

動物用医薬品

動物用吸入麻酔剤

劇薬
要指示医薬品^{注)}
指定医薬品

セボフロ

〈セボフルラン〉

SEVOFLO

注) 注意一獣医師等の処方箋・指示により使用すること

承認指令書番号	19 動薬第 2516 号
販売開始	2006年11月
再審査結果	2013 年 3 月

10016273-P13

■成分・分量

販売名	セボフロ
成分・含量(1mL中)	セボフルラン・1mL
添加物	化学的に安定なため、安定剤は添加されていない。
性状	無色澄明の流動しやすい液で、特異なにおいを有する。

■効能・効果

犬：全身麻酔

■用法・用量

鎮静剤等を前投与する。

本剤を維持麻酔のみに用いる場合は、注射用麻酔剤等で麻酔導入した後、挿管した気管内チューブを用いて、セボフルランと酸素の混合ガスを吸入させ外科的麻酔状態を維持する。

本剤を導入および維持麻酔に用いる場合は、マスクを用いて酸素を1分間以上吸入させマスクに馴染ませた後、セボフルランと酸素の混合ガスによって麻酔導入する。次いで挿管した気管内チューブを用いて、混合ガスを吸入させ外科的麻酔状態を維持する。

本剤の麻酔濃度は、4.8%以下で使用すること。

動物の臨床徴候を厳重に管理しながら、最小有効濃度を吸入させること。

■使用上の注意

(基本的事項)

1. 守らなければならないこと

(一般的注意)

- 本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- 本剤は、効能・効果において定められた目的のみに使用すること。
- 本剤は、定められた用法・用量を厳守すること。

(使用者に対する注意)

- 作業する際には、十分な換気を行うこと。
- 妊娠中の女性、喘息患者、気管支その他呼吸器系に障害がある者に、投与作業を行わせないこと。
- 誤って薬剤が眼に入った場合には、直ちに多量の水で洗浄した後、すぐに医師の診察を受けること。不慮にして皮膚に付着した場合は、曝露部位を多量の水で洗浄すること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように十分注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 直射日光は避け、容器を密閉しておくこと。

(専門的事項)

①対象動物の使用制限等

- セボフルランあるいは他のハロゲン化麻酔剤に対して過敏症のある動物には使用しないこと。
- 悪性高熱に対する遺伝的感受性が確認されている、あるいは疑われる動物には使用しないこと。
- 妊娠中および授乳中の動物には使用しないこと。

②重要な基本的注意

- 麻酔技術に熟達した専門獣医師が使用すること。
- 本剤は蘇生設備や呼吸維持に必要な設備のある所で使用すること。
- 本剤を吸入させると嘔吐を引き起こす可能性があるため、使用前は原則として絶食させておくこと。

- 正確な濃度の気体を供給できる専用の気化器を使用すること。(本剤のビン頸部には麻酔薬液別注入装置用のリング状の気化器接続部分を装着している。)
- 本剤を閉鎖系麻酔回路で使用するときソーダライムに接触させると本剤が分解するので、二酸化炭素吸着剤や麻酔維持中の酸素流量に注意すること。
- ハロゲン化麻酔剤は乾燥した二酸化炭素吸着剤と反応して一酸化炭素を発生させ、一部動物でカルボキシヘモグロビンの濃度を上昇させることがあるため、本剤を麻酔回路中で乾燥したソーダライムまたは水酸化バリウムと接触させないこと。
- 麻酔中は、犬の呼吸を注意深く監視し、必要に応じて酸素補給や補助換気を行い、場合によっては併用を行うこと。
- 麻酔の深度は手術などの処置に必要な最低の深さにとどめること。
- 本剤はイソフルランに比べ有効な麻酔深度を示すのに必要な濃度が高いため、前投与薬の効果が減弱し患犬が疼痛を示した場合等に吸入濃度を急激に上げると強い呼吸抑制により死亡するおそれがあるので、臨床徴候を注意深く観察しながら、吸入濃度を調整すること。
- 以下の動物には安全性が確認されていない。
 - 肝機能障害あるいは腎機能障害のある動物
 - 高齢動物
 - 幼若動物(6ヵ月齢以下)

③相互作用

- 海外ならびに国内臨床試験において、本剤と催眠鎮静剤または注射麻酔剤との併用による有害事象は認められなかった。しかし、本剤単独麻酔よりも各併用麻酔において呼吸数低下、血圧低下等の副作用の増強がみられた。
- 本剤と他の薬剤を併用する場合には、本剤単独で使用する場合よりも副作用が増強される可能性があるため、吸入中は動物の全身状態を厳重に管理すること。
- 本剤とベンゾジアゼピン及びオピオイドを併用する場合には、本剤の最小肺胞内濃度(MAC)が低下するので注意すること。

④副作用

- 国内外の臨床試験成績から、本剤の主な副作用は、犬 297 頭中、低血圧(49.0%)、呼吸数低下(33.7%)および体温低下(29.0%)であった。その他、手術中に高血圧(55.1%)、呼吸数増加(30.5%)、筋緊張(29.1%)、興奮(21.4%)、筋線維性攣縮(11.7%)、嘔吐(8.7%)等がおこることがあるので、酸素の供給と人工換気による呼吸調節、輸液、抗コリン剤の投与等、適切な処置を施すこと。
- 本剤は呼吸機能・循環動態に対して抑制的に作用するため、吸入中は厳重に動物の全身状態を管理すること。
- ハロセン麻酔に比べ強い呼吸抑制作用を示すとの報告がある。
- 本剤は濃度依存的に呼吸抑制・血圧異常が頻発する傾向があるため、注意して投与すること。
- 本剤は高濃度の吸入により気道刺激が認められることがあるため、注意して投与すること。
- 本剤の吸入中は体温の下降が認められるので、動物の保温状態に注意すること。

■薬理学的情報等

(薬物動態)

1. 血中濃度

雑種成犬(4頭、体重：12～16kg)を用いて本剤4%を3時間吸入麻酔したところ、直後の血中麻酔薬濃度の平均は 0.765 ± 0.10 (S.D.) $\mu\text{mol/L}$ であった。麻酔停止後、平均64分間で血中濃度は50%にまで減少した。麻酔停止24時間後の血液中に、麻酔薬は検出されなかった。

2. 代謝・排泄

本剤は吸入された後、そのほとんどが未変化体のまま呼気中に排泄

され、一部が代謝され、速やかに尿中に排泄されると考えられた。イヌにおける本剤の血清中代謝物として無機フッ素が検出され、尿中代謝物として無機フッ素とHFIP(Hexafluoroisopropanol)のグルクロン酸抱合体が認められた。

(臨床試験成績)

本剤の有効性と安全性を確認するために、国内5カ所の試験実施施設において、犬143頭を用いた臨床試験を実施した。対照薬としてイソフルラン製剤を用い、本剤の投与は麻酔前投与剤・導入剤の併用、本剤単独使用の試験群を設けて検討した。

1. 導入・維持・覚醒

本剤で導入を行った場合、挿管が可能となる時間はイソフルラン製剤より短く、導入の容易さは同等以上であった。また、麻酔維持管理はイソフルラン製剤と比較して、同等以上の評価が得られ、麻酔後の覚醒状況も同等であると判断された。

2. 副作用

本剤で麻酔の導入・維持を行った犬における副作用として、維持麻酔中に、高血圧(57.4%, 35/61)、低血圧(57.4%, 35/61)、呼吸数増加(22.5%, 9/40)、呼吸数低下(47.5%, 19/40)および体温低下(29.8%, 17/57)が観察された。また、血液生化学的検査所見において術後の腎障害・肝酵素上昇を示唆する症例が3例みられたが、その他特に問題となる異常は認められなかった。

3. 総合評価

今回の試験の結果から、本剤は、犬の導入・維持麻酔においてイソフルラン製剤と同等以上の麻酔効果と安全性が得られることが確認された。

(安全性試験成績)

ビーグル犬(8ヵ月齢)24頭に本剤3.6%, 4.8%, 6.0%を3時間吸入投与した。その結果、本剤投与により、呼吸数の減少および呼吸性アシドーシス、血圧低下、心拍数増加、体温低下がみられたが、いずれも他の吸入麻酔薬にも共通して認められる事象であり、本剤投与による特異的な変化ではないか、麻酔時に共通した変化と考えられた。血液学的検査、血液生化学的検査では、肝機能および腎機能への影響が示唆されたが、投与翌日以降は回復した可逆性の変化であった。本剤の動物への適用について、2MAC(4.8%)までの適用では影響を及ぼさないと考えられた。しかし、2.5MAC(6.0%)の適用では死亡と呼吸停止が各1頭で認められていることから、動物の麻酔への感受性の違いにより、麻酔中に呼吸不全になる可能性があるため、留意する必要があると考えられた。

(薬効・薬理)

1. 麻酔作用

セボフルランの各種動物におけるMAC(minimum alveolar concentration, 最小肺胞内濃度; 投与動物の半数が疼痛刺激に反応しなくなる際の終末呼気中の麻酔薬濃度: %)は次のとおりである。

犬(雑種) : 2.36(♂・♀, n=18)
マウス(ICR) : 2.15(♂, n=10) 2.35(♀, n=10)
ラット(Wistar) : 2.05(♂, n=10) 2.25(♀, n=10)

2. 筋弛緩作用・鎮痛作用

マウスを用いた試験により、本剤吸入による筋弛緩作用ならびに鎮痛効果が認められた。なお、吸入終了後の筋弛緩作用の消失は速やかであった。

3. 一般薬理作用

1) 中枢神経系

本剤吸入により、他のハロゲン化麻酔剤同様、マウスにおいて濃度依存的な認知力、運動性、運動協調性などの低下や運動量を示したが、吸入停止後は正常に回復した。また、ネコにおける脳波の試験では、吸入濃度増加に伴い高振幅徐波化、suppression burst、単発性棘波が出現した。

2) 呼吸・循環系

本剤吸入により、ウサギ・犬において、濃度依存的に血圧低下、心拍出係数および血流量の減少などを示したが、末梢血管抵抗、肺動脈圧、肺動脈楔入圧および右心房圧の変化にはほとんど影響しなかった。また、犬において、ヒスプリキニン系の伝導に影響を与えず、心筋のカテコールアミンに対する感受性を高めた。本剤は、犬において、濃度依存的な呼吸抑制作用を示した。

3) 自律神経系

本剤吸入により、他のハロゲン化麻酔剤同様、ウサギにおいて吸入中、瞳孔の散大を認めた。モルモット摘出回腸標本における収縮抑制作用は軽度であった。

(毒性)

1. 急性毒性(LD₅₀)

動物種・性	投与経路		経口: LD ₅₀ (mL/kg)	腹腔内: LD ₅₀ (mL/kg)	吸入: LD ₅₀ (%/3時間)
	♂	♀			
マウス (ICR系)	♂		24.3	11.7	2.83
	♀		18.2	10.5	2.87
ラット (Wistar系)	♂		16.6	7.4	2.88
	♀		10.8	6.3	2.95

2. 亜急性毒性

Wistar系ラット(5週齢)に本剤0.22%, 1.1%, 2.2%を1日3時間、週3日8週間(計24回)吸入投与した。本試験の結果、薬物吸入に起因すると思われる特記すべき血液学的、血液生化学的および病理学的所見はみられなかった。本試験における本剤の最大無作用量は0.22%(0.1MAC)と結論された。

3. 生殖に及ぼす影響

本剤の生殖に及ぼす影響を検討するために、ラットを用いた妊娠前および妊娠初期投与試験、胎子の器官形成期投与試験、周産期および授乳期投与試験ならびにウサギを用いた胎子の器官形成期投与試験を実施した。投与経路は自発呼吸下、チャンバー内における吸入投与とした。その結果、本剤は親動物の生殖機能、胎子の発生、出生子の発育分化、行動機能、生殖能力には影響を及ぼさないと結論された。

4. 特殊毒性

ウサギにおける眼粘膜刺激性試験、モルモットにおける全身性アナフィラキシー試験、変異原性(細菌を用いた復帰変異試験および培養細胞を用いた染色体異常試験)において問題はみられなかった。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名: セボフルラン (Sevoflurane) (JAN)

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

分子式: C₄H₇F₇O

分子量: 200.05

屈折率 n_D^{20} : 1.2745 ~ 1.2760

沸点: 約 58.6°C

比重 d_4^{20} : 1.510 ~ 1.530

蒸気圧: 15°C: 124.0mmHg, 20°C: 156.9mmHg, 25°C: 197.0mmHg,

30°C: 245.5mmHg, 36°C: 316.6mmHg

蒸発熱: 7.90kcal mol⁻¹ (= 39.5cal g⁻¹)

比熱: 0°C: 0.291cal/g・°C, 20°C: 0.300cal/g・°C,

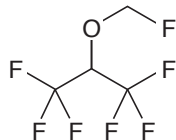
40°C: 0.314cal/g・°C

分配係数: 血液/ガス0.63, 水/ガス0.36, オリブ油/ガス53.9,

(37°C) 豚脂/ガス48.7

性状: 無色澄明の流動しやすい液である。エタノール(99.5)と混和する。水に極めて溶けにくい。揮発性で、引火性はない。

構造式:



■包装

セボフロ 250 mL (PENボトル)

PENはポリエチレンナフタレート略称である。

■製品情報お問い合わせ先

ゾエティス・ジャパン株式会社

〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7

TEL: 0120-317-955 FAX: 0120-317-965

月曜日～金曜日 9:00～12:30、13:30～18:00受付

※土日祝祭日および弊社休業日は除く。

販売

zoetis ゾエティス・ジャパン株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

製造販売元

丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発症に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。