

平成31年3月13日 再審査時

# ミダフレッサ静注0.1%に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアルフレッサ  
ファーマ株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

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		平成 31 年 3 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">呼吸器系の抑制</a>	4	<a href="#">過鎮静</a>	10	<a href="#">低出生体重児及び新生児における安全性</a>	13
<a href="#">循環器系の抑制</a>	5	<a href="#">逆説反応</a>	11		
<a href="#">依存性</a>	6	<a href="#">濃度の異なる既存製剤との取り違い</a>	12		
<a href="#">ショック, アナフィラキシー</a>	7				
<a href="#">悪性症候群</a>	8				
<a href="#">心室頻拍, 心室頻脈</a>	9				
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">なし</a>	14				

↓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	頁
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>	15
追加の医薬品安全性監視活動	
<a href="#">なし</a>	15
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">なし</a>	16

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	
<a href="#">添付文書による情報提供</a>	17
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>	17
<a href="#">濃度の異なる既存製剤との識別性の確保</a>	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 31 年 3 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：大阪市中央区石町二丁目2番9号  
氏名：アルフレッサ ファーマ株式会社  
代表取締役社長 島田 浩一 印

標記について次のとおり提出します。

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．</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．</p>		

効能又は効果	てんかん重積状態
承認条件	なし
備考	

変更の履歴	
<p>前回提出日：</p> <p><u>2016年2月8日</u></p>	
<p>変更内容の概要：</p> <p>①<u>社長名を変更した。</u></p> <p>②<u>使用成績調査終了に伴い、以下の項目を変更した。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>1.1項の「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」、「低出生体重児及び新生児における安全性」の医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由</u></li> <li>・<u>1.2項</u></li> <li>・<u>2項の追加の医薬品安全性監視活動</u></li> <li>・<u>3項</u></li> <li>・<u>5.1項の使用成績調査の項目</u></li> <li>・<u>5.2項の使用成績調査の項目</u></li> </ul> <p>③<u>実施期間の満了に伴い、以下の項目を変更した。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<u>1.1項の「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」のリスク最小化活動の内容及びその選択理由</u></li> <li>・<u>4項の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項目</u></li> </ul> <p>④<u>5.3項の追加のリスク最小化活動について、再審査期間の終了に伴い変更した。</u></p> <p>⑤<u>5.1項の市販直後調査の項目及び組織体制について、記載整備を行った。</u></p>	

変更理由：

①社長変更のため。

②使用成績調査終了のため。

③実施期間満了のため。

④再審査期間終了のため。

⑤記載整備のため。

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>本剤の第Ⅲ相試験で呼吸抑制が1件報告されており，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，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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後におけるてんかん重積状態患者での呼吸器系抑制関連の事象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><b>【内容】</b></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」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項で呼吸器系の抑制に関して注意喚起する．</li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験及び製造販売後の有害事象及び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>

## 循環器系の抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の第Ⅲ相試験では循環器系抑制関連の副作用は認められなかったが、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。

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

**【選択理由】**

製造販売後におけるてんかん重積状態患者での循環器系抑制関連の事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項で循環器系の抑制に関して注意喚起する。

**【選択理由】**

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び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。

依存性

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の第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。

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

【選択理由】

製造販売後におけるてんかん重積状態患者での依存性関連の事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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・用量に関連する使用上の注意」の項に記載する。

【選択理由】

製造販売後の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。



ショック，アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の第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。

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

【選択理由】

製造販売後におけるてんかん重積状態患者での過敏症の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

・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」の項で過敏症に関して注意喚起する。

【選択理由】

製造販売後の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。

悪性症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の第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。

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

【選択理由】

製造販売後におけるてんかん重積状態患者での悪性症候群の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・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」の項で悪性症候群に関して注意喚起する。

【選択理由】

製造販売後の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。

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：  本剤の第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> </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患者での心室頻拍，心室頻脈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「重大な副作用」の項で心室頻拍，心室頻脈に関して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の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>

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GABA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・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> </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患者での過鎮静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「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>製造販売後の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>

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「小児等への投与」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>製造販売後の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「慎重投与」「小児等への投与」の項で注意喚起する。</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>

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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 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）
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動
該当なし。

### 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： 添付文書による情報提供	
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	
	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。
濃度の異なる既存製剤との識別性の確保	
	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。

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 ／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3, 6 ヵ月後	終了	・作成済み (2015 年8月6日提出)
使用成績調査	828例	・安全性定期報告 時 ・調査終了時	終了	・作成済み (2018 年12月19日提出)

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
使用成績調査	828例	・安全性定期報告 時 ・調査終了時	終了	・作成済み (2018 年12月19日提出)

### 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 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ヵ月 間 評価の予定時期:販売開始6 ヵ月後 報告の予定時期:販売開始8 ヵ月後	終了
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	・安全性定期報告書提出時	終了
医療従事者向け資材の作成, 配布	・ <u>本剤承認日である2014年9 月26日を起点とし, 1年毎</u>	実施中
濃度の異なる既存製剤との 識別性の確保	・ <u>本剤承認日である2014年9 月26日を起点とし, 1年毎</u>	実施中