

全身吸入麻酔剤

セボフレン[®] (セボフルラン) の歴史

丸石製薬株式会社 製品企画部 吉田 健一 事業戦略室 寺谷 祐一

■はじめに

セボフルランは米国で合成され、日本で開発された薬剤である。米国で引き続き開発されていけば、日本発の薬剤とはならず、また、日本で開発されていなかったら現在のように世界各国で使用されるに至ったであろうか？ 丸石製薬とセボフルランの接点は1982年のことであった。

■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でき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。

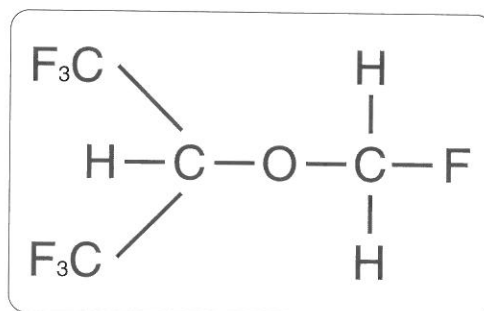
その後、本剤の優れた特長に注目した丸石製薬がトラベノール社より開発権を取得し、日本ならびに海外における開発に着手した。

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、本剤の優れた有効性、安全性および有用性が確認されたため、「セボフレン[®]」の販売名で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。

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年にアボット社が日本など一部の国を除く全世界の開発権を取得して以降、欧米を中心とした臨床試験を実施し、2009年2月現在、113の国と地域で使用されている。

■製品の特長

・セボフルランの血液／ガス分配係数は0.63と低い値を有するため、麻酔の導入と覚醒が迅速に行え、優れた麻酔深度調節性が得られる。



セボフレンの構造式

(7つのフッ素を有しており、名称の由来となっている。)

seven + flourine = Sevoflurane

- ・気道刺激性が少ないため円滑な麻酔導入が行える。
- ・生体内代謝率 (3.3%) が低く、排泄は速やか。
- ・心筋保護作用が近年の研究により報告されている。
- ・国内の医療用医薬品で初めてポリエチレンナフタレート (PEN) 容器を採用している。

■丸石製薬とセボフルランの出合い

セボフルランは米国トラベノール社において検討され、第1相臨床試験終了後、その後の準備を行っていたが、輸液剤関連を主力とする関連分野に傾注し、FDA (米国食品医薬品局) への対応はしばらく行われなかった。同時期、国内では、1982年5月11日、突然ある人物を紹介したいと1本の電話が入った。翌日、2名の人物が来社され、偏頭痛剤、セボフルランを含め、3種類の医薬品の紹介があった。セボフルランは「トラベノール社で合成の吸入麻酔薬」とあり、まず、トラベノールという名前に興味を抱いた。簡潔な文章の中に①血液・ガス分配係数が1より小さい②導入・覚醒が速く清明③無刺激性④エピネフリン反応性が「小」と記載があり、当時、吸入麻酔薬領域では素人であったが、何か大事な特長があり、開発してみたいというのが最初の印象であった。

1982年6月18日、「ウエルアップ®（速乾性擦式手指消毒剤）研究会（東京）」があり、池田和之先生（浜松医科大学）にセボフルランの特長（セボフルランの物理学的性状、米国におけるPhase I 試験結果）を相談し、ご意見を伺ったところ、多大なる興味を示された¹⁾²⁾。これを契機にセボフルランの臨床使用に向けた検討が本格的にスタートした。1983年2月、トラベノール社から開発の権利を取得し、セボフルランの国内製造を目的としてフッ素化合物の合成に実績のあるセントラル硝子と共同で開発を実施した。

■国内初の学会発表から発売に向けて

1984年11月、第5回日本臨床薬理学会（東京）において浜松医科大学から国内で初めてセボフルランの発表、翌年の1985年5月、第32回日本麻酔学会（秋田）でもMAC、導入時間、循環動態、心筋のエピネフリン感受性に関する発表があった。同年11月にセボフルランの研究会、12月には小児麻酔研究会が発足した³⁾。1986年4月には後期第Ⅱ相研究会（京都国際会館）の開催、同年に第Ⅲ相臨床試験が終了、同年12月26日には厚生省に申請するに至った。その後1990年1月23日許可、4月20日薬価基準取載、5月2日に販売を開始、現在まで国内吸入麻酔薬消費量の90%以上をセボフルランで臨床使用いただくまで成長している。

■セボフルラン～日本から世界へ～

丸石製薬から開発権を取得したアボット社は世界各国の臨床試験を推進した。米国においては1994年

7月に申請し、同年アメリカでの販売名が「ULTANE」と決定された。1995年1月にはFDA 査問会（Anesthetic and life support drugs advisory committee）が開催され、主にCompound Aとフッ素の腎臓への影響が議論されたが本剤は許可されるべきであると推薦を受け、同年6月7日に許可された。その後、同年9月ドイツ、10月フランスと世界各国で承認され、使用するに至っている。

■さいごに

セボフルランが開発されるきっかけとなった池田和之先生（浜松医科大学名誉教授）と佐藤信勝（丸石製薬元研究所長）は「セボフルランの導入、開発を行った」により第7回（2003年）日本麻酔科学会「社会賞」を受賞された。

[参考資料]

- 1) 池田和之. アメリカ生まれの日本育ち：セボフルランの開発経緯. LiSA 1996；3(2)：104-106.
- 2) 風間富栄. セボフレン開発の歴史；セボフレン15周年記念シンポジウム吸入麻酔薬の歴史と今後の展望記録集. 日本麻酔科学会第52回学術集会（神戸）
- 3) 宮坂勝之. セボフルラン開発の歴史と小児麻酔；小児麻酔の新しい潮流ランチョンセミナー記録集. 日本麻酔科学会第54回学術集会（札幌）