

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

全身麻酔・鎮静用剤
プロポフォール注射剤
劇薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

プロポフォール静注2% 50mL「マルイシ」
Propofol Intravenous Injection 2% “Maruishi”

剤形	乳濁性注射液
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル（50mL）中 プロポフォール 1.0g
一般名	和名：プロポフォール（JAN） 洋名：Propofol（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年 7月30日 薬価基準収載年月日：2019年12月13日 販売開始年月日：2005年 9月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	提携 B.Braun Melsungen AG（ドイツ） 製造販売元 丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本IFは2024年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987211711136

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II. 名称に関する項目	1
1. 販売名	1
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
2. 有効成分の各種条件下における安定性	2
3. 有効成分の確認試験法、定量法	2
IV. 製剤に関する項目	3
1. 剤形	3
2. 製剤の組成	3
3. 添付溶解液の組成及び容量	3
4. 力価	3
5. 混入する可能性のある夾雑物	3
6. 製剤の各種条件下における安定性	3
7. 調製法及び溶解後の安定性	3
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	3
9. 溶出性	4
10. 容器・包装	4
11. 別途提供される資材類	4
12. その他	4
V. 治療に関する項目	4
1. 効能又は効果	4
2. 効能又は効果に関連する注意	4
3. 用法及び用量	5
4. 用法及び用量に関連する注意	5
5. 臨床成績	5
VI. 薬効薬理に関する項目	7
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	7
2. 薬理作用	7
VII. 薬物動態に関する項目	8
1. 血中濃度の推移	8
2. 薬物速度論的パラメータ	9
3. 母集団（ポピュレーション）解析	9
4. 吸収	9
5. 分布	9
6. 代謝	9
7. 排泄	10
8. トランスポーターに関する情報	10
9. 透析等による除去率	10
10. 特定の背景を有する患者	10
11. その他	11

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	11
1. 警告内容とその理由	11
2. 禁忌内容とその理由	11
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	11
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	11
5. 重要な基本的注意とその理由	11
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	12
7. 相互作用	14
8. 副作用	14
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
10. 過量投与	15
11. 適用上の注意	16
12. その他の注意	16
IX. 非臨床試験に関する項目	17
1. 薬理試験	17
2. 毒性試験	17
X. 管理的事項に関する項目	17
1. 規制区分	17
2. 有効期間	17
3. 包装状態での貯法	17
4. 取扱い上の注意	18
5. 患者向け資材	18
6. 同一成分・同効薬	18
7. 国際誕生年月日	18
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	18
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	18
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	18
11. 再審査期間	18
12. 投薬期間制限に関する情報	18
13. 各種コード	18
14. 保険給付上の注意	18
X I. 文献	19
1. 引用文献	19
2. その他の参考文献	19
X II. 参考資料	19
1. 主な外国での発売状況	19
2. 海外における臨床支援情報	21
X III. 備考	24
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	24
2. その他の関連資料	25

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

丸石製薬では、溶媒に中鎖脂肪酸トリグリセリドを加えたプロポフォール製剤である Propofol® Lipuro 1%をドイツ B. Braun 社より導入し、「全身麻酔の導入及び維持」並びに「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能・効果で承認を受けて 2003 年 8 月より 1%プロポフォール注「マルイシ」の商品名で発売している。

一方、ヨーロッパでは、製剤中のプロポフォール濃度を 2 倍とし、投与される薬液量を半量とすることにより、脂質投与量を 1/2 に減少させることを可能とした 2%プロポフォール製剤が開発され、1%プロポフォール製剤と同じ効能・効果で 1994 年から発売されている。

B. Braun 社では、2%プロポフォール製剤についても 1%プロポフォール製剤と同じく中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有する Propofol® Lipuro 2%を開発、2001 年 4 月のドイツを皮切りに、現在オーストリア、オランダ、スウェーデン、イギリス等ヨーロッパ各国で発売している。

丸石製薬ではこれらの状況を鑑み、Propofol® Lipuro 2%を導入、2%プロポフォール注「マルイシ」を発売することとなった。2019 年 12 月販売名変更となり、プロポフォール静注 2% 50mL「マルイシ」として発売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

1. 麻酔の導入・覚醒が速やかで調節性もよく、広く臨床に使用されている。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）
2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静において、有用率は 100% (25/25 例) であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
3. 重大な副作用として、低血圧 (4.3%)、アナフィラキシー (頻度不明)、気管支痙攣 (頻度不明)、舌根沈下 (0.1%)、一過性無呼吸 (頻度不明)、てんかん様体動 (頻度不明)、重篤な徐脈 (頻度不明)、不全収縮 (頻度不明)、心室頻拍 (頻度不明)、心室性期外収縮 (0.1%)、左脚ブロック (頻度不明)、肺水腫 (頻度不明)、覚醒遅延 (頻度不明)、横紋筋融解症 (頻度不明)、悪性高熱類似症状 (頻度不明) が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は有効成分プロポフォールをダイズ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド及び精製卵黄レシチン等からなる脂肪乳剤に溶解した乳濁性注射液である。（「IV. 2. (1) 有効成分の (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024 年 4 月 11 日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない (RMP 策定対象外の事例)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名 プロポフォール (JAN)

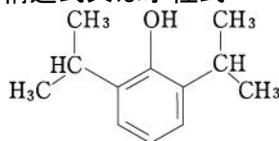
(2) 洋 名 propofol (JAN, INN)

(3) 名称の由来 該当資料なし

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) プロポフォール (JAN)
(2) 洋名 (命名法) propofol (JAN、INN)
(3) ステ ム 不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₁₈O
分子量：178.27

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名：2,6-Diisopropylphenol、2,6-di(propan-2-yl)phenol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：プロポフォール 別名：該当しない 開発記号：該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色から微淡黄色の澄明な液体である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けにくく、ヘキサン及びメタノールと混和する。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：18℃、沸点：約 256℃、凝固点：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=11.1 (20℃)

(6) 分配係数

logP=3.79

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品は不斉炭素を有しないので、旋光性を示さない。

屈折率：1.5125～1.5145

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフ法

カラム：液体クロマトグラフ用シリカゲル

移動相：ヘキサン・アセトニトリル・エタノール (99.5) 混液 (1980 : 15 : 2)

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：275nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

乳濁性注射液

(2) 製剤の外観及び性状

白色の乳濁液で、特異なにおいがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.0~8.5

浸透圧比 : 約 1.2 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体 (窒素置換等) の有無 : あり (窒素)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

有効成分 : 1 バイアル (50mL) 中 プロポフォール 1.0g

添加剤 : 1 バイアル (50mL) 中 ダイズ油 2.5g、中鎖脂肪酸トリグリセリド 2.5g、精製卵黄レシチン 0.6g、濃グリセリン 1.25g、オレイン酸ナトリウム 0.015g

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

2,4-ビス (1-メチルエチル) フェノール、2- (1-メチルエテニル) -6- (1-メチルエチル) フェノール、2- (1-メチルエチル) フェノール、2,5-ビス (1-メチルエチル) フェノール、3,3',5,5'-テトラキス (1-メチルエチル) ビフェニル-4,4'-ジオール、3- (1-メチルエチル) フェノール、2- (1-メチルエトキシ) -1,3-ビス (1-メチルエチル) ベンゼン、4- (1-メチルエチル) フェノール、オキシジベンゼン、2,6-ビス (1-メチルエチル) -1,4-ベンゾキノ

6. 製剤の各種条件下における安定性

最終製品包装品を用いた長期保存試験 (25±2°C、60±5%RH、24 ヶ月) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、プロポフォール静注 2% 50mL 「マルイシ」は通常の市場流通下において 2 年間安定であることが確認された¹⁾。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

プロポフォール静注 2% 50mL 「マルイシ」に関しては、該当する資料はないため、以下は、参考資料としてプロポフォール静注 1% 「マルイシ」で得られた結果に関して示す。

(1) 検討した輸液

乳酸リンゲル液 (ラクテック注)、ブドウ糖加乳酸リンゲル液 (ラクテック D 注)、ソルビトール加乳酸リンゲル液 (ハルトマン S 注)、マルトース加乳酸リンゲル液 (ポタコール R)、ブドウ糖加酢酸リンゲル液 (ヴィーン D 注)、開始液 (ソリタ-T1 号)、脱水補給液 (ソリタ-T2 号)、維持液 (ソリタ-T3 号)、ブドウ糖注射液 (大塚糖液 5%)、生理食塩水 (大塚生食注)

(2) 方法

1) Static study(混合)

本品を投与直前に輸液と混合した時の配合変化を調べるための試験。

①本品に対し、各輸液を 1 : 1、1 : 2、1 : 4 及び 1 : 10 になるよう調製した。

- ②混合液を約 1 分間攪拌し、各混合液について、アルミホイルでカバーをし、室温下で放置した。
- ③混合直後、30 分後及び 2 時間後にサンプリングを行った。
- ④外観、pH、平均粒子、プロポフォル含量及び粒子径（顕微鏡法）について、経時変化を測定した。

2) Dynamic study(三方活栓を介した同時投与)

本品を三方活栓により輸液と同時投与する時の配合変化を調べるための試験。

三方活栓の入り口にシリンジポンプからのチューブ（約 130cm）及び輸液用のシリンジポンプからのチューブ（約 130cm）を取り付けた。三方活栓の出口側に約 50cm の延長チューブを接続した。シリンジに本品及び輸液を各々入れ、以下に示した速度で混合した。混合直後の粒子径（顕微鏡法）を観察した。

本剤 (mL/hr)	輸液 (mL/hr)
5	120
100	300
100	500

(3) 結果

1) Static study

混合比が 1 : 1、1 : 2、1 : 4 のブドウ糖注射液（大塚糖液 5%）では配合変化は認められなかった。また、全ての混合比における生理食塩水（大塚生食注）で配合変化は認められなかった。

2) Dynamic study

いずれの輸液においても配合変化は認められなかった。

なお、上記の結果を含む配合変化試験の結果に関しては、「XⅢ.備考 その他の関連資料」に一覧表として添付した。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

50mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス、キャップ：ポリプロピレン、リング及びゴム栓止め：アルミ、ゴム：ブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈全身麻酔の導入及び維持〉

導入

通常、成人には本剤を 0.025mL/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 0.10～0.125mL/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。

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 0.2～0.5mL/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。

〈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 0.015mL/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 0.015～0.15mL/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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本製剤には、低濃度 1%、高濃度 2%と濃度の違う製剤があるため、誤用しないよう濃度に注意して投与速度を設定すること。

〈全身麻酔の導入及び維持〉

7.2 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	0.5mL/kg/時（プロポフォールとして 10mg/kg/時）	0.4mL/kg/時（プロポフォールとして 8mg/kg/時）	0.3mL/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〉

7.3 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。

7.4 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	0.015mL/kg/時	0.015～0.15mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈全身麻酔の導入及び維持〉

国内第Ⅱ相試験（全身麻酔の導入用量設定試験）

手術患者 138 例を対象に、前投薬なし群、前投薬群（プロポフォールによる麻酔導入前に、ジアゼパム及びアトロピンを投与）、高齢者群（前投薬なし）における全身麻酔導入の至適用量を検討した。プロポフォールを 0.5mg/kg/10 秒で投与したとき、平均就眠量は前投薬なし群 2.1±0.3mg/kg、前投薬群 2.0±0.3mg/kg、高齢者群 1.5±0.1mg/kg で、就眠までの時間は前投薬なし群 44.1±9.2 秒、前投薬群 41.3±9.4 秒、高齢者群 46.3±11.2 秒であった。副作用発現率は前投薬なし群 18.5% (10/54 例)、前投薬群 18.4% (9/49 例)、高齢者群 20.0% (7/35 例) であった。主な副作用は前投薬なし群では発赤・紅斑 11.1% (6/54 例)、注射時疼痛 5.6% (3/54 例)、前投薬群では発赤・紅斑 12.2% (6/49 例)、注射時疼痛 6.1% (3/49 例)、高齢者群では注射時疼痛 5.7% (2/35 例) であった²⁾。

国内第Ⅱ相試験（全身麻酔の導入用量確認試験）

手術患者 467 例にプロポフォールを 0.5mg/kg/10 秒で投与したとき、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。副作用発現率は 23.6% (110/467 例) で、主な副作用は注射時疼痛 15.4% (72/467 例)、発赤・紅斑 7.3% (34/467 例) であった³⁾。

国内第Ⅱ相試験（全身麻酔の維持用量設定試験）

手術患者 110 例を対象に、局所麻酔併用下で、鎮静状態（Ⅰ群）、自発呼吸を伴う麻酔（Ⅱ群）、自発呼吸を伴わない麻酔（Ⅲ群）の麻酔維持における至適用量を検討した。その結果、至適投与速度はⅠ群 3.0±1.4 mg/kg/時、Ⅱ群 4.4±1.8mg/kg/時、Ⅲ群 4.5±1.8mg/kg/時であった⁴⁾。

副作用発現率は 27.3% (30/110 例) で、主な副作用は注射時疼痛 21.0% (23/110 例) であった⁴⁾。

国内第Ⅱ相試験（全身麻酔の維持用量確認試験）

手術患者 252 例を対象に、亜酸化窒素併用群、亜酸化窒素非使用群の麻酔維持における至適用量を検討した。その結果、至適投与速度は亜酸化窒素併用群 5.7±1.8mg/kg/時、亜酸化窒素非使用群 7.0±2.3mg/kg/時であり、麻酔終了後、開眼までに要した時間は亜酸化窒素併用群で 8.8 分、亜酸化窒素非併用群で 6.5 分であった。副作用発現率は亜酸化窒素併用群 16.3% (21/129 例)、亜酸化窒素非使用群 17.1% (21/123 例) であった。主な副作用は亜酸化窒素併用群では注射時疼痛 7.8% (10/129 例)、亜酸化窒素非使用群では注射時疼痛 7.3% (9/123 例) であった⁵⁾。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

国内第Ⅱ相試験

集中治療中の鎮静を必要とする患者 96 例を対象とした用量設定試験において、プロポフォールの至適投与速度は 1.27±0.62mg/kg/時であり、90%の患者が 0.5～2.5mg/kg/時の範囲であった。

副作用発現率は 9.4% (9/96 例) で、主な副作用は低血圧 6.3% (6/96 例) であった⁶⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈全身麻酔の導入及び維持〉

国内第Ⅲ相試験（全身麻酔の導入）

手術患者 259 例を対象にプロポフォール（131 例）とチオペンタール（128 例）を比較した試験において、プロポフォールの有用率は有用以上で 99.2% (124/125) であった。プロポフォール投与群の副作用発現率は 20.2% (26/129 例) で、主な副作用は注射時疼痛 15.5% (20/129 例)、発赤・紅斑 2.3% (3/129 例) であった⁷⁾。

国内第Ⅲ相試験（全身麻酔の維持）

全身麻酔下にて手術を受ける患者 145 例を対象にプロポフォール（72 例）とチオペンタール・セボフルラン（73 例）を比較した試験において、プロポフォールの有用率は有用以上で 97.2% (69/71) であった。プロポフォール投与群の副作用発現率は 8.5% (6/71 例) で、主な副作用は注射時疼痛 4.2% (3/71 例) であった⁸⁾。

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

国内第Ⅲ相試験

集中治療中の鎮静を必要とする患者 56 例を対象にプロポフォール（25 例）とジアゼパム（31 例）を比較した試験において、プロポフォールの有用率は 100% (25/25 例) であった。

プロポフォール投与群の副作用発現率は4.0% (1/25例) で、低血圧4.0% (1/25例) であった⁹⁾。

- 2) 安全性試験
該当資料なし
- (5) 患者・病態別試験
該当資料なし
- (6) 治療的使用
 - 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない
- (7) その他

麻酔方法

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

プロポフォール静注1%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、就眠した時点でプロポフォール静注1%の投与を中止した。

プロポフォール静注1% 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。導入後は直ちにプロポフォール静注1%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プロポフォール静注1%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、プロポフォール静注1% 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。

プロポフォール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。

集中治療中の鎮静の投与方法

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。

プロポフォール静注1%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、プロポフォール静注1% 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。プロポフォール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。

注)全身麻酔の維持において、通常、成人には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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルキルフェノール系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

プロポフォールの作用は脳において発揮される¹⁰⁾。

プロポフォールの投与によって麻酔状態が得られるが、この作用がどのような機序によって起こるかは解明されていない¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 麻酔作用

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) ¹¹⁾。
 プロポフォール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) ¹²⁾。
 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、プロポフォールの麻酔維持への適応性が認められた (ネコ・ラット) ¹²⁾。
 プロポフォール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) ¹²⁾。

2) 中枢神経作用

プロポフォール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) ¹³⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

笑気ガス+酸素吸入下(Group I)及び酸素吸入下(Group II)において、プロポフォール及び鎮痛剤(フェンタニル)を投与し、入眠までの時間及び覚醒時間について、以下のような報告がある ¹⁴⁾。

就眠までの時間 (秒)

Group I (n=129) 44±13 秒(範囲：20～110 秒)

Group II (n=123) 43±13 秒(範囲：11～90 秒)

覚醒時間：

抜管まで：Group I (n=115) 12.0±9.8 分、Group II (n=121) 9.2±5.6 分

開眼まで：Group I (n=115) 8.8±8.2 分、Group II (n=121) 6.5±5.5 分

生年月日を答えるまで：Group I (n=113) 15.3±11.9 分、Group II (n=120) 12.2±7.9 分

リカバリースコア：Group I (n=115) 13.6±10.3 分、Group II (n=121) 11.7±9.5 分

回復室退出可能まで：Group I (n=110) 45.5±25.7 分、Group II (n=116) 37.2±17.2 分

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

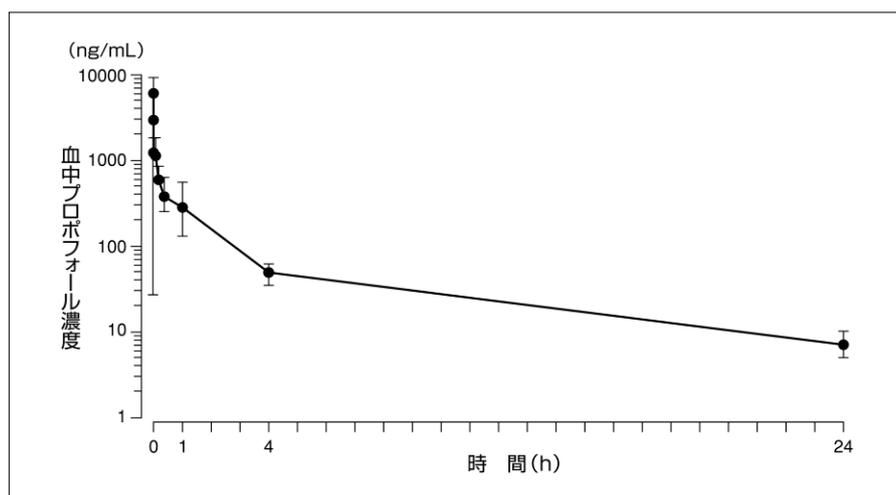
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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 ¹⁵⁾。

外国人の健康成人 12 例に 2mg/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 ¹⁶⁾。



外国人健康成人 12 例に 2mg/kg を単回静脈内投与した際の血中濃度推移 ¹⁶⁾

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

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 ($t_{1/2\alpha}$)、51.0 分 ($t_{1/2\beta}$) 及び 365 分 ($t_{1/2\gamma}$) であった¹⁵⁾。

外国人の健康成人 12 例に 2mg/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 1.37 ± 0.68 分 ($t_{1/2\alpha}$)、 41.9 ± 15.5 分 ($t_{1/2\beta}$)、9.4 時間 ($t_{1/2\gamma}$) であった¹⁶⁾。

(4) クリアランス

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、全身クリアランス (CL_{TB}) 値は 1.62L/分であった¹⁵⁾。

外国人の健康成人 12 例に 2mg/kg を単回静脈内(ボラス)投与したとき、クリアランス(CL)値は平均 1768 mL/min であった¹⁶⁾。

(5) 分布容積

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、中央コンパートメントにおける分布容積 (V_1) 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¹⁵⁾。

外国人の健康成人 12 例に 2mg/kg を単回静脈内ボラス投与したとき、定常状態での分布容積 (V_{ss}) は 719L であった¹⁶⁾。

(6) その他

薬物動態パラメータに明らかな性差はみられなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

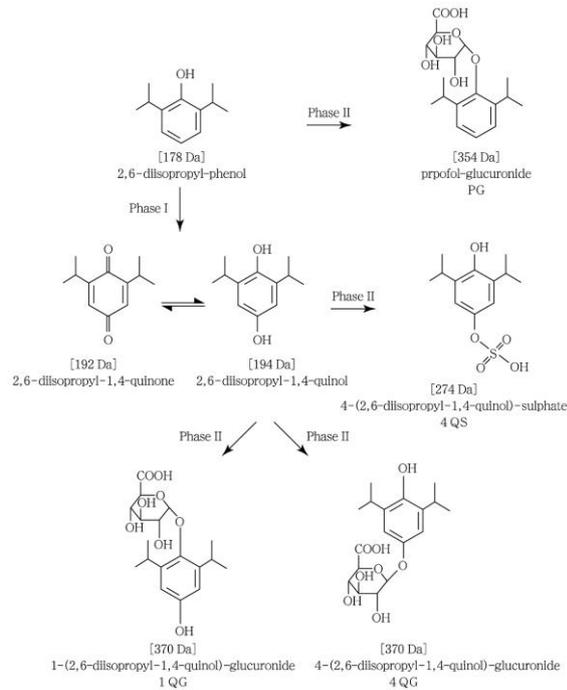
患者にプロポフォールを 2.5mg/kg 用量で単回静脈内ボラス投与したとき、投与後 10 及び 120 分後の蛋白結合率は約 97~99%であった¹⁸⁾ (外国人データ)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は主に肝臓で代謝され、プロポフォール、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尿中に排泄される^{19,20)}。

<プロポフォールの代謝経路>



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

主としてグルクロニル転移酵素によるグルクロン酸抱合体で代謝される。
P-450 のサブタイプ CYP2B6 による水酸化も報告されている^{19,21)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

プロポフォールの主代謝物には麻酔作用は認められていない。

7. 排泄

投与量のほとんどが代謝物として尿中に排泄される。

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とき、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²²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

心血管機能の影響

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} が影響を受ける可能性がある²³⁾ (外国人データ)。

腎機能障害患者

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^{24,25)} (外国人データ)。

肝機能障害患者

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^{26,27)} (外国人データ)。

高齢者

プロポフォールの体内動態について、高齢者の V_1 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^{18,28)} (外国人データ)。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

2.1 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9.1.5 参照]

〈集中治療における人工呼吸中の鎮静〉

2.2 小児等 [9.7.2 参照]

(解説)

2.1 本剤の投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがある。また本剤の添加剤と組成が類似の静注脂肪輸液 (ダイズ油製剤) に過敏症の既往歴のある患者にも投与しないことが望ましいと考えられる。「重大な副作用 (2) アナフィラキシー」の項を参照すること。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.2)」の項参照)

2.2 「Ⅷ. 6. (7) 小児等 (9.7)」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。[11.1.9 参照]

8.4 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。

8.5 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。

8.6 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〉

8.7 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〉

8.8 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。

8.9 本剤投与中は、気管挿管による気道確保を行うこと。

8.10 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。

(解説)

- 8.1 全身麻酔剤共通の注意事項。予定手術においては術前の絶食が原則となっており、本剤の投与においても同様の対応を行うこと。集中治療時の鎮静においても同様の対応を行うこと。
- 8.2 全身麻酔剤共通の注意事項。本剤投与時には無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こる場合があるので、これらに対処するために適切な準備をしておくこと。
- 8.3 全身麻酔時には患者の状態の変化に応じて迅速に適切な処置を行うため、患者の全身状態を継続的に注意深く監視する必要がある。本剤の使用に際しても麻酔開始から患者が完全に覚醒するまで、麻酔担当医が患者の全身状態を注意深く監視すること。また集中治療時の鎮静を受ける患者は全身状態の悪い場合が多く、本剤投与時には呼吸循環抑制が起こりやすいと考えられるので、集中治療に熟練した医師が本剤を取り扱うこと。
- 8.4 全身麻酔剤共通の注意事項。本剤投与時には無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こる場合があるので、本剤投与時には気道を確保し、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。
- 8.5 「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照
- 8.6 覚醒した後も眠気、ふらつき等、麻酔の影響が残る可能性があるため、本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転や危険を伴う機械の操作等を行わないよう、患者に注意すること。
- 8.7 全身麻酔剤共通の注意事項。過量投与を避けるため、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。また患者の状態、手術及び併用薬等の影響により全身麻酔に必要な本剤の投与量には個人差があるので、適切な麻酔深度が得られるよう患者の状態を観察しながら投与速度を調節すること。
- 8.8 過量投与を避けるため、必要に応じて鎮静レベル及び中枢神経系機能の評価を行い、鎮静に必要な最低の投与速度にとどめるようにすること。
- 8.9 本剤投与時には無呼吸等の呼吸抑制が起こるおそれがあるので、集中治療時の鎮静においては気管挿管による気道確保を必ず行うこと。
- 8.10 一般に集中治療においては、人工呼吸から患者を離脱させる際には人工呼吸を中止し、患者に自発呼吸を行わせる。しかし人工呼吸からの離脱時に本剤の投与を中止していない場合又は中止していても本剤の影響が残っている場合には自発呼吸が十分に行われぬおそれがあるので、患者の観察を継続し、必要に応じて人工呼吸を行うことが必要である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 ASAⅢ、Ⅳの患者及び衰弱患者

投与速度を減速（例えば、導入時の投与速度を約 1/2、すなわち本剤約 0.0125mL/kg/10 秒に減速）すること。無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こるおそれがある。

9.1.2 循環器障害、呼吸器障害及び循環血液量減少のある患者

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こと。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。

9.1.3 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。

9.1.4 薬物依存の既往歴のある患者

9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者（本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）

[2.1 参照]

9.1.6 脂質代謝障害の患者又は脂肪乳剤投与中の患者

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。本剤 1.0mL あたり約 0.1g の脂質を含有するため、血中脂質濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

- 9.1.1 本剤投与時には呼吸循環抑制が起こる場合がある。ASAⅢ、Ⅳのような全身状態の悪い患者や衰弱患者では、呼吸循環抑制が起こりやすく、特に全身麻酔導入時には無呼吸や低血圧等が起こりやすいので通常より穏徐に投与すること。目安として通常の 1/2 の速度で投与することが勧められる。また全身麻酔維持中や集中治療時の鎮静では、患者の全身状態を慎重に観察しながら、投与速度を減速することが勧められる。
- 9.1.2 本剤投与時には呼吸循環抑制が起こる場合がある。循環器障害、呼吸器障害及び循環血液量の減少のある患者では、病態の影響により呼吸循環抑制が起こりやすいと考えられる。腎障害や肝障害のある患者では、一般に薬物の処理能力が低下しているため、血中濃度が高く維持されやすく、その結果、麻酔作用の増強や循環器系の抑制作用が発現しやすいと考えられる。また、覚醒遅延が起こる場合があるとも考えられる。なおこれらの患者では病態等の患者背景が多様であるため、個々の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を調節することが勧められる。
- 9.1.3 てんかん患者にプロポフォール製剤を投与したところ痙攣発作が認められたとの報告がある²⁹⁾。
- 9.1.4 本剤は習慣性医薬品に指定されている。
- 9.1.5 薬物過敏症の既往歴のある患者では過敏症が現れやすい場合があるので、本剤についても慎重に投与する必要がある。
- 9.1.6 本剤 1.0mL 中には約 0.1g の脂質（ダイズ油及び中鎖脂肪酸トリグリセリド）が含まれているため、本剤の投与は脂質の投与を伴う。脂質代謝障害の患者や脂肪乳剤投与中の患者では本剤投与により血中脂質が過剰になるおそれがある。特に集中治療時の鎮静においては投与期間が長期間になり、また静注脂肪輸液（ダイズ油製剤）等の脂肪乳剤を投与している場合があるので、血中脂質をモニターし、必要に応じて本剤または脂肪乳剤の投与量を調節することが勧められる。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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こと。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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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こと。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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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³⁰⁾。
[2.2 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与速度を減速（例えば、導入時の投与速度を約 1/2 すなわち本剤約 0.0125mL/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。本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一般に、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。[16.6.4 参照]

7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 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_1 遮断剤) エスモロール塩酸塩、ラン ジオロール塩酸塩等	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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧 (4.3%)

異常が認められた場合には、患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。

11.1.2 アナフィラキシー (頻度不明)

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。

11.1.3 気管支痙攣 (頻度不明)

11.1.4 舌根沈下 (0.1%)、一過性無呼吸 (頻度不明)

異常が認められた場合には、気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。

11.1.5 てんかん様体動 (頻度不明)

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。

11.1.6 重篤な徐脈 (頻度不明)、不全収縮 (頻度不明)

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。

11.1.7 心室頻拍 (頻度不明)、心室性期外収縮 (0.1%)、左脚ブロック (頻度不明)

11.1.8 肺水腫 (頻度不明)

11.1.9 覚醒遅延（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。

11.1.11 悪性高熱類似症状（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器		徐脈、ST 低下		
中枢神経系		振戦	頭痛	
呼吸器		吃逆	咳嗽	
消化器			悪心、嘔吐、口腔内分泌物増加	膵炎
皮膚		発赤、紅斑		
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、ビリルビン上昇	Al-P 上昇	
泌尿器			変色尿（白濁、緑尿等）	腎機能障害
精神神経系			多幸症	性欲抑制不能、譫妄
血液		白血球増加、低アルブミン血症		低蛋白血症
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。

13.2 処置

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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前にバイアルを振盪すること。

14.1.2 エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。

14.1.3 投与前に本剤を他の薬剤と混合しないこと。

14.1.4 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。

14.2.3 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。

14.2.4 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。

14.2.5 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ため以下の点に注意すること³¹⁾。

(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 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。

(解説)

14.2.5

(1) 製剤が細菌等の微生物に汚染されるのを防ぐための注意である。本剤は製剤中に防腐剤を添加しておらず、また脂質（ダイズ油及び中鎖脂肪酸トリグリセリド）を含んでいるため、開封後に細菌により汚染されると製剤中で細菌増殖が起こるおそれがある。

(2) 本剤の汚染を防止するため、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、1 バイアルを複数の患者に使用すると製剤汚染の機会が増し、感染リスクが増すおそれがあるため、一人の患者に対して一回のみ使用とし、残液は廃棄すること。

(4) 脂肪乳剤中の微生物は 12 時間以後に急激に増殖することが報告されている³²⁾。また、米国の CDC (Centers for Disease Control and Prevention) が公表している経静脈感染防止に関するガイドラインでは「脂肪乳剤の注入は、注入開始後 12 時間以内に完了すること」とされている³³⁾。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国で、本剤とアルフェンタニール（麻薬性鎮痛剤）を併用すると、アルフェンタニール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。

15.1.2 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。

15.1.3 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。

15.1.4 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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：プロポフォール静注 2%50mL 「マルイシ」、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}、劇薬

有効成分：プロポフォール 習慣性医薬品^{注1)}、劇薬

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤（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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：1%ディプリバン注

同効薬：本剤と化学構造が類似する麻酔剤はないが、全身麻酔の適用の承認を有する静脈麻酔剤としては、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ミダゾラム、ケタミン塩酸塩等がある。また人工呼吸中の集中治療における鎮静の適用の承認を有する薬剤としてミダゾラムがある。

7. 国際誕生年月日

1986年

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

プロポフォール静注 2%50mL「マルイシ」

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ^{注)} 2%プロポフォール注 「マルイシ」	2005年3月9日	21700AMY00097	2005年7月8日	2005年9月27日
販売名変更 プロポフォール静注 2%50mL「マルイシ」	2019年7月30日	30100AMX00160	2019年12月13日	2020年4月

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
プロポフォール静注 2% 50mL「マルイシ」	1119402A5036	1119402A5036	117008501	621700801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料: プロポフォール静注 2%50mL 「マルイシ」の安定性
- 2) 釘宮豊城 他: 麻酔と蘇生, 1993; 29 (1): 3-10 [D0930026]
- 3) 風間富栄 他: 麻酔と蘇生, 1993; 29 (1): 11-21 [D0930027]
- 4) 釘宮豊城 他: 麻酔と蘇生, 1993; 29 (1): 33-43 [D0930023]
- 5) 盛生倫夫 他: 麻酔と蘇生, 1993; 29 (1): 45-56 [D0930029]
- 6) 磨田裕 他: 麻酔と蘇生, 1996; 32 (2): 95-103 [D0960031]
- 7) 村川雅洋 他: 麻酔と蘇生, 1993; 29 (1): 23-32 [D0930028]
- 8) 真下節 他: 麻酔と蘇生, 1993; 29 (1): 57-67 [D0930031]
- 9) 妙中信之 他: 麻酔と蘇生, 1996; 32 (2): 105-114 [D0960032]
- 10) ロナルド D. ミラー: ミラー麻酔科学, 2007: 251-258 [D2070194]
- 11) Glen JB. et al.: Br. J. Anaesth., 1984; 56: 617-626 [D0840001] (PMID: 6202310)
- 12) Glen JB.: Br. J. Anaesth., 1980; 52: 731-742 [D0800001] (PMID: 6775650)
- 13) Tomoda K, et al.: Br. J. Anaesth., 1993; 71: 383-387 [D0930030] (PMID: 8398520)
- 14) 中尾正和: プロポフォールの基礎と臨床(沼田克雄 監修, 克誠堂出版株式会社): 28-36, 1995
- 15) 新宮興 他: 麻酔, 1990; 39: 219 および 685 [D0900012]
- 16) Doenicke A. W. et al. : Anesth. Analg., 1997; 85 : 1399-1403 [D0970002] (PMID: 9390616)
- 17) Kay N. H., et al. : Br. J. Anaesth., 1986; 58: 1075-1079 [D0860004] (PMID: 3490269)
- 18) Kirkpatrick T., et al. : Br. J. Anaesth., 1988; 60: 146-150 [D0880016] (PMID: 3257879)
- 19) 中尾正和 : 臨床麻酔, 2002; 26: 1805-1814 [D2020030]
- 20) Favetta P. et. al.: J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl., 2000; 742: 25-35 [D2000063] (PMID: 10892581)
- 21) Oda Y. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 2001; 51 : 281-285 [D2010050] (PMID: 11298076)
- 22) 中尾正和 他:麻酔と蘇生, 1993; 29(1): 77-81 [D0930024]
- 23) Servin F., et al. : Anesthesiology, 1993; 78: 657-665 [D0930025] (PMID: 8466066)
- 24) Morcos W. E., et al. : Postgrad. Med. J., 1985; 61 (Suppl. 3): 62-63 [D0850004] (PMID: 3877297)
- 25) Ickx B., et al.: Br. J. Anaesth., 1998; 81: 854-860 [D0980087] (PMID: 10211008)
- 26) Servin F., et al.: Anesthesiology, 1988; 69: 887-891 [D0880013] (PMID: 3264120)
- 27) Servin F., et al.: Br. J. Anaesth., 1990; 65: 177-183 [D0900013] (PMID: 2223333)
- 28) Dyck B. J., et al.: Semin. Anesth., 1992; 11: 2-4 [D0920027]
- 29) Cameron A.E. et al. : Anesthesia 42 : 1124, 1987. [D0870005](PMID: 3120616)
- 30) Parke T. J., et al.: BMJ, 1992; 305 (6854): 613-616 [D0920006] (PMID: 1393073)
- 31) Bennett S. N., et al.: N. Engl. J. Med., 1995; 333 (3): 147-154 [D0950029] (PMID: 7791816)
- 32) Keammerer D. et al.: Am. J. Hosp. Pharm., 1983; 40: 1650-1653 [D0830001] (PMID: 6416063)
- 33) Simmons B. P. : Am. J. Infect. Control, 1983; 11: 183-199 [D0830002] (PMID: 6316816)

2. その他の参考文献

該当なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2%プロポフォール製剤は、1994年に現在の AstraZeneca 社がスウェーデンにて発売を開始して以来、欧州各国、南アフリカ等で発売されている。溶媒の組成を変更した弊社製品は、ドイツ B. Braun 社と同じ製剤であり、2001年より発売され欧州各国で使用されている。本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V.治療に関する項目」に記載された通りであり、外国での承認状況とは異なる。

外国における発売状況 ①

国名	イギリス
会社名	Aspen Pharma Trading Limited
販売名	DIPRIVAN 2%

剤形・規格	注射剤 50mLバイアル、10mLプレフィルドシリンジ、50mLプレフィルドシリンジ
発売年	2000年
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・ディプリバン 1%または 2%製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者 ・16歳以下の小児に対する集中治療における人工呼吸中の鎮静
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患者の鎮静
用法・用量	<p>—成人における全身麻酔—</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全身麻酔の導入 ボーラス投与による導入は行わないこと。ディプリバン 2%持続静注による麻酔導入は、同剤による麻酔維持を受ける患者においてのみ行われるものとする。 55歳未満の成人：約 1.5～2.5mg/kg 55歳以上の高齢者：55歳未満の成人に対する投与量よりも少ない量で導入が得られる。 ASAⅢ・Ⅳの患者では減量する（約 1mL（20mg）/10秒）。 ・全身麻酔の維持 成人（高齢者を含む）：4～12mg/kg/時 高齢者：持続投与速度を減速する。単回または反復の急速ボーラス投与は行わないこと。ASAⅢ・Ⅳの患者ではさらに減量・減速。 <p>—小児における全身麻酔—</p> <p>3歳未満の小児における全身麻酔の導入・維持への使用は推奨されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全身麻酔の導入 8歳以上の小児：約 2.5mg/kg 8歳未満：2.5mg/kg以上を必要とする可能性がある。 ASAⅢ・Ⅳの患者では減量 ・全身麻酔の維持 3歳以上：9～15mg/kg/時 ・集中治療における人工呼吸中の患者の鎮静 成人：0.3～4.0mg/kg/時（4.0mg/kg/時を越えないこと） 高齢者：持続投与速度を減速する。単回または反復の急速ボーラス投与は行わないこと。 ASAⅢ・Ⅳの患者ではさらに減量・減速する。 ・ディプリフェューザーTCI（目標血中濃度調節持続静注）機能を用いる投与方法 55歳未満の成人：目標血中濃度 4～8µg/mL 麻酔前投薬患者は目標血中濃度 4µg/mLから、非麻酔前投薬は目標血中濃度 6µg/mLから開始する。 55歳以上の患者及び ASAⅢ、Ⅳの患者：初期目標血中濃度を低くし、1分間隔で 0.5～1.0µg/mL ずつ増量する。 鎮痛剤併用時：目標血中濃度 3～6µg/mL

外国における発売状況 ②

国名	ドイツ
会社名	B.BRAUN
販売名	Propofol®Lipuro 2%
剤形・規格	注射剤 50mLバイアル
発売年	2001年
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤または本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・3歳未満の小児に対する全身麻酔の導入及び維持 ・16歳未満の小児に対する集中治療における人工呼吸中の鎮静 ・妊産婦 ・産科麻酔（人工妊娠中絶術を除く）時の高用量投与（>2.5mg/kg での麻酔導

	入または>6mg/kg/時での麻酔維持)
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患者の鎮静、手術及び診断時の鎮静
用法・用量	<p>—成人における全身麻酔—</p> <ul style="list-style-type: none"> 全身麻酔の導入 成人：20～40mg/10秒（総投与量約1.5～2.5mg/kg） 高齢者やASAⅢ・Ⅳの患者で特に心機能障害のある患者： 総投与量1.0mg/kgに減量し、約1mL（20mg）/10秒でゆっくり投与すること。 全身麻酔の維持 成人：持続静注では4～12mg/kg/時 高齢者、ASAⅢ・Ⅳの高リスク患者、全身状態不良患者、循環血液量低下のある患者：4mg/kg/時 <p>—小児における全身麻酔—</p> <ul style="list-style-type: none"> 全身麻酔の導入 8歳以上の小児：2.5mg/kg 8歳未満：2.5～4mg/kg 全身麻酔の維持 3歳以上：9～15mg/kg/時 ASAⅢ・Ⅳの高リスク小児患者に対する全身麻酔導入・維持への使用経験はない。 <p>—集中治療における鎮静— 0.3～4.0mg/kg/時</p> <p>—診断及び外科手術時の鎮静— 1～5分かけて0.5～1.0mg/kg/時 鎮静深度の維持には、1.5～4.5mg/kg/時</p>

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。

FDA（米国添付文書の記載）

出典	記載内容
米国の添付文書 （DIPRIVAN® (propofol injectable emulsion), for intravenous use : Fresenius Kabi USA, LLC., 2022年8月）	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>Data from randomized controlled trials, cohort studies and case series over several decades with propofol use in pregnant women have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Most of the reported exposures to propofol describe propofol exposure at the time of cesarean delivery. There are reports of neonatal depression in infants exposed to propofol during delivery (<i>see Clinical Considerations</i>). 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 or during late gestation and early lactation at exposures less than the human induction dose of 2.5 mg/kg. In</p>

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 post implantation 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, Warnings and Precautions (5.3), Use in Specific Populations (8.4)]. The clinical significance of these nonclinical findings is not known, and the benefits of appropriate anesthesia in pregnant women who require procedures should be balanced with the potential risks suggested by the nonclinical 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.

Clinical Considerations

Fetal/neonatal Adverse Reactions DIPRIVAN crosses the placenta and may be associated with neonatal depression.

Monitor neonates for hypotonia and sedation following maternal exposure to propofol.

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

	<p>Day 15 and 22 of lactation at maternally toxic doses of 10 and 15 mg/kg/day. When F1 offspring were allowed to mate, post implantation losses were increased in the 15 mg/kg/day treatment group.</p> <p>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 <i>Warnings and Precautions (5.3), Pediatric Use (8.4), and Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)</i>].</p>
--	--

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Propofol : Category C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details. (2024年3月時点)

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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³⁰⁾。

FDA (米国添付文書の記載)

出典	記載内容
米国の添付文書 (DIPRIVAN® (propofol injectable emulsion), for intravenous use : Fresenius Kabi USA, LLC., 2022年8月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of DIPRIVAN have been established for induction of anesthesia in pediatric patients aged 3 years and older and for the maintenance of anesthesia aged 2 months and older.</p> <p>In pediatric patients, administration of fentanyl concomitantly with DIPRIVAN may result in serious bradycardia [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>].</p> <p>DIPRIVAN is not indicated for use in pediatric patients for ICU sedation or for MAC sedation for surgical, nonsurgical or diagnostic procedures as safety and effectiveness have not been established.</p> <p>There have been anecdotal reports of serious adverse events and death in pediatric patients with upper respiratory tract infections receiving DIPRIVAN for ICU sedation.</p> <p>In one multicenter clinical trial of ICU sedation in critically ill pediatric patients that excluded patients with upper respiratory tract infections, the incidence of mortality observed in patients who received DIPRIVAN (n=222) was 9%, while that for patients who received standard sedative agents (n=105) was 4%. While causality was not established in this study, DIPRIVAN is not indicated for ICU sedation in pediatric patients until further</p>

	<p>studies have been performed to document its safety in that population [see <i>Clinical Pharmacology (12.3) and Dosage and Administration (2.1 and 2.2)</i>]. However, propofol infusions are routinely used to provide safe sedation to critically ill pediatric patients in ICUs.</p> <p>In pediatric patients, abrupt discontinuation of DIPRIVAN following prolonged infusion may result in flushing of the hands and feet, agitation, tremulousness and hyperirritability. Increased incidences of bradycardia (5%), agitation (4%), and jitteriness (9%) have also been observed.</p> <p>Published juvenile animal studies demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs, such as DIPRIVAN, that either block NMDA receptors or potentiate the activity of GABA during the period of rapid brain growth or synaptogenesis, results in widespread neuronal and oligodendrocyte cell loss in the developing brain and alterations in synaptic morphology and neurogenesis. Based on comparisons across species, the window of vulnerability to these changes is believed to correlate with exposures in the third trimester of gestation through the first several months of life, but may extend out to approximately 3 years of age in humans.</p> <p>In primates, exposure to 3 hours of ketamine that produced a light surgical plane of anesthesia did not increase neuronal cell loss, however, treatment regimens of 5 hours or longer of isoflurane increased neuronal cell loss. Data from isoflurane-treated rodents and ketamine-treated primates suggest that the neuronal and oligodendrocyte cell losses are associated with prolonged cognitive deficits in learning and memory. The clinical significance of these nonclinical findings is not known, and healthcare providers should balance the benefits of appropriate anesthesia in pregnant women, neonates, and young children who require procedures with the potential risks suggested by the nonclinical data [see <i>Warnings and Precaution (5.3), Pregnancy (8.1), and Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Propofol-Lipuro 20 mg/ml emulsion for injection or infusion : B.Braun Medical, 2023年 10月)</p>	<p>4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use Paediatric population</p> <p>The use of propofol is not recommended in newborn infants as this patient population has not been fully investigated. Pharmacokinetic data (see section 5.2) indicate that clearance is considerably reduced in neonates and has a very high inter-individual variability. Relative overdose could occur on administering doses recommended for older children and result in severe cardiovascular depression.</p> <p>Propofol-Lipuro 2% (20 mg/ml) is not recommended for use in children < 3 years of age due to difficulty in titrating small volumes.</p> <p>Propofol must not be used in patients of 16 years of age or younger for sedation for intensive care as the safety and efficacy of propofol for sedation in this age group have not been demonstrated (see section 4.3).</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
 - (1) 粉碎
該当しない
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

配合変化試験結果一覧表

① 混合比 1:1、1:2、1:4 及び 1:10 で実施した。混合実験では混合直後、30 分、2 時間後にサンプリングし、プロポフォール静注 1%「マルイシ」として外観、pH、平均粒子径、プロポフォール含量、粒子径(顕微鏡法)で検討した。一方、同時投与では、混合直後に粒子径(顕微鏡法)のみの評価を行った。

(実施時期：a は 2003 年 3 月、b は 2005 年 1 月、c は 2005 年 9 月、d は 2011 年 10 月)

※以下、配合変化試験結果に関して、使用した各医薬品の名称は、各々の試験実施当時入手した製品の名称で表示しています。

薬剤	方法	経時条件 (室温)		
		直後	30 分後	2 時間後
ラクテック注 ^{a)} (乳酸リンゲル液)	混合	変化なし	粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	—
ラクテック D 注 ^{a)} (ブドウ糖加乳酸リンゲル液)	混合	変化なし	粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	—
ハルトマン S 注 ^{a)} (ソルビトール加乳酸リンゲル液)	混合	変化なし	粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	—
ポタクール R ^{a)} (マルトース加乳酸リンゲル液)	混合	変化なし	粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	—
ヴィーン D 注 ^{a)} (ブドウ糖加酢酸リンゲル液)	混合	変化なし	粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	同時投与
ソリターT1 号 ^{a)} (開始液)	混合	変化なし	粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	—
ソリターT2 号 ^{a)} (脱水補給液)	混合	変化なし	粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	—
ソリターT3 号 ^{a)} (維持液)	混合	変化なし	粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	—
大塚糖液 5% ^{a)} (ブドウ糖注射液)	混合	変化なし	1 : 10 のみ粒子径が増大	
	同時投与	変化なし	—	—
大塚生食注 ^{a)} (生理食塩水)	混合	変化なし		
	同時投与	変化なし ¹⁾	—	—
ハイカリックRF ^{b)} (高カロリー輸液用基本液)	混合	変化なし		
	同時投与	変化なし ¹⁾	—	—

薬剤	方法	経時条件 (室温)		
		直後	30 分後	2 時間後
ピーエヌツイン2号 ^{b)} (高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液)	混合	変化なし		
	同時投与	変化なし ¹⁾	—	—
アミノトリパ2号 ^{b)} (高カロリー輸液用アミノ酸・糖・電解質液)	混合	変化なし		
	同時投与	変化なし ¹⁾	—	—
ネオパレン2号輸液 ^{d)} (高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液)	混合	わずかに粒子径が増大		
	同時投与	— ²⁾	—	—
フルカリック1号 ^{o)} (高カロリー輸液用総合ビタミン・糖・アミノ酸・電解質液)	混合	粒子径が増大		
	同時投与	— ²⁾	—	—
フルカリック2号 ^{o)} (高カロリー輸液用総合ビタミン・糖・アミノ酸・電解質液)	混合	粒子径が増大		
	同時投与	— ²⁾	—	—
フルカリック3号 ^{o)} (高カロリー輸液用総合ビタミン・糖・アミノ酸・電解質液)	混合	粒子径が増大		
	同時投与	— ²⁾	—	—
アミノフリード ^{o)} (糖・電解質・アミノ酸液)	混合	粒子径が増大		
	同時投与	— ²⁾	—	—
ビーフリード ^{d)} (ビタミンB ₁ ・糖・電解質・アミノ酸液)	混合	わずかに粒子径が増大		
	同時投与	— ²⁾	—	—

注)「—」検討していない

1) 同時投与では、混合せず分離したが、粒子径には影響なかった。

2) 同時投与では、混合せず分離したため、粒子径の計測は行っていない。

★ハイカリック RF、ピーエヌツイン 2 号、アミノトリパ 2 号、フルカリック 1・2・3 号、アミノフリード、ネオパレン 2 号の各輸液の添付文書には、適用上の注意として「脂肪乳剤と混合しないこと」との記載があります。ご使用にあたっては、混合または同時投与しようとする輸液または薬剤の添付文書も併せてご参照下さい。

