

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2013に準拠して作成

α_2 作動性鎮静剤

プレセデックス[®] 静注液200 μ g 「ホスピーラ」

<デクスメドトミジン塩酸塩>

Precedex[®]

®登録商標
(オリオン・コーポレーション所有)

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) 処方せん医薬品(注意-医師等の処方せんにより使用すること)	
規格・含量	1バイアル2mL中 デクスメドトミジンとして200 μ g含有	
一般名	和名:デクスメドトミジン塩酸塩(JAN) 洋名:Dexmedetomidine Hydrochloride(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日	2004年1月29日
	製造販売一部変更承認年月日	2013年6月14日 (効能・効果追加による)
	薬価基準収載年月日	2006年3月1日
	発売年月日	2006年3月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ホスピーラ・ジャパン株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	ホスピーラ・ジャパン株式会社 カスタマーサービス部 TEL: 0120-999-256 FAX: 06-4560-2011 受付時間: 9:00 ~ 17:30 (土日祝, その他当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.hospira.co.jp/	

本IFは2014年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤, 注射剤, 外用剤)に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名(命名法)……………3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 注射剤の調製法……………5
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意……………5
5. 製剤の各種条件下における安定性……………5
6. 溶解後の安定性……………5
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………6
8. 生物学的試験法……………7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………7
10. 製剤中の有効成分の定量法……………7
11. 力価……………7
12. 混入する可能性のある夾雑物……………7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………7
14. その他……………7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 用法及び用量……………8
3. 臨床成績……………9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………33
2. 薬理作用……………33

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………39
2. 薬物速度論的パラメータ……………43
3. 吸収……………43
4. 分布……………44
5. 代謝……………45
6. 排泄……………46
7. トランスポーターに関する情報……………46
8. 透析等による除去率……………46

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……………47
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌内容を含む)……………47
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………47
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………47
5. 慎重投与内容とその理由……………48
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………49
7. 相互作用……………51
8. 副作用……………51
9. 高齢者への投与……………72
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与……………72
11. 小児等への投与……………72
12. 臨床検査値結果に及ぼす影響……………72
13. 過量投与……………72
14. 適用上の注意……………73
15. その他の注意……………73
16. その他……………73

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………74
2. 毒性試験……………76

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	79
2. 有効期間又は使用期限	79
3. 貯法・保存条件	79
4. 薬剤取扱い上の注意点	79
5. 承認条件等	79
6. 包装	79
7. 容器の材質	79
8. 同一成分・同効薬	79
9. 国際誕生年月日	79
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	79
11. 薬価基準収載年月日	79
12. 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	80
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	80
14. 再審査期間	80
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	80
16. 各種コード	80
17. 保険給付上の注意	80

XI. 文献

1. 引用文献	81
2. その他の参考文献	82

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況(2014年3月現在)	83
2. 海外における臨床支援情報	84

XIII. 備考

その他関連資料	85
---------	----

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年にファーマス社により見出された。デクスメドミジンは、強力かつ選択性の高い中枢性 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、痛みや不安の抑制、ストレスによる交感神経系亢進を緩和することによる循環動態の安定化作用など、広範な薬理作用を示すことが知られている¹⁻³⁾。また、その後の研究で、本剤の投与により自然に近い睡眠が得られること^{4,5)}、本剤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ができ、しかも、不安や苦痛のない状態を維持できること^{2,6)}が示唆された。

集中治療における鎮静薬において、「鎮静の質が良いこと」、「呼吸・循環抑制が軽度であること」、「鎮静レベルの調節が容易で、投与中止により短時間で覚醒させることができること」、「鎮痛作用を併せ持つこと」は理想的な条件であると考えられている^{2,7-11)}。

本剤は、従来の鎮静薬の課題であった呼吸抑制をほとんど認めず¹²⁻¹⁵⁾、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・効果で1999年12月に米国で初めて承認された。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月より発売を開始した。

しかし、実際の医療現場では集中治療下で24時間を超える鎮静を必要とする患者も多く、本邦における集中治療領域での24時間を超える継続投与の適用の要望に応えるべく、2007年10月から24時間を超える集中治療における鎮静への適応拡大を目的とした長期投与試験(第Ⅲ相試験)を実施した。その結果、本剤の長期投与における安全性と有効性が確認され、2010年8月に「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の承認取得に至った。

その後の製造販売後の使用成績調査においても有効性・安全性の面で特に問題は認めらず、2014年3月24日に「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。

また、本剤は呼吸抑制が軽度である¹²⁻¹⁵⁾、適切な鎮静効果が得られている間でも患者との意思疎通が可能である^{4,16,17)}などの特徴を有することから、局所麻酔下における非挿管での手術・処置時の鎮静に本剤を使用したいとの医療現場からの要望が寄せられるようになった。海外(米国等)においては、既に局所麻酔下非挿管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、本剤の有効性と安全性が確認され、2013年6月に「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。

なお、本剤は2014年3月現在、集中治療における鎮静薬として世界70カ国で承認されており、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世界26カ国で承認されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 持続投与中(鎮静下)でも必要に応じて刺激を与えることにより、容易に覚醒し、見当識を保持させることが可能である。
- (2) 呼吸数及び酸素飽和度(SpO₂)への影響が少ないため、人工呼吸管理下以外でも投与可能である。
- (3) 投与速度の調節により、目標とする鎮静レベルを得ることが可能です。
- (4) 集中治療における24時間を超える長期投与の際にも安定した鎮静レベルが得られます。
- (5) 室温保存可能な水溶性製剤である。

(6) 【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

国内ブリッジング試験(本剤投与期間:24時間まで)における副作用発現率は36.0%(86例中31例)で、主な副作用は高血圧9例(10.5%)、低血圧11例(12.8%)、嘔気4例(4.7%)であった。集中治療室入室患者を対象とした海外臨床試験(本剤投与期間:24時間まで)と国内ブリッジング試験を合算した副作用発現率は45.4%(1,022例中464例)で、主な副作用は低血圧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)における副作用発現率は40.0%(75例中30例)であり、24時間までの投与において認められた副作用の発現頻度と大きな差は認められなかった。主な副作用は高血圧12例(16.0%)、低血圧15例(20.0%)、徐脈3例(4.0%)であった。

製造販売後調査:

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1,619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。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

国内局所麻酔下非挿管手術・処置時の鎮静試験における副作用発現率は80.6%(206例中166例)で、主な副作用は呼吸抑制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。

【共通】

臨床検査値の変動は、いずれも術後及び処置後において一般的に認められる範囲内であった。重大な副作用として、低血圧、高血圧、徐脈、心室細動、心停止、洞停止(頻度不明*)、低酸素症、無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下が報告されている。

*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。

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 200µg「ホスピーラ」

(2) 洋名: Precedex®

(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。

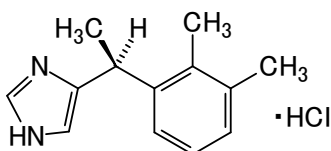
2. 一般名

(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: 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)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号: DA-9501

7. CAS 登録番号

145108-58-3 (一塩酸塩)

113775-47-6 (遊離塩基)

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°C

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°C (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°C, 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°C, 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	変化なし	
加速試験	40°C, 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	変化なし	
苛酷試験	光	25°C, 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	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 220nm)

カラム: 内径 4mm, 長さ 125mm のステンレス管に 5µm の液体クロマトグラフィーオクタデシルシリル化シリカゲルを充填する.

移動相: メタノール/ 0.005mol/L の pH7.0 リン酸塩緩衝液混液(3:2)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別: 水溶性注射剤

外観: ガラスバイアル(1バイアル 2mL 中, デクスメドミジンとして 200 µg 含有する.)

性状: 無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH : 4.5~7.0

浸透圧比: 約 1 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル 2mL 中, デクスメドミジンとして 200µg 含有する.

(2) 添加物

塩化ナトリウム 1バイアル 2mL 中 18mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

- 1) 本剤の取り扱い, 常に厳重な無菌手技で行うこと.
- 2) バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 希釈後は 48 時間以内に使用すること.

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

本剤は, 25°C, 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°C, 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	36 ヶ月間安定であった
加速試験	40°C, 75%RH 暗所	6 ヶ月		光学異性体 類縁物質(総量) 塩化ナトリウム 無菌試験 エンドトキシン	
苛酷試験	光 25°C, 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	18 日間安定であった

6. 溶解後の安定性

本剤を生理食塩液で 4µg/mL に希釈した液は, 室温(非遮光)で 48 時間安定であった.

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

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* * : 評価項目 : d) の製剤のみ

評価項目 : a) 外観, デクスメデ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(ラクテック注)^{b)}, ブドウ糖加乳酸リンゲル液(ラクテック D 注)^{b)}, ソルビトール加乳酸リンゲル液(ハルトマン S 注)^{b)}, マルトース加乳酸リンゲル液(ポタコール R)^{b)}, ブドウ糖加アセテートリンゲル液(ヴィーン D 注)^{b)}, アセテートリンゲル液(ヴィーン F 注)^{b)}, 開始液(ソリター T1 号)^{b)}, 脱水補給液(ソリター T2 号)^{b)}, 維持液(ソリター T3 号)^{b)}, 糖・電解質・アミノ酸液(アミノフリード)^{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)}, プレネロフィン塩酸塩(レペタン注 0.3mg)^{d)}
- ・血管作用剤: フェニレプリン塩酸塩^{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: 注射用ランジオロール塩酸塩(注射用オノアクト 50)^{d)}
- ・利尿降圧剤: フロセミド(ラシックス注 100mg)^{b)}
- ・ α 型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「味の素」)^{d)}

② 変化が認められた(沈殿が生じた)¹⁸⁾。

- ・抗真菌剤: アムホテリシン B^{c)}
- ・抗不安剤: ジアゼパム^{c)}

(「VIII-14 適応上の注意(2)投与時 3)配合変化」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(注射用エフォーワイ 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)}

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: 注射用セファンリンナトリウム水和物(セファメジン α 注射用 1g)^{d)}

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器:紫外吸光度計(測定波長:220nm)

カラム:内径4mm,長さ12.5cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィーオクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする.

カラム温度:20 $^{\circ}$ C付近の一定温度

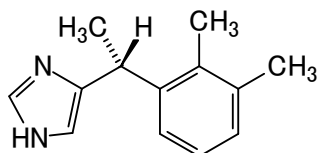
移動相:メタノール/0.005mol/LのpH7.0リン酸塩緩衝液混液(3:2)

11. 力価

本剤は力価表示に該当しない

12. 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

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

本剤の容器は以下の材質よりなっている.

栓 :ゴム(フッ素樹脂コート)

キャップ :アルミニウム

バイアル :ガラス(無色透明)

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.

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

【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。

(解説)

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。

2. 用法及び用量

1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

通常、成人には、デクスメデトミジンを $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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。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. 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

【共通】

- (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。
- (2) 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。〕
- (3) 鎮静の維持開始速度は $0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ を超えないこと。〔海外臨床試験において、 $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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。〕
- (4) 本剤は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等を用いて、緩徐に持続的に投与すること。
- (5) 本剤を使用するときは本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加え、50mL ($4\mu\text{g}/\text{mL}$) とすること。〔「Ⅷ-14 適用上の注意」の項参照〕

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

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 120 時間(5 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。

(解説)

【共通】

- (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。
- (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。

- (3) 国内臨床試験においては、維持用量 0.2～0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の中間用量である 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ を目安に維持投与を開始すること。また、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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ を超えないこと、と設定した。
- (4) 患者の状態に合わせて投与速度を調節する必要があるため、投与速度の調節可能な注入器具を用いる必要がある。また、単回急速投与時の安全性は確立していないため、持続注入すること、と設定した。
- (5) 希釈には生理食塩液を使用し、50mL (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とし、生理食塩液以外は希釈に用いないこと。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

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り、人工呼吸離脱前に本剤の投与を中止する必要はない。また、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)における投与期間は、平均 88.3 時間(3.7 日)であり、さらに、120 時間(5 日間)を超えて投与された症例数は 13 例(全体の 17.3%)と限られているため、120 時間(5 日間)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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目)

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

該当しない

<局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>

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デ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	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 ≤ 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デ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	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 ≤ 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

(2) 臨床効果

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)¹⁹⁻²¹⁾

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

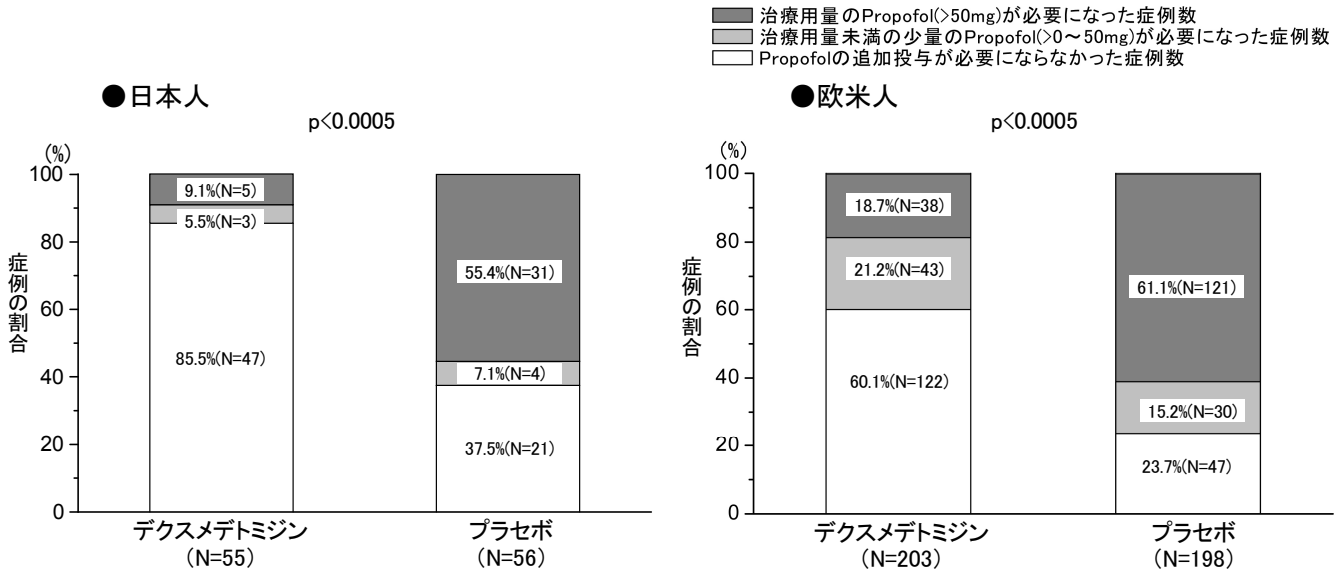
欧米人を対象とした海外臨床データを日本人の患者へ外挿するに当たっての妥当性を検討する試験として、日本人患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験を実施した。本ブリッジング試験は、先に実施された海外における第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験の治験実施計画書に基づき、実施条件を可能な限り合わせ、プロポフォル及びモルヒネの追加投与の有無と追加投与量を有効性評価項目として実施した。胸部又は上腹部手術後、集中治療室に収容され、挿管(人工呼吸管理)が必要となる症例を対象とした(海外第Ⅲ相試験では胸部・頭部・頸部・腹部・その他の手術後症例を対象とした)。用法・用量は、第Ⅱ相試験で有効性及び安全性が示された用法・用量(6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で維持投与)で持続注入を行った。

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)

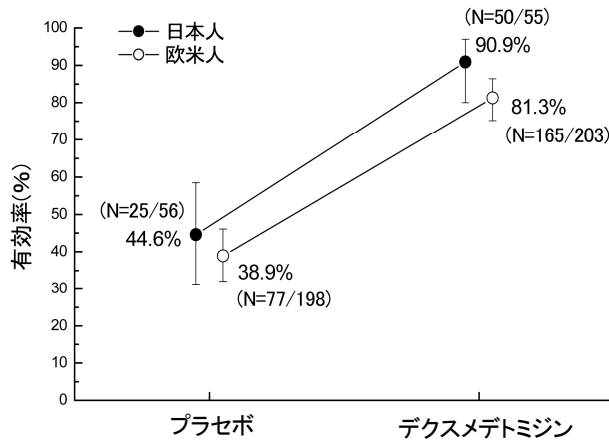
日本人において、鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、本剤投与群では90.9%(55例中/50例)、プラセボ群では44.6%(25例中/56例)となり、本剤投与群で有意に高かった($p < 0.0005$)。本試験成績は、欧米人における成績と類似していた。



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デトミジン群とプラセボ群間の比較

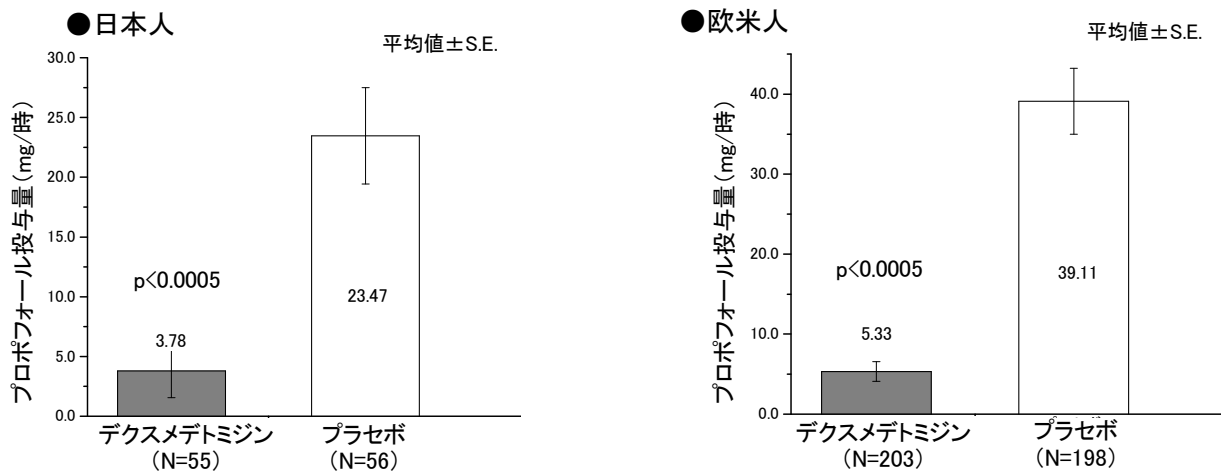


日本人と欧米人の鎮静作用の類似性の検討(有効率及び95%信頼区間)

「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」

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

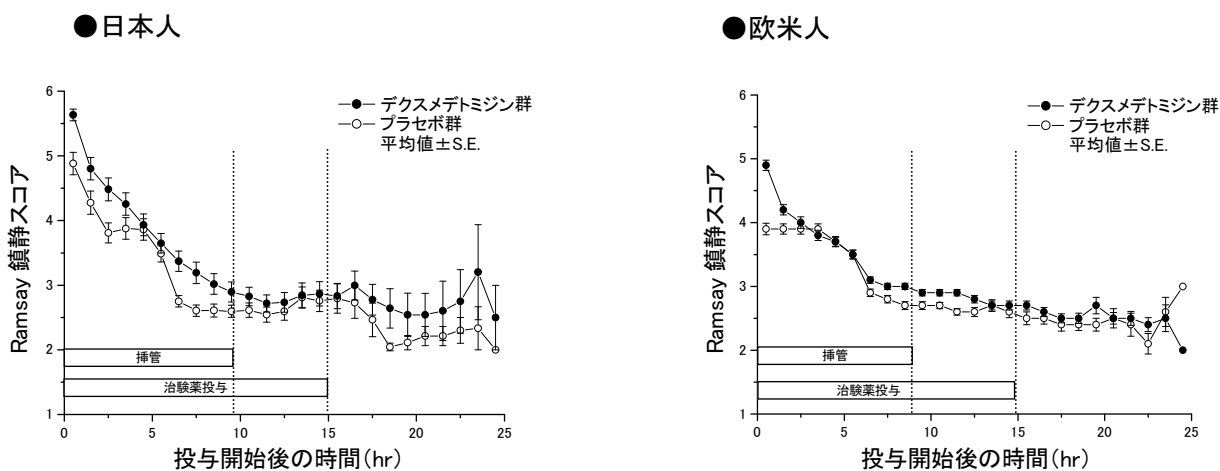
日本人では、治験薬投与中に必要となったプロポフォールの追加投与量(mg/時)は、プラセボ群で平均値±S.E.:23.47±4.03mg/時、中央値:12.0mg/時、本剤投与群で平均値±S.E.:3.78±2.22mg/時、中央値:0.0mg/時となり、本剤投与群が有意に少なかった(p<0.0005)。
欧米人においても同様の成績が認められた。



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、欧米人ともに本剤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、本剤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。

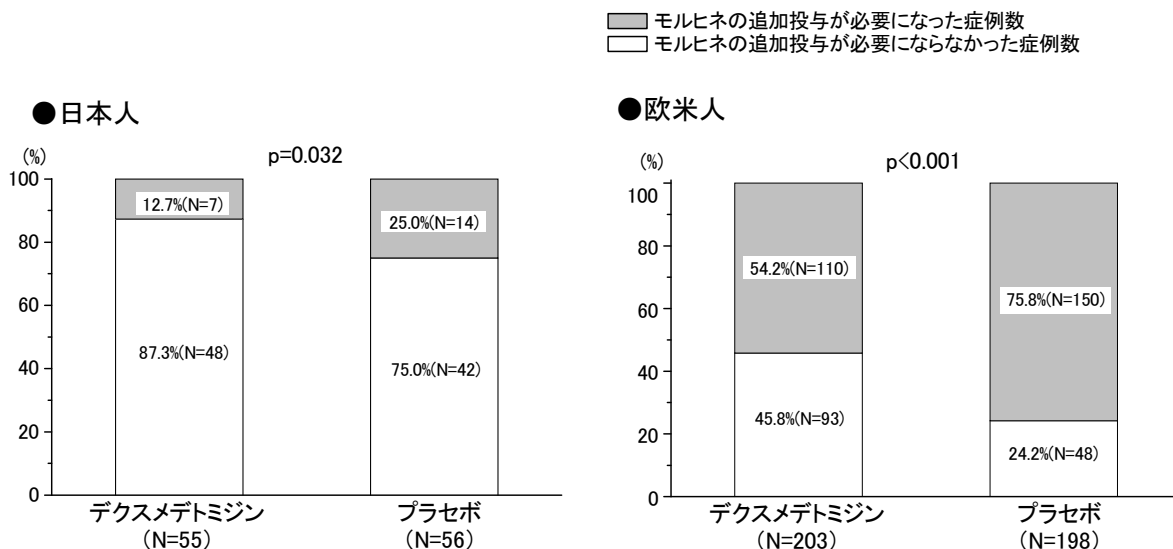


治験薬投与中の平均 Ramsay スコアの推移

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

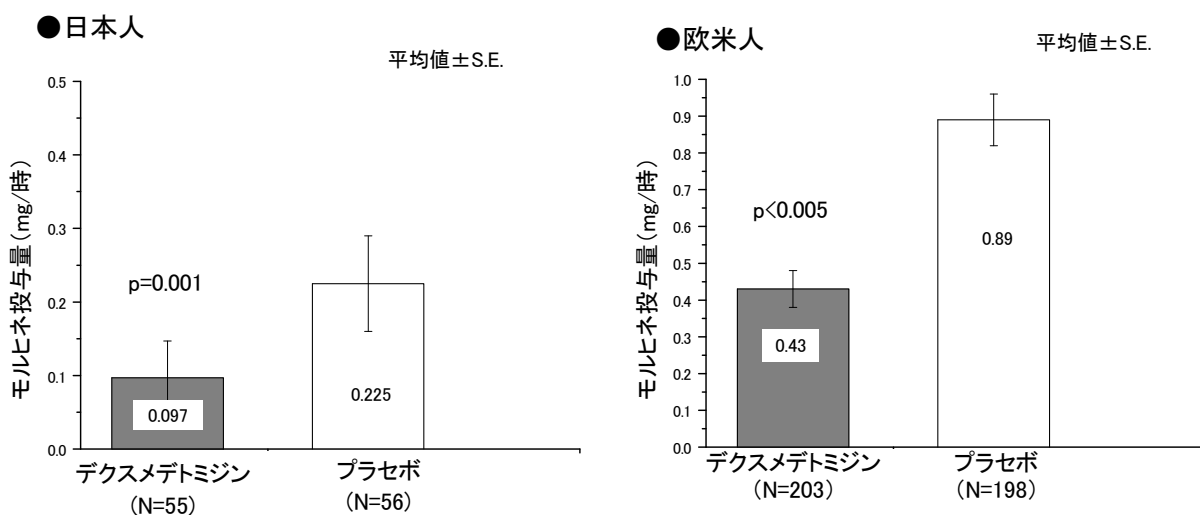
日本人において、挿管中にモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメドミジン群で87.3%(55例中48例)、プラセボ投与群では75.0%(56例中42例)となり、本剤投与群で有意に高かった(p=0.032)。



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、本剤投与群 (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)

② 海外第ⅢB 相試験(米国多施設共同試験)²²⁾

ICUにおける本剤の有効性、安全性についてのプロポフォールとの比較検討

＜集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静＞

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、デクスメデト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。本剤投与群では、手術室にて胸骨閉鎖終了時に 3µg/kg/時 20 分間の初期負荷投与を開始し、続いて 0.4µg/kg/時で維持投与を行い、鎮静レベルに合わせて 0.2~0.7µg/kg/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、デクスメデトミジン群で 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。

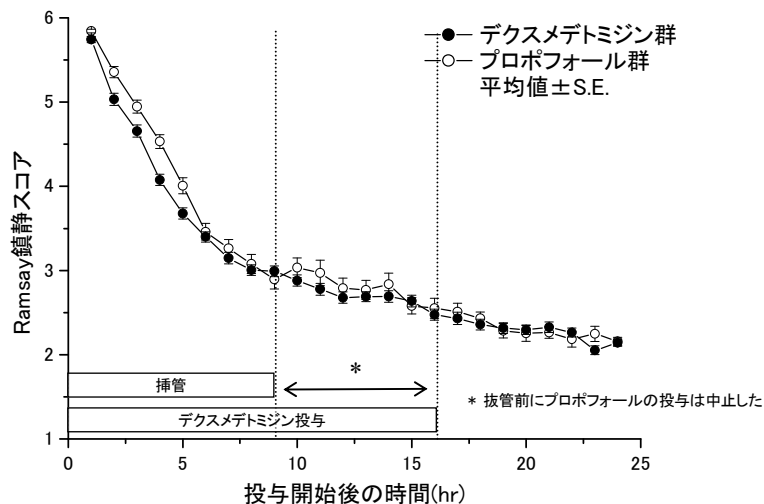
挿管中は平均 Ramsay スコアが 3 以上の場合は適切な鎮静が得られていると判定し、平均 Ramsay スコアが 1 又は 2 の場合は鎮静不十分と判定した。挿管中、両群とも 1 例を除く全例で適切な鎮静が得られた。

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)

	デクスメデトミジン群 (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、デクスメトミジン群で 72%(144 例中 104 例)、プロポフォール群で 37%(145 例中 54 例)と、本剤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ト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

	デクスメトミジン群	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)

③ 国内第Ⅲ相長期投与臨床試験(国内多施設共同試験)^{23,24)}

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

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を対象に、デクスメ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 μ g/kg/時 10 分間の初期負荷投与(任意)及びそれに続く 0.2~0.7 μ g/kg/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、0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲の維持投与から投与開始した。目標鎮静レベル (RASS \leq 0) を維持するように、維持投与速度を 0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で調節した。

a. 本剤に特徴的な副作用の発現率

i) プロトコ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

	24時間以内に発現			24時間超に発現			スコア検定	
	発現 件数	発現 例数	発現率 [†]	発現 件数	発現 例数	発現率 [†]	Z値	p値
低血圧	3	3	0.0400	6	6	0.0217	-0.603	0.546
高血圧	3	3	0.0400	6	5	0.0217	-0.654	0.513
徐脈	1	1	0.0133	0	0	0.0000	-0.696	0.486
合計	7	7	0.0933	12	10	0.0435	-1.039	0.299

[†] 発現件数をのべ投与日数(各症例の投与日数の合計値:24 時間まで 75.00, 24 時間以降 276.08)で除した値(単位:件/人日) (n=75)

<*プロトコールで設定した基準>

低血圧:収縮期血圧<60mmHg 又は拡張期血圧<40mmHg, 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

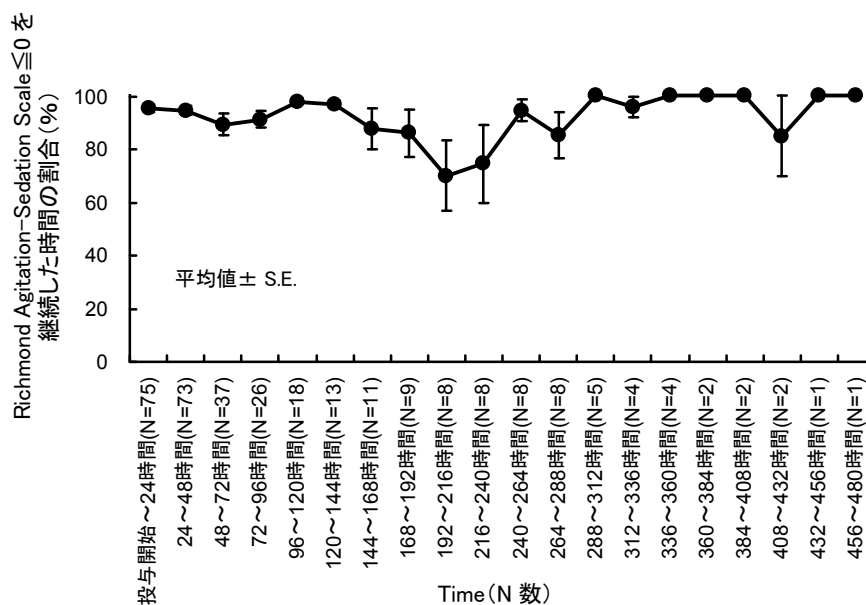
高血圧:収縮期血圧>180mmHg 又は拡張期血圧>100mmHg, 又は収縮期血圧が投与前値より $\geq 50\%$ 上昇し, これにより降圧薬静脈内投与を開始又は増量

徐脈:心拍数<40bpm 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

b. 鎮静深度継続時間の割合

i) 目標鎮静深度(RASS ≤ 0)継続時間の割合

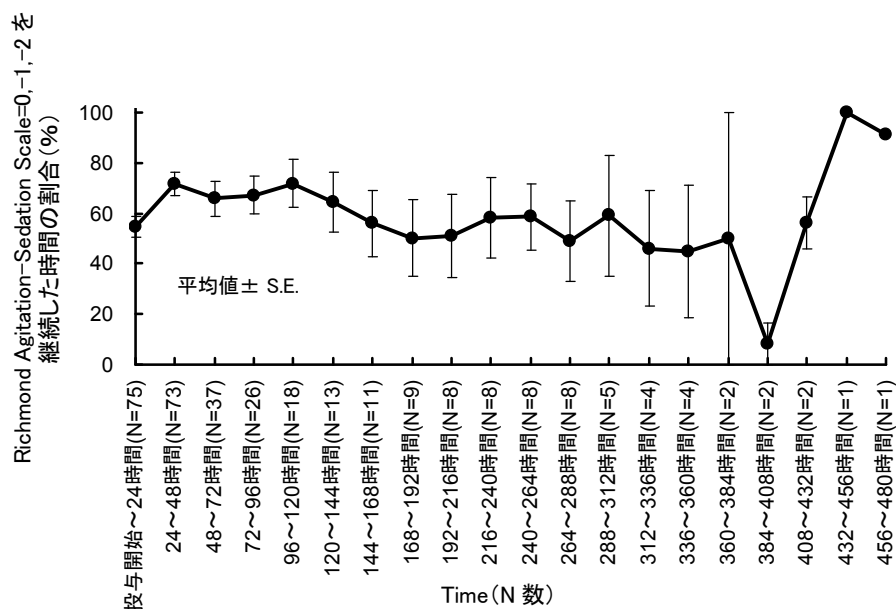
本剤投与中に RASS ≤ 0 を継続した時間の割合は, 投与開始後 24 時間までは 95.48%と高く, 投与開始後 192~240 時間(投与 9~10 日目)において約 70~75%を示したことを除けば, 24 時間以降も投与開始後 20 日まで 85%以上の高い割合で安定して推移した。



RASS ≤ 0 を継続した時間の割合

ii) RASS=0, -1, -2 継続時間の割合

本剤投与中に 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。夜間の睡眠時間には 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。

④ 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)²⁵⁾

<局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>

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デ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分を超える待機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。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

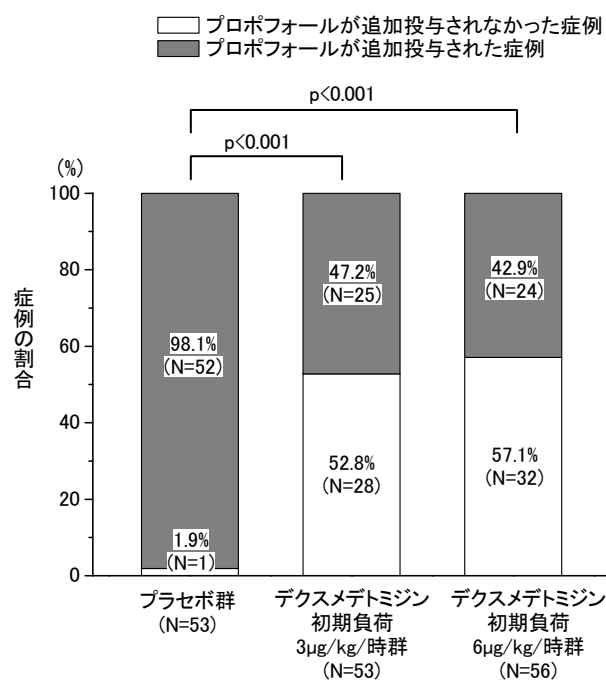
評価カテゴリー				
反応性	話し方	顔の表情	目の状態	複合スコア
普通の口調の呼名に対して直ちに反応する	正常	正常	明瞭, 眼瞼下垂なし	5 (覚醒)
普通の口調の呼名に対して無気力に反応する	やや遅い 又は不明瞭	軽度の弛緩	生気がない又は軽度の眼瞼下垂 (目の半分未満)	4
大声での呼名又は呼名の繰り返しに対して反応する	ろれつが回らない 又は極めて遅い	顕著な弛緩 (顎が緩んでいる)	生気がない及び顕著な眼瞼下垂 (目の半分以上)	3
軽くつつく又は揺ると反応する	言葉はほぼ聞き取れない	—	—	2
軽くつつく又は揺すっても反応しない	—	—	—	1 (深い睡眠)

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)、デクスメデトミジン初期負荷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)。

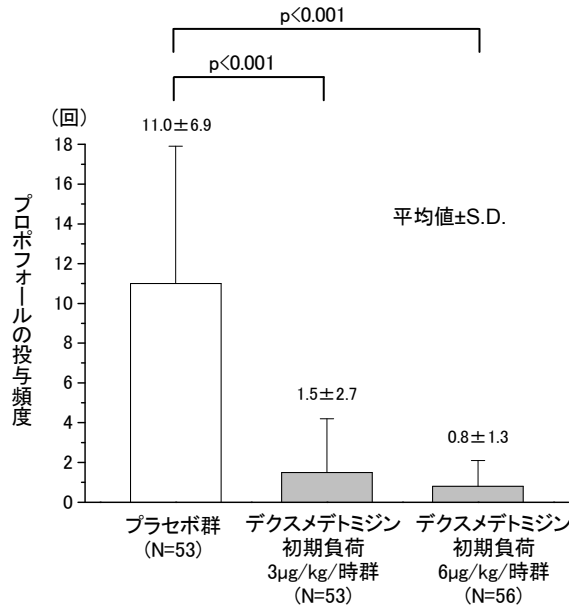


治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合

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デトミジン群との比較)

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、デクスメデトミジン初期負荷 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デ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、デクスメデトミジン初期負荷 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。

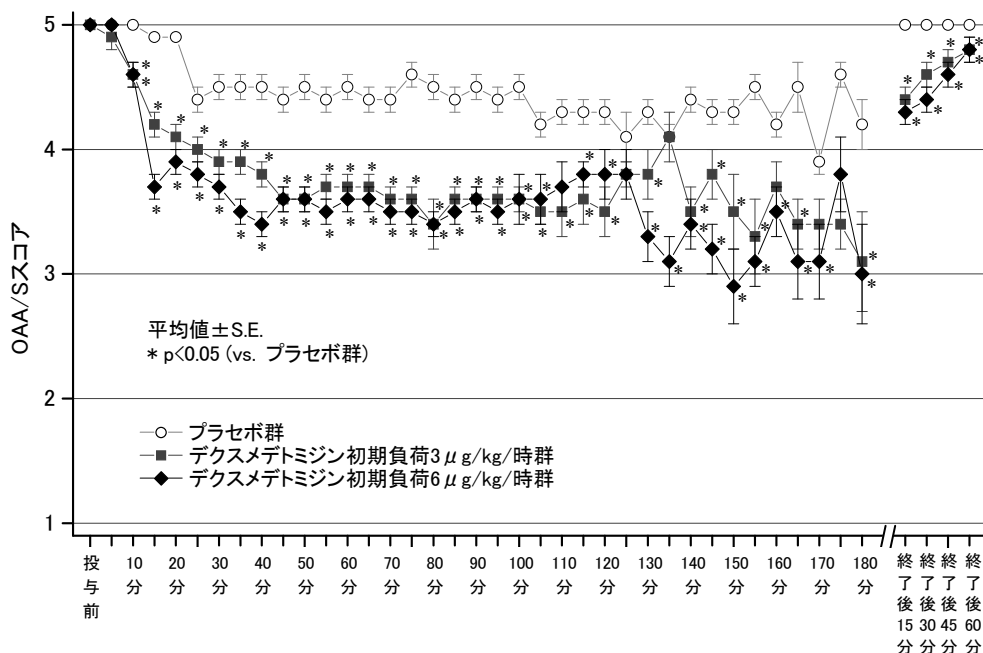
プロポフォール追加投与が必要になるまでの時間 (分)

	プラセボ群 (N=53)	デクスメデトミジン 初期負荷 3 μ g/kg/時群 (N=53)	デクスメデトミジン 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デ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 μ g/kg/時群及び初期負荷 3 μ g/kg/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 μ g/kg/時群及び 3 μ g/kg/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/ デクスメトミジン初期負荷 3 μ g/kg/時群/ デクスメトミジン初期負荷 6 μ g/kg/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トミジン群との比較)

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 0.5μg/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 3μg/kg/時群で 0.4±0.8 回、初期負荷 6μg/kg/時群で 0.4±0.7 回であり、プラセボ群に対し、初期負荷 3μg/kg/時群及び初期負荷 6μg/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)

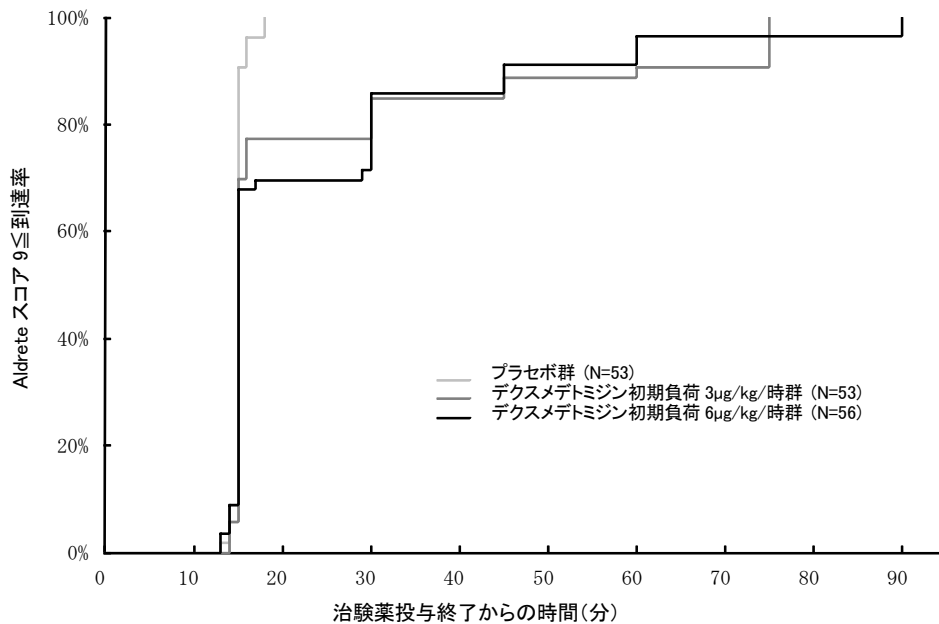
	プラセボ群 (N=53)	デクスメデトミジン 初期負荷 3μg/kg/時群 (N=53)	デクスメデトミジン 初期負荷 6μg/kg/時群 (N=56)
平均値±S.D.	1.4±2.2	0.4±0.8	0.4±0.7
検定(p 値)		0.010	0.008

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 3μg/kg/時群及び 6μg/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

⑤ 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)²⁶⁾

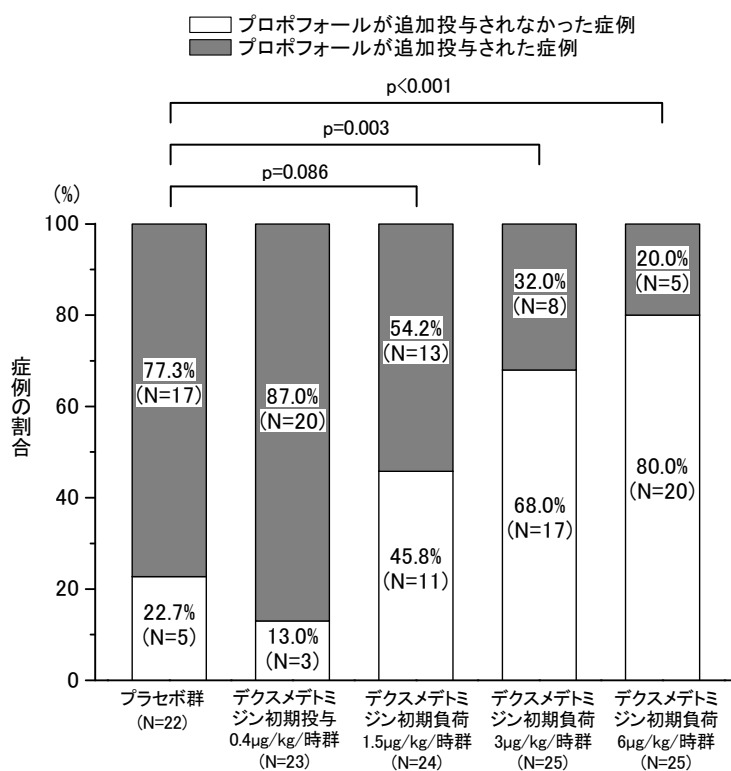
＜局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静＞

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 分を超えると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。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。(OAA/S スコアについては、17 頁参照のこと。)

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)。

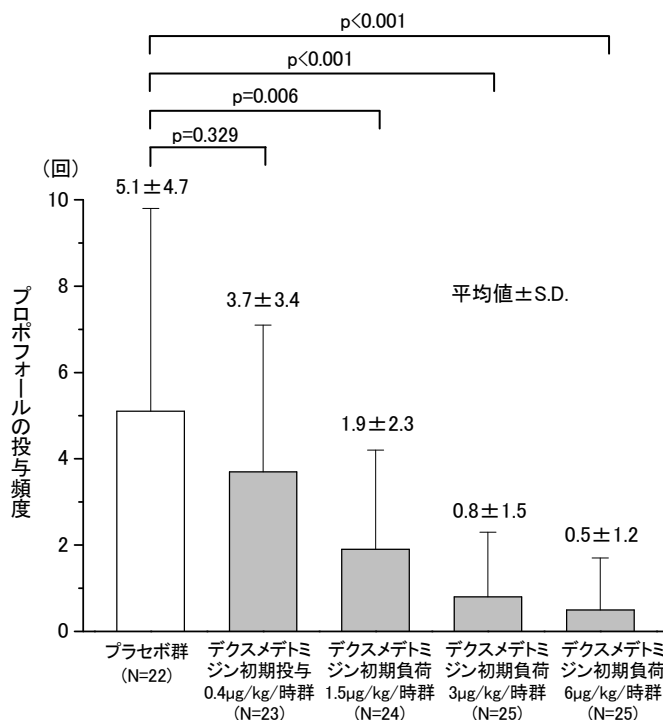


治験薬投与中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合

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)

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15.1 \pm 4.7回、デクスメトミジン初期投与0.4 μ g/kg/時群で3.7 \pm 3.4回、初期負荷1.5 μ g/kg/時群で1.9 \pm 2.3回、初期負荷3 μ g/kg/時群で0.8 \pm 1.5回、初期負荷6 μ g/kg/時群で0.5 \pm 1.2回であり、プラセボ群に対し、初期負荷1.5 μ g/kg/時群、3 μ g/kg/時群及び6 μ g/kg/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 μ g/kg/時群で20.0分、初期負荷1.5 μ g/kg/時群で24.0分であり、初期負荷3 μ g/kg/時群及び初期負荷6 μ g/kg/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 μ g/kg/時群及び6 μ g/kg/時群で有意に長かった(それぞれp=0.001, p<0.001).

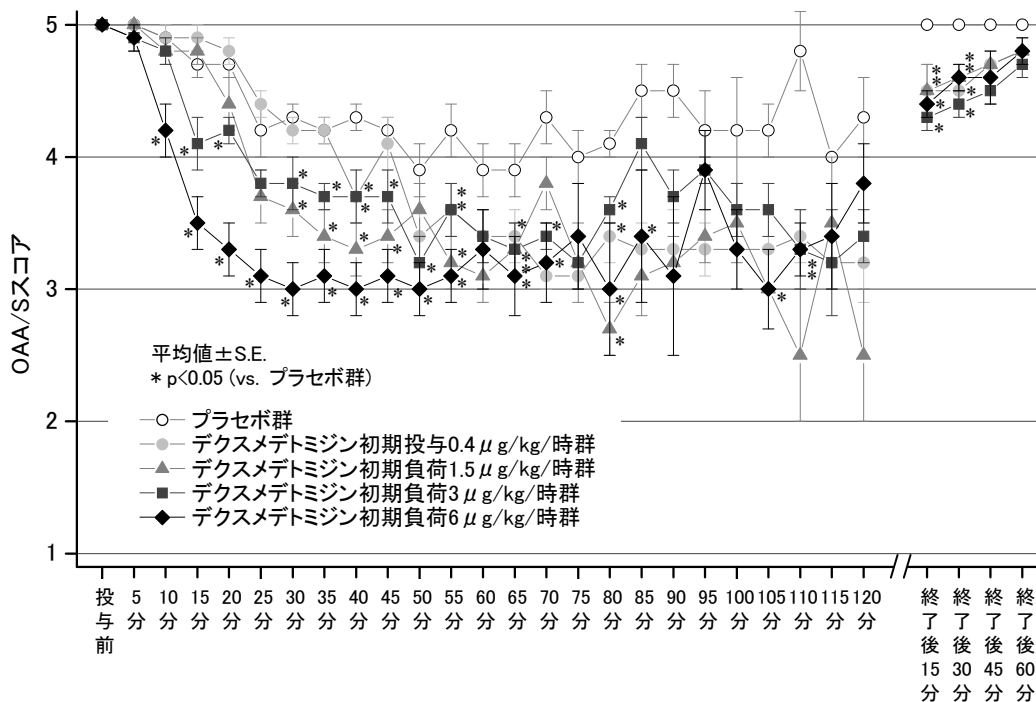
プロポフォール追加投与が必要になるまでの時間(分)

	プラセボ群 (N=22)	デクスメトミジン初期投与 0.4 μ g/kg/時群 (N=23)	デクスメトミジン初期負荷 1.5 μ g/kg/時群 (N=24)	デクスメトミジン初期負荷 3.0 μ g/kg/時群 (N=25)	デクスメトミジン初期負荷 6.0 μ g/kg/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、デクスメトミジン初期負荷 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 、初期負荷 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 、初期負荷 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 、初期投与 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 、1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ 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/ デクスメトミジン初期投与 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ / デクスメトミジン初期負荷 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ / 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$ / 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時群}$)				
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)

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 μ g/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 0.4 μ g/kg/時群 (N=23)	デクスメデトミジン 初期負荷 1.5 μ g/kg/時群 (N=24)	デクスメデトミジン 初期負荷 3.0 μ g/kg/時群 (N=25)	デクスメデトミジン 初期負荷 6.0 μ g/kg/時群 (N=25)
平均値 \pm S.D.	0.1 \pm 0.6	0.2 \pm 0.7	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.2	0.1 \pm 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)

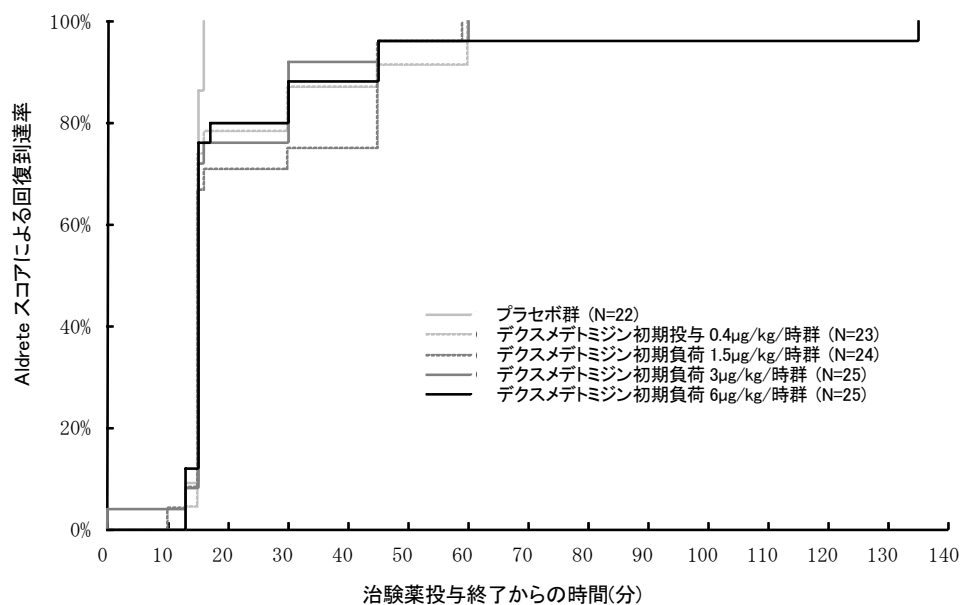
c. 回復までの時間

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)

(Aldrete スコアについては、20 頁参照のこと。)



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

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験(単回及び持続静注試験)^{14,27)}

米国において、健康被験者を対象として、デクスメド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。本剤は、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、デクスメド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。

本剤の投与は、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 12µg/kg/時(0.2µg/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、デクスメドミジンのクリアランスは約 35~40L/時間と予測された。これは 12%の変動範囲で、臨床的には問題とならないと考えられた。

本剤投与による 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。

本剤は 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。

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

① 第 I 相試験^{16,28)}

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

本剤の持続注入(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。

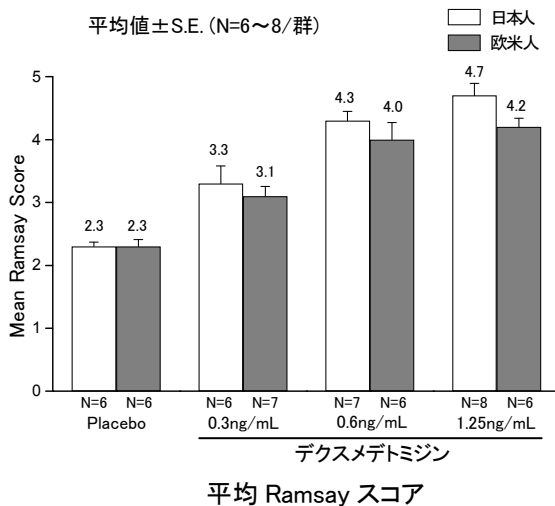
また、日本人についても、欧米人で得られた成績と同様の用量反応性が認められた。したがって、日本人においても、目標血漿中濃度 0.3~1.25ng/mL で安全かつ目標とする鎮静レベルを維持することができると考えられた。

したがって、第 II 相臨床試験での患者における至適用法・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、プラセボ群及び本剤 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。

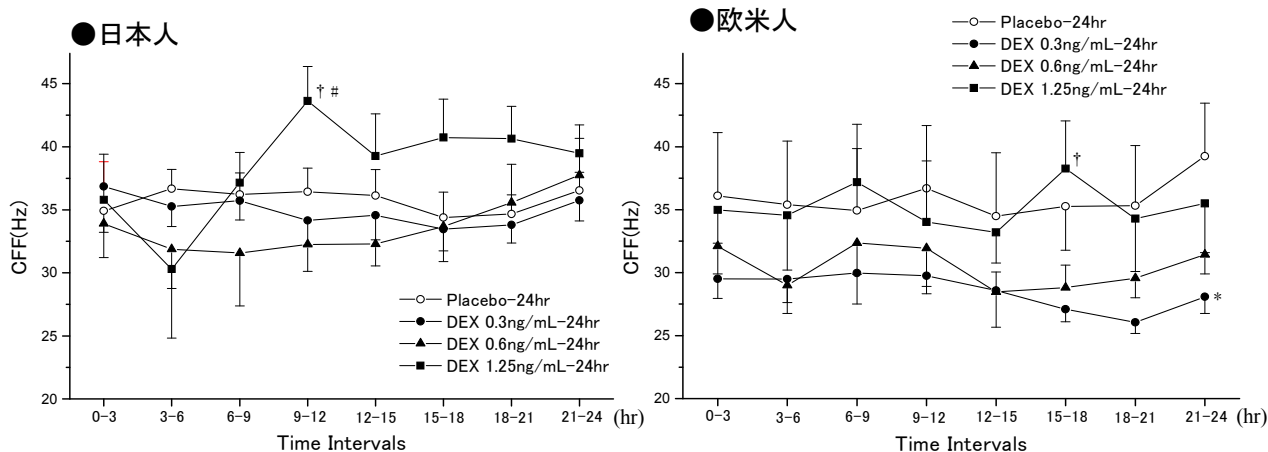


b. 覚醒が容易であること

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、本剤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, デクスメドミジン (0.3ng/mL) 群に対して統計学的有意差あり
 #: p<0.05, デクスメドミジン (0.6ng/mL) 群に対して統計学的有意差あり
 平均値±S.E. (N=6~7) (pairwise 比較)

平均 CFF*スコアの推移

※Critical Flicker Fusion Threshold (CFF)

デクスメド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。

② 第Ⅱ相試験(欧州単施設試験)²⁹⁾

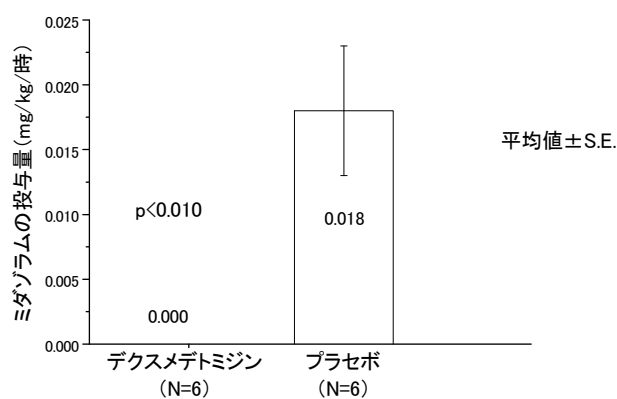
ICUでの鎮静・鎮痛を目的とした、有効性、至適持続投与速度の調節、安全性の検討

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、健常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。本剤の投与は、 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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)

デクスメデ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本剤投与群よりも有意に多かった($p<0.010$)。



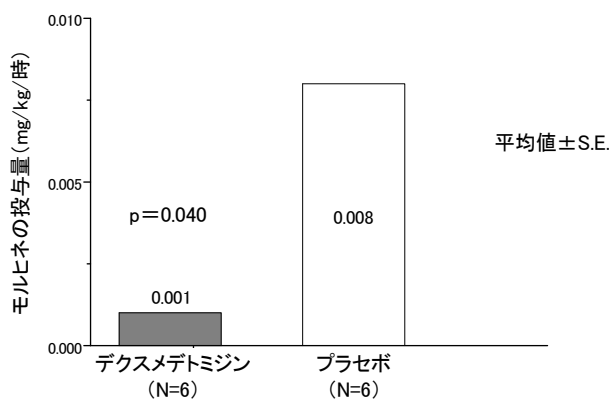
鎮静に要したミダゾラムの追加投与量

Wilcoxon 2 標本検定

b. 鎮痛薬節減効果

i) モルヒネの追加投与量

デクスメデトミジン群の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)が必要となった。プラセボ群でのモルヒネ投与量が本剤投与群よりも有意に多かった($p=0.040$)。



鎮痛に要したモルヒネの追加投与量

Wilcoxon 2 標本検定

(5) 検証的試験

① 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

② 比較試験

「V-3 臨床成績(2) 臨床効果」の項参照

③ 安全性試験

該当資料なし

④ 患者・病態別試験

高齢者³⁰⁾

米国において、高齢者を対象に第 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。

肝機能障害例³¹⁾

米国において、肝機能障害例を対象に試験を実施した。その結果、肝機能障害例の CL は、健康被験者に比して低下し、軽度、中等度、重度肝機能障害例の CL_r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、重度肝障害例では、それぞれ 3.87, 5.39, 7.45 時間に延長した。従って、肝機能障害例に対しては、投与速度を減速する必要があると考えられた。

腎機能障害例^{32,33)}

米国において、腎機能障害例を対象に試験を実施した。その結果、重度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なかった。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た。また、腎機能障害例に対して、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。

(6) 治療的使用

① 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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-3 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試験の概要」の項参照)

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。

② 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

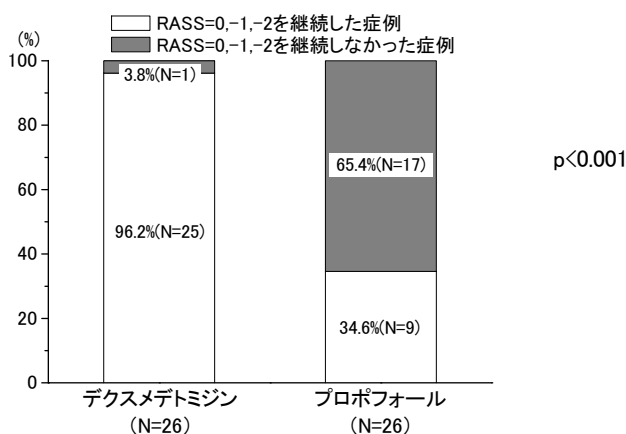
第IV相製造販売後臨床試験(国内多施設共同プロポフォール対照比較試験)³⁴⁾

術後の抜管時及び抜管後におけるデクスメデト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、デクスメデト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デトミジン投与の有用性を検討した。デクスメデトミジン群では、デクスメデトミジンを6µg/kg/時で10分間の初期負荷投与(任意)に続いて0.4µg/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0.7µg/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0.2~0.7µg/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、デクスメデトミジン群で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、デクスメデト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

Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)

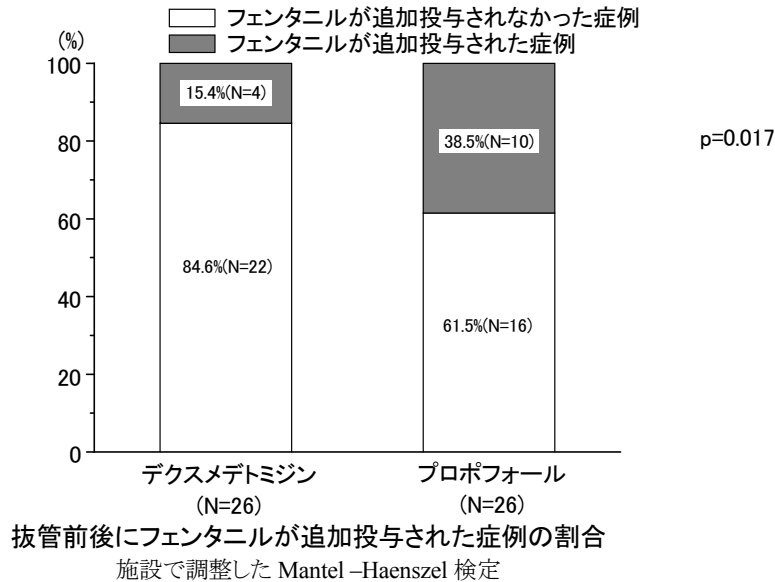
スコア	用語	解説
+4	闘争的な状態	あからさまに闘争的又は暴力的、医療スタッフに危険が差し迫る
+3	高度興奮状態	チューブ又はカテーテルを引っ張る又は取り除く、又は医療スタッフに対して攻撃的な行動をする
+2	興奮状態	頻繁に意味なく動く、又は人工呼吸器に同調しない
+1	落ち着きがない状態	不安又は心配そうであるが、動きは攻撃的でない又は活発ではない
0	覚醒し静穏な状態	
-1	眠くうとうとした状態	完全に覚醒していないが、声に反応し、視線を合わせて持続的に(10秒以上)覚醒する
-2	軽度鎮静状態	声に反応し、視線を合わせて一時的に(10秒以内)覚醒する
-3	中等度鎮静状態	声に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

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

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

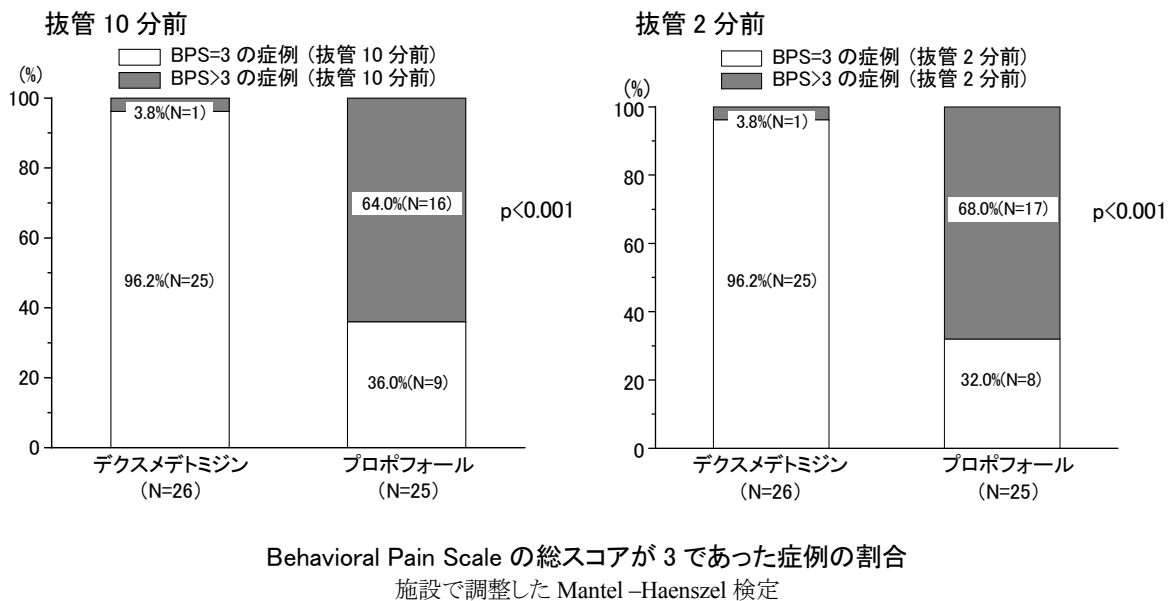
ウィーニングから抜管後 1 時間にフェンタニルの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメデトミジン群で 84.6%(26 例中 22 例), プロポフォール群で 61.5%(26 例中 16 例)であり, デクスメデトミジン群で有意に高かった(p=0.017).



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, デクスメデトミジン群で 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, デクスメデ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, デクスメデトミジン群で 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, デクスメデトミジン群で有意に高かった(p<0.001).



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

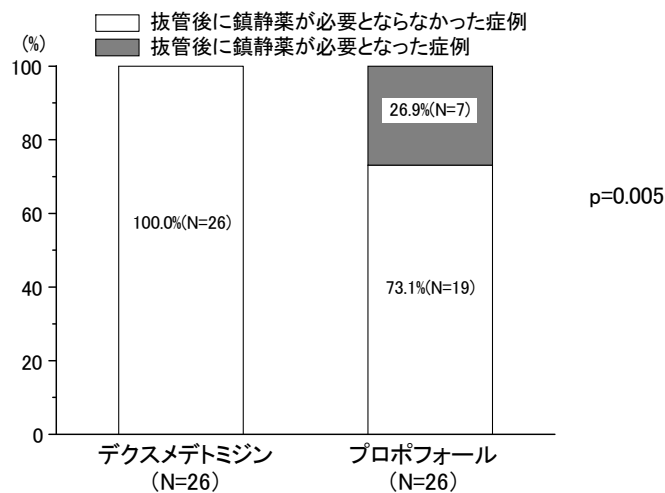
3 項目のスコアを合計して BPS とする.

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、デクスメトミジン群で有意に高かった ($p=0.005$).



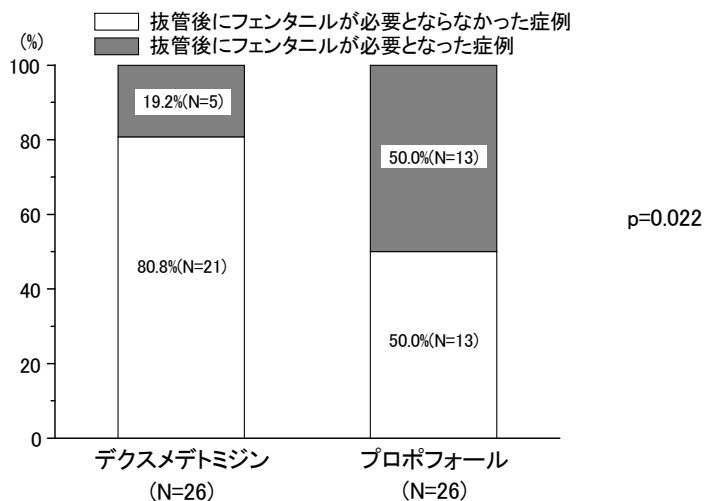
抜管後に鎮静薬の追加投与を必要としなかった症例の割合

施設で調整した Mantel-Haenszel 検定

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、デクスメデトミジン群で 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, デクスメデトミジン群で有意に高かった ($p=0.022$).



抜管後にフェンタニルが追加投与された症例の割合
施設で調整した Mantel-Haenszel 検定

f. 副作用

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.

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤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・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する。

① α_2 受容体に対する作用

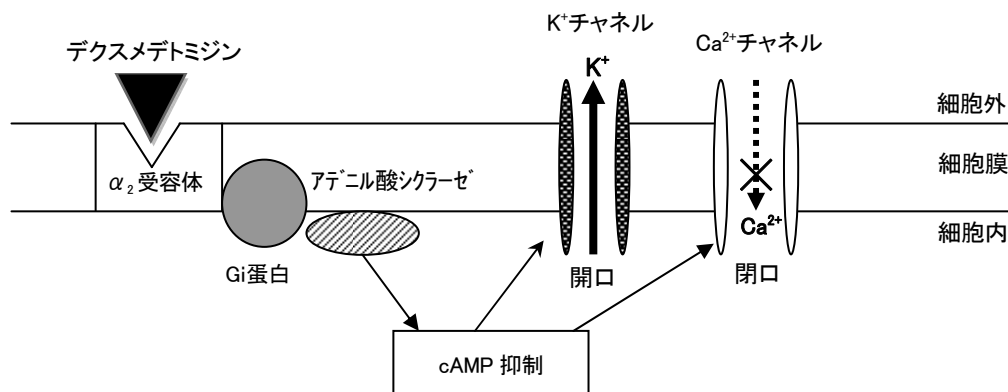
本剤は受容体結合試験において、ヒト α_2 受容体サブタイプに対して高い結合親和性を示した (K_i 値 α_{2A} : 6.2nM, α_{2B} : 4.0nM, α_{2C} : 6.0nM)³⁵⁾。

ラット大脳皮質ミ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、本剤は α_2 受容体に対して約 1,300 倍高い選択性を示した³⁶⁾。

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³⁷⁾

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。

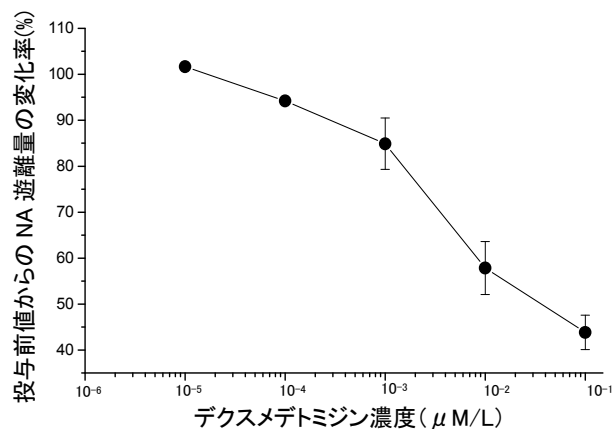


本剤は、ヒト α_2 受容体を発現させた培養細胞においてフォルスコリン添加による cAMP 生成を抑制した (IC_{50} 値: 4.0~6.9nM)³⁸⁾。

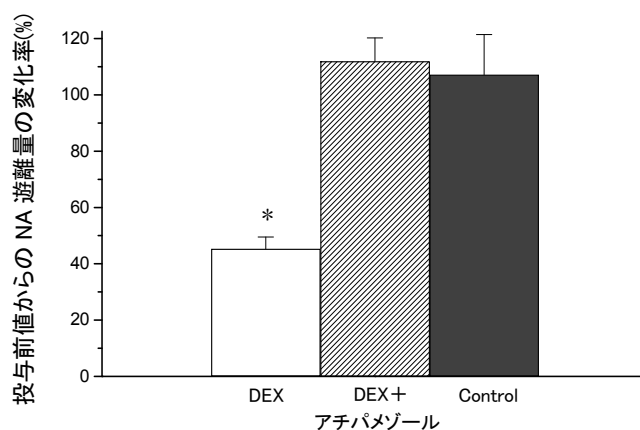
本剤は、ラット摘出青斑核標本における膜電位を濃度依存的に過分極させ (3~300nM)、この作用は K^+ チャンネル拮抗薬 (Ba^{2+} , Cs^+) の処置により抑制された³⁹⁾。

2) ノルアドレナリン(NA)遊離抑制⁴⁰⁾

本剤は脳内の 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。本剤は、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デトミジンの NA 遊離抑制作用



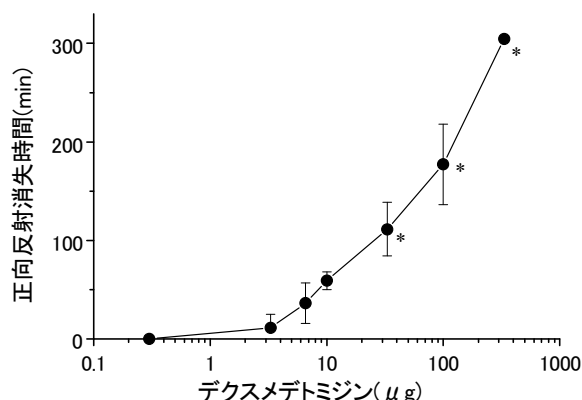
ラットの青斑核におけるデクスメデトミジンによる NA 遊離抑制に対するアチパメゾールの影響

デクスメデトミジン ($1 \times 10^{-1} \mu\text{M}$) 投与群 (N=7), デクスメデトミジン ($1 \times 10^{-1} \mu\text{M}$) + 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., *: $p < 0.01$, デクスメデ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)

ラットに本剤 $10 \sim 1000 \mu\text{g/kg}$ 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。

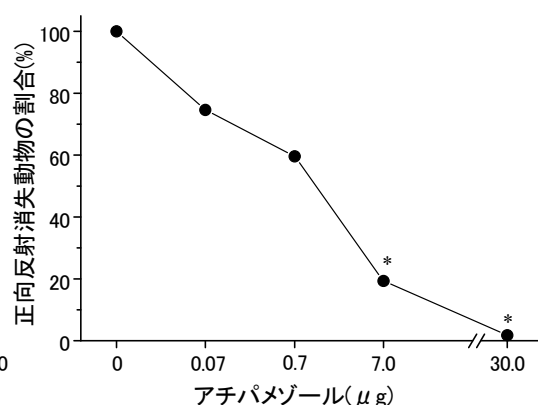
③ 鎮静作用の作用部位⁴¹⁾

本剤 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、これらの作用は本剤投与 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、本剤は青斑核の 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³⁹⁾

本剤による鎮静作用は 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、本剤の鎮静作用には 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⁴²⁾

本剤をラットに 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

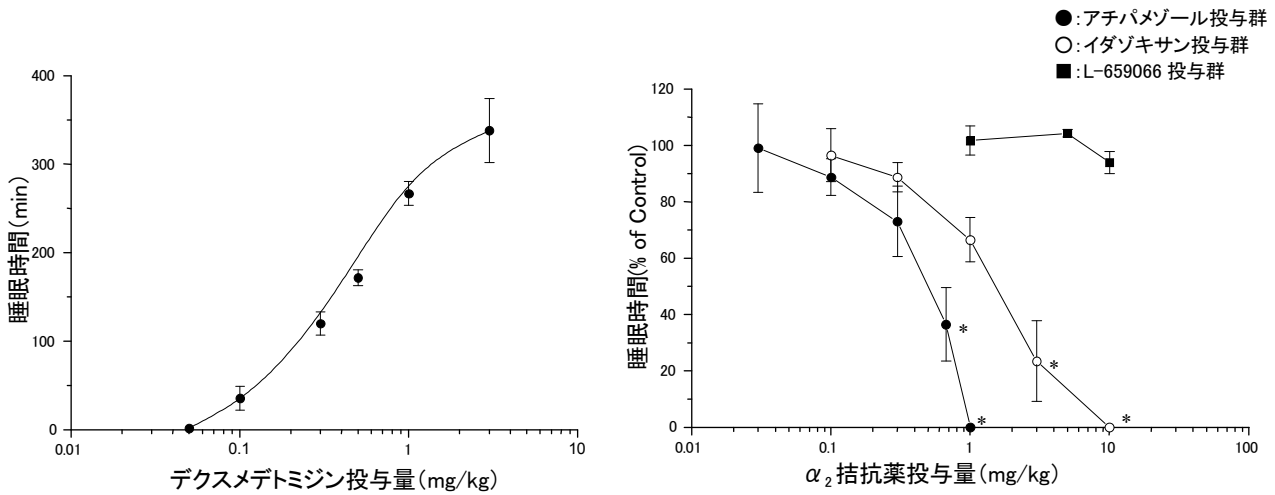
投与群	自発運動スコア		
	平均スコア \pm S.E.	溶媒対照群に対する減少率 (%)	
溶媒対照群	65.4 \pm 9.4	—	
デクスメドミジン (μ g/kg)	1	63.1 \pm 5.6	— 4 %
	3	37.4 \pm 3.0*	— 43 %
	10	9.4 \pm 1.9***	— 86 %
	30	3.7 \pm 1.0***	— 94 %
クロルプロマジン (mg/kg)	0.5	28.0 \pm 3.2**	— 57 %
カフェイン (mg/kg)	2	74.3 \pm 3.2	+ 14 %

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ミジン塩酸塩(上記量)及び対照としてメジャー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⁴³⁾

ラットに本剤を 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。本剤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。



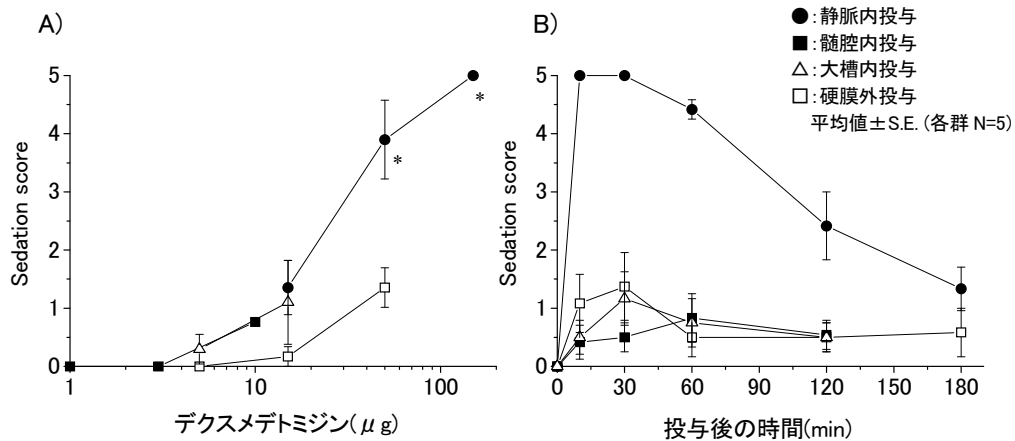
ラットにおけるデクスメデトミジンの催眠作用
(正向反射消失時間)
平均値± S.E. (N=7~10)

ラットにおけるデクスメデトミジンによる
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⁴⁴⁾

イヌを用いて、本剤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。

ビーグル犬に本剤 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デトミジンの鎮静作用

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)

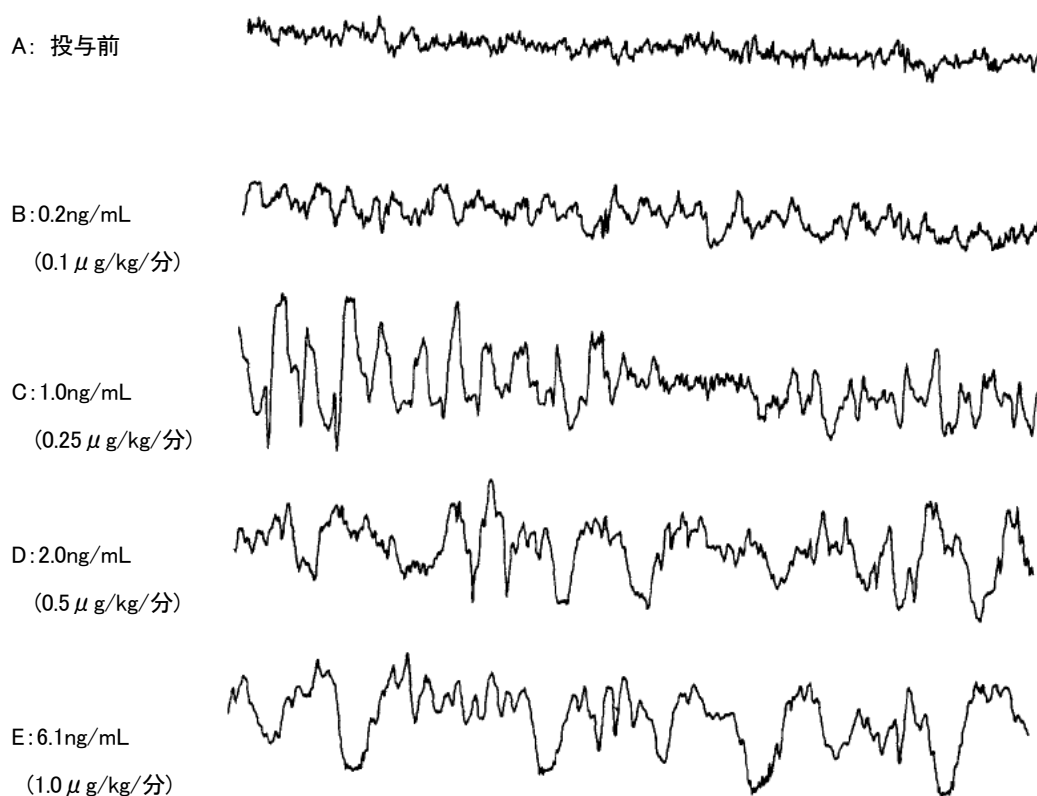
方法: ビーグル犬にデクスメデトミジン塩酸塩を静脈内又は髄腔内(1~10 μ g), 硬膜外(3~50 μ g), 大槽内(5, 15 μ g)に投与し、下記スコアをもとに鎮静作用を評価。鎮静スコアの経時的変化は各投与方法で最高用量を投与した際のスコアを図示。

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⁴⁵⁾

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本剤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, 本剤の鎮静作用に伴い睡眠波が増加した.



デクスメ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⁴⁶⁾

本剤はマウス、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、本剤投与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 \pm 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 \pm S.E. (秒)	跳躍が起こるまでの時間 延長率 (%)
溶媒対照群		6.2 \pm 0.5	—	99.6 \pm 7.3	—
デクスメデトミジン ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1	6.4 \pm 0.6	+ 4 %	116.6 \pm 3.4*	+ 17 %
	3	8.0 \pm 0.4*	+ 29 %	114.5 \pm 3.7	+ 15 %
	10	16.2 \pm 3.1**	+161 %	115.6 \pm 4.4	+ 16 %
	30	28.6 \pm 1.0***	+362 %	117.8 \pm 2.2*	+ 18 %
モルヒネ (mg/kg)	4	17.8 \pm 1.6***	+188 %	120.0 \pm 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 \pm 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 \pm 0.4	—
デクスメデトミジン ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1	2.6 \pm 0.2	+ 7 %
	3	4.9 \pm 0.7**	+102 %
	10	7.0 \pm 1.9*	+188 %
	30	11.6 \pm 2.8**	+380 %
モルヒネ (mg/kg)	4	30.0 \pm 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)

(3) 作用発現時間・持続時間

本剤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 β}) 約 2 時間で血漿中から消失する。(「VII-1 血漿中濃度の推移・測定法」を参照)

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

本剤は血漿中濃度が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) 最高血中濃度到達時間⁴⁷⁾

持続注入開始後約10分で最高血中濃度に到達する。

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)

薬物動態パラメータ	12～24 時間持続注入 (Part II)			
	10 分*/12 時間**	10 分*/24 時間**	35 分*/24 時間**	
	デクスメトミジン目標血漿中濃度 (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.

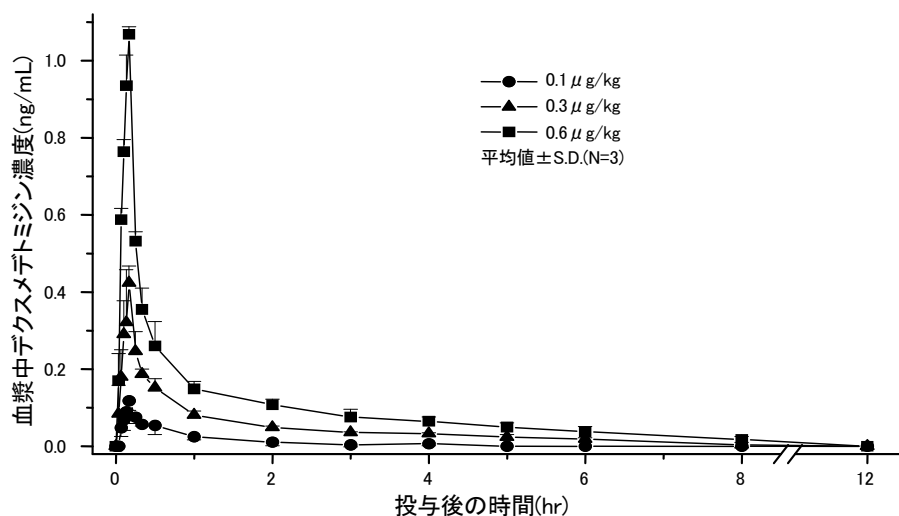
: 外れ値 (被験者 208: $T_{max}=12hr$) を除いて算出した値は 0.214 ± 0.121

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

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与⁴⁸⁾

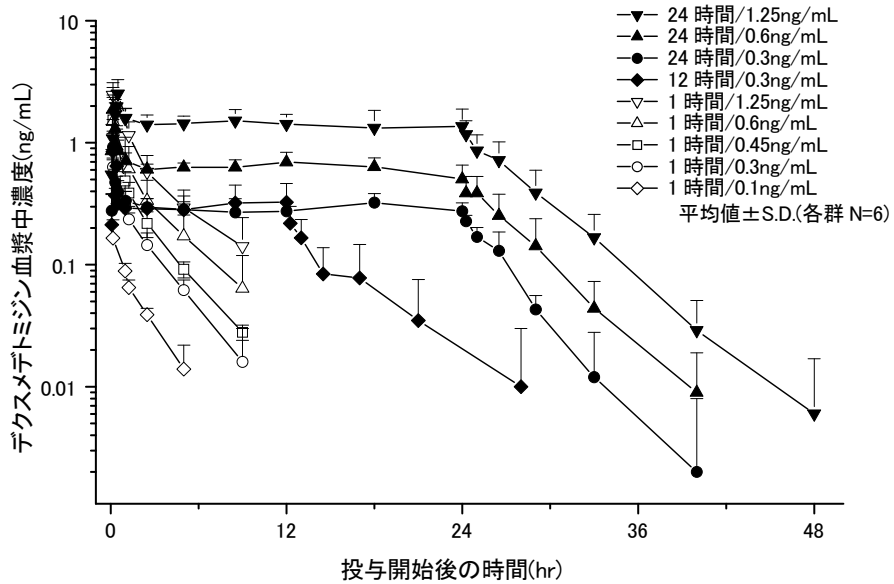
日本人の健康成人男子被験者にデクスメトミジン塩酸塩 0.1, 0.3, 0.6 μ g/kg を 10 分間かけて静脈内投与したところ、未変化体は半減期 ($t_{1/2}$) 2.36～2.91 時間で血漿中より消失した。AUC については、0.3～0.6 μ g/kg の用量範囲で線形性が認められた (0.1 μ g/kg 群においては、投与 2 時間目以降未変化体濃度が検出限界未満であり解析不能であった)。



健康成人男子 (日本人) におけるデクスメトミジン塩酸塩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 持続注入⁴⁷⁾

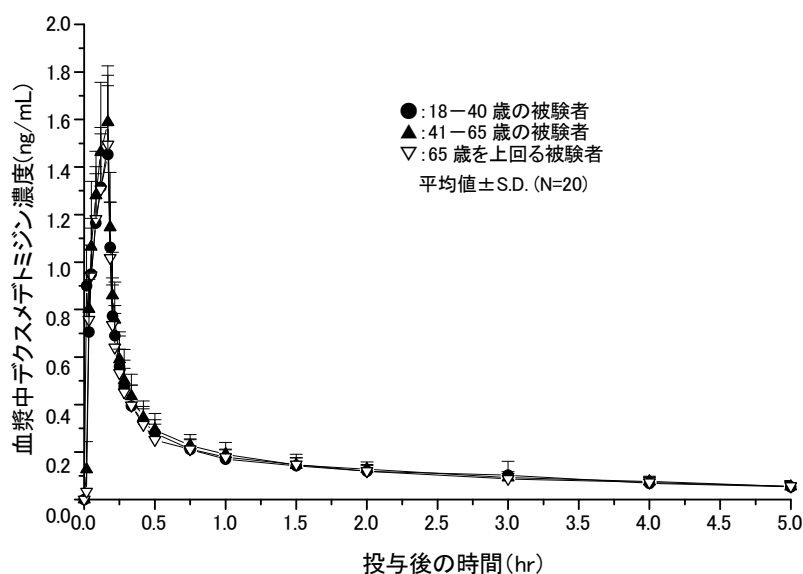
ハワイ在住の日本人健康成人男女被験者を対象に、目標血漿中濃度 0.3, 0.6 及び 1.25ng/mL の 3 群で 24 時間の持続静脈内注入試験を行った。各群における定常状態の血漿中濃度 C_{ss} は、それぞれ 0.29ng/mL, 0.64ng/mL, 1.46ng/mL となり、ほぼ目標とする血漿中濃度が維持された。また、各群における AUC には良好な線形性がみられた。消失半減期は 2.10~2.91 時間であった。



24 時間持続静脈内注入時のデクスメデトミジン血漿中濃度推移 (日本人)

③ 高齢者における血漿中濃度³⁰⁾

欧米人健康被験者を対象に、本剤 0.6 μ g/kg を 10 分間で単回静脈内投与した場合の血漿中濃度推移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。



各年齢別被験者におけるデクスメトミジンの血漿中濃度推移 (欧米人)

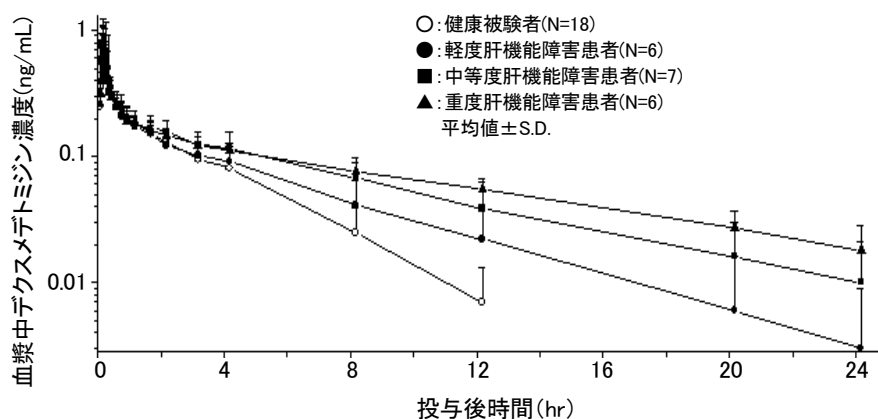
各年齢別の薬物動態パラメータ (欧米人)

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 \pm 0.278	1.615 \pm 0.275	1.498 \pm 0.290
$t_{1/2}$ (hr) ‡	2.11 \pm 0.48	2.18 \pm 0.34	2.28 \pm 0.35
β (1/hr)	0.328 \pm 0.075	0.318 \pm 0.049	0.303 \pm 0.047
$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot hr/mL)	1.01 \pm 0.31	1.04 \pm 0.21	0.97 \pm 0.21
T_{max} (hr)	0.148 \pm 0.018	0.145 \pm 0.015	0.150 \pm 0.016
MRT (hr)	2.43 \pm 1.27	2.28 \pm 0.42	2.42 \pm 0.43
CL (L/hr)	38.1 \pm 8.7	41.2 \pm 10.1	38.7 \pm 9.1
V_{ss} (L)	86.4 \pm 25.5	91.0 \pm 12.4	92.0 \pm 22.0
V_{ss} (L/kg)	1.19 \pm 0.24	1.13 \pm 0.17	1.29 \pm 0.23

‡: 調和平均を算出, 平均値 \pm S.D.

④ 肝機能障害患者における血漿中濃度³¹⁾

欧米人の健康被験者 18 例及び軽度から重度の肝機能障害患者 (各 6~7 例) に本剤 0.6 μ g/kg を 10 分間で単回投与した場合の血漿中濃度は下図の通りで、消失半減期は健康被験者の 2.45 時間に対して、軽度、中等度、重度の肝機能障害患者ではそれぞれ 3.87 時間、5.39 時間、7.45 時間となり、肝障害の重症度に相関して有意に延長した。



健康人と肝機能障害患者における単回静脈内投与時の血漿中濃度 (欧米人)

肝障害患者における薬物動態パラメータ (欧米人)

対象	N	投与量 (μ g/kg)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (min)	CL (L/hr)	V_{ss} (L)
健康被験者	18	0.6	0.901 \pm 0.487	2.45 \pm 0.47 ^{a,b,c}	11.7 \pm 3.1	41.9 \pm 12.7 ^a	119.6 \pm 41.1 ^a
肝機能障害患者	軽度	6	0.930 \pm 0.319	3.87 \pm 1.70 ^{a,b,c}	10.3 \pm 5.1	31.0 \pm 11.4 ^a	102.0 \pm 17.5 ^a
	中等度	7	0.877 \pm 0.498	5.39 \pm 2.19 ^{a,b,c}	10.9 \pm 2.3	27.0 \pm 12.8 ^a	103.4 \pm 35.3 ^a
	重度	6	0.760 \pm 0.244	7.45 \pm 1.44 ^{a,b,c}	10.3 \pm 0.8	22.4 \pm 2.4 ^a	209.2 \pm 40.0 ^a

分散分析法

平均値 \pm S.D.

CL: 薬物の血漿中濃度に基づく全身クリアランス V_{ss} : 血漿中濃度に基づいた定常状態の(見かけの)分布容積

a: $p < 0.05$ 肝機能障害患者の重症度の違いにより統計学的有意差あり(軽度 vs 中等度 vs 重度肝機能障害患者)

b: $p < 0.05$ 健康被験者と肝機能障害被験者の間で統計学的有意差あり(全健康被験者 vs 全肝機能障害患者)

c: $p < 0.05$ 健康被験者と肝機能障害被験者の間で統計学的有意差あり

(各重症度の肝機能障害患者 vs 対応する健康被験者)

肝機能の重症度: Child-Pugh 分類による (Pugh, R.N.H. et al.: Br. J. Surg. 60(8), 646-649, 1973)

⑤ 腎機能障害患者における血漿中濃度³²⁾

欧米人の健康被験者(クレアチニンクリアランス;CLcr>80mL/min)6例と重度腎機能障害患者 (CLcr<30mL/min)6例に本剤0.6μg/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})を検討した結果では、両者に顕著な差は認められなかった。
しかし、本剤の代謝物は主に尿中排泄されることから、腎機能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。

腎障害患者における薬物動態パラメータ (欧米人)

対象	N	投与量 (μg/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 ± 0.39 [§]	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 ± 0.30 [§]	12.0 ± 4.0	50.0 ± 18.8	127.2 ± 44.9

§ :調和平均 CL:薬物の血漿中濃度に基づく全身クリアランス

平均値± S.D.

V_{ss}:血漿中濃度に基づいた定常状態の(見かけの)分布容積

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル⁴⁷⁾

健康成人男子単回投与試験ではモデル非依存的手法, その他の試験では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) バイオアベイラビリティ

該当しない(本剤は静脈内注射剤である)

(4) 消失速度定数⁴⁷⁾

日本人健康成人(ハワイ在住)に本剤を目標血漿中濃度 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 β は, 0.238~0.330(1/hr)であった。

(5) クリアランス⁴⁷⁾

日本人健康成人(ハワイ在住)に本剤を目標血漿中濃度 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 CL は, 29.98~35.98(L/hr)であった。

(6) 分布容積⁴⁷⁾

日本人健康成人(ハワイ在住)に本剤を目標血漿中濃度 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 V_{ss} は, 85.46~100.20(L)であった。

(7) 血漿蛋白結合率⁴⁹⁾

ヒトにおける蛋白結合率を検討したところ, 本剤の蛋白結合率は高く, 94%以上であった。本剤の結合性は, 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。

3. 吸収

該当しない(本剤は静脈内投与により速やかに血中に移行する)

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性⁴⁹⁾

[³H]デクスメドミジン塩酸塩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⁵⁰⁾

本剤は胎盤を通過して胎児に移行した(ラット)。

妊娠18日目のSD系ラットに[³H]デクスメドミジン塩酸塩15 μ g/kgを単回皮下投与し、母動物及び胎児の血液及び各組織中の放射能濃度を測定し、本剤の胎盤通過性について検討した。

[³H]デクスメドミジン塩酸塩投与後、放射能は母動物だけでなく胎児の血液及び各組織中にも分布した。胎児組織中の放射能は、腎臓を除いて投与後1時間で最高値に達し、以後徐々に低下した。腎臓では8時間まで放射能濃度は低下しなかった。血液中の放射能については、投与8時間後の測定値の大きなバラツキのため、Tmaxを特定することができなかった。

以上の結果から、本剤は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆された。

(3) 乳汁中への移行性⁵¹⁾

本剤は乳汁中に移行した(ラット)。

授乳中のラットに[³H]デクスメドミジン塩酸塩15 μ g/kg単回皮下投与し、本剤の乳汁移行性を検討したところ、乳汁中の放射能は投与後0.5時間より検出され、4時間後最高濃度1.86ng Eq/gに達した後、徐々に低下し、72時間後には検出限界未満となった。血漿中放射能濃度に対する乳汁中濃度比は0.476～0.865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⁵⁰⁾

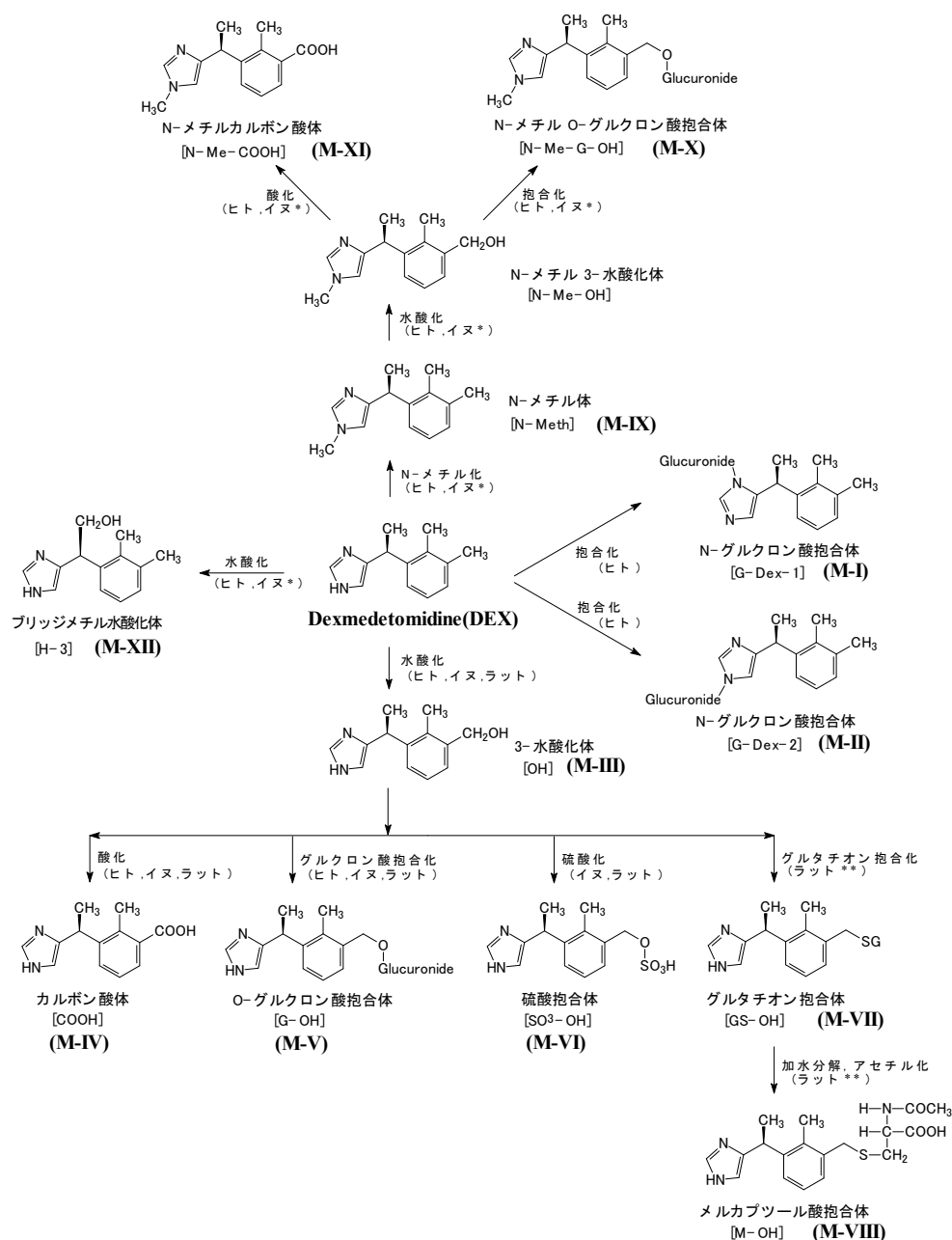
ラットにおける全身組織への分布試験では、[³H]デクスメドミジン塩酸塩を静脈内投与後、全身に放射能分布がみられたが、肝臓、副腎、肺、腎臓、小腸、大腸、胃、脾臓で高濃度となった。放射能はほとんどの臓器で速やかに低下したが、副腎からの消失は緩徐であった。また、Long Evans系有色ラットにおける分布試験より、本剤はメラニンと結合する可能性が示唆された。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁵²⁾

本剤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デ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) 代謝に関する酵素(CYP450 等)の分子種⁵³⁾

本剤の酸化に関する主な 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 アイソザイムも本剤の代謝に関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比率⁵⁴⁾

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)。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

活性代謝物は見出されていない。

6. 排泄⁵⁵⁾

(1) 排泄部位及び経路

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

欧米人健康男子に [³H]デクスメドミジン塩酸塩 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%が排泄された。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。尿中に未変化体は検出されなかった。

(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]デクスメドミジン塩酸塩単回静脈内投与時の尿中及び糞中排泄率(放射能回収率)

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.

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

【警告】

- (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。(「VIII-8 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- (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。(「VIII-8 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(解説)

- (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たことから設定した。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ため設定した。
- (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たため設定した。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必要がある。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌内容を含む)

【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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心血管系障害のある患者
[低血圧、徐脈があらわれやすくなる。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。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。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。]
- (2) 心機能が低下している患者
[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ので、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。]
- (3) 循環血流量が低下している患者
[低血圧があらわれやすくなる。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。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合は、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。このような場合は特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。(「VII 薬物動態」の項参照)]
- (4) 肝機能障害のある患者
[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ので、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。(「VII 薬物動態」、「V-3 臨床成績」の項参照)]
- (5) 腎機能障害のある患者
[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ので、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。(「VII 薬物動態」、「V-3 臨床成績」の項参照)]
- (6) 高齢者
[生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。(「VII-9 高齢者への投与」、「V-3 臨床成績」の項参照)]
- (7) 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。]
- (8) 薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) 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。
- (2) 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、初期負荷投与を行わず、維持量から開始するなどの考慮が必要である。
- (3) 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。
- (4) 海外で肝機能障害患者及び健康被験者を対象に、本剤 $0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{kg}$ 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ことから、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ことから、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。
- (5) 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間で、薬物動態パラメータの差は認められていないが、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ことから、腎機能障害患者に対しては、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。

- (6) 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ことから、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。
- (7) 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中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。
- (8) 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慎重投与とした。国内臨床試験において、本剤の投与中・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、プラセボ群と本剤投与群で類似した成績が得られ、本剤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、安全性を考慮して慎重投与とした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

【共通】

- (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態で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- (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) 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。
- (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。（「V-2 用法・用量に関連する使用上の注意(2)」の項参照）
- (5) 本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分に行い、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。（「VIII-8 副作用(2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- (1) 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。
- (2) 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。

【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) 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。
- (2) 局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、手術・処置中の患者を観察すること。
- (3) 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。
- (4) 硬膜外・脊髄も膜下麻酔時には、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。
- (5) 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従事しないよう、患者に注意すること。

(解説)

【共通】

- (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。
- (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。
- (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が必要である。
- (4) 本剤注入開始時(初期負荷投与中)には、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ため設定した。
- (5) 本剤は、中枢に分布する α_{2A} 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、低血圧及び心拍数の減少を発現することが報告されている。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、高齢者では低血圧及び徐脈が発現しやすくなる。また、循環血液量が低下している患者では低血圧、高度な脚ブロックを伴う患者では徐脈があらわれやすくなることから設定した。
- (6) 上記(4)及び(5)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ため設定した。
- (7) 全血又は血漿による影響は確認されていないため設定した。
- (8) 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、長期投与した場合には、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あることから設定した。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- (1) 本剤は術後の ICU 収容患者等に投与されることから、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ため設定した。また、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こととした。
- (2) 低酸素症、呼吸抑制、無呼吸等の呼吸器系副作用が発現することがあるため設定した。

【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り、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ことから設定した。
- (2) 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ことから設定した。
- (3) 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ため設定した。
- (4) 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ことから設定した。
- (5) 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由(併用しないこと)

該当しない

(2) 併用注意とその理由(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 ⁵⁷⁾ 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]	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し, 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, 併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること. 他の鎮静薬, 鎮痛薬等と併用する場合は, 鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるので, 本剤あるいは他の鎮静薬, 鎮痛薬の投与量を減量する等の注意が必要である.	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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<p>[集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静]</p> <p>承認時: 国内で実施されたブリッジング試験(本剤投与期間: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, 1,022 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.</p> <p>再審査終了時: 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 1,619 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.</p> <p>[局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静]</p> <p>承認時: 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.</p>

(解説)

承認時の臨床試験及び再審査終了時において発現した副作用について各適応別に記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

【共通】

- 1) 低血圧(5%以上):低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、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。
- 2) 高血圧(5%以上):高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、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。
- 3) 徐脈(5%以上):徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、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。
- 4) 心室細動(0.1~1%未満):心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、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。
- 5) 心停止(0.1~1%未満)、洞停止(頻度不明^{注)}):心停止、洞停止があらわれることがあるので、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。
- 6) 低酸素症(1~5%未満)、無呼吸、呼吸困難(0.1~1%未満)、呼吸抑制(5%以上)、舌根沈下(0.1~1%未満):低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがあるので、このような場合には、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。

注)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。

(解説)

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を評価した第Ⅱ相・第Ⅲ相・第ⅢB相臨床試験、並びに国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間:24時間を超えて最長28日間)、国内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)の安全性集計結果に基づいて記載した。

- 1)、3) 本剤は、中枢(孤束核等)に分布する α_{2A} 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、心拍数の減少(徐脈)を発現することが報告されている。
- 2) 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り血圧上昇が認められることがある。
- 4) 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。
- 5) 心臓手術後の心機能低下患者5例に心停止が発現した。米国での臨床試験中に洞停止が1例発現した。
- 6) 投与中は継続して呼吸器系のモニタリング(呼吸数、 SpO_2 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特に留意が必要である。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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、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	
呼吸器		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	徐呼吸、咳、喀血、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 (GOT) 上昇、血清ALT (GPT) 上昇	γ-GTP 上昇、黄疸、肝機能障害	
皮膚		多汗	紅斑性皮疹	
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉	
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、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	
その他	発熱、血液量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症、異常感	薬剤離脱症候群 ^{注2)}

注 1) 自発報告で認められた副作用は頻度不明として記載した。
注 2) 長期投与後の急激な中止により、離脱症状があらわれることがある。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。

(解説)

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を評価した第Ⅱ相・第Ⅲ相・第ⅢB 相臨床試験、再審査結果並びに国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間)、国内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)の安全性集計結果に基づいて記載した。

(4) 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

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, 並びに国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間), 国内局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験, 国内硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験)の安全性集計結果を示す。

国内及び海外臨床試験における副作用発現状況

	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		総計
	国内ブリッジング試験 + 海外臨床試験	国内長期投与試験	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 調査症例数	1,022	75	109	97	1,303
② 副作用の発現症例数	464	30	84	82	660
③ 副作用の発現症例率 (②/①×100)	45.40%	40.00%	77.06%	84.54%	50.65%
報告副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現症例率)				
感染症及び寄生虫症					
感染	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
肺炎	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
敗血症	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
血液およびリンパ系障害					
貧血	6 (0.59%)	—	—	—	6 (0.46%)
凝固障害	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
播種性血管内凝固	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
好酸球増加症	—	1 (1.33%)	—	—	1 (0.08%)
白血球増加症	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
血小板減少症	2 (0.20%)	1 (1.33%)	—	—	3 (0.23%)
代謝および栄養障害					
アシドーシス	7 (0.68%)	—	—	—	7 (0.54%)
高血糖	4 (0.39%)	—	—	—	4 (0.31%)
高カリウム血症	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
血液量増加症	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
低カリウム血症	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
低蛋白血症	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
血液量減少症	14 (1.37%)	—	—	—	14 (1.07%)
水分過負荷	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
精神障害					
激越	17 (1.66%)	—	—	—	17 (1.30%)
不安	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
錯乱	10 (0.98%)	—	—	—	10 (0.77%)
譫妄	1 (0.10%)	1 (1.33%)	—	—	2 (0.15%)
うつ病	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
幻覚	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
錯覚	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
神経過敏	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
落ち着きのなさ	—	—	1 (0.92%)	1 (1.03%)	2 (0.15%)
神経系障害					
脳出血	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
脳血管障害	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
痙攣	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
意識低下	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
浮動性めまい	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
ジストニー	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
頭痛	6 (0.59%)	1 (1.33%)	—	1 (1.03%)	8 (0.61%)
神経痛	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
神経炎	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
ニューロパチー	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
不全麻痺	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
感覚消失	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
傾眠	11 (1.08%)	—	—	—	11 (0.84%)
発達性言語障害	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
昏迷	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
失神	7 (0.68%)	—	—	—	7 (0.54%)

	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		総計
	国内ブリッジング試験 + 海外臨床試験	国内長期投与試験	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)	
報告副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現症例率)				
眼障害					
複視	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
光視症	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
視覚障害	4 (0.39%)	—	—	—	4 (0.31%)
耳および迷路障害					
耳不快感	—	—	1 (0.92%)	—	1 (0.08%)
心臓障害					
狭心症	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
不整脈	8 (0.78%)	—	—	—	8 (0.61%)
上室性不整脈	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
心房性不整脈	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
心房細動	20 (1.96%)	—	—	—	20 (1.53%)
AV ブロック	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
心ブロック	1 (0.10%)	—	—	—	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%)	—	—	—	1 (0.08%)
心停止	5 (0.49%)	—	—	—	5 (0.38%)
心不全	7 (0.68%)	—	—	—	7 (0.54%)
チアノーゼ	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
期外収縮	8 (0.78%)	—	—	—	8 (0.61%)
心筋梗塞	7 (0.68%)	—	—	—	7 (0.54%)
心筋虚血	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
上室性頻脈	4 (0.39%)	—	—	—	4 (0.31%)
頻脈	16 (1.57%)	—	1 (0.92%)	—	17 (1.30%)
心室性不整脈	6 (0.59%)	—	—	—	6 (0.46%)
心室細動	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
心室性頻脈	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
心疾患	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
血管障害					
血圧変動	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
循環不全	1 (0.10%)	—	—	—	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%)	—	—	—	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%)	—	—	—	2 (0.15%)
血管拡張	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
血管痙攣	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
出血	4 (0.39%)	—	—	—	4 (0.31%)
血管障害	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
無呼吸	5 (0.49%)	—	1 (0.92%)	2 (2.06%)	8 (0.61%)
無気肺	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
徐呼吸	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
気管支痙攣	7 (0.68%)	—	—	—	7 (0.54%)
咳嗽	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
呼吸困難	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
喀血	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
高炭酸ガス血症	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
低換気	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
低酸素症	12 (1.17%)	—	12 (11.01%)	9 (9.28%)	33 (2.53%)
胸水	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
気胸	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
肺うっ血	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
肺水腫	4 (0.39%)	—	—	—	4 (0.31%)
呼吸性アシドーシス	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
呼吸抑制	1 (0.10%)	—	46 (42.20%)	39 (40.21%)	86 (6.60%)
呼吸障害	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
呼吸不全	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)

	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		総計
	国内ブリッジング試験 + 海外臨床試験	国内長期投与試験	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)	
報告副作用の種類	副作用の種類別発現症例数(発現症例率)				
胃腸障害					
腹痛	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
下痢	1 (0.10%)	—	—	1 (1.03%)	2 (0.15%)
口内乾燥	33 (3.23%)	—	—	—	33 (2.53%)
おくび	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
嘔気	61 (5.97%)	—	2 (1.83%)	2 (2.06%)	65 (4.99%)
嘔吐	19 (1.86%)	—	1 (0.92%)	1 (1.03%)	21 (1.61%)
舌根沈下	—	—	2 (1.83%)	4 (4.12%)	6 (0.46%)
肝胆道系障害					
肝機能異常	—	1 (1.33%)	—	—	1 (0.08%)
黄疸	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
皮膚および皮下組織障害					
多汗	5 (0.49%)	—	—	—	5 (0.38%)
紅斑性皮疹	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
筋骨格系および結合組織障害					
背部痛	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
筋肉痛	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
腎および尿路障害					
乏尿	8 (0.78%)	—	—	—	8 (0.61%)
尿閉	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
腎機能異常	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
胸痛	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
悪寒	8 (0.78%)	—	—	—	8 (0.61%)
異常感	—	—	1 (0.92%)	—	1 (0.08%)
異常高熱	4 (0.39%)	—	—	—	4 (0.31%)
浮腫	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
疼痛	14 (1.37%)	—	—	—	14 (1.07%)
発熱	14 (1.37%)	—	—	—	14 (1.07%)
口渇	13 (1.27%)	—	1 (0.92%)	1 (1.03%)	15 (1.15%)
臨床検査					
血清 GPT 増加	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
AG 比異常	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
血清 GOT 増加	3 (0.29%)	—	—	—	3 (0.23%)
NPN 増加	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
心電図異常	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
特異的心電図異常	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)
T波逆転	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
γ-GTP 増加	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
アルカリホスファターゼ増加	1 (0.10%)	—	—	—	1 (0.08%)
傷害, 中毒および処置合併症					
投薬過誤	2 (0.20%)	—	—	—	2 (0.15%)

臨床検査値異常発現例数(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(本剤投与期間: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

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

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
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

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、本剤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人工呼吸中及び離脱後の鎮静における
使用成績調査及び特定使用成績調査の副作用発現状況

副作用等の種類	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%
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
好酸球増加症	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	5 (0.4%)	- (-)	5 (0.3%)	- (-)
低蛋白血症	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
精神障害				
不安	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
譫妄	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
神経系障害				
痙攣	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
意識レベルの低下	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
頭痛	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
心臓障害				
不整脈	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
上室性不整脈	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
心房細動	2 (0.2%)	- (-)	2 (0.1%)	- (-)
徐脈	14 (1.2%)	10 (2.4%)	24 (1.5%)	- (-)
心停止	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
上室性頻脈	- (-)	- (-)	- (-)	1 (1.1%)
頻脈	6 (0.5%)	- (-)	6 (0.4%)	- (-)
心室細動	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
血管障害				
血圧変動	- (-)	- (-)	- (-)	1 (1.1%)
高血圧	11 (0.9%)	1 (0.2%)	12 (0.7%)	- (-)
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				
無気肺	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
気胸	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
呼吸抑制	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
胃腸障害				
悪心	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
嘔吐	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
舌根沈下	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)

副作用等の種類	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)	
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%)	- (-)	4 (0.2%)	- (-)
肝障害	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
一般・全身障害および投与部位の状態	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
発熱	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
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	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
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	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
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	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
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%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
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%)	- (-)	1 (0.1%)	3 (3.2%)
血中カリウム減少	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
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%)	- (-)
収縮期血圧低下	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.1%)	- (-)
血中尿素異常	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
血中尿素減少	2 (0.2%)	- (-)	2 (0.1%)	- (-)
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	- (-)	- (-)	- (-)	4 (4.2%)
心拍数減少	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
心拍数増加	1 (0.1%)	2 (0.5%)	3 (0.2%)	- (-)
肝機能検査異常	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
血小板数減少	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
総蛋白減少	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
プロトロンビン量異常	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
プロトロンビン時間異常	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
プロトロンビン時間延長	1 (0.1%)	2 (0.5%)	3 (0.2%)	- (-)
白血球数増加	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
トランスアミナーゼ上昇	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
血中ビリルビン異常	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
血中アルカリホスファターゼ増加	- (-)	- (-)	- (-)	3 (3.2%)
肝酵素上昇	3 (0.2%)	- (-)	3 (0.2%)	- (-)
腎機能検査異常	- (-)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	- (-)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.2%)	- (-)	2 (0.1%)	- (-)
麻酔からの覚醒遅延	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)
処置による高血圧	1 (0.1%)	- (-)	1 (0.1%)	- (-)

(5) 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)

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%			
原疾患名+合併症名(MedDRA J SOC)	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(嚢胞およびポリープを含む)	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

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 DF=1	P=1.000
	有	1	0	0	0.00%			
	生殖系および乳房障害	無	1195	177	246	14.81%	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	8	1	1	12.50%			
	先天性、家族性および遺伝性障害	無	1156	173	240	14.97%	P=0.542 DF=1	P=0.531
	有	47	5	7	10.64%			
	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 DF=1	P=0.649
	有	10	2	2	20.00%			
	臨床検査	無	1197	177	244	14.79%	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	6	1	3	16.67%			
傷害、中毒および処置合併症	無	1134	168	234	14.81%	P=1.000 DF=1	P=1.000	
有	69	10	13	14.49%				
外科および内科処置	無	1190	176	245	14.79%	P=1.000 DF=1	P=1.000	
有	13	2	2	15.38%				
社会環境	無	1201	178	247	14.82%	P=1.000 DF=1	P=1.000	
有	2	0	0	0.00%				
腎機能障害有無	無	1111	161	224	14.99%	P=0.378 DF=1	P=0.287	
有	92	17	23	18.48%				
肝機能障害有無	無	1123	160	217	14.25%	P=0.065 DF=1	P=0.051	
有	80	18	30	22.50%				
既往歴有無	無	747	86	123	11.51%	P=0.000** DF=1	P=0.000**	
	有	394	82	112	20.81%			
	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 DF=1	P=0.479	
	有	364	58	82	15.93%			
	不明	13	2	4	15.38%			
アレルギー歴有無	無	1116	167	230	14.96%	P=0.600 DF=1	P=0.642	
	有	38	4	6	10.53%			
	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 DF=1	P=0.590	
	有	28	5	8	17.86%			
	不明	43	8	12	18.60%			
喫煙歴有無	無	640	89	125	13.91%	P=0.791 DF=1	P=0.776	
	有	374	49	67	13.10%			
	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 DF=1	P=0.254	
	有	277	33	45	11.91%			
	不明	298	51	72	17.11%			
手術有無	無	98	22	32	22.45%	P=0.038* DF=1	P=0.036*	
	有	1105	156	215	14.12%			
手術名(手術有のみ) (MedDRA/J HLTGT)	血管治療手技	無	865	139	191	16.07%	P=0.058 DF=1	P=0.047*
		有	338	39	56	11.54%		
	骨および関節治療手技	無	1185	177	246	14.94%	P=0.437 DF=1	P=0.499
		有	18	1	1	5.56%		
	乳房治療手技	無	1202	178	247	14.81%	P=1.000 DF=1	P=1.000
		有	1	0	0	0.00%		
	心臓治療手技	無	986	156	217	15.82%	P=0.042* DF=1	P=0.034*
		有	217	22	30	10.14%		
	神経系、頭蓋骨および脊椎治療手技	無	1112	166	229	14.93%	P=0.767 DF=1	P=0.760
		有	91	12	18	13.19%		
	内分泌腺治療手技	無	1192	177	246	14.85%	P=0.913 DF=1	P=1.000
		有	11	1	1	9.09%		
	消化管治療手技	無	973	122	166	12.54%	P=0.000** DF=1	P=0.000**
		有	230	56	81	24.35%		
	頭頸部治療手技	無	1094	166	235	15.17%	P=0.305 DF=1	P=0.321
		有	109	12	12	11.01%		
	肝胆道系治療手技	無	1151	167	232	14.51%	P=0.263 DF=1	P=0.227
		有	52	11	15	21.15%		
	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 DF=1	P=0.148
有		1	1	1	100.00%			
血液およびリンパ組織治療手技	無	1186	175	241	14.76%	P=1.000 DF=1	P=0.729	
	有	17	3	6	17.65%			
男性生殖器系治療手技	無	1200	178	247	14.83%	P=1.000 DF=1	P=1.000	
	有	3	0	0	0.00%			

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

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

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

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

※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
本剤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**	P=0.001**
	有	139	34	47	24.46%	DF=1	
初期負荷投与速度	≤1 μg/kg/時	21	3	4	14.29%	P=0.347	—
	1< ≤2 μg/kg/時	6	1	1	16.67%	DF=6	
	2< ≤3 μg/kg/時	10	0	0	0.00%		
	3< ≤4 μg/kg/時	5	1	1	20.00%		
	4< ≤5 μg/kg/時	3	1	1	33.33%		
	5< ≤6 μg/kg/時	93	28	40	30.11%		
	6 μg/kg/時<	1	0	0	0.00%		
	<0.2 μg/kg/時	87	15	15	17.24%	P=0.500	—
維持開始投与速度	0.2 ≤ ≤0.4 μg/kg/時	831	118	172	14.20%	DF=3	
	0.4< ≤0.7 μg/kg/時	269	41	55	15.24%		
	0.7 μg/kg/時<	15	4	5	26.67%		
	<0.2 μg/kg/時	69	13	13	18.84%	P=0.166	—
最大維持投与速度	0.2 ≤ ≤0.4 μg/kg/時	732	100	147	13.66%	DF=3	
	0.4< ≤0.7 μg/kg/時	372	57	73	15.32%		
	0.7 μg/kg/時<	30	8	14	26.67%		
	不明	1	0	0	0.00%		
総投与量	≤200 μg	498	84	112	16.87%	P=0.376	—
	200 μg < ≤400 μg	412	52	72	12.62%	DF=5	
	400 μg < ≤600 μg	189	24	38	12.70%		
	600 μg < ≤800 μg	75	13	20	17.33%		
	800 μg < ≤1000 μg	16	2	2	12.50%		
	1000 μg <	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	—
	6 時間< ≤12 時間	248	33	46	13.31%	DF=3	
	12 時間< ≤18 時間	415	52	71	12.53%		
	18 時間< ≤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)

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)およ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	p=1.000
	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	p=0.643
	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	p=1.000
	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	P=0.378
	有	270	43	65	15.93%		
	不明	9	1	1	11.11%		
感染症および寄生虫症	無	341	50	83	14.66%	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	75	11	17	14.67%		
	不明	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	P=0.615
	有	395	57	96	14.43%		
	不明	21	4	4	19.05%		
血液およびリンパ系障害	無	413	61	100	14.77%	P=0.790 DF=1	P=0.529
	有	3	0	0	0.00%		
	不明	411	60	99	14.60%		
免疫系障害	無	5	1	1	20.00%	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	339	50	80	14.75%		
	不明	77	11	20	14.29%		
内分泌障害	無	410	61	100	14.88%	P=1.000 DF=1	P=0.549
	有	6	0	0	0.00%		
	不明	385	57	95	14.81%		
代謝および栄養障害	無	31	4	5	12.90%	P=0.659 DF=1	P=0.599
	有	415	60	99	14.46%		
	不明	1	1	1	100.00%		
精神障害	無	416	61	100	14.66%	P=0.981 DF=1	P=1.000
	有	0	—	—	—		
	不明	244	36	63	14.75%		
神経系障害	無	172	25	37	14.53%	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	257	41	69	15.95%		
	不明	159	20	31	12.58%		
眼障害	無	341	41	74	12.02%	P=0.422 DF=1	P=0.393
	有	75	20	26	26.67%		
	不明	379	55	85	14.51%		
耳および迷路障害	無	37	6	15	16.22%	P=0.971 DF=1	P=0.807
	有	392	57	96	14.54%		
	不明	24	4	4	16.67%		
心臓障害	無	416	61	100	14.66%	P=1.000 DF=1	P=0.766
	有	0	—	—	—		
	不明	404	59	98	14.60%		
血管障害	無	12	2	2	16.67%	P=1.000 DF=1	P=0.691
	有	373	57	96	15.28%		
	不明	43	4	4	9.30%		
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	無	415	61	100	14.70%	P=0.411 DF=1	P=0.368
	有	1	0	0	0.00%		
	不明	415	60	99	14.46%		
胃腸障害	無	1	1	1	100.00%	P=1.000 DF=1	P=0.147
	有	392	57	96	14.54%		
	不明	24	4	4	16.67%		
肝胆道系障害	無	416	61	100	14.66%	P=0.317 DF=1	P=0.147
	有	0	—	—	—		
	不明	404	59	98	14.60%		
皮膚および皮下組織障害	無	12	2	2	16.67%	P=1.000 DF=1	P=0.691
	有	373	57	96	15.28%		
	不明	43	4	4	9.30%		
筋骨格系および結合組織障害	無	415	61	100	14.70%	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	1	0	0	0.00%		
	不明	415	60	99	14.46%		
腎および尿路障害	無	1	1	1	100.00%	P=0.317 DF=1	P=0.147
	有	383	56	89	14.62%		
	不明	33	5	11	15.15%		
妊娠, 産褥および周産期の状態	無	413	61	100	14.77%	P=1.000 DF=1	P=1.000
	有	3	0	0	0.00%		
	不明	413	60	99	14.53%		
生殖系および乳房障害	無	3	0	0	0.00%	P=0.922 DF=1	P=0.379
	有	385	56	92	14.55%		
	不明	31	5	8	16.13%		
先天性, 家族性および遺伝性障害	無	411	61	100	14.84%	P=1.000 DF=1	P=0.792
	有	5	0	0	0.00%		
	不明	411	61	100	14.84%		
一般・全身障害および投与部位の状態	無	5	0	0	0.00%	P=0.767 DF=1	P=1.000
	有	416	61	100	14.66%		
	不明	0	—	—	—		
臨床検査	無	416	61	100	14.66%	—	—
	有	0	—	—	—		
	不明	0	—	—	—		
傷害, 中毒および処置合併症	無	416	61	100	14.66%	—	—
	有	0	—	—	—		
	不明	0	—	—	—		
外科および内科処置	無	416	61	100	14.66%	—	—
	有	0	—	—	—		
	不明	0	—	—	—		
社会環境	無	416	61	100	14.66%	—	—
	有	0	—	—	—		
	不明	0	—	—	—		

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

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 (McDRRAJ/HJGT) (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%			
治療の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

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%		
	滋養強壮薬	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
本剤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	$\leq 1 \mu\text{g/kg/時}$	9	2	2	22.22%	P=0.293 DF=5	—
	$1 < \leq 2 \mu\text{g/kg/時}$	7	1	2	14.29%		
	$2 < \leq 3 \mu\text{g/kg/時}$	3	2	5	66.67%		
	$3 < \leq 4 \mu\text{g/kg/時}$	1	0	0	0.00%		
	$4 < \leq 5 \mu\text{g/kg/時}$	1	1	2	100.00%		
	$5 < \leq 6 \mu\text{g/kg/時}$	9	4	4	44.44%		
	$6 \mu\text{g/kg/時} <$	0	—	—	—		
維持開始投与速度	$< 0.2 \mu\text{g/kg/時}$	18	3	5	16.67%	P=0.636 DF=3	—
	$0.2 \leq \leq 0.4 \mu\text{g/kg/時}$	303	46	75	15.18%		
	$0.4 < \leq 0.7 \mu\text{g/kg/時}$	86	12	20	13.95%		
	$0.7 \mu\text{g/kg/時} <$	9	0	0	0.00%		
最大維持投与速度	$< 0.2 \mu\text{g/kg/時}$	7	1	1	14.29%	P=0.287 DF=3	—
	$0.2 \leq \leq 0.4 \mu\text{g/kg/時}$	232	39	65	16.81%		
	$0.4 < \leq 0.7 \mu\text{g/kg/時}$	138	19	31	13.77%		
	$0.7 \mu\text{g/kg/時} <$	39	2	3	5.13%		
総投与量	$\leq 200 \mu\text{g}$	30	6	12	20.00%	P=0.548 DF=5	—
	$200 < \leq 400 \mu\text{g}$	53	7	10	13.21%		
	$400 < \leq 600 \mu\text{g}$	69	14	21	20.29%		
	$600 < \leq 800 \mu\text{g}$	76	12	24	15.79%		
	$800 < \leq 1000 \mu\text{g}$	39	6	8	15.38%		
	$1000 \mu\text{g} <$	144	16	25	11.11%		
不明	5	0	0	0.00%			
総投与時間	$24 < \leq 48$ 時間	255	43	72	16.86%	P=0.328 DF=4	—
	$48 < \leq 72$ 時間	61	6	14	9.84%		
	$72 < \leq 96$ 時間	32	2	3	6.25%		
	$96 < \leq 120$ 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)

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	19.40	p=1.000 DF=1	p=1.000
	女	28	5	6	17.86		
妊娠の有無(女性のみ)	無	27	5	6	18.52	-	-
	有	0	-	-	-		
	不明	1	0	0	0.00		
年齢(小児)	<15歳	1	0	0	0.00	p=1.000 DF=1	p=1.000
	15歳≤	94	18	34	19.15		
	不明	0	-	-	-		
年齢(高齢者)	<65歳	43	7	10	16.28	p=0.733 DF=1	p=0.607
	65歳≤	52	11	24	21.15		
	不明	0	-	-	-		
合併症有無	無	11	4	8	36.36	p=0.301 DF=1	p=0.179
	有	81	14	26	17.28		
	不明	3	0	0	0.00		
感染症および寄生虫症	無	74	11	19	14.86	p=0.112 DF=1	p=0.110
	有	21	7	15	33.33		
	不明	0	-	-	-		
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	15.63	p=0.364 DF=1	p=0.270
	有	31	8	12	25.81		
血液およびリンパ系障害	無	89	17	33	19.10	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	6	1	1	16.67		
免疫系障害	無	94	18	34	19.15	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	1	0	0	0.00		
内分泌障害	無	94	18	34	19.15	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	1	0	0	0.00		
代謝および栄養障害	無	72	13	22	18.06	p=0.931 DF=1	p=0.762
	有	23	5	12	21.74		
精神障害	無	90	17	33	18.89	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	5	1	1	20.00		
神経系障害	無	88	17	32	19.32	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	7	1	2	14.29		
眼障害	無	95	18	34	18.95	-	-
	有	0	-	-	-		
耳および迷路障害	無	95	18	34	18.95	-	-
	有	0	-	-	-		
心臓障害	無	55	14	23	25.45	p=0.103 DF=1	p=0.068
	有	40	4	11	10.00		
血管障害	無	57	10	20	17.54	p=0.873 DF=1	p=0.790
	有	38	8	14	21.05		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無	86	18	34	20.93	p=0.281 DF=1	p=0.200
	有	9	0	0	0.00		
胃腸障害	無	83	14	29	16.87	p=0.334 DF=1	p=0.232
	有	12	4	5	33.33		
肝胆道系障害	無	60	14	27	23.33	p=0.247 DF=1	p=0.184
	有	35	4	7	11.43		
皮膚および皮下組織障害	無	94	18	34	19.15	p=1.000 DF=1	p=1.000
	有	1	0	0	0.00		
筋骨格系および結合組織障害	無	95	18	34	19.15	-	-
	有	0	-	-	-		
腎および尿路障害	無	89	16	32	17.98	p=0.696 DF=1	p=0.318
	有	6	2	2	33.33		
妊娠、産褥および周産期の状態	無	95	18	34	18.95	-	-
	有	0	-	-	-		
生殖系および乳房障害	無	94	17	33	18.09	p=0.426 DF=1	p=0.189
	有	1	1	1	100.00		
先天性、家族性および遺伝性障害	無	92	18	34	19.57	p=0.918 DF=1	p=1.000
	有	3	0	0	0.00		
一般・全身障害および投与部位の状態	無	95	18	34	18.95	-	-
	有	0	-	-	-		

※検定結果…*:p<0.05, **:p<0.01

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

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)の本剤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	$\leq 1 \mu\text{g/kg/時}$	2	0	0	0.00	—	—
	$1 < \leq 2 \mu\text{g/kg/時}$	0	—	—	—		
	$2 < \leq 3 \mu\text{g/kg/時}$	1	0	0	0.00		
	$3 < \leq 4 \mu\text{g/kg/時}$	0	—	—	—		
	$4 < \leq 5 \mu\text{g/kg/時}$	0	—	—	—		
	$5 < \leq 6 \mu\text{g/kg/時}$	0	—	—	—		
維持開始投与速度	$< 0.2 \mu\text{g/kg/時}$	7	2	3	28.57	P=0.120 DF=3	—
	$0.2 \leq \leq 0.4 \mu\text{g/kg/時}$	61	9	21	14.75		
	$0.4 < \leq 0.7 \mu\text{g/kg/時}$	20	7	10	35.00		
	$0.7 \mu\text{g/kg/時} <$	6	0	0	0.00		
最大維持投与速度	$< 0.2 \mu\text{g/kg/時}$	5	2	3	40.00	P=0.069 DF=3	—
	$0.2 \leq \leq 0.4 \mu\text{g/kg/時}$	54	8	16	14.81		
	$0.4 < \leq 0.7 \mu\text{g/kg/時}$	25	8	15	32.00		
	$0.7 \mu\text{g/kg/時} <$	10	0	0	0.00		
総投与量	$\leq 200 \mu\text{g}$	28	8	9	28.57	p=0.485 DF=5	—
	$200 < \leq 400 \mu\text{g}$	29	3	11	10.34		
	$400 < \leq 600 \mu\text{g}$	17	4	10	23.53		
	$600 < \leq 800 \mu\text{g}$	7	1	2	14.29		
	$800 < \leq 1\,000 \mu\text{g}$	4	0	0	0.00		
	$1\,000 \mu\text{g} <$	8	2	2	25.00		
総投与時間	不明	2	0	0	0.00	p=0.916 DF=4	—
	≤ 6 時間	14	3	3	21.43		
	$6 < \leq 12$ 時間	20	4	8	20.00		
	$12 < \leq 18$ 時間	20	5	10	25.00		
	$18 < \leq 24$ 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では生理機能の低下により、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。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。

(解説)

評価資料とした試験成績(海外で行われた高齢者を対象とした第Ⅰ相臨床試験)、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。[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。]
- (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。]

(解説)

- (1) 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たため設定した。
- (2) ラットで乳汁中への移行性が認められ、ヒトにおいても乳汁中へ移行する可能性があり、乳児への影響を考慮して設定した。

11. 小児等への投与

18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験が少ない)。

(解説)

使用成績調査(初回承認時および24時間超投与症例)において、小児での使用経験が認められた(安全性解析対象1,619例中67例)ため、記載した。

12. 臨床検査値結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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。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。

「Ⅷ-6 重要な基本的注意(2)」の項を参照のこと。

(解説)

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相臨床試験の成績に基づいて記載した。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、大量過量投与された患者に低血圧を伴う徐脈、心停止が発現したことを記載した。

14. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤の取り扱いには、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 2) バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 希釈後は 48 時間以内に使用すること。

(2) 投与時

- 1) 本剤は静脈内投与のみとすること。
- 2) 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。
- 3) 配合変化

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¹⁸⁾。

アムホテリシン B, ジアゼパム

本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。

リンゲル液, 5%ブドウ糖液, 生理食塩液, 20%マンニトール, チオペンタールナトリウム, ベクロニウム臭化物, スキサメニウム塩化物水和物, フェニレフリン塩酸塩, アトロピン硫酸塩水和物, ミダゾラム, モルヒネ硫酸塩水和物, フェンタニルクエン酸塩, ドパミン, ノルアドレナリン, ドブタミン

(解説)

(1) 調製時

- 1) 静脈内注射剤であることから設定した。
- 2) バイアル製剤であることから設定した。
- 3) 安全性のため、一定の希釈濃度にして使用することから設定した。
- 4) 本剤のバイアルは 1 回使用用であることから設定した。
- 5) 安定性試験成績より、4 μ g/mL に希釈後は、シリンジ内で 48 時間は安定であることが確認されていることから設定した。

(2) 投与時

- 1) 静脈内投与以外の投与方法は確立されていないことから設定した。
- 2) 本剤投与は投与速度の調節を必要とすることから設定した。
- 3) 他剤との配合変化を検討した安定性試験成績に基づいて記載した。(「IV-7 他剤との配合変化(物理化学的変化)」の項参照)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

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10 μ g/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、25 μ L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、1～30 μ g/kgで用量依存的な散瞳作用が認められた。

(3) 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⁴¹⁾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

サルの呼吸・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 \times 10⁻⁸g/mL～2 \times 10⁻⁶g/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。

(4) その他の薬理試験

資料なし

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 (mg/kg)	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	一過性の軽度な自発運動の減少, 眼瞼下垂
				0.06	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	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	影響を及ぼさなかった
				0.06	自発運動量低下
				0.6	
	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	睡眠時間延長
				0.06	睡眠潜時の短縮, 睡眠時間延長
				0.6	
	鎮痛作用 (酢酸 writhing)	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006	Writhing 回数の軽度な減少
				0.06	Writhing の消失
				0.6	
抗痙攣作用	最大電撃痙攣	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006	作用は認められなかった
				0.06	
				0.6	
	ペンテトラゾール痙攣	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006	作用は認められなかった
				0.06	
				0.6	
痙攣誘発作用	マウス (♂6例/群)	静脈内	0.006	作用は認められなかった	
			0.06		
			0.6		
体温	ラット (♂6例/群)	静脈内	0.006	影響を及ぼさなかった 体温低下が認められた	
			0.06		
			0.6		
呼吸・循環系	呼吸 (麻醉下)	サル (♀3例)	静脈内	0.0003	呼吸数に影響せず
				0.003	
				0.03	
	循環動態 (麻醉下)	サル (♀3例)	静脈内	0.0003	血圧低下
0.003				血圧, 心拍数, 血流量低下	
0.03				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	炭末輸送率の軽度な低下
				0.06	炭末輸送率の低下
				0.6	
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	尿量増加, Na ⁺ 総排泄量増加
				0.06	尿量増加, Na ⁺ , Cl ⁻ 総排泄量増加
				0.6	尿量増加, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ 総排泄量増加

試験項目	動物種 (例数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	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つ た。	

2. 毒性試験⁵⁸⁾

(1) 単回投与毒性試験

本剤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。本剤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	投与経路期間	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

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	動物種等	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

(3) 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、18µg/kg/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54µg/kg/日、発生毒性学的無毒性量は6µg/kg/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、200µg/kg/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20µg/kg/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96µg/kg/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、本剤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96µg/kg/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)

8µg/kg/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2µg/kg/日と考えられた。

試験項目	動物種等	投与経路期間	投与量 (µg/kg/日)	試験結果 (µg/kg/日)
生殖毒性	Seg I	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	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
		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	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

(4) 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、本剤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、本剤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	動物種等	投与経路(期間)	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 µg/kg/回	身体依存性あり
	精神依存性	サル	皮下 (単回)	8, 16 µg/kg	モルヒネ交差依存性あり
		サル	静脈内 (自己投与)	0.0625, 0.25, 1 µg/kg/回	強化効果あり

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	動物種等	投与経路(期間)	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 遺伝毒性

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 試験では本剤 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 局所刺激性

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, 本剤には軽度の局所刺激性を有することが示唆された。一方, 本剤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。

⑤ 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 400 μ g/kg/日であった。

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 「ホスピーラ」 劇薬, 習慣性医薬品 (注意—習慣性あり), 処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

有効成分: デクスメデトミジン塩酸塩 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3 年 (最終使用年月をラベル, ケースに表示)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

該当しない

くすりのしおり: 無し

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

2mL (200 μ g) \times 5 バイアル

7. 容器の材質

	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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : デクスメデトミジン (プレセデックス® 静注液 200 μ g 「マルイシ」, 丸石製薬)

同 効 薬 : プロポフォール (1% ディプリバン® 注, アストラゼネカ)

: ミダゾラム (ドルミカム® 注射液 10mg, アステラス製薬)

9. 国際誕生年月日

1999 年 12 月 17 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日: 2004 年 1 月 29 日

承認番号: 21600AMY00007000

製造販売一部承認変更新年月日: 2013 年 6 月 14 日 (効能・効果の追加による)

11. 薬価基準記載年月日

2006 年 3 月 1 日

12. 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

- ① 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)
- ② 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静(2013年6月14日)

(2) 用法及び用量変更追加等

用法及び用量の変更

- ① 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 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 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, 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.
- ② 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静(2013年6月14日)
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, 用法又は用量を追加した.
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.

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

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) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

該当しない

14. 再審査期間

(1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

8年:2004年1月29日~2012年1月28日(再審査終了)

(2) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

4年:2013年6月14日~2017年6月13日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない.

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
プレセデックス®静注液 200 μg 「ホスピーラ」	117113601	1129400A1046	620003264

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 佐倉伸一ほか: Anesthesia 21Century. 3(1-9), 490-496, 2001 [DEX-0746]
- 2) Kamibayashi, T., et al.: Anesthesiology. 93,1345-1349,2000 [DEX-1464]
- 3) Bloor, B. C., et al.: Anaesthetic Pharmacology Review. 1(3), 221-232,1993 [DEX-1169]
- 4) Nelson, L.E., et al.: Anesthesiology. 98(2), 428-436, 2003 [DEX-0652]
- 5) Huupponen, E., et al.: Acta Anaesthesiol Scand. :52, 289-294, 2008 [DEX-0259]
- 6) Hall, J.E., et al.: Anesth. Analg. 90(3), 699-705, 2000 [DEX-0224]
- 7) Aitkenhead A.R.: Br. J. Anaesth. 63, 196-206, 1989 [DEX-1117]
- 8) 吉矢生人ほか: Anesthesia 21Century. 2(2-6), 333-337, 2000 [DEX-0495]
- 9) Katsanoulas, C.: International Congress and Symposium Series 221, 83-88, 1998 [DEX-1478]
- 10) Mants, J., et al.: International Congress and Symposium Series 221, 23-29, 1998 [DEX-1584]
- 11) 公文啓二ほか: 人工呼吸. 21(1), 29-37, 2000 [DEX-2399]
- 12) Venn, R.M., et al.: Crit Care. 4, 302-308, 2000 [DEX-0221]
- 13) Hsu, Y.W., et al.: Anesthesiology. 101, 1066-1076, 2004 [DEX-0225]
- 14) Ebert, T.J., et al.: Anesthesiology. 93, 382-394, 2000 [DEX-0017]
- 15) Nishida, T., et al.: Care Med. 28, 969-975, 2002 [DEX-1668]
- 16) 社内資料: 海外在住の日本人を対象とした第 I 相試験成績(持続投与試験) [DEX-9253]
- 17) Jakob, S. M., et al.: JAMA. 307(11), 1151-1160, 2012 [DEX-0904]
- 18) Trissel, L.A., et al.: Int.J.Pharm.Comp. 6(3), 230-233, 2002 [DEX-0693]
- 19) 社内資料: 臨床試験: 国内第 II/III 相ブリッジング試験と海外第 III 相試験の比較 [DEX-9254]
- 20) Martin, E., et al.: J.Intensive Care Med. 18(1), 29-41, 2003 [DEX-0202]
- 21) 社内資料: 国内第 II/III 相ブリッジング試験成績 [DEX-9255]
- 22) Herr, D.L., et al.: J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.17(5), 576-584, 2003 [DEX-0210]
- 23) 社内資料: 臨床試験: 国内第 III 相長期投与試験成績(DEX-402) [DEX-9256]
- 24) Ozaki M. J., et al.: J Anesth. 28(1), 38-50, 2014 [DEX-2452]
- 25) 社内資料: 臨床試験: 局所麻酔下における非挿管手術及び処置時の鎮静(DEX-301) [DEX-9257]
- 26) 社内資料: 臨床試験: 硬膜外麻酔又は脊髄くも膜下麻酔下における非挿管手術及び処置時の鎮静(DEX-303) [DEX-9258]
- 27) 社内資料: 第 I 相忍容性試験 [DEX-9259]
- 28) 社内資料: 海外第 I 相試験成績 [DEX-9260]
- 29) 社内資料: 海外第 II 相試験成績 [DEX-9261]
- 30) 社内資料: 臨床試験: 海外高齢者での試験成績 [DEX-9262]
- 31) 社内資料: 臨床試験: 海外肝機能障害患者での試験成績 [DEX-9263]
- 32) 社内資料: 臨床試験: 海外腎機能障害患者での試験成績 [DEX-9264]
- 33) De Wolf A. M., et al.: Anesth Analg. 93, 1205-1209, 2001 [DEX-0021]
- 34) 社内資料: 臨床試験: 国内製造販売後臨床試験成績(DEX-401) [DEX-9265]
- 35) 社内資料: 薬理: α 受容体結合試験(ヒト α 受容体) [DEX-9266]
- 36) 社内資料: 薬理: α 受容体結合試験(ラット α 受容体) [DEX-9267]
- 37) Khan, Z.P., et al.: Anaesthesia. 54(2), 146-165, 1999 [DEX-1485]
- 38) 社内資料: 薬理: 細胞応答 [DEX-9268]
- 39) Hunter, J.C., et al.: Br.J.Pharmacol. 122, 1339-1344, 1997 [DEX-0672]
- 40) 社内資料: 薬理: ノルエピネフリンの遊離抑制作用 [DEX-9269]
- 41) 社内資料: 薬理: 鎮静作用機序(ラット青班核) [DEX-9270]
- 42) 社内資料: 薬理: ラット鎮静作用(自発運動量の低下) [DEX-9271]
- 43) 社内資料: 薬理: ラット催眠作用(正向反射の消失)腹腔内投与試験 [DEX-9272]
- 44) Sabbe, M.B., et al.: Anesthesiology 80(5), 1057-1072, 1994 [DEX-0695]
- 45) Bol, C.J.J.G., et al.: J.Pharmacol.Exp.Ther. 283(3), 1051-1058, 1997 [DEX-0696]
- 46) 社内資料: 薬理: マウス鎮痛作用(熱板法), マウス鎮痛作用(Tail-flick 試験) [DEX-9273]
- 47) 社内資料: 薬物動態: 海外在住の日本人を対象とした第 I 相試験(持続投与試験) [DEX-9274]
- 48) 社内資料: 臨床試験: 日本人健常成人男子での血漿中濃度(単回投与) [DEX-9275]
- 49) 社内資料: 薬物動態: 蛋白結合率 [DEX-9276]
- 50) 社内資料: 薬物動態: 臓器・組織内濃度 [DEX-9277]
- 51) 社内資料: 薬物動態: 胎盤通過性 [DEX-9278]

- 52) 社内資料:薬物動態:代謝部位及び代謝経路 [DEX-9279]
- 53) 社内資料:薬物動態:チトクローム P450 に対する影響 [DEX-9280]
- 54) 社内資料:薬理作用:主要代謝物の薬理作用 [DEX-9281]
- 55) 社内資料:薬物動態:尿中及び糞中排泄物 [DEX-9282]
- 56) 社内資料:一般薬理試験成績 [DEX-9283]
- 57) Fragen, R.J., et al.:J.Clin.Anesth. 11, 466-470, 1999 [DEX-0692]
- 58) 社内資料:毒性試験成績 [DEX-9284]

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

本剤は、2014年3月現在、世界70カ国で集中治療における鎮静の承認を取得しており、このうち、26カ国において手術及び処置時の鎮静の承認を取得している。主な承認取得国を下表に示す。

国名	販売名	効能・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	1999年12月17日 2008年10月17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塩酸塩の承認取得状況】

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)、プエルトリコ(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(2008年6月)、レバノン(2009年5月)、韓国(2010年6月)、EU加盟27カ国(2011年9月)、ペルー(2011年12月)、ナミビア(2012年3月)、モロッコ(2012年12月)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報(FDA, オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」

- (1) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。[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。]
- (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。[動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。]

	分類
FDA: Pregnancy Category	C
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2006年6月)

参考:分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

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.

XIII. 備 考

その他関連資料

該当資料なし

文献請求先

ホスピラー・ジャパン株式会社 カスタマーサービス部 カスタマーケア担当

〒540-6026

大阪府中央区城見1丁目2-27

TEL 0120-999-256 FAX 06-4560-2011

