

衛研発第 2114 号  
平成 13 年 2 月 7 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

### 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] 1%ディプリバン注一キット  
[一般名] プロポフォール  
[申請者名] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 平成10年4月17日  
[剤型・含量] 1mL中にプロポフォール10mgを含有する乳濁性注射液製剤を充填したガラスシリンジ、プランジャーロッド及びビルアーコネクターより構成されるキット製品  
[申請区分] 医療用医薬品(6)(新用量医薬品)、(7)(剤形追加に係る医薬品)  
[審査担当部] 審査第二部

## 審査結果

平成 13 年 2 月 7 日

[販売名] 1%ディプリバン注-キット  
[一般名] プロポフォール  
[申請者名] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 平成 10 年 4 月 17 日

### [審査結果]

提出された資料から、本品目のキット製品としての有用性が示されていると判断する。また、医療用具として別途承認申請がなされている専用の注入ポンプを用いた投与方法により、全身麻酔の導入及び維持の目的で、本剤が用いられた場合の有効性・安全性が示されていると判断する。

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会に報告することが妥当であると判断した。

### [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) ディプリフューザーTCI機能を用いない方法

#### (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、ASA III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) ディプリフューザー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  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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 0.03mL/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。

## 審査報告（1）

平成 12 年 12 月 25 日作成

### 1. 品目の概要

[販売名]	1%ディプリバン注-キット
[一般名]	プロポフォール
[申請者名]	ゼネカ株式会社（現 アストラゼネカ株式会社）
[申請年月日]	平成 10 年 4 月 17 日
[剤型・含量]	1%ディプリバンを充填したガラスシリンジ（20mL、50mL）、プランジャーロッド及びルアーコネクターより構成されるキット製品
[申請時効能・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
[申請時用法・用量]	

#### ○全身麻酔の導入及び維持

1) ディプリフューザーTCI 機能を用いない方法（アンプル、バイアル又はシリンジキットを使用）

##### (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) ディプリフューザーTCI 機能を用いる投与方法（シリンジキットのみを使用）

ディプリフューザーTCI ポンプのディプリフューザーTCI 機能を用いて投与すること。

##### (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  $\mu$ g/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  $\mu$ g/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  $\mu\text{g/mL}$ 、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  $\mu\text{g/mL}$  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。

## ○集中治療における人工呼吸中の鎮静（アンプル、バイアル又はシリンジキットを使用）

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。

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ディプリバン（有効成分 プロポフォール）は英国ゼネカ社で開発された静脈麻酔薬である。本邦では、1%ディプリバン注（20mL 入りアンプル、50mL 入りバイアル）の販売名で「全身麻酔の導入及び維持」を効能・効果として 1995 年 9 月 29 日に承認されている。その後、「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果が 1999 年 3 月 9 日に追加承認されている。

今回、ゼネカ社（現 アストラゼネカ社）により 1%ディプリバンをあらかじめ充填した 20mL 又は 50mL 入りガラスシリンジ（1%ディプリバン PFS（プレフィルドシリンジ））、プランジャーロッド及びルアーコネクターより構成されるキット製品（販売名 1%ディプリバン注-キット）の承認申請がなされた。

また、今回のキット製品の申請にあわせて、「全身麻酔の導入及び維持」の適応について、1%ディプリバン注の既承認の用法・用量に、目標血中濃度調節投与（target controlled infusion、TCI）機能を有する専用の注入ポンプ（以下「ディプリフューザーTCI ポンプ」という。）を使用する投与方法が追加申請されている。なお、ディプリフューザーTCI ポンプは、SIMS-グレスビー社（前グレスビー社）（販売名 グレスビー3500TCI）及びテルモ社（販売名 テルフュージョン TCI ポンプ TE-371）の 2 社から医療用具として承認申請がな

されている。

今回の申請は既承認薬剤のキット製品の輸入承認申請であり、用法・用量の追加に係わる申請であることから、毒性（二項）及び薬理作用（ホ項）に関する新たな資料は提出されていない。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤の原薬は既承認であり、本申請については省略されている。

今回申請されたキット製剤については、既承認の「1%ディプリバン注」の規格及び試験方法に従って試験をされており、いずれも規格に適合したとしている。なお、第13改正日本薬局方に従って試験方法の一部を整理している。

その後、既承認の「1%ディプリバン注」について  を含む製剤への一部変更承認申請がなされ、本品目に先立って承認（2000年1月18日）を受けたことに伴い、  の定量に関する試験項目を追加している。

審査センターでは、規格及び試験方法等には問題がないと判断した。

#### ハ. 安定性に関する資料

安定性についても、ロ項と同様の理由で製剤の試験のみを行っている。

本申請の20mLと50mLのプレフィルドシリンジ（PFS）のうち50mL PFSについて長期保存試験を行い、24ヶ月でpHが規格限度値を示したことより、品質保証の観点より有効期間を18ヶ月としている。また20mLと50mL PFSについて、予備試験、相対比較試験を行い、両者に差がないことを確認したとしている。さらに追加資料として20mL PFSについても24ヶ月までの長期保存試験結果が提出され、24ヶ月でpHが規格限度値を示したことより、50mL製剤と同様に有効期間を18ヶ月としている。

審査センターは、製剤の安定性に関しては特に問題がないと判断した。

#### ホ. 薬理に関する資料

今回の申請はキット製品の輸入承認申請であり、既承認の1%ディプリバン注と同じ効能・効果であること、また、「全身麻酔の導入及び維持」の適応についてディプリフェューザー目標血中濃度調節投与（TCI）による用法・用量の追加であることから、既承認である1%ディプリバン注の「全身麻酔の導入及び維持」申請時に提出した薬理試験が今回の承認申請についても適用できると判断され、既承認効能の承認申請時に提出された薬理試験の試験一覧表と要約が提出された。

審査センターでは、実験条件や主要な試験成績については、得られたデータを示すなど

具体的な記載とするよう指摘し、申請資料 の薬理試験に関する総括の記載が改められた。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

吸収、分布、代謝、排泄に関して、ディプリフューザー目標血中濃度調節投与（TCI）システムの検証のため日本及び外国で実施された臨床試験成績が添付資料として、薬物動態モデルの検討に関する試験が参考資料 として、さらに既承認効能承認申請時に提出されたプロポフォールの薬物動態試験の要約が資料として提出された。

ディプリフューザーTCIシステムに用いる薬物動態モデルの検討は、「Marsh」、「Tackley」及び「Dyck 及び Shafer」の3種類の薬物動態モデル<sup>1)~3)</sup>について、公表論文に報告された血中プロポフォール濃度<sup>4)</sup>を用い、コンピュータシミュレーション試験 及び外国人患者を対象とした臨床試験 を実施し、パフォーマンス誤差の中央値（MDPE）及びパフォーマンス誤差の絶対値の中央値（MDAPE）から偏り及び精度を評価することよりなされた。

シミュレーション試験において、評価期間全体のMDAPEは3種類の薬物動態モデルでほぼ同様の値を示したが、MDPEは全てのモデルで正の値となり、実測血中濃度と比較して血中濃度の予測値が低い傾向がみられた。「Marsh」モデル及び「Tackley」モデルを用いた場合のMDPEは、「Dyck 及び Shafer」モデルを用いた場合より「0」に近いこと、「Tackley」モデルの場合には、麻酔回復期の予測血中濃度を実測血中濃度よりかなり高く算出することが示唆された。また、臨床試験成績について3種類の薬物動態モデルを適用したとき、「Marsh」モデル及び「Tackley」モデルの成績は同様であり、「Dyck 及び Shafer」モデルと比較して予測性能は良好であったとされた。さらに、「Marsh」モデルを用いた本システムのプロトタイプに関して、支障なく手術が行われた旨を示す臨床使用経験が公表されていることから<sup>5)、6)</sup>、「Marsh」モデルをディプリフューザーTCIシステムの薬物動態モデルとして決定したとされた。

ディプリフューザーTCIシステムを検証する目的で実施した臨床試験において、日本人患者 及び外国人患者 に本システムを用いて静脈内持続投与したときの血中プロポフォールの実測値と本システムにより推定された予測血中濃度（目標血中濃度）を比較した。

外国人成人患者における検討より、次の成績が得られた。

- ① 予測性能は3年齢層（18～40、41～55、56～80歳）で同程度であった。
- ② 予測血中濃度と比較して実測血中濃度が高値を示すことが示唆された。
- ③ 本システムの予測性能と麻酔時間もしくは目標血中濃度との間に有意な相関は認め



られなかった。

- ④ 心拍出量の変化 (3.3~6.3L/分) に起因する血中濃度の変化は本システムの予測性能に影響を与えなかった。

日本人成人患者を対象とした臨床試験では、高齢者群 (65 歳以上) 及び若齢者群 (20~64 歳) の 2 群に分け、さらにそれぞれ前投薬 (ジアゼパム 5mg 経口投与) の有無により 2 群に割り付け、本システムによりプロポフォールを投与した。各群において、血中濃度の実測値と予測値との相関係数 (r) の範囲は 0.800~0.818 であり、全症例においても実測値と予測値との間に同程度の相関が認められたとされた (r=0.809)。高齢者群と若齢者群との間で MDPE 及び MDAPE に有意差は認められず、両群共に MDPE の中央値は正の値を示したことから、実測血中濃度が予測血中濃度より高値を示す傾向が示唆された。前投薬の有無による予測性能への有意な影響は認められなかったとされた。全ての日本人患者において、本システムを用いて手術を支障なく実施することが可能であり、国内臨床試験で得られた MDPE 及び MDAPE は、それぞれ 18.8 %及び 24.8 %であり、本システムの予測性能は、有効性及び安全性が確認されている外国臨床試験における成績 ( MDPE 16.2%、MDAPE 24.1%) と類似していたとされた。

審査センターでは、薬物動態モデルを含めたソフトウェアの評価及び臨床現場への情報提供について検討を行った。なお、ポンプやモジュール等のハードウェアの評価については、医療用具としての観点から別途審査が行われた。ソフトウェアの評価においては、薬物動態の観点からは、主として薬物動態モデルとして「Marsh」モデルを採用するに至った検討の詳細、外国人を対象とする検討により得られた薬物動態モデルの日本人への外挿の妥当性、「Marsh」モデルによる血中濃度の予測性能の 3 点について説明を求めた。(本システムの予測性能についての有効性・安全性の観点からの検討についてはト項参照。)

薬物動態モデルとして「Marsh」モデルを採用するに至った検討の詳細について説明を求めた。

申請者は、プロポフォールの薬物動態モデルとして、文献評価<sup>7,8)</sup>に基づき、血中プロポフォール濃度は 2-コンパートメントモデルより 3-コンパートメントモデルに近似し、予測性能は、持続投与による 3-コンパートメントモデルが、ボーラス投与による 3-コンパートメントモデルより良好であったことから、持続投与から得た 3-コンパートメントモデルを選択したと述べた。また、検討された 3 種類の薬物動態モデル算出の基となった母集団の患者背景や血中濃度に関する情報 (プロポフォール投与方法、採血デザイン等) について、「Marsh」モデルは Gepts らが実施した 18 例の患者における薬物動態試験<sup>8)</sup>を基に確立されており、この試験では、十分な採血ポイント数で動脈血が採取され、定量法もプロポフォールの消失相を検出するために十分な期間の血中濃度を測定できるものであったことか

ら、本試験における薬物動態解析は信頼性の高いものであったと考えると述べた。以上の回答について、審査センターは、対象患者数が 60 例で採血サンプル数も最も多い Dyck 及び Shafer の試験より得られた薬物動態モデルの予測性能が、18 例及び 8 例から得られた「Marsh」及び「Tackley」モデルの予測性能より劣っていた点について説明を求めた。

申請者は、「Marsh」モデルの基となった Gepts らの試験と Dyck 及び Shafer の試験では、プロポフォールの投与方法及び麻酔期間中の採血方法が異なっており、Gepts らの試験で用いた投与スケジュールが実医療の麻酔に即していること、また、麻酔期間時点の採血数が多く全採血数に対する割合も高かったと述べた。

本システムの薬物動態モデル（「Marsh」モデル）は外国人における薬物動態試験成績に基づくモデルであることから、日本人への外挿の妥当性に関して、薬物動態の観点からの説明を求めた。

申請者は、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（医薬審第 672 号、平成 10 年 8 月 11 日付）を参照し、日本人（健康人、患者）及び外国人（健康人、患者）を対象とした薬物動態試験成績に基づいて本薬の薬物動態、薬力学及び治療効果に及ぼす民族的要因の影響の受け易さについての考察を行った。プロポフォールの薬物動態は、日本人（健康成人）及び外国人（患者）いずれにおいても線形性が示唆されたこと、ヒトにおいて複数の代謝経路が存在し、主として直接グルクロン酸抱合を受けたプロポフォールグルクロニドが尿中に排泄され、尿中代謝物の割合は日本人患者及び欧米人患者で類似していたこと、ヒトにおける血漿蛋白結合率（ $0.1\sim 20\ \mu\text{g/mL}$ ）は 97.7～98.2%と高く、主要結合蛋白質はアルブミンであること、代謝及び蛋白結合に関する相互作用並びに薬物-疾病相互作用のいずれにおいても臨床上問題となるような相互作用は生じないと考えること述べた。また、効果及び安全性の観点から、 $1.0\sim 2.5\text{mg/kg}$  の範囲において用量相関が認められ、用量-反応曲線は急峻であり治療域が広いとは考えにくいことが、当該患者の全身状態を観察しながら、従来の投与方法では投与速度が、TCI 法では目標血中濃度が適宜調節されることから、臨床上問題となる副作用を引き起こす可能性は低いと考えること、臨床経験及び市販後調査の結果をみても不適切な使用の可能性は低いと考えると述べた。さらに、ディプリフューザーTCI 使用経験試験を含め、日本人患者に本薬を持続注入した薬物動態試験で得られたプロポフォールの全身クリアランスの推定値は、欧米人患者に同様の投与スケジュールで投与したときの値とよく一致し、さらに、外国臨床試験及び国内 TCI 使用経験試験において、外国人及び日本人患者から得た実測血中濃度を本システムのソフトウェアにより算出される予測血中濃度とレトロスペクティブに比較した結果、44 例の外国人患者と 30 例の日本人患者での予測性能の値から、「Marsh」モデルの予測性能は外国人患者と日本人患者で類似していると説明した。

本システムによる血中濃度の予測性能について、血中濃度の予測値より実測値の方が高くなる傾向がみられた点について、相対値による評価のみならず、予測性能が良好あるいは不良な患者についての情報、また、手術の経過に伴う予測性能の経時変化についても説

明するよう求めたところ、申請者は、MDAPE が最小及び最大値を示した日本人患者の予測・実測血中濃度の経時変化を、高齢・若齢、前投薬有・無のそれぞれの組み合わせの 4 群について図示し、いずれも予測性能が不良であった患者において、実測値が予測値より高値を示す一貫した傾向が認められたと述べた。また、全採血点をまとめて同一プロットとして示すのではなく、薬物動態学的定常状態に到達しているか否かといった観点からの考察を求めたところ、申請者は、定常状態、非定常状態及び持続注入終了後（麻酔回復期）に分けた予測性能の評価を行い、プロポフォール持続注入時の定常状態と非定常状態に分けたプロットでは、データの分布及び集団の 68% の分布の上限並びに下限は類似したこと、持続注入終了後ではデータの分布は  $y=x$  について対称的であり過小予測の程度が小さく、コンピュータシミュレーション試験の成績と一貫した傾向を示すと考えると述べた。

さらに、審査センターでは、臨床では様々な背景を有する多数の患者に本システムが使用されることから、血中濃度の予測性能を向上させるために、薬物動態の変動要因を考慮した最適な薬物動態モデルを日本人について検討する必要性はないか、最近の報告を踏まえて申請者の考えを示すよう求めた。

申請者は、TCI システムを開発する時点では、プロポフォールの代表的な薬物動態モデルとしては検討した 3 種の薬物動態モデルが報告されていたこと、日本人患者を対象とした「平田」モデル<sup>9)</sup>については、シミュレーションによる検討から、「Marsh」モデルより予測性能の正の偏りが高値を示すと考えられたことを述べた。母集団薬物動態試験法等の手法を用いた検討により、理論的には薬物動態の患者間変動についての説明が可能になるものと期待され、本手法を用いた検討において、年齢、体重、身長、除脂肪体重（LBM）等を共変量として組み込んだ薬物動態モデルを用いることで偏りが小さくなり、予測性能が改善されることが報告されている<sup>10,11)</sup>。しかし、薬物動態の個人間変動を最適化したモデルであっても麻酔医による麻酔深度の調節が必要であること、本システムにより国内及び外国において全症例手術が支障なく実施可能であったことを踏まえると、現時点では、「Marsh」モデルを本システムに組み込むことは妥当であると判断していると申請者は述べた。しかし、明らかに優れた予測性能を与える薬物動態モデルが今後報告された場合には、本システムに組み込むべきかどうかについて引き続き検討していくことを考えており、特に年齢、体重、LBM 及び身長が大きく異なる患者について、共変量を組み込んだ薬物動態モデルを適用したときの臨床成績及び予測性能について検討する予定である旨を回答した。

以上の回答について、審査センターでは了承できるものと判断した。

審査センターは、TCI 法、従来の投与法に共通するプロポフォールの薬物動態の基本情報を添付文書に追加提供するとともに、従来の方法と TCI 法により投与した場合の総投与量及び血中濃度の比較に関する検討結果や TCI 法による血中濃度の予測性能について、また両投与法の相互切り換えに関する留意事項についての情報を添付文書やポンプの解説書に記載することを求めた。

申請者は、患者の全身状態が本薬の薬物動態に及ぼす影響についての検討及び臨床試験成績に基づく記載を添付文書「慎重投与」の項の(1) ASAⅢ、Ⅳの患者及び衰弱患者、(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、高齢者への投与に反映したこと、薬物動態に関する基本情報を整理して添付文書「薬物動態」の項に追加すること、両投与法の相互切り換えに関する留意事項として、過量投与につながる可能性についての注意喚起を添付文書「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載すること、また、本システム及び従来の投与法による本薬の総投与量に関する検討及び本システムによる血中濃度の予測性能について添付文書「臨床成績」の項に反映し、関連留意事項をディプリフューザー解説書に反映することを回答した(ト項参照)。

審査センターでは、情報提供の内容について専門協議での議論が必要であると考えている。

(へ項の参考公表学術論文)

- 1) Marsh B et al.: Br. J. Anaesth., 67: 41-48 (1991)
- 2) Tackley RM et al.: Br. J. Anaesth., 62: 46-53 (1989)
- 3) Dyck JB, Shafer SL: Semin. Anesth., 11: 2-4 (1992)
- 4) Servin F et al.: Br. J. Anaesth., 65: 177-183 (1990)
- 5) Davidson JAH et al.: Acta Anaesthesiol. Scand., 37: 458-464 (1993)
- 6) Chaudri S et al.: Anaesthesia, 47: 551-553 (1992)
- 7) Adam HK et al.: Br. J. Anaesth., 55: 97-102 (1983)
- 8) Gepts E et al.: Anaesth. Analg., 66: 1256-1263 (1987)
- 9) Hirata K et al.: Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther., 29(4): 707-714 (1998)
- 10) Schnider TW et al.: Anesthesiology, 88: 1170-1182 (1998)
- 11) Schüttler J, Ihmsen H: Anesthesiology, 92: 727-738 (2000)

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

##### <提出された臨床試験成績>

キット製品の医療上のメリットとしては、①細菌汚染・異物混入の防止、②投薬調製時の過誤の防止、③救急使用時の迅速対応を可能にすること、④治療の質を高めることが挙げられるが、これらの条件を満たしていることを確認するためプレフィルドシリンジ(キット製品)有用性に関する実験、Swabbing Study、使用経験試験が実施された。また、薬物動態に基づいたコンピュータ補助式の静注剤の注入法(目標血中濃度調節投与(Target Controlled Infusion: TCI)法)であるディプリフューザーTCIシステムについては、欧米で臨床試験が実施されており用量設定・確認試験も終了していたことから、本システムを日本人に臨床使用して問題がないかどうか判断するための臨床試験として、無作為化非盲検試

験が実施された。

### (1) ディプリバン プレフィルドシリンジ (キット製品) の有用性に関する実験的研究 (無作為化非盲験実験 (予備実験)、無作為化非盲験比較実験 (本実験))

プレフィルドシリンジ (PFS) のキット製品としてのメリットを検証することを目的として実験的研究が実施された。麻酔科医を対象に PFS の調製時間とアンプル、バイアルの調製時間を測定することで PFS の簡便性、迅速対応性を示すと共に、アンケートを実施し、細菌汚染、異物混入のリスク減少、投薬調製時の過誤の防止及び治療の質の向上に関し調査を行った。まず、予備実験として、麻酔科医 10 名を対象に PFS、アンプル、バイアルの調製時間を測定するとともに PFS とアンプル、バイアルの調製順序が調製時間に与える影響を調査し、調製時間をより適切に比較できる試験デザインが検討された。次に、その試験デザインを用いて、麻酔科医 40 名を対象として、PFS とアンプル、バイアル調製時間の比較をし、また、PFS により医療上のメリットが得られるか否かをアンケートにより調査された。

本実験の結果、操作時間は、20mL PFS では 20mL/アンプルに比べて有意に短く ( $p<0.001$ )、また 50mL PFS では 50mL/バイアルに比べて有意に短かった ( $p<0.001$ )。50mL 製剤について操作時間で比較すると PFS ( $37.1\pm 7.70$  秒) はバイアル ( $68.5\pm 11.04$  秒) に比べて約半分であったことから、麻酔時作業の簡便性の点から有用性の高い製剤であると考えられた。また、医療上のメリットに関する調査においても、全ての回答項目でアンプル、バイアルに比べて本剤が優れるという結果であった。本製品は、迅速かつ安全に調製できる製品であることが確認されたと考察された。

### (2) Swabbing 実験

本実験は、国内で用いられる手法によりアルコール swabbing した後のディプリバン PFS のダイアフラム (ゴム栓部) の微生物学的検討及び拭き取り後のダイアフラム (ゴム栓部) の無菌性の確認を目的として実施された。アルコール swabbing した後のディプリバン PFS のダイアフラム (ゴム栓部) の微生物学的検討を適切に行うため、3 種の生産バッチから採取したディプリバン PFS 各 50 本を使用した。

本実験のデータから、クリンプを開封しアルコールで拭き取ることで、ディプリバン PFS のダイアフラムは微生物学的にクリーンな状態を確保できることが示された。

### (3) ディプリバン PFS 使用経験試験

全身麻酔薬 (導入・維持) としてディプリバン PFS (20mL、50mL) を使用した場合の有効性、安全性及び麻酔深度調節性を検討することを目的として、20 歳以上の男女で、ASA クラス I、II の症例 40 例を対象に試験が実施された。本試験では、通常の infusion ポンプが使用されており、ディプリフューザー TCI ポンプは使用されていない。