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

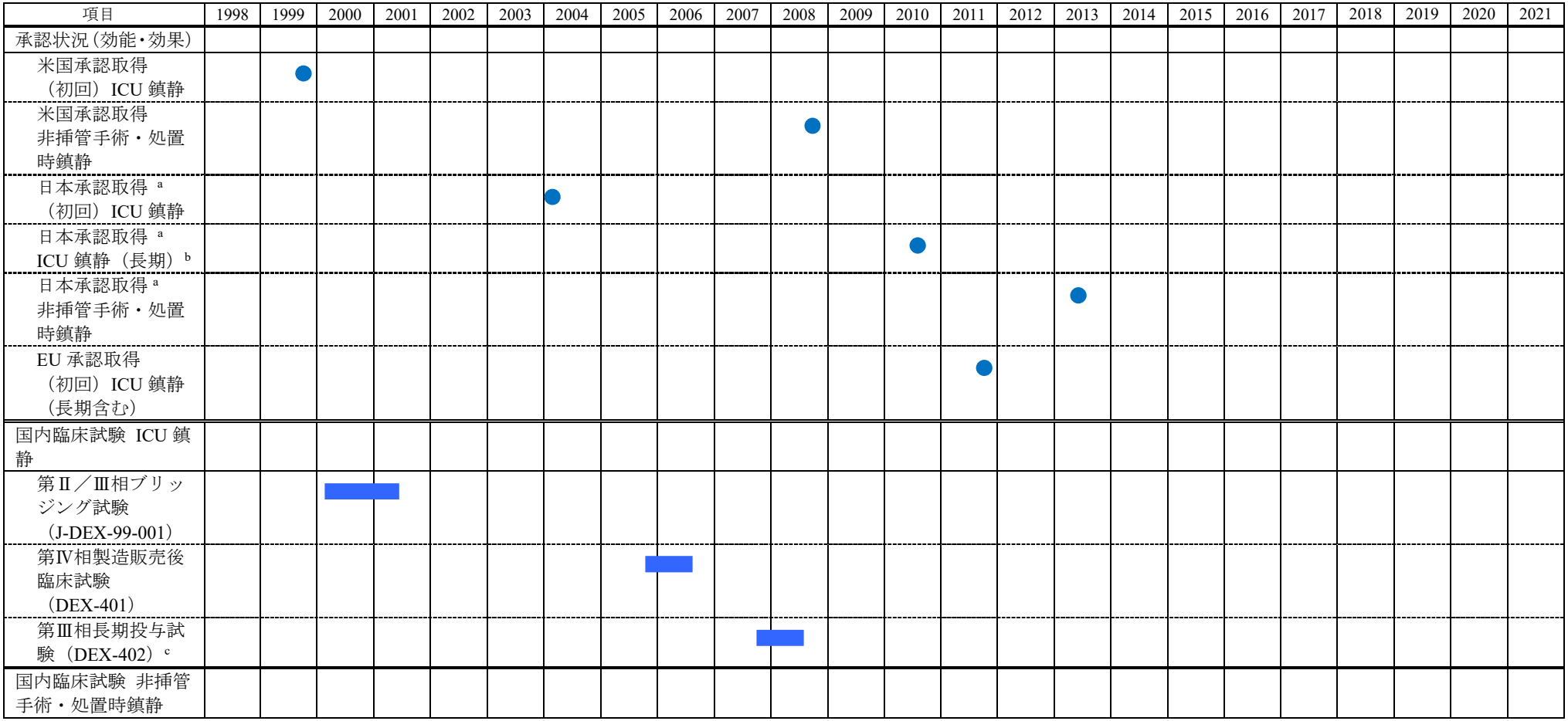
1. 起源又は発見の経緯

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（下線部：本承認事項一部変更承認申請に係る試験）。

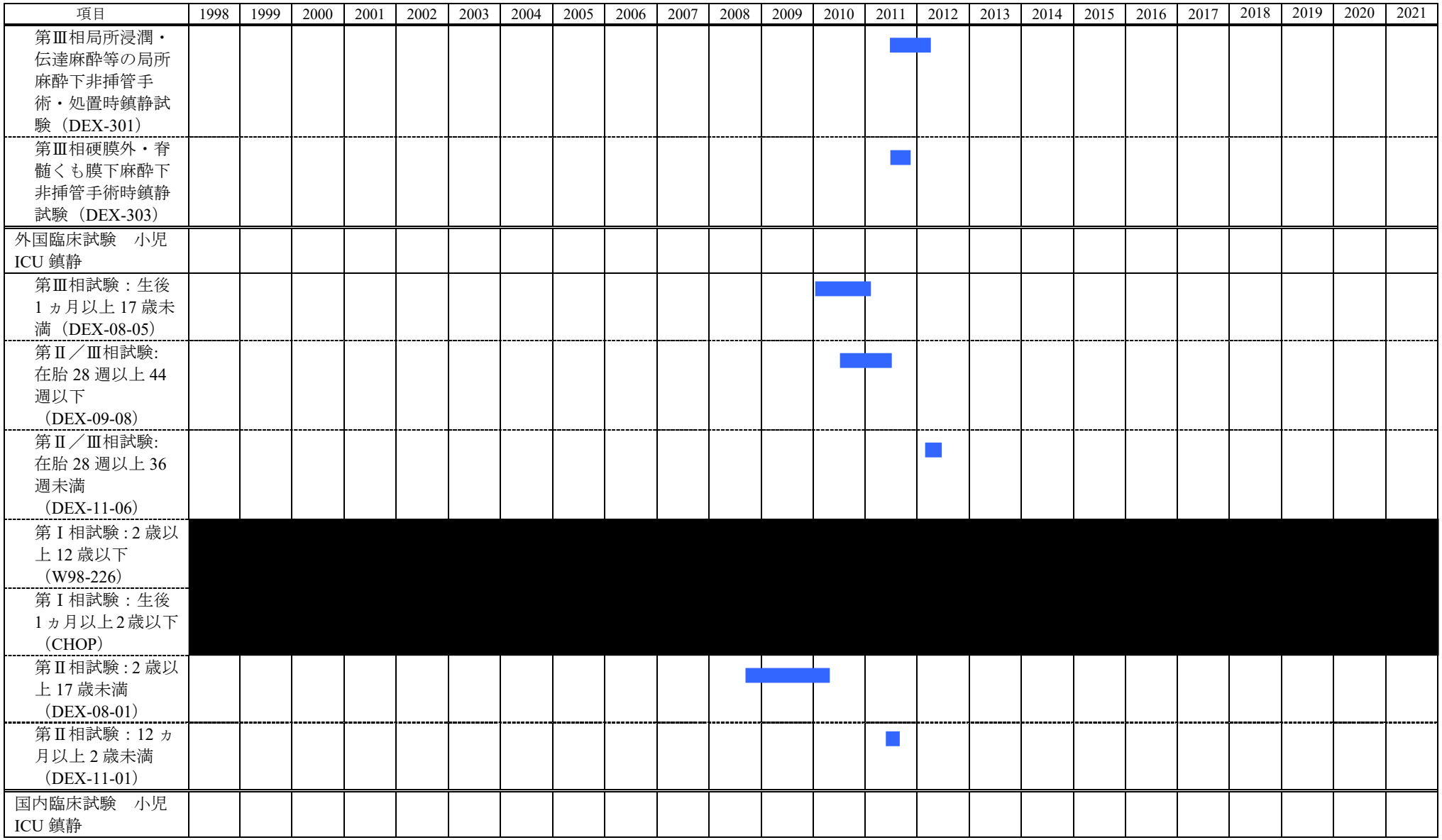
Figure 1.　開発の経緯図

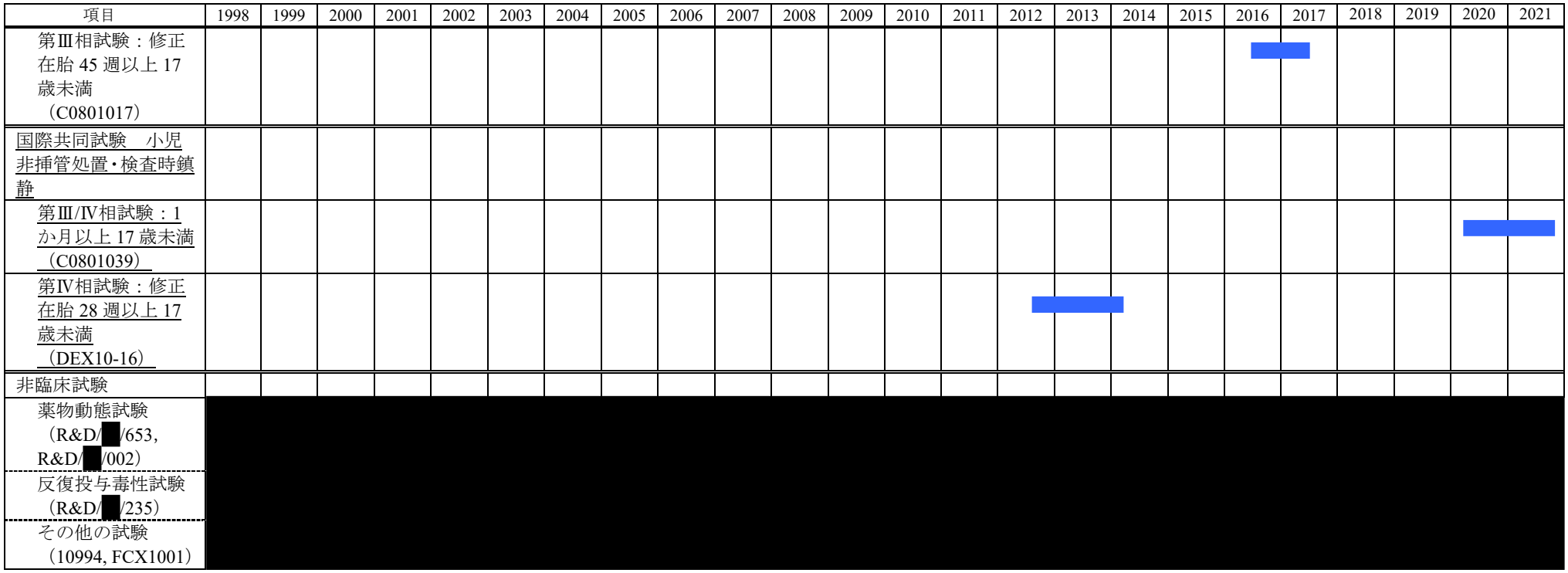


[a] 2018 年 3 月：規格違い品目：プレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジの承認を取得

[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
2018
2019
2020
2021
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
2018
2019
2020
2021
第Ⅲ相試験：修正在胎 45 週以上 17 歳未満（C0801017）
国際共同試験　小児非挿管処置・検査時鎮静
第Ⅲ/Ⅳ相試験：1 か月以上 17 歳未満（C0801039）
第Ⅳ相試験：修正在胎 28 週以上 17 歳未満（DEX10-16）
非臨床試験
薬物動態試験（R&D/[redacted]/653, R&D/[redacted]/002）
反復投与毒性試験（R&D/[redacted]/235）
その他の試験（10994, FCX1001）

デクスメデトミジン塩酸塩（以下，本剤）は，集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静薬として，1999 年 12 月に米国において世界で初めて承認された。2022 年 1 月時点で，本剤は成人では集中治療における鎮静薬として 42 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 30 の国または地域で承認されている。小児の集中治療における鎮静薬としては日本のみで承認されている。非挿管での非侵襲的な処置および検査時の小児に対する鎮静については，2022 年 12 月に米国で承認されたが，その他の国または地域においては承認されていない。

2022 年 8 月時点の米国の添付文書の原文および和訳の概要ならびに 2022 年 12 月時点での米国の添付文書の原文を添付した。

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 sodium chloride injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 1999

RECENT MAJOR CHANGES

Indication and Usage, Procedural Sedation (1.2)	12/2022
Dosage and Administration, Recommended Dosage (2.2)	12/2022
Dosage and Administration, Preparation of Solution (2.4)	08/2022
Warnings and Precautions, Withdrawal (5.5)	12/2022
Warnings and Precautions, Hyperthermia or Pyrexia (5.7)	08/2022

INDICATIONS AND USAGE

PRECEDEX is a alpha$_2$-adrenergic receptor agonist indicated for:

- Sedation of initially intubated and mechanically ventilated adult patients during treatment in an intensive care setting. Administer PRECEDEX by continuous infusion not to exceed 24 hours. (1.1)
- Sedation of non-intubated adult patients prior to and/or during surgical and other procedures. (1.2)
- Sedation of non-intubated pediatric patients aged 1 month to less than 18 years prior to and during non-invasive 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-dose vial, and 200 mcg/50 mL, 400 mcg/100 mL, and 1,000 mcg/250 mL single-dose bottles do not require further dilution prior to administration. (2.4)
- For Adult Intensive Care Unit Sedation: 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: 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)
- For Sedation of Pediatric Patients During Non-invasive Procedures: Patients 1 month to less than 2 years old initiate at 1.5 mcg/kg over 10 *minutes* followed by a maintenance infusion of 1.5 mcg/kg/*hour* and titrated to achieve desired clinical effect with dosage ranging from 0.5 to 1.5 mcg/kg/*hour*; patients 2 to less than 18 years old initiate at 2.0 mcg/kg over 10 *minutes* followed by a maintenance infusion of 1.5 mcg/kg/*hour* and titrated to achieve desired clinical effect with dosage ranging from 0.5 to 1.5 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 single-dose vial. To be used after dilution. (3)
- PRECEDEX in 0.9% Sodium Chloride Injection, 80 mcg/20 mL (4 mcg/mL) in a single-dose vial. Ready to use. (3)
- PRECEDEX in 0.9% Sodium Chloride Injection, 200 mcg/50 mL, 400 mcg/100 mL, and 1,000 mcg/250 mL (4 mcg/mL) in single-dose glass bottles. 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)
- Tolerance and Tachyphylaxis: 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 >2%) in adults are hypotension, bradycardia, and dry mouth. (6.1)
- The most common adverse reactions (incidence >5%) in pediatric patients aged 1 month to less than 17 years are bradypnea, bradycardia, hypertension, and hypotension. (6.1)
- Adverse reactions in adults, associated with infusions >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, 5.2, 8.5)
- Hepatic Impairment: Dose reduction should be considered. (2.2, 2.3, 5.8, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 12/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Intensive Care Unit Sedation
- 1.2 Procedural Sedation

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Administration Instructions
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Dosage Adjustment
- 2.4 Preparation of Solution
- 2.5 Administration with Other Fluids
- 2.6 Compatibility with Natural Rubber

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Drug Administration
- 5.2 Hypotension, Bradycardia, and Sinus Arrest
- 5.3 Transient Hypertension
- 5.4 Arousability
- 5.5 Withdrawal
- 5.6 Tolerance and Tachyphylaxis
- 5.7 Hyperthermia or Pyrexia
- 5.8 Hepatic Impairment

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Anesthetics, Sedatives, Hypnotics, Opioids
- 7.2 Neuromuscular Blockers

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
- 9.1 Controlled Substance
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Intensive Care Unit Sedation
14.2 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 adult 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 adult 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 adult patients prior to and/or during surgical and other procedures.

PRECEDEX is indicated for sedation of non-intubated pediatric patients aged 1 month to less than 18 years prior to and during non-invasive procedures.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Instructions

- 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 Recommended Dosage

Table 1: Recommended Dosage in Adult Patients

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. For patients over 65 years of age: Consider a dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. For adult patients with impaired hepatic function: Consider a dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.
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: Consider a dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. For adult patients with impaired hepatic function: Consider a dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*

INDICATION	DOSAGE AND ADMINISTRATION
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* *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. For adult patients with impaired hepatic function: Consider a dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.
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*. Adjust the rate of the maintenance infusion 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: Consider a dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. For adult patients with impaired hepatic function: Consider a dose reduction *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 2: Recommended Dosage in Pediatric Patients

INDICATION	DOSAGE AND ADMINISTRATION
Initiation of Sedation During Non-invasive Procedures	For pediatric patients: • 1 month to less than 2 years: a loading infusion of 1.5 mcg/kg over 10 *minutes*. • 2 to less than 18 years: a loading infusion of 2 mcg/kg over 10 *minutes*. Consider a reduction in dosage if clinically indicated.
Maintenance of Sedation During Non-invasive Procedures	For pediatric patients: • 1 month to less than 18 years: the maintenance infusion is generally initiated at 1.5 mcg/kg/*hour* and titrated to achieve desired clinical effect with dosage ranging from 0.5 to 1.5 mcg/kg/*hour*. As clinically warranted, titrate the maintenance dose to individual patient clinical response.

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 (5.8), 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. Do not use if product is discolored or if precipitate matter is present.

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), 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL), and 1,000 mcg/250 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 is 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 (dexmedetomidine hydrochloride) injection is a clear and colorless solution, to be used after dilution. It is available as:

- 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) single-dose vial.

PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride) in 0.9% sodium chloride injection is a clear and colorless solution, ready to use. It is available as:

- PRECEDEX 80 mcg/20 mL (4 mcg/mL) single-dose vial.
- PRECEDEX 200 mcg/50 mL (4 mcg/mL) single-dose glass bottle.
- PRECEDEX 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL) single-dose glass bottle.
- PRECEDEX 1,000 mcg/250 mL (4 mcg/mL) single-dose glass bottle.

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 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In adult subjects, tachycardia and hypertension requiring intervention in the 48 hours following study drug discontinuation occurred at frequencies of <5%.

Procedural Sedation

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

In pediatric patients, mild transient withdrawal symptoms of emergence delirium or agitation were seen after discontinuation of short-term infusions of PRECEDEX (<2 hours) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

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 Hyperthermia or Pyrexia

PRECEDEX may induce hyperthermia or pyrexia, which may be resistant to traditional cooling methods, such as administration of cooled intravenous fluids and antipyretic medications. Discontinue PRECEDEX if drug-related hyperthermia or pyrexia is suspected and monitor patients until body temperature normalizes.

5.8 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, 2.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

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

6.1 Clinical Trials 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 the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Most common treatment-emergent adverse reactions, occurring in greater than 2% of adult 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 1,007 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 3. The most frequent adverse reactions were hypotension, bradycardia and dry mouth *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Table 3: 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%

Adverse Event	All PRECEDEX (N = 1007) (%)	Randomized PRECEDEX (N = 798) (%)	Placebo (N = 400) (%)	Propofol (N = 188) (%)
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 4).

Table 4: 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%

Adverse Event	Randomized Dexmedetomidine (N = 387)	Placebo (N = 379)
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 adult patients in the randomized active comparator continuous infusion long-term intensive care unit sedation study are provided in Table 5. The 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 is provided in Table 6.

Table 5: 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%

Adverse Event	Dexmedetomidine (N = 244)	Midazolam (N = 122)
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 6: 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

	PRECEDEX (mcg/kg/hr)		
Adverse Event	≤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.

Adult Procedural Sedation

Adverse reaction information is derived from the two trials for adult 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 in adults at an incidence of >2% are provided in Table 7. 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 7: Adverse Reactions with an Incidence >2%—Adult 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. Subjects in Study 2 were pretreated with glycopyrrolate 0.1 mg intravenously before receiving study drug *[see Clinical Studies (14.2)]*.

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 SpO_2 <90% or 10% decrease from baseline.

Pediatric Sedation for Magnetic Resonance Imaging

Adverse reaction information is derived from a trial for sedation of pediatric procedural during a non-invasive procedure *[see Clinical Studies (14.2)]* in which 122 pediatric patients aged 1 month to less than 17 years undergoing magnetic resonance imaging (MRI) scans received PRECEDEX. In pediatric patients 1 month to less than 2 years old, the median total dose for the PRECEDEX low, middle, and high dose treatment groups was 8.30, 18.90, and 22.75 mcg, respectively. The median duration of treatment ranged from 52.5 to 69 minutes across treatment groups. In pediatric patients 2 to less than 17 years old, the median total dose for the PRECEDEX low, middle, and high dose treatment groups was 21.30, 43.90, and 80.25 mcg, respectively. The median duration of treatment ranged from 56.5 to 66 minutes across treatment groups.

All-causality treatment-emergent adverse reactions occurring in the combined age group of pediatric patients during the procedure at an incidence of >5% are provided in Table 8. The most frequent treatment-emergent adverse events were bradypnea, bradycardia, hypertension, and hypotension *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*. In the combined age group and in each age group, increased incidence in bradycardia and hypertension was observed with increasing PRECEDEX dose. Mild transient withdrawal symptoms of emergence delirium or agitation occurred in 3 of 122 patients after discontinuation of PRECEDEX infusion *[see Warnings and Precautions (5.5)]*. All reported treatment-emergent adverse reactions were mild to moderate in severity and the majority resolved without medical intervention. No subject in the study required airway intervention, including a jaw thrust or insertion of a nasal or oral airway. A similar profile was observed in the pediatric patients 1 month to less than 2 years old and in pediatric patients 2 to less than 17 years old. Pre-specified criteria for the vital signs to be reported as adverse events are footnoted below the table.

Table 8: Treatment-Emergent Adverse Events with Incidence >5%—Pediatric Patients During Non-invasive Procedure

	PRECEDEX Low Dose (N = 42)	PRECEDEX Middle Dose (N = 42)	PRECEDEX High Dose (N = 38)	Total (N = 122)
Number (%) of Pediatric Patients	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Adverse Event				
Bradypnea[1]	33 (79)	27 (64)	22 (58)	82 (67)
Bradycardia[2]	24 (57)	24 (57)	27 (71)	75 (62)
Hypertension[3]	11 (26)	17 (41)	18 (47)	46 (38)
Hypotension[4]	13 (31)	11 (26)	6 (16)	30 (25)
Hypoxia[5]	6 (14)	3 (7)	1 (3)	10 (8)
Diastolic Hypertension[3]	3 (7)	3 (7)	4 (11)	10 (8)
Systolic Hypertension[3]	1 (2)	5 (12)	3 (8)	9 (7)
Tachycardia	3 (7)	1 (2)	1 (3)	5 (4)

N = Number of pediatric patients evaluable for adverse events.
[1] Bradypnea was defined as respiratory rate <1st centile of the age adjusted normal range.
[2] Bradycardia was defined as a decrease in HR of 30% from baseline or absolute HR ≤1st centile of the age adjusted normal range.
[3] For pediatric patients 1 month to less than 1 year old, hypertension was defined as supine systolic blood pressure ≥104 mm/Hg and/or diastolic blood pressure ≥56 mmHg measurements. For pediatric patients 1 to less than 17 years old: hypertension was defined as supine systolic blood pressure and/or diastolic blood pressure measurements ≥95th percentile for gender, age, and height.
[4] Hypotension was defined as a decrease in systolic blood pressure ≥30% from baseline.
[5] Hypoxia was defined as oxygen saturation <90% for any duration.

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 9: 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,

System Organ Class	Preferred Term
	gammaglutamyltransferase increased, electrocardiogram QT prolonged
Metabolism and Nutrition Disorders	Acidosis, hyperkalemia, hypoglycemia, hypovolemia, hypernatremia
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

Risk Summary

Available data from published randomized controlled trials and case reports over several decades of use with intravenously administered dexmedetomidine during pregnancy have not identified a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage; however, the reported exposures occurred after the first trimester. Most of the available data are based on studies with exposures that occurred at the time of caesarean section delivery, and these studies have not identified an adverse effect on maternal outcomes or infant Apgar scores. Available data indicate that dexmedetomidine crosses the placenta.

In animal reproduction studies, fetal toxicity that lower fetal viability and reduced live fetuses occurred with subcutaneous administration of dexmedetomidine to pregnant rats during organogenesis at doses 1.8 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 17.8 mcg/kg/day.

Developmental toxicity (low pup weights and adult offspring weights, decreased F1 grip strength, increased early implantation loss and decreased viability of second-generation offspring) occurred when pregnant rats were subcutaneously administered dexmedetomidine at doses less than the clinical dose from late pregnancy through lactation and weaning *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Increased post-implantation losses and reduced live fetuses in the presence of maternal toxicity (i.e. decreased body weight) were noted in a rat embryo-fetal development study in which pregnant dams were administered subcutaneous doses of dexmedetomidine 200 mcg/kg/day (equivalent to 1.8 times the intravenous MRHD of 17.8 mcg/kg/day based on body surface area [BSA]) during the period of organogenesis (Gestation Day [GD] 6 to 15). No malformations were reported.

No malformations or embryo-fetal toxicity were noted in a rabbit embryo-fetal development study in which pregnant does were administered dexmedetomidine intravenously at doses of up to 96 mcg/kg/day (approximately half the human exposure at the MRHD based on AUC) during the period of organogenesis (GD 6 to 18).

Reduced pup and adult offspring birth weights, and grip strength were reported in a rat developmental toxicology study in which pregnant females were administered dexmedetomidine subcutaneously at doses of 8 mcg/kg/day (0.07 times the MRHD based on BSA) during late pregnancy through lactation and weaning (GD 16 to postnatal day [PND] 25). Decreased viability of second generation offspring and an increase in early implantation loss along with delayed motor development occurred in the 32 mcg/kg/day group (equivalent to less than the clinical dose based on BSA) when first generation offspring were allowed to mate. This study limited dosing to hard palate closure (GD 15 to 18) through weaning instead of dosing from implantation (GD 6 to 7) to weaning (PND 21).

In a study in the pregnant rat, placental transfer of dexmedetomidine was observed when radiolabeled dexmedetomidine was administered subcutaneously.

8.2 Lactation

Risk Summary

Available published literature reports the presence of dexmedetomidine in human milk following intravenous administration *(see Data)*. There is no information regarding the effects of dexmedetomidine on the breastfed infant or the effects on milk production. Advise women to monitor the breastfed infant for irritability. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PRECEDEX and any potential adverse effects on the breastfed infant from PRECEDEX or from the underlying condition.

Data

In two published clinical studies, a total of 14 women were given intravenous dexmedetomidine 6 mcg/kg/hour for 10 minutes after delivery followed by continuous infusion of 0.2–0.7 mcg/kg/hour. Breast milk and maternal blood samples were collected at 0, 6, 12, and 24 hours after discontinuation of dexmedetomidine. Plasma and milk dexmedetomidine concentrations were detectable up to 6 hours in most subjects, up to 12 hours in one subject and undetectable in all at 24 hours. The milk-to-plasma ratio from single paired maternal milk and plasma concentrations at each time point ranged from 0.53 to 0.95. The relative infant dose was estimated to range from 0.02 to 0.098%.

8.4 Pediatric Use

Sedation for Non-Invasive Procedures

The safety and efficacy of PRECEDEX have been established in pediatric patients 1 month to less than 18 years of age for sedation during non-invasive procedures. Use in this age group is based on one randomized double-

blind, dose-ranging safety and efficacy trial in non-intubated pediatric patients 1 month to less than 17 years of age who required sedation prior to undergoing MRI scans *[see Clinical Studies (14.2)]*. An increase in frequency of bradypnea, bradycardia, hypertension and hypotension was observed in pediatric patients treated with PRECEDEX *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The overall safety profile of PRECEDEX in pediatric patients was consistent with the known safety profile in adults *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The safety and effectiveness of PRECEDEX have not been established in pediatric patients less than 1 month of age.

ICU Sedation

The safety and efficacy of PRECEDEX have not been established in pediatric patients for ICU sedation. 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 these patient populations.

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, 2.3), 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, 2.3), 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

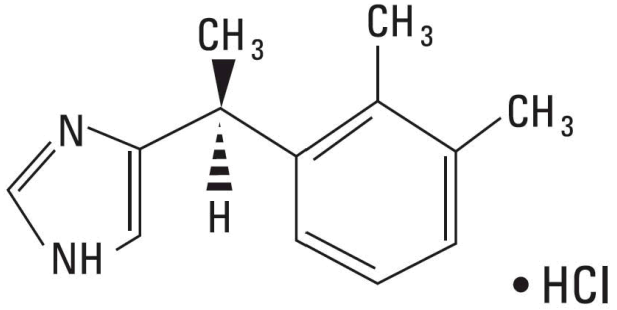
second-degree heart block. No hemodynamic compromise was noted with the atrioventricular block and the heart block resolved spontaneously within one minute.

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 (100 mcg/mL) is a sterile, nonpyrogenic solution suitable for intravenous infusion following dilution. PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride) in 0.9% Sodium Chloride Injection (4 mcg/mL) is a sterile, nonpyrogenic ready to use solution suitable for intravenous infusion.

PRECEDEX contains dexmedetomidine hydrochloride as the active pharmaceutical ingredient. Dexmedetomidine hydrochloride is a central alpha$_2$-adrenergic agonist. Dexmedetomidine hydrochloride is the S-enantiomer of medetomidine. Dexmedetomidine hydrochloride chemical name is 1H-Imidazole, 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-, monohydrochloride, (S). Dexmedetomidine hydrochloride has a molecular weight of 236.7 and the empirical formula is $C_{13}H_{16}N_2$ • 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 intended to be used after dilution. It is supplied as a clear, colorless, isotonic solution with a pH between 4.5 to 7.0. Each mL contains 118 mcg of dexmedetomidine hydrochloride (equivalent to 100 mcg or 0.1 mg of dexmedetomidine) and 9 mg of sodium chloride in water for injection. The solution is preservative-free and contains no additives or chemical stabilizers.

PRECEDEX in 0.9% Sodium Chloride Injection is ready to be used. It is supplied as a clear, colorless, isotonic solution with a pH between 4.5 to 8.0. Each mL contains 4.72 mcg of dexmedetomidine hydrochloride (equivalent to 4 mcg or 0.004 mg of dexmedetomidine) and 9 mg sodium chloride in water for injection. 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 centrally acting alpha$_2$-adrenergic agonist with sedative properties. Alpha$_2$ selectivity is observed in animals following slow intravenous infusion of low and medium doses (10-300 mcg/kg). Both alpha$_1$ and alpha$_2$ activity is observed following slow intravenous infusion of high doses (≥1,000 mcg/kg) or with rapid intravenous administration.

12.2 Pharmacodynamics

In a study in healthy adult 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 to adults, 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 to adults by intravenous infusion for up to 24 hours. Table 10 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 10: Mean ± SD Pharmacokinetic Parameters in Adults

	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)			
Parameter	**0.3/0.17**	**0.3/0.17**	**0.6/0.33**	**1.25/0.70**
$t_{1/2}$*, hour	1.78 ± 0.30	2.22 ± 0.59	2.23 ± 0.21	2.50 ± 0.61
CL, liter/hour	46.3 ± 8.3	43.1 ± 6.5	35.3 ± 6.8	36.5 ± 7.5
V_{ss}, liter	88.7 ± 22.9	102.4 ± 20.3	93.6 ± 17.0	99.6 ± 17.8
Avg C_{ss}#, ng/mL	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.67 ± 0.10	1.37 ± 0.20

Abbreviations: $t_{1/2}$ = half-life, CL = clearance, V_{ss} = steady-state volume of distribution.

* 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 in adults after PRECEDEX maintenance doses of 0.2 to 1.4 mcg/kg/hr for >24 hours were similar to the pharmacokinetic (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.

Elimination

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.

Excretion

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.

Specific Populations

Male and Female Patients

There was no observed difference in PRECEDEX pharmacokinetics due to sex.

Geriatric Patients

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.

Pediatric Patients

A population PK analysis was conducted with data collected from mechanically ventilated pediatric patients less than 17 years of age from 4 clinical studies. A linear 2-compartment model was found to best characterize

the pooled dexmedetomidine concentration data. Mean PK parameters for each age group are summarized in Table 11.

Table 11: Geometric Mean Point Estimates and 95% Confidence Intervals of PK Parameters by Pediatric Age Group

Age Group	N	CL (L/h)	Vc (L)
1 to less than 6 months	14	6.94 (5.46, 8.81)	4.34 (3.25, 5.81)
6 to less than 12 months	15	8.15 (7.01, 9.47)	7.29 (5.57, 9.53)
12 to less than 24 months	13	10.76 (9.09, 12.74)	7.35 (5.59, 9.67)
2 to less than 6 years	26	15.89 (14.00, 18.04)	13.78 (10.66, 17.83)
6 to less than 17 years	28	24.45 (19.34, 30.92)	24.47 (17.06, 35.10)

Abbreviations: CL = plasma clearance, Vc = volume of the central compartment.

Patients with Hepatic Impairment

In adult 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 adult subjects, respectively. Mean clearances for free drug were 59%, 51% and 32% of those observed in the normal healthy adult 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 (5.8)]*.

Patients with 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 Interaction Studies

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

Carcinogenesis

Animal carcinogenicity studies have not been performed with dexmedetomidine.

Mutagenesis

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.

Impairment of Fertility

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/m^2 basis)

administered from 10 weeks prior to mating in males, and 3 weeks prior to mating and during mating in females.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

There were no differences in the adrenocorticotropic 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 1,185 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 12.

Table 12: 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 13).

A second prospective primary analysis assessed the sedative effects of PRECEDEX by comparing the percentage of adult patients who achieved a Ramsay sedation score of ≥3 during intubation without the use of additional rescue medication. A significantly greater percentage of adult patients in the PRECEDEX group maintained a Ramsay sedation score of ≥3 without receiving any midazolam rescue compared to the placebo group (see Table 13).

Table 13: 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 adult 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.

Adult patients randomized to placebo received significantly more propofol than adult patients randomized to PRECEDEX (see Table 14).

A significantly greater percentage of adult patients in the PRECEDEX group compared to the placebo group maintained a Ramsay sedation score of ≥3 without receiving any propofol rescue (see Table 14).

Table 14: 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 adult 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

Adult Patients

The safety and efficacy of PRECEDEX for sedation of non-intubated adult 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 adult patients having a variety of elective surgeries/procedures performed under monitored anesthesia care. Study 2 evaluated PRECEDEX in adult 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 adult patients not requiring rescue midazolam to achieve a specified level of sedation using the standardized Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (see Table 15).

Table 15: 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)

Adult 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). Adult 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 15).

In Study 2, the sedative properties of PRECEDEX were evaluated by comparing the percent of adult patients requiring rescue midazolam to achieve or maintain a specified level of sedation using the Ramsay Sedation Scale score ≥2 (see Table 12). Adult 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. Adult 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 16.

Table 16: Key Efficacy Results of Adult 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.

Pediatric Patients

The safety and efficacy of PRECEDEX for sedation of non-intubated pediatric patients aged 1 month to less than 17 years undergoing MRI scans was evaluated in one randomized, double-blind, dose-ranging, dose-controlled multicenter clinical trial utilizing 3 different PRECEDEX dosages. The sedative properties of PRECEDEX were evaluated by age group and by the percent of pediatric patients at the high dose level versus the low dose level who did not require concomitant propofol to complete the MRI scan.

A total of 122 pediatric patients were randomized to the PRECEDEX low dose group (42 of 122), the middle dose group (42 of 122) or the high dose treatment group (38 of 122). All patients received a PRECEDEX loading dose infusion over 10 minutes followed by a maintenance infusion for the duration of the MRI scan (Table 17). If an adequate level of sedation was not achieved within 5 minutes after the start of the PRECEDEX maintenance infusion, patients could receive concomitant propofol as needed based on clinical judgment to achieve and/or maintain adequate sedation.

Table 17: PRECEDEX Loading and Maintenance Doses

Age	High Dose		Middle Dose		Low Dose	
	Loading Dose (10 min)	Maintenance Dose	Loading Dose (10 min)	Maintenance Dose	Loading Dose (10 min)	Maintenance Dose
1 month to less than 2 years	1.5 mcg/kg	1.5 mcg/kg/h	1 mcg/kg	1 mcg/kg/h	0.5 mcg/kg	0.5 mcg/kg/h
2 to less than 17 years	2 mcg/kg	1.5 mcg/kg/h	1.2 mcg /kg	1 mcg/kg/h	0.5 mcg/kg	0.5 mcg kg/h

The primary efficacy results from this pediatric procedural sedation study are summarized in Table 18. In the combined age group, the percent of pediatric patients not requiring concomitant propofol was 14.3% (6/42) in the low dose group and 63.2% (24/38) in the high dose group. The percentage of patients at the PRECEDEX high dose who completed the MRI without concomitant propofol was statistically greater than the percentage in the PRECEDEX low dose group ($p<0.001$).

Table 18: Percent of Pediatric Patients not Requiring Concomitant Propofol by Age Group and Overall

Age Group		High Dose	Middle Dose	Low Dose	High Dose vs Low Dose	
		n (%) 95% CI*	n (%) 95% CI*	n (%) 95% CI*	Odds Ratio 95% CI**	p-value**
1 month to less than 2 years	N=59	9/18 (50.0%) (0.26, 0.74)	2/21 (9.5%) (0.01, 0.30)	2/20 (15.0%) (0.03, 0.38)	0.18 (0.04, 0.82)	0.022
2 to less than 17 years	N=63	15/20 (75.0%) (0.51, 0.91)	13/21 (61.9%) (0.38, 0.82)	3/22 (13.6%) (0.03, 0.35)	0.05 (0.01, 0.26)	<0.001
Overall	N=122	24/38 (63.2%) (0.46, 0.78)	15/42 (35.7%) (0.22, 0.52)	6/42 (14.3%) (0.05, 0.29)	0.10 (0.03, 0.29)	<0.001

* Exact 95% CI of proportion of subjects not requiring propofol in each dose level.
** p-values; CI is confidence interval of odds ratio.

Secondarily, the sedative properties were also evaluated by examining the percent of time at a target sedation score using the Pediatric Sedation State Scale (PSSS). The PSSS is a validated 6-point scale specifically designed for evaluating pediatric patients undergoing sedation for diagnostic and therapeutic procedures. The PSSS measures the effectiveness and quality of procedural sedation in children. The target sedation level was indicated by a PSSS score of 2 (i.e., patient is quiet [asleep or awake], not moving during procedure, has no frown [or brow furrow] indicating pain or anxiety and no verbalization of any complaint).

In the PRECEDEX high dose group, pediatric patients in both the combined and individual age group were at the target sedation rating scale score (PSSS of 2) for a mean >87% of the time during the PRECEDEX maintenance infusion. In both the combined and individual age group, an increase in the percentage of time at the target sedation rating scale score (PSSS of 2) was observed with increasing PRECEDEX dosage.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Do not use if product is discolored or if precipitate matter is present.

PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride) injection 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) is clear and colorless. The strength is based on the dexmedetomidine base. Discard unused portion.

Unit of Sale	Concentration
NDC 0409-1638-02 Tray of 25 single-dose clear glass vials	200 mcg/2 mL (100 mcg/mL)

PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride in 0.9% Sodium Chloride) injection (4 mcg/mL) is clear and colorless. The strength is based on the dexmedetomidine base. Discard unused portion.

Unit of Sale	Concentration
NDC 0409-1660-20 Carton of 10 single-dose clear glass vials	80 mcg/20 mL (4 mcg/mL)
NDC 0409-1660-50 Tray of 20 single-dose clear glass bottles	200 mcg/50 mL (4 mcg/mL)
NDC 0409-1660-10 Tray of 10 single-dose clear glass bottles	400 mcg/100 mL (4 mcg/mL)
NDC 0409-1434-01 Carton containing 1 single-dose clear glass bottle	1,000 mcg/250 mL (4 mcg/mL)

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.
- Advise breastfeeding mothers who were exposed to PRECEDEX to monitor breastfed neonates for irritability *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Distributed by Hospira, Inc. Lake Forest, IL 60045

Hospira

LAB-1346-4.0

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 sodium chloride injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 1999

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Dosage and Administration, Preparation of Solution (2.4)	08/2022
Warnings and Precautions, Hyperthermia or Pyrexia (5.7)	08/2022

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

PRECEDEX is a alpha$_2$-adrenergic receptor 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-dose vial, and 200 mcg/50 mL, 400 mcg/100 mL, and 1,000 mcg/250 mL single-dose 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 single-dose vial. To be used after dilution. (3)
- PRECEDEX in 0.9% Sodium Chloride Injection, 80 mcg/20 mL (4 mcg/mL) in a single-dose vial. Ready to use. (3)
- PRECEDEX in 0.9% Sodium Chloride Injection, 200 mcg/50 mL, 400 mcg/100 mL, and 1,000 mcg/250 mL (4 mcg/mL) in single-dose glass bottles. 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)
- Tolerance and Tachyphylaxis: 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 >2%) are hypotension, bradycardia, and dry mouth. (6.1)
- Adverse reactions associated with infusions >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, 5.2, 8.5)
- Hepatic Impairment: Dose reduction should be considered. (2.2, 2.3, 5.8, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 08/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Intensive Care Unit Sedation
- 1.2 Procedural Sedation

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Dosing Guidelines
- 2.2 Dosage Information
- 2.3 Dosage Adjustment
- 2.4 Preparation of Solution
- 2.5 Administration with Other Fluids
- 2.6 Compatibility with Natural Rubber

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Drug Administration
- 5.2 Hypotension, Bradycardia, and Sinus Arrest
- 5.3 Transient Hypertension
- 5.4 Arousability
- 5.5 Withdrawal
- 5.6 Tolerance and Tachyphylaxis
- 5.7 Hyperthermia or Pyrexia
- 5.8 Hepatic Impairment

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Anesthetics, Sedatives, Hypnotics, Opioids
- 7.2 Neuromuscular Blockers

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
- 9.1 Controlled Substance
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Intensive Care Unit Sedation
- 14.2 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. **For patients over 65 years of age:** a dose reduction should be considered *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. **For adult patients with impaired hepatic function:** a dose reduction should be considered *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.
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 *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. **For adult patients with impaired hepatic function:** a dose reduction should be considered *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*
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** *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. **For adult patients with impaired hepatic function:** a dose reduction should be considered *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

INDICATION	DOSAGE AND ADMINISTRATION
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 *[see Use in Specific Populations (8.5)]*. **For adult patients with impaired hepatic function:** a dose reduction should be considered *[see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

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 (5.8), 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. Do not use if product is discolored or if precipitate matter is present.

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), 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL), and 1,000 mcg/250 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 is 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 (dexmedetomidine hydrochloride) injection is a clear and colorless solution, to be used after dilution. It is available as:

- 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) single-dose vial.

PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride) in 0.9% sodium chloride injection is a clear and colorless solution, ready to use. It is available as:

- PRECEDEX 80 mcg/20 mL (4 mcg/mL) single-dose vial.
- PRECEDEX 200 mcg/50 mL (4 mcg/mL) single-dose glass bottle.
- PRECEDEX 400 mcg/100 mL (4 mcg/mL) single-dose glass bottle.
- PRECEDEX 1,000 mcg/250 mL (4 mcg/mL) single-dose glass bottle.

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 Hyperthermia or Pyrexia

PRECEDEX may induce hyperthermia or pyrexia, which may be resistant to traditional cooling methods, such as administration of cooled intravenous fluids and antipyretic medications. Discontinue PRECEDEX if drug-related hyperthermia or pyrexia is suspected and monitor patients until body temperature normalizes.

5.8 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, 2.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

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

6.1 Clinical Trials 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 the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

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 1,007 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%

Adverse Event	Dexmedetomidine (N = 244)	Midazolam (N = 122)
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

	PRECEDEX (mcg/kg/hr)		
Adverse Event	≤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 SpO_2 <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

System Organ Class	Preferred Term
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, hypernatremia
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

Risk Summary

Available data from published randomized controlled trials and case reports over several decades of use with intravenously administered dexmedetomidine during pregnancy have not identified a drug-associated risk of

major birth defects and miscarriage; however, the reported exposures occurred after the first trimester. Most of the available data are based on studies with exposures that occurred at the time of caesarean section delivery, and these studies have not identified an adverse effect on maternal outcomes or infant Apgar scores. Available data indicate that dexmedetomidine crosses the placenta.

In animal reproduction studies, fetal toxicity that lower fetal viability and reduced live fetuses occurred with subcutaneous administration of dexmedetomidine to pregnant rats during organogenesis at doses 1.8 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 17.8 mcg/kg/day.

Developmental toxicity (low pup weights and adult offspring weights, decreased F1 grip strength, increased early implantation loss and decreased viability of second-generation offspring) occurred when pregnant rats were subcutaneously administered dexmedetomidine at doses less than the clinical dose from late pregnancy through lactation and weaning *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Increased post-implantation losses and reduced live fetuses in the presence of maternal toxicity (i.e. decreased body weight) were noted in a rat embryo-fetal development study in which pregnant dams were administered subcutaneous doses of dexmedetomidine 200 mcg/kg/day (equivalent to 1.8 times the intravenous MRHD of 17.8 mcg/kg/day based on body surface area [BSA]) during the period of organogenesis (Gestation Day [GD] 6 to 15). No malformations were reported.

No malformations or embryo-fetal toxicity were noted in a rabbit embryo-fetal development study in which pregnant does were administered dexmedetomidine intravenously at doses of up to 96 mcg/kg/day (approximately half the human exposure at the MRHD based on AUC) during the period of organogenesis (GD 6 to 18).

Reduced pup and adult offspring birth weights, and grip strength were reported in a rat developmental toxicology study in which pregnant females were administered dexmedetomidine subcutaneously at doses of 8 mcg/kg/day (0.07 times the MRHD based on BSA) during late pregnancy through lactation and weaning (GD 16 to postnatal day [PND] 25). Decreased viability of second generation offspring and an increase in early implantation loss along with delayed motor development occurred in the 32 mcg/kg/day group (equivalent to less than the clinical dose based on BSA) when first generation offspring were allowed to mate. This study limited dosing to hard palate closure (GD 15 to 18) through weaning instead of dosing from implantation (GD 6 to 7) to weaning (PND 21).

In a study in the pregnant rat, placental transfer of dexmedetomidine was observed when radiolabeled dexmedetomidine was administered subcutaneously.

8.2 Lactation

Risk Summary

Available published literature reports the presence of dexmedetomidine in human milk following intravenous administration *(see Data)*. There is no information regarding the effects of dexmedetomidine on the breastfed infant or the effects on milk production. Advise women to monitor the breastfed infant for irritability. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PRECEDEX and any potential adverse effects on the breastfed infant from PRECEDEX or from the underlying condition.

Data

In two published clinical studies, a total of 14 women were given intravenous dexmedetomidine 6 mcg/kg/hour for 10 minutes after delivery followed by continuous infusion of 0.2–0.7 mcg/kg/hour. Breast milk and maternal blood samples were collected at 0, 6, 12, and 24 hours after discontinuation of dexmedetomidine. Plasma and milk dexmedetomidine concentrations were detectable up to 6 hours in most subjects, up to 12 hours in one subject and undetectable in all at 24 hours. The milk-to-plasma ratio from single paired maternal milk and plasma concentrations at each time point ranged from 0.53 to 0.95. The relative infant dose was estimated to range from 0.02 to 0.098%.

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, 2.3), 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, 2.3), 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

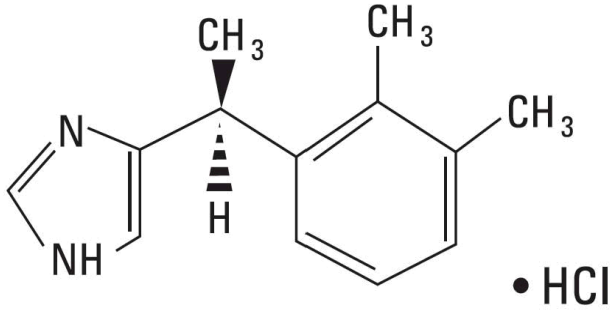
in this study was approximately 13 times the upper boundary of the therapeutic range. The most notable effects observed in two subjects who achieved the highest doses were first degree atrioventricular block and second degree heart block. No hemodynamic compromise was noted with the atrioventricular 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 (100 mcg/mL) is a sterile, nonpyrogenic solution suitable for intravenous infusion following dilution. PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride) in 0.9% Sodium Chloride Injection (4 mcg/mL) is a sterile, nonpyrogenic ready to use solution suitable for intravenous infusion.

PRECEDEX contains dexmedetomidine hydrochloride as the active pharmaceutical ingredient. Dexmedetomidine hydrochloride is a central alpha$_2$-adrenergic agonist. Dexmedetomidine hydrochloride is the S-enantiomer of medetomidine. Dexmedetomidine hydrochloride chemical name is 1H-Imidazole, 4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-, monohydrochloride, (S). Dexmedetomidine hydrochloride has a molecular weight of 236.7 and the empirical formula is $C_{13}H_{16}N_2$ • 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 intended to be used after dilution. It is supplied as a clear, colorless, isotonic solution with a pH between 4.5 to 7.0. Each mL contains 118 mcg of dexmedetomidine hydrochloride (equivalent to 100 mcg or 0.1 mg of dexmedetomidine) and 9 mg of sodium chloride in water for injection. The solution is preservative-free and contains no additives or chemical stabilizers.

PRECEDEX in 0.9% Sodium Chloride Injection is ready to be used. It is supplied as a clear, colorless, isotonic solution with a pH between 4.5 to 8.0. Each mL contains 4.72 mcg of dexmedetomidine hydrochloride (equivalent to 4 mcg or 0.004 mg of dexmedetomidine) and 9 mg sodium chloride in water for injection. 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 centrally acting alpha$_2$-adrenergic agonist with sedative properties. Alpha$_2$ selectivity is observed in animals following slow intravenous infusion of low and medium doses (10-300 mcg/kg). Both alpha$_1$ and alpha$_2$ activity is observed following slow intravenous infusion of high doses (≥1,000 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 ± SD Pharmacokinetic Parameters

	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)			
Parameter	**0.3/0.17**	**0.3/0.17**	**0.6/0.33**	**1.25/0.70**
$t_{1/2}$*, hour	1.78 ± 0.30	2.22 ± 0.59	2.23 ± 0.21	2.50 ± 0.61
CL, liter/hour	46.3 ± 8.3	43.1 ± 6.5	35.3 ± 6.8	36.5 ± 7.5
V_{ss}, liter	88.7 ± 22.9	102.4 ± 20.3	93.6 ± 17.0	99.6 ± 17.8
Avg C_{ss}#, ng/mL	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.67 ± 0.10	1.37 ± 0.20

Abbreviations: $t_{1/2}$ = half-life, CL = clearance, V_{ss} = steady-state volume of distribution.

* 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 pharmacokinetic (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.

Elimination

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.

Excretion

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.

Specific Populations

Male and Female Patients

There was no observed difference in PRECEDEX pharmacokinetics due to sex.

Geriatric Patients

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.

Patients with 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 (5.8)]*.

Patients with 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 Interaction Studies

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

Carcinogenesis

Animal carcinogenicity studies have not been performed with dexmedetomidine.

Mutagenesis

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.

Impairment of Fertility

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/m^2 basis) administered from 10 weeks prior to mating in males, and 3 weeks prior to mating and during mating in females.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

There were no differences in the adrenocorticotropic 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 1,185 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

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Do not use if product is discolored or if precipitate matter is present.

PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride) injection 200 mcg/2 mL (100 mcg/mL) is clear and colorless. The strength is based on the dexmedetomidine base. Discard unused portion.

Unit of Sale	Concentration
NDC 0409-1638-02 Tray of 25 single-dose clear glass vials	200 mcg/2 mL (100 mcg/mL)

PRECEDEX (dexmedetomidine hydrochloride in 0.9% Sodium Chloride) injection (4 mcg/mL) is clear and colorless. The strength is based on the dexmedetomidine base. Discard unused portion.

Unit of Sale	Concentration
NDC 0409-1660-20 Carton of 10 single-dose clear glass vials	80 mcg/20 mL (4 mcg/mL)
NDC 0409-1660-50 Tray of 20 single-dose clear glass bottles	200 mcg/50 mL (4 mcg/mL)
NDC 0409-1660-10 Tray of 10 single-dose clear glass bottles	400 mcg/100 mL (4 mcg/mL)
NDC 0409-1434-01 Carton containing 1 single-dose clear glass bottle	1,000 mcg/250 mL (4 mcg/mL)

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.
- Advise breastfeeding mothers who were exposed to PRECEDEX to monitor breastfed neonates for irritability *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Distributed by Hospira, Inc. Lake Forest, IL 60045

Hospira

LAB-1346-3.0

米国添付文書の効能・効果，用法・用量，剤型および含量，禁忌，警告および使用上の注意，副作用，薬物相互作用，特別な患者集団における使用，薬物乱用と依存性，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 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［*特別な患者集団における使用（8.4 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（8.5 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 0.2～0.7 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［*特別な患者集団における使用（8.4 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（8.5 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 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［*特別な患者集団における使用（8.4 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（8.5 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 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［*特別な患者集団における使用（8.4 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（8.5 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（5.8 項），特別な患者集団における使用（8.5 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。本薬が変色している場合または沈殿物が認められる場合は使用しないこと。

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），400 µg/100 mL（4 µg/mL）および 1000 µg/250 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スケット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（デクスメデトミジン塩酸塩）静注液は無色澄明な溶液で，希釈して使用する。以下のものが市販されている。

- 200 µg/2 mL（100 µg/mL）単回使用バイアル。

注射用生理食塩液中プレセデックス（デクスメデトミジン塩酸塩）は無色澄明な溶液で，調整済みの液剤である。以下のものが市販されている。

- プレセデックス 80 µg/20 mL（4 µg/mL）単回使用バイアル。
- プレセデックス 200 µg/50 mL（4 µg/mL）単回使用ガラスボトル。
- プレセデックス 400 µg/100 mL（4 µg/mL）単回使用ガラスボトル。
- プレセデックス 1000 µg/250 mL（4 µg/mL）単回使用ガラスボトル。

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，急速静注やボー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と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. 高体温症または発熱

プレセデックスは，冷却した輸液や解熱剤の投与などの従来の冷却法に抵抗性の高体温症または発熱を引き起こす可能性がある。薬剤による高体温症または発熱が疑われる場合はプレセデックスの投与を中止し，体温が正常に戻るまで患者を観察すること。

5.8. 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（2.2，2.3 項）を参照*］。

6. 副作用

以下の臨床的に重要な副作用については，添付文書内の別項に記載されている。

- 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*］。

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。

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。

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%）は，プレセデックス群およびミダゾラム群でそれぞれ 2%～5%に発現した。

Table 5.　調節した投与速度の範囲別に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（%）

	プレセデックス（μg/kg/時）		
有害事象	**≤0.7* (N = 95)**	**>0.7 to ≤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 μg/kg（範囲：0.5～6.7），平均投与速度は 1.3 μg/kg/時（範囲：0.3～6.1）であり，平均注入時間は 1.5 時間（範囲：0.1～6.2）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脚注に示す。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 (N = 318) (%)	プラセボ (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 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. 呼吸抑制は，絶対的には呼吸数（RR）<8 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 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。
4. 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。
5. 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。
6. 低酸素症は，絶対的には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

リスクの要約

公表されている無作為化対照試験および数十年間の症例報告から得られた妊娠中のデクスメデトミジン静脈内投与のデータにおいて，重大な先天性欠損および自然流産の薬物関連リスクは確認されていない。しかし，報告された曝露は妊娠初期より後に起こっていた。これらのデータの大部分は，帝王切開による分娩時に曝露が起こった試験から得られたもので，これらの試験において母親の転帰または乳児のアプガースコアに対する有害な影響は確認されていない。入手可能なデータから，デクスメデトミジンが胎盤を通過することが示されている。

動物生殖試験では，器官形成期に最大推奨臨床用量（MRHD）17.8 µg/kg/日の 1.8 倍の用量でデクスメデトミジンを皮下投与した妊娠ラットにおいて，胎児生育性を低下させ生存胎児を減少させる胎児毒性が起こった。

妊娠後期から授乳および離乳までの期間に臨床用量を下回る用量でデクスメデトミジンを皮下投与した妊娠ラットにおいて, 発生毒性（出生児および成熟した出生児の低体重, F1 の握力低下, 第 2 世代の早期着床死亡数の増加および生育性の低下）が起こった（*データを参照*）。

意図する集団で推定される重大な先天性欠損および自然流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠に先天性欠損，死亡またはその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団において，臨床的に認識された妊娠における重大な先天性欠損および自然流産の背景リスクは，それぞれ 2%～4%および 15%～20%と推定される。

データ

動物データ

器官形成期（妊娠 6 日～15 日）に妊娠ラットにデクスメデトミジン 200 µg/kg/日［体表面積（BSA）換算で静脈内投与の MRHD 17.8 µg/kg/日の 1.8 倍に相当］を皮下投与したラットの胚・胎児発生試験において，母体毒性（すなわち，体重減少）の存在下で着床後死亡数の増加および生存胎児数の減少が認められた。奇形は報告されなかった。

器官形成期（妊娠 6 日～18 日）に妊娠ウサギに 96 µg/kg/日（AUC 換算で MRHD で認められるヒトでの曝露量の約半量）までの用量でデクスメデトミジンを静脈内投与したウサギの胚・胎児発生試験では，奇形または胚・胎児毒性は認められなかった。

妊娠後期から授乳および離乳（妊娠 16 日～出生後 25 日）までの期間に妊娠雌ラットにデクスメデトミジン 8 µg/kg/日（BSA 換算で MRHD の 0.07 倍）を皮下投与したラットの発生毒性試験において，出生児および成熟した出生児の体重減少ならびに握力低下が報告された。32 µg/kg/日群（BSA 換算で臨床用量未満に相当）では，第 1 世代の出生児を交配させたところ，第 2 世代の生育性の低下，早期着床死亡数の増加および運動機能の発達遅延が起こった。この試験では，着床（妊娠 6 日～7 日）から離乳（出生後 21 日）までではなく，硬口蓋閉鎖（妊娠 15 日～18 日）から離乳までに投与を限定した。

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。

8.2. 授乳婦

リスクの要約

公表されている文献において，デクスメデトミジンが静脈内投与後にヒトの母乳中に存在することが報告されている（*データを参照*）。デクスメデトミジンが授乳児または母乳分泌に及ぼす影響については情報がない。女性に対し，授乳児に易刺激性が認められないか観察するよう指示すること。授乳による発育上および健康上のベネフィットとともに，母親におけるプレセデックスの臨床上の必要性およびプレセデックスまたは基礎疾患が授乳児に及ぼす潜在的な有害作用を考慮すること。

データ

公表されている臨床試験 2 試験において，合計 14 例の女性が分娩後にデクスメデトミジン 6 µg/kg/時の静脈内投与を 10 分間受けた後，0.2～0.7 µg/kg/時の持続点滴を受けた。デクスメデトミジンの投与中止後 0，6，12 および 24 時間の時点で母乳および母親の血液検体を採取した。血漿中および母乳中のデクスメデトミジン濃度は大部分の被験者で 6 時間まで，1 例で 12 時間まで検出可能であり，24 時間の時点で全例で検出不能であった。各時点の single paired の母乳および血漿中濃度から求めた母乳／血漿比は 0.53～0.95 であった。相対的乳児投与量は 0.02%～0.098%と推定された。

8.3. 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。

8.4. 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（2.2，2.3 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。

8.5. 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（2.2，2.3 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。

9.3. 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 例に初期負荷ボーラス投与され，このため心停止が発現したが，蘇生に成功した。

販　売　名	プレセデックス静注液200μg「ファイザー」 プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」	トリクロリールシロップ10%	エスクレ坐剤「250」 エスクレ坐剤「500」	エスクレ注腸用キット「500」
一　般　名	デクスメデトミジン塩酸塩	トリクロホスナトリウム	抱水クロラール	抱水クロラール
会　社　名	ファイザー株式会社	アルフレッサ ファーマ株式会社	久光製薬株式会社	久光製薬株式会社
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 ○成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 ○小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静	不眠症 脳波・心電図検査等における睡眠	理学検査時における鎮静・催眠 静脈注射が困難なけいれん重積状態	理学検査時における鎮静・催眠 静脈注射が困難なけいれん重積状態
作成・改訂年月	プレセデックス静注液200μg「ファイザー」 202X年X月改訂（第X版） プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」 202X年X月改訂（第X版）	2017年3月改訂（第13版）	2017年3月改訂（第7版）	2017年3月改訂（第5版）

＊2017年３月改訂（第13版）
2015年４月改訂

＊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。

021014-13

日本標準商品分類番号
871123

催眠剤

日本薬局方 トリクロホスナトリウムシロップ

劇薬、習慣性医薬品[注1)]
処方箋医薬品[注2)]

トリクロリール®シロップ10%

TRICLORYL® Syrup 10%

承認番号	21900AMX01214000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1964年11月
再評価結果	1976年７月

貯　　法：気密容器
　　凍結を避け、冷所保存（1～15℃）
使用期限：外箱等に表示

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
（1）本剤の成分又は抱水クロラールに対して過敏症の既往歴のある患者［本剤は、抱水クロラールと同様に生体内でトリクロロエタノールとなる。］
（2）急性間けつ性ポルフィリン症の患者［ポルフィリン症の症状を増悪させる。］

【組成・性状】

	トリクロリールシロップ10%
成分・含量	1mL中「日本薬局方」トリクロホスナトリウム 100mg
添加物	白糖、バニリン、水酸化ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、黄色5号、香料、エタノール
性　状	橙色澄明でバニリン様のにおいを有するシロップ剤である。
pH	6.0～6.5

【効能・効果】
不眠症
脳波・心電図検査等における睡眠

【用法・用量】
トリクロホスナトリウムとして、通常成人1回1～2g（シロップとして10～20mL）を就寝前又は検査前に経口投与する。幼小児は年齢により適宜減量する。なお、患者の年齢及び状態、目的等を考慮して、20～80mg/kg（シロップとして0.2～0.8mL/kg）を標準とし、総量2g（シロップとして20mL）を超えないようにする。

【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）肝障害、腎障害のある患者［本剤は肝臓において加水分解され、トリクロロエタノールとなり、また腎臓より排泄されるため、これらの患者では血中濃度の持続・上昇により副作用を増強するおそれがある。］
（2）小児（「7. 小児等への投与」の項参照）
（3）虚弱者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］
（4）呼吸機能の低下している患者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］
（5）重篤な心疾患又は不整脈のある患者［心機能抑制により症状を増悪させるおそれがある。］
（6）高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
（1）呼吸抑制等が起こることがあるので患者の状態を十分観察すること。特に小児では呼吸数、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和度等をモニタリングするなど、十分に注意すること。（「1. 慎重投与」、「4. 副作用（1）重大な副作用」、「7. 小児等への投与」の項参照）
（2）抱水クロラールは、本剤と同様に生体内で活性代謝物であるトリクロロエタノールとなるため、併用により過量投与になるおそれがあるので注意すること。（「8. 過量投与」の項参照）
（3）本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
＊（4）連用により薬物依存を生じることがあるので、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること。（「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
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
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等 モノアミン酸化酵素阻害剤	これらの作用を増強することがあるので、やむを得ず投与する場合には減量するなど慎重に投与すること。	中枢抑制作用が増強する可能性がある。
アルコール		アルコール脱水素酵素を競合的に阻害し、アルコールの血中濃度が高くなる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	これらの作用を増強することがあるので、併用する場合には通常より頻回にプロトロンビン値の測定を行うなど慎重に投与すること。	主代謝産物であるトリクロル酢酸は血漿蛋白結合部位からワルファリンを遊離置換し、遊離型ワルファリン濃度を増加させる。

4. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
（1）重大な副作用
1）無呼吸、呼吸抑制（頻度不明）：無呼吸、呼吸抑制が起こることがあり、心肺停止に至った症例も報告されているので、呼吸状態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
2）ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、瘙痒感、浮腫、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
＊3）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、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中の投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不安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）その他の副作用
以下のような副作用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。

	頻度不明
過敏症[注]	発疹、紅斑、水疱、固定薬疹、瘙痒感、発熱
循環器	徐脈
肝　臓	AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇
血　液[注]	好酸球増多、白血球減少
消化器	悪心・嘔吐、鼓腸、胃痛
精神神経系	頭痛、めまい、ふらつき、運動失調、興奮、抑うつ、構音障害、覚醒遅延
その他	浮腫、尿量減少、ケトン尿症

注）このような場合には投与を中止すること。

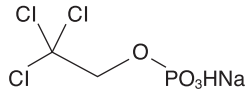
5. 高齢者への投与
高齢者では呼吸抑制を起こすおそれがある。また、一般に副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
7. 小児等への投与
(1)一般に成人に比し、薬物感受性が高いので、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること(無呼吸、呼吸抑制、痙攣は低出生体重児、新生児、乳幼児での報告が多い)。
(2)無呼吸、呼吸抑制が起こり、心肺停止に至った症例も報告されているので、特に慎重に投与および観察をすること。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
(3)痙攣(間代性痙攣、部分発作等)が起こることがあるので、慎重に投与すること。
8. 過量投与
徴候、症状：呼吸抑制、徐脈、血圧低下が認められることがある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
処　　置：呼吸、脈拍、血圧、経皮的動脈血酸素飽和度の監視を行うとともに、気道の確保等の適切な処置を行うこと。血液透析、血液灌流が有効であったとの報告もある。

【薬 物 動 態】
1. 血中濃度[1)]
健康成人(n＝7)に22.5mg/kgを経口投与した場合の血中トリクロロエタノール濃度は投与1時間後に最高血中濃度8.2±0.6μg/mLに達し、半減期(T1/2β)は8.2時間であった。
(外国人のデータ)
2. 尿中排泄[2)]
投与後24時間で用量(15mg/kg)の4.6%(0.5～19%)が未変化体として、グルクロン酸抱合体と合わせて17～40%が尿中に排泄される。トリクロル酢酸の排泄は遅く、初めの2時間では10%以下、次の6時間で25%以下で、24時間で38%に達する(排泄が遅く、3日後でも血液中に残留)。
3. その他の薬物速度論的パラメータ
血漿蛋白結合率：35%[1)]
(外国人のデータ)

【臨 床 成 績】
効果の判定を睡眠においたものの臨床成績は84.3%(321/381)であった(再評価結果)。

【薬 効 薬 理】
作用機序：
抱水クロラールと同様に、体内で活性代謝物のトリクロロエタノールとなり、鎮静・催眠作用を現す。消化管刺激性は抱水クロラールより低い[3,4)]。

【有効成分に関する理化学的知見】
一般名：トリクロホスナトリウム(Triclofos Sodium)
化学名：Monosodium 2,2,2-trichloroethyl monohydrogenphosphate
構造式：



分子式：$C_2H_3Cl_3NaO_4P$
分子量：251.37
性　状：白色の結晶性の粉末である。
水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
吸湿性である。

【包　　装】
500mL(褐色瓶入り)

【主 要 文 献】
1)Sellers, E.M. et al.：J Clin Pharmacol, 18, 457(1978)
2)赤木満洲雄：薬物代謝の生化学, 116, 南山堂(1965)
3)Glaxo Laboratories Ltd.：作用機序に関する検討(社内資料)
＊4)第十七改正 日本薬局方 解説書, C-3497(2016)

【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下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社　学術情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306　FAX 06-6943-8212

製造販売元
alfresa
アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

®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。

※※2017年３月改訂（第７版）
※2013年２月改訂

貯　　法：湿気をさけ、冷暗所保存
使用期限：外箱に記載の期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号
871123

	エスクレ坐剤「250」	エスクレ坐剤「500」
承認番号	15400AMY00096000	15400AMY00097000
薬価収載	1980年２月	1980年２月
販売開始	1980年２月	1980年２月

習慣性医薬品注１）
処方箋医薬品注２）

エスクレ®坐剤「250」
エスクレ®坐剤「500」

ESCRE SUPPOSITORIES

（抱水クロラール坐剤）

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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(1) **本剤の成分（ゼラチン等）に対して過敏症の既往歴のある患者**
［本剤のカプセルの主成分はゼラチンである。ワクチン類に安定剤として含まれるゼラチンに対し過敏症の患者に、本剤を投与したところ過敏症が発現したとの報告がある。また、本剤投与によりショック様症状を起こした患者の血中にゼラチン特異抗体を検出したとの報告がある。］

(2) **トリクロホスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者**
［本剤は、生体内でトリクロロエタノールとなる。］

(3) **急性間けつ性ポルフィリン症の患者**
［ポルフィリン症の症状を悪化させる。］

【組成・性状】

販売名	エスクレ坐剤「250」	エスクレ坐剤「500」
有効成分	抱水クロラール	
含量(1個中)	250mg	500mg
剤形・性状	 微淡黄色透明のレクタルカプセル坐剤	
添加物	グリセリン、香料（エチルバニリン）、ゼラチン、D-ソルビトール、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、マクロゴール400	
識別コード	HP5250Z（PTPに記載）	HP5500Z（PTPに記載）

【効能・効果】

理学検査時における鎮静・催眠
静脈注射が困難なけいれん重積状態

【用法・用量】

抱水クロラールとして、通常小児では30～50mg/kgを標準とし、直腸内に挿入する。
なお、年齢・症状・目的に応じ適宜増減する。
総量1.5gを越えないようにする。

＜坐剤の挿入について＞

○直腸内への挿入は、図のように矢印の方向に挿入すること。



○使用に際して、カプセル表面または肛門部にゼリー様の油性物質を塗ると挿入が容易になる。あるいは肛門部を水でぬらしてから挿入する（カプセルに水をつけると膨潤・変形して挿入困難になることがある）。

【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) 肝障害、腎障害のある患者
［本剤は肝臓において加水分解され、トリクロロエタノールとなり、また腎臓より排泄されるため、これらの患者では血中濃度の持続・上昇により副作用を増強するおそれがある。］

(2) 虚弱者
［呼吸抑制を起こすおそれがある。］

(3) 呼吸機能の低下している患者
［呼吸抑制を起こすおそれがある。］

(4) 重篤な心疾患又は不整脈のある患者
［心機能抑制により症状を悪化させるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

(1) 呼吸抑制等が起こることがあるので患者の状態を十分観察すること。特に小児では呼吸数、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和度等をモニタリングするなど、十分に注意すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照）

(2) トリクロホスナトリウムは、本剤と同様に生体内で活性代謝物であるトリクロロエタノールとなるため、併用により過量投与になるおそれがあるので注意すること。（「過量投与」の項参照）

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
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等 モノアミン酸化酵素阻害剤	これらの作用を増強することがあるので、やむを得ず投与する場合には減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢抑制作用が増強するものと考えられる。
アルコール		アルコール脱水素酵素を競合的に阻害し、アルコールの血中濃度を上昇させる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	これらの作用を増強することがあるので併用する場合には、通常より頻回にプロトロンビン値の測定を行うなど慎重に投与すること。	主代謝物であるトリクロル酢酸がワルファリンと蛋白結合部位で置換し、遊離のワルファリンを増加させる。

4. 副作用

1499例中副作用が報告されたのは6例（0.40％）で、その症状は、下痢5件（0.33％）、食欲不振1件（0.07％）、徐脈・呼吸緩徐1件（0.07％）であった。
（承認時及び承認時以降の副作用調査時）

※※ (1) 重大な副作用

1) **無呼吸、呼吸抑制**（頻度不明）　無呼吸、呼吸抑制が起こることがあり、心肺停止に至った症例も報告されているので、呼吸状態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) **ショック**（頻度不明）　ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下、浮腫、全身発赤等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **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、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。
また、連用中の投与量の急激な減少ないし投与の中止により、まれに痙れん発作、せん妄、振戦、不安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) その他の副作用

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症注)			発疹、紅斑、瘙痒感
血液注)			好酸球増多、白血球減少
消化器	下痢	食欲不振	
精神神経系			頭痛、めまい、ふらつき、運動失調、興奮、抑うつ、構音障害
循環器		徐脈	

注）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

無呼吸、呼吸抑制が起こり、心肺停止に至った症例も報告されているので、特に慎重に投与及び観察をすること。(「重要な基本的注意」の項参照)

7. 過量投与

徴候、症状：呼吸抑制、徐脈、血圧低下が認められることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)

処置：呼吸、脈拍、血圧、経皮的動脈血酸素飽和度の監視を行うとともに、気道の確保等の適切な処置を行うこと。血液透析、血液灌流が有効であったとの報告もある。

8. 適用上の注意

投与時

(1) 本剤は直腸内投与にのみ使用し、経口投与はしないこと。

(2) 本剤挿入後10分以内に排泄され、再投与を行う場合には、その形状が保たれていても、一部吸収されていることが考えられるので、慎重に行うこと。
なお、形状に変化が認められる場合には、再投与を差し控えること。

【臨床成績】

一般臨床試験としてのべ13施設640例、脳波測定時の催眠を対象とする二重盲検試験として4施設28例の総計668例について臨床試験を実施し、本剤の有用性が認められている。[1] 使用目的別の有効率は、理学検査時の催眠89.5%(510/570)、抗けいれん85.9%(55/64)であった。

※【薬効薬理】

抱水クロラールは中枢神経系(大脳皮質)に作用し、中枢抑制・催眠作用ならびに抗けいれん作用をあらわす。抱水クロラールは、生体内でトリクロロエタノールに変化し、これが活性物質として中枢抑制作用を示すが、抱水クロラール自身にも中枢抑制作用があり、投与直後の作用は抱水クロラールによるもので、その後の作用はトリクロロエタノールによるものとされている。しかしながら、本剤の薬物動態検討結果及び薬効強度比の文献値（抱水クロラール：トリクロロエタノール＝1:1.18）[2] より、本剤の薬効発現本体はトリクロロエタノールと考えられた。

1) イヌに抱水クロラール500mg/kgを直腸投与し、脳波を測定したところ、投与後20～200分にわたり、麻酔第1～3期の麻酔深度を示す自発脳波の変化がみられた。[3]

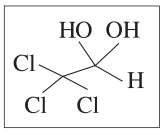
2) ウサギに抱水クロラール200～250mg/kgまたは500～600mg/kg直腸投与により、Ⅰ～Ⅳ度(坂本の方法による麻酔深度)の麻酔効果が認められた。[4]

3) マウスまたはラットを用い、抱水クロラール500mg/kgを直腸投与し、一般症状を観察したところ、数分以内に運動量の減少、眼瞼下垂、歩行失調及び正向反射の消失がみられた。[3]

4) マウスまたはラットに抱水クロラールを直腸内前投与することにより、各種の実験的けいれん発現(電気ショック、ペンテトラゾール、ストリキニーネ、ニコチン)に対する抑制効果が認められた。[3]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：抱水クロラール
(Chloral hydrate)



化学名：2,2,2-trichloroethane
-1,1-diol

分子式：$C_2H_3Cl_3O_2$（分子量：165.40）

性　状：無色の結晶で、刺激性のにおいがあり、味は刺激性でやや苦い。
水に極めて溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けやすい。
空気中で徐々に揮散する。

【包　　装】

エスクレ坐剤「250」　250mg：30個
エスクレ坐剤「500」　500mg：30個

【主要文献】

1) 星野道雄他：小児科臨床 30(5)888(1977)
※2) Cabana,B.E.et al:J.Pharmacol.Exp.Ther.174(2)260(1970)
3) 西川殷維他：薬理と治療 5(1)33(1977)
4) 中嶋敏勝他：奈良医学雑誌 27(2)124(1976)

【文献請求先】

久光製薬株式会社　学術部　お客様相談室
※〒100-6330　東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 0120-381332
FAX.(03)5293-1723
※※受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く）

製造販売元　久光製薬株式会社
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

※※2017年 3月改訂(第5版)
※2013年 2月改訂

＊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	871123
承認番号	21500AMZ00423000
薬価収載	2005年6月
販売開始	2006年8月

◆貯　　法：室温保存
◆使用期限：外箱に記載の期限内に使用すること。

習慣性医薬品[注1)]
処方箋医薬品[注2)]

エスクレ®注腸用キット「500」

ESCRE®
RECTAL KIT（抱水クロラール注腸剤）

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。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
(1) **本剤の成分又はトリクロホスナトリウムに対して過敏症の既往歴のある患者**［抱水クロラールは、生体内でトリクロロエタノールとなる。］
(2) **急性間けつ性ポルフィリン症の患者**［ポルフィリン症の症状を悪化させる。］

【組成・性状】

販売名	エスクレ注腸用キット「500」
有効成分	抱水クロラール
含量（1キット・1340mg中）	500mg
剤形・性状	無色澄明液を含有するキット製剤
添加物	グリセリン、マクロゴール400

【効能・効果】

理学検査時における鎮静・催眠
静脈注射が困難なけいれん重積状態

【用法・用量】

抱水クロラールとして、通常小児では30～50mg/kgを標準とし、直腸内に注入する。
なお、年齢・症状・目的に応じ適宜増減する。
総量1.5gを越えないようにする。

【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) 肝障害、腎障害のある患者［抱水クロラールは肝臓において加水分解され、トリクロロエタノールとなり、また腎臓より排泄されるため、これらの患者では血中濃度の持続・上昇により副作用を増強するおそれがある。］
(2) 虚弱者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］
(3) 呼吸機能の低下している患者［呼吸抑制を起こすおそれがある。］
(4) 重篤な心疾患又は不整脈のある患者［心機能抑制により症状を悪化させるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

(1) 呼吸抑制等が起こることがあるので患者の状態を十分観察すること。特に小児では呼吸数、心拍数、経皮的動脈血酸素飽和度等をモニタリングするなど、十分に注意すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照）
(2) トリクロホスナトリウムは、本剤と同様に生体内で活性代謝物であるトリクロロエタノールとなるため、併用により過量投与になるおそれがあるので注意すること。（「過量投与」の項参照）

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
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等 モノアミン酸化酵素阻害剤	これらの作用を増強することがあるので、やむを得ず投与する場合には減量するなど慎重に投与すること。	相加的に中枢抑制作用が増強するものと考えられる。
アルコール	これらの作用を増強することがあるので、やむを得ず投与する場合には減量するなど慎重に投与すること。	アルコール脱水素酵素を競合的に阻害し、アルコールの血中濃度を上昇させる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	これらの作用を増強することがあるので併用する場合には、通常より頻回にプロトロンビン値の測定を行うなど慎重に投与すること。	主代謝物であるトリクロル酢酸がワルファリンと蛋白結合部位で置換し、遊離のワルファリンを増加させる。

4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
なお、抱水クロラール坐剤において報告された副作用（承認時及び承認時以降の副作用調査時）は、1499例中6例（0.40%）で、その症状は、下痢5件（0.33%）、食欲不振1件（0.07%）、徐脈・呼吸緩徐1件（0.07%）であった。

※※(1) 重大な副作用

1) 無呼吸、呼吸抑制（頻度不明）
無呼吸、呼吸抑制が起こることがあり、心肺停止に至った症例も報告されているので、呼吸状態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) ショック（頻度不明）
ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、チアノーゼ、血圧低下、浮腫、全身発赤等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 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、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。
また、連用中の投与量の急激な減少ないし投与の中止により、まれに痙れん発作、せん妄、振戦、不安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) その他の副作用

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注)]			発疹、紅斑、瘙痒感
血　液[注)]			好酸球増多、白血球減少
消化器	下痢	食欲不振	
精神神経系			頭痛、めまい、ふらつき、運動失調、興奮、抑うつ、構音障害
循環器		徐脈	

注）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

無呼吸、呼吸抑制が起こり、心肺停止に至った症例も報告されているので、特に慎重に投与及び観察をすること。(「重要な基本的注意」の項参照)

7. 過量投与

徴候、症状：呼吸抑制、徐脈、血圧低下が認められることがある。(「重要な基本的注意」の項参照)

処置：呼吸、脈拍、血圧、経皮的動脈血酸素飽和度の監視を行うとともに、気道の確保等の適切な処置を行うこと。血液透析、血液灌流が有効であったとの報告もある。

8. 適用上の注意

投与時

(1)本剤は直腸内投与にのみ使用すること。

(2)注入に際し、直腸粘膜を損傷することがあるので、慎重にバレルの先端を挿入すること。

(3)開封後は速やかに使用し、使用後の残液は使用しないこと。また、使用後のキャップ、バレル及びプランジャーは廃棄すること。

【薬物動態】

血中濃度

健康成人男子6例に本剤500mgを投与したとき、血中未変化体濃度は投与後2～3時間以降、定量限界付近で推移し、正確な消失相の把握ができなかった。一方、活性代謝物であるトリクロロエタノールの血中濃度は、未変化体濃度に比べ投与直後から高い値で推移し、そのCmaxは5.07μg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$は47.91μg･hr/mLであった。Cmaxを比較するとトリクロロエタノールは未変化体の約17倍、$AUC_{0\text{-}24}$は約96倍であった。また、本剤投与時の血中トリクロロエタノールのCmax及び$AUC_{0\text{-}24}$は、抱水クロラール500mg坐剤投与時と同等であった。

健康成人男子に投与時の未変化体及び
トリクロロエタノールの薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg･hr/mL)
未変化体	0.30 ±0.19	0.18 ±0.03	—	0.50 ±0.24
トリクロロエタノール	5.07 ±0.41	0.65 ±0.23	11.8 ± 1.8	47.91 ± 9.58

—：算出できず　　(平均値±標準偏差、n=6)

【臨床成績】

参考(抱水クロラール坐剤の臨床成績)

一般臨床試験としてのべ13施設640例、脳波測定時の催眠を対象とする二重盲検試験として4施設28例の総計668例について臨床試験を実施し、本剤の有用性が認められている。[1)]

使用目的別の有効率は、理学的検査時の催眠89.5%(510/570)、抗けいれん85.9%(55/64)であった。

【薬効薬理】

抱水クロラールは中枢神経系(大脳皮質)に作用し、中枢抑制・催眠作用ならびに抗けいれん作用をあらわす。抱水クロラールは、生体内でトリクロロエタノールに変化し、これが活性物質として中枢抑制作用を示すが、抱水クロラール自身にも中枢抑制作用があり、投与直後の作用は抱水クロラールによるもので、その後の作用はトリクロロエタノールによるものとされている。しかしながら、本剤の薬物動態検討結果及び薬効強度比の文献値(抱水クロラール：トリクロロエタノール＝1:1.18)[2)]より、本剤の薬効発現本体はトリクロロエタノールと考えられた。

1)イヌに抱水クロラール500mg/kgを直腸投与し、脳波を測定したところ、投与後20～200分にわたり、麻酔第1～3期の麻酔深度を示す自発脳波の変化がみられた。[3)]

2)ウサギに抱水クロラール200～250mg/kg又は500～600mg/kg直腸投与により、I～IV度(坂本の方法による麻酔深度)の麻酔効果が認められた。[4)]

3)マウス又はラットを用い、抱水クロラール500mg/kgを直腸投与し、一般症状を観察したところ、数分以内に運動量の減少、眼瞼下垂、歩行失調及び正向反射の消失がみられた。[3)]

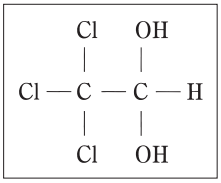
4)マウス又はラットに抱水クロラールを直腸内前投与することにより、各種の実験的けいれん発現(電気ショック、ペンテトラゾール、ストリキニーネ、ニコチン)に対する抑制効果が認められた。[3)]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：抱水クロラール
(Chloral hydrate)

化学名：2,2,2-trichloroethane
-1,1-diol

分子式：$C_2H_3Cl_3O_2$
(分子量：165.40)



性　状：無色の結晶で、刺激性のにおいがあり、味は刺激性でやや苦い。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けやすい。空気中で徐々に揮散する。

【包装】

エスクレ注腸用キット「500」：10キット

【主要文献】

1)星野道雄 他：小児科臨床30(5)888(1977)

2)Cabana, B.E. et al：J.Pharmacol.Exp.Ther. 174(2)260(1970)

3)西川殷維 他：薬理と治療5(1)33(1977)

4)中嶋敏勝 他：奈良医学雑誌27(2)124(1976)

【文献請求先】

久光製薬株式会社　学術部　お客様相談室

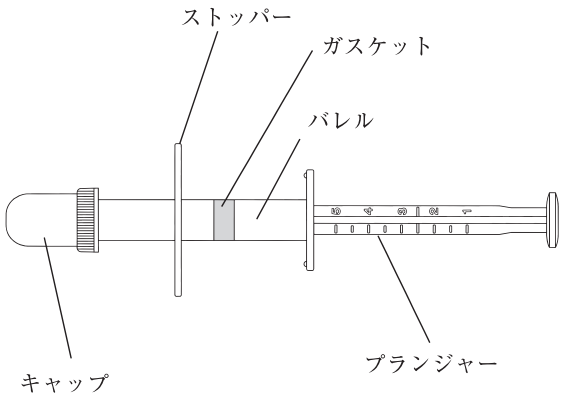
※〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号

フリーダイヤル 0120-381332

FAX.(03)5293-1723

※※受付時間／9:00－17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

【操作方法】



①プランジャーを押し易くするために、キャップがはずれないようにキャップを押えながら、ガスケットが動く程度に軽くプランジャーを押す。

②バレル先端のキャップをはずす。

③投与量を調節する場合は、バレル先端を斜め上方に向け、目盛を目安にプランジャーを押して余分な薬剤を排出する。その際、プランジャーの1目盛は、抱水クロラール100mgに相当するので、【用法･用量】を確認のうえ、下表を参考に適切な目盛数の薬剤を残す。

目盛数	抱水クロラールの量
1	100mg
2	200mg
3	300mg
4	400mg
5	500mg

④必要に応じてバレル先端（挿入部分）に本剤又はゼリー様の油性物質を塗り広げ、滑りをよくする。

⑤肛門内にストッパーの部分まで深く挿入した後、プランジャーをゆっくり押し薬剤を注入する。

製造販売元
久光製薬株式会社
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

＊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。

009

日本標準商品分類番号
871129

*202X年XX月改訂（第2版、効能変更）
2020年6月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

α_2作動性鎮静剤
デクスメデトミジン塩酸塩静注液

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200μg「ファイザー」
プレセデックス®静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」
Precedex® Injections

	プレセデックス静注液200μg「ファイザー」	プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」
承認番号	21600AMY00007	23000AMX00469
販売開始	2006年3月	2018年6月

注1）注意-習慣性あり
注2）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

＊ 1.1 本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。[9.7.2、9.7.4、11.1.1-11.1.5参照]

1.2 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[11.1.3、11.1.5参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

*4. 効能又は効果

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

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〉

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

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

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

*6. 用法及び用量

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

通常、成人には、デクスメデトミジンを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。

〈成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〉

通常、成人には、デクスメデトミジンを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。

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

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

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

なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

7.3 成人においては鎮静の維持開始速度は0.4μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は0.7μg/kg/時を超えないこと。海外臨床試験において、0.7μg/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

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

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

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

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

8.2 本剤は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。

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

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

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

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

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

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

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

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

〈成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〉

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

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

8.12 本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。

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

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

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管系障害のある患者

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

9.1.2 心機能が低下している患者

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

9.1.3 循環血流量が低下している患者

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

9.1.4 血液浄化を受けている患者

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

9.1.5 薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

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

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

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

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

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

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム、ジアゼパム等 全身麻酔剤 プロポフォール、セボフルラン[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 [8.17参照]	血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には本剤の投与速度を減速する、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量する等、慎重に投与すること。	相互に作用（鎮静・麻酔・鎮痛作用、循環動態への作用）を増強するため

11. 副作用

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

*11.1 重大な副作用

11.1.1 低血圧（22.9%）

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

11.1.2 高血圧（10.2%）

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

11.1.3 徐脈（13.5%）

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

11.1.4 心室細動（0.1%）

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

11.1.5 心停止（0.3%）、洞停止（頻度不明）

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

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

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

急速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。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

〈シリンジ〉

14.1.1 使用時には、以下の点に注意すること。

・感染に対する配慮をすること。

・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。

・液漏れする可能性があるので、外筒（バレル）を強く握らないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 本剤は以下の薬剤との配合変化（沈殿を生ずる）が示されているので混合しないよう注意すること[2]。

・アムホテリシンB、ジアゼパム

14.3 薬剤投与時の注意

〈バイアル〉

14.3.1 本剤2mLに生理食塩液48mLを加えて50mLとし、静かに振盪し十分に混和する。

14.3.2 希釈後は48時間以内に使用すること。

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

14.3.4 全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。

〈シリンジ〉

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

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

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

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

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

14.3.10 押子を引かないこと。

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

・本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともに、シリンジポンプの取扱説明書に従って投与すること。

・シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。正しくセットされていない場合、サイフォニングや逆流が起こるおそれがある。

14.4 薬剤投与後の注意

〈バイアル〉

14.4.1 バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。

〈シリンジ〉

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

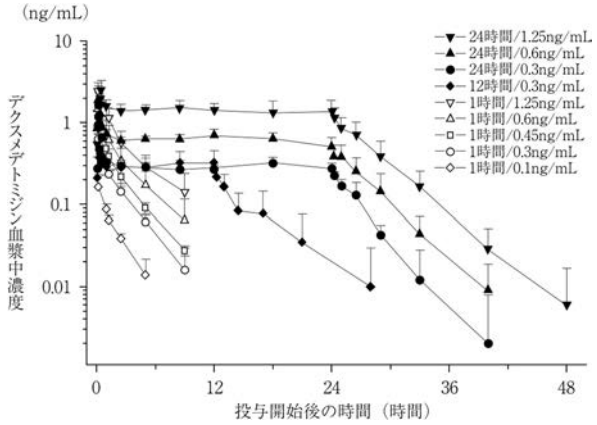
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

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パラメータは以下のとおりであった[3]。

薬物動態パラメータ	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



16.1.2 小児

(1) 集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静を必要とする小児患者

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デトミジン濃度は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。血漿中デクスメデトミジン濃度を用い、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及び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[4]。

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) 非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静を必要とする小児患者**

日本人小児患者に本剤を投与（2歳以上17歳未満では12μg/kg/時で10分間初期負荷後、維持量として1.5μg/kg/時で1時間投与、1ヵ月以上2歳未満では9μg/kg/時で10分間初期負荷後、維持量として1.5μg/kg/時で1時間投与）したときの血漿中デクスメデトミジン濃度のC_{max}の幾何平均値（幾何変動係数）は、2歳以上17歳未満及び1ヵ月以上2歳未満の小児で、それぞれ1.71ng/mL（23.8%）及び1.02ng/mL（15.6%）、T_{max}の中央値（範囲）はどちらの年齢群でも0.167時間（0.167, 1.17）と推定された[注)]。

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

16.3 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（平均値±S.D.）は93.72±0.40%（N=4）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。

16.4 代謝

健康成人男子に［^{3}H］デクスメデトミジン塩酸塩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。

16.5 排泄

健康成人男子に［^{3}H］デクスメデトミジン塩酸塩2.0μg/kgを単回静脈内投与したときに認められたN-グルクロン酸抱合体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[5]。尿中に未変化体のデクスメデトミジンは検出されなかった。なお、デクスメデトミジンは、主に肝血流量依存性の薬剤である。［9.1.3参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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[6]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相関して有意に延長し、遊離体クリアランス（CL_f）は重症度に相関して低下し、それぞれ健康被験者の約59%、51%、32%であった。また、肝機能障害の程度が重度になるに従い、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（8/20）に比べ肝機能障害患者（16/20）で多かった（外国人データ）。［9.3参照］

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（%） a)	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
$C_{max,f}$（ng/mL） a)	0.103±0.016	0.120±0.025	0.123±0.090	0.136±0.027
$AUC_{0-\infty}$（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_f（L/hr） a)	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
$V_{ss,f}$（L） a)	1238.7±488.6	776.0±172.1	741.0±338.3	1166.9±217.1

平均値±S.D.

a）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

16.6.2 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）におけるデクスメデトミジンの薬物動態（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が、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。腎機能障害患者におけるデクスメデト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（外国人データ）。［9.2参照］

16.6.3 高齢者における薬物動態

高齢者（>65歳）及び非高齢者（18～65歳）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（外国人データ）。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

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（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

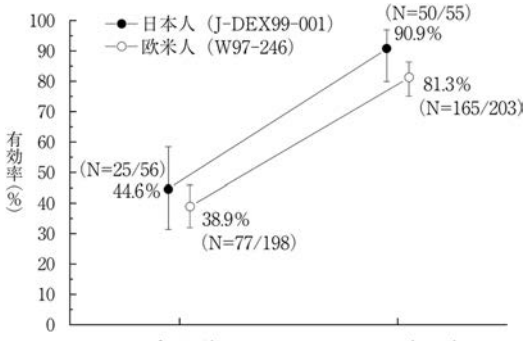
〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉

17.1.1 成人における国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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[7]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の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[8]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）、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）。

副作用発現率は36.0%(31/86)で、主な副作用は低血圧11例(12.8%)、高血圧9例（10.5%）、嘔気4例（4.7%）であった。



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）7)		
プロポフォール	デクスメデトミジン群 (N=55)	プラセボ群 (N=56)	検定
0mg	47（85.5%）	21（37.5%）	<0.0005a)
>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%）	0.032b)
あり	7（12.7%）	14（25.0%）	
挿管中の追加投与	海外PhaseⅢ試験（W97-246）8)		
プロポフォール	デクスメデトミジン群 (N=203)	プラセボ群 (N=198)	検定
0mg	122（60.1%）	47（23.7%）	<0.0005a)
>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%）	<0.001b)
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）

17.1.2 成人における国内第Ⅲ相試験

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[9]において、本剤を0.2～0.7μg/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。

副作用発現率は40.0%(30/75)で、主な副作用は低血圧15例(20.0%)、高血圧12例（16.0%）、徐脈3例（4.0%）であった。

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）

17.1.3 小児における国内第Ⅲ相試験

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[10]において、本剤を0.2μg/kg/時で投与開始し、続いて6歳以上には0.2～1.0μg/kg/時、6歳未満には0.2～1.4μg/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[注)]スコアー2～0、人工呼吸終了後はSBSスコアー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[10]。

副作用発現率は25.4%（16/63）で、主な副作用は徐脈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。

注）State Behavioral Scale

例数（%）	全体 (N=63)	修正在胎45週以上12ヵ月未満 (N=14)	12ヵ月以上24ヵ月未満 (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

〈成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〉

17.1.4 成人における国内第Ⅲ相試験（局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下）

局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下で手術・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（DEX-301試験：162例）[11]を実施した。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Observer's Assessment of Alertness/Sedation（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こととし、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）。

副作用発現率は77.1%(84/109)で、主な副作用は低血圧52例(47.7%)、呼吸抑制46例（42.2%）、徐脈25例（22.9%）、高血圧13例（11.9%）、低酸素症12例（11.0%）であった。

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）

17.1.5 成人における国内第Ⅲ相試験（硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下）

硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下で手術・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（DEX-303試験：119例）[12]を実施した。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こととした。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）。

副作用発現率は84.5%(82/97)で、主な副作用は呼吸抑制39例(40.2%)、徐脈35例（36.1%）、低血圧32例（33.0%）、高血圧11例（11.3%）、低酸素症9例（9.3%）であった。

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[a)]		-	0.086	0.003	<0.001

a）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）

〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉

*17.1.6 小児における国際共同第Ⅲ/Ⅳ相試験（MRI検査）

MRI検査のために非挿管、自発呼吸下で、中等度から深度の鎮静を必要とする生後1ヵ月以上17歳未満の小児患者122例（日本人34例を含む）を対象に、無作為化二重盲検用量範囲設定試験（C0801039試験）[13]を実施した。高用量群、中用量群又は低用量群の患者に、本剤を10分間かけて初期負荷投与後、維持投与を開始した（下表参照）。目標鎮静レベルはPediatric Sedation State Scale（PSSS）スコア=2とした。維持投与開始後5分以内に適切な鎮静レベルに到達していない場合は、治験責任医師又は治験分担医師の臨床的評価によりプロポフォール[注)]を併用可能とした。

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

MRI検査を完了するためにプロポフォール[注)]の併用を必要としなかった被験者の割合は、年齢グループ併合解析において低用量群で14.3%（6/42例）、高用量群で63.2%（24/38例）であり、高用量群で低用量群と比べて有意に高かった（p<0.001）。

副作用発現頻度は80.3%（98/122例）で、主な副作用は徐脈70例（57.4%）、徐呼吸53例（43.4%）、低血圧24例（19.7%）、高血圧16例（13.1%）、低酸素症5例（4.1%）及び収縮期高血圧5例（4.1%）であった。

注）プロポフォールは小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静の適応は有していない。

年齢グループ	高用量群 n（%） 95%信頼区間[a)]	中用量群 n（%） 95%信頼区間[a)]	低用量群 n（%） 95%信頼区間[a)]	高用量群 vs 低用量群 オッズ比 95%信頼区間[b)]	p値[c)]
生後1ヵ月以上2歳未満	9/18 (50.0%) (0.26, 0.74)	2/21 (9.5%) (0.01, 0.30)	3/20 (15.0%) (0.03, 0.38)	0.18 (0.04, 0.82)	-
2歳以上17歳未満	15/20 (75.0%) (0.51, 0.91)	13/21 (61.9%) (0.38, 0.82)	3/22 (13.6%) (0.03, 0.35)	0.05 (0.01, 0.26)	-
年齢グループ併合	24/38 (63.2%) (0.46, 0.78)	15/42 (35.7%) (0.22, 0.52)	6/42 (14.3%) (0.05, 0.29)	0.10 (0.03, 0.29)	<0.001

a）各投与群でプロポフォールの併用を必要としない被験者の割合の95%信頼区間
b）高用量群に対する低用量群のオッズ比の95%信頼区間
c）p値はCochran-Mantel-Haenszel統計量に基づく。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は脳内青斑核に分布する中枢性α_2アドレナリン受容体を介して、大脳皮質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[14]。

18.2 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α_1受容体に比してα_2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α_1、α_2アドレナリン受容体に対する親和性（pKi値）は、α_2：9.27、α_1：6.16であり、本剤のα_2受容体への親和性はα_1受容体への親和性よりも約1300倍高かった[15)]。

18.3 鎮静作用

マウス、ラット、イヌで、中枢性α_2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[16～20)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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]-1*H*-imidazole monohydrochloride

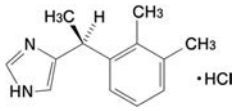
分子式：$C_{13}H_{16}N_2$・HCl

分子量：236.74

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすい。

化学構造式：



融点：約157℃

20. 取扱い上の注意

〈シリンジ〉

20.1 ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈プレセデックス静注液200μg「ファイザー」〉

2mL（200μg）［5バイアル］

〈プレセデックス静注液200μg/50mLシリンジ「ファイザー」〉

5シリンジ

*23. 主要文献

1) Fragen RJ, et al.：J Clin Anesth. 1999；11（6）：466-470
2) Trissel LA, et al.：Int J Pharm Comp. 2002；6（3）：230-233
3) 社内資料：第Ⅰ相試験（持続投与） ［L20160105190］
4) 社内資料：国内小児第3相多施設共同単一群非盲検試験（薬物動態について）（2018年11月29日承認、CTD2.7.2.2.1.1） ［L20181026003］
5) 社内資料：尿中及び糞中排泄物 ［L20160105198］
6) Pugh RN, et al.：Br J Surg. 1973；60（8）：646-649
7) 社内資料：日本人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相ブリッジング試験 ［L20160105171］
8) 社内資料：日本人及び欧米人患者における有効性と安全性に関する比較 ［L20160105170］
9) 社内資料：国内長期投与臨床試験成績 ［L20160105172］
10) 社内資料：国内小児第3相多施設共同単一群非盲検試験（有効性及び安全性について）（2018年11月29日承認、CTD2.7.6.6） ［L20181026002］
11) 社内資料：国内における局所浸潤・伝達麻酔等の局所麻酔下　非挿管手術・処置時鎮静試験 ［L20160105173］
12) 社内資料：国内における硬膜外・脊髄くも膜下麻酔下　非挿管手術時鎮静試験 ［L20160105174］
13) 社内資料：小児における国際共同第Ⅲ/Ⅳ相無作為化二重盲検用量範囲設定試験（202X年XX月承認、CTD2.7.6.1）
14) 社内資料：ラット鎮静作用機序 ［L20160105186］
15) 社内資料：ラットα1及びα2受容体結合試験 ［L20160105183］
16) Hunter JC, et al.：Br J Pharmacol. 1997；122（7）：1339-1344
17) Bol CJJG, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1997；283（3）：1051-1058
18) 社内資料：ラットにおける自発運動量の低下 ［L20160105187］
19) 社内資料：ラットにおける正向反射の消失 ［L20160105188］
20) Sabbe MB, et al.：Anesthesiology. 1994；80（5）：1057-1072

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

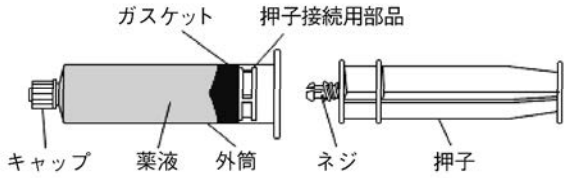
26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

〈シリンジ操作方法〉

〈各部の名称〉

プレフィルドシリンジ



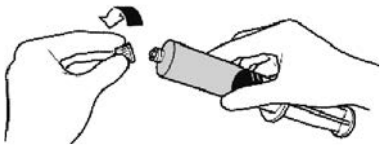
〈使用方法〉

1



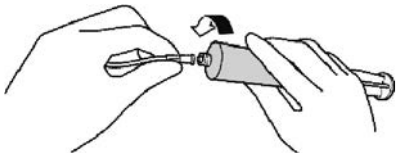
押子をまっすぐ挿入し、押子接続用部品に軽く突き当てた後、押子を時計回りに回し、しっかりと接続すること（カチッという音がしたら、それ以上押子を回転させないこと）。
［押子の接続が適切でない場合、“サイフォニング（自然落下による急速注入）”や“逆流”が起こるおそれがある。また、ガスケットが歪んだり、ガスケットと押子接続用部品の間に隙間があると、エアー混入、液漏れやシリンジポンプの残量警報が発報しないおそれがある。］

2



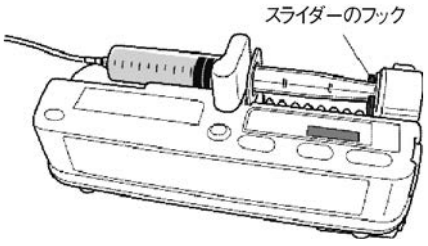
キャップを矢印の方向に回して外す。

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ーを抜き取る。
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。

Ⓡ登録商標

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

新たに追加した部分を下線で示した。

4. 効能又は効果

〇集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静

〇成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静

〇小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

1.2. 効能・効果（案）設定根拠

生後 1 ヵ月以上 17 歳未満の小児患者の MRI 検査時の鎮静において必要に応じてプロポフォールと併用する本剤の安全性および有効性を検討する C0801039 試験における安全性および有効性の結果に基づいて，上記の効能又は効果（案）を設定した。

詳細は，M2.5.4，M2.7.3 項および M2.5.5，M2.7.4 項を参照。

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。

6. 用法及び用量

＜集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静＞
（略）

＜成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静＞
（略）

＜小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静＞
通常、2 歳以上の小児には、デクスメデトミジンを 12 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）、続いて維持量として 1.5 μg/kg/時で持続注入する（維持投与）。
通常、1 ヵ月以上 2 歳未満の小児には、デクスメデトミジンを 9 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）、続いて維持量として 1.5 μg/kg/時で持続注入する（維持投与）。
なお、患者の状態に合わせて、投与速度を適宜減速すること。

2.2. 用法・用量（案）設定根拠

生後 1 ヵ月以上 17 歳未満の小児患者の MRI 検査時の鎮静において必要に応じてプロポフォールと併用する本剤の安全性および有効性を検討する C0801039 試験における安全性および有効性の結果に基づいて，上記の用法及び用量（案）を設定した。

詳細は，M2.5.4，M2.7.3 項および M2.5.5，M2.7.4 項を参照。

使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は，「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）および「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生安発 0608 第 1 号（令和 2 年 8 月 31 日最終改正）厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）に準拠し，本剤の臨床試験成績，ファイザー社の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）を参考に設定した。

（下線部：追記箇所，取り消し線部：削除箇所）

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1本剤の投与により低血圧、高血圧、徐脈、心室細動等があらわれ、心停止にいたるおそれがある。したがって、本剤は、患者の呼吸状態、循環動態等の全身状態を注意深く継続的に監視できる設備を有し、緊急時に十分な措置が可能な施設で、本剤の薬理作用を正しく理解し、集中治療又は非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師のみが使用すること。また、小児への投与に際しては、小児の集中治療又は非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。［9.7.2、9.7.4、11.1.1-11.1.5参照］ 1.2 迷走神経の緊張が亢進しているか、急速静注、単回急速投与等、通常の用法・用量以外の方法で本剤を投与した場合に重篤な徐脈、洞停止等があらわれたとの報告があるので、本剤は定められた用法・用量に従い、緩徐に持続注入することを厳守し、患者の状況を慎重に観察するとともに、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。［11.1.3、11.1.5 参照］	＜1.1 項への追記＞ 臨床試験（C0801039）の結果に基づき追記した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	現行のプレセデックス静注液 200μg「ファイザー」およびプレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」の記載と同様。
5. 効能又は効果に関連する注意 〈成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〉 全身麻酔に移行する意識下気管支ファイバー挿管に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない。 〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉 鎮痛又は局所麻酔を必要とする処置及び検査に対する有効性及び安全性は確立されていない。	〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉の効能又は効果で推奨される処置または検査をより明確にするための注意喚起として記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
7. 用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7. 1本剤は患者の循環動態が安定し、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与を開始すること。 〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静・成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〉 7. 2成人においては本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。［8. 4参照］ 7. 3成人においては鎮静の維持開始速度は0. 4μg/kg/時の速度を目安とし、初期負荷から維持への移行を慎重に行うこと。また、維持速度は0. 7μg/kg/時を超えないこと。海外臨床試験において、0. 7μg/kg/時を超えて投与した場合に呼吸器系、精神神経系及び心血管系の有害事象の発現率が増加することが報告されている。 〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉 7. 4小児において投与速度を上げる場合、上昇幅0. 1μg/kg/時あたり3～4分あるいはそれ以上の時間で緩徐に調節すること。 7. 5小児においては初期負荷投与を行わないこと。海外臨床試験において、初期負荷投与を行った場合に、高血圧の発現率が増加することが報告されている。 7. 6本剤は人工呼吸中、離脱過程及び離脱後を通じて投与可能であるが、本剤の持続投与期間が成人においては120時間（5日間）、小児においては24時間（1日間）を超える使用経験は少ないので、それを超えて鎮静が必要な場合には、患者の全身状態を引き続き慎重に観察すること。 〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉 7. 7本剤の初期負荷投与中に一過性の血圧上昇があらわれた場合には、初期負荷投与速度の減速等を考慮すること。本剤の末梢血管収縮作用により一過性の血圧上昇があらわれることがある。［8. 4参照］	＜7.2, 7.3 項へ効能又は効果の明記＞ 注意喚起の対象が明確になるよう，効能又は効果を明記した。 ＜7.7 項の追加＞ 臨床試験（C0801039）の結果に基づき設定した。
8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8. 1移送を伴う場合には、患者管理に熟練した医師の付き添いのもと、循環動態、呼吸等について継続的な監視体制が整った状況で投与し、循環動態の変動及び呼吸等に特に注意すること。 8. 2本剤は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。 8. 3本剤投与中は至適鎮静レベルが得られるよう患者の全身状態を観察しながら投与速度を調節すること。本剤を投与されている患者は刺激を与えると容易に覚醒し、速やかに反応するが、これは本剤の特徴であるため、他の臨床徴候及び症状がない場合、効果不十分であると考えないよう注意すること。	現行のプレセデックス静注液 200μg「ファイザー」およびプレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」の記載と同様。

使用上の注意（案）	設定根拠
8.4本剤の初期負荷投与中にあらわれる一過性の血圧上昇に対しては、投与速度の減速を考慮する必要があるが、重大な血圧上昇があらわれた場合には、さらに適切な処置を行うこと。［7.2、7.7参照］ 8.5本剤投与中はバイタルサインの変動に注意して循環器系に対する観察及び対応を怠らないこと。 8.6本剤を長期投与した後、使用を突然中止した場合、クロニジンと同様のリバウンド現象があらわれるおそれがある。これらの症状として神経過敏、激越及び頭痛があらわれ、同時に又はこれに続いて血圧の急激な上昇及び血漿中カテコラミン濃度の上昇があらわれるおそれがある。 8.7長期投与後の急激な投与中止により、離脱症状があらわれることがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。 〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉 8.8本剤の投与に際しては集中治療に習熟した医師が本剤の薬理作用を正しく理解した上で患者の全身状態を注意深く継続して監視すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。 8.9人工呼吸器からの離脱の過程及び離脱後では、患者の呼吸状態を十分に観察すること。 〈成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〉 8.10本剤の投与に際しては非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。 8.11局所麻酔下における手術・処置を行う医師とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者をおいて、手術・処置中の患者を観察すること。 8.12本剤は適切に鎮痛を行った上で使用すること。 8.13硬膜外・脊髄くも膜下麻酔時には、輸液の投与等により、循環動態の変動が安定した後に本剤の投与を開始する等、併用に注意すること。 8.14全身状態に注意し、手術・処置後は患者が回復するまで管理下に置くこと。なお、鎮静の影響が完全に消失するまでは自動車の運転、危険を伴う機械の操作等に従事しないよう、患者に注意すること。 〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉 8.15本剤の投与に際しては小児の非挿管下での鎮静における患者管理に熟練した医師が、本剤の薬理作用を正しく理解し、患者の鎮静レベル及び全身状態を注意深く継続して管理すること。また、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備をしておくこと。［8.17参照］ 8.16処置・検査を行う医療従事者とは別に、意識状態、呼吸状態、循環動態等の全身状態を観察できる医療従事者をおいて、経皮的動	＜8.15～8.18 項の追加＞ 臨床試験（C0801039）の結果に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
脈血酸素飽和度、呼吸数、心拍数（脈拍数）、血圧、心電図をモニタリングすることに加え、可能であれば呼気終末二酸化炭素濃度もモニタリングするなど、十分に注意して、処置・検査中の患者を観察すること。［8.17参照］ 8.17本剤投与開始後に目標とする鎮静レベルに達しない又は鎮静レベルに達した後の効果減弱により、他の鎮静剤を追加投与する場合は、鎮静作用、循環動態及び呼吸状態への作用が増強し、副作用があらわれやすくなるおそれがあるため、患者の全身状態を注意深く観察し、慎重に投与すること。［8.15、8.16、10.2参照］ 8.18小児では本剤投与後に激越及び覚醒時せん妄が認められており、また、覚醒が遅延する可能性があるため、全身状態に注意し、処置・検査後は患者が回復するまで管理下に置くこと。	
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1合併症・既往歴等のある患者 9.1.1心血管系障害のある患者 患者の全身状態を十分に観察しながら投与速度を調節すること。徐脈に対してはあらかじめアトロピンの投与、ペースメーカーの使用を考慮すること。低血圧、徐脈があらわれやすくなる。特に高度な心ブロックを伴う患者等は重度の徐脈があらわれるおそれがある。 9.1.2心機能が低下している患者 投与速度の急激な変更は避け、常に循環動態及び出血量を監視しながら慎重に投与速度を調節すること。また、必要に応じて強心薬及び血管作動薬を併用しながら、慎重に投与し、適切な循環動態の維持を行うこと。本剤の初期負荷投与時に一過性の血圧上昇があらわれることがあり、予期せぬ重篤な循環動態の変動を誘発するおそれがある。 9.1.3循環血流量が低下している患者 本剤投与開始前及び投与中に輸液負荷等を行い、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。低血圧があらわれやすくなる。循環血流量が低下した状態で低血圧が持続した場合には、特に注意を払って投与速度の減速を考慮すること。肝血流量の低下から本剤の消失が遅延するおそれがある。［16.5参照］ 9.1.4血液浄化を受けている患者 頻回に鎮静深度を観察しながら必要に応じて本剤の投与速度を調節すること。持続血液浄化法の導入時、終了時、あるいはカラム交換時や血液量、水分除去率の変更時には特に注意を払い、患者の鎮静深度及び循環動態を観察すること。 9.1.5薬物依存又は薬物過敏症の既往歴のある患者	現行のプレセデックス静注液 200μg「ファイザー」およびプレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」の記載と同様。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.2腎機能障害患者 投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。［16.6.2参照］ 9.3肝機能障害患者 投与速度の減速を考慮し、特に重度の肝機能障害患者に対しては、患者の全身状態を慎重に観察しながら投与速度を調節すること。肝機能障害の程度が重度になるにしたがって本剤の消失が遅延し、鎮静作用の増強や副作用があらわれやすくなるおそれがある。［16.6.1参照］ 9.5妊婦 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、生存胎児数の減少、胎盤移行性、子宮血流量低下によると考えられる胎児体重の低下及び骨化遅延が認められている。ヒトにおいて胎盤移行性が認められている。 9.6授乳婦 本剤投与後24時間は授乳を避けさせること。動物試験（ラット）及びヒトにおいて、乳汁移行性が認められている。 9.7小児等 〈集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静〉 9.7.1低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 9.7.2小児への投与に際しては、小児の集中治療に習熟した医師が使用すること。小児では成人よりも低血圧、徐脈、呼吸抑制、嘔吐、悪心、激越及び発熱の有害事象が高頻度に認められた。特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいため、より注意深く観察し、慎重に投与すること。［1.1参照］ ~~〈局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静〉~~ ~~9.7.318歳未満の患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。~~ 〈小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静〉 9.7.3低出生体重児及び新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。 9.7.4小児への投与に際しては、小児の非挿管下での鎮静に習熟した医師が使用すること。小児では成人よりも高血圧、徐脈、徐呼吸及び低酸素症の有害事象が高頻度に認められた。特に心拍出量が心拍数に依存している低年齢の小児では徐脈の影響が大きいため、より注意深く観察し、慎重に投与すること。［1.1参照］ 9.8高齢者 投与速度の減速を考慮し、患者の全身状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能の低下により、鎮静作用の増強や低血圧や徐脈等の副作用があらわれやすくなるおそれがある。［16.6.3参照］	＜9.7.2 項の追記＞ 先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）の記載に基づき設定した。 ＜9.7.3 項の削除＞ 小児を対象とした臨床試験が実施されたため削除した。 ＜9.7.3, 9.7.4 項の追加＞ 臨床試験（C0801039）の結果および先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018 年改訂版）の記載に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10. 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>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
［8. 17参照］</td><td>血圧低下、心拍数低下、呼吸数低下等の症状があらわれるおそれがあるので、併用する場合には本剤の投与速度を減速する、本剤あるいは他の鎮静薬、鎮痛薬の投与量を減量する等、慎重に投与すること。</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>
</td><td>現行のプレセデックス静注液 200μg「ファイザー」およびプレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」の記載と同様。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1重大な副作用
11.1.1低血圧 (22.9%) ~~(5%以上)~~
低血圧が認められた場合には、本剤の減速又は中止、輸液の増量、下肢の挙上、昇圧剤の使用等適切な処置を行うこと。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。[1.1参照]
11.1.2高血圧 (10.2%) ~~(5%以上)~~
高血圧が認められた場合には、本剤の減速又は中止、降圧剤の使用等適切な処置を行うこと。[1.1参照]
11.1.3徐脈 (13.5%) ~~(5%以上)~~
徐脈が認められた場合には、本剤の減速又は中止、迷走神経の緊張を軽減する目的で抗コリン剤（アトロピン等）の静脈内投与、ペースメーカーの使用等、適切な処置を行うこと。特に迷走神経の緊張が亢進している患者であらわれやすい。[1.1、1.2参照]
11.1.4心室細動 (0.1%) ~~(0.1～1%未満)~~
心室細動が認められた場合には、抗不整脈薬の投与、除細動、心肺蘇生等適切な処置を行うこと。[1.1参照]
11.1.5心停止 (0.3%) ~~(0.1～1%未満)~~、洞停止（頻度不明）
心停止、洞停止が認められた場合には、本剤の中止、ペースメーカーの使用、除細動、心肺蘇生、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。[1.1、1.2参照]
11.1.6低酸素症 (2.6%) ~~(1～5%未満)~~、無呼吸 (0.5%) ~~(0.1～1%未満)~~、呼吸困難 (0.2%) ~~(0.1～1%未満)~~、呼吸抑制 (5.9%) ~~(5%以上)~~、舌根沈下 (0.4%) ~~(0.1～1%未満)~~
低酸素症、一過性の無呼吸、呼吸困難、呼吸抑制、舌根沈下が認められた場合には、本剤の減速又は中止、気道確保、酸素投与、患者の刺激等適切な処置を行うこと。</td><td>既存のデータと C0801039 試験のデータの併合解析結果に基づき，重大な副作用の発現率を更新した。</td></tr>
<tr><td>11.2その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>激越</td><td>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</td><td>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</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔気 (4.4%)、口内乾燥、嘔吐</td><td>腹痛、下痢</td><td>おくび</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>心房細動、頻脈</td><td>末梢性虚血、血管障害、血</td><td>脳出血、血管拡張、脳血管障</td><td></td></tr>
</table></td><td>既存のデータと C0801039 試験のデータの併合解析結果に基づき，更新した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）					設定根拠
		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	害、血管痙攣、循環不全、チアノーゼ、心疾患、狭心症、心筋虚血、心房性不整脈、AVブロック、脚ブロック、心ブロック、T波逆転、上室性不整脈、心電図QT延長、洞性不整脈		
呼吸器	徐呼吸（3.6%）	無気肺、気管支痙攣、高炭酸ガス血症、低換気症、胸水、気胸、肺水腫、呼吸不全	~~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上昇、血清ALT上昇	γ-GTP上昇、黄疸、肝機能異常		
皮膚		多汗	紅斑性皮疹		
泌尿器		乏尿	腎機能異常、尿閉、急性腎障害	多尿	
代謝栄養	口渇	アシドーシス、呼吸性アシドーシス、高血糖、高カリウム血症、血液量過多、血液量減少、低蛋白血症、NPN上昇	アルカリフォスファターゼ上昇、低カリウム血症	高ナトリウム血症	
その他	~~発熱、血液量減少、疼痛~~	背部痛、異常高熱、浮腫、悪寒、失神、発熱、疼痛	胸痛、筋肉痛、感染、敗血症、異常感	薬剤離脱症候群	

使用上の注意（案）	設定根拠
13. 過量投与 13.1症状 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。 13.2処置 低血圧に対しては、輸液速度の上昇、下肢の挙上、昇圧剤の投与を行い、徐脈に対しては、抗コリン剤（アトロピン等）の静脈内投与、又はドパミン、アドレナリン等の静脈内投与、心肺蘇生等適切な処置を行う。AVブロック、心ブロック、心停止に対しては心肺蘇生、除細動、強心剤の投与等適切な処置を行うこと。	現行のプレセデックス静注液 200μg「ファイザー」およびプレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」の記載と同様。
14. 適用上の注意 14.1全般的な注意 〈シリンジ〉 14.1.1使用時には、以下の点に注意すること。 ・感染に対する配慮をすること。 ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。 ・液漏れする可能性があるので、外筒（バレル）を強く握らないこと。 14.2薬剤調製時の注意 〈製剤共通〉 14.2.1本剤は以下の薬剤との配合変化（沈殿を生ずる）が示されているので混合しないよう注意すること[2)]。 ・アムホテリシンB、ジアゼパム	現行のプレセデックス静注液 200μg「ファイザー」およびプレセデックス静注液 200μg/50mL シリンジ「ファイザー」の記載と同様であるが，統合した内容とした。

使用上の注意（案）	設定根拠
14.3薬剤投与時の注意 〈バイアル〉 14.3.1本剤2mLに生理食塩液48mLを加えて50mLとし、静かに振盪し十分に混和する。 14.3.2希釈後は48時間以内に使用すること。 14.3.3本剤を持続注入するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を使用すること。 14.3.4全血又は血漿を投与しているカテーテルに本剤を注入しないこと。 〈シリンジ〉 14.3.5使用に際しては、ブリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒を持って取り出すこと。 14.3.6押子（プランジャー）を時計回りに回転させ、押子接続用部品にしっかり接続すること。使用中に押子が外れた場合、サイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。 14.3.7押子や押子接続用部品が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので、押子のみを持たないこと。 14.3.8押子を反時計回りに回転させると接続にゆるみが生じ、ガスケットから押子接続部品とともに押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転させないこと。 14.3.9筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、注入ラインを確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。 14.3.10押子を引かないこと。 14.3.11本剤の投与にあたっては、シリンジポンプを使用し、針をつけて直接投与しないこと。また、以下の点に注意すること。 ・本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともに、シリンジポンプの取扱説明書に従って投与すること。 ・シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。正しくセットされていない場合、サイフォニングや逆流が起こるおそれがある。 14.4薬剤投与後の注意 〈バイアル〉 14.4.1バイアルからの採取は1回のみとし残液は廃棄すること。 〈シリンジ〉 14.4.2開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。	

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

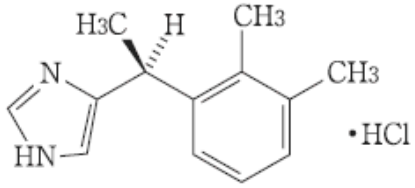
2. INN

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）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="4">(+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル) エチル]-1H-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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="4">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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="4">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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>原体</td><td>毒薬
習慣性医薬品
処方箋医薬品</td><td>製剤</td><td>劇薬
習慣性医薬品
処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">毒薬：(+)-(S)-4-[1-(2,3-ジメチルフェニル) エチル]-1H-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]-1H-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]-1H-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]-1H-イミダゾールとして 200 μg 以下を含有するもの。</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・含量</td><td colspan="4">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／50 mL シリンジ「ファイザー」
有効成分：デクスメデトミジン塩酸塩
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）</td></tr>
</table>

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	主な所見
ラット	28日間	静脈内投与	<10 μg/kg/日（♂♀）	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貪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

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

・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%)

・国内小児第 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。

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

（追加）

化学名・別名	
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 成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静 （下線部を追加）
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 （略） 2. 成人の局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静 （略） 3. 小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静 通常，2 歳以上の小児には，デクスメデトミジンを 12 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），続いて維持量として 1.5 μg/kg/時で持続注入する（維持投与）。 通常，1 か月以上 2 歳未満の小児には，デクスメデトミジンを 9 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），続いて維持量として 1.5 μg/kg/時で持続注入する（維持投与）。 なお，患者の状態に合わせて，投与速度を適宜減速すること。 （下線部を追加）
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	**小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静** MRI 検査を受ける小児患者を対象とした国際共同臨床試験 副作用発現率 98 例/122 例=80.3% 副作用の種類 / 例数 / 発現率 徐脈 70 例 (57.4%) 徐呼吸 53 例 (43.4%) 低血圧 24 例 (19.7%) 高血圧 16 例 (13.1%) 低酸素症 5 例 (4.1%) 収縮期高血圧 5 例 (4.1%)
会社	ファイザー株式会社

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	電子データの提出
第 3 部　品質に関する文書									
3.2　データ又は報告書									
3.2.S　原薬									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
3.2.P　製剤									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
3.2.A　その他									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
3.2.R　各極の要求資料									
―	―	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　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　分析法及びバリデーション報告書									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
4.2.2.2　吸収									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
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）									

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	電子データの提出
－	－	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									
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
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									
－	－	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									

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	電子データの提出
－	－	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									
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
4.3　参考文献									
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
第5部　　臨床試験報告書									
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2.1	－	全臨床試験一覧表	ファイザー社	－	－	－	－	－	－
5.3　試験報告書及び関連情報									
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　*In Vitro - In Vivo* 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									
－	－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
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									

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	電子データの提出
―	―	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									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
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									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
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									
	C0801039	A Phase 3/4 Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of the Safety and Efficacy of Dexmedetomidine (DEX) Used With Propofol (PRO) as Needed for Procedural Sedation of Pediatric Subjects ≥1 Month to <17 Years of age Undergoing MRI Scans	ファイザー社	2020年2月18日～2021年11月30日	米国，日本	国内及び外国	社内資料 総括報告書	評価	有
5.3.5.2　非対照試験報告書									
	DEX-10-16	Phase IV, Open-Label, Safety Study Evaluating the Use of Dexmedetomidine in Pediatric Subjects Undergoing Procedure-Type Sedation	ファイザー社（旧Hospira社）	2012年10月[redacted]日～2014年1月[redacted]日	米国	外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
―	―	該当資料なし	―	―	―	―	―	―	―
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1	-	Periodic Safety Update Report for ACTIVE SUBSTANCE: Dexmedetomidine Hydrochloride	ファイザー社	調査対象期間：2020年12月17日～2021年12月16日	-	-	社内資料	参考	
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
	C0801039	有害事象一覧表	―	―	―	―	―	―	―
	C0801039	重篤な有害事象一覧表	―	―	―	―	―	―	―
	C0801039	臨床検査値異常変動症例一覧表	―	―	―	―	―	―	―

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	電子データの提出
5.4　参考文献									
5.4.1	—	Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care.	Venn RM, Hell J, Grounds RM.	—	—	—	Critical Care. 2000 Jul; 4:302-308.	参考	—
5.4.2	—	The role of clonidine and alpha2-agonists for postoperative analgesia.	Sandler AN.	—	—	—	Can J Anaesth. 1996 Dec; 43(12):1191-1194.	参考	—
5.4.3	—	MRI検査時の鎮静に関する共同提言改訂版. 2020年2月23日 改訂版	日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会.	—	—	—	日本小児科学会雑誌 2020;124(4):771-805.	参考	—
5.4.4	—	X 小児麻酔薬	公益社団法人日本麻酔科学会.	—	—	—	麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版第4訂 2018.4.27. 394-457.	参考	—
5.4.5	—	High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI.	Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, et al.	—	—	—	Paediatr Anaesth. 2008;18(5):403-11.	参考	—
5.4.6	—	A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging.	Koroglu A, Huseyin T, Ozlem S, et al.	—	—	—	Anesth Analg. 2006;103(1): 63-7.	参考	—
5.4.7	—	Pediatric Procedural Sedation Using Dexmedetomidine: A Report from the Pediatric Sedation Research Consortium.	Sulton C, McCracken C, Simon HK, et al.	—	—	—	Hospital Pediatrics. 2016; 6(9):536-44.	参考	—
5.4.8	—	A retrospective comparison of propofol alone to propofol in combination with dexmedetomidine for pediatric 3T MRI Sedation.	Boriosi JP, Eickhoff JC, Klein KB, et al.	—	—	—	Pediatric Anesthesia. 2017; 27(1):52-9.	参考	—
5.4.9	—	先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン（2018年改訂版） 2019年8月7日発行.	日本循環器学会ほか, 合同班研究参加学会.	—	—	—	—	参考	—
5.4.10	—	A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children.	Petroz GC, Sikich N, James M, et al.	—	—	—	Anesthesiology.2006;105:1098-110.	参考	—
5.4.11	—	Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery.	Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, et al.	—	—	—	Paediatr Anaesth.2010;20:425-33.	参考	—
5.4.12	—	Dexmedetomidine in Children: Current Knowledge and Future Applications.	Mason KP, Lerman J.	—	—	—	Anesth Analg. 2011;113:1129-42.	参考	—
5.4.13	—	Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI.	Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, et al.	—	—	—	Paediatr Anaesth. 2010;20:516-23.	参考	—
5.4.14	—	Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age.	Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, et al.	—	—	—	Br J Anaesth 2008;100(5):697-700.	参考	—
5.4.15	—	Population Pharmacokinetics of Dexmedetomidine After Short Intravenous Infusion in Chinese Children.	Liu HC, Lian QQ, Wu FF, et al.	—	—	—	Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017;42(2):201-11.	参考	—
5.4.16	—	Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study.	Diaz SM, Rodarte A, Foley J, et al.	—	—	—	Pediatr Crit Care Med 2007;8(5):419–24.	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	電子データの提出
5.4.17	—	Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis.	Potts AL, Warman GR, Anderson BJ.	—	—	—	Pediatr Anesth 2008;18(8):722–30.	参考	—
5.4.18	—	Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care–a pooled analysis.	Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, Lerman J, et al.	—	—	—	Pediatr Anesth 2009;19(11):1119–29.	参考	—
5.4.19	—	Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model.	Hoffman GM, Nowakowski R, Troshynski TJ, et al.	—	—	—	Pediatrics 2002;109(2):236-43.	参考	—