

再審査報告書

平成 30 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」 ② プレセデックス静注液 200 μ g 「マルイシ」
有 効 成 分 名	デクスメデトミジン塩酸塩
申 請 者 名	① ファイザー株式会社 ② 丸石製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 2. <u>局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静</u>
承 認 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 μ g/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 μ g/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。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. <u>局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静</u> <u>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。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成 16 年 1 月 29 日 平成 22 年 8 月 20 日（投与時間の制限を解除する効能・効果及び用法・用量の追加） 2. <u>平成 25 年 6 月 14 日（効能・効果及び用法・用量の追加）</u>
再 審 査 期 間	1. 8 年 残余期間（平成 22 年 8 月 20 日～平成 24 年 1 月 28 日） 2. <u>4 年</u>
承 認 条 件	なし
備 考	①については、平成16年1月29日に初回承認された後、平成16年5月よりアボット・ジャパン株式会社が販売名をプレセデックス静注液200 μ g 「アボット」として販売開始した。その後、平成18年3月にホスピーラ・ジャパン株式会社が承継し、さらにその後平成28年12月にファイザー株式会社が承継し現在に至っている。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。（別紙参照）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」及び同静注液 200 μ g「マルイシ」（以下、「本剤」）においては、医薬品リスク管理計画は作成されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静	
目的	本剤の日常診療下において以下の項目を評価する。 ① 副作用・感染症の発現状況 ② 安全性及び有効性に影響を及ぼす要因 ③ 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症
調査方法	連続調査方式
重点調査項目	① 循環器系（低血圧、高血圧、徐脈等）の副作用発現状況と重篤性 ② 呼吸器系（呼吸抑制、低酸素症、舌根沈下等）の副作用発現状況と重篤性 ③ 手術・処置別における有効性及び安全性
対象患者	「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」を必要とする患者
実施期間	平成 25 年 8 月から平成 27 年 12 月
目標症例数	300 例（二社共同調査の合計）
観察期間	本剤投与開始時から手術・処置室を退室するまで
実施施設数	76 施設
収集症例数	376 例
安全性解析対象症例数	374 例
有効性解析対象症例数	366 例
備考	

表 2 特定使用成績調査の概要

局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静（適正使用実態調査）	
目的	本剤の「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」における適応においては、麻酔科医のみならず循環器内科、消化器内科等の集中治療領域など麻酔・鎮静管理を専門とする医師以外の医師への使用が拡大することを踏まえ、適正使用を確保する方策として実施している適正使用推進プログラム ¹⁾ に関する実態について以下のとおり調査する。 ① 非挿管下での鎮静において、患者管理に熟練した医師（麻酔科医等の専門医あるいは適正使用プログラム ²⁾ 受講医師）により鎮静が行われているか。 ② 局所麻酔下における手術・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（麻酔科医等の専門医、適正使用プログラム受講医師あるいはモニタリング可能な看護師等） [*] により患者の観察が行われているか。 ※全身状態を観察する医療従事者は適正使用推進プログラムの対象ではない。
調査方法	連続調査方式
対象患者	「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」を必要とする患者
実施期間	平成 25 年 8 月から平成 28 年 9 月
目標施設数・診療科数	120 施設・診療科（二社共同調査の合計）
観察期間	本剤投与開始時から手術・処置室を退室するまで
実施施設数	130 施設・138 診療科
収集症例数	552 例
安全性解析対象症例数	546 例（適正使用実態解析対象症例として）
有効性解析対象症例数	該当なし

備考	<p>1) 本剤納入施設や診療科に対して、本剤使用前に、適正使用プログラムの受講案内や説明会の実施により、受講促進を図るプログラム。</p> <p>2) 非麻酔科医等に対し、本剤を適正に使用するために必要な情報を提供するプログラム。本剤の特性をはじめ、鎮静管理や循環管理等の管理体制、鎮静レベルとその評価方法、予想される副作用とその対処法、安全性情報等を理解し、本剤による安全かつ有効な鎮静管理を行うために必要な情報について、ガイドブック(冊子体)の提供及びe-Learningや説明会の実施により情報提供するプログラム。</p>
----	---

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況は、表3のとおりであった。承認時の臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。

「使用上の注意」からは予測できない未知の副作用（以下、「未知の副作用」）（「その他の副作用」に記載はあるが「重大な副作用」に記載がないため予測できないと判断したものも含む）は、感覚鈍麻、鎮静、上気道閉塞及び蕁麻疹（各1例1件）であり、未知の副作用発現割合は1.1%（4/374例）であった。未知の副作用の転帰は、すべて回復または軽快であった。

また、重点調査項目である循環器及び呼吸器系副作用の発現状況並びに手術・処置別における安全性等について検討した結果、大きな問題は認められなかった。

表3 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

項目	使用成績調査	
	374	
調査症例数	解析対象症例全体	重篤症例
副作用の発現症例数	100	35
副作用の発現件数	137	49
副作用の発現割合 (%)	26.7	9.4
副作用の種類	副作用の種類別発現症例数 (発現割合%)	
精神障害	2 (0.5)	2 (0.5)
落ち着きのなさ	2 (0.5)	2 (0.5)
神経系障害	2 (0.5)	1 (0.3)
感覚鈍麻	1 (0.3)	1 (0.3)
鎮静	1 (0.3)	-
心臓障害	34 (9.1)	8 (2.1)
徐脈 ^{**}	33 (8.8)	7 (1.9)
洞性頻脈 ^{**}	1 (0.3)	1 (0.3)
頻脈 ^{**}	-	-
血管障害	19 (5.1)	4 (1.1)
高血圧 ^{**}	10 (2.7)	2 (0.5)
低血圧 ^{**}	9 (2.4)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (2.7)	4 (1.1)
無呼吸 ^{**}	3 (0.8)	-
徐呼吸 ^{**}	1 (0.3)	-
低酸素症 ^{**}	4 (1.1)	3 (0.8)
呼吸抑制 ^{**}	1 (0.3)	-
上気道閉塞 ^{**}	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	14 (3.7)	5 (1.3)

悪心	3 (0.8)	-
嘔吐	2 (0.5)	-
舌根沈下*	9 (2.4)	5 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	-
蕁麻疹	1 (0.3)	-
臨床検査	41 (11.0)	20 (5.3)
血压低下*	26 (7.0)	12 (3.2)
血压上昇*	4 (1.1)	3 (0.8)
収縮期血压低下*	2 (0.5)	-
心拍数減少*	8 (2.1)	2 (0.5)
酸素飽和度低下*	7 (1.9)	4 (1.1)

※重点調査項目

MedDRA/J (Ver.19.1)

4.2 特定使用成績調査（適正使用実態調査）

適正使用実態解析対象 546 例において、本剤を投与した医師の二次救命処置の習熟状況及び適正使用プログラムの受講状況は、表 4 のとおりであった。二次救命処置が未受講施設の医療従事者に対しては、二次救命処置訓練の受講を促すリマインドを行った。

表 4 本剤を投与した医師の二次救命処置の習熟状況及び適正使用プログラムの受講状況

項目	施設数 ／診療科数	処置症例数		処置症例に対する 適正使用プログラム 受講割合 (%)
		本調査全体の 処置症例数	適正使用プログラム 受講医師による 処置症例数	
麻酔科医、集中治療医、救急医* ¹	61/64	251	209	83.3
麻酔科医、集中治療医、救急医以外の医師* ²	76/79	295	295	100
訓練 二次 救命 処置	ICLS* ³ 、ACLS* ⁴ 等（適切な蘇生法を行う技術）	65/67	246	100
	医師会主催の講習	5/5	18	100
	上記以外	5/5	13	100
	未受講	5/5	18	18
合計	130/138	546	504	92.3

※1：麻酔科医、集中治療医及び救急医は受講対象外

2：麻酔科医、集中治療医、救急医との重複症例はカウントしない

3：日本救急医学会の講習会

4：アメリカ心臓協会（American Heart Association）と正式に提携した国際トレーニング組織である日本 ACLS 協会の講習会

患者の全身状態を観察した医療従事者及び本剤投与時の管理体制は、表 5 のとおりであった。

表 5 患者状態を観察した医療従事者及び本剤投与時の患者状態の管理体制

項目		診療科数（割合%）	症例数（割合%）
者 観 察 し た 医 療 従 事 者 の 全 身 状 態 を	手術・処置を行った医師以外の医療従事者	138 (100)	546 (100)
	麻酔科医、集中治療医、救急医	55 (39.9)	215 (39.4)
	麻酔科医、集中治療医、救急医以外	38 (27.5)	115 (21.1)
	看護師	84 (60.9)	286 (52.4)
	上記以外	12 (8.7)	33 (6.0)
	手術・処置を行った医師以外の医療従事者による観察を行っていない	0 (0)	0 (0)
患 者 の 全 身 管 理 体 制 に つ い て （ モ ニ タ リ ン グ 等 ）	鎮静管理	なし	3 (2.2)
	あり	137 (99.3)	541 (99.1)
	呼吸管理	なし	0 (0)
	あり	138 (100)	546 (100)
	循環管理	なし	0 (0)
	あり	138 (100)	546 (100)
	心肺蘇生装置、蘇生キット	常備していない	1 (0.7)
常備している	137 (99.3)	539 (99.4)	
合計		138 (-)	546 (-)

本調査は、適正使用の実態を調査することを目的として実施したため、本調査で用いた調査票の副作用の有無欄が「有」となった症例についてのみ集計した。本調査における副作用発現状況は、表6のとおりであった。二次救命処置の習熟状況が「未受講」の医師により投与された18例に副作用の発現はなかった。鎮静管理のモニタリングが実施されていなかった5例のうち2例に副作用が発現した。また、緊急用器具等の装備状況において、心肺蘇生装置、蘇生用キット等が常備されていなかった症例の3例（1施設・1診療科）に副作用の発現はなかった。

なお、鎮静管理のモニタリング実施なし及び緊急用器具等の装備が常備されていなかった症例が存在した施設（4施設）の医療従事者に対しては、鎮静管理のモニタリングの実施及び緊急用器具等の装備の常備についてリマインドを行った。

表6 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

副作用の種類	副作用発現症例数（発現件数）	
	解析対象症例	重篤症例
	10（15）	2（3）
精神障害 落ち着きのなさ	1（1）	1（1）
心臓障害 徐脈	3（3）	-
胃腸障害 舌根沈下	1（1）	1（1）
皮膚および皮下組織障害 発疹	1（1）	-
一般・全身障害および投与部位の状態 異常感	1（1）	-
口渇	1（1）	-
臨床検査 血圧低下	1（1）	-
血圧上昇	1（1）	1（1）
酸素飽和度低下	4（4）	-
傷害、中毒および処置合併症 麻酔からの覚醒遅延	1（1）	-

MedDRA/J（Ver.20.0）

以上より、適正使用の実態について、特に問題となる事項は認められなかったことから、適正使用推進プログラムによる情報提供活動はその目的を十分に果たしており、更なる対策を講じる必要はないと判断した。本調査の結果をもって適正使用推進プログラムは終了するが、本剤の適正使用のためのガイドブック（冊子体）やe-Learningコンテンツの提供は、非麻酔科医等に対する本剤の適正使用の推進に有用であることから、今後も引き続き実施することとした。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告を行った副作用は168例226件であった（外国症例を除く）。感染症報告はなかった。

重篤な副作用は140例に194件（未知38例52件、既知112例142件）認められた。このうち、心室細動の症例（1例1件）が転帰死亡となったが、本剤の「重大な副作用」の項に既に記載しているため、現時点で特別な対応は不要と考えた。

未知の副作用は67例に84件認められ、主な未知の副作用（器官別大分類で4件以上）は表7のとおりであった。麻酔からの覚醒遅延は6例に6件認められたが、重篤であった1件以外は、非重篤の事象であり、転帰が不明及び未記載の2例を除き、転帰は回復であった。重篤であった1件は、投与量ミスによる偶発的過量投与が原因と考えている。その他の重篤な副作用については、患者が有していた疾患による可能性があるほか、情報が不十分であり、本剤との因果関係が不明であることや症例数が少ないことなどの理由から、現時点で対応は不要と考えた。

表7 主な未知の副作用

副作用の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	67	84	38	52	30	32
神経系障害	20	20	10	10	10	10
意識変容状態	2	2	2	2	-	-
ジスキネジア	1	1	-	-	1	1
全身性强直性間代性発作	1	1	1	1	-	-
感覚鈍麻	1	1	1	1	-	-
意識消失	1	1	1	1	-	-
悪性症候群	2	2	2	2	-	-
逆行性健忘	2	2	-	-	2	2
鎮静	4	4	1	1	3	3
痙攣発作	1	1	1	1	-	-
失神	1	1	1	1	-	-
振戦	3	3	-	-	3	3
下肢静止不能症候群	1	1	-	-	1	1
心臓障害	12	13	10	11	2	2
冠動脈攣縮	1	1	-	-	1	1
房室ブロック	1	1	1	1	-	-
完全房室ブロック	4	4	4	4	-	-
心肺停止	2	2	2	2	-	-
心原性ショック	1	1	1	1	-	-
洞房ブロック	1	1	-	-	1	1
心室細動	1	1	1	1	-	-
心室性頻脈	2	2	2	2	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	3	3	1	1
呼吸停止	1	1	1	1	-	-
閉塞性気道障害	1	1	-	-	1	1
気管支分泌物貯留	1	1	1	1	-	-
上気道閉塞	1	1	1	1	-	-
皮膚および皮下組織障害	4	5	2	3	2	2
薬疹	1	1	1	1	-	-
皮下出血	1	1	1	1	-	-
発疹	1	1	-	-	1	1
皮膚壊死	1	1	1	1	-	-
蕁麻疹	1	1	-	-	1	1
傷害、中毒および処置合併症	8	9	2	3	6	6
麻酔からの覚醒遅延	6	6	1	1	5	5
転倒	1	1	-	-	1	1
頭部損傷	1	1	1	1	-	-
皮下血腫	1	1	1	1	-	-

MedDRA/J (Ver.20.0)

以上のように、特記すべき副作用の集積はないことから、現時点で特別な対応は不要と考えるが、今後も副作用の発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討していくこととした。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性評価項目として設定した有効割合、VAS スコア¹⁾、患者によるスコア評価²⁾、Observer's Assessment of Alertness/Sedation (以下、「OAA/S」) スコア (鎮静スコア)³⁾ 及び本剤投与中に鎮静剤の追加投与を必要としなかった症例の割合について検討した。

有効性解析対象366例について、有効性は、医師により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」及び「判定不能」の5区分で判定され、「著効」、「有効」及び「やや有効」と判定された症例が有効症例、「有効症例数/有効性解析対象症例数×100 (%)」が有効割合とされた。VASスコアは、医師により「鎮静レベル維持の容易さ」及び「患者の協調性」を判定し、患者スコアは、患者 (医師の聞き取り) により「手術・処置を苦痛なく終えることができたか」をスコア評価した。

総括有効性は表8、VASスコア及び患者によるスコア評価は表9のとおりであった。

表8 総括有効性

調査症例数	症例比率 (%)	有効性評価 (症例数)				有効症例数	有効割合 (%)
		著効	有効	やや有効	無効		
366	100	122	187	49	8	358	97.8

表9 VAS スコア、患者によるスコア評価

	調査症例数	症例比率 (%)	平均±標準偏差	最小値～最大値
VAS スコア 鎮静レベル維持の容易さ	366	100	2.48±2.14	0～10
VAS スコア 患者の協調性	366	100	2.19±2.12	0～9
患者によるスコア評価 ^{*5}	356	97.3	1.61±0.76	1～4

*5：患者によるスコア評価において、「確認不能」とされた10例は当該項目の解析対象から除外した。

各スコアともに良好な結果であり、承認時の臨床試験と同程度であった。本剤投与開始10分後のOAA/Sスコアの平均値±標準偏差は3.67±1.17であり、投与終了時点まで3前後で推移し、承認時の臨床試験と同様に良好な結果が得られた。本剤投与中にプロポフォールやミダゾラム等の鎮静剤の追加投与を必要とした症例の割合及び本剤の有効割合は22.4% (82例) 及び97.6%、鎮静剤の追加投与を必要としなかった症例の割合及び本剤の有効割合は77.6% (284例) 及び97.9%であった。追加鎮静剤の有無別における有効割合に有意差は認められなかった。

- 1) Visual Analogue Scale、「鎮静レベル維持の容易さ」と「患者の協調性」について、「鎮静レベル維持の容易さ」は0 (容易であった)～10 (非常に困難であった) (cm) の数値で、「患者の協調性」は0 (非常に協調性があった)～10 (非常に協調性がなかった) (cm) の数値でスコア化
- 2) 「手術・処置を苦痛なく終えることができたか」について、1 (全く苦痛はなかった)～4 (とても苦痛を感じた) の数値でスコア化
- 3) 4つの評価カテゴリー (反応性、話し方、顔の表情、目の状態) について、1 (深い睡眠)～5 (覚醒) の数値でスコア化し、最も低い値がその時点におけるスコアとされた。

重点調査項目である「手術・処置別における有効性」⁴⁾の検討の結果、有効割合について臨床試験実施領域⁵⁾（99.5%）と未実施領域⁶⁾（95.7%）で有意差が認められたが、各要因での有効割合は高く、この有意差の臨床的意義は乏しいと考えられ、有効性に影響を及ぼす因子として問題となる傾向は認められなかった。

以上のように、有効性について問題は認められなかった。

5.2 特定使用成績調査

本調査においては、有効性は調査対象外である。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中において、国内の措置に関する事項はなかった。外国の措置報告は1件、研究報告はなかった（表10）。情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなく、また、新たに措置を講ずる情報もないことから、現時点で更なる安全確保措置の必要はないと考える。

表10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) は、医薬品市販承認取得者（以下、「MAH」）から提出されたデータに基づき、デクスメデトミジンと呼吸抑制／無呼吸の因果関係がある可能性を示唆し、本剤と麻酔剤、鎮静剤、催眠剤やオピオイドとの同時投与は、様々な作用を増強するおそれがあることから、MAHに対し製品概要（SmPC）で注意喚起をするよう推奨した。（平成26年7月）
研究報告	該当なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。なお、機構は、本調査の結果をもって適正使用推進プログラムを終了しても差し支えないと考えるが、麻酔・鎮静管理を専門とする医師以外の医師や医療従事者は、本剤による安全かつ有効な鎮静管理を実施するための知識を適切に習得する必要があることから、本剤の適正使用のための情報提供は、今後も継続する必要があると考える。

以上

4) 有効性解析対象症例において、臨床試験実施領域群と臨床試験未実施領域群における有効割合の比較結果及び整形外科領域等の各診療科領域における有効割合の比較結果
5) 国内臨床試験を実施した診療科：整形外科領域、耳鼻科領域、口腔外科領域、形成外科領域、泌尿器科領域、乳腺外科領域、婦人科領域、循環器内科領域、消化器外科領域、心臓血管外科領域
6) 国内臨床試験を未実施の診療科：眼科領域、消化器内科領域（内視鏡）、消化器内科領域（内視鏡以外）、脳外科領域、呼吸器科領域