

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

全身麻酔用鎮痛剤

劇薬、麻薬、処方箋医薬品

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"

静注用レミフェンタニル塩酸塩

剤 形	凍結乾燥注射剤
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、麻薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	レミフェンタニル 静注用 2mg「第一三共」： 1 バイアル中に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）を含有 レミフェンタニル 静注用 5mg「第一三共」： 1 バイアル中に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）を含有
一 般 名	和名：レミフェンタニル塩酸塩 洋名：Remifentanil Hydrochloride (JAN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2016年2月15日 製造販売承認事項 一部変更承認年月日：2021年1月20日（効能・効果追加による） 薬価基準収載年月日：2016年12月9日 発売年月日：2016年12月9日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 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
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL：0120-014-561 FAX：06-6965-0900 医療関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs 第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用） FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本 IF は 2021 年 3 月改訂（第 5 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	6
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	6
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
(1) 和 名	2	14. その他	6
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	7
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	7
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	7
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	8
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	8
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
7. CAS 登録番号	2	2) 比較試験	8
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	8
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	8
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	8
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	8
(3) 吸湿性	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	8
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	9
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	9
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	10
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	10
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	10
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	10
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	10
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	(4) 中毒域	10
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	10
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	10
(2) 添加物	4	2. 薬物速度論的パラメータ	10
(3) 電解質の濃度	4	(1) 解析方法	10
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 吸収速度定数	10
(5) その他	4	(3) バイオアベイラビリティ	11
3. 注射剤の調製法	4	(4) 消失速度定数	11
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(5) クリアランス	11
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	(6) 分布容積	11
6. 溶解後の安定性	5		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
8. 生物学的試験法	5		

(7) 血漿蛋白結合率	11	13. 過量投与	17
3. 吸 収	11	14. 適用上の注意	18
4. 分 布	11	15. その他の注意	18
(1) 血液－脳関門通過性	11	16. その他	18
(2) 血液－胎盤関門通過性	11		
(3) 乳汁への移行性	11	IX. 非臨床試験に関する項目	19
(4) 髄液への移行性	11	1. 薬理試験	19
(5) その他の組織への移行性	11	(1) 薬効薬理試験	19
5. 代 謝	11	(2) 副次的薬理試験	19
(1) 代謝部位及び代謝経路	11	(3) 安全性薬理試験	19
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	12	(4) その他の薬理試験	19
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	12	2. 毒性試験	19
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	12	(1) 単回投与毒性試験	19
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12	(2) 反復投与毒性試験	19
6. 排 泄	12	(3) 生殖発生毒性試験	19
(1) 排泄部位及び経路	12	(4) その他の特殊毒性	19
(2) 排泄率	12		
(3) 排泄速度	13	X. 管理的事項に関する項目	20
7. トランスポーターに関する情報	13	1. 規制区分	20
8. 透析等による除去率	13	2. 有効期間又は使用期限	20
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	14	3. 貯法・保存条件	20
1. 警告内容とその理由	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	20
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	14	5. 承認条件等	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	14	6. 包 装	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	14	7. 容器の材質	21
5. 慎重投与と内容とその理由	14	8. 同一成分・同効薬	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14	9. 国際誕生年月日	22
7. 相互作用	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
(1) 併用禁忌とその理由	15	11. 薬価基準収載年月日	22
(2) 併用注意とその理由	15	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	22
8. 副作用	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	22
(1) 副作用の概要	15	14. 再審査期間	22
(2) 重大な副作用と初期症状	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
(3) その他の副作用	16	16. 各種コード	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	17	17. 保険給付上の注意	23
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	17	XI. 文 献	24
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	17	1. 引用文献	24
9. 高齢者への投与	17	2. その他の参考文献	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	17	XII. 参考資料	25
11. 小児等への投与	17	1. 主な外国での発売状況	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17	2. 海外における臨床支援情報	33
		XIII. 備 考	37
		その他の関連資料	37

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるレミフェンタニル塩酸塩は、本邦においては、2006年に成人に対する「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」の効能・効果で輸入承認され、2016年に小児に対する「全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果が追加された。

レミフェンタニル塩酸塩は、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。レミフェンタニル静注用2mg「第一三共」及び5mg「第一三共」は、丸石製薬株式会社が後発品として開発を企画し、平成17年3月31日薬食発第0331015号に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験を行い、2016年2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・効果で製造販売承認を取得した。その後、2021年1月に小児に対する「全身麻酔の維持における鎮痛」の効能・効果について製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

なお、レミフェンタニル及びその塩類について国際条約の「麻薬に関する単一条約」で取扱いが規定され、1999年9月、本邦においても厚生労働省より麻薬に指定されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は成人の「全身麻酔の導入及び維持における鎮痛」及び小児（1歳以上）の「全身麻酔の維持における鎮痛」に用いる μ オピオイド受容体作動薬である。
- (2) 本剤は鎮痛作用の発現と消失が速やかで、投与量や投与時間は、麻酔からの覚醒に影響を与えない。
- (3) 本剤は血液中及び組織内の非特異的エステラーゼにより速やかに代謝され蓄積性がない。
- (4) 本剤は侵襲刺激に応じた鎮痛のコントロールが期待できる。
- (5) 本剤単独では鎮静効果が弱いため、他の全身麻酔剤の併用が必要である。

（「V.治療に関する項目」参照）

- (6) 本剤は添加物としてグリシンを含んでいるため、硬膜外及びくも膜下への投与は行えない。

（「VIII.安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）

- (7) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

重大な副作用として頻度不明であるが、筋硬直、換気困難、呼吸停止、呼吸抑制、低血圧、血圧低下、徐脈、不全収縮、心停止、ショック、アナフィラキシー、全身痙攣があらわれることがある。

（「VIII.安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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」

(2) 洋名

REMIFENTANIL FOR INTRAVENOUS INJECTION 2mg “DAIICHI SANKYO”

REMIFENTANIL FOR INTRAVENOUS INJECTION 5mg “DAIICHI SANKYO”

(3) 名称の由来

有効成分に係る一般名＋剤型＋含量＋会社名（屋号）に基づく

（薬食審査発第 0922001 号、平成 17 年 9 月 22 日に準拠）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レミフェンタニル塩酸塩

(2) 洋名（命名法）

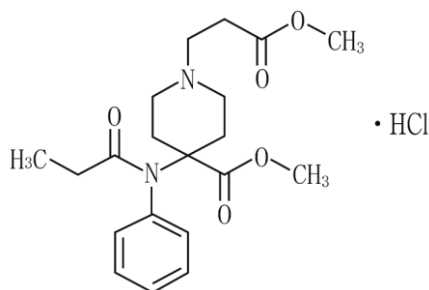
Remifentanil Hydrochloride (JAN)

remifentanil (r-INN)

(3) ステム

フェンタニル系麻薬性鎮痛薬：-fentanil

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₈N₂O₅・HCl

分子量：412.91

5. 化学名（命名法）

Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]piperidine-1-propanoate monohydrochloride

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

132539-07-2 (レミフェンタニル塩酸塩)

132875-61-7 (レミフェンタニル)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色又はほとんど白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：200～210℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.07¹⁾

(6) 分配係数

17.9（pH7.3、1-オクタノール/緩衝液）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤である。

販売名	pH	浸透圧比 (生理食塩液対比)	外観
レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」	2.5～3.5 ^{注1)}	約 1 ^{注3)}	白色～黄白色の粉末 又は塊
レミフェンタニル静注用 5mg「第一三共」	2.5～3.5 ^{注2)}		

注1) 本剤1バイアルを水2mLに溶解したとき

注2) 本剤1バイアルを水5mLに溶解したとき

注3) 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100 μ g/mLに希釈したとき

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

上記、「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1バイアル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
レミフェンタニル 静注用 2mg「第一三共」	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)	グリシン 15mg、pH 調節剤
レミフェンタニル 静注用 5mg「第一三共」	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)	

(2) 添加物

上記、「IV.2.(1) 有効成分（活性成分）の含量」参照

(3) 電解質の濃度

レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」

1バイアル中 (2mg) : Cl⁻ 0.00533mEq

レミフェンタニル静注用 5mg「第一三共」

1バイアル中 (5mg) : Cl⁻ 0.01332mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

(溶解法) レミフェンタニル濃度が1mg/mLになるように、レミフェンタニル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100 μ g/mL (20～250 μ g/mL)になるように、生理食塩液又は5%ブドウ糖注

射液で希釈する。また、希釈後は安定性が低下するので、24 時間以内に使用すること。

(注射用水は、溶液が等張とならないため希釈液として用いないこと。)

溶解及び希釈に必要な総液量

最終濃度	薬剤 (1 バイアル)	溶解に必要な 液量	希釈に必要な 液量	溶解後 総液量
100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」	2mL	18mL	20mL
	レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」	5mL	45mL	50mL

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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 最終包装製品を用いた長期保存試験 (25°C \pm 2°C/60%RH \pm 5%RH、24 ヶ月) の結果、レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」 は通常の市場流通下において 2 年間安定であることが確認された²⁾。

(2) 最終包装製品を用いた加速試験 (40°C \pm 2°C/75%RH \pm 5%RH、6 ヶ月) の結果、レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された³⁾。

6. 溶解後の安定性⁴⁾

輸液：5%ブドウ糖注射液、生理食塩液

方法：レミフェンタニル濃度が 20 及び 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように希釈し、その溶液をシリンジ (ガラス製) に入れ、30°C で 24 時間後における影響を検討した。

結果：いずれの濃度においても安定であった。

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)⁵⁾

チオペンタールナトリウム[†]及び注射用チアミラールナトリウム[‡]においては、配合直後より白色沈殿が生じ、重炭酸リンゲル液[‡]及び炭酸水素ナトリウム注射液[‡]は、配合 1 時間後に類縁物質の増加と、レミフェンタニルの残存率 (%) の低下が認められた (「XIII. 配合変化試験結果一覧表」参照)。

[†] 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 (「VIII.14. 適用上の注意」参照)。

[‡] 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、「V.2. 用法及び用量」<「用法・用量に関連する使用上の注意」> の項で規定した溶解液及び希釈液のみを用い、調製すること (本剤を溶解し高 pH (pH >6) になった場合には、含量の低下、分解物の増加が認められている) (「VIII.14. 適用上の注意」参照)。

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 用法及び用量

成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔導入：通常、レミフェンタニルとして $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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、 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 30～60 秒かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管を本剤の投与開始から 10 分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

1 歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $1.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤を単独で全身麻酔に使用しないこと。[本剤は鎮静効果が弱いため、意識消失を得るためには他の全身麻酔剤を併用すること。]
2. 本剤を単回静脈内投与する場合は、30 秒以上かけて行うこと。
3. 肥満患者の用量設定は実際の体重よりも標準体重⁶⁾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)
4. 注射液の調製方法

(溶解法) レミフェンタニル濃度が $1\text{mg}/\text{mL}$ になるように、レミフェンタニル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 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ ($20 \sim 250 \mu\text{g}/\text{mL}$) になるように、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。また、希釈後は安定性が低下するので、24 時間以内に使用すること。(注射用水は、溶液が等張とならないため希釈液として用いないこと。)

溶解及び希釈に必要な総液量

最終濃度	薬剤 (1 バイアル)	溶解に必要な液量	希釈に必要な液量	溶解後総液量
$100 \mu\text{g}/\text{mL}$	レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」	2mL	18mL	20mL
	レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」	5mL	45mL	50mL

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非アルカロイド系合成麻薬のフェンタニルクエン酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

痛覚情報伝達・制御系に關与する脊髄後根、大縫線核、中脳水道周囲灰白質及び視床等に局在する μ -オピオイド受容体を選択的にはたらき、痛覚伝導路の抑制、痛覚伝達の遮断並びに痛覚抑制系の増強を介して鎮痛作用を発現する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

作用発現時間：約1分⁷⁾

作用持続時間：5～10分⁷⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考>

- ・全身麻酔を施行する手術患者（20～64歳）⁸⁾

単回静脈内投与：投与終了時に最高血中濃度に達した（動脈血液中未変化体濃度）。

持続静脈内投与：投与開始10～20分後にほぼ定常状態に達した（動脈血液中未変化体濃度）。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

- ・全身麻酔を施行する手術患者（20～64歳）⁸⁾

単回静脈内投与：動脈血液中未変化体濃度は投与終了時に最高血中濃度に達した後、速やかに低下
未変化体の血中半減期 $t_{1/2\alpha}$ ：平均0.9分、 $t_{1/2\beta}$ ：平均8.4分

持続静脈内投与：動脈血液中未変化体濃度は、投与開始10～20分後にほぼ定常状態に達した後、投与終了
60分後には定量下限未満（<0.1ng/mL）

未変化体の血中半減期 $t_{1/2\alpha}$ ：平均1.6分、 $t_{1/2\beta}$ ：平均14.7分

- ・Context-Sensitive Half-Time (CSHT)（海外シミュレーションデータによる）⁹⁾

CSHT（持続静脈内投与終了後の血中薬物濃度が50%低下するまでの時間）：

約3分（持続静脈内投与時間の影響を受けない）

- ・腎機能障害患者（海外データ）¹⁰⁾

レミフェンタニル（未変化体）の薬物動態：

健常者と腎障害患者でクリアランス CL、分布容積 Vd、半減期 $t_{1/2}$ に著しい違いはなかった

- ・肝機能障害患者（海外データ）¹¹⁾

レミフェンタニル（未変化体）の薬物動態：

健常者と肝障害患者でクリアランス CL、分布容積 Vd、半減期 $t_{1/2}$ に著しい違いはなかった

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

<参考>

30~40mL/min/kg⁷⁾

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考>¹²⁾

中心コンパートメント容量 V_1 : 5.0L

最大効果発現時における見かけ上の分布容量 V_{dpe} : 17L

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>¹⁾

70% (大部分は α_1 酸性糖タンパクと結合)

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし (ヒト)

<参考: 動物データ>¹³⁾

ラット脳波モデル

定常状態でのレミフェンタニル (未変化体) の脳脊髄液/総血中濃度比 : 25±5%

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

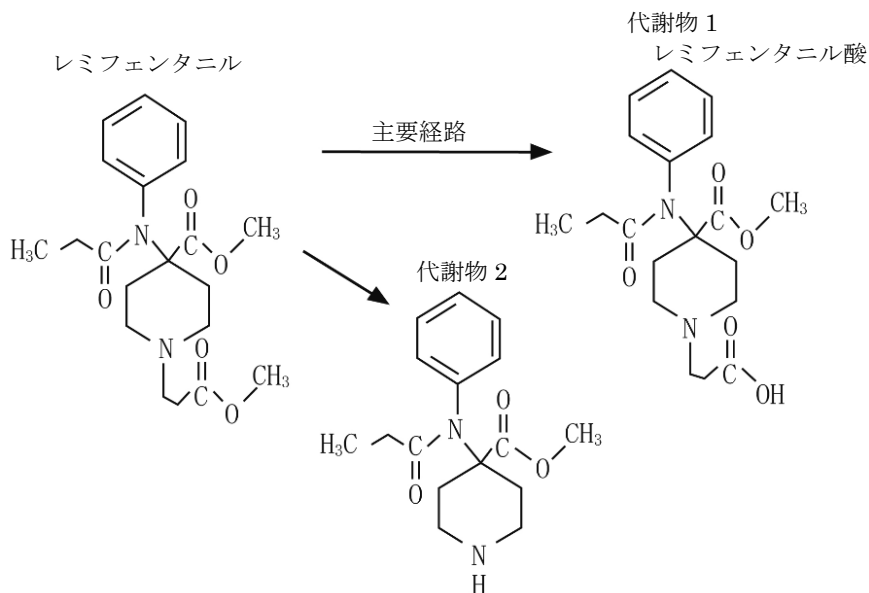
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ>⁹⁾

代謝部位：主に血液中

代謝経路：本剤は血液中及び組織内に存在する非特異的エステラーゼにより、主にエステル結合の加水分解によるカルボン酸代謝産物（レミフェンタニル酸）が生成される。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

<参考：動物データ>⁹⁾

非特異的血漿エステラーゼおよび非特異的組織エステラーゼ

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考：動物データ>⁹⁾

主要代謝物であるレミフェンタニル酸は、レミフェンタニルの 1/300～1/1,000 の活性しか有しないとされている。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>¹⁾

主に脱メチル体代謝物（レミフェンタニル酸）として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>⁸⁾

全身麻酔を施行する手術患者（20～64 歳）

単回静脈内投与：投与 2 時間後までに投与量の約 30%が主代謝物（レミフェンタニル酸）として、投与量の 1%未満が未変化体として尿中に排泄

(3) 排泄速度

上記、「VII.6. (2) 排泄率」を参照。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

血液透析（海外データ）⁹⁾

主代謝物（レミフェンタニル酸）：約 35%（約 3～5 時間の血液透析）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【 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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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. 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（「相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) ASAⅢ、Ⅳ¹⁴⁾の患者 [血液循環が抑制されるおそれがあるため、開始投与速度を減速し、その後調節すること。]
- (2) 衰弱患者、循環血液量減少のある患者 [心血管系に影響を及ぼすおそれがある。]
- (3) 高齢者 [心血管系に影響を及ぼすおそれがある。（「高齢者への投与」の項参照）]
- (4) 重症の高血圧症、心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者 [血圧低下や病状の悪化が起こりやすい。]
- (5) 不整脈のある患者 [徐脈を起こすことがある。]
- (6) 慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者 [呼吸抑制を増強するおそれがある。]
- (7) 薬物依存の既往歴のある患者 [依存性を生じやすい。]
- (8) 痙攣発作の既往歴のある患者 [痙攣が起こることがある。]
- (9) 気管支喘息の患者 [気管支収縮が起こることがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
- (2) 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が専任で患者の全身状態を十分に監視すること。また、本剤は強オピオイドであり呼吸循環への影響が予測されるため、必ず気道確保、呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で、心電図による監視、血圧の測定等、心機能をモニターすること。
- (3) 本剤は作用消失が急速であり投与中止 5～10 分後には作用が消失する。そのため、本剤の投与中止前、若しくは直後に鎮痛剤を投与するなど適切な術後疼痛管理を行うこと。
- (4) 麻酔の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転や危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患

者に注意すること。

- (5) 患者の全身状態を観察しながら、本剤及び併用する全身麻酔剤の投与量に注意し、麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。
- (6) まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合には直ちに救急処置のとれるよう、常時準備しておくこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

3. 相互作用

(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	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。（「禁忌」の項参照）	μ オピオイド受容体への競合的阻害による。

(2) 併用注意とその理由

3. 相互作用

(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 ¹⁵⁾ 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 ¹⁶⁾ 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 筋硬直：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、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。なお、必要に応じて本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、適切な処置を行うこと。
- 2) 換気困難：筋硬直、喉頭痙攣により換気困難な状況に陥る可能性がある。異常が認められた場合には、筋弛緩剤の使用等適切な処置を行うこと。なお、喉頭痙攣がラリンジアルマスク使用中に出現し、換気困難となった症例が報告されているため、注意すること。
- 3) 呼吸停止、呼吸抑制：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。
- 4) 低血圧、血圧低下：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。
- 5) 徐脈：徐脈があらわれることがあるので、本剤の投与速度の減速、若しくは併用する全身麻酔剤の投与速度の減速又は投与量の減量を含め、輸液、昇圧剤、アトロピン硫酸塩等の副交感神経遮断剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 6) 不全収縮、心停止：徐脈に引き続いて不全収縮、心停止があらわれることがある（本剤と他の全身麻酔剤が併用されている場合、重篤な徐脈、不全収縮、心停止がみられることがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること）。
- 7) ショック、アナフィラキシー：本剤と他の全身麻酔剤が併用されている患者においてアレルギー、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 8) 全身痙攣：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。

(3) その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻度不明
精神障害	幻視、激越
神経系障害	振戦、鎮静
心臓障害	結節性調律、期外収縮、房室解離、洞房ブロック、心室無収縮、房室ブロック
血管障害	潮紅、高血圧
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、腹部膨満
肝胆道系障害	肝機能異常
皮膚及び皮下組織障害	紅斑、発疹、皮膚炎
腎及び尿路障害	乏尿
全身障害及び投与局所様態	悪寒、冷感
臨床検査	ビリルビン増加、AST (GOT) 増加、LDH 増加、ALT (GPT) 増加、血圧上昇、体温低下
傷害、中毒及び処置合併症	術後血圧上昇、創合併症

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 7) ショック、アナフィラキシー：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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
皮膚及び皮下組織障害	紅斑、発疹、皮膚炎

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

高齢者では血圧低下等の副作用があらわれやすいため、本剤の開始用量を減量するなど、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与して調節すること。[本剤の薬理学的作用に対する感受性が増大するとの報告がある¹⁷⁾。]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊産婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 本剤は胎盤を通過するため、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制があらわれることがある。
- (3) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。]

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

8. 過量投与

- (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。

(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。

〔「重大な副作用」の項参照〕

- 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。
- 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。
- 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。

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

(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。

(2) 投与前

本剤は投与前にプロポフォール等他の薬剤と混合しないこと。また、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で規定した溶解液及び希釈液のみを用い、調製すること（本剤を溶解し高 pH (pH>6) になった場合には、含量の低下、分解物の増加が認められている)。

(3) 投与时

- 1) 本剤の取扱いは、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 2) 使用前に、バイアルのゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 3) 静注用ラインは専用のラインを使用し、静脈穿刺部若しくはその近位に接続すること。なお、本剤を持続静脈内投与する際には、必ずシリンジポンプ等を用いて行うこと。
- 4) 血液/血清/血漿と同じ静注用ラインへ本剤を投与しないこと。〔血液由来の非特異的エステラーゼにより本剤が加水分解されるおそれがある。〕

(4) 投与後

- 1) 本剤の投与終了後、本剤を投与したラインを洗浄する際には、本剤の残液が急速静注されるおそれがあるので、十分注意すること。本剤を投与する際に用いた静注用ラインで他の薬剤を投与しないこと。
- 2) 同一患者に対する一回の手術時の使用で残液がでた場合には、麻薬に関する所定の手続きにしたがって廃棄すること。

15. その他の注意

10. その他の注意

低体温による心-肺バイパスの間に、本剤のクリアランスが約 20%低下したとの報告がある¹⁸⁾。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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」

劇薬、麻薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：レミフェンタニル塩酸塩 毒薬、麻薬

2. 有効期間又は使用期限

レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」

有効期間：2年（安定性試験結果に基づく）

レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

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）。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

本剤は劇薬、麻薬、処方箋医薬品である。

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。

本剤は麻薬であるため、麻薬及び向精神薬取締法等諸規則に則した取扱いをすること。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法（4）」参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」：ラベル（緑色）、バイアルキャップ（緑色）

レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」：ラベル（紫色）、バイアルキャップ（赤色）

「Ⅷ.14.適用上の注意（3）」参照

参考：＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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、レミフェンタニル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 100 µg/mL (20～250 µg/mL) になるように、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。また、希釈後は安定性が低下するので、24 時間以内に使用すること。

（注射用水は、溶液が等張とならないため希釈液として用いないこと。）

溶解及び希釈に必要な総液量

最終濃度	薬剤（1バイアル）	溶解に必要な液量	希釈に必要な液量	溶解後総液量
100 µg/mL	レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」	2mL	18mL	20mL
	レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」	5mL	45mL	50mL

5. 承認条件等

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 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】
筋硬直	該当なし
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	
【重要な不足情報】	
重症度の高い小児患者における安全性	
1.2. 有効性に関する検討事項	
使用実態下における有効性（小児）	
↓上記に基づく安全性監視のための活動	
2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
小児に対する特定使用成績調査	該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
小児に対する特定使用成績調査	

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 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

7. 容器の材質

バイアル（ガラス）、ゴム栓（ブチルゴム）、天面キャップ（ポリプロピレン）、キャップ巻き締め部（アルミニウム）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アルチバ静注用 2mg、アルチバ静注用 5mg

同効薬：フェンタニルクエン酸塩

9. 国際誕生年月日

1996年5月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2016年2月15日

承認番号：レミフェンタニル静注用 2mg「第一三共」：22800AMX00090

レミフェンタニル静注用 5mg「第一三共」：22800AMX00091

11. 薬価基準収載年月日

2016年12月9日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

年月日：2021年1月20日

内容：小児における効能・効果、用法・用量の追加

追加された効能・効果（下線部追加）

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

追加された用法・用量

1歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして 0.25 μ g/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、投与速度については、患者の全身状態を観察しながら、2～5分間隔で 25～100%の範囲で加速又は 25～50%の範囲で減速できるが、最大でも 1.3 μ g/kg/分を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして 1.0 μ g/kg を 2～5分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」	1248685010101	8219401D1030	622486801
レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」	1248692010101	8219401D2036	622486901

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 武田純三 監修、稲田英一ほか 監訳：ミラー麻酔科学 2007;p320, メディカル・サイエンス・インターナショナル
- 2) 社内資料：長期安定性に関する資料（レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」）
- 3) 社内資料：安定性に関する資料（レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」）
- 4) 社内資料：希釈後の安定性（レミフェンタニル静注用 「第一三共」）
- 5) 社内資料：配合変化試験（レミフェンタニル静注用 「第一三共」）
- 6) Abernethy DR and Greenblatt DJ : Clin Pharmacokinet 1982;7(2):108-124
- 7) 日本臨床麻酔学会 編、臨床麻酔実践シリーズ 1 すぐ役に立つレミフェンタニル（アルチバ）の使用法：稲田英一「第7章 心臓血管外科におけるレミフェンタニルの使用法」2007;p73-82, ライフメディコム
- 8) 槇田浩史、真下 節：麻酔と蘇生 2005;41(4):105-115
- 9) Egan TD, et al. : Anesthesiology 1993;79(5):881-892
- 10) Hoke JF, et al. : Anesthesiology 1997;87(3):533-541
- 11) Dershwitz M, et al. : Anesthesiology 1996;84(4):812-820
- 12) 武田純三 監修、稲田英一ほか監訳：ミラー麻酔科学 2007;p349-381, メディカル・サイエンス・インターナショナル
- 13) Cox EH, et al. : Anesthesiology 1999;90(2):535-544
- 14) 花岡一雄ほか 編：臨床麻酔学全書（上巻）2002;p500-527, 新興交易（株）医書出版部
- 15) Lang E, et al. : Anesthesiology 1996;85(4):721-728
- 16) Reid JE and Mirakhur RK : Br J Anaesth 2000;84(3):422-423
- 17) Minto CF, et al. : Anesthesiology 1997;86(1):10-23
- 18) Russell D, et al. : Br J Anaesth 1997;79(4):456-459

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、英国、アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、チリ、中国、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、アイルランド、イスラエル、イタリア、マレーシア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、ポーランド、ポルトガル、ロシア、南アフリカ、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、ベネズエラ

(Martindale 40th ed. 2020)

米国での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (ULTIVA [®] remifentanyl hydrochloride injection, powder, lyophilized, for solution: Mylan Institutional LLC, 2019年10月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>ULTIVA is indicated for intravenous (IV) administration:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Dosage and Administration Instructions</p> <p>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)].</p> <p>ULTIVA is for IV use only. <u>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.</u></p> <p>ULTIVA should not be administered without dilution.</p> <p>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.</p> <p>Discontinue ULTIVA if patient is not responding appropriately to treatment.</p> <p>Discard unused portion.</p> <p>2.2 General Anesthesia</p> <p>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,</p>

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 μ -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*

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)
Induction of Anesthesia (through intubation)	0.5–1*		
Maintenance of anesthesia with:			
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
Continuation as an analgesic into the immediate postoperative period	0.1	0.025–0.2	not recommended

* 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)
Maintenance of anesthesia in patients aged 1 to 12 years old with*:			
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
Maintenance of anesthesia for patients from birth to 2 months of age with:			
Nitrous oxide (70%) [†]	0.4	0.4 - 1.0	1 [‡]

* An initial dose of 1 mcg/kg may be administered over 30 to 60 seconds.

[†] 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).*]

[‡] 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 - 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 *— 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)
Induction of Anesthesia (through intubation)	1		
Maintenance of Anesthesia	1	0.125 to 4	0.5 to 1
Continuation as an analgesic into ICU	1	0.05 to 1	

* 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)			
	20mcg/mL	25mcg/mL	50mcg/mL	250mcg/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.

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能・効果】

成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛

小児：全身麻酔の維持における鎮痛

【用法・用量】

成人では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔導入：通常、レミフェンタニルとして 0.5 µg/kg/分の速さで持続静脈内投与する。なお、ダブルルーメン

チューブの使用、挿管困難等、気管挿管時に強い刺激が予想される場合には、 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 30～60 秒かけて単回静脈内投与することができる。ただし、気管挿管を本剤の投与開始から 10 分以上経過した後に行う場合には単回静脈内投与の必要はない。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

1 歳以上の小児では他の全身麻酔剤を必ず併用し、下記用量を用いる。

麻酔維持：通常、レミフェンタニルとして $0.25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $1.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を超えないこと。浅麻酔時には、レミフェンタニルとして $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 2～5 分間隔で追加単回静脈内投与することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤を単独で全身麻酔に使用しないこと。[本剤は鎮静効果が弱いため、意識消失を得るためには他の全身麻酔剤を併用すること。]
2. 本剤を単回静脈内投与する場合は、30 秒以上かけて行うこと。
3. 肥満患者の用量設定は実際の体重よりも標準体重⁵⁾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)
4. 注射液の調製方法

(溶解法)レミフェンタニル濃度が $1\text{mg}/\text{mL}$ になるように、レミフェンタニル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 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ ($20 \sim 250 \mu\text{g}/\text{mL}$) になるように、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈する。また、希釈後は安定性が低下するので、24 時間以内に使用すること。(注射用水は、溶液が等張とならないため希釈液として用いないこと。)

溶解及び希釈に必要な総液量

最終濃度	薬剤 (1 バイアル)	溶解に必要な液量	希釈に必要な液量	溶解後総液量
$100 \mu\text{g}/\text{mL}$	レミフェンタニル静注用 2mg 「第一三共」	2mL	18mL	20mL
	レミフェンタニル静注用 5mg 「第一三共」	5mL	45mL	50mL

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (オーストラリア分類)

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	C [ULTIVA(remifentanil hydrochloride) for Injection : Aspen Pharmacare Pty Ltd, 2020 年 8 月 25 日]	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (ULTIVA-remifentanil hydrochloride injection, powder, lyophilized, for solution: Mylan Institutional LLC, 2019年10月)</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Prolonged use of opioid analgesics during pregnancy may cause neonatal opioid withdrawal syndrome. Available data with remifentanil 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 remifentanil 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.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Labor or Delivery</i></p> <p>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.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>In a human clinical trial, the average maternal remifentanil 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 remifentanil concentrations was approximately 30% suggesting metabolism of remifentanil in the neonate.</p> <p><i>Animal Data</i></p>

	<p>Pregnant rats were treated from Gestation Day 6 to 15 with intravenous remifentanil 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 remifentanil 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).</p> <p>Pregnant rats were treated from Gestation Day 6 to Lactation Day 21 with intravenous boluses of remifentanil 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).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>It is not known whether remifentanil is excreted in human milk. After receiving radioactive-labeled remifentanil, 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>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.</p>
--	--

本邦における本剤の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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。]

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (ULTIVA-remifentanil hydrochloride injection, powder, lyophilized, for solution: Mylan Institutional LLC, 2019年10月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>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 <i>Clinical Studies (14.4)</i>].</p> <p>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 N₂O. 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 <i>Clinical Pharmacology: Specific Populations: Pediatric Population (12.3) and Dosage and Administration, Table 2 and Maintenance of Anesthesia (2.2)</i>.]</p> <p>ULTIVA has not been studied in pediatric patients for use as a postoperative analgesic or as an analgesic component of monitored anesthesia care.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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）。

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化試験結果一覧表⁵⁾

レミフェンタニル静注用を生理食塩液で 1mg/mL に調製した液を各配合薬剤と 1:1 で配合し、室温保存下の配合直後及び 1 時間後における外観、pH、及び残存率の結果を表で示す。

なお、配合薬剤が固体の場合は、各薬剤の添付文書に記載された方法に従い溶解したものをを用いた。

[製剤名は試験実施当時のもの]

薬効別分類	製剤名 (一般名)	項目	経時条件(成り行き室温)		
			配合前	配合直後	1 時間
調剤用薬	大塚蒸留水* (注射用水)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.79	3.26	3.26
		残存率(%)	—	100.0	100.1
血液・体液用薬	大塚生食注 (生理食塩液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.82	3.26	3.26
		残存率(%)	—	100.0	100.4
	ラクテック注 (乳酸リンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.32	4.31	4.31
		残存率(%)	—	100.0	100.1
	ラクテック D 輸液 (5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.94	4.24	4.24
		残存率(%)	—	100.0	99.8
	ラクトリンゲル S 注「フソー」 (5%ソルビトール加乳酸リンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.84	4.29	4.29
		残存率(%)	—	100.0	100.0
	ラクトリンゲル M 注「フソー」 (5%マルトース加乳酸リンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.27	4.24	4.24
		残存率(%)	—	100.0	100.2
	低分子デキストラン L 注 (低分子デキストラン 加乳酸リンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.41	4.27	4.27
		残存率(%)	—	100.0	100.3
	ヴィーン F 輸液 (アセテートリンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.74	5.13	5.10
		残存率(%)	—	100.0	99.8
	ヴィーン D 輸液 (ブドウ糖加アセテートリンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.40	4.85	4.84
		残存率(%)	—	100.0	100.2
フィジオ 140 輸液 (ブドウ糖加アセテートリンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	6.04	5.11	5.09	
	残存率(%)	—	100.0	100.1	
ビカーボン輸液† (重炭酸リンゲル液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	7.22	6.54	6.73	
	残存率(%)	—	100.0	96.5	

薬効別分類	製剤名 (一般名)	項目	経時条件(成り行き室温)		
			配合前	配合直後	1時間
血液・体液用薬	ソリタ T1 号輸液 (輸液用電解質液 (開始液))	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.51	4.15	4.13
		残存率(%)	—	100.0	100.1
	ソリタ T3 号輸液 (輸液用電解質液 (開始液))	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.41	4.13	4.13
		残存率(%)	—	100.0	99.9
	クリニザルツ輸液 (電解質・キシリトール輸液 (維持液))	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.65	4.87	4.86
		残存率(%)	—	100.0	100.1
	ヴィーン 3G 輸液 (ブドウ糖加アセテート維持液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.40	4.71	4.71
		残存率(%)	—	100.0	100.1
	フィジオ 35 輸液 (ブドウ糖加アセテート維持液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.02	4.60	4.60
		残存率(%)	—	100.0	99.8
	ヘスバンダー輸液 (代用血漿・体循環希釈剤)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.14	4.15	4.16
		残存率(%)	—	100.0	99.6
サリンヘス輸液 6% (代用血漿・体循環希釈剤)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	6.19	3.27	3.27	
	残存率(%)	—	100.0	98.6	
ボルベン輸液 6% (ヒドロキシエチルデンプン 130000)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	4.94	3.19	3.20	
	残存率(%)	—	100.0	100.0	
滋養強壯薬	大塚糖液 5% (ブドウ糖注射液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.12	3.25	3.25
		残存率(%)	—	100.0	100.3
その他の 代謝性医薬品	メイロン静注 8.4%‡ (炭酸水素ナトリウム注射液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.84	8.30	8.39
		残存率(%)	—	100.0	86.1
	グリディオオン静注 500mg (スガマデクスナトリウム注射液)	外観	淡黄褐色澄明	淡黄褐色澄明	淡黄褐色澄明
		pH	7.49	6.98	6.98
		残存率(%)	—	100.0	98.1
循環器官用薬	20%マンニトール注射液「YD」 (D-マンニトール注射液)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.42	3.24	3.25
		残存率(%)	—	100.0	99.9
末梢神経系用薬	マスキュレート静注用 4mg*1 (ベクロニウム臭化物)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.04	3.83	3.83
		残存率(%)	—	100.0	98.5
	エスラックス静注 50mg/5.0mL (ロクロニウム臭化物)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.05	3.98	3.97
		残存率(%)	—	100.0	98.3
ロクロニウム臭化物静注液 50mg/5.0mL「マルイシ」 (ロクロニウム臭化物)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	3.10	3.14	3.14	
	残存率(%)	—	100.0	100.1	

薬効別分類	製剤名 (一般名)	項目	経時条件(成り行き室温)		
			配合前	配合直後	1時間
非アルカロイド系 麻薬	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)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.51	3.28	3.26
		残存率(%)	—	100.0	99.7
中枢神経系用薬	1%ディプリバン注 [‡] (プロポフォール)	外観	白色	白色	白色
		pH	7.34	3.37	3.36
		残存率(%)	—	100.0	99.7
	1%プロポフォール注「マルイシ」 [‡] (プロポフォール)	外観	白色	白色	白色
		pH	7.41	3.34	3.34
		残存率(%)	—	100.0	100.6
	2%プロポフォール注「マルイシ」 [‡] (プロポフォール)	外観	白色	白色	白色
		pH	7.40	3.34	3.34
		残存率(%)	—	100.0	101.4
	ラボナール注射用 0.5g ^{*2 †} (チオペンタールナトリウム)	外観	微黄色澄明	白濁の沈殿を 生じ液は白濁 した	白色及び微黄 色の沈殿を含 む微黄色の液
		pH	10.81	—	—
		残存率(%)	—	—	—
	イソゾール注射用 0.5g ^{*3 †} (注射用チアミラールナトリウム)	外観	微黄色澄明	白濁の沈殿を 生じ液は白濁 した	白色及び微黄 色の沈殿を含 む白濁した液
		pH	10.96	—	—
		残存率(%)	—	—	—
プレセデックス静注液 200 μ g 「マルイシ」 (デクスメドミジン塩酸塩)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	
	pH	4.99	3.26	3.25	
	残存率(%)	—	100.0	100.2	

ブリディオオン静注 500mg、ボルベン輸液 6%は 2017 年 5 月試験実施、その他の製剤は 2014 年 11 月～2015 年 2 月実施

* 外観で配合変化を起こした薬剤については、pH、残存率(%)の測定は実施しなかった。

*1：添付溶解液（日局注射用水）1mL に溶解

*2：添付溶解液（生理食塩液）100mL に溶解

*3：添付溶解液 20mL に溶解

* 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（「V.2.用法及び用量＜「用法・用量に関連する使用上の注意」＞」参照）。

† 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（「VIII. 14. 適用上の注意」参照）。

‡ 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、「V.2.用法及び用量＜「用法・用量に関連する使用上の注意」＞」の項で規定した溶解液及び希釈液のみを用い、調製すること（本剤を溶解し高 pH (pH >6) になった場合には、含量の低下、分解物の増加が認められている）（「VIII. 14. 適用上の注意」参照）。

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

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)