

4) 肝炎、肝機能障害(頻度不明)：肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害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、適切な処置を行うこと。なお、短期間に反復投与した場合、その頻度が増すとの報告があるので、少なくとも3か月以内の反復投与は避けることが望ましい。また、本剤と他のハロゲン化麻酔剤との間に交叉過敏性のあることが報告されている。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器	不整脈、血圧変動、ST低下、心電図異常	
肝臓	肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	
消化器	悪心、嘔吐	
その他	シバリング、頭痛	覚醒困難

5. 高齢者への投与

副作用発現率は年齢と相関して高くなるので、高齢者の麻酔には注意すること。使用成績調査の結果、80歳以上の高齢者では、成人(15歳~64歳)に比べ副作用発現率が高く、有意差がみられた。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦(3か月以内)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こと。
- (2) 他の吸入麻酔薬と同様、麻酔深度が深くなるにつれ、子宮筋を弛緩させる作用が増強すると報告されているので、産科麻酔に用いる場合には、観察を十分にを行い、慎重に投与すること。

7. 小児等への投与

未熟児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. その他の注意

肝への影響：使用成績調査における肝臓・胆管系障害の副作用発現率は0.75%であった。患者背景別では、男性、MAC・hour(総投与量)の高い群。術中併用薬あり群でそれぞれ副作用発現率が高く、有意差がみられた。

※MAC：minimum alveolar concentration, 最小肺胞内濃度

■薬物動態

1. 血中濃度

健康成人に本剤1.2又は1.8%を1時間吸入させると、動脈血中濃度は速やかに上昇した。吸入終了時の動脈血中濃度はそれぞれ、平均7.1mg/dL、10.1mg/dLであった。吸入中止10分後(覚醒時間とはほぼ一致)の動脈血中濃度はそれぞれ、平均1.7mg/dL、2.9mg/dLと、速やかに低下した²⁾。消失半減期は第1相半減期が2.2~2.8分、第2相半減期が50.2~51.0分であった。

2. 代謝・排泄

手術患者を本剤1.2%で1~2時間麻酔したとき、平均92.3%が未変化体のまま呼気中より排泄された。平均0.43%が有機及び無機フッ化物として尿中に排泄され、本剤の代謝率は極めて低かった³⁾。

■臨床成績

封筒法による第Ⅲ相比較試験を含む国内における臨床試験で、生後3か月から79歳までの529例について評価した。

そのうち急速導入例が70%、緩徐導入例が30%であった。緩徐導入例の90%で、最高濃度は1.6~4.0%であった。また、維持期においては、症例の93%が最高濃度2.5%以下で維持された。本剤による緩徐導入の平均導入時間は12.0分で、全例における平均覚醒時間は12.9分であった。

第Ⅲ相比較試験の結果、本剤の有用性が認められている⁴⁾。

■薬効薬理

1. 麻酔作用

インフルランの小児手術患者におけるMAC⁵⁾、及び成人手術患者におけるMAC⁶⁾は以下のとおりである。

年齢	MAC (%)		
	純酸素中	亜酸化窒素・酸素ガス(7:3)中	
小児	0~1月	1.60	/
	1~6月	1.87	
	6~12月	1.80	
	1~3歳	1.60	
	3~5歳	1.60	
成人	26±4歳	1.28	0.56
	44±7歳	1.15	0.50
	64±5歳	1.05	0.37

健康成人及び手術患者での本剤による麻酔の導入及び覚醒は速やかである^{2),7),8)}。

軽度の気道刺激性があるが、唾液及び気管の分泌刺激は少なく⁹⁾、咽頭・喉頭反射は速やかに消失する。また、麻酔深度は容易に調節できる⁴⁾。

2. 脳波に対する作用

本剤による麻酔中の脳波変化は、低濃度から高濃度傾斜を示し、外科的麻酔深度で群発抑制があらわれる。ネコ¹⁰⁾及び手術患者¹¹⁾にて、本剤による痙攣を示唆する脳波所見はみられない。また、健康成人¹²⁾にて、過換気を行っても棘波や痙攣様脳波は誘発されない。

3. 呼吸器系への影響

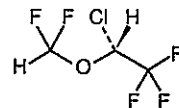
健康成人に本剤1.8%を1時間吸入させたとき、麻酔深度の増加に伴い1回換気量は低下したが、呼吸数は不変又は軽度増加した³⁾。他の吸入麻酔剤と同様、本剤の呼吸抑制作用は強く、本剤による麻酔中は患者の換気動態の観察を十分に行い、必要に応じて補助ないしは調節呼吸を行うのが望ましい⁷⁾。

4. 循環器系への影響

健康成人で、本剤による麻酔中調節呼吸下でPaCO₂を正常に保った場合、心拍出量はほぼ一定に保たれる¹³⁾。手術患者では、本剤による麻酔の導入時に血圧は低下するが、手術刺激により回復する。維持中は麻酔深度が深くなるにつれて末梢血管抵抗が低下するため、血圧は低下する¹⁴⁾。心拍数は麻酔深度が深くなるにつれて増加傾向を示すが、不整脈の発現は少ない¹⁵⁾。また、心筋のエピネフリンに対する感受性を高めるが、ハロタンに比して軽度である^{11),16)}。

■有効成分に関する理化学的知見

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：インフルラン Isoflurane

化学名：(2RS)-2-Chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluoroethane

分子式：C₂HClF₆O

分子量：184.49

沸点：47~50℃

比重d₄²⁰：1.500~1.520

屈折率n_D²⁰：約1.30

蒸気圧：20℃ 31.7kPa (238mmHg) 分配係数(37℃)：水/ガス 0.61

25℃ 39.3kPa (295mmHg) 血液/ガス 1.43

35℃ 60.0kPa (450mmHg) 油/ガス 90.8

各種ゴム及びプラスチックにおける分配係数(25℃)：

伝導性ゴム/ガス 62.0

ブチルゴム/ガス 75.0

塩化ポリビニル/ガス 111.0

ポリエチレン/ガス 約2.0

性状：無色透明の流動性の液である。エタノール(99.5)、メタノール又はo-キシレンと混相する。水に溶けにくい。揮発性で引火性はない。旋光性を示さない。

■取扱い上の注意

1. 麻酔技術に熟練した麻酔専門医が使用すること。
2. 正確な濃度の気体を供給できるイソフルラン専用気化器を使用することが望ましい。
3. 本薬の瓶頸部には、イソフルラン注入装置専用のカラー(紫色のリング状の気化器接続部分)を装着している。
4. 類薬において、乾燥した二酸化炭素吸収剤を用いた場合に異常発熱を呈したとの報告がある。二酸化炭素吸収剤が乾燥しないように定期的に新しい二酸化炭素吸収剤に交換し、二酸化炭素吸収装置の温度に注意すること。

■包装


フォーレン 250mL

■主要文献

- 1) R. R. Johnston, et al. : Anesthesia and Analgesia, 55 : 700, 1976
- 2) 吉矢生人, ほか : 麻酔, 36 : 1506, 1987
- 3) 酒井資之, ほか : 麻酔, 36 : 1560, 1987
- 4) 高橋成輔, ほか : 麻酔, 36 : 1533, 1987
- 5) C.B.Cameron, et al. : Anesthesiology and Analgesia, 63 : 418, 1984
- 6) W. C. Stevens, et al. : Anesthesiology, 42 : 197, 1975
- 7) 釘宮豊城, ほか : 麻酔, 36 : 1519, 1987
- 8) 森健次郎, ほか : 麻酔, 36 : 1551, 1987
- 9) C.W. Buffington : Can. Anaesth. Soc. J., 29 (suppl) : S35~S43, 1982
- 10) 尾松芳輝, ほか : 麻酔, 34 : S340, 1985
- 11) J. Homi, et al. : Anesthesia and Analgesia, 51 : 439, 1972
- 12) E. I. Eger II, et al. : Anesthesiology, 35 : 504, 1971
- 13) E. I. Eger II : Anesthesiology, 55 : 559, 1981
- 14) W. C. Stevens, et al. : Anesthesiology, 35 : 8, 1971
- 15) M. R. C. Rodrigo, et al. : Br. J. Anaesth., 58 : 394, 1986
- 16) 和久井宣秀, ほか : 基礎と臨床, 22 : 265, 1988

■文献請求先

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室
〒108-6303 東京都港区三田3-5-27
フリーダイヤル 0120-964-930

 **Abbott**
アボット ジャパン 株式会社
製造販売(輸入)元 東京都港区三田3-5-27

貯法：遮光し、密栓して、室温で保存すること。
使用期限：3年(ラベル等に表示の使用期限を参照すること。)
注意：「取扱上の注意」の項参照

承認番号
22100AMX01380
薬価収載
2009年9月
販売開始
2009年9月
再審査結果
1998年3月

全身吸入麻酔剤

創薬
処方せん医薬品[®]

セボフレン[®] 吸入麻酔液

*[日本薬局方 セボフルラン]

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

SEVOFRANE[®]

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 以前にハロゲン化麻酔剤を使用して、黄疸又は原因不明の発熱がみられた患者
〔同様の症状があらわれるおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

1. 組成：本品1 mL中セボフルラン1 mL含有。
(本剤は化学的に安定なため、安定剤は添加されていない。)
2. 性状：無色澄明の流動しやすい液である。

■効能・効果

全身麻酔

■用法・用量

導入	セボフレン吸入麻酔液(セボフルラン)と酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスとで導入する。また、睡眠量の静脈麻酔剤を投与し、セボフレン吸入麻酔液と酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスでも導入できる。本剤による導入は、通常、0.5~5.0%で行うことができる。
維持	患者の臨床徴候を観察しながら、通常、酸素・亜酸化窒素と併用し、最小有効濃度で外科的麻酔状態を維持する。通常、4.0%以下の濃度で維持できる。

■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) 肝・胆道疾患のある患者〔肝・胆道疾患が増悪するおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔腎機能がさらに悪化するおそれがある。〕
- (3) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照。〕
- (4) スキサメトニウム塩化物水和物の静注により筋強直がみられた患者〔悪性高熱があらわれることがある。〕
- (5) 血族に悪性高熱がみられた患者〔悪性高熱があらわれることがある。〕
- (6) てんかんの既往歴のある患者〔痙攣があらわれるおそれがある。〕
- (7) 心疾患及び心電図異常のある患者〔心停止、完全房室ブロック、高度徐脈、心室性期外収縮、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動があらわれるおそれがある(「重大な副作用6」)の項参照。〕
- (8) セントラルコア病、マルチミニコア病、King Denborough症候群のある患者〔悪性高熱があらわれるおそれがある(「重大な副作用1」)の項参照。〕
- (9) 筋ジストロフィーのある患者〔悪性高熱、横紋筋融解症があらわれるおそれがある(「重大な副作用1, 2」)の項参照。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 麻酔を行う際には原則としてあらかじめ絶食をさせておくこと。
- (2) 麻酔を行う際には原則として麻酔前投薬を行うこと。
- (3) 麻酔中、麻酔後は気道に注意して呼吸・循環に対する観察を怠らないこと。
- (4) 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。
- (5) 本剤の高濃度導入時、特に過換気状態において異常脳波や異常運動がみられたとの報告があるので、患者の状態に注意して投与すること。

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
アドレナリン製剤 (アドレナリン、ノルアドレナリン等)	不整脈があらわれることがある。 本剤麻酔中、5 µg/kg未満のアドレナリンを粘膜下に投与しても3回以上持続する心室性期外収縮は誘発されなかったが、5 µg/kg~14.9 µg/kgのアドレナリンを投与した場合、1/3の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が誘発された。	本剤が心筋アドレナリン受容体の感受性を亢進する。
非脱分極性筋弛緩剤 (バンクロニウム臭化物、ベクロナニウム臭化物等)	非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強するので、本剤による麻酔中、この種の筋弛緩剤を投与する場合には減量すること。	本剤は筋弛緩作用を持つため、これらの薬剤と相乗的に働く。
β遮断剤 (エスモロール塩酸塩等)	過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、注意すること。	相互に作用(交感神経抑制作用)を増強する。
降圧剤 (ニトログリセリン、ナトリウム等)	血圧低下が増強されることがあるので、注意すること。	相互に作用(降圧作用)を増強する。
α ₂ 受容体刺激薬 (デクスメトミジン塩酸塩等)	鎮静、麻酔作用が増強し、血圧低下などの症状があらわれるおそれがあるので、注意すること。	相互に作用(鎮静、麻酔、循環動態への作用)を増強する。
Ca拮抗剤 (ジルチアゼム等)	徐脈、房室ブロック、心停止等があらわれることがある。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用)を増強させると考えられる。
中枢神経系抑制剤 (モルヒネ塩酸塩、フェンタニル塩酸塩等)	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあるので、注意すること。	相加的に作用(中枢神経抑制作用)を増強させると考えられる。

4.副作用

承認時迄の成績では1364例中、副作用は178例(13.0%)にみられ、主なものは血圧下降(2.7%)、不整脈(2.9%)、悪心・嘔吐(3.7%)であった。承認後6年間の使用成績調査では6999例中234例(3.3%)で副作用がみられ、主なものは血圧下降(1.7%)、肝機能異常(1.1%)、不整脈(0.4%)、血圧上昇(0.3%)、悪心・嘔吐(0.2%)で、承認時迄の成績との著しい変動は認められなかった。

(1)重大な副作用

- 1) 悪性高熱(0.1%未満)：原因不明の終末呼気二酸化炭素濃度上昇・頻脈・不整脈・血圧変動、過呼吸、二酸化炭素吸収剤の異常加熱・急激な変色などの初期症状、急激な体温上昇、筋強直、血液の暗赤色化(チアノーゼ)、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、心停止、ミオグロビン尿(ポートワイン色尿)等を伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。本剤を使用中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに投与を中止し、ダントロレンナトリウムの静脈内投与、全身冷却、純酸素での過換気、酸塩基平衡の是正など適切な処置を行うこと。なお、本症については麻酔後にもみられることがあるので、患者の状態に注意すること。また、本症は腎不全を誘発することがあるので、尿量の維持を図ること。
- 2) 横紋筋融解症(頻度不明)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って高カリウム血症、心停止、また急性腎不全等の重篤な腎障害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適切な処置を行うこと。
- 3) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、頻脈、皮膚発赤、蕁麻疹、気管支喘息様発作、全身紅潮、顔面浮腫等異常があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣、不随意運動(頻度不明)：肩胛期に痙攣、不随意運動(主としてミオクロス様)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本剤の減量又は中止、あるいは他剤を併用するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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適切な処置を行うこと。
- 6) 重篤な不整脈(頻度不明)：心停止、完全房室ブロック、高度徐脈、心室性期外収縮、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動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本剤の減量又は中止、除細動、心肺蘇生等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神・神経		頭痛	筋硬直、興奮	異常脳波(棘波、棘徐波結合等)
自律神経			瞳孔散大	
呼吸器		咳	気管支痙攣、呼吸抑制	
循環器		不整脈、血圧変動、心電図異常	心拍出量の低下	
消化器		悪心・嘔吐		
肝臓	肝機能検査値異常			
泌尿器		乏尿、多尿	ミオグロビン尿	BUN上昇、クレアチニン上昇
皮膚		紅斑		
その他		悪寒	発熱	

5.高齢者への投与

- (1) 高齢者では手術後一過性の臨床検査値異常が起こりやすい。
- (2) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので慎重に投与すること。

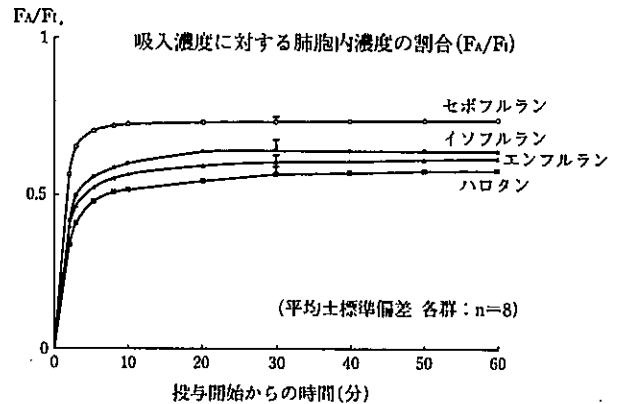
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦(3カ月以内)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こと。
- (2) 子宮筋を弛緩させる可能性があるため、産科麻酔に用いる場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。

■薬物動態

1.体内摂取量²⁾

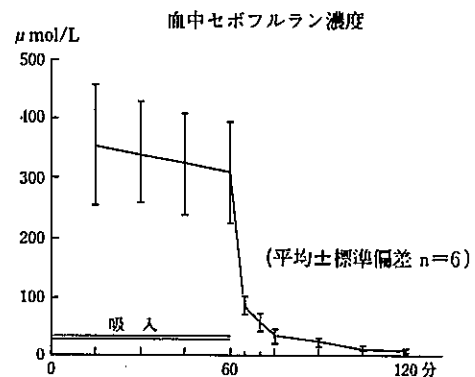
吸入濃度に対する肺胞内濃度の割合(F_A/F_I)はエンフルランやハロタンに比べて高い。



体内摂取量は手術患者を亜酸化窒素・酸素・窒素混合ガス(5:3:2)中、1.1MACで1時間麻酔を行ったとき703mLで、ハロタンの797mLやエンフルランの1345mLに比べて少なかった。

2.血中濃度^{3,4)}

健康成人6人を対象とし、本剤2~4%で麻酔導入し、3%で1時間維持したときの動脈血中濃度は、吸入後15分で最高値359.8 $\mu\text{mol/L}$ を示し、その後、吸入中の血中濃度はほぼ一定であった。吸入停止後5分の値は、90.5 $\mu\text{mol/L}$ で、吸入中の約1/3以下となり、60分後には14.5 $\mu\text{mol/L}$ で速やかに約1/20に減少した。



3.代謝・排泄⁵⁾

吸入中止後はほとんどが呼気中に速やかに排泄され、吸入中止後の肺胞内濃度は速やかに低下した。

手術患者を亜酸化窒素・酸素・窒素混合ガス(5:3:2)中、1.1MACで1時間麻酔を行ったとき3.3%が有機及び無機フッ素化合物として尿中に排泄され、代謝率は低かった。

■臨床成績

1. 臨床試験⁹⁾

国内臨床試験は1364例(一般臨床試験1296例, 比較臨床試験68例)で行われた。

一般臨床試験においては急速導入例が45.5%, 緩徐導入例が54.5%で, 導入時の平均濃度は $3.33 \pm 1.02\%$, 維持時の平均濃度は $2.05 \pm 0.71\%$ であった。また, 挿管までの導入時間は 8.92 ± 5.84 分, 呼びかけに応じるまでの覚醒時間は 14.09 ± 11.24 分で有効率(手術が支障なく施行された率)は99.4%であった。

全臨床試験を通じて円滑かつ迅速な導入と覚醒, すくれた麻酔深度調節性が認められた。

2. 使用成績調査⁹⁾

使用成績調査は6999例で行われた。そのうち急速導入例が83.0%, 緩徐導入例16.9%で, 緩徐導入例では93.7%の症例が亜酸化窒素を併用していた。導入時の平均濃度 $3.90 \pm 1.10\%$, 維持時の平均濃度は $1.59 \pm 0.74\%$ であった。また, 呼名反応消失までの導入時間は 3.28 ± 2.59 分, 呼びかけに応じるまでの覚醒時間は 9.88 ± 7.04 分であった。

有効性解析対象症例6999例中, 有効例(手術が支障なく施行された症例)は6986例で, 有効率は99.8%であった。

■薬効薬理

1. 麻酔作用^{7)~10)}

セボフルン吸入麻酔液(セボフルラン)のヒトでのMAC(minimum alveolar concentration: 最小肺胞内濃度)は以下の通りである。

平均年齢	MAC ()内亜酸化窒素60~70%併用
4.3歳	2.49%
47.5歳	1.71(0.66)%
71.4歳	1.48%

気道刺激性は少なく, 麻酔の導入及び覚醒は円滑かつ速やかで, 麻酔深度は容易に調節できる。

2. 神経系への影響¹¹⁾

麻酔中の脳波変化は急速導入時, 急速に徐波パターンとなり, ついで大徐波があらわれ, その後は紡錘波主体に徐波が混在する脳波像へ移行する。緩徐導入時では, 麻酔が深くなるにつれて速波があらわれ, ついで紡錘波群発主体の脳波像からこれに徐波が混じり急速導入時の最終パターンと同様になる。

3. 呼吸・循環器系への影響^{9), 12)~15)}

呼吸数は麻酔導入とともに増加し, 1回換気量は減少する。分時換気量はほぼ一定している。麻酔の深度にはほぼ平行して呼吸抑制傾向を示すが, 適当な補助若しくは調節呼吸により換気を適正に保つことができる。麻酔後の呼吸抑制はハロタンに比し軽微である。心拍数は不変ないし減少の傾向を示す。収縮期血圧は麻酔導入によって低下するが, その後安定する。不整脈の発現も少ない。

イヌでの実験ではアドレナリンに対する心筋の感受性を高めるが, ハロタンに比し軽微であった。また, イヌでの実験で, AV伝導, 特にヒスプルキンエ伝導系にはほとんど影響を与えなかった。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: セボフルラン (Sevoflurane)

化学名: 1, 1, 1, 3, 3, 3-Hexafluoro-2-(fluoromethoxy) propane

分子式: $C_4H_7F_7O$

分子量: 200.05

沸点: 約58.6℃

比重_{d₄}: 1.510~1.530

蒸気圧: 15℃; 124.0 mmHg, 20℃; 156.9 mmHg,

25℃; 197.0 mmHg, 30℃; 245.5 mmHg,

36℃; 316.6 mmHg

蒸発熱: $7.90 \text{ kcal mol}^{-1}$ (= 39.5 cal g^{-1})

比熱: 0℃; $0.291 \text{ cal/g} \cdot \text{℃}$, 20℃; $0.300 \text{ cal/g} \cdot \text{℃}$,

40℃; $0.314 \text{ cal/g} \cdot \text{℃}$

分配係数: 血液/ガス0.63, 水/ガス0.36,

(37℃) オリブ油/ガス53.9, 豚脂/ガス48.7

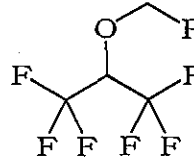
性状: 無色透明の流動しやすい液である。

水に極めて溶けにくい。

エタノール(99.5)と混和する。

揮発性で, 引火性はない。

構造式:



■取扱い上の注意

1. 麻酔技術に熟練した麻酔専門医が使用すること。
2. 本剤を閉鎖系麻酔回路で二酸化炭素吸収剤に接触させると分解するので, 注意すること。
3. セボフルン吸入麻酔液の指示色は黄色である。
4. 正確な濃度の気体を供給できるセボフルン吸入麻酔専用気化器を使用することが望ましい。
5. 本剤の瓶頸部には麻酔薬液別注入装置用のカラー(リング状の気化器接続部分)を装着している。
6. 乾燥した二酸化炭素吸収剤を用いた場合に異常発熱を呈することがあり, 海外においては発火したとの報告もあることから, 二酸化炭素吸収剤が乾燥しないように定期的に新しい二酸化炭素吸収剤に交換し, 二酸化炭素吸収装置の温度に注意すること。

■包装

250mL (PENボトル)

PENはポリエチレンナフタレート の略称である。

■主要文献

- 1) Navarro, R., et al.: Anesthesiology, 80(3), 545(1994)
- 2) Shiraishi, Y., et al.: J. Clin. Anesth., 2(6), 381(1990)
- 3) 池田和之他: 麻酔, 35(9), S91(1986)
- 4) 藤井宏融他: 麻酔, 35(9), S373(1986)
- 5) 丸石製薬株式会社中央研究所 集計
- 6) 丸石製薬株式会社学術情報部 集計
- 7) Katoh, T., et al.: Anesthesiology, 66(3), 301(1987)
- 8) 稲田 豊他: 麻酔, 36(6), 875(1987)
- 9) Katoh, T., et al.: Br. J. Anaesth., 68, 139(1992)
- 10) Nakajima, R., et al.: Br. J. Anaesth., 70, 273(1993)
- 11) Avramov, M. N., et al.: J. Anesth., 1(1), 1(1987)
- 12) 太極力良他: 新薬と臨床, 36(2), 194(1987)
- 13) Inamura, S., et al.: J. Anesth., 1(1), 62(1987)
- 14) 今村 聡他: 静岡県立総合病院医学雑誌, 4(1), 19(1988)
- 15) Doi, M., et al.: Anesth. Analg., 66(3), 241(1987)

■文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アボット ジャパン株式会社 くすり相談室

〒108-6303 東京都港区三田3-5-27

フリーダイヤル 0120-964-930

発売元

 Abbott

アボット ジャパン株式会社

東京都港区三田3-5-27

製造販売元

 **丸石製薬株式会社**

大阪市鶴見区今津中2-4-2

添付文書見本

**2009年12月改訂(第7版)
*2008年3月改訂

吸入麻酔剤

日本標準商品分類番号 871112

劇薬 処方せん医薬品^{※1)}

貯法：密栓して遮光し、30℃以下に保存すること。
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

日本薬局方 **ハロタン**
フロゼン[®]
FLUOTHANE[®]

承認番号 (61AM)427	業価収載 1960年6月	販売開始 1959年10月
再評価結果		1974年11月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
(1)以前にハロゲン化麻酔剤を使用して、黄疸又は発熱がみられた患者 [重篤な肝障害があらわれることがある。]
(2)本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

本剤はハロタンに添加物としてチモール0.01%を添加した無色澄明、揮発性、無刺激性のクロロホルムのようなにおいがある流動しやすい液である。

【効能・効果】

全身麻酔

【用法・用量】

導入…通常、ハロタン1.5～2.0%を含む酸素又は酸素・亜酸化窒素混合ガスを吸入させる。

維持…通常、ハロタン0.5～1.5%の濃度で血圧の変動に注意しながら維持する。

【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)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)肝・胆道疾患のある患者
・[症状を悪化させることがある。]
- (3)サクシニルコリンの投与により筋強直がみられた患者
[悪性高熱があらわれることがある。]
- (4)血族に悪性高熱がみられた患者
[悪性高熱があらわれることがある。]

2.重要な基本的注意

- (1)麻酔を行う際には原則としてあらかじめ絶食をさせておくこと。
- (2)麻酔を行う際には原則として麻酔前投薬を行うこと。
- (3)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こと。
- (4)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。
- (5)麻酔中は手術室内の換気を十分に行うこと。

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
キサンチン系薬剤 アミノフィリン系薬物、 テオフィリン等	不整脈があらわれることがあるので併用は避けることが望ましい。	本剤が心筋のアドレナリンに対する感受性を亢進すること、及び左記の薬剤が副腎からのカテコールアミンの放出を促進することが考えられている。
カテコールアミンを含有する医薬品 アドレナリン、 ノルアドレナリン、 ドパミン塩酸塩、 ドブタミン塩酸塩等	頻脈・心室細動等の不整脈があらわれることがある。	本剤が心筋のアドレナリンに対する感受性を亢進することが考えられている。
非脱分極性筋弛緩剤 ツボクラリン、 バンクロニウム臭化物等	左記の薬剤の作用が増強するので、併用する場合には、左記の薬剤を減量すること。	本剤は膜安定化作用を持つため、左記の競合的遮断薬と協力的に作用する。

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ため、発現頻度については文献等を参考に集計した。(再審査対象外)

(1)重大な副作用

- 1)原因不明の頻脈・不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋強直、血液の暗赤色化(チアノーゼ)、過呼吸、ソーグライムの異常過熱・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(ポークワイン色尿)等を伴う**重篤な悪性高熱**(0.1%未満)があらわれることがある。本剤使用中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに投与を中止し、全身冷却、純酸素での過換気、酸塩基平衡の是正等適切な処置を行うこと。また、本症は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持をはかること。
- 2)発熱を伴う**重篤な肝障害**(0.1%未満)があらわれることがある。ことに短期間に反復投与した場合、その頻度が増すとの報告があるので、少なくとも3カ月以内の反復投与は避けることが望ましい。また、本剤と他のハロゲン化麻酔剤との間に交叉過敏症のあることが報告されている。

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満又は不明(不明は< >内)	0.1%未満
1)麻酔中		
①呼吸循環器	<低血圧、不整脈、呼吸停止>	
②中枢神経系	<脳脊髄液圧の上昇 ^{注2)} >	
2)覚醒時	悪心、嘔吐、悪寒	
3)その他		血尿

注2)脳外科手術の場合には観察を十分に行い、至適換気が維持されるよう補助あるいは調節呼吸を行うことが望ましい。

注1) 処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦(3カ月以内)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まわると判断される場合のみ投与すること。[動物試験(マウス、ラット)で催奇形作用が報告されている^{1,2)}。]
- (2)子宮筋を弛緩させることがあるので、産科麻酔に用いる場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。

【薬効薬理】

1.麻酔作用

ハロタンのAC₅₀はラットで約1.2%³⁾、また、マウスでは0.86%でその強さはクロロホルムの約1.5倍、エーテルの約5倍である⁴⁾。

イヌでは、2~4%の蒸気吸入で興奮することなく2~3分後にGuedelの第Ⅲ期第2~3相に達し、ついで0.8%の蒸気吸入で維持できる。覚醒は速やかで、5~6時間の連続麻酔でも、吸入中止後、角膜反射は2分以内、自発運動は5分以内にみられる⁴⁾。

なお、ヒトにおける最小肺胞内濃度(MAC)は0.77%である⁵⁾。

2.その他の作用

(1)呼吸器系への作用

麻酔の深度にほぼ平行して呼吸抑制傾向を示すが⁶⁾、適当な補助ないしは調節呼吸により換気を適正に保つことができる。

気管支の拡張、気道・口腔分泌の抑制、咽頭・喉頭反射、喉頭痙攣、気管支痙攣、咳嗽反射等の抑制がみられるので、調節呼吸が容易に行える⁷⁻⁹⁾。

(2)循環器系への作用

動脈血圧、心収縮力、心拍出量、末梢血管抵抗の減少をもたらす、深麻酔ほど著しいとされている(イヌ)^{10,11)}。心筋のアドレナリンに対する感受性を高めるが、サイクロプロペインより軽度である(イヌ)^{4,12,13)}。

また、洞性徐脈をおこすが、アトロピンにより拮抗される^{14,15)}。

(3)その他の作用

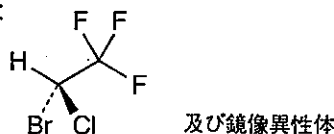
筋弛緩作用は弱い^{16,17)}。

子宮収縮抑制作用を示し、オキシトシンによる収縮も抑制する^{18,19)}。

血液凝固系への有意の影響は認められない^{20,21)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ハロタン(Halothane)〔JAN〕

化学名：(2*RS*)-2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane

分子式：C₂HBrClF₃

分子量：197.38

性状：ハロタンは無色澄明の流動しやすい液である。エタノール(95)、ジエチルエーテル又はイソオクタンと混和する。水に溶けにくい。揮発性で、引火性はなく、加熱したガスに点火しても燃えない。光によって変化する。

沸点：49~51℃ 比重₄²⁰：1.872~1.877

屈折率_D²⁰：1.369~1.371

【取扱い上の注意】

【注意】

- 1.本剤の使用に際しては、本剤の薬理作用を熟知し、この使用に習熟した麻酔専門医により使用のこと。
- 2.本剤の麻酔作用は強力であるため、0.5~3.0%の範囲で濃度を精密に加減できる気化器を使用することが望ましい。それには、本剤専用の気化器、例えばフローテックを使用するとよい。
- 3.本剤は気化器内に入れたままにしておくとき着色することがあるので、使用後は気化器から取り出して保存すること。
- 4.乾燥した二酸化炭素吸収剤を用いた場合に異常発熱を呈することがあり、外国において類薬(セボフルラン)では発火したとの報告もあることから、二酸化炭素吸収剤が乾燥しないように定期的に新しい二酸化炭素吸収剤に交換し、二酸化炭素吸収装置の温度に注意すること。

【包装】

250mL 1瓶

【主要文献】

- 1)Schwetz, B. A. : Diss. Abstr. Int., 31 : 3599-B, 1970.
- 2)Smith, B. E. et al. : Teratology, 4 : 242, 1971.
- 3)山下 諄子 : 大阪市立大学医学雑誌, 15 : 233, 1966.
- 4)Raventós, J. : Brit. J. Pharmacol., 11 : 394, 1956.
- 5)Sadiman, L. J. et al. : Anaesthesiology, 28 : 994, 1967.
- 6)Devine, J. C. et al. : ibid., 19 : 11, 1958.
- 7)Hudon, F. et al. : Canad. Anaesth. Soc. J., 4 : 221, 1957.
- 8)Stephen, C. R. et al. : Anaesthesiology, 19 : 197, 1958.
- 9)武島 晃爾 : 麻酔, 10 : 79, 1961.
- 10)吉田 剛他 : ibid., 14 : 575, 1965.
- 11)吉田 剛他 : ibid., 13 : 790, 1964.
- 12)齊藤隆雄他 : ibid., 11 : 435, 1962.
- 13)姫野 研三 : 熊本医学会雑誌, 45 : 69, 1971.
- 14)Stephen, C. R. et al. : Canad. Anaesth. Soc. J., 4 : 246, 1957.
- 15)Bryce-Smith, R. et al. : Brit. Med. J., 2 : 969, 1956.
- 16)杉本 治良 : 日本薬理学雑誌, 56 : 1411, 1960.
- 17)市岡省三他 : 麻酔, 14 : 1102, 1965.
- 18)Embrey, M. P. et al. : Lancet, 2 : 1093, 1958.
- 19)Winter, W. et al. : Anaesthesiology, 14 : 83, 1965.
- 20)尾山 力他 : 麻酔, 16 : 686, 1967.
- 21)山口忠臣他 : 日本血液学会雑誌, 32 : 863, 1967.

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

提携 英国アストラゼネカ社