

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

<p>全身麻酔・鎮静用剤</p> <h1 style="margin: 0;">1%ディプリバン[®]注</h1> <h1 style="margin: 0;">1%ディプリバン[®]注-キット</h1> <p>プロポフォール注射剤</p> <h2 style="margin: 0;">1%Diprivan[®] Injection</h2> <h2 style="margin: 0;">1%Diprivan[®] Injection-kit</h2>	
--	--

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	本剤 1mL 中にプロポフォールとして 10mg を含有する。
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・発売年月日	製造販売承認年月日 1%ディプリバン注 : 1995年9月29日 1%ディプリバン注-キット : 2001年3月14日 薬価基準収載年月日 1%ディプリバン注 : 1995年11月24日 1%ディプリバン注-キット : 2001年6月8日 発売年月日 1%ディプリバン注 : 1995年12月1日 1%ディプリバン注-キット : 2001年6月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：サンド株式会社 製造販売：サンドファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サンド株式会社 カスタマーケアグループ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1 TEL 0120-982-001 FAX 03-6257-3633 医療関係者向けホームページ https://www.sandoz.jp/medical

本 IF は 2021 年 9 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂・一部改変)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	10
1. 開発の経緯	1	14. その他	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	11
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	12
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	14
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	14
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	14
(1) 和名（命名法）	2	(3) 臨床薬理試験	14
(2) 洋名（命名法）	2	(4) 探索的試験	15
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	15
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	16
4. 分子式及び分子量	2	VI. 薬効薬理に関する項目	18
5. 化学名（命名法）	2	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2. 薬理作用	18
7. CAS 登録番号	3	(1) 作用部位・作用機序	18
III. 有効成分に関する項目	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
1. 物理化学的性質	4	(3) 作用発現時間・持続時間	18
(1) 外観・性状	4	VII. 薬物動態に関する項目	19
(2) 溶解性	4	1. 血中濃度の推移・測定法	19
(3) 吸湿性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	19
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(2) 最高血中濃度到達時間	19
(5) 酸塩基解離定数	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(6) 分配係数	4	(4) 中毒域	21
(7) その他の主な示性値	5	(5) 食事・併用薬の影響	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(6) 母集団（ポピュレーション）解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	22
3. 有効成分の確認試験法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	22
4. 有効成分の定量法	6	(1) 解析方法	22
IV. 製剤に関する項目	7	(2) 吸収速度定数	22
1. 剤形	7	(3) バイオアベイラビリティ	22
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(4) 消失速度定数	22
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定な pH 域等	7	(5) クリアランス	22
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類	7	(6) 分布容積	22
2. 製剤の組成	7	(7) 血漿蛋白結合率	22
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7	3. 吸収	22
(2) 添加物	7	4. 分布	22
(3) 電解質の濃度	7	(1) 血液－脳関門通過性	22
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7	(2) 血液－胎盤関門通過性	23
(5) その他	7	(3) 乳汁への移行性	23
3. 注射剤の調製法	8	(4) 髄液への移行性	23
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(5) その他の組織への移行性	23
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 代謝	23
6. 溶解後の安定性	9	(1) 代謝部位及び代謝経路	23
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種	23
8. 生物学的試験法	9	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	23
11. 力価	10		
12. 混入する可能性のある夾雑物	10		

目 次

6. 排泄	24	X. 管理的事項に関する項目	45
(1) 排泄部位及び経路	24	1. 規制区分	45
(2) 排泄率	24	2. 有効期間又は使用期限	45
(3) 排泄速度	24	3. 貯法・保存条件	45
7. トランスポーターに関する情報	24	4. 薬剤取扱い上の注意点	45
8. 透析等による除去率	24	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	45
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	45
1. 警告内容とその理由	25	(患者等に留意すべき必須事項等)	45
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25	(3) 調剤時の留意点について	45
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25	5. 承認条件等	46
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25	6. 包装	46
5. 慎重投与内容とその理由	25	7. 容器の材質	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27	8. 同一成分・同効薬	47
7. 相互作用	30	9. 国際誕生年月日	47
(1) 併用禁忌とその理由	30	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
(2) 併用注意とその理由	30	11. 薬価基準収載年月日	47
8. 副作用	31	12. 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	47
(1) 副作用の概要	31	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
(2) 重大な副作用と初期症状	31	14. 再審査期間	48
(3) その他の副作用	33	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	34	16. 各種コード	48
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	37	17. 保険給付上の注意	48
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	37	X I. 文献	49
9. 高齢者への投与	37	1. 引用文献	49
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38	2. その他の参考文献	50
11. 小児等への投与	38	X II. 参考資料	51
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38	1. 主な外国での発売状況	51
13. 過量投与	38	2. 海外における臨床支援情報	52
14. 適用上の注意	38	X III. 備考	53
15. その他の注意	41	その他の関連資料	53
16. その他	42		
IX. 非臨床試験に関する項目	43		
1. 薬理試験	43		
(1) 薬効薬理試験	43		
(2) 副次的薬理試験	43		
(3) 安全性薬理試験	43		
(4) その他の薬理試験	43		
2. 毒性試験	44		
(1) 単回投与毒性試験	44		
(2) 反復投与毒性試験	44		
(3) 生殖発生毒性試験	44		
(4) その他の特殊毒性	44		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ディプリバンは英国 ICI 社 (現 AstraZeneca 社) により開発された、プロポフォールを主成分とする全身麻酔・鎮静剤である。本剤は、体内での分布及び代謝が速やかであることから、麻酔の導入が速やかで、投与後の意識の回復も速い。また蓄積作用も少なく、麻酔深度の調節性も良好なことから、麻酔導入のみならず、麻酔維持及び集中治療における人工呼吸中の鎮静にも使用することができる。英国 ICI 社 (現 AstraZeneca 社) は、麻酔の導入が速やかで、しかも麻酔深度の調節が容易で安定した麻酔の維持が行え、麻酔からの速やかな覚醒が得られる麻酔剤が求められていることから、1965 年にこれらの特性をもつ静脈麻酔剤の開発に着手した。探索の結果、フェノールの誘導体である、2,6-ジイソプロピルフェノール (プロポフォール) に目的とする麻酔作用があることを見出し、1974 年に全身麻酔剤としての開発に着手した。原開発国である英国では「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果で 1986 年に承認を受け、同年に「Diprivan」の販売名で上市された。その後、「集中治療時の鎮静」の効能が 1991 年に追加承認され、「ディプリフューザー TCI による投与方法」の用法・用量が追加承認された。

本邦では、1988 年 11 月より 1%ディプリバン注の臨床試験を開始し、1%ディプリバン注について 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・効果で承認を受けた。2001 年 3 月にプレフィルドシリンジ製剤である「1%ディプリバン注キット」の輸入承認を受け、同時にそれを用いた「ディプリフューザー TCI 機能を用いる投与方法」に関する用法・用量の承認を受けた。

2017 年 7 月に製造販売承認がアスペンジャパン株式会社 (現サンドファーマ株式会社) に承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 体内での分布及び代謝が速やかなため、麻酔導入が速やかである。
- (2) 投与終了後の意識・見当識の回復が速やかで、全身状態の回復が良好である。
- (3) 蓄積作用が少なく、麻酔深度及び鎮静深度の調節性も良好なことから、麻酔導入のみならず麻酔維持及び集中治療における人工呼吸中の鎮静にも使用できる。
- (4) 麻酔維持中、循環動態を安定して維持できる。
- (5) 亜酸化窒素併用の有無にかかわらず、良好な麻酔維持が行える。
- (6) 1%ディプリバン注キットは、アンプル・バイアル製剤に比べ、より清潔な調製が可能で、準備に要する時間を短縮できる。(1%ディプリバン注キットに適応)
- (7) ディプリフューザー TCI 機能を用いる投与方法では、従来の用手調節投与よりも簡便で、目標血中濃度を入力することで、麻酔深度調節の指標となる予測血中濃度の情報が得られ、吸入麻酔薬の気化器のダイヤルを回す感覚で、ディプリバンが使用可能である。(1%ディプリバン注キットに適応)
- (8) 承認時及び使用成績調査での総症例 4738 例中 1369 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、ディプリバン注製剤として)

重大な副作用としては、低血圧、アナフィラキシー、気管支痙攣、舌根沈下、一過性無呼吸、てんかん様体動、重篤な徐脈、不全収縮、心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロック、肺水腫、覚醒遅延、横紋筋融解症、悪性高熱類似症状が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

1%ディプリバン注

1%ディプリバン注キット

(2) 洋名

1% Diprivan Injection

1% Diprivan Injection-kit

(3) 名称の由来

ディプリバンの名称は、構造を示す化学名、投与経路、及び効能・効果を表す 3 つの単語に由来する造語である。

〔構造〕 2,6-diisopropylphenol (Propofol)

〔投与経路〕 Intravenous (「静脈注射」の意)

〔効能・効果〕 Anaesthesia (「麻酔」の意)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

プロポフォル (JAN)

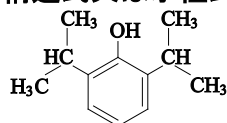
(2) 洋名 (命名法)

propofol (JAN、INN)

(3) ステム

該当資料なし

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)

2,6-diisopropylphenol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : ICI35,868

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

2078-54-8

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～微黄色澄明の液で、特異なおいがある。

(2) 溶解性

測定温度約 23°C

溶 媒	1mL を溶かすために 必要な溶媒量 (mL)	日本薬局方による用語
エタノール (99.5)	0.9	極めて溶けやすい
2-プロパノール	0.9	極めて溶けやすい
テトラヒドロフラン	0.9	極めて溶けやすい
ジエチルエーテル	0.9	極めて溶けやすい
ヘキサン	0.9	極めて溶けやすい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は下表に示すとおり、高湿度条件下において、ごくわずかに吸湿性を認めた。

プロポフォール各保存条件における吸湿性 (%)

保存期間	保存条件				
	25°C 30%RH	25°C 50%RH	25°C 75%RH	25°C 80%RH	25°C 92%RH
14 日	0.02	0.03	0.39	0.40	0.58

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 20°C

沸点 : 254°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 11.05

(6) 分配係数

本品は水にほとんど溶けないので、通常のフラスコ振盪法では分配係数 (P) は測定できない。したがって、entrained oil HPLC 法により各 pH における見かけの分配係数 (D) の対数を測定して、logP と pKa を算出した。

各 pH 条件における logD 値を下表に示す。logP は 3.83 であった。本品はほとんど有機相に分配され、水相にはほとんど分配されない。

Mirrlees M.S. et al J.Med.Chem. 19 : 615 (1976)

プロポフォールの logD (n-オクタノール) と pH 値

pH	1.89	1.95	7.42	7.42	8.39	8.43
logD	3.82	3.84	3.82	3.88	3.82	3.83
pH	9.39	10.04	10.82	11.26	12.25	12.26
logD	3.83	3.78	3.62	3.44	2.60	2.58

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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。
 吸光度 : 紫外吸収スペクトルの極大吸収波長は 271~275nm、極小吸収波長は 239~243nm である。
 屈折率 : $n_D^{20}=1.5140$
 比重 : $d_{20}^{20}=0.9524\sim0.9527$
 pH : 約 7.7

2. 有効成分の各種条件下における安定性

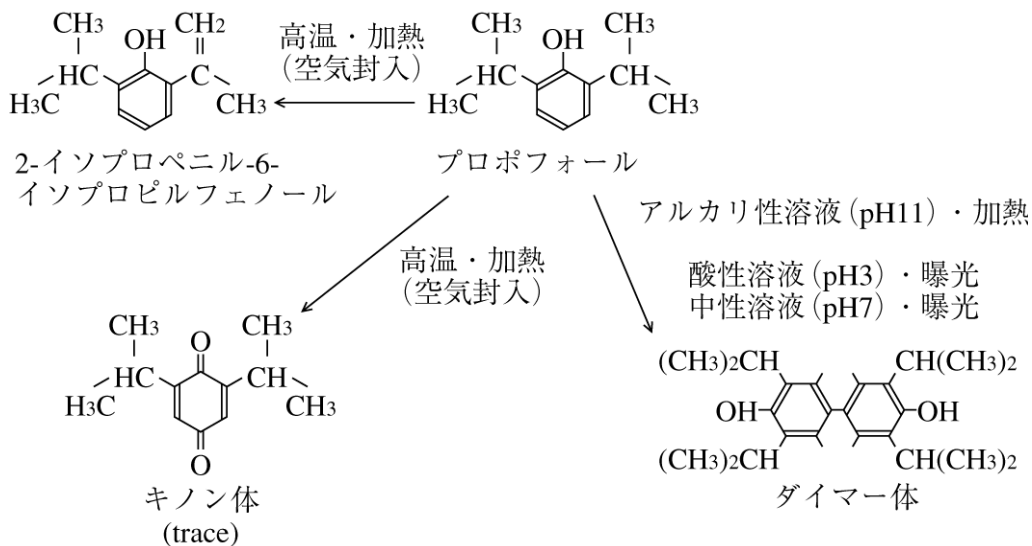
(1) 長期保存、加速及び苛酷試験

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	-	アルミニウムボトル	36 ヶ月	安定	
				褐色ガラス瓶	24 ヶ月		
加速試験	40℃	75%RH	-	アルミニウムボトル	6 ヶ月	安定	
苛酷試験	温度	25℃	-	遮光	褐色ガラス瓶・空気封入	6 ヶ月	安定
		25℃	-	遮光	褐色アンプル・窒素封入	36 ヶ月	安定
		40℃	-	遮光	褐色アンプル・窒素封入	6 ヶ月	安定
		50℃	-	遮光	褐色アンプル・窒素封入	6 ヶ月	安定
	光	室温	-	曝光	無色アンプル・窒素封入	150 万 lx・hr (積算照射量)	安定
		室温	-	曝光	褐色アンプル・窒素封入	150 万 lx・hr (積算照射量)	安定

◇強制分解による生成物

空気を封入した高温（80℃及び100℃）加熱条件では、キノン体及び2-イソプロペニル-6-イソプロピルフェノールの生成を認めた。

溶液中においては、アルカリ性溶液でダイマー体の増加・生成を認めた。曝光条件では酸性及び中性溶液中においてダイマー体が微増した。



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 本品にテトラヒドロフラン及び水を加えた液に、2,6-ジブロムキノクロルイミドのテトラヒドロフラン溶液及び炭酸水素ナトリウム溶液を加えるとき、液は青色を呈する。
- (2) 紫外吸収スペクトル（極大吸収波長：271～275nm、極小吸収波長：239～243nm）
- (3) 赤外吸収スペクトル（吸収波数：3580 cm^{-1} , 3080 cm^{-1} , 3040 cm^{-1} , 2960 cm^{-1} , 2880 cm^{-1} , 1460 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} , 1170 cm^{-1} , 1150 cm^{-1} , 750 cm^{-1} ）

4. 有効成分の定量法

(1) 純度試験

色：本品につき、水を対照とし、吸光度測定法により試験を行うとき、波長 350nm における吸光度は、0.10 以下である。

溶 状：本品 1mL にエタノール（99.5）を加えて溶かし 20mL とするとき、液は無色澄明である。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

充 填 剤：5 μm の液体クロマトグラフィー用シリカゲル

展開溶媒：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：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、外観及び性状

区別 : 本剤は有効成分プロポフォールをダイズ油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。

規格 : 本剤 1mL 中にプロポフォールとして 10mg を含有する。

1%ディプリバン注 : 20mL アンプル、50mL バイアル、100mL バイアル

1%ディプリバン注-キット : 20mL、50mL プレフィルドシリンジ

計 5 種がある。

性状 : 本剤は白色の乳濁液で、特異なおいがある。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH : 7.0~8.5

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩水に対する比)

安定な pH 域 : 7.0~8.5

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1%ディプリバン注、1%ディプリバン注-キットは 1mL 中にプロポフォールとして 10mg を含有する。

20mL アンプル (プロポフォールとして 200mg を含有する)

50mL バイアル (プロポフォールとして 500mg を含有する)

100mL バイアル (プロポフォールとして 1000mg を含有する)

20mL プレフィルドシリンジ (プロポフォールとして 200mg を含有する)

50mL プレフィルドシリンジ (プロポフォールとして 500mg を含有する)

(2) 添加物

添加物としてダイズ油 (100mg/mL)、濃グリセリン (22.5mg/mL)、精製卵黄レシチン (12mg/mL)、エデト酸ナトリウム水和物 (0.055mg/mL)、pH 調整剤 (適量) を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

◇投与前に本剤を他の薬剤（5%ブドウ糖注射液を除く）と混合しないこと。本剤を5%ブドウ糖注射液（ガラス製容器）で希釈する時の希釈率は5倍を超えないこと（プロポフォル濃度2mg/mL以上）。希釈は投与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。

◇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。このような理由から本剤を分割投与してはならない。なお、添付文書中に以下の記載により注意を喚起している。以下（）内は「1%ディプリバン注一キット」での記載

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) 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（1プレフィルドシリンジ）を複数の患者に使用しないこと。1人の患者に対し、1回のみを使用とし、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。又、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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

- 1) 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。
- 2) 微生物ろ過フィルターを用いて本剤を投与しないこと。
- 3) 使用前にアンプル、バイアル又はプレフィルドシリンジを振盪すること。
- 4) エマルジョンに分離を認めた場合は使用しないこと。

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存、加速及び苛酷試験

1) アンプル

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	-	20mL アンプル	24 ヶ月	安定
苛酷試験	温度	凍結～15℃	-		3 サイクル	2 μm 以上の粒子数が増加し、3 サイクル実施後、初期値の2～3倍となった。その他の項目は変化なし
	光	25℃	-		150 万 lx・hr (積算照射量)	安定

IV. 製剤に関する項目

2) バイアル

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	-	50mL バイアル	24 ヶ月	安定
				100mL バイアル		

3) プレフィルドシリンジ

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	-	20mL プレフィルドシリンジ	18 ヶ月	安定
				50mL プレフィルドシリンジ		

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 検討した輸液

ブドウ糖加乳酸リンゲル液、生理食塩液

(2) 方法

Dynamic Study

本剤を三方活栓により他剤と併用するときの薬液変化を調べるための試験。

三方活栓の入り口に本剤用のシリンジポンプからのチューブ及び輸液用のシリンジポンプからのチューブ、又は輸液用バッグからのチューブを取り付けた。本剤及び輸液を下記の表中の速度で流し、混合流出してくる液をサンプリングした。

試験項目：外観、pH、粒子数、プロポフォール含量

本剤 (mL/時)	輸液 (mL/時)
5	120
99	300
99	600
720	0

(3) 結果

いずれの輸液との併用においても顕著な変化は認められず、点滴速度の違いによる差もみとめられなかった。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 本剤にテトラヒドロフランを加えた液に、2,6-ジブロムキノクロロイミドのテトラヒドロフラン溶液及び炭酸水素ナトリウム溶液を加えるとき、液は青色を呈する。
- (2) 紫外吸収スペクトル（極大吸収波長：270～275nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

充填剤：5 μ m のオクタデシルシリル化シリカゲル

展開溶媒：水／テトラヒドロフラン混液（3：2）

検出：紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

2-イソプロピルフェノール

3-イソプロピルフェノール

4-イソプロピルフェノール

2,4-ジイソプロピルフェノール

2,5-ジイソプロピルフェノール

ジフェニルエーテル

プロポフォルダイマー体（2,6-ジイソプロピル-1,4-キノン）

プロポフォルキノン体（3,3',5,5'-テトライソプロピル-4,4'-ジヒドロキシビフェニル）

2-イソプロペニル-6-イソプロピルフェノール

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. 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

<効能及び効果に関連する使用上の注意>※1%ディプリバン注-キット

[全身麻酔の導入及び維持の場合]

- (1) 1%ディプリバン注-キット（プレフィルドシリンジ）は、投与速度（mL/kg/時（プロポフォールとして mg/kg/時））の変更により麻酔深度を調節する投与方法と、プロポフォールの目標血中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）の変更により麻酔深度を調節するディプリフューザーTCI（Target Controlled Infusion）機能を用いる投与方法で投与することができる。ディプリフューザーTCI 機能を用いて投与する場合、ディプリフューザーTCI モジュールが組み込まれた市販のシリンジポンプを使用すること。
- (2) 1%ディプリバン注（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。
- (3) ディプリフューザーTCI 機能は、プレフィルドシリンジからの本剤の投与を記憶し、これを基に逐次血中濃度の計算を行い、投与速度を制御するので、血中濃度を正しく予測し、過量投与を防止するために、以下の点に注意すること。
 - 1) 本剤の投与開始後、ディプリフューザーTCI 機能を用いる方法に切り替えて投与しないこと。
 - 2) 本剤を投与終了後数時間のうちに、ディプリフューザーTCI 機能を用いて投与しないこと。
 - 3) ディプリフューザーTCI 機能を使用中にポンプの電源をオフにした患者に、ディプリフューザーTCI 機能を用いて再投与しないこと。
 - 4) ディプリフューザーTCI 機能を用いて本剤を投与中の患者に、他の注入経路から本剤を投与しないこと。

[集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合]

ディプリフューザーTCI 機能を用いる投与方法は使用しないこと。[ディプリフューザーTCI 機能を用いる投与方法は、全身麻酔の導入及び維持における成人の臨床試験成績に基づいて設定されている。]

(設定理由)

[全身麻酔の導入及び維持の場合]

- (1) 1%ディプリバン注-キットは、プロポフォールを従来の投与方法（用手による注射／持続注入または従来のシリンジポンプによる注入）または、ディプリフューザーTCI 機能を用いる投与方法のいずれにも使用できる。ディプリフューザーTCI 機能を用いて投与する場合は、ディプリフューザーTCI モジュールが組み込まれた市販のシリンジポンプを使用すること。
- (2) ディプリフューザーTCI 機能を用いる投与方法には 1%ディプリバン注-キット（プレフィルドシリンジ）を使用すること。1%ディプリバン注（アンプル及びバイアル）を使用することはできない。
- (3) ディプリフューザーTCI 機能は、プレフィルドシリンジからの本剤の投与量等から逐次予測血中濃度の計算を行い、この計算された予測血中濃度が目標血中濃度に等しくなるよう投与速度を制御する。したがって、1) から 4) に記載された注意点が守られなかった場合、本剤の総投与量等を計算できないため、正しく血中濃度を予測できず、過量投与となるおそれがある。

[集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合]

ディプリフューザーTCI 機能を用いる投与方法は、「集中治療における人工呼吸中の鎮静」を対象とした国内臨床試験を実施していないため、「集中治療における人工呼吸中の鎮静」には使用できない。

2. 用法及び用量

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

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。

【1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）】

1. 全身麻酔の導入及び維持

(1) ディプリフューザーTCI 機能を用いない投与方法

<1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）の「全身麻酔の導入及び維持」と同じ>

(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 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 2.0～5.0µg/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

<1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）の「集中治療における人工呼吸中の鎮静」と同じ>

V. 治療に関する項目

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

【1%ディプリバン注－（アンプル、バイアル）】

【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。

【1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）】

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

(1) ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法

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。

(2) ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法

本剤の血中濃度は個体差が大きく、患者別の調節が必要であるため、ディプリフューザーTCI機能を用いる場合においても、設定した目標血中濃度のみならず、一般の全身麻酔剤と同様に、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し、患者の状態に応じて対応を行うこと。

使用例

時間	就眠まで	就眠後
目標血中濃度	3.0 µg/mL (3分後に就眠が得られない場合1分毎に1.0～2.0 µg/mL ずつ目標血中濃度を上げる。)	2.0～5.0 µg/mL (全身状態を観察しながら適宜増減)

【1%ディプリバン注・注－キット】

【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	0.03～0.30 mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)

(設定理由)

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

本剤の【用法・用量】には投与方法の詳細は規定されていないが、全身麻酔の導入及び維持における国内臨床試験において使用例に記載された投与方法により、適切な麻酔が行えたため、使用例として記載している。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合】

- (1) 本剤投与時には呼吸循環抑制が起こる場合があり、ボラス投与等の急速投与を行うとその抑制反応が強くあらわれるおそれがある。一般に集中治療を受ける患者は全身状態の悪い場合が多いため、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。このような状況で本剤を急速に投与するとさらにその抑制反応が強くあらわれるおそれがある。
- (2) 承認までに実施された国内臨床試験では本剤の投与は7日以内と設定されており、7日を超えた場合での有効性及び安全性は確認されていない。したがって、本剤は通常7日を超えて投与しないこと。ただし臨床上の必要性から7日を超えて本剤を投与する場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

◇本剤の希釈方法

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。

◇投与経路

本剤は静脈内のみに投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) 全身麻酔の導入及び維持

(1) ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法

①麻酔導入^{1)~3)}

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²⁾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³⁾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^{4)~6)}

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⁵⁾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⁶⁾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) ディプリフューザー TCI機能を用いる投与方法⁷⁾ 【1%ディプリバン注キット】

ディプリフューザーTCIの使用経験試験では55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100%（55/55）であった。就眠時の平均目標血中濃度は3.15µg/mLで、平均1.8分で意識の消失が得られた。また、維持期の平均目標血中濃度は2.80µg/mLであった。麻酔終了後、開眼までに要した時間は平均で11.4分であり、開眼時の平均実測血中濃度は1.18 µg/mLであった。

2) 集中治療中の鎮静^{8)~9)}

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⁸⁾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⁹⁾において本剤の有用率は100%（25/25）であった。

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子6名を対象に、本剤を1.0、2.0及び2.5mg/kgを単回静脈内ボラス投与した結果、1mg/kgで6名中1名が麻酔状態となり、2mg/kg以上で投与開始後1分30秒以内に全員が麻酔状態となった。一部の症例で注射時疼痛及び呼吸抑制作用がみられたが、安全性で特に問題がないことが確認された。また、経時的な血中濃度を検討した結果、本剤は全身クリアランスが高く、麻酔導入薬のみならず、麻酔維持薬としての可能性も示唆された。¹⁰⁾

新宮ほか：麻酔 39 (2) ,219-229 (1990)

注) 本剤の麻酔導入における承認されている用法・用量は、ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法の場合、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）である。

(4) 探索的試験

1) 全身麻酔導入用量設定試験

手術患者 138 例を対象に本剤の初回用量の上限を通常成人で、2.5mg/kg、高齢者で、1.5mg/kg として静脈内投与し、その後、必要に応じ適量追加投与した。その結果、全例において就眠が得られ、麻酔導入中、血圧は有意に低下したが、臨床的に特に問題となる副作用は認められなかった。麻酔導入における本剤の推奨用量としては通常成人で、2.0～2.5mg/kg、高齢者においてはこれより低い用量であると考えられた。¹⁾

釘宮ほか：麻酔と蘇生 29 (1) ,3-10 (1993)

2) 全身麻酔導入及び維持用量設定試験

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 3 群にて、麻酔維持における至適用量及び安全性を検討した。その結果安全性については注射部位の疼痛が主であり、重篤なものではなく忍容性の高い薬剤であることが確認され、推奨用量はそれぞれ、I 群：3.0±1.4mg/kg/時、II 群：4.4±1.8mg/kg/時、III 群：4.5±1.8mg/kg/時であった。⁴⁾

釘宮ほか：麻酔と蘇生 29 (1) ,33-43 (1993)

注) 本剤の麻酔維持における承認されている用法・用量は、ディプリフューザーTCI 機能を用いない投与方法の場合、通常、酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、適切な麻酔深度が得られるように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) の投与速度である。

3) 集中治療中の鎮静

集中治療患者 96 例を対象に、最小有効量で Ramsay Score 3「言葉による指示に反応」を目標に至適投与量を検討したところ、有効性では 91 例 (評価対象症例) 中 90 例が「良好」であると評価された。本剤の集中治療中の鎮静における至適投与速度は 1.27±0.62mg/kg/時であり、90%の患者が 0.5～2.5mg/kg/時の範囲に入ることから推奨投与速度は 0.3～3.0mg/kg/時とすることが妥当と考えられた。⁸⁾

磨田ほか：麻酔と蘇生 32 (2) ,95-103 (1996)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

1) 全身麻酔導入

手術患者 467 例を対象に本剤の用量上限を設けず、患者が就眠するまで投与した結果、前投薬の有無に関わらず、就眠が得られ、本剤の麻酔導入における臨床推奨用量は 2.0～2.5mg/kg であることが確認された。²⁾

風間ほか：麻酔と蘇生 29 (1) ,11-21 (1993)

2) 全身麻酔維持

全身麻酔下に手術を受ける患者 252 例を対象とし、フェンタニール併用下で、亜酸化窒素及び酸素を併用する群 (I 群) 及び酸素 (又は酸素及び空気) のみを併用する群 (II 群) の 2 群について、試験を実施した。その結果、本剤の麻酔維持における至適用量は、フェンタニール併用下で麻酔維持を行う場合、4～10mg/kg/時であり、局所麻酔併用下の場合にはそれより低い用量であることが確認された。⁵⁾

盛生ほか：麻酔と蘇生 29 (1) ,45-56 (1993)

3) 集中治療中の鎮静

本剤は患者の状態を観察しながら、治験担当医師が投与速度を調節することから、第 II 相試験を前期、後期に分けずに検討することとし、用量確認試験は用量設定試験とあわせて行われた。集中治療患者 96 例を対象に、最小有効量で Ramsay Score 3「言葉による指示に反応」を目標に至適投与量を検討したところ、有効性では 91 例 (評価対象症例) 中 90 例が「良好」であると評価された。本剤の集中治療中の鎮静における至適投与速度は 1.27±0.62mg/kg/時であり、90%の患者が 0.5～2.5mg/kg/時の範囲に入ることから推奨投与速度は 0.3～3.0mg/kg/hr とすることが妥当と考えられた。⁸⁾

磨田ほか：麻酔と蘇生 32 (2) ,95-103 (1996)

2) 比較試験

1) 全身麻酔導入

静脈麻酔薬チオペンタールを比較対照薬とし、手術患者 259 例を対象に無作為化非盲検試験を実施し、本剤の有用性が認められた³⁾。

村川ほか：麻酔と蘇生 29 (1) ,23-32 (1993)

2) 全身麻酔維持

全身麻酔下にて手術を受ける患者 145 例を対象とし、チオペンタール・セボフルランを対照に無作為化非盲検試験を実施した。プロポフォール群は、プロポフォールとフェンタニール併用麻酔を、チオペンタール・セボフルラン群は、チオペンタールで導入し、セボフルランと亜酸化窒素で麻酔を維持した。試験の結果、本剤の有用性が認められた。⁶⁾

真下ほか：麻酔と蘇生 29 (1) ,57-67 (1993)

3) 集中治療中の鎮静

ベンゾジアゼピン系薬剤ジアゼパムを比較対照薬として、集中治療中の鎮静を必要とする患者 56 例で無作為化非盲検試験を実施した。最小有効量で Ramsay Score 3「言葉による指示に反応」を目標に鎮静レベルを投与量で調節した。その結果、本剤の有用性が認められた。⁹⁾

妙中ほか：麻酔と蘇生 32 (2) ,105-114 (1996)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

5) その他

1) プレフィルドシリンジの使用経験試験【1%ディプリバン注-キット】

全身麻酔下にて手術を受ける成人患者 40 例を対象とし、フェンタニール併用下で、20mL、50mL プレフィルドシリンジの使用経験試験を実施した。その結果、38 例が評価対象となり、本剤の有効性・安全性・麻酔深度調節性に関する結果は既に承認されている 1%ディプリバン注の添付文書の内容を満たすものであり、本剤も 1%ディプリバン注と同様な【用法・用量】、【使用上の注意】にて使用できると考えられた。¹²⁾

風間ほか：麻酔と蘇生 34 (2) ,109-119 (1998)

2) ディプリフューザーTCIの使用経験試験【1%ディプリバン注-キット】

全身麻酔下にて手術を受ける成人患者 60 例を対象とし、フェンタニール、亜酸化窒素及び酸素を併用下で、ディプリフューザーTCIを用いて 1%ディプリバンを投与した時の使用経験試験を実施した。その結果、55 例が評価対象となり、有効率（手術が支障なく施行された）は 100%（55/55）であった。目標血中プロポフォール濃度は、通常成人では、導入時 3~6 μ g/mL、維持期 2~5 μ g/mL、覚醒時の予測血中濃度は 1~2 μ g/mL が推奨されると考えられた。高齢者などでは通常成人より目標血中プロポフォール濃度を下げるなど、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考えられた。予測血中濃度と実測血中濃度の相関係数は $r=0.809$ であった⁷⁾

風間ほか：麻酔と蘇生 34 (2) ,121-139 (1998)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

1%ディプリバン注、1%ディプリバン注-キット 投与方法別の安全性に関する特定使用成績調査

ディプリフューザーTCI 機能と従来投与方法（マニュアル投与方法）の間で血圧低下を中心とする安全性プロファイルについて検討を行った。調査対象施設は、年間全身麻酔件数が 1,200 例以上、麻酔指導医 2 名以上で、特定疾患治療手術に偏っていない施設を選定し、主として実施されている投与方法に基づき TCI 施設とマニュアル施設に分けた。各投与方法別の収縮期血圧 60mmHg 以下の発現状況については、TCI 群 2.9% (24/820)、マニュアル群 1.6% (12/763) であり、投与方法間で統計学的な有意差は認められなかった。

V. 治療に関する項目

再審査結果

承認時及び使用成績調査における総症例 4738 例中 1369 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、ディプリバン注製剤として)

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の作用は脳において発揮される。

本剤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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) 静脈内投与における 50%催眠量 (HD₅₀) は 12.9mg/kg、50%致死量 (LD₅₀) は 57.9mg/kg で、治療指数 (LD₅₀/HD₅₀) は 4.5 であった (マウス)¹³⁾。
- 2) 本剤は速やかに麻酔を導入し、HD₅₀ 値の約 2 倍量を投与した場合の麻酔時間は約 5 分であり、麻酔後の回復時間も約 3 分と速やかな回復性が認められた (マウス)¹⁴⁾。
- 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 (13 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)¹⁵⁾。
- 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軽微であった (マウス)¹⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. -3. - (2) 臨床効果」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

外科処置の種類及び侵襲の程度、患者の全身状態、併用薬等により治療上有効な血中濃度には違いがみられるが、ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法（プレフィルドシリンジを使用）では、導入時、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。維持では、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。

(2) 最高血中濃度到達時間

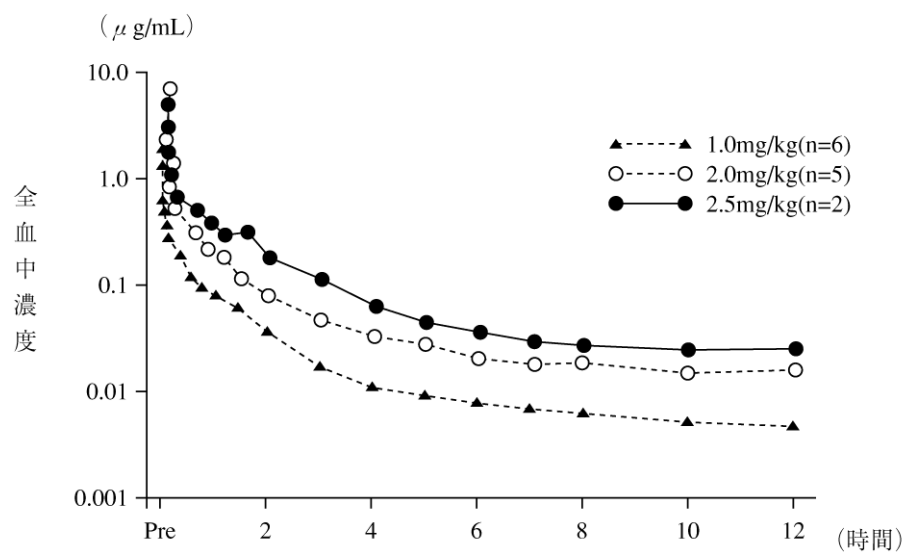
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人男子 6 例に 1.0、2.0 及び 2.5 mg/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。^{10) 11)}

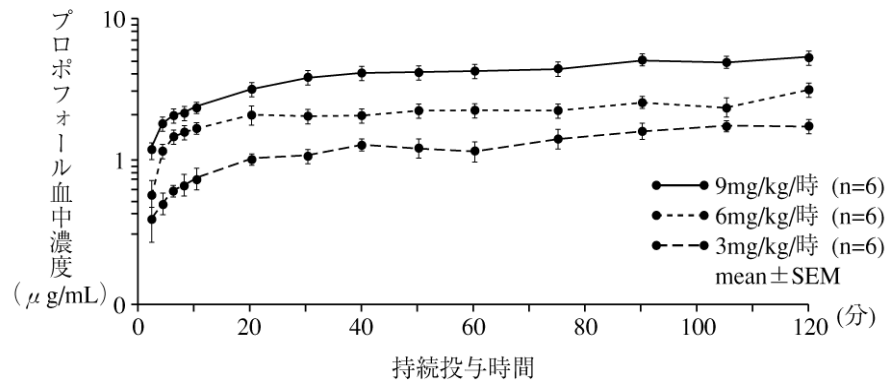
また、1～2.5 mg/kg の用量範囲で、血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) が用量に依存して増加することが示された。



2) 持続投与（参考：外国での試験成績）

外国人各群 6 例において手術での麻酔維持の目的に局所麻酔下でプロポフォールを 3,6,9mg/kg/時のそれぞれ一定の投与速度で 2~4 時間持続静脈内注入を行った。いずれの投与速度においても血中濃度は緩徐な上昇を示し、投与 2 時間後には定常状態時の血中濃度の約 85%の濃度に達し、プロポフォール投与速度と血中濃度間に線形性を示した。¹⁶⁾

持続投与時の血中濃度の推移



薬物動態パラメータ

	V_1 (L)	k_{10} (分 ⁻¹)	k_{12} (分 ⁻¹)	k_{13} (分 ⁻¹)	k_{21} (分 ⁻¹)	k_{31} (分 ⁻¹)
平均値	16.9	0.119	0.114	0.0419	0.055	0.0033

3) ディプリフューザー TCI 機能を用いる投与方法【1%ディプリバン注キット】

成人、ASA クラス I・II の患者 55 例にディプリフューザーTCI 機能を用いて投与を行ったとき、就眠時の平均目標血中濃度は 3.15 μ g/mL で、平均 1.8 分で意識の消失が得られた。また、維持期の平均目標血中濃度は 2.80 μ g/mL であった。麻酔終了後、開眼までに要した時間は平均 11.4 分であり、開眼時の実測血中濃度は平均 1.1 μ g/mL であった。予測血中濃度と実測血中濃度の関係を示した。⁷⁾

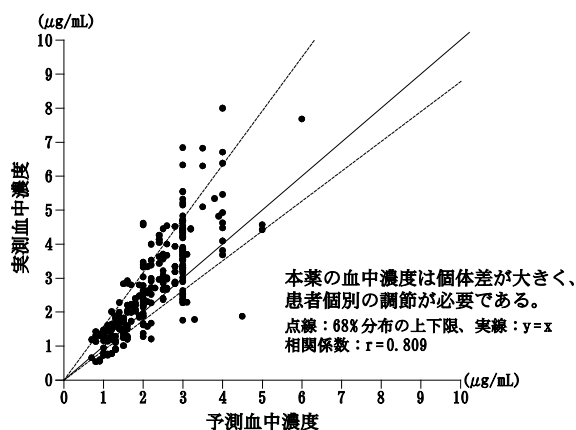


図1

4) 高齢者における薬物動態（参考：外国人の成績）^{17) ~19)}

プロポフォールの体内動態について、高齢者の V_1 及び全身クリアランス (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。それゆえ、高齢者にディプリフューザーTCI システムを適用したとき、より低い目標血中濃度が設定され、かつ適切な麻酔深度を得るために目標血中濃度が調節されることで、ディプリフューザーTCI システムは広範な年齢層でほぼ類似した予測性能を示すことが確認されている。

VII. 薬物動態に関する項目

5) 腎障害患者における薬物動態（参考：外国人の成績）^{20) 21)}

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したとき、薬物動態パラメータ（半減期、クリアランス）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（参考：外国人の成績）^{22) 23)}

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（半減期、クリアランス）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（参考：外国人の成績）^{24) 25)}

ディプリフューザーTCI システムの予測性能は 3.3~6.3L/分程度の心拍出量の変動に影響を受けないことが示されている。しかしながら、プロポフォールのクリアランスは肝血流量に非常に大きく影響されるため、心疾患や開心術等により心拍出量がさらに減少した場合には、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。

8) 本薬の体内動態の変動（参考：外国人の成績）^{26) 27)}

Raftery らは、全身麻酔による鼠径部体表面手術施行患者 61 名を 5 群（10、7.5、6、5、4mg/kg/時の 5 種類の初期投与速度）に割付し、それぞれ 3 段階で投与速度を減速し、入刀時の体動の有無及び最終投与速度時（6、4.5、3.6、3、2.4mg/kg/時）における血中プロポフォール濃度を測定した。ディプリフューザーTCI 機能を用いない投与方法においても、プロポフォールの体内動態には患者間に変動が見られた。

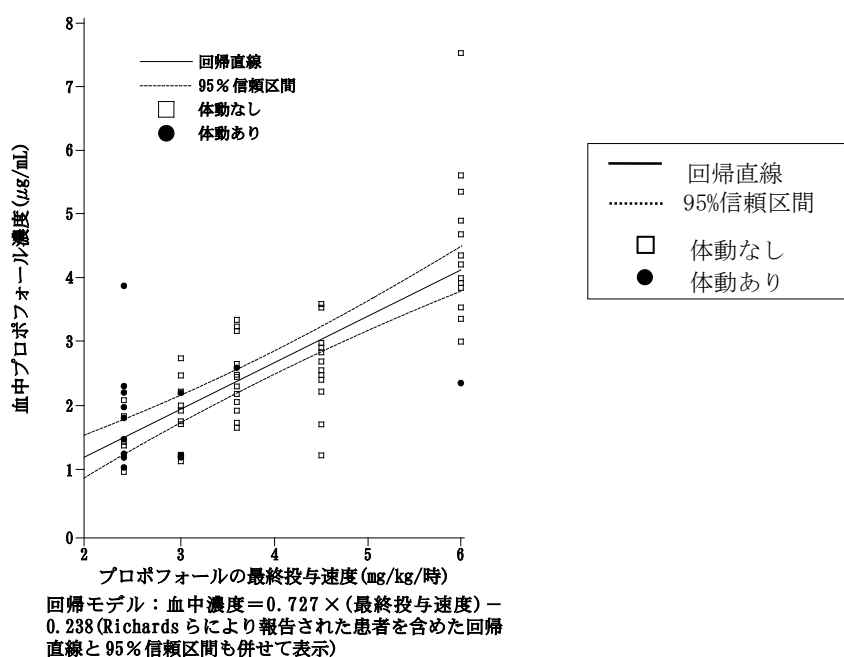


図 3

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. -7. 相互作用」の項参照

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法で使用されている薬物動態パラメータは以下の通りである²⁸⁾。

薬物動態パラメータ

V ₁ (L/kg)	k ₁₀ (分 ⁻¹)	k ₁₂ (分 ⁻¹) 注	k ₁₃ (分 ⁻¹)	k ₂₁ (分 ⁻¹)	k ₃₁ (分 ⁻¹)
0.228	0.119	0.114	0.0419	0.055	0.0033

注:公表文献²⁸⁾中に記載されているk₁₂値(0.112)は誤りであったことが判明したため修正している。

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

k₁₀=0.119/分²⁸⁾

(5) 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場合、全身クリアランス(CL_{TB})値は平均1.62L/分であった^{10) 11)}。

(6) 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場合、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^{10) 11)}。

(7) 血漿蛋白結合率

(参考:外国人での試験成績)

外国人患者にプロポフォルを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分後に採血し、平衡透析法を用いてプロポフォルの血漿蛋白質との結合率を測定した結果、それら2つの採血時間における蛋白結合率は約97~99%であった¹⁷⁾。

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

通過する。

(参考:外国人での試験成績)

健康成人患者22例にプロポフォルを30mg/kg/hで投与し、聴覚誘発電位(AEP)を麻酔深度の指標とし血中濃度との関係から算出された、血中濃度と作用部位(脳内)濃度間の平衡速度定数(keo)は0.26/分であった²⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 血液－胎盤関門通過性

(参考：外国人での試験成績)

帝王切開手術においてプロポフォールにより麻酔の導入（2.5mg/kg、10 例）又は導入及び維持（2.5mg/kg で導入、5.0mg/kg/時で維持、11 例）を行い、母体静脈、臍帯動脈及び臍帯静脈血中のプロポフォール濃度を測定した。

プロポフォールは血液－胎盤関門を通過し、プロポフォールの臍帯静脈/母体静脈血中濃度比は導入群で 0.70、導入・維持群で 0.76 であった。臍帯動脈/臍帯静脈血中濃度比は導入群で 1.09、導入・維持群で 0.70 であった。また、分娩後 2 時間の新生児血中プロポフォール濃度は分娩時臍帯動脈血中濃度の約 10%であった³⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

(参考：外国人での試験成績)

出産前後の女性 2 例に、プロポフォール静脈内投与による麻酔の導入及び維持を行った際に血漿中プロポフォール濃度及び乳汁濃度を経時的に測定し、本薬の乳汁への移行性を検討した。プロポフォールは乳汁中に移行し、その乳汁中/血漿中濃度比は投与後 8 時間までほぼ 1 に近かった³¹⁾。

(4) 髄液への移行性

(参考：外国人での試験成績)

外国においてプロポフォール投与による脳神経外科手術を 5 例の患者で行った。定常状態での脳脊髄液中のプロポフォール濃度は血漿中濃度の 1.6%であった³²⁾。

(5) その他の組織への移行性

(参考：動物での試験成績)

¹⁴C-プロポフォールをラット（雌）に 9mg/kg 単回静脈内投与した。その結果、脳、肺など血流の多い組織や筋肉に速やかに移行し、脂肪組織への移行は緩徐であった³³⁾。

5. 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、尿中に排泄される。成人患者 8 例にプロポフォール平均 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³⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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で代謝される³⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

投与量のほとんどが代謝物として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

成人患者 8 例にプロポフォール平均 2.6mg/kg を単回静脈内ボラス投与した場合、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後 4 時間までに投与量の 28.7%が、24 時間までに 68.3%が尿中に排泄された³⁴⁾。

(3) 排泄速度

「(2) 排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析（参考：外国での試験成績）

血液濾過の必要な集中治療中の患者 10 例でプロポフォール投与により鎮静を行ったところ血液中のプロポフォール濃度に有意な変動はなく濾過液中にプロポフォールは検出されなかった³⁵⁾。

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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）

（解説）

- (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。
「重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。
- (2) 外国において因果関係不明であるが死亡例が報告されている³⁶⁾。さらに外国の小児の集中治療における人工呼吸中の鎮静を対象とした効能効果追加のための臨床試験のデータから本剤投与群で死亡数の増加が認められ、安全性に懸念を示されたことから、外国で禁忌等の措置がとられ、本邦においても注意喚起が必要と判断されたため、小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）を禁忌と設定した。
「小児等への投与」の項を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. -1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. -2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

- (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。〕

【1%ディプリバン注キット（プレフィルドシリンジ）】

- (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 秒に減速するか、又は通常より低い目標血中濃度で投与を開始すること。〕

（解説）

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、とく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緩徐に投与すること。ディプリフューザーTCI機能を用いない投与方法の場合、このような患者では、目安として通常の約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。

ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法の場合も同様に、目標血中濃度を通常より低く設定して投与を開始し、全身麻酔維持中は、患者の状態を慎重に観察しながら目標血中濃度を調節する事が勧められる。

【1%ディプリバン注・注-キット】

(2) 循環器障害、呼吸器障害、腎障害、肝障害及び循環血液量減少のある患者 [無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制や覚醒遅延が起こるおそれがあるので患者の全身状態を慎重に観察しながら、投与量や投与速度又は目標血中濃度に注意する。]

（解説）

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。肝機能が正常な患者に比べ、肝硬変のある患者では有意ではないが半減期が延長し、全身クリアランス値が低下することが報告されている²²⁾。また腎機能が正常な患者に比べ、腎機能障害患者では有意ではない半減期が延長することが報告されている²⁰⁾。これらの影響により覚醒遅延が起こる場合がある。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又は目標血中濃度（ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法の場合）を調節することが勧められる。

(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。]

（解説）

てんかん患者に本剤を投与したところ痙攣発作が認められたとの報告³⁷⁾がある。

(4) 薬物依存の既往歴のある患者

（解説）

本剤は動物での依存性試験で弱い身体依存形成能のあることが確認されており、習慣性医薬品に指定されている。

(5) 薬物過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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。

(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ため、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。]

（解説）

本剤 1.0mL 中には約 0.1g の脂質（ダイズ油）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。とく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。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 高齢者（「高齢者への投与」の項、「薬物動態」の項参照）

（解説）

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 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。

「高齢者への投与」の項、「VII. 薬物動態に関する項目」の項を参照すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

【共通】

【1%ディプリバン注・注キット】

(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。

（解説）

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。

(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。

（解説）

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。

(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。

（解説）

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。

(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。

（解説）

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。

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

(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。

（解説）

「V.-2. 用法及び用量」の項を参照すること。

<注：「1%ディプリバン注キット」についての同様の項目は、「全身麻酔の導入及び維持の場合」(1) 及び「集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合」(2) >

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

- (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³⁹⁾。
- 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。

【1%ディプリバン注キット（プレフィルドシリンジ）】

- (5) 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³⁹⁾。
- 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 プレフィルドシリンジ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)

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。本剤を不適切に取り扱ったことによる汚染が原因と考えられた術後の感染症が報告されている³⁸⁾。

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）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。

- 1) 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。
- 2) 1 アンプル、1 バイアル又は 1 プレフィルドシリンジ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ので、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。
- 3) 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³⁹⁾。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⁴⁰⁾。

【1%ディプリバン注・注キット】

- (*) 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。

(解説)

覚醒した後も眠気、ふらつき等、本剤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。

<注：「1%ディプリバン注」(アンプル、バイアル) では、項目番号は (7)、1%ディプリバン注キット (プレフィルドシリンジ) では項目番号 (6) >

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

- (1) 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。

【1%ディプリバン注キット（プレフィルドシリンジ）】

- (1) 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、本剤投与中は、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、投与速度又は目標血中濃度を調節すること。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

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、手術操作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又は目標血中濃度（ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法の場合）を調節すること。

【1%ディプリバン注-キット（プレフィルドシリンジ）】

(2) ディプリフューザーTCI機能を用いて投与する際には、ディプリフューザーTCIモジュールが組込まれた市販のシリンジポンプを使用すること。また、ディプリフューザー解説書の記載内容及びポンプの使用法（取扱説明書）に精通しておくこと。

（解説）

ディプリフューザーTCI機能を用いて投与する際には、ディプリフューザーTCIモジュールが組み込まれた市販のシリンジポンプが必要である。ディプリフューザーを組み込んだシリンジポンプには、ポンプ本体の表面にディプリフューザーという登録商標及びロゴが表示されている。ディプリフューザーTCI機能を用いるディプリバン製剤の投与方法や詳細なポンプの使用法等については、ディプリフューザー解説書及びポンプの使用法（取扱説明書）に記載しているので、精通しておくこと。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合】

【1%ディプリバン注・注-キット】

(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。

（解説）

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。

【1%ディプリバン注-キット（プレフィルドシリンジ）】

(2) 本剤投与中は、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こと。

（解説）

患者の状態、併用薬等の影響により集中治療時の鎮静に必要な本剤の投与量には個人差があるため、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こと。

【1%ディプリバン注・注-キット】

(*) 本剤投与中は、気管挿管による気道確保を行うこと。

（解説）

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。

<注：「1%ディプリバン注」（アンプル、バイアル）では、項目番号は（2）、1%ディプリバン注-キット（プレフィルドシリンジ）では項目番号（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。

（解説）

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行われないおそれがあるので、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。

<注：「1%ディプリバン注」（アンプル、バイアル）では、項目番号は（3）、1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）では項目番号（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欠乏をきたすおそれのある患者においては、必要に応じて亜鉛の補充を行うこと。[エデト酸ナトリウム水和物は亜鉛等の金属イオンとキレートを形成する。]

（解説）

海外において集中治療中患者の長期鎮静にエデト酸ナトリウム水和物含有製剤又は標準鎮静薬を投与したときの尿中微量金属排泄及び腎機能への影響を検討した結果、エデト酸ナトリウム水和物含有製剤投与群において、微量金属不足を示唆する有害事象は認められなかった。しかし、亜鉛については、血清中濃度に有意差は認められなかったが、鎮静開始後2日目及び3日目の尿中排泄量は、有意に高値であることが認められた。一方、鉄、銅、カルシウムの金属イオンについては、尿中排泄及び血清中濃度の臨床的な有意差は認められなかった。このため、亜鉛欠乏をきたすおそれのある患者においては、必要に応じて亜鉛補充を行う必要がある。

<注：「1%ディプリバン注」（アンプル、バイアル）では、項目番号は（4）、1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）では項目番号（5）>

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<ul style="list-style-type: none"> ・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（β₁遮断剤） (塩酸エスモロール、塩酸ランジオロール等) 	<p>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。</p>	<p>相互に作用（麻酔作用・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。</p>

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【1%ディプリバン注キット（プレフィルドシリンジ）】

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<ul style="list-style-type: none"> ・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（β_1遮断剤）（塩酸エスモロール、塩酸ランジオロール等） 	<p>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、目標血中濃度を低くするなど慎重に投与すること。</p>	<p>相互に作用（麻酔作用・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。</p>

（解説）

これらの薬剤と併用した場合、本剤単独投与時よりも本剤の必要量が減少したり、循環抑制が増強されたことを示す報告がある^{4), 5), 41) ~ 43)}。一般に、鎮静剤、全身麻酔剤、局所麻酔剤及び麻薬性鎮痛剤等は中枢神経系に作用して主作用を示すだけでなく、循環抑制作用を示す場合も少なくない。したがってこれらの薬剤と本剤を併用すると相互に作用を増強させ、麻酔作用が増強されたり、循環抑制の程度が大きくなるおそれがある。また降圧剤については低血圧等の循環抑制の増強に注意する必要がある。

各薬剤との相互作用に関する文献は下記の通り

ベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム、ミダゾラム等）⁴¹⁾

バルビツール酸系薬物⁴²⁾

全身麻酔剤（亜酸化窒素等）⁵⁾

局所麻酔剤⁴⁾

中枢神経系抑制剤（麻薬性鎮痛剤等）⁴³⁾

抗不整脈剤（ β_1 遮断剤）（塩酸エスモロール^{44,45,46)}、塩酸ランジオロール等）

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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、ディプリバン注製剤として）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **低血圧**（5%以上）：低血圧があらわれることがある。このような場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー**（0.1%未満）：血管浮腫、気管支痙攣、紅斑、低血圧を伴うアナフィラキシーがあらわれることがある。
- 3) **気管支痙攣**（0.1%未満）：気管支痙攣を起こすことがあるので、本剤の使用にあたっては、緊急時に対応できる準備をし、本剤投与中は観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) **舌根沈下**（0.1～5%未満）、**一過性無呼吸**（0.1～5%未満）：舌根沈下、一過性無呼吸があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。
- 5) **てんかん様体動**（0.1～5%未満）：痙攣・反弓緊張等のてんかん様体動があらわれることがある。

- 6) **重篤な徐脈（0.1～5%未満）、不全収縮（0.1%未満）**：重篤な徐脈、不全収縮があらわれることがある。
（本剤には迷走神経抑制作用がないので、迷走神経が亢進した状態あるいは徐脈等を生じる可能性のある薬剤を併用する場合には、麻酔導入前又は維持中、抗コリン剤（例えばアトロピン）の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。）
- 7) **心室頻拍（0.1%未満）、心室性期外収縮（0.1～5%未満）、左脚ブロック（0.1%未満）**：心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) **肺水腫（0.1%未満）**：肺水腫があらわれることがある。
- 9) **覚醒遅延（0.1～5%未満）**：覚醒遅延があらわれることがあるので、使用に際しては十分な患者管理のできる状態で使用すること。
- 10) **横紋筋融解症（0.1%未満）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに本剤の投与を中止するなど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。

（解説）

1) **低血圧（5%以上）**

発現機序は不明であるが、低血圧があらわれることがある。このような場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。

2) **アナフィラキシー（0.1%未満）**

初期症状：全身特に顔面や上半身の紅斑、くしゃみ、喘鳴など。

本剤の主成分であるプロポフォールに対するアレルギー反応によると思われる血管浮腫、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。

この様な症状が現われた場合には、投与を中止し、気管挿管など症状に対する適切な処置を行うこと。

3) **気管支痙攣（0.1%未満）**

初期症状：喘鳴の聴取、気道抵抗の上昇など。

発現機序は不明であるが、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酸素吸入やアミノフィリンの投与など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）**

発現機序は不明であるが、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）**

初期症状：痙攣、反弓緊張など

発現機序は不明であるが、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。症状は一過性で自然に消失する場合もあるが、必要により適切な治療を行うこと。

6) **重篤な徐脈（0.1～5%未満）、不全収縮（0.1%未満）**

初期症状：徐脈、血圧低下など

発現機序は明確になっていないが、本剤には迷走神経抑制作用がないので、本剤投与時に迷走神経系の相対的な亢進が起り、さらに迷走神経を刺激する手術操作又は薬剤の影響により徐脈が生じるのではないかと考えられる。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。また、このような症状が生じた場合には、抗コリン剤の投与や、β受容体刺激剤の投与など適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）

初期症状：心拍数増加、心電図異常など。

発現機序は不明であるが、本剤投与時に、心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロックが発現した例が報告されている。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）

初期症状：呼吸困難、頻呼吸、頸静脈怒張など。

発現機序は不明であるが、本剤投与症例で肺水腫が発現した例が報告されている。このような症状があらわれた場合には、呼吸管理など適切な処置を行うこと。

9) 覚醒遅延（0.1～5%未満）

発現機序は不明であるが、本剤投与症例で、覚醒遅延が報告されている。対処法は報告されていない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）

初期症状：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇など。

発現機序は不明であるが、本剤投与時に、横紋筋融解症が発現した例が報告されている。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）

初期症状：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、ミオグロビン尿など。

本剤投与中、これら悪性高熱症の類似症状を認めた場合は、直ちにダントロレンの投与や全身冷却など適切な処置を行うこと。

なお、本剤投与症例で悪性高熱症が疑われる症例が報告されているが、いずれの症例も本剤との関連性を裏付ける十分な情報はなく、また本剤は臨床的にも悪性高熱症の素因のある症例で悪性高熱症を起こすことなく麻酔を行えたという報告もあり、本剤が悪性高熱症を誘発する可能性については明確に示されていない。しかし、悪性高熱症は発症原因が不明な点もあり、麻酔時に生じる重篤な予後を招く可能性のある疾患であり、治療にあたっては早期の診断・治療開始が極めて重要とされていることを鑑み、悪性高熱類似症状を呈した場合には直ちに適切な処置を行う旨の注意喚起を行うことが適切であると考えられるため、記載されたものである。

(3) その他の副作用

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、腭炎
皮膚		発赤、紅斑	
肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-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

（解説）

循環器：徐脈、S T低下の発現機序は不明である。

中枢神経系：頭痛、振戦の発現機序は不明である。

呼吸器：吃逆、咳嗽の発現機序は不明である。

消化器：悪心、嘔吐、口腔内分泌物増加、膵炎の発現機序は不明である

皮膚：発赤、紅斑の発現機序は不明である。

肝臓：AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、ビリルビン上昇の発現機序は不明である。

泌尿器：腎機能障害、変色尿（白濁、緑尿等）の発現機序は不明である。

精神神経系：多幸症、性欲抑制不能、譫妄の発現機序は不明である。

血液：白血球増加、低蛋白血症、低アルブミン血症の発現機序は不明である。

注射部位：注射時疼痛の機序については不明である。

（処置方法）注射時にみられる疼痛（血管痛）は前腕、前肘窩の比較的太い静脈へ投与することにより、最小限に抑えることができる。

静脈炎・血栓症、しびれ感の発現機序は不明である。

その他：術後発熱、戦慄（シバリング）の発現機序は不明である。

（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期	承認時迄の状況 (麻酔導入維持)	承認時迄の状況 (鎮静)	承認時迄の状況 (PFS/TCI)	使用成績調査の 累計	合計
調査施設数	26	10	9	274	319
調査症例数	1167	121	93	3357	4738
副作用等の発現症例数	288	12	45	1024	1369
副作用等の発現件数	418	14	51	1522	2005
副作用等の発現症例率	24.68%	9.92%	48.39%	30.50%	28.89%
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）				
皮膚・皮膚付属器障害	51			14	65 (1.37%)
紅斑	53			14	67 (1.41%)
中枢・末梢神経系障害	8			24	32 (0.68%)
不随意体動				5	5 (0.11%)
舌根沈下	2			6	8 (0.17%)
痙攣	1			2	3 (0.06%)
てんかん様発作				1	1 (0.02%)
筋痙攣				1	1 (0.02%)
振戦	3			1	4 (0.08%)
頭痛	1			7	8 (0.17%)
攣縮	1				1 (0.02%)
徘徊癖				1	1 (0.02%)
精神障害	2			26	28 (0.59%)
傾眠				1	1 (0.02%)
覚醒遅延				23	23 (0.49%)
失見当識	1			1	2 (0.04%)
譫妄				1	1 (0.02%)
多弁				1	1 (0.02%)
多幸症	1				1 (0.02%)
不穏				1	1 (0.02%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）				合計
	承認時迄の状況 (麻酔導入維持)	承認時迄の状況 (鎮静)	承認時迄の状況 (PFS/TCI)	使用成績調査の 累計	
消化管障害	13			27	40 (0.84%)
悪心	1			6	7 (0.15%)
嘔吐	1			2	3 (0.06%)
しゃっくり	11			14	25 (0.53%)
唾液増加	1			7	8 (0.17%)
吐血				1	1 (0.02%)
肝臓・胆管系障害	40	1	1	169	211 (4.45%)
肝機能異常		1		51	52 (1.10%)
AST (GOT) 上昇	21			71	92 (1.94%)
ALT (GPT) 上昇	21			59	80 (1.69%)
ビリルビン値上昇	20			42	62 (1.31%)
ウロビリノーゲン陽性				1	1 (0.02%)
γ-GTP 上昇	4		1	21	26 (0.55%)
代謝・栄養障害	23	3		79	105 (2.22%)
AI-P 上昇		1		11	12 (0.25%)
LDH 上昇	6			21	27 (0.57%)
血清無機リン上昇				1	1 (0.02%)
CK (CPK) 上昇	4				4 (0.08%)
血清カリウム上昇				2	2 (0.04%)
血清カルシウム上昇	2				2 (0.04%)
血糖上昇	2				2 (0.04%)
血清コレステロール上昇				6	6 (0.13%)
血清カリウム低下				4	4 (0.08%)
血清クロール低下				2	2 (0.04%)
血糖低下	1				1 (0.02%)
血中コレステロール低下	2			2	4 (0.08%)
血清総蛋白減少	1			22	23 (0.49%)
血中ナトリウム低下				3	3 (0.06%)
電解質異常				1	1 (0.02%)
尿糖陽性				2	2 (0.04%)
トリグリセライド低下				1	1 (0.02%)
血清アルブミン低下	2			11	13 (0.27%)
HDL 上昇	1				1 (0.02%)
血中尿酸低下	5			6	11 (0.23%)
BUN 低下	2			4	6 (0.13%)
血清無機リン低下	5			1	6 (0.13%)
トリグリセライド上昇		2		3	5 (0.11%)
LDH 減少				1	1 (0.02%)
心・血管障害（一般）	16	7	38	356	417 (8.80%)
血圧上昇				9	9 (0.19%)
低血圧	15	7	38	354	414 (8.74%)
ST 低下	2				2 (0.04%)
ST 上昇				1	1 (0.02%)

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）				合計
	承認時迄の状況 (麻酔導入維持)	承認時迄の状況 (鎮静)	承認時迄の状況 (PFS/TCI)	使用成績調査の 累計	
心拍数・心リズム障害	9		7	162	178 (3.76%)
房室解離				1	1 (0.02%)
期外収縮			1		1 (0.02%)
心室性期外収縮	1			7	8 (0.17%)
上室性頻脈	1			1	2 (0.04%)
徐脈	8		6	147	161 (3.40%)
心房細動				1	1 (0.02%)
上室性期外収縮				1	1 (0.02%)
頻脈				6	6 (0.13%)
不整脈				2	2 (0.04%)
洞性不整脈				1	1 (0.02%)
完全房室ブロック				1	1 (0.02%)
血管（心臓外）障害	46	1		19	66 (1.39%)
発赤	48	1		19	68 (1.44%)
呼吸器系障害	2			33	35 (0.74%)
気管気管支分泌過多	1			1	2 (0.04%)
喘息発作				3	3 (0.06%)
呼吸抑制				22	22 (0.46%)
咳嗽	1			1	2 (0.04%)
喘鳴				1	1 (0.02%)
チアノーゼ				1	1 (0.02%)
低酸素（症）				2	2 (0.04%)
低酸素血（症）				1	1 (0.02%)
いびき				1	1 (0.02%)
バッキング				1	1 (0.02%)
赤血球障害				9	9 (0.19%)
貧血				6	6 (0.13%)
赤血球減少				1	1 (0.02%)
ヘマトクリット値減少				2	2 (0.04%)
ヘモグロビン減少				2	2 (0.04%)
白血球・網内系障害	6			22	28 (0.59%)
白血球減少（症）	3			3	6 (0.13%)
白血球増多（症）	2			19	21 (0.44%)
リンパ球減少	2				2 (0.04%)
好中球増多（症）	1				1 (0.02%)
血小板・出血凝血障害				7	7 (0.15%)
血小板異常				1	1 (0.02%)
血小板増加				5	5 (0.11%)
血小板減少（症）				1	1 (0.02%)

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）				合計
	承認時迄の状況 （麻酔導入維持）	承認時迄の状況 （鎮静）	承認時迄の状況 （PFS/TCI）	使用成績調査の 累計	
泌尿器系障害	2			28	30 (0.63%)
血中クレアチニン上昇				7	7 (0.15%)
腎機能異常				5	5 (0.11%)
尿変色	1			10	11 (0.23%)
BUN 上昇	1			9	10 (0.21%)
一般的全身障害	2			4	6 (0.13%)
悪寒	2			1	3 (0.06%)
胸痛				1	1 (0.02%)
発熱	1			1	2 (0.04%)
顔面紅潮				1	1 (0.02%)
適用部位障害	150	2	5	414	571 (12.05%)
注射部静脈炎	6	1		4	11 (0.23%)
注射部血管痛	145	1	5	413	564 (11.90%)
注射部しびれ（感）	1				1 (0.02%)

☆器官分類は例数

使用成績調査については、再審査申請資料に基づくデータである。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

高齢者における副作用発現傾向については、使用成績調査の集計結果で、高齢者（65歳以上）は高齢者以外（65歳未満）と比べ副作用発現率が有意に高いことが示されている。（安全性定期報告時）

要因		調査症例数	副作用発現 例数	副作用発現 件数	副作用発現 症例率（％）	検定（ χ^2 ）
年齢	65歳未満	2,503	725	1,055	28.97	P<0.001
	65歳以上	854	299	467	35.01	
総症例数		3,357	1,024	1,522	30.50	

平均年齢：49.84歳（0～93歳）

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 薬物過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

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 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。

【1%ディプリバン注-キット（プレフィルドシリンジ）】

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 0.025mL/kg/10 秒に減速する）、目標血中濃度を低く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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤は胎児へ移行するため、新生児の呼吸抑制等があらわれることがある。]
- (2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

(解説)

- (1) 国内のガイドライン、本邦における副作用報告の集積状況等の検討の結果、2018年3月に禁忌を解除し、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した。なお、帝王切開時の麻酔におけるプロポフォールの使用で胎盤を通過し、胎児へ移行することが報告されており³⁰⁾、新生児の呼吸抑制等⁴⁷⁾があらわれることがあるため、注意が必要である。

11. 小児等への投与

小児等への投与

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

- (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時の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。]³⁶⁾

【1%ディプリバン注ーキット（プレフィルドシリンジ）】

- (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) 小児等にはディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法を使用しないこと。[ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法は、全身麻酔の導入及び維持における成人の臨床試験成績に基づいて設定されている。]
- (3) 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時の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。]³⁶⁾

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

急速投与又は過量投与により、循環器・呼吸器系の抑制がおこる可能性がある。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。

14. 適用上の注意

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

(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。

【1%ディプリバン注ーキット（プレフィルドシリンジ）】

(1) 投与前：

- 1) 使用前にプレフィルドシリンジを振盪すること。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤はエマルジョン製剤である。エマルジョン製剤は静置しておく、製剤中の比重の小さい部分が薬液の上層に集まることがあるので、使用前に軽く振盪すること。

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

(1) 投与前：

- 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。

（解説）

アンプル製剤等に共通の注意事項である。

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

(1) 投与前：

- 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。

【1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）】

(1) 投与前：

- 2) プレフィルドシリンジのゴム栓部は、使用前にエタノール綿等で清拭すること。

（解説）

バイアル製剤等に共通の注意事項である。

【1%ディプリバン注・注－キット】

(1) 投与前：

- (*) エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。

（解説）

エマルジョンが分離すると製剤中にプロポフォールが均質に分散しなくなり、正確な量のプロポフォールを投与できなくなる可能性があるため、分離を認めた製剤は使用しないこと。

<注：「1%ディプリバン注」（アンプル、バイアル）では、項目番号は4)、1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）では項目番号3）>

(1) 投与前：

- (*) 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。

（解説）

本剤と他剤を混合した場合、本剤のエマルジョンの粒子構造等に変化が生じる可能性があるため、投与前に本剤を他剤と混合しないこと。なお5%ブドウ糖注射液とは混合して投与できる。ただし希釈率は5倍を超えないこと（プロポフォール濃度2mg/mL以上）。5倍を超えて希釈した場合、脂肪粒子の粗大化等の物理化学的变化が認められている。また希釈6時間後、混合液中のプロポフォール濃度が希釈時の95%まで低下することが認められているので、混合液は6時間以内に使用すること。

<注：「1%ディプリバン注」（アンプル、バイアル）では、項目番号は5)、1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）では項目番号4）>

【1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）】

(1) 投与前：

- 5) プレフィルドシリンジをシリンジポンプで使用する場合、本シリンジが使用可能な設定であることを確認すること。

（解説）

プレフィルドシリンジをシリンジポンプで使用する場合、本シリンジがポンプに装着可能であっても、本シリンジが正しく認識されなければ正確な投与速度が得られない。そのため使用に際しては本シリンジに適合するシリンジポンプであることを確認する必要がある。本シリンジは Beckton Dickinson (BD) 規格のシリンジ径を採用している。

【1%ディプリバン注・注一キット】

(1) 投与前：

- 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。

（解説）

本剤は脂溶性医薬品であり、他の静注用脂肪乳剤と同様にポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合ごく微量の DEHP の溶出が認められている。「集中治療における人工呼吸中の鎮静」の効能での使用では、数日間からさらに長期にわたって投与される可能性があること等を考慮し、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。

（解説）

本剤は静脈注射剤である。また投与時に注射部位の疼痛がみられることがあるが、前腕や前肘窩の比較的大い静脈へ投与することにより疼痛を最小限に抑えることができる。

(3) 投与时：

- 1) 注射部位の近位で三方活栓を介して、乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、ブドウ糖加乳酸リンゲル液とともに本剤を投与してもよい。
 なお、本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず麻酔覚醒等が生じる可能性があるので注意すること。

（解説）

本剤と乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液及びブドウ糖加乳酸リンゲル液との薬液変化試験*を実施した結果、三方活栓を介してこれらの輸液とともに本剤を投与することが可能な結果が確認されている。

*本剤を三方活栓を介して他剤と同時投与したときの薬液変化を検討した試験

ポリカーボネート製三方活栓を使用し本剤を持続静注したところ、破損及び液漏れが起きたことが報告されている。又、ポリカーボネート製の三方活栓及び延長チューブ等のメスコネクターは、条件（製剤濃度、締め付け強度及び締め付け回数）が重なった時に脂肪乳剤並びに脂肪乳剤を含有する製剤を使用する際にひび割れが発生することが確認されている。

【1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）】

(3) 投与时：

- 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。

【1%ディプリバン注一キット（プレフィルドシリンジ）】

(3) 投与时：

- 2) 本剤（プレフィルドシリンジ）を TCI 機能を用いない方法で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。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤（アンプル、バイアル又はプレフィルドシリンジ）を TCI 機能を用いない方法で持続投与する場合には、投与速度を正確に調節する必要があるため、シリンジポンプ等を用いて投与すること。

【1%ディプリバン注・注キット】

(3) 投与時：

- 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）。

（解説）

微生物ろ過フィルターを用いて投与した場合、フィルターのろ過孔を通過する際にエマルジョンが破壊される可能性がある⁴⁸⁾。エマルジョンが破壊された場合、正確な量のプロポフォールを投与できなくなる可能性がある。

【1%ディプリバン注キット（プレフィルドシリンジ）】

(3) 投与時：

- 4) 本剤（プレフィルドシリンジ）を用手により投与する際、患者とシリンジ間のラインを使用しない場合は、逆流等を防止するためにラインを閉じること。

（解説）

プレフィルドシリンジをシリンジポンプ等を用いないで投与（用手により投与）する際、投与開始前や投与中止時など本剤の投与が行われず、患者とシリンジ間のラインを使用しない時にラインが解放されていると、血液の逆流などがおこる可能性がある。そのため、患者とシリンジ間のラインを使用しない場合は、逆流等を防止するためにラインを閉じること。

15. その他の注意

その他の注意

- (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。
- (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。

（解説）

- (4) 因果関係は不明であるが、集中治療における人工呼吸中の鎮静目的での本剤使用下で、代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、高カリウム血症、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に対し、その患者背景として、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）、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あるとする文献⁴⁹⁾が公表されている。また、Brugada 症候群に類似した心電図変化についても、同様の報告⁵⁰⁾がされている。これらのことを受け、Company Core Data Sheet (CCDS：企業中核データシート)が改訂された。日本においても CCDS との整合のため記載している。

16. その他

該当資料なし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理作用についてエマルジョン製剤を用いて検討し、各種対照薬との比較を行った。in vivo の試験では、経口投与 (po) 300mg/kg、静脈内投与 (iv) 30mg/kg までを用量とした。in vitro の試験では、 10^{-6} ~ 10^{-4} M の濃度とした。その結果、主にプロポフォールの薬効に基づくと考えられる作用以外に問題となる影響はみられなかった⁵¹⁾。

(1) 中枢神経系に対する作用

雄マウスの一般症状を観察したところ、高用量群 (300mg/kg ; po) で中枢神経抑制作用がみられたが、正向反射の消失は認められず、観察された作用はプロポフォールの薬効に基づく作用であると考えられた⁵¹⁾。

(2) 自律神経系に対する作用

各種摘出器官における作動/拮抗作用を検討したところ、プロポフォール 10^{-4} M でマウス摘出輸精管及びモルモット摘出右心房に作用せず、モルモット摘出回腸、ラット胃条片及びモルモット気管では弱い拮抗作用がみられたのみであった⁵¹⁾。

(3) 呼吸・循環器系に対する作用

雌雄ミニブタにおいて、プロポフォール 3.75mg/kg iv では初期に降圧作用がみられ、それに伴い有意な心拍数・心拍出量の増加が認められた。これは主に総末梢血管抵抗の低下によると考えられる。同様の方法で呼吸に対する作用を調べたところ、投与後 5 分目まで呼吸数は有意に減少したが、20 分目には回復した。また、投与後 20 分目まで、動脈血中酸素分圧の有意な減少、二酸化炭素分圧のわずかな増加はみられた⁵¹⁾。

(4) 消化器系に対する作用

雄マウスにおける胃腸管輸送能を、プロポフォール及びチオペンタールで比較したところ、チオペンタール 40mg/kg iv では溶媒対照と比較して有意な運動の低下が示されたが、プロポフォール 20mg/kg iv では影響がみられなかった。

雄ラットにおける胃液分泌及び胆汁分泌に対する作用を、プロポフォール及びチオペンタールで比較した。チオペンタール 15mg/kg iv では、胃液量及び酸排泄量の減少傾向がみられたが、プロポフォール 3.75~15mg/kg iv では作用が認められなかった。胆汁分泌に関しては、両剤とも作用を示さなかった⁵¹⁾。

(4) 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

概略の LD₅₀ : mg/kg

動物	投与経路		静脈内	経口
	♂	♀		
マウス ⁵²⁾	♂		約 60	1100~1200
	♀		約 60	1100~1200
ラット ⁵²⁾	♂		40~45	600~700
	♀		40~45	約 500
イヌ ⁵²⁾	♂		30~40	—
	♀		約 30	—

(2) 反復投与毒性試験

ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験で、プロポフォール[®]の薬理作用に起因する一般状態の変化（麻酔状態あるいは興奮期の症状）が全投与群（5~15mg/kg/日）で、また、高用量の雄及び全投与群の雌で、麻酔剤を連日投与したことによるストレスが原因と考えられる体重増加抑制が認められたが、毒性学的に意義のある変化はみられなかった⁵³⁾。

イヌ 30 日間反復静脈内投与毒性試験で、プロポフォール[®]の薬理作用に起因する一般状態の変化（麻酔状態）が全投与群（5,10mg/kg/日×30 日、30mg/kg/日の週 3 回、計 13 回投与）で認められたが、毒性学的に意義のある変化はみられなかった⁵³⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

5~15mg/kg/日を静脈内投与したラット妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギ器官形成期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験において、特記すべき生殖に及ぼす影響は認められなかった⁵⁴⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

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た⁵⁵⁾。

2) 抗原性

抗原性は認められなかった（モルモット、ウサギ）⁵⁵⁾。

3) 変異原性

変異原性は認められなかった（in vitro、マウス、ハムスター）⁵⁵⁾。

4) 局所刺激性

問題となるような局所刺激性は認められなかった（イヌ、マウス、ウサギ）⁵⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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。）
有効成分：劇薬、習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

2. 有効期間又は使用期限

1%ディプリバン注：有効期間：2年
1%ディプリバン注－キット：有効期間：1.5年

3. 貯法・保存条件

凍結を避けて25℃以下保存。一度凍結したものは使用しないこと。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

【1%ディプリバン注－キット（プレフィルドシリンジ）】

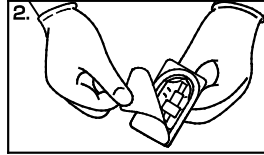
MRI 画像診断などの磁気の影響を受ける環境下において、本剤の識別タグの情報が消去され、ディプリフューザーTCI機能を用いた投与ができなくなるとの報告がある。

また、識別タグに水分が浸透することにより、識別タグの情報が認識されず、ディプリフューザーTCI機能を用いた投与ができなくなるとの報告がある。

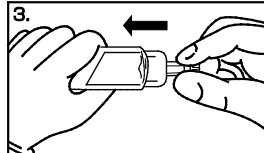
— 組立方法 —

1. トレイからシリンジ本体を取り出し、振とう後、シリンジキャップを取り外します。
アルコール綿にてゴム栓を清拭して下さい。

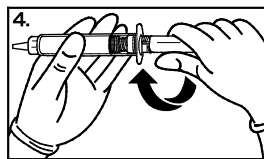
2. ルアーコネクターをパッケージから取り出し、針先キャップをルアーコネクターから取り外して下さい。



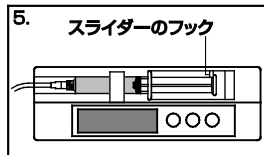
3. プレフィルドシリンジのゴム栓部にルアーコネクターの針をまっすぐ強く刺し込んで下さい。



4. プランジャーロッドを右回転させ、プレフィルドシリンジのネジ部に止まるまで回転させ、接続して下さい。



5. シリンジポンプに装着する際には、プランジャーロッドをスライダーのフックに確実にセットして下さい。(正しくセットされていない場合、"サイフォニング(自然落下による急速注入)"や"逆流"が起こる恐れがあります。)



5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

1%ディプリバン注 (アンプル、バイアル) :

20mL アンプル × 5 管

50mL バイアル × 1 瓶

100mL バイアル × 1 瓶

1%ディプリバン注-キット (プレフィルドシリンジ) :

20mL プレフィルドシリンジ (1 キット)

50mL プレフィルドシリンジ (1 キット)

7. 容器の材質

アンプル	ガラス（無色）	
バイアル	ガラス（無色）、ブチルゴム、アルミニウム	
キット	プレフィルドシリンジ	ガラス（無色）、ブチルゴム、アルミニウム、ポリプロピレン
	ルアーコネクター	ポリエチレン、ステンレス
	プランジャーロッド	ポリプロピレン
	包装材料	ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

同一成分：1%プロポフォール注「マルイシ」

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、塩酸ケタミン等がある。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。

9. 国際誕生年月日

1995年11月8日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

1%ディプリバン注（アンプル、バイアル）：

製造販売承認年月日：1995年9月29日

承認番号：20700AMY00231000

1%ディプリバン注ーキット（プレフィルドシリンジ）：

製造販売承認年月日：2001年3月14日

承認番号：21300AMY00077000

11. 薬価基準収載年月日

1%ディプリバン注：1995年11月24日

1%ディプリバン注（100mLバイアル）：2008年7月4日

1%ディプリバン注ーキット：2001年6月8日

12. 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

1%ディプリバン注：

1999年3月9日「集中治療における人工呼吸中の鎮静」効能・効果追加

2000年1月18日 一部承認変更(添加物 エデト酸ナトリウム水和物の追加)

1%ディプリバン注ーキット：該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1%ディプリバン注

再審査結果公表年月日：2006年12月26日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

1%ディプリバン注（全身麻酔の導入及び維持）

6年（満了：1995年9月29日～2001年9月28日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
1%ディプリバン注（20mL）	100317804	1119402A1022	640407085
1%ディプリバン注（50mL）	100318504	1119402A2029	640407086
1%ディプリバン注（100mL）	118346703	1119402A3033	620008171
1%ディプリバン注－キット（20mL）	113892403	1119402G1025	640451017
1%ディプリバン注－キット（50mL）	113893103	1119402G2021	640451018

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 釘宮豊城ほか：麻酔と蘇生 29 (1) , 3-10 (1993)
- 2) 風間富栄ほか：麻酔と蘇生 29 (1) , 11-21 (1993)
- 3) 村川雅洋ほか：麻酔と蘇生 29 (1) , 23-32 (1993)
- 4) 釘宮豊城ほか：麻酔と蘇生 29 (1) , 33-43 (1993)
- 5) 盛生倫夫ほか：麻酔と蘇生 29 (1) , 45-56 (1993)
- 6) 真下節ほか：麻酔と蘇生 29 (1) , 57-67 (1993)
- 7) 風間富栄ほか：麻酔と蘇生 34 (2) , 121-139 (1998)
- 8) 磨田裕ほか：麻酔と蘇生 32 (2) , 95-103 (1996)
- 9) 妙中信之ほか：麻酔と蘇生 32 (2) , 105-114 (1996)
- 10) 新宮興ほか：麻酔 39 (2) , 219-229 (1990)
- 11) 新宮興ほか：麻酔 39 (5) , 685-686 (1990)
- 12) 風間富栄ほか：麻酔と蘇生 34 (2) , 109-119 (1998)
- 13) Glen J.B. et al : Br.J.Anaesth. 56, 617-626 (1984)
- 14) Glen J.B. : Br.J.Anaesth. 52, 731-742 (1980)
- 15) Tomoda K. et al : Br.J.Anaesth. 71, 383-387 (1993)
- 16) Gepts E. et al : Anesth. Analg. 66, 1256-1263 (1987)
- 17) Kirkpatrick T. et al : Br. J. Anaesth. 60, 146 (1988)
- 18) Dyck B.J. et al : Semin.Anesth. 11/1 (Suppl.1) , 2-4 (1992)
- 19) Swinhoe C.F. et al : Anaesthesia 53 (Suppl.1) , 61-67 (1998)
- 20) Morcos C.E. et al : Postgr.Med.J.,61 (Suppl.3) , 62-63 (1985)
- 21) Ickx B. et al : Br. J. Anaesth.81, 854-860 (1998)
- 22) Servin F. et al : Anesthesiology 69, 887-891 (1988)
- 23) Servin F. et al : Br. J. Anaesth. 65, 177-183 (1990)
- 24) Barvais L. et al : J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.10 (7) , 877-883 (1996)
- 25) Servin F. et al : Anesthesiology 78, 657-665 (1993)
- 26) Raftery S. et al : Br. J. Anaesth.66, 566-571 (1991)
- 27) Richards M.J. et al : Br. J. Anaesth.65, 157 (1990)
- 28) Marsh B. et al : Br.J.Anaesth.,67,41-48 (1991)
- 29) White M. et al : 11th World Cong.Anaesthesiol.,385,P610 (1996)
- 30) Dailland P. et al : Anesthesiology 71, 827 (1989)
- 31) Schmitt J. P. et al : Ann. Fr. Anesth. Reanim. 6, 267 (1987)
- 32) Engdahl O et al : Br. J. Anaesth. 81, 957-959 (1998)
- 33) Simons P.J. et al : Xenobiotica 21, 1325-1335 (1991)
- 34) 中尾正和ほか：麻酔と蘇生 29 (1) , 77-81 (1993)
- 35) Harris C.E. et al : J. Drug. Dev. 4, 37 (1991)
- 36) Parke T.J. et al : Br. Med. J. 305 (6854) , 613 (1992)
- 37) Cameron A. E. et al : Anaesthesia 42, 1124 (1987)
- 38) Bennett S.N. et al : New Eng. J. Med. 333 (3) , 147-154 (1995)
- 39) Keammerer D. et al : Am. J. Hospital Pharmacy 40, 1650 (1983)
- 40) Simmons B.P. : Am. J. Infection Control 11, 183 (1983)
- 41) Short T.G. et al : Br.J.Anaesth 69, 162-167 (1992)
- 42) Naguib M. et al : Br.J.Anaesth 67, 4-6 (1991)
- 43) Harris C.E. et al : Anaesthesia 43 (Suppl.) , 32-6 (1988)
- 44) Berkenstadt,H. : Br.J.Anaesth.89 (3) ,509-511 (2002)
- 45) Korpinen,R. : Acta Anaesthesiologica Belgica,49 (2) ,123-132 (1998)

- 46) Orme R : Anesthesia and Analgesia,94 (1) ,112-6 (2002)
- 47) Celleno D. et al : Br. J. Anaesthesia 62, 649 (1989)
- 48) Bjoraker D.G : Anesthesiology,79 (3A) AbsA1099 (1993)
- 49) Papaioannou V. : Acta Anaesthesiologica Belgica, 59 (2) ,79-86 (2008)
- 50) Vernoooy K., et al.: Heart Rhythm 3 (2) ,131-137 (2006)
- 51) 社内資料 (一般薬理試験)
- 52) 社内資料 (単回投与毒性試験)
- 53) 社内資料 (反復投与毒性試験① (亜急性毒性試験))
- 54) 社内資料 (反復投与毒性試験② (生殖発生毒性試験))
- 55) 社内資料 (その他の特殊毒性試験)

2. その他の参考文献

吉村望 他：標準麻酔科学.第3版.医学書院：158 (1998) (ASA 分類について)

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は「V. 治療に関する項目」に記載されたとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

(ABPI:2008年2月版)

国名	英国
会社名	AstraZeneca
販売名	DIPRIVAN 1%
剤形・規格	注射剤 20mL アンプル、50mL バイアル、100mL バイアル、50mL プレフィルドシリンジ
発売年	1986年
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、処置及び診断時の鎮静
用法・用量 (抜粋)	<p>●全身麻酔の導入 成人：臨床徴候により麻酔作用発現を確認するまで、患者の状態を観察しながら本剤を徐々に注入する。(平均的健康成人では約4mL (40mg) /10秒でボラス投与もしくは持続注入)。55才未満のほとんどの成人患者では、1.5~2.5mg/kg 必要である。投与速度を遅くすることにより必要量を少なくすることが出来る。55才以上の患者では、通常、用量を減量する。ASA III、IVの患者では投与速度を遅くすること。(約2mL (20mg) /10秒)</p> <p>●全身麻酔の維持 成人：持続注入では、麻酔維持に必要な投与速度には個人差がかなりあるが、通常4~12mg/kg/時の範囲で維持できる。 反復ボラス投与では、必要に応じて25mg (2.5mL) から50mg (5.0mL) 追加投与する。</p> <p>●集中治療における人工呼吸中の患者の鎮静 成人：本剤を持続注入すること。注入速度は、必要な鎮静深度により調節しなければならないが、通常0.3~4.0mg/kg/時の範囲で十分な鎮静が得られる。16歳以下の患者への集中治療における鎮静は禁忌である。ディプリフューザーTCIシステムを用いた投与は勧められない。鎮静の期間が3日を超える場合には、すべての患者において脂質をモニターすること。</p> <p>●処置及び診断時の鎮静 成人：投与速度を患者毎に、反応に応じて個々に調節すること。 鎮静の発現には0.5~1mg/kgを1~5分間にわたり投与する必要がある場合が多い。鎮静の維持のためには、目標とする鎮静レベルになるよう本剤の注入速度を調節する。通常1.5~4.5mg/kg/時が必要である。鎮静を急速に深める必要がある場合は、持続注入に加えて、10~20mgをボラス投与してもよい。ASAIII、IVの患者では投与速度を遅くすること。ディプリフューザーTCIシステムを用いた投与は勧められない。</p> <p>●目標血中濃度調節投与-ディプリフューザーTCI機能を用いる投与方法 ディプリフューザーTCIシステムによる投与は、成人における全身麻酔の導入及び維持の場合にのみ行うこと。集中治療中の鎮静、処置及び診断時の鎮静、小児に対しては本システムによる投与は推奨できない。目標血中濃度の指標を以下の通りであるが、患者によって薬物動態や薬動学的挙動が異なるため、適切な麻酔深度が得られるよう患者の状態に応じて目標血中濃度を調節すること。 <全身麻酔の導入及び維持> 通常、55歳未満の成人においては4~8µg/mLの目標血中濃度で麻酔の導入が得られる。麻酔前投薬患者においては目標血中濃度4µg/mLから、麻酔前投薬のない患者においては目標血中濃度6µg/mLから始めることが望ましい。通常、導入時間は60~120秒である。目標血中濃度を上げることにより麻酔導入時間を短縮できるが、血行動態抑制及び呼吸器系の抑制がより顕著にあらわれる場合がある。55歳以上の患者及びASAIII、IVの患者ではより低い目標血中濃度で投与を開始すること。その後徐々に麻酔を導入するため、1分間隔で目標血中濃度を0.5~1.0µg/mLずつ上げることができる。 通常、鎮痛剤を併用するが、鎮痛剤の量に応じて麻酔維持に必要な目標血中濃度は低くなる。通常、目標血中濃度3~6µg/mLで十分に麻酔維持を行うことができる。 通常、予測血中濃度1.0~2.0µg/mLで覚醒することが考えられるが、維持中に使用された鎮痛剤の用量によって異なる。</p>

(PDR:2008年2月版)

国名	アメリカ
会社名	APP Pharmaceuticals
販売名	DIPRIVAN 1%
剤形・規格	注射剤 20mLバイアル、50mLバイアル、100mLバイアル
発売年	1989年
効能・効果	全身麻酔の導入及び維持、MAC鎮静の導入及び維持、挿管・人工換気下のICU鎮静の導入及び維持
用法・用量	<p>全身麻酔の導入</p> <p>55才未満の健康成人：導入まで10秒毎に40mg (2.0~2.5mg/kg) 高齡、衰弱、ASAⅢ・Ⅳ患者：導入まで10秒毎に20mg (1.0~1.5mg/kg) 心臓手術患者：導入まで10秒毎に20mg (0.5~1.5mg/kg) 神経外科手術患者：導入まで10秒毎に20mg (1.0~2.0mg/kg) 健康小児、3歳以上16歳以下：20~30秒以上かけて2.5~3.5mg/kgを投与</p> <p>全身麻酔の維持（持続注入）</p> <p>55才未満の健康成人：100~200μg/kg/分 (6~12mg/kg/時) 高齡、衰弱、ASAⅢ・Ⅳ患者：50~100μg/kg/分 (3~6mg/kg/時) 心臓手術患者：多くの場合以下のとおりである。 ・主麻酔薬としてディプリバン、補助麻酔薬としてオピオイドを用いる場合 — 100~150μg/kg/分 ・主麻酔薬としてオピオイド、補助麻酔薬としてディプリバンを用いる場合 — 50~100μg/kg/分</p> <p>神経外科手術患者：100~200μg/kg/分 (6~12mg/kg/時) 健康小児、2ヶ月以上16歳以下：125~300μg/kg/分 (7.5~18mg/kg/時) 麻酔維持開始30分後、浅麻酔の徴候が認められなければ投与速度を減速する。</p> <p>麻酔の維持（間欠ボラス投与） 成人：用時20~50mgずつ投与。</p> <p>MAC鎮静の導入</p> <p>55歳以下の健康成人：無呼吸、血圧低下を避けるため、低速持続注入又は低速注射が望ましい。通常、持続注入の場合は100~150μg/kg/分 (6~9mg/kg/時)で3~5分間、緩徐投与の場合は3~5分以上かけて0.5mg/kgが必要であり、その後直ちに維持のための持続注入を開始する。 高齡、衰弱、神経外科手術、ASAⅢ・Ⅳ患者：通常健康成人と同量必要である。急速ボラス投与は避けること ※MAC：Monitored Anesthesia Care</p> <p>MAC鎮静の維持</p> <p>55歳以下の健康成人：間欠ボラス投与よりも可変速度投与が望ましい。持続注入の場合は25~75μg/kg/分 (1.5~4.5mg/kg/時)、間欠ボラス投与の場合は10又は20mgを要することが多い。 高齡、衰弱、神経外科手術、ASAⅢ・Ⅳ患者：成人量の80%を要することが多い。 急速（単回又は反復）ボラス投与を用いてはならない。</p> <p>挿管・人工換気下のICU鎮静の導入・維持</p> <p>成人：本剤投与前に投与されていた麻酔薬あるいは、鎮静薬の残留効果のため、通常5μg/kg/分 (0.3mg/kg/時)で5分以上かけて持続注入することが必要である。その後、目標とする鎮静レベルに到達するまで、5~10μg/kg/分 (0.3~0.6mg/kg/時)を5~10分間かけて投与する。維持量としては、5~50μg/kg/分 (0.3~3.0mg/kg/時)以上が必要である。 鎮静に必要な最低用量を定めるため、鎮静レベル及び中枢神経機能の評価を維持期間を通して毎日実施すること。 本剤には保存剤は含まれておらず、微生物の急速な増殖を促進するため、投与開始後12時間が経過した場合、チューブ及び残液は廃棄すること。</p>

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

<用語解説>

TCI : Target Controlled Infusion

麻酔科医が注入ポンプを使って、薬効を得るのに必要な薬剤の目標血中濃度を設定できる注入システムを活用した薬剤投与テクニック。

ディプリフューザー®

「ディプリフューザー®」は登録商標であり、AstraZeneca UK.Limited に所有権がある。本登録商標は、TCI によるディプリバン投与用のソフトウェア及びハードウェアに貼付されている。

ディプリフューザーTCI

ディプリフューザーTCI システムを用いて、ディプリバンの TCI を行うための投与方法。

ディプリフューザーTCI モジュール

およそ 8×5×2cm の大きさの当モジュールには、電子構成部品と関連ソフトが組み込まれている。アストラゼネカにて開発され、ディプリフューザーTCI によるディプリバン投与に付加的機能を与えるため、従来のシリンジポンプに装着する。当モジュールは、ディプリフューザーTCI ソフトウェア及び付属ソフトウェアを組み込んでおり、シリンジ識別機能がついている。

ディプリフューザーTCI ポンプ

ディプリフューザーTCI モジュールを組み込んだシリンジポンプ。市販されており、「ディプリフューザーTCI 機能を用いる投与方法」を行う場合に必要である。

目標血中プロポフォール濃度

ディプリフューザーTCI システム上で麻酔科医が設定する目標血中濃度。

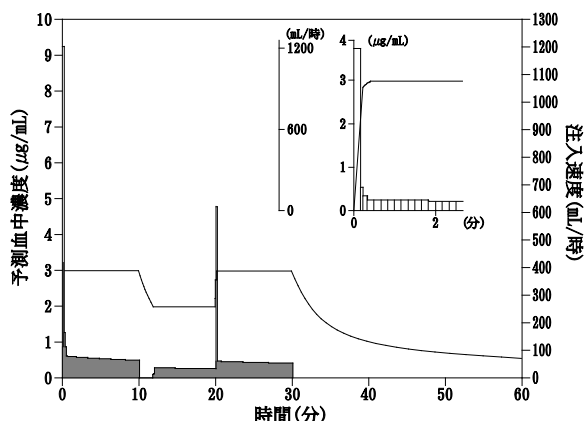
予測血中プロポフォール濃度

ディプリフューザーTCI ソフトウェアによって薬物動態パラメータに基づいて算定される血中濃度。

<TCI ポンプによる投与速度調節の概念図>

シミュレーションを以下に示す。

以下の条件下で投与を開始すると、ポンプは最高 1200mL/時の速度で予測血中濃度が目標血中濃度に到達するまで薬剤を注入する（本シミュレーションの場合、約 10 秒間）。その後、予測血中濃度が目標血中濃度の設定値付近で維持されるよう逐次注入速度が変更される。



シミュレーション条件

体重 70kg
年齢 40歳
投与開始から10分間：3µg/mL
その後の10分間：2µg/mL
その後の10分間：3µg/mL
投与開始から30分でTCI投与を停止。

販 売
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>

製造販売
サンドファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1
URL:<https://www.sandoz.jp/>