

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：「取扱い上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号
871119

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

劇薬
処方せん医薬品^{注)}

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

®登録商標

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1mL中セボフルラン1mL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：無色透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。〕

- (10) 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(「3.相互作用」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)	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起すことがある。 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 ¹⁾ 。 アドレナリン5 μg/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。	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知られている。
非脱分極性筋弛緩剤 (バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物等)	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 (ニトロプルシドナトリウム等)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 (ジルチアゼム塩酸塩等)	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、フェンタニルク エン酸塩等)	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

- 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過熱・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(ポットワイン色尿)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水和物の静脈内投与、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、本症は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持を図ること。
- 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。
- 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。
- 痙攣、不随意運動(頻度不明)**：周期性に痙攣、不随意運動(主としてミオクローヌ様)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。
- 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。
- 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

- 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。
- 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。

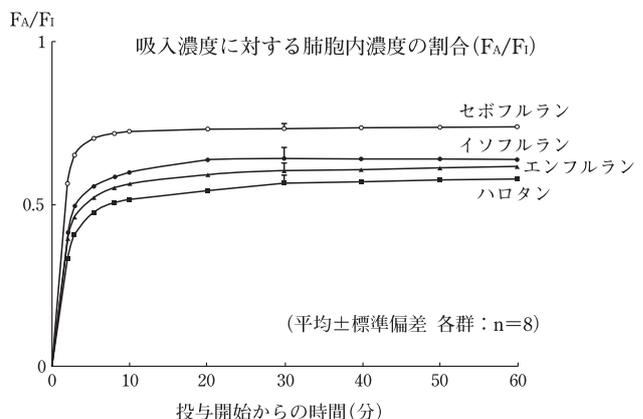
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
- 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⁾

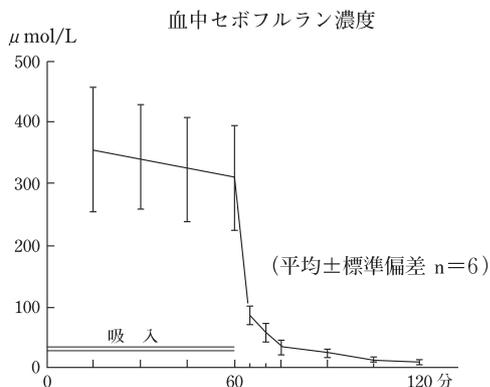
吸入濃度に対する肺胞内濃度の割合(F_A/F_I)はエンフルランやハロタンに比べて高い。



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)}

健常成人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²⁾

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・酸素混合ガス(5:3:2)中、1.1 MAC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⁵⁾

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,すぐれた麻酔深度調節性が認められた。

2.使用成績調査⁶⁾

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^{3),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,適当な補助も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,ハロタンに比し軽度であった。また,イヌでの実験で,AV伝導,特にヒスブルキン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)(JAN)

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

分子式: $C_4H_3F_7O$

分子量:200.05

沸点:約58.6℃

比重_{d₂₀}: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:7.90kcal mol⁻¹(=39.5cal g⁻¹)

比熱:0℃;0.291cal/g・℃,20℃;0.300cal/g・℃,

40℃;0.314cal/g・℃

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

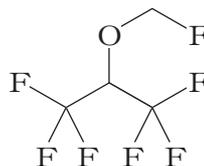
性状:無色澄明の流動しやすい液である。

エタノール(99.5)と混和する。

水に極めて溶けにくい。

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液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) 太城力良他:新薬と臨床, 36(2), 194(1987)
- 13) Imamura, 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** (改訂箇所: ———)

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。

アッヴィ合同会社 くすり相談室

〒108-6302 東京都港区三田3-5-27

フリーダイヤル 0120-587-874

** 発売元

abbvie

アッヴィ合同会社
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