

* * 2019年3月改訂 (第7版)
* 2014年8月改訂

貯法：遮光，密栓，室温保存
使用期限：ラベル，ケースに記載

吸入麻酔剤
劇薬，処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方 イソフルラン フォーレン[®] 吸入麻酔液

日本標準商品分類番号
871119

承認番号
22100AMX00468000
薬価収載
2009年9月
販売開始
1990年4月
再審査結果
1998年3月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

Forane[®]

■禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1)本薬又は他のハロゲン化麻酔薬に対して過敏性のある患者
- (2)血族に悪性高熱がみられた患者〔悪性高熱があらわれやすいとの報告がある。〕

■組成・性状

販売名	フォーレン吸入麻酔液
成分・含量 (1 mL中)	日局 イソフルラン・1 mL
添加物	化学的に安定なため，安定剤は添加されていない。
性状	無色透明の流動性の液

■効能・効果

全身麻酔

■用法・用量

導入：睡眠量の静脈麻酔薬を投与し，イソ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，イソフルラン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。本薬による導入では，最初0.5%から始めて徐々に濃度を上げ，手術に必要な濃度にするのが望ましい。通常，4.0%以下の濃度で導入できる。

維持：患者の臨床徴候を観察しながら，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，2.5%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)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。〕
- (4)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (5)アドレナリン含有製剤を投与中の患者〔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 (「相互作用」の項参照)。〕
- (6)心疾患及び心電図異常のある患者〔QT延長，心室頻拍 (torsades de pointesを含む)，心室細動，完全房室ブロック等が出現し，心停止に至ることがある (「副作用」の項参照)。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本薬の使用に際しては，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。
- (2)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。
- (3)麻酔を行う際には，原則として麻酔前投薬を行うこと。
- (4)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。

- (5)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。
- (6)麻酔の影響が完全に消失するまでは，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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	頻脈，不整脈，場合によっては心停止を起こすことがある。 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 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。	本薬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知られている。
筋弛緩薬 ベクロニウム臭化物 スキサメトニウム塩化物水和物等	筋弛緩薬の作用を増強するため，本薬による麻酔中，筋弛緩薬を投与する場合には減量すること。	相互に作用を増強させるためと考えられる。
Ca拮抗剤	低血圧，陰性変力作用等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。	
中枢神経抑制作用を有する薬剤 オピオイド系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等	呼吸抑制等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。	

4. 副作用

承認時及び承認後6年間 (1990年1月～1996年1月) の調査において，総症例11,917例中，手術中又は手術後の副作用は536例 (4.5%) にみられた。主なものは，不整脈211件 (1.8%)，血圧変動193件 (1.6%) であった。臨床検査値の変動としては，肝機能検査値の変動100例 (0.8%) 等がみられた。

(1) 重大な副作用

- 1) 悪性高熱 (0.1%未満)：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，ソーダライムの異常過熱・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 (ポルトワイン色尿) 等を伴う重篤な悪性高熱があらわれることがある。本薬を使用中，もしくは使用後に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。また，本症は腎不全を続発することがあるので，尿量の維持を図ること。
- 2) 呼吸抑制 (0.1～5%未満)：麻酔中，呼吸抑制 (咳，喉頭痙攣，気管支痙攣等) があらわれることがある。
- 3) ショック，アナフィラキシー (頻度不明)：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，血管浮腫 (顔面浮腫，喉頭浮腫等)，全身紅潮，蕁麻疹等の異常が認められた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。

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、短期間内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性のあることが報告されている。

5) QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、完全房室ブロック、心停止（いずれも頻度不明）：QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、完全房室ブロック等が出現し、心停止に至ることがあるため、異常が認められた場合には、本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。

(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	頻度不明
精神神経			激越、譫妄
循環器	不整脈(徐脈、頻脈を含む)、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	痙攣

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カ月から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

イソ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、低濃度から高振幅徐波傾向を示し、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

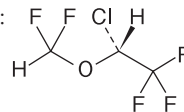
健康成人に本剤1.8%を1時間吸入させたとき、麻酔深度の増加に伴い1回換気量は低下したが、呼吸数は不変又は軽度増加した²⁾。他の吸入麻酔薬と同様、本剤の呼吸抑制作用は強く、本剤による麻酔中は患者の換気動態の観察を十分に行い、必要に応じて補助ないしは調節呼吸を行うのが望ましい⁷⁾。

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、心筋のアドレナリンに対する感受性を高める^{1),16)}。

■有効成分に関する理化学的見解

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：イソフルラン Isoflurane (JAN)

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

分子式：C₂HClF₅O

分子量：184.49

沸 点：47～50℃

比重 d_4^{20} ：1.500～1.520

屈折率 n_D^{20} ：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*-キシレンと混和する。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. 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。
2. 本剤の瓶頸部には、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。
3. 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。また、一酸化炭素が発生するおそれがあるため、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

フォーレン吸入麻酔液：250mL/瓶×1

■主要文献

- 1) R. R. Johnston, et al. : Anesthesia and Analgesia, **55** : 709, 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. Anaeth. 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**

アツヴィ合同会社 くすり相談室

〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21

フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie
製造販売(輸入)元 **アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦 3-1-21