants</b>	
<i>Clinical Impact:</i>	Due to additive pharmacologic effect, the concomitant use of benzodiazepines or other CNS depressants including alcohol, increases the risk of hypotension, respiratory depression, profound sedation, coma, and death.
<i>Intervention:</i>	Limit dosages and durations to the minimum required. Follow patients closely for signs of respiratory depression and sedation. Patients should be advised to avoid alcohol for 24 hours after surgery [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i> ].
<i>Examples:</i>	Benzodiazepines and other sedatives/hypnotics, anxiolytics, tranquilizers, muscle relaxants, general anesthetics, antipsychotics, other opioids, alcohol.
<b>Serotonergic Drugs</b>	
<i>Clinical Impact:</i>	The concomitant use of opioids with other drugs that affect the serotonergic neurotransmitter system has resulted in serotonin syndrome [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i> ].
<i>Intervention:</i>	If concomitant use is warranted, carefully observe the patient, particularly during treatment initiation and dose adjustment. Discontinue ULTIVA if serotonin syndrome is suspected.
<i>Examples:</i>	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), triptans, 5-HT <sub>3</sub> receptor antagonists, drugs that effect the serotonin neurotransmitter system (e.g.,

	mirtazapine, trazodone, tramadol), certain muscle relaxants (i.e., cyclobenzaprine, metaxalone), monoamine oxidase (MAO) inhibitors (those intended to treat psychiatric disorders and also others, such as linezolid and intravenous methylene blue).
<b>Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)</b>	
<i>Clinical Impact:</i>	MAOI interactions with opioids may manifest as serotonin syndrome [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i> ] or opioid toxicity (e.g., respiratory depression, coma) [see <i>Warnings and Precautions (5.2)</i> ]. If urgent use of ULTIVA is necessary, use test doses and frequent titration of small doses while closely monitoring blood pressure and signs and symptoms of CNS and respiratory depression.
<i>Intervention:</i>	The use of ULTIVA is not recommended for patients taking MAOIs or within 14 days of stopping such treatment.
<b>Mixed Agonist/Antagonist and Partial Agonist Opioid Analgesics</b>	
<i>Clinical Impact:</i>	May reduce the analgesic effect of ULTIVA and/or precipitate withdrawal symptoms.
<i>Intervention:</i>	If concomitant use is warranted, carefully observe the patient, particularly during treatment initiation and dose adjustment. Consider discontinuing ULTIVA if patient is not responding appropriately to treatment and institute alternative analgesic treatment.
<i>Examples:</i>	butorphanol, nalbuphine, pentazocine, buprenorphine

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome. Available data with remifentanyl hydrochloride in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, reduced fetal rat body weight and pup weights were reported at 2.2 times a human intravenous infusion of an induction dose of 1 mcg/kg with a maintenance dose of 2 mcg/kg/min for a surgical procedure lasting 3 hours. There were no malformations noted when remifentanyl was administered via bolus injection to pregnant rats or rabbits during organogenesis at doses approximately 5 times and approximately equal, respectively, to a human intravenous infusion of an induction dose of 1 mcg/kg with a maintenance dose of 2 mcg/kg/min for a surgical procedure lasting 3 hours [see *Data*]. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Clinical Considerations

##### *Labor or Delivery*

Opioids cross the placenta and may produce respiratory depression and psycho-physiologic effects in neonates. An opioid antagonist, such as naloxone, must be available for reversal of opioid-induced respiratory depression in the neonate. ULTIVA is not recommended for use in pregnant women during or immediately prior to labor, when other analgesic techniques are more appropriate. Opioid analgesics, including ULTIVA, can prolong labor through actions which temporarily reduce the strength, duration, and frequency of uterine contractions. However, this effect is not consistent and may be offset by an increased rate of cervical dilation, which tends to shorten labor. Monitor neonates exposed to opioid analgesics during labor for signs of excess sedation and respiratory depression.

## Data

### *Human Data*

In a human clinical trial, the average maternal remifentanyl concentrations were approximately twice those seen in the fetus. In some cases, however, fetal concentrations were similar to those in the mother. The umbilical arteriovenous ratio of remifentanyl concentrations was approximately 30% suggesting metabolism of remifentanyl in the neonate.

### *Animal Data*

Pregnant rats were treated from Gestation Day 6 to 15 with intravenous remifentanyl doses of 0.5, 1.6, or 5 mg/kg/day (0.2, 0.7, or 2.2 times a human intravenous infusion of an induction dose of 1 mcg/kg with a maintenance dose of 2 mcg/kg/min based on body surface area for a surgical procedure lasting 3 hours based on body surface area, respectively). Reduced fetal weights were reported in the high dose group; however, no malformations were reported in surviving fetuses despite a non-dose dependent increase in maternal mortality.

Pregnant rabbits were treated from Gestation Day 6 to 18 with intravenous remifentanyl doses of 0.1, 0.5, or 0.8 mg/kg/day (0.09, 0.4, or 0.7 times a human intravenous infusion of an induction dose of 1 mcg/kg with a maintenance dose of 2 mcg/kg/min based on body surface area for a surgical procedure lasting 3 hours based on body surface area, respectively). No malformations were reported in surviving fetuses despite clear maternal toxicity (decreased food consumption and body weights and increased mortality in all treatment groups).

Pregnant rats were treated from Gestation Day 6 to Lactation Day 21 with intravenous boluses of remifentanyl 0.5, 1.6, or 5 mg/kg/day (0.2, 0.7, or 2.2 times a human intravenous infusion of an induction dose of 1 mcg/kg with a maintenance dose of 2 mcg/kg/min based on body surface area for a surgical procedure lasting 3 hours based on body surface area, respectively). Reduced birth weights were noted in the high-dose groups in the presence of maternal toxicity (increased mortality in all groups).

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

It is not known whether remifentanyl is excreted in human milk. After receiving radioactive-labeled remifentanyl, the radioactivity was present in the milk of lactating rats. Because fentanyl analogs are excreted in human milk, caution should be exercised when ULTIVA is administered to a nursing woman.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ULTIVA and any potential adverse effects on the breastfed infant from ULTIVA or from the underlying maternal condition.

### Clinical Considerations

Infants exposed to ULTIVA through breast milk should be monitored for excess sedation and respiratory depression. Withdrawal symptoms can occur in breastfed infants when maternal administration of an opioid analgesic is stopped, or when breast-feeding is stopped.

## **8.4 Pediatric Use**

The efficacy and safety of ULTIVA as an analgesic agent for use in the maintenance of general anesthesia in outpatient and inpatient pediatric surgery have been established in controlled clinical studies in pediatric patients from birth to 12 years [*see Clinical Studies (14.4)*].

The initial maintenance infusion regimen of ULTIVA evaluated in pediatric patients from birth to 2 months of age was 0.4 mcg/kg/min, the approved adult regimen for use with N<sub>2</sub>O. The clearance rate observed in neonates was highly variable and on average was 2 times higher than in the young healthy adult population. Therefore, while a starting infusion rate of 0.4 mcg/kg/min may be appropriate for some neonates, an increased infusion rate may be necessary to maintain adequate surgical anesthesia, and additional bolus doses may be required. The individual dose for each patient should be carefully titrated. [*See Clinical Pharmacology: Specific*

*Populations: Pediatric Population (12.3) and Dosage and Administration, Table 2 and Maintenance of Anesthesia (2.2).]*

ULTIVA has not been studied in pediatric patients for use as a postoperative analgesic or as an analgesic component of monitored anesthesia care.

### **8.5 Geriatric Use**

Of the total number of subjects in clinical studies of ULTIVA, 486 were 65 and over (age range 66 to 90 years). While the effective biological half-life of remifentanyl is unchanged, elderly patients have been shown to be twice as sensitive as the younger population to the pharmacodynamic effects of remifentanyl. The recommended starting dose of ULTIVA should be decreased by 50% in patients over 65 years of age [*see Clinical Pharmacology (12.3) and Dosage and Administration (2.2)*]. Titrate the dosage of ULTIVA slowly in geriatric patients. [*See Warnings and Precautions (5.4)*].

The clearance of remifentanyl is reduced (approximately 25%) in the elderly (> 65 years of age) compared to young adults (average 25 years of age). However, remifentanyl blood concentrations fall as rapidly after termination of administration in the elderly as in young adults.

### **8.6 Use in Morbidly Obese Patients**

As for all potent opioids, caution is required with use in morbidly obese patients because of alterations in cardiovascular and respiratory physiology [*see Dosage and Administration (2.2)*].

### **8.7 Long-Term Use in the ICU**

No data are available on the long-term (longer than 16 hours) use of ULTIVA as an analgesic in ICU patients.

## **9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

### **9.1 Controlled Substance**

ULTIVA contains remifentanyl, a Schedule II controlled substance.

### **9.2 Abuse**

ULTIVA is a Schedule II controlled drug substance that can produce drug dependence of the morphine type and has the potential for being abused.

ULTIVA contains remifentanyl, a substance with a high potential for abuse similar to other opioids including fentanyl, alfentanil, sufentanil, and meperidine. ULTIVA can be abused and is subject to misuse, addiction, and criminal diversion.

Drug addiction is a cluster of behavioral, cognitive, and physiological phenomena that develop after repeated substance use and includes: a strong desire to take the drug, difficulties in controlling its use, persisting in its use despite harmful consequences, a higher priority given to drug use than to other activities and obligations, increased tolerance, and sometimes a physical withdrawal. Abuse and addiction are separate and distinct from physical dependence and tolerance. Health care providers should be aware that addiction may not be accompanied by concurrent tolerance and symptoms of physical dependence in all addicts. In addition, abuse of opioids can occur in the absence of true addiction.

ULTIVA, like other opioids, can be diverted for non-medical use into illicit channels of distribution. Careful record-keeping of prescribing information, including quantity, frequency, and renewal requests, as required by state and federal law, is strongly advised.

### **Risks Specific to Abuse of ULTIVA**

Abuse of ULTIVA poses a risk of overdose and death. The risk is increased with concurrent use of ULTIVA with alcohol and other central nervous system depressants.

Parenteral drug abuse is commonly associated with transmission of infectious diseases such as hepatitis and HIV.

### 9.3 Dependence

Both tolerance and physical dependence can develop during chronic opioid therapy. Tolerance is the need for increasing doses of opioids to maintain a defined effect such as analgesia (in the absence of disease progression or other external factors). Tolerance may occur to both the desired and undesired effects of drugs, and may develop at different rates for different effects.

Physical dependence results in withdrawal symptoms after abrupt discontinuation or a significant dosage reduction of a drug. Withdrawal also may be precipitated through the administration of drugs with opioid antagonist activity (e.g., naloxone, nalmefene), mixed agonist/antagonist analgesics (pentazocine, butorphanol, nalbuphine), or partial agonists (buprenorphine). Physical dependence may not occur to a clinically significant degree until after several days to weeks of continued opioid usage.

## 10 OVERDOSAGE

### Clinical Presentation

Acute overdose with ULTIVA can be manifested by respiratory depression, somnolence progressing to stupor or coma, skeletal muscle flaccidity, cold and clammy skin, constricted pupils, and, in some cases, pulmonary edema, bradycardia, hypotension, partial or complete airway obstruction, atypical snoring, and death. Marked mydriasis rather than miosis may be seen with hypoxia in overdose situations [*see Clinical Pharmacology (12.2)*].

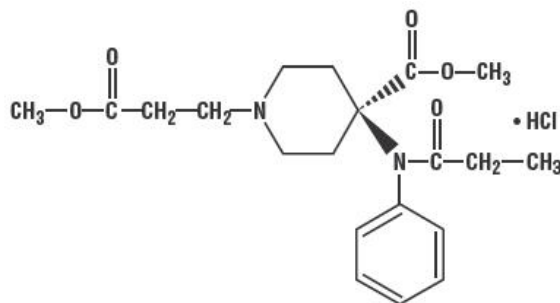
### Treatment of Overdose

In case of overdose, priorities are the reestablishment of a patent and protected airway and institution of assisted or controlled ventilation, if needed. Employ other supportive measures (including oxygen and vasopressors) in the management of circulatory shock and pulmonary edema as indicated. Cardiac arrest or arrhythmias will require advanced life-support techniques.

The opioid antagonists, naloxone or nalmefene, are specific antidotes to respiratory depression resulting from opioid overdose. For clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to remifentanil overdose, stop the infusion or administer an opioid antagonist. Opioid antagonists should not be administered in the absence of clinically significant respiratory or circulatory depression secondary to remifentanil overdose. In an individual physically dependent on opioids, administration of the recommended usual dosage of the antagonist will precipitate an acute withdrawal syndrome. The severity of the withdrawal symptoms experienced will depend on the degree of physical dependence and the dose of the antagonist administered. If a decision is made to treat serious respiratory depression in the physically dependent patient, administration of the antagonist should be begun with care and by titration with smaller than usual doses of the antagonist.

## 11 DESCRIPTION

ULTIVA (remifentanil hydrochloride) for injection is an opioid agonist. The chemical name is 3-[4-methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidine]propanoic acid methyl ester, hydrochloride salt. The molecular weight is 412.91. Its molecular formula is  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$ , and it has the following chemical structure.



ULTIVA is a sterile, nonpyrogenic, preservative-free, white to off-white lyophilized powder for intravenous (IV) administration after reconstitution and dilution. Each vial contains 1 mg, 2 mg, or 5 mg of remifentanyl base; 15 mg glycine; and hydrochloric acid to buffer the solutions to a nominal pH of 3 after reconstitution. When reconstituted as directed, solutions of ULTIVA are clear and colorless and contain remifentanyl hydrochloride (HCl) equivalent to 1 mg/mL of remifentanyl base. The pH of reconstituted solutions of ULTIVA ranges from 2.5 to 3.5. Remifentanyl hydrochloride has a pKa of 7.07. Remifentanyl hydrochloride has an n-octanol:water partition coefficient of 17.9 at pH 7.3.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

ULTIVA is a  $\mu$ -opioid agonist with rapid onset and peak effect, and short duration of action. The  $\mu$ -opioid activity of ULTIVA is antagonized by opioid antagonists such as naloxone.

Unlike other opioids, ULTIVA is rapidly metabolized by hydrolysis of the propanoic acid-methyl ester linkage by nonspecific blood and tissue esterases. ULTIVA is not a substrate for plasma cholinesterase (pseudocholinesterase) and, therefore, patients with atypical cholinesterase are expected to have a normal duration of action.

### 12.2 Pharmacodynamics

The analgesic effects of ULTIVA are rapid in onset and offset. Its effects and side effects are dose dependent and similar to other  $\mu$ -opioids. ULTIVA in humans has a rapid blood-brain equilibration half-time of  $1 \pm 1$  minutes (mean  $\pm$  SD) and a rapid onset of action. The pharmacodynamic effects of ULTIVA closely follow the measured blood concentrations, allowing direct correlation between dose, blood levels, and response. Blood concentration decreases 50% in 3 to 6 minutes after a 1-minute infusion or after prolonged continuous infusion due to rapid distribution and elimination processes and is independent of duration of drug administration. Recovery from the effects of ULTIVA occurs rapidly (within 5 to 10 minutes). New steady-state concentrations occur within 5 to 10 minutes after changes in infusion rate. When used as a component of an anesthetic technique, ULTIVA can be rapidly titrated to the desired depth of anesthesia/analgesia (e.g., as required by varying levels of intraoperative stress) by changing the continuous infusion rate or by administering an IV bolus injection.

#### Effects on the Central Nervous System

Remifentanyl produces respiratory depression by direct action on brain stem respiratory centers. The respiratory depression involves both a reduction in the responsiveness of the brain stem respiratory centers to increases in carbon dioxide tension and to electrical stimulation.

Remifentanyl causes miosis, even in total darkness. Pinpoint pupils are a sign of opioid overdose but are not pathognomonic (e.g., pontine lesions of hemorrhagic or ischemic origins may produce similar findings). Marked mydriasis rather than miosis may be seen due to hypoxia in overdose situations.

### Effects on the Gastrointestinal Tract and Other Smooth Muscle

Remifentanil causes a reduction in motility associated with an increase in smooth muscle tone in the antrum of the stomach and duodenum. Digestion of food in the small intestine is delayed and propulsive contractions are decreased. Propulsive peristaltic waves in the colon are decreased, while tone may be increased to the point of spasm resulting in constipation. Other opioid-induced effects may include a reduction in biliary and pancreatic secretions, spasm of sphincter of Oddi, and transient elevations in serum amylase.

### Effects on the Cardiovascular System

Remifentanil produces peripheral vasodilation which may result in orthostatic hypotension or syncope. Manifestations of histamine release and/or peripheral vasodilation may include pruritus, flushing, red eyes and sweating and/or orthostatic hypotension. Caution must be used in hypovolemic patients, such as those suffering acute myocardial infarction, because remifentanil may cause or further aggravate their hypotension. Caution must also be used in patients with cor pulmonale who have received therapeutic doses of opioids.

### Effects on the Endocrine System

Opioids inhibit the secretion of adrenocorticotropic hormone (ACTH), cortisol, and luteinizing hormone (LH) in humans. They also stimulate prolactin, growth hormone (GH) secretion, and pancreatic secretion of insulin and glucagon.

### Effects on the Immune System

Opioids have been shown to have a variety of effects on components of the immune system in *in vitro* and animal models. The clinical significance of these findings is unknown. Overall, the effects of opioids appear to be modestly immunosuppressive.

### Concentration–Efficacy Relationships

The minimum effective analgesic concentration will vary widely among patients, especially among patients who have been previously treated with potent agonist opioids [see *Dosage and Administration (2.1, 2.2)*]. The minimum effective analgesic concentration of remifentanil for any individual patient may increase over time due to an increase in pain, the development of a new pain syndrome and/or the development of analgesic tolerance.

### Concentration–Adverse Reaction Relationships

There is a relationship between increasing remifentanil plasma concentration and increasing frequency of dose-related opioid adverse reactions such as nausea, vomiting, CNS effects, and respiratory depression. In opioid-tolerant patients, the situation may be altered by the development of tolerance to opioid-related adverse reactions [see *Dosage and Administration (2.1, 2.2)*].

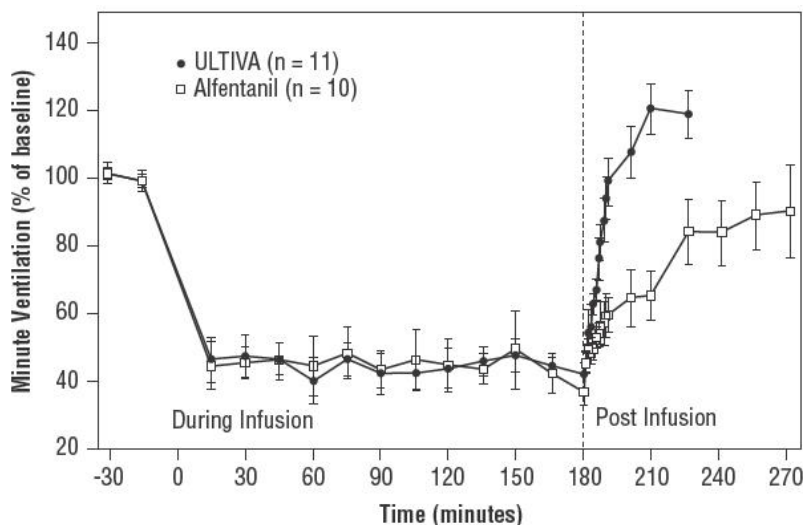
### Hemodynamics

In premedicated patients undergoing anesthesia, 1-minute infusions of < 2 mcg/kg of ULTIVA cause dose-dependent hypotension and bradycardia. While additional doses > 2 mcg/kg (up to 30 mcg/kg) do not produce any further decreases in heart rate or blood pressure, the duration of the hemodynamic change is increased in proportion to the blood concentrations achieved. Peak hemodynamic effects occur within 3 to 5 minutes of a single dose of ULTIVA or an infusion rate increase. Glycopyrrolate, atropine, and vagolytic neuromuscular blocking agents attenuate the hemodynamic effects associated with ULTIVA. When appropriate, bradycardia and hypotension can be reversed by reduction of the rate of infusion of ULTIVA, or the dose of concurrent anesthetics, or by the administration of fluids or vasopressors.

### Respiration

ULTIVA depresses respiration in a dose-related fashion. Unlike other fentanyl analogs, the duration of action of ULTIVA at a given dose does not increase with increasing duration of administration, due to lack of drug accumulation. When ULTIVA and alfentanil were dosed to equal levels of respiratory depression, recovery of respiratory drive after 3-hour infusions was more rapid and less variable with ULTIVA (see Figure 1).

**Figure 1: Recovery of Respiratory Drive After Equipotent\* Doses of ULTIVA and Alfentanil Using CO<sub>2</sub>-Stimulated Minute Ventilation in Adult Volunteers (±1.5 SEM)**



\*Equipotent refers to level of respiratory depression.

Spontaneous respiration occurs at blood concentrations of 4 to 5 ng/mL in the absence of other anesthetic agents; for example, after discontinuation of a 0.25 mcg/kg/min infusion of remifentanyl, these blood concentrations would be reached in 2 to 4 minutes. In patients undergoing general anesthesia, the rate of respiratory recovery depends upon the concurrent anesthetic; N<sub>2</sub>O < propofol < isoflurane [see *Clinical Studies: Recovery (14.2)*].

#### Muscle Rigidity

Skeletal muscle rigidity can be caused by ULTIVA and is related to the dose and speed of administration. ULTIVA may cause chest wall rigidity (inability to ventilate) after single doses of > 1 mcg/kg administered over 30 to 60 seconds or infusion rates > 0.1 mcg/kg/min; peripheral muscle rigidity may occur at lower doses. Administration of doses < 1 mcg/kg may cause chest wall rigidity when given concurrently with a continuous infusion of ULTIVA.

#### Histamine Release

Assays of histamine in patients and normal volunteers have shown no elevation in plasma histamine levels after administration of ULTIVA in doses up to 30 mcg/kg over 60 seconds.

#### Analgesia

Infusions of 0.05 to 0.1 mcg/kg/min, producing blood concentrations of 1 to 3 ng/mL, are typically associated with analgesia with minimal decrease in respiratory rate. Supplemental doses of 0.5 to 1 mcg/kg, incremental increases in infusion rate > 0.05 mcg/kg/min, and blood concentrations exceeding 5 ng/mL (typically produced by infusions of 0.2 mcg/kg/min) have been associated with transient and reversible respiratory depression, apnea, and muscle rigidity.

#### Anesthesia

ULTIVA is synergistic with the activity of hypnotics (propofol and thiopental), inhaled anesthetics, and benzodiazepines [see *Clinical Studies (14.1)*, *Warnings and Precautions (5)*, and *Dosage and Administration (2)*].

### Age

The pharmacodynamic activity of ULTIVA (as measured by the EC<sub>50</sub> for development of delta waves on the EEG) increases with increasing age. The EC<sub>50</sub> of remifentanyl for this measure was 50% less in patients over 65 years of age when compared to healthy volunteers (25 years of age) [see *Dosage and Administration (2.2)*].

### Sex

No differences have been shown in the pharmacodynamic activity (as measured by the EEG) of ULTIVA between men and women.

### Drug Interactions

In animals the duration of muscle paralysis from succinylcholine is not prolonged by remifentanyl.

### Intraocular Pressure

There was no change in intraocular pressure after the administration of ULTIVA prior to ophthalmic surgery under monitored anesthesia care.

### Cerebrodynamics

Under isoflurane-nitrous oxide anesthesia (PaCO<sub>2</sub> < 30 mmHg), a 1-minute infusion of ULTIVA (0.5 or 1.0 mcg/kg) produced no change in intracranial pressure. Mean arterial pressure and cerebral perfusion decreased as expected with opioids. In patients receiving ULTIVA and nitrous oxide anesthesia, cerebrovascular reactivity to carbon dioxide remained intact. In humans, no epileptiform activity was seen on the EEG (n = 44) at remifentanyl doses up to 8 mcg/kg/min.

### Renal Dysfunction

The pharmacodynamics of ULTIVA (ventilatory response to hypercarbia) are unaltered in patients with end stage renal disease (creatinine clearance < 10 mL/min).

### Hepatic Dysfunction

The pharmacodynamics of ULTIVA (ventilatory response to hypercarbia) are unaltered in patients with severe hepatic dysfunction awaiting liver transplant.

## **12.3 Pharmacokinetics**

After IV doses administered over 60 seconds, the pharmacokinetics of remifentanyl fit a three-compartment model with a rapid distribution half-life of one minute, a slower distribution half-life of 6 minutes, and a terminal elimination half-life of 10 to 20 minutes. Since the terminal elimination component contributes less than 10% of the overall area under the concentration versus time curve (AUC), the effective biological half-life of ULTIVA is 3 to 10 minutes. This is similar to the 3- to 10-minute half-life measured after termination of prolonged infusions (up to 4 hours; see Figure 2) and correlates with recovery times observed in the clinical setting after infusions up to 12 hours. Concentrations of remifentanyl are proportional to the dose administered throughout the recommended dose range. The pharmacokinetics of remifentanyl are unaffected by the presence of renal or hepatic impairment.

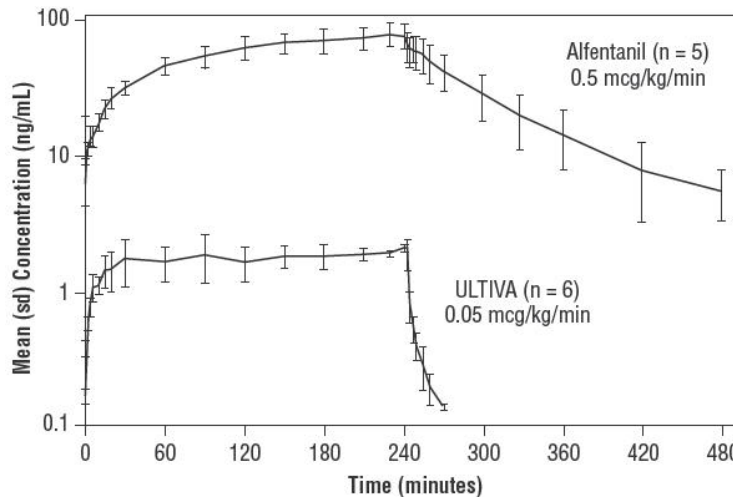
### Distribution

The initial volume of distribution (V<sub>d</sub>) of remifentanyl is approximately 100 mL/kg and represents distribution throughout the blood and rapidly perfused tissues. Remifentanyl subsequently distributes into peripheral tissues with a steady-state volume of distribution of approximately 350 mL/kg. These two distribution volumes generally correlate with total body weight (except in severely obese patients when they correlate better with ideal body weight [IBW]). Remifentanyl is approximately 70% bound to plasma proteins of which two-thirds is binding to alpha-1-acid-glycoprotein.

## Elimination

The clearance of remifentanyl in young, healthy adults is approximately 40 mL/min/kg. Clearance generally correlates with total body weight (except in severely obese patients when it correlates better with IBW). The high clearance of remifentanyl combined with a relatively small volume of distribution produces a short elimination half-life of approximately 3 to 10 minutes (see Figure 2). This value is consistent with the time taken for blood or effect site concentrations to fall by 50% (context-sensitive half-times) which is approximately 3 to 6 minutes. Unlike other fentanyl analogs, the duration of action does not increase with prolonged administration.

**Figure 2: Mean Concentration (sd) versus Time**



## *Titration to Effect*

The rapid elimination of remifentanyl permits the titration of infusion rate without concern for prolonged duration. In general, every 0.1 mcg/kg/min change in the IV infusion rate will lead to a corresponding 2.5 ng/mL change in blood remifentanyl concentration within 5 to 10 minutes. In intubated patients only, a more rapid increase (within 3 to 5 minutes) to a new steady state can be achieved with a 1.0 mcg/kg bolus dose in conjunction with an infusion rate increase.

## *Metabolism*

Remifentanyl is an esterase-metabolized opioid. A labile ester linkage renders this compound susceptible to hydrolysis by nonspecific esterases in blood and tissues. This hydrolysis results in the production of the carboxylic acid metabolite (3-[4-methoxycarbonyl-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]-1-piperidine]propanoic acid), and represents the principal metabolic pathway for remifentanyl (> 95%). The carboxylic acid metabolite is essentially inactive (1/4600 as potent as remifentanyl in dogs). Remifentanyl is not metabolized by plasma cholinesterase (pseudocholinesterase) and is not appreciably metabolized by the liver or lung.

## *Excretion*

The carboxylic acid metabolite is excreted by the kidneys with an elimination half-life of approximately 90 minutes.

## Specific Populations

### *Age: Geriatric Population*

The clearance of remifentanyl is reduced (approximately 25%) in the elderly (> 65 years of age) compared to young adults (average 25 years of age). However, remifentanyl blood concentrations fall as rapidly after termination of administration in the elderly as in young adults.

### *Age: Pediatric Population*

In pediatric patients, 5 days to 17 years of age (n = 47), the clearance and volume of distribution of remifentanyl were increased in younger children and declined to young healthy adult values by age 17. The average clearance of remifentanyl in neonates (less than 2 months of age) was approximately  $90.5 \pm 36.8$  mL/min/kg (mean  $\pm$  SD) while in adolescents (13 to 16 years) this value was  $57.2 \pm 21.1$  mL/min/kg. The total (steady-state) volume of distribution in neonates was  $452 \pm 144$  mL/kg versus  $223 \pm 30.6$  mL/kg in adolescents. The half-life of remifentanyl was the same in neonates and adolescents. Clearance of remifentanyl was maintained at or above normal adult values in patients 5 days to 17 years of age.

### *Sex*

There is no significant difference in the pharmacokinetics of remifentanyl in male and female patients after correcting for differences in weight.

### *Hepatic Impairment*

The pharmacokinetics of remifentanyl and its carboxylic acid metabolite are unchanged in patients with severe hepatic impairment.

### *Renal Impairment*

The pharmacokinetic profile of ULTIVA is not changed in patients with end stage renal disease (creatinine clearance < 10 mL/min). In anephric patients, the half-life of the carboxylic acid metabolite increases from 90 minutes to 30 hours. The metabolite is removed by hemodialysis with a dialysis extraction ratio of approximately 30%.

### *Obesity*

There is no difference in the pharmacokinetics of remifentanyl in non-obese versus obese (greater than 30% over IBW) patients when normalized to IBW.

### *Cardiopulmonary Bypass (CPB)*

Remifentanyl clearance is reduced by approximately 20% during hypothermic CPB.

### Drug Interaction Studies

Remifentanyl clearance is not altered by concomitant administration of thiopental, isoflurane, propofol, or temazepam during anesthesia. *In vitro* studies with atracurium, mivacurium, esmolol, echothiophate, neostigmine, physostigmine, and midazolam revealed no inhibition of remifentanyl hydrolysis in whole human blood by these drugs.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### Carcinogenesis

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of remifentanyl have not been conducted.

#### Mutagenesis

Mutagenicity was observed with remifentanyl in the *in vitro* mouse lymphoma assay in the presence but not absence of metabolic activation. Remifentanyl did not induce gene mutation in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames test) and was not genotoxic in the *in vivo* rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. No clastogenic effect was seen in cultured Chinese hamster ovary cells or in the *in vivo* mouse micronucleus test.

### Impairment of Fertility

Remifentanyl has been shown to reduce fertility in male rats when tested after 70+ days of daily IV administration of 0.5 mg/kg, which is approximately 0.2 times a human intravenous infusion of an induction dose of 1 mcg/kg with a maintenance dose of 2 mcg/kg/min in terms of mg/m<sup>2</sup> of body surface area for a surgical procedure lasting 3 hours or 40 times a single bolus human dose of 2 mcg/kg, in terms of mg/m<sup>2</sup> of body surface area.

The fertility of female rats was not affected at IV doses as high as 1 mg/kg which is 0.4 times a human intravenous infusion of an induction dose of 1 mcg/kg with a maintenance dose of 2 mcg/kg/min in terms of mg/m<sup>2</sup> of body surface area for a surgical procedure lasting 3 hours or approximately 80 times a single bolus human dose of 2 mcg/kg, in terms of mg/m<sup>2</sup> of body surface area, when administered for at least 15 days before mating.

## 14 CLINICAL STUDIES

ULTIVA was evaluated in 3,341 patients undergoing general anesthesia (n = 2,706) and monitored anesthesia care (n = 639). These patients were evaluated in the following settings: inpatient (n = 2,079) which included cardiovascular (n = 426), and neurosurgical (n = 61), and outpatient (n = 1,349). Four-hundred and eighty-six (486) elderly patients (age range 66 to 90 years) and 410 pediatric patients (age range birth to 12 years) received ULTIVA. Of the general anesthesia patients, 682 also received ULTIVA as an IV analgesic agent during the immediate postoperative period.

### 14.1 Induction and Maintenance of General Anesthesia - Inpatient/Outpatient

The efficacy of ULTIVA was investigated in 1,562 patients in 15 randomized, controlled trials as the analgesic component for the induction and maintenance of general anesthesia. Eight of these studies compared ULTIVA to alfentanil and two studies compared ULTIVA to fentanyl. In these studies, doses of ULTIVA up to the ED<sub>90</sub> were compared to recommended doses (approximately ED<sub>50</sub>) of alfentanil or fentanyl.

#### Induction of Anesthesia

ULTIVA was administered with isoflurane, propofol, or thiopental for the induction of anesthesia (n = 1,562). The majority of patients (80%) received propofol as the concurrent agent. ULTIVA reduced the propofol and thiopental requirements for loss of consciousness. Compared to alfentanil and fentanyl, a higher relative dose of ULTIVA resulted in fewer responses to intubation (see Table 19). Overall, hypotension occurred in 5% of patients receiving ULTIVA compared to 2% of patients receiving the other opioids.

ULTIVA has been used as a primary agent for the induction of anesthesia; however, it should not be used as a sole agent because loss of consciousness cannot be assured and because of a high incidence of apnea, muscle rigidity, and tachycardia. The administration of an induction dose of propofol or thiopental or a paralyzing dose of a muscle relaxant prior to or concurrently with ULTIVA during the induction of anesthesia markedly decreased the incidence of muscle rigidity from 20% to < 1%.

**Table 19: Response to Intubation (Propofol/Opioid Induction<sup>a</sup>)**

Opioid Treatment Group/ (No. of Patients)	Initial Dose (mcg/kg)	Pre-Intubation Infusion Rate (mcg/kg/min)	No. (%) Muscle Rigidity	No. (%) Hypotension During Induction	No. (%) Response to Intubation
Study 1:					
ULTIVA (35)	1	0.1	1 (3%)	0	27 (77%)
ULTIVA (35)	1	0.4	3 (9%)	0	11 (31%) <sup>b</sup>
Alfentanil (35)	20	1.0	2 (6%)	0	26 (74%)
Study 2:					

ULTIVA (116)	1	0.5	9 (8%)	5 (4%)	17 (15%) <sup>b</sup>
Alfentanil (118)	25	1.0	6 (5%)	5 (4%)	33 (28%)
Study 3:					
ULTIVA (134)	1	0.5	2 (1%)	4 (3%)	25 (19%)
Alfentanil (66)	20	2.0	0	0	19 (29%)
Study 4:					
ULTIVA (98)	1	0.2	11 (11%) <sup>b</sup>	2 (2%)	35 (36%)
ULTIVA (91)	2 <sup>c</sup>	0.4	11 (12%) <sup>b</sup>	2 (2%)	12 (13%) <sup>b</sup>
Fentanyl (97)	3	NA	1 (1%)	1 (1%)	29 (30%)

<sup>a</sup> Propofol was titrated to loss of consciousness. **Not all doses of ULTIVA were equipotent to the comparator opioid.**

<sup>b</sup> Differences were statistically significant ( $P < 0.02$ ).

<sup>c</sup> Initial doses greater than 1 mcg/kg are not recommended.

### Use During Maintenance of Anesthesia

ULTIVA was investigated in 929 patients in seven well controlled general surgery studies in conjunction with nitrous oxide, isoflurane, or propofol in both inpatient and outpatient settings. These studies demonstrated that ULTIVA could be dosed to high levels of opioid effect and rapidly titrated to optimize analgesia intraoperatively without delaying or prolonging recovery.

Compared to alfentanil and fentanyl, these higher relative doses (ED<sub>90</sub>) of ULTIVA resulted in fewer responses to intraoperative stimuli (see Table 20) and a higher frequency of hypotension (16% compared to 5% for the other opioids). ULTIVA was infused to the end of surgery, while alfentanil was discontinued 5 to 30 minutes before the end of surgery as recommended. The mean final infusion rates of ULTIVA were between 0.25 and 0.48 mcg/kg/min.

**Table 20: Intraoperative Responses<sup>a</sup>**

Opioid Treatment Group/(No. of Patients)	Concurrent Anesthetic	Post-Intubation Infusion Rate (mcg/kg/min)	No. (%) With Intraoperative Hypotension	No. (%) With Response to Skin Incision	No. (%) With Signs of Light Anesthesia	No. (%) With Response to Skin Closure
Study 1:						
ULTIVA (35)		0.1	0	20 (57%)	33 (94%)	6 (17%)
ULTIVA (35)	Nitrous oxide	0.4	0	3 (9%) <sup>b</sup>	12 (34%) <sup>b</sup>	2 (6%) <sup>b</sup>
Alfentanil (35)		1.0	0	24 (69%)	33 (94%)	12 (34%)
Study 2:						
ULTIVA (116)	Isoflurane +	0.25	35 (30%) <sup>b</sup>	9 (8%) <sup>b</sup>	66 (57%) <sup>b</sup>	19 (16%)
Alfentanil (118)	Nitrous oxide	0.5	12 (10%)	20 (17%)	85 (72%)	25 (21%)
Study 3:						
ULTIVA (134)	Propofol	0.5	3 (2%)	14 (11%) <sup>b</sup>	70 (52%) <sup>b</sup>	25 (19%)
Alfentanil (66)		2.0	2 (3%)	21 (32%)	47 (71%)	13 (20%)
Study 4:						
ULTIVA (98)		0.2	13 (13%)	12 (12%) <sup>b</sup>	67 (68%) <sup>b</sup>	7 (7%)

ULTIVA (91)	Isoflurane	0.4	16 (18%) <sup>b</sup>	4 (4%) <sup>b</sup>	44 (48%) <sup>b</sup>	3 (3%) <sup>b</sup>
Fentanyl (97)		1.5-3 mcg/kg prn	7 (7%)	32 (33%)	84 (87%)	11 (11%)

<sup>a</sup> Not all doses of ULTIVA were equipotent to the comparator opioid.

<sup>b</sup> Differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ).

In three randomized, controlled studies ( $n = 407$ ) during general anesthesia, ULTIVA attenuated the signs of light anesthesia within a median time of 3 to 6 minutes after bolus doses of 1 mcg/kg with or without infusion rate increases of 50% to 100% (up to a maximum rate of 2 mcg/kg/min).

In an additional double-blind, randomized study ( $n = 103$ ), a constant rate (0.25 mcg/kg/min) of ULTIVA was compared to doubling the rate to 0.5 mcg/kg/min approximately 5 minutes before the start of the major surgical stress event. Doubling the rate decreased the incidence of signs of light anesthesia from 67% to 8% in patients undergoing abdominal hysterectomy, and from 19% to 10% in patients undergoing radical prostatectomy. In patients undergoing laminectomy the lower dose was adequate.

## 14.2 Recovery

In 2,169 patients receiving ULTIVA for periods up to 16 hours, recovery from anesthesia was rapid, predictable, and independent of the duration of the infusion of ULTIVA. In the seven controlled, general surgery studies, extubation occurred in a median of 5 minutes (range: -3 to 17 minutes in 95% of patients) in outpatient anesthesia and 10 minutes (range: 0 to 32 minutes in 95% of patients) in inpatient anesthesia. Recovery in studies using nitrous oxide or propofol was faster than in those using isoflurane as the concurrent anesthetic. There was no case of remifentanyl-induced delayed respiratory depression occurring more than 30 minutes after discontinuation of remifentanyl [see *Warnings and Precautions (5.14)*].

In a double-blind, randomized study, administration of morphine sulfate (0.15 mg/kg) intravenously 20 minutes before the anticipated end of surgery to 98 patients did not delay recovery of respiratory drive in patients undergoing major surgery with remifentanyl-propofol total IV anesthesia.

## 14.3 Spontaneous Ventilation Anesthesia

Two randomized, dose-ranging studies ( $n = 127$ ) examined the administration of ULTIVA to outpatients undergoing general anesthesia with a laryngeal mask. Starting infusion rates of ULTIVA of  $\leq 0.05$  mcg/kg/min provided supplemental analgesia while allowing spontaneous ventilation with propofol or isoflurane. Bolus doses of ULTIVA during spontaneous ventilation lead to transient periods of apnea, respiratory depression, and muscle rigidity.

## 14.4 Pediatric Anesthesia

ULTIVA has been evaluated for maintenance of general anesthesia in 410 pediatric patients from birth to 12 years undergoing inpatient and outpatient procedures. Four clinical studies have been performed.

Study 1, an open-label, randomized, controlled clinical trial ( $n = 129$ ), compared ULTIVA ( $n = 68$ ) with alfentanil ( $n = 19$ ), isoflurane ( $n = 22$ ), or propofol ( $n = 20$ ) in children 2 to 12 years of age undergoing strabismus surgery. After induction of anesthesia which included the administration of atropine, ULTIVA was administered as an initial infusion of 1 mcg/kg/min with 70% nitrous oxide. The infusion rate required during maintenance of anesthesia was 0.73 to 1.95 mcg/kg/min. Time to extubation and to purposeful movement was a median of 10 minutes (range 1 to 24 minutes).

Study 2, a double-blind, randomized, controlled trial ( $n = 222$ ), compared ULTIVA ( $n = 119$ ) to fentanyl ( $n = 103$ ) in children 2 to 12 years of age undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. After induction of anesthesia, patients received a 0.25 mcg/kg/min infusion of ULTIVA or fentanyl by IV bolus with nitrous

oxide/oxygen (2:1) and either halothane or sevoflurane for maintenance of anesthesia. The mean infusion rate required during maintenance of anesthesia was 0.3 mcg/kg/min (range 0.2 to 1.3 mcg/kg/min). The continuous infusion rate was decreased to 0.05 mcg/kg/min approximately 10 minutes prior to the end of surgery. Time to spontaneous purposeful movement was a median of 8 minutes (range 1 to 19 minutes). Time to extubation was a median of 9 minutes (range 2 to 19 minutes).

Study 3, an open-label, randomized, controlled trial (n = 271), compared ULTIVA (n = 185) with a regional anesthetic technique (n = 86) in children 1 to 12 years of age undergoing major abdominal, urological, or orthopedic surgery. Patients received a 0.25 mcg/kg/min infusion of ULTIVA following a 1.0 mcg/kg bolus or bupivacaine by epidural infusion, along with isoflurane and nitrous oxide after the induction of anesthesia. The mean infusion rate required during maintenance of anesthesia was 0.25 mcg/kg/min (range 0 to 0.75 mcg/kg/min). Both treatments were effective in attenuating responses to skin incision during surgery. The hemodynamic profile of the ULTIVA group was consistent with an opioid-based general anesthetic technique. Time to spontaneous purposeful movement was a median of 15 minutes (range, 2 to 75 minutes) in the remifentanyl group. Time to extubation was a median of 13 minutes (range, 4 to 31 minutes) in the remifentanyl group.

Study 4, an open-label, randomized, controlled trial (n = 60), compared ULTIVA (n = 38) with halothane (n = 22) in ASA 1 or 2, full term neonates and infants  $\leq$  8 weeks of age weighing at least 2500 grams who were undergoing pyloromyotomy. After induction of anesthesia, which included the administration of atropine, patients received 0.4 mcg/kg/min of ULTIVA or 0.4% halothane with 70% nitrous oxide for initial maintenance of anesthesia and then both agents were adjusted according to clinical response. Bolus doses of 1 mcg/kg administered over 30 to 60 seconds were used to treat brief episodes of hypertension and tachycardia, and infusion rates were increased by 50% to treat sustained hypertension and tachycardia. The range of infusion rates of ULTIVA required during maintenance of anesthesia was 0.4 to 1 mcg/kg/min.

Seventy-one percent (71%) of ULTIVA patients required supplementary boluses or rate increases from the starting dose of 0.4 mcg/kg/min to treat hypertension, tachycardia, movement or somatic signs of light anesthesia. Twenty-four percent of the patients required an increase from the initial rate of 0.4 mcg/kg/min prior to incision and 26% of patients required an infusion rate between 0.8 and 1.0 mcg/kg/min, most often during gastric manipulation. The continuous infusion rate was decreased to 0.05 mcg/kg/min approximately 10 minutes before the end of surgery.

In the ULTIVA group, median time from discontinuation of anesthesia to spontaneous purposeful movement was 6.5 minutes (range, 1 to 13 minutes) and median time to extubation was 8.5 minutes (range, 1 to 14 minutes).

The initial maintenance infusion regimen of ULTIVA evaluated in pediatric patients from birth to 2 months of age was 0.4 mcg/kg/min, the approved adult regimen for use with N<sub>2</sub>O. The clearance rate observed in the neonatal population was highly variable and on average was two times higher than in the young healthy adult population. [See *Clinical Pharmacology: Specific Populations: Pediatric Population (12.3) and Dosage and Administration, Table 2 (2.2).*]

No pediatric patients receiving ULTIVA required naloxone during the immediate postoperative recovery period.

#### **14.5 Coronary Artery Bypass Surgery**

ULTIVA was originally administered to 225 subjects undergoing elective CABG surgery in two dose-ranging studies without active comparators. Subsequently, two double-blind, double-dummy clinical studies (N = 426) evaluated ULTIVA (n = 236) at recommended doses versus active comparators (n = 190).

The first comparator study, a multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study (N = 369), compared ULTIVA (n = 201) with fentanyl (n = 168) in adult patients undergoing elective CABG surgery. Subjects received 1 to 3 mg midazolam and 0.05 mg/kg morphine IV as premedication. Anesthesia was induced with propofol 0.5 mg/kg (higher doses administered with ULTIVA were associated with excessive hypotension) over one minute plus 10-mg boluses every 10 seconds until loss of consciousness followed by either cisatracurium 0.2 mg/kg or vecuronium 0.15 mg/kg. Patients randomized to ULTIVA received a 1 mcg/kg/min infusion of ULTIVA followed by a placebo bolus administered over 3 minutes. In the active control group, a placebo IV infusion was started and a fentanyl bolus 10 mcg/kg was administered over 3 minutes. All subjects received isoflurane titrated initially to end tidal concentration of 0.5%. During maintenance, the group randomized to ULTIVA received as needed 0.5-1 mcg/kg/min IV rate increases (to a maximum of 4 mcg/kg/min) of ULTIVA and 1 mcg/kg IV boluses of ULTIVA. The active control group received 2 mcg/kg IV boluses of fentanyl and increases in placebo IV infusion rate.

The second comparator study, a multi-center, double-blind, randomized, parallel group study (N = 57), compared ULTIVA (n = 35) to fentanyl (n = 22) in adult patients undergoing elective CABG surgery with poor left ventricular function (ejection fraction < 0.35). Subjects received oral lorazepam 40 mcg/kg as premedication. Anesthesia was induced using etomidate until loss of consciousness, followed by a low-dose propofol infusion (3 mg/kg/hr) and pancuronium 0.15 mg/kg. Subjects in the group administered ULTIVA received a placebo bolus dose and a continuous infusion of ULTIVA 1 mcg/kg/min and subjects in the fentanyl group received a bolus loading dose of 15 mcg/kg and placebo continuous infusion. During maintenance, supplemental bolus doses of ULTIVA (0.5 mcg/kg) and infusion rate increases of 0.5 to 1 mcg/kg/min (maximum rate allowed was 4 mcg/kg/min) of ULTIVA were administered to one group; while the fentanyl group was given intermittent maintenance bolus doses of 2 mcg/kg and increases in the placebo infusion rate.

In these two studies, using a high dose opioid technique with ULTIVA as a component of a balanced or total intravenous anesthetic regimen, the remifentanyl regimen effectively attenuated response to maximal sternal spread generally better than the dose and regimen studied for the active control (fentanyl). While this provides evidence for the efficacy of remifentanyl as an analgesic in this setting, caution must be exercised in interpreting these results as evidence of superiority of remifentanyl over the active control, since these studies did not make any attempt to evaluate and compare the optimal analgesic doses of either drug in this setting.

#### **14.6 Neurosurgery**

ULTIVA was administered to 61 patients undergoing craniotomy for removal of a supratentorial mass lesion. In these studies, ventilation was controlled to maintain a predicted PaCO<sub>2</sub> of approximately 28 mmHg. In one study (n = 30) with ULTIVA and 66% nitrous oxide, the median time to extubation and to patient response to verbal commands was 5 minutes (range -1 to 19 minutes). Intracranial pressure and cerebrovascular responsiveness to carbon dioxide were normal [*see Clinical Pharmacology (12.2)*].

A randomized, controlled study compared ULTIVA (n = 31) to fentanyl (n = 32). ULTIVA (1 mcg/kg/min) and fentanyl (2 mcg/kg/min) were administered after induction with thiopental and pancuronium. A similar number of patients (6%) receiving ULTIVA and fentanyl had hypotension during induction. Anesthesia was maintained with nitrous oxide and ULTIVA at a mean infusion rate of 0.23 mcg/kg/min (range 0.1 to 0.4) compared with a fentanyl mean infusion rate of 0.04 mcg/kg/min (range 0.02 to 0.07). Supplemental isoflurane was administered as needed. The patients receiving ULTIVA required a lower mean isoflurane dose (0.07 MAC-hours) compared with 0.64 MAC-hours for the fentanyl patients ( $P = 0.04$ ). ULTIVA was discontinued at the end of anesthesia, whereas fentanyl was discontinued at the time of bone flap replacement (a median time of 44 minutes before the end of surgery). Median time to extubation was similar (5 and 3.5 minutes, respectively, with ULTIVA and fentanyl). None of the patients receiving ULTIVA required naloxone compared to seven of the fentanyl patients ( $P = 0.01$ ). Eighty-one percent (81%) of patients receiving ULTIVA recovered (awake, alert, and oriented) within 30 minutes after surgery compared with 59% of fentanyl patients ( $P = 0.06$ ). At 45 minutes, recovery rates were similar (81% and 69% respectively for ULTIVA and fentanyl,  $P = 0.27$ ). Patients receiving ULTIVA

required an analgesic for headache sooner than fentanyl patients (median of 35 minutes compared with 136 minutes, respectively [ $P = 0.04$ ]). No adverse cerebrovascular effects were seen in this study [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

#### **14.7 Continuation of Analgesic Use into the Immediate Postoperative Period**

Analgesia with ULTIVA in the immediate postoperative period (until approximately 30 minutes after extubation) was studied in 401 patients in four dose-finding studies and in 281 patients in two efficacy studies. In the dose-finding studies, the use of bolus doses of ULTIVA and incremental infusion rate increases  $\geq 0.05$  mcg/kg/min led to respiratory depression and muscle rigidity.

In two efficacy studies, ULTIVA 0.1 mcg/kg/min was started immediately after discontinuing anesthesia. Incremental infusion rate increases of 0.025 mcg/kg/min every 5 minutes were given to treat moderate to severe postoperative pain. In Study 1, 50% decreases in infusion rate were made if respiratory rate decreased below 12 breaths/min and in Study 2, the same decreases were made if respiratory rate was below 8 breaths/min. With this difference in criteria for infusion rate decrease, the incidence of respiratory depression was lower in Study 1 (4%) than in Study 2 (12%). In both studies, ULTIVA provided effective analgesia (no or mild pain with respiratory rate  $\geq 8$  breaths/min) in approximately 60% of patients at mean final infusion rates of 0.1 to 0.125 mcg/kg/min.

Study 2 was a double-blind, randomized, controlled study in which patients received either morphine sulfate (0.15 mg/kg administered 20 minutes before the anticipated end of surgery plus 2 mg bolus doses for supplemental analgesia) or ULTIVA (as described above). Emergence from anesthesia was similar between groups; median time to extubation was 5 to 6 minutes for both. ULTIVA provided effective analgesia in 58% of patients compared to 33% of patients who received morphine. Respiratory depression occurred in 12% of patients receiving ULTIVA compared to 4% of morphine patients. For patients who received ULTIVA, morphine sulfate (0.15 mg/kg) was administered in divided doses 5 and 10 minutes before discontinuing ULTIVA. Within 30 minutes after discontinuation of ULTIVA, the percentage of patients with effective analgesia decreased to 34%.

#### **14.8 Monitored Anesthesia Care**

ULTIVA has been studied in the monitored anesthesia care setting in 609 patients in eight clinical studies. Nearly all patients received supplemental oxygen in these studies. Two early dose-finding studies demonstrated that use of sedation as an endpoint for titration of ULTIVA led to a high incidence of muscle rigidity (69%) and respiratory depression. Subsequent trials titrated ULTIVA to specific clinical endpoints of patient comfort, analgesia, and adequate respiration (respiratory rate  $> 8$  breaths/min) with a corresponding lower incidence of muscle rigidity (3%) and respiratory depression. With doses of midazolam  $> 2$  mg (4 to 8 mg), the dose of ULTIVA could be decreased by 50%, but the incidence of respiratory depression rose to 32%.

The efficacy of a single dose of ULTIVA (1.0 mcg/kg over 30 seconds) was compared to alfentanil (7 mcg/kg over 30 seconds) in patients undergoing ophthalmic surgery. More patients receiving ULTIVA were pain free at the time of the nerve block (77% versus 44%,  $P = 0.02$ ) and more experienced nausea (12% versus 4%) than those receiving alfentanil.

In a randomized, controlled study ( $n = 118$ ), ULTIVA 0.5 mcg/kg over 30 to 60 seconds followed by a continuous infusion of 0.1 mcg/kg/min, was compared to a propofol bolus (500 mcg/kg) followed by a continuous infusion (50 mcg/kg/min) in patients who received a local or regional anesthetic nerve block 5 minutes later. The incidence of moderate or severe pain during placement of the block was similar between groups (2% with ULTIVA and 8% with propofol,  $P = 0.2$ ) and more patients receiving ULTIVA experienced nausea (26% versus 2%,  $P < 0.001$ ). The final mean infusion rate of ULTIVA was 0.08 mcg/kg/min.

In a randomized, double-blind study, ULTIVA with or without midazolam was evaluated in 159 patients undergoing superficial surgical procedures under local anesthesia. ULTIVA was administered without midazolam as a 1 mcg/kg dose over 30 seconds followed by a continuous infusion of 0.1 mcg/kg/min. In the group of patients that received midazolam, ULTIVA was administered as a 0.5 mcg/kg dose over 30 seconds followed by a continuous infusion of 0.05 mcg/kg/min and midazolam 2 mg was administered 5 minutes later. The occurrence of moderate or severe pain during the local anesthetic injection was similar between groups (16% and 20%). Other effects for ULTIVA alone and ULTIVA/midazolam were: respiratory depression with oxygen desaturation (SPO<sub>2</sub> < 90%), 5% and 2%; nausea, 8% and 2%; and pruritus, 23% and 12%. Titration of ULTIVA resulted in prompt resolution of respiratory depression (median 3 minutes, range 0 to 6 minutes). The final mean infusion rate of ULTIVA was 0.12 mcg/kg/min (range 0.03 to 0.3) for the group receiving ULTIVA alone and 0.07 mcg/kg/min (range 0.02 to 0.2) for the group receiving ULTIVA/midazolam.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ULTIVA (remifentanyl hydrochloride) for Injection, for intravenous use, is supplied as follows:

<b>NDC Number</b>	<b>Container</b>	<b>Concentration</b>	<b>Quantity</b>
67457-198-03	3 mL Single-Dose Vial	1 mg lyophilized powder	Box of 10
67457-198-05	5 mL Single-Dose Vial	2 mg lyophilized powder	Box of 10
67457-198-10	10 mL Single-Dose Vial	5 mg lyophilized powder	Box of 10

ULTIVA should be stored at 2° to 25°C (36° to 77°F).

Discard unused portion.

ULTIVA is a registered trademark of Glaxo Group Limited, a GSK Company, licensed to the Mylan Companies. Diprivan® is a registered trademark of Fresenius Kabi USA, LLC.



Manufactured for:  
**Mylan Institutional LLC**  
 Rockford, IL 61103 U.S.A.

Manufactured by:  
**Hospira, Inc.**  
 Lake Forest, IL 60045 U.S.A.

Revised: 10/2019  
 MI:ULTIJJ:RX4

## 目次

1.7 同種同効品一覽表 .....	2
--------------------	---

## 1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

	申請品目	同種同効品 A	同種同効品 B
販売名	レミフェンタニル静注 用 2mg 「第一三共」 レミフェンタニル静注 用 5mg 「第一三共」	フェンタニル注射液 0.1mg 「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg 「第一三共」	アンペック®注 200mg
一般名	レミフェンタニル塩酸 塩	フェンタニルクエン酸	モルヒネ塩酸塩水和物
会社名	製造販売元： 丸石製薬株式会社 販売元： 第一三共株式会社	製造販売元： 第一三共プロファーマ 株式会社 販売元： 第一三共株式会社	製造販売元： 大日本住友製薬株式会 社
効能又は効果	成人：全身麻酔の導入 及び維持における鎮痛 小児：全身麻酔の維持 における鎮痛	全身麻酔、全身麻酔に おける鎮痛 局所麻酔における鎮痛 の補助 激しい疼痛（術後疼痛、 癌性疼痛など）に対す る鎮痛	激しい疼痛時における 鎮痛・鎮静 激しい咳嗽発作におけ る鎮咳 激しい下痢症状の改善 及び手術後等の腸管蠕 動運動の抑制 麻酔前投薬、麻酔の補 助 中等度から高度の疼痛 を伴う各種癌における 鎮痛
添付文書改訂日	2021 年 3 月改訂（第 5 版）	2020 年 4 月改訂（第 22 版）	2020 年 2 月改訂（第 12 版）

日本標準商品分類番号
8 7 8 2 1 9

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。
注意	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。

	0.1mg	0.25mg
承認番号	22100AMX00476	22100AMX00477
薬価収載	2009年11月	2009年11月
販売開始	2009年11月	2009年11月
効能追加	2004年 2月	—

麻酔用鎮痛剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品\*

# フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」 フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」

FENTANYL INJECTION "DAIICHI SANKYO"

フェンタニルクエン酸塩注射液

※注意—医師等の処方箋により使用すること

**【 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

項目	投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与
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。]			○	○
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。]			○	○
3. 中枢神経系疾患(髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等)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。]				○
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。]				○
5. 筋弛緩剤の使用が禁忌の患者(「副作用」の項参照)		○	○	○
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		○	○	○
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。]		○	○	○
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。]		○	○	○
9. 喘息患者[気管支収縮が起こることがある。]		○	○	○
**10. ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者(「相互作用」の項参照)		○	○	○

**【組 成 ・ 性 状】**

1. 組 成

1 アンプル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分
フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩(日局) 0.157mg/2mL (フェンタニルとして0.1mg/2mL)
フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」	フェンタニルクエン酸塩(日局) 0.3925mg/5mL (フェンタニルとして0.25mg/5mL)

2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外 観
フェンタニル注射液 0.1mg「第一三共」	4.5~6.5	約0.01	無色澄明な液
フェンタニル注射液 0.25mg「第一三共」			

**【効 能 ・ 効 果】**

- 全身麻酔、全身麻酔における鎮痛
- 局所麻酔における鎮痛の補助
- 激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛

**【用 法 ・ 用 量】**

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1.5~8 μg/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0.5~1 mL(フェンタニルとして25~50 μg)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0.5~5 μg/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0.4~3 mL/kg(フェンタニルとして20~150 μg/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20~40 μg/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1~5 μg/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(フェンタニルとして100 μg/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1~5 μg/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1~3 μg/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1~2 μg/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1~2 μg/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]

単回投与方法：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25~100 μg)を硬膜外腔に注入する。

持続注法：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25~100 μg/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]

単回投与方法：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5~25 μg)をくも膜下腔に注入する。

### 【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\*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\*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。

※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<sup>1)</sup>(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1~2 μg/kgを静注し、引き続き1~2 μg/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、4~60 μg/hrで持続投与を行い、痛みに応じて5~10分以上の間隔で7~50 μg(10~20 μg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、投与量を滴定する必要がある。

### 【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)

○印は各投与方法での該当する項目

項目	投与方法	静脈内投与	硬膜外投与	くも膜下投与
(1) 中枢神経系疾患(髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄瘍等)の患者[硬膜外投与により病状が悪化するおそれがある。]			○	(禁忌) <sup>注)</sup>
(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。]			○	(禁忌) <sup>注)</sup>
(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。]			○	○
(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。]			○	○
(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。]		○	○	○
(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) MAO阻害剤の投与を受けている患者(「相互作用」の項参照)		○	○	○
(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。]		○	○	○
(9) 不整脈のある患者[徐脈を起こすことがある。]		○	○	○
(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。]		○	○	○
(11) 薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]		○	○	○
(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。]		○		
(13) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)		○	○	○
(14) 低出生体重児・新生児・乳児(「小児等への投与」の項参照)		○	○	○

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ととどめること。
- (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。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

\*\* (1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の離脱症状があらわれるおそれがある。また、本剤の効果が減弱するおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。また、手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前にナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること(「禁忌」の項参照)。	μオピオイド受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* 中枢神経系抑制剤 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 全身麻酔剤 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、ポリコナゾール等	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(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)

成人

総症例7,249例中副作用が報告されたのは1,174例(16.20%)であった。その主なものは、発汗(3.31%)、悪心・嘔吐(2.44%)、血圧降下(1.77%)、呼吸抑制(1.36%)等であった。〔承認時及び承認後3年間の市販後調査結果〕

小児

総症例103例中副作用が報告されたのは20例(19.4%)であった。その主なものは、嘔吐(5.8%)、そう痒症(4.9%)、呼吸抑制(2.9%)等であった。〔小児適応追加時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 依存性(頻度不明)：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(1.39%)、無呼吸(頻度不明)：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、レバロルフアン等)の投与又は補助呼吸等の処置を行うこと。
- 3) 換気困難(頻度不明)：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(1.77%)：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、レバロルフアン等)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(0.1%未満)、アナフィラキシー(頻度不明)：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(頻度不明)、期外収縮(頻度不明)、心停止(頻度不明)：不整脈、期外収縮、心停止があらわれることがある。
- 7) 興奮(0.1%未満)、筋強直(0.1%未満)：興奮、筋強直があらわれることがある。
- 8) チアノーゼ(0.48%)：チアノーゼがあらわれることがある。

(2) その他の副作用

	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>			蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑
循環器系		血圧上昇		起立性低血圧 <sup>注2)</sup> 、頻脈、徐脈
精神神経系		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	視力障害、多幸症、譫言、傾眠、しびれ

その他	悪心・嘔吐、発汗	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	嘔声、発熱	尿閉、咳嗽
-----	----------	---	-------	-------

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回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。また、動物実験(マウス、ラット)で生児平均体重の低下が報告されている。]

(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。]

#### 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

(1)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。

(2)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、レパロルフアン等)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、脳脊髄液が出て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)アンブルカット時：

1)本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルの首部分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。

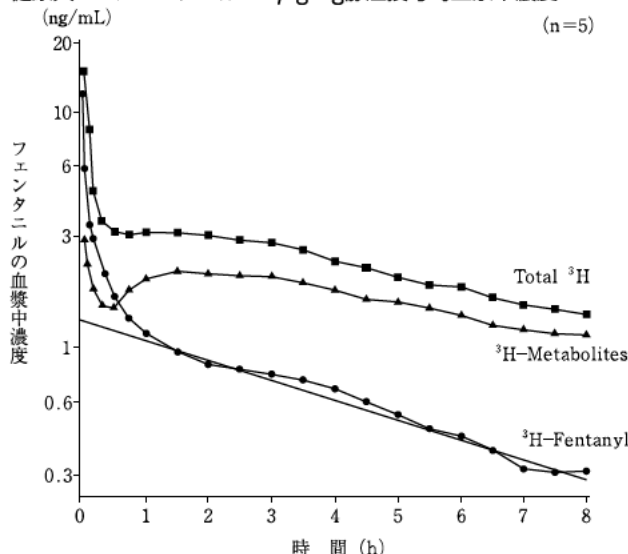
2)本剤が皮膚に触れた場合には、水で洗い流すこと。本剤の皮膚からの吸収が増加する可能性があるため、石けん、アルコール等は使用しないこと。

### 【薬 物 動 態】

#### 1.血漿中濃度<sup>2)</sup>

健康男子5例に<sup>3</sup>H-フェンタニル6.4 $\mu$ g/kgを静注投与した場合、フェンタニルの血漿中濃度は投与後60分以内に急速に低下し、投与量の約98%が消失した。その後は徐々に低下した。また、AUC(0-8)は平均約551ng/mL $\cdot$ minを示し、半減期は平均約3.6時間であった。(外国人のデータ)

#### 健康人<sup>3</sup>H-フェンタニル6.4 $\mu$ g/kg静注投与時血漿中濃度



#### 2.代謝・排泄<sup>2)</sup>

健康男子5例に<sup>3</sup>H-フェンタニル6.4 $\mu$ g/kgを静注投与した場合、72時間以内に投与量の約85%が代謝物として尿糞中に排泄され、未変化体は8%未満であった。(外国人のデータ)

#### 3.薬物代謝酵素<sup>3)</sup>

フェンタニルは主に肝臓で代謝され、主代謝物はノルフェンタニルである。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験において、フェンタニルはCYP3A4によりノルフェンタニルに代謝されるとの報告がある。

### 【臨 床 成 績】

#### 一般臨床試験<sup>4~7)</sup>

ドロペリドールとの併用すなわちNeuroleptanalgesiaは国内7施設にて1,413例について、導入麻酔、維持麻酔及び局所麻酔の補助剤としての臨床試験が実施された結果、すぐれた鎮静効果と鎮痛効果が認められた。

本剤の鎮痛作用は通常用量では30~45分持続するが、麻酔導入後麻酔深度の低下を示す症状が発現した場合、本剤2~4 $\mu$ g/kgずつの追加投与により、良好な麻酔状態の持続が得られる。

なお、成人においては、全身麻酔・全身麻酔における鎮痛[バランス麻酔・大量フェンタニル麻酔に用いる場合]、局所麻酔における鎮痛の補助、激しい疼痛(術後疼痛、癌性疼痛など)に対する鎮痛[静脈内投与・硬膜外投与及びくも膜下投与の場合]に関する臨床試験は実施されていない。

#### 小児を対象とした臨床試験<sup>8)</sup>

フェンタニル注射液を全身麻酔時の鎮痛に使用した6歳以下の小児患者103例を対象に、医師主導試験が実施された。

フェンタニル注射液は静脈内投与により、初回時にフェンタニルとして1.9~6.0 $\mu$ g/kg、追加時にフェンタニルとして1回あたり0.6~5.2 $\mu$ g/kgが用いられ(総量1.9~12.1 $\mu$ g/kg)、評価対象症例84例中77例(91.7%)が有効<sup>\*</sup>と判定された。

<sup>\*</sup>初回投与後の最初の外科・処置侵襲開始後20分以内の最大変動を示す収縮期血圧、脈拍数(心拍数)を指標とした医師の総合判定による

### 【薬 効 薬 理】<sup>9,10,11)</sup>

1.鎮痛作用：本剤の鎮痛作用は、マウスによる動物実験(Haffner変法)でモルヒネと比較すると約200倍に相当する効力を示す。また、フェンタニルケエン酸塩の治療係数(LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)<sup>\*</sup>は775であり、モルヒネの31.3に比べ大である。

<sup>\*</sup>  $\frac{\text{毒性(マウスLD}_{50}\text{値)}}{\text{有効量(マウスHaffner変法によるED}_{50}\text{値)}}$ により算出

2.効果の発現と持続：作用の発現は、静注では投与後ただちにあらわれ、通常用量(成人0.5~1.0mg)では、効果は30~45分(surgical analgesiaの状態)持続する。

3.本剤は上記のような作用から、麻酔用鎮痛剤として、手術侵襲時における鎮痛剤としてのみでなく、神経遮断剤ドロペリドールとの併用により、いわゆるNeuroleptanalgesia<sup>注)</sup>の状態を得ることができる。

注)Neuroleptanalgesiaの特長は、意識の消失なしに鎮痛効果と鎮静効果の得られることで、無痛状態を得ると同時に、安静、周囲の環境に対する無関心、自律神経系の安定、さらに高度の非被刺激性が得られ、精神科領域でいうMineralizationの状態—無生物のように情動表出のなくなった状態—となり、この状態では、患者は手術に伴う苦痛もなく、患者と術者との間に意志の疎通のある状態で手術を行うことができる。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

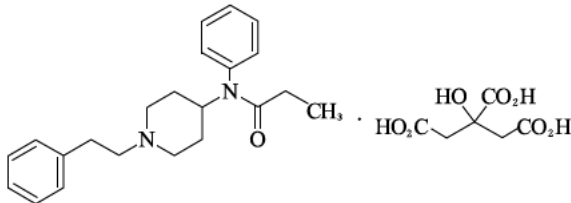
一般名：フェンタニルクエン酸塩 (Fentanyl Citrate)

化学名：N-(1-Phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropanamide monocitrate

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O · C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>

分子量：528.59

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

#### 【 包 装 】

フェンタニル注射液0.1mg〔第一三共〕	2 mL	10アンプル
フェンタニル注射液0.25mg〔第一三共〕	5 mL	5アンプル

#### 【主 要 文 献】

- 1)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 改訂第3版 2012：59-61
- 2)McClain DA, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1980 ; 28(1) : 106-114
- 3)Labroo RB, et al. : Drug Metab Dispos. 1997 ; 25(9) : 1072-1080
- 4)池田重政ほか：麻酔 1968 ; 17(7) : 673-679
- 5)高橋長雄ほか：麻酔 1968 ; 17(13) : 1311-1319
- 6)岩月賢一ほか：麻酔 1968 ; 17(6) : 580-588
- 7)西邑信男ほか：麻酔 1968 ; 17(11) : 1177-1185
- 8)第一三共社内資料
- 9)Gardocki JF, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1964 ; 6 : 48-62
- 10)Gardocki JF, et al. : Toxicol Appl Pharmacol. 1964 ; 6 : 593-601
- 11)岩月賢一ほか：麻酔 1967 ; 16(11) : 933-945

#### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL : 0120-189-132  
0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

製造販売元

**第一三共プロファーマ株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売元

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo



\*\* 2020年2月改訂(第12版)

\* 2016年2月改訂

貯法：遮光・室温保存

使用期限：外箱等に記載

劇薬  
麻薬  
処方箋医薬品<sup>※</sup>

モルヒネ塩酸塩注射液

**アンペック<sup>®</sup>注200mg**

日本薬局方 モルヒネ塩酸塩注射液

**ANPEC<sup>®</sup>**

日本標準商品分類番号

878114

承認番号 21300AMZ00103

薬価収載 2001年7月

販売開始 2001年8月

注) 注意—医師等の処方箋に  
より使用すること

® 登録商標

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

- (1)重篤な呼吸抑制のある患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- (2)気管支喘息発作中の患者〔気道分泌を妨げる。〕
- (3)重篤な肝障害のある患者〔昏睡に陥ることがある。〕
- (4)慢性肺疾患に続発する心不全の患者〔呼吸抑制や循環不全を増強する。〕
- (5)痙れん状態(てんかん重積症、破傷風、ストリキニーネ中毒)にある患者〔脊髄の刺激効果があらわれる。〕
- (6)急性アルコール中毒の患者〔呼吸抑制を増強する。〕
- (7)本剤の成分及びアヘンアルカロイドに対し過敏症の患者
- (8)出血性大腸炎の患者〔腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

\*\* (9)ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者〔「相互作用」の項参照〕

**原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)**

細菌性下痢のある患者〔治療期間の延長をきたすおそれがある。〕

**組成・性状**

販売名	アンペック注200mg
成分・含量	1アンプル5mL中モルヒネ塩酸塩水和物200mg(4%)
添加物	1アンプル5mL中亜硫酸水素ナトリウム0.5mg、pH調節剤適量
剤形	アンプル注射液 アンプル内容物は無色～微黄褐色澄明の液光によって徐々に黄褐色を帯びる。
pH	2.5～5.0
浸透圧比	約0.6(生理食塩液に対する比)

**効能・効果**

激しい疼痛時における鎮痛・鎮静

激しい咳嗽発作における鎮咳

激しい下痢症状の改善及び手術後等の腸管蠕動運動の抑制

麻酔前投薬、麻酔の補助

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛

**用法・用量**

通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回5～10mgを皮下に注射する。また、麻酔の補助として、静脈内に注射することもある。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛において持続点滴静注又は持続皮下注する場合には、通常、成人には、モルヒネ塩酸塩水和物として、1回50～200mgを投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

(1)本剤(4%製剤)は、10mgあるいは50mg注射液(1%製剤)の4倍濃度であるので、1%製剤から4%製剤への切り替えにあたっては、

持続注入器の注入速度、注入量を慎重に設定し、過量投与とならないように注意して使用すること。

(2)本剤(4%製剤)は、皮下又は静脈内注射にのみ使用すること(硬膜外及びくも膜下投与には使用しないこと)。

**■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)心機能障害のある患者〔循環不全を増強するおそれがある。〕
- (2)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。〕
- (3)肝・腎機能障害のある患者〔代謝・排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (4)脳に器質的障害のある患者〔呼吸抑制や頭蓋内圧の上昇を起こすおそれがある。〕
- (5)ショック状態にある患者〔循環不全や呼吸抑制を増強するおそれがある。〕
- (6)代謝性アシドーシスのある患者〔呼吸抑制を起こすおそれがある。〕
- (7)甲状腺機能低下症(粘液水腫等)の患者〔呼吸抑制や昏睡を起こすおそれがある。〕
- (8)副腎皮質機能低下症(アジソン病等)の患者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- (9)薬物依存の既往歴のある患者〔依存性を生じやすい。〕
- (10)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (11)新生児、乳児〔「小児等への投与」の項参照〕
- (12)衰弱者〔呼吸抑制作用に対し、感受性が高くなっている。〕
- (13)前立腺肥大による排尿障害、尿道狭窄、尿路手術後の患者〔排尿障害を増悪することがある。〕
- (14)器質的幽門狭窄、麻痺性イレウス又は最近消化管手術を行った患者〔消化管運動を抑制する。〕
- (15)痙れんの既往歴のある患者〔痙れんを誘発するおそれがある。〕
- (16)胆のう障害及び胆石のある患者〔胆道痙れんを起こすことがある。〕
- (17)重篤な炎症性腸疾患のある患者〔連用した場合、巨大結腸症を起こすおそれがある。〕
- (18)ジドブジン(アジドチミジン)を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1)連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。〔「副作用」(1)～(1)の項参照〕
- (2)眠気、眩暈が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

### 3. 相互作用

#### \*\* (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 セリンクロ	本剤の離脱症状(又はその悪化)が起こるおそれがある。また、本剤の効果が減弱するおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合、患者毎に本剤の用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前にはナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断すること。〔「禁忌」の項参照〕	$\mu$ -受容体拮抗作用により、本剤の作用が競合的に阻害される。

#### (2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン系薬剤 バルビツール酸系薬剤等 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 $\beta$ -遮断剤 アルコール	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがある。	相加的に中枢神経抑制作用が増強する。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強させることがある。	機序は不明である。
抗コリン作用を有する薬剤	麻痺性イレウスに至る重篤な便秘又は尿貯留が起こるおそれがある。	相加的に抗コリン作用が増強する。
ジドブジン(アジドチミジン)	ジドブジンの副作用(骨髄抑制等)を増強させるおそれがある。	本剤はジドブジンのグルクロン酸抱合を競合的に阻害し、クリアランスを低下させる。
ブプレノルフィン	ブプレノルフィンの高用量(8mg連続皮下投与)において、本剤の作用に拮抗するとの報告がある。	ブプレノルフィンは解離の遅い部分的 $\mu$ -受容体作動薬で、モルヒネの投与前にブプレノルフィンを投与すると、その治療効果を減弱させる。

### 4. 副作用

本剤は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

##### 1)依存性

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止

により、あくび、くしゃみ、流涙、発汗、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、不安、せん妄、振戦、全身の筋肉・関節痛、呼吸促進等の退薬症候があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、1日用量を徐々に減量するなど、患者の状態を観察しながら行うこと。

#### 2)呼吸抑制

呼吸抑制があらわれることがあるので、息切れ、呼吸緩慢、不規則な呼吸、呼吸異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤による呼吸抑制には、麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)が拮抗する。

#### 3)錯乱、せん妄

錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 4)無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫

無気肺、気管支痙攣、喉頭浮腫があらわれるとの報告がある。

#### 5)麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸

炎症性腸疾患の患者に投与した場合、麻痺性イレウス、中毒性巨大結腸があらわれるとの報告がある。

#### (2)その他の副作用

分類	頻度不明
循環器	不整脈、血圧変動、顔面潮紅
精神神経系	眠気、眩暈、不安、不穏、興奮、視調節障害、発汗
消化器	悪心、嘔吐、便秘、口渇
過敏症(注)	発疹、痒痒感
投与部位	発赤、腫脹、硬結、疼痛
その他	排尿障害、尿閉、頭蓋内圧の亢進、脱力

注: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。

#### 5. 高齢者への投与

低用量から投与を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。〔一般に高齢者では生理機能が低下しており、特に呼吸抑制の感受性が高い。〕

#### 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回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験(マウス、ラット)で胎児奇形(脳脱、軸骨格癒合)が報告されている。〕

(2)分娩前に投与した場合、出産後新生児に退薬症候(多動、神経過敏、不眠、振戦等)があらわれることがある。

(3)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。

(4)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕

#### 7. 小児等への投与

新生児、乳児には、低用量から投与を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。〔呼吸抑制の感受性が高い。〕

#### 8. 過量投与

**症状** 呼吸抑制、意識不明、痙攣、錯乱、血圧低下、重篤な脱力感、重篤なめまい、嗜眠、心拍数の減少、神経過敏、不安、縮瞳、皮膚冷感等を起こすことがある。

**処置** 過量投与時には以下の治療を行うことが望ましい。

(1)投与を中止し、気道確保、補助呼吸及び呼吸調節により適切な呼吸管理を行う。

(2)麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフアン等)投与を行い、患者に退薬症候又は麻薬拮抗剤の副作用が発現しないよう慎重に投与する。なお、麻薬拮抗剤の作用持続時間はモルヒネのそれより短いので、患者のモニタリングを行うか又は患者の反応に応じて、初回投与後は注入速度を調節しながら持続静注する。

(3)必要に応じて、補液、昇圧剤等の投与又は他の補助療法を行う。

### 9. 適用上の注意

- (1)調製時 低温下では結晶が析出することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、溶解後使用する。
- (2)投与経路 モルヒネ製剤の疼痛における臨床使用方法としては、経口投与又は直腸内投与が不可能なとき、初めて注射を用いる。
- (3)アンプルカット時 本品はワンポイントカッ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。
- \*\* (4)投与速度 急速静注により、アナフィラキシー、重篤な呼吸抑制、低血圧、末梢循環虚脱、心停止が起こるおそれがあるので、静注する場合には、緩徐に行うことが望ましい。
- (5)患者等に対する指導
  - 1)本剤の投与にあたっては、具体的な使用方法、使用時の注意点、保管方法等を十分に説明し、本剤の目的以外への使用あるいは他人への譲渡をしないよう指導するとともに、本剤を子供の手の届かないところに保管するよう指導すること。
  - 2)本剤が不要となった場合には、病院又は薬局へ返却するなどの処置について適切に指導すること。

### ■薬物動態

#### 1. 血中濃度

Cmax	t <sub>1/2</sub>
データなし	データなし

#### 2. 主な代謝産物及び代謝経路

モルヒネは肝臓で3位又は6位の水酸基がグルクロン酸抱合を受け、モルヒネ-3-グルクロニド(活性なし)又はモルヒネ-6-グルクロニド(活性あり)になる。

### ■薬効薬理

#### 1. 鎮痛作用<sup>1)</sup>

中枢性の強力な鎮痛作用を有し、意識、知覚、運動に影響を与えない量で痛覚を減弱させる。

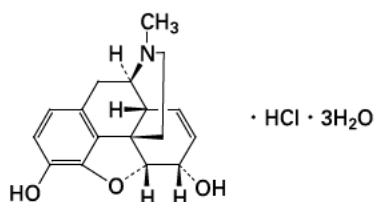
#### 2. 鎮咳作用<sup>2)</sup>

延髄の咳嗽中枢を抑制することにより鎮咳作用をあらわす。

#### 3. 止瀉作用<sup>3)</sup>

消化管の運動と分泌を抑制し、肛門括約筋の緊張を高め、止瀉作用をあらわす。

### ■有効成分に関する理化学的知見



一般名：モルヒネ塩酸塩水和物 Morphine Hydrochloride Hydrate

化学名：(5R, 6S)-4, 5-Epoxy-17-methyl-7, 8-didehydromorphinan-3, 6-diol monohydrochloride trihydrate

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> · HCl · 3H<sub>2</sub>O

分子量：375.84

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくい。光によって徐々に黄褐色を帯びる。

### ■包装

アンベック注200mg：5アンプル

### ■主要文献

- 1)細谷英吉：臨床薬理学大系、第4巻、中山書店、p.18、1963
- 2)加瀬佳年：臨床薬理学大系、第6巻、中山書店、p.292、1969
- 3)寺田安一：臨床薬理学大系、第8巻、中山書店、p.192、1966

### ■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

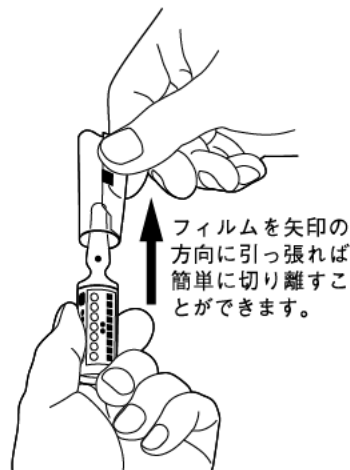
くすり情報センター

TEL 0120-034-389

### ■投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第75号(平成24年3月5日付)に基づき、投薬は1回30日分を限度とされています。

### ■アンプルの使用方法



フィルムごと矢印の方向に押せばアンプルカットと同時にフィルムを切り離すことができます。



製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8



## 目次

略号一覧.....	2
1.8 添付文書（案） .....	3
1.8.1 効能・効果及びその設定理由 .....	3
1.8.2 用法・用量及びその設定理由 .....	3
1.8.3 使用上の注意（案） 及びその設定根拠.....	6
1.8.4 添付文書（案） .....	13
1.8.5 異同対照表（案） .....	23

## 略号一覧

略号	英文	和文
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔医学会
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index	体格指数
BPS	Behavioral Pain Scale	—
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸デヒドロゲナーゼ
NRS	Numerical Rating Scale	—

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 効能・効果及びその設定理由

#### 1) 効能・効果（案）

集中治療における人工呼吸中の鎮痛（成人）

#### 2) 効能・効果（案）の設定理由

国内で実施した MR13A11A-1 試験では、集中治療下において挿管下又は気管切開下で呼吸管理が 6 時間以上 10 日間以下必要とされ、かつ鎮痛を必要とする患者を対象に、本剤を持続静脈内投与した時の有効性について、フェンタニルクエン酸塩注射液（以下、フェンタニル）を対照に非劣性の検証を行った。

主要有効性評価項目である、評価期間<sup>1</sup>における「レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合」は本剤群 100.0 %（92/92 例）、フェンタニル群で 97.8 %（88/90 例）であり、本剤のフェンタニルに対する非劣性が検証された（ $p < 0.0001$ 、Wald Test）。また、目標鎮痛レベル（BPS $\leq$ 5 又は NRS $\leq$ 3）を維持した時間の割合は、本剤群で 99.16 $\pm$ 2.60 %、フェンタニル群で 98.50 $\pm$ 3.44 %であり、本剤群とフェンタニル群で統計学的に有意な差はみられず、いずれの投与群においても、治験薬投与期間中を通じて目標とする鎮痛レベルの維持が可能であった。

ICU 患者は、その入室経路により主に術後 ICU 症例と内科 ICU 症例に大別されるが、本試験ではいずれも対象とし、術後 ICU 症例／内科 ICU 症例の組入れ被験者数は、本剤群 82 例／10 例、フェンタニル群 75 例／15 例であった。内科 ICU 症例の被験者数は少ないものの、本剤群の術後 ICU 症例／内科 ICU 症例の「レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合」は、100.0 %／100.0 %、有害事象の発現割合は 37.8 %（31/82 例）／30.0 %（3/10 例）であり、術後・内科の違いに起因する有効性及び安全性に関する差異は特に認められず、本剤は ICU への入室経路によらず有用であることが示唆された。

以上の成績から、集中治療下において人工呼吸管理を必要とする患者に対する鎮痛薬として本剤は有用であると考え、効能・効果（案）は、「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」と設定した。

### 1.8.2 用法・用量及びその設定理由

#### 1) 用法・用量（案）

通常、成人には、レミフェンタニルとして 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の速さで持続静脈内投与を開始し、患者の全身状態を観察しながら、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は 5 分以上の間隔で、0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  までは最大 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  ずつ加速又は減速させ、0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  を超える場合は 25～50 % の範囲で加速又は最大 25 % の範囲で減速させるが、

<sup>1</sup> 治験薬投与開始から人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点（1 mL/時 [本剤群：0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、フェンタニル群：0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ ] 以下の投与速度で持続投与を実施していた場合は、投与終了時又は人工呼吸器離脱に向けた治験薬の漸減を開始した時点のいずれか早い方）まで

投与速度の上限は 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ とする。投与終了時は、10 分以上の間隔で、最大 25 %ずつ減速させ、0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を目安として投与終了する。

## 2) 用法・用量（案）の設定理由

本剤の推奨用法・用量（案）は、「集中治療下において挿管下又は気管切開下で呼吸管理が少なくとも 6 時間以上 10 日間以下必要とされ、かつ鎮痛を必要とする患者」を対象に実施した MR13A11A-1 試験に準じて設定した。

MR13A11A-1 試験では、本剤の投与は 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与速度で持続静脈内投与を開始し、目標鎮痛レベル（BPS $\leq$ 5 又は NRS $\leq$ 3）に到達及び維持するように、5 分以上の間隔で最大 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ずつ加速又は減速した。投与速度の上限は 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ とした。刺激／痛みを伴う処置施行時の投与速度の増加は、5 分程度の間隔（ただし 5 分未満の間隔は不可）で、0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ までは最大 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ずつ、0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えている場合には、目安として 25～50 %の範囲で加速した。処置終了後の減速は、5 分以上の間隔で、0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えている場合には投与されている速度の最大 25 %の範囲で、0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の場合には最大 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ずつ減速した。投与終了時は漸減を行い、10 分以上の間隔で最大 25 %ずつ減速し、治験薬の投与終了後に人工呼吸器から離脱した。漸減開始時点において投与速度が 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下である場合、又は漸減の過程で 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の投与速度に達した場合、それ以降の漸減は不要とした（被験者の状態に応じ、さらに漸減したうえで投与終了することも可能とした）。

### 投与開始速度について

MR13A11A-1 試験において、本剤群の 92 例全例で持続静脈内投与は 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与速度で投与開始された。本剤群では、レスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用した被験者はなく、また、本剤群における BPS $\leq$ 5 又は NRS $\leq$ 3 を維持した時間の割合は 99.16 $\pm$ 2.60%であったことから、治験薬投与期間を通じて本剤のみで目標とする鎮痛レベルを維持可能であり、0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与開始速度により、投与後早期より適切な鎮痛効果が得られた。また、本剤群で投与開始後 30 分以内に有害事象の発現がみられた症例はなかった。

なお、最小投与速度の平均値は 0.024  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ であり、92 例中 5 例で、本治験で規定した投与開始速度（0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）よりも低い投与速度が用いられたが、これら 5 例の投与速度の変更理由は、投与終了に伴う漸減が 2 例、投与開始から 15 分以降及び 4 時間 15 分以降に十分な鎮痛による減量が各 1 例、有害事象（事象名：低血圧、因果関係なし）のための減量が 1 例と、いずれも投与開始速度が高すぎることに起因したものではなかった。

以上より、投与開始速度として 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ と設定することは、有効性及び安全性のいずれの面からも問題なく、妥当であると考えた。

### 投与速度調節範囲及び投与速度調節方法について

MR13A11A-1 試験における本剤群の平均、最小、及び最大の投与速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ  $0.046 \pm 0.036 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （範囲：0.02～0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）、 $0.024 \pm 0.002 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （範囲：0.01～0.03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）及び  $0.056 \pm 0.054 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ （範囲：0.03～0.34  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ）であった。

本剤群のレスキュー鎮痛薬（オープンラベルのフェンタニル）を使用しなかった被験者の割合は 100.0 %（92/92 例）であり、フェンタニル群に対する非劣性が検証された。その他の副次有効性評価項目においても、フェンタニル群と類似した結果であり、また、 $\text{BPS} \leq 5$  又は  $\text{NRS} \leq 3$  を維持した時間の割合も  $99.16 \pm 2.60 \%$  であったことから、治験薬投与期間を通じて本剤のみで適切な鎮痛管理が可能であった。

安全性に関して、本剤群の有害事象及び副作用の発現割合（37.0 %及び 13.0 %）は、フェンタニル群（37.8 %及び 16.7 %）と同程度であった。本剤群でみられた主な有害事象は、低血圧、低カリウム血症、譫妄、心房細動、高血圧、悪心であり、これらの有害事象の多くは、術後合併症や ICU 入室中の患者に発現することが想定される事象であり、また、本剤の薬理作用から予測できる事象であった。本剤群の重篤な有害事象として、声帯麻痺及び移植片合併症が各 1 例みられたが、治験薬との因果関係は否定された。また、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。有害事象の程度は、移植片合併症（重篤な有害事象）が高度として報告された以外は、すべて軽度又は中等度であった。

以上より、本試験において投与速度が  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  を超えた症例はなく、本投与速度範囲及び MR13A11A-1 試験において規定した投与速度調節方法により鎮痛レベルは適切に維持され、安全性上の懸念もみられなかったことから、1.8.2.1) に示した用法・用量（案）を設定した。

## 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

現行のレミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」の添付文書（「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）に基づく記載としたもの、以下、新記載要領版）への追加箇所を下線、削除箇所を取り消し線で示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>1.警告 本剤は添加物剤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。</p>	<p>1.項：記載整備を行った。</p>
<p>2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分又はフェンタニル系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後 1 週間以内の患者 [10.1 参照]</p>	<p>現行のレミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」の添付文書（新記載要領版）と同様とした。</p>
<p>7.用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 <u>7.1 肥満患者の用量設定は実際の体重よりも標準体重<sup>1)</sup>に基づいて行うことが望ましい。（肥満患者：成人では BMI25 以上）</u> [<del>9.1.9</del> 16.6.5 参照] 〈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〉 <u>7.2 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</u>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。 <u>7.3 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。</u> [11.1.1 参照] 〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉 <u>7.4 単回静脈内投与は行わないこと。</u></p>	<p>効能ごとに記載した。 7.1 項：9.1.9 項の削除に伴い削除した。  〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉については、海外の添付文書では、集中治療下での使用においては単回静脈内投与は推奨されない旨注意喚起されており、MR13A11A-1 試験でも単回静脈内投与については評価していないため、記載した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>8. 重要な基本的注意  <u>〈効能共通〉</u>  <u>8.1 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。</u>  <u>8.2 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、常時準備しておくこと。</u>  <u>8.3 麻酔の本剤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。</u>  <u>8.4 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。</u>  <u>〈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〉</u>  <u>8.5 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。</u>  <u>8.6 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。</u>  <u>8.7 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。</u>  <u>〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉</u>  <u>8.8 本剤の使用に際しては、集中治療に習熟した医師が患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。</u>  <u>8.9 本剤投与中は挿管又は気管切開による気道確保を行うこと。</u>  <u>8.10 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。</u>  <u>8.11 本剤投与中は至適鎮痛レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。鎮痛レベル及び鎮静レベルの両方が至適レベルを満たしていない場合は、先に至適鎮痛レベルを満たすように本剤の投与速度を調節した後、鎮静剤併用の必要性の判断を含め、至適鎮静レベルを満たすように鎮静剤の投与速度を調節すること。</u>  <u>8.12 本剤は鎮静作用を有するため、他の鎮静剤と併用する際には鎮静剤の過量投与に注意すること。</u>  <u>8.13 長期投与後の急激な投与中止により、頻脈、高血圧等の離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には、用法及び用量を遵守し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</u></p>	<p>効能ごとに記載した。</p> <p>8.1 項：疼痛管理は術後（全身麻酔後）に限定されるものではないため、「術後」を削除し、効能共通の記載とした。</p> <p>8.3 項：全身麻酔時に限定される内容ではないため、効能共通の記載とした。</p> <p>8.4 項：現行のレミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」及び同 5mg「第一三共」の添付文書（新記載要領版）では、8.2 項（本添付文書（案）の 8.6 項）と合わせて注意喚起していたが、本事項（本剤投与時の設備の条件、患者モニターの内容等）については効能によらず注意喚起すべき内容であるため、効能共通の記載とした。</p> <p>8.8 項：集中治療に習熟した医師が使用する旨の注意喚起を追記した。</p> <p>8.9 項：本剤の副作用として呼吸停止・呼吸抑制があることから本剤投与中は挿管又は気管切開による気道確保を行う旨の注意喚起を追記した。</p> <p>8.10 項：「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」の効能を取得することにより、長期継続使用されることから、患者状態に応じた管理に伴う移動や移送が予測されるため、移送時の注意喚起を追記した。</p> <p>8.11 項及び 8.12 項：本剤には軽度であるものの鎮静作用があり、本剤の投与により患者の鎮静状態に影響を与える可能性も考えられるため、本剤と鎮静剤の併用については、本剤の薬理学的特性と個別の患者状態を考慮しながら決定する必要があるため追記した。</p> <p>8.13 項：本剤の投与中止時のリスクを低減する観点から、本剤の投与中止時には用法及び用量を遵守し、徐々に減量する旨の注意喚起を追記した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 ASAⅢ、Ⅳ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。<u>血液循環が抑制されるおそれがある。</u></p> <p>9.1.2 衰弱患者、循環血液量減少のある患者 心血管系に影響を及ぼすおそれがある。</p> <p>9.1.3 重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者 血圧低下や病状の悪化が起こりやすい。 [11.1.4 参照]</p> <p>9.1.4 不整脈のある患者 徐脈を起こすことがある。 [11.1.5 参照]</p> <p>9.1.5 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者 呼吸抑制を増強するおそれがある。 [11.1.3 参照]</p> <p>9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者 依存性を生じやすい。</p> <p>9.1.7 痙攣発作の既往歴のある患者 痙攣が起こることがある。 [11.1.8 参照]</p> <p>9.1.8 気管支喘息の患者 気管支収縮が起こることがある。</p> <p><del>9.1.9 肥満の患者 用量設定は実際の体重よりも標準体重<sup>1)</sup>に基づいて行うことが望ましい。 [7.1、16.6.5 参照]</del></p> <p>9.5 妊婦</p> <p>9.5.1 妊産婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>9.5.2 本剤は胎盤を通過するため、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。</p> <p>9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。</p> <p>9.7 小児等 <u>〈小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉</u></p> <p><u>9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。</u></p> <p><u>〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉</u></p> <p><u>9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</u></p> <p>9.8 高齢者 本剤の開始用量を減量するなど、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与して調節すること。心血管系に影響を及ぼすおそれがあり、血圧低下等の副作用があらわれやすい。本剤の薬理学的作用に対する感受性が増大するとの報告がある<sup>2)</sup>。</p>	<p>9.1.1 項：記載整備を行った。</p> <p>9.1.9 項：7.1 項と重複するため削除した。</p> <p>「9.7 小児等」について、効能ごとに分けて記載した。 〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉については、小児等を対象とした臨床試験は実施していない旨を追記した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
10. 相互作用			<p>現行のレミフェンタニル静注用2mg「第一三共」及び同5mg「第一三共」の添付文書（新記載要領版）と同様とした。</p>
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
ナルメフェン塩酸塩 セリンクロ [2.2 参照]	鎮痛作用が減弱するおそれがある。ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者には投与しないこと。緊急の手術等によりやむを得ず併用する場合には患者ごとに本剤の用量を漸増し、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察すること。手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合には、少なくとも1週間前にナルメフェン塩酸塩の投与を中断すること。	$\mu$ オピオイド受容体への競合的阻害による。	
10.2 併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
中枢神経抑制作用を有する薬剤 <sup>3)</sup> 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 <sup>4)</sup> $\beta$ 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。	$\beta$ 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。	

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>11.副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 筋硬直（頻度不明） 発現は本剤の投与量及び投与速度に関連するため、本剤の単回静脈内投与は30秒以上かけて行うこと。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、<u>ベクロニウム臭化物等の筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。</u> [7.3、13.2.1 参照]</p> <p>11.1.2 換気困難（頻度不明） 筋硬直、喉頭痙攣により換気困難な状況に陥る可能性がある。異常が認められた場合には、筋弛緩剤の使用等適切な処置を行うこと。なお、喉頭痙攣がラリンジアルマスク使用中に出現し、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。</p> <p>11.1.3 呼吸停止（頻度不明）、呼吸抑制（<u>1.1%<sup>注</sup></u>） 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、レバロルフアン酒石酸塩等）を使用するなど適切な呼吸管理を行うこと。 [9.1.5、13.2.2 参照]</p> <p>11.1.4 低血圧（<u>3.3%<sup>注</sup></u>）、血圧低下（頻度不明） 本剤の投与速度の減速、若しくは併用する全身麻酔剤又は鎮静剤の投与速度の減速又は投与量の減量を含め、輸液、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。 [9.1.3、13.2.3 参照]</p> <p>11.1.5 徐脈（<u>1.1%<sup>注</sup></u>） 本剤の投与速度の減速、若しくは併用する全身麻酔剤又は鎮静剤の投与速度の減速又は投与量の減量を含め、輸液、昇圧剤、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。 [9.1.4、13.2.4 参照]</p> <p>11.1.6 不全収縮、心停止（いずれも頻度不明） 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）。</p> <p>11.1.7 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 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。</p> <p>11.1.8 全身痙攣（頻度不明） [9.1.7 参照]</p>	<p>MR13A11A-1 試験で発現した副作用について、発現頻度を記載した。</p> <p>11.1.1 項：ベクロニウム臭化物は販売中止予定であるため、削除した。</p> <p>11.1.4 及び 11.1.5 項：鎮静剤との併用時にも該当する注意喚起であるため、「鎮静剤」を追記した。</p>

使用上の注意（案）			設定根拠
11.2 その他の副作用			MR13A11A-1 試験で発現した副作用について、発現頻度を記載した。
	0.1～5%未満 <sup>注)</sup>	頻度不明	
精神障害	譫妄、落ち着きのなさ	幻視、激越	
神経系障害	傾眠	振戦、鎮静	
心臓障害		結節性調律、期外収縮、房室解離、洞房ブロック、心室無収縮、房室ブロック	
血管障害		潮紅、高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	徐呼吸、過換気		
胃腸障害	便秘、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	発疹	紅斑、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	一回換気量増加	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	鎮静合併症	術後血圧上昇、創合併症	
注) 国内第Ⅲ相試験（集中治療における人工呼吸中の鎮痛）の発現頻度			
13.過量投与			13.1 項：記載整備を行った。 13.2.1 項：ベクロニウム臭化物は販売中止予定であるため、削除した。
13.1 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。			
13.2 処置 本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、必要に応じて適切な処置等を行うこと。			
13.2.1 筋硬直に対しては、ベクロニウム臭化物等の筋弛緩剤の投与を行うこと。 [11.1.1 参照]			
13.2.2 呼吸抑制に対しては、必要に応じて麻薬拮抗剤（ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等）の投与を行うこと。 [11.1.3 参照]			
13.2.3 血圧低下に対しては、輸液、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。 [11.1.4 参照]			
13.2.4 徐脈に対しては、輸液、昇圧剤、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。 [11.1.5 参照]			

使用上の注意（案）	設定根拠															
<p>14.適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調整調製時の注意</p> <p>14.1.1 注射液の調製方法</p> <p>（溶解法）レミフェンタニル濃度が1mg/mLになるように、<del>レミフェンタニル</del>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。</p> <p>（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。<del>（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。）</del> [14.2 参照]</p> <p>溶解及び希釈に必要な総液量</p> <table border="1" data-bbox="204 689 912 1144"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>100µg/mL</td> <td><del>レミフェンタニル</del>静注用2mgバイアル「第一三共」</td> <td>2mL</td> <td>18mL</td> <td>20mL</td> </tr> <tr> <td></td> <td><del>レミフェンタニル</del>静注用5mgバイアル「第一三共」</td> <td>5mL</td> <td>45mL</td> <td>50mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>14.1.2 配合変化</p> <p>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。</p> <p>14.2 薬剤投与前の注意</p> <p>本剤は投与前にプロポフォル等他の薬剤と混合しないこと。また、規定した溶解液及び希釈液のみを用い、調製すること。<del>（本剤を溶解し高pH（pH&gt;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。）</del> [14.1.1 参照]</p> <p>14.3 薬剤投与時の注意</p> <p>14.3.1 投与経路</p> <p>本剤は静脈内へのみ投与すること。</p> <p>14.3.2 静注用ラインは専用のラインを使用し、静脈穿刺部若しくはその近位に接続すること。なお、本剤を持続静脈内投与する際には、必ずシリンジポンプ等を用いて行うこと。</p> <p>14.3.3 血液/血清/血漿と同じ静注用ラインへ本剤を投与しないこと。血液由来の非特異的エステラーゼにより本剤が加水分解されるおそれがある。</p> <p>14.4 薬剤投与後の注意</p> <p>14.4.1 本剤の投与終了後、本剤を投与したラインを洗浄する際には、本剤の残液が急速静注されるおそれがあるので、十分注意すること。本剤を投与する際に用いた静注用ラインで他の薬剤を投与しないこと。</p> <p>14.4.2 同一患者に対する一回の手術時の使用で残液がでた場合には、麻薬に関する所定の手続きにしたがって廃棄すること。</p>	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	<del>レミフェンタニル</del> 静注用2mgバイアル「第一三共」	2mL	18mL	20mL		<del>レミフェンタニル</del> 静注用5mgバイアル「第一三共」	5mL	45mL	50mL	<p>14.1 項：記載整備を行った。</p> <p>14.1.1 項：記載整備を行った。</p> <p>14.2 項：記載整備を行った。</p> <p>14.4.2 項：残液の廃棄については、手術時に限定されるものではないため、「手術時の」を削除した。</p>
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	<del>レミフェンタニル</del> 静注用2mgバイアル「第一三共」	2mL	18mL	20mL												
	<del>レミフェンタニル</del> 静注用5mgバイアル「第一三共」	5mL	45mL	50mL												

使用上の注意（案）	設定根拠
15.その他の注意 <u>15.1 臨床使用に基づく情報</u> 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 <sup>5)</sup> 。	15.1 項：記載整備を行った。

#### 1.8.4 添付文書（案）

本申請に係る添付文書の案を次に添付する。

\*20XX年X月改訂（第1版、効能変更）

貯法：室温保存

有効期間：静注用 2mg 2年  
静注用 5mg 3年

日本標準商品分類番号

878219

	静注用 2mg	静注用 5mg
承認番号	22800AMX00090	22800AMX00091
販売開始	2016年12月	2016年12月

全身麻酔用・集中治療用鎮痛剤  
静注用レミフェンタニル塩酸塩  
劇薬、麻薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# レミフェンタニル 静注用 2mg 「第一三共」

# レミフェンタニル 静注用 5mg 「第一三共」

REMIFENTANIL FOR INTRAVENOUS INJECTION "DAIICHI SANKYO"

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 1. 警告

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

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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
- ナルメフェン塩酸塩を投与中の患者又は投与中止後1週間以内の患者 [10.1 参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」	レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」
有効成分	1 バイアル中 レミフェンタニル塩酸塩 2.2mg (レミフェンタニルとして 2mg)	1 バイアル中 レミフェンタニル塩酸塩 5.5mg (レミフェンタニルとして 5mg)
添加剤	グリシン 15mg、pH 調節剤	

### 3.2 製剤の性状

販売名	レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」	レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」
性状	白色～黄白色の粉末又は塊	白色～黄白色の粉末又は塊
剤形	用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤	用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤
pH	2.5～3.5 (本剤 1 バイアルを水 2mL に溶解したとき)	2.5～3.5 (本剤 1 バイアルを水 5mL に溶解したとき)
浸透圧比	約 1 (生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でレミフェンタニルとして 100µg/mL に希釈したとき)	

## \* 4. 効能又は効果

- 成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛
- 小児：全身麻酔の維持における鎮痛
- 集中治療における人工呼吸中の鎮痛

## \* 6. 用法及び用量

〈成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛〉

成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔導入：

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

麻酔維持：

通常、レミフェンタニルとして 0.25µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5 分間隔で 25～100%の範囲で加速又は 25～50%の範囲で減速できるが、最大でも 2.0µg/kg/分を超

えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして 0.5～1.0µg/kg を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

#### 〈小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉

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。

#### 〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉

通常、成人には、レミフェンタニルとして 0.025µg/kg/分の速さで持続静脈内投与を開始し、患者の全身状態を観察しながら、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は 5 分以上の間隔で、0.1µg/kg/分までは最大 0.025µg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1µg/kg/分を超える場合は 25～50%の範囲で加速又は最大 25%の範囲で減速させるが、投与速度の上限は 0.5µg/kg/分とする。投与終了時は、10 分以上の間隔で、最大 25%ずつ減速させ、0.025µg/kg/分を目安として投与終了する。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

#### 〈効能共通〉

7.1 肥満患者の用量設定は実際の体重よりも標準体重<sup>1)</sup>に基づいて行うことが望ましい。(肥満患者：成人では BMI25 以上) [16.6.5 参照]

#### 〈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〉

7.2 本剤を単独で全身麻酔に使用しないこと。本剤は鎮静効果が弱いため、意識消失を得るためには他の全身麻酔剤を併用すること。

7.3 本剤を単回静脈内投与する場合は、30 秒以上かけて行うこと。[11.1.1 参照]

#### 〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉

\* 7.4 単回静脈内投与は行わないこと。

### 8. 重要な基本的注意

#### 〈効能共通〉

\* 8.1 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疼痛管理を行うこと。

8.2 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、常時準備しておくこと。

\* 8.3 本剤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。

8.4 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。

#### 〈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〉

8.5 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。

8.6 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。

8.7 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。

#### 〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉

\* 8.8 本剤の使用に際しては、集中治療に習熟した医師が患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。

\* 8.9 本剤投与中は挿管又は気管切開による気道確保を行うこと。

\* 8.10 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。

\* 8.11 本剤投与中は至適鎮痛レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。鎮痛レベル及び鎮静レベルの両方が至適レベルを満たしていない場合は、先に至適鎮痛レベルを満たすように本剤の投与速度を調節した後、鎮静剤併用の必要性の判断を含め、至適鎮静レベルを満たすように鎮静剤の投与速度を調節すること。

\* 8.12 本剤は鎮静作用を有するため、他の鎮静剤と併用する際には鎮静剤の過量投与に注意すること。

\* 8.13 長期投与後の急激な投与中止により、頻脈、高血圧等の離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には、用法及び用量を遵守し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 ASAⅢ、Ⅳの患者

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

##### 9.1.2 衰弱患者、循環血液量減少のある患者

心血管系に影響を及ぼすおそれがある。

##### 9.1.3 重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者

血圧低下や病状の悪化が起りやすい。[11.1.4 参照]

#### 9.1.4 不整脈のある患者

徐脈を起こすことがある。[11.1.5参照]

#### 9.1.5 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者

呼吸抑制を増強するおそれがある。[11.1.3参照]

#### 9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者

依存性を生じやすい。

#### 9.1.7 痙攣発作の既往歴のある患者

痙攣が起こることがある。[11.1.8参照]

#### 9.1.8 気管支喘息の患者

気管支収縮が起こることがある。

#### 9.5 妊婦

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

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

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。

#### \* 9.7 小児等

##### 〈小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

##### 〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 9.8 高齢者

本剤の開始用量を減量するなど、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与して調節すること。心血管系に影響を及ぼすおそれがあり、血圧低下等の副作用があらわれやすい。本剤の薬理学的作用に対する感受性が増大するとの報告がある<sup>2)</sup>。

### 10. 相互作用

#### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制作用を有する薬剤 <sup>3)</sup> 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 <sup>4)</sup> β遮断剤、カルシウム拮抗剤等	徐脈、血圧低下等の作用が増強することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	β遮断剤、カルシウム拮抗剤は共に徐脈、血圧低下作用を有するためこれらの薬剤との併用により作用が増強するおそれがある。

### 11. 副作用

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

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 筋硬直（頻度不明）

発現は本剤の投与量及び投与速度に関連するため、本剤の単回静脈内投与は30秒以上かけて行うこと。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。[7.3、13.2.1参照]

##### 11.1.2 換気困難（頻度不明）

筋硬直、喉頭痙攣により換気困難な状況に陥る可能性がある。異常が認められた場合には、筋弛緩剤の使用等適切な処置を行うこと。なお、喉頭痙攣がラリンジアルマスク使用中に出現し、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。

##### \* 11.1.3 呼吸停止（頻度不明）、呼吸抑制（1.1%<sup>注)</sup>）

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、レバロルフアン酒石酸塩等）を使用するなど適切な呼吸管理を行うこと。[9.1.5、13.2.2参照]

\* 11.1.4 低血圧 (3.3%<sup>注</sup>)、血圧低下 (頻度不明)

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

\* 11.1.5 徐脈 (1.1%<sup>注</sup>)

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

11.1.6 不全収縮、心停止 (いずれも頻度不明)

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

11.1.7 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

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

11.1.8 全身痙攣 (頻度不明)

[9.1.7参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満 <sup>注</sup>	頻度不明
* 精神障害	譫妄、落ち着きのなさ	幻視、激越
* 神経系障害	傾眠	振戦、鎮静
心臓障害		結節性調律、期外収縮、房室解離、洞房ブロック、心室無収縮、房室ブロック
血管障害		潮紅、高血圧
* 呼吸器、胸郭及び縦隔障害	徐呼吸、過換気	
* 胃腸障害	便秘、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	発疹	紅斑、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	一回換気量増加	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	鎮静合併症	術後血圧上昇、創合併症

注) 国内第Ⅲ相試験（集中治療における人工呼吸中の鎮痛）の発現頻度

13. 過量投与

13.1 症状

筋硬直、呼吸抑制、血圧低下、徐脈等があらわれることがある。

13.2 処置

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

13.2.1 筋硬直に対しては、筋弛緩剤の投与を行うこと。[11.1.1参照]

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

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 注射液の調製方法

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

（希釈法）レミフェンタニルとして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。[14.2参照]

溶解及び希釈に必要な総液量

最終濃度	薬剤 (1 バイアル)	溶解に必要な液量	希釈に必要な液量	溶解後総液量
------	-------------	----------	----------	--------

100µg/mL	2mg バイアル	2mL	18mL	20mL
	5mg バイアル	5mL	45mL	50mL

#### 14.1.2 配合変化

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

#### 14.2 薬剤投与前の注意

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

#### 14.3 薬剤投与時の注意

##### 14.3.1 投与経路

本剤は静脈内のみ投与すること。

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

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

##### 14.4 薬剤投与後の注意

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

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

#### 15. その他の注意

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

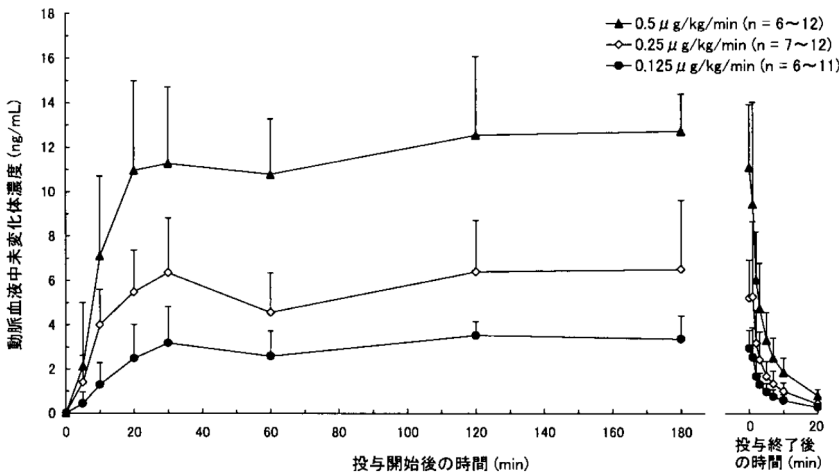
低体温による心-肺バイパスの間に、本剤のクリアランスが約20%低下したとの報告がある<sup>5)</sup>。

#### 16. 薬物動態

##### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 成人 (全身麻酔時)

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2.0µg/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1.0µg/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<sup>6) -8)</sup>。



日本人患者にレミフェンタニルとして0.125、0.25及び0.5µg/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1.0µg/kg/分を持続静脈内投与したときの動脈血液中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)	$V_{ss}$ (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

### \* 16.1.2 成人（集中治療下）

集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な20歳以上の患者（24例）に、レミフェンタニルとして0.025µg/kg/分で持続静脈内投与開始後、至適鎮痛レベルが得られるように0.5µg/kg/分を上限に投与速度を調節したときの動脈血液中未変化体濃度（平均値±標準偏差）は、投与終了時で1.098±0.6059ng/mL、投与終了後60分には0.02875±0.07245ng/mL（24例中20例で定量下限値未満）となり、動脈血液中未変化体濃度は速やかに低下した。また、薬物動態パラメータは下表の通りであった<sup>30)</sup>。

日本人集中治療患者にレミフェンタニルを持続静脈内投与したときの動脈血液中未変化体の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

$t_{1/2}$ (min)	16.97±19.81
$AUC_{0-inf}$ (ng·min/mL)	1726±2937
$C_{max}$ (ng/mL)	1.803±1.594
CL (mL/min/kg)	41.65±19.70
$V_{ss}$ (mL/kg)	9600±16870

### 16.1.3 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0.25µg/kg/分）開始後、定常状態（投与開始15分後以降、投与速度を変更した場合は10分間以上一定速度を維持している時点）の1時点で採血したとき、0.24～0.26µg/kg/分の用量（33例）における動脈血液中未変化体濃度〔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<sup>9)</sup>。

日本人小児患者にレミフェンタニルとして0.25µg/kg/分で持続静脈内投与を開始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
動脈血液中未変化体濃度 (ng/mL)	<0.24 <sup>注1)</sup> [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< <sup>注2)</sup> [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) 0.2398µg/kg/分 n=1

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

### 16.3 分布

レミフェンタニル（2～50ng/mL）の血漿蛋白結合率は71～72%であり、アルブミンへの結合率は14～16%、α1-酸性糖蛋白への結合率は38～47%であった（*in vitro*）<sup>10)</sup>。

### 16.4 代謝

レミフェンタニルは血液中並びに組織内に存在する非特異的エステラーゼにより、速やかに加水分解され、低活性代謝物である脱メチル体（未変化体の1/270～1/4600の活性）を生じる<sup>11)</sup>。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<sup>12), 13)</sup>。

### 16.5 排泄

日本人健康成人男性6例にレミフェンタニルとして1.0µg/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<sup>14)</sup>。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 高齢者

40～65歳（中高年者；26例）及び66歳以上（高齢者；24例）の健康成人男女にレミフェンタニルとして3.0µg/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（ $V_c$ ）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（外国人データ）<sup>15)</sup>。

#### 16.6.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者 15 例にレミフェンタニルとして 0.0125 又は 0.025µg/kg/分 で 1 時間持続静脈内投与後、0.025 又は 0.05µg/kg/分 で 3 時間持続静脈内投与したとき、腎機能正常者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、腎機能障害患者において脱メチル体代謝物の薬物動態パラメータは腎機能正常者と比べて C<sub>max</sub> で 3～3.5 倍、AUC で 22～34 倍増加し、t<sub>1/2</sub> は 15～20 倍延長した (外国人データ)<sup>16), 17)</sup>。

### 16.6.3 血液透析患者

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

### 16.6.4 肝機能障害患者

肝機能障害患者 10 例にレミフェンタニルとして 0.0125 又は 0.025µg/kg/分 で 1 時間持続静脈内投与後、0.025 又は 0.05µg/kg/分 で 3 時間持続静脈内投与したとき、肝機能正常者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<sup>18), 19)</sup>。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 (外国人データ)<sup>19)</sup>。

### 16.6.5 肥満患者

肥満患者 (実体重が標準体重を 80% 以上超過) 12 例にレミフェンタニルとして 7.5 又は 10µg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与したとき、各患者の実体重で補正した未変化体の V<sub>e</sub>、CL 及び定常状態における分布容積 (V<sub>ss</sub>) 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<sup>1)</sup> 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<sub>1/2</sub> においては両群間で違いは認められなかった (外国人データ)<sup>20)</sup>。[7.1 参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛〉

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験 167 例 (静脈麻酔剤併用二重盲検試験：麻酔導入は本剤 1.0µg/kg を静脈内投与後、1.0µg/kg/分 (高用量群) 又は 0.5µg/kg/分 (低用量群) を持続静脈内投与。麻酔維持は 0.5µg/kg/分 (高用量群) 又は 0.25µg/kg/分 (低用量群) を持続静脈内投与) 及び 80 例 (吸入麻酔剤併用非盲検試験：麻酔導入は本剤 1.0µg/kg を静脈内投与後、0.5µg/kg/分を持続静脈内投与 [強い刺激が予想される場合は 1.0µg/kg/分も可])。麻酔維持は 0.25µg/kg/分を持続静脈内投与) 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。副作用発現率は、65.9% (110/167 例) 及び 71.3% (57/80 例) であり、10% 以上に発現した副作用は、静脈麻酔剤併用試験で血圧低下、徐脈、嘔気及び戦慄、吸入麻酔剤併用試験で血圧低下、悪心、徐脈、嘔吐及び悪寒であった<sup>21), 22)</sup>。

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 <sup>注1)</sup>	19 (11.4)	3 (3.8)	22 (8.9)	27 (16.2)	1 (1.3)	28 (11.3)
心拍数の上昇 <sup>注2)</sup>	9 (5.4)	3 (3.8)	12 (4.9)	2 (1.2)	0 (0)	2 (0.8)
身体反応 <sup>注3)</sup>	0 (0)	1 (1.3)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
自律神経反応 <sup>注4)</sup>	0 (0)	1 (1.3)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ASA 分類別反応						
I	9/87 (10.3)	4/42 (9.5)	13/129 (10.1)	9/87 (10.3)	1/42 (2.4)	10/129 (7.8)
II	12/78 (15.4)	2/33 (6.1)	14/111 (12.6)	19/78 (24.4)	0/33 (0)	19/111 (17.1)
III	1/2 (50.0)	0/5 (0)	1/7 (14.3)	1/2 (50.0)	0/5 (0)	1/7 (14.3)

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

注 2) >90bpm が 1 分間以上持続する。

注 3) 体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼を観察できる。

注 4) 流涙、発汗を観察できる。

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験

ASAⅢに分類される 15 例の全身麻酔施行患者を対象に、非盲検下で本剤 1.0µg/kg を静脈内投与後、0.5µg/kg/分の持続静脈内投与 [強い刺激が予想される場合は 1.0µg/kg/分も可] により麻酔導入し、0.25µg/kg/分の持続静脈内投与で麻酔を維持した。その結果、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 (17.1.1 項) と比較して高い反応率であった。また、術後には、全例で早期抜管が可能であった。副作用発現率は 73.3% (11/15 例) であり、血圧低下が 11 例にみられた<sup>23)</sup>。

〈小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相試験

1～15歳の全身麻酔下の日本人小児患者80例を対象に、非盲検下で本剤0.25µg/kg/分の持続静脈内投与（必要時に1.0µg/kgの単回静脈内投与）により、麻酔を維持した。その結果、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<sup>注1)</sup>10.0%（8/80例）及び心拍数増加<sup>注2)</sup>2.5%（2/80例）であり、身体反応<sup>注3)</sup>及び自律神経性反応<sup>注4)</sup>は報告されなかった。また、手術中のレミフェンタニルの鎮痛効果に対する総合評価は全例で有効と判定された。副作用発現率は30.0%（24/80例）であり、主な副作用は心拍数減少（26.3%）であった<sup>24)</sup>。

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

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

注3) 体動、嚔下、顔をしかめる、開眼を観察できる。

注4) 発汗、流涙、散瞳を観察できる。

### 〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉

#### \* 17.1.4 国内第Ⅲ相試験

集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な20歳以上の患者182例を無作為に割り付け（本剤群92例、フェンタニル群90例）、二重盲検下で至適鎮痛レベルが得られるように本剤群では0.025µg/kg/分で持続静脈内投与開始後、0.5µg/kg/分を上限に投与速度を調節し、フェンタニル群では1～2µg/kgを緩徐に静注して0.1µg/kg/時で持続静脈内投与を開始後、2µg/kg/時を上限に投与速度を調節した。その結果、レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合は、本剤群で100.0%（92/92例）、フェンタニル群では97.8%（88/90例）であり、その群間差の95%信頼区間の下限値（-0.8%）が事前に規定した非劣性マージン（-15%）を上回ったことから、本剤群のフェンタニル群に対する非劣性が示された。本剤群の副作用発現頻度は13.0%（12/92例）であり、主な副作用は、低血圧3.3%（3/92例）、徐呼吸2.2%（2/92例）であった<sup>31)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

レミフェンタニルは、 $\mu$ -オピオイド受容体の選択的なアゴニストとして作用し、鎮痛作用を示すものと考えられる<sup>25)</sup>。

### 18.2 鎮痛作用

ラット輻射熱法において、レミフェンタニルの静脈内投与により、用量依存的な鎮痛作用及び作用持続時間の延長を示した。また、高用量投与並びに持続静脈内投与においても、作用消失が非常に速やかなことが示され、繰り返し静脈内投与による鎮痛作用及び作用持続時間への影響は認められなかった<sup>26)</sup>。主代謝物の鎮痛作用は、レミフェンタニルの約1/270であった<sup>27)</sup>。

### 18.3 鎮静作用

麻酔下イヌにおいて、レミフェンタニル0.5µg/kg/分の持続静脈内投与により、脳波のデルタ波形の上昇が認められたことから、鎮静作用を有することが示された<sup>28)</sup>。

### 18.4 オピオイド受容体親和性

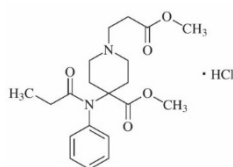
*In vitro*受容体結合試験において、レミフェンタニルはオピオイド受容体、特に $\mu$ -オピオイド受容体に高い親和性を示した（ $\mu$ -、 $\delta$ -及び $\kappa$ -オピオイド受容体に対するIC<sub>50</sub>値は、それぞれ2.6nmol/L、66nmol/L及び6.1µmol/L）<sup>29)</sup>。

## 19. 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

構造式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·HCl

分子量：412.91

性状：白色又はほとんど白色の結晶性の粉末である。

水に溶けやすく、アセトニトリル及びメタノールにやや溶けやすく、エタノール（96）及びジメチルスルホキシドにやや溶けにくい。

融点：200～210℃（分解）

分配係数：17.9（pH7.3、1-オクタノール/緩衝液）

## 20. 取扱い上の注意

高温下での本剤の保存は避けること（25℃以下での保存が望ましい）。

## 21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」〉

5バイアル

〈レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」〉

5バイアル

## \* 23. 主要文献

- 1) Abernethy DR, et al. : Clin Pharmacokinet. 1982 ; 7 (2) : 108-124
- 2) Minto CF, et al. : Anesthesiology 1997 ; 86 (1) : 10-23
- 3) Lang E, et al. : Anesthesiology 1996 ; 85 (4) : 721-728
- 4) Reid JE, et al. : Br J Anaesth. 2000 ; 84 (3) : 422-423
- 5) Russell D, et al. : Br J Anaesth. 1997 ; 79 (4) : 456-459
- 6) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 3 (2) 1) ①
- 7) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 3 (2) 2) ①
- 8) 榎田浩史, 他 : 麻酔と蘇生, 41, 105, 2005
- 9) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2016年8月26日承認 申請資料概要 2.7.2.2.1.1
- 10) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 2 (2) 3)
- 11) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ 1 (4)
- 12) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 2 (3) 4)
- 13) Davis, P. J., et al. : Anesth. Analg., 95, 1305, 2002
- 14) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 3 (6) 1)
- 15) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 3 (3) 3)
- 16) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 3 (3) 1)
- 17) Hoke, J. F., et al. : Anesthesiology, 87, 533, 1997
- 18) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 3 (3) 2)
- 19) Dershwitz, M., et al. : Anesthesiology, 84, 812, 1996
- 20) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 へ 3 (3) 4)
- 21) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ト 3
- 22) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ト 4
- 23) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ト 5
- 24) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2016年8月26日承認 申請資料概要 2.7.6.3
- 25) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ 1 (3) 2) ②
- 26) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ 1 (1) 1)
- 27) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ 1 (4) 1)
- 28) Hoke, J. F., et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997;281(1):226-32
- 29) 申請資料概要 (アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ (3) 1)
- 30) 申請資料概要 (20XX年X月X日承認) 2.7.2.2
- 31) 申請資料概要 (20XX年X月X日承認) 2.7.6.1

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

丸石製薬株式会社 学術情報部

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2

TEL. 0120-014-561

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-065-132 (がん・医療用麻薬専用)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2

### 26.2 販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

**1.8.5 異同対照表（案）**

本申請に係る先発品アルチバ静注用との異同対照表の案を次に添付する。

## 先発品の添付文書と一部変更承認後の添付文書(案)との異同対照表(2021.8)

相違箇所:下線\_\_\_\_\_部分

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
日本標準商品分類番号、貯法、使用期限	** 2022年4月改訂(下線部分)(第9版) * 2021年3月改訂  日本標準商品分類番号 878219  再審査結果公表年月(最新)*2021年12月 効能又は効果追加承認年月(最新)2016年8月 国際誕生年月1996年5月  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	*20XX年X月改訂(第1版、効能変更)  日本標準商品分類番号 878219  貯法: 室温保存  有効期間: 静注用2mg 2年 静注用5mg 3年	本剤について記載するため  添付文書新記載要領への変更のため  添付文書新記載要領による
名称	アルチバ静注用2mg アルチバ静注用5mg	レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	本剤の販売名を記載した
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。	本剤は添加剤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。	添付文書新記載要領への変更のため
禁忌	記載内容に相違がないため省略	相違なし	
組成・性状	1. 組成 添加物 2. 製剤の性状 記載内容に相違がないため省略	1. 組成 添加剤 2. 製剤の性状 相違なし	添付文書新記載要領への変更のため
効能又は効果	成人:全身麻酔の導入及び維持における鎮痛 小児:全身麻酔の維持における鎮痛	○成人:全身麻酔の導入及び維持における鎮痛 ○小児:全身麻酔の維持における鎮痛 ○集中治療における人工呼吸中の鎮痛	本一変による

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
用法及び用量	<p>成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。</p> <p>麻酔導入： 通常、レミフェンタニルとして0.5µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予想される場合には、1.0µg/kg/分とすること。また、必要に応じて、持続静脈内投与開始前にレミフェンタニルとして1.0µg/kgを30～60秒かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管を本剤の投与開始から10分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。</p> <p>麻酔維持： 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。</p> <p>1歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。</p> <p>麻酔維持： 通常、レミフェンタニルとして0.25µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5分間隔で25～100%の範囲で加速又は25～50%の範囲で減速できるが、最大でも1.3µg/kg/分を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして1.0µg/kgを2～5分間隔で追加単回静脈内投与することができる。</p>	<p>〈成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛〉 成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。</p> <p>麻酔導入： 通常、レミフェンタニルとして0.5µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予想される場合には、1.0µg/kg/分とすること。また、必要に応じて、持続静脈内投与開始前にレミフェンタニルとして1.0µg/kgを30～60秒かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管を本剤の投与開始から10分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。</p> <p>麻酔維持： 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。</p> <p>〈小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉 1歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。</p> <p>麻酔維持： 通常、レミフェンタニルとして0.25µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5分間隔で25～100%の範囲で加速又は25～50%の範囲で減速できるが、最大でも1.3µg/kg/分を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして1.0µg/kgを2～5分間隔で追加単回静脈内投与することができる。</p> <p>〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉 通常、成人には、レミフェンタニルとして0.025µg/kg/分の速さで持続静脈内投与を開始し、患者の全身状態を観察しながら、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は5分以上の間隔で、0.1µg/kg/分までは最大0.025µg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1µg/kg/分を超える場合は25～50%の範囲で加速又は最大25%の範囲で減速させるが、投与速度の上限は0.5µg/kg/分とする。投与終了時は、10分以上の間隔で、最大25%ずつ減速させ、0.025µg/kg/分を目安として投与終了する。</p>	<p>本一変による</p>
使用上の注意 効能又は効果に関連する使用上の注意	項目なし	項目なし	
用法及び用量に関連する使用上の注意	<p>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。]</p> <p>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。</p> <p>3. 肥満患者の用量設定は実際の体重よりも標準体重<sup>1)</sup>に基づいて行うことが望ましい。(肥満患者：成人ではBMI25以上)</p>	<p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 肥満患者の用量設定は実際の体重よりも標準体重<sup>1)</sup>に基づいて行うことが望ましい。(肥満患者：成人ではBMI25以上)[16.6.5参照]</p> <p>〈成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛、小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉</p> <p>7.2 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。</p> <p>7.3 本剤を単回静脈内投与する場合は、30秒以上かけて行うこと。[11.1.1参照]</p> <p>〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉</p> <p>7.4 単回静脈内投与は行わないこと。</p>	<p>本一変による</p>

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由														
	<p>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。)</p> <p><b>溶解及び希釈に必要な総液量</b></p> <table border="1" data-bbox="427 472 1016 600"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>	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		<p>14.適用上の注意の項に記載のため</p>
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													
慎重投与	<p>1. ASAⅢ、Ⅳ2)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。]</p> <p>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。]</p> <p>3. 高齢者[心血管系に影響を及ぼすおそれがある。]&lt;「高齢者への投与」の項参照)&gt;</p> <p>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。]</p> <p>5. 不整脈のある患者[徐脈を起こすことがある。]</p> <p>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。]</p> <p>7. 薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい。]</p> <p>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。]</p> <p>9. 気管支喘息の患者[気管支収縮が起こることがある。]</p>	<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 ASAⅢ、Ⅳの患者 開始投与速度を減速し、その後調節すること。血液循環が抑制されるおそれがある。</p> <p>9.1.2 衰弱患者、循環血液量減少のある患者 心血管系に影響を及ぼすおそれがある。</p> <p>9.1.3 重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者 血圧低下や病状の悪化が起こりやすい。[11.1.4参照]</p> <p>9.1.4 不整脈のある患者 徐脈を起こすことがある。[11.1.5参照]</p> <p>9.1.5 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者 呼吸抑制を増強するおそれがある。[11.1.3参照]</p> <p>9.1.6 薬物依存の既往歴のある患者 依存性を生じやすい。</p> <p>9.1.7 痙攣発作の既往歴のある患者 痙攣が起こることがある。[11.1.8参照]</p> <p>9.1.8 気管支喘息の患者 気管支収縮が起こることがある。</p>	<p>9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.8 高齢者に記載のため</p>														
重要な基本的注意	<p>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。</p>	<p>&lt;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&gt;</p> <p>8.5 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。</p>	<p>全身麻酔時に限定される内容であるため</p>														

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>〈成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛、小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉 8.6 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。 〈効能共通〉 8.4 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。 〈効能共通〉 8.1 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疼痛管理を行うこと。 〈効能共通〉 8.3 本剤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。</p> <p>〈成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛、小児：全身麻酔の維持における鎮痛〉 8.7 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。 〈効能共通〉 8.2 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、常時準備しておくこと。</p> <p>〈集中治療における人工呼吸中の鎮痛〉 8.8 本剤の使用に際しては、集中治療に習熟した医師が患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。 8.9 本剤投与中は挿管又は気管切開による気道確保を行うこと。 8.10 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。 8.11 本剤投与中は至適鎮痛レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。鎮痛レベル及び鎮静レベルの両方が至適レベルを満たしていない場合は、先に至適鎮痛レベルを満たすように本剤の投与速度を調節した後、鎮静剤併用の必要性の判断を含め、至適鎮静レベルを満たすように鎮静剤の投与速度を調節すること。 8.12 本剤は鎮静作用を有するため、他の鎮静剤と併用する際には鎮静剤の過量投与に注意すること。 8.13 長期投与後の急激な投与中止により、頻脈、高血圧等の離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には、用法及び用量を遵守し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p>	<p>効能による書き分け</p> <p>疼痛管理は術後(全身麻酔後)に限定されるものではないため</p> <p>全身麻酔時に限定される内容ではないため</p> <p>「集中治療における人工呼吸中の鎮痛」に関する事項のため</p>
相互作用	記載内容に相違がないため省略	相違なし	
併用禁忌	記載内容に相違がないため省略	相違なし	
併用注意	記載内容に相違がないため省略	相違なし	

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
副作用 副作用等発現状況 の概要	<p>*成人 &lt;承認時&gt; 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115例(34.3%)、徐脈74例(22.1%)、悪心59例(17.6%)、悪寒37例(11.0%)、嘔吐32例(9.6%)、低血圧24例(7.2%)等であった。</p> <p>&lt;再審査終了時&gt; 使用成績調査における副作用(臨床検査値の異常変動を含む)は、安全性評価対象例3332例中869例(26.1%)に認められた。主な副作用としては、低血圧398例(11.9%)、血圧低下294例(8.8%)、徐脈185例(5.6%)、悪寒24例(0.7%)、高血圧17例(0.5%)、悪心17例(0.5%)、血圧上昇14例(0.4%)、嘔吐12例(0.4%)等であった。</p> <p>*小児 &lt;承認時&gt; 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。</p>	<p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>添付文書新記載要領による</p>
重大な副作用	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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、レバロルフアン酒石酸塩等)を使用するなど適切な呼吸管理を行うこと。</p> <p>4.*低血圧(5.8%)、血圧低下(28.4%)：低血圧、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。</p> <p>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。</p>	<p>記載なし</p> <p>11.1.1 筋硬直(頻度不明) 発現は本剤の投与量及び投与速度に関連するため、本剤の単回静脈内投与は30秒以上かけて行うこと。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。[7.3、13.2.1参照]</p> <p>11.1.2 換気困難(頻度不明) 筋硬直、喉頭痙攣により換気困難な状況に陥る可能性がある。異常が認められた場合には、筋弛緩剤の使用等適切な処置を行うこと。なお、喉頭痙攣がラリンジアルマスク使用中に出現し、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。</p> <p>11.1.3 呼吸停止(頻度不明)、呼吸抑制(1.1%<sup>注</sup>) 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、レバロルフアン酒石酸塩等)を使用するなど適切な呼吸管理を行うこと。[9.1.5、13.2.2参照]</p> <p>11.1.4 低血圧(3.3%<sup>注</sup>)、血圧低下(頻度不明) 本剤の投与速度の減速、若しくは併用する全身麻酔剤又は鎮静剤の投与速度の減速又は投与量の減量を含め、輸液、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[9.1.3、13.2.3参照]</p> <p>11.1.5 徐脈(1.1%<sup>注</sup>) 本剤の投与速度の減速、若しくは併用する全身麻酔剤又は鎮静剤の投与速度の減速又は投与量の減量を含め、輸液、昇圧剤、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。[9.1.4、13.2.4参照]</p>	<p>当社で実施した試験で発現した副作用について、発現頻度を記載した。</p> <p>当該試験で発現しなかった副作用については頻度不明とした。</p> <p>ベクロニウム臭化物が販売中止のため</p> <p>全身麻酔剤以外の併用薬についても該当する注意喚起であるため</p> <p>全身麻酔剤以外の併用薬についても該当する注意喚起であるため</p>

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
	<p>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)。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>11.1.6 不全収縮、心停止(いずれも頻度不明) 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)。</p> <p>11.1.7 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明) 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。</p> <p>11.1.8 全身痙攣(頻度不明)[9.1.7参照]</p>	
その他の副作用	<p>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。</p> <p>精神障害 0.1～5%未満 幻視、激越</p> <p>神経系障害 0.1～5%未満 振戦 頻度不明 鎮静</p> <p>心臓障害 0.1～5%未満 結節性調律、期外収縮、房室解離、洞房ブロック 頻度不明 心室無収縮、房室ブロック</p> <p>*血管障害 0.1～5%未満 潮紅 頻度不明 高血圧</p> <p>胃腸障害 5%以上 悪心、嘔吐 0.1～5%未満 腹痛、腹部膨満</p> <p>肝胆道系障害 0.1～5%未満 肝機能異常</p> <p>皮膚及び皮下組織障害 0.1～5%未満 紅斑、発疹、皮膚炎</p> <p>腎及び尿路障害 0.1～5%未満 乏尿</p>	<p>注)国内第Ⅲ相試験(集中治療における人工呼吸中の鎮痛)の発現頻度</p> <p>精神障害 0.1～5%未満<sup>注)</sup> 譫妄、落ち着きのなさ 頻度不明 幻視、激越</p> <p>神経系障害 0.1～5%未満<sup>注)</sup> 傾眠 頻度不明 振戦、鎮静</p> <p>心臓障害 頻度不明 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</p> <p>血管障害 頻度不明 潮紅、高血圧</p> <p>呼吸器、胸郭及び縦隔障害 0.1～5%未満<sup>注)</sup> 徐呼吸、過換気</p> <p>胃腸障害 0.1～5%未満<sup>注)</sup> 便秘、悪心 頻度不明 嘔吐、腹痛、腹部膨満</p> <p>肝胆道系障害 0.1～5%未満<sup>注)</sup> 肝機能異常</p> <p>皮膚及び皮下組織障害 0.1～5%未満<sup>注)</sup> 発疹 頻度不明 紅斑、皮膚炎</p> <p>腎及び尿路障害 頻度不明 乏尿</p>	当社で実施した試験で発現した副作用について、発現頻度と共に記載した。また、当該試験で発現しなかった副作用については頻度不明とした。

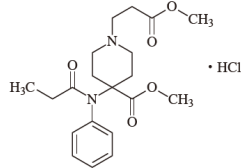
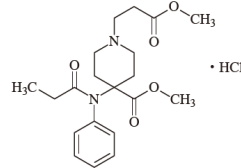
項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
	全身障害及び投与局所様態 5%以上 悪寒 0.1～5%未満 冷感 臨床検査 0.1～5%未満 ビリルビン増加、AST(GOT)増加、LDH増加、ALT(GPT)増加、 血圧上昇、体温低下 傷害、中毒及び処置合併症 頻度不明 術後血圧上昇、創合併症	全身障害及び投与局所様態 頻度不明 悪寒、冷感 臨床検査 0.1～5%未満 <sup>注)</sup> 一回換気量増加 頻度不明 ビリルビン増加、AST(GOT)増加、LDH増加、ALT(GPT)増加、血圧 上昇、体温低下 傷害、中毒及び処置合併症 0.1～5%未満 <sup>注)</sup> 鎮静合併症 頻度不明 術後血圧上昇、創合併症	
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增大するとの報告がある5。]	9.8 高齢者 本剤の開始用量を減量するなど、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与して調節すること。心血管系に影響を及ぼすおそれがあり、血圧低下等の副作用があらわれやすい。本剤の薬理学的作用に対する感受性が增大するとの報告がある <sup>2)</sup> 。	慎重投与に記載していた内容を追加した
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。]	9.5 妊婦 9.5.1 妊産婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 9.5.2 本剤は胎盤を通過するため、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている。	添付文書新記載要領による
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)。	9.7 小児等 <小児:全身麻酔の維持における鎮痛> 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 <集中治療における人工呼吸中の鎮痛> 9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	添付文書新記載要領による
臨床検査結果に及ぼす影響	項目なし	項目なし	
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、レパロルフアン酒石酸塩等)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。	13.1 症状 筋硬直、呼吸抑制、血圧低下、徐脈等があらわれることがある。 13.2 処置 本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、必要に応じて適切な処置等を行うこと。 13.2.1 筋硬直に対しては、筋弛緩剤の投与を行うこと。[11.1.1参照] 13.2.2 呼吸抑制に対しては、必要に応じて麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レパロルフアン酒石酸塩等)の投与を行うこと。[11.1.3参照] 13.2.3 血圧低下に対しては、輸液、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[11.1.4参照] 13.2.4 徐脈に対しては、輸液、昇圧剤、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。[11.1.5参照]	ベクロニウム臭化物が販売中止のため

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由														
適用上の注意	<p>1. 投与経路 (1) 本剤は静脈内へのみ投与すること。 (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。</p> <p>2. 投与前 本剤は投与前にプロポフォール等の薬剤と混合しないこと。また、「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&gt;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)。</p> <p>3. 投与時 (1) <u>本剤の取扱いは、常に厳重な無菌手技で行うこと。</u> (2) <u>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。</u> (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。]</p> <p>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。</p>	<p>14.1 薬剤調整時の注意 14.1.1 注射液の調製方法 (溶解法)レミフェンタニル濃度が1mg/mLになるように、バイアル内に注射用 水、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を注入し、よく振盪して完全に溶解す る。 (希釈法)レミフェンタニルとして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。[14.2参照]</p> <p>溶解及び希釈に必要な総液量</p> <table border="1" data-bbox="1122 523 1718 727"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">100µg/mL</td> <td>2mgバイアル</td> <td>2 mL</td> <td>18mL</td> <td>20mL</td> </tr> <tr> <td>5mgバイアル</td> <td>5 mL</td> <td>45mL</td> <td>50mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>14.1.2 配合変化 チオペンタールと混合すると沈殿を生じるので、別々の投与経路で使用する か、又は同一投与経路を使用する場合は経路内を生理食塩液等の中性溶液 を用いて洗浄するなど、混合しないこと。</p> <p>14.2 薬剤投与前の注意 本剤は投与前にプロポフォール等の薬剤と混合しないこと。また、規定した 溶解液及び希釈液のみを用い、調製すること。本剤を溶解し高pH(pH&gt;6)に なった場合には、含量の低下、分解物の増加が認められている。[14.1.1参照]</p> <p>14.3 薬剤投与時の注意 14.3.1 投与経路 本剤は静脈内へのみ投与すること。 14.3.2 静注用ラインは専用のラインを使用し、静脈穿刺部若しくはその近位に 接続すること。なお、本剤を持続静脈内投与する際には、必ずシリンジポン プ等を用いて行うこと。 14.3.3 血液/血清/血漿と同じ静注用ラインへ本剤を投与しないこと。血液由来 の非特異的エステラーゼにより本剤が加水分解されるおそれがある。</p> <p>14.4 薬剤投与後の注意 14.4.1 本剤の投与終了後、本剤を投与したラインを洗浄する際には、本剤の 残液が急速静注されるおそれがあるので、十分注意すること。本剤を投与する 際に用いた静注用ラインで他の薬剤を投与しないこと。 14.4.2 同一患者に対する一回の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。</p>	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	2mgバイアル	2 mL	18mL	20mL	5mgバイアル	5 mL	45mL	50mL	<p>アルチバは用法及び用量に 関連する使用上の注意に記 載。添付文書新記載要領によ る</p> <p>14.3.1に記載</p> <p>添付文書新記載要領による</p> <p>残液の廃棄については、手術 時に限定されるものではない ため</p>
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	2mgバイアル	2 mL	18mL	20mL													
	5mgバイアル	5 mL	45mL	50mL													

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由															
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 <sup>7)</sup> 。	15.1 臨床使用に基づく情報 低体温による心-肺バイパスの間に、本剤のクリアランスが約20%低下したとの報告がある <sup>5)</sup> 。																
薬物動態	<p>1.*血液中濃度 &lt;成人&gt;<sup>8)</sup> 記載内容に相違がないため省略</p> <p>&lt;小児&gt; 記載内容に相違がないため省略</p> <p>2. 代謝及び排泄<sup>9)~13)</sup> 記載内容に相違がないため省略</p> <p>3. 蛋白結合率 (in vitro)<sup>14)</sup> 記載内容に相違がないため省略</p> <p>4. 高齢者における薬物動態(外国人)<sup>15)</sup> 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3.0µg/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(V<sub>c</sub>)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。</p>	<p>16.1 血中濃度 16.1.1 成人(全身麻酔時) 記載内容に相違がないため省略</p> <p>16.1.2 成人(集中治療下) <u>集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な20歳以上の患者(24例)に、レミフェンタニルとして0.025µg/kg/分で持続静脈内投与開始後、至適鎮痛レベルが得られるように0.5µg/kg/分を上限に投与速度を調節したときの動脈血液中未変化体濃度(平均値±標準偏差)は、投与終了時で1.098±0.6059ng/mL、投与終了後60分には0.02875±0.07245ng/mL(24例中20例で定量下限値未満)となり、動脈血液中未変化体濃度は速やかに低下した。また、薬物動態パラメータは下表の通りであった<sup>30)</sup>。</u></p> <p><u>日本人集中治療患者にレミフェンタニルを持続静脈内投与したときの動脈血液中未変化体の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)</u></p> <table border="1" data-bbox="1106 719 1576 943"> <tbody> <tr> <td>t<sub>1/2</sub> (min) ◦</td> <td>16.97±19.81 ◦</td> <td>◦</td> </tr> <tr> <td>AUC<sub>0-int</sub> (ng·min/mL)</td> <td>1726±2937 ◦</td> <td>◦</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub> (ng/mL) ◦</td> <td>1.803±1.594 ◦</td> <td>◦</td> </tr> <tr> <td>CL (mL/min/kg) ◦</td> <td>41.65±19.70 ◦</td> <td>◦</td> </tr> <tr> <td>V<sub>ss</sub> (mL/kg) ◦</td> <td>9600±16870 ◦</td> <td>◦</td> </tr> </tbody> </table> <p>16.1.3 小児 記載内容に相違がないため省略</p> <p>16.4 代謝 記載内容に相違がないため省略</p> <p>16.5 排泄 記載内容に相違がないため省略</p> <p>16.3 分布 記載内容に相違がないため省略</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者 16.6.1 高齢者 40~65歳(中高年者;26例)及び66歳以上(高齢者;24例)の健康成人男女にレミフェンタニルとして3.0µg/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(V<sub>c</sub>)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(外国人データ)<sup>15)</sup>。</p>	t <sub>1/2</sub> (min) ◦	16.97±19.81 ◦	◦	AUC <sub>0-int</sub> (ng·min/mL)	1726±2937 ◦	◦	C <sub>max</sub> (ng/mL) ◦	1.803±1.594 ◦	◦	CL (mL/min/kg) ◦	41.65±19.70 ◦	◦	V <sub>ss</sub> (mL/kg) ◦	9600±16870 ◦	◦	<p>当社で実施した試験に基づき追加した</p> <p>添付文書新記載要領に基づき、詳細を記載したため</p>
t <sub>1/2</sub> (min) ◦	16.97±19.81 ◦	◦																
AUC <sub>0-int</sub> (ng·min/mL)	1726±2937 ◦	◦																
C <sub>max</sub> (ng/mL) ◦	1.803±1.594 ◦	◦																
CL (mL/min/kg) ◦	41.65±19.70 ◦	◦																
V <sub>ss</sub> (mL/kg) ◦	9600±16870 ◦	◦																

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
	<p>5. 腎機能障害患者における薬物動態(外国人)<sup>16)</sup> 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<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>で1時間持続静脈内投与後、0.025又は0.05<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>で3時間持続静脈内投与したとき、<u>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。</u></p> <p>6. 血液透析患者における薬物動態(外国人)<sup>16)</sup> 記載内容に相違がないため省略</p> <p>7. 肝機能障害患者における薬物動態(外国人)<sup>17)</sup> 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<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>で1時間持続静脈内投与後、0.025又は0.05<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>で3時間持続静脈内投与したとき、<u>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。</u></p> <p>8. 肥満患者における薬物動態(外国人)<sup>18)</sup> 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<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>を1時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V<sub>c</sub>、CL及び定常状態における分布容積(V<sub>ss</sub>)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<sup>1)</sup>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<sub>1/2</sub>においては両群間で違いは認められなかった。</p>	<p>16.6.2 腎機能障害患者 腎機能障害患者15例にレミフェンタニルとして0.0125又は0.025<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>で1時間持続静脈内投与後、0.025又は0.05<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>で3時間持続静脈内投与したとき、<u>腎機能正常者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、腎機能障害患者において脱メチル体代謝物の薬物動態パラメータは腎機能正常者と比べてC<sub>max</sub>で3~3.5倍、AUCで22~34倍増加し、t<sub>1/2</sub>は15~20倍延長した(外国人データ<sup>16),17)</sup>。</u></p> <p>16.6.3 血液透析患者 記載内容に相違がないため省略</p> <p>16.6.4 肝機能障害患者 肝機能障害患者10例にレミフェンタニルとして0.0125又は0.025<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>で1時間持続静脈内投与後、0.025又は0.05<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>で3時間持続静脈内投与したとき、<u>肝機能正常者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<sup>18),19)</sup>。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(外国人データ)<sup>19)</sup>。</u></p> <p>16.6.5 肥満患者 肥満患者(実体重が標準体重を80%以上超過)12例にレミフェンタニルとして7.5又は10<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>を1時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V<sub>c</sub>、CL及び定常状態における分布容積(V<sub>ss</sub>)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<sup>1)</sup>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<sub>1/2</sub>においては両群間で違いは認められなかった(外国人データ)<sup>20)</sup>。[7.1参照]</p>	
臨床成績	<p>*&lt;成人&gt; 国内第Ⅲ相試験167例(静脈麻酔剤併用試験)<sup>19)</sup>及び80例(吸入麻酔剤併用試験)<sup>20)</sup>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。</p> <p>(臨床成績の表) 記載内容に相違がないため省略</p>	<p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 (成人:全身麻酔の導入及び維持における鎮痛) 17.1.1 国内第Ⅲ相試験 国内第Ⅲ相試験167例(静脈麻酔剤併用二重盲検試験:麻酔導入は本剤1.0<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>を静脈内投与後、1.0<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>(高用量群)又は0.5<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>(低用量群)を持続静脈内投与。麻酔維持は0.5<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>(高用量群)又は0.25<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>(低用量群)を持続静脈内投与)及び80例(吸入麻酔剤併用非盲検試験:麻酔導入は本剤1.0<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>を静脈内投与後、0.5<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>を持続静脈内投与[強い刺激が予想される場合は1.0<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>も可])。麻酔維持は0.25<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}</math>を持続静脈内投与)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。副作用発現率は、65.9%(110/167例)及び71.3%(57/80例)であり、10%以上に発現した副作用は、静脈麻酔剤併用試験で血圧低下、徐脈、嘔気及び戦慄、吸入麻酔剤併用試験で血圧低下、悪心、徐脈、嘔吐及び悪寒であった<sup>21), 22)</sup>。</p> <p>(臨床成績の表) 記載内容に相違がないため省略</p>	添付文書新記載要領に基づき、詳細を記載したため

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
	<p>なお、ASAⅢ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<sup>21)</sup>。</p> <p>&lt;小児&gt; 国内第Ⅲ相試験<sup>22)</sup>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<sup>注1)</sup>10.0% (8/80例)及び心拍数増加<sup>注2)</sup>2.5% (2/80例)であり、身体反応<sup>注3)</sup>及び自律神経性反応<sup>注4)</sup>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。</p> <p>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分以上持続する。 注3)体動、嚔下、顔をしかめる、開眼を観察できる。 注4)発汗、流涙、散瞳を観察できる。</p>	<p>17.1.2 国内第Ⅲ相試験 ASAⅢに分類される15例の全身麻酔施行患者を対象に、非盲検下で本剤1.0μg/kgを静脈内投与後、0.5μg/kg/分の持続静脈内投与[強い刺激が予想される場合は1.0μg/kg/分も可]により麻酔導入し、0.25μg/kg/分の持続静脈内投与で麻酔を維持した。その結果、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(17.1.1項)と比較して高い反応率であった。また、術後には、全例で早期抜管が可能であった。副作用発現率は73.3% (11/15例)であり、血圧低下が11例にみられた<sup>23)</sup>。</p> <p>&lt;小児:全身麻酔の維持における鎮痛&gt; 17.1.3 国内第Ⅲ相試験 1～15歳の全身麻酔下の日本人小児患者80例を対象に、非盲検下で本剤0.25μg/kg/分の持続静脈内投与(必要時に1.0μg/kgの単回静脈内投与)により、麻酔を維持した。その結果、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<sup>注1)</sup>10.0% (8/80例)及び心拍数増加<sup>注2)</sup>2.5% (2/80例)であり、身体反応<sup>注3)</sup>及び自律神経性反応<sup>注4)</sup>は報告されなかった。また、手術中のレミフェンタニルの鎮痛効果に対する総合評価は全例で有効と判定された。副作用発現率は30.0% (24/80例)であり、主な副作用は心拍数減少(26.3%)であった<sup>24)</sup>。</p> <p>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分以上持続する。 注3)体動、嚔下、顔をしかめる、開眼を観察できる。 注4)発汗、流涙、散瞳を観察できる。</p> <p>&lt;集中治療における人工呼吸中の鎮痛&gt; 17.1.4 国内第Ⅲ相試験 集中治療において人工呼吸管理下で鎮痛が必要な20歳以上の患者182例を無作為に割り付け(本剤群92例、フェンタニル群90例)、二重盲検下で至適鎮痛レベルが得られるように本剤群では0.025μg/kg/分で持続静脈内投与を開始後、0.5μg/kg/分を上限に投与速度を調節し、フェンタニル群では1～2μg/kgを緩徐に静注して0.1μg/kg/時で持続静脈内投与を開始後、2μg/kg/時を上限に投与速度を調節した。その結果、レスキュー鎮痛薬を使用しなかった被験者の割合は、本剤群で100.0% (92/92例)、フェンタニル群では97.8% (88/90例)であり、その群間差の95%信頼区間の下限値(-0.8%)が事前に規定した非劣性マージン(-15%)を上回ったことから、本剤群のフェンタニル群に対する非劣性が示された。本剤群の副作用発現頻度は13.0% (12/92例)であり、主な副作用は、低血圧3.3% (3/92例)、徐呼吸2.2% (2/92例)であった<sup>31)</sup>。</p>	<p>当社で実施した試験に基づき追加した</p>
薬効薬理		<p>18.1 作用機序 レミフェンタニルは、μ-オピオイド受容体の選択的なアゴニストとして作用し、鎮痛作用を示すものと考えられる<sup>25)</sup>。</p>	添付文書新記載要領による

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
	<p>1. 鎮痛作用<sup>23)、24)</sup> 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。</p> <p>2. 鎮静作用<sup>25)</sup> 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。</p> <p>3. 作用機序<sup>26)</sup> 受容体結合試験において、レミフェンタニルはμ-、δ-及びκ-オピオイド受容体に対して親和性を示した(それぞれ、IC50=2.6nmol/L、66nmol/L及び6.1 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。</p>	<p>18.2 鎮痛作用 ラット輻射熱法において、レミフェンタニルの静脈内投与により、用量依存的な鎮痛作用及び作用持続時間の延長を示した。また、高用量投与並びに持続静脈内投与においても、作用消失が非常に速やかなことが示され、繰り返し静脈内投与による鎮痛作用及び作用持続時間への影響は認められなかった<sup>26)</sup>。主代謝物の鎮痛作用は、レミフェンタニルの約1/270であった<sup>27)</sup>。</p> <p>18.3 鎮静作用 麻酔下イヌにおいて、レミフェンタニル0.5μg/kg/分の持続静脈内投与により、<u>脳波のデルタ波形の上昇が認められたことから、鎮静作用を有することが示された</u><sup>28)</sup>。</p> <p>18.4 オピオイド受容体親和性 <u>In vitro</u> 受容体結合試験において、レミフェンタニルはオピオイド受容体、特に<u>μ-オピオイド受容体に高い親和性を示した</u>(μ-、δ-及びκ-オピオイド受容体に対するIC50値は、それぞれ2.6nmol/L、66nmol/L及び6.1 μmol/L)<sup>29)</sup>。</p>	18.1 作用機序に記載
有効成分に関する理化学的知見	<p>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<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·HCl 分子量: 412.91 化学構造式:</p>  <p>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°C(分解) 分配係数: 17.9 (pH7.3、1-オクタノール/緩衝液)</p>	<p>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<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·HCl 分子量: 412.91 構造式:</p>  <p>性状: 白色又はほとんど白色の結晶性の粉末である。 水に溶けやすく、メタノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、エタノール(96)及びジメチルスルホキシドにやや溶けにくい。 融点: 200～210°C(分解) 分配係数: 17.9 (pH7.3、1-オクタノール/緩衝液)</p>	本剤の有効成分の試験結果に基づき記載しているため
取扱い上の注意	高温下での本剤の保存は避けること(25°C以下での保存が望ましい)。 <sup>[2mgバイアルを30°C/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。]</sup>	高温下での本剤の保存は避けること(25°C以下での保存が望ましい)。	
承認条件	記載なし	21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。	本一変による
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	レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」5バイアル レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」5バイアル	本剤の販売名を記載した

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
主要文献及び文献請求先	<p><b>【主要文献】</b></p> <p>1) Abernethy, D. R., et al.: Clin. Pharmacokinetics, 7, 108, 1982</p> <p>2) 花岡 一雄, 他: 臨床麻酔学全書(上巻)P. 500, 2002</p> <p>3) Lang, E., et al.: Anesthesiology, 85, 721, 1996</p> <p>4) Reid, J. E., et al.: Br. J. Anaesth., 84, 422, 2000</p> <p>5) Minto, C. F., et al.: Anesthesiology, 86, 10, 1997</p> <p>6) 社内資料</p> <p>7) Russell, D., et al.: Br. J. Anaesth., 79, 456, 1997</p> <p>8) 榎田浩史, 他: 麻酔と蘇生, 41, 105, 2005</p> <p>9) Lahev, A. P., et al.: 社内資料</p> <p>10) Selinger, K., et al.: 社内資料</p> <p>11) Chism, J., et al.: 社内資料</p> <p>12) Davis, P. J., et al.: Anesth. Analg., 95, 1305, 2002</p> <p>13) 福原 富男: 社内資料</p> <p>14) McFarlane, K. J., et al.: 社内資料</p> <p>15) Stanski, D. R., et al.: 社内資料</p> <p>16) Hoke, J. F., et al.: Anesthesiology, 87, 533, 1997</p> <p>17) Dershwitz, M., et al.: Anesthesiology, 84, 812, 1996</p> <p>18) Egan, T. D., et al.: 社内資料</p> <p>19) 榎田 浩史, 他: 麻酔と蘇生, 41, 117, 2005</p> <p>20) 山蔭 道明, 他: 麻酔と蘇生, 41, 127, 2005</p> <p>21) 長田 理, 他: 麻酔と蘇生, 41, 137, 2005</p> <p>22) 社内資料</p> <p>23) 伊藤 昭人: 社内資料</p> <p>24) 社内資料</p> <p>25) Hoke, J. F., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 281, 226, 1997</p> <p>26) James, M. K.: 社内資料</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>1) Abernethy DR, et al.: Clin Pharmacokinetics. 1982;7(2):108-124</p> <p>2) Minto CF, et al.: Anesthesiology 1997;86(1):10-23</p> <p>3) Lang E, et al.: Anesthesiology 1996;85(4):721-728</p> <p>4) Reid JE, et al.: Br J Anaesth. 2000;84(3):422-423</p> <p>5) Russell D, et al.: Br J Anaesth. 1997;79(4):456-459</p> <p>6) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ3(2)1)①</p> <p>7) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ3(2)2)①</p> <p>8) 榎田浩史, 他: 麻酔と蘇生, 41, 105, 2005</p> <p>9) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2016年8月26日承認 申請資料概要 2.7.2.2.1.1</p> <p>10) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ2(2)3)</p> <p>11) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ1(4)</p> <p>12) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ2(3)4)</p> <p>13) Davis, P. J., et al.: Anesth. Analg., 95, 1305, 2002</p> <p>14) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ3(6)1)</p> <p>15) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ3(3)3)</p> <p>16) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ3(3)1)</p> <p>17) Hoke, J. F., et al.: Anesthesiology, 87, 533, 1997</p> <p>18) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ3(3)2)</p> <p>19) Dershwitz, M., et al.: Anesthesiology, 84, 812, 1996</p> <p>20) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要へ3(3)4)</p>	添付文書内容にあわせ、主要文献を記載したため

項目	先発品 アルチバ®静注用2mg、アルチバ®静注用5mg	申請品目 レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」、 レミフェンタニル静注用5mg「第一三共」	相違理由
	<p><b>【文献請求先】</b>                      文献請求先・製品情報お問い合わせ先                      主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  <u>ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター</u>  <u>〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2</u>  <u>電話番号フリーダイヤル 0120-183-275</u>  <u>FAX番号0120-275-831</u>  <u>受付時間 9:00~17:40(土・日・祝日および会社休日を除く)</u></p>	<p>21) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ト3)                      22) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ト4)                      23) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ト5)                      24) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2016年8月26日承認 申請資料概要 2.7.6.3)                      25) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ1(3)2)②)                      26) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ1(1)1)                      27) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ1(4)1)                      28) Hoke, J. F., et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1997;281(1):226-32                      29) 申請資料概要(アルチバ静注用2mg/アルチバ静注用5mg 2006年10月20日承認 申請資料概要 ホ(3)1)                      30) 申請資料概要(20XX年X月X日承認)2.7.2.2                      31) 申請資料概要(20XX年X月X日承認)2.7.6.1</p> <p>24.文献請求先及び問い合わせ先  <u>丸石製薬株式会社 学術情報部</u>  <u>〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2</u>  <u>TEL:0120-014-561</u></p> <p><u>第一三共株式会社 製品情報センター</u>  <u>〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1</u>  <u>TEL:0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)</u></p>	<p>本剤について記載した</p>
<p>製造販売業者氏名又は名称及び住所</p>	<p>製造販売元 ヤンセンファーマ株式会社  <u>〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2</u></p>	<p>26.製造販売業者等                      26.1 製造販売元  <u>丸石製薬株式会社</u>  <u>大阪市鶴見区今津中2-4-2</u>                      26.2 販売元  <u>第一三共株式会社</u>  <u>東京都中央区日本橋本町3-5-1</u></p>	<p>本剤について記載した</p>

## 目次

1.9 一般的名称に係る文書 .....	2
----------------------	---

**1. 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.9 一般的名称に係る文書**

本申請に係る該当資料なし

## 目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	2
------------------------------	---

**1. 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

**1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ**

本申請に係る該当資料なし

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
<b>第3部 品質に関する文書</b>									
		該当資料なし							
<b>第4部 非臨床試験報告書</b>									
		該当資料なし							
<b>第5部 臨床試験報告書</b>									
5.2 全臨床試験一覧表									
		臨床試験一覧表	丸石製薬株式会社	-	-	-	-	-	-
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									
		該当資料なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし							
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	069-151	LC/MS/MS法によるヒト血中レミフェンタニル濃度測定法バリデーション最終報告書	XXXXXXXXXX	20XX年X月~20XX年X月	日本	国内	社内資料	評価	-
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									
		該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし							
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									
		該当資料なし							
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5341 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし							
5342 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし							
535 有効性及び安全性試験報告書									
5351 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5351-1	MR13A11A-1	集中治療下におけるMR13A11Aの有効性、安全性及び薬物動態を検討する第III相二重盲検比較試験 (MR13A11A-1) 治験総括報告書	丸石製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	日本	国内	社内資料	評価	あり
5352 非対照試験報告書									
		該当資料なし							
5353 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
		該当資料なし							
5354 その他の臨床試験報告書									
		該当資料なし							
536 市販後の使用経験に関する報告書									
		該当資料なし							
537 患者データ一覧表及び症例記録									
537-1	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
537-2	-	副作用症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
537-3	-	重篤な有害事象症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
537-4	-	臨床検査値異常変動症例一覧表	-	-	-	-	-	-	-
537-5	-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-	-
54 参考文献									
54-1	-	現代ICU鎮静には鎮痛が欠かせない：analgesia based sedationとは	讚井裕満	-	-	-	日臨麻会誌	参考	-
54-2	-	ICUにおけるオピオイド	行岡秀和	-	-	-	日臨麻会誌	参考	-
54-3	-	日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン	日本集中治療医学会J-PADガイドライン作成委員会	-	-	-	日集中医誌	参考	-
54-4	-	集中治療領域における痛み・不穏・せん妄管理の現状調査	日本集中治療医学会J-PADガイドライン検討委員会	-	-	-	日集中医誌	参考	-
54-5	-	Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU	Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al	-	-	-	Crit Care Med	参考	-
54-6	-	Influence of opioid choice on mechanical ventilation duration and ICU length of stay	Futier E, Chanques G, Constantin SC, Vernis L, Barres A, Guerin R, et al	-	-	-	Minerva Anestesiol	参考	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5 4-7	-	Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands	Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, van Zanten ARH, Foudraïne NA, et al	-	-	-	Intensive Care Med	参考	-
5 4-8	-	The place for short-acting opioids; special emphasis on remifentanyl	Wilhelm W, Kreuer S	-	-	-	Critical Care	参考	-
5 4-9	-	レミフェンタニルの麻酔科領域における位置づけ	横田浩史	-	-	-	麻酔	参考	-
5 4-10	-	The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (G187084B) in healthy adult male volunteers	Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al	-	-	-	Anesthesiology	参考	-
5 4-11	-	超短時間作用性オピオイド鎮痛薬；GG084（塩酸レミフェンタニル）の単回静脈内投与（STEP1）及び持続静脈内投与（STEP2）における薬物動態，有効性と安全性の探索的検討-前期第II相臨床試験-	横田浩史, 真下節	-	-	-	麻酔と蘇生	参考	-
5 4-12	-	術前評価の共通指標 ASA-PSを知る	津崎 晃一	-	-	-	LiSA	参考	-
5 4-13	-	アルチバ®静注用2mg/5mg 再審査報告書	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構	-	-	-	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載	参考	-