TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 製品開発の根拠 4
1.1. 薬理学的分類 4
1.2. 小児の処置および検査時の鎮静 4
1.3. 開発の背景 5
1.3.1. 小児の処置および検査時の鎮静に対するデクスメデトミジンの使用 5
1.3.2. 米国での PREA に基づく臨床試験の実施 5
1.3.3. 小児 MRI 検査時の鎮静を対象として開発することの根拠 5
1.4. 臨床開発計画 6
1.4.1. 効能又は効果（案）および用法及び用量（案） 6
1.4.2. 臨床データパッケージ 6
1.4.3. 規制当局の助言 7
1.4.3.1. FDA Complete Response Letter の受領 7
1.4.3.2. FDA [redacted] Meeting 8
1.4.3.3. [redacted] 相談 9
2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
4. 有効性の概括評価 12
4.1. C0801039 試験 12
4.1.1. 試験集団 12
4.1.2. 有効性の結果 13
4.1.3. 有効性の結果のまとめ 16
5. 安全性の概括評価 16
5.1. 医薬品の曝露 16
5.2. 有害事象 16
5.3. 死亡 18
5.4. 重篤な有害事象 18
5.5. その他の重要な有害事象 18
5.6. 器官別または症候群別有害事象の解析 19

5.6.1. 血圧および心拍数の変動に関連する有害事象 19
5.6.2. 呼吸数，呼気終末二酸化炭素および末梢動脈血酸素飽和度の変動に関する有害事象 19
5.6.3. 奇異反応 19
5.6.4. 介入を要した有害事象 19
5.7. バイタルサイン 20
5.7.1. バイタルサインの平均推移 20
5.7.2. 循環動態の安定性 20
5.8. 過量投与 20
5.9. 離脱症状および反跳現象 20
5.10. 市販後データ 21
5.11. 安全性のまとめ 21
6. ベネフィットとリスクに関する結論 21
6.1. 治療の背景 21
6.1.1. 疾患または症状 21
6.1.2. 現行の治療 21
6.2. ベネフィット 21
6.3. リスク 23
6.3.1. 心血管系 AE 23
6.3.2. 呼吸器系 AE 24
6.3.3. 他剤との併用 24
6.3.4. まとめ 25
6.4. ベネフィット・リスク評価 25
6.5. 補遺 26
7. 参考文献 26

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床データパッケージ 7

LIST OF FIGURES

Figure 1. Risk Difference of Treatment Emergent Adverse Events Occurring in ≥5% of Subjects in Any Treatment Group - Control (Low Dose) - Safety Population 17

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AE	adverse event：有害事象
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
DBP	diastolic blood pressure：拡張期血圧
$EtCO_2$	end-tidal carbon dioxide：呼気終末二酸化炭素濃度
FAS	full analysis set
FDA	Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
HR	heart rate：心拍数
JPS	Japanese population set：日本人集団
MAP	mean arterial pressure：平均動脈圧
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
PHD	Premier Healthcare Database
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PREA	Pediatric Research Equity Act
PSSS	Pediatric Sedation State Scale
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画
RR	respiratory rate：呼吸数
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SBP	systolic blood pressure：収縮期血圧
TEAE	treatment-emergent adverse event：試験治療下で認められた有害事象
TTE	transthoracic echocardiogram：経胸壁心エコー検査

1. 製品開発の根拠

1.1. 薬理学的分類

デクスメデトミジン塩酸塩（以降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，強力かつ選択性の高い中枢性α_2作動性鎮静薬である。デクスメデトミジンは，青斑核に高密度に分布するα_{2A}アドレナリン受容体を刺激することで鎮静および抗不安作用を示す。脊髄後角では，デクスメデトミジンは P 物質の放出を調節することにより鎮痛作用をもたらす。これら以外にも，生体内に広範に分布するα_2アドレナリン受容体に作用することで，軽度から中等度の鎮痛作用，鎮静作用，抗不安作用，利尿作用，心血管系に対する末梢および中枢作用を示し，インスリン放出および血小板凝集を軽度に阻害する[1,2]。

デクスメデトミジンは，日本では成人および小児の「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」ならびに成人の「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」の効能・効果で承認されている。

また米国では，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「非挿管での手術及び処置時の鎮静」の効能・効果で承認されている。

1.2. 小児の処置および検査時の鎮静

小児，特に 6 歳以下の小児では，成人と異なり行動制御ができず，処置および検査に対する協力と安静が得られないことが多いため，疼痛や侵襲の有無によらず鎮静が必要になる。

鎮静を要する非侵襲的な処置には，血液透析治療，がんの放射線治療，皮膚科レーザー照射など，非侵襲的な検査としては，CT 検査，MRI 検査，超音波検査（TTE 検査など），脳波検査，核医学検査，聴力検査（聴性脳幹反応検査など）などがある。これらのうち，特に MRI 検査は，激しい騒音がする中，体動の完全な抑制が必要という特殊な配慮が必要で，かつ，他の検査に比べて検査時間が長いという特徴を有する。また，また，MRI 検査時の鎮静では，MRI 検査装置内の患者へのアクセスが限られ，緊急事態に陥った場合にも磁性体の医療機器を持ち込めず，検査室内での対応が限られるという特徴もある[3]。

鎮静を要する検査に主に使用されている鎮静薬は，トリクロホスナトリウム，抱水クロラール，バルビツール酸系薬剤およびミダゾラムである。しかしながら，トリクロホスナトリウムおよび抱水クロラールは鎮静までの時間が長いこと[4]，バルビツール酸系のチオペンタールやチアミラールは呼吸抑制および循環抑制が懸念されること[4]，およびいずれの薬剤も検査実施中に鎮静不十分となった場合に追加の投与が難しいことが問題である。ミダゾラムは検査中も適切なレベルの鎮静が得られるように調節が可能であるものの，呼吸抑制および循環抑制の他に，運動亢進，攻撃性などの反応の発現が懸念されている[4]。

そのため，小児の非侵襲的な処置および検査時，特に MRI 検査時に使用可能で，呼吸抑制および循環抑制などの副作用の懸念がなく，単剤で十分な鎮静効果が得られる薬剤が必要とされている。

1.3. 開発の背景

1.3.1. 小児の処置および検査時の鎮静に対するデクスメデトミジンの使用

2008 年に米国で成人の非挿管での手術および処置時の鎮静を適応としてデクスメデトミジンが承認されて以降，適応外ではあるものの，小児の処置および検査時の鎮静に対する単剤,または他の鎮静薬との併用での検討結果[5,6,7,8]が多数報告されている。米国およびカナダにおける手術室外での小児の鎮静に対するデクスメデトミジンの使用状況を調査した大規模研究[7]では，デクスメデトミジンが投与された主な検査は，MRI などの画像検査であり，デクスメデトミジンによる鎮静の成功率は高く，SAE の発現頻度は低いと結論されている。米国では，効能・効果として承認されていないものの，小児の処置時の鎮静に対してデクスメデトミジンを使用することは一般的となっている。

日本でも，デクスメデトミジンは，日本麻酔科学会の「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第 3 版 X 小児麻酔薬」[4]において，適応外使用であることが記載されたうえで，デクスメデトミジンの適応として「検査時の鎮静　小児や不安の強い成人の CT，MRI や脳波測定などの検査時の鎮静」が記載されており，その使用法について，検査時の鎮静においては，「安静を必要とする CT や MRI，脳波などの検査の鎮静薬として呼吸抑制が軽微なため安全である」こと，「デクスメデトミジン投与下の脳波は生理的睡眠の状態と同様であり，他の鎮静薬のように痙攣脳波を抑制することがないので脳波検査の鎮静に適している」ことが記載されている。また，「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」[9]においても，小児検査における麻酔法（麻酔薬，鎮静薬，周術期関連薬）として，「小児の MRI など検査時の鎮静にも有用であるが，未承認である。」と記載されている。

このように，デクスメデトミジンは米国で小児の処置および検査時の鎮静に対して一般的に使用されており，デクスメデトミジン単独投与の有効性が報告され，国内でも小児の処置および検査時の鎮静に対して推奨されている。したがって，デクスメデトミジンは小児の処置および検査時の鎮静に単剤で十分な鎮静効果が得られ，呼吸抑制の発現頻度が低く安全に使用することができる薬剤として，選択肢のひとつとなり得ると考えた。

1.3.2. 米国での PREA に基づく臨床試験の実施

2008 年に，米国において，成人に対する「非挿管での手術およびその他の処置時の鎮静」の効能・効果で承認を取得した際，Pediatric Research Equity Act（PREA）に基づき小児を対象とした臨床試験の実施を要請され，[redacted]社は DEX-10-16 試験を実施した。しかし，FDA から DEX-10-16 試験は PREA の基準を満たしていないと判断され，追加試験を要請された。そのため，[redacted]との協議，FDA と協議を行い，追加試験として MRI 検査のため鎮静を必要とする小児患者を対象とした C0801039 試験を実施することとした。

日本からも C0801039 試験に参加し，小児の処置および検査時の鎮静に安全に使用することができる薬剤の選択肢のひとつとして開発することとした。

1.3.3. 小児 MRI 検査時の鎮静を対象として開発することの根拠

非挿管での非侵襲的な処置および検査のうち，MRI 検査は，激しい騒音がする中，体動の完全な抑制が必要で，他の検査に比べて検査時間も長いことから，最も緻密な鎮静管理を要する検査である。したがって，小児 MRI 検査時の鎮静を対象とした C0801039 試験において，デクス

メデトミジンの有効性および安全性が検証されれば，MRI 検査以外の TTE 検査，CT 検査，脳波検査などを含む非侵襲的な検査および血液透析治療，がんの放射線治療，皮膚科レーザー照射などを含む非侵襲的な処置時の鎮静に対しても，有効性および安全性は確保されると考える。

1.4. 臨床開発計画

1.4.1. 効能又は効果（案）および用法及び用量（案）

Table 1 に示した臨床データパッケージに基づき，以下に示す効能又は効果（案）および用法及び用量（案）にて製造販売承認事項一部変更申請を行う。

効能又は効果（案）：

小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静

用法及び用量（案）：

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。

1.4.2. 臨床データパッケージ

本承認事項一部変更申請の臨床データパッケージを Table 1 に示した。日本が参加した MRI 検査を実施する小児患者の処置時鎮静に対してデクスメデトミジンの安全性および有効性を検討した C0801039 試験を評価資料とし，米国で非挿管での中等度から深い鎮静が 30 分間以上必要な修正在胎 28 週以上 17 歳未満の小児患者を対象に本剤の安全性を評価した DEX-10-16 試験は参考試験とする。C0801039 試験成績からデクスメデトミジンの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に対する有効性および安全性を評価し，効能・効果（案），用法・用量（案）を設定した。

Table 1.　臨床データパッケージ

試験番号	実施国	相 デザイン	対象患者 患者数	主要目的	年齢 グループ	用法・用量 初期負荷投与 (μg/kg) （10分かけて投与）	用法・用量 維持投与 （μg/kg/h）
評価試験							
C0801039	米国, 日本	第3/4相 盲検	生後1ヵ月以上17歳未満のMRIを受ける小児患者 122例	本剤を高用量および低用量で投与したときの，プロポフォールのレスキュー投与を必要としない患者の割合に基づく，小児の処置時の鎮静に対する本剤の有効性の評価	生後1ヵ月以上 2歳未満	低用量群：0.5 μg/kg 中用量群：1 μg/kg 高用量群：1.5 μg/kg	0.5 μg/kg/h 1 μg/kg/h 1.5 μg/kg/h
					2歳以上 17歳未満	低用量群：0.5 μg/kg 中用量群：1.2 μg/kg 高用量群：2 μg/kg	0.5 μg/kg/h 1 μg/kg/h 1.5 μg/kg/h
参考試験							
DEX-10-16	米国	第4相 非盲検	修正在胎28週以上17歳未満の鎮静を必要とする処置を受ける小児患者 90例	鎮静を必要とする処置を受ける小児患者における本剤の安全性の評価	修正在胎28週以上 1ヵ月未満	0.1 μg/kg	0.05- 0.2 μg/kg/h
					1ヵ月以上 17歳未満	1 μg/kg	0.2- 2.0 μg/kg/h

1.4.3. 規制当局の助言

1.4.3.1. FDA Complete Response Letter の受領

2008 年に，米国において，成人に対する「非挿管での手術およびその他の処置時の鎮静」の効能・効果で承認を取得した際，PREA に基づき，小児を対象とした臨床試験の実施を要請され，[redacted]社は，DEX-10-16 試験を実施した。

2015 年 10 月に DEX-10-16 試験結果および試験結果を反映した米国添付文書（案）を FDA に提出したところ，DEX-10-16 試験の試験デザインについて，鎮静が必要な処置を受ける小児患者を対象として有効性を評価するデザインとして適切でなく，PREA の基準を満たしていないと判断され，追加試験を要請された。

Complete Response Letter に記載された追加の試験に関する FDA の助言を以下に要約する。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

1.4.3.2. FDA [redacted] Meeting

20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA [redacted] Meeting を実施した。相談事項に対する FDA との協議内容はそれぞれ下記のとおりである。

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- 2 歳以上 17 歳未満の高用量群における初期負荷投与について，ファイザー社は当初，初期負荷投与について「5 分かけて投与すること」と設定したが，6～60 ヵ月の小児を対象に本剤 4.0 μg/kg を 10 分かけて投与した試験において，2 例に重大な徐脈が報告されていることから，「2.0 μg/kg を 10 分かけて投与すること」と変更すべきとの FDA 見解および面談での協議結果も踏まえ，初期負荷投与について「10 分かけて投与すること」に変更した。
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

1.4.3.3. [redacted]相談

国内開発の計画にあたり独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から助言を得るため，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（[redacted]），20[redacted]年[redacted]月（[redacted]号）および[redacted]月に[redacted]相談を実施した。以下に概略を示した。

[redacted]：

- [redacted]

- [redacted]

[redacted]

[redacted]:

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]:

- [redacted]

[redacted]:

- [redacted]

[redacted]:

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

2. 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし

3. 臨床薬理に関する概括評価

本剤の PK 特性に関しては，成人および集中治療下で鎮静を必要とする小児患者で検討しており，その要約を M2.7.2.1 項に示す。

本承認申請において，非挿管での非侵襲的な処置および検査時の鎮静が必要な小児患者の PK の評価は，C0801039 試験において実施可能性も含めて検討し，1.4.3.3 項で示した検討経緯を踏まえて PK は得ていないものの，本剤の日本人小児患者の PK は，集中治療下での人工呼吸中および離脱後の鎮静が必要な小児患者で十分に評価されている。

これまでに得られている PK の成績に基づき，①日本人小児と外国人小児で PK に民族差が認められていないこと，②非挿管の小児と集中治療下の小児との間で PK に大きな違いがないこと，③非挿管の日本人小児に本剤の申請用法・用量を投与したときの PK は推定可能であることから，非挿管での非侵襲的な処置および検査時の鎮静が必要な小児患者における PK は，これまでに得られている PK の成績を用いて説明可能と考える。日本人小児患者に対する本申請用法・用量を投与したときの推定血漿中濃度の結果は，C0801039 試験での高用量群の日本人小児患者集団においても全体集団と同様の有効性および安全性が認められたことから（M2.7.3.4 項），非挿管での日本人小児患者に対する本申請用法・用量の適切性を支持すると考える。

4. 有効性の概括評価

非挿管での小児患者に MRI 検査を実施するときの鎮静に対するデクスメデトミジンの有効性は，ファイザー社が PREA に準じて実施した主要評価試験である C0801039 試験により評価した。

4.1. C0801039 試験

C0801039 試験は，MRI 検査を受ける生後 1 ヵ月以上 17 歳未満の小児の試験参加者を対象として MRI 検査時の鎮静のために必要に応じてプロポフォールを併用したときのデクスメデトミジンの安全性および有効性を評価する第 3/4 相，無作為化，二重盲検，用量設定試験として実施した。

4.1.1. 試験集団

C0801039 試験で計 122 例が割り付けられた投与を受けた。生後 1 ヵ月以上 2 歳未満のグループで年齢［中央値（範囲）］は 0.80（0.2～2.0）歳，女性の割合は 49.2%（29/59 例）であった。試験参加者の大半は白人またはアジア人であった［それぞれ 49.2%（29/59 例），25.4%（15/59 例］］。2 歳以上 17 歳未満のグループの年齢［中央値（範囲）］は 6.40（2.0～15.2）歳，女性の割合は 47.6%（30/63 例）であった。試験参加者の大半は白人またはアジア人であった［それぞれ 44.4%（28/63 例），41.3%（26/63 例］］。生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの低用量群で女性の割合［60.0%（12/20 例）］が他の用量群と比べて高かったことを除き，試験参加者背景は用量群間でおおむね均衡がとれていた。

JPS では，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの年齢［中央値（範囲）］は，0.80（0.3～1.8）歳であり，女性の割合［71.4%（10/14 例）］が高かった。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの年齢［中央値（範囲）］は，5.45（2.2～14.2）歳であり，男性の割合［70.0%（14/20 例）］が高かった。生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの高用量群では年齢（中央値）が 1.35 歳と他の用量群（0.50 歳および 0.70 歳）と比べてやや高く，2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの高用量群では年齢（中央値）が 3.20 歳と他の用量群（5.30 歳および 5.75 歳）と比べてやや低かった。

FAS のベースライン時の体重［中央値（範囲）］は，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループで 9.40（5.0～12.4）kg，2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで 22.50（10.4～69.5）kg であった。各年齢グループの用量群間で体重に大きな違いは認められなかった。

JPS のベースライン時の体重［中央値（範囲）］は，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループで 8.15（5.0～12.2）kg，2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで 18.00（10.4～69.5）kg であった。各年齢グループの用量群間で体重に大きな違いは認められなかった。JPS の結果は，FAS とおおむね同様の結果であった（M2.7.3.2.1.6 項）。

4.1.2. 有効性の結果

有効性の主要評価項目について，全体集団で低用量群に対する高用量群での優越性が認められ，JPS でも一貫した結果が得られた。重要な副次評価項目およびその他の副次評価項目について，JPS の有効性の結果は，全般的に全体集団と同様の結果であった（M2.7.3.2.1.7 項）。C0801039 試験の全体集団（および／または各年齢グループ）での有効性の結果を以下に要約した。

評価項目	結果	参照
主要評価項目		
デクスメデトミジン高用量群と低用量群における MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合	FAS で MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合はデクスメデトミジン高用量群［63.2%（24/38 例）］で低用量群［14.3%（6/42 例）］と比べて高く，統計的に有意な差が認められた（p<0.001）。デクスメデトミジン高用量群の用量で，小児の MRI 検査時に，単剤で鎮静できることが示された。	M2.7.3.2.1.7.1 Table 3
重要な副次評価項目		
各年齢グループのデクスメデトミジン高用量群と低用量群における MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合	FAS のいずれの年齢グループでも MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合は，デクスメデトミジン高用量群で低用量群と比べて高く，それぞれ統計的に有意な差が認められた（p=0.022 および p<0.001）。主要評価項目の結果と一貫する結果が得られた。	M2.7.3.2.1.7.2 Table 4
その他の副次評価項目		
全体集団および各年齢グループでデクスメデトミジン高用量群および低用量群と比較した中用量群における MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合	FAS で MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合は中用量群で高用量群と比較して低く，低用量群と比較して高かった。生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループでは中用量群で高用量群と比較して低く，中用量群と低用量群との比較ではあまり変わらない結果であった。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは全体集団と同様の結果が得られた。	M2.7.3.2.1.7.3.1
デクスメデトミジン負荷投与後および維持投与中の目標鎮静評価スコア（PSSS2）を維持する時間の割合	FAS でデクスメデトミジン負荷投与後および維持投与中の PSSS 2 を維持する時間の割合は，高用量群で低用量群および中用量群と比べて高かった。各年齢グループでも全体集団とおおむね類似した結果が得られた。	M2.7.3.2.1.7.3.2 Table 6
デクスメデトミジン負荷投与の開始からプロポフォールの初回急速静注開始までの時間	FAS でプロポフォールの併用を必要とした試験参加者のデクスメデトミジン負荷投与の開始からプロポフォールの初回急速静注開始までの時間は，高用量群で長かった。	M2.7.3.2.1.7.3.3 Figure 1
覚醒時間（MRI 検査終了から試験参加者が Modified Aldrete スコア 9 以上を満たすまでの時間と定義する）	FAS で覚醒時間に，用量群を通じて大きな違いは認められなかった（中央値：35.0～45.5 分）。 各年齢グループの結果も全体集団の結果と大きな違いは認められなかった。	M2.7.3.2.1.7.3.4

評価項目	結果	参照
デクスメデトミジン各用量群でプロポフォールの併用を受けた試験参加者の割合	全体集団および各年齢グループで，デクスメデトミジンの用量の増加に伴い，おおむねプロポフォールの併用を受けた試験参加者の割合は低下した。	M2.7.3.2.1.7.3.5 Table 7
MRI 検査を完了させるために必要な併用プロポフォールの総投与量ならびに体重および時間で補正した投与量	FAS で MRI 検査を完了させるために必要な併用プロポフォールの総投与量ならびに体重および時間で補正した投与量は，高用量群で中用量群および低用量群と比べて低かった。各年齢グループでも全体集団と同様の結果であった。	M2.7.3.2.1.7.3.6

4.1.3. 有効性の結果のまとめ

C0801039 試験データから，MRI 検査などの非侵襲性の処置（検査）を受ける小児患者の処置時の鎮静薬としてデクスメデトミジンの高用量群は低用量群および中用量群と比較して単剤で十分な鎮静効果が得られる，臨床的に意味のある有効性が示された。

5. 安全性の概括評価

デクスメデトミジンの非侵襲性の処置時の鎮静における臨床的安全性は，主に C0801039 試験を用いて評価した。DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群で報告された有害事象も参考データとして用いた。

5.1. 医薬品の曝露

C0801039 試験の生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループで総投与量（中央値）は，低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ，8.30，18.90 および 22.75 µg であり，総投与時間（中央値）はそれぞれ 56.0，69.0 および 52.5 分であった。2 歳以上 17 歳未満のグループで総投与量（中央値）は低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ，21.30，43.90 および 80.25 µg であり，総投与時間（中央値）はそれぞれ 56.5，67.0 および 57.5 分であった。

JPS の生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの総投与量（中央値）は，低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ，5.30，16.10 および 26.80 µg であり，総投与時間（中央値）はそれぞれ 57.5，57.5 および 67.0 分であった。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの総投与量（中央値）は，低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ，16.90，33.00 および 41.10 µg であり，総投与時間（中央値）はそれぞれ 56.0，46.5 および 34.0 分であった。

C0801039 試験の負荷投与時間（中央値）はいずれの年齢グループでも 10 分であり，維持投与時間（中央値）は生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループで 42.5～59.0 分および 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで 46.5～57.0 分であった。JPS も負荷投与時間（中央値）はいずれの年齢グループでも 10 分であり，維持投与時間（中央値）は生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループで 47.5～57.0 分および 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで 24.0～46.0 分であった。

なお，DEX-10-16 試験の全体集団では，負荷投与 10 分，維持投与の平均時間は 55.8 分であった。

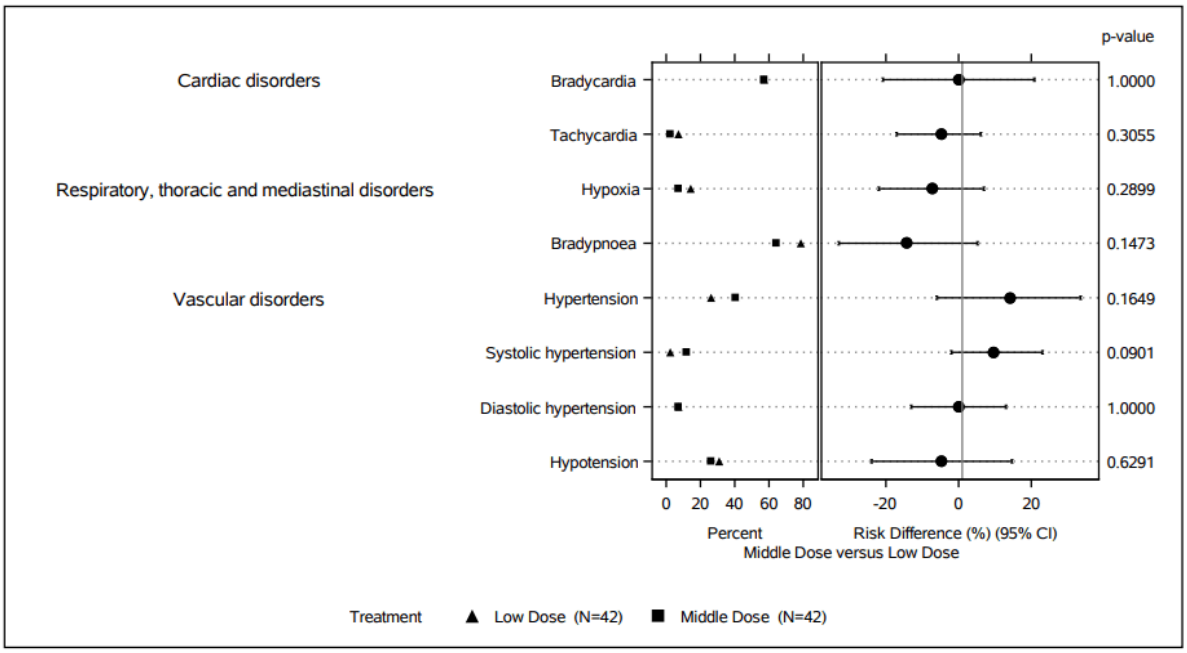
5.2. 有害事象

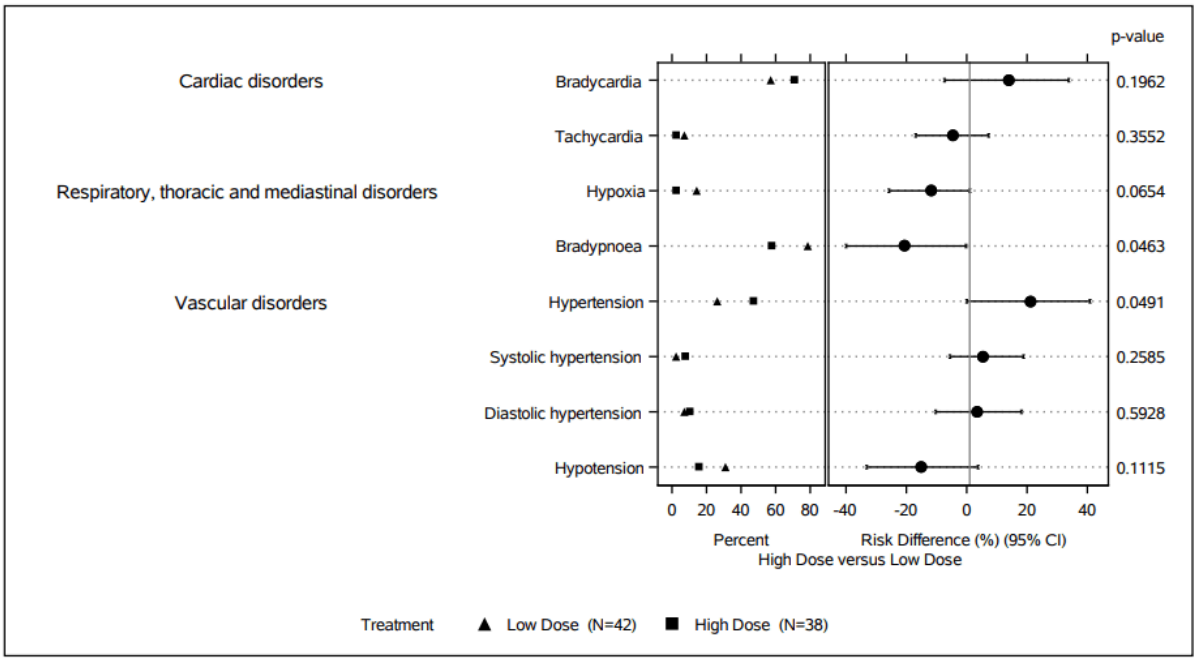
C0801039 試験（安全性解析対象集団）で TEAE（試験薬投与終了後 26 時間まで）の発現割合は 92.6%（113/122 例）であり，用量群間で同程度であった（90.5%～94.7%）。

C0801039 試験（安全性解析対象集団）でいずれかの用量群で 5%以上に認められた TEAE は，徐呼吸，徐脈，高血圧，低血圧，低酸素症，拡張期高血圧，収縮期血圧および頻脈であった（M2.7.4.2.1.1 Table 2）。

いずれかの用量群で 5%以上に認められた TEAE のうち，徐呼吸および高血圧の発現割合は高用量群で低用量群と比べて高かったが（それぞれ，p=0.0463，p=0.0491），中用量群と低用量群との比較では，5%以上に認められた TEAE の発現割合に大きな違いは認められなかった（Figure 1）。

Figure 1. Risk Difference of Treatment Emergent Adverse Events Occurring in ≥5% of Subjects in Any Treatment Group - Control (Low Dose) - Safety Population





Not adjusted for multiplicity. Risk Difference is computed as High Dose vs. Low Dose and Middle Dose vs. Low Dose.
95% Confidence intervals are provided to help gauge the precision of the estimates for Risk Difference.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adae Table Generation: 08FEB2022 (15:07) (Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adae_f002

TEAE の重症度の大半は軽度であった。中等度の事象は少なく［低用量群 2 例（低酸素症および低血圧各 1 例），高用量群 2 例（徐脈および徐脈・頻脈・高血圧各 1 例）］，重度の事象は認められなかった。各年齢グループでも全体集団とおおむね類似した安全性プロファイルが認められた。

JPS で TEAE の発現割合は用量群間で同程度であり（85.7%～93.8%），全体集団と比べて大きな違いは認められなかった。JPS のいずれかの用量群で 20%以上に認められた TEAE は，徐脈，徐呼吸，拡張期高血圧，高血圧，低血圧および収縮期高血圧であり，全体集団と同様のプロファイルが認められた（M2.7.4.7.3 項）。各年齢グループでも全体集団とおおむね類似した安全性プロファイルが認められ，主な TEAE は各用量群でも全体集団と同様であった。

なお，DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群で認められた主な有害事象は呼吸抑制および低血圧であった。有害事象の重症度は主に軽度であった。非侵襲性の処置群で認められた中等度の有害事象は，激越，高血圧および低血圧各 1 例（各 2.2%）であり，重度の有害事象は認められなかった。

5.3. 死亡

C0801039 試験および DEX-10-16 試験期間中に死亡の報告はなかった。

5.4. 重篤な有害事象

C0801039 試験で投与中に認められた SAE は，高血圧 1 例（高用量群，試験薬との関連あり）であり，本事象により投与を中止した。また，SAE 報告期間（投与後 28 日まで）以降（投与 30 日目）に急性呼吸不全および敗血症が 1 例（低用量群，試験薬との関連なし）に報告された。このほか，AE として報告された痙攣発作 1 例は会社判断により，SAE（試験薬との関連なし）として報告が更新された。いずれも転帰は回復であった（M2.7.4.7.1 項）。JPS で SAE は認められなかった。

DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群では，SAE は認められなかった。試験期間中にそのほかの群で SAE は 2 例に認められた（M2.7.6 項付録）。

5.5. その他の重要な有害事象

C0801039 試験で投与中止に至った TEAE は 3 例に認められ，内訳は徐脈 1 例（中用量群），高血圧 1 例（高用量群，上述の SAE 報告例と同じ試験参加者），徐呼吸 1 例（低用量群）であった。いずれも試験薬と関連がある TEAE と試験責任医師により判断された。転帰はいずれも回復であった。徐脈 1 例は投与過誤（シリンジポンプのプログラミングエラー）に関連する TEAE としても報告された。JPS で投与中止に至った TEAE は認められなかった。

AE による試験中止は認められなかった。

DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群で有害事象による投与中止は認められなかった。

5.6. 器官別または症候群別有害事象の解析

5.6.1. 血圧および心拍数の変動に関連する有害事象

C0801039 試験の安全性解析対象集団で血圧および HR の変動に伴う TEAE の発現割合は，徐脈 61.5%，高血圧 37.7%および低血圧 24.6%であった。徐脈および高血圧では，高用量群の発現割合（それぞれ 71.1%，47.4%）は，低用量群（それぞれ 57.1%，26.2%）および中用量群（それぞれ 57.1%，40.5%）と比べて高かった。低血圧では，高用量群の発現割合（15.8%）は，低用量群（31.0%）および中用量群（26.2%）と比べて低かった。

負荷投与時と維持投与時での発現状況はどちらか一方に偏る傾向は認められなかったが，維持投与時間は負荷投与時間（10 分間）に比べ長く，維持投与時の発現割合は負荷投与時と比べて高かった。

各年齢グループでもおおむね同様のプロファイルが認められた。

5.6.2. 呼吸数，呼気終末二酸化炭素および末梢動脈血酸素飽和度の変動に関する有害事象

C0801039 試験の安全性解析対象集団で RR，$EtCO_2$ および SpO_2 の変動に関する TEAE の発現割合は，徐呼吸 67.2%，低酸素症 8.2%および無酸素症 0%であった。用量の増加に伴う TEAE の発現割合の増加は認められなかった。

負荷投与時と維持投与時での発現状況はどちらか一方に偏る傾向は認められなかったが，維持投与時間は負荷投与時間（10 分間）に比べ長く，維持投与時の発現割合は負荷投与時と比べて高かった。

各年齢グループの結果も全体集団と大きな違いは認められなかった。

JPS でも全体集団と大きな違いは認められず，JPS の年齢グループ別の結果についても用量の増加に伴う特定の傾向は認められなかった。

5.6.3. 奇異反応

C0801039 試験で奇異反応として激越が 0.8%（1/122 例）に認められた。本事象はデクスメデトミジン投与後の離脱症状に関連する AE にも該当した（5.9 項）。

5.6.4. 介入を要した有害事象

C0801039 試験の安全性解析対象集団の試験実施計画書で規定された徐呼吸，低酸素症，無呼吸，低血圧，高血圧，徐脈および奇異反応のうち，介入を要した TEAE は，計 6 例に認められた。内訳（MedDRA PT）は，徐脈，徐脈・高血圧，徐呼吸，低酸素症，低血圧および徐呼吸・低酸素症各 1 例であった。

このうち徐呼吸・低酸素症 1 例（低用量群，日本人）は，TEAE に対する処置が併用薬としてではなく併用治療として記録されたため，介入を要した TEAE の集計に含まれなかった。

用量群別では，低用量群で 3 例（上記の 1 例を含む），中用量群で 1 例および高用量群で 2 例であり，試験実施計画書で規定された介入を要した TEAE の発現状況に用量群間で大きな違いは認められなかった。徐脈および徐脈・高血圧各 1 例はいずれも高用量群で認められた。

人工呼吸を必要とした試験参加者は認められなかった。

JPS で介入を要した TEAE は，徐呼吸 1 例（中用量群），低酸素症 1 例（低用量群）および上述の徐呼吸・低酸素症 1 例（低用量群）であった。

5.7. バイタルサイン

5.7.1. バイタルサインの平均推移

各年齢グループでパターンは一様ではないものの，HR，SBP，DBP および MAP について投与開始後に減少する傾向が認められたが，用量に関連した変化は認められなかった。投与開始後の酸素飽和度および RR の平均推移に懸念すべき変化は認められなかった（M2.7.4.4.1 項）。

5.7.2. 循環動態の安定性

安全性解析対象集団で，SBP および HR が正常な循環動態パラメータの範囲外となった時間の比の平均は 0.5 程度であり，平均的に正常な循環動態パラメータの範囲外となった時間は，試験薬注入時間の半分程度の時間であったことが示された。用量に関連した変化は認められなかった（M2.7.4.4.2 項）。

MRI 検査を完了するために介入を要した試験参加者は，5.6.4 項に示した介入を要した TEAE 6 例に加えて，拡張期低血圧 1 例（試験実施計画書で規定された介入を要した TEAE ではない）の計 7 例（5.7%）であり，介入を要した試験参加者の割合は用量群間で同程度であった［4.8%（2/42 例）～7.1%（3/42 例）］。年齢グループ別では 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで 9.5%（6/63 例）であり，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満のグループ［1.7%（1/59 例）］と比べて高かった。人工呼吸を必要とした試験参加者はいなかった。

JPS では MRI 検査を完了するために介入を要した試験参加者の割合は 8.8%（3/34 例）であった。高用量群で介入を要した試験参加者は認められなかった。低用量群 2 例（いずれも 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループ）および中用量群 1 例（生後 1 ヵ月以上 2 歳未満のグループ）が介入を要した。

5.8. 過量投与

C0801039 試験で過量投与は 2 例（低用量群および高用量群で各 1 例，いずれも維持投与時）に認められたが，過量投与に関連する TEAE は認められなかった。JPS で過量投与の報告はなかった。

5.9. 離脱症状および反跳現象

C0801039 試験では，デクスメデトミジン投与後の離脱症状に関連する AE が 3 例（いずれも日本人）に認められた［激越 1 例，および麻酔による神経系合併症（医師報告用語：覚醒時譫妄）2 例］。いずれも重症度は軽度であり，試験薬との関連ありと判断されたが，試験薬に対する処置はなく，転帰は回復であった。

麻酔による神経系合併症：高用量群 1 例（生後 1 ヵ月以上 2 歳未満）では維持投与時に認められ，6 分以内に回復した。中用量群 1 例（2 歳以上 17 歳未満）では維持投与時に認められ，21 分以内に回復した。

激越：高用量群 1 例（2 歳以上 17 歳未満）では維持投与時に認められ，16 分以内に回復した。

5.10. 市販後データ

新たな安全性のシグナルは特定されなかった。2022 年 1 月時点で，デクスメデトミジン（プレセデックス®）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，いずれの国または地域でも承認されていない。

5.11. 安全性のまとめ

C0801039 試験で投与したデクスメデトミジンの用量は，処置時の鎮静を受けた小児の試験参加者において，安全であり，忍容性も良好であった。各用量群および各年齢グループで臨床的に意味のある安全性プロファイルの違いは認められなかった。JPS でも全体集団と同様の結果であった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

小児，特に 6 歳以下の小児では，成人と異なり行動制御ができず，処置および検査に対する協力と安静が得られないことが多いため，疼痛や侵襲の有無によらず鎮静が必要になる。

鎮静を要する非侵襲的な処置としては血液透析治療，がんの放射線治療，皮膚科レーザー照射などがあり，非侵襲的な検査としては CT 検査，MRI 検査，超音波検査（TTE 検査など），脳波検査，核医学検査，聴力検査（聴性脳幹反応検査など）などがある。これらのうち，特に MRI 検査は，激しい騒音がする中，体動の完全な抑制が必要という特殊な配慮が必要で，かつ，他の検査に比べて検査時間が長いという特徴を有する。また，MRI 検査時の鎮静では，MRI 検査装置内の患者へのアクセスが限られ，緊急事態に陥った場合にも磁性体の医療機器を持ち込めず，検査室内での対応が限られるという特徴もある（1.2 項）。

6.1.2. 現行の治療

小児の鎮静を要する検査に主に使用されている鎮静薬は，トリクロホスナトリウム，抱水クロラール，バルビツール酸系薬剤およびミダゾラムである。しかしながら，これらの薬剤は，鎮静までの時間が長く，また呼吸抑制，循環抑制，運動亢進，攻撃性などの反応の発現が懸念されている。したがって，呼吸抑制および循環抑制などの副作用の懸念がなく，単剤で十分な鎮静効果が得られる薬剤が必要とされている（1.2 項）。

6.2. ベネフィット

C0801039 試験の結果から MRI 検査を受ける小児の鎮静に対して，単剤で適切な鎮静が得られる薬剤として，デクスメデトミジン高用量投与の臨床的なベネフィットが示された。

FAS で MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合はデクスメデトミジン高用量群［63.2%（24/38 例）］で低用量群［14.3%（6/42 例）］と比べて高く統計的に有意な差が認められた（p<0.001）。

年齢グループ別では，FAS で MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合は，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの高用量群で 50.0%（9/18 例），低用量群で 15.0%（3/20 例）（p=0.022）であり，2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの高用量群で 75.0%（15/20 例），低用量群で 13.6%（3/22 例）（p<0.001）であった。いずれの年齢グループでも MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合は，デクスメデトミジン高用量群で低用量群と比べて高く，全体集団の結果と一貫した結果が得られた。

また，JPS（高用量群 7 例，中用量群 16 例，低用量群 11 例）の年齢グループの併合解析および年齢グループ別の解析においても，全体集団の結果と一貫した結果が得られた。JPS で MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合はデクスメデトミジン高用量群［71.4%（5/7 例）］で低用量群［0%（0/11 例）］と比べて高かった。生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループでは高用量群で 50%（2/4 例），低用量群で 0%（0/2 例），2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは高用量群で 100%（3/3 例），低用量群で 0%（0/9 例）であった。

その他の副次評価項目であるデクスメデトミジン高用量群と中用量群の比較でも，年齢グループ併合ならびに高年齢グループおよび低年齢グループのいずれも，MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合は，デクスメデトミジン高用量群で中用量群と比べて高かった。JPS においても，同様の傾向が認められた。

これらの結果から，デクスメデトミジン高用量群の用量で，小児の MRI 検査時に単剤で鎮静できることが示された。

デクスメデトミジン高用量群は，激しい騒音がする中，体動の完全な抑制が必要で，他の検査に比べて検査時間が長い MRI 検査に対して適切なレベルの鎮静を示したことから，鎮静を要する非侵襲的なその他の検査［CT 検査，超音波検査（TTE 検査など），脳波検査，核医学検査，聴力検査（聴性脳幹反応検査など）など］および処置（血液透析治療，がんの放射線治療，皮膚科レーザー照射など）にも，十分な効果が得られるものと考えられる。

医学専門家から，痛みを伴うか（鎮痛または局所麻酔を必要とするか）も検査または処置に対してデクスメデトミジンを投与する判断の基準となるとの意見を得たこと，C0801039 試験は痛みを伴わない MRI 検査を対象としたこと，DEX-10-16 試験の低侵襲性の処置群（痛みを伴う処置）においてデクスメデトミジン単剤では十分な鎮静効果が得られなかったことから，デクスメデトミジン投与を推奨する非侵襲的な処置および検査には，痛みを伴い，鎮痛または局所麻酔を必要とする検査または処置は含まれないと考える。したがって，添付文書の「効能又は効果に関連する注意」に新たに＜小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静＞の項を追加し，「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。」ことを記載した。

6.3. リスク

推奨された用法・用量において，MRI 検査を受ける小児患者の鎮静に対して，デクスメデトミジンは適切に管理することで忍容可能な安全性プロファイルを示した。

C0801039 試験の安全性解析対象集団における TEAE の発現割合は 92.6%（113/122 例）であり，投与群を通じて同程度であった（90.5%～94.7%）。AE の重症度は軽度または中等度であり，重度の TEAE は認められなかった。

C0801039 試験の安全性解析対象集団で 5%以上に認められた TEAE は，徐呼吸 67.2%（82/122 例），徐脈 61.5%（75/122 例），高血圧 37.7%（46/122 例），低血圧 24.6%（30/122 例），拡張期高血圧 8.2%および低酸素症各 8.2%（10/122 例），収縮期高血圧 7.4%（9/122 例）であった。各年齢グループでもおおむね類似した安全性プロファイルが認められた。主な TEAE は用量群を通じて全体集団と同様であったが，全体集団および各年齢グループのいずれにおいても，徐脈および高血圧の発現割合は高用量群で低用量群と比べて高かった。

JPS における TEAE 発現状況は全体集団と同様の傾向であった。

6.3.1. 心血管系 AE

低血圧，高血圧および徐脈は，C0801039 試験の治験実施計画書で規定された心血管系 AE である。上述のように，徐脈および高血圧の発現割合は高用量群で低用量群と比べて高かった。徐脈および高血圧は，中等度の徐脈 2 例および高血圧 1 例を除き，軽度であった。また，介入を要したのは徐脈 2 例および高血圧 1 例であった。

低血圧の重症度は，中等度 1 例を除き，すべて軽度であった。また，低血圧の発現割合は低用量群で高用量群と比べて高かった。

低血圧，高血圧および徐脈の発現割合および重症度に年齢グループによる明らかな差は認められなかった。

低血圧，高血圧および徐脈の発現はデクスメデトミジンの既知の薬理作用と一致するものであり[10,11,12,13]，対処方法は確立されている。また，デクスメデトミジンの RMP において重要な特定されたリスクとしており，添付文書（案）において注意喚起している。患者の循環動態を継続的に監視し，発現時に速やかな処置を行うことにより，デクスメデトミジンを安全に使用することが可能であると考える。

添付文書（案）での心血管系 AE に関する注意喚起：「警告」に「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」ことを既に記載しており，「特定の背景を有する患者に関する注意　小児等」に，新たに＜小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静＞の項を追加し，「高血圧および徐脈が高頻度に認められた」ことを記載した。さらに，「重要な基本的注意」に，新たに＜小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静＞の項を追加し，「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。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」を記載した。

6.3.2. 呼吸器系 AE

徐呼吸，低酸素症および無呼吸は，C0801039 試験の治験実施計画書で規定された呼吸器系 AE である。徐呼吸および低酸素症の重症度は，中等度の低酸素症 1 例を除き，軽度であった。また，介入を要したのは徐呼吸および低酸素症で各 2 例であったが，人工呼吸器を必要とするものはなかった（C0801039 CSR Section 12.3.1.3.3）。徐呼吸および低酸素症の発現割合は，低用量群で高用量群と比べて高かった。徐呼吸および低酸素症の発現割合および重症度に年齢グループによる明らかな差は認められなかった。

無呼吸は認められなかった。

徐呼吸は，呼吸抑制としてデクスメデトミジンの RMP において重要な特定されたリスクとしており，添付文書（案）において注意喚起している（徐呼吸は小児等の項において成人よりも高頻度で認められた旨を記載，呼吸抑制は重大な副作用の項において，「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」ことを記載）。患者の呼吸状態を継続的に監視し，発現時に速やかな処置を行うことにより，デクスメデトミジンを安全に使用することが可能であると考える。

添付文書（案）での呼吸器系 AE に関する注意喚起：「特定の背景を有する患者に関する注意 小児等」に，新たに＜小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静＞の項を追加し，「徐呼吸および低酸素症が高頻度に認められた」ことを記載した。また，6.3.1 項に記載したように，「重要な基本的注意」に，新たに＜小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静＞の項を追加し，全身状態を注意深く管理することや，これらの AE の発現時に処置が行えるよう準備すること，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を記載した。

6.3.3. 他剤との併用

C0801039 試験における高用量群では，MRI 検査を完了するためにプロポフォールの併用を必要としない試験参加者の割合は 63.2%（24/38 例）（6.2 項）であり，デクスメデトミジン投与を受ける患者のうち一定の割合の患者では，デクスメデトミジン単剤では処置または検査を完了するための十分な鎮静効果が得られないことが想定される。デクスメデトミジン単剤で処置または検査を完了するための十分な鎮静効果が得られない場合，またはデクスメデトミジン単剤で十分な鎮静効果が得られた後に処置または検査中に鎮静効果が減弱した場合には，1）デクスメデトミジンに加え他の鎮静剤を追加投与，または 2）デクスメデトミジンの投与を中止後に他の鎮静剤を投与することで十分な鎮静効果を得て，予定している処置または検査を完了させることを推奨する。このような場合，複数の鎮静薬を併用する場合，使用した鎮静薬数が鎮静中の合併症の発現頻度に関連することが明らかになっているため[14]，添付文書（案）の「重要な基本的注意」に「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。」を記載した。

6.3.4. まとめ

以上から，他の検査に比べて検査時間が長く，MRI 検査装置内の患者へのアクセスが限られ，緊急事態に陥った場合にも磁性体の医療機器を持ち込めず，検査室内での対応が限られるという MRI 検査時の鎮静に対して，デクスメデトミジンは安全に使用可能であることが示された。したがって，その他の非侵襲的な処置および検査時の鎮静に対しても，デクスメデトミジンは安全に使用可能であると考える。

デクスメデトミジンの RMP における重要な特定されたリスクは，徐脈，低血圧，高血圧，高血糖，離脱症候群および呼吸抑制，重要な潜在的リスクは房室ブロック，心停止，痙攣，コルチゾール抑制，低体温，虚血性心疾患および頻呼吸である。徐脈，低血圧，高血圧，離脱症候群および呼吸抑制は，小児の「集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静」の適応承認時の RMP において重要な特定されたリスクとしており，C0801039 試験でも認められていることから，引き続き，重要な特定されたリスクとした。高血糖は，C0801039 試験で認められていないが，成人を対象とした国内外の臨床試験で認められており，小児の「集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静」の適応承認時の RMP において重要な特定されたリスクとしていることから，引き続き，重要な特定されたリスクとした。これらの重要な特定されたリスクは，RMP に示したリスク最小化活動を適切に遂行することで，リスク最小化を行うことができると考えた。重要な特定されたリスクのうち徐脈，低血圧，高血圧および呼吸抑制については，追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）を実施し，「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」を目的として本剤を使用した場合の安全性を検討することとした。房室ブロック，心停止，痙攣，コルチゾール抑制，低体温，虚血性心疾患および頻呼吸は，C0801039 試験では認められていないが，小児の「集中治療における人工呼吸中および離脱後の鎮静」の適応承認時の RMP において重要な潜在的リスクとしており，引き続き，重要な潜在的リスクとした。

C0801039 試験ではプロポフォールのみを併用可能としており，「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」の適応に対してデクスメデトミジンと他の鎮静薬を併用したデータがないことから，小児における他の鎮静薬併用時の安全性を重要な不足情報とした。本不足情報については，リスク最小化活動として添付文書での注意喚起および医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成および配布を行うとともに，特定使用成績調査（小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静）を実施し，「小児の非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静」に対してデクスメデトミジンをプロポフォール以外の鎮静薬と使用した場合の安全性を検討することとした。

6.4. ベネフィット・リスク評価

デクスメデトミジン高用量投与は小児 MRI 検査に適切なレベルの鎮静を示すことが確認され，日本人患者集団でも同様の傾向が認められた。小児 MRI 検査の鎮静にデクスメデトミジン高用量を投与したときの安全性および忍容性は良好で，認められた TEAE はデクスメデトミジンの薬理作用から予測できるものであり，対処方法も確立されている。

小児 MRI 検査時の鎮静に対して，デクスメデトミジン高用量投与は有効で，安全性および忍容性は良好であることが示されたことから，その他の非侵襲的な処置および検査時の鎮静に対しても，デクスメデトミジン高用量は有効で，安全性および忍容性は良好であると考える。

小児の非侵襲的な処置および検査時の鎮静に対するデクスメデトミジン高用量投与のリスクは，通常のリスク最小化活動を遂行することにより管理することが可能と考え，デクスメデトミジン高用量投与のベネフィットはそのリスクを上回ると判断された。

以上から，デクスメデトミジンは小児の処置および検査時の鎮静に単剤で十分な鎮静効果が得られ，安全に使用することができる薬剤として，新たな選択肢のひとつとなると考える。

6.5. 補遺

該当なし

7. 参考文献

1 Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. Critical Care. 2000 Jul; 4:302-308.

2 Sandler AN. The role of clonidine and alpha$_2$-agonists for postoperative analgesia. Can J Anaesth. 1996 Dec; 43(12):1191-1194.

3 日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会. 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 日本小児科学会雑誌 2020;124(4):771-805. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20200416_MRI.pdf

4 公益社団法人日本麻酔科学会. X 小児麻酔薬 in 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.

5 Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski SE, et al. High dose dexmedetomidine as the sole sedative for pediatric MRI. Paediatr Anaesth. 2008;18(5):403-11.

6 Koroglu A, Huseyin T, Ozlem S, et al. A comparison of the sedative, hemodynamic, and respiratory effects of dexmedetomidine and propofol in children undergoing magnetic resonance imaging. Anesth Analg. 2006;103(1): 63-7.

7 Sulton C, McCracken C, Simon HK, et al. Pediatric Procedural Sedation Using Dexmedetomidine: A Report from the Pediatric Sedation Research Consortium. Hospital Pediatrics. 2016; 6(9):536-44.

8 Boriosi JP, Eickhoff JC, Klein KB, et al. A retrospective comparison of propofol alone to propofol in combination with dexmedetomidine for pediatric 3T MRI Sedation. Pediatric Anesthesia. 2017; 27(1):52-9.

[9] 日本循環器学会ほか，合同班研究参加学会．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.

[10] Petroz GC, Sikich N, James M, et al. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. Anesthesiology.2006;105:1098-110.

[11] Potts AL, Anderson BJ, Holford NH, et al. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. Paediatr Anaesth.2010;20:425-33.

[12] Mason KP, Lerman J. Dexmedetomidine in Children: Current Knowledge and Future Applications. Anesth Analg. 2011;113:1129-42.

[13] Mason KP, Zurakowski D, Zgleszewski S, et al. Incidence and predictors of hypertension during high-dose dexmedetomidine sedation for pediatric MRI. Paediatr Anaesth. 2010;20:516-23.

[14] Hoffman GM, Nowakowski R, Troshynski TJ, et al. Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model. Pediatrics 2002;109(2):236-43.