

平成 15 年 10 月 22 日
医 薬 食 品 局 審 査 管 理 課

審査報告書(2)

- [販 売 名] プレセデックス静注液 200 μ g「アボット」
プレセデックス静注液 200 μ g「マルイシ」
- [一 般 名] 塩酸デクスメデトミジン
- [申 請 者] ダイナボット株式会社(現・アボットジャパン株式会社)
丸石製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 12 月 7 日(輸入承認申請)

[審査結果]

販売名については、医療過誤防止の観点から含有量を販売名において表示することが必要であると判断し、『プレセデックス静注液「アボット」』は『プレセデックス静注液 200 μ g「アボット」』に、『プレセデックス静注液「マルイシ」』は『プレセデックス静注液 200 μ g「マルイシ」』にそれぞれ変更することとした。

衛 研 発 第 3 5 3 4 号
平 成 1 5 年 1 0 月 2 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

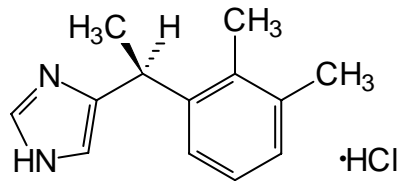
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

- [販売名] プレセデックス静注液「アボット」
 プレセデックス静注液「マルイシ」
- [一般名] 塩酸デクスメドミジン
- [申請者名] ダイナボット株式会社（現・アボットジャパン株式会社）
 丸石製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 12 月 7 日
- [剤型・含量] 1 パイアル（2 mL）中、デクスメドミジンとして 200 μg を含有する。
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₁₃H₁₆N₂・HCl

分子量：236.74

化学名：

（日本名）(+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル)エチル]-1*H*-イミダゾール 一塩酸塩

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

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 15 年 10 月 2 日

- [販売名] プレセデックス静注液「アボット」
 プレセデックス静注液「マルイシ」
- [一般名] 塩酸デクスメドミジン
- [申請者名] ダイナボット株式会社（現・アボットジャパン株式会社）
 丸石製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 12 月 7 日
- [審査結果]

提出された資料から集中治療下での人工呼吸中及び抜管後における鎮静に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内外で実施されたプラセボ対照比較試験の結果等から示されたと判断するが、本邦での臨床的位置付けを明確化するための市販後臨床試験を実施すべきであると考え。安全性については、本剤投与後の心血管系の有害事象発現について十分注意すべきであり、肝、腎障害患者への投与あるいは高齢者への投与時にも副作用発現に十分な注意が必要であると考え。なお、当該事項については市販後調査の中で検討すべきであると判断する。また、本剤長期投与時の安全性等については明確になっていないことから、本剤の投与期間は 24 時間以内に限定すべきである。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

- [効能・効果] 集中治療下で管理し、早期抜管が可能な患者での人工呼吸中及び抜管後における鎮静
- [用法・用量] 通常、成人には、デクスメドミジンを $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、本剤の投与は 24 時間を超えないこと。
- [承認条件] 本剤の本邦における臨床的位置付けを明確化するための市販後臨床試験を実施すること。

審査報告(1)

平成 15 年 7 月 2 日作成

1. 品目の概要

- [販売名] プレセデックス持続静注液「アボット」
 プレセデックス持続静注液「マルイシ」
- [一般名] 塩酸デクスメトミジン
- [申請者名] ダイナボット株式会社 (現・アボットジャパン株式会社)
 丸石製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 12 月 7 日
- [剤型・含量] 1 バイアル (2 mL) 中、デクスメトミジンとして 200 μ g を含有する。
- [申請時効能・効果] 集中治療における鎮静 (人工呼吸中および抜管後)
- [申請時用法・用量] 通常、成人には、本剤を 3 μ g/kg/時の投与速度で 20 分間、あるいは 6 μ g/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し、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。
 なお、疾患の種類、症状の程度、併用薬を考慮し、初期負荷量、投与速度を調節する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分は塩酸デクスメトミジンで、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)である。メトミジン(ラセミ体)は、1976年フィンランドのオリオン社で創製され、動物用鎮静/鎮痛剤として、フィンランド、米国、日本及びヨーロッパ数カ国で発売されている。その後1986年にファーマス社によるメトミジンの光学分割により、デクスメトミジンが単離され、非臨床試験で、選択的な中枢性 α_2 アドレナリン受容体活性化作用が確認され、 年から米国アボット社により臨床適用を目的とした開発が進められた。当初は周術期の循環動態安定化を目的とした開発が進められたが、十分な効果と用量反応性が確認できなかったことから、本適応での開発は中断された。

その後、持続注入による臨床試験で鎮静作用が確認されたことから、「集中治療における鎮静及び鎮痛」に焦点をあてた開発が海外で進められ、ブリッジングコンセプトに基づき、本邦でブリッジング試験を実施した結果、海外臨床試験成績の外挿は可能と判断され、今般申請者は、「集中治療における鎮静(人工呼吸中及び抜管後)」を効能・効果とする輸入承認申請を行った。なお、鎮痛作用については医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(以下、医薬品機構)での相談を踏まえて、ブリッジング対象となる米国において、鎮痛が効能・効果として認められていないことなどから、本邦での効能・効果においても鎮痛は含めないことが妥当と申請者は判断した。

2003年3月現在、本剤は、米国、オーストラリア等40カ国で承認されている。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である塩酸デクスメトミジンは、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）である。その構造は元素分析、赤外吸収スペクトル、NMR、質量分析、誘導体の X 線結晶構造解析等で決定されている。物理化学的性質は、性状が白色の結晶性粉末であった。結晶多形として 2 種（乾燥型及び水和型）が認められ、水和型は 〃と生成し、その水分含量は約 〃% であり一水和物に相当した。また、類縁物質は 〃として 〃種考えられるが、光学異性体（L 体）であるレボメトミジン以外は定量限界以下であり、レボメトミジンについてはキラルカラムを用いた HPLC 法により分離されている。分解物由来不純物については、強制分解試験の結果、分解はほとんど起こらないことが確認されており、安定性試験においても問題となる類縁物質は認められなかった。別紙規格の項目として含量（定量法）、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び塩化物の定性反応）、pH、純度試験（溶状、重金属、残留溶媒及び類縁物質）、乾燥減量、強熱残分が定められている。このうち類縁物質については光学異性体（〃%以下）とその他の類縁物質（各 〃%以下、総量として 〃%以下）が規格として設定されている。

製剤については、規格及び試験方法として含量（定量法）、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル）、pH、実容量試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験、エンドトキシン試験が設定されている。

審査センターは、主に以下の点について検討した。

原薬確認試験の赤外吸収スペクトルについて、本品は塩酸塩であるので臭化カリウム錠剤法を用いることが適切であるか、塩化カリウム錠剤法と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、両法のスペクトルは良く一致し、臭化カリウム錠剤法を用いた場合にも特に問題はないと考えることを回答した。

審査センターは、結晶多形の安定性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤には乾燥型結晶を用い、通常の保存形態・保存条件では乾燥型が保たれること、また本剤は水溶性製剤であるため結晶多形が製剤上の問題とはならない旨を回答した。

審査センターは製剤の確認試験を 2 つ以上設定するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、新たに HPLC の保持時間によって確認するよう設定する旨を回答した。

また、審査センターは製剤の類縁物質試験を設定するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、当初、本剤は輸入製剤であり、原薬は別会社で製造していること、製剤の安定性試験で問題なかったこと等から類縁物質量を規格に設定する必要はないと回答したが、審査センターが再度、米国で設定されているにもかかわらず安定性試験を行ったロットで分解物が検出されなかったことをもって、規格に設定しないとする事の妥当性について申請者に説明を求めたところ、申請者は新たに類縁物質（各 〃%以下、総量として 〃%以下）を規格に設定する旨を回答した。

審査センターは、以上について了承した。

なお、類縁物質等に関する詳細な情報は、海外の原薬メーカー（オリオン社）から申請者に明らかにされておらず、この点について審査センターは好ましくないと考えるが、申請者の責任において有効性及び安全性を担保し、また品質の管理についても支障がないよう対応するという説明については了承した。

ハ．安定性に関する資料

安定性について、原薬は長期保存試験、加速試験、光に対する苛酷試験が実施されており、いずれの項目も経時変化は認められず安定であった。なお、物理化学的性質より温度に関しては安定であると考えられたこと、また湿度に関しては相対湿度 60 % 以下ではほとんど吸湿しないが、それ以上では吸湿量は相対湿度に依存し、特に 80 % 以上になると吸湿性が非常に高くなることから、温度及び湿度についての苛酷試験は予備試験のみが実施された。製剤についても長期保存試験、加速試験、光に対する苛酷試験が実施されている。いずれの項目についても経時変化は認められず、安定であった。また、主な輸液等（リンゲル液、チオペンタールナトリウム、臭化ベクロニウム、ミダゾラム等）と混合しても配合変化を起こさないことが HPLC 等で確認されている。

以上から申請者は、有効期間として 3 年以上の安定性を担保できると説明した。

審査センターは、安定性に関する資料について特に問題はないと判断した。

二．毒性に関する資料

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて静脈内投与により実施された。概略の致死量は、ラット及びマウスで 5 mg/kg、イヌで 2 mg/kg であった。マウス及びラットのいずれにおいても、鎮静、眼瞼下垂、立毛、流涎、頻呼吸等が主な一般症状として認められた。死亡例の剖検で、ラット、マウスとも消化管の拡張が、ラットでうっ血性心不全の徴候が認められた。また、マウス及びラットのいずれにおいても生存例の剖検で角膜混濁が認められた。イヌでは、2.0 mg/kg 投与群の雄 1 例が、投与直後より筋肉の痙攣、立毛、失調歩行、鎮静、呼吸困難及び全身性の痙攣等を認め、投与 1 日以内に死亡した。剖検の結果、うっ血性心不全の所見が認められ、これが死亡原因と考察された。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて 28 日間静脈内投与により実施された。ラットでは、本薬投与全群（10、40、160 μ g/kg/日）で鎮静、立毛及び肺にヘモジデリン貧食マクロファージ集積が認められた。160 μ g/kg/日投与群で眼球突出、軽度の体重増加抑制、摂水量の増加、好中球の増加、MCH（Mean Corpuscular Hemoglobin）及び MCHC（Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration）の上昇、胸腺重量の軽度低下並びに赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及びリンパ球数の低下が認められた。40 μ g/kg/日以上投与群では ALP の上昇、尿糖検出、角膜混濁、副腎球状帯の肥大並びに総蛋白及び電解質の低下が認められた。以上の結果より、本試験における無毒性量は 10 μ g/kg/日未満と考えられた。イヌでは、本薬投与全群（10、50、250 μ g/kg/日）で鎮静、よろめき歩行、縮瞳、筋攣縮、呼吸数低下、四肢虚脱、振戦及び肝臓重量の増加が認められた。250 μ g/kg/日投与群で立毛、表層角膜炎、GPT の上昇、肝細胞のアポトーシス、副腎重量の有意な増加並びに胸腺、脾臓及び下垂体重量の有意な低下が認められた。50 μ g/kg/日以上投与群で立位、斜視、オルニチン・トランスカルバミラーゼ（OTC）活性の上昇、肝細胞細胞質に好酸性封入体が認められた。以上の結果より、本試験における無毒性量は 10 μ g/kg/日未満と考えられた。

生殖発生毒性試験は、ラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験、ラット胎児器官形成期投与試験、ウサギ胎児器官形成期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与方法はラットでは長期反復投与のための投与血管の確保が困難であることから皮下投与により、ウサギは静脈内投与により実施された。ラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（6、18、54 μ g/kg/日）では、雌雄親動物において、18 μ g/kg/日以上投与群で摂餌量抑制及び体重増加抑制が認められ、生殖能に異常所見は認められなかった。胎児では 18 μ g/kg/日以上投与群で体重低下が、54 μ g/kg/日投与群で胸骨分節、中手骨、中足骨及び脊椎の骨化遅延胎児数の増加が認められ、新生児（自然分娩例）では 18 μ g/kg/日以上投与群で体重低下及び出生児数の減少が認められた。以上の結果より、本試験の無毒性量は親動物の一般毒性に対して 6 μ g/kg/日、

生殖能に対して 54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、次世代に対して 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。胎児に認められた骨化遅延は胎児体重低下と関連した変化と考えられ、胎児生育に対する作用は本薬の子宮血流量の低下作用に基づくものと推察された。ラット胎児器官形成期投与試験（2、20、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）では、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上投与群の母動物で体重増加抑制が、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で母動物の死亡、摂餌量低下、着床後死亡率の増加、吸収胚数の増加、生存胎児数の減少、胎児重量の減少、胎盤重量の減少及び胎児骨化遅延が認められた。以上の結果より、本試験の無毒性量は母動物の一般毒性に対して 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、生殖能に対して 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児に対して 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。ウサギ胎児器官形成期投与試験（6、24、96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）では、母動物の 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上投与群で縮瞳等が認められた以外に本薬投与と関連すると考えられる毒性学的変化は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は親動物の一般毒性に対して 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、生殖能に対して 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児に対して 96 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。ラット周産期及び授乳期投与試験（2、8、32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）では、8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群以上で新生児の体重低下、授乳期及び離乳後の体重増加抑制が認められた。以上の結果より、本試験の無毒性量は親動物の一般毒性に対して 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、生殖能に対して 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、次世代に対して 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。

依存性試験は、サル及びラットにおける中枢神経作用試験、ラットにおける身体依存形成試験、サルにおけるモルヒネ退薬症候抑制試験及び静脈内連続自己投与試験が実施された。中枢神経作用試験は、サルの単回静脈内及び皮下投与並びにラットの単回静脈内投与が実施され、サル及びラットのいずれにおいても中枢神経抑制作用を示すと考えられた。ラットの身体依存形成試験は本薬（8、16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）陽性対照としてペンタゾシン（4 $\text{mg}/\text{kg}/\text{回}$ ）を 1 時間間隔で 3 日間あるいは 7 日間反復静脈内投与し、退薬症候が「退薬症候スコア」（柳田知司他、*実中研・前臨床研究報*, 5: 139-143, 1979）に基づき判定された。3 日間反復投与試験では、本薬の退薬症候スコアの中央値は用量依存的に増加し、16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ 投与群及びペンタゾシン投与群のスコアの中央値は陰性対照（生理食塩液）群に対して有意差が認められた。7 日間反復投与試験では、休薬後では有意な体重減少が認められ、本薬 16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ 投与群及びペンタゾシン投与群は同程度であった。ペンタゾシン投与群では、最終投与後 5 時間までに、本薬投与群は最終投与後の翌日に体重減少のピークが認められ、その後増加した。退薬症候観察では、本薬投与群では被刺激性の亢進が半数以上、下痢が一部の動物に認められ、これらの症候はペンタゾシン投与群にも認められた。以上の結果より本薬はラットにおいて身体依存形成能を示すと考えられた。サルのモルヒネ退薬症候抑制試験において、モルヒネにより身体依存を形成させたサルに本薬（8、16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）陽性対照としてコデイン（16、24 mg/kg ）を単回皮下投与し、退薬症候を Seevers の方法（Seevers MH, *J Pharmacol Exp Ther*, 56: 147-156, 1936）でスコア付けし、退薬症候抑制率を求め、本薬の交差依存性誘発能を検討した。本薬投与群では一部の退薬症候を抑制したが、その程度はコデインよりも弱く、本薬のモルヒネ交差依存能はコデインに比べ軽度であると考えられた。サルでの静脈内連続自己投与試験では、本薬の 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与では 4 例中 1 例に、残り 3 例についても 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与で高頻度の自己投与がみられ、本薬投与による強化効果が認められた。

遺伝毒性試験は、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた遺伝子突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施された。NMRI 系マウスを用いたマウス小核試験（非 GLP 試験）では、概略の致死量である 5 mg/kg の静脈内投与で、骨髄における赤血球形成能低下と小核出現率増加が認められたが、保温したマウスでは認められなかったことから、本薬の強い体温低下作用が関与している可能性が示唆された。CD-1 系マウスを用いて実施された小核試験の結果は、保温の有無に関わらず陰性であった。その他の遺伝毒性試験の結果は陰性であった。

抗原性試験はモルモットにおける同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験と接触アレルギー試験（Draize 試験）が実施され、抗原性は陰性であった。

局所刺激性試験はラットを用いた投与部位の刺激性試験及び血球適合性試験が実施され、投与部位刺激性試験において、本薬は臨床使用製剤濃度の 10 倍以上で軽度の局所刺激性を有し、血管障害部位からの血液漏出を亢進させる可能性が示唆された。また、血球適合性試験において、最高濃度の 3,000 $\mu\text{g/mL}$ でほぼ 100 % の溶血率を示したが、申請者は、臨床試験での血中濃度（約 0.3 ~ 約 1.5 ng/mL ）に比べ高濃度での所見であり、問題となる所見ではないと考察した。

類縁物質の毒性について、デクスメドミジンの異性体（L 体）レボメドミジンの 28 日間反復静脈内投与試験がイヌを用いて実施された。10,000 $\mu\text{g/kg}$ 投与群では外来刺激に対する攻撃性など中枢興奮や注射部位の刺激作用、流涎、振戦、奇声、充血、立毛並びに血清クレアチニン及び尿酸の増加が認められた。2,000 $\mu\text{g/kg}$ 投与群では雌 1 例で心電図所見に PR 間隔のわずかな延長と心拍数、脈拍数の低下が認められた。病理組織学的検査では、異性体及び溶媒対照の両群で投与部位の血管周囲に線維形成が認められ、血管周囲に線維形成を伴う局所作用は、2,000 ~ 10,000 $\mu\text{g/kg}$ 投与群で用量依存性を示し、10,000 $\mu\text{g/kg}$ 投与群では血管内腔狭窄が認められた。以上の結果より、本試験の無毒性量は 400 $\mu\text{g/kg}$ と考えられた。

審査センターは、以下の点について主に検討した。

審査センターは、単回投与試験及び反復投与試験で認められた角膜炎（角膜混濁）について、涙液中に排泄される被験物質あるいは代謝物質による組織障害性の可能性はないか、その発現機序及びヒトの投与における安全性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、アドレナリン α_2 受容体作動薬であるクロニジンの経口投与によりラットで角膜障害所見が用量依存的に増加し、人工涙液の点眼及び α_2 受容体拮抗薬により抑制される旨の報告（Weiss I et al, *Arch Toxicol*, 41: 89-98, 1978）があることから、角膜所見は α_2 受容体刺激作用による鎮静及び麻酔作用による眼瞼反射抑制作用等を介して角膜表面が乾燥した結果生じたものと考えられること、イヌで角膜炎の認められた 4 週間反復投与試験の 250 $\mu\text{g/kg/日}$ 投与群の最高血中濃度は 146 ~ 175 ng/mL であり、臨床での目標血漿中濃度（~ 1.25 ng/mL ）に比べ 117 ~ 140 倍高い値であったこと、長年臨床使用されてきたクロニジン及びデクスメドミジンの海外における臨床試験、市販後臨床経験及び国内における臨床試験を通して本薬の角膜障害性及び眼刺激性は報告されていないことを回答した。

審査センターは本薬の臨床使用において角膜炎が発現する可能性は低いと判断した。

また審査センターは、ラット 28 日間反復投与試験で認められた肺のヘモジデリン貪食マクロファージ集積について、申請者は毒性学的意義はないと説明しているが、本所見から肺水腫の可能性が示唆され、国内及び海外臨床試験において肺水腫が報告されていること及び低用量群から発現していることから、本所見の発生機序及びヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬を含む α_2 受容体作動薬は、ボラス静注により血中濃度が急速に上昇すると末梢血管平滑筋収縮作用を介し一過性に血圧を上昇させ、末梢血管抵抗を増加させること（Kamibayashi T et al, *Anesthesiol*, 93: 1345-1349, 2000、Bloor BC et al, *Anesthesiol*, 77: 1134-1142, 1992、Schmeling WT et al, *Anesthesiol*, 75: 499-511, 1991）から、毒性試験で用いるような高用量を投与した場合には、心拍数及び心拍出量の低下と末梢血管内圧の上昇が顕著となり、肺におけるうっ血や血圧上昇が誘発され、結果として赤血球の血管外への漏出が起こった可能性が考えられ、本所見はそれを示唆するものであり、赤血球の血管外漏出から、肺水腫が生じた可能性があるとして説明した。またヒトの安全性について、申請者は、赤血球の

血管外漏出が示唆されるが、臨床では本薬は持続静脈内投与され、急速な血中濃度上昇が起こると考えられるのは薬剤導入時の10～20分間のローディング投与の場合に限られ、このとき認められる一過性の血圧上昇は患者において通常観察される範囲内の変化であり、血圧はその後投与開始前よりやや低いレベルまで低下して安定すること、また、臨床試験において有害事象として報告された肺水腫はいずれも本薬との因果関係は否定されており、臨床における肺機能障害の報告はこれまでにないことから、通常の臨床使用において、ラットの肺ヘモジデリン貪食マクロファージ所見から推測される副作用が発現する可能性は極めて低いと考えられる旨を回答した。

審査センターは、上記のラット反復投与試験の他、無毒性量が得られていない試験（イヌ反復投与試験、ウサギ器官形成期投与試験）があるが、本薬の臨床使用における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、これらの試験の低用量群で認められた所見は筋攣縮、縮瞳、呼吸数低下、四肢虚脱、振戦等の本薬の薬理作用に基づく一般症状の変化であり、本薬は集中治療下で、患者の状態をモニタリングしながら使用されることからこれらの症状が発現した場合に速やかに対応することが可能であり、また、臨床試験において、これらの所見に関して本薬に関連した問題となる有害事象等の報告はなかったことから、臨床使用において重大な問題になる可能性は低いと考えることを回答した。

審査センターは以上の回答を了承した（ト項参照）。

ホ．薬理作用に関する資料

審査の過程で、申請効能に関する資料のみを添付資料（評価資料）とし、鎮痛に関する資料は参考資料とする等の資料の再整備が行われた。

（1）効力を裏付ける試験

1）鎮静作用

本薬（3～30 μg/kg）を静脈内投与したとき、用量依存的にラットの自発運動量を低下させ、その作用はクロルプロマジンより低用量で認められた（添付資料ホ-1）。

本薬（100～1000 μg/kg）を皮下投与したとき、投与30分後からラットの正向反射は消失し、その作用は300 μg/kgで最大となったが、1000 μg/kgではむしろ低下した。なお、正向反射の消失は100 μg/kg群で1.5時間、300及び1000 μg/kg群で3時間持続した（添付資料ホ-6：Macdonald E et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 259, 848-854, 1991）。

本薬（0.1～3 mg/kg）を腹腔内投与したとき、用量依存的に睡眠時間が延長した。本薬0.5 mg/kgによる催眠作用は、血液脳関門を通過する γ -GABA_A受容体拮抗薬のアチパメゾール及びイダゾキサンのような用量依存的に抑制されたが、血液脳関門を通過しない γ -GABA_A受容体拮抗薬のL-659066では抑制されず、本薬による催眠作用は中枢性の γ -GABA_A受容体を介していることが示唆された（添付資料ホ-7：Doze VA et al, *Anesthesiol*, 71: 75-79, 1989）。

2）バルビタール及びエタノールとの相互作用（マウスにおける睡眠増強作用）

本薬30 μg/kgを静脈内投与したとき、バルビタールによる睡眠時間（正向反射消失から回復までの時間）は著明に延長され、ジアゼパム2 mg/kg投与時にも同様の作用が認められ、両薬物とも睡眠潜時（正向反射消失までの時間）は変化させなかった。また、エタノール単独投与時に睡眠は誘発されなかったが、本薬30 μg/kg（i.v.）を併用投与した場合には、ほぼ全例で正向反射が消失し睡眠誘発が認められた。ジアゼパム2 mg/kgの併用投与時にも睡眠誘発作用が認められた（添付資料ホ-1）。

参考資料において、ラットで本薬の鎮静・催眠作用には睡眠波の増加を伴い、 α_2 受容体を介する鎮痛作用が認められたこと（熱板法、Tail-flick 法）、抗不安作用が認められたこと（抗コンフリクトモデル、明暗室シャトルボックス法）及びイヌの両側頸動脈閉塞時の循環動態の変動を減弱させることなどを示唆する結果が提示された。

（２）作用機序

１）受容体結合試験

ラット大脳皮質膜画分において、本薬は α_1 受容体 (pKi: 6.16) より α_2 受容体 (pKi: 9.27) に対して約 1300 倍高い親和性を示し、本薬が α_2 受容体に選択性を持つことが示唆された（添付資料ホ-8）。

ヒト α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 受容体を発現させた Shionogi S115 細胞から調製された膜標品において、本薬の各 α_2 受容体サブタイプに対する Ki 値は 6.2、4.0、6.0 nM であり、選択性は認められなかった（添付資料ホ-2）。

α_2 受容体以外の受容体に対する親和性について、放射性リガンドの特異的結合を 50 % 阻害する本薬の濃度 (IC₅₀ 値) は、 α_{1A} に対して 3.8×10^{-7} M、 α_{1B} に対して 6.8×10^{-7} M、5-HT_{1A} に対して 2.1×10^{-6} M、5-HT_{1C} に対して 7.0×10^{-6} M、5-HT_{1D} に対して 6.3×10^{-6} M、5-HT₃ に対して $< 1.0 \times 10^{-7}$ M、 β 受容体に対して 5.0×10^{-6} M であったが、ムスカリン (M₁, M₂, M₃)、ニコチン、アデノシン (A₁, A₂) (α_1 , α_2)、ドパミン (D₁, D₂)、GABA (GABA_A, GABA_B)、5-HT_{1B}、5-HT₂、ヒスタミン (H₁, H₂, H₃)、NMDA、カイニン酸、AMPA 及びオピオイド (μ , κ , δ) 受容体、Cl⁻チャネル、Ca²⁺チャネル、Na⁺チャネル、K⁺チャネル、グリシン、MK-801 site、ドパミン uptake、ノルアドレナリン (NA) uptake、5-HT uptake に対しては検討した最高用量 (10⁻⁵ M) で親和性を示さなかった。なお、5-HT₃ 受容体に対する結合親和性について、当初使用したリガンド (³H-GR65630) よりも特異性の高い ³H-BRL43694 による追加試験が実施された結果、5-HT₃ 受容体に対する IC₅₀ 値は 1.0×10^{-5} M であり、本薬が 5-HT₃ 受容体に対して影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられた（添付資料ホ-3）。

また、ヒト α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 受容体をそれぞれ発現させた Shionogi S115-C10 cell、NG105-15 cell、S155-C4 cell の何れにおいても、本薬はフォルスコリン（アデニル酸シクラーゼを活性化）による cAMP 生成を抑制した (IC₅₀ 値は、それぞれ 6.6、6.9 及び 4.0 nM) (添付資料ホ-2)。

ラット摘出橋より作成された冠状切片（青斑核含有ニューロン標本）において、本薬 (3 ~ 300 nM) 及びクロニジン (10 ~ 300 nM) は、用量依存的に過分極を引き起こし、7 mV の過分極（本薬 100 nM により引き起こされる最大過分極の 50 % 反応）を誘発するのに必要な薬物濃度は、それぞれ 12.6 nM 及び 67.6 nM と推定された。本薬 (100 nM) による過分極は Ba²⁺ (0.3 mM) 及び Cs⁺ (3 mM) により抑制されたことから、K⁺チャネルの開口によることが示唆された（添付資料ホ-9：Chiu Th et al, *Eur J Pharmacol*, 285: 261-268, 1995）。

さらに、青斑核を含むラット脳スライスにおいて、本薬 (10⁻¹¹ ~ 10⁻⁷ M) は電気刺激によるラット青斑核からの NA 遊離を抑制し、その作用はアチパメゾールにより阻害されたことから、 α_2 受容体を介した作用であると考えられた（添付資料ホ-10：Jorm CM et al, *Br J Anesth*, 71: 447-449, 1993）。

また、本薬 (10 ~ 1000 μ g/kg) を皮下に投与したラットの脳では、100 μ g/kg 以上で NA 含量の増加、30 μ g/kg 以上で NA 代謝物 (MHPG-SO₄) の有意な減少が認められ、これらの作用はアチパメゾールで抑制されたことから、本薬は脳内の α_2 受容体を介して、NA 放出と代謝回転を低下させることが示唆された（添付資料ホ-6：Macdonald E et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 259, 848-854, 1991）。

2) 鎮静作用について

青斑核 NA ニューロンが活性化し、シナプス後膜に刺激が伝達されると、大脳皮質など上位中枢の興奮・覚醒レベルが上昇するが、青斑核ニューロンに多数存在するシナプス前 $2A$ 受容体が活性化された場合には、青斑核ニューロンの活動が抑制され、鎮静状態が発現すると報告されている(Aston-Jones G & Bloom FE, *J Neurosci*, 1: 876-886, 1981、 De Sarro GB et al, *Br J Pharmacol*, 90: 675-685, 1987)。

本薬 (0.3 ~ 333 μ g/body) をラットの青斑核内に投与すると、用量依存的に正向反射消失時間の延長が認められた。本薬の投与量が 6.6 μ g/body のとき、95 % 以上の動物で正向反射の消失が認められたが、アチバメゾール (0.07 ~ 30 μ g/body) を本薬投与の直前 (1 分前) に青斑核内投与した場合には、正向反射が消失する動物の割合が減少した。以上から、ラットにおける本薬の鎮静作用には、青斑核の 2 受容体が関与すると考えられた (添付資料ホ-11 : Correa-Sales C et al, *Anesthesiol*, 76: 948-952, 1992)。

本薬は、Wild Type (WT) マウスにおいて協調運動機能の抑制及び正向反射の消失を引き起こしたが、受容体タンパク質と GTP-結合タンパク質が脱共役している $2A$ 受容体遺伝子突然変異 (D79N) マウスでは、同様の作用は認められなかったことから、本薬の鎮静・催眠作用は $2A$ 受容体サブタイプを介して発現していることが示唆された (添付資料ホ-12 : Lakhiani PP et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 9950-9955, 1997)。

本薬 (7 μ g 青斑核内投与または 50 μ g/kg 腹腔内投与) では、ラットの正向反射の消失が全例に認められたが、dBcAMP あるいは Rolipram (cAMP ホスホジエステラーゼ阻害剤) を予め投与しておいた場合には、本薬による鎮静作用は抑制され、Rp-cAMPS (cAMP 依存性プロテインキナーゼ阻害薬) により阻害されたことから、青斑核細胞内 cAMP 減少が本薬の鎮静作用発現に関与すると考えられた (添付資料ホ-13 : Correa-Sales C et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 263: 1046-1049, 1992)。

ラットに本薬 (0.5 mg/kg) を腹腔内投与して認められた正向反射の消失は、百日咳毒素 (PTX) 及び 4-アミノピリジン (4-AP) により抑制されたことから、PTX 感受性 Gi 蛋白質及び K^+ チャンネルの活性化を介していることが示唆された。一方、ペントバルビタールによる鎮静作用は、PTX あるいは 4-AP で抑制されなかった (添付資料ホ-14 : Doze VA et al, *Anesthesiol*, 73: 304-307, 1990)。

以上から申請者は、本薬による鎮静作用は、本薬が青斑核 $2A$ 受容体を刺激し、PTX 感受性 Gi 蛋白質を介してアデニル酸シクラーゼ活性を抑制することで、細胞内 cAMP 濃度が減少し、その結果 K^+ チャンネルが開口して神経細胞膜が過分極することによるものと考えられることを説明した。

その他、参考資料において、ヒト $1B$ 、 $1C$ 受容体を発現させた HeLa 細胞膜画分における結合実験で、 $1B$ 、 $1C$ 受容体に対する本薬の K_i 値は 1178 nM 及び 1344 nM であったこと、 $2A$ アンチセンス・オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) で処置したラットでは、本薬投与による正向反射消失が抑制されたが、 $2C$ アンチセンス ODN で処置したラットでは、本薬による鎮静作用が認められ、本薬の鎮静作用は $2A$ 受容体を介していると考えられたことなどが示された。更に、追加の参考資料 (Hunter JC et al, *Br J Pharmacol*, 122: 1339-1344, 1997) が提出され、 $2B$ 及び $2C$ 受容体ノックアウトマウスでは WT マウスと同様、本薬による鎮静作用が観察され、本薬の中枢作用は両受容体を介するものではないと考えることが説明された。

なお、審査センターは、 $2A$ あるいは $2C$ 受容体アンチセンス ODN 処置ラットにおける検討から、本薬が $2A$ 受容体を介して作用するとの結論については、受容体発現量と作用との相関性も踏まえて考察すべきであり、今回提出された試験において、これら発現量は測定されておらず、申請者が提示した当該説明は、あくまでも推測の域をでないものとする。

(3) 相互作用

ラットにおいて、正向反射を消失した動物数の割合から 50%有効用量 (EC_{50}) を求めたところ、本薬単独では $16.4 \mu\text{g/kg}$ 、ミダゾラム単独では 27.7mg/kg であり、両者を併用した場合 (本薬 : ミダゾラム = 1 : 7) に EC_{50} は本薬で $2.3 \mu\text{g/kg}$ 、ミダゾラムで 0.33mg/kg となり、相乗効果が認められたが、受容体の親和性あるいは血中濃度に影響は認められなかった (添付資料ホ-15 : Salonen M et al, *Anesthesiol*, 76(6): 1004-1011, 1992)。また本薬とジアゼパムあるいはフェンタニルとの間でも相乗効果が認められた (参考資料ホ-21)。

イヌに本薬 (1, 3, $10 \mu\text{g/kg}$) を 15 分間持続静脈内投与すると、本薬の用量に依存してハロタン麻酔の最小麻酔肺胞必要濃度 (MAC<Minimal Anesthetic Concentration>) は減少した (添付資料ホ-16 : Vickery RG et al, *Anesth Analg*, 67: 611-615, 1988)。また、ラットに本薬 ($10 \sim 100 \mu\text{g/kg}$) を腹腔内投与すると、本薬の用量に依存してイソフルラン麻酔の MAC は減少した (添付資料ホ-17 : Savola MK et al, *Brain Res*, 548: 23-28, 1991)。

本薬 ($10 \sim 100 \mu\text{g/kg}$) をベクロニウムと併用してラットに静脈内持続投与したとき、ベクロニウムによる筋攣縮抑制作用に影響は認められなかった (参考資料ホ-24)。

なお、本薬の類縁物質であるレボメドミジン (本薬の L 体) ($0.1 \sim 10 \text{mg/kg}$) を皮下投与したとき、本薬の 300 倍以上の用量においてもラット自発運動量に影響は認められなかった。また、レボメドミジンは、本薬の 10 倍以上の用量でラットの睡眠時間を延長し、1000 倍以上の用量で酢酸 Writhing 反応を抑制したが、抗不安作用は認められなかった (参考資料ホ-25、参考資料ホ-6、参考資料ホ-7)。

(4) 主要代謝物の薬理活性 (添付資料ホ-4 及びホ-16)

ヒトにおける主要代謝物である N-グルクロン酸抱合体 (G-DEX-1 及び G-DEX-2) は、モルモット摘出回腸及びラット輸精管において、電気刺激による収縮反応を抑制し、その作用はアチパメゾールで抑制された。G-DEX-1、G-DEX-2 及び本薬の pD_2 値は、モルモット回腸で 6.1、5.9 及び 8.9、ラット輸精管で 7.7、7.2 及び 8.6 であり、G-DEX-1 及び G-DEX-2 の本薬に対する効力比はモルモット回腸で 1/1000 及び 1/630、ラット輸精管で 1/8 及び 1/25 であった。

麻酔下ラットにおいて、G-DEX-1 及び G-DEX-2 ($10 \sim 300 \mu\text{g/kg}$) は、本薬が作用を示す用量の 100 倍量を静脈内投与しても散瞳をおこさなかった。更に、pithed ラット (中枢神経破壊ラット) において、G-DEX-1 ($0.1 \sim 10 \text{nmol/kg}$) 及び G-DEX-2 ($0.1 \sim 1000 \text{nmol/kg}$) は、本薬が作用を示す用量 (10nmol/kg) 又はその 100 倍量を静脈内投与しても、平均動脈圧上昇作用及び電気刺激による心拍数増加抑制作用を示さず、シナプス後 γ_2 受容体刺激作用及び前 γ_2 受容体刺激作用を示さないと考えられた。

以上から申請者は、*in vitro* では弱い γ_2 受容体刺激作用を示したが、本薬の臨床での血中濃度は $0.3 \sim 1.25 \text{ng/mL}$ ($1.5 \sim 6.2 \text{nM}$) 程度に調整され、組換えヒト γ_2A 受容体に対する本薬の K_i 値は 6.2nM であること、主要代謝物の血中濃度は未変化体に比べて低いこと、未変化体の 100 倍量投与しても中枢性 γ_2 受容体刺激作用を示さなかったことから、代謝物が臨床効果に關与する可能性は低いと考える旨を説明した。

(5) 一般薬理作用 (添付資料ホ-5、参考資料ホ-25 ~ ホ-27)

一般症状及び行動・中枢神経系に対する作用として、本薬をマウスに静脈内投与したとき、 0.006mg/kg 投与時に、一過性の軽度な自発運動量の減少及び眼瞼下垂、 0.06mg/kg 投与 5 ~ 30 分後に自発運動の減少、腹臥位、よるめき歩行、眼瞼下垂、尿による下腹部の汚れ及び呼吸緩徐が認められ、疼痛反応の低下も認

められたが、投与 4 時間後に回復した。0.6 mg/kg 投与時には上記反応に加えて眼球突出及び握力の低下が認められたが、投与 24 時間後には全例で回復した。抗痙攣及び痙攣誘発作用は認められていない。

呼吸・循環器系に対する作用として、0.003 mg/kg 以上の用量をサルに静脈内投与したとき、血圧、心拍数、血流量の低下が認められたが、血圧については 0.03 mg/kg において投与直後に一過性に上昇した。0.0003 ~ 0.03 mg/kg では呼吸数に影響は認められなかった。

自律神経系・平滑筋に対する作用として、 2×10^{-8} g/mL から筋緊張の低下、自動運動の抑制、アセチルコリンによる収縮に対する軽度な抑制作用が認められた。

消化器系に対する作用として、0.06 及び 0.6 mg/kg の静脈内投与時に、マウスの炭末輸送率が有意に低下した。

水・電解質代謝に及ぼす影響として、本薬をラットに静脈内投与したとき、0.006 mg/kg 投与時に尿量の増加、 Na^+ 総排泄量の増加、0.06 及び 0.6 mg/kg 投与時に尿量の増加が、0.06 mg/kg 投与時に Na^+ 及び Cl^- 総排泄量増加、0.6 mg/kg 投与時に Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 総排泄量増加が認められた。

ACTH 刺激によるコルチゾール産生に対する影響として、本薬 (3, 10 μ g/kg/hr) の 7 日間持続皮下投与では、ACTH で誘発されたイヌのコルチゾール産生が抑制された。

眼圧低下作用として、本薬 0.5 mg/mL を 25 μ L ウサギの片目に点眼した際、両眼ともに眼圧低下がみられ、点眼側の眼圧は点眼 2 時間後に最大 4.6 ± 0.6 mmHg、非点眼側の眼圧は点眼後 1 時間に最大 4.1 ± 0.5 mmHg 低下した。

散瞳について、本薬 3 ~ 10 μ g/kg の静脈内投与では、用量依存的な散瞳作用が認められたが、レボメトミジン及び代謝物 G-DEX-1 及び G-DEX-2 では散瞳作用は認められなかった。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、主に以下の点について検討した。

(1) 薬理試験からみた臨床用量の妥当性について

審査センターは、本薬の作用開始時間、作用持続時間及び持続投与による有効性について薬理的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、イヌに本薬を静脈内投与したとき、3 μ g/kg 以上の用量で鎮静作用が、10 μ g/kg 投与時には投与直後から鎮静作用が認められ約 2 時間持続し、本薬の血中半減期は約 40 分であったこと (参考資料ホ-1)、ラットに本薬を 50 分間持続静脈内投与し、投与速度を 10 分ごとに段階的に変化 (0.1, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 μ g/kg/min) させることで、血中濃度を段階的に増加させると、睡眠時に観察される高振幅徐波 (波) は血中濃度に依存して増減し、血中濃度と鎮静作用の相関性が認められたことから、本薬の血中濃度をコントロールすることで、鎮静作用の維持及び調節が可能であると考えられたことを説明した。

審査センターは、薬理試験で検討された用量と臨床用量との関連性を薬物動態の観点も踏まえて説明し、本薬の薬理作用がどの程度臨床効果に寄与しているかについて申請者の見解を求めた。

申請者は、ラットにおける本薬の鎮静作用 (本薬投与後 15 ~ 30 分の運動量を指標とした自発運動量の低下) 等は、本薬 3 ~ 30 μ g/kg を静脈内に投与した時に認められていること (添付資料ト-1)、ラットに本薬 20 μ g/kg を静脈内投与し 0.5 時間後の本薬血漿中未変化体濃度は 1.65 ng/mL であったこと (添付資料ヘ-13) から、本薬 3 ~ 30 μ g/kg を静脈内に投与し 0.5 時間後の本薬血漿中未変化体濃度を推定すると 0.25 ~ 2.5 ng/mL と算定されること、また、ラットの脳波を検討した試験では、鎮静・睡眠濃度が出現するときの本薬血漿中未変化体濃度は 0.2 ~ 6.1 ng/mL であったこと (参考資料ホ-4)、一方、臨床試験において本薬の維

持用量は、0.2～0.7 μg/kg/hr であり、このときの本薬血漿中未変化体濃度は0.3～1.25 ng/mLであったこと（添付資料ト-6）を説明し、ラットで薬理作用が認められた用量での血漿中未変化体濃度と臨床用量でのヒトにおける血漿中未変化体濃度に大きな差はなかった旨を説明した。また、申請者は、ラットの場合と同様にイヌでは本薬 3～10 μg/kg で鎮静作用が認められており（参考資料ホ-3）このときの本薬血漿中未変化体濃度を推定すると、0.9～1.6 ng/mL となり（添付資料ヘ-4 の結果から換算）臨床での濃度とほぼ一致することについても併せて説明し、動物で認められた薬理作用が臨床効果に寄与していると考えを回答した。

審査センターは以上について了承した。

（2）薬理的に想定される臨床における副作用について

審査センターは、一般薬理試験において認められた作用及び本薬の薬理作用から考えて、臨床で認められる可能性がある副作用について考察するよう申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

中枢神経系作用について、本薬 0.06 mg/kg 以上の静脈内投与で認められた体温低下は、 α_2 受容体刺激による作用と考えられるが、臨床上問題となる副作用の症例は報告されていない。

循環器系作用について、血圧低下、心拍数低下及び血流量低下は中枢性 α_2A 受容体刺激作用に基づき、高用量で認められた一過性の血圧上昇は末梢性シナプス後 α_2B 受容体刺激に基づく血管平滑筋収縮作用によると考えられ、臨床試験では副作用として低血圧、高血圧、徐脈が認められており、既に添付文書、重大な副作用として記載し注意喚起している。さらに、本薬は集中治療室（ICU）において継続的な循環動態測定下で使用される薬物であることから、これらの副作用に対しては迅速な対応ができるものと考えている。

尿量あるいは電解質排泄増加等の泌尿器系作用、消化管運動抑制等の消化器系に対する作用についても、本薬による α_2 受容体刺激作用によるものと考えられるが、本剤が ICU で使用されるという環境を考えれば、特に臨床上問題となることはないと考え。

内分泌系作用について、ACTH 刺激によるコルチゾール産生が本薬で抑制されたことから、本薬の長期間投与により副腎機能を低下させる可能性が示唆された。しかしながら、単回筋肉内投与では影響が認められず、本薬の臨床での投与量（6 μg/kg/hr で 10 分 Loading 投与、0.2-0.7 μg/kg/hr で 24 時間までの持続注入）を考慮すると、イヌで認められた副腎機能の抑制作用が臨床的に問題になる可能性は低いと考える。

眼科学的作用について、中枢性 α_2 受容体刺激作用による散瞳作用はヒトにおいても出現する可能性があるが、本剤が ICU で使用されることを考慮すると、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。また、他の α_2 受容体作動薬（プリモニジン：本邦未承認）は眼圧下降作用を示すことから点眼薬として臨床応用されており、本薬についても眼圧下降作用を示す可能性が考えられるが、これまでに眼科学的な有害事象は報告されていない。

なお、本薬の選択性から考えて、実使用時に他の受容体による作用が出現する可能性は低い。

審査センターは、本薬の投与は 24 時間以内に限定されていることなどから、以上について了承するが、今後本薬を長期に渡って投与する必要性が生じた場合等には、本薬を長期に投与した場合の影響等についてさらに検討する必要があると考える。なお、本薬は呼吸数に影響を及ぼさなかったと説明されているが、本薬 0.003 及び 0.03 mg/kg をサルに静脈内投与した時、有意ではないものの投与直後に呼吸数が一過性に低下する傾向が認められており、本薬と呼吸抑制との関連については臨床成績から判断する必要があると

考える(ト項参照)。

(3) 本薬の高用量で認められた正向反射消失作用の減弱について

審査センターは、ラットに本薬 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与したとき(添付資料ホ-6) 正向反射が消失した個体の割合が減少している理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬投与 30 分前に α_1 受容体拮抗薬であるプラゾシン 3 mg/kg をラットに投与すると、本薬 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で認められた鎮静作用の減弱は消失したこと、また、本薬のラット大脳 α_1 受容体に対する K_i 値は 6.16 であったことから、高用量の投与によって本薬の血中濃度が 10^{-6}M 付近まで上昇すると、 α_1 受容体刺激作用による中枢興奮作用が本薬の鎮静作用に影響を与える可能性が考えられることを説明し、当該作用は α_1 受容体を介するものとする旨を回答した。

審査センターは、本薬の実使用時に作用が減弱する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬は α_2 受容体に対して選択性が高く、 α_1 受容体刺激作用を示すためには、 α_2 受容体刺激作用に必要な血中濃度の 100 ~ 1000 倍の濃度が必要と考えられること、本薬は臨床使用において血中濃度が 0.3 ~ 1.25 ng/mL (1.5 ~ 6.2 nM) となるよう持続静注され、このときの血中濃度は本薬の $\alpha_2\text{A}$ 受容体に対する K_i 値付近に相当すること、ラットに本薬 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与したときの C_{max} は 71.59 ng/mL であり、臨床での血中濃度の 57 ~ 234 倍であったことから、本薬が臨床使用時に α_1 受容体刺激活性を示す濃度に達するとは考えにくく、 α_1 受容体刺激による鎮静作用の減弱が引き起こされる可能性は低いと考える旨を回答した。

審査センターは本薬の臨床効果に α_2 受容体の down-regulation が影響する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、ヒト $\alpha_2\text{A}$ あるいは $\alpha_2\text{B}$ 受容体を発現させた培養細胞において、NA 存在下で 24 時間培養すると α_2 受容体密度が減少すること (Heck DA & Bylund DB, *J Pharmacol Exp Ther*, 282: 1219-1227, 1997、Heck DA & Bylund DB, *Life Sci*, 62: 1467-1472, 1998) ラットシナプス標本でクロニジンを 1 日 2 回 12 日間反復投与すると、クロニジンによる α_2 受容体を介した神経伝達物質遊離抑制作用の減弱が認められること (Maura G et al, *Eur J Pharmacol*, 112:105-110, 1985) ラットで 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ のクロニジンを 7 日間投与後の 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ クロニジン (ip) による鎮痛作用は減弱していたこと (Hayashi Y et al, *Anesthesiol*, 82: 954-962, 1995) ウサギではクロニジンの反復投与により脳 α_2 受容体の減少が認められたこと (Hamilton CA et al, *Br J Clin Pharmacol*, 30: 131S-134S, 1990) を説明し、持続投与により中枢性 α_2 受容体の脱感作が引き起こされると考えられることを説明した。その上で申請者は、ヒトで発現する可能性について、高血圧のボランティアにクロニジン 150 μg を反復投与(1日3回7日間)したとき (Brodde OE et al, *Eur J Clin Pharmacol*, 23: 403-409, 1982) 血小板を採取して膜上の α_2 受容体密度を測定すると、7日後の受容体数は投与開始前の 70 %となっていたが、血漿中 NA 濃度の低下、血圧低下及び心拍数低下等 α_2 受容体を介する作用の減弱は認められず、臨床的に意味のある変化ではないと考えられたことを説明した。

以上から申請者は、ヒトにおけるクロニジンでの結果に加えて、ラットにおいて本薬 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の 7 日間投与後に本薬 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ip) を投与した場合に鎮静作用の減弱は認められておらず、3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 以上の用量で持続投与した場合に減弱したとの報告 (Reid K et al, *Pharmacol Biochem Behav*, 47: 171-175, 1994) もあり、本薬の臨床維持用量は 0.2 ~ 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で、24 時間までに投与が終了することを踏まえると、本薬の臨床使用において、中枢性 α_2 受容体の脱感作が起こる可能性は低いと考えられる旨を回答した。

審査センターは、病態により α_2 受容体の数及び感受性が変化する可能性も考えられるが、本薬の投与は

24 時間以内に限られていること、本薬は臨床使用時に ICU で鎮静レベルを確認しながら使用されること等から、臨床使用において大きな問題となる可能性は低いと考え、以上について了承した。

(4) 本薬の麻酔深度への影響について

審査センターは、本薬がバルビタールによる睡眠深度に影響を及ぼす可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットに本薬を投与したとき、血中濃度の上昇に伴って、深い睡眠時に観察される周波数 0.5 ~ 3.5 Hz の徐波成分が増加したことから、本薬単独では血中濃度の増加に伴ってラットの睡眠深度は深くなると考えられること（参考資料ホ-4）、本薬あるいはその他の γ -GABA_A 受容体作動薬がバルビツール酸系化合物による睡眠波に与える影響について報告されていないが、本薬単独では正向反射を誘発しない用量でバルビタールによる睡眠時間を顕著に延長したこと（添付資料ホ-1）から、本薬はバルビタールの薬理作用を増強し睡眠深度を増加させた結果、正向反射消失時間を延長させた可能性があると考えを回答した。

審査センターは、同一の実験系で本薬単独の場合とバルビタール併用の場合の作用を比較することが望ましいと考えるが、本薬による鎮静作用については確認されていると考える。なお、バルビツール酸誘導体と本薬を併用した場合には、相乗作用が発現する可能性があり、臨床上併用される可能性があることから、具体的に注意喚起すべきではないかと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、治験においては特定の鎮静剤（例：プロポフォール）と鎮痛剤（例：モルヒネ）以外の評価に影響を及ぼす薬剤は併用禁止と設定しており、海外臨床試験（W97-245）での 1 例（症例番号 7104：抗てんかん作用を期待して治験薬投与前日にフェノバルビタールが投与された）を除いて、国内外の臨床試験でバルビツール酸誘導体を併用した症例は認められなかったこと、薬理的には、本薬は γ -GABA_A 受容体を活性化して作用を発現するが、バルビツール酸誘導体は GABA_A-Cl⁻ channel complex に結合し、Cl⁻ channel が開口して膜を過分極させることで作用を発現し、機序は異なるもののいずれも大脳皮質の興奮を抑制すること等を説明し、臨床現場で併用する可能性があることから、添付文書、「併用注意」の項の中樞神経抑制剤の一つとしてバルビツール酸誘導体を明記し、注意喚起すると回答した。

審査センターは以上について了承した。

その他、審査センターは、申請者がラットでペントバルビタールによる鎮静作用は PTX 及び 4-アミノピリジンにより抑制されなかったと説明していることについて、PTX で処置した場合にはペントバルビタールによる正向反射消失時間は有意に延長していることから、その理由を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験で PTX 群での投与量は各個体の体重ではなく対照群（PTX を投与していない動物）での平均体重に基づき設定されているため、PTX 投与群で体重減少が起こっていれば、体重あたりのペントバルビタール投与量が多くなると推測されること、PTX 投与群での動物の体重は測定されていないことからこの推察について確認することはできないが、体重減少があったとしても、本薬による鎮静作用は PTX により有意に抑制されており、本薬の鎮静作用に Gi 蛋白活性化が関与するとの結論に影響はないと考えることを説明し、これ以外の可能性としては、PTX 感受性の G 蛋白質がバルビツール酸の情報伝達系に影響し、抑制作用を示す可能性が考えられるが、これを示唆する報告はないことを述べた。

審査センターは、*in vivo* 試験において、薬物が投与される動物の体重を個々に測定せずに、対照群の動物の平均体重から投与量を定めることは不適切であり、このような試験から得られた結果を評価することは困難であると考え、この試験結果が本剤の承認にかかわるようなものではないと判断し、これ以上

の照会は行わなかった。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体及び³H 標識体が用いられ、血漿及び尿中薬物濃度はガスクロマトグラフィ-質量分析法及び液体シンチレーション計測法により測定された。

(1) 非臨床薬物動態試験成績

1) 吸収

雌雄ラット及びイヌに³H 標識体 20 µg/kg を単回静脈内又は皮下投与したとき、皮下投与時の見かけのバイオアベイラビリティ (BA) は雄ラットで 83.1 %、雌ラットで 61.2 %、イヌでほぼ 100 %であった。雌雄ラットに非標識体 20、100 及び 500 µg/kg を皮下投与したとき、未変化体は投与後 1 時間以内に C_{max} に達し、約 2 時間の半減期で消失した。イヌに非標識体 50 及び 250 µg/kg を筋肉内又は 50 µg/kg を静脈内投与したとき、未変化体は投与後 0.25 ~ 1.5 時間で C_{max} に達し、約 1 時間の半減期で消失した。ラットへの皮下投与及びイヌへの筋肉内投与時、投与量の増大に伴い、未変化体の全身クリアランスは低下し、C_{max} 及び AUC は投与量の比例範囲を上回る上昇を示した。

2) 分布

雌雄ラットに³H 標識体 20 µg/kg を単回静脈内投与したとき、肝臓、副腎、肺、腎臓、消化管及び脾臓に高い放射能分布が認められた。副腎のみ放射能の消失は遅く、72 時間後の濃度は血漿中放射能の 222 ~ 1050 倍であった。脳へも速やかに分布し、投与 0.25 時間後の放射能濃度は血漿中の 6 倍以上であったが、投与 4 時間以降は血漿と同様の値で推移した。Long Evans 系ラットに³H 標識体 20 µg/kg 投与時の眼球中放射能の最高濃度は、SD 系ラットでの値の約 28 倍であり、本薬はメラニン色素と結合する可能性が示唆された。妊娠 18 日目のラットに³H 標識体 15 µg/kg を単回皮下投与したとき、放射能は胎児血液及び各組織に分布した。本薬の血漿蛋白結合率 (*in vitro*: 0.85 ~ 85 ng/mL) は、ラットで 88 ~ 89 %、イヌで 92 ~ 93 %、ヒトで 93 ~ 94 % であり、ヒトにおける主な結合蛋白はアルブミンであった。ヒト血漿中放射能濃度に対する全血及び血球中放射能濃度の比はいずれも 1 未満であった。

3) 代謝

本薬は広範囲に代謝を受け、主な代謝経路は水酸化、N-アルキル化及びグルクロン酸抱合化であると推定された。ヒトにおける主代謝物は 2 種の N-グルクロン酸抱合体 (M-1、M-) であった。ラット及びイヌにおける主な代謝物は、3-水酸化体とそのカルボン酸体、O-グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった。ヒト肝ミクロソーム及び発現系を用いた検討より、本薬の代謝には主に CYP2A6 が関与するが、他の分子種も関与することが示唆された。臨床用量の本薬血漿中濃度では CYP 分子種の阻害は認められないと考えられた。

4) 排泄

雌雄ラット及びイヌに³H 標識体 20 µg/kg を単回静脈内又は皮下投与したとき、72 時間までの尿及び糞中への放射能の回収は、雌ラットで約 72 及び 26 % (静脈内)、約 59 及び 37 % (皮下)、雄ラットで約 57 及び 41 % (静脈内)、約 41 及び 60 % (皮下)、イヌでは 120 時間までに静脈内及び皮下ともに尿及び糞中

に約 80 及び 13 %であった。本薬はラットにおいて胆汁中に排泄され、腸管循環すると考えられた。哺育中ラットに ^3H 標識体 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したとき、投与後 0.5 ~ 24 時間の放射能の乳汁中/血漿中濃度比は 0.48 ~ 0.87 であった。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、日本人健康成人を対象 (添付資料ト-6、参考資料ト-3)、外国人健康成人、高齢者、肝障害患者及び腎障害患者を対象 (添付資料ト-1、ト-8 ~ 13、ト-15、ト-16) に検討された。

1) 健康成人における検討

. 持続投与

ハワイ在住の日本人健康成人男女を対象に本薬を持続静脈内投与した時の薬物動態が検討された。2 段階の投与速度 (負荷<Loading>及び維持<Maintenance>) を組み合わせ、持続投与時間は 1 時間 (Part)、12 時間及び 24 時間 (Part a 及び b) の 3 種類が設定された。血漿中未変化体の全身クリアランス (CL) 及び定常状態分布容積 (V_{ss}) の平均値は、Part で $31.1 \sim 43.6 \text{ L/h}$ 及び $85.6 \sim 97.7 \text{ L}$ 、Part a で 39.0 L/h 及び 116.4 L 、Part b で $30.0 \sim 36.0 \text{ L/h}$ 及び $85.5 \sim 100.2 \text{ L}$ であり、投与量及び投与時間の違いによる有意差は認められなかった。消失速度定数 () には投与群間で有意差がみられ ($p=0.0404$ 、分散分析法) 用法の違いが消失半減期に影響する可能性が示唆されたが、消失半減期の群間の差は最大で 0.81 時間であったこと及び投与量に依存した変化ではなかったことから、臨床的に問題となることはないと考えられた。Part b における定常状態血漿中濃度 C_{ss} は 0.29、0.64 及び 1.46 ng/mL となり、ほぼ目標とする血漿中濃度 (Target 血漿中濃度 : 0.3、0.6 及び 1.25 ng/mL) が維持されたと考えられた (添付資料ト-6 W98-273) (安全性についてはト項参照)

外国人健康成人男女を対象に日本人で実施した場合と同一の用法・用量で持続静脈内投与したとき、CL 及び V_{ss} は Part で $30.0 \sim 42.9 \text{ L/h}$ 及び $72.9 \sim 105.5 \text{ L}$ 、Part a で 46.3 L/h 及び 88.7 L 、Part b で $35.3 \sim 43.1 \text{ L/h}$ 及び $93.6 \sim 102.4 \text{ L}$ であり、Part b における C_{ss} は 0.27、0.67 及び 1.37 ng/mL であった (添付資料ト-1 DEX-97-028)。

添付資料ト-1 及びト-6 について、Part 及び Part における日本人及び欧米人の薬物動態パラメータに有意差は認められず (分散分析法) C_{ss} 、 C_{max} 、AUC 及び消失半減期に関し、比の 90 % 信頼区間は 80 ~ 125 % の範囲にあった。

以上から申請者は、日本人と欧米人における本薬の薬物動態に差はないと考える旨を説明した。

. 単回投与

日本人健康成人男性を対象に本薬 0.1、0.3 及び $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 10 分間で単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体は投与終了直後に最高値を示し、半減期 2.36 ~ 2.91 時間で血漿中より消失した。0.3 及び $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 群において、 AUC_{0-72} は 0.391 ± 0.038 及び $0.843 \pm 0.116 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、全身クリアランス (CL) は $44.07 \pm 4.21 \text{ L/hr}$ 及び $40.09 \pm 2.52 \text{ L/hr}$ 、分布容積 (V_{ss}) は $1.31 \pm 0.16 \text{ L/kg}$ 及び $1.33 \pm 0.12 \text{ L/kg}$ であった。なお、 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 群では未変化体は早期に定量限界 (10 pg/mL) 未満となったことから十分な薬物動態解析は実施できなかったと説明された (参考資料ト-3 J-DEX-9501)。

外国人健康成人男性を対象に ^3H 標識体 $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 10 分間で単回静脈内投与したとき、血漿中放射能は投与終了時に最高値に達した後、1.5 ~ 2 時間に第 2 のピークが認められ、N-グルクロン酸抱合体の生成によると考えられた。血漿中未変化体の消失半減期、AUC、CL 及び V_{ss} は、それぞれ 2.85 時間、 $3.49 \text{ ngEq} \cdot$

h/g、42.6 L/h 及び 143.9 L (2 コンパートメントモデルによる解析) であり、総放射能中の未変化体の割合は 14.7 % (AUC 比) であった。投与後 72 時間までに投与放射能の 93.8 % が尿中に、2.15 % が糞中に回収された (添付資料ト-16 DEX-96-018)。

2) 特別な集団を対象とした検討

外国人高齢男女 (>65 歳) 及び非高齢男女 (18~40 及び 41~65 歳) に本薬 0.6 μ g/kg を 10 分間で単回静脈内投与したとき、いずれの群でも血漿中未変化体濃度は同様に推移した。CL 及び V_{ss} の平均値は、38.1 L/h 及び 86.4 L (18~40 歳)、41.2 L/h 及び 91.0 L (41~65 歳) 及び 38.7 L/h 及び 92.0 L (>65 歳) であり、年齢による相違は認められなかった (添付資料ト-10 DEX-96-013)。

外国人肝機能障害患者 (軽度、中等度、高度: Child-Pugh A、B、C) 及び健康被験者に本薬 0.6 μ g/kg を 10 分間で単回静脈内投与したとき、消失半減期は健康被験者で 2.45 時間、肝機能障害患者では重症度に応じて 3.87、5.39、7.45 時間へと延長した。蛋白結合率は重症度に応じて低下した。また、遊離形のクリアランス (CL_f) 及び血漿中遊離形の C_{max} (C_{max,f}) は、健康被験者では 417.7 L/h 及び 0.103 ng/mL であったが、肝機能障害患者では重症度に応じて CL_f が低下 (それぞれ 247.9、211.7 及び 132.9 L/h <健康被験者の約 59、51 及び 32% >) し、C_{max,f} は上昇 (それぞれ 0.120、0.123、0.136 ng/mL <健康被験者の約 116、119 及び 132% >) した。遊離形の分布容積 ($V_{ss,f}$) は、健康被験者で 1238.7 L、肝機能障害患者でそれぞれ 776.0、741.0 及び 1166.9 L であった (添付資料ト-9 DEX-95-009)。

外国人重度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min) 及び健康被験者を対象に本薬 0.6 μ g/kg を 10 分間で単回静脈内投与したとき、健康被験者及び患者の消失半減期は 2.28 及び 2.05 時間、CL は 41.2 及び 50.0 L/h、 V_{ss} は 117.1 及び 127.2 L であり、両群間に有意差は認められなかった (添付資料ト-8 DEX-95-008)。

3) 薬物相互作用の検討

外国人健康成人を対象に本薬及び併用薬物 (ミダゾラム、プロポフォール、アルフェンタニル、ロクロニウム) の持続静脈内投与により、薬物動態学的相互作用が検討された。本薬の Target 血漿中濃度を 0.3 及び 0.6 ng/mL と設定し、アルフェンタニルと併用したとき、単独投与時と比較してアルフェンタニルの血漿中濃度は、本薬 0.3 ng/mL 併用時で約 8.3~18.5 %、本薬 0.6 ng/mL 併用時で約 15~29.0 % 上昇した (添付資料ト-13 DEX-95-011)。本薬 (Target 血漿中濃度 0.2、0.4 ng/mL) とミダゾラム、本薬 (Target 血漿中濃度 0.5 ng/mL) とプロポフォール、あるいは本薬 (血漿中濃度 0.939~1.032 ng/mL) とロクロニウムの併用時には、併用薬物の薬物動態に影響は認められないと考えられた。(添付資料ト-11 DEX-95-005、ト-12 DEX-96-019、ト-15 DEX-96-022)。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは主に以下の点について検討を行った。

(1) 薬物動態の民族間比較について

提出された臨床データパッケージにおいて、日本人患者を対象とした至適用量設定のための臨床試験は含まれておらず、申請者は、ハワイ在住の日本人健康被験者を対象とした薬物動態と予備的な薬力学及び用量反応の検討を目的とした試験成績に基づいて、日本人における臨床至適用量は欧米人と同じ用量範囲であると推定している。審査センターは、本試験に関して、本薬の薬物動態に関し健康人での検討成績

を患者へ外挿する妥当性について、ハワイ在住の日本人を対象としているが、地域の違いが本薬の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響をどのように考慮したのかについて説明を求めた（ト項参照）。

申請者は、以下のように説明した。

CABG<Coronary artery bypass grafting>手術患者を対象とした試験（参考資料ト-11 DEX-95-004）では、低用量群（Target 濃度：0.3 ng/mL）及び高用量群（Target 濃度：0.6 ng/mL）において、ICU 収容期間中の血漿中濃度推移は、健康被験者の薬物動態データに基づいて予測した値と同様であった。本試験の患者の CL は低用量群及び高用量群でそれぞれ平均 41.4 及び 35.9 L/h であり、同一 Target 濃度の健康被験者の CL は、低用量群で 46.3 及び 35.9 L/h（12 及び 24 時間投与）、高用量群で 35.3 L/h であった。V_{ss}、定常状態時血漿中濃度、消失半減期も同様であることが示された。以上より、本薬の薬物動態は健康被験者と ICU に収容された患者との間で同様であると考えられる。

本邦健康被験者を対象とした単回静脈内投与時の薬物動態試験（参考資料ト-3 J-DEX-9501）及びハワイ在住の持続静脈内投与試験（添付資料ト-6 W98-273）の結果を比較すると、消失半減期は平均 2.6 及び 2.22 時間、CL はそれぞれ 42.1 及び 35.5 L/h、V_{ss} はそれぞれ 88.3 及び 93.7 L で、同様であった。また、被験者背景については、体格などに大きな違いが生じないように治験実施計画書の選択基準に「体重が 1990 年厚生省による日本人男女の平均身長及び平均体重の統計学的推定に記載された平均体重の ±50 % 以内である者」との項目を入れた。今回評価されたハワイ在住及び日本居住の日本人の被験者背景に関する各種データや食習慣アンケート結果には大きな差はなく、これら被験者背景及び上記薬物動態パラメータの比較より、居住地域の違いが本薬の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられる。薬力学については、本邦で実施した試験は単回投与によるため定常状態での評価はできないが、4 段階の他覚的な鎮静状態の評価（1:「反応がなく、完全に眠っている。」～4:「開眼し、意識もはっきりしている。」）において、0.1 µg/kg 群（C_{max} は約 0.12 ng/mL）では 3 例中 2 例に、0.3 µg/kg 群（C_{max} は約 0.4 ng/mL）及び 0.6 µg/kg 群（C_{max} は約 1.0 ng/mL）では 3 例全例に鎮静症状が発現し、持続時間は高用量群で長くなった。発現時間は投与開始後 4 分から投与終了後 10 分であり、投与量の増加に伴い早く発現する傾向がみられた。持続投与においては、血漿中濃度 0.3 ng/mL 以上で Ramsay スコア 3、4、5 を維持する時間割合がプラセボ群より有意に長くなり、各 C_{ss}（0.29、0.64 及び 1.46 ng/mL）に対応する平均 Ramsay スコアは約 3.3、4.3 及び 4.7 であった。以上より、厳密な比較評価はできないものの予備的な結果として得られたこれら成績において、日本居住とハワイ在住の日本人における鎮静作用の発現と血漿中濃度の関係は同様であったと考える。

以上の回答について、審査センターは、本剤についてハワイ在住の日本人を対象とした薬物動態試験成績を評価することについては問題ないとする。また、日本人と欧米人との薬物動態の比較に関し、本薬の代謝には主に CYP2A6 が関与し、CYP2A6 の全欠損型変異を有する頻度は日本人が欧米人と比較して多いとの報告（Nakajima M et al, *Clin Pharmacol Ther*, 69: 72-78, 2001、Yoshida R et al, *Br J Clin Pharmacol*, 54: 511-517, 2002）はあるものの、提出された本薬に関する薬物動態試験成績を踏まえると、日本人と欧米人との間で本剤単回及び持続投与時の薬物動態は同様であるとの申請者の説明については了承した（Ramsay スコア等の評価についてはト項参照）。

（2）肝機能障害患者への投与について

審査センターは、肝機能障害者を対象とした試験（添付資料ト-9 DEX-95-009）の成績も踏まえ、当該患者への本剤の投与について減速を考慮するなど、より具体的な用法・用量を設定することができないか、

申請者に検討を求めた。

申請者は、肝機能障害者では重症度に対応して蛋白結合率の変化が認められ、遊離形のクリアランスは健康人のそれぞれ約 59、51、32 %であったこと、本試験では消失の延長に伴い、重度、中等度、軽度の順で鎮静作用の持続 (OAA/S スコア) が認められていること、発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度の事象であり、発現頻度は健康人と有意差はなかったことから、添付文書、「慎重投与」「肝機能障害のある患者」への項の記載を以下のように改定し、さらに注意を喚起すると回答した。

慎重投与 (3) 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、本薬の消失は遅延することが認められている。したがって、肝機能障害患者では、鎮静作用がより持続する可能性があるため、特に重度の肝機能障害患者に対しては、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。

審査センターは、肝機能障害者では重症度に対応して遊離形のクリアランスが低下し、鎮静作用の持続が認められていると考える。また、有害事象の発現頻度について申請者は肝機能正常者と有意差はないと説明しているが、肝機能障害者を対象とした試験 (添付資料ト-9 DEX-95-009) において、有害事象の発現率及び発現事象の種類は肝機能障害患者で多い傾向を示していると考え (ト項：肝機能障害例を対象とした試験 (添付資料ト-9) 参照)。従って審査センターは、薬物動態試験成績を参考にして、肝機能正常者の用法・用量と比較し、投与速度に関する情報を使用上の注意に提示するとともに、肝機能障害患者における本薬の薬物動態パラメータを提供すべきであると考え、申請者に対応を求め、添付文書、「薬物動態」の項の記載が改められた。なお、詳細については専門協議を踏まえてさらに検討することとしたい。

(3) 薬物相互作用について

審査センターは、臨床で併用されるモルヒネとの薬物相互作用について詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

本邦でのブリッジング試験 (添付資料ト-7 J-DEX-99-001) において、モルヒネを併用した症例は 15 例 (Part の非盲検試験で 31 例中 5 例、Part の二重盲検試験で 55 例中 10 例)、合計 43 回 (Part : 5 例に 7 回、Part : 10 例に 36 回) であり、モルヒネ 2 mg が急速静脈内投与された。モルヒネ併用時の Ramsay スコア上昇は 43 回中 3 回、血圧低下は同 17 回、心拍数低下は同 14 回、呼吸数低下は同 9 回認められた。しかし、本剤投与中及び投与終了後のモルヒネ併用投与に関連した有害事象は発現していない。モルヒネの高用量投与や持続投与による併用では本剤の鎮静作用が増強される可能性は否定できないが、本剤の臨床用量 (Target 血漿中濃度 0.3 ~ 1.25 ng/mL) とモルヒネ 2 mg の急速静脈内投与との間では、臨床上的影響は少ないものとする。モルヒネと併用した場合の薬物動態については検討していないが、本薬とモルヒネはどちらも主にグルクロン酸抱合により代謝され、本薬の 2 種の N-グルクロン酸抱合体は同一のアイソザイムにより生成し、N-グルクロン酸抱合には UGT1A4 が関与すると考えられること (Kaivosari S et al, *Drug Metabo Dispos*, 30: 295-300, 2002) モルヒネは主に UGT2B7 により 3 又は 6 位の水酸基が抱合化されること (Coffman BL et al, *Drug Metabol Dispos*, 25: 1-4, 1997) から、本薬とモルヒネの代謝において相互作用が生じる可能性は低いと考える。

審査センターは、モルヒネとの相互作用に関する検討は必ずしも十分ではないと考えるが、本薬は ICU において患者の病態の変化を観察しながら、投与量が調整されることなどを踏まえると、臨床上大きな問題とはならないとの申請者の説明を了承して差し支えないと判断した。

(4) 組織分布について

審査センターは、組織分布に関し、副腎からの消失が遅い機序、脳への分布形態、持続投与による検討を行わなかった点について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

について、副腎における C_{max} は肝臓及び肺同様に高く、さらに他の組織と比較して T_{max} 及び消失半減期の値は大きく、この原因として組織への代謝物蓄積の可能性が考えられたが、各組織における分子種の同定は実施していない。ラットでの 4 週間反復静脈内投与毒性試験では本薬投与に関連すると考えられる副腎の病理学的変化が $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で、イヌの反復投与毒性試験においても $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 群において有意な副腎重量の増加が認められた。しかし、これらの所見が観察された際の総投与量 ($280 \sim 1120 \mu\text{g}/\text{kg}$) は臨床での総投与量 ($6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で 10 分間、その後 $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で維持したとして総投与量は $5.8 \sim 17.8 \mu\text{g}/\text{kg}$) と比較して多量であり、臨床試験においては副腎機能抑制を疑わせる有害事象は観察されていない。

について、脳における分子種の同定は実施していないが、投与放射能は速やかに上昇し速やかに消失することから、脳に代謝物が蓄積する可能性は低いと推察する。

について、組織分布試験の主な目的は本薬の標的臓器を明らかにすることであり、ラットでは、単回急速投与による検討で本薬の移行性が高いことが示された組織 (例えば副腎) では反復静脈内投与毒性試験においても薬物投与に関連すると考えられる変化が認められており、急速投与による分布試験で目的は達成されたと考え持続投与による検討を行わなかった。なお、ヒトにおける薬物動態試験成績から、臨床用量の範囲では持続投与時の薬物消失は急速投与時と明確な差は認められないと考える。

審査センターは、以上の回答について了承した。

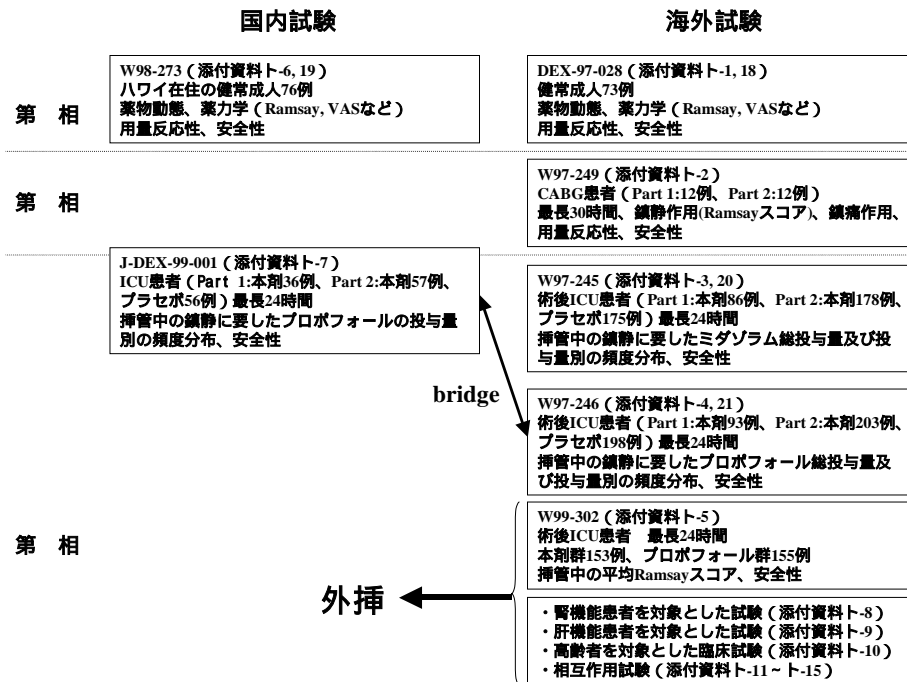
上記に加え、審査センターは、血漿中濃度が平均的な値と異なり「外れ値」として取り扱われた被験者の背景及び理由、本薬のメラニン親和性が安全性上問題とならないかなどについて申請者に照会し、妥当な回答が得られたと判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 提出された臨床試験成績の概要

< Complete clinical data package について >

本申請はブリッジングコンセプトに基づくものである。審査センターは、Complete Clinical Data Package の構成を以下の図のように評価を行い、ブリッジングコンセプト成立の可否も含め、本剤の有効性及び安全性について検討した。



海外の臨床試験成績の外挿可能性について、申請者は、

日本人と欧米人で、薬物動態は類似しており、同時に検討した Ramsay スコアでの用量反応性等においても大きな差異はないと考えられたこと

本邦で実施したブリッジング試験 (添付資料ト-7 J-DEX-99-001) は海外で実施した第 相試験 (添付資料ト-4, ト-21 W97-246) の患者と同様の対象集団で実施され、両試験ともプラセボに対する優越性が検証され、本剤の有効性 (鎮静作用) が認められたこと

発現した有害事象及び副作用は、日本人と欧米人で類似しており、日本人特有の事象は認められなかったこと

などから、本剤の外国臨床データを日本人に外挿することは妥当と考えることを説明した。

提出された臨床試験成績の概要は以下のようであった。

< 提出された臨床試験の概要 >

(海外臨床試験成績)

(1) 第 相試験 (添付資料ト-1 及びト-18 プロトコル番号 DEX-97-028)

健康成人男女を対象に、本剤の持続注入による薬物動態、薬力学、用量反応性及び安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は下記のとおりであり、本薬の target 血漿中濃度が様々になるよう、初期の Loading 期とその後の Maintenance 期を組み合わせることで本剤が投与され、Part ではトータルで 1 時間、Part ではトータルで 12 時間 (Part a) 又は 24 時間 (Part b) の持続注入を実施すると設定された (投与はいずれも静脈内) (薬物動態についてはへ項参照)。

Part (1 時間持続注入)					
	Target 血漿中濃度 (ng/mL)	持続注入液の濃度 (µg/mL)	10 分 Loading 投与速度 (µg/ k g/hr)	50 分 Maintenance 投与速度 (µg/ k g/hr)	割り付けられた症例数
Part	0.10	2	1.00	0.056	8 (うち 2 例はプラセボ)
	0.30	2	3.00	0.168	8 (うち 2 例はプラセボ)
	0.45	2	4.50	0.252	8 (うち 2 例はプラセボ)
	0.60	2	6.00	0.337	8 (うち 2 例はプラセボ)
			35 分 Loading	25 分 Maintenance	
	1.25	4	3.70	1.00	8 (うち 2 例はプラセボ)

Part (12 時間又は 24 時間持続注入)					
Part a	Target 血漿中濃度 (ng/mL)	持続注入液の濃度 (μg/mL)	10 分 Loading 投与速度(μg/k g/hr)	12 時間 Maintenance 投与速度(μg/k g/hr)	
	0.30	4	3.00	0.168	8(うち 2 例はプラセボ)
Part b	0.30	4	10 分 Loading 3.00	24 時間 Maintenance 0.168	9(うち 2 例はプラセボ)
	0.60	4	6.00	0.337	8(うち 2 例はプラセボ)
	1.25	4	35 分 Loading 3.70	24 時間 Maintenance 0.700	8(うち 2 例はプラセボ)

プラセボ群は 0.9 %生理食塩液を投与

総症例数 73 例全例 (Part : 40 例、Part : 33 例) が安全性解析対象であり、Part b-0.30 ng/mL 群の 1 例 (有害事象 (静脈内カテーテルからの治験薬漏出) による投与中止で投与量が不明) を除く 72 例が薬力学的解析対象であった。

薬力学的検討について、Part 及び にかかわらず本薬の target 血漿中濃度ごとに集計され、Ramsay スコア (1: 「不安そうで、いらいらしている、落ち着きがない」 ~ 6: 「催眠状態、反応なし」までの 6 段階評価) は、以下のように推移し、解析時間内で Ramsay スコア 3、4、5 を維持した時間の割合は、プラセボ群よりも本剤 0.3 ~ 1.25 ng/mL 群で有意に高く、0 ~ 24 時間の集計では本薬の target 血漿中濃度が高くなるほど、Ramsay スコア 3,4,5 を維持した時間の割合が高かった。

解析時間	Ramsay 鎮静スコア	プラセボ	本薬の Target 血漿中濃度(ng/mL)				
			0.1	0.3	0.45	0.6	1.25
0 ~ 1 時間	鎮静スコア 3	3.70 ± 2.257	6.94 ± 6.944	17.69* ± 3.621	22.13* ± 5.520	18.47* ± 6.325	11.10 ± 3.454
	鎮静スコア 3,4,5	3.70 ± 2.257	6.94 ± 6.944	66.76* ± 5.297	70.86* ± 8.817	75.83* ± 7.214	66.69* ± 6.411
	鎮静スコア 6	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	5.56 ± 5.556	6.11 ± 4.689	7.64 ± 5.176
	評価例数	(N=18)	(N=6)	(N=18)	(N=6)	(N=12)	(N=12)
0 ~ 12 時間	鎮静スコア 3	0.95 ± 0.571	N.A.	10.64* ± 2.130	N.A.	12.62* ± 5.463	9.63 ± 2.915
	鎮静スコア 3,4,5	8.85 ± 4.873	N.A.	47.93* ± 6.259	N.A.	75.00* ± 3.350	95.83* ± 1.134
	鎮静スコア 6	0.00 ± 0.00	N.A.	0.17 ± 0.174	N.A.	4.98* ± 3.308	1.16 ± 0.687
	評価例数	(N=8)	N.A.	(N=12)	N.A.	(N=6)	(N=6)
0 ~ 24 時間	鎮静スコア 3	7.29 ± 3.216	N.A.	8.67 ± 2.040	N.A.	13.94 ± 2.002	8.98 ± 2.148
	鎮静スコア 3,4,5	36.11 ± 7.027	N.A.	58.72* ± 5.604	N.A.	81.25* ± 2.691	93.06* ± 2.091
	鎮静スコア 6	0.00 ± 0.00	N.A.	0.00 ± 0.00	N.A.	3.18* ± 1.590	0.58* ± 0.343
	評価例数	(N=6)	N.A.	(N=6)	N.A.	(N=6)	(N=6)

表中の数字は、各解析時間のうちで、各目標 Ramsay スコア維持時間の割合(%)を示す。平均 ± S.E. N.A.: 該当なし。

なお、0 ~ 1 時間では Part ~ Part の症例を合わせて集計しているため評価例数が他の時間よりも多くなっている。

*: p<0.05, プラセボ群に対して統計学的有意差あり。†: p<0.05, 本剤(0.1ng/mL)群に対して統計学的有意差あり。

‡: p<0.05, 本剤(0.3ng/mL)群に対して統計学的有意差あり。#: p<0.05, 本剤(0.6ng/mL)群に対して統計学的有意差あり。

(一元配置分散分析による最小 2 乗平均を用いて pairwise 検定)

VAS<Visual Analog Scale>鎮静 (VAS/S) スコア等における評価でも同様の結果が得られた。

有害事象発現率は以下のものであり、いずれの群でも重篤な事象は認められなかった。

	プラセボ群			本剤群		
	因果関係否定できない	因果関係なし	全有害事象	因果関係否定できない	因果関係なし	全有害事象
Part	50 % (5/10)	10 % (1/10)	60 % (6/10)	97 % (29/30)	3 % (1/30)	97 % (29/30)
Part a	100 % (2/2)	0 % (0/2)	100 % (2/2)	100 % (6/6)	0 % (0/6)	100 % (6/6)
Part b	67 % (4/6)	0 % (0/6)	67 % (4/6)	95 % (18/19)	5 % (1/19)	100 % (19/19)

試験治療下¹⁾で認められ因果関係が否定できない主な有害事象は、以下のようであり、本剤群での発現率はプラセボ群よりも高く、本剤群の用量群間での差は明らかではないものの、傾眠については本剤の高用量投与時に発現率が高くなる傾向が認められた。

症例数(発現率 %)

	Part						Part a		Part b			
	プラセボ (n=10)	0.1 (n=6)	0.3 (n=6)	0.45 (n=6)	0.6 (n=6)	1.25 (n=6)	プラセボ (n=2)	本剤 0.3 (n=6)	プラセボ (n=6)	0.3 (n=7)	0.6 (n=6)	1.25 (n=6)
発現例数	4(40)	5(83)	6(100)	6(100)	6(100)	6(100)	2(100)	6(100)	4(67)	6(86)	6(100)	6(100)
傾眠	2(20)	2(33)	5(83)	4(67)	2(33)	6(100)	0(0)	3(50)	0	1(14)	6(100)	4(67)
頭痛	2(20)	1(17)	3(50)	2(33)	4(67)	2(33)	1(50)	2(33)	1(17)	3(43)	2(33)	2(33)
口内乾燥	0(0)	0(0)	1(17)	2(33)	2(33)	4(67)	0(0)	3(50)	1(17)	2(29)	2(33)	5(83)
昏迷	0(0)	1(17)	1(17)	2(33)	1(17)	0(0)	1(50)	0(0)	0(0)	2(29)	0(0)	1(17)
疲労	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	1(50)	2(33)	0(0)	1(14)	1(17)	1(17)
嘔気	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	3(43)	0(0)	0(0)
めまい	0(0)	1(17)	2(33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14)	1(17)	1(17)
幻覚	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33)	2(33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33)
異常感覚	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(50)	0(0)
温度感覚変化	1(10)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)
腹痛	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)
結膜炎	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33)
骨痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	1(14)	0(0)	1(17)
視力異常	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	1(14)	1(17)	0(0)
咽頭炎	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
そう痒	1(10)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
低血圧	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	1(14)	0(0)	0(0)
徐脈	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)
味覚倒錯	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

また、試験治療下以外で認められ因果関係が否定できない本剤群での有害事象は、傾眠 1 例、血尿 1 例等であった。臨床検査値では Part b 本剤群で白血球上昇が 1 例認められたが因果関係は否定された。さらに、本剤群ではプラセボ群に比して、心拍数及び血圧の低下が認められた。呼吸数の推移については本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められず、SpO₂ はいずれの群でも正常範囲内 (90 % 以上) で推移した。

以上より、申請者は、第 相試験での検討用量は、本薬の target 血漿中濃度を 0.3 ~ 1.25 ng/mL とすることが適切と考えられ、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

(2) 第 相試験 (添付資料ト-2 プロトコル番号 W97-249)

冠動脈バイパス (CABG<Coronary artery bypass grafting>) 手術後集中治療室 (ICU) に収容され、挿管下で呼吸管理を行うため鎮静が必要となる患者を対象に、非盲検試験 (Part) 及びプラセボ対照二重盲検比較試験 (Part) が実施された。Part での用法・用量は、以下のとおりであり、Ramsay スコアが 3 以上を維持するように maintenance 速度が調節され、投与時間は最短 14 時間 ~ 最長 30 時間 (挿管中 8 時間以上) と設定された。Part

では、Part と同様であるが、maintenance の開始時用量としては 0.4 μg/kg/hr のみが選択され、プラセボ (0.9 % 生理食塩液) との比較が実施された (投与はいずれも静脈内)。

part での用法・用量

開始後 0 ~ 10 分間 Loading 投与速度	抜管後 6 時間 ~ 最長 30 時間まで Maintenance 投与速度		Target 血漿中濃度 (ng/mL)
	Maintenance 開始時の速度	Maintenance 調節速度	
6.00 μg/kg/hr	0.2 μg/kg/hr (6 例) 0.4 μg/kg/hr (6 例)	0.2 ~ 0.7 μg/kg/hr	0.36 ~ 1.25

1) 次のいずれかの有害事象： 試験薬投与開始から投与終了後 24 時間までに発現した有害事象、 試験薬投与前から発現していた事象であるが、試験薬投与開始後から投与終了後 24 時間までに悪化したと判定された有害事象、 有害事象の発現時間が不明である場合は、発現の開始時期が試験薬投与開始日であるか、又は発現日が試験薬投与終了から 1 日後までにみられた有害事象

総症例数 24 例 (Part : 12 例、Part : 本剤群 6 例、プラセボ群 6 例) 全例が Intention-to-Treat (ITT) 及び Per-Protocol Set (PPS) 解析対象であった。

Part において主要評価項目である薬剤投与中のミダゾラムの追加投与量(平均値)は本剤群で 0 mg/kg/hr、プラセボ群で 0.018 mg/kg/hr と本剤群で有意に少なく (p<0.010 Wilcoxon 2 標本検定) ミダゾラムはプラセボ群において 6 例中 5 例で追加投与されたが、本剤群で追加投与された症例はなかった。このときの平均 Ramsay スコアは、本剤群で 3.5、プラセボ群で 3.4 であり差は認められなかった。なお、Part では全例で十分な鎮静が得られ、ミダゾラムの追加投与が必要であった症例は 1 例であった。また、モルヒネの追加投与についても同様の結果が得られた。

有害事象発現率は以下のようであり、重篤な事象として、Part において循環不全及び心筋梗塞を発現し死亡した 1 症例が認められた。当該症例 (0109) は本剤投与開始から約 8 時間 20 分後に循環不全を発現し、本剤の投与を中止し、蘇生及び輸液投与により回復したが、投与中止後 13 日目に心筋梗塞により死亡した症例で、手術時の血管再生不全によるもので因果関係は「たぶん関連なし」と判定された。Part では重篤な事象は認められなかった。

発現率% (発現例数 / 解析対象例数)

Part			Part					
本剤群			本剤群			プラセボ群		
因果関係否定 できない	因果関係 なし	全有害事象	因果関係否定 できない	因果関係 なし	全有害事象	因果関係否 定できない	因果関係 なし	全有害事象
100 % (12/12)	0 % (0/12)	100 % (12/12)	100 % (6/6)	0 % (0/6)	100 % (6/6)	100 % (6/6)	0 % (0/6)	100 % (6/6)

試験治療下で認められ因果関係が否定できなかった主な有害事象は、以下のようであった。

症例数(発現率 %)

	Part		Part	
	本剤群 (n=12)	本剤群 (n=6)	プラセボ群 (n=6)	
	12 (100)	6 (100)	6 (100)	
疼痛	6 (50)	4 (67)	5 (83)	
口渇	6 (50)	3 (50)	0	
傾眠	4 (33)	2 (33)	2 (33)	
低血圧	3 (25)	1 (17)	3 (50)	
浮腫	1 (8)	2 (33)	2 (33)	
嘔気	3 (25)	2 (33)	0 (0)	
肺浮腫	0 (0)	3 (50)	2 (33)	
血液量減少	5 (42)	0 (0)	4 (67)	
心房細動	3 (25)	1 (17)	0 (0)	
血液量過多	2 (17)	1 (17)	0 (0)	
無気肺	1 (8)	1 (17)	0 (0)	
血管障害	3 (25)	0 (0)	0 (0)	
心不全	3 (25)	0 (0)	0 (0)	
徐脈	2 (17)	0 (0)	0 (0)	
AG 比異常	2 (17)	0 (0)	0 (0)	
低蛋白血症	2 (17)	0 (0)	0 (0)	
心筋梗塞	2 (17)	0 (0)	0 (0)	
胸水	2 (17)	0 (0)	0 (0)	
乏尿	2 (17)	0 (0)	0 (0)	
白血球増多	0 (0)	2 (33)	0 (0)	

また、試験治療下以外で認められ因果関係が否定できなかった本剤群での有害事象は、血液量減少 4 例、疼痛 4 例、AG 比異常 4 例、低蛋白血症 4 例、嘔気 3 例、嘔吐 3 例、心房細動 3 例、血液量過多 3 例等であった。臨床検査値についてはヘマトクリット値の低下、ヘモグロビン低下、BUN 上昇等が認められたが、術後の変動として予期された範囲の変動であると考えられた。さらに、本剤群ではプラセボ群に比して血圧低下が認められ、心拍数についてはばらつきがあるものの、本剤群で低く推移する傾向が認められた。呼吸数の推移に

については本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められず、また、SpO₂は2例(本剤群とプラセボ群で各1例)で正常値(90%以上)をわずかに下回ったが(いずれも89%)、投与速度等の変更はなく臨床上問題はないと考えられた。

以上より、申請者は、CABG手術後ICUに収容された患者に対して本剤の用法・用量は、「6μg/kg/hrのLoading投与を10分間行い、鎮静レベルに合わせてMaintenance投与を0.2~0.7μg/kg/hrの範囲で調節する」と設定することが適切と考えることを説明した。

(3) 第 相試験

手術後ICUに収容され、挿管下で呼吸管理を行うため鎮静が必要となる患者を対象として、非盲検試験(Part)及びプラセボ対照二重盲検比較試験(Part)が実施された。なお、Part は治験参加医師に「目標 Ramsay 鎮静スコアへの到達」を指標とした至適投与速度の調節方法を習熟させることを目的として実施された。

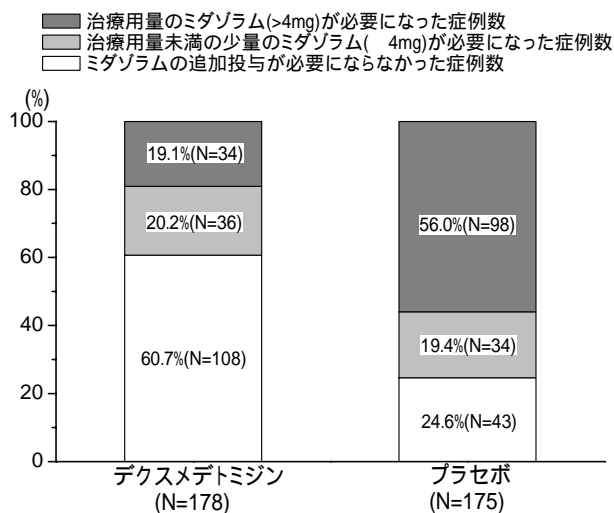
用法・用量は、Part 及び Part とも、本剤群が6μg/kg/hrで10分間Loading投与の後0.4μg/kg/hrでMaintenance投与を開始し、挿管中はRamsayスコア3、抜管後は2となるように0.2~0.7μg/kg/hrの範囲で調節、投与時間は最短12時間~最長24時間(挿管中6時間以上)と設定され、Part ではプラセボ(0.9%生理食塩液)との比較が実施された(投与はいずれも静脈内)。

1)ミダゾラムの追加投与量を指標とした第 相試験(添付資料ト-3及びト-20 プロトコル番号 W97-245)

本剤の鎮静作用がミダゾラムの追加投与量を指標として検討された。

総症例数439例(Part :86例、Part :本剤群178例、プラセボ群175例)のうちPart で本剤を投与しなかった1例を除く438例がITT解析対象であり、挿管時間不十分、併用禁止薬使用、治験薬投与不十分の8例を除く430例(Part :85例、Part :本剤群176例、プラセボ群169例)がPPS解析対象であった。

Part において主要評価項目である挿管中のミダゾラムの投与量別頻度分布は下記のとおりであり、本剤群では、ミダゾラムの追加投与を必要としなかった症例の割合がプラセボ群に比して有意に高かった(p<0.001 Wilcoxon 2 標本検定)。



鎮静に要したミダゾラム投与量別の頻度分布

また、挿管中及び抜管後にモルヒネ追加投与が必要であった症例の割合は、本剤群でそれぞれ49.4%(88/178例)及び28.4%(46/162例)、プラセボ群でそれぞれ72.0%(126/175例)及び45.5%(71/156例)であり、いずれも本剤群で有意に少なかった(なお、治験薬投与終了まで挿管を継続していた、抜管前に有害事象により中止された等による理由から、抜管後での解析対象者数は挿管中よりも少なくなっている)。

有害事象発現率は以下のものであり、死亡例は Part のプラセボ群で 5 例（多臓器不全、敗血症、細菌感染及び縦隔炎 1 例、敗血症 1 例、低血圧 1 例、胆嚢炎 1 例、呼吸困難、低血圧及び乏尿 1 例）で認められたが、細菌感染や手術そのものに起因する等の理由で、いずれも因果関係は「関連なし」あるいは「たぶん関連なし」と判定された。

Part 本剤群			Part プラセボ群					
因果関係否定 できない	因果関係 なし	全有害事象	因果関係否定 できない	因果関係 なし	全有害事象	因果関係否定 できない	因果関係 なし	全有害事象
52 % (44/85)	16 % (14/85)	68 % (58/85)	65 % (115/178)	15 % (27/178)	80 % (142/178)	54 % (95/175)	22 % (38/175)	76 % (133/175)

重篤な有害事象は、Part では 10 例（徐脈、心停止など）、Part では本剤群 21 例、プラセボ群 24 例で認められ、本剤群で因果関係が否定できなかった事象は、以下のとおりであった。

試験	症例 番号	年齢/ 性別	有害事象（重症度）	治験薬投与	発現 時期	消失日	備考（因果関係）
Part	0801	4 /男性	手術介入(軽度)	中止	1日目	1日目	術後出血のため、再開胸手術を実施。「たぶん関連なし」と判定
	1803	6 /男性	低酸素症(重度)	減量	1日目	3日目継続	吸引と肺炎による人工呼吸器からのウィーニングの延長、心筋虚血による ST 低下、肝不全初期と考えられる肝酵素上昇等が発現。酸素供給、抗生剤投与、凝固因子、新鮮凍結血漿投与等を実施。「たぶん関連なし」と判定
			特異的心電図異常(重度)	投与後発現	3日目	不明	
	2803	5 /女性	肝酵素上昇(重度)	投与後発現	3日目	不明	神経障害（総脚骨神経麻痺）を伴う右肢急性虚血により、右大腿動脈血栓摘出手術を実施。手術による合併症と考えられた。「たぶん関連なし」と判定
			ニューロパシー(重度)	中止	1日目	10日目継続	
	3701	6 /男性	末梢性虚血(重度)	中止	1日目	10日目継続	誤って 7 アンプル（14mL）の本剤が過量投与。投与直後に症状が発現し、心停止は心肺蘇生により回復、閉塞は薬剤投与及び手術により回復。「関連ないともいえない」と判定
			アシドーシス(重度)	中止	1日目	1日目	
			徐脈(重度)	中止	1日目	1日目	
			心停止(重度)	中止	1日目	1日目	
			高カリウム血症(重度)	中止	1日目	1日目	
4001	7 /男性	心疾患(重度)	中止	1日目	1日目	投与終了 7 日目に ICU から退出した後、低血圧、頻脈、意識低下、3~5 時間持続。輸液、ジゴキシンを投与。「たぶん関連なし」と判定	
		頻脈(重度)	投与後発現	9日目	10日目		
		低血圧(重度)	投与後発現	9日目	9日目		
			昏迷(中等度)	投与後発現	9日目	9日目	
Part	0605	7 /女性	低血圧(重度)	中止	2日目	2日目	血圧が 60/30 に低下、アドレナリン投与。「関連ないともいえない」と判定
	0702	8 /女性	高血圧(重度)	継続	1日目	1日目	血圧が 105 / 98 に一過性に上昇するが回復、その後ニトログリセリン投与。「たぶん関連あり」と判定
	1206	7 /女性	心ブロック(重度)	中止	1日目	1日目	手術中に伝導障害が認められ右脚ブロックの後、完全心ブロック。アドレナリン投与。「たぶん関連あり」と判定
			低血圧(重度)	中止	1日目	1日目	
			アシドーシス(重度)	中止	1日目	2日目	
	3402	6 /男性	心房細動(中等度)	投与後発現	5日目	9日目	5 日目に心房細動。その後間欠的に発現。ジゴキシン、ソタロール投与。手術によるもので「たぶん関連なし」と判定
	5803	7 /男性	吐血（重度）	投与後発現	3日目	不明	吐血及び胃腸出血。術後ストレスによるものと考えられる。転帰不明。「関連ないともいえない」と判定
			出血 NOS(重度)	投与後発現	3日目	不明	
	5806	7 /男性	呼吸障害(重度)	投与後発現	3日目	4日目	3 日目に dystelektasis（無気肺の予備段階）が発現し、肺機能低下。理学療法及び酸素療法を実施。酸素過剰供給及び dystelektasis によるもので「たぶん関連なし」と判定
	6502	6 /女性	錯乱（重度）	中止	2日目	6日目	肝空腸縫合不全の手術後、錯乱、ミオクローヌス、陽性パピンスキー反応が認められ、脳出血が疑われたが、CT で異常なし。術後併発症。「関連ないともいえない」と判定
			神経痛（重度）	中止	2日目	6日目	
			神経炎（重度）	中止	2日目	6日目	
	10001	6 /男性	徐脈(中等度)	継続	1日目	1日目	Loading 投与後に症状が発現。ドパミン投与及び輸血で 50 分後に回復。過剰投与のためと考えられた。「関連ないともいえない」と判定
			低血圧(中等度)	継続	1日目	1日目	
投薬過誤(中等度)			継続	1日目	1日目		
10002	7 /男性	低血圧(中等度)	継続	1日目	1日目	12 µg/kg/hr で投与 10 分後に低血圧。ドパミン投与で 20 分後に回復。「関連ないともいえない」と判定	
10905	8 /男性	不整脈(重度)	減量	1日目	1日目	投与開始約 3 時間後に徐脈性不整脈及び心房性期外収縮発現。本剤減量後イソプロテレノール及びリドカイン投与。低体温、悪寒、鎮静不十分によるもので「たぶん関連なし」と判定	
		不整脈(重度)	減量	1日目	1日目		
12301	7 /女性	脳出血(重度)	継続	1日目	67日目継続	虚血性脳卒中発現。脳卒中により複視及び右上肢麻痺発現。未回復。手術及び心肺バイパスの使用によるもので「たぶん関連なし」と判定	

試験治療下で認められ因果関係が否定できなかった主な有害事象は、以下のようであった。

	症例数(発現率 %)		
	Part	Part	
	本剤群 (n=85)	本剤群(N=178)	プラセボ群(N=175)
	38 (45)	107 (60)	88 (50)
低血圧	18 (21)	42 (24)	21 (12)
高血圧	9 (11)	34 (19)	16 (9)
嘔気	6 (7)	14 (8)	16 (9)
徐脈	6 (7)	9 (5)	4 (2)
頻脈	1 (1)	6 (3)	11 (6)
嘔吐	2 (2)	4 (2)	10 (6)
心房細動	0 (0)	9 (5)	7 (4)
口内乾燥	5 (6)	6 (3)	3 (2)
低酸素症	1 (1)	4 (2)	5 (3)
悪寒	0 (0)	6 (3)	4 (2)
発熱	0 (0)	5 (3)	4 (2)
激越	0 (0)	5 (3)	3 (2)
超高熱	1 (1)	3 (2)	3 (2)
アシドーシス	1 (1)	4 (2)	1 (<1)
血液量減少	2 (2)	2 (1)	2 (1)
血清 GOT 上昇	0 (0)	2 (1)	3 (2)
失神	0 (0)	2 (1)	2 (1)
乏尿	1 (1)	2 (1)	1 (<1)
期外収縮	1 (1)	3 (2)	0 (0)
貧血	0 (0)	3 (2)	0 (0)
不整脈	0 (0)	3 (2)	1 (<1)
特異的心電図異常	1 (1)	1 (<1)	2 (1)
幻覚	0 (0)	3 (2)	0 (0)
腹痛	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
血清 GPT 上昇	0 (0)	2 (1)	1 (<1)
疼痛	2 (2)	1 (<1)	0 (0)
気管支痙攣	0 (0)	2 (1)	0 (0)
心室性不整脈	0 (0)	2 (1)	0 (0)
口渇	0 (0)	2 (1)	1 (<1)
高カリウム血症	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)
傾眠	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)
呼吸抑制	0 (0)	1 (<1)	2 (1)
錯乱	0 (0)	1 (<1)	2 (1)
高炭酸ガス血症	2 (2)	0 (0)	0 (0)
低換気症	2 (2)	0 (0)	1 (<1)
NPN 上昇	2 (2)	0 (0)	0 (0)

また、試験治療下以外で認められ因果関係が否定できなかった本剤群での有害事象は、心房細動 6 例、高血圧 4 例、低血圧 5 例等であった。

臨床検査値異常としては、Part 及び Part において、ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン低下、赤血球低下、アルブミン低下、白血球上昇、カルシウム低下、糖上昇、総蛋白低下等が認められたが、申請者は術後の変動として予期できるものであると説明した。なお、本剤群では、プラセボ群に比して心拍数及び血圧が有意に低下した ($p<0.05$)。呼吸数の推移については本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められず、 SpO_2 はいずれの群でも正常範囲内 (90%以上) で推移した。

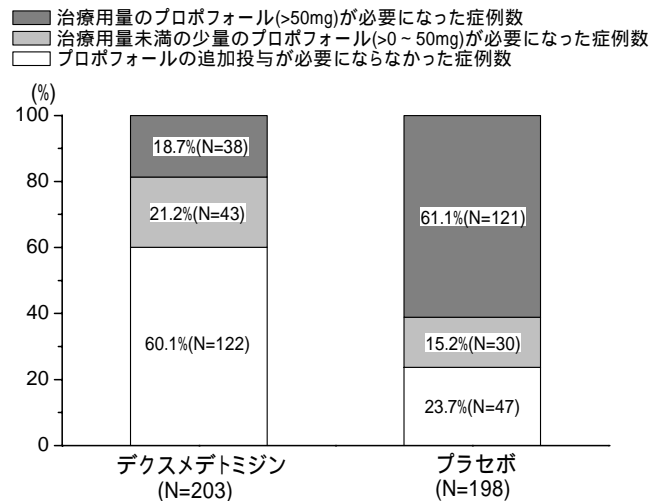
以上より、申請者は、本剤の有効性が確認され、安全性上も臨床的に問題になるものはないと考えることを説明した。

2) プロポフォールの追加投与量を指標とした第 相試験 (添付資料ト-4 及びト-21 プロトコル番号 W97-246)

本剤の鎮静作用がプロポフォールの追加投与量を指標として検討された。

総症例数 494 例 (Part : 93 例、Part : 本剤群 203 例、プラセボ群 198 例) のうち投与しなかった 1 例を除く 493 例が ITT 解析対象であり、併用禁止薬使用等 10 例を除く 483 例 (Part : 92 例、Part : 本剤群 200 例、プラセボ群 191 例) が PPS 解析対象であった。

Part において主要評価項目である挿管中のプロポフォール投与量別頻度は下記のとおりであり、本剤群では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がプラセボ群に比して有意に高かった ($p < 0.001$ Wilcoxon 2 標本検定)。



鎮静に要したプロポフォール投与量別の頻度分布

挿管中及び抜管後にモルヒネの追加投与が必要であった症例の割合は、本剤群でそれぞれ 54.2 % (110/203 例) 及び 27.0 % (51/189 例)、プラセボ群でそれぞれ 75.8 % (150/198 例) 及び 54.8 % (102/186 例) であり、いずれも本剤群で有意に少なかった (なお、治験薬投与終了まで挿管を継続していた、抜管前に有害事象により中止された等による理由から、抜管後での解析対象者数は挿管中よりも少なくなっている)。

有害事象発現率は以下のとおりであり、死亡例は Part (本剤) で 3 例 (無気肺、低酸素症及び肺水腫 1 例、錯乱、肺炎及び低酸素症 1 例、心房細動、肺炎及び肺水腫 1 例)、Part のプラセボ群で 1 例 (敗血症)、本剤群で 3 例 (成人呼吸窮迫症候群、呼吸障害、肺炎、無尿、低血圧及びその他 (再挿管及び人工呼吸管理) 1 例、心停止、低酸素症及び嘔吐 1 例、心筋梗塞 1 例) の計 7 例認められたが、手術そのものに起因する等の理由で、4 例については因果関係が「関連なし」と判定された。残る 3 例については、因果関係が「たぶん関連なし」と判定されており、2 例 (0403、0202) は本剤群、1 例はプラセボ群での事象であった (詳細は以下の重篤な有害事象の項参照)。

Part 本剤群			Part					
			本剤群			プラセボ群		
因果関係否定できない	因果関係なし	全有害事象	因果関係否定できない	因果関係なし	全有害事象	因果関係否定できない	因果関係なし	全有害事象
59 % (54/92)	15 % (14/92)	74 % (68/92)	52 % (106/203)	14 % (28/203)	66 % (134/203)	37 % (74/198)	26 % (51/198)	63 % (125/198)

重篤な有害事象は、Part で9例、Part では本剤群、プラセボ群で各22例の計44例認められ、本剤群で因果関係が否定できなかった事象は、以下のとおりであった。

試験	症例番号	年齢/性別	有害事象(重症度)	治験薬投与	発現時期	消失日	備考(因果関係)
Part	X0403	5 /男性	錯乱(中等度)	投与後発現	7日目	9日目	投与7日目に肺炎を発現し、酸素、血液製剤、フロセミド等による薬剤処置。9日目に錯乱が認められ薬剤により処置。また、酸素飽和度低下が認められ、補助換気等を実施するが、病状は悪化し投与18日目に死亡。手術前の肺線維症、大手術、感染症によるもので「たぶん関連なし」と判定
			肺炎(重度)			18日目死亡	
			低酸素症(重度)		9日目	9日目	
	X1802	5 /男性	低血圧(重度) 上室性頻拍(重度)	継続	1日目	4日目	週術期の低血圧の既往あり、ドパミン、フルエビネフリン、ペラバミル投与。「関連ない」と判定
X2201	3 /女性	心停止(重度)	継続	2日目	2日目	治験薬中止100分後に発現、10秒後に自然回復	
X3901	6 /男性	急性腎不全(重度)	投与後発現	7日目	15日目継続	胆管癒、胆管炎、ネフローゼ、敗血症、糖尿病の既往歴あり。併用薬によるもので「たぶん関連なし」と判定	
Part	00202	7 /男性	肺炎(重度)	投与後発現	3日目	4日目死亡	投与3日目に成人呼吸窮迫症候群を併発し、病状が悪化。薬剤により処置するが4日目に死亡。投与2日目に治験薬の投与を中止しており、手術、感染症によるもので「たぶん関連なし」と判定。成人呼吸窮迫症候群については「関連なし」と判定。
			無尿(重度)				
			低血圧(重度)				
			再挿管及び再人工呼吸管理(重度)				
			呼吸障害(重度)				
	00204	6 /男性	肺炎(重度)	投与後発現	5日目	12日目	換気、抗生剤投与。ヘビースモーカーでの胸部手術によるもので「たぶん関連なし」と判定
	01001	5 /女性	低血圧(中等度)	減量	1日目	1日目	吻合部から2L出血。大量輸液、輸血投与により中止。再吻合手術施行による回復。「たぶん関連なし」と判定
	06202	5 /男性	肺水腫(重度)	中止	1日目	1日目	投与5分後に肺水腫発現。薬剤投与で回復。手術前の過剰輸液投与と敗血症ショックが原因の可能性あり。「たぶん関連なし」と判定
	07106	7 /男性	出血 NOS(重度)	中止	1日目	2日目	投与開始4時間後に術後出血。手術によるもので「たぶん関連なし」と判定
	07305	7 /女性	徐脈(重度) 心停止(重度)	継続	1日目	1日目	冠動脈疾患及び動脈炎を過去に併発。心マッサージ、薬剤投与により回復。心筋梗塞によるもので「たぶん関連なし」と判定
	10202	7 /男性	低血圧(重度)	中止	1日目	2日目	輸液、薬剤投与により10時間後に回復。本症例は4日目に心筋梗塞で死亡(心筋梗塞については本薬との因果関係が否定されている)
	10906	6 /男性	低血圧(重度) 頻脈(中等度)	継続	1日目 1日目	1日目 3日目	輸液、薬剤投与。緊張性気胸及び血胸によるもので「たぶん関連なし」と判定
	11301	7 /男性	心筋虚血(中等度)	投与後発現	3日目	5日目	年齢、術後ストレス、血管痙攣によるもので「たぶん関連なし」と判定
11601	7 /男性	心停止(重度)	中止	1日目	1日目	低血圧発現し、ドパミン投与。ドパミン減量後に心停止。本剤中止後、心肺蘇生により回復。心機能低下及びドパミン過敏によるもので「たぶん関連なし」と判定	
11901	5 /女性	嘔気(中等度)	投与後発現	2日目	2日目	深在静脈血栓症のリスクあり。プロテインC抵抗性の病歴。「たぶん関連なし」と判定	

試験治療下で認められ因果関係が否定できなかった主な有害事象は、以下のようであった。

	症例数(発現率 %)		
	Part 本剤群 (n=92)	Part 本剤群 (n=203)	Part プラセボ群 (n=198)
発現例数	51(55)	102(50)	69(35)
低血圧	25(27)	54(27)	14(7)
高血圧	11(12)	20(10)	26(13)
嘔気	3(3)	18(9)	13(7)
徐脈	8(9)	17(8)	3(2)
口内乾燥	8(9)	7(3)	1(<1)
嘔吐	3(3)	6(3)	7(4)
頻脈	1(1)	3(1)	4(2)
錯乱	0(0)	3(1)	5(3)
低酸素症	0(0)	5(2)	2(1)
激越	1(1)	1(<1)	5(3)
悪寒	1(1)	1(<1)	5(3)
心房細動	1(1)	2(<1)	3(2)
発熱	1(1)	3(1)	1(<1)
頭痛	4(4)	1(<1)	0(0)
多汗	3(3)	1(<1)	1(<1)
心停止	1(1)	2(<1)	2(1)
無気肺	0(0)	0(0)	5(3)

傾眠	1(1)	1(<1)	2(1)
無呼吸	2(2)	1(<1)	1(<1)
アシドーシス	0(0)	1(<1)	3(2)
血液量減少	1(1)	0(0)	3(2)
出血又は出血 NOS	1(1)	1(<1)	1(<1)
疼痛	0(0)	1(<1)	2(1)
呼吸不全	0(0)	1(<1)	2(1)
高血圧悪化	0(0)	2(<1)	1(<1)
血清 GOT 上昇	0(0)	1(<1)	2(1)
不整脈	1(1)	2(<1)	0(0)
心室性不整脈	1(1)	1(<1)	0(0)
気管支痙攣	0(0)	2(<1)	0(0)
期外収縮	1(1)	0(0)	1(<1)
貧血	1(1)	1(<1)	0(0)
口渇	0(0)	2(<1)	0(0)

また試験治療下以外で認められ因果関係が否定できなかった本剤群での有害事象は、低血圧 6 例、徐脈 3 例、心房細動 5 例等であった。

臨床検査値異常としては、Part 及び Part において、ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン低下、赤血球低下、アルブミン低下、白血球数上昇、カルシウム低下、総ビリルビン上昇、総蛋白低下等が認められたが、申請者は術後の変動として予期できるものであると説明した。なお、本剤群では、プラセボ群に比して心拍数及び血圧が有意に低下した ($p < 0.05$)、呼吸数の推移については本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められず、 SpO_2 はいずれの群でも正常範囲内 (90%以上) で推移した。

以上より、申請者は、本剤の有効性が確認され、安全性上も臨床的に問題になるものはないと考えることを説明した。

(4) プロポフォール対照第 B 相試験 (添付資料ト-5 プロトコル番号 W99-302)

CABG 手術後 ICU に収容され、挿管下で呼吸管理を行うため鎮静が必要となる患者を対象に、無作為化非盲検試験が実施された。用法・用量は、本剤群では、 $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 20 分間の Loading 投与の後 $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で Maintenance を開始し、挿管中は Ramsay スコア 3、抜管後は 2 となるように $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の範囲で調節、投与時間は最長 24 時間 (抜管後 6 時間以上を原則) と設定された (投与はいずれも静脈内)。プロポフォール群は標準的な管理により投与すると設定されているのみで、具体的な用法・用量は定められていない。なお、本剤群でプロポフォールの併用は禁止されていないが、プロポフォールの追加投与は本剤を最高速度 ($0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) で投与した後に行うよう推奨された。

総症例数 308 例 (本剤群 153 例、プロポフォール群 155 例) のうち、投与しなかった 13 症例を除く 295 例 (本剤群 148 例、プロポフォール群 147 例) が ITT 解析対象であり、併用禁止薬使用等 68 例を除く 227 例 (本剤群 113 例、プロポフォール群 114 例) が PPS 解析対象であった。

主要評価項目の挿管中の平均 Ramsay スコア (平均値 \pm SE) は、本剤群で 4.5 ± 0.07 、プロポフォール群で 4.7 ± 0.07 であり群間に差は認められず、Ramsay スコアが 3 以上であった症例の割合は、本剤群で 99% (147/148 例)、プロポフォール群で 99% (146/147 例) であった。また、本剤群でプロポフォールの追加投与が必要であった症例の割合は 11% (16/148 例)、プロポフォール平均投与量は $19.1 \text{ mg}/\text{hr}$ であり、16 例中 7 例は 50 mg 以下、9 例は 50 mg 超のプロポフォールが投与された (なお、本剤群で挿管中にプロポフォールを追加投与した 16 症例及び追加投与していない 132 症例についての挿管中平均 Ramsay スコアは、それぞれ 4.69 ± 0.18 及び 4.43 ± 0.07 、Ramsay スコアが 3 以上であった症例の割合は、それぞれ 100% 及び 99.2% であり、本試験でプロポフォール追加投与の有無が大きく評価に影響していることはないと考えられた)。また、モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、プロポフォール群に比して本剤群で

有意に高かった。

有害事象は、本剤群で 74 % (109/148 例)、プロポフォール群で 72 % (106/147 例) に認められ、死亡例は本剤群で 1 例 (3302) (胃潰瘍、多臓器不全、腹膜炎及び敗血症) で認められたが、基礎疾患の悪化によるもので因果関係は否定された。因果関係が否定できない有害事象は本剤群で 37 % (55/148 例)、プロポフォール群で 17 % (25/147 例) で認められた。

重篤な有害事象は本剤群で 15 例、プロポフォール群で 14 例に認められ、本剤群で因果関係が否定できなかった事象は、以下のとおりであった。

症例番号	年齢/性別	有害事象(重症度)	治験薬投与	発現時期	消失日	因果関係
3109	6 /男性	低血圧(中等度)	継続	1日目	2日目	投与前に ST 上昇を伴う心筋梗塞あり。本剤投与1時間後に低血圧、投与10時間後に洞徐脈。フェニレフリン等により処置。投与13時間後に中止。「関連ないともいえない」と判定
		徐脈(軽度)	中止	2日目	2日目	
0503	6 /男性	低血圧(重度)	中止	1日目	1日目	過剰出血に対して新鮮凍結血漿投与。その後収縮期血圧30mmHgとなりエピネフリン投与により回復するが本剤の投与は中止。その後心原性ショック、心室細動等も認められたが薬剤、除細動等の処置により回復。「関連ないともいえない」と判定
		心不全(重度)	中止	1日目	1日目	
		心室細動(重度)	中止	1日目	1日目	
0102	6 /男性	低血圧(中等度)	減量	1日目	1日目	投与開始から約2時間後に胸腔ドレーンから大量出血、心拍数が54に急激に低下。その後低血圧、心タンポナーデが認められ投与中止。マッサージ、薬剤投与により回復。「たぶん関連なし」と判定
0111	6 /男性	心筋梗塞(重度)	継続	2日目	3日目	投与開始約11時間30分後にCK上昇、心電図異常等により、心筋梗塞と診断。手術によるもので「たぶん関連なし」と判定。
2701	6 /男性	低血圧(中等度)	減量	2日目	2日目	本剤投与約14時間後に尿量減少を伴う循環血流量減少、中心静脈圧低下、低血圧が発現。処置により回復。「関連ないともいえない」と判定。
		低血圧(不明)	減量	2日目	3日目	
		血液量減少(不明)	減量	2日目	3日目	
0602	6 /男性	頻脈(中等度)	投与後発現	7日目	10日目	本剤20時間の投与が終了した約7時間後に錯乱、激越等の精神症状発現し、ハロペリドールとロラゼパム投与し、4ヶ月後に回復。投与7日目に心房粗動、上室性頻脈が認められたが処置により回復。「関連あるかもしれない」と判定。
		激越(中等度)	継続	2日目	126日目	
		錯乱(中等度)	継続	2日目	126日目	
0605	7 /男性	激越(重度)	継続	2日目	8日目	本剤投与中止9時間後、激越、錯乱及び見当識障害が発現。過剰なアルコール摂取等によるもので「たぶん関連なし」と判定
		錯乱(重度)	継続	2日目	8日目	
0606	7 /男性	心房細動(重度)	投与後発現	3日目	3日目	本剤投与終了21時間後に、心房細動発現。その4日後に心膜浸出液が認められ、再手術により回復。不十分なドレーナージ等によるもので「たぶん関連なし」と判定。
3207	7 /男性	失神(中等度)	投与後発現	14日目	17日目	投与終了12日後に失神、その後心膜炎に2次性の胸骨下胸痛を発現。ニトログリセリン投与、入院し回復。「たぶん関連なし」と判定
		胸痛(軽度)	投与後発現	14日目	18日目	
3010	7 /男性	出血(中等度)	中止	1日目	1日目	投与開始約4時間30分後に、過剰胸腔チューブドレーナージを伴う胸腔出血。本剤投与中止再手術。「たぶん関連なし」と判定

試験治療下で認められ因果関係が否定できなかった主な有害事象は、以下のようであった。

	症例数(発現率 %)	
	本剤群 (N=148)	プロポフォール群 (N=147)
発現例数	51 (34)	24 (16)
低血圧	20 (14)	8 (5)
高血圧	7 (5)	2 (1)
口内乾燥	6 (4)	1 (<1)
嘔気	5 (3)	1 (<1)
激越	5 (3)	0 (0)
血液量減少	4 (3)	1 (<1)
徐脈	2 (1)	2 (1)
錯乱	3 (2)	1 (<1)
心筋梗塞	3 (2)	0 (0)
失神	3 (2)	0 (0)
気管支痙攣	3 (2)	0 (0)
出血	2 (1)	1 (<1)
血圧変動	2 (1)	1 (<1)
頻脈	2 (1)	1 (<1)
低酸素症	1 (<1)	2 (1)
心房細動	2 (1)	0 (0)
嘔吐	2 (1)	0 (0)
心不全	1 (<1)	1 (<1)
ECG 異常	1 (<1)	1 (<1)
昏迷	1 (<1)	1 (<1)
呼吸性アシドーシス	1 (<1)	1 (<1)
高血糖	1 (<1)	1 (<1)

無呼吸	1 (<1)	1 (<1)
胸水	1 (<1)	1 (<1)

また、試験治療下以外で認められ因果関係が否定できなかった本剤群での有害事象は、低血圧、高血圧、嘔気等が各 1 例であった。

臨床検査値異常としては、ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン低下、赤血球低下、アルブミン低下、白血球上昇、カルシウム低下、GGT 上昇、糖上昇、総蛋白低下糖が認められたが、群間で差は認められず、申請者は術後の変動として予期できるものであると説明した。なお、本剤群では、プロポフォル群に比して心拍数及び血圧が有意に低下した ($p<0.05$)。呼吸数の推移、SpO₂については両群で差は認められなかった。

以上から申請者は、CABG 術後患者で、本剤はプロポフォルと同様の鎮静効果を示し、安全性上も臨床的に問題になるものはないと考えることを説明した。

(5) 特殊集団で検討した臨床試験

1) 高齢者を対象とした試験 (添付資料ト-10 DEX-96-013)

健康成人男女を対象に、年齢の差による本剤の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、0.06 μ g/kg/min (3.6 μ g/kg/hr) で 10 分間静脈内投与と設定され、投与終了後 24 時間観察すると設定された (薬物動態はへ項参照)。

総症例数 60 例 (18~40 歳群、41~65 歳群、65 歳以上群それぞれ 20 例ずつ) 全例が各評価での解析対象であった。

VAS/S (鎮静) スコア (被験者による評価) は、いずれの群でも上昇したが、投与前からの変化量は 65 歳以上群に比して 18 歳~40 歳群で有意に大きく、鎮静の程度がより強いと考えられた。その他の OAA/S (覚醒/鎮静) スコア (医師による評価)、呼吸数に群間で大きな差は認められなかった。

有害事象は 18~40 歳群で 20% (4/20 例)、41~65 歳群で 30% (6/20 例)、65 歳以上群で 50% (10/20 例) に認められたが、重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、18~40 歳群で 20% (4/20 例)、41~65 歳群で 30% (6/20 例)、65 歳以上群で 50% (10/20 例) であり、主な事象は、低酸素症 14 例 (18~40 歳群: 2 例、41~65 歳群: 5 例、65 歳以上群: 7 例)、頭痛 3 例 (18~40 歳群: 1 例、65 歳以上群: 2 例) 等であった。

臨床検査値異常は、18~40 歳群で 10.0% (2/20 例)、41~65 歳群で 15.0% (3/20 例)、65 歳以上群で 25.0% (5/20 例) に認められ、主な事象はヘマトクリット値低下、好酸球上昇等であったが、いずれも因果関係は否定された。

以上から申請者は、本剤の鎮静作用、安全性等は年齢間で大きく異ならないと考えることを説明した。

2) 肝機能障害例を対象とした試験 (添付資料ト-9 DEX-95-009)

肝機能障害者及び健康成人を対象に、本剤の薬物動態、薬力学的作用及び安全性が検討するため、非盲検試験が実施された。用法・用量は、0.06 μ g/kg/min (3.6 μ g/kg/hr) で 10 分間静脈内投与と設定され、投与終了後 24 時間観察すると設定された (薬物動態はへ項参照)。

総症例数は 40 例で、20 例は健康成人、残る 20 例のうち 6 例は軽度、8 例は中等度、6 例は重度の肝機能障害者 (Child-Pugh 分類の Grade A, B 及び C により判断) であり、中等度肝機能障害者 1 例、健康成人 2 例については、薬剤未投与あるいは投与不十分により除外されたため、37 例が解析対象 (健康成人 18 例、肝機能障害者 19 例 < 軽度 6 例、中等度 7 例、重度 6 例 >) であった。

VAS/S スコアは、いずれの群でも上昇し群間で差は認められなかったものの、肝機能障害者で VAS/S ス

コア評価が不可能な時点が多く認められ、鎮静の程度は健康成人に比べて肝機能障害者で深くなる傾向が認められた。また OAA/S スコアでは、健康成人に比べ肝機能障害者で鎮静作用の持続が認められた。呼吸数では群間で差は認められなかったが、心拍数及び血圧の低下は、肝機能障害者でより持続すると考えられた。

有害事象は、健康成人で 40 % (8/20 例)、肝機能障害者で 80 % (16/20 例) に認められたが重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、健康成人で 40 % (8/20 例)、肝機能障害者で 80 % (16/20 例) に認められ、その内訳は以下のとおりであり、肝機能障害の程度が重度になるにつれて、発現件数の増大が認められた。

	健康成人(N=20)	肝機能障害者 症例数(発現率 %)		
		軽度(N=6)	中等度(N=8)	重度(N=6)
発現例数 (発現率)	8 (40)	5 (83)	5 (63)	6 (100)
口内乾燥	4(20)	3(50)	2(25)	2 (33)
低血圧	2(33)	2(33)	2(25)	3(50)
頭痛	1(5)	3(50)	0 (0)	0 (0)
無呼吸	0 (0)	0 (0)	1(13)	1(17)
めまい	2(10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
低酸素症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2(33)
注射部疼痛	1(5)	0 (0)	0 (0)	1(17)
嘔気	1(5)	0 (0)	0 (0)	1(17)
運動過多	0 (0)	0 (0)	1(13)	0 (0)
不随意筋収縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(17)
知覚障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(17)
高血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(17)
尿閉	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(17)

臨床検査値異常は、健康成人で 15 % (3/20 例)、肝機能障害者で 75 % (15/20 例、軽度 1 例、中等度 8 例全例、重度 6 例全例) に認められ、主な事象は、ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン低下、アルブミン低下、糖上昇、総ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇等であったが、いずれも因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤は主に肝代謝を受け、健康成人に比して、肝機能障害者で Cmax 上昇、CL 低下、t1/2 延長等が認められたことが影響して、鎮静作用も肝機能障害者で若干強く、持続する傾向にあったことから、肝機能障害者では、本剤の投与速度を減速する必要があると考えることを説明した (へ項参照)。

3) 腎機能障害例を対象とした試験 (添付資料ト-8 DEX-95-008)

重度の腎機能障害者 (CLcr <30 mL/min) 及び健康成人を対象に、薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。用法・用量は、0.06 µg/kg/min (3.6 µg/kg/hr) で 10 分間静脈内投与と設定され、投与終了後 24 時間観察すると設定された (薬物動態はへ項参照)。

総症例数 12 例 (腎機能障害者 12 例、健康成人 12 例) 全例が各評価での解析対象であった。

VAS/S スコアは、いずれの群でも上昇したが、投与前からの変化量は健康成人に比して腎機能障害者で大きく、鎮静の程度がより強いと考えられた。また OAA/S スコアでは、健康成人に比べ腎機能障害者で鎮静作用の持続が認められた。心拍数、血圧、呼吸数について群間で差は認められなかった。

有害事象は、健康成人で 100 % (6/6 例)、腎機能障害者で 50 % (3/6 例) に認められたが、重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、健康成人で 100 % (6/6 例)、腎機能障害者で 50 % (3/6 例) に認められ、主な事象は腎機能障害者で無呼吸 2 例、健康成人で低血圧 4 例、頭痛、めまい、傾眠が各 2 例であった。

臨床検査値異常は、腎機能障害者 1 例に糖上昇が認められ、因果関係は不明と判定された。

以上について申請者は、腎機能障害者で鎮静の程度が強くなる傾向にあったが、特に重大な副作用は認

められず、安全性上問題はないと考えることを説明した。

(6) 相互作用試験

本剤と他の鎮静あるいは麻酔剤との相互作用が検討された(薬物動態学的相互作用についてはへ項参照)。ミダゾラムとの併用(添付資料ト-11)では、VAS/S あるいは OAA/S スコアによる評価で、鎮静作用の増強が認められ、本剤と併用することでミダゾラムの投与量を減量できることが示唆された。

プロポフォールとの併用(添付資料ト-12)では、注射器を握る力の消失の有無あるいは Ramsay スコアによる評価で、鎮静及び麻酔作用の増強が認められた。

アルフェentanilとの併用(添付資料ト-13)では、氷冷水刺激による VAS/P スコアあるいは VAS/S による評価で、鎮痛あるいは鎮静作用の増強が示唆されたが有意差は認められなかった。また、本剤とアルフェentanilを併用することで、心拍数低下、血圧低下作用の増強が認められた。

イソフルランとの併用(添付資料ト-14)では、運動反応及び口頭指示に対する反応に対するイソフルランの 50%抑制濃度が本剤との併用により低下し、麻酔作用の増強が認められた。

ロクロニウムとの併用(添付資料ト-15)では、神経刺激による筋収縮比(TOFR:T₄/T₁)による評価で、併用による影響は認められなかった。

(国内臨床試験成績)

(1) 第 相試験(添付資料ト-6 及びト-19 プロトコル番号 W98-273)

ハワイ在住の日本人健康成人男女を対象に、本剤の持続注入による薬物動態、薬力学的作用、用量反応性及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、下記のようにあり、本薬の target 血漿中濃度が様々になるよう、初期の Loading 期とその後の Maintenance 期を組み合わせ本剤が投与され、Part ではトータルで 1 時間、Part ではトータルで 12 時間(Part a)又は 24 時間(Part b)の持続注入を実施すると設定された(投与はいずれも静脈内)(薬物動態についてはへ項参照)(プロトコルは海外第 相試験:添付資料ト-1 及びト-18 DEX-97-028 と同一)。

Part (1 時間持続注入)						
Part	Target 血漿中濃度 (ng/mL)	持続注入液の濃度 (µg/mL)	10 分 Loading 投与速度(µg/k g/hr)	50 分 Maintenance 投与速度(µg/k g/hr)	割り付けられ投与された症例	
		0.10	2	1.00		0.056
	0.30	2	3.00	0.168	9(うち 2 例はプラセボ)	
	0.45	2	4.50	0.252	8(うち 2 例はプラセボ)	
	0.60	2	6.00	0.337	8(うち 2 例はプラセボ)	
			35 分 Loading	25 分 Maintenance		
	1.25	4	3.70	1.00	8(うち 2 例はプラセボ)	
Part (12 時間又は 24 時間持続注入)						
Part a	Target 血漿中濃度 (ng/mL)	持続注入液の濃度 (µg/mL)	10 分 Loading 投与速度(µg/k g/hr)	12 時間 Maintenance 投与速度(µg/k g/hr)	8(うち 2 例はプラセボ)	
		0.30	4	3.00		0.168
Part b			10 分 Loading	24 時間 Maintenance		
		0.30	4	3.00	0.168	8(うち 2 例はプラセボ)
		0.60	4	6.00	0.337	9(うち 2 例はプラセボ)
			35 分 Loading	24 時間 Maintenance		
	1.25	4	3.70	0.700	10(うち 2 例はプラセボ)	

プラセボ群は 0.9%生理食塩水を投与

総症例数 81 例(Part : 43 例、Part : 38 例)のうち薬剤未投与 5 例(薬物スクリーニング陽性、被験者の希望等)を除く 76 例(Part : 41 例、Part : 35 例)が安全性解析対象であり、Part -0.30 ng/mL 群の 1 例(Loadng 投与速度不正確)が投与を中止し除外されたため 75 例が薬力学的解析対象であった。

薬力学的検討について、Part 及び にかかわらず本薬の target 血漿中濃度ごとに集計され、Ramsay ス

コアは、以下のように推移し、解析時間内で Ramsay スコア 3、4、5 を維持した時間の割合は、プラセボ群よりも本剤 0.3 ~ 1.25 ng/mL 群で有意に高く、0 ~ 24 時間の集計では本薬の target 血漿中濃度が高くなるほど、Ramsay スコア 3、4、5 を維持した時間の割合が高かった。

解析時間	Ramsay 鎮静スコア	プラセボ	本薬の Target 血漿中濃度 (ng/mL)				
			0.1	0.3	0.45	0.6	1.25
0 ~ 1 時間	鎮静スコア 3	3.38 ± 2.068	2.78 ± 2.778	22.96*† ± 6.461	16.82 ± 5.334	4.53‡ ± 1.651	9.76‡ ± 2.587
	鎮静スコア 3,4,5	3.38 ± 2.068	13.23 ± 10.264	74.12*† ± 3.752	88.17*† ± 3.423	62.93*†§ ± 8.157	54.23*†§ ± 5.440
	鎮静スコア 6	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.46 ± 0.463	0.00 ± 0.00	23.20*†§ ± 7.958	29.23*†§ ± 6.684
	評価例数	(N=18)	(N=6)	(N=18)	(N=6)	(N=13)	(N=14)
0 ~ 12 時間	鎮静スコア 3	9.58 ± 4.063	N.A.	28.42* ± 5.138	N.A.	13.49‡ ± 4.959	4.17‡ ± 3.393
	鎮静スコア 3,4,5	11.95 ± 5.387	N.A.	61.62* ± 6.677	N.A.	94.73*† ± 1.458	86.38*† ± 7.450
	鎮静スコア 6	0.00 ± 0.00	N.A.	0.06 ± 0.058	N.A.	2.67 ± 0.888	12.00*† ± 7.622
	評価例数	(N=8)	N.A.	(N=12)	N.A.	(N=7)	(N=8)
0 ~ 24 時間	鎮静スコア 3	23.33 ± 5.527	N.A.	43.37 ± 6.042	N.A.	31.83 ± 7.698	17.68‡ ± 8.483
	鎮静スコア 3,4,5	38.16 ± 4.905	N.A.	65.44* ± 5.216	N.A.	89.79*† ± 2.452	94.31*† ± 1.925
	鎮静スコア 6	0.00 ± 0.00	N.A.	0.06 ± 0.058	N.A.	1.33 ± 0.441	2.43 ± 1.466
	評価例数	(N=6)	N.A.	(N=6)	N.A.	(N=7)	(N=7)

表中の数字は、各解析時間のうちで、各目標 Ramsay スコアを維持した時間の割合(%) 平均 ± S.E を示す。N.A. : 該当なし
 なお、0 ~ 1 時間では Part ~ Part の症例を合わせて集計しているため評価例数が他の時間よりも多くなっている。
 * : p<0.05, プラセボ群に対して統計学的有意差あり。† : p<0.05, DEX(0.1ng/mL)群に対して統計学的有意差あり。
 ‡ : p<0.05, DEX(0.3ng/mL)群に対して統計学的有意差あり。§ : p<0.05, DEX (0.45ng/mL)群に対して統計学的有意差あり。
 (一元配置分散分析による最小 2 乗平均を用いて pairwise 検定)

VAS/S スコア等における評価でも同様の結果が得られた。

有害事象発現率は以下のものであり、重篤な事象は Part b-1.25 ng/mL 群で痙攣発作 1 例 (#0226) が認められた。当該症例は、投与開始 19 時間 20 分後に発現し 2 分間痙攣が持続した症例で、本剤の投与中止後、フェニトイン、ミダゾラム、グアイフェネキシン、デキストロメトルファン等の投与が行われた。また、短期記憶喪失、めまい等が投与中止後 4 時間までに認められた。本症例は 2 年前に事故による頭部外傷で意識消失を伴う入院歴があるが、本剤との因果関係は「関連ないとはいえない」と判定された。

	プラセボ群			本剤群		
	因果関係否定できない	因果関係なし	全有害事象	因果関係否定できない	因果関係なし	全有害事象
Part	30 % (3/10)	0 % (0/10)	30 % (3/10)	77 % (24/31)	3 % (1/31)	81 % (25/31)
Part a	0 % (0/2)	0 % (0/2)	0 % (0/2)	100 % (6/6)	0 % (0/6)	100 % (6/6)
Part b	33 % (2/6)	17 % (1/6)	50 % (3/6)	100 % (21/21)	0 % (0/21)	100 % (21/21)

試験治療下で認められ因果関係が否定できない主な有害事象は、以下のものであり、本剤群での発現率はプラセボ群よりも高く、本剤群の用量群間での差は明らかではないものの、徐脈については本剤の高用量投与時に発現率が高くなる傾向が認められた。

	Part						Part a		Part b			
	プラセボ (n=10)	0.1 (n=6)	0.3 (n=7)	0.45 (n=6)	0.6 (n=6)	1.25 (n=6)	プラセボ (n=2)	本剤 0.3 (n=6)	プラセボ (n=6)	0.3 (n=6)	0.6 (n=7)	1.25 (n=8)
発現例数	3(30)	4(67)	6(86)	4(67)	4(67)	6(100)	0(0)	6(100)	2(33)	6(100)	7(100)	8(100)
徐脈	1(10)	0(0)	1(14)	1(17)	3(50)	2(33)	0(0)	4(67)	1(17)	3(50)	5(71)	5(63)
口内乾燥	0(0)	1(17)	1(14)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	3(50)	0(0)	4(67)	1(14)	5(63)
頭痛	0(0)	0(0)	4(57)	2(33)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33)	3(43)	4(50)

	Part						Part a		Part b			
	プラセボ (n=10)	0.1 (n=6)	0.3 (n=7)	0.45 (n=6)	0.6 (n=6)	1.25 (n=6)	プラセボ (n=2)	本剤 0.3 (n=6)	プラセボ (n=6)	0.3 (n=6)	0.6 (n=7)	1.25 (n=8)
低血圧	0(0)	0(0)	0	1(17)	2(33)	3(50)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33)	4(57)	0(0)
嘔気	0(0)	0(0)	5(71)	2(33)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	2(25)
めまい	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14)	2(25)
味覚倒錯	0(0)	1(17)	1(14)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14)	1(13)
幻覚	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14)	3(38)
尿失禁	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(38)
筋肉痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14)	1(13)
疼痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	1(13)
背痛	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14)	1(13)
視覚異常	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(13)
鼻炎	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14)	0(0)
傾眠	0(0)	2(33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
腹痛	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(14)	0(0)
潮紅	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

Part b-1.25 ng/mL 群の 1 例 (#0225) で、「重度」の徐脈が投与開始後 27 分に発現し、輸液とグリコピロレート 0.2 mg の投与が行われ、3 分間で消失した。また、試験治療下以外で認められ因果関係が否定できなかった本剤群での有害事象は、徐脈 1 例であった。臨床検査値では、Part -1.25 ng/mL 群で 2 例に好酸球上昇、Part -0.30 ng/mL 群及び Part b-1.25 ng/mL 群でカルシウム低下が各 1 例で認められたが、臨床問題はないと考えられた。さらに、本剤群ではプラセボ群に比して、心拍数及び血圧の低下が認められた。呼吸数の推移については本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。SpO₂ については、Part -1.25 ng/mL 群の 1 例で 88 % となったが臨床問題はなく、それ以外では正常範囲内 (90 % 以上) で推移した。本剤群間で、有害事象の発現頻度及び種類に明らかな相違は認められなかった。

以上から、申請者は、日本人においても海外と同様に、本薬の Target 血漿中濃度を 0.3 ~ 1.25 ng/mL とすることで鎮静作用が認められ、安全性上も臨床的に問題になるものはないと考えることを説明した。

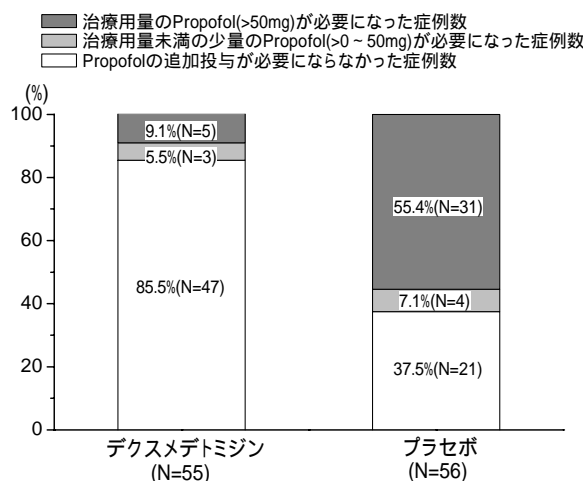
(2) 第 / 相試験・ブリッジング試験 (添付資料ト-7 プロトコル番号 J-DEX-99-001)

手術後 ICU に収容され、挿管下で呼吸管理を行うため鎮静が必要となる患者を対象に、非盲検試験 (Part) 及びプラセボ対照二重盲検比較試験 (Part) が実施された。なお、Part は治験参加医師に「目標 Ramsay 鎮静スコアへの到達」を指標とした至適投与速度の調節方法を習熟させることを目的として実施された。

用法・用量は、Part 及び Part とも、本剤群が 6 µg/kg/hr で 10 分間 Loading 投与の後 0.4 µg/kg/hr で Maintenance を開始し、挿管中は Ramsay スコア 3、抜管後は 2 となるように 0.2 ~ 0.7 µg/kg/hr の範囲で調節、投与時間は最短 12 時間 ~ 最長 24 時間 (挿管中 6 時間以上) と設定され、Part ではプラセボ (0.9 % 生理食塩液) との比較が実施された (投与はいずれも静脈内)。

総症例数 149 例 (Part : 36 例、Part : 本剤群 57 例、プラセボ群 56 例) のうち、薬剤未投与 7 例 (循環動態不安定、被験者希望等) を除く 142 例 (Part : 31 例、Part : 本剤群 55 例、プラセボ群 56 例) が Full Analysis Set (FAS) 解析対象であり、併用禁止薬使用、治験薬投与不十分 8 例を除く 134 例 (Part : 31 例、Part : 本剤群 50 例、プラセボ群 53 例) が PPS 解析対象であった。

Part において主要評価項目である挿管中のプロポフォールの投与量別頻度は下記のようにあり、本剤群では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がプラセボ群に比して有意に高かった (p<0.001 Wilcoxon 2 標本検定)。



鎮静に要したプロポフォール投与量別の頻度分布

挿管中及び抜管後にモルヒネの追加投与が必要であった症例の割合は、本剤群でそれぞれ 12.7% (7/55 例) 及び 8.0% (4/50 例)、プラセボ群でそれぞれ 25.0% (14/56 例) 及び 25.5% (14/55 例) であり、いずれも本剤群で有意に少なかった (なお、治験薬投与終了まで挿管を継続していた、抜管前に有害事象により中止された等による理由から、抜管後の解析対象者数は挿管中よりも少なくなっている)。

有害事象発現率は以下のものであり、死亡例は Part 2 で 2 例認められたが、いずれも本剤の投与を開始する前に死亡している症例であり、本剤投与後の死亡例は認められなかった。

Part 1 本剤群			Part 2					
			本剤群			プラセボ群		
因果関係否定 できない	因果関係 なし	全有害事象	因果関係否定 できない	因果関係 なし	全有害事象	因果関係否定 できない	因果関係 なし	全有害事象
39 % (12/31)	13 % (4/31)	52 % (16/31)	36 % (20/55)	13 % (7/55)	49 % (27/55)	20 % (11/56)	27 % (15/56)	46 % (26/56)

重篤な有害事象は、Part 2 で低血圧、徐脈及び心室細動を併発した症例が本剤群で 1 例 (0403)、プラセボ群で 1 例 (0404) の計 2 例認められた。本剤群での症例は、僧帽弁形成手術を受け、本剤投与 50 分後に ST 上昇を伴う不整脈及び急激な血圧低下、徐脈が認められた症例である。本症例は手術中 (本剤投与開始前) にも同様の心不全症状を発現していたため、当初因果関係はないと判定されたが、その後この施設で別の患者 (0404) に同様の心不全症状が認められ、これら 2 症例に対するエマージェンシーキーが開封された。その結果、最初の症例 (0403) は本剤群であり、次の症例 (0404) はプラセボ群であることが判明した。その後、症例検討会での検討を踏まえて、症例 0403 に関する因果関係は「たぶん関連なし」に変更された。これ以外に Part 2 で 4 例、Part 3 で 6 例 (本剤群 4 例、プラセボ群 2 例) の重篤な有害事象 (脳塞栓症、動脈狭窄、術後創傷感染等) が認められたが、いずれも因果関係は否定された。

試験治療下で認められ因果関係が否定できなかった主な有害事象は、以下のものであった。

	症例数(発現率 %)		
	Part 1 本剤群 (n=31)	Part 2 本剤群 (n=55)	Part 2 プラセボ群 (n=56)
発現例数 (%)	12 (38.7)	19 (34.5)	11 (19.6)
高血圧	2 (6.5)	7 (12.7)	5 (8.9)
低血圧	5 (16.1)	6 (10.9)	2 (3.6)

嘔気	1 (3.2)	3(5.5)	2 (3.6)
発熱	2 (6.5)	2(3.6)	0
嘔吐	1 (3.2)	1(1.8)	0

また試験治療下以外で認められ因果関係が否定できなかった本剤群での有害事象は、高血圧及び術後出血 1 例、血小板減少症 1 例であった。

臨床検査値異常としては、Part 及び Part において、ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン低下、赤血球低下、白血球上昇、血小板低下、糖上昇、総ビリルビン上昇、カルシウム低下等が認められたが、いずれも因果関係は否定された。なお、本剤群では、プラセボ群に比して心拍数及び血圧が有意に低下した ($p<0.05$)。また、呼吸数の推移については、両群とも自発呼吸の回復とともに上昇し、本剤群ではプラセボ群に比して呼吸数の回復が遅れる傾向にあったが、投与開始後 9 時間 (試験薬投与中で抜管後 3 時間) の 1 時点を除いて両群間で有意差は認められなかった。SpO₂ はいずれの群でも正常範囲内 (90 % 以上) で推移した。

以上から申請者は、日本及び欧米の健康人で推定した本剤の用法・用量が日本人の ICU 収容患者にも適用可能であり、日本人と欧米人の ICU 収容患者において、本剤の類似した効果と忍容性が認められたと考えることを説明した。

< 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは主に以下の点について検討した。

(1) 主要評価項目の妥当性について

国内外のブリッジング関連試験 (添付資料ト-4 W97-246 及び添付資料ト-7 J-DEX-99-001) での主要評価項目は、「挿管中における薬剤投与量別の頻度分布」と設定されていることから、当該評価項目設定までの経緯等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第 相臨床試験 (添付資料ト-4) では、試験開始当初「挿管中のプロポフォール追加投与量」のみが主要評価項目として設定されていたが、開鍵前に米国 FDA に相談した結果、本剤単独での鎮静作用を評価するため、プロポフォール追加投与をすることなく本剤単独で十分な鎮静が得られた症例の割合、あるいは本剤の投与に加えて治療用量未満のプロポフォールを追加投与することで十分な鎮静が得られた症例の割合等についても評価し、プラセボ群と比較することが適切と判断され、開鍵前に解析計画書を変更して、「挿管中における薬剤投与量別の頻度分布」を群間で比較するよう追加で設定したと説明した。また、申請者は、本邦でのブリッジング試験では、本剤の鎮静作用を明確に評価できると考え「挿管中における薬剤投与量別の頻度分布」を主要評価項目とし、「挿管中のプロポフォール追加投与量」については副次項目として設定したことを説明した。

審査センターは、プロポフォール追加投与の必要性については、Ramsay スコアにより判断されていることから、プロポフォール追加投与に至るまでの手順を具体的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の両試験 (添付資料ト-4 及びト-7) とも同一に設定しており、目標 Ramsay スコアは挿管中で 3 以上、抜管後で 2 以上に維持すること、目標鎮静レベルが維持できない場合には、可能な限り、まず本剤 (又はプラセボ) の投与速度を最大 (0.7 μ g/kg/hr) まで上昇させ、その後、必要と判断される場合にプロポフォールの追加投与を実施することとしていたと説明した (審査センター注: 国内試験ではプロトコル上に明記されていたものの、海外試験 (添付資料ト-4) ではプロトコル上で明記されておらず、この点について申請者は、海外試験実施時には試験説明会等でその主旨を説明していたこと、国内試験実施時にはより明確化するためプロトコル上に記載したことを説明した)。

また、申請者は、プロポフォールの追加投与について、初回追加投与は 0.2 mg/kg のプロポフォールを追加投与し、合計 3 回まではボース投与可能と設定し、それ以降はプロポフォールの持続投与を実施する

と設定していたこと、持続投与速度は各国での承認用量に従い、海外（添付資料ト-4）で 0.5～4 mg/kg/hr、国内（添付資料ト-7）で 0.3～3 mg/kg/hr と設定していたことを説明し、追加投与の直前に Ramsay スコアを評価するようプロトコルで定めており、慎重に対応していたことを回答した。なお、目標 Ramsay スコアを満たしている場合であっても追加投与された症例があったが、その場合には、鎮静が不十分な理由を症例報告書に明記し、追加投与の妥当性が明確になるよう配慮したことを併せて回答した。

審査センターは、本剤の投与速度を最大（0.7 μg/kg/hr）まで上昇させずにプロポフォールが追加された症例の有無及びそれらの症例が評価に与える影響について、目標 Ramsay スコアを満たしているにもかかわらず、プロポフォールの追加投与が実施された症例の詳細及びそれらの症例が評価に与える影響について、それぞれ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外のブリッジング関連試験（添付資料ト-4 W97-246 及び添付資料ト-7 J-DEX-99-001）について検討した結果を以下のように説明した。

まず について、本剤投与速度を最大まで上昇させずに鎮静が不十分と判断されて、プロポフォールの追加投与が実施された症例は、国内ブリッジング試験（添付資料ト-4）において、本剤群では 55 例中 0 例、プラセボ群では 56 例中 4 例認められた。また、海外ブリッジング対象試験（添付資料ト-7）においても同様に、本剤群で 203 例中 26 例、プラセボ群で 198 例中 36 例認められた。しかしながら、評価に与える影響を検討するため、これら該当する症例を除外して、「挿管中のプロポフォールの投与量別頻度」を算出すると国内外の試験結果は以下のとおりであり、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、いずれの試験でも、本剤群の方がプラセボ群に比して有意に多く、全体での集計結果と同様であった。

挿管中の鎮静に要したプロポフォール投与量別の頻度分布

（本剤を最高投与速度 0.7 μg/kg/hr まで上げずにレスキューをした症例を除く）（症例数（%））

1) 国内ブリッジング試験（J-DEX-99-001）

	本剤群 (n=55)	プラセボ群 (n=52)	検定(p 値)	
			Wilcoxon 2 標本検定 (施設調整なし)	Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (scores=MODRIDIT) (施設を層とした調整あり)
0mg	47 (85.5%)	21 (40.4%)	<0.0005	<0.0005
>0mg ~ 50mg	3 (5.5%)	3 (5.8%)		
>50mg	5 (9.1%)	28 (53.8%)		

2) 海外ブリッジング対象試験（W97-246）

	本剤群 (n=177)	プラセボ群 (n=162)	検定(p 値) (群間比較)	
			Wilcoxon 2 標本検定 (施設調整なし)	Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (scores=MODRIDIT) (施設を層とした調整あり)
0mg	119(67.2%)	47(29.0%)	<0.0005	<0.0005
>0mg ~ 50mg	30 (16.9%)	21 (13.0%)		
>50mg	28 (15.8%)	94 (58.0%)		

また申請者は、 について、目標 Ramsay スコアを満たしている場合であっても、バイタルサインの変化（血圧上昇や心拍数の上昇）体動、咳反射などの臨床症状から、医師により「鎮静不十分」と判断され本剤（又はプラセボ）の投与速度上昇又はプロポフォールの追加投与が行われた症例が存在すること、該当する症例は国内ブリッジング試験（添付資料ト-7）において、本剤群で 55 例中 15 例、プラセボ群で 56 例中 17 例、海外ブリッジング対象試験（添付資料ト-4）では、本剤群で 203 例中 45 例、プラセボ群で 198 例中 101 例認められたこと、しかしながら、これら該当する症例を除外して、「挿管中のプロポフォールの投与量別頻度」を算出し、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を比較すると、国内外の両試験とも、本剤群の方がプラセボ群よりも有意にその割合が多く、全体での集計結果と同様であったことを説明した。

審査センターは、「挿管中のプロポフォール追加投与量」のみでは、本剤単独での鎮静作用を評価することはできないが、「挿管中における薬剤投与量別の頻度分布」を設定したことについては適切であったと考えており、「挿管中にプロポフォールの追加投与が不要であった症例の割合」等についても併せて検討することで、本剤の鎮静作用を評価することは可能と考える。また、最大投与速度まで上昇せずにプロポフォールが追加投与された症例や目標 Ramsay スコアが維持されているにもかかわらずプロポフォールが追加投与されている症例が認められたことについては、好ましくないと考えるが、これらは盲検下で判断されており、また、これらの症例を除外した場合にも、本剤とプラセボとの関係は結果として全症例での成績と同様であったことから、本剤の鎮静作用は確認されていると判断して差し支えないと考える。なお審査センターは、プロポフォール追加投与の基準等、評価項目に影響する事項については、海外の臨床試験においても厳密かつ明確にプロトコルに定めた上で実施すべきであったと考える。

(2) 用法・用量設定の妥当性について

Loading 時の用法・用量を $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で 10 分間と設定し、その後 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で Maintenance すると設定した根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人及び外国人を対象に実施した第 相試験（添付資料ト-1 DEX-97-028 及び添付資料ト-6 W98-273）の結果からは、本薬の target 血漿中濃度を $0.3\sim 1.25\text{ng}/\text{mL}$ と設定することが適切と判断されたこと、しかしながら、それより以前に実施された外国人健康成人での高用量検討試験（参考資料ト-5 DEX-95-007）では、本薬の血漿中濃度が $2.0\text{ng}/\text{mL}$ 以上の場合に、循環動態に対する影響（徐脈、心・リズム障害等の迷走神経反射）が認められていること、第 相試験では様々な条件で検討しているが、血漿中 Target 濃度が $1.25\text{ng}/\text{mL}$ の用法・用量（ $3.70\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で 35 分間 Loading + $0.70\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で 24 時間まで Maintenance）で投与した時、本薬の最高血漿中濃度は約 $2.5\text{ng}/\text{mL}$ と $2.0\text{ng}/\text{mL}$ を上回り、また、35 分という長い Loading 時間は実際の臨床現場での使用に適さないと考えたこと等から、Loading 時の用法・用量としては、本薬の最高血漿中濃度が $2.0\text{ng}/\text{mL}$ を下回り、投与時間が短くなるように考え、 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で 10 分間という用法・用量が選択されことを説明した。また申請者は、Maintenance 時の用法・用量については、第 相試験で 24 時間にわたり検討した最高持続投与速度（ $0.70\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ）を上限とし、target 血漿中濃度が $0.3\sim 1.25\text{ng}/\text{mL}$ であったときの Maintenance 速度を参考として、 $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ を選択したことを説明し、これら選択された Loading 及び Maintenance での用法・用量を用いて、第 相以降の試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたことを併せて説明した。なお申請者は、臨床試験では $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の中間の速度である $0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ を Maintenance 開始速度として定めていたが、実際の臨床現場では個々の患者の状態に合わせて Maintenance 速度を選択することが適切であると考え、申請した用法・用量においては、Maintenance 開始速度は特に規定しなかったことについても説明した。

審査センターは、以上の回答を了承するが、Maintenance 開始速度についても「用法・用量に関連する使用上の注意」等で情報を記載すべきであると考えており、具体的な記載方法については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

また、審査センターは、本邦における Loading 時の用法・用量として、米国では承認されていない $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で 20 分間という方法を設定している根拠を示すとともに、Loading 時間を長くすることは実際の臨床現場での使用に適さないと説明と矛盾していると考えられることに対して申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、実際の医療現場では術中に投与された麻酔剤、鎮痛剤の効果が残存しており、覚醒していない患者では、本剤の Loading 速度を減量して投与される場合もあると考えられ、海外では 2 種類の Loading

方法（6 μ g/kg/hr で 10 分間又は 3 μ g/kg/hr で 20 分間）を比較した臨床試験（参考資料ト-1 W99-294）が実施されたこと、本試験は EU 当局からの指示により途中で中止しているが（「（3）EU で承認されなかった経緯等について」参照）組み入れられた症例については全ての観察が終了しており、その結果、いずれの Loading 方法でも安全性上問題は無いと考えられたこと、血圧変動については、6 μ g/kg/hr で 10 分間 Loading した場合よりも、3 μ g/kg/hr で 20 分間 Loading した場合の方が安定していると考えられたことなどを説明し、Loading 時間は若干長くなるものの患者の状態に応じて Loading 方法を選択することが妥当であると考えられることを説明した。その上で申請者は、本邦での用法・用量としては、米国で承認されている 6 μ g/kg/hr で 10 分間という Loading 方法のみを記載し、3 μ g/kg/hr で 20 分間という Loading 方法については、現在作成中の「使用上の注意の解説書」、「使用指針（ガイドライン）」等に必要な情報を記載したいと考えることを回答した。

審査センターは、提出された臨床試験の多くが 6 μ g/kg/hr・10 分間という Loading 方法により実施されており、3 μ g/kg/hr・20 分間という Loading 方法は本邦で検討されていないこと、申請者が提示した臨床試験（参考資料ト-1）も、途中で試験が中断しており、この試験成績のみから判断することは困難であること、また、参考として、本申請はブリッジングコンセプトに基づくが、ブリッジング対象となる米国では、3 μ g/kg/hr・20 分間という Loading 方法については承認されていないことなどから、3 μ g/kg/hr・20 分間という Loading 方法を本邦での用法・用量に記載するだけの根拠は提示されていないと判断する。また、申請者は、3 μ g/kg/hr・20 分間という Loading 方法については、医療現場へ情報提供すると説明しているが、当該 Loading 方法は臨床試験で十分に検討されておらず、日本人で適切か否かは不明であることから、現時点で推奨すべきではないと考える。

さらに審査センターは、第 相試験では、Ramsay スコアの推移により鎮静の程度が評価されているが、日本人での Ramsay スコアは、投与後の時間経過とともに低下し、その低下の割合は外国人での場合よりも大きいと考えられることから、その理由を考察し、日本人と外国人で差がないと言えるかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第 相臨床試験では日本人及び外国人のどちらを対象とした場合にも、投与 18～24 時間後においては Ramsay スコアの低下が認められているが、その理由は投与が午前中から開始されているため、この時間帯は「夜間から翌朝にかかる時間帯」であり、日内リズムの覚醒時期にあたり、鎮静スコアが低くなったと考えられること、日本人の方が外国人に比べて低下の程度が大きくなったのは、投与開始直後における日本人での Ramsay スコアが外国人よりも高く推移したため、相対的に低下の度合いが大きくなったものと考えられることを説明し、投与直後に日本人で Ramsay スコアが高く推移した原因は、治験環境の違い、すなわち外国人を対象とした試験では、同室内に複数の被験者が存在する中で評価されたが、日本人を対象とした試験では各被験者が個室に入り評価されたため、騒音や照明の程度が影響した可能性があり、日本人を対象とした試験では鎮静しやすい環境にあったこともその一因ではないかと考えられることなどを説明した。

審査センターは、日本人と外国人で Ramsay スコアの推移が異なった原因についての申請者の説明は、一つの要因であるかもしれないが、明確な原因は特定されていないと考える。しかしながら、本薬の target 血漿中濃度が 0.3～1.25 ng/mL の時に、両民族において鎮静作用が認められており、第 相以降の試験において、本剤の有効性は検証されていること、本剤は個々の患者の病態の推移を観察しながら投与速度が調節されることなどから、これらの差が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考え回答を了承した。

(3) EUで承認されなかった経緯等について

本剤はEUにおいても 年 月に申請されているが、EU当局から追加臨床試験の実施を要求されていることから、本剤のEUにおける経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤のEUにおける申請は米国アボット社により 年 月 日に行われ、フランス及び英国の審査官により本剤のCPMP (The Committee of Proprietary Medicinal Products) での審査が開始された。 年 月 日に共同審査報告書を入手し、臨床についてさらに検討が必要と判断され、その内容は、Primary therapy (main and first line treatment) としての本剤の適応を裏付けるための臨床データが十分であるか、sparing effect²⁾の臨床的意義及び臨床試験成績に基づく臨床的有用性は何か、比較対照薬を用いた比較試験成績がないため、本剤の位置付け、あるいは術後患者に使用する鎮静剤としての risk/benefit を適切に評価することが難しい、本剤による心血管系への作用が安全性上懸念され、どのような患者に心血管系の重篤な有害事象(心停止、心不全、心筋梗塞等)が発現するのかりスクが明確でない、という問題点が提示された。

米国アボット社は、 年 月 日に、及び については、本剤は sparing effects を持つ薬剤ではなく、primary therapy として使用する薬剤であり、本剤単独で十分な鎮静効果が得られており、呼吸抑制を伴わず抜管後も使用可能で、覚醒が容易で患者の管理がしやすいことから臨床的価値があると考え、

については、本剤は鎮静作用とともに、鎮痛作用を併せ持つ薬剤であり、このような特徴を有した適切な対照薬がないため、比較試験の実施は困難であること、 については、本剤による有害事象は、薬理作用として知られているものがほとんどであり、治験で認められた重篤な事象も、患者の背景から予想される事象であり、本剤はICU下で熟練した医師のみによって使用される限り大きな問題はないと考えること、などを回答した。

年 月 日にはEUで実施中であった3つの臨床試験(参考資料ト-2 W98-263, W98-264: 内科的ICU 収容患者を対象、参考資料ト-1 W99-294: 2つのLoading方法を比較)において、因果関係が否定できない心停止、重度の低血圧、心筋梗塞等が認められていることを理由に、本剤の審査を担当していたフランス当局から、これら3試験について実施を中断し、専門家による評価を実施するよう要請があった。

米国アボット社は、3試験を中断して、該当症例について専門家()による評価を実施し、副作用発現を防止するためには慎重な投与速度の調節が必要であるが、本剤による心血管系リスクは許容できるものであるという内容の報告書を 年 月 日にEUに提出し、フランス当局は 年 月 日に専門家の意見に従い、治験実施計画書を改訂するよう要請した。

米国アボット社は、投与速度を急激に上昇する場合には適切な輸液負荷が行われているか確認すること、心血管系有害事象発現のリスクがある患者では、急激な投与速度の変更は実施しないこと、患者移送時には心血管系有害事象の発現に特に注意することといった内容をプロトコルに盛り込むことを検討していたが、 年 月 日にCPMPとのヒアリングを実施し、本剤を承認するためには比較対照薬を用いた追加臨床試験の実施が必要であるとの見解が示され、米国アボット社は同日付(年 月 日)で申請を取り下げ、中断した試験についても再開しないことを決定したため、これらプロトコル改訂案については提出しなかった。

また、米国アボット社は 年 月 日に追加臨床試験のプロトコル案をCPMPに提示するとともに、

2) : 本剤を投与することで、本剤投与前に既に投与されていた他の鎮静剤又は鎮痛剤の投与量を減量することが可能になる効果

プロポフォール対照第 B 相試験(添付資料ト-5 プロトコル番号 W99-302)の結果が得られたことから、この試験結果についても評価するよう CPMP に非公式に要請した。これに対し、CPMP は追加臨床試験は二重盲検で実施すべきであり、W99-302 試験についても本剤の承認を完全に支持できるものではないとの認識を示した。しかし、米国アボット社は、プロポフォールは脂肪乳剤で、本剤は水溶性製剤であり、二重盲検下での実施は困難と判断した。

その後 年 月には EU における本剤の開発及び販売権が米国アボット社からオリオン社に変更となったため、追加臨床試験の実施については中止されており現在に至っている。

審査センターは、国内外で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験(添付資料ト-3 W97-245、添付資料ト-4 W97-246、添付資料ト-7 J-DEX-99-001)の結果から本剤単独でも鎮静効果は認められると考える。また、米国や EU への申請の際には添付されていなかった海外でのプロポフォールとの比較臨床試験成績(添付資料ト-5 W99-302)についても提出されており、本剤は、現在麻酔科領域で使用されている薬剤の選択肢の一つになり得ると考えるが、本邦の麻酔科領域でどのような臨床的位置付けになるのかについてはさらに検討が必要であり、市販後に臨床的位置付けを明確化するための臨床試験を実施すべきではないかと考える。また、本剤による低血圧、心筋梗塞等の心血管系有害事象については、十分な注意喚起を実施すべきであり、急激な投与速度の変更、移送を伴う投与等について慎重に対応するよう添付文書上でさらに注意喚起が必要と考えるが、本剤投与の対象となる ICU 収容患者での状況を考えると予測不可能な事象ではなく、専門医により慎重に使用される場合において、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと考ええる。

(4) 国内外ブリッジング試験結果の類似性について

国内外でのブリッジング関連試験(添付資料ト-7 J-DEX-99-001 及び添付資料ト-4 W97-246)において、挿管中のプロポフォールの追加投与に関して、本剤群とプラセボ群とのオッズ比が日本人と外国人でかなり異なっていることの理由を説明し、両民族間での試験成績に差がないといえるかについて申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、挿管中治療用量のプロポフォールの追加投与が不要であった症例の割合について、有効率の差(本剤群での割合 - プラセボ群での割合)は、日本人で 46.3%、外国人で 42.4%と近い値であったが、オッズ比は、日本人で 12.4、外国人で 6.82 となり差が認められたこと、しかしながら、オッズ比における差は Breslow-Day 検定で有意ではなかったこと、外国人でのオッズ比の 95%信頼区間(4.33-10.74)は、日本人での 95%信頼区間(4.3-35.8)の範囲内であったこと、日本人と外国人でのオッズ比の差(約 2 倍)は、有効率の差に比べればはるかに小さいと考えられたこと、プロポフォール追加投与が全く不要であった症例についても同様の結果であったことを説明し、両民族の試験成績間で均一性を否定する証拠は認められず、ブリッジングは成立したと判断していることを説明した。

審査センターは、については本試験が Breslow-Day 検定に関して十分な検出力を有していたとは考えがたいこと、については 95%信頼区間は症例数に依存するため小規模な国内ブリッジング試験での信頼区間は広がっていると考えられることから、これら申請者の説明は不適切であり、オッズ比が異なることとなった本質的な要因についてより詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プロポフォールの追加投与の判断基準を統一するため Ramsay スコアによる 6 段階評価を利用したが、各患者の臨床症状(血圧、心拍数、体動、気道反射等)に応じて微妙に判断基準が異なっていた可能性は否定できず、このことが日本人と外国人でのオッズ比に影響した可能性があること、Breslow-Day

検定で有意にならなかったことのみを唯一の根拠として類似性を主張することは不適切であるが、視覚的な判断だけでなく、利用可能な手法等を用いて、類似性を否定する証拠を探すことは不適切ではないと考えること等を回答した。

審査センターは、「視覚的な判断だけでなく、利用可能な手法等を用いて、類似性を否定する根拠を探すことは不適切ではない」との申請者の主張について否定するものではないが、このような検討から日本人と外国人でのオッズ比に差が認められた理由が明らかになるものではないと考える。本試験で認められた差の理由については明確になっていないと考えるが、これらの差は本剤の有効性を否定するものではないこと、本剤は個々の患者の病態の推移を観察しながら使用されるものであり、本試験成績より日本人と外国人との間で本剤の忍容性が大きく異なる可能性は低いと考えられることなどから、以上について了承した。

(5) 効能・効果について

今回の申請では、「抜管後の鎮静」についても効能・効果に記載されているが、米国添付文書では明記されていないことから、当該事項についての考え方等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国の添付文書に記載された効能・効果は、「Precedex is indicated for sedation of initially intubated and mechanically ventilated patients during treatment in an intensive care setting. Precedex should be administered by continuous infusion not to exceed 24 hours.」であり、「抜管後の鎮静」という記載そのものは明記されていないが、「Dosage and Administration」の項では、「Precedex has been continuously infused in mechanically ventilated patients prior to extubation, during extubation, and post-extubation. It is not necessary to discontinue Precedex prior to extubation provided the infusion dose not exceed 24 hours.」の記載があることから、「抜管後の適用」が許可されていることが明確であること、今回の承認申請に用いた臨床データはすべて、抜管後も継続して本剤を投与した症例での成績を提示しており、米国の適応症における表現で示唆していることを明確にするため、日本での申請においては、「抜管後」という表現を効能・効果に記載することとしたと回答した。また、申請者は、挿管中及び抜管後での有害事象を比較した結果、抜管後における有害事象発現率は挿管中よりも低く、呼吸抑制を示唆する有害事象も認められなかったことなどを説明し、本剤を抜管後に継続投与した場合にも安全性上問題はないと考える旨を併せて説明した。

審査センターは、抜管後に呼吸抑制を示唆する有害事象は認められなかったと申請者は説明しているが、抜管後に呼吸抑制が発現する可能性について、抜管後に認められている低酸素症との関連性、海外市販後のデータ等も含めて検討し再度説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ICU 下で検討した本剤の全ての臨床試験の結果を集計し、本剤群で認められた呼吸抑制に関連する有害事象の発現率は、プラセボ群での発現率と同様であり、またその多くは因果関係が否定されていること(下表参照)、米国での市販後からこれまでに(1999年12月17日~2002年12月31日)、本剤は述べ104549.5人・年に使用されたと推定³⁾されるが、呼吸抑制と関連した有害事象は3例で報告されているのみであり、いずれも本剤の投与終了後2日以上経過してから認められた事象で、因果関係は否定されていること、健康成人に通常臨床用量の約7倍以上の用量(血漿中本薬 target 濃度=8.4 ng/mL)を投与した場合にも呼吸数の低下は認められなかったこと(参考資料ト-5)などから、本剤により呼吸抑制が発現する可能性は低く、認められた有害事象は患者の基礎疾患、手術による影響等が原因である可能性が高いと考えることを説明した。

3)患者体重 80kg、1 µg/kg で Loading、0.7 µg/kg/hr で 12 時間投与した場合を平均使用量 (=752 µg) とすると、本剤 4 バイアルを使用することになり、売上バイアル数を 4 で除した数値

外国及び本邦の ICU 鎮静・鎮痛試験における呼吸抑制に関連した有害事象：症例数(発現率 %)

有害事象	全試験での本剤群 (N=1022)			無作為化した試験での本剤群 (N=442)			プラセボ群 (N=435)		
	関連性否定 できない	関連なし	合計	関連性否定 できない	関連なし	合計	関連性否定 できない	関連なし	合計
低換気症	2(<1)	1(<1)	3(<1)	0	1(<1)	1(<1)	3(1)	1(<1)	4(1)
低酸素症	12(1)	15(1)	27(3)	9(2)	7(2)	16(4)	7(2)	8(2)	15(3)
無気肺	3(<1)	28(3)	31(3)	1(<1)	4(1)	5(1)	5(1)	8(2)	13(3)
呼吸緩徐	1(<1)	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)	0	1(<1)
呼吸抑制	1(<1)	0	1(<1)	1(<1)	0	1(<1)	3(1)	1(<1)	4(1)
呼吸障害	1(<1)	4(<1)	5(<1)	1(<1)	2(<1)	3(1)	0	3(1)	3(1)
呼吸不全	2(<1)	3(<1)	5(<1)	2(<1)	0	2(<1)	2(<1)	2(<1)	4(1)

審査センターは、本剤を抜管後に継続して投与した場合の成績も示されていることから、申請者の回答を了承するが、いずれの症例においても本剤の投与時間は最大で 24 時間までであり、本剤を長期に投与した場合の安全性については確立していないことから、投与時間は 24 時間以内に限定することが適切と考える。また、市販後に呼吸抑制の発現について調査する必要があると考える。

(6) 評価における施設間差について

国内外でのブリッジング関連試験(添付資料ト-7 J-DEX-99-001 及び添付資料ト-4 W97-246)において、薬剤投与量等に施設間で違いが認められなかったか、及び国内と海外で違いはなかったかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、挿管中のプロポフォールの追加投与が不要であった症例の割合について、プラセボ群と本剤群との差及び挿管中のプロポフォール追加投与量について、各治験実施施設ごとに集計した結果を示して、いくつかの施設ではプラセボ群の方が有効性が高いといった結果も認められたが、ほとんどの施設では、同様の結果が認められており、全体として質的な交互作用が生じるほどの差は認められず、国内外での差もないと考えられたことを説明した。

審査センターは、治験を実施したうちの一部の施設(国内：

、海外・フランス：)

では、他の施設に比べて本剤群でのプロポフォール追加投与量が極端に多いと考えられ、これらが施設間差によるのかあるいは患者の状態に依存するものなのかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、これらの施設で組み入れられた症例の一部(各施設で 1 例ずつ、症例番号 1103、2106、7102)において、プロポフォール追加投与量が極端に多かった(>1,500 mg)ため、施設ごとの集計で差が認められたこと、これらプロポフォールが追加投与された症例では、咳反射、体動、侵襲的処置(弁置換術)等が認められ、いずれも鎮静不十分と判断されていることから、患者の状態に依存した要因であると考えたことを説明した。

審査センターは、施設間差は否定できないと考えるが、本剤を評価する上で大きな問題とはならないと判断した。

(7) 本剤による血圧及び心拍数低下について

本剤投与中には、血圧及び心拍数が低下し、投与終了とともに回復しているが、手術の種類によりその程度が異なる可能性はないか、及び本剤による血圧及び心拍数低下が臨床上問題となることはないかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外のブリッジング試験(添付資料ト-4 W97-246、添付資料ト-7 J-DEX-99-001)の成績に

ついて、胸部手術か腹部手術かにより層別に結果を示し、当該臨床試験に組み入れられた患者の多くは胸部手術後に ICU に収容された患者であったこと、本剤による血圧及び心拍数の低下は胸部手術後の患者よりも腹部手術後の患者においてより顕著であり、その原因として、胸部手術を施行している患者では、人工心肺使用後の心機能低下や術後出血を回避するため、カテコラミンの投与、ペースメーカー使用等により積極的な管理が実施されたが、腹部手術を施行した患者では胸部手術後の場合のような積極的な管理は実施されていないことが考えられること、胸部手術後の患者で認められた血圧及び心拍数低下（最低平均血圧は SBP/DBP=100/50 mmHg、最低平均心拍数は約 67 bpm）は許容できるものであり、臨床上問題となるものではないと考えること、日本人と外国人では同様の推移を示しており違いは認められなかったことを説明した。また、65 歳以上であるか否かについて層別に検討した結果、高齢者と非高齢者で特に差は認められなかったことを併せて説明した。

また申請者は、添付文書、慎重投与の項では、心血管系障害のある患者、循環血流量が低下している患者を記載し、全身状態を十分観察しながら投与速度を調節する旨を注意喚起するとともに、心血管系障害のある患者では、徐脈に対しては予めアトロピンの投与やペースメーカーの使用を考慮する旨、循環血流量が低下している患者では、予め輸液負荷を行う旨等についても記載し注意喚起していることを併せて説明した。

審査センターは、国内外の臨床試験において本剤との因果関係が否定できない低血圧、徐脈等が多数発現し、重篤な症例も認められていること、海外試験（W97-245）では本剤の過量投与直後に徐脈、心停止等が発現した症例（3701）があることなどから、本剤による心血管系の有害事象発現については、十分に注意すべきであり、患者の状況を観察しながら、慎重に本剤の適切な用量を投与すべきであると考え。心血管系障害のある患者へ本剤を投与する場合には、本剤投与前から適切な措置を講じ、モニタリング等を徹底した上で対応すべきであり、添付文書、「警告」等において注意喚起すべきではないかと考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。また、本剤市販後には、心血管系有害事象について調査する必要があると考える。

（８）高齢者への本剤の投与について

高齢者を対象とした試験（添付資料ト-10 DEX-96-013）において、VAS/S スコアでの改善率は高齢者で低く、低酸素症等の有害事象も高齢者で多く認められていることから、高齢者に対する本剤の投与について注意喚起は必要ないか申請者に見解を求めた。

申請者は、VAS/S スコアの変化量は 18 歳～40 歳群で大きく、高齢者において鎮静深度が深くなることはないと考えが、高齢者では生理機能が低下していることから、生理機能低下に起因する変化は考えられること、低酸素症については鎮静に伴う上気道閉塞に起因すると考えられ、この頻度は高齢者で高く、他の臨床試験（添付資料ト-3 W97-245 及び添付資料ト-4 W97-246）では低血圧、徐脈等の発現頻度が 65 歳以上の高齢者で高くなる傾向が認められたことから、高齢者への本剤の投与については注意すべきであり、添付文書、「２．慎重投与」及び「６．高齢者へ投与」の項で注意喚起していることを説明した。

審査センターは、高齢者を対象とした試験（添付資料ト-10）の結果では、本薬の薬物動態に年齢による相違は認められていないが、国内ブリッジング試験（添付資料ト-7 J-DEX-99-001）において、重篤な有害事象や治験薬投与中止にいたった有害事象（低血圧、徐脈等）は主に 57 歳以上の被験者で認められており、海外臨床試験成績等を踏まえると、本剤を高齢者に投与する場合には十分な注意が必要であり、市販後に高齢者に関する調査を実施し、安全性等について、さらに検討する必要があると考える。また審査センタ

一は、現在米国で75歳以上の高齢者に本剤を投与した時の安全性を検討するための臨床試験が実施予定であり、当該試験結果についても、今後検討する必要があると考える。

(9) 腎機能障害患者への本剤の投与について

審査センターは、腎障害患者で過鎮静等がおこり、臨床上問題となることはないか、注意喚起は必要ないかについて申請者に見解を求めた。

申請者は、腎機能障害患者を対象とした試験（添付資料ト-8 DEX-95-008）では、本剤の投与により、健康人に比べて腎機能障害患者でVASスコアの上昇程度が高く、鎮静の程度は腎機能患者でより強かったこと、しかしながら、安全性については、腎機能障害患者において、特に重大と考えられる副作用は認められず、有害事象の発現頻度も健康人と同様であり、本剤の薬物動態学的パラメータについても、腎機能障害患者と健康人の間で差は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、腎機能障害患者では、鎮静深度が深くなったり、有害事象の発現頻度が高くなる可能性は否定できないため、添付文書、「慎重投与」の項へ以下の内容を記載して注意を喚起すると回答した。

2. 慎重投与

(4) 腎機能障害のある患者

腎機能障害患者では、鎮静作用が強くあらわれたり、有害事象発現頻度が高くなる可能性がある。腎機能障害患者に対しては、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。

審査センターは、以上について了承するが、本剤静脈内投与後、代謝物を含めた尿中への排泄率は90%以上であり（へ項参照）市販後に腎機能障害患者へ本剤を投与した場合の安全性等について調査する必要があると考える。また、米国で腎機能障害患者に本剤を投与した際の代謝物の蓄積性及び安全性について検討するための臨床試験が実施予定であり、当該試験結果についても、今後検討する必要があると考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

提出された資料（添付資料ト-4、添付資料ト-6、添付資料ト-7）に対してGCP実地調査が行われたが、特に重大な逸脱等は認められず、GCP適合と判断した。

4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、本剤のICUにおける手術中及び抜管後における鎮静作用は示されていると判断するが、投与時間は現時点においては24時間以内に限定することが適切であると考えられる。また、本剤による心血管系有害事象の発現、呼吸抑制との関連、高齢者、肝機能あるいは腎機能障害患者へ本剤を投与した際の安全性等については、市販後に調査する必要があると考える。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 15 年 10 月 1 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

1．審査の概略

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

（１）フェンタニルとの併用について

薬物相互作用の検討でアルフェンタニルと本薬を併用した際に、血中濃度が増加するとの結果があることから、本邦で用いられているフェンタニルと本薬との相互作用について考察し、安全性上問題がないか検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦の臨床現場ではフェンタニルを鎮痛目的で使用している場合もあり、本薬とフェンタニルを併用することが予想されること、また、併用しなくても心臓外科手術などでは術中にフェンタニルを投与するケースが多く、本剤投与時にはフェンタニルの影響が残存している可能性があること、フェンタニルはアルフェンタニルに比べ作用持続時間が長く、持続投与時には Context-Sensitive Half Life が延長することが知られていることを説明した。その上で申請者は、フェンタニルはアルフェンタニルと同様に CYP3A4 で代謝されるため、フェンタニルと本薬を併用すると、薬物動態学的にはアルフェンタニルと同様の相互作用が発現する可能性があるが、CYP3A4 で代謝されるミダゾラムと本薬の間では薬物動態上の相互作用は認められていないことから、フェンタニルと本薬を併用した場合の影響は大きくないと考えること、薬力学的相互作用については注意すべきであり、添付文書、相互作用の項で注意喚起することを回答した。

審査センターは、フェンタニルと本薬を併用した場合には、血圧、心拍数、呼吸数の変化等について十分注意する必要があるが、集中治療下で用いる限り、臨床上大きな問題はないと考え回答を了承した。

（２）血液浄化法との併用について

人工呼吸管理下では、持続的な血液浄化法を施行している場合があると考えられ、このような状況で本薬を投与した場合の薬物動態、安全性等について申請者に説明を求めた。

申請者は、血液浄化法を併用した場合のデータはないものの、現在広く利用されている血液浄化法は CHDF (Continuous Hemodiafiltration) 及び CHF (Continuous Hemofiltration) であり、いずれも低分子をろ過する目的で使用されていること、本薬の血漿蛋白結合率は、蛋白濃度に依存せず約 94 % と高値であり、本薬がろ過によって除去されることはないと考えられること等から、本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、使用するろ過膜、透析液の種類、水分除去率等の使用法による相違が考えられることから、添付文書、慎重投与の項に以下の事項を追記して注意喚起すると回答した。

慎重投与

血液浄化を受けている患者

[血液浄化を受けている患者に本剤を投与する際には、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]

審査センターは以上の回答を了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 本剤の適切な使用について

本剤投与時には、低血圧、徐脈、心室細動等の重大な副作用が認められるため、モニタリング等の機器が充実し、監視体制が整った施設においてのみ使用されるべきであると考え、長期投与時の影響は不明であるため、投与時間は厳密に 24 時間以内に限定すべきであると考えることなどから、添付文書における「警告」、「効能・効果」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下のように改めるよう申請者に求めた。

[警告]

- (1) 本剤の投与により、低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等が認められ、心停止にいたるおそれもあることから、本剤は、患者の循環動態、呼吸等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。(「重大な副作用」の項参照)
- (2) 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、ボラス投与など、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に、重篤な徐脈、洞停止等が認めら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、このような症状がみら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)

[効能・効果]

集中治療下で管理し、早期抜管が可能な患者での人工呼吸中及び抜管後における鎮静

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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

[用法・用量]

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

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤は手術室あるいは移送を伴う状況で投与を開始するべきではなく、手術後、集中治療室等に移送が完了した後、患者の循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。

- (2) 本剤は、投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプ等を用いて、緩徐に持続的に投与すること。
- (3) 本剤の初期負荷投与中に、一過性の血圧上昇がみられた場合には、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みられることがある。]
- (4) 鎮静の維持開始速度は0.4 μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。
- (5) 本剤は、挿管中、抜管中及び抜管後を通じて投与可能であり、必ずしも抜管前に本剤の投与を中止する必要はないが、投与時間は24時間を超えないこと。

申請者は以上の対応を行う旨を回答した。

また審査センターは、添付文書での記載だけでなく、医療現場に適切に情報を提供すること、用法・用量における「6 μg/kg/時」との記載については、誤投与防止の観点から医療現場での実態に合わせて表記の単位を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、**1**について、本剤の治験に参加した医師を中心として「塩酸デクスメトミジン使用指針(案)」を既に作成しており、今後さらに検討して適正使用を推進したいと考えていること、**2**について、本剤は25倍希釈して用いる製剤であり、「mL/min」での記載は投与量の混乱を招くおそれがあると考え現在の表記法としているが、実際の使用にあたっては最終的な本剤の25倍希釈溶液(4 μg/mL)の投与速度を記した換算表を医療現場に提供したいと考えていることを説明した。

審査センターは、以上について了承した。

(2) EUでの心血管系の有害事象発現症例について

EUでの治験中断を踏まえて、申請者は「投与速度を急激に上昇する場合には適切な輸液負荷が行われているか確認すること、心血管系有害事象発現のリスクがある患者では、急激な投与速度の変更は実施しないこと、患者移送時には心血管系有害事象の発現に特に注意することといった内容をプロトコルに盛り込むことを検討していた」と説明していること(審査報告(1)参照)と関連して、EUでの心血管有害事象を発現した症例を整理し、本邦での同様の事象が発現する可能性について申請者の見解を求めた。

申請者は、EUでの治験中断の要請を踏まえて、全ての臨床試験で発現した重篤な有害事象について外部専門家に評価を依頼し、安全性上許容できる事象であることを確認したこと(審査報告(1)参照)「手術室からICUへの移送時」あるいは「急激な投与速度の変更時」に心血管系の有害事象発現頻度が特に高いというわけではなかったが、移送時には集中的なモニタリングができず、移送時での患者ストレスを把握できない可能性があると考えられることを説明し、添付文書、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、移送完了後に投与を開始する旨を記載するとともに(上記「(1)本剤の適切な使用について」参照)「慎重投与」の項で以下を記載すると回答した。

慎重投与

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みられることがあり、心機能低下患者では、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発する可能性があるため、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。心機能低下患者に本剤を投与する際は、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]

審査センターは、本剤は添付文書の記載に従い、手術後、集中治療室等に移送が完了した後、患者の循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すべきであり、本剤投与中の心血管系有害事象の発現には十分に注意する必要があると考える。また、市販後には当該事項について調査する必要があると判断する。

(3) 本剤の投与期間について

本剤の投与期間は 24 時間以内に限られるが、実際の医療現場において、集中治療室での治療が 24 時間以内に終了することは少ないと考えることから、現時点で本剤の投与対象となる患者について説明し、本剤の臨床的有用性を明確にするよう申請者に求めた。

申請者は、24 時間以上にわたって集中治療が実施される場合が多いと考えるものの、開心術後の患者、大血管置換手術後の患者など、予め手術が予定されており、人工呼吸器からの離脱・抜管の見通しがある程度予測できる患者に対して本剤は有用性を発揮すると考えること、また、脳外科手術患者等では集中治療が 24 時間を越えることが予測されるものの、コミュニケーションを頻回にとり意識レベルを確認する必要があるような患者では、人工呼吸器からの離脱に向けて本剤の投与を開始し、抜管時及び抜管後にかけて本剤を使用することで、投与期間が 24 時間以内であっても、本剤の有用性を発揮できると考えることを説明し、医療現場で本剤の投与を 24 時間以内に限定するため、「塩酸デクスメトミジン使用指針(案)」等で具体的に情報提供したいと考えていることを回答した。

また申請者は、本剤の特徴として、呼吸抑制作用が少ないことから抜管後も投与を継続できること、他の GABA 作動性鎮静剤とは鎮静の質が異なり、本剤投与中であっても刺激により患者の意識を確認できることなどを説明した。

審査センターは、今後 24 時間を越えて本剤を投与した場合の影響についても検討すべきであると考えているが、この点について申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤を 24 時間以上にわたって投与した長期投与時の影響については、今後 1 年以内に米国で臨床試験が実施される予定であること、本邦においても、海外臨床試験結果を踏まえて検討する予定であることを説明した。また申請者は、長期投与臨床試験を実施するためにイヌでの 2 週間持続静脈内投与毒性試験 (TB99-072、TB99-110)、ヒト代謝物 (G-DEX-1、G-DEX-2 及び H-1) についてのラット 28 日間持続静脈内投与毒性試験 (TA02-065)、ラットでの 7 日間反復皮下投与薬物動態試験 (TA02-109) を追加で実施し、その結果、本剤反復投与時に臨床上問題となるようなホルモン分泌への影響は認められず、薬物動態学的に蓄積は認められなかったこと、ヒト代謝物 (G-DEX-1、G-DEX-2 及び H-1) についての忍容性に問題はなく、毒性学的に意義のある変化は認められなかったことなどを説明した。なお、腎機能障害患者を対象とした長期投与の臨床試験についても今後実施される予定である。

審査センターは、本剤長期投与時の影響については不明であり、現時点で投与期間は厳密に 24 時間以内に限定すべきであると考えている (上記「(1) 本剤の適切な使用について」参照)。また審査センターは長期投与時の影響については早期に検討するよう申請者を指導した。

(4) 本剤による呼吸抑制作用について

米国での市販後 (1999 年 12 月 17 日 ~ 2002 年 12 月 31 日) に、呼吸抑制と関連した有害事象は 3 例で報告されているのみであるとの申請者の説明について、治験中での発現率と比較して大幅に低いと考えられることから、3 例以外の症例で呼吸抑制が認められていた可能性がないか再度検討して説明するよう申

請者に求めた。

申請者は、米国アボット社と再度協議して詳細に検討したところ、自発報告として新たに 1 例で呼吸抑制が発現していることが確認され、合計 4 例で呼吸困難と関連した有害事象が発現していたこと、4 例中 3 例については本剤投与終了後 2 日以上たってから事象が発現しており因果関係は否定されていること、残る 1 例は本剤投与中に発現しており因果関係は否定されていないものの、非小細胞気管支再発腫瘍摘出のため、右肺を全切除した症例であり、原疾患と広範囲の外科手術により発現したと考えられることを説明し、本剤投与により呼吸抑制に関連する有害事象が発現する可能性は否定できないが、本剤を適正に使用することで、安全性上問題はないと考える旨を説明した。

審査センターは、本剤の安全性については現時点で特に問題はないと考えるが、呼吸抑制との関連については市販後調査の中でさらに検討する必要があると考える（なお、該当する症例数が変更された経緯については、「2. 有害事象報告の訂正について」参照）。

（5）市販後の対応について

本剤は抜管時及び抜管後を通じて投与できることが一つの利点であると考えられるが、本邦の麻酔科領域で汎用されている薬剤と本剤を併用した場合の効果及び抜管時における患者管理への貢献等についてはさらに検討が必要と考え市販後臨床試験を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、プロポフォール群を対照として本剤投与時の抜管前後 1 時間における Ramsay スコア及びバイタルサインの変化を主要評価項目として、本剤の有効性及び安全性を検討すること、この試験の中でレスキューとしてフェンタニルの投与を可能とし、相互作用を検討するとともに、医師及び看護婦にとっての患者管理の容易さ等についても検討することを回答した。

審査センターは、低血圧、徐脈、心停止等の有害事象を適切に収集するため使用成績調査を実施するとともに、高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者を対象とした特別調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、中央登録方式により使用成績調査を実施するとともに、肝機能障害患者を対象とした特別調査を実施し安全性等を検討すること、高齢者及び腎機能障害患者については、使用成績調査の中で検討するが、症例の集積状況等から、安全性等を検討するのに十分な症例数が確保できない場合には、別途特別調査の実施を検討することなどを説明した。

審査センターは、高齢者及び腎機能障害患者での特別調査の実施については、市販後での状況を踏まえてさらに検討することが必要と考えるが、現時点では、これらの市販後調査及び市販後臨床試験を速やかに実施することで問題はないと判断し、回答を了承した。

2. 有害事象報告の訂正について

審査センターから、呼吸抑制の症例数について再度検討するよう求めたところ、これまでの資料中に記載していなかった有害事象発現症例が新たに 11 例認められ、この 11 例について追加で報告された。

申請者は、この経緯について、審査センターからの照会に対する回答を作成する過程で、米国アボット社と協力して再度詳細に調査したところ、海外市販後の自発報告による有害事象発現症例 11 例の情報が本邦に送付されていなかったことが判明したと、その原因は、アボットの有害事象情報システム（AEGIS）では Company Drug Dictionary（CDD）の一般名をもとに報告対象を選択しているが、この CDD での設定が米国と日本で異なっていたためであったこと、今後は同様の問題が起これぬよう CDD へのデータ登録プロセスを修正する予定であることなどを回答した。

11 例のうち 5 例が規制当局への報告対象であり、内訳は、徐脈性不整脈 1 例、心室性頻脈、低血圧 NOS、及び呼吸困難 1 例、痙攣 NOS、低血圧 NOS、発熱及び出血 NOS 1 例、心停止及び徐脈 NOS 1 例、低血圧 NOS 及び徐脈 NOS 1 例であった。

審査センターは、医薬品の国際的な開発が進む状況で、海外での状況を正確に把握することが製薬企業に求められている重要な点であり、関連会社が協力して適切な情報の共有方法を構築する必要があると考える。本件については、申請者が海外における有害事象発現状況を正確に把握していなかったことは誠に遺憾であり、本件の経緯、責任の所在等について文書で回答するよう求めたところ、米国アボット社及び申請者の責任者からそれぞれ文書による回答がなされた。結果的に提示されたデータを検討したところ、本剤の安全性プロファイルに大きな影響を及ぼすものではないこと、本剤は麻酔科領域における重要な選択肢の一つとなりえると考えられることなどから、本剤の審査を継続することが妥当と判断した。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、下記の承認条件を付し、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のようにした上で、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は 6 年とすることが妥当と判断する。本件は医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断する。

- [効能・効果] 集中治療下で管理し、早期抜管が可能な患者での人工呼吸中及び抜管後における鎮静
- [用法・用量] 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、本剤の投与は 24 時間を超えないこと。
- [承認条件] 本剤の本邦における臨床的位置付けを明確化するための市販後臨床試験を実施すること。