

審議結果報告書

平成 30 年 11 月 20 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

- [販 売 名] ①プレセデックス静注液200 μ g「ファイザー」
②プレセデックス静注液200 μ g「マルイシ」
③プレセデックス静注液200 μ g/50mLシリンジ「ファイザー」
④プレセデックス静注液200 μ g/50mLシリンジ「マルイシ」
- [一 般 名] デクスメデトミジン塩酸塩
- [申 請 者 名] ①③ファイザー株式会社
②④丸石製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] ①②平成 29 年 12 月 20 日
③④平成 30 年 4 月 13 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 9 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 30 年 10 月 19 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] ①プレセデックス静注液 200 µg 「ファイザー」
②プレセデックス静注液 200 µg 「マルイシ」
③プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ 「ファイザー」
④プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ 「マルイシ」
- [一 般 名] デクスメデトミジン塩酸塩
- [申 請 者] ①③ファイザー株式会社
②④丸石製薬株式会社
- [申請年月日] ①②平成 29 年 12 月 20 日
③④平成 30 年 4 月 13 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (2 mL) 又は 1 シリンジ (50 mL) 中にデクスメデトミジン塩酸塩 236 µg (デクスメデトミジンとして 200 µg) を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

(変更なし)

[用法及び用量]

1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

通常、成人には、デクスメデトミジンを 6 µg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し (初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量と

して0.2～0.7 µg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。また、維持投与から開始することもできる。

通常、6歳以上の小児には、デクスメデトミジンを0.2 µg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.0 µg/kg/時の範囲で持続注入する。

通常、修正在胎（在胎週数+出生後週数）45週以上6歳未満の小児には、デクスメデトミジンを0.2 µg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.4 µg/kg/時の範囲で持続注入する。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

通常、成人には、デクスメデトミジンを6 µg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2～0.7 µg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

（下線部今回追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 9 月 5 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①プレセデックス静注液 200 µg 「ファイザー」
②プレセデックス静注液 200 µg 「マルイシ」
③プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ 「ファイザー」
④プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ 「マルイシ」
- [一般名] デクスメデトミジン塩酸塩
- [申請者] ①③ファイザー株式会社
②④丸石製薬株式会社
- [申請年月日] ①②平成 29 年 12 月 20 日
③④平成 30 年 4 月 13 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (2 mL) 又は 1 シリンジ (50 mL) 中にデクスメデトミジン塩酸塩 236 µg (デクスメデトミジンとして 200 µg) を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

(変更なし)

- [申請時の用法・用量] 1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
通常、成人には、デクスメデトミジンを 6 µg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し (初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7 µg/kg/時の範囲で持続注入する (維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。
通常、6 歳以上の小児には、デクスメデトミジンを 0.2 µg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2~1.0 µg/kg/時の範囲で持続注入する。
通常、修正在胎 45 週以上 6 歳未満の小児には、デクスメデトミジンを 0.2 µg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2~1.4 µg/kg/時の範囲で持続注入する。
なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。
2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静
通常、成人には、デクスメデトミジンを 6 µg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し (初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせ

て、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2～0.7µg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

（下線部今回追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 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	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、1986年に米国ファーモス社において単離されたメデトミジンの活性右旋体（D体）であり、選択的な中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬である。本邦において、本剤は、2004年1月に「集中治療下で管理し、早期抜管が可能な患者での人工呼吸中及び抜管後における鎮静」の効能・効果で承認された後、2010年8月に24時間を超える使用の制限を削除した上で「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の効能・効果で承認され、その後2013年6月に「局所麻酔下における非挿管時での手術及び処置時の鎮静」の効能・効果で承認されている。

本剤の小児患者に対する用法・用量を追加することを目的に、小児患者を対象とした臨床試験（C0801017試験）が2016年に開始され、今般、本剤の用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、海外では、2018年7月時点で、本剤は集中治療における鎮静薬として46の国又は地域、局所麻酔下における非挿管時での手術・処置時の鎮静薬として33の国又は地域で承認されているが、小児に対する用法・用量はいずれの国又は地域でも承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬物動態試験は初回承認時に評価済みであるが、本申請は小児に係る承認申請であることから、幼若動物における本薬の薬物動態を検討することを目的として、ラット及びイヌを用いた非臨床薬物動態試験の成績が提出された。

生体試料中における本薬の未変化体濃度は、GC-MS（定量下限：0.1又は0.2 ng/mL）を用いて測定された。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±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験（CTD4.2.2.2.1）

雄性幼若ラット（4例/時点）及び雄性成熟ラット（4例/時点）に本薬100 μ g/kgを単回皮下投与したとき、血漿中における未変化体の薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

表1 ラットに本薬を単回皮下投与したときの血漿中における未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{a)} (ng·h/mL)	CL _w ^{a)} (L/h·kg)	t _{1/2} ^{a)} (h)
幼若ラット	10.79 ± 0.99	19.9	5.0	0.77
成熟ラット	23.81 ± 6.05	53.5	1.9	1.51

平均値±標準偏差、評価例数：4例/時点

a) 各時点の血漿中平均濃度より算出した。

4.1.1.2 イヌ単回投与試験 (CTD4.2.2.2.2)

雄性幼若イヌ（4例）及び雄性成熟イヌ（4例）に本薬 50 µg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中における未変化体の薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

表2 イヌに本薬を単回静脈内投与したときの血漿中における未変化体の薬物動態パラメータ

	V _{d,w} (L/kg)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL _w (L/h·kg)	t _{1/2} ^{a)} (h)
幼若イヌ	0.4 ± 0.2	36.6 ± 2.2	1.2 ± 0.1	0.7
成熟イヌ	0.2 ± 0.1	118.0 ± 37.4	0.4 ± 0.1	1.5

平均値±標準偏差、評価例数：4例

a) 調和平均

4.R 機構における審査の概略

機構は、成人と小児での本薬の吸収、分布、代謝及び排泄の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

幼若ラット及び成熟ラット、並びに幼若イヌ及び成熟イヌに本薬を単回投与したとき、成熟動物と比較して幼若動物の t_{1/2} は短く、曝露量は低値であり、CL_w は高値であった。

一般に、新生児及び乳児では体重あたりの体内水分量や細胞外水分量が成人と比較して多く、アルブミン量及び体脂肪量が少ないことから、小児では体重あたりの分布容積が成人と比較して大きくなる傾向が認められる。また、本薬は主に肝臓において代謝され、主要代謝経路はグルクロン酸抱合及び CYP を介した水酸化であり、それぞれ UGT2B10 及び UGT1A4、並びに CYP2A6 が関与することが報告されている (Clin Pharmacokinet 2017; 56: 893-913)。UGT 及び CYP2A6 の発現量は 1 歳頃までに成人との差は概ねなくなる (Mol Pharmacol 1988; 34: 729-35、Life Sci 1997; 61: 2567-74 等)、及び肝重量あたりの固有薬物代謝クリアランスは一般に小児と成人の間で大きな差はないことが報告されている (Int J Clin Pharmacol Ther 2002; 40: 485-92、Liver Transpl 2005; 11: 1481-93)、小児では全体重に占める肝重量の割合が成人と比較して大きいことから、体重あたりの全身クリアランスが成人よりも高くなる場合がある。

本薬の未変化体の尿や糞中への排泄は僅かであるため、排泄機能の成熟度が未変化体の排泄に大きな影響を与える可能性は低いと考えられる。また、本薬の代謝物については総量の約 95% が尿中に排泄されるものの (Clin Pharmacokinet 2017; 56: 893-913)、主要代謝物である N-グルクロン酸抱合体に薬理活性はほとんど認められないことから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の説明を受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験は初回承認時に評価済みであるが、本申請は小児に係る承認申請であることから、幼若動物における本薬の毒性を検討することを目的として、イヌを用いた反復投与毒性試験並びにラット及びサルを用いたその他の試験（神経毒性の評価）の成績が提出された。

5.1 反復投与毒性試験

幼若イヌ（4カ月齢）を用いた14日間反復静脈内投与毒性試験が実施された。主な所見は、活動性低下、振戦、体温低下、徐脈であった。これらの所見は、初回承認時に提示した成熟イヌを用いた反復投与毒性試験で報告されている毒性所見であり、幼若動物特有の所見は認められなかった。

表3 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	CTD
幼若イヌ (ビーグル)	静脈内	14日(1日6時間持続投与)	①本薬0 ^{a)} 、②15、③25、④50	②～④：活動性低下、振戦、体温低下、徐脈	50	4.2.3.2.1

a) 生理食塩液

5.2 その他の毒性試験

5.2.1 神経毒性の評価

幼若ラット（7日齢）及び妊娠サルを用いて神経毒性を評価する試験が実施された。

表4 神経毒性の評価成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
幼若ラット (SD)	7日齢のラットに本薬0 ^{a)} 、3、10、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ を1.5時間毎に皮下投与(計6回)し、大脳皮質及び視床における神経変性細胞数を評価	本薬群の視床核 ^{b)} 及び大脳皮質 ^{c)} における変性神経細胞数は対照群と同等 ただし、大脳皮質の体性感覚野バレル領域で、用量増加に伴う変性神経細胞数の増加傾向	参考 4.2.3.7.7.1
妊娠サル (カニクイザル)	妊娠120日のサルに本薬0 ^{a)} 、3、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を導入投与後、それぞれ本薬0 ^{d)} 、3、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ を12時間維持投与し、胎児脳における神経細胞のアポトーシス発現率を評価	本薬群における神経細胞のアポトーシス発現率は対照群と同等	参考 4.2.3.7.7.2

a) 生理食塩液

b) 背側視床前部、腹側視床前部、視床内側前部、視床網様核、背側視床側部

c) 海馬CA1領域、歯状回、前帯状皮質

d) 無処置

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 体性感覚野における変性神経細胞数の増加

機構は、幼若ラットを用いた神経毒性の評価における体性感覚野バレル領域での変性神経細胞数の増加傾向について、当該所見の毒性学的意義を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点から当該所見について毒性学的意義が低いと考えることを説明した。

- 本薬群において体性感覚野バレル領域で変性神経細胞数が増加する傾向が認められたが、対照群との間に統計学的有意差は認められなかったこと。
- 初回承認時に提示したラット周産期及び授乳期投与試験では、次世代のラットにおいて行動、運動能及び学習能への影響は認められなかったこと。
- 体性感覚野バレル領域は、げっ歯類に特有な構造であること。

- 脳の体性感覚系の発達時期には種差があり、ラットでは出生後に発達するものの、ヒトでは胎生期に発達すると報告されていること (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003; 68: 391-407)。

機構は、本薬を幼若動物に投与した際の毒性に関する申請者の説明を受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

血漿中の本薬の未変化体濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 30 pg/mL、参考 CTD5.3.4.2.2: CHOP 試験のみ 5 pg/mL) 又は GC-MS (定量下限: 10 pg/mL) を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

小児患者における本薬の静脈内投与の薬物動態は、本薬注射剤の単独投与時について検討された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 小児における検討 (CTD5.3.5.2.1: C0801017 試験)

日本人の小児患者 (薬物動態評価例数 46 例) を対象に、本剤を静脈投与したときの血漿中における本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。なお、用法・用量は、本剤を 0.2 µg/kg/時で投与開始した後、修正在胎 45 週以上 6 歳未満の患者では 0.2~1.4 µg/kg/時の範囲で、6 歳以上 17 歳未満の被験者では 0.2~1.0 µg/kg/時の範囲で、患者の鎮静状態に基づき、維持投与速度を調節することとされた。

表 5 日本人患者に本剤を静脈投与したときの血漿中における本薬未変化体の薬物動態パラメータ

年齢	評価例数	t _{1/2} (h)	V _d (L)	V _{d,w} (L/kg)	CL (L/h)	CL _w (L/h/kg)
修正在胎45週以上12カ月未満	11	1.69 ± 0.51 ^{a)}	16.4 ± 5.10 ^{a)}	2.53 ± 0.46 ^{a)}	6.91 ± 2.13	1.07 ± 0.23
12カ月以上24カ月未満	16	1.95 ± 0.46 ^{b)}	21.0 ± 8.46 ^{b)}	2.20 ± 0.72 ^{b)}	7.63 ± 3.05	0.80 ± 0.26
2歳以上6歳未満	10	1.80 ± 0.27	39.9 ± 13.0 ^{c)}	2.59 ± 0.58 ^{c)}	16.2 ± 5.31	1.03 ± 0.21
6歳以上17歳未満	8	1.91 ± 0.41	71.9 ± 33.0	2.16 ± 0.77	25.4 ± 8.32	0.78 ± 0.17

平均値±標準偏差

a) 10 例、b) 15 例、c) 9 例

6.2.2 PPK 解析 (参考 CTD5.3.3.5.2: PopPK report)

小児患者を対象として本剤の薬物動態を検討した臨床試験 (参考 CTD5.3.4.2.2: CHOP 試験、参考 CTD5.3.4.2.3: DEX-08-01 試験、参考 CTD5.3.5.2.2: DEX-09-08 試験、参考 CTD5.3.4.2.4: DEX-11-01 試験) から得られた血漿中における本薬未変化体の濃度データ (124 例、1280 点) を基に、一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルを用いて PPK 解析が実施された。基本モデルには CL に体重及び NEO、V_c に体重、Q 及び V_p に体重及び年齢を関数として組み込み共変量探索をした結果、統計的に有意な共変量は認められなかったため、当該基本モデルを最終モデルとした。C0801017 試験及び PPK 解析に用いた上記の 4 試験から得られた血漿中における本薬未変化体濃度の実測値を重ね合わせて図示したところ、日本人と外国人の小児における血漿中濃度推移

の分布は重なっており明らかな差異は認められなかったことから、C0801017 試験で得られた血漿中における本薬未変化体の濃度データを基に、構築した PPK モデルを用いたベイズ法により薬物動態パラメータを表 6 のとおり算出した、と申請者は説明している。

表 6 PPK モデルを用いて推定した日本人患者に本剤を静脈投与したときの血漿中における本薬未変化体の薬物動態パラメータ

年齢	評価例数	$t_{1/2}$ (h)	$V_{ss,w}$ (L/kg)	CL (L/h)	CL_w (L/h/kg)
修正在胎45週以上12カ月未満	11	1.59 ± 0.44	2.52 ± 0.40	7.52 ± 2.68	1.15 ± 0.29
12カ月以上24カ月未満	16	1.64 ± 0.35	2.26 ± 0.34	9.47 ± 3.08	0.99 ± 0.26
2歳以上6歳未満	11	1.48 ± 0.28	2.21 ± 0.25	16.32 ± 4.01	1.07 ± 0.19
6歳以上17歳未満	8	1.52 ± 0.30	1.79 ± 0.24	27.27 ± 8.97	0.83 ± 0.12

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 C0801017 試験における本剤の用法・用量の設定の妥当性について

機構は、C0801017 試験の維持投与速度の上限を修正在胎 45 週以上 6 歳未満では 1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、6 歳以上 17 歳未満では 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ と設定したことの妥当性を含め、C0801017 試験における本剤の用法・用量の設定の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

健康成人を対象とした臨床試験の結果から、本薬は 0.3~1.25 ng/mL の血漿中濃度で鎮静効果が認められた。また、海外臨床試験 (DEX-09-08 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験) の結果から、1 カ月以上 6 カ月未満、6 カ月以上 12 カ月未満、12 カ月以上 24 カ月未満、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上の年齢層の小児における CL_w は、それぞれ 1.38±0.60、1.18±0.38、1.04±0.50、1.03±0.26 及び 0.81±0.40 L/h/kg であり、6 歳未満の年齢層では 6 歳以上の年齢層と比較して CL_w が高値を示す傾向が認められた。以上から、C0801017 試験では、本薬の推定 C_{ss} が健康成人に国内承認用法・用量 (0.2~0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$) で本剤を投与した際の推定 C_{ss} (0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で投与時に 1.32 ng/mL) と同程度となるよう、維持投与速度の上限を修正在胎 45 週以上 6 歳未満で 1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ (推定 C_{ss} は 1.26 ng/mL)、6 歳以上 17 歳未満で 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ (推定 C_{ss} は 1.25 ng/mL) と設定した。維持投与の開始速度については、本邦の小児集中治療専門医を対象とした本剤の使用実態調査の結果、医療機関ごとの維持投与の開始用量の範囲は概ね 0.2~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ であったこと、及び成人の承認用法・用量では投与開始速度の下限が 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ と設定されていることを踏まえ、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ と設定した。

C0801017 試験の結果から、投与終了 1~2 時間前又は漸減開始直前の血漿中本薬濃度は 0.70~1.01 ng/mL であり、健康成人での血漿中濃度 0.3~1.25 ng/mL の範囲内であった。年齢層別 (修正在胎 45 週以上 12 カ月未満、12 カ月以上 24 カ月未満、2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 17 歳未満) の血漿中濃度の推移に明らかな差異は認められなかった。PPK モデルを用いて推定した日本人患者における本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、6 歳以上 17 歳未満の年齢層で CL_w 及び $V_{ss,w}$ は低値となる傾向が認められたものの (6.2.2 表 6 参照)、そのばらつきは他の年齢層のばらつきと重なっていた。なお、C0801017 試験に新生児は組み入れられていないが、海外臨床試験 (DEX-09-08 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験) の結果を用いたノンコンパートメント解析の結果、在胎期間 28 週以上 1 カ月未満 (外国人の新生児) の年齢層で CL_w 及び $V_{d,w}$ は 0.74±0.44 L/h/kg 及び 4.07±2.92 L/kg であり、他の年齢層と比較して CL_w が低く、 $V_{d,w}$ が

高い傾向が認められた。これは、当該年齢層では薬物代謝酵素がまだ十分に生成されていないことが原因と考えられる (Life Sci 1997; 61: 2567-74, Mol Pharmacol 1988; 34: 729-35)。以上のように、C0801017 試験から得られた小児の平均血漿中本薬濃度は成人での平均血漿中本薬濃度と同程度であったこと、並びに概して 17 歳未満の小児では CL_w 及び $V_{d,w}$ が一貫して成人よりも高く、特に 6 歳以上では 6 歳未満と比較して成人に近い値をとることが示唆されたことから、成人の用法・用量 (0.2~0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の維持投与速度) を考慮すると、小児を対象とした C0801017 試験の用法・用量の設定 (6 歳未満の被験者では 0.2~1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、6 歳以上 17 歳未満の被験者では 0.2~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の維持投与速度) は妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。

C0801017 試験における本剤の用法・用量の設定について、薬物動態の観点からの申請者の説明は受入れ可能である。ただし、当該用法・用量を申請用法・用量とすることの妥当性については、C0801017 試験での有効性及び安全性の成績等も踏まえて判断する必要がある (7.R.4 参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、表 7 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 7 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	C0801017 試験	Ⅲ	ICU にて挿管下で人工呼吸が行われている小児患者 (修正在胎 45 週以上 17 歳未満)	70	本剤 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続静脈内投与を開始し、修正在胎 45 週以上 6 歳未満では、0.2~1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、6 歳以上 17 歳未満では 0.2~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で適宜用量調節	有効性 安全性 薬物動態
参考	海外	W98-266 試験	I	麻酔を必要とする手術及び監視下で入院している小児患者 (2 歳以上 12 歳以下)	36	本剤 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 又は 6.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ を 10 分間かけて持続静脈内投与	薬物動態 安全性
		CHOP 試験	I	挿管下で人工呼吸が行われている心臓手術後の小児患者 (1 カ月以上 24 カ月以下)	38	本剤 0.35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与したのちそれぞれ 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 又は 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で維持投与	薬物動態 安全性
		DEX-08-01 試験	Ⅱ	ICU にて挿管下で人工呼吸が行われている小児患者 (2 歳以上 17 歳未満)	69	本剤 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は 1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与したのちそれぞれ 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 又は 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で維持投与	薬物動態 安全性
		DEX-11-01 試験	Ⅱ	ICU にて挿管下で人工呼吸が行われている小児患者 (12 カ月以上 24 カ月未満)	5	本剤 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与したのちそれぞれ 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 又は 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で維持投与	薬物動態 安全性
		DEX-09-08 試験	Ⅱ/Ⅲ	ICU にて挿管下で人工呼吸が行われている新生児 (在胎 28 週以上 44 週以下)	36	本剤 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又は 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与したのちそれぞれ 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 又は 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で維持投与	薬物動態 安全性
		DEX-11-06 試験	Ⅱ/Ⅲ	ICU にて挿管下で人工呼吸が行われている新生児 (在胎 28 週以上 36 週未満)	7	本剤 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与したのち 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で維持投与	安全性
		DEX-08-05 試験	Ⅲ	ICU にて挿管下で人工呼吸が行われている小児患者 (1 カ月以上 17 歳未満)	175	低用量群 : s/pCPB の患者は本剤 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与したのち 0.025~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で用量調節し、非 CPB の患者は 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で初期負荷投与したのち 0.05~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で用量調節 高用量群 : s/pCPB の患者は本剤 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与したのち 0.1~0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で用量調節し、非 CPB の患者は本剤 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を初期負荷投与したのち 0.2~1.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で用量調節	安全性

7.1 評価資料

7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1: C0801017 試験<2016年7月~2017年5月>)

ICUにて挿管下で鎮静を必要とする修正在胎45週以上17歳未満の小児患者¹⁾(目標症例数60例:修正在胎45週以上12カ月未満、12カ月以上24カ月未満、2歳以上6歳未満及び6歳以上17歳未満各8例以上)を対象に、本剤の有効性、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国内12施設で実施された(薬物動態に関する試験成績は、6.2.1参照)。

用法・用量は、本剤の持続静脈内投与を0.2 µg/kg/時の投与速度で開始し、目標鎮静深度として人工呼吸中はSBSスコア²⁾-2~0、人工呼吸終了後はSBSスコア-1~0を維持するよう、修正在胎45週以上6歳未満では0.2~1.4 µg/kg/時、6歳以上17歳未満では0.2~1.0 µg/kg/時の範囲で投与速度を調節することと設定された³⁾。初回負荷投与は行わないこととされた。投与期間は、待機手術例では6時間以上、内科ICU例では24時間以上で、最長で28日間と設定された。鎮静が必要と判断された場合は、レスキュー鎮静薬としてミダゾラム0.05~0.2 mg/kgを2~3分間かけて静脈内投与することと設定された⁴⁾。

本試験に登録された70例のうち、本剤未投与例7例を除く63例(修正在胎45週以上12カ月未満14例、12カ月以上24カ月未満18例、2歳以上6歳未満19例、6歳以上17歳未満12例、以下同順)が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のFASであった。治験を中止した被験者は2例(0例、0例、2例、0例)であり、中止理由は重篤な有害事象(心タンポナーデ)及び治験責任医師による判断であった。待機手術例数は61例⁵⁾、内科ICU例数は2例であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始後24時間又は人工呼吸終了(いずれか早い方)までの期間に適切な鎮静に到達・維持するために人工呼吸中にミダゾラム(レスキュー鎮静薬)を使用しなかった被験者の割合(有効割合)は表8のとおりであり、FAS全体における有効割合の95%CIの下限は予め設定された閾値である40%を上回った。

表8 治験薬投与開始後24時間又は人工呼吸終了(いずれか早い方)までの期間に適切な鎮静に到達・維持するために人工呼吸中にミダゾラム(レスキュー鎮静薬)を使用しなかった被験者の割合(有効割合)(FAS)

	修正在胎45週以上 暦年齢12カ月未満	12カ月以上 24カ月未満	2歳以上 6歳未満	6歳以上 17歳未満	全体
有効割合 [95%CI] (例数/評価例数)	78.6 [51.7, 93.2] (11/14)	66.7 [43.6, 83.9] (12/18)	78.9 [56.1, 92.0] (15/19)	91.7 [62.5, 100] (11/12)	77.8 [66.0, 86.4] (49/63)

安全性について、治験薬投与終了翌日までに認められた有害事象⁶⁾の発現割合は87.3%(55/63例)であった。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象⁷⁾は4例(心タンポナーデ2例、心

1) 以下の患者が対象とされた。

- ・待機手術例:術前診断でASA分類がⅠ~Ⅲの患者であって、集中治療下において挿管下で術直後より呼吸管理を6時間以上必要とし、かつ鎮静が必要と予想される患者
- ・内科ICU例:集中治療下において挿管下で呼吸管理を24時間以上必要とし、かつ鎮静が必要と予想される患者

2) スコアの定義は以下のとおり。

- 3:反応なし、-2:侵害刺激に反応、-1:やさしいタッチ又は声に反応、0:覚醒し、おとなしくしていることができる、+1:落ち着きがなく、おとなしくしていることが難しい、+2:不穏

3) 本剤の投与速度を上げる場合、0.1 µg/kg/時あたり3~4分又はそれ以上の時間で緩徐に増加させることと規定された。

4) 鎮静が必要な場合、SBSの成績及び治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づきレスキュー鎮静薬の投与を行うことは可能であるが、本剤の投与速度を増加し(最大維持用量、在胎45週以上6歳未満では1.4 µg/kg/時、6歳以上17歳未満では1.0 µg/kg/時)、再度鎮静評価を行った上でレスキュー鎮静薬の必要性を判断することが望ましいと規定された。

5) VSD閉鎖術単独30例、VSD閉鎖術を含む手術7例、ASD閉鎖術単独13例、その他の手術11例

6) MedDRA/J ver.20.0

7) 重篤な有害事象の観察期間は、文書による同意取得時から治験薬投与28日後までと設定された。

囊液貯留及び術後創感染各 1 例) で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤の投与中止に至った有害事象は 1 例 (心タンポナーデ) で認められたが、本剤との因果関係は否定された。本剤との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は 25.4% (16/63 例) であり、うち 3%以上に認められた事象の内訳は徐脈 8 例 (12.7%)、低血圧 5 例 (7.9%)、嘔吐 4 例 (6.3%) 及び呼吸抑制 2 例 (3.2%) であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数及び呼吸数) について、表 9 に記載の基準を満たした場合に有害事象として報告することとされ、低血圧 31 例、徐脈 20 例、呼吸抑制 17 例及び高血圧 1 例が報告された。心電図検査では、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 9 C0801017 試験の有害事象報告基準

徐脈		小児における心拍数の分布 ^{a)} の 10 パーセンタイル点以下
低血圧	修正在胎 45 週以上 1 歳未満	収縮期血圧 70 mmHg 未満
	1 歳以上 10 歳未満	収縮期血圧 70+ (2×年齢) mmHg 未満
	10 歳以上 17 歳未満	収縮期血圧 90 mmHg 未満
呼吸抑制		小児における呼吸数の分布 ^{a)} の 10 パーセンタイル点以下

a) Lancet 2011; 377: 1011-8

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

小児患者を対象とした以下の臨床薬理試験 4 試験の成績が提出された。CHOP 試験を除いて試験期間中に死亡例は認められず、CHOP 試験においては重度の低酸素性虚血性脳症を発症した 1 例で死亡が認められたが、本剤との因果関係は否定された。投与中止例は CHOP 試験で 4 例及び DEX-08-01 試験で 2 例認められた。CHOP 試験の 3 例 (中等度の完全房室ブロック、軽度の高血圧、軽度の鎮静・高血圧各 1 例) は試験治療を継続して完了したが、中等度の低血圧を発現した 1 例は試験治療を中止し、当該事象と本剤との因果関係は否定されなかった。DEX-08-01 試験の 2 例のうち 1 例で重篤な有害事象 (痙攣) が認められたが本剤との因果関係は否定された。別の 1 例では重度の鎮静が認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-1: W98-266 試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

7.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.2-2: CHOP 試験<■■■■年■■月～■■■■年■■月>)

7.2.1.3 海外第 II 相試験 (CTD5.3.4.2-3: DEX-08-01 試験<2008 年 11 月～2010 年 4 月>)

7.2.1.4 海外第 II 相試験 (CTD5.3.4.2-4: DEX-11-01 試験<2011 年 6 月～8 月>)

7.2.2 海外第 II/III 相試験 (CTD5.3.5.2-2: DEX-09-08 試験<2010 年 7 月～2011 年 6 月>)

ICU にて挿管下で鎮静を必要とする在胎 28 週以上 44 週以下の新生児患者 (目標症例数 42 例: 年齢層 I (在胎 28 週以上 36 週未満) 18 例、年齢層 II (在胎 36 週以上 44 週以下) 24 例) を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が海外 12 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.05 µg/kg、0.1 µg/kg 又は 0.2 µg/kg を初期負荷投与したのち、それぞれ 0.05 µg/kg/時、0.1 µg/kg/時又は 0.2 µg/kg/時で維持投与すると設定された。投与期間は、最長で 24 時間と設定された。

本試験に登録された 36 例 (年齢層 I 12 例、年齢層 II 24 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であり、中止例はなかった。なお、本試験は治験管理上の理由 (安全性以外の理由)

により早期中止されたため、年齢層 I では初期負荷投与量 0.2 µg/kg、維持投与量 0.2 µg/kg/時の用量群（6 例）は組み入れられなかった。

有害事象⁸⁾（臨床検査値異常を含む）は、63.9%（23/36 例）（年齢層 I で 66.7%（8/12 例）、年齢層 II で 62.5%（15/24 例））に認められた。死亡は年齢層 I の 1 例で認められ、投与終了後に発現した有害事象（新生児呼吸不全）によるもので、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 0.1 µg/kg 群の年齢層 I で徐脈・心肺停止・酸素飽和度低下 1 例、年齢層 II で心停止 1 例が認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、呼吸数及び経皮的酸素飽和度）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.3 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2-3: DEX-11-06 試験<2012 年 3 月～5 月>）

ICU にて挿管下で鎮静を必要とする在胎 28 週以上 36 週未満の早産新生児患者（目標症例数 6 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が海外 3 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.2 µg/kg を初期負荷投与したのち 0.2 µg/kg/時で維持投与すると設定された。投与期間は、最長で 24 時間と設定された。

本試験に登録された 7 例のうち、無作為化された 6 例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象⁹⁾（臨床検査値異常を含む）は、50.0%（3/6 例）に認められた。死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、呼吸数及び経皮的酸素飽和度）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-1: DEX-08-05 試験<2010 年 1 月～2011 年 1 月>）

ICU にて挿管下で鎮静を必要とする 1 カ月以上 17 歳未満の小児患者（目標症例数 175 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検試験が海外 29 施設で実施された。

用法・用量は、低用量群においては、s/pCPB の患者は本剤 0.2 µg/kg を初期負荷投与したのち 0.025～0.5 µg/kg/時の範囲で、非 CPB の患者は 0.3 µg/kg で初期負荷投与したのち 0.05～0.5 µg/kg/時の範囲で用量調節すると設定され、高用量群においては、s/pCPB の患者は本剤 0.5 µg/kg を初期負荷投与したのち 0.1～0.7 µg/kg/時の範囲で、非 CPB の患者は本剤 0.6 µg/kg を初期負荷投与したのち 0.2～1.4 µg/kg/時の範囲で用量調節すると設定された。投与期間は、最長で 24 時間と設定された。

本試験に登録された患者のうち、無作為化された 175 例（低用量群 89 例、高用量群 86 例、以下同順）が安全性解析対象集団であり、164 例（83 例、81 例）が有効性解析対象集団であった。中止例は 22 例（12 例、10 例）であり、主な中止理由は追跡不能、有害事象、治験責任医師又は治験分担医師の判断及び死亡であった。

8) MedDRA/J ver.19.0

9) MedDRA/J ver.19.0

有害事象¹⁰⁾ (臨床検査値異常を含む) は、低用量群 53.9% (48/89 例)、高用量群 50.0% (43/86 例) に認められた。死亡は 4 例 (いずれも 1 カ月以上 24 カ月未満で低用量群の非 CPB 患者) 認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象として、心筋炎、無呼吸、徐脈、ライノウイルス感染、カテーテル除去、肺塞栓症、腎不全・心不全、切開部位感染、腎移植拒絶反応、敗血症・多臓器不全、徐脈・低血圧、血液培養陽性、四肢膿瘍、四肢動脈血 栓症、呼吸不全、低酸素脳症、成長障害、髄膜炎及び胸水 (各 1 例) が認められた¹¹⁾。心筋炎及び無呼吸は本剤投与中に認められ、本剤との因果関係は否定されなかったが、心筋炎は処置なしで回復し、無呼吸は本剤投与中止後に回復した。それら以外の事象はいずれも本剤投与終了後に発現し、転帰は未回復の 1 例 (肺塞栓症) 及び死亡の 4 例 (腎不全・心不全、敗血症・多臓器不全、呼吸不全、低酸素脳症) を除いて、回復又は回復中であった。

バイタルサイン (血圧、平均動脈圧、心拍数、呼吸数、経皮的酸素飽和度及び経皮的二酸化炭素分圧、動脈血液ガス (可能な場合)) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 主要評価項目の設定について

機構は、C0801017 試験における主要評価項目及び有効性の判断基準の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外では、米国で実施された無作為化二重盲検試験 (DEX-08-05 試験)¹²⁾ において、主要評価項目とされた「挿管時に UMSS スコア¹³⁾ 1~3 に到達及び維持するためにレスキュー鎮静薬 (ミダゾラム) の投与を必要としなかった被験者の割合」について、高用量群と低用量群で有意差が認められなかったこと (それぞれ 54.3% 及び 44.6%、群間比較: $p=0.2751$ (連続補正をしたカイ二乗検定))、並びに評価期間中に使用した鎮静に影響を及ぼすミダゾラム以外の薬剤について詳細な情報を収集しておらず、有効性及び安全性に対するそれらの薬剤の影響を適切に評価することができなかったことから、FDA 及び EMA により、本剤の適切な有効性等の評価は困難と判断された。なお、高用量群と低用量群で有意差が認められなかった要因として、DEX-08-05 試験では、24 時間を超える鎮静を要する成人を対象とした米国長期投与試験の成績に基づき低用量群と高用量群の差を 17~20% と仮定して症例数を設定したが、低用量群においてミダゾラムを使用しなかった被験者の割合が予測以上に高く、群間差が小さくなったことが考えられる。

以上の経緯を踏まえ、24 時間を超える長期投与では本剤の効果不足以外の要因によりレスキュー鎮静薬やその他の併用薬が使用される割合が高まると想定されたことから、C0801017 試験における主要評価項目は、「治験薬投与開始後 24 時間又は人工呼吸終了 (いずれか早い方) までの期

10) MedDRA/J ver.19.0

11) 重度の有害事象: 心筋炎、肺塞栓症、腎不全・心不全、敗血症・多臓器不全、徐脈・低血圧、呼吸不全、低酸素脳症及び成長障害、中等度の有害事象: 無呼吸、ライノウイルス感染、カテーテル除去、切開部位感染、腎移植拒絶反応、四肢動脈血 栓症、髄膜炎及び胸水、軽度の有害事象: 徐脈、血液培養陽性及び四肢膿瘍

12) ICU にて挿管下で人工呼吸が行われている小児患者を対象にデクスメドミジンの初期負荷投与及び維持投与時の有効性及び安全性を評価する無作為化二重盲検用量比較試験 (CTD5.3.5.1.1)

13) 鎮静度を 0: Awake/Alert、1: Minimally Sedated、2: Moderately Sedated、3: Deeply Sedated、4: Unarousable の 5 段階で評価するスケール (Br J Anaesth 2002; 88: 241-5)

間に適切な鎮静に到達・維持するために人工呼吸中にミダゾラム（レスキュー鎮静薬）を使用しなかった被験者の割合（有効割合）」とした。また、治験薬の鎮静・鎮痛評価に影響を及ぼすと考えられる併用薬の使用について、C0801017 試験では、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 24 時間までの間、治験薬以外のデクスメデトミジン、レスキュー薬以外のミダゾラム及びフェンタニル、他の鎮静薬・鎮痛薬（フェンタニル持続投与、動脈管管理のための非ステロイド抗炎症薬及び血栓予防のためのアスピリンを除く）、筋弛緩剤の持続投与の併用を禁止する等の規定を設けた上で、使用したすべての併用薬に関する情報（投与日、投与時間、用法・用量、投与経路及び投与理由）を症例報告書にて収集することとした。

有効性の判断基準については、投与 24 時間までの評価においては小児患者と成人患者で期待有効割合に明らかな差異はないと仮定した上で、投与期間を最長 24 時間として実施された国内外の成人患者を対象とした試験成績（海外 W97-246 試験、海外 W97-245 試験及び国内 J-DEX-99-001 試験）¹⁴⁾に基づき、C0801017 試験における本剤投与時の期待有効割合を 60%と想定し、医学専門家からプラセボ投与のみで 40%を超える有効割合を達成するとは考え難いとの見解が得られたことを踏まえ、有効割合の 95%CI 下限値が 40%を上回ることと設定した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 本剤の有効性について

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

人工呼吸中の本剤の有効性について、C0801017 試験において主要評価項目とされた治験薬投与開始後 24 時間又は人工呼吸終了（いずれか早い方）までの期間に適切な鎮静に到達・維持するために人工呼吸中にミダゾラム（レスキュー鎮静薬）を使用しなかった被験者の割合（有効割合）[95% CI] は 77.8% [66.0, 86.4] (49/63 例) であり、95% CI の下限値は有効性判定基準である 40%を上回った。なお、当該有効性解析対象集団 63 例のうち 60 例では 24 時間以内に人工呼吸を終了しており、これらの被験者において、治験薬投与開始から人工呼吸終了までの期間にミダゾラムの投与を必要としなかった被験者の割合 [95% CI] は 78.3% [66.2, 87.0] (47/60 例) であった。また、治験薬投与期間及び人工呼吸終了時点のいずれもが 24 時間を超えた被験者は 3 例（修正在胎 45 週以上 12 カ月未満 2 例、2 歳以上 6 歳未満 1 例）のみであったが、これらの被験者において、治験薬投与 24 時間後から人工呼吸終了までの期間にミダゾラムの投与を必要としなかった被験者の割合 [95% CI] は 100.0% [38.3, 100.0] (3/3 例) であった。

人工呼吸終了（離脱）後の本剤の有効性について、人工呼吸終了後に本剤投与を継続した 61 例における、人工呼吸終了後から治験薬投与終了までの期間にミダゾラムの投与を必要としなかった被験者の割合 [95% CI] は 91.8% [81.8, 96.8] (56/61 例) であった。また、治験薬投与期間別（投与期間 24 時間以内 55 例、24 時間超 6 例）で、本剤の投与期間別の人工呼吸終了後から治験薬投与終了までの期間にミダゾラムの投与を必要としなかった被験者の割合は、表 10 のとおりで

14) 国内外で成人患者を対象とした臨床試験における有効率（国内 J-DEX-99-001 試験及び海外 W97-246 試験では挿管中にプロポフォール追加投与を必要としなかった被験者の割合、海外 W97-245 試験では挿管中にミダゾラムの投与を必要としなかった被験者の割合）は、本剤及びプラセボでそれぞれ、海外 W97-246 試験では 60.1% (122/203 例) 及び 23.7% (47/198 例)、海外 W97-245 試験では 60.7% (108/178 例) 及び 24.6% (43/175 例) 並びに国内 J-DEX-99-001 試験では 85.5% (47/55 例) 及び 37.5% (21/56 例) だった。

あり、小児において 24 時間を超えて本剤を投与した際の有効性が臨床上問題となる可能性は低い。

表 10 本剤の投与期間別の人工呼吸終了後から治験薬投与終了までの期間にミダゾラム（レスキュー鎮静薬）の投与を必要としなかった被験者の割合（FAS）

	修正在胎 45 週以上 上暦年齢 12 カ月未満	12 カ月以上 24 カ月未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 17 歳未満	全体
投与期間 24 時間以内	90.0 [57.4, 100] (9/10)	94.1 [71.1, 100] (16/17)	93.8 [69.7, 100] (15/16)	100 [71.8, 100] (12/12)	94.5 [84.6, 98.7] (52/55)
投与期間 24 時間超	75.0 [28.9, 96.9] (3/4)	0 [0, 83.3] (0/1)	100 [16.7, 100] (1/1)	-	66.7 [29.6, 90.7] (4/6)

ミダゾラムの投与を必要としなかった被験者の割合（%） [95%CI]
(例数/評価例数)

機構は、C0801017 試験に組み入れられた被験者は内科 ICU 例の 2 例を除いてすべてが待機手術例であったことを踏まえ、医療現場において本剤投与が想定される診療科を示した上で、診療科や術式の差異が本剤の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

医療現場において、今般承認申請した用法・用量での本剤の投与が想定される診療科としては、ICU で鎮静管理を行う小児集中治療科及び小児麻酔科、手術を行う小児心臓血管外科、小児外科及び小児脳神経外科、並びに内科症例を診察する小児科が該当すると考える。

C0801017 試験に組み入れられた被験者は 63 例中 61 例が心臓手術例、残り 2 例が内科 ICU 例であり、当該 2 例はいずれも治験薬投与開始から投与 24 時間又は人工呼吸終了（治験薬投与 24 時間以内に人工呼吸を終了した場合）までの期間にミダゾラムの投与を受けなかった。C0801017 試験における術式の内訳は、VSD 閉鎖術単独（30/61 例）、VSD 閉鎖術を含む手術（7/61 例）、ASD 閉鎖術単独（13/61 例）及びその他の手術（11/61 例）であり、有効割合 [95%CI] は、VSD 閉鎖術単独、VSD 閉鎖術を含む手術、ASD 閉鎖術単独及びその他の手術で、それぞれ 76.7% [58.8, 88.5]、42.9% [15.8, 75.0]、84.6% [56.5, 96.9] 及び 90.9% [60.1, 100.0] と、術式別の有効性は大きく異ならなかった。

機構は、以下のように考える。

C0801017 試験の成績等から、小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する本剤の有効性は示されているとの申請者の説明は許容可能である。ただし、C0801017 試験に組み入れられた内科 ICU 例数は限られていること、及び心臓血管手術以外の待機手術例は組み入れられなかったことについては、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すべきである。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 小児と成人における安全性プロファイルの差異について

機構は、日本人小児を対象とした C0801017 試験における発現割合が 5%以上であった有害事象のうち、ICUにて呼吸管理下で24時間を超える鎮静を要する日本人の成人患者を対象とした DEX-402 試験よりも発現割合が高かった低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱について、成人と比べて発現割合が高かった理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

各試験におけるこれらの有害事象の発現割合は、表 11 のとおりであった。

表 11 成人と小児における低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の発現状況
(DEX-402 試験、C0801017 試験)

試験	DEX-402 試験 (成人)		C0801017 試験 (小児)
	投与期間 24 時間以内	投与期間 24 時間超	
評価例数	75	73	63
低血圧	0	1 (1.4)	31 (49.2)
徐脈	2 (2.7)	1 (1.4)	20 (31.7)
呼吸抑制	0	0	17 (27.0)
嘔吐	1 (1.3)	2 (2.7)	9 (14.3)
悪心	1 (1.3)	0	7 (11.1)
激越	0	0	7 (11.1)
発熱	0	0	6 (9.5)

発現例数 (発現割合 (%))

DEX-402 試験では、海外長期投与試験 (2001-001 試験) の有害事象報告基準及び Event Adjudication Committee が設定した基準に基づき、低血圧、高血圧及び徐脈に関する有害事象報告基準を設定し、呼吸抑制については有害事象報告基準を設定しなかった¹⁵⁾。一方、C0801017 試験では、本剤で発現頻度の高い低血圧、徐脈及び呼吸抑制について、小児における血圧、心拍数及び呼吸数の正常範囲に関する報告 (Pediatr Crit Care Med 2007; 8: 138-44、Lancet 2011; 377: 1011-8) を参考に、月齢・年齢別にバイタルサインに基づいた有害事象報告基準を設定した (表 9 参照)。以上から、低血圧、徐脈及び呼吸抑制については、DEX-402 試験において設定された有害事象報告基準と比較して重症度が低く設定され、発現割合が高くなったものとする。C0801017 試験における有害事象報告基準を DEX-402 試験に適用して解析を行った結果、表 12 に示すとおり、いずれの事象についても DEX-402 試験と比較して発現割合は上昇した。なお、小児を対象とした海外臨床試験¹⁶⁾における低血圧、徐脈及び呼吸抑制の発現割合は、それぞれ 10.3% (33/319 例)、2.8% (9/319 例) 及び 0% であった。

表 12 各試験で収集された収縮期血圧、心拍数、呼吸数に C0801017 試験の有害事象報告基準を適用した場合の発現状況 (DEX-402 試験、C0801017 試験)

試験	治験責任医師又は治験分担医師の報告に基づく発現状況		C0801017 試験の有害事象報告基準を適用した場合 ^{a)} の発現状況				C0801017 試験
	DEX-402 試験		DEX-402 試験				
	投与期間 24 時間以内	投与期間 24 時間超	Criteria 1 ^{b)}		Criteria 2 ^{c)}		
投与期間 24 時間以内			投与期間 24 時間超	投与期間 24 時間以内	投与期間 24 時間超		
評価例数	75	73	75	73	75	73	63
低血圧	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	16 (21.3)	18 (24.7)	23 (36.5)
徐脈	2 (2.7)	1 (1.4)	5 (6.7)	5 (6.8)	7 (9.3)	9 (12.3)	15 (23.8)
呼吸抑制	0	0	0	0	16 (21.3)	17 (23.3)	20 (31.7)

発現例数 (発現割合 (%))

- a) 症例報告書で報告された収縮期血圧、心拍数及び呼吸数について、治験薬投与直前の値が C0801017 試験の有害事象報告基準を上回り、かつ治験薬投与開始後に一度でも有害事象報告基準を下回った場合に、有害事象報告基準に合致したとみなした。
b) 最小年齢 (1 カ月) の基準 (低血圧: 70 mmHg 未満、徐脈: 123 bpm 以下、呼吸抑制: 34 rpm 以下)
c) 最高年齢 (16 歳) の基準 (低血圧: 90 mmHg 未満、徐脈: 58 bpm 以下、呼吸抑制: 13 rpm 以下)

15) DEX-402 試験における有害事象の報告基準

低血圧: 収縮期血圧 60 mmHg 未満、又は拡張期血圧 40 mmHg 未満、又は収縮期血圧が投与前値より 50%以上低下し、これにより発現 1 時間以内に血管収縮薬投与を開始又は増量、又は輸液を 500 mL 以上使用

高血圧: 収縮期血圧 180 mmHg 超、又は拡張期血圧 100 mmHg 超、又は収縮期血圧が投与前値より 50%以上上昇し、これにより降圧薬の静脈内投与を開始又は増量

徐脈: 心拍数 40 回/分未満又は投与前値より 50%以上低下し、これにより陽性変時作用薬投与を開始又は増量、又は経皮的ペースメーカーを使用

16) DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験

嘔吐及び悪心について、C0801017 試験及び DEX-402 試験の内科 ICU 例でこれらの事象は認められず、待機手術例（それぞれ 96.8% 及び 69.3%）でのみ認められた。嘔吐及び悪心は手術後に観察されることが多い事象であり、手術後に起こる嘔吐及び悪心である PONV のリスクファクターとして、手術中のオピオイド使用及び年齢（小児では 3 歳以上、成人では 50 歳未満）が関与するとの報告がある（Anesth Analg 2014; 118: 85-113、Anesthesiology 2012; 117: 475-86 等）。両試験において当該事象が発現した被験者ではいずれもオピオイドが投与されており、また、C0801017 試験では待機手術例の 39.3%（24/61 例）が 3 歳以上であったのに対し、DEX-402 試験では待機手術例の 5.8%（3/52 例）が 50 歳未満であった。以上より、待機手術例の割合の差に加えて、PONV のリスクファクターを持つ被験者の割合の差が一因と考えられた。

激越について、小児の中でも年齢が低いほど高発現する傾向が認められており（表 14 参照）、年齢の低い小児は言語によるコミュニケーションができないため、親からの分離による不安、恐怖心等から激越を生じやすいと考えられた。C0801017 試験で認められた激越は、1 例を除いて本剤との因果関係が否定された。また、小児を対象とした海外臨床試験¹⁶⁾及び C0801017 試験における激越の発現割合はそれぞれ 2.8%（9/319 例）及び 11.1%（7/63 例）であり、C0801017 試験で高発現したが、C0801017 試験で激越の報告があった施設は被験者の組入れがあった 12 施設のうち 2 施設のみであったことから、鎮静治療の対象となる症状である激越は有害事象との区別が難しく、有害事象報告に関する判断が医療従事者間で異なった可能性がある。本剤との因果関係が否定できない激越の発現割合は、C0801017 試験 1.6%（1/63 例）及び海外臨床試験¹⁶⁾1.9%（6/319 例）であり、重篤な激越は認められなかった。

発熱について、いずれの本剤の臨床試験においても待機手術例でのみ認められた。手術侵襲による炎症性サイトカインの体温調節中枢への作用による発熱は一般的に認識されていることに加えて、小児では体温調節機能が未熟なため、成人よりも発熱を起こしやすい。C0801017 試験で発熱又は術後発熱が認められた 7 例のうち 5 例が 5 歳以下の乳幼児であったこと等も踏まえると、待機手術例の割合の差に加えて、体温調節機能の差が影響したものと考えられた。

機構は、国内外の小児と成人における本剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤について ICU に収容された小児及び成人を対象に実施した国内外の臨床試験成績に基づく主な有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった。

表 13 ICU に収容された小児及び成人を対象とした本剤の臨床試験における主な有害事象の発現状況

投与集団	小児 ^{a)}	成人 ^{b)}
評価例数	406	1383
すべての有害事象	280 (69.0)	950 (68.7)
死亡	0	10 (0.7)
投与中止に至った有害事象	14 (3.4)	99 (7.2)
死亡以外の重篤な有害事象	10 (2.5)	135 (9.8)
主な有害事象		
低血圧	64 (15.8)	406 (29.4)
高血圧	46 (11.3)	167 (12.1)
高血糖	37 (9.1)	34 (2.5)
発熱	35 (8.6)	62 (4.5)
嘔吐	35 (8.6)	52 (3.8)
徐脈	29 (7.1)	180 (13.0)
低カリウム血症	28 (6.9)	38 (2.7)
悪心	20 (4.9)	116 (8.4)
呼吸抑制	17 (4.2)	1 (0.1)
激越	16 (3.9)	43 (3.1)
無気肺	15 (3.7)	31 (2.2)
疼痛	13 (3.2)	32 (2.3)
頻脈	10 (2.5)	145 (10.5)
収縮期高血圧	0	91 (6.6)
心房細動	0	69 (5.0)

発現例数（発現割合（%））

いずれかの集団で発現割合が 3%を超えた事象

a) 国内試験：C0801017 試験、海外試験：DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験、DEX-11-01 試験及び W98-266 試験

b) 国内試験：J-DEX-99-001 試験、DEX-402 試験及び DEX-401 試験、海外試験：W97-249 試験、W97-245 試験、W97-246 試験、W99-302 試験、W99-294 試験、W98-263 試験、W98-264 試験及び 2001-001 試験

ICU に収容された小児及び成人を対象に実施した国内外の臨床試験において、小児で 5%以上に認められた有害事象のうち、成人と比較して小児で発現割合が高かった高血糖は全例（37 例）が海外臨床試験で認められ、重症度の内訳は中等度 10 例及び軽度 27 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。高血糖が高発現した要因として、37 例中 29 例の患者で人工心肺を用いた手術が行われたこと、及び人工心肺を用いた手術では交感神経系の賦活化による抗インスリン作用を持つホルモン（カテコラミン、成長ホルモン、グルカゴン等）の上昇がその他の手術侵襲より高まるとの報告があること（Semin Thorac Cardiovasc Surg 2006; 18: 330-8）を踏まえると、人工心肺を用いた手術例が多数を占めたことが影響したと考える。

以上から、小児と成人で安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。しかしながら、幼児期までは相対的副交感神経優位のために低酸素等の刺激により徐脈になりやすいこと、体重あたりの機能的残気量は新生児と成人で同じであるものの、酸素消費量は新生児が成人の 2 倍以上であることから気道閉塞や無呼吸により短時間で低酸素血症となること等¹⁷⁾、小児と成人とでは本剤の安全性プロファイルに影響する解剖学的及び生理学的特徴に差があることから、投与にあたっては、これら小児の特徴を十分に理解し、小児の集中治療に習熟した医師が行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

これまでに国内外で実施された本剤の臨床試験成績からは、小児に対する本剤投与により、成人と異なる安全性上の明らかな懸念は認められていないものの、小児を対象とした C0801017 試

17) 標準小児外科学第 7 版.医学書院; 2017、標準麻酔科学第 6 版. 医学書院; 2011、ICU 実践ハンドブック. 羊土社; 2009

験では、低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱が高発現する傾向が認められたことから、これらの事象については添付文書等において医療現場に適切に注意喚起する必要がある。また、国内臨床試験における小児への本剤の投与例数は限られていることから、製造販売後には引き続き本剤投与による低血圧、徐脈、呼吸抑制等の有害事象の発現状況について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.2 小児の年齢別での安全性プロファイルの差異について

機構は、小児の年齢別での本剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C0801017 試験における年齢別での主な有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。

表 14 年齢別での主な有害事象 (安全性解析対象集団^{a)}、C0801017 試験)

	修正在胎 45 週 以上暦年齢 12 カ月未満	12 カ月以上 24 カ月未満	2 歳以上 6 歳未満	6 歳以上 17 歳未満	全体
評価例数	14	18	19	12	63
低血圧	3 (21.4)	8 (44.4)	11 (57.9)	9 (75.0)	31 (49.2)
徐脈	6 (42.9)	7 (38.9)	5 (26.3)	2 (16.7)	20 (31.7)
呼吸抑制	2 (14.3)	7 (38.9)	3 (15.8)	5 (41.7)	17 (27.0)
嘔吐	1 (7.1)	1 (5.6)	2 (10.5)	5 (41.7)	9 (14.3)
悪心	0	0	2 (10.5)	5 (41.7)	7 (11.1)
激越	4 (28.6)	2 (11.1)	1 (5.3)	0	7 (11.1)
発熱	1 (7.1)	2 (11.1)	1 (5.3)	2 (16.7)	6 (9.5)
体温上昇	1 (7.1)	2 (11.1)	0	0	3 (4.8)
気道浮腫	1 (7.1)	1 (5.6)	1 (5.3)	0	3 (4.8)
鉄欠乏性貧血	0	1 (5.6)	1 (5.3)	0	2 (3.2)
無気肺	1 (7.1)	1 (5.6)	0	0	2 (3.2)

発現例数 (発現割合 (%))

全体集団での発現割合が 2% を超えた事象

a) 修正在胎 46 週以上 14 歳以下の小児患者が組み入れられた。

年齢が低いほど徐脈が高発現し、年齢が高いほど低血圧が高発現する傾向が認められた要因として、副交感神経系は新生児の時に完成しているのに対し、交感神経系の分岐は未熟であり、新生児から幼児期にかけては副交感神経優位であることから徐脈になりやすいこと、及び徐脈に伴う血圧上昇により低血圧の発現割合が低下し、年齢の高い小児において相対的に低血圧の発現割合が上昇したことが考えられる¹⁷⁾。年齢が低いほど激越が高発現する傾向が認められた要因については、集中治療下の小児では親からの分離による不安、恐怖心等から激越を生じやすいこと考えられる。年齢が高いほど嘔吐及び悪心が高発現する傾向が認められた要因については、年齢が 3 歳以上であることが PONV のリスクファクターであることが考えられる。

機構は、以下のように考える。

小児の年齢別での本剤の有害事象の発現状況について、現時点で特段懸念される差異は認められていない。ただし、新生児 (在胎期間 28 週以上 1 カ月齢未満) に対する本剤投与について、C0801017 試験に新生児は組み入れられず、現時点で新生児における安全性情報は今般の申請用法・用量と異なる海外臨床試験 (DEX-09-08 試験及び DEX-11-06 試験) の成績のみであること (7.2.2 及び 7.2.3 参照)、並びに外国人の新生児に本剤を投与した成績から新生児に特有の薬物動態の傾

向（他の年齢層の小児集団と比較してCL_wは低く、V_{d,w}は高い）が認められたこと（6.R.1 参照）から注意が必要であり、製造販売後には引き続き、新生児に本剤を投与した際の安全性について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.3 術式及び診療科別での安全性プロファイルの差異について

機構は、術式及び診療科の差異が本剤の安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C0801017 試験における術式別での有害事象の発現割合は、VSD 閉鎖術単独 93.3%（28/30 例）、VSD 閉鎖術を含む手術 85.7%（6/7 例）、ASD 閉鎖術単独 76.9%（10/13 例）及びその他の手術 81.8%（9/11 例）であった。重症度別での有害事象の発現割合は、VSD 閉鎖術単独で治験薬との因果関係を問わない中等度の有害事象の発現割合が 36.7%（11/30 例）とそれ以外の術式と比較して高かったものの、11 例のうち 9 例で治験薬との因果関係が否定された。個別の有害事象の発現割合について、VSD 閉鎖術単独、VSD 閉鎖術を含む手術、ASD 閉鎖術単独及びその他の手術において、徐脈がそれぞれ 30.0%、14.3%、38.5%及び 36.4%、低血圧がそれぞれ 40.0%、85.7%、46.2%及び 45.5%であり、VSD 閉鎖術を含む手術で低血圧の発現割合が高かったが、VSD 閉鎖術を含む手術において認められたすべての低血圧は治験薬との因果関係が否定された。

小児を対象とした海外臨床試験（DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験の統合解析）における診療科別での有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。なお、海外試験では術式に関して情報収集する計画ではなかったことから、患者が人工呼吸器の挿管を必要とした理由に関する情報に基づき、担当する主治医の診療科別（小児科、小児外科、小児心臓血管外科、及び小児脳神経外科）に集計した¹⁸⁾。

表 15 診療科別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、海外 6 試験）

	小児科	小児外科	小児心臓血管外科	小児脳神経外科
評価例数	102	83	130	4
すべての有害事象	52 (51.0)	51 (61.4)	96 (73.8)	4 (100.0)
軽度	31 (30.4)	34 (41.0)	53 (40.8)	3 (75.0)
中等度	18 (17.6)	17 (20.5)	39 (30.0)	0
重度	3 (2.9)	0	4 (3.1)	1 (25.0)
死亡	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	5 (4.9)	0	8 (6.2)	0
死亡以外の重篤な有害事象	2 (2.0)	0	7 (5.4)	0
主な有害事象 ^{a)}				
発熱	3 (2.9)	13 (15.7)	9 (6.9)	1 (25.0)
高血糖	2 (2.0)	0	35 (26.9)	0
低カリウム血症	4 (3.9)	3 (3.6)	20 (15.4)	1 (25.0)
高血圧	0	9 (10.8)	34 (26.2)	0
低血圧	2 (2.0)	1 (1.2)	28 (21.5)	2 (50.0)

発現例数（発現割合 (%)）

DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験の併合

a) 小児脳神経外科以外のいずれかの集団で発現割合が 10% を超えた事象

診療科別での発現状況に差異が認められた有害事象について、高血糖、低カリウム血症及び低

18) 心臓手術（VSD 閉鎖術、ASD 閉鎖術、大血管転位症修復術、フォンタン手術、房室中隔欠損修復術等）を小児心臓血管外科、脳神経手術（脳室大槽吻合術、脊髄係留解除術、キアリ奇形及び開頭術）を小児脳神経外科、心臓手術及び脳神経手術以外の手術（気管食道瘻、右肺低形成・気道切開、気管再建術、動揺胸郭等）を小児外科、手術以外を小児科とした。

血圧は小児心臓血管外科で高発現する傾向が認められたが、高血糖及び低カリウム血症はいずれの被験者についても本剤との因果関係が否定されていること、低血圧については 28 例中 20 例で本剤との因果関係が否定されていること等から、臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。高血圧は、小児心臓血管外科及び小児外科で高発現したが、C0801017 試験では 1 例でのみ認められたことから、海外臨床試験でのみ設定されていた本剤の初期負荷投与が影響した可能性があると考ええる。

機構は、以下のように考える。

C0801017 試験では、製造販売後に本剤の使用が想定される診療科のうち内科 ICU 例（担当する主治医は小児科）の組入れ被験者数が限られており、また、心臓血管外科以外の待機手術例は組み入れられなかった。本剤の海外臨床試験成績からは、診療科別で本剤の忍容性が大きく異なる結果は得られていないものの、製造販売後には引き続き、心臓血管外科領域以外の手術及び心臓血管外科以外の診療科で小児患者に対して本剤を使用した場合の安全性について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.2.4 本剤の投与時間が 24 時間を超える患者における安全性について

機構は、小児に対する本剤の投与時間別での安全性プロファイルについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C0801017 試験において、本剤の投与時間が 24 時間以内の小児集団及び 24 時間超の小児集団における有害事象の発現割合は、それぞれ 87.5% (49/56 例) 及び 85.7% (6/7 例) と同程度であり、認められた事象の種類にも明らかな差異は認められなかった。24 時間超の小児集団のみに発現した有害事象は、口腔内潰瘍形成、肺炎、アシドーシス、急性腎障害、低酸素症、喉頭浮腫及び紅斑だったが、いずれも本剤投与開始 24 時間以内に発現していた。

機構は、C0801017 試験で得られた安全性の結果から、本剤の投与時間が 24 時間超の小児患者において安全性上の明らかな懸念は認められていないものの、該当する患者数が極めて限られることから、製造販売後には引き続き 24 時間を超えて本剤を投与したときの安全性について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.2.5 本剤と他の鎮静薬又は鎮痛薬併用時の安全性について

機構は、C0801017 試験では、本剤以外の鎮静薬又は鎮痛薬と本剤併用時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

医療現場において小児に対する鎮静又は鎮痛の目的で本剤との併用が想定される薬剤としては、ミダゾラム、フェンタニル及びモルヒネが挙げられる。国内 C0801017 試験及び海外臨床試験 6 試験（DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験の統合解析）において、これらの薬剤の併用有無別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。

表 16 ミダゾラム、フェンタニル及びモルヒネ併用有無別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

投与集団	ミダゾラム併用				フェンタニル併用				モルヒネ併用	
	C0801017 試験		海外試験 ^{a)}		C0801017 試験		海外試験 ^{a)}		海外試験 ^{a)}	
併用の有無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
評価例数	1	62	171	148	55	8	188	131	117	202
すべての有害事象	1 (100.0)	54 (87.1)	96 (56.1)	107 (72.3)	49 (89.1)	6 (75.0)	104 (55.3)	99 (75.6)	65 (55.6)	138 (68.3)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.6)	7 (4.1)	6 (4.1)	1 (1.8)	0	7 (3.7)	6 (4.6)	4 (3.4)	9 (4.5)
死亡以外の重篤な有害事象	0	1 (1.6)	2 (1.2)	7 (4.7)	1 (1.8)	0	3 (1.6)	6 (4.6)	2 (1.7)	7 (3.5)

発現例数（発現割合（%））

本剤の投与終了後に使用された場合は併用ありとして集計した。

C0801017 試験においてモルヒネが併用された患者はなかった。

a) DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験の併合

個別の有害事象については、C0801017 試験でフェンタニル併用の有無別の低血圧の発現割合は併用あり集団で 50.9% (28/55 例) 及び併用なし集団で 37.5% (3/8 例) と併用あり集団で高値を示したものの、海外臨床試験においては併用あり集団で 5.9% (11/188 例) 及び併用なし集団で 16.8% (22/131 例) と併用なし集団で高値を示しており、フェンタニルの併用の有無で低血圧の発現リスクに明らかな差異は認められていない。

機構は、以下のよう考える。

医療現場においては他の鎮静薬や鎮痛薬と本剤との併用が想定されるが、C0801017 試験では、治験薬投与開始から治験薬投与終了後 24 時間までの間、治験薬以外のデクスメデトミジン、レスキュー薬以外のミダゾラム及びフェンタニル、他の鎮静薬及び鎮痛薬（フェンタニル持続投与、動脈管管理のための非ステロイド抗炎症薬及び血栓予防のためのアスピリンを除く）、筋弛緩剤の持続投与の併用を禁止する等の規定を設けたため（7.R.1.1 参照）、本剤の開発段階では日本人小児患者でこれらの薬剤を併用した際の安全性について十分な情報が得られていない。これまでに国内外で実施された本剤の臨床試験成績からは、本剤単独使用時と比較してこれらの薬剤の併用時にリスクが上昇する傾向は認められないものの、国内の診療ガイドライン（麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版第 4 訂. 日本麻酔科学会; 2015）において、多剤併用の鎮静は呼吸抑制のリスク因子である旨が記載されていることも踏まえ、製造販売後には併用時の安全性について情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のよう説明している。

人工呼吸中の患者では、苦痛を軽減し安静を得るために鎮静薬や鎮痛薬の投与が必要となる。本邦において、集中治療における小児の鎮静薬として承認されている薬剤はミダゾラムのみであるが、その効能・効果は集中治療における人工呼吸中の鎮静に限定されている。標準的な教科書及び国内の診療ガイドライン¹⁹⁾において、本剤は、小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する薬剤として位置付けられている。また、C0801017 試験において、小児の集中治

19) Nelson textbook of pediatrics 20th edition. Elsevier; 2016.、Smith's anesthesia for infants and children Ninth edition. Elsevier; 2017.、Rogers' textbook of pediatric intensive care Fifth edition. Wolters Kluwer Health; 2016.、小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 日本循環器学会; 2012. 麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版第 4 訂. 日本麻酔科学会; 2015

療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する本剤の有効性が示され、安全性は管理可能であったこと（7.R.1及び7.R.2参照）等から、本剤は、小児の集中治療及び人工呼吸管理における鎮静に対する新たな治療選択肢となると考える。また、効能・効果は、成人と同様に「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」とすることが適切であると考ええる。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、並びに以上の申請者の説明を踏まえ、本剤を小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する治療選択肢の一つとして位置付けること、並びに本剤の効能・効果を申請どおり「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」とすることは可能と判断した。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように説明している。

C0801017 試験の被験者の対象年齢は、本邦の小児集中治療専門医を対象とした本剤の使用実態調査において、本剤が使用されている年齢が、修正在胎 45 週以上 6 歳未満が最も多く、次いで 6 歳以上 17 歳未満、修正在胎 36 週以上 45 週未満であった一方で、修正在胎 36 週未満への使用は非常にまれであり、さらに、修正在胎 45 週未満における本剤のニーズは明らかではなかったことを踏まえて、「修正在胎 45 週以上 17 歳未満」と設定した。

C0801017 試験における用法・用量のうち、本剤の投与開始速度は、上記の小児集中治療専門医を対象とした使用実態調査において概ね 0.2~0.8 µg/kg/時であったこと、及び成人の承認用法・用量では、初期負荷投与の有無に関わらず投与開始速度の下限が 0.2 µg/kg/時と設定されていることを踏まえ、0.2 µg/kg/時と設定した。また、維持投与速度の上限は、成人に承認用法・用量（0.2~0.7 µg/kg/時）で本剤を投与した際の血漿中デクスメドミジン濃度と同程度となるよう、修正在胎 45 週以上 6 歳未満で 1.4 µg/kg/時、6 歳以上 17 歳未満で 1.0 µg/kg/時と設定した（6.R.1 参照）。なお、本剤の成人に対する投与では、用法・用量において初期負荷投与を設定しているが、小児では初期負荷投与を行うことにより血圧上昇等の循環動態への影響が懸念されたことから、初期負荷投与を設定しなかった。

上記のように設定された用法・用量で実施された C0801017 試験の結果、いずれの年齢別集団（修正在胎 45 週以上 12 カ月未満、12 カ月以上 24 カ月未満、2 歳以上 6 歳未満、及び 6 歳以上 17 歳未満）においても同様に有効性が示され（7.R.1、表 8 参照）、C0801017 試験に組み入れられた修正在胎 46 週~14 歳の小児において本剤は有効であること、並びに安全性及び忍容性について臨床的に大きな問題がないことが確認された。加えて、C0801017 試験で得られた小児の平均血漿中本薬濃度は成人での平均血漿中本薬濃度と同程度であり（6.R.1 参照）、C0801017 試験での設定用法・用量の適切性が薬物動態の観点からも確認されたため、本剤の用法・用量を以下のとおり設定した。

申請用法・用量（今回追加分）

通常、6 歳以上の小児には、デクスメドミジンを 0.2 µg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2~1.0 µg/kg/時の範囲で持続注入する。

通常、修正在胎 45 週以上 6 歳未満の小児には、デクスメデトミジンを 0.2 µg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2~1.4 µg/kg/時の範囲で持続注入する。

機構は、本剤の用法・用量について、さらに以下の点を検討した。

7.R.4.1 投与速度の調節方法について

機構は、C0801017 試験における本剤の維持投与の開始速度及び上限速度の設定、並びに投与状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C0801017 試験では、本剤の投与開始速度として 0.2 µg/kg/時、また、投与速度の上限として修正在胎 45 週以上 6 歳未満では 1.4 µg/kg/時、6 歳以上 17 歳未満では 1.0 µg/kg/時と規定された (6.R.1 参照)。本剤投与に際しては、用いられたシリンジポンプの表示単位に合わせて単位の変換が必要だったこと等から、0.18~0.23 µg/kg/時の範囲で投与が開始された。また、本剤の最大投与速度の分布は表 17 のとおりであった。修正在胎 45 週以上 6 歳未満では 27.5%、6 歳以上 17 歳未満では 50.0%の被験者が治験実施計画書で規定した上限投与速度で投与されていたが、いずれの年齢層においても治験実施計画書の上限投与速度を上回る速度で投与された被験者はいなかった。なお、2 例で投与過誤が認められ、1 例では、本来 0.20 µg/kg/時 (0.9 mL/時) で投与を開始すべきであったが、単位の変換を誤ったことにより 0.23 µg/kg/時 (1.0 mL/時) で投与され、別の 1 例では、本来 0.19 µg/kg/時 (0.5 mL/時) で投与を開始すべきであったが、臨床開発モニターが治験コーディネーターに誤った指示を伝えたため 0.22 µg/kg/時 (0.6 mL/時) で投与された。当該 2 例について、規定を上回る速度で投与開始したことに起因する有害事象は認められなかった。

表 17 本剤の最大投与速度の分布 (C0801017 試験)

対象集団 (評価例数)	修正在胎 45 週以上 6 歳未満 (51 例)	6 歳以上 17 歳未満 (12 例)
	最大投与速度 (µg/kg/時)	
0.5 以下	5 (9.8)	2 (16.7)
0.5 超 1.0 以下	21 (41.2)	10 (83.3)
1.0 超 1.4 以下	25 (49.0)	0
最大投与速度で投与された例数 ^{a)}	14 (27.5)	6 (50.0)

該当例数 (該当割合 (%))

a) 修正在胎 45 週以上 6 歳未満では 1.35 µg/kg/時以上、6 歳以上 17 歳未満では 0.95 µg/kg/時以上で投与された被験者を集計した。

最大投与速度別での有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、投与速度によって被験者数の少ない部分集団があるため比較には限界があるものの、投与速度別で本剤の安全性に明らかな差異は認められなかった。

表 18 最大投与速度別の主な有害事象の発現状況 (C0801017 試験)

最大投与速度 (µg/kg/時)	修正在胎 45 週以上 6 歳未満 (51 例)			6 歳以上 17 歳未満 (12 例)	
	0.5 以下	0.5 超 1.0 以下	1.0 超 1.4 以下	0.5 以下	0.5 超 1.0 以下
評価例数	5	21	25	2	10
悪心	0	1 (4.8)	1 (4.0)	2 (100)	3 (30.0)
低血圧	3 (60.0)	9 (42.9)	10 (40.0)	2 (100)	7 (70.0)
徐脈	0	11 (52.4)	7 (28.0)	0	2 (20.0)
嘔吐	0	0	4 (16.0)	1 (50.0)	4 (40.0)
発熱	0	4 (19.0)	0	1 (50.0)	1 (10.0)
呼吸抑制	1 (20.0)	4 (19.0)	7 (28.0)	1 (50.0)	4 (40.0)
高血圧	0	0	0	1 (50.0)	0
激越	0	6 (28.6)	1 (4.0)	0	0
アシドーシス	1 (20.0)	0	0	0	0
急性腎障害	1 (20.0)	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (20.0)	0	0	0	0
気道浮腫	0	3 (14.3)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

最大投与速度別のいずれかの投与集団で発現割合が 10% を超えた事象

機構は、C0801017 試験における本剤の投与速度の調節に係る規定、及び実施状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C0801017 試験では、投与開始速度を維持投与速度下限の 0.2 µg/kg/時に設定したことから、適切な鎮静を得るために速やかな投与速度の上昇が必要な場合があると考えられ、医学専門家の「医療現場においては、約 10 分間で 0.3 µg/kg/時の増加を目途に増量している」との見解を参考に、「0.1 µg/kg/時あたり 3~4 分又はそれ以上の時間で緩徐に増加させる」と設定した。C0801017 試験では 2 例を除き全例で当該規定が遵守されていた²⁰⁾ ことから、成人と同様に、患者の状態に合わせて投与する旨及び緩徐に投与する旨を注意喚起する。

また、本剤については長期投与後における離脱症状に注意する必要がある、長期投与時には漸減することを推奨する報告 (Crit Care Med 2010; 38: S231-43、JAMA 2009; 301: 489-99) もあること等から、C0801017 試験では「本剤の投与が 24 時間を超える場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により本剤の投与速度を漸減することを考慮する。漸減する場合は、例えば、本剤を約 4 時間以上かけて徐々に減速すること」と設定した。C0801017 試験で 24 時間を超えて本剤を投与された被験者は 7 例²¹⁾ であり、いずれも治験責任医師又は治験分担医師の判断で漸減が行われなかった。これらの被験者において投与終了後に新たに発現又は悪化した有害事象は、激越 (2 例)、発熱及び気道浮腫 (各 1 例) であり、いずれも本剤との因果関係は否定されているが、小児においても本剤の離脱症状に関する報告があること (Crit Care Med 2010; 38: S231-43) 等から、成人と同様の注意喚起が必要と考える。

機構は、C0801017 試験においてレスキュー鎮静薬としてミダゾラムを投与する要否は、最大投与速度までの範囲内で本剤の投与速度を調整した後に判断することが望ましい旨が規定されていたことを踏まえ、治験薬投与開始から投与 24 時間又は人工呼吸終了までの期間にミダゾラムの投与がなされた 14 例の被験者について、上記の規定に基づき本剤の投与速度を調節した上でミダゾラムの投与がなされていたのか説明するよう申請者に求めた。

20) 当該規定を遵守しなかった 2 例のうち 1 例は主要評価項目を達成し、もう 1 例は未達成であった。

21) 持続投与時間は 72 時間以内 6 例、72 時間超 1 例であった。

申請者は、以下のように説明した。

C0801017 試験では、「投与速度を増加する場合 0.1 µg/kg/時又はそれ以上の増加が可能であるが、0.1 µg/kg/時あたり 3~4 分又はそれ以上の時間で緩徐に増加させること」と規定されたが、レスキュー鎮静薬の投与が必要な状況は患者が不穏状態にある等、早急な鎮静が必要であるため、当該規定に従って時間をかけて本剤を最大投与速度まで上昇させることができない被験者も想定された。そのため、C0801017 試験では、レスキュー鎮静薬を投与することの要否は「SBS スコアの成績及び治験責任医師又は治験分担医師の判断」に基づくこととし、本剤を最大投与速度まで上昇させた後にレスキュー鎮静薬の必要性を判断することは「望ましい」とした。C0801017 試験の結果、レスキュー鎮静薬であるミダゾラムの投与を受けた 14 例中 9 例は本剤の投与速度を最大投与速度まで上昇させた後にミダゾラムが投与されていた。残りの 5 例については、本剤を最大投与速度にする前にレスキュー鎮静薬が投与されていたが、レスキュー鎮静薬投与開始直前の SBS スコアはいずれも 1（落ち着きがなく、おとなしくしていることが難しい）又は 2（不穏）であることから、レスキュー鎮静薬を投与する際の規定を遵守した上でミダゾラムが投与されたと考える。

7.R.4.2 小児に対する初期負荷投与について

機構は、本剤は成人に対し初期負荷投与を設定しているが、小児では初期負荷投与を行うことにより血圧上昇等の循環動態への影響が懸念されたことから設定しなかったと申請者が説明していることについて、詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は、低用量では中枢性 α_2 受容体を介する交感神経抑制による血圧低下作用が優位となり、高用量では血管平滑筋の末梢性 α_2 受容体を介する血圧上昇作用が優位となることが知られており、血圧上昇作用が降圧作用を上回る血漿中本薬濃度は 1.9~3.2 ng/mL と報告されている（Anesthesiology 2000; 93: 382-94、Br J Anaesth 2017; 119: 211-20 等）。小児を対象に初期負荷投与（本剤 0.05~1.00 µg/kg、10~20 分）を行い、薬物動態が検討された 4 つの海外臨床試験（CHOP 試験、DEX-08-01 試験、DEX-09-08 試験及び DEX-11-01 試験）では、138 例中 13 例の被験者において、初期負荷投与中に血漿中本薬濃度が 1.9 ng/mL を超えていた。海外 6 試験（DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験）の併合解析で、初期負荷投与中に発現した有害事象で最も多く認められたのは高血圧 11 例（3.4%）であり、維持投与中に最も多く認められた有害事象も高血圧 27 例（8.5%）であった。一方、初期負荷投与を行わなかった C0801017 試験での高血圧の発現は 1 例（1.6%）のみで、有効性に関しても十分な鎮静効果が認められた。

また、国内の診療ガイドライン（小児期心疾患における薬物療法ガイドライン、日本循環器学会; 2012、麻酔薬及び麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版第 4 訂、日本麻酔科学会; 2015）において小児では通常初期負荷投与を行わない旨が推奨されていること、小児を対象に本剤を投与した複数の臨床報告（Pediatr Crit Care Med 2010; 11: 39-43、臨床麻酔 2005; 29: 1616-9 等）では初期負荷投与を行わず維持投与から開始されていること等も踏まえ、リスクベネフィットのバランスを考慮し、小児の申請用法・用量においては初期負荷投与を設定しないこととした。

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明、並びに C0801017 試験で得られた有効性及び安全性の成績(7.R.1 及び 7.R.2 参照)等を踏まえ、小児患者に対する本剤の用法・用量を、申請用法・用量どおり設定することは可能と判断した。ただし、投与開始速度については、C0801017 試験において投与過誤が認められたことから、医療現場において適切な投与速度で本剤の投与がなされるよう、資材等を用いて注意喚起する必要がある。

また、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、初期負荷から維持開始速度への移行に関する注意喚起を成人患者に限定すること、並びに集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する本剤の持続投与期間について、成人患者(120 時間)と同様に、小児患者では 72 時間を超える使用経験が少ない旨を注意喚起することについても可能と判断する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査として、使用実態下において、小児に対する「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」を目的として本剤を使用した場合の安全性の検討を目的に、本剤を使用する小児患者(修正在胎週数 45 週以上 18 歳未満)を対象として、調査期間を 2 年 6 か月間、目標症例数を 100 例、観察期間を本剤投与開始から ICU を退室するまで(ただし、本剤投与終了後 24 時間以内に ICU を退室した場合は、可能な限り投与終了 24 時間後まで観察する)とする特定使用成績調査を計画している。

機構は、以下のように考える。

C0801017 試験の成績等を踏まえると、小児を対象とした本剤の製造販売後調査において、以下の点を検討する必要がある。

- 低血圧、徐脈及び呼吸抑制の発現状況
- 術式別及び診療科別での本剤の安全性
- 新生児に本剤を投与した際の安全性
- 他の鎮静薬及び鎮痛薬併用時の安全性
- 24 時間を超えて本剤を投与した際の安全性

これらの検討内容の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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た。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD5.3.5.2.1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな

影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用療法に係る規定の不遵守）

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する本剤の有効性は示され、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考える。本剤は、小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での議論を踏まえて、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。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 10 月 19 日

1. 申請品目

- [販 売 名] ①プレセデックス静注液 200 µg 「ファイザー」
②プレセデックス静注液 200 µg 「マルイシ」
③プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ 「ファイザー」
④プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ 「マルイシ」
- [一 般 名] デクスメデトミジン塩酸塩
- [申 請 者] ①③ファイザー株式会社
②④丸石製薬株式会社
- [申請年月日] ①②平成 29 年 12 月 20 日
③④平成 30 年 4 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議では、専門委員から、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の考えを支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- C0801017 試験の対象患者の多くは ASD 閉鎖術又は VSD 閉鎖術の手術例であり、小児心臓血管外科領域の比較的軽症例に被験者が限られた可能性がある。また、C0801017 試験で評価された患者の術式からほとんどの患者が人工心肺を使用していたと考えるが、通常、人工心肺を使用している患者では、人工心肺を使用していない患者と比較して手術中のフェンタニルの投与量が多くなる傾向があることから、人工心肺の使用の有無が術後 24 時間前後での鎮静薬の投与状況に影響した可能性がある。以上のように、心臓血管外科手術以外の手術例については本剤の有効性のデータが限られており、心臓血管外科手術の手術例についても C0801017 試験で評価された術式が限られていたことから、製造販売後調査において引き続き本剤の有効性を検討すべきである。

機構は、小児患者に対して本剤を申請用法・用量で投与した際の診療科別での有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児を対象として実施された本剤の海外臨床試験（DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験）の併合データにおいて、診療科別の有効割合は表 19 のとおりであり、診療科別で本剤の有効性に明らかな差異は認められなかった。

表 19 診療科別の治験薬投与開始から投与 24 時間までの期間にミダゾラム（レスキュー鎮静薬）の投与を必要としなかった被験者^{a)}の割合（有効割合）（海外 6 試験）

診療科	心臓血管外科	小児科	小児外科	小児脳神経外科
有効割合 [95%CI] (例数/評価例数)	54.4 [45.2, 63.2] (62/114)	69.1 [59.3, 77.4] (67/97)	62.5 [51.5, 72.3] (50/80)	50.0 [15.0, 85.0] (2/4)

DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験及び DEX-11-01 試験の併合（海外 6 試験におけるレスキュー鎮静薬としてのミダゾラムの投与、及び治験薬の鎮静・鎮痛評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用に関する規定は、C0801017 試験における規定とは異なる。）

a) 本剤が少なくとも 6 時間以上投与された被験者

また、機構は、フェンタニルの投与量が本剤の有効性に及ぼす影響、並びに術式別及び人工心肺の使用の有無別でのフェンタニルの投与量の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C0801017 試験における、フェンタニルの総投与量別での本剤の有効割合は表 20 のとおりであり、フェンタニルの総投与量が 15 µg/kg 以下の集団における有効割合は、15 µg/kg 超 30 µg/kg 以下及び 30 µg/kg 超の集団と比較して低かったが、フェンタニルを併用しなかった被験者における有効割合 [95%CI] は 80.0% [36.0, 98.0] (4/5 例) であったことを踏まえると、フェンタニルの総投与量が本剤の有効性に及ぼす影響は大きくないと考える。

表 20 フェンタニルの総投与量別の治験薬投与開始から投与 24 時間又は人工呼吸終了（いずれか早い方）までの期間にミダゾラム（レスキュー鎮静薬）の投与を必要としなかった被験者の割合（有効割合）（FAS、C0801017 試験）

フェンタニル総投与量	15 µg/kg 以下	15 µg/kg 超 30 µg/kg 以下	30 µg/kg 超
有効割合 [95%CI] (例数/評価例数)	59.1 [38.7, 76.8] (13/22)	87.5 [62.7, 97.8] (14/16)	88.9 [66.0, 98.1] (16/18)

フェンタニルが投与された 58 例（うち 55 例は持続投与、3 例はレスキュー鎮痛薬のみとしての投与）を解析対象とし、フェンタニルの用量の単位が mL/時又は µg/時として収集された 2 例は解析から除外した。
フェンタニルの総投与量は治験薬投与開始から治験薬投与終了 24 時間後までに投与された量とした。

C0801017 試験における術式別でのフェンタニルの投与量について、被験者間でのばらつきは大きいものの、総投与量の中央値 [最小値-最大値] (µg/kg) は VSD 閉鎖術単独 (30 例) で 18.38 [1.2-12755.3]、VSD 閉鎖術を含む手術 (7 例) で 12.21 [4.6-63.1]、ASD 閉鎖術単独 (13 例) で 17.87 [3.6-13821.4]、その他の手術 (11 例) で 28.62 [10.9-12649.7] であり、術式別でのフェンタニルの投与量に明らかな差異は認められなかった。なお、C0801017 試験において人工心肺の使用の有無に関する情報は収集しなかったことから、人工心肺の使用の有無別でのフェンタニルの投与量の差異及び本剤の有効性を精査することは困難であった。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のように考える。

小児を対象として実施された海外臨床試験では、申請用法・用量とは異なる用法・用量で本剤が投与されたものの、心臓血管外科とそれ以外の診療科の小児患者間で本剤の有効性に明らかな差異は認められていないこと（表 19 参照）から、心臓血管外科以外の診療科であっても、集中治療下で鎮静を必要とする小児患者に対して本剤の有効性は期待できる。ただし、C0801017 試験で

は、心臓血管手術以外の待機手術例は組み入れられなかったこと、手術中のフェンタニルの投与量が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性が否定できないこと（表 20 参照）等から、本剤の医薬品リスク管理計画における有効性に関する検討事項として「小児における術式別及び診療科別の有効性」を設定した上で、他の鎮静薬及び鎮痛薬の有無並びにそれらの投与量が本剤の有効性に及ぼす影響も含め、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

1.2 安全性について

専門協議では、専門委員から、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の考えを支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 診療科別での安全性の差異が明らかでないこと、24 時間以上投与した患者に限られること等を踏まえると、添付文書の警告において、小児に対する本剤の投与に際しては小児の集中治療に習熟した医師が使用する旨を注意喚起すべきである。
- C0801017 試験に組み入れられなかった新生児に対する本剤の投与について、特に在胎週数が短い場合には成長の未熟性により術後に無呼吸発作を起こしやすいことから、呼吸抑制又は循環抑制の発現に十分に注意する必要がある。
- C0801017 試験では、鎮静薬又は鎮痛薬との併用を制限する規定により、本剤の臨床使用時に想定されるこれらの薬剤との併用時における安全性について十分な情報が得られていないことから、これらの薬剤との併用時には、呼吸抑制、徐脈、低血圧等の発現に対して注意喚起するとともに、厳重なモニタリング下で併用すべきである。また、本剤の初期負荷投与が行われないことから初期の鎮静効果が不十分となり、ミダゾラム等の併用が必要となる可能性がある等の理由から、本剤の臨床使用時には他の鎮静薬又は鎮痛薬との併用が多くなると考えるが、他の鎮静薬又は鎮痛薬との併用が本剤の安全性に及ぼす影響については、製造販売後においても引き続き検討するとともに、検討結果は定期的に公表すべきである。

機構は、本剤の臨床試験成績を基に、在胎週数が短い新生児に本剤を投与したときの呼吸抑制及び血行動態の変化に関連する有害事象の発現状況の差異を説明した上で、新生児に対して本剤を申請用法・用量で投与することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

修正在胎 28 週以上 44 週以下の新生児を対象とした海外臨床試験（DEX-09-08 試験及び DEX-11-06 試験）において、呼吸抑制に関連する有害事象として、正期産新生児（在胎 37 週以上、以下同様）で無気肺、新生児無気肺及び減呼吸（各 1 例）、早産新生児（在胎 22 週から 37 週未満、以下同様）で無気肺及び酸素飽和度低下（各 1 例）が認められた。血行動態変化に関連する有害事象として、正期産新生児で頻脈（1 例）、早産新生児で徐脈、拡張期低血圧及び高血圧（各 1 例）が認められた。呼吸抑制及び血行動態変化の両方に係る有害事象として、早産新生児で心肺停止（1 例）が認められた。なお、徐脈、心肺停止及び酸素飽和度低下（いずれも同一被験者）を除いていずれの有害事象も非重篤であり、拡張期低血圧と高血圧を除いて治験薬との因果関係は否定された。したがって、正期産新生児及び早産新生児に本剤を投与したときの呼吸抑制及び血行動態の変化に関連する有害事象の発現状況に明らかな差異は認められていない。

C0801017 試験の組入れ基準は修正在胎 45 週以上 17 歳未満とされたことから、修正在胎 44 週未満の新生児については、本剤を申請用法・用量で投与したときの有効性及び安全性は不明である。したがって、正期産新生児及び早産新生児を含むすべての新生児に本剤を投与することは適切ではないと考えることから、申請用法・用量においては、「新生児」ではなく、本剤の投与対象となる最低年齢として「修正在胎 45 週」と表記することとした。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のように考える。

本剤の小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が、血圧、心拍数、呼吸数等の適切なモニタリング及び定期的な鎮静評価を行い、有害事象の観察や管理、用量調節等を含む適切な対応がなされるのであれば、本剤の安全性は許容可能であると考えことから、添付文書の警告欄において、小児への投与に際しては小児の集中治療に習熟した医師が使用する旨を注意喚起することが適切である。

新生児への本剤の投与について、修正在胎 45 週以上の患者を組み入れることが規定された C0801017 試験の成績を基に本剤の有効性が示されたこと等を踏まえると、修正在胎 45 週未満の患者に対して本剤の投与を推奨することはできないが、修正在胎 45 週以上の新生児（出生後 28 日までの時期にある児）に対して本剤が投与されることから、製造販売後において、新生児に本剤を投与した際の安全性及び有効性について情報収集する必要がある。

他の鎮静薬又は鎮痛薬と本剤との併用時における安全性については、審査報告 (1) の「7.R.2.5 本剤と他の鎮静薬又は鎮痛薬併用時の安全性について」の項に記載したとおり、製造販売後に情報収集することに加えて、中間解析を実施し、他の鎮静薬又は鎮痛薬を併用した際の安全性について速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

機構は、以上のように、添付文書の警告の項において、小児への投与に際して小児の集中治療に習熟した医師が使用する旨を注意喚起すること、並びに製造販売後調査において他の鎮静薬又は鎮痛薬を併用した際の安全性等を検討する中間解析を実施し、得られた結果を速やかに医療現場に情報提供することを申請者に指示し、申請者はこれらに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において専門委員から、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は支持された。

1.4 用法・用量について

専門協議では、専門委員から、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の考えを支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 添付文書において、小児患者では 72 時間（3 日間）を超える本剤の使用経験が少ない旨を注意喚起することとされているが、24 時間を超えて本剤を小児患者に投与したときの臨床成績は限られていることを踏まえ、24 時間を超えて本剤を小児患者に投与する場合の注意喚起とすべきである。
- 用量の変更にあたっては、鎮静及び鎮痛の評価を慎重に行うことが重要である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のように考える。

24 時間を超えて本剤を小児患者に投与したときの安全性について、C0801017 試験では 7 例で 24 時間を超えて本剤が投与され、そのうち 1 例でのみ 72 時間を超えて投与されたこと、及び小児を対象としたいずれの海外臨床試験においても 24 時間を超えた本剤投与は許容されなかったことを踏まえると、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項における、小児患者において 72 時間（3 日間）を超える使用経験が少ない旨の注意喚起は、小児患者において 24 時間（1 日間）を超える使用経験は少ない旨と変更することが適切である。

本剤の用量の変更については、C0801017 試験では、患者が十分な鎮静状態に到達していないと医師が判断した場合等に投与速度を上昇することが許容され、上昇幅 0.1 µg/kg/時あたり 3～4 分又はそれ以上の時間で緩徐に調節する旨が規定されたことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、小児患者において本剤の投与速度を上昇させる場合の調節方法の目安を、C0801017 試験での当該規定を基に注意喚起する必要がある。

機構は、以上のように、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意において、小児患者において 24 時間（1 日間）を超える使用経験は少ない旨、及び小児患者における本剤の投与速度を上昇させる場合の調節方法の目安に加えて、審査報告（1）の「7.R.4.2 小児に対する初期負荷投与について」の項に記載したとおり、小児に対して初期負荷投与を行った臨床試験において高血圧が高頻度に認められたことから、小児での初期負荷投与は行わない旨を注意喚起することを申請者に指示し、申請者はこれらに従う旨を回答した。

また、機構は、申請用法・用量における「修正在胎 45 週以上 6 歳未満の小児」との記載について、本剤と同様の位置付けで使用されるミダゾラムの用法・用量における修正在胎に関する記載を参考として、「修正在胎（在胎週数＋出生後週数）45 週以上 6 歳未満の小児」と変更するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討及び専門協議での議論を踏まえ、以下について検討することが可能となるよう、製造販売後調査の計画を見直すよう申請者に求めた。

- 低血圧、徐脈及び呼吸抑制の発現状況
- 術式別及び診療科別での本剤の安全性及び有効性
- 新生児に本剤を投与した際の安全性及び有効性
- 他の鎮静薬及び鎮痛薬併用時の安全性
- 24 時間を超えて本剤を投与した際の安全性

申請者は、以下のように説明した。

いずれの検討事項についても確実な情報収集が可能となるよう対応する。目標症例数については、C0801017 試験における本剤との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合を踏まえた低血圧、徐脈及び呼吸抑制の検出可能性、医療現場における他の鎮静薬及び鎮痛薬の併用状況等を考慮して 100 例と設定する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 21 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 徐脈 低血圧 呼吸抑制 高血圧 高血糖 離脱症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 房室ブロック 心停止 痙攣 コルチゾール抑制 低体温 虚血性心疾患 頻呼吸 	<ul style="list-style-type: none"> 小児における他の鎮静薬及び鎮痛薬併用時の安全性 小児に 24 時間を超えて使用した場合の安全性 小児における術式別及び診療科別の安全性
有効性に関する検討事項		
小児における術式別及び診療科別の有効性		

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（小児） 特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（小児）による情報提供 医療従事者向け情報提供資材（小児）の作成及び配布

表 23 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下において、小児に対する「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」を目的として本剤を使用した場合の安全性等の検討
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤を使用する小児患者（修正在胎週数 45 週以上 18 歳未満）
観察期間	本剤投与開始から ICU を退室するまでとする。ただし、本剤投与終了 24 時間後より前に ICU を退室した場合には、可能な限り投与終了 24 時間後までに観察された有害事象を調査票に記載し、有害事象は可能な限りその転帰が明らかになるまで観察する。
予定症例数	100 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、身長、体重、原疾患、既往歴、合併症、手術の有無、手術名、人工心肺の使用の有無、ASA 分類、手術開始及び終了日時、ICU 入室及び退室日時、人工呼吸器の開始及び終了日時、人工呼吸器の設定状況等） 本剤の投与状況（投与開始日時及び速度、投与速度変更日時及び速度並びに理由、投与終了日時及び理由） 併用療法（薬剤名、用量、投与開始及び終了日時、投与理由） 有害事象の発現状況

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	表 7	在胎 28 週以上 44 週以下	<u>修正</u> 在胎 28 週以上 44 週以下
8	表 7	在胎 28 週以上 36 週未満	<u>修正</u> 在胎 28 週以上 36 週未満
9	脚注 4)	在胎	<u>修正</u> 在胎
10	下から 8 及び 9		
11	11		
11	1	初期負荷投与量 0.2 µg/kg、維持投与量 0.2 µg/kg/時	初期負荷 <u>用量</u> 0.2 µg/kg、維持 <u>用量</u> 0.2 µg/kg/時
18	下から 4	新生児（在胎期間 28 週以上 1 カ月齢未満）	新生児（ <u>出生後 28 日までの時期にある児</u> ）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

(変更なし)

[用法・用量]

1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

通常、成人には、デクスメデトミジンを $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として $0.2\sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する（維持投与）。また、維持投与から開始することもできる。

通常、6歳以上の小児には、デクスメデトミジンを $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、 $0.2\sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する。

通常、修正在胎（在胎週数+出生後週数）45週以上6歳未満の小児には、デクスメデトミジンを $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、 $0.2\sim 1.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

通常、成人には、デクスメデトミジンを $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として $0.2\sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ASA	American Society of Anesthesiologists	米国麻酔学会
ASD 閉鎖術 単独	—	心房中隔欠損閉鎖術の単独手術
AUC _{0-∞}	Area Under Concentration-time Curve up to infinity	0 から無限大までの血中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL _w	Weight-adjusted Clearance	体重補正したクリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CPB	Cardiopulmonary Bypass	心肺バイパス術
C _{ss}	Steady State Concentration	定常状態時の血中濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GC-MS	Gas Chromatograph-Mass Spectrometry	ガスクロマトグラフ質量分析
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICU	Intensive Care Unit	集中治療室
LC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NEO	Indicator Variable for Neonates	新生児を示すフラグ
PONV	Post Operative Nausea and Vomiting	術後悪心・嘔吐
PPK	Population Pharmacokinetic	母集団薬物動態
Q	Intercompartmental Clearance	コンパートメント間クリアランス
SBS	State Behavioral Scale	—
SD	Sprague Dawley	—
s/pCPB	status post Cardiopulmonary Bypass	心肺バイパス術後
t _{1/2}	Elimination Half-Life	消失半減期
UGT	Uridine diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UMSS	University of Michigan Sedation Scale	—
V _c	Volume of Distribution of the Central Compartment	中心コンパートメントの分布容積
V _d	Volume of Distribution	分布容積
V _{d,w}	Weight-adjusted Volume of Distribution	体重補正した分布容積
V _p	Volume of Distribution of the Peripheral Compartment	末梢コンパートメントの分布容積

VSD 閉鎖術 単独	—	心室中隔欠損閉鎖術の単独手術
VSD 閉鎖術 を含む手術	—	心室中隔欠損閉鎖術及び他手術の同時手術
$V_{ss,w}$	Weight-adjusted Volume of Distribution at Steady State	体重補正した定常状態時の分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
フェンタニ ル	—	フェンタニルクエン酸塩
本剤	—	プレセデックス静注液 200 μg 「ファイザー」、同静注液 200 μg 「マルイシ」、プレセデックス静注液 200 $\mu\text{g}/50\text{ mL}$ シリンジ「ファイザー」、同静注液 200 $\mu\text{g}/50\text{ mL}$ シリンジ「マルイシ」
本薬	—	デグスメデトミジン塩酸塩