

平成 29 年度第 12 回薬事・食品衛生審議会

医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

プロポフォール製剤の使用上の注意の改訂について

< 目 次 >

概要	1
医薬品等の安全性に係る調査結果報告書	2
参考資料 1. プロポフォール製剤添付文書	21
参考資料 2. プロポフォールの添付文書改定に関する要望書 (公益社団法人日本麻酔科学会)	25

プロポフォールの妊産婦に対する禁忌解除について

平成 30 年3月 15 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. 調査結果

○ 国内外の規制状況

- ・ 本邦:「妊産婦」は禁忌とされている。
- ・ 海外:「妊産婦」は禁忌とされていない。

○ 国内外の学会ガイドライン、教科書

- ・ 国内ガイドラインには、帝王切開に対する全身麻酔の導入及び維持に本剤を用いる旨の記載あり。

○ 国内副作用報告

- ・ 妊産婦に本剤を投与した場合の胎児又は新生児における国内副作用報告は 6 例あるが、いずれも軽快している。
- ・ 奇形の副作用報告はない。

3. 審議上の論点

上記調査結果を踏まえ、「妊産婦」を禁忌からはずしてはどうか。

調査結果報告書

平成 30 年 3 月 1 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

I. 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（別添 1 のとおり）
- [承認取得者] アスペンジャパン株式会社 他（別添 1 のとおり）
- [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] 別添 1 のとおり
- [調査担当部] 安全第二部

II. 今回の調査の経緯

プロポフォール（以下、「本薬」）は、本邦において、1995 年 9 月に「全身麻酔の導入及び維持」、1999 年 3 月に「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能及び効果で製造販売承認された。

本薬の現行の添付文書には、禁忌の項に妊産婦が設定されている。平成 28 年 2 月 15 日、公益社団法人日本麻酔科学会（以下、「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「プロポフォールの添付文書改訂に関する要望書」が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（以下、「安全対策課」）に提出された。安全対策課は、平成 29 年 12 月 20 日付けで、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に対して、本薬の妊産婦に対する禁忌解除の妥当性について調査を依頼した。機構は当該依頼を受け、調査を行い、本薬の添付文書改訂について検討した。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

III. 機構における調査

1. 本邦における承認時までの状況

本薬の製造販売承認申請時に提出された生殖発生毒性試験では、親動物、胎児及び新生児

に対する影響は認められなかった¹。しかし、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ることから（Anesthesiology 1989; 71: 827-34、Br. J. Anaesthesia 1989; 62: 649-54）、製造販売承認時の添付文書では妊産婦への投与が禁忌に設定された。なお、承認取得者は、本邦における製造販売承認以降、追加で実施した生殖発生毒性試験はないと説明している。

2. 欧米の添付文書の記載状況

米国及び英国における本薬の添付文書について、妊産婦への投与に関する記載状況は下記のとおりであった（別添 2）。

2.1 米国添付文書

米国添付文書では、Contraindications の項に妊産婦は設定されていない。Precautions のCarcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility の項には、がん原性試験は実施されていない旨、変異原性及び受胎能に対する影響は認められていない旨が記載されている。また、Pregnancy 及び Labor and delivery の項には以下の内容が記載されている。

- ・ 妊婦を対象とした臨床試験は実施されていない。
- ・ 妊娠ラットの器官形成期（妊娠第 6～15 日）に、本薬 0、5、10 又は 15 mg/kg/日²を静脈内投与したとき、胎仔への影響は認められなかったが、母動物ではいずれの投与群においても体重増加割合の減少が認められた。
- ・ 妊娠ウサギの器官形成期（妊娠第 6～18 日）に、本薬 0、5、10 又は 15 mg/kg/日³を静脈内投与したとき、いずれの群においても黄体の減少が認められたが、胎仔の奇形は認められなかった。母動物では、高用量群の 1 例で麻酔作用による呼吸抑制に起因する死亡例が認められた。
- ・ 妊娠ラットの妊娠後期から授乳期（妊娠第 16 日～授乳期第 22 日）に、本薬 0、10 又は 15 mg/kg/日¹を静脈内投与したとき、いずれの群においても新生仔の生存数減少、麻酔作用による呼吸抑制に起因する母動物の死亡が認められた。本試験では、新生仔の学習、記憶等の神経機能に対する影響は検討されていない。
- ・ 雌ラットに交配 2 週前から妊娠第 7 日まで、本薬 0、10 又は 15 mg/kg/日¹を静脈内投与したとき、10 及び 15 mg/kg/日用量群では母動物に対する毒性が認められ、授乳期第 15 及び 22 日時点では、新生仔の生存数減少が認められた。また、15 mg/kg/日群の母動物から出生した新生仔を交配した場合、交配後に着床胚の喪失の増加が認められた。
- ・ 霊長類を用いて検討した公表文献によると、イソフルラン又は本薬を妊娠第 120 日

¹ 「1%ディプリバン注」インタビューフォーム（第 16 版）

² 5、10 及び 15 mg/kg/日は、それぞれ、体表面積換算で、ヒトの臨床用量である 2.5 mg/kg を投与したときの 0.3、0.65 倍及び等倍に相当する。

³ 5、10 及び 15 mg/kg/日は、それぞれ、体表面積換算で、ヒトの臨床用量である 2.5 mg/kg を投与したときの 0.65、1.3 倍及び 2 倍に相当する。

目に 5 時間投与したとき、胎仔の脳神経細胞や希突起膠細胞のアポトーシスの増加が認められた。脳発達の観点からは、当該公表文献でイソフルラン又は本薬に暴露された期間は、ヒトの妊娠第 3 三半期に相当する。臨床使用に際しての当該所見の重要性は不明であるが、幼若動物の試験では、神経細胞のアポトーシスは長期的な認知障害と関連する可能性が示唆されている。

- ・ 本薬は帝王切開を含む産科領域に対する使用は推奨しない。本薬は他の全身麻酔薬と同様に胎盤移行し、新生児抑制を起こす可能性がある。

2.2 英国添付文書

英国添付文書では、Contraindications の項に妊産婦は設定されていない。Fertility, pregnancy and lactation の項に以下の内容が記載されている。

- ・ 妊娠期間中の本薬の投与についての安全性は確立していない。やむを得ない場合を除いて妊娠中の女性に対して本薬は投与すべきではない。
- ・ 本薬は胎盤を通過し、新生児抑制を起こす可能性がある。やむを得ない場合を除いて産科麻酔薬として本薬を使用すべきではない。

3. 国内外のガイドライン、教科書、公表文献

3.1 ガイドライン

3.1.1 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版（日本麻酔科学会、2012、以下、「国内ガイドライン」）

産科麻酔薬の項に、本薬の適応として、以下の内容が記載されている。

- ① 帝王切開に対する全身麻酔の導入及び維持
- ② 子宮内容除去術等、帝王切開以外の産婦人科手術に対する全身麻酔の導入及び維持
- ③ 妊娠中及び産褥期の産科以外の手術に対する麻酔
- ④ 集中治療における人工呼吸中の鎮静

また、用法・用量について、上記の①については、導入として本薬を「2.0～2.5 mg/kg を静注する」、維持として「胎児娩出までは 6 mg/kg/時の投与速度を超えない範囲で投与する。鎮痛薬や他の麻酔薬と併用して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することが望ましい。」と記載されている。②～④については、添付文書の用法・用量に準じて使用する旨が記載されている。

3.1.2 The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 177: Obstetric Analgesia and Anesthesia, 2017、以下、「米国ガイドライン」)

帝王切開時の全身麻酔の使用は、通常は、緊急帝王切開の場合や区域麻酔が行えない場合に限られている旨及び本薬は全身麻酔の標準的なアプローチで用いられる全身麻酔導入薬である旨が記載されている。なお、用法・用量に係る記載はない。

3.2 教科書

海外の代表的な麻酔に係る教科書には、以下の内容が記載されている。

3.2.1 Miller's Anesthesia, 8th edition (Elsevier/Saunders, 2014, USA)

米国では、近年、帝王切開時の全身麻酔の導入薬として、本薬が一般的に使用されている。一般的な本薬の投与量 (2.5 mg/kg) では新生児の Apgar score に影響は認められないが、反復投与及び総投与量が多い (9 mg/kg) 場合には著明な新生児抑制と関連する。新生児に対する本薬の影響が限定的な理由は明確にはなっていないものの、母体における本薬の分布が速やかなこと、新生児の肝臓における本薬の代謝が速やかなこと等が理由として考えられる。

3.2.2 Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics, 5th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2012, USA)

本薬は、帝王切開時の全身麻酔の導入薬として最も汎用されている。母体に対する心機能抑制作用に懸念がある場合は、オピオイド等と併用し、低用量の本薬を用いる。本薬の通常の導入用量である 2~3 mg/kg では、胎盤移行性はチオペンタールと同程度と考えられる。また、本薬は、速やかに母体に分布し、新生児の肝臓で速やかに代謝されるため、新生児に対する影響は限定的と考えられる。

3.2.3 Chestnut's Obstetric Anesthesia, 5th edition (Elsevier/Saunders, 2014, USA)

米国では、近年、帝王切開時の全身麻酔の導入薬として、本薬 (2~2.8 mg/kg) が一般的に使用されている。本薬は、母体の意識消失に十分な作用を示す用量 (2.5 mg/kg) において、チオペンタールに比べ、新生児に対する抑制作用が強い。

3.3 公表文献

妊婦に対する本薬の使用に係る公表文献のうち、主なものは以下のとおりであった⁴。

3.3.1 Adv Biomed Res. 2014; 3: 234

予定帝王切開術を受ける妊婦 90 例を対象とした、海外 1 施設で実施された二重盲検ランダム化比較試験において、帝王切開時の全身麻酔の導入薬として本薬 1.5 mg/kg を、維持薬として本薬 100 µg/kg/分又はイソフルラン 1 MAC (minimum alveolar concentration) (各群 45 例) を投与したときの新生児の Apgar score 等が検討された。本薬群及びイソフルラン群における新生児の Apgar score (平均値±標準偏差) は、出生 1 分後時点においてそれぞれ 8.24 ± 1.15 及び 8.18 ± 1.09 、出生 5 分後時点においてそれぞれ 9.20 ± 0.76 及び 9.22 ± 0.79 であった。いずれの時点においても両群間に有意差は認めなかった (出生 1 分後時点 $p=0.78$ 及び出生 5 分後時点 $p=0.89$; t 検定)。

⁴ PubMed を用いて検索式 ("Obstetric anesthesia or caesarean section or pregnant women" and propofol) で検索された公表文献のうち、2007 年~2017 年に公表された、妊婦に対するプロポフォールの比較臨床試験に関する公表文献を抽出した。

3.3.2 Turk J Anaesthesiol Reanim 2015; 43: 106-12

予定帝王切開術を受ける妊婦 70 例を対象とした、海外 1 施設で実施された無作為化比較試験において、帝王切開時の全身麻酔の導入薬として本薬 2 mg/kg 又はチオペンタール 5 mg/kg（各群 35 例）を投与したときの新生児の Apgar score 等が検討された。いずれの群も麻酔維持薬として、セボフルランが投与された。本薬群及びチオペンタール群における新生児の Apgar score（平均値±標準偏差）は、出生 1 分後時点においてそれぞれ 8.63 ± 0.97 及び 8.80 ± 0.83 、出生 5 分後時点においてそれぞれ 9.80 ± 0.53 及び 9.94 ± 0.23 であり、いずれの時点においても両群間に有意差は認めなかった（出生 1 分後時点 $p=0.145$ 、出生 5 分後時点 $p=0.219$; Mann-Whitney U 検定）。臍帯静脈血ガス測定の結果は表 1 のとおりであり、いずれの測定項目についても両群間に有意差は認めなかった。

表 1 臍帯静脈血ガス測定結果

	本薬群 (35 例) (平均値±標準偏差)	チオペンタール群 (35 例) (平均値±標準偏差)	P 値 (t 検定)
pH	7.34 ± 0.03	7.33 ± 0.05	0.264
二酸化炭素分圧 (mmHg)	44.13 ± 6.20	45.13 ± 9.53	0.606
酸素分圧 (mmHg)	43.44 ± 21.73	38.98 ± 11.78	0.290
Base excess (mmol/L)	-1.26 ± 1.40	-2.01 ± 1.89	0.067

3.3.3 Taiwan J Obstet Gynecol 2017; 56: 521-26

予定帝王切開術を受ける妊婦 40 例を対象とした、海外 1 施設で実施された二重盲検ランダム化比較試験において、帝王切開時の全身麻酔の導入薬として本薬を投与したときの新生児の Apgar score、本薬の胎児移行性等が検討された。全身麻酔の導入薬として、本薬 1 mg/kg 及びレミフェンタニル 1 µg/kg が投与され、麻酔維持は、本薬 3 mg/kg/時間及びレミフェンタニル 7 µg/kg/時間で行われた。I 群では術野消毒後に麻酔導入が開始され、II 群では消毒前に麻酔導入が開始された（各群 20 例）。麻酔導入から出産までの時間（以下、「I-D 時間」、平均値±標準偏差）は I 群で 6.9 ± 1.2 分、II 群で 18.0 ± 1.9 分であった。出生 1 分後時点の Apgar score 7 以下の新生児の割合は I 群で 35 % (7/20 例) 及び II 群で 30 % (6/20 例)、出生 5 分後時点の Apgar score 7 以下の新生児の割合は I 群で 0 % (0/20 例) 及び II 群で 5.0 % (1/20 例) であった。いずれの群も、出生 10 分後時点には全例で Apgar score 10 に回復した。新生児のうち、I 群 5 例及び II 群 4 例で呼吸抑制が認められ、マスク換気により自発呼吸が回復した。気管内挿管が行われた新生児はいなかった。母体動脈血漿及び臍帯静脈血漿中の本薬濃度は表 2 のとおりであり、II 群の方が本薬の臍帯静脈血漿及び母体動脈血漿中濃度比が大きい傾向が認められた。臍帯血ガス測定の結果は表 3 のとおりであり、いずれの測定項目についても両群間に有意差は認めなかった。

表 2 血漿中本薬濃度

	I 群 (20 例)	II 群 (20 例)
母体動脈血漿中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	1.91 ± 0.46	1.57 ± 0.30
臍帯静脈血漿中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	1.17 ± 0.29	1.07 ± 0.19
臍帯静脈血漿中本薬濃度/ 母体動脈血漿中本薬濃度	0.63 ± 0.09	0.69 ± 0.07

平均値±標準偏差

表 3 臍帯血ガス測定結果

		I 群 (20 例) (平均値±標準偏差)	II 群 (20 例) (平均値±標準偏差)	P 値 (t 検定)
臍帯動脈血	pH	7.26 ± 0.03	7.28 ± 0.04	0.35
	酸素分圧 (mmHg)	21.1 ± 3.7	22.5 ± 5.0	0.41
	二酸化炭素分圧 (mmHg)	56.5 ± 6.3	57.1 ± 4.9	0.77
	Base excess (mmol/L)	-2.8 ± 1.3	-2.2 ± 1.1	0.23
臍帯静脈血	pH	7.29 ± 0.05	7.32 ± 0.04	0.15
	酸素分圧 (mmHg)	37.5 ± 8.4	38.2 ± 8.1	0.84
	二酸化炭素分圧 (mmHg)	49.1 ± 6.6	48.4 ± 5.1	0.73
	Base excess (mmol/L)	-2.2 ± 1.3	-2.6 ± 1.8	0.50

3.4 国内使用実態

帝王切開術麻酔の現況に関する全国アンケート調査の結果報告（日本臨床麻酔学会誌 2013; 33: 411-420

2011 年 6 月に国内の大学病院及び産科・小児科専門病院 121 施設を対象に、帝王切開術における麻酔方法に係るアンケート調査が実施された。アンケートの回収率は 66.1 % (80 施設) であり、うち麻酔科医が術中管理をしていない 3 施設を除いた 77 施設が解析対象とされた。予定定時帝王切開術で第一選択とする麻酔方法は、脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔の施設が 75 %、脊髄くも膜下麻酔の施設が 25 % であり、当該麻酔方法が行えない場合に、硬膜外麻酔又は全身麻酔が選択されていた。全身麻酔の導入薬の使用割合は、チオペンタール又はチアミラルが 67 %、本薬が 33 % であった。

4. 国内副作用報告の集積状況

2017 年 11 月 1 日までに報告された、妊産婦に本薬を投与した場合の胎児又は新生児における副作用報告は 6 例 9 件であった。報告された副作用の内訳は、「新生児仮死」3 件、「新生児低酸素症」2 件、「胎児心拍数減少」、「新生児呼吸抑制」、「新生児呼吸窮迫症候群」及び「悪性高熱」各 1 件であった。胎児又は新生児における奇形の副作用報告はなかった（別添 3）。

5. 研究報告及び外国措置報告

2017 年 11 月 1 日までに報告された、本薬に係る研究報告は 31 報で、このうち、催奇形性等の妊産婦への投与に係る研究報告はなかった。2017 年 11 月 1 日までに報告された、本薬に係る外国措置報告は 17 報で、このうち、妊産婦への投与に係る措置報告は 5 報あった。いずれも、米国添付文書が改訂され、以下の内容が追記されたという内容であった。

- ・ Warnings 及び Precautions の項に、臨床使用に際しての重要性は不明であるが、妊娠

動物又は幼若動物を用いた非臨床試験において、全身麻酔薬又は鎮静薬を 3 時間以上投与した場合、胎児又は幼若動物の脳神経細胞のアポトーシスが認められ、長期的な認知障害と関連することが示唆されている。

6. 機構における調査の概要

機構は、海外添付文書の記載状況、国内外のガイドライン、教科書、公表文献、本邦における副作用報告の集積状況等を踏まえ、以下のように考える。

妊産婦に対する手術は、手術の延期が可能な疾患であれば出産後に行うことが望ましく、やむを得ず緊急手術を行う場合であっても、可能な限り区域麻酔を選択することが望ましいとされている（周産期麻酔 克誠堂出版、2012 年）。しかし、合併症等により手術中の全身管理が必要な場合や脊椎の疾患等により区域麻酔が適用できない場合には、全身麻酔を用いて手術をする必要がある。全身麻酔薬には、吸入麻酔薬としてイソフルラン等が、静脈内投与の薬剤としてチオペンタール等がある。国内ガイドラインでは、吸入麻酔薬には子宮筋弛緩作用があるため、弛緩出血の原因となる可能性がある旨の記載がある一方、本薬では臨床において子宮収縮を抑制した報告は認められていない旨が記載されている。また、チオペンタールは本薬に比べて、麻酔導入後の十分な鎮静が得られないとする報告（分娩と麻酔 2013; 90: 14-17）があること等から、妊産婦に対して本薬が使用されている実態があると考えられる（3.4）。

以上の状況を考慮した上で、以下の理由等から、妊産婦に対する本薬の禁忌を改訂し、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は差し支えないと考えた。

- ・ 胎児への移行は認められるものの、本邦における相当の臨床使用実績があり（3.4）、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。
- ・ 本邦における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。
- ・ 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。
- ・ 公表文献では、帝王切開時の全身麻酔としての使用において、国内添付文書では妊産婦が禁忌に設定されていないチオペンタール及びイソフルラン群と本薬群の間で新生児の Apgar score に有意差は認められていないこと（3.3.1、3.3.2）。また、臍帯血ガスの測定値について、臨床的に問題となる傾向は認められないこと（3.3.2、3.3.3）。
- ・ 初回承認申請時に提出された生殖発生毒性試験では催奇形性は認められておらず、現時点までに、本薬の催奇形性に係る知見は得られていないこと。

以上の機構の判断について、専門委員からは以下の意見が出され、機構の判断は専門委員

から支持された。

- ・ 帝王切開を全身麻酔で行う場合の多くは超緊急手術であり、その場合、通常の全身麻酔で使用する使い慣れた薬剤の使用が望まれる。吸入麻酔薬は麻酔の維持には有用だが、導入薬としては通常用いない。また、バルビツール酸系薬剤は、①投与禁忌合併症（重症気管支喘息等）がある、②血管外漏出した際の組織損傷の懸念がある、③筋弛緩薬との混和により白濁や析出が生じ、静脈ルート閉塞等の懸念がある、④用時調製の製剤であり緊急時には調製の手間がかかる等により、バルビツール酸系薬剤ではなく本薬を使用することが多い。そのため、本薬の妊産婦に対する禁忌が改訂されることのメリットは大きい。

なお、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 妊産婦で集中治療下での人工呼吸管理が必要となることはほとんどないが、本薬を投与する場合には、持続投与による胎児への影響も考慮の上、本剤の投与の必要性を検討すべきである。胎児にプロポフォール症候群⁵が発症するか否かは明らかになっていないが、妊婦に本薬を投与した場合に胎児に移行が認められること、稀ではあるものの、乳幼児にプロポフォール症候群が発現する可能性があること等を考慮すると、胎児にプロポフォール症候群が発現する可能性がある。投与する場合には、一定時間に限定して使用することも考慮すべきではないかと考える。

専門委員の意見に対して機構は以下のように考える。

現時点では、経胎盤で本薬に曝露した胎児におけるプロポフォール症候群に係る副作用報告又は公表文献は認められないこと、妊婦における集中治療下での人工呼吸管理に本薬を使用する際の使用期間を設定する根拠となる情報は得られていないことから、妊婦に対して本薬を使用する際の使用期間について、添付文書で注意喚起する根拠は得られていないと考えるが、今後の副作用報告や公表文献等を注視し、適切に対応する。

IV. 総合評価

機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することは差し支えないと判断した。

⁵ 本薬を静脈内投与したときに認められる①及び②からなる病態（Paediatr Anaesth 1998; 8: 491-99）

①突発性又は比較的突発性に治療抵抗性の徐脈が発現し、不全収縮（心静止）へ移行

②以下のうち少なくとも1項目を含む

- ・ 脂質異常症の発現
- ・ 肝腫大又は剖検による肝臓への脂肪浸潤
- ・ 過剰塩基（ -10 mEq/L 以下）を呈する代謝性アシドーシス
- ・ 横紋筋融解又はミオグロビン尿を伴う筋症状

【改訂案】プロポフオール

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
【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. 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） 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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。	【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） 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 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>

調査対象医薬品一覧

プロポフォール

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
1%ディブリン注	アスペンジャパン株式会社	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	1. 全身麻酔の導入及び維持 (1) 導入 通常、成人には本剤を 0.05 mL/kg/10 秒（プロポフォールとして 0.5 mg/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 0.20～0.25 mL/kg（プロポフォールとして 2.0～2.5 mg/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 0.4～1.0 mL/kg/時（プロポフォールとして 4～10 mg/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 0.03 mL/kg/時（プロポフォールとして 0.3 mg/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 0.03～0.30 mL/kg/時（プロポフォールとして 0.3～3.0 mg/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。
1%ディブリン注 キーキット			1. 全身麻酔の導入及び維持 (1) ディブリン注キーキット機能を用いない投与方法 1) 導入 通常、成人には本剤を 0.05 mL/kg/10 秒（プロポフォールとして 0.5 mg/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 0.20～0.25 mL/kg（プロポフォールとして 2.0～2.5 mg/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 0.4～1.0 mL/kg/時（プロポフォールとして 4～10 mg/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) デイブリアフューザー TCI 機能を用いる投与方法 1) 導入 通常、成人にはプロポフォールの目標血中濃度 3.0 µg/mL で静脈内に投与を開始し、投与開始 3 分後に就眠が得られない場合には 1 分毎に 1.0～2.0 µg/mL ずつ目標血中濃度を上げる。通常、目標血中濃度 3.0～6.0 µg/mL、投与開始後 1～3 分で就眠が得られる。 高齢者、ASAIII 及び IV の患者には、より低い目標血中濃度で投与を開始すること。 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、目標血中濃度を調節する。通常、成人には、目標血中濃度 2.0～5.0 µg/mL 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。 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 0.03 mL/kg/時（プロポフォールとして 0.3 mg/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 0.03～0.30 mL/kg/時（プロポフォールとして 0.3～3.0 mg/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。 「1%デイブリアバン注」と同じ
プロポフォール 1%静注 20 mL「フアイザー」、プロポフォール 1%静注 50 mL「フアイザー」、プロポフォール 1%静注 100 mL「フアイザー」	マイラン製薬株式会社		
プロポフォール 1%静注 20 mL「日医工」、プロポフォール 1%静注 50 mL「日医工」、プロポフォール	日医工株式会社		

ル 1 % 静注 100 mL「日医工」		
プロポフオール注 1 % 「F」 (20 mL)、プロポフオール注 1 % 「F」 (50 mL)、プロポフオール注 1 % 「F」 (100 mL)	富士製薬工業株式会社	
プロポフオール静注 1 % 20 mL「FK」、プロポフオール静注 1 % 50 mL「FK」、プロポフオール静注 1 % 100 mL「FK」	フレゼニウスカービジヤパン株式会社	
1 % プロポフオール注「マレイシ」、2 % プロポフオール注「マレイシ」	丸石製薬株式会社	

海外添付文書の記載状況

米国添付文書 (2017 年 4 月版)	英国添付文書 (2017 年 2 月版)												
INDICATIONS AND USAGE: DIPRIVAN is an IV general anesthetic and sedation drug that can be used as described in the table below. <table border="1" data-bbox="550 1227 880 1998"> <thead> <tr> <th>Indication</th><th>Approved Patient Population</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Initiation and maintenance of Monitored Anesthesia Care (MAC) sedation</td><td>Adults only</td></tr> <tr> <td>Combined sedation and regional anesthesia</td><td>Adults only (see PRECAUTIONS)</td></tr> <tr> <td>Induction of General Anesthesia</td><td>Patients greater than or equal to 3 years of age</td></tr> <tr> <td>Maintenance of General Anesthesia</td><td>Patients greater than or equal to 2 months of age</td></tr> <tr> <td>Intensive Care Unit (ICU) sedation of intubated, mechanically ventilated patients</td><td>Adults only</td></tr> </tbody> </table> Safety, effectiveness and dosing guidelines for DIPRIVAN have not been established for MAC Sedation in the pediatric population; therefore, it is not recommended for this use (see PRECAUTIONS, Pediatric Use). DIPRIVAN is not recommended for induction of anesthesia below the age of 3 years or for maintenance of anesthesia below the age of 2 months because its safety and effectiveness have not been established in those populations. In the Intensive Care Unit (ICU), DIPRIVAN can be administered to intubated, mechanically ventilated adult patients to provide continuous	Indication	Approved Patient Population	Initiation and maintenance of Monitored Anesthesia Care (MAC) sedation	Adults only	Combined sedation and regional anesthesia	Adults only (see PRECAUTIONS)	Induction of General Anesthesia	Patients greater than or equal to 3 years of age	Maintenance of General Anesthesia	Patients greater than or equal to 2 months of age	Intensive Care Unit (ICU) sedation of intubated, mechanically ventilated patients	Adults only	4.1 Therapeutic indications Diprivan 1% is a short-acting intravenous general anaesthetic for: • Induction and maintenance of general anaesthesia in adults and children >1 month. • Sedation for diagnostic and surgical procedures, alone or in combination with local or regional anaesthesia in adults and children >1 month. • Sedation of ventilated patients >16 years of age in the intensive care unit.
Indication	Approved Patient Population												
Initiation and maintenance of Monitored Anesthesia Care (MAC) sedation	Adults only												
Combined sedation and regional anesthesia	Adults only (see PRECAUTIONS)												
Induction of General Anesthesia	Patients greater than or equal to 3 years of age												
Maintenance of General Anesthesia	Patients greater than or equal to 2 months of age												
Intensive Care Unit (ICU) sedation of intubated, mechanically ventilated patients	Adults only												

sedation and control of stress responses only by persons skilled in the medical management of critically ill patients and trained in cardiovascular resuscitation and airway management. DIPRIVAN is not indicated for use in Pediatric ICU sedation since the safety of this regimen has not been established (see PRECAUTIONS, Pediatric Use). DIPRIVAN is not recommended for obstetrics, including Cesarean section deliveries. DIPRIVAN crosses the placenta, and as with other general anesthetic agents, the administration of DIPRIVAN may be associated with neonatal depression (see PRECAUTIONS). DIPRIVAN is not recommended for use in nursing mothers because propofol has been reported to be excreted in human milk, and the effects of oral absorption of small amounts of propofol are not known (see PRECAUTIONS).	
CONTRAINDICATIONS: DIPRIVAN is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to propofol or any of DIPRIVAN components. DIPRIVAN is contraindicated in patients with allergies to eggs, egg products, soybeans or soy products.	4.3 Contraindications Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Diprivan 1% contains soya oil and should not be used in patients who are hypersensitive to peanut or soya. Diprivan 1% must not be used in patients of 16 years of age or younger for sedation in intensive care (see section 4.4).
Precautions: Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u>

<u>Carcinogenesis</u> Long-term studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of propofol. <u>Mutagenesis</u> Propofol was not mutagenic in the in vitro bacterial reverse mutation assay (Ames test) using <i>Salmonella typhimurium</i> strains TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538. Propofol was not mutagenic in either the gene mutation/gene conversion test using <i>Saccharomyces cerevisiae</i>, or <i>in vitro</i> cytogenetic studies in Chinese hamsters. In the <i>in vivo</i> mouse micronucleus assay with Chinese Hamsters propofol administration did not produce chromosome aberrations. <u>Impairment of Fertility</u> Female Wistar rats administered either 0, 10, or 15 mg/kg/day propofol intravenously from 2 weeks before pregnancy to day 7 of gestation did not show impaired fertility (0.65 and 1 times the human induction dose of 2.5 mg/kg based on body surface area). Male fertility in rats was not affected in a dominant lethal study at intravenous doses up to 15 mg/kg/day for 5 days. Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. In animal reproduction studies, decreased pup survival concurrent with increased maternal mortality was observed with intravenous administration of propofol to pregnant rats either prior to mating and during early gestation	The safety of Diprivan 1% during pregnancy has not been established. Diprivan 1% should not be given to pregnant women except when absolutely necessary. Diprivan 1% can, however, be used during an induced abortion. <u>Obstetrics</u> Diprivan 1% crosses the placenta and can cause neonatal depression. It should not be used for obstetric anaesthesia unless clearly necessary.
--	---

or during late gestation and early lactation at exposures less than the human induction dose of 2.5 mg/kg. In pregnant rats administered 15 mg/kg/day intravenous propofol (equivalent to the human induction dose) from two weeks prior to mating to early in gestation (Gestation Day 7), offspring that were allowed to mate had increased postimplantation losses. The pharmacological activity (anesthesia) of the drug on the mother is probably responsible for the adverse effects seen in the offspring. Published studies in pregnant primates demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs that block NMDA receptors and/or potentiate GABA activity during the period of peak brain development increases neuronal apoptosis in the developing brain of the offspring when used for longer than 3 hours. There are no data on pregnancy exposures in primates corresponding to periods prior to the third trimester in humans [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. <u>Data</u> <u>Animal Data</u> Pregnant rats were administered propofol intravenously at 0, 5, 10, and 15	
--	--

mg/kg/day (0.3, 0.65, and 1 times the human induction dose of 2.5 mg/kg based on body surface area) during organogenesis (Gestational Days 6-15). Propofol did not cause adverse effects to the fetus at exposures up to 1 times the human induction dose despite evidence of maternal toxicity (decreased weight gain in all groups). Pregnant rabbits were administered propofol intravenously at 0, 5, 10, and 15 mg/kg/day (0.65, 1.3, 2 times the human induction dose of 2.5 mg/kg based on body surface area comparison) during organogenesis (Gestation Days 6-18). Propofol treatment decreased total numbers of corpora lutea in all treatment groups but did not cause fetal malformations at any dose despite maternal toxicity (one maternal death from anesthesia-related respiratory depression in the high dose group). Pregnant rats were administered propofol intravenously at 0, 10, and 15 mg/kg/day (0.65 and 1 times the human induction dose of 2.5 mg/kg based on body surface area) from late gestation through lactation (Gestation Day 16 to Lactation Day 22). Decreased pup survival was noted at all doses in the presence of maternal toxicity (deaths from anesthesia- induced respiratory depression). This study did not evaluate neurobehavioral function including learning and memory in the pups. Pregnant rats were administered propofol intravenously at 0, 10, or 15 mg/kg/day (0.3 and 1 times the human induction dose of 2.5 mg/kg based on body surface area) from 2 weeks prior to mating to Gestational Day 7. Pup (F1) survival was decreased on Day 15 and 22 of lactation at maternally	
---	--

	toxic doses of 10 and 15 mg/kg/day. When F1 offspring were allowed to mate, postimplantation losses were increased in the 15 mg/kg/day treatment group. In a published study in primates, administration of an anesthetic dose of ketamine for 24 hours on Gestation Day 122 increased neuronal apoptosis in the developing brain of the fetus. In other published studies, administration of either isoflurane or propofol for 5 hours on Gestation Day 120 resulted in increased neuronal and oligodendrocyte apoptosis in the developing brain of the offspring. With respect to brain development, this time period corresponds to the third trimester of gestation in the human. The clinical significance of these findings is not clear; however, studies in juvenile animals suggest neuroapoptosis correlates with long-term cognitive deficits (see WARNINGS; Pediatric Neurotoxicity, PRECAUTIONS; Pediatric Use, and ANIMAL TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOLOGY). <u>Labor and Delivery</u> DIPRIVAN is not recommended for obstetrics, including cesarean section deliveries. DIPRIVAN crosses the placenta, and as with other general anesthetic agents, the administration of DIPRIVAN may be associated with neonatal depression.
--	--

国内副作用の集積状況

No.	報告年	年齢	性別	副作用 PT	投与経路	転帰	使用理由
1	2005	35 週	不明	胎児心拍数減少	経胎盤	回復	母体の骨折に対する観血的整復術 における全身麻酔
2	2006	0 日	男性	悪性高熱	静脈内 (母体の投与経路)	軽快	帝王切開における全身麻酔
3	2014	不明	男性	新生児仮死	経胎盤	軽快	くも膜下出血の精査における鎮静
				新生児低酸素症	経胎盤	軽快	
4	2014	新生児	不明	新生児仮死	経胎盤	回復	帝王切開における全身麻酔
5	2015	新生児	不明	新生児呼吸抑制	静脈内 (母体の投与経路)	回復	帝王切開における全身麻酔
				新生児呼吸窮迫症候群			
6	2017	新生児	男性	新生児低酸素症	経胎盤	軽快	帝王切開における全身麻酔

※①投与経路が経胎盤の副作用報告又は②年齢が 0 歳以下の副作用報告のうち経胎盤で本薬に曝露された症例を抽出した

**2017年7月改訂(第19版)
*2015年1月改訂

日本標準商品分類番号
871119

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

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

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

【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. 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)

【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 エデ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、肝障害及び循環血流量減少のある患者〔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 (シアゼパム、ミダゾラム等) ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤(亜酸化窒素等) ・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、ディプリラン注製剤として)

(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) **アナフィラキシー様症状**(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様症状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の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、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、肺炎
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) 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。
- (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(プロポフォール濃度2mg/mL以上)。希釈は投与直前に無菌的に行い、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:

本剤は静脈内のみに投与すること。注射時にみられる血管痛は、前腕、前肘窩の比較的大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) 投与時:

- 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 ($t_{1/2\alpha}$)、51.0分 ($t_{1/2\beta}$) 及び365分 ($t_{1/2\gamma}$) 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 ($AUC_{0-\infty}$) 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時間までに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 V_d 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肝血流量に依存するため、心疾患や開心術により

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} が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 ± 0.39 mg/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用率は有用以上で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用率は、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用率は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、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。

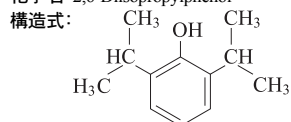
【薬効薬理】

1. 静脈内投与における50%催眠量 (HD_{50}) は12.9mg/kg、50%致死量 (LD_{50}) は57.9mg/kgで治療指数 (LD_{50}/HD_{50}) は4.5であった (マウス)。
2. 本剤は速やかに麻酔を導入し、 HD_{50} 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)²³⁾。

【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



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>

JSA-1502-管理-1357

2016年2月15日

厚生労働省

医薬・生活衛生局 安全対策課

課長 宇津 忍 殿

公益社団法人日本麻酔科学会

理事長 外 須美夫

プロポフォールの添付文書改定に関する要望書

謹啓 時下、ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素より格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度プロポフォールの添付文書において禁忌とされている妊産婦への適応について改定を要望致します。

現在、米国・英国・独国・仏国・加国等ではプロポフォールの禁忌条項に妊婦は上げられておりません。米国においては、妊婦におけるプロポフォールの使用は、FDA（米国食品医薬品局）のカテゴリーB（ヒトでの危険性の根拠はない）であり、豪州においては豪州政府健康省のカテゴリーでC（ヒト胎児および新生児への有害事象がある可能性はあるが可逆性である）とされています。

標準的教科書，“Miller’s Anesthesia 8th ed”では「プロポフォールは現在では帝王切開術の麻酔導入に最もよく用いられている。典型的な導入量の2.5mg/kgでは新生児のアプガー値には影響しない」と記載されております。欧米で標準的療法に位置づけられていることから、国内外の医療環境の違い等を踏まえても、本国での有用性が期待できると考えられます。

以上のことから、全身麻酔の導入および維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静同様、妊産婦において従来の成人の用法・用量に準じて、有効性が危険性を上回る場合には適応とされることをお認め頂き、添付文書改定について特段のご配慮を切にお願い申し上げます。

謹白



(別紙資料1)

参考文献

- 1) Lesage S. Cesarean delivery under general anesthesia: Continuing Professional Development. Can J Anaesth 61:489-503, 2014
- 2) Pandit JJ, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. Br J Anaesth 113:549-59, 2014
- 3) Moore J, et al. A comparison between propofol and thiopentone as induction agents in obstetric anaesthesia. Anaesthesia. 44:753-7, 1989
- 4) Yau G, et al. Propofol for induction and maintenance of anaesthesia at caesarean section. A comparison with thiopentone/enflurane. Anaesthesia 46:20-3, 1991
- 5) Abboud TK, et al. Intravenous propofol vs thiamylal-isoflurane for caesarean section, comparative maternal and neonatal effects. Acta Anaesthesiol Scand 39:205-9, 1995
- 6) Celleno D, et al. Which induction drug for cesarean section? A comparison of thiopental sodium, propofol, and midazolam. J Clin Anesth 5:284-8, 1993
- 7) Gin T, et al. Plasma catecholamines and neonatal condition after induction of anaesthesia with propofol or thiopentone at caesarean section. Br J Anaesth 70:311-6, 1993
- 8) Celleno D, et al. Neurobehavioural effects of propofol on the neonate following elective caesarean section. Br J Anaesth 62:649-54, 1989
- 9) 上山博史ら. 全身麻酔下帝王切開での麻酔導入法の検討非産科患者でのシミュレーション. 分娩と麻酔90:14-17, 2008
- 10) Devroe S, et al. General anesthesia for caesarean section. Curr Opin Anaesthesiol. 28:240-6, 2015
- 11) Staikou C, et al. Current practice in obstetric anesthesia: a 2012 European survey. Minerva Anesthesiol 80:347-54, 2014
- 12) Murdoch H, et al. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: A UK survey of current practice. Int J Obstet Anesth 22: 31-35, 2013
- 13) Shnider and Levinson' s Anesthesia for Obstetrics 5thed
- 14) Miller' s Anesthesia 8thed
- 15) Chestnut' Obstetric Anesthesia 5thed
- 16) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版: IX 産科麻酔薬
(http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-9_20150313.pdf)