

審議結果報告書

平成 23 年 2 月 1 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スープレン吸入麻酔液
[一 般 名] デスフルラン
[申 請 者] バクスター株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 10 月 14 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 1 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

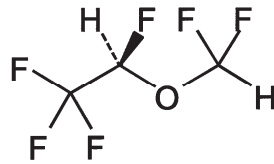
審査報告書

平成 23 年 1 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] スープレン吸入麻酔液
[一般名] デスフルラン
[申請者名] バクスター株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 10 月 14 日
[剤形・含量] 1 mL 中にデスフルラン 1 mL を含有する吸入麻酔液
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



及び鏡像異性体

分子式： $C_3H_2F_6O$

分子量： 168.04

化学名：

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

(英名) (2RS)-2-(Difluoromethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoroethane

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 23 年 1 月 12 日

[販 売 名] スープレックス吸入麻酔液
[一 般 名] デスフルラン
[申 請 者 名] バクスター株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 10 月 14 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の全身麻酔の維持に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤の心血管系の有害事象、手術領域別の有効性及び安全性、吸入時間及び濃度と安全性との関係等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 全身麻酔の維持
[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。

審査報告 (1)

平成 22 年 11 月 17 日作成

I. 申請品目

[販売名]	スプレイン吸入麻酔液 (申請時)
[一般名]	デスフルラン
[申請者名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 14 日
[剤形・含量]	1 mL 中にデスフルラン 1 mL を含有する吸入麻酔液
[申請時効能・効果]	全身麻酔
[申請時用法・用量]	成人において、プロポフォール等の静脈麻酔薬を用いた麻酔導入後、本剤約 3～6 %の濃度で麻酔維持を開始する。外科的手術に適切な麻酔深度は、亜酸化窒素併用の有無にかかわらず、通常 2.5～8.5 %で維持することができる。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるデスフルラン (本薬) は、Airoco Inc. (米国) で合成されたハロゲン化吸入麻酔薬であり、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。

海外においては、1988 年 9 月より臨床試験が開始され、1992 年 9 月に米国で承認されて以来、2009 年 9 月現在、欧州等の 67 ヶ国で全身麻酔の導入¹⁾ 及び維持に対して承認されている。

本邦においては、2000 年 10 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、全身麻酔に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

全身麻酔を効能・効果として有する類薬として、セボフルラン (販売名: セボフレン[®])、イソフルラン (販売名: フォーレン[®]、エスカイン[®])、ハロタン (販売名: フローセン[®]) が承認されている。

なお、本剤の販売名については、リスクマネジメントの観点から、「スプレイン吸入麻酔液」に変更されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるデスフルラン (本薬) は、無色澄明の液であり、一般特性として性状 (外観)、溶解性、pH、分配係数、旋光度、沸点及び蒸気圧が検討されている。

¹⁾ 小児における全身麻酔の導入は、上気道の有害事象の発現頻度が高いため、承認されていない。

原薬の製造工程は、**██████████** (████) 及び **██████████** (████) を出発物質として、第一工程 (██████████ 工程)、第二工程 (██████████ 工程) 及び第三工程 (██████████ 工程)²⁾ からなる。すべての工程が重要工程とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されており、また **██████████** 工程が設定されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、████) 及び異性体により確認され、化学構造上に 1 個の不斉炭素 **██████████** であることが確認されている。不純物としては、類縁物質、残留溶媒及び無機化合物が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR)、pH、純度試験 (フッ化物 < **██████████** >、**██████████** < **██████████** >、**██████████** < **██████████** >)、類縁物質 < ガスクロマトグラフィー; GC >、残留溶媒 [**██████████**、**██████████**、**██████████** < GC >]、不揮発性残留物 < 乾燥重量測定法 > 及び含量 (GC) が設定されている。類縁物質については、イソフルラン、IMP-1*、IMP-2*、IMP-3* 及び総量が設定されており、審査の過程で IMP-3* の規格値 (████ %以下) が実測値に基づき安全性の確認の閾値以下 (████ %以下) に変更された。なお、イソフルランについては、ラット反復吸入毒性試験 (参考 4.2.3.1-1) が実施され、規格値上限 (████ %) の約 90 倍以上³⁾ の安全域が確認されており、また当該規格値で遺伝毒性を発現する可能性は極めて低いと考えられている (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

原薬の安定性については、原薬は単離保存されず、製剤まで一貫して製造されることから、原薬の安定性試験は実施されていない。

(2) 製剤

製剤は、添加物を含有せず、原薬 240 mL を圧着式バルブ (██████████ ██████████ ██████████ ██████████) を付帯した褐色ガラス瓶 (250 mL、破損防止のため外側はプラスチックでコーティング) に充填した製剤であり、専用の気化器を用いて吸入される⁴⁾。

製剤の製造工程は、原薬の製造工程に引き続き、第四工程 (充てん工程) 及び第五工程 (表示・包装工程) からなる。

²⁾ 開発の過程において、第三工程 (██████████ 工程) における原材料の **██████████** が変更されたが、当該変更前後の製造方法により製造された原薬の不純物プロファイルに差異は認められず、品質への影響はないことが確認されている。なお、臨床試験に用いられた製剤の製造に使用された原薬はいずれも変更後の製造方法により製造されたものであり、変更前の製造方法により製造された原薬は非臨床における生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1-1、参考 4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-3、参考 4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-4、4.2.3.5.3-1) に使用された。

³⁾ ラットにイソフルラン 1.36 % を 3 時間ずつ、週 3 回、8 週間 (合計 72 時間) 頭部曝露により吸入させたとき、毒性所見は認められず、このときの濃度は本剤の臨床最高用量 (7.6 %) に含有するイソフルラン濃度 (7.6 % × **██████████** = **██████████** %) の約 90 倍、このときの曝露量 (1.36 % × 72 時間 = 97.9 % × 時間) は本剤の臨床最高用量 (7.6 %) を 3 時間 (平均麻酔時間) 吸入したとき (7.6 % × **██████████** × 3 時間 = **██████████** % × 時間) の約 **██████████** 倍に相当する。

⁴⁾ 本邦において、本剤専用の気化器として D-Vapor (██████████)、エイシス (GE ヘルスケア・ジャパン株式会社) 及び Tec 6 プラス気化器 (██████████) が申請されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR）、pH、純度試験（類縁物質<GC>、残留溶媒 []、 []、 [] <GC>）、実重量及び含量（GC）が設定されている。類縁物質については、イソフルラン、IMP-3* 及び総量が設定されている。フッ化物、 [] 及び不揮発性残留物については、検討されたが、規格及び試験方法として設定されておらず、微生物限度試験については、製剤中で微生物は生存できないため、設定されていない。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された密栓（圧着式バルブ）付褐色ガラス瓶包装品を用いて、長期保存試験（25±2℃/60±5%RH、正立、36ヶ月、30±2℃/なりゆき湿度、倒立、36ヶ月）及び加速試験（40±2℃/75±5%RH、褐色ガラス瓶、正立、6ヶ月）が実施された。また、苛酷試験（光<25±2℃/なりゆき湿度、透明ガラス瓶、褐色ガラス瓶又は褐色ガラス瓶/アルミ箔、総照度120万lux・h+総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上、正立>、熱<60±2℃/50±5%RH、褐色ガラス瓶、正立、3ヶ月>）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、確認試験（IR、GC）、pH、純度試験（ [] < [] >、 [] < [] >、類縁物質<GC>、残留溶媒 []、 []、 [] <GC>）、不揮発性残留物<乾燥重量測定法>、実重量、重量損失、質量偏差試験及び含量（GC）が測定項目⁵⁾であった。その結果、苛酷試験（熱）ではpHの上昇が認められたが、規格値の範囲内であり、その他の試験及び測定項目において経時的変化は認められなかった。

以上の結果から、製剤（密栓付褐色ガラス瓶包装品）の貯蔵方法及び有効期間は、室温で36ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、海外（米国及び欧州）では、原薬の規格及び試験方法として、類縁物質である

IMP-4*

IMP-5*

IMP-6*

及び IMP-7*

が設定されていることから、これらが本邦において不要と判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、 [] は [] 反応（第一工程）で生じる合成中間体、 [] は [] 反応（第二工程）で生じる副反応物、 [] 及び [] は [] 反応（第三工程）で生じる副反応物であり、いずれも工程内管理項目として設定して管理していること、原薬のロット分析結果ではほとんどが定量下限以下であり、いずれも構造決定の必要な閾値（ [] %）以下であったこと、製剤の保存期間中に増加が認められないことから、原薬及び製剤のいずれにおいても、類縁物質総量として管理し、個別規格として設定する必要はないと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、原薬の規格及び試験方法、並びに製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法、有効期間は適切であると判断した。

⁵⁾ 確認試験（GC）は苛酷試験（熱）でのみ、重量損失は苛酷試験（光）でのみ測定された。また、長期保存試験（30±2℃/なりゆき湿度、倒立、24ヶ月）及び苛酷試験（熱）では、確認試験（IR）、純度試験（ [] ）、実重量、質量偏差試験は測定されず、さらに長期保存試験（30±2℃/なりゆき湿度、倒立、24ヶ月）では純度試験（不揮発性残留物）も測定されなかった。なお、残留溶媒は類縁物質の項目の一部として測定された。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

3. 非臨床に関する資料

吸入麻酔薬（本薬を含む）の投与量は、吸入濃度（%）又は最小肺胞内濃度（Minimum alveolar concentration; MAC⁶⁾）比⁷⁾（MAC）で示している。

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）効力を裏付ける試験

1) 麻酔作用

ラットに本薬を吸入したとき、尾クランプ刺激に対する反応を指標とした MAC は、正常体温（約 38℃）で $5.72 \pm 0.40\%$ であった（参考 4.3-1: Eger EI II et al, *Anesth Analg*, 66: 974-976, 1987）。

ウサギ及びイヌに本薬を吸入したとき、尾クランプ刺激に対する反応を指標とした MAC はそれぞれ $8.9 \pm 0.3\%$ 及び $7.2 \pm 1.0\%$ であった（参考 4.3-2: Doorley BM et al, *Anesthesiology*, 69: 89-91, 1988）。

2) 麻酔からの覚醒/回復時間

ラットに本薬、セボフルラン、イソフルラン及びハロタン（MAC: 5.7、2.5、1.4 及び 1.1%）をそれぞれ 0.4（本薬を除く）、0.8 及び 1.2 MAC で 2 時間、並びに 1.6 MAC で 0.5、1 及び 2 時間吸入したとき、正向反射回復時間及びロタロッド試験により正常姿勢を 60 秒間維持できるまでの時間は、いずれも本薬が最も短く、次いでセボフルラン、イソフルラン、ハロタンの順序であった（参考 4.3-3: Eger EI II et al, *Anesth Analg*, 66: 977-982, 1987）。

イヌにプロポフォール（静脈内投与<i.v.>）で麻酔導入後、強制換気下で本薬及びセボフルラン（MAC: 7.2 及び 2.4%）をそれぞれ 1.5 及び 2.5 MAC で 3 時間吸入したとき、気管チューブ抜管までの時間⁸⁾ は、本薬 1.5 及び 2.5 MAC でいずれも 5 分、セボフルラン 1.5 及び 2.5 MAC でそれぞれ 26 及び 36 分であった（4.2.3.1-2）。

イヌにプロポフォール（i.v.）による麻酔導入後、強制換気下で本薬（MAC: 8%）を 1、1.5 及び 2 MAC、並びにセボフルラン（MAC: 2.5%）を 2 MAC で 1 時間/日、28 日間（合計 28 時間）反復吸入したとき、気管チューブ抜管までの時間⁸⁾ は、本薬 1、1.5 及び 2 MAC でそれぞれ 7、11 及び 14 分、セボフルラン 2 MAC で 24 分であった（4.2.3.2-3）。

イヌにプロポフォール（i.v.）による麻酔導入後、強制換気下で本薬及びセボフルラン（MAC: 8 及び 2.5%）をそれぞれ 1、1.5 及び 2.5 MAC で 3 時間吸入したとき、気管チューブ抜管までの時間⁸⁾

⁶⁾ 最小肺胞内濃度（Minimum alveolar concentration; MAC）とは、疼痛刺激に対する反応が 50% のヒト又は動物で消失する吸入麻酔薬の濃度を示し、ヒトでは標準的な外科的切開が行われたときに 50% の患者に体動が認められないときの濃度を指す。通例、疼痛刺激に対して反応を示す最大濃度と反応を示さない最小濃度の中間値により算出される。また、吸入麻酔薬の投与量（濃度）は、当該濃度との比（単位: MAC）を指標として示される。

⁷⁾ 非臨床試験における吸入麻酔薬の MAC は、本薬の麻酔作用を検討した試験（参考 4.3-1、参考 4.3-2）、ラット反復吸入毒性試験（4.2.3.2-1、4.2.3.2-2）、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.2-4、4.2.3.5.3-1）を除き、いずれも公表文献での報告値が引用され、当該 MAC に基づき吸入濃度が規定された。

⁸⁾ 気管チューブは、連続する自発呼吸が出現し、体動が認められた時点で抜管すると設定された。

は、本薬 1、1.5 及び 2.5 MAC でそれぞれ 3.5、7.8 及び 3.0 分、セボフルラン 1、1.5 及び 2.5 MAC でそれぞれ 8.3、11.8 及び 16.0 分であった (4.2.1.3-1)。

3) 作用機序

①GABA_A 受容体に対する作用

GABA_A 受容体を発現させたヒト胎児腎細胞由来細胞 (HEK293 細胞) において、本薬、セボフルラン及びイソフルラン (いずれも 0.03~2 mM) は、いずれも野生型受容体 ($\alpha_1\beta_2\gamma_2$ 及び $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ サブユニット) 及び β サブユニットの変異型受容体 ($\alpha_1\beta_2(N265W)\gamma_2$ サブユニット) の GABA 誘発電流を濃度依存的に増強したが、 α サブユニットの変異型受容体 ($\alpha_1(S270W)\beta_2\gamma_2$ 及び $\alpha_2(S270I)\beta_3\gamma_2$ サブユニット) の GABA 誘発電流にはほとんど影響を及ぼさなかった (参考 4.3-6: Nishikawa K et al, *Anesthesiology*, 99: 678-684, 2003)。

②TRESK に対する作用

ヒト脊髄由来のタンデムポア型カリウムチャネルの一つである Tandem pore domain weak inward rectifying channel-related spinal cord K channel (TRESK) を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞において、本薬、セボフルラン、イソフルラン及びハロタンは TRESK を介する電流を濃度依存的に増強し、50%有効濃度 (EC₅₀、平均値 ± 標準誤差) はそれぞれ 658 ± 138、224 ± 35、162 ± 32 及び 300 ± 29 $\mu\text{mol/L}$ であった (参考 4.3-7: Liu C et al, *Anesth Analg*, 99: 1715-1722, 2004)。

(2) 副次的薬理試験

1) 自律神経系に対する作用

イヌにプロポフォール (i.v.) による麻酔導入後、強制換気下で本薬 (MAC: 7%) を 1 MAC で 30 分間、次いで 2 MAC で 20 分間吸入したとき、本薬は心拍数を増加させ、その作用はプロプラノロール (2 mg/kg を静脈内投与後、1 mg/kg/時で持続投与) 処置により抑制されなかったが、アトロピン (0.1 mg/kg を静脈内投与後、0.05 mg/kg/時で持続投与) 処置により抑制された (参考 4.3-8: Picker O et al, *Eur J Anaesthesiol*, 20: 945-951, 2003)。

2) 平滑筋に対する作用

内皮除去ラット摘出胸大動脈リング標本において、本薬 (MAC: 5.7%) 1 及び 2 MAC はフェニレフリンによる収縮を増強した。また、内皮存在下のラット摘出胸大動脈リング標本において、本薬 2 及び 3 MAC はフェニレフリンによる収縮を増強し、この作用は一酸化窒素合成阻害剤の存在下でも認められた (参考 4.3-9: Griffin MJ et al, *Can J Anaesth*, 48: 361-368, 2001)。

イヌ摘出近位及び遠位気道標本において、本薬及びハロタン (MAC: 7.2 及び 0.88%) それぞれ 0.9、1.9 及び 2.8 MAC は、いずれもアセチルコリンによる収縮を濃度依存的に抑制した (参考 4.3-10: Mazzeo AJ et al, *Br J Anaesth*, 76, 841-846, 1996)。

ヒト摘出近位及び遠位気管支標本において、本薬、イソフルラン及びハロタン (MAC: 6、1.2 及び 0.75%) それぞれ 0.66、1.33 及び 2 MAC は、いずれもカルバコールによる収縮を濃度依存的に抑制した (参考 4.3-11: Mercier FJ et al, *Eur Respir J*, 20: 286-292, 2002)。

ラット摘出妊娠子宮標本において、本薬及びセボフルラン (MAC: 5.7 及び 2.3%) それぞれ 0.5、1 及び 2 MAC は、いずれも自発収縮力、自発収縮時間及び自発収縮頻度、並びにオキシトシンによ

る収縮力、収縮時間及び収縮頻度を濃度依存的に抑制した（参考 4.3-12: Dogru K et al, *Int J Obstet Anesth*, 12: 74-78, 2003、参考 4.3-13: Gultekin H et al, *Adv Ther*, 23: 39-46, 2006）。

ヒト摘出妊娠子宮標本において、本薬、セボフルラン、イソフルラン及びハロタン（MAC: 6.0、2.0、1.3 及び 0.75 %）それぞれ 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 及び 3.0 MAC は、いずれも自発収縮力及び自発収縮頻度を濃度依存的に抑制し、この作用はカルシウム活性化 K^+ チャンネル阻害剤であるテトラエチルアンモニウム (10^{-3} M) により抑制されなかった。また本薬及びセボフルラン（MAC: 5.7 及び 2.3 %）それぞれ 0.5、1 及び 2 MAC は、いずれもオキシトシンによる収縮力及び収縮頻度を濃度依存的に抑制した（参考 4.3-14: Yoo KY et al, *Anesth Analg*, 103: 443-447, 2006、参考 4.3-15: Yildiz K et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 49: 1355-1359, 2005）。

(3) 安全性薬理試験

1) 一般状態及び中枢神経系に及ぼす影響

イヌに強制換気下で本薬（MAC: 7.2 %）1.5 及び 2.5 MAC で 3 時間吸入したとき、2.5 MAC では 3 例中 1 例で心拍数低下のため、投与を中止した。他の 2 例では投与終了後 24 時間までに傾眠、嗜眠、眼瞼下垂、瞬膜の弛緩、もうろう状態、歩行失調及び流涎が認められたが、いずれも翌日に消失した（4.2.3.1-2）。

ラットにハロタン（吸入）による麻酔導入後、強制換気下で本薬、セボフルラン、イソフルラン及びハロタン（MAC: 6.0、1.97、1.46 及び 1.03 %）をそれぞれ 1.25、1.5 及び 1.75 MAC で 10 分間吸入したとき、脳波におけるバーストサプレッション比（Burst suppression ratio; BSR）は、本薬及びセボフルランでは濃度依存的に増加し、イソフルランはすべての濃度ではほぼ 100 %であったが、ハロタンではいずれの濃度でもバーストサプレッションは認められなかった⁹⁾（参考 4.3-4: Murrell JC et al, *Lab Anim*, 42: 161-170, 2008）。

イヌにハロタン（吸入）による麻酔導入後、強制換気下で本薬（MAC: 7.0 %）を 0.5、1.0、1.5 及び 2.0 MAC で 40 分間吸入したとき、脳波は 0.5 MAC で低振幅速波、1.0 MAC で高振幅徐波、1.5 MAC で速波を伴う平坦化傾向、2.0 MAC で多棘波を伴う平坦化が認められ、脳血流量は 0.5～1.5 MAC で増加、2.0 MAC では減少傾向を示し、脳内酸素代謝率は吸入濃度の増加に伴い減少した⁹⁾（参考 4.3-5: Lutz LJ et al, *Anesthesiology*, 73: 125-131, 1990）。

悪性高熱感受性ブタに本薬、イソフルラン及びハロタン（MAC: 10.0、2.0 及び 1.3 %）を 7～10 日間の間隔を空けて、それぞれ 1 及び 2 MAC の順に各 60 分間、継続して合計 120 分間、悪性高熱（動脈血二酸化炭素分圧 70 mmHg）が誘起されるまで吸入したとき、悪性高熱誘起に要する時間は各薬剤でそれぞれ 65 ± 28 、 48 ± 24 及び 20 ± 5 分であった（参考 4.3-20: Wedel DJ et al, *Anesthesiology*, 78: 1138-1144, 1993）

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

イヌにプロポフォール（i.v.）による麻酔導入後、強制換気下で本薬及びセボフルラン（MAC: 8 及び 2.5 %）をそれぞれ 1、1.5 及び 2.5 MAC の順に各 3 時間、7 日間の間隔を空けて吸入したとき、

⁹⁾ ラット（参考 4.3-4: Murrell JC et al, *Lab Anim*, 42: 161-170, 2008）及びイヌ（参考 4.3-5: Lutz LJ et al, *Anesthesiology*, 73: 125-131, 1990）における本薬の脳波に及ぼす影響は、提出された資料では効力を裏付ける試験の一部と位置づけられているが、本報告書では脳代謝に関する影響と併せて、中枢神経系に及ぼす影響に関する安全性薬理試験の成績として記載した。

本薬 2.5 MAC で 4 例中 1 例が吸入開始後 2 時間 25 分に血圧低下及び心拍数低下により死亡した。いずれの薬剤も吸入中に血圧低下、吸入終了後 15 分～2 時間に血圧上昇が濃度依存的に認められ、吸入開始後 1 時間から吸入終了後 2 時間にかけて心拍数増加が認められたが、吸入終了後の血圧上昇は本剤で顕著であった。心電図において、いずれの薬剤も 1 及び 1.5 MAC で吸入開始後 1 時間から吸入終了直後にかけて散発的な QTc 延長が認められ、2.5 MAC で吸入開始後 2.5 時間及び吸入終了直後に PR 間隔の延長が認められた。QTc 延長は本薬 2.5 MAC では認められなかったが、本薬 1 及び 1.5 MAC での延長の程度はセボフルラン 1 及び 1.5 MAC と比較して顕著であった。いずれの薬剤も吸入終了後 0.5～24 時間に呼吸数の増加、吸入開始後 1 時間から吸入終了後 1 時間に動脈血中酸素分圧 (pO_2) の増加等が認められたが、人工呼吸及び気管チューブ抜管に伴う変動と考えられている (4.2.1.3-1)。

イヌにプロポフォール (i.v.) による麻酔導入後、強制換気下で本薬及びセボフルラン (MAC: 8 及び 2.5 %) を 1、1.5 及び 2.5 MAC の順に各 1 時間、継続して合計 3 時間吸入したとき、いずれの薬剤も血圧低下、左心室収縮期圧低下、左心室内圧上昇最大速度 (LVdP/dt_{max}) 低下、心拍数減少、心拍出量減少、左心室拡張末期圧上昇、心電図 PR 間隔延長が濃度依存的に認められた。本薬ではセボフルランと比較して 1 及び 1.5 MAC での LVdP/dt_{max} が高く、2.5 MAC での PR 間隔の延長が顕著であり、また濃度非依存的に肺動脈圧低下及び QTc 延長が認められた (参考 4.2.1.3-2)。

イヌに本薬、イソフルラン、ハロタン及びエンフルラン (MAC: 7.2、1.28、0.86 及び 2.2 %) をそれぞれ 1.25 及び 1.75 MAC で 30 分間吸入したとき、本薬では、心拍数増加はエンフルラン及びハロタンと比較して顕著であったが、平均動脈血圧低下はイソフルラン及びエンフルランと比較して小さく、LVdP/dt_{max} に対する影響はイソフルラン、ハロタン及びエンフルランと比較して小さかった (参考 4.3-16: Pagel PS et al, *Anesthesiology*, 74: 539-551, 1991)。

ヒト右心房筋標本において、本薬、セボフルラン、イソフルラン及びハロタン (MAC: 6、2、1.15 及び 0.75 %) それぞれ 0.5、1、1.5、2 及び 2.5 MAC は、いずれも濃度依存的に陰性変力作用を示し、本薬ではその作用はセボフルラン及びイソフルランと同程度で、ハロタンと比較して弱かった (参考 4.3-17: Hanouz JL et al, *Anesthesiology*, 92: 116-124, 2000)。

冠状動脈左前下行枝を閉塞したイヌ心筋虚血再灌流モデルにおいて、本薬 (MAC: 7.2 %) 1 MAC は心筋梗塞巣を縮小し、その作用は非特異的 K_{ATP} チャンネル拮抗剤のグリブライド (0.1 mg/kg)、特異的筋細胞膜 K_{ATP} チャンネル拮抗剤の HMR1098 (1 µg/kg/分) 及びミトコンドリア K_{ATP} チャンネル阻害剤の 5-ヒドロキシデカノエート (150 µg/kg/分) により抑制された (参考 4.3-18: Toller WG et al, *Anesthesiology*, 92: 1731-1739, 2000)。

イヌ重症心不全モデルにおいて、プロポフォール (i.v.) による麻酔導入後、本薬、セボフルラン及びハロタン (MAC: 7.2、2.4 及び 0.9 %) をそれぞれ 0.75、1.0、1.25 及び 1.75 MAC で吸入したとき、いずれの薬剤も濃度依存的に陰性変力作用を示し、左心室前壁心尖部の収縮期セグメント長の短縮率 (SS%) 及び LVdP/dt_{max} の抑制率に薬剤間で大きな差は認められなかった (参考 4.3-19: Preckel B et al, *Eur J Anaesthesiol*, 21: 797-806, 2004)。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) 亜酸化窒素 (N₂O) との相互作用

ラットに N₂O 併用下で電気刺激を指標に本薬、セボフルラン、イソフルラン及びシクロプロパンを MAC 相当の麻酔作用が得られるまで吸入したとき、本薬、セボフルラン及びシクロプロパンと N₂O 併用による麻酔作用は相加的であったが、イソフルランと N₂O 併用では拮抗的 (infraadditive) であることが示唆された (参考 4.3-21: Eger EI II et al, *Anesth Analg*, 107: 479-485, 2008)。

幼若雌ブタに酸素 (O₂) 又は N₂O 併用下で本薬及びイソフルラン (MAC: 10.0 及び 2.04 %) を 1.2 MAC で吸入したとき、イソフルランでは N₂O 併用時に O₂ 併用時と比較して心拍出量低下及び全身血管抵抗上昇が認められたが、本薬では O₂ 及び N₂O 併用時で平均動脈血圧、心拍数、心拍出量及び全身血管抵抗への影響に違いは認められなかった (参考 4.3-22: Weiskopf RB et al, *Anesth Analg*, 71: 144-148, 1990)。

幼若雌ブタに O₂ 及び N₂O 併用下で本薬及びイソフルラン (MAC: 10.0 及び 2.04 %) を 1.2 MAC で吸入したとき、脳波における BSR 及びバースト補正スペクトル端周波数 (BSEF) への影響に違いは認められなかった (参考 4.2.1.4-1)。

2) エピネフリンとの相互作用

ブタに本薬 (MAC: 10.0 %) を 0.8 及び 1.2 MAC、イソフルラン (MAC: 2.04 %) を 0.7 及び 1.1 MAC、並びにハロタン (MAC: 1.72 %) を 0.7 及び 1.1 MAC (いずれも終末呼気濃度) でそれぞれ 15 分間吸入したとき、心室性期外収縮の誘発に要するエピネフリン (0.2、0.4、0.8、2.0 及び 4.0 µg/kg/分を 5 分毎に漸増して静脈内持続投与) の投与量は、本薬及びイソフルランではハロタンと比較して多かった (参考 4.3-23: Weiskopf RB et al, *Anesthesiology*, 70: 293-298, 1989)。

<審査の概略>

(1) 本薬の類薬と比較した薬理学的特性について

機構は、本薬の薬理学的特性について、他の吸入麻酔薬との異同を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の MAC、臨床最高用量及び血液/ガス分配係数は表 1 のとおりであり、本薬の MAC はセボフルラン、イソフルラン及びハロタンでの報告値と比較して最も高く、麻酔薬としての力価は低いものの、一方で血液/ガス分配係数は最も小さく、血液-肺胞 (ガス相) 間において麻酔薬の濃度が短時間で平衡状態に達するため、麻酔維持に際しては吸入濃度の調節が比較的容易であるとともに、投与終了後には体内から速やかに排泄され、麻酔からの迅速な覚醒/回復が期待されること、実際にラット (参考 4.3-3) 及びイヌ (4.2.3.1-2、4.2.3.2-3、4.2.1.3-1) における本薬投与後の麻酔からの覚醒/回復時間はセボフルランと比較して短時間であったことを説明した。

表 1 吸入麻酔薬の最小肺胞内到達濃度 (MAC) 及び血液/ガス分配係数

	動物種	本剤	セボフルラン	イソフルラン	ハロタン
MAC (%)	ラット	5.72 ^{a)}	2.68 ^{d)}	1.38 ^{b)}	1.11 ^{b)}
	ウサギ	8.9 ^{b)}	3.70 ^{e)}	2.05 ⁱ⁾	1.39 ⁱ⁾
	イヌ	7.2 ^{b)}	2.36 ^{f)}	1.39 ^{f)}	0.89 ^{f)}
	ヒト (成人)	5.75~7.25 ^{o)}	1.71 ^{g)}	1.15~1.28 ^{l)}	0.77 ^{k)}
臨床最高用量	ヒト (成人)	7.6 % (約 1.3 MAC)	4.0 % (約 2.2 MAC)	2.5 % (約 2.0 MAC)	1.5 % (約 2.0 MAC)
血液/ガス分配係数	ブタ	0.35 ^{l)}	0.45 ^{l)}	0.94 ^{l)}	2.54 ^{l)}
	ヒト	0.424 ^{m)}	0.686 ⁿ⁾	1.46 ^{o)}	2.54 ^{o)}

- a) 参考 4.3-1、b) 参考 4.3-2、c) 参考 5.3.3.2-2: 02 試験
- d) Kashimoto S et al, *Eur J Anaesthesiol*, 14: 359-361, 1997、e) Scheller MS et al, *Can J Anaesth*, 35: 153-156, 1988
- f) Kazama T et al, *Anesthesiology*, 68: 435-437, 1988、g) Katoh T et al, *Anesthesiology*, 66: 301-303, 1987
- h) White PF et al, *Anesthesiology*, 40: 52-57, 1974、i) Drummond JC, *Anesthesiology*, 62: 336-338, 1985
- j) Stevens WC et al, *Anesthesiology*, 42: 197-200, 1975、k) Saidman LJ et al, *Anesthesiology*, 28: 994-1002, 1967
- l) Yasuda N, et al *Anesth Analg*, 71: 340-348, 1990、m) Eger EI II, *Anesth Analg*, 66: 971-973, 1987
- n) Strum DP et al, *Anesth Analg*, 66: 654-656, 1987、o) Eger RR et al, *Anesth Analg*, 64: 640-642, 1985

機構は、本薬の薬理学的特徴については確認されているものと考えるが、これらが臨床的な有効性及び安全性に及ぼす影響については臨床試験成績等を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 心血管系への影響について

機構は、イヌにおいて、本薬吸入中に血圧低下及び心拍数低下による死亡例が認められており、本薬吸入終了後の血圧上昇、心拍数増加及び QTc 延長 (4.2.1.3-1)、本薬吸入中の PR 間隔延長 (参考 4.2.1.3-2) はセボフルランと比較して顕著であったことから、本薬の心血管系への影響について、他の吸入麻酔薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、イヌ (4.2.1.3-1) において、本薬 2.5 MAC では吸入開始後約 2.5 時間に血圧低下及び心拍数低下による死亡 1 例が認められたが、セボフルラン 2.5 MAC でも吸入開始後 2.5 時間及び吸入終了直後に重篤な心機能低下 (PR 間隔延長及び P 波消失) 2 例が認められており、いずれの薬剤も 2.5 MAC 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と考えていること、本薬吸入終了後に平均血圧上昇及び心拍数増加がセボフルランと比較して顕著に認められたが、図 1 のとおり吸入中の変動は両剤でほぼ同様であり、本薬では吸入終了後に麻酔からの覚醒/回復により、吸入中の血圧低下に対する昇圧反応及び覚醒過程における心拍数増加が早期に発現したことに起因するものであると考えていることを説明した。

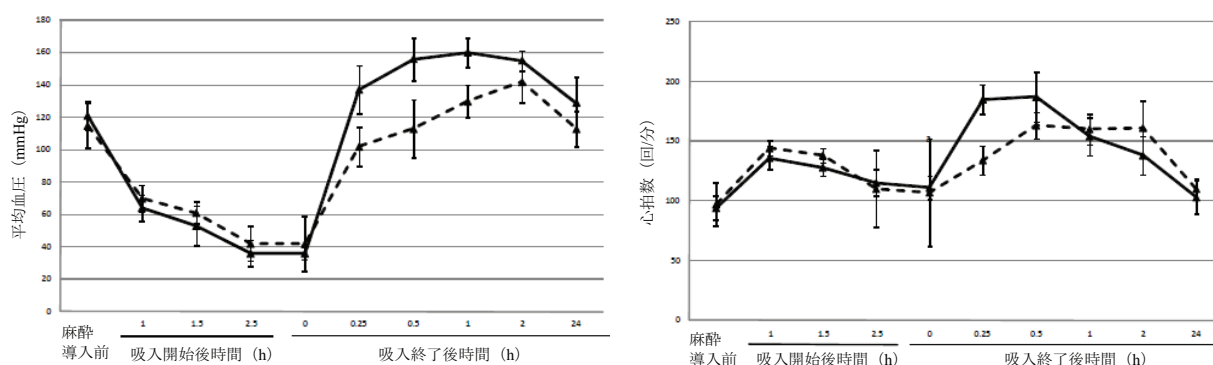


図 1 本薬 (実線) 又はセボフルラン (点線) 2.5 MAC を吸入したときの平均血圧及び心拍数の推移

また申請者は、心電図 QTc 延長について、本薬、セボフルラン及びイソフルランはいずれも hERG を介する遅延整流性 K⁺電流 (I_K) を濃度依存的に抑制し、QT/QTc 間隔を延長することが報告 (Park WK et al, *Anesthesiology*, 106: 956-966, 2007、Yamada M et al, *Anesth Analg*, 102: 98-103, 2006、山田正名ほか, *麻酔*, 52: 98-103, 2003、Suzuki A et al, *Anesthesiology*, 97: 1209-1217, 2002) されているが、麻酔下イヌ (4.2.1.3-1) における本薬及びセボフルランの吸入開始後 1~2.5 時間の QTc は、麻酔導入前値と比較して 1.0 MAC でそれぞれ 9.9~18.1 及び 9.7~15.3 %、1.5 MAC でそれぞれ 9.0~15.6 及び 3.1~8.1 %、2.5 MAC でそれぞれ 5.8~7.2 及び 3.3~8.8 %延長し、2.5 MAC では両薬剤で顕著な差は認められなかったこと、一方、ヒトにおいては、本薬とセボフルランで同様であったとの報告

(Yildirim H et al, *Eur J Anaesthesiol*, 21: 566-570, 2004)、本薬ではセボフルランと比較して顕著に QTc を延長したとの報告 (Silay E et al, *Acta Cardiol*, 60: 459-464, 2005) があり、両剤の差に関して一定の結論は得られていないことを説明した。

さらに申請者は、心電図 PR 間隔について、麻酔下イヌ (参考 4.2.1.3-2) において、本薬及びセボフルラン 2.5 MAC 吸入時の PR 間隔は、吸入前値と比較してそれぞれ 78.1~82.1 及び 37.0~41.6 % 延長し、本薬でより顕著であったが、1.0 MAC ではそれぞれ 8.7~11.2 及び 5.5~7.3 %、1.5 MAC ではそれぞれ 23.6~24.9 及び 19.9~24.1 % と同程度であったことから、本剤の臨床最高用量 (7.6 %、約 1.3 MAC) 以下では本薬及びセボフルランの PR 間隔延長に大きな違いはないと考えていることを説明した。

機構は、国内外の臨床試験における本剤の心血管系有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、他の吸入麻酔薬を対照とした国内外の臨床試験における心血管系の有害事象は表 2 のとおりであり、セボフルランを対照とした国内第 II/III 相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) では、本剤群で心臓障害及び血管障害が多く認められたが、いずれも術中の処置により回復し、手術中止に至った症例は認められなかったこと、イソフルランを対照とした海外第 III 相試験¹⁰⁾ では一般外科手術患者及び心血管手術患者のいずれにおいても、両薬剤で大きな差は認められなかったこと説明した。

表 2 他の吸入麻酔薬を対照とした国内外の臨床試験における心血管系の有害事象

投与群	一般外科手術患者を対象とした国内第 II/III 相試験 ^{a)}		一般外科手術患者を対象とした海外第 III 相試験 ^{b)}		心血管手術患者を対象とした海外第 III 相試験 ^{c)}	
	本剤	セボフルラン	本剤	イソフルラン	本剤	イソフルラン
評価例数	166	50	158	113	152	156
心臓障害	12 (7.2)	1 (2.0)	2 (1.3)	5 (4.4)	17 (11.2)	10 (6.4)
上室性不整脈	2 (1.2)	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	5 (3.3)	3 (1.9)
頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (2.7)	1 (0.7)	0
結節性調律	2 (1.2)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	3 (1.8)	0	0	0	0	0
期外収縮	0	0	1 (0.6)	1 (0.9)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	3 (2.0)	0
心筋虚血	0	0	0	0	4 (2.6)	0
血管障害	6 (3.6)	0	2 (1.3)	0	9 (5.9)	14 (9.0)
高血圧	2 (1.2)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.6)
低血圧	0	0	1 (0.6)	0	7 (4.6)	9 (5.8)
創傷出血	3 (1.8)	0	0	0	0	0
臨床検査 (心血管系の所見のみ)	36 (21.7)	15 (30.0)	0	0	7 (4.6)	2 (1.3)
血圧低下	17 (10.2)	10 (20.0)	0	0	0	0
血圧上昇	4 (2.4)	0	0	0	0	0
心拍数減少	15 (9.0)	6 (12.0)	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.6)	0	0	0	0	0
心電図異常	0	0	0	0	7 (4.6)	2 (1.3)

有害事象発現例数 (割合 %)

a) 5.3.5.1-1: 003 試験

b) 合計 3 試験 (参考 5.3.5.1-2: 10B 試験、参考 5.3.5.1-3: 10C 試験、参考 5.3.5.1-4: 10F 試験)

c) 合計 5 試験 (参考 5.3.5.1-12: 07 試験、参考 5.3.5.1-15: 09A 試験、参考 5.3.5.1-16: 09B 試験、参考 5.3.5.1-17: 09C 試験、参考 5.3.5.1-18: 09D 試験)

¹⁰⁾ 海外第 III 相試験のうち、一般外科手術患者を対象とした 3 試験 (参考 5.3.5.1-2: 10B 試験、参考 5.3.5.1-3: 10C 試験、参考 5.3.5.1-4: 10F 試験) 及び心血管手術患者を対象とした 5 試験 (参考 5.3.5.1-12: 07 試験、参考 5.3.5.1-15: 09A 試験、参考 5.3.5.1-16: 09B 試験、参考 5.3.5.1-17: 09C 試験、参考 5.3.5.1-18: 09D 試験)。

なお申請者は、本剤の添付文書（案）においては、セボフルランと同様に「心疾患及び心電図異常のある患者」を慎重投与とし、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旨を注意喚起するとともに、本剤の米国及び欧州添付文書に準じて「冠状動脈疾患のある患者」を慎重投与とし、心拍数増加や動脈圧上昇等を来たすおそれがあるため、心筋虚血を避けるよう血行動態を十分に観察し、本剤の急激な増量を避けるよう注意喚起していることを説明した。

機構は、本剤の心血管系への影響について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）における本剤群の心臓障害及び血管障害の有害事象発現率はセボフルラン群と比較して高値であったものの、いずれも術中の処置により回復していること、海外第Ⅲ相試験¹⁰⁾ではイソフルランと比較して異なる傾向は認められていないことから、本剤の臨床推奨用量の範囲内で使用上の注意を遵守する限りにおいて、臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、本剤の心血管系への影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

イヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。血液中未変化体濃度はガスクロマトグラフィー/水素炎イオン化検出器（定量下限: 10 µg/mL）、吸気及び呼気中未変化体濃度（ F_I 及び F_A ）は赤外線吸収分析法（IR、定量下限: 0.1 vol %）、代謝物である無機フッ素イオン及びトリフルオロ酢酸（TFA）の生体試料中濃度はガスクロマトグラフィー/質量分析計（GC/MS、定量下限: 生体試料中無機フッ素イオン濃度 4.04 µmol/kg、皮膚以外の生体試料中 TFA 濃度 0.500 µmol/kg 又は µmol/L、皮膚中 TFA 濃度 2.00 µmol/kg）によりバリデートされた方法で測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）吸収

雄性イヌにプロポフォル（i.v.）による麻酔導入後、強制換気下で本薬を 1.5 MAC（11%）で 3 時間単回吸入したとき、吸入濃度（ F_I ）に対する終末呼気濃度（ F_A ）の比（ F_A/F_I ）は、吸入開始後 1～15 分に 0.773～0.963 に増加し、吸入開始後 30 分から吸入終了時まで 0.968～0.991 で推移した。血液中未変化体濃度は、吸入開始後から吸入終了時まで経時的に増加し、191.8～328.9 µg/mL で推移し、吸入終了時までの血液中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-180h} ）は、52,230 µg·min/mL であった（4.2.2.2-1）。

雄性イヌにペントバルビタール（i.v.）による麻酔導入後、強制換気下で本薬及びイソフルラン（MAC: 7.2 及び 1.41%）を 1.2 MAC で 4 時間単回吸入したとき、 F_A/F_I の最大値（最大 F_A/F_I ）はそれぞれ 0.99 ± 0.02 及び 0.87 ± 0.03 、最大 F_A/F_I の 90%到達時間はそれぞれ 0.16 ± 0.04 及び 0.55 ± 0.16 時間であった（参考 4.2.2.2-2）。

(2) 分布及び代謝

雄性イヌにプロポフォール (i.v.) による麻酔導入後、強制換気下で本薬を 1.5 MAC (11 %) で 3 時間単回吸入したとき¹¹⁾、生体試料中無機フッ素イオン濃度は腎臓及び肺以外の組織では定量下限未満であり、腎臓及び肺では吸入前後で変動は認められなかった。生体試料中 TFA 濃度は血清以外の組織では定量下限未満であり、血清では吸入終了後 24 時間に吸入開始前の 1.7 倍に増加したが、吸入終了後 168 時間には 1.2 倍まで低下した。尿中無機フッ素イオン濃度は吸入前後で変動は認められず、尿中 TFA 濃度は吸入終了後 0~24 時間に吸入開始前 (24 時間) の 2.7 倍に増加したが、吸入終了後 144~168 時間には 1.6 倍まで低下した。糞中 TFA 濃度は、吸入終了後 24~48 時間に吸入開始前の 2.1 倍に増加したが、吸入終了後 144~168 時間には 1.2 倍まで低下した¹²⁾ (4.2.2.3-1)。

なお、本薬の推定代謝経路は図 2 のとおりと考えられている (参考 4.3-36: Kharasch ED, *Acta Anaesth Belg*, 47: 7-14, 1996)。

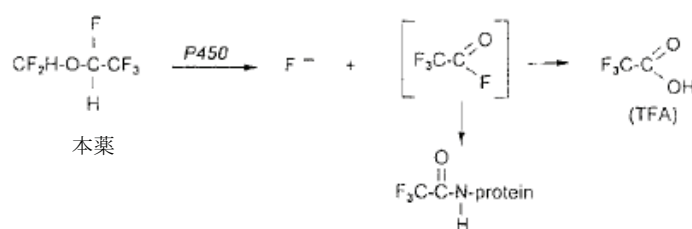


図2 本薬の推定代謝経路

(3) 排泄

雄性イヌにプロポフォール (i.v.) による麻酔導入後、強制換気下で本薬を 1.5 MAC (11 %) で 3 時間単回吸入したとき、吸入終了時点の終末呼気濃度 (F_{A0}) に対する終末呼気濃度 (F_A) の比 (F_A/F_{A0}) は、吸入終了後 1 分及び 60 分でそれぞれ 0.570 ± 0.168 及び 0.032 ± 0.009 であり、速やかに低下した。吸気及び呼気中の未変化体濃度の消失半減期 ($t_{1/2}$) はそれぞれ 3.2 ± 0.8 及び 27.6 ± 12.1 分、最終測定時点までの AUC_t はそれぞれ $1,994 \pm 7$ 及び $1,997 \pm 16 \%$ ・min であり、吸気 AUC_t に対する呼気 AUC_t の割合は約 100 %であった (4.2.2.3-1)。

雄性イヌにペントバルビタール (i.v.) による麻酔導入後、強制換気下で本薬及びイソフルラン (MAC: 7.2 及び 1.41 %) を 1.2 MAC で 4 時間単回吸入したとき、 F_A/F_{A0} の最大値 (最大 F_A/F_{A0}) の 10 %到達時間はそれぞれ 0.28 ± 0.09 及び 1.57 ± 0.68 時間、最大 F_A/F_1 の 90 %到達時間はそれぞれ 0.16 ± 0.04 及び 0.55 ± 0.16 時間であった (参考 4.2.2.2-2)。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の薬物動態学的特性について

機構は、本薬の非臨床薬物動態はいずれもイヌを用いて検討されていることから、本薬の類薬と比較した薬物動態学的特性について、種差を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

¹¹⁾ 本薬 (未変化体) の沸点は動物の体温 (約 37 °C) より低温 (23°C) であり、生体試料採取時に揮発するため、生体試料中の未変化体濃度は測定されていない。

¹²⁾ 糞中無機フッ素イオン濃度は、飼料中の無機フッ素イオン濃度の影響を強く受けることが示唆されたため、参考値としてのみ算出された (吸入開始前 < 24 時間 > 及び吸入終了後 0~24 時間でそれぞれ 636 ± 78.5 及び $586 \pm 39.9 \mu\text{mol/kg}$)。

申請者は、本薬はイソフルランの α -炭素結合塩素をフッ素で置換し、化学構造を安定化させた吸入麻酔薬であり、イヌにおいて、本薬は吸入したほぼ全量が未変化体として呼気中に排泄され（4.2.2.2-1、参考 4.2.2.2-2）、吸収 (F_A/F_I) 及び排泄 (F_A/F_{A0}) はイソフルランと比較して速やかであったこと（参考 4.2.2.2-2）を説明した。

その上で申請者は、ラット（Koblin DD et al, *Anesth Analg*, 67 534-538, 1988）及びブタ（Koblin DD et al, *Anesth Analg*, 68: 147-149, 1989）においても、本薬はイソフルランと比較して代謝を受け難く、ブタ（Yasuda N et al, *Anesth Analg*, 71: 340-348, 1990）における本薬の吸収 (F_A/F_I) 及び排泄 (F_A/F_{A0}) はセボフルラン、イソフルラン及びハロタンと比較して速いことが報告されていること、本薬の代謝にはセボフルランと同様に CYP2E1 が関与すると報告（Njoku D et al, *Anesth Analg*, 84: 173-178, 1997）されているが、ヒト（参考 5.3.3.1-3: 04 試験）に本薬を吸入したとき、ほぼ全量が未変化体として呼気中に排泄されたことから、本薬はヒトを含むいずれの動物種においても生体内で安定で、イヌと同様の薬物動態学的特性が得られると考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の非臨床薬物動態について特段の問題は認められていないと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回吸入毒性試験、反復吸入毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験の成績¹³⁾ が提出されたほか、不純物であるイソフルランの反復吸入毒性試験の成績及び遺伝毒性試験に関する公表文献が提出された。なお、本剤は手術時に単回吸入され、長期継続投与されないこと、反復吸入毒性試験で前がん病変は認められていないこと、本薬に遺伝毒性は認められていないことから、がん原性試験は実施されていない。

（1）単回吸入毒性試験

単回吸入毒性については、ラット 4 時間自発呼吸下（参考 4.2.3.1-1）及びイヌ 3 時間強制換気下（4.2.3.1-2）での吸入試験が実施された。本薬の概略の致死量はラットで 13.0 % 以下（約 2.3 MAC 以下、雄）及び 14.8 %（約 2.6 MAC、雌）、イヌで 18 % 以上（約 2.5 MAC 以上、雄¹⁴⁾）、無毒性量はラットで 13.0 % 未満（約 2.3 MAC 未満、雄）及び 13.0 %（約 2.3 MAC、雌）、イヌで 11 %（約 1.5 MAC）と判断されている。吸入時の症状として、ラット及びイヌで気道刺激性に起因する気道分泌を反映したと考えられる流涎、ラットで呼吸困難及び鼻汁分泌、イヌで心拍数減少が認められ、このほか麻酔状態と考えられる所見として、ラットで臥位、イヌで傾眠、嗜眠、眼瞼下垂、瞬膜の弛緩、もうろう状態及び歩行失調が認められた。また、ラットでは呼吸困難による循環障害と関連したと考えられる暗色又は赤色の肺及び暗色の肝が認められた。

¹³⁾ 毒性試験のうち、ラット単回及び反復吸入毒性試験は生データが確認できず、培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いる小核試験はロット分析等に関する情報が確認できなかったため、参考資料として提出されたが、いずれも試験実施当時に GLP 準拠で実施されている。

¹⁴⁾ ラット単回吸入毒性試験において、本薬の毒性に性差は認められなかったことから、イヌ単回吸入毒性試験は雄のみを用いて実施された。

(2) 反復吸入毒性試験

反復吸入毒性については、ラット（0.5～3 時間/回、3 回/週、8 週間）の自発呼吸下及びイヌ（1 時間/日、28 日間）の強制換気下での吸入試験が実施された。いずれの試験においても吸入時に傾眠、臥位等の麻酔状態と考えられる所見が認められたが、毒性を示唆する所見は認められなかった。無毒性量は総曝露量としてラットで402 %・時間（約 72 MAC・時間）、イヌで392 %・時間（約 54 MAC・時間）と判断されている。

1) ラットにおける試験

ラット（雌雄各 10 例/群）に自発呼吸下で本薬を 5.28～5.73 %（約 1 MAC）で 0.5、1.5 及び 3 時間/回（それぞれ低用量群、中用量群及び高用量群）、並びにイソフルランを 1.36 %（約 1 MAC）で 3 時間/回、それぞれ 3 回/週、8 週間吸入したとき、高用量群の雄 1 例及び雌 6 例が過量誤吸入、雌 1 例が拘束による窒息により死亡し、中用量群の雌 1 例が死亡したが、いずれも剖検で異常は認められなかった。生存例では雄で精巣及び精巣上体重量の減少、精巣萎縮及び精子形成停止が用量依存的に認められたが、同様の所見は対照群（O₂ 吸入群）でも認められ、直腸温度の上昇が同時に観察されたことから、体温保持のために用いた外部加温による熱ストレスの影響（Paul C et al, *Reproduction*, 136: 73-84, 2008, Lue YH et al, *Endocrinology* 140: 1709-1717, 1999, Lue YH et al, *J Androl*, 23: 799-805, 2002）と考えられている。また、雄で 4 週目に尿量増加及び尿比重低下が認められたが、8 週目に同様の傾向は認められておらず、採尿が吸入直後に行われたことによる影響と考えられている。無毒性量は 5.64 %（約 1 MAC）/回、総曝露量として 5.64 %（約 1 MAC）で合計 72 時間（3 時間/回、3 回/週、8 週間）（406 %・時間、約 72 MAC・時間）と判断されている（参考 4.2.3.2-1）。

ラット（雌雄各 10 例/群）に自発呼吸下で本薬を 5.59 %（約 1 MAC）で 3 時間/回、3 回/週、8 週間吸入したとき¹⁵⁾、死亡例は認められず、麻酔作用の影響と考えられる摂餌量低下及び血糖上昇、雄で体温保持のために用いた外部加温による熱ストレスの影響と考えられる精巣及び精巣上体重量の減少及び精巣萎縮が認められた。無毒性量は 5.59 %（約 1 MAC）/回、総曝露量として 5.59 %（約 1 MAC）で合計 72 時間（3 時間/回、3 回/週、8 週間）（402 %・時間、約 72 MAC・時間）と判断されている（参考 4.2.3.2-2）。

2) イヌにおける試験

イヌ（雌雄各 3 例/群）に強制換気下で本薬（MAC: 7.2 %）を 8、11 及び 14 %（約 1、1.5 及び 2 MAC）、並びにセボフルラン（MAC: 2.5 %）を 5 %（約 2 MAC）で、1 時間/日、28 日間吸入したとき、死亡例は認められず、麻酔状態以外の所見は認められなかった。無毒性量は 14 %（約 2 MAC）/回、総曝露量として 14 %（約 2 MAC）で合計 28 時間（1 時間/日、28 日間）（392 %・MAC、約 54 MAC・時間）と判断されている（4.2.3.2-3）。

¹⁵⁾ 先行して実施されたラット反復吸入毒性試験（参考 4.2.3.2-1）において、本薬高用量群（5.64 % < 1 MAC > で 3 時間、3 回/週、8 週間吸入）で過量誤吸入による死亡が認められたため、追加試験として実施された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1) 及び培養ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (参考 4.2.3.3.1-2)、*in vivo* 試験としてマウスを用いる骨髄小核試験 (参考 4.2.3.3.2-1) が実施され、本薬の遺伝毒性はいずれも陰性と判断されている。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び一般生殖能に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、受胎率の低値、胎児毒性、出生児生存率の低値及び成長障害 (体重の低値) が認められたが、催奇形性及び発達障害は認められなかった。

1) ラットの受胎能及び一般生殖能に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

ラット (雄各 20 例/群、雌各 30 例/群) に本薬を 8.2 % (約 1 MAC) で 0.5、1 及び 4 時間/日 (それぞれ低、中及び高用量群)、雄には交配前 63 日から剖検日まで、雌には交配前 14 日から妊娠 13 日又は授乳 21 日まで吸入したとき、親動物では低用量群の雄 1 例、中用量群の雌 4 例並びに高用量群の雄 6 例及び雌 7 例が死亡し、生存例では高用量群で流産、振戦、鼻・眼・口周辺部付着物、体重増加抑制及び受胎率の低値が認められた。胎児では高用量群で母体あたりの着床後死亡数の増加、出生児では高用量群で出生児数の低下、出生時及び離乳時体重の低値が認められた。無毒性量は総曝露量として、親動物の一般毒性に対して雄で 8.2 % (約 1 MAC) で合計 43.5 時間 (0.5 時間/日、87 日間) (357 %・時間、約 44 MAC・時間)、雌で 8.2 % (約 1 MAC) で合計 25.5 時間 (0.5 時間/日、51 日間) (209 %・時間、約 26 MAC・時間)、親動物の生殖能に対して雄で 8.2 % (約 1 MAC) で合計 63 時間 (1 時間/日、63 日間) (517 %・時間、約 63 MAC・時間)、雌で 8.2 % (約 1 MAC) で合計 14 時間 (1 時間/日、14 日間) (115 %・時間、約 14 MAC・時間)、胎児の生存に対して 8.2 % (約 1 MAC) で合計 27 時間 (1 時間/日、27 日間) (221 %・時間、約 27 MAC・時間)、出生児の成長に対して 8.2 % (約 1 MAC) で合計 51 時間 (1 時間/日、51 日間) (418 %・時間、約 51 MAC・時間) と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラットにおける試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠ラット (25 例/群) に本薬を 8.2 % (約 1 MAC) で 0.5、1 及び 4 時間/日 (それぞれ低、中及び高用量群)、妊娠 6 日から 15 日まで吸入したとき、母動物では高用量群で鼻・眼・口周辺部付着物、肛門・生殖器汚染及び体重増加抑制が認められ、胎児では中用量群以上で体重増加抑制、高用量群で平均着床後死亡率の高値及び生存胎児数の低値が認められた。無毒性量は総曝露量として、母動物の一般毒性に対して 8.2 % (約 1 MAC) で合計 10 時間 (1 時間/日、10 日間) (82 %・時間、約 10 MAC・時間)、胎児に対して 8.2 % (約 1 MAC) で合計 10 時間 (0.5 時間/日、10 日間) (41 %・時間、約 5 MAC・時間) と判断されている。

②ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギ (16 例/群) に本薬を 8.9 % (約 1 MAC) で 0.5、1 及び 3 時間/日 (それぞれ低、中及び高用量群)、妊娠 6 日から 18 日まで吸入したとき、母動物では高用量群で体重増加抑制、胎児では高用量群で平均生存胎児数の低値が認められた。無毒性量は総曝露量として、母動物の一般毒

性及び胎児の発生に対していずれも 8.9 % (約 1 MAC) で合計 13 時間 (1 時間/日、13 日間) (116 %・時間、約 13 MAC・時間) と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠ラット (25 例/群) に本薬を 8.2 % (約 1 MAC) で 0.5、1 及び 4 時間/日 (それぞれ低、中及び高用量群)、妊娠 15 日から授乳 21 日まで吸入したとき、母動物では高用量群の 4 例が死亡し、生存例では高用量群で口周辺部付着物、体表汚染及び体重増加抑制が認められた。出生児では高用量群で出生後 4 日生存率の低値、出生時及び離乳時体重の低値が認められた。無毒性量は総曝露量として、母動物の一般毒性及び出生児に対していずれも 8.2 % (約 1 MAC) で合計 29 時間 (1 時間/日、29 日間) (238 %・時間、約 29 MAC・時間) と判断されている。

(5) その他の毒性試験

1) 代謝物 (イソフルラン) の毒性試験

ラット (雌雄各 10 例/群) に自発呼吸下でイソフルランを 1.36 % (約 1 MAC) で 3 時間/回、3 回/週、8 週間吸入したとき、傾眠、臥位等の麻酔状態と考えられる所見が認められたほか、雄で体温保持のために用いた外部加温による影響と考えられる精巣及び精巣上体重量の減少及び精巣萎縮が認められたが、毒性所見は認められなかった。無毒性量は 1.36 % (約 1 MAC) /回、総曝露量として 1.36 % (約 1 MAC) で合計 72 時間 (3 時間/回、3 回/週、8 週間) (97.9 %・時間、約 72 MAC・時間) と判断されている (参考 4.2.3.1-1)。

イソフルランの遺伝毒性について、*in vitro* では細菌を用いる復帰突然変異試験 (Baden JM et al, *Anesthesiology*, 46: 346-350, 1977, Waskell L, *Mutat Res*, 57: 141-153, 1978, 永田良一ほか, *基礎と臨床*, 21: 105-108, 1987)、培養細胞及びヒトリンパ球を用いる姉妹染色分体交換試験 (White AE et al, *Anesthesiology*, 50: 426-430, 1979, Husum B et al, *Br J Anaesth*, 56: 559-564, 1984) 及び培養細胞を用いる染色体異常試験 (永田良一ほか, *基礎と臨床*, 21: 109-112, 1987) において陰性であったが、ヒトリンパ球を用いる DNA 一本鎖切断 (Reitz M et al, *Arzneim.-Forsch*, 43: 1258-1261, 1993)、Comet assay による DNA 損傷試験 (Jałoszyński P et al, *Mutat Res*, 439: 199-206, 1999) 及び姉妹染色分体交換試験 (Hoerauf KH et al, *Br J Anaesth*, 82: 268-270, 1999) では陽性と報告されており、*in vivo* ではラットにおける腎小核試験 (Robbiano L et al, *Mutat Res*, 413: 1-6, 1998) 及び手術患者由来末梢血リンパ球を用いる Comet assay による DNA 損傷試験 (Şardaş S et al, *Mutat Res*, 418: 1-6, 1998) において陽性と報告されている。しかしながら、ヒトリンパ球における DNA 一本鎖切断及び DNA 損傷は一過性で修復性が確認されていること、ラット小核試験における曝露量 (4 mmol/kg 経口投与) 及びヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験における曝露時間 (72 時間) はいずれも臨床用量と比べて過酷な条件であることから、本剤に含有するイソフルラン (規格値上限 %) により遺伝毒性が発現する可能性は低いと考えられている。

<審査の概略>

(1) ヒトにおける安全域について

機構は、本薬の毒性試験では、3 又は 4 時間を超えて連続吸入したとき試験が実施されていないことから、本薬の毒性を評価する上で指標となるパラメータ (吸入濃度、吸入時間、総曝露量等)

について説明した上で、ヒトに4時間以上継続して吸入したときの安全性が担保されているか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、吸入麻酔薬の毒性評価について、メトキシフルラン（本邦販売中止）では代謝物である無機フッ素又は分解物である Fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(tri-fluoromethyl)vinyl ether による腎機能障害が知られており（Mazze RI et al, *Anesthesiology*, 36: 571-578, 1972）、ヒトにおいて異なる吸入濃度（約0.5～1.5 MAC）で一定時間（平均3.8時間）吸入したとき、吸入濃度と吸入時間の積により算出した総曝露量（%・時間又はMAC・時間）に依存して腎機能障害は重篤化し、血清最高無機フッ素濃度も総曝露量に伴って増加したため、総曝露量が指標として用いられていること（Cousins MJ et al, *JAMA*, 225: 1611-1616, 1973）、イソフルラン、エンフルラン（本邦販売中止）及びセボフルランでもヒト又は動物において総曝露量（%・時間又はMAC・時間）を指標とした毒性評価に関する報告（Toriumi K et al, *Anesthesiology*, 75: A347, 1991、Mazze RI et al, *Anesthesiology*, 46: 265-271, 1977、Barr GA et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 188: 257-264, 1974、Kobayashi Y et al, *Anesth Analg*, 74: 753-757, 1992、Cook TL et al, *Anesthesiology*, 43: 70-77, 1975）がなされており、総曝露量は吸入麻酔薬の曝露量の指標として一般的に用いられていることを説明した。

その上で申請者は、イソフルラン、エンフルラン及びセボフルランでは、ヒトにおいて総曝露量に依存した毒性発現の傾向は認められておらず（Cousins MJ et al, *Anesthesiology*, 38: 557-563, 1973、Munday IT et al, *Anesth Analg*, 81: 353-359, 1995）、特にイソフルランや本薬では未変化体又は代謝物がほとんど体内に滞留せずに排泄されるため、総曝露量が同一の場合の毒性発現には吸入時間よりも吸入濃度がより強く影響を及ぼす可能性があること、ヒトにおける手術時間は手術部位や術式等により大きく異なるが、長時間に亘る吸入毒性試験では絶食や絶水等に起因する変化が観察されることが想定され、動物愛護の観点からも実施困難であると考え、本剤の毒性試験では本邦で報告されている一般外科手術での平均的な麻酔時間（稲田豊ほか、*麻酔*, 36: 875-889, 1987、高橋成輔ほか、*麻酔*, 36: 1533-1550, 1987）に基づき3時間と設定し、技術的に可能な最高濃度である本剤18%（イヌにおける約2.5 MAC）までの単回吸入毒性試験を実施したこと、イヌにおいて本剤18%で2時間以上の吸入したとき、死亡のおそれがある重篤な心拍数減少が認められたため、反復吸入毒性試験では吸入濃度を本剤14%（イヌにおける約2 MAC）以下と設定し、間歇的に吸入した結果、新たな毒性所見は認められなかったことから、ヒトにおいてより長時間の曝露により新たな安全性上の問題が認められる可能性は低いと考えていることを説明した。

機構は、本薬の毒性試験成績を踏まえたヒトにおける安全域について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の単回及び反復吸入毒性試験における無毒性量及び臨床最高用量と比較した安全域は表3のとおりであり、単回吸入毒性試験における総曝露量に基づく安全域は1を下回ったが、認められた所見はいずれも一過性の変化であったこと、イヌにおける安全性薬理試験（4.2.1.2-1）、単回吸入毒性試験（4.2.3.1-2）及び反復吸入毒性試験（4.2.3.1-2）において認められた所見及び無毒性量は同一MAC比では本剤群とセボフルラン群ではほぼ同様であったことから、臨床推奨用量の範囲内では本剤による一般状態、呼吸器系及び心血管系への影響が臨床的に問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

表3 単回及び反復吸入毒性試験における無毒性量及び臨床最高用量と比較した安全域

	毒性所見	無毒性量		臨床最高用量と比較した安全域			
		吸入濃度 (%)	総曝露量 (%・時間)	吸入濃度	総曝露量	未変化体 C _{max} ^{a)}	
単回	ラット ^{b)}	呼吸困難、鼻汁分泌、流涎	13 未満	52	1.71 未満	0.68 未満	-
	イヌ ^{c)}	心拍数減少、流涎	11	33	1.45	0.43	1.20
反復	ラット ^{d)}	-	5.59	402	0.74	5.29	-
	イヌ ^{e)}	-	14	392	1.84	5.16	1.10~1.44

:- 該当なし

a) 日本人患者に本剤 6% を吸入したとき (5.3.3.3.2-1: 001 試験) の C_{max} (207.17 µg/mL) から、線形性を仮定して算出した 7.6% 吸入時の C_{max} (262.42 µg/mL) と、イヌにおける無毒性量での C_{max} (単回: 314.2 µg/mL、反復: 289.6~379.1 µg/mL <吸入 1 及び 28 日目の雌雄の平均値の範囲>) を比較して算出された。なお、ラットにおける薬物動態は検討されていない。

b) 参考 4.2.3.1-1、c) 4.2.3.1-2、d) 参考 4.2.3.2-1、参考 4.2.3.2-2、e) 4.2.3.2-3

なお申請者は、本剤の添付文書 (案) においては、セボフルランと同様に、麻酔中は気道に注意して呼吸・循環に対する観察を怠らないこと、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を注意喚起していることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の毒性プロファイルは確認されていると考えるが、本剤をヒトに長時間吸入したときの安全性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

吸入麻酔薬 (本薬を含む) の投与量は、吸入濃度 (%) 又は最小肺胞内濃度 (Minimum alveolar concentration; MAC⁶⁾) 比¹⁶⁾ (MAC) で示している。

(i) 臨床薬物動態学及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人手術患者を対象とした第 I / II 相試験 (5.3.3.2-1: 001 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 2 試験 (参考 5.3.3.1-2: 03 試験、参考 5.3.3.1-3: 04 試験)、薬物相互作用試験 8 試験 (参考 5.3.3.2-3: 06A 試験、参考 5.3.3.2-4: 06B 試験、参考 5.3.3.2-5: 06C 試験、参考 5.3.3.4-1: 05A1 試験、参考 5.3.3.4-2: 05A2 試験、参考 5.3.3.4-3: 05B 試験、参考 5.3.3.4-6: 30 試験、参考 5.3.3.4-7: 31 試験)、薬力学試験 5 試験 (参考 5.3.3.1-1: 01 試験、参考 5.3.3.2-2: 02 試験、参考 5.3.5.2-4: 12A 試験、参考 5.3.5.2-5: 12C 試験、参考 5.3.3.1-4: 10I 試験) の成績が提出された。

国内臨床試験において、血液中未変化体濃度は GC/MS (定量下限: 2.00 µg/g)、吸気及び呼気中未変化体濃度 (F_I 及び F_A) は IR (定量下限: 0.1 vol%)、血清及び尿中無機フッ素濃度はイオン電極法 (定量下限: 血清中 3.92 µmol/L、尿中 25.0 µmol/L)、血清及び尿中 TFA 濃度は GC/MS (定量下限: 血清中 0.500 µmol/L、尿中 1.00 µmol/L) によりバリデートされた方法で測定された。海外臨床試験¹⁷⁾ において、吸気及び呼気中未変化体濃度 (F_I 及び F_A) は GC、血清及び尿中無機フッ素濃

¹⁶⁾ 臨床試験における本薬の吸入濃度が MAC 比に基づき規定されている試験では、MAC として海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.3.2-2: 02 試験) で算出された値を引用し、年齢及び併用ガスを考慮して規定された。

¹⁷⁾ 海外臨床試験における吸気及び呼気中未変化体濃度 (GC) 及び血清及び尿中無機フッ素濃度 (イオン電極法) の分析法については、総括報告書にバリデーションに関する記載がなく、定量下限等は不明である。

度はイオン電極法、血清及び尿中 TFA 濃度は GC/MS (定量下限: 0.10~0.20 $\mu\text{mol/L}$) により測定された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示されている。

(1) 外国人健康成人における検討

外国人健康成人男性 8 例を対象に、ミダゾラム (0.1~0.2 mg/kg i.v.)、チオペンタール (4~8 mg/kg i.v.)、フェンタニル (2~5 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) 及びベクロニウム (10 mg i.v.) による麻酔導入後、 N_2O 併用下 (30 分間 70%、以降 65%) で本剤 (2.0%)、イソフルラン (0.4%) 及びハロタン (0.2%) を混合して 30 分間吸入したとき、吸入中の F_A/F_I 及び吸入終了後 150 分までの F_A/F_{A0} は図 3 のとおりであり、吸入終了時の F_A/F_I は N_2O 、本剤、イソフルラン及びハロタンでそれぞれ 0.91 ± 0.01 、 1.00 ± 0.00 、 0.74 ± 0.03 及び 0.58 ± 0.03 、吸入終了後 5 分の F_A/F_{A0} は本剤、イソフルラン及びハロタンでそれぞれ 0.12 ± 0.04 、 0.22 ± 0.03 及び 0.25 ± 0.01 であり、吸入麻酔薬の肺への吸入量及び肺からの排泄量より算出した回収率¹⁸⁾ はそれぞれ 105、102 及び 64%であった (参考 5.3.3.1-3:04 試験)。

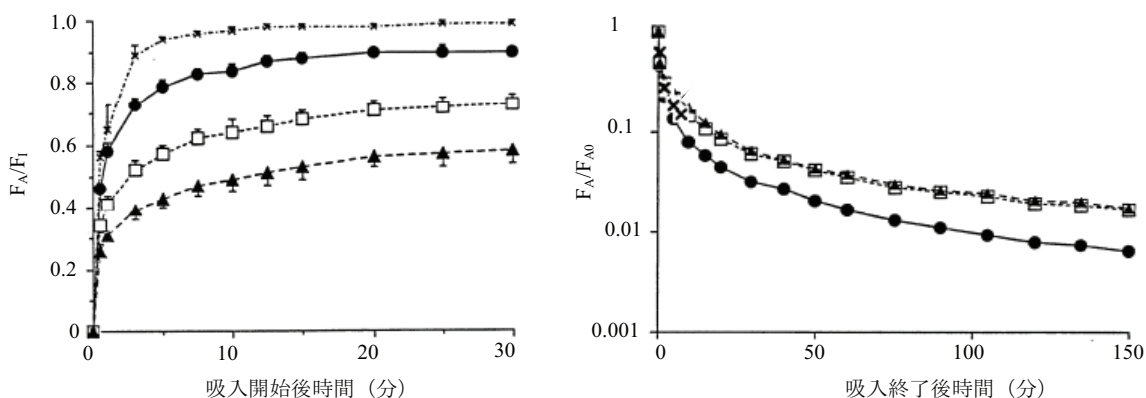


図 3 外国人健康成人に N_2O 併用下で本剤 (●)、イソフルラン (□) 及びハロタン (▲) の混合液を 30 分間吸入したときの F_A/F_I (左) 及び F_A/F_{A0} (右) (参考 5.3.3.1-3: 04 試験)

外国人健康成人 13 例を対象に、 O_2 又は N_2O 併用下で本剤 (F_A 12%) による麻酔導入後、呼吸管理下で本剤を 6、9 及び 12% (それぞれ 0.83、1.24 及び 1.66 MAC) 又は 9、6 及び 12% の順に合計 6.81 ± 0.55 時間吸入したとき、血清中無機フッ素イオン濃度、尿中無機フッ素イオン及び有機フッ素排泄量は本剤吸入前後で変動は認められなかった。血清中 TFA 濃度及び尿中 TFA 排泄量は本剤吸入終了後 24 時間に最高値に達し、吸入終了後 6 日まで吸入前と比較して高値を示した。また、未変化体 F_I 又は F_A の増加に伴い、呼吸数減少、動脈血中二酸化炭素分圧 (pCO_2) 増加、血圧低下、全身血管抵抗減少、中心静脈圧増加、脳波における徐波化の亢進、テタヌス刺激による反応の減弱等が認められた (参考 5.3.3.1-2: 03 試験)。

(2) 日本人手術患者における検討 (5.3.3.2-1: 001 試験)

ASA 分類が Class 1 の日本人手術患者 6 例を対象に、プロポフォール (0.5 mg/kg/10 秒 i.v.)、フェンタニル (1.5~8.0 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) 及びベクロニウム (0.08~0.10 mg/kg i.v.) による麻酔導入後、呼吸管理下、 O_2 併用下で本剤を 6.0% で 30 分間吸入したとき、 F_A/F_I は吸入開始後 3 分に 0.702 ± 0.049

¹⁸⁾ 回収率は、吸入麻酔薬の肺への吸入量 (吸入期に吸入された麻酔薬の容量 - 吸入期に呼気排泄された麻酔薬の容量) に対する肺からの排泄量 (排泄期に呼気排泄された麻酔薬の容量) の割合 (%) を示す。

に達し、吸入終了時には 0.896 ± 0.008 であり、 F_A/F_{A0} は吸入終了後 5 分に 0.169 ± 0.027 、吸入終了後 30 分に 0 であった。血液中未変化体濃度及び終末呼気濃度の推移は図 4 のとおりであり、それぞれ吸入開始後 5 及び 3 分に最高濃度 (C_{max}) の約 8 割に達し、最高濃度到達時間 (t_{max}) はそれぞれ 25.0 ± 5.5 及び 25.7 ± 4.8 分、消失半減期 ($t_{1/2}$) はそれぞれ 25.7 ± 6.3 及び 13.1 ± 3.0 分であった。血清中無機フッ素イオン及び TFA 濃度は全例で定量下限未満であり、尿中無機フッ素イオン濃度は吸入終了後 24 時間及び 7 日でそれぞれ 6 例中 4 及び 3 例(それぞれ 34.6 ± 6.9 、 29.3 ± 4.7 及び $28.9 \pm 1.6 \mu\text{mol/L}$)、尿中 TFA 濃度は吸入終了後 24 時間で 6 例中 1 例 ($1.2 \mu\text{mol/L}$) で測定可能であった。

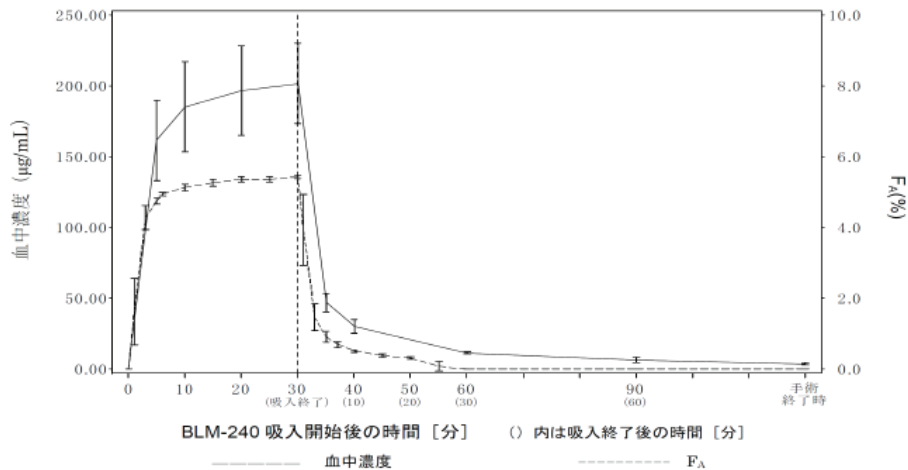


図 4 日本人患者に本剤を 6.0% で 30 分間吸入したときの血液中未変化体濃度及び F_A の推移 (5.3.3.2-1: 001 試験)

(3) 薬力学試験

1) MAC-awake 及び MAC-equivalent (参考 5.3.3.1-1: 01 試験)

外国人健康成人 11 例を対象に、本剤による麻酔導入後、 O_2 併用下で本剤を 1.8% (終末呼気濃度 1.6%) で 30 分間吸入し、15 分毎に吸入濃度を 0.8% ずつ最高 5.4% まで増減したとき、指示 (目覚め及び手を握る) に対する反応を指標とした MAC-awake¹⁹⁾ 及び皮膚表面の電気刺激に対する反応を指標とした MAC-equivalent²⁰⁾ はそれぞれ 2.36 ± 0.50 及び $4.59 \pm 0.59\%$ であった。

2) MAC (参考 5.3.3.2-2: 02 試験)

ASA 分類が Class 1~2 の外国人手術患者 (評価例数 44 例) を対象に、 O_2 又は N_2O (60~70%) 併用下で本剤 (10~18%) による麻酔導入後、呼吸管理下で交叉比較法により O_2 又は N_2O (60~70%) 併用下で本剤を吸入したとき、本剤の MAC²¹⁾ は O_2 又は N_2O 併用下で 18~30 歳ではそれぞれ 7.25 ± 0.00 又は $4.00 \pm 0.29\%$ 、31~65 歳ではそれぞれ 6.00 ± 0.29 又は $2.83 \pm 0.58\%$ であり、低年齢層と比較して高年齢層で低く、 O_2 併用下と比較して N_2O 併用下で低かった。

¹⁹⁾ MAC-awake は、本剤の吸入濃度の安定した状態において、指示 (目覚め及び手を握る) を最大 3 回繰り返し、指示に対する反応がなかった濃度の最小値とされた。

²⁰⁾ MAC-equivalent は、皮膚表面電極より強直性パルス (50 Hz) 刺激を 15~60 秒間尺骨神経に与え、頭部又は刺激を与えていない四肢に動作が認められた終末呼気濃度の最大値と動作を抑制した終末呼気濃度の最小値を平均して算出された。

²¹⁾ 皮膚切開時の反応として体動が認められた場合は、次の 1 例に本剤を 0.5% 高い終末呼気濃度で吸入、体動が認められなかった場合は次の 1 例に本剤を 0.5% 低い終末呼気濃度で吸入し (up and down 法)、相反する体動反応を示した連続した 2 症例における中間点の終末呼気濃度が MAC として算出された。

3) プロポフォールと比較した麻酔からの覚醒/回復時間 (参考 5.3.3.1-4: 10I 試験)

外国人健康成人 (評価例数 20 例) を対象に、交叉比較法により本剤 (3~3.6 %、0.5 MAC) 又はプロポフォール (2.5 mg/kg i.v.) 並びに *d*-ツボクラリン (3 mg i.v.) 及びスキサメトニウム (1.0 mg/kg i.v.) による麻酔導入後、呼吸管理下、O₂ 若しくは N₂O (60 %) 併用下で本剤 7.5~9.1 % (1.25 MAC) 吸入又は N₂O (60 %) 併用下でプロポフォール (9 mg/kg/時間 i.v.) により 60 分間麻酔維持したとき、「目覚め」、「手を握れる」、「名前を言える」「生年月日を言える」及び「見当識の回復」までの時間は、プロポフォール麻酔維持群と比較して本剤麻酔維持群で短かった。

(4) 薬物相互作用

1) フェンタニル

ASA 分類が Class 1~2 の外国人手術患者 (評価例数 134 例) を対象に、*d*-ツボクラリン (3 mg/70 kg i.v.)、チオペンタール (1~5 mg/kg i.v.)、スキサメトニウム (1.5 mg/kg i.v.)、O₂ 及び本剤 (1.0~1.5 MAC、約 6.0~9.0 %) に加え、フェンタニル (3 及び 6 µg/kg i.v.) 併用及び非併用で麻酔導入後、呼吸管理下、O₂ 併用下で本剤を吸入したとき、フェンタニル 3 及び 6 µg/kg 併用群における本剤の MAC⁶⁾ はフェンタニル非併用群と比較してそれぞれ 46~51 及び 53~64 %、イソフルランの MAC はそれぞれ 44~45 及び 57 %低値を示した (参考 5.3.3.2-3: 06A 試験)。

ASA 分類が Class 1~2 の外国人手術患者 91 例を対象に、*d*-ツボクラリン (3 mg/70 kg i.v.)、チオペンタールナトリウム (1~5 mg/kg i.v.)、スキサメトニウム (1.5 mg/kg i.v.)、N₂O (60 %) 及び本剤 (1.0~3.0 MAC、約 6.0~9.0 %) に加え、フェンタニル (3 及び 6 µg/kg i.v.) 併用及び非併用で麻酔導入後、呼吸管理下、N₂O (60 %) 併用下で本剤を吸入したとき、フェンタニル 3 及び 6 µg/kg 併用群における本剤の MAC⁶⁾ はフェンタニル非併用群と比較してそれぞれ 22 及び 76 %低値を示した (参考 5.3.3.2-5: 06C 試験)。

2) ミダゾラム

ASA 分類が Class 1~2 の外国人手術患者 93 例を対象に、*d*-ツボクラリン (3 mg/70 kg i.v.)、チオペンタール (1~5 mg/kg i.v.)、スキサメトニウム (1.5 mg/kg i.v.)、O₂ 及び本剤 (1.5 MAC、約 9.0 %) に加え、ミダゾラム (25 及び 50 µg/kg i.v.) 併用及び非併用で麻酔導入後、呼吸管理下、O₂ 併用下で本剤を吸入したとき、ミダゾラム 25 及び 50 µg/kg 併用例における本剤の MAC⁶⁾ は、ミダゾラム非併用例と比較してそれぞれ 16 及び 17 %低値を示した (参考 5.3.3.2-4: 06B 試験)。

3) ベクロニウム

外国人健康成人 8 例を対象に、プロポフォール (1~3 mg/kg i.v.) 及びアルフェンタニル (本邦未承認、25 µg/kg i.v.) による麻酔導入後、交叉比較法により呼吸管理下、O₂ 併用下で本剤又はイソフルラン (MAC: 約 6.0 又は 1.2 %) を 1.25 MAC で吸入して 60 分間麻酔維持したとき、単収縮張力を 50、90 及び 95 %抑制するベクロニウム (i.v.) の用量 (それぞれ ED₅₀、ED₉₀ 及び ED₉₅) は、本剤吸入時でそれぞれ 8.96、15.76 及び 19.15 µg/kg、イソフルラン吸入時でそれぞれ 11.04、18.54 及び 22.15 µg/kg であった (参考 5.3.3.4-6: 30 試験)。

外国人健康成人 8 例を対象に、プロポフォール (1~3 mg/kg i.v.) 及びアルフェンタニル (本邦未承認、25 µg/kg i.v.) による麻酔導入後、交叉比較法により呼吸管理下、O₂ 併用下で本剤又はイソフルラン (MAC: 約 6.0 又は 1.2 %) を 1.25 MAC で吸入して麻酔維持したとき、ベクロニウム (100 µg/kg

i.v.)による単収縮張力抑制の90%回復時間は、本剤吸入時で132.9分、イソフルラン吸入時で112.1分であった(参考5.3.3.4-7:31試験)。

4) パンクロニウム

ASA分類がClass 1~2の外国人手術患者(評価例数19例)を対象に、ミダゾラム(0.02~0.08 mg/kg i.v.)、チオペンタール(2~10 mg/kg i.v.)に加え、N₂O(70%)併用下で本剤4~15%又はイソフルラン1.0~4.0%(1~3 MAC)吸入による麻酔導入後、呼吸管理下、O₂併用下で本剤又はイソフルランを1.25 MAC(終末呼気濃度²²⁾ 9.2~9.4又は1.5~1.6%)で吸入して30分間以上麻酔維持したとき、パンクロニウム(i.v.)のED₅₀及びED₉₅は、本剤群でそれぞれ0.009及び0.022 mg/kg、イソフルラン群でそれぞれ0.014及び0.033 mg/kgであった(参考5.3.3.4-1:05A1試験)。

ASA分類がClass 1~2の外国人手術患者(評価例数23例)を対象に、ミダゾラム(0.02~0.08 mg/kg i.v.)、チオペンタール(2~10 mg/kg i.v.)に加え、N₂O(60%)併用下で本剤4~15%又はイソフルラン1.0~4.0%(1~3 MAC)吸入による麻酔導入後、呼吸管理下、N₂O(60%)併用下で本剤又はイソフルランを0.65 MAC(終末呼気濃度²²⁾ 4.4~4.9%又は0.74~0.85%)又は1.25 MAC(終末呼気濃度²²⁾ 8.8~9.2又は1.5~1.6%)で吸入して30分間以上麻酔維持したとき、パンクロニウム(i.v.)のED₅₀及びED₉₅は、本剤群0.65又は1.25 MACでそれぞれ0.013及び0.026又は0.009及び0.018 mg/kg、イソフルラン群0.65又は1.25 MACでそれぞれ0.013及び0.028又は0.009及び0.019 mg/kgであった(参考5.3.3.4-3:05B試験)。

5) スキサメトニウム

ASA分類がClass 1~2の外国人手術患者12例を対象に、ミダゾラム(0.02~0.08 mg/kg i.v.)、チオペンタール(2~10 mg/kg i.v.)に加え、N₂O(70%)併用下で本剤4~15%又はイソフルラン1.0~4.0%(1~3 MAC)吸入による麻酔導入後、呼吸管理下、O₂併用下で本剤又はイソフルランを1.25 MAC(終末呼気濃度²²⁾ 8.7~9.2又は1.6%)で吸入して30分間以上麻酔維持したとき、スキサメトニウム(i.v.)のED₅₀及びED₉₅は、本剤群でそれぞれ0.15及び0.36 mg/kg、イソフルラン群でそれぞれ0.12及び0.28 mg/kgであった(参考5.3.3.4-2:05A2試験)。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態における民族差及び性差について

機構は、本剤の薬物動態における民族差について、本薬の代謝に関与する薬物代謝酵素に関する民族差も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の代謝にはセボフルランと同様にCYP2E1が関与し(Njoku D et al, *Anesth Analg*, 84: 173-178, 1997)、その活性は日本人では白人と比較して低く(Kim RB et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 279: 4-11, 1996)、男性では女性と比較し低いこと(Lucas D et al, *Pharmacogenetics*, 5: 298-304, 1995)が報告されているが、本剤は外国人健康成人(参考5.3.3.1-3:04試験)において吸収量のほぼ100%が肺から排泄されたこと、外国人健康成人(参考5.3.3.1-2:03試験)及び日本人手術患者(5.3.3.2-1:001試験)において血清中及び尿中無機フッ素イオン濃度は本剤吸入前後で変動しなかったことから、本剤は生体内でほとんど分解されず、代謝の寄与は極めて小さいと考えていることを説明した。

²²⁾ 吸入麻酔薬の投与量はMAC比で規定され、吸入濃度では規定されていないため、実際の終末呼気濃度が示されている。

その上で申請者は、国内第 I / II 相試験 (5.3.3.2-1: 001 試験) では、ASA 分類が Class 1 の日本人手術患者を対象に本剤吸入中及び吸入終了後 30 分間は手術及び薬物動態に影響を及ぼす手技を行わずに測定した本剤の F_A/F_I 及び F_A/F_{A0} は図 5 のとおりであり、外国人健康成人 (参考 5.3.3.1-3: 04 試験) とほぼ同様の推移を示したことから、本剤の薬物動態に民族差は認められないと考えていることを説明した。

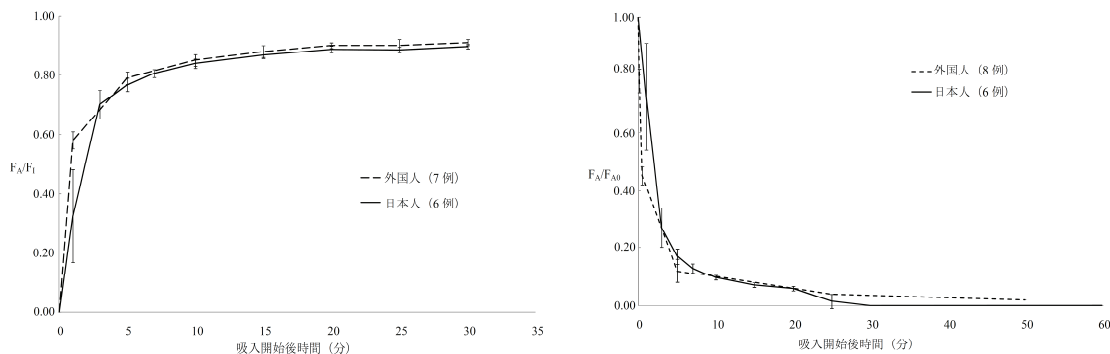


図 5 日本人手術患者 (ASA 分類 Class 1) 及び外国人健康成人に本剤を吸入したときの F_A/F_I 及び F_A/F_{A0} の推移 (5.3.3.2-1: 001 試験、参考 5.3.3.1-3: 04 試験)

機構は、海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.1-2: 03 試験、参考 5.3.3.1-3: 04 試験) は健康成人男子を対象としているのに対し、国内第 I / II 相試験 (5.3.3.2-1: 001 試験) では 6 例中 5 例が女性であることから、本剤の薬物動態における性差について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の薬物動態における性差について、国内第 I / II 相試験 (5.3.3.2-1: 001 試験) では、男性 1 例及び女性 5 例における吸入開始後 3 分の F_A/F_I はそれぞれ 0.655 及び 0.711 ± 0.049 、吸入終了後 5 分の F_A/F_{A0} はそれぞれ 0.182 及び 0.166 ± 0.030 であり、大きな違いは認められなかったこと、公表文献では、ASA 分類が Class 1~2 の外国人手術患者 (男性 4 例、女性 8 例) を対象に N_2O 併用下で本剤を吸入したとき、吸入開始後 20 分間の F_A/F_I の上昇速度 ($1 - F_A/F_I$) に性差は認められなかったとの報告 (Taheri et al, *Anesth Analg*, 89; 774-780, 1999) や、ASA 分類が Class 1~2 の外国人手術患者 (160 例、各群男女各 40 例) を対象に本剤及びセボフルランを吸入したとき、吸入終了後 F_A/F_{A0} が 50% に到達するまでの時間、「目覚め」及び「見当識が戻る」までの時間はいずれの薬剤でも女性と比較して男性で速かったとの報告 (Tercan E et al, *Acta Anaesthesiol Scand*, 49: 243-247, 2005) があるが、一般外科手術患者を対象とした国内第 II / III 相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) 及び海外第 III 相試験²³⁾ における「目覚め」及び「生年月日を言える」までの時間は表 4 のとおりであり、いずれも男性と比較して女性で速く、前述の報告と相反する結果であったことから、性差の有無を明確に結論付けることは困難であると考えていること、しかしながら、本剤は生体内でほとんど分解されないため、薬物動態学的観点からは臨床的に問題となる性差や民族差を生じないと考えていることを説明した。

²³⁾ 海外第 III 相試験のうち、一般外科手術患者を対象とした 10 試験 (参考 5.3.5.1-2: 10B 試験、参考 5.3.5.1-3: 10C 試験、参考 5.3.5.1-4: 10F 試験、参考 5.3.5.1-5: 10D 試験、参考 5.3.5.1-6: 10G 試験、参考 5.3.5.1-7: 10E 試験、参考 5.3.5.1-8: 10J 試験、参考 5.3.5.1-9: 10H 試験、参考 5.3.5.1-10: 10K 仏試験、参考 5.3.5.1-11: 10K 英試験)。

表 4 国内第Ⅲ相試験及び一般外科手術患者を対象とした海外臨床試験における性別毎の麻酔からの覚醒/回復時間

	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ^{a)}				一般外科手術を対象とした海外臨床試験 ^{b)}			
	N ₂ O 併用		O ₂ 併用		N ₂ O 併用		O ₂ 併用	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
評価例数	51	60	20	35	131	270	63	168
目覚めまでの時間 (分)	8.2 ± 4.3	6.3 ± 2.7	7.7 ± 6.4	5.3 ± 2.8	8.9 ± 4.4	6.7 ± 5.5	9.1 ± 6.7	5.4 ± 3.0
生年月日を言える までの時間 (分)	12.1 ± 4.4	11.5 ± 6.0	12.1 ± 7.4	9.7 ± 4.2	11.5 ± 6.1	9.9 ± 6.8 ^{c)}	10.7 ± 7.7	8.9 ± 8.6

a) 5.3.5.1-1: 003 試験、b) 本文脚注 32 参照、c) 評価例数 269 例

機構は、本剤は生体内でほとんど分解されず、吸入量のほぼ 100 %が未変化体として肺から排泄されることを踏まえると、薬物動態に民族差や性差はほとんどないと考えが、一方で本剤の体内からの消失の指標となる麻酔からの回復/覚醒時間には一貫した結論は得られておらず、性別により異なる可能性があることから、本剤の安全性及び有効性における性差については、製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人手術患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として日本人手術患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 2 試験 (5.3.3.2-1: 001 試験、5.3.5.2-1: 002 試験) の成績が提出された。また、有効性及び安全性の参考資料として、外国人手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 31 試験²⁴⁾ 及び海外製造販売後臨床試験 1 試験²⁵⁾ (参考 5.3.5.1-29: 29 試験) の成績が提出され、安全性の参考資料として、外国人手術患者を対象とした第Ⅲ相試験 6 試験 (参考 5.3.5.2-2: 10A1 試験、参考 5.3.5.2-3: 10A2 試験、参考 5.3.5.1-32: 13A 試験、参考 5.3.5.1-20: 11A 試験、参考 5.3.5.1-33: 32-001 試験、参考 5.3.5.1-34: 32-002 試験)、薬力学試験 1 試験 (参考 5.3.3.2-2: 02 試験) 及び薬物相互作用試験 8 試験 (参考 5.3.3.4-1: 05A1 試験、参考 5.3.3.4-2: 05A2 試験、参考 5.3.3.4-3: 05B 試験、参考 5.3.3.4-4: 05C 試験、参考 5.3.3.4-5: 05D 試験、参考: 5.3.3.2-3: 06A 試験、参考 5.3.3.2-4: 06B 試験、参考 5.3.3.2-5: 06C 試験) の成績が提出された。

なお、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が 0 例であることを示す。

²⁴⁾ 一般外科手術患者を対象とした 10 試験 (参考 5.3.5.1-2: 10B 試験、参考 5.3.5.1-3: 10C 試験、参考 5.3.5.1-4: 10F 試験、参考 5.3.5.1-5: 10D 試験、参考 5.3.5.1-6: 10G 試験、参考 5.3.5.1-7: 10E 試験、参考 5.3.5.1-8: 10J 試験、参考 5.3.5.1-9: 10H 試験、参考 5.3.5.1-10: 10K 仏試験、参考 5.3.5.1-11: 10K 英試験)、心血管手術患者を対象とした 7 試験 (参考 5.3.5.1-12: 07 試験、参考 5.3.5.1-13: 07A 試験、参考 5.3.5.1-14: 14 試験、参考 5.3.5.1-15: 09A 試験、参考 5.3.5.1-16: 09B 試験、参考 5.3.5.1-17: 09C 試験、参考 5.3.5.1-18: 09D 試験)、高齢の一般外科手術患者を対象とした 1 試験 (参考 5.3.5.1-19: 11 試験)、小児の一般外科手術患者を対象とした 4 試験 (参考 5.3.5.2-4: 12A 試験、参考 5.3.5.1-21: 12B1 試験、参考 5.3.5.1-22: 12B2 試験、参考 5.3.5.2-5: 12C 試験)、産婦人科領域手術患者を対象とした 3 試験 (参考 5.3.5.1-23: 15 試験、参考 5.3.5.2-6: 16 試験、参考 5.3.5.1-24: 17 試験)、脳神経外科手術患者を対象とした 4 試験 (参考 5.3.5.1-25: 08A1 試験、参考 5.3.5.1-26: 08A2 試験、参考 5.3.5.1-27: 08B 試験、参考 5.3.5.1-28: 08C 試験) 及び肝・腎障害を有する一般外科手術患者を対象とした 1 試験 (参考 5.3.5.1-30: Sub-Study11 試験) 及び腎移植患者を対象とした 1 試験 (参考 5.3.5.1-31: 19 試験)。

²⁵⁾ 脳神経外科手術患者を対象とした試験。

(1) 第 I/II 相試験

1) 日本人手術患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.2-1:001 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

ASA 分類が Class 1 で手術を予定している日本人患者 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態は「(i) 臨床薬物動態学及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プロポフォール (0.5 mg/kg/10 秒 i.v.)、フェンタニル (1.5~8.0 µg/kg i.v.) 及びベクロニウム (0.08~0.10 mg/kg i.v.) による麻酔導入後、呼吸管理下、O₂ 併用下で本剤を 6.0% で 30 分間吸入し、本剤吸入終了後はプロポフォール (i.v.) 及びフェンタニル (i.v.) により麻酔維持し、本剤吸入終了後 30 分以降に手術を施行した。

総投与症例 6 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、100% (6/6 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、83.3% (5/6 例) に認められ、心電図 QT 延長 2 例、第一度房室ブロック、嘔吐、血中尿素増加、心拍数減少、頭痛、不快気分及び紅斑 各 1 例であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数、呼吸数、体温、観血的動脈圧、SpO₂、換気量及び終末呼気炭酸ガス<CO₂>濃度) について、発熱 4 例、血圧低下 2 例、血圧上昇及び心拍数減少 各 1 例、心電図において、心電図 QT 延長 2 例、第一度房室ブロック及び徐脈 各 1 例が有害事象として報告され、このうち心拍数減少 1 例、心電図 QT 延長 2 例、第一度房室ブロック 1 例については因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、日本人に本剤 6.0% (約 1 MAC) を吸入したとき、臨床上問題となる重大な有害事象は認められなかったことを説明した。

2) 日本人手術患者を対象とした高用量安全性試験 (5.3.5.2-1: 002 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

ASA 分類が Class 1 で手術を予定している日本人患者 (目標症例数 3 例) を対象に、本剤高用量で麻酔維持したときの安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、プロポフォール (0.5 mg/kg/10 秒 i.v.)、フェンタニル (1.5~8.0 µg/kg i.v.) 及びベクロニウム (0.08~0.10 mg/kg i.v.) により麻酔導入後、呼吸管理下、混合ガス (空気 50~75%、O₂ 25~50%、ガス流量 4~6 L/分) 併用下で本剤を 6.0% で開始し、終末呼気濃度 8.5% 以上 18% 以下で適宜増減して吸入し、麻酔維持すると設定された。

総投与症例 3 例全例が安全性解析対象であった。

安全性解析対象における本剤の平均終末呼気濃度及び最大終末呼気濃度 (平均値 ± 標準偏差) はそれぞれ 7.62 ± 0.32 及び 8.77 ± 0.21 %、麻酔時間 (本剤吸入時間) 及び本剤 8.5% での麻酔維持時間はそれぞれ 63.0 ± 16.5 及び 16.0 ± 4.4 分であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、100% (3/3 例) に認められ、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されていない有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、100% (3/3 例) に認められ、心拍数増加 3 例、血中ビリルビン増加 2 例であった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温、SpO₂、換気量及び終末呼気 CO₂ 濃度）及び心電図について、心拍数増加が全例で有害事象として報告され、いずれも因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、日本人に本剤 8.5 %以上を吸入したとき、臨床上問題となる重大な有害事象は認められなかったことを説明した。

(2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験<20██年██月~20██年██月>)

ASA 分類が Class 1~2²⁶⁾ で一般外科（胸部、腹部、関節・四肢、背部又は頸部）手術を予定している日本人患者（目標症例数 210 例、本剤群 162 例〔N₂O 併用群 108 例、O₂ 併用群 54 例〕、セボフルラン群 48 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、セボフルランを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プロポフォール（2.0~2.5 mg/kg i.v.）、フェンタニル（1.5~8.0 μg/kg i.v.）及びベクロニウム（0.08~0.10 mg/kg i.v.）による麻酔導入後、呼吸管理下で本剤群では N₂O（50~70 %）又は O₂（30 %以上）併用下で本剤を 3 %より開始して終末呼気濃度 8.5 %以下、セボフルラン群では N₂O（50~70 %）併用下でセボフルランを 1 %より開始して終末呼気濃度 4 %以下で、適宜増減して吸入（いずれもガス流量は 2~6 L/分）し、収縮期血圧 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満及び心拍数 50 回/分以上 100 回/分未満となるように麻酔維持すると設定された。また、麻酔維持中は必要に応じてフェンタニル（2.0 μg/kg/時間以下）及びベクロニウムの追加投与が可能とされ、血圧又は心拍数が救済措置基準²⁷⁾ を満たす場合には救済処置薬の投与が可能と設定された。

総投与症例 216 例（本剤群 166 例〔N₂O 併用群 111 例、O₂ 併用群 55 例〕、セボフルラン群 50 例）全例が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象であり、有効性解析対象であった。

安全性解析対象における麻酔維持中の本剤及びセボフルランの終末呼気濃度並びに麻酔時間（治験薬吸入時間）は表 5 のとおりであった。

表 5 麻酔維持中の本剤及びセボフルランの終末呼気濃度及び麻酔時間（5.3.5.1-1: 003 試験、安全性解析対象）

	本剤群			セボフルラン群 (N ₂ O 併用)
	合計	N ₂ O 併用群	O ₂ 併用群	
評価例数	166	111	55	50
平均終末呼気濃度 (%)	4.12 ± 1.10 (2.16-7.55)	3.88 ± 1.04 (2.16-6.77)	4.62 ± 1.07 (2.55-7.55)	1.35 ± 0.31 (0.88-2.15)
最大終末呼気濃度 (%)	5.50 ± 1.72 (2.9-11.0)	5.11 ± 1.68 (2.9-11.0)	6.28 ± 1.56 (3.6-10.8)	1.85 ± 0.60 (1.2-3.5)
麻酔時間 ^{a)} (分)	159.5 ± 91.6 (28-610)	160.6 ± 94.6 (28-610)	157.1 ± 86.0 (31-465)	146.4 ± 67.0 (27-347)

平均値 ± 標準偏差（最小値 - 最大値）、a) 治験薬吸入時間

²⁶⁾ 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）における選択基準では ASA 分類が Class 1~3 の患者が設定されたが、実際に Class 3 の症例の組み入れはなかった。

²⁷⁾ 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）では、以下の救済処置基準のいずれかに合致する血圧若しくは心拍数の変動又は不整脈が認められた場合、ニカルジピン、エスモロール、ランジオロール、フェニレフリン、ニトログリセリン、メトキサミン、エフェドリン、アトロピン及びリドカインの投与が可能と設定された。

- ①収縮期血圧が連続した 2 観測点以上で 150 mmHg 以上に上昇した場合又は心拍数が 100 回/分以上に増加した場合
- ②収縮期血圧が連続した 2 観測点以上で 80 mmHg 未満に低下した場合又は心拍数が 50 回/分未満に減少した場合
- ③不整脈が発現し、処置が必要な場合

2つの主要評価項目²⁸⁾の1つであるFASにおける本剤の麻酔薬としての有効性（機能）²⁹⁾は表6のとおりであり、本剤群（N₂O及びO₂併用群）の有効率（「機能あり」以上と判定された症例の割合）とその95%信頼区間は98.8 [95.7, 99.9]であり、有効率の信頼区間の下限値は期待有効率90%を上回った。

表6 本剤及びセボフルランの麻酔薬としての有効性（機能）（5.3.5.1-1: 003 試験、FAS）

	本剤群			セボフルラン群 (N ₂ O併用)
	合計	N ₂ O併用群	O ₂ 併用群	
評価例数	166	111	55	50
有効例数	164	110	54	50
有効率 (%) [95%信頼区間]	98.8 [95.7, 99.9]	99.1 [95.1, 100]	98.2 [90.3, 100]	100 [94.2, 100]

もう1つの主要評価項目であるFASにおける麻酔からの覚醒/回復までの時間（治験薬吸入終了から抜管までに要した時間）は表7のとおりであり、本剤N₂O群とセボフルラン群の差とその95%信頼区間は-4.6 [-6.6, -2.7]であり、95%信頼区間の上限値は予め設定された非劣性限界値（Δ=1.0分）を下回ったことから、本剤の麻酔薬としての有効性及び麻酔からの覚醒/回復時間におけるセボフルランに対する非劣性が検証された。

表7 本剤及びセボフルラン吸入終了後から抜管までに要した時間（5.3.5.1-1: 003 試験、FAS）

	本剤群			セボフルラン群 (N ₂ O併用)
	合計	N ₂ O併用群	O ₂ 併用群	
評価例数	166	111	55	50
抜管までに要した時間 ^{a)} (分)	9.8 ± 5.0	10.1 ± 4.6	9.3 ± 5.7	14.8 ± 8.4
本剤N ₂ O併用群とセボフルラン群 の差 ^{b)} [95%信頼区間]	-4.6 [-6.6, -2.7]			

a) 平均値 ± 標準偏差

b) 本剤N₂O併用群 - セボフルラン群、投与群、手術部位を要因、手術時間を共変量とした共分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群98.2%（163/166例）〔N₂O併用群97.3%（108/111例）、O₂併用群100%（55/55例）〕、セボフルラン群98.0%（49/50例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は本剤群（いずれもN₂O併用群）5例（意識変容状態・呼吸

²⁸⁾ 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）では、2つの主要評価項目について「全身麻酔薬としての有効性（機能）」に関する仮説が検証された場合に「麻酔からの覚醒/回復（治験薬吸入終了後から抜管までに要した時間）」に関する検討がなされ、「全身麻酔薬としての有効性（機能）」の95%信頼区間の下限値が海外第Ⅲ相試験（参考5.3.5.1-12: 07 試験）の成績から推定される期待値（90%）を上回り、かつ「麻酔からの覚醒/回復（治験薬吸入終了後から抜管までに要した時間）」の本剤N₂O併用群とセボフルラン（N₂O併用）群の群間差の（両側）95%信頼区間の上限値が予め設定した非劣性限界値（Δ=1.0分）を下回った場合に、本剤が麻酔薬として有効であり、かつ麻酔からの回復/覚醒がセボフルランに劣らないことが検証されたと判断すると設定された。

²⁹⁾ 麻酔薬としての有効性（機能）は、治験責任医師又は分担医師により、麻酔維持中（治験薬吸入中）における①体動（バッキングは除く）、②覚醒・記憶（記憶は手術翌日に患者の問診により確認）、③救済処置、④血圧及び心拍数の4項目について評価され、以下の基準に基づき「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」及び「評価不能」の5段階6区分で評価され、「機能あり」以上が有効と判定された。

「優れた機能あり」：体動なし、覚醒・記憶なし、救済処置なし、収縮期血圧80 mmHg以上150 mmHg未満及び心拍数50回/分以上100回/分未満で維持できた観測点が総観測点の70%以上

「十分な機能あり」：体動なし、覚醒・記憶なし、救済処置なし、収縮期血圧80 mmHg以上150 mmHg未満及び心拍数50回/分以上100回/分未満で維持できた観測点が総観測点の70%未満

「機能あり」：体動なし、覚醒・記憶なし、救済処置あり、救済処置は不要と判断された血圧・心拍数の観測点が総観測点の70%以上

「機能不十分」：体動なし、覚醒・記憶なし、救済処置あり、救済処置は不要と判断された血圧・心拍数の観測点が総観測点の70%未満、又は体動あり

「問題あり」：覚醒・記憶あり、又は血圧・心拍数・BIS値（Bispectral Index）等の推移から手術施行に問題があると判断された場合

停止、縫合断裂、腎盂腎炎、椎間板突出、呼吸停止・心停止・意識消失 各 1 例)、セボフルラン群 2 例(肺炎、ヘモグロビン減少・ヘマトクリット減少・貧血 各 1 例)に認められ、このうち本剤(N₂O 併用)群の意識変容状態・呼吸停止については因果関係が否定されていない。有害事象による中止は 1 例³⁰⁾(呼吸停止・心停止・意識消失)に認められたが、因果関係は否定されている。

因果関係が否定されていない有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤群 62.0% (103/166 例) [N₂O 併用群 62.2% (69/111 例)、O₂ 併用群 61.8% (34/55 例)]、セボフルラン群 48.0% (24/50 例)に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

表 8 因果関係が否定されていない主な有害事象 (5.3.5.1-1: 003 試験、安全性解析対象)

評価例数	本剤群			セボフルラン群 (N ₂ O 併用)
	合計	N ₂ O 併用群	O ₂ 併用群	
すべての有害事象	163 (98.2)	108 (97.3)	55 (100)	49 (98.0)
因果関係が否定されていない有害事象	103 (62.0)	69 (62.2)	34 (61.8)	24 (48.0)
心臓障害	8 (4.8)	6 (5.4)	2 (3.6)	0
胃腸障害	61 (36.7)	43 (38.7)	18 (32.7)	12 (24.0)
悪心	46 (27.7)	31 (27.9)	15 (27.3)	8 (16.0)
嘔吐	24 (14.5)	17 (15.3)	7 (12.7)	4 (8.0)
全身障害及び投与局所様態	5 (3.0)	2 (1.8)	3 (5.5)	1 (2.0)
臨床検査	57 (34.3)	37 (33.3)	20 (36.4)	16 (32.0)
ALT ^{a)} 増加	6 (3.6)	3 (2.7)	3 (5.5)	2 (4.0)
AST ^{b)} 増加	8 (4.8)	7 (6.3)	1 (1.8)	2 (4.0)
血中ビリルビン増加	19 (11.4)	11 (9.9)	8 (14.5)	0
血圧低下	16 (9.6)	12 (10.8)	4 (7.3)	10 (20.0)
γ-GTP ^{c)} 増加	10 (6.0)	7 (6.3)	3 (5.5)	1 (2.0)
心拍数減少	8 (4.8)	8 (7.2)	0	6 (12.0)
神経系障害	10 (6.0)	7 (6.3)	3 (5.5)	1 (2.0)
頭痛	8 (4.8)	5 (4.5)	3 (5.5)	1 (2.0)

有害事象発現例数(割合%)

a) ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ、b) AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

c) γ-GTP: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数、体温、SpO₂、換気量及び終末呼気 CO₂ 濃度)及び心電図について、血圧低下 27 例(本剤群 17 例 [N₂O 併用群 12 例、O₂ 併用群 5 例]、セボフルラン群 10 例)、血圧上昇 4 例(本剤群 4 例 [N₂O 併用群 2 例、O₂ 併用群 2 例])、心拍数減少 21 例(本剤群 15 例 [N₂O 併用群 14 例、O₂ 併用群 1 例]、セボフルラン群 6 例)、心室性期外収縮 3 例(本剤群 3 例 [N₂O 併用群 2 例、O₂ 併用群 1 例])、SpO₂ 低下 4 例(本剤群 4 例 [N₂O 併用群 3 例、O₂ 併用群 1 例])等が有害事象として報告され、このうち血圧低下 26 例(本剤群 16 例 [N₂O 併用群 14 例、O₂ 併用群 4 例]、セボフルラン群 10 例)、血圧上昇 1 例(本剤 O₂ 併用群)、心拍数減少(本剤 N₂O 併用群 8 例、セボフルラン群 6 例)、心室性期外収縮 1 例(本剤 N₂O 併用群)については因果関係が否定されていない。

以上より申請者は、本剤の麻酔薬としての有効性及び麻酔からの覚醒/回復時間におけるセボフルランに対する非劣性が検証され、安全性に関しても本剤とセボフルランで大きな違いは認められないと考えることを説明した。

³⁰⁾ 68 歳男性で、術後(手術室から病室へ帰室後)に重篤な有害事象(呼吸停止、心停止、意識消失)のため中止されたが、いずれも因果関係は否定されており、転帰は回復又は軽快であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 一般外科手術領域での有効性について

機構は、一般外科手術患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）における麻酔薬としての有効性（機能）について、セボフルラン群では全例で有効と判定されたのに対し、本剤群では有効と判定されなかった症例が2例認められることから、本剤の有効性がセボフルランと比較して劣る可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）における麻酔薬としての有効性（機能）は表9及び表10のとおりであり、本剤群で98.8%（164/166例）、セボフルラン群で100%（50/50例）と本剤群では有効と判定されなかった症例が2例認められたが、このうち本剤O₂併用群1例は体動が認められ「機能不十分」と判定され、本剤N₂O併用群1例は有害事象³⁰⁾により中止され、翌日に行われる問診による覚醒・記憶の有無の評価が実施されなかったため「判定不能」とされたこと、しかしながら、当該症例を含む全例が支障なく手術が施行されたことから、本剤の麻酔薬としての有効性は示されていると考えていることを説明した。

表9 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における麻酔薬としての有効性（機能）（5.3.5.1-1: 003 試験、FAS）

		評価例数	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
本剤群	合計	166	111 (66.9)	9 (5.4)	44 (26.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
	N ₂ O併用群	111	68 (61.3)	7 (6.3)	35 (31.5)	0	0	1 (0.9)
	O ₂ 併用群	55	43 (78.2)	2 (3.6)	9 (16.4)	1 (1.8)	0	0
セボフルラン群 (N ₂ O併用)		50	31 (62.0)	3 (6.0)	16 (32.0)	0	0	0

表10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における麻酔薬としての有効性（機能）に関する各項目の結果（5.3.5.1-1: 003 試験、FAS）

		本剤群			セボフルラン群 (N ₂ O併用)
		合計	N ₂ O併用群	O ₂ 併用群	
評価例数		166	111	55	50
体動あり		1 (0.6)	0	1 (1.8)	0
覚醒・記憶あり		0 ^{a)}	0 ^{a)}	0	0
救済処置なし		120 (72.3)	75 (67.6)	45 (81.8)	34 (68.0)
血圧・心拍数の基準 ^{b)} を満たした観測点	70%以上	111 (66.9)	68 (61.3)	43 (78.2)	31 (62.0)
	70%未満	9 (5.4)	7 (6.3)	2 (3.6)	3 (6.0)
救済処置あり		46 (27.7)	36 (32.4)	10 (18.2)	16 (32.0)
救済処置は不要と 判断された観測点 ^{c)}	70%以上	46 (27.7)	36 (32.4)	10 (18.2)	16 (32.0)
	70%未満	0	0	0	0

該当症例数（割合 %）

- 本剤N₂O併用群1例では、術後（覚醒後）に重篤な有害事象により中止され、翌日に問診による術中の記憶の評価が実施できなかったため、「評価不能」と判定された。
- 収縮期血圧 80 mmHg 以上 150 mmHg 未満及び心拍数 50 回/分以上 100 回/分未満で維持できた観測点の総観測点に対する割合
- 救済処置は不要と判断された観測点の総観測点に対する割合

また申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）における麻酔からの覚醒/回復時間（「抜管」、「目覚め」、「生年月日を言える」、「Aldrete スコア³¹⁾ 8 点以上に到達する」及び「意識清

³¹⁾ Aldrete スコアとは、活動性（0: 要求に応じて又は自発的に4肢が可動せず、1: 要求に応じて又は自発的に2肢が可動、2: 要求に応じて又は自発的に4肢が可動）、呼吸（0: 無呼吸、1: 呼吸困難又は限定された呼吸、2: 深呼吸及び自由に咳ができる）、循環（0: 収縮期血圧が麻酔前と比較して±50%、1: 収縮期血圧が麻酔前と比較して±21~49%、2: 収縮期血圧が麻酔前と比較して±20%）、意識（0: 無反応、1: 呼びかけに対する目覚め、2: 目覚め）、酸素飽和度（0: 酸素の供給にもかかわらず90%以下、1: 90%以上を維持するために酸素の供給が必要、2: 室内換気下で92%超を維持）の5項目について0~2点で評価したときの合計点を示す。

明になる」までの時間) は表 11 のとおりであり、いずれの項目を指標とした場合でも本剤群ではセボフルラン群と比較して覚醒/回復が早期に認められたことを説明した。

表 11 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における麻酔からの覚醒/回復時間 (5.3.5.1-1: 003 試験、FAS)

吸入終了後に要した時間 (分)	本剤群			セボフルラン群 (N ₂ O 併用)
	合計	N ₂ O 併用群	O ₂ 併用群	
評価例数	166	111	55	50
抜管までの時間	9.8 ± 5.0	10.1 ± 4.6	9.3 ± 5.7	14.8 ± 8.4
目覚めまでの時間	6.8 ± 4.0	7.2 ± 3.7	6.2 ± 4.6	10.4 ± 5.5
生年月日を言えるまでの時間	11.4 ± 5.4	11.8 ± 5.3	10.6 ± 5.6	16.2 ± 8.7
Aldrete スコア 8 点以上に到達するまでの時間	13.6 ± 5.2	13.9 ± 4.8	13.1 ± 6.0	18.7 ± 8.4
意識清明になるまでの時間	7.7 ± 4.4	8.1 ± 4.2	6.9 ± 4.7	12.3 ± 7.4

平均値 ± 標準偏差

2) 一般外科手術以外の領域での有効性について

機構は、国内臨床試験はいずれも一般外科手術患者を対象に実施されていることから、当該領域以外の手術における本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、一般外科手術以外の領域を含む海外臨床試験³²⁾において、麻酔維持中における本剤の終末呼気濃度並びに救済処置³³⁾及びオピオイド鎮痛剤(フェンタニル等)の追加投与³⁴⁾を必要とした症例数とその割合はそれぞれ表 12 並びに表 13 のとおりであり、心血管系及び脳神経外科患者ではフェンタニル等のオピオイド鎮痛剤を追加投与された症例が多く、フェンタニルにより麻酔深度が調節されたため、本剤の終末呼気濃度は低く維持され、一方でフェンタニルによる循環動態への影響(社団法人日本麻酔科学会、*麻酔および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版, 2009*)のため、心拍数低下や徐脈等に対して救済処置が必要とされた症例が多く認められたこと、同様の傾向は一般外科手術患者を対象とした国内外の臨床試験の比較でも認められており、国内臨床試験ではフェンタニルの追加投与に関する規定が特に設定されなかったため、積極的にフェンタニルの追加投与が

³²⁾ 外国人手術患者における有効性については、有効性の参考資料とされた海外第Ⅲ相試験 31 試験及び海外製造販売後臨床試験 1 試験のうち、「一般外科」は外来の一般外科手術患者を対象とした 10 試験(参考 5.3.5.1-2: 10B 試験、参考 5.3.5.1-3: 10C 試験、参考 5.3.5.1-4: 10F 試験、参考 5.3.5.1-5: 10D 試験、参考 5.3.5.1-6: 10G 試験、参考 5.3.5.1-7: 10E 試験、参考 5.3.5.1-8: 10J 試験、参考 5.3.5.1-9: 10H 試験、参考 5.3.5.1-10: 10K 仏試験、参考 5.3.5.1-11: 10K 英試験)、「心血管系」は心血管手術患者を対象とした 7 試験のうち、本剤の吸入終了時刻が記録されていなかった試験を除く 6 試験(参考 5.3.5.1-12: 07 試験、参考 5.3.5.1-13: 07A 試験、参考 5.3.5.1-15: 09A 試験、参考 5.3.5.1-16: 09B 試験、参考 5.3.5.1-17: 09C 試験、参考 5.3.5.1-18: 09D 試験)、「産婦人科」は産婦人科手術患者を対象とした 3 試験のうち、覚醒下で麻酔が行われた無痛経膈分娩の試験を除く 2 試験(参考 5.3.5.2-6: 16 試験、参考 5.3.5.1-24: 17 試験)、「脳神経外科」は脳神経外科手術患者を対象とした 5 試験(参考 5.3.5.1-25: 08A1 試験、参考 5.3.5.1-26: 08A2 試験、参考 5.3.5.1-27: 08B 試験、参考 5.3.5.1-28: 08C 試験、参考 5.3.5.1-29: 29 試験)、「高齢者」は高齢の一般外科手術患者を対象とした 1 試験(参考 5.3.5.1-19: 11 試験)、「肝・腎障害」は肝・腎障害を有する 2 試験(参考 5.3.5.1-30: Sub-Study 11 試験、参考 5.3.5.1-31: 19 試験)が集計された。

³³⁾ 海外第Ⅲ相試験 31 試験及び海外製造販売後臨床試験 1 試験(脚注 32 参照)では以下のいずれかが合致する血圧又は心拍数の変動が認められた場合にアドレナリン、エフェドリン、アトロピン、ヒドララジン及びラベタロールの投与が可能と設定された。

<救済処置基準>

- ①血圧又は心拍数がベースラインと比較して 20%以上増加
- ②血圧(収縮期/拡張期) 150/100 mmHg 以上又は心拍数 100 回/分以上
- ③血圧がベースラインと比較して 20%以上低下、又は心拍数が 40 回/分未満

³⁴⁾ 海外第Ⅲ相試験 31 試験及び海外製造販売後臨床試験 1 試験(脚注 32 参照)では以下のいずれかに合致する場合にフェンタニル、アルフェンタニル(本邦未承認)又はブトルフェノールの追加投与が可能と設定された。

<オピオイド鎮痛剤投与基準>

- ①浅麻酔の徴候が認められ、吸入麻酔薬濃度の増量においても効果が不十分な場合
- ②血圧又は心拍数がベースラインと比較して 20%以上増加
- ③血圧(収縮期/拡張期) 150/100 mmHg 以上又は心拍数が 100 回/分以上となり、臨床的に適応があると判断した場合

行われたことが影響したと考えていること、またいずれの手術領域においても、N₂O 併用下では N₂O による麻酔作用 (MAC: 104 %, Hornbein TF et al, *Anesth Analg*, 61: 553-556, 1982) のため、O₂ 併用下と比較して本剤の終末呼気濃度は低く維持されたことを説明した。

表 12 国内外の臨床試験における維持麻酔中の本剤の平均終末呼気濃度 (有効性解析対象)

併用ガス	国内 臨床試験 ^{a)}	海外臨床試験 ^{b)}					
	一般外科	一般外科	心血管系	産婦人科	脳神経外科	高齢者	肝・腎障害
合計	4.12±1.10 (166)	5.96±1.55 (634)	3.90±1.62 (172 ^{c)})	2.24±0.90 (60)	5.58±1.52 (59)	3.61±1.41 (103)	3.38±1.47 (45)
N ₂ O 併用	3.88±1.04 (111)	5.51±1.39 (402)	2.84±1.08 (24)	2.24±0.90 (60)	3.63±1.02 (6)	3.61±1.41 (103)	3.38±1.47 (45)
O ₂ 併用	4.62±1.07 (55)	6.76±1.50 (232)	4.07±1.63 (148 ^{c)})	-	5.80±1.42 (53)	-	-

平均値 ± 標準偏差 % (評価例数)、-: 該当なし

a) 5.3.5.1-1: 003 試験、b) 本文脚注 32 参照

c) 本剤の終末呼気濃度のデータが記録されていない 5 例は除外して集計された。

表 13 国内外の臨床試験における麻酔維持中の救済処置及びオピオイド鎮痛剤の追加投与を必要とした症例の割合 (有効性解析対象)

手術領域	国内 臨床試験 ^{a)}	海外臨床試験 ^{b)}					
	一般外科	一般外科	心血管系	産婦人科	脳神経外科	高齢者	肝・腎障害
合計 (併用ガスを問わない)							
評価例数	166	632 ^{c)}	177	60	59	103	45
救済処置あり ^{c)}	47 (28.3)	66 (10.4)	130 (73.4)	4 (6.7)	48 (81.4)	37 (35.9)	13 (28.9)
血圧上昇又は心拍数増加 に対する救済処置	6 (3.6)	12 (1.9)	67 (37.9)	2 (3.3)	38 (64.4)	9 (8.7)	6 (13.3)
血圧低下又は心拍数減少 に対する救済処置	40 (24.1)	56 (8.9)	104 (58.8)	2 (3.3)	34 (57.6)	29 (28.2)	7 (15.6)
オピオイド鎮痛剤の追加投与あり ^{d)}	155 (93.4)	120 (19.0)	98 (55.4)	49 (81.7)	27 (45.8)	30 (29.1)	10 (22.2)
N ₂ O 併用							
評価例数	111	401	24	60	8	103	45
救済処置あり ^{c)}	36 (32.4)	39 (9.7)	14 (58.3)	4 (6.7)	8 (100)	37 (35.9)	13 (28.9)
血圧上昇又は心拍数増加 に対する救済処置	4 (3.6)	7 (1.7)	6 (25.0)	2 (3.3)	6 (75.0)	9 (8.7)	6 (13.3)
血圧低下又は心拍数減少 に対する救済処置	32 (28.8)	34 (8.5)	10 (41.7)	2 (3.3)	4 (50.0)	29 (28.2)	7 (15.6)
オピオイド鎮痛剤の追加投与あり ^{d)}	102 (91.9)	75 (18.7)	11 (45.8)	49 (81.7)	1 (12.5)	30 (29.1)	10 (22.2)
O ₂ 併用							
評価例数	55	231	153	-	51	-	-
救済処置あり ^{c)}	11 (20.0)	27 (11.7)	116 (75.8)	-	40 (78.4)	-	-
血圧上昇又は心拍数増加 に対する救済処置	2 (3.6)	5 (2.2)	61 (39.9)	-	32 (62.7)	-	-
血圧低下又は心拍数減少 に対する救済処置	8 (14.5)	22 (9.5)	94 (61.4)	-	30 (58.8)	-	-
オピオイド鎮痛剤の追加投与あり ^{d)}	53 (96.4)	45 (19.5)	87 (56.9)	-	26 (51.0)	-	-

該当例数 (割合 %)、-: 該当なし

a) 5.3.5.1-1: 003 試験、b) 本文脚注 32 参照

c) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、血圧及び心拍数の変動に加えて、不整脈に対する救済処置が 3 例 (N₂O 併用群 1 例、O₂ 併用 2 例) に行われた

d) オピオイド鎮痛剤の追加投与として、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験ではフェンタニル、海外第Ⅲ相試験及び海外製造販売後ではフェンタニル以外にアルフェンタニル (本邦未承認) が一般外科領域で追加投与された 120 例中 19 例、ブトルファンールが産婦人科領域で追加投与された 49 例中 47 例に投与された

e) FAS のうち 2 例 (有効性データなし 1 例、併用薬投与量違反 1 例) は除外して集計された

その上で申請者は、他の吸入麻酔薬を対照とした海外臨床試験³⁵⁾において、麻酔維持中に救済処置及びオピオイド鎮痛剤を必要とした症例数とその割合並びに麻酔からの覚醒/回復時間(「目覚め」及び「生年月日を言える」までの時間)はそれぞれ表14並びに表15のとおりであり、いずれの手術領域においても、救済処置及びオピオイド鎮痛剤の追加投与を必要とした症例の割合は本剤群と対照薬群であるイソフルラン又はエンフルラン(本邦販売中止)で大きな違いは認められておらず、麻酔からの覚醒/回復時間は本剤群では対照薬群と比較して速い傾向が認められたことから、本剤の終末呼気濃度及び救済処置の頻度はフェンタニル等のオピオイド鎮痛剤の追加投与による影響が認められるものの、一般外科手術以外の領域においても本剤の有効性及び麻酔からの速やかな覚醒/回復が期待できると考えていることを説明した。

表14 海外第Ⅲ相試験^{a)}における救済処置及びオピオイド鎮痛剤の追加投与を必要とした症例数の割合に関する本剤と対照薬の比較(有効性解析対象)

手術領域 投与群	一般外科		心血管系		産婦人科	
	本剤	イソフルラン	本剤	イソフルラン	本剤	エンフルラン
評価例数	156	111	95	98	50	25
救済処置あり	26 (16.7)	9 (8.1)	81 (85.3)	87 (88.8)	3 (6.0)	5 (20.0)
オピオイド鎮痛剤の追加投与あり	15 (9.6)	13 (11.7)	49 (51.6)	54 (55.1)	47 (94.0)	24 (96.0)
手術領域 投与群	脳神経外科		高齢者		肝・腎障害	
	本剤	イソフルラン	本剤	イソフルラン	本剤	イソフルラン
評価例数	59	51	103	100	45	16 ^{b)}
救済処置あり	48 (81.4)	39 (76.5)	37 (35.9)	47 (47.0)	13 (28.9)	7 (43.8)
オピオイド鎮痛剤の追加投与あり	27 (45.8)	26 (51.0)	30 (29.1)	35 (35.0)	10 (22.2)	4 (25.0)

該当例数(割合%)

a) 本文脚注35参照

b) 19試験(参考5.3.5.1-31)では対照薬(イソフルラン群)における救済処置及びオピオイド鎮痛剤の追加投与に関する状況が解析困難であった(データベースに入力されていなかった)ため、除外して集計された

表15 海外第Ⅲ相試験^{a)}における麻酔からの覚醒/回復時間に関する本剤と対照薬の比較(有効性解析対象)

手術領域 投与群	一般外科		心血管系		産婦人科	
	本剤	イソフルラン	本剤	イソフルラン	本剤	エンフルラン
評価例数	156	111	70	69	50	25
目覚めまでの時間(分)	8.2±5.3	9.9±5.0 ^{b)}	8.2±9.7	10.8±7.0	15.0±19.7	19.3±40.1
生年月日を言えるまでの時間(分)	11.5±8.2	15.8±9.3	15.7±15.7	20.6±15.2	18.7±20.9	22.6±40.5
手術領域 投与群	脳神経外科		高齢者		肝・腎障害	
	本剤	イソフルラン	本剤	イソフルラン	本剤	イソフルラン
評価例数	55	48	102	98	45	46
目覚めまでの時間(分)	17.8±23.2	44.4±78.5	7.1±4.8	9.8±7.0	8.2±7.6	13.0±18.7
生年月日を言えるまでの時間(分)	-	-	15.5±11.1 ^{c)}	18.0±11.8 ^{d)}	32.0±78.5 ^{e)}	37.0±67.0 ^{f)}

平均値±標準偏差、-: データなし

a) 本文脚注35参照、ただし「心血管系」については麻酔からの覚醒/回復時間が評価されなかった1試験を除く3試験(参考5.3.5.1-16: 09B試験、参考5.3.5.1-17: 09C試験、参考5.3.5.1-18: 09D試験)

b) 評価例数110例、c) 評価例数94例、d) 評価例数90例、e) 評価例数44例、f) 評価例数43例

以上について機構は、一般外科手術患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(5.3.5.1-1: 003試験)において、本剤の麻酔薬としての有効性(機能)が示され、麻酔からの覚醒/回復時間はセボフルラン

³⁵⁾ 外国人患者における他の吸入麻酔薬を対照とした有効性については、海外第Ⅲ相試験及び海外製造販売後臨床試験のうち、「一般外科」は外来の一般外科手術患者を対象とした3試験(参考5.3.5.1-2: 10B試験、参考5.3.5.1-3: 10C試験、参考5.3.5.1-4: 10F試験)、「心血管系」は心血管手術患者を対象とした4試験(参考5.3.5.1-15: 09A試験、参考5.3.5.1-16: 09B試験、参考5.3.5.1-17: 09C試験、参考5.3.5.1-18: 09D試験)、「産婦人科」は産婦人科手術患者を対象とした1試験(参考5.3.5.1-24: 17試験)、「脳神経外科」は脳神経外科手術患者を対象とした5試験(参考5.3.5.1-25: 08A1試験、参考5.3.5.1-26: 08A2試験、参考5.3.5.1-27: 08B試験、参考5.3.5.1-28: 08C試験、参考5.3.5.1-29: 29試験)、「高齢者」は高齢の一般外科手術患者を対象とした1試験(参考5.3.5.1-19: 11試験)、「肝・腎障害」は肝・腎障害を有する2試験(参考5.3.5.1-30: Sub-Study11試験、参考5.3.5.1-31: 19試験)が集計された。

と比較して劣らないことが確認されていること、海外臨床試験³⁵⁾において、本剤の麻酔からの覚醒/回復時間は手術領域によらず対照薬であるイソフルランと比較して速い傾向が認められていることから、本剤は一般外科手術以外の領域の日本人手術患者においても国内第Ⅱ/Ⅲ相試験成績と同様の有効性が期待できると判断することに臨床的に大きな問題はないと考えるが、このような機構の考え方については、専門協議において検討したい。

(2) 本剤の安全性について

1) 一般外科手術以外の領域での安全性について

機構は、本剤の安全性について、国内臨床試験は一般外科手術患者を対象に実施されていることから、一般外科手術以外の領域において本剤の安全性に異なる傾向が認められていないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、一般外科手術以外の領域を含む海外第Ⅲ相試験（製造販売後臨床試験を含む）³⁶⁾において、術後1日目までに認められた因果関係が否定されていない主な有害事象は表16のとおりであり、いずれの試験においても悪心及び嘔吐が多く認められたこと、特に一般外科手術患者及び高齢者を対象とした試験ではそれらの発現率が高値を示し、国内臨床試験において悪心及び嘔吐が多く認められた理由は明らかではないが、海外第Ⅲ相試験では回復室入室後2時間の悪心及び嘔吐の発現率が有効性の評価項目として設定されたことが影響したと考えていること、また国内臨床試験³⁷⁾では臨床検査値異常が多く認められたが、有害事象の収集方法の違い³⁸⁾によるものと考えており、一般外科手術以外の領域において特有の事象や発現率が高くなる事象は認められていないことを説明した。

³⁶⁾ 外国人手術患者における安全性については、安全性の参考資料とされた海外第Ⅲ相試験37試験及び海外製造販売後臨床試験1試験のうち、「一般外科」は外来の一般外科手術患者を対象とした10試験（参考5.3.5.1-2: 10B試験、参考5.3.5.1-3: 10C試験、参考5.3.5.1-4: 10F試験、参考5.3.5.1-5: 10D試験、参考5.3.5.1-6: 10G試験、参考5.3.5.1-7: 10E試験、参考5.3.5.1-8: 10J試験、参考5.3.5.1-9: 10H試験、参考5.3.5.1-10: 10K 仏試験、参考5.3.5.1-11: 10K 英試験）、「心血管系」は心血管手術患者を対象とした7試験（参考5.3.5.1-12: 07試験、参考5.3.5.1-13: 07A試験、参考5.3.5.1-14: 14試験、参考5.3.5.1-15: 09A試験、参考5.3.5.1-16: 09B試験、参考5.3.5.1-17: 09C試験、参考5.3.5.1-18: 09D試験）、「産婦人科」は産婦人科手術患者を対象とした3試験（参考5.3.5.1-23: 15試験、参考5.3.5.2-6: 16試験、参考5.3.5.1-24: 17試験）、「脳神経外科」は脳神経外科手術患者を対象とした5試験（参考5.3.5.1-25: 08A1試験、参考5.3.5.1-26: 08A2試験、参考5.3.5.1-27: 08B試験、参考5.3.5.1-28: 08C試験、参考5.3.5.1-29: 29試験）、「高齢者」は高齢の手術患者を対象とした2試験（参考5.3.5.1-19: 11試験、参考5.3.5.1-20: 11A試験）、「肝・腎障害」は肝・腎障害を有する2試験（参考5.3.5.1-30: Sub-Study11試験、参考5.3.5.1-31: 19試験）が集計された。

³⁷⁾ 日本人患者における安全性については、国内臨床試験3試験のうち、薬物動態試験（5.3.3.2-1: 001試験）では本剤吸入終了後に手術が実施されたため、当該試験を除く麻酔維持を目的として本剤が吸入された2試験（5.3.5.2-1: 002試験、5.3.5.1-1: 003試験）が集計された。

³⁸⁾ 臨床検査値異常に関する有害事象は、海外臨床試験では医師の判断に基づき収集されたのに対し、国内臨床試験では投与後に各項目の基準値を超えて変動し、かつ投与前値と比較し、血液学的検査では「±25%以上」、血液生化学的検査では「+25%以上又は±10%以上」変動した場合に医師の判断にかかわらず有害事象として収集された。

表 16 国内外の臨床試験において術後 1 日目までに認められた因果関係が否定されていない主な有害事象（安全性解析対象）

手術領域	国内 臨床試験 ^{a)}	海外臨床試験 ^{b)}					
	一般外科	一般外科	心血管系	産婦人科	脳神経外科	高齢者	肝・腎障害
評価例数	169	634	277	100	61	129	47
すべての有害事象	165 (97.6)	376 (59.3)	48 (17.3)	19 (19.0)	21 (34.4)	51 (39.5)	9 (19.1)
因果関係が否定されていない有害事象	100 (59.2)	357 (56.3)	24 (8.7)	13 (13.0)	12 (19.7)	47 (36.4)	3 (6.4)
心臓障害	8 (4.7)	36 (5.7)	9 (3.2)	1 (1.0)	2 (3.3)	8 (6.2)	0
胃腸障害	61 (36.1)	310 (48.9)	10 (3.6)	8 (8.0)	5 (8.2)	36 (27.9)	3 (6.4)
悪心	46 (27.2)	288 (45.4)	10 (3.6)	6 (6.0)	4 (6.6)	35 (27.1)	3 (6.4)
嘔吐	24 (14.2)	165 (26.0)	4 (1.4)	4 (4.0)	3 (4.9)	13 (10.1)	2 (4.3)
全身障害及び投与局所状態	5 (3.0)	3 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)	0
神経系障害	10 (5.9)	17 (2.7)	3 (1.1)	2 (2.0)	0	0	0
頭痛	8 (4.7)	11 (1.7)	3 (1.1)	0	0	0	0
臨床検査	54 (32.0)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.8)	0

有害事象発現例数（割合 %）

a) 国内第 I/II 相試験（5.3.5.2-1: 002 試験）及び国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）、b) 本文脚注 36 参照

2) 本剤の吸入時間が安全性に及ぼす影響について

機構は、非臨床試験では本薬を 3 又は 4 時間を超えて連続吸入したときの毒性は検討されていないこと（「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、<審査の概略> (1) ヒトにおける安全域について」の項参照）から、本剤の吸入時間が安全性に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験^{36,37)}における本剤の吸入時間別の因果関係が否定されていない主な有害事象は表 17 のとおりであり、国内臨床試験では悪心、血圧低下及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、海外臨床試験では低血圧の発現率が本剤の吸入時間が長いほど高値を示したが、重篤又は高度の症例はなく、本剤の吸入時間が 4 時間を超えた症例において新たな事象は認められなかったことを説明した。

表 17 国内外の臨床試験における本剤の吸入時間別の因果関係が否定されていない主な有害事象（安全性解析対象）

本剤吸入時間	国内臨床試験 ^{a)}			海外臨床試験 ^{b)}		
	2 時間未満	2~4 時間未満	4 時間以上	2 時間未満	2~4 時間未満	4 時間以上
評価例数	63	85	21	838	200	110
すべての有害事象	60 (95.2)	85 (100)	21 (100)	414 (49.4)	80 (40.0)	35 (31.8)
因果関係が否定されていない有害事象	33 (52.4)	62 (72.9)	11 (52.4)	374 (44.6)	65 (32.5)	21 (19.1)
心臓障害	1 (1.6)	6 (7.1)	1 (4.8)	41 (4.9)	14 (7.0)	2 (1.8)
胃腸障害	15 (23.8)	36 (42.4)	10 (47.6)	311 (37.1)	49 (24.5)	13 (11.8)
悪心	12 (19.0)	26 (30.6)	8 (38.1)	288 (34.4)	47 (23.5)	12 (10.9)
嘔吐	6 (9.5)	16 (18.8)	2 (9.5)	162 (19.3)	26 (13.0)	4 (3.6)
神経系障害	6 (9.5)	4 (4.7)	0	21 (2.5)	1 (0.5)	0
頭痛	5 (7.9)	3 (3.5)	0	13 (1.6)	1 (0.5)	0
血管障害	0	0	0	16 (1.9)	13 (6.5)	7 (6.4)
低血圧	0	0	0	8 (1.0)	11 (5.5)	7 (6.4)
臨床検査	22 (34.9)	32 (37.6)	6 (28.6)	1 (0.1)	1 (0.5)	0
AST 増加	2 (3.2)	4 (4.7)	2 (9.5)	0	0	0
血中ビリルビン増加	11 (17.5)	6 (7.1)	4 (19.0)	0	0	0
血圧低下	3 (4.8)	10 (11.8)	3 (14.3)	0	0	0
心拍数減少	4 (6.3)	3 (3.5)	1 (4.8)	0	0	0

有害事象発現例数（割合 %）

a) 国内第 I/II 相試験（5.3.5.2-1: 002 試験）及び国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）、術後 7 日目までに認められた事象

b) 本文脚注 36 参照（ただし、吸入時間が不明の 100 例を除く）、術後 1 日目又は退院時までに認められた事象

以上について機構は、本剤の安全性に国内外及び手術領域による大きな違いは認められておらず、また本剤の吸入時間の延長に伴って新たに発現する因果関係が否定されていない有害事象は認められないことから、現時点で本剤の安全性に臨床上大きな問題は認められていないと考える。なお機構は、一般外科手術以外の領域における日本人患者での本剤の安全性及び本剤の吸入時間と安全性との関係については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(3) 本剤の用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外において、本剤は成人の麻酔導入に対しても承認されているが、本剤の気道刺激性はイソフルラン及びセボフルランと比較して強く (TerRiet MF et al, *Br J Anaesth*, 85: 305-307, 2000)、本剤による麻酔導入はほとんど行われていないこと (Eger EI II, *Am J Health Syst Pharm*, 61: S3-S10, 2004) から、本邦においては、麻酔維持に対してのみ開発を行ったことを説明した。

その上で申請者は、米国添付文書において、本剤の麻酔維持に対する開始用量は明確には記載されていないものの、麻酔導入の項に「チオペンタールやプロポフォル等の静脈内投与薬を用いて成人に麻酔導入後、キャリアガスは O_2 又は N_2O/O_2 いずれの場合も本剤を約 0.5~1.0 MAC (約 3.0~6.0%に相当) より開始することができる」と記載され、麻酔維持の項に「成人では、 N_2O の併用の有無にかかわらず、本剤 2.5~8.5%で外科的麻酔を維持することができる」と記載されていることを踏まえ、申請時には本邦においても、本剤の用法・用量は海外と同様に設定することが適切と考えたこと、しかしながら、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) において、本剤の用法・用量は O_2 及び N_2O 併用下で 3.0%より開始して終末呼気濃度 8.5%以下で麻酔維持すると設定したが、本剤の麻酔薬としての有効性 (機能)²⁹⁾ が「機能あり」以上と判定され、麻酔維持中に救済処置及びオピオイド鎮痛剤の追加投与を必要とせず、循環動態が安定していた測定点³⁰⁾ での本剤の平均終末呼気濃度及び最大終末呼気濃度の分布は表 18 のとおりであり、平均終末呼気濃度 7.6%までの濃度で手術は支障なく施行されたこと、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) はオピオイド鎮痛剤や筋弛緩薬を併用したバランス麻酔下で実施されたため、麻酔併用薬により麻酔深度が調節され、本剤の平均終末呼気濃度が低く維持された可能性があるが (「(1) 本剤の有効性について、2) 一般外科手術以外の領域での有効性について」の項参照)、心血管手術及び脳神経外科手術患者を対象とした海外第Ⅲ相試験³²⁾ においても維持麻酔中の本剤平均終末呼気濃度の 90%点はそれぞれ 6.1%及び 7.3%であったこと、海外臨床試験実施当時と異なり、近年はバランス麻酔が主流で吸入麻酔薬を単独で使用する機会は少ない (小松徹ほか 編, バランス麻酔: 最近の進歩 (改訂第 2 版), 克誠堂出版, 3-18, 2005) ことから、日本人患者に通常使用する臨床推奨用量としては、麻酔維持に対して本剤を 3.0%で開始し、通常 7.6%以下と変更することが適切と判断したことを説明した。

³⁰⁾ 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) における有効性解析対象 (FAS) 166 例のうち、本剤の「麻酔薬としての有効性 (機能)」が「無効」及び「判定不能」と判定された各 1 例、終末呼気濃度の測定時期違反 1 例、本剤吸入開始時から 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /時間を超えるフェンタニルの投与が行われた 1 例、並びに本剤吸入開始時から救済処置が行われた 21 例の合計 25 例を除外した 141 例において、得られたすべての測定ポイント (吸入開始後 5 分毎) から、フェンタニルの追加投与又は救済処置が行われた以降の観測点を除外した合計 3,411 点における本剤の終末呼気濃度について集計された。

表 18 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における救済処置及びオピオイド鎮痛剤の追加投与を必要とせず、循環動態が安定していた観測点での本剤の平均終末呼気濃度及び最大終末呼気濃度の分布 (5.3.5.1-1: 003 試験)

併用ガス	平均終末呼気濃度 (%)			最大終末呼気濃度 (%)		
	合計	N ₂ O	O ₂	合計	N ₂ O	O ₂
評価例数 (評観測点数)	141 (3,411)	92 (2,137)	49 (1,274)	141 (3,411)	92 (2,137)	49 (1,274)
平均値 ± 標準偏差	4.0 ± 1.2	3.7 ± 1.1	4.5 ± 1.2	5.1 ± 1.7	4.6 ± 1.6	5.9 ± 1.7
10 - 90 %点	2.7 - 5.6	2.6 - 5.2	3.0 - 6.0	3.2 - 7.5	3.1 - 7.1	3.6 - 7.8
最小値 - 最大値	1.5 - 7.6	1.6 - 6.6	1.5 - 7.6	1.5 - 10.2	1.6 - 9.8	1.5 - 10.2

一方で申請者は、ほとんどの患者で手術中の骨格筋の動作を阻止できる吸入麻酔薬の濃度は約 1.3 MAC と報告 (Stoelting RK Miller RD, 稲田英一ほか監訳, 麻酔科学ベーシック, 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル, 17-29, 1996) されており、本剤の成人における MAC⁶⁾ は 5.75~7.25 % (参考 5.3.3.2-2: 02 試験) であるため、本剤単剤では浅麻酔となる可能性があること、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) における最大終末呼気濃度の最大値は 10.2 % であり、特定の時期や侵襲性の高い術式、フェンタニルが禁忌である喘息患者や頭部外傷等の呼吸抑制を起こしやすい患者、呼吸抑制や悪心・嘔吐を発現するおそれがあるフェンタニルを極力使用しないよう推奨される日帰り手術患者 (日本麻酔科学会, 日本臨床麻酔学会 日帰り麻酔研究会編集, 日帰り麻酔の安全のための基準, 克誠堂出版, 5-11 及び 21-35, 2005) 等では 7.6 % を超える高濃度の本剤が必要となる状況も想定されることを説明した。

機構は、本剤の吸入濃度と安全性の関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験^{36,37)} における有害事象及び因果関係が否定されていない有害事象について、本剤の平均終末呼気濃度により異なる傾向は認められなかったが、最大終末呼気濃度別⁴⁰⁾ の因果関係が否定されていない主な有害事象は表 19 のとおりであり、本剤 7.6 % を超える濃度では心臓障害が多く認められ、そのほとんど (海外臨床試験における「5.6 % 以下」1 例、「7.6 % 超」3 例を除く) が麻酔維持中に発現したこと、しかしながら、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) ではいずれも術中の処置により回復し、海外臨床試験では心血管系手術患者 4 例 (心不全及び心筋梗塞 各 2 例、完全房室ブロック 1 例) が転帰死亡であったが、いずれも因果関係は否定されていること、本剤による心血管系のリスク (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概略、<審査の概略> (2) 心血管系への影響について」の項参照) については、添付文書 (案) において必要な注意喚起を行っていることから、一時的に本剤 7.6 % を超える濃度で使用された場合でも本剤の安全性が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えていることを説明した。

⁴⁰⁾ 平均終末呼気濃度及び最大終末呼気濃度の区分は、いずれも国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) における平均終末呼気濃度の 90 % 点 (5.6 %) 及び最大値 (7.6 %, 臨床最高用量) を用いて集計された。

表 19 国内外の臨床試験における本剤の最大終末呼気濃度別の因果関係が否定されていない主な有害事象（安全性解析対象）

最大終末呼気濃度	国内臨床試験 ^{a)}			海外臨床試験 ^{b)}		
	5.6%以下	5.6%超 7.6%以下	7.6%超	5.6%以下	5.6%超 7.6%以下	7.6%超
評価例数	104	45	20	213	417	610
すべての有害事象	101 (97.1)	45 (100)	20 (100)	61 (28.6)	232 (55.6)	244 (40.0)
因果関係が否定されていない有害事象	69 (66.3)	24 (53.3)	13 (65.0)	50 (23.5)	199 (47.7)	210 (34.4)
心臓障害	3 (2.9)	2 (4.4)	3 (15.0)	3 (1.4)	13 (3.1)	40 (6.6)
胃腸障害	42 (40.4)	12 (26.7)	7 (35.0)	43 (20.2)	169 (40.5)	161 (26.4)
悪心	30 (28.8)	9 (20.0)	7 (35.0)	36 (16.9)	157 (37.6)	154 (25.2)
嘔吐	18 (17.3)	5 (11.1)	1 (5.0)	24 (11.3)	86 (20.6)	82 (13.4)
神経系障害	9 (8.7)	0	1 (5.0)	2 (0.9)	12 (2.9)	8 (1.3)
頭痛	8 (7.7)	0	0	0	8 (1.9)	6 (1.0)
血管障害	0	0	0	2 (0.9)	14 (4.3)	20 (3.3)
低血圧	0	0	0	2 (0.9)	9 (2.2)	15 (2.5)
臨床検査	36 (34.6)	15 (33.3)	9 (45.0)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

有害事象発現例数（割合 %）

a) 国内第 I / II 相試験（5.3.5.2-1: 002 試験）及び国内第 II / III 相試験（5.3.5.1-1: 003 試験）、術後 7 日目までに認められた事象

b) 本文脚注 36 参照（ただし、最大終末呼気濃度不明 8 例を除く）、術後 1 日目又は退院時まで認められた事象

機構は、本剤の用法・用量について、国内第 II / III 相試験（5.3.5.1-1: 003 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 % で維持できると設定することに大きな問題はないと考えるが、このような機構の考え方については専門協議において検討したい。なお機構は、一時的に本剤 7.6 % を超える高濃度で吸入された症例における安全性に関しては、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(4) 本剤の臨床的位置づけ

機構は、本剤の臨床的位置づけについて申請者に説明を求めた。

申請者は、米国において本剤は吸入麻酔薬のシェア（2008 年度 IMS データに基づく）の 29.1 % を占めており、セボフルラン 63.9 % に続き繁用されていること、本剤は他の吸入麻酔薬と比較して、血液/ガス分配係数が小さく（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の類薬と比較した薬理学的特性について」の項参照）、肺からの吸収（吸入濃度に対する終末呼気濃度の比; F_A/F_I ）及び排泄（吸入終了時点の終末呼気濃度に対する終末呼気濃度の比; F_A/F_{A0} ）が速い（参考 5.3.3.1-3: 04 試験）ため、麻酔深度の調節が容易であるとともに、麻酔からの速やかな回復/覚醒が期待できることを説明した。

その上で申請者は、高齢者における術後のせん妄（Parikh SS et al, *Anesth Analg*, 80: 1223-1232, 1995）や肥満患者における呼吸器合併症（Juvin P et al, *Anesth Analg*, 91: 714-719, 2000、Strum EM et al, *Anesth Analg*, 99: 1848-1853, 2004）のリスク低減のためには麻酔からの速やかな覚醒/回復が必要と考えられているが、本剤ではセボフルランと比較して、高齢者（Heavner JE et al, *Br J Anaesth*, 91: 502-506, 2003、Chen X et al, *Anesth Analg*, 93: 1489-1494, 2001）や肥満患者（Strum EM et al, *Anesth Analg*, 99: 1848-1853, 2004）において麻酔からの回復/覚醒時間が短かったこと、また産婦人科領域手術患者（Mahmoud NA et al, *Anaesthesia*, 56: 171-174, 2001）、腹腔鏡下胆嚢摘出術患者（Fanelli G et al, *Eur J Anesthesiol*, 23: 861-868, 2006）、肥満の胆道・消化管バイパス術患者（La Colla L et al, *Br J Anaesth*, 99: 353-358, 2007）において回復室から退室可能となるまでの時間が短かったことが報告されており、申請者が米国において実施した電話によるアンケート調査では、本剤、セボフルラン又はイソフルランを使用している麻酔科の医師及び看護師合計 79 名のうち、約 40~50 % が本剤を日

帰り手術や高齢者の手術に使用している旨が回答されたことから、本剤はこのような麻酔からの速やかな覚醒/回復が必要とされる患者において特に有用と考えていることを説明した。

また申請者は、近年、 N_2O が温室ガスの要因となる等の理由により、 N_2O を併用しない全身麻酔が多く行われつつあるが（萬家俊博，*日臨麻会誌*, 26: 665-670, 2006）、本邦においてセボフルラン及びイソフルランはいずれも N_2O 併用下でのみ適用可能であるのに対し、本剤は N_2O のみならず、 O_2 併用下での有効性及び安全性が確認されていること、一方で、セボフルラン、イソフルラン及びハロタンはいずれも麻酔導入から麻酔維持にかけて適用可能であるのに対し、本剤は気道刺激性が強いため、麻酔導入に対する開発を行っていないが（「本剤の用法・用量について」の項参照）、プロポフォール等の静脈麻酔薬で麻酔導入後、吸入麻酔薬を用いて麻酔維持する方法は、既承認の吸入麻酔薬でも一般的に行われている（小栗頭二 編，*麻酔の臨床ハンドブック*, 金芳堂, 117-143, 2005）ため、本剤が麻酔導入に適用できないことによる不利益は大きくないと考えていることを説明した。

機構は、本剤は海外においてセボフルランに次いで繁用されている吸入麻酔薬であり、血液/ガス分配係数が小さく、肺からの吸収及び排泄が速い特性を有するため、麻酔からの速やかな覚醒/回復が期待でき、また N_2O 非併用（ O_2 併用下）でも適用可能な吸入麻酔薬として、新たな選択肢を与えるものとする。しかしながら機構は、本剤は他の吸入麻酔薬と異なり、麻酔導入に適用できないことから、この点が臨床的に及ぼす影響を踏まえた本剤の臨床的位置づけについては、専門協議において検討したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認めなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1:003 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験責任医師が当該医療機関で発現した重篤な有害事象について医療機関の長及び治験依頼者へ直ちに報告していない事例、治験実施計画書からの逸脱（本剤の終末呼気濃度、併用ガス濃度及び併用薬の規定不遵守）、原資料と症例報告書の不整合（有害事象の未記載）が認められた。また、治験依頼者においては、原資料と症例報告書の不整合について適切なモニタリングが実施されたとは言い難いが、提出された資料に基づき審査を行うことに支障のないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の全身麻酔の維持に対する有効性及び安全性は示されていると考えるが、国内臨床試験で検討されていない一般外科手術以外の領域における本剤の有効性及び安全性、本剤の用法・用量並びに本剤の臨床的位置づけについては、専門協議において更に検討が必要と考

える。また、本剤の心血管系の有害事象、有効性及び安全性における性差、一般外科手術以外の領域における有効性及び安全性、吸入時間と安全性との関係、一時的に高濃度で吸入したときの安全性等については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 23 年 1 月 11 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	スープレックス吸入麻酔液
[一 般 名]	デスフルラン
[申 請 者 名]	バクスター株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 14 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 本剤の臨床的位置づけ等について

専門協議では、本剤は一般外科手術以外の領域においても国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: 003 試験) と同様の有効性及び安全性が期待できると考える機構の判断（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 本剤の有効性について」及び同「(2) 本剤の安全性について」の項参照）は支持され、本剤の用法・用量（同「(3) 本剤の用法・用量について」の項参照）について、成人にはデスフルランとして 3.0% で開始し、通常 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と設定することに大きな問題はないとの意見が出された。

本剤の臨床的位置づけ（審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (4) 本剤の臨床的位置づけについて」の項参照）について、専門協議では、本剤は気道刺激性が強く、麻酔導入には適用できないものの、血液/ガス分配係数が小さく、麻酔時間によらず麻酔からの覚醒/回復が速やかであるため、日帰り手術等に有用であり、吸入麻酔薬の選択肢の一つになるとの意見が出された。一方で、本剤は他の吸入麻酔薬と異なり、臨床的に必要な濃度に気化させるためには電氣的な加温が必要であり、必ず専用の気化器を使用する必要があることを適切に情報提供すべきとの意見が出された。

これらの意見を踏まえて機構は、本剤はプロポフォール等による麻酔導入後の麻酔維持に対してのみ適用となることを明確にするとともに、必ず電氣的な加温装置を備えた専用の気化器を用いることを注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の添付文書（案）において、効能・効果を「全身麻酔の維持」とした上で、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に「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」を注意喚起し、「臨床成績」の項に日本人患者を対象とした臨床試験では、プロポフォール、フェンタニル及びベクロニウムにより麻酔導入を行い、気管挿管後に本剤の吸入を開始した旨を情報提供すること、また「取り扱い上の注意」の項に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よう注意喚起することを説明した。

機構は以上について了承するが、本剤は他の吸入麻酔薬とは異なり、麻酔維持に対してのみ適用となる旨を医療現場へ適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査を実施し、本剤の心血管系の有害事象、手術領域別の有効性及び安全性、有効性及び安全性における性差、吸入時間及び濃度と安全性との関係等について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数 3,000 例を対象とした使用成績調査を実施し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等に配慮することを説明した。

機構は、以上について了承するが、上記の製造販売後調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果]	全身麻酔の維持
[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。