

使用上の注意改訂のお知らせ

全身麻酔・鎮静用剤

劇薬, 習慣性医薬品
処方せん医薬品

プロポフォール1%静注 20mL「日医工」

劇薬, 習慣性医薬品
処方せん医薬品

プロポフォール1%静注 50mL「日医工」

プロポフォール注射剤

製造販売元 日医工株式会社
富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいませようお願い申し上げます。

<改訂内容> (_____ : 自主改訂)

改 訂 後	現 行
<p>10. その他の注意</p> <p>(1)～(3) : 現行どおり</p> <p>(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、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。<u>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。</u></p> <p>(5) : 現行どおり</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1)～(3) : 略</p> <p>(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、組織への酸素供給管理が不十分であったことが原因と考えられる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がある。</p> <p>(5) : 略</p>

* 改訂内容につきましては、DSU No.181（2009年7月発行）に掲載の予定です。

<改訂理由>

- 集中治療における人工呼吸中の鎮静の目的でプロポフォール投与中に代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、高カリウム血症、心不全が発現した症例（一般に、「プロポフォール注入症候群」と呼ばれる）に関するレビューにより、上記の症状の発現を認めた患者背景について新たな知見が得られたため、「その他の注意」にこれらの情報を追記いたしました。

<改訂後の「使用上の注意」全文>

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊産婦（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）
3. 小児（集中治療における人工呼吸中の鎮静）（「小児等への投与」の項参照）

<用法・用量に関連する使用上の注意>

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

維持における使用例

導入後の時間	0～10分	10～20分	20～30分	30分～
投与速度	1.0mL / kg / 時 （プロポ フォルとして 10mg / kg / 時）	0.8mL / kg / 時 （プロポ フォルとして 8mg / kg / 時）	0.6mL / kg / 時 （プロポ フォルとして 6mg / kg / 時）	全身状態をみながら調節する。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合】

1. 本剤は，持続注入により投与すること。急速投与を行わないこと。
2. 本剤は，通常，7日を超えて投与しないこと。ただし，鎮静効果が認められ，7日を超えて本剤投与による鎮静が必要な場合には，患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

使用例

時間	0～5分	5分～
投与速度	0.03mL / kg / 時	0.03～0.30mL / kg / 時 （全身状態を観察しながら適宜増減）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) ASAIII, IV の患者及び衰弱患者 [無呼吸，低血圧等の呼吸循環抑制が起こるおそれがあるので例えば，導入時の投与速度を約 1/2，すなわち本剤約 0.025mL / kg / 10 秒に減速する。]
- (2) 循環器障害，呼吸器障害，腎障害，肝障害及び循環血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，投与量や投与速度に注意する。]
- (3) てんかん発作の既往歴のある患者 [痙攣があらわれることがある。]
- (4) 薬物依存の既往歴のある患者
- (5) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (6) 脂質代謝障害の患者又は脂肪乳剤投与中の患者 [本剤 1.0mL あたり約 0.1g の脂質を含有する。血中脂質濃度が上昇する可能性があるため，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。]
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

【共通】

- (1) 本剤投与にあたっては，原則としてあらかじめ絶食させておくこと。
- (2) 本剤投与にあたっては，気道確保，酸素吸入，人工呼吸，循環管理を行えるよう準備しておくこと。

- (3) 本剤の使用に際しては，一般の全身麻酔剤と同様，麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで，麻酔技術に熟練した医師が，専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。集中治療の鎮静に利用する場合においても，集中治療に熟練した医師が本剤を取り扱うこと。
- (4) 本剤投与中は気道を確保し，血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
- (5) 本剤投与中は，適切な麻酔又は鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら，投与速度を調節すること。
- (6) 汚染防止：本剤は防腐剤を使用しておらず，また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し，重篤な感染症が起こるおそれがあるので以下の点に注意すること。
 - 1) 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。
- (7) 麻酔の影響が完全に消失するまでは，自動車の運転，危険を伴う機械の操作等に従事しないよう，患者に注意すること。

【全身麻酔の導入及び維持の場合】

麻酔の深度は手術，検査に必要な最低の深さにとどめること。

【集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合】

- (1) 本剤投与中は，鎮静レベル及び中枢神経系機能の評価を必要に応じて行い，鎮静に必要な最低投与速度を定めること。
- (2) 本剤投与中は，気管内挿管による気道確保を行うこと。
- (3) 人工呼吸からの離脱の過程では，患者の観察を継続し，必要に応じて人工呼吸を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬物 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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) 低血圧

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

2) アナフィラキシー様症状

血管浮腫、気管支痙攣、紅斑、低血圧を伴うアナフィラキシー様症状があらわれることがある。

3) 気管支痙攣

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、一過性無呼吸

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

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、不全収縮

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、心室性期外収縮、左脚ブロック

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

肺水腫があらわれることがある。

9) 覚醒遅延

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

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適切な処置を行うこと。

11) 悪性高熱類似症状

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

	頻度不明
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、膵炎
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

5. 高齢者への投与

本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一般に高齢者では、肝、腎機能及び圧受容体反射機能が低下していることが多く、循環器系等への副作用があらわれやすいので、投与速度を減速する（例えば、導入時の投与速度を約 1/2 すなわち本剤約 0.025mL/kg/10 秒に減速する）など患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊産婦には投与しないこと。[ヒト胎児へ移行することが報告されている。]
- 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

- 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）。
- 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。]

8. 過量投与

急速投与又は過量投与により、循環器・呼吸器系の抑制が起こる可能性がある。呼吸器系が抑制された場合には、酸素による人工換気を行うこと。また、循環器系が抑制された場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤を使用すること。

9. 適用上の注意

(1) 投与前

- 使用前にアンプル又はバイアルを振盪すること。
- 本品の 20mL 製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。
- 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。
- エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。
- 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。
- ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、

可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate ; フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されているので, DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

(2) 投与経路

本剤は静脈内のみで投与すること。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。

(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。

2) 本剤を持続投与する場合には、投与速度を調節するため、シリンジポンプ等を使用すること。

3) 微生物ろ過フィルターを用いて本剤を投与しな

いこと。[エマルジョンが破壊されることがある。]

10. その他の注意

- (1) 外国で、本剤とアルフェンタニル（麻薬性鎮痛剤）を併用すると、アルフェンタニルの血中濃度が上昇する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、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。

----- : 自主改訂