

イ. 起原又は開発の経緯及び外国における使用状況等

イ. 起原又は開発の経緯及び外国における使用状況等

1. 開発の経緯	1
(1) 起原又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	3
1) 非臨床試験	3
2) 臨床試験	6
海外における欧米人を対象とした成績	6
i) 第 相試験	6
ii) 第 相試験	7
iii) 第 相試験	8
iv) 第 B 相試験	9
日本人を対象とした試験成績	10
i) 第 相試験	10
ii) 第 / 相ブリッジング試験	11
ブリッジング試験成績と対応する海外臨床試験成績の類似性について	12
特殊集団を対象とした臨床試験	13
相互作用	13
2. 臨床試験成績が完全な臨床データパッケージであると判断した理由	17
(1) 完全な臨床データパッケージ (Complete Clinical Data Package)	17
(2) 外国臨床データの新天地域への外挿可能性の評価	19
(3) ブリッジングデータパッケージ	20
(4) 米国・ヨーロッパ審査当局への申請資料が入手可能であること	21
(5) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 (医薬品機構) との相談結果について	22
3. 特徴及び有用性	23
(1) 非臨床試験成績から見た特徴及び有用性	23
(2) 臨床試験成績から見た特徴及び有用性	23
4. 特許状況	26
5. 外国における申請状況	26
6. 一般的名称	35
7. 同種同効品一覧表	35

イ. 起原又は開発の経緯及び外国における使用状況等

1. 開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

プレセデックス静注液の有効成分である塩酸デクスメドミジンは、イミダゾール骨格を有するメドミジンの活性右旋体(D体)であり、強力かつ選択性の高い中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬である。 α_2 アドレナリン受容体作動薬は、鎮静及び鎮痛作用、抗不安作用、ストレスによる交感神経系亢進を緩和することによる血行動態の安定化作用等、広範な薬理作用を示す。この広範な薬理作用に基づき、当初は麻酔補助薬としての開発が行われていたが、近年では新しい作用機序を有する集中治療での鎮痛作用を併せ持つ鎮静薬としての臨床応用が期待されている。

デクスメドミジンのラセミ体であるメドミジンは、1976年フィンランドのオリオン社で見出され、以降、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。デクスメドミジンは、1986年ファーマス社によりメドミジンの活性右旋体(D体)として光学分割され、動物試験からその選択的な薬理活性が確認された。1990年、オリオン社とファーマス社が合併し、

年にオリオン-ファーマス社はデクスメドミジンの静脈内投与による臨床適用を米国アボット社に導出した。アボット社は、当初、「周術期の麻酔補助薬」としての開発を試み、高齢者を含む健常被験者、腎機能障害例、肝機能障害例、胸部、腹部、末梢血管、頭部・頸部、膝などの手術施行例を対象に、デクスメドミジン単回静脈内投与、持続静脈内注入による臨床試験を実施した。

年、本邦でも単回静脈内投与による第Ⅰ相臨床試験を実施し、安全性の確認とともに、欧米人と同様の薬物動態に関する成績を得た。年には、前期第Ⅰ相臨床試験として、ASAクラスⅡ～Ⅲの手術症例を対象に、単回静脈内投与による周術期循環動態変動に対する用量反応性が検討されたが、検討した投与量と単回静脈内投与では、十分な効果と用量反応性を確認することができず、周術期の循環動態安定化を目的とした開発を一時中断した。

一方、海外では、年頃より、薬物動態・代謝物に関する詳細な検討が行われ、本剤は投与後、速やかに中枢へ分布し、速やかに代謝され、代謝物には薬理活性がほとんどないことが明らかになった。また、周術期と術後回復期にかけての持続注入による臨床試験では、「回復室における鎮静作用」も確認された。本剤の α_2 アドレナリン受容体刺激作用による鎮静及び鎮痛作用並びに薬物動態学的特性を考え、年以降、持続投与による「集中治療における鎮静及び鎮痛」を目的とした開発が進められることとなった。

集中治療室(ICU)で人工呼吸管理中の患者は、創部痛や気管内チューブによる刺激に加え、侵襲的な診断や気管吸引等の痛みを伴う処置等を受けることも多く、生命や予後への不安や恐怖、ICU内での騒音による睡眠障害などの精神的苦痛とストレスを伴うことが多い。したがって、このような精神的悪影響を最小限にとどめるために、術後鎮痛に加えて鎮静も必要となる¹⁰⁾。また、人工呼吸器との同調性を向上させ、換気仕事量を軽減させるためにも、鎮静剤の投与が重要と考えられてきた^{1,2,3,4)}。

これまでの集中治療では、患者の時々刻々と変化する容態に合わせて、その都度鎮静剤と鎮痛剤を組み合わせ使用することが一般的に行われており、繁雑な管理が必要とされてきた。

術後の鎮静剤として、従来から使われているベンゾジアゼピン系薬剤ジアゼパムや、2000年7月、集中治療における鎮静剤としての効能が追加されたミダゾラムでは、「薬物動態の個人差が大きく、半減期が長く血漿中濃度が高くなる患者では、無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、覚醒遅延を来

たすため鎮静レベルの調節が困難であること」、「譫妄、振戦、幻覚等の精神症状が現れることがある」などの問題点が報告されている^{5,6,7)}。1999年3月、集中治療における鎮静剤としての効能が追加されたプロポフォールでは、持続投与速度の変更による鎮静レベルの調節は容易であるが、「製剤が脂肪乳剤であることから、長期間同一ルートで使用を続けると感染の機会が増加する」、「静脈炎等の局所作用が強い」、「脂肪乳剤であるため代謝に影響する(高脂血症)」、「呼吸抑制が認められる」等の問題点が指摘されている⁸⁾。

術後の鎮痛剤としては、麻薬性鎮痛剤が主流で使用されているが、「循環抑制」、「腸管運動抑制」、「耐性」、「呼吸抑制」、「そう痒」が問題となっており、使用量を減量させることが望まれている^{9,10)}。

集中治療における鎮静剤は、「鎮静の質が良いこと」、「呼吸抑制を伴わないこと」、「循環動態を安定させること」、「鎮静レベルの調節が容易で、投与中止により短時間で覚醒させることができること」、「鎮痛作用を併せ持つこと」が理想的な条件であると考えられている^{1,2,3,4,11,12,13)}。鎮静の質が良い状態とは、過鎮静にならず、うとうとして周囲の状況には無関心であるが、言葉による呼びかけには応じることができる状態を指し、投与中でも患者の意識レベルを確認でき、呼びかけに応じて患者が理学療法に協力的であると同時に不安や苦痛のない状態を作り出せることが理想的とされている^{11,12,13)}。

本剤は、これまでの鎮静剤とは異なる作用機序を有し、上記の既存薬とは異なり、以下に示す臨床的な有用性が期待される。

- 1) 鎮静作用に加えて鎮痛作用を併せ持つ。
- 2) 抜管後も、ベンゾジアゼピン系鎮静剤、プロポフォール、麻薬性鎮痛剤でみられる呼吸抑制を伴わないため、挿管中から抜管後にかけて持続投与を続けることができる。
- 3) 中枢への分布及び代謝が速やかであるため、効果の発現が速やかで、持続注入速度を変えることにより、鎮静レベルの調節が可能である。
- 4) 鎮静の質は、ベンゾジアゼピン系鎮静剤やプロポフォールと異なり、十分な鎮静効果が得られている間でも呼びかけにより容易に覚醒する状態が得られる。ICUでは患者の協力を必要とする呼吸理学療法等が重要な位置を占めるため、合併症の発生予防に有用である。
- 5) 挿管等のストレスにより誘発される交感神経系亢進を緩和することにより、血行動態の安定化作用が期待できる。

本剤は、上記の集中治療における鎮静剤として求められる条件を満たしており、新規の集中治療における鎮静剤として有用性が期待され、開発が進められた。

-
- 1) Atkenhead AR : Br J Anaesth 63 : 196-206 1989
 - 2) 金城 実 他 人工呼吸中の鎮痛・鎮静剤, ICU と CCU 14 : 643 1990
 - 3) 松川 周 他 呼吸管理中の鎮静, ICU と CCU 14 : 603 1990
 - 4) 田上 恵 他 術後鎮痛・鎮静管理, 「ベットサイドの鎮痛・鎮静管理」 真興交易医書出版部 1998, pp.125
 - 5) Greenblatt DJ, et al : Clinical Pharmacokinetics 8 : 233-252, 1983
 - 6) 行岡 秀和 他 集中治療における鎮静疼痛管理の現状, 日本集中治療医学会雑誌 1 : 13 1994
 - 7) 田上 恵 他 術後鎮痛・鎮静管理, 「ベットサイドの鎮痛・鎮静管理」 真興交易医書出版部 1998, pp.84
 - 8) 兵頭 正義 他 麻酔科学, 第10版, 金芳堂, pp.213-219
 - 9) 吉矢生人編:第4章; 麻酔に必要な薬理, 麻酔科入門, 改定第7版, 永井書店, 大阪, 1993, pp439-447
 - 10) 田上 恵 他 術後鎮痛・鎮静管理, 「ベットサイドの鎮痛・鎮静管理」 真興交易医書出版部 1998, pp.71
 - 11) 吉矢生人 集中治療患者の鎮静・鎮痛法, Anesthesia 21 2, 2-6, 333-337, 2000
 - 12) Costas Katsanoulas: Concluding Remarks:Redefining intensive care unit sedation, International Congress and Symposium Series 221,83-88
 - 13) Jean Mantz, Mervyn Singer:Importance of patient orientation and rousability as components of intensive care unit sedation, International Congress and Symposium Series 221, 23-29

(2) 開発の経緯

1) 非臨床試験

年以降、オリオン社及びアボット社ではデクスメドミジンの製造法、物理的・化学的性質及び安定性の検討を進める一方、各種の非臨床試験を行ってきた。

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬並びに製剤(注射剤)の規格及び試験方法を設定した。

安定性試験においては、原薬は長期保存試験の成績から3年間安定であった。また、製剤では、長期保存試験及び加速試験の結果から、有効期間を3年間とした。

毒性試験では、本剤の臨床投与経路が静脈内投与であることから、静脈内投与によるマウス、ラット、イヌの単回投与毒性試験、ラット、イヌの28日間反復投与毒性試験を行った。単回投与時の主な症状は、鎮静、眼瞼下垂、立毛、流涎、頻呼吸で、概略の致死量は雌雄ともに、マウス及びラットで、5mg/kg、イヌでは2mg/kgであった。反復投与時の主な症状として、ラットでは体重増加抑制、鎮静、立毛、眼球突出、角膜混濁、角膜炎、尿糖、胸腺重量低下、肺へのヘモジデリン貪食マクロファージ集積、副腎球状帯の肥大がみられた。イヌでは鎮静、後彎姿勢、筋攣縮、縮瞳、斜視、立毛、呼吸抑制、角膜炎が認められ、組織検査では肝細胞好酸性封入体とアポトーシスがみられた。無毒性量は雌雄ともにラット及びイヌで $<10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

生殖発生毒性試験のラットを用いた試験は、静脈内投与とほぼ同様の生物学的利用率(61~83%)を示す皮下投与で行われ、ウサギを用いた試験は静脈内投与で実施された。ラットの妊娠前及び妊娠初期試験(Seg)において、雌雄親動物とも交配、生殖機能等に異常所見は認められず、 $18 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で胎児、出生児の体重低下がみられた。雌雄親動物の生殖機能における無毒性量は $54 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、発生毒性学的無毒性量は $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。ラットの胎児器官形成期試験(Seg)では、母体の妊娠維持に対して影響を及ぼさなかったが、早期吸収胚数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重、胎盤重量の低下が認められた。母動物の生殖機能及び胎児の発生毒性学的無毒性量はともに $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。ウサギの胎児器官形成期試験(Seg)では、生殖発生毒性学的所見は認められず、無毒性量は $96 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。ラットの周産期及び授乳期試験(Seg)では、母体の妊娠維持、分娩に対する影響は認められなかったが、 $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で離乳前後の出生児体重の低下が認められ、生殖発生学的無毒性量は $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と考えられた。

依存性試験では、本剤の反復投与により、ラットで身体依存性、サルでモルヒネ交差身体依存性と強化作用がみられ、精神依存性が示唆された。

遺伝毒性試験については、本剤は代謝活性化の有無に関わらず、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験でいずれも陰性であった。マウス小核試験で染色体異常の誘発を示唆する変化は認められなかった。

モルモットにおける抗原性試験で、抗原性は認められなかった。ラットにおける局所刺激性試験で $1000 \sim 3000 \mu\text{g}/\text{mL}$ (製剤濃度の10~30倍)の筋肉内投与で軽度の局所刺激性が認められた。ヒト血液を用いた溶血性試験で、 $1.25 \sim 200 \mu\text{g}/\text{mL}$ で溶血性は認められなかった。

L体(レボメドミジン)の毒性を、イヌの28日間静脈内反復投与毒性試験で検討したところ、雌雄ともに無毒性量は $400 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

薬理作用の効力を裏付ける試験では、デクスメドミジンは強力かつ選択性の高い α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、本受容体を刺激することにより、鎮静作用、鎮痛作用を示すことが証明さ

れた。

鎮静作用については、ラットにおいて、3～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (i.v.)で自発運動量の低下が、100～1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (s.c., i.p.)で正向反射の消失がみられた。また、イヌにおいても、用量依存的な(1～10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.)鎮静スコアの増加がみられた。これらの鎮静作用は中枢性 α_2 受容体拮抗薬により抑制された。さらに、マウスにおいては、1～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (i.v.)によりバルビタール誘発睡眠増強作用又はエタノール負荷時の睡眠誘発作用がみられた。また、ラットに0.1～2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を累積静脈内投与することにより、投与前の覚醒波から血漿中濃度依存的に(0.2～2.0ng/mL)徐波成分が増し、睡眠脳波がみられた。

鎮痛作用については、マウス熱板法での foot-lick 潜時及びラット tail-flick 反応において、3～30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (i.v.)で、用量依存的な逃避潜時延長作用がみられた。ラット熱板法において、4.2～42nmol(脊髄内投与)で、用量依存的な鎮痛作用が認められ、その作用はクロニジンより約10倍強かった。イヌにおいても、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (i.v.)により、熱刺激に対する明らかな反応遅延が観察された。

抗不安作用については、ラットでは 0.3～1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (s.c.)、マウスでは 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (s.c.)で抗コンフリクト作用が認められた。

循環動態の安定化については、イヌにおいて、0.1～1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の持続注入で、両側頸動脈閉塞でストレス負荷を与えて誘発された収縮期大動脈圧、全身血管抵抗、心筋酸素消費量の増加を抑制し、循環動態の安定化が示唆された。

in vitro 受容体親和性試験において、本剤は α_2 アドレナリン受容体に対して高い親和性と選択性を示した。本剤のラット大脳皮質における中枢性 α_1 、 α_2 アドレナリン受容体に対する親和性(pKi 値)は、 α_2 :9.27, α_1 :6.16であり、本剤の α_2 受容体への親和性は α_1 受容体への親和性よりも約1300倍高かった。また、ヒト α_2 アドレナリン受容体のいずれのサブタイプ(α_{2A} , α_{2B} , α_{2C})に対しても、同様の高親和性が認められた(Ki値: 4.0～6.2nM)。一方、 α_2 アドレナリン受容体以外の各種受容体との結合性は低く、 α_2 アドレナリン受容体に対する高い選択性が示された。

本剤の鎮静作用に関する作用部位は青斑核であると考えられ、6.6～333 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を青斑核内投与することにより、ほぼ全例で正向反射の消失が認められ、用量依存的に睡眠時間が延長した。本作用は、中枢性 α_2 受容体拮抗薬の前投与により阻害された。種々の in vitro 及び in vivo の試験より、本剤の鎮静・鎮痛作用およびこれらに関連する情報伝達は、百日咳毒素、cAMP 活性化、 K^+ チャンネルブロッカーにより阻害されることから、 α_2 受容体に共役している Gi 蛋白活性化による細胞内 cAMP の低下がシグナルとなり、引き続いて惹起される K^+ チャンネルの開口による細胞膜過分極によると考えられた。 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 受容体アンチセンスオリゴヌクレオチド処理ラット及び α_{2A} 受容体変異マウスにおける成績より、本剤の鎮静作用は α_{2A} 受容体サブタイプを介して発現することが示唆された。本剤の鎮痛作用は、ラットの脊髄後角ニューロンにおいて、C 神経線維及び A 神経線維からの反応を用量依存的に抑制したことから、脊髄において神経線維からの侵害刺激の入力を抑制することにより発現することが示唆された。

相互作用については、ラットにおける鎮静作用において、本剤とミダゾラム、ジアゼパム、フェンタニルとの併用投与により相乗作用が認められた。また、本剤との併用により、イヌにおけるハロタンの MAC 減量作用及びラットにおけるイソフルランの MAC 減量作用が認められ、ハロタン及びイソフルランの作用が増強された。一方、ラットにおいて、ベクロニウムとの併用による明らかな相互作用は認められなかった。

類縁物質のレボメドミジンの薬理作用については、ラットにおいて、10mg/kg (s.c.)により自発運動の低下は認められず、ヘキシバルビタール誘発睡眠時間の延長作用は、デクスメドミジンの約1/10以下、マウスにおける酢酸 writhing 反応の抑制は、デクスメドミジンの約1/600と、弱かった。

ヒトでの主要代謝物である N-グルクロン酸抱合体(M- :G-DEX-1, M- :G-DEX-2)は、in vitro では弱い O_2 刺激作用を示したが、in vivo ではデクスメドミジンの作用量の 100 倍用量を投与しても散瞳作用等の O_2 刺激作用を示さなかった。

一般薬理試験では、本剤の鎮静・催眠・鎮痛作用に基づく中枢神経系への影響が、マウスにおいて 6~600 μ g/kg(i.v.)で認められたが、抗痙攣作用及び痙攣誘発作用は認められなかった。呼吸・循環作用については、サルにおいて 0.3~30 μ g/kg(i.v.)で呼吸数には影響せず、血圧、心拍数、血流量の低下が認められた。ラットにおいて 60~600 μ g/kg(i.v.)で体温低下作用、マウスにおいて 60~600 μ g/kg(i.v.)で消化管輸送能の低下、ラットにおいて 6~600 μ g/kg(i.v.)で尿量・尿中電解質排泄量の増加が認められた。イヌに本剤 3~10 μ g/kg/hr を 7 日間持続皮下投与することにより、ACTH 刺激によるコルチゾール産生が抑制された。さらに、ウサギでは本剤 0.5 mg/mL 点眼による眼圧低下作用が、ラットでは 3~10 μ g/kg(i.v.)で散瞳作用が認められた。

薬物動態試験では、本剤をラット、イヌ、ウサギに静脈内投与したところ、消失半減期($t_{1/2}$)はそれぞれ約 2 時間、0.7 時間、1.8 時間で速やかに血漿中より消失した。

ヒトにおけるデクスメドミジンの薬物動態については、検討された用法用量の範囲において、線形性が認められた。静脈内投与後、速やかな分布が認められ、消失相の半減期($t_{1/2}$)は約 2 時間と短かった。平均体重が約 70kg の場合のクリアランスは、約 39L/hr であった。

本剤は、ほとんどが肝代謝を受け、ヒトでは投与後 72 時間までに投与量(放射能の標識体)の 93.8%が代謝物として尿中に、2.2%が糞便中に排泄された。排泄される主要代謝物は、2 種の N-グルクロン酸抱合体(M- :19.6%, M- :14.4%)で、72 時間までの尿中排泄率の 34%を占め、水酸化代謝物のグルクロン酸抱合体 (M-X:14.5%, M- :7.7%)、カルボン酸体 (M- :4.8%)も認められた。本剤の水酸化には CYP2A6 が関与する可能性が in vitro 試験より示唆された。また、遺伝的多型が知られている CYP2D6 については、欧米人男子被験者を対象とした第 相臨床試験では、CYP2D6 欠損症例(Poor metabolizer)でも他の被験者(Extensive metabolizer)と同様の水酸化代謝物の生成パターンが認められ、临床上 CYP2D6 の関与は重要でないことが示された。

タンパク結合率を健常男女被験者の血漿で検討したところ、デクスメドミジンの平均結合率は 94%となり、検討した用量範囲(0.85~85ng/mL)で一定であった。また、タンパク結合率に性差は認められなかった。フェンタニル、ケトロラック、テオフィリン、ジゴキシン、リドカインの添加によりデクスメドミジンに結合置換が起きる可能性を in vitro で検討したところ、デクスメドミジンの血漿蛋白結合率にほとんど変化はみられなかった。また、デクスメドミジンの添加によってフェニトイン、ワルファリン、イブプロフェン、プロプラノロール、テオフィリン、ジゴキシンに結合置換が起きる可能性を in vitro で検討したところ、これらの化合物にはデクスメドミジンによる明らかな結合置換は認められなかった。

2) 臨床試験

① 海外における欧米人を対象とした成績

～ 年にかけて、アボット社により、術中から術後の持続静脈内投与で一定の血漿中濃度を維持することにより、周術期における麻酔補助を目的とした臨床試験が進められた。これらの試験において、術後回復室収容時の持続投与により、本剤の鎮静効果が認められた(参考資料ト-12、参考資料ト-13、参考資料ト-14)。

年以降は、適応を「集中治療における鎮静及び鎮痛」に変更し、持続投与による薬物動態と用量反応性が検討され、至適用法用量を設定する臨床試験が計画された。欧米人を対象として、 年 月～ 年 月に実施された集中治療における鎮静及び鎮痛を目的として検討した臨床試験成績を以下に示す。

i) 第 I 相試験：健常成人における持続注入時の薬物動態及び鎮静に関する用量反応性の検討 (年 月～ 年 月:添付資料ト-1, DEX-97-028)

本剤の持続注入(Loading + Maintenance)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ため、健常被験者 73 例を対象に、第 相臨床試験を実施した。

まず、本剤 5 用量及びプラセボ 1 時間の持続注入試験を実施した。Target 血漿中濃度が 0.1, 0.3, 0.45, 0.6, 1.25ng/mL になるように、本剤を 1～6 μ g/kg/hr 10 分又は 3.7 μ g/kg/hr 35 分の Loading 投与後 0.056～1.00 μ g/kg/hr で Maintenance 投与し、鎮静作用を検討したところ、Target 血漿中濃度 0.3 ng/mL 以上で安全かつ十分な鎮静レベルを維持することができた。これらの成績に基づき、Target 血漿中濃度 0.3ng/mL 以上を維持する 3 用量を選択し、0.3 ng/mL については 12 時間及び 24 時間、0.6, 1.25 ng/mL については 24 時間の持続注入試験を実施した。

その結果、鎮静作用については明確な用量反応性が認められ、Target 血漿中濃度 0.3～1.25 ng/mL で安全かつ目標とする鎮静レベルの維持が可能であることが明らかとなった。従って、第相臨床試験での患者における至適用法用量の検討は、Target 血漿中濃度を 0.3～1.25ng/mL に調節することを目標とした。

また、臨界フリッカー融合閾値(CFF)評価結果*では、すべての用量で、本剤による鎮静作用が発現している間でも被験者は容易に覚醒し、見識力は維持されていた。

安全性については、試験治療下で発現した有害事象として、傾眠、口内乾燥、頭痛の発現頻度が高かったが、発現頻度と種類について、明らかな用量相関性及び持続注入時間による相違は認められなかった。また、本剤投与中、プラセボ群に比して心拍数及び血圧が低下する傾向がみられたが、呼吸数の低下はみられなかった。なお、すべての被験者で臨床上問題となる SpO₂ の低下は認められなかった。

薬物動態学的検討では、 $t_{1/2}$ 、CL、 V_{ss} について、それぞれ約 2.1 時間、38.8L/hr 及び 91.0L となり、いずれの用法用量でも速やかな分布と血漿中からの消失が認められた。

*: 鎮静/催眠状態から覚醒し、見識力の維持を評価する試験

ii) 第Ⅱ相試験：ICUでの鎮静・鎮痛を目的とした有効性、至適持続投与速度の調節、安全性の検討
(年 月～ 年 月:添付資料ト-2, W97-249)

前述の第Ⅰ相試験で至適鎮静レベルが得られたTarget血漿中濃度0.3～1.25ng/mLを維持する投与速度が、臨床的にも有効で安全であることを検討するため、冠動脈バイパス手術(CABG)後集中治療室に収容され、挿管(人工呼吸管理)が必要となる症例を対象に、第Ⅱ相試験を実施した。本試験でのLoading投与量は、第Ⅰ相試験の結果より、血漿中濃度の上昇が安全性の確認されている範囲に留まり、Target血漿中濃度に速やかに到達させることができる6μg/kg/hr・10分間を選択した。

Part Aとして、12例の非盲検試験を実施し、本剤の推定臨床用量に対する集中治療室収容患者の反応性を観察した。また、治験責任医師に、鎮静(Ramsay鎮静スコア)及び鎮痛の評価方法、これらを指標とした本剤の至適投与速度の調節方法を習熟させた。

初めの6例に、第Ⅱ相試験で安全性が確認された投与速度である6μg/kg/hrで10分間Loading投与を行った後、0.2μg/kg/hrでMaintenance投与を開始し、鎮静レベルに合わせて0.2～0.7μg/kg/hrの範囲で調節した。次の6例は、6μg/kg/hrで10分間Loading投与を行った後、0.4μg/kg/hrでMaintenance投与を開始し、鎮静レベルに合わせて0.2～0.7μg/kg/hrの範囲で調節した。至適鎮静レベルは挿管中:Ramsayスコア3、抜管後:Ramsayスコア2とした。投与時間は、挿管中8時間以上、抜管後も6時間は投与を継続し、30時間まで投与できることとした。

Part Bでは、12例を対象にプラセボ対照二重盲検試験を実施し、鎮静剤としてミダゾラム、鎮痛剤としてモルヒネを必要に応じて追加投与することとした。

その結果、本剤投与群では6例全例でミダゾラムの投与なしで至適鎮静レベルが得られたが、プラセボ群では、6例中5例でミダゾラムの投与が必要となり、プラセボ群でのミダゾラム投与量が本剤投与群よりも有意に多かった($p<0.010$)。

また、本剤投与群では6例中1例でモルヒネの投与が必要であったのに対し、プラセボ群では6例中5例で必要となり、プラセボ群でのモルヒネ投与量がデクスメドミジン群よりも有意に多かった($p=0.040$)。

安全性については、試験治療下で発現した有害事象として、本剤投与群では疼痛、口渇の発現頻度が高かったが、全般的に良好な忍容性が認められ、臨床検査値の変動も、術後の変動として予期できるものであった。

以上の成績より、集中治療で挿管(人工呼吸管理)が必要となる症例に対して、本剤の上記用法・用量での有効性及び安全性が示された。

iii) 第Ⅲ相試験：ICUでの鎮静・鎮痛を目的とした有効性、安全性の検討

〔 年 月～ 年 月：添付資料ト-3, W97-245 〕
〔 年 月～ 年 月：添付資料ト-4, W97-246 〕

第 相試験は、ヨーロッパ及びカナダの多施設において2試験実施した。

本剤と同様の作用機序(鎮静及び鎮痛作用を併せ持つ中枢性₂作用)を持つ薬剤が鎮静剤として承認されていないことからプラセボを対照薬とし、鎮静剤及び鎮痛剤の追加投与(rescue medication)をサロゲート・エンドポイントとした。W97-245試験では、鎮静剤としてミダゾラム、鎮痛剤としてモルヒネ、W97-246試験では、鎮静剤としてプロポフォール、鎮痛剤としてモルヒネを必要に応じて追加投与することとした。

追加投与薬として選択したミダゾラム及びプロポフォールは、日本と同様にヨーロッパ及びカナダにおいても、集中治療室における鎮静に最もよく使用され、集中治療における人工呼吸中の鎮静剤として承認を取得している。また、モルヒネは集中治療において広範に使用される鎮痛剤である。

胸部・頭部・頸部・腹部・その他の手術後、集中治療室に収容され、挿管(人工呼吸管理)が必要となる症例を対象とし、第 相試験で有効性と安全性が示された用法用量(6 µg/kg/hr・10分間のLoading投与後、鎮静レベルに合わせて0.2～0.7 µg/kg/hrでMaintenance投与)で持続注入を行った。至適鎮静レベルは挿管中：Ramsayスコア 3、抜管後：Ramsayスコア 2とした。投与は集中治療室収容後1時間以内に開始することとし、投与時間は、挿管中6時間以上、抜管後も6時間は投与を継続し、24時間まで投与できることとした。

第 相試験でも、まずPartとして、各施設で約4例を対象に非盲検試験を実施し、治験担当医師に投与方法を習熟させ、Partでプラセボ対照二重盲検試験を実施した。

W97-245試験では、鎮静作用について、挿管中に鎮静剤の追加投与を必要としなかった症例数(ミダゾラム:0mg)、治療用量未満の鎮静剤の追加投与が必要となった症例数(ミダゾラム:4mg)、治療用量の鎮静剤の追加投与が必要となった症例数(ミダゾラム:>4mg)に分けて解析した。挿管中に治療用量のミダゾラムの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメドミジン群で80.9%(178例中144例)、プラセボ群で44.0%(175例中77例)となり、本剤投与群で有意に高かった(p<0.001)。挿管中に必要となったミダゾラムの追加投与量は、プラセボ群に対して本剤投与群で有意に少なかった(p<0.0001)。

鎮痛作用については、治験薬投与中に必要となったモルヒネの追加投与量で評価した。治験薬投与中に必要となったモルヒネの追加投与量は、プラセボ群に対して本剤投与群で有意に少なかった(p<0.0001)。また、挿管中モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメドミジン群で50.6%(178例中90例)、プラセボ群で28.0%(175例中49例)であり、本剤投与群で有意に高かった(p<0.001)。抜管後モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合についても、プラセボ群に比して本剤投与群で有意に高かった(p<0.001)。

「看護師による患者管理の容易性を評価したスコア」では、本剤投与群(総合スコア 6.8)がプラセボ群(総合スコア 7.4)よりも有意に低く(p=0.024)、本剤投与により患者管理が容易になることが示唆された。

W97-246試験では、鎮静作用について、挿管中に鎮静剤の追加投与を必要としなかった症例数(プロポフォール:0mg)、治療用量未満の鎮静剤の追加投与が必要となった症例数(プロポフォール:50mg)、治療用量の鎮静剤の追加投与が必要となった症例数(プロポフォール:>50mg)に分けて解析した。挿管中に治療用量のプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメドミジン群で81.3%(203例中165例)、プラセボ群で38.9%(198例中77例)であり、

本剤投与群で有意に高かった($p<0.0005$)。挿管中に必要となったプロポフォールの追加投与量は、プラセボ群に対して本剤投与群で有意に少なかった($p<0.0005$)。

鎮痛作用については、治験薬投与中に必要となったモルヒネの追加投与量で評価した。治験薬投与中に必要となったモルヒネの追加投与量は、プラセボ群に対して本剤投与群で有意に少なかった($p<0.0005$)。また、挿管中モルヒネの投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメドミジン群で 45.8%(203 例中 93 例)、プラセボ群で 24.2%(198 例中 48 例)であり、本剤投与群で有意に高かった($p<0.001$)。抜管後モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合についても、プラセボ群に比して本剤投与群で有意に高かった($p<0.001$)。

「看護師による患者管理の容易性を評価したスコア」では、本剤投与群(総合スコア 6.1)がプラセボ群(総合スコア 7.3)よりも有意に低く($p<0.001$)、本剤投与により患者管理が容易になることが示唆された。

安全性については、上記 2 試験及び W97-249 試験の集計結果から、試験治療下で発現した有害事象として、デクスメドミジン群及びプラセボ群ともに低血圧と高血圧の発現頻度が高かった。低血圧は、本剤投与群で 27.9%(387 例中 108 例)、プラセボ投与群で 12.7%(379 例中 48 例)と、本剤投与群で有意に高かった($p<0.05$)。高血圧は、本剤投与群で 16.3%(387 例中 63 例)、プラセボ投与群で 17.9%(379 例中 68 例)となり、両群間に統計学的有意差はなかった。徐脈は、本剤投与群で 7.0%(387 例中 27 例)、プラセボ投与群で 2.6%(379 例中 10 例)と、本剤投与群で有意に高かった($p<0.05$)。この他に嘔気の発現頻度が高かったが、両群間で有意差はなかった。臨床検査値の変動は、本剤投与群とプラセボ群で同様であり、いずれも術後の変動として予期できるものであった。本剤投与中、プラセボ群に比して心拍数及び血圧が有意に低下した($p<0.05$)。抜管後の呼吸数の低下はみられなかった。なお、全例で抜管後の SpO_2 は正常値範囲内であった。

iv) 第ⅢB 相試験：ICUにおける本剤の有効性、安全性についてプロポフォールとの比較検討
(年 月～ 年 月:添付資料ト-5, W99-302)

申請後臨床試験として、米国及びカナダにて多施設共同無作為割り付け第 B 相プロポフォール対照非盲検試験を実施した。本試験では、術中に投与された麻酔剤・鎮痛剤の効果が残っており、覚醒していない患者に対して本剤の投与を開始する場合は、Loading 投与速度を減速した場合でも、十分な鎮静効果が得られるであろうとの考えに基づき、Loading 投与速度と時間を $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 20 分で実施する方法を検討した。

冠動脈バイパス手術(CABG)後集中治療室に収容され、挿管(人工呼吸管理)が必要となる症例を対象に、デクスメドミジン投与群(N=148)とプロポフォールによる標準的な管理を行った群(N=147)について有効性及び安全性を比較検討した。

本剤投与群では、手術室にて胸骨閉鎖終了時に $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 20 分間の Loading 投与を開始し、続いて $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で Maintenance 投与を行い、鎮静レベルに合わせて $0.2\sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の範囲で投与速度を調節した。目標 Ramsay 鎮静スコアは、挿管中は 3、抜管後は 2 とした。投与時間は抜管後 6 時間以上とし、最長で 24 時間までとした。

対照群ではプロポフォールによる標準的な管理を行うこととし、プロポフォールの投与は胸骨閉鎖終了時に開始することとした。なお、プロポフォールが術中に使用されていた場合には、術後も投与を継続することとした。また、両群とも鎮痛のために必要に応じてモルヒネを投与することとした。

主要有効性評価項目である「挿管中の Ramsay 鎮静スコア」を指標とした鎮静作用の検討では、

デクスメドミジン群(N=148)、プロポフォル群(N=147)ともに、挿管中 1 例を除く全例で適切な鎮静(Ramsay スコア 3)を維持することが示された。両群とも抜管までの平均 Ramsay 鎮静スコアは同様に、それぞれデクスメドミジン群が 4.5 ± 0.07 、プロポフォル群が 4.7 ± 0.07 であった。

副次的有効性評価項目である「抜管後の Ramsay 鎮静スコア」を検討したところ(抜管後の至適鎮静レベル: Ramsay 鎮静スコア 2)、抜管から抜管後 6 時間までの間で、デクスメドミジン群では全例とも適切な鎮静が得られたが、プロポフォル群では 2 例(1%)で鎮静不十分であった。抜管後の平均 Ramsay 鎮静スコアは、デクスメドミジン群が 2.6 ± 0.06 、プロポフォル群が 2.5 ± 0.05 であった。

「挿管中モルヒネが不要であった症例」は、デクスメドミジン群が 72.2% (144 例中 104 例)、プロポフォル群が 37.2% (145 例中 54 例)となり、本剤投与群で有意に高かった($p < 0.001$)。

以上、CABG 術後の患者において、本剤投与によりプロポフォルと同様の鎮静効果が認められ、さらに、本剤投与により鎮痛効果が認められることが示された。

また、デクスメドミジン群の症例では抜管後も呼吸抑制を伴うことなく、引き続き持続投与を継続することができた。プロポフォル群は呼吸抑制の懸念があるため、ほとんどの症例(93.6%:141 例中 132 例)が抜管前に投与を終了する結果となった。すなわち、デクスメドミジンは挿管中から抜管中・抜管後にわたって、鎮静と鎮痛効果を得るために継続して投与することができるという点で、有用であると考えられた。

安全性については、試験治療下で発現した有害事象として、デクスメドミジン群及びプロポフォル群ともに低血圧の発現頻度が最も高く、本剤投与群で 24.3% (148 例中 36 例)、プロポフォル群で 16.3% (147 例中 24 例)であった。低血圧の発現頻度に、両群間に統計学的有意差はなかった($p = 0.111$)。また、高血圧及び頻脈の発現頻度に両群間で有意差が認められ、高血圧の発現頻度は、デクスメドミジン群: 12.2% (148 例中 18 例)、プロポフォル群: 4.1% (147 例中 6 例)と、本剤投与群で有意に高く($p = 0.018$)、心室性頻脈の発現頻度はプロポフォル群で 4.8% (147 例中 7 例)であったが、本剤投与群では認められなかった($p = 0.007$)。臨床検査値の変動は、本剤投与群とプロポフォル群で同様となり、いずれも術後の変動として予期できるものであった。

② 日本人を対象とした試験成績

本邦では、「集中治療における鎮静及び鎮痛」を目的として、「外国の臨床データの日本人への外挿性」を検討するためのブリッジング試験の実施を計画した。 年 月 ~ 年 月に実施したブリッジング臨床試験成績を以下に示す。

i) 第 I 相試験 : 健常成人における持続注入時の薬物動態及び鎮静に関する用量反応性の検討 (年 月 ~ 年 月 : 添付資料-6, W98-273)

ハワイ在住の日本人の健常成人男女被験者 76 例を対象に、本剤の持続注入(Loading + Maintenance)による薬物動態、薬力学的作用、用量反応性及び安全性に関する試験を行った。本試験は、先に実施された欧米人を対象に実施した持続注入による第 相試験と同様の治験実施計画書に基づき、実施条件を可能な限り合わせて行った。

欧米人で得られた成績と同様、まず、本剤 5 用量及びプラセボ 1 時間の持続注入試験を実施した結果、Target 血漿中濃度 0.3 ng/mL 以上で安全かつ十分な鎮静レベルを維持することができた。本成績に基づいて選択した 12 及び 24 時間の持続注入試験における Target 血漿中濃度 3 用量 (0.3, 0.6, 1.25 ng/mL) では、鎮静作用について、欧米人で得られた成績と同様の用量反応性が認められた。従って、日本人においても、Target 血漿中濃度 0.3 ~ 1.25ng/mL で安全かつ目標とする

鎮静レベルを維持することができると考えられた。

CFF 試験の結果から、投与開始後 1 時間における 1.25ng/mL 群を除くすべての用量で、本剤による鎮静作用が発現している間でも被験者は容易に覚醒し、見識力は維持されることが確認できた。

安全性については、試験治療下で発現した有害事象として、徐脈、口内乾燥、低血圧、頭痛、嘔気の高頻度であった。重篤な副作用として、1.25ng/mL 群の 1 例に痙攣がみられたが、被験者の過去に負っていた頭部外傷との関連性も否定できず、本剤との因果関係は明らかではなかった。また、本剤投与中、プラセボ群に比して心拍数及び血圧の低下がみられたが、呼吸数の低下は認められなかった。なお、SpO₂ については、1.25ng/mL 1 時間投与群の 1 例で 88% となった以外はすべて臨床上問題となる低下は認められなかった。

薬物動態学的検討では、 $t_{1/2}$ 、CL、 V_{ss} について、それぞれ約 2.4 時間、35.5L/hr 及び 93.7L となり、いずれの用法用量でも速やかな分布と血漿中からの消失が認められた。

以上のことより、両民族間の薬物動態及び健康人における鎮静に対する用量反応性は、ほぼ同様と考えられ、両民族とも同じ用法用量で、臨床的に同様の効果と忍容性が期待できると考えられた。

ii) 第 II / III 相ブリッジング試験：ICU での鎮静・鎮痛を目的とした有効性、安全性の検討

(年 月 ~ 年 月 : 添付資料ト-7, J-DEX-99-001)

本試験の開始にあたって、日本人の健康成人男女における薬物動態 (PK) データ、予備的な薬力学 (PD) データ、予備的な固定用量による用量反応データが得られており、欧米人との類似性が示されていた。本剤の特性から考え、ICU 現場における本剤の実際的な投与方法は、固定用量ではなく、患者の状態に合わせて至適用量範囲内で調節投与を行うこととなる。従って、日本人 ICU 収容患者を対象としたブリッジング試験は、海外の第 相試験をブリッジングの対象にすることとした。

本多施設共同ブリッジング試験は、海外で実施された集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験成績を、日本人の術後 ICU 収容患者に外挿することを目的としており、先に実施された海外第 相試験 (W97-246) をブリッジングの対象として、W97-246 試験の治験実施計画書に基づき、実施条件を可能な限り合わせて行った。

本試験では、胸部・上腹部の手術後、集中治療室に収容され、少なくとも 6 時間の挿管 (人工呼吸管理) が必要となる症例を対象とし、欧米人の術後 ICU 収容患者で有効性と安全性が示された用法用量 ($6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr} \cdot 10$ 分間の Loading 投与後、鎮静レベルに合わせて $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ で Maintenance 投与) で持続注入を行った。至適鎮静レベルは挿管中 : Ramsay スコア 3、抜管後 : Ramsay スコア 2 とした。投与は集中治療室収容後 1 時間以内に開始することとし、投与時間は、挿管中 6 時間以上、抜管後も 6 時間は投与を継続し、24 時間まで投与できるとした。

主要有効性評価項目として、挿管中にプロポフォールの追加が必要になった症例の割合及び追加投与量、副次的有効性評価項目として挿管中にモルヒネの追加投与が必要となった症例の割合及び治験薬投与中の追加投与量を評価した。

Part として、各施設で 2~4 例を対象に非盲検試験を実施し、本剤の推定臨床用量に対する日本人集中治療室収容患者の反応性を観察した。また、治験担当医師に、鎮静 (Ramsay 鎮静スコア) 及び鎮痛の評価方法、これらを指標とした本剤の至適投与速度の調節方法を習熟させた。治験担当医師が投与方法を習熟した後、Part 終了評価委員会にて各施設毎に習熟状況を確認し、本剤の安全性を検討した上で、Part のプラセボ対照二重盲検試験を実施した。

Part の解析対象症例は、デクスメデトミジン群 55 例、プラセボ群 56 例の計 111 例であった。

挿管中にプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例数(プロポフォール:0mg)、治療用量未満の追加投与が必要となった症例数(プロポフォール: 50mg)、治療用量の追加投与が必要となった症例数(プロポフォール: > 50mg)に分けて解析したところ、治療用量のプロポフォールの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメデトミジン群で 90.9% (55 例中 50 例)、プラセボ群では 44.6% (56 例中 25 例)となり、本剤投与群で有意に高かった($p<0.0005$)。挿管中に必要となったプロポフォールの追加投与量は、プラセボ群に比して本剤投与群で有意に少なかった($p<0.0005$)。

また、挿管中にモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメデトミジン群で 87.3% (55 例中 48 例)、プラセボ投与群では 75.0% (56 例中 42 例)となり、本剤投与群で有意に高かった($p=0.032$)。治験薬投与中に必要となったモルヒネの追加投与量は、プラセボ群に対して本剤投与群で有意に少なかった($p=0.001$)。また、抜管後モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合についても、プラセボ群に比して本剤投与群で有意に高かった($p=0.004$)。

安全性について、試験治療下で発現した有害事象の発現率は、Part のデクスメデトミジン群で 51.6% (31 例中 16 例)であった。Part のデクスメデトミジン群では 47.3% (55 例中 26 例)、プラセボ群では 44.6% (56 例中 25 例)となり、両群間に有意差はなかった。発現頻度の高かった有害事象は、両群ともに高血圧及び低血圧であった。高血圧の発現頻度は、デクスメデトミジン群で 18.2% (55 例中 10 例)、プラセボ群で 17.9% (56 例中 10 例)、低血圧の発現頻度はデクスメデトミジン群で 14.5% (55 例中 8 例)、プラセボ群で 7.1% (56 例中 4 例)であった。その他の有害事象として、嘔吐・嘔気等が認められた。いずれの有害事象の発現頻度にも両群間に有意差は認められず、日本人集中治療室収容患者における本剤の忍容性が示唆された。臨床検査値の変動は、本剤投与群とプラセボ群で同様となり、いずれも術後の変動として予期できるものであった。治験薬投与中の血圧及び心拍数の推移は、デクスメデトミジン群とプラセボ群の間に大きな差は認められなかった。治験薬投与は抜管後も継続されたが、抜管後も呼吸数の低下、SpO₂ の低下はみられず、デクスメデトミジン群とプラセボ群における推移は同様であった。

③ブリッジング試験成績と対応する海外臨床試験成績との類似性について

本ブリッジング試験と海外の第 相臨床試験(W97-246)における有効性評価項目の有効率及び有効率の差、オッズ、オッズ比、それぞれの 95%信頼区間を算出して両民族における試験成績の類似性を検討した。日本人と欧米人の鎮静・鎮痛作用について、プラセボ投与群と本剤投与群の有効率を結んだ直線を比較すると、両民族の間で視察的に平行性が認められた。さらに、オッズについても有効率と同様の結果が得られた。また、交互作用の検定の p 値のみに基づいて類似性を議論することは不適切であるが、Breslow-Day 検定結果では、両試験間のオッズ比には有意な差は認められず(鎮静作用 $p=0.307^*$, $p=0.174^{**}$, 鎮痛作用 $p=0.793$)、両民族の試験成績の間で均一性を否定する証拠は得られなかった。

安全性に関する海外の第 相臨床試験(W97-246)との比較では、低血圧と徐脈の発現頻度が欧米人患者に比べ日本人患者で低かったが、全般的に有害事象及び副作用の種類及び発現頻度は海外臨床試験成績と同様であった。血圧・心拍数の推移は、日本人ではプラセボ群に対して大きな差はみられなかったのに対し、欧米人ではプラセボ群に比較して本剤投与群では低値

*: 治療用量のプロポフォール追加投与がなかった症例の割合を有効率とした場合

** : プロポフォール追加投与がなかった症例の割合を有効率とした場合

で推移した。日本人、欧米人ともに治験薬の投与を抜管後継続しても、呼吸数の低下、SpO₂の低下はみられず、両民族ともにデクスメドミジン群とプラセボ群における推移は同様であり、呼吸抑制を示唆する所見は認められなかった。また、日本人のみで発現頻度の高かった有害事象もみられなかった。

以上のことより、日本人と欧米人のICU収容患者で同様の有効性と安全性が認められることが示された。

④ 特殊集団を対象とした臨床試験

高齢者を対象に第Ⅰ相試験を海外で実施した。その結果、>65歳の高齢者と18～40歳、41～65歳の非高齢者の間で、薬物動態パラメータの差は認められず、薬力学的作用(鎮静作用等)にも臨床的に意義のある反応性の相違は認められなかった(資料概要 225～227、459～460頁)。

肝機能障害例を対象に試験を海外で実施した。その結果、肝機能障害例のCLは、健常人に比して低下し、軽度、中等度、重度肝機能障害例のCL_rは、それぞれ健常人の74、64、53%に低下した。t_{1/2}についても健常人では2.45時間であったのに対し、軽度、中等度、重度肝障害例では、それぞれ3.87、5.39、7.45時間に延長した。従って、肝機能障害例に対しては、投与速度を減速する必要があると考えられた(資料概要 228～229頁)。

腎機能障害例を対象に試験を海外で実施した。その結果、重度腎機能障害例と健常人の間で、薬物動態パラメータの差は認められなかった。しかし、重度腎機能障害例では鎮静作用が強くなる傾向がみられた。また、腎機能障害例に対して、特に重大と考えられる副作用は認められず、忍容性は良好であった(資料概要 229～230頁)。

⑤ 相互作用

海外の健常成人を対象に、鎮静剤(ミダゾラム、プロポフォール)、鎮痛剤(アルフェンタニル)、吸入麻酔剤(イソフルラン)との相互作用を検討したところ、薬物動態学的な相互作用は認められなかったが、鎮静、鎮痛、麻酔作用がそれぞれ増強された。神経筋弛緩剤(ロクロニウム)との明らかな相互作用は認められなかった(資料概要 231～235頁、478～488頁)。

また、ラット、マウスにおいて、鎮静剤(ジアゼパム、ミダゾラム)、鎮痛剤(フェンタニル)、麻酔剤(イソフルラン、ハロタン)との併用試験を実施したところ、鎮静、鎮痛、麻酔作用の増強が認められた。また、筋弛緩剤(ベクロニウム)との併用投与時には明らかな相互作用は認められなかった(資料概要 177～180頁)。

開発の経緯図を図イ-1(P14～16)に示した。

2. 今回の申請に使用した臨床試験成績が完全な臨床データパッケージであると判断した理由

今回の申請に用いた外国(米国、カナダ、ヨーロッパ)における臨床成績及び本邦における臨床成績は、平成10年8月11日医薬審第672号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(以下、ICH指針)に照らし合わせて完全な臨床データパッケージとして使用可能であると判断した。その根拠を以下に記載する。

(1) 完全な臨床データパッケージ(Complete Clinical Data Package)

本申請に用いた臨床データパッケージは、本邦の規制要件を満たしている。

- 臨床試験はすべて「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」GCP遵守で、実施した。
- 提出資料は「申請資料の信頼性基準」(薬事法施行規則第18条4の3)に則して作成した。
- 提出資料は「医薬品の承認申請について」(医薬発第481号)に示された添付資料に関する要件を満たしている。

今回提出する臨床データパッケージは、以下の内容を満たしている。

- 合理的な根拠に基づく適切な方法を採用した臨床試験に基づくデータがそろっている。
- 外国の臨床試験において、本剤の薬物動態、薬力学的用量反応性、有効性及び安全性が明らかにされている。
- 術後ICUにおける鎮静の適応を目的とした第 相臨床試験は、無作為割り付けプラセボ対照二重盲検試験である。また、第 B 相臨床試験は、無作為割り付けプロポフォール対照比較試験である。
- 日本人への外挿を考えるに当たって、効果の評価に用いた「Ramsay 鎮静スコア」は、鎮静作用を評価する医学的基準としてバリデートされており、本邦でも集中治療領域で広範に使用され、受け入れ得る方法である。
- 第 相及び第 相試験における鎮静及び鎮痛作用は、サロゲート・エンドポイントとしてそれぞれミダゾラム又はプロポフォール(鎮静剤)、及びモルヒネ(鎮痛剤)の追加投与量(rescue medication)を用いて評価している。いずれの薬剤も、本邦の集中治療において、広範に使用される薬剤であり、投与方法及び治療用量も、海外と本邦でほぼ同様である(表イ-1)。
- 日本人を代表する住民集団として、ハワイ在住の日本人を対象とした第 相臨床試験が実施され、日本人における薬物動態の特性、薬力学的特性及び用量反応性が明らかにされている。
- 両民族の健常人において、 α_2 アドレナリン受容体刺激作用による鎮静作用について同様の用量反応性が得られている。
- 日本人のICU収容患者を対象とした多施設共同第 / 相ブリッジング試験で、欧米人のICU収容患者を対象とした多施設共同第 相臨床試験と同様の有効性と安全性が確認されている。

表イ-1 本邦及び外国における集中治療での鎮静剤・鎮痛剤の推奨用量

薬剤の種類	日本		外国	
	ICUでの投与量	投与方法	ICUでの投与量	投与方法

、田上 恵 他 術後鎮痛・鎮静管理、「ベットの鎮痛・鎮静管理」真興交易医書出版部
1998 他、Physician's Desk Reference (PDR) 1999 年 53th edition

表イ-2 に、今回の申請に用いた「完全な臨床データパッケージ」の一覧を示す。

表イ-2 完全な臨床データパッケージ一覧

試験の内容	試験デザイン	試験番号	対象	エンドポイント	地域
薬物動態、薬力学、用量反応性及び安全性を評価した試験	第 相 無作為割り付けプラセボ 対照二重盲検試験	DEX-97-028 ト-1	健常欧米人 (73 例)	・Ramsay 鎮静スコア による鎮静維持時間 ・VAS 鎮静スコア	オランダ
至適用量範囲における有効性及び安全性を検討した試験	第 相 無作為割り付けプラセボ 対照二重盲検試験	W97-249 ト-2	ICU 収容 CABG 患者 (12 例)	・ミダゾラム及びモルヒ ネの追加投与量	オランダ
有効性及び安全性をプラセボ対照 で検証した多施設共同比較試験	第 相 無作為割り付けプラセボ 対照二重盲検試験	W97-245 ト-3	ICU 収容患者 (353 例)	・ミダゾラム・モルヒネ の追加投与が必要と なった症例数 ・追加投与量	ヨーロッパ
		W97-246 ト-4	ICU 収容患者 (401 例)	・プロポフォール・モ ルヒネの追加投与が 必要となった症例数 ・追加投与量	ヨーロッパ カナダ
有効性及び安全性をプロポフォール を対照に検討した多施設共同比較 試験	第 B 相 無作為割り付けプロポフォ ール対照比較試験	W99-302 ト-5	ICU 収容 CABG 患者 (295 例)	・Ramsay 鎮静スコア ・モルヒネ追加投与が 必要となった症例数 ・モルヒネ追加投与量	米国 カナダ
薬物動態、薬力学、用量反応性及び 安全性を評価した試験	第 相 無作為割り付けプラセボ 対照二重盲検試験	W98-273 ト-6	健常日本人 (74 例)	・Ramsay 鎮静スコア による鎮静維持時間 ・VAS 鎮静スコア	ハワイ
有効性及び安全性をプラセボ対照 で検証した多施設共同比較試験	第 / 相(ブリッジング) 無作為割り付けプラセボ 対照二重盲検試験	J-DEX- 99-001 ト-7	ICU 収容患者 (111 例)	・プロポフォール・モ ルヒネの追加投与が 必要となった症例数 ・追加投与量	日本
高齢者・非高齢者の薬物動態、薬 力学、安全性を比較検討した試験	非盲検試験	DEX-96-013 ト-10	健常欧米人 (60 例)	・薬物動態 ・VAS 鎮静スコア	米国
健常被験者及び軽度、中等度、重 度の肝障害患者の薬物動態、薬力 学、安全性を比較検討した試験	非盲検試験	DEX-95-009 ト-9	健常欧米人 (20 例) 肝機能障害例 (20 例)	・薬物動態 ・OAA 鎮静スコア ・VAS 鎮静スコア	米国
健常被験者及び重度の腎障害患 例の薬物動態、薬力学、安全性を 比較検討した試験	非盲検試験	DEX-95-008 ト-8	健常欧米人 (6 例) 腎機能障害例 (6 例)	・薬物動態 ・OAA 鎮静スコア ・VAS 鎮静スコア	米国
ミダゾラム併用投与時の薬物動態 及び薬力学的作用を検討した試験	二重盲検試験 3 期クロスオーバー	DEX-95-005 ト-11	健常欧米人 (19 例)	・薬物動態 ・薬力学的評価 ・安全性評価	米国
プロポフォール併用投与時の薬物 動態及び薬力学的作用を検討した 試験	二重盲検試験 2 期クロスオーバー	DEX-96-019 ト-12	健常欧米人 (10 例)	・薬物動態 ・薬力学的評価 ・安全性評価	イギリス
アルフェンタニル併用時の薬物動 態及び薬力学的相互作用を検討し た試験	二重盲検試験 3 期クロスオーバー	DEX-95-011 ト-13	健常欧米人 (10 例)	・薬物動態 ・薬力学的評価 ・安全性評価	米国
イソフルラン併用時の薬力学的相 互作用を検討した試験	単盲検試験 3 期クロスオーバー	DEX-95-001 ト-14	健常欧米人 (10 例)	・薬力学的評価 ・安全性評価	イギリス
ロクロニウム併用時の薬物動態及び 薬力学的相互作用を検討した試験	非盲検試験	DEX-96-022 ト-15	健常欧米人 (10 例)	・薬物動態 ・薬力学的評価 ・安全性評価	米国

(2) 外国臨床データの新天地域への外挿可能性の評価

本剤が民族学的要因による影響を受けにくいと考えた理由は以下の通りである。

- ヒトにおける単回投与及び持続注入時の薬物動態は、推奨用量の範囲内で線形性を示した。
- 肝臓で高度に代謝されるが、代謝経路は複数である。ヒトではグルクロン酸抱合、水酸化、メチル化が主要代謝経路となる。
- 本剤は集中治療室にて、専門医の管理下で、患者の状態に合わせて用法用量の範囲内で調節投与するため、目標とする作用の発現と安全性が確保できる。
- ヒト血漿を用いた *in vitro* でのタンパク結合率は 94% で、0.85 ~ 85ng/mL の範囲で一定であった。また、フェンタニル、ワルファリン、ケトロラック、テオフィリン、ジゴキシン、リドカインの存在下でも蛋白結合率に変化は認められなかった。
- 併用薬とともに使用される可能性が大きいいため、集中治療で使用される可能性のある薬物との相互作用を検討したところ、鎮静及び鎮痛薬との併用により、薬力学的に増強作用が認められたが、薬物動態学的な相互作用は、ほとんど認められなかった。
- *in vitro* 試験により、本剤のチトクローム P-450(CYP)を介した水酸化体の生成が確認されているが、Target 血漿中濃度と各 CYP 分子種に対する IC₅₀ を比較すると、臨床的に意義のある CYP 分子種による代謝の影響を受けないと考えられた。
- 多種の動物モデルで本剤の薬効が確認され、作用部位と機序が明らかになっている。すなわち、鎮静作用及び抗不安作用は、青斑核に分布する中枢性 α_2 アドレナリン受容体を介して大脳皮質などの上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制する。鎮痛作用は、脊髄後角の痛覚神経線維(A と C 神経線維)の入力部位に存在する α_2 アドレナリン受容体を刺激して中枢への痛みの伝達を阻害する。

(3)ブリッジングデータパッケージ

- (a) 薬物動態(PK)データ:
 - (b) 予備的な用量反応(DR)データ:
 - (c) 予備的な薬力学的(PD)データ:
- } — ハワイ在住の健常日本人で実施 (W98-273)

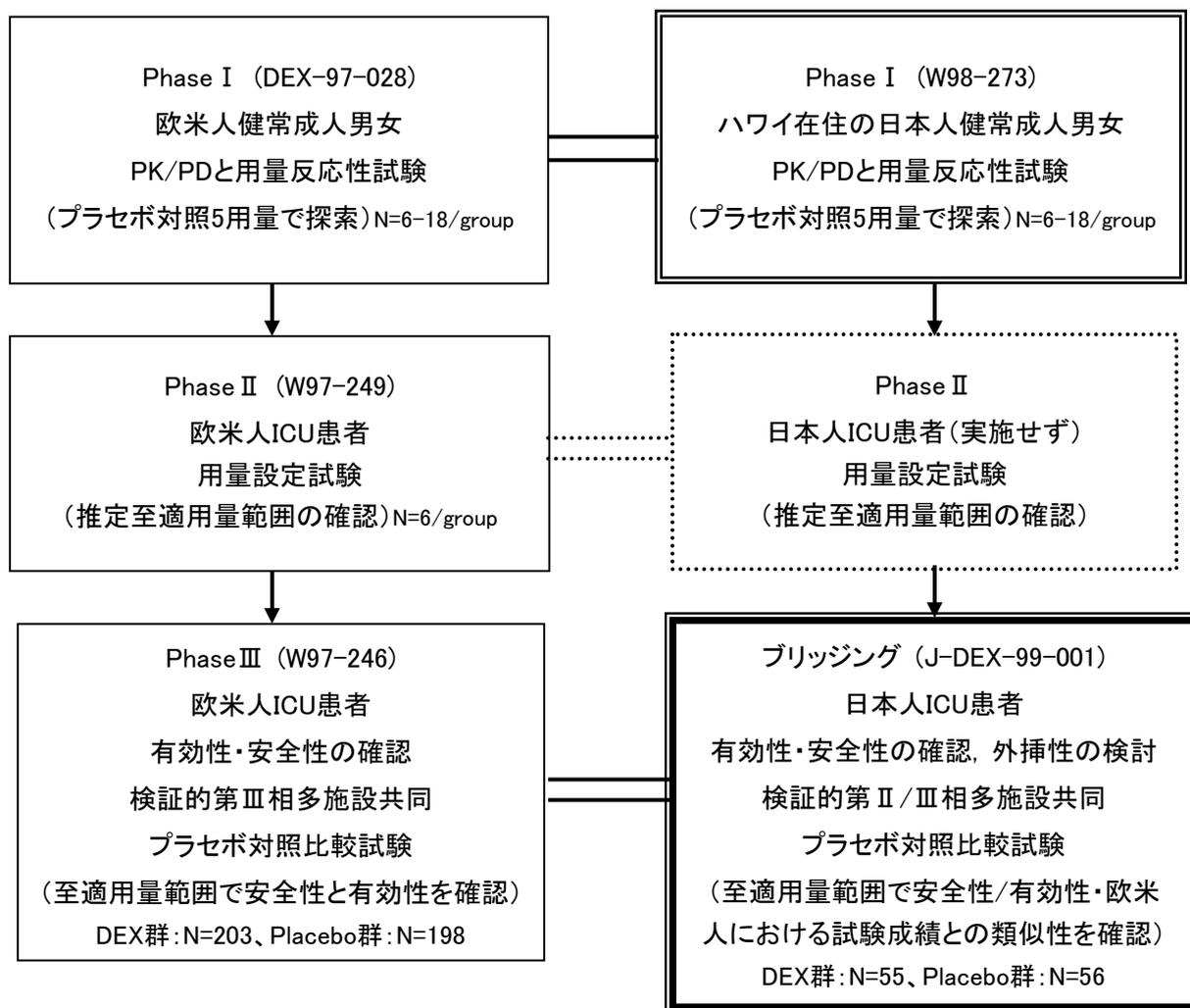
ハワイ在住の日本人を対象に、薬物動態、薬力学、用量反応性、安全性の検討を目的とした第 相臨床試験(添付資料ト-6, W98-273)を実施した。本試験は、民族間での PK/PD 及び安全性を比較検討するため、欧米人における持続注入による第 相臨床試験(添付資料ト-1, DEX-97-028)で用いられた治験計画書に基づき、実施条件を可能な限り合わせて行った。薬物動態、用量反応性、薬力学的作用、安全性について、W98-273 試験成績と欧米人で得られた DEX-97-028 試験成績とを詳細に比較した。その結果、薬物動態では両民族ともに線形性が得られ、薬力学的作用、用量反応性、安全性のいずれについても欧米人と日本人で類似した結果が得られた。従って、日本人に対しても、欧米人と同様の用法・用量が適応できるものと推察された。

- (d)ブリッジング試験データ: 日本の医療現場における日本人患者で実施 (J-DEX-99-001)

本剤の特性から考え、ICU現場における本剤の実際的な投与方法は、固定用量ではなく、患者の状態に合わせて至適用量範囲内で調節投与を行うこととなる。従って、日本人ICU 収容患者を対象としたブリッジング試験は、海外の「有効性と安全性を検証した第 相試験」をブリッジングの対象とした。

本多施設共同ブリッジング試験は、海外で実施された集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験成績を、日本人の術後ICU 収容患者に外挿することを目的としており、先に実施された海外第 相試験(W97-246)をブリッジングの対象として、W97-246 試験の治験実施計画書に基づき、実施条件を可能な限り合わせて行った。すなわち、日本人の術後ICU 収容患者を対象に、欧米人の術後ICU 収容患者で有効性と安全性が確認された用法・用量(6 µg/kg/hr で10分間のLoading 投与後、0.2~0.7 µg/kg/hr でMaintenance 投与)で24時間までの持続注入を行い、プロポフォル及びモルヒネの追加投与の有無と追加投与量を有効性評価項目とし、15施設で試験を実施したところ、日本人ICU 収容患者においても、欧米人と同様の効果と忍容性が認められた。

従って、欧米人で得られた臨床データは、日本人に外挿可能と判断し、ハワイ在住日本人を対象とした第 相試験から得られたデータ及び本邦における日本人ICU 収容患者を対象としたブリッジング試験から得られたデータ(a)~(d)を、ブリッジングデータパッケージとした。



(4) 米国・ヨーロッパ審査当局への申請資料が入手可能であること

アボット社は 年 月 日、米国及びヨーロッパ諸国に本剤を承認申請し、米国では、1999年12月17日に承認を取得した。ヨーロッパ諸国では、審査の結果、EMAより追加試験実施の要請があり、現在追加試験の計画中である。それらの審査当局に対する申請に添付された資料が入手可能である。

(5) 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)との相談結果について

……………添付資料イ-1~3

本邦におけるデクスメトミジンの開発・承認申請に係る医薬品機構との相談は計3回行われた。

第1回目は 年 月 日の申請前相談であり、ハワイ在住の日本人を対象として実施された第 相試験成績を以って、承認申請が可能か否かについての指導を受けた。医薬品機構からは、たとえ第 相試験で日本人と欧米人との間で薬物動態学的、薬力学的類似性が確認されたとしても、海外データの日本人への外挿に関しては、日本人患者を対象とした臨床試験成績が必須であるとの指導を受けた。

第2回目は 年 月 日に個別相談として、本剤の日本人患者を対象とした第 / 相ブリッジング試験の内容について相談を行い、治験実施計画書の骨子について指導を受けた。

第3回目は 年 月 日に個別相談として、第 / 相ブリッジング試験成績並びに効能・効果について指導を受けた。医薬品機構からの指摘は、日本人を対象とした第 相試験成績及び第 / 相ブリッジング試験成績から「集中治療における鎮静」については、海外データの日本人への外挿は可能と思われるが、「集中治療における鎮痛」については、日本人と欧米人で類似するか否かの判断は困難であるとのことであった。また、仮に試験成績の類似性が認められたとしても、米国では「鎮痛」の効能・効果は認められていないこと、並びにプロポフォールとの比較試験成績(W99-302)を加えて評価したとしても、鎮痛効果を主張するためのエビデンスは十分とは思えないとの意見であった。

以上の医薬品機構との相談結果、並びに外国における本剤の承認された効能・効果等を十分検討した結果、「集中治療における鎮痛・鎮静」を適応として開発を進めてきたが、承認申請に当たっては「集中治療における鎮静」を効能・効果とすることが妥当であるとの結論に達したので、この内容で本剤の輸入承認申請を行うこととした。

以上のことから、下記の内容で輸入承認申請を行うこととした。

申請品目: 「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」

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。

3. 特徴及び有用性

(1) 非臨床試験成績から見た特徴及び有用性

1) α_2 アドレナリン受容体に対し高い親和性及び選択性を示す。(資料概要 154 ~ 156 頁)

本剤はヒト α_2 アドレナリン受容体サブタイプ α_{2A} 、 α_{2B} 及び α_{2C} に対して、 K_i 値 4.0 ~ 6.2nM と高い親和性を示した。中枢性 α_1 、 α_2 受容体に対する親和性を比較したところ、本剤は α_2 受容体に対して 1300 倍高い親和性を示した。また、その他の受容体に対する結合性は弱く、本剤は α_2 アドレナリン受容体に対して高い選択性を有することが確認された。

2) 中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静及び鎮痛作用を示す。(資料概要 146 ~ 153、167 ~ 172 頁)

ラット、マウス、イヌにおいて、用量依存的な鎮静作用及び鎮痛作用を示し、それらの作用は中枢性 α_2 受容体拮抗薬により阻害された。ラットでは、血漿中濃度依存的に睡眠脳波の増加が認められた。

3) 抗不安作用を示す。(資料概要 173 ~ 174 頁)

ラット及びマウスにおいて、抗コンフリクト作用及び明暗室間の移動回数の増加がみられ、抗不安作用が示された。

4) 循環動態安定化作用を示す。(資料概要 175 ~ 176 頁)

イヌにおいて、虚血ストレス負荷によって誘発された収縮期大動脈圧、全身血管抵抗、心筋酸素消費量の増加を抑制し、循環動態安定化作用を示した。

5) 投与後の分布と代謝が速やかである。(資料概要 203 ~ 204 頁、209 ~ 212 頁)

組織への分布が速やかで、脳への移行性も高く、肝臓で速やかに代謝される。

(2) 臨床試験成績から見た特徴及び有用性

1) 集中治療において、鎮静作用とともに鎮痛作用も発現する。(資料概要 275 ~ 276 頁、297 ~ 304 頁、332 ~ 339 頁、363 ~ 366 頁、432 ~ 439 頁)

集中治療で挿管(人工呼吸管理)が必要となる症例において、以下の効果が認められた。

① 鎮静作用

・日本人の ICU 収容患者では、挿管中治療用量のプロポフォール(>50mg)の追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメトミジン群で 90.9% (55 例中 50 例)、プラセボ群では 44.6% (56 例中 25 例)となり、本剤投与群でその症例の割合が有意に高かった ($p < 0.0005$)。また、プロポフォールの総投与量は、プラセボ群に比して有意に少なかった ($p < 0.0005$)。

・海外の W97-245 試験では、挿管中治療用量のミダゾラム(>4mg)の追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメトミジン群で 80.9% (178 例中 144 例)、プラセボ群では 44.0% (175 例中 77 例)となり、本剤投与群でその症例の割合が有意に高かった ($p < 0.001$)。また、本剤投与群におけるミダゾラムの追加投与量は、プラセボ群に比して有意に少なかった ($p < 0.0001$)。

W97-246 試験では、挿管中治療用量のプロポフォール(>50mg)の追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメトミジン群で 81.3% (203 例中 165 例)、プラセボ群で 38.9% (198 例中 77 例)となり、本剤投与群でその症例の割合が有意に高かった ($p < 0.0005$)。また、本剤投与群

におけるプロポフォール追加投与量は、プラセボ群に比して有意に少なかった($p < 0.0005$)。

・プロポフォールとの比較を目的とした第 B 相 W99-302 試験では、患者の状態に合わせた調節投与により、デクスメトミジン群 ($N=148$)、プロポフォール群 ($N=147$) とともに、1 例を除く全例で挿管中に適切な鎮静深度 (Ramsay スコア 3) が維持できた。抜管後 6 時間までの鎮静維持については、デクスメトミジン群では全例とも適切な鎮静が得られたが、プロポフォール群では 2 例で鎮静不十分となった。

以上のことより、本剤は患者の状態に合わせた持続調節投与により、ICU において挿管中だけでなく抜管後も投与を継続することができ、目標とする鎮静深度が適切に得られることが示された。挿管中はプロポフォールと同様の鎮静深度が得られ、本剤の鎮静剤としての有用性が示された。

② 鎮痛作用

・日本人の ICU 収容患者では、挿管中モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメトミジン群で 87.3% (55 例中 48 例)、プラセボ群では 75.0% (56 例中 42 例) となり、本剤投与群でその症例の割合は有意に高かった ($p=0.032$)。また、本剤投与群における治験薬投与中のモルヒネの追加投与量は、プラセボ群に比して有意に少なかった ($p=0.001$)。抜管後モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合についても、プラセボ群に対して本剤投与群で有意に高かった ($p < 0.001$)。

・海外の W97-245 試験では、挿管中モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメトミジン群で 50.6% (178 例中 90 例)、プラセボ群では 28.0% (175 例中 49 例) となり、本剤投与群で有意に高かった ($p < 0.001$)。W97-246 試験では、挿管中モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合は、デクスメトミジン群で 45.8% (203 例中 93 例)、プラセボ群では 24.2% (198 例中 48 例) となり、本剤投与群で有意に高かった ($p < 0.001$)。また、いずれの試験でも、本剤投与群における治験薬投与中のモルヒネの追加投与量は、プラセボ群に比して有意に少なく ($p < 0.0005$)、抜管後モルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合についても、プラセボ群に比して本剤投与群で有意に高かった ($p < 0.001$)。

・プロポフォールとの比較を目的とした第 B 相 W99-302 試験では、挿管中モルヒネが不要であった症例の割合は、デクスメトミジン群が 72.2% (144 例中 104 例)、プロポフォール群が 37.2% (145 例中 54 例) となり、本剤投与群で有意に高く ($p < 0.001$)、抜管から抜管後 6 時間までについても同様に、プロポフォール群に比して本剤投与群で有意に高かった ($p < 0.001$)。

以上のことより、挿管中及び抜管後において、本剤はプラセボ群、又はプロポフォール群に比して有意な鎮痛作用を示した。抜管後も本剤を継続投与することで、抜管後の使用により呼吸抑制が懸念される麻薬性鎮痛剤 (モルヒネ) の投与が必要になる症例が少なくできることが示された。したがって、本剤は集中治療において鎮静作用とともに鎮痛作用も示すことが明らかにされた。

2) プロポフォールやミダゾラムと異なり、呼吸抑制が認められない。(資料概要 319 頁、355 頁、367 頁、393 頁、452 頁)

本邦で、すでに集中治療における鎮静剤として承認されているプロポフォールとミダゾラムは、呼吸抑制の懸念があるため、「人工呼吸中の鎮静」という条件で使用が許可されており、抜管後は原則として、持続投与を中止しなければならない。

しかし、本剤では、プラセボを対象とした海外の第 Ⅲ 相及び第 Ⅳ 相試験、本邦におけるブリッジング試験において、抜管後の呼吸数及び SpO₂ の推移は、本剤投与群とプラセボ群との間に有意差は認められず、本剤は呼吸抑制の懸念なく抜管後も継続して使用することができ、抜管後の使用により呼吸抑制を起こしやすい麻薬性鎮痛剤(オピオイド)の使用量及び使用頻度の減少が期待できる。

3) 持続投与速度の調節により、至適鎮静深度を維持できる。(資料概要 363 ~ 364 頁)

本剤は、中枢への分布及び代謝が速やかであり、効果の発現及び消失が速やかであることから、ICU 収容患者を対象とした試験では、持続投与速度の調節により至適鎮静深度を維持することが可能であった。第 B 相 W99-302 試験において、挿管中、本剤投与群及びプロポフォール群ともに 1 例を除く全例で至適鎮静深度(Ramsay スコア 3)を維持できた。また、抜管後は本剤投与群の全例で至適鎮静深度(Ramsay スコア 2)を維持できた。従って、本剤は投与速度の調節により至適鎮静深度を維持できることが示された。

4) 鎮静状態においても覚醒が容易である。(資料概要 255 頁、258 頁、405 頁、409 頁)

健常成人を対象とした臨界フリッカー(CFF)評価試験で、本剤の鎮静作用発現中における覚醒度と見識力を評価したところ、本剤投与群、プラセボ群とも CFF 閾値は同等であった。従って、デクスメドミジンの投与により鎮静作用が発現している間でも容易に覚醒し、協力的に CFF 試験を実施することが可能で、CFF 試験終了後は速やかに試験開始前の鎮静レベルに戻ることが確認された。本剤の鎮静作用は特徴的であり、「集中治療で求められる鎮静の質」を考えた場合、理想的であると考えられた。

5) 患者管理が容易である。(資料概要 306 頁、341 頁)

欧米の患者において、「全般的な鎮静状態及び ICU 環境への忍容性」、「気管内チューブ/人工呼吸器への忍容性」、「患者とのコミュニケーションの難易度」、「患者管理の難易度」について看護師が評価した患者管理 Index は、プラセボ投与群に比して、デクスメドミジン群では有意に低く、患者管理が容易であることが示された。

6) 循環動態の安定化が認められる。(資料概要 317 ~ 318 頁、353 ~ 354 頁、450 ~ 451 頁)

欧米人の患者において、治験薬投与中、プラセボ群は血圧及び心拍数が増加したが、本剤投与群では血圧及び心拍数の増加が抑制され安定化がみられた。また、日本人・欧米人患者ともに、本剤の持続注入終了後、血圧及び心拍数の推移に急激なりバウンド作用はみられなかった。

7) 抗不安作用が認められる。(資料概要 305 頁、340 頁)

欧米人の患者において、Ramsay スコア=1(不安、激越、落ち着かない)を解析することにより、本剤の不安に対する影響を評価した。総評価回数のうちスコア=1 となった回数は、プラセボ群に比して本剤投与群で有意に少なかった。

4. 特許状況..... 添付資料イ-4

日本における特許状況は、以下の通りである。なお、出願人は、オリオン社 コヒチュム・オサケ・ユキチュア(フィンランド共和国)である。

発明の名称 : イミダゾール誘導体の光学異性体

特許出願公告番号 : 特公平 6-25138

公告日 : 平成 6 年 (1994 年) 4 月 6 日

5. 外国における申請状況..... 添付資料イ-5

2003年3月現在、プレセデックスは、米国、ヨーロッパ諸国、その他の各国で申請され、米国及びその他各国で承認を取得している。表イ-3 に申請及び承認取得状況の詳細を示す。

米国の添付文書の概要を表イ-4 に示す。原文及び全訳は添付資料イ-5 として添付した。

表イ-3 海外での申請及び承認取得状況(その1)

国名	販売名	申請日	承認日
米国	プレセデックス	1998. 12. 18	1999. 12. 17
アルゼンチン	プレセデックス	2000. 1. 20	2000. 4. 27
ドミニカ共和国	プレセデックス	2000. 3. 7	2000. 12. 12
シンガポール	プレセデックス	1999. 6. 16	2000. 5. 30
イスラエル	プレセデックス	2000. 6. 1	2000. 10
マレーシア	プレセデックス	2000. 4. 24	2001. 9. 27
バーレーン	プレセデックス	2000. 6. 13	2001. 7. 14
クウェート	プレセデックス	2000. 3. 8	2000. 5. 15
カタール	プレセデックス	2000. 8. 8	2001. 6. 19
オーストラリア	プレセデックス	1999. 4. 16	2001. 7. 20
ブラジル	プレセデックス	2000. 1. 18	2000. 6. 19
チリ	プレセデックス	1999. 11. 30	2000. 11. 10
コロンビア	プレセデックス	2000. 1. 28	2000. 4. 4
エクアドル	プレセデックス	2000. 3. 13	2000. 7. 14
エルサルバドル	プレセデックス	2000. 3. 17	2001. 9. 18
グアテマラ	プレセデックス	2000. 3. 2	2000. 5. 25
メキシコ	プレセデックス	2000. 1. 28	2000. 6. 27
ペルー	プレセデックス	2000. 2. 14	2000. 2. 18
ウルグアイ	プレセデックス	2000. 1. 17	2000. 6. 2
ベネズエラ	プレセデックス	1999. 12	2000. 8. 3
トリニダード島 トバゴ島	プレセデックス	2000. 6. 15	2000. 10. 5
ベトナム	プレセデックス	2000. 8. 11	2001. 10. 27
プエルトリコ	プレセデックス		2000. 3. 29
パナマ	プレセデックス	2001. 3. 06	2001. 8. 29
シリア	プレセデックス	2001. 2. 20	2001. 9. 2
ブルガリア	プレセデックス	2000. 11. 7	2001. 7. 23
チェコ共和国	プレセデックス	2000. 8. 31	2002. 10. 23
ポーランド	プレセデックス	2000. 8. 28	2001. 12. 19
ジャマイカ	プレセデックス	2000. 8	2002. 08
香港	プレセデックス	2001. 9. 7	2002. 7. 24
インドネシア	プレセデックス	2000. 6. 28	2002. 6. 25
ヨルダン	プレセデックス	2000. 8. 19	2002. 10. 10
コスタリカ	プレセデックス	2000. 8. 29	2001. 1. 8
ニュージーランド	プレセデックス	1999. 6. 9	2002. 1. 24
サウジアラビア	プレセデックス	2000. 4	2002. 9. 11
トルコ	プレセデックス	2000. 1. 12	2002. 11. 5
アラブ首長国連邦	プレセデックス	2000. 7. 9	2001. 10. 31
ニカラグア	プレセデックス	2000. 3. 24	2001. 1. 26
南アフリカ共和国	プレセデックス	1999. 6. 30	2002. 12. 3
ホンジュラス	プレセデックス	2000. 5.	2001. 11.

米国、アルゼンチン、プエルトリコ、イスラエルにおける効能・効果
 集中治療において、本剤投与開始時に挿管下で人工呼吸が行われている患者の鎮静
 持続注入を行い、投与は 24 時間を超えないこと
 その他各国における効能・効果
 集中治療における鎮静を適応とする鎮痛作用を有する 2 鎮静剤

表イ-3 海外での申請及び承認取得状況(その2)

国名	販売名	申請日	承認日
ノルウェイ	プレセデックス	1999. 6. 21	申請取り下げ 2001/11
ハンガリー	プレセデックス	2000. 10. 24	
カナダ	プレセデックス	1999. 4. 30	申請取り下げ 2001/3
中国	プレセデックス	2000. 11. 9	
エジプト	プレセデックス	2000. 10. 23	
インド	プレセデックス	2000. 7. 10	申請取り下げ 2001/7
韓国	プレセデックス	2000. 6. 22	
レバノン	プレセデックス	2001. 1. 24	
パキスタン	プレセデックス	2000. 4	
フィリピン	プレセデックス	2000. 10	
タイ	プレセデックス	2000. 3. 31	
日本	プレセデックス	2001. 12. 7	
台湾	プレセデックス	2002. 3. 29	
イエメン	プレセデックス	2002. 3. 6	
EU フィンランド イギリス ドイツ フランス スウェーデン イタリア ベルギー デンマーク ギリシャ アイルランド ルクセンブルク オランダ オーストリア ポルトガル スペイン	プレセデックス		申請取り下げ 2000/3
スイス	プレセデックス		申請取り下げ 2000/3