

平成 22 年 5 月 28 日

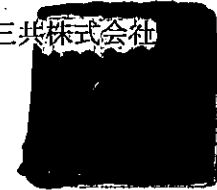
厚生労働省 医薬食品局
安全対策課 森 和彦 殿

「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

アストラゼネカ株式会社



第一三共株式会社



テルモ株式会社



マイラン製薬株式会社



1.本添付文書改訂の要望書の提出に至るまでの経緯

先般日本麻酔科学会から厚生労働省へ提出された要望書『「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』に基づき、本剤併用に関する成書および関連文献、海外添付文書、使用実態調査等の資料を様々な観点から再度検討し直し、これまでの歴史的経過も含めて総合的に勘案した結果、以下のような文言に改訂することが適切と判断するに至り、今般、アドレナリン注射剤、リドカイン注射液アドレナリン含有製剤所有の各社共同のもとに本添付文書改訂の要望書を提出することとした。

2.使用実態

ハロゲン含有吸入麻酔薬と、アドレナリンあるいはリドカイン注射液アドレナリン含有製剤との併用は、一般に外科手術、特に形成外科、小児科領域において、出血量の抑制による術野の確保、および術後疼痛の軽減を目的として使用されている^{1),2),3)}。

一般的な麻酔、あるいは外科系成書においても、ハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリンとの併用の際の不整脈の発現に関して、高炭酸血症などの注意点とともに、ハロタン麻酔下におけるアドレナリン投与量の上限について記載され、注意喚起が行われてはいるものの、併用禁忌との記載は認められていない。これら成書の中にはセボフルラン・イソフルランについては、比較的安全とする記載があり、更にハロタンにおいても注意の上、使用しうるとする記載も見られる⁸⁾。ハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリン、あるいはリドカイン注射液アドレナリン含有製剤の併用は、臨床において一般的に広く行われてきたものと考えられる。また、現在ではハロタンの使用頻度は極めて低い。

なお、臨床の医師によると、希釈の簡便さにより濃度設定ミスを防ぎ、浸潤・伝達麻酔による鎮痛および出血予防の両方を期待できる、リドカイン注射液アドレナリン含有製剤を使用することが多いということであった。

3.現在の国内における添付文書の記載状況

別添①

アドレナリン製剤（アドレナリン注射剤、リドカイン注射液アドレナリン含有）の添付文書において、ハロゲン含有吸入麻酔薬（ハロタン、イソフルラン、セボフルラン）は併用禁忌に設定されている。反対に、ハロゲン含有吸入麻酔薬の添付文書において、アドレナリン製剤は併用注意に設定されており、ねじれ現象を生じている。

4.臨床試験

ヒトにおけるハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリン併用時の不整脈発生について検討した報告は、検討例数も少なく古い報告であるため、現状での明確な見解を提示するこ

とは困難であるが、参考に以下に示す。

・エンフルラン・イソフルラン・ハロタンによる比較試験⁴⁾

ハロタン麻酔群にくらべイソフルラン麻酔群では、約3倍のED50値を示した。

また、ハロタン麻酔時のアドレナリンに0.5%リドカインを加えるとED50値は約50%増加した。

・イソフルラン・ハロタン麻酔による比較試験⁵⁾

ハロタン麻酔群のみで不整脈の発現があり、統計的な有意差はないものの、アドレナリン併用時の不整脈発生について、イソフルランはハロタンより安全性が高い可能性が示唆された。

・デスフルラン・イソフルラン麻酔による比較試験⁶⁾

両剤とも7.0µg/kg未満のアドレナリンの投与量では、不整脈の発現はなかった。

・イソフルラン・セボフルラン麻酔による比較試験⁷⁾

不整脈の発現に関して両剤で同等であり、5.0µg/kg未満の投与量では不整脈の発現はなかった。

以上より、ハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリン製剤の併用において、ハロタン麻酔はイソフルラン、セボフルラン麻酔と比較して不整脈の発現のリスクがやや高いが、ハロタン、及びイソフルラン、セボフルラン麻酔は臨床において、十分に注意を払うことで使用できる範疇と考えられた。

5. 外国における状況（添付文書比較）

別添②

アドレナリン、リドカイン注射液アドレナリン含有製剤、ハロゲン含有吸入麻酔薬の添付文書における代表的な記載状況を、イギリス（EU）、アメリカ、日本の添付文書と比較した。

- ・欧米におけるアドレナリンの効能・効果は、アナフィラキシーショックや心停止であり、局所麻酔の作用延長や術野の出血予防と治療を効能に持つのは日本のアドレナリンのみであった。
- ・ハロゲン含有吸入麻酔薬を併用禁忌としているのは、日本のアドレナリンおよびリドカイン注射液アドレナリン含有製剤のみであった。
- ・アドレナリンに対するハロタンでの記載は、日本、アメリカとも併用注意としての記載である。
- ・イソフルランでの記載は、日本では併用注意であるが、イギリス（EU）では薬理学的特性の項に、アメリカでは臨床薬理学の項に、心筋のアドレナリン感受性に関する情報が記載されており、相互作用の項には記載は無かった。
- ・セボフルランでの記載では、日本では併用注意であるが、イギリスでは相互作用の項にイソフルランと同等と記載されていた。アメリカでは臨床薬理学の項に情報（アド

レナリンによる不整脈誘発作用に関するセボフルランとイソフルランの比較試験の結果)が記載されており、相互作用の項には記載は無かった。

各添付文書情報、およびこれらの記載を一覧表としたものを添付する。

6.改訂案

現在、手術の際にハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリンあるいはリドカイン注射液アドレナリン含有製剤との併用使用を行うケースが多いことが明らかとなった。これらの患者に対し、本剤の併用手技による手術などが実施できなくなる可能性があることは、大きな不利益になるものと予想される。

従って、「禁忌」と規定し使用を規制することよりも、当該患者の状態を十分に把握した医師が、その知識、経験、技術のもとに、細心の注意を払った上で柔軟に対応することが出来るように「併用注意」とし注意喚起することの方が、患者の利益につながり、妥当であると考えられる。

また、効能・効果、成分含量が異なるアドレナリン注射液キット製剤、及びアドレナリン外用液についてもアドレナリン注射液と同様の理由で併用注意とすることが妥当であると考えられる。

別添③ 新旧対比表添付

- 1) 岩井誠三 監修：小児麻酔ハンドブック, p157, 南江堂, 1994
- 2) 鬼塚卓弥：形成外科手術書 改訂第3版 基礎編, p9 南江堂, 1996
- 3) 萩野洋一編：臨床耳鼻咽喉科頭頸部外科全書 第11巻B, p49, 金原出版, 1990
- 4) Johnston, R.R. et al.: Anesthesia and Analgesia Current Researches. 55(5), 709, 1976
- 5) 和久井宣秀ら：基礎と臨床, 22(16), 265, 1988
- 6) Moore M.A. et al.: Anesthesiology, 79, 943, 1993
- 7) Navarro R., et al.: Anesthesiology, 80, 545, 1994
- 8) 吉矢生人 編集：麻酔科入門, p403, 永井書店, 1997

別添1 相互作用記載比較

2010年5月

	ボスミン注 1mg エピペン注射液 アドレナリン注 0.1% シリンジ「テルモ」	キシロカイン注射液 エピレナミン含有	フローセン	フォーレン吸入麻酔薬	セボフレン吸入麻酔薬
改訂年月	2009年9月(第7版) 2009年9月(第5版) 2009年9月(第5版)	2009年6月(第9版)	2009年12月(第7版)	2009年9月(第1版)	2009年10月(第2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	ハロタン等のハロゲン 含有吸入麻酔薬	ハロゲン含有吸入麻酔 薬 ハロタン等	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、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	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	頻脈、心室細動発現の 危険性が増大する。	頻脈、不整脈、場合によ っては心停止を起こす ことがある。	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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。	不整脈があらわれること がある。 本剤麻酔中、 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 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つた が、 $5\mu\text{g}/\text{kg}\sim 14.$ $9\mu\text{g}/\text{kg}$ 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	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。	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。	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。	本薬が心筋のアドレナ リン受容体の感受性を 亢進する。	本剤が心筋アドレナリン 受容体の感受性を亢進 する。

	UK	US	日本
Epinephrine	Epinephrine Injection 1:1000 Minijet Epinephrine Injection 1:10000 Minijet 2005年10月改訂 International Medication Systems (UK) Ltd	Epipen (epinephrine) Injection Epipen Jr (epinephrine) Injection 2009年2月改訂 DEY	ボスミン注 1mg(2009年9月改訂)第一三共株式会社 エピペン注射液(2009年9月改訂)マイラン製薬株式会社 アドレナリン注 0.1%シリンジ(2009年9月改訂)テルモ株式会社
	<p>Therapeutic indications</p> <p>Epinephrine Injection 1:1000 Minijet Emergency treatment of anaphylaxis or acute angioneurotic oedema with airways obstruction, or acute allergic reactions.</p> <p>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</p> <p>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>ボスミン注</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 <p>エピペン</p> <p>【効能・効果】</p> <p>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）</p> <p>アドレナリン注シリンジ「テルモ」</p> <p>【効能・効果】</p> <p>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</p>

	UK	US	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</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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>

	UK	US	日本
Lidocaine hydrochloride and epinephrine	Xylocaine 1% and 2% with Adrenaline 2009年7月改訂 AstraZeneca UK Limited	Xylocaine (lidocaine hydrochloride) Injection / Xylocaine (lidocaine hydrochloride and epinephrine) Injection 2010年2月改訂 AstraZeneca LP	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
	Therapeutic indications Xylocaine with Adrenaline is indicated for the production of local anaesthesia by the following techniques: - Local infiltration - Minor and major nerve blocks	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.	【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
	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.	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.	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。

	UK*	US*	日本
Halothane	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 エピネフリン、ノルエピネフリン、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。

* 英国・米国では、経済的な理由により販売中止された。

	UK	US	日本
Isoflurane	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 μg/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。

	UK	US	日本
Sevoflurane	Sevoflurane 2010年1月改訂 Abbott Laboratories Limited	Ultane Liquid 2010年1月 Abbott Laboratories	セボフレン吸入麻酔薬 2009年10月改訂 丸石製薬株式会社
	Therapeutic indications Sevoflurane is indicated for induction and maintenance of general anaesthesia in adult and paediatric patients for inpatient and outpatient surgery.	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.	■効能・効果 全身麻酔
	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.	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.	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、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。 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。

	英国	米国	日本
エピネフリン	Epinephrine Injection 1:1000 Minijet Epinephrine Injection 1:10000 Minijet 2005年10月改訂 International Medication Systems (UK) Ltd	Epipen (epinephrine) Injection Epipen Jr (epinephrine) Injection 2009年2月改訂 DEY	ボスミン注 1mg(2009年9月改訂)第一三共株式会社 エピペン注射液(2009年9月改訂)マイラン製薬株式会社 アドレナリン注 0.1%シリンジ(2009年9月改訂)テルモ株式会社
	治療適応 Epinephrine Injection 1:1000 Minijet アナフィラキシー、気道閉塞を伴う急性血管神経性浮腫、急性アレルギー反応の緊急治療 Epinephrine Injection 1:10000 Minijet 心停止の補助治療 心肺蘇生時 体外式心マッサージおよび電子的除細動またはペースメーカーによる循環回復の効果が認められない場合、心内穿刺後、アドレナリンの心筋内注入が有効な場合がある。	適応および用法 エピネフリンは、虫さされ、食物、薬剤、その他のアレルギー誘発物質によるアレルギー反応（アナフィラキシー）、特発性アナフィラキシー、運動誘発性アナフィラキシーの緊急治療に用いる。 EpiPen および EpiPen Jr 自動注入器は、アナフィラキシー反応の既往がある患者が迅速に自己投与を行うことを目的としている。このような反応は、曝露後数分以内に発症し、顔面紅潮、懸念、失神、頻脈、血圧降下に伴う糸様脈または触知しがたい脈拍、けいれん、嘔吐、下痢およびけいれん性腹痛、不随意排尿、喘鳴、喉頭けいれんによる呼吸困難、掻痒、発疹、蕁麻疹、血管性浮腫がみられる。EpiPen および EpiPen Jr は緊急支持療法としてのみデザインされており、応急処置または病院での処置の代用となるものではない。	ボスミン注 【効能・効果】 ○ 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 エピペン 【効能・効果】 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） アドレナリン注シリンジ「テルモ」 【効能・効果】 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
	4.5 他の医薬品との相互作用、その他の相互作用 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心室性不整脈や急性肺水腫のリスクが増加する。	該当記載なし	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。

	英国	米国	日本
塩酸リドカイン・エピネフリン	キシロカイン1%および2%アドレナリン含有 2009年7月改訂 AstraZeneca UK Limited	キシロカイン（塩酸リドカイン）注射液/キシロカイン（塩酸リドカイン・エピネフリン）注射液 2010年2月改訂 AstraZeneca LP	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
	治療適応 アドレナリン含有キシロカインは以下の手技で行う局所麻酔に用いる。 -局所浸潤 -主要および非主要神経ブロック	適応および用法 キシロカイン（塩酸リドカイン）注射液は、皮下注射等浸潤による局所麻酔、腕神経叢ブロック等末梢神経ブロック、腰椎仙骨ブロック等の中枢神経ブロックによる局所静脈麻酔に適応がある。これらの方法について標準テキストに記載されている認められた手順を順守すること。	【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
	4.5 他の医薬品との相互作用、その他の相互作用 重篤な心不整脈のリスクのため、ハロ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、アドレナリンを含有する溶液は慎重に使用すること。	使用上の注意 一般的な注意 強力な全身麻酔薬の投与中・投与後の患者では、心不整脈が発現する可能性があるため、血管収縮薬を含有する製品は慎重に使用すること。	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。

	英国*	米国*	日本
ハロタン	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
		適応 ハロタンは全身麻酔の導入および維持に用いる。	【効能・効果】 全身麻酔
		作用 ハロタンは、エピネフリンおよびレバルテレンール（ノルエピネフリン）の作用に対する心筋伝導系の感受性を亢進するため、併用により重篤な心不整脈が発現することがある。 使用上の注意 ハロタンによる麻酔を実施中はエピネフリンやノルエピネフリンの使用はいかなる場合も慎重に行うこと。同時使用により、心室性頻脈や心室細動が誘発される場合がある。	併用注意 薬剤名等 カテコールアミンを含有する医薬品 エピネフリン、ノルエピネフリン、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。

* 英国・米国では、経済的な理由により販売中止された。

	英国	米国	日本
イソフルラン	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
	治療適応 イソフルランは吸入による全身麻酔に用いる。	適応および用法 イソフルラン USP は全身麻酔の導入および維持に用いる。 産科麻酔での投与を確立する十分なデータは得られていない。	■効能・効果 全身麻酔
	5.1 薬力学的特性 イソフルランは心筋のアドレナリン感受性を増加させるが、その程度はエンフルランよりも低いとみられる。データは限られているが、イソフルランによる麻酔中の患者では、1：200,000 希釈液最大 50mL を皮下投与した場合、アドレナリン誘発性心室性不整脈はみられないことが示されている。	臨床薬理学 イヌにエピネフリンを投与した場合、イソフルランによる心筋の感受性亢進はみられない。データは限られているが、イソフルランによる麻酔を実施した患者では、エピネフリン 0.25mg (1：200,000 希釈液 50mL) を皮下注射した場合、アドレナリン誘発性心室性不整脈の増加はみられないことが示されている。	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 μg/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。

	英国	米国	日本
セボフルラン	<p>Sevoflurane 2010年1月改訂 Abbott Laboratories Limited</p> <p>治療適応 セボフルランは、成人および小児における、入院または外来での手術の全身麻酔の導入および維持に用いる。</p>	<p>Ultane Liquid 2010年1月 Abbott Laboratories</p> <p>適応および用法 セボフルランは、成人および小児における、入院または外来での手術の全身麻酔の導入および維持に用いる。 全身麻酔における投与の経験がある者が投与すること。患者の気道維持の設備、人工呼吸器、酸素濃縮装置、循環蘇生機器が直ちに利用できるようにしておくこと。麻酔深度は急速に変化することがあるため、セボフルランを予測可能な濃度にできる吸入器のみを用いること。</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>■効能・効果 全身麻酔</p>
	<p>4.5 他の医薬品との相互作用、その他の相互作用 セボフルランのアドレナリン投与による不整脈誘発に対する心筋感受性の亢進は、イソフルランと同様である。</p>	<p>臨床薬理学 心血管への作用 経蝶形骨下垂体切除実施中の成人患者における、エピネフリンによる不整脈誘発作用に関するセボフルランとイソフルランの比較試験では、多発性心室性不整脈を起こすエピネフリンの用量（不整脈の最初の兆候が認められた用量）は、セボフルラン、イソフルランともに5mcg/kgであった。 このように、セボフルランとエピネフリンの相互作用はイソフルランで見られるものと同じであるとみられる。</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>

【改訂案】

キシロカイン注射液 0.5%・1%・2%エピ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="203 906 1081 1246"> <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こすことがある。</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>抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ゾテピン、リスペリドン等) (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こすことがある。</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>	抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ゾテピン、リスペリドン等) (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="1196 906 2074 1134"> <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(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ゾテピン、リスペリドン等) (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	抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ゾテピン、リスペリドン等) (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こすことがある。</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>														
抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ゾテピン、リスペリドン等) (以下、略)																
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミノジベンジル系、ゾテピン、リスペリドン等) (以下、現行通り)																