

有効性については、評価例数 38 例中 2 例が判定不能とされたが、他は全て「支障無く手術は施行できた」とされた。判定不能例のうち 1 例は、担当医が治験実施計画で規定された用量は、10mg/kg/時であり、それ以上の用量を用いることは出来ないと解釈し、10mg/kg/時の用量では、麻酔維持期の麻酔深度調節を適切に行うことは出来ないと判断し中止に至った症例、もう 1 例は、シリンジポンプの投与速度単位の入力ミスにより初期維持期投与速度 10mg/kg/時(47mL/時)よりも低い投与速度 10mL/時で投与されていた症例(投与約 90 分後より適正な投与法に正した)であった。後者については血圧上昇、心拍数増加を認めたが、ジアゼパム投与が行われ、適正な投与量に正した後、副作用として低血圧がみられたものの、手術は無事終了した。

就眠量の平均(±標準偏差、最小値～最大値)は 1.92 ± 0.441 (0.2～3.1) mg/kg であった。

有害事象は 38 例中 22 例(57.9%) 30 件発現した。うち副作用発現例は 12 例(31.6%)で、11 例が低血圧であった。副作用として低血圧 11 件、徐脈 1 件、血管痛 1 件が見られた。また、臨床検査値においては、多くの異常変動を認めたが、本薬との関連が疑われたものはなかった。

副作用として低血圧が多数見られたことについて考察された。先の「全身麻酔の導入及び維持」の承認申請時に実施された麻酔維持用量検討試験(麻酔と蘇生 29: 45, 1993)では、低血圧がフェンタニル及び酸素併用群 123 例中 6 例に見られたのに対し、本試験では 38 例中 11 例と多かった理由は、フェンタニルの初期量が多かったこと、併用筋弛緩薬が異なっていたこと、高齢者が多かったこと、有害事象・副作用の扱いが異なったこと(麻酔維持用量検討試験では収縮期血圧 60mmHg 等の基準に基づいて副作用を判断したが、今回の試験では、麻酔中血圧が低下し、昇圧剤を用いた場合には全て有害事象とし、うち本薬との因果関係を否定出来なかったものは副作用とした)が原因と考察されている。これらのことから、ディプリバンの前投与としてフェンタニルは注意して使用すべきであると考察された。

(4) ディプリバン TCI 使用経験無作為化非盲験試験

ディプリフェューザー TCI システムを用いてディプリバンを投与したときの麻酔(導入、維持)における有効性、安全性、麻酔深度調節性及び薬物動態を検討するとともに、年齢及び前投薬の有無での比較を行うことを目的として、20 歳以上の男女で、ASA クラス I、II の症例 60 例を対象とした試験を実施した。年齢 20 歳以上 65 歳未満、年齢 65 歳以上の各層で、前投薬ジアゼパム 5mg (p.o.) を導入の約 1 時間前に投与する群と前投薬なしの群に割付を行い、計 4 群で検討した。全 60 例のうち 5 例が有効性、安全性共に不採用となった。

全ての群で支障無く手術が施行できたため有効率は 100%であった。就眠時の目標血中プロポフォール濃度は平均(±標準偏差、最小値～最大値) 3.15 ± 0.533 (3.0～6.0) μ g/mL であり、若年者では 3.28 ± 0.737 μ g/mL、高齢者では 3.04 ± 0.189 μ g/mL であった。これらのことから、申請者は、通常成人の推奨就眠時の目標血中プロポフォール濃度は 3.0～6.0 μ g/mL、

高齢者についてはそれより少ない目標血中濃度で投与することが推奨されるとしている。就眠量は $1.1 \pm 0.35 (0.7 \sim 2.6)$ mg/kg、若年者では 1.2 ± 0.42 mg/kg、高齢者では 1.0 ± 0.25 mg/kg であった。就眠までの時間は、全例で $106.0 \pm 70.86 (25 \sim 353)$ 秒、若齢者で 137.3 ± 79.95 秒、高齢者で 78.1 ± 47.67 秒と高齢者で短かかった。実測血中プロポフォール濃度と予測血中プロポフォール濃度の相関は $r=0.809$ 、切開直前の目標血中濃度、実測血中濃度の平均（±標準偏差）は若年者・前投薬無し群で $2.68 \pm 0.381 \mu\text{g/mL}$ 、 $4.13 \pm 0.910 \mu\text{g/mL}$ 、若年者・前投薬あり群で $2.70 \pm 0.777 \mu\text{g/mL}$ 、 $4.16 \pm 1.974 \mu\text{g/mL}$ 、高齢者・前投薬無し群で $2.54 \pm 0.424 \mu\text{g/mL}$ 、 $3.05 \pm 0.888 \mu\text{g/mL}$ 、高齢者・前投薬あり群で $1.88 \pm 0.582 \mu\text{g/mL}$ 、 $2.30 \pm 0.746 \mu\text{g/mL}$ であった。薬物動態モデルの評価については、PE（Performance Error：{実測値－予測値}×100/予測値）は 18.82%であり、海外の Swinhoe らの報告 16.2%（Anaesthesia, 53(suppl. 1):61, 1998）等と同程度であった。

有害事象は 55 例中 41 例（74.5%）64 件、副作用は 33 例（60.0%）38 件認められた。副作用は、低血圧 27 件、徐脈 5 件、血管痛 4 件、期外収縮 1 件、 γ -GTP 上昇 1 件であった。低血圧の内訳は若齢者 7 例、高齢者 20 例で、そのうち昇圧剤（エフェドリン）を必要とした症例は若齢者群で 7 例中 4 例に対し、高齢者群では 20 例中 19 例であった。臨床検査値においては多くの異常変動を認めたが、本薬との関連が疑われたものは γ -GTP が 1 例 1 件であった。

フェンタニルを前投与された ASA I、II の導入時における通常成人の推奨目標血中プロポフォール濃度は $3.0 \sim 6.0 \mu\text{g/mL}$ であった。また、維持時における推奨目標血中プロポフォール濃度は $2.0 \sim 5.0 \mu\text{g/mL}$ であった。目標血中プロポフォール濃度は併用する鎮痛薬により影響を受けることから、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目標血中プロポフォール濃度を調節すべきと考えられた。なお、低血圧が副作用として多く認められ、特に高齢者に多かったが、使用経験試験 におけるのと同様の理由（フェンタニル初期用量の違い、併用筋弛緩薬の違い、高齢者が多かったこと、有害事象・副作用の取扱い方の違い）が考察された。ディプリバンの前投与として、フェンタニルは注意して使用すべきであり、高齢者ではより低いプロポフォール目標血中濃度で麻酔導入・維持をするべきであると考察された。

< 審査センターにおける審査の経緯 >

審査センターでは、本キット製品の臨床評価にあたり、提出された資料構成の妥当性、システムに組み込まれる薬物動態モデルのソフトウェアとしての評価、ディプリフューザー-TCI ポンプのハードウェアの側面からの評価、従来法との違いの明確化といった観点から審査を行った。

薬物動態モデル（Marsh モデル）の評価は、モデルの妥当性、薬物動態パラメータが国内外で同じかの検討（へ項参照）に加え、薬物動態モデルの予測性能を安全性の側面から評

価することが重要である。さらに、新しい投与方法としての評価においては、本システムを用いることで懸念される安全性に関わる問題点を明らかにし、その上で臨床現場に従来の投与方法との違いについて情報を提供することが必要であると判断し、これらについて申請者の見解を尋ねた。

(1) 提出された資料の構成が適切かどうかの検討

ディプリフューザーTCI システムにはプロポフォルの代表的な薬物動態モデルである Marsh モデルが用いられているが、このモデルに用いられる薬物動態学的パラメータは外国人の試験結果から得られたものである。これについて、日本人患者における予測性の確認を含めた薬物動態検討の必要性、及び本申請において検討された患者数が十分であるかについて説明を求めた。

申請者は次のとおり回答した。

まず本システムの開発にあたり、それぞれの母集団ごとに異なった薬物動態モデルを選ぶ方法と、薬物動態モデルを標準化し臨床試験により異なった母集団や患者群でのこのモデルの推奨目標血中濃度を確認する方法とが考えられたが、前者の場合同じ目標血中濃度の設定値に対して異なる薬剤量を投与するシステムが複数開発される可能性が生じること、一方、後者であれば本システムを上市した国ですべてのディプリフューザーTCI ポンプの規格が同一となり、有効性・安全性の情報が共有できる等のメリットがあることから、共通の薬物動態モデルを採用することとした。

本薬の薬物動態については、日本人健康人、欧米人健康人、欧米人患者間での類似性が認められていることから Marsh モデルの予測性能は日本人と欧米人で類似していることが予想される。また、本薬の薬物動態は患者間変動が大きく、従来の投与方法でも個人間変動に対処すべく用量調節が必要とされていることから、目標血中濃度の初期推奨値から目標血中濃度の設定を調節することで临床上十分に有効な麻酔が得られる場合には、母集団ごとに異なった薬物動態モデル・パラメータを設定する必要はないと考えた。

そのため、本邦で実施された臨床試験では、日本人と欧米人間で薬物動態パラメータの平均値がどの程度異なるかを確認することを目的とはせず、日本人患者における Marsh モデルの予測性能の程度を把握することを目的とした。なお、薬物動態パラメータの異同を検討することは本来の目的ではないが、検出力の観点から本試験の症例数が十分であることは確認されている。

審査センターは、提出された資料が適切か否かについてより詳細に検討した。その経緯を以下に示す。

(2)安全性の側面からの薬物動態モデルの評価

1) 薬物動態モデルと副作用の関係について

審査センターは、本システムを用いた場合に予測血中プロポフォール濃度より実測血中濃度が高くなる傾向が見られたことと循環動態の変動が本システムによる投与で多く見られたこととの関係、及び臨床現場で用いられる際の影響について説明を求めた。

申請者は、循環動態と血中濃度との関係について考察するため、実測血中濃度と予測血中濃度の差の予測血中濃度に対する百分率 (Performance Error; PE)、あるいはその個人内での中央値 (MDPE) と、低血圧・徐脈の関連を検討し、次のとおり回答した。

投与前・投与終了時の 2 ポイント以外は血圧・心拍数の測定時期と採血時期は異なっており、PE と循環動態との関係を直接把握するのは困難であるため、PE の経時的な変動のプロファイルが低血圧又は徐脈を発現した症例と未発現症例とで異なるかどうか、及び MDPE の値でサブグループ化した場合の各グループにおける低血圧又は徐脈の発現頻度を検討した。MDPE 値によるサブグループ化は MDPE が±10~20%を越えないことが望ましいと海外で推奨していることから、-20%、20%を閾値とする 3 群とした。

その結果、低血圧については、発現の有無で PE の経時変化が異なる傾向は認められず、MDPE と低血圧発現の関係も見られなかった。一方、徐脈についても、発現症例が 3 例のみであったものの、これら 3 例については PE の経時プロファイルは未発現症例と差がなかった。また、MDPE との関係では、MDPE が-20%より小さいサブグループでの徐脈の発現は 2 例中 1 例、一方実測血中濃度の方が高くなる 20%より大きいサブグループで 13 例中 2 例であった。目標血中濃度と実測血中濃度のずれが生じることは注意すべき点であるが、TCI システムを用いた場合も手動による投与方法と同様に患者の臨床症状に合わせて投与量は調節されることとなる。

以上の回答に対し、審査センターでは、薬物動態モデルへの当てはまりが著しく悪い症例がないこと、個人内変動が大きく変動する症例がないことを確認するため、相対値である PE あるいはその要約指標である MDPE のみでなく濃度に基づく評価を行い、予測血中濃度と実測血中濃度の乖離に対する体重との関係、年齢等他の背景要因との関係を確認するよう求めた。その際、個人内変動と個人間変動の影響を区別し、設定された目標血中濃度との関係、乖離が大きい症例の背景に系統的な傾向が見られるか否かについても考察が可能か尋ねた。

申請者は次のように回答した。臨床試験データをもとに、実測血中濃度と予測血中濃度との差を確認したところ、その範囲はおよそ $-3\mu\text{g/mL}$ から $+4\mu\text{g/mL}$ の範囲であった。性別、年齢、身長、体重、ASA クラス、既往歴の有無、術前合併症の有無、臨床的にこの差に影響を及ぼすと考えられる採血時期、投与前クレアチニン、投与前 GOT、投与前 GPT との関係、個体効果を変量効果とした混合効果モデルにより検討したところ、採血時期、体重、既往歴の有無、術前合併症の有無、投与前 GOT の影響が示唆されたため、散布図によりさらに検討を行った。しかし、これらの項目と実測血中濃度と予測血中濃度との差と各項目の関連性は個々のデータが広く分布しているため明らかな傾向は認められなかった。

年齢との関係についても明確な傾向は確認されなかった。また、実測血中濃度と予測血中濃度の乖離が大きい症例として、差の絶対値 $3\mu\text{g/mL}$ 以上を基準とし背景要因の検討を行ったところ、この基準で選択された症例は 4 例で、共通する背景要因としては 4 例全てで既往歴があることのみであった。

審査センターは、高齢者においては薬物動態が非高齢者と異なる可能性があり、年齢を共変量としていない Marsh モデルを用いる本システムでは予測血中濃度よりも実際の血中濃度が高くなる可能性があるため、特に心血管系副作用の発現率が高齢者で高くなることを懸念した（高齢者においては副作用発現頻度が高かった（本邦での試験結果及び海外の報告（Dundee et al. *Anesthesia* 41, 482-485 1986））。しかし、臨床試験の結果からは、高齢者、低体重の患者等において実測血中濃度が予測血中濃度よりも著しく高くなる傾向は見られなかったこと、また、著しく問題となる有害事象も見られなかったことから、審査センターは、申請者の回答を了承した。なお、高齢者における用量調節の必要性は、使用上の注意に既に記載されている。

ただし、「既往歴あり」の症例については、実測血中濃度と予測血中濃度の乖離が大きい 4 症例に限らず、全症例を対象とした場合においてもわずかに実測血中濃度が高い傾向が見られたことには注意が必要であると判断する。

2) 設定（目標）濃度と実際の濃度との差について

審査センターは、特に設定濃度（目標血中濃度）を変更した直後に、一時的にであっても予測血中濃度と実測血中濃度との間に大きな乖離が見られるか否かについて説明を求めた。

申請者は、目標血中濃度を上げた場合と下げた場合で追従性にわずかな差はあるものの、いずれの場合であっても、臨床試験の結果から、ある目標血中濃度を設定したときの血中濃度の変化は、異なる患者に対して、あるいは同一患者において異なる時間に対して必要とされる血中濃度の変動の幅よりも小さいと考えられ、臨床上問題はないと回答された。

審査センターは回答を了承した。

3) 長時間投与の影響について

審査センターは、長時間投与を継続した場合に、心拍出量の変動している患者では CL 一定としたモデルに基づいた予測から外れてくる可能性、また、長時間投与することで消失半減期が延長する可能性について考察を求めた。

申請者は、欧米で行われた臨床試験から Marsh モデルの予測性能は 3.3~6.3L/分程度の心拍出量の変動には大きな影響を受けないことが示されていること、しかし、プロポフォルの CLTB は肝血流量に依存するため、心疾患や開心術等によりさらに心拍出量が減少した場合には影響を受ける可能性が考えられたため、ディプリフューザー TCI 機能の使用の有無に関わらず、循環器障害及び循環血量減少のある患者に投与する場合には患者の全身状態

を慎重に観察しながら、目標血中濃度（TCI 投与法）又は投与速度（従来投与法）を調整するよう注意を喚起しているとの回答がなされた。

審査センターは、本剤及び本システムが臨床で用いられるであろう投与時間範囲において、循環動態以外の患者の薬物動態パラメータが大きく変動することはないと考えられるため、臨床試験において経験のある投与継続時間、薬物動態に関する情報提供が適切に行われれば問題ないと判断した。

4) 薬物動態モデルの総合評価

以上、ディプリフューザーTCI システムに用いられている Marsh モデルの予測性能について、実測血中濃度と予測血中濃度には乖離が見られるものの、臨床試験の結果に基づく考察から、臨床上許容可能な範囲であったと判断できる。なお、本システムによるディプリバンの投与は目標血中濃度を設定し投与するものではあるが、本剤は、実測血中濃度の情報をもとに投与設計を行うような薬剤ではない。逆にこのような薬剤の性質が本システムの安全性を確保する上での必要条件となっていることに注意が必要であり、本システムは薬物動態モデルを用いることにより薬剤本来の安全性上の問題点を克服するものではなく、また薬剤本来の有効性を高めるものではないことについて、適切な情報提供が必要であると考えらる。

(3)TCI システムの安全性について

1) TCI システムと従来法の安全率の比較について

審査センターは、TCI 使用経験試験の安全率は (40.0% (22/55))、試験対象、除外基準、前投薬・鎮痛薬の扱い、副作用の取り扱いが同様であった PFS 使用経験試験の安全率 (57.9% (22/38)) に比べ、有意差はないものの ($p=0.089$ 、 χ^2 検定) 低いことについて説明を求めた。

申請者は、65 歳未満の若齢者と 65 歳以上の高齢者のサブグループ毎に比較を行ったところ、「副作用なし」の症例の割合は、若齢者においては TCI 試験 59.3%(16/27)、PFS 試験 75.0%(18/24)、高齢者においてはそれぞれ 21.4%(6/28)、28.6%(4/14)であり、TCI 試験において安全率が低かったこと、全評価例数中の高齢者の割合が TCI 試験で高かったこと (TCI 試験 51%、PFS 試験 37%) を回答した。高齢者では安全率が低かったことから、添付文書中にディプリフューザーTCI を使用する際には、高齢者、ASA III 及びIVの患者、衰弱患者には成人より低い目標血中濃度で投与を開始するよう注意喚起していると回答している。

審査センターは、TCI の使用の有無による差に比べ、高齢者と若齢者間における安全率の差の方が大きいことから、この問題はディプリバンそのものの特性によるところが大きいと考える。しかし、いずれの年齢層でも TCI ポンプ使用時の安全率が低かったことから、本ポンプ使用に伴う固有の安全性の問題が生じる可能性がないか確認を行う必要がある。

2) TCI ポンプの許容誤差について

TCI システムによる本薬の投与に含まれる誤差は、薬物動態モデルと個別患者の薬物動態間の違いに基づく誤差と、TCI ポンプ吐出量と薬物動態モデルがポンプに指示する投与量との違いに基づく誤差の二つに大別できる。審査センターは、後者について、定速注入時のポンプの最大誤差が 3%であるのに対し、TCI モードにおける許容誤差が 5%とされていることについて、この基準の妥当性を説明するよう求めた。

申請者からの回答は次のとおりであった。TCI モードによる注入時には注入速度が頻回に変更されること、また、(ポンプの形状、モーターの性能等により) 加速の程度が限定されていることを考慮し、許容誤差は 5%と設定された。(この許容誤差には 1%ディプリバン注を充填したシリンジのばらつきに起因する誤差を含むと考えている。) 本邦の TCI 使用経験試験において得られた患者におけるパフォーマンスエラー (PE) の中央値 (MDPE) が 19%程度であったことから、システム全体の誤差に占めるポンプの誤差は小さいと考えた。

また、薬物動態モデルの制御アルゴリズムからの指示にポンプが追従するまでのタイムラグを埋め合わせるため、また、ポンプの設計の違いに対しポンプの吐出量の再現性を確保するため、吐出量をモニターし、モデルから導かれる理想的な投与量との比較を行い、通常は 20 秒以内にこの差が埋め合わせられるよう注入速度が調整される。さらに、ポンプのモーター駆動をモニターする機能により、所定の投与量・投与速度からの 20%以上の誤差が 10 秒以上持続した場合、ポンプを停止し、ハードウェアの異常に伴う過量投与を防ぐようになっている。以上から、ディプリフューザーTCI 装置の吐出性能は臨床的に許容出来るものと申請者は考えた。

審査センターでは、個別誤差要因のシステム全体の誤差に占める相対的な大きさのみの観点から妥当な基準であると判断することは早計であり、仮に安全性の面で望ましくない状況が重なった場合において、この誤差が上乘せされたとしても患者への投与量が臨床上許容される範囲内に留まることが重要と考えた。その上で個別の誤差要因の許容範囲が適切な設定であるか否かの検討を行うよう求めた。

申請者は、これに対し、投与開始直後を除いて、臨床試験で得られた最大のパフォーマンスエラーが生じた状況を想定した血中濃度に基づく考察を行い、問題は生じないとされた。

審査センターは、以上の回答を了解した。なお、投与開始直後においては投与速度が速いため注意が必要であるが、本システムでは投与速度の上限が予め設定できる仕様となっている。

3) 目標血中濃度を「表示」することの妥当性について

通常のポンプでは、機器に表示される投与速度等の数値はその精度が一定の規格で設定され、使用者が設定 (入力) した速度で薬剤を吐出 (出力) するが、本システムの場合、

示されている目標血中濃度は①ポンプの誤差（ハードウェアに起因する誤差）に加え、②個体間の変動、③目標血中濃度を変更することで生じる変動（ソフトウェアに起因する変動）、④投与開始からの時間経過に起因する個体内の変動の影響を受ける。また、⑤一定の目標血中濃度を示している場合においてもポンプの吐出量は投与開始からの時間（正確には投与量と患者の体重）に依存して逐次変わるため、機器の入力情報としての目標血中濃度は、一定の出力に対応していない。そのため、同一患者に本システムを用いた場合であっても時間経過と共に表示されている目標血中濃度の意味合いは③、④あるいは⑤の影響により変化することから、（通常の意味では）精度及び挙動の担保が出来ない単位を明示することに問題はないか尋ねた。

申請者は、TCI ポンプに所定の評価条件で目標血中濃度を入力したときの1%ディプリバン注の吐出量が一定となるよう、ポンプの吐出性能を標準化していること、一方で、薬物動態モデルと個別患者の薬物動態間の違いに基づく誤差については、臨床試験による検討で許容可能なものであったことから、現在の仕様に問題はないとの見解を示した。

審査センターは、以下の点についての情報提供が必要であると考え、申請者の回答に問題はないと判断している。すなわち、本システムを利用した場合には、投与速度を設定（入力）することで薬剤注入量（出力）が一律に把握できる従来の機器と、目標血中濃度の設定（入力）に対する薬剤注入量（出力）が投与開始からの総投与量・患者の体重に依存して経時的に変化する本機器との違いを明確にするための情報提供、特にボラス投与ののち麻酔維持のためポンプを用いる従来法と異なり、本システムを用いた場合には投与開始直後にボラス投与されることが明確になるよう、標準的な患者における時間経過と投与速度の関係についてのグラフを使った情報提供が必要ではないかと考える。

なお、本機器は目標血中濃度に加え、逐次その時点での注入速度が表示される仕様となっており、また、予定される注入速度の変化を予め確認する機能が設けられている。申請者は、2種類の投与方法の比較、TCI法による血中濃度の予測性能、TCIと従来法の相互切り替えに関する留意事項、使用中のモード切替による事故を防ぐための留意事項、小児にはTCI法を用いないこと等について添付文書中に情報提供するとしている。

4) ディプリフェューザーTCIシステムの総合評価

申請者からは主として従来法との類似点が説明され、本システムによる投与方法について、有効性の観点からは、申請者の主張は了承できると考える。ただし、本機器が適切に臨床現場で使用されるためには、従来法との相違点を明確にするための情報提供が必要であると判断している。申請者の予定している情報提供が適切か専門協議で確認することとした。

(4) 用法・用量について

審査センターは、用法・用量の記載について、従来の投与方法では投与速度の情報が示さ

れているのに対し、TCI では血中濃度の情報が基本となっていることから、従来の記載との関係を尋ねた。

申請者は、麻酔の維持に限定すると、従来投与方法による麻酔維持中の投与速度及び予測血中濃度（計算値）は TCI 法による投与速度（麻酔医が入力した目標血中濃度に基づき TCI ポンプが送出したであろう値）及び予測血中濃度（計算値）とでそれぞれ類似すること、目標血中濃度を用いて投与を行った場合と従来法で総投与量は同様であることから、添付文書中に示される TCI 法の目標血中濃度の推奨値は、従来の推奨用量を本質的には変わらない別の形（表現）で示したものであるとしている。

審査センターは、本邦での臨床試験成績から、実測血中濃度と目標血中濃度との関係が検討されていること、提示されている目標血中濃度において有効性が確認されていること、安全性についても忍容可能であると考えられることから、本システムが適切に使われることが前提ではあるが、用法・用量の設定については問題ないと判断した。

なお、申請時の用法・用量について、記載の整備が行われている（下記の下線部の削除）。

2) ディプリフューザーTCI 機能を用いる投与方法（シリンジキットのみを使用）

ディプリフューザーTCI ポンプのディプリフューザーTCI 機能を用いて投与すること。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があった（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、本申請製剤のキット製品としてのメリットが示されたものと判断する。また、別途医療用具として承認申請されている TCI ポンプを用いた用法・用量による投与により、従来の投与方法と臨床上同等の有効性・安全性が示されたと判断する。

TCI ポンプを用いた投与方法については、薬物動態の観点及び操作法の観点からの従来法と

の相違点、注入ポンプの操作ミス等による過量投与等の問題が起きないようにするための注意、小児への使用の禁止等の安全性に関する注意等を、わかり易く、適切な形で使用者に伝えることが必要である。これらの点に関する検討を専門協議で行い、問題がないと判断された場合には本キット製品及び追加される用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成13年2月5日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

審査センターは、専門委員の指摘を踏まえ、以下の点について申請者に対応を求めた。

添付文書（案）の「目標血中濃度」という表現から、本システムを用いることにより「所定の血中濃度が自動的に達成される」という誤解を与える恐れはないかという点について申請者の見解を求めた。

申請者は、薬物動態モデルを利用した TCI システムによる全身麻酔は、研究を目的として臨床使用されており、「目標血中濃度」という用語を用いることによる誤解の可能性は少ないと考えるが、添付文書及び医薬情報担当者による通常の活動に加えて「ディプリフューザー解説書」による情報提供を行い、この投与法が適正に使用されるよう注意喚起を行っていくことを述べた。また、添付文書（案）について、血中濃度の実測値と予測値の散布図に血中濃度の個体差に関する記載を追加し、また、投与方法別の累積投与量に加えて TCI 法における時間と投与速度との関係を示す図を追加すると回答した。

国内及び海外臨床試験における予測性能の検討において、いずれも実測値が予測値を上回る傾向を示した理由について説明することを求めた。

申請者は、本システムに組み込まれた薬物動態モデル（「Marsh」モデル）による血中濃度が実測値と比較して過少予測されるのは、個々の患者と薬物動態モデルによる平均的患者との全身クリアランスの差に起因すると考えると述べた。

本回答について、実測値と予測値の差の原因が「Marsh」モデルと当該患者のクリアランスの違いであるならば、バイアスを生じる可能性の高いパラメータ値を使用せず当該患者のポピュレーションにふさわしいクリアランス値を選択すべきではないかという点について、再度申請者の見解を求めた。

申請者は、血中濃度の予測性能を向上させるために最適な薬物動態モデルを検討する必要性について、明らかに優れた予測性能を与える薬物動態モデルが報告された場合には、本システムに組み込む妥当性について今後も検討していくことを考えている旨を述べた。最近の報告では、母集団薬物動態試験法等の手法を用いた検討により、年齢、体重等を共変量として組み込んだ薬物動態モデルを用いることで偏りが小さくなり、予測性能が改善されることが報告されていることも踏まえて^{1,2)}、これら共変量を組み込んだ薬物動態モデルを適用したときの臨床成績及び予測性能を検討する予定である旨を回答した。

資料 中の「予測性能が不良な被験者においても麻酔深度を管理し易いことを示唆していた。」との記載の根拠を尋ねた。

申請者は、実測値と予測値との間の偏りの程度は麻酔科医が患者の全身状態を観察しながら適切に目標血中濃度を調節することで補完することが可能であり、この偏りが一旦補完され目標血中濃度の設定値と個々の患者における麻酔深度の関係がある程度把握されれば、その後、目標血中濃度の設定の変更と呼応して実測値が推移していたこと、また、予測性能と安全性（低血圧及び徐脈発現）との間には明らかな関係は示されなかったことを説明した。以上を踏まえ、資料 の記載が「予測性能が不良な患者においても、麻酔科医が目標血中濃度を調節することで、麻酔深度を管理し得るものと考えられた。」に改められた。

日本人と欧米人との間で、本薬の体内動態、薬力学的作用及び推奨用量に差が認められないと結論されているが、用法・用量（案）では日本における目標血中濃度を英国やドイツ等と異なり、若干低い値に設定している点について説明するよう求めた。

申請者は、日本におけるディプリバンの用法・用量（案）に示した目標血中濃度は、国内使用経験試験成績 を基に設定し、一方、英国やドイツでは海外で実施した複数の臨床試験の結果に基づいて設定したが、日本及び海外で実施した臨床試験の試験デザインが一部異なっていたことが主な理由であるとする旨を述べた。

（へ項の参考公表学術論文）

- 1) Schnider TW et al.: Anesthesiology, 88: 1170-1182 (1998)
- 2) Schüttler J, Ihmsen H: Anesthesiology, 92: 727-738 (2000)

審査センターは、専門委員の意見を踏まえて、これら回答について確認し、さらに、本キットの限界や危険性を明確にし適正使用を図るために、薬物動態や操作法の観点から適切な情報提供に努めるとともに、より予測性能の高い薬物動態モデル改良のための検討を続けることを指導した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 亜酸化窒素を併用した場合の本剤の用量について

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、酸素・亜酸化窒素混合ガスと本剤を併用した場合に、本剤の麻酔維持用量が低下することが知られており、用量設定が試験結果等に基づいて適切に行われているか確認した。

申請者は次のとおり回答した。

- ① 併用時の本剤の使用量については、本成分自体の承認申請の際に実施された試験で既に検討済みであり、酸素・亜酸化窒素群では酸素のみ群に比して、本剤の用量は低かった（麻酔維持における至適投与速度の平均 ± 標準偏差: 酸素・亜酸化窒素群: 5.7 ± 1.8 mg/kg/時、酸素のみ群: 7.0 ± 2.3 mg/kg/時）。

- ② 今回 TCI 法で実施された試験は、酸素・亜酸化窒素混合ガス併用下で行われたが、そこでの本剤使用量は、①の試験とほぼ同様であった。
- ③ 同様の検討結果が海外文献でいくつか報告されており、いずれも亜酸化窒素の併用で本剤の必要量が 25%程度減少することを示していた (Davidson JAH. et al., Acta. Anaesthesiol. Scand., 37: 458-64, 1993, Stuart PC. et al., Br. J. Anaesth., 82: Suppl 1, 1999 等)。
- ④ 使用上の注意において、全身麻酔剤 (亜酸化窒素等) を併用する場合には目標血中濃度を低くする旨の注意喚起を行っている。

審査センターは提出された回答を了承した。

(2) 有効性、有用性評価の方法について

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、有用性に関する実験研究予備実験の結果、調製順序と製剤種類 (アンプル/バイアルと PFS の別) との間に交互作用が見られたことから、交互作用の内容に対する考察と、その考察の結果、有用性に関する実験研究本実験の試験計画にあたってどのような検討がなされたのか尋ねた。

申請者は、交互作用の原因を実験者の PFS に対する習熟度と考えたことを示した。その上で、①PFS が日常的に使用されれば調製順序の影響は減少し、製剤種類の効果が示されると考えたこと、②本実験は「PFS 製剤の作業効率・利便性についての調査」を目的としていたこと、さらに、③予備実験で交互作用が見られたものの有用度評価にあたっては操作時間が大きな要因を占めると考えられ、本実験で製剤種類、調製順序を固定しても評価可能と判断したことを回答した。

この回答に対し、交互作用が否定できない状況で調製順序、製剤種類を固定して評価された有用度の妥当性に疑問は残るものの、本実験における有用度評価の位置づけ、及びこの試験の主たる目的である作業時間短縮の評価に関しては実験者を 20 mL アンプルと 20 ml PFS 間、50 mL バイアルと 50 ml PFS 間に無作為割り付けすることで両製剤間の比較の妥当性は担保されていることから、審査センターでは有用性に関する実験研究本実験について初期の目的は達成されていると判断した。

審査センターは、専門委員の意見を踏まえ、PFS 使用経験試験及び TCI 使用経験試験が対照群を置いていない試験であることについて、その妥当性を尋ねた。

申請者は、PFS 使用経験試験はキット製品を臨床使用して問題ないかを判断するための試験であり、既に行われていた有用性に関する実験研究において有用性が示されていると判断したこと、一方、TCI 使用経験試験については TCI 法を日本においても適用可能であることを確認するための試験であるため対照群は必要ないと判断したと回答した。

しかしながら、TCI 使用経験試験では PFS 使用経験試験に比べ安全率が低く、副作用発現頻度が高かったことについてさらに考察を求めた。

申請者は、TCI 使用経験試験で安全性が低かったのは、当該試験では高齢者がより多く組み入れられたことに加えて、亜酸化窒素を併用したことにより本試験の患者群でプロポフォールの麻酔作用が増強され、血圧低下がより多く発現した可能性が考えられるとしている。また、海外における臨床使用経験、文献報告からも TCI ポンプ使用により副作用が発現しやすくなる可能性（あるいはその要因）は報告されていないことから、TCI ポンプを使用することにより副作用が発現しやすくなるとは考えていないとの見解が示された。

審査センターでは、申請者が本剤及び TCI システムに関する適切な情報提供を行い、その上で本剤が使用される限りにおいて、この回答は妥当であると判断した。

なお、審査センターは、市販後に行われる予定の情報提供文書（添付文書、ディプリフューザー解説書等）の内容が、審査段階での指摘を反映したものであることを最終的に確認した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、本キット製品及び追加される用法・用量を承認して差し支えないと判断した。本件は医薬品第一部会に報告する。