

劇薬、処方箋医薬品：
注意—医師等の処方箋により使用すること

長時間作用性局所麻酔剤
アナペイン[®]注 2 mg/mL

ロピバカイン塩酸塩水和物注射剤
Anapeine[®]injection 2mg/mL

承認番号	21300AMY00131000
薬価収載	2001年6月
販売開始	2001年8月
再審査結果	2010年6月
国際誕生	1995年9月

貯法	室温保存
使用期限	ケース等に表示
注意	「取扱上の注意」の項参照

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 大量出血やショック状態の患者[過度の血圧低下が起こることがある。]
- 注射部位又はその周辺に炎症のある患者[化膿性髄膜炎症状を起こすことがある。]
- 敗血症の患者[敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。]
- 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	アナペイン注2mg/mL
成分・含量 (1mL中)	ロピバカイン塩酸塩水和物(無水物として) 2mg (0.2%)
添加物 (1mL中)	塩化ナトリウム 8.6mg pH調整剤 適量

2. 性状

販売名	アナペイン注2mg/mL
色・形状	無色澄明の液
容器	ポリプロピレン製アンプル ポリプロピレン製バッグ
pH	4.0～6.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	0.9～1.1

【効能・効果】

術後鎮痛

【用法・用量】

手術終了時に、通常、成人に6mL/h(ロピバカイン塩酸塩水和物(無水物として)12mg/h)を硬膜外腔に持続投与する。
なお、期待する痛覚遮断域、手術部位、年齢、身長、体重、全身状態等により4～10mL/hの範囲で適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 持続投与開始時に手術部位(手術創傷部位及び手術操作部位)に痛覚遮断域が到達していない場合は、ロピバカイン等の局所麻酔薬を硬膜外腔に単回投与し、適切な痛覚遮断域を確保すること。
- 予め痛覚遮断域を確保するために、術前又は術中からロピバカイン等の局所麻酔薬を投与することが望ましい。
- 術後に局所麻酔薬を単回投与する場合は、血圧低下に注意しながら投与すること。

【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)

- 中枢神経系疾患：髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄ろう等の患者及び脊髄・脊椎に腫瘍又は結核等のある患者[硬膜外麻酔により病状が悪化するおそれがある。]
- 血液凝固障害や抗凝血薬投与中の患者[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ので、やむを得ず投与する場合は観察を十分に行うこと。]
- 脊柱に著明な変形のある患者[脊髄や神経根の損傷のおそれがあり、また麻酔範囲の予測も困難であるので、やむを得ず投与する場合は患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]
- 妊産婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 腹部腫瘍のある患者[仰臥位性低血圧を起こすことがあり、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがあるので、投与量の減量を考慮するとともに、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]

- 重篤な高血圧症、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ので、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。]
- 高齢者(「高齢者への投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)
- 全身状態が不良な患者[生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- 心刺激伝導障害のある患者[症状を悪化させることがある。]
- 重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者[中毒症状が発現しやすくなる。]

2. 重要な基本的注意

- 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直ちに救急処置のとれるよう、常時準備しておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。
- 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。
 - 患者のバイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数等)及び全身状態の観察を行うこと。
 - できるだけ必要最小量にとどめること。追加投与の際には特に注意すること。
 - 注射針が、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。血管内へ誤投与された場合、中毒症状が発現することがあり、また、くも膜下腔へ誤投与された場合、全脊髄麻酔となることがある。(「副作用」、「過量投与」の項参照)
 - 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。
 - 麻酔範囲が予期した以上に広がることにより、過度の血圧低下、徐脈、呼吸抑制を来すことがあるので、麻酔範囲に注意すること。
 - 前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。
 - 本剤を他のアミド型局所麻酔薬と併用する際には、中毒症状が相加的に起こることに留意して投与すること。
- 注射針又はカテーテルが適切に位置していない等により、神経障害が生じることがあるので、穿刺に際し異常を認めた場合には本剤の注入を行わないこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 フルボキサミン、 エノキササン等	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤とフルボキサミンとの併用で、本剤のクリアランスの低下が報告されている。また、他のCYP1A2代謝剤とエノキササンとの併用でも同様のクリアランスの低下が報告されている。	本剤の代謝には主にCYP1A2が関与しているため、左記薬剤のようなCYP1A2阻害剤との併用で、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるため、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。

4. 副作用

国内臨床試験の安全性評価対象症例670例中253例に334件の副作用が認められた。このうち、術後鎮痛の臨床試験において、159例中68例に95件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下45件(28.3%)、発熱18件(11.3%)、嘔気11件(6.9%)であった。(承認時) 使用成績調査の安全性評価対象症例1937例中336例に359件の副作用が認められた。このうち、術後鎮痛の使用成績調査において、580例中35例に38件の副作用が認められ、主な副作用は血圧低下15件(2.6%)、嘔気5件(0.9%)、嘔吐4件(0.7%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明): 徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止を来すことがある。また、まれにアナフィラキシーショックを起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 意識障害、振戦、痙攣(0.1%未満): 意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔過量投与〕の項参照)
- 3) 異常感覚、知覚・運動障害(0.1~1%未満): 注射針又はカテーテルの留置時に神経(神経幹、神経根)に触れることにより一過性の異常感覚が発現することがある。また、神経が注射針や薬剤あるいは虚血によって障害を受けると、まれに持続的な異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害、硬膜外麻酔及び術後鎮痛では膀胱直腸障害等の神経学的疾患があらわれることがある。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
循環器	血圧低下(19.2%)	徐脈	血圧上昇、頻脈、心室性不整脈、洞性不整脈	
呼吸器			SpO ₂ 低下、呼吸困難	
中枢・末梢神経系			めまい、振戦、痙攣、異常感覚、下肢知覚異常、全身しびれ感、運動障害、昏迷、言語障害、口唇しびれ感、譫妄、頭痛	不安
消化器		嘔気	嘔吐	
過敏症			蕁麻疹	血管浮腫
泌尿器			排尿困難、尿閉	
その他			発熱、耳鳴、戦慄、低体温、悪寒、顔面潮紅、結膜充血、硬結性紅斑、ホルネル症候群	

発現頻度は、術後鎮痛、硬膜外麻酔、伝達麻酔の承認時までの臨床試験及び使用成績調査の合計より算出した。

なお、上記臨床試験及び使用成績調査で認められなかった副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、麻酔範囲が広がりやすく、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下しているため、投与量の減量を考慮するとともに、患者の全身状態の観察を十分に行う等、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等: 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 妊産婦: 妊娠後期の患者には、投与量の減量を考慮するとともに、患者の全身状態の観察を十分に行う等、慎重に投与すること。〔妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。〕〔慎重投与〕の項参照)

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

8. 過量投与

局所麻酔剤の過量投与や血管内誤投与又は非常に急速な吸収等による血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。特に血管内誤投与となった場合には、数分以内に発現することがある。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の症状としてあらわれる。

また、腕神経叢ブロックや坐骨神経ブロック等の伝達麻酔や硬膜外麻酔で、蘇生術が困難及び死亡に至った報告がある。

徴候、症状:

中枢神経系の症状: 初期症状として視覚障害、聴覚障害、口周

囲の知覚麻痺、眩暈、ふらつき、不安、刺痛感、感覚異常があらわれる。また、構音障害、筋硬直、痙攣等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。

心血管系の症状: 血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室性頻脈及び心室細動等の心室不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。

これらの心血管系の症状は、鎮静下又は全身麻酔下において、中枢神経系症状を伴わずに発生することがある。

処置:

呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤(チオペンタールナトリウム等)を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージ等の蘇生術を開始する。

9. その他の注意

- (1) 球後麻酔、眼球周囲麻酔に際し、類葉(リドカイン塩酸塩等)で持続性の眼筋運動障害が発現することが報告されている。(本剤での球後麻酔、眼球周囲麻酔に対する使用経験はない)
- (2) ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。
- (3) 因果関係は明らかでないが、外国において術後に本剤を関節内(特に肩関節)に持続投与された患者で軟骨融解を発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 硬膜外投与^{1),2),3)}

ロピバカイン塩酸塩150及び200mgを手術患者の硬膜外に投与したとき、血漿中未変化体濃度は約0.5時間後に最高濃度に達し、約5.5時間のみかけの半減期で血漿から消失した(図1及び表1)^{1),2)}。また、健康成人(外国人)にロピバカイン塩酸塩150mgを硬膜外投与時のバイオアベイラビリティは約90%であり、硬膜外腔から体循環血への吸収は2相性で、吸収半減期はそれぞれ約14分と約4時間であった³⁾。

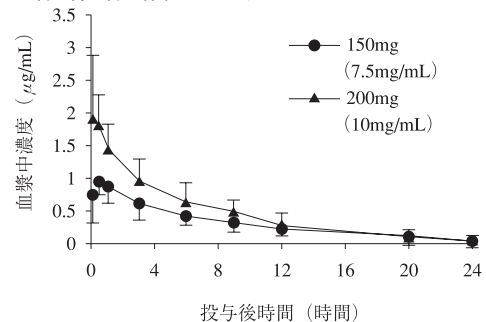


図1 ロピバカイン塩酸塩硬膜外投与時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差、n=11~12)

表1 硬膜外投与時におけるロピバカインの薬物動態パラメータ

投与量	150mg, 7.5mg/mL, 20mL (n=12)	200mg, 10mg/mL, 20mL (n=11)
t _{max} (h)	0.53±0.31	0.36±0.26
C _{max} (µg/mL)	1.06±0.32	2.06±0.61
t _{1/2} (h)	5.99±1.92	4.96±1.28
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	8.65±4.41	12.50±5.12

(平均値±標準偏差)

(2) 硬膜外持続投与⁴⁾

術後手術患者にロピバカイン塩酸塩を20mg/hの速度で21時間硬膜外持続投与した場合、血漿中未変化体濃度は緩やかに上昇し、投与終了時に約1.3µg/mLの最高濃度に達した後、速やかに消失した。

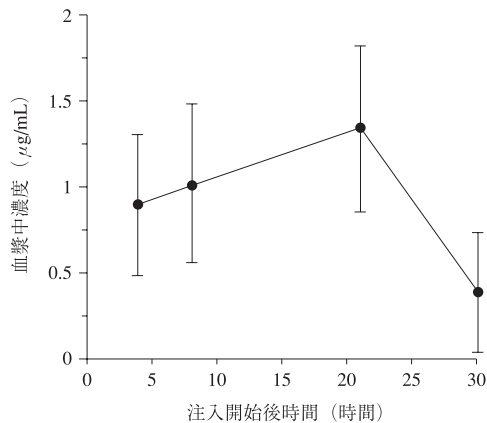


図2 ロピバカイン塩酸塩硬膜外持続注入時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差, n=11)

(3) 静脈内投与⁵⁾

健康成人(外国人)にロピバカイン塩酸塩20、40、80mgを30分間かけて静脈内注入終了時の体内動態は線形性を示すと考えられ、投与終了時の平均血漿中未変化体濃度は0.6、1.0、1.9µg/mL、消失半減期は1.7時間、定常状態分布容積は約40L、血漿クリアランスは約0.4L/分³⁾、腎クリアランスは約1.5mL/分であった。

2. 分布

健康成人(外国人)へのロピバカイン塩酸塩50mg静脈内投与後の血漿蛋白結合率は94%であり⁶⁾、血清中の結合蛋白はα₁-酸性糖蛋白及び血清アルブミンであった⁷⁾。血球への分布はわずかであった。

妊婦(外国人)にロピバカイン塩酸塩150mgを硬膜外投与したとき、臍帯静脈血漿中濃度は母体血漿中濃度の約30%で、ロピバカインの胎盤通過が認められた⁸⁾。

3. 代謝

健康成人(外国人)に¹⁴C-ロピバカイン塩酸塩50mgを静脈内投与後の尿中主代謝物は、芳香環の3位水酸化体で、その他に2位メチル水酸化体、N-脱プロピル体、4位水酸化体が検出され、未変化体は約1%であった⁹⁾。代謝にはチトクロームP450のCYP3A4及び1A2が関与する^{10)、11)}。

4. 排泄⁹⁾

健康成人(外国人)に¹⁴C-ロピバカイン塩酸塩50mgを静脈内投与後96時間までに、投与放射能の86%が尿中に、8%が糞中に排泄された。

5. 薬物相互作用

外国人健康成人の成績では、フルボキサミン(CYP1A2の阻害剤)を経口併用時にロピバカイン40mgを静脈内持続注入(20分間)したとき、ロピバカインのCLは約70%低下し、消失半減期は約2倍に延長(3.6時間)したが、最高血漿中濃度は1.5µg/mLと、ロピバカイン単独投与時(1.2µg/mL)に比し1.2倍に上昇した程度であった。臨床使用上問題となるような有害事象は発現しなかった¹¹⁾。また、ケトコナゾール(CYP3A4の阻害剤)を経口併用時にロピバカイン40mgを静脈内持続注入しても、薬物動態パラメータに有意な変動はみられなかった¹¹⁾。

【臨床成績】

1. 硬膜外麻酔

7.5mg/mL製剤及び10mg/mL製剤(投与量:20mL、穿刺部位:L_{3,4}、対象:下腹部及び下肢手術)を用いた臨床試験^{12)、13)}において、本剤の単回投与で手術が可能であった症例の割合は、それぞれ83.9%(52/62例)、90.9%(30/33例)であった。ピビバカイン塩酸塩5mg/mL製剤と比較した本剤7.5mg/mL製剤及び10mg/mL製剤のPin-prick法による痛覚遮断域及びBromage Scaleによる運動神経遮断の程度の推移を図3及び図4に示した。

主な副作用として、交感神経遮断に起因する血圧低下が7.5mg/mL製剤及び10mg/mL製剤それぞれに28.7%(31/108例)、16.4%(9/55例)、徐脈が5.6%(6/108例)、9.1%(5/55例)、嘔気が4.6%(5/108例)、3.6%(2/55例)、嘔吐が1.9%(2/108例)、1.8%(1/55例)に認められた。なお、7.5mg/mL製剤において、高位の運動神経遮断に起因するSpO₂低下4.6%(5/108例)及び呼吸困難2.8%(3/108例)も認められた^{1)、2)、12)、13)、14)}。

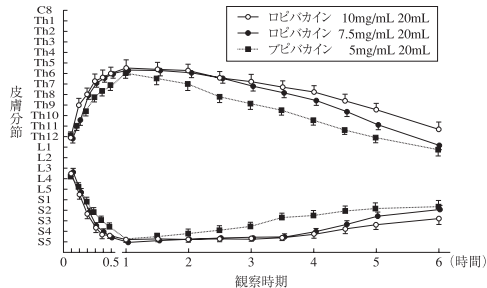


図3 痛覚遮断域の推移(平均±標準誤差)^{12)、13)}

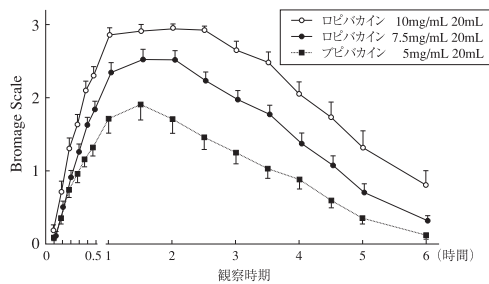


図4 運動神経遮断の推移(平均±標準誤差)^{12)、13)}

2. 術後疼痛

2mg/mL製剤(穿刺部位:L_{1,2}、投与速度:4、6及び10mL/h)の21時間持続硬膜外投与時の一般臨床試験⁴⁾で、持続投与開始時に約16分節あった無痛域は、持続投与開始21時間後には4mL/h群で3.6±2.6分節、6mL/h群で7.6±3.8分節、10mL/h群で9.5±4.2分節であり(図5)、持続投与開始21時間後に運動神経遮断が消失した症例の割合は、4mL/h群で90.5%(19/21例)、6mL/h群で68.0%(17/25例)、10mL/h群で60.0%(12/20例)であった。

主な副作用は、硬膜外麻酔による交感神経遮断に起因する血圧低下28.3%(45/159例)、嘔気6.9%(11/159例)及び嘔吐3.8%(6/159例)であった。また、発熱が11.3%(18/159例)に認められた^{4)、15)、23)}。

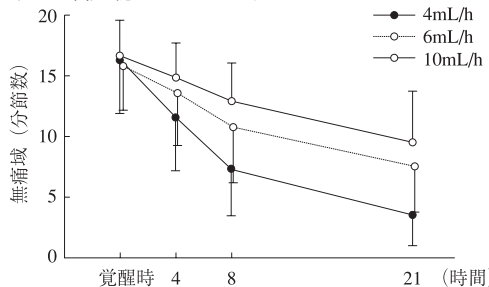


図5 無痛域の推移(平均±標準偏差)⁴⁾

【薬効薬理】

1. ロピバカイン塩酸塩の局所麻酔薬としての特徴

ロピバカイン塩酸塩は、局所麻酔薬では最初のS(-)-エナンチオマーで、脂質親和性が比較的low、アミド型の長時間作用性局所麻酔薬に属する¹⁶⁾。本薬はS(-)-エナンチオマーであるため、神経膜ナトリウムチャンネルに対する作用選択性が高く、心筋ナトリウムチャンネルへの作用は弱い¹⁷⁾。これに対し、同じ長時間作用性のピビバカイン塩酸塩はラセミ体でかつ脂質親和性が高いため、神経膜のナトリウムチャンネルばかりでなく心筋ナトリウムチャンネルへの作用も強く持続的である¹⁷⁾。また、ピビバカイン塩酸塩は脂質親和性が高いため、運動神経の厚い髄鞘・神経膜、並びに、血液脳関門を透過しやすく、持続的に強い運動神経遮断作用及び中枢作用(痙攣誘発作用)を示すと考えられる。これら作用様式の違いにより、髄鞘が無い又は薄い痛覚神経に対する本薬の遮断作用はピビバカイン塩酸塩と同程度で、運動神経に対する遮断作用はピビバカイン塩酸塩に比べて弱く、高用量の静脈内投与時の痙攣誘発作用及び不整脈誘発作用はピビバカイン塩酸塩に比べて弱いと考えられる。

2. 局所麻酔作用

(1) ロピバカイン塩酸塩の硬膜外麻酔作用及び伝達麻酔作用はピビバカイン塩酸塩と同程度であった。イヌ¹⁸⁾及びヒツジ¹⁹⁾への硬膜外投与において、本薬(5及び7.5mg/mL)の硬膜外麻酔作用の持続時間はピビバカイン塩酸塩(5及び7.5mg/mL)と同程度であった。モルモット坐骨神経²⁰⁾及び腕神経叢²¹⁾において、本薬(5mg/mL)の伝達麻酔作用の持続時間はピビバカイン塩酸塩(5mg/mL)と同程度であった。

(2) ロピバカイン塩酸塩の痛覚神経遮断作用はピビバカイン塩酸塩と同程度で、運動神経遮断作用はピビバカイン塩酸塩に比べて弱かった。ウサギ副交感神経標本において、ロピバカインはC線維(無髄線維;主として痛覚神経)の活動電位に対してピビバカインと同程度の抑制作用を示したが、A線維(有髄線維;主として運動神経)の活動電位に対する抑制作用はピビバカインに比べて弱かった²²⁾。また、下腹部開腹手術患者にロピバカイン塩酸塩2mg/mL製剤を持続硬膜外投与した結果、安定した痛覚遮断効果が得られたが、投与終了時の運動神経遮断の程度は弱かったことから、術後鎮痛に有用であると考えられた²³⁾。

3. 中枢神経系及び心循環器系への影響

(1) 高用量静脈内投与時のロピバカイン塩酸塩の痙攣誘発作用及び不整脈誘発作用はピビバカイン塩酸塩に比べて弱かった。静脈内投与試験における本薬の痙攣誘発作用(ラット²⁴⁾、イヌ²⁵⁾及びヒツジ²⁶⁾)及び不整脈誘発作用(イヌ²⁵⁾)はピビバカイン塩酸塩よりも弱かった。また、健康成人男子(外国人)に本剤を静脈内持続投与し、ピビバカイン塩酸塩と比較した結果、本剤は中枢神経系及び心循環器系への影響がピビバカイン塩酸塩よりも弱く、忍容性の高いことが認められた^{27)、28)}。

(2) ロピバカイン塩酸塩の硬膜外投与時の血圧低下作用はピビバカイン塩酸塩と同程度であった。イヌへの硬膜外投与試験において、本薬(10mg/mL)は投与前値に比べて血圧を31%低下させ、ピビバカイン塩酸塩(7.5mg/mL)

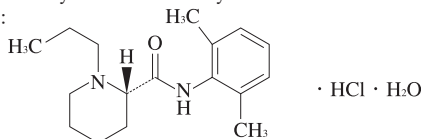
は25%低下させたが、両群間に統計的に有意な差は認められなかった²⁹⁾。一方、患者を対象とした硬膜外麻酔試験において、本剤(5又は7.5mg/mL)は基準値に比べて血圧を約20%低下させ、その作用は同濃度のプロピバカイン塩酸塩と同程度であった³⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ロピバカイン塩酸塩水和物(Ropivacaine Hydrochloride Hydrate) (JAN)

化学名:(S)-N-(2,6-Dimethylphenyl)-1-propylpiperidine-2-carboxamide monohydrochloride monohydrate

構造式:



分子式:C₁₇H₂₆N₂O·HCl·H₂O

分子量:328.88

融点 :約263℃(分解)

性状 :ロピバカイン塩酸塩水和物は白色の結晶性の粉末で、水又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。

【取扱い上の注意】

1. 薬液の漏出や容器に破損が認められるものは使用しないこと。
2. ロピバカイン塩酸塩水和物はpH6以上で溶解性が低下する。本剤をアルカリ性溶液と混合することにより、沈殿を生じる可能性があるため、注意すること。
3. プリスター包装は高压蒸気滅菌済みであるため、使用時まで開封しないこと。
4. アンブールの開封方法については、右図の説明を参照すること。
5. バッグのゴム栓部は使用前にエタノール綿等で清拭することが望ましい。
6. 1アンブール又は1バッグを複数の患者に使用しないこと。また、残液は廃棄すること。

【包装】

アナペイン注2mg/mL:[アンブール]10mL×10管

[バッグ] 100mL×1バッグ

【主要文献】

- 1) 大澤正巳 他:臨床医薬, 15(7), 1101, 1999
- 2) 大澤正巳 他:臨床医薬, 15(7), 1175, 1999
- 3) Emanuelsson B-M.K., et al.:Anesthesiology, 87, 1309, 1997
- 4) 富永昌宗 他:臨床医薬, 15(7), 1253, 1999
- 5) Emanuelsson B-M., et al.:Ther. Drug Monit., 19, 126, 1997
- 6) Lee A., et al.:Anesth. Analg., 69, 736, 1989
- 7) 社内資料
- 8) Datta S., et al.:Anesthesiology, 82, 1346, 1995
- 9) Halldin M.M., et al.:Drug Metab. Dispos., 24, 962, 1996
- 10) Ekström G., et al.:Drug Metab. Dispos., 24, 955, 1996
- 11) Arlander E., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 64, 484, 1998
- 12) 大澤正巳 他:臨床医薬, 15(7), 1205, 1999
- 13) 大澤正巳 他:臨床医薬, 15(7), 1273, 1999
- 14) 藤森 貢 他:臨床医薬, 15(7), 1155, 1999
- 15) 大澤正巳 他:臨床医薬, 15(7), 1117, 1999
- 16) 足立健彦:麻酔, 47(増刊), S109, 1998
- 17) Arlock P.:Pharmacol. Toxicol., 63, 96, 1988
- 18) 社内資料
- 19) 社内資料
- 20) 社内資料
- 21) 社内資料
- 22) Bader A.M., et al.:Anesth. Analg., 68, 724, 1989
- 23) 大澤正巳 他:臨床医薬, 15(7), 1229, 1999
- 24) 社内資料
- 25) Feldman H.S., et al.:Anesth. Analg., 69, 794, 1989
- 26) Santos A.C., et al.:Anesthesiology, 82, 734, 1995
- 27) Scott D.B., et al.:Anesth. Analg., 69, 563, 1989
- 28) Knudsen K., et al.:Br. J. Anaesth., 78, 507, 1997
- 29) Hurley R.J., et al.:Reg. Anesth., 16, 303, 1991
- 30) Brockway M.S., et al.:Br. J. Anaesth., 66, 31, 1991

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

サンド株式会社 カスタマーケアグループ

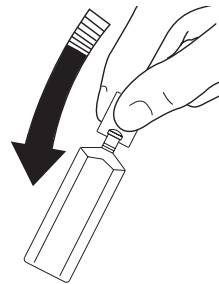
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

☎ 0120-982-001

FAX 03-6257-3633

* <本剤の容器(アンブール)の開封方法>

1. アンブールを振り、首の部分に溜まっている液体を落とす。



2. アンブール本体の肩の部分を持ち、上部をねじって取り外す。このとき本体を強く握らないこと。



** 販 売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

** 製造販売

サンドファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>