TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 1
略号および用語の定義一覧 2
1. 背景および概観 3
2. 個々の試験結果の要約 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 4
3.1. 非挿管の小児患者と集中治療下の小児患者との PK の比較 4
3.2. 小児患者に本申請用法・用量を投与したときの PK 4
3.3. 非挿管の日本人小児患者に本申請用法・用量を投与したときの PK の総括 7
4. 特別な試験 7
5. 付録 7
6. 参考文献 7

LIST OF TABLES

Table 1. 過去の臨床試験および報告で得られた PK パラメータの比較 5

LIST OF FIGURES

Figure 1. 中国人小児にデクスメデトミジン 1～2 μg/kg を投与したときの血漿中濃度推移 5
Figure 2. 日本人小児に初期負荷投与（10 分間）および維持投与（1 時間）したときの血漿中デクスメデトミジン濃度推移のシミュレーション結果 6

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
CL	clearance：クリアランス
CL_w	weight-adjusted clearance：体重補正したクリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CHOP	Children's Hospital of Philadelphia
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
DEX	dexmedetomidine：デクスメデトミジン
ICU	intensive care unit：集中治療室
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PopPK	population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
$t_{½}$	elimination half-life：消失半減期
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine 5'- diphosphate glucuronosyl-transferase：ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_d	volume of distribution：分布容積
$V_{d,w}$	weight-adjusted volume of distribution：体重補正した分布容積
V_{ss}	steady-state volume of distribution：定常状態時の分布容積
$V_{ss,w}$	weight-adjusted volume of distribution at steady state：体重補正した定常状態時の分布容積

1. 背景および概観

デクスメデトミジン塩酸塩（以下，デクスメデトミジン）の薬物動態（PK）は，これまでの承認申請で用いた臨床試験で成人および小児において評価している。以下に PK の特性を要約する（集中治療下の小児患者に対する既提出承認時 CTD M2.7.2 項参照）。

成人

- デクスメデトミジンは，主に肝臓により代謝され，投与後 213 時間までに放射能標識投与量の約 95%が尿中に，約 4%が糞便中に排泄された。
- 主な代謝物は，2 種の N-グルクロン酸抱合体であった。
- 本剤のグルクロン酸抱合に関わるのはウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）2B10 および UGT1A4 であり，酸化代謝に関する主なチトクロム P450（CYP）分子種は CYP2A6 と推定された。
- 日本人健康成人に本剤を静脈内投与したときのデクスメデトミジンの消失半減期（$t_{½}$）は約 2 時間，体重補正した定常状態時の分布容積（$V_{ss,w}$）は約 1.54 L/kg，推定クリアランス（CL）は約 35 L/h であった。
- 日本人および外国人成人のデクスメデトミジンの PK に大きな違いは認められなかった。
- 24 時間までの静脈内維持投与をしたとき，0.2～0.7 μg/kg/h の用量範囲でデクスメデトミジンは線形の PK を示した。
- 本剤を 0.2～1.4 μg/kg/h の維持用量で 24 時間以上投与したときのデクスメデトミジンの PK パラメータは 24 時間未満で投与したときと大きな違いは認められず，$t_{½}$，分布容積（V_d）および CL の値は，それぞれ，2.67 時間，152 L および 39.4 L/h と推定された。
- デクスメデトミジンの $t_{½}$は肝機能障害の重症度が高いほど有意に延長し，遊離体 CL は重症度が高いほど低下した。
- 重度腎機能障害患者でのデクスメデトミジンの PK は健康被験者と顕著な差は認められなかったが，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。
- 臨床試験結果より 0.3～1.25 ng/mL の血漿中デクスメデトミジン濃度で鎮静効果が認められることが示唆されている。

集中治療下の小児患者

- 日本人および外国人小児のデクスメデトミジンの PK に大きな違いは認められなかった。
- 集中治療下の日本人小児患者に本剤（0.2 μg/kg/h の開始投与速度，その後修正在胎 45 週以上 6 歳未満の被験者では 0.2～1.4 μg/kg/h，6 歳以上 17 歳未満の被験者では 0.2～1.0 μg/kg/h の維

持投与速度）を投与したときの投与終了 1～2 時間前（もしくは漸減開始直前）の血漿中デクスメデトミジン濃度は 0.70～1.01 ng/mL であり，目標血漿中濃度（0.3～1.25 ng/mL）の範囲内であった。

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，M2.5.1.4.3.3 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，上記のとおり，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おり，PK に民族差は認められていない。

2. 個々の試験結果の要約

臨床試験で非挿管での小児患者の PK の結果は該当なし（M2.5.1.4.3.3 項）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 非挿管の小児患者と集中治療下の小児患者との PK の比較

これまでに明らかになっている集中治療下の小児患者の PK について，非挿管の小児患者に対して適応可能であるかを検討するために，過去の報告と臨床試験成績に基づき，集中治療下の小児患者および非挿管の小児患者で PK を比較した。

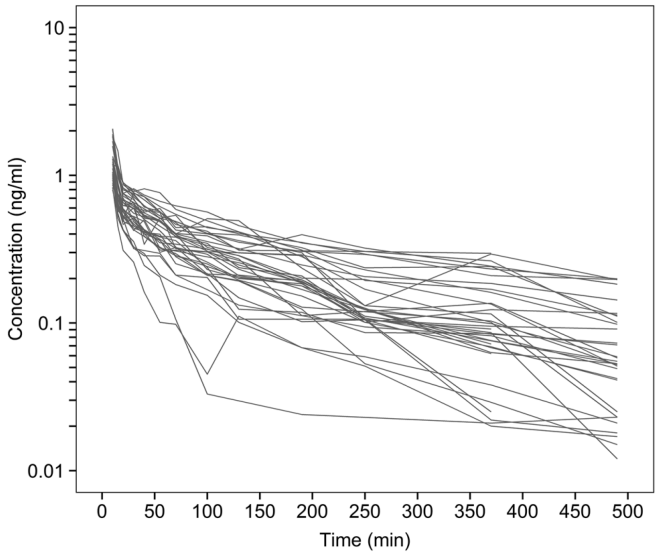
Vilo らの報告によると，気管支鏡または核磁気共鳴画像法（MRI）検査を受ける生後 28 日から 23 ヵ月の小児 8 例および 2～11 歳の小児 8 例に本剤 1 μg/kg を 5 分間かけて静脈内投与したところ，ノンコンパートモデル解析から算出した体重補正したクリアランス（CL_w）の中央値（範囲）はそれぞれ 1.0（0.81，1.7）および 1.0（0.56，1.4）L/h/kg，$V_{ss,w}$ の中央値（範囲）はそれぞれ 3.8（1.9，4.6）および 2.2（1.3，2.8）L/kg であった[1]。一方，集中治療下で鎮静を必要とする小児を対象にした既提出の外国試験（CHOP 試験，DEX-08-01 試験，DEX-11-01 試験）のノンコンパートメント解析では，1 ヵ月以上 2 歳未満および 2 歳以上の小児患者の CL_w の中央値（範囲）はそれぞれ 1.2（0.19，2.9）および 0.88（0.11，1.7）L/h/kg，体重補正した分布容積（$V_{d,w}$）はそれぞれ 3.2（0.99，18.7）および 2.2（0.28，5.8）L/kg であり，Vilo らの報告による気管支鏡または MRI 検査時の小児患者の値と大きな違いはなかった。

以上から，非挿管の小児患者の PK の情報は限られているものの，非挿管の小児患者および集中治療下の小児患者の PK が大きく異なる可能性は低いと考える。

3.2. 小児患者に本申請用法・用量を投与したときの PK

Liu らにより中国人小児に本剤を負荷投与したときの PK が報告がされている[2]。手術を受けた 1～9 歳の中国人小児 36 例を対象に, デクスメデトミジン 1～2 μg/kg を 10 分間かけて静脈内投与し，投与終了後 480 分まで静脈血を経時的に採取したときの濃度推移を Figure 1 に示す。このときの最高血漿中濃度（C_{max}）は約 2 ng/mL であり，これは集中治療下の外国人小児患者の母集団 PK（PopPK）モデルを用いて 2 歳以上 17 歳未満の小児患者に 2 μg/kg を 10 分間かけて静脈内投与したときの本剤の PK プロファイルをシミュレーションにより予測した場合の平均 C_{max}（1.94～2.35 ng/mL：C0801039 試験の治験実施計画書，Amendment 2, Appendix 2 参照）と同様であった。

Figure 1.　中国人小児にデクスメデトミジン 1～2 μg/kg を投与したときの血漿中濃度推移



この報告では得られたデータを用いて PopPK モデリングを実施しており，その PopPK パラメータの推定値を集中治療下の小児を対象にして実施した臨床試験データを用いた PopPK 解析の結果を含む他の報告と比較した（Table 1）。

Table 1.　過去の臨床試験および報告で得られたPKパラメータの比較

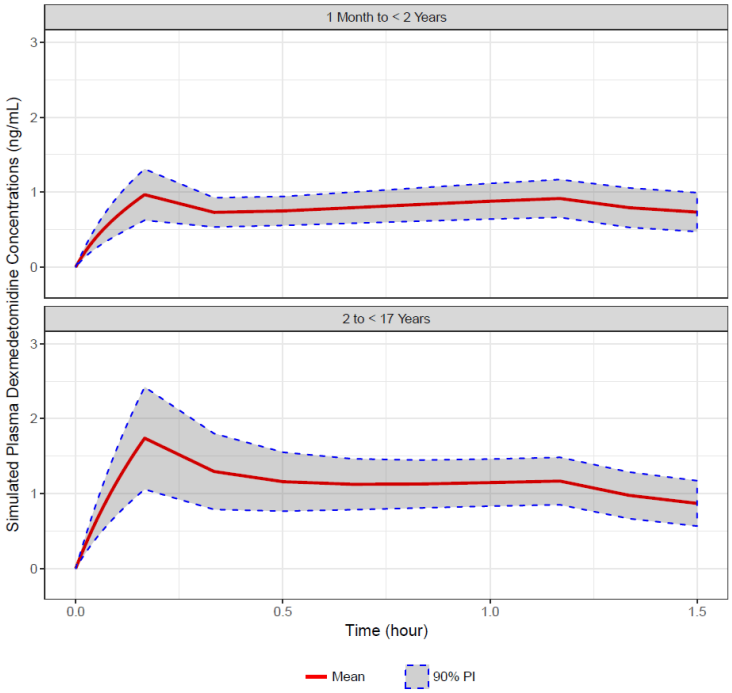
データ	N	年齢 (年)	対象	対象治療/手術	投与	CL (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	$t_{½}$ (h)
(1) Liu[2]	36	1-9	Chinese	Orthopedics, lower abdominal, urologic, plastic	1-2 μg/kg, 10 min	0.76	2.8	3
(2) Clinical study[a]	11	2-6	Japanese	ICU	0.2-1.4 μg/kg/h, ≤28 days	1.1	2.2	1.5
(3) Clinical study[b]	26	2-6	Non-Japanese[c]	ICU	Loading: 0.05-1.0 μg/kg, 10-20 min Maintenance: 0.05-2.0 μg/kg/h, ≤24 h	1.1	2.5	-
(4) Petroz[3]	12	2-12	Caucasian	Lower abdominal, urologic, plastic	0.33, 0.67, 1 μg/kg, 10 min	0.78	1.81	1.8
(5) Petroz[3]	12	2-12	South African	Lower abdominal, urologic, plastic	0.33, 0.67, 1 μg/kg, 10 min	1.0	2.3	1.8
(6) Díaz[4]	10	0.3-7.9	Caucasian	ICU	1 μg/kg/h, 10 min+ 0.2-0.7 μg/kg/h, ≤24 h	0.58	1.5	2.6
(7) Vilo[1]	8	0.2-1.9	Caucasian	Bronchoscopy, nuclear MRI	1 μg/kg, 5 min	1.0	3.8	2.3
(8) Vilo[1]	8	2.3-10	Caucasian	Bronchoscopy, nuclear MRI	1 μg/kg, 5 min	1.0	2.2	1.6
(9) Potts[5]	45	0.01-14	Caucasian	ICU	1-4 μg/kg, 10 min	0.80	1.5	1.6
(10) Potts[6]	95	0.01-14	Pooled analysis of data set (4)-(9)			0.81	1.7	1.7

a.：集中治療下の日本人小児患者を対象とした試験（C0801017試験）
b.：集中治療下の外国人小児患者を対象とした試験（CHOP試験，DEX-08-01試験，DEX-09-08試験，DEX-11-01試験）
c.：白人，黒人，アジア人，アメリカ先住人，ヒスパニックを含む

この結果，中国人小児を対象に本剤を初期負荷投与して得られたパラメータは他の報告と大きく異なっていなかったことから，本剤を本申請用法・用量での初期負荷投与したときの PK においても人種間で大きな違いはないと考えられる。

上記を踏まえ，集中治療下の小児患者のデータの PopPK 解析に用いたモデルから推定した個々の日本人小児の PK パラメータおよびその患者背景情報を用いて，C0801039 試験の高用量群の投与量（生後 1 ヵ月以上 2 歳未満では初期負荷投与量 1.5 µg/kg を 10 分間および維持投与量 1.5 µg/kg/h，2 歳以上 17 歳未満では負荷投与量 2.0 µg/kg を 10 分間および維持投与量 1.5 µg/kg/h）の維持投与を 1 時間（MRI 検査時の鎮静は大部分が 1 時間以内であるために設定）と仮定して投与したときの日本人小児の血漿中濃度プロファイルをシミュレーションにより推定した（Figure 2）。

Figure 2.　日本人小児に初期負荷投与（10 分間）および維持投与（1 時間）したときの血漿中デクスメデトミジン濃度推移のシミュレーション結果



引用：ePharm Step ID 733183
90% Prediction Interval：予測値の 90%が含まれる範囲

この結果，C0801039 試験の高用量群の投与量を投与したときの生後 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の C_{max} の幾何平均値（幾何変動係数）はそれぞれ 1.02 ng/mL（15.6%）および 1.71 ng/mL（23.8%），C_{max} 到達時間（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）であった。維持投与のみと比較して初期負荷投与することにより，C_{max} は上昇するものの，予測された値は先に述べた中国人小児の負荷投与後の C_{max} と大きく異ならず，この中国人小児では血圧および心拍数は比較的安定していたと報告されている [2]。C0801039 試験においても，負荷投与時と維持投与時での有害事象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（M2.7.4.2.1.5 項）。これらの結果より，初期負荷投与を実施した場合の PK により臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

3.3. 非挿管の日本人小児患者に本申請用法・用量を投与したときの PK の総括

本剤の PK は，C0801039 試験では得ていないものの（M2.5.1.4.3.3 項），これまでに実施した臨床試験で評価しており，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. 特別な試験

該当なし

5. 付録

該当なし

6. 参考文献

1 Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. Br J Anaesth 2008;100(5):697-700.

2 Liu HC, Lian QQ, Wu FF, et al. Population pharmacokinetics of dexmedetomidine after short intravenous infusion in Chinese children. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017;42(2):201-11.

3 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(6):1098-110.

4 Díaz SM, Rodarte A, Foley J, et al. Pharmacokinetics of dexmedetomidine in postsurgical pediatric intensive care unit patients: preliminary study. Pediatr Crit Care Med 2007;8(5):419-24.

5 Potts AL, Warman GR, Anderson BJ. Dexmedetomidine disposition in children: a population analysis. Paediatr Anaesth 2008;18(8):722-30.

6 Potts AL, Anderson BJ, Warman GR, Lerman J, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in pediatric intensive care – a pooled analysis. Paediatr Anaesth 2009;19(11):1119-29.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 2
略号および用語の定義一覧 3
1. 背景および概観 4
2. 個々の試験結果の要約 4
2.1. C0801039 試験 4
2.1.1. 試験デザイン 4
2.1.2. 解析対象集団 5
2.1.3. 主要評価項目 6
2.1.4. 重要な副次評価項目 6
2.1.5. その他の副次評価項目 6
2.1.6. 試験参加者集団 6
2.1.7. 有効性の結果 7
2.1.7.1. 主要評価項目：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 7
2.1.7.2. 重要な副次評価項目：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（年齢グループ別） 8
2.1.7.3. その他の副次評価項目 9
2.1.7.4. 部分集団での結果 17
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1. 試験対象集団 17
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 17
3.3. 部分集団における結果の比較 17
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 17
5. 効果の持続，耐薬性 18
6. 付録（該当なし） 18

LIST OF TABLES

Table 1. 試験の目的および評価項目 4
Table 2. 年齢グループ別のデクスメデトミジンの投与量 5

Table 3. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (High Dose vs Low Dose)- Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)..... 8

Table 4. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (High Dose vs Low Dose) by Age Cohort - Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)..... 9

Table 5. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (Middle Dose vs Low Dose and High Dose vs Middle Dose) by Age Cohort - Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set -(Protocol C0801039) 10

Table 6. Percentage of Time at Target Sedation Rating Scale Score (PSSS) of 2 During the DEX Maintenance Infusion (Wilcoxon Test) by Dose Level and Age Cohort - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)..... 12

Table 7. Proportion of Participants Who Receive PRO by Dose Level and Age Cohort - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)..... 16

LIST OF FIGURES

Figure 1. Kaplan Meier Plot of Time from the Start of DEX Loading Dose Infusion to the Time of First PRO Bolus Infusion by Dose Level – Log Rank Test - Full Analysis Set 14

Figure 2. Kaplan Meier Plot of Emergence Time by Dose Level and Age Cohort – Log Rank Test– Full Analysis Set 15

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
CI	confidence interval：信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019
CSR	clinical study report：総括報告書
CT	computed tomonography：コンピュータ断層撮影
DEX	dexmedetomidine：デクスメデトミジン
EEP	efficacy evaluable population
FAS	full analysis set
JPS	Japanese population set
Max	maximum：最大値
Min	minimum 最小値
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
PPP	per protocol population
PREA	Pediatric Research Equity Act
PRO	propofol：プロポフォール
PSSS	Pediatric Sedation State Scale
Q1	第 1 四分位点
Q3	第 3 四分位点
SD	standard deviation：標準偏差
TTE	transthoracic echocardiogram：経胸壁心エコー検査

1. 背景および概観

非挿管小児患者に処置または検査を行う際の鎮静の意義や背景情報は，M2.5.1 項に記載した。

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

2. 個々の試験結果の要約

2.1. C0801039 試験

2.1.1. 試験デザイン

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プロポフォールを必要に応じて併用する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，用量範囲設定試験として実施した。

本試験はスクリーニング，投与日（投与 1 日目），24 時間後のフォローアップ（投与 2 日目）および 28 日後の長期フォローアップ（投与 29 日目）で構成された。また，投与 1 日目の来院は，第 1 期（MRI 検査期）と第 2 期（MRI 検査後の回復期）で構成された。

本試験での組み入れ予定数は 120 例とし，3 用量のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

年齢グループ	低用量群	中用量群	高用量群
生後 1 ヵ月以上 2 歳未満	20 例	20 例	20 例
2 歳以上 17 歳未満	20 例	20 例	20 例

C0801039 試験の目的および評価項目は Table 1 に示した。

Table 1.　試験の目的および評価項目

有効性の主要目的：	主要有効性評価項目：
• 適切な鎮静に到達・維持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を指標として，全体集団で高用量群と低用量群を比較し，小児の処置時鎮静におけるデクスメデトミジンの有効性を評価する。	• 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
有効性の重要な副次目的：	**重要な副次有効性評価項目：**
• 適切な鎮静に到達・維持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を指標として，各年齢グループで高用量群と低用量群を比較し，小児の処置時	• 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

鎮静に対するデクスメデトミジンの有効性を評価する。	
有効性の副次目的：	**副次有効性評価項目：**
• 適切な鎮静に到達・維持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を指標として，全体集団および各年齢グループで高用量群および低用量群と比較し，中用量群でのデクスメデトミジンの有効性を検討する。 • 目標鎮静スコアを維持する時間の割合，初回プロポフォールの併用投与までの時間，鎮静からの覚醒時間，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および必要としたプロポフォール投与量を評価することにより，デクスメデトミジンの有効性を検討する。	• 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 • 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（PSSS 2）を維持する時間の割合 • 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 • 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） • 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 • MRI 検査を完了させるために必要なプロポフォールの併用の総投与量ならびに体重および時間で補正した投与量

デクスメデトミジンの負荷投与は，MRI 検査の直前から開始し，10 分間かけて投与した。その後，維持投与を開始した。年齢グループ別のデクスメデトミジンの投与量を Table 2 に示した。

Table 2.　年齢グループ別のデクスメデトミジンの投与量

年齢グループ	低用量群		中用量群		高用量群	
	負荷投与量	維持投与量	負荷投与量	維持投与量	負荷投与量	維持投与量
生後 1 ヵ月以上 2 歳未満 [a]	0.5 µg/kg	0.5 µg/kg/h	1.0 µg/kg	1.0 µg/kg/h	1.5 µg/kg	1.5 µg/kg/h
2 歳以上 17 歳未満 [a]	0.5 µg/kg	0.5 µg/kg/h	1.2 µg/kg	1.0 µg/kg/h	2.0 µg/kg	1.5 µg/kg/h

a 投与 1 日目の年齢を示す。

2.1.2. 解析対象集団

有効性の主要解析対象集団は FAS とした。解析対象集団の定義を以下に示した。

FAS：無作為割り付けされ，用量を問わずデクスメデトミジンの投与を受けたすべての試験参加者で構成された。

安全性解析対象集団：無作為割り付けされ，用量を問わずデクスメデトミジンの投与を受けたすべての試験対象者で構成された。

EEP：無作為割り付けされ，用量を問わずデクスメデトミジンの投与を受け，MRI 検査を完了したすべての試験参加者で構成された。

PPP：FAS のうち，重大な試験実施計画書からの逸脱がなかったすべての試験参加者で構成された。

JPS：無作為割り付けされ，用量を問わずデクスメデトミジンの投与を受けた日本人の試験参加者で構成された。

2.1.3. 主要評価項目

デクスメデトミジンの高用量群と低用量群の比較には Mantel-Haenszel 検定を用いた。高用量群および低用量群間の違いはオッズ比の 95%信頼区間を用いて評価した。さらに，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について正確な 95%信頼区間を用量別に示した。年齢グループは統合して評価した。主要解析は FAS を対象に実施した。EEP，PPP，JPS についても同様の解析を行った。

2.1.4. 重要な副次評価項目

FAS を対象に，年齢グループ別の重要な副次評価項目について主要評価項目の解析方法を繰り返した。EEP，PPP，JPS についても同様の解析を行った。

2.1.5. その他の副次評価項目

FAS および JPS について，すべての副次評価項目を全体集団および年齢グループ別に要約した。

2.1.6. 試験参加者集団

C0801039 試験で 128 例が試験薬投与に割り付けられたが，このうち，6 例はデクスメデトミジンの投与前に試験を中止した。計 122 例が割り付けられた投与を受けた。122 例の内訳は，低用量群 42 例，中用量群 42 例，高用量群 38 例であった。デクスメデトミジンの投与を受けた全 122 例が長期フォローアップを完了した（C0801039 CSR Table 14.1.1.2.2）。

FAS の生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループでは 63 例が低用量群（21 例），中用量群（22 例）または高用量群（20 例）に割り付けられた。このうち，4 例はデクスメデトミジンの投与を受けなかった。59 例がデクスメデトミジンの投与を受け，57 例が投与を完了した。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで 65 例が低用量群（23 例），中用量群（21 例）または高用量群（21 例）に割り付けられた。このうち 2 例はデクスメデトミジンの投与を受けなかった。63 例がデクスメデトミジンの投与を受け，60 例が投与を完了した。いずれの年齢グループでも COVID-19 に関連する AE による試験中止はなかった（C0801039 CSR Table 16.2.7）。

C0801039 試験の試験参加者背景について，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満のグループの年齢［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［60.0%（12/20 例）］で女性の割合が他の用量群と比べて高かったことを除き，いずれの年齢グループでも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（C0801039 CSR Table 14.1.2.1）。

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（C0801039 CSR Table 14.1.2.1a）。

FAS のベースライン時の試験参加者背景について，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの身長および体重［中央値（範囲）］は，それぞれ 73.35（55.1～90.0）cm および 9.40（5.0～12.4）kg であった。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの身長および体重［中央値（範囲）］は，それぞれ 121.00（81.0～173.2）cm および 22.50（10.4～69.5）kg であった。各年齢グループの用量群間で身長および体重に大きな違いは認められなかった（C0801039 CSR Table 14.1.2.2）。

JPS のベースライン時の試験参加者背景について，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの身長および体重［中央値（範囲）］はそれぞれ 71.50（55.8～89.9）cm および 8.15（5.0～12.2）kg であった。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの身長および体重［中央値（範囲）］はそれぞれ 110.50（81.0～173.2）cm および 18.00（10.4～69.5）kg であった。各年齢グループの用量群間で身長および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（C0801039 CSR Table 14.1.2.2a）。

2.1.7. 有効性の結果

2.1.7.1. 主要評価項目：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（Table 3，$p<0.001$）。

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。

Table 3. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (High Dose vs Low Dose)- Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)

		High Dose n (%) 95% CI*	Low Dose n (%)95% CI*	Odds ratio 95% CI**	p-value**
Total	N=122	24/38(63.2%)(0.46,0.78)	6/42(14.3%)(0.05,0.29)	0.10(0.03,0.29)	<0.001

Participants that did not require Propofol for sedation based upon achieving target sedation.
Odds ratio was assessed for the difference between treatment groups in percentage of Participants that did not require Propofol for sedation
* Exact 95% CI of proportion of not requiring PRO in each dose level.
**p-values are from PROC FREQ CMH statistics.CI is confidence interval of odds ratio.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adpr Table Generation: 07FEB2022 (07:26)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adcm_s011
Table 14.2.1.1 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

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）］と比べて高く，全体集団と一貫する結果が得られた（C0801039 CSR Table 14.2.1.1c）。

2.1.7.2. 重要な副次評価項目：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（年齢グループ別）

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），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）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，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（Table 4）。

Table 4. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (High Dose vs Low Dose) by Age Cohort - Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set - (Protocol C0801039)

		High Dose n (%) 95% CI*	Low Dose n (%)95% CI*	Odds ratio 95% CI**	p-value**
>=1mn-<2yr	N=59	9/18 (50.0%) (0.26,0.74)	3/20 (15.0%) (0.03,0.38)	0.18(0.04,0.82)	0.022
>=2yr-<17yr	N=63	15/20 (75.0%) (0.51,0.91)	3/22 (13.6%) (0.03,0.35)	0.05(0.01,0.26)	<0.001

Participants that did not require Propofol for sedation within age group based upon achieving target sedation.
Odds ratio was assessed the difference between treatment groups in Percent of Participants that did not require Propofol for sedation.
* Exact 95% CI of proportion of not requiring PRO in each dose level.
**p-values are from PROC FREQ CMH statistics.CI is confidence interval of odds ratio.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:08) Source Data: adpr Table Generation: 07FEB2022 (07:29)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adcm_s0221
Table 14.2.1.2 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

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，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 50.0%（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。JPS 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，全体集団の各年齢グループと同様の結果であった（C0801039 CSR Table 14.2.1.2c）。

2.1.7.3. その他の副次評価項目

2.1.7.3.1. 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［35.7%（15/42 例）］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［9.5%（2/21 例）］で高用量群と比較して低く，低用量群［15.0%（3/20 例）］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中用量群［61.9%（13/21 例）］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（Table 5）。

Table 5. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (Middle Dose vs Low Dose and High Dose vs Middle Dose) by Age Cohort - Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)

Age Cohort	Low Dose	Middle Dose	High Dose	Odds ratio 95%CI High Dose vs Middle Dose	p-value	Odds ratio 95%CI Middle Dose vs Low Dose	p-value
>=1mn-<2yr	3/20 (15.0%)	2/21 (9.5%)	9/18 (50.0%)	0.11 (0.02, 0.59)	0.006	1.68 (0.25,11.27)	0.597
>=2yr-<17yr	3/22 (13.6%)	13/21 (61.9%)	15/20 (75.0%)	0.54 (0.14, 2.07)	0.374	0.10 (0.02, 0.44)	0.001
Total	6/42 (14.3%)	15/42 (35.7%)	24/38 (63.2%)	0.32 (0.13, 0.81)	0.015	0.30 (0.10, 0.87)	0.024

Participants that did not require Propofol for sedation within age group based upon achieving target sedation.

Odds ratio was assessed the difference between treatment groups in Percent of Participants that did not require Propofol for sedation.

p-values are from PROC FREQ CMH statistics.CI is confidence interval of odds ratio.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:08) Source Data: adpr Table Generation: 07FEB2022 (07:29)

(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adcm_s021

Table 14.2.2.1 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

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中用量群［50.0%（8/16 例）］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の中用量群では 25.0%（2/8 例），2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの中用量群では 75.0%（6/8 例）であり，いずれの年齢グループにおいても高用量群と比較して低く，低用量群と比較して高かった。JPS においても全体集団と同様の結果が得られた（C0801039 CSR Table 14.2.2.1a）。

2.1.7.3.2. 目標鎮静評価スコア（PSSS 2）を維持する時間の割合

全体集団および各年齢グループの高用量群ではいずれも，MRI 検査中 PSSS 2 を維持する時間の割合（平均値）は 87.8%以上であった。全体集団および各年齢グループとも，PSSS 2 を維持する時間の割合は，用量の増加に伴い，長くなる傾向が認められた。全体集団および各年齢グループの高用量群では低用量群と比べて有意に PSSS 2 を維持する時間の割合は高く，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果を裏付ける結果が得られた（Table 6）。

Table 6. Percentage of Time at Target Sedation Rating Scale Score (PSSS) of 2 During the DEX Maintenance Infusion (Wilcoxon Test) by Dose Level and Age Cohort - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)

Age Cohort	Statistic	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)	High Dose vs. Middle Dose p-value*	High Dose vs. Low Dose p-value*	Middle Dose vs. Low Dose p-value*
>=1mn-<2yr	n	20	21	18	59	0.021	0.007	0.225
	Mean(SD)	77.5 (15.94)	82.5 (12.04)	87.8 (23.93)	82.4 (17.84)			
	Median	79.4	83.3	99.3	85.7			
	Range(Min, Max)	(37.5,100.0)	(48.9,100.0)	(0.0,100.0)	(0.0,100.0)			
	Q1,Q3	72.6, 88.3	78.9, 90.4	81, 100	76.2, 95			
>=2yr-<17yr	n	22	20	20	62	0.213	<0.001	0.006
	Mean(SD)	76.8 (18.36)	92.2 (9.72)	94.1 (12.22)	87.4 (15.95)			
	Median	76.5	98.9	100.0	95.7			
	Range(Min, Max)	(43.2,100.0)	(75.0,100.0)	(57.1,100.0)	(43.2,100.0)			
	Q1,Q3	62.3, 91.8	82.5, 100	95.2, 100	76.2, 100			
Overall	n	42	41	38	121	0.011	<0.001	0.004
	Mean(SD)	77.2 (17.04)	87.2 (11.88)	91.1 (18.71)	85.0 (17.01)			
	Median	78.6	89.2	100.0	88.6			
	Range(Min, Max)	(37.5,100.0)	(48.9,100.0)	(0.0,100.0)	(0.0,100.0)			
	Q1,Q3	65.9, 90.6	79.6, 100	87.8, 100	76.2, 100			

Table 6. Percentage of Time at Target Sedation Rating Scale Score (PSSS) of 2 During the DEX Maintenance Infusion (Wilcoxon Test) by Dose Level and Age Cohort - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)

Age Cohort	Statistic	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)	High Dose vs. Middle Dose p-value*	High Dose vs. Low Dose p-value*	Middle Dose vs. Low Dose p-value*

*p-values are from Wilcoxon Test.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:08) Source Data: adqssn Table Generation: 07FEB2022 (07:29)

(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/cm_s223

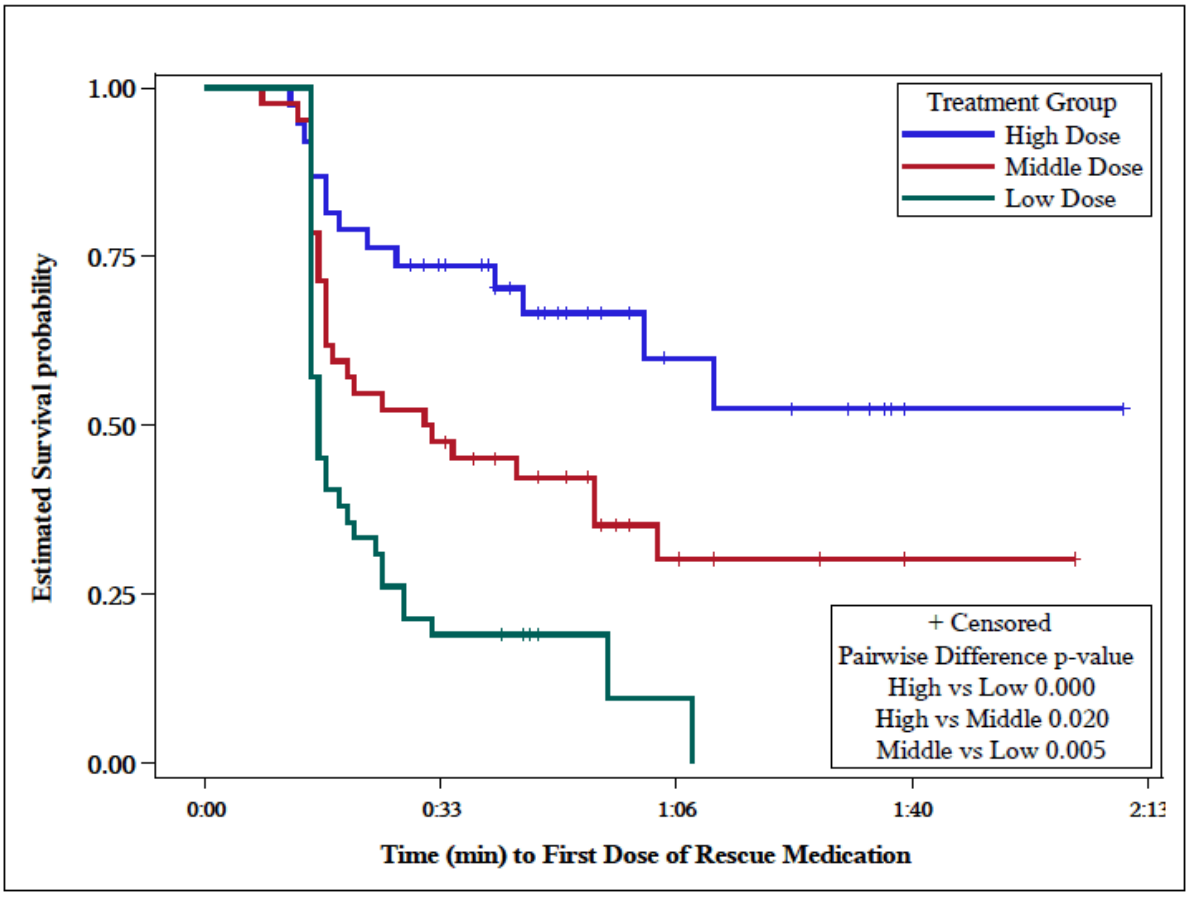
Table 14.2.2.3 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

JPS および各年齢グループの高用量群ではいずれも，MRI 検査中 PSSS 2 を維持する時間の割合（平均値）は 90.4%以上であった。JPS および 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは，PSSS 2 を維持する時間の割合は，用量の増加に伴い，長くなる傾向が認められた。JPS および各年齢グループの高用量群では低用量群または中用量群と比べて PSSS 2 を維持する時間の割合は高く，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（C0801039 CSR Table 14.2.2.3a）。

2.1.7.3.3. プロポフォールの初回急速静注開始までの時間

プロポフォールの併用を必要としなかった試験参加者は本解析では打ち切りとなり，全体集団で，プロポフォールの併用を必要とした試験参加者のプロポフォールの初回急速静注開始までの時間は，用量の増加に伴い，長くなった（Figure 1）。各年齢グループでもプロポフォールの初回急速静注開始までの時間は，高用量群で最も長かった（C0801039 CSR Table 14.2.2.7）。

Figure 1. Kaplan Meier Plot of Time from the Start of DEX Loading Dose Infusion to the Time of First PRO Bolus Infusion by Dose Level – Log Rank Test - Full Analysis Set



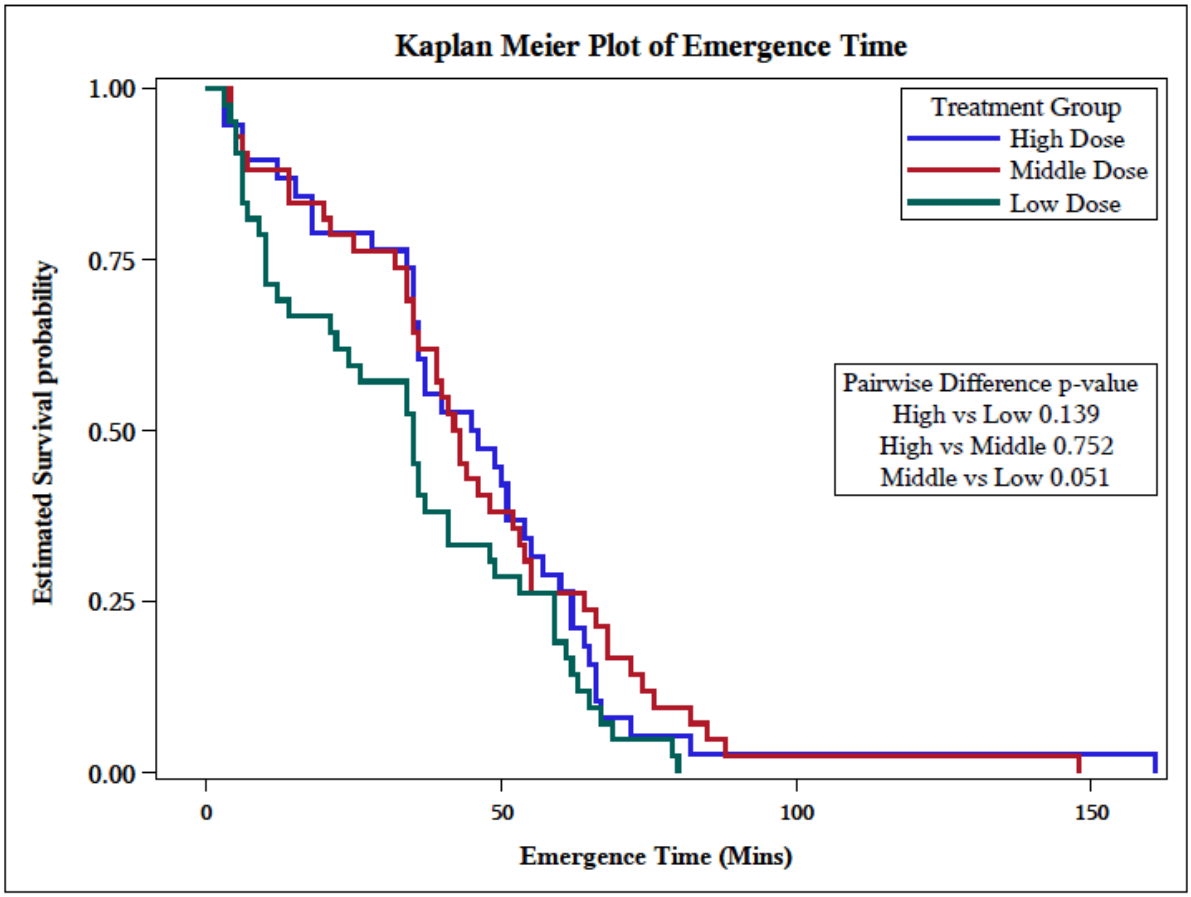
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adcm Table Generation: 07FEB2022 (07:57)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/f_pro_log

JPS でも全体集団と同様の結果であった（C0801039 CSR Figure 14.2.2.7a）。

2.1.7.3.4. 覚醒時間

FAS で覚醒時間（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）（中央値）は，低用量群で 35.0 分，中用量群で 42.5 分，高用量群で 45.5 分であり，用量群を通じて意味のある違いは認められなかった（Figure 2）。MRI 検査終了後に Modified Aldrete スコア 9 以上を満たさずに試験中止または処置後回復エリアから退院し，打ち切りとなった試験参加者は認められなかった。各年齢グループの結果も全体集団と同様の傾向が認められた（C0801039 CSR Table 14.2.2.8）。

Figure 2. Kaplan Meier Plot of Emergence Time by Dose Level and Age Cohort – Log Rank Test– Full Analysis Set



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adqsmf Table Generation: 07FEB2022 (07:32)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/f_emer_log

JPS での覚醒時間は，用量群を通して同様の結果であった（低用量群 36.0 分，中用量群 35.0 分，高用量群 36.0 分）。生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループでは，低用量群 41.5 分，中用

量群 27.0 分，高用量群 35.5 分であった。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで覚醒時間（中央値）は，低用量群 36.0 分，中用量群 60.0 分，高用量群 62.0 分であった。各年齢グループの覚醒時間の中央値は用量群間で長短がみられるものの，症例数が少ないことによるバラツキの影響も考えられた（C0801039 CSR Table 14.2.2.8a）。

2.1.7.3.5. 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 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで，デクスメデトミジンの用量の増加に伴い，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（Table 7）。

Table 7. Proportion of Participants Who Receive PRO by Dose Level and Age Cohort - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)

Age Cohort	Low Dose (N=42) n/N (%)	Middle Dose (N=42) n/N (%)	High Dose (N=38) n/N (%)	Total (N=122) n/N (%)
>=1mn-<2yr	17/20 (85.00)	19/21 (90.48)	9/18 (50.00)	45/59 (76.27)
>=2yr-<17yr	19/22 (86.36)	8/21 (38.10)	5/20 (25.00)	32/63 (50.79)
Overall	36/42 (85.71)	27/42 (64.29)	14/38 (36.84)	77/122 (63.11)

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adpfo Table Generation: 07FEB2022 (07:29)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/pro_s101
Table 14.2.2.2 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

JPS およびその各年齢グループでも，デクスメデトミジンの用量の増加に伴い，プロポフォールの併用を受けた試験参加者の割合の低下が認められ，全体集団の結果と同様の結果が得られた（C0801039 CSR Table 14.2.2.2a）。

2.1.7.3.6. 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の中央値は，高用量群（2525.0 µg/kg）で中用量群（3150.0 µg/kg）および低用量群（3675.0 µg/kg）と比べて低かった。体重および時間で補正した投与量の中央値は，高用量群（50.00 µg/kg/min）で中用量群（56.25 µg/kg/min）および低用量群（58.33 µg/kg/min）と比べて低かった。各年齢グループの総投与量の中央値は全体集団とおおむね同様の結果であった。体重および時間で補正した投与量の中央値は，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループでは投与群間で同じであった（50.00 µg/kg/min）。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは，高用量群で中用量群と同じであ

り（62.50 µg/kg/min），低用量群（75.00 µg/kg/min）と比べて低かった（C0801039 CSR Table 14.2.2.9）。

JPS 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の中央値は，高用量群（2112.5 µg/kg）で中用量群（2125.0 µg/kg）および低用量群（3650.0 µg/kg）と比べて低かった。各年齢グループでも全体集団とおおむね同様の結果であった。ただし，2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは，高用量群の全例が併用プロポフォールを必要としなかったため，高用量群でのプロポフォールの使用データはなかった。体重および時間で補正した投与量の中央値は，高用量群（43.75 µg/kg/min）で中用量群（50.00 µg/kg/min）および低用量群（58.33 µg/kg/min）と比べて低かった。上述の 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの高用量群でプロポフォールの使用がなかったことを除き，各年齢グループでも全体集団とおおむね同様の結果であった（C0801039 CSR Table 14.2.2.9a）。

2.1.7.4. 部分集団での結果

C0801039 試験での部分集団での有効性の結果は 2.1.7.1～2.1.7.3 項に記載した。そのほかに部分集団による解析は行わなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

C0801039 試験集団は 2.1.6 項に記載した。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

C0801039 試験での有効性の結果は 2.1.7 項に記載した。

3.3. 部分集団における結果の比較

C0801039 試験で JPS 以外に部分集団での有効性解析の計画はなかった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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又は効果（案）および用法及び用量（案）を以下のように設定した。

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。

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群は統計的に有意で，臨床的に意味のある有効性を示し，デクスメデトミジン低用量群よりも優れていた（2.1.7.1 項）。各年齢グループの結果は，全体集団の結果と一致していた（2.1.7.2 項）。

安全性は，徐脈および高血圧を除き，全体集団および各年齢グループでおおむね類似したプロファイルが認められた（M2.7.4.2.1.1 項）。徐脈および高血圧に用量の増加に伴う発現割合の増加が認められたが（M2.7.4.2.1.1 項），重症度は大部分が軽度であった。高用量群で中等度の徐脈および高血圧が認められたが［徐脈 5.3%（2/38 例），高血圧 2.6%（1/38 例）］，重度の事象は認められなかった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.4）。用量の増加に伴う徐脈および高血圧の増加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，徐脈および高血圧に対する対処方法は確立されている（M2.5.6.3 項）。

JPS においても，有効性は全体集団と同様の傾向を示し（2.1.7.1 項），安全性プロファイルも全体集団と同様であった（M2.7.4.2.1.1 項）。

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。小児 MRI 検査時の鎮静を対象とした C0801039 試験の結果から，デクスメデトミジン高用量投与の有効性が検証され安全性にも大きな問題がないことから，MRI 検査以外の 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）などを含む非侵襲的な検査ならびに血液透析治療，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デクスメデトミジン高用量投与は有効かつ安全に使用できると考える。

以上から，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用法・用量を C0801039 試験の高用量群の用法・用量と同様とすることは適切と考える。

また，C0801039 試験では用量調節は不可としていたが，AE が認められた場合に医師の裁量で投与速度を調節できるよう「患者の状態に合わせて，投与速度を適宜減速すること」とした。

5. 効果の持続，耐薬性

本剤は処置時の鎮静に対する短期間（短時間）の投与を想定しているため，長期投与時の効果の持続や耐薬性は該当しない。

なお，C0801039 試験でのデクスメデトミジン投与の最長時間は 130 分であった（C0801039 CSR Table 14.4.1.1）。

6. 付録（該当なし）

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. 医薬品への曝露 4
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 4
1.1.1. 解析対象集団 6
1.1.2. 安全性解析 6
1.1.2.1. 有害事象の解析 6
1.2. 全般的な曝露状況 7
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 8
2. 有害事象 9
2.1. 有害事象の解析 9
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 9
2.1.2. 死亡 12
2.1.3. その他の重篤な有害事象 12
2.1.4. その他の重要な有害事象 12
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 12
2.1.5.1. 血圧および心拍数の変動に関連する有害事象 12
2.1.5.2. 奇異反応 13
2.1.5.3. 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 13
2.1.5.4. 介入を要した有害事象 14
2.2. 個別有害事象の文章による説明 14
3. 臨床検査値の評価 14
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 14
4.1. バイタルサイン 14
4.2. 循環動態の安定性 16
4.3. MRI の検査時間 18
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 18
5.1. 内因性要因 18
5.2. 外因性要因 18

5.3. 薬物相互作用 18
5.4. 妊娠および授乳時の使用 18
5.5. 過量投与 18
5.6. 薬物乱用 18
5.7. 離脱症状および反跳現象 19
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 19
6. 市販後データ 19
7. 付録 20
7.1. 重篤な有害事象一覧 20
C0801039 試験 20
DEX-10-16 試験（非侵襲性の処置群で該当なし） 20
7.2. 有害事象による投与中止一覧（C0801039 試験） 20
7.3. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Japanese Population Set 21
7.4. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Population 22
7.5. 注目すべき有害事象：治験実施計画書に規定された定義 24
7.6. Scatter Plot of Relationship between Baseline HR/SBP and Change from Baseline - Safety Population 26

LIST OF TABLES

Table 1. 安全性評価に用いた臨床試験一覧 5
Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Population -(Protocol C0801039) 9
Table 3. Summary of Time Outside of Hemodynamically Stable Range by Dose Level and Age Cohort - Safety Population -(Protocol C0801039) 16
Table 4. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Population -(Protocol C0801039) 22

LIST OF FIGURES

Figure 1. Plot of Mean Vitals Sign by Dose Level and Age Cohort - Safety Population 15

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
CSR	clinical study report：総括報告書
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
HR	heart rate：心拍数
ICU	intensive care unit：集中治療室
JPS	Japanese population set
MAP	mean arterial pressure：平均動脈圧
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
O_2 sat	oxygen saturation：酸素飽和度
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PT	preferred term：基本語
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
SD	standard deviation：標準偏差
SpO_2	saturation of peripheral oxygen：末梢動脈血酸素飽和度
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. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

非挿管の小児患者に対するデクスメデトミジン塩酸塩（以下，デクスメデトミジン）の処置時の鎮静における安全性プロファイルは，主に，MRI 検査を受ける小児患者を対象とした C0801039 試験から評価した。また，C0801039 試験でのデクスメデトミジンの用法・用量とは異なるものの，小児患者を対象とした処置時の鎮静にデクスメデトミジンを用いた DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群で報告された AE も参考データとして 2 項に含めた。

安全性評価に用いた臨床試験一覧を Table 1 に示した。

Table 1.　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号/実施国	試験デザイン	対象患者	主要目的	主要評価項目	用法・用量		投与例数
					負荷投与 [a]	維持投与	
C0801039/ 米国, 日本 （評価試験）	第 3/4 相，無作為化, 二重盲検, 用量設定試験	生後 1 ヵ月以上 17 歳未満の MRI を受ける小児患者	適切な鎮静に到達・維持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を指標として，年齢グループ全体で高用量群と低用量群を比較し，小児の処置時鎮静におけるデクスメデトミジンの有効性および安全性を評価する。	DEX 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かった試験参加者の割合, TEAE の発現割合, 重篤性, 因果関係および重症度など	年齢層 I: 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 年齢層II: 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	年齢層 I: 生後 1 ヵ月以上 2 歳未満 0.5 µg/kg/h 1 µg/kg/h 1.5 µg/kg/h 年齢層II: 2 歳以上 17 歳未満 0.5 µg/kg/h 1 µg/kg/h 1.5 µg/kg/h	122 例
DEX-10-16/ 米国 （参考試験）	第 4 相非盲検試験	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（在胎 28 週以上 38 週未満の早産児を含む）	実施予定時間 30 分以上を要する検査または処置のために，非挿管での中等度から深度の鎮静を必要とする小児患者を対象として，デクスメデトミジンの安全性を評価する。	AEの発現割合	年齢層I: 在胎 28 週以上生後 1 ヵ月未満 0.1 µg/kg 年齢層II: 生後 1 ヵ月以上 17 歳未満 1.0 µg/kg	年齢層I: 在胎 28 週以上生後 1 ヵ月未満 0.1（初期維持投与後調節：0.05-0.2）µg/kg/h 年齢層II: 生後 1 ヵ月以上 17 歳未満 0.6（初期維持投与後調節：0.2-2.0）µg/kg/h	90 例 （うち，非侵襲性の処置群 46 例）

a いずれの試験でも負荷投与量を 10 分間かけて投与した。

1.1.1. 解析対象集団

C0801039 試験では，すべての安全性解析を安全性解析対象集団と同様に，日本人の試験参加者集団でも行った。

安全性解析対象集団は，無作為割り付けされ，用量を問わずデクスメデトミジンの投与を受けたすべての試験参加者で構成された。試験参加者は実際に投与された用量に従って解析された。

JPS は，無作為割り付けされ，用量を問わずデクスメデトミジンの投与を受けたすべての日本人の試験参加者で構成された。

DEX-10-16 試験の安全性解析対象集団（非侵襲性の処置群，低侵襲性の処置群，外科的処置群）は，デクスメデトミジンの投与を受けたすべての試験参加者で構成された。本 2.7.4 項では非侵襲性の処置群で認められた AE を該当する各項に記載した。

1.1.2. 安全性解析

C0801039 試験では，定量的な安全性データについて，記述統計量（量的変数：算術平均値，SD，中央値，最小値および最大値；カテゴリカル変数および順序変数：試験参加者の割合）を算出した。適切な場合は，ベースラインからの変化量についても同様に算出した。用量別に全体および各年齢グループにより解析を行った。

DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群で報告された AE については，発現割合（%）を示した。

1.1.2.1. 有害事象の解析

C0801039 試験で TEAE は試験薬投与開始後から Day 2（試験薬投与終了後 26 時間）までに発現した AE と定義した。全期間および各期間［負荷投与期，維持投与期，投与後期間］ごとに解析した。

DEX-10-16 試験で TEAE の定義は試験薬投与後に新たに発現した AE または試験薬投与前から悪化した AE と定義した。

<u>有害事象の報告期間</u>

C0801039 試験で規定した AE（重篤および非重篤）の報告期間は，文書による同意取得時から最終投与 28 日後までとした。

DEX-10-16 試験での SAE の報告期間は文書による同意取得時から試験薬の投与終了（または中止）30 日後までとした。非重篤の有害事象の報告期間は，試験薬の投与開始後から投与終了（または中止）の 24（±12）時間後までとした。

<u>有害事象の読み替え</u>

C0801039 試験での AE の読み替えには MedDRA 24.1 版を用い，DEX-10-16 試験では 14.1 版を用いた。翻訳にはそれぞれ同じ版の MedDRA/J を用いた。

部分集団解析

C0801039 試験では，全安全性評価項目について日本人の試験参加者集団および年齢層別に解析した。その他の内因性要因および外因性要因に関する解析は行わなかった。

注目すべき有害事象

C0801039 試験で注目すべき AE は徐脈，収縮期低血圧，高血圧，徐呼吸，低酸素症，無呼吸または奇異反応とし，予め各治験実施計画書に規定した。

DEX-10-16 試験で注目すべき AE は徐脈，低血圧，高血圧，呼吸抑制，低酸素症，無呼吸または奇異反応とし，予め各治験実施計画書に規定した。

徐脈，低血圧，高血圧，徐呼吸（C0801039 試験）または呼吸抑制（DEX-10-16 試験），低酸素症，無呼吸の注目すべき有害事象の定義は 7.5 項に示した。

循環動態の安定性

デクスメデトミジンの負荷投与後，血圧が軽度で一過性の上昇を示す傾向がみられるが，その後の維持投与中には血圧が低下する。デクスメデトミジン注入中は，HR が用量依存的に減少する傾向がみられる。

C0801039 試験および DEX-10-16 試験とも正常な循環動態は，（1）SBP が試験薬投与前のベースライン値の 30%以内，および（2）HR が試験薬投与前ベースライン値の 30%以内とした。

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は以下の式を用いて評価した。

［（SBP が範囲外となった時間）+（HR が範囲外となった時間）］/ 試験薬注入時間

1.2. 全般的な曝露状況

C0801039 試験（安全性解析対象集団）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，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，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 56.5，66.0 および 57.5 分であった（C0801039 CSR Table 14.4.1.1）。

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 CSR Table 14.4.1.1a）。

生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの負荷投与時間（中央値）は，いずれの用量群でも 10.0 分，平均維持投与速度（中央値）は低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ，0.50，1.01 および 1.51 µg/kg/hr であり，維持投与時間（中央値）はそれぞれ 46.0，59.0 および 42.5 分であった。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの負荷投与時間（中央値）は，いずれの用量群でも 10.0 分，平均維持投与速度（中央値）は低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ，0.50，1.00 および 1.50 µg/kg/hr であり，維持投与時間（中央値）はそれぞれ 46.5，57.0 および 47.5 分であった（C0801039 CSR Table 14.4.1.2）。

JPS の生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの負荷投与時間（中央値）は，いずれの用量群でも 10.0 分，平均維持投与速度（中央値）は低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ，0.50，1.01 および 1.51 µg/kg/hr であり，維持投与時間（中央値）は 47.5，47.5 および 57.0 分であった。2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの負荷投与時間（中央値）は，いずれの用量群でも 10.0 分，平均維持投与速度（中央値）は，低用量群，中用量群および高用量群でそれぞれ，0.50，1.00 および 1.50 µg/kg/hr であり，維持投与時間（中央値）は 46.0，36.5 および 24.0 分であった（C0801039 CSR Table 14.4.1.2a）。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

C0801039 試験（FAS）の生後 1 ヵ月以上 2 歳未満のグループの年齢［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］］。低用量群で女性の割合［60.0%（12/20 例）］が高かったことを除き，用量群間で試験参加者特性に大きな違いは認められなかった。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］］。用量群間で試験参加者特性に大きな違いは認められなかった。（C0801039 CSR Table 14.1.2.1，14.1.2.2）。

JPS の生後 1 ヵ月以上 2 歳未満のグループの年齢［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（C0801039 CSR Table 14.1.2.1a）。

DEX-10-16 試験に組み入れられ，デクスメデトミジンの投与を受けた全 90 例の平均年齢は 7.89 歳（範囲：0.10～17.30）であり，過半数は男性（54.4%），多くは白人（66.7%）であった（DEX-10-16 CSR Table 12）。処置群別の試験参加者特性の集計は行わなかった。非侵襲性の処置群［46 例（51.1%）］で試験参加者が受けた処置（検査）の内訳は，MRI 検査 31 例，

MRI/CT 検査 2 例，心エコー検査 4 例，TTE 検査 3 例，聴覚検査，核医学検査腎シンチナグラフィー，心臓カテーテル検査[1]各 2 例であった（DEX-10-16 CSR Listing 16.2.4.4）。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

C0801039 試験の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，用量群間で同程度であった。主な TEAE（MedDRA PT 別，いずれかの用量群で 5%以上）は，徐呼吸，徐脈，高血圧，低血圧，低酸素症，拡張期高血圧，収縮期高血圧および頻脈であった（Table 2）。

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，低用量群で 2 例（低酸素症および低血圧各 1 例），高用量群で 2 例（徐脈および徐脈・頻脈・高血圧各 1 例）に認められた。また，重度の事象は認められなかった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.4）。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。

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Population -(Protocol C0801039)

Number of Participants Evaluable for AEs	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	38 (90.5)	39 (92.9)	36 (94.7)	113 (92.6)
CARDIAC DISORDERS	26 (61.9)	24 (57.1)	27 (71.1)	77 (63.1)
Bradycardia	24 (57.1)	24 (57.1)	27 (71.1)	75 (61.5)
Rebound tachycardia	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Sinus arrhythmia	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Tachycardia	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.6)	5 (4.1)
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Arnold-Chiari malformation	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)

[1] DEX-10-16 試験では，心臓カテーテル検査を非侵襲性の処置（検査）として扱った（DEX-10-16 試験実施計画書 7.2 項および CSR 9 項）。

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Population -(Protocol C0801039)

Number of Participants Evaluable for AEs	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Syringomyelia	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (2.4)	3 (7.1)	1 (2.6)	5 (4.1)
Abdominal pain	0	1 (2.4)	0	1 (0.8)
Nausea	0	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (1.6)
Vomiting	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.6)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (4.8)	0	0	2 (1.6)
Nasopharyngitis	2 (4.8)	0	0	2 (1.6)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	1 (2.4)	2 (5.3)	3 (2.5)
Anaesthetic complication neurological	0	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (1.6)
Contusion	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
INVESTIGATIONS	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
Blood pressure increased	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
Seizure	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Agitation	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	34 (81.0)	27 (64.3)	22 (57.9)	83 (68.0)
Bradypnoea	33 (78.6)	27 (64.3)	22 (57.9)	82 (67.2)
Hypoxia	6 (14.3)	3 (7.1)	1 (2.6)	10 (8.2)
Tachypnoea	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
Rash	1 (2.4)	0	0	1 (0.8)
VASCULAR DISORDERS	23 (54.8)	26 (61.9)	27 (71.1)	76 (62.3)
Diastolic hypertension	3 (7.1)	3 (7.1)	4 (10.5)	10 (8.2)

Table 2. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Safety Population -(Protocol C0801039)

Number of Participants Evaluable for AEs	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Diastolic hypotension	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.6)
Hypertension	11 (26.2)	17 (40.5)	18 (47.4)	46 (37.7)
Hypotension	13 (31.0)	11 (26.2)	6 (15.8)	30 (24.6)
Systolic hypertension	1 (2.4)	5 (11.9)	3 (7.9)	9 (7.4)
Withdrawal hypertension	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)

Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
AE of Anesthetic complication neurological refers to emergence delirium.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adae Table Generation: 08FEB2022 (15:08)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adae_s031_ac
Table 14.3.1.2.3 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

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（7.3 項）。

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（7.3 項）。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，主な TEAE は用量群を通じて全体集団と同様であった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3.2a）。

なお，DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群（46 例）でよくみられた AE は呼吸抑制［26 例（56.5%）］および低血圧［14 例（30.4%）］であった。AE の重症度は主に軽度であり，重度の事象はなかった。非侵襲性の処置群で認められた中等度の事象は，激越，高血圧および低血圧各 1 例（各 2.2%）であった（DEX-10-16 CSR Table 14.3.1.2.3.2）。

2.1.2. 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。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

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，試験薬と関連なし）に報告された。このほか，投与 2 日目および投与 21 日目に AE として報告された痙攣発作 1 例 2 件は，試験責任医師により非重篤な AE として報告され，その後会社判断により，SAE（試験薬との関連なし）として報告が更新された（7.1 項）。いずれも転帰は回復であった。JPS で SAE の報告はなかった。

DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群（46 例）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認められた SAE 2 例（いずれも低侵襲性の処置群の用量レベル 2：失神および血尿各 1 例）の叙述は M2.7.6 項付録に記載した。

2.1.4. その他の重要な有害事象

C0801039 試験で投与中止に至った AE 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 AE 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（7.2 項）。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 AE としても報告された（C0801039 CSR Table 16.2.7.3）。JPS で投与中止に至った AE は認められなかった。

AE による試験中止例は認められなかった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.1.1）。

JPS で AE による試験中止例は認められなかった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.1.2a）。

DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群（46 例）で AE による試験中止例は認められなかった（DEX-10-16 CSR Table 14.3.2.4）。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

C0801039 試験では，用量の増加に伴う徐脈および高血圧の発現割合の増加が，全体集団でみとめられた。年齢グループ別では用量の増加に伴う徐脈の発現割合の増加は，生後 1 歳以上 2 歳未満の年齢グループで，高血圧の発現割合の増加は 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでのみ認められた（Table 2 および C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3.3a）。

2.1.5.1. 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（Table 2）。

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）より長く，維持投与時の発現割合は負荷投与時より高かった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3.1）。

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（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3.2）。

JPS での当該 AE の発現割合は，徐脈 67.6%，高血圧 26.5%および低血圧 23.5%であった。用量群間で発現割合に用量の増加に伴う特定の傾向は認められなかった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3a）。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（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3.2a）。

DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群（46 例）では，血圧および HR の変動に伴う AE として，低血圧 14 例（30.4%），徐脈，収縮期血圧低下各 3 例（各 6.5%），高血圧 2 例（4.3%）が報告された（DEX-10-16 CSR Table 14.3.1.2.2.2）。このうち，介入を要した AE が認められた 1 例（低血圧および徐脈各 1 件）については 2.1.5.4 項に記載した。

2.1.5.2. 奇異反応

C0801039 試験で奇異反応として激越が 1 例（高用量群，試験薬との関連あり，日本人）に認められたが，非重篤および軽度の事象であり，転帰は回復であった（C0801039 CSR Table 16.2.7）。

DEX-10-16 試験で奇異反応に該当する AE は認められなかった。

2.1.5.3. 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%および無呼吸 0%であった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3）。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。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（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3.3a）。

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）より長く，維持投与時の発現割合は負荷投与時より高かった（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3.1）。

JPS での当該 AE の発現割合は，徐呼吸 64.7%，低酸素症 5.9%および無呼吸 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（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3a）。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（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3.2a）。

DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群（46 例）では，呼吸数の変動に関する AE として，呼吸抑制 26 例（56.5%）が報告された。呼吸機能を保持するために介入を要した試験参加者はいなかった（DEX-10-16 CSR 12.2.4.3 項）。

2.1.5.4. 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（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.7）。

介入として，徐脈に対してアトロピンまたはグリコピロニウム臭化物（本邦未承認），低血圧に対して乳酸リンゲル液，高血圧に対してヒドララジン，徐呼吸および低酸素症に対して酸素が投与された。

人工呼吸を必要とした試験参加者は認められなかった（C0801039 CSR 12.5.2 項）。

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（C0801039 CSR Table 14.3.1.2.7.2a）。

DEX-10-16 試験の非侵襲性の処置群（46 例）で介入が必要となった事象は，同一試験参加者に認められた低血圧および徐脈各 1 件（いずれも軽度および非重篤）であった。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

各試験の CSR に，死亡，SAE，中止に至った有害事象，および臨床的に重要であると判断されたその他の重要な AE（SAE として報告されたものを除く）に関する叙述を示した。

3. 臨床検査値の評価

C0801039 試験でデクスメデトミジン投与後に臨床検査の安全性評価は行わなかった。

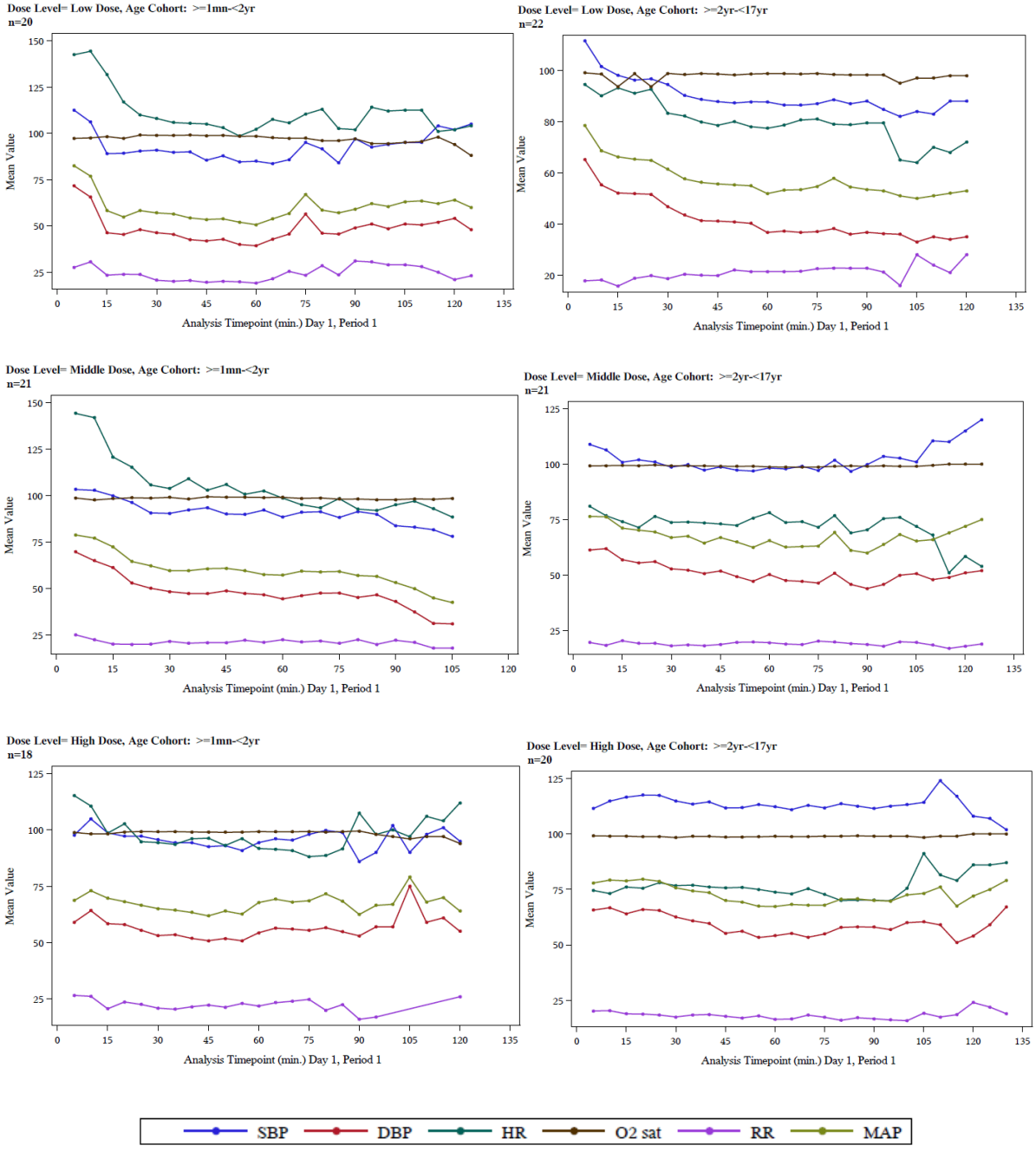
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

C0801039 試験の安全性解析対象集団の生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループでは，HR（平均値）はいずれの用量群でも減少が認められ，3 用量群のうち，中用量群で最も変化量が大きく，長時間にわたり減少が認められた（Figure 1）。SBP，DBP および MAP について，中用量群では緩やかに長時間に渡り低下する傾向が認められた。低用量群では投与開始後早期に SBP，DBP および MAP の低下が認められ，その後おおむね緩やかに低下する傾向が約 60 分まで認められ，その後 MRI 検査終了時まで上昇が認められた。高用量群では，SBP，DBP および MAP の緩やかな低下が投与開始後約 45 分まで認められ，その後緩やかな上昇が MRI 検査終了時まで認められた。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。

2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは，HR の減少が低用量群で MRI 検査の間中認められたが，ほかの用量群では明らかな傾向は認められなかった。SBP，DBP および MAP について，低用量群で低下が MRI 検査の間中認められたが，中用量群では投与開始後約 85 から 90 分まで低下がみられ，その後 MRI 検査終了時まで上昇が認められた。高用量群では SBP，DBP および MAP に明らかな傾向は認められなかった。

Figure 1. Plot of Mean Vitals Sign by Dose Level and Age Cohort - Safety Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: advs Table Generation:08FEB2022 (15:08)(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/vs_f004

C0801039 CSR Figure 8-13

また，MRI 検査中（Period 1）および MRI 検査後の回復期（Period 2）の HR および SBP のベースラインからの変化は，7.6 項に示した。

4.2. 循環動態の安定性

C0801039 試験での正常な循環動態の定義および循環動態パラメータの範囲外となった時間の比を求める計算式は 1.1.2.1 項に示した。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は 0（試験薬注入時間中，SBP および HR の両方が常に正常な循環動態パラメータの範囲内）から 2.0（試験薬注入時間中，SBP および HR の両方が常に循環動態パラメータの範囲外）の範囲となる。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（Table 3）。

Table 3. Summary of Time Outside of Hemodynamically Stable Range by Dose Level and Age Cohort - Safety Population -(Protocol C0801039)

Age Cohort	Visit	Summary Statistics	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)
>=1mn-<2yr	Day 1(Period 1)	n	12	19	14	45
		Mean (SD)	0.4 (0.36)	0.5 (0.34)	0.3 (0.37)	0.4 (0.35)
		Median	0.3	0.5	0.2	0.4
		Range (Min, Max)	(0.0,1.1)	(0.0,1.1)	(0.0,1.1)	(0.0,1.1)
		Q1, Q3	0.1, 0.5	0.2, 0.7	0.1, 0.6	0.1, 0.6
	Day 1(Period 2)	n	13	15	8	36
		Mean (SD)	0.4 (0.42)	0.6 (0.30)	0.5 (0.31)	0.5 (0.35)
		Median	0.2	0.6	0.6	0.4
		Range (Min, Max)	(0.1,1.3)	(0.1,1.0)	(0.1,1.0)	(0.1,1.3)
		Q1, Q3	0.1, 0.3	0.4, 1.0	0.2, 0.7	0.2, 0.7
>=2yr-<17yr	Day 1(Period 1)	n	14	12	11	37
		Mean (SD)	0.4 (0.30)	0.4 (0.50)	0.5 (0.42)	0.4 (0.40)
		Median	0.4	0.3	0.5	0.3
		Range (Min, Max)	(0.0,0.9)	(0.0,1.9)	(0.0,1.3)	(0.0,1.9)
		Q1, Q3	0.2, 0.6	0.1, 0.5	0.1, 0.9	0.1, 0.6

Table 3. Summary of Time Outside of Hemodynamically Stable Range by Dose Level and Age Cohort - Safety Population -(Protocol C0801039)

Age Cohort	Visit	Summary Statistics	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)
	Day 1(Period 2)	n	14	10	8	32
		Mean (SD)	0.5 (0.33)	0.6 (0.39)	0.2 (0.32)	0.5 (0.37)
		Median	0.5	0.6	0.0	0.5
		Range (Min, Max)	(0.0,1.1)	(0.1,1.3)	(0.0,0.7)	(0.0,1.3)
		Q1, Q3	0.3, 0.8	0.2, 0.8	0.0, 0.5	0.1, 0.7
Overall	Day 1(Period 1)	n	26	31	25	82
		Mean (SD)	0.4 (0.32)	0.5 (0.40)	0.4 (0.39)	0.4 (0.37)
		Median	0.4	0.4	0.3	0.3
		Range (Min, Max)	(0.0,1.1)	(0.0,1.9)	(0.0,1.3)	(0.0,1.9)
		Q1, Q3	0.2, 0.6	0.1, 0.6	0.1, 0.7	0.1, 0.6
	Day 1(Period 2)	n	27	25	16	68
		Mean (SD)	0.5 (0.38)	0.6 (0.33)	0.4 (0.34)	0.5 (0.36)
		Median	0.3	0.6	0.3	0.4
		Range (Min, Max)	(0.0,1.3)	(0.1,1.3)	(0.0,1.0)	(0.0,1.3)
		Q1, Q3	0.2, 0.7	0.4, 0.8	0.0, 0.7	0.2, 0.7

Hemodynamic stability is characterized by maintenance of (1) the SBP within 30% of pre-study drug baseline, and (2) HR within 30% of pre-study drug baseline. The time outside of the stable range will be summed for each parameter and divided by the duration of study drug infusion period.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: advs Table Generation: 08FEB2022 (04:31)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/to_hemo
Table 14.3.4.3 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

MRI 検査を完了するために介入を要した試験参加者［2.1.5.4 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）］の割合は 5.7%（7/122 例），用量群別では 4.8%（2/42 例）から 7.1%（3/42 例）の範囲であり，用量群間で同程度であった。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（C0801039 CSR Table 14.3.5.1）。人工呼吸を必要とした試験参加者はいなかった（C0801039 CSR Table 16.2.5.3）。

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。高用量群で該当する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（C0801039 CSR Table 14.3.5.1a）。

4.3. MRI の検査時間

C0801039 試験で MRI の検査時間（中央値）は安全性対象集団で 38.5 分であり，用量群別（35.0～43.0 分）または年齢グループ別（38.0～42.0 分）でも大きな違いは認められなかった（C0801039 CSR Table 14.3.5.2）。JPS の MRI の検査時間（中央値）は 25.5 分であり，用量群別（25.0～26.0 分）または年齢グループ別（25.0～26.5 分）でも特筆すべき違いは認められなかった。JPS の MRI の検査時間は全体集団と比べて短かった（C0801039 CSR Table 14.3.5.2a）。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

C0801039 試験で得られた安全性データについては年齢グループ別に上記に示した。

なお，集中治療下での鎮静の安全性については，性別の AE の発現割合に及ぼす影響は認められなかった（既提出資料 ICU 小児，C0801017 試験）。

5.2. 外因性要因

デクスメデトミジンは MRI 検査時の鎮静を得るために短時間で使用されるため，安全性に影響を及ぼす外因性要因については検討しなかった。

5.3. 薬物相互作用

C0801039 試験で薬物相互作用の検討は行っていない。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

C0801039 試験で妊娠および授乳時の使用に関する報告はなかった。

妊婦を対象としたデクスメデトミジンの試験は実施していない。デクスメデトミジンのヒト乳汁中への移行性は不明である。

5.5. 過量投与

C0801039 試験で維持投与時に過量投与が 2 例（低用量群および高用量群各 1 例）に報告されたが，過量投与に関連する AE は認められなかった（C0801039 CSR Table 16.2.7.3）。なお，日本人の試験参加者で過量投与は認められなかった。

5.6. 薬物乱用

C0801039 試験で薬物乱用に関する報告はなかった。

5.7. 離脱症状および反跳現象

デクスメデトミジン投与後の離脱症状に関連する AE は，激越，不安，悪心，リバウンド頻脈およびリバウンド高血圧などである。

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］（C0801039 CSR Table 14.3.1.4.3，14.3.1.4.3a）。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（C0801039 CSR Table 16.2.7）。

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 6 分間認められた。中用量群の 1 例（2 歳以上 17 歳未満）では維持投与時に 21 分間認められた。

激越：高用量群の 1 例（2 歳以上 17 歳未満）では維持投与時に 16 分間認められた。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車の運転，危険を伴う機械の操作，法律文書への署名などの注意力を要する作業の能力が鎮静後の一定期間低下する可能性がある。

C0801039 試験で自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害に関する報告はなかった。

6. 市販後データ

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。

なお，デクスメデトミジンの Periodic Benefit Risk Evaluation Report（PBRER）（調査対象期間 2020 年 12 月 17 日～2021 年 12 月 16 日）は M5.3.6.1 項に添付した。

7. 付録

7.1. 重篤な有害事象一覧

C0801039 試験

用量群	性別	年齢グループ [a]	人種/国	体重 (kg)	AE (MedDRA PT)	TEAE	発現日 [b]	消失日 [c]	重症度 [d]	試験薬との因果関係	処置	転帰
高用量	男	2 歳以上 17 歳未満	白人/米国	2[redacted]	高血圧	○	1	1	中等度	あり	投与中止	回復
低用量	男	2 歳以上 17 歳未満	白人/米国	2[redacted]	急性呼吸不全	×	30	38[f]	重度	なし	なし	回復
					敗血症	×	30	38	重度	なし	なし	回復
低用量	女	2 歳以上 17 歳未満	アジア人/米国	2[redacted]	痙攣発作 [e]	○	2	2	軽度	なし	なし	回復
					痙攣発作 [e]	×	21	21	軽度	なし	なし	回復

Source：C0801039 CSR Table 16.2.7.5
AE は MedDRA 24.1 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 24.1 版を用いた。
○=該当，×=非該当
a. SAE 発現時の年齢グループを示した。
b. 発現日は，データベース上の SAE 発現時−試験薬初回投与時により算出した。
c. 消失日は，データベース上の SAE 消失時−試験薬初回投与時により算出した。
d. C0801039 CSR Table 16.2.7 より引用
e. 痙攣発作は試験責任医師の判断では非重篤として報告されたが，ファイザー社は，本事象を重篤へ変更し，SAE として報告すべきと判断した。
f. 急性呼吸不全の消失日は安全性データベースでは 38 日と入力された。臨床データベースでは 32 日であった（C0801039 CSR Table 16.2.7）。

DEX-10-16 試験（非侵襲性の処置群で該当なし）

7.2. 有害事象による投与中止一覧（C0801039 試験）

AE (MedDRA PT)	用量群	年齢グループ	投与開始後時間 (分)	持続時間 (分)	重症度/転帰	試験薬との因果関係	SAE	投与過誤に起因する AE
負荷投与								
徐脈	中用量	2 歳以上 17 歳未満	3	27	軽度/回復	あり	×	○
維持投与								
高血圧	高用量	2 歳以上 17 歳未満	7.2	39	中等度/回復	あり	○	×
徐呼吸	低用量	生後 1 ヵ月以上 2 歳未満	7.2	52.8	軽度/回復	あり	×	×

Source: C0801039 CSR Table 16.2.7.2
AE は MedDRA 24.1 版でコーディングし，日本語訳は MedDRA/J 24.1 版を用いた。
○=該当，×=非該当

7.3. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (All Causalities) - Japanese Population Set

Number of Participants Evaluable for AEs	Low Dose (N=11)	Middle Dose (N=16)	High Dose (N=7)	Total (N=34)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any adverse event	10 (90.9)	15 (93.8)	6 (85.7)	31 (91.2)
CARDIAC DISORDERS	8 (72.7)	10 (62.5)	5 (71.4)	23 (67.6)
Bradycardia	8 (72.7)	10 (62.5)	5 (71.4)	23 (67.6)
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	0	0	1 (14.3)	1 (2.9)
Arnold-Chiari malformation	0	0	1 (14.3)	1 (2.9)
Syringomyelia	0	0	1 (14.3)	1 (2.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (9.1)	0	0	1 (2.9)
Nasopharyngitis	1 (9.1)	0	0	1 (2.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	1 (6.3)	1 (14.3)	2 (5.9)
Anaesthetic complication neurological	0	1 (6.3)	1 (14.3)	2 (5.9)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	1 (14.3)	1 (2.9)
Agitation	0	0	1 (14.3)	1 (2.9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	8 (72.7)	11 (68.8)	3 (42.9)	22 (64.7)
Bradypnoea	8 (72.7)	11 (68.8)	3 (42.9)	22 (64.7)
Hypoxia	2 (18.2)	0	0	2 (5.9)
VASCULAR DISORDERS	7 (63.6)	11 (68.8)	5 (71.4)	23 (67.6)
Diastolic hypertension	2 (18.2)	3 (18.8)	2 (28.6)	7 (20.6)
Hypertension	1 (9.1)	6 (37.5)	2 (28.6)	9 (26.5)
Hypotension	4 (36.4)	4 (25.0)	0	8 (23.5)

Number of Participants Evaluable for AEs	Low Dose (N=11)	Middle Dose (N=16)	High Dose (N=7)	Total (N=34)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Systolic hypertension	1 (9.1)	3 (18.8)	2 (28.6)	6 (17.6)

Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adae Table Generation: 08FEB2022 (15:08) (Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adae_s031_ad
C0801039 CSR Table 14.3.1.2.3a

7.4. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Population

Table 4. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Population -(Protocol C0801039)

Number of Participants Evaluable for AEs	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any adverse event	32 (76.2)	37 (88.1)	29 (76.3)	98 (80.3)
CARDIAC DISORDERS	22 (52.4)	24 (57.1)	25 (65.8)	71 (58.2)
Bradycardia	21 (50.0)	24 (57.1)	25 (65.8)	70 (57.4)
Sinus arrhythmia	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Tachycardia	1 (2.4)	0	1 (2.6)	2 (1.6)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (1.6)
Anaesthetic complication neurological	0	1 (2.4)	1 (2.6)	2 (1.6)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Agitation	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	16 (38.1)	21 (50.0)	17 (44.7)	54 (44.3)
Bradypnoea	15 (35.7)	21 (50.0)	17 (44.7)	53 (43.4)
Hypoxia	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.6)	5 (4.1)
VASCULAR DISORDERS	13 (31.0)	18 (42.9)	11 (28.9)	42 (34.4)
Diastolic hypertension	0	1 (2.4)	3 (7.9)	4 (3.3)
Diastolic hypotension	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (1.6)
Hypertension	2 (4.8)	8 (19.0)	6 (15.8)	16 (13.1)
Hypotension	11 (26.2)	8 (19.0)	5 (13.2)	24 (19.7)
Systolic hypertension	0	3 (7.1)	2 (5.3)	5 (4.1)

Table 4. Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Treatment Related) - Safety Population -(Protocol C0801039)

Number of Participants Evaluable for AEs	Low Dose (N=42)	Middle Dose (N=42)	High Dose (N=38)	Total (N=122)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Participants are only counted once per treatment per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
AE of Anesthetic complication neurological refers to emergence delirium.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adae Table Generation: 08FEB2022 (15:08)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adae_s031_ras
Table 14.3.1.2.9 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

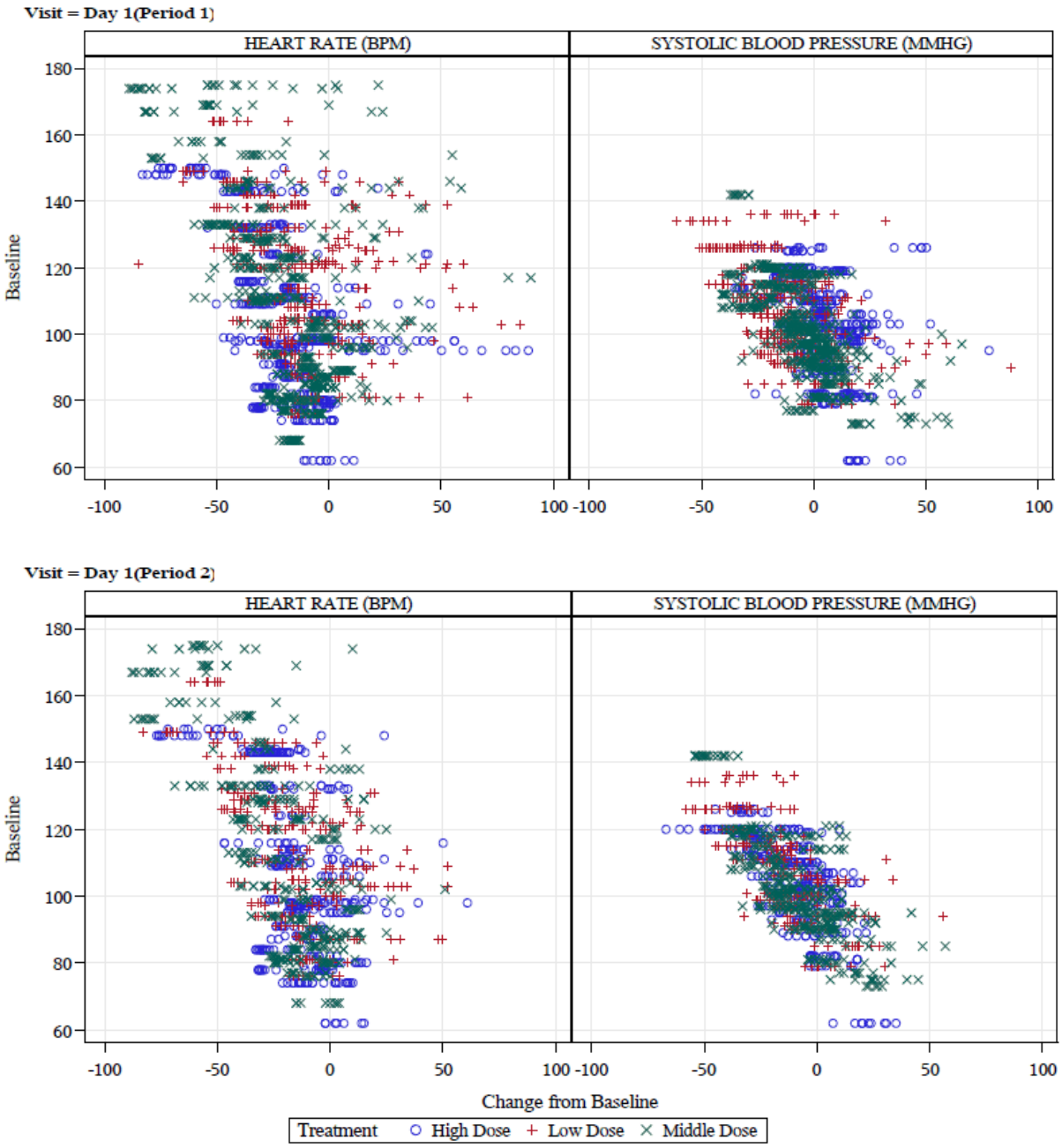
7.5. 注目すべき有害事象：治験実施計画書に規定された定義

<table>
<tr><th colspan="2">注目すべき有害事象</th><th>C0801039 試験</th><th>DEX-10-16 試験</th></tr>
<tr><td>徐脈</td><td>Bradycardia</td><td>HR が以下の基準に該当する場合，またはベースラインから 30%以上低下した場合
<table>
<tr><th>Age</th><th>HR</th></tr>
<tr><td>≥1 month to <3 months</td><td><107 bpm</td></tr>
<tr><td>≥3 months to <6 months</td><td><104 bpm</td></tr>
<tr><td>≥6 months to <9 months</td><td><98 bpm</td></tr>
<tr><td>≥9 months to <12 months</td><td><93 bpm</td></tr>
<tr><td>≥12 months to <18 months</td><td><88 bpm</td></tr>
<tr><td>≥18 months to <24 months</td><td><82 bpm</td></tr>
<tr><td>≥2 years to <3 years</td><td><76 bpm</td></tr>
<tr><td>≥3 years to <4 years</td><td><70 bpm</td></tr>
<tr><td>≥4 years to <6 years</td><td><65 bpm</td></tr>
<tr><td>≥6 years to <8 years</td><td><59 bpm</td></tr>
<tr><td>≥8 years to <12 years</td><td><52 bpm</td></tr>
<tr><td>≥12 years to <15 years</td><td><47 bpm</td></tr>
<tr><td>≥15 years to <18 years</td><td><43 bpm</td></tr>
</table></td><td>HR が以下の基準に該当する場合
<table>
<tr><th>Age</th><th>HR</th></tr>
<tr><td>≥ 28 weeks gestational age to < 1 month</td><td><120 bpm</td></tr>
<tr><td>1 month to < 3 months</td><td><100 bpm</td></tr>
<tr><td>3 months to < 6 months</td><td><90 bpm</td></tr>
<tr><td>6 months to < 1 year</td><td><80 bpm</td></tr>
<tr><td>1 year to < 2 years</td><td><70 bpm</td></tr>
<tr><td>2 years to < 6 years</td><td><60 bpm</td></tr>
<tr><td>6 years to < 12 years</td><td><55 bpm</td></tr>
<tr><td>12 years to 17 years</td><td><50 bpm</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>低血圧</td><td>Hypotension</td><td>SBP がベースラインから 30%以上低下した場合</td><td>SBP が以下の基準に該当した場合
<table>
<tr><th>Age</th><th>SBP</th></tr>
<tr><td>≥ 28 weeks gestational age to < 1 month</td><td><60 mmHg</td></tr>
<tr><td>1 month to < 12 months</td><td><70 mmHg</td></tr>
<tr><td>1 year to < 10 years</td><td><70 + (2×age in years) mmHg</td></tr>
<tr><td>10 years to 17 years</td><td>< 90 mmHg</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="2">注目すべき有害事象</th><th>C0801039 試験</th><th>DEX-10-16 試験</th></tr>
<tr><td>高血圧</td><td>Hypertension</td><td>• 生後1ヵ月以上1歳未満の試験参加者では，5分（±1分）間隔をおいて2回以上連続で測定した場合に仰臥位SBPが104 mm Hg以上またはDBPが56 mm Hg以上の場合，あるいは介入を必要とする場合
• 1歳以上17歳未満の試験参加者では，5分（±1分）間隔をおいて2回以上連続で測定した場合に仰臥位SBPまたはDBPが性別，年齢および身長を考慮した95パーセンタイル値以上の場合，あるいは介入を必要とする場合</td><td>定義の記載なし。</td></tr>
<tr><td>徐呼吸（C0801039試験）
または
呼吸抑制（DEX-10-16試験）</td><td>Bradypnea（C0801039試験）
または
Respiratory depression（DEX-10-16 試験）</td><td>1 分以上の間隔を空けて 2 回以上連続で測定したときの RR が以下の基準に該当した場合，または介入を必要とする場合
<table>
<tr><th>Age</th><th>Respiratory Rate (bpm)</th></tr>
<tr><td>≥1 month to <3 months</td><td><25</td></tr>
<tr><td>≥3 months to <6 months</td><td><24</td></tr>
<tr><td>≥6 months to <9 months</td><td><23</td></tr>
<tr><td>≥9 months to <12 months</td><td><22</td></tr>
<tr><td>≥12 months to <18 months</td><td><21</td></tr>
<tr><td>≥18 months to <24 months</td><td><19</td></tr>
<tr><td>≥2 years to <3 years</td><td><18</td></tr>
<tr><td>≥3 years to <4 years</td><td><17</td></tr>
<tr><td>≥4 years to <6 years</td><td><17</td></tr>
<tr><td>≥6 years to <8 years</td><td><16</td></tr>
<tr><td>≥8 years to <12 years</td><td><14</td></tr>
<tr><td>≥12 years to <15 years</td><td><12</td></tr>
<tr><td>≥15 years to <17 years</td><td><11</td></tr>
</table></td><td>RR が以下の基準に該当した場合，またはベースラインから 30%超低下した場合
<table>
<tr><th>Age</th><th>Respiratory Rate (bpm)</th></tr>
<tr><td>≥ 28 weeks gestational age to < 1 month</td><td><40</td></tr>
<tr><td>1 month to < 3 months</td><td><35</td></tr>
<tr><td>3 months to < 6 months</td><td><30</td></tr>
<tr><td>6 months to < 1 year</td><td><25</td></tr>
<tr><td>1 year to < 3 years</td><td><20</td></tr>
<tr><td>3 years to < 6 years</td><td><20</td></tr>
<tr><td>6 years to < 12 years</td><td><14</td></tr>
<tr><td>12 years to 17 years</td><td><12</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>低酸素症</td><td>Hypoxia</td><td>SpO_2 が持続期間を問わず 90%未満の場合</td><td>SpO_2 が 90%未満の場合またはベースラインから 10%低下した場合</td></tr>
<tr><td>無呼吸</td><td>Apnea</td><td>カプノグラフィで $EtCO_2$ が 30 秒以上 0 の場合</td><td>カプノグラフィで $EtCO_2$ が 0 の場合</td></tr>
</table>

Source: C0801039 試験実施計画書 8.4.1.1 項および 8.4.1.3 項，DEX-10-16 試験実施計画書 8.7.1 項および 8.7.2 項

7.6. Scatter Plot of Relationship between Baseline HR/SBP and Change from Baseline - Safety Population



PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: advs Table Generation: 10FEB2022 (13:14)Output File: ./cdisc_csr/C0801039_Japan/advs_f001

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
2. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
3. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

M2.7.2.6 項参照

2. 2.7.3 臨床的有効性の文献

該当なし

3. 2.7.4 臨床的安全性の文献

該当なし

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 1
略号および用語の定義一覧 2
1. C0801039 試験（5.3.5.1，評価資料） 3
2. DEX-10-16 試験（5.3.5.2，参考資料） 18
3. 付録 27

LIST OF TABLES

Table 1-1. Investigational Product Description 6
Table 1-2. 年齢グループ別デクスメデトミジンの投与量 6
Table 1-3. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (High Dose vs Low Dose)- Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set -(Protocol C0801039) 11
Table 1-4. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (High Dose vs Low Dose) by Age Cohort - Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set -(Protocol C0801039) 12
Table 1-5. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Population -(Protocol C0801039) 14
Table 2-1. 試験参加者の内訳 22
Table 2-2. 試験参加者背景 - 安全性解析対象集団 22
Table 2-3. いずれかの用量レベルで 3 例以上に認められた TEAE（安全性解析対象集団） 24

LIST OF FIGURES

Figure 1-1. Participant Disposition 10

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
ANOVA	analysis of variance：分散分析
CI	confidence interval：信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019
CSR	clinical study report：総括報告書
CT	computed tomonography：コンピュータ断層撮影
DBP	diastolic blood pressure：拡張期血圧
DEX	dexmedetomidine hydrochloride：デクスメデトミジン塩酸塩
EEP	efficacy evaluable population
$EtCO_2$	end-tidal carbon dioxide：呼気終末二酸化炭素
FAS	full analysis set
HR	heart rate：心拍数
ICU	intensive care unit：集中治療室
IV	intravenous：静脈内
JPS	Japanese population set
MAP	mean arterial pressure：平均動脈圧
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：医学用語集
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像法
N-PASS	Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale
PAED	Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale
PPP	per protocol population
PRO	propofol：プロポフォール
PSSS	Pediatric Sedation State Scale
PT	preferred term：基本語
Q1	第 1 四分位点
Q3	第 3 四分位点
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
SD	standard deviation：標準偏差
SpO_2	saturation of peripheral oxygen：末梢動脈血酸素飽和度
TEAE	treatment-emergent adverse event：試験治療下で認められた有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event：試験治療下で認められた重篤な有害事象
TTE	transthoracic echocardiogram：経胸壁心エコー検査
UMSS	University of Michigan Sedation Scale

1. C0801039 試験（5.3.5.1，評価資料）

試験の標題：生後 1 ヵ月以上 17 歳未満の小児患者の MRI 検査時の処置時鎮静において必要に応じてプロポフォールと併用するデクスメデトミジンの安全性および有効性を検討する第 3/4 相，無作為化，二重盲検，用量範囲設定試験

1.1. 試験概要

試験実施施設：21 施設（米国および日本）

公表文献：なし

試験期間：2020 年 2 月 18 日～2021 年 11 月 30 日

開発段階：第 3/4 相

1.1.1. 目的および評価項目

有効性の主要目的：	主要有効性評価項目：
適切な鎮静に到達・維持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を指標として，全体集団での高用量群と低用量群を比較し，小児の処置時鎮静に対するデクスメデトミジンの有効性を評価する。	全体集団で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
有効性の重要な副次目的：	**重要な副次有効性評価項目：**
適切な鎮静に到達・維持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を指標として，各年齢グループで高用量群と低用量群を比較し，小児の処置時鎮静に対するデクスメデトミジンの有効性を評価する。	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
有効性の副次目的：	**副次有効性評価項目：**
適切な鎮静に到達・維持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を指標として，全体集団および各年齢グループで高用量群および低用量群と比較した，中用量群でのデクスメデトミジンの有効性を検討する。 目標鎮静スコアを維持する時間の割合，初回プロポフォールの併用投与までの時間，鎮静からの覚醒時間，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および必要としたプロポフォール投与量を評価することにより，デクスメデトミジンの有効性を検討する。	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 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 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

	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） 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 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（mg/kg）ならびに体重および時間で補正した投与量（/kg/min 単位）
探索的目的：	**探索的評価項目：**
デクスメデトミジンを用いた全体的な鎮静維持の容易さを検討する。	麻酔専門医の評価（適切な鎮静レベル維持の容易さ，呼吸安定性，循環動態安定性および試験参加者の協力度のスコア）
安全性の目的	**安全性評価項目：**
MRI 検査時の小児の処置時鎮静に対するデクスメデトミジンの安全性を評価する。	TEAE の発現割合，重篤性，因果関係および重症度 MRI 検査を完了し，人工呼吸や介入を必要として，ベースラインまたは正常時の循環動態に回復した試験参加者の割合 SBP，DBP，MAP，HR および RR のベースラインからの平均変化量 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 徐呼吸，低酸素症および無呼吸の治験実施計画書で規定された呼吸器系 AE の発現割合 低血圧，高血圧および徐脈の治験実施計画書で規定された心血管系 AE の発現割合 治験実施計画書で規定された奇異反応の AE の発現割合 介入を要する，治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発現割合 デクスメデトミジン投与中止後のデクスメデトミジンの離脱症状に関連する AE の発現割合

1.1.2. 試験デザイン

本試験は，MRI 検査を実施する生後 1 ヵ月以上 17 歳未満の小児患者の MRI 検査時の鎮静に対して，必要に応じてプロポフォールを併用するデクスメデトミジンの安全性および有効性を検討する無作為化，二重盲検，用量範囲設定試験として実施した。

本試験ではスクリーニング，投与 1 日目，投与 2 日目のフォローアップおよび投与 29 日目の長期フォローアップに来院を実施した。投与 1 日目の来院は，第 1 期（MRI 検査期）および第 2 期（MRI 後の回復期）で構成された。投与 2 日目の来院では 24 時間後のフォローアップ，投与 29 日目の来院では 28 日後のフォローアップを行った。

十分な例数の試験参加者をスクリーニングし，約 120 例（各投与群 40 例）をデクスメデトミジンの 3 つの用量のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

年齢グループ	低用量群	中用量群	高用量群
生後 1 ヵ月以上 2 歳未満	20 例	20 例	20 例
2 歳以上 17 歳未満	20 例	20 例	20 例

組み入れ基準を満たした試験参加者は二重盲検下でデクスメデトミジンの 3 つの用量のいずれかの投与を受けた。デクスメデトミジンの投与は，MRI 検査の直前から開始し，MRI 検査が完了するまで継続した。MRI 検査に適切な鎮静レベル（PSSS 2）を維持するために，治験責任（分担）医師の判断でプロポフォールの併用を可能とした。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

1.1.3.1. 選択基準

投与 1 日目に生後 1 ヵ月以上 17 歳未満の男性または女性患者で，米国麻酔学会の術前状態分類で I，II または III に該当する患者，および集中治療専門医，麻酔専門医またはその他の医者の立ち合いの下，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患者を組み入れ対象とした。

1.1.3.2. 除外基準

試験実施者が提供する成長曲線により，スクリーニング時の体重が，米国および日本での年齢および性別標準体重の 10 パーセンタイル未満である，または米国での年齢および性別標準体重の 95 パーセンタイル超もしくは日本での年齢および性別標準体重の 97 パーセンタイル超である患者，ならびに MRI 検査実施中および MRI 検査後の回復期に医療処置が予定されている患者は組み入れから除外した。

1.1.4. 試験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 試験薬およびロット番号

プレセデックス®（デクスメデトミジン塩酸塩）静注液 200 µg/2 mL（100 µg/ mL）は，ファイザー社から提供された。プロポフォールは各施設から提供された。

Table 1-1. Investigational Product Description

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Dexmedetomidine hydrochloride injection 200 µg/2 mL (100 µg/mL) vial	[redacted]	[redacted]	100 µg/mL	Solution

1.1.4.2. 用法および用量

本治験に組み入れた試験参加者は，デクスメデトミジンの 3 投与群（低用量群，中用量群または高用量群）のいずれかに無作為に割り付けられた。各投与群では，IV 負荷投与を行い，その直後から IV 維持投与を開始し，MRI 検査中，維持投与を継続した。

負荷投与および維持投与では，事前に規定した用量（Table 1-2）を継続して投与し，用量の変更は不可としたが，臨床的に必要な場合には投与を中止することとした。負荷投与は，以下の負荷投与量を 10 分間かけて投与した。

Table 1-2. 年齢グループ別デクスメデトミジンの投与量

年齢グループ	低用量群		中用量群		高用量群	
	負荷投与量	維持投与量	負荷投与量	維持投与量	負荷投与量	維持投与量
生後 1 ヵ月以上 2 歳未満 [a]	0.5 µg/kg	0.5 µg/kg/h	1 µg/kg	1 µg/kg/h	1.5 µg/kg	1.5 µg/kg/h
2 歳以上 17 歳未満 [a]	0.5 µg/kg	0.5 µg/kg/h	1.2 µg/kg	1 µg/kg/h	2 µg/kg	1.5 µg/kg/h

a 投与 1 日目の年齢を示す。

デクスメデトミジンの負荷投与後に維持投与を開始し，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（分担）医師の臨床的評価により，MRI 検査を開始できる適切な鎮静レベルに到達させるためにプロポフォールの併用を行った。目標とする鎮静レベルは，PSSS 2［試験参加者は（睡眠または覚醒状態にかかわらず）静かであり，検査中に動きはなく，顔をしかめて（または眉をひそめて）痛みや不安を示すことはない。不快感を言葉に表すことはない状態］を指標とした。

治験責任（分担）医師の臨床的評価により，適切な鎮静を維持するため，MRI 検査終了まで必要に応じてプロポフォールを併用した。必要な場合，最初に約 1 分かけてプロポフォール 0.5 mg/kg（500 µg/kg）を急速静注し，その後プロポフォールの維持投与を 50 µg/kg/min で開始した。プロポフォール維持投与後も，試験参加者が動くまたは覚醒する場合には，さらにプロポフォール 0.5 mg/kg を急速静注した。プロポフォールを追加で急速静注した後は，同時にプロポフォールの維持投与速度を 25 または 50 µg/kg/min ごとに増加した。ただし，プロポフォールの急速静注をせずに，その後のプロポフォールの維持投与速度を 25 または 50 µg/kg/min ごとに増加することも可能とした。適切な鎮静を維持するため，必要な場合にはプロポフォールの維持投与を 25 または 50 µg/kg/min ごとに減量した。また，臨床的に必要な場合にはプロポフォールの維持投与を中止した。

プロポフォールは，小児の処置時および検査時の鎮静に対する使用は承認されておらず，本試験では，プロポフォールを研究目的で使用した。

1.1.4.3. 投与期間

MRI 検査の所要時間（想定 20 分以上 3 時間未満）

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目（該当なし）

1.1.5.2. 有効性の評価項目

試験薬の投与開始時刻，投与終了時刻および IV 速度（mL/h）は症例報告書に記録した。

プロポフォールの詳細［投与開始時刻，投与終了時刻，急速静注の投与量（mg/kg）および維持投与の速度（μg/kg/min）］は症例報告書に記録した。

PSSS の評価は，試験薬の負荷投与開始前約 5 分間以内，負荷投与終了直後，試験薬の投与中および MRI 検査実施中 5（±1）分ごとに行い，投与 1 日目第 1 期の麻酔ログの一部として記録した。PSSS は，小児の処置時鎮静の効果および質を評価するバリデートされた 6 段階の尺度である。診断および治療のために鎮静を受ける小児患者の評価用として特にデザインされたものであり，疼痛，不安，動作および副作用の管理を含め，実施した鎮静の質に関連する処置時鎮静の複数の側面を評価する。

処置後回復エリア到着時（投与 1 日目，第 2 期）およびその後試験参加者が退室可能と判断されるまで 15（±5）分ごとに，Modified Aldrete スコアを評価した。Modified Aldrete スコアは，麻酔後の回復状態を評価する上で口頭での指示を可能とする，バリデートされた観察的，医学的な評価尺度であり，評価項目には運動，呼吸，循環，意識および酸素飽和度が含まれる。各項目のスコアを合計して総スコアを求める。

麻酔専門科医の評価は，試験参加者が処置後回復エリアに滞在している間（投与 1 日目，第 2 期）に完了した。麻酔専門科医は，MRI 検査中の以下の 4 つの項目のそれぞれについて，0 から 10 までの整数で評価した。

- 鎮静レベル維持の容易さ（0=全く難しくない，10=極めて困難）
- 循環動態安定性（0=非常に安定している，10=極めて不安定）
- 呼吸安定性（0=非常に安定している，10=極めて不安定）
- 試験参加者の協力度（0=非常に協力的，10=極めて非協力的）

1.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価には，AE，SAE，試験実施計画書に規定した AE（血圧および HR の変化，奇異反応，RR の変化，$EtCO_2$ および SpO_2 の変化），前治療薬および併用薬，PAED，身体検査，心電図テレメトリーおよびバイタルサインを含めた。

PAED は，MRI 検査終了後に試験参加者の覚醒時譫妄を評価する 5 項目の評価尺度である。各項目では「不可，または可（not at all）」から「極度に可，または極度に不可（extremely）」ま

での範囲でスコアを付け，各項目のスコアを合計して PAED 総スコアを求める。総スコアが高いほど，覚醒時譫妄の程度も高まる。

1.1.6. 統計解析方法

統計解析は SAS（バージョン 9.2 以降）を用いて実施した。すべての統計検定は両側検定とし，他に規定のない限り，四捨五入した小数点第 4 位までの p 値≤0.0500 を統計的に有意とみなした。

有効性

主要評価項目

デクスメデトミジンの高用量群と低用量群を Mantel-Haenszel 検定で比較した。高用量群および低用量群間の違いをオッズ比およびその 95% CI を用いて評価した。さらに，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について正確な 95% CI を用量別に示した。年齢グループは統合して評価した。主解析は FAS を対象に実施した。EEP，PPP，JPS についても同様の解析を行った。

重要な副次評価項目

重要な副次評価項目として，FAS を対象に，年齢グループ別に主要評価項目の解析を繰り返した。EEP，PPP，JPS についても同様の解析を行った。

その他の副次評価項目

FAS および JPS について，すべての副次評価項目を全体集団および年齢グループ別に要約した。

- **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：**低用量群と中用量群との比較および高用量群と中用量群との比較を行う本副次評価項目について主要評価項目の解析を繰り返した。

- **目標鎮静評価スコア（PSSS 2）を維持する時間の割合**：デクスメデトミジンの維持投与中の PSSS 2 の時間の割合における各用量群間の違いは Wilcoxon 検定を用いて評価した。また，デクスメデトミジンの維持投与中の PSSS 2 または PSSS 3 の時間の割合における各用量群間の違いは Wilcoxon 検定を用いて評価した。デクスメデトミジンの維持投与中のプロポフォールの併用の有無別に PSSS 2 の時間の割合を用量群ごとおよび年齢グループごとに要約した。

- **プロポフォールの初回急速静注開始までの時間**：プロポフォールの初回急速静注開始までの時間は Kaplan-Meier 推定量を用いて要約した。用量群間の比較には log-rank 検定を用いた。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の Kaplan-Meier 曲線は，用量群ごとおよび年齢グループごとに示した。

- **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は Kaplan-Meier 推定量を用いて要約した。用量群間の比較には log-rank 検定を用いた。覚醒時間の Kaplan-Meier 曲線は，用量群ごとおよび年齢グループごとに示した。

- **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**：併用プロポフォール総投与量（μg/kg）および平均静注速度（μg/kg/min），鎮静のためにプロポフォールの急速静注を受けた回数および時間は用量群ごとに記述統計量（N，平均値，SD，中央値，最小値，Q1，Q3 および最大値）を用いて要約した。各用量群の比較（高用量と低用量，中用量と低用量，高用量と中用量）は，正規分布を仮定できる場合には ANOVA を用いて評価し，正規分布を仮定できない場合にはノンパラメトリック検定を用いて評価した。

探索的評価項目

麻酔専門医の評価は，4 つの項目のそれぞれについて記述的統計量を全体集団および各年齢グループで要約した。

安全性

安全性評価項目（1.1.1 項）は，安全性解析対象集団および日本人試験参加者集団を用いて解析した。

定量的な安全性データについて，記述統計量を算出した。適切な場合は，ベースラインからの変化量についても同様に算出した。用量群別に全体集団および年齢グループごとに解析を行った。

TEAE は用量群別に全体集団および年齢グループごとに解析を行った。なお，全 AE は一覧表に示した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 試験参加者の内訳および特性

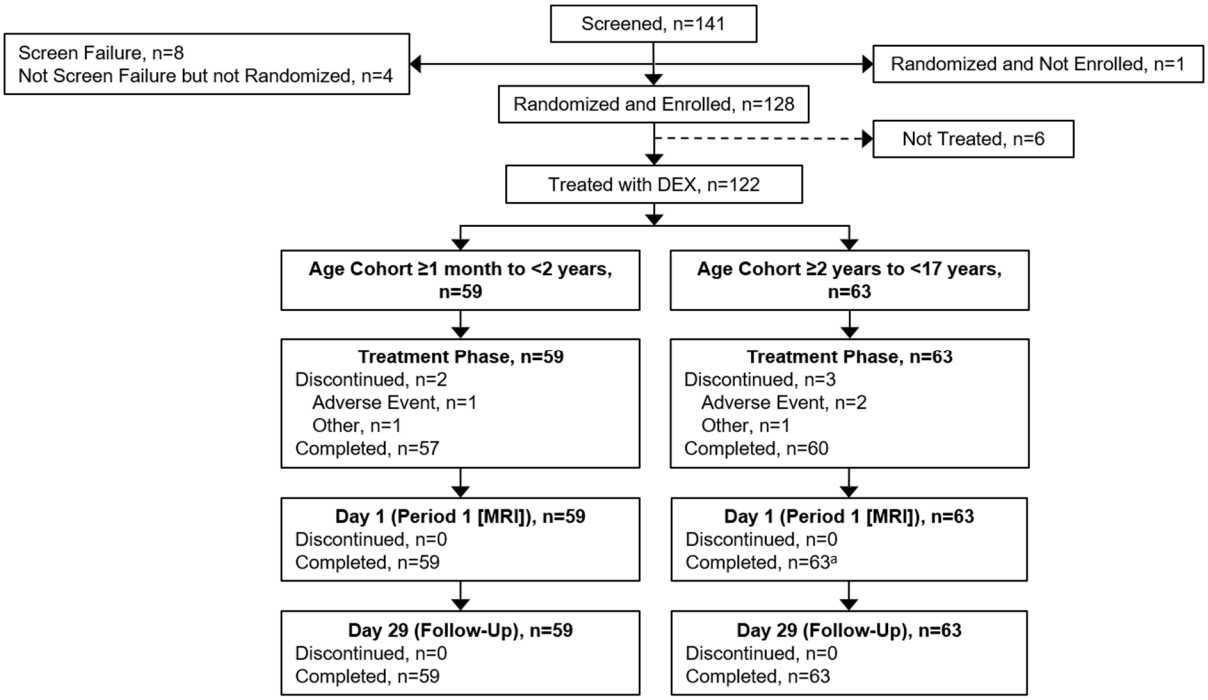
141 例がスクリーニングされ，試験薬投与に割り付けられた 128 例（低用量群 44 例，中用量群 43 例，高用量群 41 例）のうち，6 例が投与を受けなかった（低用量群 2 例，中用量群 1 例，高用量群 3 例）。122 例が投与を受け，そのうち 5 例が試験薬の投与を中止した（中止理由：AE 3 例およびその他 2 例）。計 122 例が投与後 29 日目のフォローアップを完了した。

生後 1 歳以上 2 歳未満の年齢グループで 63 例（低用量群で 21 例，中用量群で 22 例，高用量群で 20 例）が割り付けられ，そのうち 59 例が治験薬の投与を受けた。4 例が割り付けられたが投与を受けなかった（低用量群 1 例，中用量群 1 例，高用量群 2 例）。59 例中 2 例（3.4%）が試験薬の投与を中止した［中止理由：AE 1 例（低用量群），その他 1 例（試験実施計画書からの逸脱，高用量群）］。59 例が投与 1 日目第 1 期（MRI 検査）から投与 29 日目の長期フォローアップまでの評価を完了した。

2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで 65 例（低用量群で 23 例，中用量群で 21 例，高用量群で 21 例）が割り付けられた。2 例が割り付けられたが投与を受けなかった（低用量群 1 例，高用

量群 1 例）。63 例中 3 例（4.8%）が試験薬の投与を中止した［中止理由：AE 2 例（中用量群および高用量群各 1 例），その他 1 例（投与過誤，高用量群）］。63 例が投与 1 日目第 1 期（MRI 検査）から投与 29 日目の長期フォローアップまでの評価を完了した。

Figure 1-1. Participant Disposition



a. 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループの 1 例が投与 1 日目（第 1 期）を中止したと誤って報告され，データベースには投与 1 日目（第 1 期）完了例 62 例と報告されたが，正しくは 63 例であった。

生後 1 歳以上 2 歳未満の年齢グループで試験参加者背景およびベースライン特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。ただし，低用量群で女性の割合（60.0%）が中用量群および高用量群（それぞれ，42.9%および 44.4%）と比べて高かった。平均年齢は 0.95 歳であり，試験参加者の大半が白人またはアジア人［それぞれ，29 例（49.2%），15 例（25.4%）］であった。

2 歳以上 17 歳未満の年齢グループで試験参加者背景およびベースライン特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。平均年齢は 6.90 歳であり，試験参加者の大半が白人またはアジア人［それぞれ，28 例（44.4%），26 例（41.3%）］であった。

1.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果（該当なし）

1.2.3. 有効性の結果

主要評価項目

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，高用量群で低用量群と比べて有意に高かった（p<0.001，Table 1-3）。

全体集団では，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用量依存的に増加し，低用量群で 14.3%，中用量群で 35.7%，高用量群で 63.2%であった。

Table 1-3. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (High Dose vs Low Dose)- Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set -(Protocol C0801039)

		High Dose n (%) 95% CI*	Low Dose n (%)95% CI*	Odds ratio 95% CI**	p-value**
Total	N=122	24/38(63.2%)(0.46,0.78)	6/42(14.3%)(0.05,0.29)	0.10(0.03,0.29)	<0.001

Participants that did not require Propofol for sedation based upon achieving target sedation.
Odds ratio was assessed for the difference between treatment groups in percentage of Participants that did not require Propofol for sedation
* Exact 95% CI of proportion of not requiring PRO in each dose level.
**p-values are from PROC FREQ CMH statistics.CI is confidence interval of odds ratio.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adpr Table Generation: 07FEB2022 (07:26)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adcm_s011
Table 14.2.1.1 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

重要な副次評価項目

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，高用量群で低用量群と比べて有意に高かった（p≤0.022，Table 1-4）。

生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループでは，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に用量反応性は認められなかったが，高用量群（50.0%）で，中用量群および低用量群（それぞれ，9.5%，15.0%）と比べて高かった。

2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは，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に用量依存的な増加が認められ，高用量群で 75.0%，中用量群で 61.9%および低用量群で 13.6%であった。

Table 1-4. Percent of Participants who do not Require Concomitant PRO to Complete MRI (High Dose vs Low Dose) by Age Cohort - Mantel-Haenszel Test - Full Analysis Set - (Protocol C0801039)

		High Dose n (%) 95% CI*	Low Dose n (%)95% CI*	Odds ratio 95% CI**	p-value**
>=1mn-<2yr	N=59	9/18 (50.0%) (0.26,0.74)	3/20 (15.0%) (0.03,0.38)	0.18(0.04,0.82)	0.022
>=2yr-<17yr	N=63	15/20 (75.0%) (0.51,0.91)	3/22 (13.6%) (0.03,0.35)	0.05(0.01,0.26)	<0.001

Participants that did not require Propofol for sedation within age group based upon achieving target sedation.
Odds ratio was assessed the difference between treatment groups in Percent of Participants that did not require Propofol for sedation.
* Exact 95% CI of proportion of not requiring PRO in each dose level.
**p-values are from PROC FREQ CMH statistics.CI is confidence interval of odds ratio.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:08) Source Data: adpr Table Generation: 07FEB2022 (07:29)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adcm_s0221
Table 14.2.1.2 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

副次評価項目

- **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**

全体集団では，プロポフォールの併用を必要とせずに MRI 検査を完了した試験参加者の割合は中用量群で低用量と比較して有意に高く（p=0.024），高用量群では中用量群と比較して有意に高かった（p=0.015）。

生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループでは，プロポフォールの併用を必要とせずに MRI 検査を完了した試験参加者の割合は，高用量群で中用量群と比較して有意に高く（p=0.006），中用量群と低用量群では同程度であった（p=0.597）。

2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは，プロポフォールの併用を必要とせずに MRI 検査を完了した試験参加者の割合は，中用量群で低用量と比較して有意に高く（p=0.001），高用量群では中用量群と比較して数値的に高かった（p=0.374）。

- **PSSS 2 を維持する時間の割合**

全体集団および各年齢グループの高用量群ではいずれも，MRI 検査中 PSSS 2 を維持する時間の割合は 87%超であった。全体集団および各年齢グループとも，PSSS 2 を維持する時間の割合

は，用量の増加に伴い，長くなる傾向が認められた。全体集団および各年齢グループの高用量群では低用量群と比べて有意に PSSS 2 を維持する時間の割合は高く，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果を裏付ける結果が得られた。

- **プロポフォールの初回急速静注開始までの時間**

全体集団では，用量の増加に伴い，プロポフォールの初回急速静注開始までの時間は長くなった。全体集団および各年齢グループでは，高用量群で低用量群と比べてプロポフォールの初回急速静注開始までの時間は有意に長く（p≤0.005），主要評価項目および重要な副次評価項目の結果を裏付ける結果が得られた。

- **覚醒時間**

覚醒時間（MRI 検査完了から Modified Aldrete スコア 9 以上となるまでの時間）について，全体集団または各年齢グループの用量群間で意味のある違いは認められなかった（p≥0.051）。全体集団で，覚醒時間の中央値は，用量の増加に伴い増加した［低用量群で 35.0 分（95% CI：21.0，41.0），中用量群で 42.5 分（95% CI：35.0，52.0），高用量群で 45.5 分（95% CI：35.0，54.0）］。各年齢グループでも全体集団と同様の傾向が認められた。

- **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 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは，用量の増加に伴い，プロポフォールの併用を受けた試験参加者の割合は減少した。

- **併用プロポフォールの総投与量**

MRI 検査を完了するために必要とした併用プロポフォールの総投与量について，全体集団または各年齢グループの用量群間で特筆すべき違いまたは有意な違いは認められなかった。全体集団でプロポフォールの平均累積総投与量は，高用量群（3426.4 µg/kg）で中用量群または低用量群（それぞれ，4810.7 および 4828.6 µg/kg）と比べて低かった。各年齢グループでも同様の結果が認められた。

探索的評価項目

麻酔専門医の評価：麻酔専門医の評価は，適切な鎮静レベル維持の容易さ，呼吸安定性，循環動態の安定性および試験参加者の協力度からなり，4 つの各項目で 0 から 10 までの整数で評価した（0 は「全く難しくない」，「非常に安定している」または「非常に協力的」を示す）。概して，麻酔専門医の評価の平均スコアは低く，0.7 から 4.6 の範囲であった。各用量群での平均スコアは，より低年齢の試験参加者で予想されるように，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループで 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループと比べて高かった。

1.2.4. 安全性の結果

1.2.4.1. 有害事象

因果関係を問わない TEAE が認められた試験参加者の割合は，用量群間で同程度であった（Table 1-5）。

Table 1-5. Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) - Safety Population -(Protocol C0801039)

Number (%) of Participants	Low Dose n (%)	Middle Dose n (%)	High Dose n (%)	Total n (%)
Participants evaluable for adverse events	42	42	38	122
Number of adverse events	102	96	91	289
Participants with adverse events	38 (90.5)	39 (92.9)	36 (94.7)	113 (92.6)
Participants with serious adverse events	0	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Participants with severe adverse events	0	0	0	0
Participants discontinued from study due to adverse events[a]	0	0	0	0
Participants discontinued study drug due to AE and continue Study[b]	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.6)	3 (2.5)

Includes all data collected since the first dose of study drug.
Except for the Number of Adverse Events participants are counted only once per treatment in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
a. Participants who have an AE record that indicates that the AE caused the participant to be discontinued from the study
b. Participants who have an AE record that indicates that Action Taken with Study Treatment was Drug Withdrawn but AE did not Cause the Participant to be discontinued from Study
MedDRA v24.1 coding dictionary applied.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21DEC2021 (06:07) Source Data: adae Table Generation: 08FEB2022 (14:39)
(Database snapshot date : 17DEC2021) Output File: ./cdisc_csr/C0801039/adae_s010
Table 14.3.1.2.1 Dexmedetomidine is for Pfizer internal use.

TEAE の重症度はいずれも軽度または中等度であり，重度の事象はなかった。

COVID-19 に関連する AE 報告はなかった。

試験薬と関連がある TEAE の発現割合は，中用量群［37 例（88.1%）］で高用量群および低用量群［それぞれ，29 例（76.3%）および 32 例（76.2%）］と比べて高かった。

TEAE の発現割合：因果関係を問わない主な TEAE（MedDRA PT 別，いずれかの用量群で 5%以上）は，徐呼吸，徐脈，高血圧，低血圧，低酸素症，拡張期高血圧，収縮期高血圧および頻脈であった。全体集団および各年齢グループで用量の増加に伴い，徐呼吸，低酸素症および低血圧の発現割合の減少，ならびに，徐脈および高血圧の発現割合の増加が認められた。

因果関係を問わない TEAE の重症度は，大半が軽度であった。中等度の TEAE は 4 例に報告された（低用量群で低酸素症および低血圧各 1 例，高用量群で徐脈および徐脈・頻脈・高血圧各 1 例）。重度の因果関係を問わない TEAE の報告はなかった。

試験実施計画書で規定された呼吸器系の TEAE：試験実施計画書で規定された呼吸器系の主な TEAE は，徐呼吸［82 例（67.2%）］であった。徐呼吸では用量の増加に伴い，発現割合の減少が認められた［低用量群で 33 例（78.6%），中用量群で 27 例（64.3%），高用量群で 22 例（57.9%）］。低酸素症でも同様に用量の増加に伴い発現割合の減少が認められた［低用量群で 6 例（14.3%），中用量群で 3 例（7.1%），高用量群で 1 例（2.6%）］。

試験実施計画書で規定された心血管系の TEAE：試験実施計画書で規定された心血管系の主な TEAE は，徐脈［75 例（61.5%）］であった。高用量群の発現割合［27 例（71.1%）］は，低用量群および中用量群［各 24 例（各 57.1%）］と比べて高かった。徐脈および高血圧の増加，ならびに低血圧の減少は，用量の増加に伴い認められ，デクスメデトミジンの既知の薬理作用と一致していた。

試験実施計画書で規定された介入を要した TEAE：試験実施計画書で規定された介入を要した TEAE は，全体集団で計 6 例に認められた。内訳（MedDRA PT 別）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，試験実施計画書で規定された介入を要した TEAE の集計には含まれなかった。

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，試験実施計画書に規定した介入を要する 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。

介入（AE に対する処置）として，アトロピン，乳酸リンゲル液，酸素補給，ヒドララジンおよびグリコピロニウム臭化物が含まれた。

離脱症状に関連する AE：離脱症状に関連する AE はデクスメデトミジンの投与終了後に 3 例に認められた［激越 1 例および麻酔による神経系合併症 2 例（医師報告用語：覚醒時譫妄）］。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，転帰は回復であった。

1.2.4.2. 死亡

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

1.2.4.3. 重篤な有害事象

TESAE は高血圧 1 例に認められた。本事象の重症度は中等度であり，本事象により試験薬投与を中止した。そのほかに，投与 24 日目に予定された結腸切除術を受けた試験参加者で，投与 30 日目に SAE（急性呼吸不全および敗血症：いずれも重度）が認められた。また，投与 2 日目お

よび投与 21 日目に痙攣発作 2 件（いずれも軽度）が試験責任医師により非重篤として報告されたが，ファイザー社により，重篤に更新された。転帰はいずれも回復であった。

1.2.4.4. 有害事象による投与中止

3 例（各用量群で各 1 例）が TEAE（徐脈，徐呼吸および高血圧）により試験薬の投与を中止した。

AE により試験を中止した試験参加者はいなかった。

1.2.4.5. バイタルサインおよびその他の検査

バイタルサイン：ベースラインの平均バイタルサイン（HR，血圧，RR および酸素飽和度）は各年齢グループ内の各用量群で概して同様であった。平均 HR，SBP，DBP および MAP の低下は各年齢グループ内および各用量群で認められ，デクスメデトミジンの既知の薬理作用と一致していた。試験参加者別では，試験実施計画書で規定された TEAE として報告する基準に合致した低下は，TEAE の重症度で軽度または中等度であった。試験実施計画書で規定された TEAE が報告された試験参加者のうち，循環動態の安定性を回復させるために介入を要した試験参加者は少数であり，人工呼吸を必要とした試験参加者はいなかった。

循環動態の安全性：全体集団および各年齢グループで正常な循環動態の範囲外となった時間の試験薬注入時間に対する比は 0.5 程度であり，平均的に正常な循環動態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。全体集団および各年齢グループで用量に関連した変化は認められなかった。

循環動態の安定性を回復させるために，人工呼吸を必要とした試験参加者はいなかった。122 例中計 7 例（5.7%）が循環動態の安定性を回復させるために介入を要した。介入を要した TEAE の内訳は，前述の試験実施計画書で規定された介入を要した TEAE 6 例および拡張期高血圧 1 例であった。

PAED：評価した時点の総 PAED の平均スコアは，生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの高用量群を除き，概して用量群間でおよび年齢グループ間で同様であった。回復エリアで試験参加者が最初に覚醒した時点（0 分）で，122 例中 11 例が PAED スコア≥10 であった（高用量群 5 例，中用量群 2 例，低用量群 4 例）。生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループの高用量群 2 例を除き，回復エリアで覚醒して 45 分以内 PAED スコア≥10 の試験参加者は認められなかった。

1.3. 結論

有効性

本試験の全体集団および各年齢グループの結果から，デクスメデトミジン高用量群では，低用量群と比べて，MRI 検査を受ける小児患者の MRI 検査時の鎮静薬として，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。

- 主要有効性評価項目（全体集団で，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かった試験参加者の割合）について，デクスメデトミジン高用量投与は，低用量投与よりも優れていた。

- 重要な副次有効性評価項目（各年齢グループで，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かった試験参加者の割合）では，全体集団と一貫する結果が得られた。

その他の副次評価項目の結果からも，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果が裏付けられた。

- 全体集団および 2 歳以上 17 歳未満の年齢グループでは，デクスメデトミジンの用量の増加に伴い，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が増加した。生後 1 ヵ月以上 2 歳未満の年齢グループで，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高用量群で中用量群および低用量群と比較して高かった。

- 副次評価項目（PSSS 2 を維持する時間の割合，プロポフォールの初回急速静注開始までの時間）の結果から，主要評価項目および重要な副次評価項目の結果を裏付ける結果が得られた。

- 探索的評価項目である麻酔専門医の評価（適切な鎮静レベル維持の容易さ，呼吸安定性，循環動態の安定性および試験参加者の協力度）について，平均スコアは概して低かった。

安全性

MRI 検査時の鎮静のために本試験で投与したデクスメデトミジンの用量は，MRI 検査を受ける小児試験参加者において忍容性が良好であり，安全性プロファイルは成人で知られている安全性プロファイルと一致していた。報告された TEAE の重症度はいずれも軽度または中等度であり，予測不能な TEAE は認められなかった。介入を必要とした試験参加者は少数であり，人工呼吸を必要とした試験参加者はいなかった。

2. DEX-10-16 試験（5.3.5.2，参考資料）

試験の標題：処置時の鎮静を受ける小児患者にデクスメデトミジンを投与したときの安全性を評価する第 4 相非盲検試験

2.1. 試験概要

試験実施施設：米国（11 施設）

11 施設のうち，1 施設ではスクリーニング例なしであり，スクリーニング例があった 10 施設のうち 2 施設では組み入れ例なしであった（Appendix 16.1.4）。

公表文献：なし

試験期間：2012 年 10 月 [redacted] 日～2014 年 1 月 [redacted] 日

開発段階：第 4 相

2.1.1. 目的

実施予定時間 30 分以上を要する検査または外科的処置のために，非挿管下での中等度から深度の鎮静が求められる小児患者を対象として，デクスメデトミジンの安全性を評価する。

2.1.2. 試験デザイン

本試験は，検査または外科的処置のため集中治療医，麻酔科医または歯科麻酔科医が立ち会い，ICU，手術室または処置室で非挿管下での中等度から深度の鎮静が求められる小児患者にデクスメデトミジンを用いた場合のデクスメデトミジンの安全性を評価する多施設共同，非盲検試験として実施した。

以下の 3 つの年齢グループおよび 3 つの処置（検査を含む）群に該当する試験参加者を組み入れた。

年齢グループ：

年齢グループ 1：在胎 28 週以上 3 歳未満

年齢グループ 2：3 歳以上 12 歳未満

年齢グループ 3：12 歳以上 17 歳未満

処置群：

非侵襲性の処置群：超音波検査，CT 検査，MRI 検査，心臓カテーテル検査または TTE を含む。

低侵襲性の処置群：超音波検査または CT ガイド下で実施される低侵襲性の処置（超音波検査または CT ガイド下の実質臓器の生検など），心臓移植を受けた患者で通常行われる心筋生検を含む。

外科的処置群：小規模な外科的処置（切除，生検など）および歯科処置（抜歯，抜髄，小児リハビリテーション歯科処置，研磨，歯冠など）を含む。

試験参加者予定数：90 例［AE またはその他の安全性評価項目（循環動態など）を十分に把握できるよう，各年齢グループおよび各処置群に 25 例以上登録することとした。］

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

30 分間以上の処置のために，集中治療医，麻酔科医または歯科麻酔科医の立ち会いの下，手術室または処置室で非挿管下での中等度から深度の鎮静が求められる，在胎 28 週以上 17 歳未満の試験参加者（在胎 28 週以上 38 週未満の早産の参加者を含む）を組み入れ対象とした。

2.1.4. 試験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 試験薬およびロット番号

試験薬は Hospira, Inc が製造したプレセデックス®塩酸デクスメデトミジン注（バッチ：[redacted] および [redacted]）であった（CSR 9.4.2 項）。

2.1.4.2. 用法および用量

以下に示す年齢グループに応じて投与した。

<u>在胎 28 週以上生後 1 ヵ月未満（用量レベル 1）</u>

デクスメデトミジンは以下の 2 段階で持続点滴投与した。

負荷投与としてデクスメデトミジン 0.1 µg/kg を 10 分間かけて持続点滴投与した。

初期維持投与としてデクスメデトミジン 0.1 µg/kg/h を持続点滴投与した後，0.05～0.2 µg/kg/h の範囲で調節した。

デクスメデトミジンを 0.9%塩化ナトリウムまたはデキストロース 5%で希釈し，以下のいずれかの濃度とした。

4 µg/mL 溶液

2 µg/mL 溶液

1 µg/mL 溶液

投与時のデクスメデトミジン濃度は，試験参加者の状態に合わせて試験責任医師の裁量により決定した。

<u>生後 1 ヵ月以上 17 歳未満（用量レベル 2）</u>

デクスメデトミジンは以下の 2 段階で持続点滴投与した。

負荷投与としてデクスメデトミジン 1 µg/kg を 10 分間かけて持続点滴投与した。

維持投与としてデクスメデトミジン 0.6 µg/kg/h を持続点滴投与した後，0.2～2.0 µg/kg/h の範囲で調節した。

デクスメデトミジンを 0.9%塩化ナトリウムまたはデキストロース 5%で，4 µg/mL の濃度に希釈した。

2.1.4.3. 投与期間

在胎 28 週以上生後 1 ヵ月未満（用量レベル 1）

負荷投与としてデクスメデトミジン 0.1 µg/kg を 10 分間かけて持続点滴投与し，その後，初期維持投与を開始した。試験参加者全例が負荷投与（0.1 µg/kg，10 分間）を受けた。デクスメデトミジンの維持投与は 0.1 µg/kg/h で開始し，N-PASS スコアが−2 以下を達成または維持するように漸増または漸減した（0.05～0.2 µg/kg/h の範囲）。これらの用量に到達するために注入された実際の投与量は，試験参加者の直近の実体重に基づいて決定した。

生後 1 ヵ月以上 17 歳未満（用量レベル 2）

負荷投与としてデクスメデトミジン 1 µg/kg を 10 分間かけて持続点滴投与し，その後，維持投与を開始した。試験参加者全例が負荷投与（1 µg/kg，10 分間）を受けた。デクスメデトミジンの維持投与を 0.6 µg/kg/h で開始し，UMSS スコアが 1 以上を達成または維持するように漸増または漸減した（0.2～2.0 µg/kg/h の範囲）。これらの用量に到達するために注入された実際の投与量は，試験参加者の直近の実体重に基づいて決定した。

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

2.1.5.2. 有効性の評価項目

本試験は安全性を主要評価としたため，有効性評価はこの試験デザインの特徴の面から補足的な位置づけとした。

有効性の主要評価項目は適切な鎮静レベルを維持した割合とした。適切な鎮静レベルとは，以下の組合せからなる複合評価項目と定義した。

試験薬の持続点滴投与を受けた時間の 80%以上で，試験参加者の鎮静が適切なレベル（UMSS スコアが 1～3 または N-PASS スコアが−5～−2）に維持された。

試験参加者が鎮静薬（ミダゾラム）のレスキュー投与を必要とせずに処置を完了した。

試験参加者はベースライン時または正常時の循環動態を回復するための人工呼吸または介入を必要とせずに処置を完了した。

有効性の副次評価項目を以下に示した。

鎮静のためのミダゾラムのレスキュー投与を必要としなかった試験参加者の割合

ベースライン時または正常時の循環動態を回復するための人工呼吸または介入を必要とせずに処置を完了した試験参加者の割合

試験薬で鎮静された時間の 80%以上で適切なレベル（UMSS スコアが 1～3 または N-PASS スコアが−5～−2）で鎮静が得られた試験参加者の割合

試験薬の IV 投与開始から鎮静のためのミダゾラムの初回レスキュー投与までの時間

試験参加者の目標鎮静レベルを維持するために必要とされた鎮静のためのミダゾラムのレスキュー投与の使用頻度，および IV 投与開始から処置を完了するまでに必要とされた鎮静のためのミダゾラムのレスキュー投与の総投与量

IV 投与開始から処置を完了するまでに必要とされた鎮痛のためのフェンタニルのレスキュー投与の使用頻度，および IV 投与開始から処置を完了するまでに必要とされた鎮痛のためのフェンタニルのレスキュー投与の総投与量

試験薬および鎮静のためのミダゾラムのレスキュー投与で鎮静が得られず，別の鎮静薬または麻酔療法に切り替えた試験参加者の割合

2.1.5.3. 安全性の評価項目

本試験の安全性の主要評価項目を以下に示した。

TEAE の発現割合

安全性の副次評価項目を以下に示した。

処置を受けた試験参加者と外科的処置を受けた試験参加者の TEAE の発現割合

SBP，DBP，MAP，HR および RR における循環動態のベースラインからの変化

呼吸抑制（試験実施計画書で規定）および介入を必要とした呼吸抑制の発現割合

試験薬投与中止後の離脱症候群の発現割合

試験薬の投与中止から退院可能（Aldrete スコアが 9 以上）となるまでの時間

試験参加者の痛覚，管理の容易さ，循環動態および呼吸の安定性ならびに試験参加者の協力に関する麻酔科医の評価

2.1.6. 統計解析方法

統計解析は SAS（バージョン 9.1 以上）を用いて実施した。連続データの記述統計量として，N，平均値，SD，中央値，最小値，Q1，Q3 および最大値を算出した。適宜，変動係数も示した。カテゴリカルデータの記述統計量は，該当例数および割合（%）で示した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 試験参加者の内訳および特性

試験に組み入れられた 91 例（用量レベル 1 で 1 例，用量レベル 2 で 90 例）を試験組み入れ集団とした。

試験薬の投与を受けた 90 例（用量レベル 1 で 1 例，用量レベル 2 で 89 例）を安全性解析対象集団とした。

試験薬を 30 分間以上持続点滴投与し，試験実施計画書からの重大な逸脱がなかった 78 例（用量レベル 1 で 1 例，用量レベル 2 で 77 例）を有効性解析対象集団とした。

Table 2-1. 試験参加者の内訳

	用量レベル 1	用量レベル 2	合計
組み入れ例数			91
試験薬投与例数	1	89	90
試験薬投与完了例数	1	81	82
投与中止例数	0	8	8

Source：CSR 本文 Table 10
用量レベル 1：デクスメデトミジン負荷投与 0.1 µg/kg，維持投与 0.1 µg/kg/h
用量レベル 2：デクスメデトミジン負荷投与 1 µg/kg，維持投与 0.6 µg/kg/h

Table 2-2. 試験参加者背景 - 安全性解析対象集団

		合計 (N=90)
年齢（スクリーニング時）（歳）	平均（範囲）	7.89（0.10, 17.30）
性別［n (%)］	女性	41 (45.6%)
	男性	49 (54.4%)
人種［n (%)］	アフリカ系アメリカ人	14 (15.6%)
	アジア人	1 (1.1%)
	黒人	9 (10%)
	白人	60 (66.7%)
	その他	6 (6.7%)
処置［n (%)］	非侵襲性の処置	46 (51.1%)
	低侵襲性の処置	31 (34.4%)
	外科的処置	13 (14.4%)

Source：CSR 本文 Table 12

2.2.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果（該当なし）

2.2.3. 有効性の結果

本試験は安全性を主要評価とし，有効性評価はこの試験デザインの特徴の面から補足的な位置づけであり，本非盲検，安全性の試験から有効性を結論づけることはできない。

複合評価項目から，処置時の鎮静を受けた試験参加者（小児）において，デクスメデトミジンにより適切な鎮静レベルが維持されたという結果は得られなかった。78 例中 2 例（2.6%）は，試験実施計画書に規定された，適切な鎮静レベルの基準を満たした。いずれの試験参加者も非侵襲性の処置群であり，用量レベル 2 でデクスメデトミジンの投与を受けた。

試験参加者の 24.4%では，ミダゾラムのレスキュー投与が不要であった。

大部分の試験参加者（88.5%）は，ベースライン時または正常時の循環動態を回復するための人工呼吸または介入を必要とせずに処置を受けた。

有効性解析対象集団で，試験薬の持続点滴投与を受けた時間の 80%以上で適切な鎮静レベルに維持された試験参加者は 78 例中 30 例（38.5%）であった。非侵襲性の処置群が最も高く 51.2%，外科的処置群が最も低く 16.7%であった。

ミダゾラムの初回レスキュー投与までの時間は 3 つの処置群で同程度であった。

78 例中 59 例（75.6%）は，IV 投与での鎮静開始から処置完了までに鎮静のためミダゾラムのレスキュー投与を必要とした。ミダゾラムのレスキュー投与を受けた試験参加者でのミダゾラム使用頻度の中央値（範囲）は 1（1～4）回であった。ミダゾラムのレスキュー投与を受けた試験参加者でのミダゾラム総投与量の平均値（SD）は 2.28（1.312）mg であった。全体として，使用頻度および投与量は 3 つの処置群で同程度であった。

78 例中 40 例（51.2%）は，IV 投与での鎮静開始から処置完了までに鎮痛のためフェンタニルのレスキュー投与を必要とした。フェンタニルのレスキュー投与を受けた試験参加者でのフェンタニル使用頻度の中央値（範囲）は 1.5（1～5）回であった。フェンタニルのレスキュー投与を受けた試験参加者でのフェンタニル総投与量の平均値（SD）は 67.10（68.836）mg であった。フェンタニルの必要量は処置の種類により異なり，非侵襲性の処置と比べて外科的処置では，フェンタニルの使用頻度および投与量ともに増加した。

別の鎮静薬または麻酔療法に切り替えた試験参加者は極めて少なかった［有効性解析対象集団：2.6%（2/78 例），安全性解析対象集団：4.4%（4/90 例）］。有効性解析対象集団で切り替えを要した 2 例は外科的処置群の試験参加者であった。

2.2.4. 安全性の結果

処置時の鎮静を受けた試験参加者（小児）において，デクスメデトミジンは安全であり，忍容性は良好であった。

負荷投与の平均投与時間は 10 分間であり，維持投与の平均投与時間は 55.8 分間であった。

2.2.4.1. 有害事象

呼吸抑制を除き，報告された TEAE はデクスメデトミジンの既知の安全性プロファイルと一致していた。最も多く認められた TEAE は呼吸抑制であり，次いで低血圧であった。呼吸抑制のために，人工呼吸を要した試験参加者はいなかった。

Table 2-3. いずれかの用量レベルで 3 例以上に認められた TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA v14.1 基本語	用量レベル 1 (N=1)	用量レベル 2 (N=89)	合計 (N=90)
発現例数	1 (100%)	66 (74.2%)	67 (74.4%)
呼吸抑制	1 (100%)	53 (59.6%)	54 (60%)
低血圧	0	37 (41.6%)	37 (41.1%)
徐脈	0	4 (4.5%)	4 (4.4%)
収縮期血圧低下	0	3 (3.4%)	3 (3.3%)
頭痛	0	3 (3.4%)	3 (3.3%)

Source: CSR 本文 Table 24
用量レベル 1：デクスメデトミジン負荷投与 0.1 µg/kg，維持投与 0.1 µg/kg/h
用量レベル 2：デクスメデトミジン負荷投与 1 µg/kg，維持投与 0.6 µg/kg/h
TEAE は，デクスメデトミジンの投与開始後からデクスメデトミジンの投与終了または中止後 24 時間までの間に，新たに認められた，または重症度が悪化した AE と定義した。

呼吸抑制の発現割合は，非侵襲性の処置群と低侵襲性の処置群で同程度であり，外科的処置群ではこれらの群と比べて高かった。低血圧の発現割合は非侵襲性の処置群と低侵襲性の処置群で同程度であり，外科的処置群ではこれらの群と比べて高かった。

本試験で報告された TEAE の重症度は大半が軽度であった。重症度が中等度であった TEAE は，低血圧［3 例（3.4%）］，嘔吐，頭痛，激越，低酸素症，呼吸抑制および高血圧［各 1 例（各 1.1%）］であった。

用量レベル 1 では，試験薬と関連のある TEAE が 1 例（1 件）に報告された。用量レベル 2 では，試験薬と関連のある TEAE が 48 例（73 件）に報告された。用量レベル 1 に組み入れられた試験参加者数が少なかったため，用量レベル 2 と用量レベル 1 の比較は適切ではない。

2 例以上に報告された試験薬と関連のある TEAE は，低血圧 30 例（33.3%），呼吸抑制 19 例（21.1%），徐脈 3 例（3.3%），嘔吐，収縮期血圧低下，頭痛および低酸素症各 2 例（各 2.2%）であった。

投与後期間に，悪心 2 例および嘔吐 1 例が報告された。

ほぼすべての TEAE が，特に注目すべき TEAE[a]に該当した。より侵襲性の高い処置群で発現割合が高かった（非侵襲性の処置群で 65.2%，低侵襲性の処置群で 74.2%および外科的処置群で 92.3%）。

[a] DEX10-16 試験で特に注目すべき AE は，徐脈，頻脈，低血圧，高血圧，低酸素症および呼吸抑制とし，これらの事象は，試験実施計画書で規定したバイタルサインの閾値（医学的介入を要するレベル）に基づき，AE として報告された（CSR 9.7.1.1.5.1 項，Table 14.3.1.2.1.2）。

呼吸抑制の AE 報告は，外科的処置群の試験参加者で，非侵襲性の処置群または低侵襲性の処置群の試験参加者と比べて多かった。これらの事象は，試験実施計画書で規定した呼吸抑制の限定的な基準（RR の年齢に応じた測定値またはベースラインから 30%超減少）に従って報告した。バイタルサインを通して収集された SpO_2 および RR に，試験薬投与期間および投与後期間に呼吸機能維持の目的で処置を要する変化または呼吸抑制のため人工呼吸を要する変化は認められなかった。

安全性解析対象集団の試験参加者の半数以上では，試験薬投与期間または投与後期間に基準範囲外の HR または SBP は認められず，循環動態的に安定した範囲から外れた時間はなかった（すなわち，両期間の中央値はいずれも 0）。試験薬投与期間または投与後期間とも，HR の変化がより顕著であり，SBP での変化は軽微であった。両期間を併合した場合に，少数の試験参加者で，HR および SBP の両方が基準範囲外となった。

いずれの用量レベルでも，試験薬の投与中止から退院までの時間は外科的処置群で非侵襲性の処置群と比べて長く，各処置群で用いた鎮静薬／鎮痛薬の使用時間（中央値：非侵襲性の処置群，低侵襲性の処置群および外科的処置群でそれぞれ 50.5 分，69 分および 73 分）がその一因として考えられた。

2.2.4.2. 死亡

本試験で死亡は認められなかった（CSR 12.3.1.1 項）。

2.2.4.3. 重篤な有害事象

本試験で報告された SAE は 2 例のみであり，いずれも用量レベル 2 で認められた。SAE として報告された失神は，試験薬投与下で発現し，試験責任医師によりデクスメデトミジンと「おそらく関連なし」と判断され，処置を要することなく消失した。また，試験薬投与期間以外に SAE として血尿が 1 例報告され，本事象は試験責任医師によりデクスメデトミジンと関連なしと判断され，処置を要することなく消失した。

2.2.4.4. 有害事象による投与中止

デクスメデトミジンの投与中止に至った TEAE は，用量レベル 2 の 1 例のみに 2 件（嘔吐および発疹）認められた。これらの TEAE は，試験責任医師によりデクスメデトミジンと「関連があるかもしれない」と判断され，処置を要することなく消失した。叙述の詳細は CSR に示した。

2.2.4.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査

バイタルサインでは，HR でより顕著な変化が認められ，デクスメデトミジンの注入 10 分後にベースラインと比べて約 10 拍/分減少した（CSR Section 12.2.4.2 Table 27）。血圧（SBP，DBP および MAP），SpO_2 および RR では，ベースラインから処置終了までの変化は軽微であった。

高カリウム血症 1 例を除き，試験期間を通じて，臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。また，身体検査および心電図でも重要な変化は認められなかった。

2.3. 結論

処置に伴う鎮静を受けた試験参加者（小児）において，デクスメデトミジンは安全であり，忍容性も良好であった。

報告された AE および特に注目すべき AE は，呼吸抑制を除き，デクスメデトミジンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

本試験で用いられたデクスメデトミジンの投与量では，有効性の複合評価項目から，処置時の鎮静を受けた試験参加者（小児）での適切な鎮静レベルの維持は認められなかった。全体として，処置の侵襲性の程度と，鎮静のためのミダゾラムのレスキュー投与および鎮痛のためのフェンタニルのレスキュー投与の増加ならびに TEAE の呼吸抑制および低血圧の発現割合の増加との間に関連性が認められた。

3. 付録

3.1. 重篤な有害事象発現症例の叙述

3.1.1. C0801039 試験

試験参加者番号：[redacted]

性別・年齢グループ・人種	重篤な有害事象基本語（MedDRA/J ver 24.1）：	急性呼吸不全，敗血症
	投与群	低用量群
男性 2 歳以上 17 歳未満 白人	経過・処置	投与 1 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，盲検下でデクスメデトミジンの負荷用量 0.5 µg/kg（10.8 µg）を 10 分間（15:28～15:38）かけて投与し，続いてデクスメデトミジンの維持用量 0.5 µg/kg/h（合計 15.7 µg）を 15:39～17:06 に投与した。プロポフォールは MRI 検査中，必要に応じて投与した。 試験薬投与前に，試験参加者は 15:12～15:33 に軽度，非重篤の徐呼吸を発現し，RR は 12 回/分，酸素飽和度は 98%～100%であった。15:35 までに RR は基準値に戻った。MRI 検査は 16:02 に開始され，17:00 に問題なく終了した。MRI 検査後の回復期の 17:23 に軽度，非重篤の徐呼吸を再度発現し，RR は 8 回/分，酸素飽和度は 96%であった。処置を要することなく，試験参加者は所定の回復期を終了し，回復エリアから退院した。 試験参加者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 24 日目）に予定されていた腹腔鏡下結腸切除術のため来院し，腸管前処置および外科手術のため入院した。外科手術は予定通り実施され，試験参加者は入院中に軽快した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 25 日目），試験参加者は軽度，非重篤の紅斑性皮疹［医師報告用語：発疹（赤）］を発現し，処置としてジフェンヒドラミン塩酸塩の投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 28 日目），軽度，非重篤の嘔吐が認められたが，同日消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 29 日目），上記の紅斑性皮疹は「回復」と報告されたが，試験参加者に軽度，非重篤の斑状皮疹（赤い斑点）が認められ，翌日に消失した。 投与 29 日目の長期フォローアップ（本試験の最終来院）は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 30 日目）に実施した。腹部 X 線の結果，大便の負荷による結腸のガスの膨満は回復しており，試験参加者の母親によると（試験参加者は）帰宅が予定されていたが，退院は 1～2 日遅れる見込みとなった。 来院翌日遅く，試験参加者に重度で重篤な急性呼吸不全および敗血症が認められ，これらは生命を脅かす重大な医学的事象と判断され，入院期間の延長に至った。試験参加者に胃痛が認められた。その夜遅く，試験参加者に発熱，酸素飽和度の低下，HR および RR の増加が認められ，小児 ICU へ転院した。胸部 X 線所見から気腹が認められた。血液培養陽性との結果を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 33 日目）に入手した。試験参加者は抗生物質 ceftriaxone，メトロニダゾール，ピペラシリン/タゾバクタムおよびバンコマイシンによる治療を受け，結腸切除吻合時の漏出の治療のため外科手術を受けた。急性呼吸不全は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 32 日目）に消失したと報告された。敗血症は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 38 日目）に消失したと報告された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 50 日目）まで入院を続け，試験参加者は親と共に退院した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれもなし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれもなし
	病歴	腹痛および便秘（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降），腹部膨満（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降）

	併用薬	ジフェンヒドラミン塩酸塩，Norflurane; Pentafluoropropane

試験参加者番号：[redacted]

性別・年齢グループ・人種	重篤な有害事象基本語（MedDRA/J ver 24.1）：	痙攣発作（2 回）
	投与群	低用量群
女性 2 歳以上 17 歳未満 アジア人	経過・処置	投与 1 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，盲検下でデクスメデトミジンの負荷用量 0.5 μg/kg（10.1 μg）を 10 分間（12:39～12:49）かけて投与し，続いてデクスメデトミジンの維持用量 0.5 μg/kg/h（合計 8.9 μg）を 12:50～13:43 に投与した。プロポフォールは MRI 検査中，必要に応じて投与した。 試験参加者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 1 日目）に痙攣発作を評価するために予定された MRI 検査を受けた。MRI 検査は 13:00～13:43 に実施され，MRI 検査中に軽度の徐脈（HR 80～84 bpm）が報告された。MRI 検査または試験薬投与中にその他の問題は認められず，MRI 検査終了後にすべての鎮静薬の使用を中止した。試験参加者は所定の回復期を終了し，MRI 検査後の回復エリアから退院した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 2 日目），自宅で軽度の痙攣発作が認められたが，2 分後に消失した。本事象に対する処置はなかったが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 12 日目）にレベチラセタムの投与が開始された。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 21 日目），試験参加者に再び軽度の痙攣発作が認められたが，3 分後に消失した。 痙攣発作（2 回）に対する試験薬の処置については，該当なしと報告された。試験薬投与は両事象の前に完了していた。痙攣発作（2 回）は，いずれも重要な医学的事象と判断された。本事象に関する追加情報はない。 試験責任医師の見解では，痙攣発作と試験薬，併用薬および治験手順との関連性について合理的な因果関係は認められなかった。試験責任医師は，試験参加者に試験参加前に痙攣発作が認められたこと，MRI 検査後の痙攣発作は，試験参加前に認められた痙攣発作から悪化しておらず，また痙攣発作は試験参加前に試験参加者に認められた事象と同様であったことから，SAE に該当しないと判断した。試験依頼者は試験責任医師による因果関係の判定に同意したが，事象の性質上，SAE として報告すべきであると判断した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	発育遅延（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降），痙攣発作（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
	併用薬	レベチラセタム

試験参加者番号：[redacted]

性別・年齢グループ・人種	重篤な有害事象基本語（MedDRA/J ver 24.1）：	高血圧
	投与群	高用量群
男性 2 歳以上 17 歳未満 白人	経過・処置	投与 1 日目（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に，盲検化でデクスメデトミジンの負荷用量 2.0 µg/kg（55.2 µg）を 10 分間（11:49～11:59）かけて投与し，続いてデクスメデトミジン維持用量 1.5 µg/kg/h（合計 14.5 µg）を 12:00～12:21 に投与した。プロポフォールは MRI 検査中，必要に応じて投与した。 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（投与 1 日目），11:49 に負荷用量の注入開始後 5 分以内（MRI 検査前）に，試験参加者に中等度で非重篤の徐脈が認められた。試験参加者の HR は，ベースライン時の 95 bpm から 11:54 時点で 53 bpm に減少した。試験参加者は 11:59 にグリコピロニウム臭化物を投与された。徐脈は 12:00 に消失した（HR 104 bpm）と判断され，MRI 検査を開始した。グリコピロニウム臭化物の増悪反応が認められ, 12:03 に試験参加者に中等度で非重篤の頻脈（HR 178 bpm）が認められた。RR および酸素飽和度濃度は正常を維持した。12:03 にプロポフォールの急速静注を行い，その直後に維持投与を開始した。その後，試験参加者に中等度で重篤の高血圧（176/114 mmHg）が 12:07 に認められた。HR はさらに 184 bpm に増加した。高血圧は重要な医学的事象と判断された。プロポフォールの急速静注が複数回行われ，必要に応じて持続注入の用量が調節された。試験参加者の HR および血圧は上昇したままであり，ヒドララジン 2 mg を 12:20 に 1 回静脈内投与したが，血圧にほとんど変化はみられなかった。高血圧のため試験薬の投与は 12:21 に中止された。HR は減少し始めたが血圧は上昇したままであったため，2 回目の用量としてヒドララジン 4 mg を 12:24 に投与した。試験参加者は回復および安定化し始めた。その後の 30 分間に HR および血圧は緩やかに低下し，MRI 検査終了時にかけて，年齢に適した/標準の値に近づいたと結論付けられた（12:56）。高血圧は血圧 117/51 mmHg で 12:45 に回復したと報告され，頻脈は HR 95 bpm で 13:07 に回復したと判断された。すべての鎮静薬の使用を中止し，規定された回復期を終了後，MRI 検査後の回復エリアから退院した。
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	アジソン病および副腎脳白質ジストロフィー（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降），幹細胞移植（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）
	併用薬	フルドロコルチゾン，グリコピロニウム臭化物，ヒドララジン，ヒドロコルチゾン，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム

3.1.2. DEX-10-16 試験

試験参加者番号：[redacted]（低侵襲性の処置群）

性別 年齢 人種	重篤な有害事象基本語（MedDRA/J ver 14.1）：	失神
	投与群	用量レベル 2
男性 1[redacted]歳 その他（ヒスパニック系）	経過・処置	1[redacted]歳ヒスパニック系の男性（スクリーニング体重 7[redacted].50 kg）は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に腎生検のため入院し，鎮静のためデクスメデトミジンを投与され，血管迷走神経性失神が認められた。 *同日　　の 12:40 時点で，バイタルサインの平均ベースライン値は血圧 133/70 mmHg，HR 68 拍/分，SpO_2 100%，RR 20 回/分，体温 37°C であった。前治療薬として IV 留置に対する鎮痛のためのリドカインがあり，その後，デクスメデトミジンの負荷用量 1 µg/kg（112 mL/h）（12:53～13:03），デクスメデトミジンの維持用量 2 µg/kg/h または 37.25 mL/h で 42 分間（13:03～13:45）投与された。13:16 に，レスキュー薬としてフェンタニル 50 µg が投与された。処置は 13:48 に終了した。試験参加者に非重篤の有害事象として呼吸抑制（処置中の 12:58 に RR 12，および術後室で 14:05 に RR 15）および低血圧（処置終了から 60 分後の 15:15 に血圧 107/74）が認められ，これらの有害事象は消失した。呼吸抑制および低血圧は試験薬と関連があるかもしれないと評価された。処置後，試験参加者は麻酔回復室で回復し，入院ベッドに移された。同日 22:48 に，試験参加者は，排尿のためベッドから出た後，「変な感じ」を覚え，意識を失った。看護スタッフは胸骨をこすって試験参加者を目覚めさせ，試験参加者は機敏に反応し，応対した。試験参加者のバイタルサインは基準範囲内であると報告され，試験参加者は（転倒から）頭部の後部に軽度の疼痛を有していた。本事象後の臨床検査は収集されなかった。試験参加者は治療を要することなく， *投与2日後　に回復した。試験参加者の経過観察のため，入院は 1 日延長された。試験薬に対する処置はなかった。試験薬以外の可能性のある因果関係について，試験担当医師により「この時点では不明であるが，事象の時系列から関連はないと考えられる」と報告された。血管迷走神経性失神は試験担当医師によりデクスメデトミジンとおそらく関連なしと判断された。
	死因	該当なし
	因果関係（試験担当医師の見解）	おそらく関連なし
	因果関係（試験依頼者の見解）	おそらく関連なし
	病歴	既往歴：喘息（20[redacted]年[redacted]月），脳振盪 2 件（20[redacted]年） 現病歴：高血圧（20[redacted]年[redacted]月～），蛋白尿（20[redacted]年[redacted]月～），脱毛症（20[redacted]年[redacted]月～），円板状皮疹ループスおよびループス脂肪織炎（20[redacted]年～）
	併用薬	hydroxychloroquine および prednisone（ループス治療），クエン酸カルシウムおよびコレカルシフェロール（サプリメント），lisinopril（高血圧症）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

試験参加者番号：[redacted]（低侵襲性の処置群）

性別 年齢 人種	重篤な有害事象基本語（MedDRA/J ver 14.1）：	血尿
	投与群	用量レベル 2
男性 [redacted]歳 白人	経過・処置	[redacted]歳白人男性（スクリーニング体重 5[redacted].30 kg）は，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腎生検のため入院し，鎮静のためデクスメデトミジンを投与された。 *同日 の 12:50 時点で，バイタルサインの平均ベースライン値は血圧 111/61 mmHg，HR 71 拍/分，SpO_2 100%，RR 17 回/分，体温 36.2°C であった。前治療薬として IV 留置に対する鎮痛のためのリドカインがあり，その後，13:07 からデクスメデトミジンの負荷用量 6 µg/kg（75 mL/h）を 10 分間，デクスメデトミジン維持用量を同じ日に 4 用量投与された［13:17 から 0.6 µg/kg/h（7.5 mL/h）を 3 分間，13:20 から 2 µg/kg/h（25 mL/h）を 24 分間，13:44 から 1 µg/kg/h（12.5 mL/h）を 17 分間，14:01 から 2 µg/kg/h（25 mL/h）を 4 分間］。 レスキュー薬として，フェンタニル 50 µg が 14:02 に，およびミダゾラム 2 mg が 13:22 に投与された。試験参加者に非重篤の有害事象として呼吸抑制（軽度）が認められたが，3 回とも速やかに消失した（処置中 13:23 に RR 16，試験薬投与終了後 14:07 に RR 11 および 15:00 に RR 13）。試験薬に対する処置はなかった。試験参加者の 12 誘導心電図および心臓モニタリングは処置中（スクリーニングから投与終了後まで）正常であった。臨床的に意味のある臨床検査値異常は認められなかった。1 回目の事象について試験薬以外の可能性のある因果関係は試験担当医師により「不明」であった。2 回目および 3 回目の事象について試験薬以外の可能性のある因果関係は，「フェンタニルによるもの」と考えられた。 *投与2日後 （18:00）に血尿（軽度）が認められ， *投与3日後（18:00）に SAE として入院を要する血尿（中等度）が認められた。*投与4日後 （18:00）に試験参加者は血尿から回復した。試験薬以外の可能性のある因果関係は「生検部位に対する外傷」と判断された。本事象は試験担当医師によりデクスメデトミジンとの関連なしと判断された。
	死因	該当なし
	因果関係（試験担当医師の見解）	関連なし
	因果関係（試験依頼者の見解）	関連なし
	病歴	既往歴：左膝膿瘍（20[redacted] 年 [redacted] 月） 現病歴：喘息（20[redacted] 年～），便秘（20[redacted] 年～），血尿（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～）
	併用薬	albuterol sulfate および levalbuterol hydrochloride（喘息予防），polyethylene glycol および docusate sodium（便秘）

＊新薬承認情報提供時に置き換え