

審議結果報告書

令和5年2月6日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] プレセデックス静注液200 μ g「ファイザー」、同静注液
200 μ g/50mLシリンジ「ファイザー」
[一般名] デクスメデトミジン塩酸塩
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和4年3月30日

[審議結果]

令和4年10月28日に開催された医薬品第一部会において、別添資料のとおり指摘がなされ、継続審議とされた。

その後、令和5年1月27日に開催された医薬品第一部会において、別添資料に基づき審議された結果、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5年10カ月とされた。

[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。

プレセデックス静注液に係る医薬品第一部会でのご指摘及び対応について

令和5年1月20日

1. 品目概要

販売名	プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」、同静注液 200 μ g/50 mL シリンジ「ファイザー」
一般名	デクスメドミジン塩酸塩
申請者	ファイザー株式会社
申請年月日	令和4年3月30日
効能・効果	小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

2. 前回の医薬品第一部会におけるご指摘

令和4年10月28日に開催された医薬品第一部会において、主に以下に示した内容のご指摘がなされ、次回以降の医薬品第一部会で改めて審議することが適切と判断された。

- 本邦で実施された治験では、プレセデックス静注液（以下、「本剤」）で効果不十分時のレスキュー薬としてプロポフォールのみが許容されていたが、本邦の臨床現場で本剤を使用する場合、主に一般の小児科医が使用することが想定されるため、効果不十分時のレスキュー薬としてプロポフォールが使用されることはほとんどないと想定される。このため、プロポフォール以外の鎮静薬との併用時の安全性を含めて情報を整理する必要がある。
- また、本邦における治験担当医師は小児麻酔科又は麻酔科の医師であり、治験での環境と本邦の臨床現場での医療環境の乖離を考慮しても、本邦の臨床現場で本剤を安全に使用できるのか、関連学会との協議内容も示した上で、安全対策の妥当性を説明する必要がある。
- 小児を対象に本剤 4.0 μ g/kg を 10 分かけて投与した試験の 2 例で重大な呼吸抑制が報告されていること、及び当該情報に基づき治験計画立案時に投与時間（投与速度）について申請者と米国食品医薬品局（以下、「FDA」）との議論があったことを踏まえ、治験における本剤の投与時間（投与速度）が選択された理由がわかる情報を医療現場に提供することが適切である。

3. 対応

上記 2 の前回の医薬品第一部会におけるご指摘を踏まえ、本剤とプロポフォール以外の鎮静薬を併用するときの安全性及び治験での環境と本邦の臨床現場での医療環境の乖離も踏まえた安全対策について以下に示す。また、申請者と関連学会との協議結果及び関連学会から周知予定の内容についても示す。さらに、治験計画立案時の投与時間（投与速度）の選択に関する申請者と米国 FDA との議論及び必要と考える対応についても示す。

(1) 本剤と他の鎮静薬を併用するときの安全性について

1) 治験時と本邦の臨床現場で想定される併用鎮静薬の種類について

核磁気共鳴画像法（以下、「MRI」）検査を受ける小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）（以下、「治験」）においては、併用可能な鎮静薬としてプロポフォールが設定されていた。一方、本邦の医療現場では、小児の検査時の鎮静に係る効能・効果を有している静脈鎮静薬は存在しないものの、本剤単剤では処置又は検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合は、プロポフォール以外の静脈鎮静薬（バルビツール酸系薬剤、ミダゾラム等）と併用されることが多いと想定される。

2) プロポフォール以外の静脈鎮静薬との併用時の安全性について

本邦の臨床現場において、本剤と併用されることが多いと想定される静脈鎮静薬（バルビツール酸系薬剤、ミダゾラム等）との併用時の安全性データとして、以下の情報が得られており、これらの概要を別紙に示す。

- 小児を対象に本適応に対する申請用法・用量とほぼ同用量の本剤とミダゾラム、フェンタニル又はバルビツール酸系薬剤を併用投与した論文報告（3報）
- 本剤の海外第Ⅳ相試験（DEX-10-16 試験）の非侵襲性の処置及び検査群でのミダゾラム又はフェンタニル併用時の安全性データ
- 集中治療下の小児を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験におけるミダゾラム又はフェンタニル併用時の安全性データ
- 集中治療下の小児を対象とした本剤の特定使用成績調査におけるミダゾラム併用時の安全性データ

一部のデータは適応症や用法・用量が異なるものの、これらの安全性データからは、本剤とバルビツール酸系薬剤又はミダゾラム等を併用した際の安全性上の重大な懸念は示唆されていなかった。

ただし、プロポフォール以外の静脈鎮静薬と本剤を併用する場合であっても、治験におけるプロポフォールとの併用時と同様に、鎮静合併症、具体的には循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現リスクが高まることが想定されることから、(2)以降に記載するような安全対策を行う必要がある。

なお、(3)に記載のとおり、本剤を本適応に使用するにあたり、麻酔科医等の専門医を除きプロポフォールの追加投与は推奨されないことが、関連学会から注意喚起される予定である。

(2) 治験と本邦の医療環境の乖離も踏まえた安全対策について

1) 治験と本邦の医療環境の乖離について

治験では、本邦においては小児麻酔科又は麻酔科の医師が治験担当医師であったが、

本邦の臨床現場では一般の小児科医が本剤を使用して鎮静を実施することが想定される。

小児患者のMRI検査のための鎮静をより安全にするための基準を示すことを目的に、公益社団法人日本小児科学会、一般社団法人日本小児麻酔学会及び一般社団法人日本小児放射線学会が共同で、「MRI検査時の鎮静に関する共同提言」（日児誌 2020; 124: 771-805）（以下、「共同提言」）をとりまとめている。本剤を使用する施設の医療設備及び医療体制について、治験では、共同提言での推奨内容と同様に、蘇生に必要な物品を準備するとともに、鎮静中は患者の監視に専念できる医師又は看護師を配置した上で、心拍数、呼吸数、末梢動脈血酸素飽和度（以下、「SpO₂」）、血圧、呼気終末二酸化炭素濃度（以下、「EtCO₂」）及び心電図の継続的なモニタリングが行われていた。しかしながら、本剤を本適応で使用する本邦の臨床現場では、共同提言にて推奨されているバイタルサインの監視、患者の監視に専念する人員の配置、緊急時設備の配置、緊急時のバックアップ体制の整備を実施していない施設も存在することが想定される（日児誌 2017; 121: 1920-9）。

また、本剤の効果不十分時に併用される鎮静薬について、上記(1)1)のとおり、治験ではプロポフォールのみが併用されていたが、本邦の臨床現場ではプロポフォール以外の静脈鎮静薬（バルビツール酸系薬剤、ミダゾラム等）と併用されることが想定される。

2) 具体的な安全対策の内容について

本剤と他の静脈鎮静薬を併用する場合を含めて、循環動態及び呼吸状態に関する有害事象が発現する等、緊急を要する事態が生じた場合に速やかに適切な対処がなされるように安全対策が講じられる予定である。

詳細を以下に示す。

i) 添付文書（別添資料1）による注意喚起

「1. 警告」の項において、「本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること」を注意喚起する。

「7. 用法及び用量に関連する注意」の項及び「8. 重要な基本的注意」の項において、共同提言での推奨内容に沿って、呼吸・循環管理を行えるよう準備するとともに、患者管理に専念する医療従事者をおき、SpO₂、呼吸数、心拍数（脈拍数）、血圧、心電図、EtCO₂等をモニタリングする旨を注意喚起する。また、本剤で効果不十分な場合に、他の鎮静剤を追加投与する場合は、鎮静作用、循環動態及び呼吸状態への作用が増強し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、患者の全身状態を注意深く観察し、慎重に投与する旨を注意喚起する。

「17. 臨床成績」の項において、プロポフォールは小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静の適応は有していない旨を注意喚起する。

ii) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（別添資料2）による情報提供

添付文書の記載を補足する点も含めて、小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静管理のポイント（対象となる処置又は検査、鎮静薬の要否を判断することの必要性、設備や人員等の医療体制、鎮静深度と評価方法等）、本剤投与前、投与中及び投与後の注意事項（推奨される監視項目等）について、共同提言や「安全な鎮静のためのプラクティカルガイド（2022年6月改訂版）」（公益社団法人日本麻酔科学会; 2022.）等の関連学会が発出している指針の推奨内容を網羅した医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、情報提供を行う。適正使用ガイドにおいては、低年齢の患者は解剖学的、生理学的にも未熟であり、新生児、乳児では呼吸に関する合併症の割合が高いことについても注意喚起がなされる予定である。また、本剤単剤で十分な鎮静効果が得られない場合の対処法及び他の鎮静薬併用時の注意点については、下記(3)にて記載する関連学会から周知予定の文書を参考に注意喚起を行う。

なお、共同提言において、MRI検査を実施するにあたり、検査依頼医は、患者家族に対して、鎮静薬の副作用リスクを含む説明と同意取得を行う必要がある旨が記載されており、本資材においても当該内容が情報提供される。患者家族が鎮静薬を使用することについて不安や疑問を感じる場合は、主治医である検査依頼医と十分に相談することが重要である。

iii) 適正使用推進プログラム（別添資料3）の実施

本剤の適正使用を推進するために、適正使用推進プログラムを実施する。当該プログラムでは、上記(2)1)における治験と本邦の臨床現場での本剤使用時の医療環境の乖離を最小限とするため、適正使用ガイドに基づく解説動画(e-learning)を提供するとともに、共同提言の推奨内容も参考に、申請者が関連学会（公益社団法人日本小児科学会及び一般社団法人日本小児麻酔学会）と協議し、本剤を本適応で適切に使用するための施設、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件（下記参照）を規定した上で、本剤の全納入施設に対して、当該要件を満たした上で本剤を本適応に対して使用するよう注意喚起する。同時に、本剤を本適応に対して使用する予定のある施設では、これら要件に適合していることを製造販売業者の担当者が確認する。以上の活動に加えて、製造販売業者により適正使用に関する実態調査も並行して実施され、これらの活動を通じて、製造販売業者の担当者が、各要件に適合しない状況で本剤が投与されていることを把握した際には、要件に適合した状況で本剤を使用するよう繰り返し依頼する。

<施設要件>

以下のすべてを満たす。

- ①本適応での使用を想定した各種検査室、処置室等において、下記のモニタリング項目が測定可能な設備・機器（MRI検査のための鎮静の場合、MRI対応の設備・機器）を有している。
 - 必須要件：SpO₂、呼吸数、心拍数、血圧及び心電図
 - 推奨要件：EtCO₂

- ②本適応での使用を想定した各種検査室、処置室等（ICU、CCU、NICU 等以外）において、本剤投与に用いるシリンジポンプの使用が可能である。
- MRI 検査の場合は、MRI 対応機種を使用するか、MRI 非対応機種においては、MRI 室外等に設置する等、安全に配慮する。
- ③救急対応が可能で、心肺蘇生ができる体制が整っている。
- 緊急時、蘇生時に必要となる設備・機器がすぐに利用可能であるように準備されている。
 - 緊急時対応チームの構築等、バックアップ体制が整っている。
- ④本剤使用時、以下に示す「鎮静実施医師」及び「患者監視に専念する医療従事者」を配置できる体制が整っている。

<鎮静実施医師の要件>

- ①本剤の投与に精通した医師
- ②本剤による鎮静経験のない医師の場合、以下すべてを満たす。
 - 小児患者に対する救命処置の講習*を受講し、有害事象に対応できる救命処置について熟知しており、実践可能である。
 - 本剤の投与に精通した医師に、事前のコンサルテーションや実施時の立ち合い等の協力を得ることが可能である。
 - ファイザー株式会社が提供する適正使用推進プログラムを受講し、本剤の薬理学的特徴に基づく安全性情報、投与にあたり必要な準備、確認事項について熟知している。

<患者監視に専念する医療従事者の要件>

- 小児患者に対する救命処置の講習*を受講し、有害事象に対応できる救命処置について熟知しており、実践可能である。

※救命処置講習（例）

- 日本小児集中治療研究会及び日本 ACLS 協会が主催する PALS（Pediatric Advanced Life Support）各種コース
- 日本小児科学会が主催する JPLS（Japan Pediatric Life Support；小児診療初期対応）コース

(3) 申請者と関連学会との協議結果及び関連学会から周知予定の内容（別添資料 4）

上記(2) 2) iii)のとおり、本剤を本適応で使用する際の施設、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件の設定にあたっては、関連学会（公益社団法人日本小児科学会及び一般社団法人日本小児麻酔学会）とも協議が行われている。また、本剤の本適応に対する承認取得後、可能な限り速やかに、施設、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件並びに適正使用推進プログラムの周知を含めた適正使用推進への協力依頼が上記学会を通じて行われる予定である。当該協力依頼においては、本剤単剤では処置又は検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合、又は鎮静効

果が減弱した場合の対処法について、以下の内容が周知される予定である。

- 本剤単剤では処置又は検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合の対処法として、他の静脈鎮静薬の追加投与、又は本剤の投与を中止後に他の静脈鎮静薬を投与することが考えられるが、現在本邦で本剤以外に「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」の適応を有する静脈鎮静薬はない。
- 患者によっては、他の静脈鎮静薬を投与せずに、検査又は処置を中止し、延期することも考慮すること。
- 本剤投与開始後に目標とする鎮静レベルに達しない、または鎮静レベルに達した後の効果減弱により、他の静脈鎮静薬を追加投与する場合は、鎮静作用、循環動態及び呼吸状態への作用が増強し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、患者の全身状態を注意深く観察し、慎重にすることが必要であること。
- 本剤が急速に投与されることを避けるため、併用する薬剤は可能な限り本剤とは別の静脈ラインから投与すること（本剤の投与を中止して他の静脈鎮静薬を投与する場合においても、同様の注意が必要）。
- 静脈鎮静薬の投与量の調整を正確にするために、なるべく患者に近い側管より投与すること。
- 他の静脈鎮静薬や緊急時に使用する薬剤の投与を念頭に、本剤を使用する場合には2本以上の静脈ラインをあらかじめ確保しておくことが望ましい。なお、2本以上の静脈ラインを確保できない場合、ライン内の本剤が急速に投与されないように、併用する薬剤はなるべく患者に近い側管より投与すること。
- 投与直後は、患者の状態に変化がないか、特に注意深く監視すること。
- 治験ではプロポフォールとの併用が可能とされていたが、本剤を本適応に使用するにあたり、麻酔科医等の専門医を除きプロポフォールの追加投与は推奨されないこと。

(4) 治験計画立案時の投与時間（投与速度）の選択に関する申請者と米国 FDA との議論及び必要と考える対応について

治験計画立案時における申請者と米国 FDA との協議において、2歳以上17歳未満の高用量群における初期負荷投与について、申請者は、「本剤 2.0 µg/kg を5分かけて投与すること」を提案した。しかしながら、6～60カ月の小児を対象に本剤 4.0 µg/kg を10分かけて投与した試験において、2例に重大な徐脈が報告されていることから、「本剤 2.0 µg/kg を10分かけて投与すること」と変更すべきとの米国 FDA の見解及び面談での協議結果も踏まえ、「本剤 2.0 µg/kg を10分かけて投与すること」に変更された。

米国 FDA の指摘の根拠となった症例は、公表論文 (Br J Anaesth 2014; 112: 892-7) で報告された症例であった。前回の医薬品第一部会の審議資料 (CTD 2.5 p6) では、発現した事象について、「2例に重大な呼吸抑制が報告」と記載されていたが、論文では「Bradycardia (HR < 60 beats min⁻¹) was seen in two children」と記載されており、「呼吸抑制」は「徐脈」の誤記であることが判明した。そのため、今般の審議資料 (CTD 2.5 p8) では、当該記載が「2例に重大な徐脈が報告」と修正されている。

当該公表論文は、自発呼吸下で気道異物除去の処置が必要な6～60カ月の小児患者を

対象に、本剤及びプロポフォールを併用する全静脈麻酔法とレミフェンタニル及びプロポフォールを併用する全静脈麻酔法の安全性及び有効性を比較した臨床試験（アカデミア主導）の結果を報告したものである。当該試験では、導入期として、プロポフォール併用下で本剤 $4\mu\text{g}/\text{kg}$ を 10 分かけて投与することが規定されており、本剤を投与した群の 39 例中 2 例において、導入期に徐脈（60 回/分未満）が認められ、アトロピンが投与されたことが報告されている。

上述した公表論文の情報及び治験計画立案時の投与時間（投与速度）の選択に関する申請者と米国 FDA との議論内容については、推奨用法・用量から逸脱した場合の安全性情報として重要と考えられることから、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）にて情報提供される予定である。

別添資料

1. 添付文書（案）
2. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（案）
3. 適正使用推進プログラムの実施計画書（案）
4. 関連学会から周知予定の文書（案）

以上

(別紙) プロポフォール以外の静脈鎮静薬との併用時の安全性データ

試験の種類	対象患者	本剤の用法・用量及びレスキュー投与	被験例数	安全性に関する結果の概要
レトロスペクティブ研究報告 (Int J Pediatr 2015; 2015: 397372)	MRI 検査を受ける小児患者 (53.6~55.7 カ月齢)	<p>【本剤の用法・用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> •2 µg/kg を 10 分かけて初期負荷投与後、1 µg/kg/時で維持投与。 •最初の初期負荷投与で鎮静が得られない場合は、2 µg/kg を 10 分かけて追加で初期負荷投与。 <p>【レスキュー投与】</p> <ul style="list-style-type: none"> •ミダゾラム (0.05~0.1 mg/kg、最高 2 mg)、フェンタニル (0.5~1 µg/kg、最高 50 µg) を投与。 	合計 544 例 うちミダゾラム又はフェンタニルとの併用例 117 例	<ul style="list-style-type: none"> •本剤初期負荷投与 1 回例 (382 例)、本剤初期負荷投与 2 回例 (162 例)、ミダゾラム又はフェンタニルの併用例 (117 例) を比較した結果、酸素投与 (併用例で高値)、最高拡張期血圧 (併用例で高値)、最高呼吸数 (併用例で高値)、初期 SpO₂ (併用例で低値) において 3 群間で統計学的な有意差が認められたが、いずれも臨床的に意味のある差ではなかった。 •低血圧の発現頻度に、3 群間で統計的な有意差は認められず、いずれの群でも介入を必要とする低血圧はなかった。 •徐脈の発現頻度は、本剤初期負荷投与 1 回例で 25.4%、本剤初期負荷投与 2 回例で 19.1%、ミダゾラム又はフェンタニルの併用例で 31.6% であり、いずれの群でも治療を必要とする徐脈はなかった。
レトロスペクティブ研究報告 (Paediatr Anaesth 2011; 21: 153-8)、	MRI 検査を受ける小児患者 (1~20 歳)	<p>【本剤の用法・用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> •2 µg/kg を 10 分かけて初期負荷投与後、1 µg/kg/時で維持投与。 •最初の初期負荷投与で鎮静が得られない場合は、2 µg/kg を 10 分かけて追加で初期負荷投与。 <p>【レスキュー投与】</p> <ul style="list-style-type: none"> •ミダゾラム又はフェンタニル等を投与。 	合計 77 例 うちミダゾラム又はフェンタニル等との併用例 22 例	<ul style="list-style-type: none"> •本剤初期負荷投与 1 回例 (ミダゾラム又はフェンタニルの併用なし) (36 例)、本剤初期負荷投与 2 回例 (ミダゾラム又はフェンタニルの併用なし) (18 例)、本剤初期負荷投与 1 回でミダゾラム又はフェンタニル等の併用例 (12 例)、本剤初期負荷投与 2 回でミダゾラム又はフェンタニル等の併用例 (10 例) において、収縮期及び拡張期血圧並びに心拍数の最低値を比較した結果、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。 •全症例で無呼吸又は呼吸抑制は認められなかった。

試験の種類	対象患者	本剤の用法・用量及びレスキュー投与	被験例数	安全性に関する結果の概要
レトロスペクティブ 研究報告 (Paediatr Anaesth 2008; 18: 403-11)	MRI 検査を受ける小児患者 (0.1～19.9 歳)	<p>【本剤の用法・用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> •用量 1 : 2 µg/kg を 10 分かけて初期負荷投与後、1 µg/kg/時で維持投与。 •用量 2 : 3 µg/kg を 10 分かけて初期負荷投与後、1.5 µg/kg/時で維持投与。 •用量 3 : 3 µg/kg を 10 分かけて初期負荷投与後、2.0 µg/kg/時で維持投与。 •最初の初期負荷投与で鎮静が得られない場合は、同量を 10 分かけて追加で初期負荷投与。 <p>【レスキュー投与】</p> <ul style="list-style-type: none"> •ペントバルビタール (2 mg/kg) を投与。 	合計 747 例 うちペントバルビタールとの併用例 55 例	<ul style="list-style-type: none"> •徐脈の発現頻度について、ペントバルビタール併用例で 13% (7/55 例)、ペントバルビタール非併用例で 16% (113/692 例) であり、ペントバルビタールの併用は徐脈のリスクを増加させなかった。

試験の種類	対象患者	本剤の用法・用量及びレスキュー投与	被験例数	安全性に関する結果の概要																																																																										
海外 第IV相試験 (DEX-10-16 試験)	鎮静を必要とする処置又は検査を受ける小児患者 (修正在胎 28 週以上 17 歳未満)	<p>【本剤の用法・用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> •修正在胎 28 週以上生後 1 カ月未満：0.1 µg/kg を 10 分かけて初期負荷投与後、0.1 µg/kg/時で維持投与を開始し、以後 0.05～0.2 µg/kg/時の範囲で適宜調節。 •生後 1 カ月以上 17 歳未満：1 µg/kg を 10 分かけて初期負荷投与後、0.6 µg/kg/時で維持投与を開始し、以後 0.2～2.0 µg/kg/時の範囲で適宜調節。 <p>【レスキュー投与】</p> <ul style="list-style-type: none"> •レスキュー鎮静薬としてミダゾラムを投与。 •レスキュー鎮痛薬としてフェンタニルを投与。 	非侵襲性の処置及び検査群全 46 例 うちミダゾラムとの併用例 31 例、フェンタニルとの併用例 7 例	<p>•ミダゾラム又はフェンタニルの併用有無別の主な有害事象の発現状況：</p> <table border="1" data-bbox="1373 304 2107 1145"> <thead> <tr> <th rowspan="2">併用の有無</th> <th colspan="2">ミダゾラム</th> <th colspan="2">フェンタニル</th> </tr> <tr> <th>有</th> <th>無</th> <th>有</th> <th>無</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>31</td> <td>15</td> <td>7</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>19 (61.3)</td> <td>13 (86.7)</td> <td>5 (71.4)</td> <td>27 (69.2)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>高度の有害事象</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った有害事象</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>介入に至った有害事象</td> <td>0</td> <td>2 (13.3)</td> <td>0</td> <td>2 (5.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">主な有害事象</td> </tr> <tr> <td>呼吸抑制</td> <td>16 (51.6)</td> <td>10 (66.7)</td> <td>4 (57.1)</td> <td>22 (56.4)</td> </tr> <tr> <td>低血圧</td> <td>11 (35.5)</td> <td>3 (20.0)</td> <td>2 (28.6)</td> <td>12 (30.8)</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>2 (6.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (5.1)</td> </tr> <tr> <td>徐脈</td> <td>1 (3.2)</td> <td>2 (13.3)</td> <td>0</td> <td>3 (7.7)</td> </tr> <tr> <td>収縮期血圧低下</td> <td>1 (3.2)</td> <td>2 (13.3)</td> <td>0</td> <td>3 (7.7)</td> </tr> <tr> <td>低酸素症</td> <td>1 (3.2)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (2.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数（発現割合（%））</p>	併用の有無	ミダゾラム		フェンタニル		有	無	有	無	評価例数	31	15	7	39	有害事象	19 (61.3)	13 (86.7)	5 (71.4)	27 (69.2)	重篤な有害事象	0	0	0	0	高度の有害事象	0	0	0	0	投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	介入に至った有害事象	0	2 (13.3)	0	2 (5.1)	主な有害事象					呼吸抑制	16 (51.6)	10 (66.7)	4 (57.1)	22 (56.4)	低血圧	11 (35.5)	3 (20.0)	2 (28.6)	12 (30.8)	高血圧	2 (6.5)	0	0	2 (5.1)	徐脈	1 (3.2)	2 (13.3)	0	3 (7.7)	収縮期血圧低下	1 (3.2)	2 (13.3)	0	3 (7.7)	低酸素症	1 (3.2)	0	0	1 (2.6)
併用の有無	ミダゾラム		フェンタニル																																																																											
	有	無	有	無																																																																										
評価例数	31	15	7	39																																																																										
有害事象	19 (61.3)	13 (86.7)	5 (71.4)	27 (69.2)																																																																										
重篤な有害事象	0	0	0	0																																																																										
高度の有害事象	0	0	0	0																																																																										
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0																																																																										
介入に至った有害事象	0	2 (13.3)	0	2 (5.1)																																																																										
主な有害事象																																																																														
呼吸抑制	16 (51.6)	10 (66.7)	4 (57.1)	22 (56.4)																																																																										
低血圧	11 (35.5)	3 (20.0)	2 (28.6)	12 (30.8)																																																																										
高血圧	2 (6.5)	0	0	2 (5.1)																																																																										
徐脈	1 (3.2)	2 (13.3)	0	3 (7.7)																																																																										
収縮期血圧低下	1 (3.2)	2 (13.3)	0	3 (7.7)																																																																										
低酸素症	1 (3.2)	0	0	1 (2.6)																																																																										

試験の種類	対象患者	本剤の用法・用量及びレスキュー投与	被験例数	安全性に関する結果の概要																																									
国内 第Ⅲ相試験 (ICU 鎮静)	集中治療下における日本人小児患者（修正在胎 45 週以上 17 歳未満）	<p>【本剤の用法・用量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 修正在胎 45 週以上 6 歳未満：0.2µg/kg/時で開始し、0.2～1.4 µg/kg/時の範囲で適宜調節。 6 歳以上 17 歳未満：0.2µg/kg/時で開始し、0.2～1.0 µg/kg/時の範囲で適宜調節。 <p>【レスキュー】</p> <ul style="list-style-type: none"> レスキュー鎮静薬としてミダゾラムを投与。 レスキュー鎮痛薬としてフェンタニルを投与。 	安全性解析対象集団 63 例 うちミダゾラム又はフェンタニルとの併用例 22 例	<p>•ミダゾラム又はフェンタニルの併用有無別の呼吸器系及び循環器系の有害事象の発現状況：</p> <table border="1" data-bbox="1370 304 2105 1000"> <thead> <tr> <th data-bbox="1370 304 1601 405" rowspan="2">併用の有無</th> <th colspan="2" data-bbox="1601 304 2105 355">ミダゾラム又はフェンタニル</th> </tr> <tr> <th data-bbox="1601 355 1865 405">有</th> <th data-bbox="1865 355 2105 405">無</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1370 405 1601 456">評価例数</td> <td data-bbox="1601 405 1865 456">22</td> <td data-bbox="1865 405 2105 456">41</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 456 1601 507">低血圧</td> <td data-bbox="1601 456 1865 507">9 (40.9)</td> <td data-bbox="1865 456 2105 507">22 (53.7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 507 1601 558">徐脈</td> <td data-bbox="1601 507 1865 558">6 (27.3)</td> <td data-bbox="1865 507 2105 558">12 (29.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 558 1601 609">呼吸抑制</td> <td data-bbox="1601 558 1865 609">6 (27.3)</td> <td data-bbox="1865 558 2105 609">11 (26.8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 609 1601 660">気道浮腫</td> <td data-bbox="1601 609 1865 660">2 (9.1)</td> <td data-bbox="1865 609 2105 660">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 660 1601 711">低酸素症</td> <td data-bbox="1601 660 1865 711">1 (4.5)</td> <td data-bbox="1865 660 2105 711">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 711 1601 762">喉頭浮腫</td> <td data-bbox="1601 711 1865 762">1 (4.5)</td> <td data-bbox="1865 711 2105 762">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 762 1601 813">無気肺</td> <td data-bbox="1601 762 1865 813">0</td> <td data-bbox="1865 762 2105 813">1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 813 1601 865">胸水</td> <td data-bbox="1601 813 1865 865">0</td> <td data-bbox="1865 813 2105 865">1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 865 1601 916">呼吸障害</td> <td data-bbox="1601 865 1865 916">0</td> <td data-bbox="1865 865 2105 916">1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 916 1601 967">心タンポナーデ</td> <td data-bbox="1601 916 1865 967">0</td> <td data-bbox="1865 916 2105 967">1 (2.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1370 967 1601 1000">高血圧</td> <td data-bbox="1601 967 1865 1000">0</td> <td data-bbox="1865 967 2105 1000">1 (2.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現例数（発現割合（%））</p>	併用の有無	ミダゾラム又はフェンタニル		有	無	評価例数	22	41	低血圧	9 (40.9)	22 (53.7)	徐脈	6 (27.3)	12 (29.3)	呼吸抑制	6 (27.3)	11 (26.8)	気道浮腫	2 (9.1)	0	低酸素症	1 (4.5)	0	喉頭浮腫	1 (4.5)	0	無気肺	0	1 (2.4)	胸水	0	1 (2.4)	呼吸障害	0	1 (2.4)	心タンポナーデ	0	1 (2.4)	高血圧	0	1 (2.4)
併用の有無	ミダゾラム又はフェンタニル																																												
	有	無																																											
評価例数	22	41																																											
低血圧	9 (40.9)	22 (53.7)																																											
徐脈	6 (27.3)	12 (29.3)																																											
呼吸抑制	6 (27.3)	11 (26.8)																																											
気道浮腫	2 (9.1)	0																																											
低酸素症	1 (4.5)	0																																											
喉頭浮腫	1 (4.5)	0																																											
無気肺	0	1 (2.4)																																											
胸水	0	1 (2.4)																																											
呼吸障害	0	1 (2.4)																																											
心タンポナーデ	0	1 (2.4)																																											
高血圧	0	1 (2.4)																																											
特定使用 成績調査 (ICU 鎮静)	集中治療下における日本人小児患者	<p>【本剤の用法・用量】、【レスキュー】</p> <ul style="list-style-type: none"> 事前の規定なし（臨床使用時の用法・用量） 	安全性解析対象集団 100 例 うちミダゾラムとの併用例 62 例	<ul style="list-style-type: none"> ミダゾラムの併用有無別の副作用の発現状況は、併用なしで 10.5%（4/38 例）、併用ありで 8.1%（5/62 例）であった。 重篤な徐呼吸（呼吸抑制）、低酸素症、高血圧及び低血圧は認められなかった。 																																									

審査報告書

令和4年10月17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] プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」、同静注液 200 µg/50 mL シリンジ「ファイザー」
- [一般名] デクスメデトミジン塩酸塩
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和4年3月30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 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] 特定用途医薬品 (指定番号: (R4 特定薬) 第1号)、令和4年3月23日付け薬生薬審発 0323 第5号)
- [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、本品目の小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静に係る有効性は示され、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

成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

(下線部追加)

[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. 成人の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。

3. 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

通常、2 歳以上の小児には、デクスメデトミジンを 12 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）、続いて維持量として 1.5 µg/kg/時で持続注入する（維持投与）。

通常、1 ヶ月以上 2 歳未満の小児には、デクスメデトミジンを 9 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）、続いて維持量として 1.5 µg/kg/時で持続注入する（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)

令和4年8月16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] プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」、同静注液 200 µg/50 mL シリンジ「ファイザー」
- [一般名] デクスメデトミジン塩酸塩
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和4年3月30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
成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静
小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

(下線部追加)

- [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(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. 成人の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。

3. 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

通常、2歳以上の小児には、デクスメドトミジンを12 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）、続いて維持量として1.5 µg/kg/時で持続注入する（維持投与）。

通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメドトミジンを9 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）、続いて維持量として1.5 µg/kg/時で持続注入する（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	3
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	4
7. 臨床の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	5
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	27
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

小児では、処置及び検査を実施するにあたって、成人と異なり行動制御ができず自発的な安静を得ることが困難な場合があるため、体動を抑制するための鎮静が必要になることがある。本邦において小児の鎮静を要する検査に使用されている主な鎮静薬は、トリクロホスナトリウム、抱水クロラール、バルビツール酸系薬剤及びミダゾラムであるが、このうち小児の検査時の鎮静に係る効能・効果を有している薬剤はトリクロホスナトリウム及び抱水クロラールのみである。

本薬は、選択的 α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、主に青斑核の α_2 アドレナリン受容体に作用することで鎮静作用を示すと考えられている。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、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、2018年11月に「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」に対する小児用量が承認されている。

海外において、小児の検査のうち、特にMRI検査時における本剤の鎮静薬としての有用性が報告されていること¹⁾等を踏まえ、本剤は本邦において小児の検査等に使用可能な鎮静薬として新たな選択肢になり得ると考えられたため、2020年2月より、MRI検査を受ける小児患者を対象とした臨床試験が開始された。今般、申請者は、小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静に係る本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、20■年■月時点で、本申請に係る効能・効果についてはいずれの国又は地域でも承認されておらず、米国においては20■年■月に承認申請され現在審査中である。

なお、本剤は「小児における非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を予定効能・効果として、令和4年3月23日付けで特定用途医薬品に指定されている（指定番号：（R4 特定薬）第1号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の既存効能に対する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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の既存効能に対する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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は本剤の既存効能に対する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。

1) Paediatr Anaesth 2008; 18: 403-11、Anesth Analg 2006; 103: 63-7、Hosp Pediatr 2016; 6: 536-44、Paediatr Anaesth 2017; 27: 52-9

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 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

6.2 臨床薬理試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「臨床薬理試験に関する資料」として新たな試験成績は提出されていない（6.R 参照）。

6.R 小児における処置及び検査時の薬物動態について

申請者は、小児における処置及び検査時の本剤の薬物動態について、以下のように説明している。

MRI 検査を受ける小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（CTD 5.3.5.1：C0801039 試験）において採血を実施することにより、本剤の鎮静評価に影響を及ぼす可能性があり、また MRI 検査の実施中に採血を行うことが実施可能性の観点からも困難であること等から、当該試験において小児における処置及び検査時の薬物動態データを取得することは困難と判断した。

集中治療下での鎮静を必要とする小児患者を対象とした海外臨床試験（CHOP 試験²⁾、DEX-08-01 試験³⁾、DEX-11-01 試験⁴⁾、DEX-09-08 試験⁵⁾）から得られた血漿中薬物濃度データにより構築した PPK モデルを用いて、個々の日本人小児患者の薬物動態パラメータを推定した（「プレセデックス静注液 200 µg 「ファイザー」他」申請資料概要（「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」に対する小児用量の追加））。この日本人小児患者の薬物動態パラメータとその患者背景情報を用いて、C0801039 試験の高用量群の用法・用量（初期負荷投与量：生後 1 カ月以上 2 歳未満では 1.5 µg/kg、2 歳以上 17 歳未満では 2.0 µg/kg を 10 分間かけて投与、維持投与量：1.5 µg/kg/時）⁶⁾で本剤を投与したときの日本人小児患者における血漿中薬物濃度推移をシミュレーションした結果、生後 1 カ月以上 2 歳未満及び 2 歳以上 17 歳未満の日本人小児患者の C_{max}（幾何平均値（変動係数%））は、1.02 ng/mL（15.6%）及び 1.71 ng/mL（23.8%）と推定された。当該推定 C_{max} は、手術を受けた 1～9 歳の中国人小児患者に、本薬 1～2 µg/kg を 10 分間かけて静脈内投与したとき、血圧及び心拍数が比較的安定していたとの報告（Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017; 42: 201-11）における C_{max}（約 2 ng/mL）と大きく異なることから、C0801039 試験の高用量群の用法・用量により日本人小児に本剤を投与した場合でも、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

なお、集中治療下での鎮静を必要とする小児患者を対象とした国内 C0801017 試験⁷⁾及び海外臨床試験（CHOP 試験、DEX-08-01 試験、DEX-11-01 試験、DEX-09-08 試験）において、日本人及び外国人の小児の薬物動態に大きな差異は認められていないことから（平成 30 年 10 月 19 日付けプレセデックス静

2) 挿管下で人工呼吸が行われている心臓手術後の生後 1 カ月以上 24 カ月以下の小児患者を対象に、本剤 0.35、0.7 又は 1 µg/kg を初期負荷投与した後、それぞれ 0.25、0.5 又は 0.75 µg/kg/時で維持投与された海外第Ⅰ相試験。

3) 集中治療下にて挿管下で人工呼吸が行われている 2 歳以上 17 歳未満の小児患者を対象に、本剤 0.25、0.5、1.00 又は 1.00 µg/kg を初期負荷投与した後、それぞれ 0.2、0.4、0.7 又は 2.0 µg/kg/時で維持投与された海外第Ⅱ相試験。

4) 集中治療下にて挿管下で人工呼吸が行われている生後 12 カ月以上 24 カ月未満の小児患者を対象に、本剤 0.7 又は 1 µg/kg を初期負荷投与した後、それぞれ 0.5 又は 0.75 µg/kg/時で維持投与された海外第Ⅱ相試験。

5) 集中治療下にて挿管下で人工呼吸が行われている修正在胎 28 週以上 44 週以下の新生児を対象に、本剤 0.05、0.1 又は 0.2 µg/kg を初期負荷投与した後、それぞれ 0.05、0.1 又は 0.2 µg/kg/時で維持投与された海外第Ⅱ/Ⅲ相試験。

6) MRI 検査時の鎮静は大部分が 1 時間以内であることから、維持投与は 1 時間と設定し薬物動態が推定された。

7) 集中治療下にて挿管下で人工呼吸が行われている修正在胎 45 週以上 17 歳未満の小児患者を対象に、本剤 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/時の範囲で維持投与された国内第Ⅲ相試験。

注液 200 µg「ファイザー」他審査報告書)、処置及び検査時の日本人と外国人の小児患者における薬物動態においても大きな差異はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において小児における処置及び検査時の薬物動態データの取得が困難であったことは理解できる。その上で、本剤を申請用法・用量で小児に投与したときの薬物動態について、集中治療下での鎮静を必要とする小児患者（修正在胎 28 週以上 17 歳未満）を対象とした臨床試験の薬物動態データから構築された PPK モデルにより推定することに大きな問題はないものの、当該モデル構築に利用されたデータには、今般の申請用法・用量における初期負荷投与量に相当する用法・用量を投与したときの薬物動態データが含まれていないことから、当該モデルに基づく薬物動態の推定及び安全性の考察には限界がある。したがって、申請用法・用量の適切性については、C0801039 試験成績における安全性データ等も踏まえ、7.R.5 項において引き続き検討する。

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資料として、表 1 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、以下では本剤の投与量はデクスメデトミジンとしての量で記載する。

表 1 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 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	C0801039 試験 5.3.5.1	III/IV	MRI 検査を受ける小児患者 (生後 1 カ月以上 17 歳未満)	128	<生後 1 カ月以上 2 歳未満> 本剤 0.5、1.0 又は 1.5 µg/kg を 10 分間かけて持続静脈内投与 (初期負荷投与) した後、0.5、1.0 又は 1.5 µg/kg/時で持続静脈内投与 (維持投与) <2 歳以上 17 歳未満> 本剤 0.5、1.2 又は 2.0 µg/kg を 10 分間かけて持続静脈内投与 (初期負荷投与) した後、0.5、1.0 又は 1.5 µg/kg/時で持続静脈内投与 (維持投与)	有効性 安全性
参考	海外	DEX-10-16 試験 5.3.5.2	IV	鎮静を必要とする処置又は検査を受ける小児患者 (修正在胎 28 週以上 17 歳未満)	91	<修正在胎 28 週以上生後 1 カ月未満> 本剤 0.1 µg/kg を 10 分間かけて持続静脈内投与 (初期負荷投与) した後、0.1 µg/kg/時で持続静脈内投与 (維持投与) を開始し、以降 0.05~0.2 µg/kg/時の範囲で適宜調節 <生後 1 カ月以上 17 歳未満> 本剤 1.0 µg/kg を 10 分間かけて持続静脈内投与 (初期負荷投与) した後、0.6 µg/kg/時で持続静脈内投与 (維持投与) を開始し、以降 0.2~2.0 µg/kg/時の範囲で適宜調節	安全性

7.1 国際共同第III/IV相試験 (CTD 5.3.5.1 : C0801039 試験<2020 年 2 月~2021 年 11 月>)

MRI 検査を受ける生後 1 カ月以上 17 歳未満の小児患者⁸⁾ (目標症例数 120 例⁹⁾: 年齢グループごとに各用量群 20 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検用量範囲設定試験が日本及び米国で実施された。

用法・用量について、該当する年齢グループ (低年齢グループ: 生後 1 カ月以上 2 歳未満、高年齢グループ: 2 歳以上 17 歳未満) 内で、被験者を高用量群、中用量群又は低用量群に 1 : 1 : 1 の比で無作為

8) ASA 分類が I~Ⅲの患者であって、集中治療専門医、麻酔専門医又はその他の医師の立ち合いの下、MRI 検査のために非挿管、自発呼吸下で中等度から深度の鎮静を必要とする患者が対象とされた。MRI 検査実施中及び MRI 検査後の回復期に医療処置が予定されている患者は除外された。

9) 主要評価項目である MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合を高用量群及び低用量群でそれぞれ 15%及び 60%と仮定した場合、被験者数を各用量群 40 例とすると、有意水準 $\alpha=0.05$ の高用量群と低用量群の比較の両側検定において 99%の検出力が得られる。

に割り付けた後、二重盲検下で年齢グループ及び用量群ごとに表2に示す初期負荷投与量をMRI検査の直前から10分間かけて持続静脈内投与し、その後、表2に示す維持投与量をMRI検査が完了するまで持続静脈内投与するとされた。本剤の維持投与開始後5分以内に適切な鎮静レベルに到達していないと治験担当医師が評価する場合（被験者が動く場合等）、MRI検査を完了するためにプロポフォールを非盲検下で併用投与¹⁰⁾するとされた。目標鎮静レベルはPSSS¹¹⁾スコア2とされた。

表2 用法及び用量 (C0801039 試験)

	高用量群		中用量群		低用量群	
	初期負荷投与量	維持投与量	初期負荷投与量	維持投与量	初期負荷投与量	維持投与量
低年齢グループ (生後1カ月以上2歳未満)	1.5 µg/kg	1.5 µg/kg/時	1 µg/kg	1 µg/kg/時	0.5 µg/kg	0.5 µg/kg/時
高年齢グループ (2歳以上17歳未満)	2 µg/kg	1.5 µg/kg/時	1.2 µg/kg	1 µg/kg/時	0.5 µg/kg	0.5 µg/kg/時

無作為化された128例（高用量群41例、中用量群43例、低用量群44例、以下同順）のうち6例を除く122例（38例、42例、42例）に本剤が投与され、安全性解析対象集団及びFASとされた。FASが有効性の主たる解析対象集団とされた。投与中止例は5例（3例、1例、1例）であり、中止理由は有害事象3例、試験実施計画書からの逸脱1例、投与過誤1例であった。

本剤の総投与量及び総投与時間は表3のとおりであった。

表3 本剤の総投与量及び総投与時間 (C0801039 試験、安全性解析対象集団)

		高用量群	中用量群	低用量群	全体
低年齢グループ (生後1カ月以上2歳未満)	評価例数	18	21	20	59
	総投与量 (µg [範囲])	26.36 ± 7.939 [18.6, 45.1]	18.88 ± 5.433 [9.3, 27.3]	8.12 ± 1.770 [4.5, 10.8]	17.51 ± 9.223 [4.5, 45.1]
	総投与時間 (分 [範囲])	59.89 ± 25.914 [12.0, 114.0]	71.48 ± 16.540 [51.0, 102.0]	60.15 ± 20.304 [26.0, 113.0]	64.10 ± 21.372 [12.0, 114.0]
高年齢グループ (2歳以上17歳未満)	評価例数	20	21	22	63
	総投与量 (µg [範囲])	86.55 ± 45.580 [35.4, 219.2]	57.66 ± 32.128 [18.9, 122.7]	24.48 ± 16.164 [5.0, 78.8]	55.24 ± 41.378 [5.0, 219.2]
	総投与時間 (分 [範囲])	64.40 ± 27.942 [29.0, 130.0]	63.38 ± 26.630 [3.0, 123.0]	64.41 ± 21.025 [44.0, 122.0]	64.06 ± 24.860 [3.0, 130.0]

平均値±標準偏差

主要評価項目とされたMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合は表4のとおりであり、高用量群では低用量群と比べて統計学的に有意に高かった (p<0.001、Mantel-Haenszel 検定)。

- 10) プロポフォールとして0.5 mg/kgを約1分間かけて急速静脈内投与した後、50 µg/kg/分で持続静脈内投与（維持投与）を開始するとされた。維持投与後も被験者が動く又は覚醒する場合には、追加で0.5 mg/kgを急速静脈内投与し、同時に維持投与速度を25又は50 µg/kg/分ずつ加速するとされた。また、急速静脈内投与をせずに、維持投与速度を25又は50 µg/kg/分ずつ加速することも可能とされた。適切な鎮静を維持するため、必要な場合には維持投与速度を25又は50 µg/kg/分ずつ減速又は維持投与を中止するとされた。
- 11) 小児の処置時の鎮静における効果及び質を評価するための尺度であり (Pediatrics 2017; 139: e20162897)、治験担当医師等により以下の6段階で評価された。PSSSは、本剤の初期負荷投与開始直前、初期負荷投与終了直後並びに本剤の投与中及びMRI検査実施中は5分ごとに評価が行われた。

スコア	行動
5	(意図的に又は意図せずに) 患者が動き、施術者の妨げとなるため、強制的に身体を固定する必要がある。これには処置中に泣いたり、叫んだりすることが含まれるが、声を出すことは含まれない。動きに基づいて採点する。
4	(覚醒又は鎮静状態にかかわらず) 処置中に患者が動くため、位置調整のために軽く身体を固定する必要がある。不快感やストレスを言葉に表すことがあるが、泣いたり叫んだりしてストレスや拒否反応を表現することはない。
3	痛みや不安が顔に現れる (不快感を言葉に表すことがある) が、動いたり処置を妨げたりすることはない。(腰椎穿刺と同様に) 位置調整のための補助を必要とする場合があるが、処置中の動きを抑えるために身体を固定する必要はない。
2	(睡眠又は覚醒状態にかかわらず) 静かであり、検査中に動きはなく、顔をしかめて (又は眉をひそめて) 痛みや不安を示すことはない。不快感を言葉に表すことはない。
1	深い睡眠状態でバイタルサインは正常であるが、気道確保又は補助を要する (例: 中枢性又は閉塞性無呼吸)。
0	鎮静状態であるが、生理的パラメータが異常で迅速な治療を要する (酸素飽和度が90%未満、血圧がベースライン値より30%低下、治療を要する徐脈)。

表4 MRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合(%) (C0801039試験、FAS)

	高用量群	中用量群	低用量群
評価例数	38	42	42
プロポフォールの併用を必要としなかった被験者数	24	15	6
プロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合 [95%CI ^{a)}]	63.2 [46.0, 78.2]	35.7 [21.6, 52.0]	14.3 [5.4, 28.5]
オッズ比 ^{b)} [95%CI]	0.10 [0.03, 0.29]	— ^{c)}	—
p値 ^{b)}	<0.001	— ^{c)}	—

MRI検査を完了しなかった被験者は無効例として取り扱われた

a) 正確な両側95%CI、b) 高用量群と低用量群の群間比較、有意水準両側5%、Mantel-Haenszel検定

c) 主要評価項目の主解析では中用量群との群間比較は実施されていない

有害事象¹²⁾は、高用量群94.7% (36/38例)、中用量群92.9% (39/42例)、低用量群90.5% (38/42例)で認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は、高用量群1例(高血圧)、中用量群1例(徐脈)、低用量群1例(徐呼吸)に認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断されている。死亡以外の重篤な有害事象は、高用量群1例(高血圧)、低用量群1例(痙攣発作)で認められ¹³⁾、このうち高用量群1例は治験薬との関連ありと判断されている。

治験薬との関連ありと判断された有害事象は、高用量群76.3% (29/38例)、中用量群88.1% (37/42例)、低用量群76.2% (32/42例)に認められ、いずれかの用量群で2例以上に認められた事象は、徐脈(高用量群25例、中用量群24例、低用量群21例、以下同順)、徐呼吸(17例、21例、15例)、低血圧(5例、8例、11例)、高血圧(6例、8例、2例)、低酸素症(1例、1例、3例)、拡張期高血圧(3例、1例、0例)、収縮期高血圧(2例、3例、0例)であった。

7.2 海外第IV相試験(参考CTD 5.3.5.2: DEX-10-16試験<2012年10月~2014年1月>)

鎮静を必要とする処置又は検査を受ける修正在胎28週以上17歳未満の小児患者¹⁴⁾(目標症例数90例¹⁵⁾)を対象に、本剤の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が米国で実施された。

12) 有害事象の報告期間は同意取得時から本剤投与終了28日後までとされた。C0801039試験では、本剤投与開始時から本剤投与終了26時間後までに発現した有害事象を対象とした解析が実施されており、本報告書においては、特に言及しない限り当該解析に用いられた有害事象を記載する。また、徐脈、低血圧、高血圧、徐呼吸、低酸素症及び無呼吸については、以下のいずれかの基準を満たした場合に有害事象として報告するとされた。

徐脈: 心拍数が以下の基準に該当する場合、又はベースライン(本剤投与開始直前値)から30%以上低下した場合

低血圧: 収縮期血圧がベースラインから30%以上低下した場合

高血圧: 生後1カ月以上1歳未満の被験者では、5分間隔において2回以上連続で測定した仰臥位収縮期血圧が104 mmHg以上若しくは拡張期血圧が56 mmHg以上の場合、又は介入を必要とする場合

1歳以上17歳未満の被験者では、5分間隔において2回以上連続で測定した仰臥位収縮期血圧若しくは拡張期血圧が性別、年齢及び身長を考慮した95パーセンタイル値以上の場合、又は介入を必要とする場合

徐呼吸: 1分以上の間隔において2回以上連続で測定した呼吸数が以下の基準に該当する場合、又は介入を必要とする場合

低酸素症: SpO₂が持続期間を問わず90%未満の場合

無呼吸: カブノグラフィでEtCO₂が30秒以上0の場合

年齢	心拍数(回/分)	呼吸数(回/分)	年齢	心拍数(回/分)	呼吸数(回/分)
生後1カ月以上3カ月未満	<107	<25	3歳以上4歳未満	<70	<17
生後3カ月以上6カ月未満	<104	<24	4歳以上6歳未満	<65	<17
生後6カ月以上9カ月未満	<98	<23	6歳以上8歳未満	<59	<16
生後9カ月以上12カ月未満	<93	<22	8歳以上12歳未満	<52	<14
生後12カ月以上18カ月未満	<88	<21	12歳以上15歳未満	<47	<12
生後18カ月以上24カ月未満	<82	<19	15歳以上17歳未満	<43	<11
2歳以上3歳未満	<76	<18			

13) 低用量群の1例において、本剤投与終了29日後に重篤な有害事象として「急性呼吸不全・敗血症」が報告されている(治験薬との関連なしと判断されている)。

14) ASA分類がI~IIIの患者であって、集中治療専門医、麻酔専門医又は歯科麻酔専門医の立ち合いの下、30分以上の処置又は検査のために非挿管、自発呼吸下で中等度から深度の鎮静を必要とする患者が対象とされた。

15) 3つの年齢グループ(①修正在胎28週以上3歳未満、②3歳以上12歳未満、③12歳以上17歳未満)ごとに各25例以上、また以下の3つの処置及び検査群ごとに各25例以上が組み入れられるよう、全体の目標症例数として90例が設定された。

①非侵襲性の処置及び検査群: 超音波検査、CT検査、MRI検査、心臓カテーテル検査、TTE等

用法・用量について、修正在胎 28 週以上生後 1 カ月未満の被験者には、初期負荷投与量として本剤 0.1 µg/kg を 10 分間かけて持続静脈内投与し、その後、維持投与量として 0.1 µg/kg/時で持続静脈内投与を開始し、以降 0.05~0.2 µg/kg/時の範囲で調節¹⁶⁾し、生後 1 カ月以上 17 歳未満の被験者には、初期負荷投与量として本剤 1.0 µg/kg を 10 分間かけて持続静脈内投与し、その後、維持投与量として 0.6 µg/kg/時で持続静脈内投与を開始し、以降 0.2~2.0 µg/kg/時の範囲で調節¹⁶⁾するとされた。なお、必要に応じてレスキュー薬（ミダゾラム¹⁷⁾、フェンタニル¹⁸⁾）の併用が可能とされた。

組み入れられた 91 例（修正在胎 28 週以上生後 1 カ月未満：1 例、生後 1 カ月以上 17 歳未満：90 例、以下同順）のうち 1 例を除く 90 例（1 例、89 例）に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 6 例（0 例、6 例）であり、主な中止理由は治験担当医師の判断 2 例、有害事象 1 例、追跡不能 1 例であった。

本剤の総投与量及び総投与時間は表 5 のとおりであった。

表 5 本剤の総投与量及び総投与時間（DEX-10-16 試験、安全性解析対象集団）

	評価例数	総投与量 (µg [範囲])	総投与時間 (分 [範囲])
修正在胎 28 週以上生後 1 カ月未満	1	1.200 ^{a)}	76.0 ^{a)}
生後 1 カ月以上 17 歳未満	89	85.369 ± 74.364 [10.37, 480.00]	65.1 ± 33.3 [4, 228]

平均値±標準偏差、a) 個別値

有害事象¹⁹⁾は 74.4% (67/90 例) に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は 1 例（嘔吐・発疹）に認められ、治験薬との関連ありと判断されている。死亡以外の重篤な有害事象は、1 例（失神）に認められ、治験薬との関連ありと判断されている。

- ②低侵襲性の処置及び検査群：超音波検査又は CT ガイド下で実施される低侵襲性の処置及び検査（超音波検査又は CT ガイド下の実質臓器の生検等）、心臓移植を受けた患者で通常行われる心筋生検等
- ③外科的処置群：小規模な外科的処置（切除、生検等）、歯科処置（抜歯、抜髄、小児リハビリテーション歯科処置、研磨、歯冠等）
- 16) 本剤投与開始後 15 分以降、目標鎮静レベルを達成及び維持できるよう投与速度が調節され、投与速度の変更は 5 分以上空けることとされた。目標鎮静レベルは、修正在胎 28 週以上生後 1 カ月未満の被験者の場合は Neonatal Pain, Agitation and Sedation Scale (N-PASS) が 2~5 とされ、生後 1 カ月以上 17 歳未満の被験者の場合は University of Michigan Sedation Scale (UMSS) が 1~3 とされた。
- 17) 本剤の最大投与速度（修正在胎 28 週以上生後 1 カ月未満の被験者：0.2 µg/kg/時、生後 1 カ月以上 17 歳未満の被験者：2.0 µg/kg/時）を投与しても目標鎮静レベルを満たさない場合、年齢に応じた投与量のミダゾラムを静脈内投与するとされた。
- 18) 本剤投与開始後 15 分以降、疼痛が存在する場合又は疼痛を伴う刺激を行う 5 分前に年齢に応じた投与量のフェンタニルを静脈内投与するとされた。
- 19) 重篤な有害事象の報告期間は同意取得時から本剤投与終了 30 日後までとされ、非重篤な有害事象の報告期間は本剤投与開始時から投与終了 24 時間後までとされた。DEX-10-16 試験では、本剤投与開始後に新たに発現した有害事象又は本剤投与前から悪化した有害事象を対象とした解析が実施されおり、本報告書においては、特に言及しない限り、当該解析に用いられた有害事象を記載する。また、徐脈、低血圧、呼吸抑制、低酸素症及び無呼吸については、以下のいずれかの基準を満たした場合に有害事象として報告するとされた。

徐脈：心拍数が以下の基準に該当する場合

低血圧：収縮期血圧が以下の基準に該当する場合

呼吸抑制：呼吸数が以下の基準に該当する場合、又はベースラインから 30%超低下した場合

低酸素症：SpO₂ が 90%未満の場合、又はベースラインから 10%低下した場合

無呼吸：カブノグラフィで EtCO₂ が 0 の場合

年齢	心拍数 (回/分)	収縮期血圧 (mmHg)	呼吸数 (回/分)
在胎 28 週以上生後 1 カ月未満	<120	<60	<40
生後 1 カ月以上 3 カ月未満	<100	<70	<35
生後 3 カ月以上 6 カ月未満	<90		<30
生後 6 カ月以上 1 歳未満	<80	<70+ (2×年齢 (年))	<25
1 歳以上 2 歳未満	<70		<20
2 歳以上 6 歳未満	<60		
6 歳以上 10 歳未満	<55	<90	<14
10 歳以上 12 歳未満			<12
12 歳以上 17 歳未満	<50		

治験薬との関連ありと判断されている有害事象は、54.4% (48/90 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、低血圧 30 例、呼吸抑制 19 例、徐脈 3 例、嘔吐、収縮期血圧低下、頭痛、低酸素症各 2 例であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験 (C0801039 試験) 計画について

申請者は、本剤を小児における処置及び検査時の鎮静薬として開発するにあたり、第Ⅲ/Ⅳ相試験である C0801039 試験の試験計画の設定根拠及び当該試験を日米での国際共同治験として実施することが可能と考えた根拠について、以下のように説明している。

米国において、成人に対する「非挿管での手術及びその他の処置時の鎮静」の適応で本剤の承認を取得した際に、PREAに基づき小児を対象とした臨床試験の実施を要請されたことを受け、DEX-10-16 試験を実施したが、米国 FDA に当該試験は有効性を評価するデザインとして適切ではなく、PREA の基準を満たさないと判断された。米国 FDA と協議の上、小児の処置及び検査時の鎮静に関する追加試験として C0801039 試験を実施することとし、当該試験に本邦からも参加することとした。

鎮静を要する小児の処置及び検査のうち、MRI 検査は、激しい騒音下で体動の完全な抑制が必要であり、他の検査に比べて検査時間も長いことから、最も緻密な鎮静管理を要する検査である。したがって、MRI 検査において本剤の有効性及び安全性が示されれば、MRI 検査以外の非侵襲的な処置及び検査においても本剤の有効性及び安全性は確保されると考え、C0801039 試験では MRI 検査を受ける小児患者を対象とした。また、MRI 検査のために鎮静が必要な小児患者を対象とするため、倫理的な観点を踏まえ、本剤の有効性を評価するにあたっては、プラセボ群は設定せずに本剤の 3 用量群（高用量群、中用量群、低用量群）を設定した上で、主要評価項目における主要な解析では低用量群に対する高用量群の優越性を検証することで、本剤高用量の有効性を示す計画とした。

小児に MRI 検査を実施する際には、体動を完全に抑制した鎮静下で検査を完了させることが重要であり、また他の鎮静薬を投与することなく単剤で十分な鎮静効果を得て検査を完了することができれば、臨床的意義が高いと考えられたことから、主要評価項目としては、MRI 検査を完了するためにレスキュー薬の併用を必要としない被験者の割合を設定した。その上で、レスキュー薬としては、米国において、適応外ではあるものの小児の MRI 検査時の鎮静薬として一般的に用いられているプロポフォールを設定した。プロポフォールは、投与開始後速やかに鎮静効果が得られ、また用量調節も容易であることから、本剤単剤で適切なレベルの鎮静が得られない場合でも、プロポフォールをレスキュー投与することで、MRI 検査を速やかに開始し、適切な鎮静レベルを維持しながら検査を完了させることが可能と考えた。

C0801039 試験に本邦から参加するにあたり、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がある内因性及び外因性民族的要因の差異に関する以下の検討を踏まえ、必要な措置を講じた上で C0801039 試験を日米による国際共同治験として実施することは可能と判断した。

- 集中治療下での鎮静を必要とする小児患者を対象とした本剤の臨床試験における薬物動態データから、日本人及び外国人小児患者の薬物動態に大きな差異は認められていないため、処置及び検査時の鎮静における日本人及び外国人小児患者の薬物動態においても大きな差異はないと考えられる (6.R 参照)。
- 鎮静を要する小児の MRI 検査の実施に関する日米における医療環境について、本邦では鎮静薬を用いて行われた検査のうち麻酔科医が関与した鎮静は全体の 1.8% と報告され (日児誌 2012; 116: 1653-65)、米国では手術室外で鎮静を要する小児の処置及び検査を実施する医師は、集中治療専門医が

28.4%、救急救命医が 27.9%、麻酔科医が 19.2%であったと報告されているため (Pediatrics 2006; 118: 1087-96)、鎮静を要する小児の MRI 検査は日米ともに主に麻酔科医以外の医師により実施されていると考えられた。また、鎮静を要する小児の MRI 検査時に使用される鎮静薬について、日本ではトリクロホスナトリウム、抱水クロラル及びバルビツール酸系薬剤の使用割合が多く、プロポフォールの使用割合は 5.3%と報告されている (日児誌 2017; 121: 1920-9)。一方、米国では手術室外での小児の検査時 (76.8%が MRI 検査) に使用される鎮静薬の 57%はプロポフォールであったことが報告されているため (JPediatr Nurs 2017; 35: 129-33)、小児の MRI 検査等の鎮静におけるプロポフォールの使用状況には日米間で差異があると考えられた。そのため、プロポフォールの使用経験の差異が主要評価項目に関連するプロポフォールのレスキュー投与の要否の判断に影響する可能性を考慮し、C0801039 試験の治験担当医師としては、小児麻酔科又は麻酔科の医師のうちプロポフォールを日常的に使用しその特性を十分に理解する医師を選定することとした。

- C0801039 試験で用いる鎮静評価尺度である PSSS は 2017 年に発表された比較的新しい尺度であり (Pediatrics 2017; 139: e20162897)、本邦の医療現場で汎用されている尺度ではないが、事前に C0801039 試験における治験担当医師等に適切なトレーニングを実施することで日本の実施医療機関でも適切な評価が可能と考えた。なお、プロポフォールのレスキュー投与の要否の判断は、PSSS に基づく目標鎮静レベルではなく、治験担当医師の判断に基づいて行うこととした。

機構は、以下のように考える。

本剤を小児における処置及び検査時の鎮静薬として開発するにあたり、第Ⅲ/Ⅳ相試験と位置付けられた C0801039 試験における対象被験者を MRI 検査を受ける小児患者としたことは受入れ可能であり、有効性評価にあたり、プラセボ群を設定せずに本剤低用量群に対する高用量群の優越性を検証する計画としたこと、及び主要評価項目として MRI 検査を完了するためにレスキュー薬の併用を必要としない被験者の割合を設定したことについても受入れ可能である。また、レスキュー薬をプロポフォールに限定したことについて、本剤単剤で適切な鎮静レベルが得られない場合は、本邦の臨床現場ではプロポフォール以外の鎮静薬が併用される可能性が高いと想定されることを踏まえると、プロポフォール以外の鎮静薬をレスキュー投与したときの安全性等の情報も収集できるよう計画することが望ましかった。一方、小児の MRI 検査等の鎮静におけるプロポフォールの使用状況には日米間で差異があることを考慮し、プロポフォールの特性を十分に理解している小児麻酔科医又は麻酔科医を治験担当医師として選定する計画とした上で C0801039 試験に日本から参加したことを踏まえると、本剤の単剤投与による有効性及び安全性を評価する観点からは、大きな問題はない。

以上から、C0801039 試験における対象被験者、有効性の評価方法等の試験デザインは受入れ可能であり、また当該試験を日米による国際共同治験として実施したことは、本剤の単剤投与による有効性及び安全性を評価する観点からは大きな問題はないと判断するが、本剤の有効性及び安全性については C0801039 試験成績を踏まえて 7.R.2 及び 7.R.3 項で引き続き検討する。また、本剤投与が推奨される処置及び検査の範囲、本剤で効果不十分な場合の対応を含む本剤の臨床的位置付けについては 7.R.4 項で引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

申請者は、小児における処置及び検査時の本剤の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039試験）において得られた結果について、以下のように考えることから、C0801039試験における本剤高用量群の用法・用量による単剤投与時の有効性は示されており、当該有効性は日本人においても期待できると考える。

- 主要評価項目とした MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合は表 4 のとおりであり、本剤高用量群で低用量群と比較して統計学的に有意に高かった。また、当該被験者の割合は、中用量群を含め本剤の用量に依存して高くなる傾向が認められた。
- 年齢グループ別及び日本人部分集団における MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合は表 6 のとおりであり、いずれの年齢グループにおいても高用量群で低用量群と比較して高い傾向が認められた。また、日本人部分集団でも全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

表 6 年齢グループ別及び日本人部分集団における MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合（C0801039 試験、FAS）

	高用量群		中用量群		低用量群	
	全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団	全体集団	日本人集団
全年齢	63.2 (24/38)	71.4 (5/7)	35.7 (15/42)	50.0 (8/16)	14.3 (6/42)	0 (0/11)
低年齢グループ (生後 1 カ月以上 2 歳未満)	50.0 (9/18)	50.0 (2/4)	9.5 (2/21)	25.0 (2/8)	15.0 (3/20)	0 (0/2)
高年齢グループ (2 歳以上 17 歳未満)	75.0 (15/20)	100.0 (3/3)	61.9 (13/21)	75.0 (6/8)	13.6 (3/22)	0 (0/9)

該当被験者の割合 (%) (該当被験者数/評価例数)

MRI 検査を完了しなかった被験者は無効例として取り扱われた

- 副次評価項目とした本剤の維持投与中に目標鎮静レベル（PSSS スコア 2）を満たした時間の割合及びレスキュー薬であるプロポフォールの総投与量は表 7 のとおりであった。本剤の維持投与中に目標鎮静レベル（PSSS スコア 2）を満たした時間の割合は、全年齢集団及び各年齢グループともに用量依存的に増加する傾向が認められ、またプロポフォールの併用を必要とした被験者におけるプロポフォールの総投与量は、全年齢集団及び各年齢グループともに概ね用量依存的に減少する傾向が認められ、いずれも主要評価項目の結果を裏付ける結果であった。

表 7 本剤の維持投与中に目標鎮静レベル（PSSS スコア 2）を満たした時間の割合及びプロポフォールの総投与量（C0801039 試験、FAS）

		高用量群	中用量群	低用量群
		全年齢	全年齢	全年齢
維持投与中に目標鎮静レベル（PSSS スコア 2）を満たした時間の割合 (%)	全年齢	91.1 ± 18.71 (38)	87.2 ± 11.88 (41)	77.2 ± 17.04 (42)
	低年齢グループ (生後 1 カ月以上 2 歳未満)	87.8 ± 23.93 (18)	82.5 ± 12.04 (21)	77.5 ± 15.94 (20)
	高年齢グループ (2 歳以上 17 歳未満)	94.1 ± 12.22 (20)	92.2 ± 9.72 (20)	76.8 ± 18.36 (22)
プロポフォールの総投与量 (µg/kg)	全年齢	3426.4 ± 2973.00 (14)	4810.7 ± 3538.71 (27)	4828.6 ± 3390.42 (36)
	低年齢グループ (生後 1 カ月以上 2 歳未満)	2822.8 ± 1593.84 (9)	4730.3 ± 3398.21 (19)	4012.1 ± 2334.66 (17)
	高年齢グループ (2 歳以上 17 歳未満)	4513.0 ± 4620.56 (5)	5001.9 ± 4093.70 (8)	5559.2 ± 4038.95 (19)

平均値±標準偏差 (評価例数)

機構は、C0801039試験において、高用量群の36.8%（14/38例）の被験者では本剤単剤では適切な鎮静レベルが得られずMRI検査を完了するためにレスキュー薬（プロポフォール）が必要であったことを踏まえ、本剤高用量群における有効性の臨床的意義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。

C0801039試験の高用量群において、MRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合は、生後1カ月以上2歳未満の年齢グループで50.0%（9/18例）、2歳以上17歳未満の年齢グループで75.0%（15/20例）であり（表6）、生後1カ月以上2歳未満の年齢グループで低い傾向にあった。この理由として、低年齢の小児においては、言語による意思疎通ができず、高年齢の小児に比べて検査

にあたり不安及び恐怖を感じやすいことが一因と考えられた。C0801039試験では低年齢グループの有効性は低い傾向にあったが、実臨床においては、薬剤を使用しない方法等により患者の不安を可能な限り取り除き、落ち着かせてから本剤を投与することにより、C0801039試験の結果よりも高い有効性が得られる可能性があると考えられる。

本邦において小児の鎮静を要する検査に汎用され、かつ小児の検査時の鎮静に係る効能・効果を有しているトリクロホスナトリウムを小児のMRI検査時に経口投与したときの単剤での鎮静成功割合は、25% (7/28例) (生後6カ月以上6歳未満)、68.2% (152/223例) (生後1カ月以上7歳未満)と報告されている(日児誌 2016; 120: 869-75、聖マリアンナ医科大学雑誌 2019; 46: 231-7)。また、本邦において小児の処置又は検査時の鎮静に係る効能・効果を有していないものの、臨床現場では小児の鎮静を要する処置又は検査時に使用されているバルビツール酸系薬剤及びミダゾラムを小児のMRI検査時に静脈内投与したときの単剤での鎮静成功割合は、チオペンタールで100% (300/300例) (0.1~17歳)、チアミラールで96.6% (114/118例) (生後1カ月以上8歳未満)、ペントバルビタールで91% (32/35例) (2~12歳)、ミダゾラムで20% (8/40例) (1~7歳)と報告されている²⁰⁾。なお、チオペンタール及びチアミラールの報告では、初回投与後、鎮静の程度により各薬剤の追加投与が実施されており、固定投与としたC0801039試験とは投与方法が異なる。

以上から、C0801039試験において特に低年齢グループの有効性は低い傾向にあったが、実臨床では臨床試験と比較しより高い有効性が認められる可能性があり、また異なる研究間の比較であるため厳密な有効性の比較は困難であるものの、本剤高用量群の用法・用量で単独投与したときの有効性は本邦で使用されているトリクロホスナトリウム、バルビツール酸系薬剤及びミダゾラムと比べて大きく劣るとは言えないことから、本剤高用量群の用法・用量による有効性は、小児の処置及び検査時の鎮静に対して新たな治療選択肢の提供に資するものと考えられる。

機構は、C0801039試験における有効性の結果について以下のように考えることから、MRI検査を受ける小児患者に対する本剤高用量群の用法・用量の単独投与による一定の有効性は示されていると考えるが、本剤単独投与では適切な鎮静が得られない患者が一定の割合で存在することが想定されるため、当該状況における対処方法については7.R.4項で引き続き検討する。

- C0801039 試験において、MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合は本剤の用量に依存した増加が認められ、高用量群では低用量群と比較して統計学的に有意に高く、当該主要評価項目の結果は、副次評価項目の結果からも支持されている。また、日本人部分集団でも全体集団と概ね同様の傾向が認められている。
- 本剤高用量群の有効性に関する臨床的意義について、申請者は、特に低年齢グループでの有効性は低い傾向にあったものの、臨床現場における使用時には臨床試験と比較しより高い有効性が得られる可能性があるとして説明しているが、当該説明は推測に留まるものであり、臨床現場で臨床試験成績よりも高い有効性が期待できるとまではいえない。また、本邦において鎮静を要する小児の検査等に使用されている薬剤との有効性の差異について、申請者が提示している公表文献では、他剤を投与したときと本剤高用量群の用法・用量を投与したときの有効性が直接比較されていないため、本剤と他剤との有効性の差異について結論付けることは困難である。しかしながら、C0801039 試験の本剤高用量群における単独投与で十分な鎮静効果が認められている被験者の割合等を踏まえると、

20) Saudi J Anaesth 2017; 11: 185-9、Brain Dev 2020; 42: 477-83、Paediatr Anaesth 2004; 14: 589-95、Br J Anaesth 2005; 94: 821-4

小児の処置及び検査時の鎮静に係る効能・効果を有している鎮静薬の選択肢が限定的である本邦の医療現場において、本剤の有用性は期待できる。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 安全性について

機構は、今般提出された臨床試験成績及び以下の 7.R.3.1 項～7.R.3.3 項の検討結果から、本剤投与にあたっては、主に循環動態及び呼吸状態への影響について注意する必要があるものの、これらの影響を継続的に監視できる体制の下で、小児の非挿管下での鎮静における患者管理に習熟した医師が使用する等、適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、小児の非挿管下での処置及び検査時の鎮静における本剤の安全性は管理可能と考える。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、上述した適切な医療体制下での適正使用を推進するための方策については、7.R.6.1 項で引き続き検討する。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、MRI 検査を受ける小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）及び処置又は検査を受ける小児患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（DEX-10-16 試験）における有害事象の発現状況を踏まえ、小児の非挿管下での処置及び検査に本剤を使用するときの安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

C0801039試験における用量群別及び年齢グループ別の有害事象の発現状況並びにDEX-10-16試験における非侵襲性の処置及び検査群の有害事象の発現状況は表8のとおりであった。C0801039試験において、用量群や年齢グループによる有害事象の発現状況に大きな差異は認められず、また有害事象の大半は軽度であり、中等度の事象は高用量群の2例（徐脈、徐脈・頻脈・高血圧）、低用量群の2例（低酸素症、低血圧）に認められ、重度の事象は認められなかった。重篤な有害事象は高用量群の1例（高血圧）に、介入を要した有害事象は高用量群の2例（徐脈、徐脈・高血圧）、中用量群の2例（拡張期低血圧、徐呼吸）、低用量群の3例（低血圧、低酸素症、徐呼吸・低酸素症）に、投与中止に至った有害事象は高用量群（高血圧）、中用量群（徐脈）、低用量群（徐呼吸）の各1例に認められた。また、DEX-10-16試験の非侵襲性の処置及び検査群では、重度の事象及び重篤な事象は認められず、介入を必要とした有害事象は1例（徐脈・低血圧）に認められた。なお、DEX-10-16試験ではC0801039試験と比較すると、主に徐脈及び高血圧の発現割合が低い傾向が認められたが、DEX-10-16試験の本剤群の用量はC0801039試験と比較して低かったこと、C0801039試験とDEX-10-16試験では徐脈及び高血圧の有害事象の定義²¹⁾が異なっていたことが一因と考えられた。

21) C0801039 試験では徐脈と定義する年齢ごとの心拍数が DEX-10-16 試験と比べて高く設定されていた。また、C0801039 試験では高血圧の有害事象の定義が設定されたが、DEX-10-16 試験では高血圧の有害事象の定義が設定されていなかった。

表 8 有害事象の発現状況 (C0801039 試験及び DEX-10-16 試験、安全性解析対象集団)

	C0801039 試験									DEX-10-16 試験 非侵襲性の処置 及び検査群
	高用量群			中用量群			低用量群			
	全年齢	生後 1 カ 月～2 歳	2 歳～ 17 歳	全年齢	生後 1 カ 月～2 歳	2 歳～ 17 歳	全年齢	生後 1 カ 月～2 歳	2 歳～ 17 歳	
評価例数	38	18	20	42	21	21	42	20	22	46
すべての有害事象	36 (94.7)	17 (94.4)	19 (95.0)	39 (92.9)	20 (95.2)	19 (90.5)	38 (90.5)	19 (95.0)	19 (86.4)	32 (69.6)
重篤な有害事象	1 (2.6)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (4.5)	0
投与中止に至った有害事象	1 (2.6)	0	1 (5.0)	1 (2.4)	0	1 (4.8)	1 (2.4)	1 (5.0)	0	0
介入を必要とした有害事象	2 (5.3)	0	2 (10.0)	2 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (7.1)	0	3 (13.6)	2 (4.3)
治験薬との関連ありとされた有害事象	29 (76.3)	13 (72.2)	16 (80.0)	37 (88.1)	19 (90.5)	18 (85.7)	32 (76.2)	17 (85.0)	15 (68.2)	23 (50.0)
主な有害事象 (C0801039 試験のいずれかの群で 2 例以上に認められた事象)										
徐脈	27 (71.1)	13 (72.2)	14 (70.0)	24 (57.1)	12 (57.1)	12 (57.1)	24 (57.1)	9 (45.0)	15 (68.2)	3 (6.5)
徐呼吸又は呼吸抑制 ^{a)}	22 (57.9)	12 (66.7)	10 (50.0)	27 (64.3)	16 (76.2)	11 (52.4)	33 (78.6)	19 (95.0)	14 (63.6)	26 (56.5)
高血圧	18 (47.4)	9 (50.0)	9 (45.0)	17 (40.5)	12 (57.1)	5 (23.8)	11 (26.2)	9 (45.0)	2 (9.1)	2 (4.3)
低血圧	6 (15.8)	3 (16.7)	3 (15.0)	11 (26.2)	6 (28.6)	5 (23.8)	13 (31.0)	9 (45.0)	4 (18.2)	14 (30.4)
拡張期高血圧	4 (10.5)	3 (16.7)	1 (5.0)	3 (7.1)	3 (14.3)	0	3 (7.1)	1 (5.0)	2 (9.1)	0
収縮期高血圧	3 (7.9)	1 (5.6)	2 (10.0)	5 (11.9)	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (2.4)	0	1 (4.5)	0
低酸素症	1 (2.6)	0	1 (5.0)	3 (7.1)	3 (14.3)	0	6 (14.3)	3 (15.0)	3 (13.6)	1 (2.2)
頻脈	1 (2.6)	0	1 (5.0)	1 (2.4)	1 (4.8)	0	3 (7.1)	2 (10.0)	1 (4.5)	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	2 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.5)	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) C0801039 試験では徐呼吸として収集され、DEX-10-16 試験では呼吸抑制として収集された

本剤の既承認効能に関する国内臨床試験である、集中治療下での鎮静を必要とする小児患者を対象とした C0801017 試験並びに非挿管での手術及び処置を受ける成人患者を対象とした DEX-301 試験の有害事象の発現状況は表 9 のとおりであった。試験により投与期間や有害事象の定義が異なるため比較には限界があるものの、C0801039 試験の高用量群では、他の試験と比べて徐脈及び高血圧 (拡張期高血圧、収縮期高血圧を含む) の発現割合が高い傾向にあったが、これら事象はいずれも軽度又は中等度であり、また重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が他試験と比べて高くなる傾向は認められなかった。

表 9 本剤の小児及び成人を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況 (C0801039 試験、C0801017 試験及び DEX-301 試験、安全性解析対象集団)

	小児		成人
	C0801039 試験 ^{a)}	C0801017 試験 ^{b)}	DEX-301 試験 ^{c)}
対象被験者	MRI 検査を受ける患者	集中治療下での鎮静を必要とする患者	非挿管での手術及び処置を受ける患者
対象年齢	生後 1 カ月以上 17 歳未満	修正在胎 45 週以上 17 歳未満	20 歳以上
評価例数	38	63	56
すべての有害事象	36 (94.7)	55 (87.3)	50 (89.3)
重篤な有害事象	1 (2.6)	4 (6.3)	0
投与中止に至った有害事象	1 (2.6)	1 (1.6)	1 (1.8)
主な有害事象 (C0801039 試験の高用量群で 2 例以上に認められた事象)			
徐脈	27 (71.1)	20 (31.7)	17 (30.4)
徐呼吸又は呼吸抑制 ^{d)}	22 (57.9)	17 (27.0)	26 (46.4)
高血圧	18 (47.4)	1 (1.6)	15 (26.8)
低血圧	6 (15.8)	31 (49.2)	35 (62.5)
拡張期高血圧	4 (10.5)	0	0
収縮期高血圧	3 (7.9)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 高用量群の結果

b) 本剤 0.2 µg/kg/時で持続静脈内投与を開始した後、修正在胎 45 歳以上 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/時の範囲で維持投与された

c) 本剤 1.0 µg/kg 群 (本剤 1.0 µg/kg を 10 分間かけて持続静脈内投与した後、0.4 µg/kg/時で維持投与を開始し、以降 0.2～0.7 µg/kg/時の範囲で維持投与された) の結果

d) C0801039 試験では徐呼吸として収集され、C0801017 試験及び DEX-301 試験では呼吸抑制として収集された

C0801039試験の日本人集団における有害事象の発現割合は、高用量群85.7% (6/7例)、中用量群93.8% (15/16例)、低用量群90.9% (10/11例) であり、全体集団 (表8) と比べて大きな差異は認められなかった。また、日本人集団のいずれかの用量群で20%以上に認められた有害事象は、徐脈 (高用量群71.4%、中用量群62.5%、低用量群72.7%、以下同順)、徐呼吸 (42.9%、68.8%、72.7%)、拡張期高血圧 (28.6%、18.8%、18.2%)、高血圧 (28.6%、37.5%、9.1%)、低血圧 (0%、25.0%、36.4%) 及び収縮期高血圧 (28.6%、18.8%、9.1%) であり、各事象の発現状況は全体集団 (表8) と概ね同様の傾向であった。

以上から、小児の非挿管下での処置及び検査に本剤を使用するときの安全性について、C0801039 試験及び DEX-10-16 試験で認められた主な有害事象は循環動態及び呼吸状態に関する事象であり、これらは本剤の薬理作用から予測可能なものであった。また、日本人集団でも全体集団と同様の安全性プロファイルを示すことが確認された。

機構は、C0801039 試験及び DEX-10-16 試験における有害事象の発現状況から、非挿管下での処置及び検査を受ける小児に本剤を使用するとき、既承認効能で使用するときに異なる有害事象が発現する懸念及び日本人に特有の懸念は示唆されていないことを確認した。循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現状況の詳細、並びに覚醒までに要する時間について、以下の 7.R.3.2 項及び 7.R.3.3 項において引き続き検討する。

7.R.3.2 循環動態及び呼吸状態への影響について

機構は、MRI 検査を受ける小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験 (C0801039 試験) における本剤投与による循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現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。

C0801039試験における循環動態 (徐脈、頻脈、低血圧及び高血圧) 及び呼吸状態 (徐呼吸、低酸素症) に関する有害事象の発現状況は表8のとおりであり、本剤の用量増加に伴い徐脈及び高血圧の発現割合が増加する傾向が認められた一方、頻脈、低血圧、徐呼吸及び低酸素症の発現割合は減少する傾向が認められた。本薬は、中枢性 α_{2A} アドレナリン受容体を介した交感神経系の抑制作用により血圧及び心拍数の低下作用を有するとともに、高用量で投与することにより血管平滑筋細胞の末梢性 α_{2B} アドレナリン受容体を介した血圧上昇作用を示すことも知られていることから (Anesthesiology 2000; 93: 1345-9)、本剤の用量増加に伴い末梢性 α_{2B} 受容体を介した血圧上昇作用があらわれた結果、高用量群では高血圧の発現割合が増加し、低血圧の発現割合が減少した可能性がある。また、レスキュー薬としたプロポフォールの併用有無別の各事象の発現割合は表10のとおりであり、プロポフォールの併用ありの集団において低血圧及び頻脈の発現割合が高い傾向にあり、本剤の用量増加に伴いプロポフォールを併用する被験者の割合は減少したこと (表4) を踏まえると、本剤の用量増加に伴い低血圧及び頻脈の発現割合が減少した一因として、血圧低下作用を有するプロポフォールの併用による影響も考えられた。さらに、プロポフォールの併用ありの集団において本剤の用量減少に伴い徐呼吸及び低酸素症の発現割合が増加する傾向にあり、本剤の用量減少に伴いプロポフォールを併用する被験者の割合は増加する (表4) とともに、プロポフォールの総投与量も増加したこと (表7) を踏まえると、本剤の用量減少に伴い徐呼吸及び低酸素症の発現割合が増加した一因として、呼吸抑制作用を有するプロポフォールの併用による影響が考えられた。

表 10 プロポフォール併用有無別の循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現状況 (C0801039 試験、安全性解析対象集団)

	併用あり			併用なし		
	高用量群	中用量群	低用量群	高用量群	中用量群	低用量群
評価例数	14	27	36	24	15	6
徐脈	7 (50.0)	18 (66.7)	22 (61.1)	20 (83.3)	6 (40.0)	2 (33.3)
徐呼吸	6 (42.9)	17 (63.0)	29 (80.6)	16 (66.7)	10 (66.7)	4 (66.7)
高血圧	6 (42.9)	14 (51.9)	9 (25.0)	12 (50.0)	3 (20.0)	2 (33.3)
低血圧	5 (35.7)	9 (33.3)	13 (36.1)	1 (4.2)	2 (13.3)	0
頻脈	1 (7.1)	1 (3.7)	3 (8.3)	0	0	0
低酸素症	0	3 (11.1)	6 (16.7)	1 (4.2)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

C0801039試験において、循環動態及び呼吸状態に関する有害事象のうち介入を必要とした事象は、高用量群の2例（徐脈、徐脈・高血圧）、中用量群の2例（拡張期低血圧、徐呼吸）、低用量群の3例（低血圧、低酸素症、徐呼吸・低酸素症）に認められ、中用量群の1例（徐呼吸）は生後1カ月以上2歳未満の年齢グループであり、当該症例以外は2歳以上17歳未満の年齢グループであった。これら事象のうち、高用量群の1例（徐脈・高血圧）は本剤投与が中止されたが、徐脈及び高血圧には薬剤が投与され、低血圧には輸液負荷が行われ、徐呼吸及び低酸素症には酸素が投与されたことで、いずれの症例も回復した。

以上から、C0801039試験で認められた循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の多くは、介入を必要とせず、介入を必要とする場合でも薬剤や酸素投与等の適切な処置により管理可能であった。したがって、添付文書において、本剤の投与に際しては、①気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備した上で、小児の非挿管下での鎮静における患者管理に習熟した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること、②処置・検査を行う医療従事者とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、呼吸数、心拍数（脈拍数）、血圧、心電図、SpO₂、EtCO₂等をモニタリングする等、十分に注意して、処置・検査中の患者を観察すること等を注意喚起することで、小児の非挿管下での鎮静における本剤の循環動態及び呼吸状態への影響は適切に管理可能と考える。また、上記のとおりプロポフォールを併用することで、特に低血圧、徐呼吸及び低酸素症の発現割合が高まる可能性があり、プロポフォール以外の鎮静薬を併用する場合でも同様の懸念が生じると考えられることから、添付文書において、他の鎮静薬を追加投与する場合は、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため慎重に投与する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

C0801039試験における循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現状況等を踏まえると、小児の非挿管下での鎮静における患者管理に習熟した医師の管理の下、処置・検査を行う医療従事者とは別に全身状態を観察できる医療従事者を置いた上で、処置・検査中の循環動態及び呼吸状態を監視しながら慎重に投与されることを前提とすれば、これらの事象は管理可能である。また、他の鎮静薬を併用することで、循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現リスクが高まる可能性があると考えられることから、他の鎮静薬を追加投与する場合は、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、より慎重に投与する旨を添付文書で注意喚起することは適切である。

なお、循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現リスク及び他の鎮静薬併用時の安全性については製造販売後に引き続き情報収集した上で、追加の安全対策の必要性を検討する必要がある。

7.R.3.3 覚醒までに要する時間について

機構は、MRI 検査を受ける小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）において覚醒までに要した時間を踏まえ、本剤を処置及び検査を受ける小児患者に投与した場合、非挿管での手術及び処置を受ける成人患者又は他の鎮静薬を小児患者に投与する場合と比較して覚醒時間が延長する可能性がないか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。

C0801039試験における覚醒時間²²⁾（中央値 [範囲]）は、低用量群で35.0 [3, 80] 分、中用量群で42.5 [4, 148] 分、高用量群で45.5 [3, 161] 分であり、高用量群のうち生後1カ月以上2歳未満の年齢グループで38.0 [3, 161] 分、2歳以上17歳未満の年齢グループで50.0 [15, 82] 分であった。非挿管での手術及び処置を受ける成人患者を対象とした本剤の国内臨床試験（DEX-301試験）における本剤1.0 µg/kg群²³⁾の覚醒時間²⁴⁾（中央値）は15.0分であったため、本剤を処置及び検査を受ける小児に投与する場合は、手術及び処置を受ける成人に投与する場合と比較して覚醒時間が延長する可能性がある。また、本邦において小児の鎮静を要する検査に使用されている主な鎮静薬であるトリクロホスナトリウム、抱水クロラール、バルビツール酸系薬剤及びミダゾラムを小児に投与する場合の覚醒時間について、トリクロホスナトリウム及び抱水クロラールは1～7時間（こどもの検査と処置の鎮静・鎮痛. 中外医学社; 2013. p159-69）と推測され、またチアミラール及びチオペンタールでは8～10分（中央値）（Brain Dev 2020; 42: 477-83、Saudi J Anaesth 2017; 11: 185-9）、ミダゾラムでは25分（平均値）（Br J Anaesth 2005; 94: 821-4）であったことが報告されているため、本剤投与後の覚醒時間はトリクロホスナトリウム及び抱水クロラールを使用する場合と比較して短縮する可能性がある一方、バルビツール酸系薬剤及びミダゾラムを使用する場合と比較して延長する可能性があると考えられた。また、C0801039試験において、本剤投与後の離脱症状に関連する有害事象として、激越1例及び麻酔による神経系合併症（医師報告用語：覚醒時譫妄）2例が認められている。

以上から、処置及び検査を受ける小児に対し本剤を投与する場合は、バルビツール酸系薬剤及びミダゾラムを投与する場合、並びに手術及び処置を受ける成人に本剤を投与する場合と比較して覚醒時間が延長する可能性があり、また本剤投与後の離脱症状に関連する有害事象として激越及び覚醒時譫妄も報告されていることから、これら内容を情報提供した上で、処置・検査後から覚醒時までの間の合併症にも適切に対処できるよう処置・検査後は患者が回復するまで管理下に置く旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、C0801039試験成績等から、処置及び検査を受ける小児に対し本剤を投与する場合は、バルビツール酸系薬剤及びミダゾラムを投与する場合、並びに手術及び処置を受ける成人に本剤を投与する場

22) MRI 検査終了後に処置後回復エリアに到着した時点から処置後回復エリアから退室可能と判断されるまで 15 分ごとに Modified Aldrete スコア（下表）が評価され、覚醒時間は MRI 検査終了から被験者が Modified Aldrete スコアの合計が 9 以上を満たすまでの時間と定義された。

	スコア		
	2	1	0
運動能	自発的又は指示により四肢すべてを動かせる	自発的又は指示により四肢のうち 2 か所を動かせる	四肢を動かせない
呼吸	深呼吸及び咳嗽が可能	呼吸困難又は弱い呼吸	無呼吸
血圧	鎮静前と比較して±20%未満の変化	鎮静前と比較して±20%～49%以内の変化	鎮静前と比較して±50%以上の変化
覚醒レベル	完全覚醒	呼びかけにより覚醒する	無反応
SpO ₂	空気呼吸下で 92%以上	酸素投与下で 90%以上	酸素投与下でも 90%未満

23) 本剤 1.0 µg/kg を 10 分間かけて持続静脈内投与した後、0.4 µg/kg/時で維持投与を開始し、以降 0.2～0.7 µg/kg/時の範囲で維持投与された。

24) 治験薬投与終了から Modified Aldrete スコアの合計が 9 以上を満たすまでの時間と定義された。

合と比較して覚醒時間が延長する可能性があり、またC0801039試験におけるMRI検査終了後の覚醒時間は患者によって大きく異なることも踏まえると、覚醒が遅延する可能性があることを情報提供した上で、処置・検査後は患者が回復するまで管理下に置く旨を添付文書で注意喚起することは適切であると考えらる。

7.R.4 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、以下のように説明している。

本邦において小児の鎮静を要する検査に使用されている主な鎮静薬は、トリクロホスナトリウム、抱水クロラル、バルビツール酸系薬剤及びミダゾラムである。このうち、トリクロホスナトリウム及び抱水クロラルは鎮静効果が得られるまでの時間が長く、また検査実施中に鎮静不十分となった場合に追加投与が困難である。バルビツール酸系薬剤は呼吸抑制及び循環抑制が懸念され、ミダゾラムは呼吸抑制及び循環抑制の他に運動亢進、攻撃性等の副作用の発現が懸念されている。また、上記薬剤のうち本邦において小児の検査時の鎮静に係る効能・効果を有している薬剤はトリクロホスナトリウム及び抱水クロラルのみである。以上のような背景から、本邦の臨床現場では小児の検査時に使用可能な新たな鎮静薬の選択肢が望まれている。

本剤は米国で成人に対する「非挿管での手術及びその他の処置時の鎮静」の適応で承認されて以降、小児の処置及び検査時においても鎮静薬として一般的に使用されている。米国及びカナダにおける手術室外での小児の鎮静に対する本剤の使用状況が調査された結果、本剤が投与された主な検査はMRI検査等の画像検査であり、本剤による鎮静成功率は高く、重篤な有害事象の発現割合は高くないと報告されている（Hosp Pediatr 2016; 6: 536-44）。また、国内の診療ガイドラインにおいても、適応外であることや小児患者における薬物動態・安全性が確立されているわけではないとされた上で、本薬はCT検査、MRI検査、脳波検査等の鎮静薬として呼吸抑制が軽微なため安全である旨が記載されている（麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版第4訂. 公益社団法人日本麻酔科学会; 2018. p414-6）。

MRI検査を受ける小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039試験）において、高用量群の用法・用量により本剤は小児のMRI検査時においてレスキュー薬を必要とせず単剤で鎮静できることが示され（7.R.2参照）、また本剤は適切な管理下であれば忍容可能な安全性プロファイルを示した（7.R.3参照）。なお、本剤単剤で処置又は検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合は、①本剤に加え他の鎮静薬を追加投与すること、又は②本剤の投与を中止後に他の鎮静薬を投与することで十分な鎮静効果を得て、予定している処置又は検査を完了させることが推奨されるが、他の鎮静薬を追加投与する場合は、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため慎重に投与する必要がある（7.R.3.2参照）。

以上から、本剤を小児の非侵襲的な処置及び検査時における鎮静薬の新たな選択肢の一つとして臨床現場に提供することには意義があると考えたことから、効能・効果を「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」と設定した。

機構は、MRI検査を受ける小児患者を対象としたC0801039試験成績に基づき、どのような処置及び検査時に本剤を使用することが推奨されるのか説明した上で、申請効能・効果において「非侵襲的な処置及び検査」と設定したこと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。

「非侵襲的：noninvasive」はStedman's Medical Dictionary（2016）において「Denoting a procedure that does not require insertion of an instrument or device through the skin or a body orifice for diagnosis or treatment」（診断や治療のために機器や器具を、皮膚又は身体開口部を通じ、挿入する必要のない方法のこと）と定義されていること等を参考に、小児の非挿管下での処置及び検査のうち、非侵襲的又は侵襲的な処置及び検査には表11に示すような処置及び検査がそれぞれ該当すると考えた。

表 11 非侵襲的又は侵襲的な処置及び検査の例

非侵襲的な処置	非侵襲的な検査
血液透析治療 がんの放射線治療 皮膚科レーザー照射 カルディオバージョン	CT 検査 MRI 検査 超音波検査（TTE 等） 脳波検査 核医学検査 聴力検査（聴性脳幹反応検査等）
侵襲的（低侵襲）な処置	侵襲的（低侵襲）な検査
気管支鏡術 末梢挿入式中心静脈カテーテル挿入 腰椎穿刺 関節注射 硬化療法 外科的処置（切除、生検） 歯科処置（抜歯、抜髄、小児リハビリテーション） 歯科処置、研磨、歯冠等） 肛門拡張	経食道心エコー検査 心臓カテーテル検査 上部消化管内視鏡検査 下部消化管内視鏡検査 気管支鏡検査

上記の定義に基づくと、C0801039 試験の対象検査とした MRI 検査は非侵襲的な検査に分類されることから、C0801039 試験成績に基づき、鎮静を要する場合に本剤の使用が推奨され得る処置及び検査としては、上記の定義に基づく非侵襲的な処置及び検査であると考えた。また、MRI 検査は、通常、身体的な痛みを伴わず鎮痛又は局所麻酔を必要としない検査であることから、非侵襲的な処置及び検査のうち、身体的な痛みを伴い鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査（表 11 における皮膚科レーザー照射等）における有効性は、C0801039 試験では検討できていないと考えた。その上で、MRI 検査は、激しい騒音下で体動の完全な抑制が必要であり、他の検査に比べて検査時間が長いことから、最も緻密な鎮静管理が必要な検査であるが、C0801039 試験における高用量群の用法・用量で本剤を投与することで適切な鎮静レベルが得られることが示された（7.R.2 参照）。MRI 検査以外の非侵襲的な処置及び検査（表 11）における目標鎮静レベルは MRI 検査とほぼ同様（minimal、moderate 又は deep sedation）²⁵⁾又は低い（minimal 又は moderate sedation）と考えられ、所要時間は血液透析の約 4 時間を除き MRI 検査と同様又は短いことから、MRI 検査時に適切な鎮静効果を得られることが確認できた高用量群の用法・用量で本剤を投与することにより、MRI 検査以外の非侵襲的な処置及び検査における有効性も期待できると考えた。安全性の観点において、MRI 検査は他の処置及び検査に比べて所用時間が同程度又は長く、また MRI 検査装置内の患者へのアクセスが限られ、緊急事態に陥った場合にも磁性体の医療機器を持ち込めず検査室内での対応が限られる状況であり、加えて MRI 検査の対象となる疾患は多岐にわたる。C0801039 試験において本剤は適切な管理下であれば MRI 検査時に安全に使用可能であることが示されたことから（7.R.3 参照）、MRI 検査時と同様に適切な管理下であれば、MRI 検査以外の非侵襲的な処置及び検査時においても本剤の安全性は管理可能と考えた。

以上から、鎮静を要する場合に本剤の使用が推奨される処置及び検査としては、MRI 検査以外も含む非挿管での非侵襲的な処置及び検査と考えることから、本申請の効能・効果における対象検査及び処置

25) 鎮静のレベル（深さ）は、minimal sedation（軽度の鎮静）、moderate sedation（中等度鎮静）、deep sedation（深鎮静）、全身麻酔（general anesthesia）に分類される（こどもの検査と処置の鎮静・鎮痛. 中外医学社; 2013. p76-81）。

として「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査」とすることは適切と考える。なお、上記のとおり、小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査のうち、鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査に対する有効性は確立されていないと考えるため、当該内容を添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

7.R.2項及び7.R.3項における検討結果、並びに以上の申請者の説明を踏まえ、本剤を小児の非侵襲的な処置及び検査時に使用可能な鎮静薬の選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、効能・効果をC0801039試験において対象検査とされたMRI検査以外も含めて、「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」とすることは受入れ可能である。また、C0801039試験成績からは、鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置又は検査における本剤の有効性及び鎮痛薬又は局所麻酔薬との併用時の安全性は検討されていないことから、添付文書において鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査に対する有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要がある。さらに、本剤単剤では処置又は検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合の対処方法について、本邦における医療体制を考慮すると、他の鎮静薬の追加投与等により予定している処置又は検査を完了させることを推奨することは理解可能であるが、併用時の注意事項等については添付文書において注意喚起するとともに、医療従事者向け資料等でも適切に情報提供する必要がある（7.R.6.1参照）。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

機構は、MRI 検査を受ける小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）における本剤各用量群の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえ、申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、C0801039 試験における本剤各用量群の用法・用量の設定根拠について以下のように説明した。

本剤の既存効能である集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、成人では初期負荷投与を設定したが、小児では初期負荷投与により循環動態への影響が想定されたこと及び集中治療下での鎮静管理には血漿中薬物濃度の速やかな上昇は必須ではないと考えたことから、小児では初期負荷投与は設定しなかった。一方、本申請効能においては、小児患者の多くは処置及び検査を受ける前に不安を感じ興奮状態であると想定され、そのような患者を速やかに目標鎮静レベルに到達させるためには、血漿中薬物濃度の速やかな上昇が必要であると考えた。また、MRI検査を含む処置又は検査を受ける小児における本剤の有用性を検討した公表文献では、いずれも初期負荷投与が実施されていたことも踏まえ、C0801039試験では初期負荷投与を行うこととした。

その上で、用量範囲設定試験と位置付けた C0801039 試験において十分な有効性を期待する高用量群としては、以下の点等を踏まえ、既存効能に対する承認用量よりも高い用量である、初期負荷投与量として 2.0 µg/kg（投与時間 10 分間）、維持投与量として 1.5 µg/kg/時を設定した。なお、肝機能及び腎機能の成熟時期、血液量が成人のレベルに達する時期等を考慮し、有害事象の発現割合を低減する観点から、低年齢グループ（生後 1 カ月以上 2 歳未満）の初期負荷投与量は 1.5 µg/kg（投与時間 10 分間）と設定した。

- 集中治療下の場合は、投与中でも患者の意識レベルを確認でき、不安や苦痛のない状態を作り出せる鎮静レベルが理想的である一方、本申請効能においては、患者自身の意思で一定時間安静を保つ

ことができない小児が対象であり、患者が不快を感じずに一定時間体動を完全に抑制できる鎮静レベルが求められるため、集中治療における鎮静と比較して深い目標鎮静レベルが必要であること。

- 集中治療下での鎮静を必要とする小児患者を対象とした海外臨床試験から得られた血漿中薬物濃度データにより構築した PPK モデルにおいて、新生児を除く 17 歳未満の小児では概して CL_w 及び $V_{c,w}$ が成人よりも高かったことから（「プレセデックス静注液 200 µg 「ファイザー」他」申請資料概要（「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」に対する小児用量の追加））、鎮静効果が得られる血漿中薬物濃度に到達させるためには、新生児を除く小児では成人よりも体重あたり高い用量が必要と考えられること。
- 小児の MRI 検査における本剤の有用性が報告されている公表文献（Paediatr Anaesth 2008; 18: 403-11、Paediatr Anaesth 2011; 21: 153-8）での本剤の用法・用量は、初期負荷投与量として 2~3 µg/kg（投与時間 10 分間）及び 2 µg/kg（投与時間 10 分間）、維持投与量として 1~2 µg/kg/時及び 1 µg/kg/時であること。

C0801039 試験において有効性を期待できる最低用量と位置付けた低用量群としては、MRI 検査時の鎮静としては不十分であったものの集中治療における鎮静としては十分であったと報告（Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 435-9）されている用量である、初期負荷投与量として 0.5 µg/kg（投与時間 10 分間）、維持投与量として 0.5 µg/kg/時を設定した。また、用量反応性を評価するため、低用量及び高用量の中間の用量と位置付けた中用量群としては、初期負荷投与量として 1.2 µg/kg（投与時間 10 分間）、維持投与量として 1.0 µg/kg/時を設定し、2 歳未満の年齢グループの初期負荷投与量としては 1.0 µg/kg（投与時間 10 分間）を設定した。

なお、C0801039 試験は用量範囲設定試験と位置付けたこと、小児の MRI 検査における本剤の有用性が報告された公表文献では本剤の維持投与は固定用量とされていたことから（Paediatr Anaesth 2008; 18: 403-11、Paediatr Anaesth 2011; 21: 153-8、Int J Pediatr 2015; 2015: 397372）、C0801039 試験における維持投与量は固定とし用量調節は実施しないこととした。

続いて申請者は、上記の用法・用量で実施した C0801039 試験成績を踏まえ、申請用法・用量の適切性について以下のように説明した。

C0801039 試験において、MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合は、各年齢グループのいずれにおいても、低用量群及び中用量群と比較して高用量群で高かった（表 6）。また、本剤の維持投与開始 5 分後に目標鎮静レベル（PSSS スコア 2）以下となった被験者の割合²⁶⁾は、高用量群（全年齢集団 76.3%（29/38 例）、生後 1 カ月以上 2 歳未満の年齢グループ 72.2%（13/18 例）、2 歳以上 17 歳未満の年齢グループ 80.0%（16/20 例）、以下同順）では、中用量群（70.7%（29/41 例）、52.4%（11/21 例）、90.0%（18/20 例））及び低用量群（47.6%（20/42 例）、35.0%（7/20 例）、59.1%（13/22 例））に比べて高かった。さらに、維持投与開始 5 分後までに目標鎮静レベル（PSSS スコア 2）に達した被験者のうち、その後の維持投与中にプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合も、高用量群（72.4%（21/29 例）、61.5%（8/13 例）、81.3%（13/16 例））では、中用量群（48.3%（14/29 例）、9.1%（1/11 例）、72.2%（13/18 例））及び低用量群（25.0%（5/20 例）、28.6%（2/7 例）、23.1%（3/13 例））に比べて高かった。これらから、初期負荷投与量及び維持投与量ともに、高用量群における用量を投与することでより高い有効性が期待できると考える。

26) 維持投与開始 5 分後に PSSS を評価していない被験者については、維持投与開始 5 分後までで最も遅い評価時点の PSSS スコアが用いられた。維持投与開始後から維持投与開始 5 分後の間に PSSS の評価がない被験者については、維持投与開始後で最も早い評価時点の PSSS スコアが用いられた。維持投与開始前に投与を中止した被験者は解析から除外された。

C0801039試験の初期負荷投与期における有害事象の発現状況は表12のとおりであった。初期負荷投与期では、高用量群では中用量群及び低用量群と比較して徐脈及び高血圧の発現割合が高く、このうち高用量群の徐脈2例では介入が必要とされたが、薬剤投与により回復し本剤投与は継続された。また、各用量群において、2歳未満の年齢グループでは2歳以上の年齢グループに比べて高血圧の発現割合が高い傾向にあったが、高用量群の2歳未満の年齢グループで認められた高血圧はいずれも軽度であり介入を必要とせず本剤投与が継続された。これらから、いずれの年齢グループにおいても、高用量群の用量を初期負荷投与することで安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

表 12 初期負荷投与期における有害事象の発現状況 (C0801039 試験、安全性解析対象集団)

	高用量群			中用量群			低用量群		
	全年齢	生後1カ 月～2歳	2歳～ 17歳	全年齢	生後1カ 月～2歳	2歳～ 17歳	全年齢	生後1カ 月～2歳	2歳～ 17歳
評価例数	38	18	20	42	21	21	42	20	22
すべての有害事象	27 (71.1)	12 (66.7)	15 (75.0)	21 (50.0)	11 (52.4)	10 (47.6)	21 (50.0)	11 (55.0)	10 (45.5)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	0	0
介入を必要とした有害事象	2 (5.3)	0	2 (10.0)	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	0	0
治験薬との関連ありとされた有害事象	22 (57.9)	8 (44.4)	14 (70.0)	17 (40.5)	7 (33.3)	10 (47.6)	12 (28.6)	8 (40.0)	4 (18.2)
主な有害事象 (全体で2例以上に認められた事象)									
徐脈	15 (39.5)	6 (33.3)	9 (45.0)	6 (14.3)	1 (4.8)	5 (23.8)	6 (14.3)	3 (15.0)	3 (13.6)
高血圧	12 (31.6)	7 (38.9)	5 (25.0)	7 (16.7)	5 (23.8)	2 (9.5)	5 (11.9)	4 (20.0)	1 (4.5)
徐呼吸	8 (21.1)	3 (16.7)	5 (25.0)	6 (14.3)	2 (9.5)	4 (19.0)	10 (23.8)	6 (30.0)	4 (18.2)
収縮期高血圧	3 (7.9)	1 (5.6)	2 (10.0)	3 (7.1)	2 (9.5)	1 (4.8)	1 (2.4)	0	1 (4.5)
拡張期高血圧	2 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.0)	2 (4.8)	2 (9.5)	0	1 (2.4)	0	1 (4.5)
低血圧	1 (2.6)	1 (5.6)	0	3 (7.1)	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (4.8)	2 (10.0)	0
低酸素症	1 (2.6)	0	1 (5.0)	1 (2.4)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	1 (5.0)	0
頻脈	0	0	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0	2 (4.8)	2 (10.0)	0

発現例数 (発現割合 (%))

C0801039試験の維持投与期における有害事象の発現状況は表13のとおりであった。維持投与期においても、高用量群では中用量群及び低用量群と比較して徐脈及び高血圧の発現割合が高く、このうち高用量群の2例 (徐脈、高血圧・徐脈) では介入が必要とされ、1例は高血圧のため本剤投与が中止されたが、いずれも薬剤投与により回復した。初期負荷投与期と同様に、各用量群において、2歳未満のグループでは2歳以上のグループに比べて高血圧の発現割合が高い傾向にあったが、高用量群の2歳未満のグループで認められた高血圧はいずれも軽度であり介入を必要とせず、また治験薬との関連ありとされた高血圧は2歳未満のグループで16.7%、2歳以上のグループで15.0%であり、年齢グループ間で大きな差異はなかった。これらから、いずれの年齢グループにおいても、高用量群の用量を維持投与することで安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

表 13 維持投与期における有害事象の発現状況 (C0801039 試験、安全性解析対象集団)

	高用量群			中用量群			低用量群		
	全年齢	生後1カ 月～2歳	2歳～ 17歳	全年齢	生後1カ 月～2歳	2歳～ 17歳	全年齢	生後1カ 月～2歳	2歳～ 17歳
評価例数	38	18	20	42	21	21	42	20	22
すべての有害事象	36 (94.7)	17 (94.4)	19 (95.0)	38 (90.5)	20 (95.2)	18 (85.7)	38 (90.5)	19 (95.0)	19 (86.4)
投与中止に至った有害事象	1 (2.6)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (2.4)	1 (5.0)	0
介入を必要とした有害事象	2 (5.3)	0	2 (10.0)	3 (7.1)	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (7.1)	0	3 (13.6)
治験薬と関連ありとされた有害事象	29 (76.3)	13 (72.2)	16 (80.0)	36 (85.7)	19 (90.5)	17 (81.0)	32 (76.2)	17 (85.0)	15 (68.2)
主な有害事象 (全体で2例以上に認められた事象)									
徐脈	26 (68.4)	13 (72.2)	13 (65.0)	23 (54.8)	12 (57.1)	11 (52.4)	24 (57.1)	9 (45.0)	15 (68.2)
徐呼吸	21 (55.3)	12 (66.7)	9 (45.0)	27 (64.3)	16 (76.2)	11 (52.4)	33 (78.6)	19 (95.0)	14 (63.6)
高血圧	18 (47.4)	9 (50.0)	9 (45.0)	16 (38.1)	12 (57.1)	4 (19.0)	10 (23.8)	9 (45.0)	1 (4.5)
低血圧	6 (15.8)	3 (16.7)	3 (15.0)	9 (21.4)	6 (28.6)	3 (14.3)	13 (31.0)	9 (45.0)	4 (18.2)
拡張期高血圧	4 (10.5)	3 (16.7)	1 (5.0)	3 (7.1)	3 (14.3)	0	3 (7.1)	1 (5.0)	2 (9.1)
収縮期高血圧	3 (7.9)	1 (5.6)	2 (10.0)	5 (11.9)	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (2.4)	0	1 (4.5)
麻酔による神経系合併症	1 (2.6)	1 (5.6)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	0	0
頻脈	1 (2.6)	0	1 (5.0)	1 (2.4)	1 (4.8)	0	3 (7.1)	2 (10.0)	1 (4.5)
悪心	1 (2.6)	0	1 (5.0)	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	3 (7.1)	3 (14.3)	0	6 (14.3)	3 (15.0)	3 (13.6)
拡張期低血圧	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	1 (2.4)	1 (5.0)	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	2 (4.8)	1 (5.0)	1 (4.5)

発現例数 (発現割合 (%))

以上から、C0801039試験における有効性及び安全性の結果に基づき、本剤の用法・用量として、高用量群で設定した初期負荷投与量 (生後1カ月以上2歳未満では1.5 µg/kg、2歳以上では2.0 µg/kg) を10分間かけて投与し、続いて維持投与量として1.5 µg/kg/時を投与すると設定することは適切と考える。なお、C0801039試験では用量調節は不可としていたが、有害事象が認められた場合に医師の裁量で投与速度を調節できるよう、用法・用量において患者の状態に合わせて投与速度を適宜減速する旨を記載し、特に本剤の初期負荷投与中に血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮する旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、C0801039試験における高用量群に割り付けられた被験者の最低年齢は0.4歳であり、当該試験で生後1カ月以上0.4歳未満の患者に対して高用量群の用法・用量を投与した経験がないことを踏まえ、これら年齢層の患者に対しても上記の申請用法・用量が推奨できるのか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。

生後1カ月未満の新生児では自然入眠後に検査が可能であることから、C0801039試験における対象年齢は生後1カ月以上と設定した。C0801039試験の生後1カ月以上2歳未満の年齢グループに組み入れられた被験者の年齢 (中央値 [範囲]) は、全体で0.80 [0.2, 2.0] 歳、高用量群で0.90 [0.4, 1.8] 歳、中用量群で0.80 [0.2, 1.8] 歳、低用量群で0.85 [0.2, 2.0] 歳であり、このうち生後6カ月未満の被験者数は全体で13例、高用量群で2例、中用量群で6例、低用量群5例であった。

C0801039試験における生後6カ月未満の被験者数は13例と少なく、このうちMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者は高用量群の1例のみであったことから、C0801039試験成績から生後1カ月以上0.4歳未満の患者の有効性を評価することには限界があるが、高用量群では生後6カ月未満の被験者2例中1例でプロポフォールの併用を必要としなかった。また、申請用法・用量は体重あたりの投与速度として規定しており、さらに、集中治療下での鎮静を必要とする小児患者 (修正在胎28週以上17歳未満) を対象とした海外臨床試験から得られた血漿中薬物濃度データにより構築したPPKモデルに基づき推定された年齢別のCL_w (幾何平均値) 及びV_{c,w} (幾何平均値) は、生後1カ月以上6

カ月未満でそれぞれ1.21 L/h/kg及び0.76 L/kg、生後6カ月以上12カ月未満でそれぞれ1.11 L/h/kg及び0.99 L/kg、生後12カ月以上24カ月未満でそれぞれ1.06 L/h/kg及び0.72 L/kgであり、生後1カ月以上6カ月未満と生後6カ月以上12カ月未満及び生後12カ月以上24カ月未満の年齢層において薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった。これらから、0.4歳（生後約5カ月）未満の患者においても、高用量群の用法・用量で本剤を投与することで、0.4歳以上の患者と同様の血漿中薬物濃度が得られるとともに、同様の有効性が期待できると考える。

C0801039試験における生後6カ月未満の被験者に認められた有害事象は、いずれも循環動態及び呼吸状態に関する事象であり、2歳未満の年齢グループにおける年齢層別の循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現状況は表14のとおりであった。各年齢層の評価例数が少ないため厳密な比較は困難であるが、高用量群の最低年齢（0.4歳）よりも低年齢の被験者を含む低用量群（最低年齢0.2歳）及び中用量群（最低年齢0.2歳）において、生後1カ月以上6カ月未満での有害事象の発現状況は、生後6カ月以上1歳未満及び1歳以上2歳未満での有害事象の発現状況と異なる傾向は認められなかった。また、上記のとおり、生後1カ月以上6カ月未満と生後6カ月以上12カ月未満及び生後12カ月以上24カ月未満の年齢層において、薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった。これらから、生後1カ月以上0.4歳（生後約5カ月）未満の患者においても、高用量群の用法・用量で本剤を投与することにより安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

表 14 2歳未満の年齢グループにおける年齢層別の循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現状況
(C0801039 試験、安全性解析対象集団)

	高用量群			中用量群			低用量群		
	生後6カ月未満	生後6カ月以上1歳未満	1歳以上2歳未満	生後6カ月未満	生後6カ月以上1歳未満	1歳以上2歳未満	生後6カ月未満	生後6カ月以上1歳未満	1歳以上2歳未満
評価例数	2	8	8	6	6	9	5	7	8
徐脈	1 (50.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (44.4)	2 (40.0)	5 (71.4)	2 (25.0)
徐呼吸	1 (50.0)	7 (87.5)	4 (50.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	8 (88.9)	5 (100)	6 (85.7)	8 (100)
拡張期高血圧	1 (50.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (22.2)	0	1 (14.3)	0
高血圧	0	6 (75.0)	3 (37.5)	3 (50.0)	5 (83.3)	4 (44.4)	2 (40.0)	2 (28.6)	5 (62.5)
低血圧	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (22.2)	2 (40.0)	4 (57.1)	3 (37.5)
収縮期高血圧	0	0	1 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (22.2)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (22.2)	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (12.5)
頻脈	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (20.0)	0	1 (12.5)

発現例数（発現割合（%））

また、MRI検査を受ける0.1～19.9歳の外国人小児患者を対象として後方視的に実施された臨床試験において、C0801039試験の2歳未満の年齢グループにおける高用量群の用量と同程度又はより高い用量（初期負荷投与として2又は3 µg/kgを10分間かけて投与後、1、1.5又は2 µg/kg/時で維持投与）を投与したときに、治療を要する心拍数や平均動脈圧の低下は認められず、心拍数が年齢別の正常範囲よりも低下した患者割合に年齢との関連はなかったことが報告されている（Paediatr Anaesth 2008; 18: 403-11）。

以上から、C0801039試験において高用量群の用法・用量での投与経験がない生後1カ月以上0.4歳未満の患者も含めて、生後1カ月以上2歳未満の患者に対して、C0801039試験で設定した生後1カ月以上2歳未満に対する高用量群の用法・用量で本剤を投与することを推奨することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- C0801039試験における用法・用量の設定根拠及び当該試験における有効性及び安全性の結果を踏まえると、MRI検査を受ける小児患者に対する本剤の推奨用法・用量を、C0801039試験で設定した高用量群の用法・用量に基づき設定することは受入れ可能である。

- 一方、C0801039試験ではMRI検査以外の処置及び検査は対象とされておらず、小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査（表11）のなかには、目標鎮静レベルがMRI検査より浅い処置及び検査もあると考えられ、これらの処置及び検査に対しても初期負荷投与を行うこと及び既存効能より高い用量を投与することの必要性は必ずしも明確ではない。しかしながら、患者の状態に合わせて投与速度を適宜減速する旨を記載するとともに、適切な管理下で使用されるよう添付文書での注意喚起を含めた安全対策が講じられることを前提とすれば、MRI検査以外の小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査に対しても、C0801039試験で設定した高用量群の用法・用量を推奨することは受入れ可能である。
- また、C0801039試験の高用量群での投与経験がない生後1カ月以上0.4歳未満の患者について、C0801039試験成績からその有効性及び安全性を評価することには限界がある。しかしながら、当該試験以外の情報（既承認効能における薬物動態データ、申請用法・用量よりも高い用量を投与した公表文献における安全性情報）も踏まえると、上記のような安全対策が講じられることを前提とすれば、高用量群の用法・用量での投与経験がない生後1カ月以上0.4歳未満の患者も含めて、生後1カ月以上2歳未満の患者に対して、C0801039試験で設定した生後1カ月以上2歳未満に対する高用量群の用法・用量で投与することを推奨することは受入れ可能である。
- なお、MRI検査以外の非挿管での非侵襲的な処置及び検査における使用時、並びに生後1カ月以上0.4歳未満の患者に対する使用時の安全性については製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 適正使用推進のための方策及び製造販売後の検討事項について

7.R.6.1 適正使用推進のための方策について

機構は、「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を目的に本剤を使用するにあたり、推奨される医療体制及び当該体制下での適正使用を推進するための方策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。

MRI 検査を受ける小児患者を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）において、本剤の投与及び患者管理は麻酔専門医（小児麻酔科医）若しくは同程度の経験を有する医師、又はこれら医師の立会いの下で小児鎮静の実施に習熟した医師が行っていたが、本申請の承認後に本邦の臨床現場にて「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を目的に本剤を使用する医師としては、麻酔科医や集中治療科医に加えて、一般の小児科医を含めて様々な診療科の医師が想定される。本剤投与にあたっては鎮静管理、循環動態や呼吸状態の管理が必要であるため、本剤を安全に使用するためには、小児の麻酔及び鎮静に十分な知識と経験を有する医師により使用されることが推奨され、具体的には、「MRI 検査時の鎮静に関する共同提言」（日児誌 2020; 124: 771-805）を理解し、各種団体や医師会主催で実施されている講習（PALS コース、JPLS コース、SECURE コース等）を受け、有害事象に対応できる救急スキルを習得している医師により使用されることを想定している。また、投与にあたっては、当該医師が患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理することに加え、処置・検査を行う医療従事者とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、循環動態及び呼吸状態をモニタリングすることが推奨される（7.R.3.2 参照）。

以上の推奨内容について添付文書において注意喚起するとともに、当該推奨内容に基づいた適正使用を推進するための方策として、以下の①～③の方策を実施予定であり、実施にあたっては関連学会とも連携する予定である。

① 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布

本剤の薬理作用に加えて、「MRI 検査時の鎮静に関する共同提言」や「安全な鎮静のためのプラクティカルガイド（2022年6月改訂版）」（公益社団法人日本麻酔科学会; 2022.）等を参考に、小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静管理のポイント（対象となる処置又は検査、鎮静薬の要否を判断することの必要性、設備や人員等の医療体制等）、本剤投与前、投与中及び投与後の注意事項（推奨される監視項目、本剤単剤で十分な鎮静効果が得られない場合の対処法、他の鎮静薬併用時の注意点等）等を記載した医療従事者向けの資材を作成し、本剤納入施設に配布及び説明を行う。

② 適正使用推進プログラムの実施

上記の適正使用ガイドの記載内容を含む e-learning コンテンツを作成した上で、麻酔・鎮静管理を専門とする医師以外の医師を対象に、本剤使用前の e-learning コンテンツの視聴依頼を実施し、e-learning コンテンツの未視聴での使用や不適切な管理体制での使用が確認された場合は、e-learning コンテンツの視聴依頼や適切な管理体制での本剤の使用を依頼する。

③ 適正使用に関する実態調査の実施

本剤が適切な医療体制下で使用されているか評価するため、「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を目的に本剤を投与した麻酔・鎮静管理を専門とする医師以外の医師を対象に、当該医師の所属する診療科、適正使用推進プログラムの受講状況、2次救命措置訓練の受講状況、投与時における患者の全身状態を観察した医療従事者の配置の有無及び職種、患者の全身状態の監視体制（鎮静管理・呼吸管理・循環管理に関するモニタリング設備の使用の有無）、緊急時に十分な措置が可能な器具等の常備の有無を調査する。

機構は、以下のように考える。

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査のうち、特に MRI 検査では、MRI 検査装置内の患者へのアクセスが限られ、緊急事態に陥った場合にも磁性体の医療機器を持ち込めず、検査室内での対応が限られるため、循環動態及び呼吸状態に関する副作用が生じた場合のリスクが高いこと、本剤が「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査」に対して使用可能となった場合、既承認効能において本剤の使用経験が乏しい一般の小児科医等も本剤を使用することが想定されることを踏まえると、適切な医療体制下で適正使用されることを推進する方策を講じることは非常に重要である。現時点で申請者が提案している適正使用推進のための方策について大きな問題はないが、さらなる方策の要否等について専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.2 製造販売後の検討事項について

申請者は、本邦での使用実態下における本剤の安全性、特に循環動態及び呼吸状態に関する安全性を把握するため、使用成績調査（目標症例数 100 例）を実施する旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項及び 7.R.5 項の検討を踏まえると、製造販売後調査において本剤の使用実態下における安全性、特に循環動態及び呼吸状態に関する安全性を検討することは適切であり、当該調査において、他の鎮静

薬併用時、並びに MRI 検査以外の非挿管での非侵襲的な処置及び検査における使用時の安全性等についても情報収集する必要がある。製造販売後の検討内容の適切性については、専門協議での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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本品目の小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静に係る有効性は示され、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考える。本品目は、小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時における鎮静薬として新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、有効性、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量、適正使用推進のための方策及び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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 4 年 10 月 14 日

申請品目

- [販 売 名] プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」、同静注液 200 µg/50 mL シリンジ「ファイザー」
- [一 般 名] デクスメデトミジン塩酸塩
- [申 請 者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 3 月 30 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

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験 (C0801039 試験) 計画について」及び「7.R.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、C0801039 試験において主要評価項目とされた MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合は、高用量群では低用量群と比較して統計学的に有意に高かったこと等を踏まえると、MRI 検査を受ける小児患者に対する本剤高用量群の用法・用量の単独投与による一定の有効性は示されていると判断した。ただし、機構は、本剤単独投与では適切な鎮静が得られない患者が一定の割合で存在することが想定されるため、当該状況における対処方法については適切な注意喚起を行う必要があると判断した (1.2 参照)。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) に記載した「7.R.3 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤の安全性について以下のように考えることから、本剤投与にあたっては、主に循環動態及び呼吸状態への影響について注意する必要があるものの、これらの影響を継続的に監視できる体制の下で、小児の非挿管下での鎮静における患者管理に習熟した医師が使用する等の適切な注意喚起等が行われることを前提とすれば、小児の非挿管下での処置及び検査時の鎮静における本剤の安全性は管理可能と判断した。

- 国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験 (C0801039 試験) 及び海外第Ⅳ相試験 (DEX-10-16 試験) における有害事象の発現状況から、非挿管下での処置及び検査を受ける小児に本剤を使用するとき、既承認効能で使用するときと異なる有害事象が発現する懸念及び日本人に特有の懸念は示唆されていないことを確認した。

- C0801039 試験における循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現状況等を踏まえると、小児の非挿管下での鎮静における患者管理に習熟した医師の管理の下、処置・検査を行う医療従事者とは別に全身状態を観察できる医療従事者を置いた上で、処置・検査中の循環動態及び呼吸状態を監視しながら慎重に投与されることを前提とすれば、これらの事象は管理可能である。また、他の鎮静薬を併用することで、循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現リスクが高まる可能性があると考えられることから、申請者が提案するように、他の鎮静薬を追加投与する場合は、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、より慎重に投与する旨を添付文書で注意喚起することは適切である。
- C0801039 試験成績等から、処置及び検査を受ける小児に対し本剤を投与する場合は、バルビツール酸系薬剤及びミダゾラムを投与する場合、並びに手術及び処置を受ける成人に本剤を投与する場合と比較して覚醒時間が延長する可能性があり、また C0801039 試験における MRI 検査終了後の覚醒時間は患者によって大きく異なることも踏まえると、申請者が提案するように、覚醒が遅延する可能性があることを情報提供した上で、処置・検査後は患者が回復するまで管理下に置く旨を添付文書で注意喚起することは適切である。

専門協議では、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、専門委員から以下の意見が示された。

- 本剤投与中の呼吸数、心拍数（脈拍数）、血圧、心電図、SpO₂、EtCO₂等のモニタリングの必要性について、C0801039 試験において EtCO₂の測定結果に基づく無呼吸¹²⁾は生じておらず、SpO₂や呼吸数の観察により呼吸に対する影響は評価できていたと考えられる。また、本剤を本申請適応で使用するにあたり EtCO₂のモニタリングが必須とされた場合、本剤を本申請適応で使用できない医療機関が多くなること懸念されるため、添付文書における EtCO₂のモニタリングに関する注意喚起の可否は再検討すべきである。
- 「先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版）」（日本循環器学会他合同班研究参加学会;2019.）において、本剤はカルシウム拮抗薬、β遮断薬との併用で高度徐脈を呈することがある旨が記載されていること、小児（特に低年齢層）では、成人と比較して心収縮力の予備能が小さいため、心拍出量が心拍数に依存し徐脈の影響が大きいと考えられることから、本剤とカルシウム拮抗薬又はβ遮断薬との併用に関して添付文書において何らかの注意喚起を行う必要はないか検討すべきである。

機構は、EtCO₂のモニタリングについて、関連学会が公表している「MRI 検査時の鎮静に関する共同提言」（日児誌 2020; 124: 771-805）や「安全な鎮静のためのプラクティカルガイド（2022年6月改訂版）」（公益社団法人日本麻酔科学会;2022.）等でもその実施が推奨されていることを踏まえると、EtCO₂のモニタリングに関する注意喚起を行うことは有用と考えるものの、専門委員の意見も踏まえ、添付文書において、SpO₂、呼吸数、心拍数（脈拍数）、血圧、心電図をモニタリングすることに加え、可能であれば EtCO₂もモニタリングするなど、十分に注意して、処置・検査中の患者を観察することを注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

また機構は、本剤とカルシウム拮抗薬又はβ遮断薬との併用により、有害事象のリスクが高まることが示唆されていないか説明した上で、本剤とカルシウム拮抗薬又はβ遮断薬との併用に関して注意喚起を行う必要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。

C0801039 試験及び集中治療下での鎮静を必要とする小児患者を対象とした国内 C0801017 試験において、カルシウム拮抗薬又はβ遮断薬併用例は少数であり、カルシウム拮抗薬又はβ遮断薬併用による有害事象の発現に対する影響の有無について結論付けることはできなかった。また、既承認効能の製造販売後調査においても、循環器官用薬が本剤の副作用の発現状況に影響を及ぼすというデータは得られておらず、本剤とカルシウム拮抗薬又はβ遮断薬の併用による有害事象のリスクを検討した公表文献も確認できなかった。以上より、本剤とカルシウム拮抗薬又はβ遮断薬との併用に関して添付文書での注意喚起は不要と考える。一方、小児（特に低年齢層）では、成人と比較して心収縮力の予備能が小さく、心拍出量が心拍数に依存し徐脈の影響が大きいと考えるため、小児に本剤を投与した際の徐脈に対する注意喚起は必要であると考えことから、添付文書において、特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいと、より注意深く観察し、慎重に投与する旨を注意喚起する。

機構は、以上の申請者の対応は適切と判断し、当該機構の判断は専門委員からも支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤を小児の非侵襲的な処置及び検査時に使用可能な鎮静薬の選択肢の一つとして位置付けることは可能であり、効能・効果を国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）において対象検査とされたMRI検査以外も含めて、「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」とすることは受入れ可能と判断した。また機構は、C0801039 試験成績からは、鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置又は検査における本剤の有効性及び鎮痛薬又は局所麻酔薬との併用時の安全性は検討されていないことから、添付文書において鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査に対する有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の効能・効果に関連する注意において、鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査に対する有効性及び安全性は確立されていない旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、本剤の小児の非侵襲的な処置及び検査時の鎮静における用法・用量を、国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）で設定した高用量群の用法・用量に基づき設定することは受入れ可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

1.5 適正使用推進のための方策及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.6 適正使用推進のための方策及び製造販売後の検討事項について」に関する検討を踏まえ、本剤が適切な医療体制下で適正使用されることを推進する方策を講じることは非常に重要であり、推奨する医療体制について添付文書で注意喚起するとともに、適正使用推進

のための方策として関連学会とも連携した上で以下の方策を実施することに大きな問題はないと判断した。

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び配布
- 適正使用推進プログラムの実施
- 適正使用に関する実態調査の実施

専門協議では、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、専門委員から以下の意見が示された。

- 適正使用推進プログラムにおいて、麻酔科医以外の医師が本剤を本申請適応で使用するためには e-learning コンテンツの視聴が必須であることを含め、本剤を使用する医師の要件をより明確化すべきである。また、申請者は、当該医師の要件や使用施設において適切な設備や体制が整備されているのか確認できるような方策を検討すべきである。

以上を踏まえ、機構は、適正使用推進プログラムにおいて、本剤を本申請適応で使用する医師の要件の明確化及び当該医師の要件や使用施設における設備や体制の整備状況を確認するための方策を検討するよう申請者に指示し、申請者は以下の対応を行うことを説明した。

- 関連学会（公益財団法人日本小児科学会及び一般社団法人日本小児麻酔学会）と協議して、本申請適応に対し本剤を適正に使用するための施設、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件を定める。
- 施設の要件としては、循環動態及び呼吸状態をモニタリングするための設備を有していること、緊急時の対応が可能であること、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件（下記参照）を満たす者を配置できる体制が整っていること等を設定する。
- 鎮静実施医師の要件において、本剤の投与に精通した麻酔科医・集中治療科医・救急医以外の一般小児科医等、本剤による鎮静経験のない医師の場合は、①小児患者に対する救命処置の講習を受講し、有害事象に対応できる救命処置について熟知しており実践可能であること、②本剤の投与に精通した医師による協力を得ることが可能であること、③適正使用プログラムを受講（e-learning コンテンツの視聴）し、本剤の薬理学的特徴に基づく安全性情報、投与にあたり必要な準備及び確認事項について熟知していること、をすべて満たすことを条件として設定する。また、患者監視に専念する医療従事者の要件としては、小児患者に対する救命処置の講習を受講し、有害事象に対応できる救命処置について熟知しており実践可能であることを設定する。
- その上で、適正使用推進プログラムにおいて、本剤の全納入施設に対して、施設、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件を満たした上で本剤を使用するよう注意喚起するとともに、本剤を本申請適応に対して使用する予定のある施設では、これら要件に適合していることを確認する。加えて、適正使用に関する実態調査を並行して実施する。以上の活動を通じて、各要件を満たさない状況で本剤が本申請適応に対して使用されていることを把握した場合は、適正使用を行うよう速やかに依頼する。
- さらに、本剤の本申請適応に対する承認取得後、可能な限り速やかに、上記の施設、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件並びに適正使用推進プログラムの周知を含めた適正使用推進への協力依頼を関連学会（公益財団法人日本小児科学会及び一般社団法人日本小児麻酔学会）を通じて行う予定である。

機構は、以上の申請者の対応は適切と判断し、当該機構の判断は専門委員からも支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 適正使用推進のための方策及び製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 15 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^{a)}

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 高血圧 高血糖 離脱症候群 呼吸抑制 	<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併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 本申請に関連する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項のみ記載

表 16 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追加のリスク最小化活動の概要^{a)}

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 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成・配布 適正使用推進プログラムの実施

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ、機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、表 17 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 17 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性の検討
調査方法	連続調査方式
対象患者	「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を目的として本剤が投与された小児患者（1カ月以上18歳未満）
観察期間	本剤投与開始前の患者評価時から本剤投与終了後又は中止後1時間まで
目標症例数	安全性解析対象症例として100例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢（2歳未満の場合は月齢も含む）、体重、本剤による鎮静を要する処置・検査、病歴（既往歴及び合併症）等） 本剤の投与状況（投与速度、投与速度変更理由等） 併用薬の使用状況（薬剤名、投与経路等） 有害事象の発現状況

機構は、以上について了承した。

2. 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

2.1 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適合性書面調査を実施した。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。

2.2 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（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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、本品目は特定用途医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 5 年 10 カ月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

成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

(下線部追加)

[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. 成人の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。

3. 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

通常、2 歳以上の小児には、デクスメデトミジンを $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて維持量として $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する（維持投与）。

通常、1 ヶ月以上 2 歳未満の小児には、デクスメデトミジンを $9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて維持量として $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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	米国麻酔科学会
CI	Confidence Interval	信頼区間
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
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EtCO ₂	End-tidal Carbon Dioxide	呼気終末二酸化炭素濃度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PREA	Pediatric Research Equity Act	—
PSSS	Pediatric Sedation State Scale	—
SpO ₂	Saturation of Peripheral Oxygen	末梢動脈血酸素飽和度
TTE	Transthoracic Echocardiogram	経胸壁心エコー検査
V _{c,w}	Weight-adjusted Volume of distribution of the central compartment	体重補正した中心コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
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/50 mL シリンジ「ファイザー」
本薬	—	デクスメデトミジン塩酸塩