

プロポフォール製剤の使用上の注意の改訂について

平成 29 年度第 12 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議品目

平成 30 年 8 月 3 日

医薬安全対策課

1. 品目の概要

[一般名] プロポフォール

[販売名] 1%ディプリバン注他

[承認取得者] アスペンジャパン株式会社

[効能・効果] 全身麻酔の導入及び維持

集中治療における人工呼吸中の鎮静

2. 背景

- 本薬を妊産婦に投与した場合に、①臍帯静脈及び臍帯動脈血中に本薬が認められ、胎児へ移行することが報告されていること、②新生児において筋緊張低下等がみられたことが報告されていたことから、承認時より、「妊産婦への投与」は禁忌に設定されている。
- 平成 28 年 2 月、公益社団法人日本麻酔科学会より、①本薬の海外添付文書では妊産婦は禁忌に設定されていないこと、②欧米では妊産婦に対するプロポフォールの使用は標準的療法に位置付けられていることから、妊産婦に対しても本薬の投与が可能となるよう添付文書の改訂を要望する要望書が提出された。

3. 調査会での検討結果（別紙 1）

- 以下の理由から、「禁忌」の項から「妊産婦」を削除し、妊産婦への投与は、治療上の有益性が危険性を上回る場合に投与する旨の注意喚起に変更することで差し支えないと判断された。
 - (1) 本邦における副作用報告で認められた新生児の呼吸抑制等は、いずれも適切な処置により回復し、重篤な転帰に至った症例はないこと。
 - (2) 本邦の学会ガイドラインにおいて、本薬は帝王切開における全身麻酔薬、妊

娠中の産科以外の手術に対する全身麻酔薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静薬の選択肢とされていること。

(3) 米国ガイドライン及び海外の代表的な麻酔に係る教科書において、本薬は帝王切開における全身麻酔薬の選択肢とされていること。

(4) 催奇形性に係る知見は得られていないこと。

4. 調査会の結果を受けて実施した措置（別紙2）

- 上記調査結果を踏まえ、厚生労働省では、プロポフォール製剤について添付文書の改訂指示通知を平成 30 年3月 27 日に発出した。

プロポフォール製剤 使用上の注意の改訂

下線部追記、取消線部削除

改訂前	改訂後
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊産婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照) 3. 小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)(「小児等への投与」の項参照) <p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ヒト胎児へ移行することが報告されているので、妊産婦には投与しないこと。 	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)(「小児等への投与」の項参照) <p>【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>妊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。(本剤は胎児へ移行するため、新生児の呼吸抑制等があらわれることがある。)</u>

薬生安発 0327 第2号
平成30年3月27日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

平成29年度第12回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成30年3月15日開催）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙1から別紙7までのとおり、できるだけ早い時期に添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、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（昭和35年法律第145号）第52条の2第1項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。

【医薬品名】 プロポフォール

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[禁忌] の項の

「妊産婦」

を削除し、[妊婦、産婦、授乳婦等への投与] の項のヒト胎児への移行に関する記載を

「妊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。(本剤は胎児へ移行するため、新生児の呼吸抑制等があらわれることがある。)」

と改める。

劇薬、習慣性医薬品：注意—習慣性あり
処方箋医薬品：
注意—医師等の処方箋により使用すること

全身麻酔・鎮静剤

1%ディプリバン®注

プロポフォール注射剤
1%Diprivan® Injection

貯法：凍結を避けて25℃以下保存
使用期限：組箱に表示の使用期限内に使用すること
注意：一度凍結したものは使用しないこと

承認番号	20700AMY00231000
薬価収載	1995年11月
販売開始	1995年12月
再審査結果	2006年12月
効能追加	1999年3月

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)〔「小児等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	1%ディプリバン注
成分・含量(1mL中)	プロポフォール 10mg
添加物(1mL中)	ダイズ油 100mg 濃グリセリン 22.5mg 精製卵黄レシチン 12mg エト酸ナトリウム水和物 0.055mg pH調整剤 適量

2. 性状

販売名	1%ディプリバン注
剤形	乳濁性注射液
色及びにおい	白色の乳濁液で、特異なにおいがある
pH	7.0～8.5
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1

【効能・効果】

全身麻酔の導入及び維持
集中治療における人工呼吸中の鎮静

【用法・用量】

1. 全身麻酔の導入及び維持

(1) 導入

通常、成人には本剤を0.05mL/kg/10秒(プロポフォールとして0.5mg/kg/10秒)の速度で、患者の全身状態を観察しながら、就眠が得られるまで静脈内に投与する。なお、ASAⅢ及びⅣの患者には、より緩徐に投与する。

通常、成人には本剤0.20～0.25mL/kg(プロポフォールとして2.0～2.5mg/kg)で就眠が得られる。高齢者においては、より少量で就眠が得られる場合がある。就眠後は必要に応じて適宜追加投与する。

(2) 維持

通常、酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、本剤を静脈内に投与する。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、投与速度を調節する。通常、成人には、本剤0.4～1.0mL/kg/時(プロポフォールとして4～10mg/kg/時)の投与速度で適切な麻酔深度が得られる。

また、鎮痛剤(麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等)を併用すること。なお、局所麻酔剤併用時には通常より低用量で適切な麻酔深度が得られる。

2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静

成人(高齢者を含む)には本剤を0.03mL/kg/時(プロポフォールとして0.3mg/kg/時)の投与速度で、持続注入にて静脈内に投与を開始し、適切な鎮静深度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。

通常、成人には本剤0.03～0.30mL/kg/時(プロポフォールとして0.3～3.0mg/kg/時)の投与速度で適切な鎮静深度が得られる。

なお、疾患の種類、症状の程度を考慮し、必要とする鎮静深度に応じて投与速度を増減すること。また、必要に応じて鎮痛剤を併用すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

維持における使用例

導入後の時間	0～10分	10～20分	20～30分	30分～
投与速度	1.0mL/kg/時(プロポフォールとして10mg/kg/時)	0.8mL/kg/時(プロポフォールとして8mg/kg/時)	0.6mL/kg/時(プロポフォールとして6mg/kg/時)	全身状態をみながら調節する。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合】

1. 本剤は、持続注入により投与すること。急速投与を行わないこと。
2. 本剤は、通常、7日を超えて投与しないこと。ただし、鎮静効果が認められ、7日を超えて本剤投与による鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

使用例

時間	0～5分	5分～
投与速度	0.03mL/kg/時	0.03～0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)

【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) ASAⅢ、Ⅳの患者及び衰弱患者〔無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こるおそれがあるので例えば、導入時の投与速度を約1/2、すなわち本剤約0.025mL/kg/10秒に減速する。〕
- (2) 循環器障害、呼吸器障害、腎障害、肝障害及び循環血液量減少のある患者〔無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制や覚醒遅延が起こるおそれがあるので患者の全身状態を慎重に観察しながら、投与量や投与速度に注意する。〕
- (3) てんかん発作の既往歴のある患者〔痙攣があらわれることがある。〕
- (4) 薬物依存の既往歴のある患者
- (5) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (6) 脂質代謝障害の患者又は脂肪乳剤投与中の患者〔本剤1.0mLあたり約0.1gの脂質を含有する。血中脂質濃度が上昇する可能性がある。血中脂質が過剰になるおそれのある患者については、血中脂質をモニターし本剤又は併用中の脂肪乳剤の投与量を調節すること。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項、「薬物動態」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

【共通】

- (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) 本剤投与にあたっては、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。
- (3) 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注意深く監視すること。集中治療の鎮静に利用する場合においても、集中治療に熟練した医師が本剤を取り扱うこと。
- (4) 本剤投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
- (5) 本剤投与中は、適切な麻酔又は鎮静深度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。
- (6) 汚染防止：本剤は防腐剤を使用しておらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こるおそれがあるので以下の点に注意すること¹⁾。
 - 1) 開封後、無菌的に取り扱い、直ちに使用を開始すること。
 - 2) 本剤の投与に使用するチューブ類等も無菌的に取り扱うこと。
 - 3) 1アンプル又は1バイアルを複数の患者に使用しないこと。1人

の患者に対し、1回のみの使用とし、残液は廃棄すること。

- 4) 本剤の投与に使用した注射器、チューブ類及び本剤の残液は手術終了時又は、投与開始12時間後のいずれか早い時点で廃棄すること。また、12時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類及び本剤を使用すること。
- (7) 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転、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。

[全身麻酔の導入及び維持の場合]

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静の場合]

- (1) 本剤投与中は、鎮静レベル及び中枢神経系機能の評価を必要に応じて行い、鎮静に必要な最低投与速度を定めること。
- (2) 本剤投与中は、気管挿管による気道確保を行うこと。
- (3) 人工呼吸からの離脱の過程では、患者の観察を継続し、必要に応じて人工呼吸を行うこと。
- (4) 本剤を長期にわたり投与する場合、特に熱傷、下痢、重度の敗血症患者等の亜鉛欠乏をきたすおそれのある患者においては、必要に応じて亜鉛の補充を行うこと。[エデト酸ナトリウム水和物は亜鉛等の金属イオンとキレートを形成する。]

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
・ベンゾジアゼピン系薬物 (ジアゼパム、ミダゾラム等) ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤(酸化窒素素等) ・局所麻酔剤 ・中枢神経系抑制剤 (麻薬性鎮痛剤等) ・アルコール ・降圧剤 ・抗不整脈剤(β 遮断剤) (塩酸エスモロール、塩酸ランジオール等)	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈血圧、心拍出量及び心拍数が低下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(麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化)を増強させる。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査における総症例4,738例中1,369例(28.9%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ、主な副作用は注射時疼痛564件(11.9%)、低血圧414件(8.7%)、徐脈161件(3.4%)であった。(再審査終了時、デブリン注製剤として)

(1) 重大な副作用

- 1) **低血圧**(5%以上)：低血圧があらわれることがある。このような場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- **2) **アナフィラキシー**(0.1%未満)：血管浮腫、気管支痙攣、紅斑、低血圧を伴うアナフィラキシーがあらわれることがある。
- 3) **気管支痙攣**(0.1%未満)：気管支痙攣を起こすことがあるので、本剤の使用にあたっては、緊急時に対応できる準備をし、本剤投与中は観察を十分に行い、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。
- 4) **舌根沈下**(0.1~5%未満)、**一過性無呼吸**(0.1~5%未満)：舌根沈下、一過性無呼吸があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。
- 5) **てんかん様体動**(0.1~5%未満)：痙攣・反弓緊張等のてんかん様体動があらわれることがある。
- 6) **重篤な徐脈**(0.1~5%未満)、**不全収縮**(0.1%未満)：重篤な徐脈、不全収縮があらわれることがある。(本剤には迷走神経抑制作用がないので、迷走神経が亢進した状態あるいは徐脈等を生じる可能性のある薬剤を併用する場合には、麻酔導入前又は維持中、抗コリン剤(例えばアトロピン)の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。)
- 7) **心室頻拍**(0.1%未満)、**心室性期外収縮**(0.1~5%未満)、**左脚ブロック**(0.1%未満)：心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) **肺水腫**(0.1%未満)：肺水腫があらわれることがある。
- 9) **覚醒遅延**(0.1~5%未満)：覚醒遅延があらわれることがあるので、使用に際しては十分な患者管理のできる状態で使用すること。
- 10) **横紋筋融解症**(0.1%未満)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 11) **悪性高熱類似症状**(0.1%未満)：原因不明の頻脈、不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋硬直、血液の暗赤色化(チアノーゼ)、過呼吸、ソーダライムの異常加熱・急激な変色、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿等を伴う重篤な悪性高熱類似の臨床症状を呈することがあるので十分な観察をし、使用中、これら類似症状を認めた場合は、直ちに適切な処置等を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器		徐脈	ST低下
中枢神経系		頭痛	振戦
呼吸器		吃逆	咳嗽
消化器		悪心、口腔内分泌物増加	嘔吐、腓炎
皮膚		発赤、紅斑	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、A1-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇	
泌尿器		腎機能障害、変色尿(白濁、緑尿等)	
精神神経系			多幸症、性欲抑制不能、譫妄
血液		白血球増加、低蛋白血症、低アルブミン血症	
注射部位	注射時疼痛(血管痛)	静脈炎・血栓症	しびれ感
その他			術後発熱、戦慄

5. 高齢者への投与

本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一般に高齢者では、肝、腎機能及び圧受容体反射機能が低下していることが多く、循環器系等への副作用があらわれやすいので、投与速度を減速する(例えば、導入時の投与速度を約1/2すなわち本剤約0.025mL/kg/10秒に減速する)など患者の全身状態を観察しながら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。[本剤は胎児へ移行するため、新生児の呼吸抑制等があらわれることがある。]
- (2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、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。

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
- (2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静においては、小児等には投与しないこと。[因果関係は不明であるが、外国において集中治療中の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。]²⁾

8. 過量投与

急速投与又は過量投与により、循環器・呼吸器系の抑制が起こる可能性がある。呼吸器系が抑制された場合には、酸素による人工換気を行うこと。また、循環器系が抑制された場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤を使用すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与前:

- 1) 使用前にアンプル又はバイアルを振盪すること。
- 2) 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット時は異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭し、カットすること。
- 3) バイアルは使用前にゴム栓部をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 4) エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。
- 5) 投与前に本剤を他の薬剤(5%ブドウ糖注射液を除く)と混合しないこと。本剤を5%ブドウ糖注射液(ガラス製容器)で希釈する時の希釈率は5倍を超えないこと(プロポフォル濃度2mg/mL以上)。希釈は投与前に無菌的に行い、6時間以内に使用すること。なお、本剤の希釈液の投与速度の設定には注意すること。

- 6) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤であるDEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されているので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

(2) 投与経路:

本剤は静脈内のみ投与すること。注射時にみられる血管痛は、前腕、前肘窩の比較的太い静脈へ注射することにより、最小限に抑えることができる。

(3) 投与时:

- 1) 注射部位の近位で三方活栓を介して、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、ブドウ糖加乳酸リンゲル液とともに本剤を投与してもよい。
なお、本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず麻酔覚醒等が生じる可能性があるため注意すること。
- 2) 本剤を持続投与する場合には、投与速度を調節するため、シリンジポンプ等を使用すること。
- 3) 微生物ろ過フィルターを用いて本剤を投与しないこと[エマルジョンが破壊されることがある]。

10. その他の注意

- (1) 外国で、本剤とアルフェentanil (麻薬性鎮痛剤) を併用すると、アルフェentanilの血中濃度が上昇する[20.2%±12.6 (SD)、11例]との臨床報告がある。
- (2) サルにおいてバルビタール身体依存交差能、弱い身体依存形成能及び明らかな強化効果を有することが示されている。
- (3) 外国において、本剤の血管外漏出により局所疼痛、腫脹、血腫及び組織壊死が報告されている。
- (4) 外国で、集中治療における人工呼吸中の鎮静の目的で、本剤の投与を受けた重篤な患者において、因果関係は確立していないが、代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、高カリウム血症、Brugada症候群に類似した心電図変化(右側胸部誘導(V1~V3)のcoved型ST上昇)、心不全が極めてまれに発現し、数例が死亡に至ったという報告がある。これらの症状を発現した患者の背景として、組織への酸素供給の低下、重大な神経学的な障害(頭蓋内圧亢進等)や敗血症、血管収縮剤・ステロイド・強心剤・本剤の高用量投与が報告されている。
- (5) 重篤な症例で多剤を併用している場合、重度の肝機能異常があらわれる可能性がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度^(3),4)

日本人健康成人男子6例に1.0、2.0及び2.5mg/kgを単回静脈内ボラス投与したとき、プロポフォールの体内動態は3-コンパートメントモデルに適合し、全血中濃度は3相性に減衰した。各相の半減期は2.6分(t_{1/2α})、51.0分(t_{1/2β})及び365分(t_{1/2γ})であった。中央コンパートメントにおける分布容積及び定常状態時の分布容積はそれぞれ26L及び317Lであった。全身クリアランス(CL_{TB})値は1.62L/分であった。1~2.5mg/kgの用量範囲で、血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-∞})が用量に比例して増加することが示された。また、薬物動態パラメータに明らかな性差はみられなかった(外国人の成績)。

2. 代謝及び排泄⁽⁵⁾

成人患者8例に平均2.6mg/kgを単回静脈内ボラス投与した場合、投与後24時間までプロポフォール及び1.4キノール体のグルクロン酸抱合体ならびに1.4キノール体の硫酸抱合体として投与量の68.3%が尿中に排泄された。

3. 蛋白結合率⁽⁶⁾

外国人患者にプロポフォールを2.5mg/kg用量で単回静脈内ボラス投与したとき、投与後10及び120分後の蛋白結合率は約97~99%であった。

4. 高齢者における薬物動態(外国人の成績)^(6),7)

プロポフォールの体内動態について、高齢者のV₁及びCL_{TB}が若齢者に比して僅かに(20~25%)低くなることが報告されている。一方、高齢者では薬力学的な変化よりもむしろ、上記の体内動態の差により、必要とされる用量が低くなることが報告されている。

5. 腎障害患者における薬物動態(外国人の成績)^(8),9)

腎障害患者群及び正常な腎機能を有す患者群にプロポフォールを単回静脈内ボラス投与あるいは静脈内持続投与したとき、薬物動態パラメータに統計的有意差は認められなかった。

6. 肝障害患者における薬物動態(外国人の成績)^(10),11)

肝硬変患者群及び正常な肝機能を有す患者群にプロポフォールを単回静脈内ボラス投与あるいは静脈内持続投与したとき、薬物動態パラメータに両群間で統計的有意差は認められなかった。

7. 心血管機能の影響(外国人の成績)⁽¹²⁾

プロポフォールのクリアランスは心血流量に依存するため、心疾患や開心術等により

心拍出量が減少した場合には、肝血流量が減少し、プロポフォールのCL_{TB}に影響を受ける可能性がある。

【臨床成績】

1. 全身麻酔の導入及び維持^(13),14),15),16),17),18)

(1) 麻酔導入

麻酔導入試験では709例について評価された。患者の全身状態を観察しながら、0.5mg/kg/10秒の速さで投与したとき、安全で速やかな就眠が得られ、有効率(意識の消失を認めた)は100%(709/709)であった。用量確認試験における本剤の平均就眠量は2.21±0.39mg/kgで、平均46秒で意識の消失が得られた。比較試験において本剤の有効率は有用以上で99.2%(124/125)であった。

(2) 麻酔維持

麻酔維持試験では433例について評価された。有効率(手術が支障なく施行された)は99.8%(432/433)であった。用量確認試験における本剤の至適投与速度は、4~10mg/kg/時であった。麻酔終了後、開眼までに要した時間は平均で7.6分であった。比較試験において本剤の有効率は、有用以上で97.2%(69/71)であった。

2. 集中治療中の鎮静^(19),20)

集中治療中の鎮静試験では116例について評価された。有効率は99.1%(115/116)であった。用量設定試験における本剤の至適投与速度は0.3~3.0mg/kg/時であり、比較試験において本剤の有効率は100%(25/25)であった。

3. 麻酔方法^(13),14),15),16),17),18)

国内の成人を対象とした臨床試験で、一般的に行われた麻酔方法は次の通りである。

(1) 麻酔導入

本剤を0.05mL/kg/10秒(プロポフォールとして0.5mg/kg/10秒)の速さで静脈内に投与し、患者には「1, 2, 3...」と数を読ませ、就眠した時点で本剤の投与を中止した。
本剤0.20~0.25mL/kg(プロポフォールとして2.0~2.5mg/kg)の用量で就眠した。導入後は直ちに本剤による麻酔維持を開始した。

(2) 麻酔維持

就眠後、筋弛緩を得て、気管挿管し、酸素(約30~100%)又は酸素・亜酸化窒素混合ガスで調節呼吸を行った。麻酔維持では、シリンジポンプを用いて本剤を静脈内に投与した。投与速度は最初の10分間は1.0mL/kg/時(10mg/kg/時)とし、その後は10分毎に0.8mL/kg/時(8mg/kg/時)、0.6mL/kg/時(6mg/kg/時)と漸次減量し、その後は患者の臨床兆候に合わせて、投与量(投与速度)を増減し、最小有効量で手術に適した麻酔状態を維持するよう調節した。手術に適した麻酔状態は、本剤0.4~1.0mL/kg/時(プロポフォールとして4~10mg/kg/時)の用量で得られた。
本剤は鎮痛作用がないので麻薬性鎮痛剤、脊椎麻酔、又は硬膜外麻酔等を併用した。また、必要に応じ筋弛緩剤を併用した。

4. 集中治療中の鎮静の投与方法^(19),20)

国内の成人を対象とした臨床試験で、一般的に行われた集中治療中の鎮静の投与方法は次の通りである。

本剤を0.03mL/kg/時(プロポフォールとして0.3mg/kg/時)の速さで静脈内に持続注入し、5分間持続した。その後は患者の状態を観察しながら、最小有効量で[Ramsay score 3] (言葉による指示に反応)を目標とし、鎮静レベルをプロポフォール投与速度で調節した。鎮静レベルは、本剤0.03~0.3mL/kg/時(プロポフォールとして0.3~3.0mg/kg/時)の用量で得られた。本剤は鎮痛作用がないので、非麻薬性鎮痛剤又は硬膜外麻酔を併用した。

【薬効薬理】

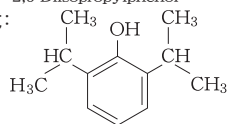
1. 静脈内投与における50%催眠量(HD₅₀)は12.9mg/kg、50%致死量(LD₅₀)は57.9mg/kgで治療指数(LD₅₀/HD₅₀)は4.5であった(マウス)。
2. 本剤は速やかに麻酔を導入し、HD₅₀値の約2倍量を投与した場合の麻酔時間は約5分であり、麻酔後の回復時間も約3分と速やかな回復性が認められた(マウス)⁽²¹⁾。
3. 麻酔維持中の呼吸・循環器系や維持麻酔後の回復性に特に異常はみられず、本剤の麻酔維持への適応性が認められた(ネコ・ラット)。
4. 本剤は用量依存的に脳波を低振幅速波から、平坦脳波へ変化させた(ネコ)⁽²²⁾。
5. 本剤の反復投与による麻酔時間の延長はチオペンタールより明らかに軽微であった(マウス)⁽²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：プロポフォール (Propofol) (JAN)

化学名：2,6-Diisopropylphenol

構造式：



分子式：C₁₂H₁₈O

分子量：178.27

性状：本品は無色～微黄色澄明の液で、特異なにおいがある。エタノール(99.5)、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル及びヘキサンに極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

本剤(アンプル、バイアル)は、ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法に使用することはできない。

【包装】

1%ディプリバン注：5アンプル(20mL×5管)
1バイアル(50mL×1瓶)
1バイアル(100mL×1瓶)

【主要文献】

- 1) Bennett, S.N., et al.:New Eng. J. Med., 333(3), 147, 1995
- 2) Parke, T.J., et al.:Br. Med. J., 305(6854), 613, 1992
- 3) 新宮 興 他:麻酔, 39, 219および685, 1990
- 4) Kay, N.H., et al.:Br. J. Anaesth., 58, 1075, 1986
- 5) 中尾正和 他:麻酔と蘇生, 29(1), 77, 1993
- 6) Kirkpatrick, T., et al.:Br. J. Anaesth., 60, 146, 1988
- 7) Dyck, B.J., et al.:Semin. Anesth., 11, 2, 1992
- 8) Morcos, W.E., et al.:Postgrad. Med. J., 61(Suppl.3), 62, 1985
- 9) Ickx, B., et al.:Br. J. Anaesth., 81, 854, 1998
- 10) Servin, F., et al.:Anesthesiology, 69, 887, 1988
- 11) Servin, F., et al.:Br. J. Anaesth., 65, 177, 1990
- 12) Servin, F., et al.:Anesthesiology, 78, 657, 1993
- 13) 釘宮豊城 他:麻酔と蘇生, 29(1), 3, 1993
- 14) 風間富栄 他:麻酔と蘇生, 29(1), 11, 1993
- 15) 村川雅洋 他:麻酔と蘇生, 29(1), 23, 1993
- 16) 釘宮豊城 他:麻酔と蘇生, 29(1), 33, 1993
- 17) 盛生倫夫 他:麻酔と蘇生, 29(1), 45, 1993
- 18) 真下 節 他:麻酔と蘇生, 29(1), 57, 1993
- 19) 磨田 裕 他:麻酔と蘇生, 32(2), 95, 1996
- 20) 妙中信之 他:麻酔と蘇生, 32(2), 105, 1996
- 21) Glen, J.B.:Br. J. Anaesth., 52, 731, 1980
- 22) Tomoda, K., et al.:Br. J. Anaesth., 71, 383, 1993

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アスペンジャパン株式会社
〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目8番10号
カスタマーセンター
TEL:0120-161-576
FAX:0120-788-654



製造販売元

アスペンジャパン株式会社

東京都千代田区九段北一丁目8番10号

<http://www.aspenpharma.co.jp/>