

アドレナリン含有製剤とハロゲン系吸入麻酔薬との 併用について

1. 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（アドレナリン含有製剤とハロゲン系吸入麻酔薬との併用に関する調査結果）（別紙1）
【平成22年6月8日 平成22年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第2回）にて確認】

【1ページ】

2. 平成22年6月9日付け 事務連絡
「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」（別紙2）

【20ページ】

調査結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[一般名]	別添1のとおり
[販売名]	別添1のとおり
[承認取得者]	別添1のとおり
[効能・効果]	別添1のとおり
[用法・用量]	別添1のとおり
[備考]	特になし
[調査担当部]	安全第二部

II. これまでの経緯

1. 国内における状況

アドレナリン含有製剤は、全身麻酔下の手術中の患者に止血の目的等でしばしば投与されるが、ハロゲン含有吸入麻酔薬による麻酔中にアドレナリン含有製剤を併用すると、心筋のアドレナリン感受性が高まり、不整脈のリスクが高まることが知られている¹。一方、医薬品添付文書の使用上の注意においては、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用について、アドレナリン含有製剤は、ハロゲン含有吸入麻酔薬との併用を禁忌としているが、ハロゲン含有吸入麻酔薬は、アドレナリン含有製剤との併用について禁忌としておらず、これらの製剤の併用については2通りの注意喚起がなされてきた（別添2）。

社団法人日本麻酔科学会（以下、「学会」）より、『アドレナリン含有局所麻酔剤』および『アドレナリン注射液』の添付文書記載変更について」の要望書が厚生労働省医薬食品局安全対策課（以下、「安全対策課」）に提出されたことを踏まえ、平成 22 年 5 月 28 日に安全対策課は、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に対して、これらの製剤の併用時における安全性について調査を依頼した。機構は本依頼を受けて、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関して調査を行った。

2. 海外における状況

海外におけるアドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関する注意喚起の状況として、英国及び米国における関連医薬品の添付文書の記載状況を確認した（別添3）。

主な注意喚起としては、リドカイン塩酸塩・アドレナリンの添付文書について、英国ではハロ

¹ Johnston RR et al. Anesth Analg. 1976; 55: 709-12.

タンやエンフルランなどの吸入薬による全身麻酔を実施中の患者では、重篤な不整脈を生じる危険性があることから、アドレナリンを含有する溶液は慎重に使用する旨が、米国では強力な全身麻酔薬の投与中あるいは投与後の患者では、不整脈を生じることがあるため、血管収縮作用を有する医薬品は慎重に使用する旨が記載されている。またアドレナリンの添付文書について、英国では低酸素症がみられる場合、ハロタンなどの揮発性液体麻酔薬によりアドレナリン誘発性の心室性不整脈や急性肺水腫のリスクが増加する旨が記載されている。

英国及び米国における関連医薬品の添付文書において、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用は禁止されておらず、アドレナリン誘発性の不整脈を生じる可能性、併用に際しての慎重な投与を求める注意喚起等が記載されている。

III. 機構における調査

1. アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関する学会の調査結果及び関連ガイドライン

(1) 学会の安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループによる調査結果

学会の安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループは、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関する安全性を確認する目的で、学会認定の 1,108 施設を対象（583 施設が回答）としたアンケート調査（前向き調査及び後ろ向き調査）²を実施した。

前向き調査の結果、全身麻酔症例数は 87,814 症例で、そのうち吸入麻酔薬を使用した症例数は、63,476 症例（72.3%）であった。そのうち局所にアドレナリンあるいはアドレナリン入りリドカインを併用した症例数は、16,760 症例（吸入麻酔薬症例中の 26%）であった。これらの症例の中で、併用したアドレナリンが原因で生じたと思われる不整脈について、偶発症³調査（学会が実施する麻酔科認定病院の麻酔科が管理した症例を対象とした麻酔関連偶発症例の調査）に報告すべき重篤な不整脈の症例数は、セボフルラン、イソフルラン、ハロタンとも症例は 0 であった。

後ろ向き調査の結果、全身麻酔症例数は 905,119 症例、そのうち吸入麻酔薬を使用した症例数は、673,512 症例（74.4%）であった。そのうち局所にアドレナリンあるいはアドレナリン入りリドカインを併用した（と考えられる）症例数は、170,389 症例（吸入麻酔薬症例中の 25%）であった。これらの症例の中で、併用したアドレナリンが原因で生じたと思われる不整脈について、偶発症調査に報告すべき、あるいは報告した重篤な不整脈の症例数は、セボフルランおよびイソフルラン 0.003%、ハロタン 0%、その他 0%であった。

平成 17 年度の偶発症例調査と本アンケート調査で得られた結果を比較した。その結果、平成 17 年度偶発症例調査において、吸入麻酔法における高度不整脈及び心停止・高度不整脈の対 10 万症例の発生率が、それぞれ 18、57 であったのに対して、本アンケート調査では、併用したアドレナリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の発生数は、前向き調査では 0 と発生がなく、後ろ向き調査では、対 10 万症例当たり、1.2 と非常に少数であった。

学会の安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループは、当該調査の結果、アドレナリン含

² 白石ら麻酔 2009; 58: 378-83.

³ 原因の如何を問わず、麻酔がかかっている状況下で生命危機状態となった症例

有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬とを併用する場合、セボフルラン、イソフルランでは、併用による重篤な副作用は生じないと結論づけることができるとしている。

(2) 関連ガイドライン

平成16年5月に学会が公表した麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第2版⁴におけるアドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用に関する記載においては、「アドレナリンとハロタン等の揮発性吸入麻酔薬との併用により、心室性不整脈、心室細動をきたす危険性が増大する」とされている。一方、「セボフルラン及びイソフルランでの併用はハロタンと比較して安全とされているが、これらの製剤の併用に際しては希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与すること」とされている。

またハロタンについては、「アドレナリンとの併用により不整脈発生の頻度が増加するため、併用には注意を要し、アドレナリンの許容量として10万分の1溶液で10分間に10ml以下、あるいは1時間に30ml」と規定されている。

2. 国内副作用報告の集積状況

平成16年4月1日から平成22年5月20日までに機構が受付けた国内副作用報告を対象として、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用例のうち国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) の心臓障害に該当する基本語 (PT) 及びSOCの臨床検査のうち心電図異常に関するPTを抽出した (別添4)。その結果、併用例において心室性期外収縮、完全房室ブロック、心停止等の重篤な不整脈あるいは、心電図異常等の臨床検査値異常をきたした症例が集積しており、その内訳はアドレナリン含有製剤 (リドカイン塩酸塩・アドレナリン及びアドレナリン)、ハロタン、セボフルラン、イソフルランを主たる被疑薬としてそれぞれ8例、0例、12例、1例が報告されていた。これらの症例の副作用転帰は軽快もしくは回復が19例、後遺症が2例⁵であり、死亡例は集積されなかった。21例の症例のうち、11例は、併用により重篤な不整脈等をきたした因果関係を否定できないと判断された症例であり、9例はアドレナリン含有製剤の使用が副作用発現後の治療目的で併用された症例 (併用により重篤な不整脈等を発現した症例ではなかった)、残り1例は情報不足等の理由から因果関係の評価が困難な症例であった。

3. 公表文献

ハロゲン含有吸入麻酔薬は、心筋のアドレナリン感受性を高め、心房性あるいは心室性不整脈の発生閾値を低下させることが知られている⁶。ハロゲン含有吸入麻酔薬が心筋のアドレナリン感受性に及ぼす影響に関する報告のうち、主なものを以下に示す。

Johnstonら¹の報告によると、ハロゲン含有吸入麻酔薬にて最小肺胞内濃度 (MAC) の1.25倍の濃度で麻酔下の下垂体腫瘍摘出術を施行する患者において、そのうち50%の患者が不整脈をき

⁴ 医薬品等適正使用推進施行事業「麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン」第2版。財団法人 日本麻酔科学会 (平成16年5月)

⁵ 2例は、アドレナリン含有製剤の製造販売業及びハロゲン含有吸入麻酔薬の製造販売業者からそれぞれ報告された同一の症例

⁶ ミラー麻酔科学第6版 (武田純三監訳) メディカル・サイエンス・インターナショナル。

たすのに必要なアドレナリン投与量 (ED₅₀) は、ハロタンで 2.1µg/kg、イソフルランで 6.7µg/kg であり、イソフルラン麻酔群の ED₅₀ は、ハロタン麻酔群の約 3 倍であった。なお、ハロタンによる麻酔時に 0.5%リドカインを含有したアドレナリンにて ED₅₀ を算出すると 3.7µg/kg であり、リドカインの添加により ED₅₀ は約 50%増加した。

Imamura ら⁷の報告によると、ハロタン、セボフルランあるいはイソフルランにて MAC の 1.25 倍の濃度で麻酔下のイヌにける不整脈誘発に必要なアドレナリン量が、ハロタン麻酔下でのアドレナリン量 (39.1±4.3 ng/ml) と比較して、セボフルラン (275.7±71.0 ng/ml) 及びイソフルラン (149.2±54.9 ng/ml) では有意に多かった。

Navarro ら⁸の報告によると、セボフルランあるいはイソフルランにて MAC の 1-1.3 倍の濃度で麻酔下の術中を施行する患者において、不整脈を誘発するアドレナリン投与量を検討した結果、両剤ともにアドレナリン投与量が 5µg/kg 未満では心室性期外収縮を発現せず、5-14.9µg/kg では両剤間で心室性期外収縮の発現頻度に差はなかった。

機構は国内外における状況、学会の調査結果、関連ガイドライン並びに国内副作用報告の調査結果を踏まえ、以下の通り考える。

アドレナリン含有製剤 (リドカイン塩酸塩・アドレナリン及びアドレナリン) とハロゲン含有吸入麻酔薬 (ハロタン、イソフルラン及びセボフルラン) との併用について、以下の理由から、必要な場合には不整脈等の発生に十分注意をしながら併用が可能と考えられること、及び臨床現場における併用が必要であることを考慮し、アドレナリン含有製剤の使用上の注意におけるハロゲン含有吸入麻酔薬との併用禁忌を改訂し、これら製剤の併用に際して慎重に実施すべき旨の注意喚起に変更することが妥当であると判断した。

- ①欧米において、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用が禁忌となっていないこと
- ②関連ガイドラインにおいて、アドレナリン含有製剤とハロゲン含有吸入麻酔薬との併用は希釈濃度、投与速度、総投与量に留意し慎重に投与すべきとされており、学会が実施した調査において临床上これら併用の必要性が一定程度認められること
- ③国内副作用報告の集積状況を確認した結果、併用により重篤な不整脈等をきたし因果関係を否定できない症例が 11 例集積されたものの、9 例が怪快もしくは回復した症例であり、あらかじめ不整脈発生の可能性を踏まえ、希釈濃度、投与速度、総投与量に留意をすることで重篤な転帰を防げると考えられること

機構は、専門協議において上記の機構見解の妥当性を議論した。また、公表文献において指摘されているハロゲン含有吸入麻酔薬が心筋のアドレナリン受容体に及ぼす影響が、セボフルラン及びイソフルランと比較してハロタンで大きいとされていた知見を踏まえ、セボフルラン及びイソフルランと同様に、ハロタンについてもアドレナリン含有製剤との併用禁忌を見直すことが妥当かどうか特に意見を求めた。

その結果、専門委員より以上の機構の判断は妥当であるとの意見が出された。また、学会の

⁷ Imamura S et al. J Anesth. 1987; 1: 62-8.

⁸ Navarro R et al. Anesthesiology. 1994; 80: 545-9.

調査結果やハロタンの臨床現場での使用実態を踏まえると、ハロタンとアドレナリン含有製剤との併用は極めて限定的であることも勘案し、ハロゲン含有吸入麻酔薬のなかでもハロタンによる重篤な不整脈等の発現のリスクが高いという点を注意喚起した上で、ハロゲン含有吸入麻酔薬として包括的に改訂することが妥当であるとの意見が出された。

機構は、以上の専門協議での議論を踏まえ、アドレナリン含有製剤の使用上の注意におけるハロゲン含有吸入麻酔薬との併用禁忌を改訂し、これら製剤の併用に際して慎重な投与を要する旨の注意を喚起するとともに、公表文献に基づきハロタン、イソフルラン及びセボフルランが心筋のアドレナリン感受性に及ぼす影響を具体的に記載し、ハロゲン吸入麻酔薬間での重篤な不整脈等の発現リスクに差異がある可能性を注意喚起することが妥当であると判断した。

IV. 総合評価

機構は、アドレナリン含有製剤及びハロゲン含有吸入麻酔薬について、以下の通り添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。

【改訂案】リドカイン塩酸塩・アドレナリン、アドレナリン

現行	改訂案						
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 次の薬剤を投与中の患者 ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 次の薬剤を投与中の患者 削除</p>						
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （略）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者[併用により心筋のアドレナリンに対する感受性が亢進することが知られており、頻脈、不整脈等を起こすおそれがある。]</u>（「相互作用」の項参照）</p>						
<p>3. 相互作用 (1) [併用禁忌]（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="286 762 1070 960"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 762 548 810">薬剤名等</th> <th data-bbox="548 762 810 810">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="810 762 1070 810">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 810 548 960"> ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等 </td> <td data-bbox="548 810 810 960"> 頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。 </td> <td data-bbox="810 810 1070 960"> これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。	<p>3. 相互作用 (1) [併用禁忌]（併用しないこと） （略）</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。					

7

現行	改訂案						
<p>3.相互作用 [併用注意] (併用に注意すること) (略)</p>	<p>3.相互作用 (2) [併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1176 399 1948 638"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハロゲン含有吸入 麻酔薬 ハロタン^{≒1)}、イ ソフルラン^{≒2)}、 セボフルラン^{≒3)}</td> <td>頻脈、不整脈、場合 によっては心停止を 起こすことがある。</td> <td>これらの薬剤は、心 筋のアドレナリンに 対する感受性を亢進 させることが知られ ている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) ハロタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は2.1μg/kgと報告されている¹⁾。 この量は60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)12.5mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)10mLに相当する。</p> <p>注2) イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7μg/kgと報告されている¹⁾。 この量は60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)40mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)32mLに相当する。</p> <p>注3) セボフルラン麻酔中、5μg/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、5μg/kg~14.9μg/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²⁾。 アドレナリン5μg/kgは60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)30mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)24mLに相当する。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロゲン含有吸入 麻酔薬 ハロタン ^{≒1)} 、イ ソフルラン ^{≒2)} 、 セボフルラン ^{≒3)}	頻脈、不整脈、場合 によっては心停止を 起こすことがある。	これらの薬剤は、心 筋のアドレナリンに 対する感受性を亢進 させることが知られ ている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ハロゲン含有吸入 麻酔薬 ハロタン ^{≒1)} 、イ ソフルラン ^{≒2)} 、 セボフルラン ^{≒3)}	頻脈、不整脈、場合 によっては心停止を 起こすことがある。	これらの薬剤は、心 筋のアドレナリンに 対する感受性を亢進 させることが知られ ている。					

1) Johnston. R.R., et al.: Anesth. Analg., 55(5), 709, 1976

2) Navarro. R., et al.: Anesthesiology, 80, 545, 1994

調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果
リドカイン塩酸塩・ アドレナリン	①キシロカイン注射液 0.5% エピレナミン含有 ②キシロカイン注射液 1% エピレナミン含有 ③キシロカイン注射液 2% エピレナミン含有	アストラゼネカ(株)	・注射液 0.5%： 硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔 ・注射液 1%、2%： 硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻酔、表面麻酔
アドレナリン	①ボスミン注 ②ボスミン液	第一三共(株)	・下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解 気管支喘息、百日咳 ・各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療 ・心停止の補助治療 ・局所麻酔薬の作用延長 ・手術時の局所出血の予防と治療 ・虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止
	<u>アドレナリン注 0.1%シリンジ「テルモ」(1mL)</u>	テルモ(株)	・下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解 気管支喘息、百日咳 ・各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療 ・心停止の補助治療
	①エピペン注射液 0.15mg ②エピペン注射液 0.3	マイラン製薬(株)	<u>蜂毒、食物及び薬物等に起因するアナフィラキシー反応に対する補助治療（アナフィラキシーの既往のある人またはアナフィラキシーを発現する危険性の高い人に限る）</u>
ハロタン	フローセン	武田薬品工業(株)	全身麻酔
セボフルラン	セボフレン	丸石(株)	全身麻酔
イソフルラン	フォーレン	(株)アボットジャパン	全身麻酔

相互作用記載状況一覧

	キシロカイン注射液 エピレナミン含有	ボスミン注 1mg	フローセン	セボフレン吸入麻酔薬	フォーレン吸入麻酔薬
改訂年月	2009年6月(第9版)	2009年9月(第7版)	2009年12月(第7版)	2009年10月(第2版)	2009年9月(第1版)
記載項目	併用禁忌	併用禁忌	併用注意	併用注意	併用注意
薬剤名等	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等	ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	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	アドレナリン製剤(アドレナリン、ノルアドレナリン等)	アドレナリン製剤 アドレナリン ノルアドレナリン
臨床症状・措置方法	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起すことがある。	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	頻脈・心室細動等の不整脈があらわれることがある。	不整脈があらわれることがある。 本剤麻酔中、5 μ g/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 μ g/kg ~ 14.9 μ g/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。	不整脈があらわれることがある。 本薬麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7 μ g/kg と報告されている。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液 80mL に相当する。
機序・危険因子	これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。	これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。	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。	本剤が心筋アドレナリン受容体の感受性を亢進する。	本薬が心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進する。

海外添付文書との記載比較

1. リドカイン塩酸塩・アドレナリン

英国	米国	日本
<p>Xylocaine 1% and 2% with Adrenaline 2009年7月改訂 AstraZeneca UK Limited</p>	<p>Xylocaine (lidocaine hydrochloride) Injection / Xylocaine (lidocaine hydrochloride and epinephrine) Injection 2010年2月改訂 AstraZeneca LP</p>	<p>キシロカイン注射液「0.5%・1%・2%」エピ レナミン含有 2009年6月改訂 アストラゼネカ株式会社</p>
<p>Therapeutic indications Xylocaine with Adrenaline is indicated for the production of local anaesthesia by the following techniques: - Local infiltration - Minor and major nerve blocks - Epidural block</p>	<p>INDICATIONS AND USAGE Xylocaine (lidocaine HCl) Injections are indicated for production of local or regional anesthesia by infiltration techniques such as percutaneous injection and intravenous regional anesthesia by peripheral nerve block techniques such as brachial plexus and intercostal and by central neural techniques such as lumbar and caudal epidural blocks. when the accepted procedures for these techniques as described in standard textbooks are observed.</p>	<p>【効能・効果】 注射液 0.5%：硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸潤麻 酔 注射液 1%、2%：硬膜外麻酔、伝達麻酔、浸 潤麻酔、表面麻酔</p>
<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Solutions containing adrenaline should be used with caution in patients undergoing general anaesthesia with inhalation agents, such as halothane and enflurane, due to the risk of serious cardiac arrhythmias.</p>	<p>PRECAUTIONS General: Preparations containing a vasoconstrictor should be used with caution in patients during or following the administration of potent general anesthetic agents, since cardiac arrhythmias may occur under such conditions.</p>	<p>禁忌 ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬 併用禁忌 薬剤名等 ハロゲン含有吸入麻酔薬ハロタン等 臨床症状・措置方法 頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起 こすことがある。 機序・危険因子 これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容 体の感受性を亢進させる。</p>

2. アドレナリン

英国	米国	日本
<p>Epinephrine Injection 1:1000 Minijet Epinephrine Injection 1:10000 Minijet 2005年10月改訂 International Medication Systems (UK) Ltd</p>	<p>Epipen (epinephrine) Injection Epipen Jr (epinephrine) Injection 2009年2月改訂 DEY</p>	<p>ボスミン注 1mg 2009年9月改訂 第一三共株式会社</p>
<p>Therapeutic indications Epinephrine Injection 1:1000 Minijet Emergency treatment of anaphylaxis or acute angioneurotic oedema with airways obstruction, or acute allergic reactions. Epinephrine Injection 1:10000 Minijet Adjunctive use in the management of cardiac arrest. In cardiopulmonary resuscitation. Intracardiac puncture and intramyocardial injection of adrenaline may be effective when external cardiac compression and attempts to restore the circulation by electrical defibrillation or use of a pacemaker fail.</p>	<p>INDICATIONS AND USAGE Epinephrine is indicated in the emergency treatment of allergic reactions (anaphylaxis) to insect stings or bites, foods, drugs and other allergens as well as idiopathic or exercise-induced anaphylaxis. The EpiPen and EpiPen Jr auto-injectors are intended for immediate self-administration by a person with a history of an anaphylactic reaction. Such reactions may occur within minutes after exposure and consist of flushing, apprehension, syncope, tachycardia, thready or unobtainable pulse associated with a fall in blood pressure, convulsions, vomiting, diarrhea and abdominal cramps, involuntary voiding, wheezing, dyspnea due to laryngeal spasm, pruritis, rashes, urticaria or angioedema. The EpiPen and EpiPen Jr are designed as emergency supportive therapy only and are not a replacement or substitute for immediate medical or hospital care.</p>	<p>〔効能・効果〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解 気管支喘息, 百日咳 ○ 各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧 またはショック時の補助治療 ○ 局所麻酔薬の作用延長 ○ 手術時の局所出血の予防と治療 ○ 心停止の補助治療 ○ 虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止

英国	米国	日本
<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Volatile liquid anaesthetics such as halothane increase the risk of adrenaline-induced ventricular arrhythmias and acute pulmonary oedema if hypoxia is present.</p>	<p>該当記載なし</p>	<p>禁忌 ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬 併用禁忌 薬剤名等 ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬 臨床症状・措置方法 頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。 機序・危険因子 これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。</p>

3. ハロタン

英国	米国	日本
該当添付文書なし (ABPI)	Halothane Inhalant 2007年4月改訂 Hospira, Inc. (Discontinued)	フローセン 2009年12月改訂 武田薬品工業株式会社
	INDICATIONS Halothane is indicated for the induction and maintenance of general anesthesia.	【効能・効果】 全身麻酔
	ACTION Halothane sensitizes the myocardial conduction system to the action of epinephrine and levarterenol (norepinephrine), and the combination may cause serious cardiac arrhythmias. PRECAUTIONS Epinephrine or levarterenol (norepinephrine) should be employed cautiously, if at all, during Halothane anesthesia since their simultaneous use may induce ventricular tachycardia or fibrillation.	併用注意 薬剤名等 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、塩酸 ドパミン、塩酸ドブタミン等 臨床症状・措置方法 頻脈・心室細動等の不整脈があらわれることがある。 機序・危険因子 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。

4. セボフルラン

英国	米国	日本
<p>Sevofluranc 2010年1月改訂 Abbott Laboratories Limited</p>	<p>Ultane Liquid 2010年1月 Abbott Laboratories</p>	<p>セボフレン吸入麻酔薬 2009年10月改訂 丸石製薬株式会社</p>
<p>Therapeutic indications Sevofluranc is indicated for induction and maintenance of general anaesthesia in adult and paediatric patients for inpatient and outpatient surgery.</p>	<p>INDICATIONS AND USAGE Sevoflurane is indicated for induction and maintenance of general anesthesia in adult and pediatric patients for inpatient and outpatient surgery. Sevoflurane should be administered only by persons trained in the administration of general anesthesia. Facilities for maintenance of a patent airway, artificial ventilation, oxygen enrichment, and circulatory resuscitation must be immediately available. Since level of anesthesia may be altered rapidly, only vaporizers producing predictable concentrations of sevoflurane should be used.</p>	<p>■効能・効果 全身麻酔</p>

英国	米国	日本
<p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Sevoflurane is similar to isoflurane in the sensitisation of the myocardium to the arrhythmogenic effect of exogenously administered adrenaline.</p>	<p>CLINICAL PHARMACOLOGY Cardiovascular Effects A study investigating the epinephrine induced arrhythmogenic effect of sevoflurane versus isoflurane in adult patients undergoing transsphenoidal hypophysectomy demonstrated that the threshold dose of epinephrine (i.e., the dose at which the first sign of arrhythmia was observed) producing multiple ventricular arrhythmias was 5 mcg/kg with both sevoflurane and isoflurane. Consequently, the interaction of sevoflurane with epinephrine appears to be equal to that seen with isoflurane.</p>	<p>併用注意 薬剤名等 ・ アドレナリン製剤 (アドレナリン、ノルアドレナリン等) 臨床症状・措置方法 不整脈があらわれることがある。 本剤麻酔中、5µg/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、5µg/kg ~14.9µg/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。 機序・危険因子 本剤が心筋アドレナリン受容体の感受性を亢進する。</p>

5. イソフルラン

英国	米国	日本
Isoflurane (Forane) 2010年1月改訂 Abbott Laboratories Limited	Isoflurane (Forane) 2010年2月改訂 Baxter	フォーレン吸入麻酔薬 2009年9月改訂 アボットジャパン株式会社
Therapeutic indications Isoflurane is indicated as a general anaesthetic by inhalation.	INDICATIONS AND USAGE Isoflurane. USP may be used for induction and maintenance of general anesthesia. Adequate data have not been developed to establish its application in obstetrical anesthesia.	■効能・効果 全身麻酔
5.1 Pharmacodynamic properties Isoflurane appears to sensitise the myocardium to adrenaline to an even lesser extent than Enflurane. Limited data suggest that subcutaneous infiltration of up to 50ml of 1:200,000 solution adrenaline does not induce ventricular arrhythmias. in patients anaesthetised with isoflurane.	CLINICAL PHARMACOLOGY Isoflurane does not sensitize the myocardium to exogenously administered epinephrine in the dog. Limited data indicate that subcutaneous injection of 0.25 mg of epinephrine (50 mL of 1:200,000 solution) does not produce an increase in ventricular arrhythmias in patients anesthetized with isoflurane.	併用注意 薬剤名等 アドレナリン製剤 アドレナリン、ノルアドレナリン 臨床症状・措置方法 不整脈があらわれることがある。 本薬麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は 6.7 μ g/kg と報告されている。 この量は 60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液 80mL に相当する。 機序・危険因子 本薬が心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進する。

国内副作用報告の集積状況

1. リドカイン塩酸塩・アドレナリン及びアドレナリン

No	年齢 (年)	性別	一般的名称	副作用名 PT	転帰	ハロゲン含有吸入麻酔薬の併用	アドレナリン含有製剤使用が副作用発現後の治療目的	備考
1	76	男性	塩酸リドカイン・アドレナリン	心電図 ST 部分上昇	軽快	セボフルラン		
2	59	女性	アドレナリン	心筋症	回復	セボフルラン		
3	67	男性	アドレナリン	心室細動	回復	セボフルラン		
4	47	男性	塩酸リドカイン・アドレナリン	心室性頻脈、電気収縮解離、心筋症	回復	セボフルラン		
5	47	男性	アドレナリン	心室性頻脈	回復	セボフルラン		
6	81	男性	アドレナリン	心室細動	回復	セボフルラン		
7	77	男性	塩酸リドカイン・アドレナリン	洞停止	回復	セボフルラン		No.3-6 と同一症例
8	27	男性	塩酸リドカイン・アドレナリン	徐脈、ショック	後遺症あり	セボフルラン		No.3-8 と同一症例

2. ハロタン
集積は無い

3. セボフルラン

No	年齢 (年)	性別	一般的名称	副作用名 PT	転帰	アドレナリン含 有製剤の併用	アドレナリン含 有製剤使用が副 作用発現後の治 療目的	備考
1	6か月	男性	セボフルラン	心室細動	回復	アドレナリン	○	
2	75	男性	セボフルラン	心室性期外収縮、循環虚脱、完全 房室ブロック	回復	アドレナリン	○	
3	30	男性	セボフルラン	心停止	回復	アドレナリン	○	
4	42	女性	セボフルラン	完全房室ブロック	回復	アドレナリン	○	
5	80	男性	セボフルラン	急性心筋梗塞	回復	アドレナリン	○	
6	77	男性	セボフルラン	洞停止	回復	塩酸リドカ イン・アドレナリン		No.1-7 と同一 症例
7	62	女性	セボフルラン	トルサード ド ポアント	回復	アドレナリン	○	
8	27	男性	セボフルラン	徐脈、ショック、脳神経障害	後遺症 あり	塩酸リドカ イン・アドレナリン		No.1-8 と同一 症例
9	70	女性	セボフルラン	完全房室ブロック	回復	アドレナリン	○	
10	3	女性	セボフルラン	急性心不全、発熱	回復	アドレナリン		
11	61	男性	セボフルラン	心室性頻脈、低血圧、心電図 ST 部分上昇	回復	塩酸リドカ イン・アドレナリン		
12	70	女性	セボフルラン	徐脈、心停止	回復	アドレナリン	○	No.4-1 と同一 症例

4. イソフルラン

No.	年齢 (年)	性別	一般的名称	副作用名 PT	転帰	アドレナリン含 有製剤の併用	アドレナリン含 有製剤使用が副 作用発現後の治 療目的	備考
1	70	女性	イソフルラン	心停止、徐脈	回復	アドレナリン	○	No.3-12 と同 一症例

事務連絡
平成22年 6月 9日

アストラゼネカ株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」の要望について (回答)。

平成22年5月28日付けで、御社から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」について、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出された改訂案（別添）のとおり改訂して差し支えない。

【改訂案】

キシロカイン注射液 0.5%・1%・2%エビレナミン含有新旧対比表(.....:削除・.....:追記)

現行	改訂案															
<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) [共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)] 4.次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照) (1) <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</u> (2) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</u> (以下、略)</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) [共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)] 4.次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照) (1) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</u> (以下、現行通り)</p>															
<p>1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) [共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)] (以下、略)</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) [共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)] (1)～(4)(現行通り) (5) <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬を投与中の患者[頻脈、不整脈等を起こすおそれがある。]</u>(「相互作用」の項参照) (6) <u>肺気腫のある患者</u> (以下、現行通り)</p>															
<p>【使用上の注意】 3.相互作用 (1)[併用禁忌](併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="219 943 1070 1273"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等</u></td> <td><u>頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起すことがある。</u></td> <td><u>これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。</u></td> </tr> <tr> <td><u>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等)</u> (以下、略)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等</u>	<u>頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起すことがある。</u>	<u>これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。</u>	<u>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等)</u> (以下、略)			<p>【使用上の注意】 3.相互作用 (1)[併用禁忌](併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="1182 943 2033 1166"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等)</u> (以下、現行通り)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等)</u> (以下、現行通り)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
<u>ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン等</u>	<u>頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起すことがある。</u>	<u>これらの薬剤は、心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進させる。</u>														
<u>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等)</u> (以下、略)																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
<u>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミゾベンジル系、ゾテピン、リスヘリドン等)</u> (以下、現行通り)																

現行	改訂案															
<p>【使用上の注意】</p> <p>3.相互作用</p> <p>(2)【併用注意】(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="241 368 1093 488"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>三環系抗うつ薬 (以下、略)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	三環系抗うつ薬 (以下、略)			<p>【使用上の注意】</p> <p>3.相互作用</p> <p>(2)【併用注意】(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1198 368 2049 632"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン^{注1)}、イソフル ラン^{注2)}、セボフルラン^{注3)}</td> <td>頻脈、不整脈、場合によ っては心停止を起こすこ とがある。</td> <td>これらの薬剤は、心筋の アドレナリン受容体の感 受性を亢進させる。</td> </tr> <tr> <td>三環系抗うつ薬 (以下、現行通り)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) ハロタン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は2.1 μg/kgと報告されている¹⁾。 この量は60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)12.5mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)10mLに相当する。</p> <p>注2) イソフルラン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7 μg/kgと報告されている¹⁾。 この量は60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)40mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)32mLに相当する。</p> <p>注3) セボフルラン麻酔中、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²⁾。 アドレナリン5 μg/kgは60kgのヒトの場合、キシロカイン注射液0.5%、1%(10万倍希釈アドレナリン含有)30mLに相当し、キシロカイン注射液2%(8万倍希釈アドレナリン含有)24mLに相当する。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン ^{注1)} 、イソフル ラン ^{注2)} 、セボフルラン ^{注3)}	頻脈、不整脈、場合によ っては心停止を起こすこ とがある。	これらの薬剤は、心筋の アドレナリン受容体の感 受性を亢進させる。	三環系抗うつ薬 (以下、現行通り)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
三環系抗うつ薬 (以下、略)																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン ^{注1)} 、イソフル ラン ^{注2)} 、セボフルラン ^{注3)}	頻脈、不整脈、場合によ っては心停止を起こすこ とがある。	これらの薬剤は、心筋の アドレナリン受容体の感 受性を亢進させる。														
三環系抗うつ薬 (以下、現行通り)																
<p>【主要文献】</p> <p>1) Mather, L.E., et al.: Br. J. Anaesth., 48, 989, 1976 (以下、略)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) Johnston, R.R., et al.: Anesth. Analg., 55(5), 709, 1976 2) Navarro, R., et al.: Anesthesiology, 80, 545, 1994 3) Mather, L.E., et al.: Br. J. Anaesth., 48, 989, 1976 (以下、現行通り)</p>															



事 務 連 絡
平成22年 6月 9日

第一三共株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」の要望について (回答)

平成22年5月28日付けで、御社から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」について、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出された改訂案（別添）のとおり改訂して差し支えない。

【改訂案】

ボスミン新旧対比表 (..... ; 削除 ・ ; 追記)

ボスミン液

現 行	改訂案
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>1) <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</u></p> <p>2) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</u></p> <p>3) <u>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬</u> (ただし、緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者 (略)</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>1) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</u></p> <p>2) <u>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬</u> (ただし、緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. (現行通り)</p>

ボスミン注

現 行	改訂案
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>1) <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</u></p> <p>2) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</u></p> <p>3) <u>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬</u> (ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者 (略)</p>	<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>1) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</u></p> <p>2) <u>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬</u> (ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. (現行通り)</p>

ボスミン液

現 行	改訂案
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1)~2) (略)</p> <p>3) 肺気腫のある患者 (以下略)</p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1)~2) (現行通り)</p> <p>3) <u>ハロタン等のハロゲン吸入麻酔薬を投与中の患者</u> <u>[併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が増大するおそれがある。]([相互作用]の項参照)</u></p> <p>4) 肺気腫のある患者 (以下、現行通り)</p>

ボスミン注

現 行	改訂案
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の冠者には慎重に投与すること) 1) 高血圧の患者 (以下略)</p>	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 1) <u>ハロタン等のハロゲン吸入麻酔薬を投与中の患者</u> <u>[併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が増大するおそれがある。]([相互作用]の項参照)</u></p> <p>2) 高血圧の患者 (以下、現行通り)</p>

現 行			改 訂 案		
【使用上の注意】			【使用上の注意】		
3. 相互作用			3. 相互作用		
1) 併用禁忌(併用しないこと)			1) 併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。	抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)
抗精神病薬 (略)	(略)	(略)			
2) 併用注意(併用に注意すること)			2) 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害薬 (以下、略)	(略)	(略)	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン ¹⁾ 、イソフルラン ²⁾ 、セボフルラン ³⁾	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
			モノアミン酸化酵素阻害薬 (以下、現行通り)	(現行通り)	(現行通り)
			注 1) ハロタン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 2.1 μ g/kg と報告されている ¹⁾ 。この量は 60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液 25mL に相当する。		
			注 2) イソフルラン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 6.7 μ g/kg と報告されている ¹⁾ 。この量は 60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液 80mL に相当する。		
			注 3) セボフルラン麻酔中、5 μ g/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 μ g/kg ~ 14.9 μ g/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 ²⁾ 。 アドレナリン 5 μ g/kg は、60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液 60mL に相当する。		

ボスミン液・ボスミン注

現行	改訂案
<p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>1) 島本ら : 薬理学(医学書院) 340 (1964) 2) 高木ら : 薬物学(南山堂) 118 (1967)</p>	<p style="text-align: center;">【主要文献】</p> <p>1) <u>Johnston, R.R., et al. : Anesth. Analg., 55(5), 709 (1976)</u> 2) <u>Navarro, R., et al. : Anesthesiology, 80, 545 (1994)</u> 3) 島本ら : 薬理学(医学書院) 340 (1964) 4) 高木ら : 薬物学(南山堂) 118 (1967)</p>

..... : 削除 ・ : 追記

以上

事務連絡
平成22年 6月 9日

テルモ株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」の要望について（回答）

平成22年5月28日付けで、御社から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」について、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出された改訂案（別添）のとおり改訂して差し支えない。

【新旧対照表】 アドレナリン注射液（販売名：アドレナリン注0.1%シリンジ〔テルモ〕）

（； 削除 ・： 追記 ）

◆ 【禁忌】の項

現 行	改訂案
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次の薬剤を投与中の患者（「併用禁忌」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</u> 2) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬</u>、<u>α遮断薬</u> 3) <u>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤</u>、<u>アドレナリン作動薬</u> （ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。） <p>(2) 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者 （ 略 ）</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次の薬剤を投与中の患者（3.「相互作用」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬</u>、<u>α遮断薬</u> 2) <u>イソプロテレノール等のカテコールアミン製剤</u>、<u>アドレナリン作動薬</u> （ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。） <p>(2) （ 現行通り ）</p>

◆ 【使用上の注意】の項

現 行	改訂案
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 高血圧の患者 [本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。]</p> <p>(2)～(5) 略</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) ハロタン等のハロゲン吸入麻酔薬を投与中の患者 [併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が増大するおそれがある。]（「相互作用」の項参照）</p> <p>(2) 高血圧の患者 [本剤の血管収縮作用により、急激な血圧上昇があらわれるおそれがある。]</p> <p>(3)～(6)（以下、現行通り。（番号繰り下げ））</p>

現 行	改訂案															
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</td> <td>頻脈、心室細動発現の危険性が増大する...</td> <td>これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている...</td> </tr> <tr> <td>抗精神病薬 (略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する...	これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている...	抗精神病薬 (略)	(略)	(略)	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗精神病薬 (現行通り)</td> <td>(現行通り)</td> <td>(現行通り)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する...	これらの薬剤により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている...														
抗精神病薬 (略)	(略)	(略)														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)														

現 行			改訂案		
(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(2) 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害薬	(略)	(略)	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハコタン ^{注1)} 、インフルラン ^{注2)} 、セボフルラン ^{注3)}	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
(以下、略)			モノアミン酸化酵素阻害薬	(現行通り)	(現行通り)
			(以下、現行通り)		
			<p>注1) ハコタン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は2.1μg/kgと報告されている¹⁾。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液25mLに相当する。</p> <p>注2) イソフルラン麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は6.7μg/kgと報告されている²⁾。この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。</p> <p>注3) セボフルラン麻酔中、5μg/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、5μg/kg～14.9μg/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³⁾。 アドレナリン5μg/kgは、60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液60mLに相当する。</p>		

◆【主要文献】の項

現 行	改訂案
<p>【主要文献】</p> <p>1) テルモ株式会社：PF-01ADの安定性試験(社内資料)</p>	<p>【主要文献】</p> <p>1) Johnston R.R. et al. : Anesth. Analg. 1976; 55(5) : 709.</p> <p>2) Navarro R. et al. : Anesthesiology. 1994; 80 : 545.</p> <p>3) テルモ株式会社：PF-01ADの安定性試験(社内資料)</p>

以上



事 務 連 絡
平成22年 6月 9日

マイラン製薬株式会社 御中

厚生労働省医薬食品局安全対策課

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」の要望について (回答)

平成22年5月28日付けで、御社から厚生労働省医薬食品局安全対策課長あて提出のあった「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて」について、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会における検討結果を踏まえ、下記のとおり回答します。

記

添付文書の「使用上の注意」について、提出された改訂案（別添）のとおり改訂して差し支えない。

【改訂案】

エピペン新旧対比表 (..... : 削除 ・ : 追記)

現 行	改 訂 案															
<p style="text-align: center;">【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>次の薬剤を投与中の患者(「併用禁忌」の項参照)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬 2. ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬 	<p style="text-align: center;">【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>次の薬剤を投与中の患者(「併用禁忌」の項参照)</p> <p>ブチロフェノン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬</p>															
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 1) 高血圧の患者 (以下略) 	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 1) ハロタン等のハロゲン吸入麻酔薬を投与中の患者[併用により心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられており、頻脈、心室細動等の発現の危険性が增大するおそれがある。](「相互作用」の項参照) 2) 高血圧の患者 (以下、現行通り) 															
<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> 1) 併用禁忌(併用しないこと) <table border="1" data-bbox="228 884 1077 1182"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</td> <td>頻脈、心室細動発現の危険性が增大する。</td> <td>これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>抗精神病薬 (略)</td> <td>(略)</td> <td>(略)</td> </tr> </tbody> </table> 	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が增大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。	抗精神病薬 (略)	(略)	(略)	<p style="text-align: center;">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> 1) 併用禁忌(併用しないこと) <table border="1" data-bbox="1184 884 2033 1043"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗精神病薬 (現行通り)</td> <td>(現行通り)</td> <td>(現行通り)</td> </tr> </tbody> </table> 	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬	頻脈、心室細動発現の危険性が增大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。														
抗精神病薬 (略)	(略)	(略)														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)														

現 行			改 訂 案		
2) 併用注意(併用に注意すること)			2) 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害薬	(略)	(略)	ハロゲン含有吸入麻酔薬 ハロタン ¹⁾ 、イソフルラン ²⁾ 、セボフルラン ³⁾	頻脈、心室細動発現の危険性が増大する。	これらの薬剤により、心筋のカテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
(以下、略)			モノアミン酸化酵素阻害薬	(現行通り)	(現行通り)
			(以下、現行通り)		
			注 1) ハロタン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 2.1 μ g/kg と報告されている ¹⁾ 。 この量は 60kg のヒトの場合、エピペン注射液 0.3mg (20 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 25mL に相当し、エピペン注射液 0.15mg (40 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 50mL に相当する。		
			注 2) イソフルラン麻酔中のヒトの 50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量(粘膜下投与)は 6.7 μ g/kg と報告されている ¹⁾ 。 この量は 60kg のヒトの場合、エピペン注射液 0.3mg (20 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 80mL に相当し、エピペン注射液 0.15mg (40 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 160mL に相当する。		
			注 3) セボフルラン麻酔中、5 μ g/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 μ g/kg ~ 14.9 μ g/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 ²⁾ 。 アドレナリン 5 μ g/kg は、60kg のヒトの場合、エピペン注射液 0.3mg (20 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 60mL に相当し、エピペン注射液 0.15mg (40 万倍希釈アドレナリン含有溶液) 120mL に相当する。		
【主要文献】			【主要文献】		
1) 薬理学(医学書院), 340, (1964)			1) Johnston, R.R., et al.: Anesth. Analg., 55(5), 709 (1976)		
2) 薬物学(南山堂), 118, (1967)			2) Navarro, R., et al.: Anesthesiology, 80, 545 (1994)		
3) グッドマン・ギルマン薬理書・第 9 版(廣川書店), 268, 1999			3) 薬理学(医学書院), 340, (1964)		
			4) 薬物学(南山堂), 118, (1967)		
			5) グッドマン・ギルマン薬理書・第 9 版(廣川書店), 268, 1999		

..... ; 削除 ; 追記
以上