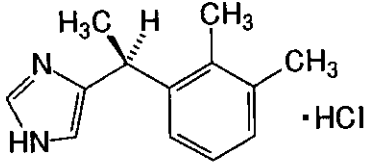


様式2

(新聞発表用)

[製剤: 輸入]

1	販売名	プレセデックス静注液 200 μg「アボット」 プレセデックス静注液 200 μg「マルイシ」
2	一般名	塩酸デクスメドミジン
	本質・構造式	 <p>C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·HCl          英名: (+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl) ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride          和名: (+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル]-1H-イミダゾール 一塩酸塩</p>
3	申請者名	アボット ジャパン株式会社 丸石製薬株式会社
4	成分・含量	1バイアル中デクスメドミジンとして 200 μg 含有
5	用法・用量	通常, 成人には, デクスメドミジンを 6 μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与), 続いて患者の状態に合わせて, 至適鎮静レベルが得られる様, 維持量として 0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与). なお, 本剤の投与は 24 時間を超えないこと.
6	効能・効果	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
7	備考	取扱い区分: 新有効成分含有医薬品 ・添付文書(案)は、別紙(1)として添付 本剤は中枢性 α <sub>2</sub> アドレナリン受容体作動性の鎮静薬である。 <承認条件> 本剤の本邦における臨床的位置付けを明確化するための市販後臨床試験を実施すること。

- (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。(「高齢者への投与」、「臨床成績」)]
- (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、患者の鎮静深度および循環動態を観察すること。]
- (8) 薬物依存または薬物過敏症の既往歴のある患者

## 2. 重要な基本的注意

- (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しておくこと。
- (2) 本剤は  $\alpha_2$  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、他の臨床徴候および症状がない場合、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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」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。(「重大な副作用」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および対応を怠らないこと。
- (7) 人工呼吸器からの離脱の過程では患者の呼吸状態を十分に観察すること。
- (8) 全血また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。
- (9) 24 時間を超える長期投与時の安全性および有効性は確立していないため、本剤の投与は 24 時間を超えないこと。
- (10) 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、激越および頭痛があらわれ、同時にまたはこれに続いて血圧の急激な上昇およ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。

## 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 (ミダゾラム、ジアゼパム等) 全身麻酔剤 (プロポフォール、セボフルラン <sup>®</sup> 等) 局所麻酔剤 (塩酸リドカイン等) 中枢神経系抑制剤 (塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、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、呼吸数低下などの症状があらわれるおそれがあるため、併用する場合には投与速度を減速するなど慎重に投与すること。 抜管後に他の鎮静薬、鎮痛薬などと併用する場合は、鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるため、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量するなど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。

## 4. 副作用

承認時:

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

### (1) 重大な副作用

次の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど症状に応じて適切な処置を行うこと。

- 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、本剤の減速または中止、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、本剤の減速または中止、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、本剤の減速または中止、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<sup>※</sup>): 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): 低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難があらわれることがあるので、このような場合には、気道を確保し、換気を行う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。

### (2) 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
精神神経系	激越、傾眠、頭痛、不全麻痺	不安、錯乱、幻覚、めまい	譫妄、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、呼吸抑制、呼吸障害
感覚器		視覚異常	複視、光視症
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
肝臓		AG 比異常、血清 AST (GOT) 上昇、血清 ALT (GPT) 上昇	$\gamma$ -GTP 上昇、黄疸
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	アンドーシス、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、低カルウム血症
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

### 5. 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。

### 6. 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および骨化遅延が認められている。]
- (2) 母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。]

### 7. 小児等への投与

18 歳未満の患者に対する安全性および有効性は確立していない(使用経験がない)。

8. 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ブロックおよび第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、またはドパミン、エピネフ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。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 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こと。
- 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24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。<sup>2)</sup>

アムホテリシンB, ジアゼパム

本剤は以下の輸液製剤および薬剤との配合変化は示されていない。

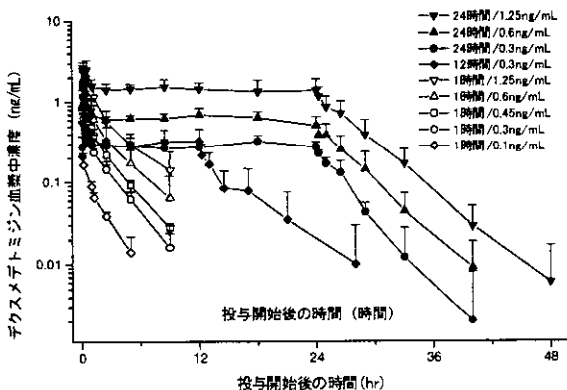
リンゲル液, 5%デキストロス水溶液, 生理食塩液, 20%マンニトール, チオペンタールナトリウム, 臭化ペクロニウム, 臭化パンクロニウム, 塩化スキサトニウム, 塩酸フェニレフリン, 硫酸アトロピン, ミダゾラム, 硫酸モルヒネ, クエン酸フェンタニル, ドパミン, ノルアドレナリン, ドブタミン

【薬物動態】

1. 血中濃度<sup>3), 4)</sup>

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

薬物動態学的パラメータ	平均値±S.D.
$t_{1/2}$ (hr)	2.39±0.71
CL (L/hr)	35.47±11.95
$V_{ss}$ (L/kg)	1.54±0.983



2. 代謝および排泄<sup>5)</sup>

健康成人男子に [<sup>3</sup>H] 塩酸デクスメドミジン 2.0 μg/kg を単回静脈内投与すると、2種のN-グルクロン酸抱合体として主に代謝され、血漿中総放射能の約41%を占めた。代謝物は主に尿中に排泄され、投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄された。72時間後までに、投与放射能の93.8%が尿中に、2.2%が糞中に排泄され、排泄は速やかであ

った。尿中に未変化体のデクスメドミジンは検出されなかった。なお、デクスメドミジンは、主に肝血流量依存性の薬剤である。

3. 分布

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。

4. 肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者および軽度、中等度および重度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類<sup>6)</sup>によるGrade A, B, Cに対応)に0.6 μg/kgを10分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に関連して有意に延長し、遊離体クリアランス(CL<sub>f</sub>)は重症度に関連して低下し、それぞれ健康被験者の約59%, 51%, 32%であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

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

平均値±S.D.

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

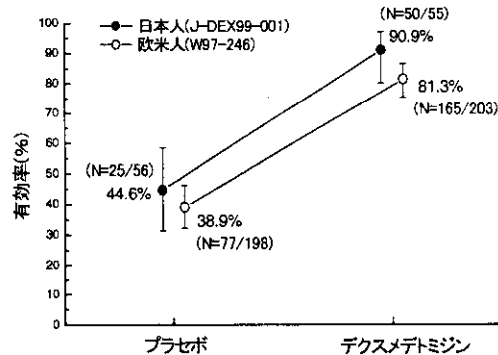
5. 腎機能障害患者における薬物動態

重度腎機能障害患者(CrCL:<30mL/min)におけるデクスメドミジンの薬物動態( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC,  $t_{1/2}$ , CL,  $V_{ss}$ )に、健康被験者との顕著な差は認められなかった。しかし、腎機能障害患者におけるデクスメドミジン代謝物の薬物動態は検討されていない。代謝物は主に尿中排泄されることから、腎機能障害患者への長時間投与により代謝物が蓄積される可能性がある。

【臨床成績】<sup>7), 8)</sup>

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

術後集中治療室に収容された患者(日本人111例)を対象にしたプラセボ対照二重盲験ブリッジング試験において、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%(50/55)、プラセボ群では44.6%(25/56)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。また、挿管中のモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合については、本剤投与群では87.3%(48/55)、プラセボ群では75.0%(42/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p=0.032)。



有効率(%) : 治療用量のプロポフォール追加投与が不要例の割合

200 年 月作成 (新様式第1版)

(案)

貯 法: 室温保存

使用期限: 3 年 (ラベル等に表示の使用期限を参照すること)

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999 年 12 月

**α<sub>2</sub> 作動性鎮静剤**劇薬、指定医薬品、要指示医薬品<sup>※</sup>**プレセデックス<sup>®</sup> 静注液 200 μg 「マルイシ」**

&lt;塩酸デクスメドミジン&gt;

**PRECEDEX<sup>®</sup>**

◎登録商標

(オリオン・コーポレーション所有)

注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること

**【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もあることから、本剤は、患者の循環動態、呼吸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、集中治療における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与など、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

**【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

**【組成・性状】**

販売名	プレセデックス静注液200 μg 「マルイシ」
有効成分	塩酸デクスメドミジン
含量 (1バイアル2ml中)	200 μg (デクスメドミジンとして)
添加物	塩化ナトリウム 18mg
性状	無色澄明の液
剤形	注射剤 (バイアル)
pH	4.5~7.0
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)

**【効能・効果】**

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

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

人工呼吸管理下での患者の状態が安定しており、本剤投与から24時間以内に抜管可能な患者を対象に投与すること。

**【用法・用量】**

通常、成人には、デクスメドミジンを6 μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。なお、本剤の投与は24時間を超えないこと。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- (1) 本剤は手術室あるいは移送を伴う状況で投与を開始するべきではなく、手術後、集中治療室等に移送が完了した後、患者の循環動態、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。

- (3) 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。]
- (4) 鎮静の維持開始速度は0.4 μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。
- (5) 本剤は挿管中、抜管中及び抜管後を通じて投与可能であり、必ずしも抜管前に本剤の投与を中止する必要はないが、投与時間は24時間を超えないこと。

**【使用上の注意】****1. 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。(「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。(「薬物動態」、「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。(「薬物動態」、「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。(「高齢者への投与」、「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

## 2. 重要な基本的注意

- (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) 本剤は $\alpha_2$ 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。(「用法・用量に関連する使用上の注意」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。(「重大な副作用」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) 人工呼吸器からの離脱の過程では患者の呼吸状態を十分に観察すること。
- (8) 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。
- (9) 24時間を超える長期投与時の安全性及び有効性は確立していないため、本剤の投与は24時間を超えないこと。
- (10) 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。

## 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 (ミダゾラム、ジアゼパム等) 全身麻酔剤 (プロポフォール、セボフルラン <sup>注</sup> ) 局所麻酔剤 (塩酸ロカイン等) 中枢神経系抑制剤 (塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、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、呼吸数低下などの症状があらわれるおそれがあるため、併用する場合には投与速度を減速するなど慎重に投与すること。 抜管後に他の鎮静薬、鎮痛薬などと併用する場合は、鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるため、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量するなど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。

## 4. 副作用

承認時:

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

### (1) 重大な副作用

次の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど症状に応じて適切な処置を行うこと。

- 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<sup>注</sup>) : 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) : 低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難があらわれることがあるので、このような場合には、気道を確保し、換気を行う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。

### (2) 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
精神神経系	激越、傾眠	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺	譫妄、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、覚醒脱失、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、咯血、肺炎、肺うっ血、呼吸抑制、呼吸障害
感覚器		視覚異常	複視、光視症
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
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	$\gamma$ -GTP上昇、黄疸
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

## 5. 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。

## 6. 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。]

## 7. 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(使用経験がない)。

## 8. 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1度AVブロック及び第2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、エピネフ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。

## 9. 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24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<sup>2)</sup>。

アムホテリシンB、ジアゼパム

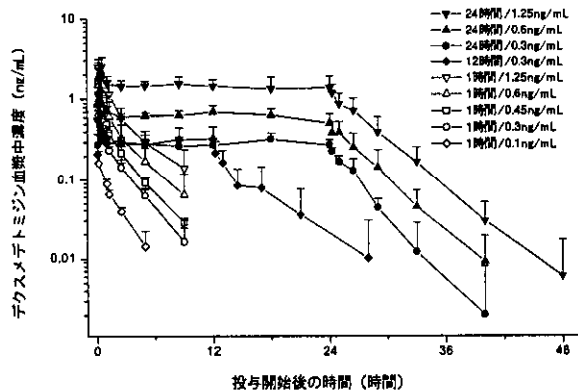
本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。リンゲル液、5%デキストロース水溶液、生理食塩液、20%マンニトール、チオペンタールナトリウム、臭化ベクロニウム、臭化パンクロニウム、塩化スキサメトニウム、塩酸フェニレフリン、硫酸アトロピン、ミダゾラム、硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度<sup>3), 4)</sup>

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

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



### 2. 代謝及び排泄<sup>5)</sup>

健康成人男子に<sup>3</sup>H]塩酸デクスメドミジン2.0 $\mu$ g/kgを単回静脈内投与すると、2種のN-グルクロン酸抱合体として主に代謝され、血漿中総放射能の約41%を占めた。代謝物は主に尿中に排泄され、投与開始24時間後までに投与放射能の約85%が尿中に排泄された。72時間後までに、投与放射能の93.8%が尿中に、2.2%が糞中に排泄され、排泄は速やかであった。尿中に未変化体のデクスメドミジンは検出されなかった。なお、デクスメドミジンは、主に肝血流量依存性の薬剤である。

## 3. 分布

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。

## 4. 肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者及び軽度、中等度及び重度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類<sup>6)</sup>によるGrade A、B、Cに対応)に0.6 $\mu$ g/kgを10分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に相関して有意に延長し、遊離体クリアランス( $CL_f$ )は重症度に相関して低下し、それぞれ健康被験者の約59%、51%、32%であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

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

平均値 $\pm$ S.D.

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

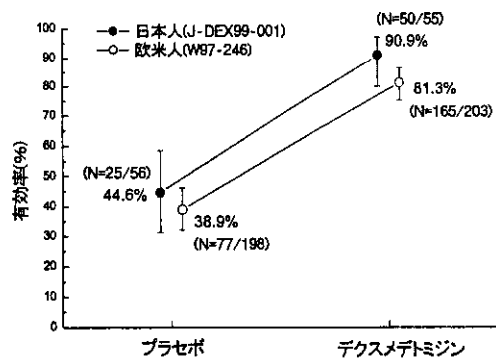
## 5. 腎機能障害患者における薬物動態

重度腎機能障害患者(CrCL: $<$ 30mL/min)におけるデクスメドミジンの薬物動態( $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$ 、CL、 $V_{ss}$ )に、健康被験者との顕著な差は認められなかった。しかし、腎機能障害患者におけるデクスメドミジン代謝物の薬物動態は検討されていない。代謝物は主に尿中排泄されることから、腎機能障害患者への長時間投与により代謝物が蓄積される可能性がある。

## 【臨床成績】<sup>7), 8)</sup>

第1相試験において、本剤の鎮静作用(Ramsay鎮静スコア及びVAS鎮静スコア)及び薬物動態は、日本人と欧米人で同様であることが確認された。

術後集中治療室に収容された患者(日本人111例)を対象にしたプラセボ対照二重盲検ブリッジング試験において、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%(50/55)、プラセボ群では44.6%(25/56)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。また、挿管中のモルヒネ追加投与を必要としなかった症例の割合については、本剤投与群では87.3%(48/55)、プラセボ群では75.0%(42/56)となり、本剤投与群で有意に高かった( $p=$ 0.032)。



有効率(%): 治療用量のプロポフォール追加投与が不要例の割合

挿管中の追加投与		国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001)		検定
プロポフォール	デクスメトミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)		
0mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)	<0.0005 <sup>a)</sup>	
>0mg~50mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)		
>50mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)		
モルヒネ			0.032 <sup>b)</sup>	
なし	48 (87.3%)	42 (75.0%)		
あり	7 (12.7%)	14 (25.0%)		
挿管中の追加投与		海外 Phase III 試験 (W97-246)		検定
プロポフォール	デクスメトミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)		
0mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)	<0.0001 <sup>a)</sup>	
>0mg~50mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)		
>50mg	38 (18.7%)	121 (61.1%)		
モルヒネ			<0.0001 <sup>b)</sup>	
なし	93 (45.8%)	48 (24.2%)		
あり	110 (54.2%)	150 (75.8%)		

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

高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、相互作用試験成績  
高齢者 (>65歳) 及び非高齢者 (18~65歳) を対象に第 I 相試験を海外で実施した。その結果、高齢者と非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用 (鎮静作用等) にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められなかった。  
肝機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、肝機能障害の程度が重度になるに従い、本剤の消失が遅延し、鎮静深度が深くなり、鎮静状態の持続が認められた。有害事象の発現例数は、健康被験者 (20例中8例) に比べ肝機能障害患者 (20例中16例) で多かった。  
腎機能障害患者及び健康被験者を対象に試験を海外で実施した。その結果、重度腎機能障害患者と健康被験者の間で、薬物動態パラメータの差は認められなかった。しかし、重度腎機能障害患者では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。  
海外の健康成人を対象に、鎮静剤 (ミダゾラム、プロポフォール)、鎮痛剤 (アルフェンタニル)、吸入麻酔剤 (イソフルラン) との相互作用を検討したところ、薬物動態学的な相互作用は認められなかったが、鎮静、鎮痛、麻酔作用がそれぞれ増強された。神経筋弛緩剤 (ロクロニウム) との明らかな相互作用は認められなかった。

### 【薬効薬理】<sup>9)~14)</sup>

#### 1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性  $\alpha_2$  アドレナリン受容体を介して、大脳皮質などの上位中枢の興奮・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。

#### 2. $\alpha$ 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は  $\alpha_1$  受容体に比して  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に対する選択性が高く、本剤のラット大脳皮質における中枢性  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体に対する親和性 (pKi 値) は、 $\alpha_2$ : 9.27、 $\alpha_1$ : 6.16 であり、本剤の  $\alpha_2$  受容体への親和性は  $\alpha_1$  受容体への親和性よりも約1300倍高かった。

#### 3. 鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性  $\alpha_2$  アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静作用 (自発運動の低下、正向反射の消失、催眠脳波の出現等) が認められた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

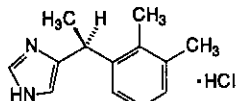
一般名：塩酸デクスメトミジン (JAN)

(dexmedetomidine hydrochloride)

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

分子式及び分子量：  $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$  : 236.74

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすい。

融点：約 157°C

### 【承認条件】

本剤の本邦における臨床的位置付けを明確化するための市販後臨床試験を実施すること。

### 【包装】

5 パイアル (2mL×5 パイアル)

### 【主要文献】

- 1) Fragen R. J. et al.: J. Clin. Anesth. 11: 446-470, 1999
- 2) Trissel L. A. et al.: Int. J. Pharm. Comp. 6: 230-233, 2002
- 3) 社内資料
- 4) 社内資料
- 5) 社内資料
- 6) Pugh R. N. et al.: Br. J. Surg. 60: 646-649, 1973
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) Macdonald E. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 259: 848-854, 1991
- 11) Sabbe M. B. et al.: Anesthesiology 80: 1057-1072, 1994
- 12) Cornelis J. J. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 283: 1051-1058, 1997
- 13) 社内資料
- 14) Takano Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 258: 438-446, 1991

### 【文献請求先】

丸石製薬株式会社 新薬情報部  
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2  
TEL : 06-6964-3108 (直通)

製造発売元

Ⓢ 丸石製薬株式会社

大阪市中央区伏見町2-3-5