

プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」¹⁾

プレセデックス静注液 200 μ g / 50ml シリンジ「ファイザー」¹⁾

プレセデックス静注液 200 μ g「マルイシ」²⁾

プレセデックス静注液 200 μ g / 50ml シリンジ「マルイシ」²⁾

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社、丸石製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。
--

ファイザー株式会社¹⁾

丸石製薬株式会社²⁾

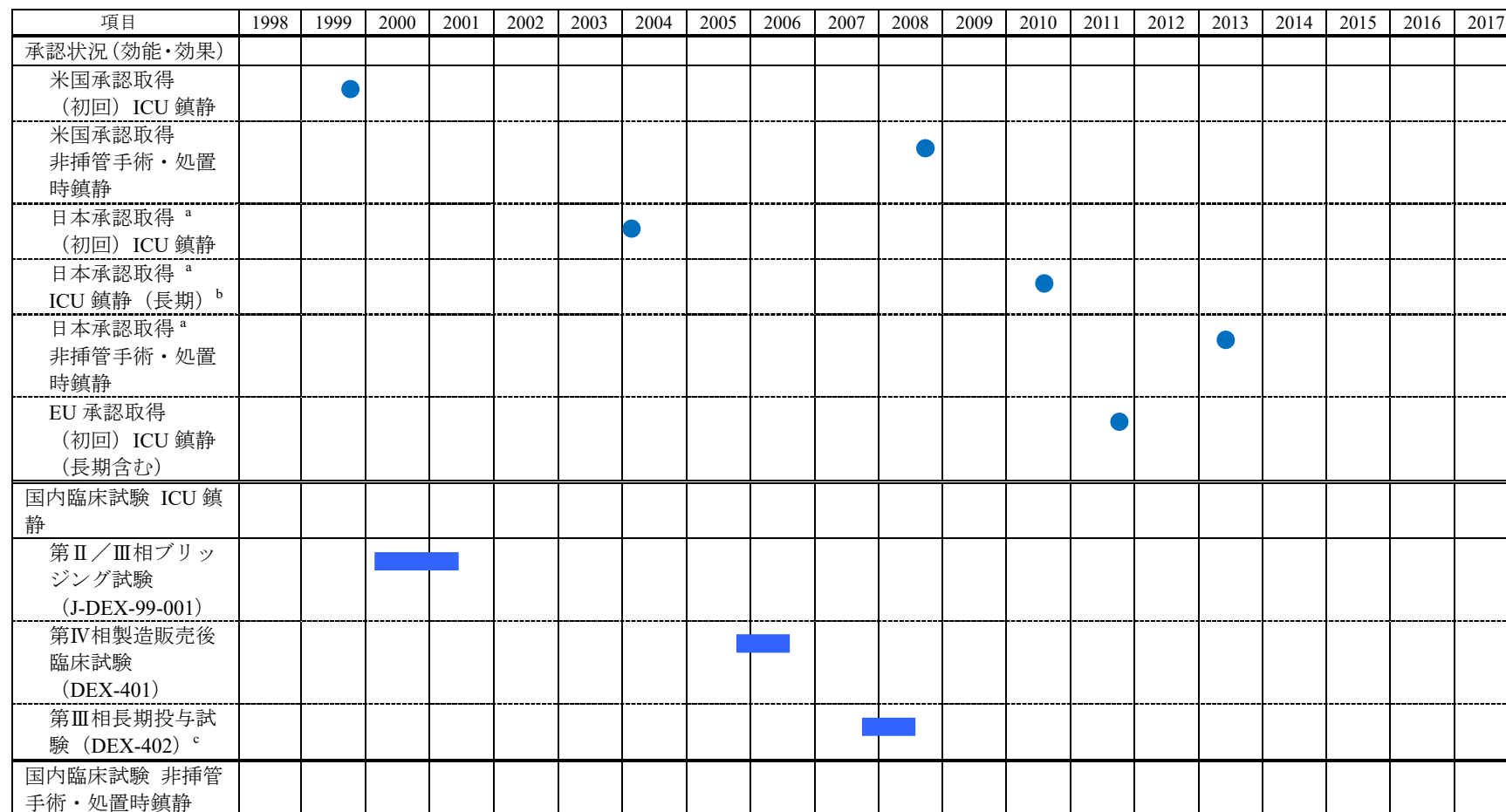
1. 起源又は発見の経緯

当該内容については、[CTD2.5.1](#) 項参照。

2. 開発の経緯図

開発の経緯図を Figure 1 に示す。

Figure 1. 開発の経緯図



^a 2018 年 3 月：規格違い品目：プレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジの承認を取得

^b 24 時間を超える集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する適応拡大

^c ICU にて呼吸管理下で 24 時間を超える鎮静を要する患者を対象にした試験（本剤投与期間：24 時間を超えて最長 28 日間）

項目	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
第Ⅲ相局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下非挿管手術・処置時鎮静試験 (DEX-301)																				
第Ⅲ相硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下非挿管手術時鎮静試験 (DEX-303)																				
外国臨床試験 小児 ICU 鎮静																				
第Ⅲ相試験：生後1ヵ月以上17歳未満 (DEX-08-05)																				
第Ⅱ／Ⅲ相試験：在胎28週以上44週以下 (DEX-09-08)																				
第Ⅱ／Ⅲ相試験：在胎28週以上36週未満 (DEX-11-06)																				
第Ⅰ相試験：2歳以上12歳以下 (W98-226)																				
第Ⅰ相試験：生後1ヵ月以上2歳以下 (CHOP)																				
第Ⅱ相試験：2歳以上17歳未満 (DEX-08-01)																				
第Ⅱ相試験：12ヵ月以上2歳未満 (DEX-11-01)																				
国内臨床試験 小児 ICU 鎮静																				

項目	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
第Ⅲ相試験：修正 在胎 45 週以上 17 歳未満 (C0801017)																				
非臨床試験																				
薬物動態試験 (R&D/ /653, R&D/ /002)																				
反復投与毒性試験 (R&D/ /235)																				
その他の試験 (10994, FCX1001)																				

3. 共同開発

国内では、本剤の開発を 年 月よりアボット・ジャパン株式会社（当時ダイナボット株式会社）が進め、2001 年 12 月に丸石製薬株式会社と共同で承認申請を行い、2004 年 1 月に初回承認を取得した。 年 月に、アボット・ジャパン株式会社よりホスピーラ・ジャパン株式会社に承認が承継され、さらに 2016 年 12 月に、ホスピーラ・ジャパン株式会社よりファイザー株式会社に承認が承継された。本申請についても、ファイザー株式会社と丸石製薬株式会社が共同で行う。

デクスメデトミジン塩酸塩（以下、本剤）は、人工呼吸中のみならず人工呼吸器離脱時から離脱後にかけても継続的に投与できる鎮静薬として、「集中治療において、本薬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。投与は 24 時間を超えないこと」の効能・効果で 1999 年 12 月に米国において世界で初めて承認された。2018 年 7 月現在、本剤は集中治療における鎮静薬として 46 の国または地域、局所麻酔下における非挿管での手術・処置時の鎮静薬として 33 の国または地域で承認されているが、小児に対する適応についてはいずれの国または地域でも承認されていない。

米国における効能・効果および用法・用量を [Table 1](#) に示す。また、米国の添付文書の原文と和訳の概要および企業中核安全性情報（CCSI）を添付する。

Table 1. 米国における承認状況

米国	
販売名 ^a	Precedex TM (dexmedetomidine hydrochloride) Injection For intravenous use Precedex TM (dexmedetomidine hydrochloride) in 0.9% Sodium Chloride Injection
承認年	1999 年
効能・効果	集中治療における人工呼吸中の鎮静 非挿管での手術およびその他の処置時の鎮静
用法・用量	集中治療における人工呼吸中の鎮静 開始用量： 成人患者への投与：初期負荷投与として 1 µg/kg を 10 分かけて（6 µg/kg/時の投与速度で 10 分間）投与する。 他の鎮静薬から切り替える成人患者への投与：初期負荷投与を必要としない場合がある。 65 歳を超える患者への投与：投与量の減量を考慮すること。 肝機能障害のある成人患者への投与：投与量の減量を考慮すること。 維持用量： 成人患者への投与：維持用量として 0.2～0.7 µg/kg/時の範囲で持続注入する。至適鎮静レベルが得られるよう、維持投与の投与速度を調節する。 65 歳を超える患者への投与：投与量の減量を考慮すること。 肝機能障害のある成人患者への投与：投与量の減量を考慮すること。 非挿管での手術およびその他の処置時の鎮静 開始用量： 成人患者への投与：初期負荷投与として 1 µg/kg を 10 分かけて（6 µg/kg/時の投与速度で 10 分間）投与する。眼科手術など低侵襲手技では、0.5 µg/kg を 10 分（3 µg/kg/時の投与速度で 10 分間）の初期負荷投与が適切と思われる。 成人患者における意識下ファイバー気管挿管：初期負荷投与として 1 µg/kg を 10 分かけて（6 µg/kg/時の投与速度で 10 分間）投与する。 65 歳を超える患者への投与：初期負荷投与として 0.5 µg/kg を 10 分（3 µg/kg/時の投与速度で 10 分間）投与する。 肝機能障害のある成人患者への投与：投与量の減量を考慮すること。 維持用量： 成人患者への投与：一般に維持用量として 0.6 µg/kg/時の投与速度で開始し、至適臨床鎮静レベルが得られるよう、0.2～1 µg/kg/時の範囲で投与速度を調節する。維持投与の投与速度は、目標の鎮静レベルが達成されるよう調節する。 成人患者における意識下ファイバー気管挿管：気管チューブが確実に所定位置に挿入されるまで 0.7 µg/kg/時の投与速度での維持投与が推奨される。 65 歳を超える患者への投与：投与量の減量を考慮すること。 肝機能障害のある成人患者への投与：投与量の減量を考慮すること。

^a 本剤のシリンジ製剤は、いずれの国においても承認されていない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PRECEDEX safely and effectively. See full prescribing information for PRECEDEX.

Precedex™ (dexmedetomidine hydrochloride) Injection

For intravenous use.

Precedex™ (dexmedetomidine hydrochloride) in 0.9% Sodium Chloride Injection

Initial U.S. Approval: 1999

INDICATIONS AND USAGE

Precedex is a relatively selective α_2 -adrenergic agonist indicated for:

- Sedation of initially intubated and mechanically ventilated patients during treatment in an intensive care setting. Administer Precedex by continuous infusion not to exceed 24 hours. (1.1)
- Sedation of non-intubated patients prior to and/or during surgical and other procedures. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Individualize and titrate Precedex dosing to desired clinical effect. (2.1)
- Administer Precedex using a controlled infusion device. (2.1)
- Dilute the 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) vial contents in 0.9% sodium chloride solution to achieve required concentration (4 mcg/mL) prior to administration. (2.4)
- The 80 mcg/20 mL single-use vial, and 200 mcg/50 mL and 400 mcg/100 mL single-use bottles, do not require further dilution prior to administration. (2.4)

For Adult Intensive Care Unit Sedation: Generally initiate at one mcg/kg over 10 minutes, followed by a maintenance infusion of 0.2 to 0.7 mcg/kg/hour. (2.2)

For Adult Procedural Sedation: Generally initiate at one mcg/kg over 10 minutes, followed by a maintenance infusion initiated at 0.6 mcg/kg/hour and titrated to achieve desired clinical effect with doses ranging from 0.2 to 1 mcg/kg/hour. (2.2)

Alternative Doses: Recommended for patients over 65 years of age and awake fiberoptic intubation patients. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Precedex Injection, 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) in a glass vial. To be used after dilution. (3)

Precedex in 0.9% Sodium Chloride Injection 80 mcg/20 mL (4 mcg/mL) in a 20 mL glass vial. Ready to use. (3)

Precedex in 0.9% Sodium Chloride Injection 200 mcg/50 mL (4 mcg/mL) in a 50 mL glass bottle. Ready to use. (3)

Precedex in 0.9% Sodium Chloride Injection 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL) in a 100 mL glass bottle. Ready to use. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Monitoring: Continuously monitor patients while receiving Precedex. (5.1)
- Bradycardia and Sinus Arrest: Have occurred in young healthy volunteers with high vagal tone or with different routes of administration, e.g., rapid intravenous or bolus administration. (5.2)
- Hypotension and Bradycardia: May necessitate medical intervention. May be more pronounced in patients with hypovolemia, diabetes mellitus, or chronic hypertension, and in the elderly. Use with caution in patients with advanced heart block or severe ventricular dysfunction. (5.2)
- Co-administration with Other Vasodilators or Negative Chronotropic Agents: Use with caution due to additive pharmacodynamic effects. (5.2)
- Transient Hypertension: Observed primarily during the loading dose. Consider reduction in loading infusion rate. (5.3)
- Arousability: Patients can become aroused/alert with stimulation; this alone should not be considered as lack of efficacy. (5.4)
- Prolonged exposure to dexmedetomidine beyond 24 hours may be associated with tolerance and tachyphylaxis and a dose-related increase in adverse events. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions (incidence greater than 2%) are hypotension, bradycardia, and dry mouth. (6.1)
- Adverse reactions associated with infusions greater than 24 hours in duration include ARDS, respiratory failure, and agitation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Hospira, Inc. at 1-800-441-4100, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Anesthetics, Sedatives, Hypnotics, Opioids: Enhancement of pharmacodynamic effects. Reduction in dosage of Precedex or the concomitant medication may be required. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Geriatric Patients: Dose reduction should be considered. (2.2, 2.3, 5.1, 8.5)
- Hepatic Impairment: Dose reduction should be considered. (2.1, 2.2, 2.3, 5.7, 8.6)
- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Nursing Mothers: Caution should be exercised when administered to a nursing woman. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 4/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- Intensive Care Unit Sedation
- Procedural Sedation

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Dosing Guidelines
- Dosage Information
- Dosage Adjustment
- Preparation of Solution
- Administration with Other Fluids
- Compatibility with Natural Rubber

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Drug Administration
- Hypotension, Bradycardia, and Sinus Arrest
- Transient Hypertension
- Arousability
- Withdrawal
- Tolerance and Tachyphylaxis
- Hepatic Impairment

6 ADVERSE REACTIONS

- Clinical Studies Experience
- Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- Anesthetics, Sedatives, Hypnotics, Opioids
- Neuromuscular Blockers

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy
- Labor and Delivery
- Nursing Mothers
- Pediatric Use
- Geriatric Use
- Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- Controlled Substance
- Dependence

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- Mechanism of Action
- Pharmacodynamics
- Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- Animal Pharmacology and/or Toxicology

14 CLINICAL STUDIES

- Intensive Care Unit Sedation
- Procedural Sedation

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Intensive Care Unit Sedation

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.

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.

1.2 Procedural Sedation

Precedex is indicated for sedation of non-intubated patients prior to and/or during surgical and other procedures.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Guidelines

- Precedex dosing should be individualized and titrated to desired clinical response.
- Precedex is not indicated for infusions lasting longer than 24 hours.
- Precedex should be administered using a controlled infusion device.

2.2 Dosage Information

Table 1: Dosage Information

INDICATION	DOSAGE AND ADMINISTRATION
Initiation of Intensive Care Unit Sedation	For adult patients: a loading infusion of one mcg/kg over 10 minutes . For adult patients being converted from alternate sedative therapy: a loading dose may not be required [<i>see Dosage and Administration (2.2)</i>]. For patients over 65 years of age: a dose reduction should be considered [<i>see Use in Specific Populations (8.5)</i>]. For adult patients with impaired hepatic-function: a dose reduction should be considered [<i>see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)</i>].
Maintenance of Intensive Care Unit Sedation	For adult patients: a maintenance infusion of 0.2 to 0.7 mcg/kg/ hour . The rate of the maintenance infusion should be adjusted to achieve the desired level of sedation. For patients over 65 years of age: a dose reduction should be considered [<i>see Use in Specific Populations (8.5)</i>]. For adult patients with impaired hepatic function: a dose reduction should be considered [<i>see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)</i>]
Initiation of Procedural Sedation	For adult patients: a loading infusion of one mcg/kg over 10 minutes . For less invasive procedures such as ophthalmic surgery, a loading infusion of 0.5 mcg/kg given over 10 minutes may be suitable. For awake fiberoptic intubation in adult patients: a loading infusion of one mcg/kg over 10 minutes . For patients over 65 years of age: a loading infusion of 0.5 mcg/kg over 10 minutes [<i>see Use in Specific Populations (8.5)</i>]. For adult patients with impaired hepatic function: a dose reduction should be considered [<i>see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)</i>].
Maintenance of Procedural Sedation	For adult patients: the maintenance infusion is generally initiated at 0.6 mcg/kg/ hour and titrated to achieve desired clinical effect with doses ranging from 0.2 to 1 mcg/kg/ hour . The rate of the maintenance infusion should be adjusted to achieve the targeted level of sedation. For awake fiberoptic intubation in adult patients: a maintenance infusion of 0.7 mcg/kg/ hour is recommended until the endotracheal tube is secured. For patients over 65 years of age: a dose reduction should be considered [<i>see Use in Specific Populations (8.5)</i>]. For adult patients with impaired hepatic function: a dose reduction should be considered [<i>see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)</i>].

2.3 Dosage Adjustment

Due to possible pharmacodynamic interactions, a reduction in dosage of Precedex or other concomitant anesthetics, sedatives, hypnotics or opioids may be required when co-administered [*see Drug Interactions (7.1)*].

Dosage reductions may need to be considered for **adult** patients with hepatic impairment, and geriatric patients [*see Warnings and Precautions (5.7), Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Preparation of Solution

Strict aseptic technique must always be maintained during handling of Precedex.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Precedex Injection, 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL)

Precedex must be diluted with 0.9% sodium chloride injection to achieve required concentration (4 mcg/mL) prior to administration. Preparation of solutions is the same, whether for the loading dose or maintenance infusion.

To prepare the infusion, withdraw 2 mL of Precedex Injection, and add to 48 mL of 0.9% sodium chloride injection to a total of 50 mL. Shake gently to mix well.

Precedex in 0.9% Sodium Chloride Injection, 80 mcg/20 mL (4 mcg/mL), 200 mcg/50 mL (4 mcg/mL) and 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL)

Precedex in 0.9% Sodium Chloride Injection is supplied in glass containers containing a premixed, ready to use dexmedetomidine hydrochloride solution in 0.9% sodium chloride in water. No further dilution of these preparations are necessary.

2.5 Administration with Other Fluids

Precedex infusion should not be co-administered through the same intravenous catheter with blood or plasma because physical compatibility has not been established.

Precedex has been shown to be incompatible when administered with the following drugs: amphotericin B, diazepam.

Precedex has been shown to be compatible when administered with the following intravenous fluids:

- 0.9% sodium chloride in water
- 5% dextrose in water
- 20% mannitol
- Lactated Ringer's solution
- 100 mg/mL magnesium sulfate solution
- 0.3% potassium chloride solution

2.6 Compatibility with Natural Rubber

Compatibility studies have demonstrated the potential for absorption of Precedex to some types of natural rubber. Although Precedex is dosed to effect, it is advisable to use administration components made with synthetic or coated natural rubber gaskets.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Precedex Injection

Precedex Injection, 200 mcg/2 mL dexmedetomidine (100 mcg/mL) in a glass vial. To be used after dilution.

Precedex in 0.9% Sodium Chloride Injection

Precedex Injection, 80 mcg dexmedetomidine/20 mL (4 mcg/mL) dexmedetomidine in a 20 mL glass vial. Ready to use.

Precedex Injection, 200 mcg dexmedetomidine/50 mL (4 mcg/mL) dexmedetomidine in a 50 mL glass bottle. Ready to use.

Precedex Injection, 400 mcg dexmedetomidine/100 mL (4 mcg/mL) dexmedetomidine in a 100 mL glass bottle. Ready to use.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Drug Administration

Precedex should be administered only by persons skilled in the management of patients in the intensive care or operating room setting. Due to the known pharmacological effects of Precedex, patients should be continuously monitored while receiving Precedex.

5.2 Hypotension, Bradycardia, and Sinus Arrest

Clinically significant episodes of bradycardia and sinus arrest have been reported with Precedex administration in young, healthy adult volunteers with high vagal tone or with different routes of administration including rapid intravenous or bolus administration.

Reports of hypotension and bradycardia have been associated with Precedex infusion. Some of these cases have resulted in fatalities. If medical intervention is required, treatment may include decreasing or stopping the infusion of Precedex, increasing the rate of intravenous fluid administration, elevation of the lower extremities, and use of pressor agents. Because Precedex has the potential to augment bradycardia induced by vagal stimuli, clinicians should be prepared to intervene. The intravenous administration of anticholinergic agents (e.g., glycopyrrolate, atropine) should be considered to modify vagal tone. In clinical trials, glycopyrrolate or atropine were effective in the treatment of most episodes of Precedex-induced bradycardia. However, in some patients with significant cardiovascular dysfunction, more advanced resuscitative measures were required.

Caution should be exercised when administering Precedex to patients with advanced heart block and/or severe ventricular dysfunction. Because Precedex decreases sympathetic nervous system activity, hypotension and/or bradycardia may be expected to be more pronounced in patients with hypovolemia, diabetes mellitus, or chronic hypertension and in elderly patients.

In clinical trials where other vasodilators or negative chronotropic agents were co-administered with Precedex an additive pharmacodynamic effect was not observed. Nonetheless, caution should be used when such agents are administered concomitantly with Precedex.

5.3 Transient Hypertension

Transient hypertension has been observed primarily during the loading dose in association with the initial peripheral vasoconstrictive effects of Precedex. Treatment of the transient hypertension has generally not been necessary, although reduction of the loading infusion rate may be desirable.

5.4 Arousability

Some patients receiving Precedex have been observed to be arousable and alert when stimulated. This alone should not be considered as evidence of lack of efficacy in the absence of other clinical signs and symptoms.

5.5 Withdrawal

Intensive Care Unit Sedation

With administration up to 7 days, regardless of dose, 12 (5%) Precedex adult subjects experienced at least 1 event related to withdrawal within the first 24 hours after discontinuing study drug and 7 (3%) Precedex adult subjects experienced at least 1 event 24 to 48 hours after end of study drug. The most common events were nausea, vomiting, and agitation.

In adult subjects, tachycardia and hypertension requiring intervention in the 48 hours following study drug discontinuation occurred at frequencies of <5%. If tachycardia and/or hypertension occurs after discontinuation of Precedex supportive therapy is indicated.

Procedural Sedation

In adult subjects, withdrawal symptoms were not seen after discontinuation of short term infusions of Precedex (<6 hours).

5.6 Tolerance and Tachyphylaxis

Use of dexmedetomidine beyond 24 hours has been associated with tolerance and tachyphylaxis and a dose-related increase in adverse reactions [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.7 Hepatic Impairment

Since Precedex clearance decreases with severity of hepatic impairment, dose reduction should be considered in patients with impaired hepatic function [*see Dosage and Administration (2.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Use of Precedex has been associated with the following serious adverse reactions:

- Hypotension, bradycardia and sinus arrest [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Transient hypertension [*see Warnings and Precautions (5.3)*]

Most common treatment-emergent adverse reactions, occurring in greater than 2% of patients in both Intensive Care Unit and procedural sedation studies include hypotension, bradycardia and dry mouth.

Intensive Care Unit Sedation

Adverse reaction information is derived from the continuous infusion trials of Precedex for sedation in the Intensive Care Unit setting in which 1007 adult patients received Precedex. The mean total dose was 7.4 mcg/kg (range: 0.8 to 84.1), mean dose per hour was 0.5 mcg/kg/hr (range: 0.1 to 6.0) and the mean duration of infusion of 15.9 hours (range: 0.2 to 157.2). The population was between 17 to 88 years of age, 43% ≥65 years of age, 77% male and 93% Caucasian. Treatment-emergent adverse reactions occurring at an incidence of >2% are provided in Table 2. The most frequent adverse reactions were hypotension, bradycardia and dry mouth [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Table 2: Adverse Reactions with an Incidence >2%-Adult Intensive Care Unit Sedation Population <24 hours*

Adverse Event	All Precedex (N = 1007) (%)	Randomized Precedex (N = 798) (%)	Placebo (N = 400) (%)	Propofol (N = 188) (%)
Hypotension	25%	24%	12%	13%
Hypertension	12%	13%	19%	4%
Nausea	9%	9%	9%	11%
Bradycardia	5%	5%	3%	0
Atrial Fibrillation	4%	5%	3%	7%
Pyrexia	4%	4%	4%	4%
Dry Mouth	4%	3%	1%	1%
Vomiting	3%	3%	5%	3%
Hypovolemia	3%	3%	2%	5%
Atelectasis	3%	3%	3%	6%
Pleural Effusion	2%	2%	1%	6%
Agitation	2%	2%	3%	1%
Tachycardia	2%	2%	4%	1%
Anemia	2%	2%	2%	2%
Hyperthermia	2%	2%	3%	0
Chills	2%	2%	3%	2%
Hyperglycemia	2%	2%	2%	3%
Hypoxia	2%	2%	2%	3%
Post-procedural Hemorrhage	2%	2%	3%	4%
Pulmonary Edema	1%	1%	1%	3%
Hypocalcemia	1%	1%	0	2%
Acidosis	1%	1%	1%	2%
Urine Output Decreased	1%	1%	0	2%
Sinus Tachycardia	1%	1%	1%	2%
Ventricular Tachycardia	<1%	1%	1%	5%
Wheezing	<1%	1%	0	2%
Edema Peripheral	<1%	0	1%	2%

* 26 subjects in the all Precedex group and 10 subjects in the randomized Precedex group had exposure for greater than 24 hours.

Adverse reaction information was also derived from the placebo-controlled, continuous infusion trials of Precedex for sedation in the surgical intensive care unit setting in which 387 adult patients received Precedex for less than 24 hours. The most frequently observed treatment-emergent adverse events included hypotension, hypertension, nausea, bradycardia, fever, vomiting, hypoxia, tachycardia and anemia (see Table 3).

Table 3: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in >1% Of All Dexmedetomidine-Treated Adult Patients in the Randomized Placebo-Controlled Continuous Infusion <24 Hours ICU Sedation Studies

Adverse Event	Randomized Dexmedetomidine (N = 387)	Placebo (N = 379)
Hypotension	28%	13%
Hypertension	16%	18%
Nausea	11%	9%
Bradycardia	7%	3%
Fever	5%	4%
Vomiting	4%	6%
Atrial Fibrillation	4%	3%
Hypoxia	4%	4%
Tachycardia	3%	5%
Hemorrhage	3%	4%
Anemia	3%	2%
Dry Mouth	3%	1%
Rigors	2%	3%
Agitation	2%	3%
Hyperpyrexia	2%	3%
Pain	2%	2%
Hyperglycemia	2%	2%
Acidosis	2%	2%
Pleural Effusion	2%	1%
Oliguria	2%	<1%
Thirst	2%	<1%

In a controlled clinical trial, Precedex was compared to midazolam for ICU sedation exceeding 24 hours duration in adult patients. Key treatment emergent adverse events occurring in dexmedetomidine or midazolam treated patients in the randomized active comparator continuous infusion long-term intensive care unit sedation study are provided in Table 4. The number (%) of subjects who had a dose-related increase in treatment-emergent adverse events by maintenance adjusted dose rate range in the Precedex group is provided in Table 5.

Table 4: Key Treatment-Emergent Adverse Events Occurring in Dexmedetomidine- or Midazolam-Treated Adult Patients in the Randomized Active Comparator Continuous Infusion Long-Term Intensive Care Unit Sedation Study

Adverse Event	Dexmedetomidine (N = 244)	Midazolam (N = 122)
Hypotension ¹	56%	56%
Hypotension Requiring Intervention	28%	27%
Bradycardia ²	42%	19%
Bradycardia Requiring Intervention	5%	1%
Systolic Hypertension ³	28%	42%
Tachycardia ⁴	25%	44%
Tachycardia Requiring Intervention	10%	10%
Diastolic Hypertension ³	12%	15%
Hypertension ³	11%	15%
Hypertension Requiring Intervention [†]	19%	30%
Hypokalemia	9%	13%
Pyrexia	7%	2%
Agitation	7%	6%
Hyperglycemia	7%	2%
Constipation	6%	6%
Hypoglycemia	5%	6%
Respiratory Failure	5%	3%
Renal Failure Acute	2%	1%
Acute Respiratory Distress Syndrome	2%	1%
Generalized Edema	2%	6%
Hypomagnesemia	1%	7%

[†] Includes any type of hypertension.

¹ Hypotension was defined in absolute terms as Systolic blood pressure of <80 mmHg or Diastolic blood pressure of <50 mmHg or in relative terms as ≤30% lower than pre-study drug infusion value.

² Bradycardia was defined in absolute terms as <40 bpm or in relative terms as ≤30% lower than pre-study drug infusion value.

³ Hypertension was defined in absolute terms as Systolic blood pressure >180 mmHg or Diastolic blood pressure of >100 mmHg or in relative terms as ≥30% higher than pre-study drug infusion value.

⁴ Tachycardia was defined in absolute terms as >120 bpm or in relative terms as ≥30% greater than pre-study drug infusion value.

The following adverse events occurred between 2 and 5% for Precedex and Midazolam, respectively: renal failure acute (2.5%, 0.8%), acute respiratory distress syndrome (2.5%, 0.8%), and respiratory failure (4.5%, 3.3%).

Table 5. Number (%) of Adult Subjects Who Had a Dose-Related Increase in Treatment Emergent Adverse Events by Maintenance Adjusted Dose Rate Range in the Precedex Group

Adverse Event	Precedex mcg/kg/hr		
	≤0.7* (N = 95)	>0.7 to ≤1.1* (N = 78)	>1.1* (N = 71)
Constipation	6%	5%	14%
Agitation	5%	8%	14%
Anxiety	5%	5%	9%
Edema Peripheral	3%	5%	7%
Atrial Fibrillation	2%	4%	9%
Respiratory Failure	2%	6%	10%
Acute Respiratory Distress Syndrome	1%	3%	9%

* Average maintenance dose over the entire study drug administration

Procedural Sedation

Adverse reaction information is derived from the two trials for procedural sedation [*see Clinical Studies (14.2)*] in which 318 adult patients received Precedex. The mean total dose was 1.6 mcg/kg (range: 0.5 to 6.7), mean dose per hour was 1.3 mcg/kg/hr (range: 0.3 to 6.1) and the mean duration of infusion of 1.5 hours (range: 0.1 to 6.2). The population was between 18 to 93 years of age, ASA I-IV, 30% ≥65 years of age, 52% male and 61% Caucasian.

Treatment-emergent adverse reactions occurring at an incidence of >2% are provided in Table 6. The most frequent adverse reactions were hypotension, bradycardia, and dry mouth [*see Warnings and Precautions (5.2)*]. Pre-specified criteria for the vital signs to be reported as adverse reactions are footnoted below the table. The decrease in respiratory rate and hypoxia was similar between Precedex and comparator groups in both studies.

Table 6: Adverse Reactions With an Incidence > 2%—Procedural Sedation Population

Adverse Event	Precedex (N = 318) (%)	Placebo (N = 113) (%)
Hypotension ¹	54%	30%
Respiratory Depression ²	37%	32%
Bradycardia ³	14%	4%
Hypertension ⁴	13%	24%
Tachycardia ⁵	5%	17%
Nausea	3%	2%
Dry Mouth	3%	1%
Hypoxia ⁶	2%	3%
Bradypnea	2%	4%

¹ Hypotension was defined in absolute and relative terms as Systolic blood pressure of <80 mmHg or ≤30% lower than pre-study drug infusion value, or Diastolic blood pressure of <50 mmHg.

² Respiratory depression was defined in absolute and relative terms as respiratory rate (RR) <8 beats per minute or > 25% decrease from baseline.

³ Bradycardia was defined in absolute and relative terms as <40 beats per minute or ≤30% lower than pre-study drug infusion value.

⁴ Hypertension was defined in absolute and relative terms as Systolic blood pressure >180 mmHg or ≥30% higher than pre-study drug infusion value or Diastolic blood pressure of >100 mmHg.

⁵ Tachycardia was defined in absolute and relative terms as >120 beats per minute or ≥30% greater than pre-study drug infusion value.

⁶ Hypoxia was defined in absolute and relative terms as SpO₂ <90% or 10% decrease from baseline.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of Precedex. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hypotension and bradycardia were the most common adverse reactions associated with the use of Precedex during post approval use of the drug.

Table 7: Adverse Reactions Experienced During Post-approval Use of Precedex

System Organ Class	Preferred Term
Blood and Lymphatic System Disorders	Anemia
Cardiac Disorders	Arrhythmia, atrial fibrillation, atrioventricular block, bradycardia, cardiac arrest, cardiac disorder, extrasystoles, myocardial infarction, supraventricular tachycardia, tachycardia, ventricular arrhythmia, ventricular tachycardia
Eye Disorders	Photopsia, visual impairment
Gastrointestinal Disorders	Abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting
General Disorders and Administration Site Conditions	Chills, hyperpyrexia, pain, pyrexia, thirst
Hepatobiliary Disorders	Hepatic function abnormal, hyperbilirubinemia
Investigations	Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood urea increased, electrocardiogram T wave inversion, gammaglutamyltransferase increased, electrocardiogram QT prolonged
Metabolism and Nutrition Disorders	Acidosis, hyperkalemia, hypoglycemia, hypovolemia, hyponatremia
Nervous System Disorders	Convulsion, dizziness, headache, neuralgia, neuritis, speech disorder
Psychiatric Disorders	Agitation, confusional state, delirium, hallucination, illusion
Renal and Urinary Disorders	Oliguria, polyuria
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Apnea, bronchospasm, dyspnea, hypercapnia, hypoventilation, hypoxia, pulmonary congestion, respiratory acidosis
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Hyperhidrosis, pruritus, rash, urticaria
Surgical and Medical Procedures	Light anesthesia
Vascular Disorders	Blood pressure fluctuation, hemorrhage, hypertension, hypotension

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Anesthetics, Sedatives, Hypnotics, Opioids

Co-administration of Precedex with anesthetics, sedatives, hypnotics, and opioids is likely to lead to an enhancement of effects. Specific studies have confirmed these effects with sevoflurane, isoflurane, propofol, alfentanil, and midazolam. No pharmacokinetic interactions between Precedex and isoflurane, propofol, alfentanil and midazolam have been demonstrated. However, due to possible pharmacodynamic interactions, when co-administered with Precedex, a reduction in dosage of Precedex or the concomitant anesthetic, sedative, hypnotic or opioid may be required.

7.2 Neuromuscular Blockers

In one study of 10 healthy adult volunteers, administration of Precedex for 45 minutes at a plasma concentration of one ng/mL resulted in no clinically meaningful increases in the magnitude of neuromuscular blockade associated with rocuronium administration.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of Precedex use in pregnant women. In an *in vitro* human placenta study, placental transfer of dexmedetomidine occurred. In a study in the pregnant rat, placental transfer of dexmedetomidine was observed when radiolabeled dexmedetomidine was administered subcutaneously. Thus, fetal exposure should be expected in humans, and Precedex should be used during pregnancy only if the potential benefits justify the potential risk to the fetus.

Teratogenic effects were not observed in rats following subcutaneous administration of dexmedetomidine during the period of fetal organogenesis (from gestation day 5 to 16) with doses up to 200 mcg/kg (representing a dose approximately equal to the maximum recommended human intravenous dose based on body surface area) or in rabbits following intravenous administration of dexmedetomidine during the period of fetal organogenesis (from gestation day 6 to 18) with doses up to 96 mcg/kg (representing approximately half the human exposure at the maximum recommended dose based on plasma area under the time-curve comparison). However, fetal toxicity, as evidenced by increased post-implantation losses and reduced live pups, was observed in rats at a subcutaneous dose of 200 mcg/kg. The no-effect dose in rats was 20 mcg/kg (representing a dose less than the maximum recommended human intravenous dose based on a body surface area comparison). In another reproductive toxicity study when dexmedetomidine was administered subcutaneously to pregnant rats at 8 and 32 mcg/kg (representing a dose less than the maximum recommended human intravenous dose based on a body surface area comparison) from gestation day 16 through weaning, lower offspring weights were observed. Additionally, when offspring of the 32 mcg/kg group were allowed to mate, elevated fetal and embryocidal toxicity and delayed motor development was observed in second generation offspring.

8.2 Labor and Delivery

The safety of Precedex during labor and delivery has not been studied.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Precedex is excreted in human milk. Radio-labeled dexmedetomidine administered subcutaneously to lactating female rats was excreted in milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Precedex is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy have not been established for Procedural or ICU Sedation in pediatric patients. One assessor-blinded trial in pediatric patients and two open label studies in neonates were conducted to assess efficacy for ICU sedation. These studies did not meet their primary efficacy endpoints and the safety data submitted were insufficient to fully characterize the safety profile of Precedex for this patient population. The use of Precedex for procedural sedation in pediatric patients has not been evaluated.

8.5 Geriatric Use

Intensive Care Unit Sedation

A total of 729 patients in the clinical studies were 65 years of age and over. A total of 200 patients were 75 years of age and over. In patients greater than 65 years of age, a higher incidence of bradycardia and hypotension was observed following administration of Precedex [see *Warnings and Precautions* (5.2)]. Therefore a dose reduction may be considered in patients over 65 years of age [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Procedural Sedation

A total of 131 patients in the clinical studies were 65 years of age and over. A total of 47 patients were 75 years of age and over. Hypotension occurred in a higher incidence in Precedex-treated patients 65 years or older (72%) and 75 years or older (74%) as compared to patients <65 years (47%). A reduced loading dose of 0.5 mcg/kg given over 10 minutes is recommended and a reduction in the maintenance infusion should be considered for patients greater than 65 years of age.

8.6 Hepatic Impairment

Since Precedex clearance decreases with increasing severity of hepatic impairment, dose reduction should be considered in patients with impaired hepatic function [see *Dosage and Administration* (2.2) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) is not a controlled substance.

9.3 Dependence

The dependence potential of Precedex has not been studied in humans. However, since studies in rodents and primates have demonstrated that Precedex exhibits pharmacologic actions similar to those of clonidine, it is possible that Precedex may produce a clonidine-like withdrawal syndrome upon abrupt discontinuation [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

10 OVERDOSAGE

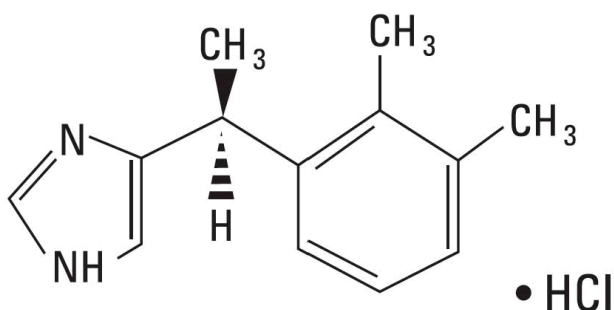
The tolerability of Precedex was studied in one study in which healthy adult subjects were administered doses at and above the recommended dose of 0.2 to 0.7 mcg/kg/hr. The maximum blood concentration achieved in this study was approximately 13 times the upper boundary of the therapeutic range. The most notable effects observed in two subjects who achieved the highest doses were first degree atrioventricular block and second degree heart block. No hemodynamic compromise was noted with the atrioventricular block and the heart block resolved spontaneously within one minute.

Five adult patients received an overdose of Precedex in the intensive care unit sedation studies. Two of these patients had no symptoms reported; one patient received a 2 mcg/kg loading dose over 10 minutes (twice the recommended loading dose) and one patient received a maintenance infusion of 0.8 mcg/kg/hr. Two other patients who received a 2 mcg/kg loading dose over 10 minutes, experienced bradycardia and/or hypotension. One patient who received a loading bolus dose of undiluted Precedex (19.4 mcg/kg), had cardiac arrest from which he was successfully resuscitated.

11 DESCRIPTION

Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection is a sterile, nonpyrogenic solution suitable for intravenous infusion following dilution. Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) in 0.9% Sodium

Chloride Injection is a sterile, nonpyrogenic ready to use solution suitable for intravenous infusion. Dexmedetomidine hydrochloride is the S-enantiomer of medetomidine and is chemically described as (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1H-imidazole monohydrochloride. Precedex has a molecular weight of 236.7 and the empirical formula is $C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$ and the structural formula is:



Dexmedetomidine hydrochloride is a white or almost white powder that is freely soluble in water and has a pKa of 7.1. Its partition coefficient in-octanol: water at pH 7.4 is 2.89.

Precedex Injection is supplied as a clear, colorless, isotonic solution with a pH of 4.5 to 7.0. Each mL contains 118 mcg of dexmedetomidine hydrochloride equivalent to 100 mcg (0.1 mg) of dexmedetomidine and 9 mg of sodium chloride in water and is to be used after dilution. The solution is preservative-free and contains no additives or chemical stabilizers.

Precedex in 0.9% Sodium Chloride Injection is supplied as a clear, colorless, isotonic solution with a pH of 4.5 to 8.0. Each mL contains 4.72 mcg of dexmedetomidine hydrochloride equivalent to 4 mcg (0.004 mg) of dexmedetomidine and 9 mg sodium chloride in water and is ready to be used. The solution is preservative-free and contains no additives or chemical stabilizers.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Precedex is a relatively selective α_2 -adrenergic agonist with sedative properties. α_2 selectivity is observed in animals following slow intravenous infusion of low and medium doses (10-300 mcg/kg). Both α_1 and α_2 activity is observed following slow intravenous infusion of high doses (≥ 1000 mcg/kg) or with rapid intravenous administration.

12.2 Pharmacodynamics

In a study in healthy volunteers (N = 10), respiratory rate and oxygen saturation remained within normal limits and there was no evidence of respiratory depression when Precedex was administered by intravenous infusion at doses within the recommended dose range (0.2–0.7 mcg/kg/hr).

12.3 Pharmacokinetics

Following intravenous administration, dexmedetomidine exhibits the following pharmacokinetic parameters: a rapid distribution phase with a distribution half-life ($t_{1/2}$) of approximately 6 minutes; a terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of approximately 2 hours; and steady-state volume of distribution (V_{ss}) of approximately 118 liters. Clearance is estimated to be approximately 39 L/h. The mean body weight associated with this clearance estimate was 72 kg.

Dexmedetomidine exhibits linear pharmacokinetics in the dosage range of 0.2 to 0.7 mcg/kg/hr when administered by intravenous infusion for up to 24 hours. Table 8 shows the main pharmacokinetic parameters when Precedex was infused (after appropriate loading doses) at maintenance infusion rates of 0.17 mcg/kg/hr (target plasma concentration of 0.3 ng/mL) for 12 and 24 hours, 0.33 mcg/kg/hr (target

plasma concentration of 0.6 ng/mL) for 24 hours, and 0.70 mcg/kg/hr (target plasma concentration of 1.25 ng/mL) for 24 hours.

Table 8: Mean $\pm$ SD Pharmacokinetic Parameters

Parameter	Loading Infusion (min)/Total Infusion Duration (hrs)			
	10 min/12 hrs	10 min/24 hrs	10 min/24 hrs	35 min/24 hrs
	Dexmedetomidine Target Plasma Concentration (ng/mL) and Dose (mcg/kg/hr)			
	0.3/0.17	0.3/0.17	0.6/0.33	1.25/0.70
t_{1/2}[*], hour	1.78 $\pm$ 0.30	2.22 $\pm$ 0.59	2.23 $\pm$ 0.21	2.50 $\pm$ 0.61
CL, liter/hour	46.3 $\pm$ 8.3	43.1 $\pm$ 6.5	35.3 $\pm$ 6.8	36.5 $\pm$ 7.5
V_{ss}, liter	88.7 $\pm$ 22.9	102.4 $\pm$ 20.3	93.6 $\pm$ 17.0	99.6 $\pm$ 17.8
Avg C_{ss}[#], ng/mL	0.27 $\pm$ 0.05	0.27 $\pm$ 0.05	0.67 $\pm$ 0.10	1.37 $\pm$ 0.20

* Presented as harmonic mean and pseudo standard deviation.

Mean C_{ss} = Average steady-state concentration of Dexmedetomidine. The mean C_{ss} was calculated based on post-dose sampling from 2.5 to 9 hours samples for 12 hour infusion and post-dose sampling from 2.5 to 18 hours for 24 hour infusions.

The loading doses for each of the above indicated groups were 0.5, 0.5, 1 and 2.2 mcg/kg, respectively.

Dexmedetomidine pharmacokinetic parameters after Precedex maintenance doses of 0.2 to 1.4 mcg/kg/hr for >24 hours were similar to the PK parameters after Precedex maintenance dosing for < 24 hours in other studies. The values for clearance (CL), volume of distribution (V), and t_{1/2} were 39.4 L/hr, 152 L, and 2.67 hours, respectively.

Distribution

The steady-state volume of distribution (V_{ss}) of dexmedetomidine was approximately 118 liters. Dexmedetomidine protein binding was assessed in the plasma of normal healthy male and female subjects. The average protein binding was 94% and was constant across the different plasma concentrations tested. Protein binding was similar in males and females. The fraction of Precedex that was bound to plasma proteins was significantly decreased in subjects with hepatic impairment compared to healthy subjects.

The potential for protein binding displacement of dexmedetomidine by fentanyl, ketorolac, theophylline, digoxin and lidocaine was explored *in vitro*, and negligible changes in the plasma protein binding of Precedex were observed. The potential for protein binding displacement of phenytoin, warfarin, ibuprofen, propranolol, theophylline and digoxin by Precedex was explored *in vitro* and none of these compounds appeared to be significantly displaced by Precedex.

Metabolism

Dexmedetomidine undergoes almost complete biotransformation with very little unchanged dexmedetomidine excreted in urine and feces. Biotransformation involves both direct glucuronidation as well as cytochrome P450 mediated metabolism. The major metabolic pathways of dexmedetomidine are: direct N-glucuronidation to inactive metabolites; aliphatic hydroxylation (mediated primarily by CYP2A6 with a minor role of CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 and CYP2C19) of dexmedetomidine to generate 3-hydroxy-dexmedetomidine, the glucuronide of 3-hydroxy-dexmedetomidine, and 3-carboxy-dexmedetomidine; and N-methylation of dexmedetomidine to generate 3-hydroxy N-methyl-dexmedetomidine, 3-carboxy N-methyl-dexmedetomidine, and dexmedetomidine-N-methyl O-glucuronide.

Elimination

The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of dexmedetomidine is approximately 2 hours and clearance is estimated to be approximately 39 L/h. A mass balance study demonstrated that after nine days an average of 95% of the radioactivity, following intravenous administration of radiolabeled dexmedetomidine, was recovered in the urine and 4% in the feces. No unchanged dexmedetomidine was detected in the urine. Approximately 85% of the radioactivity recovered in the urine was excreted within 24 hours after the infusion. Fractionation of the radioactivity excreted in urine demonstrated that products of N-glucuronidation accounted for approximately 34% of the cumulative urinary excretion. In addition, aliphatic hydroxylation of parent drug to form 3-hydroxy-dexmedetomidine, the glucuronide of 3-hydroxy-dexmedetomidine, and 3-carboxylic acid-dexmedetomidine together represented approximately 14% of the dose in urine. N-methylation of dexmedetomidine to form 3-hydroxy N-methyl dexmedetomidine, 3-carboxy N-methyl dexmedetomidine, and N-methyl O-glucuronide dexmedetomidine accounted for approximately 18% of the dose in urine. The N-Methyl metabolite itself was a minor circulating component and was undetected in urine. Approximately 28% of the urinary metabolites have not been identified.

Gender

There was no observed difference in Precedex pharmacokinetics due to gender.

Geriatrics

The pharmacokinetic profile of Precedex was not altered by age. There were no differences in the pharmacokinetics of Precedex in young (18–40 years), middle age (41–65 years), and elderly (>65 years) subjects.

Hepatic Impairment

In subjects with varying degrees of hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B, or C), clearance values for Precedex were lower than in healthy subjects. The mean clearance values for patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment were 74%, 64% and 53% of those observed in the normal healthy subjects, respectively. Mean clearances for free drug were 59%, 51% and 32% of those observed in the normal healthy subjects, respectively.

Although Precedex is dosed to effect, it may be necessary to consider dose reduction in subjects with hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.2), *Warnings and Precautions* (5.7)].

Renal Impairment

Dexmedetomidine pharmacokinetics ($C_{\max}$, $T_{\max}$, AUC, $t_{1/2}$, CL, and V_{ss}) were not significantly different in patients with severe renal impairment (creatinine clearance: <30 mL/min) compared to healthy subjects.

Drug Interactions

In vitro studies: *In vitro* studies in human liver microsomes demonstrated no evidence of cytochrome P450 mediated drug interactions that are likely to be of clinical relevance.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal carcinogenicity studies have not been performed with dexmedetomidine.

Dexmedetomidine was not mutagenic *in vitro*, in either the bacterial reverse mutation assay (*E. coli* and *Salmonella typhimurium*) or the mammalian cell forward mutation assay (mouse lymphoma).

Dexmedetomidine was clastogenic in the *in vitro* human lymphocyte chromosome aberration test with, but not without, rat S9 metabolic activation. In contrast, dexmedetomidine was not clastogenic in the *in vitro* human lymphocyte chromosome aberration test with or without human S9 metabolic activation. Although dexmedetomidine was clastogenic in an *in vivo* mouse micronucleus test in NMRI mice, there was no evidence of clastogenicity in CD-1 mice.

Fertility in male or female rats was not affected after daily subcutaneous injections of dexmedetomidine at doses up to 54 mcg/kg (less than the maximum recommended human intravenous dose on a mcg/m² basis) administered from 10 weeks prior to mating in males, and 3 weeks prior to mating and during mating in females.

13.2 Animal Pharmacology and/or Toxicology

There were no differences in the adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-stimulated cortisol response in dogs following a single dose of dexmedetomidine compared to saline control. However, after continuous subcutaneous infusions of dexmedetomidine at 3 mcg/kg/hr and 10 mcg/kg/hr for one week in dogs (exposures estimated to be within the clinical range), the ACTH-stimulated cortisol response was diminished by approximately 27% and 40%, respectively, compared to saline-treated control animals indicating a dose-dependent adrenal suppression.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of Precedex has been evaluated in four randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trials in 1185 adult patients.

14.1 Intensive Care Unit Sedation

Two randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled multicenter clinical trials included 754 adult patients being treated in a surgical intensive care unit. All patients were initially intubated and received mechanical ventilation. These trials evaluated the sedative properties of Precedex by comparing the amount of rescue medication (midazolam in one trial and propofol in the second) required to achieve a specified level of sedation (using the standardized Ramsay Sedation Scale) between Precedex and placebo from onset of treatment to extubation or to a total treatment duration of 24 hours. The Ramsay Level of Sedation Scale is displayed in Table 9.

Table 9: Ramsay Level of Sedation Scale

Clinical Score	Level of Sedation Achieved
6	Asleep, no response
5	Asleep, sluggish response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
4	Asleep, but with brisk response to light glabellar tap or loud auditory stimulus
3	Patient responds to commands
2	Patient cooperative, oriented, and tranquil
1	Patient anxious, agitated, or restless

In the first study, 175 adult patients were randomized to receive placebo and 178 to receive Precedex by intravenous infusion at a dose of 0.4 mcg/kg/hr (with allowed adjustment between 0.2 and 0.7 mcg/kg/hr) following an initial loading infusion of one mcg/kg intravenous over 10 minutes. The study drug infusion rate was adjusted to maintain a Ramsay sedation score of ≥ 3 . Patients were allowed to receive “rescue” midazolam as needed to augment the study drug infusion. In addition, morphine sulfate was administered for pain as needed. The primary outcome measure for this study was the total amount of rescue

medication (midazolam) needed to maintain sedation as specified while intubated. Patients randomized to placebo received significantly more midazolam than patients randomized to Precedex (see Table 10).

A second prospective primary analysis assessed the sedative effects of Precedex by comparing the percentage of patients who achieved a Ramsay sedation score of ≥ 3 during intubation without the use of additional rescue medication. A significantly greater percentage of patients in the Precedex group maintained a Ramsay sedation score of ≥ 3 without receiving any midazolam rescue compared to the placebo group (see Table 10).

**Table 10: Midazolam Use as Rescue Medication During Intubation (ITT)
Study One**

	Placebo (N = 175)	Precedex (N = 178)	p-value
Mean Total Dose (mg) of Midazolam	19 mg	5 mg	0.0011*
Standard deviation	53 mg	19 mg	
Categorized Midazolam Use			
0 mg	43 (25%)	108 (61%)	<0.001**
0–4 mg	34 (19%)	36 (20%)	
>4 mg	98 (56%)	34 (19%)	

ITT (intent-to-treat) population includes all randomized patients.

* ANOVA model with treatment center.

** Chi-square.

A prospective secondary analysis assessed the dose of morphine sulfate administered to patients in the Precedex and placebo groups. On average, Precedex-treated patients received less morphine sulfate for pain than placebo-treated patients (0.47 versus 0.83 mg/h). In addition, 44% (79 of 178 patients) of Precedex patients received no morphine sulfate for pain versus 19% (33 of 175 patients) in the placebo group.

In a second study, 198 adult patients were randomized to receive placebo and 203 to receive Precedex by intravenous infusion at a dose of 0.4 mcg/kg/hr (with allowed adjustment between 0.2 and 0.7 mcg/kg/hr) following an initial loading infusion of one mcg/kg intravenous over 10 minutes. The study drug infusion was adjusted to maintain a Ramsay sedation score of ≥ 3 . Patients were allowed to receive “rescue” propofol as needed to augment the study drug infusion. In addition, morphine sulfate was administered as needed for pain. The primary outcome measure for this study was the total amount of rescue medication (propofol) needed to maintain sedation as specified while intubated.

Patients randomized to placebo received significantly more propofol than patients randomized to Precedex (see Table 11).

A significantly greater percentage of patients in the Precedex group compared to the placebo group maintained a Ramsay sedation score of ≥ 3 without receiving any propofol rescue (see Table 11).

**Table 11: Propofol Use as Rescue Medication During Intubation (ITT)
Study Two**

	Placebo (N = 198)	Precedex (N = 203)	p-value
Mean Total Dose (mg) of Propofol	513 mg	72 mg	<0.0001*
Standard deviation	782 mg	249 mg	
Categorized Propofol Use			
0 mg	47 (24%)	122 (60%)	<0.001**
0–50 mg	30 (15%)	43 (21%)	
>50 mg	121 (61%)	38 (19%)	

* ANOVA model with treatment center.

** Chi-square

A prospective secondary analysis assessed the dose of morphine sulfate administered to patients in the Precedex and placebo groups. On average, Precedex-treated patients received less morphine sulfate for pain than placebo-treated patients (0.43 versus 0.89 mg/h). In addition, 41% (83 of 203 patients) of Precedex patients received no morphine sulfate for pain versus 15% (30 of 198 patients) in the placebo group.

In a controlled clinical trial, Precedex was compared to midazolam for ICU sedation exceeding 24 hours duration. Precedex was not shown to be superior to midazolam for the primary efficacy endpoint, the percent of time patients were adequately sedated (81% versus 81%). In addition, administration of Precedex for longer than 24 hours was associated with tolerance, tachyphylaxis, and a dose-related increase in adverse events [*see Adverse Reactions (6.1)*].

14.2 Procedural Sedation

The safety and efficacy of Precedex for sedation of non-intubated patients prior to and/or during surgical and other procedures was evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trials. Study 1 evaluated the sedative properties of Precedex in patients having a variety of elective surgeries/procedures performed under monitored anesthesia care. Study 2 evaluated Precedex in patients undergoing awake fiberoptic intubation prior to a surgical or diagnostic procedure.

In Study 1, the sedative properties of Precedex were evaluated by comparing the percent of patients not requiring rescue midazolam to achieve a specified level of sedation using the standardized Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (see Table 12).

Table 12: Observer's Assessment of Alertness/Sedation

Assessment Categories				
Responsiveness	Speech	Facial Expression	Eyes	Composite Score
Responds readily to name spoken in normal tone	Normal	Normal	Clear, no ptosis	5 (alert)
Lethargic response to name spoken in normal tone	Mild slowing or thickening	Mild relaxation	Glazed or mild ptosis (less than half the eye)	4
Responds only after name is called loudly and/or repeatedly	Slurring or prominent slowing	Marked relaxation (slack jaw)	Glazed and marked ptosis (half the eye or more)	3
Responds only after mild prodding or shaking	Few recognizable words	—	—	2
Does not respond to mild prodding or shaking	—	—	—	1 (deep sleep)

Patients were randomized to receive a loading infusion of either Precedex 1 mcg/kg, Precedex 0.5 mcg/kg, or placebo (normal saline) given over 10 minutes and followed by a maintenance infusion started at 0.6 mcg/kg/hr. The maintenance infusion of study drug could be titrated from 0.2 mcg/kg/hr to 1 mcg/kg/hr to achieve the targeted sedation score (Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4). Patients were allowed to receive rescue midazolam as needed to achieve and/or maintain an Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale ≤ 4 . After achieving the desired level of sedation, a local or regional anesthetic block was performed. Demographic characteristics were similar between the Precedex and comparator groups. Efficacy results showed that Precedex was more effective than the comparator group when used to sedate non-intubated patients requiring monitored anesthesia care during surgical and other procedures (see Table 13).

In Study 2, the sedative properties of Precedex were evaluated by comparing the percent of patients requiring rescue midazolam to achieve or maintain a specified level of sedation using the Ramsay Sedation Scale score ≥ 2 (see Table 9). Patients were randomized to receive a loading infusion of Precedex 1 mcg/kg or placebo (normal saline) given over 10 minutes and followed by a fixed maintenance infusion of 0.7 mcg/kg/hr. After achieving the desired level of sedation, topicalization of the airway occurred. Patients were allowed to receive rescue midazolam as needed to achieve and/or maintain a Ramsay Sedation Scale ≥ 2 . Demographic characteristics were similar between the Precedex and comparator groups. For efficacy results see Table 13.

Table 13: Key Efficacy Results of Procedural Sedation Studies

Study	Loading Infusion Treatment Arm	Number of Patients Enrolled ^a	% Not Requiring Midazolam Rescue	Confidence ^b Interval on the Difference vs. Placebo	Mean (SD) Total Dose (mg) of Rescue Midazolam Required	Confidence ^b Intervals of the Mean Rescue Dose
Study 1	Dexmedetomidine 0.5 mcg/kg	134	40	37 (27, 48)	1.4 (1.7)	-2.7 (-3.4, -2.0)
	Dexmedetomidine 1 mcg/kg	129	54	51 (40, 62)	0.9 (1.5)	-3.1 (-3.8, -2.5)
	placebo	63	3	–	4.1 (3.0)	–
Study 2	Dexmedetomidine 1 mcg/kg	55	53	39 (20, 57)	1.1 (1.5)	-1.8 (-2.7, -0.9)
	placebo	50	14	–	2.9 (3.0)	–

^a Based on ITT population defined as all randomized and treated patients.

^b Normal approximation to the binomial with continuity correction.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Precedex Injection

Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) is available in 2 mL clear glass vials. The strength is based on the dexmedetomidine base. Vials are intended for single use only.

NDC No.	Container	Size
0409-1638-02	Vial	2 mL

Precedex in 0.9% Sodium Chloride Injection

Precedex (dexmedetomidine hydrochloride in 0.9% Sodium Chloride) injection is available as 80 mcg/20 mL (4 mcg/mL), 200 mcg/50 mL (4 mcg/mL) and 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL) in 20 mL clear glass vials, 50 mL and 100 mL clear glass bottles, respectively. Containers are intended for single use only.

NDC No.	Container	Size
0409-1660-20	Vial	20 mL
0409-1660-50	Bottle	50 mL
0409-1660-10	Bottle	100 mL

Store at controlled room temperature, 25°C (77°F) with excursions allowed from 15 to 30°C (59 to 86°F). [See USP.]

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Precedex is indicated for short-term intravenous sedation. Dosage must be individualized and titrated to the desired clinical effect. Blood pressure, heart rate and oxygen levels will be monitored both continuously during the infusion of Precedex and as clinically appropriate after discontinuation.

- When Precedex is infused for more than 6 hours, patients should be informed to report nervousness, agitation, and headaches that may occur for up to 48 hours.
- Additionally, patients should be informed to report symptoms that may occur within 48 hours after the administration of Precedex such as: weakness, confusion, excessive sweating, weight loss, abdominal pain, salt cravings, diarrhea, constipation, dizziness or light-headedness.

Manufactured and Distributed by:

Hospira, Inc.

Lake Forest, IL 60045 USA

Licensed from:

Orion Corporation

Espoo, Finland

EN-4272

Hospira, Inc., Lake Forest, IL 60045 USA



米国添付文書の効能・効果，用法・用量，禁忌，警告および使用上の注意，副作用，薬物相互作用，特別な患者集団での投与，薬物乱用・依存，過量投与の項の和訳を以下に示す。

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. 効能・効果

1.1. 集中治療における人工呼吸中の鎮静

プレセデックスTMは、集中治療において、本薬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を適応とする。プレセデックスは持続注入を行い、投与は24時間を超えないこと。

プレセデックスは、人工呼吸が行われている患者に抜管前、抜管時および抜管後を通じて持続投与できる。抜管前にプレセデックス投与を中止する必要はない。

1.2. 処置時の鎮静

プレセデックスは、非挿管での手術およびその他の処置の前および（または）施行中の患者の鎮静を適応とする。

2. 用法・用量

2.1. 投与ガイドライン

- プレセデックスは、個々の患者で目標とする臨床効果に合わせて用量を調整する。
- プレセデックスは、24時間を超えて投与しないこと。
- プレセデックスは、投与速度の調節が可能な注入器具を使用して投与すること。

2.2. 投与に関する情報

Table 1. 投与に関する情報

効能・効果	用法・用量
集中治療における鎮静の開始時	成人患者への投与: 初期負荷投与として $1 \mu\text{g/kg}$ を 10 分かけて ($6 \mu\text{g/kg/時}$ の投与速度で 10 分間) 投与する。 他の鎮静薬から切り替える成人患者への投与: 初期負荷投与を必要としない場合がある [用法・用量 (2.2 項) を参照]。 65 歳を超える患者への投与: 投与量の減量を考慮すること [特別な患者集団における使用 (8.5 項) を参照]。 肝機能障害のある成人患者への投与: 投与量の減量を考慮すること [特別な患者集団における使用 (8.6 項), 臨床薬理 (12.3 項) を参照]。
集中治療における鎮静の維持	成人患者への投与: 維持用量として $0.2 \sim 0.7 \mu\text{g/kg/時}$ の範囲で持続注入する。至適鎮静レベルが得られるよう、維持投与の投与速度を調節する。 65 歳を超える患者への投与: 投与量の減量を考慮すること [特別な患者集団における使用 (8.5 項) を参照]。 肝機能障害のある成人患者への投与: 投与量の減量を考慮すること [特別な患者集団における使用 (8.6 項), 臨床薬理 (12.3 項) を参照]。
処置時の鎮静の開始時	成人患者への投与: 初期負荷投与として $1 \mu\text{g/kg}$ を 10 分かけて ($6 \mu\text{g/kg/時}$ の投与速度で 10 分間) 投与する。眼科手術など低侵襲手技では、$0.5 \mu\text{g/kg}$ を 10 分 ($3 \mu\text{g/kg/時}$ の投与速度で 10 分間) の初期負荷投与が適切と思われる。 成人患者における意識下ファイバー気管挿管: 初期負荷投与として $1 \mu\text{g/kg}$ を 10 分かけて ($6 \mu\text{g/kg/時}$ の投与速度で 10 分間) 投与する。 65 歳を超える患者への投与: 初期負荷投与として $0.5 \mu\text{g/kg}$ を 10 分 ($3 \mu\text{g/kg/時}$ の投与速度で 10 分間) 投与する [特別な患者集団における使用 (8.5 項) を参照]。 肝機能障害のある成人患者への投与: 投与量の減量を考慮すること [特別な患者集団における使用 (8.6 項), 臨床薬理 (12.3 項) を参照]。
処置時の鎮静の維持	成人患者への投与: 一般に維持用量として $0.6 \mu\text{g/kg/時}$ の投与速度で開始し、至適臨床鎮静レベルが得られるよう、$0.2 \sim 1 \mu\text{g/kg/時}$ の範囲で投与速度を調節する。維持投与の投与速度は、目標の鎮静レベルが達成されるよう調節する。 成人患者における意識下ファイバー気管挿管: 気管チューブが確実に所定位置に挿入されるまで $0.7 \mu\text{g/kg/時}$ の投与速度での維持投与が推奨される。 65 歳を超える患者への投与: 投与量の減量を考慮すること [特別な患者集団における使用 (8.5 項) を参照]。 肝機能障害のある成人患者への投与: 投与量の減量を考慮すること [特別な患者集団における使用 (8.6 項), 臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

2.3. 投与量の調節

薬力学的相互作用の可能性があるため、本薬と麻酔薬、鎮静薬、催眠薬またはオピオイド系鎮痛薬との併用時には、本薬または併用薬の投与量を減量する必要がある [薬物相互作用 (7.1 項) を参照]。

肝機能障害のある成人患者および高齢患者で投与量の減量を考慮する必要がある [警告および使用上の注意 (5.7 項), 特別な患者集団における使用 (8.6 項), 臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

2.4. 溶液の調製

本薬の取り扱いには、常に厳重な無菌手技で行うこと。

注射剤は、溶液および容器が観察可能な場合は必ず、投与前に微粒子および変色の有無について目視検査を行うこと。

プレセデックス静注液 200 µg/2 mL (100 µg/mL)

プレセデックスは、投与前に必要なとする濃度 (4 µg/mL) にするために注射用生理食塩液で希釈すること。初期負荷投与または維持投与にかかわらず、プレセデックス溶液の調製法は同じである。

本薬を点滴静注するときは本薬 2 mL を吸引し、注射用生理食塩液 48 mL を加えて総量 50 mL (4 µg/mL) とする。静かに振盪して十分に混和する。

注射用生理食塩液中プレセデックス 80 µg/20 mL (4 µg/mL) , 200 µg/50 mL (4 µg/mL) および 400 µg/100 mL (4 µg/mL)

注射用生理食塩液中プレセデックスは、デクスメデトミジン塩酸塩を 0.9%塩化ナトリウム水溶液に溶解し、そのまま投与可能な調製済み (ready to use) プレミックスとしてガラス容器入りで供給される。この調製済み液剤は、さらに希釈する必要はない。

2.5. その他の輸液製剤との投与

プレセデックスを点滴静注するにあたり、プレセデックスと血液や血漿との適合性が確認されていないことから、血液や血漿と同じ静脈内カテーテルを通じて併用投与してはならない。

本薬は以下の薬剤との配合変化が示されている。

アムホテリシン B, ジアゼパム

本薬は以下の輸液製剤と投与した場合、配合変化を示さないことが明らかにされている。

- 生理食塩液
- 5%ブドウ糖液
- 20%マンニトール
- 乳酸リンゲル液
- 濃度 100 mg/mL の硫酸マグネシウム溶液
- 0.3%塩化カリウム溶液

2.6. 天然ゴムによる配合変化 (Compatibility with Natural Rubber)

配合変化試験から、プレセデックスはいくつかのタイプの天然ゴムに吸着する可能性が示されている。プレセデックスは効果に応じて用量調節を行う薬剤であるが、合成ゴムまたはコーティングした天然ゴムのガasketを使用した注入器具を用いることが望ましい。

3. 剤型および含量

プレセデックス静注液

プレセデックス静注液，ガラスバイアル入りデクスメデトミジン 200 µg/2 mL（100 µg/mL）。使用前に希釈すること。

注射用生理食塩液中プレセデックス

プレセデックス静注液，20 mL のガラスバイアル入りデクスメデトミジン 80 µg/20 mL（4 µg/mL）。調製済み液剤。

プレセデックス静注液，50 mL のガラスボトル入りデクスメデトミジン 200 µg/50 mL（4 µg/mL）。調製済み液剤。

プレセデックス静注液，100 mL のガラスボトル入りデクスメデトミジン 400 µg/100 mL（4 µg/mL）。調製済み液剤。

4. 禁忌

該当なし

5. 警告および使用上の注意

5.1. 薬剤の投与

プレセデックスは集中治療または手術室における患者管理に熟練した者のみが投与するものとする。プレセデックスの既知の薬理作用を考慮して、プレセデックス投与中は患者の継続的なモニタリングを行う必要がある。

5.2. 低血圧，徐脈および洞停止

迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注やボラス投与などの異なる投与方法が行われた若年健康成人被験者に、本薬投与に伴う臨床的に意味のある徐脈および洞停止の発現が報告されている。

プレセデックス投与に関連した低血圧および徐脈が報告されている。これらの症例には死に至った例もある。医学的な介入措置が必要な場合、プレセデックスの減量または中止、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧薬の使用などの治療を行う。プレセデックスにより、迷走神経刺激による徐脈が亢進する可能性があるため、臨床医は発現時に備えて処置の準備をしておく。迷走神経緊張の調節には抗コリン薬（グリコピロレート、アトロピンなど）の静脈内投与を考慮すべきである。臨床試験では、プレセデックスにより発現したほとんどの徐脈にグリコピロレートまたはアトロピンが有効であった。しかし、重大な心血管系機能不全が認められる患者では、より高度な蘇生処置を必要とした。

高度な心ブロックを伴う患者および（または）重度の心室機能不全を有する患者にプレセデックスを投与する場合には注意を払う必要がある。プレセデックスは交感神経系を抑制するため、血液量減少症、糖尿病または慢性高血圧の患者および高齢患者では、低血圧および（または）徐脈がより顕著に発現するものと考えられる。

その他の血管拡張薬または陰性変時作用を有する薬剤をプレセデックスと併用投与する臨床試験では、相加的薬力学的作用は認められなかったが、このような薬剤をプレセデックスと併用投与する場合には注意すべきである。

5.3. 一過性高血圧

主に本薬の初期負荷投与中に一過性高血圧がみられるが、これは本薬の末梢血管収縮作用によるものである。一過性高血圧に対して、通常治療は必要ないが、初期負荷投与速度を減速することが望ましい。

5.4. 覚醒能

プレセデックスを投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応することがあるが、これは本薬の特徴であるため、他の臨床徴候および症状がない場合、効果不十分であると考えてはならない。

5.5. 離脱症状

集中治療における鎮静

プレセデックスを最大7日まで投与した時に、用量を問わず、成人被験者12例（5%）に治験薬投与中止後24時間以内に離脱症状が1件以上発現し、成人被験者7例（3%）に治験薬の投与終了後24時間から48時間の間に離脱症状が1件以上発現した。主な事象は、悪心、嘔吐および激越であった。

成人被験者では、治験薬の投与中止から48時間以内に発現した処置を要する頻脈および高血圧の発現割合は5%未満であった。プレセデックス投与中止後に頻脈および（または）高血圧が発現した場合は対症療法を行うこと。

処置時の鎮静

成人被験者では、プレセデックスの短時間（6時間未満）投与を中止した後、離脱症状は認められなかった。

5.6. 耐性およびタキフィラキシー

デクスメデトミジンの24時間を超える使用により耐性およびタキフィラキシーが引き起こされ、投与に伴う副作用が増加する〔副作用（6.1項）を参照〕。

5.7. 肝機能障害

プレセデックスのクリアランスは肝機能障害の重症度に伴い低下することから、肝機能障害者には投与量の減量を考慮すべきである〔用法・用量（2.2項）を参照〕。

6. 副作用

6.1. 臨床試験における副作用

臨床試験は多様な条件のもとに実施されるため、医薬品の臨床試験において認められる副作用の発現割合は、別の医薬品の臨床試験における発現割合と直接比較することはできず、臨床診療の場で観察される発現割合をそのまま反映しているとはいえない。

プレセデックス投与に伴い、以下の重篤な副作用が認められている。

- 低血圧、徐脈および洞停止〔警告および使用上の注意（5.2項）を参照〕。
- 一過性高血圧〔警告および使用上の注意（5.3項）を参照〕。

集中治療における鎮静および処置時の鎮静のいずれにおいても2%を超える患者に発現した主な副作用は低血圧、徐脈および口内乾燥である。

集中治療における鎮静

副作用情報は、成人患者 1007 例がプレセデックス投与を受けた、集中治療における鎮静に対するプレセデックス持続投与試験において得られた。平均総投与量は 7.4 µg/kg（範囲：0.8～84.1），平均投与速度は 0.5 µg/kg/時（範囲：0.1～6.0）であり、平均注入時間は 15.9 時間（範囲：0.2～157.2）であった。試験対象集団は 17 歳～88 歳であり、65 歳以上が 43%を占め、男性が 77%であり、93%は白人であった。発現割合が 2%を超える副作用を Table 2 に示す。主な副作用は低血圧、徐脈および口内乾燥である〔警告および使用上の注意（5.2 項）を参照〕。

Table 2. 発現割合が2%を超える副作用（成人の集中治療における鎮静に関する試験対象集団24時間未満*）

有害事象	全プレセデックス群 (N = 1007) (%)	無作為化 プレセデックス群 (N = 798) (%)	プラセボ群 (N = 400) (%)	プロポフォール群 (N = 188) (%)
低血圧	25%	24%	12%	13%
高血圧	12%	13%	19%	4%
悪心	9%	9%	9%	11%
徐脈	5%	5%	3%	0
心房細動	4%	5%	3%	7%
発熱	4%	4%	4%	4%
口内乾燥	4%	3%	1%	1%
嘔吐	3%	3%	5%	3%
血液量減少症	3%	3%	2%	5%
無気肺	3%	3%	3%	6%
胸水	2%	2%	1%	6%
激越	2%	2%	3%	1%
頻脈	2%	2%	4%	1%
貧血	2%	2%	2%	2%
高熱	2%	2%	3%	0
悪寒	2%	2%	3%	2%
高血糖	2%	2%	2%	3%
低酸素症	2%	2%	2%	3%
処置後出血	2%	2%	3%	4%
肺水腫	1%	1%	1%	3%
低カルシウム血症	1%	1%	0	2%
アシドーシス	1%	1%	1%	2%
尿量減少	1%	1%	0	2%
洞性頻脈	1%	1%	1%	2%
心室性頻脈	<1%	1%	1%	5%
喘鳴	<1%	1%	0	2%
末梢性浮腫	<1%	0	1%	2%

* 全プレセデックス群の 26 例および無作為化プレセデックス群の 10 例は投与時間が 24 時間を超えた。

また、副作用情報は、手術時の集中治療における鎮静に用いるプレセデックスを検討するプラセボ対照、持続投与試験からも得られ、同試験では成人患者 387 例が 24 時間未満のプレセデックス投与を

受けた。主な有害事象は、低血圧、高血圧、悪心、徐脈、発熱、嘔吐、低酸素症、頻脈および貧血であった（Table 3 を参照）。

Table 3. 集中治療における24時間未満の鎮静を検討する無作為化プラセボ対照、持続投与試験においてデクスメデトミジンの投与を受けた全成人患者の1%超に発現した有害事象

有害事象	無作為化デクスメデトミジン群 (N = 387)	プラセボ群 (N = 379)
低血圧	28%	13%
高血圧	16%	18%
悪心	11%	9%
徐脈	7%	3%
発熱	5%	4%
嘔吐	4%	6%
心房細動	4%	3%
低酸素症	4%	4%
頻脈	3%	5%
出血	3%	4%
貧血	3%	2%
口内乾燥	3%	1%
悪寒	2%	3%
激越	2%	3%
異常高熱	2%	3%
疼痛	2%	2%
高血糖	2%	2%
アシドーシス	2%	2%
胸水	2%	1%
乏尿	2%	<1%
口渇	2%	<1%

比較対照試験において、成人患者を対象として集中治療における 24 時間を超える鎮静についてプレセデックスをミダゾラムと比較検討した。集中治療における長期鎮静を検討する無作為化実薬対照、持続投与試験においてデクスメデトミジンまたはミダゾラムを投与した患者に発現した重要な有害事象を Table 4 に示す。プレセデックス群において、維持投与の投与速度の増加に伴い有害事象の増加が認められた被験者数 (%) を調節した投与速度の範囲別に Table 5 に示す。

Table 4. 集中治療における長期鎮静を検討する無作為化実薬対照、持続投与試験においてデクスメデトミジンまたはミダゾラムを投与した成人患者に発現した重要な有害事象

有害事象	デクスメデトミジン (N = 244)	ミダゾラム (N = 122)
低血圧 ¹	56%	56%
介入措置を必要とする低血圧	28%	27%
徐脈 ²	42%	19%
介入措置を必要とする徐脈	5%	1%
収縮期高血圧 ³	28%	42%
頻脈 ⁴	25%	44%
介入措置を必要とする頻脈	10%	10%
拡張期高血圧 ³	12%	15%
高血圧 ³	11%	15%
介入措置を必要とする高血圧†	19%	30%
低カリウム血症	9%	13%
発熱	7%	2%
激越	7%	6%
高血糖	7%	2%
便秘	6%	6%
低血糖	5%	6%
呼吸不全	5%	3%
急性腎不全	2%	1%
急性呼吸窮迫症候群	2%	1%
全身性浮腫	2%	6%
低マグネシウム血症	1%	7%

† 種類を問わない高血圧

1. 低血圧は、絶対的には収縮期血圧<80 mmHgまたは拡張期血圧<50 mmHgと定義し、相対的には治験薬の投与前の値より≤30%の低下と定義した。

2. 徐脈は、絶対的には<40 bpmと定義し、相対的には治験薬の投与前の値より≤30%の低下と定義した。

3. 高血圧は、絶対的には収縮期血圧>180 mmHgまたは拡張期血圧>100 mmHgと定義し、相対的には治験薬の投与前の値より≥30%の上昇と定義した。

4. 頻脈は、絶対的には>120 bpmと定義し、相対的には治験薬の投与前の値より≥30%の上昇と定義した。

プレセデックス群およびミダゾラム群で2%～5%に発現した有害事象はそれぞれ、急性腎不全(2.5%, 0.8%)、急性呼吸窮迫症候群(2.5%, 0.8%)および呼吸不全(4.5%, 3.3%)であった。

Table 5. 調節した投与速度の範囲別を示したプレセデックス群で維持投与の投与速度の増加に伴い有害事象の増加が認められた成人被験者数 (%)

有害事象	プレセデックス $\mu\text{g/kg/時}$		
	$\leq 0.7^*$ (N = 95)	$>0.7 \text{ to } \leq 1.1^*$ (N = 78)	$>1.1^*$ (N = 71)
便秘	6%	5%	14%
激越	5%	8%	14%
不安	5%	5%	9%
末梢性浮腫	3%	5%	7%
心房細動	2%	4%	9%
呼吸不全	2%	6%	10%
急性呼吸窮迫症候群	1%	3%	9%

* 治験薬投与全体における維持投与の平均

処置時の鎮静

副作用情報は、成人患者 318 例がプレセデックス投与を受けた、処置時の鎮静に関する 2 試験において得られた [臨床試験 (14.2 項) を参照]。平均総投与量は $1.6 \mu\text{g/kg}$ (範囲: $0.5 \sim 6.7$)、平均投与速度は $1.3 \mu\text{g/kg/時}$ (範囲: $0.3 \sim 6.1$) であり、平均注入時間は 1.5 時間 (範囲: $0.1 \sim 6.2$) であった。試験対象集団は 18~93 歳で、ASA I~IV であり、65 歳以上が 30%を占め、男性が 52%であり、61%は白人であった。

発現割合が 2%を超える副作用を Table 6 に示す。主な副作用は低血圧、徐脈および口内乾燥であった [警告および使用上の注意 (5.2 項) を参照]。副作用として報告するバイタルサインに関するあらかじめ規定した基準を表の下の方注に示す。両試験とも呼吸数の減少および低酸素症はプレセデックス群と対照群で同程度であった。

Table 6. 発現割合が2%を超える副作用——処置時の鎮静に関する試験対象集団

有害事象	プレセデックス		プラセボ	
	(N = 318)	(%)	(N = 113)	(%)
低血圧 ¹	54%		30%	
呼吸抑制 ²	37%		32%	
徐脈 ³	14%		4%	
高血圧 ⁴	13%		24%	
頻脈 ⁵	5%		17%	
悪心	3%		2%	
口内乾燥	3%		1%	
低酸素症 ⁶	2%		3%	
徐呼吸	2%		4%	

1. 低血圧は、絶対的には収縮期血圧 $<80 \text{ mmHg}$ または拡張期血圧 $<50 \text{ mmHg}$ と定義し、相対的には治験薬の投与前の値より $\leq 30\%$ の低下と定義した。

2. 呼吸抑制は、絶対的には呼吸数 (RR) $<8 \text{ bpm}$ と定義し、相対的にはベースラインからの $>25\%$ の減少と定義した。

3. 徐脈は、絶対的には $<40 \text{ bpm}$ と定義し、相対的には治験薬の投与前の値より $\leq 30\%$ の低下と定義した。

4. 高血圧は、絶対的には収縮期血圧 $>180 \text{ mmHg}$ または拡張期血圧 $>100 \text{ mmHg}$ と定義し、相対的には治験薬の投与前の値より $\geq 30\%$ の上昇と定義した。

5. 頻脈は、絶対的には $>120 \text{ bpm}$ と定義し、相対的には治験薬の投与前の値より $\geq 30\%$ の上昇と定義した。

6. 低酸素症は、絶対的には $\text{SpO}_2 <90\%$ と定義し、相対的にはベースラインからの 10% の減少と定義した。

6.2. 市販後の使用経験

以下の副作用がプレセデックスの承認後の使用において確認されている。これらの副作用は、規模が明らかでない集団からの自発報告に基づいているため、発現割合を確実に推定することまたは本薬投与との因果関係を確立することはいずれも常に可能なわけではない。

プレセデックスの承認後の使用において本薬の投与に伴う主な副作用は、低血圧および徐脈であった。

Table 7. プレセデックスの承認後の使用において認められた副作用

器官別大分類	基本語
血液およびリンパ系障害	貧血
心臓障害	不整脈、心房細動、房室ブロック、徐脈、心停止、心障害、期外収縮、心筋梗塞、上室性頻脈、頻脈、心室性不整脈、心室性頻脈
眼障害	光視症、視力障害
胃腸障害	腹痛、下痢、悪心、嘔吐
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒、異常高熱、疼痛、発熱、口渇
肝胆道系障害	肝機能異常、高ビリルビン血症
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿素増加、心電図T波逆転、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、心電図QT延長
代謝および栄養障害	アシドーシス、高カリウム血症、低血糖、血液量減少症、高ナトリウム血症
神経系障害	痙攣、浮動性めまい、頭痛、神経痛、神経炎、会話障害
精神障害	激越、錯乱状態、譫妄、幻覚、錯覚
腎および尿路障害	乏尿、多尿
呼吸器、胸郭および縦隔障害	無呼吸、気管支痙攣、呼吸困難、高炭酸ガス血症、低換気、低酸素症、肺うっ血、呼吸性アシドーシス
皮膚および皮下組織障害	多汗症、そう痒症、発疹、蕁麻疹
外科および内科処置	浅麻酔
血管障害	血圧変動、出血、高血圧、低血圧

7. 薬物相互作用

7.1. 麻酔薬、鎮静薬、催眠薬、オピオイド系鎮痛薬

プレセデックスとの併用投与により麻酔薬、鎮静薬、催眠薬およびオピオイド系鎮痛薬の効果の増強につながる可能性がある。セボフルラン、イソフルラン、プロポフォール、アルフェンタニルおよびミダゾラムとの併用投与を行った個々の試験によりこれらの効果が確認されている。プレセデックスとイソフルラン、プロポフォール、アルフェンタニルおよびミダゾラムとの薬物動態学的相互作用は示されていない。しかし、薬力学的相互作用が認められる可能性があるため、麻酔薬、鎮静薬、催眠薬またはオピオイド系鎮痛薬との併用時には、本薬を減量するか、または併用投与している麻酔薬、鎮静薬、催眠薬またはオピオイド系鎮痛薬の投与量を減量することが必要な場合がある。

7.2. 神経筋遮断薬（筋弛緩薬）

健康成人被験者 10 例を対象とした 1 試験において、血漿中濃度 1 ng/mL としてプレセデックスを 45 分間投与したところ、ロクロニウム投与による筋弛緩作用に臨床的に意味のある増強は認められなかった。

8. 特別な患者集団における使用

8.1. 妊婦

薬剤胎児危険度分類 C

妊婦を対象とした本薬の適切かつ十分に管理された試験は行っていない。本薬のヒト胎盤通過性について検討した *in vitro* 試験において、デクスメデトミジンの胎盤通過が確認された。妊娠ラットを用いた試験において、放射能標識したデクスメデトミジンを皮下投与した場合にデクスメデトミジンの胎盤通過が確認された。ヒトにおける胎児曝露が予測されることから、妊娠中、プレセデックスは、潜在的な有益性が胎児への潜在的危険性よりも大きいと判断される場合に限り使用することとする。

妊娠ラットに、最高 200 µg/kg（体表面積換算で臨床最高推奨静脈内投与量にほぼ等しい）の用量のデクスメデトミジンを胎児の器官形成期（妊娠 5 日～16 日）に皮下投与した。また、妊娠ウサギに最高 96 µg/kg（血漿中濃度-時間曲線下面積の比較に基づく）、臨床最高推奨投与量での臨床曝露量のほぼ半量）の用量でデクスメデトミジンを胎児の器官形成期（妊娠 6 日～18 日）に静脈内投与した。それらの結果、本薬による催奇形性は認められなかった。しかし、ラットにおいて 200 µg/kg の皮下投与において着床後死亡数が増加し、生存胎児数が減少したことから、胎児毒性が認められた。無毒性量は 20 µg/kg（体表面積換算で臨床最高推奨静脈内投与量未満）であった。別の生殖発生毒性試験において、妊娠ラットに 8 µg/kg または 32 µg/kg（体表面積換算で臨床最高推奨静脈内投与量未満）の用量でデクスメデトミジンを妊娠 16 日から離乳まで皮下投与したところ、出生児の低体重が認められた。32 µg/kg 群の出生児に運動機能の発達遅延がみられ、また、出生児を交配したところ、その胚・胎児に毒性が認められた。

8.2. 分娩と出産

分娩・出産時におけるプレセデックスの安全性は検討されていない。

8.3. 授乳婦

ヒトでのプレセデックスの乳汁移行性については明らかにされていない。放射能標識したデクスメデトミジンを授乳期の雌ラットに皮下投与したところ、乳汁中に移行した。多くの薬剤にはヒトでの乳汁移行性が認められるため、プレセデックスを授乳婦に投与する場合にも注意が必要である。

8.4. 小児等への投与

小児患者における処置時の鎮静および集中治療における鎮静のいずれについても安全性および有効性は確立していない。集中治療における鎮静の有効性を評価するために、小児を対象とする評価者盲検試験 1 試験および新生児を対象とする非盲検試験 2 試験を実施した。これらの試験は、各試験の主要有効性評価項目を満たさず、提出された安全性データはこの患者集団におけるプレセデックスの安全性プロファイルを完全に明らかにするのに不十分であった。プレセデックスの小児患者における処置時の鎮静については評価されていない。

8.5. 高齢者への投与

集中治療における鎮静

臨床試験では、合計 729 例が 65 歳以上であり、200 例が 75 歳以上であった。65 歳を超える患者では、プレセデックス投与後の徐脈および低血圧の発現割合が高かった [警告および使用上の注意 (5.2 項) を参照]。このため、65 歳を超える患者では投与量の減量を考慮する [用法・用量 (2.2 項) および臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

処置時の鎮静

臨床試験では、合計 131 例が 65 歳以上であり、47 例が 75 歳以上であった。プレセデックスを投与した 65 歳以上の患者（72%）および 75 歳以上の患者（74%）では、65 歳未満の患者（47%）と比較して低血圧の発現割合が高かった。65 歳を超える患者では、0.5 µg/kg を 10 分かけて（3 µg/kg/時の投与速度で 10 分間）投与する初期負荷投与量の減量が推奨され、維持用量についても減量を考慮すべきである。

8.6. 肝機能障害者

プレセデックスのクリアランスは肝機能障害の重症度に伴い低下することから、肝機能障害者には投与量の減量を考慮すべきである〔用法・用量（2.2 項）および臨床薬理（12.3 項）を参照〕。

9. 薬物乱用と依存性

9.1. 規制薬物

プレセデックス（デクスメデトミジン塩酸塩）は使用を規制される薬剤ではない。

9.2. 依存性

ヒトでのプレセデックスの依存性を検討する試験は行われていない。しかし、げっ歯類およびサルを用いた試験でプレセデックスはクロニジンと類似した薬理作用を示したことから、プレセデックスは使用を突然中止した場合、クロニジン様の離脱症候群を発現する可能性がある〔警告および使用上の注意（5.5 項）を参照〕。

10. 過量投与

健康成人被験者を対象として推奨用量 0.2～0.7 µg/kg/時以上の用量を投与した 1 試験でプレセデックスの忍容性を検討した。この試験で達成された最高血中濃度は臨床治療域上限の約 13 倍であった。最高用量まで投与された被験者 2 例にみられた最も重要な影響は、第一度房室ブロックおよび第二度心ブロックであった。房室ブロックに伴う血行動態不全は認められず、心ブロックは 1 分以内に自然に回復した。

集中治療における鎮静に対する試験において、成人患者 5 例にプレセデックスが過量投与された。このうち 2 例には何ら症状は認められなかった。1 例では初期負荷投与として 2 µg/kg を 10 分かけて（推奨初期負荷投与量の 2 倍）投与し、1 例には 0.8 µg/kg/時で維持投与が行われた。別の 2 例には初期負荷投与として 2 µg/kg を 10 分かけて投与し、徐脈および（または）低血圧が発現した。また、希釈前のプレセデックス（19.4 µg/kg）が 1 例に初期負荷ボース投与され、このため心停止が発現したが、蘇生に成功した。

PRECEDEX



CORE SAFETY INFORMATION

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PRECEDEX
CORE SAFETY INFORMATION



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

* 以下，非開示のためCore Safety Information 3～7ページを削除

1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として、ドルミカム注射液 10mg（一般名：ミダゾラム）および 1% ディプリバン注（一般名：プロポフォール）の情報を [Table 1](#) に示す。

Table 1. 同種同効品一覧表

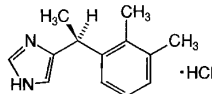
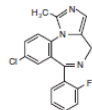
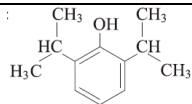
一般の名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール																								
販売名	プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」 プレセデックス静注液 200μg「マルイシ」 プレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」 プレセデックス静注液 200μg／50mL シリンジ「マルイシ」	ドルミカム注射液 10mg	1%ディプリバン注																								
会社名	ファイザー株式会社 丸石製薬株式会社	アステラス製薬株式会社	アスペンジャパン株式会社																								
承認年月日	・プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」， プレセデックス静注液 200μg「マルイシ」 2004 年 1 月 29 日 ・プレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」， プレセデックス静注液 200μg／50mL シリンジ「マルイシ」 2018 年 3 月 23 日	2005 年 9 月 15 日	1995 年 9 月 29 日																								
再審査年月日 再評価年月日	・プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」， プレセデックス静注液 200μg「マルイシ」 2014 年 3 月 24 日（集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静） 2018 年 6 月 28 日（局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静） -	1996 年 3 月 7 日 -	2006 年 12 月 26 日 -																								
規制区分	劇薬， 習慣性医薬品， 処方箋医薬品	向精神薬， 習慣性医薬品， 処方箋医薬品	劇薬， 習慣性医薬品， 処方箋医薬品																								
化学構造式																											
剤形・含量	1. 組成 ・プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」， プレセデックス静注液 200μg「マルイシ」 1 バイアル中： <table><tr><td>販売名</td><td>プレセデックス静注液200μg「ファイザー」 プレセデックス静注液200μg「マルイシ」</td></tr><tr><td>成分</td><td></td></tr><tr><td>有効成分</td><td>デクスメデトミジン塩酸塩236μg (デクスメデトミジンとして200μg)</td></tr></table>	販売名	プレセデックス静注液200μg「ファイザー」 プレセデックス静注液200μg「マルイシ」	成分		有効成分	デクスメデトミジン塩酸塩236μg (デクスメデトミジンとして200μg)	1. 組成 <table><tr><td colspan="2">有効成分（1管2mL中）</td><td colspan="2">添加物</td></tr><tr><td colspan="2">ミダゾラム10mg</td><td colspan="2">等張化剤，pH調節剤</td></tr></table> 2. 製剤の性状 <table><tr><td>剤形</td><td>色・形状</td><td>pH</td><td>浸透圧比※</td></tr></table>	有効成分（1管2mL中）		添加物		ミダゾラム10mg		等張化剤，pH調節剤		剤形	色・形状	pH	浸透圧比※	1. 組成 <table><tr><td>販売名</td><td>1%ディプリバン注</td></tr><tr><td>成分・含量 (1mL中)</td><td>プロポフォール 10mg</td></tr><tr><td>添加物 (1mL中)</td><td>ダイズ油 100mg 濃グリセリン 22.5mg 精製卵黄レシチン 12mg エドト酸ナトリウム水和物 0.055mg</td></tr></table>	販売名	1%ディプリバン注	成分・含量 (1mL中)	プロポフォール 10mg	添加物 (1mL中)	ダイズ油 100mg 濃グリセリン 22.5mg 精製卵黄レシチン 12mg エドト酸ナトリウム水和物 0.055mg
販売名	プレセデックス静注液200μg「ファイザー」 プレセデックス静注液200μg「マルイシ」																										
成分																											
有効成分	デクスメデトミジン塩酸塩236μg (デクスメデトミジンとして200μg)																										
有効成分（1管2mL中）		添加物																									
ミダゾラム10mg		等張化剤，pH調節剤																									
剤形	色・形状	pH	浸透圧比※																								
販売名	1%ディプリバン注																										
成分・含量 (1mL中)	プロポフォール 10mg																										
添加物 (1mL中)	ダイズ油 100mg 濃グリセリン 22.5mg 精製卵黄レシチン 12mg エドト酸ナトリウム水和物 0.055mg																										

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩		ミダゾラム				プロポフォール					
	添加物	塩化ナトリウム18mg	注射剤 (無色 アンプル)	無色澄明 の液	2.8～3.8	約1		pH調整剤 適量				
	・プレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」、プレセデックス静注液 200μg／50mL シリンジ「マルイシ」 1 シリンジ中：						2. 性状					
	成分	販売名					プレセデックス静注液200μg/50mL シリンジ「ファイザー」 プレセデックス静注液200μg／50mL シリンジ「マルイシ」	販売名	1%ディプリバン注			
		有効成分					デクスメデトミジン塩酸塩236μg (デクスメデトミジンとして200μg)	剤形	乳濁性注射液			
		添加物					塩化ナトリウム450mg	色及びにおい	白色の乳濁液で、特異なにおいがある			
	2. 性状 本剤は無色澄明の液である。						pH		7.0～8.5			
	pH						4.5～7.0		浸透圧比 (生理食塩液に 対する比)		約1	
	浸透圧比						約1 (生理食塩液に対する比)					
							※生理食塩液に対する比					
	効能・効果	集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静					・麻酔前投薬 ・全身麻酔の導入及び維持 ・集中治療における人工呼吸中の鎮静 ・歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静				全身麻酔の導入及び維持 集中治療における人工呼吸中の鎮静	
効能・効果に関連する使用上の注意	【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】 全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。		歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 目標とする鎮静レベルは、呼びかけに応答できる程度とすること。									
用法・用量	1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 通常、成人には、デクスメデトミジンを6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与），続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2～0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。また、維持投与から		・麻酔前投薬 通常、成人にはミダゾラム 0.08～0.10mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数+出生後週数）の小児にはミダゾラム 0.08～0.15mg/kg を手術前 30 分～1 時間に筋肉内に注射する。 ・全身麻酔の導入及び維持 通常、成人にはミダゾラム 0.15～0.30mg/kg				1. 全身麻酔の導入及び維持 (1) 導入 通常、成人には本剤を 0.05mL/kg/10 秒（プロポフォールとして 0.5mg/kg/10 秒）の速度で、患者の全身状態を観察しながら、就眠が得られるまで静脈内に投与する。なお、ASAIII 及び IV の患者には、より緩徐に投与する。					

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	開始することもできる。 通常、6歳以上の小児には、デクスメデトミジンを0.2μg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.0μg/kg/時の範囲で持続注入する。 通常、修正在胎（在胎週数+出生後週数）45週以上6歳未満の小児には、デクスメデトミジンを0.2μg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し、患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、0.2～1.4μg/kg/時の範囲で持続注入する。 なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。 2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 通常、成人には、デクスメデトミジンを6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与）、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として0.2～0.7μg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。	を静脈内に注射し、必要に応じて初回量の半量ないし同量を追加投与する。 静脈内に注射する場合には、なるべく太い静脈を選んで、できるだけ緩徐に（1分間以上の時間をかけて）注射する。 ●集中治療における人工呼吸中の鎮静導入 通常、成人には、初回投与はミダゾラム0.03mg/kgを少なくとも1分以上かけて静脈内に注射する。より確実な鎮静導入が必要とされる場合の初回投与量は0.06mg/kgまでとする。必要に応じて、0.03mg/kgを少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。但し、初回投与及び追加投与の総量は0.30mg/kgまでとする。 通常、修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、初回投与はミダゾラム0.05～0.20mg/kgを少なくとも2～3分以上かけて静脈内に注射する。必要に応じて、初回量と同量を少なくとも5分以上の間隔を空けて追加投与する。 維持 通常、成人にはミダゾラム0.03～0.06mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（0.03～0.18mg/kg/hの範囲が推奨される） 通常、修正在胎45週以上（在胎週数+出生後週数）の小児には、ミダゾラム0.06～0.12mg/kg/hより持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。（投与速度の増減は25%の範囲内とする） 通常、修正在胎45週未満（在胎週数+出生後週数）の小児のうち、修正在胎32週未満ではミダゾラム0.03mg/kg/h、修正在胎32週以上ではミダゾラム0.06mg/kg/hより	通常、成人には本剤0.20～0.25mL/kg（プロポフォールとして2.0～2.5mg/kg）で就眠が得られる。高齢者においては、より少量で就眠が得られる場合がある。就眠後は必要に応じて適宜追加投与する。 (2) 維持 通常、酸素もしくは酸素・亜酸化窒素混合ガスと併用し、本剤を静脈内に投与する。適切な麻酔深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。通常、成人には、本剤0.4～1.0mL/kg/時（プロポフォールとして4～10mg/kg/時）の投与速度で適切な麻酔深度が得られる。 また、鎮痛剤（麻薬性鎮痛剤、局所麻酔剤等）を併用すること。 なお、局所麻酔剤併用時には通常より低用量で適切な麻酔深度が得られる。 2. 集中治療における人工呼吸中の鎮静 成人（高齢者を含む）には本剤を0.03mL/kg/時（プロポフォールとして0.3mg/kg/時）の投与速度で、持続注入にて静脈内に投与を開始し、適切な鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節する。 通常、成人には本剤0.03～0.30mL/kg/時（プロポフォールとして0.3～3.0mg/kg/時）の投与速度で適切な鎮静深度が得られる。 なお、疾患の種類、症状の程度を考慮し、必要とする鎮静深度に応じて投与速度を増減すること。また、必要に応じて鎮痛剤を併用すること。

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール										
		持続静脈内投与を開始し、患者の鎮静状態をみながら適宜増減する。 ・歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 通常、成人には、初回投与としてミダゾラム1～2mgをできるだけ緩徐に（1～2mg/分）静脈内に注射し、必要に応じて0.5～1mgを少なくとも2分以上の間隔を空けて、できるだけ緩徐に（1～2mg/分）追加投与する。但し、初回の目標鎮静レベルに至るまでの、初回投与及び追加投与の総量は5mgまでとする。 なお、いずれの場合も、患者の年齢、感受性、全身状態、手術術式、麻酔方法等に応じて適宜増減する。											
用法・用量に関連する使用上の注意	【共通】（集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静、局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静） 1. 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。 2. 成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。 〔本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。〕 3. 成人においては鎮静の維持開始速度は0.4μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は0.7μg/kg/時を超えないこと。 〔海外臨床試験において、0.7μg/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。〕 4. 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプを用いて、緩徐に持続	(1) ミダゾラムに対する反応は個人差があり、患者の年齢、感受性、全身状態、目標鎮静レベル及び併用薬等を考慮して、過度の鎮静を避けるべく投与量を決定すること。特に、高齢者、衰弱患者、心不全患者、及び麻酔薬、鎮痛薬（麻薬性及び非麻薬性鎮痛薬）、局所麻酔薬、中枢神経系抑制薬等を併用する場合は投与量を減じること。〔作用が強くあらわれやすい。（「慎重投与」の項、「高齢者への投与」の項参照）〕 (2) 患者によってはより高い用量が必要な場合があるが、この場合は過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。 (3) 投与は常にゆっくりと用量調節しながら行うこと。また、より緩徐な静脈内投与を行うためには、本剤を適宜希釈して使用することが望ましい。 集中治療における人工呼吸中の鎮静 (1) 導入：過度の鎮静及び呼吸器・循環器系の抑制に注意すること。〔成人の術後患	[全身麻酔の導入及び維持の場合]維持における使用例 <table><tr><td>導入後の時間</td><td>0～10分</td><td>10～20分</td><td>20～30分</td><td>30分～</td></tr><tr><td>投与速度</td><td>1.0mL/kg/時（プロポフォールとして10mg/kg/時）</td><td>0.8mL/kg/時（プロポフォールとして8mg/kg/時）</td><td>0.6mL/kg/時（プロポフォールとして6mg/kg/時）</td><td>全身状態をみながら調節する。</td></tr></table> [集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合] 1. 本剤は、持続注入により投与すること。急速投与を行わないこと。 2. 本剤は、通常、7日を超えて投与しないこと。ただし、鎮静効果が認められ、7日を超えて本剤投与による鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観	導入後の時間	0～10分	10～20分	20～30分	30分～	投与速度	1.0mL/kg/時（プロポフォールとして10mg/kg/時）	0.8mL/kg/時（プロポフォールとして8mg/kg/時）	0.6mL/kg/時（プロポフォールとして6mg/kg/時）	全身状態をみながら調節する。
導入後の時間	0～10分	10～20分	20～30分	30分～									
投与速度	1.0mL/kg/時（プロポフォールとして10mg/kg/時）	0.8mL/kg/時（プロポフォールとして8mg/kg/時）	0.6mL/kg/時（プロポフォールとして6mg/kg/時）	全身状態をみながら調節する。									

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール						
	的に投与すること。 ・プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」、プレセデックス静注液 200μg「マルイシ」 5. 本剤を使用するときは本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加え、50mL (4μg/mL) とすること。〔「適用上の注意」の項参照〕 【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】 1. 小児において投与速度を上げる場合、上昇幅 0.1μg/kg/時あたり 3～4 分あるいはそれ以上の時間で緩徐に調節すること。 2. 小児においては初期負荷投与を行わないこと。〔海外臨床試験において、初期負荷投与を行った場合に、高血圧の発現率が増加することが報告されている。〕 3. 本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が成人においては 120 時間 (5 日間)、小児においては 24 時間 (1 日間) を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。	者における二重盲検比較試験において、0.03mg/kg 又は 0.06mg/kg の単回静脈内投与により、10 分後にはそれぞれ 8%又は 27%が過度の鎮静状態 (Ramsay の鎮静レベル 6 (反応なし)) に導入された。] (2) 導入：導入時の用法・用量が設定されている修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児における初回投与及び追加投与の総量は 0.60mg/kg までを目安とすること。 (3) 維持：鎮静を維持する場合は、目的とする鎮静度が得られる最低の速度で持続投与すること。 (4) 全身麻酔後の患者など、患者の状態によっては、持続静脈内投与から開始してもよい。 (5) 本剤を長期間 (100 時間を超える) にわたって投与する場合は、患者の状態をみながら投与量の増加あるいは鎮痛剤の併用を検討すること。〔効果が減弱するとの報告があるため。〕 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 (1) 目標とする鎮静レベル (呼びかけに応答できる程度) に達するまで、患者の鎮静状態を観察しながら緩徐に投与すること。低体重の患者では、過度の鎮静 (呼びかけに対する応答がなくなる程度) にならないよう投与量に注意すること。 (2) 目標とする鎮静レベルに達した後の追加投与については、更なる鎮静が明らかに必要な場合にのみ、患者の状態を考慮して、必要最小量を投与すること。	察すること。 使用例 <table><tr><td>時間</td><td>0～5分</td><td>5分～</td></tr><tr><td>投与速度</td><td>0.03mL/kg/時</td><td>0.03～0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)</td></tr></table>	時間	0～5分	5分～	投与速度	0.03mL/kg/時	0.03～0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)
時間	0～5分	5分～							
投与速度	0.03mL/kg/時	0.03～0.30mL/kg/時 (全身状態を観察しながら適宜増減)							
警告	1. 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるお	(1) 「重要な基本的注意」に留意し、呼吸及び循環動態の連続的な観察ができる設							

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	それがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。[「重大な副作用」、 「小児等への投与」の項参照] 2. 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]	備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設においてのみ用いること。[呼吸抑制及び呼吸停止を引き起こすことがあり、速やかな処置が行われないために死亡又は低酸素脳症に至った症例が報告されている。] (2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が報告されている。]	
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(次の患者には投与しないこと) (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 急性狭隅角緑内障のある患者[眼圧を上昇させるおそれがある。] (3) 重症筋無力症のある患者[重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。] (4) HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビルを含有する薬剤、サキナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビルを含有する薬剤)、エファビレンツ、コビススタットを含有する薬剤及びオムビタスビル・パリタプレビル・リトナビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照)	(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 小児(集中治療における人工呼吸中の鎮静)(「小児等への投与」の項参照)

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
		(5) ショックの患者、昏睡の患者、バイタルサインの抑制がみられる急性アルコール中毒の患者	
原則禁忌	-	-	-
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心血管系障害のある患者 [低血圧、徐脈があらわれやすくなる。患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。] (2) 心機能が低下している患者 [本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがあるので、投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。] (3) 循環血流量が低下している患者 [低血圧があらわれやすくなる。本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合は、肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。このような場合は特に注意を払って投与速度	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 高度重症患者、呼吸予備力の制限されている患者[無呼吸、心停止が起こりやすい。] (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (3) 肝障害、腎障害のある患者[代謝・排泄が遅延し、作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。] (4) 衰弱患者[作用が強く又は長くあらわれるおそれがある。] (5) 脳に器質的障害のある患者[作用が強くあらわれるおそれがある。] (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） (7) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児（「小児等への投与」の項参照） (8) 重症心不全等の心疾患のある患者[本剤の投与により症状の悪化又は急激な血圧低下を来すことがあるので、必ず動脈圧及び心電図をモニターし、昇圧剤等の蘇生に必要な薬剤を準備したうえで使用すること。] (9) 重症の水分又は電解質障害のある急性期患者[脱水等により体液が不足している患者では、本剤の投与により血圧低下を来しやすいので、十分な補液・輸液が行われるまで本剤の投与を行わないこと。] (10) 手術中の出血量の多い患者、多量の輸	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) ASAIII, IV の患者及び衰弱患者[無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制が起こるおそれがあるので例えば、導入時の投与速度を約 1/2、すなわち本剤約 0.025mL/kg/10 秒に減速する。] (2) 循環器障害、呼吸器障害、腎障害、肝障害及び循環血液量減少のある患者 [無呼吸、低血圧等の呼吸循環抑制や覚醒遅延が起こるおそれがあるので患者の全身状態を慎重に観察しながら、投与量や投与速度に注意する。] (3) てんかん発作の既往歴のある患者[痙攣があらわれることがある。] (4) 薬物依存の既往歴のある患者 (5) 薬物過敏症の既往歴のある患者 (6) 脂質代謝障害の患者又は脂肪乳剤投与中の患者[本剤 1.0mL あたり約 0.1g の脂質を含有する。血中脂質濃度が上昇する可能性があるため、血中脂質が過剰になるおそれのある患者については、血中脂質をモニターし本剤又は併用中の脂肪乳剤の投与量を調節すること。] (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項、「薬物動態」の項参照）

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	の減速を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）] (4) 肝機能障害のある患者 [肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。（「薬物動態」、「臨床成績」の項参照）] (5) 腎機能障害のある患者 [鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」、「臨床成績」の項参照）] (6) 高齢者 [生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。（「高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照）] (7) 低出生体重児及び新生児 [使用経験が少ない。（「小児等への投与」の項参照）] (8) 血液浄化を受けている患者 [頻回に鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度及び循環動態を観察すること。] (9) 薬物依存または薬物過敏症の既往歴のあ	液を必要とした患者〔血圧低下及び心電図異常を来しやすい。〕 (11) アルコール又は薬物乱用の既往のある患者 (12) 睡眠時無呼吸症候群の患者〔呼吸症状が悪化するおそれがある。〕 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 上気道閉塞に関連する疾患（高度の肥満症、小顎症、扁桃肥大、睡眠時無呼吸症候群等）を有する患者〔気道閉塞を起こしやすく、マスク換気や気管挿管による気道確保の操作が困難である。〕	

Table 1. 同種同効品一覧表

一般の名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	る患者		
	2. 重要な基本的注意 【共通】 (1) 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状態で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。 (2) 本剤はα_2受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。 (3) 本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。[「臨床成績」の項参照] (4) 本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照] (5) 本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であられやすい。患者の観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照] (6) 本剤投与中はバイタルサインの変動に注	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の作用には個人差があるので、投与量（初回量、追加量）及び投与速度に注意すること。 (2) 呼吸・循環の管理に注意し、術後は患者が完全に回復するまで管理下に置くこと。[無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下、血圧低下等があらわれることがある。] (3) 本剤投与前に酸素吸入器、吸引器具、挿管器具等の人工呼吸のできる器具及び昇圧剤等の救急蘇生剤を手もとに準備しておくこと。また、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を手もとに準備しておくことが望ましい。（「過量投与」の項参照） 集中治療における人工呼吸中の鎮静 (1) 本剤投与中は、気管内挿管による気道確保を行うこと。 (2) 持続投与期間が24時間を超える場合は、覚醒が遅延することがあるので、十分な患者管理のできる状態で使用すること。 (3) 本剤投与中は、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて、患者の呼吸及び循環動態を継続的に観察すること。 (4) 本剤を用法・用量の範囲内で投与しても適切な鎮静がみられない場合は、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。[他の鎮静剤が有用なことがある。] 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静	2. 重要な基本的注意 [共通] (1) 本剤投与にあたっては、原則としてあらかじめ絶食させておくこと。 (2) 本剤投与にあたっては、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。 (3) 本剤の使用に際しては、一般の全身麻酔剤と同様、麻酔開始より患者が完全に覚醒するまで、麻酔技術に熟練した医師が、専任で患者の全身状態を注意深く監視すること。集中治療の鎮静に利用する場合においても、集中治療に熟練した医師が本剤を取り扱うこと。 (4) 本剤投与中は気道を確保し、血圧の変動に注意して呼吸・循環に対する観察・対応を怠らないこと。 (5) 本剤投与中は、適切な麻酔又は鎮静深度が得られるよう患者の全身状態を観察しながら、投与速度を調節すること。 (6) 汚染防止：本剤は防腐剤を使用しておらず、また脂肪乳剤のため汚染されると細菌が増殖し、重篤な感染症が起こるおそれがあるので以下の点に注意すること。 1) 開封後、無菌的に取り扱い、直ちに使用を開始すること。 2) 本剤の投与に使用するチューブ類等も無菌的に取り扱うこと。 3) 1アンプル又は1バイアルを複数の患者に使用しないこと。1人の患者に対し、1回のみ使用とし、残液は廃棄すること。 4) 本剤の投与に使用した注射器、チューブ類及び本剤の残液は手術終了時又

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。 (7) 全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。 (8) 本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。 (9) 長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。 【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】 (1) 本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。 (2) 人工呼吸器からの離脱の過程及び離脱後では、患者の呼吸状態を十分に観察すること。 【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】 (1) 本剤の投与に際しては非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう	(1) 本剤の投与に際しては、歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静における患者管理に熟練した医師・歯科医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるように準備をしておくこと。 (2) 過度の鎮静（呼びかけに対する応答がなくなる程度）及び呼吸器・循環器系の抑制を避けるため、歯科・口腔外科処置を行う医師・歯科医師とは別に呼吸及び循環動態を観察できる医療従事者をおき、パルスオキシメーターや血圧計等を用いて手術・処置中の患者を観察すること。 (3) 術野と気道が同一部位であり、器具等の使用により口腔内に水分等が貯留しやすいことから、誤嚥、気道閉塞を起こさないよう注意すること。 (4) 手術・処置後は全身状態に注意し、基本的運動・平衡機能の回復等に基づき帰宅可能と判断できるまで患者を管理下に置くこと。また、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事しないよう、患者に注意すること。	は、投与開始 12 時間後のいずれか早い時点で廃棄すること。また、12 時間を超えて投与する場合は、新たな注射器、チューブ類及び本剤を使用すること。 (7) 本剤の影響が完全に消失するまでは、自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。 [全身麻酔の導入及び維持の場合] 麻酔の深度は手術、検査に必要な最低の深さにとどめること。 [集中治療における人工呼吸中の鎮静の場合] (1) 本剤投与中は、鎮静レベル及び中枢神経系機能の評価を必要に応じて行い、鎮静に必要な最低投与速度を定めること。 (2) 本剤投与中は、気管挿管による気道確保を行うこと。 (3) 人工呼吸からの離脱の過程では、患者の観察を継続し、必要に応じて人工呼吸を行うこと。 (4) 本剤を長期にわたり投与する場合、特に熱傷、下痢、重度の敗血症患者等の亜鉛欠乏をきたすおそれのある患者においては、必要に応じて亜鉛の補充を行うこと。[エデト酸ナトリウム水和物は亜鉛等の金属イオンとキレートを形成する。]

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメドミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール																		
	準備をしておくこと。 (2) 局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者をおいて、手術・処置中の患者を観察すること。 (3) 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。 (4) 硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。 (5) 全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。																				
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム、ジアゼパム等 全身麻酔剤 プロポフォール、セボフルラン等 局所麻酔剤 リドカイン塩酸塩等 中枢神経系抑制剤 モルヒネ塩酸塩水和物、</td><td>鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること。 他の鎮静薬、鎮痛薬等と併</td><td>相互に作用（鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用）を増強するため</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム、ジアゼパム等 全身麻酔剤 プロポフォール、セボフルラン等 局所麻酔剤 リドカイン塩酸塩等 中枢神経系抑制剤 モルヒネ塩酸塩水和物、	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること。 他の鎮静薬、鎮痛薬等と併	相互に作用（鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用）を増強するため	3. 相互作用 本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。（「薬物動態」の項参照） (1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する薬剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル（インビラーゼ） インジナビル（クリキシ</td><td>過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。</td><td>これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する薬剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル（インビラーゼ） インジナビル（クリキシ	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>・ベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム、ミダゾラム等） ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤（亜酸化窒素等） ・局所麻酔剤 ・中枢神経系抑制剤（麻薬性鎮痛剤等） ・アルコール</td><td>麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。</td><td>相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	・ベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム、ミダゾラム等） ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤（亜酸化窒素等） ・局所麻酔剤 ・中枢神経系抑制剤（麻薬性鎮痛剤等） ・アルコール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム、ジアゼパム等 全身麻酔剤 プロポフォール、セボフルラン等 局所麻酔剤 リドカイン塩酸塩等 中枢神経系抑制剤 モルヒネ塩酸塩水和物、	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること。 他の鎮静薬、鎮痛薬等と併	相互に作用（鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用）を増強するため																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含有する薬剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル（インビラーゼ） インジナビル（クリキシ	過度の鎮静や呼吸抑制を起こすおそれがある。	これらの薬剤による CYP3A4 に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇することが考えられている。																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
・ベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパム、ミダゾラム等） ・バルビツール酸系薬物 ・全身麻酔剤（亜酸化窒素等） ・局所麻酔剤 ・中枢神経系抑制剤（麻薬性鎮痛剤等） ・アルコール	麻酔・鎮静作用が増強されたり、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、心拍出量及び心拍数が低下することがあるので、併用する場合には、投与速度を減速するなど慎重に投与すること。	相互に作用（麻酔・鎮静作用、血圧低下作用、徐脈化）を増強させる。																			

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩			ミダゾラム			プロポフォール		
	フェンタニル クエン酸塩、 バルビツール 酸誘導体等	用する場合 は、鎮静効果 が相加的に増 強するおそれ があるので、 本剤あるいは 他の鎮静薬、 鎮痛薬の投与 量を減量する 等の注意が必 要である。		バン) ネルフィナビ ル (ピラセプ ト) アタザナビル (レイアタッ ツ) ホスアンプレ ナビル (レクシ ヴァ) ダルナビルを 含有する薬剤 (ブリジス タ、プレジ コビック ス) エファビレン ツ (ストック リン) コビススタッ トを含有する 薬剤 (スタリビル ド、ゲンボ イヤ、プレ ジコビック ス)			・降圧剤 ・抗不整脈剤 (β1遮断剤) (塩酸エスモ ロール、塩酸 ランジオロー ル等)		
				オムピタスビ ル・パリタプ レビル・リト ナビル (ヴィキラッ クス)	過度の鎮静や 呼吸抑制を起 こすおそれ がある。	リトナビルに よるCYP3A4 に対する競合 的阻害作用に より、本剤の 血中濃度が上 昇することが 考えられてい る。			

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール									
		(2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤 等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）</td><td>鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。</td><td>これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）を増強する可能性がある。</td></tr><tr><td>CYP3A4を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール 等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマ</td><td>中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。</td><td>これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤 等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）を増強する可能性がある。	CYP3A4を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール 等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマ	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 麻薬性鎮痛剤 等 モノアミン酸化酵素阻害剤 アルコール（飲酒）	鎮静・麻酔作用が増強されたり、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び心拍出量が低下するおそれがある。	これらの薬剤との併用により、相加的に中枢神経抑制作用（鎮静・麻酔作用、呼吸及び循環動態への作用）を増強する可能性がある。										
CYP3A4を阻害する薬剤 カルシウム拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 アゾール系抗真菌剤 ケトコナゾール フルコナゾール イトラコナゾール 等 シメチジン エリスロマイシン クラリスロマ	中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤によるCYP3A4に対する競合的阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。										

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム			プロポフォール
		イシン テリスロマイ シン キヌプリス チン・ダル ホプリス チン テラプレビル 等			
		抗悪性腫瘍剤 ビノレル ビン酒石酸 塩 パクリタキ セル 等	骨髄抑制等の 副作用が増強 するおそれが ある。	本剤がチトク ロームP450を 阻害し、これ らの薬剤の代 謝を阻害し血 中濃度が上昇 することが考 えられてい る。	
		プロポフォー ル	麻酔・鎮静作 用が増強され たり、収縮期 血圧、拡張期 血圧、平均動 脈圧及び心拍 出量が低下す ることがあ る。	相互に作用 （麻酔・鎮静 作用、血圧低 下作用）を増 強させる。ま た、CYP3A4 に対する競合 的阻害作用に より、本剤の 血中濃度が上 昇したとの報 告がある。	
		CYP3A4を誘 導する薬剤 リファンピ シン カルバマゼ ピン エンザルタ ミド ダブラフェ	本剤の作用を 減弱させるこ とがある。	CYP3A4が誘 導され、本剤 の代謝が促進 される。	

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
		ニブ ミトタン アメナメビ ル 等	
	4. 副作用 【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】 承認時（成人）： 国内で実施されたブリッジング試験（本剤投与期間：24 時間まで）において安全性が評価された 86 例中 31 例（36.0%）に副作用が認められ、その主なものは高血圧 9 例（10.5%）、低血圧 11 例（12.8%）、嘔気 4 例（4.7%）であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022 例中 464 例（45.4%）に副作用が認められ、その主なものは低血圧 210 例（20.5%）、高血圧 94 例（9.2%）、嘔気 61 例（6.0%）、徐脈 60 例（5.9%）、口内乾燥 33 例（3.2%）であった。 国内で実施された長期投与試験（本剤投与期間：24 時間を超えて最長 28 日間）において安全性が評価された 75 例中 30 例（40.0%）の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧 12 例（16.0%）、低血圧 15 例（20.0%）、徐脈 3 例（4.0%）であった。臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。 再審査終了時（成人）： 製造販売後の使用成績調査（初回承認時及び 24 時間超投与症例）において、安全性解析対象症例の 1619 例中 239 例（14.8%）に	4.副作用 ○麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持 総症例 4,240 例中臨床検査値の異常を含む副作用は 199 例（4.7%）に認められた。主な副作用は嘔気・悪心 46 例（1.1%）、嘔吐 34 例（0.8%）、発汗 31 例（0.7%）であった。 （再審査結果通知：1996 年 3 月） ○集中治療における人工呼吸中の鎮静 主なものは血圧低下 28/175 例（16.0%）、心電図異常（不整脈）15/174 例（8.6%）、AST（GOT）上昇 12/174 例（6.9%）、総ビリルビン上昇 11/169 例（6.5%）、γ-GTP 上昇 5/90 例（5.6%）であった。 （効能・効果追加時：2000 年 7 月） ○歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静 臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。 （効能・効果追加時：2013 年 12 月）	4. 副作用 承認時及び使用成績調査における総症例 4,738 例中 1,369 例（28.9%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は注射時疼痛 564 件（11.9%）、低血圧 414 件（8.7%）、徐脈 161 件（3.4%）であった。（再審査終了時、ディプリバン注製剤として）

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	副作用が認められた。その主なものは、血圧低下 73 例 (4.5%)、低血圧 60 例 (3.7%)、AST (GOT) 増加 31 例 (1.9%)、徐脈 24 例 (1.5%)、ALT (GPT) 増加 17 例 (1.1%) であった。 承認時 (小児) : 国内で実施された第 3 相非盲検試験において安全性が評価された 63 例中 16 例 (25.4%) に副作用が認められ、その主なものは徐脈 8 例 (12.7%)、低血圧 5 例 (7.9%)、嘔吐 4 例 (6.3%)、呼吸抑制 2 例 (3.2%) であった。 臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。 【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】 承認時 (成人) : 国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において安全性が評価された 206 例中 166 例 (80.6%) に副作用が認められ、その主なものは呼吸抑制 85 例 (41.3%)、低血圧 84 例 (40.8%)、徐脈 60 例 (29.1%)、高血圧 24 例 (11.7%)、低酸素症 21 例 (10.2%) であった。 臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。 再審査終了時 (成人) : 製造販売後の使用成績調査において、安全性解析対象症例の 374 例中 100 例 (26.7%) に副作用が認められた。その主なものは、徐脈 33 例 (8.8%)、血圧低下 26 例 (7.0%)、高血圧 10 例 (2.7%)、低血圧 9 例 (2.4%)、舌根沈下 9 例 (2.4%)、心拍数減少 8 例		

Table 1. 同種同効品一覧表

一般の名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	(2.1%)，酸素飽和度低下7例(1.9%)，低酸素症4例(1.1%)，血圧上昇4例(1.1%)であった。		
	【共通】 (1) 重大な副作用 1) 低血圧(5%以上)：低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。 2) 高血圧(5%以上)：高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。 3) 徐脈(5%以上)：徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。 4) 心室細動(0.1～1%未満)：心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。 5) 心停止(0.1～1%未満)、洞停止(頻度不明 ^{注)})：心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。 6) 低酸素症(1～5%未満)、無呼吸、呼吸困難(0.1～1%未満)、呼吸抑制(5%以上)、舌根沈下(0.1～1%未満)：	(1) 重大な副作用 1) 依存性(頻度不明)：連用により、薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。投与量の急激な減少ないし中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想、不随意運動等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。 2) 無呼吸、呼吸抑制(いずれも頻度不明)、舌根沈下(0.1～5%未満)：無呼吸、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、換気をはかるなど適切な処置を行うこと。 3) アナフィラキシーショック(頻度不明)：アナフィラキシーショックがあらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 心停止(頻度不明)：心停止が報告されている。 5) 心室頻拍、心室性頻脈(いずれも頻度不明)：心疾患患者において心室頻拍、心室性頻脈があらわれることがあるので、投与中には循環動態の変化に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 悪性症候群(Syndrome malin)(頻度不明)：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、	(1) 重大な副作用 1) 低血圧(5%以上)：低血圧があらわれることがある。このような場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。 2) アナフィラキシー(0.1%未満)：血管浮腫、気管支痙攣、紅斑、低血圧を伴うアナフィラキシーがあらわれることがある。 3) 気管支痙攣(0.1%未満)：気管支痙攣を起こすことがあるので、本剤の使用にあたっては、緊急時に対応できる準備をし、本剤投与中は観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 4) 舌根沈下(0.1～5%未満)、一過性無呼吸(0.1～5%未満)：舌根沈下、一過性無呼吸があらわれることがある。このような場合には気道を確保し、人工呼吸等適切な処置を行うこと。 5) てんかん様体動(0.1～5%未満)：痙攣・反弓緊張等のてんかん様体動があらわれることがある。 6) 重篤な徐脈(0.1～5%未満)、不全収縮(0.1%未満)：重篤な徐脈、不全収縮があらわれることがある。(本剤には迷走神経抑制作用がないので、迷走神経が亢進した状態あるいは徐脈等を生じる可能性のある薬剤

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。 注) 安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。	それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともにダントロレンナトリウムの投与等適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。 なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行することがある。	を併用する場合には、麻酔導入前又は維持中、抗コリン剤（例えばアトロピン）の静脈内投与を行う等適切な処置を行うこと。） 7) 心室頻拍（0.1%未満）、心室性期外収縮（0.1～5%未満）、左脚ブロック（0.1%未満）：心室頻拍、心室性期外収縮、左脚ブロックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。 8) 肺水腫（0.1%未満）：肺水腫があらわれることがある。 9) 覚醒遅延（0.1～5%未満）：覚醒遅延があらわれることがあるので、使用に際しては十分な患者管理のできる状態で使用すること。 10) 横紋筋融解症（0.1%未満）：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には直ちに本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 11) 悪性高熱類似症状（0.1%未満）：原因不明の頻脈、不整脈・血圧変動、急激な体温上昇、筋硬直、血液の暗赤色化（チアノーゼ）、過呼吸、ソーダライムの異常加熱・急激な変色、発汗、アシドーシス、高カリウム血症、ミオグロビン尿等を伴う重篤な悪性高熱類似の臨床症状を呈することがあるので十分な観察をし、使用中、これら類似症状を認めた場合は、直ちに適切な処置等を行うこと。

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩					ミダゾラム				プロポフォール			
	(2) その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には、 症状に応じて適切な処置を行うこと。					(2) その他の副作用				(2) その他の副作用			
		1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^注	呼吸器	0.1～5%未満 しゃっくり、 咳	0.1%未満 喀痰	頻度不明	発現部位	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	激越	不安、錯乱、 幻覚、めまい、 頭痛、不全麻痺、 せん妄、傾眠、 落ち着きのなさ	うつ病、 錯覚、神経過敏、 意識低下、 神経痛、 神経炎、 ニューロパシー、 知覚脱失、 ジストニア、 言語障害、 昏迷、 痙攣			循環器	不整脈、 低下、 血圧上昇、 頻脈	徐脈、 血圧変動、 心房細動		循環器		徐脈	ST低下
						精神神経系	覚醒遅延、 悪夢、めまい、 頭痛	不穏、 興奮、ふるえ、 視覚異常	せん妄、 不随意運動	中枢神経系		頭痛	振戦
						消化器	悪心、 嘔吐	嘔気		呼吸器		吃逆	咳嗽
						肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP上昇、 総ビリルビン上昇	ALT (GPT) 低下、LDH 上昇、Al-P 上昇		消火器		悪心、 口腔内分泌物増加	嘔吐、 肺炎
						過敏症 ^{注)}		紅斑、 蕁麻疹、 発疹	そう痒感	皮膚		発赤、 紅斑	
						その他	体動、 発汗	顔面浮腫、 体温低下、 白血球数上昇	CK (CPK) 上昇	肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、 ビリルビン上昇	
消化器	嘔吐、 嘔気、 口内乾燥	腹痛、 下痢	おくび			注) このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。				泌尿器		腎機能障害、 変色尿 (白濁、 緑尿等)	
循環器	心房細動、 頻脈	末梢性虚血、 血管障害、 血圧変動、 心不全、 心電図異常、 特異的心電図異常、 高血圧悪化、 心筋梗塞、 不整脈、 心室性不整脈、 期外収縮、 上室性頻脈、 心室性頻脈	脳出血、 血管拡張、 脳血管障害、 血管痙攣、 循環不全、 チアノーゼ、 心疾患、 狭心症、 心筋虚血、 心房性不整脈、 AVブロック、							精神神経系			多幸症、 性欲抑制不能、 譫妄
										血液		白血球増加、 低蛋白血症、 低アルブミン血症	
										注射部位	注射時 疼痛(血管痛)	静脈炎・ 血栓症	しびれ感
										その他			術後発熱、 戦慄

Table 1. 同種同効品一覧表

一般の名称	デクスメデトミジン塩酸塩					ミダゾラム	プロポフォール
				脚ブロック, 心ブロック, T波逆転, 上室性不整脈, 心電図QT延長			
	呼吸器		無気肺, 気管支痙攣, 高炭酸ガス血症, 低換気症, 胸水, 気胸, 肺水腫, 呼吸不全	徐呼吸, 咳, 喀血, 肺炎, 肺うっ血, 呼吸障害			
	感覚器		視覚異常	複視, 光視症, 耳不快感			
	血液		出血, 血小板減少症, 貧血, 白血球増加症	凝固障害, 播種性血管内凝固症候群, 好酸球增多症			
	肝臓		AG比異常, 血清AST (GOT) 上昇, 血清ALT (GPT) 上昇	γ-GTP上昇, 黄疸, 肝機能異常			
	皮膚		多汗	紅斑性皮疹			
	泌尿器		乏尿	腎機能異常, 尿閉, 急性腎障害	多尿		
	代謝栄養	口渇	アシドーシス, 呼吸性アシドーシス, 高血糖, 高力	アルカリフォスファターゼ上昇,	高ナトリウム血症		

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩					ミダゾラム	プロポフォール
			リウム血症, 血液量過多, 低蛋白血症, NPN上昇	低カリウ ム血症			
	その他	発熱, 血液量 減少, 疼痛	背部痛, 異常 高熱, 浮腫, 悪寒, 失神	胸痛, 筋 肉痛, 感 染, 敗血 症, 異常 感	薬剤離 脱症候 群		
	注：自発報告で認められた副作用は頻度不明として記載した。 頻度は承認時の国内外臨床試験の集計結果による。						
	5. 高齢者への投与 高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。					5. 高齢者への投与 (1) 慎重に投与すること。[高齢者では、作用が強く又は長くあらわれやすい。] (2) 少量ずつ分けて投与するか、又は投与速度を減じること。[低換気、気道閉塞、無呼吸等の危険性が高い。また、作用の発現が遅延することがある。]	5. 高齢者への投与 本剤は主に肝臓で代謝され、尿中に排泄される。一般に高齢者では、肝、腎機能及び圧受容体反射機能が低下していることが多く、循環器系等への副作用があらわれやすいので、投与速度を減速する（例えば、導入時の投与速度を約 1/2 すなわち本剤約 0.025mL/kg/10 秒に減速する）など患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。[動物試験（ラット）において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。] (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）において、乳汁移行					6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関し、次のような報告があるなど安全性は確立していない。] 1) 妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受け、出生した新生児に口唇裂（口蓋裂を伴うものを含む）等が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査報告がある。 2) 妊娠末期の妊婦へ投与又は分娩中	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤は胎児へ移行するため、新生児の呼吸抑制等があらわれることがある。] (2) ヒト母乳中へ移行することが報告されているので、授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	性が認められている。]	の患者に高用量を投与したとき、胎児に心拍数の不整、新生児に低血圧、哺乳困難、低体温、呼吸抑制があらわれたとの報告がある。 なお、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されており、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。 3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。 (2) 授乳婦：授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行が認められている。]	
	7. 小児等への投与 (1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。 (2) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静において、18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験は限られている。但し、歯科・口腔外科領域における手術・処置時の鎮静に用いる場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。） (2) 低出生体重児及び新生児に対して急速静脈内投与をしてはならない。[急速静脈内投与後、重度の低血圧及び痙攣発作が	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 (2) 集中治療における人工呼吸中の鎮静においては、小児等には投与しないこと。[因果関係は不明であるが、外国において集中治療中の鎮静に使用し、小児等で死亡例が報告されている。]

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	していない（使用経験が少ない）。	報告されている。] (3) 小児等で深い鎮静を行う場合は、処置を行う医師とは別に呼吸・循環管理のための専任者をおいて、処置中の患者を観察することが望ましい。 (4) 幼児では小児より、小児では成人より高用量を必要とすることがあり、より頻繁な観察が必要である。〔成人に比べて幼児及び小児における本剤の血中消失半減期は同等又は短いことが報告されている。（「薬物動態」の項参照）〕 (5) 低出生体重児及び新生児では小児よりも投与量を減じる必要がある。〔低出生体重児及び新生児は各臓器機能が未発達であり、血中の消失時間が長く、また、本剤の呼吸器系への作用に対しても脆弱である。（「薬物動態」の項参照）〕 (6) 6 カ月未満の小児では、特に気道閉塞や低換気を発現しやすいため、効果をみながら少量ずつ段階的に漸増投与する等して、呼吸数、酸素飽和度を慎重に観察すること。 (7) 小児等において、激越、不随意運動（強直性/間代性痙攣、筋振戦を含む）、運動亢進、敵意、激しい怒り、攻撃性、発作性興奮、暴行などの逆説反応が起こりやすいとの報告がある。	
	8. 過量投与 急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。海外における臨床試験において過量投与（血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の 13 倍）された健康被験者に、第Ⅰ度 AV ブロック及び第Ⅱ度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価	8. 過量投与 症状：本剤の過量投与にみられる主な症状は、過鎮静、傾眠、錯乱、昏睡等である。 処置：本剤の過量投与が明白又は疑われた場合には、必要に応じてフルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）の投与を考慮すること。（「その他	8. 過量投与 急速投与又は過量投与により、循環器・呼吸器系の抑制が起こる可能性がある。呼吸器系が抑制された場合には、酸素による人工換気を行うこと。また、循環器系が抑制された場合には患者の頭部を下げ、重篤な場合には血漿増量剤、昇圧剤を使用すること。

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止（臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与）等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤（アトロピン等）の静脈内投与、またはドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。	の注意」の項参照)	
	9. 適用上の注意 ・プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」、プレセデックス静注液 200μg「マルイシ」 (1) 調整時 1) 本剤の取り扱いは、常に厳重な無菌手技で行うこと。 2) バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。 3) 本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加えて 50mL とし、静かに振盪し十分に混和する。 4) バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。 5) 希釈後は 48 時間以内に使用すること。 (2) 投与時 1) 本剤は静脈内投与のみとすること。 2) 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を使用すること。 3) 配合変化 本剤は以下の薬剤との配合変化（沈	9. 適用上の注意 (1) 投与時： 1) 動脈内に注射した場合、末梢の壊死を起こすおそれがあるので動脈内には絶対に注射しないこと。 2) 急速に静脈内に注射した場合、あるいは細い静脈内に注射した場合には血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、なるべく太い静脈を選んで投与すること。 3) 静脈内に注射した場合、ときに血管痛、静脈炎があらわれることがある。 4) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。 ①繰り返し注射する場合、例えば左右交互に注射するなど、同一注射部位を避けて行うこと。特に低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には注意すること。 ②神経走行部位を避けるよう注意すること。 ③注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直	9. 適用上の注意 (1) 投与前： 1) 使用前にアンプル又はバイアルを振盪すること。 2) 本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット時は異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭し、カットすること。 3) バイアルは使用前にゴム栓部をエタノール綿等で清拭して使用すること。 4) エマルジョンに分離を認めた場合には使用しないこと。 5) 投与前に本剤を他の薬剤（5%ブドウ糖注射液を除く）と混合しないこと。本剤を 5%ブドウ糖注射液（ガラス製容器）で希釈する時の希釈率は5倍を超えないこと（プロポフォール濃度 2mg/mL 以上）。希釈は投与直前に無菌的に行い、6 時間以内に使用すること。なお、本剤の希釈液の投与速度の設定には注意すること。 6) ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤である DEHP

Table 1. 同種同効品一覧表

一般名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること。 アムホテリシン B, ジアゼパム 本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。 リンゲル液, 5%ブドウ糖液, 生理食塩液, 20%マンニトール, チオペンタールナトリウム, ベクロニウム臭化物, スキサメトニウム塩化物水和物, フェニレフリン塩酸塩, アトロピン硫酸塩水和物, ミダゾラム, モルヒネ硫酸塩水和物, フェンタニルクエン酸塩, ドパミン, ノルアドレナリン, ドブタミン ・プレセデックス静注液200µg/50mL シリンジ「ファイザー」, プレセデックス静注液200µg/50mL シリンジ「マルイシ」 (1) 投与経路 本剤は静脈内投与のみとすること。 (2) 投与方法 本剤を持続注入するにあたっては, 投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ)を使用すること。なお, 本剤をシリンジポンプにセットするにあたっては, 本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。 (3) 配合変化 本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること。 アムホテリシン B, ジアゼパム 本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。 リンゲル液, 5%ブドウ糖液, 生理	ちに針を抜き, 部位をかえて注射すること。 ④注射部位に, ときに疼痛, 発赤, 硬結があらわれることがある。 (2) 調製時: 1) 本品は, ワンポイントカットアンプルであるが, アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。 2) 本剤は酸性溶液で安定であるが, pHが高くなると沈殿や白濁を生ずることがあるので, アルカリ性注射液(チオペンタールナトリウム注射液等), リドカイン注射液との配合は避けること。 (3) 輸液容器・輸液セットの使用時: 本剤を乳酸リンゲル液と配合するときはポリ塩化ビニル製の輸液容器・輸液セットの使用は避けること。[乳酸リンゲル液で希釈した場合, ミダゾラムはガラス製容器には吸着しなかったが, ポリ塩化ビニル製の容器には吸着したとの報告がある。]	[di- (2-ethylhexyl) phthalate ; フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)] が製剤中に溶出することが報告されているので, DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。 (2) 投与経路: 本剤は静脈内のみに投与すること。注射時にみられる血管痛は, 前腕, 前肘窩の比較的太い静脈へ注射することにより, 最小限に抑えることができる。 (3) 投与时: 1) 注射部位の近位で三方活栓を介して, 乳酸リンゲル液, 5%ブドウ糖注射液, 生理食塩液, ブドウ糖加乳酸リンゲル液とともに本剤を投与してもよい。 なお, 本剤は脂肪乳剤を含有しているため, ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合, そのコネクター部分にひび割れが発生し, 血液及び薬液漏れ, 空気混入等の可能性がある。その場合, 必要な投与量が確保されず麻酔覚醒等が生じる可能性があるので注意すること。 2) 本剤を持続投与する場合には, 投与速度を調節するため, シリンジポンプ等を使用すること。 3) 微生物ろ過フィルターを用いて本剤を投与しないこと [エマルジョンが破壊されることがある]。

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
	食塩液，20%マンニトール，チオペンタールナトリウム，ベクロニウム臭化物，スキサメトニウム塩化物水和物，フェニレフリン塩酸塩，アトロピン硫酸塩水和物，ミダゾラム，モルヒネ硫酸塩水和物，フェンタニルクエン酸塩，ドパミン，ノルアドレナリン，ドブタミン (4) 投与後の注意 1) 開封後の使用は1回限りとし，使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。 2) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。		
	10. その他の注意 -	10. その他の注意 (1) フルマゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤）を投与する場合には，使用前にフルマゼニルの使用上の注意（禁忌，慎重投与，相互作用等）を必ず読むこと。 1) 長期間ベンゾジアゼピン系薬剤を投与されているてんかん患者に対するフルマゼニル投与は禁忌である。 2) フルマゼニル投与の対象は，ベンゾジアゼピン系薬剤の投与によって，覚醒遅延又は呼吸抑制が認められた患者，過度の鎮静状態を生じたり必要以上に鎮静が持続した患者，大量服薬した中毒患者である。 3) ベンゾジアゼピン系薬剤と三（四）環系抗うつ薬を併用している場合，フルマゼニル投与によってベンゾジアゼピン系薬剤の作用が	10. その他の注意 (1) 外国で，本剤とアルフェンタニール（麻薬性鎮痛剤）を併用すると，アルフェンタニールの血中濃度が上昇する [20.2%±12.6 (SD)，11 例] との臨床報告がある。 (2) サルにおいてバルビタール身体依存交差能，弱い身体依存形成能及び明らかな強化効果を有することが示されている。 (3) 外国において，本剤の血管外漏出により局所疼痛，腫脹，血腫及び組織壊死が報告されている。 (4) 外国で，集中治療における人工呼吸中の鎮静の目的で，本剤の投与を受けた重篤な患者において，因果関係は確立していないが，代謝性アシドーシス，横紋筋融解症，高カリウム血症，Brugada 症候群に類似した心電図変化（右側胸部誘導（V1～V3）の coved 型 ST 上昇），心不全が極めてまれに

Table 1. 同種同効品一覧表

一般的名称	デクスメデトミジン塩酸塩	ミダゾラム	プロポフォール
		低下し、三（四）環系抗うつ薬の中毒作用が増強することがある。 4) 投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与された患者で、新たに本剤を投与する場合、本剤の鎮静・抗痙攣作用が変化、遅延するおそれがある。 5) フルマゼニルの作用持続時間は本剤よりも短く、鎮静等の本剤の作用が再度あらわれるおそれがある。 (2) 本剤は鎮痛作用を有しないので、必要ならば鎮痛剤を併用すること。	発現し、数例が死亡に至ったという報告がある。これらの症状を発現した患者の背景として、組織への酸素供給の低下、重大な神経学的な障害（頭蓋内圧亢進等）や敗血症、血管収縮剤・ステロイド・強心剤・本剤の高用量投与が報告されている。 (5) 重篤な症例で多剤を併用している場合、重度の肝機能異常があらわれる可能性がある。
作成・改訂年月	・プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」、プレセデックス静注液 200μg「マルイシ」 201X 年 X 月改定（第 X 版） ・プレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」、プレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「マルイシ」 2018 年 3 月改訂（第 1 版）	2018 年 4 月改定（第 21 版）	2018 年 3 月改定（第 20 版）
備考	—	—	—

α_2 作動性鎮静剤

劇薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

プレセデックス® 静注液 200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」

Precedex®

デクスメデトミジン塩酸塩静注液

貯法：室温保存

使用期限：2年（最終使用年月をラベル、ケースに表示）

注1) 注意—習慣性あり

注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

【警告】

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 シリンジ中：

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

2. 性状

本剤は無色澄明の液である。

pH	4.5～7.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

【効能・効果に関連する使用上の注意】

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量】

1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

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

が得られる様、0.2 ～ 1.0 μ g/kg/時の範囲で持続注入する。

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

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

【共通】（集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静、局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静）

- 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。
- 成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。〔本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。〕
- 成人においては鎮静の維持開始速度は 0.4 μ g/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は 0.7 μ g/kg/時を超えないこと。〔海外臨床試験において、0.7 μ g/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。〕
- 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプを用いて、緩徐に持続的に投与すること。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 心血管系障害のある患者

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

(2) 心機能が低下している患者

〔本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがあるので、投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血

量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。]

(3)循環血流量が低下している患者

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

(4)肝機能障害のある患者

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

(5)腎機能障害のある患者

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

(6)高齢者

[生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。] (「高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照)

(7)低出生体重児及び新生児

[使用経験が少ない。] (「小児等への投与」の項参照)

(8)血液浄化を受けている患者

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

(9)薬物依存または薬物過敏症の既往歴のある患者

2.重要な基本的注意

【共通】

- (1) 移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。
- (2) 本剤は α_2 受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。
- (3) 本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。[「臨床成績」の項参照]
- (4) 本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
- (5) 本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分に行之、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
- (6) 本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。
- (7) 全血または血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。
- (8) 本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。
- (9) 長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

- (1) 本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環

管理を行えるよう準備をしておくこと。

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

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

- (1) 本剤の投与に際しては非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。
- (2) 局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者を置いて、手術・処置中の患者を観察すること。
- (3) 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。
- (4) 硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。
- (5) 全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム、ジアゼパム等 全身麻酔剤 プロポフォール、セボフルラン ¹⁾ 等 局所麻酔剤 リドカイン塩酸塩等 中枢神経系抑制剤 モルヒネ塩酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、バルビツール酸誘導体等	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること。他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるので、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量する等の注意が必要である。	相互に作用（鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用）を増強するため

4.副作用

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

承認時(成人)：

国内で実施されたブリッジング試験（本剤投与期間:24 時間まで）において安全性が評価された 86 例中 31 例(36.0%)に副作用が認められ、その主なものは高血圧 9 例(10.5%)、低血圧 11 例(12.8%)、嘔気 4 例(4.7%)であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022 例中 464 例(45.4%)に副作用が認められ、その主なものは低血圧 210 例(20.5%)、高血圧 94 例(9.2%)、嘔気 61 例(6.0%)、徐脈 60 例(5.9%)、口内乾燥 33 例(3.2%)であった。国内で実施された長期投与試験（本剤投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間）において安全性が評価された 75 例中 30 例（40.0%）の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧 12 例（16.0%）、低血圧 15 例（20.0%）、徐脈 3 例（4.0%）であった。臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時(成人)：

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

承認時(小児)²⁾：

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

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

承認時(成人)：

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

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

再審査終了時（成人）：

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

【共通】

(1)重大な副作用

- 1) **低血圧**（5%以上）：低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速または中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 2) **高血圧**（5%以上）：高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速または中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 3) **徐脈**（5%以上）：徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速または中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤（アトロピン等）の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。
- 4) **心室細動**(0.1～1%未満)：心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。
- 5) **心停止**（0.1～1%未満）、**洞停止**(頻度不明^注)：心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 6) **低酸素症**（1～5%未満）、**無呼吸、呼吸困難**（0.1～1%未満）、**呼吸抑制**（5%以上）、**舌根沈下**（0.1～1%未満）：低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速または中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。

注)安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	激越	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺、せん妄、傾眠、落ち着きのなさ	うつ病、錯覚、神経過敏、意識低下、神経痛、神経炎、ニューロパシー、知覚脱失、ジストニア、言語障害、昏迷、痙攣	
消化器	嘔吐、嘔気、口内乾燥	腹痛、下痢	おくび	
循環器	心房細動、頻脈	末梢性虚血、血管障害、血圧変動、心不全、心電図異常、特異的心電図異常、高血圧悪化、心筋梗塞、不整脈、心室性不整脈、期外収縮、上室性頻脈、心室性頻脈	脳出血、血管拡張、脳血管障害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈、心電図QT延長	
呼吸器		無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	徐呼吸、咳、喀血、肺炎、肺うっ血、呼吸障害	
感覚器		視覚異常	複視、光視症、耳不快感	
血液		出血、血小板減少症、貧血、白血球増加症	凝固障害、播種性血管内凝固症候群、好酸球増多症	
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇、黄疸、肝機能異常	
皮膚		多汗	紅斑性皮疹	
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉、急性腎障害	多尿

代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症	高ナトリウム血症
その他	発熱、血液量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症、異常感	薬剤離脱症候群

注：自発報告で認められた副作用は頻度不明として記載した。頻度は承認時の国内外臨床試験の集計結果による。

5.高齢者への投与

高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。〔動物試験（ラット）において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。〕
- (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）において、乳汁移行性が認められている。〕

7.小児等への投与

- (1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。
- (2) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静において、18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験が少ない）。

8.過量投与

急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。海外における臨床試験において過量投与（血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の13倍）された健康被験者に、第Ⅰ度AVブロック及び第Ⅱ度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止（臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与）等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤（アトロピン等）の静脈内投与、またはドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

- (1) 投与経路
本剤は静脈内投与のみとすること。
- (2) 投与方法
本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ）を使用すること。なお、本剤をシリンジポンプにセットするにあたっては、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。
- (3) 配合変化
本剤は以下の薬剤との配合変化（沈殿を生ずる）が示されているので混合しないよう注意すること。¹⁾
アムホテリシンB、ジアゼパム
本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオペンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン
- (4) 投与後の注意
1) 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。
2) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

【薬物動態】

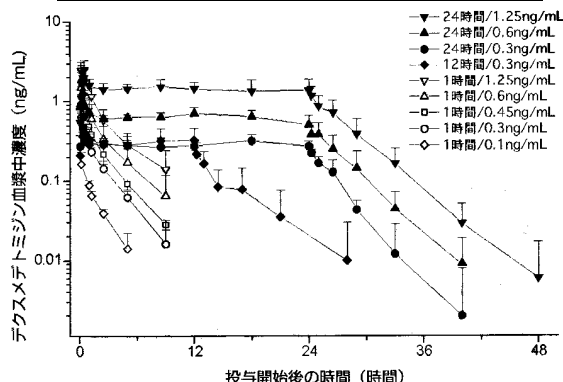
1.血中濃度

成人^{4),5)}

日本人の健康成人男女(54例：6例9群、平均体重：約66kg)に、目標血漿中濃度が0.1～1.25ng/mLとなるように、本剤を1～6μg/kg/時で10～35分間投与後、維持用量として0.056～0.7μg/kg/時で50分～

24 時間持続投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

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



小児⁶⁾

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

日本人小児患者の薬物動態パラメータ

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

平均値±S.D.

2.代謝及び排泄¹⁾

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

3.分布

ヒトにおける蛋白結合率を検討したところ、本剤の蛋白結合率は高く、94% 以上であった。本剤の結合性は、0.85~85mg/mL の濃度範囲で一定であり、性差は認められず、他剤の存在下でも一定であった。肝機能障害患者では、蛋白結合率の低下がみられた。

4.肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者及び軽度、中等度及び重度肝機能障害患者（それぞれ Child-Pugh 分類²⁾による Grade A、B、C に対応）に 0.6μg/kg を 10 分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に関連して有意に延長し、遊離体クリアランス (CL_D)は重症度に関連して低下し、それぞれ健康被験者の約 59%、51%、32% であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

薬物動態	健康被験者	肝機能障害患者
------	-------	---------

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

平均値±S.D.

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

5.腎機能障害患者における薬物動態

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

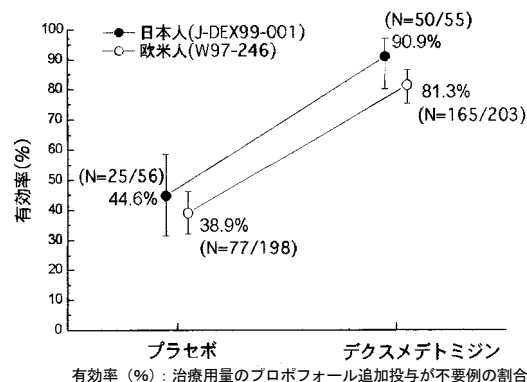
【臨床成績】

<集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静>

成人

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

術後集中治療室に収容された患者 (日本人 111 例) を対象にしたブラセボ対照二重盲検ブリッジング試験²⁾において、本剤を 6μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し、続いて 0.2~0.7μg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき (投与時間は最長 24 時間)、鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォール追加投与を必要としなかった症例の割合は、本剤投与群では 90.9%(50/55)、ブラセボ群では 44.6%(25/56) となり、本剤投与群で有意に高かった (p<0.0005)。本試験成績は、欧米人における成績¹⁰⁾と類似していた。また、挿管中のモルヒネの追加投与を必要としなかった症例の割合については、本剤投与群では 87.3%(48/55)、ブラセボ群では 75.0%(42/56) となり、本剤投与群で有意に高かった (p=0.032)。



有効率 (%) : 治療用量のプロポフォール追加投与が不要例の割合

挿管中の追加投与	国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001) ²⁾		
プロポフォール	デクスメドミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)	検定
0mg	47 (85.5%)	21 (37.5%)	<0.0005 ^{a)}
>0mg～50mg	3 (5.5%)	4 (7.1%)	
>50mg	5 (9.1%)	31 (55.4%)	
モルヒネ			
なし	48 (87.3%)	42 (75.0%)	0.032 ^{b)}
あり	7 (12.7%)	14 (25.0%)	
挿管中の追加投与	海外 PhaseⅢ試験 (W97-246) ¹⁰⁾		
プロポフォール	デクスメドミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)	検定
0mg	122 (60.1%)	47 (23.7%)	<0.0001 ^{a)}
>0mg～50mg	43 (21.2%)	30 (15.2%)	
>50mg	38 (18.7%)	121 (61.1%)	
モルヒネ			
なし	93 (45.8%)	48 (24.2%)	0.0001 ^{b)}
あり	110 (54.2%)	150 (75.8%)	

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

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

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

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

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

小児

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

*: State Behavioral Scale

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

<局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>
成人

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

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

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

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での試験(DEX-303 試験：119 例)¹⁴⁾では、本剤を 1.5、3 又は 6μg/kg/時で 10 分間の初期投与後、0.2～0.7μg/kg/時の範囲で維持投与した。また、0.4μg/kg/時の維持投与

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

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

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

<高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、相互作用試験成績>

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

【薬効薬理】^{15)～20)}

1.作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α₂ アドレナリン受容体を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する。

2.α 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α₁ 受容体に比して α₂ アドレナリン受容体に対する選択性が高く、本剤のラット大脳皮質における中枢性 α₁、α₂ アドレナリン受容体に対する親和性(pKi 値)は、α₂:9.27、α₁:6.16 であり、本剤の α₂ 受容体への親和性は α₁ 受容体への親和性よりも約 1300 倍高かった。

3.鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性 α₂ アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静作用（自発運動の低下、正向反射の消失、催眠脳波の出現等）が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

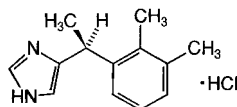
一般名：デクスメデトミジン塩酸塩(JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

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

分子式及び分子量：C₁₃H₁₆N₂・HCl：236.74

構造式：



性状：白色の結晶または結晶性の粉末である。

水、メタノールまたはエタノール(99.5)に溶けやすい。

融点：約 157℃

【取扱い上の注意】

1.投与前の注意

(1)適合するシリンジポンプを使用すること。

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

2. 投与時の注意

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

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

【包 装】

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

【主要文献】

- 1) Fragen R.J. et al.: J. Clin. Anesth. 11:466-470, 1999
- 2) 社内資料：小児を対象とした国内第 3 相試験における安全性情報（C0801017）
- 3) Trissel L.A. et al.: Int. J. Pharm. Comp. 6:230-233, 2002
- 4) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 5) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects, 1999
- 6) 社内資料：薬物動態（C0801017）
- 7) 社内資料：A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of ³H- Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 8) Pugh R.N. et al.: Br. J. Surg. 60:646-649, 1973
- 9) 社内資料：術後の集中治療における鎮静・鎮痛剤としての DA-9501 のブリッジング二重盲検比較試験, 2001
- 10) 社内資料：A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 11) 社内資料：DA-9501 の長期投与における安全性および有効性を検討する第Ⅲ相非盲検長期投与試験, 2009
- 12) 社内資料：臨床試験成績（C0801017）
- 13) 社内資料：モニタリング監視下での非挿管手術時及び非挿管処置時の鎮静における DA-9501 の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 14) 社内資料：モニタリング監視下での硬膜外麻酔又は脊髄くも膜下麻酔による非挿管手術時の鎮静における DA-9501 の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 15) 社内資料：Gillon J.-Y. et al.: RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 16) Macdonald E. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 259:848-854, 1991
- 17) Sabbe M.B. et al.: Anesthesiology 80:1057-1072, 1994

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

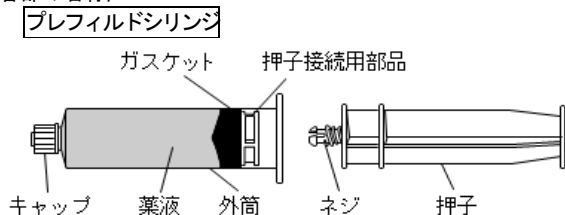
【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

【操作方法】

〈各部の名称〉



〈使用方法〉

1

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

2

キャップを矢印の方向に回して外す。

3

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

4

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

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



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号

871129

※※201X年 X月改訂(第X版)
※2018年 7月改訂(第11版)

α_2 作動性鎮静剤

劇薬、習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

※プレセデックス® 静注液 200 μ g「ファイザー」 Precedex®

デクスメドミジン塩酸塩静注液

貯法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注1)注意－習慣性あり

注2)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21600AMY00007000
薬価収載	2016年 12月
販売開始	2006年 3月
国際誕生	1999年 12月

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1.組成

1バイアル中：

販売名	プレセデックス静注液 200 μ g「ファイザー」
成分	
有効成分	デクスメドミジン塩酸塩 236 μ g(デクスメドミジンとして 200 μ g)
添加物	塩化ナトリウム 18mg

2.性状

本剤は無色澄明の液である。

pH	4.5～7.0
浸透圧比	約 1(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

【効能・効果に関連する使用上の注意】

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

【用法・用量】

1.集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

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

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

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

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

2.局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

【共通】(集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静、局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静)

- 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。
- 成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。[本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。]
- 成人においては鎮静の維持開始速度は 0.4 μ g/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は 0.7 μ g/kg/時を超えないこと。[海外臨床試験において、0.7 μ g/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。]
- 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプ等を用いて、緩徐に持続的に投与すること。
- 本剤を使用するときは本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加え、50mL(4 μ g/mL)とすること。[「適用上の注意」の項参照]

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

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

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)心血管系障害のある患者

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

(2)心機能が低下している患者

[本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれること

があり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがあるので、投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。]

(3)循環血流量が低下している患者

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

(4)肝機能障害のある患者

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

(5)腎機能障害のある患者

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

(6)高齢者

[生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。] (「高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照)

(7)低出生体重児及び新生児

[「使用経験が少ない。」「小児等への投与」の項参照)]

(8)血液浄化を受けている患者

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

(9)薬物依存または薬物過敏症の既往歴のある患者

2.重要な基本的注意

【共通】

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

(2)本剤は α_2 受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。

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

(4)本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

(5)本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]

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

(7)全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。

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

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

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

(1)本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作

用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。

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

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

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

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

(3)本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。

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

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

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

4.副作用

【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】

承認時(成人)：

国内で実施されたブリッジング試験(本剤投与期間:24 時間まで)において安全性が評価された 86 例中 31 例(36.0%)に副作用が認められ、その主なものは高血圧 9 例(10.5%)、低血圧 11 例(12.8%)、嘔気 4 例(4.7%)であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022 例中 464 例(45.4%)に副作用が認められ、その主なものは低血圧 210 例(20.5%)、高血圧 94 例(9.2%)、嘔気 61 例(6.0%)、徐脈 60 例(5.9%)、口内乾燥 33 例(3.2%)であった。

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

臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。

再審査終了時(成人)：

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

承認時(小児)²⁾：

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

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

【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】

承認時(成人)：

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

再審査終了時(成人)：

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

【共通】

(1)重大な副作用

- 1) **低血圧**(5%以上)：低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 2) **高血圧**(5%以上)：高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。
- 3) **徐脈**(5%以上)：徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。
- 4) **心室細動**(0.1～1%未満)：心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。
- 5) **心停止**(0.1～1%未満)、**洞停止**(頻度不明^注)：心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 6) **低酸素症**(1～5%未満)、**無呼吸、呼吸困難**(0.1～1%未満)、**呼吸抑制**(5%以上)、**舌根沈下**(0.1～1%未満)：低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。

注)安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。

(2)その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^注
精神神経系	激越	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺、せん妄、傾眠、落ち着きのなさ	うつ病、錯覚、神経過敏、意識低下、神経痛、神経炎、ニューロパシー、知覚脱失、ジストニア、言語障害、昏迷、痙攣	
消化器	嘔吐、嘔気、口内乾燥	腹痛、下痢	おくび	
循環器	心房細動、頻脈	末梢性虚血、血管障害、血圧変動、心不全、心電図異常、特異的心電図異常、高血圧悪化、心筋梗塞、不整脈、心室性不整脈、期外収縮、上室性頻脈、心室性頻脈	脳出血、血管拡張、脳血管障害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈、心電図QT延長	
呼吸器		無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	徐呼吸、咳、喀血、肺炎、肺うっ血、呼吸障害	
感覚器		視覚異常	複視、光視症、耳不快感	
血液		出血、血小板減少症、貧血、白血球増加症	凝固障害、播種性血管内凝固症候群、好酸球增多症	
肝臓		AG 比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ-GTP 上昇、黄疸、肝機能異常	
皮膚		多汗	紅斑性皮疹	

※

※

泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉、急性腎障害	多尿
代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN 上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症	高ナトリウム血症
その他	発熱、血液量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症、異常感	薬剤離脱症候群

注：自発報告で認められた副作用は頻度不明として記載した。頻度は承認時の国内外臨床試験の集計結果による。

5.高齢者への投与

高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。〔動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。〕
- (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。〕

7.小児等への投与

- (1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。
- (2) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静において、18 歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験が少ない)。

8.過量投与

急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。海外における臨床試験において過量投与(血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の 13 倍)された健康被験者に、第 I 度 AV ブロック及び第 II 度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止(臨床推奨治療用量上限の 20 倍量を急速投与)等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、またはドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AV ブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。

9.適用上の注意

(1)調整時

- 1)本剤の取り扱いには、常に厳重な無菌手技で行うこと。
- 2)バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。
- 3)本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加えて 50mL とし、静かに振盪し十分に混和する。
- 4)バイアルからの採取は 1 回のみとし残液は廃棄すること。
- 5)希釈後は 48 時間以内に使用すること。

(2)投与時

- 1)本剤は静脈内投与のみとすること。
- 2)本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。
- 3)配合変化
本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること。²⁾
アムホテリシン B、ジアゼパム
本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。

リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオペンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン

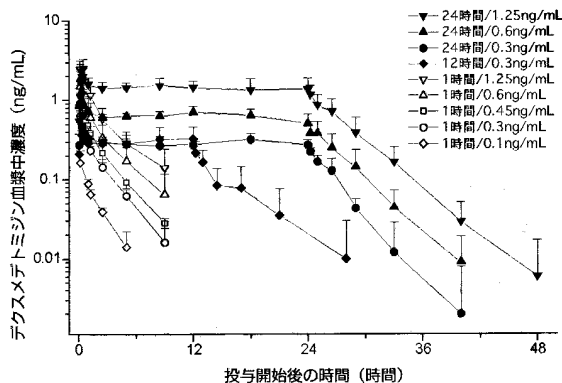
【薬物動態】

1.血中濃度

成人^{4),5)}

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

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



小児⁶⁾

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

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

日本人小児患者の薬物動態パラメータ

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

平均値±S.D.

2.代謝及び排泄⁷⁾

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

3.分布

ヒトにおける蛋白結合率を検討したところ、本剤の蛋白結合率は高く、94%以上であった。本剤の結合性は、0.85～85ng/mLの濃度範囲で一定であり、性差は認められず、他剤の存在下でも一定であった。肝機能障害患者では、蛋白結合率の低下がみられた。

4.肝機能障害患者における薬物動態

健康被験者及び軽度、中等度及び重度肝機能障害患者(それぞれChild-Pugh分類²⁾によるGrade A、B、Cに対応)に0.6μg/kgを10分間で単回静脈内投与したときの薬物動態は以下のとおりであった。本剤の消失半減期は、肝機能障害の重症度に関連して有意に延長し、遊離体クリアランス(CL_d)は重症度に関連して低下し、それぞれ健康被験者の約59%、51%、32%であった。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

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

平均値±S.D.

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

5.腎機能障害患者における薬物動態

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

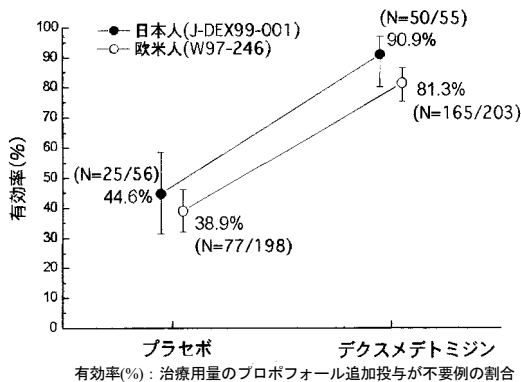
【臨床成績】

＜集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静＞

成人

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

術後集中治療室に収容された患者(日本人111例)を対象にしたプラセボ対照二重盲検ブリッジング試験²⁾において、本剤を6μg/kg/時の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し、続いて0.2～0.7μg/kg/時の範囲で静脈内投与したとき(投与時間は最長24時間)、鎮静作用の指標となる挿管中に治療量のプロポフォール追加投与を必要としなかった症例の割合は、本剤投与群では90.9%(50/55)、プラセボ群では44.6%(25/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p<0.0005)。本試験成績は、欧米人における成績¹⁰⁾と類似していた。また、挿管中のモルヒネ追加投与を必要としなかった症例の割合については、本剤投与群では87.3%(48/55)、プラセボ群では75.0%(42/56)となり、本剤投与群で有意に高かった(p=0.032)。



有効率(%)：治療用量のプロポフォール追加投与が不要例の割合

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

あり	7(12.7%)	14(25.0%)	
挿管中の追加投与	海外 PhaseⅢ試験(W97-246) ¹⁰⁾		
プロポフォール	デクスメドミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)	検定
0mg	122(60.1%)	47(23.7%)	<0.0001 ^{a)}
>0mg～50mg	43(21.2%)	30(15.2%)	
>50mg	38(18.7%)	121(61.1%)	
モルヒネ			
なし	93(45.8%)	48(24.2%)	0.0001 ^{b)}
あり	110(54.2%)	150(75.8%)	

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

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

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

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

小児

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

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

<局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静>

成人

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

局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での試験(DEX-301)

治験薬投与中の プロポフォール追加投与	プラセボ群 (N=53)	初期負荷 3μg/kg/時群 (N=53)	初期負荷 6μg/kg/時群 (N=56)
なし	1(1.9%)	28(52.8%)	32(57.1%)
あり	52(98.1%)	25(47.2%)	24(42.9%)
検定 ^{a)}		<0.001	<0.001

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

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

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

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

<高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者、相互作用試験成績>

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

【薬効薬理】^{15)～20)}

1.作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性 α₂ アドレナリン受容体を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制することにより鎮静作用を発現する。

2.α 受容体に対する作用

受容体親和性試験において、本剤は α₁ 受容体に比して α₂ アドレナリン受容体に対する選択性が高く、本剤のラット大脳皮質における中枢性 α₁、α₂ アドレナリン受容体に対する親和性(pKi 値)は、α₂:9.27、α₁:6.16 であり、本剤の α₂ 受容体への親和性は α₁ 受容体への親和性よりも約 1300 倍高かった。

3.鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性 α₂ アドレナリン受容体刺激作用に基づく鎮静作用(自発運動の低下、正向反射の消失、催眠脳波の出現等)が認められた。

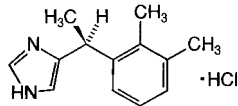
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：デクスメドミジン塩酸塩(JAN)

(Dexmedetomidine Hydrochloride)

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

構造式：



分子式：C₁₃H₁₆N₂·HCl：236.74

分子量：236.74

融点：約 157℃

性 状：白色の結晶または結晶性の粉末である。

水、メタノールまたはエタノール(99.5)に溶けやすい。

【包 装】

プレセデックス静注液 200μg「ファイザー」：2mL(200μg)×5 バイアル

【主要文献】

- 1) Fragen R.J. et al.:J. Clin. Anesth. 11:466-470, 1999
- 2) 社内資料：小児を対象とした国内第 3 相試験における安全性情報 (C0801017)
- 3) Trissel L.A. et al.:Int. J. Pharm. Comp. 6:230-233,2002
- 4) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation (Caucasian), 1997
- 5) 社内資料：Dexmedetomidine Dose-Ranging Study to Evaluate the Effects of Dexmedetomidine on Sedation in Japanese Subjects, 1999
- 6) 社内資料：薬物動態 (C0801017)
- 7) 社内資料：A Phase I, Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Metabolism and Excretion of ³H- Dexmedetomidine in Healthy, Adult Volunteers, 1997
- 8) Pugh R.N. et al.:Br. J. Surg. 60:646-649, 1973
- 9) 社内資料：術後の集中治療における鎮静・鎮痛剤としての DA-9501 のブリッジング二重盲検比較試験, 2001
- 10) 社 内 資 料：A Phase III, Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine When Compared to Placebo, With Propofol, For ICU Sedation in Post-Operative Patients, 1998
- 11) 社内資料：DA-9501 の長期投与における安全性および有効性を検討する第Ⅲ相非盲検長期投与試験, 2009
- 12) 社内資料：臨床試験成績 (C0801017)
- 13) 社内資料：モニタリング監視下での非挿管手術時及び非挿管処置時の鎮静における DA-9501 の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 14) 社内資料：モニタリング監視下での硬膜外麻酔又は脊髄くも膜下麻酔による非挿管手術時の鎮静における DA-9501 の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験, 2012
- 15) 社内資料：Gillon J.-Y. et al.: RECEPTOGRAM of Six Compounds, 1992
- 16) Macdonald E. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 259:848-854, 1991
- 17) Sabbe M.B. et al.:Anesthesiology 80:1057-1072, 1994
- 18) Cornelis J.J.G.Bol et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:1051-1058, 1997
- 19) 社内資料：ROUX S. et al.: CNS General Pharmacology Profile in the Mouse and the Rat, 1996
- 20) Takano Y. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther. 258:438-446, 1991

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター

〒151 - 8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

学術情報ダイヤル 0120 - 664 - 467

FAX 03 - 3379 - 3053



【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS.....	1
1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.1. 効能・効果（案）	2
1.2. 効能・効果（案）設定根拠	2
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	3
2.1. 用法・用量（案）	3
2.2. 用法・用量（案）設定根拠	3
2.2.1. 対象年齢の設定根拠.....	3
2.2.2. 初期負荷投与.....	3
2.2.3. 維持投与.....	4

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

効能・効果（案）

集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

1.2. 効能・効果（案）設定根拠

国内試験 C0801017 で，治験薬投与開始から投与 24 時間あるいは人工呼吸終了（治験薬投与 24 時間以内に人工呼吸を終了した場合）までの期間における，レスキュー鎮静薬（ミダゾラム）の投与を必要としなかった被験者の割合（95% CI）は，77.8%（66.0, 86.4）であった。この結果は，本試験の症例数設定時に仮定した期待有効割合 60%を大きく上回り，さらに 95% CI 下限が有効性判定基準である 40%よりも高かったことから，本剤の高い鎮静効果が認められた。また，治験薬投与 24 時間から人工呼吸終了までの期間の評価症例は 3 例のみであったが，レスキュー鎮静薬の投与を必要としなかった被験者の割合（95% CI）は 100.0%（38.3, 100.0）であり，本剤の 24 時間を超える投与時の鎮静効果が示唆された。さらに，抜管後から治験薬投与終了までの期間におけるミダゾラムを必要としなかった被験者の割合（95% CI）は 91.8%（81.8, 96.8）であり，人工呼吸終了後に本剤使用を継続した場合の高い鎮静効果が示された（[2.7.3.3.2.1.1](#) 項）。

以上より，小児においても，集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に対する有効性が確認されたことから，効能・効果（案）は，成人に対して承認されている効能・効果と同じく「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」とした。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

新たに追加した部分を下線で示した。

用法・用量（案）

1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

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

通常，6 歳以上の小児には，デクスメデトミジンを $0.2\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で静脈内へ持続注入し，患者の状態に合わせて，至適鎮静レベルが得られる様， $0.2\sim 1.0\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する。

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

なお，患者の状態に合わせて，投与速度を適宜減速すること。

2.2. 用法・用量（案）設定根拠

2.2.1. 対象年齢の設定根拠

小児集中治療専門医を対象とした本邦小児における鎮静薬・鎮痛薬の使用実態アンケート調査（以下，「調査」）において，本剤が使用されている年齢は，修正在胎 45 週以上 6 歳未満が最も多く，次いで 6 歳以上 17 歳未満，修正在胎 36 週以上 45 週未満であり，修正在胎 36 週未満への使用は非常にまれであった。本調査結果より，修正在胎 36 週以上 17 歳未満への使用実態が確認できたが，一方で修正在胎 45 週未満については，「生後 1 ヶ月未満の患児での使用はまれである」，「修正在胎 45 週未満ではデクスメデトミジンはほとんど使っていない」，「新生児に対してデクスメデトミジンは使用していない。鎮静・鎮痛が必要な患児に対しフェンタニルを第一選択薬としている」等のコメントが本調査で得られており，修正在胎 45 週未満における本剤の有用性およびニーズは明らかではないと考えられた。以上の使用実態を踏まえ，国内試験 C0801017 の対象年齢を「修正在胎 45 週以上 17 歳未満」と設定した〔医薬品追加相談（薬機審長発第 0731004 号）〕。

2.2.2. 初期負荷投与

本剤は成人に対し初期負荷投与^aを設定しているが，小児では初期負荷投与を行うことにより血圧上昇等の循環動態への影響が懸念されたことから設定しなかった。2.7.3.2.1 項の本試験結果からも，初期負荷投与が必要と考えられる結果は得られなかったため，小児では初期負荷投与を設定しないことが妥当であると考えた。

^a デクスメデトミジンを $6\ \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入

2.2.3. 維持投与

国内試験 C0801017 の維持投与開始速度は、小児集中治療専門医を対象とした調査から 10 施設中 6 施設で 0.4 µg/kg/h 未満の用量から維持投与を開始する場合があること、成人の承認用法・用量では、初期負荷投与を行わない場合であっても投与開始速度の下限が 0.2 µg/kg/h と設定されていることから 0.2 µg/kg/h に設定し、これを本試験の維持投与速度の下限とした。また、小児では成人と比べ体重補正したクリアランス値および分布容積が大きくなることから、成人に承認用法・用量（0.2～0.7 µg/kg/h）で本剤を投与した際の血漿中濃度と同程度となるよう、小児の年齢に応じて、以下のとおり、維持投与速度の上限を設定した（2.7.2.2.1.1 項）。

- 修正在胎 45 週以上 6 歳未満：0.2 µg/kg/h で維持投与を開始する。小児患者の鎮静状態に従い、0.2～1.4 µg/kg/h の範囲で投与速度を調節する。
- 6 歳以上 17 歳未満：0.2 µg/kg/h で維持投与を開始する。小児患者の鎮静状態に従い、0.2～1.0 µg/kg/h の範囲で投与速度を調節する。

有効性

国内試験 C0801017 の有効性主要評価^aの結果は 77.8%（95% CI: 66.0, 86.4）であり、本試験の症例数設定時に仮定した期待有効割合 60%よりも高く、有効割合の 95% CI 下限は有効性判定基準である 40%を大きく上回り、本剤の高い鎮静効果が認められた。また、評価症例は 3 例と限られているものの、本剤を 24 時間を超えて使用した際の抜管までの期間における鎮静効果も示唆された。さらに、抜管後から治験薬投与終了までの期間においても本剤の高い鎮静効果が示された。鎮痛効果についても鎮静効果と同様に、本剤の 24 時間を超える投与期間ならびに抜管後を含む治験薬投与期間すべてで高い有効性が認められた（2.7.3.3.2.2.1 項）。本試験では修正在胎 46 週～14 歳の小児患者が組み入れられたが、2.7.3.3.2 項に示したいずれの評価項目でも年齢による大きな違いは認められなかった。

安全性

国内試験 C0801017 で認められた有害事象の発現頻度は 87.3%（55/63 例）であり、いずれも軽度または中等度であった。高頻度に発現した有害事象は低血圧、徐脈、呼吸抑制であり、その発現頻度はそれぞれ 49.2%（31/63 例）、31.7%（20/63 例）、27.0%（17/63 例）であった。これらの事象により治験中止、治験薬の減量・一時中止が行われた症例はなく、処置が行われた症例は 4 例（低血圧に対し処置薬の投与が 3 例、呼吸抑制に対し併用していたフェンタニルの減量が 1 例）のみであった。治験薬との因果関係を否定できないこれらの有害事象の発現頻度は、低血圧で 7.9%（5/63）、徐脈で 12.7%（8/63）、呼吸抑制で 3.2%（2/63）であった。年齢群別の有害事象の発現頻度に大きな違いはなかった（2.7.4.2.1.1.1 項、2.7.4.2.1.1.3 項）。

薬物動態

2.7.2.2.1.1.2 項に示したとおり、国内試験 C0801017 で得られた小児の平均血漿中デクスメデトミジン濃度は、成人での平均血漿中デクスメデトミジン濃度と同程度であり、本試験で設定した用法・用量が適切であったことが薬物動態の観点からも確認された。

^a 治験薬投与開始から投与 24 時間あるいは人工呼吸終了（デクスメデトミジン投与 24 時間以内に人工呼吸を終了した場合）までの期間における「目標鎮静レベルに到達・維持するために人工呼吸中にレスキュー鎮静薬（ミダゾラム）を使用しなかった被験者の割合（有効割合）」

デクスメデトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

以上より，本試験に組み入れられた修正在胎 46 週～14 歳の小児において，本剤は有効であり，安全性および忍容性に臨床的に大きな問題がないことが確認されたことから，本剤の用法・用量（案）を 2.1 項のとおり設定した。

なお，国内試験 C0801017 で 24 時間を超えて治験薬が投与された被験者 7 例（24 時間以内に抜管された 4 例含む）のうち 6 例が 72 時間以内の投与であり，72 時間を超える被験者は 1 例（87.5 時間）のみであったことから，添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に，以下の下線部を追記した。

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

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 使用上の注意（案） 設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本薬の国内臨床試験成績、外国の添付文書および同種同効薬の添付文書を参考に設定した。なお、関連する詳細なデータおよび情報については、「使用上の注意の解説」に記載し、注意喚起を図る予定である。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警 告】 1. 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、<u>小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。</u>〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕 2. 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕	1. 小児投与時には、小児の集中治療に習熟した医師が使用する旨の注意喚起を追記した。 2. 現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジの添付文書と同様とした。
【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジの添付文書と同様とした。
【効能・効果に関連する使用上の注意】 【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】 全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。	現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジの添付文書と同様とした。
【用法・用量に関連する使用上の注意】 【共通】（集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静、局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静） 1. 本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。 2. 成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。〔本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。〕 3. <u>成人においては鎮静の維持開始速度は0.4μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は0.7μg/kg/時を超えないこと。</u>〔海外臨床試験において、0.7μg/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。〕 4. 本剤は投与速度を適切に調節することができるシリンジポンプを用いて、緩徐に持続的に投与すること。 （プレセデックス静注液200μgのみ） 5. 本剤を使用するときは本剤2mLに生理食塩液48mLを加え、50mL(4μg/mL)とすること。〔「適用上の注意」の項参照〕 【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】 1. <u>小児において投与速度を上げる場合、上昇幅0.1μg/kg/時あたり3～4分あるいはそれ以上の時間で緩徐に調節すること。</u> 2. <u>小児においては初期負荷投与を行わないこと。</u>〔海外臨床試験において、	【共通】 〔「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」（以下、「ICU鎮静」と記載）、「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」（以下、「PS鎮静」）〕： 【共通】が「ICU鎮静」、「PS鎮静」の【効能・効果】に共通していることを明確にするために追記した。 1, 4: 現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジの添付文書と同様とした。 2, 3: 現行の記載が成人での鎮静の維持開始速度であることを明記するために「成人においては」と追記した。

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<u>初期負荷投与を行った場合に、高血圧の発現率が増加することが報告されている。]</u> 3. 本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が成人においては120時間(5日間)、小児においては24時間(1日間)を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。	ICU鎮静： 1，2：小児における投与速度調節の注意点および初期負荷投与を行わないことを追記した。 3：成人への持続投与期間であることを明確にするために、「成人においては」を追記した。また、国内小児臨床試験結果に基づき、「小児においては24時間(1日間)」を設定した。
【使用上の注意】 1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)心血管系障害のある患者 [低血圧、徐脈があらわれやすくなる。患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。] (2)心機能が低下している患者 [本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがあるので、投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。] (3)循環血流量が低下している患者 [低血圧があらわれやすくなる。本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合は、肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。このような場合は特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)] (4)肝機能障害のある患者 [肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)] (5)腎機能障害のある患者 [鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがあるので、投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)] (6)高齢者 [生理機能の低下により、低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなる。(「高齢者への投与」、「臨床成績」の項参照)] (7) 低出生体重児及び新生児 <u>[使用経験が少ない。] (「小児等への投与」の項参照)]</u> (8)血液浄化を受けている患者 [頻回に鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度及び循環動態を観察すること。] (9)薬物依存または薬物過敏症の既往歴のある患者	(7) 低出生体重児および新生児を追記した。 その他は、現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg／50mLシリンジの添付文書と同様とした。
2.重要な基本的注意 【共通】	【共通】 (9) 長期投与後の急激な投与中止に関する

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠		
(1)移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。 (2)本剤はα_2受容体刺激作用に基づく鎮痛作用を有するため、他の鎮痛剤と併用する際には鎮痛剤の過量投与に注意すること。 (3)本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないように注意すること。【「臨床成績」の項参照】 (4)本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。【「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照】 (5)本剤の投与により低血圧、徐脈等があらわれるおそれがある。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。患者の観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。【「重大な副作用」の項参照】 (6)本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。 (7)全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。 (8)本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。 (9)長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。 【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】 (1)本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。 (2)人工呼吸器からの離脱の過程及び離脱後では、患者の呼吸状態を十分に観察すること。 【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】 (1)本剤の投与に際しては非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。 (2)局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者において、手術・処置中の患者を観察すること。 (3)本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。 (4)硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。 (5)全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。	注意喚起を追記した。 その他は、現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg／50mLシリンジの添付文書と同様とした。		
3.相互作用	現行のプレセデックス静注液200 μ g、プレセデックス静注液200 μ g／50mLシリンジの添付文書と同様とした。		
併用注意(併用に注意すること)			
<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	

デクスメデトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）			設定根拠
ベンゾジアゼピン系薬 剤 ミダゾラム、ジアゼパム等 全身麻酔剤 プロポフォール、セボフルラン ¹⁾ 等 局所麻酔剤 リドカイン塩酸塩等 中枢神経系抑制剤 モルヒネ塩酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、バルビツール酸誘導体等	鎮静・麻酔・鎮痛作用が増強し、血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には投与速度を減速する等慎重に投与すること。他の鎮静薬、鎮痛薬等と併用する場合は、鎮静効果が相加的に増強するおそれがあるので、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量する等の注意が必要である。	相互に作用(鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用)を増強するため	
4.副作用 【集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静】 承認時(成人)： 国内で実施されたブリッジング試験(本剤投与期間:24 時間まで)において安全性が評価された 86 例中 31 例(36.0%)に副作用が認められ、その主なものは高血圧 9 例(10.5%)、低血圧 11 例(12.8%)、嘔気 4 例(4.7%)であった。集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験における本剤の安全性評価症例数と合算して検討したところ、1022 例中 464 例(45.4%)に副作用が認められ、その主なものは低血圧 210 例(20.5%)、高血圧 94 例(9.2%)、嘔気 61 例(6.0%)、徐脈 60 例(5.9%)、口内乾燥 33 例(3.2%)であった。 国内で実施された長期投与試験(本剤投与期間:24 時間を超えて最長 28 日間)において安全性が評価された 75 例中 30 例(40.0%)の症例に副作用が認められ、その主なものは高血圧 12 例(16.0%)、低血圧 15 例(20.0%)、徐脈 3 例(4.0%)であった。 臨床検査値の変動は、いずれも術後一般的に認められる範囲内であった。 再審査終了時(成人)： 製造販売後の使用成績調査(初回承認時及び 24 時間超投与症例)において、安全性解析対象症例の 1619 例中 239 例(14.8%)に副作用が認められた。その主なものは、血圧低下 73 例(4.5%)、低血圧 60 例(3.7%)、AST(GOT)増加 31 例(1.9%)、徐脈 24 例(1.5%)、ALT(GPT)増加 17 例(1.1%)であった。 承認時(小児)： <u>国内で実施された第 3 相非盲検試験において安全性が評価された 63 例中 16 例(25.4%)に副作用が認められ、その主なものは徐脈 8 例(12.7%)、低血圧 5 例(7.9%)、嘔吐 4 例(6.3%)、呼吸抑制 2 例(3.2%)であった。</u> <u>臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。</u> 【局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静】 承認時(成人)： 国内で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において安全性が評価された 206 例中 166 例(80.6%)に副作用が認められ、その主なものは呼吸抑制 85 例(41.3%)、低血圧 84 例(40.8%)、徐脈 60 例(29.1%)、高血圧 24 例(11.7%)、低酸素症 21 例(10.2%)であった。 臨床検査値の変動は、いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。 再審査終了時 (成人)： 製造販売後の使用成績調査において、安全性解析対象症例の 374 例中 100 例 (26.7%) に副作用が認められた。その主なものは、徐脈 33 例 (8.8%)、血圧低下 26 例 (7.0%)、高血圧 10 例 (2.7%)、低血圧 9 例 (2.4%)、舌根沈下 9 例 (2.4%)、心拍数減少 8 例 (2.1%)、酸素飽和度低下 7 例 (1.9%)、低酸素症 4 例 (1.1%)、血圧上昇 4 例 (1.1%) であった。 【共通】 (1)重大な副作用			ICU 鎮静： 「副作用の概要」に小児の臨床試験成績を記載するにあたり、現行のプレセデックス静注液 200 μ g の添付文書に記載されている成人の成績に「(成人)」を追記した。小児を対象に実施した国内臨床試験 (C0801017) の結果に基づき記載した。 PS 鎮静： 上記と同様の理由で「(成人)」を追記した。 共通： 現行のプレセデックス静注液 200 μ g、プレセデックス静注液 200 μ g/50mL シリンジの添付文書と同様とした。

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1) 低血圧(5%以上)：低血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。 2) 高血圧(5%以上)：高血圧があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。 3) 徐脈(5%以上)：徐脈があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。 4) 心室細動(0.1～1%未満)：心室細動があらわれることがあるので、このような場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。 5) 心停止(0.1～1%未満)、洞停止(頻度不明^{注)})：心停止、洞停止があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。 6) 低酸素症(1～5%未満)、無呼吸、呼吸困難(0.1～1%未満)、呼吸抑制(5%以上)、舌根沈下(0.1～1%未満)：低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下があらわれることがあるので、このような場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。 注)安全性評価対象としていない臨床試験において認められている。	

デクスメデトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）					設定根拠
(2)その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。					その他の副作用頻度表は、成人および小児を対象とした臨床試験を合算した解析結果を記載した。
	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注)	
精神神経系	激越	不安、錯乱、幻覚、めまい、頭痛、不全麻痺、せん妄、傾眠、落ち着きのなさ	うつ病、錯覚、神経過敏、意識低下、神経痛、神経炎、ニューロパシー、知覚脱失、ジストニア、言語障害、昏迷、痙攣		
消化器	嘔吐、嘔気、口内乾燥	腹痛、下痢	おくび		
循環器	心房細動、頻脈	末梢性虚血、血管障害、血圧変動、心不全、心電図異常、特異的心電図異常、高血圧悪化、心筋梗塞、不整脈、心室性不整脈、期外収縮、上室性頻脈、心室性頻脈	脳出血、血管拡張、脳血管障害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈、心電図QT延長		
呼吸器		無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	徐呼吸、咳、咯血、肺炎、肺うっ血、呼吸障害		
感覚器		視覚異常	複視、光視症、耳不快感		
血液		出血、血小板減少症、貧血、白血球増加症	凝固障害、播種性血管内凝固症候群、好酸球增多症		
肝臓		AG比異常、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇	γ-GTP上昇、黄疸、肝機能異常		
皮膚		多汗	紅斑性皮疹		
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉、急性腎障害	多尿	
代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、低蛋白血症、NPN上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症	高ナトリウム血症	
その他	発熱、血容量減少、疼痛	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症、異常感	薬剤離脱症候群	
注：自発報告で認められた副作用は頻度不明として記載した。 頻度は承認時の国内外臨床試験の集計結果による。					
5.高齢者への投与 高齢者では生理機能の低下により、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。					現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg／50mLシリンジの添付文書と同様とした。
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊産婦に対する安全性は確立されていない。本剤投与による有益性が危険性を上回ると判断した場合を除き、本剤投与は避けることが望ましい。〔動物試験(ラット)において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によって考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。〕 (2) ヒト乳汁への本剤の移行は不明である。授乳婦への投与は避けること。投与した場合は授乳を避けさせること。〔動物試験(ラット)において、乳汁移行性が認められている。〕					現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg／50mLシリンジの添付文書と同様とした。
7.小児等への投与 (1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静において、小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められたことから、小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。					(1) 国内小児臨床試験結果に基づき、追記した。 (2) 小児に対する安全性および有効性が確

デクスメトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静において、18歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立していない(使用経験が少ない)。	立していないのは「PS鎮静」であるため追記した。
8.過量投与 急速静注あるいは単回急速投与により高血圧があらわれるおそれがある。海外における臨床試験において過量投与(血漿中濃度が臨床推奨治療用量上限の13倍)された健康被験者に、第Ⅰ度 AV ブロック及び第Ⅱ度心ブロックがあらわれた。また、海外での集中治療における鎮静・鎮痛を評価した臨床試験において過量投与された欧米人患者に、低血圧を伴う徐脈、心停止(臨床推奨治療用量上限の20倍量を急速投与)等があらわれた。低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤(アトロピン等)の静脈内投与、またはドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AV ブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。	現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジの添付文書と同様とした。
9.適用上の注意 ・プレセデックス静注液 200μg (1)調整時 1)本剤の取り扱いは、常に厳重な無菌手技で行うこと。 2)バイアルは使用前にゴム栓をエタノール綿等で清拭して使用すること。 3)本剤 2mL に生理食塩液 48mL を加えて 50mL とし、静かに振盪し十分に混和する。 4)バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。 5)希釈後は48時間以内に使用すること。 (2)投与時 1)本剤は静脈内投与のみとすること。 2)本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。 3)配合変化 本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること。³⁾ アムホテリシンB、ジアゼパム 本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。 リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオペンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン ・プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ (1)投与経路 本剤は静脈内投与のみとすること。 (2)投与方法 本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具(シリンジポンプ等)を使用すること。なお、本剤をシリンジポンプにセットするにあたっては、本シリンジが使用可能な設定であることを必ず確認すること。 (3)配合変化 本剤は以下の薬剤との配合変化(沈殿を生ずる)が示されているので混合しないよう注意すること。³⁾ アムホテリシンB、ジアゼパム 本剤は以下の輸液製剤及び薬剤との配合変化は示されていない。 リンゲル液、5%ブドウ糖液、生理食塩液、20%マンニトール、チオペンタールナトリウム、ベクロニウム臭化物、スキサメトニウム塩化物水和物、フェニレフリン塩酸塩、アトロピン硫酸塩水和物、ミダゾラム、モルヒネ硫酸塩水和物、フェンタニルクエン酸塩、ドパミン、ノルアドレナリン、ドブタミン	現行のプレセデックス静注液200μg、プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジの添付文書と同様とした。

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
(4) 投与後の注意 1) 開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。 2) シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。	

2.副作用

成人および小児における本剤の安全性プロファイルは同様であるため、頻度表は、成人および小児患者を対象とした臨床試験を併合した解析結果に基づき作成した。併合解析結果を Table 1 に示した。

Table 1. 併合解析結果：成人および小児を対象とした臨床試験

	ICU鎮静・成人		PS鎮静・成人：局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での臨床試験 (DEX-301)	PS鎮静・成人：硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での臨床試験 (DEX-303)	ICU鎮静・小児：国内臨床試験 (C0801017)	合計
	国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001) +海外臨床試験 (W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294, W98-263/264) N=1022	国内長期投与試験 (DEX-402) N=75	N=109	N=97	N=63	N=1366
感染症及び寄生虫症						
感染	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
肺炎	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
敗血症	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
血液およびリンパ系障害						
貧血	6 (0.59)	—	—	—	—	6 (0.44)
凝固障害	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
播種性血管内凝固	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
好酸球増加症	—	1 (1.33)	—	—	—	1 (0.07)
白血球増加症	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
血小板減少症	2 (0.20)	1 (1.33)	—	—	—	3 (0.22)
代謝および栄養障害						
アシドーシス	7 (0.68)	—	—	—	1 (1.59)	8 (0.59)
高血糖	4 (0.39)	—	—	—	—	4 (0.29)
高カリウム血症	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
血液量増加症	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)

デクスメデトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

		ICU鎮静・成人		PS鎮静・成人：局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での臨床試験（DEX-301）	PS鎮静・成人：硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での臨床試験（DEX-303）	ICU鎮静・小児：国内臨床試験（C0801017）	合計
		国内ブリッジング試験（J-DEX-99-001）+海外臨床試験（W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294, W98-263/264） N=1022	国内長期投与試験（DEX-402） N=75	N=109	N=97	N=63	N=1366
	低カリウム血症	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	低蛋白血症	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
	血液量減少症	14 (1.37)	—	—	—	—	14 (1.02)
	水分過負荷	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
精神障害							
	激越	17 (1.66)	—	—	—	1 (1.59)	18 (1.32)
	不安	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	錯乱	10 (0.98)	—	—	—	—	10 (0.73)
	譫妄	1 (0.10)	1 (1.33)	—	—	—	2 (0.15)
	うつ病	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	幻覚	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
	錯覚	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	神経過敏	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
神経系障害	落ち着きのなさ	—	—	1 (0.92)	1 (1.03)	—	2 (0.15)
	脳出血	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	脳血管障害	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	痙攣	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	意識低下	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	浮動性めまい	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	ジストニー	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	頭痛	6 (0.59)	1 (1.33)	—	1 (1.03)	1 (1.59)	9 (0.66)
	神経痛	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	神経炎	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	ニューロパチー	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	不全麻痺	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	感覚消失	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	傾眠	11 (1.08)	—	—	—	—	11 (0.81)
	発達性言語障害	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	昏迷	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)

デクスメデトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

		ICU鎮静・成人		PS鎮静・成人：局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での臨床試験（DEX-301）	PS鎮静・成人：硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での臨床試験（DEX-303）	ICU鎮静・小児：国内臨床試験（C0801017）	合計
		国内ブリッジング試験（J-DEX-99-001）+海外臨床試験（W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294, W98-263/264） N=1022	国内長期投与試験（DEX-402） N=75	N=109	N=97	N=63	N=1366
失神		7 (0.68)	—	—	—	—	7 (0.51)
眼障害	複視	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	光視症	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	視覚障害	4 (0.39)	—	—	—	—	4 (0.29)
耳および迷路障害	耳不快感	—	—	1 (0.92)	—	—	1 (0.07)
心臓障害	狭心症	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	不整脈	8 (0.78)	—	—	—	—	8 (0.59)
	上室性不整脈	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	心房性不整脈	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	心房細動	20 (1.96)	—	—	—	—	20 (1.46)
	AVブロック	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	心ブロック	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	徐脈	60 (5.87)	3 (4.00)	25 (22.94)	35 (36.08)	8 (12.70)	131 (9.59)
	脚ブロック	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	心停止	5 (0.49)	—	—	—	—	5 (0.37)
	心不全	7 (0.68)	—	—	—	—	7 (0.51)
	チアノーゼ	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	期外収縮	8 (0.78)	—	—	—	—	8 (0.59)
	心筋梗塞	7 (0.68)	—	—	—	—	7 (0.51)
	心筋虚血	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	上室性頻脈	4 (0.39)	—	—	—	—	4 (0.29)
	頻脈	16 (1.57)	—	1 (0.92)	—	—	17 (1.24)
	心室性不整脈	6 (0.59)	—	—	—	—	6 (0.44)
	心室細動	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	心室性頻脈	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	心疾患	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
血管障害							
	血圧変	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)

デクスメデトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	ICU鎮静・成人		PS鎮静・成人：局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での臨床試験（DEX-301）	PS鎮静・成人：硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での臨床試験（DEX-303）	ICU鎮静・小児：国内臨床試験（C0801017）	合計
	国内ブリッジング試験（J-DEX-99-001）+海外臨床試験（W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294, W98-263/264） N=1022	国内長期投与試験（DEX-402） N=75	N=109	N=97	N=63	N=1366
動						
循環不全	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
高血圧	94 (9.20)	12 (16.00)	13 (11.93)	11 (11.34)	—	130 (9.52)
高血圧増悪	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
低血圧	210 (20.55)	15 (20.00)	52 (47.71)	32 (32.99)	5 (7.94)	314 (22.99)
末梢性虚血	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
血管拡張	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
血管痙攣	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
出血	4 (0.39)	—	—	—	—	4 (0.29)
血管障害	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
無呼吸	5 (0.49)	—	1 (0.92)	2 (2.06)	—	8 (0.59)
無気肺	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
徐呼吸	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
気管支痙攣	7 (0.68)	—	—	—	—	7 (0.51)
咳嗽	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
呼吸困難	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
喀血	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
高炭酸ガス血症	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
低換気	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
低酸素症	12 (1.17)	—	12 (11.01)	9 (9.28)	—	33 (2.42)
胸水	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
気胸	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
肺うっ血	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
肺水腫	4 (0.39)	—	—	—	—	4 (0.29)
呼吸性アシドーシス	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
呼吸抑制	1 (0.10)	—	46 (42.20)	39 (40.21)	2 (3.17)	88 (6.44)
呼吸障害	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
呼吸不全	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)

デクスメデトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

		ICU鎮静・成人		PS鎮静・成人：局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での臨床試験（DEX-301）	PS鎮静・成人：硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での臨床試験（DEX-303）	ICU鎮静・小児：国内臨床試験（C0801017）	合計
		国内ブリッジング試験（J-DEX-99-001）+海外臨床試験（W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294, W98-263/264） N=1022	国内長期投与試験（DEX-402） N=75	N=109	N=97	N=63	N=1366
胃腸障害							
	腹痛	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	下痢	1 (0.10)	—	—	1 (1.03)	—	2 (0.15)
	口内乾燥	33 (3.23)	—	—	—	—	33 (2.42)
	おう吐	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	嘔気	61 (5.97)	—	2 (1.83)	2 (2.06)	1 (1.59)	66 (4.83)
	嘔吐	19 (1.86)	—	1 (0.92)	1 (1.03)	4 (6.35)	25 (1.83)
肝胆道系障害	舌根沈下	—	—	2 (1.83)	4 (4.12)	—	6 (0.44)
	肝機能異常 黄疸	— 1 (0.10)	1 (1.33) —	— —	— —	— —	1 (0.07) 1 (0.07)
皮膚および皮下組織障害							
	多汗	5 (0.49)	—	—	—	—	5 (0.37)
	紅斑性皮疹	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
筋骨格系および結合組織障害							
	背部痛	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	筋肉痛	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
腎および尿路障害							
	乏尿	8 (0.78)	—	—	—	—	8 (0.59)
	尿閉	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	腎機能異常	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	急性腎障害	—	—	—	—	1 (1.59)	1 (0.07)
一般・全身障害および投与部位の状態							
	胸痛	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	悪寒	8 (0.78)	—	—	—	—	8 (0.59)
	異常感	—	—	1 (0.92)	—	—	1 (0.07)
	異常高熱	4 (0.39)	—	—	—	—	4 (0.29)

デクスメデトミジン塩酸塩

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

		ICU鎮静・成人		PS鎮静・成人：局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下での臨床試験 (DEX-301)	PS鎮静・成人：硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下での臨床試験 (DEX-303)	ICU鎮静・小児：国内臨床試験 (C0801017)	合計
		国内ブリッジング試験 (J-DEX-99-001) +海外臨床試験 (W97-245, W97-246, W97-249, W99-302, W99-294, W98-263/264) N=1022	国内長期投与試験 (DEX-402) N=75	N=109	N=97	N=63	N=1366
	浮腫	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
	疼痛	14 (1.37)	—	—	—	—	14 (1.02)
	発熱	14 (1.37)	—	—	—	—	14 (1.02)
	口渇	13 (1.27)	—	1 (0.92)	1 (1.03)	—	15 (1.10)
臨床検査							
	血清GPT増加	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	AG比異常	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
	血清GOT増加	3 (0.29)	—	—	—	—	3 (0.22)
	NPN増加	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	心電図異常	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	特異的心電図異常	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)
	T波逆転	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	γ-GTP増加	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	アルカリホスファターゼ増加	1 (0.10)	—	—	—	—	1 (0.07)
	心電図QT延長	—	—	—	—	1 (1.59)	1 (0.07)
傷害、中毒および処置合併症							
	投薬過誤	2 (0.20)	—	—	—	—	2 (0.15)

1. JAN

デクスメデトミジン塩酸塩は、平成 11 年 7 月 19 日付け医薬審第 1113 号および平成 19 年 8 月 6 日付け薬食審査発第 0806001 号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) デクスメデトミジン塩酸塩

(英 名) Dexmedetomidine Hydrochloride

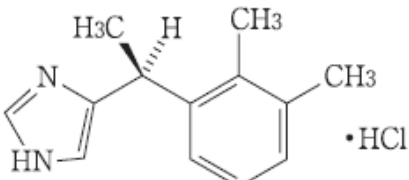
2. INN

デクスメデトミジン塩酸塩は、r-INN として WHO Drug Information, Vol. 3, No.3, 1989 (List 29), P.4 に収載されている。

一般的名称：dexmedetomidine

化 学 名：(+)-(*S*)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1*H*-imidazole

(現行)

化学名・別名	(+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル) エチル]-1 <i>H</i> -イミダゾール (別名デクスメデトミジン) , その塩類及びそれらの製剤			
構造式				
効能・効果	集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静			
用法・用量	1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 通常、成人には、デクスメデトミジンを 6 µg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し (初期負荷投与) , 続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7 µg/kg/時の範囲で持続注入する (維持投与) 。また、維持投与から開始することもできる。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。 2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 通常、成人には、デクスメデトミジンを 6 µg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し (初期負荷投与) , 続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られる様、維持量として 0.2~0.7 µg/kg/時の範囲で持続注入する (維持投与) 。なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。			
劇薬等の指定	原体	毒薬 習慣性医薬品 処方箋医薬品	製剤	劇薬 習慣性医薬品 処方箋医薬品
	毒薬： (+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル) エチル]-1<i>H</i>-イミダゾール (別名デクスメデトミジン) , その塩類及びそれらの製剤。ただし、1 バイアル中 (+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル) エチル]-1<i>H</i>-イミダゾールとして 200 µg 以下を含有する製剤を除く。 劇薬： (+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル) エチル]-1<i>H</i>-イミダゾール (別名デクスメデトミジン) の製剤であって、1 バイアル中 (+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル) エチル]-1<i>H</i>-イミダゾールとして 200 µg 以下を含有するもの。			
市販名及び有効成分・含量	販売名： プレセデックス静注液 200 µg 「ファイザー」 プレセデックス静注液 200 µg 「マルイシ」 プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ「ファイザー」 プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ「マルイシ」 有効成分： デクスメデトミジン塩酸 含量： プレセデックス静注液 200 µg : 1 バイアル 2 mL 中 200 µg (デクスメデトミジンとして) プレセデックス静注液 200 µg/50 mL シリンジ: 1 シリンジ中 200 µg (デクスメデトミジンとして)			
毒性	急性 概略の致死量(mg/kg) 静脈内投与 マウス ♂ : 5 mg/kg, ♀ 10 mg/kg ラット ♂♀ : 5 mg/kg イヌ ♂♀ : 2 mg/kg 慢性			
	動物種	投与期間	投与方法	無毒性量
	ラット	28日間	静脈内投与	<10 µg/kg/日 (♂♀)
		主な所見		
		体重増加抑制, 鎮静, 立毛, 尿糖, 眼球突出, 角膜混濁, 胸腺重量低下, 肺へのヘモジデリン貧食マクロファージ集積, 副腎球状帯肥大		

	イヌ	28日間	静脈内投与	<10 μg/kg/日 (♂♀)	鎮静，ふらつき歩行，後彎姿勢， 立位，筋痙攣，縮瞳，肝細胞の 好酸性変化とアポトーシス
副作用	集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静				
	・国内ブリッジング試験（本剤投与期間：24 時間まで）				
	副作用発現率		31 例/86 例=36.0%		
	副作用の種類		例数	発現率	
	高血圧		9 例	(10.5%)	
	低血圧		11 例	(12.8%)	
	嘔気		4 例	(4.7%)	
	・集中治療室収容患者を対象とした海外臨床試験との合算				
	副作用発現率		464 例/1022 例=45.4%		
	副作用の種類		例数	発現率	
	低血圧		210 例	(20.5%)	
	高血圧		94 例	(9.2%)	
	嘔気		61 例	(6.0%)	
	徐脈		60 例	(5.9%)	
	口内乾燥		33 例	(3.2%)	
	・国内長期投与試験（本剤投与期間：24 時間を超えて最長 28 日間）				
	副作用発現率		30 例/75 例=40.0%		
副作用の種類		例数	発現率		
低血圧		15 例	(20.0%)		
高血圧		12 例	(16.0%)		
徐脈		3 例	(4.0%)		
臨床検査値の変動は，いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。					
局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静					
・国内非挿管患者における手術及び処置時の鎮静試験					
副作用発現率		166 例/206 例=80.6%			
副作用の種類		例数	発現率		
呼吸抑制		85 例	(41.3%)		
低血圧		84 例	(40.8%)		
徐脈		60 例	(29.1%)		
高血圧		24 例	(11.7%)		
低酸素症		21 例	(10.2%)		
臨床検査値の変動は，いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。					
会社	ファイザー株式会社 丸石製薬株式会社				

(追加)

化学名・別名						
構造式						
効能・効果						
用法・用量	1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静 通常、成人には、デクスメデトミジンを 6 μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与），続いて患者の状態に合わせて，至適鎮静レベルが得られる様，維持量として 0.2～0.7 μg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。また，維持投与から開始することもできる。 通常，6 歳以上の小児には，デクスメデトミジンを 0.2 μg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し，患者の状態に合わせて，至適鎮静レベルが得られる様，0.2～1.0 μg/kg/時の範囲で持続注入する。 通常，修正在胎（在胎週数＋出生後週数）45 週以上 6 歳未満の小児には，デクスメデトミジンを 0.2 μg/kg/時の投与速度で静脈内へ持続注入し，患者の状態に合わせて，至適鎮静レベルが得られる様，0.2～1.4 μg/kg/時の範囲で持続注入する。 なお，患者の状態に合わせて，投与速度を適宜減速すること。 2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 通常、成人には，デクスメデトミジンを 6 μg/kg/時の投与速度で 10 分間静脈内へ持続注入し（初期負荷投与），続いて患者の状態に合わせて，至適鎮静レベルが得られる様，維持量として 0.2～0.7 μg/kg/時の範囲で持続注入する（維持投与）。なお，患者の状態に合わせて，投与速度を適宜減速すること。 （下線部を追加）					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・含量						
毒性	慢性					
	動物種	投与期間	投与方法	投与量	無毒性量	主な所見
	幼若イヌ	14日間	静脈内	0, 15, 25, 50 μg/kg/日	未設定（♂♀）	15 μg/kg/日以上：活動性の低下，よろめき歩行，横臥，振戦，鎮静，体温低下，徐脈
副作用	集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静（小児）					
	・国内第 3 相非盲検試験					
	副作用発現率		16 例/63 例=25.4%			
	副作用の種類		例数	発現率		
	徐脈		8 例	(12.7%)		
	低血圧		5 例	(7.9%)		
	嘔吐		4 例	(6.3%)		
呼吸抑制		2 例	(3.2%)			
臨床検査値の変動は，いずれも手術・処置後に一般的に認められる範囲内であった。						
会社	ファイザー株式会社 丸石製薬株式会社					

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
第3部 品質に関する文書								
3.2.S 原薬								
3.2.S		該当資料なし						
3.2.P 製剤								
3.2.P		該当資料なし						
3.2.A その他								
3.2.A		該当資料なし						
3.2.R 各極の要求資料								
3.2.R		該当資料なし						
3.3 参考文献								
		該当資料なし						
第4部 非臨床試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
		該当資料なし						
4.2.1.2 副次的薬理試験								
		該当資料なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験								
		該当資料なし						
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
		該当資料なし						
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法								
		該当資料なし						
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2.1	R&D 653	Effect of Age on the Plasma Concentrations of Dexmedetomidine following Subcutaneous Dosing in Rat		年 月 ~ 年 月	米国	外国	社内資料	評価
4.2.2.2.2	R&D 002	Effect of Age on the Plasma Concentrations of Dexmedetomidine following Intravenous Dosing in Dog		年 月 ~ 年 月	米国	外国	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
4.2.2.3 分布								
		該当資料なし						
4.2.2.4 代謝								
		該当資料なし						
4.2.2.5 排泄								
		該当資料なし						
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
		該当資料なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
		該当資料なし						
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2.1	R&D ■■■235	Abbott-85499 HCl: A 14-Day Intravenous Infusion Toxicity Study In Juvenile Beagle Dogs	■■■■	■■■年■■月～■■■年■■月	■■■■■■■■■■ カナダ	外国	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro 試験								
		該当資料なし						
4.2.3.3.2 In Vivo 試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.1 長期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.4.3 その他の試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
		該当資料なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7.1	10994	Effect of Dexmedetomidine on CNS Degeneration in Neonatal Rat Pups	■■■■■	■■■年■■月～■■■年■■月	■■■■■ 米国	外国	社内資料	参考
4.2.3.7.7.2	FCX1001	A Study to Demonstrate the Effects of Dexmedetomidine in the Prenatal Cynomolgus Monkey Brain	■■■■■	■■■年■■月～■■■年■■月	■■■■■ シンガポール	外国	社内資料	参考
4.3 参考文献								
4.3.1		Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain.	Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, et al.			外国	Science 1999;283:70-4.	参考
4.3.2		Developmental neurotoxicity of ketamine: Morphometric confirmation, exposure parameters, and multiple fluorescent labeling of apoptotic neurons.	Scallet AC, Schmued LC, Slikker WJ, et al.			外国	Toxicol Sci 2004;81:364-70.	参考
4.3.3		Use of anesthetic agents in neonates and young children.	Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA.			外国	Anesth Analg 2007;104:509-20.	参考
4.3.4		Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey.	Slikker W Jr, Zou X, Hotchkiss CE, et al.			外国	Toxicol Sci 2007;98:145-58.	参考
第5部 臨床試験報告書								

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.2 全臨床試験一覧表								
		全臨床試験一覧	ファイザー社	-	-	-	-	-
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.3 <i>In Vitro - In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4.1	C0809001	The Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection and Automated Extraction for the Determination of Dexmedetomidine in Human Lithium Heparinized Plasma		2017年9月		外国	社内資料	参考
5.3.1.4.2	ORS Lot Number 115983-001	The Validation of Dexmedetomidine Concentrations in Human Plasma by Gas Chromatography/Mass Spectrometry		1995年10月		外国	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-C080a-DP4-789	Population Pharmacokinetic Analysis of DA-9501 (Dexmedetomidine hydrochloride) in Pediatric Subjects in the Intensive Care Unit	ファイザー社		ファイザー社	国内	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.3.5.2	PopPK report	Population Pharmacokinetic Evaluation of Dexmedetomidine Infusion in Mechanically Ventilated Pediatric Subjects				外国	社内資料	参考
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		該当資料なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2.1	W98-266	A Phase I, Multi-Center, Open-Label Study Evaluating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine in Pediatric Patients		■年■月～■年■月	南アフリカ, カナダ	外国	社内資料	参考
5.3.4.2.2	CHOP	The Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine in Infants Post-operative from Cardiac Surgery	Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) ファイザー社 (旧Hospira, Inc.)	■年■月～■年■月	米国	外国	社内資料	参考
5.3.4.2.3	DEX-08-01	A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Escalating Dose Study to Determine the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Dexmedetomidine in Pediatric Subjects Ages ≥2 through <17 Years Old	ファイザー社 (旧Hospira, Inc.)	2008年11月～2010年4月	米国, グアテマラ	外国	社内資料	参考
5.3.4.2.4	DEX-11-01	A Phase II, Randomized, Open-Label, Single Center, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of Dexmedetomidine in Pediatric Subjects Aged 12 months through < 24 months	ファイザー社 (旧Hospira, Inc.)	2011年6月～2011年8月	米国	外国	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	DEX-08-05	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Dose-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine in Intubated and Mechanically Ventilated Pediatric Intensive Care Unit Subjects	ファイザー社 (旧Hospira, Inc.)	2010年1月～2011年1月	米国, カナダ	外国	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	C0801017	小児集中治療下におけるDA-9501 (デクスメドミジン塩酸塩) の有効性, 安全性および薬物動態を検討する第3相多施設共同単一群非盲検試験	ファイザー社	2016年7月～2017年7月	日本	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.2	DEX-09-08	A Phase II/III, Open-Label, Multicenter, Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Dexmedetomidine in Neonates Ages ≥ 28 Weeks to ≤ 44 Weeks Gestational Age	ファイザー社 (旧Hospira, Inc.)	2010年7月～2011年6月	米国, グアテマラ	外国	社内資料	参考
5.3.5.2.3	DEX-11-06	A Phase II/III, Open-Label, Multicenter, Safety, and Efficacy Study of Dexmedetomidine in Preterm Subjects Ages ≥ 28 Weeks to < 36 Weeks Gestational Age	ファイザー社 (旧Hospira, Inc.)	2012年3月～2012年5月	米国	外国	社内資料	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1		iss-pediatric-tables-listings (外国試験安全性データ統合解析)	ファイザー社 (旧Hospira, Inc.)	-	-	-	-	-
5.3.5.3.2		iss-pediatric-tables-listings (外国試験PKデータ統合解析)	ファイザー社 (旧Hospira, Inc.)	-	-	-	-	-
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4.1		Additional Analyses for Module 2.7.4	ファイザー社	-	-	-	-	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1		Periodic Benefit Risk Evaluation Report	ファイザー社	2016年12月17日～2017年6月16日	-	-	社内資料	-
5.3.6.2		再審査申請資料 (局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静)	ファイザー社	2013年6月14日～2017年6月13日	-	-	社内資料	-

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	-	症例一覧表 (C0801017)	-	-	-	-	-	-
5.3.7.2	-	有害事象一覧表 (C0801017)	-	-	-	-	-	-
5.3.7.3	-	重篤な有害事象一覧表 (C0801017)	-	-	-	-	-	-
5.3.7.4	-	臨床検査値異常変動症例一覧表 (C0801017)	-	-	-	-	-	-
5.4 参考文献								
5.4.1		Role of α_2 adrenoceptor agonists in clinical anesthesia.	Sakura S, Saito Y.	-	-	-	Anesthesia 21 Century	参考
5.4.2		Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists.	Kamibayashi T, Maze M.	-	-	-	Anesthesiology	参考
5.4.3		General pharmacology of α_2 -adrenoceptors.	Bloor BC.	-	-	-	Anaesthetic Pharmacology Review	参考
5.4.4		The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects.	Nelson LE, Lu J, Guo T, et al.	-	-	-	Anesthesiology	参考
5.4.5		Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep.	Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, et al.	-	-	-	Acta Anaesthesiologica Scandinavica	参考
5.4.6		Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions.	Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al.	-	-	-	Anesthesia and Analgesia	参考
5.4.7		Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients - a randomized trial.	Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al.	-	-	-	The Journal of the American Medical Association	参考
5.4.8		Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients - the MENDS randomized controlled trial.	Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al.	-	-	-	The Journal of the American Medical Association	参考
5.4.9		Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials.	Liu X, Xie G, Zhang K, et al.	-	-	-	Journal of Critical Care	参考
5.4.10		Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Su X, Meng ZT, Wu XH, et al.	-	-	-	The Lancet	参考
5.4.11		Analgesia and sedation in intensive care.	Aitkenhead AR.	-	-	-	British Journal of Anaesthesia	参考
5.4.12		Sedation in intensive care.	Yoshiya I, Nishimura S, Taenaka N.	-	-	-	Anesthesia 21 Century	参考
5.4.13		Concluding remarks: Redefining intensive care unit sedation.	Katsanoulas C.	-	-	-	International Congress and Symposium Series	参考
5.4.14		Importance of patient orientation and rousability as components of intensive care unit sedation.	Mantz J, Singer M.	-	-	-	International Congress and Symposium Series	参考
5.4.15		塩酸デクスメデトミジンの使用方法.	公文啓二, 高橋成輔, 花岡一雄ら.	-	-	-	人工呼吸	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.16		Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care.	Venn RM, Hell J, Grounds RM.	-	-	-	Critical Care	参考
5.4.17		Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers.	Hsu YW, Cortinez LI, Robertson KM, et al.	-	-	-	Anesthesiology	参考
5.4.18		The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans.	Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al.	-	-	-	Anesthesiology	参考
5.4.19		人工呼吸中の鎮静のためのガイドライン（2007年12月20日）。	日本呼吸療法医学会。	-	-	-	日本呼吸療法医学会ホームページに掲載	参考
5.4.20		麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第3版 2012.	日本麻酔科学会。	-	-	-	日本麻酔科学会ホームページに掲載	参考
5.4.21		小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 2012.	2010～2011年度合同研究班報告。	-	-	-	日本循環器学会ホームページに掲載	参考
5.4.22		Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits.	Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al.	-	-	-	The Journal of Neuroscience	参考
5.4.23		発達期脳への麻酔薬暴露による中枢神経障害ーこれまでの研究と中枢神経障害をどう防ぐかー。	湯舟晋也。	-	-	-	日臨麻会誌	参考
5.4.24		Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videolaparoscopic surgery.	Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB.	-	-	-	Journal of Clinical Anesthesia	参考
5.4.25		Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine.	Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, et al.	-	-	-	Clinical Pharmacokinetics	参考
5.4.26		プレセデックス静注液 200 g インタビューフォーム 2017 年 3 月改訂 (第 7 版)	-	-	-	-	-	参考
5.4.27		Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance. in humans.	Anderson BJ, Holford NHG	-	-	-	Drug Metabolism and Pharmacokinetics	参考
5.4.28		Population pharmacokinetic studies in pediatrics: issues in design and analysis.	Meibohm B, Läer S, Panetta JC, et al.	-	-	-	The AAPS Journal	参考
5.4.29		Clarification on precision criteria to derive sample size when designing pediatric pharmacokinetic studies.	Wang Y, Jadhav PR, Lala M, et al.	-	-	-	The Journal of Clinical Pharmacology	参考
5.4.30		A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy.	Tateishi T, Nakura H, Asoh M, et al.	-	-	-	Life Sciences	参考
5.4.31		The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes.	Coughtrie MW, Burchell B, Leakey JE, et al.	-	-	-	Molecular Pharmacology	参考
5.4.32		Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations.	Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, et al.	-	-	-	Clinical Pharmacokinetics	参考
5.4.33		State Behavioral Scale: A sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation.	Curley MA, Harris SK, Fraser KA, et al.	-	-	-	Pediatric Critical Care Medicine	参考
5.4.34		Depth of sedation in children undergoing computed tomography: validity and reliability of the University of Michigan Sedation Scale (UMSS).	Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR, et al.	-	-	-	British Journal of Anaesthesia	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別
5.4.35		Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies.	Fleming S, Thompson M, Stevens R, et al.	-	-	-	Lancet	参考
5.4.36		デクスメデトミジンの添付文書(2017年3月改訂)	-	-	-	-	-	参考
5.4.37		High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI.	Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, et al.	-	-	-	Pediatric Anesthesia	参考
5.4.38		Dexmedetomidine for Sedation of Patients in the ICU or PICU: Review of Clinical Effectiveness and Safety.	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.	-	-	-	CADH Rapid Response Reports	参考
5.4.39		Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans.	Karol MD, Maze M	-	-	-	Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology	参考
5.4.40		Sensitive and specific liquid chromatography–tandem mass spectrometric method for the quantitation of dexmedetomidine in pediatric plasma	Lee JJ, Su F, Shi H, et al.	-	-	-	Journal of Chromatography B	参考