

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

全身吸入麻酔剤
セボフレン[®]吸入麻酔液
SEVOFRANE[®]
日本薬局方
セボフルラン

剤形	吸入液剤
製剤の規制区分	劇薬・処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	本品 1mL 中 日局セボフルラン 1mL
一般名	和名：セボフルラン 洋名：Sevoflurane
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 6月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年 9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2009年 9月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 丸石製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	丸石製薬株式会社 学術情報グループ TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 医薬関係者向けホームページ http://www.maruishi-pharm.co.jp/med2/

本IFは2016年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	5
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
8. 溶出性	5
9. 生物学的試験法	6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
11. 製剤中の有効成分の定量法	6
12. 力価	6
13. 混入する可能性のある夾雑物	6
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
15. 刺激性	6
16. その他	6
V. 治療に関する項目	6
1. 効能又は効果	6
2. 用法及び用量	6
3. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	8
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	8
2. 薬理作用	8
VII. 薬物動態に関する項目	9
1. 血中濃度の推移・測定法	9
2. 薬物速度論的パラメータ	10
3. 吸収	10
4. 分布	10
5. 代謝	11
6. 排泄	12
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	12
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
1. 警告内容とその理由	13
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13

5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14
7. 相互作用	14
8. 副作用	14
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
11. 小児等への投与	18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
13. 過量投与	18
14. 適用上の注意	19
15. その他の注意	19
16. その他	19
IX. 非臨床試験に関する項目	19
1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	20
X. 管理的事項に関する項目	21
1. 規制区分	21
2. 有効期間又は使用期限	21
3. 貯法・保存条件	21
4. 薬剤取扱い上の注意点	21
5. 承認条件等	21
6. 包装	21
7. 容器の材質	21
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
11. 薬価基準収載年月日	22
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	22
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
14. 再審査期間	22
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
16. 各種コード	22
17. 保険給付上の注意	22
XI. 文献	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	23
XII. 参考資料	24
1. 主な外国での発売状況	24
2. 海外における臨床支援情報	24
XIII. 備考	25
その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セボフルランは米国トラベノール社によって 1968 年に合成された不燃性のハロゲン化エーテル系の吸入麻酔剤である。

本剤は、米国において 1975 年に前臨床試験の結果から臨床使用が期待される薬剤であると報告され、1976 年から 1978 年に実施された第 1 相試験でヒトにおける有用性と安全性が確認された。その後、本剤の優れた特長に注目した丸石製薬がトラベノール社より開発権を取得し、日本並びに海外における開発に着手した。

日本では 1983 年より前臨床試験を開始し、1985 年より臨床試験を実施した結果、本剤の優れた有効性、安全性及び有用性が確認されたため、「セボフレン®」の販売名で丸石製薬が製造承認申請を行い、1990 年 1 月 23 日に世界に先駆けて承認された。その後、厚生労働省通知（薬食安発第 0602009 号平成 16 年 6 月 2 日付「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について－医療用医薬品の販売名の取扱いについて」）に基づき、2009 年 6 月「セボフレン®吸入麻酔液」として承認を取得した。

海外では、1988 年より丸石製薬が本剤の開発を行ってきたが、1992 年にアボット社（現アッヴィ社）が日本など一部の国を除く全世界の開発権を取得して以降、欧米を中心とした臨床試験を実施し、2016 年 3 月現在 119 の国と地域で使用されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) セボフレン吸入麻酔液の血液／ガス分配係数は 0.63 である。
- (2) セボフレン吸入麻酔液によるマスク導入が可能。
- (3) セボフレン吸入麻酔液の MAC*は 1.71%（平均年齢 47.5 歳）である。（8 ページ）
*MAC（minimum alveolar concentration）：最小肺胞内濃度
- (4) セボフレン吸入麻酔液の容器は PEN**ボトルである。
**PEN：ポリエチレンナフタレート（PET）の略称である。
- (5) 承認後 6 年間の使用成績調査での副作用発現率は 3.3%（6,999 例中 234 例）で、主な副作用としては血圧下降（1.7%）、肝機能検査異常（1.1%）等がみられた。
また、市販後、重大な副作用としては悪性高熱（0.1%未満）、横紋筋融解症（頻度不明）、ショック・アナフィラキシー（頻度不明）、痙攣・不随意運動（頻度不明）、肝機能障害、黄疸（頻度不明）、重篤な不整脈（頻度不明）がみられた。（14～18 ページ）

II. 名称に関する項目

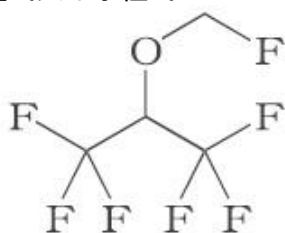
1. 販売名

- (1) 和名 セボフレン®吸入麻酔液
(2) 洋名 SEVOFRANE®
(3) 名称の由来 フッ素 7 原子を含むことから seven と fluorine を結んでセボフレン®とした（登録商標）。
セボフレン®からの変更は、厚生労働省通知（薬食安発第 0602009 号平成 16 年 6 月 2 日付「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について－医療用医薬品の販売名の取扱いについて」）による。

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）セボフルラン（JAN）
(2) 洋名（命名法）Sevoflurane（JAN）
(3) システム ハロゲン化アルキル系一般吸入麻酔薬：-flurane

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₄H₃F₇O
分子量：200.05

5. 化学名（命名法）

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2- (fluoromethoxy) propane

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：MR6S4

7. CAS 登録番号

28523-86-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の流動しやすい液である。揮発性で、引火性はない。

(2) 溶解性

エタノール（99.5）と混和する。水に極めて溶けにくい。

<参考>

溶 媒	混 和 性	日本薬局方による用語
エタノール	任意の割合で混和	混和する
エーテル	任意の割合で混和	混和する
クロロホルム	任意の割合で混和	混和する
石油ベンジン	任意の割合で混和	混和する
水	セボフルランの 1,000 倍容では混和せず、10,000 倍容で混和	極めて溶けにくい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

沸点：約 58.6℃（760mmHg）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

血液（ヒト保存血）、水、オリーブ油及び豚脂とガス（空気）との分配係数、生理食塩水及びラットの各臓器とガス（空気）との分配係数をそれぞれ表に示す。

<参考>

血液、水、オリーブ油及び豚脂とガスとの分配係数（37℃）

血液／ガス	水／ガス	オリーブ油／ガス	豚脂／ガス
0.63	0.36	53.9	48.7

生理食塩水及びラットにおける臓器分配係数

生理食塩水／ガス	血液／ガス	脳／ガス	肝臓／ガス	腎臓／ガス	肺／ガス
0.39	0.89	1.24	1.78	2.06	1.07

(7) その他の主な示性値

屈折率 n_D^{20} : 1.2745~1.2760

比 重 d_{20}^{20} : 1.510~1.530

蒸 気 圧 : 15℃ ; 124.0 mmHg, 20℃ ; 156.9 mmHg, 25℃ ; 197.0 mmHg,
30℃ ; 245.5 mmHg, 36℃ ; 316.6 mmHg

蒸 発 熱 : 7.90kcal mol⁻¹ (=39.5cal g⁻¹)

比 熱 : 0℃ ; 0.291cal/g・℃, 20℃ ; 0.300cal/g・℃, 40℃ ; 0.314cal/g・℃

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性試験

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験 ¹⁾	40℃、75%R.H.	6 ヶ月	250mL PEN ボトル ^{注1)}	いずれの試験項目においても規格の範囲内であった。

試験項目：性状、屈折率、確認試験、酸又はアルカリ、フッ素イオン、蒸発残留物、揮発性類縁物質、水分、定量法

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 ²⁾	25℃、60%R.H. 30℃、70%R.H.	36 ヶ月*	250mL PEN ボトル ^{注1)}	いずれの試験項目においても規格の範囲内であった。

試験項目：屈折率*、酸又はアルカリ、フッ素イオン、蒸発残留物*、類縁物質、水分、定量法（*25℃、60%RHにおける屈折率及び蒸発残留物は6ヶ月まで実施）

注 1)ポリエチレンナフタレート(PEN)製ボトルにアルミ製スクリュウキャップをつけたもの

(2) 各種条件下における安定性³⁾

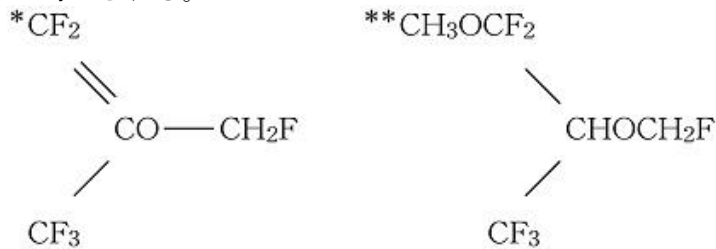
保存条件	保存期間	保存形態	結果
曝光条件 (100W 水銀灯、光源より 8cm)	72 時間	無色透明ガラス瓶	いずれの試験項目においても規格の範囲内であった。
pH3,7,11 の緩衝剤との接触 (1 : 1)	24 時間	バイアル内にて攪拌	いずれの試験項目においても規格の範囲内であった。

試験項目：性状、確認試験、酸又はアルカリ*、フッ素イオン、蒸発残留物*、揮発性類縁物質、水分*（*の試験項目は、曝光条件のみ実施）

(3) 強制分解による生成物

- ・ソーダライムに対する安定性

強制分解ではアルカリ性条件（ソーダライム，130℃，3 時間）で 6 種類の分解物を認める。临床上ではわずかに PIFE*、PMFE**が検出されるが、临床上起こり得る条件下では特に問題はないものと考えられる。



1,1,1,3,3-pentafluoroisopropenyl fluoromethyl ether (PIFE)

1,1,1,3,3-pentafluoro-3-methoxy-2-propyl fluoromethyl ether (PMFE)

- ・その他

酸（セボフルラン：0.1N 塩酸＝1 : 1）、加水（セボフルラン：水＝1 : 1，130℃，3 時間）、加熱（130℃，3 時間）、曝光条件（100W 高圧水銀灯、光源より 8cm、72 時間）に対して安定である。

<参考>

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。临床上起こり得る条件下では空気、酸素又は酸素・亜酸化窒素混合ガス中、室温で不燃性、非爆発性である。また、銅、黄銅、アルミニウム、ステンレス、鉄を腐食させない。

3. 有効成分の確認試験法

日局「セボフルラン」確認試験による。

本品約 1 μL を 10cm の長さの光路を持つ気体セルにとり、赤外吸収スペクトル測定法〈2.25〉の気体試料測定法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はセボフルラン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

日局「セボフルラン」定量法による。

本品及びセボフルラン標準品（別途本品と同様の方法で水分〈2.48〉を測定しておく）5mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準物質としてジメトキシメタン 5mL ずつを正確に加え、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 1 μL につき、次の条件でガスクロマトグラフィー〈2.02〉により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するセボフルランのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{セボフルラン}(C_4H_3F_7O)\text{の量(mg)} = V_S \times Q_T / Q_S \times 1000 \times 1.521$$

V_S : 脱水物に換算した標準品の秤取量(mL)

1.521 : セボフルランの比重 (d_{20}^{20})

試験条件

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：内径 0.32mm、長さ 30 m のフューズドシリカ管の内面にガスクロマトグラフィー用シアノプロピルメチルフェニルシリコンを厚さ 1.8 μm で被覆する。

カラム温度：40℃
注入口温度：200℃付近の一定温度
検出器温度：225℃付近の一定温度
キャリアーガス：ヘリウム
流量：セボフルランの保持時間が約3分になるように調整する。
スプリット比：1：20

システム適合性

システムの性能：標準溶液 1 μ L につき、上記の条件で操作するとき、セボフルラン、内標準物質の順に流出し、その分離度は3以上である。

システムの再現性：標準溶液 1 μ L につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するセボフルランのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：液剤

外観及び性状：無色澄明の流動しやすい液である。

(3) 製剤の物性

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 1. 物理化学的性質」の項参照

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 1. 物理化学的性質 (7) その他の主な示性値」の項参照

(6) 無菌の有無

無菌ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本品 1mL 中 日局セボフルラン 1mL 含有

(2) 添加物

なし（本剤は化学的に安定なため、安定剤は添加されていない。）

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 溶出性

該当資料なし

9. 生物学的試験法

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 3. 有効成分の確認試験法」の項参照

11. 製剤中の有効成分の定量法

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 4. 有効成分の定量法」の項参照

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

ヘキサフルオロイソプロピルメチルエーテル

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

セボフルラン吸入麻酔液の指示色は黄色である。

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。

15. 刺激性

セボフルランはエーテル様のおいさを有し、上気道の刺激性が低く、吸入麻酔剤として適している。セボフルランは眼粘膜刺激性試験において、Kay & Calandra の評価方法に従って分類すると Minimally irritating であり、エンフルラン(Mildly irritating) よりも軽度であった。

16. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

全身麻酔

2. 用法及び用量

導入	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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

臨床試験⁴⁾

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。

(3) 臨床薬理試験

第1相臨床試験

健常成人男子志願者6例を対象に、セボフルランの投与は自発呼吸下、マスクを用い非再呼吸法で行い、1例は2%で、残りの5例は4%で導入し、全例3%で維持して計60分間麻酔を行った。その結果、全例とも何ら支障なく麻酔が行われ、導入、覚醒は円滑かつ速やかであ

った。また、6例のうち4例に血中総ビリルビンの有意な上昇を認めたが、48時間後には正常に復し、その他、特に問題となる副作用は認められなかった。

(4) 探索的試験

早期第2相臨床試験

ASA分類が1若しくは2に属する15歳以上、60歳以下の術前状態が良好な全身麻酔の適用患者244例（効果判定症例239例）を対象に実施された。導入は緩徐導入若しくは急速導入とし、維持は純酸素若しくは酸素、亜酸化窒素と併用した。その結果、0.5～5%の濃度範囲で導入は円滑かつ速やかで、維持濃度が4%以下で、99.2%が何ら支障なく手術が施行でき、83.7%が副作用を認めなかった。有効性では91.6%が有用若しくは極めて有用で、麻酔深度調節性は96.7%が良い若しくは極めて良いという評価であった。以上より、セボフルラン麻酔における導入、維持量が設定された。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

後期第2相臨床試験

ASA分類が1若しくは2に属する全身麻酔の適用患者1083例（効果判定症例1,057例）を対象に導入は緩徐導入若しくは急速導入とし、維持は純酸素若しくは酸素、亜酸化窒素と併用した。その結果、導入、覚醒は円滑かつ速やかで、99.4%が何ら支障なく手術が施行でき、91.1%が副作用を認めなかった。有用性では92.4%が有用若しくは極めて有用で、麻酔深度調節性は96.4%が良い若しくは極めて良いという評価であった。

2) 比較試験

第3相臨床試験（比較臨床試験）⁵⁾

セボフルランの臨床効果を客観的に評価するため、年齢15歳以上65歳以下でASA1又は2に分類される135例（効果判定症例134例）を対象に封筒法によるエンフルランとの比較臨床試験を行った。各薬剤群の症例数はセボフルラン群68例（効果判定症例68例）、エンフルラン群67例（効果判定症例66例）で、背景因子の分布に有意な偏りはなかった。比較臨床試験の結果、セボフルランはエンフルランに比べ導入時間が有意に短かったが、覚醒時間、有効性、安全性、有用性には差が認められなかった。また、麻酔深度調節性は極めて良いという評価でエンフルランよりも有意に優れていたが、悪いと評価された症例がセボフルランにのみ3例（4.4%）あり、一方的に優れているとは評価し難い面もあった。その他、副作用、臨床検査値については両群間に差は認められなかった。以上より、セボフルランはエンフルランと比較して少なくとも同等であると結論される。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

小児、高齢者、妊産婦、肝障害、腎障害を有する患者など特殊な患者における安全性、有効性については使用成績調査の結果を解析することとし、これら特殊な患者に対する特別調査は特に実施しなかった。また、使用成績調査を実施したところ、特に問題点や疑問点は見出せなかったため、その他の特別調査も実施しなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査⁶⁾

使用成績調査は6999例で行われた。そのうち急速導入例が83.0%、緩徐導入例16.9%で、緩徐導入例では93.7%の症例が亜酸化窒素を併用していた。導入時の平均濃度 $3.90 \pm 1.10\%$ 、維持時の平均濃度は $1.59 \pm 0.74\%$ であった。また、呼名反応消失までの導入時間は 3.28 ± 2.59 分、呼びかけに応じるまでの覚醒時間は 9.88 ± 7.04 分であった。有効性解析対象症例6999例中、有効例（手術が支障なく施行された症例）は6986例で、有効率は99.8%であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ハロタン、エンフルラン、イソフルラン、デスフルラン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：脳

作用機序：全身麻酔薬の投与によって麻酔状態が得られるが、これがどのような機序によってもたらされるかについては、まだ十分にわかっていない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 麻酔作用

年齢による MAC* の変化 (国内データ) ^{7)~9)}

セボフレン吸入麻酔液 (セボフルラン) のヒトでの MAC 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±0.08%
47.5 歳	1.71±0.07% (0.66±0.06%)
71.4 歳	1.48±0.08%

mean±SE

*MAC (minimum alveolar concentration : 最小肺胞内濃度)

侵害刺激に対して、50%のヒトや動物が反応しない時の吸入麻酔薬の肺胞内濃度である。MAC は年齢などの因子により影響を受ける。

[対象] ASA 分類 I ~ II の手術予定者の幼児 (3~5 歳) の男女 20 例、高齢者 (63~82 歳) の男女 20 例、

ASA 分類 I の手術予定者の成人 (30~59 歳) の男女 40 例 (セボフルラン単独及び亜酸化窒素併用 : 各男女 20 例)。

[方法] セボフルラン単独では酸素 6L/分、亜酸化窒素併用では亜酸化窒素 4L/分、酸素 2L/分で麻酔導入。気管内挿管後、執刀前の 15 分間一定濃度のセボフルランを吸入させた後、皮膚切開に対する患者の反応を指標として、Waud¹⁰⁾ の方法により MAC を決定した。

<参考>

新生児・乳児の MAC (海外データ) ¹¹⁾

	新生児 [0~1 ヶ月 (満年齢)]	乳児 [1~6 ヶ月 (満年齢)]	乳児 [6~12 ヶ月 (満年齢)]
純酸素中 MAC (%)	3.3±0.23	3.2±0.14	2.5±0.21

mean±SE

2. 神経系への影響

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 ¹²⁾。

- セボフルランはエンフルラン、ハロタンと同様に、マウスにおいて吸入中、濃度依存的に認知力、運動性、運動協調性、正常姿勢、筋緊張度、反射の低下、運動量の減少及び体温の低下を示したが、吸入停止後正常に回復した ¹³⁾。

- セボフルランのマウスにおける抗痙攣作用は脊髓性、延髄性ともエンフルラン、ハロタンよりも強かった ¹³⁾。

- セボフルランはネコにおいて、神経-筋刺激伝達遮断作用を示さず、脊髓の介在ニューロンを強く抑制した ^{14),15)}。

- セボフルランのラット及びネコにおける脳波は吸入濃度増加に伴い、高振幅徐波化、suppression burst、単発性棘波出現とエンフルランの脳波と近似したが、棘波の現れる濃度は臨床では用いられない高濃度であった。

一方、ヒトでは吸入濃度増加に伴い、速波が出現し、次第に振幅増大、周波数の低下を経て、紡錘波移行後、これに徐波が混在する脳波像を呈したが、棘波又は痙攣波の出現を認めず、ハロタンの脳波と近似した ^{16)~18)}。

- ・セボフルランはウサギにおいて、エンフルランと同様に脳幹網様体賦活系を強く抑制した¹⁹⁾。

3. 呼吸・循環器系への影響

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。麻酔の深度にほぼ平行して呼吸抑制傾向を示すが、適当な補助もしくは調節呼吸により換気を適正に保つことができる。麻酔後の呼吸抑制はハロタンに比し軽微である。心拍数は不変ないし減少の傾向を示す。収縮期血圧は麻酔導入によって低下するが、その後安定する。不整脈の発現も少ない。

イヌでの実験ではアドレナリンに対する心筋の感受性を高めるが、ハロタンに比し軽度であった。また、イヌでの実験で、AV伝導、特にヒスプルキンエ伝導系にはほとんど影響を与えなかった^{20)~24)}。

- ・セボフルランはウサギ又はイヌにおいて、濃度依存的に血圧低下、心拍出係数及び血流量の減少、頭蓋内圧の上昇、脳灌流圧の低下を示したが、これらの循環抑制作用はエンフルラン、ハロタンより軽度であり、末梢血管抵抗、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、右房圧の変化はほとんどなかった^{25),26)}。
- ・セボフルランはイヌにおいて、濃度依存的に冠血流量を低下させたが、酸素需要も低下させ、その需給バランスを維持した²⁷⁾。
- ・セボフルランのヒトにおける心機能抑制作用は、ほぼエンフルランと同程度であった²⁸⁾。
- ・セボフルランはモルモットの摘出標本において、心収縮力の抑制作用を示したが、エンフルランと同程度であり、ハロタンより弱かった¹³⁾。
- ・セボフルランはイヌにおいて、ヒスプルキンエ系の伝導に影響を与えなかった²⁹⁾。
- ・セボフルランはイヌ及びヒトにおいて、心筋のカテコラミンに対する感受性を高めなかった^{22),30)}。
- ・セボフルランはイヌ及びヒトにおいて、濃度依存的な呼吸抑制作用を示したが、ヒトにおける麻酔後の呼吸抑制はハロタンに比し軽微であった^{21),31)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

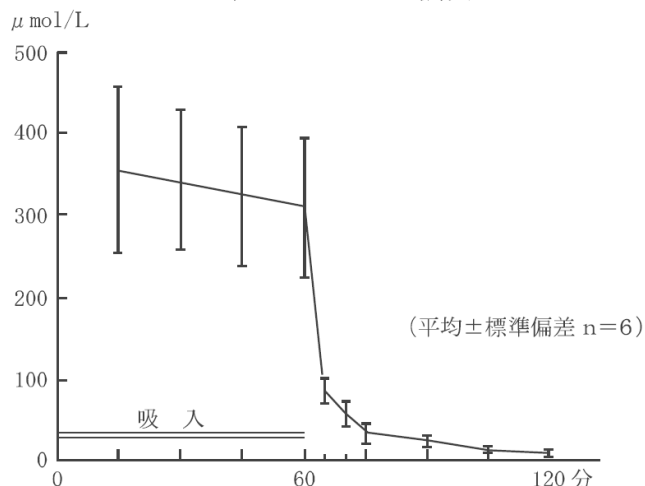
(2) 最高血中濃度到達時間^{20),32)}

約15分(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度^{20),32)}

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。

血中セボフルラン濃度



- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

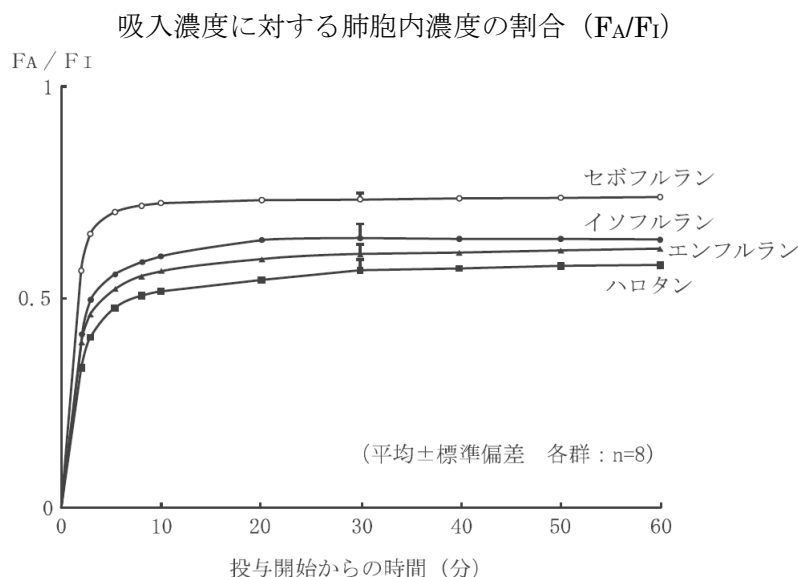
2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

体内摂取量³³⁾

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。

4. 分布

表計算言語を用いて吸入麻酔薬薬動力学シミュレータを作成し、セボフルランの体内動態を経時的に予測した結果、 F_A/F_I （終末呼気濃度／吸入濃度）の上昇は亜酸化窒素について早く、脳内濃度も速やかに上昇する。ただし、組織／血液分配係数が亜酸化窒素の2倍程度と予測されるため、肺胞と脳の濃度に解離ができ、脳MACの上昇は幾分緩やかになる特徴が明らかである。したがって、亜酸化窒素併用の場合は、導入覚醒がさらに速やかになる³⁴⁾。

- (1) 血液－脳関門通過性
通過する。

(2) 血液-胎盤関門通過性³⁵⁾

亜酸化窒素 4L/分、酸素 2L/分とセボフルラン 0.8%で維持した場合の児娩出時のセボフルラン血中濃度は、母体で平均 5.2mg/dL、児で平均 2.0mg/dL で、児/母体比は平均 0.38 であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 血清中代謝物³⁶⁾

セボフルラン吸入後の健常成人の血清中代謝物を検索した結果、無機フッ素が検出された。この無機フッ素の濃度は、一般に腎障害が起こる濃度とされている $100 \mu\text{mol/L}$ の $1/5 \sim 1/3$ で、セボフルランの無機フッ素による腎障害の可能性は少ないと考えられる。

2) 尿中代謝物³²⁾

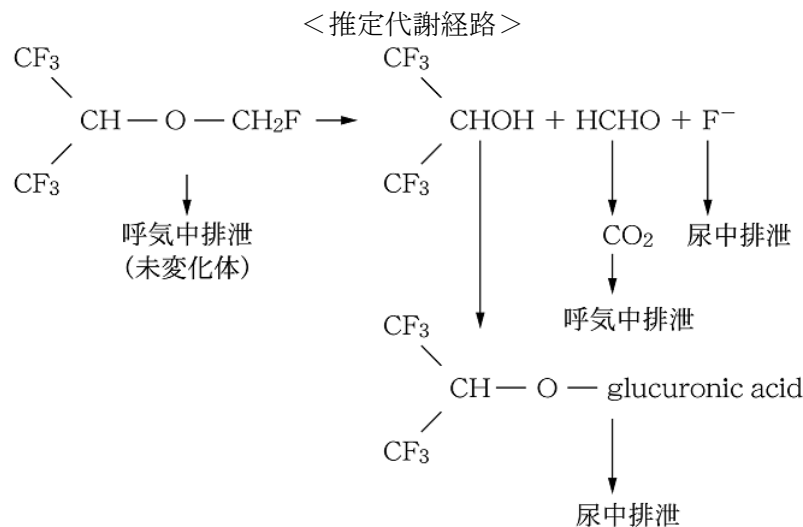
フッ素イオン電極及びガスクロマトグラフィを用いて、健常成人の尿中代謝物を検索した結果、無機フッ素と HFIP (ヘキサフルオロイソプロパノール) のグルクロン酸抱合体が認められた。

3) 代謝率³³⁾

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。

4) 代謝経路

セボフルランはそのほとんどが未変化体のまま呼気中に排泄されるが、一部は無機フッ素と HFIP (ヘキサフルオロイソプロパノール) のグルクロン酸抱合体に代謝されて、速やかに尿中に排泄される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種^{37),38)}

主に CYP450 2E1 により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率^{25),39),40)}

HFIP の吸入による LC₅₀ 値は、ラットの雄で 0.185%、雌で 0.184%とセボフルランの約 1/16 であったが、セボフルランの代謝率を考慮した場合、臨床上大きな影響は認められないものと考えられる。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³³⁾

セボフルランは未変化体の尿中への排泄はなく、そのほとんどが呼気中に排泄される。排泄は非常に速やかでハロタン、エンフルランと比較して、最も少ない摂取量で、しかも最も速やかに排泄されることが認められた。

(2) 排泄率^{33),34)}

セボフルラン、ハロタン、エンフルランの吸入停止 1 時間後の呼気中排泄率を表に示す。

表 吸入停止 1 時間後の呼気中排泄率

薬剤	種	個数	麻酔条件	呼出率
セボフルラン	健常成人	5	4%導入、 3%維持で1時間吸入	44.0%
	成人患者	8	2MAC 導入、 1.1MAC 維持で1時間吸入 (50%亜酸化窒素併用)	39.0%
ハロタン	成人患者	8	2MAC 導入、 1.1MAC 維持で1時間吸入 (50%亜酸化窒素併用)	17.7%
エンフルラン	成人患者	8	2MAC 導入、 1.1MAC 維持で1時間吸入 (50%亜酸化窒素併用)	25.5%

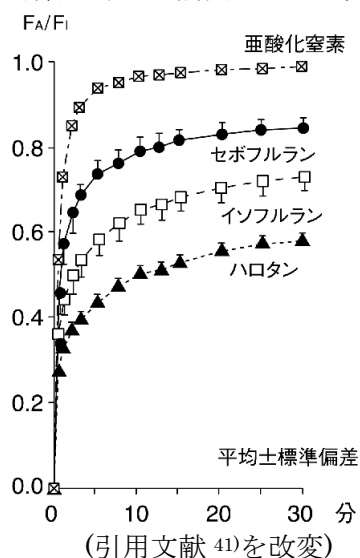
(3) 排泄速度

麻酔薬の終末呼気濃度/吸入濃度 (F_A/F_I) 及び麻酔薬の終末呼気濃度/投与中止直前の終末呼気濃度 (F_A/F_{A0}) を下図に示す。

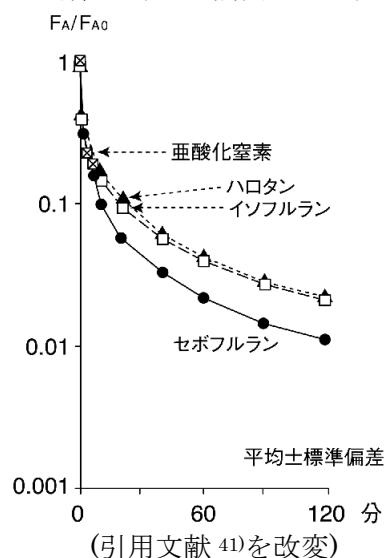
F_A/F_I は肺胞内濃度の上昇を、 F_A/F_{A0} は肺胞内濃度の低下を表し、それぞれ導入速度または排泄速度の指標となる。

本剤は分配係数が低いことから、イソフルラン、ハロタンに比べて、肺胞内濃度の立ち上がりと平衡に達する時間が速く、排泄も同様速やかである⁴¹⁾。

麻酔薬の肺胞内濃度の比の上昇



麻酔薬の肺胞内濃度の比の低下



7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 1) 以前にハロゲン化麻酔剤を使用して、黄疸又は原因不明の発熱がみられた患者
[同様の症状があらわれるおそれがある。]
- 2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説) 1) ハロゲン化麻酔剤吸入後にみられる黄疸や原因不明の発熱は、その代謝産物による過敏反応と考えられている。本剤の代謝産物は速やかに排泄されるが、本剤でも同様の症状があらわれるおそれがあることから設定した。

- 2) 本剤との因果関係は確定できないものの、セボフルラン投与時にショック、アナフィラキシー様症状を呈したとの副作用症例報告があるため、安全性を考慮して設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝・胆道疾患のある患者 [肝・胆道疾患が増悪するおそれがある。]
- (2) 腎機能障害のある患者 [腎機能がさらに悪化するおそれがある。]
- (3) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照。]
- (4) スキサメトニウム塩化物水和物の静注により筋強直がみられた患者 [悪性高熱があらわれることがある。]
- (5) 血族に悪性高熱がみられた患者 [悪性高熱があらわれることがある。]
- (6) てんかんの既往歴のある患者 [痙攣があらわれるおそれがある。]
- (7) 心疾患及び心電図異常のある患者 [心停止、完全房室ブロック、高度徐脈、心室性期外収縮、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、心室細動があらわれるおそれがある (「重大な副作用 6」) の項参照。]
- (8) セントラルコア病、マルチミニコア病、King Denborough 症候群のある患者 [悪性高熱があらわれるおそれがある (「重大な副作用 1」) の項参照。]
- (9) 筋ジストロフィーのある患者 [悪性高熱、横紋筋融解症があらわれるおそれがある (「重大な副作用 1、2」) の項参照。]
- (10) アドレナリン含有製剤を投与中の患者 [併用により心筋のアドレナリンに対する感受性が亢進することが知られており、頻脈、不整脈等を起こすおそれがある (「7. 相互作用」の項参照)。]

(解説) 3) 手術後一過性の臨床検査値異常が起こりやすい。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。

- 4) 悪性高熱の原因として、筋小胞体からのカルシウム誘発性カルシウム遊離 (CICR) の異常が考えられている。素因的に CICR の異常のある患者では、CICR の促進作用があるスキサメトニウム塩化物水和物によって筋強直が見られた場合、同様の作用があるハロゲン化揮発性麻酔薬でも筋強直あるいは悪性高熱があらわれることが考えられることから設定した。

- 5) 悪性高熱は遺伝疾患としても考えられていることから設定した。

- 6) 周術期に痙攣、不随意運動 (主としてミオクロヌス様) があらわれるおそれがあることから設定した。

- 8) セントラルコア病患者では悪性高熱と同じリアノジン受容体の遺伝子変異が報告されており、悪性高熱を合併・発症したとする報告がみられたことから設定した。マルチミニコア病はセントラルコア病と類似した先天性ミオパシーであり、悪性高熱を合併したとする報告がみられたことから設定した。

King Denborough 症候群の患者では悪性高熱を合併・発症したとする報告がみられたことから設定した。

- 9) デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者では国内において本剤により悪性高熱、横紋筋融解症を発症したとする報告がみられたことから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 麻酔を行う際には原則としてあらかじめ**絶食**をさせておくこと。
- (2) 麻酔を行う際には原則として**麻酔前投薬**を行うこと。
- (3) 麻酔中、麻酔後は**気道に注意して呼吸・循環に対する観察**を怠らないこと。
- (4) 麻酔の深度は**手術、検査に必要な最低の深さ**にとどめること。
- (5) 本剤の高濃度導入時、特に過換気状態において異常脳波や異常運動がみられたとの報告があるので、患者の状態に注意して投与すること。

(解説) 全身麻酔を行う際の一般的注意事項で、他の吸入麻酔薬に準じた。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン製剤 (アドレナリン、ノルアドレナリン等)	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起すことがある。 本剤麻酔中、 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、 $5\mu\text{g}/\text{kg}\sim 14.9\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ⁴²⁾ 。 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。	本剤が心筋のアドレナリンに対する感受性を亢進することが知られている。
非脱分極性筋弛緩剤 (パ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水和物等)	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 (デクスメデトミジン塩酸塩等)	鎮静、麻酔作用が増強し、血圧低下などの症状があらわれるおそれがあるので、注意すること。	相互に作用 (鎮静、麻酔、循環動態への作用) を増強する。
Ca拮抗剤 (ジルチアゼム塩酸塩等)	徐脈、房室ブロック、心停止等があらわれることがある。	相加的に作用 (心刺激生成・伝導抑制作用) を増強させると考えられる。
中枢神経系抑制剤 (モルヒネ塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩等)	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがあるので、注意すること。	相加的に作用 (中枢神経抑制作用) を増強させると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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過熱・急激な変色などの初期症状、急激な体温上昇、筋強直、血液の暗赤色化 (チアノーゼ)、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、心停止、ミオグロビン尿 (ポートワイン色尿) 等を伴う重篤な**悪性高熱**があらわれることがある。本剤を使用中、悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は、直ちに投与を中止し、ダントロレンナトリウム水和物の静脈内投与、全身冷却、純酸素での過換気、酸塩基平衡の是正など適切な処置を行うこと。なお、本症については麻酔後にもみられることがあるので、患者の状態に注意すること。また、本症は腎不全を続発することがあるので、尿量の維持を図ること。
- 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** (頻度不明)：ショック、アナフィラキシー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。

(3) 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	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

- 1) 臨床試験における副作用発現率は、13.05% (1364 例中 178 例) であった。副作用の種類として、麻酔中では、血圧下降、不整脈、麻酔後では悪心・嘔吐の発現率が高くなる傾向がみられた。臨床検査値では肝機能検査値の変動がみられたが、いずれも一過性のものであった。麻酔中・麻酔後を通して、すべての副作用は可逆的であった。
- 2) 使用成績調査における副作用発現率は 3.34% (6999 例中 234 例) であった。副作用の種類として、肝機能検査異常、血圧下降などがみられた。承認時までの調査と比較して、使用成績調査での副作用発現状況に著しい変動はみられなかった。

表 副作用発現状況

時期		承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
調査症例数		1364	6999	8363
副作用発現症例数(件数)		178(209)	234(308)	412(517)
副作用発現症例率		13.05%	3.34%	4.93%
副作用の種類		副作用の種類別発現件数(件数率(%))		
皮膚・ 皮膚付属器障害	皮疹	1(0.07)	1(0.01)	2(0.02)
	紅斑	3(0.22)	1(0.01)	4(0.05)
	発汗	2(0.15)		2(0.02)
中枢・ 末梢神経系障害	痙攣様運動	1(0.07)		1(0.01)
	筋硬直	1(0.07)		1(0.01)
	覚醒遅延	1(0.07)	4(0.06)	5(0.06)
	頭痛	7(0.51)	1(0.01)	8(0.10)
	めまい	2(0.15)		2(0.02)
	振戦		3(0.04)	3(0.04)
	筋弛緩		1(0.01)	1(0.01)
	譫妄		1(0.01)	1(0.01)
	舌根沈下		2(0.03)	2(0.02)
自律神経系障害	瞳孔散大	1(0.07)		1(0.01)
聴覚・前庭障害	耳閉感		1(0.01)	1(0.01)
精神障害	興奮	6(0.44)	4(0.06)	10(0.12)
	悪夢		1(0.01)	1(0.01)
	不穏		1(0.01)	1(0.01)
消化管障害	悪心・嘔吐	50(3.67)	17(0.24)	67(0.80)
肝臓・胆管系障害	肝機能検査異常	3(0.22)	74(1.06)	77(0.92)
	黄疸		1(0.01)	1(0.01)
	高ビリルビン血症		2(0.03)	2(0.02)
代謝・栄養障害	ミオグロビン尿	2(0.15)		2(0.02)
心・血管障害	血圧下降	37(2.71)	117(1.67)	154(1.84)
	血圧上昇	13(0.95)	20(0.29)	33(0.39)
	E C G 異常	13(0.95)	2(0.03)	15(0.18)
	心拍出量低下	1(0.07)		1(0.01)
心拍数・ 心リズム障害	不整脈	39(2.86)	29(0.41)	68(0.81)
	心停止		1(0.01)	1(0.01)
呼吸器系障害	咳	2(0.15)		2(0.02)
	努力性呼吸	1(0.07)		1(0.01)
	過換気	1(0.07)	1(0.01)	2(0.02)
	喘鳴	1(0.07)		1(0.01)
	呼吸抑制		3(0.04)	3(0.04)
	気管支喘息		2(0.03)	2(0.02)
	高炭酸ガス血症		1(0.01)	1(0.01)
血小板・ 出血凝血障害	血小板減少		1(0.01)	1(0.01)
泌尿器系障害	BUN上昇		3(0.04)	3(0.04)
	乏尿	7(0.51)	1(0.01)	8(0.10)
	多尿	3(0.22)		3(0.04)
	血尿	1(0.07)		1(0.01)
	褐色尿	1(0.07)		1(0.01)
	無尿		1(0.01)	1(0.01)
	クレアチニン上昇		2(0.03)	2(0.02)
蛋白尿		1(0.01)	1(0.01)	
新生児・乳児障害	スリーピングベビー	4(0.29)		4(0.05)
一般的全身障害	発熱	4(0.29)	4(0.06)	8(0.10)
	悪寒	4(0.29)		4(0.05)
	術後疼痛		4(0.06)	4(0.05)
その他	体動	1(0.07)		1(0.01)

(1998年3月 再審査結果)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
 使用成績調査における患者背景・麻酔方法別副作用発現率は次の通りである。

表 患者背景・麻酔法別副作用発現率

項目別		対象 症例数	術中副作用			術後副作用		
			発現 症例数	症例率 (%)	χ^2 検定の 結果	発現 症例数	症例率 (%)	χ^2 検定の 結果
性別	男	3463	72	2.08	$\chi^2=0.134$ $p=0.714$ N.S.	49	1.41	$\chi^2=0.534$ $p=0.465$ N.S.
	女	3536	78	2.21		43	1.22	
年齢	0～14歳	1189	11	0.93	$\chi^2=76.691$ $p<0.001$	10	0.84	$\chi^2=6.599$ $p=0.252$ N.S.
	15～39歳	1361	8	0.59		25	1.84	
	40～64歳	2924	65	2.22		36	1.23	
	65～74歳	1035	40	3.86		12	1.16	
	75～84歳	455	21	4.62		8	1.76	
	85歳以上	35	5	14.29		1	2.86	
ASA分類 (緊急手術 を除く)	ASA1	3682	48	1.30	$\chi^2=29.605$ $p<0.001$	50	1.36	$\chi^2=0.893$ $p=0.640$ N.S.
	ASA2	2700	88	3.26		32	1.19	
	ASA3～5	344	11	3.20		6	1.74	
特異体質	なし	4200	125	2.98	$\chi^2=0.006$ $p=0.939$ N.S.	57	1.36	$\chi^2=0.143$ $p=0.705$ N.S.
	あり	208	6	2.88		4	1.92	
合併症	なし	4356	64	1.47	$\chi^2=25.031$ $p<0.001$	55	1.26	$\chi^2=0.243$ $p=0.622$ N.S.
	あり	2641	86	3.26		37	1.40	
手術部位	上腹部	1449	64	4.42	$\chi^2=45.042$ $p<0.001$	19	1.31	$\chi^2=0.000$ $p=0.990$ N.S.
	上腹部以外	5550	86	1.55		73	1.32	
	口腔	667	10	1.50	$\chi^2=1.458$ $p=0.227$ N.S.	19	2.85	$\chi^2=13.376$ $p<0.001$
	口腔以外	6332	140	2.21		73	1.15	
併用 麻酔法	硬膜外麻酔 併用	1421	69	4.86	$\chi^2=53.037$ $p<0.001$	24	1.69	$\chi^2=4.134$ $p=0.042$
	セボフルラ ン単独	1338	5	0.37		11	0.82	
維持濃度 (%)	<1.0	1030	38	3.69	$\chi^2=31.047$ $p<0.001$	11	1.07	$\chi^2=8.130$ $p=0.149$ N.S.
	1.0-<2.0	3053	80	2.62		48	1.57	
	2.0-<3.0	2372	24	1.01		24	1.01	
	3.0-<4.0	491	7	1.43		7	1.43	
	4.0-<5.0	40	1	2.50		2	5.00	
	5.0 \leq	13	0	0.00		0	0.00	
麻酔時間 (時間)	<1	137	1	0.73	$\chi^2=13.796$ $p=0.032$	1	0.73	$\chi^2=10.920$ $p=0.091$ N.S.
	1-<2	1239	18	1.45		12	0.97	
	2-<3	1656	40	2.42		19	1.15	
	3-<4	1444	28	1.94		14	0.97	
	4-<5	882	18	2.04		12	1.36	
	5-<6	588	23	3.91		11	1.87	
	6 \leq	1045	22	2.11		23	2.20	
	<2	1376	19	1.38	$\chi^2=4.773$ $p=0.029$	13	0.94	$\chi^2=1.818$ $p=0.178$ N.S.
	2 \leq	5615	131	2.33		79	1.41	
	<4	4476	87	1.94		$\chi^2=2.416$ $p=0.120$ N.S.	46	
4 \leq	2515	63	2.50	46	1.83			

N.S.:有意差なし(有意水準5%)

術中の副作用発現状況を要因別に検討した結果、硬膜外麻酔併用症例、高齢者、合併症（肝合併症を含む）を有した症例、ASA 分類の高い（術前の患者状態が悪い）症例、上腹部手術症例、2 時間以上の麻酔、維持濃度が低い症例などで有意に高かった。硬膜外麻酔併用症例では、硬膜外麻酔による交感神経遮断により血圧低下が起こりやすいためと考えられる。また、ASA 分類の高い症例、合併症（肝合併症を含む）を有した症例では、術前の全身状態が悪いため、副作用の発現率が高くなったと考えられる。なお、肝合併症患者での副作用には、肝機能の増悪を示唆する所見は認められなかった。加齢に伴って副作用の発現率が高かった背景としては、加齢に伴って生理機能が低下することに加え、ASA 分類の高い症例、合併症を有する症例が多くなること、血圧低下を伴う硬膜外麻酔の併用例が多くなることが考えられる。上腹部手術、2 時間以上の麻酔で副作用の発現率が高かった背景としては、これらの症例で ASA 分類の高い症例、合併症を有する症例が多く、手術侵襲の影響も大きくなるためと考えられる。低維持濃度で副作用発現率が高かった背景としては、血圧低下を伴う硬膜外麻酔の併用例が多く、結果的に維持濃度が低くなったためと考えられる。術後の副作用発現率は硬膜外麻酔併用症例、4 時間以上の麻酔、口腔部手術で有意に高かった。硬膜外麻酔は術前状態の悪い高齢者の症例に、手術侵襲の大きい肝臓・胆管系の手術で併用されているためと考えられる。4 時間以上の麻酔では麻酔時間の延長により手術侵襲が大きくなるためと考えられる。また、口腔部手術では悪心・嘔吐が多く見られた。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）
- ・ショック、アナフィラキシー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。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

試験法については確立した方法はない。事前に十分な問診を行う。本剤の使用に際しては十分観察を行い、異常が現れた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 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。

10. 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。

授乳婦への使用に関する注意：該当資料なし

11. 小児等への投与

該当資料なし

<参考>

年齢により MAC*が変化する。

*MAC (minimum alveolar concentration : 最小肺胞内濃度)

(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

<参考>

セボフルランの米国の添付文書には下記の記載がある。

過量投与もしくは過量投与と思われるときは以下の処置を行うこと：セボフルランの投与を中止し、気道を確保して酸素吸入を開始の上、循環機能を充分維持させること。

14. 適用上の注意

該当しない

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

1) 鎮痛作用 13),43)

雄性マウスを用いてセボフルラン、ハロタン、エンフルランの試験を酢酸 writhing 法及び Haffner の tail-pinch 法（尾根部圧迫法）により行った結果より、3 剤を比較してセボフルランはエンフルランやハロタンと同様に鎮痛作用を持つことが示された。

なお、本試験においては筋弛緩作用の影響を否定できないが、筋弛緩作用の影響を受けないネコを用いた体性-交感神経反射を指標とした場合でも、鎮痛作用が認められた。

2) 筋弛緩作用 13),44)

セボフルランの筋弛緩作用を雄性マウスにおいて懸垂法及び斜面法により検討したところ、セボフルランはハロタンやエンフルランと同様に筋弛緩作用が強く、また、麻酔後の回復も速やかであることが示された。

また、成人患者に対し、挿管時に咳の発生する割合をハロタンと比較したところ、セボフルランの方が良好な筋弛緩作用を示した。

3) 脳幹網様体賦活系に対する作用 19)

雄性白色ウサギに 2.0、3.0、5.0%のセボフルランまたはエンフルラン麻酔を 60 分間行い、脳幹網様体に電気刺激を与えた時に得られる脳波覚醒反応に対する各麻酔薬の作用を検討した結果、セボフルランはエンフルランと同様に濃度依存性に脳幹網様体刺激による脳波覚醒反応を抑制したことから、脳幹網様体賦活系を抑制すると考えられる。

4) 脊髄反応に対する影響 14)

セボフルランの脊髄反応に対する影響を検討するため、ネコを用い、下腿筋神経刺激を与えた時の吸入前、2.0、3.0、5.0%のセボフルランまたはエンフルランの 30 分間吸入中並びに吸入終了後における L1 もしくは S1 の前根からの脊髄単シナプス反射電位 (MSR) 及び多シナプス反射電位 (PSR) を測定した結果、セボフルランとエンフルランの作用はほぼ同様で、MSR は高濃度においても有意な抑制は認められなかったのに対し、PSR は 2.0%においても有意な抑制を受け、濃度依存的に増大した。

以上のことより、セボフルランはエンフルランと同様に PSR を浅麻酔段階より強く抑制することから、脊髄の介在ニューロンに対して強い抑制作用を示すと考えられる。

(3) 安全性薬理試験

1) 自律神経系に及ぼす影響 13)

セボフルランはエンフルラン、ハロタンと同様に、ウサギにおいて吸入中、瞳孔の散大を認めた。また、モルモット摘出回腸標本における収縮抑制作用は、エンフルラン、ハロタンより軽度であった。さらに、モルモット摘出気管鎖状標本における収縮抑制作用はアセチルコリン収縮に対してエンフルラン、ハロタンと同程度であり、ヒスタミン収縮に対してエンフルラン、ハロタンより軽度であった。

2) 消化器系に及ぼす影響 13)

セボフルランはラットにおいて、唾液、胃液及び胆汁分泌抑制作用を示したが、唾液及び胃液分泌抑制作用はエンフルラン、ハロタンより軽度で、胆汁分泌抑制作用は同程度であった。

セボフルランはマウスにおいて、高濃度吸入中、小腸輸送能抑制作用をわずかに認めたが、エンフルラン、ハロタンより軽度であった。

セボフルランはウサギ摘出回腸標本において、収縮抑制作用を示したが、ハロタンより軽度で、エンフルランと同程度であった。

3) 肝・腎機能に及ぼす影響 13)

ラットにおいて、セボフルランの 0.2~1.5MAC を 1 日 3 時間、2 日間連続吸入させ、肝

クリアランス及び血液生化学検査を行ったが、濃度依存的な異常は認められなかった。ウサギにおいて、セボフルラン 2.0、3.6%を1時間吸入させ、吸入1時間後に一過性の糸球体濾過量の低下を、吸入停止30分後に一過性の腎血漿流量の低下を示した(11)。ラットにおいて、セボフルランの0.2~1.5MACを1日3時間、2日間連続吸入させた後、生理食塩液負荷利尿試験を行ったところ、1.5MACでpH、カリウムの軽度上昇、尿素窒素の低下を示したのみであった。

セボフルランのウサギにおける腎動脈血流量の変化は認めなかった。

(4) その他の薬理試験

- ・セボフルランはウサギ及びヒト赤血球に対して溶血作用を示さなかった⁴⁵⁾。
- ・セボフルランはウサギ赤血球の低浸透圧性溶血に対する抑制作用を示し、ラットにおける血液凝固試験では全血凝固時間を遅延させた²⁵⁾。
- ・セボフルランはヒトにおいて、パンクロニウム又はベクロニウムの筋弛緩作用を増強し、その程度はハロタンよりも強かった⁴⁶⁾。
- ・セボフルランは悪性高熱感受性ブタに対して、悪性高熱誘発作用を示したが、重篤症状への移行は緩徐であり、ダントロレン投与により症状の改善を認めた⁴⁷⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性^{48),49)}

セボフルラン：LD₅₀ (mL/kg)

動物種	性別	投与経路		
		腹腔内	経口	吸入*
マウス	♂	11.7	24.3	2.83
	♀	10.5	18.2	2.87
ラット	♂	7.4	16.6	2.88
	♀	6.3	10.8	2.95

*LC50 (%・3時間)

急性毒性試験で認められた中毒症状は中枢神経系抑制によるものであった。

マウス、ラットにおける一般症状としては正向反射の消失、呼吸数の減少が共通して認められ、深麻酔状態を呈した。死亡例は、マウス、ラットでは投与終了後24時間以内に呼吸抑制の進行からチアノーゼを呈して死亡し、剖検所見で肺うっ血が共通して認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{50),51)}

セボフルランのラットにおける1日3時間、週3日、8週間吸入亜急性毒性試験での無影響量は0.22%と判断した。

また、サルにおける1日3時間、週3日、8週間吸入亜急性毒性試験では、最高投与群(5.0%)において死亡例が観察されたことから、無影響量は3.2%と判断した。

2) 慢性毒性

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験⁵²⁾

セボフルランを交配前の雌雄ラット及び妊娠初期の母体に吸入投与しても、雌雄の生殖能力に対する異常や胎仔の催奇形作用は示さないと考えられた。

2) ラットにおける器官形成期投与試験⁵³⁾

セボフルランを器官形成期の母動物に吸入投与した結果、母動物の体重及び摂餌・摂水量の若干の低値及び出生仔(F1)の発育抑制を認めたが、母動物の生殖機能、胎仔の発生、出生仔の成長、発達及び生殖機能には影響を及ぼさないと考えられた。

3) ウサギにおける器官形成期投与試験⁵⁴⁾

セボフルランの1MAC、3時間/日、13日間連続投与は、母動物に対する体重増加抑制傾向と胎仔成長の抑制傾向を示したが、胎仔に対する催奇形性を示さないと考えられる。

4) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験⁵⁵⁾

セボフルランを周産期及び授乳期の母動物に吸入投与した結果、出生仔(F1)に対する体重増加抑制を示したが、母動物の生殖機能、胎仔の発生、出生仔の成長、発達、生殖機能及び妊娠末期胎仔(F2)の発生には影響を及ぼさないと考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁵⁶⁾

全身性能動アナフィラキシー試験において、セボフルラン及び比較対照であるエンフル

ランは陰性、陽性対照である馬血清は陽性であり、セボフルランは本試験条件下では抗体産生能がないものと考えられる。

2) 変異原性⁵⁷⁾

Ames 法による遺伝子突然変異誘発性は認められず、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験でも染色体の異常誘発性はみられなかったことより、セボフルランの臨床適用における突然変異誘発の危険はないものと考えられる。なお、これらの試験において、陽性対照とした化合物はすべて陽性の結果を示した。

3) 癌原性

セボフルランは臨床上長期にわたって使用される可能性は全くなく、類似化学構造を有するエンフルラン、イソフルランにも発癌性は認められていないため、セボフルランの癌原性に関する試験は実施しなかった。

4) 局所刺激性⁵⁸⁾

セボフルラン 0.1mL をウサギ眼粘膜に滴下したときの刺激性はエンフルランよりも弱く、結膜に軽度の発赤、腫脹が観察された以外、角膜、虹彩には影響を及ぼさなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬・処方箋医薬品^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

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。）

3. 貯法・保存条件

貯法：遮光し、密栓して、室温で保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

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. セボフレ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レ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。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 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。

7. 容器の材質

円形容器：PEN（ポリエチレンナフタレート）

キャップ：アルミ

カラー：ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：セボフルラン吸入麻酔液

同効薬：全身吸入麻酔剤として

イソフルラン（フォーレン吸入麻酔液、アッヴィ合同会社）

デスフルラン（スープレックス吸入麻酔液、バクスター株式会社）

9. 国際誕生年月日

1990年1月23日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年6月26日（販売名変更による）

承認番号：22100AMX01380

（旧販売名）セボフレックス 承認年月日：1990年1月23日

11. 薬価基準収載年月日

セボフレックス吸入麻酔液：2009年9月25日

〔注〕セボフレックス（旧販売名）：1990年4月20日（経過措置期間終了：2010年6月30日）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1998年（平成10年）3月12日 厚生省医薬安全局長通知 医薬発第218号「新医薬品等の再審査結果 平成9年度（その1）について」によって、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

1990年（平成2年）1月23日～1996年（平成8年）1月22日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
セボフレックス吸入麻酔液	100322204	1119702G1062	620032201

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 社内資料「セボフレックス（PEN250mL容器）の安定性試験」（加速試験）
- 社内資料「セボフレックス（PEN250mL容器）の安定性試験」（長期保存試験）
- 社内資料「セボフルランの苛酷試験成績」
- 丸石製薬株式会社中央研究所 集計
- 稲田 豊 他：麻酔 1987；36（6）：875-89 [257]
- 丸石製薬株式会社学術情報部 集計
- Katoh, T., et al. : Anesthesiology 1987；66：301-3 [035]
- Katoh, T., et al. : Br J. Anaesth. 1992；68：139-41 [920041]
- Nakajima, R., et al. : Br J. Anaesth. 1993；70：273-5 [930207]
- Waud DR : J. Pharmacol Exp. Ther. 1972；183：577-607 [720001]
- Lerman, J., et al. : Anesthesiology 1994；80：814-24 [940313]
- Avramov, M. N., et al. : J. Anesth. 1987；1（1）：1-7 [032]
- 馬越史歩 他：基礎と臨床 1987；21（14）：5601-43 [169]

- 14) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
(京都大学医学部薬理学教室, 丸石製薬(株)共同研究)
- 15) 板垣俊江 他: 麻酔 1988; 37 (8): 943-54
- 16) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
- 17) 片倉伸郎 他: 麻酔 1987; 36 (9): S396 [240]
- 18) 新宮 興 他: 臨床薬理 1987; 18 (1): 305-6 [036]
- 19) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
(京都大学医学部薬理学教室, 丸石製薬(株)共同研究)
- 20) 池田和之 他: 麻酔 1986; 35 (9): S91 [205]
- 21) 太城力良 他: 新薬と臨床 1987; 36 (2): 194-8 [265]
- 22) Imamura, S., et al.: J. Anesth. 1987; 1 (1): 62-8 [027]
- 23) 今村 聡 他: 静岡県立総合病院医学雑誌 1988; 4 (1): 19-22 [880024]
- 24) Doi, M., et al.: Anesth. Analg. 1987; 66 (3): 241-4 [034]
- 25) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
- 26) 風間富栄 他: 臨床薬理 1985; 16 (1): 269-70 [015]
- 27) Kazama T., et al.: J. Anesth. 1988; 2 (1): 63-8 [184]
- 28) 島田宗明: 日本臨床麻酔学会誌 1989; 9 (3): 204-13 [890010]
- 29) 横山順一郎 他: 麻酔 1988; 37: S255 [292]
- 30) 嶋田昌彦 他: 日歯麻誌 1987; 15: 607-608
- 31) 土井松幸 他: 麻酔 1987; 36: 1053-7 [182]
- 32) 藤井宏融 他: 麻酔 1986; 35: S373 [208]
- 33) Shiraishi, Y., et al.: J. Clin. Anesth. 1990; 2 (6): 381-6 [900084]
- 34) 三条芳光 他: 日本臨床麻酔学会誌 1987; 7: 114-24 [025]
- 35) Satoh D., et al.: J. Anesth. 1995; 9 (3): 220-3 [950789]
- 36) 白石義人 他: 麻酔と蘇生 1987; 23 (別冊): 93-7 [048]
- 37) Kharasch E.D., et al.: Anesthesiology 1995; 82: 689-99 [950164]
- 38) Kharasch E.D., et al.: Anesthesiology 1995; 82: 1379-88 [950300]
- 39) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
- 40) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
- 41) Yasuda N., et al.: Anesth. Analg. 1991; 72: 316-24 [910060]
- 42) Navarro R., et al.: Anesthesiology 1994; 80 (3): 545-9 [940236]
- 43) Yanase K., et al.: J. Anesth. 1988; 2 (2): 272-5 [880030]
- 44) 海野雅浩 他: 日歯麻誌 1987; 15: 274-279
- 45) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
- 46) 田井光輝 他: 麻酔 1987; 36 (2): 227-31 [079]
- 47) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
- 48) 玉田誠宏 他: 基礎と臨床 1987; 21 (14): 5497-503 [055]
- 49) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
- 50) 玉田誠宏 他: Prog. Med. 1986; 6 (12): 3255-82 [059]
- 51) Soma L. R., et al.: Anesth. Analg. 1995; 81: 347-52 [950309]
- 52) 玉田誠宏 他: 基礎と臨床 1987; 21 (14): 5505-22 [061]
- 53) 玉田誠宏 他: 基礎と臨床 1987; 21 (14): 5523-50 [062]
- 54) 片山泰一 他: 基礎と臨床 1987; 21 (14): 5583-96 [063]
- 55) 玉田誠宏 他: 基礎と臨床 1987; 21 (14): 5551-74 [064]
- 56) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料
- 57) 水野隆廣 他: Prog. Med. 1986; 6 (10): 2843-9 [066]
- 58) 丸石製薬株式会社 中央研究所 資料

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	会社名	販売名	剤型	Sevoflurane 発売 (承認) 年月
米	AbbVie	ULTANE	液剤	1995年6月
仏	AbbVie	SEVORANE	液剤	1995年7月
英	AbbVie	SEVOFLURANE	液剤	1995年9月

日本における効能・効果は「全身麻酔」のみであり、また諸外国の用法・用量は、本邦の承認状況と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B2 (2016年8月)

参考:分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XIII. 備考

その他の関連資料

セボフレン吸入麻酔液消費量※ (20°Cにおける1時間当たりの消費量(mL))

ガス流量(L/分) セボフルラン濃度(%)	2	3	4
0.5	3.3	5.0	6.6
1.0	6.6	9.9	13.2
1.5	9.9	14.9	19.8
2.0	13.2	19.8	26.4
2.5	16.5	24.8	33.0
3.0	19.8	29.7	39.6
3.5	23.1	34.7	46.2
4.0	26.4	39.6	52.8
4.5	29.7	44.6	59.4
5.0	33.0	49.5	66.0

※消費量(v)=3.3×D(%)×ガス流量(L/分)より算出 (D:投与濃度)

