

Baxter

Suprane
[DESFLURANE]

総合製品情報概要

日本標準商品分類番号
871119



全身吸入麻酔剤 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

スープレン 吸入麻酔液

Suprane (一般名：デスフルラン Desflurane)

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【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。]

CONTENTS

■ 開発の経緯	4
■ 特徴(特性)	5
■ Drug Information	6
禁忌	6
組成・性状	6
効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意	6
用法・用量	6
使用上の注意	6
■ 臨床成績	12
1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相非劣性検証試験成績	12
1) 麻酔薬としての有効性の検証(主要評価項目)	
2) 抜管までの時間を指標とした非劣性の検証(主要評価項目)	
3) 麻酔からの覚醒/回復(副次評価項目)	
4) 安全性	
2. 安全性/副作用発現率	17
■ 薬物動態	18
1. 血漿中濃度(成人手術患者)	18
2. 吸収・排泄(健康成人、外国人データ)	19
3. 代謝(成人手術患者)	20
4. 分布(<i>in vitro</i>)	21
■ 薬効薬理	22
1. 臨床薬理試験	22
1) 作用機序、 2) MAC(最小肺泡濃度)(海外データ)	
2. 非臨床試験	23
1) 麻酔作用の発現(ラット)、 2) 麻酔からの覚醒/回復時間(ラット)	
3) 中枢系に及ぼす影響	
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	26
1. 安全性薬理試験	26
2. 毒性試験	27
■ 有効成分に関する理化学的知見	28
■ 製剤学的事項	28
各種条件下における安定性	28
■ 取扱い上の注意	29
■ 包装	29
■ 関連情報	29
■ 主要文献	30
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	31

■ 開発の経緯

全身麻酔では、通常、吸入又は静脈麻酔薬に加え、筋弛緩剤及びオピオイド鎮痛剤等を併用する方法が行われています。医療現場ではこれらの薬剤に、作用発現が速いこと、麻酔中の調節性がよいこと、麻酔後は速やかに覚醒/回復すること等が求められます。また、生体内代謝率がより低く安定した体内動態の実現を目指して、吸入麻酔薬の開発が進められてきました。

スープレックス吸入麻酔液（一般名：デスフルラン）は、Airco Inc.のJ.P.Russellらによって合成されたハロゲン化麻酔剤で、既存のハロゲン化麻酔剤であるイソフルランの α -炭素に結合した塩素をフッ素で置換した化学構造を有します。本剤は、BOC Inc.により製剤として開発され、米国で1992年に承認された薬剤です。その後、1998年にBaxter International Inc.へライセンスが委譲され、現在は英国、ドイツ、フランス等世界60カ国以上で販売されています。

本邦においては、「全身麻酔の維持」を「効能・効果」とする吸入麻酔薬として、臨床上の有用性が確認されたことから、2009年10月に製造販売承認申請を行い、2011年4月に承認されました。

■ 特徴(特性)

1. 吸入麻酔薬としての有効率は98.8%で、本剤の有効性が検証されました。
(P.14参照)
(国内第Ⅱ/Ⅲ相非劣性検証試験：主要評価項目)
2. 血液/ガス分配係数は0.424であり、組織への溶解性も低い*薬剤です (*in vitro*)。
(P.21参照)
* 組織/血液分配係数の検討より
3. 麻酔からの覚醒/回復(抜管までの時間)において、セボフルランに対する非劣性が検証されました。(P.14参照)
(国内第Ⅱ/Ⅲ相非劣性検証試験：主要評価項目)
4. 炭素と結合力の強いフッ素のみでハロゲン化された化学構造であり、生体内での安定性が期待できます。(P.28参照)
5. 6.0%を30分吸入時の血清中無機フッ素イオン及びトリフルオロ酢酸(TFA)濃度は、共に定量下限未満でした。(P.20参照)
(血清中無機フッ素イオン濃度の定量下限値：3.92 $\mu\text{mol/L}$ 、血清中TFA濃度の定量下限値：0.500 $\mu\text{mol/L}$)
6. 承認時まで、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件認められました。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%等でした。(P.17参照)
7. 重大な副作用として、悪性高熱、高カリウム血症、重篤な不整脈、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、及び喉頭痙攣(いずれも頻度不明)が報告されています。(P.9参照)

■ Drug Information

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

■ 禁忌

【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 1mL 中デスフルランを 1mL 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

無色澄明の液である。

■ 効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意

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) 冠状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、 $7.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 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、 $7.0\sim 13.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $7.0\mu\text{g}/\text{kg}$ は60kg のヒトの場合、20 万倍希釈アドレナリン含有溶液84mL 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。
筋弛緩剤 (パ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。

〈設定理由〉

アドレナリン製剤

本剤を含むハロゲン化麻酔剤は、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²⁾。本剤とアドレナリン製剤との併用は、頻脈、不整脈等の催不整脈作用を起こすおそれがあることから、[併用注意] に設定した。

海外臨床試験では、本剤投与中に7.0 μ g/kg未満のアドレナリンを投与（粘膜下投与）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 μ g/kgのアドレナリン投与（粘膜下投与）において、50%（12例中6例）の症例に3回以上持続する心室性期外収縮が認められた¹⁾。

中枢神経系抑制剤

海外臨床試験において、中枢神経系抑制剤であるベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム）又はオピオイド系鎮痛剤（フェンタニル）の静脈内投与量、及び本剤の濃度を変えて麻酔を行うと、麻酔に必要な本剤の用量又はMACが低下した。他のオピオイド系薬剤及び鎮静剤も、本剤のMACに対して同様の影響が予測されることから、これらの薬剤を[併用注意] に設定した。

デスフルランのMACに対するフェンタニル又はミダゾラムの影響

薬剤	MAC*(%)	MAC低下率(%)
フェンタニルなし	6.33 - 6.35	-
フェンタニル(3 μ g/kg)	3.12 - 3.46	46 - 51
フェンタニル(6 μ g/kg)	2.25 - 2.97	53 - 64
ミダゾラムなし	5.85 - 6.86	-
ミダゾラム(25 μ g/kg)	4.93	15.7
ミダゾラム(50 μ g/kg)	4.88	16.6

*:18~65歳の値が含まれる

筋弛緩剤

本剤は、一般的に使用されている筋弛緩剤の作用を増強する。亜酸化窒素 (N₂O)/オピオイド系薬剤による麻酔と比較して、本剤は平衡状態でスキサメトニウム塩化物水和物（スキサメトニウム）のED₉₅を約30%、パンクロニウム臭化物（パンクロニウム）のED₉₅を約50%低下させた。下表に本剤の濃度別に神経筋伝達を95%抑制するために必要なパンクロニウム、スキサメトニウム及びベクロニウム臭化物（ベクロニウム）の用量（ED₉₅）を示した。ベクロニウムのED₉₅はイソフルランより本剤と併用した場合の方が14%低く、さらに神経筋遮断剤からの回復時間が長くなった³⁻⁶⁾。

神経筋伝達を95%抑制する筋弛緩剤の用量(mg/kg)

デスフルラン濃度	パンクロニウム	スキサメトニウム	ベクロニウム
0.65MAC 60% N ₂ O/O ₂	0.026 ³⁾	N/A	N/A
1.25MAC 60% N ₂ O/O ₂	0.018 ³⁾	N/A	N/A
1.25MAC 100% O ₂	0.022 ^{4,5)}	0.362 ^{4,5)}	0.019 ⁶⁾

N/A:データなし

4. 副作用

承認時まで、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、短期間内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、洞性不整脈、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	ビリルビン増加	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(GPK)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。

このDrug Informationは、2016年1月改訂(第4版)の添付文書の記載に基づき作成したものです。

参考：スープレンの使用量

本剤の使用量は、濃度、麻酔時間、ガス流量によって異なります。本剤の使用量概算を下表に示します。

スープレンの使用量(mL)(20℃、1時間当たりの使用量概算)

スープレンの濃度 (%) \ ガス流量 (L/分)	2	3	4	5	6
3	18	27	35	44	53
4	24	35	47	58	70
5	29	44	58	73	87
6	35	53	70	87	105
8	47	70	93	116	140

計算式：使用量(mL)=2.9(スープレンの係数)×投与濃度(%)×ガス流量(L/分)より算出

臨床成績

「禁忌を含む使用上の注意」等は P.6～11 をご参照ください。

1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相非劣性検証試験成績^{7,8)}

試験の概要

目的 // スープレン吸入麻酔液の麻酔薬としての有効性(機能)及び安全性、セボフルランに対する非劣性の検証

対象 // 成人手術患者216例
<選択基準>
ASA分類⁹⁾ I～Ⅲ、20歳以上70歳未満、胸部、腹部、関節、背部、頸部の手術施行予定患者

方法 // 無作為非盲検並行群間比較試験
プロポフォール(2.0～2.5mg/kg)、フェンタニル(1.5～8.0 μ g/kg)及びベクロニウム(0.08～0.10mg/kg)による麻酔導入後、スープレン3%+亜酸化窒素(N₂O)(50～70%)群、又はスープレン3%+酸素(O₂)(30%以上)群、又はセボフルラン1%+N₂O(50～70%)群の吸入を開始しました。麻酔維持中は患者の状態に応じてスープレン又はセボフルランの濃度を調整し(ガス流量2～6L/分)、必要となる手術を行いました。観察期間は手術開始の4週～1日前から手術7日後としました。



有効性評価 // <主要評価項目>
①麻酔薬としての有効性(機能)^{*1)}の検証
②麻酔からの覚醒/回復(抜管までの時間を指標とした非劣性の検証)

<副次評価項目>
①麻酔からの覚醒/回復(吸入終了から目覚め、生年月日を言える、Aldreteスコア^{*2)}が8点以上に到達するまでの時間)
②麻酔維持中のBISの推移
③麻酔維持中の吸入麻酔薬の終末呼気濃度(F_A)及び吸入濃度(F_I)の推移 等

安全性評価 // 有害事象、臨床検査値、その他の項目(心電図、血圧、心拍数、呼吸数、観血的動脈圧等の推移)

解析計画 // <主要評価項目>
以下に示す①から②の順で閉検定により多重性を考慮し、最終的に①及び②の条件を満たした場合、スープレン吸入麻酔液が麻酔薬として有効であり、かつ麻酔からの覚醒/回復がセボフルランに劣らないことが検証されたと判断した。

①麻酔薬としての有効性(機能)
麻酔薬としての有効性(機能)の評価基準^{*2)}より、「機能あり」以上を有効として、スープレン群(N₂O群及びO₂群の併合)の有効率及び95%信頼区間の下限値が90%よりも大きい場合に有効性が検証されたと判断した。
②麻酔からの覚醒/回復(抜管までの時間)
スープレン+N₂O群とセボフルラン群について、治験薬剤吸入終了時から抜管までに要した時間を指標とし、手術部位及び手術時間を共変量としたANCOVAから得られた調整済み平均値を用いて、群間差の点推定値及び95%信頼区間等を算出し、セボフルランに対するスープレンの非劣性を検証した。なお、 $\Delta=1.0$ (分)、有意水準 $\alpha=2.5\%$ (片側)とした。両群の抜管までに要した時間の差について95%信頼区間の上限値が1.0分よりも小さい時、非劣性が検証されたと判断した。

<副次評価項目>
麻酔からの覚醒/回復における各評価項目について、2標本t検定により投与群間の比較を行った。

7)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)(承認時評価資料)
8)Takeda J, et al. J Anesth 2013; 27(3): 468-71.(本研究は、バクスター株式会社の資金提供を受けて行われた)

* 1) 麻酔薬としての有効性(機能)の評価基準

評価	麻酔維持中(治験薬剤吸入開始～吸入終了)の評価基準			
	体動	覚醒・記憶	救済処置	血圧・心拍数
優れた機能あり	無	無	無	収縮期血圧が80mmHg以上150mmHg未満及び心拍数が50回/分以上100回/分未満で維持できた観測点
十分な機能あり	無	無	無	総観測点の70%以上
機能あり	無	無	有	総観測点の70%未満
機能不十分	無	無	有	救済処置は不要と判断された血圧・心拍数の観測点
	有			
問題あり				上記、基準にかかわらず、血圧・心拍数、BIS等の推移から当該吸入麻酔薬が手術施行に問題があると判断した場合(その理由を症例報告書に記入)
		有		

* 2) Aldreteスコア：麻酔からの回復を合計10点で評価するスコア。特に日帰り手術患者の退院を評価するために用いられます。

modified Aldreteスコア

評価項目	基準	スコア
運動	自発的又は指示により、四肢全てを動かすことが可能	2
	自発的又は指示により、四肢のうち2カ所を動かすことが可能	1
	自発的あるいは指示により、四肢を動かすことができない	0
呼吸	深呼吸や咳ができる	2
	呼吸困難、弱い呼吸	1
	無呼吸	0
血行動態	術前と比較し、収縮期血圧±20%以内の変化	2
	術前と比較し、収縮期血圧±20～49%以内の変化	1
	術前と比較し、収縮期血圧±50%以上の変化	0
意識レベル	完全に覚醒している	2
	声をかけて覚醒する	1
	反応しない	0
血中酸素飽和度 (SpO ₂)	空気呼吸下で92%以上	2
	酸素投与で90%以上を維持	1
	酸素投与下でも90%未満	0

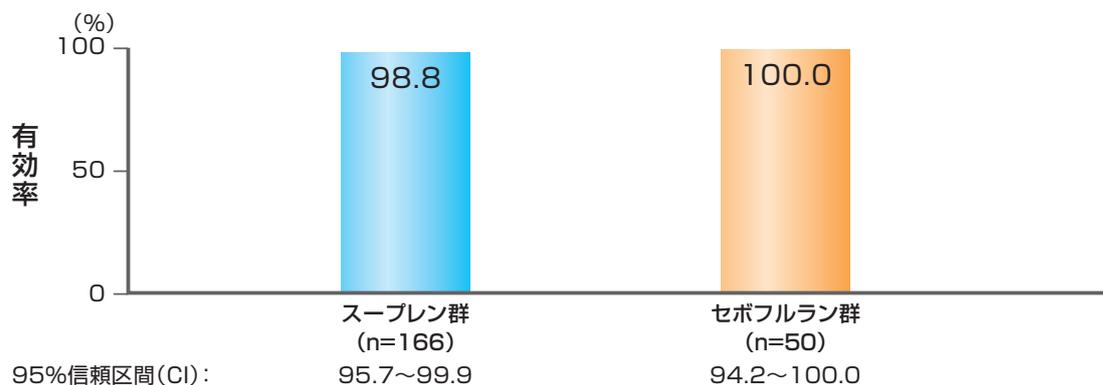
スープレックス吸入麻酔液【用法・用量】

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。

1 麻酔薬としての有効性の検証(主要評価項目)

スープレンが投与された全ての症例において「優れた機能あり」、「十分な機能あり」又は「機能あり」と判定された症例の割合(有効率) [95%信頼区間]は、スープレン群では98.8%(164/166例) [95.7~99.9]であり、スープレンの有効性が検証されました。一方、セボフルラン群の有効率は100.0%(50/50例)でした。

有効率(「機能あり以上」)

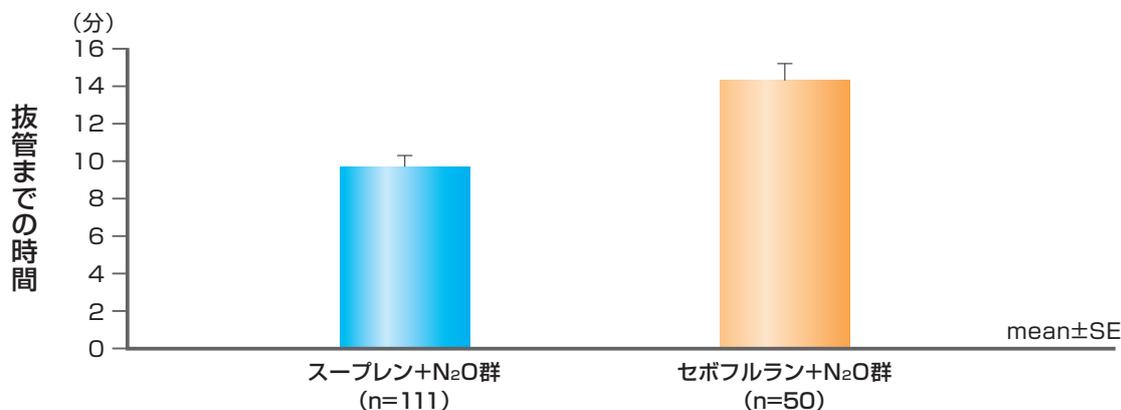


※) 麻酔薬としての有効性(機能)の評価基準より、「機能あり」以上を有効とし、各薬剤の有効率及び95%信頼区間を算出した。95%信頼区間の下限値が90%よりも大きい場合に有効性が検証されたと判断した。

2 抜管までの時間を指標とした非劣性の検証(主要評価項目)

手術部位及び手術時間で調整後の各投与群における抜管までの時間は、スープレン+N₂O群では9.7±0.6分 (mean±SE、以下同じ)、セボフルラン+N₂O群では14.3±0.9分でした。両群での抜管までに要した時間の差の95%信頼区間は-6.6~-2.7で、スープレンのセボフルランに対する非劣性が示されました。

抜管までの時間を指標とした非劣性の検討結果

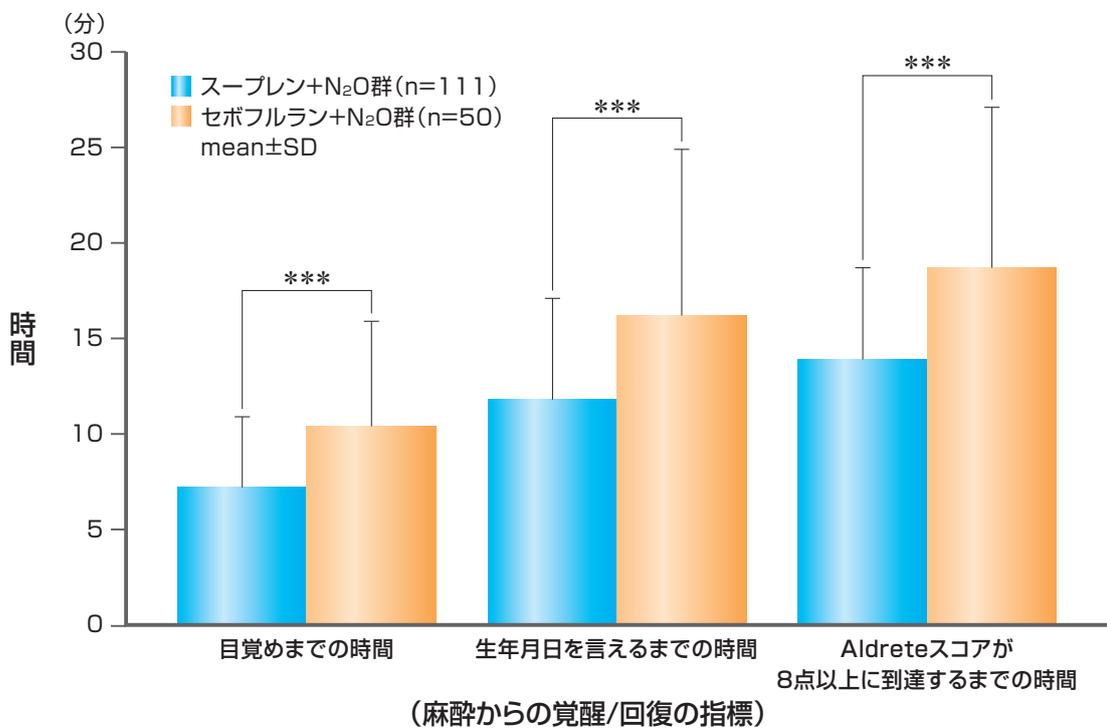


【評価方法】 治験薬剤吸入終了時から抜管までに要した時間を指標とし、手術部位及び手術時間を共変量としたANCOVAから得られた調整済み平均値を用いて、群間差の点推定値及び95%信頼区間等を算出し、セボフルランに対するスープレンの非劣性を検証した。なお、△ =1.0(分)、有意水準 α =2.5%(片側)とした。両群の抜管までに要した時間の差について95%信頼区間の上限値が1.0分よりも小さい時、非劣性が検証されたと判断した。

3 麻酔からの覚醒/回復(副次評価項目)

麻酔からの覚醒/回復の指標となる(1)目覚めまでの時間、(2)生年月日を言えるまでの時間、(3)Aldreteスコアが8点以上に到達するまでの時間について検討しました。その結果、目覚めまでの時間は、スープレン+N₂O群では7.2±3.7分(mean±SD、以下同じ)、セボフルラン+N₂O群では10.4±5.5分でした。生年月日を言えるまでの時間は、スープレン+N₂O群では11.8±5.3分、セボフルラン+N₂O群では16.2±8.7分でした。Aldreteスコアが8点以上に到達するまでの時間はスープレン+N₂O群では13.9±4.8分、セボフルラン+N₂O群では18.7±8.4分でした。

麻酔からの覚醒/回復



***: $p < 0.001$ (vsセボフルラン群、2標本t検定)

4 安全性

スープレン群にみられた副作用は166例中103例(62.0%)に195件、セボフルラン群では50例中24例(48.0%)に44件でした。

スープレン群(166例)の主な副作用は、悪心46例(27.7%)、嘔吐24例(14.5%)、血中ビリルビン増加19例(11.4%)、血圧低下16例(9.6%)、 γ -GTP増加10例(6.0%)等でした。

セボフルラン群(50例)の主な副作用は、血圧低下10例(20.0%)、悪心8例(16.0%)、心拍数減少6例(12.0%)、嘔吐4例(8.0%)等でした。

死亡例を含む重篤な副作用はスープレン群において1例に2件(呼吸停止/意識変容状態)発現しました。投与中止に至った副作用は認められませんでした。

セボフルラン群において、死亡例を含む重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められませんでした。

<麻酔維持中の昇圧剤、降圧剤等の救済処置薬の投与状況>

スープレン群において、血圧及び心拍数の上昇に対して救済処置^{*)}を必要とした症例は6例(3.6%)、血圧及び心拍数の低下に対して救済処置を必要とした症例は40例(24.1%)、不整脈に対して救済処置を必要とした症例は3例(1.8%)でした。

*) 救済処置：麻酔維持中に血圧又は心拍数の上昇/増加又は低下/減少が認められた場合、治験薬剤の濃度にて調整しますが、以下の場合、救済処置として昇圧剤、降圧剤、抗不整脈剤等を使用できることとしました。

- 1) 連続した2観測点以上で、収縮期血圧が150mmHg以上に上昇又は心拍数が100回/分以上に増加
- 2) 連続した2観測点以上で、収縮期血圧が80mmHg未満に低下又は心拍数が50回/分未満に減少
- 3) 不整脈が発現し、処置を必要とした場合

2. 安全性 / 副作用発現率

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件認められました。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%等でした。

国内臨床試験における副作用発現一覧

安全性解析対象例数	169例
副作用発現例数(発現率)	106例(62.7%)
副作用発現件数	200件

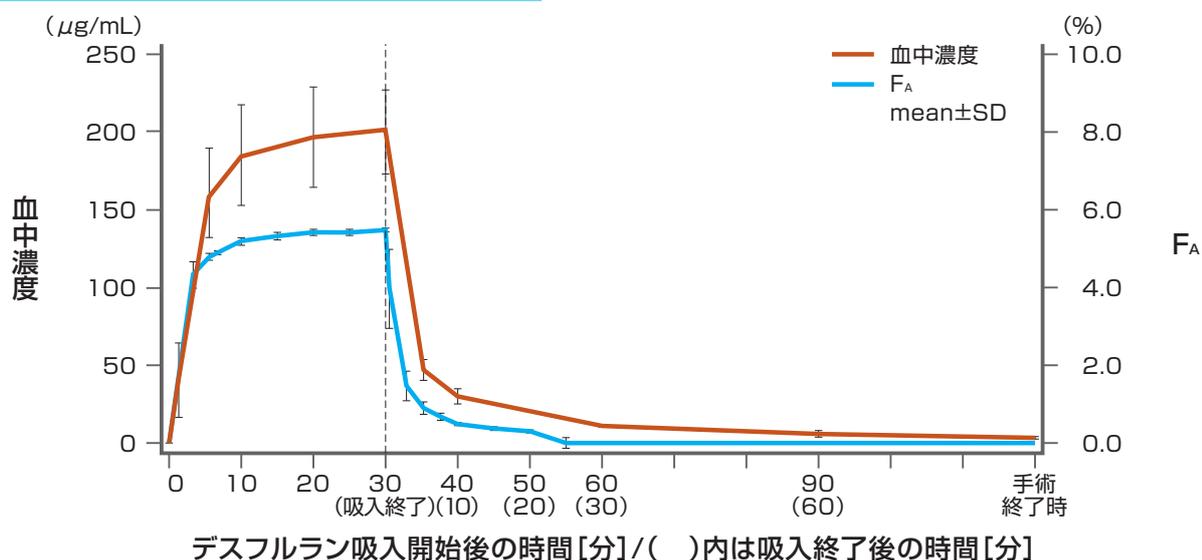
副作用の種類	件、例数(%)	副作用の種類	件、例数(%)
【心臓障害】		血中尿素増加	1、1(0.6)
上室性不整脈	1、1(0.6)	血中尿酸増加	1、1(0.6)
完全房室ブロック	1、1(0.6)	γ -GTP増加	10、10(5.9)
脚ブロック	1、1(0.6)	尿中ブドウ糖陽性	2、2(1.2)
結節性調律	2、2(1.2)	ヘマトクリット減少	1、1(0.6)
洞性不整脈	1、1(0.6)	尿中血陽性	1、1(0.6)
洞性頻脈	1、1(0.6)	ヘモグロビン減少	1、1(0.6)
上室性期外収縮	1、1(0.6)	心拍数減少	8、8(4.7)
頻脈	1、1(0.6)	心拍数増加	4、4(2.4)
心室性期外収縮	1、1(0.6)	赤血球数減少	1、1(0.6)
【胃腸障害】		尿中蛋白陽性	2、2(1.2)
上腹部痛	1、1(0.6)	血中アルカリホスファターゼ増加	3、3(1.8)
便秘	1、1(0.6)	【代謝及び栄養障害】	
悪心	46、46(27.2)	痛風	1、1(0.6)
嘔吐	24、24(14.2)	【神経系障害】	
【全身障害及び投与局所様態】		意識変容状態	1、1(0.6)
悪寒	3、3(1.8)	頭痛	8、8(4.7)
熱感	1、1(0.6)	傾眠	1、1(0.6)
疼痛	1、1(0.6)	【精神障害】	
【臨床検査】		不眠症	1、1(0.6)
ALT(GPT)増加	6、6(3.6)	落ち着きのなさ	1、1(0.6)
AST(GOT)増加	8、8(4.7)	【呼吸器、胸郭及び縦隔障害】	
血中ビリルビン増加	21、21(12.4)	湿性咳嗽	1、1(0.6)
血中クレアチニン増加	1、1(0.6)	呼吸停止	1、1(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	4、4(2.4)	喘鳴	1、1(0.6)
血圧低下	18、16(9.5)	【皮膚及び皮下組織障害】	
血圧上昇	1、1(0.6)	発疹	1、1(0.6)
血中トリグリセリド増加	1、1(0.6)	蕁麻疹	1、1(0.6)

(承認時副作用集計)

1. 血漿中濃度（成人手術患者）¹⁰⁾

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に達しました。また、 F_A/FAO （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でした。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ました。

血中デスフルラン濃度及び F_A の推移



血中デスフルラン濃度における薬物動態パラメータ

	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%LCL	95%UCL
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	6	207.167	26.679	173.00	202.500	240.00	179.169	235.165
T_{max} (min)	6	25.0	5.5	20	25.0	30	19.3	30.7
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$)	6	6786.214	926.478	5709.20	6454.645	7997.23	5813.935	7758.493
$T_{1/2}$ (min)	6	25.74	6.26	19.6	24.02	33.8	19.17	32.31

解析対象集団: デスフルランが投与された全ての症例、プロトコルから大きな逸脱がない症例
LCL: 下限信頼限界 UCL: 上限信頼限界

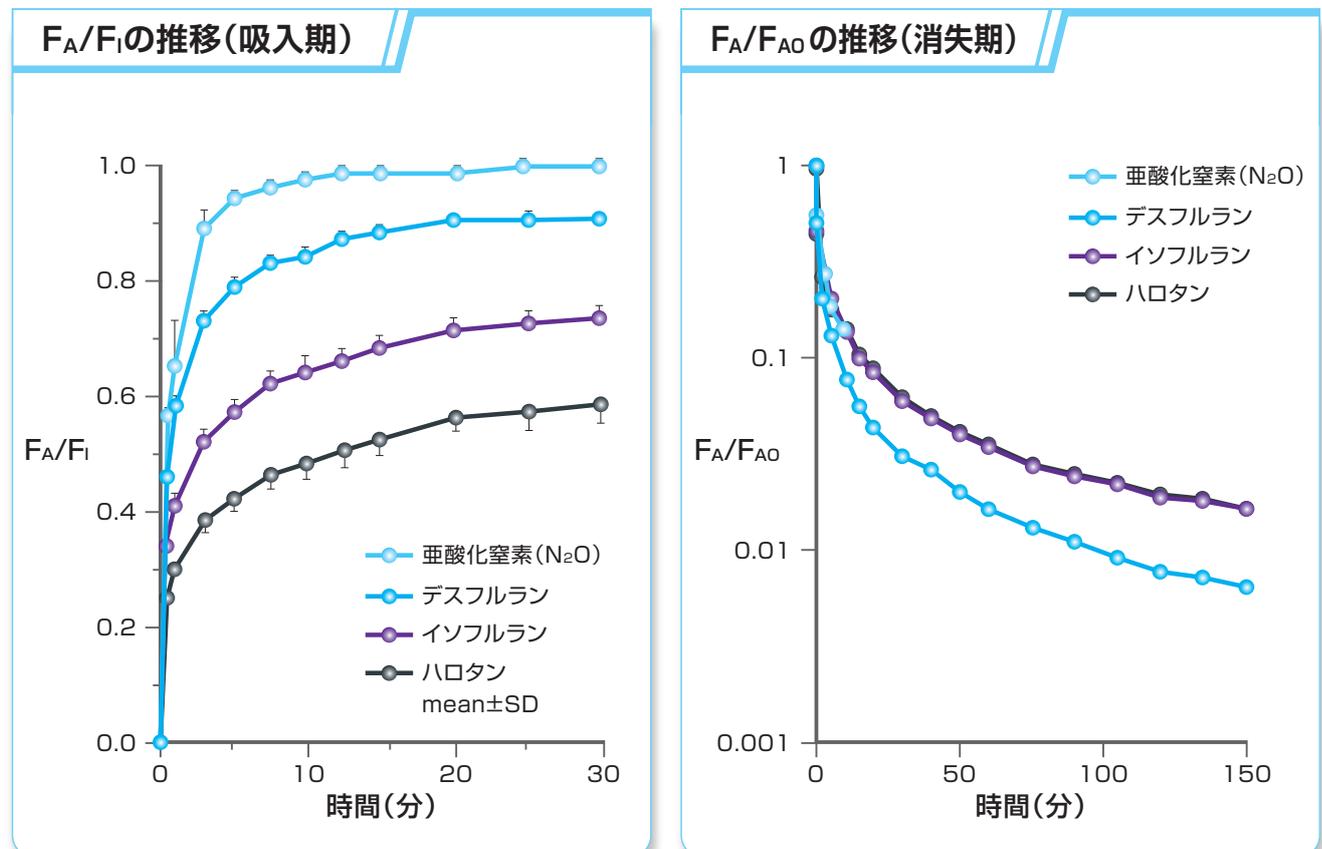
【対象】 日本人手術患者6例

[選択基準: ASA分類 I、年齢20歳以上45歳未満、BMI 18.5~24.9 kg/m^2 、5年以上喫煙していない患者]

【方法】 プロポフォール等による麻酔導入後、酸素併用下でデスフルラン6.0%を30分間吸入し、デスフルラン吸入終了10分以内にプロポフォール及びフェンタニルを静脈内に投与して麻酔を維持し、終末呼気濃度(F_A)と血中デスフルラン濃度を測定しました。

2. 吸収・排泄 (健康成人、外国人データ)¹¹⁾

外国健康成人8例に70%亜酸化窒素(N_2O)を30分間吸入後、65% N_2O 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でした。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でした。



【対象】 外国健康成人8例

【方法】 チオペンタール等による麻酔導入後、70% N_2O を30分間、次に65% N_2O 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%の混合吸入麻酔薬を30分間吸入したときの F_A/F_I 、 F_A/F_{A0} を算出しました。

スープレックス吸入麻酔液【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。

3. 代謝 (成人手術患者)¹⁰⁾

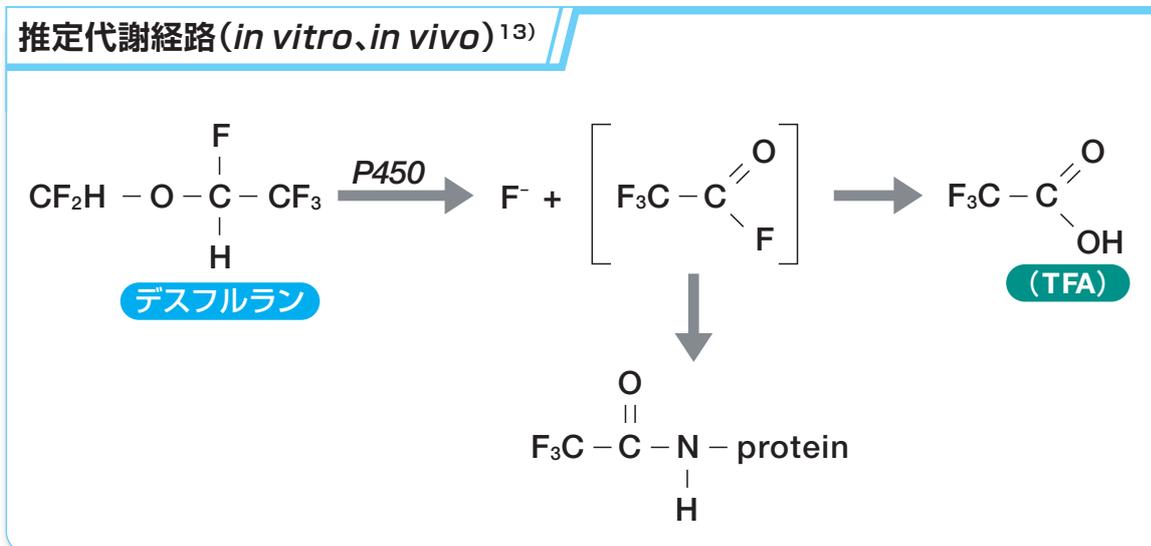
デスフルランは、ほとんど代謝を受けずに呼気中に排泄されます¹²⁾。

日本人手術患者6例にデスフルラン6.0%を30分間吸入したときの血清中の無機フッ素イオン及びトリフルオロ酢酸 (TFA) 濃度は、共に定量下限未満でした (血清中無機フッ素イオン濃度の定量下限値: 3.92 μmol/L、血清中TFA濃度の定量下限値: 0.500 μmol/L)。

また、尿中の無機フッ素イオン濃度は、プロポフォール投与直前及びデスフルラン吸入終了7日目では6例中3例、吸入終了24時間後では6例中4例が定量下限未満 (定量下限値: 25.0 μmol/L) でした。定量が可能であった被験者での尿中の無機フッ素イオン濃度は、プロポフォール投与直前では 34.633 ± 6.853 μmol/L (n=3) (mean ± SD、以下同じ)、デスフルラン吸入終了24時間後では 29.300 ± 4.667 μmol/L (n=2)、投与7日目では 28.900 ± 1.572 μmol/L (n=3) と吸入後いずれにおいても吸入前の値を超えませんでした。

尿中TFA濃度は、デスフルラン吸入終了24時間後で6例中1例が 1.210 μmol/L と定量可能でしたが、それ以外は全て定量下限未満 (定量下限値: 1.00 μmol/L) でした¹⁰⁾。

本剤の推定代謝経路を以下に示します¹³⁾。代謝に関する酵素の分子種は、CYP450 2E1と考えられます¹⁴⁾。



ACTA Anaesthesiologica Belgica.

スープレックス吸入麻酔液【用法・用量】

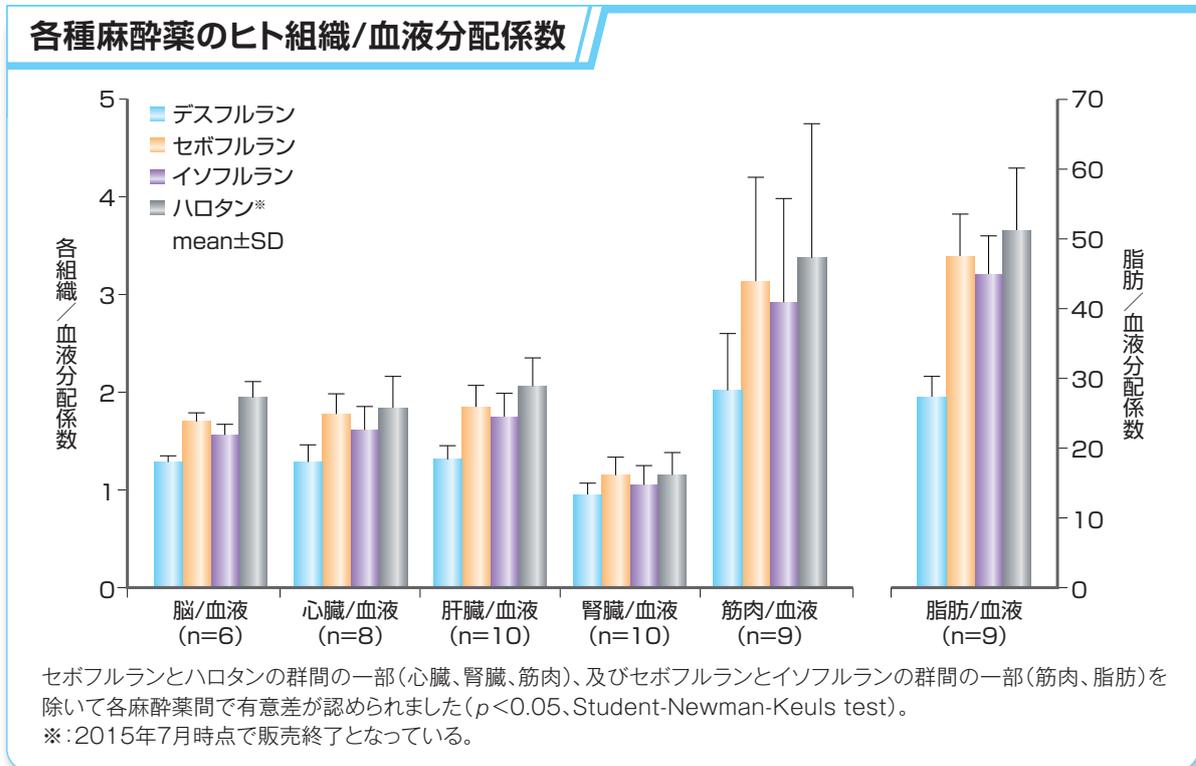
通常、成人には、デスフルランとして3.0%の濃度で開始し、適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、濃度を調節する。通常、成人では、亜酸化窒素の併用の有無にかかわらず、デスフルランとして7.6%以下の濃度で外科的手術に適切な麻酔深度が得られる。

4. 分布 (*in vitro*)^{15,16)}

ヒトの血液試料を用いてデスフルランの血液/ガス、生理食塩液/ガス及びオリーブオイル/ガス分配係数 (mean ±SD) をガスクロマトグラフィーにより測定したところ、それぞれ 0.424 ± 0.024 (n=11)、 0.225 ± 0.002 (n=8) 及び 18.7 ± 1.1 (n=7) でした¹⁵⁾。

血液/ガス分配係数が小さいほど、麻酔薬の血液への溶解性が低く、麻酔からの覚醒/回復時間が早いとされることから、デスフルランの作用との関連性が示唆されました。

また、ヒト生体試料におけるデスフルラン、セボフルラン、イソフルラン、ハロタン^{*}の組織/血液分配係数をガスクロマトグラフィーにより測定しました。その結果、デスフルランの脳、腎臓、肝臓、心臓、筋肉及び脂肪組織の血液に対する分配係数は、セボフルラン、イソフルラン、ハロタンと比べて有意に小さい値を示しました ($p < 0.05$, Student-Newman-Keuls test)¹⁶⁾。



参考: 各種吸入麻酔薬の血液 / ガス分配係数 (*in vitro*)

各種吸入麻酔薬の血液/ガス分配係数を下表に示します。

血液/ガス分配係数(37℃)

デスフルラン ¹⁵⁾	セボフルラン ¹⁷⁾	イソフルラン ¹⁷⁾	ハロタン ¹⁷⁾
0.424	0.63	1.43	2.3

1. 臨床薬理試験

1 作用機序

デスフルランは、肺泡より吸収されて血液へ移行し、作用部位である中枢で麻酔作用を発現します。ただし、その麻酔作用の発現機序は完全には解明されていません。

2 MAC(最小肺泡濃度)(海外データ)¹⁸⁻²⁰⁾

デスフルランの麻酔作用:MAC (Minimum Alveolar Concentration: 最小肺泡濃度)
デスフルランのヒトでのMAC (Minimum Alveolar Concentration: 最小肺泡濃度)^{*1)}は以下のとおりです。

デスフルランのMAC(ヒト)

年齢	例数 ^{注)}	100%O ₂ 併用下(%)	例数 ^{注)}	60%N ₂ O/ 40%O ₂ 併用下(%)
9ヵ月 ¹⁸⁾	4	10.0±0.7	5	7.5±0.8
4歳 ¹⁸⁾	4	8.6±0.6	—	—
25歳 ¹⁹⁾	4	7.3±0.0	4	4.0±0.3
45歳 ¹⁹⁾	4	6.0±0.3	6	2.8±0.6
70歳 ²⁰⁾	6	5.2±0.6	6	1.7±0.4

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)

mean±SD

*1) MAC (Minimum Alveolar Concentration: 最小肺泡濃度): 吸入麻酔薬のED₅₀を意味します。皮膚切開等の侵害刺激に対して、50%のヒトが体動を起こさなくなる際の吸入麻酔薬の肺泡内濃度(終末呼気濃度)。この数値が低い麻酔薬ほど麻酔力が強いとされています。併用薬、年齢、体温などの影響を受けるとされています。

スープレックス吸入麻酔液【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。

2. 非臨床試験

1 麻酔作用の発現(ラット)²¹⁾

2.5ヵ月齢の雄SDラット(n=8)を用いて、デスフルランにおけるMACに及ぼす麻酔時間と体温の影響を検討しました。その結果、正常体温時(約38℃)のデスフルランのMACは5.72%であり、麻酔時間の長短はMACに影響を及ぼしませんでした。一方、低体温(28℃)処置時のラットでは、デスフルランのMACは正常体温時の58%に低下しました。

なお、デスフルランと酸素の混合ガス曝露により、ラットは直ちに麻酔され、曝露終了後1~2分で動き始めました。全ラットは生存し、麻酔後24時間では一般状態に異常は認められませんでした。

2 麻酔からの覚醒/回復時間(ラット)²²⁾

3ヵ月齢の雄 SDラットを麻酔装置に収容し、デスフルラン、セボフルラン、イソフルラン又はハロタンを用いて麻酔し、正向反射回復時間*¹⁾及びロタロッド試験合格時間*²⁾を測定しました。結果は下表の通りでした。

麻酔終了後の正向反射回復時間(分)

麻酔時間 (hr)	MAC比	デスフルラン	セボフルラン	イソフルラン	ハロタン
0.5	1.6	2.4±1.6	4.8±2.1	7.5±5.7	11.5±3.8
1.0	1.6	3.5±2.5	5.4±3.0	8.2±5.1	17.0±5.9
2.0	1.6	4.4±2.3	6.2±3.1	9.7±4.5	25.0±8.5
2.0	1.2	1.1±0.7	5.4±2.8	10.1±8.0	21.3±11.1
2.0	0.8	0.3±0.8	4.0±2.7	8.8±9.0	11.6±13.4
2.0	0.4	—	0.8±1.8	0.9±2.2	1.0±1.2

—:実施せず

mean±SD

麻酔終了後のロタロッド試験合格時間(分)

麻酔時間 (hr)	MAC比	デスフルラン	セボフルラン	イソフルラン	ハロタン
0.5	1.6	3.4±1.2	7.7±1.6	11.6±4.7	16.1±2.7
1.0	1.6	4.8±2.1	10.5±2.8	14.6±1.9	31.5±3.6
2.0	1.6	9.8±4.1	15.0±4.8	35.8±7.6	56.2±6.9
2.0	1.2	4.7±3.0	14.2±8.1	23.2±4.7	47.2±4.7
2.0	0.8	1.4±1.5	6.9±2.6	14.2±7.6	23.6±8.6
2.0	0.4	—	2.2±1.6	3.4±1.2	3.8±1.4

—:実施せず

mean±SD

【対 象】 3ヵ月齢の雄SDラット 2.0hr/1.6MACは12匹、その他は8匹

【方 法】 ラットを、麻酔装置に収容し、デスフルラン、セボフルラン、イソフルラン又はハロタンを用いて麻酔し、正向反射回復時間*¹⁾及び、ロタロッド試験合格時間*²⁾の平均値±標準偏差 (mean±SD)を算出しました。麻酔時間は、0.4 (デスフルランを除く)、0.8、1.2、1.6MACで2時間、1.6MACで0.5、1時間としました。

*1) 正向反射回復時間：麻酔終了後背位に置いたラットが腹位に向きを変え四肢をテーブル上につけるまでの時間

*2) ロタロッド試験合格時間：ラットが回転棒上で正常姿勢を 60 秒間維持できるまでの時間

3 中枢系に及ぼす影響

1. 脳波に及ぼす影響 (ラット)²³⁾

8~11 週齢の雄SDラット (n=40、10匹/群) に、ハロタン導入麻酔下で気管チューブを挿管し、脳波測定用の電極を頭部に留置後、デスフルラン(6.0%/MAC)、セボフルラン(1.97%/MAC)、イソフルラン(1.46%/MAC) 又はハロタン(1.03%/MAC) をそれぞれ1.25、1.5、1.75MACで吸入し、各吸入麻酔薬の脳波に対する作用を検討しました。

その結果、デスフルラン及びセボフルランでは濃度依存的にバーストサプレッション比 (BSR) が増加しました (デスフルラン: $p=0.0001$ 、セボフルラン: $p\leq 0.0001$ 、Friedman 検定 with Dunn's post 検定)。イソフルランはいずれの濃度においても一定のBSRを示し、ハロタンについてはBSRを認めませんでした。

2. 脳循環・脳代謝に及ぼす影響 (イヌ)²⁴⁾

雄ビーグル成犬 (n=6) をハロタン及び酸素で麻酔後、動脈血中炭酸ガス分圧及び酸素分圧を調整し、デスフルランを 0.5~2.0MAC (3.6~15%) の範囲で吸入させ、脳循環・脳代謝に及ぼす影響を検討しました。

その結果、脳血流量は、低濃度では濃度相関を伴う増加傾向を、2.0MACでは減少傾向を示しました ($p<0.05$ 、student's t 検定、Bonferroni 補正)。デスフルランにより低下した平均動脈血圧をフェニレフリン処置により上昇させると脳血流量は正常値となり、脳血流量の増加には脳血管抵抗指数の濃度相関的な減少を伴いました ($p<0.05$ 、student's t 検定、Bonferroni 補正)。

また、デスフルランは頭蓋内圧にほとんど影響を及ぼしませんでした。脳内酸素代謝率はデスフルランの濃度増加に伴い漸減しました ($p<0.05$ 、student's t 検定、Bonferroni 補正)。試験終了時に採取したイヌ脳の代謝物 (ATP、クレアチンリン酸及び乳酸) 濃度及びこれに基づき算出したエネルギー供給率は正常範囲内でした。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験²⁵⁾

試験項目	動物種/部位・モデル	投与経路	投与量 MAC (%)	投与時間 (分/回)	試験結果
呼吸器系	イヌ	気管挿管による吸入曝露	1 (8)、 1.5 (11)、 2.5 (18)	180	特記所見なし
心血管系	イヌ	気管挿管による吸入曝露	1 (8)、 1.5 (11)、 2.5 (18)	180	曝露中に血圧低下及び曝露終了後に血圧上昇を濃度依存的に誘起し、曝露中から曝露終了後2時間にかけて心拍数を増加させた。2.5MACで曝露開始後2.5時間及び曝露終了直後に心電図PR間隔を延長させたが、1、1.5MACでは影響がないことが示された。2.5MACの2時間を超える曝露では心血管系に重篤な影響を及ぼす可能性が示唆された。
	イヌ	気管挿管による吸入曝露	1 (8)、 1.5 (11)、 2.5 (18)	60	心臓収縮能の抑制、心拍出量及び心拍数の減少並びに心電図PR間隔の延長を濃度依存的に誘起した。
循環器系	<i>in vitro</i> ヒト/摘出 右心房筋	溶液中に通気	0.5 ~ 2.5 : (MAC : 6%)	10	陰性変力作用を濃度依存的に誘起した。
	イヌ/ 心筋虚血再 灌流モデル	気管挿管による吸入曝露	1 : (MAC : 7.2%)	30	心筋梗塞巣を縮小した。
	イヌ/ 重症心不全 モデル	気管挿管による吸入曝露	0.75、1、1.25、 1.75 : (MAC : 7.2%)	—	陰性変力作用を誘起したが、心筋拡張機能は保持した。
全身及び冠動脈血行動態	イヌ	気管挿管による吸入曝露	1.25 1.75 : (MAC : 7.2%)	30	陰性変力作用は小さく、動脈血圧低下は軽度であった。自律神経遮断薬の存在下では、本剤は冠血管拡張作用を有さなかった。
一般状態及び行動	イヌ	気管挿管による吸入曝露	1.5 (11)、 2.5 (18)	180	1.5MACでは異常所見なし。2.5MACでは1/3例で心拍数低下のため曝露を中止したが、その後回復した。残りの2例は2.5MACの曝露終了後、傾眠、嗜眠、眼瞼下垂、瞬膜の弛緩、朦朧状態、歩行失調及び流涎が認められたが、翌日には消失した。
水及び電解質代謝	ラット	頭部吸入曝露、 8週間 (3回/週)	1 (5.28)	30	曝露4週目の雄で行動や摂食パターン又は曝露タイミングの違いによると考えられる濃度依存的な尿量増加傾向及び尿比重低下傾向が観察された。
			1 (5.73)	90	
			1 (5.64)	180	
ラット	頭部吸入曝露、 8週間 (3回/週)	1 (5.59)	180	特記所見なし	
イヌ	気管挿管による吸入曝露、 28日間(連日)	1 (8)、1.5 (11)、 2 (14)	60	特記所見なし	
悪性高熱感受性	ブタ	気管挿管による吸入曝露	1、2 : (MAC : 10%)	単回、1MACを 60分間、続いて 2MACを60分間、 悪性高熱が誘起 されるまで	本剤が悪性高熱の誘起に要した時間は、65±28分であった。

2. 毒性試験 ²⁶⁾

	動物種	試験項目	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
単回投与 毒性	ラット	一般毒性 試験	頭部吸入 曝露	4時間	0%、13%、 14.8%、16%、 20%	概略の致死濃度： 雄13%以下、 雌14.8%と推定
	イヌ		気管挿管に よる吸入 曝露	3時間	11% (1.5MAC)、 18% (2.5MAC)	概略の致死濃度： 18%以上と推定
反復投与 毒性	ラット	一般毒性 試験	頭部吸入 曝露	8週間 (3回/週)	5.28%、5.73%、 5.64%(1MAC)で それぞれ0.5、1.5、 3hr/日 5.6%(1MAC)で 3hr/日	吸入との関連が疑わ れる毒性所見の発現 なし
	イヌ		気管挿管に よる吸入 曝露	28日間(連日) (1hr/日)	8% (1MAC)、 11% (1.5MAC)、 14% (2MAC)	明らかな毒性所見の発現 なし。毒性発現用量： 曝露濃度14%以上、 MAC×時間：54以上
遺伝毒性	<i>in vitro</i> ネズミチフ ス菌株及び 大腸菌株	復帰突然 変異試験	菌懸濁液に 添加	プレインキュベー ション20分の後、 培養48時間	156～ 20000μg/plate	陰性
	<i>in vitro</i> 初代培養 ヒトリンパ球	染色体 異常試験	細胞懸濁液 に添加	2時間	50～ 1000μg/mL	
	<i>in vivo</i> CD-1マウス	骨髄細胞の 小核試験	全身吸入 曝露	1時間	9.5%	
生殖発生 毒性	ラット	受胎能及び 一般生殖能 試験	全身吸入 曝露	雄：交配63日前～ 剖検前日、雌：交配 14日前～妊娠12日 又は授乳20日 ^{注)}	8.2% (1MAC) で 0.5、1又は4hr/日	親動物の全身毒性の無 影響量は0.5hr/日、親動 物の生殖能、胎児の生存、 出生児の成長に対する無 影響量は1hr/日と推定
	ラット	胚・胎児 発生試験		妊娠 6～15日	8.2% (1MAC) で 0.5、1又は4hr/日	母動物に対する無影響量 は1hr/日、胎児の発生に 対する無影響量は0.5hr/ 日と推定。胎児の催奇形 性なし
	ウサギ			妊娠 6～18日	8.9% (1MAC) で 0.5、1又は3hr/日	母動物及び胎児の生殖 発生パラメータに対する 無影響量は1hr/日と推 定。胎児の催奇形性なし
	ラット	出生前及び 出生後の 発生試験		妊娠15～ 授乳21日	8.2% (1MAC) で 0.5、1又は4hr/日	母動物及び出生児に 対する無影響量は1hr/ 日と推定。出生児の催 奇形性・発達障害なし
局所刺激 性	イヌ	単回吸入に おける局所 刺激性試験	気管挿管 による吸入 曝露	単回、3時間	11% (1.5MAC)、 18% (2.5MAC)	18%の高濃度で気道刺 激性が示唆されたが、回 復可能な変化であった。
	イヌ	反復吸入に おける局所 刺激性試験		反復、 28日間 (1hr/日)	8% (1MAC)、 11% (1.5MAC)、 14% (2MAC)	局所刺激性なし
その他の 毒性	イヌ	依存性試験	気管挿管に よる吸入 曝露	反復、 28日間 (1hr/日)	8% (1MAC)、 11% (1.5MAC)、 14% (2MAC)	身体依存形成性なし

注)：妊娠21日～分娩日又は授乳0～4日を除く

有効成分に関する理化学的知見・製剤学的事項

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

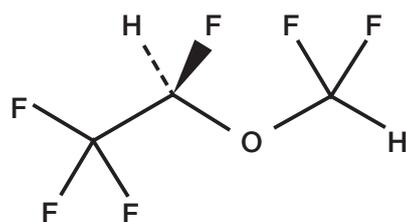
分配係数^{15,16)}(37℃)：血液/ガス：0.424

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

製剤学的事項

各種条件下における安定性²⁷⁾

本剤の安定性試験の保存条件及び試験結果を示します。

製剤の各種条件下における安定性試験

試験	保存条件	保存形態及び保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/65%RH	アルミニウムボトル (密栓)、倒立	36ヵ月	36ヵ月まで安定
加速試験	40℃/75%RH	アルミニウムボトル (密栓)、倒立	6ヵ月	6ヵ月まで安定

■ 取扱い上の注意・包装・関連情報

■ 取扱い上の注意

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産生することがあり、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。

規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

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）

■ 包装

240mL×6本

■ 関連情報

承認番号：22300AMX00519000

承認年月：2011年4月

国際誕生年月：1992年9月

薬価基準収載年月：2011年7月

販売開始年月：2011年7月

再審査期間満了年月：2019年4月（8年間）

■ 主要文献

- 1) Moore MA, et al. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 943-7.
- 2) Johnston RR, et al. *Anesth Analg* 1976; 55(5): 709-12.
- 3) Witkowski TA, et al. *Anesthesiology* 1990; 73(3A): A903.
- 4) Caldwell JE, et al. *Anesthesiology* 1991; 74(3): 412-8.
- 5) Caldwell JE, et al. *Anesthesiology* 1990; 73(3A): A860.
- 6) Wright PM, et al. *Anesthesiology* 1995; 82(2): 404-11.
- 7) 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)(承認時評価資料)
- 8) Takeda J, et al. *J Anesth* 2013; 27(3): 468-71.
- 9) American Society of Anesthesiologists. ANESTHESIA GUIDELINES. In: Practice management series, A guide for anesthesia values, 2011 RELATIVE VALUE GUIDE®. USA: 2010. p.ix-xiv
- 10) 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)
- 11) バクスター株式会社:Eger II El. Desflurane kinetics compared to isoflurane, halothane and N₂O.(海外試験04,社内資料)
- 12) Sutton TS, et al. *Anesth Analg* 1991; 73(2): 180-5.
- 13) Kharasch ED. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996; 47(1): 7-14.
- 14) Njoku D, et al. *Anesth Analg* 1997; 84(1): 173-8.
- 15) Eger El 2nd. *Anesth Analg* 1987; 66(10): 971-3.
- 16) Yasuda N, et al. *Anesth Analg* 1989; 69(3): 370-3.
- 17) Malviya S, et al. *Anesthesiology* 1990; 72(5): 793-6.
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) Gold MI, et al. *Anesthesiology* 1993; 79(4): 710-4.
- 21) Eger El 2nd, et al. *Anesth Analg* 1987; 66(10): 974-6.
- 22) Eger El 2nd, et al. *Anesth Analg* 1987; 66(10): 977-82.
- 23) Murrell JC, et al. *Lab Anim* 2008; 42(2): 161-70.
- 24) Lutz LJ, et al. *Anesthesiology* 1990; 73(1): 125-31.
- 25) バクスター株式会社 社内資料
- 26) バクスター株式会社 社内資料
- 27) バクスター株式会社 社内資料

■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

■ 製造販売元(輸入元)

バクスター株式会社
〒104-6009 東京都中央区晴海一丁目8番10号

■ 文献請求先及び問い合わせ先

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ください。

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
電話番号：03-6894-3010

Baxter

Suprane

[DESFLURANE]

バクスター株式会社
東京都中央区晴海1丁目8番10号
トリトンスクエア オフィスタワーX 9階

www.baxter.co.jp

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

バクスター株式会社 ホスピタルプロダクト事業部 電話番号：03-6894-3010

2019年12月作成(第8版)
JP/12/19-0097