

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）

日時：平成22年6月8日（火）18：00～

場所：はあといん乃木坂413号室

議事次第：

1. 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
2. ディート（忌避剤）の安全性について
3. その他

平成22年度第2回薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

配付資料一覧

<議題1 関連資料>

資料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）

参考資料1-1 「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（社団法人日本麻酔科学会要望書）

参考資料1-2 吸入麻酔薬による全身麻酔中の局所への血管収縮剤（エピネフリン）の使用状況ならびに偶発症発生に関する緊急アンケート（社団法人日本麻酔科学会調査）

参考資料1-3 「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（アドレナリン含有製剤製造販売企業提出資料）

参考資料1-4 アドレナリン含有製剤及びハロゲン系吸入麻酔薬添付文書

<議題2 関連資料>

資料2-1 ディート製剤の安全対策の経緯

資料2-2 ディート製剤の神経系への影響に関する試験結果

資料2-3 国内における副作用等の発生状況、安全性に関する国内外の研究報告等の状況

参考資料2-1 ディート（忌避剤）に関する検討会（平成17年8月）
資料

参考資料2-2 ディートを含有する医薬品及び医薬部外品に関する安全対策について（平成17年8月24日付 薬食安発第0824003号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）

参考資料2-3 ディート製剤添付文書

<議題3関連資料>

参考資料3-1 レブラミド適正管理手順 (RevMate®) (案) の検討状況
について

参考資料3-2 ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る
副作用報告の報告件数等について

薬機発第 0607019 号
平成 22 年 6 月 7 日

厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤 達也

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書

平成 22 年 5 月 28 日付薬食安発 0528 第 4 号により厚生労働省医薬食品局安全対策課長より依頼があった、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調査について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構での調査の結果を以下の通り報告する。

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 2.1 μ g/kg、イソフルランで 6.7 μ g/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 3.7 μ g/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 \pm 4.3 ng/ml) と比較して、セボフルラン (275.7 \pm 71.0 ng/ml) 及びイソフルラン (149.2 \pm 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 5 μ g/kg 未満では心室性期外収縮を発現せず、5-14.9 μ g/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 例が軽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</u>[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、<u>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="309 754 1081 954"> <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 ハロタン等</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> </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。					

現行

3.相互作用

[併用注意] (併用に注意すること)
(略)

改訂案

3.相互作用

(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
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 筋のアドレナリンに 対する感受性を亢進 させることが知られ ている。

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、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。

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、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。

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、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。

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>	<u>テルモ(株)</u>	・ <u>下記疾患に基づく気管支痙攣の緩解</u> <u>気管支喘息、百日咳</u> ・ <u>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</u> ・ <u>心停止の補助治療</u>
	① <u>エピペン注射液 0.15mg</u> ② <u>エピペン注射液 0.3</u>	<u>マイラン製薬(株)</u>	<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	フローゼン	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。 本剤麻酔中のヒトの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。	本剤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
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 - Epidural block	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。

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
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
<p>Therapeutic indications Sevoflurane 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
<p>Isoflurane (Forane) 2010年1月改訂 Abbott Laboratories Limited</p>	<p>Isoflurane (Forane) 2010年2月改訂 Baxter</p>	<p>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</p>
<p>Therapeutic indications Isoflurane is indicated as a general anaesthetic by inhalation.</p>	<p>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.</p>	<p>■効能・効果 全身麻酔</p>
<p>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.</p>	<p>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.</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 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6.7µg/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。</p>

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

2008年5月23日

厚生労働省
医薬食品局 安全対策課
課長 殿

社団法人日本麻酔科学会
理事長 並木 昭義

要 望 書

「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

謹啓

平素より本学会の活動についてご理解ご支援を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、本年1月、「アドレナリン含有局所麻酔剤」(キシロカイン注射液エピレナミン含有)の添付文書が当該会社からの申請を受け改訂され、「アドレナリン注射液」(ボスミン注)に準拠して「ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬」が従来の「併用注意」より「禁忌」となりました。これにより臨床現場では非常に大きな影響を受け、全身麻酔管理に混乱、支障をきたす事態が生じています。

「アドレナリン注射液」は、外科手術時、特に耳鼻科領域・形成外科領域の手術において、単独または局所麻酔薬に添加(含有を含む)され、手術時の局所出血の予防と治療、また局所麻酔薬の作用延長を目的に広く用いられています。これらの手術を全身麻酔下に行う場合、現在吸入麻酔薬としてはセボフルランあるいはイソフルランが主に使用されています。一般的に吸入麻酔薬は心筋のカテコラミン感受性を高めるといわれていますが、ハロタン>イソフルラン>セボフルランの順に高いとされ、現在我が国の臨床現場で汎用されているセボフルラン、イソフルランは重篤な不整脈の発生のリスクは大幅に低いとされています。また全身麻酔中は、心電図等のさまざまなモニタリングが行われ、手術中に発生する不整脈等の異常を速やかに発見し対応できる環境が整っています。

従来「アドレナリン注射液」の添付文書において、シクロプロパン、ハロタン及びトリクロルエチレン等のハロゲン含有吸入麻酔薬(現在ではシクロプロパン、トリクロルエチレンは発売中止に伴い削除)は、頻脈・心室細動の危険が増大するという理由で禁忌となっておりましたが、これは「セボフルラン、イソフルラン」等の安全性の高いハロゲン含有吸入麻酔薬が登場する以前に策定されたものであります。現に、1990年に発売された「セボフルラン、イソフルラン」の添付文書では、「アドレナリン注射液」は「併用注意」とされています(1998年再審査)。つまり現在セボフルラン、イソフルラン使用時にエピネフリン製剤を使用する場合、二通りの解釈(禁忌と併用注意)が存在することになります。

「アドレナリン含有局所麻酔剤」の添付文書の改訂を申請した当該会社からは、日本麻酔科学会からの指摘を受け医薬品医療器械総合機構へ再改訂の打診を行ったと報告を受けていますが、日本麻酔科学会におきましては、「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」と「ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬」との併用について、「セボフルラン、イソフルラン」については「併用注意」として追記されることを強く要望いたします。

謹白

吸入麻酔薬による全身麻酔中の
局所への血管収縮薬（エピネフリン）の使用状況
ならびに偶発症発生に関する緊急アンケートの報告

—（社）日本麻酔科学会安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループ，
安全委員会，総務委員会報告—

白石 義人 森田 潔 中尾三和子
上園 晶一 中馬理一郎 古家 仁



吸入麻酔薬による全身麻酔中の 局所への血管収縮薬 (エピネフリン) の使用状況 ならびに偶発症発生に関する緊急アンケートの報告

— (社) 日本麻酔科学会安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループ,
安全委員会, 総務委員会報告 —

白石 義人*¹ 森田 潔*² 中尾三和子*³
上園 晶一*⁴ 中馬理一郎*⁵ 古家 仁*⁶

キーワード▶ エピネフリン, 吸入麻酔薬, 不整脈

要 旨

エピネフリン含有局麻薬をハロゲン含有吸入麻酔薬と併用することの安全性を確認するため, 日本麻酔科学会認定施設に対してアンケート調査〔前向き (平成 20 年 7 月 16 日より 1 カ月間), 後ろ向き (平成 19 年 1 月 1 日より 1 年間)] を実施した。結果として, 前向き調査では, 重篤な不整脈を発生した症例は 0 であった。後ろ向き調査では, 併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の発生はセボフルランおよびイソフルラン 0.003%, ハロタン 0% であった。エピネフリン含有局麻薬をハロゲン含有吸入麻酔薬と併用する場合, 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。

局所麻酔薬 (以下局麻薬) の添付文書が平成 20 年 1 月に改訂され, 局所麻酔薬にエピネフリン (アドレナリン) を添加した場合, ハロタンなどハロゲン含有吸入麻酔薬と併用することが従来 “併

用注意” であったのが, “禁忌” 扱いとなった。これはエピネフリンの添付文書との整合性を考えて行われた改訂であった。従来よりセボフルラン, イソフルラン, ハロタン麻酔下のイヌにおけるエピネフリン感受性については, ハロタン麻酔下では明らかな感受性の亢進が見られると報告¹⁾ されているが, セボフルラン, イソフルラン麻酔下では安全に使用されるとの報告²⁾³⁾ が散見されている。

この添付文書が出るまで, わが国ではエピネフリン含有局麻薬をセボフルランやイソフルランと併用し, 大きな問題もなく麻酔が実施されてきたが, この添付文書が公表された結果, 現場では大きな混乱が生じてきた。

そこで, エピネフリン単独あるいはエピネフリン含有 (添加を含む) 局麻薬をハロタンなどのハロゲン含有吸入麻酔薬と併用することの安全性を確認するため, 社団法人日本麻酔科学会認定施設に対して緊急アンケート調査を実施したので, その結果をここに報告する。

1. 対象と方法

対象は, 日本麻酔科学会認定施設 1,108 施設に対して, アンケート調査を実施した。アンケート内容は, 以下のとおりである。

*¹ 浜松医科大学医学部附属病院・手術部, 安全委員会医薬品適正評価ワーキンググループ長

*² 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科麻酔蘇生学分野

*³ 県立広島病院麻酔・集中治療科

*⁴ 東京慈恵会医科大学麻酔科学教室

*⁵ 医療法人慈恵会新須磨病院麻酔科, 安全委員会委員長

*⁶ 奈良県立医科大学麻酔科学教室, 総務委員会委員長

2008 年 12 月 8 日受領: 2009 年 1 月 20 日掲載決定

表 1 吸入麻酔薬による全身麻酔中の局所への血管収縮薬（エピネフリン）の使用状況ならびに偶発症発生に関するアンケート結果〔前向き調査：平成 20 年（2008 年）7 月 16 日より同年 8 月 15 日まで〕

	症例数	割合 (%)
1. 全身麻酔症例数	87,814	
2-1. 吸入麻酔薬を使用した症例数	63,476	72.3
2-2. (2-1) の吸入麻酔薬の内訳<2-1. の症例数 63,476 に対する比率>		
① セボフルラン	61,980	97.6
② イソフルラン	1,392	2.2
③ ハロタン	2	0.003
④ その他	268	0.4
2-3. 局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した症例数	16,760	吸入麻酔薬 症例中の 26%
① セボフルラン	16,393	97.8
② イソフルラン	262	1.6
③ ハロタン	0	0.0
④ その他	105	0.6
3. 上記 (2-3) の症例中で併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる不整脈		
3-1. 偶発症調査に報告すべき症例数 (重篤な不整脈 Vi, VT, 心停止など) <おのおの 2-3. の ①~④ に対する比率>		
① セボフルラン	0	0
② イソフルラン	0	0
③ ハロタン	0	—
④ その他	0	0
3-2. 抗不整脈薬投与などの処置を要した症例数 (3-1. の症例は除く) <おのおの 2-3. の ①~④ に対する比率>		
① セボフルラン	43	0.3
② イソフルラン	3	1.1
③ ハロタン	0	—
④ その他	0	0
3-3. 何も処置せず経過観察のみの症例数<おのおの 2-3. の ①~④ に対する比率>		
① セボフルラン	701	4.3
② イソフルラン	10	3.8
③ ハロタン	0	—
④ その他	25	23.8

1) 前向き調査

対象：平成 20 年（2008 年）7 月 16 日より同年 8 月 15 日までの 1 カ月間の症例

(1) 全身麻酔症例数

(2) 吸入麻酔薬を使用した症例数，および吸入麻酔薬の内訳

(3) 上記のうち局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した症例数，お

よびその中で下記に該当する症例数

① 偶発症調査に報告すべき，あるいはした重篤な不整脈〔心室細動 (Vi)，心室性頻脈 (VT)，心停止など〕の症例

② 抗不整脈薬投与などの処置を要した症例

③ 何も処置せず経過観察のみの症例

2) 後ろ向き調査

対象：平成 19 年（2007 年）1 月 1 日より同年

表 2 吸入麻酔薬による全身麻酔中の局所への血管収縮薬（エピネフリン）の使用状況ならびに偶発症発生に関するアンケート結果〔後ろ向き調査：平成 19 年（2007 年）1 月 1 日より同年 12 月 31 日まで〕

	症例数	割合 (%)
1. 全身麻酔症例数	905,119	
2-1. 吸入麻酔薬を使用した症例数	673,512	74.4
2-2. (2-1.) の吸入麻酔薬の内訳<2-1. の症例数 673,512 に対する比率>		
① セボフルランおよびイソフルラン	662,944	98.4
② ハロタン	906	0.1
③ その他	4,164	0.6
④ 不明	5,498	0.8
2-3. (2-1.) の中で局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した（と考えられる）症例数	170,389	吸入麻酔薬 症例中の 25%
① セボフルランおよびイソフルラン	169,482	99.5
② ハロタン	10	0.006
③ その他	897	0.5
3-1. 上記 (2-3.) の中で偶発症調査に報告すべき、あるいはした重篤な不整脈（Vf, VT, 心停止など）の症例数<おのおの 2-3. の ① から ③ に対する比率>	48	0.028
① セボフルランおよびイソフルラン	0	0
② ハロタン	0	0
③ その他		
3-2. 上記 (3-1.) の中で併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の症例数<おのおの 2-3. の ① から ③ に対する比率>	2	0.001
① セボフルランおよびイソフルラン	0	0
② ハロタン	0	0
③ その他		

12 月 31 日までの 1 年間の症例

(1) 全身麻酔症例数

(2) 吸入麻酔薬を使用した症例数、および吸入麻酔薬の内訳

(3) 上記のうち局所にエピネフリンあるいはエピネフリン入りリドカインを併用した（と考えられる）症例数、およびその中で下記に該当する症例数

① 偶発症調査に報告すべき、あるいはした重篤な不整脈（Vf, VT, 心停止など）の症例

② 併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈の症例。

2. 結 果

アンケートは 1108 施設に送付し、そのうち 583 施設から回答があった（回収率：52.62%）。

1) 前向き調査（表 1）

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。吸入麻酔薬の内訳は、セボフルラン 97.6%、イソフルラン 2.2%、ハロタン 0.003%、その他 0.4%であった。

局所にエピネフリンあるいはエピネフ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、セボフルラン 97.8%、イソフルラン 1.6%、ハロタン 0%、その他 0.6%であった。

併用したエピネフ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症例数（重篤な不整脈 Vf, VT, 心停止など）は、セボフルラン、イソフルラン、ハロタン、その他とも症例は 0 であった。

また、抗不整脈薬投与などの処置を要した症例

表 3 日本麻酔科学会麻酔関連偶発症例調査 2005 より麻酔法別偶発症発生数

1. 麻酔法別偶発症発生数			
麻酔法	心停止	高度不整脈	症例数
a. 全麻 (吸入麻酔)	218	77	504,230
b. 全麻 (全静脈麻酔)	106	23	74,937
c. 全麻 (吸入麻酔+硬脊麻酔)	64	53	227,172
d. 全麻 (全静脈麻酔+硬脊麻酔)	18	7	73,952
			880,291
e. 脊髄くも膜下・硬膜外併用麻酔	4	2	40,594
f. 硬膜外麻酔	1	1	12,380
g. 脊髄くも膜下麻酔	16	16	106,225
h. 伝達麻酔	1	0	3,006
i. その他	20	0	8,749
合計	448	179	1,051,245
2. 麻酔法別偶発症発生率 (対 10 万症例)			
麻酔法	心停止	高度不整脈	
a. 全麻 (吸入麻酔)	43.2	15.3	
b. 全麻 (全静脈麻酔)	141.5	30.7	
c. 全麻 (吸入麻酔+硬脊麻酔)	28.2	23.3	
d. 全麻 (全静脈麻酔+硬脊麻酔)	24.3	9.5	
e. 脊髄くも膜下・硬膜外併用麻酔	9.9	4.9	
f. 硬膜外麻酔	8.1	8.1	
g. 脊髄くも膜下麻酔	15.1	15.1	
h. 伝達麻酔	33.3	0	
i. その他	228.6	0	
合計	42.6	17	

数は、セボフルラン 0.3%，イソフルラン 1.1%，ハロタン 0%，その他 0%であった。

何も処置せず経過観察のみの症例数は、セボフルラン 4.3%，イソフルラン 3.8%，ハロタン 0%，その他 23.8%であった。

2) 後ろ向き調査 (表 2)

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。その内の吸入麻酔薬の内訳は、セボフルランおよびイソフルラン 98.4%，ハロタン 0.1%，その他 0.6%，不明 0.8%であった。

局所にエピネフリンあるいはエピネフ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、セボフルランおよびイソフルラン 99.5%，ハロタン 0.006%，その他 0.5%であった。

以上の症例の中で、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 (Vi, VT, 心停止など) の症例数は、セボフルランおよびイソフルラン 0.028%，ハロタン 0%，その他 0%であった。その中で併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる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 0.001%，ハロタン 0%，その他 0%であった。

3. 考 察

日本麻酔科学会では、麻酔科認定病院の麻酔科が管理した症例を対象として、1992 年より十余年にわたって、年次別に“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”を調査している。この症例を学会では“麻酔関連偶発症例”と呼び、麻酔中に患者の生命が

表 4 偶発症例調査 2005 とアンケート結果の比較 (高度不整脈および心停止発生率 (対 10 万症例))

		心停止	高度不整脈	心停止 + 高度不整脈	症例数
偶発症例調査 2005	吸入麻酔法*1	39	18	57	731,402
	全静脈麻酔法*2	83	20	103	148,889
	全麻酔科管理症例	43	17	60	1,051,245
アンケート	前向き調査*3	0	0	0	16,393
	後ろ向き調査*4			28	169,482
	後ろ向き調査*5	0	1.2	1.2	169,482

*1: 表 3 の a.+c. (下記補足説明あり)

*2: 表 3 の b.+d. (下記補足説明あり)

*3: 併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈 (表 1:3-1.)

*4: 重篤な不整脈 (心停止を含む) (表 2:3-1.)

*5: 併用したエピネフリンが原因で生じたと思われる重篤な不整脈 (表 2:3-2.)

<補 足>

日本麻酔科学会の偶発症例調査では麻酔法を表 3 に示すように 9 種類 (a から i まで) に分類しているが、うち全身麻酔は a, b, c, d の 4 種類である。吸入麻酔法は a と c が、全静脈麻酔法は b と d がそれぞれ相当する。

したがって、偶発症例調査 2005 とアンケート結果の比較における吸入麻酔法の偶発症例には、a と c の合計、全静脈麻酔法の偶発症例には、b と d の合計の数字が示されている。

危機的状態に曝された症例そのものを検証し、結果的に何が原因であったのかを特定したうえで、再発防止策やガイドラインなどの作成に役立てている。その調査の中で、“高度低血圧”“高度低酸素血症”“高度不整脈”とは“心停止を覚悟した”あるいは“意識障害、心筋障害等の後遺症を覚悟した”転帰予測のつかない低血圧、低酸素症、不整脈とし、“その他の危機的偶発症”はこれに準じた危機的偶発症と定義して報告を集めている⁴⁾。

今回のアンケート調査を 2005 年度偶発症例調査結果と比較して検討した。

表 3 は、2005 年度麻酔法別偶発症の中での高度不整脈発生数である。対 10 万症例あたりの割合では、高度不整脈を呈した症例は、吸入麻酔薬単独の全身麻酔では 15.3、静脈麻酔単独の全身麻酔では 30.7、吸入麻酔薬と硬脊麻酔併用の全身麻酔では 23.3 であった。今回のアンケート調査と比較するために、吸入麻酔法全体で見ると、高度不整脈 18/10 万症例、心停止 + 高度不整脈 57/10 万症例であった。

しかし、今回のアンケート結果によると、併用したエピネフ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、また後ろ向き調査では対 10 万症例あたり 1.2 と非常に少数であった (表 4)。

文献的にはハロタンとエピネフリンの併用で不整脈発生の報告⁵⁾⁶⁾が見られるが、同じハロゲン含有吸入麻酔薬であるセボフルラン、イソフルランとエピネフリンの併用は、今回の調査でも重篤な副作用は生じておらず、可能性として不整脈の発生に注意する必要があるが、一般に臨床で使用する場合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。

引用文献

- 1) Takada K, Sumikawa K, Kamibayashi T, Hayashi Y, Yamatodani A, Kawabata K, et al. Comparative efficacy of antiarrhythmic agents in preventing halothane-epinephrine arrhythmias in rats. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 563-70.
- 2) Navarro R, Weiskopf RB, Moore MA, Lockhart S, Eger EI 2nd, Koblin D, et al. Humans anesthetized with sevoflurane or isoflurane have similar arrhythmic response to epinephrine. *Anesthesiol-*

ogy 1994 ; 80 : 545-9.

- 3) 岩崎創史, 山蔭道明, 西川幸喜, 陳 向東, 並木昭義. 術中心停止症例の検討—当院における 1980 年代と 90 年代の変遷—. 麻酔 2001 ; 50 : 136-43.
- 4) 入田和男, 津崎晃一, 讃岐美智義, 澤 智博, 中塚秀輝, 榎田浩史ほか. 危機的偶発症発生率に低下傾向 : 危機的偶発症に関する麻酔関連偶発症例調査 2005 の速報と最近 5 年間の推移— (社) 日本麻酔科学会安全委員会偶発症例調査ワーキンググループ報告—. 麻酔 2007 ; 12 : 1433-46.
- 5) Johnston RR, Eger EI II, Wilson C. A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth Analg* 1976 ; 55 : 709-12.
- 6) Rodrigo MRC, Moles TM, Lee PK. Comparison of the incidence and nature of cardiac arrhythmias occurring during isoflurane or halothane anesthesia. *Br J Anaesth* 1986 ; 58 : 394-400.

ABSTRACT

The Incidences of Critical Arrhythmia Related to Epinephrine under Halogenated Inhalational Anesthesia—Report of the Subcommittee on Drugs, Committee on Patient Safety and Risk Management, and Committee on Administrative Affairs Japanese Society of Anesthesiologists—

Yoshito SHIRAISHI^{*1}, Kiyoshi MORITA^{*2},
Miwako NAKAO^{*3}, Shoichi UEZONO^{*4},
Riichiro CHUMA^{*5}, Hitoshi FURUYA^{*6}

^{*1}*Surgical Operation Center, Hamamatsu University Hospital, Hamamatsu 431-3192*

^{*2}*Department of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama University Graduate School of Medicine, Okayama 700-8558*

^{*3}*Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, Hiroshima 734-8530*

^{*4}*Department of Anesthesiology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo 105-8461*

^{*5}*Department of Anesthesiology, Shinsuma General Hospital, Suma 654-0047*

^{*6}*Department of Anesthesiology, Nara Medical University, Kashihara 634-8521*

The incidences of intra-operative critical arrhythmia related to epinephrine under halogenated inhalational anesthesia were analysed according to questionnaire to 1108 JSA (Japanese Society of Anesthesiologists) Certified Training Hospital. The survey details included prospective (from July 16th, 2008 to Aug 15th, 2008) and retrospective (from Jan 1st, 2007 to Dec 31st, 2007) incidences of critical arrhythmia due to epinephrine under halogenated inhalational anesthesia. Among the 1108 institutions, effective responses were obtained from 583 institutions. A total of 1.2 case per 100,000 cases of critical arrhythmia were recorded in the retrospective study, and no case was recorded in the prospective study.

The use of epinephrine under halogenated inhalational anesthesia was safe, but careful use is recommended.

key words : epinephrine, inhalational anesthetics, arrhythmia

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7.0 μ g/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、5.0 μ g/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、日本の添付文書で比較した。

- ・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 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>

	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6.7μg/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	<p>Epinephrine Injection 1:1000 Minijet Epinephrine Injection 1:10000 Minijet 2005年10月改訂 International Medication Systems (UK) Ltd</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>Epipen (epinephrine) Injection Epipen Jr (epinephrine) Injection 2009年2月改訂 DEY</p> <p>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。</p> <p>該当記載なし</p>	<p>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> <p>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</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>

	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樞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。

	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	<p>Isoflurane(Forane) 2010年1月改訂 Abbott Laboratories Limited</p>	<p>Isoflurane(Forane) 2010年2月改訂 Baxter</p>	<p>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</p>
	<p>治療適応 イソフルランは吸入による全身麻酔に用いる。</p>	<p>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。</p>	<p>■効能・効果 全身麻酔</p>
	<p>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。</p>	<p>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。</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 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。</p>

	英国	米国	日本
セボフルラン	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
	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。	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行ける吸入器のみを用いること。	■効能・効果 全身麻酔
	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。	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。	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。

【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) 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 (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) 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 (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) 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。](「相互作用」の項参照) (6) 肺気腫のある患者 (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="237 922 1113 1267"> <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 ハロタン等</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>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	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。	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="1223 916 2107 1147"> <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														
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。														
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)																

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="228 320 1102 443"> <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="1211 316 2092 587"> <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>															

【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 style="text-align: center;">【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) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</p> <p>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> <p>3) 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 (ただし、緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. 狭隔角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者 (略)</p>	<p style="text-align: center;">【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) 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>2) 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 (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 style="text-align: center;">【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) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬</p> <p>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> <p>3) 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 (ただし、蘇生等の緊急時はこの限りでない。)</p> <p>2. 狭隔角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者 (略)</p>	<p style="text-align: center;">【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) 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>2) 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 (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> [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)</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> [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)</p> <p>2) 高血圧の患者 (以下、現行通り)</p>

現行

【使用上の注意】

3. 相互作用

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
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)

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
モノアミン酸化酵素阻害薬	(略)	(略)
(以下、略)		

改訂案

【使用上の注意】

3. 相互作用

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
抗精神病薬 (現行通り)	(現行通り)	(現行通り)

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
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、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

【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) 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 3) 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 （ただし，蘇生等の緊急時はこの限りでない。） <p>(2) 狭隔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) 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 2) 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 （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 <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.]</u>（「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>

23

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%; border-collapse: collapse;"> <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 style="text-align: center;">(略)</td> <td style="text-align: center;">(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%; border-collapse: collapse;"> <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 style="text-align: center;">(現行通り)</td> <td style="text-align: center;">(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 ハロタン ^{注1)} 、イソフルラン ^{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)		
			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 $2.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $6.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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ったが、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ~ $14.9 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ²⁾ 。 アドレナリン $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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。		

◆【主要文献】の項

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

【改訂案】

エピペン新旧対比表 (..... ; 削除 ・ ; 追記)

現 行	改訂案															
<p 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"> ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬 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 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 align="center">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 慎重投与(次の冠者には慎重に投与すること) <ol style="list-style-type: none"> 高血圧の患者 (以下略) 	<p align="center">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 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"> 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) 高血圧の患者 (以下、現行通り) 															
<p align="center">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> 併用禁忌(併用しないこと) <table border="1" data-bbox="235 850 1111 1177"> <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 align="center">【使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> 併用禁忌(併用しないこと) <table border="1" data-bbox="1216 834 2092 1010"> <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 ハロタン ^{注1)} 、イソフルラン ^{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、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。</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、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。</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、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。</p>		
【主要文献】			【主要文献】		
<p>1) 薬理学(医学書院), 340, (1964)</p> <p>2) 薬物学(南山堂), 118, (1967)</p> <p>3) グッドマン・ギルマン薬理書・第 9 版(廣川書店), 268, 1999</p>			<p>1) Johnston, R.R., et al.: Anesth. Analg., 55(5), 709 (1976)</p> <p>2) Navarro, R., et al.: Anesthesiology, 80, 545 (1994)</p> <p>3) 薬理学(医学書院), 340, (1964)</p> <p>4) 薬物学(南山堂), 118, (1967)</p> <p>5) グッドマン・ギルマン薬理書・第 9 版(廣川書店), 268, 1999</p>		

..... ; 削除 ; _____ ; 追記
以上

アドレナリン含有製剤及びハロゲン系吸入麻酔薬
添付文書

**2009年6月改訂(第9版、指定医薬品の規制区分廃止)
*2008年1月改訂

**劇薬、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

日本標準商品分類番号
871214

局所麻酔剤

キシロカイン®注射液「0.5%」
エピレナミン(1:100,000)含有
キシロカイン®注射液「1%」
エピレナミン(1:100,000)含有
キシロカイン®注射液「2%」
エピレナミン(1:80,000)含有

リドカイン塩酸塩・アドレナリン注射剤
Xylocaine Injection 0.5%・1%・2% with Epinephrine

	注射液0.5%	注射液1%	注射液2%
承認番号	(販薬)1613		
薬価収載	1956年9月		
販売開始	1956年3月		
再評価結果	1978年3月		

貯法：遮光し、凍結を避けて15℃以下に保存
使用期限：ケース等に表示(製造後2.5年)
注意：「取扱い上の注意」の項参照

【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)】

1. 本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 高血圧、動脈硬化、心不全、甲状腺機能亢進、糖尿病のある患者及び血管攣縮の既往のある患者[これらの病状が悪化するおそれがある。]
3. 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者(眼科領域等の麻酔に用いる場合)[アドレナリンにより、閉塞隅角緑内障患者の発作を誘発することがある。]
4. 次の薬剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
 - (1) ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬
 - (2) ブチロフェン系・フェノチアジン系等の抗精神病薬、α遮断薬
 - (3) イン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

【硬膜外麻酔】

1. 大量出血やショック状態の患者[過度の血圧低下が起こることがある。]
2. 注射部位又はその周辺に炎症のある患者[化膿性髄膜炎発症を起すことがある。]
3. 敗血症の患者[敗血症性の髄膜炎を生じるおそれがある。]

【伝達麻酔・浸潤麻酔】

耳、指趾又は陰茎の麻酔を目的とする患者[壊死状態になるおそれがある。]

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合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. 心室頻拍等の重症不整脈のある患者[アドレナリンのβ刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。]
2. 交感神経系作動薬に対し過敏な反応を示す患者[アドレナリン受容体が高い感受性を示すおそれがある。]
3. 精神神経症の患者[一般に交感神経作動薬の中枢神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性および精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。]
4. コカイン中毒の患者[コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、アドレナリンの作用が増強されるおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

販売名	キシロカイン注射液「0.5%」エピレナミン(1:100,000)含有	キシロカイン注射液「1%」エピレナミン(1:100,000)含有	キシロカイン注射液「2%」エピレナミン(1:80,000)含有
成分・含量(1mL中)	リドカイン塩酸塩 5mg	リドカイン塩酸塩 10mg	リドカイン塩酸塩 20mg
成分・含量(1mL中)	アドレナリン 0.01mg	アドレナリン 0.01mg	アドレナリン 0.0125mg
添加物(1mL中)	塩酸 0.1μL 塩化ナトリウム 8mg メチルパラベン 1mg ピロ亜硫酸ナトリウム 0.6mg pH調整剤 適量	塩酸 0.2μL 塩化ナトリウム 6mg メチルパラベン 1mg ピロ亜硫酸ナトリウム 0.6mg pH調整剤 適量	塩酸 0.4μL 塩化ナトリウム 6mg メチルパラベン 1mg ピロ亜硫酸ナトリウム 0.6mg pH調整剤 適量

2. 性状

販売名	キシロカイン注射液「0.5%」エピレナミン(1:100,000)含有	キシロカイン注射液「1%」エピレナミン(1:100,000)含有	キシロカイン注射液「2%」エピレナミン(1:80,000)含有
剤形	注射剤		
色・形状	無色澄明の液		

販売名	キシロカイン注射液「0.5%」エピレナミン(1:100,000)含有	キシロカイン注射液「1%」エピレナミン(1:100,000)含有	キシロカイン注射液「2%」エピレナミン(1:80,000)含有
pH	3.3~5.0		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1		

【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

【用法・用量】

通常、成人に対して1回0.5%液100mL、1%液50mL、2%液25mL(リドカイン塩酸塩として500mg)を基準最高用量とする。
ただし、いずれの場合も年齢、麻酔領域、部位、組織、症状、体質により適宜増減する。なお、各種麻酔方法による用量は次表のとおりである。()内はリドカイン塩酸塩として、()内はアドレナリンとしての用量である。

麻酔方法	注射液0.5%	注射液1%	注射液2%
硬膜外麻酔	5~30mL (25~150mg) (0.05~0.3mg)	10~30mL (100~300mg) (0.1~0.3mg)	10~20mL (200~400mg) (0.125~0.25mg)
硬膜外麻酔 [交感神経遮断]	5~20mL (25~100mg) (0.05~0.2mg)	-	-
伝達麻酔	3~40mL (15~200mg) (0.03~0.4mg)	3~20mL (30~200mg) (0.03~0.2mg)	2~20mL (40~400mg) (0.025~0.25mg)
伝達麻酔 [肋間神経遮断]	5mLまで (25mgまで) (0.05mg)	5mLまで (50mgまで) (0.05mg)	-
浸潤麻酔	2~40mL (10~200mg) (0.02~0.4mg)	2~40mL (20~400mg) (0.02~0.4mg)	2~25mL (40~500mg) (0.025~0.3125mg)
浸潤麻酔 [眼科領域麻酔]	-	-	0.5~2mL (10~40mg) (0.00625~0.025mg)
表面麻酔	-	適量を塗布 又は噴霧する	適量を塗布 又は噴霧する

【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)

【共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)】

 - (1) 高齢者(「高齢者への投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)
 - (2) 全身状態が不良な患者[生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下していることがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
 - (3) 心刺激伝導障害のある患者[症状を悪化させることがある。]
 - (4) 重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者[中毒症状が発現しやすくなる。]
- * (5) 肺気腫のある患者[アドレナリンにより、肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。]
- * (6) 心疾患のある患者[アドレナリンのβ刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。]

【硬膜外麻酔】

- (1) 中枢神経系疾患:髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄ろう等の患者及び脊髄・脊椎に腫瘍又は結核等のある患者[硬膜外麻酔により病状が悪化するおそれがある。]
- (2) 血液凝固障害や抗凝血薬投与中の患者[出血しやすく、血腫形成や脊髄への障害を起すことがあるので、やむを得ず投与する場合は観察を十分に行うこと。]

2. 分布³⁾

リドカイン2μg/mLの血漿蛋白結合率は約65%で、α₁-酸性糖蛋白及びアルブミンと結合する。血液/血漿中濃度比は約0.8であることから、血球への分布は少ないと考えられる。妊婦にリドカイン塩酸塩を硬膜外投与したとき、臍帯静脈血液中濃度と母体血漿中濃度の比は0.5~0.7で、胎盤を通過する。

3. 代謝⁴⁾

リドカインは、主として肝臓でN-脱エチル体monoethyl glycinexylidide (MEGX)に代謝された後、glycinexylidide(GX)、2,6-xylylidineに代謝され、約70%が4-hydroxy-2,6-xylylidineとして尿中に排泄される。

4. 排泄⁴⁾

リドカイン塩酸塩250mgを外国人健康人に経口投与したとき、24時間後の尿中放射能排泄率は投与量の83.8%、未変化体は投与量の2.8%であった。

5. 病態時における薬物動態⁵⁾

外国人心不全患者及び腎不全患者にリドカイン塩酸塩50mgを静脈内投与後の消失半減期は、健康人に比べ有意な変動はなく、肝機能低下患者では約3倍に延長した。

【薬効薬理】

1. 作用機序:リドカイン塩酸塩は、神経膜のナトリウムチャネルをブロックし、神経における活動電位の伝導を可逆的に抑制し、知覚神経及び運動神経を遮断する局所麻酔薬である。
2. 麻酔効果・作用時間:
 - (1) モルモット脊髄硬膜外にリドカイン塩酸塩を投与したとき、リドカイン塩酸塩は速やかに運動神経を遮断し、その作用持続時間はアドレナリン添加により、約1.3倍に延長した⁶⁾。
 - (2) リドカイン塩酸塩の表面・浸潤・伝達麻酔作用は、プロカイン塩酸塩よりも強く、作用持続時間はプロカイン塩酸塩よりも長い。また、アドレナリン添加により、その作用は増強される^{7),8),9),10),11),12)}。

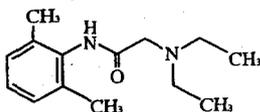
【有効成分に関する理化学的知見】

【リドカイン】

一般名: リドカイン(Lidocaine) (JAN) (日局)

化学名: 2-Diethylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide

構造式:



分子式: C₁₄H₂₂N₂O

分子量: 234.34

融点: 66~69°C

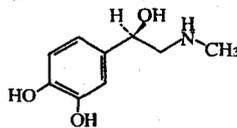
性状: リドカインは白色~微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けやすく、酢酸(100)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

【アドレナリン】

一般名: アドレナリン(Adrenaline) (JAN) (日局)

化学名: (1R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol

構造式:



分子式: C₉H₁₃NO₃

分子量: 183.20

性状: アドレナリンは白色~灰白色の結晶性の粉末で、においはない。酢酸(100)に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。空気又は光によって徐々に褐色となる。

【取扱い上の注意】

1. 本剤使用前にゴム栓をアルコール綿等で清拭すること。
2. 本剤は金属を侵す性質があるので、長時間金属器具(カニューレ、注射針等)に接触させないことが望ましい。なお、金属器具を使用した場合は、使用後十分に水洗すること。

【包装】

キシロカイン注射液「0.5%」エピレナミン含有: [バイアル] 20mL, 100mL
キシロカイン注射液「1%」エピレナミン含有: [バイアル] 20mL, 100mL
キシロカイン注射液「2%」エピレナミン含有: [バイアル] 20mL, 100mL

【主要文献】

- 1) Mather, L.E., et al.: Br. J. Anaesth., 48, 989, 1976
- 2) Nation, R.L., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 4, 439, 1977
- 3) Burn, A.G.L.: Clin. Pharmacokinet., 16, 283, 1989
- 4) Keenaghan, J.B., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 180, 454, 1972
- 5) Thomson, P.D.: Ann. Intern. Med., 78, 499, 1973
- 6) Åkerman, B., et al.: Acta Anaesthesiol. Scand., 32, 571, 1988
- 7) Wiedling, S.: Anaesthesist, 1, 119, 1952
- 8) Wiedling, S.: Acta Pharmacol. Toxicol., 8, 117, 1952
- 9) 円谷福男: 麻酔, 6, 357, 1957
- 10) 植木昭和 他: 福岡医学雑誌, 51, 1361, 1960
- 11) Krantz, J.C.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 111, 224, 1954
- 12) Truant, A.P.: Arch. Int. Pharmacodyn., 115, 483, 1958

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号
☎ 0120-189-115
FAX 06-6453-7376

®: アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 1996

AstraZeneca

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

日本標準商品分類番号	
872451	
承認番号	(61AM)1070
薬価収載	1950年9月
販売開始	1921年10月
再評価結果	1999年3月

貯法	室温・しゃ光保存
使用期限	容器および外装に記載

劇薬, 指定医薬品, 処方せん医薬品*

日本薬局方 アドレナリン注射液

BOSMIN®

ボスミン®注

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

〔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(「相互作用」の項参照)
 - ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬
 - 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
 - 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
(ただし, 蘇生等の緊急時はこの限りでない。)
- 狭隅角や前房が浅いなど眼圧上昇の素因のある患者(点眼・結膜下注射使用時)
・閉塞隅角緑内障患者の発作を誘発することがある。]

〔原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)〕

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者
〔アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。〕
- 動脈硬化症の患者
〔本剤の血管収縮作用により, 閉塞性血管障害が促進され, 冠動脈や脳血管等の攣縮および基質的閉塞があらわれるおそれがある。〕
- 甲状腺機能亢進症の患者
〔甲状腺機能亢進症の患者では, 頻脈, 心房細動がみられることがあり, 本剤の投与により悪化するおそれがある。〕
- 糖尿病の患者
〔肝におけるグリコーゲン分解の促進や, インスリン分泌の抑制により, 高血糖を招くおそれがある。〕
- 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者
〔本剤の β 刺激作用により, 不整脈を悪化させるおそれがある。〕
- 精神神経症の患者
〔一般に交感神経作動薬の中枢神経系の副作用として情緒不安, 不眠, 錯乱, 易刺激性および精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。〕
- コカイン中毒の患者
〔コカインは, 交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので, 本剤の作用が増強されるおそれがある。〕

〔組成・性状〕

1管中 アドレナリン 含量	添加物	pH (日本薬局方)	浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)	外 観
1mg/1mL (0.1%・%)	クロロブタノール 3mg/mL, 亜硫酸水素ナトリウム 0.5mg/mL, 塩化ナトリウム, 塩酸	2.3~5.0	約1	無色澄明の液

〔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

〔用法・用量〕

〔気管支喘息および百日咳に基づく気管支痙攣の緩解, 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〕

アドレナリンとして, 通常成人1回0.2~1mg(0.2~1mL)を皮下注射または筋肉内注射する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

蘇生などの緊急時には, アドレナリンとして, 通常成人1回0.25mg(0.25mL)を超えない量を生理食塩液などで希釈し, できるだけゆっくりと静注する。なお, 必要があれば5~15分ごとにくりかえす。

〔局所麻酔薬の作用延長〕

アドレナリンの0.1%溶液として, 血管収縮薬未添加の局所麻酔薬10mLに1~2滴(アドレナリン濃度1:10~20万)の割合に添加して用いる。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

〔手術時の局所出血の予防と治療〕

アドレナリンの0.1%溶液として, 単独に, または局所麻酔薬に添加し, 局所注入する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

〔虹彩毛様体炎時における虹彩癒着の防止〕

アドレナリンの0.1%溶液として, 点眼するかまたは結膜下に0.1mg(0.1mL)以下を注射する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

〔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) 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。〕
- 2) 肺気腫のある患者
〔肺循環障害を増悪させ, 右心系への負荷が過重となり, 右心不全に陥るおそれがある。〕
- 3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 4) 心疾患のある患者
〔本剤の β 刺激作用により, 心疾患を悪化させるおそれがある。〕
- 5) 脊椎麻酔を行う患者
〔局所麻酔薬に添加して用いる場合, 脊髄への血液供給を妨げるおそれがある。〕
- 6) 小児等(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤はアドレナリン受容体作動薬として, α 受容体, β 受容体それぞれに作用し, その作用は投与量, 投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。
- 2) 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり, ショック時の循環動態を改善するが, その循環動態はショックを起こした原因および病期により異なることがあるので, 治療に際し本剤の選択, 使用時期には十分注意すること。
- 3) 本剤は心筋酸素需要を増加させるため, 心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避けること。
- 4) 本剤には昇圧作用のほか血管収縮, 気管支拡張作用等もあるため, ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。
- 5) 過度の昇圧反応を起こすことがあり, 急性肺水腫, 不整脈, 心停止等を起こすおそれがあるので, 過量投与にならないよう注意すること。
- 6) 点眼・結膜下注射(眼領域)使用時には, 隅角の所見が未確定のまま投与しないこと。また, 全身症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。

3. 相互作用

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
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 ブチロフェノン系薬剤 (セネーヌ, トロペロン等) フェンチアジン系薬剤 (ウインタミン等) イミノジベンジル系薬剤 (デフェクトン等) ゾテピン (ロドピン) リスペリドン (リスパダール) α遮断薬	本剤の昇圧作用の反転により, 低血圧があらわれることがある。	これらの薬剤のα遮断作用により, 本剤のβ刺激作用が優位になると考えられている。
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 (プロタノール等)	不整脈, 場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しない。	これらの薬剤のβ刺激作用により, 交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

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
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され, 血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより, カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
* 三環系抗うつ薬 (イミプラミン, アミトリプチン等) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) (ミルナシプラン等) その他の抗うつ薬 (マプロチリン等)	本剤の作用が増強され, 血圧の異常上昇をきたすことがある。	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し, 受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
分娩促進薬 (オキシトシン等), バッカクアルカロイド類 (エルゴタミン等)	本剤の作用が増強され, 血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により, 血圧上昇作用を増強すると考えられている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し, 不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。
甲状腺製剤 (チロキシン等)	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋のβ受容体を増加させるため, カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
非選択性β遮断薬 (プロプラノール等)	血圧上昇, 徐脈があらわれることがある。	β遮断作用により, 本剤のα刺激作用が優位になると考えられている。
血糖降下薬 (インスリン等)	血糖降下薬の作用を減弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によると考えられている。
* プロモクリプチン	血圧上昇, 頭痛, 痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが, 本剤の血管収縮作用, 血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。

4. 副作用(再審査対象外)

1) 重大な副作用(頻度不明^{注1)})

- (1) 肺水腫(初期症状: 血圧異常上昇)
肺水腫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投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- (2) 呼吸困難
呼吸困難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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3) 心停止(初期症状: 頻脈, 不整脈, 心悸亢進, 胸内苦悶)
心停止があらわれることがあるので, 初期症状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。

2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度		
	5%以上または不明 ^{注1)}	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器	心悸亢進	胸内苦悶, 不整脈, 顔面潮紅・蒼白, 血圧異常上昇	
精神神経系	頭痛, めまい, 不安, 振戦		
過敏症	過敏症状等		
消化器	悪心・嘔吐		
その他	熱感, 発汗		
点眼・結膜下注射(眼領域)使用時	長期連用時 眼瞼, 結膜の色素沈着, 鼻涙管の色素沈着による閉鎖 ^{注2)} 無水晶体眼の患者への連用時 黄斑部の浮腫, 微少出血, 血管痙攣 全身症状 ^{注3)}	結膜・眼瞼・目のまわり等の過敏症状, 結膜充血, 眼痛	長期連用時 角膜の色素沈着

注1) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

注2) 涙道洗浄により取り除くことができる。

注3) このような症状があらわれた場合は, 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では, 本剤の作用に対する感受性が高いことがあるので, 少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦, 妊娠している可能性のある婦人または産婦には投与しないことが望ましい。
〔胎児の酸素欠乏をもたらしたり, 分娩第二期を遅延するおそれがある。〕

7. 小児等への投与

小児等では安全性が確立されていないため, 少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

8. 過量投与

- 1) ときに心室細動, 脳出血等があらわれることがあるので注意すること。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では, 特に注意すること。
- 2) 腎血管の異常収縮により, 腎機能が停止するおそれがある。
- 3) 血中の乳酸濃度が上昇し, 重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

9. 適用上の注意

- 1) 併用: 本剤にて心肺蘇生時, 炭酸水素ナトリウムとの混注は避けること。
- 2) 静脈内投与時: 静脈内に投与する場合には, 血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与すること。

- 3) 点滴静注時：点滴静注で大量の注射液が血管外に漏出した場合、局所の虚血性壊死があらわれることがあるので注意すること。
- 4) 局所麻酔薬添加時：局所麻酔薬に添加して用いる場合には、耳、指趾、または陰茎に投与しないこと。
- 5) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - (1) 注射部位については、神経走行部位を避けて慎重に投与すること。
 - (2) くりかえし注射する場合には、左右交互に注射するなど、同一部位を避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
 - (3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 6) 点眼時：原則として患者は横臥位を取り、患眼を開眼させ、結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉眼し、涙嚢部を圧迫させた後開眼する。
- 7) 開封時：アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。

〔薬物動態〕

代謝、排泄

アドレナリンは交感神経細胞内に取り込まれるかあるいは組織内で主としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミノオキシダーゼによって速やかに代謝・不活化され、大部分がメタネフリン、そのグルクロン酸および硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等の代謝物として尿中に排泄される。

〔薬効薬理〕

ボスミン注は、化学的に合成した副腎髄質ホルモン(アドレナリン)の1,000倍液であり、交感神経の α 、 β 受容体に作用する。

1. 循環器系に対する作用¹⁾²⁾

心臓においては、洞房結節の刺激発生のペースをはやめて心拍数を増加させ、心筋の収縮力を強め、心拍出量を増大するので強心作用をあらわす。

血管に対しては、収縮作用と拡張作用の両方をあらわし、心臓の冠動脈を拡張し、皮膚毛細血管を収縮させ末梢抵抗を増加させて血圧を上昇させる。

2. 血管以外の平滑筋に対する作用¹⁾²⁾

気管支筋に対して弛緩作用をあらわし、気管支を拡張させて呼吸量を増加させる。また、虹彩筋に対する収縮作用により散瞳がみられる。

3. その他の作用²⁾

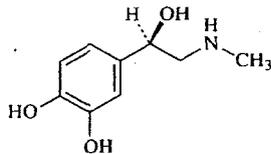
局所麻酔薬の作用を増強させ、効力を持続させる。

〔有効成分に関する理化学的知見〕**

一般名：adrenaline(アドレナリン)

化学名：(1R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol

構造式：



分子式：C₉H₁₃NO₃

分子量：183.20

性状：白色～灰白色の結晶性の粉末で、においはない。酢酸(100)に溶けやすく、水にきわめて溶けにくく、メタノール、エタノール(95)またはジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。空気または光によって徐々に褐色となる。

〔取扱い上の注意〕

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折りとること。

〔包装〕

ボスミン注(1mL中1mg含有) 1mL 10管 20管
(日本薬局方アドレナリン注射液)

〔主要文献〕

- 1) 島本ら：薬理学(医学書院)340(1964)
- 2) 高木ら：薬理学(南山堂)118(1967)



[文献請求先・製品情報お問い合わせ先]**

第一三共株式会社 製品情報部

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL:0120-189-132



Daitchi-Sankyo

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

©登録商標

504196-01



-4-
6

- (3) 脊柱に著明な変形のある患者〔脊髄や神経根の損傷のおそれがあり、また麻酔範囲の予測も困難であるので、やむを得ず投与する場合は患者の全身状態の観察を十分に行うこと。〕
- (4) 妊産婦〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕
- (5) 腹部腫瘍のある患者〔仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがあるので、投与量の減量を考慮するとともに、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。〕
- (6) 心弁膜症等の心血管系に著しい障害のある患者〔血圧低下や病状の悪化が起こりやすいので、患者の全身状態の観察を十分に行うこと。〕

2. 重要な基本的注意

〔共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)〕

- (1) まれにショックあるいは中毒症状を起こすことがあるので、本剤の投与に際しては、十分な問診により患者の全身状態を把握するとともに、異常が認められた場合に直ちに救急処置のとれるよう、常時準備しておくこと。なお、事前の静脈路確保が望ましい。
- (2) 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。
 - 1) 患者の全身状態の観察を十分に行うこと。
 - 2) できるだけ薄い濃度のものを用いること。
 - 3) できるだけ必要最少量にとどめること。
 - 4) 前投薬や術中に投与した鎮静薬、鎮痛薬等による呼吸抑制が発現することがあるので、これらの薬剤を使用する際は少量より投与し、必要に応じて追加投与することが望ましい。なお、高齢者、小児、全身状態が不良な患者、肥満者、呼吸器疾患を有する患者では特に注意し、異常が認められた際には、適切な処置を行うこと。

- * (3) アドレナリンは、 α 受容体、 β 受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。

〔硬膜外麻酔〕

- (1) 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。
 - 1) 注射の速度はできるだけ遅くすること。
 - 2) 注射針が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。
 - 3) 試験的に注入(test dose)し、注射針又はカテーテルが適切に留置されていることを確認すること。
 - 4) 麻酔範囲が予期した以上に広がることにより、過度の血圧低下、徐脈、呼吸抑制を来すことがあるので、麻酔範囲に注意すること。
- (2) 注射針又はカテーテルが適切に位置していない等により、神経障害が生じることがあるので、穿刺に際し異常を認めた場合には本剤の注入を行わないこと。

〔伝達麻酔・浸潤麻酔〕

- (1) 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。
 - 1) 注射の速度はできるだけ遅くすること。
 - 2) 注射針が、血管又はくも膜下腔に入っていないことを確かめること。
 - 3) 血管の多い部位(頭部、顔面、扁桃等)に注射する場合には、吸収が速いので、できるだけ少量を投与すること。
- (2) 注射針又はカテーテルが適切に位置していない等により、神経障害が生じることがあるので、穿刺に際し異常を認めた場合には本剤の注入を行わないこと。
- * (3) 眼科領域等の麻酔に用いる場合、隅角の所見が未確定のまま投与しないこと。
- (4) 球後麻酔、眼球周囲麻酔施行時は次の諸点に留意すること。
 - 1) 持続性の眼筋運動障害が発現するおそれがあるので、できるだけ薄い濃度で、必要最少量を用いることとし、外眼筋内への注入は避けること。また、本剤に含まれているアドレナリンにより障害を悪化させることがあるので、注意すること。
 - 2) 視神経鞘内への誤注入により、一過性の失明、心肺停止を起こすことがあるので、注射針はできるだけ短く、先の鈍いものを使用することが望ましい。

〔表面麻酔〕

- (1) 本剤の投与に際し、その副作用を完全に防止する方法はないが、ショックあるいは中毒症状をできるだけ避けるために、次の諸点に留意すること。
 - 1) 気道内表面麻酔の場合には吸収が速いので、できるだけ少量を使用すること。
 - 2) 外傷、びらん、潰瘍又は炎症部位への投与は吸収が速いので注意すること。〔過量投与〕の項参照)
- * (2) 眼科領域等の麻酔に用いる場合、隅角の所見が未確定のまま投与しないこと。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2及びCYP3A4で代謝される。

* (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
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。
抗精神病薬(ブチロフェノン系、フェノチアジン系、イミジベンジル系、ソテピン、リスパリド等) セレネース、トロペロン、ウインタミン、デフェクトン、ロドピン、リスパダール等 α 遮断薬(ブラゾシン等) ミニプレス等	過度の血圧低下を起こすことがある。	これらの薬剤の α 受容体遮断作用により、アドレナリンの β 受容体刺激作用が優位になり、血圧低下があらわれる。
カテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬 イソプロテノール、プロタノール等	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。	これらの薬剤の β 刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

(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
* 三環系抗うつ薬 イミプラミン等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI) ミルナシプリン等 その他の抗うつ薬 マプロチリン等 MAO阻害薬	血圧上昇を起こすことがある。	これらの薬剤は、アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを阻害し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させ、アドレナリン作動性神経刺激作用を増強させる。
非選択性 β 遮断薬 プロプラロール等	血管収縮、血圧上昇、徐脈を起こすことがある。	これらの薬剤の β 受容体遮断作用により、アドレナリンの α 受容体刺激作用が優位になり、血管抵抗性を上昇させる。
分娩促進薬 オキシトシン等 麦角アルカロイド類 エルゴトリン等	血圧上昇を起こすことがある。	併用により血管収縮作用が増強される。
クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン等	心機能抑制作用が増強するおそれがあるので、心電図検査等によるモニタリングを行うこと。	作用が増強することが考えられる。
* ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
* キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。
* 甲状腺製剤 チロキシン等	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋の β 受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
* プロモクリプテン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが、アドレナリンの血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。

4. 副作用

使用成績調査等の頻度が明確となる調査を実施していないため、副作用発現頻度については不明である。

(1) 重大な副作用

〔共通(硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔)〕

- 1) ショック、徐脈、不整脈、血圧低下、呼吸抑制、チアノーゼ、意識障害等を生じ、まれに心停止を来すことがある。
また、まれにアナフィラキシーショックを起こしたとの報告がある

ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

- 2) 意識障害、振戦、痙攣：意識障害、振戦、痙攣等の中毒症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「過量投与」の項参照）
- *3) 肺水腫（初期症状：血圧異常上昇）：肺水腫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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- *4) 呼吸困難：呼吸困難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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *5) 心停止（初期症状：頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶）：心停止があらわれることがあるので、初期症状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。

【硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔】

- 1) 異常感覚、知覚・運動障害：注射針又はカテーテルの留置時に神経（神経幹、神経根）に触れることにより一過性の異常感覚が発現することがある。また、神経が注射針や薬剤あるいは虚血によって障害を受けると、まれに持続的な異常感覚、疼痛、知覚障害、運動障害、硬膜外麻酔では膀胱直腸障害等の神経学的疾患があらわれることがある。
- 2) 悪性高熱：まれに原因不明の頻脈・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、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があらわれることがある。本剤を投与中、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、ダントロンナトリウムの静注、全身冷却、純酸素による過換気、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、尿量の維持を図ること。

(2) その他の副作用

	頻度不明
* 循環器	頻脈、期外収縮、血圧変動等
* 中枢神経 ^{注1)}	眠気、不安、興奮、霧視、眩暈、頭痛等
消化器 ^{注1)}	悪心・嘔吐等
過敏症	蕁麻疹等の皮膚症状、浮腫等
* その他	結膜充血、眼痛、熱感、発汗、胸内苦悶、顔面潮紅・蒼白等

注1) このような症状があらわれた場合は、ショックあるいは中毒へ移行することがあるので、患者の全身状態の観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

【共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔）】

高齢者では本剤に含まれているアドレナリンの作用に対する感受性が高いことがあるので、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。

【硬膜外麻酔】

一般に高齢者では、麻酔範囲が広がりやすく、生理機能の低下により麻酔に対する忍容性が低下しているため、投与量の減量を考慮するとともに、患者の全身状態の観察を十分に行う等、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

【共通（硬膜外麻酔・伝達麻酔・浸潤麻酔・表面麻酔）】

妊婦等：妊婦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。
【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。】

【硬膜外麻酔】

妊産婦：

- 1) 妊娠後期の患者には、投与量の減量を考慮するとともに、患者の全身状態の観察を十分に行う等、慎重に投与すること。【妊娠末期は、仰臥位性低血圧を起こしやすく、麻酔範囲が広がりやすい。麻酔中はさらに増悪することがある。】（「慎重投与」の項参照）
- 2) アドレナリンにより、胎児の酸素欠乏、分娩遅延が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。

【伝達麻酔・浸潤麻酔】

妊産婦：

- 1) 旁頸管ブロックにより胎児の徐脈を起こすおそれがある。
- 2) アドレナリンにより、胎児の酸素欠乏、分娩遅延が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

局所麻酔剤の血中濃度の上昇に伴い、中毒が発現する。特に誤って血管内に投与した場合には、数分以内に発現することがある。その症状は、主に中枢神経系及び心血管系の症状としてあらわれる。

徴候、症状：

中枢神経系の症状：初期症状として不安、興奮、多弁、口周囲の知覚麻痺、舌のしびれ、ふらつき、聴覚過敏、耳鳴、視覚障害、振戦等があらわれる。症状が進行すると意識消失、全身痙攣があらわれ、これらの症状に伴い低酸素血症、高炭酸ガス血症が生じるおそれがある。より重篤な場合には呼吸停止を来すこともある。

心血管系の症状：血圧低下、徐脈、心筋収縮力低下、心拍出量低下、刺激伝導系の抑制、心室頻拍及び心室細動等の心室性不整脈、循環虚脱、心停止等があらわれる。

処置：

呼吸を維持し、酸素を十分投与することが重要である。必要に応じて人工呼吸を行う。振戦や痙攣が著明であれば、ジアゼパム又は超短時間作用型バルビツール酸製剤（チオペンタールナトリウム等）を投与する。心機能抑制に対しては、カテコールアミン等の昇圧剤を投与する。心停止を来した場合には直ちに心マッサージを開始する。

*アドレナリンの過量投与により、血圧上昇、頻脈、期外収縮、脳出血、腎血管の異常収縮等があらわれる。また、血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

9. 適用上の注意

使用目的：眼科（点眼）用として使用しないこと。

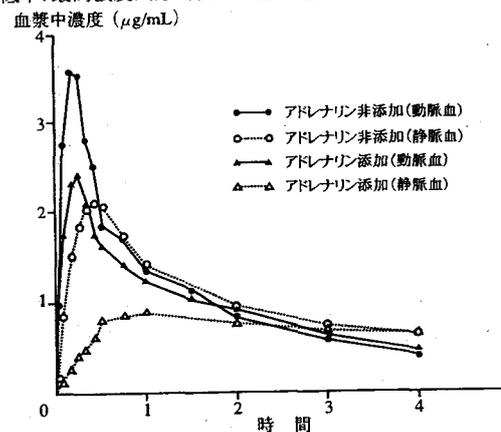
***10. その他の注意**

ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがある。

【薬物動態】

1. 吸収及び血中動態

外国人健康成人に2%リドカイン液20mL（リドカイン塩酸塩として400mg）を単独あるいはアドレナリンを添加（1：200,000）して硬膜外投与したとき、アドレナリン添加時の血漿中濃度は単独投与時に比べ最高濃度の有意な低下、最高濃度到達時間の有意な延長が認められた¹⁾。



外国人健康成人に2%リドカイン液20mLを硬膜外投与したときの血漿中濃度(n=5)

投与群	Cmax (µg/mL)	Tmax (min)	AUC _{0-4h} (µg·min/mL)
アドレナリン非添加、動脈血	3.7±0.5	12±3	274±19
アドレナリン非添加、静脈血	2.40±0.60	11±6	235±21
アドレナリン添加、動脈血	2.1±0.4	25±4	221±71
アドレナリン添加、静脈血	0.95±0.12	102±84	102±43

平均値±標準偏差

高齢者にリドカイン塩酸塩50mgを静脈内投与後の終末相半減期は140分を示し、若齢者の81分比べて延長した²⁾。



** 2009年 9月改訂 (第5版, 販売名変更に伴う改訂 他)
* 2008年 8月改訂

日本標準商品分類番号 872451	
	アドレナリン注0.1%
** 承認番号	22100AMX00614
** 薬価収載	2009年 9月
販売開始	2000年12月

貯 法: 遮光・室温保存
使用期限: 容器, 外箱に表示
注 意: 取扱上の注意の項参照

アドレナリン注射液

** 劇薬
** 処方せん医薬品注 **

アドレナリン注0.1% シリンジ[テルモ]

Adrenaline Injection 0.1%

【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 (「併用禁忌」の項参照)
 - ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬
 - 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
 - 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
(ただし, 蘇生等の緊急時はこの限りでない。)
- 狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者 (点眼・結膜下注射使用時)*
[閉塞隅角緑内障患者の発作を促進することがある。]
※ 本剤には, 点眼・結膜下注射の適用はない。

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者
[アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。]
- 動脈硬化症の患者
[本剤の血管収縮作用により, 閉塞性血管障害が促進され, 冠動脈や脳血管等の攣縮および基質的閉塞があらわれるおそれがある。]
- 甲状腺機能亢進症の患者
[甲状腺機能亢進症の患者では, 頻脈, 心房細動がみられることがあり, 本剤の投与により悪化するおそれがある。]
- 糖尿病の患者
[肝におけるグリコーゲン分解の促進や, インスリン分泌の抑制により, 高血糖を招くおそれがある。]
- 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者
[本剤の β 刺激作用により, 不整脈を悪化させるおそれがある。]
- 精神神経症の患者
[一般に交感神経作動薬の中枢神経系の副作用として情緒不安, 不眠, 錯乱, 易刺激性および精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。]
- コカイン中毒の患者
[コカインは, 交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので, 本剤の作用が増強されるおそれがある。]

【組成・性状】

〈成分・分量〉

		1シリンジ1mL中
* 有効成分	アドレナリン	1 mg
添加物	希塩酸 (溶解剤)	3.9 μ L
	塩化ナトリウム (等張化剤)	8.5 mg
	亜硫酸水素ナトリウム (安定剤)	0.5 mg
	クロロブタノール (保存剤)	3 mg
	水酸化ナトリウム (pH調節剤)	適量

〈性状〉

性状	無色澄明の液である。 空気又は光によって徐々に微赤色となり, 次に褐色となる。
pH	2.3~5.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

【効能又は効果】

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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

本剤は, シリンジ入りアドレナリン注射液キット製剤であるため, 上記以外の効能又は効果を目的として使用しないこと。

【用法及び用量】

[気管支喘息および百日咳に基づく気管支痙攣の緩解, 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。

アドレナリンとして, 通常成人1回0.2~1mg (0.2~1mL) を皮下注射または筋肉内注射する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

蘇生などの緊急時には, アドレナリンとして, 通常成人1回0.25mg (0.25mL) を超えない量を生理食塩液などで希釈し, できるだけゆっくりと静注する。なお, 必要があれば, 5~15分ごとにくりかえす。

(「操作方法」の項参照)

【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) 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。]

(2) 肺気腫のある患者

[肺循環障害を増悪させ, 右心系への負荷が過重となり, 右心不全に陥るおそれがある。]

(3) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)

(4) 心疾患のある患者

[本剤の β 刺激作用により, 心疾患を悪化させるおそれがある。]

(5) 小児等 (「7. 小児等への投与」の項参照)

注) 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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、 α 受容体、 β 受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。
- (2) 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因および病期により異なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。
- (3) 本剤は心筋酸素需要を増加させるため、心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避けること。
- (4) 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。
- (5) 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。

3. 相互作用

(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
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 ブチロフェノン系薬剤 (セレネース、トロペロン等) フェノチアジン系薬剤 (ウインタミン等) イミゾベンジル系薬剤 (デフェクトン等) ゾテピン (ロドピン) リスベリドン (リスパダール) α 遮断薬	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。	これらの薬剤の α 遮断作用により、本剤の β 刺激作用が優位になると考えられている。
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 (プロタノール等)	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しない。	これらの薬剤の β 刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

(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
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
三環系抗うつ薬 (イミプラミン、アミトリプチリン等) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) (ミルナシプラン等) その他の抗うつ薬 (マプロチリン等)	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
分娩促進薬 (オキシトシン等) バックアルカロイド類 (エルゴタミン等)	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。

甲状腺製剤 (チロキシン等)	冠不全発作があらわれることがある。	甲状腺ホルモンは心筋の β 受容体を増加させるため、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
非選択性 β 遮断薬 (プロプラノロール等)	血圧上昇、徐脈があらわれることがある。	β 遮断作用により、本剤の α 刺激作用が優位になると考えられている。
血糖降下薬 (インスリン等)	血糖降下薬の作用を減弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によると考えられている。
プロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。	機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。

4. 副作用

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

1) 肺水腫 (初期症状：血圧異常上昇)

肺水腫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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 呼吸困難

呼吸困難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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 心停止 (初期症状：頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶)

心停止があらわれることがあるので、初期症状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。

(2) その他の副作用

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。
副作用が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循環器	心悸亢進 胸内苦悶 不整脈 顔面潮紅・蒼白 血圧異常上昇
精神神経系	頭痛 めまい 不安 振戦
過敏症	過敏症状等
消化器	悪心・嘔吐
その他	熱感 発汗
点眼・結膜下注射 (眼領域) 使用時 ^{注1)}	長期連用時 眼瞼・結膜の色素沈着 鼻涙管の色素沈着による閉鎖 ^{注2)} 角膜の色素沈着 無水晶体眼の患者への連用時 黄斑部の浮腫 微小出血 血管痙攣 結膜・眼瞼・目のまわり等の過敏症状 結膜充血 眼痛 全身症状 ^{注3)}

注1) 本剤には、点眼・結膜下注射の適用はない。

注2) 涙道洗浄により取り除くことができる。

注3) このような症状があらわれた場合は、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、本剤の作用に対する感受性が高いことがあるので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら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。

[胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

小児等では安全性が確立されていないため、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

8. 過量投与

(1) ときに心室細動、脳出血等があらわれることがあるので注意すること。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では特に注意すること。

(2) 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。

(3) 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

9. 適用上の注意

(1) 併用

本剤にて心肺蘇生時、炭酸水素ナトリウムとの混注は避けること。

(2) 静脈内投与時

静脈内に投与する場合には、血圧の異常上昇をきたさないよう慎重に投与すること。

(3) 点滴静注時

点滴静注で大量の注射液が血管外に漏出した場合、局所の虚血性壊死があらわれることがあるので注意すること。

(4) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

1) 注射部位については、神経走行部位を避けて慎重に投与すること。

2) くりかえし注射する場合には、左右交互に注射するなど、同一部位を避けること。なお、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(5) 投与時

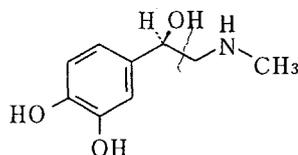
プリスター包装開封後は速やかに使用すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Adrenaline (アドレナリン)

化学名：(1R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(methylamino) ethanol

構造式：



分子式：C₉H₁₃NO₃

分子量：183.20

性状：白色～灰白色の結晶性の粉末で、においはない。酢酸(100)に溶けやすく、水に極めて溶けにくく、メタノール、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。空気又は光によって徐々に褐色となる。

【取扱い上の注意】

- 本剤はシリンジポンプでは使用しないこと。
- 包装フィルム表面に減圧によるへこみがない場合は、使用しないこと。
- プリスター包装内は滅菌しているため、使用時まで開封しないこと。
- プリスター包装は開封口から静かに開けること。
- プリスター包装から取り出す際、押子を持って無理に引き出さないこと。ガasketが変形し、薬液が漏出するおそれがある。
- シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- シリンジ先端部のシールがはがれているときは使用しないこと。
- 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- キャップを外した後、シリンジ先端部には触れないこと。
- 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
- 注射針等は針刺しや感染防止に留意し、安全な方法で廃棄すること。

<安定性試験>

長期保存試験(室温、37カ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された¹⁾。

【包装】

1 mL × 10 本

【主要文献】

1) テルモ株式会社：PF-01ADの安定性試験(社内資料)

【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下さい。

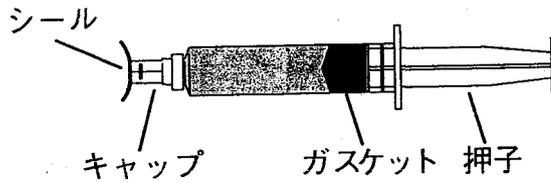
テルモ株式会社 コールセンター

〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

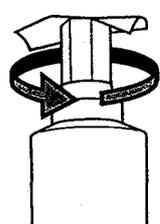
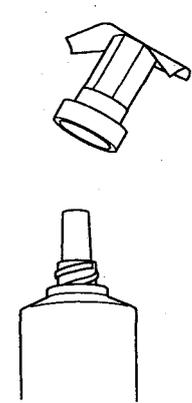
TEL 0120-12-8195

【操作方法】

〈各部の名称〉



プレフィルドシリンジ

<p>1</p> 	<p>キャップを矢印の方向にまわしてはまず。</p>
<p>2</p> 	<p>シリンジ先端部に直接手が触れないように注意し、注射針等と接続して使用する。</p>

注意：注射針等の使用にあたり、針刺しに留意すること。

TERUMO®

製造販売元：テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

**2006年8月改訂(第3版日本薬局方改正等に伴う変更)(下線:改訂箇所)
*2005年4月改訂(第2版)

日本標準商品分類番号 872451

貯法: 室温・遮光保存
有効期限: 容器および外装に記載
注意: 「適用上の注意」の項参照

アナフィラキシー補助治療剤

** 創薬、指定医薬品、処方せん医薬品³⁾

** 日本薬局方 アドレナリン注射液

器具器械 48 注射筒
その他の滅菌済み注射筒(医薬品注入器)

エピペン® 注射液0.3mg

EPIPEN® Injection 0.3mg

	エピペン注射液0.3mg	*エピペン注射液0.15mg
医薬品承認番号	21500AMY00115000	*21700AMY00081000
医療用具承認番号	21500BZY00341000	
薬価収載	未収載	
販売開始	2003年8月	*2005年4月

*アナフィラキシー補助治療剤

** 創薬、指定医薬品、処方せん医薬品³⁾

** アドレナリン注射液

*器具器械 48 注射筒

*その他の滅菌済み注射筒(医薬品注入器)

* **エピペン**® 注射液0.15mg

* EPIPEN® Injection 0.15mg

**注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤交付前に自らが適切に自己注射できるように、本剤の保管方法、使用方法、使用時に発現する可能性のある副作用等を患者に対して指導し、患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者が理解したことを確認した上で交付すること。[本剤を誤った方法で使用すると手指等への誤注射等の重大な事故につながるおそれがある。] (「用法・用量に関連する使用上の注意」の項および「適用上の注意」の項参照)
- 本剤を患者に交付する際には、患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対して、本剤に関する患者向けの説明文書等を熟読し、また、本剤の練習用エピソードレーナーを用い、日頃から本剤の使用方法について訓練しておくよう指導すること。(「適用上の注意」の項参照)
- 本剤は、アナフィラキシー発現時の緊急補助的治療として使用するものであるため、本剤を患者に交付する際には、医療機関での治療に代わり得るものではなく、本剤使用後は必ず医療機関を受診し、適切な治療を受けるよう指導すること。
- 本剤が大量投与または不慮に静脈内に投与された場合には、急激な血圧上昇により、脳出血を起こす場合があるので、静脈内に投与しないこと。また、患者に対しても投与部位についての適切な指導を行うこと。(「適用上の注意」の項参照)

【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 (「併用禁忌」の項参照)
 - ハロタン等のハロゲン含有吸入麻酔薬
 - 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

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、ショック等生命の危機に直面しており、緊急時に用いる場合にはこの限りではない。)]

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 交感神経作動薬に対し過敏な反応を示す患者
[アドレナリン受容体が本剤に対し高い感受性を示すおそれがある。]
- 動脈硬化症の患者
[本剤の血管収縮作用により、閉塞性血管障害が促進され、冠動脈や脳血管等の攣縮および基質の閉塞があらわれるおそれがある。]

4. 甲状腺機能亢進症の患者

[甲状腺機能亢進症の患者では、頸脈、心房細動がみられることがあり、本剤の投与により悪化するおそれがある。]

5. 糖尿病の患者

[肝におけるグリコーゲン分解の促進や、インスリン分泌の抑制により、高血糖を招くおそれがある。]

6. 心室性頻拍等の重症不整脈のある患者

[本剤のβ刺激作用により、不整脈を悪化させるおそれがある。]

7. 精神神経症の患者

[一般に交感神経作動薬の中樞神経系の副作用として情緒不安、不眠、錯乱、易刺激性および精神病的状態等があるので悪化するおそれがある。]

8. コカイン中毒の患者

[コカインは、交感神経末端でのカテコールアミンの再取り込みを阻害するので、本剤の作用が増強されるおそれがある。]

**9. 投与量が0.01mg/kgを超える患者(0.3mg製剤については30kg未満、0.15mg製剤については15kg未満の患者)[過量投与になるので、通常のアドレナリン注射液を用いて治療すること。] (「用法・用量に関連する使用上の注意2.」の項参照)

【組成・性状】

* エピペン注射液0.3mgおよびエピペン注射液0.15mgは、1管2mL入り製剤であるが、0.3mL注射される。

販売名	エピペン注射液0.3mg	*エピペン注射液0.15mg
成分・含量(1管中)	** アドレナリン2mg/2mL	** アドレナリン1mg/2mL
添加物含量(1管中)	ピロ亜硫酸ナトリウム3.34mg/2mL	
pH	2.2~5.0	
外観	無色澄明の液	

【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)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- アナフィラキシー反応は、病状が進行性であり、初期症状(しびれ感、違和感、口唇の浮腫、気分不快、吐き気、嘔吐、腹痛、じん麻疹、咳込みなど)が患者により異なることがあるので、本剤を患者に交付する際には、過去のアナフィラキシー発現の有無、初期症状等を必ず聴取し、本剤の注射時期について患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に適切に指導すること。
- また、本剤の注射時期については、次のような目安も参考とし、注射時期を遺失しないよう注意すること。

- * 1) 初期症状が発現し、ショック症状が発現する前の時点。
- * 2) 過去にアナフィラキシーを起こしたアレルゲンを誤って摂取し、明らかな異常症状を感じた時点。

【用法・用量】

**通常、アドレナリンとして0.01mg/kgが推奨用量であり、患者の体重を考慮して、アドレナリン0.15mg又は0.3mgを筋肉内注射する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- * 1. 通常、成人には0.3mg製剤を使用し、小児には体重に応じて0.15mg製剤又は0.3mg製剤を使用すること。
- ** 2. 0.01mg/kgを超える用量、すなわち、体重30kg未満の患者に本剤0.3mg製剤、体重15kg未満の患者に本剤0.15mg製剤を投与すると、過量となるおそれがあるので、副作用の発現等に十分な注意が必要であり、本剤以外のアドレナリン製剤の使用についても考慮する必要があるが、0.01mg/kgを超える用量を投与することの必要性については、救命を最優先し、患者ごとの症状を観察した上で慎重に判断すること。
- 3. 本剤は投与量を安定化するため、1管中2mLの薬液が封入されているが、投与されるのは約0.3mLであり、注射後にも約1.7mLの薬液が注射器内に残るように設計されていることから、残液の量をみて投与しなかったと誤解するおそれがあるので注意すること。
- * 4. 本剤には安全キャップが装着されており、安全キャップを外すと、予期せぬときに作動するおそれがあるので、本剤の注射を必要とする時まで、絶対に安全キャップを外さないこと。（「適用上の注意」の項参照）
- 5. 本剤は一度注射すると、再度注射しても薬液が放出しない仕組みとなっているので、同一の製剤を用いて二度注射しないこと。
- 6. 本剤は臀部からの注射を避け、大腿部の前外側から注射すること。また、緊急時には衣服の上からでも注射可能である。（「適用上の注意」の項参照）
- 7. 本剤の誤注射を防止するため、指または手等を黒い先端にあてないよう注意すること。なお、もし指または手等に誤って本剤を注射した場合には、直ちに医療機関を受診して、適切な処置を受けるよう指導すること。（「適用上の注意」の項参照）
- * 8. 本剤を患者に交付する際には、上記事項について患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対して十分指導すること。

【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) 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。]
 - 2) 肺気腫のある患者
[肺循環障害を増悪させ、右心系への負荷が過重となり、右心不全に陥るおそれがある。]
 - 3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
 - 4) 心疾患のある患者
[本剤のβ刺激作用により、心疾患を悪化させるおそれがある。]
- 2. 重要な基本的注意
 - 1) 本剤はアドレナリン受容体作動薬として、α受容体、β受容体それぞれに作用し、その作用は投与量、投与方法等に影響を受けやすいので注意すること。
 - 2) 本剤はアナフィラキシーショックの救急治療の第一次選択剤であり、ショック時の循環動態を改善するが、その循環動態はショックを起こした原因および病期により異

なることがあるので、治療に際し本剤の選択、使用時期には十分注意すること。

- 3) 本剤は心筋酸素需要を増加させるため、心原性ショックや出血性・外傷性ショック時の使用は避けること。
- 4) 本剤には昇圧作用のほか血管収縮、気管支拡張作用等もあるので、ショックの初期治療後は他の昇圧薬を用いること。
- 5) 過度の昇圧反応を起こすことがあり、急性肺水腫、不整脈、心停止等を起こすおそれがあるので、過量投与にならないよう注意すること。
- 6) 本剤を患者に交付する際には、必ずインフォームドコンセントを実施し、本剤の注射により発現する可能性のある副作用および手指等への誤注射等のリスクについても、十分に説明し指導すること。

3. 相互作用

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
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 ブチロフェノン系薬剤（セネネース、トロペロン等） フェノチアジン系薬剤（ウインタミン等） イミノジベンジル系薬剤（アフェクトン等） ゾテピン（ロドピン） リスベリドン（リスバダール） α遮断薬	本剤の昇圧作用の反転により、低血圧があらわれることがある。	これらの薬剤のα遮断作用により、本剤のβ刺激作用が優位になると考えられている。
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（プロタノール等）	不整脈、場合により心停止があらわれることがある。 蘇生等の緊急時以外には併用しない。	これらの薬剤のβ刺激作用により、交感神経興奮作用が増強すると考えられている。

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
モノアミン酸化酵素阻害薬	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	本剤の代謝酵素を阻害することにより、カテコールアミン感受性が亢進すると考えられている。
** 三環系抗うつ薬（イミプラミン、アミトリプチリン等） セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）（ミルナシプラン等）その他の抗うつ薬（マプロチリン等）	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	アドレナリン作動性神経終末でのカテコールアミンの再取り込みを遮断し、受容体でのカテコールアミン濃度を上昇させると考えられている。
分娩促進薬（オキシトシン等） バツカクアルカロイド類（エルゴタミン等）	本剤の作用が増強され、血圧の異常上昇をきたすことがある。	これらの薬剤の血管平滑筋収縮作用により、血圧上昇作用を増強すると考えられている。
ジギタリス製剤	異所性不整脈があらわれることがある。	ともに異所性刺激能を有し、不整脈発現の可能性が高くなると考えられている。
キニジン	心室細動があらわれることがある。	相互に心筋に対する作用を増強すると考えられている。

甲状腺製剤 (チロキシン等)	冠不全発作があらわれ ることがある。	甲状腺ホルモンは心筋 のβ受容体を増加さ せるため、カテコール アミン感受性が亢進す ると考えられている。
非選択性β遮断薬 (プロプラノロール 等)	血圧上昇、徐脈があら われることがある。	β遮断作用により、本 剤のα刺激作用が優 位になると考えられて いる。
血糖降下薬 (インスリン等)	血糖降下薬の作用を減 弱させることがある。	本剤の血糖上昇作用によ ると考えられている。
** プロモクリプチン	血圧上昇、頭痛、痙攣 等があらわれることが ある。	機序は明らかではない が、本剤の血管収縮作 用、血圧上昇作用に影 響を及ぼすと考えられ ている。

4. 副作用

1) 重大な副作用 (頻度不明^{*)})

(1) 肺水腫 (初期症状：血圧異常上昇)

肺水腫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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 呼吸困難

呼吸困難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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3) 心停止 (初期症状：頻脈、不整脈、心悸亢進、胸内苦悶)

心停止があらわれることがあるので、初期症状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。

2) その他の副作用

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度	
	5%以上または不明 ^{*)}	0.1~5%未満
循環器	心悸亢進	胸内苦悶、 不整脈、 顔面潮紅・蒼白、 血圧異常上昇
精神神経系	頭痛、めまい、 不安、振戦	
過敏症	過敏症状等	
消化器	悪心・嘔吐	
その他	熱感、発汗	

注) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では、本剤の作用に対する感受性が高いことがあるので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、妊娠している可能性のある婦人または産婦には投与しないことが望ましい。

[胎児の酸素欠乏をもたらしたり、分娩第二期を遅延するおそれがある。]

7. 小児等への投与

* 低出生体重児、新生児及び乳児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

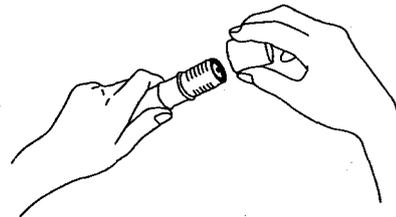
8. 過量投与

1) ときに心室細動、脳出血等があらわれることがあるので注意すること。またアドレナリン受容体感受性の高い患者では、特に注意すること。

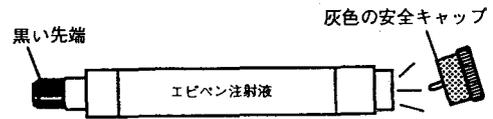
2) 腎血管の異常収縮により、腎機能が停止するおそれがある。

【使用方法】

* (1) カバーキャップを回しながら外して、注射器を取り出す。



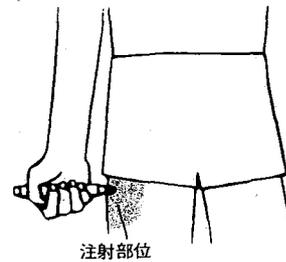
* (2) 灰色の安全キャップを外す。



(3) 注射器をしっかりと握り、大腿部の前外側に黒い先端を強く押し付ける。黒い先端部分に指を当てると誤注射する危険があるので絶対に行わないこと。

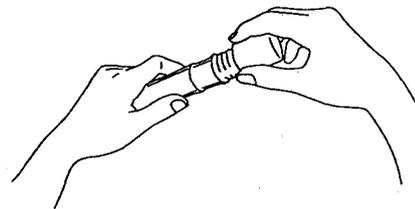
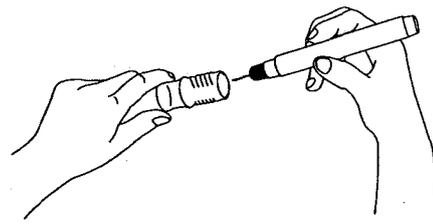
・注射器が作動している間、押し付けた状態を維持する (数秒間)。

なお、本剤は緊急の度合いに応じ、衣服の上からでも注射可能である。

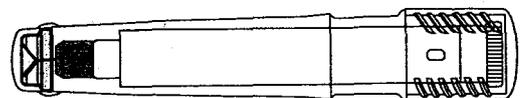


(4) 適正に作動した場合には、針が出ているので確認する。

* (5) 使用済みの注射器は針先側から携帯用ケースに戻し、カバーキャップを回しながら押し込む。



* 針先がゴムを突き抜け曲がり、容器から抜けなくなるが、カバーキャップを外して強振すると抜けることがあるので危険なため、注意すること。



(6) 本剤注射後、直ちに最寄りの医療機関を受診する。

(7) エピベン注射液を使用した旨を医師に報告し、使用済みの本注射器を提出する。

- 3) 血中の乳酸濃度が上昇し、重篤な代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

9. 適用上の注意

* 本剤を処方する医師は以下の内容について正しく理解するとともに、患者に交付する際には、患者、保護者またはそれに代わり得る適切な者に以下の内容を必ず交付前に説明すること。

- *1) 本剤を適切に注射するためには、カバーキャップを回しながら外して注射器を取り出し、灰色の安全キャップを外し、大腿部の前外側に黒い先端を数秒間強く押し付ける(前頁の「使用方法」の欄参照)。また、適正に本剤が作動した場合には、針が出ているので確認する必要がある。
- 2) 本剤は光で分解しやすいため、携帯用ケースに収められた状態で保管し、使用するまで取り出すべきではない。
- 3) 本剤は15℃～30℃で保存することが望ましいので、冷所または日光のあたる高温下等に放置すべきではない。
- 4) 本剤の有効期間は20ヶ月であり、交付後有効期限を過ぎた場合には、本剤の再交付が必要である。
- 5) 有効期間内であっても、本剤が変色していた場合あるいは凝固沈殿物が認められた場合には、本剤を使用せず新しい製剤の再交付が必要である。
- 6) 本剤を使用した場合あるいは使用する必要がなくなった場合には、医療機関等へ本剤を提出する必要がある。
- *7) 本剤を高所(1.5m)からコンクリート面への垂直落下試験において、注射器の破損等の発生が報告されているので、本剤を落とさないように注意すること。

【薬物動態】

代謝・排泄

** アドレナリンは交感神経細胞内に取り込まれるかあるいは組織内で主としてカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ、モノアミンオキシダーゼによって速やかに代謝・不活化され、大部分がメタネフリン、そのグルクロン酸および硫酸抱合体、3-メトキシ-4-ヒドロキシマンデル酸等の代謝物として尿中に排泄される。

【薬効・薬理】

本剤は、化学的に合成した副腎髄質ホルモン(アドレナリン)を含有しており、交感神経の α 、 β 受容体に作用する。

1. 循環器系に対する作用¹⁾²⁾

心臓においては、洞房結節の刺激発生のペースをはやめて心拍数を増加させ、心筋の収縮力を強め、心拍出量を増大するので強心作用をあらわす。

血管に対しては、収縮作用と拡張作用の両方をあらわし、心臓の冠動脈を拡張し、皮膚毛細血管を収縮させ末梢抵抗を増加させて血圧を上昇させる。

2. 血管以外の平滑筋に対する作用¹⁾²⁾

気管支筋に対して弛緩作用をあらわし、気管支を拡張させて呼吸量を増加させる。

3. その他の作用³⁾

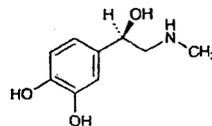
喘息において、肥満細胞から抗原誘発性の炎症性物質を遊離することを抑制し、気管支分泌物を減少させ、粘膜の充血を減らす効果もある。

【有効成分に関する理化学的知見】

** 一般名: Adrenaline (アドレナリン)

化学名: (1R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol

構造式:



分子式: $C_9H_{13}NO_3$

分子量: 183.20

性状: 白色～灰白色の結晶性の粉末で、においはない。酢酸(100)に溶けやすく、水にきわめて溶けにくく、メタノール、エタノール(95)またはジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。空気または光によって徐々に褐色となる。

【承認条件】

- *1. 本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の使用に関して適切かつ十分な指導ができる医師のみによって本剤が処方・使用されるよう、本剤を納入する前に予め講習を実施する等の適切な措置を講じること。
2. 市販後の一定期間については、本剤の使用実態を適切に把握できるよう、必要な措置を講じるとともに、本剤を使用した症例が認められた場合には、安全性等について詳細に調査すること。
3. 本剤の適正使用を推進するため、本剤の未使用製剤を回収できるよう必要な措置を講じること。

【包装】

エピペン注射液0.3mg	1本
* エピペン注射液0.15mg	1本

【主要文献】

- 1) 島本ら: 薬理学(医学書院)340(1964)
- 2) 高木ら: 薬物学(南山堂)84(1987)
- 3) 高折ら: グッドマン・ギルマン薬理書[上](廣川書店)272(1999)

**【発売・文献請求先】

** メルク製薬株式会社

〒153-8927 東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー
フリーコール 0120-933-911

* www.epipen.jp

*【製造販売元】

メルク株式会社

〒153-8927 東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

** 発売 **メルク製薬株式会社**
大阪市中央区本町2丁目6番8号

* 製造販売元 **メルク株式会社**
東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー

** 提携 米国 Dey, L. P. 社



** 2009年4月改訂(第9版)
 * 2008年6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

日本標準商品分類番号
 871114

承認番号
 20200AMY00011000
 薬価収載
 1990年4月
 販売開始
 1990年4月
 再審査結果
 1998年3月

吸入麻酔剤

劇薬
 指定医薬品
 処方せん医薬品^(注)

フォーレン®

〈日本薬局方 イソフルラン〉

®登録商標
 (アボットラボラトリーズ所有)

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

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
成分・含量(1mL中)	イソフルラン・1mL
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事が望ましい。

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) 塩化スキサメトニウム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〕

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。

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
エビネフリン製剤 エビネフリン ノルエビネフリン	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エビネフリン量(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、20万倍希釈エビネフリン含有溶液80mLに相当する。	本薬が心筋のアドレナリン受容体の感受性を亢進する。
非脱分極性筋弛緩薬 臭化バンクロニウム 臭化ベクロニウム	非脱分極性筋弛緩薬の作用を増強するため、本薬による麻酔中、この種の筋弛緩薬を投与する場合には減量すること。	本薬は筋弛緩作用を持つため、これらの薬剤と相乗的に働く。

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: 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(ポータワイン色尿)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、本症は腎不全を誘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: 麻酔中、呼吸抑制(咳, 喉頭痙攣, 気管支痙攣等)(0.1~5%未満)があらわれることがある。
- 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、短期間に反復投与した場合、その頻度が増すと報告があるので、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

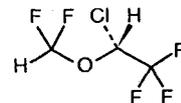
健康成人に本剤1.8%を1時間吸入させたとき、麻酔深度の増加に伴い1回換気量は低下したが、呼吸数は不変又は軽度増加した²⁾。他の吸入麻酔剤と同様、本剤の呼吸抑制作用は強く、本剤による麻酔中は患者の換気動態の観察を十分に行い、必要に応じて補助ないしは調節呼吸を行うのが望ましい⁷⁾。

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^{1), 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：C₂H₂ClF₅O

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. 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 : 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. 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. Rodorigo, 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：「取扱い上の注意」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

劇薬
処方せん医薬品^注

全身吸入麻酔剤

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)

- 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。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

- 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。)
- 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

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 高齢者〔「5.高齢者への投与」の項参照。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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

- 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。
- 麻酔を行う際には原則として麻酔前投薬を行うこと。
- 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。
- 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。
- 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 ¹⁾ 。	本剤が心筋アドレナリン受容体の感受性を亢進させる。
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。
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、本症は腎不全を続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)：周術期に痙攣、不随意運動(主としてミオクロヌス様)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。

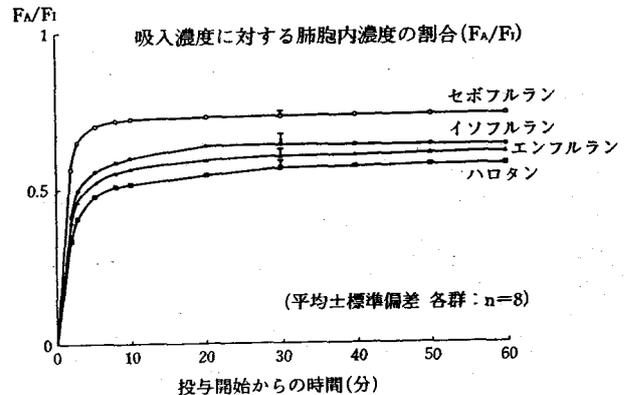
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (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⁾

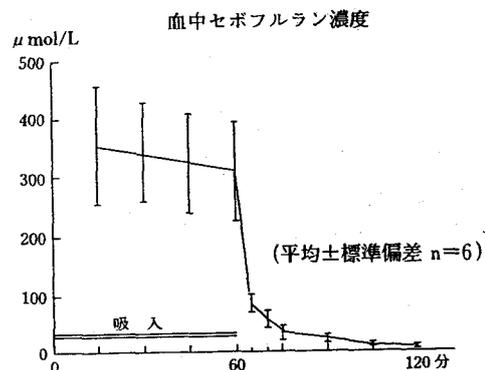
吸入濃度に対する肺胞内濃度の割合(F_A/F_i)はエンフルランやハロタンに比べて高い。



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・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, 呼気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)}

セボフルラン吸入麻酔液(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_{d₄²⁰}: 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℃; $0.291 \text{ cal/g} \cdot ^\circ\text{C}$, 20℃; $0.300 \text{ cal/g} \cdot ^\circ\text{C}$,

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

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

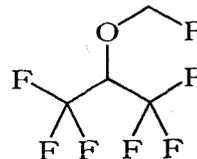
性状: 無色澄明の流動しやすい液である。

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. セボフルラ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ラ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

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

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	薬価収載	販売開始
(61AM)427	1960年6月	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 アミノフィリン水和物、 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 ツボクラーリン、 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(ポータワイン色尿)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 ^{※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。

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

麻酔の深度には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、サイクロプロベ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

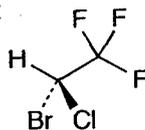
筋弛緩作用は弱い^{16,17)}。

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：



及び鏡像異性体

一般名：ハロタン(Halothane)〔JAN〕

化学名：(2RS)-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_{d₂₀}：1.872~1.877

屈折率_{n_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ことと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 医学学術部 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 大阪府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