

ミダフレッサ静注 0.1%に係る  
医薬品リスク管理計画書

アルフレッサ ファーマ株式会社

ミダフレッサ静注 0.1%に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

|        |                 |              |        |
|--------|-----------------|--------------|--------|
| 販売名    | ミダフレッサ静注0.1%    | 有効成分         | ミダゾラム  |
| 製造販売業者 | アルフレッサ ファーマ株式会社 | 薬効分類         | 871139 |
| 提出年月   |                 | 令和7 年 2月 10日 |        |

| 1.1. 安全性検討事項                   |                                       |                                                     |
|--------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 【重要な特定されたリスク】                  | 【重要な潜在的リスク】                           | 【重要な不足情報】                                           |
| <a href="#">呼吸器系の抑制</a>        | <a href="#">過鎮静</a>                   | <a href="#">低出生体重児及び新生児における安全性</a>                  |
| <a href="#">循環器系の抑制</a>        | <a href="#">前向性健忘</a>                 | <a href="#">持続静脈内投与における安全性<br/>(15歳以上のてんかん重積状態)</a> |
| <a href="#">依存性</a>            | <a href="#">小児における逆説反応</a>            |                                                     |
| <a href="#">ショック, アナフィラキシー</a> | <a href="#">濃度の異なる既存製剤との取り<br/>違い</a> |                                                     |
| <a href="#">悪性症候群</a>          |                                       |                                                     |
| <a href="#">心室頻拍, 心室頻脈</a>     |                                       |                                                     |
| 1.2. 有効性に関する検討事項               |                                       |                                                     |
| <a href="#">なし</a>             |                                       |                                                     |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要                                                 |
|------------------------------------------------------------------|
| 通常の医薬品安全性監視活動                                                    |
| <a href="#">副作用, 文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)</a> |
| 追加の医薬品安全性監視活動                                                    |
| <a href="#">一般使用成績調査 (15歳以上のてんかん重積状態)</a>                        |
|                                                                  |
|                                                                  |
|                                                                  |
|                                                                  |
|                                                                  |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要                                            |
| <a href="#">なし</a>                                               |
|                                                                  |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要                         |
|----------------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動                            |
| <a href="#">添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</a> |
| 追加のリスク最小化活動                            |
| <a href="#">医療従事者向け資材の作成, 配布</a>       |
| <a href="#">濃度の異なる既存製剤との識別性の確保</a>     |
|                                        |
|                                        |
|                                        |
|                                        |
|                                        |
|                                        |
|                                        |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：アルフレッサ ファーマ株式会社

| 品目の概要  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------|
| 承認年月日  | 平成 26 年 9 月 26 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 薬効分類 | 871139           |
| 再審査期間  | 4 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 承認番号 | 22600AMX01306000 |
| 国際誕生日  | 1982 年 9 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |                  |
| 販売名    | ミダフレッサ静注 0.1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |                  |
| 有効成分   | ミダゾラム                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |                  |
| 含量及び剤型 | 1 バイアル (10 mL) 中にミダゾラム 10 mg を含有する注射剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |      |                  |
| 用法及び用量 | <p>静脈内投与</p> <p>通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与し、必要に応じて 1 回につき 0.1~0.3 mg/kg の範囲で追加投与するが、患者の状態に応じて適宜増減する。ただし、初回投与と追加投与の総量として 0.6 mg/kg を超えないこと。投与速度は 1mg/分を目安とすること。</p> <p>持続静脈内投与</p> <p>通常、修正在胎 45 週以上 (在胎週数+出生後週数) の小児及び成人には、ミダゾラムとして 0.1 mg/kg/時より持続静脈内投与を開始し、必要に応じて 0.05~0.1 mg/kg/時ずつ増量するが、患者の状態に応じて適宜増減する。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。</p> |      |                  |
| 効能又は効果 | てんかん重積状態                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |                  |
| 承認条件   | 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |                  |
| 備考     | 2021年9月27日に成人での用法及び用量の承認事項一部変更承認を取得。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |                  |

| 変更の履歴                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>前回提出日：</p> <p><u>2024 年 4 月 10 日</u></p>                                                                                                        |
| <p>変更内容の概要：</p> <p><u>①医療従事者向け資材『「成人のてんかん重積状態」での使用上の注意』の改訂。</u></p> <p><u>②一般使用成績調査実施要綱の登録期間の変更。（添付資料）</u></p>                                     |
| <p>変更理由：</p> <p><u>①製品情報概要の新記載要領対応および記載整備のため。（軽微な変更）</u></p> <p><u>②登録症例が調査予定例数に到達し、集計・解析を行ううえで十分な症例数を確保できたため。</u></p> <p><u>（軽微な変更）（添付資料）</u></p> |

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 呼吸器系の抑制     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の小児を対象にした国内第Ⅲ相試験で1件、15歳以上を対象にした国内第Ⅲ相試験で2件の因果関係が否定できない呼吸抑制が報告された。国内外の臨床報告では同一有効成分の既存製剤の使用において、副作用として呼吸抑制や無呼吸の発現が報告されている。また、国内の同一有効成分の既存製剤の使用において、副作用として舌根沈下による呼吸抑制が報告されているため。</p>                                                                                                                                                                                                         |
|             | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 一般使用成績調査（15歳以上のてんかん重積状態）</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における15歳以上のてんかん重積状態の患者での呼吸器系抑制関連の事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>                                                                                                                |
|             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドで呼吸器系の抑制に関して注意喚起する。</li><li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療従事者向け資材の作成、配布</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>副作用に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、また、高齢や高体重等患者の状態に応じた投与量及び投与速度に関して医療従事者に対して確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

| 循環器系の抑制 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の 15 歳以上を対象にした国内第 III 相試験で因果関係が否定できない血圧低下が 4 件報告されている。また、国内外の公表論文では、同一有効成分の既存製剤の使用において、副作用として心停止、血圧低下等の循環動態への影響が報告されているため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|         | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査（15 歳以上のてんかん重積状態）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における 15 歳以上のてんかん重積状態の患者での循環器系抑制関連の事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>                                                                                                             |
|         | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドで循環器系の抑制に関して注意喚起する。</li> <li>● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>副作用に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、また、高齢や高体重等患者の状態に応じた投与量及び投与速度に関して医療従事者に対して確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

| 依存性 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の小児を対象にした国内第 III 相試験及び 15 歳以上を対象にした国内第 III 相試験では認められなかったが、ベンゾジアゼピン系化合物は依存性を有することが知られている。また、同一有効成分の既存製剤の使用において、副作用として薬物依存、離脱症状が報告されているため。</p>                                                                                                                                     |
|     | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査（15 歳以上のてんかん重積状態）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における 15 歳以上のてんかん重積状態の患者での依存性関連の事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p> |
|     | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドで依存性に関して注意喚起する。また、持続静脈内投与終了時の漸減処置について「用法及び用量に関連する注意」の項に記載する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>副作用に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                        |

| ショック，アナフィラキシー |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の小児を対象にした国内第Ⅲ相試験及び15歳以上を対象にした国内第Ⅲ相試験では認められなかったが，同一有効成分の既存製剤の使用において，副作用としてアナフィラキシーショックが報告されているため．</p>                                                                                                                                                                     |
|               | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する． <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査（15歳以上のてんかん重積状態）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における15歳以上のてんかん重積状態の患者での過敏症の発現状況をより詳細に把握するため．</p> |
|               | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「禁忌」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドで過敏症に関して注意喚起する．</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>副作用に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため．</p>                                                                        |

| 悪性症候群 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の小児を対象にした国内第Ⅲ相試験及び15歳以上を対象にした国内第Ⅲ相試験では認められなかったが、同一有効成分の既存製剤の使用において、副作用として悪性症候群が報告されているため。</p>                                                                                                                                                                              |
|       | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査（15歳以上のてんかん重積状態）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における15歳以上のてんかん重積状態の患者での悪性症候群の発現状況をより詳細に把握するため。</p> |
|       | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドで悪性症候群に関して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>副作用に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                             |

| 心室頻拍，心室頻脈 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の小児を対象にした国内第 III 相試験及び 15 歳以上を対象にした国内第 III 相試験では認められなかったが，同一有効成分の既存製剤の添付文書の「重大な副作用」に記載されているため。</p>                                                                                                                                                                                |
|           | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査（15 歳以上のてんかん重積状態）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における 15 歳以上のてんかん重積状態の患者での心室頻拍，心室頻脈の発現状況をより詳細に把握するため。</p> |
|           | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドで心室頻拍，心室頻脈に関して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>副作用に関する情報を医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>                                                                                |

| 重要な潜在的リスク |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 過鎮静       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|           | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ベンゾジアゼピン系化合物は間接的に抑制系の <b>GABA</b> 神経を亢進することから鎮静作用を有することが知られており，本剤の用法及び用量の範囲内でも過鎮静を発現するリスクは否定できないため．</p>                                                                                                                                                                         |
|           | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する． <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査（15 歳以上のてんかん重積状態）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における 15 歳以上のてんかん重積状態の患者での過鎮静の発現状況をより詳細に把握するため．</p> |
|           | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「過量投与」の項で，過鎮静に関して注意喚起する．</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>副作用に関する情報を医療従事者に対して確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため．</p>                                                                                                |

| 前向性健忘 |                                                                                                                                                                           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>前向性健忘はベンゾジアゼピン系薬剤の副作用として知られており，健忘の発現により，機械操作能力等に影響を及ぼす可能性も考えられるため．</p>                                                                          |
|       | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後におけるてんかん重積状態の患者での前向性健忘の発現状況を把握するため．</p> |
|       | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状，特記すべき注意喚起内容はなく，新たな情報が得られた場合には検討する．</p>                                                              |

| 小児における逆説反応 |                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>同一有効成分の既存製剤の使用において、小児では興奮等の逆説的反応が起こりやすいとの報告があるため。</p>                                                                                                                                         |
|            | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後におけるてんかん重積状態の小児患者での逆説反応の発現状況を把握するため。</p>                                              |
|            | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で逆説反応に関して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>副作用に関する情報を医療従事者に対して確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

| 濃度の異なる既存製剤との取り違い |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の有効成分濃度は 0.1%であるのに対し，同一有効成分の既存製剤の濃度は 0.5%であることから，取り違いにより過剰に投与されるおそれがあるため．</p>                                                                                                                                                                                                                                      |
|                  | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における本剤と同一有効成分の既存製剤との取り違いの発生状況を把握するため．</p>                                                                                                                                                                    |
|                  | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する． <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成，配布</li> <li>2. 濃度の異なる既存製剤との識別性の確保</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製剤濃度の違いに関する情報提供を確実にを行い，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため．また，国内の同一有効成分の既存製剤（アンプル）と容易に識別ができるように，本剤の容器はバイアルとした．</p> |

| 重要な不足情報            |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 低出生体重児及び新生児における安全性 |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                    | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤の小児を対象にした国内第Ⅲ相試験では修正在胎45週未満の小児は除外しており、当該患者に対する十分な安全性情報が集積していないため。</p>                                                                                                                                                   |
|                    | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低出生体重児及び新生児での安全性を把握するため。</p>                                                                                |
|                    | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドで注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>低出生体重児及び新生児に対する安全性は確立していないことを医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

| 持続静脈内投与における安全性（15 歳以上のてんかん重積状態） |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>15 歳以上を対象にした国内第 III 相試験における持続静脈内投与の使用症例は 3 例と少数であったため。</p>                                                                                                                                                                                                                         |
|                                 | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一般使用成績調査（15 歳以上のてんかん重積状態）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における 15 歳以上のてんかん重積状態の患者での持続静脈内投与における安全性を把握するため。</p> |
|                                 | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状，特記すべき注意喚起内容はなく，新たな情報が得られた場合には検討する。</p>                                                                                                                                                                                               |

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし.

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

| 通常の医薬品安全性監視活動                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 追加の医薬品安全性監視活動                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 一般使用成績調査（15 歳以上のてんかん重積状態）                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                | <p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>呼吸器系の抑制、循環器系の抑制、依存性、ショック・アナフィラキシー、悪性症候群、心室頻拍・心室頻脈、過鎮静、持続静脈内投与における安全性</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>日常診療の使用実態下で本剤の持続静脈内投与を受けた患者における安全性を検討する。また、あわせて同患者の有効性を検討する。</p> <p><b>【実施計画案】</b></p> <p>実施期間：3 年間</p> <p>目標症例数：300 例（うち、持続静脈内投与例を 59 例以上）</p> <p>観察期間：本剤の最終投与後 24 時間後まで</p> <p>実施方法：連続調査方式</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>有害事象のうち、重要な特定されたリスクとした呼吸器系の抑制<sup>注1)</sup>の発現率は、15 歳以上を対象にした国内第 III 相試験では 9.5%（21 例中 2 例）、小児使用成績調査における 15 歳以上では 5.9%（102 例中 6 例）であった。また、循環器系の抑制<sup>注2)</sup>の発現率は、15 歳以上を対象にした国内第 III 相試験では 23.8%（21 例中 5 例）、小児使用成績調査における 15 歳以上では 4.9%（102 例中 5 例）であった。発現率 5%の有害事象を 95%の確率で少なくとも 1 例以上検出できる例数は 59 例となる。小児使用成績調査における 15 歳以上の持続静脈内投与例が 46.1%（102 例中 47 例）であることから、少なくともその半数程度、20%以上の持続静脈内投与の実施を想定し、持続静脈内投与例 59 例を集積するため、安全性解析対象例として 300 例と設定した。</p> <p>注1) MedDRA/J (Ver.23.0) において「急性中枢性呼吸抑制（広域）：SMQ」に分類される全ての有害事象を“呼吸器系の抑制に関連する有害事象”と定義</p> <p>注2) MedDRA/J (Ver.23.0) において「心臓障害（SOC）」、「血管障害（SOC）」及び「心血管系検査（酵素検査を除く）（HLGT）」に分類される全ての有害事象を“循環器系の抑制に関連する有害事象”と定義</p> <p><b>【観察期間の設定根拠】</b></p> <p>国内健常成人男子を対象とした薬物動態試験において、血漿中濃度半減期（平均）は 1.82～2.68 時間であり、けいれん発作の完全な消失の確認、及び安全性の確認のため、最終投与終了後 24 時間の経過観察を設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性定期報告時：安全性情報について定期的に検討を行うため.</li> <li>● 調査終了時（最終解析）：本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データ固定が完了した段階で最終な検討を行うため.</li> </ul> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな安全性検討事項の追加の有無を検討する.</li> <li>● 新たな安全性検討事項が生じた場合には、本調査の計画内容の変更要否及びリスク最小化計画の策定要否について検討を行う.</li> </ul> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要  
該当なし.

#### 4. リスク最小化計画の概要

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 追加のリスク最小化活動                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 医療従事者向け資材の作成，配布                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                           | <p>【安全性検討事項】<br/>濃度の異なる既存製剤との取り違い，呼吸器系の抑制，循環器系の抑制</p> <p>【目的】<br/>国内の同一有効成分の既存製剤との濃度の違いに関する情報提供，及び高齢や高体重等患者の状態に応じた投与量及び投与速度に関する情報提供を行い，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため．</p> <p>【具体的な方法】<br/>医療従事者向けに，国内の同一有効成分の既存製剤との濃度の違いに関する資材（誤投与防止のお願い），及び高齢や高体重等患者の状態に応じた投与量及び投与速度に関する注意（「成人のてんかん重積状態」での使用上の注意）を作成し，配布する．</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br/>本剤の初回承認日である 2014 年 9 月 26 日を起点とし，1 年毎に内容の見直しを行い，新たに注意すべき内容が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する．</p> |
| 濃度の異なる既存製剤との識別性の確保                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                           | <p>【安全性検討事項】<br/>濃度の異なる既存製剤との取り違い</p> <p>【目的】<br/>国内の同一有効成分の既存製剤（アンプル）と容易に識別できるようにする．</p> <p>【具体的な方法】<br/>国内の同一有効成分の既存製剤（アンプル）と容易に識別できるよう，本剤の容器はバイアルとする．</p> <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】<br/>本剤の初回承認日である 2014 年 9 月 26 日を起点とし，1 年毎に変更の要否を検討する．</p>                                                                                                                                                                                                  |

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動                                      |                                   |                           |                                                  |                                                                  |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価． |                                   |                           |                                                  |                                                                  |
| 追加の医薬品安全性監視活動                                      |                                   |                           |                                                  |                                                                  |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称                                   | 節目となる症例数<br>／目標症例数                | 節目となる<br>予定の時期            | 実施状況                                             | 報告書の<br>作成予定日                                                    |
| 市販直後調査                                             | 該当せず                              | 承認から 3, 6 ヶ月<br>後         | <u>終了</u>                                        | ● <u>作成済み</u><br><u>(2022 年</u><br><u>5 月 19 日</u><br><u>提出)</u> |
| 一般使用成績調査<br>(15 歳以上のてん<br>かん重積状態)                  | 300 例（うち，持続<br>静脈内投与例を 59<br>例以上） | ● 安全性定期報<br>告時<br>● 調査終了時 | <u>承認後より</u><br><u>実施（令和 3</u><br><u>年 11 月）</u> | ● 調査終了<br>時                                                      |

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし．

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動            |                                                            |           |
|------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|
| 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 |                                                            |           |
| 追加のリスク最小化活動            |                                                            |           |
| 追加のリスク最小化活動の名称         | 節目となる<br>予定の時期                                             | 実施状況      |
| 市販直後調査による情報提供          | 実施期間：承認後 6 ヶ月間<br>評価の予定時期：承認から 6 ヶ月後<br>報告の予定時期：承認から 8 ヶ月後 | <u>終了</u> |
| 医療従事者向け資材の作成，配布        | ・本剤の初回承認日である 2014 年 9 月 26 日を起点とし，1 年毎                     | 実施中       |
| 濃度の異なる既存製剤との識別性の確保     | ・本剤の初回承認日である 2014 年 9 月 26 日を起点とし，1 年毎                     | 実施中       |