

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	2
LIST OF FIGURES	3
略号および用語の定義一覧.....	4
1. 製品開発の根拠.....	5
1.1. 薬理学的分類	5
1.2. 小児の鎮静	5
1.3. 集中治療における鎮静に現在使用されている主な治療法.....	5
1.4. 開発の背景	6
1.5. 臨床開発計画および治験相談の概略.....	6
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	8
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	8
3.1. 日本人小児 ICU 被験者の血漿中濃度（C0801017 試験）	9
3.2. 母集団薬物動態解析	9
3.2.1. 外国人データを用いた解析	9
3.2.2. 日本人データを用いた解析	10
3.3. 日本人および外国人の比較	12
3.4. 年齢の薬物動態に対する影響	13
4. 有効性の概括評価.....	17
4.1. 試験デザイン	17
4.2. 対象患者	18
4.2.1. 国内試験 C0801017	18
4.2.2. 外国試験 DEX-08-05.....	18
4.3. 有効性の結果	18
4.3.1. 国内試験 C0801017	18
4.3.2. 外国試験 DEX-08-05.....	19
5. 安全性の概括評価.....	20
5.1. 安全性の評価に用いた資料	20
5.2. 治験薬の曝露状況	20
5.2.1. 国内試験 C0801017	20
5.2.2. 外国 6 試験の統合解析	21
5.3. 有害事象の概括	21

5.3.1. 国内試験 C0801017	21
5.3.2. 外国 6 試験の統合解析	21
5.4. 死亡	21
5.4.1. 国内試験 C0801017	21
5.4.2. 外国 6 試験の統合解析	21
5.5. その他の重篤な有害事象	22
5.5.1. 国内試験 C0801017	22
5.5.2. 外国 6 試験の統合解析	22
5.6. その他の重要な有害事象	22
5.6.1. 国内試験 C0801017	22
5.6.2. 外国 6 試験の統合解析	22
5.7. 市販後データ	23
5.7.1. PBRER	23
5.7.2. 国内市販後データ	23
5.7.2.1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静	23
5.7.2.2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静	23
6. ベネフィットとリスクに関する結論	23
6.1. ベネフィット	24
6.1.1. 有効性のベネフィット	24
6.1.1.1. 鎮静効果	24
6.1.1.2. 鎮痛効果	24
6.1.2. 安全性および忍容性のベネフィット	24
6.2. リスク	24
6.3. ベネフィット・リスク評価	25
6.4. 補遺	26
7. 参考文献	27

LIST OF TABLES

Table 1.	最終母集団薬物動態モデルを用いて推定したパラメータの幾何平均値および 95%信頼区間（CHOP 試験, DEX-08-01 試験, DEX-09-08 試験, DEX-11-01 試 験）	10
Table 2.	最終母集団薬物動態モデルを用いて推定したパラメータの幾何平均値および 95%信頼区間（C0801017 試験）	12

Table 3.	母集団薬物動態モデルを用いて推定した日本人および外国人母集団薬物動態パラメータの比較.....	13
Table 4.	年齢層別の薬物動態パラメータ（CHOP, DEX-08-01, DEX-09-08, DEX-11-01試験）	14
Table 5.	用量群（外国試験 DEX-08-05）	18
Table 6.	治験薬投与開始から投与 24 時間あるいは人工呼吸終了（いずれか早い方）までの期間に人工呼吸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被験者の割合（FAS, C0801017 試験, 主要評価項目）	19
Table 3.	投与期の挿管時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被験者の割合の用量群間の差（FAS, DEX-08-05 試験, 主要評価項目）	20
Table 8.	重要な特定されたリスクの副作用 ¹ 発現頻度	25
Table 9.	国内外における製造販売後の安全性報告で離脱症候群関連事象として集計された有害事象.....	26

LIST OF FIGURES

Figure 1.	Visual Predictive Check の結果（C0801017 試験）	11
Figure 2.	母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した CL_w 値	15
Figure 3.	母集団薬物動態モデルを用いて推定した $V_{c,w}$ 値.....	16
Figure 4.	母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した $V_{ss,w}$ 値.....	16

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ASA	American Society of Anesthesiologists, 米国麻酔学会
CI	confidence interval, 信頼区間
CL	clearance, クリアランス
CL _w	weight-adjusted clearance, 体重補正したクリアランス
CPB	Cardiopulmonary Bypass, 心肺バイパス術
FAS	Full Analysis Set, 最大の解析対象集団
ICH	International Conference on Harmonisation, 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICU	intensive care unit, 集中治療室
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities, ICH 国際医薬用語集
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PD	pharmacodynamics, 薬力学
PK	pharmacokinetic(s), 薬物動態
PopPK	population pharmacokinetic(s), 母集団薬物動態
Q	intercompartmental clearance, コンパートメント間クリアランス
RMP	risk management plan, 医薬品リスク管理計画
SBS	State Behavioral Scale
s/p	Status Post
t _{1/2}	terminal elimination half-life, 消失半減期
V _c	volume of distribution of the central compartment, 中心コンパートメントの分布容積
V _{c,w}	weight-adjusted volume of distribution of the central compartment, 体重補正した中心コンパートメントの分布容積
V _{d,w}	weight-adjusted volume of distribution, 体重補正した分布容積
V _p	volume of distribution of the peripheral compartment, 末梢コンパートメントの分布容積
VPC	Visual Predictive Check
V _{ss,w}	weight-adjusted volume of distribution at steady state, 体重補正した定常状態時の分布容積

1. 製品開発の根拠

1.1. 薬理学的分類

デクスメデトミジン塩酸塩（以下、本剤）は、イミダゾール骨格を有するメデトミジンの活性右旋体（D 体）で、強力かつ選択性の高い中枢性 α_2 作動性鎮静薬である。本剤は、青斑核に高密度に分布する α_{2A} アドレナリン受容体を刺激することで鎮静作用を示す。また、青斑核以外にも生体内に広範に分布する α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} アドレナリン受容体に作用し、鎮痛作用、抗不安作用を発揮するとともに、ストレスによる交感神経系亢進を緩和することによる血行動態の安定化作用など、広範な薬理作用を示すことが知られている^{1, 2, 3}。さらに、その後の研究で、本剤の投与により自然に近い睡眠が得られること^{4, 5}、本剤持続投与で十分な鎮静が得られている場合でも必要に応じて意識レベルを回復させることができ、かつ不安や苦痛のない状態を維持できること^{5, 6}、術後のせん妄の発現を抑制すること^{7, 8, 9, 10}が示唆されている。

集中治療における鎮静薬において、「鎮静の質が良いこと」、「呼吸・循環抑制が軽度であること」、「鎮静レベルの調節が容易で、投与中止により短時間で覚醒させることができること」、「鎮痛作用を併せ持つこと」は理想的な条件であると考えられている^{5, 11, 12, 13, 14, 15}。本剤は、従来の鎮静薬の課題であった呼吸抑制をほとんど認めず^{16, 17, 18}、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。

国内では、2004 年 1 月に「集中治療下で管理し、早期抜管が可能な患者での人工呼吸中及び抜管後における鎮静」で初回承認を取得した。しかし、実際の医療現場では集中治療下で 24 時間を超える鎮静を必要とする患者も多いため、2010 年 8 月に 24 時間を超える継続投与の適応である「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の承認を取得した。その後、2013 年 6 月に「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」の承認を取得した。

1.2. 小児の鎮静

成人に限らず小児においても、人工呼吸中の患者は、苦痛を軽減し安静を得るために以下に示すような目的で鎮静薬・鎮痛薬の投与が必要となる¹⁹。

1. 患者の快適性・安全の確保
2. 酸素消費量・基礎代謝量の減少
3. 換気の改善と圧外傷の減少

これに加え集中治療下の小児は、親から引き離されることに対する不安、治療に対する恐怖心等を減少させることが必要とされている。

1.3. 集中治療における鎮静に現在使用されている主な治療法

国内において小児の鎮静薬として現在承認されている薬剤はミダゾラムのみであるが、その適応範囲は「集中治療における人工呼吸中の鎮静」に限定されていること、また、呼吸抑制、せん妄、長期投与による耐性等の問題がある²⁰。本剤は小児に対する適応はないものの、臨床の場においては小児に対しても用いられており、「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」²¹あるいは

は「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」²⁰等のガイドラインでは、呼吸抑制作用が軽微で気道確保されていない患者での安全性が高いため、人工呼吸中の鎮静だけでなく人工呼吸離脱後の使用も含む本剤の小児に対する適応^aが記載されている。また、成人・小児に関わらず、集中治療では鎮静だけでなく疼痛管理も重要であるため、鎮静薬とフェンタニルやモルヒネなどの鎮痛薬を併用するが多い。

1.4. 開発の背景

2018年7月現在、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。

上述のとおり、本剤は臨床の場において小児に対しても用いられ、複数のガイドライン^{20,21}にも小児に対する適応が記載されていることから、本剤の小児に対する開発ニーズは高いと考えられる。さらに、国内で小児にも使用可能な鎮静薬として唯一承認されているミダゾラムの適応は人工呼吸中に限定されているが、本剤は呼吸抑制が少ないことから、成人では人工呼吸離脱後も継続的に投与できる鎮静薬として承認されているため、小児においても人工呼吸中から離脱後も継続的に使用できる新たな鎮静薬になり得ると考えられた。以上の治療実態、本剤の特長を鑑み、国内における小児の開発を開始するに至った。

1.5. 臨床開発計画および治験相談の概略

ホスピーラ・ジャパン株式会社および丸石製薬株式会社は、本剤の小児開発について、以下のとおり2014年7月4日および2015年7月3日に治験相談を行った。

医薬品第2相試験終了後相談（薬機審長発第[]号，[]年[]月[]日実施）

①[]の妥当性、②[]の妥当性、③[]
[]治験実施計画書について相談を行った。①について、[]
[]
[]とすることは受け入れ可能との見解を得た。②について、機構の意見を適切に反映した[]にて本剤の有効性および安全性が検証されることを前提に、[]を評価資料とし、[]
[]することは可能との機構見解を得た。③については、[]、[]
[]、[]、[]について機構より得た助言を踏まえ、[]することとした。

^a 集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静

医薬品追加相談（薬機審長発第 号， 年 月 日実施）

医薬品第2相試験終了後相談での助言を踏まえ 治験実施計画書について相談を行い， ， ， ， について助言を得た。

なお，治験相談資料はCTD1.13に添付した。

ホスピーラ・ジャパン株式会社および丸石製薬株式会社は，上記相談時の助言を踏まえ治験実施計画書を最終化した。ホスピーラ・ジャパン株式会社はファイザー株式会社と合併することになったため（2016年12月に合併），国内第3相試験はファイザー株式会社および丸石製薬株式会社にて実施した。

臨床データパッケージの概略を以下に示した。

<評価資料：国内第3相試験>

試験番号	試験名	用法・用量 開始用量+維持投与	症例数	評価項目
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PKを検討する第3相多施設共同単一群非盲検試験 （対象年齢：修正在胎45週以上17歳未満）	修正在胎45週以上1歳未満	14	有効性 安全性 PK
		0.2 µg/kg/h + 0.2-1.4 µg/kg/h	18	
		1歳以上2歳未満		
		0.2 µg/kg/h + 0.2-1.4 µg/kg/h	19	
		2歳以上6歳未満		
		0.2 µg/kg/h + 0.2-1.4 µg/kg/h	12	
		6歳以上17歳未満		
		0.2 µg/kg/h + 0.2-1.0 µg/kg/h		

<参考資料：外国で実施された小児臨床試験>

試験番号	試験名	用法・用量 初期負荷投与+維持投与	症例数	評価項目
DEX-08-05	集中治療室にて挿管下で人工呼吸が行われている小児患者を対象としたデクスメデトミジンの有効性および安全性を検討する第3相、無作為化、二重盲検、用量比較、多施設共同試験 (対象年齢：生後1ヵ月以上24ヵ月未満および24ヵ月以上17歳未満)	用量群1 0.2 µg/kg + 0.025-0.5 µg/kg/h* 0.3 µg/kg + 0.05-0.5 µg/kg/h** 用量群2 0.5 µg/kg + 0.1-0.7 µg/kg/h* 0.6 µg/kg + 0.2-1.4 µg/kg/h** * 心肺バイパス術症例 ** 非心肺バイパス術症例	89 86	有効性 安全性
DEX-09-08	修正在胎28週以上44週以下の新生児を対象とした、デクスメデトミジンの安全性、有効性およびPKを検討する第2/3相、非盲検、多施設共同試験	用量群1 0.05 µg/kg + 0.05 µg/kg/h 用量群2 0.1 µg/kg + 0.1 µg/kg/h 用量群3 0.2 µg/kg + 0.2 µg/kg/h	14 14 8	PK 有効性 安全性
DEX-11-06	修正在胎28週以上36週未満の早産新生児におけるデクスメデトミジンの安全性および有効性を検討する第2/3相、非盲検、多施設共同試験	0.2 µg/kg + 0.2 µg/kg/h	6	有効性 安全性
CHOP	心臓手術後の乳幼児を対象としたデクスメデトミジンのPK、ファーマコゲノミクスおよびPD (対象年齢：生後1ヵ月以上2歳以下)	用量群1 0.35 µg/kg + 0.25 µg/kg/h 用量群2 0.7 µg/kg + 0.5 µg/kg/h 用量群3 1.0 µg/kg + 0.75 µg/kg/h	12 12 14	PK, 薬力学 (PD, 有効性含む) 安全性
DEX-08-01	2歳以上17歳未満の小児を対象とした、デクスメデトミジンのPKおよびPDプロファイルを評価する第2相、非盲検、用量漸増、多施設共同試験	用量群1 0.25 µg/kg + 0.2 µg/kg/h 用量群2 0.5 µg/kg + 0.4 µg/kg/h 用量群3 1.0 µg/kg + 0.7 µg/kg/h 用量群4 1.0 µg/kg + 2.0 µg/kg/h	16 14 15 14	PK, PD (有効性含む) 安全性
DEX-11-01	12ヵ月以上24ヵ月未満の小児患者を対象とした第2相、無作為化、非盲検、単施設、PKおよびPD的作用試験	用量群1 0.7 µg/kg + 0.5 µg/kg/h 用量群2 1.0 µg/kg + 0.75 µg/kg/h	2 3	PK, PD (有効性含む) 安全性
W98-266	小児患者を対象としたデクスメデトミジンのPKおよびPDを検討する第1相、非盲検、多施設共同試験 (対象年齢：2歳以上12歳以下)	用量群1 2.0 µg/kg (初期投与のみ) 用量群2 4.0 µg/kg (初期投与のみ) 用量群3 6.0 µg/kg (初期投与のみ)	8 8 8	PK, PD 安全性

2. 生物薬剤学に関する概括評価

生物薬剤学に関する試験は実施していない。2.7.1項には薬物濃度分析法の概要を示す。

3. 臨床薬理に関する概括評価

健康成人被験者および特殊集団にデクスメデトミジンを投与したときの薬物動態 (PK) に関する情報については、初回申請資料に記載した。

本申請資料では、主に修正在胎 (在胎週数に出生後週数を加えた期間) 45週以上17歳未満の日本人小児集中治療室 (ICU) 被験者を対象にした国内試験1試験 (C0801017試験) および外国試

験 4 試験 (CHOP, DEX-08-01, DEX-09-08 および DEX-11-01 試験) の結果に基づく本剤の小児での PK プロファイルについて記述した。

3.1. 日本人小児 ICU 被験者の血漿中濃度 (C0801017 試験)

集中治療において挿管下で術直後より呼吸管理を 6 時間以上必要とし、かつ鎮静が必要と予想される待機手術患者もしくは集中治療において挿管下で呼吸管理を 24 時間以上必要とし、かつ鎮静が必要と予想される内科 ICU 日本人小児被験者を対象にデクスメデトミジン ($0.2 \mu\text{g/kg/h}$ の開始投与速度, その後修正在胎 45 週以上 6 歳未満の被験者では $0.2 \sim 1.4 \mu\text{g/kg/h}$, 6 歳以上 17 歳未満の被験者では $0.2 \sim 1.0 \mu\text{g/kg/h}$ の維持投与速度) を投与したときの投与終了 1~2 時間前 (もしくは漸減開始直前) の血漿中デクスメデトミジン濃度は $0.70 \sim 1.01 \text{ ng/mL}$ であった。この濃度は成人ので安全かつ目標とする鎮静レベルを維持できることが示唆されている目標血漿中濃度 ($0.3 \sim 1.25 \text{ ng/mL}$) の範囲内であった。

3.2. 母集団薬物動態解析

3.2.1. 外国人データを用いた解析

外国試験 4 試験 (CHOP 試験, DEX-08-01 試験, DEX-09-08 試験, DEX-11-01 試験) に参加した人工呼吸下の小児被験者を対象にデクスメデトミジンの母集団薬物動態 (PopPK) 解析を実施した。

最終 PopPK モデルでは, クリアランス (CL), コンパートメント間クリアランス (Q), 中心コンパートメントの分布容積 (V_c) および末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) をアロメトリック指数を乗じた体重の積として定義した。さらに CL に対しては新生児 (在胎週数に関わらず生後 1 ヶ月未満) である場合の影響を, Q および V_p に対して年齢の影響を組み入れた 2-コンパートメントモデルにより記述した。構築した最終モデルを用いて CL, 体重補正したクリアランス (CL_w), V_c および体重補正した中心コンパートメントの分布容積 ($V_{c,w}$) を推定した (Table 1)。

Table 1. 最終母集団薬物動態モデルを用いて推定したパラメータの幾何平均値および95%信頼区間 (CHOP 試験, DEX-08-01 試験, DEX-09-08 試験, DEX-11-01 試験)

年齢層	幾何平均値 (95%CI) [相対 95%CI] ^a			
	CL (L/h)	CL _w (L/h/kg)	V _c (L)	V _{c,w} (L/kg)
年齢層 1	2.28	0.93	2.03	0.83
修正在胎 28 週以上 1 ヶ月未満 (N = 28)	(1.71, 3.05) [0.75, 1.33]	(0.76, 1.14) [0.82, 1.22]	(1.68, 2.46) [0.83, 1.21]	(0.72, 0.95) [0.87, 1.15]
年齢層 2	6.94	1.21	4.34	0.76
1 ヶ月以上 6 ヶ月未満 (N = 14)	(5.46, 8.81) [0.79, 1.27]	(0.99, 1.48) [0.82, 1.23]	(3.25, 5.81) [0.75, 1.34]	(0.57, 1.00) [0.76, 1.32]
年齢層 3	8.15	1.11	7.29	0.99
6 ヶ月以上 12 ヶ月未満 (N = 15)	(7.01, 9.47) [0.86, 1.16]	(0.94, 1.31) [0.85, 1.18]	(5.57, 9.53) [0.76, 1.31]	(0.75, 1.31) [0.76, 1.32]
年齢層 4	10.76	1.06	7.35	0.72
12 ヶ月以上 24 ヶ月未満 (N = 13)	(9.09, 12.74) [0.84, 1.18]	(0.87, 1.29) [0.82, 1.22]	(5.59, 9.67) [0.76, 1.32]	(0.55, 0.95) [0.76, 1.31]
年齢層 5	15.89	1.11	13.78	0.96
2 歳以上 6 歳未満 (N = 26)	(14.00, 18.04) [0.88, 1.13]	(1.00, 1.23) [0.90, 1.11]	(10.66, 17.83) [0.77, 1.29]	(0.76, 1.21) [0.79, 1.26]
年齢層 6	24.45	0.80	24.47	0.80
6 歳以上 17 歳未満 (N = 28)	(19.34, 30.92) [0.79, 1.26]	(0.69, 0.92) [0.87, 1.15]	(17.06, 35.10) [0.70, 1.43]	(0.61, 1.04) [0.76, 1.31]

引用 : PopPK report (5.3.3.5.2) Table 13, Table 14

CI = 信頼区間, CL = クリアランス, CL_w = 体重補正したクリアランス, V_c = 中心コンパートメントの分布容積, V_{c,w} = 体重補正した中心コンパートメントの分布容積

a. 95%CI を幾何平均値で除したもの

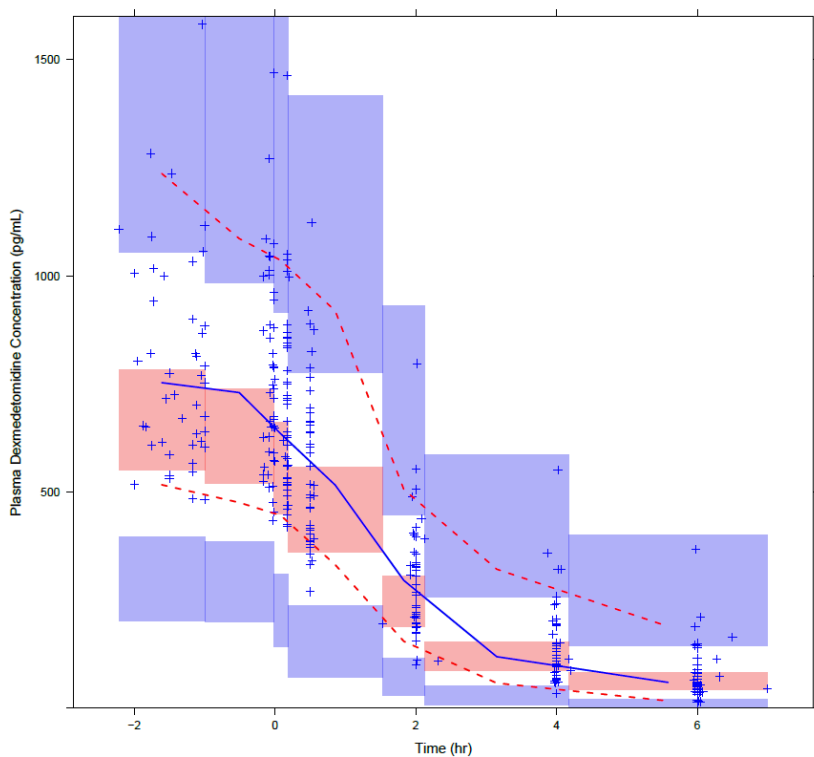
CL_w の推定値は 6 歳未満の年齢層 (年齢層 1, 2, 3, 4 および 5) の間で大きな違いは認められなかったものの, 6 歳以上 (年齢層 6) では若干低かった。V_{c,w} の推定値はすべての年齢層間で大きな違いは認められなかった。

3.2.2. 日本人データを用いた解析

外国試験データを用いて構築した最終 PopPK モデルに日本人小児被験者データを当てはめ, 被験者ごとの CL, CL_w, V_c および V_{c,w} のベイズ推定値を算出した。残差変動は CHOP 試験および DEX-08-01 試験と同様に混合誤差モデルで記述した。

PopPK モデルの適合性を確認するために Visual Predictive Check (VPC) で評価したところ, その結果, C0801017 試験で得られた日本人データの実測値の 5 パーセンタイル点はモデルから予測された値の 95%CI の上限よりも高かったものの, 実測値の中央値および 95 パーセンタイル点は外国人 PopPK モデルから予測した値の 95%CI に含まれていた (Figure 1)。この結果, 外国試験データを用いて構築した PopPK モデルは日本人データに適用可能であり, モデルの予測性に問題はないと判断した。

Figure 1. Visual Predictive Check の結果 (C0801017 試験)



+ : 実測値, --- : 実測値の 5 および 95 パーセンタイル, — : 実測値の中央値, 青のエリア : 予測値の 5 および 95 パーセンタイルの 95%信頼区間, 赤いエリア : 予測値の中央値の 95%信頼区間
引用 : PMAR EQDD-C080a-DP4-789 (5.3.3.5.1) Figure 4

この PopPK モデルを用いて算出した CL, CL_w, V_c および V_{c,w} のベイズ推定値の年齢層別の幾何平均値およびその 95%CI を Table 2 に示す。

Table 2. 最終母集団薬物動態モデルを用いて推定したパラメータの幾何平均値および95%信頼区間（C0801017 試験）

年齢層	幾何平均値 (95%CI) [相対 95%CI] ^a			
	CL (L/h)	CL _w (L/h/kg)	V _c (L)	V _{c,w} (L/kg)
年齢層 I				
修正在胎45週以上12ヵ月未満 (N = 11)	7.09 (5.54, 9.06) [0.78, 1.28]	1.12 (0.88, 1.43) [0.78, 1.28]	5.65 (4.78, 6.67) [0.85, 1.18]	0.89 (0.76, 1.06) [0.85, 1.18]
年齢層 II				
12ヵ月以上24ヵ月未満 (N = 16)	8.98 (7.48, 10.78) [0.83, 1.20]	0.96 (0.80, 1.16) [0.83, 1.20]	8.58 (7.48, 9.84) [0.87, 1.15]	0.92 (0.80, 1.06) [0.87, 1.15]
年齢層 III				
2歳以上6歳未満 (N = 11)	15.76 (12.94, 19.20) [0.82, 1.22]	1.05 (0.86, 1.28) [0.82, 1.22]	12.90 (10.89, 15.28) [0.84, 1.18]	0.86 (0.72, 1.02) [0.84, 1.18]
年齢層 IV				
6歳以上17歳未満 (N = 8)	26.20 (20.64, 33.25) [0.79, 1.27]	0.82 (0.65, 1.04) [0.79, 1.27]	27.47 (19.34, 39.01) [0.70, 1.42]	0.86 (0.61, 1.22) [0.70, 1.42]

引用：PMAR EQDD-C080a-DP4-789（5.3.3.5.1）Table 7

CI = 信頼区間，CL = クリアランス，CL_w = 体重補正したクリアランス，V_c = 中心コンパートメントの分布容積，V_{c,w} = 体重補正した中心コンパートメントの分布容積

a. 95%CI 信頼区間を幾何平均値で除したもの

CL_w は 6 歳未満の年齢層（年齢層 I, II および III）の間で大きな違いは認められなかったものの、6 歳以上（年齢層 IV）では若干低かった。V_{c,w} は年齢層間で大きな違いは認められなかった。

3.3. 日本人および外国人の比較

上述の PopPK 解析から推定した CL_w，V_{c,w} および V_{ss,w} を年齢層別に日本人および外国人の間で比較したところ、これらのパラメータに大きな違いは認められなかった（Table 3）。

Table 3. 母集団薬物動態モデルを用いて推定した日本人および外国人母集団薬物動態パラメータの比較

パラメータ	被験者	平均値 (標準偏差)			
		年齢層 I 修正在胎 45 週～ 12 ヶ月未満 ^a	年齢層 II 12～24 ヶ月未満	年齢層 III 2～6 歳未満	年齢層 IV 6～17 歳未満
CL _w (L/h/kg)	日本人	1.15 (0.29)	0.99 (0.26)	1.07 (0.19)	0.83 (0.12)
	外国人	1.21 (0.40)	1.09 (0.34)	1.14 (0.29)	0.84 (0.28)
V _{c,w} (L/kg)	日本人	0.91 (0.20)	0.94 (0.19)	0.88 (0.20)	0.89 (0.23)
	外国人	0.95 (0.37)	0.75 (0.28)	1.08 (0.57)	0.95 (0.63)
V _{ss,w} (L/kg)	日本人	2.52 (0.40)	2.26 (0.34)	2.21 (0.25)	1.79 (0.24)
	外国人	3.11 (1.00)	2.43 (1.07)	2.47 (0.78)	1.86 (0.84)

引用：PopPK report (5.3.3.5.2) Appendix 12, PMAR EQDD-C080a-DP4-789 (5.3.3.5.1) Table 8

CL_w = 体重補正したクリアランス, V_{c,w} = 体重補正した中心コンパートメントの分布容積, V_{ss,w} = 体重補正した定常状態時の分布容積

a. 外国人は 1 ヶ月～12 ヶ月未満

日本人と外国人の間で推定した PopPK パラメータに大きな違いがなかったことおよび外国試験データを用いて構築した最終 PopPK モデルに対して日本人データの当てはまりが良好であったことから、成人被験者と同様に小児被験者のデクスメドミジンの PK は日本人および外国人の間で臨床的に問題となるような違いはないと考える。

3.4. 年齢の薬物動態に対する影響

外国試験 4 試験 (CHOP, DEX-08-01, DEX-09-08, および DEX-11-01 試験) で得られたノンコンパートメント解析により算出した PK パラメータを以下のように年齢層別に要約した (Table 4)。

- 年齢層 1：修正在胎 28 週から 1 ヶ月未満
- 年齢層 2：1 ヶ月から 6 ヶ月未満
- 年齢層 3：6 ヶ月から 12 ヶ月未満
- 年齢層 4：12 ヶ月から 24 ヶ月未満
- 年齢層 5：2 歳から 6 歳未満
- 年齢層 6：6 歳から 17 歳未満

Table 4. 年齢層別の薬物動態パラメータ (CHOP, DEX-08-01, DEX-09-08, DEX-11-01 試験)

パラメータ／統計量	年齢層1 新生児 ^a (N = 22)	年齢層 2 1～6 ヶ月未満 (N = 12)	年齢層 3 6～12 ヶ月未満 (N = 17)	年齢層 4 12～24 ヶ月未満 (N = 12)	年齢層 5 2～6 歳未満 (N = 26)	年齢層 6 6～17 歳未満 (N = 29)
$t_{1/2}$ (h)						
N	15	12	17	12	24	29
平均値 (標準偏差)	4.50 (2.78)	2.25 (1.31)	2.96 (1.68)	1.95 (0.65)	1.92 (0.62)	1.86 (0.53)
中央値 (範囲)	3.21 (1.0-9.4)	1.96 (1.0-5.8)	2.48(1.3-8.3)	1.70 (1.2-3.7)	1.79 (1.0-3.3)	1.69 (1.0-3.3)
CL _w (L/h/kg)						
N	15	12	17	12	24	29
平均値 (標準偏差)	0.74 (0.44)	1.38 (0.60)	1.18 (0.38)	1.04 (0.50)	1.03 (0.26)	0.81 (0.40)
中央値 (範囲)	0.62 (0.2-1.5)	1.32 (0.7-2.9)	1.19 (0.5-2.1)	1.14 (0.2-2.1)	1.02 (0.5-1.5)	0.79 (0.1-1.7)
V _{d,w} (L/kg)						
N	15	12	17	12	24	29
平均値 (標準偏差)	4.07 (2.92)	3.89 (1.31)	5.20 (4.19)	2.70 (1.26)	2.78 (1.02)	2.01 (0.85)
中央値 (範囲)	2.83 (0.8-11.0)	3.54 (2.1-5.9)	3.64 (1.7-18.7)	2.47 (1.0-5.1)	2.77 (1.3-5.8)	2.09 (0.3-4.0)

引用：統合解析 (5.3.5.3.1) Table 14.1

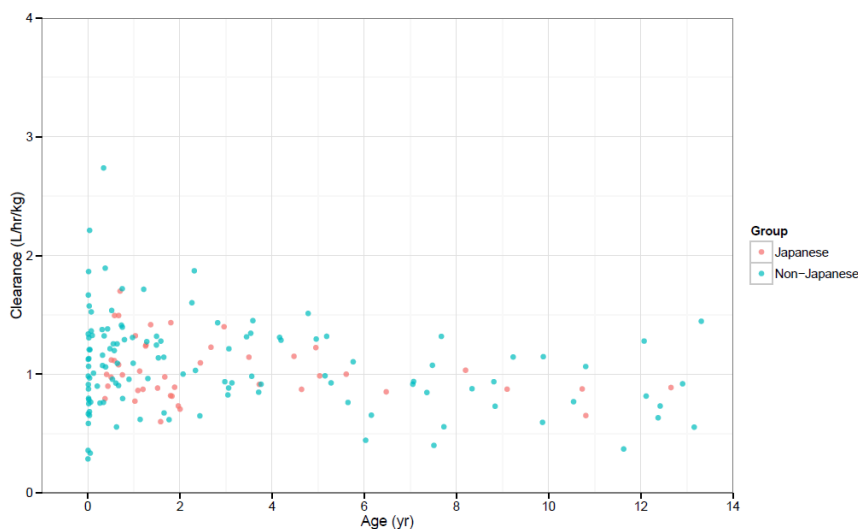
CL_w = 体重補正したクリアランス, $t_{1/2}$ = 消失半減期, V_{d,w} = 体重補正した分布容積

a. 修正在胎 28 週から 1 ヶ月齢未満まで

$t_{1/2}$ の範囲は1.0～9.4時間であり、中央値は年齢層1を除き1.7～2.5時間の範囲内にあった。年齢層1の $t_{1/2}$ の中央値(3.2時間)が他の年齢層と比較して若干延長している理由として、年齢層1では比較的 $V_{d,w}$ が高く CL_w が低い(それぞれ中央値が2.83 L/kg および0.62 L/h/kg)ことが要因の1つだと思われる。年齢層1で CL_w が低いのは、この年齢層では薬物代謝酵素がまだ十分に生成されていないことが原因と考えられる。また、新生児でも早産児ではよりその傾向が顕著になるため、ばらつきが大きくなったと考えられる。一方、年齢層2以上の被験者では、成人(平均体重66 kgでのCLは約35 L/h)よりも高い CL_w (中央値:0.79～1.32 L/h/kg)が認められた。これは小児では体重あたりに換算した肝重量が成人よりも大きいことから体重あたりの全身クリアランスが大きくなる傾向があるためで、年齢層6で CL_w が成人に近い値となった理由として、肝重量と体重が成人に近づいたためであると考えられる。また $V_{d,w}$ の中央値は2.09～3.64 L/kgであり、成人の値($V_{ss,w}$ が約1.54 L/kg)より高値であった。特に年齢層1, 2および3の $V_{d,w}$ の中央値はそれぞれ2.83, 3.54 および3.64 L/kgで、他の年齢層と比べて高い値が認められ、これは新生児および乳児の体重あたりの体内水分量や細胞外水分量がより多いこと、体脂肪量が低いことおよびアルブミン量が少ないことが要因として考えられる。年齢層4および5の $V_{d,w}$ はほぼ同様の値であったが、年齢層6では更に低かった。

同様の傾向は外国人および日本人で実施したPopPK解析により推定した CL_w および $V_{ss,w}$ でも認められた。日本人および外国人PopPKモデルから得られた CL_w , $V_{c,w}$ および $V_{ss,w}$ の個々の推定値と年齢との散布図をそれぞれFigure 2, Figure 3 およびFigure 4に示す。これらを用いてデクスメトミジンのクリアランスおよび分布容積に対する年齢の影響を視覚的に評価した。

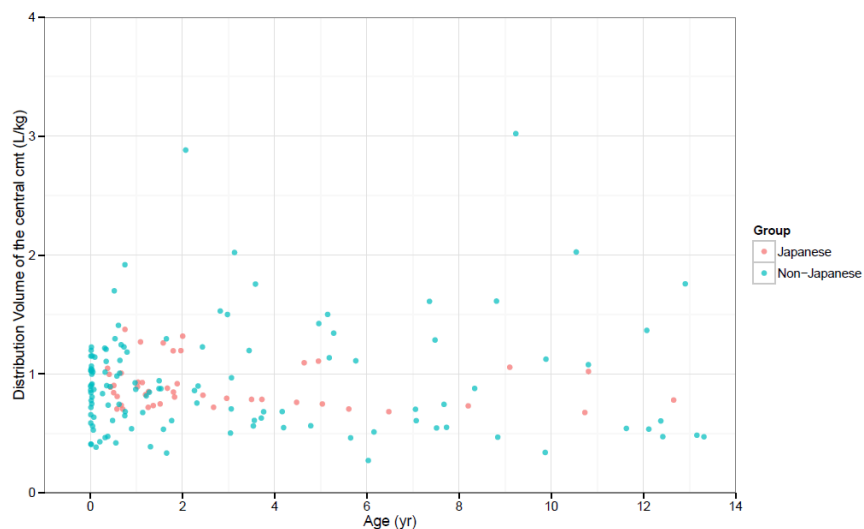
Figure 2. 母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した CL_w 値



引用: PMAR EQDD-C080a-DP4-789 (5.3.3.5.1) Figure 6

CL_w = 体重補正したクリアランス

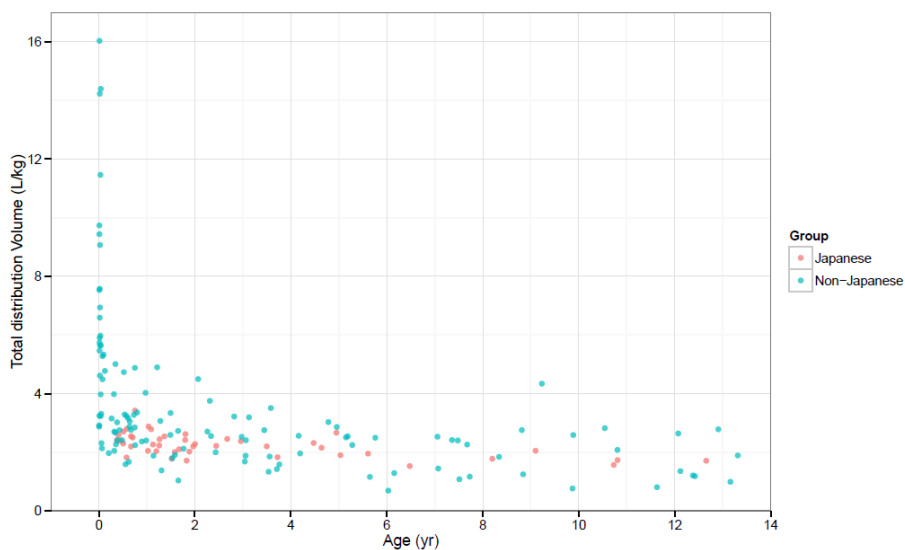
Figure 3. 母集団薬物動態モデルを用いて推定した $V_{c,w}$ 値



引用：PMAR EQDD-C080a-DP4-789（5.3.3.5.1）Figure 6

$V_{c,w}$ = 体重補正した中心コンパートメントの分布容積

Figure 4. 母集団薬物動態解析モデルを用いて推定した $V_{ss,w}$ 値



引用：PMAR EQDD-C080a-DP4-789（5.3.3.5.1）Figure 6

$V_{ss,w}$ = 体重補正した定常状態時の分布容積

PopPK モデルから推定された CL_w は、新生児では若干低いものの、それ以降の年齢層では成人よりも高値となり、年齢に応じて低下する傾向が認められた。また、その傾向は6歳以降では緩やかになるようにみえた。 $V_{c,w}$ は外国人でばらつきが大きく、高値を示す被験者がいたものの、6歳までは緩やかな減少傾向にあり、その後大きな変化は認められなかった。 $V_{ss,w}$ は、ノンコンパー

トメント解析で得られた $V_{d,w}$ と同様にばらつきが大きいものの新生児や乳児では高値となった。また年齢に応じて低下し、成人の値 ($V_{ss,w}$ は約 1.54 L/kg) に近づいていく傾向が認められた。低下の割合は低年齢で大きく、年齢が上がるに従い低下の割合が小さくなるようにみえた。特に 6 歳以降は大きな変化は認められなかった。

以上の結果から、発達薬理学的な点から新生児では特有の PK の傾向を示すものの、概して 17 歳未満の小児では CL_w および $V_{d,w}$ は一貫して成人と比較して高く、特に 6 歳以上では 6 歳未満と比較して成人により近い値をとることが示唆された。

4. 有効性の概括評価

国内試験である C0801017 試験を評価資料とし、外国試験の DEX-08-05 試験、DEX-09-08 試験、DEX-11-06 試験、CHOP 試験、DEX-08-01 試験、DEX-11-01 試験は国内試験とは異なる用法・用量（初期負荷用量および維持用量）を用いたことから参考資料とした。各試験の詳細は 2.7.6 項に示し、総括報告書を第 5 部に含めた。

4 項では、評価資料である国内試験に加え、外国試験の中で唯一の二重盲検検証試験である DEX-08-05 試験について記載した。

4.1. 試験デザイン

国内試験 C0801017

国内試験 C0801017 は非盲検、単一群、多施設共同試験として実施された。デクスメデトミジン 0.2 µg/kg/h で投与を開始し、修正在胎 45 週以上 6 歳未満の被験者は 0.2～1.4 µg/kg/h の範囲で、6 歳以上 17 歳未満の被験者は 0.2～1.0 µg/kg/h の範囲で投与速度を調節した。初期負荷投与は行わなかった。投与期間は待機手術患者では 6 時間以上、内科集中治療室（ICU）患者では 24 時間以上とし、いずれの患者も最長で 28 日間とした。

外国試験 DEX08-05

外国試験 DEX-08-05 は無作為化、二重盲検、用量比較、多施設共同試験として実施された。被験者は心肺バイパス術（CPB）の有無を層別因子として、低用量群および高用量群のいずれか一方に 1:1 に割り付けられた（Table 5）。投与時間は 6 時間以上 24 時間までとした。なお、本試験では初期負荷投与（10～20 分）を任意で実施した。

Table 5. 用量群（外国試験 DEX-08-05）

	低用量群	高用量群
s/pCPB	初期負荷投与：0.2 µg/kg 維持投与：0.025～0.5 µg/kg/h	初期負荷投与：0.5 µg/kg 維持投与：0.1～0.7 µg/kg/h
非 CPB	初期負荷投与：0.3 µg/kg 維持投与：0.05～0.5 µg/kg/h	初期負荷投与：0.6 µg/kg 維持投与：0.2～1.4 µg/kg/h

CPB = 心肺バイパス術, s/pCPB = status post CPB（被験者は手術後 24 時間以内にデクスメトミジンを投与）

4.2. 対象患者

4.2.1. 国内試験 C0801017

本試験で治験薬の投与を受けた被験者は 63 例で、そのうち 61 例が投与を完了した。治験薬を投与された全 63 例のうち、最大の解析対象集団（FAS）は投与例全例の 63 例（修正在胎 45 週以上 暦年齢 12 ヶ月未満 14 例, 12 ヶ月以上 24 ヶ月未満 18 例, 2 歳以上 6 歳未満 19 例, 6 歳以上 17 歳未満 12 例）であった。

年齢の平均値は 3.0 歳, 患者のタイプは待機手術症例が 61 例 (96.8%) で内科 ICU 症例が 2 例 (3.2%) であった。待機手術症例のうち, 米国麻酔学会 (ASA) 分類 1 が 26 例 (42.6%), 2 が 28 例 (45.9%), 3 が 7 例 (11.5%) であった。身長平均値は 91.1 cm, 体重平均値は 14.2 kg であった。性別は男性の割合がやや高かった (57.1%)。

4.2.2. 外国試験 DEX-08-05

本試験で治験薬の投与を受けた被験者は 175 例で、そのうち 153 例が投与を完了した。低用量群には 89 例, 高用量群には 86 例が無作為に割り付けられ、この全例が FAS に含まれた。低用量群 89 例のうち, 年齢が 24 ヶ月未満は 63 例, 24 ヶ月以上は 26 例であった。高用量群 86 例のうち, 年齢が 24 ヶ月未満は 60 例, 24 ヶ月以上は 26 例であった。

用量群ごとの年齢の平均値は、低用量群で 2.35 歳, 高用量群で 2.85 歳であった。身長および体重では用量群間で大きな差はみられなかった (身長平均値: 低用量群 75.7 cm, 高用量群 83.1 cm, 体重平均値: 低用量群 12.9 kg, 高用量群 13.5 kg)。性別はいずれの群も男性の割合がやや高く (低用量群 59.6%, 高用量群 55.8%), 両群間で大きな差はみられなかった。重症患者のほとんどは先天性心肺疾患であった (ASA 分類 3)。全体として、両群間で患者背景因子に大きな違いはなかった。

4.3. 有効性の結果

4.3.1. 国内試験 C0801017

目標鎮静レベルに到達・維持するために、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被験者の割合は「治験薬投与開始から投与 24 時間あるいは人工呼吸終了（いずれか早い方）までの期間」では 77.8% (49/63 例, Table 6), 「治験薬投与 24 時間から人工呼吸終了までの期間（治験薬投与期間が 24 時間を超える被験者）」では 100.0% (3/3 例), 「抜管後から治験薬投与終了までの期間」では 91.8% (56/61 例) であった。

Table 6. 治験薬投与開始から投与 24 時間あるいは人工呼吸終了（いずれか早い方）までの期間に人工呼吸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被験者の割合（FAS, C0801017 試験, 主要評価項目）

例数 (%)	全体 N = 63	修正在胎 45 週以上 上暦年齢 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 ^a	49 (77.8)	11 (78.6)	12 (66.7)	15 (78.9)	11 (91.7)
95%CI	66.0, 86.4	51.7, 93.2	43.6, 83.9	56.1, 92.0	62.5, 100.0

引用：総括報告書（C0801017 試験 5.3.5.2.1）Table 14.2.2.1.1

FAS = 最大の解析対象集団, N = 被験者の例数, CI = 信頼区間, SBS = State Behavioral Scale

a. SBS での目標鎮静レベル（人工呼吸中で-2～0, 抜管後で-1～0）に到達および維持するためミダゾラムの投与を必要としなかった被験者

レスキュー鎮痛薬（フェンタニル）の投与を必要としなかった被験者の割合は「治験薬投与開始から投与 24 時間あるいは人工呼吸終了（いずれか早い方）までの期間」では 88.9%（56/63 例）, 「治験薬投与 24 時間から人工呼吸終了までの期間（治験薬投与期間が 24 時間を超える被験者）」では 100.0%（3/3 例）, 「抜管後から治験薬投与終了までの期間」では 98.4%（60/61 例）であった。

人工呼吸中, 目標鎮静レベルを維持した時間と割合のそれぞれの中央値（範囲）は, 「治験薬投与開始から投与 24 時間あるいは人工呼吸終了（いずれか早い方）までの期間」では 3.00 時間（0.0～24.0 時間）で 60.86%（0.0%～100.0%）, 「治験薬投与 24 時間から人工呼吸終了までの期間（治験薬投与期間が 24 時間を超える被験者）」では 0.92 時間（0.3～1.3 時間）で 100.00%（50.0～100.0%）, 「抜管後から治験薬投与終了までの期間」では 7.95 時間（0.0～43.3 時間）で 57.11%（0.0～100.0%）であった。

4.3.2. 外国試験 DEX-08-05

挿管時に目標鎮静レベルを維持するためにレスキュー鎮静薬（ミダゾラム）を必要としなかった割合は, 高用量群では 54.7%（47/86 例）, 低用量群では 46.1%（41/89 例）であり, 高用量群の方が高かったが, 統計的に有意な差ではなかった（ $p = 0.3250$, Table 7）。

Table 7. 投与期の挿管時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被験者の割合の用量群間の差（FAS, DEX-08-05 試験, 主要評価項目）

	低用量群 n/N (%)	高用量群 n/N (%)	用量群間の差 (%) (低用量群-高用量群) ^a	p 値 ^b
全体	41/89 (46.1)	47/86 (54.7)	-8.58	0.3250
24 ヶ月未満 ^c	29/63 (46.0)	32/60 (53.3)	-7.30	0.5292
24 ヶ月以上 ^d	12/26 (46.2)	15/26 (57.7)	-11.54	0.5788

引用：総括報告書（DEX-08-05 試験 5.3.5.1.1）Table 14.2.1.4

FAS = 最大の解析対象集団, n = 挿管時に University of Michigan Sedation Scale スコア 1～3 に到達および維持するためにミダゾラムの投与を必要としなかった被験者の例数, N = 被験者の例数

- a. 挿管時に University of Michigan Sedation Scale スコア 1～3 に到達および維持するためにミダゾラムの投与を必要としなかった被験者の割合の用量群間差
- b. p 値は連続補正ありの 2x2 表のカイ 2 乗検定により算出した。
- c. 24 ヶ月未満 = 年齢が 1 ヶ月以上 24 ヶ月未満
- d. 24 ヶ月以上 = 年齢が 24 ヶ月以上 17 歳未満

挿管時にレスキュー鎮痛薬としてフェンタニルの投与を必要としなかった割合は、高用量群では 46.5% (40/86 例)、低用量群では 37.1% (33/89 例) であり、高用量群の方が高かった。レスキュー鎮痛薬としてモルヒネの投与を必要としなかった割合は、高用量群では 59.3% (51/86 例)、低用量群では 58.4% (52/89 例) であり、両群で同様の結果であった。

挿管時に目標鎮静レベル範囲内であった合計時間の割合の中央値は、高用量群で 95.3%、低用量群で 94.2% であり、いずれの群もおおむね目標鎮静レベルが維持された。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性の評価に用いた資料

国内試験である C0801017 試験を評価資料とした。外国試験の DEX-08-05 試験, DEX-09-08 試験, DEX-11-06 試験, CHOP 試験, DEX-08-01 試験, DEX-11-01 試験および W98-266 試験は国内試験とは異なる用法・用量（初期負荷投与および維持投与）を用いたことから参考資料とした。

5 項では主に評価資料とした国内試験 C0801017 の結果および参考資料の外国試験の結果 [外国 6 試験 (W98-266 試験以外) の統合解析] を示した。なお、W98-266 試験の用法・用量は 10 分間の初期負荷投与のみで維持投与がなかったため、この試験の安全性データは統合解析には含めず、結果を 2.7.6 項に記載した。

5.2. 治験薬の曝露状況

5.2.1. 国内試験 C0801017

安全性解析対象例 63 例の総投与量の中央値（範囲）は 12.862 µg/kg (3.37～51.59 µg/kg) で、総投与時間の中央値（範囲）は 18.67 時間 (5.8～87.5 時間) であった。投与期間が 6 時間未満の被験者は 1.6% (1/63 例)、6 時間以上 12 時間以下の被験者は 4.8% (3/63 例)、12 時間超 24 時間以下の被験者は 82.5% (52/63 例)、24 時間を超えた被験者は 11.1% (7/63 例) であった。

5.2.2. 外国 6 試験の統合解析

外国試験の統合解析対象例 319 例の総投与量の中央値（範囲）は 5.61 µg/kg（0.35～134.29 µg/kg）で、総投与時間の中央値（範囲）は 14.13 時間（0.17～24.50 時間）であった。投与期間が 6 時間未満の被験者は 7.5%（24/319 例）、6 時間から 12 時間未満の被験者が 39.2%（125/319 例）、12 時間から 24 時間未満の被験者が 42.6%（136/319 例）、24 時間以上の被験者が 10.7%（34/319 例）であった。

5.3. 有害事象の概括

5.3.1. 国内試験 C0801017

試験治療下の有害事象の発現頻度は全体で 87.3%（55/63 例）であった。そのうち因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は 25.4%（16/63 例）、重篤な有害事象の発現頻度および有害事象による投与中止の発現頻度はいずれも 1.6%（1/63 例、同一被験者）であった。重度の有害事象および死亡例は観察されなかった。

発現頻度の高かった有害事象は低血圧（49.2%，31/63 例）、徐脈（31.7%，20/63 例）、呼吸抑制（27.0%，17/63 例）、嘔吐（14.3%，9/63 例）、悪心および激越（いずれも 11.1%，7/63 例）であった（[2.7.4.2.1.1.1 Table 6](#)）。

5.3.2. 外国 6 試験の統合解析

試験治療下の有害事象の発現頻度は全体で 63.6%（203/319 例）であった。そのうち重度の有害事象の発現頻度は 2.5%（8/319 例）、因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は 15.7%（50/319 例）、重篤な有害事象の発現頻度は 2.8%（9/319 例）、有害事象による投与中止の発現頻度は 4.1%（13/319 例）であった。転帰が死亡の有害事象は 1.9%（6/319 例）認められたが、いずれも試験治療下の有害事象による死亡ではなかった。

発現頻度の高かった有害事象は高血圧（13.5%，43/319 例）、高血糖（11.6%，37/319 例）、低血圧（10.3%，33/319 例）、低カリウム血症（8.8%，28/319 例）、発熱（8.2%，26/319 例）および嘔吐（5.0%，16/319 例）であった（[2.7.4.7 Table 31](#)）。

5.4. 死亡

5.4.1. 国内試験 C0801017

本試験では死亡例はなかった。

5.4.2. 外国 6 試験の統合解析

全体で 319 例中 6 例が死亡したが、いずれも試験治療下での死亡ではなかった。これらの死亡はデクスメデトミジン投与中止から 24 時間以上経過しており、また、治験責任（分担）医師によって因果関係は否定された。

5.5. その他の重篤な有害事象

5.5.1. 国内試験 C0801017

本試験では重篤な有害事象は4例（心タンポナーデ2例，心嚢液貯留および術後創感染が各1例）に発現した。そのうち，治験薬投与中に発現した重篤な有害事象は1例（心タンポナーデ）であった。重篤な有害事象を発現した被験者はいずれも回復し，因果関係は否定された。

5.5.2. 外国6試験の統合解析

本試験では重篤な有害事象は29例に発現したが，死亡例以外の多くの被験者が回復し，因果関係が否定できないと判断された事象は4例（低血圧，鎮静，心筋炎，無呼吸）であった。

5.6. その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象および国内のデクスメデトミジンの添付文書（2017年3月改訂）で5%以上^aの副作用（低血圧，高血圧，徐脈，呼吸抑制）について記載した。

5.6.1. 国内試験 C0801017

投与中止に至った有害事象は1例（1.6%）に1件（心タンポナーデ）観察された。この有害事象は中等度の重篤な有害事象であったが，治験薬との因果関係は否定され，回復も確認された。

低血圧は49.2%（31/63例），高血圧は1.6%（1/63例），徐脈は31.7%（20/63例）および呼吸抑制は27.0%（17/63例）に発現し，そのうち因果関係が否定できないと判断された有害事象は低血圧が7.9%（5/63例），徐脈が12.7%（8/63例）および呼吸抑制が3.2%（2/63例）であった。

5.6.2. 外国6試験の統合解析

投与中止に至った有害事象は13例（4.1%）に15件観察された。投与中止に至った有害事象のうち，2例（0.6%）に観察された有害事象は低血圧，高血圧および鎮静であった。他の投与中止に至った有害事象はすべて1例にのみ発現し，その内訳は完全房室ブロック，徐脈，医療機器電氣的不具合，気管内挿管合併症，呼吸数減少，痙攣，激越，呼吸性アシドーシスおよび無呼吸であった。

低血圧は10.3%（33/319例），高血圧は13.5%（43/319例），徐脈は2.8%（9/319例）に発現し，そのうち因果関係が否定できないと判断された有害事象は低血圧が3.8%（12/319例），高血圧が2.5%（8/319例），徐脈は2.2%（7/319例）であった。呼吸抑制を発現した被験者はなかった。

^a 成人を対象とした試験〔国内で行われた集中治療における鎮静を評価したブリッジング臨床試験，および海外で行われた集中治療における鎮静を評価した第2相・第3相・第3B相試験，ならびに国内で実施された長期投与試験（DEX-402試験，デクスメデトミジン投与期間：24時間を超えて最長28日間），国内で行われた局所麻酔下における非挿管手術・処置時の鎮静を評価した臨床試験〕の安全性集計結果に基づいて記載した。

5.7. 市販後データ

5.7.1. PBRER

デクスメデトミジンの Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER) (調査単位期間 2016 年 12 月 17 日～2017 年 6 月 16 日) (5.3.6.1) では安全性情報を要約した。以下にその概要を示す。

ファイザー社が実施した臨床試験では累積 2730 例の被験者がデクスメデトミジンに曝露した。全世界で販売されたデクスメデトミジンによる曝露は 27697 人年であった。本調査単位期間では 2044 人年であった。

本調査単位期間中、新たな重要な特定されたリスクおよび潜在的なリスクは得られなかった。不足情報は妊娠中および慢性神経性疾患患者への投与である。また、デクスメデトミジンのベネフィット・リスクのバランスはベネフィットが優ると考えられる。

5.7.2. 国内市販後データ

5.7.2.1. 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

投与時間 24 時間以内の患者を対象とした使用成績調査では、初回承認時までの試験と比較して発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

投与時間 24 時間超の患者を対象とした使用成績調査でも、承認事項一部変更承認時までの試験および投与時間 24 時間以内の患者を対象とした使用成績調査と比較して、発現した副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。

特定使用成績調査（肝機能障害患者）でも、使用成績調査と比較して発現した副作用の種類に異なる傾向は認められなかった。

製造販売後臨床試験は、安全性評価対象となった 42 例中 6 例（14.3%）に副作用が認められ、その主なものは血圧低下 2 例（4.8%）、悪心 2 例（4.8%）であった。

5.7.2.2. 局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

使用成績調査における副作用発現頻度（26.74%）は承認時（80.58%）より低く、副作用の種類に大きな違いはないと考えた。

特定使用成績調査では、適正使用実態に特に問題となる事項は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は成人に対し、1999 年に米国で承認を取得して以来、集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静および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対する治療薬として、日本を含む多くの国々で承認を取得し広く使われている。小児に対する適応についてはいずれの国でも承認されていないが、小児の集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静に対する治療薬として、国内のガイドライン^{20,21}に記載されており、臨床の場ではすでに広く使用されている。本項では、国内および外国で実施した臨床試験、外国で実施した非臨床試験結果等を基にベネフィットならびにリスクを要約した。

6.1. ベネフィット

6.1.1. 有効性のベネフィット

6.1.1.1. 鎮静効果

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）。

6.1.1.2. 鎮痛効果

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、レスキュー鎮痛薬（フェンタニル）の投与を必要としなかった被験者の割合（95% CI）は、88.9%（78.5, 94.8）であり、本剤の高い鎮痛効果が認められた。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、レスキュー鎮痛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痛効果が示唆された。さらに、抜管後から治験薬投与終了までの期間におけるフェンタニルを必要としなかった被験者の割合（95% CI）は 98.4%（90.4, 100.0）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痛効果が示された（2.7.3.3.2.2.1 項）。

6.1.2. 安全性および忍容性のベネフィット

国内外の小児を対象とした臨床試験で得られた安全性データは、これまでの本剤の日本および外国成人の安全性プロファイルと同様であった。小児に特有な安全性の懸念は認められず、成人に本剤を投与した場合と同様に安全であり、かつ忍容性も良好であった（2.7.4.5.1.1 項）。

国内で小児に対する鎮静薬として唯一承認されているミダゾラムは、発達期ラットに中枢神経毒性をきたすことが報告されており²²、ヒトへの影響は明確ではない²³。本剤の幼若動物を用いた非臨床試験では、小児の中枢神経系への影響を示唆する所見は認められていない（2.6.6 項）。

6.2. リスク

本剤の主要なリスクは、医薬品リスク管理計画（RMP）の重要な特定されたリスクである徐脈、低血圧、高血圧、高血糖および離脱症候群である。徐脈、低血圧および高血圧の副作用は Table 8 に示したとおり、小児および成人の臨床試験で共通して認められている。また、国内外の製造販売後の使用経験でも多数の報告があり、重篤な症例も報告されている。これらの事象は、本剤の α_2 アドレナリン受容体への作用によるものと考えられたため、重要な特定されたリスクとした。高血糖の副作用は小児試験では認められておらず、成人試験でも頻度は高くないが（Table 8）、公表文献において高血糖関連事象である血中ブドウ糖増加が報告されている²⁴。高血糖は本剤の

膵臓β細胞への作用によるものと推定され、本剤との関係性が高いと考えられたため、重要な特定されたリスクとした。離脱症候群の副作用は小児および成人試験では認められていない^a

(Table 8) が、国内外の製造販売後の使用経験でも離脱症候群関連事象^bの報告があり、重篤な症例も報告されていることから使用上の注意を改訂・追記した。離脱症候群の原因は本剤長期投与後の突然の投与中止によるものと推定され、本剤との関連性が高いと考えられたため、重要な特定されたリスクとした。これらの重要な特定されたリスクは、RMP に示したリスク最小化活動を適切に遂行することで、リスク最小化を行うことができると考えた。

Table 8. 重要な特定されたリスクの副作用¹ 発現頻度

基本語 MedDRA/J v20.0	国内小児試験 (C0801017) (N=63) n (%)	外国小児試験 ² (N=319) n (%)	国内外成人試験 ³ (N=1303) n (%)
徐脈	8 (12.7)	7 (2.2)	123 (9.44)
低血圧	5 (7.9)	12 (3.8)	309 (23.71)
高血圧	0 (0)	8 (2.5)	130 (9.97)
高血糖	0 (0)	0 (0)	4 (0.31)
離脱症候群	0 (0)	0 (0)	0 (0)

引用：総括報告書 (C0801017 試験 5.3.5.2.1) Table 14.3.1.2.2.2, 統合解析 (5.3.5.3.1) Table 4.5.1, 国内外成人試験インタビューフォーム (2017 年 3 月改訂, 第 7 版)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集, N = 総例数, n = 該当区分の例数

1. 国内小児試験および外国小児試験では因果関係を否定できない有害事象
2. 外国で実施した小児試験 (DEX-08-05 試験, DEX-09-08 試験, DEX-11-06 試験, CHOP 試験, DEX-08-01 試験, DEX-11-01 試験) の併合データ
3. 成人適応の承認申請時に使用した試験 (J-DEX-99-001, DEX-402, DEX-301, DEX-303, W97-249, W97-245, W97-246, W99-302, W99-294, W98-263/264) の併合データ

また、小児を対象とし国内外で実施した臨床試験の有害事象は、成人を対象とした臨床試験の有害事象と同様であり、小児特有に発現した有害事象は認められなかった (2.7.4.5.1.1 項)。

6.3. ベネフィット・リスク評価

国内試験 C0801017 の結果より、小児の集中治療における人工呼吸中および離脱後に対する高い鎮静効果が確認され、また、例数は限られているものの、24 時間を超える投与時の有効性も示唆された。さらに、同試験で小児に対する鎮痛効果も認められたことから、本剤は鎮痛効果を併せ持つ鎮静薬となり得ると考えられた。主要なリスク (重要な特定されたリスク) はいずれもリスクを最小化することが可能であり、本剤のベネフィットはそのリスクを上回ると考えた。

以上より、本剤は小児に対し、有効かつ安全で忍容性の高い新しい鎮静薬として期待できる。したがって、以下の内容にてプレセデックス静注液 200μg およびプレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジの製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

^a 国内外の小児試験で本剤投与終了後に新たに発現もしくは悪化した主な副作用 [発現頻度 (国内試験, 外国試験)] は、嘔吐 (4.8%, 0%), 低血圧 (1.6%, 0.3%), 激越 (0%, 0.3%) であった (2.7.4.5.7 項)。

^b 国内外における製造販売後の安全性報告では、Table 9 に示す有害事象を離脱症候群関連事象とした。

[申請品目：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]

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

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（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 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 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。（下線部を追加）

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。

6.4. 補遺

Table 9. 国内外における製造販売後の安全性報告で離脱症候群関連事象として集計された有害事象

Drug withdrawal convulsions, Drug withdrawal headache, Drug withdrawal maintenance therapy, Drug withdrawal syndrome, Drug withdrawal syndrome neonatal, Haemodynamic rebound, Rebound effect, Rebound tachycardia, Withdrawal arrhythmia, Withdrawal hypertension, Withdrawal syndrome, Medication overuse headache, Rebound psychosis (MedDRA version 20.0)

7. 参考文献

- 1 Sakura S, Saito Y. Role of α_2 adrenoceptor agonists in clinical anesthesia. *Anesthesia 21 Century* 2001;3:490-6.
- 2 Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345-9.
- 3 Bloor BC. General pharmacology of α_2 -adrenoceptors. *Anaesthetic Pharmacology Review* 1993;221-32.
- 4 Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003;98:428-36.
- 5 Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:289-94.
- 6 Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000;90:699-705.
- 7 Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients - a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489-99.
- 8 Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644-53.
- 9 Liu X, Xie G, Zhang K, et al. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2017;38:190-6.
- 10 Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:1893-902.
- 11 Aitkenhead AR. Analgesia and sedation in intensive care. *Br J Anaesth* 1989;63:196-206.
- 12 Yoshiya I, Nishimura S, Taenaka N. Sedation in intensive care. *Anesthesia 21 Century* 2000;2:333-7.
- 13 Katsanoulas C. Concluding remarks: Redefining intensive care unit sedation. *International Congress and Symposium Series* 1998;221:83-8.
- 14 Mantz J, Singer M. Importance of patient orientation and rousability as components of intensive care unit sedation. *International Congress and Symposium Series* 1998;221:23-9.
- 15 公文啓二, 高橋成輔, 花岡一雄ら. 塩酸デクスメデトミジンの使用方法. *人工呼吸* 2004;21:29-37.
- 16 Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care* 2000;4:302-8.
- 17 Hsu Y-W, Cortinez LI, Robertson KM, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2004;101:1066-76.

- 18 Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
- 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）
Available: <http://square.umin.ac.jp/jrcm/contents/guide/page03.html> 2017 年 9 月 27 日
- 20 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版（公益社団法人日本麻酔科学会）
- 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）
- 22 Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876-82.
- 23 湯舟晋也，発達期脳への麻酔薬暴露による中枢神経障害－これまでの研究と中枢神経障害をどう防ぐか－，日臨麻会誌 2016;36:177-80.
- 24 Bulow NM, Barbosa NV, Rocha JB. Opioid consumption in total intravenous anesthesia is reduced with dexmedetomidine: a comparative study with remifentanyl in gynecologic videolaparoscopic surgery. *J Clin Anesth* 2007;19:280-5.