

droperidol・fentanyl citrate

ドロペリドール・フェンタニルクエン酸塩
ノイロレプトアナルゲシア用麻酔剤

821

基本添付文書 タラモナル 静注2020年 4 月改訂

(製品) 規制等: (製) (処方) 《タラモナル 1971.05.10承認》

タラモナル Thalamol 静注2mL (第一三共プロ第一三共)

(組成) 【注射液】: 1アンプル(2mL), 1mL中フェンタニルクエン酸塩0.0785mg(フェンタニルとして0.05mg), ドロペリドール2.5mg。pH: 2.5~4.5 浸透圧比: 約0.1

(効能・効果) 手術, 検査及び処置時の全身麻酔並びに局所麻酔の補助

(用法・用量) ①導入麻酔: 0.1~0.2mL/kgを緩徐に静注するか又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注(増減) ②麻酔維持のための追加投与: 初回の1/4~1/2量を必要に応じて緩徐に静注するか又はブドウ糖液などに希釈して点滴静注(増減) ③局所麻酔の補助: 局所麻酔剤投与10~15分後に0.1mL/kgを緩徐に静注(増減)

用法関連注意: 本剤の用法・用量は, 患者の感受性, 全身状態, 手術式, 麻酔方法等に応じて決めるが, 一般に行われている方法を示す次のとおりである ①導入麻酔剤として: アトロピン硫酸塩水和物など通常の前投薬に引き続き, 本剤の1回量を緩徐に静注(点滴静注が可)する。なお症例により, 同時に, GO, GOF等の吸入麻酔やチアミラル等の静注用全身麻酔剤の併用も行われる ②麻酔維持に: 本剤単独, 又はチアミラルとの併用, GOとの併用が行われ, また必要によりスキサメドニウム塩化物水和物, d-ツボクラリン等筋弛緩剤も併用される。なお追加投与の時期としては一般に, 麻酔深度の低下, すなわち血圧の上昇, 脈拍数の増加, 体動, 不穏, 発汗等の症状の現れた時点をもって一応の指標とする。また追加投与に関して本剤の構成成分の一つであるフェンタニルは, ドロペリドールに比し作用持続が短いため, 長時間を要する手術にあたっては, 鎮痛効果の低下が招かれ, また覚醒の速やかなことが望ましいなどの理由から, 原則としては本剤投与で維持せず, フェンタニルのみを適宜追加し, 維持する方法がとられる ③局所麻酔の補助として: メピバカインなどによる持続硬膜外麻酔の補助として本剤を併用する(症例によっては, 全身麻酔や気管内挿管を必要としないで手術可能な例もある)

(禁忌) ①筋弛緩剤の使用が禁忌の患者(副作用の項参照) ②ドロペリドール又はフェンタニルクエン酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者 ③頭部外傷, 脳腫瘍等による昏睡状態のような呼吸抑制を起こしやすい患者[フェンタニル投与により重篤な呼吸抑制が起こることがある] ④痙攣発作の既往歴のある患者[痙攣を誘発することがある] ⑤外来患者[麻酔前後の管理が行き届かない] ⑥重篤な心疾患を有する患者[重篤な副作用が生じる可能性がある] ⑦QT延長症候群のある患者[QT延長が発現したとの報告がある] ⑧2歳以下の乳児・小児[安全性が確立していない] ⑨喘息患者[気管支収縮が起こることがある] ⑩ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者(相互作用の項参照)

【慎重投与】①重症の高血圧症, 心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者[血圧低下や病状の悪化が起こりやすい] ②慢性肺疾患等の呼吸機能障害のある患者[呼吸抑制を増強するおそれがある] ③MAO阻害剤の投与を受けている患者(相互作用の項参照) ④肝障害, 腎障害のある患者[血中濃度が高くなるため, 副作用発現の危険性が増加する] ⑤パーキンソン病等錐体外路系疾患の患者[過量投与により錐体外路症状を呈することがある] ⑥不整脈のある患者[徐脈を起こすことがある] ⑦β-遮断剤を使用中の患者(相互作用の項参照) ⑧心疾患のある患者[QT延長, 心室頻拍(Torsades de pointesを含む)が発現したとの報告がある] ⑨poor risk状態の患者(適宜減量する)[錐体外路系症状等の副作用が発現しやすい] ⑩薬物依存の既往歴のある患者[依存性を生じやすい] ⑪肥満の患者[実体重に基づき投与した場合, 過量投与となり呼吸抑制が発現するおそれがある] ⑫高齢者(高齢者への投与の項参照) ⑬褐色細胞腫の患者[異常な血圧上昇を起こすことがある] 【重要な基本的注意】①使用に際しては, 一般の全身麻酔剤と同様, 必ず気道確保, 呼吸管理等の蘇生設備の完備された場所で, 麻酔医の管理の下に使用する ②呼吸管理が十分に行える麻酔時(麻酔の補助並びに麻酔の維持の目的)以外には使用しない ③麻酔を行う際にはあらかじめ絶食をさせておく ④麻酔を

行う際には原則として麻酔前投薬を行う ⑤麻酔中は気道に注意して呼吸・循環に対する観察を怠らない ⑥麻酔の深度は手術, 検査に必要な最低の深さにとどめる ⑦麻酔前に酸素吸入器, 吸引器具, 挿管器具等の人工呼吸のできる器具を手もとに準備しておくことが望ましい

【相互作用】本剤の成分であるフェンタニルは, 主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ナルメフェン塩酸塩水和物 (セリクロ)	本剤の離脱症状が現れるおそれがある。また, 本剤の効果が減弱するおそれがある。緊急の手術等によりやむを得ず本剤を投与する場合, 患者毎に用量を漸増し, 呼吸抑制等の中枢神経抑制症状を注意深く観察する。また, 手術等において本剤を投与することが事前にわかる場合, 少なくとも1週間前にナルメフェン塩酸塩水和物の投与を中断する(禁忌の項参照)	μオピオイド受容体拮抗作用により, 本剤の作用が競合的に阻害される

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経系抑制剤 ・フェノチアジン系薬剤 ・ベンゾジアゼピン系薬剤 ・バルビツール酸系薬剤等 全身麻酔剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド剤	中枢神経抑制作用が増強され, 覚醒が遅延することがあるので, 減量するなど慎重に投与する	相対的に中枢神経抑制作用が増強される
セロトニン作用薬 ・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) ・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ・MAO阻害剤等	セロトニン症候群(不安, 焦燥, 興奮, 錯乱, 発熱, 発汗, 頻脈, 振戦, ミオクロヌス等)が現れるおそれがある	相対的にセロトニン作用が増強するおそれがある
β-遮断剤	血圧降下, 頻脈等の心毒性が増強されるおそれがある	ドロペリドールの心血管系に対する作用がβ-遮断剤により増強される
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 ・リトナビル ・フルコナゾール ・ボリコナゾール等	本剤のAUCが上昇し, 呼吸抑制等の副作用が発現するおそれがあるため, 観察を十分に行い, 慎重に投与する	肝代謝酵素CYP3A4に対する阻害作用により, フェンタニルの代謝が阻害される
CYP3A4誘導作用を有する薬剤 ・リファンピシン ・カルバマゼピン ・フェノバルビタール ・フェニトイン等	本剤の血中濃度が低下し, 治療効果が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤の用量調整を行う	肝代謝酵素CYP3A4に対する誘導作用により, フェンタニルの代謝が促進される

【副作用】(頻度が算出できない副作用報告を含む) ①総症例6,732例中副作用が報告されたのは1,199例(17.81%)であった。その主なものは, 発汗(3.33%), 悪心・嘔吐(2.67%), 血圧降下(2.04%), 呼吸抑制(1.78%), チアノーゼ(0.52%)等であった(承認時及び承認後3年間の市販後調査結果)

②重大な副作用 ③依存性(頻度不明): モルヒネ様の薬物依存を起こすことがあるので, 観察を十分に行い, 慎重に投与する ④呼吸抑制(1.78%), 無呼吸(頻度不明): 呼吸抑制, 無呼吸が現れることがある。術中の場合は補助呼吸, 調節呼吸を, また, 術後の場合は麻酔拮抗剤(ナロキソン, レバロルフファン等)の投与又は補助呼吸等の処置を行う ⑤換気困難(頻度不明): 筋強直に伴う換気困難がみ

られることがある。このような場合には筋弛緩剤(スキサメトニウム塩化物水合物等)の投与及び人工呼吸等の処置を行う ④**血圧低下**(2.04%)：血圧低下がみられることがある。このような場合には輸液を行い、更に必要な場合は昇圧剤(アドレナリンを除く)の投与を行う。なお、本剤を腰麻酔、硬膜外麻酔に併用すると、更に血圧低下を招くおそれがあるので、このような場合には慎重に投与する ⑤**不整脈**(頻度不明)、**期外収縮**(頻度不明)、**QT延長**(頻度不明)、**心室頻拍**(頻度不明)、**心停止**(頻度不明)：不整脈、期外収縮、QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心停止が現れることがある ⑥**ショック**(0.1%未満)、**アナフィラキシー**(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(血圧低下、蕁麻疹等)が現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直ちに中止し、適切な処置を行う ⑦**筋強直**(0.1%未満)、**間代性痙攣**(頻度不明)、**興奮**(0.1%未満)、**幻覚**(頻度不明)、**せん妄**(頻度不明)：筋強直、間代性痙攣、興奮、幻覚、せん妄が現れることがある ⑧**チアノーゼ**(0.52%)：チアノーゼが現れることがある ⑨**悪性症候群**(頻度不明)：ドロペリドール投与により悪性症候群が出現したとの報告があるので、体温上昇、筋硬直、不安、混乱、昏睡、CK(CPK)上昇等が現れた場合には直ちに中止し、適切な処置を行う。ダントロレン、プロモクリプチン、ECTが効果的であったとの報告がある

⑩その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{※1}			蕁麻疹	痒疹、発疹、紅斑
循環器	血圧上昇			起立性低血圧 ^{※2} 、頻脈、徐脈
精神神経系	頭痛、ふるえ	錐体外路症状、四肢振戦、気分動揺、覚醒遅延、不眠	眩暈、傾眠、視力障害、多血症、せん言、精神症状	
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	
その他	発汗、悪心・嘔吐	四肢冷感、発熱、体温低下、咽頭痛、喀痰排出増加、喀痰排出困難、喘鳴、口渴、吃逆	嘔声	悪寒、咳嗽

^{※1}：中止するなど適切な処置を行う。^{※2}：術後患者を動かしたり、体位を変えるときには注意する

【高齢者への投与】減量するなど注意する[一般に高齢者では生理機能が低下している] 【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婦人には、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[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない] ②本剤は胎盤を通過するため、分娩時の投与により新生児に呼吸抑制が現れることがある。また、分娩時を含む妊娠中の投与により胎児に徐脈が現れることがある ③マウス及びラットにフェンタニルを投与した試験(0.08・0.15・0.3mg/kg/日 6日間連続腹腔内)において、マウス及びラット0.15・0.3mg/kg投与群で生平均体重の低下が、またマウスで骨格(肋骨、胸椎骨)奇形、外形異常(口蓋裂、眼瞼開存)、ラットで骨格(頸骨、尾椎骨)奇形の発生を予測する結果が得られている ④マウスにドロペリドールを投与した試験(15・40mg/kg 妊娠7日目から6日腹腔内)において、40mg/kg投与群に骨格(胸椎骨、肋骨)異常、生平均体重の減少が認められている 【過量投与】①症状：フェンタニルの過量投与時の症状として、薬理作用の増強により重篤な換気低下を示す ②処置：過量投与時には次の治療を行う ③換気低下又は無呼吸の場合には酸素吸入を行い、必要に応じて呼吸の補助又はコントロールを行う。必要に応じて麻薬拮抗剤(ナロキソン、レバロルフファン等)の投与を行う。呼吸抑制は麻薬拮抗剤の作用より長く続くおそれがあるため、必要に応じて当該麻薬拮抗剤の追加投与を行う ④筋強直による呼吸抑制の場合には筋弛緩剤の投与を行い、呼吸の補助又はコントロールを行う ⑤患者を注意深く観察し、保温及び適切な水分摂取を維持する ⑥重度かつ持続的な低血圧が続く場合には、循環血液量減少の可能性を考慮し、循環血液量減少が見られた場合には、適切な輸液療法を行う 【適用上の注意】

本剤が皮膚に触れた場合には、水で洗い流す。フェンタニルの皮膚からの吸収が増加する可能性があるため、石ケン、アルコール等は使用しない 【その他の注意】(注意)：同一患者に対する1回の手術時の使用で残液がでた場合には、麻薬に関する所定の手続きに従って廃棄する 【保存等】遮光・室温保存

【薬物動態】①フェンタニル(³H-フェンタニルとして) ②血漿中濃度(外国人データ)：健康男子5例に6.4μg/kgを静注時、血漿中濃度は投与後60分以内に急速に低下し約98%が消失し、以後徐々に低下。AUC₀₋₈は平均約551ng/mL・min、半減期は平均約3.6時間 ③代謝・排泄(外国人データ)：健康男子5例に6.4μg/kgを静注時、72時間以内に約85%が代謝物として尿糞中に排泄され、未変化体は8%未満 ④薬物代謝酵素：主に肝臓で代謝され、主代謝物はノルフェンタニル。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験で、CYP3A4によりノルフェンタニルに代謝されるとの報告がある ⑤ドロペリドール(³H-標識体として) ⑥血漿中濃度(外国人データ)：健康男子3例に5mgを静注時、血漿中濃度は投与後30分で約30ng/mLに低下し、以後緩やかに漸減。投与後96時間以内に約75%相当の代謝物及び1%未満の未変化体が尿中排泄。健康男子9例に5mgを筋注時、吸収は速く、その血漿中濃度推移は静注時と類似 ⑦分布(参考；動物)：ラットに1.6mg/kgを皮下注時、肝・腎では投与後30分、血液その他の臓器では15分後に最高値を示し、いずれの臓器でも急速に低下し、蓄積傾向は認められなかった 【臨床成績】①一般臨床試験 ②7施設1,413例で、導入麻酔、維持麻酔及び局所麻酔の補助等で、優れた鎮静効果と鎮痛効果 ③麻酔時、意識の消失を来さないで、患者の協力が得られ、脳神経外科、特にstereotaxic operation(定位脳手術)や検査時の麻酔に適している ④導入麻酔剤として、GO又はGOFなど吸入麻酔剤との併用の場合も吸入中止後麻酔からの覚醒は速やかで、かつ円滑で、指南力回復等も正常 ⑤作用持続時間はフェンタニルが30～45分、ドロペリドールが6～12時間のため、フェンタニルの作用消失時に、本剤を追加投与するとドロペリドールが過量になるので、多くの場合フェンタニル(2～4μg/kg)のみを追加投与する方法がとられている ⑥副作用：依存性について、以前麻薬依存の経験をもち、現在正常に回復している男子にドロペリドール(5mg/70kg)、フェンタニル(0.2mg/70kg)各単独及び両剤併用時の自覚的阿片様症状を二重盲検法により観察した結果、フェンタニルは典型的なモルヒネ様作用があることが確認され、フェンタニル及びドロペリドールの併用は、ドロペリドール単独の場合に類似しているが、フェンタニル量を増加(0.4mg/70kg)すると、モルヒネ様効果の増大が観察されている 【薬効薬理】本剤はブチフェノン系神経遮断剤ドロペリドールとピペリジン系麻薬性鎮痛剤フェンタニルクエン酸塩の50：1混合物で、ドロペリドールによる深い鎮静状態が得られるとともに、フェンタニルにより強い鎮痛効果がもたらされる。通常用量での作用は、静注2～3分後に現れ、周囲に全く無関心となるMineralization[※]の状態が約30分続くが、鎮静作用はなお6～12時間持続。本剤では患者の意識は消失しないが、外界に対しては無関心な深い鎮静状態となり、一方強い鎮痛作用がもたらされる。[※]：Neuroleptanalgesiaの特長は、意識の消失なしに鎮痛効果と鎮静効果の得られることで、無痛状態を得ると同時に、安静、周囲の環境に対する無関心、自律神経系の安定、更に高度の非被刺激性が得られ、精神科領域でいうMineralizationの状態(無生物のように情動表出のなくなった状態)となり、この状態では、患者は手術に伴う苦痛もなく、患者と術者との間に意志の疎通のある状態で手術を行うことができる ①フェンタニルの作用 ②鎮痛作用：動物実験でモルヒネの約200倍相当の効力を示す(マウス：Haffner変法) ③効果の発現と持続：作用は静注後直ちに現れ、通常用量(成人0.5～1.0mg)では、効果は30～45分(surgical analgesiaの状態)持続 ④ドロペリドールの作用 ⑤鎮静作用：動物実験(マウス・ラット・イス)から攻撃性の抑制、条件回避反応の阻害等強い鎮静作用を示す ⑥制吐作用：動物実験(イス)からクロルプロマジン、ハロペリドールに比べ、強い制吐作用を有する ⑦効果の発現と持続：通常用量では作用は静注後2～3分で現れ、周囲に全く無関心となるmineralizationの状態が約30分続くが、鎮静状態はなお6～12時間持続

(性状)ドロペリドール(JP)は白色～淡黄色の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に着色する。結晶多形が認められる

フェンタニルクエン酸塩(JP)〔クエン酸フェンタニル、クエン酸フェンタニール(局別)〕は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、水又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジェチルエーテルに極めて溶けにくい