

再審査報告書

令和 7 年 10 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロラピタ静注 2 mg
有 効 成 分 名	ロラゼパム
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	てんかん重積状態
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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 カ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。
承 認 年 月 日	平成 30 年 9 月 21 日
再 審 査 期 間	6 年
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	

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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満た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

ロラピタ静注 2 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、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等が実施されている。

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
<ul style="list-style-type: none"> 呼吸抑制 心停止 昏睡 逆説反応 	・該当なし	・該当なし
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		

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
・一般使用成績調査	・一般使用成績調査	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査の概要

一般使用成績調査	
目的	本剤が投与されたてんかん重積状態の患者を対象とし、本剤の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	呼吸抑制、心停止、昏睡、逆説反応
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
調査方法	定点全例調査方式
対象患者	本剤販売後に、初めて本剤が投与されたてんかん重積状態の患者
実施期間	平成 31 年 3 月～令和 5 年 3 月
目標症例数	第一選択薬として本剤を使用した患者 120 例
観察期間	本剤を初回投与した時点から最終投与終了後 24 時間まで
実施施設数	21 施設
収集症例数	206 例（16 歳未満：33 例、16 歳以上：173 例）
安全性解析対象症例数	206 例（同上）
有効性解析対象症例数	188 例（16 歳未満：32 例、16 歳以上：156 例）
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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

一般使用成績調査における副作用発現割合は4.9% (10/206 例) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験：B3541002 試験) における副作用発現割合 15.4% (4/26 例) を上回るものではなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用等について、一般使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであった。承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について临床上の懸念となる事項はなかった。

また、安全性に影響を与えると考えられる要因¹⁾ について検討した結果、現時点で特記すべき事項はなく新たな懸念は認められなかった。

表 4 一般使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	206	
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	—	—
呼吸抑制 ^{※1}	0	4 (1.9)
心停止 ^{※2}	0	0
昏睡 ^{※3}	0	0
逆説反応 ^{※4}	0	0

MedDRA/J version (26.0)

※1：MedDRA SMQ：急性中枢性呼吸抑制 (狭域)

※2：MedDRA PT：心停止、心肺停止

※3：MedDRA PT：昏睡

※4：MedDRA PT：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

SMQ：標準検索式、PT：基本語

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は6例9件、予測できない重篤な副作用は3例5件、予測できない非重篤な副作用は8例8件であった。なお、感染症報告はなかった。

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 (MedDRA 基本語) は、徐脈及び呼吸不全各2件、薬物依存、筋緊張低下、伝導障害、洞結節機能不全、治療用製品効果延長、リンパ球数減少、酸素飽和度低下、各種物質毒性及び鎮静合併症各1件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

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。

¹⁾ 年齢、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、アルコール摂取の有無、てんかん発作型分類、妊娠の有無、合併症の有無、経口抗てんかん薬による治療の有無、てんかん罹患歴等

一般使用成績調査における有効性の評価基準を表 5 に示す。

表 5 有効性の評価基準

評価項目	評価基準
本剤 2 回目までの投与による有効性	発作が本剤の初回投与又は 2 回目（初回投与後 10～30 分）投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に本疾患に対する他剤での追加治療の必要がなく（予防投与を除く）発作の再発がない。
本剤初回投与後 10 分以内の有効性	発作が本剤の初回投与終了後 10 分以内に消失し、投与終了後 30 分以内に本疾患に対する他剤での追加治療の必要がなく（予防投与を除く）発作の再発がない。
本剤初回投与後 20 分以内の有効性	発作が本剤の投与開始後 20 分以内に消失し、投与開始後 60 分以内に本疾患に対する他剤での追加治療の必要がなく（予防投与を除く）発作の再発がない。

第一選択薬として本剤を使用した集団（154 例）：本剤 2 回目までの投与による有効性、本剤初回投与後 10 分以内の有効性及び本剤初回投与後 20 分以内の有効性の評価基準における有効例の割合（有効率）は、それぞれ 62.3%（96 例）、61.7%（95 例）及び 64.3%（99 例）であった。

第一選択薬として本剤を使用した集団以外を含む集団（188 例）：本剤 2 回目までの投与による有効性、本剤初回投与後 10 分以内の有効性及び本剤初回投与後 20 分以内の有効性の評価基準における有効例の割合（有効率）は、それぞれ 60.1%（113 例）、59.6%（112 例）及び 62.8%（118 例）であった。

承認時までの臨床試験等とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、American Epilepsy Society（AES）ガイドライン（2016）の Class1 に該当する Treiman DM *et al.* の報告²⁾、小児（3 カ月～18 歳）を対象とした PECARN 試験³⁾ 及び国内第Ⅲ相試験（B3541002 試験）の有効性の成績と比較した。

本剤 2 回目までの投与による有効性について、B3541002 試験の有効率は 64.0%（16/25 例）であり、本調査の有効率と同程度であった。

本剤初回投与後 10 分以内の有効性について、B3541002 試験及び PECARN 試験の有効率は、それぞれ 48.0%（12/25 例）及び 72.9%（97/133 例）であり、本調査の有効率は B3541002 試験と比較して低くはなかった。一方、PECARN 試験より低かったが、PECARN 試験における投与量は国内承認用量の 2 倍量（0.1 mg/kg）であり、この投与量の違いが本調査における有効率が低かった要因として考えられた。

本剤投与後 20 分以内の有効性について、Treiman DM *et al.* の報告では 64.9%（63/97 例）であり、本調査と同程度であった。

また、有効性に影響を与えると考えられる要因⁴⁾ について検討した結果、特記すべき事項は認められなかった。

以上、本剤の使用実態下での有効性について、特段の問題はないと考えられた。

²⁾ Treiman DM, *et al. N Engl J Med.* 1998; 339: 792-8

³⁾ Chamberlain JM, *et al. JAMA.* 2014; 311: 1652-60

⁴⁾ 年齢、てんかん発作型分類、てんかん初発時年齢、治療抵抗性が示唆される疾患の有無、てんかん罹患歴、てんかん重積状態治療薬による前治療の有無、経口抗てんかん薬による前治療の有無等

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」）に報告した外国の措置報告は 9 件、研究報告は 3 件あった。それらの概要を表 10 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要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 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 英国添付文書が改訂され、添加剤ベンジルアルコールの静脈内投与のリスクが追記されたとの情報（平成 31 年 3 月） ② 米国添付文書の改訂（乱用、誤用及び中毒に関する内容の追記、妊娠及び授乳関連リスクに関する情報の追記等）情報（5 件） ③ 企業中核データシートの改訂（薬物乱用・薬物依存に関する内容の追記）情報（令和 4 年 7 月） ④ カナダの製品モノグラフの改訂（薬物離脱症候群の追記等）情報（令和 5 年 1 月） ⑤ オーストラリアにおける他社製ロラゼパム製剤の回収（別製品に使用する原料の混入）情報（令和 5 年 3 月）
研究報告	① ロラゼパムの薬物間相互作用（同時処方するオピオイド製剤の過量投与リスク）に関する研究報告（令和 3 年 10 月） ② ベンゾジアゼピンの第 1 トリメスター曝露による先天性奇形リスクに関する研究報告（令和 4 年 3 月） ③ ベンゾジアゼピン系薬剤の乱用、依存及び離脱に関する研究報告（令和 4 年 6 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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上