

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>全身吸入麻酔剤 セボフルラン</p> <p>セボフレン[®]吸入麻酔液</p> <p>SEVOFRANE[®]</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"><p>日本薬局方 セボフルラン</p></div> <p style="text-align: right;">®登録商標</p>

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	1mL中 日局セボフルラン 1mL
一般名	和名：セボフルラン（JAN） 洋名：Sevoflurane（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	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） 販売開始年月日：1990年 5月2日
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 学術情報部 TEL 0120-014-561 FAX 06-6965-0900 受付時間：9：00～17：00（土日祝日、当社休日を除く） 医薬関係者向けホームページ https://www.maruishi-pharm.co.jp/medicalstaffs

本IFは2023年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987211700000

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	2
1. 物理化学的性質	2
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、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	4
4. 力価	4
5. 混入する可能性のある夾雑物	4
6. 製剤の各種条件下における安定性	4
7. 調製法及び溶解後の安定性	5
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
9. 溶出性	5
10. 容器・包装	5
11. 別途提供される資材類	5
12. その他	5
V. 治療に関する項目	5
1. 効能又は効果	5
2. 効能又は効果に関連する注意	5
3. 用法及び用量	5
4. 用法及び用量に関連する注意	5
5. 臨床成績	6
VI. 薬効薬理に関する項目	7
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	7
2. 薬理作用	7
VII. 薬物動態に関する項目	8
1. 血中濃度の推移	8
2. 薬物速度論的パラメータ	8
3. 母集団（ポピュレーション）解析	9
4. 吸収	9
5. 分布	9
6. 代謝	10
7. 排泄	10
8. トランスポーターに関する情報	11
9. 透析等による除去率	11
10. 特定の背景を有する患者	11
11. その他	11

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	11
1. 警告内容とその理由	11
2. 禁忌内容とその理由	11
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	11
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	11
5. 重要な基本的注意とその理由	11
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	12
7. 相互作用	13
8. 副作用	14
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
10. 過量投与	18
11. 適用上の注意	18
12. その他の注意	18
IX. 非臨床試験に関する項目	18
1. 薬理試験	18
2. 毒性試験	18
X. 管理的事項に関する項目	20
1. 規制区分	20
2. 有効期間	20
3. 包装状態での貯法	20
4. 取扱い上の注意	20
5. 患者向け資材	20
6. 同一成分・同効薬	20
7. 国際誕生年月日	20
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	20
9. 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	20
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	20
11. 再審査期間	20
12. 投薬期間制限に関する情報	21
13. 各種コード	21
14. 保険給付上の注意	21
X I. 文献	21
1. 引用文献	21
2. その他の参考文献	21
X II. 参考資料	22
1. 主な外国での発売状況	22
2. 海外における臨床支援情報	22
X III. 備考	25
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	25
2. その他の関連資料	25

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

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 月に販売名を「セボフレン吸入麻酔液」と変更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（現アヴィ社）が日本など一部の国を除いた開発権を取得して以降、2023 年 6 月現在、米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリア、中国等で使用されている。

2. 製品の治療学的特性

1. セボフレン吸入麻酔液の血液／ガス分配係数は 0.63（37℃）である。
（「Ⅲ. 1. (6) 分配係数」の項参照）
2. セボフレン吸入麻酔液によるマスク導入が可能である。（「Ⅴ. 3. 用法及び用量」の項参照）
3. セボフレン吸入麻酔液の MAC*は 1.71%（平均年齢 47.5 歳）であった。
*MAC（minimum alveolar concentration）：最小肺胞内濃度
（「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
4. 重大な副作用として、悪性高熱、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー、痙攣、不随意運動、肝機能障害、黄疸、重篤な不整脈があらわれることがある。
（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

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 の略称（「Ⅳ. 10. 容器・包装」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料（具体的名称）	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023 年 6 月 13 日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない（RMP 策定対象外の事例）

II. 名称に関する項目

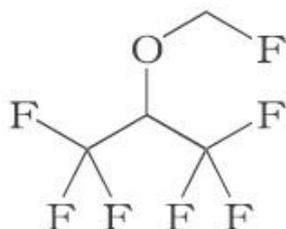
1. 販売名

- (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 (フッ素) を結んでセボフレンとした (登録商標)。
セボフレンからの名称変更は、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、INN)
(3) ステム ハロゲン化アルキル系全身吸入麻酔薬: -flurane

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_4H_3F_7O$
分子量: 200.05

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: MR6S4

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°C

(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（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

<参考>

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

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

各種条件下における安定性

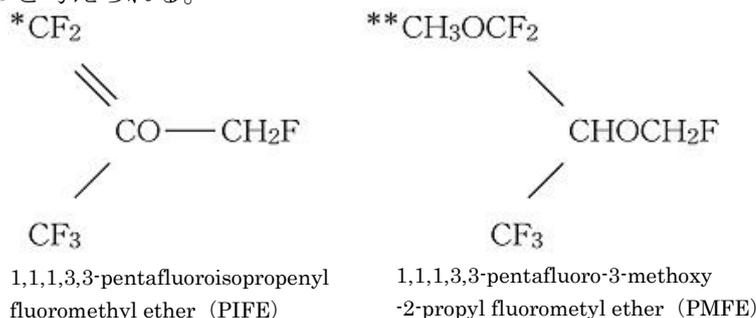
保存条件	保存期間	保存形態	結果
曝光条件 (100W 水銀灯、光源より 8cm)	72 時間	無色透明 ガラス瓶	いずれの試験項目においても 規格の範囲内であった。
pH3,7,11 の緩衝剤との接触 (1 : 1)	24 時間	バイアル内 にて攪拌	いずれの試験項目においても 規格の範囲内であった。

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）

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。



- ・その他

酸（セボフルラン：0.1mol/L 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、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

[日局「セボフルラン」確認試験による]

定量法

ガスクロマトグラフィー

[日局「セボフルラン」定量法による]

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入液剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の流動しやすい液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「Ⅲ. 1. 物理化学的性質」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	セボフレン吸入麻酔液
組成	1mL中 日局セボフルラン 1mL
添加剤	化学的に安定なため、安定剤は添加されていない

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

可溶性フッ化物、ヘキサフルオロイソプロピルメチルエーテル

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 ¹⁾	25℃、60%RH 30℃、70%RH	36 カ月*	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ヵ月まで実施）

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験 ²⁾	40℃、75%RH	6 カ月	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

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ーキャップをつけたもの

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

セボフルラン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。（「X. 4. 取扱い上の注意（20.2、20.4）」の項参照）

(2) 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。

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

円形容器：ポリエチレンナフタレート（PEN）

キャップ：アルミ

カラー：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

刺激性

セボフルランはエーテル様のおいしさを有し、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。

「IX. 2. (6) 局所刺激性試験」の項参照

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

全身麻酔

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

第1相臨床試験

健康成人男子志願者 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。

(3) 用量反応探索試験

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。

後期第2相臨床試験（無作為化並行用量反応試験）

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第3相臨床試験（比較臨床試験）³⁾

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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査⁴⁾

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 ± 1.10%、維持時の平均濃度は 1.59 ± 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。

<参考>

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。
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験

国内臨床試験

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⁵⁾。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。

（添付文書「17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験」）

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

ハロゲン化吸入麻酔薬

一般名：イソフルラン、デスフルラン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：脳

作用機序：中枢神経系を可逆的に抑制して、意識の喪失や鎮痛、筋弛緩などを起こす。吸入麻酔薬の作用機序は確定していないが、最近では、グルタミン酸受容体機能抑制や GABA_A 受容体機能促進が麻酔効果と関連すると考えられている⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①麻酔作用

セボフルン吸入麻酔液（セボフルラン）のヒトでの MAC*は以下の通りである。^{3),7)~10)}

平均年齢	MAC
	() 内亜酸化窒素 60~70%併用
4.3 歳	$2.49 \pm 0.08\%$
47.5 歳	$1.71 \pm 0.07\%$ $(0.66 \pm 0.06\%)$
71.4 歳	$1.48 \pm 0.08\%$

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、Waud¹¹⁾ の方法により MAC を算出した。

<参考>

新生児・乳児の MAC (海外データ)¹²⁾

	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¹³⁾。

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^{14)~18)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V. 5. (7) その他」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

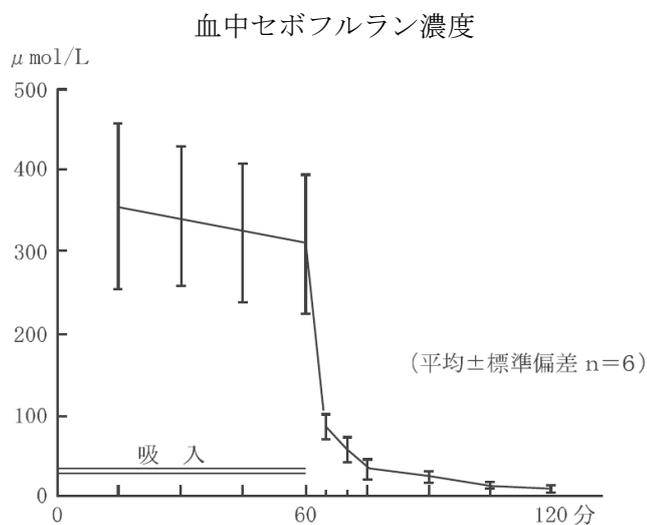
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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^{14),19)}。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 7. 相互作用」の項を参照

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) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

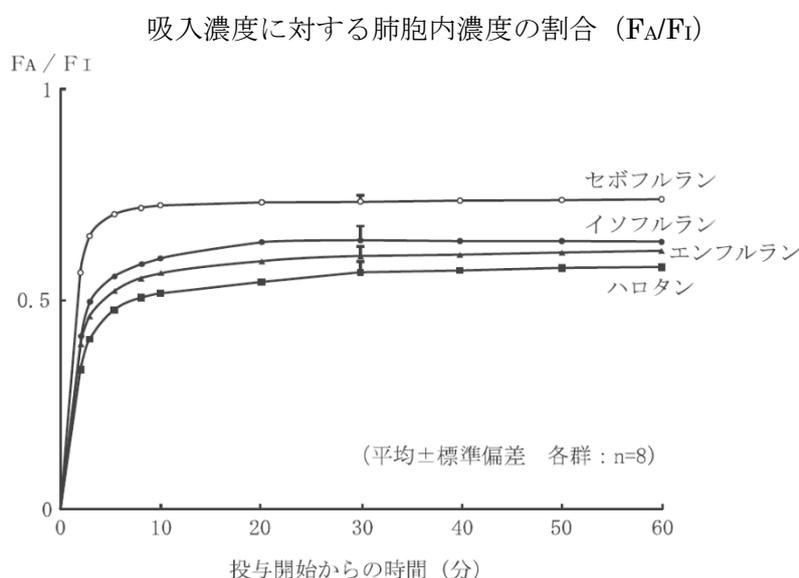
- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

「VII. 5. 分布」の項参照

5. 分布

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²⁰⁾。

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

<参考>

表計算言語を用いて吸入麻酔薬薬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²¹⁾。

(1) 血液－脳関門通過性

通過する。

(2) 血液－胎盤関門通過性²²⁾

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。（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

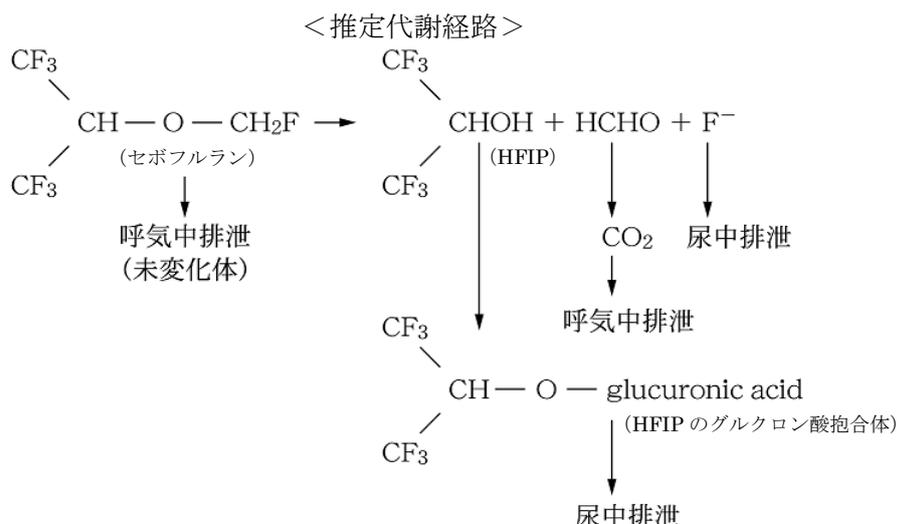
該当資料なし

- (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
- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²³⁾

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。



< 参考 >

血清中代謝物²³⁾

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。

尿中代謝物¹⁹⁾

フッ素イオン電極及びガスクロマトグラフィーを用いて、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。

(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率^{24),25)}

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活性比、存在比率

HFIP の吸入による LC_{50} 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、臨床で大きな影響は認められないものと考えられる。

7. 排泄

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²⁰⁾。

< 参考 >

排泄率^{20),21)}

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%

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 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。

2.2 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 麻酔技術に熟練した麻酔専門医が使用すること。

8.2 麻酔を行う際には原則としてあらかじめ絶食をさせておくこと。

- 8.3 麻酔を行う際には原則として麻酔前投薬を行うこと。
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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に注意すること。

(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。

8.7 自動車運転等危険を伴う機械操作に関する注意喚起について、米国で発売されているULTANE (Sevoflurane) の添付文書に追記されたこと、また、本剤と同じ吸入麻酔薬であるデスフルラン及びイソフルランの添付文書では、「重要な基本的注意」の項に記載されていることから、追記した。(2023年6月付「使用上の注意」改訂)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴のある患者
 - 9.1.1 胆道疾患のある患者
胆道疾患が増悪するおそれがある。
 - 9.1.2 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。[11.1.1 参照]
 - 9.1.3 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。[11.1.1 参照]
 - 9.1.4 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。[11.1.4 参照]
 - 9.1.5 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 (Torsade de pointes を含む)、心室細動があらわれるおそれがある。[11.1.6 参照]
 - 9.1.6 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。[11.1.1 参照]
 - 9.1.7 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。[11.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

- 9.1.2 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。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照)
- 9.1.3 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。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照)
- 9.1.4 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。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.4)」の項参照)
- 9.1.5 本剤に限らず、国内の現行添付文書には「心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)」と記載されている場合があるが、単数形の「torsade」が正しいとされ、重篤副作用疾患別対応マニュアル「心室頻拍」(令和3年4月改訂定)²⁶⁾ 及び2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン (日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン)²⁷⁾ では「torsade de pointes」が使用されていることから、「Torsades de pointes」を「Torsade de pointes」に変更した。(2023年6月付「使用上の注意」改訂)(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.6)」の項参照)
- 9.1.6 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。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1)」の項参照)
- 9.1.7 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。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 (11.1.1、11.1.2)」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
腎機能がさらに悪化するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
肝疾患が増悪するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
9.5.1 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回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.5.2 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。子宮筋を弛緩させる可能性がある。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者
9.8.1 手術後一過性の臨床検査値異常が起こりやすい。
9.8.2 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

9.8. 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
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 ³⁶⁾ 。 アドレナリン 5µg/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 (ロクロニウム臭化物)	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

非脱分極性筋弛緩剤：国内で販売が中止されたパンクロニウム臭化物及びベクロニウム臭化物を削除し、同じ非脱分極性筋弛緩剤であるロクロニウム臭化物を追記した。(2023年6月付「使用上の注意」改訂)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性高熱（頻度不明）

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（ポータワイン色尿）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。[9.1.2、9.1.3、9.1.6、9.1.7 参照]

11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。[9.1.7 参照]

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。

11.1.4 痙攣、不随意運動（いずれも頻度不明）

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。[9.1.4 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT 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。

11.1.6 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（Torsade 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。[9.1.5 参照]

(解説)

11.1.1 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.2、9.1.3、9.1.6、9.1.7)」の項参照

11.1.2 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.7)」の項参照

11.1.4 「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.4)」の項参照

11.1.6 本剤に限らず、国内の現行添付文書には「心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)」と記載されている場合があるが、単数形の「torsade」が正しいとされ、重篤副作用疾患別対応マニュアル「心室頻拍」(令和3年4月改訂定)²⁶⁾及び2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン(日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン)²⁷⁾では「torsade de pointes」が使用されていることから、「Torsades de pointes」を「Torsade de pointes」に変更した。(2023年6月付「使用上の注意」改訂)(「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 (9.1.5)」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神・神経	頭痛、興奮	筋硬直	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		

◆副作用頻度一覧表

- 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（承認時迄・使用成績調査）

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)

表 患者背景・麻酔法別副作用発現率（使用成績調査）

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		1.03	$\chi^2=7.962$ $p=0.005$
	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、高年齢、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層の症例に、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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<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。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

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。

吸入時のセボフルラン：LC₅₀（%・3時間）²⁸⁾

動物種	性別	投与経路
マウス	♂	2.83
	♀	2.87
ラット	♂	2.88
	♀	2.95

腹腔内・経口投与時のセボフルラン：LD₅₀（mL/kg）

動物種	性別	投与経路	
		腹腔内	経口
マウス	♂	11.7	24.3
	♀	10.5	18.2
ラット	♂	7.4	16.6
	♀	6.3	10.8

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性^{29),30)}

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。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性³¹⁾

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。

(4) がん原性試験

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。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験³²⁾

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子の催奇形作用は示さないと考えられた。

ラットにおける器官形成期投与試験³³⁾

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、胎子の発生、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。

ウサギにおける器官形成期投与試験³⁴⁾

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子成長の抑制傾向を示したが、胎子に対する催奇形性を示さないと考えられる。

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

ラットにおける周産期及び授乳期投与試験³⁵⁾

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、胎子の発生、出生仔の成長、発達、生殖機能及び妊娠末期胎子(F2)の発生には影響を及ぼさないと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

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。

(7) その他の特殊毒性

抗原性

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：セボフレン吸入麻酔液

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）

有効成分：セボフルラン 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 セボフルランの指示色は黄色である。

20.3 正確な濃度の気体を供給できるセボフルラン専用気化器を使用することが望ましい。

20.4 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。

20.5 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。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資料：該当資料なし

6. 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：イソフルラン、デスフルラン

7. 国際誕生年月日

1990年1月23日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 セボフレン	1990年1月23日	(2AM) 86	1990年4月20日	1990年5月2日
		20200AMZ00086		
販売名変更 セボフレン吸入麻酔液	2009年6月26日 (代替新規承認)	22100AMX01380	2009年9月25日	

9. 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

10. 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。

11. 再審査期間

6年：1990年1月23日～1996年1月22日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
セボフレン吸入麻酔液	1119702G1062	1119702G1062	100322204	620032201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 丸石製薬株式会社 社内資料：セボフレン(PEN250mL 容器) 安定性試験(長期)
- 2) 丸石製薬株式会社 社内資料：セボフレン(PEN250mL 容器) 安定性試験(加速)
- 3) 稲田 豊 他：麻酔 1987 ; 36 (6) : 875-889 [SEV0870081]
- 4) 丸石製薬株式会社 社内資料：丸石製薬株式会社 学術情報部 集計
- 5) 丸石製薬株式会社 社内資料：丸石製薬株式会社 中央研究所 集計
- 6) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店, 2021 ; C-2958-C-2963
- 7) Katoh,T.,et al. : Anesthesiology 1987 ; 66 (3) : 301-303 [SEV0870106] (PMID: 3826687)
- 8) Katoh,T.,et al. : Br J Anaesth 1992 ; 68 (2) : 139-141 [SEV0920041] (PMID: 1540453)
- 9) Nakajima,R.,et al. : Br J Anaesth 1993 ; 70 (3) : 273-275 [SEV0930207] (PMID: 8471368)
- 10) Doi,M.,et al. : Can J Anaesth 1993 ; 40 (2) : 122-126 [SEV0930578] (PMID: 8443850)
- 11) Waud DR : J Pharmacol Exp Ther 1972 ; 183 : 577-607[SEV0720001] (PMID: 4636393)
- 12) Lerman, J., et al. : Anesthesiology 1994 ; 80 : 814-824 [SEV0940313] (PMID: 8024136)
- 13) Avramov,M.N.,et al. : J Anesth 1987 Mar1 ; 1 (1) : 1-7 [SEV0870104] (PMID: 15237298)
- 14) 池田和之 他：麻酔 1986 ; 35 (9 増) : S91 [SEV0860013]
- 15) 太城力良 他：新薬と臨床 1987 ; 36 (2) : 194-198 [SEV0870088]
- 16) Imamura,S.,et al. : J Anesth 1987 Mar1 ; 1 (1) : 62-68 [SEV0870091] (PMID: 15237306)
- 17) 今村 聡 他：静岡県立総合病院医学雑誌 1988 ; 4 (1) : 19-22 [SEV0880024]
- 18) Doi,M.,et al. : Anesth Alalg 1987 ; 66 (3) : 241-244 [SEV0870105] (PMID: 3826666)
- 19) 藤井宏融 他：麻酔 1986 ; 35 (9 増) : S373 [SEV0860016]
- 20) Shiraishi,Y.,et al. : J Clin Anesth 1990 ; 2 (6) : 381-386 [SEV0900084] (PMID: 2271202)
- 21) 三条芳光 他：日本臨床麻酔学会誌 1987 ; 7 : 114-124 [SEV0870076]
- 22) Satoh D., et al : J Anesth 1995 ; 9 (3) : 220-223 [SEV0950789] (PMID: 28921220)
- 23) 白石義人 他：麻酔と蘇生 1987 ; 23 (別冊) : 93-97 [SEV0870119]
- 24) Kharasch E.D., et al. : Anesthesiology 1995 ; 82 : 689-699 [SEV0950164] (PMID: 7879937)
- 25) Kharasch E.D., et al. : Anesthesiology 1995 ; 82 : 1379-1388 [SEV0950300] (PMID: 7793652)
- 26) 厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル」「心室頻拍」(令和3年4月改定)
- 27) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン「2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン」
- 28) 玉田誠宏 他：基礎と臨床 1987 ; 21 (14) : 5497-5503 [SEV0870122]
- 29) 玉田誠宏 他：Prog Med 1986 ; 6 (12) : 3255-3282 [SEV0860038]
- 30) Soma L. R., et al. : Anesth Alalg 1995 ; 81 : 347-352 [SEV0950309] (PMID: 7618727)
- 31) 水野隆廣 他：Prog Med 1986 ; 6 (10) : 2843-2849 [SEV0860039]
- 32) 玉田誠宏 他：基礎と臨床 1987 ; 21 (14) : 5505-5522 [SEV0870123]
- 33) 玉田誠宏 他：基礎と臨床 1987 ; 21 (14) : 5523-5550 [SEV0870147]
- 34) 片山泰一 他：基礎と臨床 1987 ; 21 (14) : 5583-5596 [SEV0870124]
- 35) 玉田誠宏 他：基礎と臨床 1987 ; 21 (14) : 5551-5574 [SEV0870125]
- 36) Navarro,R.,et al.:Anesthesiology, 1994 ; 80(3) : 545-549 [SEV0940236] (PMID: 7511357)

2. その他の参考文献

承認申請書添付資料

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年6月現在、米国、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリア、中国等で使用されている。

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

(2023年6月現在)

本邦における効能又は効果は「全身麻酔」のみであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦、授乳婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリアの分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

9.5.1 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回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.5.2 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。子宮筋を弛緩させる可能性がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

FDA (米国添付文書の記載)

(ULTANE (sevoflurane) volatile liquid for inhalation : AbbVie Inc. 2022年8月)

Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

In animal reproduction studies, reduced fetal weights were noted following exposure to 1 MAC sevoflurane for three hours a day during organogenesis. Developmental and reproductive toxicity studies of sevoflurane in animals in the presence of strong alkalis (i.e., degradation of sevoflurane and production of Compound A) have not been conducted. Published studies in pregnant primates demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs that block NMDA receptors and/or potentiate GABA activity during the period of peak brain development increases neuronal apoptosis in the developing brain of the offspring when used for longer than 3 hours. There are no data on pregnancy exposures in primates corresponding to periods prior to the third trimester in humans.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Pregnant rats were treated with sevoflurane (0.22%, 0.66%, or 2.2% equals 0.1, 0.3, or 1.0 MAC) without CO₂ absorbent for three hours per day during organogenesis (from Gestation Day 7 to 17). Fetuses obtained by Cesarean section were examined on Gestation Day 20 while some animals were maintained for littering and pups were examined for adverse effects. There were no adverse effects on fetuses at 0.3 MAC. Reduced fetal body weights and increased skeletal variations such as delayed ossifications in the presence of mater-

nal toxicity (reduced food and water intake and body weight of the dams) were noted at 1 MAC. In dams allowed to litter, reduced pup bodyweight gain and evidence of developmental delays (slight delay in eyelid opening and increased incidence of nonreactive animals in the visual placing reflex test) were noted in the 1.0 MAC treatment group.

Pregnant rabbits were treated with sevoflurane (0.1, 0.3, or 1.0 MAC) without CO₂ absorbent for three hours per day during organogenesis (from Gestation Day 6 to 18). There were no adverse effects on the fetus at any dose; the mid- and high-dose produced a 5% and 6% decrease in maternal body weight, respectively.

In another study, pregnant rats were administered sevoflurane (0.1, 0.3, or 1.0 MAC) from Gestation Day 17 to Postnatal Day 21. Pup body weights were reduced in the 1.0 MAC treatment group in the absence of maternal toxicity. There was no effect of sevoflurane on sensory function (visual, auditory, nociception, righting reflexes), motor (roto-rod), open field test, or learning tasks (shuttle box avoidance and water T-maze).

In a published study in primates, administration of an anesthetic dose of ketamine for 24 hours on Gestation Day 122 increased neuronal apoptosis in the developing brain of the fetus. In other published studies, administration of either isoflurane or propofol for 5 hours on Gestation Day 120 resulted in increased neuronal and oligodendrocyte apoptosis in the developing brain of the offspring. With respect to brain development, this time period corresponds to the third trimester of gestation in the human. The clinical significance of these findings is not clear; however, studies in juvenile animals suggest neuroapoptosis correlates with long-term cognitive deficits (see **WARNINGS - Pediatric Neurotoxicity, PRECAUTIONS - Pediatric Use, ANIMAL TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOLOGY**).

Labor and Delivery

Sevoflurane has been used in clinical studies, as part of general anesthesia for elective cesarean section, in 29 women. There were no untoward effects in mother or neonate (see **CLINICAL STUDIES**). The safety of sevoflurane in labor and delivery has not been demonstrated.

Sevoflurane can cause uterine smooth muscle relaxation and may contribute to uterine atony.

Nursing Mothers

It is not known whether sevoflurane or its metabolites are present in human milk. To minimize infant exposure to sevoflurane or its metabolites, a nursing mother may temporarily pump, and discard breast milk produced during the first 24 hours after administration of sevoflurane. Exercise caution when administering sevoflurane to a nursing mother.

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

sevoflurane : Category 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.

(2023年6月現在)

小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項は設定されておらず、米国の添付文書とは異なる。

FDA (米国添付文書の記載)

(ULTANE (sevoflurane) volatile liquid for inhalation : AbbVie Inc. 2022年8月)

Pediatric Use

Induction and maintenance of general anesthesia with sevoflurane have been established in controlled clinical studies in pediatric patients aged 1 to 18 years (see **CLINICAL STUDIES, ADVERSE REACTIONS**). Sevoflurane has a nonpungent odor and is suitable for mask induction in pediatric patients.

The concentration of sevoflurane required for maintenance of general anesthesia is age dependent. When used in combination with nitrous oxide, the MAC equivalent dose of

sevoflurane should be reduced in pediatric patients. MAC in premature infants has not been determined (see **PRECAUTIONS - Drug Interactions, DOSAGE AND ADMINISTRATION** for recommendations in pediatric patients 1 day of age and older).

The use of sevoflurane has been associated with seizures (see **PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS**). The majority of these have occurred in children and young adults starting from 2 months of age, most of whom had no predisposing risk factors. Clinical judgement should be exercised when using sevoflurane in patients who may be at risk for seizures. Cases of life-threatening ventricular arrhythmias have been reported in pediatric patients with Pompe disease (also commonly known as glycogen storage disease type II or acid maltase deficiency). In a published case series about a clinical trial of patients with infantile-onset Pompe disease, six percent of patients (9 of 139, with 6 of 9 having received sevoflurane) experienced arrhythmias after induction of anesthesia. Reported arrhythmias included severe bradycardia, torsade de pointes, and fatal ventricular fibrillation, which usually resolved after treatment with pharmacologic agents and defibrillation. Avoid induction and maintenance of anesthesia using sole agents, such as sevoflurane, that decrease systemic vascular resistance or diastolic blood pressure.

Published juvenile animal studies demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs, such as ULTANE, that either block NMDA receptors or potentiate the activity of GABA during the period of rapid brain growth or synaptogenesis, results in widespread neuronal and oligodendrocyte cell loss in the developing brain and alterations in synaptic morphology and neurogenesis. Based on comparisons across species, the window of vulnerability to these changes is believed to correlate with exposures in the third trimester of gestation through the first several months of life, but may extend out to approximately 3 years of age in humans.

In primates, exposure to 3 hours of ketamine that produced a light surgical plane of anesthesia did not increase neuronal cell loss; however, treatment regimens of 5 hours or longer of isoflurane increased neuronal cell loss. Data from isoflurane-treated rodents and ketamine-treated primates suggest that the neuronal and oligodendrocyte cell losses are associated with prolonged cognitive deficits in learning and memory. The clinical significance of these nonclinical findings is not known, and healthcare providers should balance the benefits of appropriate anesthesia in pregnant women, neonates, and young children who require procedures with the potential risks suggested by the nonclinical data (see **WARNINGS - Pediatric Neurotoxicity, PRECAUTIONS - Pregnancy, ANIMAL TOXICOLOGY AND/OR PHARMACOLOGY**).

Use in Pediatric Patients with Down Syndrome

See **WARNINGS - Bradycardia in Down Syndrome**.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. 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)

