

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」
プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ
「ファイザー」
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」
 プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」
 に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」 プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」	有効成分	デクスメドミジン塩酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87112
提出年月日		令和4年8月31日	

1.1. 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】
徐脈	房室ブロック	小児における他の鎮静薬および鎮痛薬併用時の安全性
低血圧	心停止	小児に24時間を超えて使用した場合の安全性
高血圧	痙攣	小児における術式別および診療科別の安全性
高血糖	コルチゾール抑制	
離脱症候群	低体温	
呼吸抑制	虚血性心疾患	
	頻呼吸	
1.2. 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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査 (小児)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査 (小児)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成・配布 (小児)

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年8月31日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目 22 番 7 号
氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 原田 明久

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2004年1月29日	薬効分類	87112
再審査期間	[成人] ① 8年 ② 4年 [小児] ① 4年	承認番号	21600AMY00007000 23000AMX00469000
国際誕生日	1999年12月17日		
販売名	プレセデックス静注液200 μ g「ファイザー」 プレセデックス静注液200 μ g/50mLシリンジ「ファイザー」		
有効成分	デクスメデトミジン塩酸塩		
含量及び剤型	1バイアル2mL中に、200 μ gのデクスメデトミジンを含有する。 1シリンジ50mL中に、200 μ gのデクスメデトミジンを含有する。		
用法及び用量	<p>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6μg/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0.2～0.7μg/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0.2μg/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、0.2～1.0μg/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0.2μg/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、0.2～1.4μg/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。</p> <p>2.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6μg/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0.2～0.7μg/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。</p>		
効能又は効果	① 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 ② 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静		
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。		

<p>備 考</p>	<p><承認および承認事項一部変更承認> [成人] ・ 2004年1月29日 初回承認 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および抜管後における鎮静（再審査期間終了） ・ 2010年8月20日 投与時間の制限を解除する効能・効果／用法・用量に変更 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静（再審査期間終了） ・ 2013年6月14日 効能・効果追加 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静（再審査期間終了） ・ 2018年3月23日 規格違い品目 シリンジ製剤の追加 プレセデックス静注液200μg/50mL シリンジ「ファイザー」 [小児] ・ 2018年11月29日 小児の用法・用量追加 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静</p> <p>2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し、同日、ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。</p>
------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

変更の履歴

前回提出日：
令和4年2月21日

変更内容の概要：
「品目の概要」の「備考」欄から共同開発会社・品目名を削除（軽微変更）

変更理由：
記載整備のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
徐脈	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の薬理作用（中枢性α_2受容体刺激作用）により徐脈が発現することが知られている。 ・ 成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない徐脈の発現率は9.44%（123/1303例）であった。 ・ 小児においては因果関係を否定できない徐脈が国内臨床試験（C0801017）で12.7%（8/63例），外国臨床試験^{b)}で2.2%（7/319例）報告されている。 ・ 国内外の製造販売後の使用経験においても徐脈関連事象の報告があり，重篤な症例も報告されている。 <p>以上の理由により，重要な特定されたリスクとした。</p> <p>a) 成人を対象とした国内外の臨床試験：国内で行われた集中治療における鎮静および鎮痛を評価したブリッジング臨床試験，および海外で行われた集中治療における鎮静および鎮痛を評価した第Ⅱ相・第Ⅲ相・第ⅢB相臨床試験，並びに国内で実施された長期投与試験（本剤投与期間：24時間を超えて最長28日間），国内局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験，国内硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験の併合データ</p> <p>b) 外国で実施した小児試験：DEX-08-05試験，DEX-09-08試験，DEX-11-06試験，CHOP試験，DEX-08-01試験，DEX-11-01試験の併合データ</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「1. 警告」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11. 副作用」，「13. 過量投与」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児への使用における，本リスク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。

低血圧	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の薬理作用（中枢性α_2受容体刺激作用）により低血圧が発現することが知られている。 ・成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない低血圧の発現率は23.71%（309/1303例）であった。 ・小児においては因果関係を否定できない低血圧が国内臨床試験（C0801017）で7.9%（5/63例），外国臨床試験^{b)}で3.8%（12/319例）報告されている。 ・国内外の製造販売後の使用経験においても低血圧関連事象の報告があり，重篤な症例も報告されている。 <p>以上の理由により，重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「1. 警告」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「10. 相互作用」，「11. 副作用」，「13. 過量投与」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児への使用における，本リスク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。
高血圧	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の薬理作用（末梢性α_{2B}受容体刺激作用による血管収縮作用）により高血圧が発現することが知られている。 ・成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない高血圧の発現率は9.97%（130/1303例）であった。 ・小児においては因果関係を否定できない高血圧の国内臨床試験（C0801017）における報告はないが，外国臨床試験^{b)}で2.5%（8/319例）報告されている。 ・国内外の製造販売後の使用経験においても高血圧関連事象の報告があり，重篤な症例も報告されている。 <p>以上の理由により，重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動

	<ul style="list-style-type: none"> • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11. 副作用」，「13. 過量投与」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児への使用における、本リスク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。
高血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤の薬理作用（膵臓β細胞におけるインスリン分泌の一過性阻害）により高血糖が発現することがある。 • 成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない高血糖の発現率は0.31%（4/1303例）であった。 • 小児においては国内臨床試験（C0801017）および外国臨床試験^{b)}において因果関係を否定できない高血糖は報告されていない。 • 公表文献において高血糖関連事象である血中グルコース増加が報告されている^{c)}。 <p>重度の高血糖は糖尿病性ケトアシドーシス（DKA），高血糖高浸透圧非ケトン性症候群（HHNS），昏睡を引き起こす可能性があり、また、未治療の慢性高血糖は心疾患、腎疾患、免疫障害、神経、視覚、血管の損傷等の重大な合併症を引き起こすことから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>c) Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB. Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videola paroscopic surgery. <i>Journal of Clinical Anesthesia</i> 2007;19:280-285</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の高血糖監視活動 • 追加の高血糖監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11. 副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
離脱症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤は他のα_2受容体作動薬であるクロニジン塩酸塩と同様の薬理作用を有することから、本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジン塩酸塩と同様のリバウンド現象が発現する可能性がある。 • 成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない離脱症候群、薬剤離脱症候群はなかった。 • 小児の国内臨床試験（C0801017）および外国臨床試験^{b)}において因果関係を否定できない離脱症候群、薬剤離脱症候群は報告されていない。 • 国内外の製造販売後の使用経験において離脱症候群関連事象の報告があり、重篤な症例も報告されている。 <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「8. 重要な基本的注意」，「11. 副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
呼吸抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 国内外の製造販売後の使用経験において呼吸抑制関連事象の報告があり、重篤な症例も報告されている。 • 成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない呼吸抑制の発現率は 6.60%（86/1303 例）であった。 • 小児の国内臨床試験（C0801017）において因果関係を否定できない呼吸抑制が 3.2%（2/63 例）報告されている。外国臨床試験^{b)}では因果関係を否定できない呼吸抑制は報告されていない。

<p>・通常の使用では、デクスメデトミジンは他の鎮静剤よりも呼吸抑制を起こすことは少ないと考えられている^(d,e)4)が、本剤とは異なる作用機序を有する他の鎮静薬において呼吸抑制が発現することが示されている。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>d) Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. <i>Critical care</i> 2000;4:302-8.</p> <p>e) Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. <i>Anesthesiology</i> 2004;101:1066-76.</p> <p>f) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. <i>Anesthesiology</i> 2000;93:382-94.</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「10. 相互作用」、 「11. 副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児への使用における、本リスク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。

重要な潜在的リスク	
房室ブロック	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床試験において、類縁物質であるレボメデトミジンを28日間反復静脈内投与したところ、PR間隔のわずかな延長が認められたものの、臨床試験、製造販売後の報告等これまでに得られている情報から本剤との関連性は十分に確認されていないことから重要な潜在的リスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない房室ブロックの発現率は本剤群0.2% (2/1303例)、プラセボ群0% (0/510例)、プロポフォール群0% (0/147例)であった。 ・小児においては、因果関係を否定できない房室ブロックは国内臨床試験 (C0801017) において報告されていないが、外国臨床試験^{b)}で0.3% (1/319例) 報告されている。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 (小児) <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11. 副作用」、 「13. 過量投与」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
心停止	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は心停止に繋がる可能性のあるメカニズム (本剤の薬理作用により徐脈が発現することが知られており、過度な副交感神経の活性化により徐脈が進行すると、一時的な洞停止や心停止を引き起こす可能性がある) を有しているものの、臨床試験や製造販売後の報告等これまでに得られている情報から本剤との関連性は十分に確認されていないことから重要な潜在的リスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない心停止の発現率は本剤群0.4% (5/1303例)、プラセボ群0.4% (2/510例)、プロポフォール群0% (0/147例)であった。本剤群で5例に心停止が認められたが、いずれの症例も心臓手術後の心機能低下患者であった。 ・小児の国内臨床試験 (C0801017) および外国臨床試験^{b)}において因果関係を否定できない心停止は報告されていない。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」，「11. 副作用」，「13. 過量投与」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
痙攣	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>他の α_2 受容体作動薬であるクロニジン塩酸塩において、過量投与により痙攣がみとめられたとの文献報告があるものの、本剤は非臨床試験において抗痙攣作用および痙攣誘発作用は認められておらず、臨床試験や製造販売後の報告等これまでに得られている情報から本剤との関連性は十分に確認されていないため重要な潜在的リスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない痙攣の発現率は0.1%（1/1303例），プラセボ群0.2%（1/510例），プロポフォール群0%（0/147例）であり、プラセボ群と同程度であった。 • 小児の国内臨床試験（C0801017）および外国臨床試験^{b)}において因果関係を否定できない痙攣は報告されていない。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11. 副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

<p>コルチゾール抑制</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験や製造販売後の報告等これまでに得られている情報から本剤との関連性は十分に確認されていないものの、非臨床試験において、副腎皮質刺激ホルモンで誘発したコルチゾール産生に対する抑制作用がみられている。コルチゾール抑制は副腎不全を引き起こし、重篤な状態となるおそれがあるため、重要な潜在的リスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イミダゾール骨格を有する化合物は、副腎からのコルチゾール分泌を抑制（11α-水酸化酵素の可逆的阻害作用により11-デオキシコルチゾールの活性コルチゾールへの返還を阻害）する可能性があることが知られており、非臨床試験において、副腎皮質刺激ホルモンで誘発したコルチゾール産生に対する抑制作用がみられている。また、鎮静薬は外科手術に対するストレス応答を低下させ、結果的に総コルチゾールの増加を小さくする可能性がある。 ・成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できないコルチゾール抑制は報告されておらず、本剤群0%（0/1303例）、プラセボ群0%（0/510例）、プロポフォール群0%（0/147例）であった。 ・小児の国内臨床試験（C0801017）および外国臨床試験^{b)}において因果関係を否定できないコルチゾール抑制は報告されていない。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現時点で通常のリスク最小化活動は実施しない。
<p>低体温</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 臨床試験や製造販売後の報告等から本剤との関連性は十分に確認されていないものの、α_2受容体作動薬の作用により体温が低下する可能性があり、非臨床試験において体温低下が認められている。体温のわずかな低下は臨床的関連があるとは考えにくいですが、新生児は著しい低体温およびそれに関連した徐脈性不整脈により重篤な状態となるおそれがあるため、重要な潜在的なリスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない低体温は報告されておらず、本剤群0%（0/1303例）、プラセボ群0%（0/510例）、プロポフォール群0%（0/147例）であった。 ・小児の国内臨床試験（C0801017）および外国臨床試験^{b)}において因果関係を否定できない低体温は報告されていない。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現時点で通常のリスク最小化活動は実施しない。
<p>虚血性心疾患</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤は虚血性心疾患に繋がる可能性のあるメカニズム（1. 高いデクスメトミジンの濃度により血管収縮を起こす可能性がある，2. 高用量のデクスメトミジンは高血圧を引き起こし，後負荷を増大させる，3. 低血圧により心臓の灌流圧が低下する）を潜在的に有しているものの，臨床試験や製造販売後の報告等これまでに得られている情報から本剤との関連性は十分に確認されていないことから重要な潜在的リスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない虚血性心疾患の発現率は，本剤群，プラセボ群，プロポフォル群でそれぞれ心筋梗塞 0.5%（7/1303 例），0.2%（1/510 例），0%（0/147 例），狭心症 0.1%（1/1303 例），0.2%（1/510 例），0%（0/147 例），心筋虚血 0.1%（1/1303 例），0%（0/510 例），0.7%（1/147 例）であった。 • 小児の国内臨床試験（C0801017）および外国臨床試験^{b)}において因果関係を否定できない虚血性心疾患関連事象は報告されていない。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11. 副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用上の注意に記載することで、医療機関に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

頻呼吸

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験や製造販売後の報告等から本剤との関連性は十分に確認されていないものの、鎮静により十分な吸気が低下することで PaCO₂ の増加をもたらし、その結果として呼吸数が増加することおよび鎮静剤等の呼吸抑制作用のある薬剤を投与している患者は一般的に頻呼吸のリスクが高くなる可能性があり、頻呼吸により呼吸性アルカローシスを引き起こし、重篤な状態となるおそれがあるため、重要な潜在的なリスクとした。

- ・成人を対象とした国内外の臨床試験^{a)}において因果関係を否定できない頻呼吸は報告されておらず、本剤群 0% (0/1303 例)、プラセボ群 0% (0/510 例)、プロポフォール群 0% (0/147 例) であった。
- ・小児の国内臨床試験 (C0801017) および外国臨床試験^{b)}において因果関係を否定できない頻呼吸は報告されていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査 (小児)

【選択理由】

1. 特定使用成績調査：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を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 現時点で通常のリスク最小化活動は実施しない。

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	
	<p>重要な不足情報とした理由： 小児の国内臨床試験（C0801017 試験）では，他の鎮静薬および鎮痛薬の併用が禁止もしくは制限されており，小児患者が本剤と他の鎮静・鎮痛薬を併用した使用経験が少ないことから，小児における他の鎮静薬および鎮痛薬併用時の安全性を重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現時点で通常のリスク最小化活動は実施しない。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児への使用における，本リスク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。
小児に 24 時間を超えて使用した場合の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 小児の国内臨床試験（C0801017 試験）において，24 時間を超えて本剤を使用した被験者は 63 例中 7 例であり，24 時間を超えて使用した経験が少ないことから，小児に 24 時間を超えて使用した場合の安全性を重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児）

	<p>【選択理由】</p> <p>1. 小児への使用における、本リスク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。</p>
<p>小児における術式別および診療科別の安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>小児の国内臨床試験（C0801017 試験）の症例（全 63 例）内訳は、待機手術症例 61 例および内科 ICU 症例 2 例であった。待機手術症例の術式は、心室中隔欠損閉鎖術の単独手術（30/61 例）、心室中隔欠損閉鎖術と他手術の同時手術（7/61 例）、心房中隔欠損閉鎖術の単独手術（13/61 例）およびその他の心臓手術（11/61 例）であった。また、治験責任医師の所属科による診療科別は、小児集中治療・麻酔科（44/63 例）および小児心臓血管外科（19/63 例）であった。本試験で組み入れられた症例の術式は心臓手術のみであり、また診療科は2つのみと限られていることから、小児における術式別および診療科別の安全性を重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査：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を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現時点で通常のリスク最小化活動は実施しない。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 小児への使用における、本リスク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。

1.2. 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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 国内試験 C0801017 では待機手術例は心臓血管外科手術例のみであり内科症例も限られていたため、有効性に関する検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（小児）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下での本剤の有効例の割合を把握するため特定使用成績調査を実施する。収集した情報は手術別および診療科別に検討する。詳細は、「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の項の特定使用成績調査（小児）参照。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 の 医薬品安全性監視活動	
通常 の 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討（および実行）	
追加 の 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（小児）	
<p>【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</p> <p>【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</p> <p>【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ため。</p> <p>【実施計画】 調査期間：3年2ヵ月 登録期間：3年1ヵ月 目標症例数：100例（丸石製薬株式会社およびファイザー株式会社が各々50例収集する） 調査対象：「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小児患者（修正在胎週数45週以上18歳未満） 実施方法：連続調査方式 観察期間：本剤投与開始から集中治療室を退室するまでとする。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入力し，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。</p> <p>【実施計画の根拠】 小児集中治療下における本剤の有効性，安全性および薬物動態を検討する第Ⅲ相多施設共同単一群非盲検試験（C0801017）でみられた本剤との因果関係を否定できない有害事象のうち，安全性検討事項に関連する事象として，徐脈，低血圧および呼吸抑制がそれぞれ12.7%（8/63例），7.9%（5/63例）および3.2%（2/63例）に認められた。いずれも本剤投与患者において既に報告されている事象であり，本試験では特筆すべき有害事象は認められなかったことから，小児に対し「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，顕著にリスクが増大する可能性は低いと考えられた。また，海外での使用経験により本剤のリスクは特定されており，国内での使用時に大きな懸念はないと考える。</p>	

しかしながら、国内試験 C0801017 では対象患者の選択／除外基準や併用制限薬が設定されていたので、国内における使用実態下でのデータを蓄積し、本剤の安全性を検討することは有益であると考えた。また、国内試験 C0801017 では待機手術例は心臓血管外科手術例のみであり内科症例も限られていたため、心臓血管外科以外を含む複数の診療科から情報収集するよう努め、使用実態下での小児患者における本剤の安全性等を検討することには意義があると考えた。

100 例を収集した場合、真の発現割合が 3%以上の有害事象を 95%以上の確率で 1 例以上観察することが可能である。国内試験 C0801017 でみられた本剤との因果関係を否定できない徐脈、低血圧および呼吸抑制の発現状況（それぞれ 12.7%、7.9%および 3.2%）から、これらの事象は観察可能と判断した。安全性検討事項に関連するが日本人小児における発現割合が明らかでない事象については、本調査の中で可能な限り収集する。なお、発現割合が稀な事象については、自発報告等の通常の医薬品安全性監視活動も活用して評価する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時および調査終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため。なお、50 例分の調査票が固定した後の最初の安全性定期報告時に、中間解析結果を報告する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 現在の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（小児）	
	<p>【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</p> <p>【目的】，【実施計画】，【実施計画の根拠】，【節目となる予定の時期及びその根拠】，【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】については，「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の項の特定使用成績調査（小児）参照。</p>

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> 「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」 <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児への使用における，本リスク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。 <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤納入先に提供し，本剤の適正使用を依頼する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において，資材提供状況，収集された安全性情報の検討結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査 (小児)	該当なし	小児用量 of 承認取得から 2, 4, 6 カ月後	終了	作成済み (2019年 7月 提出)
特定使用成績調査 (小児)	100 例	安全性定期報告時、調査終了時。なお、50 例分 of 調査票が固定した後の最初の安全性定期報告時に、中間解析結果を報告する。	実施中	安全性定期報告時、再審査申請時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
特定使用成績調査 (小児)	該当なし (安全性解析対象集団のうち、有効性対象集団 of 基準に合致した症例数)	安全性定期報告時、調査終了時。なお、50 例分 of 調査票が固定した後の最初の安全性定期報告時に、中間解析結果を報告する。	実施中	安全性定期報告時、再審査申請時

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (小児)	実施期間：小児用量の承認取得から6ヵ月間 評価の予定時期：小児用量の承認取得から2, 4, 6ヵ月後 報告の予定時期：小児用量の承認取得から8ヵ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児）	安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点	実施中