

再審査報告書

令和元年 11 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミダフレッサ静注 0.1%
有 効 成 分 名	ミダゾラム
申 請 者 名	アルフレッサ ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	てんかん重積状態
承 認 の 用 法 ・ 用 量	静脈内投与 通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、ミダゾラムとして 0.15 mg/kg を静脈内投与する。投与速度は 1 mg/分を目安とすること。なお、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、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。 持続静脈内投与 通常、修正在胎 45 週以上（在胎週数＋出生後週数）の小児には、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。最大投与量は 0.4 mg/kg/時までとすること。
承 認 年 月 日	平成 26 年 9 月 26 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ミダフレッサ静注 0.1% (以下、「本剤」) の承認時に策定された医薬品リスク管理計画書 (以下、「RMP」) において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・逆説反応 ・濃度の異なる既存製剤との取り違い	・低出生体重児及び新生児における安全性
有効性に関する検討事項		
・他の抗てんかん薬の静脈内投与による治療歴のない患者における有効性 ・非けいれん性てんかん重積状態における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・使用成績調査	・企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 ・医療従事者向け資料の作成、配布 ・濃度の異なる既存製剤との識別性の確保

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	日常診療下における本剤使用時の副作用等の発現状況及び有効性・安全性に影響を与える要因を把握する。
安全性に関する検討事項	【重要な特定されたリスク】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 【重要な潜在的リスク】過鎮静、逆説反応、濃度の異なる既存製剤との取り違い 【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
有効性に関する検討事項	他の抗てんかん薬の静脈内投与による治療歴のない患者における有効性 非けいれん性てんかん重積状態における有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	登録期間中に本剤が使用されたてんかん重積状態の患者。ただし、本剤の使用経験のある患者は対象としない。
実施期間	平成 26 年 12 月～平成 28 年 12 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤の投与終了 24 時間後まで
実施施設数	127 施設

収集症例数	828 例
安全性解析対象症例数	823 例
有効性解析対象症例数	797 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4～表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表」の概要

企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
目的	製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供するため。
安全性検討事項	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、逆説反応
具体的な方法	企業ホームページに本剤の副作用発現状況を公表する。
実施期間	販売開始（平成 26 年 12 月）から 2 年間
備考	

表 5 「医療従事者向け資材の作成、配布」の概要

医療従事者向け資材の作成、配布	
目的	製剤濃度の違いに関する情報提供を確実にし、医療従事者の適正使用に関する理解を促すため。
安全性検討事項	濃度の異なる既存製剤との取り違い
具体的な方法	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を作成し、配布する。
実施期間	販売開始（平成 26 年 12 月）から実施中
備考	

表 6 「濃度の異なる既存製剤との識別性の確保」の概要

濃度の異なる既存製剤との識別性の確保	
目的	国内の同一有効成分の既存製剤との容易な識別性を得るため。
安全性検討事項	濃度の異なる既存製剤との取り違い
具体的な方法	本剤の容器をバイアルとし、国内の同一有効成分の既存製剤（アンプル）との識別を容易にする。
実施期間	販売開始（平成 26 年 12 月）から実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

本調査における副作用発現割合は 7.8%（64/823 例、83 件）であり、承認時までの副作用発現割合 8.6%（3/35 例、4 件）と比較して特段の差はなかった。発現した主な副作用（3 例以上発現）は、呼吸抑制（11 例）、酸素飽和度低下（10 例）、血圧低下（8 例）、傾眠（6 例）、舌根沈下（4 例）及び呼吸障害（3 例）であった。重篤症例は、呼吸抑制（5 例）、血圧低下（3 例）、低血圧、無呼吸及び呼吸不全（各 1 例）であり、呼吸抑制による死亡 1 例を除きいずれも回復・軽快した。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用は表 7 のとおりで、安全性検討事項の事象については、新たな問題点は認められず、現時点で特段の対応は不要と考える。また、重要な潜在的リスクに設定されている、「濃度の異なる既存製剤との取り違い」については、取り違いによる誤投与等、特に問題となる報告はなかった。重

要な不足情報については、安全性解析対象症例中、低出生体重児（体重 2,500 g 未満）は 3 例、新生児（出生 4 週未満）は 12 例であったが、いずれの症例にも副作用は認められなかった。

表 7 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	823 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
呼吸器系の抑制 ^{注1)}	12（1.5%）	16（1.9%）
循環器系の抑制 ^{注2)}	2（0.2%）	2（0.2%）
依存性 ^{注3)}	0	0
ショック、アナフィラキシー ^{注4)}	0	0
悪性症候群 ^{注5)}	0	0
重要な潜在的リスク		
過鎮静 ^{注6)}	0	6（0.7%）
逆説反応 ^{注7)}	0	3（0.4%）

注 1) MedDRA 器官別大分類（SOC）が呼吸器、胸郭および縦隔障害に該当する副作用

注 2) SOC が心臓障害、あるいは血管障害に該当する副作用（心室頻拍・心室頻脈を含む）

注 3) MedDRA 標準検索式（SMQ）の薬物乱用、依存および離脱に該当する副作用

注 4) SMQ のアナフィラキシー反応に該当する副作用

注 5) SMQ の悪性症候群に該当する副作用

注 6) MedDRA 高位用語（HLT）が意識障害 NEC、あるいは昏睡状態に該当する副作用

注 7) SMQ の敵意／攻撃性、錐体外路症候群、あるいは痙攣に該当する副作用

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は 33 例 50 件（このうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない未知・重篤な副作用は 16 例 26 件）であった。感染症症例の報告はなかった。

再審査期間中に収集された副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 43 例 62 件であり、主な副作用（基本語で 2 件以上発現）は表 8 のとおりであった。傾眠については、本剤との因果関係が否定できない症例が集積されていることを踏まえ、「使用上の注意」の改訂が必要と考え、「その他の副作用」の項へ追記することとする（令和元年 9 月改訂）。その他の副作用については、集積件数が少ないこと、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であること等から、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	43	62	16	26	30	36
神経系障害	10	12	1	1	9	11
傾眠	8	10	0	0	8	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	18	11	14	4	4
低酸素症	2	2	2	2	0	0
誤嚥性肺炎	2	2	2	2	0	0
呼吸性アシドーシス	2	2	1	1	1	1
喘鳴	2	2	2	2	0	0
呼吸系ガス交換障害	2	2	0	0	2	2
呼吸補助筋の動員	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	2	0	0	1	2

点状出血	1	2	0	0	1	2
臨床検査	17	18	4	4	13	14
血圧低下	2	2	2	2	0	0
C-反応性蛋白増加	3	3	0	0	3	3
酸素飽和度低下	10	10	1	1	9	9

MedDRA/J version (21.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本剤の有効性については、発作消失、発作改善、発作再発の有無を指標として、調査担当医師により評価された。

【発作消失率】

静脈内投与：発作が「消失」あるいは「消失せず」で判定し、発作消失率を算出した。有効性解析対象症例のうち静脈内投与のみを実施し、最終の静脈内投与時の発作消失の有無の評価を有した 509 例中、発作消失例は 411 例であり、発作消失率は 80.7%であった。国内臨床試験における本剤静脈内投与時の発作消失率は 88.2% (30/34 例) であり、本調査の結果は国内臨床試験の結果と大きな違いはなかった。

持続静脈内投与：持続静脈内投与終了理由が「発作消失状態で本剤投与終了」を「消失」、それ以外を「消失せず」として発作消失率を算出した。有効性解析対象症例のうち一度でも持続静脈内投与を実施し、最終の持続静脈内投与時の発作消失の有無の評価を有した 286 例中、発作消失例は 254 例であり、発作消失率は 88.8%であった。国内臨床試験において、本剤静脈内投与に引き続き持続静脈内投与したとき、最終的に発作消失で持続静脈内投与を終了した症例は、12 例中 8 例 (66.7%) であった。

【発作改善率】

静脈内投与：発作が「消失」又は静脈内投与開始前と比較した発作の程度が「改善あり」とされたものを「改善」、それ以外とされたものを「非改善」として発作改善率を算出した。有効性解析対象症例のうち一度でも静脈内投与を実施し、最終の静脈内投与時の発作改善の有無の評価を有した 725 例中、発作改善例は 627 例であり、発作改善率は 86.5%であった。

【発作再発率】

静脈内投与：静脈内投与のみの症例 511 例のうち、投与終了後 24 時間までの発作再発例は 138 例であり、発作再発率は 27.0%であった。

持続静脈内投与：持続静脈内投与のみの症例 69 例及び静脈内投与後持続静脈内投与へ移行した 213 例の投与終了後 24 時間までの発作再発率は、それぞれ 15.9% (11/69 例) 及び 19.7% (42/213 例) であり、持続静脈内投与を行ったことにより静脈内投与のみよりも発作の再発が抑えられた可能性も考えられた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した研究報告はなく、外国措置報告は1件で、その概要を表9に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表9 措置報告の概要

措置報告	米国食品医薬品局（FDA）が、3歳未満の小児及び第3トリメスターの妊婦の手術や処置における全身麻酔薬、鎮静薬の長期又は反復使用が小児の脳の発達に影響を及ぼす恐れがあることから、添付文書の改訂を勧告したとの情報（平成28年12月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、傾眠については「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する必要があると判断するが、その他に現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

以上