

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

2023年4月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号

871129

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

α 作動性鎮静剤
デクスメトミジン塩酸塩静注液
劇薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

プレセデックス® 静注液200μg「ファイザー」
プレセデックス® 静注液200μg/50mL シリンジ「ファイザー」
Precedex® Injections

注1) 注意－習慣性あり
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤												
製剤の規制区分	劇薬、習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）												
規格・含量	プレセデックス静注液200μg「ファイザー」：1バイアル中 デクスメトミジン塩酸塩236μg（デクスメトミジンとして200μg） プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」：1シリンジ中 デクスメトミジン塩酸塩236μg（デクスメトミジンとして200μg）												
一般名	和名：デクスメトミジン塩酸塩（JAN） 洋名：Dexmedetomidine Hydrochloride（JAN）												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>製造販売承認年月日</th><th>薬価基準収載年月日</th><th>販売開始年月日</th></tr></thead><tbody><tr><td>プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」</td><td>2004年1月29日</td><td>2016年12月7日 （承継による）</td><td>2006年3月1日</td></tr><tr><td>プレセデックス静注液 200μg/50mLシリンジ 「ファイザー」</td><td>2018年3月23日</td><td>2018年5月30日</td><td>2018年6月14日</td></tr></tbody></table>		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日	プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」	2004年1月29日	2016年12月7日 （承継による）	2006年3月1日	プレセデックス静注液 200μg/50mLシリンジ 「ファイザー」	2018年3月23日	2018年5月30日	2018年6月14日
	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日										
プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」	2004年1月29日	2016年12月7日 （承継による）	2006年3月1日										
プレセデックス静注液 200μg/50mLシリンジ 「ファイザー」	2018年3月23日	2018年5月30日	2018年6月14日										
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp												

本IFは2023年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	63
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	63
2. 製品の治療学的特性	2	2. 薬理作用	63
3. 製品の製剤学的特性	4	VII. 薬物動態に関する項目	70
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	1. 血中濃度の推移	70
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	2. 薬物速度論的パラメータ	72
6. RMP の概要	5	3. 母集団(ポピュレーション)解析	73
II. 名称に関する項目	6	4. 吸収	75
1. 販売名	6	5. 分布	75
2. 一般名	6	6. 代謝	77
3. 構造式又は示性式	6	7. 排泄	78
4. 分子式及び分子量	6	8. トランスポーターに関する情報	79
5. 化学名(命名法)又は本質	7	9. 透析等による除去率	79
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	7	10. 特定の背景を有する患者	79
III. 有効成分に関する項目	8	11. その他	83
1. 物理化学的性質	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	84
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	1. 警告内容とその理由	84
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	9	2. 禁忌内容とその理由	84
IV. 製剤に関する項目	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	84
1. 剤形	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	84
2. 製剤の組成	11	5. 重要な基本的注意とその理由	85
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	89
4. 力価	11	7. 相互作用	105
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	8. 副作用	110
6. 製剤の各種条件下における安定性	12	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	138
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	10. 過量投与	138
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	14	11. 適用上の注意	139
9. 溶出性	15	12. その他の注意	141
10. 容器・包装	15	IX. 非臨床試験に関する項目	142
11. 別途提供される資材類	15	1. 薬理試験	142
12. その他	16	2. 毒性試験	144
V. 治療に関する項目	17		
1. 効能又は効果	17		
2. 効能又は効果に関連する注意	17		
3. 用法及び用量	18		
4. 用法及び用量に関連する注意	19		
5. 臨床成績	21		

X. 管理的事項に関する項目	148
1. 規制区分	148
2. 有効期間	148
3. 包装状態での貯法	148
4. 取扱い上の注意	148
5. 患者向け資材	149
6. 同一成分・同効薬	149
7. 国際誕生年月日	149
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日 ..	149
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	150
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容	151
11. 再審査期間	151
12. 投薬期間制限に関する情報	151
13. 各種コード	151
14. 保険給付上の注意	152
XI. 文献	153
1. 引用文献	153
2. その他の参考文献	154
XII. 参考資料	155
1. 主な外国での発売状況	155
2. 海外における臨床支援情報	156
XIII. 備考	158
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	158
2. その他の関連資料	158

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プレセデックス静注液の有効成分であるデクスメドミジン塩酸塩（以下、デクスメドミジンと表記する）は、イミダゾール骨格を有するメドミジンの活性右旋体（D体）で、1986年ファーマス社により見出された。デクスメドミジンは、親和性かつ選択性の高い^{1),2)}中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、鎮静作用のほかに、広範な薬理作用を示すことが知られている³⁾⁻⁵⁾。また、その後の研究で、デクスメドミジンの持続投与で十分な鎮静が得られている場合でも、必要に応じて意識レベルを回復させること^{4),6)}が示唆された。

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」は、人工呼吸中のみならず、人工呼吸器離脱時から離脱後にかけても継続的に投与できる鎮静薬として、「集中治療において、投与開始時に挿管下で人工呼吸が行われている患者での24時間以内の鎮静」の効能又は効果で、1999年12月に米国で初めて承認を取得し、販売されている。本邦では、2000年3月より「外国の臨床データの日本人への外挿性」を検討するためにブリッジング試験を実施し、2004年1月に、「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及び抜管後における鎮静」で初回承認を取得し、同年5月に発売された。その後、24時間を超える使用に関する臨床試験が実施され、2010年8月に24時間以内の投与時間の制限を削除し、「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の効能又は効果での承認取得に至った。

海外（米国等）においては、2008年に非挿管患者での手術及び処置時の鎮静の適応を取得しており、本邦でも本適応を取得するために、2011年より局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での非挿管手術・処置症例を対象とした試験、並びに硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での非挿管手術症例を対象とした試験（いずれも第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験）を実施した。その結果、プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」の有効性と安全性が確認され、2013年6月に「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」の承認取得に至った。

また、プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」が使用されている集中治療、救急医療現場などにおいては、全身状態の急激な変化に即した迅速な対応が求められることから、希釈調製が不要で、迅速かつ簡便に使用することが可能な剤形としてプレフィルドシリンジ剤の開発の要望が寄せられていた。さらに投与準備の迅速性や簡便性に加え、調製過誤や誤投与、異物混入等のリスク低減が期待できることから、プレセデックス静注液 200 μ g/50mLシリンジ「ファイザー」の製造販売承認申請を行い、2018年3月に承認取得に至った。

また、プレセデックス静注液は小児適応に対する開発の要望が高く、複数のガイドライン^{*}にも小児に対する有用性が記載されていることから治療実態や本剤の特徴を鑑み、小児の集中治療下における国内臨床試験（第Ⅲ相多施設共同単一群非盲検試験）（C0801017試験）が実施され、2018年11月に小児に対する「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の用法及び用量追加の承認取得に至った。さらに、日本人を含む小児MRI検査時の鎮静を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験（C0801039試験）が実施され、2022年3月23日付けで特定用途医薬品に指定され、2023年2月に「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」の効能又は効果、用法及び用量追加の承認取得に至った。

※麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版（公益社団法人日本麻酔科学会）

小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012（2010-2011年度合同研究班報告）

安全な鎮静のためのプラクティカルガイド（2022年6月15日発行：公益社団法人日本麻酔科学会）

先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版、2017-2018年度活動：合同研究参加学会）

なお、2022年1月時点で、成人では集中治療における鎮静薬^{*}として世界42の国又は地域、局所麻酔下における非挿管での手術・処置時の鎮静薬として30の国又は地域で承認されている。小児の集中治療における鎮静薬^{*}としては日本のみで承認されている。非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の小児に対する鎮静については、2022年12月に米国で承認されたが、その他の国又は地域においては承認されていない。

*【効能又は効果（抜粋）】

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

2. 製品の治療学的特性

- (1) 〈健康成人〉持続投与中（鎮静下）において Critical Flicker Fusion Threshold (CFF) スコア（覚醒の容易さ及び見当識を評価する検査方法）を維持した。
（「V-5 臨床成績 (3) 【成人】1) 第I相試験」の項参照）
- (2) 〈成人・小児〉集中治療において、人工呼吸中だけではなく人工呼吸器の離脱後の投与が可能である。
（「V-3 用法及び用量」, 「V-5 臨床成績 (4) 1) 【成人】〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉①海外第III相試験, 国内第II/III相ブリッジング試験, 【小児】①国内第III相試験, 2) 国内第III相長期投与臨床試験, (6) 2) 第IV相製造販売後臨床試験」の項参照）
- (3) 〈成人〉集中治療における24時間を超える長期投与にも使用可能である。
（「V-5 臨床成績 (4) 2) 国内第III相長期投与臨床試験」の項参照）
- (4) 〈小児〉小児の集中治療においても適応がある。^{注)}
（「V-3 用法及び用量」及び「V-5 臨床成績 (4) 1) 【小児】〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉①国内第III相試験」の項参照）
- (5) 〈小児〉小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静に適応がある。
（「V-3 用法及び用量」及び「V-5 臨床成績 (4) 1) 【小児】〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉」の項参照）
- (6) バイアル製剤と、プレフィルドシリンジ製剤があり、使用状況に合わせて剤形を選択することが可能である。
（「IV-1 剤形」及び「IV-7 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）
- (7) 室温保存可能な水溶性製剤である。
（「IV-1 剤形」及び「X-3 包装状態での貯法」の項参照）

注) 用法及び用量（抜粋）

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

通常、6歳以上の小児には、デクスメドミジンを $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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、 $0.2\sim 1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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、デクスメドミジンを $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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、 $0.2\sim 1.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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。

(8) 【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

承認時（成人）：

国内で実施されたブリッジング試験（デクスメドトミジン投与期間：24時間まで）において安全性が評価された86例中31例（36.0%）に副作用が認められ、その主なものは高血圧9例（10.5%）、低血圧11例（12.8%）、嘔気4例（4.7%）であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022例中464例（45.4%）に副作用が認められ、その主なものは低血圧210例（20.5%）、高血圧94例（9.2%）、嘔気61例（6.0%）、徐脈60例（5.9%）、口内乾燥33例（3.2%）であった。

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）において安全性が評価された75例中30例（40.0%）の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧12例（16.0%）、低血圧15例（20.0%）、徐脈3例（4.0%）であった。臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時（成人）：

製造販売後の使用成績調査（初回承認時及び24時間超投与症例）において、安全性解析対象症例の1619例中239例（14.8%）に副作用が認められた。その主なものは、血圧低下73例（4.5%）、低血圧60例（3.7%）、AST（GOT）増加31例（1.9%）、徐脈24例（1.5%）、ALT（GPT）増加17例（1.1%）であった。

承認時（小児）：

国内で実施された第Ⅲ相非盲検試験において安全性が評価された63例中16例（25.4%）に副作用が認められ、その主なものは徐脈8例（12.7%）、低血圧5例（7.9%）、嘔吐4例（6.3%）、呼吸抑制2例（3.2%）であった。臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

【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】

承認時（成人）：

国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において安全性が評価された206例中166例（80.6%）に副作用が認められ、その主なものは呼吸抑制85例（41.3%）、低血圧84例（40.8%）、徐脈60例（29.1%）、高血圧24例（11.7%）、低酸素症21例（10.2%）であった。臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時（成人）：

製造販売後の使用成績調査において、安全性解析対象症例の374例中100例（26.7%）に副作用が認められた。その主なものは徐脈33例（8.8%）、血圧低下26例（7.0%）、高血圧10例（2.7%）、低血圧9例（2.4%）、舌根沈下9例（2.4%）、心拍数減少8例（2.1%）、酸素飽和度低下7例（1.9%）、低酸素症4例（1.1%）、血圧上昇4例（1.1%）であった。

【小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静】

承認時（小児）：

国際共同無作為化二重盲検用量範囲設定試験において安全性が評価された122例中98例（80.3%）に副作用が認められ、その主なものは徐脈70例（57.4%）、徐呼吸53例（43.4%）、低血圧24例（19.7%）、高血圧16例（13.1%）、低酸素症5例（4.1%）及び収縮期高血圧5例（4.1%）であった。

【共通】

重大な副作用として、低血圧（22.9%）、高血圧（10.2%）、徐脈（13.5%）、心室細動（0.1%）、心停止（0.3%）、洞停止（頻度不明*）、低酸素症（2.6%）、無呼吸（0.5%）、呼吸困難（0.2%）、呼吸抑制（5.9%）、舌根沈下（0.4%）が報告されている。

*安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。

（「Ⅷ－8 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	有	(「I-6 RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材 • 適正使用ガイド (小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静) • 適正使用ガイド (小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静) (「XIII-2 その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「小児における非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を予定効能・効果として、2022年3月23日付で特定用途医薬品に指定されている [指定番号 : (R4 特定薬) 第1号]。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（提出年月：2023年2月）

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】
<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 ・小児における他の鎮静薬併用時の安全性
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 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・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） ・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
<ul style="list-style-type: none"> ・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 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・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（小児の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静） ・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）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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」

(2) 洋名

Precedex Injections Solution 200 μ g [Pfizer]

Precedex Injections Solution 200 μ g/50mL syringe [Pfizer]

(3) 名称の由来

Precedex の Precede は、「先立つ」「優先する」という意味で、集中治療における鎮静の管理を行う上で、新しいクラスの鎮静薬として「優先して使っていただける薬剤」という意味がある。この Precede にプレセデックスの化学名である dexmedetomidine を併せて、Precedex と命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

デクスメデトミジン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

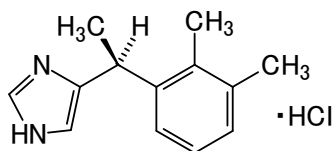
Dexmedetomidine Hydrochloride (JAN)

dexmedetomidine (INN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$

分子量 : 236.74

5. 化学名(命名法) 又は本質

(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl) ethyl]-1*H*-imidazole monohydrochloride (JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : DA-9501

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末

(2) 溶解性

水，メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすい。

(3) 吸湿性

相対湿度 60%以上では吸湿性を示す。

(4) 融点(分解点)，沸点，凝固点

融点：約 157℃

沸点，凝固点：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.1

(6) 分配係数

LogP：2.89

(7) その他の主な示性値

旋光性：旋光度 +52.4°（10mg/mL 水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

デクスメドミジン塩酸塩は 25℃，60%RH で保存するとき，3 年間安定であった。

デクスメドミジン塩酸塩の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25℃，60%RH，暗所	36 ヶ月	ポリエチレンボトル	性状 乾燥減量 含量 類縁物質(総量) 光学異性体	規格内
加速試験	40℃，75%RH，暗所	6 ヶ月	ポリエチレンボトル	性状 乾燥減量 含量 溶状 類縁物質(総量) 光学異性体	規格内
苛酷 試験	光 25℃，白色蛍光灯 (積算照度 140-190 万 lx・hr)	18 日間	スライドガラス上， 厚さ約 1mm	含量 類縁物質(総量) 光学異性体	規格内

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」

水溶性注射剤

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ 「ファイザー」

水溶性注射剤（プレフィルドシリンジ製剤：コンビネーション製品）

(2) 製剤の外観及び性状

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」

外観	ガラスバイアル	
性状	無色澄明の液	

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ 「ファイザー」

外観	プレフィルドシリンジ	
性状	無色澄明の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」

pH：4.5～7.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ 「ファイザー」

pH：4.5～7.0

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」

窒素

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ 「ファイザー」

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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	1 バイアル中 デクスメデトミジン塩酸塩 236 μ g (デクスメデトミジンとして 200 μ g)	1 シリンジ中 デクスメデトミジン塩酸塩 236 μ g (デクスメデトミジンとして 200 μ g)
添加剤	塩化ナトリウム 18mg	塩化ナトリウム 450mg

(2) 電解質等の濃度

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」

1 バイアル 2mL 中, 塩化ナトリウム 18mg (0.31mEq) を含有.

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ 「ファイザー」

1 シリンジ 50mL 中, 塩化ナトリウム 450mg (7.70mEq) を含有.

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

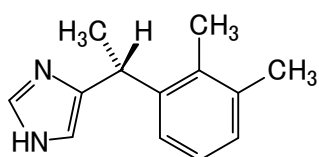
該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質：レボメデトミジン



(R)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole

6. 製剤の各種条件下における安定性

プレセデックス静注液 200 μg 「ファイザー」

本剤は、25℃、60%RH で保存するとき、3年間安定である。

製剤の安定性試験における保存方法及び測定項目

保存条件		保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH 暗所	36 ヶ月	無色ガラスバイアル (直立及び倒立)	性状 不溶性微粒子 pH 含量 光学異性体	規格内
加速試験	40℃, 75%RH 暗所	6 ヶ月		類縁物質 (総量) 塩化ナトリウム 無菌試験 エンドトキシン	規格内
苛酷試験	光 25℃, 白色蛍光灯 (積算照度 140-190 万 lx·hr)	18 日間	無色ガラスアンプル	含量 類縁物質 (総量) 光学異性体	規格内

プレセデックス静注液 200 μg/50mL シリンジ 「ファイザー」

本剤は、25℃、40%RH で保存するとき、3年間安定である。

製剤の安定性試験における保存方法及び測定項目

保存条件		保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25℃, 40%RH	36 ヶ月	シリンジ/ プリスター包装	性状 確認試験 pH 類縁物質 エンドトキシン	規格内
加速試験	40℃, 25%RH 以下	6 ヶ月		採取容量 不溶性異物 不溶性微粒子 無菌 含量	規格内
苛酷試験	光 25℃, D65 ランプ (総照度 120 万 lux·hr 以上 及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上)	20 日間	シリンジ/ 無包装	性状 pH 類縁物質 不溶性異物 不溶性微粒子 含量	規格内

<参考>プリスター包装開封後の安定性

保存条件		保存期間	保存形態	測定項目	結果
室温, 散光下 (室内灯を連続運転)		48 時間	シリンジ/ 無包装	性状 pH 類縁物質 含量	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」

14. 適用上の注意

14.2 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 本剤は以下の薬剤との配合変化（沈殿を生ずる）が示されているので混合しないよう注意すること⁷⁾。

- ・アムホテリシン B, ジアゼパム

14.2 薬剤投与時の注意

〈バイアル〉

14.3.1 本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加えて 50mL とし、静かに振盪し十分に混和する。

14.3.2 希釈後は 48 時間以内に使用すること。

14.3.3 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を使用すること。

14.3.4 全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。

14.4 薬剤投与後の注意

〈バイアル〉

14.4.1 バイアルからの採取は 1 回のみとし残液は廃棄すること。

「VIII-11 適用上の注意」の項参照のこと。

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」

本剤はプレフィルドシリンジであり、用時調製は不要である。

「VIII-11 適用上の注意」及び「X-4 取扱い上の注意」の項参照のこと。

溶解後の安定性

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」

下記の条件により、本剤の希釈後の安定性試験を実施した。

試験方法：本剤を生理食塩液で希釈し、4 μ g/mL の溶液を調製した。定量用に溶液を採取後、各シリンジに溶液を充填し、気泡を除去した。シリンジは室温、非遮光下で保存した。希釈後 1, 4, 8, 24 及び 48 時間の各時点でシリンジから 2mL 採取し、HPLC 法により定量した。

	容量(mL)	円筒部素材	プランジャー先端素材
Becton-Dickinson(B-D)Luer-lok	60	ポリプロピレン	ネオプレンゴム
Becton-Dickinson(B-D)Plastipak	50	ポリプロピレン	ネオプレンゴム
IVAC Medical Systems	50	ポリプロピレン	医療用ゴム, シリコンコーティング

結果：

本剤を生理食塩液で 4 μ g/mL に希釈した液は、シリンジ内に保存した場合、室温（非遮光）で 48 時間安定であった。

デクスメトミジンの定量（開始時に対する割合 [%]）

	開始時	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
Becton-Dickinson(B-D)Luer-lok	100.0	102.1	104.0	103.9	102.3	101.6
Becton-Dickinson(B-D)Plastipak	100.0	102.5	104.3	102.5	101.9	101.1
IVAC Medical Systems	100.0	104.1	103.3	101.4	101.5	100.0

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」

下記の条件により、本剤との配合変化試験を実施した。

観察期間：配合直後，配合 24 時間後*，配合 48 時間後**

*：モルヒネ硫酸塩水和物及びフェンタニルクエン酸塩は 4 時間後

**：評価項目：d) の製剤のみ

評価項目：a) 外観，デクスメドトミジン塩酸塩分解物のピークの有無（HPLC）

b) 外観，pH，含量，不溶性微粒子（但し，プロポフォールについては粒子径）

c) 外観

d) 外観，pH，含量

結果：

① 変化が認められなかった。

- ・輸液：リンゲル液^{a)}，20%マンニトール^{a)}，5%ブドウ糖液（大塚糖液 5%）^{b)}，0.9%塩化ナトリウム（生理食塩液）^{a)}，乳酸リンゲル液（ラクテック^{b)}，ブドウ糖加乳酸リンゲル液（ラクテック D 輸液）^{b)}，マルトース加乳酸リンゲル液（ポタコール R 輸液）^{b)}，ブドウ糖加アセテートリンゲル液（ヴィーン D 輸液）^{b)}，アセテートリンゲル液（ヴィーン F 輸液）^{b)}，開始液（ソリター T1 号輸液）^{b)}，脱水補給液（ソリター T2 号輸液）^{b)}，維持液（ソリター T3 号輸液）^{b)}，糖・電解質・アミノ酸液（アミノフリード輸液）^{b)}，生理食塩液（大塚生食注）^{d)}，ビタミン B₁・糖・電解質・アミノ酸液（ビーフリード輸液（1000mL 袋））^{d)}，高カロリー輸液用 糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液（ネオパレン 2 号輸液（1000mL 袋））^{d)}，高カロリー輸液用 総合ビタミン・糖・アミノ酸・電解質液（フルカリック 2 号輸液（1003mL））^{d)}
- ・全身麻酔／鎮痛剤：チオペンタールナトリウム^{a)}，プロポフォール（1%プロポフォール注「マルイシ」）^{b)}
- ・筋弛緩剤：ベクロニウム臭化物^{a)}，ロクロニウム臭化物^{c)}，スキサメトニウム塩化物水和物^{c)}
- ・鎮静剤：ミダゾラム^{c)}
- ・鎮痛剤：モルヒネ硫酸塩水和物^{a)}，フェンタニルクエン酸塩^{a)}，ブプレノルフィン塩酸塩（レペタン注 0.3mg）^{d)}
- ・血管作用剤：フェニレフリン塩酸塩^{a)}，アトロピン硫酸塩水和物^{c)}，ドパミン^{c)}，ノルアドレナリン^{c)}，ドブタミン^{c)}
- ・Ca 拮抗剤：ニカルジピン塩酸塩（ペルジピン注射液 10mg）^{b)}
- ・短時間作用型 β_1 選択的遮断剤：ランジオロール塩酸塩（オノアクト点滴静注用 50mg）^{d)}
- ・利尿降圧剤：フロセミド（ラシックス注 100mg）^{b)}
- ・ α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤：カルペリチド（ハンブ注射用 1000）^{b)}
- ・抗糖尿病剤：ヒトインスリン注射液（ヒューマリン R 注）^{d)}
- ・血液凝固阻止剤：ヘパリンナトリウム注射液（ヘパリンナトリウム注 1 万単位／10mL「AY」）^{d)}

② 変化が認められた（沈殿が生じた）⁷⁾。

- ・抗真菌剤：アムホテリシン B^{c)}
 - ・抗不安剤：ジアゼパム^{c)}
- （「VIII-11 適用上の注意」の項参照）

変化が認められた（pH 低下）．*

- ・狭心症／心不全治療剤：ニコランジル注（シグマート注 12mg）^{d)}
- ・蛋白分解酵素阻害剤：注射用ガベキサートメシル酸塩（注射用エフオーワイ 100）^{d)}

変化が認められた（含量低下）．*

- ・好中球エラスターゼ阻害剤：注射用シベレスタットナトリウム水和物（注射用エラスポール 100）^{d)}

※規格の範囲内

変化が認められた（含量低下及び pH 上昇）。*

・合成セファロスポリン製剤：注射用セファゾリンナトリウム水和物（セファメジン α 注射用 1g）^{d)}

※規格の範囲内

実施日：a) 1988 年 7 月, b) 2004 年 6 月（アミノフリード輸液, ペルジピン注射液 10mg, ラシックス注 100mg 及びハンプ注射用 1000 は同年 8 月, 1%プロポフォール注「マルイシ」は同年 11 月）,
c) 1998 年 7 月（ドパミン, ノルアドレナリン及びドブタミンは 1999 年 5 月, アムホテリシン B 及びジアゼパムは 2002 年）, d) 2011 年 10 月

「XIII-2 その他の関連資料のプレセデックス静注液 200 μg「ファイザー」の配合変化」の項参照のこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

プレセデックス静注液 200 μg「ファイザー」

コアリング防止のため, 針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

プレセデックス静注液 200 μg/50mL シリンジ「ファイザー」

「XIII-2 その他の関連資料の【操作方法】」の項参照のこと。

(2) 包装

プレセデックス静注液 200 μg「ファイザー」

2mL (200 μg) [5 バイアル]

プレセデックス静注液 200 μg/50mL シリンジ「ファイザー」

5 シリンジ

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

プレセデックス静注液 200 μg「ファイザー」

	バイアル	栓	キャップ
ガラスバイアル	ガラス(無色透明)	ゴム(フッ素樹脂コート)	アルミニウム

プレセデックス静注液 200 μg/50mL シリンジ「ファイザー」

	シリンジ*	ガスケット	トップキャップ
プレフィルドシリンジ	ポリプロピレン	ブチルゴム	ブチルゴム

※：薬液充填部分

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
- 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
- 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

(解説)

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

生後1ヵ月以上17歳未満の小児患者のMRI検査時の鎮静において必要に応じてプロポフォールと併用する本剤の安全性及び有効性を検討する国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験(C0801039試験)における安全性及び有効性の結果に基づいて、上記の効能又は効果を設定した。

注) プロポフォールは小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静の適応は有していない。

「V-5 臨床成績 (4) 1) 【小児】〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉」の項参照

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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〉

全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査に対する有効性及び安全性は確立されていない。

(解説)

〈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〉

全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管は、国内臨床試験において検討されておらず、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」の効能又は効果で推奨される処置又は検査をより明確にするための注意喚起として記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈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 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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、 $0.2\sim 1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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、 $0.2\sim 1.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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。

〈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 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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。

〈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 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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。

(解説)

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

生後 1 ヶ月以上 17 歳未満の小児患者の MRI 検査時の鎮静において必要に応じてプロポフォールと併用する本剤の安全性及び有効性を検討する国際共同第 III/IV 相試験 (C0801039 試験) における安全性及び有効性の結果に基づいて、上記の用法及び用量を設定した。

注) プロポフォールは小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静の適応は有していない。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5 (3) 用量反応探索試験」及び「V-5 (4) 1) 【小児】〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静・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〉

7.2 成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。[8.4 参照]

7.3 成人においては鎮静の維持開始速度は 0.4 μ g/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は 0.7 μ g/kg/時を超えないこと。海外臨床試験において、0.7 μ g/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

7.4 小児において投与速度を上げる場合、上昇幅 0.1 μ g/kg/時あたり 3～4 分あるいはそれ以上の時間で緩徐に調節すること。

7.5 小児においては初期負荷投与を行わないこと。海外臨床試験において、初期負荷投与を行った場合に、高血圧の発現率が増加することが報告されている。

7.6 本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が成人においては 120 時間（5 日間）、小児においては 24 時間（1 日間）を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

7.7 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。[8.4 参照]

（解説）

〈効能共通〉

7.1 本剤投与中は、常に患者の循環動態の変動に対する注意が必要である。また、人工呼吸離脱後あるいは非挿管下においては呼吸の変動に対する注意が必要である。したがって、集中治療室や手術室・処置室等、継続的な呼吸循環管理ができる環境で投与すること。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静・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〉

7.2 初期負荷投与中に、血漿中濃度が比較的高濃度になり、末梢性 α_{2B} 受容体刺激による血管収縮作用により一過性の血圧上昇が認められることがある。血圧上昇が危惧される患者及び血圧上昇によるリスクが考えられる患者の場合には、初期負荷投与速度の減速を考慮する必要がある。集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静においては、維持投与から開始することも可能である。

7.3 国内臨床試験においては、維持用量 0.2～0.7 μ g/kg/時の中間用量である 0.4 μ g/kg/時で維持投与を開始し、患者の状態に合わせて投与速度を増減することにより、適切な鎮静深度に調節投与することが可能であった。したがって、0.4 μ g/kg/時を目安に維持投与を開始すること。

海外における集中治療患者を対象とした 24 時間を超える長期投与試験において、本剤を維持速度 0.2～1.4 μ g/kg/時で投与したところ、心臓障害、精神障害及び呼吸器障害の有害事象発現率が用量依存的に増加することが認められたため、「維持速度は 0.7 μ g/kg/時を超えないこと。」と設定した。

海外長期投与試験(成人)において用量依存的に認められた主な有害事象

本剤投与速度(μg/kg/時)	0.7 以下	0.7 超 1.1 以下	1.1 超
評価症例数	95	78	71
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(発現率%)		
心臓障害	70 (73.7)	68 (87.2)	53 (74.6)
心房細動	2 (2.1)	3 (3.8)	6 (8.5)
精神障害	22 (23.2)	15 (19.2)	23 (32.4)
激越	5 (5.3)	6 (7.7)	10 (14.1)
不安	5 (5.3)	4 (5.1)	6 (8.5)
呼吸器, 胸郭及び縦隔の障害	21 (22.1)	22 (28.2)	24 (33.8)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.1)	2 (2.6)	6 (8.5)
呼吸不全	2 (2.1)	5 (6.4)	7 (9.9)

※用量依存的に認められた主な有害事象のみを記載しているため, 器官別大分類の集計数と有害事象の合計が異なる。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

- 7.4 小児において投与速度を上げる場合の調整方法の目安を, 臨床試験での規定を基に設定した。
- 7.5 小児に対して初期負荷投与を行った海外臨床試験において, 高血圧の発現率の増加が認められたことから, 小児での初期負荷投与は行わないこととした。
- 7.6 人工呼吸中, 離脱過程及び離脱後を通じて持続投与することが可能であり, 人工呼吸離脱前に本剤の投与を中止する必要はない。

成人では, 国内の長期投与試験(本剤投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間)における投与期間の分布が下表のとおりであった。また, 小児を対象とした国内試験(C0801017 試験)では, 24 時間を超えて治験薬が投与された被験者 7 例(24 時間以内に抜管された 4 例含む)のうち 6 例が 72 時間以内の投与であり, 72 時間を超える被験者は 1 例(87.5 時間)のみであった。このことから, 「本剤の持続投与期間が成人においては 120 時間(5 日間), 小児においては 24 時間(1 日間)を超える使用経験は少ないため, それを超えて鎮静が必要な場合には, 患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。」と設定した。

国内長期投与試験(成人)における投与期間

総症例数	投与期間平均値	120 時間[5 日]以上の投与症例数(率)
75 例	88.3 時間[3.7 日]	13 例(17.3%)

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

- 7.7 初期負荷投与中に, 血漿中濃度が比較的高濃度になり, 末梢性 α_{2B} 受容体刺激による血管収縮作用により一過性の血圧上昇が認められることがある。血圧上昇が危惧される患者及び血圧上昇によるリスクが考えられる患者の場合には, 初期負荷投与速度の減速を考慮する必要がある。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

【成人】

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

2009年4月より前の承認であるため、該当しない

<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>

国内での承認申請に用いた第Ⅲ相試験

(「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」を効能又は効果とする承認申請時に追加した試験)

フェーズ	試験	目的	試験デザイン	対象	主要評価項目	実施国
第Ⅲ相 評価資料	モニタリング監視下での非挿管手術時及び非挿管処置時の鎮静におけるデクスメトミジンの有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験(DEX-301試験)	局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時の鎮静における有効性及び安全性の検討	無作為化プラセボ対照二重盲検多施設	局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での非挿管手術・処置患者(162例)	治験薬投与中にOAA/Sスコア ^{a)} ≤ 4に到達及び維持するためにプロポフォルの追加投与を必要としなかった症例の割合	日本
	モニタリング監視下での硬膜外麻酔又は脊髄くも膜下麻酔による非挿管手術時の鎮静におけるデクスメトミジンの有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験(DEX-303試験)	硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時の鎮静における有効性及び安全性の検討	無作為化プラセボ対照二重盲検多施設	硬膜外・脊髄くも膜下麻酔での非挿管手術患者(119例)	治験薬投与中にOAA/Sスコア ^{a)} ≤ 4に到達及び維持するためにプロポフォルの追加投与を必要としなかった症例の割合	日本
第Ⅲ相 参考資料	モニタリング監視下での非挿管手術時及び非挿管処置時の鎮静におけるデクスメトミジンの有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験(2005-005試験)	局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時の鎮静における有効性及び安全性の検討	無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験	局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での非挿管手術・処置患者(326例)	治験薬投与中にOAA/Sスコア ^{a)} ≤ 4に到達及び維持するためにミダゾラムを必要としなかった症例の割合	米国

a) OAA/Sスコア: Observer's Assessment of Alertness/Sedation スコア

【小児】

＜集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静＞

国内での承認申請に用いた第Ⅰ～Ⅲ相試験

(小児における用法及び用量承認申請時に追加した試験)

フェーズ	試験	目的	試験デザイン	対象	主要評価項目	実施国
第Ⅲ相 評価資料	小児集中治療下におけるデクスメトミジンの有効性、安全性及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試験)	小児集中治療下での鎮静における有効性、安全性及び薬物動態の検討	非盲検 単一群 多施設	人工呼吸管理を行い、鎮静を必要とする修正在胎45週以上17歳未満の小児患者(63例)	挿管中にレスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要としなかった症例の割合	日本
第Ⅰ相 参考資料	小児患者を対象としたデクスメトミジンの薬物動態及び薬力学を検討する第Ⅰ相、非盲検、多施設共同試験(W98-266試験)	小児単回静脈内投与時の薬物動態、薬力学及び安全性の検討	非盲検 無投与対照 多施設	麻酔を必要とする手術及び監視下で入院している2歳以上12歳未満の小児患者(36例)	薬物動態:AUC, C _{max} 等 薬力学:鎮静スケール、投与開始1時間までのバイタルサイン	カナダ, 南アフリカ
	心臓手術後の乳幼児を対象としたデクスメトミジンの薬物動態、フェーマコゲノミクス及び薬力学的作用試験(CHOP試験)	乳幼児心臓手術後の初期負荷投与及び維持投与時の薬物動態及び薬力学の検討	非盲検 用量漸増 単施設	心臓手術後の1ヵ月以上24ヵ月以下の乳幼児患者(38例)	薬物動態:AUC, C _{max} 等 薬力学:バイタルサイン等、BIS ^{a)} やUMSS ^{b)} を用いた鎮静レベル	米国
第Ⅱ相 参考資料	2歳以上17歳未満の小児を対象とした、デクスメトミジンの薬物動態学及び薬力学的作用プロファイルを評価する第Ⅱ相、非盲検、用量漸増、多施設共同試験(DEX-08-01試験)	小児集中治療下での初期負荷投与及び維持投与時の薬物動態及び薬力学の検討	非盲検 用量漸増 多施設	人工呼吸管理が行われている2歳以上17歳未満の小児患者(59例)	薬物動態:AUC, C _{max} 等 薬力学:鎮静レベル評価(RSS ^{c)} , RASS ^{d)})	米国, グアテマラ
	12ヵ月以上24ヵ月未満の小児患者を対象とした第Ⅱ相、無作為化、非盲検、単施設、薬物動態及び薬力学的作用試験(DEX-11-01試験)	小児集中治療下での初期負荷投与及び維持投与時の薬物動態及び薬力学の検討	非盲検 無作為化 単施設	人工呼吸管理が行われている12ヵ月以上24ヵ月未満の小児患者(5例)	薬物動態:AUC, C _{max} 等 薬力学:レスキュー鎮静薬(ミダゾラムあるいはフェンタニル)使用の有無、UMSS ^{b)} を用いた鎮静レベル等	米国
第Ⅱ／Ⅲ相 参考資料	修正在胎28週以上44週以下の新生児を対象としたデクスメトミジンの安全性、有効性及び薬物動態を検討する第Ⅱ／Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験(DEX-09-08試験)	新生児集中治療下での初期負荷投与及び維持投与時の有効性、安全性及び薬物動態の検討	非盲検 用量漸増 多施設	人工呼吸管理が行われている修正在胎28週以上44週以下の新生児患者(36例)	レスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要とした症例の割合	米国, グアテマラ
	修正在胎28週以上36週未満の早産新生児におけるデクスメトミジンの安全性及び有効性を検討する第Ⅱ／Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験(DEX-11-06試験)	早産新生児における安全性及び有効性の検討	非盲検 多施設	人工呼吸管理が行われている修正在胎28週以上36週未満の早産新生児患者(6例)	レスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要とした症例の割合	米国
第Ⅲ相 参考資料	集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われている小児患者を対象としたデクスメトミジンの有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、用量比較、多施設共同試験(DEX-08-05試験)	小児集中治療下での初期負荷投与及び維持投与時の有効性及び安全性の検討	二重盲検 無作為化 用量比較 多施設	人工呼吸管理が行われている1ヵ月以上17歳未満の小児患者(175例)	レスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要としなかった症例の割合	米国, カナダ

a) BIS: Bispectral Index Scale, b) UMSS: University of Michigan Sedation Scale

c) RSS: Ramsay 鎮静スコア (Ramsay Sedation Score), d) RASS: Richmond Agitation Sedation Scale

＜小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静＞

国内での承認申請に用いた第Ⅲ／Ⅳ相、第Ⅳ相試験

フェーズ	試験	目的	試験 デザイン	対象	主要評価項目	実施国
第Ⅲ／Ⅳ相 評価資料	MRI検査を実施する生後1ヵ月以上17歳未満の小児患者のMRI検査時の鎮静に対して、必要に応じてプロポフォールを併用するデクスメデトミジンの安全性及び有効性を検討する無作為化、二重盲検、用量範囲設定試験 (C0801039試験)	小児患者のMRI検査時の処置時鎮静における安全性及び有効性の検討	無作為化 二重盲検 用量範囲 設定 多施設	生後1ヵ月以上17歳未満のMRIを受ける小児患者 [122例(日本人34例)]	MRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合	米国, 日本
第Ⅳ相 参考資料	処置時の鎮静を受ける小児患者にデクスメデトミジンを投与したときの安全性を評価する多施設共同、非盲検試験 (DEX-10-16試験)	鎮静を必要とする処置を受ける小児患者における安全性の評価	非盲検 多施設	修正在胎28週以上17歳未満の鎮静を必要とする処置を受ける小児患者 (90例)	試験治療下で認められた有害事象	米国

(2) 臨床薬理試験

【成人】

1) 忍容性試験（単回及び持続静注試験）^{8),9)}

米国において、健康被験者を対象として、デクスメデトミジンの安全な最高血漿中濃度を検討する第 I 相単施設オープン試験を実施した。デクスメデトミジンは、肝除去率が高いため、肝血流量を規定する心拍出量が薬物動態学的パラメータに影響を及ぼすことが考えられた。したがって、本試験では、デクスメデトミジン薬物動態に及ぼす心拍出量及びその他の循環パラメータの影響について検討した。また、鎮痛、鎮静作用、記憶力及び高用量での忍容性・安全性についても検定した。デクスメデトミジンの投与は、目標血漿中濃度が 0.5, 0.8, 1.25, 2.0, 3.2, 5.0, 8.0ng/mL になる様に投与速度を調節した（約 40 分の間隔で次の目標血漿中濃度に達する様に漸増した）。急速静注時の血圧上昇の発現を避けるため、注入速度は 12 μ g/kg/時 (0.2 μ g/kg/分) を上回らないこととした。

臨床治療用量範囲 (<1.2ng/mL) では、デクスメデトミジンのクリアランスは約 35~40L/hr と予測された。これは 12%の変動範囲で、臨床的には問題とされないと考えられた。

デクスメデトミジン投与による CVP（中心静脈圧）、PAP（肺動脈圧）、PAWP（肺動脈楔入圧）の変動はみられたが、呼吸数の抑制はみられなかった。血漿中濃度 2ng/mL 以上で循環動態に対する影響（徐脈及び心・リズム障害等の迷走神経反射）が認められた。

CPT（氷冷水刺激試験）による用量依存的な鎮痛作用がみられた。

デクスメデトミジンは CPT（氷冷水刺激試験）における血行動態の変動とカテコールアミン産生反応を抑制した。

試験治療下で発現頻度の高い副作用は、嘔気 50%（5/10 例）、徐脈 40%（4/10 例）であった。試験期間中、デクスメデトミジン投与と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

2) 第 I 相試験^{10),11)}

「V-5 臨床成績 (3) 用量反応探索試験【成人】1)第 I 相試験」の項参照

注)本剤の国内で承認された成人の用法及び用量は以下の通りである。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

〈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 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)。

[〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静のみ〉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。

【小児】

<参考>

薬力学的作用を検討した第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験

・ 第Ⅰ相試験（外国人データ，CHOP 試験，参考資料）¹²⁾

心臓手術後の1ヵ月以上24ヵ月以下の乳幼児患者38例を対象に、抜管前及び抜管中を含む24時間のデクスメドミジンの薬力学的作用を検討した。デクスメドミジンは低用量（初期負荷投与0.35µg/kg 10分間＋維持投与0.25µg/kg/時）、中用量（初期負荷投与0.7µg/kg 10分間＋維持投与0.5µg/kg/時）、高用量（初期負荷投与1.0µg/kg 10分間＋維持投与0.75µg/kg/時）を投与した。

その結果、いずれの用量でも投与前から投与開始2時間後で患者は主に深い鎮静（UMSS*3～4）を示し、投与開始4時間後から投与終了まで主に中等度の鎮静（UMSS1～3）が認められた。

血漿中デクスメドミジン濃度とUMSSでは低用量の維持投与開始30分後、中用量の維持投与終了8時間後、高用量の維持投与終了30～15分前及び維持投与終了60分後で相関関係が認められた。

ほとんどの時点において、血漿中デクスメドミジン濃度と鎮静レベルあるいはクリアランスと鎮静レベルに相関は認められなかった。

最も多く認められた有害事象は、高血糖及び高血圧であった。高血糖の発現頻度は、低用量83.3%（10/12例）、中用量100.0%（12/12例）、高用量50.0%（7/14例）であり、高血圧では、それぞれ低用量66.7%（8/12例）、中用量58.3%（7/12例）、高用量71.4%（10/14例）であった。低用量で出血による死亡例が1例認められたが、治験薬との関連なしと判断された。重篤な副作用は、高用量で低血圧及び鎮静の各1例が認められ、いずれも投与中止後に回復した。

*UMSS : University of Michigan Sedation Scale

University of Michigan Sedation Scale (UMSS)

0	Awake/Alert
1	Minimally sedated: tired/sleepy, appropriate response to verbal conversation and/or sounds
2	Moderately sedated: somnolent/sleeping, easily aroused with light tactile stimulation
3	Deeply sedated: deep sleep, arousable only with significant physical stimulation
4	Unarousable

Malviya S et al: Br J Anaesth 88: 241-245,2002

注) 本剤の国内で承認された小児の用法及び用量は以下の通りである。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

通常、6歳以上の小児には、デクスメドミジンを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、デクスメドミジンを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。

・ 第Ⅱ相試験（外国人データ，DEX-08-01 試験，参考資料）¹³⁾

人工呼吸管理が行われている2歳以上17歳未満の小児患者59例を対象にデクスメデトミジンの静脈内初期負荷投与及びそれに続く静脈内維持投与をしたときの薬力学的作用を検討した。

デクスメデトミジンは年齢層Ⅰ（2歳以上6歳未満），年齢層Ⅱ（6歳以上17歳未満）に対し，用量1（初期負荷投与0.25 μ g/kg 10分間＋維持投与0.2 μ g/kg/時），用量2（初期負荷投与0.5 μ g/kg 10分間＋維持投与0.4 μ g/kg/時），用量3（初期負荷投与1.0 μ g/kg 10分間＋維持投与0.7 μ g/kg/時），用量4（初期負荷投与1.0 μ g/kg 10分間＋維持投与2.0 μ g/kg/時）を投与した。

その結果，全般的な鎮静レベルは，年齢層Ⅱの用量4が他よりも高かった。レスキュー鎮静薬（ミダゾラム）及びレスキュー鎮痛薬（フェンタニル）が追加投与された患者でも同様であった。

レスキュー鎮静薬及びレスキュー鎮痛薬が投与された被験者の割合及びレスキュー薬の投与量に用量間の統計的有意差はなかった（それぞれCochran-Mantel-Haensze検定，Wilcoxon検定）。

年齢層Ⅰ及び年齢層Ⅱの副作用は，用量3（3/15例）と用量4（8/14例）で認められ，その内訳は徐脈（3例），低血圧（1例），鎮静（3例），高血圧（6例）及び悪寒（1例）であった。

本試験では，デクスメデトミジン投与と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

注）本剤の国内で承認された小児の用法及び用量は以下の通りである。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

通常，6歳以上の小児には，デクスメデトミジンを0.2 μ g/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 μ g/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0.2 μ g/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 μ g/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。

(3) 用量反応探索試験

【成人】

1) 第 I 相試験^{10), 11)}

健康成人における持続注入時の薬物動態及び鎮静に関する用量反応性の検討

デクスメドミジンの持続注入（初期負荷＋維持）による薬物動態，薬力学的作用，用量反応性及び安全性を検討し，さらに人種間の類似性を検討する確認する目的でオランダにおいて欧米人・健康被験者 73 例，ハワイにおいてハワイ在住日本人健康被験者 76 例を対象に，第 I 相臨床試験を実施した。

試験の構成と投与方法

24 時間持続注入		
目標血漿中濃度	10 分初期負荷	≦24 時間 維持
0.30ng/mL 群	3.00μg/kg/時	0.168μg/kg/時
0.60ng/mL 群	6.00μg/kg/時	0.337μg/kg/時
目標血漿中濃度	35 分初期負荷	≦24 時間 維持
1.25ng/mL 群	3.70μg/kg/時	0.700μg/kg/時

欧米人については鎮静作用に明確な用量反応性が認められ，目標血漿中濃度 3 用量（0.3，0.6，1.25ng/mL）で安全かつ目標とする鎮静レベルの維持が可能であることが明らかとなった。

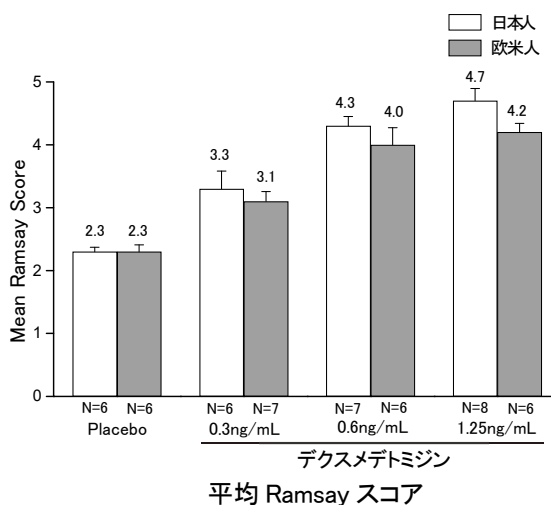
また，日本人についても，欧米人で得られた成績と同様の用量反応性が認められた。したがって，日本人においても，目標血漿中濃度 0.3～1.25ng/mL で安全かつ目標とする鎮静レベルを維持することができると考えられた。

したがって，第 II 相臨床試験での患者における至適用法及び用量の検討は，目標血漿中濃度を 0.3～1.25ng/mL に調節することを目標とした。

a. 鎮静作用

投与開始後 24 時間までの平均 Ramsay スコアを比較

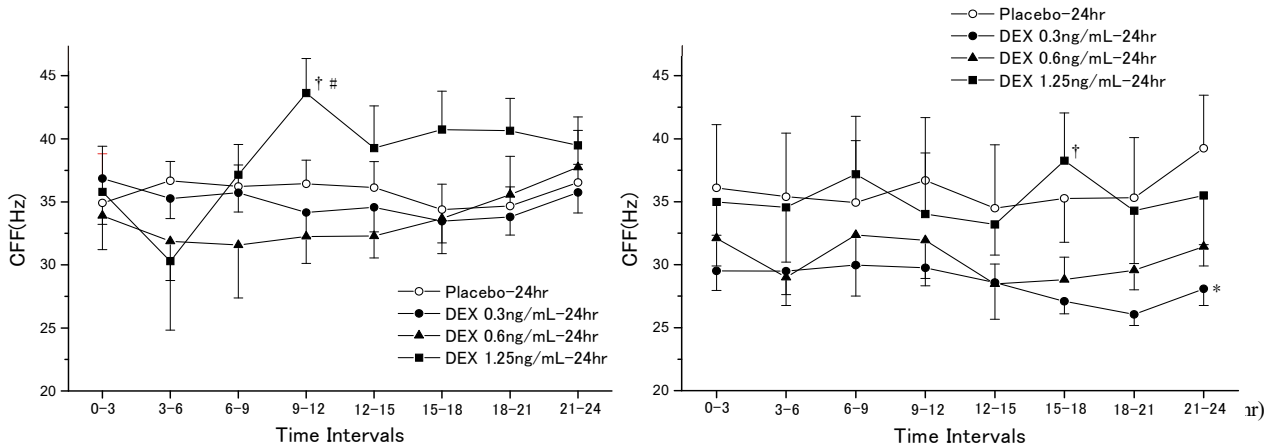
デクスメドミジン又はプラセボ投与開始後 24 時間までの平均 Ramsay スコアを比較したところ，プラセボ群及びデクスメドミジン 0.3～1.25ng/mL 群で鎮静作用の用量反応性が認められ，日本人及び欧米人の間に意義のある差は認められなかった。



b. 覚醒が容易であること

24 時間までの CFF スコアの推移

日本人及び欧米人において 24 時間までの各投与群における CFF スコア（平均値）の推移を示した。日本人及び欧米人ともに投与開始後 24 時間まで、デクスメデトミジンすべての投与群とプラセボ群の CFF スコアは同様で、治験薬投与中、鎮静していても容易に覚醒し、被験者の見当識は維持され CFF 試験を完了できることが示唆された。



*: $p < 0.05$, プラセボ群に対して統計学的有意差あり
†: $p < 0.05$, デクスメデトミジン (0.3ng/mL) 群に対して統計学的有意差あり
#: $p < 0.05$, デクスメデトミジン (0.6ng/mL) 群に対して統計学的有意差あり
平均値 \pm S.E. (N=6~7) (pairwise 比較)

平均 CFF*スコアの推移

※Critical Flicker Fusion Threshold (CFF)

デクスメデトミジン投与中に被験者に点滅速度が速くなっていく光源の点滅を見せ、点滅が確認できなくなる閾値(点滅光源の振動数 Hz)を測定することにより、被験者の覚醒の容易さ及び認識力を評価する検査。

c. 安全性

欧米人

試験治療下でデクスメデトミジン群の副作用の発現は、傾眠 33/55 例、口内乾燥 21/55 例、頭痛 21/55 例であった。発現頻度と種類について、明らかな用量相関性及び持続注入時間による相違は認められなかった。

デクスメデトミジン投与と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

日本人

試験治療下でデクスメデトミジン群の副作用の発現は、徐脈 24/58 例、口内乾燥 16/58 例、頭痛 16/58 例、低血圧 12/58 例、嘔気 10/58 例であった。発現頻度と種類について、明らかな用量相関性及び持続注入時間による相違は認められなかった。

デクスメデトミジン 1.25ng/mL 24 時間投与群の 1 例で、投与開始後 18 時間に、重篤な副作用として痙攣発作が認められた。投与を中止し、治療により症状は回復した。

デクスメデトミジン投与と関連がある死亡は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された成人の用法及び用量は以下の通りである。

(集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静)

(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 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)。

[〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静のみ〉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) 第II相試験（欧州単施設試験）¹⁴⁾

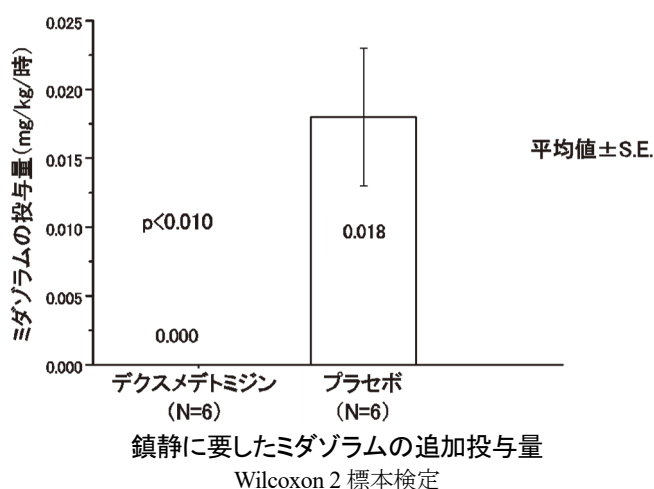
ICUでの鎮静・鎮痛を目的とした、有効性、至適持続投与速度の調節、安全性の検討

オランダにて、集中治療での鎮静及び鎮痛を目的とした第II相臨床試験を実施した。本試験は、健康人を対象に鎮静作用及び用量反応性を検討した第I相試験成績に基づいて設定した至適投与量・投与方法が、適応症とする集中治療における鎮静及び鎮痛を目的とした患者においても有効で、かつ安全であるかを検討するために実施された。デクスメトミジンの投与は、 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で10分間初期負荷投与を行った後、 $0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で維持投与を開始し、鎮静レベルに合わせて $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で調節した。

a. 鎮静作用

i) ミダゾラムの追加投与量（主要有効性評価項目）

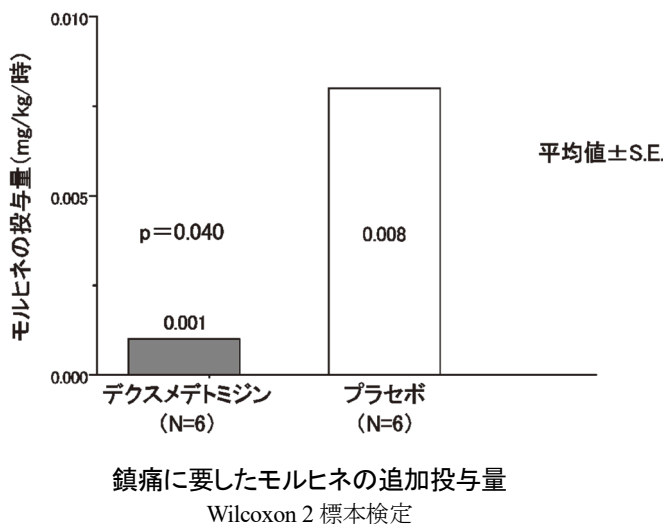
デクスメトミジン群の全例で十分な鎮静が得られ、全例ともミダゾラムの追加投与を必要としなかった。これに対して、プラセボ群では、6例中5例（83%）でミダゾラムの投与が必要となり、プラセボ群でのミダゾラム投与量がデクスメトミジン投与群よりも有意に多かった（ $p<0.010$ ）。



b. 鎮痛薬節減効果

i) モルヒネの追加投与量

デクスメトミジン群の6例中1例（2日目のみ）にモルヒネの追加投与が必要となったのに対し、プラセボ群では6例中5例（1日目）で必要となった。プラセボ群でのモルヒネ投与量がデクスメトミジン投与群よりも有意に多かった（ $p=0.040$ ）。



c. 安全性

試験治療下でデクスメトミジン群の副作用の発現は、疼痛 10/18 例、口渴 9/18 例、傾眠 6/18 例であった。試験治療下でデクスメトミジン投与と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された成人の用法及び用量は以下の通りである。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

〈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)。

[〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静のみ〉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。

【小児】

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

該当資料なし

〈参考〉

小児に対する用法及び用量は、集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎 45 週以上 17 歳未満の患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(C0801017 試験)の結果に基づき、「通常、6 歳以上の小児には、デクスメトミジンを 0.2 μ g/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 μ g/kg/時の範囲で持続注入する。通常、修正在胎 45 週以上 6 歳未満の小児には、デクスメトミジンを 0.2 μ g/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 μ g/kg/時の範囲で持続注入する。」と設定した。本試験において、小児の投与終了 1~2 時間前(もしくは漸減開始直前)の平均血漿中デクスメトミジン濃度が、成人での安全かつ目標とする鎮静レベルを維持できることが示唆されている目標血漿中濃度である 0.3~1.25ng/mL の範囲内であり、また有効性、安全性及び忍容性が認められた。

「V-5 (4) 1) 【小児】」及び「VII-10 (3) 1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静を必要とする小児患者」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【成人】

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

① 海外第Ⅲ相試験, 国内第Ⅱ／Ⅲ相ブリッジング試験 (欧米, 国内多施設共同試験)¹⁵⁾⁻¹⁷⁾

第Ⅰ相試験において, 本剤の鎮静作用(Ramsay 鎮静スコア及びVAS 鎮静スコア)及び薬物動態は, 日本人と欧米人で同様であることが確認された。

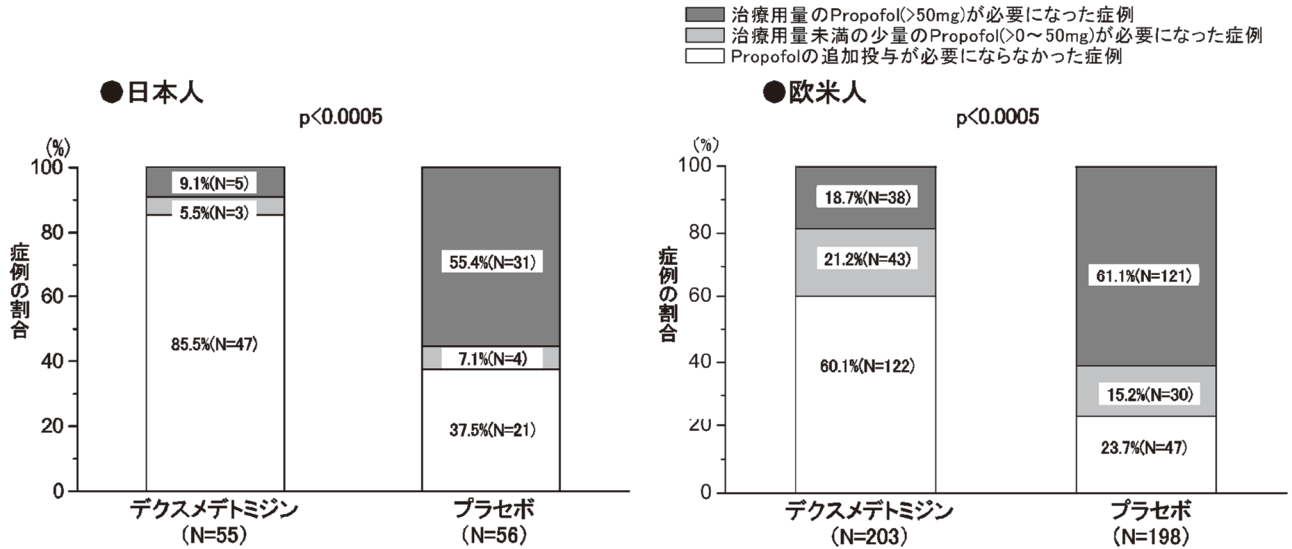
欧米人を対象とした海外臨床データを日本人の患者へ外挿するに当たっての妥当性を検討する試験として, 術後集中治療室に収容された日本人患者(111例)を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相プラセボ対照二重盲検ブリッジング試験¹⁷⁾を実施した。本ブリッジング試験は, 先に実施された海外における第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験の治験実施計画書に基づき, 実施条件を可能な限り合わせ, プロポフォール及びモルヒネの追加投与の有無と追加投与量を有効性評価項目として実施した。胸部又は上腹部手術後, 集中治療室に収容され, 挿管 (人工呼吸管理) が必要となる症例を対象とした(海外第Ⅲ相試験では胸部・頭部・頸部・腹部・その他の手術後症例を対象とした)。用法及び用量は, 第Ⅱ相試験で有効性と安全性が示された用法及び用量 (6 μ g/kg/時 10 分間の初期負荷投与後, 鎮静レベルに合わせて 0.2~0.7 μ g/kg/時で維持投与, 投与時間は最長 24 時間) で静脈内へ持続注入を行った。

海外第Ⅲ相試験成績と国内第Ⅱ／Ⅲ相ブリッジング試験成績を比較検討した。

a. 鎮静作用

i) 挿管中の鎮静に要したプロポフォールの追加投与量別の頻度分布 (主要有効性評価項目)

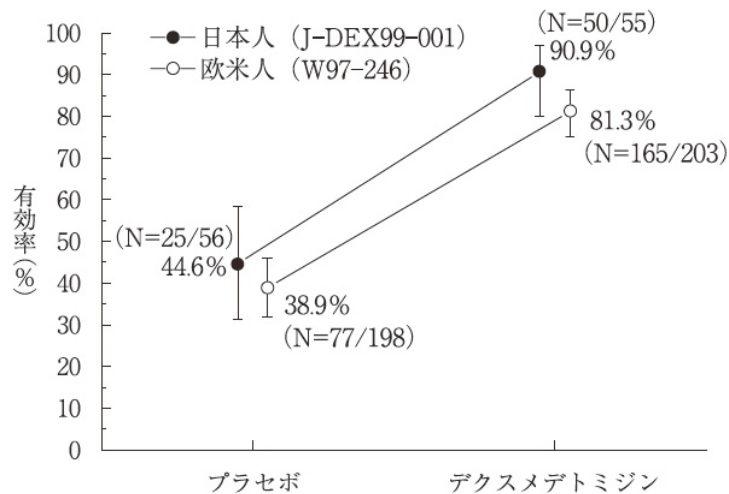
日本人において、鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメドミジン投与群では90.9% (55例中50例)、プラセボ群では44.6% (56例中25例) となり、デクスメドミジン投与群で有意に高かった ($p < 0.0005$)。本試験成績は、欧米人における成績と類似していた¹⁵⁾。



挿管中の鎮静に要したプロポフォールの追加投与量別の頻度分布

施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (scores=MODRIDIT)

「治療用量のプロポフォール追加投与がなかった症例の割合」についてのデクスメドミジン群とプラセボ群間の比較



日本人と欧米人の鎮静作用の類似性の検討(有効率及び95%信頼区間)

「有効率(%) : 治療用量のプロポフォール追加投与がなかった症例の割合」

挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験(J-DEX-99-001) ¹⁷⁾		
	デクスメトミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)	検定 (p 値)
プロポフォール			
0mg	47(85.5%)	21(37.5%)	< 0.0005 ^{a)}
>0mg~50mg	3(5.5%)	4(7.1%)	
>50mg	5(9.1%)	31(55.4%)	
モルヒネ			
なし	48(87.3%)	42(75.0%)	0.032 ^{b)}
あり	7(12.7%)	14(25.0%)	

挿管中の追加投与	海外 PhaseⅢ試験(W97-246) ¹⁷⁾		
	デクスメトミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)	検定 (p 値)
プロポフォール			
0mg	122(60.1%)	47(23.7%)	< 0.0005 ^{a)}
>0mg~50mg	43(21.2%)	30(15.2%)	
>50mg	38(18.7%)	121(61.1%)	
モルヒネ			
なし	93(45.8%)	48(24.2%)	< 0.001 ^{b)}
あり	110(54.2%)	150(75.8%)	

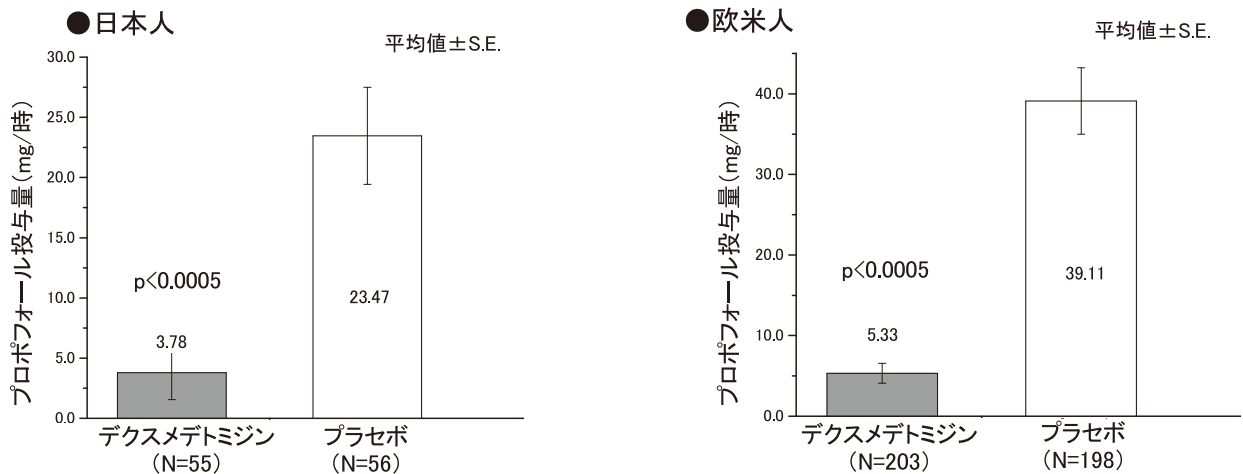
a) 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定(scores=MODRIDIT)

b) 施設で調整した Mantel-Haenszel 検定(scores=MODRIDIT)

ii) 治験薬投与中の鎮静に要したプロポフォール追加投与量

日本人では、治験薬投与中に必要となったプロポフォールの追加投与量 (mg/時) は、プラセボ群で平均値±S.E. : 23.47±4.03mg/時、中央値 : 12.0mg/時、デクスメトミジン投与群で平均値±S.E. : 3.78±2.22mg/時、中央値 : 0.0mg/時となり、デクスメトミジン投与群が有意に少なかった (p<0.0005)。

欧米人においても同様の成績が認められた。

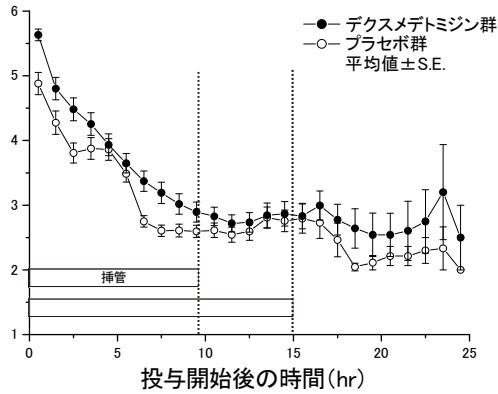


治験薬投与中の鎮静に要したプロポフォール追加投与量 (mg/時)
施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (scores=MODRIDIT)

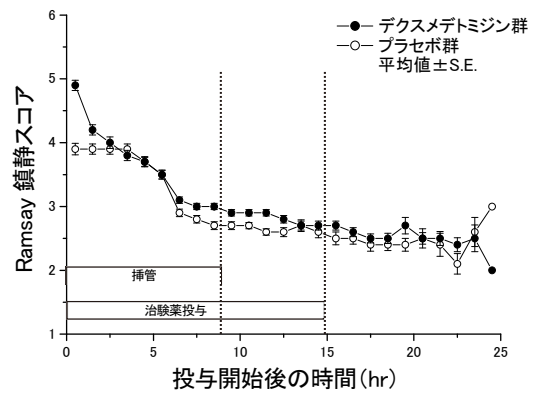
iii) 治験薬投与中の平均 Ramsay スコアの推移

日本人, 欧米人ともにデクスメトミジン投与群における平均 Ramsay 鎮静スコアの推移は同様であり, 本邦と海外の集中治療における管理下で, デクスメトミジンを患者の状態に合わせて調節投与した場合に得られる鎮静深度の推移は日本人と欧米人で同様であることが示された。

●日本人



●欧米人



治験薬投与中の平均 Ramsay スコアの推移

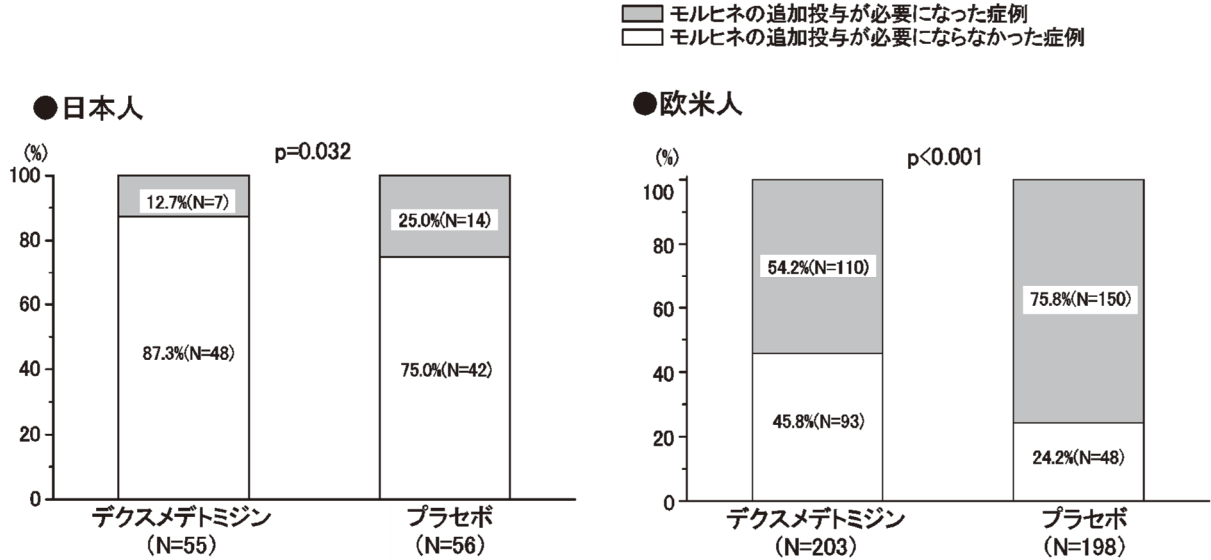
Ramsay 鎮静スコア

スコア	鎮静状態
1	不安そうである, イライラしている, 落ち着きがない
2	協力的, 静穏, 見当識がある
3	言葉による指示に反応
4	眉間への軽い叩打に反応
5	眉間への軽い叩打に緩慢に反応
6	眉間への軽い叩打に対しても反応せず

b. 鎮痛薬節減作用

i) 挿管中の鎮痛に要したモルヒネ追加投与の有無別の頻度分布

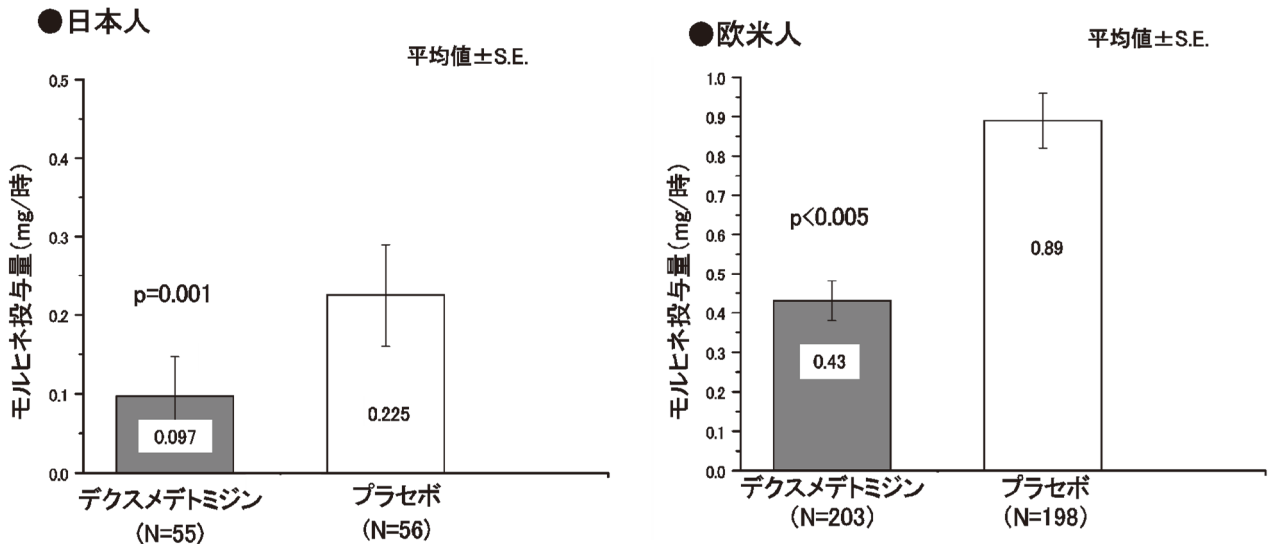
日本人において、挿管中にモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメデトミジン群で87.3% (55例中48例)、プラセボ投与群では75.0% (56例中42例) となり、デクスメデトミジン投与群で有意に高かった (p=0.032)。



挿管中の鎮痛に要したモルヒネ追加投与の有無別の頻度分布
 施設で調整した Mantel-Haenszel 検定 (scores=MODRIDIT)

ii) 治験薬投与中の鎮痛に要したモルヒネ追加投与量

日本人において、治験薬投与中に必要となったモルヒネの追加投与量 (mg/時) は、プラセボ群 (平均値±S.E. : 0.225±0.065mg/時, 中央値:0.0mg/時) に比べ、デクスメデトミジン投与群 (平均値±S.E. : 0.097±0.050mg/時, 中央値:0.0mg/時) で有意に少なかった (p=0.001)。



治験薬投与中の鎮痛に要したモルヒネ投与量(mg/時)
 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (scores=MODRIDIT)

c. 呼吸機能への影響

i) 呼吸数

日本人において、治験薬投与中及び投与終了後にかけて、呼吸数は1時点(投与開始9時間後)を除いて、デクスメデトミジン群とプラセボ群間に有意差を認めなかった(Wilcoxon 2 標本検定)。

抜管後は両群ともに、自発呼吸の回復に伴う呼吸数の上昇が認められた。

ii) 動脈血酸素飽和度 (SpO₂)

日本人において、治験薬投与中及び投与終了後にかけて、SpO₂は1時点(投与開始後21～24時間)を除いて、デクスメデトミジン群とプラセボ群間に有意差を認めなかった(Wilcoxon 2 標本検定)。

d. 安全性

一般的な副作用の種類は日本人と欧米人で類似しており、日本人でのみ高頻度にみられ、注意を要する有害事象・重篤な有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験：

試験治療下で発現した副作用の発現率は、Part I のデクスメデトミジン群で55%(51/92 例)、Part II のデクスメデトミジン群で50% (102/203 例)、プラセボ群で35% (69/198 例)であった。

デクスメデトミジン投与と関連がある死亡は認められなかった。重篤な副作用はPart I で4例(低血圧・上室性頻拍、心停止、錯乱・肺炎・低酸素症、急性腎不全の各1例)に認められ、いずれも治験薬投与の中止を認めなかった。Part II では11例(肺水腫、出血NOS、低血圧、心停止、肺炎・無尿・低血圧・再挿管及び再人工呼吸管理・呼吸障害、肺炎、低血圧、徐脈・心停止、低血圧・頻脈、心筋虚血、嘔気)の各1例)に認められ、肺水腫、出血NOS、低血圧、心停止の4例で治験薬の投与は中止された。

国内第Ⅱ／Ⅲ相ブリッジング試験：

試験治療下で発現した副作用の発現率は、Part I のデクスメデトミジン群で39%(12/31 例)、Part II のデクスメデトミジン群で35% (19/55 例)、プラセボ群で20% (11/56 例)であった。Part I と part II を併せた副作用発現率は36.0% (31/86 例)で、主な副作用は低血圧11例(12.8%)、高血圧9例(10.5%)、嘔気4例(4.7%)であった。

デクスメデトミジン投与と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された成人の用法及び用量は以下の通りである。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

〈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)。

[〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静のみ〉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海外第ⅢB 相試験（米国多施設共同試験）¹⁸⁾

ICUにおけるデクスメドミジンの有効性、安全性についてのプロポフォールとの比較検討

米国及びカナダにて、多施設共同第ⅢB 相プロポフォール対照臨床試験を実施した。本試験では、デクスメドミジン群とプロポフォールによる標準的な管理を行った群とを比較検討した。デクスメドミジン投与群では、手術室にて胸骨閉鎖終了時に $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 20 分間の初期負荷投与を開始し、続いて $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で維持投与を行い、鎮静レベルに合わせて $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で投与速度を調節した。

a. 鎮静作用

i) 挿管中の平均 Ramsay スコア（主要有効性評価項目）

両群の鎮静レベルを比較するため、挿管中の平均 Ramsay スコアを算出したところ、デクスメドミジン群で 4.5 ± 0.07 、プロポフォール群で 4.7 ± 0.07 と、両群間に有意差は認められず ($p=0.259$)、両群とも同様の鎮静深度を維持できた。

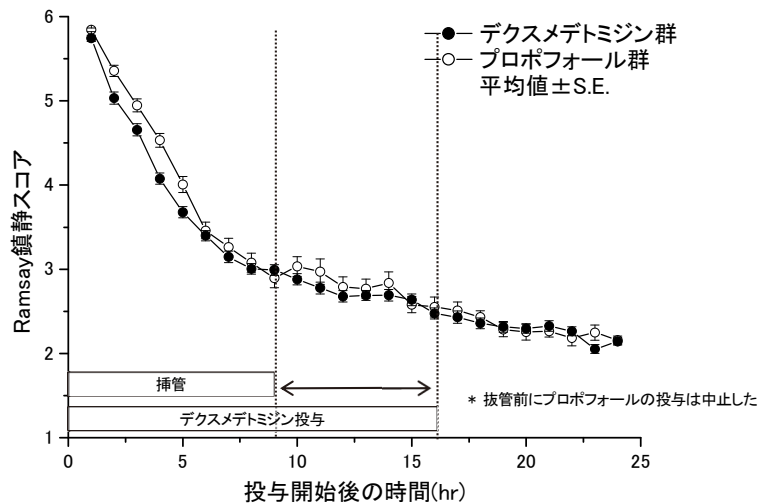
挿管中は平均 Ramsay スコアが 3 以上の場合は適切な鎮静が得られていると判定し、平均 Ramsay スコアが 1 又は 2 の場合は鎮静不十分と判定した。挿管中、両群とも 1 例を除く全例で適切な鎮静が得られた。

挿管中の平均 Ramsay 鎮静スコア (Ramsay スコアの AUC を挿管時間で除した値)

	デクスメドミジン群 (N=148)	プロポフォール群 (N=147)	検定(p 値)
平均値 ± S.E.	4.5 ± 0.07	4.7 ± 0.07	0.259
適切な鎮静が得られた症例	147 (99%)	146 (99%)	>0.999

Ramsay=1 or 2: 鎮静不十分, Ramsay=3, 4, 5, or 6: 適切な鎮静

(χ^2 検定)



試験期間中の平均 Ramsay スコアの推移

b. 鎮痛薬節減作用

i) モルヒネの追加投与が不要であった症例の割合

モルヒネの追加投与が不要であった症例の割合について、「挿管中」「抜管から抜管後 6 時間まで」「治験薬投与開始から抜管後 6 時間まで」に分類して検討した。

挿管中モルヒネの追加投与が不要であった症例の割合は、デクスメドミジン群で 72% (144 例中 104 例)、プロポフォール群で 37% (145 例中 54 例) と、デクスメドミジン投与群で有意に高かった ($p < 0.001$)。「抜管から抜管後 6 時間まで」及び「治験薬投与開始から抜管後 6 時間まで」においても同様に、モルヒネの追加投与が不要であった症例の割合はデクスメドミジン群で有意に高かった (いずれも $p < 0.001$)。

モルヒネの追加投与が不要であった症例の割合

	デクスメドミジン群	プロポフォール群	検定 (p 値)
挿管中(投与開始～抜管まで)	N=144	N=145	<0.001
	104 (72%)	54 (37%)	
抜管から抜管後 6 時間まで	N=132	N=141	<0.001
	91 (69%)	34 (24%)	
治験薬投与開始から抜管後 6 時間まで	N=132	N=141	<0.001
	66 (50%)	17 (12%)	

(Fisher の直接確率法)

c. 安全性

試験治療下で発現した副作用の発現率は、デクスメドミジン群で 34%(51/148 例)、プロポフォール群で 16% (24/147 例) であった。最も頻度が高かった副作用は、両群ともに低血圧でそれぞれ 14% (20/148 例)、5% (8/147 例) であった。

治験薬と関連がある死亡は両群ともに認められなかった。

重篤な副作用はデクスメドミジン群で 10 例認められ、そのうち 3 例 (低血圧・徐脈, 低血圧・心不全・心室細動, 出血の各 1 例) は投与中止し, 2 例(低血圧, 低血圧・血液量減少の各 1 例)は減量し, 5 例(心筋梗塞, 頻脈・激越・錯乱, 激越・錯乱, 心房細動, 失神・胸痛の各 1 例)は治験薬を継続した。プロポフォール群の 1 例(無呼吸・徐脈・昏迷)は治験薬を継続した。

注) 本剤の国内で承認された成人の用法及び用量は以下の通りである。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

〈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, デクスメドミジンを $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する (維持投与)。

[〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静のみ〉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。

<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>

① 国内第Ⅲ相局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験（国内多施設共同試験）¹⁹⁾

局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時の鎮静におけるデクスメトミジンの有効性と安全性を検討することを目的として、手術・処置予定時間が30分を超える機能的なモニタリング監視下での局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術及び処置時に鎮静が必要となる患者を対象に、第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した(DEX-301試験:162例)．初期負荷投与として3μg/kg/時、6μg/kg/時（又はプラセボ）10分間の静脈内持続投与後、目標鎮静レベルを維持するように、0.2～0.7μg/kg/時（又はプラセボ）の範囲で維持投与速度を調節した．投与中の目標OAA/Sスコアは3～4とした．

Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S)スコア

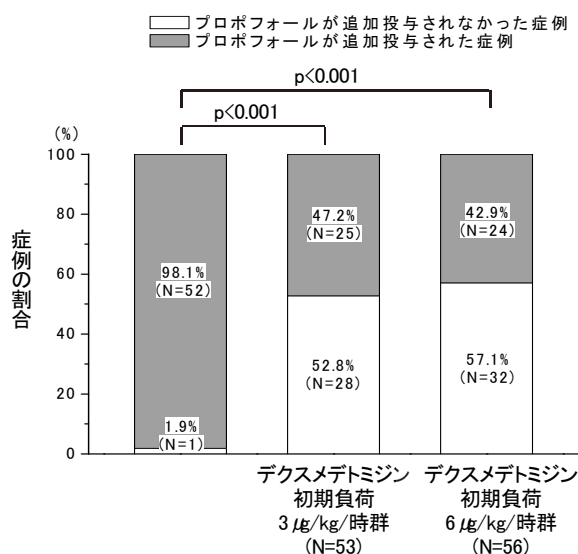
評価カテゴリー				複合スコア
反応性	話し方	顔の表情	目の状態	
普通の口調の呼名に対して直ちに反応する	正常	正常	明瞭， 眼瞼下垂なし	5 (覚醒)
普通の口調の呼名に対して無気力に反応する	やや遅い 又は不明瞭	軽度の弛緩	生気がない又は軽度の眼瞼下垂 (目の半分未満)	4
大声での呼名又は呼名の繰り返しに対して反応する	ろれつが回らない 又は極めて遅い	顕著な弛緩 (顎が緩んでいる)	生気がない及び顕著な眼瞼下垂 (目の半分以上)	3
軽くつつく又は揺ると反応する	言葉はほぼ聞き取れない	—	—	2
軽くつつく又は揺すっても反応しない	—	—	—	1 (深い睡眠)

Chernik DA et al: J Clin Psychopharmacol 10: 244-251,1990

a. 鎮静作用

i) 治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合（主要有効性評価項目）

治験薬投与中に、OAA/Sスコア≤4に到達及び維持するためにプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、プラセボ群で1.9%（53例中1例）、デクスメトミジン初期負荷3μg/kg/時群で52.8%（53例中28例）、初期負荷6μg/kg/時群で57.1%（56例中32例）であり、プラセボ群に対し、初期負荷3μg/kg/時群及び6μg/kg/時群で有意に高かった（いずれもp<0.001）。



治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合

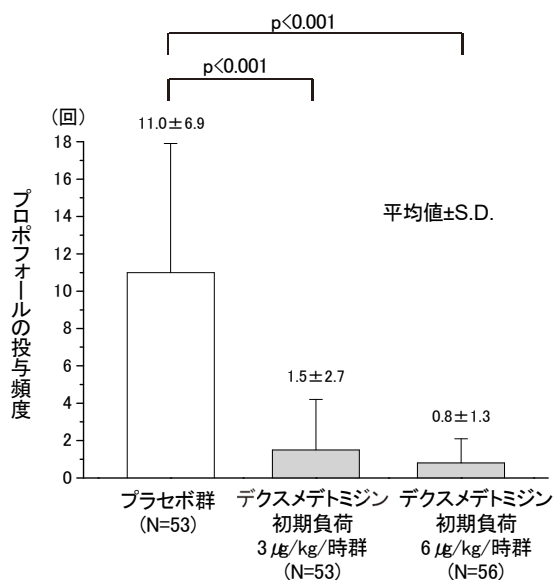
手術・処置タイプで調整した Mantel-Haenszel 検定（閉手順によるプラセボ群と各デクスメトミジン群との比較）

局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験(DEX-301)			
治験薬投与中のプロポフォール追加投与	プラセボ群 (N=53)	初期負荷 3 μ g/kg/時群 (N=53)	初期負荷 6 μ g/kg/時群 (N=56)
なし	1(1.9%)	28(52.8%)	32(57.1%)
あり	52(98.1%)	25(47.2%)	24(42.9%)
検定 a)		<0.001	<0.001

a) 手術・処置タイプで調整した Mantel-Haenszel 検定(閉手順によるプラセボ群と本剤投与群の比較)

ii) 治験薬投与中に必要としたプロポフォールの投与頻度

治験薬投与中に、OAA/S スコア ≤ 4 に到達及び維持するために必要としたプロポフォールの投与頻度(1回当たり 0.2mg/kg ボーラス投与)(平均値 \pm S.D.)は、プラセボ群で 11.0 \pm 6.9 回、デクスメトミジン初期負荷 3 μ g/kg/時群で 1.5 \pm 2.7 回、初期負荷 6 μ g/kg/時群で 0.8 \pm 1.3 回であり、プラセボ群に対し、初期負荷 3 μ g/kg/時群及び 6 μ g/kg/時群で有意に少なかった(いずれも $p < 0.001$)。



治験薬投与中に必要としたプロポフォールの投与頻度

手術・処置タイプで調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定(閉手順によるプラセボ群と各デクスメトミジン群との比較)

iii) プロポフォール追加投与が必要になるまでの時間

治験薬投与開始から、プロポフォール追加投与までの時間(中央値)は、プラセボ群で 20.0 分、デクスメトミジン初期負荷 3 μ g/kg/時群で 86.0 分、初期負荷 6 μ g/kg/時群で 125.0 分であり、プラセボ群に対し、初期負荷 3 μ g/kg/時群及び 6 μ g/kg/時群で有意に長かった(いずれも $p < 0.001$)。また、中央値の比較において、初期負荷 6 μ g/kg/時群では初期負荷 3 μ g/kg/時群よりも、プロポフォール追加投与までの時間が約 40 分間長かった。

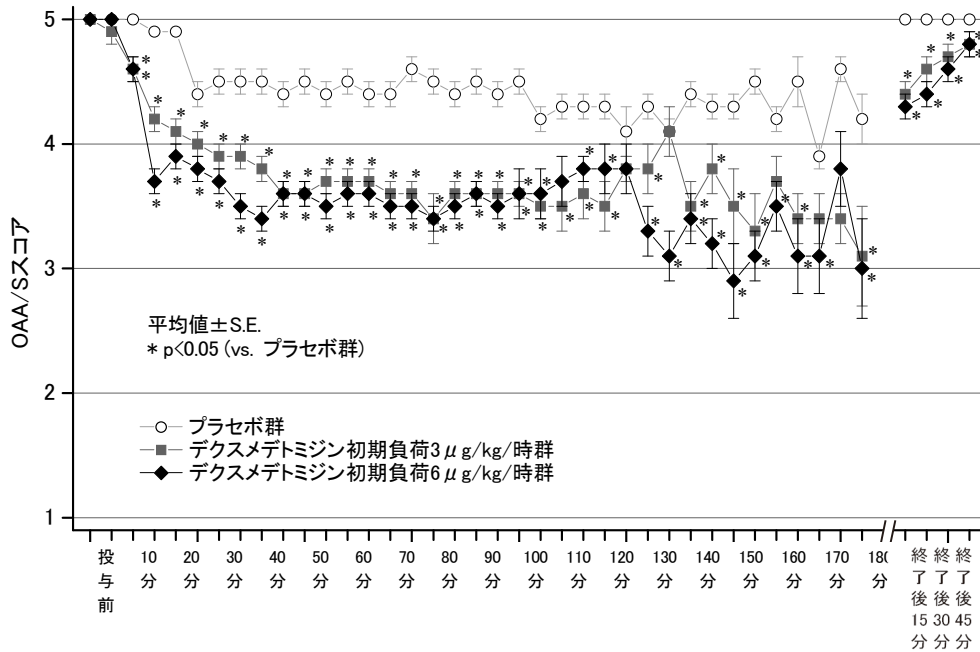
プロポフォール追加投与が必要になるまでの時間(分)

	プラセボ群 (N=53)	デクスメトミジン 初期負荷 3 μ g/kg/時群 (N=53)	デクスメトミジン 初期負荷 6 μ g/kg/時群 (N=56)
中央値	20.0	86.0	125.0
検定(p値)		<0.001	<0.001

手術・処置タイプで調整した層別 log-rank 検定
(閉手順によるプラセボ群と各デクスメトミジン群との比較)

iv) OAA/S スコアの推移

プラセボ群に対しデクスメトミジン初期負荷 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 及び初期負荷 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ ともに、投与開始 10 分後以降に OAA/S スコアの有意な低下が認められた ($p<0.05$)。また、OAA/S スコアの平均値が ≤ 4 になったのは、初期負荷 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 及び $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で、それぞれ 15 分及び 25 分後であった。また、投与終了後も、60 分後までプラセボ群に対し各デクスメトミジン群で有意な低下が認められた ($p<0.05$) が、OAA/S スコアは徐々に上昇し、鎮静状態からの速やかな回復が認められた。



N 数 (N=プラセボ群/ デクスメドミジン初期負荷 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ / デクスメドミジン初期負荷 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$)

投与前 (N=53/53/56)	55分 (N=48/47/46)	110分 (N=27/21/22)	165分 (N=15/9/7)
5分 (N=53/53/56)	60分 (N=44/46/45)	115分 (N=27/20/22)	170分 (N=14/9/7)
10分 (N=53/53/56)	65分 (N=42/41/43)	120分 (N=25/19/19)	175分 (N=14/9/6)
15分 (N=53/53/56)	70分 (N=41/40/41)	125分 (N=24/18/17)	180分 (N=13/9/6)
20分 (N=53/53/56)	75分 (N=38/34/38)	130分 (N=23/15/17)	
25分 (N=53/53/56)	80分 (N=35/31/36)	135分 (N=23/15/15)	
30分 (N=53/53/56)	85分 (N=32/30/33)	140分 (N=22/13/13)	
35分 (N=53/53/55)	90分 (N=30/29/30)	145分 (N=21/13/13)	投与終了後 15分 (N=51/49/55)
40分 (N=51/53/55)	95分 (N=30/29/25)	150分 (N=20/13/12)	投与終了後 30分 (N=51/49/55)
45分 (N=50/53/51)	100分 (N=30/29/24)	155分 (N=18/12/11)	投与終了後 45分 (N=51/49/55)
50分 (N=48/51/48)	105分 (N=29/22/23)	160分 (N=16/11/10)	投与終了後 60分 (N=51/49/55)

OAA/S スコアの推移

手術・処置タイプで調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (閉手順によるプラセボ群と各デクスメドミジン群との比較)

b. 鎮痛薬節減作用

i) 治験薬投与中に必要としたフェンタニルの投与頻度

治験薬投与中に必要としたフェンタニルの投与頻度（1回当たり初期負荷 0.5 μg/kg ボーラス投与）（平均値±S.D.）は、プラセボ群で 1.4±2.2 回、デクスメデトミジン初期負荷 3 μg/kg/時群で 0.4±0.8 回、初期負荷 6 μg/kg/時群で 0.4±0.7 回であり、プラセボ群に対し、初期負荷 3 μg/kg/時群及び初期負荷 6 μg/kg/時群で有意に少なかった（それぞれ p=0.010, p=0.008）。

治験薬投与中に必要としたフェンタニルの投与頻度（回）

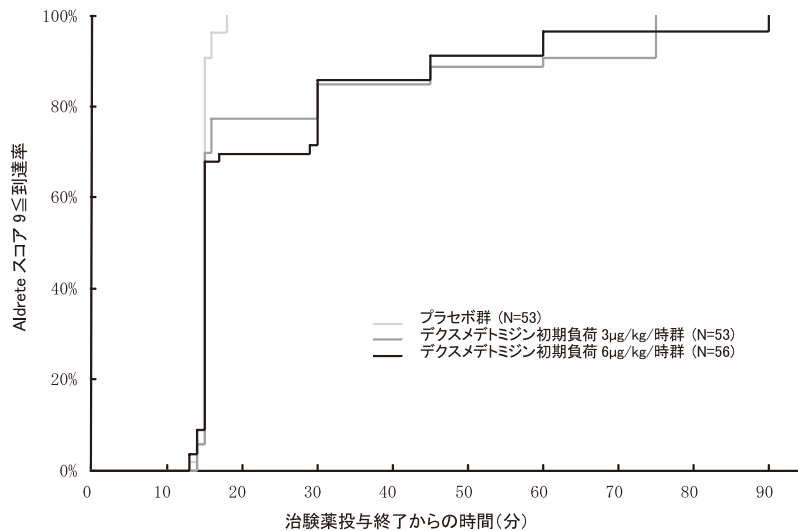
	プラセボ群 (N=53)	デクスメデトミジン 初期負荷 3μg/kg/時群 (N=53)	デクスメデトミジン 初期負荷 6μg/kg/時群 (N=56)
平均値±S.D.	1.4±2.2	0.4±0.8	0.4±0.7
検定(p 値)		0.010	0.008

手術・処置タイプで調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定
(閉手順によるプラセボ群と各デクスメデトミジン群との比較)

c. 回復までの時間

i) 治験薬投与終了から Aldrete スコアが 9 ≤ に達するまでの時間

治験薬投与終了から Aldrete スコアが 9 ≤ に達するまでの時間の投与群ごとの傾向として、プラセボ群は治験薬終了後 15 分でほとんどの症例で Aldrete スコアが 9 ≤ に達したが、デクスメデトミジン初期負荷 3 μg/kg/時群及び 6 μg/kg/時群では 15 分を超える症例が 30%程度みられた。



治験薬投与終了から Aldrete スコアが 9 ≤ に達するまでの時間
Aldrete スコア

		スコア
活動性	四肢すべてを自発的又は命令に応じて動かすことができる	2
	二肢を自発的又は命令に応じて動かすことができる	1
	いずれも自発的又は命令に応じて動かすことができない	0
呼吸	深呼吸と咳嗽が自由にできる	2
	呼吸困難あり、浅い又は抑制された呼吸状態	1
	無呼吸	0
循環	血圧がベースライン血圧±20%	2
	血圧がベースライン血圧±21~49%	1
	血圧がベースライン血圧±50%	0
意識	完全覚醒	2
	呼びかけにより覚醒	1
	無反応	0
酸素飽和度	ルームエアで SpO ₂ >92%	2
	酸素吸入して SpO ₂ >90%	1
	酸素吸入しても SpO ₂ <90%	0

Aldrete JA: J Clin Anesth 7: 89-91, 1995

d. 呼吸機能への影響

i) 呼吸数

投与開始前から投与開始 180 分後まで、及び投与終了後 5 分から 60 分までの呼吸数の推移を検討した。その結果、投与前値からの変化量において、プラセボ群に対し、デクスメデトミジン初期負荷 3 μ g/kg/時群・6 μ g/kg/時群で有意な低下は認められなかった(Wilcoxon 2 標本検定)。

ii) 動脈血酸素飽和度 (SpO₂)

投与開始前から投与開始 180 分後まで、及び投与終了後 5 分から 60 分までの SpO₂ の推移を検討した。その結果、投与前値からの変化量において、1 時点(デクスメデトミジン初期負荷 6 μ g/kg/時群の投与開始 20 分後)を除き、プラセボ群に対し、デクスメデトミジン初期負荷 3 μ g/kg/時群・6 μ g/kg/時群で投与中に有意な低下は認められなかった(Wilcoxon 2 標本検定)。

投与終了後には、プラセボ群に対し、各デクスメデトミジン群で有意な低下が認められた(p<0.05, Wilcoxon 2 標本検定)。

e. 安全性

試験治療下で発現した副作用の発現率は、プラセボ群 54.7% (29/53 例) と 0.5 μ g/kg 群 81.1% (43/53 例) 及び 1.0 μ g/kg 群 73.2% (41/56 例) で有意差が認められた(それぞれ p=0.006, p=0.049 χ^2 検定)。頻度の高い副作用は、低血圧[プラセボ群 30.2%(16 例), 0.5 μ g/kg 群 49.1% (26 例), 1.0 μ g/kg 群 46.4% (26 例) 以下同順], 呼吸抑制[30.2% (16 例), 43.4% (23 例), 41.1% (23 例)], 徐脈[3.8% (2 例), 22.6% (12 例), 23.2% (13 例)], 高血圧 [3.8% (2 例), 11.3% (6 例), 12.5% (7 例)], 低酸素症 [5.7% (3 例), 11.3% (6 例), 10.7% (6 例)]であった。

試験薬と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された成人の用法及び用量は以下の通りである。

(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 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)。

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。

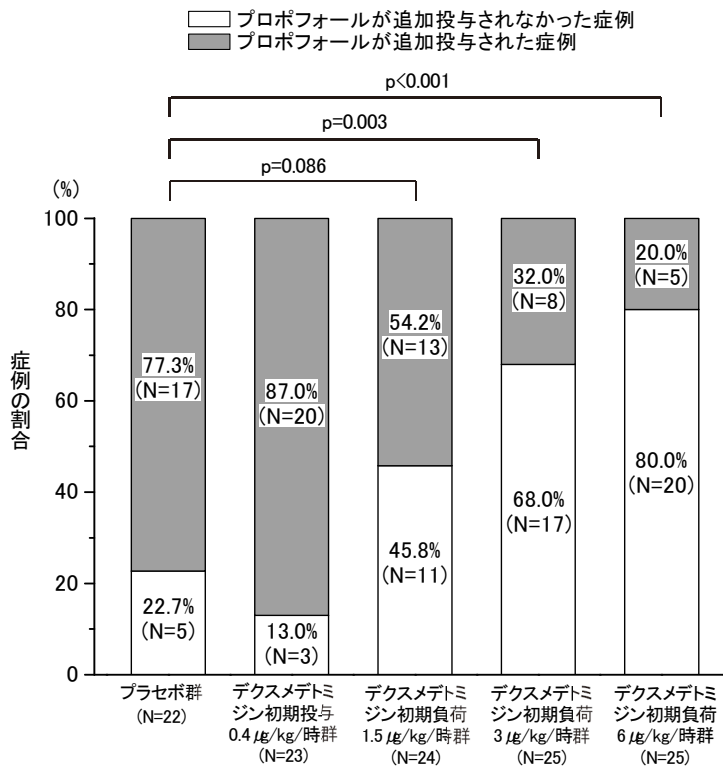
② 国内第Ⅲ相硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験（国内多施設共同試験）²⁰⁾

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時の鎮静におけるデクスメトミジンの有効性と安全性を検討することを目的として、手術予定時間が30分を超える待機的なモニタリング監視下での硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時に鎮静が必要となる患者を対象に、第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した（DEX-303試験：119例）。初期投与として0.4μg/kg/時、1.5μg/kg/時、3μg/kg/時、6μg/kg/時（又はプラセボ）10分間の静脈内持続投与後、目標鎮静レベルを維持するように、0.2～0.7μg/kg/時（又はプラセボ）の範囲で維持投与速度を調節した。投与中の目標OAA/Sスコアは3～4とした。

a. 鎮静作用

i) 治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合（主要有効性評価項目）

治験薬投与中に、OAA/Sスコア≤4に到達及び維持するためにプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、プラセボ群で22.7%（22例中5例）、デクスメトミジン初期投与0.4μg/kg/時群で13.0%（23例中3例）、初期負荷1.5μg/kg/時群で45.8%（24例中11例）、初期負荷3μg/kg/時群で68.0%（25例中17例）、初期負荷6μg/kg/時群で80.0%（25例中20例）であり、プラセボ群に対し、初期負荷3μg/kg/時群及び6μg/kg/時群で有意に高かった（それぞれp=0.003, p<0.001）。



治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合

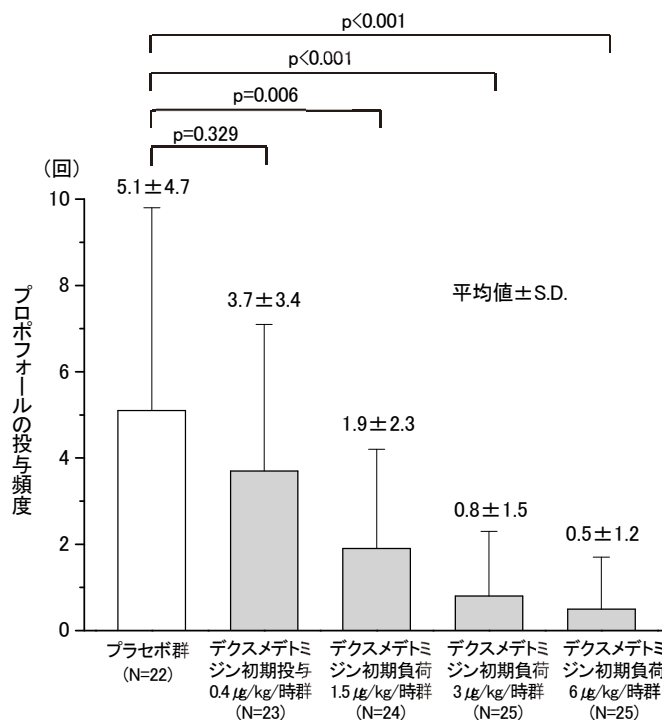
麻酔方法で調整した Mantel-Haenszel 検定（閉手順によるプラセボ群と各デクスメトミジン群との比較）

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験(DEX-303)					
治験薬投与中のプロポフォール追加投与	プラセボ群 (N=22)	初期投与 0.4μg/kg/時群 (N=23)	初期負荷 1.5μg/kg/時群 (N=24)	初期負荷 3μg/kg/時群 (N=25)	初期負荷 6μg/kg/時群 (N=25)
なし	5(22.7%)	3(13.0%)	11(45.8%)	17(68.0%)	20(80.0%)
あり	17(77.3%)	20(87.0%)	13(54.2%)	8(32.0%)	5(20.0%)
検定 ^{a)}	—	—	0.086	0.003	<0.001

a) 麻酔方法で調整した Mantel-Haenszel 検定(閉手順によるプラセボ群と本剤投与群の比較)

ii) 治験薬投与中に必要としたプロポフォールの投与頻度

治験薬投与中に、OAA/S スコア ≤ 4 に到達及び維持するために必要としたプロポフォールの投与頻度 (1 回当たり 0.2mg/kg ポーラス投与) (平均値 \pm S.D.) は、プラセボ群で 15.1 ± 4.7 回、デクスメトミジン初期投与 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で 3.7 ± 3.4 回、初期負荷 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で 1.9 ± 2.3 回、初期負荷 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で 0.8 ± 1.5 回、初期負荷 $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で 0.5 ± 1.2 回であり、プラセボ群に対し、初期負荷 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 、 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 及び $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で有意に少なかった (それぞれ $p=0.006$, $p<0.001$, $p<0.001$)。



治験薬投与中に必要としたプロポフォールの投与頻度

麻酔方法で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (閉手順によるプラセボ群と各デクスメトミジン群との比較)

iii) プロポフォール追加投与が必要になるまでの時間

治験薬投与開始から、プロポフォール追加投与までの時間 (中央値) は、プラセボ群で 25.5 分、デクスメトミジン初期投与 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で 20.0 分、初期負荷 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で 24.0 分であり、初期負荷 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 及び初期負荷 $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ ではプロポフォールの追加投与が行われた症例数が少なかったため、中央値は算出されなかった。プラセボ群に対し、初期負荷 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 及び $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ で有意に長かった (それぞれ $p=0.001$, $p<0.001$)。

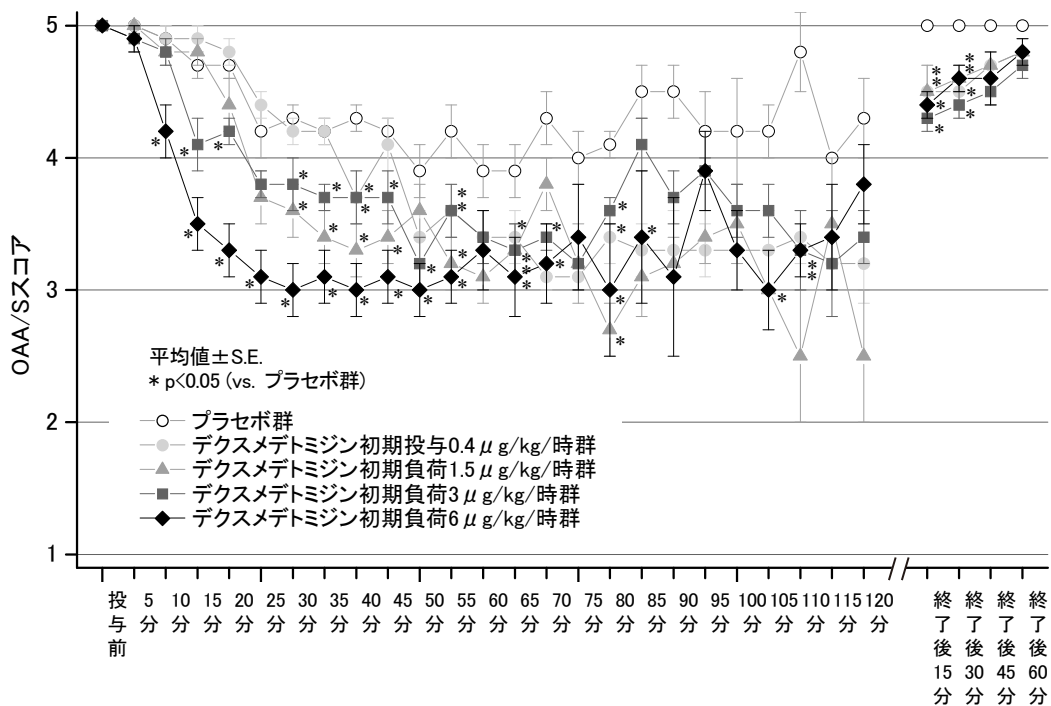
プロポフォール追加投与が必要になるまでの時間(分)

	プラセボ群 (N=22)	デクスメトミジン初期投与 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ (N=23)	デクスメトミジン初期負荷 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ (N=24)	デクスメトミジン初期負荷 $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ (N=25)	デクスメトミジン初期負荷 $6.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ (N=25)
中央値	25.5	20.0	24.0	—	—
検定(p 値)		N.A.	0.212	0.001	<0.001

麻酔方法で調整した層別 log-rank 検定 (閉手順によるプラセボ群と各デクスメトミジン群との比較)

iv) OAA/S スコアの推移

初期投与量の増加に伴い、投与開始初期からの OAA/S スコアの低下が認められた。プラセボ群との比較において、デクスメデトミジン初期負荷 6 μ g/kg/時群、初期負荷 3 μ g/kg/時群、初期負荷 1.5 μ g/kg/時群、初期投与 0.4 μ g/kg/時群では、それぞれ投与開始 10 分後 (p=0.001), 15 分後 (p=0.002), 30 分後 (p=0.004), 40 分後 (p=0.015) に初めて有意な低下が認められた。また、OAA/S スコアの平均値が安定して ≤ 4 になったのは、初期負荷投与を行った初期負荷 6 μ g/kg/時群、3 μ g/kg/時群、1.5 μ g/kg/時群で、それぞれ 15 分、25 分、25 分後であったのに対し、維持投与量から開始した初期投与 0.4 μ g/kg/時群では 40~50 分後であった。したがって、速やかに OAA/S スコア ≤ 4 に到達させるためには、初期負荷投与が必要であることが示唆された。また、投与終了後は、30 分後まではプラセボ群に対し各デクスメデトミジン群で有意に低かった (p<0.05) が、その後有意差は認められず、鎮静状態からの速やかな回復が認められた。



N 数 (N=プラセボ群/ デクスメデトミジン初期投与 0.4 μ g/kg/時群/ デクスメデトミジン初期負荷 1.5 μ g/kg/時群/ 3 μ g/kg/時群/ 6 μ g/kg/時群)

投与前 (N=22/23/24/25/25)	40 分 (N=22/23/23/23/24)	80 分 (N=12/13/7/12/8)	120 分 (N=3/6/2/5/4)
5 分 (N=22/23/24/25/25)	45 分 (N=21/23/21/23/22)	85 分 (N=11/12/7/9/8)	
10 分 (N=22/23/24/25/25)	50 分 (N=21/20/19/19/20)	90 分 (N=8/10/5/9/7)	
15 分 (N=22/23/24/25/25)	55 分 (N=21/19/15/19/19)	95 分 (N=6/10/5/8/7)	
20 分 (N=22/23/24/25/25)	60 分 (N=20/18/14/16/16)	100 分 (N=5/9/4/7/7)	投与終了後 15 分 (N=21/22/24/24/25)
25 分 (N=22/23/24/25/25)	65 分 (N=15/16/14/15/15)	105 分 (N=5/8/2/7/6)	投与終了後 30 分 (N=21/22/24/24/25)
30 分 (N=22/23/24/24/25)	70 分 (N=15/14/13/14/10)	110 分 (N=4/7/2/6/6)	投与終了後 45 分 (N=21/22/24/24/25)
35 分 (N=22/23/23/24/24)	75 分 (N=13/14/11/13/9)	115 分 (N=4/6/2/5/5)	投与終了後 60 分 (N=21/22/24/24/25)

OAA/S スコアの推移

麻醉方法で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (閉手順によるプラセボ群と各デクスメデトミジン群との比較)

b. 鎮痛薬節減効果

i) 治験薬投与中に必要としたフェンタニルの投与頻度

治験薬投与中にフェンタニルの追加投与を必要とした症例がいずれの投与群でも 2 例以下であり、またフェンタニル追加投与症例における投与頻度はいずれの投与群でも 3 回以内であったことから、デクスメデトミジン投与中に必要としたフェンタニルの投与頻度に、プラセボ群とデクスメデトミジン初期負荷 6 μg/kg/時群で有意差は認められなかった (p=0.897)。

治験薬投与中に必要としたフェンタニルの投与頻度(回)

	プラセボ群 (N=22)	デクスメデトミジン 初期投与 0.4μg/kg/時群 (N=23)	デクスメデトミジン 初期負荷 1.5μg/kg/時群 (N=24)	デクスメデトミジン 初期負荷 3.0μg/kg/時群 (N=25)	デクスメデトミジン 初期負荷 6.0μg/kg/時群 (N=25)
平均値±S.D.	0.1±0.6	0.2±0.7	0.0±0.0	0.0±0.2	0.1±0.6
検定(p 値)		N.A.	N.A.	N.A.	0.897

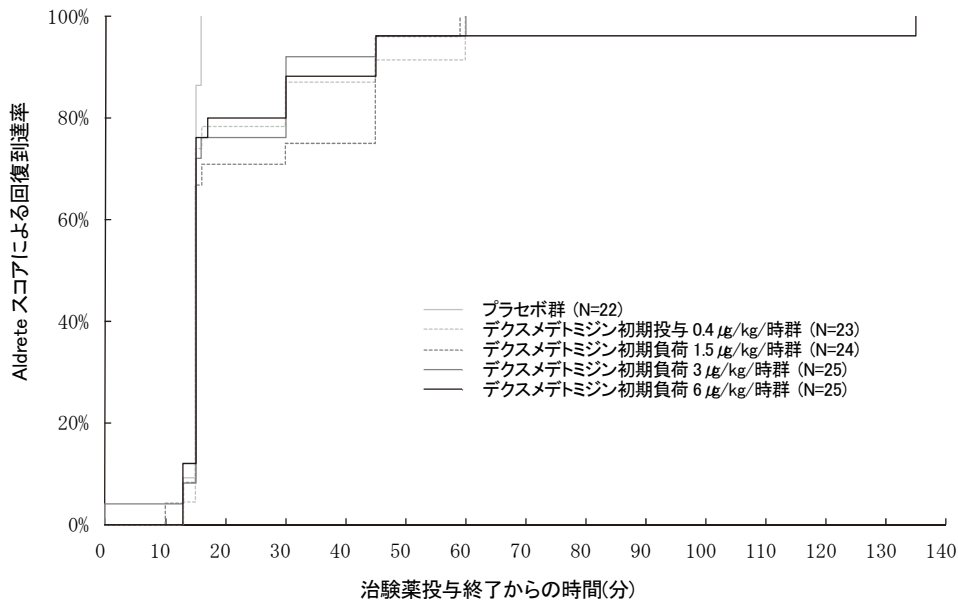
麻酔方法で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (閉手順によるプラセボ群と各デクスメデトミジン群との比較)

c. 回復までの時間

i) 治験薬投与終了から Aldrete スコアにより回復*と判断されるまでの時間

治験薬投与終了から Aldrete スコアにより回復*と判断されるまでの時間の投与群ごとの傾向として、プラセボ群は治験薬終了後 15 分でほとんどの症例で Aldrete スコアにより回復と判断されたが、各デクスメデトミジン群では 15 分を超える症例が 30%程度みられた。

(*全ての項目のスコアが 1 以上、且つスコアの合計が 8 以上を回復と判断)



治験薬投与終了から Aldrete スコアにより回復と判断されるまでの時間

d. 呼吸機能への影響

i) 呼吸数

投与開始前から投与開始 120 分後まで、及び投与終了後 5 分から 60 分までの呼吸数の推移を検討した。その結果、投与前値からの変化量において、プラセボ群に対し、各デクスメドミジン投与群で有意な低下は認められなかった (Wilcoxon 2 標本検定)。

ii) 動脈血酸素飽和度 (SpO₂)

投与開始前から投与開始 120 分後まで、及び投与終了後 5 分から 60 分までの SpO₂ の推移を検討した。その結果、投与前値からの変化量において、投与開始後 75 分、90 分、95 分、100 分に、プラセボ群に対し、デクスメドミジン初期投与 0.4µg/kg/時群、初期負荷 1.5µg/kg/時群、初期負荷 3µg/kg/時群で有意な低下が認められた (p<0.05, Wilcoxon 2 標本検定) が、この期間の平均変化量は -1.8% 以下であった。

投与終了後にも、プラセボ群に対し、各デクスメドミジン群で有意な低下が認められた (p<0.05, Wilcoxon 2 標本検定) が、この期間の平均変化量も -2.2% 以下であった。

e. 安全性

試験治療下で発現した副作用の発現率は、プラセボ群 72.7% (16/22 例)、デクスメドミジン投与群 84.5% (82/97) であり、投与量別では 0.067µg/kg 群 73.9% (17/23 例)、0.25µg/kg 群 100% (24/24 例)、0.5µg/kg 群 80.0% (20/25 例) 及び 1.0µg/kg 群 84.0% (21/25 例) であった。

主な副作用は、呼吸抑制 39 例 (40.2%)、徐脈 35 例 (36.1%)、低血圧 32 例 (33.0%)、高血圧 11 例 (11.3%)、低酸素症 9 例 (9.3%) であり、投与量別では呼吸抑制 [プラセボ群 45.5% (10 例)、0.067µg/kg 群 43.5% (10 例)、0.25µg/kg 群 41.7% (10 例)、0.5µg/kg 群 36.0% (9 例)、1.0µg/kg 群 40.0% (10 例) 以下同順]、徐脈 [27.3% (6 例)、30.4% (7 例)、33.3% (8 例)、36.0% (9 例)、44.0% (11 例)]、低血圧 [22.7% (5 例)、39.1% (9 例)、41.7% (10 例)、20.0% (5 例)、32.0% (8 例)]、高血圧 [9.1% (2 例)、0% (0 例)、8.3% (2 例)、8.0% (2 例)、28.0% (7 例)]、低酸素症 [9.1% (2 例)、8.7% (2 例)、4.2% (1 例)、12.0% (3 例)、12.0% (3 例)] であった。

試験薬と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

注) 本剤の国内で承認された成人の用法及び用量は以下の通りである。

〈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、デクスメドミジンを 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。

【小児】

＜集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静＞

① 国内第Ⅲ相試験（国内多施設共同試験）²¹⁾

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎 45 週以上 17 歳未満の小児患者(日本人 63 例: 心臓血管外科手術の待機手術症例 61 例, 及び内科 ICU 症例 2 例)を対象に, デクスメドミジン投与の有効性, 安全性及び薬物動態を検討する試験として, 第Ⅲ相多施設共同単一群非盲検試験を実施した.

本剤を 0.2 μg/kg/時で投与開始し, 続いて 6 歳以上には 0.2~1.0 μg/kg/時, 6 歳未満には 0.2~1.4 μg/kg/時の範囲で待機手術症例は 6 時間以上, 内科 ICU 症例は 24 時間以上 (いずれの場合も最長 28 日間) 静脈内投与した. 目標鎮静レベルは, 人工呼吸管理中は SBS*スコア -2~0, 人工呼吸終了後は SBS スコア -1~0 とした. レスキュー鎮静薬 (ミダゾラム) は SBS スコアの成績及び治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいて投与され, 本剤の鎮静・鎮痛評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は併用禁止とした.

*: State Behavioral Scale

State Behavioral Scale (SBS)スコア

-3	反応なし	自発的な呼吸努力がみられない
		咳をしない, もしくは吸引時のみ咳き込む
		侵害刺激に反応しない
		ケア提供者に注意を向けることができない
		[侵害刺激を含む] いかなる処置にも苦痛を示さない
-2	侵害刺激に反応	動かない
		自発呼吸だが, まだサポートされた呼吸である
		吸引/体位変換時に咳き込む
		侵害刺激に対し反応がみられる
		ケア提供者に注意を向けることができない
-1	やさしいタッチ もしくは声に反応	侵害的な処置を嫌がりそう
		動かない/時折四肢を動かす, もしくは体をずらす
		自発呼吸だが, サポートされない呼吸は無効である
		吸引/体位変換により咳き込む
		タッチ/声に反応する
0	覚醒し, おとなしくしていることができる	注意を払うことができるが, 刺激をやめると眠ってしまう
		処置に苦痛を示す
		刺激をやめ, 慰めるようなタッチや呼びかけを行うと落ち着くことができる
		時折四肢を動かす, もしくは体をずらす
		自発呼吸で有効な呼吸をしている
1	落ち着きがなく, おとなしくしていることが難しい	体位変換時に咳き込む/時々自発的に咳き込む
		声に反応する/外的な刺激なしで反応する
		ケア提供者に自発的に注意を向ける
		処置を嫌がる
		刺激をやめ, 慰めるようなタッチや呼びかけを行うと落ち着くことができる
2	不穏	時折四肢を動かす, もしくは体をずらす/体動が増加する (落ち着きがない, もぞもぞとしている)
		人工呼吸器での呼吸は困難であるかもしれない
		自発的に咳き込んでいる
		反応するために外的な刺激を必要としない
		ケア提供者に自発的に注意を向ける
		安全ではない (気管内チューブを嚙む, ラインを引っばる, 一人にできない)
		なだめることができない
		体動の増加 (落ち着きがない, もぞもぞとしているまたは左右にのたうち回る, 足をばたつかせる)
		安全でない行動が時々ある
		5分間試しても, 相変わらずおとなしくすることができない/なだめることができない

a. 鎮静作用

i) 人工呼吸中にレスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要としなかった症例の割合(主要有効性評価項目)

鎮静作用の指標となる挿管中にレスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要としなかった症例の割合は77.8%(63例中49例),95%信頼区間は66.0~86.4%であった。この結果は,本試験の症例数設定時に仮定した期待有効割合である60%及び有効性判定基準である95%信頼区間下限の40%を大きく上回った。

また,各年齢群も同様の結果であった。

人工呼吸中にレスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要としなかった症例の割合(FAS)

例数(%)	全体 (N=63)	修正在胎45週以上 12ヵ月未満 (N=14)	12ヵ月以上 24ヵ月未満 (N=18)	2歳以上6歳未満 (N=19)	6歳以上17歳未満 (N=12)
ミダゾラムの投与を必要としなかった被験者 ^{a)}	49 (77.8%)	11 (78.6%)	12 (66.7%)	15 (78.9%)	11 (91.7%)
95%信頼区間 ^{b)}	66.0-86.4	51.7-93.2	43.6-83.9	56.1-92.0	62.5-100.0

a) 治験薬投与開始から投与24時間あるいは人工呼吸終了(いずれか早い方)までの期間にレスキュー鎮静薬(ミダゾラム)を使用しなかった被験者の割合を示す。

b) Agresti-Coull法に基づき,有意水準5%(上側・下側2.5%)の両側検定で95%信頼区間を算出した。

FAS: Full Analysis Set 最大の解析対象集団

ii) 人工呼吸中に目標鎮静レベルを維持した時間及びその割合

目標鎮静レベルを維持した時間と割合のそれぞれの中央値(範囲)は,3.00時間(0.0~24.0時間)で60.86%(0.0%~100.0%)であった。

人工呼吸中に目標鎮静レベルを維持した時間(FAS)

	全体 (N=63)	修正在胎45週以上 12ヵ月未満 (N=14)	12ヵ月以上 24ヵ月未満 (N=18)	2歳以上 6歳未満 (N=19)	6歳以上 17歳未満 (N=12)
維持した時間(h) ^{a)} 中央値 範囲(最小値-最大値)	3.00 0.0-24.0	6.55 0.0-22.0	3.53 0.0-12.7	1.52 0.2-24.0	2.88 0.0-5.9
全体の時間(h) ^{b)} 中央値 範囲(最小値-最大値)	5.90 1.9-24.0	9.38 5.3-24.0	5.88 1.9-17.2	4.00 1.9-24.0	4.37 1.9-6.5
維持した割合(%) 中央値 範囲(最小値-最大値)	60.86 0.0-100.0	59.56 0.0-100.0	74.94 0.0-87.5	57.07 9.5-100.0	71.05 0.0-100.0

a) 治験薬投与開始から投与24時間あるいは人工呼吸終了(いずれか早い方)までの期間に目標鎮静レベルを維持した時間(中央値,範囲)を示す。

b) 該当期間の合計時間

FAS: Full Analysis Set 最大の解析対象集団

目標鎮静深度: SBS -2~0(人工呼吸中), SBS -1~0(抜管後), SBS : State Behavioral Scale

b. 鎮痛薬節減作用

i) 人工呼吸中にレスキュー鎮痛薬（フェンタニル）の投与を必要としなかった症例の割合

鎮静作用の指標となる人工呼吸中にレスキュー鎮痛薬（フェンタニル）の投与を必要としなかった症例の割合は 88.9%（63 例中 56 例）、95%信頼区間は 78.5~94.8%であった。各年齢群の結果の違いは大きくなかった。

人工呼吸中にレスキュー鎮痛薬（フェンタニル）の投与を必要としなかった症例の割合（FAS）

例数(%)	全体 (N=63)	修正在胎 45 週以上 12 ヶ月未満 (N=14)	12 ヶ月以上 24 ヶ月未満 (N=18)	2 歳以上 6 歳未満 (N=19)	6 歳以上 17 歳未満 (N=12)
フェンタニルの投与を必要としなかった被験者 ^{a)}	56 (88.9%)	12 (85.7%)	18 (100.0%)	18 (94.7%)	8 (66.7%)
95%信頼区間 ^{b)}	78.5-94.8	58.8-97.2	79.3-100.0	73.5-100.0	38.8-86.4

a) 治験薬投与開始から投与 24 時間あるいは人工呼吸終了（いずれか早い方）までの期間にレスキュー鎮痛薬（フェンタニル）を使用しなかった被験者の割合を示す。

b) Agresti-Coull 法に基づき、有意水準 5%（上側・下側 2.5%）の両側検定で 95%信頼区間を算出した。

FAS: Full Analysis Set 最大の解析対象集団

c. 安全性：

試験治療下で発現した副作用の発現率は、25.4%（16/63 例）であり、頻度の高い副作用は、徐脈 12.7%（8 例）、低血圧 7.9%（5 例）、嘔吐 6.3%（4 例）及び呼吸抑制 3.2%（2 例）であった。

年齢層別の副作用発現率は、修正在胎 45 週以上暦年齢 12 ヶ月未満で 42.9%（6/14 例）、12 ヶ月以上 24 ヶ月未満で 5.6%（1/18 例）、2 歳以上 6 歳未満で 31.6%（6/19 例）、6 歳以上 17 歳未満で 25.0%（3/12 例）であった。

治験薬と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

<小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静><外国人データを含む>

小児における国際共同Ⅲ／Ⅳ相試験（MRI 検査）（C0801039 試験）²²⁾

MRI 検査のために非挿管、自発呼吸下で、中等度から深度の鎮静を必要とする生後 1 ヶ月以上 17 歳未満の小児患者 122 例（日本人 34 例を含む）を対象に、無作為化二重盲検用量範囲設定試験を実施した。高用量群、中用量群又は低用量群の患者に、本剤を 10 分間かけて初期負荷投与後、維持投与を開始した（下表参照）。目標鎮静レベルは Pediatric Sedation State Scale (PSSS) スコア^{*}=2 [患者は（睡眠又は覚醒状態にかかわらず）静かであり、検査中に動きはなく、顔をしかめて（または眉をひそめて）痛みや不安を示すことはない。不快感を言葉に表すことはない状態] とした。維持投与開始後 5 分以内に適切な鎮静レベルに到達していない場合は、治験責任医師又は治験分担医師の臨床的評価によりプロポフォルを併用可能とした。

※PSSS スコア

小児の処置時鎮静の効果及び質を評価するバリデートされた 6 段階の尺度である。診断及び治療のために鎮静を受ける小児患者の評価用として特にデザインされたものであり、疼痛、不安、動作及び副作用の管理を含め、実施した鎮静の質に関連する処置時鎮静の複数の側面を評価する。

年齢グループ別デクスメドミジンの投与量

年齢グループ	高用量群		中用量群		低用量群	
	初期負荷投与 (10分間)	維持投与	初期負荷投与 (10分間)	維持投与	初期負荷投与 (10分間)	維持投与
生後1ヵ月以上2歳未満 ^{a)}	9 μg/kg/時	1.5 μg/kg/時	6 μg/kg/時	1 μg/kg/時	3 μg/kg/時	0.5 μg/kg/時
2歳以上17歳未満 ^{a)}	12 μg/kg/時	1.5 μg/kg/時	7.2 μg/kg/時	1 μg/kg/時	3 μg/kg/時	0.5 μg/kg/時

a) 投与1日目の年齢を示す。

a. MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった患者の割合

i) 全体集団 (主要評価項目)

MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった患者の割合は、年齢グループ併合解析において低用量群で 14.3% (6/42 例)、高用量群で 63.2% (24/38 例) であり、高用量群で低用量群と比べて有意に高かった (p<0.001)。(下表参照)

ii) 年齢別グループ (重要な副次評価項目)

年齢グループ別では、MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった患者の割合は、生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループの高用量群で 50.0% (9/18 例)、低用量群で 15.0% (3/20 例) (p=0.022) であり、2歳以上17歳未満の年齢グループの高用量群で 75.0% (15/20 例)、低用量群で 13.6% (3/22 例) (p<0.001) であった。(下表参照)

プロポフォールの併用を必要としなかった患者の割合

年齢グループ	高用量群	中用量群	低用量群	高用量群 vs 低用量群	
	N (%) 95%信頼区間 ^{a)}	N (%) 95%信頼区間 ^{a)}	N (%) 95%信頼区間 ^{a)}	オッズ比 95%信頼区間 ^{b)}	p 値 ^{c)}
生後1ヵ月以上 2歳未満	9/18 (50.0%) (0.26, 0.74)	2/21 (9.5%) (0.01, 0.30)	3/20 (15.0%) (0.03, 0.38)	0.18 (0.04, 0.82)	—
2歳以上17歳 未満	15/20 (75.0%) (0.51, 0.91)	13/21 (61.9%) (0.38, 0.82)	3/22 (13.6%) (0.03, 0.35)	0.05 (0.01, 0.26)	—
年齢グループ 併合	24/38 (63.2%) (0.46, 0.78)	15/42 (35.7%) (0.22, 0.52)	6/42 (14.3%) (0.05, 0.29)	0.10 (0.03, 0.29)	<0.001

a) 各投与群でプロポフォールの併用を必要としない患者の割合の 95%信頼区間

b) 高用量群に対する低用量群のオッズ比の 95%信頼区間

c) p 値は Cochran-Mantel-Haenszel 統計量に基づく。

iii) 日本人

日本人 (高用量群 7 例, 中用量群 16 例, 低用量群 11 例) の年齢グループの併合解析及び年齢グループ別の解析においても、全体集団の結果と一貫した結果が得られた。日本人で MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった患者の割合はデクスメドミジン高用量群 [71.4% (5/7 例)] で低用量群 [0% (0/11 例)] と比べて高かった。生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループでは高用量群で 50% (2/4 例)、低用量群で 0% (0/2 例)、2歳以上17歳未満の年齢グループでは高用量群で 100% (3/3 例)、低用量群で 0% (0/9 例) であった。

また、高用量群及び低用量群と比較した中用量群におけるプロポフォールの併用を必要としなかった患者の割合は、中用量群 [50% (8/16 例)] で高用量群と比較して低く、低用量群と比較して高かった。生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループの中用量群では 25.0% (2/8 例)、2歳以上17歳未満の年齢グループの中用量群では 75.0% (6/8 例) であった。

b. 安全性

i) 全体集団

副作用発現頻度は80.3% (98/122例)で、主な副作用は徐脈70例(57.4%)、徐呼吸53例(43.4%)、低血圧24例(19.7%)、高血圧16例(13.1%)、低酸素症5例(4.1%)及び収縮期高血圧5例(4.1%)であった。投与量別では、高用量群76.3% (29/38例)、中用量群88.1% (37/42例)及び低用量群76.2% (32/42例)であった。

試験治療下でデクスメトミジン投与と関連がある死亡は認められなかった。重篤な副作用は高用量群で高血圧(1例)が認められ、投与を中止した。

ii) 日本人

副作用発現頻度は88.2% (30/34例)で、主な副作用(2例以上)は徐脈23例(67.6%)、徐呼吸18例(52.9%)、高血圧7例(20.6%)、低血圧6例(17.6%)、麻酔による神経系合併症(医師報告用語：覚醒時せん妄)2例(5.9%)、拡張期高血圧3例(8.8%)、収縮期高血圧3例(8.8%)であった。投与量別では、高用量群85.7% (6/7例)、中用量群93.8% (15/16例)及び低用量群81.8% (9/11例)であった。

試験治療下でデクスメトミジン群における試験治療下でデクスメトミジン投与と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

注 1) 本剤の国内で承認された〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉に対する用法及び用量は以下の通りである。

〈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、デクスメトミジンを12 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)、続いて維持量として1.5 μ g/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、デクスメトミジンを9 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)、続いて維持量として1.5 μ g/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。

注 2) プロポフォールは小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静の適応は有していない。プロポフォールの効能・効果は以下の通りである。

【効能・効果】

全身麻酔の導入及び維持

集中治療における人工呼吸中の鎮静

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与臨床試験（国内多施設共同試験）^{23), 24)}

ICUにて24時間を超える鎮静を要し、人工呼吸管理が行われる患者（日本人75例）を対象に、デクスメデトミジンを長期投与したときの安全性及び有効性を検討することを目的として第Ⅲ相多施設共同非盲検長期投与臨床試験を実施した。投与はICU在室中のみとし、投与期間は24時間を超えて最長28日までで、人工呼吸中から必要に応じて離脱後も継続できることとした。投与量は既承認用量である $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 10分間の初期負荷投与（任意）及びそれに続く $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲の維持投与とし、初期負荷投与を行わない場合には、 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲の維持投与から投与開始した。目標鎮静レベル [Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) ≤ 0] を維持するように、維持投与速度を $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で調節した。

a. デクスメデトミジンに特徴的な副作用の発現率

i) プロトコールで設定した基準に該当する低血圧、高血圧及び徐脈の副作用発現率

（主要安全性評価項目）

プロトコールで設定した基準*に該当する低血圧、高血圧、徐脈について、各被験者の投与日数のばらつきを考慮して、各被験者の投与日数を合計した延べ投与期間として算出した人日（person-days）で発現件数を除することにより、1症例あたり1日あたりの副作用発現率（単位：件/人日）を算出した。

投与開始後24時間までと24時間以降とで副作用発現率を比較したところ、低血圧、高血圧、徐脈及び3事象の合計のいずれも投与開始後24時間以降で発現率は低値であった。

投与開始24時間以内の発現率と投与開始24時間超の副作用発現率の比較

副作用	24時間以内			24時間超			発現時期別の比較 ^{b)} (p値)
	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	発現例数	発現件数	発現率 ^{a)}	
低血圧	3	3	0.0400	6	6	0.0217	0.546
高血圧	3	3	0.0400	5	6	0.0217	0.513
徐脈	1	1	0.0133	0	0	0	0.486

a) 発現件数をのべ投与日数(各症例の投与日数の合計値:24時間以内75.00, 24時間超276.08)で除した値(単位: 件/人日)

b) 投与開始後24時間以内と24時間超の発現率の比較(スコア検定)

<*プロトコールで設定した基準>

低血圧: 収縮期血圧 $< 60\text{mmHg}$ 又は拡張期血圧 $< 40\text{mmHg}$, 又は収縮期血圧が投与前値より $\geq 50\%$ 低下し、これにより発現1時間以内に血管収縮薬投与を開始又は増量, 又は輸液 $\geq 500\text{mL}$ を使用

高血圧: 収縮期血圧 $> 180\text{mmHg}$ 又は拡張期血圧 $> 100\text{mmHg}$, 又は収縮期血圧が投与前値より $\geq 50\%$ 上昇し、これにより降圧薬静脈内投与を開始又は増量

徐脈: 心拍数 $< 40\text{bpm}$ 又は投与前値より $\geq 50\%$ 低下し、これにより陽性変時作用薬投与を開始又は増量, 又はペースメーカーを使用

Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

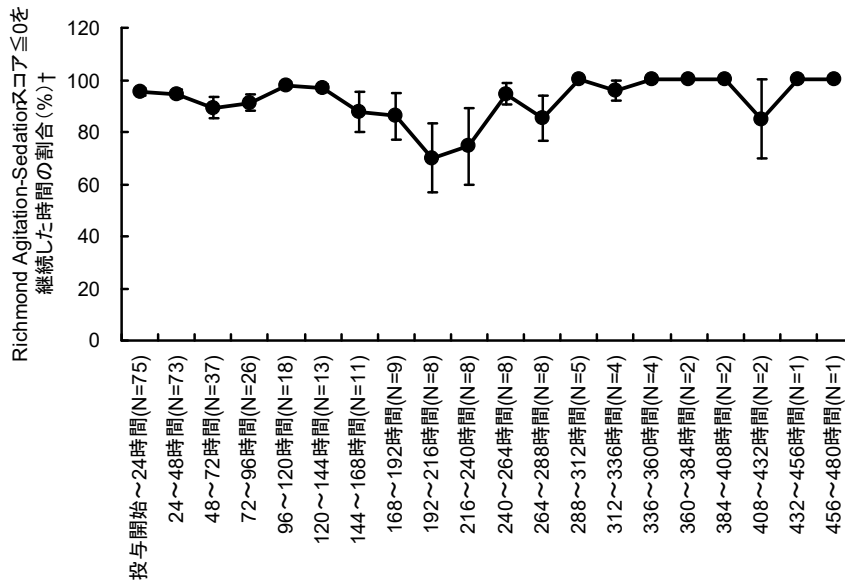
スコア	用語	解説
+4	闘争的な状態	あからさまに闘争的又は暴力的, 医療スタッフに危険が差し迫る
+3	高度興奮状態	チューブ又はカテーテルを引っ張る又は取り除く, 又は医療スタッフに対して攻撃的な行動をする
+2	興奮状態	頻繁に意味なく動く, 又は人工呼吸器に同調しない
+1	落ち着きがない状態	不安又は心配そうであるが, 動きは攻撃的でない又は活発ではない
0	覚醒し静穏な状態	
-1	眠くうとうとした状態	完全に覚醒していないが, 声に反応し, 視線を合わせて持続的に(10秒以上)覚醒する
-2	軽度鎮静状態	声に反応し, 視線を合わせて一時的に(10秒以内)覚醒する
-3	中等度鎮静状態	声に反応して動くが, 視線を合わせない
-4	深い鎮静状態	声に反応しないが, 物理的刺激に反応し動く
-5	覚醒不能状態	声又は物理的刺激に反応しない

Sessler CN, et al.: Am J Respir Crit Care Med 166: 1338-1344, 2002

b. 鎮静深度継続時間の割合

i) 目標鎮静深度 (RASS \leq 0) 継続時間の割合

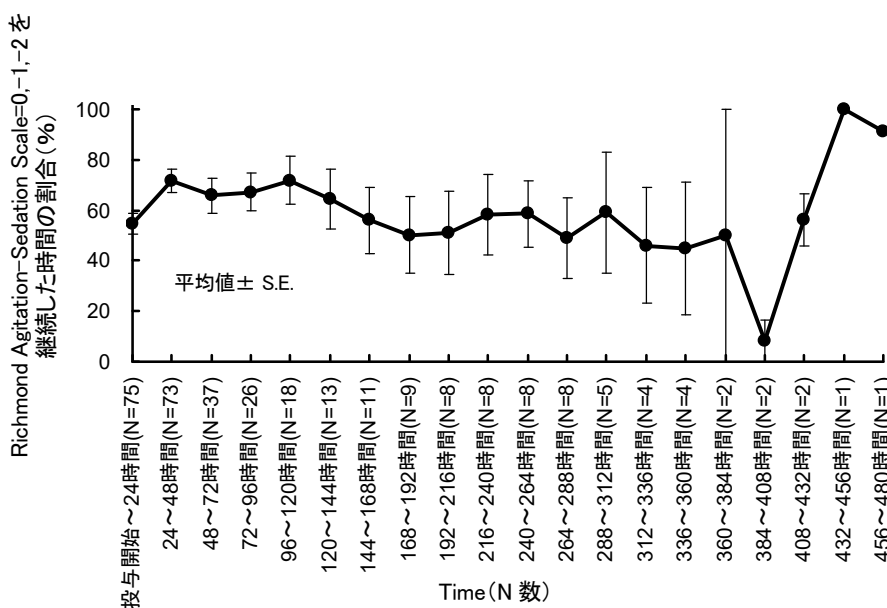
デクスメドトミジン投与中に RASS \leq 0 を継続した時間の割合は、投与開始後 24 時間までは 95.48%と高く、投与開始後 192~240 時間 (投与 9~10 日目) において約 70~75%を示したことを除けば、24 時間以降も投与開始後 20 日まで 85%以上の高い割合で安定して推移した。



RASS \leq 0 を継続した時間の割合

ii) RASS=0, -1, -2 継続時間の割合

デクスメドトミジン投与中に RASS= 0, -1, -2 を継続した時間の割合は、投与開始後 24 時間までは 54.69%であり、384~408 時間 (投与 17 日目) で深い鎮静状態を必要とした 2 例において 8.33%と低い割合であったものの、それ以外の時間帯では投与開始後 20 日まで約 45%以上の割合で推移した。夜間の睡眠時には RASS=-2 よりも深い鎮静が必要とされることを考慮すると、45%以上という結果は鎮静不十分であったことを示唆する結果ではないと考えられた。



RASS=0, -1, -2 を継続した時間の割合

iii) 追加鎮静薬の投与頻度及び投与量

追加鎮静薬はプロポフォール，ミダゾラム，その他薬剤の順に多く用いられ，いずれの薬剤も投与開始 24 時間以降で一日あたりの投与頻度が増加する傾向は認められなかった．また，投与開始 24 時間以降 24 時間ごとの追加投与量の推移をみると，特定の症例の状態悪化に起因する一過性の増加が認められた時期以降に顕著な増加は認められなかった．

c. 追加鎮痛薬使用量への影響

i) 追加鎮痛薬の投与頻度及び投与量

追加鎮痛薬はフェンタニルクエン酸塩，ブプレノルフィン塩酸塩，その他薬剤の順で多く用いられ，投与開始 24 時間以降で一日あたりの投与頻度が増加する傾向は認められなかった．また，各薬剤の追加投与量について投与開始 24 時間以降 24 時間ごとの推移をみると，特定の症例の原疾患の状態に起因する一過性の増加が認められた時期以降に顕著な増加は認められなかった．

d. 安全性

副作用の発現率（臨床検査値異常を含む）は，40.0%（30/75 例）であり，主な副作用は，低血圧 15 例（20.0%），高血圧 12 例（16.0%），徐脈 3 例（4.0%）であった．治験薬と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった．

(5) 患者・病態別試験

<外国人データ>

高齢者²⁵⁾

米国において、高齢者 (>65 歳)及び非高齢者(18~65 歳)を対象に第 I 相試験を実施した。その結果、>65 歳の高齢者と 18~40 歳、41~65 歳の非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用(鎮静作用等)にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められなかった。

副作用の発現頻度は、非高齢者[18~40 歳で 20% (4/20 例)、41~65 歳で 30% (6/20 例)]に比して高齢者[50% (10/20 例)]で高かった。高齢者で認められた副作用は、低酸素症 7 例、頭痛 2 例、低血圧 1 例、上室性頻拍 1 例であった。

肝機能障害患者²⁶⁾

米国において、肝機能障害患者(Child-Pugh 分類²⁷⁾で軽度~重度)及び健康被験者を対象に試験を実施した。その結果、肝機能障害の程度が重度になるに従い、本剤の消失が遅延し、鎮静深度が深くなり、鎮静状態の持続が認められた。肝機能障害患者の CL は、健康被験者に比して低下し、軽度、中等度、重度肝機能障害患者の CL_f は、それぞれ健康被験者の 59, 51, 32%に低下した。t_{1/2} についても健康被験者では 2.45 時間であったのに対し、軽度、中等度、重度肝障害患者では、それぞれ 3.87, 5.39, 7.45 時間に延長した。軽度、中等度、重度の肝機能障害患者の C_{max, f} は、それぞれ健康被験者の約 16, 19, 32%上昇した。

副作用の発現率は、健康人 40% (8/20 例)に比し、肝機能障害患者 80% (16/20 例)と高かった。全投与群で高頻度にみられた副作用は、口内乾燥[健康人 20% (4/20 例)、軽度肝機能障害患者 50% (3/6 例)、中等度肝機能障害患者 25% (2/8 例)、重度肝機能障害患者 33% (2/6 例)、以下同順]、低血圧[33% (2/20 例)、33% (2/6 例)、25% (2/8 例)、50% (3/6 例)]、頭痛[5% (1/20 例)、50% (3/6 例)、0%、0%]であった。

デクスメドミジンは主に肝代謝を受け、健康成人と比較して肝機能障害患者で C_{max} 上昇、CL 低下、t_{1/2} 延長等が認められており、これに伴い鎮静作用も肝機能障害患者で若干強く、持続する傾向にあった。

したがって、肝機能障害患者に対しては、投与速度を減速する必要があると考えられた。

本試験でデクスメドミジン投与と関連がある死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

腎機能障害患者^{28), 29)}

米国において、腎機能障害患者(CL_{cr}:<30mL/min)及び健康被験者を対象に試験を実施した。その結果、重度腎機能障害患者と健康被験者の間で、薬物動態パラメータの差は認められなかった。しかし、重度腎機能障害患者では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。また、腎機能障害患者に対して、特に重大と考えられる副作用は認められず、忍容性は良好であった。

注) 本剤の国内で承認された成人の用法及び用量は以下の通りである。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

〈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、デクスメドミジンを 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)。

[〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静のみ〉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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（小児）（実施中）

小児を対象として，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。

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）（計画中）

小児を対象として，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。

「I-6. RMP の概要」の項を参照

製造販売後臨床試験：本邦における臨床的位置付けを明確化するための製造販売後臨床試験を実施した。（「V-5 臨床成績（6）治療的使用2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

① 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

使用成績調査：未知の有害事象／副作用・感染症医薬品の使用実態下における副作用・感染症の発生状況，安全性，有効性等に影響を与えると考えられる要因を検討するための使用成績調査を2004年8月～2009年12月にかけて実施し，累計2,147例の調査票が回収された。

安全性解析対象2,147例のうち，確認された副作用は309症例454件であり，副作用発現率は14.39%であった。高頻度に見られた副作用は，血圧低下100件，低血圧90件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加40件，徐脈26件，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加25件，血中ビリルビン増加25件であった。有効解析対象の1,340例の有効性は，著効187症例，有効959症例，やや有効180症例であり，有効率は98.96%であった。

*再審査報告書（集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静）

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2014/P201400052/730119000_21600AMY00010_A100_1.pdf

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

使用成績調査：日常診療下における副作用・感染症の発現状況，安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因，未知の副作用・感染症を検討するための使用成績調査を2013年8月～2015年12月にかけて実施し，累計376例の調査票が回収された。

安全性解析対象374例のうち，確認された副作用は100症例137件であり，副作用発現率は26.7%であった。高頻度に見られた副作用は，徐脈33例，血圧低下26例，高血圧10例，低血圧9例，舌根沈下9例，心拍数減少8例，酸素飽和度低下7例，低酸素症4例，血圧上昇4例であった。重篤な副作用は35症例49件であり，副作用発現率は9.4%であった。内訳は，血圧低下12例，徐脈7例，舌根沈下5例，酸素飽和度低下4例，低酸素症3例，血圧上昇3例，落ち着きのなさ2例，高血圧2例，低血圧2例，心拍数減少2例，感覚鈍麻1例，洞性頻脈1例，上気道閉塞1例であった。

有効解析対象の366例の有効性は，著効122症例，有効187症例，やや有効49症例，無効8症例であり，有効率は97.8%であった。

特定使用成績調査：適正使用の実態を検討するための特別使用成績調査を2013年8月～2016年9月にかけて実施し、累計552例の調査票が回収された。

適正使用実態解析対象546例のうち、調査票の副作用の有無欄が「有」となった症例で確認された副作用は10症例15件であり、内訳は酸素飽和度低下4例、徐脈3例、落ち着きのなさ1例、舌根沈下1例、発疹1例、異常感1例、口渴1例、血圧低下1例、血圧上昇1例、麻酔からの覚醒遅延1例であった。重篤な副作用は2症例3件であり、内訳は落ち着きのなさ1例、舌根沈下1例、血圧上昇1例であった。

*再審査報告書(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)

https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180702002/671450000_21600AMY00007_A100_1.pdf

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件については「I-5(1)承認条件」の項を参照

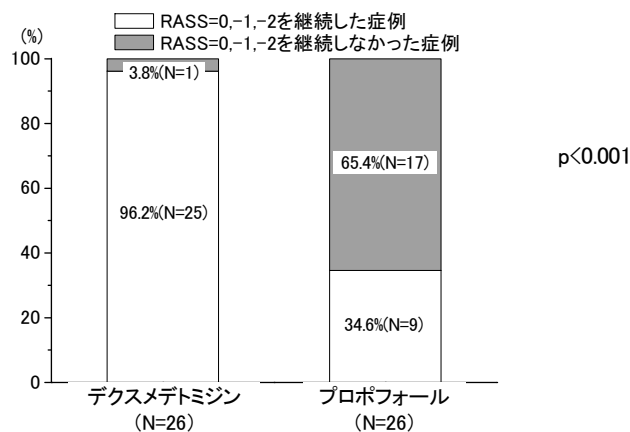
第IV相製造販売後臨床試験(国内多施設共同プロポフォール対照比較試験)³⁰⁾

術後の抜管時及び抜管後におけるデクスメドミジンの有用性を他の管理方法と比較検討するため、プロポフォールを比較対照薬とする第IV相無作為化非盲検実薬対照比較試験を実施した。開心術、CABG(冠動脈バイパス術)又は大血管手術後ICUに入室し、経口挿管による人工呼吸管理を少なくとも4時間必要とする患者を対象に、デクスメドミジンを基本として鎮静管理を行う群とプロポフォールを基本として鎮静管理を行う群とに割り付け、抜管時及び抜管後のデクスメドミジン投与の有用性を検討した。デクスメドミジン群では、デクスメドミジンを6 μ g/kg/時で10分間の初期負荷投与(任意)に続いて0.4 μ g/kg/時で維持投与を開始、又は初期負荷投与を行わない場合には0.7 μ g/kg/時で維持投与を開始した後、目標鎮静レベルを維持するように0.2～0.7 μ g/kg/時の範囲で維持投与速度を調節した。投与開始後4時間以上挿管した後に抜管し、抜管後6時間以上投与を継続した。投与は最長で24時間までとした。プロポフォール群では、プロポフォールを添付文書の記載に従い投与し、投与開始後4時間以上挿管し、抜管前に投与を終了することとした。

a. 抜管時の鎮静作用

i) 抜管前後に目標鎮静レベルを継続した症例の割合(主要有効性評価項目)

抜管1時間前又はプロポフォール投与終了時のどちらか遅い時点から抜管1時間後までにRASS=0, -1, -2を継続した症例の割合は、デクスメドミジン群で96.2%(26例中25例)、プロポフォール群で34.6%(26例中9例)であり、デクスメドミジン群で有意に高かった(p<0.001)。

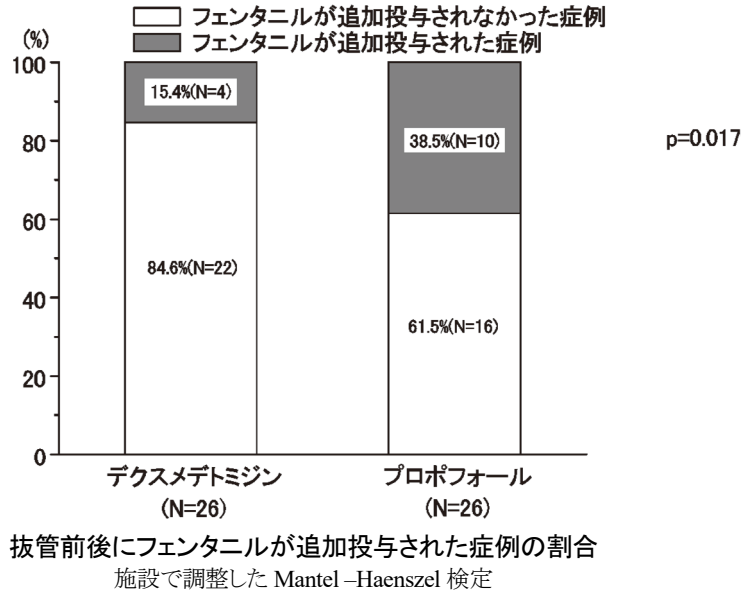


抜管前後にRASS=0, -1, -2を継続した症例の割合
施設で調整したMantel-Haenszel検定

b. 抜管前後の鎮痛薬削減作用

i) 抜管前後にフェンタニルが追加投与された症例の割合

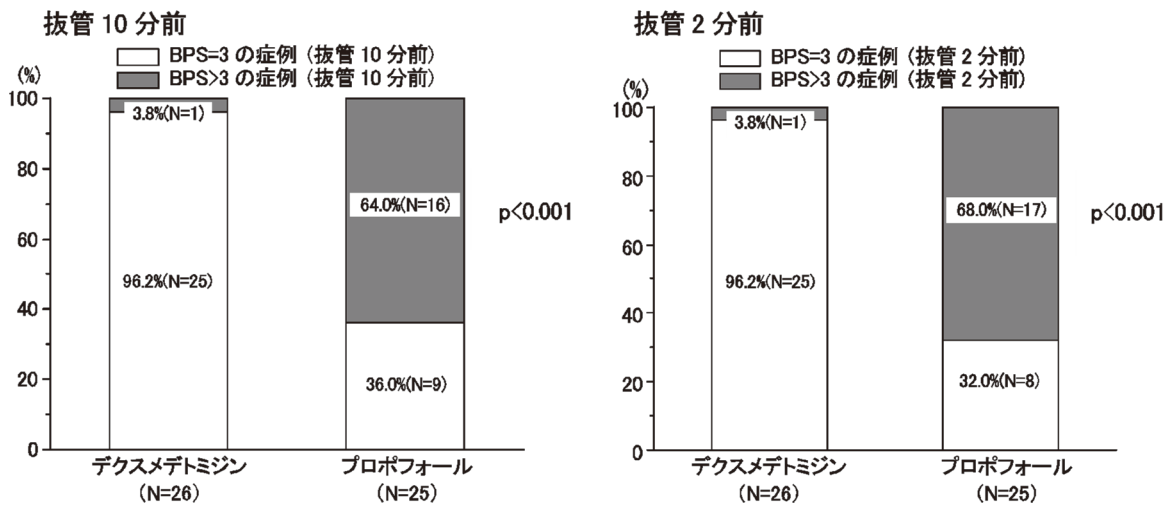
ウィーニングから抜管後 1 時間にフェンタニルの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメトミジン群で 84.6% (26 例中 22 例), プロポフォール群で 61.5% (26 例中 16 例) であり, デクスメトミジン群で有意に高かった($p=0.017$).



c. 抜管前の疼痛に及ぼす影響

i) 抜管直前に Behavioral Pain Scale の総スコアが 3 であった症例の割合

抜管 10 分前に Behavioral Pain Scale の総スコアが 3 であった症例の割合は, デクスメトミジン群で 96.2% (26 例中 25 例), プロポフォール群で 36.0% (25 例中 9 例) であり, デクスメトミジン群で有意に高かった ($p<0.001$). また, 抜管 2 分前に Behavioral Pain Scale の総スコアが 3 であった症例の割合は, デクスメトミジン群で 96.2% (26 例中 25 例), プロポフォール群で 32.0% (25 例中 8 例) であり, デクスメトミジン群で有意に高かった ($p<0.001$).



Behavioral Pain Scale の総スコアが 3 であった症例の割合
施設で調整した Mantel-Haenszel 検定

Behavioral Pain Scale (BPS)

項目	状態	スコア
顔の表情	リラックスしている	1
	部分的にひきつっている (例: 眉が不機嫌)	2
	完全にひきつっている (例: 閉眼)	3
	顔をゆがめている	4
上肢	動きなし	1
	半屈曲位	2
	指を含め完全に屈曲	3
	指を含め完全に屈曲した肢位が持続	4
人工呼吸器との同調性	人工換気に忍容している	1
	咳をするが、ほとんどの時間は人工換気に忍容している	2
	ファイティングしている	3
	人工換気のコントロール不可能	4

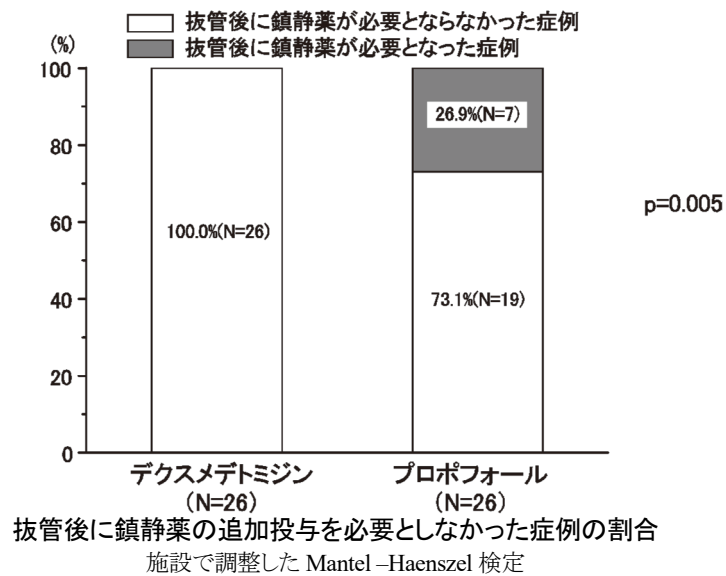
3 項目のスコアを合計して BPS とする。

Robieux I, et al.: J Pediatr 118: 971-973, 1991

d. 抜管後の鎮静作用

i) 抜管後に鎮静薬の追加投与を必要としなかった症例の割合

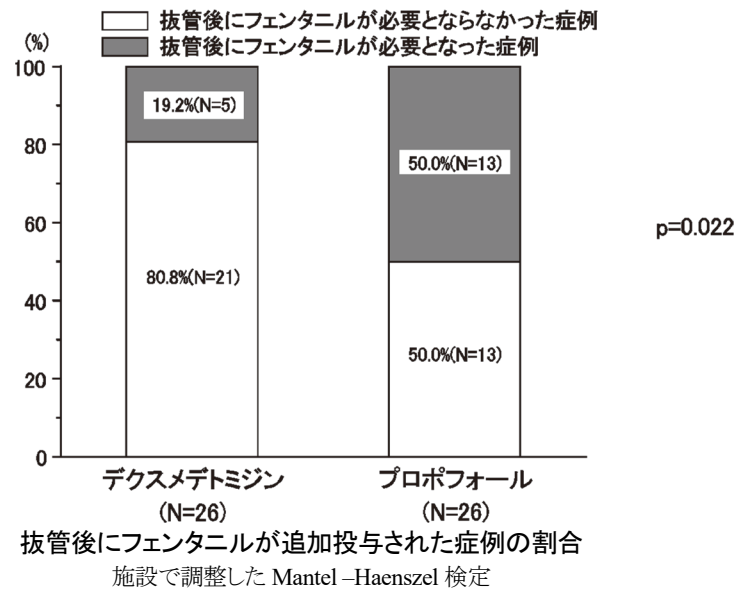
抜管後に鎮静薬の追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメデトミジン群で 100.0% (26 例中 26 例)、プロポフォール群で 73.1% (26 例中 19 例) であり、デクスメデトミジン群で有意に高かった ($p=0.005$)。



e. 抜管後の鎮痛薬削減作用

i) 抜管後にフェンタニルの追加投与を必要としなかった症例の割合

抜管後にフェンタニルの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメトミジン群で80.8% (26例中21例)、プロポフォール群で50.0% (26例中13例) であり、デクスメトミジン群で有意に高かった (p=0.022).



f. 安全性

安全性評価対象となった42例中6例(14.3%)に副作用が認められ、その主なものは血圧低下2例(4.8%)、悪心2例(4.8%)であった。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

クロニジン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の添付文書を参照すること

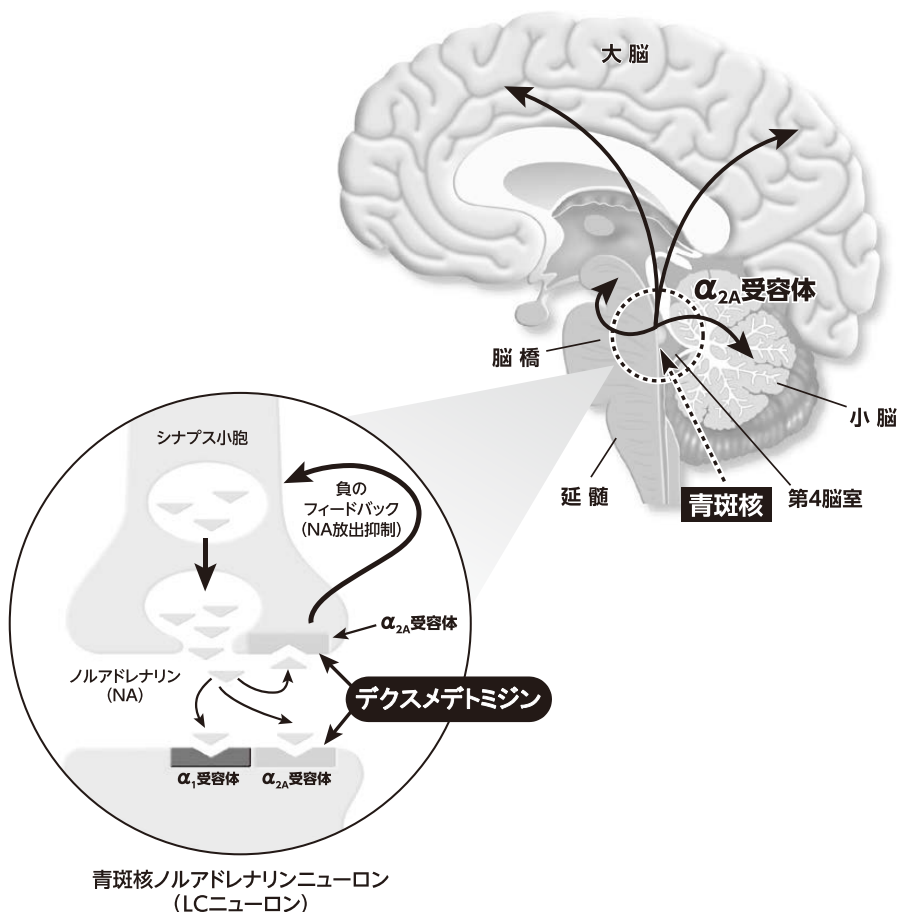
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

デクスメドミジンは脳内青斑核に分布する中枢性 α_2 アドレナリン受容体を介して，大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベルを上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する³¹⁾。

通常，青斑核ノルアドレナリンニューロン（LCニューロン）は大脳皮質などの上位中枢の興奮・覚醒レベルを上げる方向に機能しているが， α_2 アドレナリン受容体が賦活化されると，負のフィードバック機構により神経末端からのノルアドレナリンの遊離が抑制され，またLCニューロンの活動が抑制されて，鎮静状態が発現する。

デクスメドミジンは，この青斑核の α_2 アドレナリン受容体を刺激することにより，鎮静作用をもたらす。



① α_2 受容体に対する作用

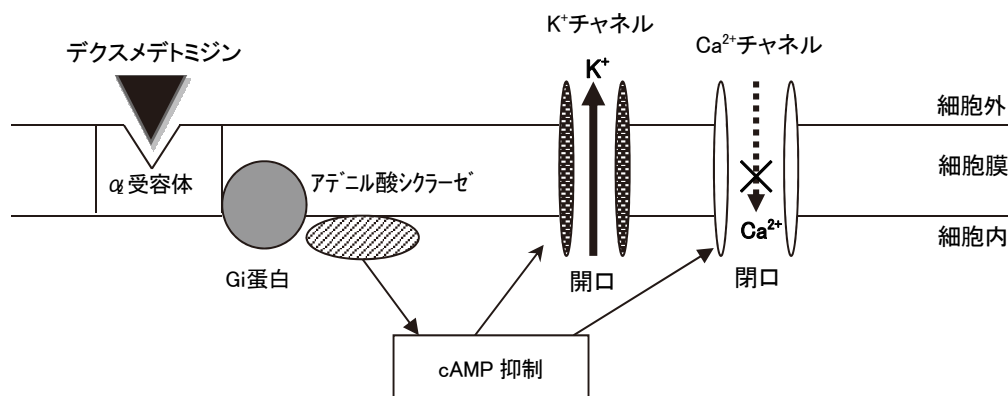
デクスメデトミジンは受容体結合試験において、ヒト α_2 受容体サブタイプに対して高い結合親和性を示した (Ki 値 α_{2A} : 6.2nM, α_{2B} : 4.0nM, α_{2C} : 6.0nM) ¹⁾.

ラット大脳皮質マイクロソームを用いて α_2 及び α_1 受容体に対する親和性を比較したところ、デクスメデトミジンは α_2 受容体に対して約 1,300 倍高い選択性を示した (pKi 値 α_2 : 9.27, α_1 : 6.16) ²⁾.

② α_2 受容体刺激による交感神経刺激伝達抑制

1) 細胞内シグナル伝達, 膜電位に対する作用 ³²⁾

α_2 受容体は Gi 蛋白と共役しており, アゴニストが結合するとアデニル酸シクラーゼ活性が低下し, 細胞内 cAMP の減少がシグナルとなって生理機能を発揮する. さらに Gi 蛋白を介した応答は, 細胞膜の K^+ チャンネルの開口及び電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの閉口により細胞膜を過分極させ, 膜電位閾値の上昇により刺激インパルスの伝達が遮断され, 交感神経系が抑制される.



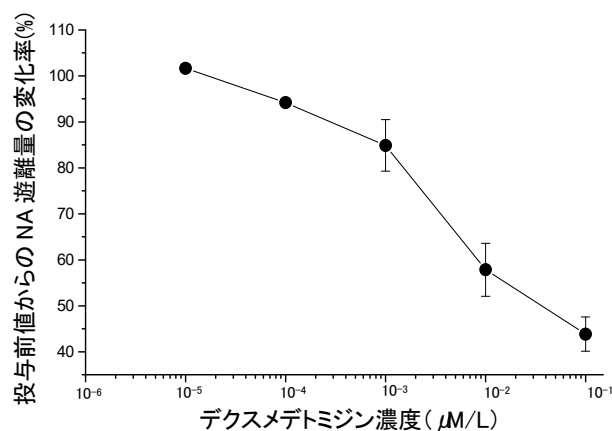
デクスメデトミジンは, ヒト α_2 受容体を発現させた培養細胞においてフォルスコリン添加による cAMP 生成を抑制した (IC₅₀ 値 : 4.0~6.9nM) ³³⁾.

デクスメデトミジンは, ラット摘出青斑核標本における膜電位を濃度依存的に過分極させ (3~300nM), この作用は K^+ チャンネル拮抗薬 (Ba^{2+} , Cs^+) の処置により抑制された ³⁴⁾.

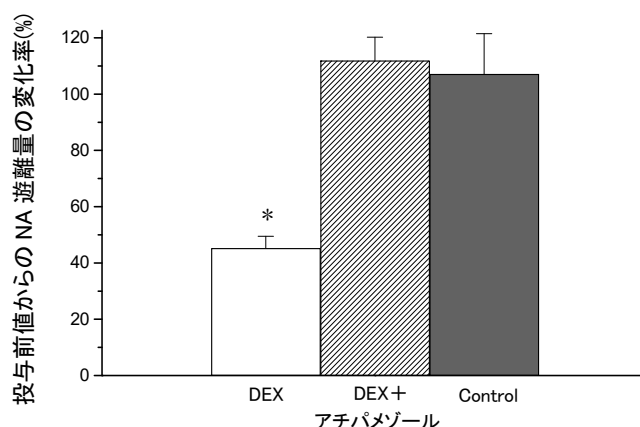
2) ノルアドレナリン (NA) 遊離抑制³⁵⁾

デクスメトミジンは脳内の α_2 受容体を介して NA 遊離を抑制し、交感神経の刺激伝達を抑制すると考えられた。

デクスメトミジンは、ラットの摘出脳からの電気刺激による NA 遊離を濃度依存的に抑制し ($1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-1} \mu\text{M}$)、その作用は α_2 受容体拮抗薬アチパメゾールにより完全に阻害された。



ラットの青斑核におけるデクスメトミジンの NA 遊離抑制作用



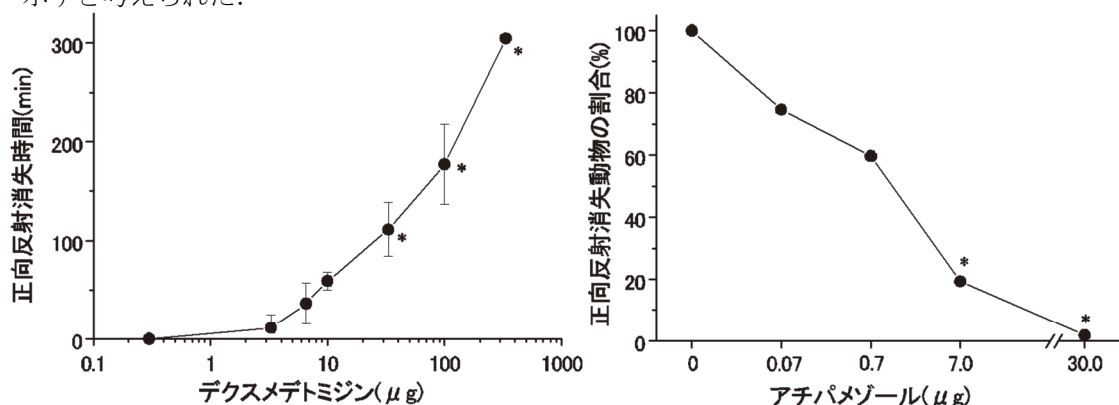
ラットの青斑核におけるデクスメトミジンによる NA 遊離抑制に対するアチパメゾールの影響

デクスメトミジン ($1 \times 10^{-4} \mu\text{M}$) 投与群 (N=7), デクスメトミジン ($1 \times 10^{-4} \mu\text{M}$) + アチパメゾール ($1 \mu\text{M}$) 投与群 (N=7), 対照群 (N=8) 平均値 \pm S.E., *: $p < 0.01$, デクスメトミジン群と他群との間に統計学的有意差あり (分散分析)

ラットにデクスメトミジン $10 \sim 1000 \mu\text{g/kg}$ を腹腔内投与した後、脳内の NA 及び NA 代謝物 (MHPG- SO_4) を測定すると、NA 含量の増加及び MHPG- SO_4 の低下がみられ、NA の代謝回転を抑制することが示唆された。

③ 鎮静作用の作用部位³¹⁾

デクスメドトミジン 0.3~333 μ g をラットの青斑核内に投与すると、用量依存的な鎮静作用（正向反射の消失）がみられ、これらの作用はデクスメドトミジン投与1分前青斑核に投与したアチパメゾールにより阻害された。したがって、デクスメドトミジンは青斑核の α_2 受容体を刺激して鎮静作用を示すと考えられた。



ラットにおけるデクスメドトミジン

青斑核内投与による鎮静作用(正向反射消失)

*: $p < 0.05$, 溶媒対照群に対して有意差あり
(各群 $n = 6 \sim 15$) (分散分析及び Scheffe の検定, χ^2 検定による post hoc 検定)
最高用量投与群では、観察時間を 300 分で打ち切った。

デクスメドトミジン 6.6 μ g で誘発した

正向反射消失に対するアチパメゾールの影響

*: $p < 0.05$, 溶媒対照群に対して有意差あり
(各群 $n = 6 \sim 15$) (分散分析及び Scheffe の検定, χ^2 検定による post hoc 検定)

④ 鎮静作用に関与する α_2 受容体サブタイプ³⁴⁾

デクスメドトミジンによる鎮静作用は α_{2A} 受容体変異マウスでは観察されず、 α_{2B} 受容体及び α_{2C} 受容体ノックアウトマウスでは観察されることから、デクスメドトミジンの鎮静作用には α_{2A} 受容体サブタイプが関係していると考えられた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 鎮静作用

1) ラットの自発運動に及ぼす影響³⁶⁾

デクスメドトミジンをラットに 3~30 μ g/kg を静脈内投与したところ、自発運動量を用量依存的に低下させ、30 μ g/kg では自発運動はほとんど観察されなかった。その作用はクロルプロマジンよりも強力であった。

デクスメドトミジン静脈内投与によるラットの自発運動に及ぼす影響

投与群	自発運動スコア		
	平均スコア \pm S.E.	溶媒対照群に対する減少率 (%)	
溶媒対照群	65.4 \pm 9.4	—	
デクスメドトミジン (μ g/kg)	1	63.1 \pm 5.6	- 4 %
	3	37.4 \pm 3.0*	- 43 %
	10	9.4 \pm 1.9***	- 86 %
	30	3.7 \pm 1.0***	- 94 %
クロルプロマジン (mg/kg)	0.5	28.0 \pm 3.2**	- 57 %
カフェイン (mg/kg)	2	74.3 \pm 3.2	+ 14 %

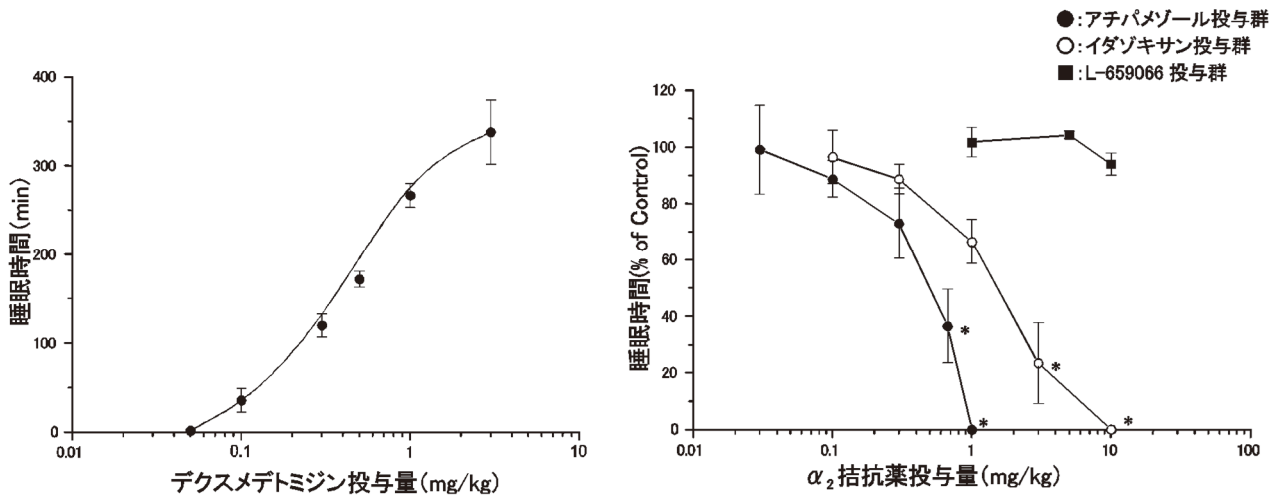
$N = 10$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, 溶媒対照群に比して有意差あり (Student-t 検定)

方法: Wistar系雄性ラットにデクスメドトミジン(上記量)及び対照としてメジャートランキライザーのクロルプロマジン

(0.5mg/kg), 中枢興奮薬のカフェイン(2mg/kg)を静脈内投与し、投与15分後から30分間の自発運動量を測定。測定には赤外線photo cellを装備した自動運動量測定装置を使用し、ラットが移動することにより赤外線beamを遮断した回数を自発運動スコアとしてカウントした。

2) ラットにおける催眠作用³⁷⁾

ラットにデクスメドミジンを 0.1~3mg/kg の用量で腹腔内投与すると、正向反射の消失（睡眠）が観察され、睡眠時間は用量依存的に延長した。デクスメドミジンの催眠作用はアチパメゾール等の中枢性 α_2 受容体拮抗薬により阻害された。



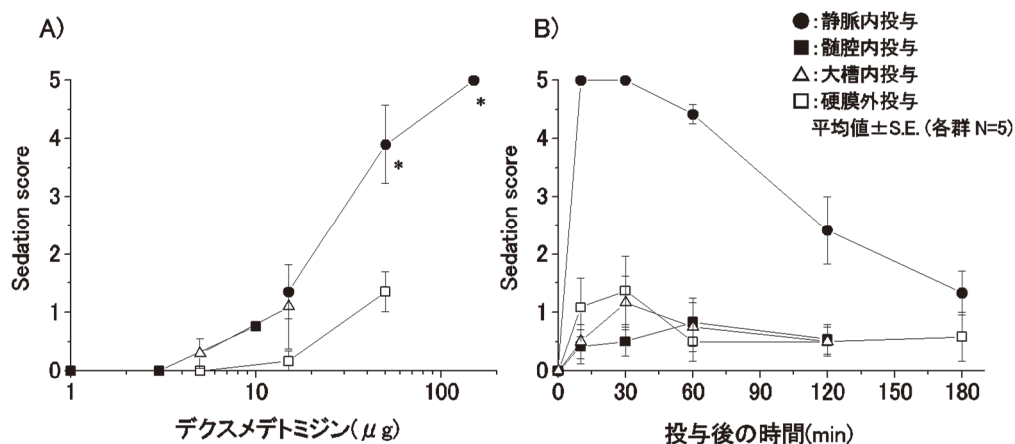
ラットにおけるデクスメドミジンの催眠作用
(正向反射消失時間)
平均値± S.E. (N=7~10)

ラットにおけるデクスメドミジンによる
睡眠時間に対する α_2 拮抗薬の影響
平均値± S.E. (N=7~10) *:p<0.05

3) イヌにおける鎮静作用³⁸⁾

イヌを用いて、デクスメドミジン投与による鎮静状態の変化を観察したところ、3~10 μ g/kg 静脈内投与で用量依存的な鎮静スコアの増加がみられた。

ビーグル犬にデクスメドミジン 1~10 μ g/kg (約 15~150 μ g/body) を投与したところ、3 μ g/kg 以上で、用量依存的な鎮静作用がみられた。また、本試験の最高用量 (10 μ g/kg) を投与した場合には、投与直後より著明な鎮静作用 (鎮静スコア=5) が発現し、スコア 2 以上の鎮静作用が約 2 時間持続した。髄膜内、硬膜外及び大槽内への局所投与では静脈内投与時のような強い鎮静効果は認められなかった。



イヌにおけるデクスメドミジンの鎮静作用

A) 用量反応性: 静脈内投与時の投与量は総投与量に換算した値

B) 経時的変化: 投与量は、各投与方法での最高用量

*:p<0.05, 溶媒対照群に比べて有意差あり(Kruskal-Wallis の順位検定)

方法: ビーグル犬にデクスメドミジンを静脈内又は髄腔内 (1~10 μ g),

硬膜外 (3~50 μ g), 大槽内 (5, 15 μ g) に投与し、下記スコアをもとに鎮静作用を評価。

鎮静スコアの経時的変化は各投与方法で最高用量を投与した際のスコアを図示。

鎮静スコア

スコア	イヌの状態
0	正常な注意力と反応性
1	眼瞼下垂・鎮静状態にあるが簡単に反応し, head toneは正常
2	鎮静及び催眠状態, neck toneの維持, 覚醒し得る状態
3	閉眼・neck toneの消失, 覚醒困難
4	閉眼・neck tone消失の持続, 高度の刺激により覚醒
5	覚醒不能・neck toneの完全消失, 刺激を与えても明確な反応なし

4) ラットの脳波に対する影響³⁹⁾

無麻酔下のラットを用いて脳波に対する作用を調べたところ, 持続的静脈内投与によりデクスメドトミジンの血中濃度を段階的に10分間ずつ上昇させるに伴って(血漿中濃度0.2~6.1ng/mL), 脳波の変化(4秒間)は投与前の低振幅速波(覚醒波)から高振幅徐波(睡眠波)への移行を認め, デクスメドトミジンの鎮静作用に伴い睡眠波が増加した。

A: 投与前



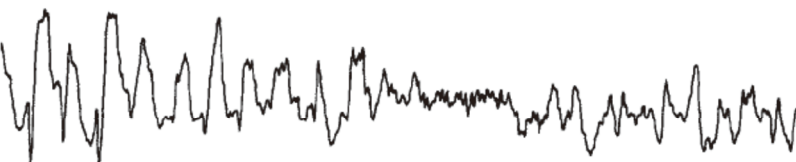
B: 0.2ng/mL

(0.1 µg/kg/分)



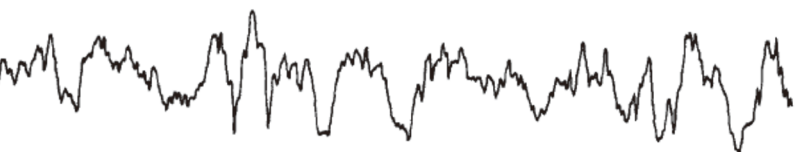
C: 1.0ng/mL

(0.25 µg/kg/分)



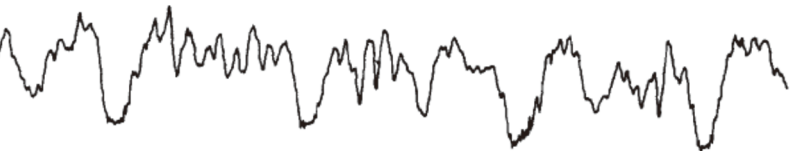
D: 2.0ng/mL

(0.5 µg/kg/分)



E: 6.1ng/mL

(1.0 µg/kg/分)

デクスメドトミジン持続静脈内投与時に得られた脳波の変化 (F₁-O₁ 誘導)

B~E: 持続静脈内投与時のデクスメドトミジン血漿中濃度(上)及び投与速度(下)を示す。

② 鎮痛作用⁴⁰⁾

デクスメデトミジンはマウス、ラットにおける熱刺激からの逃避反応を抑制し、鎮痛作用を示した。マウスにおいて、3～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内投与により熱板法での足なめするまでの時間を用量依存的に延長させた。

ラットにおいて、デクスメデトミジン投与15分後よりラットの尾部に電球の輻射熱による刺激を与えたところ、尾を払いのけるまでの時間を3～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内投与で用量依存的に延長させた。

マウスにおける熱板法による鎮痛作用

投与群		足なめが起こるまでの時間 ± S.E. (秒)	足なめが起こるまでの時間 延長率 (%)	跳躍が起こるまでの時間 ± S.E. (秒)	跳躍が起こるまでの時間 延長率 (%)	
溶媒対照群		6.2 ± 0.5	—	99.6 ± 7.3	—	
デクスメデトミジン ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1	6.4 ± 0.6	+ 4 %	116.6 ± 3.4*	+ 17 %	
	3	8.0 ± 0.4*	+ 29 %	114.5 ± 3.7	+ 15 %	
	10	16.2 ± 3.1**	+161 %	115.6 ± 4.4	+ 16 %	
	30	28.6 ± 1.0***	+362 %	117.8 ± 2.2*	+ 18 %	
モルヒネ (mg/kg)		4	17.8 ± 1.6***	+188 %	120.0 ± 0.0*	+ 20 %

N=10, *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001, 溶媒対照群に比して有意差あり (Student-t 検定)

ラットにおける tail-flick 試験による鎮痛作用

投与群		尾を払いのけるまでの時間 ± S.E. (秒)	尾を払いのけるまでの時間 延長率 (%)	
溶媒対照群		2.4 ± 0.4	—	
デクスメデトミジン ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1	2.6 ± 0.2	+ 7 %	
	3	4.9 ± 0.7**	+102 %	
	10	7.0 ± 1.9*	+188 %	
	30	11.6 ± 2.8**	+380 %	
モルヒネ (mg/kg)		4	30.0 ± 0.0***	+1140 %

N=10, *:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001, 溶媒対照群に比して有意差あり (Student-t 検定)

注)本剤の重要な基本的注意の項には以下の記載がある。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

<効能共通>

8.2 本剤は α_2 受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。

(3) 作用発現時間・持続時間

デクスメデトミジンは静脈内持続投与する薬剤であり、初期負荷投与終了時付近で T_{max} となり、維持投与中は投与速度に応じて血漿中濃度が維持する。投与終了後は、消失相半減期($t_{1/2\beta}$)約2時間で血漿中から消失する。(「VII-1 血中濃度の推移」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

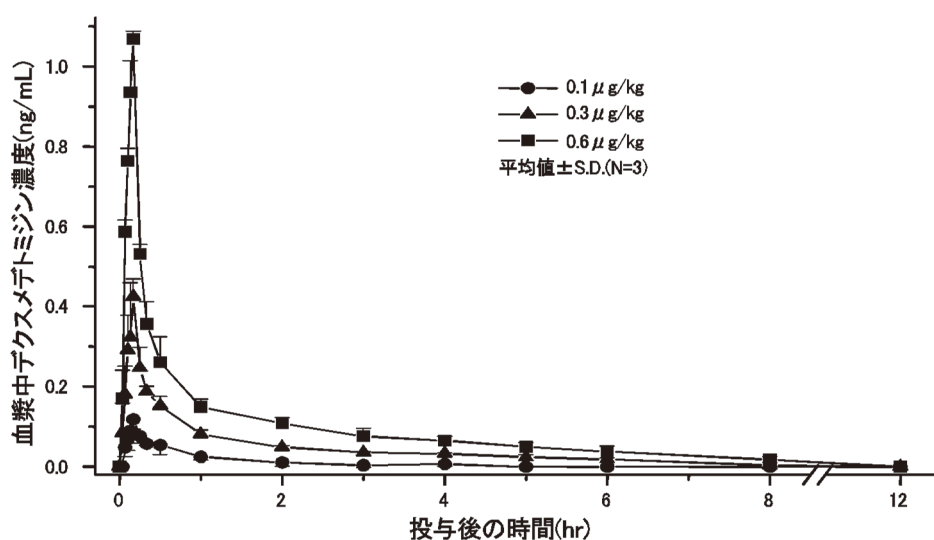
(1) 治療上有効な血中濃度

デクスメトミジンは血漿中濃度が 0.3~1.25ng/mL となるよう投与速度を調整しながら持続注入することにより、集中治療における患者管理に適した鎮静状態を得ることができる。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 健康成人単回投与⁴¹⁾

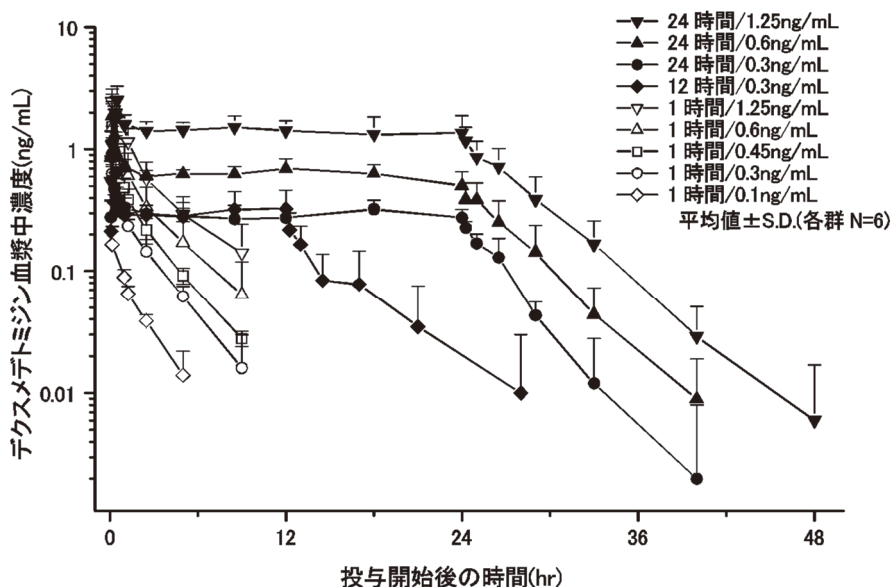
日本人の健康成人男子被験者にデクスメトミジン 0.1, 0.3, 0.6 μ g/kg を 10 分間かけて静脈内投与したところ、未変化体は半減期 ($t_{1/2}$) 2.36~2.91 時間で血漿中より消失した。AUC については、0.3~0.6 μ g/kg の用量範囲で線形性が認められた (0.1 μ g/kg 群においては、投与 2 時間目以降未変化体濃度が検出限界未満であり解析不能であった)。



健康成人男子(日本人)におけるデクスメトミジン単回静脈内投与時の血漿中デクスメトミジン濃度推移

② 健康成人持続注入^{10), 11), 42)}

ハワイ在住の日本人健康成人男女被験者を対象に、目標血漿中濃度 0.3, 0.6 及び 1.25ng/mL となるように、3.00, 6.00 μ g/kg/hr の 10 分間の負荷投与の後に 0.168, 0.337 μ g/kg/h で 24 時間の持続投与又は 3.70 μ g/kg/hr の 35 分間の負荷投与の後に 0.700 μ g/kg/h で 24 時間の持続投与を行った。各群における定常状態の血漿中濃度 C_{ss} は、それぞれ 0.29ng/mL, 0.64ng/mL, 1.46ng/mL となり、ほぼ目標とする血漿中濃度が維持された。また、検討した用量範囲内で AUC に線形性が認められた。消失半減期は 2.10~2.91 時間であった。



1,12 及び 24 時間持続静脈内注入時の血漿中デクスメドミジン濃度推移 (日本人, 成人)

12~24 時間持続投与における各薬物動態パラメータ (日本人, 成人)

薬物動態パラメータ	12~24 時間持続注入			
	10 分*/12 時間**	10 分*/24 時間**	35 分*/24 時間**	
	目標血漿中デクスメドミジン濃度 (ng/mL)			
	0.3 (N=6)	0.3 (N=6)	0.6 (N=6)	1.25 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	1.03 ± 0.61	0.92 ± 0.33	1.93 ± 1.01	2.57 ± 0.66
T_{max} (hr)	2.18 ± 4.82 [#]	0.17 ± 0.01	0.23 ± 0.08	3.41 ± 7.15 [¶]
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	4.82 ± 1.48	7.96 ± 1.14	17.41 ± 2.44	40.88 ± 10.68
$t_{1/2}$ (hr) [§]	2.67 ± 0.83	2.10 ± 0.41	2.12 ± 0.60	2.91 ± 0.46
β (1/hr)	0.26 ± 0.08	0.33 ± 0.07	0.33 ± 0.09	0.24 ± 0.04
MRT (hr)	3.11 ± 1.20	2.70 ± 1.11	2.56 ± 1.37	3.00 ± 1.01
CL (L/hr)	39.0 ± 8.2	36.0 ± 13.0	33.7 ± 10.3	30.0 ± 12.7
V_{ss} (L)	116.4 ± 38.1	100.2 ± 67.2	92.3 ± 72.0	85.5 ± 31.8
V_{ss} (L/kg)	1.7 ± 0.7	2.0 ± 2.1	1.6 ± 1.5	1.5 ± 0.6
C_{ss} (ng/mL)	0.30 ± 0.06	0.29 ± 0.05	0.64 ± 0.07	1.46 ± 0.32
$AUC_{\infty}/Dose$ (ng·hr/mL/mg)	26.7 ± 6.1	31.0 ± 10.2	31.8 ± 8.2	37.2 ± 11.5

* :初期負荷投与, ** :維持投与, § :調和平均

平均値 ± S.D.

:外れ値(被験者 208: $T_{max}=12hr$)を除いて算出した値は 0.214±0.121

¶ :外れ値(被験者 9226: $T_{max}=18hr$)を除いて算出した値は 0.494±0.037

日本人の健康成人男女（54例：6例9群，平均体重：約66kg）に，目標血漿中濃度が0.1～1.25ng/mLとなるように，本剤を1～6 μ g/kg/時で10～35分間投与後，維持用量として0.056～0.7 μ g/kg/時で50分～24時間持続投与した場合の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態パラメータ	平均値 \pm S.D.
$t_{1/2}$ (hr)	2.39 \pm 0.71
CL (L/hr)	35.47 \pm 11.95
V _{ss} (L/kg)	1.54 \pm 0.983

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

海外の健康成人を対象に，鎮静剤（ミダゾラム，プロポフォール），鎮痛剤（アルフェンタニル），吸入麻酔剤（イソフルラン）との相互作用を検討したところ，薬物動態学的な相互作用は認められなかったが，鎮静，鎮痛，麻酔作用がそれぞれ増強された。神経筋弛緩剤（ロクロニウム）との明らかな相互作用は認められなかった。

「VIII-7 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法^{42), 43)}

ノンコンパートメントモデルで解析した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

【成人】

日本人健康成人（ハワイ在住）にデクスメデトミジンを目標血漿中濃度0.3～1.25ng/mLとなるよう24時間持続注入した場合の消失速度定数の平均値は，0.24～0.33（1/hr）であった⁴²⁾。

【小児】

該当資料なし

(4) クリアランス

【成人】

日本人健康成人（ハワイ在住）にデクスメドミジンを目標血漿中濃度 0.3～1.25ng/mL となるよう 24 時間持続注入した場合のクリアランスの平均値は、30.0～36.0 (L/hr) であった⁴²⁾。

【小児】

PopPK モデルを用いて推定した日本人小児患者の体重補正したクリアランス (CL_w) の平均値±標準偏差は、修正在胎 45 週～12 ヶ月未満で 1.15 ± 0.29 (L/hr/kg) , 12～24 ヶ月未満で 0.99 ± 0.26 (L/hr/kg) , 2～6 歳未満で 1.07 ± 0.19 (L/hr/kg) , 6～17 歳未満で 0.83 ± 0.12 (L/hr/kg) であり、成人と比較して高く、特に 6 歳未満の小児でより高くなる傾向が認められた。また、消失半減期は成人よりも短かった⁴³⁾。

(5) 分布容積

【成人】

日本人健康成人（ハワイ在住）にデクスメドミジンを目標血漿中濃度 0.3～1.25ng/mL となるよう 24 時間持続注入した場合の定常状態での分布容積の平均値は、1.5～2.0 (L/kg) であった⁴²⁾。

【小児】

PopPK モデルを用いて推定した日本人小児患者の体重補正した定常状態時の分布容積 ($V_{ss,w}$) の平均値±標準偏差は、修正在胎 45 週～12 ヶ月未満で 2.52 ± 0.40 (L/kg) , 12～24 ヶ月未満で 2.26 ± 0.34 (L/kg) , 2～6 歳未満で 2.21 ± 0.25 (L/kg) , 6～17 歳未満で 1.79 ± 0.24 (L/kg) であり、成人と比較して高く、特に 6 歳未満の小児でより高くなる傾向が認められた⁴³⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

【小児】

外国試験 4 試験（CHOP 試験, DEX-08-01 試験, DEX-09-08 試験, DEX-11-01 試験）に参加した外国人小児患者を対象にデクスメドミジンの母集団薬物動態（PopPK）解析を実施し、最終 PopPK モデルを構築した。最終モデルの CL には体重及び新生児の識別変数、中心コンパートメントの分布容積 (V_c) には体重、コンパートメント間クリアランス (Q) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) には体重及び年齢が共変量として組み入れられた。この最終 PopPK モデルに日本人小児患者データ（C0801017 試験）を当てはめて解析を行った⁴³⁾。

- PopPK モデルを用いて推定した体重補正した CL (CL_w) , 体重補正した V_c ($V_{c,w}$) 及び体重補正した定常状態の分布容積 ($V_{ss,w}$) を日本人及び外国人の間で比較したところ、日本人及び外国人の間でこれらのパラメータに大きな違いは認められなかった。
- PopPK モデルを用いて推定した日本人及び外国人の、 CL_w 及び $V_{ss,w}$ に対する年齢の影響を評価したところ、発達薬理学的な点から新生児では特有の薬物動態の傾向を示すものの、概して 17 歳未満の小児では、これらのパラメータは成人と比較して高く、年齢に応じて低下する傾向が認められ、特に 6 歳以上では 6 歳未満と比較して成人に近い値をとることが示唆された。

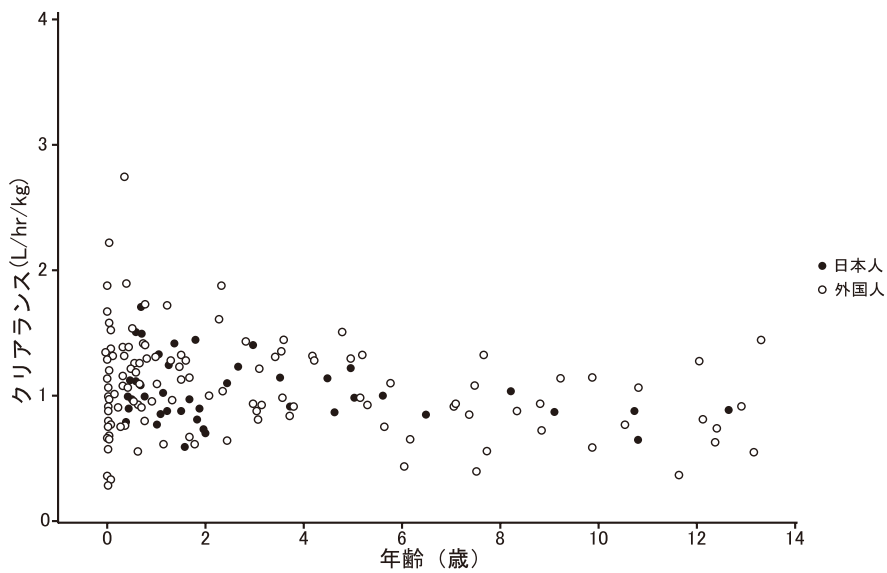
母集団薬物動態モデルを用いて推定した日本人及び外国人母集団薬物動態パラメータの比較

パラメータ	被験者	平均値(標準偏差)			
		年齢層 I 修正在胎 45 週～ 12 ヶ月未満 ^a	年齢層 II 12～24 ヶ月未満	年齢層 III 2～6 歳未満	年齢層 IV 6～17 歳未満
CL _w (L/hr/kg)	日本人	1.15 (0.29)	0.99 (0.26)	1.07 (0.19)	0.83 (0.12)
	外国人	1.21 (0.40)	1.09 (0.34)	1.14 (0.29)	0.84 (0.28)
V _{c,w} (L/kg)	日本人	0.91 (0.20)	0.94 (0.19)	0.88 (0.20)	0.89 (0.23)
	外国人	0.95 (0.37)	0.75 (0.28)	1.08 (0.57)	0.95 (0.63)
V _{ss,w} (L/kg)	日本人	2.52 (0.40)	2.26 (0.34)	2.21 (0.25)	1.79 (0.24)
	外国人	3.11 (1.00)	2.43 (1.07)	2.47 (0.78)	1.86 (0.84)

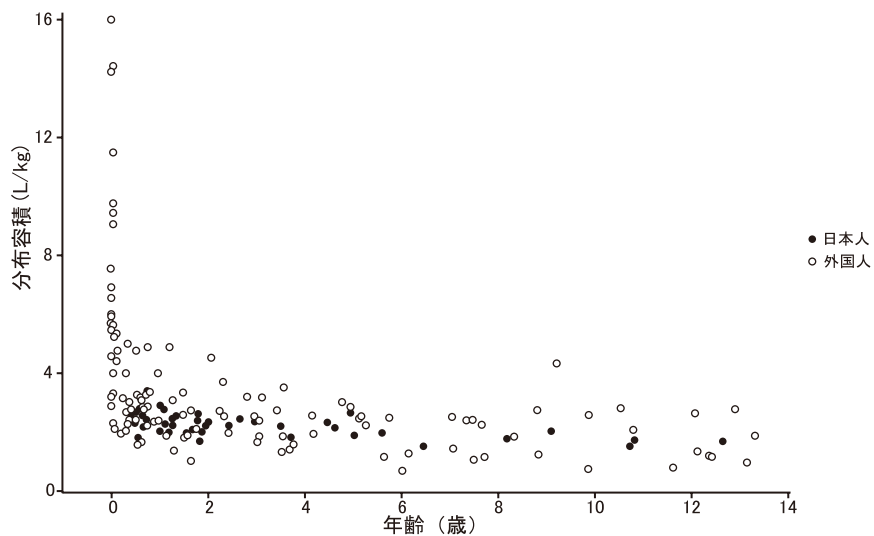
CL_w = 体重補正したクリアランス, V_{c,w} = 体重補正した中心コンパートメントの分布容積,

V_{ss,w} = 体重補正した定常状態時の分布容積

a 外国人は 1 ヶ月～12 ヶ月未満



母集団薬物動態モデルを用いて推定した CL_w 値



母集団薬物動態モデルを用いて推定した V_{ss,w} 値

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>⁴⁴⁾

[³H] デクスメデトミジン静脈内投与後のラット脳内放射能濃度は、速やかに上昇し 15 分後に最高値に達した。このときの脳内放射能濃度は血漿中放射能濃度の 6 倍以上であり、その後速やかに減少した。

(2) 血液－胎盤関門通過性⁴⁵⁾

満期分娩の成人妊婦（外国人）20 例を対象に、硬膜外麻酔下の帝王切開においてデクスメデトミジンを 0.5 μ g/kg の用量で 10 分間投与した後、開腹部の閉鎖まで 0.5 μ g/kg/h の持続点滴静注を行い、デクスメデトミジンの胎盤移行性と新生児への影響について検討した。母体静脈（MV）血及び胎盤から採取した臍動脈（UA）血、及び臍静脈（UV）血を用いて血漿デクスメデトミジン濃度を測定した結果、UV、UA、及び MV の平均血漿中デクスメデトミジン濃度は、それぞれ 0.46 \pm 0.15、0.34 \pm 0.09、及び 0.69 \pm 0.15ng/mL であり、胎盤移行率（CUV / CMV）は 0.68、胎児代謝又は再分布（CUA / CUV）は 0.76 であった。

なお、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として本剤を使用する際は、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し（維持投与）、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

(3) 乳汁への移行性⁴⁶⁾

18 歳から 40 歳の健康な妊婦 27 例を対象に、脊髄硬膜外麻酔下での帝王切開分娩中にデクスメデトミジンを負荷用量として 6 μ g/kg/h で 10 分静脈内を投与し、続いて開腹部の閉鎖まで 0.7 μ g/kg/h を静脈内投与した際の術後における乳汁中のデクスメデトミジン濃度を測定した。デクスメデトミジンの平均投与量は 63 \pm 9 μ g であり、平均持続時間（負荷時間を含む）は 21 \pm 5 分であった。デクスメデトミジン投与中止後 6、12、及び 24 時間で 10 例から採取された乳汁中のデクスメデトミジン濃度は、6 時間時点で中央値は 12.3（8.1～20.1）pg/mL（8 例の初乳で検出）であり、12 時間時点では 1 例から 13.6pg/mL が検出され、24 時間の時点では 10 例すべての患者で検出限界未満となった。血漿中濃度に対する乳汁中濃度比は 6 時間時点で 0.45～0.95、12 時間時点で 0.90 であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>⁴⁴⁾

ラットにおける全身組織への分布試験では、³H] デクスメデトミジンを静脈内投与後、全身に放射能分布がみられたが、肝臓、副腎、肺、腎臓、小腸、大腸、胃、脾臓で高濃度となった。放射能はほとんどの臓器で速やかに低下したが、副腎からの消失は緩徐であった。また、Long Evans 系有色ラットにおける分布試験より、デクスメデトミジンはメラニンと結合する可能性が示唆された。

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁷⁾

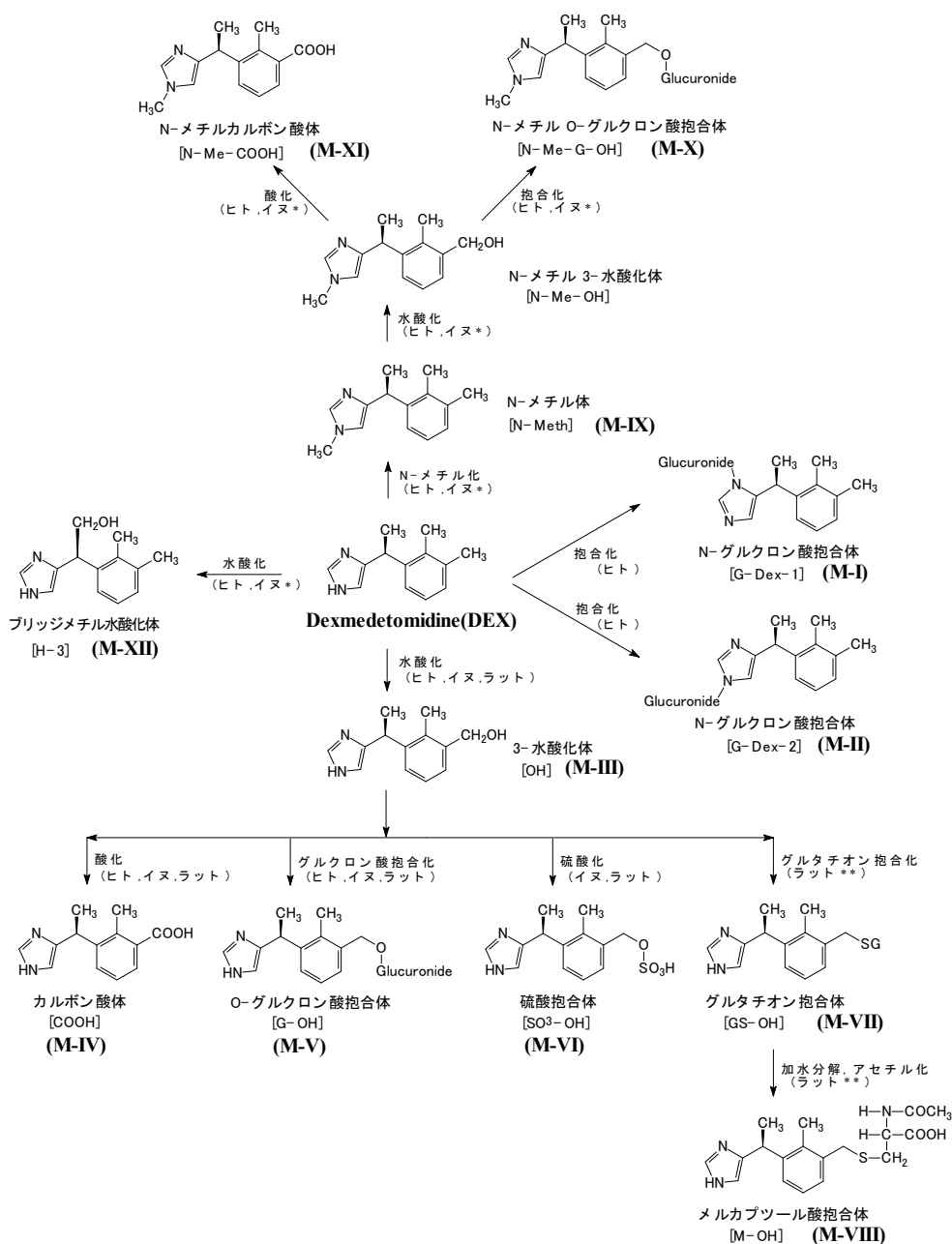
ヒトにおける蛋白結合率を検討したところ、デクスメデトミジンの蛋白結合率(平均値±S. D.)は93.72 ±0.40% (N=4) であった。デクスメデトミジンの結合性は、0.85~85ng/mL の濃度範囲で一定であり、性差は認められず、他剤の存在下でも一定であった。肝機能障害患者では、蛋白結合率の低下がみられた。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁴⁸⁾

デクスメドトミジンは肝で広範な代謝を受ける。ラット、イヌ及びヒトにおける代謝試験の結果、水酸化体へ変換される2つの経路、N-アルキル体への変換、さらには、直接抱合される経路の計4つの代謝経路が存在すると考えられる。

ヒトでは、2種のN-グルクロン酸抱合体が主要代謝物であり、血漿放射能の約41%を占め、N-メチル-O-グルクロン酸抱合体、7位のブリッジメチル水酸化体がそれぞれ20.6%、10.5%であった。



ラット、イヌ、ヒトの代謝試験の結果より推定したデクスメドトミジンの代謝経路

- * :イヌは肝スライスにおいてのみ検出された。
- ** :グルタチオン抱合体はラット肝スライス、ラット胆汁においてのみ検出、メルカプトピル酸抱合体はラット肝スライス、ラット尿、ラット胆汁において検出された。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率^{49), 50)}

UGT2B10, UGT1A4による直接N-グルクロニド化は, デクスメデトミジンの代謝の約34%を占める. デクスメデトミジンの酸化に関与する主なCYP450分子種はCYP2A6と推定されたが, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4あるいはCYP2C9等の他のCYPアイソザイムもデクスメデトミジンの代謝に関与する可能性が示唆された.

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率⁵¹⁾

主要代謝物である2種のN-グルクロン酸抱合体は *in vitro* でごく弱い α_2 受容体刺激作用を示した(モルモット回腸, ラット輸精管)が, *in vivo* では未変化体の作用用量の100倍量を投与しても中枢性 α_2 受容体刺激作用を示さなかった(ラット).

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁵²⁾

代謝物は尿及び糞中に排泄されるが, ヒトでは大部分が尿中排泄される.

(2) 排泄率

【成人】

欧米人健常男子に³H]デクスメデトミジン 2.0 μ g/kgを単回静脈内投与すると, 放射能の大部分は尿中に排泄され, 投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄された. 72時間後までに, 投与放射能の93.84%が尿中に, 2.15%が糞中に合計96.0%が排泄され, 排泄は速やかであった⁵²⁾. 尿中の主要代謝物は2種のN-グルクロン酸抱合体(計34%), N-メチル体のグルクロン酸抱合体(14.51%)であった⁵²⁾.

尿中に未変化体は検出されなかった. なお, デクスメデトミジンは, 主に肝血流量依存性の薬剤である.

【小児】

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

【参考資料】健康成人男子(欧米人)における^[3H]デクスメトミジン単回静脈内投与時の尿中及び糞中排泄率(放射能回収率)⁵²⁾

時間(hr)	% of [³ H]Dose		
	尿中排泄率	糞中排泄率	合計
0~12	69.83 ± 3.27	—	69.83 ± 3.27
12~24	15.48 ± 1.12	0.55 ± 1.23	16.03 ± 1.91
24~48	7.14 ± 1.09	0.85 ± 1.81	7.99 ± 1.38
48~72	1.39 ± 0.47	0.75 ± 0.60	2.15 ± 0.54
72~96	0.54 ± 0.31	1.20 ± 1.06	1.74 ± 0.97
96~120	0.28 ± 0.12	0.34 ± 0.63	0.62 ± 0.74
120~144	0.18 ± 0.07	0.21 ± 0.20	0.39 ± 0.23
144~168	0.15 ± 0.04	0.13 ± 0.26	0.28 ± 0.26
168~192	0.11 ± 0.03	0.03 ± 0.03	0.14 ± 0.06
192~213	0.08 ± 0.02	0.01 ± 0.02	0.09 ± 0.03
0~213	95.17 ± 1.34	4.08 ± 0.69	99.25 ± 1.21

N=5, 平均値± S.D.

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者^{28), 29)}

欧米人の健康被験者(クレアチニンクリアランス; $Cl_{cr} > 80 \text{ mL/min}$) 6例と重度腎機能障害患者($Cl_{cr} < 30 \text{ mL/min}$) 6例にデクスメトミジン $0.6 \mu\text{g/kg}$ を10分間で単回静脈内投与した際の薬物動態(C_{max} , T_{max} , AUC, $t_{1/2}$, CL, V_{ss})を比較した結果、両者に顕著な差は認められなかった。

重度腎機能障害患者では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。腎機能障害患者におけるデクスメトミジン代謝物の薬物動態は検討されていない。

なお、デクスメトミジンの代謝物は主に尿中排泄されることから、腎機能障害患者への長時間投与により代謝物が蓄積される可能性が考えられるが、主要代謝物には薬理活性はほとんど認められていない。

腎機能障害患者の薬物動態パラメータ(欧米人)

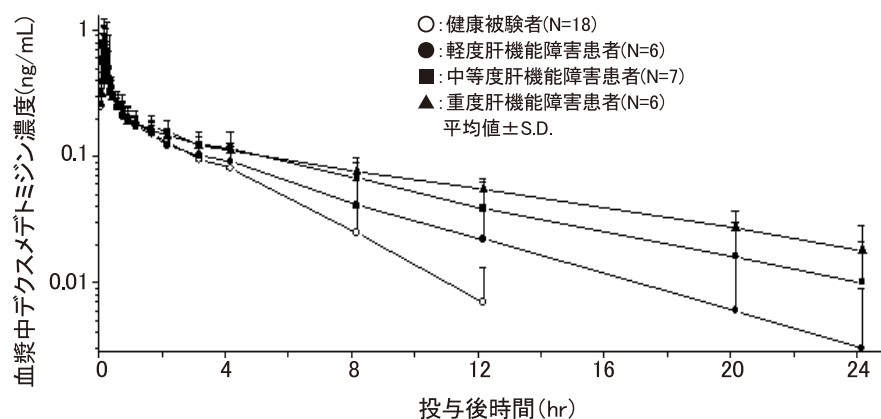
対象	N	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (min)	CL (L/hr)	V_{ss} (L)
健康被験者	6	0.6	0.960 ± 0.432	$2.28 \pm 0.39^{\S}$	11.7 ± 4.1	41.2 ± 6.2	117.1 ± 26.9
重度腎機能障害患者	6	0.6	0.833 ± 0.258	$2.05 \pm 0.30^{\S}$	12.0 ± 4.0	50.0 ± 18.8	127.2 ± 44.9

§: 調和平均

平均値± S.D.

(2) 肝機能障害患者²⁶⁾

健康被験者及び軽度，中等度及び重度肝機能障害患者（それぞれ Child-Pugh 分類²⁷⁾ による Grade A, B, C に対応）に 0.6 μ g/kg を 10 分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は，肝機能障害の重症度に相関して有意に延長し，遊離体クリアランス (CL_f) は重症度に相関して低下し，それぞれ健康被験者の約 59%，51%，32%であった。また，肝機能障害の程度が重度になるに従い，鎮静深度が深くなり，鎮静状態の持続が認められた。有害事象の発現例数は，健康被験者 (8/20 例) に比べ肝機能障害患者 (16/20 例) で多かった (外国人データ)。



肝機能障害患者における単回静脈内投与時の血漿中デクスメトミジン濃度 (欧米人)

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	健康被験者 (N=18)	肝機能障害患者		
		軽度 (N=6)	中等度 (N=7)	重度 (N=6)
総投与量 (μ g)	39.9 \pm 6.7	36.9 \pm 9.0	38.8 \pm 11.7	45.2 \pm 5.1
蛋白結合率 (%) ^{a)}	89.7 \pm 1.6	87.9 \pm 0.9	86.5 \pm 2.0	82.1 \pm 3.8
C _{max} (ng/mL)	0.901 \pm 0.487	0.930 \pm 0.319	0.877 \pm 0.498	0.760 \pm 0.244
C _{max,f} (ng/mL) ^{a)}	0.103 \pm 0.016	0.120 \pm 0.025	0.123 \pm 0.090	0.136 \pm 0.027
AUC _{0-∞} (ng \cdot hr/mL)	1.02 \pm 0.28	1.30 \pm 0.42	1.74 \pm 0.59	2.03 \pm 0.26
t _{1/2} (hr)	2.45 \pm 0.47	3.87 \pm 1.70	5.39 \pm 2.19	7.45 \pm 1.44
CL (L/hr)	41.9 \pm 12.7	31.0 \pm 11.4	27.0 \pm 12.8	22.4 \pm 2.4
CL _f (L/hr) ^{a)}	417.7 \pm 160.5	247.9 \pm 85.5	211.7 \pm 140.6	132.9 \pm 34.6
V _{ss} (L)	119.6 \pm 41.1	102.0 \pm 17.5	103.4 \pm 35.3	209.2 \pm 40.0
V _{ss,f} (L) ^{a)}	1238.7 \pm 488.6	776.0 \pm 172.1	741.0 \pm 338.3	1166.9 \pm 217.1

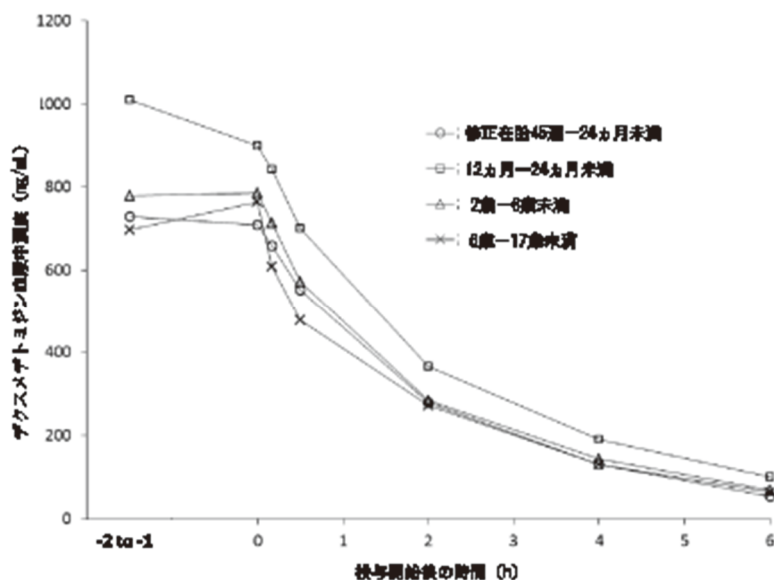
平均値 \pm S.D.

a) 健康被験者、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のそれぞれ N=12、3、6、5 例から各パラメータを算出

(3) 小児患者⁴³⁾

1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静を必要とする小児患者

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎 45 週以上 17 歳未満の日本人小児患者(46 例)を対象に、デクスメデトミジンを 0.2 μ g/kg/時で投与開始後、至適鎮静レベルが得られるように、修正在胎 45 週以上 6 歳未満の小児は 0.2~1.4 μ g/kg/時、6 歳以上 17 歳未満の小児は 0.2~1.0 μ g/kg/時の範囲で待機手術症例は 6 時間以上、内科 ICU 症例は 24 時間以上 (いずれの場合も最長 28 日間) 静脈内投与した。投与終了 1~2 時間前もしくは漸減開始直前の平均血漿中デクスメデトミジン濃度は 0.70~1.01ng/mL であった。この濃度は、成人の目標血漿中濃度(0.3~1.25ng/mL)の範囲内であった。



年齢群別の血漿中濃度推移 (日本人小児患者)

日本人小児患者の薬物動態パラメータ

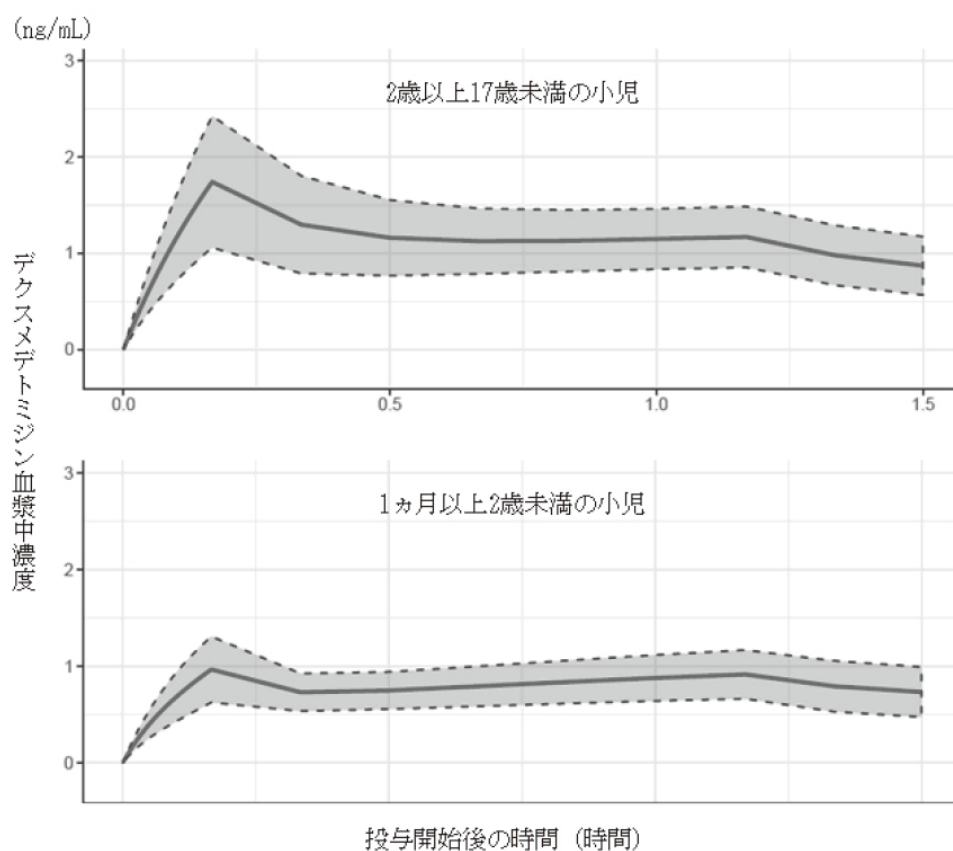
	修正在胎 45 週 - 12 ヶ月 (N=11)	12 - 24 ヶ月 (N=16)	2 - 6 歳 (N=11)	6 - 17 歳 (N=8)
維持投与量 (μ g/kg/hr)	0.2 - 1.4	0.2 - 1.4	0.2 - 1.4	0.2 - 1.0
体重 (kg)	6.4 \pm 1.2	9.5 \pm 1.7	15.3 \pm 3.1	34.0 \pm 15.1
CL (L/hr)	7.52 \pm 2.68	9.47 \pm 3.08	16.32 \pm 4.01	27.27 \pm 8.97
CL (L/hr/kg)	1.15 \pm 0.29	0.99 \pm 0.26	1.07 \pm 0.19	0.83 \pm 0.12
V _{ss} (L/kg)	2.52 \pm 0.40	2.26 \pm 0.34	2.21 \pm 0.25	1.79 \pm 0.24
t _{1/2} (hr)	1.59 \pm 0.44	1.64 \pm 0.35	1.48 \pm 0.28	1.52 \pm 0.30

平均値 \pm S.D.

2) 非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静を必要とする小児患者⁵³⁾

日本人小児患者に本剤を投与（2歳以上17歳未満では $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で10分間初期負荷後，維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で1時間投与，1ヵ月以上2歳未満では $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で10分間初期負荷後，維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で1時間投与）したときの血漿中デクスメデトミジン濃度の C_{max} の幾何平均値（幾何変動係数）は，2歳以上17歳未満及び1ヵ月以上2歳未満の小児で，それぞれ $1.71\text{ng}/\text{mL}$ （23.8%）及び $1.02\text{ng}/\text{mL}$ （15.6%）， T_{max} の中央値（範囲）はどちらの年齢群でも0.167時間（0.167, 1.17）と推定された^{注)}。

注) 非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静を必要とする小児患者の用法及び用量における血中濃度は得られていないため，集中治療下の小児患者を対象とした臨床試験の薬物動態から構築した母集団薬物動態モデルを用いて薬物動態パラメータが推定された。

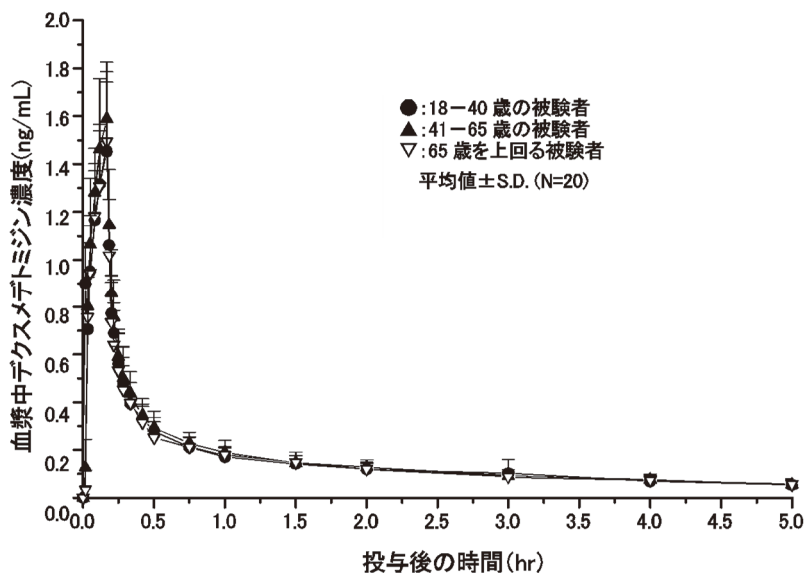


実線：平均値，点線および灰色：予測値の90%が含まれる範囲

日本人小児患者に初期負荷投与（10分間）及び維持投与（1時間）したときの血漿中デクスメデトミジン濃度推移のシミュレーション結果

(4) 高齢者²⁵⁾

欧米人健康被験者を対象に、デクスメトミジン 0.6 μ g/kg を 10 分間で単回静脈内投与した場合の薬物動態に対する年齢の影響を調べた。65 歳を上回る高齢者群の血漿中濃度推移は 18~40 歳、41~65 歳の非高齢者群のものとはほぼ同様であり薬物動態パラメータに年齢による影響はみられなかった。



年齢群別の血漿中デクスメトミジン濃度推移 (欧米人)

年齢群別の薬物動態パラメータ (欧米人)

薬物動態パラメータ	非高齢者		高齢者
	18~40歳 (N=20)	41~65歳 (N=20)	>65歳 (N=20)
C_{max} (ng/mL)	1.483 ± 0.278	1.615 ± 0.275	1.498 ± 0.290
$t_{1/2}$ (hr) ‡	2.11 ± 0.48	2.18 ± 0.34	2.28 ± 0.35
β (1/hr)	0.328 ± 0.075	0.318 ± 0.049	0.303 ± 0.047
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1.01 ± 0.31	1.04 ± 0.21	0.97 ± 0.21
T_{max} (hr)	0.148 ± 0.018	0.145 ± 0.015	0.150 ± 0.016
MRT (hr)	2.43 ± 1.27	2.28 ± 0.42	2.42 ± 0.43
CL (L/hr)	38.1 ± 8.7	41.2 ± 10.1	38.7 ± 9.1
V_{ss} (L)	86.4 ± 25.5	91.0 ± 12.4	92.0 ± 22.0
V_{ss} (L/kg)	1.19 ± 0.24	1.13 ± 0.17	1.29 ± 0.23

‡:調和平均を算出, 平均値±S.D.

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、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施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。[9.7.2, 9.7.4, 11.1.1-11.1.5 参照]
- 1.2 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.3, 11.1.5 参照]

(解説)

- 1.1 本剤の中枢性 α_{2A} 受容体刺激作用により低血圧及び徐脈、末梢性 α_{2B} 受容体刺激作用により高血圧が発現することがある。また国内及び海外での集中治療における鎮静を評価した臨床試験において、心臓手術後の心機能低下患者2例に心室細動、5例に心停止が発現している。本剤は他の鎮静薬とは異なる薬理作用をもち、集中治療又は非挿管下で鎮静を要する患者に投与される薬剤であることから、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、患者の全身状態を継続的に監視して投与する必要がある。
- 小児への投与に際しては、臨床試験において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用することとした。
- 「VIII-6 (7) 小児等」の項参照のこと。
- 1.2 ミダゾラムとの相互作用を検討した急速投与の海外臨床試験において、健康被験者2例に洞停止、うち1例には重篤な徐脈が発現している。洞停止は発現から数秒以内に、徐脈はトレンデレンブルク体位への変更及びアトロピン投与により2分後に回復している。投与中は患者の循環動態の変動に常に注意し、このような症状がみられた場合には適切な処置を行うこと。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤に対する過敏症の報告はないが、安全性を考慮して設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- 8.2 本剤は α_2 受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。
- 8.3 本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。
- 8.4 本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。[7.2, 7.7 参照]
- 8.5 本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。
- 8.6 本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。
- 8.7 長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

- 8.8 本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。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をしておくこと。
- 8.9 人工呼吸器からの離脱の過程及び離脱後では、患者の呼吸状態を十分に観察すること。

〈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〉

- 8.10 本剤の投与に際しては非挿管下で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をしておくこと。
- 8.11 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をおいて、手術・処置中の患者を観察すること。
- 8.12 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。
- 8.13 硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。
- 8.14 全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に事しないよう、患者に注意すること。

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

- 8.15 本剤の投与に際しては小児の非挿管下で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をしておくこと。[8.17 参照]
- 8.16 処置・検査を行う医療従事者とは別に、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をおいて、経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、心拍数(脈拍数)、血圧、心電図をモニタリングすることに加え、可能であれば呼気終末二酸化炭素濃度もモニタリングするなど、十分に注意して、処置・検査中の患者を観察すること。[8.17 参照]
- 8.17 本剤投与開始後に目標とする鎮静レベルに達しない又は鎮静レベルに達した後の効果減弱により、他の鎮静剤を追加投与する場合は、鎮静作用、循環動態及び呼吸状態への作用が増強し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、患者の全身状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[8.15, 8.16, 10.2 参照]
- 8.18 小児では本剤投与後に激越及び覚醒時せん妄が認められており、また、覚醒が遅延する可能性があるため、全身状態に注意し、処置・検査後は患者が回復するまで管理下に置くこと。

(解説)

〈効能共通〉

- 8.1 本剤投与中は、常に循環動態の変動及び呼吸に対する注意が必要であるため、投与中に移送を行う場合には患者管理に熟練した医師が付き添い、移送中も循環動態及び呼吸等について継続的なモニタリングを行うこと。
- 8.2 本剤は α_2 受容体刺激作用による鎮静作用とともに鎮痛作用を有することが臨床試験で確認されている。集中治療患者を対象とした国内臨床試験における挿管中のモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメデトミジン投与群で 87.3% (48/55)、プラセボ群では 75.0% (42/56) となり、デクスメデトミジン投与群で有意に高い結果が得られている (p=0.032)。
本剤を他の鎮痛剤と併用する際には、必要以上に鎮痛剤を投与しないように注意すること。
「V-5 (4) 1) 【成人】〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉①海外第Ⅲ相試験、国内第Ⅱ／Ⅲ相ブリッジング試験」の項参照のこと。
- 8.3 α_2 受容体作動薬による鎮静作用の発現様式は特徴的であり、本剤を投与されている患者は、穏やかに眠っているように見えていても、刺激を与えると容易に覚醒し、指示に応じて速やかに反応できる鎮静深度に管理することができる。これは本剤の特徴的な鎮静作用を示しているものであり、刺激に容易に反応することのみで鎮静不十分と判断して必要以上に本剤を投与してしまうことのないように注意すること。「V-5 (3) 【成人】1) 第Ⅰ相試験」の項参照のこと。
- 8.4 本剤注入開始時 (初期負荷投与中) に、血中濃度が比較的高濃度になり、末梢性 α_{2B} 受容体刺激による血管収縮作用により一過性の血圧上昇が認められることがある。
高血圧が発現した場合の処置は、「VIII-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照のこと。
- 8.5 上記 8.4 に示したとおり、本剤投与により、低血圧、血圧上昇、徐脈等の心血管系副作用が発現することがある。
投与中は、バイタルサインの変動に注意して、血圧・心拍数に対する観察及び必要な対応を怠らず、患者の全身状態を十分に観察しながら投与管理をすること。
これらの副作用が発現した場合の処置は、「VIII-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照のこと。
- 8.6 ラット及びサルを対象とした依存性試験において依存性を示唆する結果が得られており (「VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.5」の項参照)、他の α_2 受容体作動薬であるクロニジンと同様の退薬症候が発現する可能性が考えられる。
- 8.7 本剤は他の α_2 受容体作動薬であるクロニジンと同様の薬理作用を有する。本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、離脱症状が発現する可能性があるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこととした。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

- 8.8 本剤は ICU における適切な管理を行いながら、患者の全身状態を把握して投与される必要がある。集中治療患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群と発現頻度は同程度だったが、低酸素症、呼吸抑制、無呼吸等の呼吸器系の有害事象が報告されていることから、気道確保、酸素吸入、人工呼吸を行えるよう準備をしておく必要がある。また、高血圧、低血圧及び徐脈等の循環動態の変動に対処できるよう準備をしておく必要がある。
- 8.9 本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて持続投与することが可能である。しかし、集中治療患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群と発現頻度は同程度だったが、低酸素症、呼吸抑制、無呼吸等の呼吸器系副作用が発現していることから、患者の呼吸状態を観察する必要がある。

〈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〉

- 8.10 国内臨床試験において、低酸素症、呼吸抑制、無呼吸、舌根沈下等の呼吸器系の有害事象が報告されていることから、気道確保、酸素吸入、人工呼吸を行えるよう準備をしておく必要がある。また、高血圧、低血圧及び徐脈等の循環動態の変動に対処できるよう準備をしておく必要がある。

なお、本剤に関する知識の習得のため、本剤の適正使用のためのガイドブック（冊子体）及び e-Learning コンテンツを参照の上、本剤を使用すること。なお、再審査結果の通知を受け適正使用推進プログラムを終了した。

「V-5 (6) 治療的使用 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容」の項参照のこと。

8.11 手術・処置を行う医師が、手術・処置と同時に個々の患者に応じた意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態の継続的な監視を行うことは困難であると考えられるため、手術・処置の操作とは別に患者管理のできる医療従事者を配置する必要がある。

8.12 適切な鎮静深度を得るためには、十分に鎮痛を行う必要がある。したがって、本剤による鎮静効果を確実にするためには、局所麻酔薬又はフェンタニル等の鎮痛薬を用いて手術・処置手技に伴う疼痛の管理を確実に行う必要がある。

国内における第Ⅲ相局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験 (DEX-301 試験) 及び第Ⅲ相硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験 (DEX-303 試験) において、より鎮痛が確実である硬膜外麻酔・脊髄くも膜下麻酔下で実施した試験では追加鎮静薬を必要としなかった症例の割合が高い結果となっている。

「V-5(4)1) 【成人】<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>①国内第Ⅲ相局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験 (DEX-301 試験) 及び②国内第Ⅲ相硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験 (DEX-303 試験)」の項参照のこと。

また、特にカテーテルアブレーション並びに歯科・口腔外科領域の強い痛みを伴う手術・処置においては、オピオイド等により十分に鎮痛を図った上で本剤を使用することが重要である。

8.13 硬膜外・脊髄くも膜下麻酔においては、他の局所麻酔法よりも循環器系、呼吸器系への影響が大きいため、本剤との併用時には特に循環器系、呼吸器系への注意が必要になる。

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時の本剤の使用においては、麻酔科医の管理の下で、輸液の投与等により循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等の考慮が必要である。

国内における硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験においては、輸液（生理食塩水又は晶質液）投与を開始し、麻酔剤の影響による血圧及び心拍数変動が安定していることを確認してから本剤を投与開始したため、循環器系、呼吸器系副作用の発現率が高くなることはなかった。

局所麻酔下非挿管手術時鎮静試験における循環器系・呼吸器系副作用

	局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験 (DEX-301 試験)				硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験 (DEX-303 試験)			
	デクスメトミジン群		プラセボ群		デクスメトミジン群		プラセボ群	
調査症例数	109		53		97		22	
副作用の発現症例数	84		29		82		16	
副作用の発現症例率	77.1%		54.7%		84.5%		72.7%	
循環器系副作用								
徐脈	25	(22.9%)	2	(3.8%)	35	(36.1%)	6	(27.3%)
頻脈	1	(0.9%)	4	(7.5%)	0	—	1	(4.5%)
高血圧	13	(11.9%)	2	(3.8%)	11	(11.31%)	2	(9.1%)
低血圧	52	(47.7%)	16	(30.2%)	32	(33.0%)	5	(22.7%)
呼吸器系副作用								
無呼吸	1	(0.9%)	0	—	2	(2.1%)	0	—
低酸素症	12	(11.0%)	3	(5.7%)	9	(9.3%)	2	(9.1%)
呼吸抑制	46	(42.2%)	16	(30.2%)	39	(40.2%)	10	(45.5%)
舌根沈下	2	(1.8%)	0	—	4	(4.1%)	2	(9.1%)

8.14 本剤投与終了後も、患者が本剤投与の影響から完全に回復するまで、鎮静レベル及び呼吸・循環器系のモニタリングが必要である。回復時間は患者によって様々であり、手術室・処置室からの退室及び退院にあたっては、例えば Aldrete スコアのような判断基準を参考にして、退室・退院させるように留意すること。

国内における局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験（DEX-301 試験）及び硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験（DEX-303 試験）において、Aldrete スコアにより回復と判断されるまでにかかった時間は15～135分であり、15分を超える症例が30%程度みられた。

「V-5 (4) 1)【成人】<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>①c. 及び②c.」の項参照のこと。

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

- 8.15 国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）の結果及び「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」の効能又は効果で投与する際の注意喚起を踏まえ、「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」の効能又は効果で投与する際の注意喚起を設定した。国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）において、徐呼吸、低酸素症等の呼吸器系の有害事象が認められていることから、気道確保、酸素吸入、人工呼吸を行えるよう準備をしておく必要がある。また、国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）において、低血圧、高血圧、徐脈等の心血管系の有害事象が認められていることから、高血圧、低血圧及び徐脈等の循環動態の変動に対処できるよう準備をしておく必要がある。
- 8.16 検査室内又は操作室内で患者の様子や意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を監視でき、また患者に蘇生が必要な状態になったとき、応援の人員が集まるまで、気道確保、用手換気、循環補助などの蘇生行為を実施できる医師又は看護師（医療従事者）を配置する必要がある。
- 8.17 国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）における高用量群では、MRI 検査を完了するためにプロポフォール併用の必要としない患者の割合は63.2%（24/38例）であったことから、「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査」において本剤投与を受ける患者のうち一定の割合の患者においては、本剤単独では処置又は検査を完了するための十分な鎮静効果が得られないことが想定される。また、複数の鎮静薬を併用することで、使用した鎮静薬数が鎮静中の合併症の発現頻度に関連することが明らかになっていること⁵⁴⁾や、「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査」のうち、特にMRI 検査では検査室内での対応に限られるため、鎮静の合併症が生じた場合のリスクが高いと考えられることから、本剤が「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査」に対して使用可能となった場合には、本剤の投与経験が乏しい一般の小児科医が使用することも想定されること等を踏まえ、本項を設定した。

注) プロポフォールは小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静の適応は有していない。

- 8.18 国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）の結果及び「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」の効能又は効果で投与する際の注意喚起を踏まえ、「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」の効能又は効果で投与する際の注意喚起を設定した。

国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）の高用量群における覚醒時間（全体集団で45.5分）は、「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」に関する臨床試験（DEX-301 試験及びDEX-303 試験）における覚醒時間（いずれも15.5分）よりも長く、本剤を小児に「非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」で投与したときに、成人に本剤を投与したときと比較して覚醒時間が延長する可能性が考えられた。また、国際共同第3/4相試験（C0801039 試験）では、本剤投与後の離脱症状に関連する有害事象として激越1例、及び麻酔による神経系合併症（医師報告用語：覚醒時せん妄）2例が認められた。

「V-5 臨床成績 (4) 1)【小児】<小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静>」の項参照のこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管系障害のある患者

患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。低血圧、徐脈があらわれやすくなる。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。

9.1.2 心機能が低下している患者

投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがある。

9.1.3 循環血流量が低下している患者

本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。低血圧があらわれやすくなる。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合には、特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。[16.5 参照]

9.1.4 血液浄化を受けている患者

頻回に鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度及び循環動態を観察すること。

9.1.5 薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

(解説)

9.1.1 心血管系障害のある患者

本剤の中枢性 α_{2A} 受容体刺激作用により、低血圧、徐脈が発現するが、心血管系障害のある患者、特に重度の心機能障害のある患者ではこれらの作用が発現しやすいと考えられる。高度の脚ブロックを伴う患者等では高度の徐脈があらわれるおそれがある。これらの患者では、全身状態を十分に観察しながら本剤を調節投与し、特に徐脈に対しては、アトロピン投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。

心機能低下の重症度の評価には、心エコーによる左室駆出率 (<30~35%は重篤) が参考になる。尿量には種々の因子が関係するが、尿量 0.5~1mL/kg/hr 以下は心機能低下と考え、慎重な管理が必要である。

低血圧及び徐脈が発現した場合の処置は、「VIII-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照のこと。

9.1.2 心機能が低下している患者

心機能低下患者では心不全状態にあると考えられ、本剤の初期負荷投与時に発現する血圧上昇が認められた場合、後負荷の増大により予期せぬ循環動態の変動を生じる可能性がある。このような患者には、初期負荷投与を減速するなどの考慮が必要である。なお、集中治療における鎮静での使用においては、維持量から開始するなどの考慮が必要である。高血圧が発現した場合の処置は、「VIII-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照のこと。

9.1.3 循環血流量が低下している患者

循環血流量が低下している患者では、特に本剤の中枢性 α_{2A} 受容体刺激作用による低血圧が発現しやすくなる。輸液の負荷、カテコラミン投与等により積極的な循環動態の維持を図り、患者の状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。低血圧が発現した場合の処置は、「VIII-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照のこと。

9.1.4 血液浄化を受けている患者

本剤は蛋白結合率が高いため、血液浄化によって本剤の血液濃度が極端に低下することはないと考えられるが、使用するろ過膜、透析液の種類、水分除去率等による相違があると考えられるため、安全性を考慮して設定した。

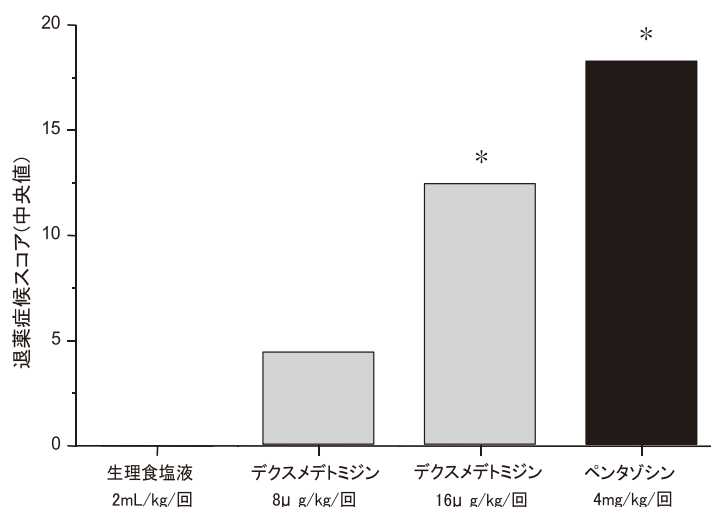
9.1.5 薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

げっ歯類及び霊長類における依存性試験の結果、軽度の身体依存及び精神依存性が示唆されたため、薬物依存症の既往歴のある患者を設定した。国内臨床試験において、デクスメデトミジンの投与中・投与終了後における患者の体調及び患者が受けた印象について、依存性の調査アンケートを実施した結果、プラセボ群とデクスメデトミジン投与群で類似した成績が得られ、デクスメデトミジン投与群で依存性を示唆する「身体的自覚症状」、「何らかの気分の変化」等の依存傾向は認められていない。

薬物過敏症の既往歴のある患者については、安全性を考慮して設定した。他の薬剤で過敏症の既往歴がある場合は慎重に投与すること。

・身体依存性試験

SD 系雄性ラットに、デクスメデトミジン 8, 16 μ g/kg/回、ペンタゾシン 4mg/kg/回又は生理食塩液 2mL/kg/回を 1 時間間隔で 3 日間 (72 回) 反復静脈内投与した。最終投与 30 分後にナロキソン 1mg/kg を皮下投与し、退薬症候を 1 時間観察した。ナロキソン投与後の退薬症候スコアの中央値は、生理食塩液投与群で 0、陽性対照薬のペンタゾシン投与群で 18.3 を示し、スコアの有意な増加がみられた。デクスメデトミジン投与群では、用量依存的に退薬症候スコアの中央値は増加し、16 μ g/kg 群のスコアは対照群に比べて有意に高くなった。（「IX-2 (7) その他の特殊毒性」の項参照）



ラットにおける生理食塩液、ペンタゾシンあるいはデクスメデトミジンの 3 日間反復静脈内投与後のナロキソン投与による退薬症候スコアの中央値

*:p<0.05, 生理食塩液に対して有意差あり (Mann-Whitney の U 検定)

・静脈内連続自己投与試験 (強化効果)

雌雄アカゲザルにおいて、デクスメデトミジン 0.0625, 0.25, 1 μ g/kg/回の注入量で各 2 週間観察したところ、0.25 μ g/kg では 1 例で、1 μ g/kg では残りの 3 例に高頻度の自己投与がみられた。さらに 2 回目の観察を行った結果、自己投与回数は 4 例中 3 例において更に増加した。なお、デクスメデトミジン休薬中もしくは休薬後には、一部のアカゲザルに不和闘争、筋硬直、摂食減退、落ち着きの欠如などの退薬症候がみられた。

以上の結果、デクスメデトミジン投与による強化効果が認められた。（「IX-2 (7) その他の特殊毒性」の項参照）

アカゲザルにおける静脈内自己投与回数(回/日)

試験薬剤	ペンタゾシン*	デクスメドミジン (1回目)**			デクスメドミジン (2回目)**	
		0.0625	0.25	1.0	0.25又は1.0†	
投与量 (µg/kg)	125又は250†	0.0625	0.25	1.0	0.25又は1.0†	
投与期間	6~25日	2週間	2又は3週間‡	2又は3週間‡	2週間	
動物No.	1357♂	30.0±0.0	1.1±0.1	1.0±0.4	28.9±3.0	113.3±5.4
	1382♀	30.0±0.0	0.9±0.4	0.3±0.2	58.9±5.0	63.7±3.8
	1392♂	30.0±0.0	3.0±0.8	10.4±2.2	22.9±5.1	17.6±2.8
	1403♂	29.3±0.3	1.3±0.5	67.7±6.3	—	136.6±13.9

*: 投与期間の最終3日間の平均の自己投与回数 **: 投与期間の最終1週間の平均投与回数

†: No.1403のみ, ペンタゾシン250µg/kg, デクスメドミジン(2回目)0.25µg/kgを投与

‡: No.1392のみ3週間投与

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与速度の減速を考慮し, 患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること. 鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある. [16.6.2 参照]

(解説)

本剤は90%以上が腎排泄されることが確認されている. 腎機能障害患者及び健康被験者を対象とした海外の臨床試験において, 腎機能障害例と健康被験者の間で, 薬物動態パラメータの差は認められていない. しかし, 重度腎機能障害例では鎮静作用が強くなる傾向がみられている. したがって, 腎機能障害患者に対しても, 投与速度の減速を考慮し, 患者の全身状態を観察しながら慎重な投与が必要である.

「VII-10 (1) 腎機能障害患者」の項参照のこと.

・VAS/鎮静 (VAS/S) スコア

すべての被験者で投与終了後25分までVAS/Sスコアの上昇がみられ, 鎮静作用が認められた. 25分以降はスコアの一定の低下がみられ, 投与終了後3時間にはほぼ鎮静作用は消失した. 投与後2時間までのVAS/Sスコアはいずれの評価時点においても健康被験者より腎機能障害例が高く, 投与終了後10分及び45分には両群間で有意差が認められた. 両群間で薬物動態に差はみられなかったが, 鎮静の程度は健康被験者よりも腎機能障害例で高くなることが示唆されている.

「V-5 (5) 患者・病態別試験」の項参照のこと.

腎機能障害例及び健康被験者におけるVAS/Sスコア変化量の推移

評価時点	重度腎機能障害患者 (N=6)	健康被験者 (N=6)
投与開始後		
10分	48.8*	13.8
15分	77.2	44.2
25分	72.0	48.5
35分	64.3	45.5
45分†	67.8*	27.7
投与終了後		
60分	48.0	22.2
1.5時間	24.2	16.3
2時間	10.5	8.2
3時間	1.5	0.0
4時間	1.8	-0.5

完全覚醒状態を「VAS/Sスコア=0」、最も深い鎮静状態を「VAS/Sスコア=100」として投与前からのスコア変化量の推移を検討

表中の数字は投与前のVAS/Sスコアからの変化量を示す. †: N=5

* p<0.05, 健康被験者群に対して統計学的有意差あり (分散分析)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

海外で肝機能障害患者及び健康被験者を対象に、本剤0.6 μ g/kgを10分間かけて静脈内投与したとき、健康被験者に比べ、肝機能障害患者では重症度に比例してAUCが上昇、クリアランスが低下し、消失半減期が延長することが確認されている。クリアランスの低下と消失半減期の延長により、肝機能障害患者では鎮静作用が持続することが確認されている。したがって、肝機能障害の程度によって、投与速度を減速する必要がある。

また、術後ICU入室患者を対象とした臨床試験において、低血圧の発現率は肝機能障害を合併する患者で高くなる傾向がみられている。したがって、肝機能障害を合併する患者に本剤を投与する場合には、特に低血圧の発現に注意が必要である。低血圧が発現した場合の処置は、「VIII-8 (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照のこと。

・肝機能障害患者における薬物動態

本剤の消失半減期 ($t_{1/2}$) は健康被験者が2.45時間であったのに対し、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者ではそれぞれ3.87, 5.39, 7.45時間と肝機能障害の重症度に相関して有意に延長した。クリアランスについても肝機能障害の重症度に相関して低下し、健康被験者の41.9L/hrに対して、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者では、それぞれ31.0, 27.0, 22.4L/hr (健康被験者の約74, 64, 53%) に低下した。遊離体のクリアランス CL_f も同様に低下し、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者では、それぞれ247.9, 211.7, 132.9L/hr (健康被験者の約59, 51, 32%) に低下した。 C_{max} は肝機能障害の重症度に相関して上昇し、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者では、健康被験者のそれぞれ約16, 19, 32%上昇した。

「VII-10 (2) 肝機能障害患者」の項参照のこと。

・肝機能障害患者における鎮静作用の持続 (評価者による鎮静スコア (OAA/Sスコア))

健康被験者に比べ肝機能障害患者で全般的に投与後早い時点からスコアの低下がみられ鎮静状態が持続した。下表に示す通り、重度、中等度、軽度の順で、肝機能障害患者ではスコアの低下が速く、スコア低値 (深い鎮静状態) の持続が認められた。これらの結果は、肝機能障害患者における本剤のクリアランスの低下と消失半減期の延長が原因と考えられる。

「V-5 (5) 患者・病態別試験」の項参照のこと。

肝機能障害重症度別の OAA/S スコア分布

測定時間	健康被験者 (N=20)				軽度肝機能障害例 (N=6)				中等度肝機能障害例 (N=8)				重度肝機能障害例 (N=6)			
	OAA/S スコア															
	5	4	3	2	5	4	3	2	5	4	3	2	5	4	3	2
投与前	20(100)	0	0	0	6(100)	0	0	0	7(88)	1(13)	0	0	6(100)	0	0	0
4分後	18(90)	2(10)	0	0	6(100)	0	0	0	5(63)	3(38)	0	0	2(33)	2(33)	2(33)	0
10分後	10(50)	7(35)	3(15)	0	1(17)	4(67)	1(17)	0	3(38)	4(50)	1(13)	0	0	3(50)	3(50)	0
15分後	2(10)	13(65)	4(20)	1(5)	0	3(50)	3(50)	0	2(25)	1(13)	4(50)	1(13)	0	0	5(83)	1(17)
25分後	2(10)	12(60)	5(25)	1(5)	0	3(50)	2(33)	1(17)	1(17)	1(17)	5(63)	1(17)	0	0	3(50)	3(50)
35分後	2(10)	13(65)	5(25)	0	0	3(50)	2(33)	1(17)	2(25)	1(13)	4(50)	1(13)	0	0	2(33)	4(67)
45分後	5(25)	14(70)	1(5)	0	1(17)	2(33)	2(33)	1(17)	2(25)	1(13)	5(63)	0	0	1(17)	3(50)	2(33)
1時間後	6(30)	14(70)	0	0	1(17)	2(33)	3(50)	0	3(38)	2(25)	3(38)	0	0	1(17)	4(67)	1(17)
1.5時間後	10(50)	9(45)	1(5)	0	2(33)	1(17)	3(50)	0	3(38)	1(13)	4(50)	0	0	2(33)	3(50)	1(17)
2時間後	18(90)	2(10)	0	0	2(33)	2(33)	2(33)	0	4(50)	2(25)	2(25)	0	2(33)	2(33)	2(33)	0
3時間後	19(95)	1(5)	0	0	6(100)	0	0	0	5(63)	3(38)	0	0	1(17)	4(67)	1(17)	0
4時間後	20(100)	0	0	0	6(100)	0	0	0	7(88)	1(13)	0	0	5(83)	1(17)	0	0

() 内：%， OAA/S スコア=1～5：スコアが低いほど鎮静状態が深い。

表中の数値は各測定時点で評価された OAA/S スコアに該当する被験者数を示した。

肝機能障害合併症例における有害事象発現率

術後 ICU 患者を対象とした国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (W97-246 試験) において、全デクスメドミジン投与群と肝機能障害を伴うデクスメドミジン投与群で有害事象の発現率に差は認められていない。高血圧及び徐脈の発現率は肝機能障害合併症例の方が低く、低血圧の発現率は肝機能障害合併症例で高くなる傾向がみられた。したがって、肝機能障害合併症例に本剤を投与する場合には、特に低血圧の発現に注意が必要と考えられる。

デクスメドミジン投与群の肝機能障害合併症例における有害事象発現率

		全デクスメドミジン群			肝機能障害を伴う デクスメドミジン投与群		
		関連を否定 できない*	関連なし	合計	関連を否定 できない*	関連なし	合計
日本人 (J-DEX-99-001 試験)	発現例数	31/86 (36.0)	11/86 (12.8)	42/86 (48.8)	5/10 (50.0)	0	5/10 (50.0)
	低血圧	11(12.8)	2(2.3)	13(15.1)	3(30.0)	0	3(30.0)
	高血圧	9(10.5)	3(3.5)	12(14.0)	0	0	0
	徐脈	1(1.2)	0	1(1.2)	0	0	0
欧米人 (W97-246 試験)	発現例数	153/295 (51.9)	28/295 (9.5)	181/295 (61.4)	12/26 (46.2)	1/26 (3.8)	13/26 (50.0)
	低血圧	79(26.8)	9(3.1)	88(29.8)	9(34.6)	1(3.8)	10(38.5)
	高血圧	31(10.5)	5(1.7)	36(12.2)	1(3.8)	0	1(3.8)
	徐脈	25(8.5)	1(0.3)	26(8.8)	2(7.7)	0	2(7.7)

() 内：%

* 因果関係評価「おそらく関連あり」、「関連を否定できない」、「おそらく関連なし」の合算

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。ヒトにおいて胎盤移行性が認められている。

(解説)

ラットの妊娠初期試験において出生児体重の低下、生存出生児/同腹仔数の減少、ラットの器官形成期試験で着床後の胚死亡数の増加、また両試験において、子宮血流低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。ヒトでの胎盤移行性も認められていることから、本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラット妊娠前～授乳期投与試験成績(Seg I)

使用動物		SD系ラット ♂:6~7週齢 約210g ♀:10~11週齢 約215g					
投与経路・投与方法		雄ラットには、交配前10週～交配期間、雌ラットには交配前2週間～離乳時まで1日1回皮下投与					
投与群 (µg/kg/日)		0(対照群)	6	18	54		
自然分娩例	母体	観察動物数	12	8	13	12	
		出産率 (%)	100 (12/12)	100 (8/8)	100 (13/13)	91.7 (11/12)	
		着床数 ^{a, c)}	12.6±3.9	13.3±1.3	12.2±2.0	12.0±2.4	
	胎児	生存出生児数 ^{a, c)}	11.8±4.0	12.8±1.2	9.6±2.7	9.3±3.4	
		着床後死亡数 ^{a, b)}	1.0±1.2	0.4±0.5	2.6±3.3**	2.7±2.8***	
		体重(g) ^{d)}	1日 ^{c)}	6.6±0.4	6.3±0.4	6.1±0.5*	5.1±0.4***
			4日	10.3±0.6	9.4±0.7	9.4±1.2	7.9±0.7***
離乳時	47.9±3.3		45.0±5.1	47.9±4.7	40.7±3.4***		
妊娠末期剖検	母体	観察動物数	12	10	10	11	
		着床数 ^{a, c, d)}	13.3±2.2	12.6±2.6	12.6±2.3	13.8±2.7	
	胎児	生存胎児数 ^{a, c, d)}	12.3±2.5	11.8±2.3	11.2±2.7	12.8±2.2	
		胎児重量 (g) ^{c, d)}	3.59±0.22	3.42±0.26	3.13±0.28**	2.59±0.44***	
		外表	—	—	—	—	
		軟部	—	—	—	—	
		骨格	(100例中)	(79例中)	(77例中)	(97例中)	
		胸骨第1分節骨化遅延	7	8	14	29	
		胸骨第2分節骨化遅延	9	10	14	31	
		胸骨第3分節骨化遅延	9	11	15	35	
		胸骨第4分節骨化遅延	10	14	14	32	
		胸骨第5分節骨化遅延	25	28	27	54	
		胸骨第6分節骨化遅延	6	8	19	81	
		中手骨化遅延	18	21	27	86	
中足骨化遅延	1	2	6	40			
腰椎体骨化遅延	1	7	2	8			

a) 1腹当りの値を示す

b) χ^2 検定もしくはFisherの直接確率計算法

c) Bonferonni法で多重性を調整後t検定

d) 平均値±S.D.

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001, —:特記すべき変化なし, 対照群との有意差なし

ラットの胎児器官形成期投与試験成績 (Seg II)

使用動物		雌性 SD 系ラット, 3 月齢(交配開始時), 体重 250~300 g(交配成立時)			
投与経路・投与方法		妊娠 6~15 日に 1 日 1 回肩部に皮下投与			
投与群 (µg/kg/日)		0 (対照群)	2	20	200
母動物	動物数	25	25	25	25
	妊娠動物数	25	23	21	22
	黄体数 ^{a, c, d)}	14.1±3.2	14.1±3.1	14.0±2.5	13.8±1.7
	着床数 ^{a, c, d)}	11.8±3.6	12.3±2.2	12.9±3.0	13.3±1.9
	着床前死亡数 ^{b, c, d)}	2.3±3.3	1.7±2.1	1.1±1.9	0.6±1.7
胎児	着床後死亡率 (%) ^{b)}	4.5	6.0	4.8	26.7***
	早期吸収胚 ^{b, c, d)}	0.5±0.7	0.7±0.8	0.6±0.7	3.6±3.4**
	後期吸収胚 ^{b, c, d)}	0	0	0	0
	死亡胎児数 ^{a)}	0	0	0	0
	生存胎児数 ^{a)}	274	267	257	195***
	胎児重量(g) ^{a, d)}	3.7±0.6	3.8±0.7	3.4±0.6	2.2±0.4***
	胎盤重量(g) ^{a, d)}	0.51±0.08	0.50±0.04	0.48±0.06	0.35±0.06***
	外表	—	—	—	—
	軟部	—	—	—	—
	骨化遅延の評価胎児数	182	186	172	133
	骨格 (頻度%)				
	1.胸椎骨化遅延	1.1	2.2	2.3	7.5
	2.頸椎骨化遅延	0	0	0.6	26.3
	3.胸骨骨化遅延	4.9	4.3	10.5	76.7
	4.中手骨骨化遅延	23.6	12.4	35.5	93.2
	5.中足骨骨化遅延	0.5	0.5	2.9	54.9
6.頭蓋骨骨化遅延	0.5	0	0	12.0	
7.坐骨・恥骨骨化遅延	0	0	0	9.8	
8.仙椎骨化遅延	0	0	0	18.0	

a) Bonferroni 法で多重性の調整後 t 検定

b) χ^2 もしくは Fisher の直接確率計算法

c) 1腹当たりの値を示す

d) 平均値±S.D.

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与後 24 時間は授乳を避けさせること。動物試験(ラット)及びヒトにおいて、乳汁移行性が認められている。

(解説)

ラット及びヒトにおいて本剤の乳汁中への移行が認められている。ヒトにおいて、本剤投与中止後 6 時間、12 時間の時点では乳汁中にデクスメデトミジンが検出されたものの、24 時間後の時点ではすべての検体で検出限界未満となった報告があることから、授乳婦へ投与する場合は本剤投与後 24 時間は授乳を避けさせること。

授乳ラットへの³H]デクスメデトミジン 15 µg/kg 投与時の乳汁中、血中濃度及び血中濃度に対する乳汁中濃度の比

投与後の時間(hr)	乳汁中濃度(ngEq/g)	血中濃度(ngEq/g)	乳汁中／血中濃度比
0.5	1.04±0.471	1.72±0.234	0.586±0.209
1	1.32±0.16	2.06±0.251	0.647±0.113
2	1.84±0.157	2.88±0.131	0.638±0.048
4	1.86±0.192	3.91±0.315	0.476±0.015
8	1.59±0.214	2.29±0.112	0.695±0.101
24	0.187±0.018	0.216±0.011	0.865±0.108
72	0.0±0.0	0.032±0.024	0.0±0.0

平均値±S.D. (N=3)

(7) 小児等

9.7 小児等

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

9.7.1 低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められた。特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいと、より注意深く観察し、慎重に投与すること。[1.1 参照]

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

9.7.3 低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.4 小児への投与に際しては、小児の非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。小児では成人よりも高血圧、徐脈、徐呼吸及び低酸素症の有害事象が高頻度に認められた。特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいと、より注意深く観察し、慎重に投与すること。[1.1 参照]

(解説)

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

9.7.1 本剤の低出生体重児及び新生児に対する使用経験が少なく安全性は確立されていないことから設定した。

9.7.2 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児と成人とで発現する有害事象の違いを、小児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験 (C0801017 試験) と成人を対象とした国内第Ⅲ相非盲検長期投与試験 (DEX-402 試験) で検討した。

小児 C0801017 試験では、低血圧、徐脈及び呼吸抑制について有害事象と判断する基準が設定され、この有害事象基準に基づいて報告された。

その結果、低血圧 (小児 49.2%, 成人投与 24 時間以内 0%, 成人投与 24 時間超 1.4%), 徐脈 (小児 31.7%, 成人投与 24 時間以内 2.7%, 成人投与 24 時間超 1.4%) 及び呼吸抑制 (小児 27.0%, 成人投与 24 時間以内 0%, 成人投与 24 時間超 0%) であった。次いで、嘔吐 (小児 14.3%, 成人投与 24 時間以内 1.3%, 成人投与 24 時間超 2.7%), 悪心 (小児 11.1%, 成人投与 24 時間以内 1.3%, 成人投与 24 時間超 0%) 及び発熱 (小児 9.5%, 成人投与 24 時間以内 0%, 成人投与 24 時間超 0%) であった。

このことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用することとした。

小児と成人の有害事象(安全性解析対象集団:C0801017 試験及び DEX-402 試験)

器官分類 基本語 MedDRA/J v20.0	C0801017 試験 (小児) (N=63) n (%)		DEX-402 試験(成人)			
	問わない	否定 できない	投与 24 時間以内 (N=75) n (%)		投与 24 時間超 (N=73) n (%)	
因果関係	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない
有害事象発現例数(%)	55 (87.3)	16 (25.4)	28 (37.3)	15 (20.0)	38 (52.1)	17 (23.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)
鉄欠乏性貧血	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害						
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)	8 (11.0)	0 (0.0)
徐脈	20 (31.7)	8 (12.7)	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)
心タンポナーデ	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
心室細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

同一被験者に同一基本語の事象が複数回発現した場合は一度だけ集計

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N=安全性解析対象集団例数、n=該当区分の例数

(続き)

器官分類 基本語 MedDRA/J v20.0	C0801017 試験 (小児) (N = 63) n (%)		DEX-402 試験(成人)			
	問わない	否定 できない	投与 24 時間以内 (N = 75) n (%)		投与 24 時間超 (N = 73) n (%)	
因果関係	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない
胃腸障害						
腹部不快感	1 (1.6)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (1.6)	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (1.6)	0	0	0	0	0
胃粘膜病変	1 (1.6)	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	1 (1.4)	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.6)	0	0	0	0	0
悪心	7 (11.1)	1 (1.6)	1 (1.3)	0	0	0
小腸穿孔	0	0	0	0	1 (1.4)	0
嘔吐	9 (14.3)	4 (6.3)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位疼痛	1 (1.6)	0	0	0	0	0
発熱	6 (9.5)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害						
肝機能異常	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
感染症および寄生虫症						
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0
縦隔炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0
肺炎	1 (1.6)	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
敗血症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
傷害, 中毒および処置合併症						
処置後出血	0	0	2 (2.7)	0	0	0
術後発熱	1 (1.6)	0	0	0	0	0
臨床検査						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	2 (2.7)	0	2 (2.7)	0
血圧低下	0	0	6 (8.0)	5 (6.7)	11 (15.1)	9 (12.3)
血圧上昇	0	0	7 (9.3)	7 (9.3)	12 (16.4)	6 (8.2)
体温上昇	3 (4.8)	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血小板数減少	0	0	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0

同一被験者に同一基本語の事象が複数回発現した場合は一度だけ集計

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 安全性解析対象集団例数、n = 該当区分の例数

(続き)

器官分類 基本語 MedDRA/J v20.0	C0801017 試験 (小児) (N = 63) n (%)		DEX-402 試験 (成人)			
	問わない	否定 できない	投与 24 時間以内 (N = 75) n (%)		投与 24 時間超 (N = 73) n (%)	
因果関係	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない
代謝および栄養障害 アシドーシス	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
神経系障害						
脳梗塞	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
両麻痺	0	0	0	0	1 (1.4)	0
頭痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)
神経痛	1 (1.6)	0	0	0	0	0
精神障害						
激越	7 (11.1)	1 (1.6)	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	3 (4.1)	1 (1.4)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	1 (1.4)	0
腎および尿路障害						
急性腎障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
無気肺	2 (3.2)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (1.4)	0
低酸素症	1 (1.6)	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1 (1.6)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (1.6)	0	0	0	0	0
胸水	1 (1.6)	0	1 (1.3)	0	3 (4.1)	0
気胸	0	0	0	0	1 (1.4)	0
肺水腫	0	0	0	0	1 (1.4)	0
呼吸抑制	17 (27.0)	2 (3.2)	0	0	0	0
呼吸障害	1 (1.6)	0	0	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	1 (1.4)	0
気道浮腫	3 (4.8)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
褥瘡性潰瘍	1 (1.6)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	1 (1.4)	0
紅斑	1 (1.6)	0	1 (1.3)	0	0	0
皮下出血	0	0	1 (1.3)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0
皮下気腫	0	0	0	0	1 (1.4)	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血管障害						
高血圧	1 (1.6)	0	0	0	0	0
低血圧	31 (49.2)	5 (7.9)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)

同一被験者に同一基本語の事象が複数回発現した場合は一度だけ集計

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 安全性解析対象集団例数、n = 該当区分の例数

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

- 9.7.3 本剤の低出生体重児及び新生児に対する使用経験が少なく有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。
- 9.7.4 国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（C0801039 試験）の安全性解析対象集団で5%以上に認められた試験治療下で認められた有害事象は、徐呼吸 67.2%（82/122 例）、徐脈 61.5%（75/122 例）、高血圧 37.7%（46/122 例）、低血圧 24.6%（30/122 例）、拡張期高血圧 8.2%及び低酸素症各 8.2%（10/122 例）、収縮期高血圧 7.4%（9/122 例）であった。また、小児、特に新生児や乳児では、成人に比較して心拍出量が心拍数に大きく依存するため徐脈が循環に与える影響が非常に大きい。特に心機能が低下していたり、血行動態が不安定な患者では、徐脈に対する懸念は高いと考えることから、「特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいため、より注意深く観察し、慎重に投与すること。」の注意喚起を設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能の低下により、鎮静作用の増強や低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。[16.6.3 参照]

(解説)

本剤は主に肝代謝を経て、腎排泄されることから、肝機能及び腎機能が低下していることが多い高齢者では有害事象が発現しやすいと考えられる。海外の臨床試験 (W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294 及び W98-263/264 試験) において、65 歳以上の高齢者では非高齢者に比べ、低血圧及び徐脈の発現頻度が高い傾向が認められている。したがって、高齢者に対しても、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重な投与が必要である。

低血圧・徐脈の年齢別発現頻度

	有害事象	無作為化デュクスメドミジン群			
		18～35 歳	36～55 歳	56～65 歳	>65 歳
日本人 (J-DEX-99-001 の 無作為化二重盲検試験)	評価対象例数	2 例	18 例	16 例	19 例
	低血圧	1(50.0)	3(16.7)	2(12.5)	2(10.5)
	徐脈	0	0	1(6.3)	0
欧米人 (W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294 及び W98- 263/264 試験)	評価対象例数	17 例	91 例	113 例	166 例
	低血圧	1(6.0)	18(20.0)	31(27.0)	58(35.0)
	徐脈	0	3(3.0)	4(4.0)	20(12.0)

() 内 : %

評価資料とした試験 (海外で行われた高齢者を対象とした第 I 相臨床試験) の成績、及び薬安第 30 号 (平成 4 年 4 月 1 日) に基づいて記載した。また、評価資料とした試験 (海外で行われた集中治療における鎮静及び鎮痛を評価した第 II 相・第 III 相臨床試験) 成績で、高齢者において低血圧と徐脈の発現頻度が高くなる傾向があることから設定した。

高齢者 (>65 歳) 及び非高齢者 (18～65 歳) を対象とした海外での臨床試験の結果、高齢者と非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用 (鎮静作用等) にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められていない。しかし、本剤は主に肝代謝され腎排泄されることから、肝機能及び腎機能が低下していることが多い高齢者では、鎮静作用の増強や作用時間が延長するおそれがある。

集中治療患者を対象とした臨床試験においては、欧米人の高齢者群では、非高齢者群に比べ、低血圧及び徐脈の発現頻度が高い傾向が認められている。

年齢別の有害事象発現頻度(2%以上)

有害事象	18～35歳		36～55歳		56～65歳		>65歳	
	日本人*	欧米人**	日本人*	欧米人**	日本人*	欧米人**	日本人*	欧米人**
評価対象例数	2例	17例	18例	91例	16例	113例	19例	166例
発現例数	2(100.0)	4(23.5)	10(55.6)	55(60.4)	7(43.8)	70(61.9)	7(36.8)	130(78.3)
低血圧	1(50.0)	1(5.9)	3(16.7)	18(19.8)	2(12.5)	31(27.4)	2(10.5)	58(34.9)
高血圧	1(50.0)	1(5.9)	1(5.6)	15(16.5)	3(18.8)	15(13.3)	5(26.3)	32(19.3)
嘔気	0	2(11.8)	2(11.1)	9(9.9)	1(6.3)	15(13.3)	2(10.5)	16(9.6)
徐脈	0	0	0	3(3.3)	1(6.3)	4(3.5)	0	20(12.0)
口内乾燥	0	0	0	4(4.4)	0	3(2.7)	0	6(3.6)
発熱	1(50.0)	0	1(5.6)	7(7.7)	0	3(2.7)	0	8(4.8)
嘔吐	0	0	0	3(3.3)	0	3(2.7)	2(10.5)	10(6.0)
心房細動	0	0	0	1(1.1)	0	4(3.5)	1(5.3)	11(6.6)
低酸素症	0	1(5.9)	0	2(2.2)	0	4(3.5)	0	9(5.4)
貧血	0	0	0	3(3.3)	0	3(2.7)	0	5(3.0)
疼痛	0	0	0	1(1.1)	1(6.3)	4(3.5)	1(5.3)	4(2.4)
頻脈	0	0	2(11.1)	3(3.3)	0	4(3.5)	0	5(3.0)
出血	0	0	0	3(3.3)	0	2(1.8)	0	7(2.4)
胸水	0	0	0	4(4.4)	0	0	0	4(2.4)
血液量減少	0	0	0	0	0	2(1.8)	0	3(1.8)
口渇	0	0	1(5.6)	1(1.1)	0	1(0.9)	0	6(3.6)
悪寒	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.9)	0	6(3.6)
異常高熱	0	0	0	3(3.3)	0	1(0.9)	0	3(1.8)
激越	0	0	0	3(3.3)	0	2(1.8)	0	3(1.8)
傾眠	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	3(1.8)
無気肺	0	0	0	3(3.3)	0	1(0.9)	0	1(0.6)
乏尿	0	0	0	3(3.3)	0	0	0	3(1.8)

()内:%

*:J-DEX-99-001 試験

** : W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294 及び W98-263/264 試験

また、海外における局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験において、65歳以上の高齢者では非高齢者に比べ、デクスメデトミジン投与群で低血圧の発現率が高い傾向が認められている。

年齢別発現率 2%以上の有害事象(2005-005 試験及び 2005-006 試験)

器官分類/ 有害事象	年齢					
	65歳未満		65歳以上		75歳以上	
	デクスメデトミジン群 N=222	プラセボ群 N=78	デクスメデトミジン群 N=96	プラセボ群 N=35	デクスメデトミジン群 N=34	プラセボ群 N=13
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
血管障害						
低血圧	104 (46.8)	23 (29.5)	69 (71.8)	11 (31.4)	25 (73.5)	4 (30.8)
高血圧	30 (13.5)	18 (23.1)	11 (11.5)	9 (25.7)	3 (8.8)	4 (30.8)
呼吸器、胸郭および 縦郭障害						
呼吸抑制	79 (35.6)	25 (32.1)	38 (39.6)	11 (31.4)	13 (38.2)	4 (30.8)
低酸素症	5 (2.3)	2 (2.6)	2 (2.1)	1 (2.9)	0	1 (7.7)
緩徐呼吸	4 (1.8)	5 (6.4)	1 (1.0)	0	0	0
心臓障害						
徐脈	32 (14.4)	2 (2.6)	13 (13.5)	2 (5.7)	3 (8.8)	1 (7.7)
頻脈	12 (5.4)	15 (19.2)	5 (5.2)	4 (11.4)	0	1 (7.7)
胃腸障害						
嘔気	8 (3.6)	2 (2.6)	2 (2.1)	0	1 (2.9)	0
口渇	6 (2.7)	1 (1.3)	2 (2.1)	0	1 (2.9)	0

N:各分類での患者数

1人の患者で同一の有害事象が複数件発現した場合には1例として集計

さらに、国内での局所麻酔下非挿管手術・処置時の鎮静試験における OAA/S スコアが 2 以下となった症例の割合において、局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験 (DEX-301 試験) の 0.5 μ g/kg 群、硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験 (DEX-303 試験) の 0.067 μ g/kg 群及び 1.0 μ g/kg 群で、65 歳未満に比べ 65 歳以上で OAA/S スコアが 2 以下となった症例の割合がやや多い傾向が認められている。したがって、高齢者では用量にかかわらず過鎮静に至るリスクが高くなる可能性が考えられる。

OAA/S スコアが 2 以下となった症例の割合 (FAS)
[局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験 (DEX-301 試験)]

	プラセボ群	0.5 μ g/kg 群	1.0 μ g/kg 群
65 歳未満	N=34	N=34	N=33
OAA/S スコア 3 以上	32 (94.1)	21 (61.8)	15 (45.5)
OAA/S スコア 2 以下	2 (5.9)	13 (38.2)	18 (54.5)
65 歳以上	N=19	N=19	N=23
OAA/S スコア 3 以上	17 (89.5)	9 (47.4)	11 (47.8)
OAA/S スコア 2 以下	2 (10.5)	10 (52.6)	12 (52.2)

FAS: Full Analysis Set 最大の解析対象集団

OAA/S スコアが 2 以下となった症例の割合 (FAS)
[硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験 (DEX-303 試験)]

	プラセボ群	0.067 μ g/kg 群	0.25 μ g/kg 群	0.5 μ g/kg 群	1.0 μ g/kg 群
65 歳未満	N=8	N=13	N=12	N=16	N=14
OAA/S スコア 3 以上	7 (87.5)	11 (84.6)	7 (58.3)	10 (62.5)	8 (57.1)
OAA/S スコア 2 以下	1 (12.5)	2 (15.4)	5 (41.7)	6 (37.5)	6 (42.9)
65 歳以上	N=14	N=10	N=12	N=9	N=11
OAA/S スコア 3 以上	13 (92.9)	6 (60.0)	7 (58.3)	7 (77.8)	4 (36.4)
OAA/S スコア 2 以下	1 (7.1)	4 (40.0)	5 (41.7)	2 (22.2)	7 (63.6)

FAS: Full Analysis Set 最大の解析対象集団

以上より、高齢者に対しては、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重な投与が必要である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム, ジアゼパム等 全身麻酔剤 プロポフォール, セボフルラン ⁵⁵⁾ 等 局所麻酔剤 リドカイン塩酸塩等 中枢神経系抑制剤 モルヒネ塩酸塩水和物, フェンタニル クエン酸塩, バルビツール酸誘導体等 [8.17 参照]	血圧低下, 心拍数低下, 呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので, 併用する場合には本剤の投与速度を減速する, 本剤あるいは他の鎮静薬, 鎮痛薬の投与量を減量する等, 慎重に投与すること.	相互に作用(鎮静・麻酔・鎮痛作用, 循環動態への作用)を増強するため

(解説)

評価資料とした試験成績(海外で行われた臨床試験成績-相互作用を検討した試験)に基づいて記載した。

1. ベンゾジアゼピン系鎮静剤 (ミダゾラム)

デクスメドミジンとミダゾラムの併用投与により, 鎮静作用の増強が認められている。薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

投与量

デクスメドミジン: 血中濃度 0.2, 0.4ng/mL

ミダゾラム: 初回負荷投与 24.60μg/kg/hr 5分間 + 維持投与 4.35μg/kg/hr 20分間～

初回負荷投与 744.74μg/kg/hr 5分間 + 維持投与 250.84μg/kg/hr 20分間までの用量を累積投与

VAS 鎮静 (VAS/S) スコア

各投与群における VAS/S スコアに対するミダゾラム対数変換濃度の回帰直線 (勾配) を求めることにより解析した。ミダゾラムによる鎮静効果 (作用勾配) に, デクスメドミジン投与により有意な影響が認められた (p=0.0034)。ミダゾラム濃度対数に対する VAS/S の勾配はデクスメドミジン 0.2 及び 0.4ng/mL 群とプラセボ群 (デクスメドミジンとの併用なし) の間に差があったが, デクスメドミジン 0.4ng/mL 群と 0.2ng/mL 群間に統計学的有意差は認められなかった。

VAS/S とミダゾラム濃度対数の回帰直線から得られた勾配と切片

投与群	勾配		切片	
	中央値	平均±標準誤差	中央値	平均±標準誤差
プラセボ(ミダゾラム単独)	8.47	12.6±3.43	-0.81	-5.53±7.46
デクスメドミジン 0.2ng/mL	1.41	4.84±1.68	45.1	45.0±10.0
デクスメドミジン 0.4ng/mL	0.00	1.16±1.88	65.0	60.4±9.65

2. 全身麻酔剤（プロポフォール）

デクスメデトミジンとプロポフォールの併用投与により、鎮静作用の増強が認められている。薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

投与量

デクスメデトミジン：血中濃度 0.5ng/mL

プロポフォール：血中濃度 1.0～6.27μg/mL

麻酔作用（注射器を握る力）

下表に示す通り、単独投与時に全例で握力が消失した時のプロポフォールの血中濃度は 2.423μg/mL（Step5）であったが、デクスメデトミジンとの併用投与時では 1.024μg/mL（Step2）で全例の握力消失が認められた。したがって、デクスメデトミジンとの併用によりプロポフォールの作用は増強された。

注射器を握る力（プロポフォール単独投与時とデクスメデトミジンとの併用投与時の比較）

各 Step	プロポフォール単独投与時		プロポフォール+デクスメデトミジン併用時	
	プロポフォール血中濃度 (μg/mL)	注射器を握る力が 消失した例数(%)	プロポフォール血中濃度 (μg/mL)	注射器を握る力が 消失した例数(%)
投与前	0	0/9 (0)	0	2/9 (22.22)
Step1	0.628	0/9 (0)	0.833	8/9 (88.89)
Step2	1.022	2/9 (22.22)	1.204	8/8 (100.0)
Step3	1.378	4/9 (44.44)	1.556	8/8 (100.0)
Step4	1.752	8/9 (88.89)	2.239	8/8 (100.0)
Step5	2.423	9/9 (100.0)	2.728	8/8 (100.0)
Step6	3.430	9/9 (100.0)	4.427	6/6 (100.0)
Step7	4.427	8/8 (100.0)	4.052	3/3 (100.0)
Step8	6.074	6/6 (100.0)	4.943	1/1 (100.0)
Step9	7.449	4/4 (100.0)	—	—
Step10	6.381	2/2 (100.0)	—	—

3. 吸入麻酔剤（イソフルラン）

デクスメデトミジンとイソフルランの併用投与により、イソフルランの麻酔作用の増強及び血圧低下の程度の増強が認められている。

投与量

デクスメデトミジン：血中濃度 0.3, 0.6ng/mL

イソフルラン：終末呼気中濃度が約 0.8～1.0%まで

①イソフルラン有効濃度（%）

各薬力学的評価項目におけるイソフルラン有効濃度（%）を下表に示した。

薬力学的評価とイソフルラン有効濃度（%）

評価項目	プラセボ群（イソフルラン単独 投与群）(N=9)	デクスメデトミジン併用投与	
		低用量群（0.3ng/mL）(N=9)	高用量群（0.6ng/mL）(N=9)
運動反応(MR)	0.93±0.082%	0.62±0.062%	0.43±0.062%
口頭指示に対する反応(RVC)	0.50±0.038%	0.42±0.052%	0.21±0.030%

平均±S.E.

②バイタルサイン

血圧、心拍数、呼吸数、体温及びSpO₂の変化率を下表に示す。麻酔前の収縮期血圧、心拍数はプラセボ投与群（イソフルラン単独投与）では有意な変動は認められなかったが、デクスメデトミジン 0.3ng/mL 及び 0.6ng/mL 群で収縮期血圧、0.6ng/mL 投与群で心拍数がいずれも有意に低下した。麻酔中で収縮期血圧の最大変化は、プラセボ投与群（イソフルラン単独投与）で 17.2mmHg、デクスメデトミジン 0.3ng/mL 併用群で 28.7mmHg、デクスメデトミジン 0.6ng/mL 併用群では 32.3mmHg の低下であった。心拍数の最大の変化はプラセボ群で 17.4bpm の増加、デクスメデトミジン 0.3ng/mL 併用群で 8.4bpm の増加、そしてデクスメデトミジン 0.6ng/mL 併用群では 6.5bpm の減少であった。回復期（麻酔終了後）の収縮期血圧はデクスメデトミジン 0.3ng/mL 群で 22.4mmHg 及びデクスメデトミジン 0.6ng/mL 群では 21.0mmHg 減少した。

血圧、心拍数及び呼吸数の変動

評価バイタルサイン	プラセボ群(イソフルラン単独投与群) (N=12)		デクスメデトミジン併用投与			
	平均	変動幅	低用量群(0.3ng/mL) (N=12)		高用量群(0.6ng/mL) (N=12)	
			平均	変動幅	平均	変動幅
麻酔前	(N=9)	(N≥8)	(N=9)	(N=9)	(N=9)	(N≥8)
収縮期血圧(mmHg)	120.4	-4.4~2.0	119.7	-13.3~-0.6	118.4	-11.0~-2.0
拡張期血圧(mmHg)	66.3	-4.9~1.6	65.3	-11.1~-0.2	65.3	-6.6~-1.8
心拍数(bpm)	58.0	-3.3~4.7	55.1	-5.7~-2.1	57.0	-9.3~-3.0
呼吸数(回/分)	15.8	1.3	15.6	0.4	16.0	0.4
体温(°C)	35.89	0.31	35.82	0.18	35.83	0.02
SpO ₂	97.8	-0.8~0.3	98.4	-1.6~-0.7	97.4	-1.0~0.4
麻酔中	(N=9)	(N≥5)	(N=9)	(N≥5)	(N=9)	(N≥5)
収縮期血圧(mmHg)	120.4	-17.2~-7.5	119.7	-28.7~-19.8	118.4	-32.3~-13.4
拡張期血圧(mmHg)	66.3	-20.1~-12.4	65.3	-24.4~-14.3	65.3	-22.3~-10.2
心拍数(bpm)	58.0	3.8~17.4	55.1	-2.5~8.4	57.0	-6.5~5.8
呼吸数(回/分)	15.8	1.7~5.8	15.6	N/A	16.0	N/A
SpO ₂	97.8	0.6~1.3	98.4	-0.2~1.0	97.4	1.5~2.2
回復期	(N=9)	(N≥5)	(N=9)	(N≥5)	(N=9)	(N≥5)
収縮期血圧(mmHg)	120.4	-6.7~13.9	119.7	-22.4~-3.6	118.4	-21.0~-1.2
拡張期血圧(mmHg)	66.3	-7.0~7.7	65.3	-19.4~-3.2	65.3	-17.8~0.2
心拍数(bpm)	58.0	1.2~39.1	55.1	-6.2~8.2	57.0	-8.0~7.6
呼吸数(回/分)	15.8	-0.3~1.3	15.6	-0.2~2.4	16.0	-0.9~0.7
体温(°C)	35.89	0.01~0.54	35.82	-0.10~0.37	35.83	-0.17~0.43

4. 鎮痛剤（アルフェンタニル）

デクスメドトミジンとアルフェンタニルの併用投与により，アルフェンタニルの鎮静作用の増強及び呼吸数の低下が認められている．また，アルフェンタニル単独投与時に比してアルフェンタニルの AUC が約 7%増加している．

投与量

デクスメドトミジン：血中濃度 0.3, 0.6ng/mL

アルフェンタニル：血中濃度 15~200ng/mL までの累積

①併用時の血中濃度

アルフェンタニル単独投与時及びデクスメドトミジン併用投与時の最小二乗法による平均血中アルフェンタニル濃度の推移を下表に示す．

各 Step におけるアルフェンタニル単独投与時及びデクスメドトミジン併用投与時の平均血中濃度

Step (アルフェンタニル 投与開始後時間)	アルフェンタニル血中濃度 (ng/mL)		
	アルフェンタニル 単独投与時 (N=9)	アルフェンタニル+ デクスメドトミジン 0.3ng/mL 併用時 (N=9)	アルフェンタニル+ デクスメドトミジン 0.6ng/mL 併用時 (N=9)
Step1 (29 分後)	14.984	17.763 *	19.322 *
Step2 (59 分後)	23.727	26.528	27.295 *
Step3 (1 時間 29 分後)	32.608	35.515	37.569 *
Step4 (1 時間 59 分後)	43.989	47.619	50.706 *
Step5 (2 時間 29 分後)	59.229	61.530	64.185
Step6 (2 時間 59 分後)	81.441	81.424	84.812
Step7 (3 時間 29 分後)	107.072	111.933	117.337
Step8 (3 時間 59 分後)	140.893	152.353	151.352
Step9 (4 時間 29 分後)	179.875	193.470	195.071
Step10(4 時間 59 分後)	231.260	270.150	—

*:p<0.05, アルフェンタニル単独投与時とアルフェンタニル+デクスメドトミジン併用投与時との間に有意差あり (分散分析)

②循環動態に対する作用

収縮期血圧及び心拍数については，アルフェンタニル単独投与時に比してデクスメドトミジン (0.3, 0.6ng/mL) 併用時に有意な低下がみられ，拡張期血圧では，アルフェンタニル単独投与時に比してデクスメドトミジン高用量 (0.6ng/mL) 併用時に有意な低下がみられた．動脈血酸素飽和度 (SpO₂) については有意な変化はみられなかった．

循環動態 (血圧, 心拍数, SpO₂) に及ぼす影響

血行動態パラ メータ評価項目	アルフェンタニル単独投与時 (N=9)		アルフェンタニル+デクスメドトミ ジン 0.3ng/mL 併用時 (N=9)		アルフェンタニル+デクスメドトミ ジン 0.6ng/mL 併用時 (N=9)	
	投与前値	変化量 [†]	投与前値	変化量 [†]	投与前値	変化量 [†]
収縮期血圧 (mmHg)	121.44±2.99	7.56±4.38	121.44±2.46	-12.22±5.55 *	123.44±3.48	-26.11±4.24 **
拡張期血圧 (mmHg)	72.22±2.23	-1.67±2.69	67.56±2.05	-10.00±3.83	72.33±2.75	-21.78±4.88 **
心拍数 (bpm)	64.00±4.16	13.44±6.10	60.22±3.80	-3.78±3.48 *	59.56±2.47	-12.67±1.73 **
SpO ₂ (%)	99.33±0.29	-0.78±0.32	99.33±0.29	-0.44±0.41	99.22±0.43	-1.78±0.57

†: 投与前からアルフェンタニル最終 Step 投与までの変化量

*: p<0.05, **: p<0.01

アルフェンタニル単独投与時とアルフェンタニル+デクスメドトミジン併用時との間に有意差あり (分散分析)

③呼吸数

デクスメドミジン単独投与時の呼吸数への影響を検討した結果、並びにアルフェンタニル単独投与時及びデクスメドミジンとの併用投与時における呼吸数への影響を検討した結果を下表に示した。

デクスメドミジン単独投与では呼吸数に対して有意な影響は及ぼさなかったが (p=0.6471) , アルフェンタニル単独投与では、用量依存的で有意な呼吸数の低下が認められた (p=0.0001) 。また、アルフェンタニル単独投与時に比してデクスメドミジンの併用により呼吸数が低下する傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

デクスメドミジンの呼吸数に及ぼす影響

デクスメドミジン 投与開始後時間	プラセボ投与時 (N=9)		デクスメドミジン 0.3ng/mL 投与時 (N=9)		デクスメドミジン 0.6ng/mL 投与時 (N=9)	
	呼吸数 (bpm)	変化量†	呼吸数 (bpm)	変化量†	呼吸数 (bpm)	変化量†
投与前値	14.89±1.05	—	15.44±0.99	—	15.33±0.97	—
15 分後	14.56±0.88	-0.33±0.93	15.22±1.05	-0.22±1.67	15.00±0.83	-0.33±1.27
30 分後	10.33±0.69	-4.56±1.06	12.44±1.03	-3.00±0.88	11.00±0.55	-4.33±1.34

†: 投与前からデクスメドミジン投与開始後 15 分, 30 分までの変化量 (分散分析)

アルフェンタニル単独及びデクスメドミジン併用時の呼吸数に及ぼす影響

評価項目	アルフェンタニル単独投与時 (N=9)		アルフェンタニル+デクスメド ミジン 0.3ng/mL 併用時 (N=9)		アルフェンタニル+デクスメド ミジン 0.6ng/mL 併用時 (N=9)	
	呼吸数 (bpm)	変化量†	呼吸数 (bpm)	変化量†	呼吸数 (bpm)	変化量†
投与前値	14.89±1.05	—	15.44±0.99	—	15.33±0.97	—
開始直前	14.44±0.96	-0.44±1.75	13.67±1.07	-1.78±1.26	12.00±1.07	-3.33±1.19
Step1	13.67±1.04	-1.22±0.86	13.56±0.47	-1.87±0.93	11.56±0.77	-3.78±1.14
Step3	13.44±1.37	-1.44±1.43	10.89±0.73	-4.56±1.30	11.78±0.74	-3.56±1.23
Step5	12.56±1.38	-2.33±1.20	11.56±0.67	-3.89±1.07	9.63±0.63 ^a	-5.75±1.40 ^a
Step7	11.50±0.89 ^a	-3.50±1.51 ^a	10.00±1.38 ^a	-5.00±1.55 ^a	7.00±0.62 ^b	-8.43±1.17 ^b
Step9	10.86±1.24 ^b	-4.00±1.75 ^b	9.25±1.91 ^a	-5.75±2.14 ^a	8.67±3.71 ^c	-9.33±4.98 ^c
最終 Step 投与時	11.78±0.85	-3.11±1.01	9.67±1.30	-5.78±1.86	8.67±1.49	-6.67±1.90

†: 投与前からアルフェンタニル各 Step 投与までの変化量 (分散分析) a: N=8, b=7, c=3

各 Step の時間は「①併用時の血中濃度」解説の表と同じ

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧(22.9%)

低血圧が認められた場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であられやすい。[1.1 参照]

11.1.2 高血圧(10.2%)

高血圧が認められた場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[1.1 参照]

11.1.3 徐脈(13.5%)

徐脈が認められた場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であられやすい。[1.1, 1.2 参照]

11.1.4 心室細動(0.1%)

心室細動が認められた場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。[1.1 参照]

11.1.5 心停止(0.3%)、洞停止(頻度不明)

心停止、洞停止が認められた場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。[1.1, 1.2 参照]

11.1.6 低酸素症(2.6%)、無呼吸(0.5%)、呼吸困難(0.2%)、呼吸抑制(5.9%)、舌根沈下(0.4%)

低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下が認められた場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。

(解説)

11.1.1 低血圧

本剤は、中枢性 α_2 受容体を賦活し、交感神経インパルスの抑制と迷走神経インパルスの増加をきたし、低血圧を発現することが報告されている。

①低血圧が発現しやすい患者

- ・循環血液量が低下している患者、心血管系障害のある患者、特に重度の心機能障害のある患者、迷走神経が亢進している患者、高齢者では低血圧が発現しやすくなる。

②血圧管理のための注意

- ・投与中は、バイタルサインの変動に注意して、血圧に対する観察及び対応を行い、患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。
- ・循環血液量が低下している患者では、本剤投与開始前及び投与中に輸液の負荷、カテコラミン投与などにより積極的な循環動態の維持を図る必要がある。
- ・迷走神経が緊張状態にある患者では、体位変換時に一過性の反射様の血圧・心拍数の低下をきたすことがあるので、急激な体位変換を避けるよう注意が必要である。

③低血圧発現時の処置

- ・投与量の減量又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。

11.1.2 高血圧

急速静注又は単回過量投与により、末梢性シナプス後 α_{2B} 受容体刺激による血管収縮作用によって血圧上昇が認められることがある。

①初期負荷投与中の高血圧

- ・初期負荷投与中に、本剤の血中濃度が比較的高濃度になることから、末梢性 α_{2B} 受容体刺激による血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。

②高血圧防止のための注意

- ・投与中は、バイタルサインの変動に注意して、血圧に対する観察及び対応を行い、いかなる場合であっても急速静注あるいは単回急速投与を行わないこと。
- ・血圧上昇が危惧される患者又は血圧上昇を避ける必要がある場合には、初期負荷投与を減速するなどの考慮が必要である。なお、集中治療における鎮静での使用においては、維持量から開始するなどの考慮が必要である。

③高血圧発現時の処置

- ・必要に応じて、初期負荷投与速度の減速又は中止、降圧薬の静脈内投与、併用している血管作動薬（ドパミン、PGE1）を調節する等適切な処置を行うこと。

11.1.3 徐脈

本剤は、中枢性 α_2 受容体を賦活し、交感神経インパルスの抑制と迷走神経インパルスの増加をきたし、心拍数の減少（徐脈）を発現することが報告されている。

①徐脈が発現しやすい患者

- ・心血管系障害のある患者、特に重度の心機能障害のある患者、迷走神経が亢進している患者、高度な脚ブロックを伴う患者、高齢者では徐脈が発現しやすくなる。

②心拍数管理のための注意

- ・投与中は、バイタルサインの変動に注意して、心拍数に対する観察及び対応を行い、患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。
- ・徐脈に対しては、あらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。
- ・迷走神経が緊張状態にある患者では、体位変換時に一過性の反射様の血圧・心拍数の低下をきたすことがあるので、急激な体位変換を避けるよう注意が必要である。

③徐脈発現時の処置

- ・投与量の減量又は中止、抗コリン薬（アトロピン等）の静脈内投与、ペースメーカーの使用等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 心室細動

臨床試験において、心臓手術後の心機能低下患者 2 例に心室細動が発現した。このような場合には、本剤の投与中止、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。

11.1.5 心停止、洞停止

臨床試験において、心臓手術後の心機能低下患者 5 例に心停止が発現した。このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.6 低酸素症、無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下

投与中は継続して呼吸器系のモニタリング（呼吸数、SpO₂ 等）を行う必要があり、特に深い鎮静レベルでは呼吸器系の変動に注意が必要である。症状が見られた場合は、本剤の減速又は中止、気道を確認し（下顎挙上）、酸素吸入による換気、患者に刺激を与える等適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	激越	不安, 錯乱, 幻覚, めまい, 頭痛, 不全麻痺, せん妄, 傾眠, 落ち着きのなさ	うつ病, 錯覚, 神経過敏, 意識低下, 神経痛, 神経炎, ニューロパシー, 知覚脱失, ジストニア, 言語障害, 昏迷, 痙攣	
消化器	嘔吐, 嘔気 (4.4%), 口内乾燥	腹痛, 下痢	おくび	
循環器	心房細動, 頻脈	末梢性虚血, 血管障害, 血圧変動, 心不全, 心電図異常, 特異的心電図異常, 高血圧悪化, 心筋梗塞, 不整脈, 心室性不整脈, 期外収縮, 上室性頻脈, 心室性頻脈	脳出血, 血管拡張, 脳血管障害, 血管痙攣, 循環不全, チアノーゼ, 心疾患, 狭心症, 心筋虚血, 心房性不整脈, AVブロック, 脚ブロック, 心ブロック, T波逆転, 上室性不整脈, 心電図 QT 延長, 洞性不整脈	
呼吸器	徐呼吸 (3.6%)	無気肺, 気管支痙攣, 高炭酸ガス血症, 低換気症, 胸水, 気胸, 肺水腫, 呼吸不全	咳, 咯血, 肺炎, 肺うっ血, 呼吸障害	
感覚器		視覚異常	複視, 光視症, 耳不快感	
血液		出血, 血小板減少症, 貧血, 白血球増加症	凝固障害, 播種性血管内凝固症候群, 好酸球增多症	
肝臓		AG 比異常, 血清 AST 上昇, 血清 ALT 上昇	γ-GTP 上昇, 黄疸, 肝機能異常	
皮膚		多汗	紅斑性皮疹	
泌尿器		乏尿	腎機能異常, 尿閉, 急性腎障害	多尿
代謝栄養	口渇	アシドーシス, 呼吸性アシドーシス, 高血糖, 高カリウム血症, 血液量過多, 血液量減少, 低蛋白血症, NPN 上昇	アルカリフォスファターゼ上昇, 低カリウム血症	高ナトリウム血症
その他		背部痛, 異常高熱, 浮腫, 悪寒, 失神, 発熱, 疼痛	胸痛, 筋肉痛, 感染, 敗血症, 異常感	薬剤離脱症候群

(解説)

国内で行われた集中治療における鎮静を評価したブリッジング臨床試験, 海外で行われた集中治療における鎮静を評価した第Ⅱ相・第Ⅲ相・第ⅢB 相臨床試験 6 試験, 国内で実施された長期投与試験(デクスメトミジン投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間), 国内で行われた局所麻酔下における非挿管手術・処置時の鎮静を評価した臨床試験 2 試験, 小児の集中治療下における鎮静を評価した国内第Ⅲ相試験(C0801017 試験)及び小児における MRI 検査時の鎮静を評価した国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験(C0801039 試験)の安全性集計結果に基づいて記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

① 国内及び海外臨床試験における副作用発現状況(プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」, 成人)

国内及び海外での集中治療における鎮静を評価した臨床試験及び国内での局所麻酔下非挿管手術・処置時の鎮静を評価した臨床試験で認められた副作用発現状況は下表のとおりであり, これらの発現状況に基づき各副作用の発現率を表記した. これらの症状があらわれた場合には, 症状に応じて適切な措置を行うこと.

国内及び海外臨床試験における副作用発現状況(成人)

	集中治療における鎮静		局所麻酔下非挿管手術及び処置時の鎮静		合計
	国内ブリッジング試験 ^a + 海外臨床試験 ^b	国内長期投与試験 ^c	局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験(DEX-301試験)	硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験(DEX-303試験)	
① 調査例数	1,022	75	109	97	1,303
② 副作用発現例数	464	30	84	82	660
③ 副作用発現率% (②/①×100)	45.40	40.00	77.06	84.54	50.65
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(発現率%)				
感染症および寄生虫症					
感染	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
肺炎	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
敗血症	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
血液およびリンパ系障害					
貧血	6 (0.59)	0	0	0	6 (0.46)
凝固障害	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
播種性血管内凝固	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
好酸球増加症	0	1 (1.33)	0	0	1 (0.08)
白血球増加症	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
血小板減少症	2 (0.20)	1 (1.33)	0	0	3 (0.23)
代謝および栄養障害					
アシドーシス	7 (0.68)	0	0	0	7 (0.54)
高血糖	4 (0.39)	0	0	0	4 (0.31)
高カリウム血症	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
血液量増加症	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
低カリウム血症	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
低蛋白血症	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
血液量減少症	14 (1.37)	0	0	0	14 (1.07)
水分過負荷	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
精神障害					
激越	17 (1.66)	0	0	0	17 (1.30)
不安	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
錯乱	10 (0.98)	0	0	0	10 (0.77)
譫妄	1 (0.10)	1 (1.33)	0	0	2 (0.15)
うつ病	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
幻覚	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
錯覚	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
神経過敏	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
落ち着きのなさ	0	0	1 (0.92)	1 (1.03)	2 (0.15)
神経系障害					
脳出血	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
脳血管障害	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
痙攣	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
意識低下	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
浮動性めまい	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
ジストニー	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
頭痛	6 (0.59)	1 (1.33)	0	1 (1.03)	8 (0.61)
神経痛	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
神経炎	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
ニューロパチー	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
不全麻痺	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
感覚消失	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
傾眠	11 (1.08)	0	0	0	11 (0.84)
発達性言語障害	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
昏迷	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
失神	7 (0.68)	0	0	0	7 (0.54)

(続き)

	集中治療における鎮静		局所麻酔下非挿管手術及び処置時の鎮静		合計
	国内ブリッジング試験 ^a + 海外臨床試験 ^b	国内長期 投与試験 ^c	局所浸潤・伝達 麻酔等の局所麻 酔下での試験 (DEX-301 試 験)	硬膜外・脊髄も 膜下麻酔下での 試験 (DEX-303 試験)	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(発現率%)				
眼障害					
複視	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
光視症	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
視覚障害	4 (0.39)	0	0	0	4 (0.31)
耳および迷路障害					
耳不快感	0	0	1 (0.92)	0	1 (0.08)
心臓障害					
狭心症	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
不整脈	8 (0.78)	0	0	0	8 (0.61)
上室性不整脈	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
心房性不整脈	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
心房細動	20 (1.96)	0	0	0	20 (1.53)
AV ブロック	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
心ブロック	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
徐脈	60 (5.87)	3 (4.00)	25 (22.94)	35 (36.08)	123 (9.44)
脚ブロック	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
心停止	5 (0.49)	0	0	0	5 (0.38)
心不全	7 (0.68)	0	0	0	7 (0.54)
チアノーゼ	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
期外収縮	8 (0.78)	0	0	0	8 (0.61)
心筋梗塞	7 (0.68)	0	0	0	7 (0.54)
心筋虚血	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
上室性頻脈	4 (0.39)	0	0	0	4 (0.31)
頻脈	16 (1.57)	0	1 (0.92)	0	17 (1.30)
心室性不整脈	6 (0.59)	0	0	0	6 (0.46)
心室細動	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
心室性頻脈	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
心疾患	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
血管障害					
血圧変動	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
循環不全	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
高血圧	94 (9.19)	12 (16.00)	13 (11.93)	11 (11.34)	130 (9.97)
高血圧増悪	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
低血圧	210 (20.55)	15 (20.00)	52 (47.71)	32 (32.99)	309 (23.71)
末梢性虚血	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
血管拡張	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
血管痙攣	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
出血	4 (0.39)	0	0	0	4 (0.31)
血管障害	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
無呼吸	5 (0.49)	0	1 (0.92)	2 (2.06)	8 (0.61)
無気肺	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
徐呼吸	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
気管支痙攣	7 (0.68)	0	0	0	7 (0.54)
咳嗽	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
呼吸困難	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
喀血	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
高炭酸ガス血症	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
低換気	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
低酸素症	12 (1.17)	0	12 (11.01)	9 (9.28)	33 (2.53)
胸水	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
気胸	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
肺うっ血	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
肺水腫	4 (0.39)	0	0	0	4 (0.31)
呼吸性アシドーシス	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
呼吸抑制	1 (0.10)	0	46 (42.20)	39 (40.21)	86 (6.60)
呼吸障害	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
呼吸不全	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)

(続き)

	集中治療における鎮静		局所麻酔下非挿管手術及び処置時の鎮静		合計
	国内ブリッジング試験 ^a + 海外臨床試験 ^b	国内長期投与試験 ^c	局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験(DEX-301 試験)	硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験(DEX-303 試験)	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(発現率%)				
胃腸障害					
腹痛	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
下痢	1 (0.10)	0	0	1 (1.03)	2 (0.15)
口内乾燥	33 (3.23)	0	0	0	33 (2.53)
おくび	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
嘔気	61 (5.97)	0	2 (1.83)	2 (2.06)	65 (4.99)
嘔吐	19 (1.86)	0	1 (0.92)	1 (1.03)	21 (1.61)
舌根沈下	0	0	2 (1.83)	4 (4.12)	6 (0.46)
肝胆道系障害					
肝機能異常	0	1 (1.33)	0	0	1 (0.08)
黄疸	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
皮膚および皮下組織障害					
多汗	5 (0.49)	0	0	0	5 (0.38)
紅斑性皮疹	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
筋肉痛	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
腎および尿路障害					
乏尿	8 (0.78)	0	0	0	8 (0.61)
尿閉	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
腎機能異常	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
一般・全身障害および投与部位の状態					
胸痛	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
悪寒	8 (0.78)	0	0	0	8 (0.61)
異常感	0	0	1 (0.92)	0	1 (0.08)
異常高熱	4 (0.39)	0	0	0	4 (0.31)
浮腫	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
疼痛	14 (1.37)	0	0	0	14 (1.07)
発熱	14 (1.37)	0	0	0	14 (1.07)
口渇	13 (1.27)	0	1 (0.92)	1 (1.03)	15 (1.15)
臨床検査					
血清 GPT 増加	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
AG 比異常	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
血清 GOT 増加	3 (0.29)	0	0	0	3 (0.23)
NPN 増加	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
心電図異常	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
特異的心電図異常	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)
T波逆転	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
γ-GTP 増加	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
アルカリホスファターゼ増加	1 (0.10)	0	0	0	1 (0.08)
傷害, 中毒および処置合併症					
投薬過誤	2 (0.20)	0	0	0	2 (0.15)

a : J-DEX-99-001 試験, b : W97-245 試験, W97-246 試験, W97-249 試験, W99-302 試験, W99-294 試験, W98-263/264 試験,
c : DEX-402 試験

臨床検査値異常発生例数(頻度)

評価資料とした試験[国内で行われた集中治療における鎮静及び鎮痛を評価したブリッジング臨床試験, 及び海外で行われた集中治療における鎮静及び鎮痛を評価した第Ⅱ相・第Ⅲ相・第ⅢB 相臨床試験, 国内で実施された長期投与試験(デクスメトミジン投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間)], 並びに国内で行われた局所麻酔下における非挿管手術・処置時において, 臨床検査値の変動はいずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

② 製造販売後臨床試験における副作用発現状況(プレセドックス静注液 200 µg「ファイザー」)

国内で行われた集中治療における鎮静を評価した製造販売後臨床試験の安全性集計結果を示す。

製造販売後臨床試験における副作用発現状況(成人)

製造販売後臨床試験	
① 調査症例数	42
② 副作用の発現症例数	6
③ 副作用の発現症例率(②/①×100)	14.3
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(発現率%)
神経系障害	
頭痛	1(2.4)
心臓障害	
徐脈	1(2.4)
心室性頻脈	1(2.4)
胃腸障害	
悪心	2(4.8)
嘔吐	1(2.4)
肝胆道系障害	
高ビリルビン血症	1(2.4)
臨床検査	
血圧低下	2(4.8)

臨床検査値の変動はいずれも術後の変動として予期できる範囲内であった。

③ 集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静における使用成績調査での副作用発現状況(プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」, 成人)

集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静における使用成績調査(初回承認時及び 24 時間超投与症例)及び特定使用成績調査(肝機能障害を伴う患者を対象)での安全性集計結果を示す。

なお、プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」の特定使用成績調査は、肝機能障害を伴う患者における副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに安全性、有効性に関する情報の検出又は確認を行うことを主な目的として実施された。

集中治療下における使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用発現状況

	副作用等報告種類別発現状況			
	承認後の状況			
	使用成績調査			特定使用成績調査
	(初回承認時)	(24 時間超投与症例)	(合計)	
調査施設数	114	103	133	22
調査症例数	1,203	416	1,619	95
副作用等の発現症例数	178	61	239	18
副作用等の発現件数	247	100	347	34
副作用等の発現症例率(%)	14.8	14.7	14.8	18.9
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(発現率%)			
血液およびリンパ系障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
貧血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
好酸球増加症	0	0	0	0
代謝および栄養障害	6 (0.5)	0	6 (0.4)	0
低アルブミン血症	5 (0.4)	0	5 (0.3)	0
低蛋白血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
精神障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
不安	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
譫妄	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0
痙攣	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0
心臓障害	23 (1.9)	10 (2.4)	33 (2.0)	1 (1.1)
不整脈	0	0	0	0
上室性不整脈	0	0	0	0
心房細動	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0
徐脈	14 (1.2)	10 (2.4)	24 (1.5)	0
心停止	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
上室性頻脈	0	0	0	1 (1.1)
頻脈	6 (0.5)	0	6 (0.4)	0
心室細動	0	0	0	0
血管障害	58 (4.8)	13 (3.1)	71 (4.4)	2 (2.1)
血圧変動	0	0	0	1 (1.1)
高血圧	11 (0.9)	1 (0.2)	12 (0.7)	0
低血圧	48 (4.0)	12 (2.9)	60 (3.7)	1 (1.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
無気肺	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0
呼吸抑制	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
胃腸障害	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	0
悪心	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
嘔吐	0	0	0	0
舌根沈下	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

(続き)

	副作用等報告種類別発現状況			
	承認後の状況			
	使用成績調査			特定使用成績調査
	(初回承認時)	(24時間超投与症 例)	(合計)	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(発現率%)			
肝胆道系障害	15 (1.2)	4 (1.0)	19 (1.2)	2 (2.1)
肝機能異常	10 (0.8)	4 (1.0)	14 (0.9)	2 (2.1)
高ビリルビン血症	4 (0.3)	0	4 (0.2)	0
肝障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0
臨床検査	95 (7.9)	42 (10.1)	137 (8.5)	14 (14.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.7)	8 (1.9)	17 (1.1)	2 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (1.6)	12 (2.9)	31 (1.9)	2 (2.1)
血中アルブミン異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
血中アルブミン減少	9 (0.7)	3 (0.7)	12 (0.7)	2 (2.1)
血中ビリルビン増加	12 (1.0)	4 (1.0)	16 (1.0)	2 (2.1)
血中クレアチニン減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (3.2)
血中カリウム減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
血圧低下	55 (4.6)	18 (4.3)	73 (4.5)	8 (8.4)
血圧上昇	5 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.4)	0
収縮期血圧低下	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)	0
血中尿素異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
血中尿素減少	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0
血中尿素増加	3 (0.2)	6 (1.4)	9 (0.6)	1 (1.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	4 (4.2)
心拍数減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
心拍数増加	1 (0.1)	2 (0.5)	3 (0.2)	0
肝機能検査異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
血小板数減少	0	0	0	0
総蛋白減少	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
プロトロンビン量異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
プロトロンビン時間異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.1)	2 (0.5)	3 (0.2)	0
白血球数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
血中ビリルビン異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	3 (3.2)
肝酵素上昇	3 (0.2)	0	3 (0.2)	0
腎機能検査異常	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0
傷害, 中毒および処置合併症	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0
麻酔からの覚醒遅延	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
処置による高血圧	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0

④ 小児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験での副作用発現状況

小児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験 (C0801017 試験) で認められた副作用の集計結果を示す。

小児を対象とした国内第Ⅲ相非盲検試験 (C0801017 試験) における副作用発現状況

	全例 (N=63)	修正在胎 45 週以上 暦年齢 12 ヶ月未満 (N=14)	12 ヶ月以上 24 ヶ月未満 (N=18)	2 歳以上 6 歳未満 (N=19)	6 歳以上 17 歳未満 (N=12)
副作用発現	16 (25.4)	6 (42.9)	1 (5.6)	6 (31.6)	3 (25.0)
重篤な有害事象発現	1 (1.6)	0	0	1 (5.3)	0
有害事象による投与中止	1 (1.6)	0	0	1 (5.3)	0
死亡	0	0	0	0	0
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(%)				
心臓障害 徐脈	8 (12.7)	4 (28.6)	1 (5.6)	2 (10.5)	1 (8.3)
胃腸障害 悪心 嘔吐	1 (1.6) 4 (6.3)	0 1 (7.1)	0 0	0 1 (1.53)	1 (8.3) 2 (16.7)
臨床検査 心電図 QT 延長	1 (1.6)	0	0	1 (1.53)	0
代謝および栄養障害 アシドーシス	1 (1.6)	0	0	1 (1.53)	0
神経系障害 頭痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (8.3)
精神障害 激越	1 (1.6)	1 (7.1)	0	0	0
腎および尿路障害 急性腎障害	1 (1.6)	0	0	1 (1.53)	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 呼吸抑制	2 (3.2)	0	0	0	2 (16.7)
血管障害 低血圧	5 (7.9)	1 (7.1)	0	3 (15.8)	1 (8.3)

()内:発現率%

⑤ 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における使用成績調査での副作用発現状況(プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」, 成人)

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における使用成績調査での安全性集計結果を示す。

使用成績調査における副作用発現状況(成人)

	使用成績調査
調査例数	374
副作用の発現例数	100
副作用の発現件数	137
副作用の発現率(%)	26.74
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(%)
精神障害	2 (0.53)
落ち着きのなさ	2 (0.53)
神経系障害	2 (0.53)
感覚鈍麻	1 (0.27)
鎮静	1 (0.27)
心臓障害	34 (9.09)
徐脈	33 (8.82)
洞性頻脈	1 (0.27)
血管障害	19 (5.08)
高血圧	10 (2.67)
低血圧	9 (2.41)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	10 (2.67)
無呼吸	3 (0.80)
徐呼吸	1 (0.27)
低酸素症	4 (1.07)
呼吸抑制	1 (0.27)
上気道閉塞	1 (0.27)
胃腸障害	14 (3.74)
悪心	3 (0.80)
嘔吐	2 (0.53)
舌根沈下	9 (2.41)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.27)
蕁麻疹	1 (0.27)
臨床検査	41 (10.96)
血圧低下	26 (6.95)
血圧上昇	4 (1.07)
収縮期血圧低下	2 (0.53)
心拍数減少	8 (2.14)
酸素飽和度低下	7 (1.87)

⑥ 小児の MRI 検査時の処置時鎮静を検討した国際共同第Ⅲ／Ⅳ相試験での副作用発現状況

小児の MRI 検査時の処置時鎮静を検討した国際共同第Ⅲ／Ⅳ相試験 (C0801039 試験) で認められた副作用の集計結果を示す。

小児の MRI 検査時の処置時鎮静を検討した
国際共同第Ⅲ／Ⅳ相試験 (C0801039 試験) における副作用発現状況

	低用量群 (N=42)	中用量群 (N=42)	高用量群 (N=38)	全例 (N=122)
副作用発現例数(%)	32 (76.2)	37 (88.1)	29 (76.3)	98 (80.3)
副作用の種類	副作用の種類別発現例数(%)			
心臓障害	22 (52.4)	24 (57.1)	25 (65.8)	71 (58.2)
徐脈	21 (50.0)	24 (57.1)	25 (65.8)	70 (57.4)
洞性不整脈	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
頻脈	1 (2.4)	0	1 (2.6)	2 (1.6)
傷害, 中毒および処置合併症	0	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (1.6)
麻酔による神経系合併症 ^{注)}	0	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (1.6)
精神障害	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
激越	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	16 (38.1)	21 (50.0)	17 (44.7)	54 (44.3)
徐呼吸	15 (35.7)	21 (50.0)	17 (44.7)	53 (43.4)
低酸素症	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.6)	5 (4.1)
血管障害	13 (31.0)	18 (42.9)	11 (28.9)	42 (34.4)
拡張期高血圧	0	1 (2.4)	3 (7.9)	4 (3.3)
拡張期低血圧	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.6)
高血圧	2 (4.8)	8 (19.0)	6 (15.8)	16 (13.1)
低血圧	11 (26.2)	8 (19.0)	5 (13.2)	24 (19.7)
収縮期高血圧	0	3 (7.1)	2 (5.3)	5 (4.1)

()内: 発現率%

注) 医師報告用語は「覚醒時せん妄」である。

⑦ 成人及び小児を対象とした臨床試験の併合解析結果

国内で行われた集中治療における鎮静を評価したブリッジング臨床試験^a, 海外で行われた集中治療における鎮静を評価した第2相・第3相・第3B相臨床試験6試験^b, 国内で実施された長期投与試験(デクスメドミジン投与期間:24時間を超えて最長28日間)^c, 国内で行われた局所麻酔下における非挿管手術・処置時の鎮静を評価した臨床試験2試験^{d,e}, 小児の集中治療下における鎮静を評価した国内第3相試験(C0801017試験)及び小児におけるMRI検査時の鎮静を評価した国際共同第3/4相試験(C0801039試験)を併合解析した副作用発現状況一覧表

a: J-DEX-99-001試験, b: W97-245試験, W97-246試験, W97-249試験, W99-302試験, W99-294試験, W98-263/264試験, c: DEX-402試験, d: DEX-301試験, e: DEX-303試験

安全性評価対象例数	1,488
-----------	-------

器官分類及び副作用名	例数	発現頻度(%)
感染症および寄生虫症		
感染	1	(0.07)
肺炎	1	(0.07)
敗血症	1	(0.07)
血液およびリンパ系障害		
貧血	6	(0.40)
凝固障害	1	(0.07)
播種性血管内凝固症候群	1	(0.07)
好酸球増多症	1	(0.07)
白血球増加症	2	(0.13)
血小板減少症	3	(0.20)
代謝および栄養障害		
アシドーシス	8	(0.54)
高血糖	4	(0.27)
高カリウム血症	3	(0.20)
血液量過多	3	(0.20)
低カリウム血症	1	(0.07)
低蛋白血症	3	(0.20)
血液量減少	14	(0.94)
精神障害		
激越	19	(1.28)
不安	2	(0.13)
錯乱	10	(0.67)
せん妄	4	(0.27)
うつ病	1	(0.07)
幻覚	3	(0.20)
錯覚	1	(0.07)
神経過敏	1	(0.07)
落ち着きのなさ	2	(0.13)

(続き)

器官分類及び副作用名	例数	発現頻度(%)
神経系障害		
脳出血	1	(0.07)
脳血管障害	1	(0.07)
痙攣	1	(0.07)
意識低下	1	(0.07)
めまい	2	(0.13)
ジストニア	1	(0.07)
頭痛	9	(0.60)
神経痛	1	(0.07)
神経炎	1	(0.07)
ニューロパシー	1	(0.07)
不全麻痺	2	(0.13)
知覚脱失	1	(0.07)
傾眠	11	(0.74)
言語障害	1	(0.07)
昏迷	1	(0.07)
失神	7	(0.47)
眼障害		
複視	1	(0.07)
光視症	1	(0.07)
視覚異常	4	(0.27)
耳および迷路障害		
耳不快感	1	(0.07)
心臓障害		
狭心症	1	(0.07)
不整脈	8	(0.54)
上室性不整脈	1	(0.07)
心房性不整脈	1	(0.07)
心房細動	20	(1.34)
AVブロック	1	(0.07)
心ブロック	1	(0.07)
徐脈	201	(13.51)
脚ブロック	1	(0.07)
心停止	5	(0.34)
心不全	7	(0.47)
チアノーゼ	1	(0.07)
期外収縮	8	(0.54)
心筋梗塞	7	(0.47)
心筋虚血	1	(0.07)
洞性不整脈	1	(0.07)
上室性頻脈	4	(0.27)
頻脈	19	(1.28)
心室性不整脈	6	(0.40)
心室細動	2	(0.13)
心室性頻脈	2	(0.13)
心疾患	1	(0.07)

(続き)

器官分類及び副作用名	例数	発現頻度(%)
血管障害		
血压変動	3	(0.20)
循環不全	1	(0.07)
高血圧	152	(10.22)
高血圧悪化	2	(0.13)
低血圧	340	(22.85)
末梢性虚血	2	(0.13)
血管拡張	1	(0.07)
血管痙攣	1	(0.07)
出血	4	(0.27)
血管障害	3	(0.20)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
無呼吸	8	(0.54)
無気肺	3	(0.20)
徐呼吸	54	(3.63)
気管支痙攣	7	(0.47)
咳	1	(0.07)
呼吸困難	3	(0.20)
喀血	1	(0.07)
高炭酸ガス血症	2	(0.13)
低換気症	2	(0.13)
低酸素症	38	(2.55)
胸水	3	(0.20)
気胸	2	(0.13)
肺うっ血	1	(0.07)
肺水腫	4	(0.27)
呼吸性アシドーシス	2	(0.13)
呼吸抑制	88	(5.91)
呼吸障害	1	(0.07)
呼吸不全	2	(0.13)
胃腸障害		
腹痛	2	(0.13)
下痢	2	(0.13)
口内乾燥	33	(2.22)
おくび	1	(0.07)
嘔気	66	(4.44)
嘔吐	25	(1.68)
舌根沈下	6	(0.40)
肝胆道系障害		
肝機能異常	1	(0.07)
黄疸	1	(0.07)
皮膚および皮下組織障害		
多汗	5	(0.34)
紅斑性皮疹	1	(0.07)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	2	(0.13)
筋肉痛	1	(0.07)

(続き)

器官分類及び副作用名	例数	発現頻度(%)
腎および尿路障害		
乏尿	8	(0.54)
尿閉	1	(0.07)
腎機能異常	1	(0.07)
急性腎障害	1	(0.07)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	1	(0.07)
悪寒	8	(0.54)
異常感	1	(0.07)
異常高熱	4	(0.27)
浮腫	3	(0.20)
疼痛	14	(0.94)
発熱	14	(0.94)
口渇	15	(1.01)
臨床検査		
血清 AST 上昇	2	(0.13)
AG 比異常	3	(0.20)
血清 ALT 上昇	3	(0.20)
NPN 上昇	2	(0.13)
心電図異常	2	(0.13)
特異的心電図異常	2	(0.13)
T波逆転	1	(0.07)
γ-GTP 上昇	1	(0.07)
アルカリフォスファターゼ上昇	1	(0.07)
心電図 QT 延長	1	(0.07)

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静での使用成績調査(初回承認時及び 24 時間超投与症例)及び特定使用成績調査(肝機能障害を伴う患者を対象)において、以下の項目で患者の背景別副作用発現頻度を集計した。

① 使用成績調査(初回承認時 成人)(プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」)

副作用発現症例率について年齢(高齢者)、合併症有無、原疾患+合併症(良性、悪性および詳細不明の新生物、代謝および栄養障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害)、既往歴有無、手術有無、手術名(血管治療手技、心臓治療手技、消化管治療手技)、手術部位(胸部、腹部)、併用薬剤(アルカロイド系麻薬(天然麻薬))、初期負荷投与有無の 14 項目について有意差が認められた。これらの患者背景因子について検討した結果、使用上の注意の改訂等の特別な安全確保措置を必要とするような問題は認められなかった。

集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静における使用成績調査(初回承認時)の背景別副作用発現頻度

項目	対象 症例数	副作用			解析結果*		
		発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher	
性別	男	787	116	160	14.74	p=1.000 DF=1	p=0.932
	女	416	62	87	14.90		
妊娠有無 (女性のみ)	無	414	60	85	14.49	—	—
	有	0	—	—	—		
	不明	2	2	2	100.00		
年齢(小児)	<15 歳	26	4	6	15.38	p=1.000 DF=1	p=1.000
	15 歳 ≤	1061	159	216	14.99		
	不明	116	15	25	12.93		
年齢(高齢者)	<65 歳	505	52	69	10.30	p=0.000** DF=1	p=0.000**
	65 歳 ≤	582	111	153	19.07		
	不明	116	15	25	12.93		
合併症有無	無	466	51	66	10.94	P=0.004** DF=1	P=0.003**
	有	721	124	174	17.20		
	不明	16	3	7	18.75		
感染症および寄生虫症	無	1114	164	226	14.72	P=0.918 DF=1	P=0.758
	有	89	14	21	15.73		
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびホリブを含む)	無	824	102	142	12.38	P=0.001** DF=1	P=0.001**
	有	379	76	105	20.05		
血液およびリンパ系障害	無	1177	172	239	14.61	P=0.306 DF=1	P=0.247
	有	25	6	8	24.00		
	不明	1	0	0	0.00		
免疫系障害	無	1199	178	247	14.85	P=0.897 DF=1	P=1.000
	有	4	0	0	0.00		
内分泌障害	無	1185	173	240	14.60	P=0.219 DF=1	P=0.168
	有	18	5	7	27.78		
代謝および栄養障害	無	969	132	187	13.62	P=0.026* DF=1	P=0.024*
	有	234	46	60	19.66		
精神障害	無	1181	174	241	14.73	P=0.882 DF=1	P=0.554
	有	22	4	6	18.18		
神経系障害	無	1070	154	212	14.39	P=0.322 DF=1	P=0.299
	有	133	24	35	18.05		
眼障害	無	1198	178	247	14.86	P=0.762 DF=1	P=1.000
	有	5	0	0	0.00		
耳および迷路障害	無	1201	178	247	14.82	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	2	0	0	0.00		
心臓障害	無	747	114	151	15.26	P=0.619 DF=1	P=0.616
	有	456	64	96	14.04		
血管障害	無	761	106	143	13.93	P=0.304 DF=1	P=0.274
	有	442	72	104	16.29		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無	1082	145	199	13.40	P=0.000** DF=1	P=0.000**
	有	121	33	48	27.27		
胃腸障害	無	1145	167	232	14.59	P=0.467 DF=1	P=0.345
	有	58	11	15	18.97		
肝胆道系障害	無	1139	166	233	14.57	P=0.463 DF=1	P=0.365
	有	64	12	14	18.75		
皮膚および皮下組織障害	無	1200	178	247	14.83	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	3	0	0	0.00		
筋骨格系および結合組織障害	無	1118	169	230	15.12	P=0.330 DF=1	P=0.341
	有	85	9	17	10.59		
腎および尿路障害	無	1119	162	226	14.48	P=0.328 DF=1	P=0.264
	有	84	16	21	19.05		

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

(続き)

項目	対象 症例数	副作用			解析結果*			
		発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher		
原疾患名+合併症名 (MedDRA/J SOC)	妊娠, 産褥および周産期の状態	無	1202	178	247	14.81	P=1.000	P=1.000
		有	1	0	0	0.00	DF=1	
	生殖系および乳房障害	無	1195	177	246	14.81	P=1.000	P=1.000
		有	8	1	1	12.50	DF=1	
	先天性, 家族性および遺伝性障害	無	1156	173	240	14.97	P=0.542	P=0.531
		有	47	5	7	10.64	DF=1	
	一般・全身障害および投与部位の状態	無	1193	176	245	14.75	P=0.985	P=0.649
		有	10	2	2	20.00	DF=1	
	臨床検査	無	1197	177	244	14.79	P=1.000	P=1.000
		有	6	1	3	16.67	DF=1	
傷害, 中毒および処置合併症	無	1134	168	234	14.81	P=1.000	P=1.000	
	有	69	10	13	14.49	DF=1		
外科および内科処置	無	1190	176	245	14.79	P=1.000	P=1.000	
	有	13	2	2	15.38	DF=1		
社会環境	無	1201	178	247	14.82	P=1.000	P=1.000	
	有	2	0	0	0.00	DF=1		
腎機能障害有無	無	1111	161	224	14.49	P=0.378	P=0.287	
	有	92	17	23	18.48	DF=1		
肝機能障害有無	無	1123	160	217	14.25	P=0.065	P=0.051	
	有	80	18	30	22.50	DF=1		
既往歴有無	無	747	86	123	11.51	P=0.000**	P=0.000**	
	有	394	82	112	20.81	DF=1		
	不明	62	10	12	16.13			
医薬品以外の治療・処置の有無	無	826	118	161	14.29	P=0.516	P=0.479	
	有	364	58	82	15.93	DF=1		
	不明	13	2	4	15.38			
アレルギー歴有無	無	1116	167	230	14.96	P=0.600	P=0.642	
	有	38	4	6	10.53	DF=1		
	不明	49	7	11	14.29			
医薬品副作用歴有無	無	1132	165	227	14.58	P=0.830	P=0.590	
	有	28	5	8	17.86	DF=1		
	不明	43	8	12	18.60			
喫煙歴有無	無	640	89	125	13.91	P=0.791	P=0.776	
	有	374	49	67	13.10	DF=1		
	不明	189	40	55	21.16			
アルコール摂取歴有無	無	628	94	130	14.97	P=0.265	P=0.254	
	有	277	33	45	11.91	DF=1		
	不明	298	51	72	17.11			
手術有無	無	98	22	32	22.45	P=0.038*	P=0.036*	
	有	1105	156	215	14.12	DF=1		
手術名手術有(み) (MedDRA/J HLG1)	血管治療手技	無	865	139	191	16.07	P=0.058	P=0.047*
		有	338	39	56	11.54	DF=1	
	骨および関節治療手技	無	1185	177	246	14.94	P=0.437	P=0.499
		有	18	1	1	5.56	DF=1	
	乳房治療手技	無	1202	178	247	14.81	P=1.000	P=1.000
		有	1	0	0	0.00	DF=1	
	心臓治療手技	無	986	156	217	15.82	P=0.042*	P=0.034*
		有	217	22	30	10.14	DF=1	
	神経系, 頭蓋骨および脊椎治療手技	無	1112	166	229	14.93	P=0.767	P=0.760
		有	91	12	18	13.19	DF=1	
	内分泌腺治療手技	無	1192	177	246	14.85	P=0.913	P=1.000
		有	11	1	1	9.09	DF=1	
	消化管治療手技	無	973	122	166	12.54	P=0.000**	P=0.000**
		有	230	56	81	24.35	DF=1	
	頭頸部治療手技	無	1094	166	235	15.17	P=0.305	P=0.321
		有	109	12	12	11.01	DF=1	
	肝胆道系治療手技	無	1151	167	232	14.51	P=0.263	P=0.227
	有	52	11	15	21.15	DF=1		
検査, 画像および病理組織学的検査 NEC	無	1202	177	246	14.73	P=0.321	P=0.148	
	有	1	1	1	100.00	DF=1		
血液およびリンパ組織治療手技	無	1186	175	241	14.76	P=1.000	P=0.729	
	有	17	3	6	17.65	DF=1		
男性生殖器系治療手技	無	1200	178	247	14.83	P=1.000	P=1.000	
	有	3	0	0	0.00	DF=1		

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

(続き)

項目		対象 症例数	副作用			解析結果*		
			発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher	
手術名(手術有のみ) (McDR/J/HLGT)	産婦人科治療手技	無	1196	177	246	14.80	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	7	1	1	14.29		
	腎尿路系治療手技	無	1190	177	245	14.87	P=0.739 DF=1	P=0.705
		有	13	1	2	7.69		
	呼吸器系検査(血液ガス検査を除く)	無	1202	178	247	14.81	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	呼吸器系治療手技	無	1156	172	240	14.88	P=0.849 DF=1	P=0.835
		有	47	6	7	12.77		
	皮膚および皮下組織治療手技	無	1199	176	245	14.68	P=0.200 DF=1	P=0.107
		有	4	2	2	50.00		
	軟部組織治療手技	無	1202	178	247	14.81	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	治療的手技および補助療法 NEC	無	1178	176	245	14.94	P=0.495 DF=1	P=0.566
		有	25	2	2	8.00		
手術部位(手術有のみ)	頭部	無	1021	145	200	14.20	P=0.907 DF=1	P=0.872
		有	84	11	15	13.10		
	眼	無	1102	156	215	14.16	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	3	0	0	0.00		
	耳鼻	無	1092	155	214	14.19	P=0.788 DF=1	P=1.000
		有	13	1	1	7.69		
	口腔	無	1040	146	205	14.04	P=0.905 DF=1	P=0.715
		有	65	10	10	15.38		
	頸部	無	933	130	178	13.93	P=0.772 DF=1	P=0.721
		有	172	26	37	15.12		
	胸部	無	546	90	119	16.48	P=0.032* DF=1	P=0.031*
		有	559	66	96	11.81		
	背部	無	1100	155	214	14.09	P=1.000 DF=1	P=0.533
		有	5	1	1	20.00		
	腹部	無	774	84	111	10.85	P=0.000** DF=1	P=0.000**
		有	331	72	104	21.75		
	四肢	無	1086	156	215	14.36	P=0.147 DF=1	P=0.094
		有	19	0	0	0.00		
	生殖器	無	1101	156	215	14.17	P=0.926 DF=1	P=1.000
		有	4	0	0	0.00		
他	無	1096	156	215	14.23	P=0.459 DF=1	P=0.623	
	有	9	0	0	0.00			
ASA 分類(手術有のみ)	1	193	19	23	9.84	P=0.174 DF=4	—	
	2	556	81	108	14.57			
	3	284	49	76	17.25			
	4	27	6	6	22.22			
	5	7	1	2	14.29			
	不明	38	0	0	0.00			
併用薬剤有無	無	287	40	58	13.94	P=0.708 DF=1	P=0.703	
	有	916	138	189	15.07			
併用薬剤名	中枢神経系用薬	無	785	116	162	14.78	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	418	62	85	14.83		
	末梢神経系用薬	無	1002	149	203	14.87	P=0.958 DF=1	P=0.914
		有	201	29	44	14.43		
	循環器官用薬	無	626	95	136	15.18	P=0.761 DF=1	P=0.745
		有	577	83	111	14.38		
	呼吸器官用薬	無	1179	176	245	14.93	P=0.542 DF=1	P=0.562
		有	24	2	2	8.33		
	消化器官用薬	無	1086	160	215	14.73	P=0.959 DF=1	P=0.891
		有	117	18	32	15.38		
	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む.)	無	1057	155	209	14.66	P=0.823 DF=1	P=0.710
		有	146	23	38	15.75		
	ビタミン剤	無	1179	176	245	14.93	P=0.542 DF=1	P=0.562
		有	24	2	2	8.33		
滋養強壯薬	無	1178	176	244	14.94	P=0.495 DF=1	P=0.566	
	有	25	2	3	8.00			
血液・体液用薬	無	1116	168	234	15.05	P=0.457 DF=1	P=0.435	
	有	87	10	13	11.49			
その他の代謝性医薬品	無	1115	162	225	14.53	P=0.439 DF=1	P=0.350	
	有	88	16	22	18.18			

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

(続き)

項目			対象 症例数	副作用			解析結果*	
				発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher
併用薬 剤名	腫瘍用薬	無	1202	178	247	14.81	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	抗生物質製剤	無	948	139	184	14.66	P=0.879 DF=1	P=0.843
		有	255	39	63	15.29		
	化学療法剤	無	1196	177	245	14.80	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	7	1	2	14.29		
	生物学的製剤	無	1186	177	246	14.92	P=0.485 DF=1	P=0.493
		有	17	1	1	5.88		
	アルカロイド系麻薬(天然麻薬)	無	1161	167	231	14.38	P=0.058 DF=1	P=0.045*
		有	42	11	16	26.19		
	非アルカロイド系麻薬	無	1050	150	206	14.29	P=0.236 DF=1	P=0.222
		有	153	28	41	18.30		

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静における使用成績調査(初回承認時)の
プレデックス静注液 200 μ g「ファイザー」使用状況別副作用発現頻度

項目		対象 症例数	副作用			解析結果*	
			発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher
初期負荷投与有無	無	1064	144	200	13.53	P=0.001** DF=1	P=0.001**
	有	139	34	47	24.46		
初期負荷投与速度	$\leq 1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	21	3	4	14.29	P=0.347 DF=6	—
	$1 < \leq 2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	6	1	1	16.67		
	$2 < \leq 3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	10	0	0	0.00		
	$3 < \leq 4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	5	1	1	20.00		
	$4 < \leq 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	3	1	1	33.33		
	$5 < \leq 6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	93	28	40	30.11		
	$6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時} <$	1	0	0	0.00		
維持開始投与速度	$< 0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	87	15	15	17.24	P=0.500 DF=3	—
	$0.2 \leq \leq 0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	831	118	172	14.20		
	$0.4 < \leq 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	269	41	55	15.24		
	$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時} <$	15	4	5	26.67		
最大維持投与速度	$< 0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	69	13	13	18.84	P=0.166 DF=3	—
	$0.2 \leq \leq 0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	732	100	147	13.66		
	$0.4 < \leq 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	372	57	73	15.32		
	$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時} <$	30	8	14	26.67		
総投与量	$\leq 200\mu\text{g}$	498	84	112	16.87	P=0.376 DF=5	—
	$200\mu\text{g} < \leq 400\mu\text{g}$	412	52	72	12.62		
	$400\mu\text{g} < \leq 600\mu\text{g}$	189	24	38	12.70		
	$600\mu\text{g} < \leq 800\mu\text{g}$	75	13	20	17.33		
	$800\mu\text{g} < \leq 1000\mu\text{g}$	16	2	2	12.50		
	$1000\mu\text{g} <$	12	3	3	25.00		
	不明	1	0	0	0.00		
総投与時間	≤ 6 時間	204	42	55	20.59	P=0.055 DF=3	—
	6 時間 $< \leq 12$ 時間	248	33	46	13.31		
	12 時間 $< \leq 18$ 時間	415	52	71	12.53		
	18 時間 $< \leq 24$ 時間	336	51	75	15.18		
	24 時間 $<$	0	0	0	0.00		
	不明	0	—	—	—		

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

② 使用成績調査(24時間超投与症例 成人)(プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」)

副作用発現症例率について原疾患+合併症(呼吸器, 胸郭及び縦隔障害の有無), 併用薬剤(滋養強壮薬, 化学療法剤), 及び初期負荷投与有無の4項目については有意差が認められた. なお, 呼吸器, 胸郭および縦隔障害の有無(原疾患+合併症)及び初期負荷投与有無の2項目は使用成績調査(初回承認時)においても有意差が認められた. これらの患者背景因子について検討した結果, 使用上の注意の改訂等の特別な安全確保措置を必要とするような問題は認められなかった.

集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静における使用成績調査(24時間超投与症例)の背景別副作用発現頻度

項目	対象症例数	副作用			解析結果*	
		発現症例数	発現件数	発現率(%)	χ^2 検定	Fisher
性別	男	293	43	69	14.68	p=1.000 DF=1
	女	123	18	31	14.63	
妊娠の有無(女性のみ)	無	122	18	31	14.75	—
	有	0	—	—	—	
	不明	1	0	0	0.00	
年齢(小児)	<15歳	41	7	13	17.07	p=0.827 DF=1
	15歳≤	367	53	86	14.44	
	不明	8	1	1	12.50	
年齢(高齢者)	<65歳	206	30	49	14.56	p=1.000 DF=1
	65歳≤	202	30	50	14.85	
	不明	8	1	1	12.50	
合併症有無	無	137	17	34	12.41	P=0.425 DF=1
	有	270	43	65	15.93	
	不明	9	1	1	11.11	
原疾患名+合併症名(MedDRA/JSOC)	感染症および寄生虫症	341	50	83	14.66	P=1.000 DF=1
	無	75	11	17	14.67	
	有	325	46	75	14.15	
良性, 悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	無	91	15	25	16.48	P=0.698 DF=1
	有	395	57	96	14.43	
血液およびリンパ系障害	無	21	4	4	19.05	P=0.790 DF=1
	有	413	61	100	14.77	
免疫系障害	無	3	0	0	0.00	P=1.000 DF=1
	有	411	60	99	14.60	
内分泌障害	無	5	1	1	20.00	P=1.000 DF=1
	有	339	50	80	14.75	
代謝および栄養障害	無	77	11	20	14.29	P=1.000 DF=1
	有	410	61	100	14.88	
精神障害	無	6	0	0	0.00	P=0.659 DF=1
	有	385	57	95	14.81	
神経系障害	無	31	4	5	12.90	P=0.981 DF=1
	有	415	60	99	14.46	
眼障害	無	1	1	1	100.00	P=0.317 DF=1
	有	416	61	100	14.66	
耳および迷路障害	無	0	—	—	—	—
	有	244	36	63	14.75	
心臓障害	無	172	25	37	14.53	P=1.000 DF=1
	有	257	41	69	15.95	
血管障害	無	159	20	31	12.58	P=0.422 DF=1
	有	341	41	74	12.02	
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	無	75	20	26	26.67	P=0.002** DF=1
	有	379	55	85	14.51	
胃腸障害	無	37	6	15	16.22	P=0.971 DF=1
	有	392	57	96	14.54	
肝胆道系障害	無	24	4	4	16.67	P=1.000 DF=1
	有	416	61	100	14.66	
皮膚および皮下組織障害	無	0	—	—	—	—
	有	404	59	98	14.60	
筋骨格系および結合組織障害	無	12	2	2	16.67	P=1.000 DF=1
	有	373	57	96	15.28	
腎および尿路障害	無	43	4	4	9.30	P=0.411 DF=1
	有	415	61	100	14.70	
妊娠, 産褥および周産期の状態	無	1	0	0	0.00	P=1.000 DF=1
	有	415	60	99	14.46	
生殖系および乳房障害	無	1	1	1	100.00	P=0.317 DF=1
	有	383	56	89	14.62	
先天性, 家族性および遺伝性障害	無	33	5	11	15.15	P=1.000 DF=1
	有	413	61	100	14.77	
一般・全身障害および投与部位の状態	無	3	0	0	0.00	P=1.000 DF=1
	有	413	60	99	14.53	
臨床検査	無	3	1	1	33.33	P=0.922 DF=1
	有	385	56	92	14.55	
傷害, 中毒および処置合併症	無	31	5	8	16.13	P=1.000 DF=1
	有	411	61	100	14.84	
外科および内科処置	無	5	0	0	0.00	P=0.767 DF=1
	有	416	61	100	14.66	
社会環境	無	0	—	—	—	—
	有	—	—	—	—	

検定結果…:p<0.05, **:p<0.01

(続き)

項目	対象 症例数	副作用			解析結果*			
		発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher		
腎機能障害有無	無	372	57	96	15.32	P=0.379 DF=1	P=0.368	
	有	44	4	4	9.09			
肝機能障害有無	無	386	56	90	14.51	P=0.957 DF=1	P=0.788	
	有	30	5	10	16.67			
医薬品以外の治療・処置の有無	無	229	38	64	16.59	P=0.305 DF=1	P=0.266	
	有	184	23	36	12.50			
	不明	3	0	0	0.00			
既往歴有無	無	250	31	54	12.40	P=0.117 DF=1	P=0.095	
	有	132	25	38	18.94			
	不明	34	5	8	14.71			
アレルギー歴有無	無	377	56	95	14.85	P=1.000 DF=1	P=1.000	
	有	14	2	2	14.29			
	不明	25	3	3	12.00			
医薬品副作用歴有無	無	384	59	98	15.36	P=0.984 DF=1	P=1.000	
	有	10	1	1	10.00			
	不明	22	1	1	4.55			
喫煙歴有無	無	214	37	62	17.29	P=0.115 DF=1	P=0.089	
	有	133	14	25	10.53			
	不明	69	10	13	14.49			
アルコール摂取歴有無	無	212	30	48	14.15	P=0.412 DF=1	P=0.325	
	有	103	19	34	18.45			
	不明	101	12	18	11.88			
手術有無	無	68	11	12	16.18	P=0.843 DF=1	P=0.709	
	有	348	50	88	14.37			
手術名 (MedDRA/J HIGT) (手術有のみ)	血管治療手技	無	291	46	74	15.81	P=0.392 DF=1	P=0.366
		有	125	15	26	12.00		
	骨および関節治療手技	無	407	59	97	14.50	P=0.864 DF=1	P=0.626
		有	9	2	3	22.22		
	乳房治療手技	無	415	61	100	14.70	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	心臓治療手技	無	341	51	83	14.96	P=0.858 DF=1	P=0.857
		有	75	10	17	13.33		
	神経系、頭蓋骨および脊椎治療手技	無	394	55	93	13.96	P=0.159 DF=1	P=0.114
		有	22	6	7	27.27		
	内分泌腺治療手技	無	414	61	100	14.73	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	2	0	0	0.00		
	眼科治療手技	無	415	61	100	14.70	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	消化管治療手技	無	349	47	71	13.47	P=0.166 DF=1	P=0.131
		有	67	14	29	20.90		
	頭頸部治療手技	無	392	59	97	15.05	P=0.545 DF=1	P=0.554
		有	24	2	3	8.33		
	肝胆道系治療手技	無	409	61	100	14.91	P=0.571 DF=1	P=0.600
		有	7	0	0	0.00		
	血液およびリンパ組織治療手技	無	407	58	96	14.25	P=0.261 DF=1	P=0.132
		有	9	3	4	33.33		
	産婦人科治療手技	無	415	61	100	14.70	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	腎尿路系治療手技	無	414	61	100	14.73	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	2	0	0	0.00		
	呼吸器系治療手技	無	396	59	97	14.90	P=0.779 DF=1	P=0.751
		有	20	2	3	10.00		
皮膚および皮下組織治療手技	無	413	60	97	14.53	P=0.922 DF=1	P=0.379	
	有	3	1	3	33.33			
治療的手技および補助療法 NEC	無	406	58	94	14.29	P=0.350 DF=1	P=0.169	
	有	10	3	6	30.00			

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

(続き)

項目			対象 症例数	副作用			解析結果*	
				発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher
手術部位 (手術有のみ)	頭部	無	334	49	87	14.67	P=0.691 DF=1	P=0.702
		有	14	1	1	7.14		
	眼	無	347	50	88	14.41	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	耳鼻	無	343	50	88	14.58	P=0.779 DF=1	P=1.000
		有	5	0	0	0.00		
	口腔	無	335	50	88	14.93	P=0.270 DF=1	P=0.228
		有	13	0	0	0.00		
	頸部	無	296	41	76	13.85	P=0.659 DF=1	P=0.521
		有	52	9	12	17.31		
	胸部	無	126	22	36	17.46	P=0.280 DF=1	P=0.265
		有	222	28	52	12.61		
背部	無	340	48	84	14.12	P=0.721 DF=1	P=0.323	
	有	8	2	4	25.00			
腹部	無	263	36	59	13.69	P=0.647 DF=1	P=0.594	
	有	85	14	29	16.47			
四肢	無	335	48	85	14.33	P=1.000 DF=1	P=1.000	
	有	13	2	3	15.38			
生殖器	無	348	50	88	14.37	—	—	
	有	0	—	—	—			
他	無	343	49	87	14.29	P=1.000 DF=1	P=0.542	
	有	5	1	1	20.00			
ASA 分類(手術有のみ)	1	30	2	3	6.67	P=0.610 DF=4	—	
	2	153	26	47	16.99			
	3	138	19	31	13.77			
	4	23	3	7	13.04			
	5	2	0	0	0.00			
不明	2	0	0	0.00				
併用薬剤有無	無	48	4	4	8.33	P=0.271 DF=1	P=0.276	
	有	368	57	96	15.49			
併用薬剤名	中枢神経系用薬	無	192	24	50	12.50	P=0.301 DF=1	P=0.268
		有	223	37	50	16.59		
	末梢神経系用薬	無	348	55	92	15.80	P=0.222 DF=1	P=0.187
		有	66	6	8	9.09		
	循環器官用薬	無	137	23	28	16.79	P=0.495 DF=1	P=0.461
		有	277	38	72	13.72		
	呼吸器官用薬	無	391	57	94	14.58	P=0.805 DF=1	P=0.532
		有	21	4	6	19.05		
	消化器官用薬	無	332	50	84	15.06	P=0.871 DF=1	P=0.862
		有	81	11	16	13.58		
	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む.)	無	316	48	81	15.19	P=0.759 DF=1	P=0.745
		有	98	13	19	13.27		
	ビタミン剤	無	396	60	98	15.15	P=0.533 DF=1	P=0.485
		有	16	1	2	6.25		
	滋養強壯薬	無	394	55	90	13.96	P=0.054 DF=1	P=0.036*
		有	18	6	10	33.33		
	血液・体液用薬	無	362	56	93	15.47	P=0.392 DF=1	P=0.399
		有	51	5	7	9.80		
	その他の代謝性医薬品	無	344	48	77	13.95	P=0.391 DF=1	P=0.351
		有	69	13	23	18.84		
	漢方製剤	無	409	61	100	14.91	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	3	0	0	0.00		
	抗生物質製剤	無	273	40	69	14.65	P=1.000 DF=1	P=0.885
		有	139	21	31	15.11		
	化学療法剤	無	402	57	96	14.18	P=0.069 DF=1	P=0.046*
		有	10	4	4	40.00		
	生物学的製剤	無	386	57	95	14.77	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	26	4	5	15.38		
寄生動物用薬	無	410	61	100	14.88	P=1.000 DF=1	P=1.000	
	有	2	0	0	0.00			
その他の治療を主目的としない 医薬品	無	411	60	98	14.60	P=0.321 DF=1	P=0.148	
	有	1	1	2	100.00			
アルカロイド系麻薬(天然麻薬)	無	389	58	96	14.91	P=1.000 DF=1	P=1.000	
	有	23	3	4	13.04			
非アルカロイド系麻薬	無	315	48	82	15.24	P=0.698 DF=1	P=0.631	
	有	100	13	18	13.00			

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静における使用成績調査(24 時間超投与症例)の
プレデックス静注液 200 µg「ファイザー」使用状況別副作用発現頻度

項目	対象 症例数	副作用			解析結果※		
		発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher	
初期負荷投与有無	無	386	51	85	13.21	P=0.006** DF=1	P=0.006**
	有	30	10	15	33.33		
初期負荷投与速度	≤1µg/kg/時	9	2	2	22.22	P=0.293 DF=5	—
	1< ≤2µg/kg/時	7	1	2	14.29		
	2< ≤3µg/kg/時	3	2	5	66.67		
	3< ≤4µg/kg/時	1	0	0	0.00		
	4< ≤5µg/kg/時	1	1	2	100.00		
	5< ≤6µg/kg/時	9	4	4	44.44		
維持開始投与速度	6µg/kg/時<	0	—	—	—	P=0.636 DF=3	—
	<0.2µg/kg/時	18	3	5	16.67		
	0.2≤ ≤0.4µg/kg/時	303	46	75	15.18		
	0.4< ≤0.7µg/kg/時	86	12	20	13.95		
最大維持投与速度	0.7µg/kg/時<	9	0	0	0.00	P=0.287 DF=3	—
	<0.2µg/kg/時	7	1	1	14.29		
	0.2≤ ≤0.4µg/kg/時	232	39	65	16.81		
	0.4< ≤0.7µg/kg/時	138	19	31	13.77		
総投与量	0.7µg/kg/時<	39	2	3	5.13	P=0.548 DF=5	—
	≤200µg	30	6	12	20.00		
	200 < ≤400µg	53	7	10	13.21		
	400 < ≤600µg	69	14	21	20.29		
	600 < ≤800µg	76	12	24	15.79		
	800 < ≤1 000µg	39	6	8	15.38		
総投与時間	1 000µg <	144	16	25	11.11	P=0.328 DF=4	—
	不明	5	0	0	0.00		
	24< ≤48 時間	255	43	72	16.86		
	48< ≤72 時間	61	6	14	9.84		
	72< ≤96 時間	32	2	3	6.25		
	96< ≤120 時間	26	5	5	19.23		
120 時間<	42	5	6	11.90			
	不明	0	—	—	—		

※検定結果…*:p< 0.05, **:p< 0.01

- ③ 特定使用成績調査(肝機能障害を伴う患者を対象, 成人)(プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」)
 副作用発現症例率について有意差が認められた項目は, 医薬品副作用歴の有無と喫煙歴の有無の2項目であった。なお, 本項目は使用成績調査(初回承認時)においては関連因子として認められなかった。これらの患者背景因子について検討した結果, 使用上の注意の改訂等の特別な安全確保措置を必要とするような問題は認められなかった。

集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静における特定使用成績調査(肝機能障害を伴う患者を対象)の背景別副作用発現頻度

項目	対象症例数	副作用			解析結果*	
		発現症例数	発現件数	発現率(%)	χ ² 検定	Fisher
性別	男	67	13	28	p=1.000 DF=1	p=1.000
	女	28	5	6		
妊娠の有無(女性のみ)	無	27	5	6	—	—
	有	0	—	—		
	不明	1	0	0		
年齢(小児)	<15歳	1	0	0	p=1.000 DF=1	p=1.000
	15歳≤	94	18	34		
	不明	0	—	—		
年齢(高齢者)	<65歳	43	7	10	p=0.733 DF=1	p=0.607
	65歳≤	52	11	24		
	不明	0	—	—		
合併症の有無	無	11	4	8	p=0.301 DF=1	p=0.179
	有	81	14	26		
	不明	3	0	0		
感染症および寄生虫症	無	74	11	19	p=0.112 DF=1	p=0.110
	有	21	7	15		
良性, 悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	無	64	10	22	p=0.364 DF=1	p=0.270
	有	31	8	12		
血液およびリンパ系障害	無	89	17	33	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	6	1	1		
免疫系障害	無	94	18	34	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	1	0	0		
内分泌障害	無	94	18	34	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	1	0	0		
代謝および栄養障害	無	72	13	22	p=0.931 DF=1	p=0.762
	有	23	5	12		
精神障害	無	90	17	33	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	5	1	1		
神経系障害	無	88	17	32	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	7	1	2		
眼障害	無	95	18	34	—	—
	有	0	—	—		
耳および迷路障害	無	95	18	34	—	—
	有	0	—	—		
心臓障害	無	55	14	23	p=0.103 DF=1	p=0.068
	有	40	4	11		
血管障害	無	57	10	20	p=0.873 DF=1	p=0.790
	有	38	8	14		
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	無	86	18	34	p=0.281 DF=1	p=0.200
	有	9	0	0		
胃腸障害	無	83	14	29	p=0.334 DF=1	p=0.232
	有	12	4	5		
肝胆道系障害	無	60	14	27	p=0.247 DF=1	p=0.184
	有	35	4	7		
皮膚および皮下組織障害	無	94	18	34	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	1	0	0		
筋骨格系および結合組織障害	無	95	18	34	—	—
	有	0	—	—		
腎および尿路障害	無	89	16	32	p=0.696 DF=1	p=0.318
	有	6	2	2		
妊娠, 産褥および周産期の状態	無	95	18	34	—	—
	有	0	—	—		
生殖系および乳房障害	無	94	17	33	p=0.426 DF=1	p=0.189
	有	1	1	1		
先天性, 家族性および遺伝性障害	無	92	18	34	p=0.918 DF=1	p=1.000
	有	3	0	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	無	95	18	34	—	—
	有	0	—	—		

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

(続き)

項目		対象 症例数	副作用			解析結果*		
			発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher	
原疾患名+合併症名 (MedDRA/J SOC)	臨床検査	無	85	14	24	16.47	p=0.171 DF=1	p=0.091
		有	10	4	10	40.00		
	傷害、中毒および処置合併症	無	85	17	32	20.00	p=0.736 DF=1	p=0.681
		有	10	1	2	10.00		
	外科および内科処置	無	94	18	34	19.15	p=1.000 DF=1	p=1.000
有		1	0	0	0.00			
社会環境	無	95	18	34	18.95	—	—	
	有	0	—	—	—			
腎機能障害の有無	無	86	15	31	17.44	p=0.477 DF=1	p=0.365	
	有	9	3	3	33.33			
肝機能障害の重症度	グレード1	51	9	17	17.65	p=0.919 DF=2	—	
	グレード2	33	7	11	21.21			
	グレード3	10	2	6	20.00			
医薬品以外の治療・処置の有無	無	56	9	17	16.07	p=0.473 DF=1	p=0.422	
	有	37	9	17	24.32			
	不明	2	0	0	0.00			
既往歴有無	無	40	5	11	12.50	p=0.303 DF=1	p=0.268	
	有	47	11	17	23.40			
	不明	8	2	6	25.00			
アレルギー歴有無	無	86	16	32	18.60	p=1.000 DF=1	p=1.000	
	有	5	1	1	20.00			
	不明	4	1	1	25.00			
医薬品副作用歴有無	無	84	14	26	16.67	p=0.070 DF=1	p=0.046*	
	有	5	3	7	60.00			
	不明	6	1	1	16.67			
喫煙歴有無	無	47	4	4	8.51	p=0.049* DF=1	p=0.047*	
	有	28	8	15	28.57			
	不明	20	6	15	30.00			
アルコール摂取歴有無	無	37	3	3	8.11	p=0.174 DF=1	p=0.112	
	有	36	8	19	22.22			
	不明	22	7	12	31.82			
手術有無	無	27	5	15	18.52	p=1.000 DF=1	p=1.000	
	有	68	13	19	19.12			
手術名(手術有のみ) (MedDRA/J HLT)	血管治療手技	無	73	16	30	21.92	p=0.300 DF=1	p=0.227
		有	22	2	4	9.09		
	骨および関節治療手技	無	94	18	34	19.15	p=1.000 DF=1	p=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	心臓治療手技	無	82	17	33	20.73	p=0.463 DF=1	p=0.451
		有	13	1	1	7.69		
	神経系、頭蓋骨および脊椎治療手技	無	92	17	33	18.48	p=1.000 DF=1	p=0.472
		有	3	1	1	33.33		
	消化管治療手技	無	77	14	30	18.18	p=0.952 DF=1	p=0.741
		有	18	4	4	22.22		
	頭頸部治療手技	無	92	17	33	18.48	p=1.000 DF=1	p=0.472
		有	3	1	1	33.33		
	血液およびリンパ組織治療手技	無	93	18	34	19.35	p=1.000 DF=1	p=1.000
		有	2	0	0	0.00		
	男性生殖器系治療手技	無	94	18	34	19.15	p=1.000 DF=1	p=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	産婦人科治療手技	無	94	17	33	18.09	p=0.426 DF=1	p=0.189
		有	1	1	1	100.00		
	腎尿路系治療手技	無	93	17	33	18.28	p=0.825 DF=1	p=0.345
		有	2	1	1	50.00		
呼吸器系治療手技	無	89	15	27	16.85	p=0.142 DF=1	p=0.080	
	有	6	3	7	50.00			
治療的手技および補助療法 NEC	無	93	17	33	18.28	p=0.825 DF=1	p=0.345	
	有	2	1	1	50.00			

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

(続き)

項目		対象 症例数	副作用			解析結果※		
			発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher	
手術部位(手術有のみ)	頭部	無	66	12	18	18.18	p=0.830 DF=1	p=0.348
		有	2	1	1	50.00		
	眼	無	68	13	19	19.12	—	—
		有	0	—	—	—		
	耳鼻	無	68	13	19	19.12	—	—
		有	0	0	0	—		
	口腔	無	67	13	19	19.40	p=1.000 DF=1	p=1.000
		有	1	0	0	0.00		
	頸部	無	61	12	18	19.67	p=1.000 DF=1	p=1.000
		有	7	1	1	14.29		
	胸部	無	30	7	7	23.33	p=0.635 DF=1	p=0.539
		有	38	6	12	15.79		
背部	無	68	13	19	19.12	—	—	
	有	0	0	0	—			
腹部	無	47	9	15	19.15	p=1.000 DF=1	p=1.000	
	有	21	4	4	19.05			
四肢	無	66	13	19	19.70	p=1.000 DF=1	p=1.000	
	有	2	0	0	0.00			
生殖器	無	66	12	18	18.18	p=0.830 DF=1	p=0.348	
	有	2	1	1	50.00			
他	無	66	12	18	18.18	p=0.830 DF=1	p=0.348	
	有	2	1	1	50.00			
ASA 分類(手術有のみ)	1	4	1	1	25.00	p=0.867 DF=4	—	
	2	21	3	5	14.29			
	3	36	7	11	19.44			
	4	3	0	0	0.00			
	5	1	0	0	0.00			
不明	3	2	2	66.67				
併用薬剤有無	無	7	1	3	14.29	p=1.000 DF=1	p=1.000	
	有	88	17	31	19.32			
併用薬剤名	中枢神経系用薬	無	46	11	17	23.91	P=0.350 DF=1	P=0.298
		有	49	7	17	14.29		
	末梢神経系用薬	無	80	17	31	21.25	P=0.335 DF=1	P=0.288
		有	15	1	3	6.67		
	循環器官用薬	無	38	10	20	26.32	P=0.219 DF=1	P=0.182
有		57	8	14	14.04			
呼吸器官用薬	無	89	16	30	17.98	P=0.696 DF=1	P=0.318	
	有	6	2	4	33.33			
消化器官用薬	無	77	12	22	15.58	P=0.163 DF=1	P=0.100	
	有	18	6	12	33.33			
併用薬剤名	ホルモン剤(抗ホルモン剤を含む.)	無	80	14	25	17.50	P=0.637 DF=1	P=0.474
		有	15	4	9	26.67		
	ビタミン剤	無	93	18	34	19.35	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	2	0	0	0.00		
	滋養強壯薬	無	87	15	26	17.24	P=0.353 DF=1	P=0.172
		有	8	3	8	37.50		
	血液・体液用薬	無	81	13	21	16.05	P=0.172 DF=1	P=0.132
		有	14	5	13	35.71		
	その他の代謝性医薬品	無	81	14	25	17.28	P=0.531 DF=1	P=0.458
		有	14	4	9	28.57		
	漢方製剤	無	93	18	34	19.35	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	2	0	0	0.00		
	抗生物質製剤	無	43	8	12	18.60	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	52	10	22	19.23		
	化学療法剤	無	92	17	29	18.48	P=1.000 DF=1	P=0.472
		有	3	1	5	33.33		
生物学的製剤	無	89	17	32	19.10	P=1.000 DF=1	P=1.000	
	有	6	1	2	16.67			
寄生動物用薬	無	94	18	34	19.15	P=1.000 DF=1	P=1.000	
	有	1	0	0	0.00			
アルカロイド系麻薬(天然麻薬)	無	93	18	34	19.35	P=1.000 DF=1	P=1.000	
	有	2	0	0	0.00			
非アルカロイド系麻薬	無	63	13	21	20.63	P=0.755 DF=1	P=0.782	
	有	32	5	13	15.63			

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

集中治療下における人工呼吸中及び離脱後の鎮静における特定使用成績調査(肝機能障害を伴う患者を対象)の
プレセデックス静注液 200 µg「ファイザー」使用状況別副作用発現頻度

項目	対象 症例数	副作用			解析結果※		
		発現 症例数	発現 件数	発現率 (%)	χ^2 検定	Fisher	
初期負荷投与有無	無	92	18	34	19.57	p=0.918 DF=1	p=1.000
	有	3	0	0	0.00		
初期負荷投与速度	≤1µg/kg/時	2	0	0	0.00	—	—
	1< ≤2µg/kg/時	0	—	—	—		
	2< ≤3µg/kg/時	1	0	0	0.00		
	3< ≤4µg/kg/時	0	—	—	—		
	4< ≤5µg/kg/時	0	—	—	—		
	5< ≤6µg/kg/時	0	—	—	—		
	6µg/kg/時<	0	—	—	—		
維持開始投与速度	<0.2µg/kg/時	7	2	3	28.57	P=0.120 DF=3	—
	0.2≤ ≤0.4µg/kg/時	61	9	21	14.75		
	0.4< ≤0.7µg/kg/時	20	7	10	35.00		
	0.7µg/kg/時<	6	0	0	0.00		
最大維持投与速度	<0.2µg/kg/時	5	2	3	40.00	P=0.069 DF=3	—
	0.2≤ ≤0.4µg/kg/時	54	8	16	14.81		
	0.4< ≤0.7µg/kg/時	25	8	15	32.00		
	0.7µg/kg/時<	10	0	0	0.00		
総投与量	≤200µg	28	8	9	28.57	p=0.485 DF=5	—
	200 < ≤400µg	29	3	11	10.34		
	400 < ≤600µg	17	4	10	23.53		
	600 < ≤800µg	7	1	2	14.29		
	800 < ≤1 000µg	4	0	0	0.00		
	1 000µg <	8	2	2	25.00		
	不明	2	0	0	0.00		
総投与時間	≤6 時間	14	3	3	21.43	p=0.916 DF=4	—
	6< ≤12 時間	20	4	8	20.00		
	12< ≤18 時間	20	5	10	25.00		
	18< ≤24 時間	19	3	9	15.79		
	24 時間<	21	3	4	14.29		
	不明	1	0	0	0.00		

※検定結果…*:p< 0.05, **:p< 0.01

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。海外における臨床試験において過量投与(血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の13倍)された健康被験者に、第Ⅰ度AVブロック及び第Ⅱ度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止(臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与)等があらわれた。

13.2 処置

低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、又はドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

(解説)

「Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由<効能共通>8.2」の項参照のこと。

13.1 「Ⅷ-8 副作用(1) 11.1.2」の項に示したとおり、初期負荷投与中に、血中濃度が比較的高濃度になり、末梢性 α_{2B} 受容体刺激による血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。したがって本剤を急速に投与した場合、同様の症状が発現しやすくなると考えられる。

海外で行われた高用量投与に対する忍容性を評価した第Ⅰ相臨床試験において、血中濃度 14.7ng/mL (臨床推奨治療用量上限の13倍)までの投与が行われ、AVブロック及び心ブロックが発現している。AVブロックは15分持続して消失、心ブロックは1分以内に処置なしで消失し、いずれの症例も投与が継続された。

また、ICUにおける鎮静・鎮痛を評価した第Ⅲ相持続注入試験において、誤って希釈せずにデクスメデトミジン原液 14mL が投与され、投与直後に徐脈、心停止、高カリウム血症、代謝性アシドーシスが発現している。試験薬の投与は約15分後に中止され、心肺蘇生の結果、心停止は回復したが、2時間後心停止によるバイパスの閉塞がみられ、インスリン、アドレナリン等の投薬と手術の結果、回復した。

13.2 低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与、徐脈に対しては、抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、又はドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等、AVブロック、心ブロック、心停止に対しては、心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置が必要である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 一般的な注意

〈シリンジ〉

14.1.1 使用時には、以下の点に注意すること。

- ・感染に対する配慮をすること。
- ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。
- ・液漏れする可能性があるため、外筒(バレル)を強く握らないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること⁷⁾。

- ・アムホテリシン B, ジアゼパム

14.3 薬剤投与時の注意

〈バイアル〉

14.3.1 本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加えて 50mL とし、静かに振盪し十分に混和する。

14.3.2 希釈後は 48 時間以内に使用すること。

14.3.3 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。

14.3.4 全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。

〈シリンジ〉

14.3.5 使用に際しては、ブリストア包装を開封口からゆっくり開け、外筒を持って取り出すこと。

14.3.6 押子(プランジャー)を時計回りに回転させ、押子接続用部品にしっかりと接続すること。使用中に押子が外れた場合、サイフォニング(自然落下による急速注入)や逆流が起こるおそれがある。

14.3.7 押子や押子接続用部品が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので、押子のみを持たないこと。

14.3.8 押子を反時計回りに回転させると接続にゆるみが生じ、ガスケットから押子接続部品とともに押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。

14.3.9 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注入ラインを確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.3.10 押子を引かないこと。

14.3.11 本剤の投与にあたっては、シリンジポンプを使用し、針をつけて直接投与しないこと。また、以下の点に注意すること。

- ・本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともに、シリンジポンプの取扱説明書に従って投与すること。
- ・シリンジポンプの送り機構(スライダー)のフックに確実にセットすること。正しくセットされていない場合、サイフォニングや逆流が起こるおそれがある。

14.4 薬剤投与後の注意

〈バイアル〉

14.4.1 バイアルからの採取は 1 回のみとし残液は廃棄すること。

〈シリンジ〉

14.4.2 開封後の使用は 1 回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

(解説)

〈製剤共通〉

14. 2. 1 他剤との配合変化(物理化学的变化)について、配合変化試験を実施した。(「IV-8 他剤との配合変化(物理化学的变化)」及び「XIII-2 その他の関連資料のプレセデックス静注液 200 µg 「ファイザー」の配合変化」の項参照)

〈バイアル〉

14. 3. 1 必ず以下の希釈濃度にして使用すること。

希釈濃度

1 バイアル中の本剤 2mL (200 µg) に生理食塩液 48mL を加えて 50mL とし、静かに振盪し、十分に混和する。(50mL のシリンジを用い、最終濃度 4 µg/mL となるよう 25 倍に希釈して使用する。) 持続注入用のシリンジには、調製直後に薬剤名と最終濃度 (4 µg/mL) と調製日時を明記したタグ又はラベルを貼付するなど、注入速度調節時の過誤、希釈後 48 時間経過した液の使用を防ぐ対策を講じること。

生理食塩液で最終濃度 4µg/mL に希釈した場合の投与速度(mL/hr)

初期投与速度 (10 分間)	患者の体重(kg)							
	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	110 kg
6.0µg/kg/hr	60mL/hr	75mL/hr	90mL/hr	105mL/hr	120mL/hr	135mL/hr	150mL/hr	165mL/hr

維持投与速度 (開始 10 分 ~24 時間)	患者の体重(kg)							
	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	110 kg
0.2 µg/kg/hr	2.0mL/hr	2.5mL/hr	3.0mL/hr	3.5mL/hr	4.0mL/hr	4.5mL/hr	5.0 mL/hr	5.5mL/hr
0.3 µg/kg/hr	3.0mL/hr	3.8mL/hr	4.5mL/hr	5.3mL/hr	6.0mL/hr	6.8mL/hr	7.5mL/hr	8.3mL/hr
0.4 µg/kg/hr	4.0mL/hr	5.0mL/hr	6.0mL/hr	7.0mL/hr	8.0mL/hr	9.0mL/hr	10.0mL/hr	11.0mL/hr
0.5 µg/kg/hr	5.0mL/hr	6.3mL/hr	7.5mL/hr	8.8mL/hr	10.0mL/hr	11.3mL/hr	12.5mL/hr	13.8mL/hr
0.6 µg/kg/hr	6.0mL/hr	7.5mL/hr	9.0mL/hr	10.5mL/hr	12.0mL/hr	13.5mL/hr	15.0mL/hr	16.5mL/hr
0.7 µg/kg/hr	7.0mL/hr	8.8mL/hr	10.5mL/hr	12.3mL/hr	14.0mL/hr	15.8mL/hr	17.5mL/hr	19.3mL/hr

14. 3. 2 安定性試験成績より、4 µg/mL に希釈後、シリンジ内で 48 時間まで安定であることが確認されている。希釈後は 48 時間以内に使用し、48 時間以内に使用しなかった場合は、適切な方法で廃棄すること。

14. 3. 3 本剤投与は投与速度の調節を必要とすることから、投与速度の調節可能なシリンジポンプ等を用いて持続注入すること。

14. 3. 4 全血又は血漿との配合変化について確認されていないため設定した。

〈シリンジ〉

14. 3. 11 本剤投与は投与速度の調節を必要とすることから、投与速度の調節可能なシリンジポンプを用いて持続注入すること。

〈バイアル〉

14. 4. 1 本剤は、1 回使用のバイアル製剤であるので、採取は 1 回のみとし、残液は廃棄すること。

〈シリンジ〉

14. 4. 2 投与後の注意として、以下の 2 点を適用上の注意に記載し、注意喚起することとした。

- 1) 開封後の使用は 1 回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
- 2) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報
設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験⁵⁶⁾

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

平成15年7月1日以前に実施された試験であるため、医薬審発第902号(平成13年6月21日)に定める安全性薬理試験としては実施しておらず、一般薬理試験⁵⁶⁾として実施した。

① 中枢神経系

マウスにおいて鎮静・催眠・鎮痛作用に基づく中枢神経系への影響が、0.006~0.6mg/kgの静脈内投与でみられた。抗痙攣作用及び痙攣誘発作用は認められなかった。ラットにおいて、0.06~0.6mg/kgの静脈内投与で体温低下作用が認められた。

② 心血管及び呼吸器系

サル呼吸・循環器系への作用を調べたところ、0.0003~0.03mg/kgの静脈内投与範囲で呼吸数には影響なく、0.0003mg/kg以上で血圧低下が、0.003mg/kg以上で心拍数、血流量の低下が認められた。

③ 自律神経系・平滑筋

モルモット摘出回腸を用いて検討したところ、 2×10^{-8} g/mL~ 2×10^{-6} g/mLで筋緊張の低下及び自動運動の抑制、アセチルコリンによる収縮を軽度抑制した。

④ 消化器系

静脈内投与を行い、マウス腸管端末輸送能を検討したところ、0.006mg/kgで軽度抑制、0.06mg/kg及び0.6mg/kgで抑制を示した。

⑤ 水・電解質代謝

静脈内投与を行い、ラット尿量及び尿電解質について検討したところ、0.006mg/kg以上で尿量増加及びNa⁺総排泄量増加、0.06mg/kg以上でCl⁻総排泄量増加、0.6mg/kgでNa⁺、K⁺総排泄量の増加が認められた。

(3) その他の薬理試験

<参考情報>

一般薬理試験の一環として実施した。

① コルチゾール産生能

犬を用いて7日間静脈内持続投与を行い、ACTH誘発コルチゾール産生能に対する作用を検討したところ、3及び10μg/kg/時でコルチゾール産生が抑制された。

② 眼圧に対する作用

ウサギ眼に0.5mg/mL、25μL点眼したところ、両眼ともに眼圧が低下した。

③ 散瞳作用

ラットに静脈内投与し、散瞳作用について検討したところ、1~30μg/kgで用量依存的な散瞳作用が認められた。

一般薬理試験成績一覧⁵⁶⁾

試験項目	動物種 (例数)	投与経路	投与量	試験成績		
一般症状・行動・中枢神経系	一般症状・行動	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	一過性の軽度な自発運動の減少, 眼瞼下垂	
				0.06 mg/kg	自発運動減少, 腹臥位, よろめき歩行, 眼裂の狭窄, 尿による下腹部の汚れ, 呼吸緩徐, 疼痛反応の低下	
				0.6 mg/kg	自発運動減少, 疼痛反応の低下, 腹臥位, よろめき歩行, 立毛, 尿による下腹部の汚れ, 呼吸緩徐, 眼球突出, 握力の低下	
	自発運動量	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	影響を及ぼさなかった	
				0.06 mg/kg	自発運動量低下	
				0.6 mg/kg		
	睡眠増強作用 (チオペンタールナトリウム)	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	睡眠時間延長	
				0.06 mg/kg	睡眠潜時の短縮, 睡眠時間延長	
				0.6 mg/kg		
	鎮痛作用 (酢酸 writhing)	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	Writhing 回数の軽度な減少	
				0.06 mg/kg	Writhing の消失	
				0.6 mg/kg		
	抗痙攣作用	最大電撃痙攣	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	作用は認められなかった
					0.06 mg/kg	
					0.6 mg/kg	
ペンテトラゾール痙攣		マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	作用は認められなかった	
				0.06 mg/kg		
				0.6 mg/kg		
痙攣誘発作用		マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	作用は認められなかった	
				0.06 mg/kg		
				0.6 mg/kg		
体温	ラット (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	影響を及ぼさなかった		
			0.06 mg/kg	体温低下が認められた		
			0.6 mg/kg			
呼吸・循環系	呼吸 (麻醉下)	サル (♀3例)	静脈内	0.0003 mg/kg	呼吸数に影響せず	
				0.003 mg/kg		
				0.03 mg/kg		
	循環動態 (麻醉下)	サル (♀3例)	静脈内	0.0003 mg/kg	血圧低下	
				0.003 mg/kg	血圧, 心拍数, 血流量低下	
				0.03 mg/kg	血圧, 心拍数, 血流量低下(投与直後に血圧一過性上昇)	
自律神経系・平滑筋	平滑筋自動運動	モルモット回腸 (♂4例/群)	in vitro	2×10 ⁻⁸ g/mL	筋緊張の低下, 自動運動抑制	
				2×10 ⁻⁷ g/mL		
				2×10 ⁻⁶ g/mL		
	抗コリン作用	モルモット回腸 (♂4例/群)	in vitro	2×10 ⁻⁸ g/mL	アセチルコリンによる収縮を軽度抑制	
				2×10 ⁻⁷ g/mL		
				2×10 ⁻⁶ g/mL		
	抗ヒスタミン作用	モルモット回腸 (♂4例/群)	in vitro	2×10 ⁻⁸ g/mL	作用は認められなかった	
				2×10 ⁻⁷ g/mL		
				2×10 ⁻⁶ g/mL		
	抗バリウム作用	モルモット回腸 (♂4例/群)	in vitro	2×10 ⁻⁸ g/mL	作用は認められなかった	
				2×10 ⁻⁷ g/mL		
				2×10 ⁻⁶ g/mL		
消化器系	消化管輸送能	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	炭末輸送率の軽度な低下	
				0.06 mg/kg	炭末輸送率の低下	
				0.6 mg/kg		
水・電解質代謝	尿量及び尿電解質	ラット (♂6例/群)	静脈内	0.006 mg/kg	尿量増加, Na ⁺ 総排泄量増加	
				0.06 mg/kg	尿量増加, Na ⁺ , Cl ⁻ 総排泄量増加	
				0.6 mg/kg	尿量増加, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ 総排泄量増加	

(続き)

試験項目	動物種 (例数)	投与経路	投与量	試験成績	
その他	コルチゾール産生 抑制作用	イヌ (♂♀4~5例/群)	皮下 (浸透圧ミ ニポンプ 埋設)	3, 10 μg/kg/時 7日間 持続投与	ACTH 誘発コルチゾール産生の抑制
	眼圧低下作用	ウサギ (♂♀8例/群)	点眼	0.5 mg/mL 25μL	片眼に点眼した際, 両眼ともに眼圧低下
	散瞳作用	ラット (♀4~6例/群)	静脈内	1~30μg/kg	用量依存的な散瞳作用がみられた. レボメ デトミジンに散瞳作用は認められなかった.
ラット (♂6例/群)		静脈内	G-DEX-1,2 10~300μg/kg	ヒトにおける主要代謝物 G-DEX-1 及び G- DEX-2 に, 散瞳作用は認められなかった.	

2. 毒性試験⁵⁷⁾

(1) 単回投与毒性試験

デクスメドミジンの単回静脈内投与試験における概略の致死量は, マウス及びラットで5mg/kg, イヌで2mg/kgであった. いずれの動物種においても無致死量は1mg/kgであった. デクスメドミジン投与後にみられる主な症状は, 鎮静, 眼瞼下垂, 立毛等であった.

試験項目	動物種等	投与経路	投与量(mg/kg)	試験結果(mg/kg)	
単回投与毒性	マウス	静脈内	0.1, 1, 5, 10, 20	概略の致死量	♂ : 5 ♀ : 10
	ラット	静脈内	0.1, 1, 5, 10, 20	概略の致死量	♂ : 5 ♀ : 5
	イヌ	静脈内	0.5, 1, 2	概略の致死量	♂ : 2 ♀ : >2

(2) 反復投与毒性試験

① ラット, イヌにおける28日間静脈内反復投与毒性試験

ラットにおける28日間静脈内投与試験(10~160μg/kg/日)においては, 体重増加抑制, 鎮静, 立毛, 眼球突出, 角膜混濁, 角膜炎, 尿糖, 胸腺重量低下, 肺へのヘモジゲリン貧食マクロファージ集積, 副腎球状帯の肥大がみられた. 本試験における無毒性量は10μg/kg/日未満と考えられた.

イヌにおける28日間静脈内投与試験(10~250μg/kg/日)においては, 鎮静, 後彎姿勢, 筋攣縮, 縮瞳, 斜視, 立毛, 呼吸数低下, 角膜炎が認められ, 組織検査では肝細胞好酸性変化とアポトーシスがみられた. 本試験における無毒性量は10μg/kg/日と考えられた.

試験項目	動物種	投与経路 投与期間	投与量(μg/kg/日)	試験結果(μg/kg/日)	
反復投与 毒性	ラット	静脈内 28日間	10, 40, 160	無毒性量	♂ : <10 ♀ : <10
	イヌ	静脈内 28日間	10, 50, 250	無毒性量	♂ : <10 ♀ : <10

② 幼若イヌにおける 14 日間静脈内反復投与毒性試験

幼若イヌにおける 14 日間静脈内投与試験 (15~50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) においては、鎮静等の一般状態の変化、体温低下及び徐脈が低用量 (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) から認められたが、これらは薬理作用に起因するものと考えられ、いずれも成熟イヌを用いた反復投与毒性試験又は一般薬理試験で報告されている変化であり、幼若動物特有の所見は認められなかった。

試験項目	動物種等	投与経路 投与期間	投与量($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見
反復投与 毒性	幼若イヌ (4ヵ月齢) (♂♀3例/群)	静脈内 14日間	15, 25, 50	15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上: 活動性の低下, よろめき歩行, 横臥, 振戦, 鎮静, 体温低下及び徐脈

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた Ames 試験, マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験, 哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で変異原性は陰性であった。マウス小核試験では、概略の致死量である 5mg/kg の静脈内投与により、NMRI 系マウスでは体温低下が原因と推定された赤血球形成能低下と小核出現率増加が認められたが (非 GLP 試験), CD-1 系マウスを用いた GLP 試験ではデクスメドミジン 5mg/kg 静脈内投与による変異原性は、動物を保温するしないに関わらず陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

① ラット妊娠前及び妊娠初期皮下投与試験 (Seg I)

雌雄親動物においては、生殖能に異常所見は認められなかった。一方、18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上では胎児、出生児の体重低下がみられた。親動物生殖能における無毒性量は 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、発生毒性学的無毒性量は 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。

② ラットにおける胎児器官形成期皮下投与試験 (Seg II)

帝王切開の結果、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で早期吸収胚数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重、胎盤重量の減少、胎児骨化遅延が認められた。生殖発生学的無毒性量は 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。

③ ウサギにおける胎児器官形成期静脈内皮下投与試験 (Seg II)

最高用量の 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで、薬理作用による鎮静や縮瞳等の一般状態の変化以外に、デクスメドミジン投与と関連すると考えられる生殖発生毒性学的変化は認められなかった。生殖発生毒性学的無毒性量は 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。

④ ラット周産期及び授乳期皮下投与試験 (Seg III)

8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で新生児の体重低下、授乳期及び離乳後の体重増加抑制が認められた。本試験における生殖発生毒性学的無毒性量は 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。

試験項目	動物種	投与経路 投与期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
生殖 毒性	Seg I	ラット 皮下 ♂:交配前10週間・ 交配期間中(2週 間) ♀:交配前2週間～ 授乳期21日	6, 18, 54	無毒性量 親動物一般毒性:6 親動物生殖能:54 次世代:6
	Seg II	ラット 皮下 ♀:妊娠6～15日	2, 20, 200	無毒性量 母体一般毒性:2 母体生殖能:20 次世代:20
		ウサギ 静脈内 ♀:妊娠6～18日	6, 24, 96	無毒性量 母体一般毒性:<6 母体生殖能:96 次世代:96
	Seg III	ラット 皮下 ♀:妊娠16日～ 授乳期25日	2, 8, 32	無毒性量 母体一般毒性:8 母体生殖能:2 次世代:2

(6) 局所刺激性試験

ラットを用いた投与部位の刺激性試験及び血球適合性試験より、デクスメドミジンには軽度の局所刺激性を有することが示唆された。一方、デクスメドミジンには問題となると考えられる溶血性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

① 依存性

身体依存性試験：

ラットにおける身体依存性形成試験及びアカゲザルにおけるモルヒネ退薬症候抑制試験（交差依存性試験）より、デクスメドミジンには軽度の身体依存誘発性を有することが示唆された。

精神依存性試験：

アカゲザルにおける静脈内連続自己投与試験より、デクスメドミジンには明らかな強化効果がみられ、精神依存性を有する可能性が示唆された。

試験項目	動物種	投与経路 (投与回数等)	投与量	試験結果
依存性	身体 依存性	ラット 静脈内 (72回, 168回)	8, 16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$	身体依存性あり
		サル 皮下 (単回)	8, 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$	モルヒネ交差依存性あり
	精神 依存性	サル 静脈内 (自己投与)	0.0625, 0.25, 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$	強化効果あり

「Ⅷ-6 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.5」の項参照

② 抗原性

モルモットにおける同種受身皮膚アナフィラキシー試験及び接触アレルギー試験で、抗原性は陰性であった。

試験項目	動物種	投与経路 (投与回数)	投与量(mg)	試験結果
抗原性	モルモット	皮下(6回)	1.0	陰性
		皮内(10回)	50	陰性

③ 異性体の反復投与毒性

イヌにレボメドミジン(L体)を28日間反復静脈内投与した結果、心電図所見でPR間隔のわずかな延長と心拍数、脈拍数の低下がみられた以外、特記すべき変化は認められなかった。無毒性量は400µg/kg/日であった。

④ 神経毒性

幼若ラットにデクスメドミジンを皮下投与し、ケタミン投与により誘発される神経変性と類似する変化が認められるか評価した。

その結果、デクスメドミジンの用量依存的な正向反射抑制作用が認められた。いずれのデクスメドミジン投与においても、各領域の変性神経細胞数は対照群と同等であり、神経変性の増加はみられなかった。体性感覚野において、用量増加に伴う変性神経細胞数増加傾向が認められたが、対照群との間に有意差は認められなかった。

妊娠サルにデクスメドミジンを静脈内投与し、ケタミン投与によりみられるような胎児脳における神経細胞傷害及びアポトーシス誘発の可能性について評価した。

その結果、胎児血漿中においてデクスメドミジンの曝露が確認された一方で、デクスメドミジン投与による神経細胞傷害及びアポトーシス発現は見られないか軽微であり、無処置群と比較して有意差は認められなかった。

試験項目	動物種等	投与経路等	投与量	試験結果
神経毒性	神経毒性 幼若ラット (7日齢) (♂♀混合 6~14例/群)	皮下 (1.5時間毎に 計6回投与)	デクスメドミジン 3,10,30µg/kg/回 ケタミン 20mg/kg/回	デクスメドミジン投与群において、用量依存的な正向反射抑制作用が認められた。神経変性の増加はみられなかった。
	胎児 神経毒性 カニクイザル (妊娠120 ±7日) (5例/群)	静脈内 ^{a)} (10分間導入投与後、 12時間維持投与)	デクスメドミジン 0(無処置) 3µg/kg + 3µg/kg/h, 30µg/kg + 30µg/kg/h ケタミン 20mg/kg + 20~50mg/kg/h	デクスメドミジン投与群の胎児脳における変化はみられないか軽微であった。

a) ケタミンの導入投与のみ筋肉内投与

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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」

劇薬，習慣性医薬品（注意－習慣性あり），処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：デクスメトミジン塩酸塩 毒薬，習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

2. 有効期間

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」

有効期間：3年

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈シリンジ〉

20.1 ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・ブリスター包装が破損している場合
- ・シリンジから薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・シリンジに破損等の異状が認められる場合
- ・キャップが外れている場合

「Ⅷ－11 適用上の注意」の項参照

包装表示類似による取り違い防止のお願い（プレセデックス／イノバン／ドブポン）※

色調・外観類似による取り違いに注意すること。

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」と急性循環不全改善剤のイノバン注 0.1%シリンジ・0.3%シリンジ・0.6%シリンジ，ドブポン注 0.1%シリンジ・0.3%シリンジ・0.6%シリンジは，プレフィルドシリンジのラベル・押子接続用部品／ブリスター包装の表・側・裏面の色調・外観類似が指摘され，ヒヤリ・ハット事例が報告されている。

使用に際しては，シリンジラベル及びブリスター包装表面の製品名を確認すること。

※<https://www.pmda.go.jp/files/000228133.pdf>

<https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/system/files/attachments/pcd06info.pdf?pmidf>

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：デクスメデトミジン塩酸塩
同効薬：プロポフォル(1%ディプリバン[®]注, 1%ディプリバン[®]注-キット, サンドファーマ)
ミダゾラム(ドルミカム[®]注射液 10mg, 丸石製薬)
トリクロホスナトリウム (トリクロロール[®]シロップ 10%, アルフレッサ ファーマ)
抱水クロラール(エスクレ[®]坐剤「250」, エスクレ[®]坐剤「500」, エスクレ[®]注腸用キット「500」,
久光製薬)

7. 国際誕生年月日

1999年12月17日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
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「ホスピー ラ」:経過措置期間終 了:2017年9月末日)	2004年1月29日	21600AMY00007	2016年12月7日 (2006年3月1日)	2006年3月1日
プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ 「ファイザー」	2018年3月23日	23000AMX00469	2018年5月30日	2018年6月14日

() は旧販売名

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(1) 効能又は効果追加

効能又は効果の変更

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 (2010年8月20日)

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 (2013年6月14日)

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」

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静 (2023年2月24日)

(2) 用法及び用量変更追加等

用法及び用量の変更

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 (2010年8月20日)

24時間までの使用制限を解除し, 初期負荷投与を行わない投与方法を追加した (() 部削除, () 部追加).

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). なお, 本剤の投与は 24 時間を超えないこと. 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.

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 (2013年6月14日)

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の効能又は効果追加に伴い, 用法及び用量を追加した.

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). 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.

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」

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 (2018年11月29日)

小児の用法及び用量を追加した.

通常, 6 歳以上の小児には, デクスメデトミジンを 0.2 μ g/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 μ g/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 0.2 μ g/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 μ g/kg/時の範囲で持続注入する.

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静 (2023年2月24日)

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静の効能又は効果追加に伴い, 用法及び用量を追加した.

通常, 2 歳以上の小児には, デクスメデトミジンを 12 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), 続いて維持量として 1.5 μ g/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 9 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), 続いて維持量として 1.5 μ g/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.

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」

(1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

成人

再審査結果通知年月日：2014年3月24日

「薬事法第14条第2項3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」との再審査結果を得た。

(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

再審査結果通知年月日：2018年6月28日

「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3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」との再審査結果を得た。

11. 再審査期間

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

成人 8年：2004年1月29日～2012年1月28日（再審査終了）

小児 4年：2018年11月29日～2022年11月28日（再審査終了）

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

4年：2013年6月14日～2017年6月13日（再審査終了）

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

5年10カ月：2023年2月24日～2028年12月23日（特定用途医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣の定める揭示事項等（厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付））による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣の定める揭示事項等（厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付））による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」	1129400A1054	1129400A1054	117113602	621711302
プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」	1129400G1022	1129400G1022	126309101	622630901

14. 保険給付上の注意

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」

該当しない

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ 「ファイザー」

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：ヒト α 受容体結合試験 [L20160105182]
- 2) 社内資料：ラット $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ 受容体結合試験 [L20160105183]
- 3) 佐倉伸一ほか：Anesthesia 21 Century. 2001 ; 3 (1-9) : 490-496
- 4) Kamibayashi T, et al. :Anesthesiology. 2000 ;93 (5), 1345-1349 (PMID :11046225)
- 5) Bloor BC, : Anaesthetic Pharmacology Review. 1993 ;1 (3) : 221-232
- 6) Hall JE, et al. :Anesth Analg. 2000 ; 90 (3) : 699-705 (PMID : 10702460)
- 7) Trissel LA, et al. : Int J Pharm Comp. 2002 ; 6 (3) : 230-233 (PMID : 23979190)
- 8) Ebert TJ, et al. : Anesthesiology. 2000 ; 93 : 382-394 (PMID : 10910487)
- 9) 社内資料：第 I 相忍容性試験 [L20160105175]
- 10) 社内資料：外国在住の日本人を対象とした第 I 相臨床試験（持続投与試験） [L20160105169]
- 11) 社内資料：海外第 I 相試験成績 [L20160105176]
- 12) 社内資料：小児海外第 I 相試験成績（CHOP 試験） [L20181102007]
- 13) 社内資料：小児海外第 II 相試験成績（DEX-08-01 試験） [L20181102008]
- 14) 社内資料：海外第 II 相試験成績 [L20160105177]
- 15) 社内資料：日本人及び欧米人患者における有効性と安全性に関する比較 [L20160105170]
- 16) Martin E, et al. : J Intensive Care Med. 2003 ; 18 (1) : 29-41 (PMID : 15189665)
- 17) 社内資料：日本人を対象とした第 II / III 相ブリッジング試験 [L20160105171]
- 18) Herr DL, et al. : J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003 ; 17 (5) : 576-584 (PMID : 14579210)
- 19) 社内資料：国内における局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下 非挿管手術・処置時鎮静試験 [L20160105173]
- 20) 社内資料：国内における硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下 非挿管手術時鎮静試験 [L20160105174]
- 21) 社内資料：国内小児第 3 相多施設共同単一群非盲検試験（有効性及び安全性について）
（2018 年 11 月 29 日承認, CTD2. 7. 6. 6） [L20181026002]
- 22) 社内資料：小児における国際共同第 III / IV 相無作為化二重盲検用量範囲設定試験（2023 年 2 月承認, CTD2. 7. 6. 1）
- 23) 社内資料：国内長期投与臨床試験成績 [L20160105172]
- 24) Ozaki MJ, et al. : J Anesth. 2014 ; 28 (1) : 38-50 (PMID : 23912755)
- 25) 社内資料：高齢者における成績 [L20160105178]
- 26) 社内資料：肝機能障害患者での薬物動態 [L20160105179]
- 27) Pugh RN, et al. : Br J Surg. 1973 ; 60 (8) : 646-649 (PMID : 4541913)
- 28) 社内資料：腎機能障害例を対象とした試験 [L20160105180]
- 29) De Wolf AM, et al. : Anesth Analg. 2001 ; 93 (5) : 1205-1209 (PMID : 11682398)
- 30) 社内資料：国内製造販売後臨床試験成績（DEX-401） [L20160105181]
- 31) 社内資料：ラット鎮静作用機序 [L20160105186]
- 32) Khan ZP, et al. : Anaesthesia. 1999 ; 54 (2) : 146-165 (PMID : 10215710)
- 33) 社内資料：デクスメデトミジンによる細胞応答 [L20160105184]
- 34) Hunter JC, et al. : Br J Pharmacol. 1997 ; 122 (7) : 1339-1344 (PMID : 9421280)
- 35) 社内資料：ノルエピネフリンの遊離抑制作用 [L20160105185]
- 36) 社内資料：ラットにおける自発運動量の低下 [L20160105187]
- 37) 社内資料：ラットにおける正向反射の消失 [L20160105188]
- 38) Sabbe MB, et al. : Anesthesiology. 1994 ; 80 (5) : 1057-1072 (PMID : 7912480)
- 39) Bol CJJG, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997 ; 283 (3) : 1051-1058 (PMID : 9399976)
- 40) 社内資料：鎮痛作用 [L20160105189]
- 41) 社内資料：日本人健常成人単回投与試験 未変化体濃度推移 [L20160105191]

- 42) 社内資料：第 I 相試験（持続投与） [L20160105190]
- 43) 社内資料：国内小児第 3 相多施設共同単一群非盲検試験（薬物動態について）
（2018 年 11 月 29 日承認、CTD2.7.2.2.1.1） [L20181026003]
- 44) 社内資料：臓器・組織内濃度 [L20160105193]
- 45) Wang C, et al. : J Int Med Res. 2017 ; 45 (3) : 964-972 (PMID : 28449631)
- 46) Yoshimura M, et al. : Int J Obst Anesth. 2017 ; 32 : 28-32 (PMID : 28687146)
- 47) 社内資料：血漿タンパクとの結合 [L20160105192]
- 48) 社内資料：デクスメデトミジンの代謝経路及び血漿中代謝物 [L20160105195]
- 49) 社内資料：代謝に関与する酵素 [L20160105196]
- 50) Weerink MAS, et al. : Clin Pharmacokinet. 2017 ; 56 (8) : 893-913 (PMID : 28105598)
- 51) 社内資料：主要代謝物の薬理作用 [L20160105197]
- 52) 社内資料：尿中及び糞中排泄物 [L20160105198]
- 53) 社内資料：小児患者の薬物動態検討（2023 年 2 月承認、CTD2.7.2.3.2）
- 54) Hoffman GM, et al. : Pediatrics. 2002 ; 109 (2) : 236-243 (PMID : 11826201)
- 55) Fragen RJ, et al. : J Clin Anesth. 1999 ; 11 (6) : 466-470 (PMID : 10526824)
- 56) 社内資料：一般薬理試験 [L20160105199]
- 57) 社内資料：毒性試験成績 [L20160105200]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

デクスメデトミジンは、2022年1月現在、世界42の国又は地域で成人の集中治療における鎮静薬として承認を取得しており、30の国又は地域において成人の局所麻酔下における非挿管での手術・処置時の鎮静薬として承認を取得している。小児の集中治療における鎮静薬としては日本のみで承認されている。非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の小児に対する鎮静については、2022年12月に米国で承認されたが、その他の国又は地域においては承認されていない。

主な承認取得国を下表に示す。

国名	販売名	効能又は効果	承認取得年月日
米国	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静 小児の非侵襲的な処置時の鎮静	1999年12月17日 2008年10月17日 2022年12月16日
カナダ	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2009年12月9日
オーストラリア	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2002年4月4日 2009年8月26日
ニュージーランド	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2002年1月24日 2010年1月20日
ブラジル	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2006年11月27日
コロンビア	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2005年4月4日 2008年11月
メキシコ	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2005年10月27日 2009年2月
マレーシア	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2006年9月21日 2009年10月9日
フィリピン	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2006年8月31日 2008年10月21日
シンガポール	Precedex [®]	集中治療における鎮静 手術及び処置時の鎮静	2000年5月30日 2010年8月23日

【その他、デクスメデトミジンの承認取得状況】

クウェート（2000年5月）、ベネズエラ（2000年7月）、チリ（2000年11月）、アラブ首長国連邦（2001年6月）、カタール（2001年6月）、シリア（2001年9月）、香港（2002年7月）、サウジアラビア（2002年11月）、トルコ（2002年11月）、南アフリカ共和国（2002年12月）、台湾（2004年6月）、ヨルダン（2004年9月）、コスタリカ（2005年1月）、エルサルバドル（2005年2月）、オマーン（2005年2月）、アルゼンチン（2005年5月）、グアテマラ共和国（2005年5月）、ウルグアイ（2005年6月）、ホンジュラス（2005年11月）、ニカラグア（2006年1月）、インドネシア（2006年3月）、タイ（2006年3月）、エクアドル（2007年7月）、ベトナム（2007年9月）、パナマ（2008年4月）、ドミニカ共和国（2016年4月）、レバノン（2009年5月）、韓国（2010年6月）、ペルー（2011年12月）、ナミビア（2012年3月）、モロッコ（2012年12月）、バーレーン（2005年1月）、エジプト（2015年8月）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における 9.5 妊婦，9.6 授乳婦の項の記載は以下のとおりであり，オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において，生存胎児数の減少，胎盤移行性，子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。ヒトにおいて胎盤移行性が認められている。

9.6 授乳婦

本剤投与後 24 時間は授乳を避けさせること。動物試験（ラット）及びヒトにおいて，乳汁移行性が認められている。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1(2021 年 9 月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における 9.7 小児等の項の記載は以下のとおりであり，米国の添付文書とは異なる．

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

9.7.1 低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない．

9.7.2 小児への投与に際しては，小児の集中治療に習熟した医師が使用すること．小児では成人よりも低血圧，徐脈，呼吸抑制，嘔吐，悪心，激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められた．特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいため，より注意深く観察し，慎重に投与すること．[1.1 参照]

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

9.7.3 低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない．

9.7.4 小児への投与に際しては，小児の非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること．小児では成人よりも高血圧，徐脈，徐呼吸及び低酸素症の有害事象が高頻度に認められた．特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいため，より注意深く観察し，慎重に投与すること．[1.1 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<p>Pediatric Use Sedation for Non-Invasive Procedures The safety and efficacy of PRECEDEX have been established in pediatric patients 1 month to less than 18 years of age for sedation during non-invasive procedures. Use in this age group is based on one randomized double blind, dose-ranging safety and efficacy trial in non-intubated pediatric patients 1 month to less than 17 years of age who required sedation prior to undergoing MRI scans. An increase in frequency of bradypnea, bradycardia, hypertension and hypotension was observed in pediatric patients treated with PRECEDEX. The overall safety profile of PRECEDEX in pediatric patients was consistent with the known safety profile in adults. The safety and effectiveness of PRECEDEX have not been established in pediatric patients less than 1 month of age.</p> <p>ICU Sedation The safety and efficacy of PRECEDEX have not been established in pediatric patients for ICU sedation. One assessor-blinded trial in pediatric patients and two open label studies in neonates were conducted to assess efficacy for ICU sedation. These studies did not meet their primary efficacy endpoints and the safety data submitted were insufficient to fully characterize the safety profile of PRECEDEX for these patient populations.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

プレセデックス静注液 200 μ g 「ファイザー」の配合変化

配合法

a. 試験項目：外観，デクスメドトミジン塩酸塩分解物のピークの有無（HPLC）*

試験方法：本剤 1mL に各種製剤 1mL **を混ぜ合わせた。また、生理食塩液でデクスメドトミジン 2 μ g/mL としたものの 1mL に各種製剤 1mL を加え混ぜ合わせた。

外観は、いずれも混合直後、30分、60分、2時間、4時間及び24時間後にサンプリングを行った。分解物のピークの有無は、24時間後にサンプリングを行った。

* スキサメトニウム塩化物、アトロピン硫酸塩水和物及びミダゾラムは HPLC 分析に不適合であったため、未実施

** チオペンタールナトリウムは 2.5mg/mL，ベクロニウム臭化物は 0.1mg/mL，フェニレフリン塩酸塩は 10mg/mL，アトロピン硫酸塩水和物は 0.4ng/mL の濃度

b. 試験項目：外観，pH，含量，不溶性粒子

試験方法：外観，pH 及び含量は、本剤 2mL に各種輸液を加え正確に 50mL とした (n=1)。

不溶性微粒子は、各輸液を約 50mL に本剤 2mL を加え不溶性微粒子試験用の試料溶液とした (n=1)。

いずれも、混合直後及び24時間後にサンプリングを行なった。

c. 試験項目：外観，pH，含量

試験方法：本剤 2mL に各種輸液を加え正確に 50mL とした (n=1)。

上記で得られた溶液のうち 10mL をガラスバイアルに移し、外観測定用のサンプルとした (n=1)。

残りのサンプルを室温にて静置し、配合直後、24 及び 48 時間後にサンプリングを行なった。

d. 試験項目：外観，pH，含量，粒子径

試験方法：本剤 8mL に生理食塩水を加え、正確に 200mL とし、25 倍希釈とした（プレセデックス希釈液）。

プレセデックス希釈液と 1%プロポフォール注「マルイシ」を以下に示すように混合し、試料溶液とした。

各試料溶液とも、混合直後及び24時間後にサンプリングを行なった。

混合比率 (プレセデックス希釈液:1%プロポフォール)	プレセデックス希釈液	1%プロポフォール
25:75	25mL	75mL
50:50	50mL	50mL
75:25	75mL	25mL

e. 試験項目：外観

試験方法：本剤を 0.9%w/v 塩化ナトリウム溶液で $4\mu\text{g/mL}$ に希釈した。

力価は、Esmeron：10mL バイアル中 100mg, Dopamine：3200 $\mu\text{g/mL}$, Dobutamine：20mL バイアル中 250mg, Levophed：20mL バイアル中 20mg である。

溶液の濃度は、「Handbook on Injectable Drugs, 10th Edition」(Lawrence A. Trissel 著, American Society of Health-System Pharmacists, Inc., ©1998) を参考にして、臨床現場で一般に使用される濃度に基づき設定した。

f. 試験項目：外観, pH, 含量

試験方法：本剤 2mL を適量の生理食塩液で希釈したのち各種製剤 1 本を混合し、更に生理食塩液を加え正確に 50mL とした (n=1)。なお、凍結乾燥製剤に関しては、あらかじめ適量の生理食塩液を加え溶解を確認後、本剤と混合した。

上記で得られた溶液のうち 10mL をガラスバイアルに移し、外観測定用のサンプルとした (n=1)。

残りのサンプルを室温にて静置し、配合直後、24 及び 48 時間後にサンプリングを行なった。

g. 試験項目：外観

試験方法：本剤 1mL に各製剤 1mL (モルヒネ硫酸塩水和物 1mg/mL 又はフェンタニルクエン酸塩 $50\mu\text{g/mL}$) を混ぜ合わせた。これをもう一度繰り返した。

混合直後、30 分、60 分、2 時間及び 4 時間後にサンプリングを行った。

h. 試験項目：外観, pH, 含量, 不溶性粒子

試験方法：各製剤 1 本及び本剤 2mL を正確に量り、生理食塩水で正確に 50mL とした (n=1)。

各製剤 1 本、本剤 2mL 及び約 40mL の生理食塩水を加え、不溶性微粒子試験用の試料溶液とした (n=1)。

いずれも、混合直後及び 24 時間後にサンプリングを行なった。

i. 試験項目：外観, pH, 含量, 不溶性粒子

試験方法：製剤 1.5 本 (150mg のフロセミド) 及び本剤 2mL を正確に量り、生理食塩水で正確に 50mL とした (n=1)。

製剤 1.5 本 (150mg のフロセミド)、本剤 2mL 及び約 40mL の生理食塩水を加え、不溶性微粒子試験用の試料溶液とした (n=1)。

いずれも、混合直後及び 24 時間後にサンプリングを行なった。

j. 試験項目：外観

試験方法：本剤を 0.9%w/v 塩化ナトリウム溶液で 4µg/mL に希釈した（プレセデックス希釈液）、プレセデックス希釈液 5mL と各製剤 5mL（アムホテリシン B 0.6mg/mL 又はジアゼパム 5mEq/mL）を混ぜ合わせた。

60 分及び 4 時間後にサンプリングを行った。

名称	製造販売元	配合法	試験項目	配合直後	24 時間後	48 時間後
輸液						
リンゲル液	Fresenius	a	外観	変化なし	変化なし	-
			分解物のピーク	-	無し	-
20%マンニトール	Fresenius	a	外観	変化なし	変化なし	-
			分解物のピーク	-	無し	-
0.9%塩化ナトリウム (生理食塩液)	Fresenius	a	外観	変化なし	変化なし	-
			分解物のピーク	-	無し	-
ブドウ糖注射液 (大塚糖液 5%)	大塚製薬	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH4.55)	4.45	4.48	-
			含量	-	100.4%	-
乳酸リンゲル液 (ラクテック注)	大塚製薬	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH6.38)	6.29	6.46	-
			含量	-	101.0%	-
ブドウ糖加乳酸リンゲル液 (ラクテック D 輸液)	大塚製薬	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH4.97)	4.95	4.91	-
			含量	-	100.9%	-
マルトース加乳酸リンゲル液 (ポタコール R 輸液)	大塚製薬	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH4.89)	4.91	4.88	-
			含量	-	100.4%	-
ブドウ糖加アセテートリンゲル液 (ヴィーン D 輸液)	興和	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH5.35)	5.39	5.38	-
			含量	-	102.2%	-
アセテートリンゲル液 (ヴィーン F 輸液)	興和	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH6.58)	6.64	6.75	-
			含量	-	98.9%	-
開始液 (ソリター T1 号輸液)	エイワイ ファーマ	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH5.12)	5.14	5.12	-
			含量	-	100.4%	-
脱水補給液 (ソリター T2 号輸液)	エイワイ ファーマ	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH4.86)	4.88	4.86	-
			含量	-	100.3%	-
維持液 (ソリター T3 号輸液)	エイワイ ファーマ	b	外観	変化なし	変化なし	-
			pH(pH5.09)	5.12	5.10	-
			含量	-	100.3%	-
糖・電解質・アミノ酸液 (アミノフリード輸液)	大塚製薬	b	外観	無色の液体	無色の液体	-
			pH	6.64	6.52	-
			含量	-	100.30%	-
			不溶性粒子	規格内	規格内	-

名称	製造販売元	配合法	試験項目	配合直後	24 時間後	48 時間後
ビタミン B ₁ ・糖・電解質・アミノ酸液 (ビーフリード輸液(1000mL 袋))	大塚製薬	c	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.72	6.75	6.70
			含量	-	100.0%	100.1%
高カロリー輸液用 糖・電解質・アミノ酸・総合ビタミン液 (ネオバレン 2 号輸液(1000mL 袋))	大塚製薬	c	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	5.41	5.45	5.41
			含量	-	100.2%	100.1%
高カロリー輸液用 総合ビタミン・糖・アミノ酸・電解質液 (フルカリック 2 号輸液(1003mL))	テルモ	c	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			pH	5.31	5.31	5.27
			含量	-	100.1%	100.0%
全身麻酔／鎮静剤						
チオペンタールナトリウム (Intraval)	May&Baker	a	外観	変化なし	変化なし	-
			分解物のピーク	-	無し	-
プロポフォール (1%プロポフォール注「マルイシ」) 混合比率(プレセデックス希釈液: 1%プロポフォール)25:75	丸石製薬	d	外観	変化なし	変化なし	-
			pH	6.92	6.87	-
			含量	97.9%	99.6%	-
プロポフォール (1%プロポフォール注「マルイシ」) 混合比率(プレセデックス希釈液: 1%プロポフォール)50:50	丸石製薬	d	外観	変化なし	変化なし	-
			pH	6.76	6.70	-
			含量	98.4%	99.8%	-
プロポフォール (1%プロポフォール注「マルイシ」) 混合比率(プレセデックス希釈液: 1%プロポフォール)75:25	丸石製薬	d	外観	変化なし	変化なし	-
			pH	6.51	6.73	-
			含量	100.0%	98.3%	-
筋弛緩剤						
ベクロニウム臭化物 (Norcuron)	Organon Teknika	a	外観	変化なし	変化なし	-
			分解物のピーク	-	無し	-
ロクロニウム臭化物 (Esmeron)	Organon Teknika	e	外観	変化なし	変化なし	-
スキサメトニウム塩化物水和物 (Anectine)	Glaxo Wellcome	a	外観	変化なし	変化なし	-
鎮静剤						
ミダゾラム (Hypnovel)	Roche	a	外観	変化なし	変化なし	-
鎮痛剤						
ブプレノルフィン塩酸塩 (レパタン注 0.3mg)	大塚製薬	f	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.01	5.21	4.99
			含量	-	100.0%	100.0%
モルヒネ硫酸塩水和物	-	g	外観	変化なし	変化なし ^{注)}	-
フェンタニルクエン酸塩	-	g	外観	変化なし	変化なし ^{注)}	-
抗糖尿病剤						
ヒトインスリン注射液 (ヒューマリン R 注)	日本イーライ リリー	f	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.56	6.61	6.56
			含量	-	99.9%	100.0%
狭心症／心不全治療剤						
ニコランジル注 (シグマート注 12mg)	中外製薬	f	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.52	6.40	6.20
			含量	-	100.1%	100.1%
蛋白分解酵素阻害剤						
注射用ガベキサートメシル酸塩 (注射用エフオーワイ 100)	小野薬品	f	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.18	5.24	4.83
			含量	-	100.0%	100.1%

名称	製造販売元	配合法	試験項目	配合直後	24 時間後	48 時間後
好中球エラスターゼ阻害剤						
注射用シベレスタットナトリウム水和物 (注射用エラスポール 100)	小野薬品	f	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	7.40	7.41	7.35
			含量	-	97.9%	96.2%
合成セファロsporin製剤						
注射用セファブリンナトリウム水和物 (セファメジン α 注射用 1g)	アステラス製薬	f	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
			pH	5.42	5.85	5.97
			含量	-	98.4%	97.5%
血管作用性薬剤						
フェニレフリン塩酸塩 (Phenylephrine)	Knoll	a	外観	変化なし	変化なし	-
			分解物のピーク	-	無し	-
アトロピン硫酸塩水和物	Hillcross	a	外観	変化なし	変化なし	-
ドパミン (Dopamine)	Abbott	e	外観	変化なし	変化なし	-
ドブタミン (Dobutamine)	Abbott	e	外観	変化なし	変化なし	-
ノルアドレナリン塩 (Levophed)	Abbott	e	外観	変化なし	変化なし	-
血液凝固阻止剤						
ヘパリンナトリウム注射液 (ヘパリンナトリウム注 1 万単位 / 10mL「AY」)	エイワイファーマ	f	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.22	6.37	6.23
			含量	-	100.0%	100.0%
Ca 拮抗剤						
ニカルジピン塩酸塩 (ペルジピン注射液 10mg)	アステラス製薬	h	外観	薄黄色の液体	薄黄色の液体	-
			pH	4.25	4.14	-
			含量	-	100.85%	-
			不溶性粒子	規格内	規格内	-
短時間作用型 β ₁ 選択的遮断剤						
ランジオロール塩酸塩 (オノアクト点滴静注用 50mg)	小野薬品	f	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.99	6.09	6.09
			含量	-	100.1%	100.6%
利尿降圧剤						
フロセミド (ラシックス注 100mg)	サノフィ	i	外観	無色の液体	無色の液体	-
			pH	8.94	8.84	-
			含量	-	99.98%	-
			不溶性粒子	規格内	規格内	-
α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤						
カルペリチド (ハンブ注射用 1000)	第一三共	h	外観	無色の液体	無色の液体	-
			pH	5.14	5.08	-
			含量	-	101.37%	-
			不溶性粒子	規格内	規格内	-
静注用脂肪乳剤						
精製大豆油 (Intralipid)	Pharmacia	a	外観	変化なし	変化なし	-
抗真菌剤						
アムホテリシン B	Apothecon	j	外観	-	沈殿が生じた ^{注)}	-
抗不安剤						
ジアゼパム	Abbott	j	外観	-	沈殿が生じた ^{注)}	-

注) 4 時間後の結果

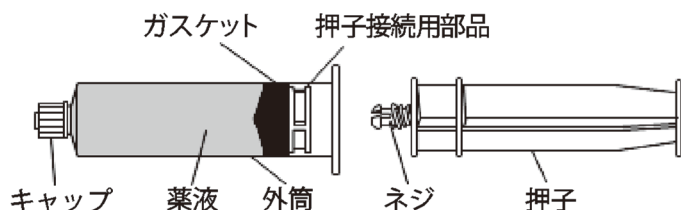
* 薬剤名及び製造販売元は配合変化実施時のものである

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」

【操作方法】

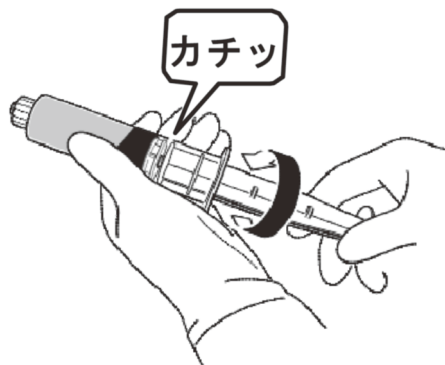
〈各部の名称〉

プレフィルドシリンジ



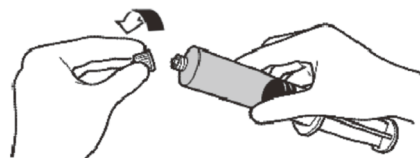
〈使用方法〉

①



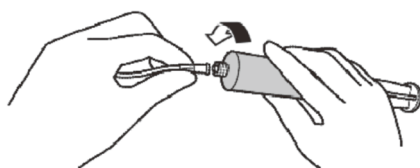
押子をまっすぐ挿入し、押子接続用部品に軽く突き当てた後、押子を時計回りに回し、しっかりと接続すること(カチッという音がしたら、それ以上押子を回転させないこと)。[押子の接続が適切でない場合、“サイフォニング(自然落下による急速注入)”や“逆流”が起こるおそれがある。また、ガスケットが歪んだり、ガスケットと押子接続用部品の間に隙間があると、エア混入、液漏れやシリンジポンプの残量警報が発報しないおそれがある。]

②



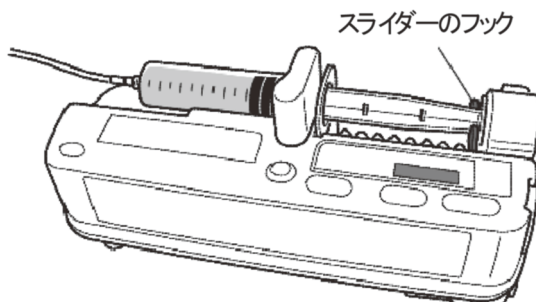
キャップを矢印の方向に回して外す。

③



シリンジポンプにセットする前に、十分注意して外筒内のエアを抜き取る。
シリンジ先端部に直接手が触れないよう注意し、注入ラインの接合部をしっかりと装着・ロックさせる。

④



シリンジポンプの取扱説明書に従い、スライダのフックに確実にセットし、投与する。[正しくセットされていない場合、“サイフォニング”や“逆流”が起こるおそれがある。]

注意: 適合するシリンジポンプを使用し、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。

【適合シリンジポンプ一覧】

プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」は、1 シリンジ 50mL 中に、デクスメトミジン 200 μ g を含有する注射液が充てんされているプレフィルドシリンジ製剤である。投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプを用いて、緩徐に持続的に投与すること。

シリンジポンプを使用する際にはシリンジポンプのシリンジメーカー設定がテルモ社製シリンジであることを必ず確認すること。

適合が確認されているシリンジポンプ (2018 年 9 月現在)

製造元(販売会社名)	販売名	品番
テルモ株式会社	テルフュージョンシリンジポンプ SS 型 テルフュージョンシリンジポンプ 35 型	TE-SS700N,TE-SS800N TE-351Q
アトムメディカル株式会社	アトムシリンジポンプ S-1235	S-1235
株式会社トップ	トップシリンジポンプ TOP-5300 トップシリンジポンプ TOP-5500 トップシリンジポンプ TOP-5510 トップシリンジポンプ TOP-5520 トップシリンジポンプ TOP-5530	TOP-5300 TOP-5500 TOP-5510 TOP-5520 TOP-5530
大研医器株式会社	クーデックシリンジポンプ CSP-100 クーデックシリンジポンプ CSP-110 クーデックシリンジポンプ CSP-120	CSP-100S CSP-110 CSP-120
株式会社ジェイ・エム・エス	JMS シリンジポンプ SP-115 JMS シリンジポンプ SP-505 JMS シリンジポンプ SP-520	JM-SP115 JM-SP505 JM-SP520, JM-SP520P
ニプロ株式会社	シリンジポンプ SP-80z シリンジポンプ SP-80Ws	SP-80z SP-80Ws

適合が確認されている機種と同じ性能を持つシリンジポンプ (2018 年 9 月現在)

製造元(販売会社名)	販売名	品番
テルモ株式会社	テルフュージョンシリンジポンプ SS 型 テルフュージョンシリンジポンプ SS 型 3 テルフュージョンシリンジポンプ SS 型 3TCI テルフュージョンシリンジポンプ 35 型 テルフュージョンシリンジポンプ TE-331S テルフュージョンシリンジポンプ TE-332S テルフュージョン TCI ポンプ TE-371	TE-SS702N TE-SS732N,TE-SS830N TE-SS830T TE-351, TE-352, TE-352Q TE-331S0N, TE-331S0C, TE-331S1N, TE-331S1C TE-332S0N, TE-332S0C, TE-332S1N, TE-332S1C TE-371
大研医器株式会社	クーデックシリンジポンプ CSP-100	CSP-100
株式会社ジェイ・エム・エス	JMS シリンジポンプ SP-120 JMS シリンジポンプ SP-505	JM-SP120 JM-SP505D
ニプロ株式会社	シリンジポンプ SP-80Bs シリンジポンプ SP-80s	SP-80Bs SP-80s, SP-80s-SH

適合が確認されているシリンジポンプ, または適合が確認されている機種と同じ性能を持つシリンジポンプを使用すること

シリンジポンプの設定方法, 使用上の注意等, 詳細はシリンジポンプの取扱説明書もしくはシリンジポンプメーカーに問い合わせること。

医療従事者向け資料（適正使用ガイド）

小児領域*の集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静のために（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

*用法及び用量（抜粋）

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

通常、6歳以上の小児には、デクスメドミジンを $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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、 $0.2\sim 1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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、デクスメドミジンを $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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、 $0.2\sim 1.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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。

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/672212/e0dce4fa-d2aa-48fe-96de-020a05eb4a24/672212_1129400A1054_10_004RMPm.pdf

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/672212/e0dce4fa-d2aa-48fe-96de-020a05eb4a24/672212_1129400A1054_11_005RMPm.pdf

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

