

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

全身吸入麻酔剤 劇薬、処方箋医薬品^{注)}**スープレ** 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

剤 形	液剤〔揮発性麻酔剤〕
製剤の規制区分	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
規格・含量	本品1mL中 デスフルラン1mL含有
一般名	和名: デスフルラン(JAN) 洋名: Desflurane(JAN)、desflurane(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2011年4月22日 薬価基準収載年月日: 2011年7月19日 販売開始年月日: 2011年7月29日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入元): バクスター株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バクスター株式会社 ホスピタルプロダクト事業部 TEL 03-6204-3900 医療関係者向けホームページ www.baxter.co.jp

本IFは2022年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	25
1. 血中濃度の推移	25
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 母集団(ポピュレーション)解析	28
4. 吸収	29
5. 分布 (<i>in vitro</i>)	30
6. 代謝	31
7. 排泄	32
8. トランスポーターに関する情報	32
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	32

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 相互作用	37
8. 副作用	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
10. 過量投与	41
11. 適用上の注意	42
12. その他の注意	42
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	43
1. 薬理試験	43
2. 毒性試験	44
X. 管理的事項に関する項目	46
1. 規制区分	46
2. 有効期間	46
3. 包装状態での貯法	46
4. 取扱い上の注意	46
5. 患者向け資材	46
6. 同一成分・同効薬	46
7. 国際誕生年月日	46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	47
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
11. 再審査期間	47
12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47
XI. 文献	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	48
XII. 参考資料	49
1. 主な外国での発売状況	49
2. 海外における臨床支援情報	51
XIII. 備考	53
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	53
2. その他の関連資料	53

略語表

なし(個別に各項目において解説する。)

I. 概要に関する項目

1. 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、筋弛緩薬及びオピオイド鎮痛薬等を併用する方法が行われている。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る。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た。

デスフルラン(商品名:スープレックス吸入麻酔液)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する。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ある。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 ヶ国以上で販売されている。

本邦においては、「全身麻酔の維持」を「効能又は効果」とする吸入麻酔薬として、臨床上的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 月に承認された。

その後 3,432 例の使用成績調査を実施し、2019 年 6 月に再審査申請を行った結果、2020 年 6 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(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た。(P.11-14 参照)

(国内第Ⅱ/Ⅲ相非劣性検証試験:主要評価項目)

(2) 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た。

(P.11-15参照)

(国内第Ⅱ/Ⅲ相非劣性検証試験:主要評価項目)

(3) 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)が報告されている。

主な副作用は、悪心、嘔吐、ビリルビン増加などである。(P.39-41 参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) 血液/ガス分配係数は 0.424 であり、組織への溶解性も低い*薬剤である(*in vitro*)。(P.4、30 参照)

*組織/血液分配係数の検討より

(2) 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る。

(P.3 参照)

(3) 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あった。(P.31参照)

(血清中無機フッ素イオン濃度の定量下限値:3.92 μ mol/L、血清中TFA濃度の定量下限値:0.500 μ mol/L)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項**(1) 承認条件**

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スープレイン吸入麻酔液

(2) 洋名

Suprane

(3) 名称の由来

海外において既に Suprane の名称で販売されているため、これを日本語発音に置き換えたもの。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

デスフルラン(JAN)

(2) 洋名(命名法)

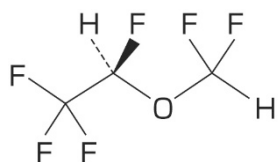
Desflurane(JAN)

desflurane(INN)

(3) ステム

一般の吸入麻酔薬として使われるハロゲン化合物:-flurane

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₃H₂F₆O

分子量: 168.04

5. 化学名(命名法)又は本質

(和名) (2*RS*)-2-(ジフルオロメトキシ)-1,1,1,2-テトラフルオロエタン(IUPAC)

(洋名) (2*RS*)-2-(Difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoroethane(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BLM-240(治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本剤は無色澄明の液である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

水	溶けにくい
90%エタノール	溶けやすい
アセトン	溶けやすい
ヘキサン	溶けやすい

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

沸点: 23℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数^{1,2)}

本剤の 37℃における分配係数は、以下のとおりである。

血液/ガス	0.424
オリーブオイル/ガス	18.7
脳/ガス	0.54

(7) その他の主な示性値

比重(20℃): 1.465

旋光度: 旋光性を示さない。

蒸気圧:

20℃	684 mmHg
22℃	727 mmHg
23℃	761 mmHg
24℃	791 mmHg
26℃	853 mmHg

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当しない

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: 赤外吸収スペクトル測定法

定量法: ガスクロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

液剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質(イソフルラン、アセトン、クロロホルム、ジクロロメタン、シムオクタフルオロジエチルエーテル)

6. 製剤の各種条件下における安定性

表: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°C/65%RH	アルミニウムボトル(密栓)、倒立	36 ヶ月	36 ヶ月まで安定
加速試験	40°C/75%RH	アルミニウムボトル(密栓)、倒立	6 ヶ月	6 ヶ月まで安定

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

240mL×6 本

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

部品名	材質
アルミニウムボトル	アルミニウム合金 1070

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

刺激性:デスフルランを単回吸入させたイヌにおける局所を検討した結果、臨床汎用濃度より高濃度の18%吸入により、気道刺激性を有する可能性が示唆された。しかし、全ての例において回復可能な変化であった。本品は、気化器で気化して投与される製剤であり、使用時にはデスフルラン専用の気化器を用いる。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

全身麻酔の維持

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。[17.1.1 参照]

(設定根拠)本剤は麻酔維持にのみ使用するため、その旨を記載した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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)用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の成績に基づき、麻酔維持に対する臨床推奨用量として、成人には 3.0%で開始し、通常 7.6%以下で維持できるとした。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

国内臨床試験(評価資料)

Phase	試験番号	試験デザイン	対象(例数)	概要
第Ⅰ/Ⅱ相	001	オープン/非対照	手術患者 (6)	・薬物動態 ・12誘導心電図への影響
第Ⅰ/Ⅱ相	002	オープン/非対照	手術患者 (3)	・想定される麻酔維持時の推奨上限濃度(8.5%)で麻酔を維持した際の安全性
第Ⅱ/Ⅲ相	003	オープン/無作為/ 並行群間比較	手術患者 (216)	・有効性 ・麻酔からの覚醒/回復についてセボフルランを対照とした非劣性の検証

海外臨床試験—薬理試験(参考資料)(一部抜粋)

Phase	試験番号	試験デザイン	対象(例数) ^{a)}	概要
第Ⅰ相	04	オープン/ Active Control との比較	健康成人 (8/8)	・薬物動態(吸収・排泄) ・心電図への影響
第Ⅰ相	03	オープン/非対照/ 無作為/クロスオーバー	健康成人 (13/13)	・薬物動態(代謝) ・呼吸器及び心血管パラメータへの影響 ・脳波及び神経筋への影響
第Ⅰ/Ⅱ相	02	オープン/非対照	手術患者 (44/46)	・成人での MAC

海外臨床試験—薬理試験(参考資料)(一部抜粋)(つづき)

Phase	試験番号	試験デザイン	対象(例数) ^{a)}	概要
第Ⅰ/Ⅱ相	06A	オープン/無作為/ 並行群間比較	手術患者 (134/135)	・ 短時間作用型オピオイド鎮痛薬(フェンタニル)との相互作用
第Ⅰ/Ⅱ相	06C	オープン/無作為/ 並行群間比較	手術患者 (91/91)	・ 短時間作用型オピオイド鎮痛薬(フェンタニル)との相互作用
第Ⅰ/Ⅱ相	06B	オープン/無作為/ 並行群間比較	手術患者 (93/93)	・ ベンゾジアゼピン系薬剤(ミダゾラム[麻酔前投薬])との相互作用
第Ⅰ/Ⅱ相	05A1	オープン/無作為/ 並行群間比較	手術患者 (19/20)	・ 筋弛緩薬(バンクロニウム)との相互作用
第Ⅰ/Ⅱ相	05B	オープン/無作為/ 並行群間比較	手術患者 (23/26)	・ 筋弛緩薬(バンクロニウム)との相互作用
第Ⅰ/Ⅱ相	05A2	オープン/無作為/ 並行群間比較	手術患者 (12/12)	・ 筋弛緩薬(スキサメニウム)との相互作用
第Ⅳ相	30	オープン/無作為/ クロスオーバー	健康成人 (8/11)	・ 筋弛緩薬(ベクロニウム)との相互作用
第Ⅳ相	31	オープン/無作為/ クロスオーバー	健康成人 (8/10)	・ 筋弛緩薬(ベクロニウム)との相互作用

a): 有効性評価例数/安全性評価例数

海外臨床試験—有効性及び安全性を評価した臨床試験(参考資料)(一部抜粋)

Phase	試験番号	試験デザイン	対象(例数) ^{a)}	対照薬
外来患者における一般外科手術				
第Ⅲ相	10B	オープン/無作為/並行群間比較	一般外科手術(84/88)	インフルラン
第Ⅲ相	10E	オープン/無作為/並行群間比較	関節鏡手術/末梢整形外科手術 (166/166)	プロポフォール
第Ⅲ相	10J	オープン/無作為/並行群間比較	関節鏡手術/末梢整形外科手術 (60/60)	プロポフォール
第Ⅲ相	10H	オープン/無作為/並行群間比較	腹腔鏡手術(178/178)	プロポフォール
第Ⅲ相	10K 仏	オープン/無作為/並行群間比較	腹腔鏡手術(60/60)	プロポフォール
第Ⅲ相	10K 英	オープン/無作為/並行群間比較	腹腔鏡手術(58/58)	プロポフォール
心血管手術				
第Ⅲ相	07	オープン/無作為/並行群間比較	冠状動脈バイパス術(115/115)	インフルラン
第Ⅲ相	07A	オープン/無作為/並行群間比較	冠状動脈バイパス術(50/50)	フェンタニル
第Ⅲ相	14	オープン/無作為/並行群間比較	冠状動脈バイパス術(200/200)	sufentanil
第Ⅲ相	09A	オープン/無作為/並行群間比較	腹部大動脈術(54/54)	インフルラン
第Ⅲ相	09B	オープン/無作為/並行群間比較	末梢血管術(48/48)	インフルラン
第Ⅲ相	09C	オープン/無作為/並行群間比較	頸動脈内膜切除術(61/61)	インフルラン
第Ⅲ相	09D	オープン/無作為/並行群間比較	頸動脈内膜切除術(30/30)	インフルラン
高齢患者での手術				
第Ⅲ相	11	オープン/無作為/並行群間比較	一般外科手術(203/203)	インフルラン
小児患者での手術				
第Ⅲ相	12A	オープン/非対照	一般外科手術(81/81)	なし
第Ⅲ相	12B2	オープン/無作為/並行群間比較	一般外科手術(121/121)	ハロタン※
産婦人科領域での手術				
第Ⅲ相	15	オープン/無作為/並行群間比較	無痛経膈分娩(80/80)	亜酸化窒素
第Ⅲ相	16	オープン/非対照	子宮内膜搔爬術(10/10)	なし
第Ⅲ相	17	オープン/無作為/並行群間比較	帝王切開(75/75)	エンフルラン

※: 2015年7月時点で販売終了となっている。

海外臨床試験－有効性及び安全性を評価した臨床試験(参考資料)(一部抜粋)(つづき)

Phase	試験番号	試験デザイン	対象(例数) ^{a)}	対照薬
脳神経外科手術				
第Ⅲ相	08A1	オープン/無作為/並行群間比較	開頭術(脳腫瘍)(13/13)	イソフルラン
第Ⅲ相	08A2	オープン/無作為/並行群間比較	開頭術(脳腫瘍)(14/14)	イソフルラン
第Ⅲ相	08B	オープン/無作為/並行群間比較	開頭術(脳腫瘍、血管奇形又は経蝶形骨洞下垂体摘出)(24/26)	イソフルラン
第Ⅲ相	08C	オープン/無作為/並行群間比較	開頭術(脳腫瘍)(16/16)	イソフルラン
第Ⅳ相	29	オープン/無作為/並行群間比較	開頭術(脳腫瘍、血腫又は血管奇形)(36/36)	イソフルラン
肝・腎機能障害患者での手術				
第Ⅲ相	Sub-Study 11	オープン/無作為/並行群間比較	一般外科手術(32/32)	イソフルラン
第Ⅲ相	19	オープン/無作為/並行群間比較	腎臓移植術(58/60)	イソフルラン

a): 有効性評価例数/安全性評価例数

海外臨床試験－安全性のみを評価した臨床試験(参考資料)(一部抜粋)

Phase	試験番号	試験デザイン	対象(例数)	概要
第Ⅲ相	10A1	オープン/無作為/並行群間比較	手術患者(24)	・ デスフルラン麻酔導入 ^{注)} 法の検討
第Ⅲ相	11A	オープン/無作為/並行群間比較	高齢患者(52)	・ 高齢患者での安全性
第Ⅲb相	32-002	オープン/無作為/並行群間比較	小児患者(400)	・ 小児患者でのマスク又はラリンジアルマスク下での安全性

注): 承認されている本剤の効能又は効果は、「全身麻酔の維持」であり、導入には使用しないこととされている。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験³⁾

日本人手術患者 6 例を対象として、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%^{注)}を 30 分間吸入させ、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、麻酔を維持した。

その結果、臨床上問題となる事象は認められなかった。海外での臨床汎用濃度であるデスフルラン 6.0%^{注)}(約 1MAC)吸入時の忍容性が示唆された。

3) 社内資料: 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)(承認時評価資料)
(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.6)

注): 承認されている本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第 II / III 相臨床試験^{4,5)}

試験デザイン	全身麻酔を要する成人手術患者を対象としたデスフルランの第 II / III 相臨床試験 オープン、無作為、並行群間比較試験
目的	デスフルラン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	全身麻酔を要する成人手術患者 216 例
主な登録基準	ASA 分類 ^{a)} : I ~ III の患者 年齢: 20 歳以上 70 歳未満の患者(同意取得時) 下記の手術施行予定患者 ・ 胸部(開胸、開胸+開腹、内視鏡的: ただし心臓・大血管の手術は除く) ・ 腹部(開腹、内視鏡的: ただし開腹手術の場合は帝王切開を除く) ・ 関節(四肢: 末梢血管を含む) ・ 背部(脊椎) ・ 頸部(頸部、咽喉)
主な除外基準	・ 術中に脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔、局所麻酔を必要とする患者(ただし、カテーテル挿入時の局所表面・浸潤麻酔及び術後疼痛に対処するための、硬膜外カテーテル挿入時のテスト目的の 2mL 以下の局所麻酔薬使用は可とする) ・ 術中に亜酸化窒素(N ₂ O)を併用すべきでない患者 ・ 術後、集中治療室に収容され、挿管下で呼吸管理が必要な患者
試験方法	【麻酔前投薬】 なし 【麻酔導入】 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) 【麻酔維持】 1. デスフルラン群 1) デスフルラン・亜酸化窒素(N ₂ O)群 N ₂ O(50~70%)併用下で、デスフルラン 3%(気化器のダイヤル)より吸入を開始した。麻酔維持中は患者の状態に応じてデスフルランの吸入濃度を調整した(ガス流量: 2~6L/分)。 2) デスフルラン・酸素(O ₂)群 O ₂ (30%以上)併用下で、デスフルラン 3%(気化器のダイヤル)より吸入を開始した。麻酔維持中は患者の状態に応じてデスフルランの吸入濃度を調整した(ガス流量: 2~6L/分)。 2. セボフルラン群 N ₂ O(50~70%)併用下で、セボフルラン 1%(気化器のダイヤル)より吸入を開始した。麻酔維持中は患者の状態に応じてセボフルランの吸入濃度を調整した(ガス流量: 2~6L/分)。 なお、各群において、麻酔維持中は必要に応じてフェンタニル及びベクロニウムの追加投与を可とした。フェンタニルの使用量は、2.0 μ g/kg/時間以下とした。

<p>試験方法 (つづき)</p>	<p>【麻酔深度の調整方法】 麻酔維持中の麻酔深度は手術終了時(手術に伴う処置を含む)まで、患者の状態(循環動態等)に応じて、治験薬(吸入麻酔薬)の濃度にて調整した。また、輸液の速度及び麻酔薬の濃度等により、収縮期血圧を 80mmHg 以上 150mmHg 未満及び心拍数を 50 回/分以上 100 回/分未満に維持するよう調整した。</p> <p>【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、治験薬の濃度にて調整するが、以下の場合は、救済処置として昇圧薬、降圧薬、抗不整脈薬等を使用できることとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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
<p>評価項目</p>	<p>【有効性】 (主要評価項目) 1) 麻酔薬としての有効性(機能)^{b)} 2) 麻酔からの覚醒/回復(治験薬吸入終了から抜管までに要した時間)</p> <p>(副次評価項目) 1) 麻酔からの覚醒/回復(治験薬吸入終了から目覚めまでの時間、生年月日を言えるまでの時間、Aldrete スコア^{c)}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) 麻酔維持中の昇圧薬、降圧薬等の救済処置薬の投与状況 4) 麻酔維持中の吸入麻酔薬の終末呼気麻酔薬濃度、吸入麻酔薬濃度の推移 5) 昇圧薬、降圧薬等の救済処置及びオピオイド鎮痛薬の追加投与又は増減を必要とせず、患者の状態が安定(収縮期血圧は 80mmHg 以上 150mmHg 未満及び心拍数は 50 回/分以上 100 回/分未満を維持)であった時のデスフルランの麻酔維持濃度</p> <p>【安全性】 ・ 有害事象、臨床検査 ・ 心電図、血圧、心拍数、呼吸数、観血的動脈圧等の推移</p>
<p>解析計画</p>	<p>(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、デスフルラン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。</p> <p>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^{b)}より、「機能あり」以上を有効として、デスフルラン群(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。</p> <p>②麻酔からの覚醒/回復(抜管までの時間) デスフルラン+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デスフルラ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。</p> <p>(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。</p>

a) ASA 分類: アメリカ麻酔学会(ASA: American Society of Anesthesiologists)における患者の全身状態の分類。

表: ASA 分類^{d)}

Class	状態
I	一般に良好。合併症無し
II	軽度の全身疾患を有する患者
III	高度の全身疾患を有する患者
IV	生命の危険を伴うほど重篤な全身疾患を有する患者
V	瀕死の状態で、手術をしても助かる可能性は極めて少ない患者
VI	脳死移植ドナー

※: 緊急手術の場合は“E”(emergency)を併記する。

b) 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	総観測点の70%以上
十分な機能あり	無	無	無	/分以上 100 回/分未満で維持でき た観測点	総観測点の70%未満
機能あり	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	総観測点の70%以上
機能不十分	無	無	有		総観測点の70%未満
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			

c) 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る。

表: 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 ヶ所を動かすことが可能	1
	自発的に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 $\pm 20\%$ 以内の変化	2
	術前と比較し、収縮期血圧 $\pm 20 \sim 49\%$ 以内の変化	1
	術前と比較し、収縮期血圧 $\pm 50\%$ 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

【有効性】

(1) 主要評価項目

1) 麻酔薬としての有効性(機能)

FAS^{o)}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)は、デスフルラン群では98.8%(164/166例)であった。一方、セボフルラン群の有効率は100%(50/50例)であった。

「機能不十分」と評価された1例(デスフルラン・O₂群)は、麻酔維持中に体動が認められた症例であった。また、評価不能とされた1例(デスフルラン・N₂O群)は術後、覚醒後の病棟にてフェンタニル等の持続投与後、重篤な有害事象(意識消失/呼吸停止/心停止)が発現したため治験を中止した症例であった。

なお、PPS^{o)}における有効率は、デスフルラン群で99.3%(144/145例)、セボフルラン群で100%(50/50例)であった。

デスフルラン群の有効率の95%信頼区間の下限値は、FASで95.7%、PPS(機能)で96.2%と、いずれも当初計画した要件(有効率の95%信頼区間の下限値が90%よりも大きい場合、デスフルランの有効性が検証される)を満たし、デスフルランの麻酔薬としての有効性が認められた。

表: デスフルランの麻酔薬としての有効性(機能) <FAS>

投与群	対象例数	評価[例数(%)]						有効(「機能あり」以上)	
		優れた機能あり	十分な機能あり	機能あり	機能不十分	問題あり	評価不能	例(%)	95%CI
デスフルラン群	166	111(66.9)	9(5.4)	44(26.5)	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	164(98.8)	95.7~99.9
デスフルラン・N ₂ O群	111	68(61.3)	7(6.3)	35(31.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.9)	110(99.1)	95.1~100.0
デスフルラン・O ₂ 群	55	43(78.2)	2(3.6)	9(16.4)	1(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	54(98.2)	90.3~100.0
セボフルラン群	50	31(62.0)	3(6.0)	16(32.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	50(100.0)	94.2~100.0

結果

解析対象集団: FAS

2) 麻酔からの覚醒/回復(治験薬吸入終了から抜管までに要した時間)

FASにおける抜管までの時間(平均値±標準偏差)は、デスフルラン・N₂O群で10.1±4.6分、デスフルラン・O₂群で9.3±5.7分、セボフルラン群(N₂O併用)で14.8±8.4分であった。

また、PPSにおける抜管までの時間は、デスフルラン・N₂O群で10.3±4.6分、デスフルラン・O₂群で8.7±4.2分、セボフルラン群(N₂O併用)で14.0±7.8分であった。

表: 抜管までの時間(FAS)

手術部位	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	95% LCL	95% UCL
合計	デスフルラン群	166	9.8	5.0	3	7.0	9.0	11.0	37	9.1	10.6
	デスフルラン・N ₂ O群	111	10.1	4.6	3	7.0	9.0	12.0	31	9.3	11.0
	デスフルラン・O ₂ 群	55	9.3	5.7	3	6.0	8.0	11.0	37	7.7	10.8
	セボフルラン群	50	14.8	8.4	6	10.0	12.0	15.0	41	12.4	17.2

解析対象集団: FAS

Unit: 分

LCL: 下限信頼限界 UCL: 上限信頼限界

表: 抜管までの時間(PPS)

手術部位	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	95% LCL	95% UCL
合計	デスフルラン群	151	9.8	4.6	3	7.0	9.0	11.0	31	9.0	10.5
	デスフルラン・N ₂ O群	101	10.3	4.6	4	7.0	9.0	12.0	31	9.4	11.2
	デスフルラン・O ₂ 群	50	8.7	4.2	3	6.0	7.5	10.0	21	7.5	9.9
	セボフルラン群	45	14.0	7.8	6	10.0	12.0	15.0	41	11.6	16.3

解析対象集団: PPS

Unit: 分

LCL: 下限信頼限界 UCL: 上限信頼限界

結果 (つづき)	<p><セボフルランに対する非劣性> デスフルラン・N₂O 群とセボフルラン群(N₂O 併用)の抜管までの時間を指標とした非劣性を検討したところ、FAS a)における手術部位及び手術時間で調整後の各投与群での抜管までの時間(平均値±標準誤差)は、デスフルラン・N₂O 群で 9.7±0.6 分、セボフルラン群(N₂O 併用)で 14.3±0.9 分であり、両群での抜管までに要した時間の差の 95%信頼区間の上限値は-2.7 分であった。 なお、PPS e)における手術部位及び手術時間で調整後の各投与群での抜管までの時間(平均値±標準誤差)は、デスフルラン・N₂O 群は 9.9±0.6 分、セボフルラン群(N₂O 併用)は 13.6±0.9 分であり、両群での抜管までに要した時間の差の 95%信頼区間の上限値は-1.7 分であった。 以上より、FAS 及び PPS において、両群での抜管までに要した時間の差の 95%信頼区間の上限値はいずれも事前に設定した非劣性におけるマージン(Δ:1.0 分)より小さかったことから、麻酔からの覚醒/回復時間については、デスフルランのセボフルランに対する非劣性が認められた。</p>								
	<p>表:抜管までの時間を指標としたデスフルランの非劣性の検討(FAS)</p>								
			推定値	標準誤差	自由度	統計量	p 値		
	切片		17.9	1.3	154	14.1024	p<0.001		
	投与群	デスフルラン・N ₂ O 群	-4.6	1.0	154	-4.6254	p<0.001		
		セボフルラン群	0.0	—	—	—	—		
	手術部位	胸部	-3.0	1.7	154	-1.8003	p=0.0738		
		腹部	-2.3	1.2	154	-1.9065	p=0.0584		
		関節	-3.4	1.4	154	-2.4419	p=0.0157		
		背部	-3.7	1.8	154	-2.0311	p=0.0440		
頸部		0.0	—	—	—	—			
手術時間(分)		0.0	0.0	154	-1.4663	p=0.1446			
解析対象集団:FAS モデル:抜管までの時間=投与群+手術部位+手術時間						Unit:分			
投与群		抜管までの時間			群間差				
		推定値	標準誤差	自由度	推定値	標準誤差	自由度	95%LCL	95%UCL
デスフルラン・N ₂ O 群		9.7	0.6	154	-4.6	1.0	154	-6.6	-2.7
セボフルラン群		14.3	0.9	154					
解析対象集団:FAS モデル:抜管までの時間=投与群+手術部位+手術時間						Unit:分			
関節=関節・四肢									
LCL: 下限信頼限界 UCL: 上限信頼限界									
<p>(2)副次評価項目 治験薬吸入終了から「目覚めまでの時間」、「生年月日を言えるまでの時間」及び「Aldrete スコアが 8 点以上に到達するまでの時間」のいずれも、デスフルラン群はセボフルラン群と比較して有意に短かった(p<0.001, 2 標本 t 検定)。また BIS の推移、及び救済処置薬の投与状況では、デスフルラン群はセボフルラン群と大きな違いはみられなかった。</p>									
<p><麻酔維持中の昇圧薬、降圧薬等の救済処置薬の投与状況> デスフルラン群において、血圧及び心拍数の上昇に対し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救済処置を必要とした症例は 40 例(24.1%)、不整脈に対し救済処置を必要とした症例は 3 例(1.8%)であった。</p>									

結果 (つづき)	<p>【安全性】</p> <p>副作用は、デスフルラン群で 166 例中 103 例(62.0%)に 195 件、セボフルラン群で 50 例中 24 例(48.0%)に 44 件発現した。重篤な副作用はデスフルラン群において 1 例に 2 件(呼吸停止/意識変容状態)発現した。</p> <p>デスフルラン群において発現率が高かった副作用は、悪心 27.7%(46/166 例)、嘔吐 14.5%(24/166 例)、血中ビリルビン増加 11.4%(19/166 例)、血圧低下 9.6%(16/166 例)、γ-GTP 増加 6.0%(10/166 例)、AST(GOT)増加、心拍数減少及び頭痛が各 4.8%(8/166 例)であった。</p> <p>セボフルラン群において発現率が高かった副作用は、血圧低下 20.0%(10/50 例)、悪心 16.0%(8/50 例)、心拍数減少 12.0%(6/50 例)、嘔吐 8.0%(4/50 例)、AST(GOT)増加及びALT(GPT)増加が各 4.0%(2/50 例)であった。</p> <p>全般的な副作用発現状況はセボフルラン群との間に大きな違いはみられなかった。</p> <p>また臨床検査値の推移及びバイタルサイン、身体的所見等より評価したデスフルランの安全性プロファイルはセボフルランと同様であった。</p> <p>以上より、筋弛緩薬、オピオイド鎮痛薬等を併用し、輸血及び救済処置等の適切な対処が可能な管理下で使用する場合、デスフルランは全身麻酔を必要とする手術患者に対し、有効で安全な吸入麻酔薬であることが示唆された。</p>
-------------	--

d) FAS: Full Analysis Set. デスフルランが投与された全ての症例

e) PPS: Per Protocol Set. プロトコールから大きな逸脱がない症例

4) 社内資料: 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(承認時評価資料)
(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.18)

5) Takeda J, et al.: J Anesth. 2013; 27(3): 468-471.

2) 安全性試験

国内臨床試験において長期投与試験及び薬物依存性試験は実施されていない。

<参考:国内第 I/II 相臨床試験⁷⁾>

試験デザイン	手術患者を対象としたデスフルランの第 I/II 相臨床試験 オープン、非対照試験
目的	デスフルラン 8.5% ^{注)} で麻酔維持したときの安全性の検討
対象	手術患者 3 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ASA 分類^{a)}: I の患者 ・年齢: 20 歳以上 45 歳未満の患者 (同意取得時) ・BMI: 18.5~24.9kg/m² の患者 (スクリーニング時) ・5 年以上喫煙していない患者 (同意取得時)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・悪性高熱の既往又は疑い (血族に悪性高熱がみられる等) がある患者 ・短頸、小頸、出歯等又は関節リウマチ、頸椎・頸髄損傷等により気管挿管が困難と予測される患者 ・過去に QT/QTc 間隔の著明な延長 (500ms を超える延長又は 450ms 以上の延長が繰り返される場合) がある患者
試験方法	<p>【麻酔前投薬】 なし</p> <p>【麻酔導入】 プロポフォール (0.5mg/kg/10 秒)、フェンタニル (1.5~8.0µg/kg) 及びベクロニウム (0.08~0.10mg/kg)。</p> <p>【麻酔維持】 気管挿管後、混合ガス (空気 50~75% + 酸素 25~50%、ガス流量 4~6L/分) の吸入を開始し、終末呼気二酸化炭素 (CO₂) 濃度が 30~35mmHg に安定した後、混合ガスと共にデスフルラン 6.0%^{注)} の吸入を開始し、目標終末呼気麻酔薬濃度を 8.5%^{注)} として徐々に濃度を上げる (10 分程度を目安とする)。濃度が 8.5%^{注)} に到達した後、循環動態等から手術可能な状態であることを確認した上で必要な手術を開始する。なお、少なくとも外科的執刀開始後の皮膚切開及び筋膜切開等の外科的手技が終了するまで、8.5%^{注)} を下回らないよう維持する。8.5%^{注)} 維持後は循環動態等に応じて吸入デスフルラン濃度の増減を適宜可とする。ただし終末呼気麻酔薬濃度が 18%^{注)} を超える増量は原則行わない。</p>
評価項目	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・臨床検査値、体重、心電図、血圧、心拍数、呼吸数、体温、酸素飽和度、分時換気量、終末呼気 CO₂ 濃度、無機フッ化イオン濃度及び TFA 濃度の推移 <p>【その他】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・麻酔後の覚醒・回復 (目覚め、抜管、生年月日を言える) までの時間 ・麻酔深度調節性 (手術中の体動の有無、循環動態の推移及び麻酔後の覚醒・回復状態等から「問題あり」、「問題なし」の 2 段階で評価した) ・手術施行に関する評価 (「手術は支障なく施行された」、「手術に支障をきたした」の 2 段階で評価した)
結果	<p>副作用は 3 例中 3 例 (100%) に 5 件発現し、その内訳は、心拍数増加 3 例 3 件、血中ビリルビン増加 2 例 2 件であった。いずれも無処置にて回復した。死亡例、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はみられなかった。</p> <p>臨床検査値異常、バイタルサイン、身体的所見、その他の安全性項目に関しても、臨床上問題となる重大な事象は認められなかった。</p> <p>デスフルランの海外最高推奨濃度である 8.5%^{注)} 以上で麻酔を維持した場合であっても、手術は支障なく施行され、麻酔深度調節性にも問題は認められなかった。</p>

a) ASA 分類: アメリカ麻酔学会 (ASA: American Society of Anesthesiologists) における患者の全身状態の分類 (詳細は P.12 参照)。

7) 社内資料: 手術患者を対象とした BLM-240 の推奨上限濃度で麻酔維持した際の安全性の検討 (第 I/II 相臨床試験) (承認時評価資料) (2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.52)

注) : 承認されている本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(5) 患者・病態別試験(外国人)**1) 高齢者^{8,9)}**

高齢者の手術患者 203 例におけるデスフルランの有効性と安全性をイソフルランと比較検討した。亜酸化窒素併用下で、麻酔からの覚醒/回復時間(平均値±標準偏差)は、デスフルラン群:7.1±4.8 分、イソフルラン群:9.8±7.0 分(麻酔からの覚醒)、デスフルラン群:9.1±6.3 分、イソフルラン群:11.4±8.2 分(呼びかけへの反応・手を握れる)、デスフルラン群:115±43.2 分、イソフルラン群:121±44.2 分(回復室からの退室の適合)で、有意差はなかったが、デスフルラン群の方が速やかであった。

有害事象の発現率は、デスフルラン群、イソフルラン群の両群で、低血圧が最も高く、5%以上にみられたが、その他の発現頻度は5%未満で同程度であった。

8) Bennett JA, et al.: Anesth Analg. 1991; 72: S19.

9) McMillan DW, et al.: Anesth Analg. 1991; 72: S179.

2) 小児^{10,11,注)}

小児の手術患者 121 例において、亜酸化窒素併用下でのデスフルラン維持群とハロタン*維持群の有効性と安全性を比較検討した。目覚めまでの時間(平均値±標準偏差)はデスフルラン維持群:7.5±4.3 分、ハロタン維持群:15.8±9.4 分($p \leq 0.001$, ANOVA)、年齢に応じた呼びかけに反応できるまでの時間(平均値±標準偏差)はデスフルラン維持群:7.2±4.2 分、ハロタン維持群:14.8±10.5 分($p < 0.001$, ANOVA)で、デスフルラン維持群が有意に早かった。

有害事象の発現率は、デスフルラン維持群で 47.5%(59 例中 28 例)、ハロタン維持群で 48.4%(62 例中 30 例)であり、両群間に差は認められなかった。主な有害事象は、呼吸器系であった¹⁰⁾。

なお、小児の手術患者 400 例においてフェイスマスク又はラリンジアルマスクを用いたデスフルラン維持群とイソフルラン維持群との比較試験により、イソフルラン維持群に比べてデスフルラン維持群に咳嗽、喉頭痙攣、分泌亢進等の呼吸器系の副作用が増大すると報告されている。特に深麻酔下でラリンジアルマスクを抜去した場合は、呼吸器系の副作用が増大すると報告されている¹¹⁾。

10) Zwass MS, et al.: Anesthesiology. 1992; 76(3): 373-378.

11) 社内資料: 小児外科でのフェイスマスク又はラリンジアルマスクを用いた BLM-240 及びイソフルラン麻酔の比較試験(海外試験 32-002)(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.51)

注): 本邦における「小児等への投与」は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)**9.7 小児等**

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

※:2015 年 7 月時点で販売終了となっている。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

本剤が全身麻酔の維持として使用された患者を対象とし、日常診療下において、未知の副作用、副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因及び重篤な副作用の発現状況を評価した使用成績調査が実施された¹²⁾。

使用成績調査¹²⁾

目的	本剤の日常診療下において、未知の副作用、副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因及び重篤な副作用の発現状況を評価する。																																											
重点調査項目	一般外科手術以外の領域(心血管系、脳神経外科、産婦人科等)における副作用発生状況、吸入時間及び終末呼気濃度と安全性の関係、心血管系の有害事象及び手術領域・性差等と安全性の関係																																											
調査方法	中央登録方式																																											
対象	本剤が全身麻酔の維持として使用された患者(目標症例数:3,000例) 安全性解析対象症例数:3,431例、有効性解析対象症例数:3,198例																																											
実施期間	平成23年10月から平成27年12月																																											
観察期間	本剤投与開始から覚醒後24時間																																											
結果	<p>【安全性】 (1) 副作用発現状況 安全性解析対象症例における副作用は、3,431例中491例(14.3%)に702件発現した。承認時の国内臨床試験における副作用発現率166例中103例(62.0%)を上回らず、また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">表: 主な副作用の発現状況</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">副作用名</th> <th style="text-align: center;">発現症例数・件数^{a)}</th> <th style="text-align: center;">発現率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心臓障害</td> <td style="text-align: center;">61</td> <td style="text-align: center;">1.8</td> </tr> <tr> <td>徐脈</td> <td style="text-align: center;">57</td> <td style="text-align: center;">1.7</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td style="text-align: center;">74</td> <td style="text-align: center;">2.2</td> </tr> <tr> <td>低血圧</td> <td style="text-align: center;">75</td> <td style="text-align: center;">2.2</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td style="text-align: center;">87</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td style="text-align: center;">80</td> <td style="text-align: center;">2.3</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td style="text-align: center;">33</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td style="text-align: center;">286</td> <td style="text-align: center;">8.3</td> </tr> <tr> <td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">0.3</td> </tr> <tr> <td>血中ビリルビン増加</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">0.7</td> </tr> <tr> <td>血圧低下</td> <td style="text-align: center;">293</td> <td style="text-align: center;">8.5</td> </tr> <tr> <td>傷害、中毒および処置合併症</td> <td style="text-align: center;">29</td> <td style="text-align: center;">0.8</td> </tr> <tr> <td>過少量投与</td> <td style="text-align: center;">17</td> <td style="text-align: center;">0.5</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">a) : 器官別大分類(SOC)は発現症例数、基本語(PT)は発現件数</p>		副作用名	発現症例数・件数 ^{a)}	発現率(%)	心臓障害	61	1.8	徐脈	57	1.7	血管障害	74	2.2	低血圧	75	2.2	胃腸障害	87	2.5	悪心	80	2.3	嘔吐	33	1.0	臨床検査	286	8.3	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	0.3	血中ビリルビン増加	24	0.7	血圧低下	293	8.5	傷害、中毒および処置合併症	29	0.8	過少量投与	17	0.5
副作用名	発現症例数・件数 ^{a)}	発現率(%)																																										
心臓障害	61	1.8																																										
徐脈	57	1.7																																										
血管障害	74	2.2																																										
低血圧	75	2.2																																										
胃腸障害	87	2.5																																										
悪心	80	2.3																																										
嘔吐	33	1.0																																										
臨床検査	286	8.3																																										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11	0.3																																										
血中ビリルビン増加	24	0.7																																										
血圧低下	293	8.5																																										
傷害、中毒および処置合併症	29	0.8																																										
過少量投与	17	0.5																																										

MedDRA/J version 21.1

(2) 重点調査項目

手術領域別の副作用発現率については差がみられたが、いずれの手術領域においても発現が多かった副作用は血圧低下、低血圧、徐脈、悪心、嘔吐、血中ビリルビン増加等であり、特異的に発現した事象等は認められなかった。

表：手術領域別の副作用発現率

手術領域	発現率(%)	発現症例数/総症例数
脳神経外科	29.6	13/44
頭頸部外科	14.7	87/593
眼科	22.4	11/49
口腔外科	9.4	17/181
心血管系領域	15.6	5/32
呼吸器外科	9.0	6/67
消化器外科	14.3	54/378
肝胆膵外科	12.7	31/244
脊椎・脊髄外科	12.2	17/139
乳腺外科	16.3	63/387
婦人科	17.5	61/349
泌尿器科	10.4	25/240
整形外科	14.8	84/566
皮膚科・形成外科	12.0	16/133
その他	3.4	1/29

吸入時間及び終末呼気濃度と安全性の関係については、吸入時間(時間)が長ければ副作用発現率は高く、最大終末呼気濃度が高ければ副作用発現率は高い結果となった。

心血管系の有害事象及び副作用 a) の発現率はそれぞれ 3,431 例中 362 例(10.6%)及び 3,431 例中 350 例(10.2%)であった。基本語別で 10 件以上の心血管系副作用は低血圧 75 件及び徐脈 57 件であった。また、患者背景別に検討したが、特有の患者背景要因はなかった。

男女別の副作用発現率は男性 1,562 例中 187 例(12.0%)、女性 1,869 例中 304 例(16.3%)であり、女性で胃腸障害及び血圧低下が多くみられたが、それ以外の副作用発現率については男女でほぼ同様であった。

a)：心血管系の有害事象・副作用として、PT 上室性不整脈、徐脈、頻脈、結節性調律、心室性期外収縮、期外収縮、心筋梗塞、心筋虚血、高血圧、低血圧、創傷出血(Secondary)、血圧低下、血圧上昇、心拍数減少、心拍数増加、心電図異常を集計した。

結果
(つづき)

(3) 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できる(既知)及び予測できない(未知)重篤な副作用はそれぞれ 103 例 127 件及び 46 例 55 件であり、未知・非重篤は 79 例 88 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用(基本語別で、総数 3 件以上)の発現状況は下記のとおりであった。

表：「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	120	143	46	55	79	88
精神障害	6	6	1	1	5	5
譫妄	3	3	1	1	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	30	18	20	9	10
喘息	9	9	6	6	3	3
呼吸困難	4	4	2	2	2	2
咽頭狭窄	3	3	3	3	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	4	4	4	4
疾患進行	3	3	3	3	0	0
臨床検査	16	21	1	1	15	20
アミラーゼ増加	4	4	0	0	4	4
白血球数増加	6	6	0	0	6	6
傷害、中毒および処置合併症	41	42	6	7	35	35
麻酔による神経系合併症	5	5	0	0	5	5
麻酔からの覚醒遅延	11	11	3	3	8	8
過少量投与	17	17	0	0	17	17

MedDRA/J version 21.1

結果 (つづき)	<p>【有効性】 使用成績調査の有効性解析対象症例 3,198 例における本剤の有効性は、麻酔薬としての有効性の判定基準 a) を用いて評価した。有効率は下記のとおりであった。</p>		
	<p>表: 麻酔薬としての有効性評価</p>		
	判定基準	該当患者率 (%)	該当症例数/総症例数
	優れた機能あり	42.2	1,351/3,198
	機能あり	56.2	1,796/3,198
機能不十分	1.6	51/3,198	
<p>a): 本剤投与中の体動の有無、覚醒・記憶の有無、救済措置の有無、血圧心拍数の異常変動等を指標とし、下記の表に基づき「優れた機能あり」、「機能あり」、「機能不十分」の 3 段階で評価した。また、「機能あり」以上を有効として、有効率を算出した。</p>			
判定	体動	覚醒・記憶	救済措置
優れた機能あり	なし	なし	なし
機能あり	なし	なし	救済措置を必要としたが、手術施行に支障があるような血圧・心拍数の変動なし
機能不十分	本剤投与中の体動・覚醒・記憶のいずれかがあった場合及び/又は血圧・心拍数等の変動から本剤投与による手術施行に支障があると判断された場合及び/又は何らかの理由で担当医師が「機能不十分」と判定した場合		
<p>【措置報告及び研究報告】 国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。</p>			

12) 社内資料: BLM-240 再審査報告書 令和 2 年 6 月 10 日

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セボフルラン
イソフルラン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

デスフルランは、肺胞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する。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ない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 麻酔作用の発現

① ヒトにおける MAC (外国人)¹³⁻¹⁵⁾

デスフルランのヒトでの MAC^{*)}は以下のとおりである。

表: ヒトにおけるデスフルランの MAC

年齢	例数 a)	100%酸素併用下 (%)	例数 a)	60%亜酸化窒素/ 40%酸素併用下 (%)
9 ヶ月 ¹³⁾	4	10.0±0.7	5	7.5±0.8
4 歳 ¹³⁾	4	8.6±0.6	—	—
25 歳 ¹⁴⁾	4	7.3±0.0	4	4.0±0.3
45 歳 ¹⁴⁾	4	6.0±0.3	6	2.8±0.6
70 歳 ¹⁵⁾	6	5.2±0.6	6	1.7±0.4

a) : 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)

平均値±標準偏差

*) MAC: 最小肺胞濃度 (Minimum Alveolar Concentration)。吸入麻酔薬の ED₅₀ を意味する。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胞内濃度 (終末呼気濃度)。この数値が低い麻酔薬ほど麻酔力が強い。併用薬、年齢、体温等の影響を受ける。

② 麻酔時間と体温が MAC に及ぼす影響 (ラット)¹⁶⁾

2.5 ヶ月齢の雄 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た。その結果、正常体温時 (約 38°C) のデスフルランの MAC は 5.72% であり、麻酔時間の長短は MAC に影響を及ぼさなかった。一方、低体温 (28°C) 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% に低下した。

2) 麻酔からの覚醒/回復時間

① 覚醒/回復時間(ラット)¹⁷⁾

3 ヶ月齢の雄 SD ラットを麻酔装置に收容し、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⁾を測定した。

その結果、異なる麻酔時間及び MAC 比において、デスフルランによる麻酔からの回復時間は正向反射、ロタロッド試験共に最も短かった。

表: 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

平均値±標準偏差

表: 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

平均値±標準偏差

対象: 3 ヶ月齢の雄 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收容し、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、正向反射回復時間及び、ロタロッド試験合格時間の平均値±標準偏差を算出した。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

正向反射及びロタロッド試験での回帰分析を行ったところ、麻酔 2 時間での両試験についての濃度-反応相関は、デスフルランを含む全麻酔薬で高かった($p < 0.01 \sim 0.001$)。また、1.6MAC でのロタロッド試験についての時間-反応相関は、デスフルランを含む全麻酔薬で高かった($p < 0.001$)。一方、1.6MAC での正向反射についての時間-反応相関は、ハロタンでは高かった($p < 0.001$)が、デスフルランでは低く($p < 0.05$)、セボフルラン及びイソフルランでは有意差がなかった。

以上より、麻酔ラットにおける正向反射及びロタロッド試験を指標とした麻酔からの覚醒/回復時間はデスフルランで最も短かった。

※: 2015 年 7 月時点で販売終了となっている。

表: 正向反射及びロタロッド試験における回帰分析結果

要因	試験の種類	デスフルラン	セボフルラン	イソフルラン	ハロタン
0.4~1.6MAC /2.0hr	正向反射	5.3±1.0 $p < 0.001$	4.2±1.0 $p < 0.001$	6.4±2.3 $p < 0.01$	19.9±3.4 $p < 0.001$
	ロタロッド	10.6±1.8 $p < 0.001$	11.0±1.8 $p < 0.001$	26.7±2.2 $p < 0.001$	44.3±2.5 $p < 0.001$
1.6MAC /0.5~2.0hr	正向反射	1.2±0.6 $p < 0.05$	0.9±0.8 ns	1.5±1.4 ns	8.8±1.9 $p < 0.001$
	ロタロッド	4.4±0.9 $p < 0.001$	5.1±1.0 $p < 0.001$	17.1±1.8 $p < 0.001$	26.4±1.5 $p < 0.001$

上段: 勾配の平均値±標準偏差 下段: 相関係数の有意性 ns: not significant

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時間とした。正向反射回復時間及び、ロタロッド試験合格時間の平均値±標準偏差を算出後、回帰分析を行った。

②覚醒時間のセボフルランとの比較(イヌ)¹⁸⁻²⁰⁾

気管チューブ抜管時間は、麻酔からの覚醒の速さの指標である。

デスフルランの気管チューブ抜管時間を、イヌの単回吸入毒性試験、反復吸入毒性試験、安全性薬理試験により、セボフルランと比較検討した結果、いずれの試験においてもデスフルランの作用持続時間はセボフルランと比較して短時間であることが示唆された。

また、単回吸入毒性試験においては、デスフルランの作用時間は曝露濃度の増加に影響を受けないことが示された。

3) 神経系への影響(外国健康成人)²¹⁾

健康成人に本剤 6~12%^{注)}を吸入させたときの脳波変化は、6%で徐波化の亢進、9%^{注)}で群発抑制が認められたが、12%^{注)}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。

4) 呼吸器系、循環器系への影響(外国健康成人)²²⁾

健康成人に本剤 6~12%^{注)}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。

注): 承認されている本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 薬物動態に関する項目-1. 血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人における F_A と血中濃度³⁾

日本人手術患者 6 例にデスフルラン 6.0%^{注)}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。

注): 承認されている本剤の用法及び用量は、「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。」である。

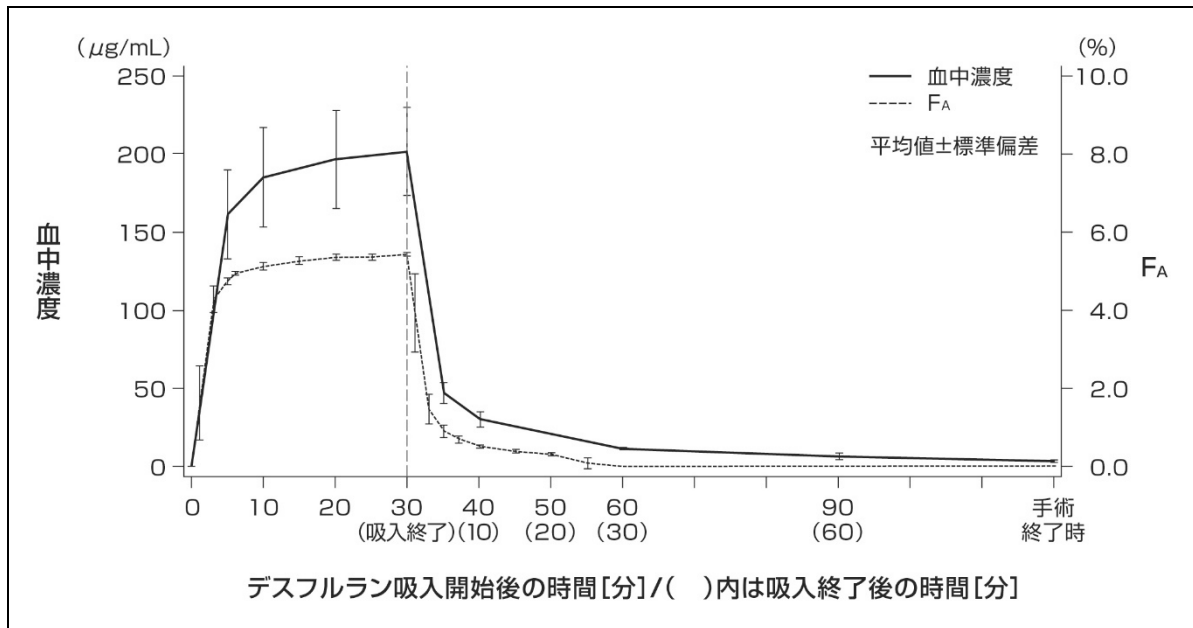
図: 日本人手術患者における血中デスフルラン濃度及び F_A 濃度の推移

表: 日本人手術患者の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} (μg/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} (μg・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

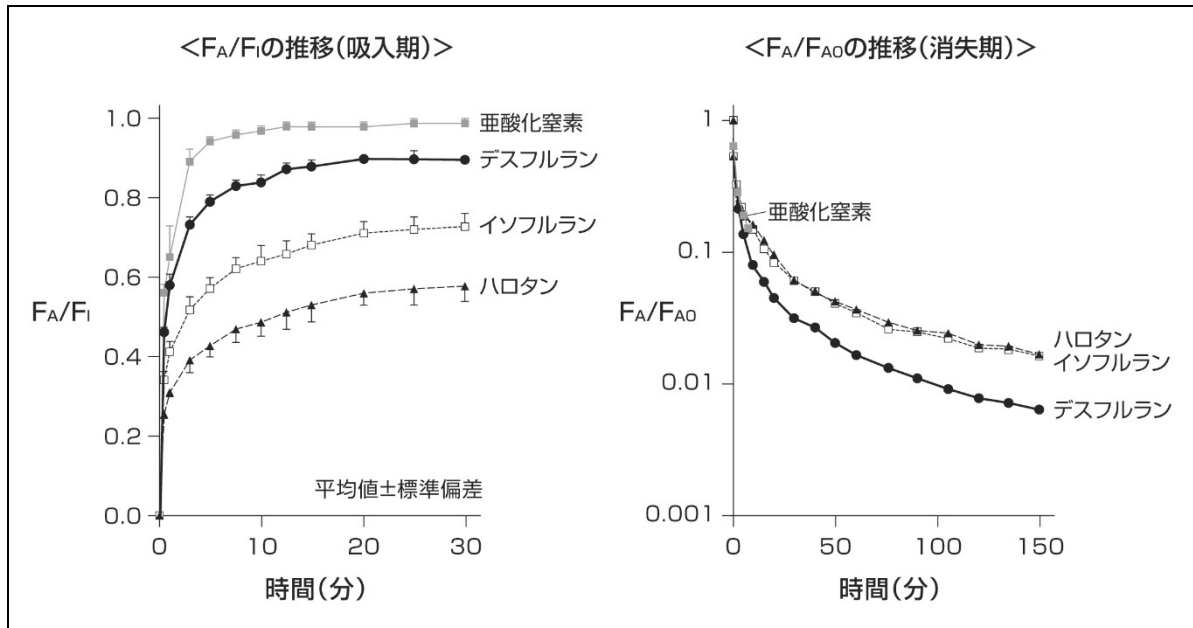
[選択基準: ASA 分類 I、年齢 20 歳以上 45 歳未満、BMI18.5~24.9kg/m²、5 年以上喫煙していない患者]

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%^(注)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た。

注): 承認されている本剤の用法及び用量は、「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。」である。

2) 外国人における F_A/F_I 及び F_A/F_{A0} ²³⁾

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%^{注)}、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。

図: 外国健康成人における F_A/F_I 及び F_A/F_{A0} の推移

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%^{注)}、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 分間吸入した時の F_A/F_I 、 F_A/F_{A0} を算出した。

※: 2015 年 7 月時点で販売終了となっている。

3) 日本人と外国人における、薬物動態の比較^{3,23)}

国内臨床薬理試験ではデスフルラン 6.0%^{注)}を酸素併用下で 30 分間吸入、海外臨床薬理試験ではデスフルラン 2.0%^{注)}を含む混合吸入麻酔薬(0.4%イソフルラン、0.2%ハロタン)を亜酸化窒素併用下で 30 分間吸入と、デスフルランの吸入濃度は異なるが、 F_A/F_I (吸入濃度に対する終末呼気濃度の割合)及び 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)はほぼ同様の推移を示した。したがって、通常臨床で用いられる用量であれば、人種差は大きな影響を及ぼさないことが推察された。

注): 承認されている本剤の用法及び用量は、「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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響**1) 食事の影響**

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII. 安全性（使用上の注意）に関する項目-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ**(1) 解析方法**

吸気及び呼気中デスフルラン濃度を検討した試験の解析には、5コンパートメントモデルを用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析**(1) 解析方法**

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

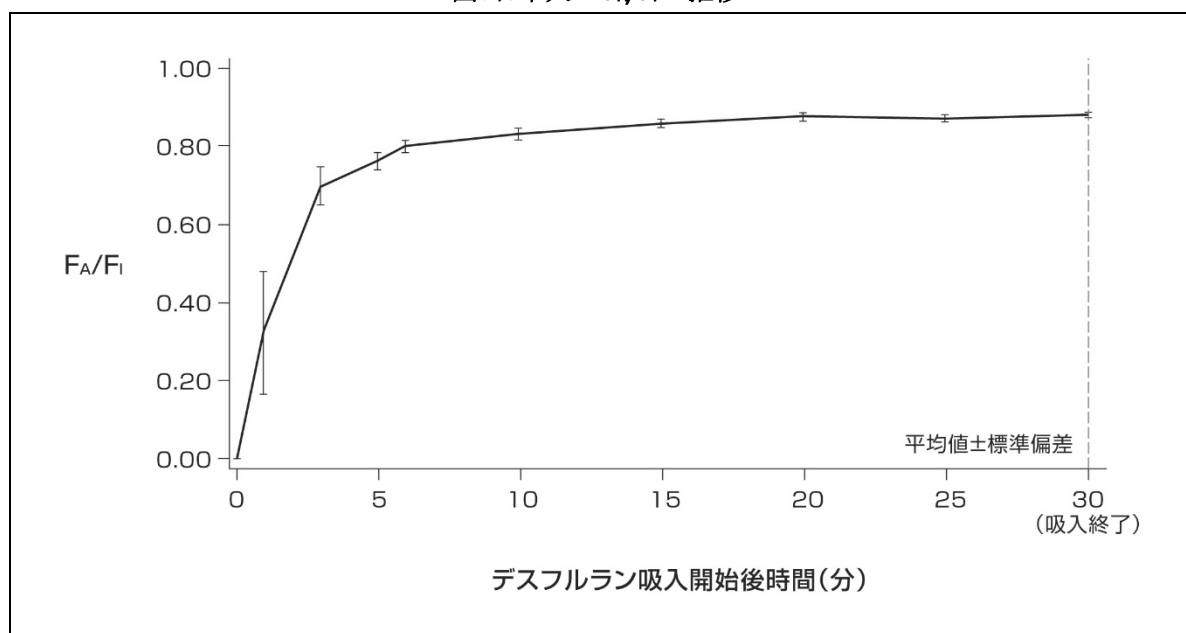
該当資料なし

4. 吸収³⁾

日本人手術患者6例を対象として、プロポフォール等による麻酔導入後、酸素(O₂)併用下でデスフルラン 6.0%^{注)}を30分間吸入させ、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た。

その結果、体内への吸入速度を示す F_A/F_I (吸入濃度に対する終末呼気濃度の割合、平均値±標準偏差)は、吸入開始3分後には 0.702 ± 0.049 まで上昇し、その後プラトーになる傾向を示しながら、吸入開始20分後には 0.887 ± 0.012 、30分後には 0.896 ± 0.008 に到達した。

以上よりデスフルランは、肺より吸入開始後速やかに吸収されることが示唆された。

図:日本人の F_A/F_I の推移

解析対象集団: デスフルランが投与された全ての症例、プロトコールから大きな逸脱がない症例

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、BMI18.5~24.9kg/m²、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、O₂併用下でデスフルラン 6.0%^{注)}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、 F_A/F_I を算出した。

注): 承認されている本剤の用法及び用量は、「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。」である。

5. 分布 (*in vitro*)^{1,2)}

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(平均値±標準偏差)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) であった¹⁾。

なお、ヒト生体試料におけるデスフルランの脳、心臓、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪組織の血液に対する分配係数(平均値±標準偏差)は、それぞれ 1.29 ± 0.05 、 1.29 ± 0.17 、 1.31 ± 0.14 、 0.94 ± 0.13 、 2.02 ± 0.58 、 27.2 ± 3.0 であった²⁾。

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

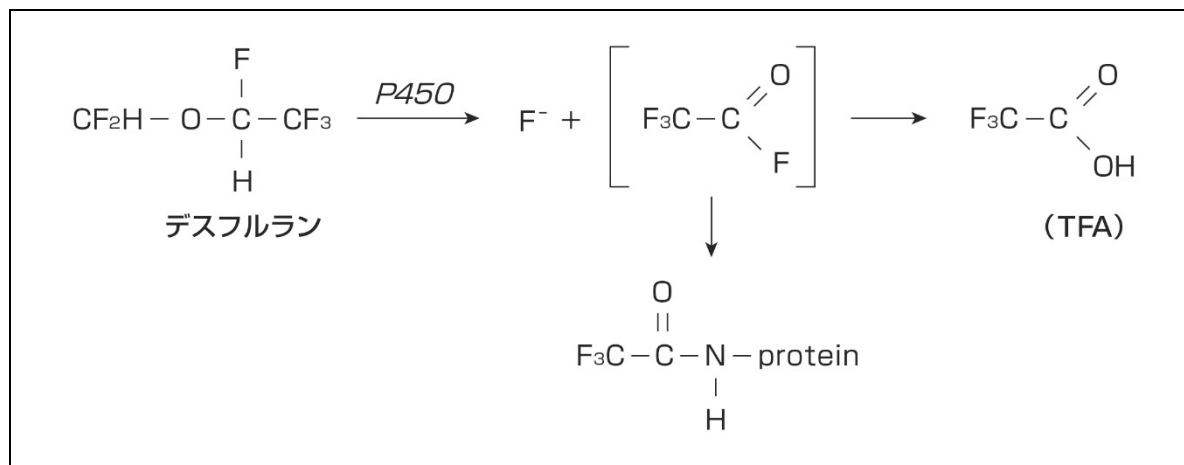
(1) 代謝部位及び代謝経路(手術患者)

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²⁴⁾。

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濃度及びトリフルオロ酢酸(TFA)濃度は共に定量下限^{*})未満であった³⁾。

^{*})血清中無機フッ素イオン濃度の定量下限値:3.92 μ mol/L、血清中TFA濃度の定量下限値:0.500 μ mol/L

図:デスフルランの推定代謝経路(*in vitro*, *in vivo*)²⁵⁾



ACTA Anaesthesiologica Belgica.

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率²⁶⁾

本剤は代謝を受け難いことから、代謝酵素の関与は非常に小さいと推察される。

代謝に関与する酵素の分子種は、CYP450 2E1と考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路:

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²⁴⁾。

排泄率、排泄速度³⁾:

日本人手術患者 6 例を対象として、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%^{注)}を 30 分間吸入させ、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た。

その結果、消失期の 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 \pm 標準偏差) は、吸入終了 5 分後で 0.169 ± 0.027 、30 分後には 0 となった。

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: $25.0\mu\text{mol/L}$)であった。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(平均値 \pm 標準偏差)は、プロポフォール投与直前では $34.633\pm 6.853\mu\text{mol/L}$ (3 例)であったが、吸入終了 24 時間後では $29.300\pm 4.667\mu\text{mol/L}$ (2 例)、投与 7 日目では $28.900\pm 1.572\mu\text{mol/L}$ (3 例)と、デスフルラン吸入後のいずれにおいても吸入前の値を超えることはなかった。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 $1.210\mu\text{mol/L}$ と定量可能であったが、それ以外は全て定量下限未満(定量下限値: $1.00\mu\text{mol/L}$)であった。

以上より、デスフルランは肺より吸収され、吸入量のほぼ全量が未変化体として呼気中に排泄されることが示された。またデスフルラン、代謝物とも蓄積性が認められなかった。

注):承認されている本剤の用法及び用量は、「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。」である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 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

2.2 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。]

(解説)

2.1 一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によりさらに重篤な過敏症状が発現するおそれがある。

本剤又は他のハロゲン化麻酔剤に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤又は他のハロゲン化麻酔剤の投与を避けること。

2.2 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(悪性高熱素因者)には、本剤の投与を避けること。

悪性高熱素因者では、強力な吸入麻酔薬が骨格筋の代謝亢進状態を誘発し、酸素要求量が高くなり、悪性高熱と呼ばれる症候群に至る場合がある。本剤でも、悪性高熱のトリガーとなる可能性が示唆されている。本症候群ではまず高二酸化炭素血症が認められ、筋硬直、頻脈、頻呼吸、チアノーゼ、不整脈、及び/又は血圧変動がみられることがある。急性低酸素症、高二酸化炭素血症、及び血液量減少等の非特異的な徴候は浅麻酔時にも発現することがある。

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。

(解説)

- 8.1 麻酔を行う際の一般的注意事項として設定した。
- 8.2 麻酔を行う際の一般的注意事項として設定した。
- 8.3 麻酔を行う際の一般的注意事項として設定した。
- 8.4 麻酔を行う際の一般的注意事項として設定した。本剤による麻酔後の自動車の運転又はその他危険を伴う機械の操作に対する影響については情報が無いが、全身麻酔後には操作能力が低下する可能性があるため、患者に注意喚起すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者**9.1.1 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。

9.1.2 冠状動脈疾患のある患者

十分な観察を行い、本剤の急激な増量を避けること。心拍数増加や血圧上昇をきたすことがある。

9.1.3 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。
[11.1.3 参照]

9.1.4 胆道疾患のある患者

胆道疾患が増悪するおそれがある。

9.1.5 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。[11.1.1、11.1.2 参照]

9.1.6 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。[11.1.1、11.1.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤は、頭蓋内占拠性病変を有する患者に投与すると、用量依存的に髄液圧(CSFP)を上昇させる可能性がある²⁷⁾。CSFP 上昇が認められるあるいは疑われる患者は、減圧開頭術まで本剤を0.8MAC以下で投与し、バルビツール酸系催眠薬の導入及び過換気療法(低二酸化炭素)を行うこと。脳灌流圧を維持するために、適切な注意を払う必要がある。

- 9.1.2** 冠状動脈疾患のある患者では、心拍数、動脈圧の上昇や交感神経緊張を亢進させることがある²⁸⁾。心筋虚血の予防に対して正常な血行動態を維持するため、本剤の急激な増量を避けること。
- 9.1.3** 海外の市販後に発現した副作用において、心停止、Torsades de pointes、心室不全、心室運動低下等の心臓障害が認められていることから設定した。
- 9.1.4** ハロゲン化麻酔剤の使用により、肝機能障害、黄疸及び死に至る肝臓の壊死が報告されている。これらの症状は過敏症と考えられている。なお、本剤については、肝又は腎機能障害患者での手術を対象とした海外臨床試験(47例)での有害事象の発現状況には、他の疾患との違いは認められなかった。本剤は以前にハロゲン化麻酔剤を使用して感作された患者において、麻酔誘発性肝炎を引き起こす可能性があるため、肝硬変、ウイルス性肝炎又はその他の既存の肝疾患、胆道疾患のある患者には、慎重に投与すること。
- 9.1.5** 本剤を含むハロゲン化麻酔剤の使用により、まれに血清カリウム値が上昇し、術後期の一部に致死性不整脈の発現が報告されている。明らかな筋ジストロフィー、特にデュシェンヌ型筋ジストロフィーが潜在する患者は高カリウム血症を発症しやすいと考えられていることから設定した。また、全例ではないが、スキサメニウム塩化物水和物が併用されている場合に多くみられた。血清クレアチンキナーゼ値の顕著な上昇、ミオグロビン尿を示す尿の変化がみられる場合がある。悪性高熱の症状と類似しているが、筋硬直又は代謝亢進状態の徴候や症状は認められなかった。高カリウム血症及び治療抵抗性不整脈は、早期に積極的に治療し、その後潜在する神経筋疾患の検査を行うことが望ましいとされている。
- 9.1.6** 悪性高熱の原因として、スキサメニウム塩化物水和物の静脈内投与もよく知られていることから設定した。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝疾患が増悪するおそれがある。

(解説)

ハロゲン化麻酔剤の使用により、肝機能障害、黄疸及び死に至る肝臓の壊死が報告されている。これらの症状は過敏症と考えられている。なお、本剤については、肝又は腎機能障害患者での手術を対象とした海外臨床試験(47例)での有害事象の発現状況には、他の疾患との違いは認められなかった。

本剤は以前にハロゲン化麻酔剤を使用して感作された患者において、麻酔誘発性肝炎を引き起こす可能性があるため、肝硬変、ウイルス性肝炎又はその他の既存の肝疾患、胆道疾患のある患者には、慎重に投与すること。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。
- 9.5.2 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。子宮筋を弛緩させる可能性がある。

(解説)

- 9.5.1 海外臨床試験において、無痛経膈分娩の 40 例、子宮内膜搔爬術の 10 例、帝王切開術の 50 例に対して本剤が投与された。検討した患者数が限られているため、産科麻酔における本剤の安全性は確立されていない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- 9.5.2 本剤は、子宮筋弛緩作用があり、子宮胎盤血流を低下させる可能性がある。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

- 9.6.1 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

- 9.6.1 海外臨床試験において、無痛経膈分娩の 40 例、子宮内膜搔爬術の 10 例、帝王切開術の 50 例に対して本剤が投与された。検討した患者数が限られているため、産科麻酔における本剤の安全性は確立されていない。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

- 9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 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。

(解説)

- 9.7.1 国内では小児を対象とした臨床試験を実施しておらず、小児に対する使用経験がないことから、このように記載した。
- 9.7.2 海外では、呼吸器系の有害事象の発現頻度が増加するため、6 歳未満の挿管していない小児における麻酔の維持については承認されていない。6 歳以下の幼児等においてフェイスマスク又はラリンジアルマスクを用いて本剤を麻酔の維持に使用する場合、特に深麻酔下でラリンジアルマスクを外すときに咳嗽、喉頭痙攣、分泌亢進等の呼吸器系の有害事象が発現する可能性が増すため、注意すること。

(8)高齢者

<p>9.8 高齢者 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。</p>
--

(解説)

類薬の使用上の注意に準拠し設定した。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 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、7.0μg/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、7.0~13.0μg/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 ²⁹⁾ 。アドレナリン 7.0μg/kg は 60kg 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。
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。

(解説)

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³⁰⁾。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 7.0μg/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、7.0~13.0μg/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²⁹⁾。

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。

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

a) : 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ニウム塩化物水和物(スキサメニウム)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³¹⁻³⁴⁾。

表: 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	スキサメニウム	ベクロニウム
0.65MAC 60%N ₂ O/O ₂	0.026 ³¹⁾	N/A	N/A
1.25MAC 60%N ₂ O/O ₂	0.018 ³¹⁾	N/A	N/A
1.25MAC 100%O ₂	0.022 ^{32,33)}	0.362 ^{32,33)}	0.019 ³⁴⁾

N/A: データなし

麻酔前投薬

臨床試験において一般的に使用されている麻酔前投薬、又は麻酔中に使用する薬剤(静注剤、及び局所麻酔薬)との間に、臨床的に有意な相互作用は報告されなかった。他剤の体内動態に対する本剤の影響は検討されていない。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[9.1.5、9.1.6 参照]

11.1.2 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。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。[9.1.5、9.1.6 参照]

11.1.3 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。[9.1.3 参照]

11.1.4 横紋筋融解症(頻度不明):

筋肉痛、脱力感、CK 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、急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.5 ショック、アナフィラキシー(頻度不明):

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。

11.1.6 肝機能障害、黄疸(頻度不明):

肝壊死、肝細胞融解性肝炎、AST、ALT 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。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。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。

11.1.7 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。

(解説)

11.1.1 国内臨床試験での発現は認められなかったが、海外及び国内において、本剤の市販後に悪性高熱による重篤な副作用が報告されているため記載した。

11.1.2 国内臨床試験での発現は認められなかったが、海外において、本剤の市販後に高カリウム血症による重篤な副作用が報告されているため記載した。

11.1.3 国内臨床試験での発現は認められなかったが、海外において、本剤の市販後に不整脈による重篤な副作用が報告されているため記載した。

- 11.1.4** 国内臨床試験での発現は認められなかったが、海外において、本剤の市販後に横紋筋融解症による重篤な副作用が報告されているため記載した。
- 11.1.5** 国内臨床試験での発現は認められなかったが、類薬に準じて記載した。また、海外及び国内において、本剤の市販後にショックによる重篤な副作用が報告されている。
- 11.1.6** 国内臨床試験での発現は認められなかったが、海外において、本剤の市販後に肝機能障害、黄疸による重篤な副作用が報告されているため記載した。国内においても、市販後に重篤な肝機能障害が報告されている。
また、CCSIの改訂に伴い、海外文献に基づき、肝機能障害、黄疸に対する注意喚起事項を追記した。
CCSI(Company Core Safety Information:企業中核安全性情報):各国の添付文書の「使用上の注意」の基準となる安全性情報文書。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。
- 11.1.7** 国内臨床試験での発現は認められなかったが、海外及び国内において、本剤の市販後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記載した。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
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 増加、ALT 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 増加

(解説)

手術患者 3 例を対象とした国内第 I / II 相臨床試験⁷⁾、及び手術患者 216 例を対象とした国内第 II / III 相臨床試験^{4.5)}で本剤を投与した 166 例において、2 例以上に認められた副作用及び臨床上重要な副作用(洞性不整脈、頻脈等)を記載した。
また、海外臨床試験における副作用に加えて、海外自発報告で認められている副作用についても併せて記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験においてみられた副作用発現状況

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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁵⁾

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	
			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。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験

1) 自律神経系に及ぼす影響(イヌ)³⁶⁾

雌雄のイヌをプロポフォール 3mg/kg の静脈内投与により導入麻酔し、デスフルランを 1MAC(7%)で 30 分間、続いて 2MAC で 20 分間吸入曝露した。投与前値測定後にプロプラノロール(β 受容体遮断薬)又はアトロピン(抗コリン作用薬)を静脈内投与し、デスフルラン吸入曝露下で交感神経系抑制及び迷走神経系抑制が心拍数に及ぼす影響を検討した。

その結果、覚醒下と比較して、主に迷走神経抑制を介して心拍数を増加させることが示唆された。

2) 平滑筋に及ぼす影響

① ヒト摘出気管支標本に及ぼす影響(*in vitro*)³⁷⁾

肺がん手術患者 30 例から摘出した近位及び遠位気管支標本をデスフルラン(MAC:6%)、イソフルラン(MAC:1.2%)又はハロタン*(MAC:0.75%)の 0.66、1.33、2MAC に曝露させ、カルバコールによる気管支平滑筋収縮に対する各薬剤の影響を検討した。

その結果、デスフルラン、イソフルラン及びハロタンは、カルバコールによる収縮を濃度依存的に弛緩させ、この作用は K_{ATP} チャンネル活性化を介することが示唆された。

② ヒト摘出妊娠子宮筋標本に及ぼす影響(*in vitro*)^{38,39)}

帝王切開分娩女性 106 例から摘出した子宮標本をデスフルラン(MAC:6.0%)、セボフルラン(MAC:2.0%)、イソフルラン(MAC:1.3%)又はハロタン*(MAC:0.75%)の 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0MAC に曝露させ、子宮標本の自発収縮に対する各薬剤の影響を検討した。その結果、デスフルラン、セボフルラン、イソフルラン及びハロタンは、いずれもヒト摘出妊娠子宮筋標本の自発収縮の収縮力及び頻度を濃度依存的に抑制した。

また、帝王切開分娩女性 20 例から摘出した子宮筋標本をデスフルラン(MAC:5.7%)又はセボフルラン(MAC:2.3%)の 0.5、1、2MAC に曝露させ、子宮筋標本のオキシトシン収縮に対する各薬剤の影響を検討した。その結果、ヒト摘出妊娠子宮筋標本のオキシトシン収縮に対し、デスフルラン及びセボフルランはいずれも 0.5、1、2MAC で収縮力及び頻度を濃度依存的に抑制し、2MAC で収縮時間を抑制した。デスフルランの 1MAC における収縮力の抑制は、セボフルランと比較して軽度であった。

※:2015 年 7 月時点で販売終了となっている。

2. 毒性試験⁴⁰⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種	試験項目	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
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

(2) 反復投与毒性試験

動物種	試験項目	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
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	吸入との関連が疑われる毒性所見の発現なし
				5.6%(1MAC)で 3hr/日	
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

(3) 遺伝毒性試験

動物種	試験項目	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
<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～ 20,000 µg/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～ 1,000 µg/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%	

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

動物種	試験項目	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
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 a)	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

a): 妊娠 21 日～分娩日又は授乳 0～4 日を除く

(6) 局所刺激性試験

動物種	試験項目	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
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

(7) その他の特殊毒性

動物種	試験項目	投与方法	投与期間	投与量	試験結果
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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : スープレックス吸入麻酔液 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : デスフルラン 劇薬

2. 有効期間

36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 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。

薬局での取扱い上の留意点について

海外において、医療従事者の医療事故等による浮動性めまい、片頭痛、頻脈性不整脈、動悸、眼の熱傷、一過性失明、脳症、潰瘍性角膜炎、眼充血、視力低下、眼刺激、眼痛、疲労、皮膚灼熱感等が報告されていることから、本剤を取り扱う際には、落下、破損等に注意すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: なし

その他の患者向け資材: なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同効薬: セボフルラン、イソフルラン

7. 国際誕生年月日

1992年9月18日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2011年4月22日	22300AMX00519000	2011年7月19日	2011年7月29日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日:2020年9月9日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年:2011年4月22日～2019年4月21日まで

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省 薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
1119703G1024	1119703G1024	120865801	622086501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Eger II EI.: Anesth Analg. 1987; 66(10): 971-973.
- 2) Yasuda N, et al.: Anesth Analg. 1989; 69(3): 370-373.
- 3) 社内資料: 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)(承認時評価資料)
(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.6)
- 4) 社内資料: 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(承認時評価資料)
(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.18)
- 5) Takeda J, et al.: J Anesth. 2013; 27(3): 468-471.
- 6) American Society of Anesthesiologists. ANESTHESIA GUIDELINES. In: Practice management series, A guide for anesthesia values, 2011 RELATIVE VALUE GUIDE®. USA: 2010. p. ix-xi v
- 7) 社内資料: 手術患者を対象とした BLM-240 の推奨上限濃度で麻酔維持した際の安全性の検討(第 I / II 相臨床試験)
(承認時評価資料)(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.52)
- 8) Bennett JA, et al.: Anesth Analg. 1991; 72: S19.
- 9) McMillan DW, et al.: Anesth Analg. 1991; 72: S179.
- 10) Zwass MS, et al.: Anesthesiology. 1992; 76(3): 373-378.
- 11) 社内資料: 小児外科でのフェイスマスク又はラリンジアルマスクを用いた BLM - 240 及びイソフルラン麻酔の比較試験
(海外試験 32-002)(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.51)
- 12) 社内資料: BLM - 240 再審査報告書 令和 2 年 6 月 10 日
- 13) 社内資料: The minimum alveolar concentration(MAC), maintenance and recovery characteristics of desflurane(I-653) in pediatric patients(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.55)
- 14) 社内資料: Rampil IJ. I-653 MAC study in patients.(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.7)
- 15) Gold MI, et al.: Anesthesiology. 1993; 79(4): 710-714.
- 16) Eger II EI, et al.: Anesth Analg. 1987; 66(10): 974-976.
- 17) Eger II EI, et al.: Anesth Analg. 1987; 66(10): 977-982.
- 18) 社内資料: イヌでの単回吸入毒性試験(試験番号:B051710)(承認時評価資料)(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2)
- 19) 社内資料: イヌでの反復吸入毒性試験(試験番号:B051711)(承認時評価資料)(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2)
- 20) 社内資料: イヌでのテレメトリー法による安全性薬理試験(試験番号:B070722)(承認時評価資料)(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2)
- 21) Rampil IJ, et al.: Anesthesiology. 1991; 74(3): 434-439.
- 22) Cahalan MK, et al.: Anesth Analg. 1991; 73(2): 157-164.
- 23) 社内資料: Desflurane kinetics compared to isoflurane, halothane and N₂O.(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.4)
- 24) Sutton TS, et al.: Anesth Analg. 1991; 73(2): 180-185.
- 25) Kharasch ED: Acta Anaesthesiol Belg. 1996; 47(1): 7-14.
- 26) Njoku D, et al.: Anesth Analg. 1997; 84(1): 173-178.
- 27) Muzzi DA, et al.: Anesthesiology. 1992; 76(5): 720-724.
- 28) Weiskopf RB, et al.: Anesthesiology. 1994; 80(5): 1035-1045.
- 29) Moore MA, et al.: Anesthesiology. 1993; 79(5): 943-947.
- 30) Johnston RR, et al.: Anesth Analg. 1976; 55(5): 709-712.
- 31) Witkowski TA, et al.: Anesthesiology. 1990; 73(3A): A903.
- 32) Caldwell JE, et al.: Anesthesiology. 1991; 74(3): 412-418.
- 33) Caldwell JE, et al.: Anesthesiology. 1990; 73(3A): A860.
- 34) Wright PM, et al.: Anesthesiology. 1995; 82(2): 404-411.
- 35) 社内資料: 安全性薬理試験(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.4)
- 36) Picker O, et al.: Eur J Anaesthesiol. 2003; 20(12): 945-951.
- 37) Mercier FJ, et al.: Eur Respir J. 2002; 20(2): 286-292.
- 38) Yoo KY, et al.: Anesth Analg. 2006; 103(2): 443-447.
- 39) Yildiz K, et al.: Acta Anaesthesiol Scand. 2005; 49(9): 1355-1359.
- 40) 社内資料: 毒性試験の概要文(2011 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国での承認状況

2022年3月現在、デスフルランは米国、中南米、カナダ、欧州諸国、オーストラリア、中国、東南アジア等の80カ国において承認されている。主な国を下表に示す。

国名	承認取得日	販売名
米国	1992年9月18日	Suprane
英国	1993年7月19日	Suprane
フランス	1993年12月24日	Suprane
ドイツ	1994年11月7日	Suprane
イタリア	1995年12月9日	Suprane
アラブ首長国連邦	1996年4月15日	Suprane
カナダ	1996年12月3日	Suprane
中国	1997年7月5日	Suprane
オーストラリア	1997年7月28日	Suprane
インド	2006年2月23日	Suprane

(2) 米国における発売状況

米国における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、本邦での承認状況とは異なる。米国における承認等の状況を下表に示す。

表: 米国における承認等の状況

2022年6月現在

販売名	SUPRANE
会社名	製造元: バクスターヘルスケアコーポレーション
承認年月日	1992年9月18日
剤型	吸入用揮発性液剤
効能又は効果	<p>1. 麻酔の導入 a) SUPRANE (desflurane、USP) は、吸入麻酔薬として成人の麻酔導入のために入院中又は外来での手術の際に適応となる。SUPRANE は、中等度～重度の上気道有害事象の発現率が高いため、吸入麻酔薬として小児患者の麻酔導入 ^{b)} に使用することは禁忌である。</p> <p>2. 麻酔の維持 SUPRANE は、吸入麻酔薬として成人及び小児患者 ^{b)} の麻酔維持のために入院中又は外来での手術の際に適応となる。SUPRANE は、SUPRANE 以外の薬剤による麻酔導入と気管挿管後の幼児及び小児の麻酔維持に適応となる。SUPRANE は、咳嗽、喉頭痙攣及び分泌物増加等の呼吸器系副作用の発現率が高いため、挿管していない小児の麻酔維持用には承認されていない【警告及び注意事項 (5.3) と臨床試験 (14.5) を参照】。 ^{b)}</p>
用法及び用量 (抜粋)	<p>全身麻酔の実施に関してトレーニングを受けた者のみが SUPRANE を使用すること。desflurane 用に特別に設計され、指定された気化器のみを使用すること。気道確保、人工呼吸、酸素富化及び心肺蘇生のための設備が直ちに使用できるようにしておくこと。</p> <p>SUPRANE は吸入により投与する。全身麻酔の実施は、患者ごとの反応に応じて調整すること。SUPRANE による麻酔深度が深まると、低血圧及び呼吸抑制が増大する。高齢者では MAC が低下し、亜酸化窒素 (N₂O) の併用によっても低下する。これに応じて用量を調整すること。</p> <p>1. 麻酔前投薬 前投薬の必要性及び使用薬剤の決定は患者ごとに行う。臨床試験においては SUPRANE 投与群の多くは、オピオイドとベンゾジゼピンの両方又はいずれかを静脈内に前投与された。</p> <p>2. 麻酔導入 a) 成人での麻酔導入にはオピオイドによる前投与を行った場合と行わなかった場合があったが、SUPRANE の開始濃度は主に 3% であり、2～3 回の呼吸ごとに 0.5～1.0% ずつ増量された。N₂O 併用の有無にかかわらず、4～11% の呼気終末濃度で 2～4 分以内に麻酔状態となった。SUPRANE を主要導入剤として使用した場合、上気道刺激に関連した有害事象 (無呼吸、息こらえ、喉頭痙攣、咳嗽及び分泌物増加) の発現率が高かった。麻酔導入中の酸化ヘモグロビン脱飽和 (SpO₂ < 90%) の発現率は、成人全体で 6% であった【副作用 (6.1) を参照】。チオペンタール及びプロポフォル等の静脈内麻酔薬を用いて成人での麻酔導入後、酸素 (O₂) 又は N₂O/O₂ をキャリアーガスとして SUPRANE を約 0.5～1MAC より開始することができる。</p> <p>3. 麻酔維持 成人での外科手術に適切な麻酔深度は、SUPRANE の 2.5～8.5% ^{b)} の濃度により、N₂O 併用の有無にかかわらず維持できる。小児での外科手術に適切な麻酔深度は、外科的レベルの麻酔を SUPRANE の 5.2～10% 濃度により、N₂O 併用の有無にかかわらず維持できる。 ^{b)}</p>

表中の a): 本邦では、麻酔導入での使用について承認を得ていない。

本邦における効能又は効果に関連する注意は、「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。」である。

表中の b): 本邦では、乳児や小児での使用について承認を得ていない。本邦におけるデスフルランの小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

表中の c): 本邦で承認されている用法及び用量は、「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。」である。

Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: SUPRANE 03/01/2019
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020118s022,s023lbl.pdf 2022/6/20 参照

2. 海外における臨床支援情報

＜小児等に関する海外情報＞

米国添付文書における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、本邦での承認状況^{注)}とは異なる。

8.4 Pediatric Use

Respiratory Adverse Reactions in Pediatric Patients

SUPRANE is indicated for maintenance of anesthesia in infants and children after induction of anesthesia with agents other than SUPRANE, and tracheal intubation.

Is not approved for maintenance of anesthesia in non-intubated children due to an increased incidence of respiratory adverse reactions, including coughing (26%), laryngospasm (13%) and secretions (12%) [*See Clinical Studies (14.5)*].

Children, particularly if 6 years old or younger, who are under an anesthetic maintenance of SUPRANE delivered via laryngeal mask airway (LMA™ mask) are at increased risk for adverse respiratory reactions, e.g., coughing and laryngospasm, especially with removal of the laryngeal mask airway under deep anesthesia [*See Clinical Studies (14.5)*]. Therefore, closely monitor these patients for signs and symptoms associated with laryngospasm and treat accordingly.

When SUPRANE is used for maintenance of anesthesia in children with asthma or a history of recent upper airway infection, there is an increased risk for airway narrowing and increases in airway resistance. Therefore, closely monitor these patients for signs and symptoms associated with airway narrowing and treat accordingly.

Published juvenile animal studies demonstrate that the administration of anesthetic and sedation drugs, such as SUPRANE, that either block NMDA receptors or potentiate the activity of GABA during the period of rapid brain growth or synaptogenesis, results in widespread neuronal and oligodendrocyte cell loss in the developing brain and alterations in synaptic morphology and neurogenesis. Based on comparisons across species, the window of vulnerability to these changes is believed to correlate with exposures in the third trimester of gestation through the first several months of life, but may extend out to approximately 3 years of age in humans.

In primates, exposure to 3 hours of ketamine that produced a light surgical plane of anesthesia did not increase neuronal cell loss, however, treatment regimens of 5 hours or longer of isoflurane increased neuronal cell loss. Data from isoflurane-treated rodents and ketamine-treated primates suggest that the neuronal and oligodendrocyte cell losses are associated with prolonged cognitive deficits in learning and memory. The clinical significance of these nonclinical findings is not known, and healthcare providers should balance the benefits of appropriate anesthesia in pregnant women, neonates, and young children who require procedures with the potential risks suggested by the nonclinical data [*See Warnings and Precautions (5.6), Use in Specific Populations (8.1), and Nonclinical Toxicology (13.2)*].

14.5 Pediatric Surgery

In a clinical safety trial conducted in children aged 2 to 16 years (mean 7.4 years), following induction with another agent, SUPRANE and isoflurane (in N₂O/O₂) were compared when delivered via face mask or laryngeal mask airway (LMA™ mask) for maintenance of anesthesia, after induction with intravenous propofol or inhaled sevoflurane, in order to assess the relative incidence of respiratory adverse events.

**Maintenance in Nonintubated Pediatric Patients
(Face Mask or LMA™ mask Used; N=300)
All Respiratory Events* (>1% of All Pediatric Patients)**

	All Ages (N=300)	2-6 yr (N=150)	7-11 yr (N=81)	12-16 yr (N=69)
Any respiratory events	39%	42%	33%	39%
Airway obstruction	4%	5%	4%	3%
Breath-holding	3%	2%	3%	4%
Coughing	26%	33%	19%	22%
Laryngospasm	13%	16%	7%	13%
Secretion	12%	13%	10%	12%
Non-specific desaturation	2%	2%	1%	1%

* Minor, moderate and severe respiratory events

SUPRANE was associated with higher rates (compared with isoflurane) of coughing, laryngospasm and secretions with an overall rate of respiratory events of 39%. Of the pediatric patients exposed to desflurane, 5% experienced severe laryngospasm (associated with significant desaturation; i.e. SpO₂ of <90% for >15 seconds, or requiring succinylcholine), across all ages, 2-16 years old. Individual age group incidences of severe laryngospasm were 9% for 2-6 years old, 1% for 7-11 years old, and 1% for 12-16 years old. Removal of LMA™ mask under deep anesthesia (MAC range 0.6 – 2.3 with a mean of 1.12 MAC) was associated with a further increase in frequency of respiratory adverse events as compared to awake LMA™ mask removal or LMA™ mask removal under deep anesthesia with the comparator. The frequency and severity of non-respiratory adverse events were comparable between the two groups.

The incidence of respiratory events under these conditions was highest in children aged 2-6 years. Therefore, similar studies in children under the age of 2 years were not initiated.

Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: SUPRANE 03/01/2019
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020118s022,s023lbl.pdf 2022/6/20 参照

注) : 本邦における「小児等への投与」は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

Baxter、Suprane 及びスープレンはバクスターインターナショナルインクの登録商標です

Baxter

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

問い合わせ先

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 : 03-6204-3900

2022 年 9 月作成
JP-PH49-220030-Ver1.0