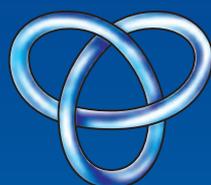


適正使用ガイド

小児の非挿管での 非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

監修：国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 手術・集中治療部 統括部長
鈴木 康之 先生



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)}

薬価基準収載

プレセデックス[®] 静注液200 μ g[ファイザー]
静注液200 μ g/50mL シリンジ[ファイザー]

<デクスメトミジン塩酸塩静注液> Precedex[®] Injections

注1)注意-習慣性あり 注2)注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。[9.7.2、9.7.4、11.1.1-11.1.5参照]
- 1.2 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.3、11.1.5参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※【用法及び用量】(抜粋)

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを12 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。

通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを9 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

INDEX

1. はじめに

1.1 適正使用のお願い	2
1.2 開発の経緯	3
1.3 医薬品リスク管理計画	4

2. プレセデックスの特徴

2.1 構造式及び物理的・化学的性質	5
2.2 薬理作用	5
2.3 作用機序	6
2.4 薬物動態	7

3. 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静管理のポイント

3.1 非侵襲的な処置及び検査における鎮静の必要性	8
3.2 患者家族への説明と同意取得	9
3.3 鎮静前の注意事項	9
3.4 小児の非挿管下での鎮静管理に必要な体制	11
3.5 患者の監視と記録	13
3.6 鎮静深度と評価法	13
3.7 処置及び検査終了後のケアと覚醒の確認	14

4. プレセデックス投与前の確認事項

4.1 警告・禁忌	17
4.2 効能又は効果	18
4.3 用法及び用量	18
4.4 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)	19
4.5 相互作用	20

5. プレセデックス投与時の確認事項

5.1 適用上の注意	21
5.2 重要な基本的注意(抜粋)	23
5.3 投与速度換算表	24

6. プレセデックス投与中及び投与後の確認事項

6.1 小児患者の監視項目及び監視に用いる機材	25
6.2 特に注意を要する副作用とその対処法	26
6.3 本剤単剤では処置または検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合の対処法	28
6.4 投与終了後の患者の監視	29

<参考情報>臨床成績(C0801039試験) 31

参考文献 48

1. はじめに

1.1 適正使用のお願い

プレセデックス® 静注液200 μ g「ファイザー」及びプレセデックス® 静注液200 μ g/50mLシリンジ「ファイザー」[以下、プレセデックス(一般名:デクスメドミジン塩酸塩)]は、親和性かつ選択性の高い^{1,2)}中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬です。本剤の薬理作用により、徐脈、低血圧、高血圧、呼吸抑制等が発現することが知られています。本適正使用ガイドでは、小児患者さんの非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静にプレセデックスを適正にご使用いただき、有効な鎮静管理ができるように、また、小児患者さんの安全確保のため、投与に際する注意事項等を掲載しています。本剤を使用する前に最新の製品電子添文及び本適正使用ガイドをご精読いただけますようお願い申し上げます。また、医薬品リスク管理計画に規定された「適正使用推進プログラムの実施」において、本剤を適正に使用するための施設及び医療従事者の要件を、以下のとおり定めております。

施設、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件

● 施設; 以下すべてを満たす

- ① 本適応での使用を想定した各種検査室、処置室等において、下記のモニタリング項目が測定可能な設備・機器 (MRI検査のための鎮静の場合、MRI対応の設備・機器)を有している
 - ・ 必須要件: 経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、心拍数、血圧及び心電図
 - ・ 推奨要件: 呼気終末二酸化炭素
- ② 本適応での使用を想定した各種検査室、処置室等 (ICU、CCU、NICU等以外)において、本剤投与に用いるシリンジポンプの使用が可能である
 - ・ MRI検査の場合は、MRI対応機種を使用するか、MRI非対応機種においては、MRI室外等に設置する等、安全に配慮する
- ③ 救急対応が可能で、心肺蘇生ができる体制が整っている
 - ・ 緊急時、蘇生時に必要となる設備・機器がすぐに利用可能であるように準備されている
 - ・ 緊急時対応チームの構築等、バックアップ体制が整っている
- ④ 本剤使用時に、以下に示す「鎮静実施医師」及び「患者監視に専念する医療従事者」を配置できる体制が整っている

● 鎮静実施医師

- ① 本剤の投与に精通した医師
- ② 本剤による鎮静経験のない医師の場合、以下すべてを満たす
 - ・ 小児患者に対する救命処置の講習*を受講し、有害事象に対応できる救命処置について熟知しており、実践可能である
 - ・ 本剤の投与に精通した医師に、事前のコンサルテーションや実施時の立ち合い等の協力を得ることが可能である
 - ・ プレセデックス適正使用e-Learning(下記参照)を受講し、本剤の薬理学的特徴に基づく安全性情報、投与にあたり必要な準備、確認事項について熟知している

● 患者監視に専念する医療従事者

- ① 小児患者に対する救命処置の講習*を受講し、有害事象に対応できる救命処置について熟知しており、実践可能である

※救命処置の講習(例)

- ・ 日本小児集中治療研究会及び日本ACLS協会が主催するPALS(Pediatric Advanced Life Support)各種コース
- ・ 日本小児科学会が主催するJPLS(Japan Pediatric Life Support;小児診療初期対応)コース

プレセデックス適正使用e-Learning

本剤の推奨される臨床環境下での適正使用を促進するため、本適正使用ガイドの内容に基づく「プレセデックス適正使用e-Learning(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)」を提供しております。特に一般小児科医等、本剤による鎮静経験のない先生方への受講をお願いしております。

下記のURLまたは2次元コードより受講可能です。

<https://www.precedex-elearning.jp/>



1.2 開発の経緯

小児、特に6歳以下の小児では、成人と異なり行動制御ができず、処置及び検査に対する協力と安静が得られないことが多いため、疼痛や侵襲の有無によらず鎮静が必要になる場合があります。鎮静を要する検査に主に使用されている鎮静薬は、鎮静までの時間が長いことや、検査実施中に鎮静不十分となった場合に追加の投与が難しいこと等が問題点でした。小児の非侵襲的な処置及び検査時、特にMRI検査時に使用可能で、単剤で十分な鎮静効果が得られる薬剤が必要とされていました。

本剤は、米国では2008年に成人の非挿管での手術及び処置時の鎮静を適応として承認されて以降、承認外ではあるものの、小児の処置及び検査時の鎮静に対する単剤、または他の鎮静薬との併用での検討結果³⁻⁶⁾が多数報告されており、国内のガイドラインにおいても、小児の処置及び検査時の鎮静が、適応の1つとされてきました⁷⁻⁹⁾。

このことから、日本人を含む小児MRI検査時の鎮静を対象とした国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039試験)が実施され、2023年2月に「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」の効能又は効果、用法及び用量追加の承認取得に至りました。

1.3 医薬品リスク管理計画

本剤の使用に関する医薬品リスク管理計画(RMP)では、以下の安全性検討事項を設定し、医薬品安全性監視活動およびリスク最小化活動について取り組んでいます。

【安全性検討事項について】

※本適正使用ガイドで特に注意喚起している安全性検討事項は**太字**で記載

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・徐脈 ・低血圧 ・高血圧 ・呼吸抑制 ・高血糖 ・離脱症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・房室ブロック ・心停止 ・痙攣 ・コルチゾール抑制 ・低体温 ・虚血性心疾患 ・頻呼吸 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児における他の鎮静薬併用時の安全性

【医薬品安全性監視活動について】

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討(および実行)
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)

【リスク最小化活動について】

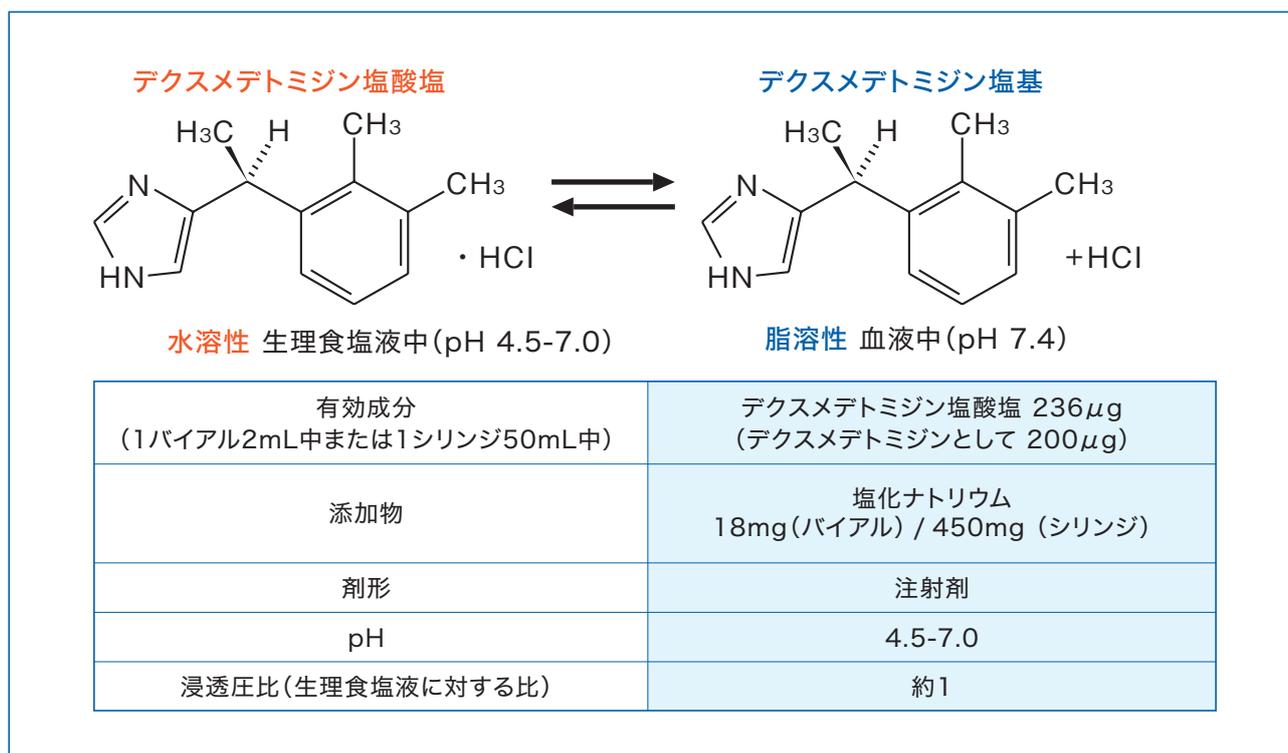
リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成・配布(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静) ・適正使用推進プログラムの実施(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)

本剤の安全性の情報については、p26「6.2 特に注意を要する副作用とその対処法」を併せてご参照ください。

2. プレセデックスの特徴

2.1 構造式及び物理的・化学的性質

図2.1-1 プレセデックスの物理的・化学的性質



プレセデックスは、イミダゾール骨格を有するメトミジンの活性右旋体(D体)であり親和性かつ選択性の高い^{1,2)}中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬です。製剤は、1バイアル2mLまたは1シリンジ50mL中に、生理食塩液に溶解したデクスメトミジンを200 μ g含有する注射剤です。プレセデックスを血液中(pH 7.4)に投与すると、デクスメトミジン塩基が遊離します。デクスメトミジン塩基は脂溶性であり、血液脳関門を通過し、脳内に分布¹⁰⁾します。

2.2 薬理作用

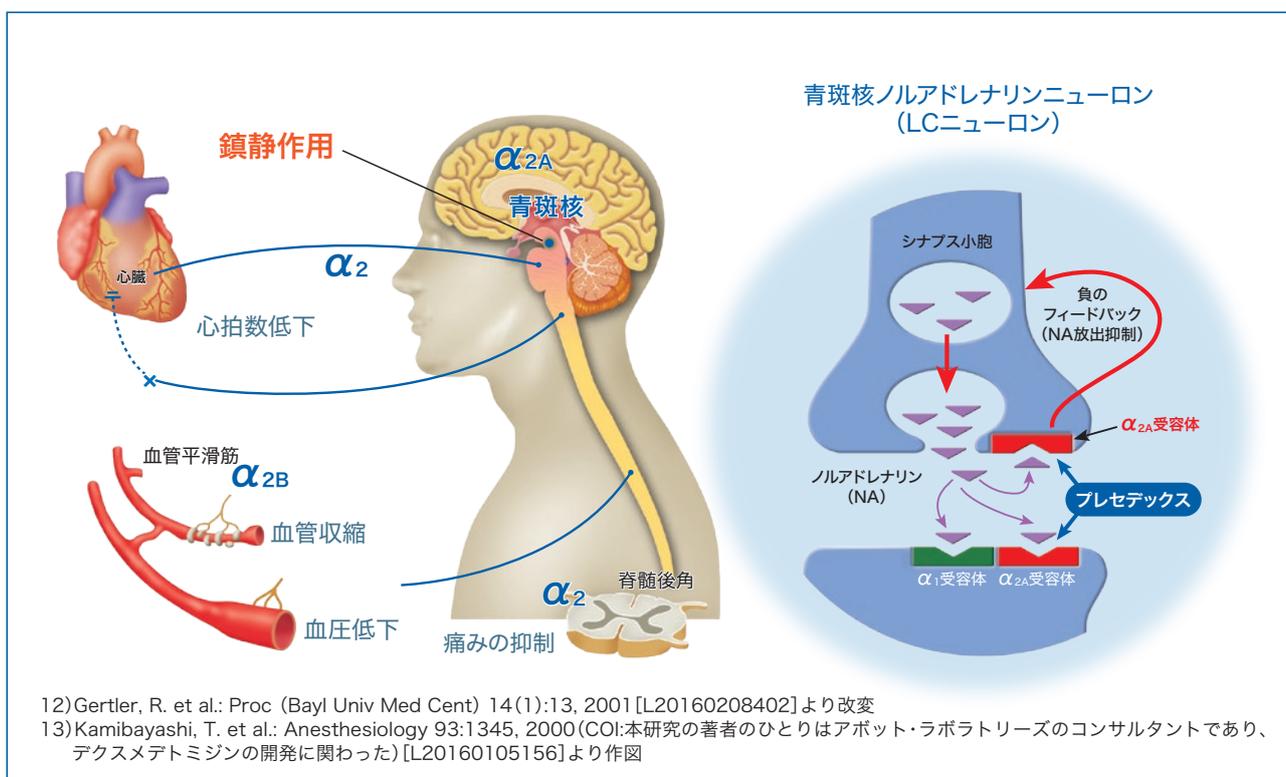
2.2.1 α_2 選択性

化合物	α_2 / α_1 選択性
デクスメトミジン	1,300
クロニジン	220

プレセデックスは、 α_2 受容体への選択性が高く、 α_2 選択性： α_1 選択性の比は1,300:1であり、クロニジン(220:1)の約6倍です¹¹⁾。

2.3 作用機序

図2.3-1 参考: プレセデックスの α_2 受容体を介した生体への影響^{12,13)}



プレセデックスは親和性かつ選択性の高い^{1,2)}中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬です。

中枢において、ノルアドレナリンニューロンのシナプス前膜の α_2 受容体に α_2 アゴニストが結合すると、ネガティブ・フィードバックにより神経末端からのノルアドレナリン遊離が抑制され、交感神経活動が抑制されます。同時に、シナプス後膜の α_2 受容体に α_2 アゴニストが結合すると後膜の興奮が抑えられ、交感神経活動が抑制されるとされています¹²⁾(上図;右)。

プレセデックスは、 α_2 アドレナリン受容体のサブタイプである α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} のそれぞれに対して親和性を有し¹⁴⁾、複数の薬理作用を示すことが知られています¹³⁾。鎮静作用は脳内の青斑核に存在する中枢性 α_{2A} 受容体、痛み伝達の抑制^{*}は脊髄に分布する中枢性 α_{2A} 受容体を介してそれぞれ発現すると考えられています¹³⁾(上図;左)。また、中枢性 α_{2A} 受容体を介した交感神経抑制による血圧及び心拍数低下作用を示します。一方で、高用量のプレセデックス投与により、血管平滑筋細胞の末梢性 α_{2B} 受容体を介した血圧上昇作用を示すことも知られています¹³⁾。このようにプレセデックスは複数の薬理作用を示すことから、臨床現場で使用する際には、これらの薬理的性質を十分理解して、調節投与することが重要であると考えられます。

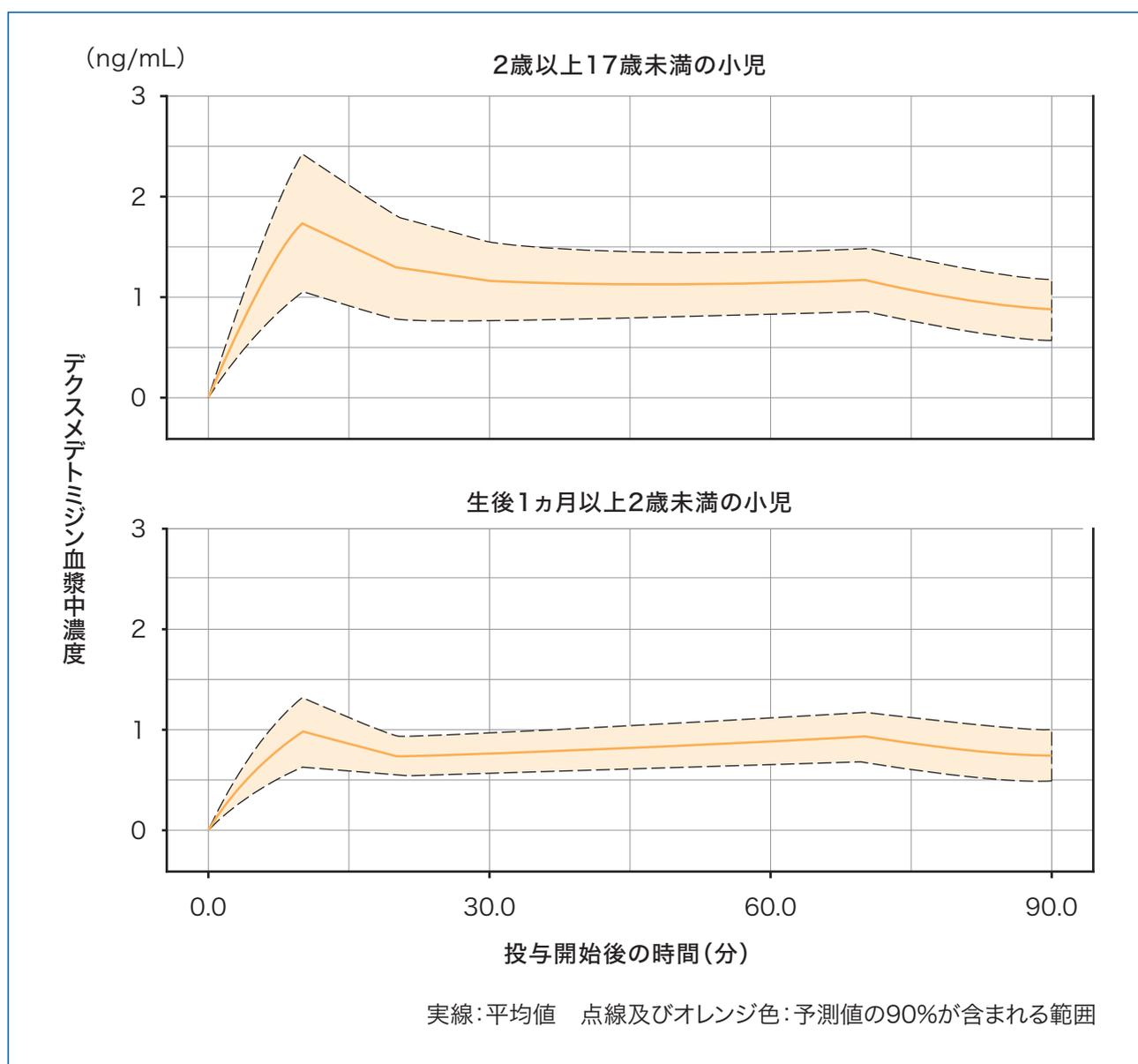
^{*}本剤は鎮痛の適応は有していません。

2.4 薬物動態

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

日本人小児患者に本剤を投与（2歳以上17歳未満では $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で10分間初期負荷後、維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で1時間投与、生後1ヵ月以上2歳未満では $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で10分間初期負荷後、維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で1時間投与）したときの血漿中デクスメトミジン濃度の C_{max} の幾何平均値（幾何変動係数）は、2歳以上17歳未満及び生後1ヵ月以上2歳未満の小児で、それぞれ $1.71\text{ng}/\text{mL}$ （23.8%）及び $1.02\text{ng}/\text{mL}$ （15.6%）、 T_{max} の中央値（範囲）はどちらの年齢群でも10.0分（10.0, 70.1）と推定されました¹⁵⁾。

図2.4-1 日本人小児に初期負荷投与（10分間）及び維持投与（1時間）したときの血漿中デクスメトミジン濃度推移のシミュレーション結果



3. 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静管理のポイント

3.1 非侵襲的な処置及び検査における鎮静の必要性¹⁶⁾

小児、特に6歳以下の小児では、成人と異なり行動制御ができず、処置及び検査に対する協力と安静が得られないことが多いため、疼痛や侵襲の有無によらず鎮静が必要になる場合があります。

表3.1-1に、鎮静を要する場合がある非侵襲的な処置及び検査を例示いたします。なお、鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査に対するプレセデックスの有効性及び安全性は確立されていません[p18「4.2 効能又は効果 (2) 効能又は効果に関連する注意(抜粋)」参照]。

表3.1-1 鎮静を要する場合がある非侵襲的な処置及び検査の例

非侵襲的な処置	非侵襲的な検査
<ul style="list-style-type: none"> ・血液透析治療 ・がんの放射線治療 ・皮膚科レーザー照射^{注1)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・CT検査(造影剤を用いた検査を含む)^{注2)} ・MRI検査(造影剤を用いた検査を含む)^{注2)} ・超音波検査(経胸壁心エコー検査など) ・脳波検査 ・核医学検査 ・聴力検査(聴性脳幹反応検査など)

注1) 侵襲を伴い、鎮痛又は局所麻酔を必要とする場合もある

注2) 造影剤投与時は、本剤が急速に投与されることを避けるため、可能な限り本剤とは別の静脈ラインから投与してください

特にMRI検査では、激しい騒音が長時間継続し、その間安静を保つことができない小児患者に検査を行うためには、深い鎮静により不動状態を維持する必要があります。しかし、MRI検査時の鎮静では、MRI検査装置内の患者へのアクセスが限られ、緊急事態に陥った場合にも磁性体の医療機器を持ち込めず、検査室内での対応が極めて制限される状況にあります。したがって検査依頼医は、総合的に鎮静リスクを判定して、自施設でのMRI検査の可否を判定することが求められます。

薬剤に頼らない鎮静¹⁶⁾

一部の患者では薬剤を使用しない鎮静も選択肢となりうるとされています。薬剤を使用しない鎮静(表3.1-2参照)は時間や人手がかかるものが多いですが、鎮静薬による合併症を回避できます。薬剤を使わずに鎮静状態を得ることが可能かどうか、個々の患者に応じて見極める必要があります。また、これらの方法の中には、鎮静薬を使用する場合でも小児の不安や恐怖を軽減できるものもあるため、併用して施行することも有用と考えられています。

表3.1-2 薬剤に頼らない鎮静方法の例(「MRI検査時の鎮静に関する共同提言」より)

方法	対象	内容
1. sucrose and pacifier ショ糖とおしゃぶり	新生児	おしゃぶりを吸わせたり、ショ糖溶液を内服
2. swaddling おくるみでくるむ	新生児	毛布でくるんだり、固定具(Med-Vac®等)を使用
3. feed-sleep manipulation 睡眠時間と食事の調整	新生児～4歳	検査の前に寝不足の状態を作る
4. プレパレーション ディストラクション	4～12歳	医療スタッフが患者と一緒に遊びながら検査の事前説明をしたり、検査中に声かけをして気を紛らわす
5. Mock scanner 模擬MRI	3～8歳	MRI機器の実物大模型を使って事前に練習
6. MRI対応視聴覚システム	3～10歳	MRI対応ヘッドホンやゴーグルを使用

小児では、鎮静薬を使用することで重篤な合併症をきたすことがあり、本剤には循環器系及び呼吸器系の有害事象のリスクが存在することから、薬剤に頼らない鎮静が可能か、鎮静薬を避ける方法が有効かを患者ごとに検討し、当該処置及び検査を実施する患者に本剤による鎮静が必要と判断した場合にのみ、本剤の使用を考慮してください。

3.2 患者家族への説明と同意取得

薬剤を用いた鎮静が欠かせない場合、検査自体が安全であっても、鎮静によって患者の安全が脅かされる可能性が常に問題となります。鎮静を行うかどうかで検査適応は変わりませんが、適応と検査内容について画像診断医と検査依頼医は話し合い、患者安全を最優先した検査が求められます。検査依頼医は、家族に対して1)検査上の注意点、2)検査手順、3)造影剤の使用、4)鎮静薬の使用、5)鎮静担当医が要件*を満たし、施設の体制が整っていることなどについて説明し同意を得る必要があります。説明・同意書の例は「MRI検査時の鎮静に関する共同提言」にも掲載されていますので、ご参照ください。

鎮静の説明と同意の確認は、必ず検査依頼医（あるいは鎮静担当医）が行います。また用意した説明書や同意書以外の内容があればカルテに記載します。家族が同意書に署名後内容を撤回した場合、その理由についても適宜カルテに記載しておきます。

*p2「施設、鎮静実施医師及び患者監視に専念する医療従事者の要件」をご参照ください。

3.3 鎮静前の注意事項⁸⁾

3.3.1 鎮静当日までの評価

鎮静前には、患者の気道と基礎疾患に着目し、問診と身体所見により患者の評価を行います。鎮静により気道閉塞や呼吸抑制に陥った場合を想定した評価が必要であり、気道の確保や換気補助が難しいと考えられる患者に対しては、鎮静は極めて慎重に行わなければならないとされています。特に、米国麻酔学会(ASA)分類Ⅲ以上や、重度の扁桃肥大や気道の解剖学的異常を伴う基礎疾患をもつ小児では、鎮静の有害事象を起こす可能性が高く¹⁷⁾、また低年齢の患者は解剖学的、生理学的にも未熟であり、新生児、乳児では呼吸に関する合併症の割合が高いことも報告されています¹⁸⁾。

これらの患者に対して薬剤による鎮静を検討する場合には、経験のある上級医もしくは小児患者に対応できる麻酔科医にコンサルテーションした上で鎮静可能かを判断します。また、鎮静可能と判断された場合、より慎重に鎮静薬を投与する必要があります。

評価項目を参考に、鎮静による有害事象のリスクを総合的に判定し、自施設でのMRI検査の可否を判断します。

●鎮静前の評価項目

問診	身体所見
1) 年齢 2) 内服薬、アレルギーの有無 3) 気道閉塞に関わる因子 ① 口腔内: いびき、夜間覚醒、息苦しさ、肥満、扁桃/アデノイド肥大 ② 気道内: 気管狭窄、気管・気管支軟化、気道異物、気管内腫瘍 ③ 気道外: 頸部リンパ管腫、甲状腺腫瘍など、頸部や縦隔の腫瘍性病変 4) 鎮静による合併症が生じやすい基礎疾患 ① 心疾患: 先天性心疾患(心不全、チアノーゼ)、不整脈、肺高血圧 ② 呼吸器疾患: 睡眠時無呼吸、気管支喘息 ③ 神経筋疾患: 脳性麻痺、ミオパチー、てんかん、脳室シャント ④ 消化器疾患: 胃食道逆流症、消化管狭窄 ⑤ 早期産児・低出生体重児: 慢性肺疾患、無呼吸 ⑥ 肝障害、腎障害	1) 身長、体重 2) バイタルサイン(血圧、心拍数、呼吸数、SpO ₂ 、体温) 3) 気道の評価 ① 急性の気道感染症、アレルギーの所見(鼻閉、鼻汁) ② 顔貌異常、扁桃肥大、開口障害、巨舌、小顎、頸部伸展障害 ③ Mallampati分類 ^a (挿管困難の予測) 4) ASA分類 ^b

a: Mallampati分類¹⁹⁾

開口状態での口蓋垂の見え方により、挿管困難を予測する分類法です。Class III以上は挿管困難の可能性があるとされています。

Class I	Class II	Class III	Class IV
口蓋弓、軟口蓋、口蓋垂が見える。	口蓋弓、軟口蓋と一部の口蓋垂が見える。	軟口蓋のみ見える。	軟口蓋も見えない。

b: 米国麻酔学会(ASA)分類

分類I : 健康

分類II : 軽度の全身性疾患(気管支喘息軽症持続型*など)

分類III : 重度の全身性疾患(気管支喘息中等症持続型**、高度肥満など)

分類IV : 生命に危険を及ぼす重篤な全身性疾患(頭部外傷など)

*軽症持続型: 発作1回/週末未満 **中等症持続型: 発作1回/週以上

3.3.2 鎮静当日の評価

鎮静当日は、鎮静担当医や看護師による安全性の確認を行います。

鎮静薬による鎮静は、気道の反射を抑制し、誤嚥の危険性を生じます。誤嚥の危険性を最小限にするために、鎮静前の経口摂取は、全身麻酔と同様に「2-4-6 ルール」を適応し、清澄水を2時間前、母乳を4時間前、人工乳・牛乳あるいは軽食は6時間前までに終了とします²⁰⁾。

緊急の場合には、誤嚥の危険性を考慮し、患者のリスクと検査の緊急性、鎮静薬の施行時間によって、提供する鎮静レベルを調整します。

3.4 小児の非挿管下での鎮静管理に必要な体制^{8,16)}

3.4.1 緊急時の対応のための人員配置・体制

小児の非挿管下での鎮静管理を行う際には、緊急時、蘇生時に備え、救命処置法を習得した人員を事前に配置しておくことが重要です。

● 鎮静担当医：

鎮静担当医は、使用薬剤の特性や禁忌事項、また起こりうる有害事象に対する知識と対応する技術を持つ必要があります。

● 鎮静中の患者監視に専念する人員：

鎮静開始から覚醒まで、異常を瞬時に認識して適切に対応できるように患者の監視に専念する医師または看護師を配置します。また、患者に蘇生が必要な状態になったとき、バックアップチームが到着するまでの間、気道確保や用手換気、循環補助などの蘇生行為を実施できる人員である必要があります。

● バックアップ体制：

緊急時や蘇生時に対応する体制をつくとともに、必要時の連絡方法、使用する物品の設置などの手順を作成しておきます。夜間や休日など、人材が手薄な時間帯の対応も事前に定めておき、また、麻酔科医や救急医など、緊急時対応の専門家が院内にいる場合は、緊急時の体制を共有しておきます。

(参考：学会等が開催する関連プログラム)

・AHA PALS(Pediatric Advanced Life Support)各種コース

PALSとは、AHA(アメリカ心臓協会：American Heart Association)がAAP(米国小児科学会：American Academy of Pediatrics)などと協力を提唱している小児二次救命処置法です。

「PALSプロバイダーコース」やPALSインストラクターを養成するための「PALSインストラクターコース」等が、日本小児集中治療研究会及び日本ACLS協会により開催されています。

<http://www.jspicc.jp/pals/index.html>
<https://acls.or.jp/course/palsprovider/>

・小児診療初期対応コース(Japan Pediatric Life Support : JPLS)

日本小児科学会が「防ぎうる心停止から子どもたちを守る」ことを目的に開発した、救命処置を含む日本独自の救急の教育コースです。1日完結のコースで、日本蘇生協議会(JRC)蘇生ガイドラインに準拠しています。

http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=221

・SECURE(Sedation Essence in Children Under Restricted Environment)コース

日本小児科学会医療安全委員会が開催する、医師、看護師及び診療放射線技師を対象とした講習会です。

https://www.jpeds.or.jp/modules/about/index.php?content_id=166

3.4.2 安全な鎮静管理を実施するための施設体制

鎮静下の処置及び検査では、緊急時、蘇生時に必要となる設備、物品がすぐに利用可能であるように準備しておくことが重要です。

ただし、MRI検査の場合、磁性体のある機器・物品のMRI室内への持ち込みリスクは極めて高いため、磁場の影響を受けない場所に準備しておくことに注意してください。(p12 別表「MRI検査室への磁性体の持ち込み防止の取り組み(例)」参照)。

● 処置室・検査室内の物品の設置・整備

酸素と吸引の配管設置をします。配管がない場合は、隣室に酸素ボンベと吸引器を準備し、必要時に延長チューブなどを用いて、いつでも使えるように整備しておきます。

● 緊急時の物品及び薬剤の配置・整備(表3.4.2-1 参照)

緊急時は処置室・検査室外に患者を移動して、救命処置を行います。救急カートを近くに常備し、緊急時は、物品と薬剤、除細動器が、すぐに利用できるように配置しておきます。

救急カートの物品と薬剤の中身は、バックアップチームと事前に相談しておきます。

表3.4.2-1 救急カートに必要な物品と薬剤リスト(例)

物品*	薬剤**
<ul style="list-style-type: none"> ・酸素投与マスク ・バッグバルブマスク、マスク ・経口及び経鼻エアウェイ ・気管チューブ ・スタイレット ・喉頭鏡 ・バイトブロック ・ラリンジアルマスク ・気管チューブ固定機器 ・呼気二酸化炭素検出器 ・聴診器 ・吸引カテーテル ・点滴カテーテル、点滴ライン ・シリンジ 	<ul style="list-style-type: none"> ・アドレナリン ・硫酸アトロピン ・筋弛緩薬(ロクロニウムなど)*** ・生理食塩水(希釈、溶解用) ・輸液製剤(乳酸リンゲル液など) ・ステロイド(メチルプレドニゾロンなど) ・抗ヒスタミン薬 ・拮抗薬(フルマゼニル、ナロキソン)***

* 物品は対象患者の年齢、大きさに合わせて様々なサイズを揃えておく(A)

** 薬剤は体重ごとの投与換算表などを添付しておく(B)

*** 薬剤の使用方法や適応などは経験豊富な医師と相談しておく

※「MRI検査時の鎮静に関する共同提言」における基準

(A):必ずしなければならない、(B):強く推奨する、(C):望ましい(概ね5年以内には達成したい)

● 蘇生に必要となる物品の準備・確認

急変時の必要物品は、患者のサイズにあったものを準備し、かつ破損などがなく、すぐに使用できる状態であることを確認しておきます。救急カートについても、処置室・検査室のすぐ近くに準備しておきます。

● 生体情報モニターの準備

経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)、呼気終末二酸化炭素(EtCO₂)、呼吸数、心拍数、血圧及び心電図を測定可能な機材を準備しておきます。

別表「MRI検査室への磁性体の持ち込み防止の取り組み(例)」

医療安全情報No.94「MRI検査室への磁性体(金属製品など)の持ち込み」(第2報)²¹⁾より作成

- 診療放射線技師が磁性体の持ち込みがないことを確認したのち、患者または医療関係者はMRI検査室に入室する
- MRI検査室に磁性体を持ち込まない工夫をする
 - ・ 磁性体の確認や移乗のための前室(スペース)の確保
 - ・ 金属探知機(柵型、携帯型)の導入
 - ・ MRI対応型の備品(酸素ボンベ、ストレッチャー等)の使用

※磁性体の例(持ち込み発生事例より)

酸素ボンベ/輸液ポンプまたはシリンジポンプ/アンクルウェイト/ストレッチャーと酸素ボンベ架台/新生児用ベッド/点滴スタンド/モニター/体内留置
排液用のドレナージバッグ/髪留め/清掃器材

3.5 患者の監視と記録^{8,16)}

処置及び検査中は、専任者の監視の下で鎮静し厳重にモニタリングを行います。鎮静された小児の監視に専念するために鎮静担当医は小児の監視から外れて読影行為等を行わないようにします。

鎮静中の患者監視に配置する医師あるいは看護師は、蘇生事象が発生した際にバックアップチームが到着するまでの間、気道確保や用手換気、循環補助などの蘇生行為を実施できる人員(PALS、JPLS等の資格と経験を有する医療従事者)である必要があります。

3.5.1 監視内容

バイタルサインを定期的(原則として5分おき)に確認します。また、パルスオキシメータを用いて動脈血酸素飽和度(SpO₂)を持続的に監視します。SpO₂は、高二酸化炭素血症でも高値に保たれることがあるため、カプノメータによる呼気終末二酸化炭素(EtCO₂)の監視が、低換気状態の検出には有用です。

心電図、血圧、呼吸数も監視します。

プレデックス投与中に必要な監視項目及び監視に用いる機材についてはp25「6.1 小児患者の監視項目及び監視に用いる機材」をご参照ください。

3.5.2 監視内容の記録

鎮静中の患者監視に専念する医師または看護師は、上記の監視内容に加え、鎮静薬の投与時間、投与量などを経時的に記録します。

3.5.3 監視の継続

処置及び検査終了時の患者は鎮静下にあるため、終了後も継続した監視が必要です。終了後の監視や記録についてはp14「3.7 処置及び検査終了後のケアと覚醒の確認」をご参照ください。

3.6 鎮静深度と評価法^{8,16)}

鎮静薬投与中の鎮静の深度は必ずしも一定ではありません。例えば、同じ投与量であったとしても、環境・状況により鎮静レベルは変動し、過鎮静となる可能性があることに注意する必要があります。目標とする鎮静レベルを考慮し、常に患者の監視を行いながら、過鎮静により合併する気道閉塞、血圧または動脈血酸素飽和度(SpO₂)の低下、呼気終末二酸化炭素(EtCO₂)の上昇等が出現していないか、注意深く観察してください。

鎮静レベルの評価に用いるスコアには、Ramsay鎮静スコア²²⁾、Richmond Agitation -Sedation Scale(RASS)²³⁾、Pediatric Sedation State Scale(PSSS)²⁴⁾等があります。

MRI検査を実施する小児患者を対象に必要な応じてプロポフォールと併用するプレデックスの安全性及び有効性を検討した国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039試験)²⁵⁾では、PSSSを用いて鎮静レベルの評価を行いました。PSSSの評価は、試験薬の負荷投与開始前約5分間以内、負荷投与終了直後、試験薬の投与中及びMRI検査実施中5(±1)分ごとに行い、MRI検査期(投与1日目第1期)の麻酔ログの一部として記録しました。目標とする鎮静レベルは、PSSS 2[被験者は(睡眠または覚醒状態にかかわらず)静かであり、検査中に動きはなく、顔をしかめて(または眉をひそめて)痛みや不安を示すことはない。不快感を言葉に表すことはない状態]を指標としました。

Pediatric Sedation State Scale(PSSS) :

小児患者さんの処置時の鎮静効果と質の評価のために開発・検証されたスケールです。疼痛、不安、動作及び副作用の管理など、処置時の鎮静のさまざまな側面で評価します。2024年2月現在、日本語での検証はされていません。

点数	行動
5	(意図的あるいは意図せずに)患者が動き、施術者の妨げとなるため、強制的に身体を固定する必要がある。これには処置中に泣いたり、叫んだりすることが含まれるが、声を出すことは含まれない。動きに基づいて採点する。
4	(覚醒または鎮静状態にかかわらず)処置中に患者が動くため、位置調整のために軽く身体を固定する必要がある。不快感やストレスを言葉に表すことがあるが、泣いたり叫んだりしてストレスや拒否反応を表現することはない。
3	痛みや不安が顔に現れる(不快感を言葉に表すことがある)が、動いたり処置を妨げたりすることはない。(腰椎穿刺と同様に)位置調整のための補助を必要とする場合があるが、処置中の動きを抑えるために身体を固定する必要はない。
2	(睡眠または覚醒状態にかかわらず)静かであり、検査中に動きはなく、顔をしかめて(または眉をひそめて)痛みや不安を示すことはない。不快感を言葉に表すことはない。
1	深い睡眠状態でバイタルサインは正常であるが、気道確保または補助を要する(例:中枢性または閉塞性無呼吸)。
0	鎮静状態であるが、生理的パラメータが異常で迅速な治療を要する(酸素飽和度が90%未満、血圧がベースライン値より30%低下、治療を要する徐脈)。

Cravero, J. P. et al.: Pediatrics 139(5): e20162897, 2017
 Reproduced with permission from Pediatrics, Vol 139, 5, DOI: 10.1542/peds. 2016-897,
 Copyright 2017 by the AAP

3.7 処置及び検査終了後のケアと覚醒の確認^{8,16)}

処置及び検査終了時の患者は鎮静下にあります。鎮静の終了とは、十分に覚醒し、鎮静前の状態に近づき、日常生活に戻ることができる状態であるとされています。回復を待つ間は鎮静中と同じ対応が必要であり、安全な状態であることを確認したあとに、病室への帰室や帰宅が可能とします。外来患者であれば“帰宅の条件”を満たすまで、入院患者であれば“一般病室への移動の条件”、“鎮静記録終了の条件”を満たすまで継続した監視が必要です。

3.7.1 回復の監視を行う場所

覚醒するまでの監視は、以下の条件を満たす場所で行います。

- ① パルスオキシメータ、酸素、吸引が使用できる
- ② 蘇生に必要な物品が使用できる
- ③ 蘇生行為を行える人員が容易に集まることできる
- ④ 患者が安心できる場所であり、保護者も同席できる
- ⑤ (MRI検査の場合)磁気の影響を受けることなく監視に専念できる
- ⑥ 処置室、検査室の近くにあり、移動が容易である

処置及び検査終了後、覚醒までの監視場所まで患者が移動しなければならない場合は、移動中がもっとも危険な状態下にあることを認識し、鎮静担当医が同行して監視場所で引き継ぎます。

3.7.2 帰宅の条件

以下の条件をすべて満たすこととします。

- ① バイタルサインに異常を認めない(鎮静前の値に戻っている)
- ② 意識状態が鎮静前の状態に戻っている
- ③ 努力呼吸や異常呼吸音を認めず、呼吸状態が安定している
- ④ 酸素投与や吸引などの処置を必要としない
- ⑤ (発達段階に応じて)自力歩行が可能である
- ⑥ (発達段階に応じて)介助なしで座位を保持できる
- ⑦ (発達段階に応じて)意味のある発語を認める
- ⑧ (発達段階に応じて)飲水ができ、嘔吐しない

上記の条件を満たした上で、下記の要件も必ず確認します。

- ① 自宅で監視を続けることのできる保護者が確保できる
- ② 保護者に対し帰宅時の説明、指導を行うことができる
- ③ 帰宅後、患者に異常が発生した際の連絡方法の確認ができています

帰宅の条件を満たさない場合、入院あるいは転院を考慮します。移動時や転院時は、鎮静担当医あるいは同等レベル以上のスキルを有する医師が同行することが強く推奨されています。

3.7.3 一般病室への移動の条件

以下の条件をすべて満たすこととします。

- ① バイタルサインに異常を認めない(鎮静前の値に戻っている)
- ② 意識状態が鎮静前の状態に近づいている
- ③ 努力呼吸や異常呼吸音を認めず、呼吸状態が安定している
- ④ 酸素投与や吸引などの処置を必要とせずに移動できる

上記の条件を満たした上で、下記の要件も必ず確認します。

- ① 患者が鎮静前の活動レベルに覚醒するまで、パルスオキシメータによる継続的モニタリングが可能である
- ② 異常時には早急に対処できる体制である

3.7.4 監視記録終了の条件

- 外来患者の場合、帰宅の条件の最終確認を鎮静担当医または鎮静担当医から依頼された医師が行い、確認できた時点で鎮静後監視記録を終了する。
- 入院患者の場合、一般病室へ入室後、飲水開始時、及び(発達レベルに応じて)歩行開始時には、必ず看護師が介助し安全を確認する。安全が確認できた時点で、鎮静後の監視記録を終了とする。

3.7.5 スコアを用いた患者評価

覚醒の確認は、鎮静前、鎮静中からの一連の流れの中で判断します。途中で担当者が交代しても的確な判断を行えるよう、スコアを用いた患者評価を経時的に行うことも一つの方法です。

MRI検査を実施する小児患者を対象に必要なに応じてプロポフォールと併用するプレセデックスの安全性及び有効性を検討した国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039試験)では、Modified Aldreteスコア²⁶⁾を用いて覚醒*の評価を行いました。処置後回復エリア到着時(投与1日目、第2期)及びその後被験者が退室可能と判断されるまで15(±5)分ごとに評価を行いました。

* MRI 検査終了から被験者がModified Aldreteスコア9以上を満たすまでの時間を「覚醒時間」と定義

Modified Aldreteスコア

鎮静後の覚醒評価に用いられるスコアです。運動、呼吸、循環、意識及び酸素飽和度の5項目での評価をそれぞれ0～2で数値化し、合計した総スコアを求めます。

Modified Aldreteスコア(鎮静後の覚醒評価スコア)

評価カテゴリー	評価内容	スコア
身体活動性	自発的または指示により四肢をすべて動かせる	2
	指示により二肢なら動かせる	1
	自発的または指示により手足のいずれも動かさない	0
呼吸	深呼吸と十分な咳ができる	2
	呼吸困難あるいは不十分な呼吸	1
	無呼吸	0
循環	血圧が処置前の値より $\pm 20\%$	2
	血圧が処置前の値より $\pm 20-49\%$	1
	血圧が処置前の値より $\geq \pm 50\%$	0
意識	全覚醒	2
	呼名で覚醒	1
	無反応	0
SpO ₂	室内気下でSpO ₂ が92%超を維持できる	2
	SpO ₂ が90%超を維持するのに酸素が必要	1
	酸素投与でもSpO ₂ が90%未満	0

合計点により以下のように対応する。

※合計点 ≤ 5 : 継続的に患者を監視する。

※合計点6-8: 一般病室に移動可能。バイタルサインが鎮静前の値に戻るまで継続的に監視する。

※合計点 ≥ 9 : 帰宅可能。

和訳: 「安全な鎮静のためのプラクティカルガイド」⁸⁾より引用

4. プレセデックス投与前の確認事項

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。

電子添文(2023年2月改訂 第2版)より作成

4.1 警告・禁忌

1. 警告

- 1.1 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。[9.7.2、9.7.4、11.1.1-11.1.5参照]
- 1.2 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.3、11.1.5参照]

【設定根拠】

〈1.1〉本剤の中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激作用により、低血圧及び徐脈、末梢性 α_{2B} 受容体刺激作用により高血圧が発現することがある。また、本剤は他の鎮静剤とは異なる薬理作用をもち、集中治療又は非挿管下で鎮静を要する患者に投与される薬剤であることから、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、患者の全身状態を継続的に監視して投与する必要があるため設定した。小児への投与に際しては、臨床試験において、小児では成人よりも循環器系の有害事象(低血圧、高血圧、徐脈)、呼吸器系の有害事象(徐呼吸、呼吸抑制、低酸素症)、消化器系の有害事象(嘔吐、悪心)、激越及び発熱が高頻度に認められたことから、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用することとして設定した。特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいいため、より注意深く観察し、慎重に投与する必要がある。

p19「4.4 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋) 1)小児等」の項参照。

〈1.2〉ミダゾラムとの相互作用を検討した急速投与の海外臨床試験において、若年健康被験者2例に洞停止、うち1例には重篤な徐脈が発現したため設定した。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【設定根拠】

本剤に対する過敏症の報告はないが、安全性を考慮して設定した。

4.2 効能又は効果

(1) 効能又は効果

- 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
- 成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静
- 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

(2) 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

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

※その他の効能又は効果に関連する注意については電子添文をご参照ください。

4.3 用法及び用量

初期負荷投与が終了したら必ず投与速度を維持投与速度に変更してください。

また、いかなる場合も急速静注又は単回急速投与は行わないでください。

(1) 用法及び用量(抜粋)

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する(維持投与)。

通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する(維持投与)。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

※患者の年齢、体重に応じた投与速度換算表を作成しております。p24をご参照ください。

(2) 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

- ① 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。[p23「5.2 重要な基本的注意(抜粋) 2)④」参照]

〈効能共通〉

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。

4.4 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

1)小児等

1. <小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静>

- ① 低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- ② 小児への投与に際しては、小児の非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。小児では成人よりも高血圧、徐脈、徐呼吸及び低酸素症の有害事象が高頻度に認められた。特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいため、より注意深く観察し、慎重に投与すること。[p17「警告1.1参照」]

2)合併症・既往歴等のある患者

1. 心血管系障害のある患者

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

2. 心機能が低下している患者

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

3. 循環血流量が低下している患者

本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。低血圧があらわれやすくなる。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合には、特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。[電子添文「16. 薬物動態 16.5 排泄」参照]

4. 血液浄化を受けている患者

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

5. 薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

3)腎機能障害患者

投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。[電子添文「16. 薬物動態 16.6.2 腎機能障害患者における薬物動態」参照]

4)肝機能障害患者

投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。[電子添文「16. 薬物動態 16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態」参照]

4.5 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 ²⁷⁾ 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 [p23「5.2 重要な基本的注意(抜粋) 1) ③」参照]	血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症 状があらわれるおそれがあるので、併用する 場合には本剤の投与速度を減速する、本剤 あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減 量する等、慎重に投与すること。	相互に作用(鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動 態への作用)を増強するため

本剤投与開始後に目標とする鎮静レベルに達しない又は鎮静レベルに達した後の効果減弱により、他の鎮静剤を追加投与する場合については、p23「5.2 重要な基本的注意(抜粋) 1) ③」をご参照ください。

5. プレセデックス投与時の確認事項

電子添文2023年2月改訂(第2版)より作成

小児へプレセデックスを投与する際は、小児の非挿管下での鎮静管理に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、鎮静レベルや全身状態を注意深く観察した上、非常時の対応が可能な状況でご使用ください。

5.1 適用上の注意

(1) バイアルの調製法及び適用上の注意事項

プレセデックス® 静注液200 μ g「ファイザー」(バイアル製剤)は、1バイアル中にデクスメトミジン塩酸塩236 μ g(デクスメトミジンとして200 μ g)と添加物として塩化ナトリウム18mgを含む無色澄明の静脈用注射剤です(2mL ガラスバイアル)。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 μ g/mL)として、投与速度を適切に調節することができる注入器具(シリンジポンプ等)を用いて緩徐に持続的に投与を行います。

調製法

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してください。

調製例：

①



使用するシリンジに本剤2mL(1バイアル;200 μ g含有)を吸引する。

②



①のシリンジに生理食塩液48mLを吸引する。

③



静かに振盪し、十分に混和する。

④



薬液調製後、シリンジポンプに取り付ける。

薬液濃度
=200 μ g/50mL(4 μ g/mL)

プレセデックス静注液200 μ g「ファイザー」

1) 薬剤調製時の注意

- ① 本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること²⁸⁾。
・アムホテリシンB、ジアゼパム

2) 薬剤投与時の注意

- ① 本剤2mLに生理食塩液48mLを加えて50mLとし、静かに振盪し十分に混和する。
② 希釈後は48時間以内に使用すること。
③ 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。
④ 全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。

3) 薬剤投与後の注意

- ① バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。

(2)プレフィルドシリンジの調製法及び適用上の注意事項

プレセデックス® 静注液200 μ g/50mLシリンジ「ファイザー」(プレフィルドシリンジ製剤)は、1シリンジ50mL中にデクスメトミジン塩酸塩236 μ g(デクスメトミジンとして200 μ g)と添加物として塩化ナトリウム450mgを含有する無色澄明の注射液がすでに充填されている静脈用注射剤です。バイアル製剤のような希釈調製は不要で、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にセット後、緩徐に持続的に投与を行います。

プレフィルドシリンジのセット方法

シリンジ内の薬液は希釈調製されています。

使用直前にプリスター包装を開封し、シリンジをシリンジポンプにつないでください。

① **カチッ**
カチッと音がしたらそれ以上回さないこと。

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

押子をまっすぐ挿入し、押子接続用部品に軽く突き当たった後、押子を時計回りに回し、しっかりと接続すること。
(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。)

プレセデックス静注液200 μ g/50mLシリンジ「ファイザー」

1) 全般的な注意

- ① 使用時には、以下の点に注意すること。
 - ・感染に対する配慮をすること。
 - ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。
 - ・液漏れする可能性があるため、外筒(パレル)を強く握らないこと。

2) 薬剤調製時の注意

- ① 本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること²⁸⁾。
 - ・アムホテリシンB、ジアゼパム

3) 薬剤投与時の注意

- ① 使用に際しては、プリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒を持って取り出すこと。
- ② 押子(プランジャー)を時計回りに回転させ、押子接続用部品にしっかりと接続すること。使用中に押子が外れた場合、サイフォニング(自然落下による急速注入)や逆流が起こるおそれがある。
- ③ 押子や押子接続用部品が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので、押子のみを持たないこと。
- ④ 押子を反時計回りに回転させると接続にゆるみが生じ、ガスケットから押子接続部品とともに押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。
- ⑤ 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注入ラインを確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。
- ⑥ 押子を引かないこと。
- ⑦ 本剤の投与にあたっては、シリンジポンプを使用し、針をつけて直接投与しないこと。また、以下の点に注意すること。
 - ・本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともに、シリンジポンプの取扱説明書に従って投与すること。
 - ・シリンジポンプの送り機構(スライダ)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。

4) 薬剤投与後の注意

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

5.2 重要な基本的注意(抜粋)

1) 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

- ① 本剤の投与に際しては小児の非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。[③参照]
- ② 処置・検査を行う医療従事者とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、心拍数(脈拍数)、血圧、心電図をモニタリングすることに加え、可能であれば呼気終末二酸化炭素濃度もモニタリングするなど、十分に注意して、処置・検査中の患者を観察すること。[③参照]
- ③ 本剤投与開始後に目標とする鎮静レベルに達しない又は鎮静レベルに達した後の効果減弱により、他の鎮静剤を追加投与する場合は、鎮静作用、循環動態及び呼吸状態への作用が増強し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、患者の全身状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[①、②、p20「4.5 相互作用:併用注意(併用に注意すること)」参照]
- ④ 小児では本剤投与後に激越及び覚醒時せん妄が認められており、また、覚醒が遅延する可能性があるため、全身状態に注意し、処置・検査後は患者が回復するまで管理下に置くこと。

2) 効能共通

- 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に注意すること。
- 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。[電子添文「用法及び用量に関連する注意 7.2」、及びp18 4.3 用法及び用量(2)〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉参照]
- ⑤ 本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。
- ⑥ 本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。
- ⑦ 長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

5.3 投与速度換算表

初期負荷投与が終了したら必ず投与速度を維持投与速度に変更してください。
また、いかなる場合も急速静注又は単回急速投与は行わないでください。

用法及び用量<小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静>

通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する(維持投与)。

通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する(維持投与)。

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。

参考:患者体重別の時間あたりの投与量の例

生理食塩液で最終濃度 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈した場合の時間あたりの投与量(mL/時):

投与速度($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$) \times 体重(kg) / 濃度($4\mu\text{g}/\text{mL}$)で算出

■ 生後1ヵ月以上2歳未満の小児

患者の体重	初期負荷投与	維持投与
	$9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ (10分間)	$1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$
3kg	6.7 mL/時	1.1 mL/時
4kg	9.0 mL/時	1.5 mL/時
5kg	11.2 mL/時	1.8 mL/時
6kg	13.5 mL/時	2.2 mL/時
7kg	15.7 mL/時	2.6 mL/時
8kg	18.0 mL/時	3.0 mL/時
9kg	20.2 mL/時	3.3 mL/時
10kg	22.5 mL/時	3.7 mL/時
11kg	24.7 mL/時	4.1 mL/時
12kg	27.0 mL/時	4.5 mL/時
13kg	29.2 mL/時	4.8 mL/時
14kg	31.5 mL/時	5.2 mL/時

■ 2歳以上の小児

患者の体重	初期負荷投与	維持投与
	$12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ (10分間)	$1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$
10kg	30 mL/時	3.7 mL/時
15kg	45 mL/時	5.6 mL/時
20kg	60 mL/時	7.5 mL/時
25kg	75 mL/時	9.3 mL/時
30kg	90 mL/時	11.2 mL/時
35kg	105 mL/時	13.1 mL/時
40kg	120 mL/時	15.0 mL/時
45kg	135 mL/時	16.8 mL/時
50kg	150 mL/時	18.7 mL/時
55kg	165 mL/時	20.6 mL/時
60kg	180 mL/時	22.5 mL/時
65kg	195 mL/時	24.3 mL/時
70kg	210 mL/時	26.2 mL/時

6. プレセデックス投与中及び投与後の確認事項

6.1 小児患者の監視項目及び監視に用いる機材

プレセデックス投与に際しては、小児の非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理することが重要です。また、処置・検査を行う医療従事者とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、処置・検査中の患者を観察してください。

特にMRI検査では、検査室内での対応に限られ、本剤の副作用である循環器系及び呼吸器系の有害事象が生じた場合のリスクが高いと考えられることから、緊急時に十分な措置が可能な器具等を常備しておく必要があります。

●プレセデックス投与中の監視項目

プレセデックス投与中は、5分ごとに経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、呼気終末二酸化炭素 (EtCO₂)、呼吸数、心拍数 (脈拍数)、血圧、心電図及び鎮静レベルの評価を行います。

●プレセデックス投与時に監視及び準備する機材

パルスオキシメータ、カブノメータ、心電血圧計、除細動器、蘇生用キット (気道確保と人工呼吸用の器具、蘇生薬等)、酸素吸入装置

6.2 特に注意を要する副作用とその対処法

(1) 特に注意を要する副作用

プレセデックスの薬理作用により、徐脈、低血圧、高血圧、呼吸抑制が高頻度で発現することが報告されており、これらの副作用は、医薬品リスク管理計画における安全性検討事項のうち、「重要な特定されたリスク」として設定しています。以下にそれぞれの副作用とその対処法を示します。

■ 徐脈(重要な特定されたリスク)

本剤の薬理作用(中枢性 α_2 受容体刺激作用)により徐脈が発現することが知られています。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とされています。[p17「警告1.1、1.2」参照]

[発現時の対処法(電子添文2023年2月改訂第2版より作成)]

徐脈が認められた場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与等、適切な処置を行ってください。

■ 発現状況

小児MRI	小児ICU	成人	製造販売後
・非挿管での処置及び検査時の小児においては、因果関係を否定できない徐脈の発現が、MRI検査時の国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039)で57.4%(70/122例)報告されています。	・集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児においては、因果関係を否定できない徐脈の発現が、国内臨床試験(C0801017)で12.7%(8/63例)、外国臨床試験 ^{a)} で2.2%(7/319例)報告されています。	・成人を対象とした国内外の臨床試験 ^{b)} において因果関係を否定できない徐脈の発現率は9.44%(123/1303例)でした。	・国内外の製造販売後の使用経験においても徐脈関連事象の報告があり、重篤な症例も報告されています。

■ 低血圧(重要な特定されたリスク)

本剤の薬理作用(中枢性 α_2 受容体刺激作用)により低血圧が発現することが知られています。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とされています。[p17「警告1.1」参照]

[発現時の対処法(電子添文2023年2月改訂第2版より作成)]

低血圧が認められた場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行ってください。

■ 発現状況

小児MRI	小児ICU	成人	製造販売後
・非挿管での処置及び検査時の小児においては、因果関係を否定できない低血圧の発現が、MRI検査時の国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039)で21.3%(26/122例)報告されています。	・集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児においては、因果関係を否定できない低血圧の発現が、国内臨床試験(C0801017)で7.9%(5/63例)、外国臨床試験 ^{a)} で3.8%(12/319例)報告されています。	・成人を対象とした国内外の臨床試験 ^{b)} において因果関係を否定できない低血圧の発現率は23.71%(309/1303例)でした。	・国内外の製造販売後の使用経験においても低血圧関連事象の報告があり、重篤な症例も報告されています。

a) 外国で実施した小児試験: DEX-08-05試験、DEX-09-08試験、DEX-11-06試験、CHOP試験、DEX-08-01試験、DEX-11-01試験の併合データ

b) 成人を対象とした国内外の臨床試験: 国内で行われた集中治療における鎮静及び鎮痛を評価したブリッジング臨床試験、及び海外で行われた集中治療における鎮静及び鎮痛を評価した第Ⅱ相・第Ⅲ相・第ⅢB相臨床試験、並びに国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間: 24時間を超えて最長28日間)、国内局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験、国内硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験の併合データ

■ 高血圧(重要な特定されたリスク)

本剤の薬理作用(末梢性 α_{2B} 受容体刺激作用による血管収縮作用)により高血圧が発現することが知られています。

[発現時の対処法(電子添文2023年2月改訂第2版より作成)]

高血圧が認められた場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行ってください。[p17「警告1.1」参照]

■ 発現状況

小児MRI	小児ICU	成人	製造販売後
・非挿管での処置及び検査時の小児においては、因果関係を否定できない高血圧の発現が、MRI検査時の国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039)で18.0%(22/122例)報告されています。	・集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児においては、因果関係を否定できない高血圧の発現は、国内臨床試験(C0801017)では報告がなく、外国臨床試験 ^{a)} では2.5%(8/319例)報告されています。	・成人を対象とした国内外の臨床試験 ^{b)} において因果関係を否定できない高血圧の発現率は9.97%(130/1303例)でした。	・国内外の製造販売後の使用経験においても高血圧関連事象の報告があり、重篤な症例も報告されています。

■ 呼吸抑制(重要な特定されたリスク)

国内外の製造販売後の使用経験において呼吸抑制関連事象の報告があり、重篤な症例も報告されています。通常の使用では、デクスメトミジンは他の鎮静剤よりも呼吸抑制を起こすことは少ないと考えられています²⁹⁻³¹⁾が、小児の国内臨床試験において因果関係を否定できない呼吸抑制が報告されています。

[発現時の対処法(電子添文2023年2月改訂第2版より作成)]

呼吸抑制が認められた場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行ってください。

■ 発現状況

小児MRI	小児ICU	成人
・非挿管での処置及び検査時の小児においては、因果関係を否定できない呼吸抑制の発現が、MRI検査時の国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039)で43.4%(53/122例)報告されています。	・集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われた小児においては、因果関係を否定できない呼吸抑制の発現は、国内臨床試験(C0801017)では3.2%(2/63例)報告されていて、外国臨床試験 ^{a)} では報告されていません。	・成人を対象とした国内外の臨床試験 ^{b)} において因果関係を否定できない呼吸抑制の発現率は6.60%(86/1303例)でした。

(2) 上記以外の重要な副作用(電子添文2023年2月改訂第2版より作成)

① 心室細動(0.1%)

心室細動が認められた場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。[p17「警告1.1」参照]

② 心停止(0.3%)、洞停止(頻度不明)

心停止、洞停止が認められた場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。[p17「警告1.1、1.2」参照]

③ 低酸素症(2.6%)、無呼吸(0.5%)、呼吸困難(0.2%)、舌根沈下(0.4%)

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

a) 外国で実施した小児試験: DEX-08-05試験、DEX-09-08試験、DEX-11-06試験、CHOP試験、DEX-08-01試験、DEX-11-01試験の併合データ

b) 成人を対象とした国内外の臨床試験: 国内で行われた集中治療における鎮静及び鎮痛を評価したブリッジング臨床試験、及び海外で行われた集中治療における鎮静及び鎮痛を評価した第Ⅱ相・第Ⅲ相・第ⅢB相臨床試験、並びに国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間: 24時間を超えて最長28日間)、国内局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験、国内硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験の併合データ

6.3 本剤単剤では処置または検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合の対処法

本剤単剤では処置または検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合の対処法として、他の静脈鎮静薬の追加投与、または本剤の投与を中止後に他の静脈鎮静薬を投与することが考えられますが、現在本邦では本剤以外に「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」の適応を有する静脈鎮静薬はありません。本剤で十分な鎮静効果が得られない場合の対応については、麻酔科医等の専門医にあらかじめ相談してください。患者の状態によっては、他の静脈鎮静薬を投与せずに、検査または処置を中止し、延期することも考慮してください。

本剤投与開始後に目標とする鎮静レベルに達しない、または鎮静レベルに達した後の効果減弱により、他の静脈鎮静薬を追加投与する場合は、鎮静作用、循環動態及び呼吸状態への作用が増強し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、患者の全身状態を注意深く観察し、慎重に投与してください。また、併用する薬剤は、本剤が急速に投与されることを避けるため、可能な限り本剤とは別の静脈ラインから投与してください。本剤の投与を中止して他の静脈鎮静薬を投与する場合においても、同様の注意が必要です。静脈鎮静薬の投与量の調整を正確にするためには、なるべく患者に近い側管より投与します。

他の静脈鎮静薬や、緊急時に使用する薬剤の投与を念頭に、本剤を使用する場合には可能な限り2本以上の静脈ラインをあらかじめ確保しておくことが望ましいと考えます。なお、2本以上の静脈ラインを確保できない場合は、急速静注のリスクを十分に考慮した上で、以下のような選択肢を検討します。

- ・ 本剤を使用せず、その他の鎮静方法を検討する。
- ・ 本剤を使用する場合には、本剤開始前より同じ静脈ラインから他の輸液製剤(生理食塩水など)を一定速度で持続投与しておく。

これにより、輸液ライン内の本剤濃度が下がり、側管から急速静注を行った際に過剰に投与される本剤の量が少なくなります。

- 併用する薬剤はなるべく患者に近い側管より投与してください。
- 投与直後は、患者の状態に変化がないか、特に注意深く監視してください。

なお、本剤の国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039試験)では、治験責任(分担)医師の判断でプロポフォールの併用を可能としていました。本試験の結果、プロポフォール併用群では非併用群よりも低酸素症、低血圧及び頻脈の有害事象発現割合が高い傾向にありました*。

p20「4.5 相互作用」を併せてご参照ください。

*p47「プロポフォール併用有無別の循環動態及び呼吸状態に関する有害事象の発現割合」をご参照ください。

プロポフォールについては、日本小児科学会及び日本小児麻酔学会より発出された「プレセデックス®の適正使用推進への協力依頼」において、以下のように記載されています。

本剤の国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039試験)では、MRI検査に適切な鎮静レベルを維持するために、治験責任(分担)医師の判断でプロポフォールの併用が可能とされていましたが、以下の理由により、麻酔科医等の専門医を除き、プロポフォールの追加投与は推奨しません。

- ・ プロポフォールは、小児の処置時および検査時の鎮静に対する使用は承認されておらず、本試験での使用は研究目的であったこと
- ・ 本試験では、小児麻酔科医または麻酔科医のうち、プロポフォールを日常的に使用し、その特性を十分に理解する医師のみを治験責任医師として選定していたこと
- ・ 本試験の結果、プロポフォール併用群では非併用群よりも低酸素症、低血圧及び頻脈の有害事象発現割合が高かったこと

6.4 投与終了後の患者の監視

プレセデックスの消失相半減期($t_{1/2\beta}$)は約2時間(健康成人)です。したがって、プレセデックス投与終了後も、患者がプレセデックス投与の影響から回復するまで鎮静レベル及び呼吸器・循環器系の監視が必要です。監視項目は5分ごとに評価を行い、記録します。

■ プレセデックス投与終了後の監視項目

監視項目	評価頻度の目安
経皮的動脈血酸素飽和度(SpO ₂)、呼気終末二酸化炭素(EtCO ₂)、呼吸数、心拍数(脈拍数)、血圧及び心電図	5分ごと
覚醒評価スコア(Modified Aldreteスコア)	15分ごと

回復の監視を行う場所、病室への帰室や帰宅、監視記録終了の条件につきましては、p14「3.7 処置及び検査終了後のケアと覚醒の確認」の項をご参照ください。

MRI検査を実施する小児患者を対象に必要な応じてプロポフォールと併用するプレセデックスの安全性及び有効性を検討した国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039試験)において、覚醒時間(MRI検査完了からModified Aldreteスコア9以上となるまでの時間)の中央値は、高用量群(承認用法・用量)で45.5分(95%CI: 35.0、54.0)でした。

p40<参考情報>臨床成績(C0801039試験)「覚醒時間(その他の副次評価項目)」を併せてご参照ください。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細につきましてはDIページをご参照ください。

<参考情報>臨床成績(C0801039試験)²⁵⁾

※本試験は、プレセデックスの用法及び用量に承認外の内容を含みますが、承認時評価資料の情報として記載しています。

第Ⅲ/Ⅳ相無作為化二重盲検用量設定試験 (国際共同臨床試験、C0801039試験)(日本人を含む海外データ)

社内資料:小児における国際共同第Ⅲ/Ⅳ相無作為化二重盲検用量範囲設定試験[承認時評価資料](2023年2月承認、CTD 2.7.6.1)

目的

生後1ヵ月以上17歳未満の小児患者のMRI検査時の処置時鎮静において必要に応じてプロポフォルと併用するプレセデックスの安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン

第Ⅲ/Ⅳ相、無作為化、二重盲検、用量範囲設定試験

対象

MRI検査を実施する生後1ヵ月以上17歳未満の小児患者122例(日本人34例を含む)、国内及び米国の21施設

試験方法

本試験ではスクリーニング、投与1日目、投与2日目のフォローアップ及び投与29日目の長期フォローアップに来院を実施した。投与1日目の来院は、第1期(MRI検査期)及び第2期(MRI後の回復期)で構成された。投与2日目の来院では24時間後のフォローアップ、投与29日目の来院では28日後のフォローアップを行った。

十分な例数の被験者をスクリーニングし、約120例(各投与群40例)をプレセデックスの3つの用量のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。

年齢グループ	高用量群	中用量群	低用量群
生後1ヵ月以上2歳未満	20例	20例	20例
2歳以上17歳未満	20例	20例	20例

組み入れ基準を満たした被験者は二重盲検下でプレセデックスの3つの用量のいずれかの投与を受けた。プレセデックスの投与は、MRI検査の直前から開始し、MRI検査が完了するまで継続した。MRI検査に適切な鎮静レベル(PSSS 2)を維持するために、治験責任(分担)医師の判断でプロポフォルの併用を可能とした。

投与量

プレセデックスの初期負荷投与は、MRI検査の直前から開始し、10分間かけて投与した。その後、維持投与を開始した。年齢グループ別のプレセデックスの投与量を以下の表に示した。

年齢グループ別プレセデックスの投与量

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

* 投与1日目の年齢を示す。

【本試験における投与量の設定根拠】

処置時の鎮静に対する成人及び小児患者の薬物動態(PK)データは限られている³²⁾。また、処置時の鎮静を要する小児患者に対してプレセデックスの用量選択の指針となるような明確なPK-薬力学(PD)モデルは確立されていない。このように、本試験の用量選択の指針となるようなPKデータ及びモデルが存在しないため、以下を考慮してプレセデックスの投与法を選択した：

1. 成人の処置時の鎮静で推奨されるプレセデックスの投与量
2. 小児の処置時の鎮静に対する外国臨床試験(DEX-10-16試験)での投与経験及び結果
3. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静を必要とした成人及び小児患者から得られたPKデータ、ならびに集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静を必要とした小児患者のデータを基に構築した母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより推定したプレセデックスのPKプロファイル(p7. 「2.4 薬物動態」参照)
4. 非侵襲的な画像検査を実施した本試験と同様の患者集団に関する公表文献^{3,33,34)}
5. 規定の併用麻酔薬に対するプレセデックスの用量依存性の作用に関する報告^{35,36)}
6. 臨床専門医からの助言及び提言

MRI検査時に対する本剤の効果について、用量反応性を評価し、適切な用量を設定するために、低用量、中用量、高用量の3用量群とした。

2歳以上17歳未満の高用量群における初期負荷投与について、6～60カ月の小児を対象に本剤4.0 μ g/kgを10分かけて投与した試験³⁷⁾において、2例に重大な徐脈が報告されていることから、FDA見解および面談での協議結果も踏まえ「2.0 μ g/kgを10分(12 μ g/kg/時の投与速度で10分)かけて投与すること」とした。

新生児および乳児に高用量のプレセデックスを投与すると呼吸不全により低酸素症および徐脈のリスクが上昇する可能性がある^{33,38)}ことから、2歳未満の患者に対しては、2歳以上17歳未満の患者よりも低い初期負荷用量を選択した。

評価項目【有効性】

主要評価項目(検証的項目)：

全体集団でのプレセデックス高用量群と低用量群におけるMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合

重要な副次評価項目：

各年齢グループのプレセデックス高用量群と低用量群におけるMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合

その他の副次評価項目：

全体集団及び各年齢グループでプレセデックス高用量群及び低用量群と比較した中用量群におけるMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合、プレセデックス初期負荷投与後及び維持投与中のPSSS 2を維持する時間の割合、プレセデックス初期負荷投与の開始からプロポフォールの初回急速静注開始までの時間、覚醒時間(MRI検査終了から被験者がModified Aldreteスコア 9以上を満たすまでの時間と定義する)、プレセデックス各用量群でプロポフォールの併用を受けた被験者の割合、MRI検査を完了させるために必要な併用プロポフォールの総投与量(mg/kg)ならびに体重及び時間で補正した投与量(/kg/min単位)

探索的評価項目：

麻酔専門医の評価(適切な鎮静レベル維持の容易さ、呼吸安定性、循環動態安定性及び被験者の協力度のスコア)

国際共同臨床試験(C0801039試験)には、プレセデックスの用法及び用量に国内では承認外の内容を含みます。国内で承認された用法及び用量は以下のとおりです。

6. 用法及び用量(抜粋)(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを12 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを9 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)(効能共通)7.1 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)7.7 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。[8.4参照]

評価項目[安全性]

安全性評価項目:

有害事象(AE*)の発現割合、重篤性、因果関係及び重症度、MRI検査を完了し、人工呼吸や介入を必要として、ベースラインまたは正常時の循環動態に回復した被験者の割合、収縮期血圧(systolic blood pressure:SBP)、拡張期血圧(diastolic blood pressure:DBP)、平均動脈圧(mean arterial pressure:MAP)、心拍数(heart rate:HR)及び呼吸数(respiratory rate:RR)のベースラインからの平均変化量、SBP及びHRが正常な循環動態パラメータの範囲外となった時間、徐呼吸、低酸素症及び無呼吸の治験実施計画書で規定された呼吸器系AEの発現割合、低血圧、高血圧及び徐脈の治験実施計画書で規定された心血管系AEの発現割合、治験実施計画書で規定された奇異反応のAEの発現割合、介入を要する、治験実施計画書で規定された徐呼吸、低酸素症、無呼吸、低血圧、高血圧、徐脈及び奇異反応の発現割合、プレセデックス投与中止後のプレセデックスの離脱症状に関連するAEの発現割合

*試験薬投与終了後26時間までに発現した有害事象

解析対象集団

各解析対象集団の定義は以下のとおり。

FAS(Full Analysis Set):

有効性の主要解析対象集団。無作為割り付けされ、用量を問わずプレセデックスの投与を受けたすべての被験者。

安全性解析対象集団:

無作為割り付けされ、用量を問わずプレセデックスの投与を受けたすべての試験対象者。

EEP(Efficacy Evaluable Population):

無作為割り付けされ、用量を問わずプレセデックスの投与を受け、MRI検査を完了したすべての被験者。

PPP(Per Protocol Population):

FASのうち、重大な試験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者。

JPS(Japanese Population Set):

無作為割り付けされ、用量を問わずプレセデックスの投与を受けた日本人の被験者。

解析計画

すべての統計検定は両側検定とし、他に規定のない限り、四捨五入した小数点第4位までの p 値 ≤ 0.0500 を統計的に有意とみなした。なお、年齢グループ別及びJPSに対する解析は、事前に計画されたサブグループ解析である。

主要評価項目:

プレセデックスの高用量群と低用量群の比較にはMantel-Haenszel検定を用いた。高用量群及び低用量群間の違いはオッズ比の95%信頼区間を用いて評価した。さらに、プロポフォルの併用を必要としない被験者の割合について正確な95%信頼区間を用量別に示した。年齢グループは統合して評価した。主要解析はFASを対象に実施した。EEP、PPP、JPSについても同様の解析を行った。

重要な副次評価項目：

FASを対象に、年齢グループ別の重要な副次評価項目について主要評価項目の解析方法を繰り返した。EEP、PPP、JPSについても同様の解析を行った。

その他の副次評価項目：

FAS及びJPSについて、以下の副次評価項目を全体集団及び年齢グループ別に要約した。

- ・高用量群及び低用量群と比較した中用量群におけるMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合：低用量群と中用量群との比較及び高用量群と中用量群との比較を行う本副次評価項目について主要評価項目の解析を繰り返した。
- ・目標鎮静評価スコア (PSSS 2) を維持する時間の割合：プレセデックスの維持投与中のPSSS 2を維持する時間の割合における各用量群間の違いはWilcoxon検定を用いて評価した。
- ・プロポフォールの初回急速静注開始までの時間：プロポフォールの初回急速静注開始までの時間はKaplan-Meier推定量を用いて要約した。用量群間の比較にはlog-rank検定を用いた。プレセデックス初期負荷投与の開始からプロポフォールの初回急速静注開始までの時間のKaplan-Meier曲線は、用量群ごと及び年齢グループごとに示した。
- ・覚醒時間：MRI検査終了から被験者がModified Aldreteスコア 9以上を満たすまでの時間はKaplan-Meier推定量を用いて要約した。用量群間の比較にはlog-rank検定を用いた。覚醒時間のKaplan-Meier曲線は、用量群ごと及び年齢グループごとに示した。
- ・併用プロポフォールの総投与量ならびに体重及び時間で補正した投与量：併用プロポフェール総投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 及び平均静注速度 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) は用量群ごとに記述統計量 (N、平均値、SD、中央値、最小値、Q1、Q3及び最大値) を用いて要約した。各用量群の比較 (高用量と低用量、中用量と低用量、高用量と中用量) は、正規分布を仮定できる場合にはANOVAを用いて評価し、正規分布を仮定できない場合にはノンパラメトリック検定を用いて評価した。

患者背景 (FAS)

年齢グループ		生後1ヵ月以上2歳未満 (59例)	2歳以上17歳未満 (63例)
年齢 [中央値 (範囲)]、歳		0.80 (0.2-2.0)	6.40 (2.0-15.2)
性別 例数 (%)	女性	29 (49.2)	30 (47.6)
	男性	30 (50.8)	33 (52.4)
人種 例数 (%)	白人	29 (49.2)	28 (44.4)
	アジア人	15 (25.4)	26 (41.3)
	その他	15 (25.4)	9 (14.3)

患者背景 (JPS)

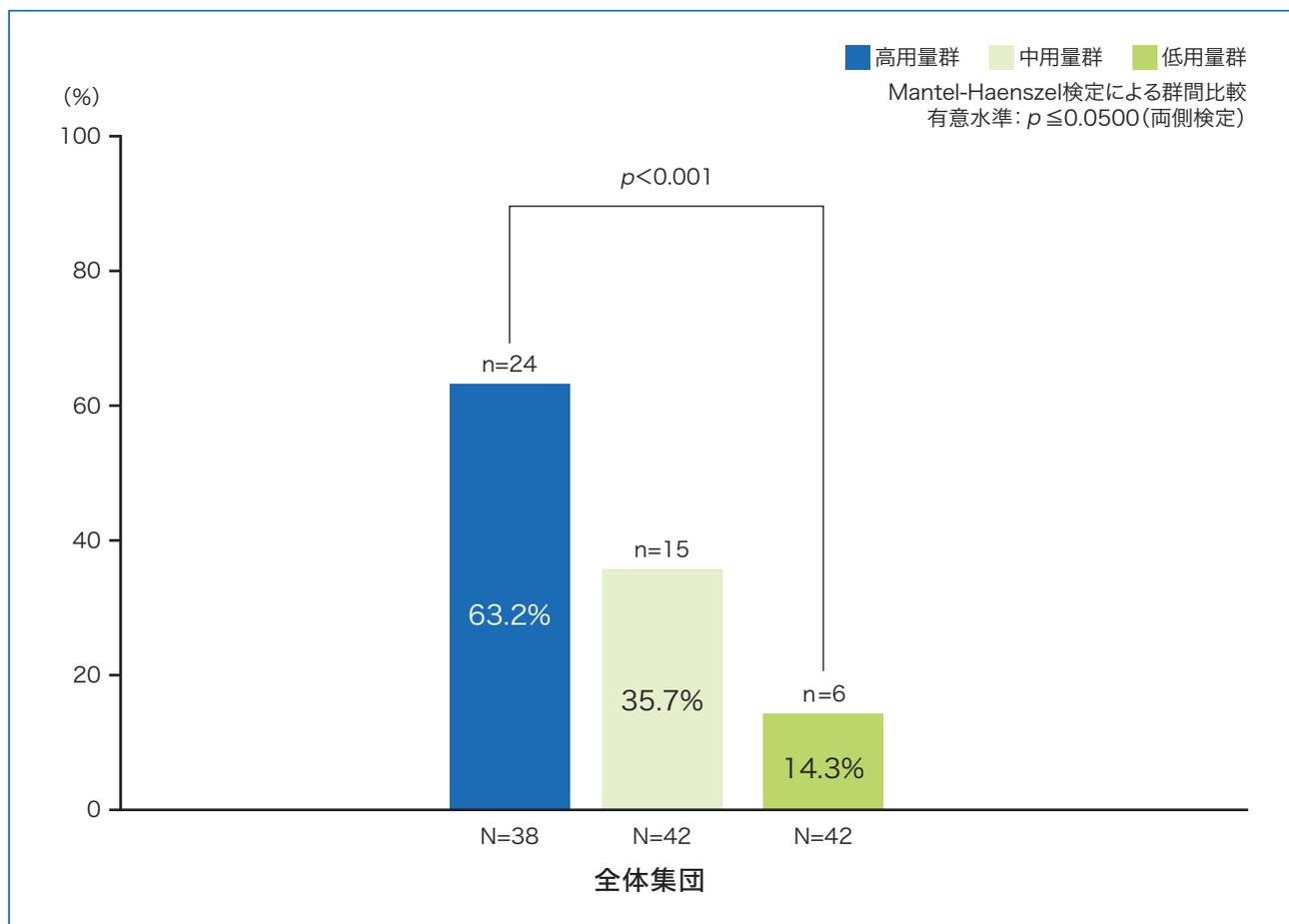
年齢グループ		生後1ヵ月以上2歳未満 (14例)	2歳以上17歳未満 (20例)
年齢 [中央値 (範囲)]、歳		0.80 (0.3-1.8)	5.45 (2.2-14.2)
性別 例数 (%)	女性	10 (71.4)	6 (30.0)
	男性	4 (28.6)	14 (70.0)

[有効性]

プレセデックス高用量群と低用量群におけるMRI検査を完了するためにプロポフォール^{注)}の併用を必要としなかった被験者の割合(主要評価項目)(検証的項目)

FASでMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合は、プレセデックス高用量群[63.2%(24/38例)]で低用量群[14.3%(6/42例)]と比べて統計的に有意に高いことが検証されました($p < 0.001$)(図1、検証的解析結果)。

図1：MRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合(FAS)



※臨床試験ではプロポフォールを使用しましたが、本剤単剤では処置または検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合、または鎮静効果が減弱した場合の対処法については、p28 6.3をご参照ください。

●上記「主要評価項目」のサブグループ解析(JPS)

JPSでMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合は、プレセデックス高用量群(5/7例)で低用量群(0/11例)と比べて有意に高く($p=0.001$ 、名目上の p 値<Mantel-Haenszel検定)、全体集団と一貫する結果が得られました。

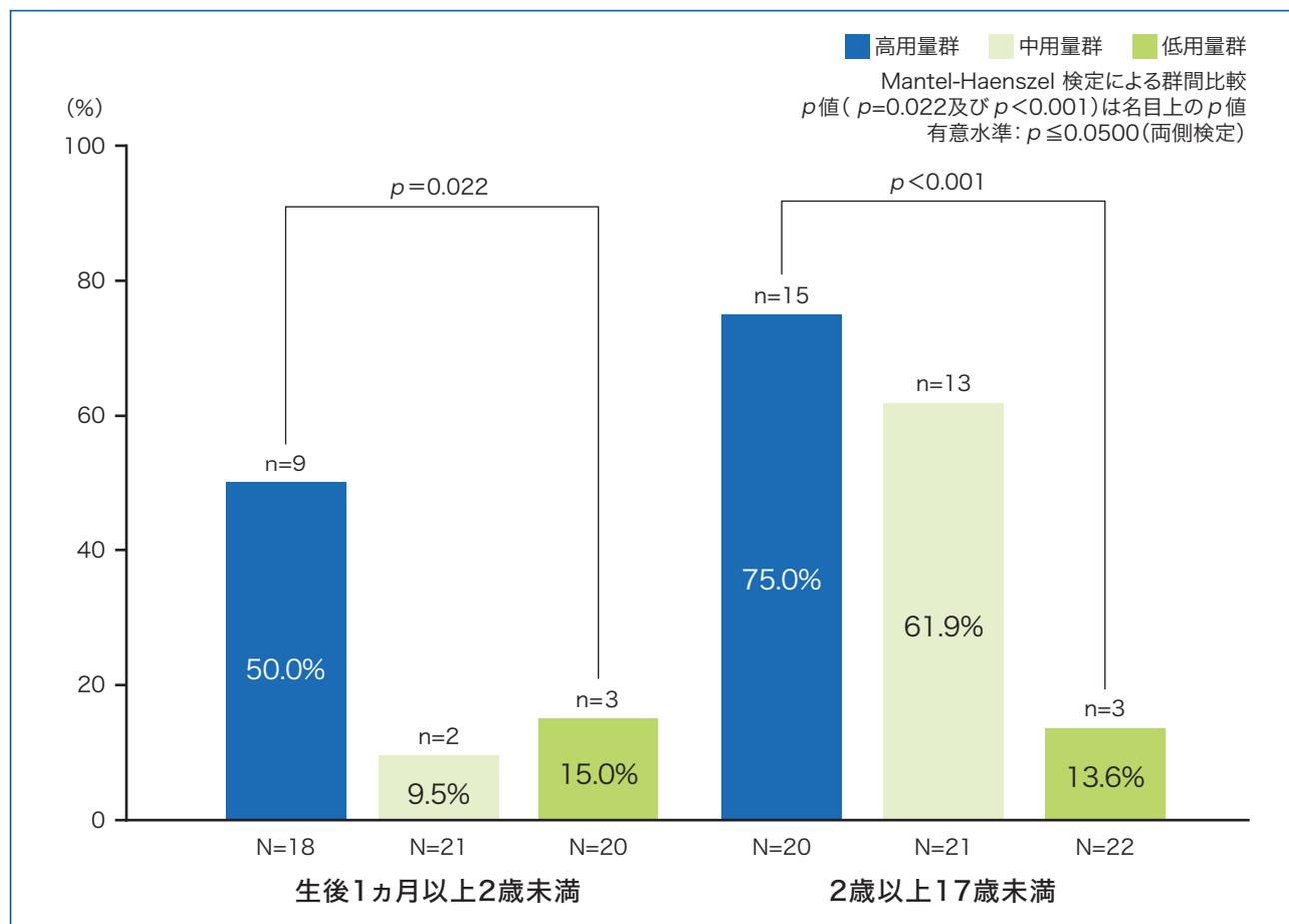
国際共同臨床試験(C0801039試験)には、プロポフォールの効能又は効果に国内では承認外の内容を含みます。国内で承認された効能又は効果は以下のとおりです。

注)【プロポフォールの効能又は効果】・全身麻酔の導入及び維持・集中治療における人工呼吸中の鎮静

各年齢グループのプレセデックス高用量群と低用量群におけるMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合(重要な副次評価項目)(サブグループ解析)

FASでMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合は、生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループの高用量群で50.0%(9/18例)、低用量群で15.0%(3/20例)、2歳以上17歳未満の年齢グループの高用量群で75.0%(15/20例)、低用量群で13.6%(3/22例)でした。いずれの年齢グループでもMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合は、プレセデックス高用量群で低用量群と比べて高く、それぞれ統計的に有意な差が認められました($p=0.022$ 及び $p<0.001$ 、いずれも名目上の p 値(Mantel-Haenszel検定))。

図2：MRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合(FAS)



● 上記「重要な副次評価項目」のサブグループ解析 (JPS)

JPSでMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合は、生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループでは高用量群で2/4例、低用量群で0/2例、2歳以上17歳未満の年齢グループでは高用量群で3/3例、低用量群で0/9例でした。

国際共同臨床試験 (C0801039試験) には、プレセデックスの用法及び用量に国内では承認後の内容を含みます。国内で承認された用法及び用量は以下のとおりです。

6. 用法及び用量(抜粋) (小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静) 通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを12 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを9 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋) (効能共通) 7.1 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状態で投与を開始すること。(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静) 7.7 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。[8.4参照]

高用量群及び低用量群と比較した中用量群におけるMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合(その他の副次評価項目)

FASでは、全体集団において、MRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合は、中用量群[35.7%(15/42例)]で高用量群と比べて低く($p=0.015$)、低用量群と比べて高く($p=0.024$)、それぞれ統計的に有意な差が認められました(いずれも名目上の p 値<Cochran-Mantel-Haenszel検定)[表1]。

●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(年齢グループ)

FASでは、生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループにおいて、中用量群[9.5%(2/21例)]で高用量群と比べて統計的に有意に割合が低く($p=0.006$)、低用量群との比較では有意差が認められませんでした($p=0.597$) (いずれも名目上の p 値<Cochran-Mantel-Haenszel検定)[表1]。

2歳以上17歳未満の年齢グループでは、中用量群[61.9%(13/21例)]で高用量群と比べて統計的に有意な差は認められず($p=0.374$)、低用量群と比べて有意に割合が高く($p=0.001$)になりました(いずれも名目上の p 値<Cochran-Mantel-Haenszel検定)[表1]。

表1: プレセデックス高用量群及び低用量群と比較した中用量群におけるプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合(FAS)

年齢グループ	高用量群 n (%)	中用量群 n (%)	低用量群 n (%)	高用量群vs中用量群		中用量群vs低用量群	
				オッズ比 95%信頼区間 ^{a)}	p 値 ^{c)}	オッズ比 95%信頼区間 ^{b)}	p 値 ^{c)}
生後 1ヵ月以上 2歳未満	9/18 (50.0%)	2/21 (9.5%)	3/20 (15.0%)	0.11 (0.02, 0.59)	0.006	1.68 (0.25, 11.27)	0.597
2歳以上 17歳未満	15/20 (75.0%)	13/21 (61.9%)	3/22 (13.6%)	0.54 (0.14, 2.07)	0.374	0.10 (0.02, 0.44)	0.001
全体集団	24/38 (63.2%)	15/42 (35.7%)	6/42 (14.3%)	0.32 (0.13, 0.81)	0.015	0.30 (0.10, 0.87)	0.024

§年齢グループ別の結果はサブグループ解析

a) 高用量群に対する中用量群のオッズ比の95%信頼区間

b) 中用量群に対する低用量群のオッズ比の95%信頼区間

c) p 値はCochran-Mantel-Haenszel統計量に基づく名目上の p 値。有意水準: $p \leq 0.0500$ (両側検定)。

●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(JPS)

JPSでMRI検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としなかった被験者の割合は、中用量群(8/16例)で高用量群(5/7例)と比べて統計的に有意な差は認められず($p=0.351$)、低用量群(0/11例)と比べて有意に高く($p=0.006$)になりました(いずれも名目上の p 値<Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

JPSの生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループの中用量群では2/8例、2歳以上17歳未満の年齢グループの中用量群では6/8例でした。

国際共同臨床試験(C0801039試験)には、プレセデックスの用法及び用量に国内では承認外の内容を含みます。国内で承認された用法及び用量は以下のとおりです。

6. 用法及び用量(抜粋)(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する(維持投与)。通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として $1.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)(効能共通)7.1 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)7.7 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。[8.4参照]

目標鎮静評価スコア(PSSS 2)を維持した時間の割合(その他の副次評価項目)

FASでは、全体集団において、高用量群でMRI検査中PSSS 2を維持した時間の割合(平均値)は91.1%でした。PSSS 2を維持した時間の割合は、用量の増加に伴い高くなりました。全体集団の高用量群では低用量群と比べてPSSS 2を維持した時間の割合が統計的に有意に高くなりました($p < 0.001$ 、名目上の p 値(Wilcoxon検定))[表2]。

●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(年齢グループ)

FASでは、各年齢グループにおいて、高用量群でMRI検査中PSSS 2を維持した時間の割合(平均値)は生後1ヵ月以上2歳未満で87.8%、2歳以上17歳未満94.1%でした。どちらの年齢グループでも、高用量群では低用量群と比べてPSSS 2を維持した時間の割合が統計的に有意に高くなりました($p = 0.007$ 及び $p < 0.001$ 、いずれも名目上の p 値(Wilcoxon検定))[表2]。

表2: 目標鎮静評価スコア(PSSS 2)を維持した時間の割合(FAS)

年齢グループ	記述統計量	高用量群 N=38	中用量群 N=42	低用量群 N=42	合計 N=122	高用量群 vs 中用量群	高用量群 vs 低用量群	中用量群 vs 低用量群
						p 値*	p 値*	p 値*
生後1ヵ月 以上 2歳未満	n	18	21	20	59	0.021	0.007	0.225
	平均値(SD)	87.8(23.93)	82.5(12.04)	77.5(15.94)	82.4(17.84)			
	中央値	99.3	83.3	79.4	85.7			
	範囲(最小値,最大値)	(0.0,100.0)	(48.9,100.0)	(37.5,100.0)	(0.0,100.0)			
	Q1, Q3	81,100	78.9, 90.4	72.6, 88.3	76.2, 95			
2歳以上 17歳未満	n	20	20	22	62	0.213	<0.001	0.006
	平均値(SD)	94.1(12.22)	92.2(9.72)	76.8(18.36)	87.4(15.95)			
	中央値	100.0	98.9	76.5	95.7			
	範囲(最小値,最大値)	(57.1,100.0)	(75.0,100.0)	(43.2,100.0)	(43.2,100.0)			
	Q1, Q3	95.2,100	82.5,100	62.3, 91.8	76.2,100			
全体集団	n	38	41	42	121	0.011	<0.001	0.004
	平均値(SD)	91.1(18.71)	87.2(11.88)	77.2(17.04)	85.0(17.01)			
	中央値	100.0	89.2	78.6	88.6			
	範囲(最小値,最大値)	(0.0,100.0)	(48.9,100.0)	(37.5,100.0)	(0.0,100.0)			
	Q1, Q3	87.8,100	79.6,100	65.9, 90.6	76.2,100			

§年齢グループ別の結果はサブグループ解析

* p 値はWilcoxon統計量に基づく名目上の p 値。有意水準: $p \leq 0.0500$ (両側検定)。

●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(JPS)

JPSにおいて、高用量群でMRI検査中PSSS 2を維持した時間の割合(平均値)は94.5%であり、低用量群(70.3%)と比べて統計的に有意に高くなりました($p = 0.006$ 、名目上の p 値(Wilcoxon検定))。

JPSの生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループの高用量群では90.4%、2歳以上17歳未満の年齢グループの高用量群では100.0%でした。

国際共同臨床試験(C0801039試験)には、プロポフォールの効能又は効果に国内では承認外の内容を含みます。国内で承認された効能又は効果は以下のとおりです。

注【プロポフォールの効能又は効果】・全身麻酔の導入及び維持・集中治療における人工呼吸中の鎮静

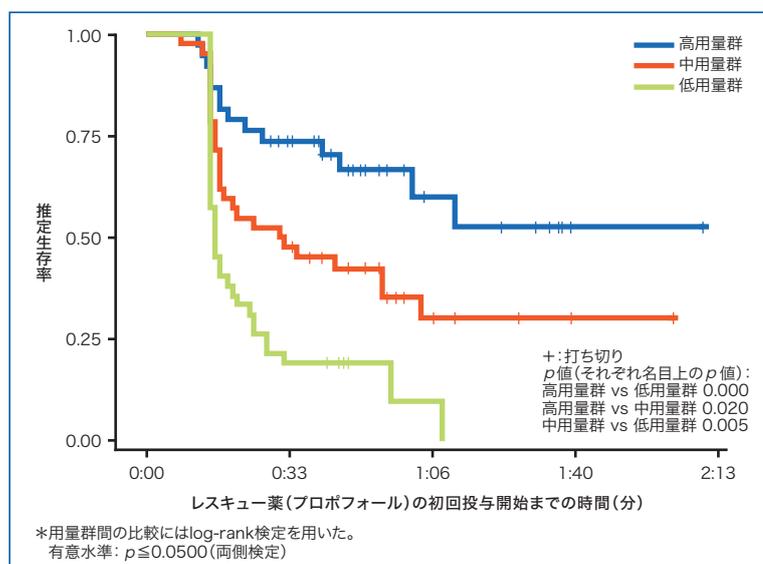
プロポフォールの初回急速静注開始までの時間(その他の副次評価項目)

FASでは、全体集団において、用量の増加に伴い、プロポフォールの初回急速静注開始までの時間は長くなりました。高用量群で低用量群と比べて統計的に有意に長くなりました($p=0.000$ 、名目上の p 値<log-rank検定>)[図3-1]。

●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(年齢グループ)

FASでは、各年齢グループにおいて、高用量群で低用量群と比べてプロポフォールの初回急速静注開始までの時間は統計的に有意に長くなりました(生後1ヵ月以上2歳未満 $p=0.005$ 、2歳以上17歳未満 $p=0.000$ 、それぞれ名目上の p 値<log-rank検定>)。

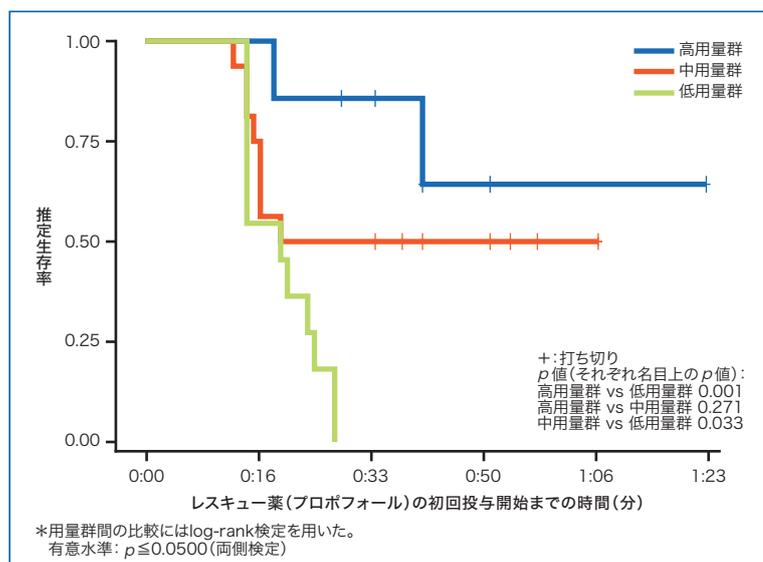
図3-1:プロポフォールの初回急速静注開始までの時間(FAS)



●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(JPS)

JPSでプロポフォールの初回急速静注開始までの時間は、高用量群で低用量群と比べて統計的に有意に長くなりました($p=0.001$ 、名目上の p 値<log-rank検定>)[図3-2]。

図3-2:プロポフォールの初回急速静注開始までの時間(JPS)



国際共同臨床試験(C0801039試験)には、プロポフォールの効能又は効果に国内では承認外の内容を含みます。国内で承認された効能又は効果は以下のとおりです。

注)【プロポフォールの効能又は効果】・全身麻酔の導入及び維持・集中治療における人工呼吸中の鎮静

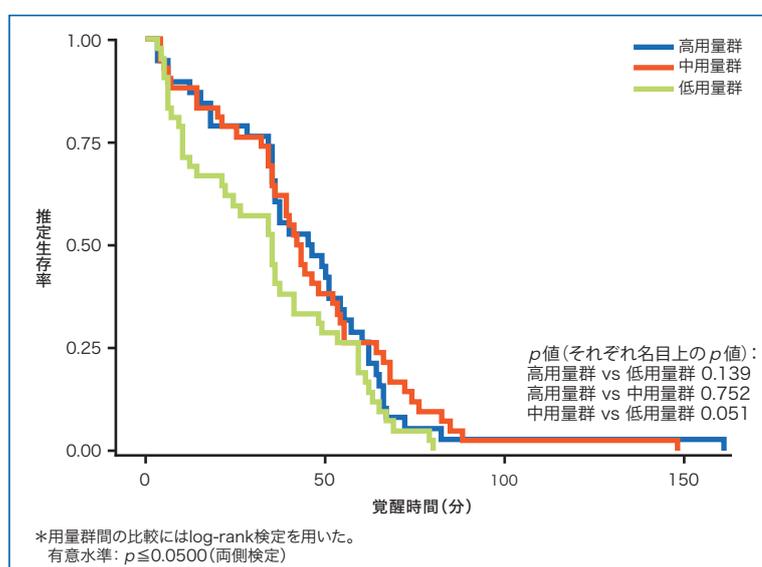
覚醒時間(その他の副次評価項目)

FASでは、覚醒時間(MRI検査終了から被験者がModified Aldreteスコア 9以上を満たすまでの時間)について、全体集団の用量群間での違いに統計的に有意な差は認められませんでした($p \geq 0.051$ 、名目上の p 値(log-rank検定))。覚醒時間の中央値は、高用量群で45.5分(95%CI: 35.0, 54.0)、中用量群で42.5分(95%CI: 35.0, 52.0)、低用量群で35.0分(95%CI: 21.0, 41.0)でした(図4)。

●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(年齢グループ)

FASでは、各年齢グループの用量群間での違いに統計的に有意な差は認められませんでした($p \geq 0.128$ 、名目上の p 値(log-rank検定))。覚醒時間の中央値は、生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループでは、高用量群で38.0分(95%CI: 12.0, 51.0)、中用量群で41.0分(95%CI: 34.0, 54.0)、低用量群で30.0分(95%CI: 6.0, 59.0)、2歳以上17歳未満の年齢グループでは、高用量群で50.0分(95%CI: 35.0, 62.0)、中用量群で46.0分(95%CI: 25.0, 64.0)、低用量群で35.0分(95%CI: 21.0, 49.0)でした。

図4：覚醒時間(FAS)



●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(JPS)

JPSでの覚醒時間(中央値)は、用量群間で違いに統計的に有意な差は認められませんでした($p \geq 0.384$ 、名目上の p 値(log-rank検定))。

覚醒時間の中央値は、高用量群で36.0分(95%CI: 3.0, 62.0)、中用量群で35.0分(95%CI: 6.0, 72.0)、低用量群で36.0分(95%CI: 9.0, 67.0)でした。

JPSの生後1ヵ月以上2歳未満の年齢グループでは、高用量群で35.5分(95%CI: 3.0, 65.0)、中用量群で27.0分(95%CI: 4.0, 66.0)、低用量群で41.5分(95%CI: 3.0, 80.0)でした。2歳以上17歳未満の年齢グループでは、高用量群で62.0分(95%CI: 34.0, 62.0)、中用量群で60.0分(95%CI: 4.0, 76.0)、低用量群で36.0分(95%CI: 9.0, 67.0)でした。各年齢グループの覚醒時間の中央値は用量群間で長短がみられるものの、症例数が少ないことによるバラツキの影響も考えられました。

国際共同臨床試験(C0801039試験)には、プレセデックスの用法及び用量に国内では承認外の内容を含みます。国内で承認された用法及び用量は以下のとおりです。

6. 用法及び用量(抜粋)(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する(維持投与)。通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを $9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)(効能共通)7.1 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)7.7 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。[8.4参照]

MRI検査を完了させるために必要とした併用プロポフォールの総投与量ならびに体重及び時間で補正した投与量(その他の副次評価項目)

FASでは、全体集団でのMRI検査を完了させるために必要とした併用プロポフォールの総投与量の中央値は、高用量群で2525.0 μ g/kg、中用量群で3150.0 μ g/kg、低用量群で3675.0 μ g/kgでした(表3-1)。体重及び時間で補正した投与量の中央値は、高用量群で50.00 μ g/kg/min、中用量群で56.25 μ g/kg/min、低用量群で58.33 μ g/kg/minでした(表3-2)。

●上記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析(年齢グループ)

FASでは、各年齢グループでのMRI検査を完了させるために必要とした併用プロポフォールの総投与量ならびに体重及び時間で補正した投与量は、表3-1及び表3-2のとおりでした。

表3-1: MRI検査を完了させるために必要とした併用プロポフォールの総投与量(FAS)

年齢グループ	記述統計量	高用量群	中用量群	低用量群	合計	高用量群 vs 中用量群	高用量群 vs 低用量群	中用量群 vs 低用量群
						p値*	p値*	p値*
生後1ヵ月以上 2歳未満		N=18	N=21	N=20	N=59			
	n	9	19	17	45	0.124	0.186	0.470
	平均値 (SD)[μ g/kg]	2822.8 (1593.84)	4730.3 (3398.21)	4012.1 (2334.66)	4077.4 (2770.51)			
	中央値 (範囲)[μ g/kg]	2650.0 (780, 5500)	3150.0 (1250, 12950)	3100.0 (1050, 8850)	3100.0 (780, 12950)			
	Q1, Q3[μ g/kg]	1575.0, 3650.0	2500.0, 7700.0	2550.0, 4500.0	2400.0, 4500.0			
2歳以上 17歳未満		N=20	N=21	N=22	N=63			
	n	5	8	19	32	0.845	0.621	0.747
	平均値 (SD)[μ g/kg]	4513.0 (4620.56)	5001.9 (4093.70)	5559.2 (4038.95)	5256.4 (4021.58)			
	中央値 (範囲)[μ g/kg]	2280.0 (1600, 12635)	4000.0 (500, 13250)	4375.0 (1150, 14775)	4075.0 (500, 14775)			
	Q1, Q3[μ g/kg]	2150.0, 3900.0	2395.0, 6737.5	2200.0, 8525.0	2175.0, 7800.0			
全体集団		N=38	N=42	N=42	N=122			
	n	14	27	36	77	0.218	0.181	0.984
	平均値 (SD)[μ g/kg]	3426.4 (2973.00)	4810.7 (3538.71)	4828.6 (3390.42)	4567.4 (3373.84)			
	中央値 (範囲)[μ g/kg]	2525.0 (780, 12635)	3150.0 (500, 13250)	3675.0 (1050, 14775)	3200.0 (500, 14775)			
	Q1, Q3[μ g/kg]	1600.0, 3900.0	2500.0, 7700.0	2365.0, 7100.0	2300.0, 5500.0			

§年齢グループ別の結果はサブグループ解析

*p値はANOVA(共変量: 併用プロポフォールの総投与量)を用いて算出した名目上のp値。有意水準: $p \leq 0.0500$ (両側検定)。

国際共同臨床試験(C0801039試験)には、プレセデックスの用法及び用量に国内では承認外の内容を含みます。国内で承認された用法及び用量は以下のとおりです。

6. 用法及び用量(抜粋)(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを12 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを9 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)(効能共通)7.1 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状態で投与を開始すること。(小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静)7.7 本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。[8.4参照]

表3-2: MRI検査を完了させるために必要とした併用プロポフォールの体重及び時間で補正した投与量 (FAS)

年齢グループ	記述統計量	高用量群	中用量群	低用量群	合計	高用量群 vs 中用量群	高用量群 vs 低用量群	中用量群 vs 低用量群
						p値*	p値*	p値*
生後1ヵ月 以上 2歳未満		N=18	N=21	N=20	N=59			
	n	9	19	17	45	0.048	0.106	0.196
	平均値 (SD) [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	47.41 (14.454)	71.38 (32.895)	59.43 (18.625)	62.07 (26.285)			
	中央値 (範囲) [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	50.00 (25.0, 75.0)	50.00 (50.0, 162.5)	50.00 (37.5, 100.0)	50.00 (25.0, 162.5)			
Q1, Q3 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	37.50, 50.00	50.00, 100.00	50.00, 62.50	50.00, 75.00				
2歳以上 17歳未満		N=20	N=21	N=22	N=63			
	n	4	7	19	30	0.940	0.824	0.678
	平均値 (SD) [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	76.36 (47.656)	74.70 (24.487)	81.28 (38.406)	79.09 (35.824)			
	中央値 (範囲) [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	62.50 (36.7, 143.8)	62.50 (50.0, 112.5)	75.00 (37.5, 165.6)	75.00 (36.7, 165.6)			
Q1, Q3 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	43.34, 109.38	50.00, 93.75	50.00, 95.00	50.00, 93.75				
全体集団		N=38	N=42	N=42	N=122			
	n	13	26	36	75	0.218	0.181	0.984
	平均値 (SD) [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	56.31 (30.007)	72.28 (30.418)	70.96 (32.243)	68.88 (31.372)			
	中央値 (範囲) [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	50.00 (25.0, 143.8)	56.25 (50.0, 162.5)	58.33 (37.5, 165.6)	50.00 (25.0, 165.6)			
Q1, Q3 [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	37.50, 60.00	50.00, 93.75	50.00, 93.31	50.00, 91.67				

§年齢グループ別の結果はサブグループ解析

*p値はANOVA (共変量: 体重、併用プロポフォールの投与時間) を用いて算出した名目上のp値。有意水準: $p \leq 0.0500$ (両側検定)。

●前記「その他の副次評価項目」のサブグループ解析 (JPS)

JPSでMRI検査を完了させるために必要とした併用プロポフォールの総投与量の中央値は高用量群で2112.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、中用量群で2125.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、低用量群で3650.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でした。

体重及び時間で補正した投与量の中央値は、高用量群で43.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、中用量群で50.00 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、低用量群で58.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ でした。

国際共同臨床試験 (C0801039試験) には、プロポフォールの効能又は効果に国内では承認外の内容を含みます。国内で承認された効能又は効果は以下のとおりです。

注) 【プロポフォールの効能又は効果】・全身麻酔の導入及び維持・集中治療における人工呼吸中の鎮静

[安全性]

国際共同第Ⅲ/Ⅳ相臨床試験(C0801039)の安全性解析対象集団122例中113例(92.6%)に有害事象(AE*)が認められました。主なAE(いずれかの用量で5%以上に発現)は徐呼吸82例(67.2%)、徐脈75例(61.5%)、高血圧46例(37.7%)、低血圧30例(24.6%)、低酸素症10例(8.2%)、拡張期高血圧10例(8.2%)、収縮期高血圧9例(7.4%)及び頻脈5例(4.1%)でした。

JPSでは、34例中31例(91.2%)にAE*が認められました。主なAE(いずれかの用量で5%以上に発現)は、徐脈23例(67.6%)、徐呼吸22例(64.7%)、高血圧9例(26.5%)、低血圧8例(23.5%)、拡張期高血圧7例(20.6%)、収縮期高血圧6例(17.6%)、麻酔による神経系合併症2例(5.9%)、低酸素症2例(5.9%)でした。

*試験薬投与終了後26時間までに発現した有害事象

AEの重症度

AEの重症度は、軽度または中等度で、重度の事象の報告はありませんでした。中等度のAEは4例に報告されました(低用量群で低酸素症及び低血圧各1例、高用量群で徐脈及び徐脈・頻脈・高血圧各1例)。

死亡

本試験期間中に死亡の報告はありませんでした。

重篤なAE(SAE)

本試験のプレセデックス投与中のSAEは、高血圧1例(0.8%、高用量群、試験薬との関連あり)であり、本事象により投与を中止しました。また、SAE報告期間以降(投与30日目)に急性呼吸不全及び敗血症が1例(0.8%、低用量群、試験薬と関連なし)報告されました。このほか、投与2日目及び投与21日目にAEとして報告された痙攣発作1例2件は、治験責任医師により非重篤なAEとして報告され、その後会社判断により、SAE(試験薬との関連なし)として報告が更新されました。いずれも転帰は回復でした。

投与中止に至ったAE

投与中止に至ったAEは3例(2.5%)に認められ、内訳は徐脈1例(0.8%、中用量群)、高血圧1例(0.8%、高用量群、上述のSAE報告例と同じ被験者)、徐呼吸1例(0.8%、低用量群)でした。いずれも試験薬と関連があるAEと治験責任医師により判断されました。転帰はいずれも回復でした。徐脈1例(0.8%)は投与過誤(シリンジポンプのプログラミングエラー)に関連するAEとしても報告されました。AEによる試験中止例は認められませんでした。

介入を要した心血管系及び呼吸器系のAE

介入を要した心血管系及び呼吸器系のAEは、6例(4.9%)に認められました。内訳は、徐脈(高用量群)、徐脈・高血圧(高用量群)、徐呼吸(中用量群)、低酸素症(低用量群)、低血圧(低用量群)及び徐呼吸・低酸素症(低用量群)各1例(0.8%)でした。

介入の内訳として、徐脈に対してアトロピンまたはグリコピロニウム(本邦未承認)が、低血圧に対して乳酸リンゲル液が、高血圧に対してヒドララジンが投与され、徐呼吸及び低酸素症に対して酸素投与が行われました。

人工呼吸を必要とした被験者は認められませんでした。

6. 用法及び用量(抜粋)

<小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静>

通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを12 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。

通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを9 μ g/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて維持量として1.5 μ g/kg/時で持続注入する(維持投与)。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

心血管系及び呼吸器系のAE判定基準

本試験における徐脈、低血圧、高血圧、徐呼吸及び低酸素症のAE判定基準は以下のとおりでした。

徐脈:

心拍数がベースライン値からの30%以上の低下または以下の基準に該当し、30秒以上持続する場合または介入を必要とする場合、徐脈のAEとして報告する。ベースライン値は、投与1日目の本剤初期負荷投与開始直前の値とする。

徐脈のAE判定基準	
年齢	心拍数
1ヵ月以上3ヵ月未満	<107 bpm
3ヵ月以上6ヵ月未満	<104 bpm
6ヵ月以上9ヵ月未満	<98 bpm
9ヵ月以上12ヵ月未満	<93 bpm
12ヵ月以上18ヵ月未満	<88 bpm
18ヵ月以上24ヵ月未満	<82 bpm
2歳以上3歳未満	<76 bpm
3歳以上4歳未満	<70 bpm
4歳以上6歳未満	<65 bpm
6歳以上8歳未満	<59 bpm
8歳以上12歳未満	<52 bpm
12歳以上15歳未満	<47 bpm
15歳以上18歳未満	<43 bpm

誕生時から18歳までの小児の心拍数及び呼吸数の正常範囲³⁹⁾の心拍数の1パーセンタイルデータに基づく

収縮期低血圧:

収縮期血圧がベースライン値から30%以上低下した場合は収縮期低血圧のAEとして報告する。収縮期血圧がベースライン値から50%以上低下した場合は重度のAEとして報告する。ベースライン値は、投与1日目第1期の本剤初期負荷投与開始直前の値とする。

高血圧:

- 生後1ヵ月以上1歳未満の被験者: 高血圧は、5分(±1分)間隔で2回以上連続で測定した場合に仰臥位収縮期血圧が104mmHg以上または拡張期血圧が56mmHg以上の場合、あるいは介入を必要とする場合と定義する。
- 1歳以上17歳未満の被験者: 高血圧は、5分(±1分)間隔で2回以上連続で測定した場合に仰臥位収縮期血圧または拡張期血圧が性別、年齢及び身長を考慮した95パーセンタイル値以上の場合、あるいは介入を必要とする場合と定義する。

徐呼吸:

呼吸数の測定値が以下の表に記載する閾値を下回る場合、本試験の中止に至ったか否か、あるいは医学的な治療介入を必要としたか否かを問わず、AEとして記録する。

AEと判断される呼吸数の閾値

年齢	呼吸数* (1分あたりの呼吸数)
1ヵ月以上3ヵ月未満	<25
3ヵ月以上6ヵ月未満	<24
6ヵ月以上9ヵ月未満	<23
9ヵ月以上12ヵ月未満	<22
12ヵ月以上18ヵ月未満	<21
18ヵ月以上24ヵ月未満	<19
2歳以上3歳未満	<18
3歳以上4歳未満	<17
4歳以上6歳未満	<17
6歳以上8歳未満	<16
8歳以上12歳未満	<14
12歳以上15歳未満	<12
15歳以上17歳未満	<11

*1分以上の間隔を空けて少なくとも2回連続で測定して呼吸数が1分以上の間隔を空けた2回連続以上の測定で持続する、または介入を必要とする場合、AEの基準に該当する。誕生時から18歳までの小児の心拍数及び呼吸数の正常範囲³⁹⁾の呼吸数の1パーセンタイルデータに基づく。

低酸素症:

SpO₂の測定値が、90%未満の場合、本試験の中止に至ったか否か、あるいは医学的な治療介入を必要としたか否かを問わず、AEとして記録する。

有害事象 (AE*¹) の発現割合 [安全性解析対象集団]

	高用量群 (N=38) n (%)	中用量群 (N=42) n (%)	低用量群 (N=42) n (%)	合計 (N=122) n (%)
有害事象	36(94.7)	39(92.9)	38(90.5)	113(92.6)
心臓障害	27(71.1)	24(57.1)	26(61.9)	77(63.1)
徐脈	27(71.1)	24(57.1)	24(57.1)	75(61.5)
リバウンド頻脈	1(2.6)	0	0	1(0.8)
洞性不整脈	1(2.6)	0	0	1(0.8)
頻脈	1(2.6)	1(2.4)	3(7.1)	5(4.1)
先天性、家族性、遺伝性疾患	1(2.6)	0	0	1(0.8)
アーノルド・キアリ奇形	1(2.6)	0	0	1(0.8)
脊髄空洞症	1(2.6)	0	0	1(0.8)
胃腸障害	1(2.6)	3(7.1)	1(2.4)	5(4.1)
腹痛	0	1(2.4)	0	1(0.8)
悪心	1(2.6)	1(2.4)	0	2(1.6)
嘔吐	0	1(2.4)	1(2.4)	2(1.6)
感染症及び寄生虫症	0	0	2(4.8)	2(1.6)
上咽頭炎	0	0	2(4.8)	2(1.6)
傷害、中毒及び処置合併症	2(5.3)	1(2.4)	0	3(2.5)
麻酔による神経系合併症* ²	1(2.6)	1(2.4)	0	2(1.6)
挫傷	1(2.6)	0	0	1(0.8)
臨床検査	0	0	1(2.4)	1(0.8)
血圧上昇	0	0	1(2.4)	1(0.8)
神経系障害	0	0	1(2.4)	1(0.8)
痙攣	0	0	1(2.4)	1(0.8)
精神障害	1(2.6)	0	0	1(0.8)
激越	1(2.6)	0	0	1(0.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	22(57.9)	27(64.3)	34(81.0)	83(68.0)
徐呼吸	22(57.9)	27(64.3)	33(78.6)	82(67.2)
低酸素症	1(2.6)	3(7.1)	6(14.3)	10(8.2)
頻呼吸	0	0	1(2.4)	1(0.8)
皮膚及び皮下組織障害	0	0	1(2.4)	1(0.8)
発疹	0	0	1(2.4)	1(0.8)
血管障害	27(71.1)	26(61.9)	23(54.8)	76(62.3)
拡張期高血圧	4(10.5)	3(7.1)	3(7.1)	10(8.2)
拡張期低血圧	0	1(2.4)	1(2.4)	2(1.6)
高血圧	18(47.4)	17(40.5)	11(26.2)	46(37.7)
低血圧	6(15.8)	11(26.2)	13(31.0)	30(24.6)
収縮期高血圧	3(7.9)	5(11.9)	1(2.4)	9(7.4)
断薬性高血圧	1(2.6)	0	0	1(0.8)

*1 試験薬投与終了後26時間までに発現した有害事象

*2 麻酔による神経系合併症による有害事象：覚醒時せん妄

被験者は、事象ごとに、1治療につき1回のみ記録される。

上位区分の被験者数の合計は、必ずしも下位区分の被験者数の合計ではない。

被験者は、上位区分のカテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告することができる。

試験薬の初回投与以降に収集された全てのデータを含む。

MedDRA/J v24.1

有害事象(AE*1)の発現割合[JPS](安全性評価項目のサブグループ解析)

	高用量群(N=7) n (%)	中用量群(N=16) n (%)	低用量群(N=11) n (%)	合計(N=34) n (%)
有害事象	6(85.7)	15(93.8)	10(90.9)	31(91.2)
心臓障害	5(71.4)	10(62.5)	8(72.7)	23(67.6)
徐脈	5(71.4)	10(62.5)	8(72.7)	23(67.6)
先天性、家族性および遺伝性疾患	1(14.3)	0	0	1(2.9)
アーノルド・キアリ奇形	1(14.3)	0	0	1(2.9)
脊髄空洞症	1(14.3)	0	0	1(2.9)
感染症及び寄生虫症	0	0	1(9.1)	1(2.9)
上咽頭炎	0	0	1(9.1)	1(2.9)
傷害、中毒及び処置合併症	1(14.3)	1(6.3)	0	2(5.9)
麻酔による神経系合併症*2	1(14.3)	1(6.3)	0	2(5.9)
精神障害	1(14.3)	0	0	1(2.9)
激越	1(14.3)	0	0	1(2.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3(42.9)	11(68.8)	8(72.7)	22(64.7)
徐呼吸	3(42.9)	11(68.8)	8(72.7)	22(64.7)
低酸素症	0	0	2(18.2)	2(5.9)
血管障害	5(71.4)	11(68.8)	7(63.6)	23(67.6)
拡張期高血圧	2(28.6)	3(18.8)	2(18.2)	7(20.6)
高血圧	2(28.6)	6(37.5)	1(9.1)	9(26.5)
低血圧	0	4(25.0)	4(36.4)	8(23.5)
収縮期高血圧	2(28.6)	3(18.8)	1(9.1)	6(17.6)

*1 試験薬投与終了後26時間までに発現した有害事象

*2 麻酔による神経系合併症による有害事象: 覚醒時せん妄

被験者は、事象ごとに、1治療につき1回のみ記録される。

上位区分の被験者数の合計は、必ずしも下位区分の被験者数の合計ではない。

被験者は、上位区分のカテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告することができる。

試験薬の初回投与以降に収集された全てのデータを含む。

MedDRA/J v24.1

プロポフォール併用有無別の循環動態及び呼吸状態に関する有害事象(AE*1)の発現割合[安全性解析対象集団]

	プロポフォールの併用なし (N=45例)	プロポフォールの併用あり (N=77例)
有害事象	42(93.3)	71(92.2)
心臓障害	28(62.2)	49(63.6)
徐脈	28(62.2)	47(61.0)
リバウンド頻脈	1(2.2)	0
洞性不整脈	1(2.2)	0
頻脈	0	5(6.5)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	30(66.7)	53(68.8)
徐呼吸	30(66.7)	52(67.5)
低酸素症	1(2.2)	9(11.7)
頻呼吸	0	1(1.3)
血管障害	24(53.3)	52(67.5)
拡張期高血圧	4(8.9)	6(7.8)
拡張期低血圧	1(2.2)	1(1.3)
高血圧	17(37.8)	29(37.7)
低血圧	3(6.7)	27(35.1)
収縮期高血圧	5(11.1)	4(5.2)
断薬性高血圧	1(2.2)	0

*1 試験薬投与終了後26時間までに発現した有害事象

被験者は、事象ごとに、1治療につき1回のみ記録される。

上位区分の被験者数の合計は、必ずしも下位区分の被験者数の合計ではない。

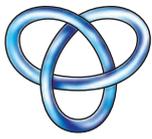
被験者は、上位区分のカテゴリー内で2つ以上の異なる有害事象を報告することができる。

試験薬の初回投与以降に収集された全てのデータを含む。

MedDRA/J v24.1

参考文献

- 1) 社内資料:ヒト α 受容体結合試験[L20160105182]
- 2) 社内資料:ラット $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ 受容体結合試験 [L20160105183]
- 3) Mason, K. P. et al. : Paediatr Anaesth 18(5) : 403, 2008
- 4) Koroglu, A. et al. : Anesth Analg 103(1) : 63, 2006
- 5) Sulton, C. et al. : Hospital Pediatrics 6(9) : 536, 2016
- 6) Boriosi, J. P. et al. : Pediatric Anesthesia 27(1) : 52, 2017
- 7) 日本麻酔科学会 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン(医薬品ガイドライン)改訂第3版
https://anesth.or.jp/users/person/guide_line/medicine 2024/2/13参照
- 8) 日本麻酔科学会 安全な鎮静のためのプラクティカルガイド. 2022年6月15日改訂
https://anesth.or.jp/files/pdf/practical_guide_for_safe_sedation_20220628.pdf 2024/2/13参照
- 9) 合同班研究参加学会 編、先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン(2018年改訂版、2017-2018年度活動)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_Yasukochi.pdf 2024/2/13参照
- 10) 社内資料:薬物動態:臓器・組織内濃度[L20160105193]
- 11) Aantaa, R. et al. : Drugs of the Future 18 : 49, 1993[L20160105153]
- 12) Gertler, R. et al. : Proc (Bayl Univ Med Cent) 14(1) : 13, 2001 [L20160208402]
- 13) Kamibayashi, T. et al. : Anesthesiology 93 : 1345, 2000[L20160105156]
- 14) MacDonald, E. et al. : J Pharmacol Exp Ther 259 : 848, 1991 [L20160105165]
- 15) 社内資料:小児患者の薬物動態検討(2023年2月承認、CTD 2.7.2.3.2)
- 16) 日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会. MRI検査時の鎮静に関する共同提言 2020年2月23日改訂版
日本小児科学会雑誌2020; 124(4) : 771-805.
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20200416_MRI.pdf 2024/2/13参照
- 17) Coté, C. J. et al. : Pediatrics 143(6) : e20191000, 2019
- 18) Malviya, S. et al. : Anesth Analg 85(6) : 1207, 1997
- 19) Mallampati, S. R. et al. : Can Anaesth Soc J 32 : 429, 1985
- 20) 日本麻酔科学会 術前絶飲食ガイドライン. 2012年7月
<https://anesth.or.jp/files/pdf/kangae2.pdf> 2023/2/20参照
- 21) 日本医療機能評価機構 医療事故情報収集等事業 医療安全情報 No.94 MRI検査室への磁性体(金属製品など)の持ち込み(第2報).
2014年9月
https://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_94.pdf 2024/2/13参照
- 22) Ramsay, M. A. et al. : Br Med J 2 : 656, 1974[L20160105160]
- 23) Sessler, C. N. et al. : Am J Respir Crit Care Med 166 : 1338, 2002
- 24) Cravero, J. P. et al. : Pediatrics 139(5) : e20162897, 2017
- 25) 社内資料:小児における国際共同Ⅲ/Ⅳ相無作為化二重盲検用量範囲設定試験[承認時評価資料](2023年2月承認、CTD 2.7.6.1)
- 26) Aldrete, J. A. : J Clin Anesth 7(1) : 89, 1995[L20160105163]
- 27) Fragen, R. J. et al. : J Clin Anesth 11(6) : 466, 1999
- 28) Trissel, L. A. et al. : Int J Pharm Compd 6(3) : 230, 2002
- 29) Venn, R. M. et al. : Crit Care 4 (5) : 302, 2000[L20151126593]
- 30) Hsu, Y. W. et al. : Anesthesiology 101(5) : 1066, 2004[L20151126473]
- 31) Ebert, T. J. et al. : Anesthesiology 93(2) : 382, 2000[L20151126603]
- 32) Vilo, S. et al. : Br J Anaesth ; 100(5) : 697, 2008
- 33) Farag, E. et al. : Current Pharmaceutical Design 18(38) : 6257, 2012
- 34) Siddappa, R. et al. : Pediatr Anesth 21(2) : 153, 2011
- 35) Pestieau, S. R. et al. : Can J Anesth 58(6) : 540, 2011
- 36) Tirota, C. F. et al. : Pediatr Anesth 27(1) : 45, 2017
- 37) Chen, K. Z. et al. : Br J Anaesth 112(5) : 892, 2014
- 38) Su, F. et al. : Anesth Analg 110(5) : 1383, 2010
- 39) Fleming, S. et al. : Lancet 377 : 1011, Web appendix, 2011



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)}

薬価基準収載

プレセデックス® 静注液200μg[ファイザー]
静注液200μg/50mL シリンジ[ファイザー]

<デクスメトミジン塩酸塩静注液> **Precedex**® Injections

注1) 注意-習慣性あり 注2) 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- * 1.1 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。[9.7.2、9.7.4、11.1.1-11.1.5 参照]
- 1.2 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.3、11.1.5 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」	プレセデックス静注液 200μg/50mLシリンジ「ファイザー」
有効成分	1バイアル中 デクスメトミジン塩酸塩 236μg (デクスメトミジンとして200μg)	1シリンジ中 デクスメトミジン塩酸塩 236μg (デクスメトミジンとして200μg)
添加剤	塩化ナトリウム 18mg	塩化ナトリウム 450mg

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の液
pH	4.5～7.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

* 4. 効能又は効果

- 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静
- 成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静
- 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

* 5. 効能又は効果に関連する注意

<成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>
全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

<小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静>
鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査に対する有効性及び安全性は確立されていない。

* 6. 用法及び用量

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

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

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

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

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

<成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>

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

<小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静>

通常、2歳以上の小児には、デクスメトミジンを12μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて維持量として1.5μg/kg/時で持続注入する（維持投与）。

通常、1ヵ月以上2歳未満の小児には、デクスメトミジンを9μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて維持量として1.5μg/kg/時で持続注入する（維持投与）。

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

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

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静・成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>

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

7.3 成人においては鎮静の維持開始速度は0.4μg/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0.7μg/kg/時を超えないこと。海外臨床試験において、0.7μg/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

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

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

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

<小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静>

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

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。

8.2 本剤は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。

8.3 本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えるよう注意すること。

8.4 本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。[7.2、7.7参照]

8.5 本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないうこと。

8.6 本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。

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

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

8.8 本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。

8.9 人工呼吸器からの離脱の過程及び離脱後では、患者の呼吸状態を十分に観察すること。

<成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>

8.10 本剤の投与に際しては非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。

8.11 局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、手術・処置中の患者を観察すること。

8.12 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。

8.13 硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後には本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。

8.14 全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

<小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静>

* 8.15 本剤の投与に際しては小児の非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。[8.17参照]

* 8.16 処置・検査を行う医療従事者とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、心拍数（脈拍数）、血圧、心電図をモニタリングすることに加え、可能であれば呼気終末二酸化炭素濃度もモニタリングするなど、十分に注意して、処置・検査中の患者を観察すること。[8.17参照]

* 8.17 本剤投与開始後に目標とする鎮静レベルに達しない又は鎮静レベルに達した後の効果減弱により、他の鎮静剤を追加投与する場合は、鎮静作用、循環動態及び呼吸状態への作用が増強し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、患者の全身状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。[8.15、8.16、10.2参照]

* 8.18 小児では本剤投与後に激越及び覚醒時せん妄が認められており、また、覚醒が遅延する可能性があるため、全身状態に注意し、処置・検査後は患者が回復するまで管理下に置くこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管系障害のある患者

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

9.1.2 心機能が低下している患者

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

9.1.3 循環血流量が低下している患者

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

9.1.4 血液浄化を受けている患者

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

9.1.5 薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

(集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静)

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

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

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

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

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

* 11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧 (22.9%)

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

11.1.2 高血圧 (10.2%)

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

11.1.3 徐脈 (13.5%)

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

11.1.4 心室細動 (0.1%)

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

11.1.5 心停止 (0.3%)、洞停止 (頻度不明)

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

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

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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1.3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。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

〈シリンジ〉

14.1.1 使用時には、以下の点に注意すること。

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

14.2 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

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

- ・アムホテリシンB、ジアゼパム

14.3 薬剤投与時の注意

〈バイアル〉

14.3.1 本剤2mLに生理食塩水48mLを加えて50mLとし、静かに振盪十分に混和する。

14.3.2 希釈後は48時間以内に使用すること。

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

14.3.4 全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。

〈シリンジ〉

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

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

■バイアル：プレセデックス静注液200μg「ファイザー」

販売名	プレセデックス静注液200μg「ファイザー」		
一般的名称	デクスメドミジン塩酸塩	日本標準商品分類番号	871129
承認	2004年1月	承認番号	21600AMY00007
薬価収載	2016年12月	効能追加	2013年6月
販売開始	2006年3月	※再審査結果	2018年6月
規制区分	劇薬、習慣性医薬品 ^(注1) 、処方箋医薬品 ^(注2) 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		
包装状態での貯法	室温保存	有効期間	3年

■プレフィルドシリンジ：プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」

販売名	プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」		
一般的名称	デクスメドミジン塩酸塩	日本標準商品分類番号	871129
承認	2018年3月	承認番号	23000AMX00469
薬価収載	2018年5月		
販売開始	2018年6月		
規制区分	劇薬、習慣性医薬品 ^(注1) 、処方箋医薬品 ^(注2) 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		
包装状態での貯法	室温保存	有効期間	3年

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

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

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

14.3.10 押しを引かないこと。

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

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

14.4 薬剤投与後の注意

(バイアル)

14.4.1 バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。

(シリンジ)

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名称：デクスメドミジン塩酸塩 (JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

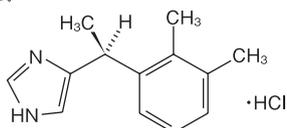
化学名：(+)-(S)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride

分子式：C₁₃H₁₆N₂・HCl

分子量：236.74

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。

化学構造式：



融点：約157℃

20. 取扱い上の注意

(シリンジ)

20.1 プリスター包装は使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

(プレセデックス静注液200μg「ファイザー」)

2mL(200μg) [5バイアル]

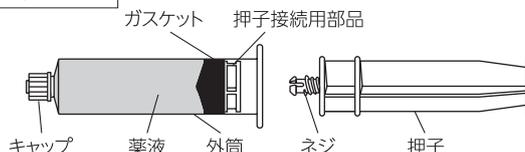
(プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」)

5シリンジ

(シリンジ操作方法)

(各部の名称)

プレフィルドシリンジ



(使用方法)

1



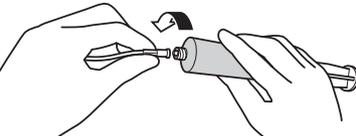
押しをまっすぐ挿入し、押し接続用部品に軽く突き当てた後、押しを時計回りに回し、しっかりと接続すること(カチッという音がしたら、それ以上押しを回転させないこと)。[押子の接続が適切でない場合、「サイフォニング(自然落下による急速注入)」や「逆流」が起こるおそれがある。また、ガスケットが歪んだり、ガスケットと押し接続用部品の間に隙間があると、エア混入、液漏れやシリンジポンプの残量警報が発報しないおそれがある。]

2



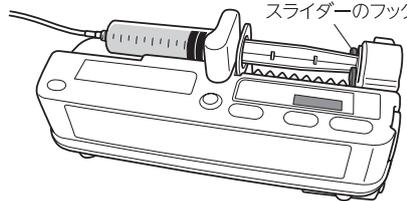
キャップを矢印の方向に回して外す。

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



シリンジポンプの取扱説明書に従い、スライダー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。

*プレセデックス静注液200μg「ファイザー」/プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」電子添文 2023年2月改訂(第2版)

●詳細は製品電子添文をご参照ください。 ●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先:

Pfizer Connect/メディカルインフォメーション 0120-664-467

https://www.pfizermedicalinformation.jp

販売情報提供活動に関するご意見: 0120-407-947

https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html



ファイザーは持続可能な開発目標(SDGs)を支援しています。

2024年2月作成
PCD51N002B