

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 2008 に準拠して作成

劇薬
処方せん医薬品^{注)}

吸入麻酔剤

フォーレン[®] 吸入麻酔液

〈日本薬局方 イソフルラン〉

Forane[®]

剤形	液剤
製剤の規制区分	劇薬，処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	250mL／瓶
一般名	和名：イソフルラン (JAN) 洋名：Isoflurane (JAN, INN)
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2月27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：1990年4月20日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売(輸入)元：アッヴィ合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アッヴィ合同会社 くすり相談室 TEL. 0120-587-874

本IFは2013年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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.info.pmda.go.jp/>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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目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〕

- ① IF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。
- ② IF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製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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I . 概要に関する項目	
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	
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	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	
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	4
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	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調整法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
14. その他	7

V . 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
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	14
2. 薬理作用	14
3. 薬理学的特徴	18
VII . 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸収	21
4. 分布	21
5. 代謝	22
6. 排泄	23
7. 透析等による除去率	24
VIII . 安全性（使用上の注意）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	25
5. 慎重投与内容とその理由	25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	27
8. 副作用	27
9. 高齢者への投与	32
10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	33
15. その他の注意	33

IX . 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	34
2. 毒性試験	35
X . 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準記載年月日	39
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	39
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	40
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
XI. 文 献	
1. 引用文献	41
2. その他の参考資料	42
XII . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
XIII. 備考	
その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イソフルランは1965年米国 Air Reduction Co., Ohio Medical Products Div. の R. Terrellらによりハロゲン化エーテル系化合物の検索中に見い出され、合成された不燃性の揮発性吸入麻酔薬で、エンフルランの構造異性体である。

米国では1980年12月に承認され、1998年4月時点において、米国、英国、カナダ、フランス、ドイツ、スイスなど世界70カ国以上で医薬品として承認されている。

本邦においては、山村秀夫先生(現、東京大学名誉教授)を代表とする中央委員会を組織し、その指導の下に開発に入った。

1984年より前臨床試験を開始し、本薬の安全性ならびに吸入麻酔薬としての特性を有することを検討確認した。臨床試験においては、有効性、安全性、有用性を検討し、そのいずれにおいても既存の吸入麻酔薬より優れていることが認めれ、1990年1月23日に承認された。11422例の使用成績調査を実施し、平成8年4月22日に再審査申請を行った結果、平成10年3月12日付厚生省医薬安全局通知により、昭和61年1月29日薬事法第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。

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「フォーレン®」から「フォーレン®吸入麻酔液」として承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 本薬は既存の吸入麻酔薬と比べ、
 - ・生体内代謝率が低いこと。
 - ・循環器系に対する抑制作用が弱いこと。
 - ・異常脳波や痙攣を惹起しないこと。
 - ・心リズムに影響せず、エピネフリン投与による不整脈誘発作用を増強しないこと。
 - ・化学的に安定であること。
 - ・麻酔の導入・覚醒が速やかであること。などの特徴をもっている。(16, 17, 21, 23, 27ページ)
- ② 「メトキシフルランによる腎障害」、「ハロタンによる肝障害」というような本剤に特有な副作用は、現在までのところ報告はない。(29ページ)
- ③ エンフルランを対照とした比較試験においてVASを用いた評価の結果、フォーレン群289例の平均は有用性74.6、安全性74.4であった。(10ページ)
(注) VAS: ビジュアルアナログスケール 非常によいを100、非常にわるいを0とする。
- ④ 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。重大な副作用として悪性高熱(0.1%未満)、呼吸抑制(0.1～5%未満)、ショック、アナフィラキシー(頻度不明)、肝炎、肝機能障害(頻度不明)、QT延長、心室頻拍(torsades de pointesを含む)、心室細動、完全房室ブロック、心停止(いずれも頻度不明)が報告されている。(27, 28ページ)

II. 名称に関する項目¹⁾

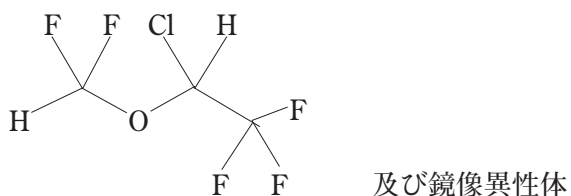
1. 販売名

- (1) 和名 フォーレン吸入麻酔液
- (2) 洋名 Forane Inhalant Liquid
- (3) 名称の由来 海外において既に Forane, Forene 及び Forthane の名称で発売されている。

2. 一般名

- (1) 和名 イソフルラン (JAN)
- (2) 洋名 Isoflurane (JAN, INN)
- (3) ステム 全身吸入麻酔剤-flurane

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_3H_2ClF_5O$

分子量：184.49

5. 化学名

(2*RS*) -2- Chloro -2 - (difluoromethoxy) - 1, 1, 1 - trifluoroethane

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

DA - 8401 (治験番号)

7. CAS 登録番号

26675 - 46 - 7

Ⅲ．有効成分に関する項目¹⁾

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本薬は無色透明の流動性の液である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解性

エタノール (99.5) と混和する。メタノール又は *o*-キシレンと混和する。水に溶けにくい。

測定温度：室温

溶 媒	溶解度 (mL/mL)
水	1.47×10^{-3}
二 硫 化 炭 素	2.22×10^{-1}
エ タ ノ ール	混 和 す る
エ ー テ ル	〃
ア セ ト ン	〃
四 塩 化 炭 素	〃

注) 混和する：溶媒量を任意の比で増減しても溶け合うことを意味する。

(3) 分配係数 (37℃)

血液／ガス	1.43
水／ガス	0.61
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

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

47 ~ 50℃ (沸点)

(5) その他の主な示性値

比 重	d_{20}^{20} : 1.500 ~ 1.520
屈折率	n_D^{20} : 約 1.30
施光性	なし
引火性	なし
吸湿性	なし
酸塩基解離定数	なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

	保存状態	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室 温	5 年	褐色ガラス瓶	変化なし
加 速 試 験	40℃ 75% RH	6 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
	35℃	6 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
	25℃ 90% RH	6 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
	白色蛍光灯 (8,000 lux, 25℃, 50% RH)	120 万 lux・hr	透明な共栓つき 三角フラスコ	変化なし

強制分解による生成物

(1) 熱による分解

該当資料なし

(2) 光による分解

該当資料なし

(3) 酸又はアルカリによる分解

メタノール中ナトリウムメトキシドと室温で 1 ヶ月間接触させても、変化は認められなかった。

(4) ソーダライムに対する安定性

本薬を 40℃で 19 時間ソーダライムに接触させても、また本薬 3 %の気体をソーダライムを含む閉鎖循環式麻酔回路中に 8 時間循環させても分解物は認められなかった。

(5) 紫外線に対する安定性

本薬を直射紫外線に 32 日間連続的に暴露しても、炎イオン化ガスクロマトグラフ分析で変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 日局一般試験法の塩化物及びフッ化物定性反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

ガスクロマトグラフィー

IV . 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

1) 剤形の区別

吸入液剤

2) 性状

無色透明の流動性の液

3) 規格

本品 1mL 中イソフルラン 1mL 含有

(2) 製剤の物性

有効成分の物性に同じ

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH, 浸透圧, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 瓶 (250mL) 中に 247.5mL 以上のイソフルラン含有

(2) 添加物

化学的に安定なため, 安定剤等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. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	室 温	5 年	褐色ガラス瓶	変化なし
加 速 試 験	40°C 75% RH	6 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
苛 酷 試 験	35°C	6 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
	25°C, 90% RH	6 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
	白色蛍光灯 (8,000lux, 25°C, 50% RH)	120 万 lux・hr	透明な共栓つき 三角フラスコ	変化なし

5. 調整法及び溶解後の安定性

該当せず

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当せず

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 日局一般試験法の塩化物及びフッ化物定性反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

ガスクロマトグラフィー（内部標準法）
有効成分の定量法に同じ

11. 力価

イソフルラン全体による。

12. 混入する可能性のある夾雑物

アセトン

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

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。

14. その他

刺激性：

日本白色在来種雄性ウサギ（体重 2.25 ～ 2.50kg, n = 9）にて，眼粘膜一次刺激性試験を実施したところ，投与後 1, 4 時間目に全例一過性の乳白色眼脂の分泌が観察されたが，異物性の一過性刺激反応との考察により，眼粘膜に対する刺激性は極めて低いことが確認されている。

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：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%からはじめて徐々に濃度を上げ、手術に必要な濃度にすることが望ましい。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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内のべ91施設で総計529例について実施された封筒法による第3相比較試験及び一般臨床を含む臨床試験の概要は次のとおりである¹⁾。

全身麻酔が適応となる生後3ヵ月から79歳までの手術患者について評価した。

529例のうち、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。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。

本薬による緩徐導入の平均導入時間は12.0分、全例における平均覚醒時間は12.9分であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験²⁸⁾

健康成人男性14名に対して本剤を必要量マスクにて吸入させ、麻酔の導入を行った後、1.2%又は1.8%に濃度を固定し、60分間麻酔維持した結果、両群とも、吸入開始約10分後より安定した麻酔状態を得ることができ、麻酔中、麻酔後を通じて臨床症状及び検査成績に問題とすべき異常は認められなかった。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験⁴⁸⁾

試験デザイン	定時予定手術におけるイソフルランの安全性及び有効性を検討する													
対象	16歳以上 65歳未満の全身麻酔予定手術患者 170名 (効果判定及び副作用判定例数 164名)													
主な登録基準	ASA分類Ⅰ－Ⅱに属するもの													
主な除外基準	<p>年齢 15歳未満及び 65歳以上のもの</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性</p> <p>肝、腎障害の既往患者、他のハロゲン化麻酔薬に過敏症のある患者</p> <p>本人又は家族に悪性高熱の既往あるいは疑いのある患者</p> <p>本試験 1ヵ月以内に吸入麻酔薬による手術、検査を行った患者</p>													
試験方法	<p>緩徐導入、急速導入いずれも可とする。緩徐導入の場合は、バルビツール酸系静脈麻酔薬などを使用しないこと。通常は、笑気併用下 1.5～3.0%のイソフルランで 10分以内に導入ができるとされている。急速導入の場合は、患者に純酸素を吸入させた後、原則として超短時間作用型バルビツール酸系麻酔薬を静脈内に投与して、麻酔を導入する。</p> <p>酸素に、笑気 50～67%を混合し、2.5%以下のイソフルランで維持する。原則として、他の麻酔薬、鎮静・鎮痛薬等は使用しないこと。</p> <p>ガス流量及びイソフルラン濃度は、担当医の判断により適宜決定することとする。</p>													
主要評価項目	麻酔深度調節性、安全性、有用性													
副次的評価項目	導入時間、覚醒時間、麻酔時の生理学的因子の変動、臨床検査成績、合併症													
結果	<p>麻酔深度調節性 (%)</p> <table border="1"> <tr> <td>極めて良い以上</td> <td>良い以上</td> </tr> <tr> <td>32.3</td> <td>93.3</td> </tr> </table> <p>有用性 (%)</p> <table border="1"> <tr> <td>極めて有用以上</td> <td>有用以上</td> </tr> <tr> <td>31.1</td> <td>83.5</td> </tr> </table> <p>ほとんどの症例 (全体の 98%) で酸素・笑気との併用下、本剤 2.5% 以下で有効な外科的麻酔状態を維持できることが確認された。</p> <p>安全性 (%)</p> <table border="1"> <tr> <td>全く安全以上</td> <td>安全性に大きな問題なし以上</td> </tr> <tr> <td>34.8</td> <td>98.8</td> </tr> </table> <p>合併症の発現率は約 12% であったが、とくに重篤な例はなかった。</p>		極めて良い以上	良い以上	32.3	93.3	極めて有用以上	有用以上	31.1	83.5	全く安全以上	安全性に大きな問題なし以上	34.8	98.8
極めて良い以上	良い以上													
32.3	93.3													
極めて有用以上	有用以上													
31.1	83.5													
全く安全以上	安全性に大きな問題なし以上													
34.8	98.8													

釘宮 豊城ほか：麻酔 36：1519, 1987

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験²⁾

試験デザイン	エンフルランを対照薬として、イソフルランの有効性、安全性及び有用性を検討する（封筒法）																																				
対象	14歳から80歳までの予定手術患者608例、効果判定例数578例、副作用判定例数595例																																				
主な登録基準	全身麻酔を適応とする予定手術患者																																				
主な除外基準	15歳未満の小児、妊婦又は妊娠している可能性のある女性 他のハロゲン化麻酔薬に過敏症のある患者 本人あるいは家族に悪性高熱の既往歴又はその疑いのあるもの																																				
試験方法	<p>緩徐導入、急速導入いずれも可とする。緩徐導入の場合は、バルビツール酸系静脈麻酔薬などを使用しないこと。通常は、笑気併用下1.5～3.0%のイソフルランで10分以内に導入ができるとされている。急速導入の場合は、患者に純酸素を吸入させた後、原則として超短時間作用型バルビツール酸系麻酔薬を静脈内に投与して、麻酔を導入する。</p> <p>患者の臨床徴候を観察しながら、酸素・笑気と併用し、最小有効濃度で外科的麻酔状態を維持する。原則として他の麻酔薬、鎮静・鎮痛薬等は使用しないこと。ガス流量及び試験薬剤濃度は、担当医の判断により適宜決定するものとする。ただし、原則として最高濃度は2.5%とする。</p>																																				
主要評価項目	導入のしやすさ、覚醒の早さと状態、血圧調節性、麻酔深度調節性																																				
副次的評価項目	臨床検査成績、合併症																																				
結果	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">有効性の評価</th> <th style="text-align: right;">平均 ± 標準偏差</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">項目</th> <th style="text-align: center;">フォーレン (F)</th> <th style="text-align: center;">エンフルラン (E)</th> <th style="text-align: center;">検定結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>導入のしやすさ (速度と状態)</td> <td style="text-align: center;">68.5 ± 19.2 (n = 53)</td> <td style="text-align: center;">66.3 ± 14.9 (n = 38)</td> <td style="text-align: center;">N. S.</td> </tr> <tr> <td>覚 醒 (速度と状態)</td> <td style="text-align: center;">72.6 ± 20.1 (n = 288)</td> <td style="text-align: center;">69.3 ± 18.4 (n = 289)</td> <td style="text-align: center;">F > E (p < 0.05)</td> </tr> <tr> <td>血 圧 調 節 性</td> <td style="text-align: center;">69.7 ± 18.6 (n = 288)</td> <td style="text-align: center;">65.6 ± 18.0 (n = 289)</td> <td style="text-align: center;">F > E (p < 0.01)</td> </tr> <tr> <td>麻酔深度調節性</td> <td style="text-align: center;">69.5 ± 17.1 (n = 288)</td> <td style="text-align: center;">65.7 ± 16.3 (n = 289)</td> <td style="text-align: center;">F > E (p < 0.01)</td> </tr> </tbody> </table> <p>エンフルランを対照とした封筒法による比較試験の結果、有効性、安全性のいずれにおいてもフォーレン群が有意に優れていた。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">安全性の評価</th> <th style="text-align: right;">平均 ± 標準偏差</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">項目</th> <th style="text-align: center;">フォーレン (F)</th> <th style="text-align: center;">エンフルラン (E)</th> <th style="text-align: center;">検定結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安 全 性</td> <td style="text-align: center;">74.4 ± 15.7 (n = 296)</td> <td style="text-align: center;">70.0 ± 15.7 (n = 299)</td> <td style="text-align: center;">F > E (p < 0.001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(注) 項目の評価にはビジュアルアナログスケール (VAS) を使用し、「非常によい」を100、「非常に悪い」を0とした。</p> <p>合併症はイソフルラン12.8%、エンフルラン6%だったが、イソフルランの合併症のうち頻脈は不都合な合併症とは考えにくく、頻脈を除いた合併症発現率は両群ほぼ同じものといえる。両群とも重篤な合併症はなかった。</p>			有効性の評価		平均 ± 標準偏差	項目	フォーレン (F)	エンフルラン (E)	検定結果	導入のしやすさ (速度と状態)	68.5 ± 19.2 (n = 53)	66.3 ± 14.9 (n = 38)	N. S.	覚 醒 (速度と状態)	72.6 ± 20.1 (n = 288)	69.3 ± 18.4 (n = 289)	F > E (p < 0.05)	血 圧 調 節 性	69.7 ± 18.6 (n = 288)	65.6 ± 18.0 (n = 289)	F > E (p < 0.01)	麻酔深度調節性	69.5 ± 17.1 (n = 288)	65.7 ± 16.3 (n = 289)	F > E (p < 0.01)	安全性の評価		平均 ± 標準偏差	項目	フォーレン (F)	エンフルラン (E)	検定結果	安 全 性	74.4 ± 15.7 (n = 296)	70.0 ± 15.7 (n = 299)	F > E (p < 0.001)
有効性の評価		平均 ± 標準偏差																																			
項目	フォーレン (F)	エンフルラン (E)	検定結果																																		
導入のしやすさ (速度と状態)	68.5 ± 19.2 (n = 53)	66.3 ± 14.9 (n = 38)	N. S.																																		
覚 醒 (速度と状態)	72.6 ± 20.1 (n = 288)	69.3 ± 18.4 (n = 289)	F > E (p < 0.05)																																		
血 圧 調 節 性	69.7 ± 18.6 (n = 288)	65.6 ± 18.0 (n = 289)	F > E (p < 0.01)																																		
麻酔深度調節性	69.5 ± 17.1 (n = 288)	65.7 ± 16.3 (n = 289)	F > E (p < 0.01)																																		
安全性の評価		平均 ± 標準偏差																																			
項目	フォーレン (F)	エンフルラン (E)	検定結果																																		
安 全 性	74.4 ± 15.7 (n = 296)	70.0 ± 15.7 (n = 299)	F > E (p < 0.001)																																		

3) 安全性試験²⁸⁾

試験デザイン	健康成人志願者を対象として安全性，有効性を検討する
対象	健康成人志願者 男子 14 名
主な登録基準	健康診断で異常が認められなかったもの イソフルランの前臨床試験，本試験の目的・方法，危険性について十分な説明を受けたもの
主な除外基準	登録基準条件を満たさないもの
試験方法	必要量のイソフルランをマスクにて吸入させ麻酔の導入を行う．導入後，イソフルラン濃度を 1.2 又は 1.8% に固定し 60 分間麻酔を維持する．
主要評価項目	導入時間，覚醒時間，イソフルラン血中濃度ならび終末呼気濃度，循環動態，呼吸機能，脳波，尿中 F + 排泄量
副次的評価項目	合併症，臨床検査成績
結果	1.2，1.8% 群とも，吸入開始約 10 分後より安定した麻酔状態を得ることができ，麻酔中，麻酔後を通じて，臨床症状及び検査成績に問題とすべき異常は認められなかった．以上より，第 2 相試験及び臨床薬理試験へ進んでも支障のないことが確認された．

吉矢 生人：麻酔 36：1506，1987

4) 患者・病態別試験⁵²⁾

試験デザイン	15歳未満の小児におけるイソフルランの安全性・有効性を検討する。																	
対象	予定手術患者で15歳未満の小児69例																	
主な登録基準	全身麻酔が適応となる15歳未満の定時予定手術患児																	
主な除外基準	肝・腎障害の既往のあるもの、他のハロゲン化麻酔薬に過敏症のあるもの 本人あるいは家族に悪性高熱の既往歴又はその疑いのあるもの 本試験1ヵ月内に吸入麻酔による手術、検査を行ったもの																	
試験方法	原則として、マスク法による緩徐導入とする。笑気併用下1.5～3.0%のイソフルラン10分以内に導入ができるとされている。 酸素に、笑気50～67%を混合し、2.5%以下のイソフルランで維持する。原則として、他の麻酔薬、鎮静・鎮痛薬等は使用しないこと。 ガス流量及びイソフルラン濃度は、担当医の判断により適宜決定することとする。																	
主要評価項目	導入時間、覚醒時間、循環動態、呼吸数、動脈血ガス分析																	
副次的評価項目	臨床検査成績、合併症																	
結果	<p>有用性 (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>極めてよい以上</th> <th>よい以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>麻酔深度調節性</td> <td>23.2</td> <td>98.6</td> </tr> <tr> <td>導入の円滑性</td> <td>32.1</td> <td>92.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性 (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>全く安全以上</th> <th>安全性に大きな問題なし以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>26.1</td> <td>97.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>有用性 (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>極めて有用以上</th> <th>有用以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24.6</td> <td>95.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>合併症発現率は8.7%で、重篤なものはみられなかった。麻酔深度調節性については「良い」以上が98.6%、導入の円滑性の「良い」以上は92.5%、概括安全度は「大きな問題なし」以上が97.1%で、導入時の咳1例と覚醒遅延1例がみられた。これらより概括有用度は「有用」以上が95.6%と小児における本剤の有効性と安全性が確認された。</p>		極めてよい以上	よい以上	麻酔深度調節性	23.2	98.6	導入の円滑性	32.1	92.5	全く安全以上	安全性に大きな問題なし以上	26.1	97.1	極めて有用以上	有用以上	24.6	95.6
	極めてよい以上	よい以上																
麻酔深度調節性	23.2	98.6																
導入の円滑性	32.1	92.5																
全く安全以上	安全性に大きな問題なし以上																	
26.1	97.1																	
極めて有用以上	有用以上																	
24.6	95.6																	

森 健次郎：麻酔36：1551，1987

(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)

1990年1月23日から1996年1月22日までに全国528施設から収集した11,422症例のうち解析対象である11,388症例における副作用は456症例(4.0%)にみられた。

麻酔中の主な副作用は、血圧変動・ECG異常等1.58%、頻脈・不整脈等1.46%等で、麻酔後の主な副作用は、肝臓・胆管系障害0.74%、嘔気・嘔吐0.18%等であった。

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
セボフルラン
デスフルラン

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

中枢神経系に作用して麻酔状態がもたらされるが、その機序に関しては、リポイド説、hydrate crystal 説、電縮水解放説など多くの学説が提唱されているが、未だ不明である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 麻酔作用

① MAC (Minimum Alveolar Concentration：最小肺胞内濃度²²⁾)

本薬のヒトにおける MAC は 1.15% である。MAC よりみた本薬の麻酔力はハロタンとエンフルランのほぼ中間である。

各種動物における MAC を表 1 に示す。

表 1．各種吸入麻酔薬の MAC (%)

種	フォーレン	エンフルラン	ハロタン
ヒト	1.15	1.68	0.77
家兎	2.05	2.86	1.39
ネコ	1.61	2.37	1.19
ラット (SD)	1.46	2.21	1.05
マウス (Swiss Webster)	1.34	1.95	0.95
(Charles River)	1.41	2.19	1.00
イヌ	1.28	2.06	0.87
ジャワモンキー	1.28	1.84	1.15

イソフルランの小児手術患者における MAC⁵¹⁾、及び成人手術患者における MAC⁴⁷⁾ は以下のとおりである。

年 齢		MAC (%)	
		純酸素中	亜鉛化窒素・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

健常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^{28), 48), 52)}。

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⁵³⁾、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²⁾。

注) MAC

MAC とは“各吸入麻酔薬の ED₅₀ であり疼痛刺激に対して半数のヒトや動物が反応しなくなる際の麻酔薬の肺胞内濃度 (終末呼気中の濃度)”である。数値が低いほど麻酔力が強いことを示す。

②麻酔指数 (表 2)²³⁾

ラットにおいてフォーレンの呼吸麻酔指数 (AIr) 及び心麻酔指数 (AIc) はエンフルラン、ハロタン及びメトキシフルランに比べて有意に高い。このことは、疼痛反射消失時の麻酔薬濃度と呼吸停止時 (又は心不全発現時) との麻酔薬濃度との間に幅があることを意味しており、フォーレンは他の麻酔薬に比べてより広い安全域を持つことを示している。

表 2. 麻 酔 指 数

麻 酔 薬	呼 吸 麻 酔 指 数 (AIr)	心麻酔指数 (AIc)
フ ォ ー レ ン	3.1 * * *	5.7 * * *
エ ン フ ル ラ ン	1.8	3.3
ハ ロ タ ン	2.3	3.0
メ ト キ シ フ ル ラ ン	2.2	3.7

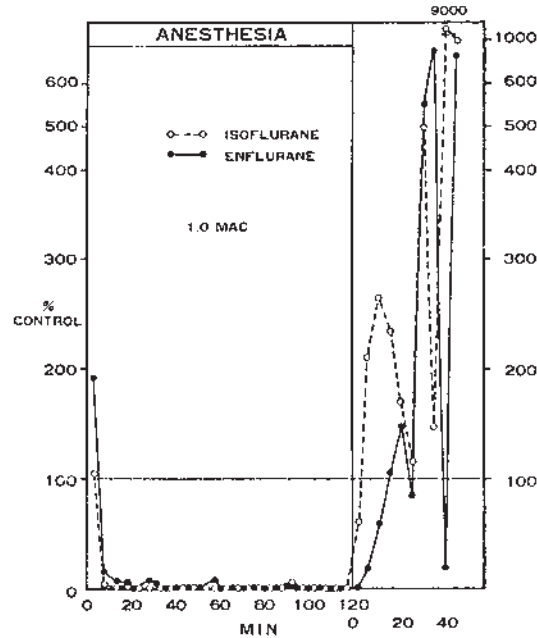
t 検定 * P < 0.05

注) 呼吸麻酔指数 (AIr) = $\frac{\text{呼吸停止時点の脳内濃度}}{\text{疼痛反射消失時点の脳内濃度}}$

心麻酔指数 (AIc) = $\frac{\text{心不全発現時点の心筋内濃度}}{\text{疼痛反射消失時点の心筋内濃度}}$

③自発運動に対する作用²⁴⁾

ddN系マウスを用いて、フォーレン又はエンフルラン麻酔による自発運動量の変化を調べたところ、フォーレン吸入開始後、自発運動は速やかに減少し、麻酔中体動はほとんど認められず、呼吸中止後は急速に運動量が増加した(図1)。以上よりフォーレンによりエンフルランと同様速やかに麻酔がかかり、速やかに回復することが確認された。



赤外線を横断したカウント数(5分ぎざみ)の比

図1. 自発運動量

2) 脳波に対する作用

①フォーレンの脳波に対する作用をネコで検討した。低濃度(0.8%)で皮質脳波に12~15Hzの紡錘波が出現し、高振幅徐波傾向を示した。中濃度(2.4%)では群発抑制(suppression burst)を示し、時間経過とともに平坦脳波へ移行し、高濃度(4.9%)では棘波がみられた(図2)²⁵⁾。

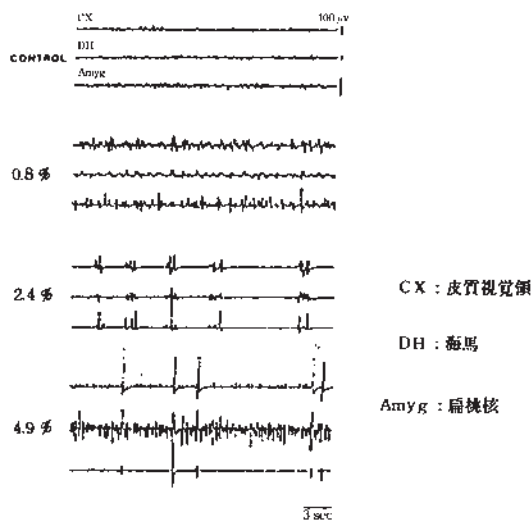


図2. ネコの脳波に対する作用

なお、ネコにおける別の実験において、フォーレン吸入中止後では脳波は速やかに導入前のパターンに戻り、その後14日間、脳波上も行動上も異常は認められていない²⁶⁾。
 ②手術患者における脳波変化もネコの場合と同様の推移を示し、痙攣を示唆する脳波所見はみられない¹⁹⁾。健常人にて、フォーレン麻酔中に過換気を行っても棘波や痙攣様脳波は誘発されない²⁷⁾。

3) 神経筋接合部に対する作用 (表3)

フォーレンは神経筋伝達を抑制し、筋弛緩作用を示す。その筋弛緩作用はエンフルランと同程度でハロタンより強い。

また、尺骨神経刺激による拇指内転筋の twitch height を50%抑制するのに要する各種筋弛緩薬の量 (ED₅₀) はフォーレンが最も少ない。フォーレンは非脱分極性筋弛緩薬 (パンクロニウム, d-ツボクラリン) だけでなく、脱分極性筋弛緩薬 (サクシニルコリン) とも相乗作用を示し、その作用はエンフルラン、ハロタンよりも強い²¹⁾。

表3. 麻酔薬と筋弛緩薬の ED₅₀

	フォーレン	エンフルラン	ハロタン
サクシニルコリン	3.4	4.9	5.1
パンクロニウム	0.27	0.29	0.49
d-ツボクラリン	1.7	1.6	5.6

(mg / m²)

4) 呼吸器系への影響

健常成人に本剤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²⁸⁾。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^{29) 48)}。

5) 循環器系への影響

健常成人で、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³⁰⁾。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⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾。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^{16) 17)}。

6) 脳血流量に対する影響

健常成人においてフォーレン1.1MACまでは脳血流量の上昇はほとんどみられなかった³⁰⁾。また脳外科患者において、フォーレン麻酔中、脳血管の炭酸ガス反応性や、静的脳血流量自動調節はよく保たれることが示唆されている⁵⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間^{35) 45)}

イヌ 10 頭ずつにフォーレン 1.5%, 2.2%, 3.0% を吸入させ、終末呼気濃度を測定したところ、吸入開始 30 分後には各吸入濃度の 84% 以上に達し、120 分後には 90% まで上昇した。また、吸入終了 60 分後には吸入終了時の 5% 以上まで減少した。

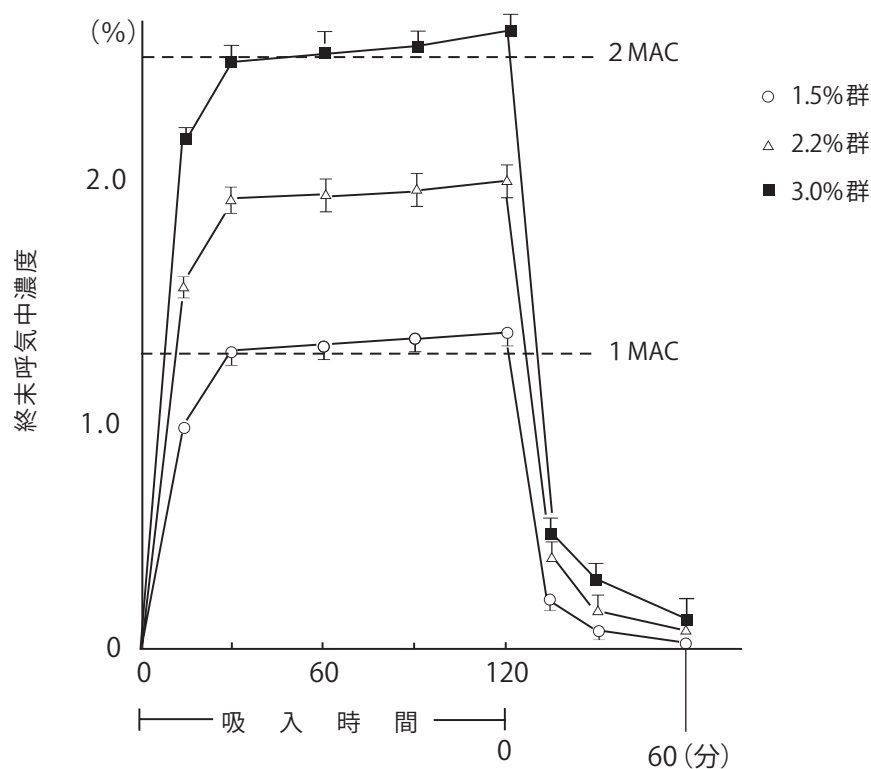


図 3. イヌの終末呼気中濃度

臨床試験における集計結果より、作用発現時間は吸入開始後早期で、呼びかけに応じるまでの覚醒時間は平均 12.9 分（亜酸化窒素終了後 10 ~ 20 分前後まで）であった。

3. 薬理学的特徴

フォーレンは、ハロタンとエンフルランとのほぼ中間の麻酔力を持つ。また、生体内分解率は 0.43% と低く、呼吸麻酔指数及び心麻酔指数よりみた本薬の安全域はハロタン、エンフルランに比べて有意に広い。さらに、非脱分極性筋弛緩薬との相乗作用はエンフルランと同程度でハロタンより強い。

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

(3) の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度²⁸⁾

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。動脈血採取は、麻酔開始 15 分前、開始直前、イソフルラン濃度が規定値に達した時点、規定濃度 10 分後、30 分後、投与終了直前、投与終了 2 分後、10 分後、60 分後、120 分後に行い、血中濃度はガスクロマトグラフィで測定した。吸入終了時の動脈血中濃度はそれぞれ、平均 7.1mg/dL、10.1mg/dL であった。吸入中止 10 分後（覚醒時間とほぼ一致）の動脈血中濃度はそれぞれ、平均 1.7mg/dL、2.9mg/dL と、速やかに低下した。消失半減期は第 1 相半減期が 2.2 ～ 2.8 分、2 相半減期が 50.2 ～ 51.0 分であった。

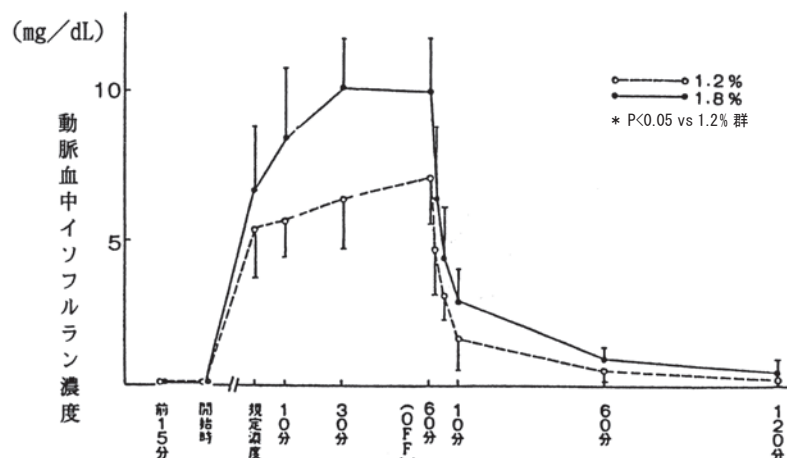


図 4. 健常人の動脈血中濃度

患者 18 名に 0.25MAC (0.3%), 0.5MAC (0.6%), 1.0MAC (1.2%) のフォーレンを 60 分間吸入させ、ガスクロマトグラフィーにより動脈血中濃度を測定した。手術患者においても健常人とほぼ等しい動脈血中濃度推移を示した。

菊地 博達, 広島大学医学部麻酔学教室

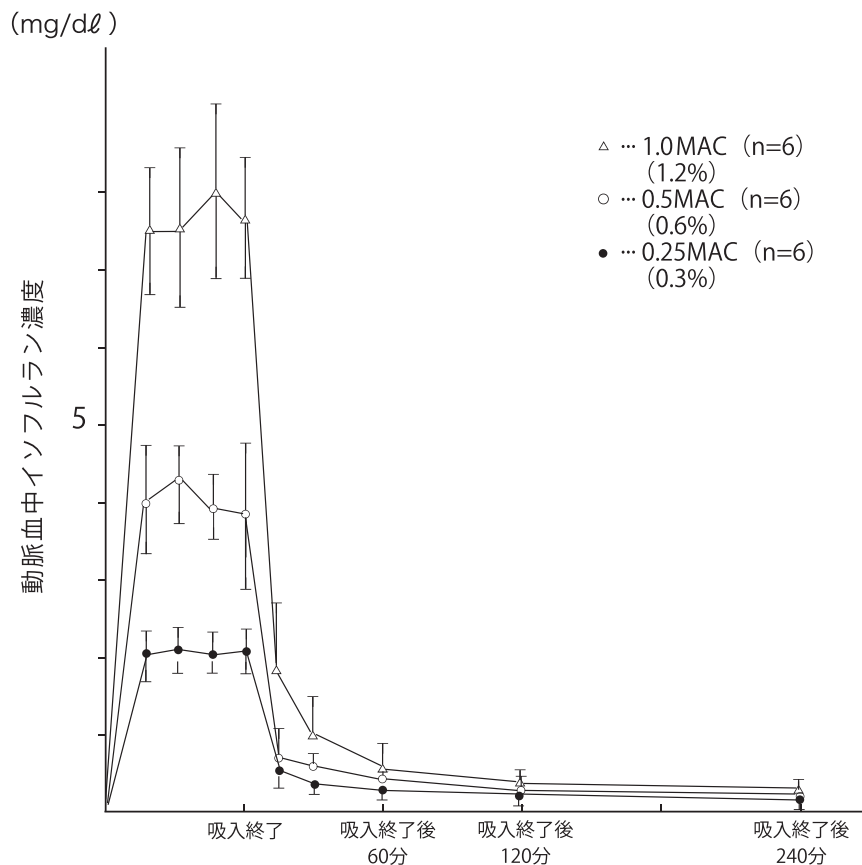


図 5. 患者の動脈血中濃度

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

重要な基本的注意とその理由及び処置方法, 相互作用の項を参照 (25 ページ)。

(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

資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

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

(8) 麻酔薬の終末呼気中濃度／吸入濃度 (F_A / F_I)²⁹⁾

麻酔の導入速度の指標となる F_A / F_I は、図 4 に示す如く、吸入 60 分後で 0.70 ± 0.06 である。

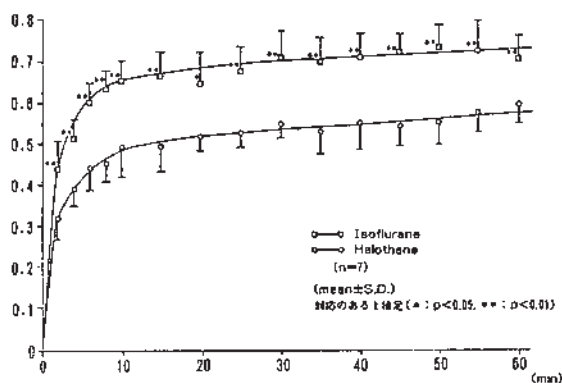


図 6. 終末呼気中濃度／吸入濃度 (F_A / F_I)

3. 吸収

動脈血中及び終末呼気中濃度は、吸入開始後速やかに上昇し、吸入終了後は急速に減少した。動脈血中濃度は終末呼気中濃度に相関して推移した。

終末呼気中濃度／吸入濃度 (F_A / F_I) は、ハロタンに比べて高く、導入の速さを示唆している。

4. 分布

血液／ガス分配係数はハロタン、エンフルランより低く、各組織への溶解度もハロタンよりも低かった。また 2-(7) の項において、終末呼気中濃度はほぼ脳内濃度に相対すると考えられる為、脳内濃度は速やかに上昇し吸入 60 分後には、吸入濃度の約 70% に達する。

(1) 血液—脳関門通過性

通過する

(2) 血液—胎盤関門通過性

本薬 2.0% 吸入による胎児移行を調べたところ、胎児の血中に 2 分以内に移行がみられ始め、吸入開始 96 分後には、胎児の血中濃度は親動物の血中濃度の 85.4% に達した¹⁴⁾ (ヒツジ)。

(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

ヒトにおける予想代謝経路は図 5 で、本薬がこのように代謝されて、 CF_3COOH (トリフルオロ酢酸) や HF (無機フッ素) が産生するものと思われる³⁰⁾。

ヒトにおける尿中排泄率からみた本薬の代謝率は約 0.43% である³¹⁾。

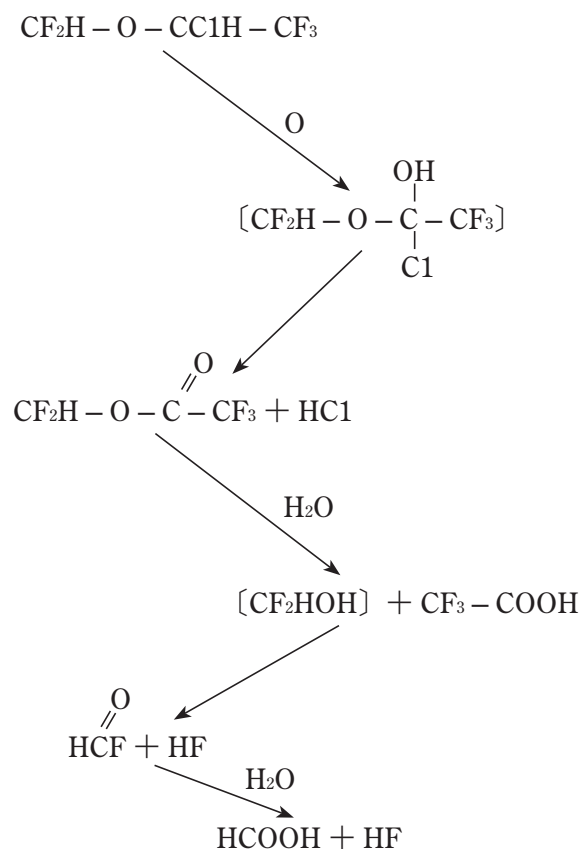


図 7 . 予想代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種

主に CYP 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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率³¹⁾

本薬の代謝により無機フッ素が生じるが、1.2%を2時間吸入させたヒトにおける血清中無機フッ素濃度の最大値は $2.7 \pm 0.5 \mu\text{M/L}$ にすぎず、腎障害閾値である $50 \mu\text{M/L}$ にははるかにおよばなかった。本薬の吸入で無機フッ素を起因とする腎障害が発生する可能性はほとんどないものと考えられた。

本薬3%を2時間吸入後に家兎の胆汁中に排泄される代謝産物を検討したところ、トリフルオロ酢酸 (TFA) が同定された。

また、本薬及びハロタン1%吸入後の胆汁中のTFA量を比較すると本薬はハロタンの約1/30であった⁴⁶⁾。

(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

フォーレンは肺胞より血液に取り込まれ各臓器への血流量の分布に従い、脳をはじめとする各組織へ分配される。フォーレンの排泄は、この逆の経路でほとんどが呼気中に排泄される。

(2) 排泄率³¹⁾

1) 呼気中排泄率

患者に本薬1.2%を1時間又は2時間吸入させたとき、体内へ取り込まれた本薬のうち、それぞれ92.4%、92.3%が呼気中より未変化体として排泄された。

2) 尿中排泄率

患者に本薬1.2%を1時間又は2時間吸入させたとき、吸入開始から7日間に尿中へ排泄される総フッ素排泄量は、それぞれ0.66mM、0.81mMで、排泄率はそれぞれ0.49%、0.34%であった (平均0.43%)。

(3) 排泄速度

本剤投与中止後の終末呼気濃度/投与中止直前の終末呼気濃度 (F_A / F_{A0}) はハロタンと同様な肺胞内濃度の低下を示した。

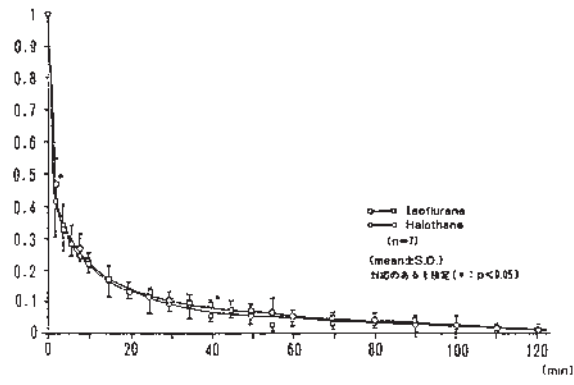


図 8 . 麻酔薬の肺胞内濃度の低下

7. 透析等による除去率

該当しない

VIII . 安全性（使用上の注意）に関する項目

1. 警告内容とその理由

特になし

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) 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。〕

（解説）

- (1) 本薬の構造異性体であるエンフルランとハロタンの間に交叉過敏を示唆する報告³⁾があり、本薬においてもその可能性が否定できないことから設定した。

（参考）

薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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には投与しないこと。なお使用成績調査より、アレルギー体質のある患者群で副作用発現率が高かったが、アレルギーの種類別でみた副作用発現率に有意差はみられなかった。

- (2) 麻酔時の最も危険な合併症の 1 つに悪性高熱があり、本薬もその原因となり得る^{4), 5)}。また、本疾患は、遺伝的疾患とも考えられている^{6), 7)} ことから設定した。

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) スキサメトニウム塩化物水和物の静注により筋強直がみられた患者〔悪性高熱があらわれることがある。〕
- (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照。〕
- (5) アドレナリン含有製剤を投与中の患者〔併用により心筋のアドレナリンに対する感受性を亢進することが知られており、頻脈、不整脈等を起こすおそれがある（「相互作用」の項参照）。〕
- (6) 心疾患及び心電図異常のある患者〔QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、完全房室ブロック等が出現し、心停止に至ることがある（「副作用」の項参照）。〕

(解説)

- (1) 本薬による麻酔後、AST (GOT), ALT (GPT) 等の上昇がみられている。また、本薬による繰返し麻酔後に肝機能障害が発現し、本薬との関連が完全には否定できない症例⁸⁾のあることから設定した。
- (2) 本薬による麻酔後、わずかではあるが代謝産物として、腎毒性のある無機フッ素が産生されることから設定した。
- (3) スキサメトニウム塩化物水和物も悪性高熱の原因となることがよく知られている。一般に、麻酔を行う場合、吸入麻酔薬の投与に先立ってしばしばスキサメトニウム塩化物水和物が投与される。スキサメトニウム塩化物水和物投与後に発現する悪性高熱の先駆症状として、顎筋等の筋強直がみられることにより設定した。
- (4) 本薬との因果関係が否定できない、QT延長、心室頻拍 (torsades de pointesを含む)、心室細動、完全房室ブロックなどの報告があり、心停止に至ることがあるため、重大な副作用の項に追記した。また、心疾患及び心電図異常のある患者を慎重投与の項に追記した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本薬の使用に際しては、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。
- (2) 麻酔を行う際には、原則としてあらかじめ**絶食**させておくこと。
- (3) 麻酔を行う際には、原則として**麻酔前投薬**を行うこと。
- (4) 麻酔中は**気道に注意して、呼吸・循環に対する観察**を怠らないこと。
- (5) 麻酔の深度は**手術、検査に必要な最低の深さ**にとどめること。
- (6) 麻酔の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(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。

麻酔技術に熟練した医師による使用に関する注意喚起は、類薬の記載を参考に取扱い上の注意の項から記載場所を変更した。また、類薬の記載を参考に、麻酔の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させない旨追記した。

7. 相互作用

併用注意とその理由		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン製剤 アドレナリン ノルアドレナリン等	頻脈、不整脈、場合によっては心停止を起こすことがある。 本薬麻酔中のヒトの50%に心室性期外収縮を誘発するアドレナリン量（粘膜下投与）は6.7 μ g/kgと報告されている ¹⁶⁾ 。 この量は60kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液80mLに相当する。	本薬が心筋のアドレナリンに対する感受性を亢進することが知られている。
非脱分極性筋弛緩薬 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。	相互に作用を増強させるためと考えられる。
Ca拮抗剤	低血圧、陰性変力作用等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。	
中枢神経抑制作用を有する薬剤 オピオイド系薬剤 ベンゾジアゼピン系薬剤等	呼吸抑制等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。	

(解説)

- (1) 動物実験で本薬による麻酔中、カテコールアミンを併用すると不整脈が誘発されること¹⁵⁾より設定した。但し、この誘発作用はハロタン麻酔よりは軽度であり、一定用量以下のアドレナリン併用では重篤な不整脈は認められない^{16), 17)}。
- (2) 本薬による麻酔中、筋弛緩薬を併用することなく外科手術を行っている報告がある^{18), 19)}。また、本薬による麻酔中、筋弛緩薬との相互作用について検討したところ、本薬は各種の筋弛緩薬、特に非脱分極性筋弛緩薬の作用を著明に増強するとの報告^{20), 21)}があったことより設定した。
- (3) 本薬とCa拮抗剤との併用により、相互に作用を増強させ、低血圧、陰性変力作用等の副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、追記した。
- (4) 本薬と中枢神経抑制作用を有する薬剤との併用により、相互に作用を増強させ、呼吸抑制等の副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、追記した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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%）がみられた。

(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(ポートワイン色尿)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。本剤を使用中，もしくは使用後に悪性高熱に伴うこれらの症状を認めた場合は，直ちに投与を中止し，ダントロレンナトリウムの静脈内投与，全身冷却，純酸素での過換気，酸塩基平衡の是正など適切な処置を行うこと。また，本症は腎不全を続発することがあるので，尿量の維持を図ること。
- 2) **呼吸抑制** (0.1～5%未満)：麻酔中，呼吸抑制(咳，喉頭痙攣，気管支痙攣等)(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** (頻度不明)：ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，血管浮腫(顔面浮腫，咽頭浮腫等)，全身紅潮，蕁麻疹等の異常が認められた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) **肝炎, 肝機能障害** (頻度不明)：肝炎，AST(GOT)，ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。なお，短期間内に反復投与した場合，その頻度が増すと報告があるので，少なくとも3ヵ月以内の反復投与は避けることが望ましい。また，本剤と他のハロゲン化麻酔剤との間に交叉過敏性のあることが報告されている。
- 5) **QT延長, 心室頻拍(torsades de pointesを含む), 心室細動, 完全房室ブロック, 心停止** (いずれも頻度不明)：QT延長，心室頻拍(torsades de pointesを含む)，心室細動，完全房室ブロック等が出現し，心停止に至ることがあるため，異常が認められた場合には，本剤を減量又は中止し，適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経			激越, 譫妄
循環器	不整脈(徐脈, 頻脈を含む), 血圧変動, ST低下, 心電図異常		
肝臓	肝機能異常, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇,		
消化器	悪心, 嘔吐		
その他	シバリング, 頭痛	覚醒困難	痙攣

【解説】

ショック，アナフィラキシー：

イソフルランを含むハロゲン化吸入麻酔薬に関し，過敏性反応（呼吸困難，血管浮腫（顔面浮腫，咽頭浮腫等），全身紅潮，蕁麻疹，又はアナフィラキシー反応を含む）を呈した症例が報告されている。この中には患者のみでなく手術に携わる医療従事者での過敏性反応が含まれており，また，国内では，「アナフィラキシーショック」が報告されていることより，重大な副作用の項に「ショック，アナフィラキシー」として追記し，更なる注意喚起を図ることとした。

肝炎，肝機能障害：

著しいAST，ALTの上昇を伴う肝炎及び肝機能障害が報告されているため，重大な副作用の項に「肝炎，肝機能障害」として追記し，更なる注意喚起を図ることとした。

更に類薬（ハロタン）での添付文書記載状況を参照し，以下の文章を加えた。「なお，短期間内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ヵ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反応のあることが報告されている。」

激越，譫妄：

麻酔覚醒時における激越，譫妄の報告があることから，頻度不明として追記した。

不整脈（徐脈，頻脈を含む）：

徐脈，頻脈の報告もあることから，0.1～5%未満の項に追記した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下に承認までの調査と使用成績調査でみられた副作用発現状況を一覧表としてまとめた。

副作用発現状況一覧表

対象	時期	承認時までの調査	使用成績調査の累計 (H2.1.23～H8.1.22)	合計
調査施設数		60	528	533
調査症例数①		529	11,388	11,917
副作用発現症例数②		80	456	536
副作用発現件数		105	564	669
副作用発現症例率 (② / ① × 100)		15.1%	4.0%	4.5%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)			副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績調査の累計	合計		承認時までの調査	使用成績調査の累計	合計
皮膚・皮膚付属器障害 紅斑	1 (0.19) 1 (0.19)		1 (0.01) 1 (0.01)	肝臓・胆管系障害 黄疸	15 (2.84) 1 (0.01)	85 (0.75) 1 (0.01)	100 (0.84) 1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害 頭痛	7 (1.32) 5 (0.95)	17 (0.15)	24 (0.20) 5 (0.04)	肝機能異常 肝機能検査異常	15 (2.84) 1 (0.01)	34 (0.30) 1 (0.01)	49 (0.41) 1 (0.01)
めまい	1 (0.19)		1 (0.01)	肝機能低下		3 (0.03)	3 (0.03)
振戦	1 (0.19)		1 (0.01)	肝細胞障害		1 (0.01)	1 (0.01)
口咽頭痙攣		4 (0.04)	4 (0.03)	肝障害		4 (0.04)	4 (0.03)
咬筋硬直		1 (0.01)	1 (0.01)	AST (GOT) 上昇		16 (0.14)	16 (0.13)
緊張亢進		1 (0.01)	1 (0.01)	ALT (GPT) 上昇		23 (0.20)	23 (0.19)
迷走神経緊張		1 (0.01)	1 (0.01)	血清ビリルビン上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
覚醒困難		7 (0.06)	7 (0.06)	ビリルビン値上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
頭蓋内圧亢進		1 (0.01)	1 (0.01)	血清トランスアミナーゼ上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
筋弛緩		1 (0.01)	1 (0.01)	肝酵素上昇		2 (0.02)	2 (0.02)
攀縮		1 (0.01)	1 (0.01)	代謝・栄養障害 ALP 上昇	1 (0.19)	6 (0.05) 3 (0.03)	7 (0.06) 3 (0.03)
自律神経系障害 紅潮	1 (0.19) 1 (0.19)		1 (0.01) 1 (0.01)	血清アルカリフォスファターゼ上昇		2 (0.02)	2 (0.02)
聴覚・前庭障害 耳なり	1 (0.19) 1 (0.19)		1 (0.01) 1 (0.01)	尿糖		1 (0.01)	1 (0.01)
その他の特殊感覚障害 臭気感	1 (0.19) 1 (0.19)		1 (0.01) 1 (0.01)	血糖値上昇	1 (0.19)		1 (0.01)
精神障害 覚醒遅延	4 (0.76) 1 (0.19)	8 (0.07)	12 (0.10) 1 (0.01)	心・血管障害 (一般) ECG 異常	20 (3.78)	180 (1.58) 2 (0.02)	200 (1.68) 2 (0.02)
幻覚		1 (0.01)	1 (0.01)	心電図異常		3 (0.03)	3 (0.03)
息こらえ	1 (0.19)	2 (0.02)	3 (0.03)	ST 上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
覚醒時興奮		1 (0.01)	1 (0.01)	ST 低下		15 (0.13)	15 (0.13)
興奮	1 (0.19)	2 (0.02)	3 (0.03)	T 波平低化		1 (0.01)	1 (0.01)
異常興奮				P 波消失		1 (0.01)	1 (0.01)
錯乱		1 (0.01)	1 (0.01)	高血圧	12 (2.27)	42 (0.37)	42 (0.35)
譫妄		1 (0.01)	1 (0.01)	血圧上昇		11 (0.10)	23 (0.19)
消化管障害 嘔気	12 (2.17)	22 (0.19)	34 (0.29)	低血圧		69 (0.61)	69 (0.58)
悪心		12 (0.11)	12 (0.10)	血圧低下		47 (0.41)	47 (0.39)
吐き気	9 (1.70)	3 (0.03)	3 (0.03)	血圧降下	8 (1.51)		8 (0.07)
嘔吐	3 (0.57)	14 (0.12)	17 (0.14)	血圧変動		4 (0.04)	4 (0.03)
しゃっくり		1 (0.01)	1 (0.01)	心拍数・心リズム障害 AV ブロック	30 (5.67)	168 (1.48) 2 (0.02)	198 (1.66) 2 (0.02)
				PQ 間隔延長		1 (0.01)	1 (0.01)
				期外収縮		3 (0.03)	3 (0.03)
				心室性期外収縮		12 (0.11)	12 (0.10)
				二段脈		2 (0.02)	2 (0.02)
				上室性頻脈		2 (0.02)	2 (0.02)
				徐脈	1 (0.19)	8 (0.07)	9 (0.08)
				洞性徐脈		1 (0.01)	1 (0.01)
				徐脈傾向		1 (0.01)	1 (0.01)
				心拍数増加		1 (0.01)	1 (0.01)

※ゴシック体は器官別大分類による症例数

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績調査の累計	合計
心室細動		1 (0.01)	1 (0.01)
心室性頻拍		2 (0.02)	2 (0.02)
心室性不整脈		2 (0.02)	2 (0.02)
頻脈	22 (4.16)	111 (0.97)	133 (1.12)
洞性頻脈		9 (0.08)	9 (0.08)
不整脈	7 (1.32)	20 (0.18)	27 (0.23)
房室解離		2 (0.02)	2 (0.02)
上室性期外収縮		1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	5 (0.95)	7 (0.06)	12 (0.10)
気管支痙攣		1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸障害		1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸抑制		1 (0.01)	1 (0.01)
喉頭痙攣	1 (0.19)		1 (0.01)
咳	4 (0.76)	1 (0.01)	5 (0.04)
バックリング		3 (0.03)	3 (0.03)
無呼吸		2 (0.02)	2 (0.02)

※ゴシック体は器官別大分類による症例数

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績調査の累計	合計
白血球・網内系障害		1 (0.01)	1 (0.01)
白血球減少 (症)		1 (0.01)	1 (0.01)
血小板・出血凝固障害		1 (0.01)	1 (0.01)
血小板増多 (症)		1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害		2 (0.02)	2 (0.02)
血中クレアチニン上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
蛋白尿		1 (0.01)	1 (0.01)
BUN上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害	7 (1.32)	12 (0.11)	19 (0.16)
悪寒	1 (0.19)		1 (0.01)
さむけ	2 (0.38)		2 (0.02)
戦慄 (シバリング)	3 (0.57)	5 (0.04)	8 (0.06)
発熱	1 (0.19)		1 (0.01)
体温上昇		2 (0.02)	2 (0.02)
倦怠 (感)		1 (0.01)	1 (0.01)
顔面潮紅		1 (0.01)	1 (0.01)
悪性 (過) 高熱		3 (0.03)	3 (0.03)

(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。

患者背景・麻酔方法別副作用出現率

項目	症例数	副作用発現症例 (%)	χ^2 検定
性別	男	5,765	256 (4.4%)
	女	5,618	200 (3.6%)
			P = 0.017
合併症	あり	4,899	242 (4.9%)
	なし	6,478	214 (3.3%)
			P < 0.001
アレルギー	あり	808	46 (5.7%)
	なし	10,390	400 (3.8%)
			P = 0.010
手術 (危険度別) ASA 分類別	C 1	5,443	193 (3.5%)
	C 2	5,031	202 (4.0%)
	C 3	823	52 (6.3%)
	C 4	57	8 (14.0%)
			P < 0.001
導入方法	緩徐導入	816	48 (5.9%)
	急速導入	10,424	401 (3.8%)
			P = 0.012
維持期 最高濃度 別	≤ 0.5%	1,023	29 (2.8%)
	≤ 1.0%	2,952	88 (3.0%)
	≤ 1.5%	3,015	120 (4.0%)
	≤ 2.0%	2,881	134 (4.7%)
	≤ 2.5%	616	37 (6.0%)
	≤ 3.0%	657	32 (4.9%)
> 3.0%	207	13 (6.3%)	
			P < 0.001
MAC・hour 別	≤ 1.0	683	22 (3.2%)
	≤ 2.0	2,179	75 (3.4%)
	≤ 3.0	2,359	72 (3.1%)
	≤ 4.0	1,818	63 (3.5%)
	≤ 5.0	1,280	64 (5.0%)
	≤ 6.0	897	47 (5.2%)
	> 6.0	2,133	110 (5.2%)
			P < 0.001

項目	症例数	副作用発現症例 (%)	Fisher 正確 検定	
年齢別 (小児)	～ 1才	72	5 (2.1%)	N.S
	1～ 2才	76	4 (3.3%)	N.S
	3～ 5才	120	4 (5.3%)	N.S
	6～ 14才	341	7 (6.9%)	N.S
	(成人群) 15～ 64才	7,948	299 (3.8%)	対照
	(高齢者)			
65～ 69才	1,143	46 (4.0%)	N.S	
70～ 74才	824	37 (4.5%)	N.S	
75～ 79才	593	32 (5.4%)	N.S	
80才～	253	21 (8.3%)	P = 0.001	
(成人群) 15～ 64才	7,948	299 (3.8%)	対照	

項目	症例数	副作用発現症例 (%)	χ^2 検定
術前の 障害	あり	309	14 (4.5%)
	なし	11,079	442 (4.0%)
			N.S
術前の 肝・胆管系障害	あり	1,274	50 (3.9%)
	なし	10,114	406 (4.0%)
			N.S

患者背景別に副作用発現率を検討した結果、男性、合併症のある群、アレルギーのある群、手術危険度の高い群、緩徐導入群、維持期の濃度が高い群、NAC・hourの高い群、術前或いは術中に併用薬のある群で、副作用発現率が高かった。

高齢者では、血圧変動・ECG ST異常の発現率が成人に比べ有意に高かった。80歳以上の患者では、副作用全体の発現率が8.3%と、成人の3.8%に比べ有意に高くなるので、副作用の発現に注意する必要がある。

腎障害のある患者では、血圧低下の発現率が2.3%で、対照群の1.0%に比べ有意に高かったため、麻酔中の血圧低下に注意する必要がある。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

・禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

・重大な副作用

ショック, アナフィラキシー（頻度不明）: ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、全身紅潮、蕁麻疹等の異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

(7) 副作用発生原因及び処置方法

承認時までの調査で、最も多くみられた副作用は麻酔中の心拍数・心リズム障害であった。そのうち22例（4.2%）にみられた頻脈は、本剤の臨床薬理学的特徴、すなわち“本剤は心収縮性を抑制するが、心拍数の増加により心拍出量をほぼ維持する”という特徴によるものであり、全例が未処置あるいは β -ブロッカーの投薬等により消失あるいは軽減している。

重大な副作用である悪性高熱、ショック、アナフィラキシー、肝炎、肝機能障害及びQT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、完全房室ブロック、心停止については、8（1）副作用の概要を参照のこと。

(8) 日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典

術後イレウス（米国、ドイツの添付文書より）

白血球の増加（ドイツの添付文書より）

知的機能のわずかな低下（米国の添付文書より）

9. 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。

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ヵ月以内）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診断される場合にのみ投与すること。
- (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。

（解説）

- (1) 動物実験では，親動物の生殖に対する影響，胎仔に対する催奇形性，仔動物の機能の発育に対する影響等は認められないが，親動物の体重増加抑制や胎仔あるいは出生仔の発育抑制が認められること^{9)~12)}，ならびに我が国では妊婦への使用経験がないことから設定した。
- (2) 本薬は濃度依存的に摘出ヒト子宮筋を弛緩させ¹³⁾，動物実験では本薬は容易に胎盤を通過すること¹⁴⁾，ならびに我が国では産科領域での使用経験が少ないことから設定した。

11. 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）。

（解説）

小児科領域での臨床試験及び使用成績調査において症例が少ないことより設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

承認時及び承認後6年間（1990年1月～1996年1月）調査において総症例11,917例中、肝機能検査値の変動100例（0.8%）等がみられた

13. 過量投与

過量投与時には，すぐに本剤の投与を中止し，気道を確保し，純酸素にて，調節呼吸また補助呼吸を行うこと。血圧及び呼吸のモニタリングを行い，必要に応じて支持療法を行うこと。

14. 適用上の注意

特になし

15. 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

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）

薬理試験

(2) 副次的薬理試験⁶²⁾

ビーグル犬を対象に、2, 4, 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のヒスタミンを投与し、惹き起こされた気管支痙攣に対する吸入麻酔薬の抑制作用をペントバルビタール静脈投与群を対照とし、1 及び 2 MAC のフォーレン、エンフルラン、ハロタン、セボフルランで肺抵抗の変化率等を検討したところフォーレンは、他の吸入麻酔薬と同様にヒスタミンで惹き起こされた気管支痙攣を抑制し、気管支拡張作用が認められた。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢系への影響

イヌにおいて、フォーレンの脳血流量は血中濃度と相関せず、深麻酔に至るまではほぼ一定に保たれていたが、深麻酔になると減少した。また脳酸素消費量と脳糖代謝は、フォーレンの血中濃度と逆相関した。

以上より、通常的全麻酔経過において、脳機能・脳血流・脳代謝の関連は破綻を起こすことなく保たれていると考えられた⁶⁰⁾。

ネコにおいて、フォーレンは電気刺激（扁桃核燃え上り現象）あるいは化学的刺激（ビククリン静脈内投与、ペニシリン脳皮質内注入）による誘発痙攣に対して強力な抗痙攣作用を示した²⁵⁾。

2) 呼吸器系への影響^{32), 33)}

イヌに本薬 0.7 ~ 1.5% を純酸素とともに自発呼吸下で吸入させると、濃度依存的に呼吸数、一回換気量及び分時換気量を減少させ、動脈血炭酸ガス分圧を上昇させた。また、これらの作用はそれぞれエンフルランより弱かった。

3) 循環器系への影響^{32) ~ 35)}

イヌを用い、本薬の各種循環動態に対する作用を自発呼吸下及び調節呼吸下で検討した結果を表 4 に要約した。

表 4. 循環動態に対する作用

検査項目	自 発 呼 吸	調 節 呼 吸
平 均 動 脈 圧	濃度依存的に低下	濃度依存的に低下
心 拍 数	濃度依存的に低下	濃度依存的にやや低下
心 拍 出 量	濃度依存的にやや低下	濃度依存的にやや低下
心 係 数	濃度依存的に低下	濃度依存的に低下
末梢血管抵抗	濃度依存的に低下	高濃度で低下
中 心 静 脈 圧	濃度依存的に上昇	低濃度で低下, 高濃度で上昇

フォーレンは、肺胞内濃度 1.9%, 3%, 3.7%をそれぞれ投与したイヌにおいて、房室伝導系に影響を与えなかった⁶⁰⁾。

1.25MACのフォーレンもしくはハロタン吸入下のイヌにおいて、心室性期外収縮を誘発するアドレナリンの量はそれぞれ、22 μ g/kg, 5 μ g/kgと、フォーレンはハロタンに比べて心筋のアドレナリンに対する感受性を高めにくく、不整脈を起こしにくいと考えられた⁵⁵⁾。

4) 肝に及ぼす影響

酵素誘導後、肝動脈結紮したラットにおいて、対照群と比較してハロタンでは有意に高い肝障害が認められたのに対し、フォーレンでは対照群との間に差はみられなかった^{56) 57)}。

5) 腎に及ぼす影響

ラットにおいてフォーレン吸入 (2% 4 hr あるいは 2% 10hr) したところ、血清無機フッ素は、6.5 ~ 7.3 μ M/Lと低く、尿量、尿浸透圧も変化しなかった⁶¹⁾。

(4) その他の薬理試験

フォーレンは赤血球膜を安定化させ、低張性溶血に対する抵抗性を高め、溶血を抑制する作用が認められている⁵⁸⁾。

大腸菌、肝炎桿菌、黄色ブ菌を用い、健常人から得た多形核白血球の殺菌作用に対して、フォーレンは 3%濃度までその殺菌能に影響しなかった⁵⁹⁾。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁶⁾

表 5. LD₅₀

動物種・性	投与経路	腹 腔 内 (mL / kg)	経 口 (mL / kg)	吸 入 (% / 3時間 / 動物)
	マウス (d d Y)	♂	3.03	6.03
	♀	4.04	5.08	1.68
ラット (S D)	♂	4.39	7.29	1.88
	♀	4.28	4.77	1.53

死因は、動物種、投与経路に共通して、本薬の麻酔作用に伴う呼吸停止と考えられた。また、マウスとラットで著明な種差あるいは性差は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット³⁷⁾

S D系ラットに0.13%、0.4%、1.2%を1日3時間、隔日で10週間（計30回）吸入投与した。高用量群における死亡、体重増加抑制、摂餌量減少及び副腎重量増加、中用量群の雄における摂餌量減少以外、特記すべき異常は認められなかった。これらの変化は休薬期間中に回復した。

2) イヌ³⁸⁾

ビーグル犬に0.15%、0.45%、3.0%を1日3時間、隔日で10週間（計30回）吸入投与した。高用量群で一過性の体温低下及び脈拍数減少が認められ、わずかな肝酵素誘導の可能性が示唆されたが、休薬期間中に回復した。他に異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた試験については0.13、0.4、1.2%、ウサギを用いた試験については0.1、0.3、1.0%の用量段階を設定し、生殖に及ぼす影響を検討した。

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験⁹⁾、ラット¹⁰⁾及びウサギ¹¹⁾の器官形成期投与試験ならびにラットの周産期及び授乳期投与試験¹⁰⁾に共通して、本薬の影響と思われる所見は、麻酔作用以外には、親動物の体重増加抑制と摂餌量減少、及びそれに伴う仔動物の発育抑制であった。本薬は親動物の生殖及び仔動物の機能の発達に影響を及ぼさず、胎仔に対して催奇形性を示さなかった。

1) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験⁹⁾

イソフルランを交配前の雌雄ラット及び妊娠初期の母体に連日1日3時間暴露した結果、認められた主な所見は、中・高用量群の親動物における麻酔状態、体重増加抑制、摂餌量減少、高用量群の雄親動物における臓器重量の変動、高用量群の胎仔の発育抑制であった。本薬は親動物の生殖に影響を与えないと考えられた。

2) ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験¹⁰⁾

イソフルランを妊娠7－17日の母動物に連日1日3時間暴露した結果、認められた主な所見は、中・高用量群の母動物における麻酔状態、高用量群の母動物における体重増加抑制、摂餌量減少、臓器重量の変動、中・高用量群の胎仔及び出生仔における発育抑制であった。本薬は催奇形性は認められなかった。

3) ウサギにおける胎仔の器官形成期投与試験¹¹⁾

イソフルランを妊娠6－18日の母動物に連日1日3時間暴露した結果、認められた主な所見は、低・中・高用量群の母動物における麻酔状態、高用量群の母動物における体重増加抑制、摂餌量減少、臓器重量の変動、高用量群の雄胎仔における胎盤重量減少であった。本薬に催奇形性は認められなかった。

4) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験⁴⁰⁾

イソフルランを妊娠 17 - 20 日及び分娩後 1 - 21 日に 1 日 3 時間暴露した結果、認められた主な所見は、中・高用量群の母動物における麻酔状態、臓器重量の変動、高用量群の母動物における摂餌量減少、投与終了後の授乳開始の若干の遅れ、高用量群の雌出生仔における胸腺重量減少であった。生殖機能に影響は認められず、次産仔にも異常はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性³⁹⁾

復帰変異試験（細菌）、培養線維芽細胞を用いる染色体異常試験⁴⁰⁾（チャイニーズ・ハムスター）及び卵細胞を用いる姉妹染色分体交換試験⁴¹⁾（チャイニーズ・ハムスター）によって検討した結果、いずれの試験系についても変異原性は認められなかった。

2) 癌原性⁴²⁾

マウスにおいて癌原性は認められなかった。

3) 抗原性⁴³⁾

モルモットの能動的全身性アナフィラキシー反応、PCA 反応及び寒天ゲル内沈殿反応によって抗原性を観察したが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

4) 刺激性⁴⁴⁾

ウサギにて眼粘膜一次刺激試験を実施したところ、目に対する刺激性が極めて低いことが確認された。

5) 依存性

吸入麻酔薬は薬理学的に依存性を有すると考えられるが、乱用の機会、乱用による保健衛生上又は社会上危害を及ぼす危険性に乏しいと考え、依存性試験を実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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）

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ラベル，ケースに記載

3. 貯法・保存条件

遮光，密栓，室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

1. 正確な濃度の気体を供給できるイソフルラン専用気化器を使用することが望ましい。
2. 本剤の瓶頸部には，イソフルラン注入装置専用のカラー（紫色のリング状の気化器接続部分）を装着している。
3. 類薬において，乾燥した二酸化炭素吸収剤を用いた場合に異常発熱を呈したとの報告がある。また，一酸化炭素が発生するおそれがあるため，二酸化炭素吸収剤が乾燥しないように定期的に新しい二酸化炭素吸収剤に交換し，二酸化炭素吸収装置の温度に注意すること。

(1) 薬局での取り扱いについて

本剤がなんらかの事情により破損した場合，必ず換気を十分行い，下記に示す一連の操作を速やかに行う。

- 1) 全ての窓及び扉を開放し，換気する。
- 2) タオル等で口・鼻を覆い，破損した容器類を厚手のポリ袋に回収する。また室内に流れ出た本剤は，吸収性のよい乾燥したタオル類で，できる限り回収し瓶もしくは厚手のポリ袋に密封して，廃棄する。回収しきれない分は，完全に扇風機等で蒸発させて室内の換気を行う。
- 3) 以上の操作終了後，室内に本剤特有のエーテル臭が残っている場合は，その室内での業務を再開しない。また業務再開後もできる限り，換気をしておく。
- 4) 回収した本剤は，産業廃棄物処理業者に廃棄処分を依頼し，決して下水道等には流さないこと。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

250mL

- ・褐色ガラス瓶.
- ・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.

7. 容器の材質

	容器	キャップ
ガラス瓶	ガラス	アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エスカイン吸入麻酔液

同効薬：フローセン

セボフレン吸入麻酔液

スープレン吸入麻酔液

9. 国際誕生年月日

1981年10月7日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

2009年2月27日 22100AMX00468000

<参考：フォーレン（旧販売名）の製造販売承認年月日及び承認番号>

1990年1月23日 20200AMY00011000

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25日

<参考：フォーレン（旧販売名）の薬価収載年月日>

1990年4月20日（経過措置期間終了：2010年6月末日。）

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

[再審査結果] 1998年3月12日

平成10年3月12日付厚生省医薬安全局長通知「新医薬品等の再審査結果 平成9年度（その1）」により，昭和61年1月29日薬発82号薬務局長通知の別記1の3に該当する医薬品[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](いわゆるカテゴリー1)である旨通知され，「効能・効果」，「用法・用量」共に現行通りの内容で承認された。

14. 再審査期間

1990年1月23日～1996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 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
局)フォーレン 吸入麻酔液	1003208030101	1119701G1084	620032001

17. 保険給付上の注意

特になし

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) フォーレン吸入麻酔液添付文書
- 2) 高橋成輔, ほか: 麻酔, 36: 1533, 1987
- 3) M. S. Sadove, et al.: Anesth. Analg., 53: 336, 1974
- 4) J. Boheler, et al.: Anesth. Analg., 61: 712, 1982
- 5) S. B. Reed, et al.: Anesthesiology, 48: 254, 1978
- 6) 飯野正光 ほか: 麻酔と蘇生, 29: 105, 1993
- 7) 前原康宏 ほか: 麻酔と蘇生, 30: 23, 1994
- 8) D. F. Mclanghlin, et al.: Anesth. Analg., 63: 775, 1984
- 9) 福島 健 ほか: 富士生物科学研究所, 1987
- 10) 福島 健 ほか: 基礎と臨床, 21: 3091, 1987
- 11) 福島 健 ほか: 富士生物科学研究所, 1987
- 12) 福島 健 ほか: 基礎と臨床, 21: 3109, 1987
- 13) M. TB Tjeuw, et al.: Chinese Medical Journal. 99: 235, 1986
- 14) D. R. Biehl, et al.: Canadian Anaesthetist's Soc. J., 30: 581, 1983
- 15) 光藤 努 ほか: 基礎と臨床, 21: 3189, 1987
- 16) R. R. Johnston, et al.: Anesth. Analg., 55: 709, 1976
- 17) 和久井宣秀 ほか: 基礎と臨床, 22: 265, 1988
- 18) 稲垣喜三 ほか: 基礎と臨床, 21: 3183, 1987
- 19) J. Homi, et al.: Anesth. Analg., 51: 439, 1972
- 20) 石田 浩 ほか: 基礎と臨床, 23: 497, 1989
- 21) R. D. Miller, et al.: Anesthesiology, 35: 509, 1971
- 22) J. C. Drummond, et al.: Anesthesiology, 62: 336, 1985
- 23) B. Wolfson, et al.: Anesthesiology, 48: 187, 1978
- 24) 小松久男 ほか: 麻酔と蘇生, 22: 265, 1986
- 25) 尾松芳輝 ほか: 麻酔, 34: S340, 1985
- 26) R. M. Julien, et al.: Neuropharmacology, 13: 667, 1974
- 27) E. I. Eger II, et al.: Anesthesiology, 35: 504, 1971
- 28) 吉矢生人 ほか: 麻酔, 36: 1506, 1987
- 29) T. Cromwell: Anesthesiology, 35: 401, 1971
- 30) E. I. Eger II: Anesthesiology, 55: 559, 1981
- 31) 酒井資之 ほか: 麻酔, 36: 1560, 1987
- 32) 佐藤大三 ほか: 基礎と臨床, 21: 3151, 1987
- 33) 鎮西美栄子 ほか: 基礎と臨床, 21: 3157, 1987
- 34) 相島和子 ほか: 基礎と臨床, 21: 3163, 1987
- 35) 坂野成宏 ほか: 岡山医学会雑誌, 99: 1017, 1987
- 36) 福島 健 ほか: 基礎と臨床, 21: 3031, 1987

- 37) 福島 健 ほか：基礎と臨床, 21：3037, 1987
- 38) 永田良一 ほか：基礎と臨床, 21：3055, 1987
- 39) 永田良一 ほか：基礎と臨床, 21：3131, 1987
- 40) 永田良一 ほか：基礎と臨床, 21：3135, 1987
- 41) A. E. White, et al. : Anesthesiology, 50 : 426, 1979
- 42) E. I. Eger II , et al. : Anesth. Analg, 57 : 678, 1979
- 43) 永田良一 ほか：基礎と臨床, 21：3125, 1987
- 44) 永田良一 ほか：基礎と臨床, 21：3139, 1987
- 45) 平井康雄 ほか：岡山医学会雑誌, 99：1377, 1987
- 46) 藤井宏融 ほか：麻酔と蘇生, 21：7, 1985
- 47) W. C. Stevens, et al. : Anesthesiology, 42 : 197, 1975
- 48) 釘宮豊城 ほか：麻酔, 36：1519, 1987
- 49) W. C. Stevens, et al. : Anesthesiology, 35 : 8, 1971
- 50) M. R. C. Rodorigo, et al. : Br. J. Anaesth, 58 : 394, 1986
- 51) C. B. Cameron, et al. : Anesth. Analg., 63 : 418, 1984
- 52) 森健次郎 ほか：麻酔, 36：1551, 1987
- 53) C. W. Buffington : Can. Anaesth. Soc, J., 29 (suppl) : S35 — S43, 1982
- 54) E. I. Eger II : A Compendium and Reference., 1985
- 55) T. A. Joas : Anesthesiology, 35 : 48, 1971
- 56) M.H. Harper : Anesth. Analg., 61 : 79, 1982
- 57) M.H. Harper : Anesthesiology, 56 : 14, 1982
- 58) 林 行雄：基礎と臨床, 21：3175, 1987
- 59) W.D. Welch : Anesthesiology, 61 : 188, 1984
- 60) C.D. Blitt : Anesthesiology, 50 : 210, 1979
- 61) M.J. Cousins : Anesthesiology, 38 : 557, 1973
- 62) Katoh T ; Can J Anaesth. 41(12) : 1214, 1994

2. その他の参考資料

特になし

XII . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

諸外国におけるイソフルランの発売状況（1989年7月31日）は下表のとおりである。

国名	商品名	発売年月日
米国（開発国）	Forane	1981年6月
英国（輸入国）	Forane	1984年3月
ドイツ	Forene	1984年3月
オランダ	Forene	1984年5月
スイス	Forene	1984年5月
イタリア	Forane	1984年6月
デンマーク	Forane, Forene	1984年8月
フランス	Forene	1984年9月
オーストラリア	Forthane	1986年3月
スペイン	Forane	1986年4月

その他、オーストリア、カナダ、スウェーデン、台湾、ニュージーランド、ノルウェー、フィリピン、フィンランド、ベルギー、ポルトガルなどを含む世界70カ国で販売若しくは承認を取得している。（1998年4月現在）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関して

妊婦に関する海外情報（FDA. 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、米国FDA.、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ヵ月以内）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診断される場合にのみ投与すること。
- (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。

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2006年7月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B 3 (1999年)

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

Pregnancy Category C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
----------------------	--

オーストラリアの分類 (An Australian Categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Pregnancy Category B3	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 have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
-----------------------	---

(2) 小児等への投与に関して

小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、
Company Core Data Sheet 及びフランスの添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「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)

出典	記載内容
Company Core Data Sheet (2008年10月)	Isoflurane may be used in neonates and infants under two years of age with an acceptable margin of efficiency and safety and is compatible with all drugs commonly used in anesthetic practice.
フランスの 添付文書 (2009年5月)	Ce médicament est GENERALMENT DECONSEILLE dans les cas suivants: chez l'enfant de moins de 2ans.

VIII 備考

その他の関連資料

特になし

