

審議結果報告書

令和 7 年 6 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アネレム静注用20mg、同静注用50mg
[一 般 名] レミマゾラムベシル酸塩
[申 請 者 名] ムンディファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 6 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、アネレム静注用 20mg の承認申請及びアネレム静注用 50mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

アネレム静注用 20mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、アネレム静注用 20mg 及び同静注用 50mg の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年5月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①アネレム静注用 20 mg、②同静注用 50 mg
- [一 般 名] レミマゾラムベシル酸塩
- [申 請 者] ムンディファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和5年9月26日
- [剤形・含量] 1バイアル中にレミマゾラムベシル酸塩 28.22 mg 及び 69.37 mg (レミマゾラムとして 20.75 mg 及び 51.00 mg) を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
- ②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の消化器内視鏡診療時の鎮静に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下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。アネレム静注用 20 mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

- ☐ 全身麻酔の導入及び維持
- ☒ 消化器内視鏡診療時の鎮静

(下線部追加)

[用法及び用量]

<全身麻酔の導入及び維持>

<導入>

(修正反映版)

通常、成人には、レミマゾラムとして 12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

＜維持＞

通常、成人には、レミマゾラムとして 1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は 2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徴候が認められた場合は、最大 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

＜消化器内視鏡診療時の鎮静＞

通常、成人には、レミマゾラムとして 3 mg を、15 秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、1 mg ずつ 15 秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

(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 7 年 3 月 28 日

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

申請品目

- [販 売 名] ①アネレム静注用 20 mg、②同静注用 50 mg
[一 般 名] レミマゾラムベシル酸塩
[申 請 者] ムンディファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 26 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にレミマゾラムベシル酸塩 28.22 mg 及び 69.37 mg (レミマゾラムとして 20.75 mg 及び 51.00 mg) を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

- ☐ 全身麻酔の導入及び維持
☐ 消化器内視鏡診療における検査及び処置時の鎮静

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

- ☐ 全身麻酔の導入及び維持

<導入>

通常、成人には、レミマゾラムとして 12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

<維持>

通常、成人には、レミマゾラムとして 1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は 2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徴候が認められた場合は、最大 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

- ☐ 消化器内視鏡診療における検査及び処置時の鎮静

通常、成人には、レミマゾラムとして 3 mg を、15 秒以上かけて緩徐に静脈内に投与する。必要に応じて追加投与する場合は、少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、1 mg ずつ追加投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜増減する。

(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.....	3
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	4
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	25
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤であり、本邦において 2020 年 1 月に「全身麻酔の導入及び維持」の効能・効果で承認されている。

消化器内視鏡診療時の鎮静は、内視鏡検査・処置に対する患者の受容性等を改善し、検査・処置の向上に寄与すると考えられており（本邦ガイドライン）、本邦の消化器内視鏡診療において鎮静を行う頻度は増加している（Gastroenterol Endosc 2010; 52: 95-103、Gastroenterol Endosc 2016; 58: 1466-91）。本邦では、消化器内視鏡診療における鎮静薬として、主にベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラムが使用¹⁾されており（本邦ガイドライン）、その他に選択的 α_2 アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジン塩酸塩が承認されている。

本剤は、2021 年 4 月から、消化器内視鏡診療を受ける患者を対象とした国内医師主導治験が実施され、今般、申請者は、消化器内視鏡診療における検査及び処置時の鎮静に係る有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、鎮静に係る効能・効果で米国では 2020 年 7 月に、欧州では 2021 年 3 月にそれぞれ承認され、2025 年 3 月現在、6 の国又は地域で承認されている。

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るが、アネレム静注用 20 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本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」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「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」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

1) 消化器内視鏡診療時の鎮静に係る効能・効果で承認されていないものの、社会保険診療報酬支払基金より、ミダゾラム注射剤を「消化器内視鏡検査及び消化器内視鏡を用いた手術時の鎮静」に対して使用した場合、当該使用事例を審査上認める旨の見解が示されている（「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて」（令和 5 年 2 月 27 日付け保医発 0227 第 4 号））。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内臨床試験 2 試験の成績が提出され、参考資料として、海外臨床試験 5 試験²⁾の成績が提出された(表 1)。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はレミゾラム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	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JP01 試験 5.3.5.1-1	Ⅱ/Ⅲ	鎮痛薬非併用下で、消化器内視鏡検査を受ける患者	139	<用量探索ステップ> 本剤 2 又は 3 mg を静脈内投与した後、必要に応じて 1 mg ずつ追加投与 <検証ステップ> プラセボ又は本剤 3 mg を静脈内投与した後、必要に応じて 1 mg ずつ追加投与 ^{a)}	有効性 安全性
		JP02 試験 5.3.5.2-1	Ⅲ	鎮痛薬併用下で、消化器内視鏡処置を受ける患者	62	ペチジン塩酸塩又はベンタゾシン併用下で、本剤 3 mg を静脈内投与した後、必要に応じて 1 mg ずつ追加投与 ^{a)}	有効性 安全性
参考	海外	003 試験 5.3.5.1-4	Ⅱ	鎮痛薬非併用下で、上部消化管内視鏡検査を受ける患者	100	本剤 0.10、0.15 若しくは 0.20 mg/kg 又はミダゾラム 0.075 mg/kg を単回静脈内投与	安全性 有効性
		004 試験 5.3.5.1-5	Ⅱ	鎮痛薬併用下で、大腸内視鏡検査を受ける患者	161	フェンタニル併用下で、本剤 5、7 若しくは 8 mg 又はミダゾラム 2.5 mg を静脈内投与した後、必要に応じて本剤 2 若しくは 3 mg 又はミダゾラム 1 mg ずつ追加投与	安全性 有効性
		006 試験 5.3.5.1-2	Ⅲ	鎮痛薬併用下で、大腸内視鏡検査又は処置を受ける患者	458	フェンタニル併用下で、プラセボ、本剤 5 mg 又はミダゾラム 1.75 mg を静脈内投与した後、必要に応じてプラセボ、本剤 2.5 mg 又はミダゾラム 1.0 mg を追加投与	有効性 安全性
		015 試験 5.3.5.1-3	Ⅲ	鎮痛薬併用下で、大腸内視鏡検査又は処置を受ける患者	77	フェンタニル併用下で、プラセボ、本剤 2.5～5 mg 又はミダゾラム 1 mg を静脈内投与した後、必要に応じてプラセボ、本剤 1.25～2.5 mg 又はミダゾラム 0.5 mg を追加投与	有効性 安全性
		008 試験 5.3.5.4-1	Ⅲ	鎮痛薬併用下で、気管支鏡検査又は処置を受ける患者	431	フェンタニル併用下で、プラセボ、本剤 5 mg 又はミダゾラム 1.75 mg を静脈内投与した後、必要に応じてプラセボ、本剤 2.5 mg 又はミダゾラム 1.0 mg を追加投与	有効性 安全性

a) 75 歳以上の高齢者又は 45 kg 未満の低体重者における初回投与量及び追加投与量は、治験担当医師の判断により半量に減量可能とされた。

7.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1: JP01 試験<2021 年 4 月～2021 年 12 月>)

鎮痛薬非併用下で消化器内視鏡検査を受ける患者³⁾(目標被験者数：用量探索ステップ最大 69 例⁴⁾(各コホート 23 例)、検証ステップ 100 例⁵⁾(プラセボ群 20 例、本剤群 80 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験(用量探索ステップ)及びプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(検証ステップ)が日本で実施された。

- 海外臨床試験の実施国である米国では、内視鏡診療時には麻酔科医、麻酔看護師等が鎮静管理を行うことが一般的である一方で、本邦では、非挿管下の内視鏡時に、麻酔科医の管理下で鎮静が行われる機会は非常に少なく、日米間で医療環境が異なること等から、海外臨床試験成績は参考資料と位置付けられた。
- 上部消化管内視鏡検査(経口)又は大腸内視鏡検査(内視鏡的大腸ポリープ・粘膜切除術を含む)を受ける患者が対象とされ、各ステップにおける主な選択基準は以下のとおりとされた。
用量探索ステップ：①同意取得時の年齢が 20 歳以上 74 歳以下かつ ASA 分類がⅠ又はⅡ、②体重 45 kg 以上 70 kg 以下かつ BMI が 30 kg/m²未満の患者。
検証ステップ：①同意取得時の年齢が 20 歳以上、②BMI が 30 kg/m²未満の患者。
- 評価例として各コホート 20 例を確保するため、スクリーニング脱落を約 10%と想定して、目標症例数は各コホート 23 例と設定された。各コホートには、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査を受ける患者を同数ずつ登録するとされた。なお、20 例で評価し成功割合 70% (14/20 例) が得られたときの推定精度は約±20% (Wald 信頼区間：[49.9, 90.1]%) である。
- 主要評価項目である消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合について、海外で実施された大腸内視鏡処置時の鎮静に関する第Ⅲ相試験(006 試験)の結果を参考に、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査共通でプラセボ群 5%、本剤群 90%と仮定し、プラセボ群と本剤群の割付比を 1:4 とし、両側有意水準 5%の下、検出力を 90%以上確保するためには、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査それぞれ 25 例(プラセボ群 5 例、本剤群 20 例)が必要であり、合計として 50 例(プラセボ群 10 例、本剤群 40 例)が必要となる。一方、安全性の観点も考慮し、検証ステップ全体の投与例として 90 例(プラセボ群 18 例、本剤群 72 例)を確保することとし、スクリーニング脱落を約 10%と想定して、目標被験者数としては検証ステップ全体で 100 例(プラセボ群 20 例、本剤群 80 例)として、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査でそれぞれ 50 例(プラセボ群 10 例、本剤群 40 例)と設定された。

① 用量探索ステップ

用法・用量について、3つの用量コホートを設け、コホートごとに内視鏡検査開始前に表2に示す初回投与量を15秒以上かけて静脈内投与するとされた⁶⁾。また、初回投与開始時点から2分以上の間隔を空けてMOAA/Sスコア⁷⁾にて鎮静レベルを評価し、目標鎮静レベル（MOAA/Sスコアが4以下、以下同様）が得られた場合は内視鏡検査を開始し、目標鎮静レベルが得られない場合はコホートごとに表2に示す追加投与量を15秒以上かけて静脈内投与するとされた。追加投与開始時点から2分以上の間隔を空けて鎮静レベルを評価し、目標鎮静レベルが得られた場合は内視鏡検査を開始し、目標鎮静レベルが得られない場合は、さらに表2に示す追加投与量を15秒以上かけて静脈内投与するとされた。合計3回追加投与しても目標鎮静レベルが得られない場合、以降の追加投与の可否は安全性を踏まえて治験担当医師が判断するとされたが、追加投与の上限は合計5回までとされた⁸⁾。内視鏡検査開始後は、覚醒徴候（MOAA/Sスコアが5、体動等）が認められ、治験担当医師が追加投与を必要と判断した場合は、コホートごとに表2に示す追加投与量を直前の投与開始時点から2分以上の間隔を空けて15秒以上かけて静脈内投与するとされた。

表2 各コホートにおける初回投与量及び追加投与量

	初回投与量	追加投与量
コホート1	2 mg	1 mg/回
コホート2	3 mg	1 mg/回
コホート3	5 mg	2 mg/回

登録された40例（コホート1：20例、コホート2：20例）全例に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされた。FASが有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は認められなかった。なお、コホート1及びコホート2の有効性及び安全性の結果を踏まえ、コホート3は実施されず、検証ステップに移行した。

主要評価項目とされた消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合⁹⁾はコホート1及びコホート2ともに100%（20/20例）であった。

有害事象は、コホート1で10.0%（2/20例）、コホート2で15.0%（3/20例）に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、コホート1で10.0%（2/20例：浮動性めまい及び頭痛各1例）、コホート2で15.0%（3/20例：腹痛、心窩部不快感及び倦怠感各1例）に認められた。

- 6) コホート1から開始し、効果安全性評価委員会により、有効性及び安全性を踏まえてコホート移行の可否が総合的に判断された。なお、次コホートに移行する目安は、次の基準をすべて満たす場合とされた。
- ・有効性：内視鏡検査開始前の追加投与なしで内視鏡検査開始前に鎮静が得られた被験者の割合が50%以下（20例中10例以下）、又は内視鏡検査開始前の追加投与（初回投与量と追加投与量を合計した総投与量が次コホートの初回投与量以下まで（コホート3の場合は総投与量7mg以下まで））を含む消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合が70%未満（20例中13例以下）
 - ・安全性：治験薬投与後に、緊急的に治験薬による鎮静の拮抗のためにフルマゼニルを投与した症例が20例中1例以下、用手換気を実施した症例が20例中1例以下、かつ意識消失（連続する2時点以上でMOAA/Sスコアが1以下）を認めた症例が20例中4例以下
- 7) 被験者の状態が次の6段階（0～5）で評価された。5：通常の呼びかけに普通に反応する（覚醒）、4：普通に呼びかけるとゆっくり反応する、3：呼びかけを大声及び／又は繰り返したときのみ反応する、2：軽くつつくか、ゆすったときのみ反応する、1：軽くつつくか、ゆすった程度では反応しない、0：強い刺激でも反応しない
- 8) 追加投与しても目標鎮静レベルが得られない場合、治験担当医師は「治験薬は無効である」と判断し、以降の治験薬の追加投与は不要とした上で内視鏡検査を開始するとされた。また、この場合、内視鏡検査開始後は治験薬を投与しないとされた。
- 9) 以下の①～③をすべて満たす場合が「成功」と定義された。①内視鏡検査開始前に目標鎮静レベルが得られる、②消化器内視鏡検査の完遂、③内視鏡検査開始後の追加投与の回数が上部消化管内視鏡検査では6分当たり2回、大腸内視鏡検査では15分間当たり5回を超えない。

② 検証ステップ

用法・用量について、被験者をプラセボ群又は本剤群に 1 : 4 の比で無作為に割り付けた¹⁰⁾後、二重盲検下で、プラセボ又は本剤 3 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与し、初回投与開始時点から 2 分以上の間隔を空けて MOAA/S スコアにて鎮静レベルを評価し、目標鎮静レベル (MOAA/S スコアが 4 以下、以下同様) が得られた後内視鏡検査を開始することとし、目標鎮静レベルが得られない場合は、追加投与としてプラセボ又は本剤 1 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与するとされた。追加投与開始時点から 2 分以上の間隔を空けて鎮静レベルを評価し、目標鎮静レベルが得られた場合は内視鏡検査を開始し、目標鎮静レベルが得られない場合は、さらにプラセボ又は本剤 1 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与するとされた。合計 3 回追加投与しても目標鎮静レベルが得られない場合、以降の追加投与の可否は安全性を踏まえて治験担当医師が判断するとされたが、追加投与の上限は 5 回までとされた⁸⁾。内視鏡検査開始後は、覚醒徴候 (MOAA/S スコアが 5、体動等) が認められ、治験担当医師が追加投与を必要と判断した場合は、直前の投与開始から 2 分以上の間隔を空けてプラセボ又は本剤 1 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与するとされた。なお、75 歳以上の高齢者又は 45 kg 未満の低体重者における初回投与量及び追加投与量は、治験担当医師の判断により半量に減量可能とされた。

登録された 99 例 (プラセボ群 22 例、本剤群 77 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた¹¹⁾。FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例はプラセボ群 1 例に認められ、中止理由は鎮静コントロール不十分であった。

主要評価項目とされた消化管内視鏡検査における鎮静の成功割合⁹⁾の結果は表 3 のとおりであり、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 3 主要評価項目の結果 (JP01 試験、検証ステップ、FAS)

	上部消化管		大腸	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
消化管内視鏡検査における鎮静の成功割合	9.1 (1/11)	91.9 (34/37)	0 (0/11)	95.0 (38/40)
群間差[95%CI] ^{a)}	82.8 [47.1, 94.2]		95.0 [63.4, NC]	
p 値 ^{b)}	< 0.0001		< 0.0001	

% (該当例数/評価例数)、NC : 計算不可

a) 95%CI は拡張超幾何分布に基づく正確な信頼区間。

b) Fisher の正確検定、有意水準両側 5%。なお、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査ごとに検定が行われたが、いずれの検定でも帰無仮説が棄却されることが試験の成功条件とされたため、検定の多重性の調整は不要とされた。

有害事象は、プラセボ群 4.3% (1/23 例)、本剤群 18.4% (14/76 例) に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、プラセボ群では認められず、本剤群 18.4% (14/76 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、傾眠 (7 例)、倦怠感 (3 例)、頭痛、頭部不快感及び低血圧 (各 2 例) であった。

10) 上部消化管内視鏡検査と大腸内視鏡検査のそれぞれについて、年齢 (20 歳以上 75 歳未満、75 歳以上)、体重 (45 kg 未満、45 kg 以上) 及び実施医療機関を調整因子とする最小化法を用いて、プラセボ群及び本剤群が 1 : 4 の比となるよう動的割付が実施された。

11) 本剤群に割り付けられた 1 例で実際にはプラセボが投与されていたことが判明したため、当該 1 例は FAS では本剤群として、安全性解析対象集団ではプラセボ群として取り扱うとされた。

7.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : JP02 試験<2022 年 6 月～2022 年 9 月>)

オピオイド鎮痛薬併用下で消化器内視鏡処置を受ける患者¹²⁾ (目標被験者数 60 例¹³⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が日本で実施された。

用法・用量について、オピオイド鎮痛薬 (ペチジン塩酸塩又はペンタゾシン) を実施医療機関の標準的な方法により投与した直後に、本剤 3 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与するとされた。初回投与開始時点から 2 分以上の間隔を空けて MOAA/S⁷⁾ スコアにて鎮静レベルを評価し、目標鎮静レベル (MOAA/S スコアが 3 以下、以下同様) が得られた場合は内視鏡処置を開始し、目標鎮静レベルが得られない場合は、追加投与として本剤 1 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与するとされた。追加投与開始時点から 2 分以上の間隔を空けて鎮静レベルを評価し、目標鎮静レベルが得られた場合は内視鏡処置を開始し、目標鎮静レベルが得られない場合は、さらに本剤 1 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与するとされた。合計 3 回追加投与を行っても目標鎮静レベルが得られない場合、以降の追加投与の可否は安全性を踏まえて治験担当医師が判断するとされたが、追加投与の上限は 5 回までとされた¹⁴⁾。内視鏡処置開始後は、覚醒徴候 (MOAA/S スコアが 5、体動等) が認められ、治験担当医師が追加投与を必要と判断した場合は、直前の投与の開始から 2 分以上の間隔を空けて本剤 1 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与するとされた¹⁵⁾。なお、75 歳以上の高齢者又は 45 kg 未満の低体重者における初回投与量及び追加投与量は、治験担当医師の判断により半量に減量可能とされた。

登録された 63 例のうち 1 例 (同意撤回) を除く 62 例に治験薬が投与され、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。中止例は 1 例に認められ、理由は内視鏡処置開始前の鎮静の非成功であった。

安全性解析対象集団のうち中止例 (1 例) を除く 61 例に対し実施された内視鏡処置の部位別の内訳は、上部消化管 24 例 (ESD : 17 例、EMR : 4 例、UEMR : 2 例、ポリープ切除術 : 1 例)、大腸 27 例 (ESD : 21 例、UEMR : 3 例、ポリープ切除術 : 2 例、EMR : 1 例)、肝胆膵 7 例 (EUS-FNA : 5 例、ERCP : 2 例)、小腸 3 例 (ポリープ切除術、生検及び小腸病変精査各 1 例) であった。

主要評価項目とされた消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合¹⁶⁾ は表 4 のとおりであり、全体集団における成功割合の 95%CI の下限値 (84.3%) は事前に設定した閾値成功割合である 80%を上回った。

12) 主な選択基準は次のとおりであった。①ペチジン塩酸塩又はペンタゾシン併用下で上部消化管 (経口)、大腸、肝胆膵又は小腸の内視鏡処置を予定している患者、②同意取得時の年齢が 20 歳以上、③BMI が 30 kg/m² 未満、④予定する内視鏡処置時間が 15 分を超えると治験担当医師によって判断される患者。

13) 大腸内視鏡処置時の鎮静に関する第Ⅲ相試験 (006 試験) において、オピオイド鎮痛薬併用下での本剤の鎮静の成功割合は 91.3%であったことから、本剤の期待成功割合を 95%とし、閾値成功割合を 80%、有意水準を両側 5%、検出力 90%と設定した場合、二項検定を行うために必要な症例数は 55 例以上であり、脱落割合を約 10%と仮定し、目標症例数は 60 例とされた。なお、部位ごとの最低組入れ症例数は上部消化管で 20 例以上、大腸で 20 例以上、並びに肝胆膵及び小腸で 10 例以上 (うち、小腸は 3 例以上) とするとともに、治験薬の減量を必要とする 75 歳以上の高齢者及び 45 kg 未満の低体重者は 6 例以上組み入れるとされた。

14) 追加投与しても目標鎮静レベルが得られない場合、治験担当医師は「治験薬は無効である」と判断し、治験薬の投与を中止し、中止時検査を実施するとされた。なお、治験薬の投与中止後、すぐに他の鎮静薬に切り替えて内視鏡処置を実施する場合は、内視鏡処置終了後、可能な限り中止時検査を実施するとされた。

15) 内視鏡処置開始後は、痛み刺激による体動が認められ、治験担当医師が必要と判断した場合に、ペチジン塩酸塩又はペンタゾシンが追加投与することが可能とされた。

16) 以下の①～③をすべて満たす場合が「成功」と定義された。①内視鏡処置開始前に目標鎮静レベルが得られる、②消化器内視鏡処置の完遂、③内視鏡処置開始後の追加投与の回数が 15 分間当たり 5 回を超えない。

表 4 主要評価項目の結果 (JP02 試験、FAS)

	全体	上部消化管	大腸	肝胆膵	小腸
消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合 ^{a)}	93.5 (58/62) [84.3, 98.2]	88.0 (22/25) [68.8, 97.5]	100 (27/27) [87.2, 100]	100 (7/7) [59.0, 100]	66.7 (2/3) [9.4, 99.2]
p 値 ^{b)}	0.004				

上段：割合%（該当例数/評価例数）、下段：95%CI

a) 95%CI は正確法により算出された。

b) 閾値成功割合を 80%とした二項検定、有意水準両側 5%。

有害事象は 35.5% (22/62 例) に認められた。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、24.2% (15/62 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、低酸素症 (8 例)、悪心 (3 例)、頭痛 (2 例) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討結果から、本剤の消化器内視鏡診療時の鎮静に係る有効性は示されたと判断する。

7.R.1.1 試験計画について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (JP01 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (JP02 試験) の①対象患者、②試験デザイン及び③主要評価項目の設定根拠について、それぞれ以下のように説明した。

① 対象患者について

消化器内視鏡診療時の鎮静に係る本剤の開発に当たり、消化器内視鏡診療全般における本剤の有効性及び安全性を評価する観点から、外来にて鎮痛薬非併用下で短時間の内視鏡検査を受ける患者を対象とした臨床試験、及び入院にて鎮痛薬併用下で長時間の内視鏡処置を受ける患者を対象とした臨床試験を実施することが適切と考えたことから、それぞれ JP01 試験及び JP02 試験を計画した。なお、JP02 試験における併用鎮痛薬としては、本邦の消化器内視鏡診療で主に用いられている (Gastroenterol Endosc 2016; 58: 1466-91) ペチジン塩酸塩及びペンタゾシンを選択した。

② 試験デザインについて

JP01 試験については、本剤の用法・用量 (初回投与量及び追加投与量) の検討を目的とした用量探索ステップ及び当該ステップにて決定した用法・用量による本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした検証ステップから構成した。用量探索ステップは非盲検非対照試験として実施し、検証ステップは無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施する計画とした。試験計画時点では、デクスメデトミジン塩酸塩製剤が消化器内視鏡診療時の鎮静を目的に承認されていたものの、シリンジポンプを用いた投与が必要であること、効果発現までに時間を要すること等、短時間作用型の本剤との相違点を踏まえると、二重盲検下での本剤との比較は困難であり、短時間の検査を受ける患者を対象とする JP01 試験の対照薬として適切ではないと考え、検証ステップの対照薬としてプラセボを設定することが適切と考えた。

JP02 試験については、本剤の有効性は JP01 試験の検証ステップで検証する予定であることに加え、以下の点も考慮し、非盲検非対照試験として実施した。

- デクスメデトミジン塩酸塩製剤は、上記のとおり、二重盲検下での本剤との比較は困難と考えたこと。
- 入院にて実施される内視鏡処置では多くの症例が鎮静を必要とすることを踏まえると、対照薬としてプラセボを設定することに問題があると考えたこと。

- 上記のとおり対照薬は設定できないものの、臨床的に意義があると考えられる閾値成功割合を事前に設定することにより、鎮痛薬併用下での比較的長時間の内視鏡診療における本剤の有効性、安全性、用法・用量の適切性等の確認は可能と考えたこと。

③ 主要評価項目について

JP01 試験及び JP02 試験における主要評価項目は、消化器内視鏡検査又は処置における鎮静の成功割合を設定した。「鎮静の成功」の定義は、内視鏡検査又は処置の実施に際し目標とする鎮静レベルが得られた上で、検査又は処置の実施中も鎮静が適切に維持され、かつ安全性の問題によって中止することなく、予定する検査又は処置が完了できることを評価する観点から、以下の3点をすべて満たす場合とした。

- (1) 内視鏡検査又は処置開始前に鎮静が得られる
- (2) 内視鏡検査又は処置の完遂
- (3) 内視鏡検査又は処置開始後の追加投与の回数が規定回数を超えない

(1) の目標鎮静レベルとしては、内視鏡診療において推奨されている鎮静は主に中等度鎮静（意識下鎮静）であり（Gastroenterol Endosc 2020; 62: 1636-81）、MOAA/S スコアでは3～4に該当する。したがって、JP01 試験では MOAA/S スコア 4 以下とし、JP02 試験ではより侵襲性の高い内視鏡処置が対象であるため、MOAA/S スコア 3 以下とした。また、(3) の規定回数について、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-2745-01 試験）において、本剤投与開始約 2～3 分後に MOAA/S スコアが最小値となる傾向であり、鎮静状態の評価を要するために本剤投与から 2 分程度は追加投与を行うべきではないと考えた。したがって、本剤により適切に鎮静が維持できているか評価する観点から、3 分に 1 回の投与頻度に相当する「6 分間当たり 2 回」（JP01 試験の上部消化管のみ）又は「15 分間当たり 5 回」を超えないことを基準とした。

なお、JP02 試験においては、鎮静の成功割合が 80%以上であり、かつ安全性に問題がなければ本剤の有用性には臨床的意義があると考えたことから、閾値成功割合を 80%として、本剤の有効性を検討することとした。

機構は、上記の申請者の説明に特段の問題はないと判断した。

7.R.1.2 有効性の結果について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01 試験）及び国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）の有効性に関する結果を踏まえ、本剤の有効性について以下のように説明した。

主要評価項目である消化器内視鏡検査又は処置における鎮静の成功割合について、JP01 試験（検証ステップ）において、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査のいずれにおいてもプラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 3）。また、消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合について、JP02 試験の全体集団を対象とした解析において、事前に規定した閾値成功割合（80%）を上回った（表 4）。内視鏡部位別の検討では小腸内視鏡処置は被験者数が少ないため解釈に限界があるものの、概ね全体集団と同様の結果であった。

両試験の本剤投与例 139 例（JP01 試験（検証ステップ）77 例、JP02 試験 62 例、以下同順）のうち、消化器内視鏡検査又は処置における鎮静の成功基準^{9), 16)}を満たさなかった被験者数は 9 例（5 例、4 例）

であり、このうち内視鏡検査又は処置開始前に鎮静が得られなかった被験者数は5例（4例、1例）、内視鏡検査又は処置開始後の追加投与が規定回数を超えた被験者数は4例（1例、3例）であり、内視鏡検査又は処置を完遂できなかった被験者はいなかった。

JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験における副次評価項目の結果は表5のとおりであった。

表5 内視鏡部位別の副次評価項目（JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験、FAS）

	JP01 試験				JP02 試験				
	上部消化管		大腸		全体	上部消化管	大腸	肝胆膵	小腸
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	本剤投与例				
内視鏡診療開始前に鎮静が得られた被験者の割合 ^{a)}	9.1 (1/11)	91.9 (34/37)	0 (0/11)	97.5 (39/40)	98.4 (61/62)	96.0 (24/25)	100 (27/27)	100 (7/7)	100 (3/3)
初回投与から鎮静が得られるまでの時間（分） ^{b)}	10.0 [8.0, 12.0]	2.0 [2.0, 4.0]	12.0 [8.0, 12.0]	2.1 [2.0, 4.0]	4.0 [2.1, 4.2]	4.0 [2.0, 4.3]	2.3 [2.0, 4.4]	4.1 [2.0, 4.3]	8.0 [6.0, NC]

NC：計算不可

a) %（該当例数/評価例数）

b) 中央値[95%CI]。なお、中央値及びその95%CIの算出に当たり、内視鏡診療開始前に鎮静が得られなかった被験者については、JP01 試験では治験薬初回投与から最後に MOAA/S スコアが得られるまでの時間、及び JP02 試験では治験薬初回投与からの投与中止までの時間がそれぞれ用いられた。

JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験における背景因子別の主要評価項目の部分集団解析の結果は表6のとおりであり、いずれの部分集団でも本剤の有効性に大きな差異は認められなかった。

表6 背景因子別の消化器内視鏡診療における鎮静の成功割合（JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験、FAS）

背景因子		JP01 試験（検証ステップ）		JP02 試験
		本剤群	プラセボ群	本剤投与例
全体集団		93.5 (72/77)	4.5 (1/22)	93.5 (58/62)
年齢	65 歳未満	90.7 (49/54)	0 (0/11)	91.3 (21/23)
	65 歳以上 75 歳未満	100 (16/16)	16.7 (1/6)	95.8 (23/24)
	75 歳以上	100 (7/7)	0 (0/5)	93.3 (14/15)
体重	45 kg 未満	100 (4/4)	0 (0/2)	100 (5/5)
	45 kg 以上 65 kg 未満	93.9 (46/49)	7.7 (1/13)	97.2 (35/36)
	65 kg 以上	91.7 (22/24)	0 (0/7)	85.7 (18/21)
BMI	22 未満	94.1 (32/34)	9.1 (1/11)	96.2 (25/26)
	22 以上 28 未満	94.6 (35/37)	0 (0/10)	93.5 (29/31)
	28 以上	83.3 (5/6)	0 (0/1)	80.0 (4/5)
内視鏡実施時間 ^{a)}	30 分未満	93.1 (67/72)	5.0 (1/20)	100 (16/16)
	30 分以上	100 (5/5)	0 (0/1)	93.3 (42/45)
併用鎮痛薬	ペチジン塩酸塩			87.5 (28/32)
	ペンタゾシン			100 (30/30)

%（該当例数/評価例数）

a) JP02 試験において内視鏡診療開始前に治験薬投与が中止された1例は解析から除外された。

機構は、以下のように考える。

JP01 試験及び JP02 試験における以下の結果等を踏まえると、消化器内視鏡診療の種類（検査又は処置）、内視鏡部位、併用鎮痛薬の種類等によらず、本剤の有効性は示されたと判断する。

- 鎮痛薬非併用下で上部消化管内視鏡検査又は大腸内視鏡検査を受ける患者を対象とした JP01 試験において、消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合について、プラセボに対する本剤の優越性が検証されたこと。また、上部消化管内視鏡検査及び大腸内視鏡検査のいずれの部分集団においても本剤群の消化器内視鏡検査における鎮静の成功割合は90%以上であったこと。
- 鎮痛薬併用下で消化器内視鏡処置を受ける患者を対象とした JP02 試験において、消化器内視鏡処置における鎮静の成功割合について、事前に規定した閾値成功割合を上回るとともに、内視鏡部位別でも全体集団と概ね同様の結果であったこと。
- JP01 試験及び JP02 試験における、背景因子別の部分集団解析の結果において、主要評価項目について全体集団の結果と概ね同様の結果であったこと。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討結果から、本剤投与に当たっては、主に呼吸状態及び循環動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設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設でのみ用いる等、適切な注意喚起及び適正使用の推進が行われることを前提とすれば、消化器内視鏡診療時の鎮静に係る本剤の安全性は管理可能と考える。

なお、本剤の適正使用を推進するための方策については、7.R.5.1 項で引き続き検討する。

7.R.2.1 臨床試験における有害事象の発現状況の概要について

申請者は、消化器内視鏡診療を受ける患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況の概要について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01試験）及び国内第Ⅲ相試験（JP02試験）における有害事象の発現状況は表7のとおりであり、死亡例及び重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象はJP01試験（検証ステップ）のプラセボ群で認められた1例（疼痛）のみであった。JP01試験及びJP02試験の本剤投与例で認められた有害事象について、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、安全性及び忍容性に大きな問題はなかった。

表7 国内臨床試験における有害事象の発現状況の概要（JP01 試験及び JP02 試験、安全性解析対象集団）

	JP01 試験			JP02 試験
	用量探索ステップ	検証ステップ		
		プラセボ群	本剤群	
評価例数	40	23	76	62
すべての有害事象	5 (12.5)	1 (4.3)	14 (18.4)	22 (35.5)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (4.3)	0	0
治験薬との関連性が否定できない有害事象	5 (12.5)	0	14 (18.4)	15 (24.2)
主な有害事象（いずれかの試験で2例以上に認められた事象）				
傾眠	0	0	7 (9.2)	0
倦怠感	1 (2.5)	0	3 (3.9)	0
頭痛	1 (2.5)	0	2 (2.6)	2 (3.2)
頭部不快感	0	0	2 (2.6)	0
低血圧	0	0	2 (2.6)	0
悪心	0	0	1 (1.3)	4 (6.5)
嘔吐	0	0	1 (1.3)	3 (4.8)
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.3)	2 (3.2)
低酸素症	0	0	0	8 (12.9)
血便排泄	0	0	0	4 (6.5)

発現例数（発現割合（%））

機構は、国内臨床試験における有害事象の発現状況及びベンゾジアゼピン系薬剤である本剤の薬理作用を踏まえ、以下の 7.R.2.2 項及び 7.R.2.3 項において、呼吸状態及び循環動態への影響並びに過鎮静、鎮静遷延及び再鎮静の発現状況の詳細についてそれぞれ検討することとした。また、以下の 7.R.2.4 項～7.R.2.7 項において、鎮痛薬又は鎮静薬との併用時の安全性並びに高齢者、低体重者及び全身状態の悪い患者に対する安全性についてそれぞれ検討することとした。

7.R.2.2 呼吸状態及び循環動態への影響について

申請者は、本剤投与による呼吸状態及び循環動態への影響について以下のように説明した。

① 呼吸状態への影響について

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01 試験）及び国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）における呼吸管理として、治験薬投与開始後は SpO₂ 及び呼吸数を連続モニターし、SpO₂ が 94%未満になった場合には酸素投与を、呼吸数が 10 回/分未満になった場合には自発呼吸の促進を、呼吸数が 5 回/分以下になった場合には気道確保、フルマゼニル投与又は用手換気をそれぞれ行うこととした。その結果、JP01 試験において、呼吸不全に関連する有害事象¹⁷⁾は認められず、気道確保、フルマゼニル投与又は用手換気が実施された被験者も認められなかった。検証ステップの本剤群において、3 例で SpO₂ の低下を理由とする酸素投与が実施され、7 例で治験薬投与後に呼吸数が 10 回/分未満となった。JP02 試験において、呼吸不全に関連する有害事象¹⁷⁾として低酸素症が 12.9%（8/62 例）に認められ、いずれも本剤との関連性は否定されず、うち 3 例は重症度が中等度であった。低酸素症を呈した 8 例全例で酸素投与が実施され、うち 6 例で酸素投与の増量が実施された。

海外第Ⅲ相試験（006 試験及び 015 試験）²⁾における呼吸管理として、呼吸数及び SpO₂（015 試験では pCO₂ も測定）が連続モニターされた。その結果、006 試験及び 015 試験の本剤群では、呼吸不全に関連する有害事象¹⁷⁾がそれぞれ 4.1%（12/296 例）及び 22.6%（7/31 例）に認められたが、重篤な事象は認められず、006 試験の 1 例（低酸素症により下顎挙上を実施）以外の被験者では気道確保、フルマゼニル投与又は用手換気が実施されなかった。また、海外市販後¹⁸⁾（2024 年 1 月 22 日時点）において処置時の鎮静目的で本剤を投与した患者において、呼吸不全に関連する死亡例は報告されておらず、死亡以外の重篤な有害事象として呼吸抑制が 1 例報告されているが、転帰は回復であった。

② 循環動態への影響について

JP01 試験及び JP02 試験における循環管理として、治験薬投与開始後は血圧、心拍数及び心電図を連続モニターし、徐脈（定義：心拍数 50 回/分未満が持続）が認められた場合は必要に応じてアトロピン等を投与し、低血圧（定義：収縮期血圧が連続する 2 時点以上で 90 mmHg 未満に低下）が認められた場合は必要に応じて昇圧剤の投与又は輸液負荷を行うこととした。その結果、JP01 試験の検証ステップの本剤群において、循環動態に関連する有害事象¹⁹⁾として血圧低下が 2 例に認められ、いずれも本剤との関連性が否定されず、このうち 1 例は輸液投与が実施されたが、いずれも重症度は軽度かつ非重篤であった。JP02 試験では、循環動態に関連する有害事象¹⁹⁾として高血圧が 1 例に認められたが、本剤との関連性は否定され、無処置で回復した。

海外第Ⅲ相試験（006 試験及び 015 試験）における循環管理として、血圧、心拍数及び心電図が継続的にモニターされた結果、本剤群では、循環動態に関連する有害事象¹⁹⁾がそれぞれ 68.9%（204/296 例）及び 83.9%（26/31 例）に認められたが、いずれも非重篤であり処置（輸液又は薬剤の投与等）は実施されなかった。海外市販後¹⁸⁾（2024 年 1 月 22 日時点）において処置時の鎮静目的で本剤を投与した患者において、循環動態に関連する死亡例として心肺停止²⁰⁾が 1 例報告された。また、死亡以外の重篤な有害事象として心房細動が 1 例報告されているが、転帰は回復であった。

17) MedDRA SMQ「呼吸不全」に合致する事象（MedDRA PT）

18) PBRER（調査単位期間：2023 年 7 月 23 日～2024 年 1 月 22 日）において、調査単位期間中に処置時の鎮静目的で本剤を投与した患者数は海外で約 10 万人であった。

19) MedDRA SOC「心臓障害」、SOC「血管障害」及び HLGT「心血管系検査（酵素検査を除く）」に合致する事象（MedDRA PT）

20) 67 歳男性。心房細動、心不全等の既往歴があり、ペースメーカーを装着していた。心肺停止及びアナフィラキシーが同時に報告され、いずれの事象も本剤との関連性は否定されなかった。

以上から、適切な管理下であれば、本剤投与により認められる呼吸状態及び循環動態への影響は管理可能と考えるものの、適切なモニタリング及び処置が行われない場合、重篤な転帰をたどるおそれがあることを踏まえ、重大な副作用等の発現リスクを可能な限り排除する観点から、添付文書において消化器内視鏡診療時の鎮静に関する警告として、次の点を注意喚起する。

- 本剤を投与する場合は、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医療施設でのみ用いること。

また、消化器内視鏡診療時の鎮静は非麻酔科医が行うことが多いと想定されることを踏まえ、添付文書において、以下の安全管理体制や、本剤使用中にモニタリングすべき項目を具体的に注意喚起する。

- 本剤の投与に際しては消化器内視鏡診療時の鎮静における患者管理に熟練した医師が、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。また、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ておくこと。
- 消化器内視鏡検査・処置を行う医師とは別に、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、SpO₂、呼吸数、心拍数（脈拍数）、血圧等をモニタリングすることに加え、可能であれば心電図、EtCO₂もモニタリングするなど、十分に注意して、検査・処置中の患者を観察すること。

機構は、以下のように考える。

JP01 試験及び JP02 試験において、本剤投与による呼吸状態及び循環動態への重大なリスクは認められていないものの、薬剤による鎮静時には、呼吸不全、循環抑制等のリスクがあり、適切なモニタリング及び処置が行われない場合、重篤な転帰をたどるおそれがあること、実臨床において、本剤は鎮静に伴う呼吸不全等のリスクが高い患者を含む幅広い患者層への使用が想定されることから、本剤投与に当たっては呼吸状態及び循環動態に対する十分な注意が必要である。したがって、添付文書において、本剤投与に当たっては、緊急時に十分な措置が可能な施設及び人員の下で、呼吸状態、循環動態等の全身状態を適切にモニタリングする旨を注意喚起することは適切である。なお、添付文書での注意喚起に沿っ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.5.1 項で引き続き検討する。

7.R.2.3 過鎮静、鎮静遷延及び再鎮静について

申請者は、本剤投与による過鎮静、鎮静遷延及び再鎮静のリスクについて以下のように説明した。

臨床試験においては意識下鎮静を行うことを目的に、目標鎮静レベルとして、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01 試験）では MOAA/S スコアが 4 以下、国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）では MOAA/S スコアが 3 以下と設定した。過鎮静のリスクについて、本剤投与後に意識消失に相当する MOAA/S スコアが 1 以下となった被験者は、JP01 試験で 4.3%（5/116 例）、JP02 試験で 22.6%（14/62 例）に認められたが、MOAA/S スコアが 1 以下となったのは一時的であり概ね 5 分以内に意識が回復していたことから、臨床的に問題となる過鎮静は生じていなかったと考える。

鎮静遷延のリスクについて、JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験における治験薬の最終投与又は内視鏡終了から歩行可能²¹⁾（JP01 試験）／退室可能²²⁾（JP02 試験）と判断されるまでの時間は表 8 のとおりであった。また、内視鏡終了から 60 分経過しても歩行又は退室可能と判断されなかった被験者は認められなかったことから、臨床的に問題となる鎮静遷延は認められなかったと考える。

表 8 治験薬の最終投与又は内視鏡終了から歩行可能（JP01 試験）／退室可能（JP02 試験）と判断されるまでの時間
（JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験、FAS）

	JP01 試験（検証ステップ）				JP02 試験				
	上部消化管		大腸		合計	上部消化管	大腸	肝胆膵	小腸
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群					
評価例数	11	37	11	40	62	25	27	7	3
治験薬の最終投与から歩行可能（JP01 試験）／退室可能（JP02 試験）と判断されるまでの時間（分）	8.0 [7.5, 9.0]	9.0 [8.0, 12.0]	15.0 [12.0, 21.0]	10.5 [7.0, 14.0]	8.0 [5.8, 8.6]	8.3 [5.8, 9.7]	8.0 [4.9, 8.7]	5.3 [2.6, NC]	6.8 [1.6, NC]
内視鏡終了から歩行可能（JP01 試験）／退室可能（JP02 試験）と判断されるまでの時間（分）	0 [NC, NC]	5.0 [0, 5.0]	0 [NC, NC]	5.0 [0, 6.0]	2.0 [1.0, 5.0] ^{a)}	4.5 [1.0, 6.0] ^{b)}	2.0 [0, 5.0]	2.0 [0, 5.0]	6.0 [1.0, NC]

中央値 [95%CI]、NC：計算不可

a) 61 例、b) 24 例

再鎮静のリスクについて、神経学的事象²³⁾として、JP01 試験の本剤投与例では傾眠が 6.0% (7/116 例)、頭部不快感が 1.7% (2/116 例)、浮動性めまいが 0.9% (1/116 例)、JP02 試験では浮動性めまいが 1.6% (1/62 例) に認められ、いずれも内視鏡終了後に初めて MOAA/S スコアが 5 となった後に発現していた。JP01 試験の本剤投与例において認められた神経学的事象 9 例 11 件（重複例あり）の発現時期（中央値 [最小値, 最大値]）は、治験薬の最終投与又は内視鏡終了後に初めて MOAA/S スコアが 5 となった時点から 138 [41, 715] 分であった。いずれの事象も本剤との関連性は否定できないと判断されたが、重症度は軽度又は中等度かつ非重篤であり、転帰は回復であった。なお、傾眠が JP01 試験²⁴⁾でのみ認められた理由について、入院患者を対象とした JP02 試験とは異なり、JP01 試験は外来患者を対象としたことから、被験者が内視鏡終了後に起立及び歩行する機会が多く、JP02 試験の被験者よりも眠気やふらつきを意識する機会が多かったためと考えられる。また、JP01 試験及び JP02 試験において内視鏡終了後に初めて MOAA/S スコアが 5 となった時点以降に MOAA/S スコアが 4 以下となった被験者は認められなかった。海外第Ⅲ相試験（006 試験及び 015 試験）において、内視鏡終了後に初めて MOAA/S スコアが 5 となった時点以降に MOAA/S スコアが 4 以下となった被験者は、006 試験で 12 例認められたものの、MOAA/S スコアが 3 以下となった被験者は認められなかった。以上から、本剤投与後に臨床的に問題となる再鎮静は認められなかったと考える。

- 21) 内視鏡終了後に MOAA/S スコアが 5 になった時点で歩行検査を行い 5 m の直線をふらつかずに歩けるようになった場合に歩行可能と判断された。
- 22) 内視鏡終了後に MOAA/S スコアが 5 であることを確認した時点で、Aldrete スコア指標（下表）により 9 点以上であることを確認した場合に退室可能と判断された。

評価項目	スコア		
	2	1	0
呼吸状態	深呼吸、咳嗽反射可	呼吸苦、若しくは浅い呼吸あり	無呼吸あり
酸素飽和度	>92% (室内気)	≥90% (酸素投与下)	<90% (酸素投与下)
意識状態	覚醒	呼びかけで覚醒	反応なし
循環動態	血圧±20 mmHg (術前基準値より)	血圧±20～50 mmHg (術前基準値より)	血圧±50 mmHg (術前基準値より)
活動度	四肢を動かせる	いずれかの二肢を動かせる	四肢を動かさない

23) MedDRA HLGT「神経学的障害 NEC」に合致する事象（MedDRA PT）

24) JP01 試験において、被験者は、退室後から帰宅まで及び帰宅後から就寝までの各期間におけるふらつき又は転倒の有無を患者日誌に記入するとされた。

国内外の臨床試験（JP01 試験、JP02 試験、006 試験及び 015 試験）の本剤群において、フルマゼニルが投与された被験者は認められず、また海外市販後¹⁸⁾（2024 年 1 月 22 日時点）において、処置時の鎮静目的で本剤を投与したときの過鎮静、鎮静遷延又は再鎮静（フルマゼニル投与後の再鎮静を含む）に関連する重篤な有害事象は報告されていない。なお、全身麻酔に係る使用時においては、2024 年 4 月 30 日時点で、自発報告、文献・学会由来の症例として、フルマゼニル投与後に再鎮静が発現したと考えられる 10 例の情報を収集しているが、情報が限られていることから、全身麻酔に係る本剤使用時のフルマゼニル投与後の再鎮静リスクについては引き続き検討が必要である。

以上から、適切な管理又は注意喚起の下であれば、本剤投与による過鎮静、鎮静遷延又は再鎮静が臨床大きな問題となる可能性は低いと考えることから、添付文書において、7.R.2.2 項に記載した注意喚起に加え、以下の注意喚起を行う。

- 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう、患者に注意すること。
- 検査・処置後は全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。
- 本剤の過量投与が疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニルの投与を考慮すること。また、フルマゼニルの作用持続時間は本剤と同程度であるが、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがあること。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において本剤投与に伴う明らかな過鎮静、鎮静遷延及び再鎮静は認められなかったものの、実臨床において本剤投与による過鎮静、鎮静遷延及び再鎮静が生じる可能性はあると考えることから、本剤の使用に当たっては、意識状態を含め全身状態を注意深く観察する必要がある。また、内視鏡終了後も全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等を確認するまで患者を管理下におく必要がある。さらに、治験薬の最終投与又は内視鏡終了後に初めて MOAA/S が 5 となった時点から一定時間経過した後も傾眠等が認められていることから、帰宅可能と判断された場合でも、本剤の影響が残存する可能性を念頭に置いて、本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう患者に注意することが重要である。

本剤の血漿中薬物濃度の半減期（39～53 分）は拮抗薬であるフルマゼニルと同程度（約 50 分）であるため、拮抗薬（フルマゼニル）投与後の再鎮静リスクが低いことが期待されている。一方で、自発報告、文献・学会由来の症例として本剤の全身麻酔に係る使用時においてフルマゼニル投与後に再鎮静が発現したと考えられる症例が報告されている。本剤の消化器内視鏡診療時の鎮静に係る使用時と比べて、全身麻酔に係る使用時は、投与量が多く、投与時間も長いため、上記の情報が消化器内視鏡診療時の鎮静に係る使用時に必ずしも当てはまらないとするものの、消化器内視鏡診療の場合は帰宅中にフルマゼニル投与後に再鎮静が生じた場合、そのタイミングによっては重大な事故につながる可能性があること等を考慮すると、消化器内視鏡診療時の鎮静に係る本剤の使用時においてもフルマゼニル投与後に再鎮静が生じる可能性があることを周知することは重要である。したがって、全身麻酔に係る使用時のフルマゼニル投与後の再鎮静の情報については、医療従事者向け資料を用いて情報提供することが適切である。

7.R.2.4 鎮痛薬又は鎮静薬併用時及び他の鎮静薬への切替え時の安全性について

申請者は、本剤と鎮痛薬又は鎮静薬併用時及び他の鎮静薬への切替え時の安全性について以下のように説明した。

本剤投与前にオピオイド鎮痛薬（ペチジン塩酸塩又はペンタゾシン）の投与を必須とし、痛み刺激による体動が認められた場合に必要に応じてオピオイド鎮痛薬（ペチジン塩酸塩又はペンタゾシン）を追加投与した国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）において、鎮痛薬非併用下で鎮静を行った国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01 試験）と比較して、低酸素症の発現割合が高い傾向であった（表 7）。この理由として、ペチジン塩酸塩又はペンタゾシンは呼吸抑制等の副作用が知られていることに加え、ベンゾジアゼピン系薬剤と併用すると呼吸抑制等の発現割合が上昇するリスクがあること（本邦ガイドライン）が影響している可能性が考えられた。

JP02 試験における併用鎮痛薬の種類別及び総投与量別の有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、併用鎮痛薬の種類（ペチジン塩酸塩又はペンタゾシン）及び総投与量別で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。なお、内視鏡開始後にオピオイド鎮痛薬（ペチジン塩酸塩又はペンタゾシン）を追加投与した被験者は 22 例であった。

表 9 併用鎮痛薬の総投与量別の有害事象の発現状況（JP02 試験、安全性解析対象集団）

併用鎮痛薬の種類	ペチジン塩酸塩			ペンタゾシン		
併用鎮痛薬の総投与量	35 mg 以下	35 mg 超	合計	15 mg 以下	15 mg 超	合計
評価例数	21	11	32	24	6	30
すべての有害事象	8 (38.1)	4 (36.4)	12 (37.5)	7 (29.2)	3 (50.0)	10 (33.3)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	6 (28.6)	3 (27.3)	9 (28.1)	5 (20.8)	1 (16.7)	6 (20.0)
主な有害事象（全体集団で 2 例以上に認められた事象）						
低酸素症	3 (14.3)	2 (18.2)	5 (15.6)	2 (8.3)	1 (16.7)	3 (10.0)
口腔咽頭痛	1 (4.8)	0	1 (3.1)	1 (4.2)	0	1 (3.3)
血便排泄	1 (4.8)	1 (9.1)	2 (6.3)	1 (4.2)	1 (16.7)	2 (6.7)
頭痛	2 (9.5)	0	2 (6.3)	0	0	0
悪心	0	1 (9.1)	1 (3.1)	2 (8.3)	1 (16.7)	3 (10.0)
嘔吐	0	0	0	2 (8.3)	1 (16.7)	3 (10.0)

発現例数（発現割合（%））

また、他の鎮静薬との併用について、海外第Ⅲ相試験（006 試験及び 015 試験）においては、本剤投与前にオピオイド鎮痛薬（フェンタニル）の投与を必須とし、本剤により目標鎮静レベルが得られなかった場合、レスキュー薬としてミダゾラムが追加投与可能とされた。006 試験の本剤群 296 例中 10 例、015 試験の本剤群 31 例中 3 例でミダゾラムが追加投与された結果、重篤な有害事象又は重症度が高度の有害事象は認められておらず、本剤とフェンタニル及びミダゾラムを併用したときの安全性に重大な懸念は示されなかった。

さらに、他の鎮静薬への切替えとして、JP02 試験において本剤投与により内視鏡前に鎮静が得られなかった 1 例において、本剤投与を中止し、ミダゾラムに切り替えて鎮静が行われ内視鏡処置が実施されたが、有害事象は認められなかった。

以上から、本剤と鎮静薬又は鎮痛薬併用時及び他の鎮静薬への切替え時の安全性について重大な懸念は示されていない。一方、本邦ガイドラインでは、鎮静薬及び鎮痛薬の過量投与は上気道閉塞及び呼吸抑制を引き起こしうるため、薬剤を追加投与する前後には呼吸状態の断続的な監視が必要である旨の記載があること等を考慮すると、特に本剤と他の鎮静薬の併用又は切替えによって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おそれがあると考えられることから、十分注意する旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）の結果から、本剤と鎮静薬又は鎮痛薬併用時及び他の鎮静薬への切替え時の安全性について重大な懸念は示されていない。一方で、鎮痛薬との併用時や、他の鎮静薬の併用時又は切替え後は、本剤単独の鎮静時よりも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おそれがあるとの申請者の説明は理解可能である。実臨床においては、必要に応じて鎮痛薬との併用や、他の鎮静薬の併用又は切替えが行われることも想定されることから、これらの場合には十分に注意する旨を注意喚起することが適切である。

7.R.2.5 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における本剤の安全性について以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01 試験（検証ステップ））及び国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）において、75 歳以上の被験者における初回投与量及び追加投与量は、治験担当医師の判断により半量に減量可能とした（7.1 項及び 7.2 項参照）。その結果、75 歳以上の被験者について、JP01 試験（検証ステップ）では 7 例中 1 例で、JP02 試験では 15 例中 11 例で初回投与量及び追加投与量が減量された。JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験における本剤群の年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであり、JP02 試験において低酸素症の発現割合が 75 歳以上で高い傾向であったものの、全体として非高齢者と比較して高齢者において有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。なお、本剤の投与量減量の有無により有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。

表 10 本剤群における年齢別の有害事象の発現割合（JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験、安全性解析対象集団）

年齢	JP01 試験（検証ステップ）			JP02 試験		
	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上
評価例数	53	16	7 ^{a)}	23	24	15 ^{b)}
すべての有害事象	11 (20.8)	3 (18.8)	0	7 (30.4)	10 (41.7)	5 (33.3)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	11 (20.8)	3 (18.8)	0	4 (17.4)	8 (33.3)	3 (20.0)
主な有害事象（いずれかの試験で 2 例以上に認められた事象）						
低酸素症	0	0	0	1 (4.3)	4 (16.7)	3 (20.0)
口腔咽頭痛	1 (1.9)	0	0	0	1 (4.2)	1 (6.7)
血便排泄	0	0	0	2 (8.7)	2 (8.3)	0
頭痛	1 (1.9)	1 (6.3)	0	0	2 (8.3)	0
悪心	0	1 (6.3)	0	3 (13.0)	1 (4.2)	0
嘔吐	0	1 (6.3)	0	2 (8.7)	1 (4.2)	0
傾眠	5 (9.4)	2 (12.5)	0	0	0	0
倦怠感	2 (3.8)	1 (6.3)	0	0	0	0
頭部不快感	2 (3.8)	0	0	0	0	0
低血圧	2 (3.8)	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) 1 例は治験薬の減量が実施された。

b) 11 例は治験薬の減量が実施された。

以上から、高齢者では全身状態等を踏まえ、本剤の投与量を適宜半量とすることを考慮することで、高齢者における安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は受入れ可能である。なお、高齢者に対する用法・用量については、有効性の結果も踏まえ、7.R.4 項で引き続き検討する。

7.R.2.6 低体重者における安全性について

申請者は、低体重者における本剤の安全性について以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01 試験（検証ステップ））及び国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）において、体重 45 kg 未満の被験者における初回投与量及び追加投与量は、治験担当医師の判断により半量に減量可能とした（7.1 項及び 7.2 項参照）。その結果、体重 45 kg 未満の被験者について、JP01 試験（検証ステップ）では治験薬が減量された被験者は認められず、JP02 試験では 5 例中 1 例で治験薬が減量された。JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験における本剤群の体重別（45 kg 未満、45 kg 以上 65 kg 未満、65 kg 以上）の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであり、低体重者（45 kg 未満）において有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 11 本剤群における体重別の有害事象の発現割合（JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験、安全性解析対象集団）

体重	JP01 試験（検証ステップ）			JP02 試験		
	45 kg 未満	45 kg 以上 65 kg 未満	65 kg 以上	45 kg 未満	45 kg 以上 65 kg 未満	65 kg 以上
評価例数	4 ^{a)}	48	24	5 ^{b)}	36	21
すべての有害事象	1 (25.0)	8 (16.7)	5 (20.8)	3 (60.0)	14 (38.9)	5 (23.8)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	1 (25.0)	8 (16.7)	5 (20.8)	2 (40.0)	10 (27.8)	3 (14.3)
主な有害事象（いずれかの試験で 2 例以上に認められた事象）						
血便排泄	0	0	0	2 (40.0)	2 (5.6)	0
悪心	0	1 (2.1)	0	1 (20.0)	3 (8.3)	0
口腔咽頭痛	1 (25.0)	0	0	1 (20.0)	1 (2.8)	0
頭痛	0	2 (4.2)	0	1 (20.0)	1 (2.8)	0
低酸素症	0	0	0	0	5 (13.9)	3 (14.3)
嘔吐	0	1 (2.1)	0	0	3 (8.3)	0
傾眠	0	4 (8.3)	3 (12.5)	0	0	0
倦怠感	0	2 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
低血圧	0	2 (4.2)	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	2 (8.3)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

a) 治験薬が減量された被験者は認められなかった。

b) 1 例は治験薬の減量が実施された。

以上から、体重 45 kg 未満の被験者では全身状態等を踏まえ、本剤の投与量を適宜半量とすることを考慮することで、体重 45 kg 未満の被験者における安全性に大きな問題は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験において、体重 45 kg 未満の被験者数は限られており、また低体重を理由に治験薬の減量を実施された被験者は 1 例のみであったことから、臨床試験成績のみから判断することは困難であるものの、体重 45 kg 未満の被験者における安全性に大きな問題は認められなかったとの申請者の説明は受入れ可能である。

なお、低体重者に対する用法・用量については、有効性の結果も踏まえ、7.R.4 項で引き続き検討する。

7.R.2.7 全身状態が不良な患者における安全性について

申請者は、全身状態が不良な患者における本剤の安全性について以下のように説明した。

JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験の本剤群における ASA 分類別の有害事象の発現割合は表 12 のとおりであり、ASA 分類Ⅲの被験者数が少なく解釈には限界があるものの、ASA 分類による有害事象の発現状況に特段の差異は認められなかった。なお、JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験において ASA 分類Ⅳ以上の被験者は組み入れられなかった。

表 12 ASA 分類別の本剤群の有害事象の発現割合（JP01 試験（検証ステップ）及び JP02 試験、安全性解析対象集団）

ASA 分類	JP01 試験（検証ステップ）			JP02 試験		
	I	II	III	I	II	III
評価例数	42	33	1	25	32	5
すべての有害事象	7 (16.7)	7 (21.2)	0	10 (40.0)	10 (31.3)	2 (40.0)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	7 (16.7)	7 (21.2)	0	7 (28.0)	8 (25.0)	0
主な有害事象（いずれかの試験で 2 例以上に認められた事象）						
血便排泄	0	0	0	3 (12.0)	0	1 (20.0)
口腔咽頭痛	1 (2.4)	0	0	1 (4.0)	0	1 (20.0)
低酸素症	0	0	0	3 (12.0)	5 (15.6)	0
嘔吐	1 (2.4)	0	0	2 (8.0)	1 (3.1)	0
頭痛	2 (4.8)	0	0	1 (4.0)	1 (3.1)	0
悪心	1 (2.4)	0	0	4 (16.0)	0	0
傾眠	2 (4.8)	5 (15.2)	0	0	0	0
倦怠感	0	3 (9.1)	0	0	0	0
低血圧	1 (2.4)	1 (3.0)	0	0	0	0
頭部不快感	1 (2.4)	1 (3.0)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

海外第Ⅲ相試験（006 試験及び 015 試験）の併合集団の本剤群における ASA 分類別の有害事象の発現割合は、ASA 分類Ⅰで 80.0%（76/95 例）、Ⅱで 73.7%（132/179 例）、Ⅲで 89.5%（34/38 例）及びⅣで 86.7%（13/15 例）であり、ASA 分類Ⅲ以上の集団において重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められていないことから、ASA 分類別の安全性に特段の問題はないと考える。

以上より、国内外の臨床試験において、ASA 分類別の安全性に特段の問題はないと考えるものの、ASA 分類Ⅲ以上については鎮静作用の増強や低血圧等の副作用があらわれるおそれがあると考えられることから、既承認の効能・効果と同様に、投与速度の減速、投与量の減量を考慮するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解可能であり、ASA 分類Ⅲ以上の患者に対する注意喚起の方針について了承した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

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

本邦において、消化器内視鏡診療時の鎮静を目的に使用可能な薬剤としてデクスメドミジン塩酸塩が承認されているが、シリンジポンプによる持続投与を必要とし、効果発現までに時間を要するため、本邦ガイドラインでは、長時間におよぶ内視鏡治療時に有用とされている。一方で、短時間で完了する検査等における臨床的有用性については言及されていない。本邦ガイドラインでは、消化器内視鏡診療時の鎮静薬として、短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラムの使用が提案されている¹⁾。

本薬は、ミダゾラムと同様に短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤であるが、本薬の半減期（39～53 分）はミダゾラム（1.8～6.4 時間）よりも短く、拮抗薬であるフルマゼニルと同程度（約 50 分）であるため、鎮静からの回復時間が短く、拮抗薬（フルマゼニル）投与後の再鎮静リスクも低いこと等を期

待し、消化器内視鏡診療時の鎮静薬としての開発を行った。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01 試験）及び国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）において、本剤は消化器内視鏡診療の種類及び鎮痛薬併用の有無やその種類によらず鎮静効果が認められ（7.R.1 項参照）、安全性に大きな問題は認められなかった（7.R.2 項参照）。

以上から、本剤は、本邦における消化器内視鏡診療時の鎮静薬として新たな選択肢になると考える。なお、申請効能・効果は「消化器内視鏡診療における検査及び処置時の鎮静」としたが、消化器内視鏡診療における検査及び処置以外に、消化器内視鏡に係る診療に含まれる診療内容はないと考えられることを踏まえ、「消化器内視鏡診療時の鎮静」に変更することとする。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 項及び 7.R.2 項の検討結果を踏まえると、本剤は消化器内視鏡診療時の鎮静薬として選択肢の一つになり得ると判断する。また、効能・効果を「消化器内視鏡診療時の鎮静」と設定することに特段の問題はないと判断する。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量に関して、①国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（JP01 試験）及び国内第Ⅲ相試験（JP02 試験）における用法・用量の設定根拠、②申請用法・用量の設定根拠について、それぞれ以下のように説明した。

① JP01 試験及び JP02 試験における用法・用量の設定根拠について

JP01 試験の用量探索ステップにおいて、以下の点を踏まえ、表 2 に示すように初回投与量（2、3、5 mg）及び追加投与量（1、2 mg/回）を設定した。

- 海外第Ⅲ相試験（006 試験）データを用いた PPK 解析²⁵⁾において、体重は本剤の薬物動態パラメータに対する有意な共変量として特定されなかったこと等から、固定用量とした。
- 初回投与量について、健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（CNS7056-001 試験）において、本剤 0.075 mg/kg はミダゾラム 0.075 mg/kg と同程度の鎮静効果を示したことから、本邦における消化器内視鏡診療時に鎮静目的で使用しているミダゾラムの用量を参考に、初回投与量として 2、3 及び 5 mg を検討することとした。
- 追加投与量について、安全性の観点等から、初回投与量の半量を超えない整数値とすることとし、コホート 1（初回投与量：2 mg）及びコホート 2（初回投与量：3 mg）では 1 mg/回、コホート 3（初回投与量：5 mg）では 2 mg/回を設定した。

また、以下の点を踏まえ、本剤投与に当たっては 1 回当たり 15 秒以上かけて静脈内投与することとし、追加投与に当たっては直前の投与から 2 分以上間隔を空けることとした。

- 本邦における消化器内視鏡診療の臨床現場を考慮すると、シリンジポンプを用いた持続注入を必須とすることは現実的ではないことから、用手により投与されることを想定し、また海外臨床試験（006 試験及び 015 試験）における本剤の投与時間（初回投与：1 分間、追加投与：15 秒間）等も参考に、15 秒以上かけて静脈内投与することとした。

25) 本剤 5 mg を 1 分間かけて静脈内投与し、適切な鎮静レベル（MOAA/S スコア 3 以下）が得られなかった場合に必要に応じて本剤 2.5 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与したときの薬物動態データ（85 例、364 測定時点）を用いて PPK 解析が実施された（Phoenix NLME version1.3）結果、本薬の薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより記述された。

- 健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ONO-2745-01 試験) において、投与開始後 2～3 分に MOAA/S スコアが最小値となる傾向であり、投与後の鎮静状態の評価に要する時間を確保する観点から、直前の投与から 2 分以上間隔を空けることとした。

JP01 試験の用量探索ステップにおいて、コホート移行の目安⁹⁾を設定したところ、コホート 1 では有効性及び安全性のコホート移行基準に該当し、コホート 2 では安全性のコホート移行基準に該当したが、有効性のコホート移行基準に該当しなかったため、コホート 3 には移行しなかった。

用量探索ステップの結果を踏まえ、検証ステップの用量として初回投与量 3 mg、追加投与量 1 mg/回、用法として用量探索ステップと同一の投与時間 15 秒以上、投与間隔 2 分と設定した。なお、以下の点を踏まえ、75 歳以上の被験者又は体重 45 kg 未満の被験者における初回投与量及び追加投与量は、治験担当医師の判断により半量に減量可能とした。

- 健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ONO-2745-01 試験) において、高齢者 (65 歳以上) では非高齢者 (45 歳以下) の半量の用量で意識消失が認められたこと。
- 低体重者の場合、非低体重者よりも曝露量が大きくなる可能性があること、及び医療現場で低体重者に鎮静薬を投与する際には、必要に応じて半量に減量されていること。

JP02 試験について、当該試験で対象としたオピオイド鎮痛薬併用下で実施する消化器内視鏡処置は、JP01 試験で対象とした鎮痛薬非併用下で実施する消化器内視鏡検査よりも侵襲性が高く、より深い鎮静が必要と考えられるものの、ベンゾジアゼピン系薬剤とオピオイド鎮痛薬を併用することで鎮静作用が増強することを考慮し、JP01 試験の検証ステップと同一の用法・用量を設定することとした。

② 申請用法・用量の設定根拠について

JP01 試験及び JP02 試験の結果に基づく以下の検討を踏まえ、本剤の申請用法・用量として、JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験の用法・用量と同様に、初回投与として本剤 3 mg を 15 秒以上かけて静脈内投与し、追加投与する場合は 1 mg を少なくとも 2 分以上の間隔を空けること、及び患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量することを設定することが適切と考えた。

- JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験における内視鏡開始前までの本剤の投与量及び投与回数は表 13 のとおりであった。初回投与及び追加投与 (上限 5 回) を行うことで両試験ともに 90%以上の被験者で目標鎮静レベルが得られ (表 5)、多くの被験者で追加投与を 1 又は 2 回行うことで目標鎮静レベルが得られた (表 13)。内視鏡診療開始前に発現した有害事象は、JP01 試験で認められた低血圧 1 例、JP02 試験で認められた低酸素症 2 例のみであり、いずれも治験薬の追加投与を行っていない被験者であったことから、目標鎮静レベルが得られるまでの初回投与及び追加投与による安全性の懸念は示されなかった。以上から、本剤の初回投与として 3 mg を投与し、必要に応じて 1 mg を追加投与することで、目標鎮静レベルが得られることが示された。なお、JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験の内視鏡開始前までの上限投与量は 8 mg と設定していたこと、及び安全性の観点から効果が得られない薬剤を何度も投与することは避けるべきであることから、本剤を投与しても目標鎮静レベルが得られない場合は、本剤の投与を中止する旨、及び消化器内視鏡開始前の本剤の総投与量は 8 mg を超えないことが望ましい旨を注意喚起する。

表 13 内視鏡診療開始前までの本剤の投与量及び投与回数 (JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験、FAS)

	JP01 試験			JP02 試験				
	上部消化管	大腸	全体	上部消化管	大腸	肝胆膵	小腸	全体
評価例数 ^{a)}	34	39	73	24	27	7	3	61
投与量 (mg)	3.0 (2.0, 6.0)	3.0 (3.0, 8.0)	3.0 (2.0, 8.0)	3.0 (1.5, 6.0)	3.0 (2.5, 8.0)	3.5 (3.0, 4.0)	6.0 (5.0, 6.0)	3.0 (1.5, 8.0)
投与回数 (回)	1 (1, 4)	1 (1, 6)	1 (1, 6)	2 (1, 4)	1 (1, 6)	2 (1, 3)	4 (3, 4)	2 (1, 6)
投与回数の分布 (該当被験者数 (% (該当被験者数/評価例数)))								
1 回	24 (70.6)	21 (53.8)	45 (61.6)	12 (50.0)	14 (51.9)	3 (42.9)	0	29 (47.5)
2 回	5 (14.7)	9 (23.1)	14 (19.2)	8 (33.3)	6 (22.2)	3 (42.9)	0	17 (27.9)
3 回	2 (5.9)	5 (12.8)	7 (9.6)	3 (12.5)	4 (14.8)	1 (14.3)	1 (33.3)	9 (14.8)
4 回	3 (8.8)	1 (2.6)	4 (5.5)	1 (4.2)	0	0	2 (66.7)	3 (4.9)
5 回	0	2 (5.1)	2 (2.7)	0	1 (3.7)	0	0	1 (1.6)
6 回	0	1 (2.6)	1 (1.4)	0	2 (7.4)	0	0	2 (3.3)

中央値 (最小値, 最大値)

a) 消化器内視鏡診療開始前に治験薬投与により目標鎮静レベル (JP01 試験: MOAA/S スコア 4 以下、JP02 試験: MOAA/S スコア 3 以下) が得られた本剤群の被験者

- JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験における内視鏡部位別の内視鏡実施時間は表 14 のとおりであり、内視鏡実施時間により本剤の有効性に大きな差異は認められず (表 6)、一部の被験者では内視鏡開始後の追加投与が規定回数 (5 回) を超えたものの、いずれの被験者でも内視鏡診療が完遂された (7.R.1.2 項参照)。また、JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験では安全性及び忍容性に大きな問題はなく (7.R.2.1 項参照)、臨床的に問題となる過鎮静、鎮静遷延及び再鎮静も認められなかった (7.R.2.3 項参照)。以上から、内視鏡開始後に必要に応じて本剤 1 mg を追加投与することで目標とする鎮静レベルが維持でき、安全性にも大きな問題は示唆されなかった。

表 14 内視鏡部位別の内視鏡実施時間 (JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験、FAS)

	JP01 試験		JP02 試験				
	上部消化管	大腸	上部消化管	大腸	肝胆膵	小腸	合計
評価例数	37	40	25	27	7	3	62
内視鏡実施時間 (分)	5 (3, 13)	15 (9, 46)	46.5 (16, 145) ^{a)}	60.0 (21, 138)	30.0 (15, 40)	65.0 (21, 88)	51.0 (15, 145)

中央値 (最小値, 最大値)

a) 内視鏡診療開始前に治験薬の投与が中止された 1 例は解析から除外された。

- JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験において、75 歳以上の被験者又は体重 45 kg 未満の被験者の場合は、治験担当医師の判断で減量可能とした結果、減量された被験者は JP01 試験では 2 例 (プラセボ群、本剤群各 1 例)、JP02 試験では 12 例であり、いずれの被験者においても消化器内視鏡診療における鎮静の成功が認められた。また、減量の有無にかかわらず、75 歳以上又は 45 kg 未満の被験者の安全性に大きな問題は認められなかった (7.R.2.5 項参照)。以上から、患者の年齢、体重等を考慮し適宜減量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。なお、高齢者及び低体重者の場合、患者の全身状態等を踏まえ初回投与量及び追加投与量をそれぞれ半量とすることを考慮する旨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。

上記の申請者の説明を踏まえると、本剤の用量として初回投与量を 3 mg、追加投与量を 1 mg/回と設定すること、本剤の用法として 15 秒以上かけて静脈内投与し、追加投与する場合は 2 分以上の間隔を空けるよう設定することは適切である。また、内視鏡診療開始前に本剤の投与中止を考慮する総投与量の目安を 8 mg とすることは理解可能である。

JP01 試験 (検証ステップ) 及び JP02 試験において、75 歳以上又は体重 45 kg 未満の被験者に対して、状態に応じて初回投与量及び追加投与量を適宜半分に減量して投与された結果、検討例数は限られているものの、減量例でも十分な鎮静効果が認められたことから、用法・用量において、患者の年齢、体重

等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する旨を設定することは可能である。さらに、添付文書において高齢者及び低体重者の場合、患者の全身状態等を踏まえ初回投与量及び追加投与量をそれぞれ半量とすることを考慮する旨を注意喚起することも受入れ可能である。

以上の検討を踏まえ、用法・用量を以下のとおり記載整備することが適切と考える。

<用法・用量>

通常、成人には、レミマゾラムとして 3 mg を、15 秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、1 mg ずつ 15 秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

7.R.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

7.R.5.1 適正使用推進のための方策について

申請者は、消化器内視鏡診療時の鎮静を目的に本剤を使用するに当たり、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、以下のように説明した。

本邦の医療環境を踏まえると、消化器内視鏡診療時の鎮静を目的に本剤を使用する医師の多くは、麻酔・鎮静管理を専門とはしない消化器内視鏡医と想定されることから、消化器内視鏡診療時の鎮静薬として本剤を使用可能とするに当たっては、患者の安全性確保のための方策を講じることが重要である。当該方策として、添付文書における注意喚起（7.R.2 項参照）に加え、添付文書の記載を補足する点も含めて、消化器内視鏡診療時の鎮静管理のポイント（設備や人員等の医療体制、鎮静前の事前評価、鎮静レベルの評価方法等）、本剤の特性、並びに本剤投与前、投与中及び投与後の注意事項（注意すべき合併症、推奨される監視項目、呼吸抑制等の副作用発現時の具体的な対処方法等）について、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。また、本邦ガイドラインの推奨事項等を参考に、関連学会（一般社団法人日本消化器内視鏡学会及び公益社団法人日本麻酔科学会）とも協議した上で、消化器内視鏡診療時の鎮静を目的に本剤を使用する際の施設及び医療従事者（内視鏡施行医及び患者監視に専念する医療従事者）の要件を次のように定めた。

○ 施設要件

次の①～④をいずれも満たすことを必須とする。

- ① 内視鏡処置室等において患者監視に必要な設備・機器（必須：血圧計、モニター心電計、パルスオキシメータ、推奨：カプノメータ）を有している。
- ② 内視鏡処置室等において緊急時に必要となる設備・機器がすぐに利用できるように整備されている。
- ③ 院内の緊急時対応チームの構築、救急医療に対応する医療機関との円滑な連携体制の構築等、緊急時のバックアップ体制が整っている。
- ④ 本剤使用時には、内視鏡施行医とは別に、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。

○ 医療従事者（内視鏡施行医及び患者監視に専念する医療従事者）要件

内視鏡施行医は次の①及び②をいずれも満たすことを必須とし、患者監視に専念する医療従事者は次の①及び②をいずれも満たすことを推奨する。なお、内視鏡診療時に、救命処置の実践可能な内視鏡施行医がいれば初期対応が可能と考え、本邦の医療環境も考慮し、患者監視に専念する医療従事者については必須とはせず推奨とした。

- ① 救命処置の講習²⁶⁾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。
- ② 本剤の適正使用に関する e-learning²⁷⁾を受講し、本剤の薬理学的特徴に基づく安全性情報、投与に当たり必要な準備及び確認事項について熟知している。

上記の施設及び医療従事者の要件を満たした上で本剤が使用されることを推進するために、医薬品リスク管理計画におけるリスク最小化活動として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、本剤の全納入（予定）施設において、製造販売業者の担当者が施設及び医療従事者の要件への適合性を確認するとともに、対象者（本剤による鎮静経験のない医師。本剤投与に精通した麻酔科医・集中治療医・救急医以外は対象とする。）に e-learning の受講を依頼する又は製造販売業者の担当者が適正使用ガイドを用いて直接説明する。

機構は、以下のように考える。

薬剤による鎮静時には、呼吸抑制、循環抑制等のリスクがあり、適切な処置が行われない場合、重篤な転帰をたどるおそれがあること、及び本邦における消化器内視鏡診療時の鎮静を目的に本剤を使用する医師の多くは、麻酔・鎮静管理を専門とはしない消化器内視鏡医と想定されることから、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。適正使用推進のための方策として、添付文書における注意喚起に加えて、医療従事者向け資材を用いて、本邦ガイドラインの推奨事項、呼吸抑制等の副作用に対する具体的な処置方法等を情報提供するとともに、消化器内視鏡診療時の鎮静を目的に本剤を使用する際の施設及び医療従事者の要件を設定した上で、当該要件を満たした上で本剤が使用されることを推進する目的で適正使用推進プログラムを実施することは、本剤の適正使用推進を図る上で重要である。

7.R.5.2 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

以下の点を踏まえると、本適応症に対する承認取得後は、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を実施することで本邦での使用実態下における本剤の安全性情報の収集及び検討は可能と考え、製造販売後調査を実施する必要はないと判断した。

- 消化器内視鏡診療を受ける患者を対象とした国内外の臨床試験結果及び市販後安全性情報から、安全性確保のための方策（7.R.5.1 項参照）を講じることで本剤の安全性リスクは十分低減することが可能と考えられること。
- 本邦の消化器内視鏡診療時の鎮静においてベンゾジアゼピン系薬剤は比較的安全に使用されていると考えられること（Gastroenterol Endosc 2016; 58: 1466-91、Gastroenterol Endosc 2023; 65: 1479-87）。
- 既存効能（全身麻酔の導入及び維持）に関する一般使用成績調査（安全性解析対象症例数 1089 例）において新たな安全性の懸念は認められていないこと。

26) 救命処置の講習の例：一般社団法人日本内科学会が開催している救急蘇生講習（Japanese Medical Emergency Care Course）、NPO 法人日本 ACLS 協会が主催する医療従事者向け各種コース（Advanced Cardiovascular Life Support プロバイダーコース、Basic Life Support プロバイダーコース）、一般社団法人日本救急医学会が開催している蘇生教育コース（Immediate Cardiac Life Support）

27) 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の内容を説明する動画形式の資料

機構は、以下のように考える。

本剤が本適応症で承認された場合、多様な医療環境の下で、臨床試験に組み入れられた患者よりも鎮静に伴う呼吸不全等のリスクの高い患者を含む幅広い患者層に対し使用されることが想定されることから、限られた医療機関で実施された臨床試験結果が本邦の医療現場に広く一般化できるとは必ずしも言い切れない。しかしながら、次の点を踏まえると、市販直後調査により適正使用情報の周知及び自発報告の収集強化を行うことに加え、7.R.5.1 項に記載した本剤の適正使用を推進するための方策が適切に実施されることを前提とすれば、現時点において、追加の安全対策の要否につながる可能性の高い製造販売後に明らかにすべき懸念事項はないと考えることから、本適応症に対する承認取得後に製造販売後調査等を直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 消化器内視鏡を受ける患者を対象とした本剤の国内外の臨床試験成績、市販後安全性情報等から、本剤投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.2 項参照）はいずれも既存のベンゾジアゼピン系薬剤における既知のリスクであり、現時点で本剤に特有の安全性の懸念は確認されておらず、本剤の安全性プロファイルは既存のベンゾジアゼピン系薬剤と同様であると考えられること。
- 本邦における消化器内視鏡診療時の鎮静薬として、短時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤であるミダゾラムの使用が本邦ガイドラインでも提案されていること等を踏まえると、消化器内視鏡診療時の鎮静を目的としたベンゾジアゼピン系薬剤の豊富な使用実績があり、その安全性プロファイルは一定程度明らかになっていると考えられること。
- 本邦ガイドラインにおいて、消化器内視鏡診療時にベンゾジアゼピン系薬剤を含む鎮静薬の使用に当たっての安全性の確保に関するステートメントが示されており、本剤でも当該ステートメントに沿って、添付文書での注意喚起及び医療従事者向け資材での情報提供を行うとともに、施設及び医療従事者要件を満たした上で使用されることを推進する適正使用推進プログラムを実施する予定とされていること（7.R.5.1 項参照）。

ただし、本適応症に対する承認取得後に、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を通じて新たに明らかにすべき懸念事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要がある。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）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。

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、本品目の消化器内視鏡診療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。また、アネレム静注用 20 mg は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。本品目は、消化器内視鏡診療時に使用する鎮静薬における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 7 年 5 月 20 日

申請品目

[販 売 名] ①アネレム静注用 20 mg、②同静注用 50 mg
[一 般 名] レミマゾラムベシル酸塩
[申 請 者] ムンディファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 26 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、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び適正使用推進のための方策について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量並びに適正使用推進の方策に関する機構の判断は支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 対象臓器・実施処置内容、鎮痛剤併用の有無・種類の違いを問わず十分な鎮静効果が本剤により得られていると考える。一方、消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 7 回全国調査によると、本邦における消化器内視鏡診療の件数は非常に多く、かつ偶発症の中では鎮静・鎮痛薬によるものが最も多いと報告されていること (Gastroenterol Endosc 2024; 66: 327-54) を踏まえると、医療現場では臨床試験では投与経験がない状態の悪い患者やより侵襲度の高い診療行為に対し本剤が使用され、臨床試験では認められなかった重篤な有害事象が生じる可能性も否定できない。したがって、医療現場における安全性確保のため、本剤の適正使用推進プログラムの実施を徹底することは極めて重要である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、申請者に適正使用推進プログラムの実施を徹底することにより本剤の適正使用の推進を図るとともに、本剤の市販後における安全性情報について、市販直後調査及び通常的安全性監視活動により適切に収集し、得られた情報について適宜医療現場に情報共有するよう指示し、申請者は、対応する旨を回答した。

なお、本剤の適正使用プログラムのうち、施設要件及び医療従事者要件について、関連学会の意見や本邦ガイドライン等における記載を踏まえ、以下のように記載整備することが申請者から提案され、機構は受入れ可能と判断した。

【施設、内視鏡施行医の要件】

1. 施設；以下のすべてを満たす；
 - ① アネレムの鎮静剤としての使用を想定する内視鏡処置室等において、患者監視に必要な機器（血圧計、パルスオキシメータ等）を有している。内視鏡が長時間化する場合や、重大な心血管疾患、不整脈を有する患者等リスクが高いと考えられる患者に対してアネレムの使用を行う場合には、心電計、カプノメータによるモニタリングが可能である。
 - ② アネレムの鎮静剤としての使用を想定する内視鏡処置室等に、緊急時の初期対応のために必要な設備・機器〔バックバルブマスク（アンビューバッグ）、酸素ボンベ、救急カート、モニター心電図、拮抗薬（フルマゼニル）等〕が準備されている。
 - ③ 緊急時初期対応後の速やかな患者対応のため、院内、もしくは救急医療に対応する医療機関との間で円滑な連携体制が構築されている等、バックアップ体制が整っている。
 - ④ アネレム使用時には、「内視鏡施行医」とは別に、「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。
2. 内視鏡施行医；以下のすべてを満たす；
 - ① 救命処置の講習²⁶⁾の受講経験があり、状況に応じた救命処置について実践可能である。
 - ② アネレム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。

なお、患者監視に専念する医療従事者も内視鏡施行医の要件①又は②を満たしていることが望ましい。

1.2 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.5.2 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、現時点において消化器内視鏡診療時の鎮静を対象とした製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低いと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は支持されたことから、機構は、上記の議論を踏まえ、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及び有効性に関する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

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
・低血圧 ・徐脈 ・呼吸抑制 ・覚醒遅延 ・ショック、アナフィラキシー	・QT 延長 ・依存性 ・ベンゾジアゼピン系薬剤長期服用患者への投与	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

(下線部追加)

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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（全身麻酔の導入及び維持） ・市販直後調査（消化器内視鏡診療時の鎮静） ・一般使用成績調査（全身麻酔の導入及び維持）	・市販直後調査による情報提供（全身麻酔の導入及び維持） ・市販直後調査による情報提供（消化器内視鏡診療時の鎮静） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（消化器内視鏡診療時の鎮静） ・適正使用推進プログラムの実施（消化器内視鏡診療時の鎮静）

(下線部追加)

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
6	表 3	a) 95%CI は Clopper-Pearson 法により算出された。	a) 95%CI は <u>拡張超幾何分布に基づく正確な信頼区間</u> 。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

- ☐ 全身麻酔の導入及び維持
☐ 消化器内視鏡診療時の鎮静

(下線部追加)

[用法・用量]

<全身麻酔の導入及び維持>
<導入>

(修正反映版)

通常、成人には、レミマゾラムとして 12 mg/kg/時の速度で、患者の全身状態を観察しながら、意識消失が得られるまで静脈内へ持続注入する。なお、患者の年齢、状態に応じて投与速度を適宜減速すること。

＜維持＞

通常、成人には、レミマゾラムとして 1 mg/kg/時の速度で静脈内への持続注入を開始し、適切な麻酔深度が維持できるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を適宜調節するが、上限は 2 mg/kg/時とする。なお、患者の年齢、状態に応じて投与開始速度を適宜減速すること。

覚醒徴候が認められた場合は、最大 0.2 mg/kg を静脈内投与してもよい。

＜消化器内視鏡診療時の鎮静＞

通常、成人には、レミマゾラムとして 3 mg を、15 秒以上かけて静脈内投与する。効果が不十分な場合は、少なくとも 2 分以上の間隔を空けて、1 mg ずつ 15 秒以上かけて静脈内投与する。なお、患者の年齢、体重等を考慮し、適切な鎮静深度が得られるよう、投与量を適宜減量する。

(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	米国麻酔学会
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EMR	endoscopic mucosal resection	内視鏡的粘膜切除術
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆管膵管造影
ESD	endoscopic submucosal dissection	内視鏡的粘膜下層剥離術
EtCO ₂	end tidal CO ₂	呼気終末二酸化炭素分圧
EUS-FNA	endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration	超音波内視鏡下穿刺吸引法
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HLGT	high level group terms	高位グループ語
ICH	international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
JP01 試験	—	REM-IICT-JP01 試験
JP02 試験	—	REM-IICT-JP02 試験
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MOAA/S	modified observer's assessment of alterness/sedation	—
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
pCO ₂	partial pressure of carbon dioxide	二酸化炭素分圧
PPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PT	preferred terms	基本語
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SpO ₂	—	経皮的動脈血酸素飽和度
UEMR	underwater endoscopic mucosal resection	浸水下内視鏡的粘膜切除術
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
003 試験	—	CNS7056-003 試験
004 試験	—	CNS7056-004 試験
006 試験	—	CNS7056-006 試験
008 試験	—	CNS7056-008 試験
015 試験	—	CNS7056-015 試験
本剤	—	アネレム静注用 20 mg、同静注用 50 mg
本邦ガイド ライン	—	内視鏡診療における鎮静に関するガイドラ イン（第2版）（Gastroenterol Endosc 2020; 62: 1635-81）
本薬	—	レミマゾラムベシル酸塩