

ロラピタ静注 2mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

ロラピタ静注 2mg
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ロラピタ®静注 2mg	有効成分	ロラゼパム
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87113
提出年月日		令和5年9月13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】
呼吸抑制	なし	なし
心停止		
昏睡		
逆説反応		
1.2. 有効性に関する検討事項		
てんかん重積状態患者における使用実態下での本剤の有効性		

↓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
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査

↓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
追加のリスク最小化活動
なし

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

氏名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018年9月21日	薬効分類	87113
再審査期間	6年	承認番号	23000AMX00814000
国際誕生日	1970年10月22日		
販売名	ロラピタ®静注2mg		
有効成分	ロラゼパム		
含量及び剤型	1バイアル1.0 mL中にロラゼパム2.0 mgを含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはロラゼパムとして4 mgを静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて4 mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8 mgを超えないこと。 通常、生後3ヵ月以上の小児にはロラゼパムとして0.05 mg/kg（最大4 mg）を静脈内投与する。投与速度は2 mg/分を目安として緩徐に投与すること。なお、必要に応じて0.05 mg/kgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として0.1 mg/kgを超えないこと。		
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			

変更の履歴

前回提出日：

2022年11月25日

変更内容の概要：

1. 添付文書新記載要領への変更に伴う「1.1 安全性検討事項」の記載整備
2. 「添付文書」の記載を「電子添文」に変更
3. MedDRAバージョン変更に伴う「1.1 安全性検討事項」の逆説反応に関連する有害事象のMedDRA基本語の記載整備
4. 添付資料「一般使用成績調査実施計画書」の改訂
5. 通知に基づく様式変更

変更理由：

1. 添付文書の新記載要領に応じた改訂に伴う記載項目変更のため
2. 添付文書の電子化に伴う記載整備のため
3. MedDRAバージョン変更に伴う記載整備のため
4. 添付資料「一般使用成績調査実施計画書」について、委託先の変更を行ったため
5. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため

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	
呼吸抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ベンゾジアゼピン (BZD) 系薬 (本剤を含む) は、中枢神経系においてGABA_A受容体 (イオンチャネル内蔵型受容体) のBZD結合部位に結合して複合体を形成し、神経の興奮を抑制することで、鎮静・催眠、抗不安、筋弛緩、抗痙攣などの作用を発揮する^{1,2,3)}。当該リスク (呼吸抑制) は、呼吸中枢への神経抑制作用によって起こり得るBZD系薬に共通のリスク (Class effect) と考えられ、発現した場合には生命を脅かすおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。呼吸抑制に関連する有害事象⁴⁾ は、本剤の国内臨床試験 (B3541001 試験および B3541002 試験) においては認められなかったが、海外臨床試験においては認められた。また、海外製造販売後の自発報告においても報告されている。</p> <p>1) Ashton CH: Benzodiazepines; How they work and how to withdraw (aka The Ashton Manual). Revised August 2002. http://www.benzo.org.uk/manual/index.htm</p> <p>2) 倉田 明子, 藤川 徳美, ベンゾジアゼピン系薬剤による奇異反応 : 攻撃性, 暴力を中心に, 臨床精神薬理 2008; 11(2): 253-259</p> <p>3) 深津 亮, 原 祐子, 大村 裕紀子, 認知症高齢者に抗不安薬は有効か, 老年精神医学雑誌 2013; 24(8): 763-771</p> <p>4) MedDRA SMQ 「急性中枢性呼吸抑制」の狭域に該当する基本語</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 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"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一般使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。
	<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"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」「8. 重要な基本的注意」「9.5 妊婦」「11.1 重大な副作用」「13. 過量投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動は実施しない。

心停止	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 当該リスク（心停止）関連事象¹⁾は、本剤の国内臨床試験（B3541001試験およびB3541002試験）においては認められなかったが、海外製造販売後の自発報告において報告されており発現した場合には生命を脅かすおそれがあること、類薬（BZD系薬）のミダゾラムにおいても心停止が知られていることなどから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>¹⁾ MedDRA 基本語「心停止」「心肺停止」</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 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"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一般使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文の「2. 禁忌」「8. 重要な基本的注意」「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」「10. 相互作用」「11.1 重大な副作用」の項</u>および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動は実施しない。

昏睡	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 当該リスク（昏睡）関連事象¹⁾は、本剤の国内臨床試験（B3541001試験およびB3541002試験）においては認められなかったが、海外製造販売後の自発報告において報告されており発現した場合には生命を脅かすおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>¹⁾ MedDRA 基本語「昏睡」</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 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"> 1. 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一般使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。
	<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"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」「11.1 重大な副作用」「13. 過量投与」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動は実施しない。

逆説反応

重要な特定されたリスクとした理由：

当該リスク（逆説反応：不安，激越，攻撃性など）は，BZD系薬の共通のリスク（Class effect）と考えられ，発現した場合には重篤な状態となるおそれがあることから，重要な特定されたリスクとした。BZD系薬による逆説反応の成因については不明な点が多いものの，BZD系薬の中枢神経系への作用による脱抑制によって生じるとの報告がある^{1,2,3)}。また，BZD系薬の承認用量で発現することが報告されている逆説反応に関するリスク因子としては，①環境や対人関係に関する著明な葛藤下にある患者，②もともと敵意や攻撃性の強い性格で衝動コントロールが不良な患者，③中枢神経系の抑制機構に脆弱性を有する患者（精神疾患や脳器質障害の既往，小児，高齢者，アルコール依存症など）等が知られているが²⁾，あらゆる投与患者で発現する可能性がある⁴⁾と報告されている⁴⁾。

逆説反応に関連する有害事象⁵⁾は，本剤の国内臨床試験（B3541001 試験および B3541002 試験）においては「不眠症」が2件報告されている。また，逆説反応に関連する有害事象⁵⁾は，海外製造販売後の自発報告においても報告されている。

- 1) Ashton CH: Benzodiazepines; How they work and how to withdraw (aka The Ashton Manual). Revised August 2002.
<http://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>
- 2) 倉田 明子，藤川 徳美，ベンゾジアゼピン系薬剤による奇異反応：攻撃性，暴力を中心に，臨床精神薬理 2008; 11(2): 253-259
Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology 11(2): 253-259, 2008
- 3) 深津 亮，原 祐子，大村 裕紀子，認知症高齢者に抗不安薬は有効か，老年精神医学雑誌 2013; 24(8): 763-771
- 4) 平成28年度第3回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会（平成29年3月17日開催）資料1-4
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000156310.html>
- 5) MedDRA基本語「アクティベーション症候群」「激越」「術後激越」「アカシジア」「予期不安」「不安」「ワクチン接種ストレス関連反応」「神経過敏」「処置に対する不安」「偽性狭心症」「ストレス」「緊張」「薬剤逆説反応」「敵意」「攻撃性」「怒り」「睡眠障害」「不眠症」「性的興奮障害」「女性の性的興奮障害」「幻覚」

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 一般使用成績調査

【選択理由】

- 一般使用成績調査：本邦の使用実態下における副作用等の発現状況を把握するため。

	<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">• 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動は実施しない。
--	--

1.2. 有効性に関する検討事項

てんかん重積状態患者における使用実態下での本剤の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 海外の臨床試験および国内第3相試験を参考に、てんかん重積状態における使用実態下での本剤の有効性を考察するため
	有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 一般使用成績調査の評価項目として、本邦の使用実態下でのてんかん重積状態患者における本剤の有効例の割合を算出し、海外の臨床試験および国内第3相試験を参考に本剤の使用実態下での有効性を考察する目的で実施する。詳細については、「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の項の一般使用成績調査参照。

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報およ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（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 （重要な特定されたリスク）</p> <p>呼吸抑制 心停止 昏睡 逆説反応</p> <p>【有効性に関する検討事項】 てんかん重積状態患者における使用実態下での本剤の有効性</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下における安全性および有効性の検討</p> <p>【実施計画案】 実施期間：4年3ヵ月 登録期間：4年3ヵ月（ただし，登録期間終了の前であっても，目標症例数に達した場合は，登録受付を終了する） 調査対象：本剤発売後に，初めて本剤が投与されたてんかん重積患者 予定症例数：第一選択薬として本剤を使用した（対象疾患に対し本剤が最初に投与された）患者120例を目標症例数とする。ただし，調査の最大登録症例数は200例とする。 観察期間：本剤最終投与終了後24時間 調査方法：定点全例調査方式</p> <p>【予定症例数の設定根拠】 第一選択薬として本剤を使用した患者120例を集積できた場合，本剤の有効率が55～80%となった場合の信頼区間幅は上側下側ともに平均値から10%程度であり，本剤の有効性を考察するために十分な推定精度であると考えられる。また，本一般使用成績調査では，医学専門家の意見を参考に，登録患者のうち第一選択薬としてロラゼパムを使用された患者が60%程度であることを想定しているが，実態として第一選択薬としてロラゼパムを使用された患者が少ない場合，実施可能性から設定した200例を登録した場合でも，第一選択薬としてロラゼパムを使用された患者が120例に満たないことも想定される。しかしながら，第一選択薬の患者の割合が極端に低い30%程度（60例）であったと仮定した場合でも，本剤の有効率が55～80%となった場合の信頼区間幅は上側下側ともに平均値から15%程度であり，本剤の有効性を考察することは可能であると考えられる。（Table 1）</p>	

Table 1. 集積が 120 例および 60 例の場合の Clopper-Pearson 法による両側 95%信頼区間

集積例	有効率の仮定 (有効例/第一選択薬として ロラゼパムを使用された患者)	得られる両側 95%信頼区間
120 例	55% (66/120 例)	45.7% - 64.1%
	60% (72/120 例)	50.7% - 68.8%
	65% (78/120 例)	55.8% - 73.5%
	70% (84/120 例)	61.0% - 78.0%
	75% (90/120 例)	66.3% - 82.5%
	80% (96/120 例)	71.7% - 86.7%
60 例	55% (33/60 例)	41.6% - 67.9%
	60% (36/60 例)	46.5% - 72.4%
	65% (39/60 例)	51.6% - 76.9%
	70% (42/60 例)	56.8% - 81.2%
	75% (45/60 例)	62.1% - 85.3%
	80% (48/60 例)	67.7% - 89.2%

【観察期間の設定根拠】

安全性の観点から、国内臨床試験（B3541001 試験および B3541002 試験）で認められた副作用はすべて本剤投与後 7 時間以内に発現していることおよび国内第 1 相試験（B3541001 試験）結果から日本人男性被験者における消失半減期の平均値が 14.57 時間であったことを考慮した。

【節目となる予定の時期およびその根拠】

安全性定期報告時および調査終了時に安全性および有効性の検討および報告を行う。

【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およびその開始の決定基準】

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書の見直しを行う。

- 現在の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否（調査の継続・追加調査の実施等）について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査	
	<p>【有効性検討事項】 てんかん重積状態患者における使用実態下での本剤の有効性</p> <p>【目的】，【実施計画案】，【節目となる予定の時期およびその根拠】については，「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」の項の一般使用成績調査参照。</p>

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： <u>電子添文</u> およ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
該当せず

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				
副作用、文献・学会情報およ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（および実行）				
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 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から2,4,6ヵ月後	終了	作成済（2019年10月提出）
一般使用成績調査	安全性定期報告で第一選択薬として本剤を使用した患者120例、または登録条件に合致する患者200例	安全性定期報告時 なお、調査終了時に調査結果を踏まえた考察についても報告を行う。	実施中	1. 安全性定期報告として報告書を作成する 2. 最終報告書として調査終了時に作成する

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
一般使用成績調査	該当せず（有効性が評価可能な第一選択薬として本剤を使用した患者数および有効性が評価可能な患者数）	安全性定期報告時 なお、調査終了時に調査結果を踏まえた考察についても報告を行う。	実施中	1. 安全性定期報告として報告書を作成する 2. 最終報告書として調査終了時に作成する

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供 患者向医薬品ガイド		
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 予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 2, 4, 6 ヶ月後 報告の予定時期：販売開始から 8 ヶ月以内	終了