

2

重要な副作用等に関する情報

平成21年4月24日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

1 イソフルラン

販売名（会社名）	フォーレン（アボットジャパン） イソフルラン「AW」（エア・ウォーター） エスカイン（マイラン製薬）
薬効分類等	全身麻酔剤
効能・効果	全身麻酔

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

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

肝炎，肝機能障害：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カ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。

〈参 考〉 平成3年4月～平成21年3月10日の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・ショック，アナフィラキシー様症状：4例（うち死亡1例）
・肝炎，肝機能障害：18例（うち死亡5例）
関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約9万人（平成20年4月～平成21年3月）
販売開始：平成2年4月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 30代	全身麻酔 (なし)	0.6% 投与量不明 5分間	<p>アナフィラキシーショック (気管攣縮, 心停止)</p> <p>既往歴：なし</p> <p>投与前 頸椎椎間板ヘルニアの手術のため, 手術室入室。血圧128/84mmHg, 脈拍79。ジアゼパム, ドロペリドール, チオペンタールナトリウム, ベクロニウム臭化物投与後, 100%酸素にて換気, SaO₂は99%。</p> <p>投与时 気管内挿管後, 酸素50%, 亜酸化窒素50%, 本剤0.6%で吸入開始。</p> <p>投与5分後 (投与中止) 直後に血圧低下がみられたため吸入中止。その後, 体位変換し両肺聴診, 特に問題なし。</p> <p>中止5分後 気道内圧上昇し, Bagにて換気するもBagをもめず, 換気不能となる。</p> <p>中止25分後 アミノフィリン水和物, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静注。気管内にアドレナリン1mg注入するが換気できず, SaO₂ 40台となった。胸部XP施行。両肺の著明な呼吸促進症候群がみられ, ETチューブは気管内であった。なおも換気できず, 血圧60台, 心拍数40台となった。</p> <p>中止55分後 徐々に血圧低下。ついに心停止となり心肺蘇生開始。心マッサージをしながら, アドレナリン, 炭酸水素ナトリウム, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, ウリナスタチン等を投与。気管内にアドレナリン2mg, ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注入。気管支鏡にて, チューブは気管内であったが, 著明な粘膜の浮腫を認め, 泡沫状の分泌物が多量にみられた。</p> <p>中止2日後 換気若干可能となり心拍数40~80台まで上昇。昇圧剤ドパミン塩酸塩投与開始し, 血圧148/62mmHg, 心拍数145まで回復。</p> <p>中止3日後 手術室退室。自発呼吸一旦戻る。</p> <p>中止2日後 呼吸停止。人工呼吸下に管理する。</p> <p>中止3日後 人工呼吸下に管理したが, 心停止により死亡。</p>
併用薬：アトロピン硫酸塩水和物, ジアゼパム, ドロペリドール, チオペンタールナトリウム, ベクロニウム臭化物, 亜酸化窒素				

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 50代	全身麻酔 (なし)	1.5% 5mL 投与期間不明	<p>アナフィラキシーショック</p> <p>既往歴：寒冷蕁麻疹</p> <p>投与前 諸検査にて異常なし。</p> <p>左側上顎エプーリス摘出のため, 手術室入室。</p> <p>亜酸化窒素4L, 酸素4L, セボフルラン1.5%, ベクロニウム臭化物2.0mg, プロポフォル120mg, スキサメトニウム塩化物水和物70mgを投与後, 経口挿管する。</p> <p>急激な血圧下降及び心拍数増加に加え, 前胸部発赤を認める。セボフルラン及び亜酸化窒素の吸入を中止。</p> <p>血圧が33/24mmHgを示す。ドパミン塩酸塩65mg及びコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを点滴静注し対処す</p>

			<p>投 与 時</p> <p>その後、血圧が上昇し、前胸部の発赤はほぼ消失。本剤を吸入させたところ、再び血圧が下降、頰脈傾向及び前胸部発赤を示したため、直ちに本剤及び亜酸化窒素の吸入を中止。同時にドパミン塩酸塩の持続点滴投与を開始。</p> <p>投 与 後</p> <p>100%酸素を吸入させ、手術は中止とした。循環動態が安定しているのを確認し、帰室させた。 [副作用の原因確認のための試験] 本剤、プロポフォール LMIT：疑陽性 Chemotaxis chamber法：陽性</p>
併用薬：セボフルラン、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、プロポフォール、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、ファモチジン、亜酸化窒素、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、結合型エストロゲン			

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
3	女 60代	全身麻酔 (高血圧)	1.0% 投与量不明 4時間	<p>劇症肝炎</p> <p>投 与 日</p> <p>チアミラールナトリウム250mgで導入、ベクロニウム臭化物11mgで筋弛緩、本剤麻酔下で腹腔鏡下胆摘及びヘルニア根治術を施行。</p> <p>術直後から、投与2日後までは順調に経過し、肝機能も投与1日後の時点では、AST(GOT)33IU/L、ALT(GPT)31IU/L。</p> <p>投与3日後</p> <p>早朝より意識レベル低下、せん妄、冷汗あり。血圧が50台に低下し、BEが-16.0と著しいアシドーシスを認めた。AST(GOT)10747IU/L、ALT(GPT)5764IU/L、LDH25762IU/L、出血傾向、血小板数$3 \times 10^4/\text{mm}^3$を認め、劇症肝炎及びDICと判断。新鮮凍結人血漿、ウリナスタチンを投与、更にガベキサートメシル酸塩及びカテコールアミンの持続投与を実施。</p> <p>投与4日後</p> <p>血漿交換1回目施行、尿の流出なく、利尿剤を頻回に使用。意識障害なく、コンタクトは十分可能。</p> <p>投与5日後</p> <p>血漿交換2回目施行。排尿なく、BUN83.4mg/dL、クレアチニン6.1mg/dL。</p> <p>投与6日後</p> <p>血漿交換3回目施行するも臓器性黄疸は進行。BUN116mg/dL、クレアチニン7.4mg/dL。</p> <p>投与7日後</p> <p>人工透析1回目。自尿の排出は全く認めず。</p> <p>投与8日後</p> <p>人工透析2回目。AST(GOT)110IU/L、ALT(GPT)123IU/L、LDH2748IU/L、総ビリルビン13.4mg/dL、BUN147mg/dL、クレアチニン8.0mg/dL。</p> <p>投与9日後</p> <p>夜間より心房細動みられるが、意識レベルは清明。人工透析3回目。総ビリルビン58.6mg/dL。意識障害が急速に進行し、はばたき振戦(++)、肝性昏睡となる。心電図異常を来し、死亡。</p>	

臨床検査値

	投与 14日前	投与 1日後	投与 3日後	投与 4日後	投与 5日後	投与 6日後	投与 8日後	投与 9日後
AST (GOT) (IU/L)	19	33	10747	23034	3318	420	110	66
ALT (GPT) (IU/L)	16	31	5764	8063	1950	432	123	77
Al-P (IU/L)	209	—	172	378	489	357	305	318
LDH (IU/L)	356	—	25762	42526	9774	2976	2748	1852
総ビリルビン (mg/dL)	0.9	1.9	2.9	4.7	8.2	10.1	13.4	58.6
BUN (mg/dL)	19.2	16.5	32.2	47.9	83.4	116	147	97.5
クレアチニン (mg/dL)	0.9	0.8	3.1	3.8	6.1	7.4	8.0	4.9

併用薬：セフメタゾールナトリウム，チアミラールナトリウム，ベクロニウム臭化物，ニフェジピン，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物，トラネキサム酸，ブプレノルフィン塩酸塩

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用							
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置							
4	女 60代	全身麻酔 (なし)	濃度不明 40mL 投与期間不明	薬剤性肝炎 投与10日前 投与日 投与1日後 投与5日後 投与10日後 投与25日後	AST (GOT) 23IU/L, ALT (GPT) 26IU/L。 頰椎症性脊髄症のため手術施行に対し，本剤を吸入投与。 血液検査を実施したところ，AST (GOT) 2040IU/L, ALT (GPT) 2965IU/L, 肝機能障害を認める。 酢酸リンゲル液500mL, グリチルリチン酸製剤, 肝臓エキス・フラビンアデニンジヌクレオチド混合製剤を1日2回点滴投与開始。 点滴による治療を終了。 AST (GOT) 25IU/L, ALT (GPT) 41IU/Lともに回復を認める。						
臨床検査値											
				投与 10日前	投与 1日後	投与 2日後	投与 4日後	投与 8日後	投与 11日後	投与 25日後	
				AST (GOT) (IU/L)	23	2040	2431	399	157	45	25
				ALT (GPT) (IU/L)	26	2965	4115	2220	759	326	41
				Al-P (IU/L)	292	290	295	366	931	963	—
				LDH (IU/L)	196	1807	1381	347	221	187	141
				総ビリルビン (mg/dL)	0.64	1.09	1.01	1.43	0.71	0.48	0.49
併用薬：メコバラミン，リマプロストアルファデクス，ファモチジン，プロチゾラム，電解質輸液，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，セフメタゾールナトリウム，アトロピン硫酸塩水和物，ミダゾラム，チアミラールナトリウム，ベクロニウム臭化物，ネオスチグミンメチル硫酸塩，ペンタゾシン，エフェドリン塩酸塩，リドカイン塩酸塩・アドレナリン，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物，トラネキサム酸，ブドウ糖加酢酸リンゲル液，パンテチン，フルルビプロフェンアキセチル											