

## 再審査報告書

令和2年6月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スープレン吸入麻酔液
有 効 成 分 名	デスフルラン
申 請 者 名	バクスター株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	全身麻酔の維持
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成23年4月22日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

スープレックス吸入麻酔液（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
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
対象患者	本剤が全身麻酔の維持として使用された患者
実施期間	平成 23 年 10 月から平成 27 年 12 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始から覚醒後 24 時間
実施施設数	84 施設
収集症例数	3,432 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
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 使用成績調査

#### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 14.3%（491/3,431 例）、発現件数は 702 件であった。これは承認時の国内臨床試験における副作用発現割合 62.0%（103/166 例）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ことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

本調査における主な副作用（基本語別で、発現割合 0.3%以上）の発現状況は表 2 のとおりであった。

表2 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数・件数 <sup>※</sup>	発現割合%
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

※：器官別大分類（SOC）は発現症例数、基本語（PT）は発現件数

#### 4.1.2. 重点調査項目

手術領域別の副作用発現割合は表3のとおりであり、手術領域別で差がみられたが、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、副作用の発現状況に手術領域別で特異的に発現した事象等は認められなかった。

表3 手術領域別の副作用発現割合

手術領域	副作用発現割合%	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割合は高く、最大終末呼気濃度が高ければ副作用発現割合は高い結果となった。吸入時間が長くなるに従い本剤の暴露量は増加し、高い最大終末呼気濃度は本剤の暴露量の増加を意味することから副作用発現割合が高くなったものと考えた。

心血管系の有害事象及び副作用<sup>1)</sup>の発現割合はそれぞれ 10.6% (362/3,431 例) 及び 10.2% (350/3,431 例) 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割合は男性 12.0% (187/1,562 例)、女性 16.3% (304/1,869 例) であり、女性が若干高かったが、その理由は胃腸障害及び血圧低下が女性に多くみられたためと考えられ、それら以外の副作用発現割合は、男女ではほぼ同様であった。

#### 4.2. 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）の発現状況は表 4 のとおりであった。これらの副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも件数が少なく、原疾患の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例で、本剤投与との因果関係を明確にすることは困難であったことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 4 「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
喉頭狭窄	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

#### 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

<sup>1)</sup> 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。

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<sup>2)</sup>を用いて評価し、その有効率は表 5 のとおりであった。これは承認時までの国内臨床試験における有効率 98.8% (164/166 例) と類似の結果であり、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 5 麻酔薬としての有効性評価

判定基準	該当患者割合%	該当症例数/総症例数	有効率%
優れた機能あり	42.2	1,351/3,198	98.4
機能あり	56.2	1,796/3,198	
機能不十分	1.6	51/3,198	

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

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。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 7 件、研究報告は 1 件であった。その概要は表 6 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点での対応中の事案はない。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国添付文書 (USPI) において、本邦では適応がない小児への使用に関連した記載が変更された (平成 25 年 11 月)。</li> <li>② USPI に、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者への使用禁忌が追記された (平成 27 年 3 月)。</li> <li>③ インドネシアにおいて、本剤の盗難が報告された (平成 27 年 6 月)。</li> <li>④ 米国食品医薬品局が、3 歳未満の小児及び第 3 トリメスターの妊婦の手術や処置における全身麻酔薬の長期使用又は反復使用による小児の神経発達障害リスクを警告した (平成 28 年 12 月)。</li> <li>⑤ 企業中核安全性情報に QTc 延長が追記された (平成 29 年 2 月)。</li> <li>⑥ 全身麻酔薬の欧州製品概要に、小児及び妊婦に対する注意喚起 (小児の神経発達障害リスク) を記載することが決定された (平成 30 年 10 月)。</li> <li>⑦ USPI に QTc 延長が追記された (平成 31 年 4 月)。</li> </ul>
研究報告	① 全身麻酔薬が幼若動物に対して発達神経毒性を引き起こすとの報告 (平成 29 年 5 月)
備考	

<sup>2)</sup> 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。

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		

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上