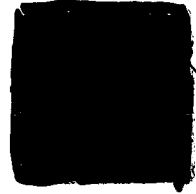


平成 22 年 5 月 28 日

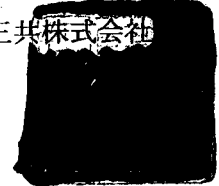
厚生労働省 医薬食品局
安全対策課 森 和彦 殿

「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」の
ハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直しについて

アストラゼネカ株式会社



第一三共株式会社



テルモ株式会社



マイラン製薬株式会社



1.本添付文書改訂の要望書の提出に至るまでの経緯

先般日本麻酔科学会から厚生労働省へ提出された要望書『「アドレナリン含有局所麻酔剤」及び「アドレナリン製剤」のハロゲン含有吸入麻酔薬に係る禁忌の見直し』に基づき、本剤併用に関する成書および関連文献、海外添付文書、使用実態調査等の資料を様々な観点から再度検討し直し、これまでの歴史的経過も含めて総合的に勘案した結果、以下のような文言に改訂することが適切と判断するに至り、今般、アドレナリン注射剤、リドカイン注射液アドレナリン含有製剤所有の各社共同のもとに本添付文書改訂の要望書を提出することとした。

2.使用実態

ハロゲン含有吸入麻酔薬と、アドレナリンあるいはリドカイン注射液アドレナリン含有製剤との併用は、一般に外科手術、特に形成外科、小児科領域において、出血量の抑制による術野の確保、および術後疼痛の軽減を目的として使用されている^{1),2),3)}。

一般的な麻酔、あるいは外科系成書においても、ハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリンとの併用の際の不整脈の発現に関して、高炭酸血症などの注意点とともに、ハロタン麻酔下におけるアドレナリン投与量の上限について記載され、注意喚起が行われてはいるものの、併用禁忌との記載は認められていない。これら成書の中にはセボフルラン・イソフルランについては、比較的安全とする記載があり、更にハロタンにおいても注意の上、使用しうるとする記載も見られる⁸⁾。ハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリン、あるいはリドカイン注射液アドレナリン含有製剤の併用は、臨床において一般的に広く行われてきたものと考えられる。また、現在ではハロタンの使用頻度は極めて低い。

なお、臨床の医師によると、希釈の簡便さにより濃度設定ミスを防ぎ、浸潤・伝達麻酔による鎮痛および出血予防の両方を期待できる、リドカイン注射液アドレナリン含有製剤を使用することが多いということであった。

3.現在の国内における添付文書の記載状況

別添①

アドレナリン製剤（アドレナリン注射剤、リドカイン注射液アドレナリン含有）の添付文書において、ハロゲン含有吸入麻酔薬（ハロタン、イソフルラン、セボフルラン）は併用禁忌に設定されている。反対に、ハロゲン含有吸入麻酔薬の添付文書において、アドレナリン製剤は併用注意に設定されており、ねじれ現象を生じている。

4.臨床試験

ヒトにおけるハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリン併用時の不整脈発生について検討した報告は、検討例数も少なく古い報告であるため、現状での明確な見解を提示するこ

とは困難であるが、参考に以下に示す。

- ・エンフルラン・イソフルラン・ハロタンによる比較試験⁴⁾
ハロタン麻酔群にくらべイソフルラン麻酔群では、約3倍のED50値を示した。
また、ハロタン麻酔時のアドレナリンに0.5%リドカインを加えるとED50値は約50%増加した。
- ・イソフルラン・ハロタン麻酔による比較試験⁵⁾
ハロタン麻酔群のみで不整脈の発現があり、統計的な有意差はないものの、アドレナリン併用時の不整脈発生について、イソフルランはハロタンより安全性が高い可能性が示唆された。
- ・デスフルラン・イソフルラン麻酔による比較試験⁶⁾
両剤とも7.0 μ g/kg未満のアドレナリンの投与量では、不整脈の発現はなかった。
- ・イソフルラン・セボフルラン麻酔による比較試験⁷⁾
不整脈の発現に関して両剤で同等であり、5.0 μ g/kg未満の投与量では不整脈の発現はなかった。

以上より、ハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリン製剤の併用において、ハロタン麻酔はイソフルラン、セボフルラン麻酔と比較して不整脈の発現のリスクがやや高いが、ハロタン、及びイソフルラン、セボフルラン麻酔は臨床において、十分に注意を払うことで使用できる範疇と考えられた。

5. 外国における状況（添付文書比較）

別添②

アドレナリン、リドカイン注射液アドレナリン含有製剤、ハロゲン含有吸入麻酔薬の添付文書における代表的な記載状況を、イギリス（EU）、アメリカ、日本の添付文書で比較した。

- ・欧米におけるアドレナリンの効能・効果は、アナフィラキシーショックや心停止であり、局所麻酔の作用延長や術野の出血予防と治療を効能に持つのは日本のアドレナリンのみであった。
- ・ハロゲン含有吸入麻酔薬を併用禁忌としているのは、日本のアドレナリンおよびリドカイン注射液アドレナリン含有製剤のみであった。
- ・アドレナリンに対するハロタンでの記載は、日本、アメリカとも併用注意としての記載である。
- ・イソフルランでの記載は、日本では併用注意であるが、イギリス（EU）では薬理学的特性の項に、アメリカでは臨床薬理学の項に、心筋のアドレナリン感受性に関する情報が記載されており、相互作用の項には記載は無かった。
- ・セボフルランでの記載では、日本では併用注意であるが、イギリスでは相互作用の項にイソフルランと同等と記載されていた。アメリカでは臨床薬理学の項に情報（アド

レナリンによる不整脈誘発作用に関するセボフルランとイソフルランの比較試験の結果)が記載されており、相互作用の項には記載は無かった。

各添付文書情報、およびこれらの記載を一覧表としたものを添付する。

6.改訂案

現在、手術の際にハロゲン含有吸入麻酔薬とアドレナリンあるいはリドカイン注射液アドレナリン含有製剤との併用使用を行うケースが多いことが明らかとなった。これらの患者に対し、本剤の併用手技による手術などが実施できなくなる可能性があることは、大きな不利益になるものと予想される。

従って、「禁忌」と規定し使用を規制することよりも、当該患者の状態を十分に把握した医師が、その知識、経験、技術のもとに、細心の注意を払った上で柔軟に対応することが出来るように「併用注意」とし注意喚起することの方が、患者の利益につながり、妥当であると考えている。

また、効能・効果、成分含量が異なるアドレナリン注射液キット製剤、及びアドレナリン外用液についてもアドレナリン注射液と同様の理由で併用注意とすることが妥当であると考えている。

別添③ 新旧対比表添付

- 1) 岩井誠三 監修：小児麻酔ハンドブック, p157, 南江堂, 1994
- 2) 鬼塚卓弥：形成外科手術書 改訂第3版 基礎編, p9 南江堂, 1996
- 3) 萩野洋一編：臨床耳鼻咽喉科頭頸部外科全書 第11巻B, p49, 金原出版, 1990
- 4) Johnston, R.R. et al.: Anesthesia and Analgesia Current Researches. 55(5), 709, 1976
- 5) 和久井宣秀ら：基礎と臨床, 22(16), 265, 1988
- 6) Moore M.A. et al.: Anesthesiology, 79, 943, 1993
- 7) Navarro R., et al.: Anesthesiology, 80, 545, 1994
- 8) 吉矢生人 編集：麻酔科入門, p403, 永井書店, 1997