

再審査報告書

令和3年10月19日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アルチバ静注用 2 mg アルチバ静注用 5 mg
有 効 成 分 名	レミフェンタニル塩酸塩
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。 <ul style="list-style-type: none"> 麻酔導入：通常、レミフェンタニルとして 0.5 µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、ダブルルーメンチューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予想される場合には、1.0 µg/kg/分とすること。また、必要に応じて、持続静脈内投与開始前にレミフェンタニルとして 1.0 µg/kg を 30～60 秒かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管をアルチバ静注用 2 mg、5 mg（以下、本剤）の投与開始から 10 分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。 麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして 0.25 µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5 分間隔で 25～100%の範囲で加速又は 25～50%の範囲で減速できるが、最大でも 2.0 µg/kg/分を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして 0.5～1.0 µg/kg を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。 <u>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。</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして 0.25 µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5 分間隔で 25～100%の範囲で加速又は 25～50%の範囲で減速できるが、最大でも 1.3 µg/kg/分を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして 1.0 µg/kg を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。</u>
承 認 年 月 日	2006 年 10 月 20 日（成人） <u>2016 年 8 月 26 日（小児）</u>
再 審 査 期 間	8 年*（成人） <u>4 年（小児）</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アルチバ静注用 2 mg 及び同静注用 5 mg（以下、「本剤」）については、承認条件に基づき策定された本剤の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・筋硬直 ・換気困難 ・呼吸停止、呼吸抑制 ・血圧低下 ・徐脈、心停止 ・ショック、アナフィラキシー ・全身痙攣 ・依存性 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> ・重症度の高い小児患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性（小児） 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・小児に対する特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児に対する特定使用成績調査 	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

小児に対する特定使用成績調査	
目的	小児患者を対象に本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	筋硬直、換気困難、呼吸停止、呼吸抑制、血圧低下、徐脈、心停止、ショック、アナフィラキシー、全身痙攣、依存性、重症度の高い小児患者における安全性
有効性に関する検討事項	皮膚切開の刺激による反応
調査方法	連続調査方式
対象患者	小児患者において、全身麻酔の維持における鎮痛に対して本剤が投与された患者（過去に全身麻酔において本剤の使用経験のある患者を除く）
実施期間	平成 28 年 10 月から平成 29 年 12 月
目標症例数	255 例（ASA ^{*1} 分類クラスⅢ以上の症例を 10 例以上）
観察期間	本剤を投与した日（投与開始から回復室を出るまでを目安）
実施施設数	36 施設
収集症例数	307 例 ^{*2}
安全性解析対象症例数	307 例
有効性解析対象症例数	263 例
備考	<p>^{*1} 米国麻酔科学会（ASA）による術前状態分類で、各クラスの定義は以下のとおり。 クラスⅠ：一般的な状態は良好で、手術の対象疾患は限局して全身的障害を引き起こさない クラスⅡ：軽度の全身疾患を有し、疾患は外科的治療の対象またはそれ以外のもの クラスⅢ：高度の全身疾患で日常生活は妨げられているが、運動不可能ではない クラスⅣ：生命を脅かされる全身疾患があり、日常活動が不可能 クラスⅤ：瀕死の状態、手術をしてもしなくても助かる可能性が少ない</p> <p>^{*2} 1 歳未満：16 例（5.2%）、1 歳以上 5 歳未満：86 例（28.0%）、5 歳以上 10 歳未満：112 例（36.5%）、10 歳以上 15 歳未満：93 例（30.3%）、15 歳以上：該当なし</p>

	ASA 分類 (区分 1) I : 223 例 (72.6%)、II : 72 例 (23.5%)、III : 11 例 (3.6%)、IV : 1 例 (0.3%)、V : 該当なし、不明 : 該当なし
--	--

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査における副作用発現割合は 4.6% (14/307 例) であり、発現した副作用は、徐脈 [1.0% (3/307 例)]、低血圧及び血圧低下 [各 0.7% (2/307 例)]、低血糖、激越、喘息、呼吸困難、悪心、嘔吐、蕁麻疹及び疼痛 [各 0.3% (1/307 例)] であった。重篤な副作用は、徐脈 3 件及び血圧低下 2 件であったが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

本調査の結果は、承認時までの国内臨床試験での副作用発現割合 [成人 : 66.9% (224/335 例、小児 : 30.0% (24/80 例)] を上回らず、承認時までの国内第Ⅲ相試験 (小児対象 ULTIVAANS3001 試験) における副作用の種類¹⁾ と違いはみられなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は、表 4 のとおりであった。

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	307 例	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
筋硬直 ^{※3}	0	0
換気困難 ^{※4}	0	0
呼吸停止・呼吸抑制 ^{※5}	0	0
血圧低下 ^{※6}	2 (0.7)	2 (0.7)
徐脈・心停止 ^{※7}	3 (1.0)	0
ショック・アナフィラキシー ^{※8}	0	0
全身痙攣 ^{※9}	0	0
依存性 ^{※10}	0	0

MedDRA/J version 23.0

下記リスクの定義において、MedDRAの基本語をPT、標準検索式をSMQとする。

※3 筋硬直 : PT 筋固縮、喉頭痙攣、低換気、筋骨格硬直、筋緊張、筋痙縮、筋攣縮、筋痙直

※4 換気困難 : 特定の PT は定義せず、筋硬直を発現した症例の中から換気困難を発現している症例を特定する。

※5 呼吸停止・呼吸抑制 : SMQ 急性中枢性呼吸抑制 (狭域)、PT 急性呼吸不全、無呼吸、無呼吸発作、徐呼吸、息こらえ、中枢性肺泡性低換気、減呼吸、低換気、新生児低換気、新生児呼吸停止、新生児呼吸抑制、新生児呼吸不全、呼吸停止、呼吸抑制、呼吸深度減少、呼吸不全、呼吸麻痺、呼吸数減少、呼吸音消失、呼吸音異常、術後呼吸不全、肺膨張不全、乳児無呼吸

※6 血圧低下 : PT 血圧低下、低血圧、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下

※7 徐脈・心停止 : PT 徐脈、変時性応答不全、徐脈性不整脈、心室無収縮、アダムス・ストークス症候群、死戦調律、房室ブロック、完全房室ブロック、第二度房室ブロック、伝導障害、ルネーグル病、洞房ブロック、三束ブロック、結節性不整脈、結節性調律、洞結節機能不全、洞停止、洞性徐脈、移動性ペースメーカー、無脈性電気活動、心室固有調律、先天性心ブロック、心停止、新生児心停止、心肺停止、新生児心肺停止

※8 ショック・アナフィラキシー : SMQ アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (狭域)、PT アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、循環虚脱、ショック、ショック症状、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー性輸血反応、血液分布異常性ショック、処置によるショック

¹⁾ 国内第Ⅲ相試験 (ULTIVAANS3001 試験) における副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) は、心拍数減少 21 例 (26.3%)、収縮期血圧低下 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。

※⁹ 全身痙攣：SMQ 痙攣（狭域）、PT 脱力発作、てんかん性自動症、局在性痙攣、痙攣閾値低下、既視感、夢幻状態、薬物離脱性痙攣、子痙、てんかん、てんかんの前兆、熱性痙攣、非痙攣性全般てんかん、全身性強直性間代性発作、点頭てんかん、小発作てんかん、外傷後てんかん、痙攣発作、無酸素性発作、単純部分発作、てんかん重積状態、側頭葉てんかん、強直性痙攣、鉤発作、発作後状態、低血糖性痙攣、レノックス・ガストー症候群、前頭葉てんかん、自律神経発作、強直性間代性運動、後天性てんかん性失語症、小児痙攣、発作後麻痺、発作後頭痛、間代性痙攣、ラフォラ・ミオクロニーてんかん、ミオクロニーてんかん、バルト型ミオクロニーてんかん、二次性全般化を伴う部分発作、アルコール性痙攣、非定型良性部分てんかん、てんかん精神病、部分発作、てんかんにおける原因不明の突然死、良性家族性新生児痙攣、モリブデン補因子欠損症、赤色ぼろ線維・ミオクロニーてんかん症候群、良性ローランドてんかん、発作後精神病、発作様現象、特発性全般てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、群発発作、高血糖性痙攣、ピオチニダーゼ欠損症、サブプレッションバーストを伴う早期乳児てんかん性脳症、低カルシウム血症性痙攣、低ナトリウム血症性痙攣、裂脳症、脳回切除、多小脳回、二重皮質症候群、乳児重症ミオクロニーてんかん、強直肢位、発作症状の変化、片頭痛により誘発される痙攣、難治頻回部分発作重積型急性脳炎、脳卒中後痙攣発作、脳卒中後てんかん、片側巨脳症、グルコーストランスポーター1欠損症候群、CSWS 症候群、2-ヒドロキシグルタル酸尿症、アスパラギン酸グルタミン酸輸送体欠損症、認知障害発作、熱性感染症関連てんかん症候群、てんかん手術、軟膜下皮質多切術、結節性硬化症複合体、ミオクロニー脱力発作を伴うてんかん、一過性てんかん性健忘、新生児痙攣、新生児てんかん発作、異所性灰白質、1p36欠失症候群

※¹⁰ 依存性：SMQ 薬物乱用および依存（狭域）、PT 薬物乱用、薬物依存、薬物依存、分娩前、薬物依存、分娩後、企图的過量投与、不正薬剤母体使用、薬物乱用者、母体の物質乱用による新生児合併症、物質乱用、ドーパミン調節障害症候群、物質乱用者、企图的製品誤用、物質依存、薬物使用障害、薬物使用障害、分娩前、薬物使用障害、分娩後、物質使用障害

重要な不足情報について、ASA 分類クラスⅢ及びⅣの症例を重症度の高い小児患者として検討した結果、12 例〔ASA 分類クラスⅢ：11 例、及びクラスⅣ：1 例〕を収集した。副作用は 1 例（8.3%）に悪心の発現が認められたが、他にも被疑薬があり、本剤との因果関係は明確ではなかった。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知²⁾・重篤 9 例 9 件、既知³⁾・重篤 15 例 16 件、未知・非重篤 12 例 13 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 21 例 22 件であり、主な副作用⁴⁾ は表 5 のとおりであった。これらのうち、胎児心拍数基線細変動障害、新生児傾眠、新生児低換気及びアプガールスコア低値は、分娩時等に母体に投与し、胎児あるいは新生児に生じた副作用であった。小児投与時に発現した副作用は、冠動脈攣縮、循環虚脱、気管支痙攣、離脱症候群及び悪性高熱であり、いずれの副作用も件数が 1 件あるいは 2 件と少ないことから、現時点で新たな安全対策上の追加の措置を講じる必要性はないと判断し、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	21	22	9	9	12	13
神経系障害	3	3	1	1	2	2
新生児傾眠	2	2	1	1	1	1
心臓障害	2	2	2	2	0	0
冠動脈攣縮	1	1	1	1	0	0
胎児心拍数基線細変動障害	1	1	1	1	0	0
血管障害	1	1	1	1	0	0
循環虚脱	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	2	2	3	4
気管支痙攣	1	1	1	1	0	0
新生児低換気	1	1	1	1	0	0

2) 添付文書の記載から予測できない副作用

3) 添付文書の記載から予測できる副作用

4) 重篤な副作用が 1 例以上発現した事象をまとめた

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	2	2	3	3
悪性高熱	1	1	1	1	0	0
離脱症候群	1	1	1	1	0	0
臨床検査	3	3	1	1	2	2
アプガールスコア低値	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 23.0

以上の結果から、現時点では新たな安全性上の懸念はないと考えた。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

有効性は「血行動態反応（心拍数、収縮期血圧）」、「身体反応（体動、咳嗽、顔をしかめる、開眼）」及び「自律神経性反応（流涙、発汗）」の3つの指標を用いた「皮膚切開の刺激による反応の状況」により評価した。3つの指標のうち、いずれも反応がなかった場合を有効、1つでも反応があったものを無効として、有効率⁵⁾を集計した。

本調査の有効性の評価結果は表6のとおりであった。承認時までの国内第Ⅲ相試験（ULTIVAANS3001試験）の有効性は、皮膚切開の刺激に反応した被験者の割合（反応率）により評価しており、国内第Ⅲ相試験での反応率は11.3%（9/80例）であった。本調査の有効率（無反応率）99.2%（261/263例）⁶⁾は、承認時の反応率を上回ることはなかった。

なお、ASA分類クラスⅢ以上の症例の有効率（無反応率）は100%（10/10例）であり、全体と比較して特に違いはみられなかった。

表6 有効性の評価

項目	症例数	有効症例数 (% ^{*11})	無効症例数 (%)
全体	263	261 (99.2)	2 (0.8)
ASA分類			
Ⅲ未満	253	251 (99.2)	2 (0.8)
Ⅲ以上	10	10 (100)	0
不明	0	0	0
未記載	0	0	0

^{*11}有効率（無反応率）＝（有効症例数／（有効症例数＋無効症例数））×100

以上の結果から、本剤の有効性に新たな懸念は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

⁵⁾ 有効率（無反応率）＝（有効症例数／（有効症例数＋無効症例数））×100

⁶⁾ 特定使用成績調査における反応率（無効症例割合）は0.8%（2/263例）に相当する

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報、安全性速報、出荷停止等の措置はなかった。平成30年4月に製品出荷試験時に誤った検体を用いたことが判明したため、製品の自主回収を行ったが、出荷した製品⁷⁾による健康被害の報告はなかった。

再審査期間中において、表7に示す外国の措置報告は3件あり、研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局により、レミフェンタニルとの併用に関して、オピオイド医薬品、ベンゾジアゼピン系薬剤及び他の中枢神経抑制薬剤の添付文書の警告欄に注意喚起が追加された（1件、平成28年9月） ② 英国医薬品庁による外箱記載や添付文書改訂について、レミフェンタニルを含むオピオイド含有製剤の依存性などに関する注意喚起の要請が行われた（2件、令和元年5月等）
研究報告	該当なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された今回の再審査対象に関する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

⁷⁾ 適切な試験検体を用いて再試験を実施した結果、試験項目の結果に異常がないことを確認した。