

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 \pm 0.46	1.57 \pm 0.30
臍帯静脈血漿中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	1.17 \pm 0.29	1.07 \pm 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 \pm 0.09	0.69 \pm 0.07

平均値 \pm 標準偏差

表 3 臍帯血ガス測定結果

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

下線部追記、取消線部削除

現行	改訂案
<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>

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%ディプリバン注	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	<p>1. 全身麻酔の導入及び維持</p> <p>(1) 導入</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(2) 維持</p> <p>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。</p> <p>また、鎮痛剤（麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等）を併用すること。</p> <p>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。</p> <p>2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
1%ディプリバン注-キット			<p>1. 全身麻酔の導入及び維持</p> <p>(1) ディプリブフェューザー TCI 機能を用いない投与方法</p> <p>1) 導入</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2) 維持</p> <p>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</p>

		<p>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。</p> <p>また、鎮痛剤（麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等）を併用すること。</p> <p>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。</p> <p>(2) ディプリフェューザーTCI 機能を用いる投与方法</p> <p>1) 導入</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>2) 維持</p> <p>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。</p> <p>また、鎮痛剤（麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等）を併用すること。</p> <p>2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
プロポフォール 1% 静注 20 mL 「ファイザー」、プロポフォール 1% 静注 50 mL 「ファイザー」、プロポフォール 1% 静注 100 mL 「ファイザー」	マイラン製薬株式会社	「1% ディプリバン注」と同じ
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	日医工株式会社	

ル1%静注100 mL「日医工」			
プロポフォール注1%「F」(20 mL)、プロポフォール注1%「F」(50 mL)、プロポフォール注1%「F」(100 mL)	富士製薬工業株式会社		
プロポフォール静注1%20 mL「FK」、プロポフォール静注1%50 mL「FK」、プロポフォール静注1%100 mL「FK」	フレゼニウスカービジャパン株式会社		
1%プロポフォール注「マルイシ」、2%プロポフォール注「マルイシ」	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)												
<p>INDICATIONS AND USAGE:</p> <p>DIPRIVAN is an IV general anesthetic and sedation drug that can be used as described in the table below.</p> <table border="1" data-bbox="241 552 1010 879"> <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> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>In the Intensive Care Unit (ICU), DIPRIVAN can be administered to intubated, mechanically ventilated adult patients to provide continuous</p>	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	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Diprivan 1% is a short-acting intravenous general anaesthetic for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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												

<p>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.</p> <p>DIPRIVAN is not indicated for use in Pediatric ICU sedation since the safety of this regimen has not been established (see PRECAUTIONS, Pediatric Use).</p> <p>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).</p> <p>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).</p>	
<p>CONTRAINDICATIONS:</p> <p>DIPRIVAN is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to propofol or any of DIPRIVAN components.</p> <p>DIPRIVAN is contraindicated in patients with allergies to eggs, egg products, soybeans or soy products.</p>	<p>4.3 Contraindications</p> <p>Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.</p> <p>Diprivan 1% contains soya oil and should not be used in patients who are hypersensitive to peanut or soya.</p> <p>Diprivan 1% must not be used in patients of 16 years of age or younger for sedation in intensive care (see section 4.4).</p>
<p>Precautions:</p> <p>Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p>

Carcinogenesis

Long-term studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of propofol.

Mutagenesis

Propofol was not mutagenic in the in vitro bacterial reverse mutation assay (Ames test) using *Salmonella typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, TA1537 and TA1538. Propofol was not mutagenic in either the gene mutation/gene conversion test using *Saccharomyces cerevisiae*, or in vitro cytogenetic studies in Chinese hamsters. In the *in vivo* mouse micronucleus assay with Chinese Hamsters propofol administration did not produce chromosome aberrations.

Impairment of Fertility

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

Risk Summary

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.

Obstetrics

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.

Data

Animal Data

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).

Labor and Delivery

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			
				新生児低酸素症			
6	2017	新生児	男性	新生児仮死	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