

再審査報告書

令和5年8月24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 µg 「ファイザー」 ^{注1} ② プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ「ファイザー」
有効成分名	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
承認の 効能・効果	1) <u>集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静</u> 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 3) 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静
承認の 用法・用量	1) <u>集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静</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）。また、維持投与から開始することもできる。 <u>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。</u> <u>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。</u> 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 9µg/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 1.5µg/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。
承認年月日	① 1)-成人、2)：平成 16 年 1 月 29 日 ② 1)-成人、2)：平成 30 年 3 月 23 日 ①② 1)-小児：平成 30 年 11 月 29 日 ①② 3)：令和 5 年 2 月 24 日
再審査期間 ^{注2}	4 年
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。 ^{注3}
備考	^{注1} ：①の製剤については、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 µg 「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。 ^{注2} ：今回の再審査対象のみを記載。 ^{注3} ：平成 30 年 11 月 29 日の承認事項の一部変更承認時に、新たに承認条件として付された。

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用法・用量について、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）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

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 µg「ファイザー」、同静注液 200 µg/50 mL シリンジ「ファイザー」（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・徐脈 ・低血圧 ・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および鎮痛薬併用時の安全性 ・小児に24時間を超えて使用した場合の安全性 ・小児における術式別および診療科別の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・小児における術式別および診療科別の有効性 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児）

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（小児）	
目的	使用実態下において、小児に対する「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」を目的として本剤を使用した場合の安全性等を把握する。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク ：徐脈、低血圧、高血圧、高血糖、離脱症候群、呼吸抑制 重要な潜在的リスク ：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 重要な不足情報 ：小児における他の鎮静薬および鎮痛薬併用時の安全性、小児に24時間を超えて使用した場合の安全性、小児における術式別および診療科別の安全性
有効性に関する検討事項	小児における術式別および診療科別の有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」を目的として本剤が投与された患者（修正在胎週数 45 週以上 18 歳未満）
実施期間	平成 31 年 4 月～令和 4 年 5 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 100 例
観察期間	本剤投与開始から集中治療室を退室するまで。ただし、本剤投与終了 24 時間後より前に集中治療室を退室した場合には、可能な限り投与終了 24 時間後までに

	観察された有害事象を調査票に inputs し、有害事象は可能な限りその転帰が明らかになるまで観察する。
実施施設数	25 施設
収集症例数	111 例
安全性解析対象症例数	100 例
有効性解析対象症例数	77 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児）	
目的	小児への使用における、安全性検討事項に関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。
安全性検討事項	「徐脈」、「低血圧」、「高血圧」、「呼吸抑制」、「小児における他の鎮静薬および鎮痛薬併用時の安全性」、「小児に 24 時間を超えて使用した場合の安全性」、「小児における術式別および診療科別の安全性」
具体的な方法	本剤納入先に提供し、本剤の適正使用を依頼した。
実施期間	本剤の小児に対する「用法・用量」の一部変更承認日（平成 30 年 11 月 29 日）より継続中
備考	

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. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表 5 のとおりであった。重篤な副作用として痙攣（てんかん重積状態）が 1 例に認められたが、転帰は消失・回復であった。

以上、承認時の臨床試験における副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 5 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	100 例	
	重篤 発現症例数（発現割合%）	非重篤 発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
徐脈※ ¹	0	2 (2.0)
低血圧※ ²	0	2 (2.0)
高血圧※ ³	0	0
高血糖※ ⁴	0	0
離脱症候群※ ⁵	0	0
呼吸抑制※ ⁶	0	1 (1.0)
重要な潜在的リスク	-	-
房室ブロック※ ⁷	0	0
心停止※ ⁸	0	0
痙攣※ ⁹	1 (1.0)	0
コルチゾール抑制※ ¹⁰	0	0

低体温※11	0	0
虚血性心疾患※12	0	0
頻呼吸※13	0	0

MedDRA/J version (25.0)

- ※1：MedDRA PT：心臓副伝導路、アダムス・ストークス症候群、死戦調律、心房内伝導時間遅延、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、房室伝導時間短縮、房室解離、徐脈性不整脈、徐脈、ブルガダ症候群、脚ブロック、両側性脚ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、伝導障害、心電図δ波異常、心電図PR延長、心電図PR短縮、心電図QRS群延長、心電図QT延長、心電図再分極異常、心電図RR間隔延長、心拍数減少、QT延長症候群、結節性不整脈、結節性調律、洞房ブロック、洞停止、洞性不整脈、洞性徐脈、洞結節機能不全、三束ブロック、心室無収縮、移動性ペースメーカー、ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群
- ※2：MedDRA PT：急性腎障害、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、自律神経機能不全症候群、血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、四肢の血圧差、血圧変動、血圧測定不能、コントロール不良の血圧、起立血圧異常、起立血圧低下、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、毛細血管漏出症候群、心原性ショック、心血管不全、循環虚脱、新生児循環不全、拡張期低血圧、血液分布異常性ショック、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、エンドトキシンショック、血行動態不安定、熱射病、低灌流、低血圧、低血圧性輸血副作用、血液量減少性ショック、不安定血圧、平均動脈圧低下、腸間膜牽引症候群、多系統萎縮症、新生児低血圧、神経原性ショック、亜硝酸塩様反応、起立性低血圧、末梢循環不全、失神寸前の状態、処置による低血圧、敗血症性ショック、ショック、出血性ショック、失神、全身性炎症反応症候群、中毒性ショック症候群、レンサ球菌性毒素性ショック症候群、三叉神経心臓反射、全身性血管抵抗減少、血管麻痺症候群、ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群
- ※3：MedDRA SMQ 高血圧（狭域）
- ※4：MedDRA PT：血中ブドウ糖増加、耐糖能障害、妊娠時の耐糖能障害、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、妊娠糖尿、グリコヘモグロビン増加、高血糖、高血糖性痙攣、高血糖性意識消失、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、空腹時血中ブドウ糖不良
- ※5：MedDRA SMQ 薬剤離脱（狭域および広域）
- ※6：MedDRA SMQ 急性中枢性呼吸抑制（狭域）
- ※7：MedDRA PT：房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、二束ブロック、脚ブロック、両側性脚ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、洞房ブロック、三束ブロック
- ※8：MedDRA PT：心停止、新生児心停止、心肺停止、新生児心肺停止、洞停止、心室無収縮
- ※9：MedDRA SMQ 痙攣（狭域）
- ※10：MedDRA PT：ACTH 刺激試験異常、アジソン病、副腎萎縮、副腎機能不全、新生児副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、新生児副腎皮質不全、副腎性器症候群、血中コルチコステロン異常、血中コルチコステロン減少、コルチゾール異常、コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール異常、尿中遊離コルチゾール減少、グルココルチコイド欠乏症、グルココルチコイド異常、グルココルチコイド減少、低アルドステロン症、ミネラルコルチコイド欠乏症、原発性副腎機能不全、続発性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群
- ※11：MedDRA PT：体温低下、低体温、新生児低体温
- ※12：MedDRA SMQ 虚血性心疾患（狭域）
- ※13：MedDRA PT：新生児頻呼吸、呼吸数増加、頻呼吸、新生児一過性頻呼吸

SMQ：標準検索式、PT：基本語

また、重要な不足情報に設定した、「小児における他の鎮静薬および鎮痛薬併用時の安全性」、「小児に24時間を超えて使用した場合の安全性」及び「小児における術式および診療科別の安全

性」に関して、安全性に影響を与えると考えられる患者背景因子は認められず、特段の問題はなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 102 例 117 件、予測できない重篤な副作用は 21 例 30 件、予測できない非重篤な副作用は 31 例 40 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で 2 件以上収集された副作用は表 6 のとおりであった。いずれも件数が少ない、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	48	70	21	30	31	40
神経系障害	12	12	6	6	6	6
鎮静	2	2	2	2	0	0
ジスキネジア	4	4	0	0	4	4
心臓障害	4	4	4	4	0	0
冠動脈攣縮	3	3	3	3	0	0
皮膚および皮下組織障害	3	3	1	1	2	2
紅斑	2	2	1	1	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	10	10	2	2	8	8
注入部位溢出	2	2	0	0	2	2
死亡	2	2	2	2	0	0
臨床検査	9	16	5	7	7	9
白血球数減少	6	6	4	4	2	2
リンパ球百分率増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (25.1)

- ・各副作用の種類の「総数」、「重篤」、「非重篤」については、それぞれを計算した。よって、「重篤」と「非重篤」の和が「総数」と一致しない場合がある。
- ・同一症例において同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は、発現回数にて計算した。

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。

特定使用成績調査における有効性は、本剤投与終了後に、調査担当医師による総合的な臨床評価で「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 区分で評価され、「有効」の症例割合を有効率とした。その結果、有効性解析対象症例 77 例いずれも「有効」と評価され、有効率は 100% (77/77 例) であった。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画では、有効性に関する検討事項として、小児における術式別及び診療科別の有効性を設定しているが、本調査において、有効性解析対象症例 77 例全例で「有効」と評価されたため、小児における術式別及び診療科別の有効性については検討しなかった。

6. 措置報告及び研究報告

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合（以下、「機構」）に報告した外国措置報告は12件、研究報告は8件であった。それらの概要は表7のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収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い。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 異常高熱のリスクに関する措置情報（4件） ② 米国における自主回収情報（2件） ③ 尿崩症のリスクに関する措置情報（令和4年1月） ④ 海外無作為化対照試験（SPICE III試験）の結果に関する措置情報（5件）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 糖尿病ラットにおいて、ロピバカインにより引き起こされた坐骨神経損傷が高用量デクスメデトミジンによって増強されることが示唆されたとする研究報告（平成31年3月） ② デクスメデトミジンは、食道扁平上皮癌由来の数種の KYSE 細胞の増殖を促進させることが示唆されたとする研究報告（令和元年6月） ③ 乳癌手術患者において、デクスメデトミジン投与が患者の血清環境を変化させ、MCF-7細胞の増殖、遊走及び浸潤を亢進することが示唆されたとする研究報告（令和元年11月） ④ SPICE III試験集団の分析により、機械的換気を要する重症患者において、デクスメデトミジンによる早期鎮静は、非手術若年患者における90日死亡率を上昇させる確率が高いことが観察されたとする研究報告（令和3年8月） ⑤ 肝線維症のマウスモデルにおいて、デクスメデトミジンは、肝細胞癌細胞の増殖や浸潤に影響は及ぼさなかったが、活性化肝星細胞の存在下で肝細胞癌の進行を促進したとする研究報告（令和3年8月） ⑥ 心臓手術患者の術後デクスメデトミジン投与において、全死因30日死亡率が高くなることが示唆されたとする研究報告（令和3年12月） ⑦ 胎児期マウスを用いた研究において、高濃度のデクスメデトミジンは神経毒性作用を有することが示唆されたとする研究報告（令和4年3月） ⑧ SPICE III試験において、デクスメデトミジンとプロポフォール併用で鎮静された65歳以下の患者では、デクスメデトミジンの増量が死亡率の上昇と関連している可能性があるとする研究報告（令和4年10月）
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。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上