TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES 1
1. 非臨床試験計画概略 2

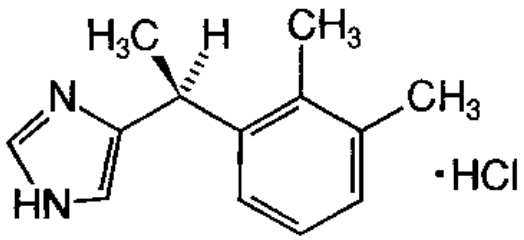
LIST OF FIGURES

Figure 1. デクスメデトミジン塩酸塩の構造式 2

1. 非臨床試験計画概略

デクスメデトミジンはイミダゾール骨格を有するメデトミジンの活性右旋体（D 体）であり，選択的な中枢性α_2アドレナリン受容体作動薬である。デクスメデトミジン塩酸塩の化学名は (+)-(*S*)-4-[1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]-1*H*-imidazole monohydrochloride である。構造式を Figure 1 に示す。

Figure 1.　デクスメデトミジン塩酸塩の構造式



本邦において，デクスメデトミジン塩酸塩は成人の「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」および「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」の効能・効果ならびに小児の「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」の効能・効果で承認されている。本承認申請は，小児における「非挿管での非侵襲的な処置および検査時の鎮静」の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認申請を行うものである。

本薬の非臨床薬理，薬物動態および毒性については，これまでの承認申請において提出した資料からすでに明らかにされていると考え，本承認申請に際して薬理，薬物動態および毒性を評価する非臨床試験を新たに実施する必要はないと判断した。

なお，前回の小児適応の承認申請時に提出した幼若イヌを用いた 14 日間静脈内投与毒性試験（CTD 1.13.1-3-1：前回小児適応承認申請 CTD 2.6.6）では，幼若イヌ（4 ヵ月齢：雌雄）にデクスメデトミジン塩酸塩を 0，15，25 または 50 µg/kg/日の用量で 14 日間，1 日 6 時間かけて静脈内投与したところ，いずれの用量においても忍容性は良好であった。用量依存的な鎮静状態，体温低下および一過性の徐脈がみられたが，初回申請時に提出した成熟イヌを用いた反復投与毒性試験または一般薬理試験で報告されている変化であり，いずれも薬理作用に起因する変化と考えられた。50 µg/kg/日群における投与 1 日の投与開始後 6 時間の平均血漿中デクスメデトミジン濃

度は 6.4 ng/mL であり，本承認申請の用法・用量[a]のデクスメデトミジン塩酸塩を生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の日本人小児および 2 歳以上 17 歳未満の日本人小児に投与した場合に推定される C_{max} の幾何平均値（それぞれ 1.02 ng/mL および 1.71 ng/mL：CTD 2.7.2）のそれぞれ 6.3 倍および 3.7 倍であった。このように，4 ヵ月齢の幼若イヌに最高 50 µg/kg/日のデクスメデトミジン塩酸塩を 14 日間静脈内投与したところ，小児患者の 3.7 倍の曝露量によっても幼若動物特有の毒性はみられなかった。

[a] 本承認申請における用法・用量（案）は「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，投与速度をお適宜減速すること。」である（CTD 1.8.1）。