

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)

日本標準商品分類番号	
871129	
承認番号	21600AMY00010
薬価収載	2004年4月
販売開始	2004年5月
国際誕生	1999年12月
再審査結果	2018年6月
効能追加	2013年6月

α₂作動性鎮静剤

劇薬・習慣性医薬品^{注1)}・処方箋医薬品^{注2)}

プレセデックス® 静注液 200 μg 「マルイシ」

<デクスメトミジン塩酸塩>
PRECEDEX®

®登録商標

(オリオン・コーポレーション所有)

注1) 注意—習慣性あり、注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。(「4. 副作用 (1) 重大な副作用」, 「7. 小児等への投与」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。(「4. 副作用 (1) 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	デクスメトミジン塩酸塩
含量 (1バイアル2mL中)	236 μg (デクスメトミジンとして 200 μg)
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。

【用法・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、デクスメトミジンを $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する(維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。

通常、6歳以上の小児には、デクスメトミジンを $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適

鎮静レベルが得られる様、 $0.2 \sim 1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する。

通常、修正在胎(在胎週数+出生後週数)45週以上6歳未満の小児には、デクスメトミジンを $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、 $0.2 \sim 1.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

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】 (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)

- (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) 成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。[本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。]
- (3) 成人においては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。(「9. 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】

- (1) 小児において投与速度を上げる場合、上昇幅 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ あたり3~4分あるいはそれ以上の時間で緩徐に調節すること。
- (2) 小児においては初期負荷投与を行わないこと。[海外臨床試験において、初期負荷投与を行った場合に、高血圧の発現率が増加することが報告されている。]
- (3) 本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が成人においては120時間(5日間)、小児においては24時間(1日間)を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

【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、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与すること。】(「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。】(「5. 高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照)

(7)低出生体重児及び新生児

【使用経験が少ない。】(「7. 小児等への投与」の項参照)

(8)血液浄化を受けている患者

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

(9)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

【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況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- (2) 本剤はα₂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。【臨床成績】の項参照
- (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【共通】(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。【4. 副作用(1) 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) 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。
- (9) 長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- (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。
- (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。

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)	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。
全身麻酔剤 (プロポフォール、セボフルラン ¹⁾ 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)		

4. 副作用

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

承認時(成人):

国内で実施されたブリッジング試験(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、1022例中464例(45.4%)に副作用が認められ、その主なものは低血圧210例(20.5%)、高血圧94例(9.2%)、嘔気61例(6.0%)、徐脈60例(5.9%)、口内乾燥33例(3.2%)であった。

国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間:24時間を超えて最長28日間)において安全性が評価された75例中30例(40.0%)の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧12例(16.0%)、低血圧15例(20.0%)、徐脈3例(4.0%)であった。

臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時(成人):

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

承認時(小児)²⁾:

国内で実施された第3相非盲検試験において安全性が評価された63例中16例(25.4%)に副作用が認められ、その主なものは徐脈8例(12.7%)、低血圧5例(7.9%)、嘔吐4例(6.3%)、呼吸抑制2例(3.2%)であった。

臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

承認時（成人）：

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

再審査終了時（成人）：

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

【共通】

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

(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	頻度不明 ^注
精神神経系	激越	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不眠、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、心電図QT延長	
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、好酸球増多症	
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇、黄疸、肝機能異常	
皮膚		多汗	紅斑性皮疹	

泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉、急性腎障害	多尿
代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症	高ナトリウム血症
その他	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）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。頻度は承認時の国内外臨床試験の集計結果による。

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

- 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。〕
- 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

- 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。
- 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静において、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）。

8. 過量投与

急速投与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。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 本剤の取り扱い、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 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。
- 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。
- 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。
- 希釈後は48時間以内に使用すること。

(2) 投与时

- 本剤は静脈内投与のみとすること。
- 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。
- 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。²⁾
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、スキサメト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、フェンタニルケエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

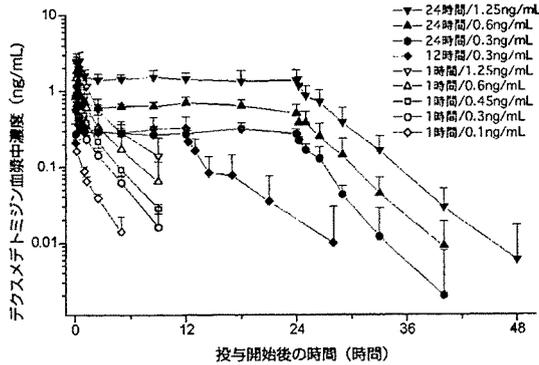
【薬物動態】

1. 血中濃度

成人^{4),5)}

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±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



小児⁶⁾

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎45週以上17歳未満の日本人小児患者（46例）に、本剤を0.2μg/kg/時で投与開始後、至適鎮静レベルが得られるように、修正在胎45週以上6歳未満の小児は0.2～1.4μg/kg/時、6歳以上17歳未満の小児は0.2～1.0μg/kg/時の範囲で持続注入したときの投与終了1～2時間もしくは漸減開始直前の平均血漿中デクスメドミジン濃度は0.70～1.01ng/mLで、成人の目標血漿中濃度（0.3～1.25ng/mL）の範囲内であった。

血漿中デクスメドミジン濃度を用い、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した。体重で補正したCL及びV_{ss}は成人と比較して高く、特に6歳未満の小児でより高くなる傾向が認められた。消失半減期は成人よりも短かった。

日本人小児患者の薬物動態パラメータ

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

平均値±S.D.

2. 代謝及び排泄⁷⁾

健康成人男子に³Hデクスメドミジン塩酸塩2.0μg/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⁸⁾によるGrade A、B、Cに対応）に0.6μg/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(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 _{max,f} (ng/mL)†	0.103±0.016	0.120±0.025	0.123±0.090	0.136±0.027
AUC _{0-∞} (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 _f (L/hr)†	417.7±160.5	247.9±85.5	211.7±140.6	132.9±34.6
V _{ss} (L)	119.6±41.1	102.0±17.5	103.4±35.3	209.2±40.0
V _{ss,f} (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。代謝物は主に尿中に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。

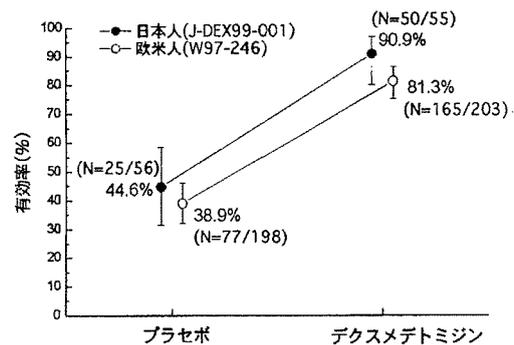
【臨床成績】

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

成人

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

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⁹⁾において、本剤を6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し、続いて0.2～0.7μg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき（投与時間は最長24時間）、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%（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¹⁰⁾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

挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001) ⁹⁾		検定
	デクスメドミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)	
プロポフォール			
0mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)	<0.0005 ⁹⁾
>0mg～50mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)	
>50mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)	
モルヒネ			
なし	48 (87.3%)	42 (75.0%)	0.032 ⁹⁾
あり	7 (12.7%)	14 (25.0%)	

挿管中の追加投与	海外 Phase III 試験 (W97-246) ¹⁰⁾		
	デクスメデトミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)	検定
0mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)	<0.0001 ^{a)}
>0mg~50mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)	
>50mg	38 (18.7%)	121 (61.1%)	
モルヒネ			
なし	93 (45.8%)	48 (24.2%)	<0.0001 ^{b)}
あり	110 (54.2%)	150 (75.8%)	

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

集中治療室にて 24 時間を超える鎮静を要する患者 (日本人 75 例) を対象にした非盲検非対照試験 ¹¹⁾ において、本剤を 0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で 24 時間を超えて最長 28 日間静脈内投与したとき、主要評価項目である低血圧、高血圧及び徐脈の副作用発現率は下表のとおりであり、いずれの事象も投与開始後 24 時間以内と 24 時間超で統計学的な有意差は認められなかった (スコア検定)。本剤投与中に鎮静レベル Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) ≤0 を維持した時間の割合は、投与開始後 24 時間までは 95.5%、24 時間以降は 70% 以上で推移した。

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

- a) 発現件数をのべ投与日数 (各症例の投与日数の合計値: 24 時間以内 75.00、24 時間超 276.08) で除した値 (単位: 件/人日)
b) 投与開始後 24 時間以内と 24 時間超の発現率の比較 (スコア検定)

小児

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎 45 週以上 17 歳未満の小児患者 (日本人 63 例: 心臓血管外科手術の待機手術症例 61 例、及び内科 ICU 症例 2 例) を対象にした単一群非盲検試験 ¹²⁾ において、本剤を 0.2 μg/kg/時で投与開始し、続いて 6 歳以上には 0.2~1.0 μg/kg/時、6 歳未満には 0.2~1.4 μg/kg/時の範囲で 6 時間以上最長 28 日間静脈内投与した。目標鎮静レベルは、人工呼吸管理中は SBS*スコア 2~0、人工呼吸終了後は SBS スコア 1~0 とした。レスキュー鎮静薬 (ミダゾラム) は SBS スコアの成績及び治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいて投与され、本剤の鎮静・鎮痛評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は併用禁止とした。その結果、鎮静作用の指標となる挿管中にレスキュー鎮静薬 (ミダゾラム) の投与を必要としなかった症例の割合は 77.8% (49/63)、95%信頼区間は 66.0~86.4% であった。95%信頼区間下限は、本試験の有効性判定基準である 40% を上回った。また、各年齢群も同様の結果であった。

*: State Behavioral Scale

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

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

成人

手術・処置の予定時間が 30 分を超えると予想される患者を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を 2 試験実施した。局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験 (DEX-301 試験: 162 例) ¹³⁾ では、本剤を 3 又は 6 μg/kg/時で 10 分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与した。目標鎮静レベルは OAA/S スコア 3~4 とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できるとし、カテーテルアブレーション症例では、電気的除細動及び焼灼前のフェンタニル投与を必須とした。その結果、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は、プラセボ群で 1.9% (1/53)、初期投与 3 μg/kg/時群で 52.8% (28/53)、初期投与 6 μg/kg/時群で 57.1% (32/56) であり、プラセボ群に対し、初期投与 3 μg/kg/時群及び 6 μg/kg/時群で有意に高かった (いずれも p < 0.001)。

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

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

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験 (DEX-303 試験: 119 例) ¹⁴⁾ では、本剤を 1.5、3 又は 6 μg/kg/時で 10 分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与した。また、0.4 μg/kg/時の維持投与速度で 10 分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与を行う群も設定した。目標鎮静レベルは OAA/S スコア 3~4 とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できるとした。その結果、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は、プラセボ群で 22.7% (5/22)、初期投与 0.4 μg/kg/時群で 13.0% (3/23)、初期投与 1.5 μg/kg/時群で 45.8% (11/24)、初期投与 3 μg/kg/時群で 68.0% (17/25)、初期投与 6 μg/kg/時群で 80.0% (20/25) であり、プラセボ群に対し、初期投与 3 μg/kg/時群及び 6 μg/kg/時群で有意に高かった (それぞれ p = 0.003、p < 0.001)。

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

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

【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】 ^{15)~20)}

1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α₂ 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。

2. α 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α₁ 受容体に比して α₂ 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 α₁、α₂ アドレナリン受容体に対する親和性 (pKi 値) は、α₂: 9.27、α₁: 6.16 であり、本剤の α₂ 受容体への親和性は α₁ 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 α₂ 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見聞】

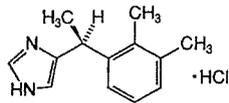
一般名: デクスメデトミジン塩酸塩 (JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

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

分子式及び分子量: C₁₃H₁₆N₂·HCl : 236.74

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

5 バイアル (2mL×5 バイアル)

【主要文献】

- 1) Fragen R. J. et al. : J. Clin. Anesth. 11:466-470, 1999
- 2) 丸石製薬株式会社 社内資料：小児を対象とした国内第3相試験における安全性情報 (C0801017)
- 3) Trissel L. A. et al. : Int. J. Pharm. Comp. 6:230-233, 2002
- 4) 丸石製薬株式会社 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 5) 丸石製薬株式会社 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects, 1999
- 6) 丸石製薬株式会社 社内資料：薬物動態 (C0801017)
- 7) 丸石製薬株式会社 社内資料：A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of ³H- Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 8) Pugh R. N. et al. : Br. J. Surg. 60:646-649, 1973
- 9) 丸石製薬株式会社 社内資料：術後の集中治療における鎮静・鎮痛剤としての DA-9501 のブリッジング二重盲検比較試験, 2001
- 10) 丸石製薬株式会社 社内資料：A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 11) 丸石製薬株式会社 社内資料：DA-9501 の長期投与における安全性及び有効性を検討する第III相非盲検長期投与試験, 2009
- 12) 丸石製薬株式会社 社内資料：臨床試験成績 (C0801017)
- 13) 丸石製薬株式会社 社内資料：モニタリング監視下での非挿管手術及び非挿管処置時の鎮静における DA-9501 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, 2012
- 14) 丸石製薬株式会社 社内資料：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 DA-9501 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, 2012
- 15) 丸石製薬株式会社 社内資料：Gillon J.-Y. et al. : RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 16) Macdonald E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 259:848-854, 1991
- 17) Sabbe M. B. et al. : Anesthesiology 80:1057-1072, 1994
- 18) Cornelis J. J. G. Bol et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:1051-1058, 1997
- 19) 丸石製薬株式会社 社内資料：ROUX S. et al. : CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
- 20) Takano Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 258:438-446, 1991

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

丸石製薬株式会社 学術情報部

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中 2-4-2

TEL. 0120-014-561

製造販売元
丸石製薬株式会社
大阪市鶴見区今津中2-4-2

α_2 作動性鎮静剤
劇薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

プレセデックス® 静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」

Precedex®

デクスメドトミジン塩酸塩静注液

承認番号	23000AMX00469
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999年12月

貯法：室温保存
使用期限：2年（最終使用年月をラベル、ケースに表示）

注1) 注意—習慣性あり
注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。[「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照]
- 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「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】

1. 組成

1 シリンジ中：

販売名	成分
プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」	
有効成分	デクスメドトミジン塩酸塩 236 μ g (デクスメドトミジンとして 200 μ g)
添加物	塩化ナトリウム 450mg

2. 性状

本剤は無色澄明の液である。

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。

【用法・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、デクスメドトミジンを 6 μ g/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。また、維持投与から開始することもできる。通常、6歳以上の小児には、デクスメドトミジンを 0.2 μ g/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベル

が得られる様、0.2 ~ 1.0 μ g/kg/時の範囲で持続注入する。

通常、修正在胎(在胎週数+出生後週数) 45 週以上 6 歳未満の小児には、デクスメドトミジンを 0.2 μ g/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2 ~ 1.4 μ g/kg/時の範囲で持続注入する。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

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、デクスメドトミジンを 6 μ g/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7 μ g/kg/時の範囲で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

【共通】(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)

- 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。
- 成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。[本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。]
- 成人においては鎮静の維持開始速度は 0.4 μ g/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は 0.7 μ g/kg/時を超えないこと。[海外臨床試験において、0.7 μ g/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が增加することが報告されている。]
- 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を用いて、緩徐に持続的に投与すること。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- 小児において投与速度を上げる場合、上昇幅 0.1 μ g/kg/時あたり 3~4 分あるいはそれ以上の時間で緩徐に調節すること。
- 小児においては初期負荷投与を行わないこと。[海外臨床試験において、初期負荷投与を行った場合に、高血圧の発現率が增加することが報告されている。]
- 本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が成人においては 120 時間(5 日間)、小児においては 24 時間(1 日間)を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。

【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)低出生体重児及び新生児

[使用経験が少ない。] (「小児等への投与」の項参照)

(8)血液浄化を受けている患者

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

(9)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

【共通】

- 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- 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。
- 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。 [「臨床成績」の項参照]
- 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]
- 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]
- 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。
- 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。
- 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。
- 長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- 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。

- 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】

- 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。
- 局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者をおいて、手術・処置中の患者を観察すること。
- 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。
- 硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。
- 全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に事しないよう、患者に注意すること。

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 ¹⁾ 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、 フェンタニル硫酸塩、 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

4.副作用

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

承認時(成人) :

国内で実施されたブリッジング試験 (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、1022 例中 464 例(45.4%)に副作用が認められ、その主なものは低血圧 210 例(20.5%)、高血圧 94 例(9.2%)、嘔気 61 例(6.0%)、徐脈 60 例(5.9%)、口内乾燥 33 例(3.2%)であった。

国内で実施された長期投与試験 (本剤投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間) において安全性が評価された 75 例中 30 例 (40.0%) の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧 12 例 (16.0%)、低血圧 15 例 (20.0%)、徐脈 3 例 (4.0%) であった。臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時(成人) :

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

承認時(小児) :

国内で実施された第 3 相非盲検試験において安全性が評価された 63 例中 16 例(25.4%)に副作用が認められ、その主なものは徐脈 8 例(12.7%)、低血圧 5 例(7.9%)、嘔吐 4 例(6.3%)、呼吸抑制 2 例(3.2%)であった。臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

承認時(成人) :

国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において安全性が評価された 206 例中 166 例(80.6%)に副作用が認められ、その主

なものは呼吸抑制 85 例(41.3%)、低血圧 84 例(40.8%)、徐脈 60 例(29.1%)、高血圧 24 例(11.7%)、低酸素症 21 例(10.2%)であった。臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時(成人)：

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

【共通】

(1)重大な副作用

- 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^{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、本剤の減速または中止、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。

(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	頻度不明 ^{注)}
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、心電図QT延長	
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、好酸球増多症	
肝臓		AG 比異常、血清 AST(GOT)上昇、血清 ALI(GPT)上昇	γ-GTP 上昇、黄疸、肝機能異常	
皮膚		多汗	紅斑性皮疹	
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉、急性腎障害	多尿

代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN 上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症	高ナトリウム血症
その他	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：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。頻度は承認時の国内外臨床試験の集計結果による。

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

- (1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。
- (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において、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)。

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、またはドパミン、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。

9.適用上の注意

- (1) 投与経路
本剤は静脈内投与のみとすること。
- (2) 投与方法
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)を使用すること。なお、本剤をシリンジポンプにセットするにあたっては、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。
- (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。²⁾
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、スキサメト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、フェンタニルケン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン
- (4) 投与後の注意
1) 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
2) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

【薬物動態】

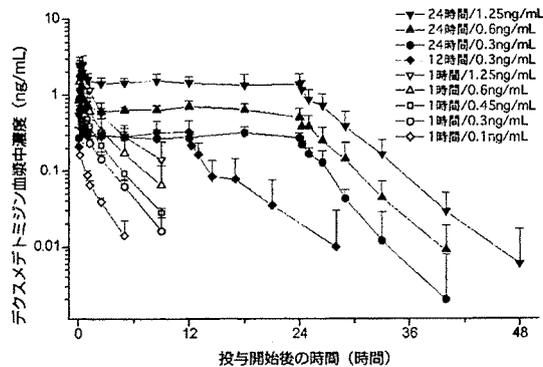
1.血中濃度

成人^{3),4)}

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±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



小児⁵⁾

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎 45 週以上 17 歳未満の日本人小児患者(46 例)に、本剤を 0.2µg/kg/時で投与開始後、至適鎮静レベルが得られるように、修正在胎 45 週以上 6 歳未満の小児は 0.2 ~ 1.4µg/kg/時、6 歳以上 17 歳未満の小児は 0.2 ~ 1.0µg/kg/時の範囲で持続注入したときの投与終了 1 ~ 2 時間前もしくは漸減開始直前の平均血漿中デクスメドミジン濃度は 0.70 ~ 1.01ng/mL で、成人の目標血漿中濃度(0.3 ~ 1.25ng/mL)の範囲内であった。血漿中デクスメドミジン濃度を用い、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した。体重で補正した CL および V_{ss} は成人と比較して高く、特に 6 歳未満の小児でより高くなる傾向が認められた。消失半減期は成人よりも短かった。

日本人小児患者の薬物動態パラメータ

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

平均値±S.D.

2. 代謝及び排泄⁶⁾

健康成人男子に[³H]デクスメドミジン塩酸塩 2.0µg/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²⁾による Grade A、B、C に対応)に 0.6µg/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_D)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	健康被験者	肝機能障害患者
------	-------	---------

パラメータ	(N=18)	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 _{max} (ng/mL)†	0.103±0.016	0.120±0.025	0.123±0.090	0.136±0.027
AUC _{0-∞} (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 _D (L/hr)†	417.7±160.5	247.9±85.5	211.7±140.6	132.9±34.6
V _{ss} (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。代謝物は主に尿中に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。

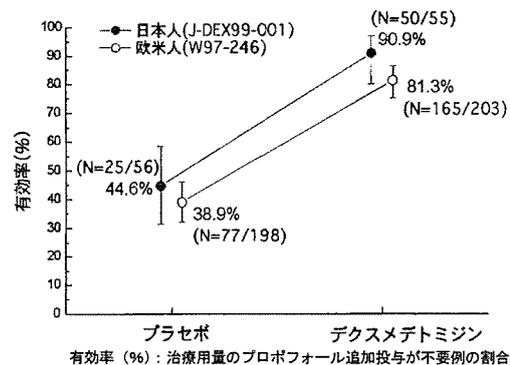
【臨床成績】

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

成人

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

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²⁾において、本剤を 6µg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し、続いて 0.2~0.7µg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき (投与時間は最長 24 時間)、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%(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²⁾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)。



挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001) ²⁾			検定
	デクスメドミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)		
プロポフォール				
0mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)		
>0mg~50mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)		<0.0005 ^{d)}
>50mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)		
モルヒネ				
なし	48 (87.3%)	42 (75.0%)		0.032 ^{b)}
あり	7 (12.7%)	14 (25.0%)		
挿管中の追加投与	海外 Phase III 試験 (W97-246) ²⁾			検定
	デクスメドミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)		
プロポフォール				
0mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)		
>0mg~50mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)		<0.0001 ^{d)}
>50mg	38 (18.7%)	121 (61.1%)		
モルヒネ				
なし	93 (45.8%)	48 (24.2%)		0.0001 ^{b)}
あり	110 (54.2%)	150 (75.8%)		

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

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

集中治療室にて 24 時間を超える鎮静を要する患者 (日本人 75 例) を対象にした非盲検非対照試験¹⁰⁾において、本剤を 0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で 24 時間を超えて最長 28 日間静脈内投与したとき、主要評価項目である低血圧、高血圧及び徐脈の副作用発現率は下表のとおりであり、いずれの事象も投与開始後 24 時間以内と 24 時間超で統計学的な有意差は認められなかった (スコア検定)。本剤投与中に鎮静レベル Richmond Agitation-Sedation Score (RASS) ≤0 を維持した時間の割合は、投与開始後 24 時間までは 95.5%、24 時間以降は 70%以上で推移した。

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

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

b) 投与開始後 24 時間以内と 24 時間超の発現率の比較 (スコア検定)

小児

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎 45 週以上 17 歳未満の小児患者 (日本人 63 例: 心臓血管外科手術の待機手術症例 61 例、及び内科 ICU 症例 2 例) を対象にした単一群非盲検試験¹¹⁾において、本剤を 0.2 μg/kg/時で投与開始し、続いて 6 歳以上には 0.2~1.0 μg/kg/時、6 歳未満には 0.2~1.4 μg/kg/時の範囲で 6 時間以上最長 28 日間静脈内投与した。目標鎮静レベルは、人工呼吸管理中は SBS* スコア-2~0、人工呼吸終了後は SBS スコア-1~0 とした。レスキュー鎮静薬 (ミダゾラム) は SBS スコアの成績及び治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいて投与され、本剤の鎮静・鎮痛評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は併用禁止とした。その結果、鎮静作用の指標となる挿管中にレスキュー鎮静薬 (ミダゾラム) の投与を必要としなかった症例の割合は 77.8% (49/63)、95%信頼区間は 66.0~86.4%であった。95%信頼区間下限は、本試験の有効性判定基準である 40%を上回った。また、各年齢層も同様の結果であった。

*: State Behavioral Scale

例数 (%)	全体 (N=63)	修正在胎 45 週以上 12 ヶ月未 満 (N=14)	12 ヶ月以 上 24 ヶ月 未満 (N=18)	2 歳以上 6 歳未満 (N=19)	6 歳以上 17 歳未満 (N=12)
ミダゾラム の投与を必要 としなかつた 被験者	49 (77.8%)	11 (78.6%)	12 (66.7%)	15 (78.9%)	11 (91.7%)
95%信頼区 間	66.0-86.4	51.7-93.2	43.6-83.9	56.1-92.0	62.5-100.0

<局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>

成人

手術・処置の予定時間が 30 分を超えると予想される患者を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を 2 試験実施した。局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験 (DEX-301 試験: 162 例)¹²⁾では、本剤を 3 又は 6 μg/kg/時で 10 分間の初期負荷投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与した。目標鎮静レベルは OAA/S スコア=3~4 とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できることとし、カテーテルアブレーション症例では、電気的除細動及び焼灼前のフェンタニル投与を必須とした。その結果、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は、プラセボ群で 1.9% (1/53)、初期負荷 3 μg/kg/時群で 52.8% (28/53)、初期負荷 6 μg/kg/時群で 57.1% (32/56) であり、プラセボ群に対し、初期負荷 3 μg/kg/時群及び 6 μg/kg/時群で有意に高かった (いずれも p<0.001)。

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

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

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験 (DEX-303 試験: 119 例)¹³⁾では、本剤を 1.5、3 又は 6 μg/kg/時で 10 分間の初期負荷投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与した。また、0.4 μg/kg/時の維持投与

速度で 10 分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与を行う群も設定した。目標鎮静レベルは OAA/S スコア=3~4 とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できることとした。その結果、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は、プラセボ群で 22.7% (5/22)、初期投与 0.4 μg/kg/時群で 13.0% (3/23)、初期負荷 1.5 μg/kg/時群で 45.8% (11/24)、初期負荷 3 μg/kg/時群で 68.0% (17/25)、初期負荷 6 μg/kg/時群で 80.0% (20/25) であり、プラセボ群に対し、初期負荷 3 μg/kg/時群及び 6 μg/kg/時群で有意に高かった (それぞれ p=0.003、p<0.001)。

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

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

<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】 14)~19)

1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α₂ 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。

2. α₂ 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α₁ 受容体に比して α₂ 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 α₁、α₂ アドレナリン受容体に対する親和性 (pKi 値) は、α₂:9.27、α₁:6.16 であり、本剤の α₂ 受容体への親和性は α₁ 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 α₂ 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】

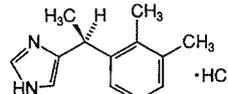
一般名: デクスメデトミジン塩酸塩 (JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

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

分子式及び分子量: C₁₃H₁₆N₂·HCl : 236.74

構造式:



性状: 白色の結晶または結晶性の粉末である。

水、メタノールまたはエタノール (99.5) に溶けやすい。

融点: 約 157°C

【取扱い上の注意】

1. 投与前の注意

(1) 適合するシリンジポンプを使用すること。

- (2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- (3) プリスター包装は使用時まで開封しないこと。
- (4) プリスター包装は開封口から静かに開けること。
- (5) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (6) 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。

2. 投与時の注意

- (1) 外筒を強く握らないこと。〔液漏れする可能性がある。〕
- (2) 押子を時計回りに回し、しっかりと接続すること（カチッという音がしたら、それ以上押子を回転させないこと）。〔押子の接続が適切でない場合、“サイフォニング（自然落下による急速注入）”や“逆流”が起こるおそれがある。また、ガスケットが歪んだり、ガスケットと押子接続用部品の間隙があると、エア混入、液漏れやシリンジポンプの残量警報が発報しないおそれがある。〕
- (3) キャップを外した後、シリンジ先端部には触れないこと。

- (4) 他の医療機器（三方活栓等）と装着・ロックする場合は、過度な締め付けをしないこと。〔シリンジ先端に破損、空回りが生じ、液漏れ、エア混入を引き起こす可能性がある。〕
- (5) シリンジポンプにセットする前に、十分注意して外筒内のエアを抜き取った後、シリンジ先端と、注入ラインの接合部をしっかりと装着・ロックさせる。〔不十分な場合、接合部のはずれ、接合部からの液漏れや注入ラインへのエア混入が起こることがある。〕
- (6) シリンジポンプのスライダのフックに確実にセットすること。〔正しくセットされていない場合、“サイフォニング”や“逆流”が起こるおそれがある。〕
- (7) シリンジポンプにセットした後、患者に静脈針を穿刺する前には、使用するシリンジポンプの指定する方法に従い、必ずプライミング（注入経路のエア抜き等）を行うこと。
- (8) シリンジポンプと注入ラインの先端（投与部位）の落差はできるだけ小さくすること。〔高低差によるサイフォニング現象により、薬液の急速注入が起こることがある。接合部との装着・ロックが不十分であることが重なると注入ライン内へのエア混入が助長される可能性がある。〕
- (9) シリンジ内に極端な陰圧がかかる状態で使用しないこと。〔押子接続用部品や押子が外れ、急速注入されることがある。〕
- (10) 投与中は、注入ラインの破損、接合部の緩み及び薬液漏れ等について定期的に確認すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

プレセデックス静注液 200µg/50mL シリンジ「ファイザー」：5 シリンジ

【主要文献】

- 1) Fragen R.J. et al.: J. Clin. Anesth. 11:466-470, 1999
- 2) Trissel L.A. et al.: Int. J. Pharm. Comp. 6:230-233, 2002
- 3) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 4) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects, 1999
- 5) 社内資料：薬物動態 (C0801017)
- 6) 社内資料：A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of ³H- Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 7) Pugh R.N. et al.: Br. J. Surg. 60:646-649, 1973
- 8) 社内資料：術後の集中治療における鎮静・鎮痛剤としての DA-9501 のブリッジング二重盲検比較試験, 2001
- 9) 社内資料：A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 10) 社内資料：DA-9501 の長期投与における安全性および有効性を検討する第Ⅲ相非盲検長期投与試験, 2009
- 11) 社内資料：臨床試験成績 (C0801017)
- 12) 社内資料：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 DA-9501 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, 2012
- 13) 社内資料：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 DA-9501 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, 2012
- 14) 社内資料：Gillon J.-Y. et al.: RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 15) Macdonald E. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 259:848-854, 1991
- 16) Sabbe M.B. et al.: Anesthesiology 80:1057-1072, 1994

- 17) Cornelis J.J.G.Bol et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:1051-1058, 1997
 18) 社内資料 : ROUX S. et al. : CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
 19) Takano Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 258:438-446, 1991

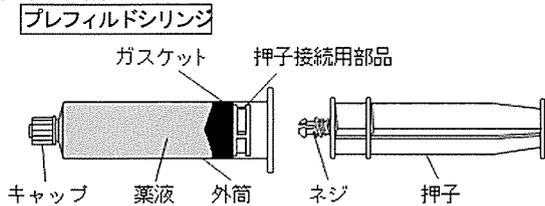
【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

【操作方法】

〈各部の名称〉



〈使用方法〉

1

カチッ

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

2

キャップを矢印の方向に回して外す。

3

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

4

スライダのフック

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

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



【製造販売】
ファイザー株式会社
 東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標

貯法：室温保存

使用期限：2年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

日本標準商品分類番号	
871129	
承認番号	23000AMX00470
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1999年12月
再審査結果	2018年6月

α_2 作動性鎮静剤

劇薬・習慣性医薬品^{注1)}・処方箋医薬品^{注2)}

プレデックス® 静注液 200 μ g/50mL シリンジ「マルイシ」

<デクスメドミジン塩酸塩>

PRECEDEX® Intravenous Solution 200 μ g/50mL syringe “Maruishi”

® 登録商標

(オリオン・コーポレーション所有)

注1) 注意－習慣性あり、注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。（「4. 副作用（1）重大な副作用」、「7. 小児等への投与」の項参照）
- 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。（「4. 副作用（1）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	プレデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジ「マルイシ」
有効成分	デクスメドミジン塩酸塩
含量 (1シリンジ中)	236 μ g (デクスメドミジンとして 200 μ g)
添加物	塩化ナトリウム 450mg
性状	無色透明の液
剤形	注射剤（シリンジ）
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。

*【用法・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、デクスメドミジンを6 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2～

0.7 μ g/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。また、維持投与から開始することもできる。

通常、6歳以上の小児には、デクスメドミジンを0.2 μ g/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.0 μ g/kg/時の範囲で持続注入する。

通常、修正在胎（在胎週数＋出生後週数）45週以上6歳未満の小児には、デクスメドミジンを0.2 μ g/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.4 μ g/kg/時の範囲で持続注入する。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

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、デクスメドミジンを6 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2～0.7 μ g/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

【共通】（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）

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

(3) 成人においては鎮静の維持開始速度は0.4 μ g/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は0.7 μ g/kg/時を超えないこと。[海外臨床試験において、0.7 μ g/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が增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を用いて、緩徐に持続的に投与すること。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

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

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

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

*【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。] (「5. 高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照)

(7) 低出生体重児及び新生児

[使用経験が少ない。] (「7. 小児等への投与」の項参照)

(8) 血液浄化を受けている患者

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

(9) 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

[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況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- (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。] (「臨床成績」の項参照)
- (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」[共通] (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。] (「4. 副作用 (1) 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) 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。

- (9) 長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

[集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静]

- (1) 本剤の投与に際しては集中治療に熟練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) 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をおいて、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・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後には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。

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)	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。	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。
全身麻酔剤 (プロポフォール、セボフルラン ²⁾ 等)	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。	
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)		

4. 副作用

[集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静]

承認時 (成人) :

国内で実施されたブリッジング試験 (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、1022 例中 464 例 (45.4%) に副作用が認められ、その主なものは低血圧 210 例 (20.5%)、高血圧 94 例 (9.2%)、嘔気 61 例 (6.0%)、徐脈 60 例 (5.9%)、口内乾燥 33 例 (3.2%) であった。

国内で実施された長期投与試験 (本剤投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間) において安全性が評価された 75 例中 30 例 (40.0%) の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧 12 例 (16.0%)、低血圧 15 例 (20.0%)、徐脈 3 例 (4.0%) であった。臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時 (成人) :

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

承認時 (小児) ²⁾ :

国内で実施された第 3 相非盲検試験において安全性が評価された 63 例中 16 例 (25.4%) に副作用が認められ、その主なものは徐脈 8 例 (12.7%)、低血圧 5 例 (7.9%)、嘔吐 4 例 (6.3%)、呼吸抑制 2 例 (3.2%) であった。

臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められ

る範囲内であった。

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

承認時（成人）：

国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において安全性が評価された 206 例中 166 例(80.6%)に副作用が認められ、その主なものは呼吸抑制 85 例(41.3%)、低血圧 84 例(40.8%)、徐脈 60 例(29.1%)、高血圧 24 例(11.7%)、低酸素症 21 例(10.2%)であった。

臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時（成人）：

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

【共通】

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

(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	頻度不明 ^{注)}
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、心電図QT延長	
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、好酸球増多症	

肝臓		AG 比異常、血清 AST(GOT)上昇、血清 ALT(GPT)上昇	γ-GTP 上昇、黄疸、肝機能異常	
皮膚		多汗	紅斑性皮疹	
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉、急性腎障害	多尿
代謝	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	高ナトリウム血症
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) 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。頻度は承認時の国内外臨床試験の集計結果による。

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

- 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。]
- 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

- 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。
- 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静において、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)。

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。

9. 適用上の注意

- 投与経路**
本剤は静脈内投与のみとすること。
- 投与方法**
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)を使用すること。なお、本剤をシリンジポンプにセットするにあたっては、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。
- 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。²⁾
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、スキサメト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、フェンタニルエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

(4) 投与後の注意

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

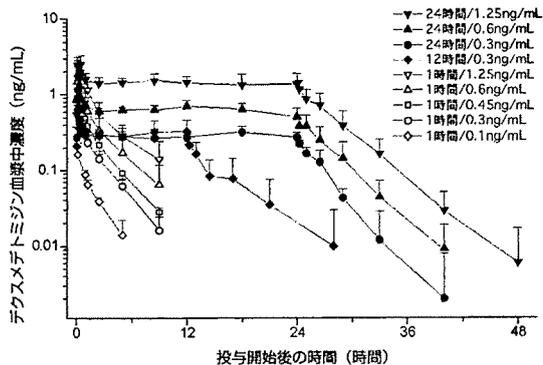
***【薬物動態】**

1. 血中濃度

成人^{4),5)}

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±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



小児⁶⁾

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎45週以上17歳未満の日本人小児患者（46例）に、本剤を0.2μg/kg/時で投与開始後、至適鎮静レベルが得られるように、修正在胎45週以上6歳未満の小児は0.2~1.4μg/kg/時、6歳以上17歳未満の小児は0.2~1.0μg/kg/時の範囲で持続注入したときの投与終了1~2時間前もしくは漸減開始直前の平均血漿中デクスメドミジン濃度は0.70~1.0ng/mLで、成人の目標血漿中濃度（0.3~1.25ng/mL）の範囲内であった。

血漿中デクスメドミジン濃度を用い、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した。体重で補正したCL及びV_{ss}は成人と比較して高く、特に6歳未満の小児でより高くなる傾向が認められた。消失半減期は成人よりも短かった。

日本人小児患者の薬物動態パラメータ

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

2. 代謝及び排泄²⁾

健康成人男子に³H]デクスメドミジン塩酸塩2.0μg/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

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²⁾によるGrade A、B、Cに対応）に0.6μg/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(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 _{max,t} (ng/mL)†	0.103±0.016	0.120±0.025	0.123±0.090	0.136±0.027
AUC _{0-∞} (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 _f (L/hr)†	417.7±160.5	247.9±85.5	211.7±140.6	132.9±34.6
V _{ss} (L)	119.6±41.1	102.0±17.5	103.4±35.3	209.2±40.0
V _{ss,t} (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。

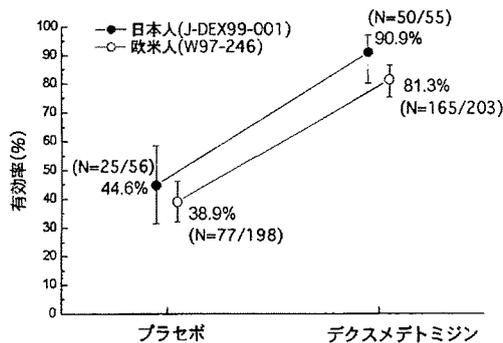
***【臨床成績】**

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

成人

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

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²⁾において、本剤を6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し、続いて0.2~0.7μg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき（投与時間は最長24時間）、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%（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²⁾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

挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験（J-DEX-99-001） ²⁾		検定
	デクスメドミジン群(N=55)	プラセボ群(N=56)	
プロポフォール			
0mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)	<0.0005 ²⁾
>0mg~50mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)	
>50mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)	
モルヒネ			
なし	48 (87.3%)	42 (75.0%)	0.032 ²⁾

あり	7 (12.7%)	14 (25.0%)	
挿管中の追加投与	海外Phase III試験 (W97-246) ¹⁰⁾		
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)	検定
0mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)	<0.0001 ^{a)}
>0mg~50mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)	
>50mg	38 (18.7%)	121 (61.1%)	
モルヒネ			
なし	93 (45.8%)	48 (24.2%)	0.0001 ^{b)}
あり	110 (54.2%)	150 (75.8%)	

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

集中治療室にて24時間を超える鎮静を要する患者(日本人75例)を対象にした非盲検非対照試験¹¹⁾において、本剤を0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で24時間を超えて最長28日間静脈内投与したとき、主要評価項目である低血圧、高血圧及び徐脈の副作用発現率は下表のとおりであり、いずれの事象も投与開始後24時間以内と24時間超で統計学的な有意差は認められなかった(スコア検定)。本剤投与中に鎮静レベルRichmond Agitation-Sedation Score (RASS) ≤0を維持した時間の割合は、投与開始後24時間までは95.5%、24時間以降は70%以上で推移した。

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

a) 発現件数をのべ投与日数(各症例の投与日数の合計値:24時間以内75.00、24時間超276.08)で除した値(単位:件/人日)
b) 投与開始後24時間以内と24時間超の発現率の比較(スコア検定)

小児

集中治療下で鎮静を必要とする修正在胎45週以上17歳未満の小児患者(日本人63例:心臓血管外科手術の待機手術症例61例、及び内科ICU症例2例)を対象にした単一群非盲検試験¹²⁾において、本剤を0.2 μg/kg/時で投与開始し、続いて6歳以上には0.2~1.0 μg/kg/時、6歳未満には0.2~1.4 μg/kg/時の範囲で6時間以上最長28日間静脈内投与した。目標鎮静レベルは、人工呼吸管理中にはSBS^{*}スコア-2~0、人工呼吸終了後はSBSスコア-1~0とした。レスキュー鎮静薬(ミダゾラム)はSBSスコアの成績及び治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づいて投与され、本剤の鎮静・鎮痛評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は併用禁止とした。その結果、鎮静作用の指標となる挿管中にレスキュー鎮静薬(ミダゾラム)の投与を必要としなかった症例の割合は77.8%(49/63)、95%信頼区間は66.0~86.4%であった。95%信頼区間下限は、本試験の有効性判定基準である40%を上回った。また、各年齢群も同様の結果であった。

*: State Behavioral Scale

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

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

成人

手術・処置の予定時間が30分を超えると予想される患者を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を2試験実施した。局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験(DEX-301 試験:162例)¹³⁾では、本剤を3又は6 μg/kg/時で10分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与した。目標鎮静レベルはOAA/Sスコア=3~4とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できるとし、カテテルアラブレーション症例では、電気的除細動及び焼灼前のフェンタニル投与を必須とした。その結果、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は、プラセボ群で1.9%(1/53)、初期投与3 μg/kg/時群で52.8%(28/53)、初期投与6 μg/kg/時群で57.1%(32/56)であり、プラセボ群に対し、初期投与3 μg/kg/時群及び6 μg/kg/時群で有意に高かった(いずれもp<0.001)。

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

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

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験(DEX-303 試験:119例)¹⁴⁾では、本剤を1.5、3又は6 μg/kg/時で10分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与した。また、0.4 μg/kg/時の維持投与速度で10分間の初期投与後、0.2~0.7 μg/kg/時の範囲で維持投与を行う群も設定した。目標鎮静レベルはOAA/Sスコア=3~4とした。必要に応じて追加鎮静薬としてプロポフォール、追加鎮痛薬としてフェンタニルを投与できるとした。その結果、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は、プラセボ群で22.7%(5/22)、初期投与0.4 μg/kg/時群で13.0%(3/23)、初期投与1.5 μg/kg/時群で45.8%(11/24)、初期投与3 μg/kg/時群で68.0%(17/25)、初期投与6 μg/kg/時群で80.0%(20/25)であり、プラセボ群に対し、初期投与3 μg/kg/時群及び6 μg/kg/時群で有意に高かった(それぞれ p=0.003、p<0.001)。

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

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

【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)が多かった。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】^{15)~20)}

1. 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性α₂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。

2. α受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤はα₁受容体に対してα₂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α₁、α₂アドレナリン受容体に対する親和性(pKi値)は、α₂:9.27、α₁:6.16であり、本剤のα₂受容体への親和性はα₁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α₂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】

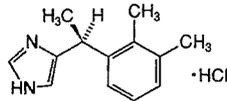
一般名: デクスメトミジン塩酸塩(JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

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

分子式及び分子量: C₁₃H₁₆N₂·HCl : 236.74

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

【取扱い上の注意】

1. 投与前の注意

- (1) 適合するシリンジポンプを使用すること。
- (2) シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。
- (3) ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。
- (4) ブリスター包装は開封口から静かに開けること。
- (5) シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (6) 内容液が漏れている場合や、内容液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。

2. 投与時の注意

- (1) 外筒を強く握らないこと。〔液漏れする可能性がある。〕
- (2) 押子を時計回りに回し、しっかりと接続すること（カチッという音がしたら、それ以上押子を回転させないこと）。〔押子の接続が適切でない場合、“サイフォニング（自然落下による急速注入）”や“逆流”が起こるおそれがある。また、ガasketが歪んだり、ガasketと押子接続用部品の間に隙間があると、エア混入、液漏れやシリンジポンプの残量警報が発報しないおそれがある。〕
- (3) キャップを外した後、シリンジ先端部には触れないこと。
- (4) 他の医療機器（三方活栓等）と装着・ロックする場合は、過度な締め付けをしないこと。〔シリンジ先端に破損、空回りが生じ、液漏れ、エア混入を引き起こす可能性がある。〕
- (5) シリンジポンプにセットする前に、十分注意して外筒内のエアを抜き取った後、シリンジ先端と、注入ラインの接合部をしっかりと装着・ロックさせる。〔不十分な場合、接合部のはずれ、接合部からの液漏れや注入ラインへのエア混入が起こることがある。〕
- (6) シリンジポンプのスライダのフックに確実にセットすること。〔正しくセットされていない場合、“サイフォニング”や“逆流”が起こるおそれがある。〕
- (7) シリンジポンプにセットした後、患者に静脈針を穿刺する前には、使用するシリンジポンプの指定する方法に従い、必ずプライミング（注入経路のエア抜き等）を行うこと。
- (8) シリンジポンプと注入ラインの先端（投与部位）の落差はできるだけ小さくすること。〔高低差によるサイフォニング現象により、薬液の急速注入が起こることがある。接合部との装着・ロックが不十分であることが重なり注入ライン内へのエア混入が助長される可能性がある。〕
- (9) シリンジ内に極端な陰圧がかかる状態で使用しないこと。〔押子接続用部品や押子が外れ、急速注入されることがある。〕
- (10) 投与中は、注入ラインの破損、接合部の緩み及び薬液漏れ等について定期的に確認すること。

*【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

50mL×5 シリンジ

*【主要文献】

- 1) Fragen R.J. et al. : J. Clin. Anesth. 11:466-470, 1999
- 2) 丸石製薬株式会社 社内資料：小児を対象とした国内第3相試験における安全性情報（C0801017）
- 3) Trissel L.A. et al. : Int. J. Pharm. Comp. 6:230-233, 2002
- 4) 丸石製薬株式会社 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 5) 丸石製薬株式会社 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects, 1999
- 6) 丸石製薬株式会社 社内資料：薬物動態（C0801017）
- 7) 丸石製薬株式会社 社内資料：A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of ³H-Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997

- 8) Pugh R.N. et al. : Br. J. Surg. 60:646-649, 1973
- 9) 丸石製薬株式会社 社内資料：術後の集中治療における鎮静・鎮痛剤としてのDA-9501のブリッジング二重盲検比較試験, 2001
- 10) 丸石製薬株式会社 社内資料：A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 11) 丸石製薬株式会社 社内資料：DA-9501の長期投与における安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相非盲検長期投与試験, 2009
- 12) 丸石製薬株式会社 社内資料：臨床試験成績（C0801017）
- 13) 丸石製薬株式会社 社内資料：モニタリング監視下での非挿管手術及び非挿管処置時の鎮静におけるDA-9501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, 2012
- 14) 丸石製薬株式会社 社内資料：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DA-9501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, 2012
- 15) 丸石製薬株式会社 社内資料：Gillon J.-Y. et al. : RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 16) Macdonald E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 259:848-854, 1991
- 17) Sabbe M.B. et al. : Anesthesiology 80:1057-1072, 1994
- 18) Cornelis J. J. G. Bol et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:1051-1058, 1997
- 19) 丸石製薬株式会社 社内資料：ROUX S. et al. : CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
- 20) Takano Y. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 258:438-446, 1991

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

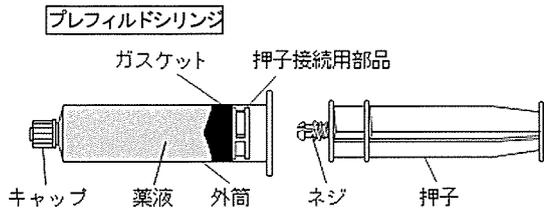
丸石製薬株式会社 学術情報部

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中 2-4-2

TEL. 0120-014-561

【操作方法】

〈各部の名称〉



〈使用方法〉

1

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

2

キャップを矢印の方向に回して外す。

3

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

4

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

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

製造販売元
丸石製薬株式会社
 大阪市鶴見区今津中2-4-2

(新聞発表用)

1	販 売 名	コセンテックス皮下注 150 mg シリンジ コセンテックス皮下注 150 mg ペン
2	一 般 名	セクキヌマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 含 量	1 シリンジ (1mL) 中にセクキヌマブ (遺伝子組換え) 150.0 mg を含有する注射剤
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬</u> 通常、成人にはセクキヌマブ (遺伝子組換え) として、1 回 300mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1 回 150mg を投与することができる。</p> <p><u>強直性脊椎炎</u> 通常、成人にはセクキヌマブ (遺伝子組換え) として、1 回 150mg を、初回、1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に皮下投与し、以降、4 週間の間隔で皮下投与する。</p> <p>(下線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、<u>強直性脊椎炎</u></p> <p>(下線部追加)</p>
7	備 考	<p>添付文書 (案) を別紙として添付。</p> <p>本剤は、ヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体製剤である。今回、既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎に関する効能・効果及び用法・用量の追加について申請したものである。</p>



貯法:

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

使用期限:

包装に表示の使用期
限内に使用すること

ヒト型抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体製剤
コセンティクス®皮下注150mg ペン
コセンティクス®皮下注150mg シリンジ

Cosentyx® for s.c. injection 150mg pen
Cosentyx® for s.c. injection 150mg syringe

セクキヌマブ(遺伝子組換え)注射剤

	ペン	シリンジ
承認番号	22800AMX 00672000	22600AMX 01396000
薬価収載	2016年11月	2015年2月
販売開始	2016年11月	2015年2月
国際誕生	2014年12月	
効能追加	2018年12月	

NOVARTIS

【警告】

- ** 1. 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。
- 2. **重篤な感染症**
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。
- ** 3. 乾癬では、本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)の適用を十分に勘案すること。
- ** 4. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を開始する前に、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)の適用を十分に勘案すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	コセンティクス皮下注 150mgペン	コセンティクス皮下注 150mgシリンジ
有効成分・含量 (1シリンジ中)	セクキヌマブ(遺伝子組換え)150.0mg	
添加物 (1シリンジ中)	トレハロース水和物 L-ヒスチジン・L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-メチオニン ポリソルベート80	75.67mg 3.103mg ^(a) 0.746mg 0.200mg
性状	無色～微黄色の澄明又は混濁した液	
pH	5.5～6.1	
浸透圧	300～400mOsm/kg	

本剤の有効成分であるセクキヌマブ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生されるヒト型モノクローナル抗体である。

注1) L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩水和物の合計量を、L-ヒスチジンの量として示す。

****【効能又は効果】**

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎

****〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉**

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

- (1) 紫外線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
- (2) 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

強直性脊椎炎

過去の治療において、既存治療薬(非ステロイド性抗炎症薬等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

****【用法及び用量】**

尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬

通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。

強直性脊椎炎

通常、成人にはセクキヌマブ(遺伝子組換え)として、1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。

****〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉**

- (1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照)
- (2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。〔8. 適用上の注意〕の項参照)
- (3) 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者に投与する場合

- (1) 体重60kg以下の患者では1回150mgの投与を考慮すること。〔【臨床成績】〕の項参照)

【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) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕〔2. 重要な基本的注意〕の項参照)
- (2) 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線(レントゲン)検査等を定期的に行う



など、結核症の発現に十分に注意すること。】(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

*(3) 炎症性腸疾患の患者〔症状を悪化させるおそれがある。また活動期にあるクローン病の患者を対象とした海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群においてクローン病の症状が悪化する傾向がみられている。炎症性腸疾患の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。】(「3. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)

(4) 高齢者(「4. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。(「3. 副作用(1) 重大な副作用」の項参照)

(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロ γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

1) 胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者

3) インターフェロ γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。【禁忌】、「1. 慎重投与」の項参照)

(3) 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。【臨床成績】の項参照)

(4) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

(5) 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

(6) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム(ラテックス類縁物質)を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合は、アレルギー反応を起こすおそれがあるので注意すること。

** (7) 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。

2) 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。

3) 使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

3. 副作用

** 尋常性乾癬、関節症性乾癬

国際共同及び海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験(A2302、A2303、A2308、A2309)を併合した12週の集計において、本剤が投与された総症例1,382例中(日本人58例含む)260例(18.81%)に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎28例(2.03%)、頭痛28例(2.03%)、下痢11例(0.80%)、上気道感染10例(0.72%)等であった。日本人では58例中6例(10.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎1例(1.7%)等であった。

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(A2302、A2303、A2304、A2307、A2308、A2309)を併合した52週の集計において、本剤が投与された総症例2,805例中(日本人140例含む)750例(26.74%)に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎125例(4.46%)、頭痛50例(1.78%)、上気道感染45例(1.60%)、下痢27例(0.96%)等であった。このうち、日本人では、140例中44例(31.4%)に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎9例(6.4%)、蕁麻疹2例(1.4%)等であった。(承認時までの集計)

膿疱性乾癬

日本人膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された12例中4例(33.3%)に副作用が認められた。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

** 強直性脊椎炎

海外第Ⅲ相プラセボ対照比較試験の156週の集計において、本剤が投与された211例中94例(45%)に副作用が認められ、主な副作用は、上気道感染15例(7.1%)、鼻咽頭炎12例(5.7%)、インフルエンザ9例(4.3%)、下痢、頭痛各6例(2.8%)等であった。

日本で実施した強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された30例中14例(46.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎7例(23.3%)、口内炎4例(13.3%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、日本人の乾癬患者を対象とした試験を併合した52週の集計結果及び日本で実施した強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験の52週の集計結果より算出した。また、これらの臨床試験であられていない副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

** 1) 重篤な感染症(1.1%)：ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

** 2) 過敏症反応：アナフィラキシー(頻度不明)、蕁麻疹(1.1%)等の過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 好中球数減少(頻度不明)：好中球数減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

** 4) 炎症性腸疾患(0.5%)：炎症性腸疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

** (2) その他の副作用

	頻度不明	1%以上	1%未満
感 染 症	口腔ヘルペス	上気道感染(鼻咽頭炎、上気道感染、鼻炎、咽頭炎、副鼻腔炎、扁桃炎)、カンジダ症	足部白癬
眼 障 害	結膜炎	—	—
呼吸器、胸部及び縦隔障害	—	—	鼻漏
胃腸障害	—	—	下痢

	頻度不明	1%以上	1%未満
皮膚及び皮下組織障害	—	蕁麻疹	—
肝胆道系障害	—	—	肝機能検査値異常
神経系障害	頭痛	—	—
全身障害及び投与部位様態	—	—	注射部位反応

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている。〕^{注2)}

注2) 代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

臨床試験において、本剤の最大30mg/kgまでの静脈内投与で重篤な副作用は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与方法

300mgを投与する場合は150mgペン又はシリンジを2本皮下投与すること。

(2) 投与経路

本剤の投与は皮下投与のみとすること。

(3) 投与时

- 1) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。
- 2) 投与直前まで本剤の注射針のキャップを外さないこと。キャップを外したら直ちに投与すること。
- 3) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、癬痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。
- 4) 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。
- 5) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

9. その他の注意

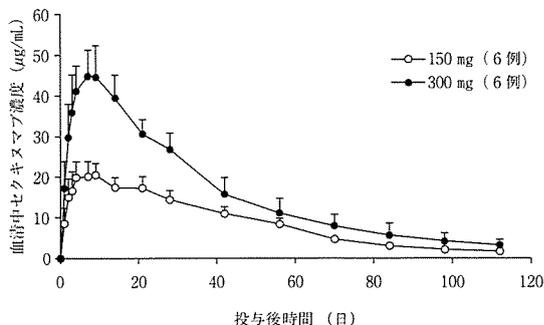
** (1) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相臨床試験において、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち3/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、1/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その1例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。強直性脊椎炎患者を対象として日本で実施した非盲検試験及び海外第Ⅲ相試験において、最長156週までに12/1,192例（1.0%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められたが、中和抗体ではなかった。なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。

** (2) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

**【薬物動態】

血清中濃度

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したとき、血清中セクキヌマブ濃度は投与後8日目にCmaxを示し、消失半減期は26～30日であった。また、絶対バイオアベイラビリティは77%であった。



日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（6例）

	150mg	300mg
Cmax (µg/mL)	21.1±2.90	46.3±7.63
AUC _{0-∞} (µg·day/mL)	1,070±153	1,930±408
Tmax (日)	8 (4～21)	8 (7～14)
T1/2 (日)	30.0±6.93	25.9±5.09

平均値±標準偏差、Tmaxについては中央値（最小～最大）

日本人健康成人男子にセクキヌマブ（遺伝子組換え）1～10mg/kgを単回静脈内投与したときのクリアランスは0.114～0.121L/日、分布容積は4.23～5.34Lであった。（本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照）

日本人乾癬患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、150mg群では16.7±6.18 µg/mL（26例）及び17.3±7.65 µg/mL（24例）、300mg群では30.9±12.4 µg/mL（28例）及び31.9±9.53 µg/mL（27例）であった。

母集団薬物動態解析より推定した日本人尋常性乾癬患者（平均体重：73.3kg）のクリアランスは0.181L/日、中央コンパートメントの分布容積は3.25L、末梢コンパートメントの分布容積は2.53Lであった。¹⁾ 日本人強直性脊椎炎患者にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mgを週1回の頻度で4週間5回投与後、4週間隔で投与後48週目まで皮下投与した。投与後24週目及び52週目のセクキヌマブ（遺伝子組換え）投与前の血清中濃度（平均値±標準偏差）は、20.9±7.07 µg/mL（25例）及び19.9±5.25 µg/mL（21例）であった。

【臨床成績】

1. 国際共同試験

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者737例（日本人87例含む）（局面型皮疹の病変が体表面積（BSA）の10%以上、かつPASI²³⁾スコアが12以上）を対象とした52週間プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

プラセボ又はセクキヌマブ（遺伝子組換え）150mg又は300mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。12週後のPASIスコアがベースラインから75%以上又は90%以上改善した患者の割合（以下、それぞれPASI75反応率又はPASI90反応率）を次表に示す。本剤投与群における12週後のPASI75反応率は、プラセボ群に比べて有意に高かった。その後、52週目まではほぼ一定の値で推移した（A2302試験）。²⁾

注3) Psoriasis Area and Severity Index



		300mg	150mg	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]、p値*	
					300mg	150mg
					全体集団	PASI 75
	PASI 90	59.2% (145/245例)	39.1% (95/243例)	1.2% (3/246例)	58.0 [50.3,64.7] p<0.0001	37.9 [29.4,46.0] p<0.0001
日本人集団	PASI 75	82.8% (24/29例)	86.2% (25/29例)	6.9% (2/29例)	75.9 [53.4,90.0]	79.3 [57.7,92.2]
	PASI 90	62.1% (18/29例)	55.2% (16/29例)	0% (0/29例)	62.1 [37.2,80.3]	55.2 [29.5,75.0]

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。
※地域及び体重(90kg未満又は90kg以上)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

中等症又は重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験の体重別の12週後のPASI75反応率又はPASI90反応率を次表に示す(A2302、A2303、A2308及びA2309試験の併合)。

	体重	全体集団				
		300mg		150mg		
		PASI 75	80kg超	75.7% (289/382例)	66.3% (258/389例)	70~80kg
	60~70kg	87.9% (102/116例)	69.2% (63/91例)	60kg以下	75.8% (47/62例)	76.9% (60/78例)
PASI 90	80kg超	45.8% (175/382例)	35.7% (139/389例)	70~80kg	69.0% (87/126例)	42.0% (55/131例)
	60~70kg	75.9% (88/116例)	48.4% (44/91例)	60kg以下	61.3% (38/62例)	57.7% (45/78例)

評価対象例数は脱落例及び中止例を含み、非反応として集計。

2. 国内試験 (A1302試験)

日本人汎発型膿疱性乾癬患者12例(膿疱を伴う紅斑面積が総体表面積の10%以上を占める患者)を対象とした非盲検試験を実施した。

セクキヌマブ(遺伝子組換え)150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。8週目以降はあらかじめ規定された基準に応じて300mgへの増量を可とした。16週後において、12例中10例(83.3%)で奏功^{注4)}が認められた(著明改善9例、中等度改善1例)。³⁾(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

注4) 著明改善、中等度改善、又は軽度改善と判断された被験者と定義

3. 海外臨床試験 (F2312試験)

非ステロイド性抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)又は抗TNF α 製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者397例(腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ(遺伝子組換え)75mg、150mg又は300mgを0、1、2、3、4週に皮下投与し、その後4週間隔でプラセボ又は75mg、150mg又は300mgを皮下投与した。患者の約35%(139/397例)は抗TNF α 製剤治療による効果不十分であり、約45%(185/397例)はメトトレキサートを併用していた。本剤(75mg群、150mg群、300mg群)の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

300mg	150mg	75mg	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]、p値*		
				300mg	150mg	75mg
				54.0% (54/100例)	51.0% (51/100例)	29.3% (29/99例)

※投与群、抗TNF α 製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

4. 海外臨床試験 (F2306試験)

非ステロイド性抗炎症薬、DMARD又は抗TNF α 製剤による治療で効果不十分もしくは忍容性不良の活動性関節症性乾癬患者606例(腫脹関節及び圧痛関節数がそれぞれ3関節以上)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ(遺伝子組換え)10mg/kgを0、2、4週に静脈内投与し、その後4週間隔で75mg (IV-75mg群)、150mg (IV-150mg群)又はプラセボを皮下投与した。患者の約30%(178/606例)は抗TNF α 製剤治療による効果不十分例であり、約60%(368/606例)はメトトレキサートを併用していた。本剤 (IV-75mg群及びIV-150mg群)の24週後のACR20反応率はプラセボ群に比較して有意に高かった。

150mg	75mg	プラセボ	群間差 [95%信頼区間]、p値*	
			150mg	75mg
			50.0% (101/202例)	50.5% (102/202例)

※投与群、抗TNF α 製剤による治療経験の有無及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

また、24週後の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(modified Total Sharp Score : mTSS)で評価した結果、セクキヌマブ(遺伝子組換え)投与群 (IV-75mg群及びIV-150mg群)のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に小さかった。(本剤の承認された用法及び用量は【用法及び用量】の項参照)

	150mg	75mg	プラセボ
ベースライン	22.3±48.0 (185)	20.4±39.4 (181)	28.5±63.5 (179)
投与24週後	22.40±48.01 (185)	20.42±39.63 (181)	29.03±63.90 (179)
変化量	0.13±1.18 (185)	0.02±1.60 (181)	0.57±2.48 (179)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値*	-0.47[-0.87,-0.07] p=0.0212	-0.54[-0.96,-0.11] p=0.0132	
併合群のプラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値*	-0.50 [-0.89,-0.11] p=0.0113		

※投与群及び抗TNF α 製剤による治療経験の有無、体重、ベースライン値を説明変数としたノンパラメトリック共分散分析モデル

** 5. 海外臨床試験 (F2310試験)

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者219例 (BASDAI^{注5)} 総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VAS^{注6)}が4 cm以上)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ又はセクキヌマブ(遺伝子組換え)75mg又は150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。150mg群の16週後のASAS^{注7)} 20反応率はプラセボ群に比べて有意に高かった。

注5) Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

注6) Visual Analogue Scale

注7) Assessment of spondyloarthritis

	150mg	プラセボ	オッズ比 [95%信頼区間] p値*
ASAS 20	61.1% (44/72例)	28.4% (21/74例)	4.38 [2.14,8.96] p<0.0001
ASAS 40	36.1% (26/72例)	10.8% (8/74例)	5.07 [2.06,12.44]

※投与群、抗TNF α 製剤による治療経験の有無(全体集団のみ)及び体重を説明変数としたlogistic回帰モデル

** 6. 国内臨床試験 (H1301試験)

非ステロイド性抗炎症薬による治療で効果不十分又は忍容不良な強直性脊椎炎患者30例 (BASDAI総スコアが4以上かつBASDAIの脊椎痛VASが4 cm以上)を対象とした非盲検試験を実施した。セクキヌマブ(遺伝子組換え)150mgを0、1、2、3及び4週、その後4週間隔で皮下投与した。16週後のASAS20反応率は70.0% (21/30)、ASAS40反応率は46.7% (14/30)であり、52週目まではほぼ一定の値で推移した。⁴⁾

7. 悪性腫瘍発現頻度 (国際共同試験)

尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同試験で、本剤300mgが投与された患者1,410例 (52週時) について、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様) の発現頻度は、0.34/100人年 (4/1,410例) であり、その内容は表皮内悪性黒色腫、悪性黒色腫、腎癌、新生物であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった (標準化発生比: 0.64 [95%信頼区間: 0.17, 1.63])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.43/100人年 (5/1,410例) であった。

【薬効薬理】

セクキヌマブは、ヒト抗ヒトIL-17Aモノクローナル抗体であり、炎症性サイトカインであるIL-17Aと結合し、IL-17AのIL-17受容体への結合を阻害することにより、その活性を中和する。

1. *In vitro*における薬理活性

セクキヌマブは、選択的にヒトIL-17Aに結合し (解離定数: 約200pM)、ヒト線維芽細胞様滑膜細胞⁵⁾及びヒト皮膚線維芽細胞⁶⁾において、ヒトIL-17Aにより誘導したIL-6産生作用を中和した。

2. *In vivo*における薬理活性

セクキヌマブは、ヒト遺伝子組換えIL-17Aにより誘導した関節炎モデルマウスにおいて、関節炎を誘発する24時間前及び2時間前にセクキヌマブを腹腔内投与することにより、関節の腫脹及び軟骨に対する作用を完全に抑制した。⁷⁾また、ヒト遺伝子組換えIL-17Aで誘発されるマウス空気嚢への好中球浸潤を、好中球浸潤誘発前にセクキヌマブを単回腹腔内投与することにより、用量依存的に抑制した。⁸⁾

**【取扱い上の注意】

室温で保存する場合は、30℃を超えない場所で保存し、4日以内に使用すること。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: セクキヌマブ (遺伝子組換え)

Secukinumab (Genetical Recombination)

分子量: 約151,000

本質: ヒトインターロイキン-17Aに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される457個のアミノ酸残基からなる重鎖 (C₂₂₆₈H₃₄₇₇N₅₉₇O₆₈₆S₁₆: 分子量: 50,595.50) 2分子及び215個のアミノ酸残基からなる軽鎖 (C₁₀₂₄H₁₅₉₁N₂₈₀O₃₃₅S₆: 23,379.68) 2分子で構成される糖タンパク質

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから、適切な製造販売後調査を実施すること。

【包装】

コセンティクス皮下注150mgペン : 1本

コセンティクス皮下注150mgシリンジ : 1シリンジ

【主要文献】

- 1) 社内資料: 乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析 [CTXU00001]
- 2) Ohtsuki, M. et al. : J. Dermatol. 41 (12), 1039, 2014 [CTXJ00001]
- 3) Imafuku, S. et al. : J. Dermatol. 43 (9), 1011, 2016 [20160759]
- ** 4) 社内資料: 活動性強直性脊椎炎患者を対象としたセクキヌマブ国内第Ⅲ相試験 (H1301試験) [20180629]
- 5) 社内資料: ヒト線維芽細胞様滑膜細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用 [CTXU00002]

- 6) 社内資料: ヒト皮膚線維芽細胞におけるIL-6産生に対するセクキヌマブの中和作用 [CTXU00003]
- 7) 社内資料: ヒトIL-17A産生細胞の注入によるマウス膝関節腫脹に対するセクキヌマブの抑制作用 [CTXU00004]
- 8) 社内資料: ヒトIL-17A産生細胞誘発によるマウス空気嚢への好中球遊走に対するセクキヌマブの抑制作用 [CTXU00005]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1

0120-12-2834

受付時間: 月～金 9:30～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.maruho.co.jp

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間: 月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(12)

販売

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

製造販売 (輸入)

ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

7418077 D0000
0000241005

(新聞発表用)

1	販売名	レベトールカプセル 200 mg																																																									
2	一般名	リバビリン																																																									
3	申請者名	MSD 株式会社																																																									
4	成分・分量	1 カプセル中にリバビリン 200 mg を含有するカプセル剤																																																									
5	用法・用量	<p>通常、成人には、下記の用法・用量のリバビリンを経口投与する。 本剤の投与に際しては、患者の状態を考慮し、減量、中止等の適切な処置を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none">・ インターフェロン ベータ、ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤又はソホスブビル・ベルパタスビル配合剤との併用の場合 <table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr></thead><tbody><tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr></tbody></table> <ul style="list-style-type: none">・ ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)との併用の場合 <p>(1) C型慢性肝炎又は投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL以上のC型代償性肝硬変の患者</p> <table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr></thead><tbody><tr><td>60 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え80 kg 以下</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>1,000 mg</td><td>400 mg</td><td>600 mg</td></tr></tbody></table> <p>(2) 投与開始前ヘモグロビン濃度が 14 g/dL 未満の C 型代償性肝硬変の患者</p> <table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">患者の体重</th><th colspan="3">リバビリンの投与量</th></tr><tr><th>1日の投与量</th><th>朝食後</th><th>夕食後</th></tr></thead><tbody><tr><td>60 kg 以下</td><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td></tr><tr><td>60 kg を超え80 kg 以下</td><td>600 mg</td><td>200 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>80 kg を超える</td><td>800 mg</td><td>400 mg</td><td>400 mg</td></tr></tbody></table> <p>(下線部は今回追加)</p>	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg	80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg	患者の体重	リバビリンの投与量			1日の投与量	朝食後	夕食後	60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg	60 kg を超え80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg	80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg
患者の体重	リバビリンの投与量																																																										
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																								
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																								
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																								
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																								
患者の体重	リバビリンの投与量																																																										
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																								
60 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																								
60 kg を超え80 kg 以下	800 mg	400 mg	400 mg																																																								
80 kg を超える	1,000 mg	400 mg	600 mg																																																								
患者の体重	リバビリンの投与量																																																										
	1日の投与量	朝食後	夕食後																																																								
60 kg 以下	400 mg	200 mg	200 mg																																																								
60 kg を超え80 kg 以下	600 mg	200 mg	400 mg																																																								
80 kg を超える	800 mg	400 mg	400 mg																																																								