

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	デクスメトミジン塩酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	871129
提出年月日		令和5年12月15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併用時の安全性
低血圧	心停止	
高血圧	痙攣	
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		
なし		

↓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
市販直後調査 (小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)
特定使用成績調査 (小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
市販直後調査による情報提供 (小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成・配布 (小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)
適正使用推進プログラムの実施 (小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2004年1月29日	薬効分類	871129
再審査期間	[成人] ① 8年 ② 4年 [小児] ① 4年 ② 5年10ヵ月	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		
含量及び剤形	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。		

<p>用法及び用量</p>	<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.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 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> <p>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12μg/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）。 通常，1ヵ月以上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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>① 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 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</p>
<p>承認条件</p>	<p>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>
<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</p>

	<p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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（<u>再審査期間終了：再審査結果通知日 2023年12月6日</u>） ・ 2023年2月24日 効能・効果及び用法・用量追加 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静 <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5年8月10日

変更内容の概要：

1. 「備考」欄に再審査期間が終了した旨を追記した。
2. 「1.1. 安全性検討事項：重要な不足情報」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、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を削除した。
3. 「1.2. 有効性に関する検討事項」から小児における術式別および診療科別の有効性を削除し、該当なしに更新した。
4. 「4. リスク最小化計画の概要：追加のリスク最小化活動」に設定している「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静）」の終了に伴い、関連する記載を削除するとともに、「5.3. リスク最小化計画の一覧」の実施状況を「実施中」から「終了」に変更

変更理由：

1～4. 「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の効能又は効果に対する再審査結果通知書を受領したため

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。 ・ 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われ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 試験）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。 ・ 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない徐脈が MRI 検査時の国際共同臨床試験（C0801039 試験）で 57.4%（70/122 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) 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われている患者を対象に実施した外国小児試験：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（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）：使用実態下において，「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，電子添文の「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（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）

	<p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静への本剤の使用に際し、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>低血圧</p>	
	<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。 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われ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試験）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。 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない低血圧がMRI検査時の国際共同臨床試験（C0801039試験）で21.3%（26/122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"> 特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）：使用実態下において、「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、電子添文の「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"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静への本剤の使用に際し、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

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 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。
- ・ 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われ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試験）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。
- ・ 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない高血圧がMRI検査時の国際共同臨床試験（C0801039試験）で18.0%（22/122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。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

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（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）

【選択理由】

1. 特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）：使用実態下において、「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】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「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。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）

【選択理由】

1. 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静への本剤の使用に際し、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

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ 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障害）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。
- ・ 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児においては国内臨床試験（C0801017試験）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。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない高血糖は MRI 検査時の国際共同臨床試験（C0801039 試験）で報告されていない。 ・ 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⁹⁾。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>c) Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB. Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videolaparoscopic surgery. Journal of Clinical Anesthesia 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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動
	<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，電子添文の「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>離脱症候群</p>	
	<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。 ・ 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児の国内臨床試験（C0801017 試験）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。 ・ 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない離脱症候群，薬剤離脱症候群は MRI 検査時の国際共同臨床試験（C0801039 試験）で報告されていない。 ・ 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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動
	<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，電子添文の「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。 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児の国内臨床試験（C0801017試験）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。 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない呼吸抑制がMRI検査時の国際共同臨床試験（C0801039試験）で43.4%（53/122例）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"> 特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）：使用実態下において、「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、電子添文の「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」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"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静） <p>【選択理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静への本剤の使用に際し、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ドトミジンを 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。 ・ 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児においては、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 試験)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。 ・ 非挿管での処置及び検査時の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 MRI 検査時の国際共同臨床試験 (C0801039 試験) で報告されていない。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動
	<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、電子添文の「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。 ・ 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児の国内臨床試験 (C0801017 試験) 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。 ・ 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない心停止は MRI 検査時の国際共同臨床試験 (C0801039 試験) で報告されていない。

	<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
	<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、電子添文の「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)，プロボフォル群 0% (0/147 例)であり、プラセボ群と同程度であった。 • 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児の国内臨床試験 (C0801017 試験) 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。 • 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない痙攣は MRI 検査時の国際共同臨床試験 (C0801039 試験) で報告されていない。
	<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
	<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、電子添文の「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。
コルチゾール抑制	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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

	<p>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。</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。 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児の国内臨床試験 (C0801017 試験) 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。 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できないコルチゾール抑制は MRI 検査時の国際共同臨床試験 (C0801039 試験) で報告されていない。
	<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
	<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：</p> <p>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。 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児の国内臨床試験 (C0801017 試験) 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。 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない低体温は MRI 検査時の国際共同臨床試験 (C0801039 試験) で報告されていない。
	<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
	<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</p>

	<p>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、プロポフォー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。 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児の国内臨床試験 (C0801017 試験) 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。 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない虚血性心疾患関連事象は MRI 検査時の国際共同臨床試験 (C0801039 試験) で報告されていない。
	<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
	<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、電子添文の「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>頻呼吸</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。</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。 集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児の国内臨床試験 (C0801017 試験) 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。 非挿管での処置及び検査時の小児においては因果関係を否定できない頻呼吸は MRI 検査時の国際共同臨床試験 (C0801039 試験) で報告されていない。
	<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
	<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。

重要な不足情報

小児における他の鎮静薬併用時の安全性

重要な不足情報とした理由：

＜対象となる効能又は効果：小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静＞
小児 MRI 検査時の国際共同臨床試験（C0801039 試験）では，併用できる他の鎮静薬がプロポフォールに制限されており，小児患者が本剤と他の鎮静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併用時の安全性を重要な不足情報とした。

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（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）

【選択理由】

1. 特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）：使用実態下において，「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】

- 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「8. 重要な基本的注意」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。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）

【選択理由】

- 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静への本剤の使用に際し，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

該当なし

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	
市販直後調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	
	<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，呼吸抑制 重要な不足情報：小児における他の鎮静薬併用時の安全性</p> <p>【目的】 使用実態下において「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を目的として本剤を使用した場合の安全性を把握する</p> <p>【実施計画】 調査期間：4 年 1 ヶ月 登録期間：4 年 目標症例数：100 例（安全性解析対象症例として）</p> <p>調査対象：「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 ヶ月以上 18 歳未満） 実施方法：連続調査方式 観察期間：本剤投与開始前の患者評価時から本剤投与終了または中止後 1 時間後まで</p> <p>【実施計画の根拠】 本邦の医療体制を考慮すると，麻酔科医や集中治療医だけでなく，これまで本剤の使用経験がない一般の小児科医等も「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を目的として本剤を使用する可能性がある。本邦での使用実態下における本剤の安全性，特に循環器系および呼吸器系に関する安全性を把握するため，特定使用成績調査を実施する。</p> <p>【目標症例数の設定根拠】 実施可能性の観点から，再審査期間（5 年 10 ヶ月間）中に収集可能な症例数として，100 例（安全性解析対象症例として）と設定した。100 例を収集した場合，徐脈，低血圧，高血圧および呼吸抑制（徐呼吸）に関連する副作用に関して，それぞれ一定数以上観察可能であり，使用実態下における発現割合が過度に高まった場合にそれらのシグナルを検知可能である。国際共同臨床試験（C0801039 試験）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，高血圧および呼吸抑制（徐呼吸）の発現割合は，全集団の高用量群 38 例においてそれぞれ 65.8%，13.2%，23.7%および 44.7%，日本人集団の高用量群 7 例において</p>

それぞれ 71.4%, 0%, 57.1%および 42.9%であった。これら全集団の高用量群 38 例での発現割合を製造販売後調査での真の発現割合と仮定すると、100 例収集した場合には、95%以上の確率でそれぞれ 58 例、8 例、17 例および 37 例以上観察することが可能である。また、仮に、製造販売後調査での徐脈、低血圧、高血圧および呼吸抑制（徐呼吸）の真の発現割合が国際共同臨床試験（C0801039 試験）における全集団の高用量群での発現割合の 2 倍（100%を超える場合は、100%）以上であった場合に、発現割合の片側 95%信頼区間の下限値が国際共同臨床試験（C0801039 試験）での発現割合（65.8%, 13.2%, 23.7%および 44.7%）を上回る確率はそれぞれ 100.0%, 94.3%, 99.9%および 100.0%以上となり、これらの事象のシグナルを検知できると考える。

なお、本剤との因果関係を否定できない徐脈、低血圧、高血圧および呼吸抑制（徐呼吸）において介入を必要とした有害事象について、本調査で可能な限り収集し、国際共同臨床試験（C0801039 試験）における全集団の高用量群 38 例での発現状況と比較する。

【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。

【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

なし

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： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	
	<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併用時の安全性」 <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静への本剤の使用に際し，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。 <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
適正使用推進プログラムの実施（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	
	<p>【目的】</p> <p>麻酔・鎮静管理を専門としない医師が本剤を小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静（以下，本適応）で使用する際，解説動画（以下，e-Learning）の受講を通じて，本剤の特性，必要な設備，鎮静管理，呼吸および循環管理等について理解し，適切な要件を満たした上で本剤を適正に使用するように促すことを目的とする。</p> <p>【対象者】</p> <p>本剤による鎮静経験のない医師*1 *1 本剤の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。</p> <p>【施設，鎮静実施医師および患者監視に専念する医療従事者の要件】</p> <p>1. 施設；以下のすべてを満たす</p>

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：経皮的動脈血酸素飽和度，呼吸数，心拍数，血圧および心電図
- ・ 推奨要件：呼気終末二酸化炭素濃度

②本適応での使用を想定した各種検査室，外来処置室等（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本剤使用時に，以下に示す「鎮静実施医師」および「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

2. 鎮静実施医師

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（本プログラムの対象者）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^{*2}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
- ・ 本プログラムで定めた e-Learning 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

3. 患者監視に専念する医療従事者

- ・ 小児患者に対する救命処置の講習^{*2}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 救命処置の講習（例）

- ・ 日本小児集中治療研究会および日本 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

【実施方法】

本剤の納入施設に対して，施設，鎮静実施医師および患者監視に専念する医療従事者の要件への適合性を確認し，本プログラム対象者へ「プレセデックス適正使用 e-Learning サイト」に掲載されている e-Learning の受講を依頼する。ただし，本プログラム対象者が本剤を適切に使用するための情報提供を受けるにあたり，e-Learning 以外の手段を希望する場合は，以下を代替手段とする。

- ・ 弊社担当者より適正使用ガイドを受領するとともに内容の説明を受ける。
- ・ 弊社担当者が開催する適正使用ガイドの内容に関する説明会に参加する。

【適正使用に関する実態調査】

本剤が適切な臨床環境下で適正に使用されていることを確認するため，本適応で本剤を使用した経験のある非麻酔科医等の医師に対し実態調査を実施する。

< 調査項目 >

- 本適応で本剤を投与した医師（以下、該当医師）の所属する診療科
- 該当医師の適正使用推進プログラムの受講の有無
- 該当医師の2次救命措置訓練の受講の有無
- 患者の全身状態を観察した医療従事者の有無および職種（医師，看護師，検査技師等）
- 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）

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

通常の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）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 （小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静）	該当なし	小児用量の承認取得から2, 4, 6ヵ月後	終了	作成済み（2019年7月提出）
市販直後調査 （小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	該当なし	小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静の承認取得から2, 4, 6ヵ月後	実施中	承認取得から8ヵ月以内
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。	終了	作成済み（2023年2月提出）
特定使用成績調査 （小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	100例	安全性定期報告時、調査終了時。	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・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 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、有効性対象集団の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例分の調査票が固定した後の最初の安全性定	終了	作成済み（2023年2月提出）

		期報告時に、中間解析結果を報告する。		
--	--	--------------------	--	--

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
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 (小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静)	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
市販直後調査による情報提供 (小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)	実施期間：承認取得から6ヵ月間 評価の予定時期：承認取得から2, 4, 6ヵ月後 報告の予定時期：承認取得から8ヵ月以内	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静）	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	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・配布（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	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
適正使用推進プログラムの実施（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）	安全性定期報告時および再審査申請時点	実施中