

動物用医薬品承認審査報告書

デクストミトール 0.1

農林水産省

本審査報告書は、新有効成分のデクスメトミジン塩酸塩を含む動物用医薬品であるデクスドミトール 0.1 の製造販売承認に際して、申請者の提出した申請書、添付資料及び試験成績に基づいて実施した審査の結果をとりまとめたものである。

デクスドミトール 0.1 の申請に際して提出された試験成績及び資料は、以下の通知に基づく要求項目及びガイドラインを満たしていた。

- ・医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて

（平成12年3月31日付け12 畜 A 第 729 号農林水産省畜産局長通知）

- ・医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて

（平成12年3月31日付け12動薬 A 第 418 号動物医薬品検査所長通知）

当該製剤の承認申請に際して提出された資料の調査の結果、当該製剤の臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 14 条第 3 項に基づく承認申請資料の信頼性の基準に従って収集され、作成されたものであることを確認した。

当該製剤の品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、当該製剤には、法第 14 条第 2 項第 3 号（イ）、（ロ）及び（ハ）に規定する承認の拒否事由に該当する事例は認められなかった。

（イ）効能又は効果を有すると認められないとき

（ロ）効能又は効果に比して著しく有害な作用を有することにより使用価値がないと認められるとき又は申請の使用方法に従って使用した場合の対象動物（牛、豚、鶏等）での残留の程度から、人の健康を損なう肉、乳等の生産物が生産されるおそれがあることにより、医薬品として使用価値がないと認められるとき

（ハ）性状又は品質が保健衛生上著しく不適当な場合

以上により、当該製剤を承認して差し支えないものと判断した。

「使用上の注意」は、法第 52 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、動物用医薬品の適正な使用を図り、畜水産物、使用者及び対象動物の安全を確保するために、当該医薬品の製造販売業者が動物用医薬品の添付文書又はその容器若しくは被包に記載するものである。その記載内容は、基本的事項と専門的事項からなる。承認時に申請内容とは別に審査をしているが、前述の趣旨から、併せて本審査報告書に記載する。

なお、本審査報告書は動物医薬品検査所が作成したものである。

1. 製剤の概要

1. 製剤名

デクストミトール 0.1

2. 申請者名

日本全薬工業株式会社

3. 成分及び分量

本品 1 mL 中

デクスメデトミジン塩酸塩 0.1 mg (デクスメデトミジンとして 0.08 mg)

有効成分以外に、保存剤、等張化剤及び溶剤を含む。

4. 製造方法

製剤は、攪拌・溶解、ろ過、充てん、滅菌からなる工程により製造される。

5. 用法及び用量

犬（16 週齢未満の犬を除く）：

体表面積 1 m² あたり、デクスメデトミジン塩酸塩として下記の量を筋肉内注射する。

125～375 µg：軽度～中等度の鎮静、鎮痛

375～500 µg：中等度～深い鎮静、鎮痛

猫（12 週齢未満の猫を除く）：

体重 1 kg あたり、デクスメデトミジン塩酸塩として下記の量を筋肉内注射する。

25～40 µg：軽度～中等度の鎮静、鎮痛

6. 効能又は効果

犬：鎮静、鎮痛

猫：鎮静、鎮痛

7. 有効期間

空欄（3 年間の安定性が確認されたことから設定していない。）

8. 製剤の基準値等の設定

毒劇薬指定	劇薬
要指示医薬品の指定	あり
指定医薬品の指定	あり
使用基準／休薬期間の設定	なし

9. 使用上の注意

(基本的事項)

① 守らなければならないこと

(一般的注意)

- ・ 本剤は効能・効果において定められた目的にのみ使用すること。
- ・ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- ・ 本剤は獣医師の指導の下で使用する。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- ・ 注射器具は滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒した器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと（ガス滅菌によるものを除く）。なお、乾熱、高圧蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は、室温まで冷えたものを使用すること。
- ・ 小児の手の届かないところに保管すること。
- ・ 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- ・ 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- ・ 使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は、産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること。

② 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- ・ 誤って注射された者は、直ちに医師の診察を受けること。なお、本剤により鎮静されるおそれがあるため、第三者の介助を受けて受診すること。また、本剤の添付文書を持参することが望ましい。
- ・ 本剤は経皮吸収されるため、本剤が使用者の皮膚に付いた時は、十分な水で洗い流すこと。

- ・妊婦が本製品を扱う場合、曝露による子宮収縮及び胎児の血圧低下の危険性があるため、特に気を付けて使用すること。

(犬及び猫に関する注意)

- ・副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。

(専門的事項)

(警告)

- ・本剤は重篤な疾病が認められた動物には投与しないこと。

(禁忌)

- ・本剤は循環器系の疾患のある動物には投与しないこと。
- ・本剤はメデトミジン塩酸塩またはデクスメデトミジン塩酸塩に対して過敏反応を示したことがある動物には投与しないこと。

(対象動物の使用制限)

- ・一般状態の悪い動物に対しては、慎重に投与すること。
- ・16 週齢未満の犬、12 週齢未満の猫には安全性が確認されていないため、投与しないこと。
- ・催奇形性試験において、子宮血流量低下によると考えられる胎仔体重の低下及び骨化遅延が認められているので、妊娠動物への投与は避けること。
また、同様に催奇形性試験において、初期胚死滅の頻度の増加が認められているので、妊娠を予定している動物や妊娠した可能性のある動物に対しても、投与を避けること。
- ・老齢の動物は一般的に循環器系、呼吸器系並びに薬物の代謝や排泄の機能が低下しているため、慎重に投与すること。
- ・体重 2.0 kg 未満の犬及び体重 1.6 kg 未満の猫の安全性は確認されていない。
- ・本剤は血圧変動を引き起こすため、腎疾患のある動物に対しては、慎重に投与すること。

(重要な基本的注意)

- ・本剤には他の医薬品等を加えないこと。
- ・本剤を筋肉内注射する場合は、注射針を刺入したときに疼痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。注

射液量が多い場合又は連続投与する場合は、投与部位を変えて投与すること。

- ・ 全身麻酔剤との併用を行う場合に当たっては、併用剤の必要用量が減量されることが知られているため、慎重に投与すること。また、動物の脈拍、血圧、呼吸及び体温等の生命徴候を監視するなど十分全身状態の観察を行うこと。
- ・ 本剤のみを麻酔前投薬として使用する場合は、犬において体表面積 1 m^2 あたり $125\sim 375\text{ }\mu\text{g}$ 、猫において体重 1 kg あたり $25\sim 40\text{ }\mu\text{g}$ を基準とし、処置の種類、処置時間、及び患畜の性質により調整すること。
- ・ 涙液欠乏により角膜混濁が認められることがあるため、適切な処置で乾燥から眼を保護すること。また、抗コリン薬など涙液分泌抑制作用のある薬剤との併用は避けること。

（相互作用）

- ・ アトロピン等の抗コリン薬と併用すると一時的な血圧の過剰な上昇と心臓への大きな負荷が認められるので、併用は避けること。
- ・ α_2 -アドレナリン受容体作動薬であるアミトラズを有効成分とする医薬品との併用は慎重に行うこと。
- ・ デクスメデトミジン塩酸塩のラセミ体であるメデトミジン塩酸塩では、犬でケタミンとの併用により、中枢神経症状（カタレプシー、痙攣、鎮静及び覚醒遅延等）が認められるとの報告がある。
- ・ デクスメデトミジン塩酸塩とイソフルランを併用した猫において、アチパメゾール塩酸塩投与後に心拍数及び心拍出量の早期回復が認められずに短期間の血圧低下が認められた報告がある。

（副作用）

- ・ 投与後嘔吐することがあり、猫では回復時にも嘔吐が認められることがあるため、投与の12時間前から絶食させることが望ましい。
- ・ 投与により体温の低下が認められるので、動物の保温に努めること。
- ・ 投与後心拍数、呼吸数の低下がみられる。また、心電図において房室ブロックが認められることがある。
- ・ 投与後一時的に血圧が上昇するが、その後正常値付近に回復する。
- ・ 回復時に排尿がみられることがある。
- ・ 投与時に疼痛が認められることがある。
- ・ 四肢の筋で軽い震えがみられることがある。

- ・本剤の投与に際して、循環動態の変動及び呼吸等の変化に注意すること。
副作用が生じた場合には必要に応じて適切に処置すること。

(過剰投与)

- ・本剤を誤って過剰投与した場合には、アチパメゾール塩酸塩等の α_2 -アドレナリン受容体拮抗薬を投与すること。アチパメゾール塩酸塩を投与する場合、犬に対してはデクスドミトール塩酸塩投与量の10倍量、猫に対しては5倍量を必要に応じて適宜増減して投与すること。

(その他の注意)

- ・本剤を犬に投与する場合、次の表を参考に用法・用量を厳守すること。

体重 (kg)	デクスドミトール 0.1 投与量					
	125 $\mu\text{g}/\text{m}^2$		375 $\mu\text{g}/\text{m}^2$		500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	
	$\mu\text{g}/\text{kg}$	投与液量 (mL)	$\mu\text{g}/\text{kg}$	投与液量 (mL)	$\mu\text{g}/\text{kg}$	投与液量 (mL)
2-3	10.0	0.20	30.1	0.60	40.1	0.80
3-4	8.75	0.26	26.3	0.79	35.0	1.05
4-5	7.95	0.32	23.9	0.95	31.8	1.27
5-6	7.38	0.37	22.1	1.11	29.5	1.48
6-7	6.95	0.42	20.8	1.25	27.8	1.67
7-8	6.60	0.46	19.8	1.39	26.4	1.85
8-9	6.31	0.51	18.9	1.52	25.3	2.02
9-10	6.07	0.55	18.2	1.64	24.3	2.19
10-11	5.86	0.59	17.6	1.76	23.4	2.34
11-12	5.68	0.62	17.0	1.87	22.7	2.50
12-13	5.51	0.66	16.5	1.99	22.1	2.65
13-14	5.37	0.70	16.1	2.09	21.5	2.79
14-15	5.24	0.73	15.7	2.20	21.0	2.93

体重 2-3 は 2 kg 以上 3 kg 未満を示す。

より体重の重い犬については、デクスドミトール 0.5 及びその添付文書を使用すること。

2. 製造販売承認までの経緯

農林水産大臣は、法第 14 条第 1 項に基づき、平成 30 年 9 月 27 日、新有効成分デクスメデトミジン塩散塩を含む製剤であるデクスドミツール 0.1 の承認申請を受けた。

承認申請に際しては以下の資料が提出された。

- ・ 起源又は発見（開発）の経緯に関する資料
- ・ 物理的、化学的試験に関する資料
- ・ 製造方法に関する資料
- ・ 安定性に関する資料
- ・ 急性毒性に関する試験資料
- ・ 亜急性毒性に関する試験資料
- ・ 特殊毒性に関する試験資料
- ・ 対象動物に対する安全性を確認した試験資料
- ・ 効力を裏付ける試験資料
- ・ 一般薬理に関する試験資料
- ・ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験資料
- ・ 臨床試験資料

いずれの添付資料も、法第 14 条第 3 項に基づく承認申請資料の信頼性の基準に従って収集され、作成されたものであることを確認した。

また、提出された資料のうち、「毒性に関する資料」（急性毒性に関する試験資料、亜急性毒性に関する試験資料及び特殊毒性②に関する試験資料）及び「対象動物に対する安全性を確認した資料」については、「動物用医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」（GLP）に、「臨床試験資料」については、「動物用医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に適合していることを確認している。

なお、「毒性に関する資料」のうち慢性毒性に関する試験資料については、製剤が長期にわたり投与されることは考えにくいことから実施されていない。

申請製剤は、動物用医薬品として新規の成分であるデクスメトミジン塩酸塩を主剤とする新有効成分含有動物用医薬品である。申請製剤は、動物用の鎮痛・鎮静剤としてより安全性の高い製剤の開発を目的として、既承認の動物用医薬品に含まれるラセミ体の有効成分から申請製剤の有効成分を単離し、より安全性の高い製剤として申請されたものである。そこで、「2. 製造販売承認までの経緯」に記載の申請者からの提出資料に基づき当該既承認の動物用医薬品との比較により、有効性及び安全性確認するという観点から審査を行った。なお、当該製剤の海外における承認状況等を審査の参考とした。

薬事・食品衛生審議会における審議経過は以下のとおりである。

令和2年5月27日（書面による持ち回り開催） （動物用一般医薬品調査会）	※以下の事項を条件に動物用医薬品等部会に上程して差し支えない。 ＜条件＞ ・概要書中の「メデトミジン塩酸塩製剤より高い安全性が期待できる。」との文言を削除すること。 ・使用上の注意の「・・・観察を行うことが望ましい。」を「・・・観察を行うこと。」に修正すること。 ・添付文書に、1回の筋肉内投与による効果・作用持続時間について記載すること。 ・投与量について、ドミツールと混同しないよう添付文書で注意喚起を行うこと。
令和2年7月10日（書面による持ち回り開催） （動物用医薬品等部会）	※以下の事項を条件に、承認を可とし、薬事分科会に報告して差し支えない。 ＜条件＞ ・用量設定試験及び臨床試験の安全性評価に係る観察項目の1つである調律異常の項目を除外して安全性評価を実施した内容に概要書を整備すること。
令和2年9月23日 （薬事分科会）	報告

農林水産大臣は、令和２年 12 月 25 日に当該製剤を承認した。