

| | |
|-------|-------------------------|
| 貯法 | 室温保存 |
| 使用期限* | 3年（最終使用年月を本品ラベル及び外箱に表示） |
| 注意 | 〔取扱上の注意〕の項参照 |

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 871119 |
| 承認番号 | 22300AMX00519000 |
| 薬価収載 | 2011年7月 |
| 販売開始 | 2011年7月 |

全身吸入麻酔剤

劇薬
処方箋医薬品^注**

スープレン 吸入麻酔液

Suprane*
デスフルラン

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤又は他のハロゲン化麻酔剤に対する過敏症の既往歴のある患者
2. 悪性高熱の既往歴又は血族に悪性高熱の既往歴のある患者〔悪性高熱があらわれやすいとの報告がある。〕

【組成・性状】

1. 組成

本品1 mL中デスフルランを1 mL含有
（本剤は化学的に安定なため、添加剤は使用していない。）

2. 性状

無色透明の液である。

【効能・効果】

全身麻酔の維持

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

本剤は気道刺激性が強いため、全身麻酔の維持にのみ使用し、導入には使用しないこと（〔臨床成績〕の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人には、デスフルランとして3.0%の濃度で開始し、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、濃度を調節する。通常、成人では、亜酸化窒素の併用の有無にかかわらず、デスフルランとして7.6%以下の濃度で外科的手術に適切な麻酔深度が得られる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 脳に器質的障害のある患者〔脳脊髄液圧を用量依存的に増加させるおそれがある。〕
- (2) 冠動脈疾患のある患者〔心拍数増加や血圧上昇をきたすことがあるため、十分な観察を行い、本剤の急激な増量を避けること。〕
- (3) 心疾患及び心電図異常のある患者〔心停止、高度徐脈、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、心室細動があらわれるおそれがある（「重大な副作用3」）の項参照。〕
- (4) 肝・胆道疾患のある患者〔肝・胆道疾患が増悪するおそれがある。〕
- (5) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照。〕
- (6) 筋ジストロフィーのある患者〔悪性高熱、重篤な不整脈に至る高カリウム血症があらわれるおそれがある（「重大な副作用1）、4」）の項参照。〕

- (7) スキサメトニウム塩化物水和物の静脈内投与により筋硬直がみられた患者〔悪性高熱、重篤な不整脈に至る高カリウム血症があらわれるおそれがある（「重大な副作用2」）の項参照。〕
- (8) アドレナリン含有製剤を投与中の患者〔併用により心筋のアドレナリンに対する感受性が亢進することが知られており、頻脈、不整脈等を起こすおそれがある（「3. 相互作用」の項参照）。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。
- (2) 本剤投与中は気道を確保し、血圧及び心拍数の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。
- (3) 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。
- (4) 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。

3. 相互作用

【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、7.0 µg/kg未満のアドレナリンを投与しても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、7.0~13.0 µg/kgのアドレナリンを投与した場合、50%（6/12例）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 ¹⁾ 。アドレナリン7.0 µg/kgは60 kgのヒトの場合、20万倍希釈アドレナリン含有溶液84 mL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。 |
| 中枢神経系抑制剤（ベンゾジアゼピン系薬剤、オピオイド鎮痛剤等） | 本剤の麻酔作用が増強され、血圧低下や心拍数減少等をきたすおそれがあるため、これらの薬剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。 | 相加的に作用を増強させると考えられる。 |

注)注意—医師等の処方箋により使用すること**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--------------------------------------|------------------|
| 筋弛緩剤 (バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物等) | 筋弛緩剤の作用が増強するので、併用する場合には、筋弛緩剤を減量すること。 | 本剤は筋弛緩剤の作用を増強する。 |

4. 副作用

承認時までに、国内臨床試験で本剤を投与された安全性評価対象例169例において、臨床検査値異常を含む副作用は106例(62.7%)に200件認められた。主な副作用は、悪心27.2%、嘔吐14.2%、ビリルビン増加12.4%、血圧低下9.5%、 γ -GTP増加5.9%、AST (GOT) 増加4.7%、心拍数減少4.7%等であった。

(1) 重大な副作用*

1) 悪性高熱 (頻度不明)：

高炭酸ガス血症の初期症状、筋硬直、頻脈、頻呼吸、チアノーゼ、不整脈及び血圧変動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、酸塩基平衡の是正等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。

2) 高カリウム血症 (頻度不明)：

重篤な不整脈に至る高カリウム血症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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、筋ジストロフィー(特にデュシェンヌ型筋ジストロフィー)が潜在する患者やスキサメトニウム塩化物水和物が併用されている場合に発生しやすいので注意すること。

3) 重篤な不整脈 (頻度不明)：

心停止、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)等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等適切な処置を行うこと。

4) 横紋筋融解症 (頻度不明)：

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 増加、血中・尿中ミオグロビン増加等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。また、横紋筋融解症による重篤な高カリウム血症、急性腎不全の発症に注意すること。

5) ショック、アナフィラキシー (頻度不明)：

ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下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。

6) 肝機能障害、黄疸 (頻度不明)：

肝壊死、肝細胞融解性肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT) 等の著しい増加を伴う肝機能障害、黄疸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、短期間に反復投与した場合、その頻度が増すとの報告がある。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。

7) 喉頭痙攣 (頻度不明)：

喉頭痙攣により換気困難な状況に陥る可能性がある。異常が認められた場合には、持続的気道陽圧、筋弛緩剤の使用等適切な処置を行うこと。特に、ラリンジアルマスク等の声門上器具使用中に喉頭痙攣が出現し、換気困難となった症例が報告されているため、注意すること。

(2) その他の副作用*

| | 10%以上 ^{注1} | 1~10%未満 ^{注1} | 1%未満 ^{注1} | 頻度不明 ^{注2} |
|-------|---------------------|---|---|--|
| 精神神経系 | | 頭痛 | | 息こらえ、激越、浮動性めまい、痙攣 |
| 消化器 | 悪心、嘔吐 | | | 流涎過多、急性膵炎、腹痛 |
| 循環器 | | 結節性不整脈、心拍数減少、心拍数増加、血圧低下 | 上室性不整脈、完全房室ブロック、脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、頻脈、心室性期外収縮 | 悪性高血圧、低血圧、高血圧、血管拡張、心筋梗塞、心筋虚血、不整脈、徐脈、心室不全、心室壁運動低下、心電図異常、心電図ST-T変化、心電図T波逆転 |
| 血液 | | | | 凝血異常、出血、凝固検査異常 |
| 泌尿器 | | 尿糖、尿蛋白陽性 | | |
| 皮膚 | | | | 蕁麻疹、紅斑 |
| 眼 | | | | 結膜炎、黄疸眼 |
| 肝臓 | ビリルビン増加 | γ -GTP増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、LDH増加、ALP増加 | | 胆汁うっ滞、肝機能異常 |
| 呼吸器 | | | | 咽頭炎、無呼吸、咳嗽、低酸素症、呼吸停止、呼吸不全、呼吸窮迫、気管支痙攣、咯血 |
| 代謝・栄養 | | | | 低カリウム血症、代謝性アシドーシス |
| その他 | | 悪寒 | | 無力症、筋肉痛、倦怠感、アンモニア増加、CK (CPK) 増加 |

注1 副作用の頻度については、国内臨床試験成績に基づき分類した。

注2 海外臨床試験及び海外自発報告で認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者では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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦・授乳婦に対する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、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。
- (2) 子宮筋を弛緩させる可能性があるため、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。

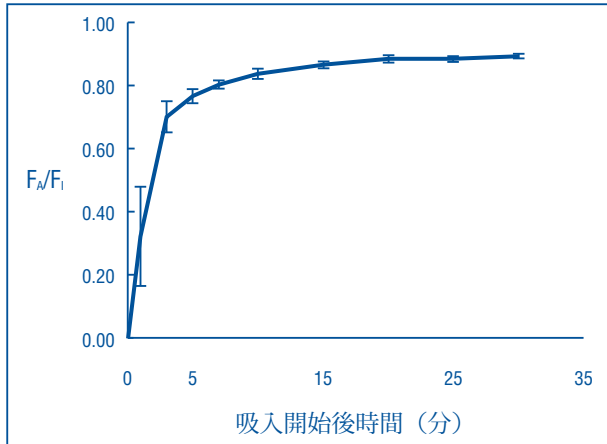
7. 小児等への投与*

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内臨床試験では使用経験がない)。
- (2) 海外臨床試験において、幼児(6歳以下)のフェイスマスク又はラリンジアルマスクを用いた麻酔の維持に本剤を用いた場合、咳嗽、喉頭痙攣、分泌亢進等の呼吸器系の副作用が多く認められ、特に深麻酔下でラリンジアルマスクを抜去した場合にこれらの副作用があらわれやすいと報告されている。

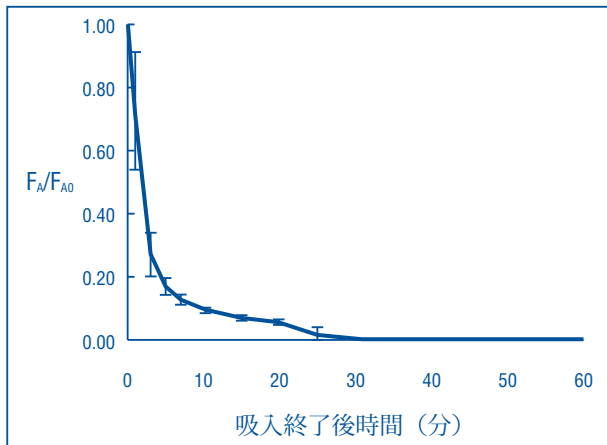
【薬物動態】

1. 日本人における薬物動態²⁾

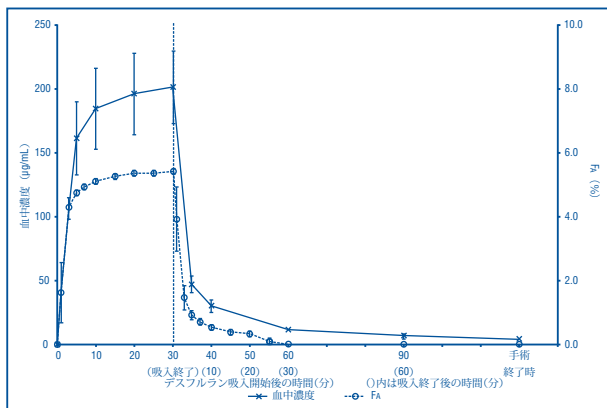
日本人手術患者6例にデスフルラン6.0%を30分間吸入したとき、 F_A/F_I （吸入濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値）は、吸入開始3分後では0.702、吸入開始30分後では0.890に達した。また、 F_A/F_{A0} （吸入中の最終終末呼気濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値）は、吸入終了5分後では0.169、吸入終了30分後では0であった。また、血中デスフルラン濃度は終末呼気濃度（ F_A ）とほぼ同様の推移を示し、吸入開始3分後に C_{max} の8割程度に上昇し、その後は一定で推移した。



日本人におけるデスフルランの吸入開始後の F_A/F_I の推移



日本人におけるデスフルランの吸入終了後の F_A/F_{A0} の推移



日本人におけるデスフルランの吸入開始から手術終了時までの F_A 及び血中濃度の推移

2. 外国人における薬物動態³⁾

外国健康成人8例に70%亜酸化窒素を30分間吸入後、65%亜酸化窒素併用下でデスフルラン2.0%、イソフルラン0.4%及びハロタン0.2%を30分間吸入したとき、吸入開始30分後の F_A/F_I （吸入濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値）は、デス

フルラン0.91、イソフルラン0.74、ハロタン0.58であり、デスフルランではイソフルラン及びハロタンと比べて高かった。また、吸入終了5分後の F_A/F_{A0} （吸入中の最終終末呼気濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値）は、デスフルラン0.12、イソフルラン0.22、ハロタン0.25であり、デスフルランではイソフルラン及びハロタンと比較して低かった。

3. 代謝・排泄⁴⁾

デスフルランはほとんど代謝を受けずに呼気中に排泄される。

【臨床成績】⁵⁾

一般外科手術（胸部、腹部、関節・四肢、背部又は頸部手術）を予定している日本人患者216例を対象に、プロポフォール、フェンタニル及びベクロニウム臭化物により麻酔導入を行い、気管挿管後に50~70%亜酸化窒素又は酸素併用下でデスフルラン3.0%より開始し、終末呼気濃度8.5%以下で維持したとき、体動・覚醒・記憶の有無、血圧・心拍数の推移及び救済処置の有無を指標とした吸入麻酔薬としての有効率は、本剤98.8%（164/166例）、セボフルラン100%（50/50例）であった。抜管までの時間は下表のとおりであった。また、デスフルラン群（亜酸化窒素併用）とセボフルラン群の差の95%信頼区間の下限値は、予め設定された非劣性限界値（ $\Delta=1.0$ 分）を下回り、非劣性が検証された（投与群、手術部位を要因、手術時間を共変量とした共分散分布）。

麻酔維持中の平均終末呼気濃度、麻酔薬としての有効性（機能）及び抜管までに要した時間

| | デスフルラン群 | | | セボフルラン群 (亜酸化窒素併用) |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | 合計 | 亜酸化窒素 併用 | 酸素併用 | |
| 麻酔維持中の平均終末呼気濃度(%) | 4.12 ± 1.10 (166例) | 3.88 ± 1.04 (111例) | 4.62 ± 1.07 (55例) | 1.35 ± 0.31 (50例) |
| 麻酔薬としての有効率(%) | 98.8 (164/166例) | 99.1 (110/111例) | 98.2 (54/55例) | 100 (50/50例) |
| 抜管までに要した時間(分) | 9.8 ± 5.0 (166例) | 10.1 ± 4.6 (111例) | 9.3 ± 5.7 (55例) | 14.8 ± 8.4 (50例) |
| 薬剤間差とその95%信頼区間 ⁶⁾ | -4.6[-6.6, -2.7] | | | |

平均値 ± 標準偏差

注) デスフルラン群（亜酸化窒素併用）－セボフルラン群（亜酸化窒素併用）

【薬効薬理】

1. 麻酔作用

デスフルランのヒトでのMAC（Minimum Alveolar Concentration：最小肺胞濃度；標準的な外科的切開が行われたときに50%の患者に体動が認められないときの濃度）は以下のとおりである。

| 年齢 | 例数 ^{注)} | 100%酸素併用下(%) | 例数 ^{注)} | 60%亜酸化窒素/40%酸素併用下(%) |
|-------------------|------------------|--------------|------------------|----------------------|
| 9カ月 ⁶⁾ | 4 | 10.0±0.7 | 5 | 7.5 ± 0.8 |
| 4歳 ⁶⁾ | 4 | 8.6±0.6 | | |
| 25歳 ⁷⁾ | 4 | 7.3±0.0 | 4 | 4.0 ± 0.3 |
| 45歳 ⁷⁾ | 4 | 6.0±0.3 | 6 | 2.8 ± 0.6 |
| 70歳 ⁸⁾ | 6 | 5.2±0.6 | 6 | 1.7 ± 0.4 |

平均値 ± 標準偏差

注) 体動なし/体動ありのクロスオーバーの例数（up and down 法にて測定）

2. 神経系への影響⁹⁾

健康成人に本剤6~12%を吸入させたときの脳波変化は、6%で徐波化の亢進、9%で群発抑制が認められたが、12%で更なる群発活性の徐波化は認められなかった。また、皮質の電気活動が濃度依存的に低下したが、てんかん様脳波は認められなかった。

3. 呼吸器系、循環器系への影響¹⁰⁾

健康成人に本剤6~12%を吸入させたとき、心拍数の増大が認められ、血圧の低下、呼吸数の増加及び1回換気量の低下が濃度依存的に認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デスフルラン (Desflurane)

化学名：(2*RS*)-2-(Difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoroethane

分子式：C₃H₂F₆O

分子量：168.04

沸点：23℃

比重 (20℃)：1.465

蒸気圧：

20℃：684mmHg

22℃：727mmHg

23℃：761mmHg

24℃：791mmHg

26℃：853mmHg

分配係数^{11), 12)} (37℃)：

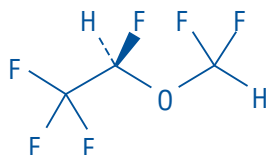
血液/ガス 0.424

オリーブオイル/ガス 18.7

脳/ガス 0.54

性状：本剤は無色透明の液である。90%エタノール、アセトン又はヘキサンに溶けやすく、水に溶けにくい。

構造式：



及び鏡像異性体

【取扱い上の注意】

1. 本剤を適切な濃度に気化させるためには、電気的な加温が必要であるので、必ず正確な濃度の気体を供給できるデスフルラン専用気化器を使用すること。
2. 乾燥した二酸化炭素吸収剤を用いた場合に一酸化炭素を発生することがあり、海外においては一酸化炭素ヘモグロビン濃度が上昇したとの報告もあることから、二酸化炭素吸収剤の乾燥が疑われた場合、投与前に二酸化炭素吸収剤を新しいものと交換すること。

【包装】

240 mL × 6本

【主要文献】

- 1) Moore MA, Weiskopf RB, Eger II EI, Wilson C, Lu G. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1993;79:943-947.
- 2) バクスター株式会社：手術患者を対象としたBLM-240の安全性及び薬物動態の検討（第I/II相臨床試験）（国内試験001，社内資料）

- 3) バクスター株式会社：Eger II EI. Desflurane kinetics compared to isoflurane, halothane and N₂O. (海外試験04，社内資料)
- 4) Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, Eger II EI. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg*. 1991;73:180-185.
- 5) バクスター株式会社：全身麻酔を要する成人手術患者を対象としたBLM-240の第II/III相臨床試験（国内試験003，社内資料）
- 6) バクスター株式会社：Lerman J. The minimum alveolar concentration (MAC), maintenance and recovery characteristics of desflurane (I-653) in pediatric patients (海外試験12A，社内資料)
- 7) バクスター株式会社：Rampil IJ. I-653 MAC study in patients. (海外試験02，社内資料)
- 8) Gold MI, Abello D, Herrington C. Minimum alveolar concentration of desflurane in patients older than 65 yr. *Anesthesiology*. 1993;79:710-714.
- 9) Rampil IJ, Lockhart SH, Eger II EI, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology*. 1991;74:434-439.
- 10) Cahalan MK, Weiskopf RB, Eger II EI, Yasuda N, Ionescu P, Rampil IJ, Lockhart SH, Freire B, Peterson NA. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*. 1991;73:157-164.
- 11) Eger II EI. Partition coefficients of I-653 in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 1987;66:971-973.
- 12) Yasuda N, Targ AG, Eger II EI. Solubility of I-653, sevoflurane, isoflurane, and halothane in human tissues. *Anesth Analg*. 1989;69:370-373.

【文献請求先】*

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バクスター株式会社

ホスピタルプロダクト事業部

〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目8番10号

TEL:03 (5961) 7920

Baxter、Suprane及びスープレンはBaxter International Inc.の登録商標です

製造販売元（輸入元）

バクスター株式会社

東京都中央区晴海一丁目8番10号

JLMMSP-SID003

07-19-75-360