

令和2年8月21日 再審査時

エムラクリーム・エムラパッチに係る 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佐藤製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません

佐藤製薬株式会社

エムラクリーム・エムラパッチに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	エムラクリーム エムラパッチ	有効成分	リドカイン・プロピトカイン
製造販売業者	佐藤製薬株式会社	薬効分類	871219
提出年月		2020年8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
メトヘモグロビン血症	4	中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）及び心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など）	9	なし	12
ショック、アナフィラキシー	5				
意識障害、振戦、痙攣	7				
		発がん性	10		
1.2. 有効性に関する検討事項					
日常診療下での小児等における有効性の検討		12頁			

↓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	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討（実施）	13
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（小児）	13
使用成績調査（成人における皮膚レーザー照射療法）	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査（小児）	14

↓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	
添付文書による情報提供	15
追加のリスク最小化活動	
適正使用ガイド（医療従事者向け資材）の作成、配布	15
患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋）	15

詳細につきましては、RMPの本文をご参照下さい。

医薬品リスク管理計画書

2020年8月21日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都港区元赤坂 1-5-27

氏 名 : 佐藤製薬株式会社

代表取締役社長 佐藤 誠一 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	①平成24年1月18日 ②平成29年3月23日	薬効分類	871219
再審査期間	①8年(平成24年1月18日～平成32年1月17日) ②残余期間(平成29年3月23日～平成32年1月17日)	承認番号	①22400AMX00023000 ②22900AMX00510000
国際誕生日	昭和59年11月1日		
販売名	①エムラクリーム ②エムラパッチ		
有効成分	リドカイン・プロピトカイン		
含量及び剤型	①含量: 1g 中日局リドカイン 25mg、プロピトカイン 25mg 剤型: クリーム剤 ②含量: 1枚中日局リドカイン 25mg、プロピトカイン 25mg 剤型: 貼付剤		

用法及び用量	<p>①<成人>通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に10 cm²あたり本剤1gを、密封法(ODT)により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量は10gまでとし、塗布時間は120分を超えないこと。</p> <p><小児>通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に10 cm²あたり本剤1gを、密封法(ODT)により60分間塗布する。なお、1回あたりの塗布量及び塗布時間は下表を超えないこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢(月齢)</th> <th>体重</th> <th>最大塗布量</th> <th>最大塗布時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0~2ヶ月</td> <td></td> <td>1g</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3~11ヶ月</td> <td>5kg以下</td> <td>1g</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>5kg超</td> <td>2g</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1~14歳</td> <td>5kg以下</td> <td>1g</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>5kg超10kg以下</td> <td>2g</td> <td>120分</td> </tr> <tr> <td>10kg超</td> <td>10g</td> <td>120分</td> </tr> </tbody> </table>	年齢(月齢)	体重	最大塗布量	最大塗布時間	0~2ヶ月		1g	60分	3~11ヶ月	5kg以下	1g	60分	5kg超	2g	60分	1~14歳	5kg以下	1g	60分	5kg超10kg以下	2g	120分	10kg超	10g	120分
	年齢(月齢)	体重	最大塗布量	最大塗布時間																						
0~2ヶ月		1g	60分																							
3~11ヶ月	5kg以下	1g	60分																							
	5kg超	2g	60分																							
1~14歳	5kg以下	1g	60分																							
	5kg超10kg以下	2g	120分																							
	10kg超	10g	120分																							
<p>②<成人>通常、成人には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に60分間貼付する。なお、1回あたりの貼付枚数は10枚までとし、貼付時間は120分を超えないこと。</p> <p><小児>通常、小児等には、レーザー照射予定部位又は注射針・静脈留置針穿刺予定部位に60分間貼付する。なお、1回あたりの貼付枚数は10枚までとし、貼付枚数及び貼付時間は下表を超えないこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢(月齢)</th> <th>体重</th> <th>最大貼付枚数</th> <th>最大貼付時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0~2ヶ月</td> <td></td> <td>1枚</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3~11ヶ月</td> <td>5kg以下</td> <td>1枚</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>5kg超</td> <td>2枚</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">1~14歳</td> <td>5kg以下</td> <td>1枚</td> <td>60分</td> </tr> <tr> <td>5kg超10kg以下</td> <td>2枚</td> <td>120分</td> </tr> <tr> <td>10kg超</td> <td>10枚</td> <td>120分</td> </tr> </tbody> </table>	年齢(月齢)	体重	最大貼付枚数	最大貼付時間	0~2ヶ月		1枚	60分	3~11ヶ月	5kg以下	1枚	60分	5kg超	2枚	60分	1~14歳	5kg以下	1枚	60分	5kg超10kg以下	2枚	120分	10kg超	10枚	120分	
年齢(月齢)	体重	最大貼付枚数	最大貼付時間																							
0~2ヶ月		1枚	60分																							
3~11ヶ月	5kg以下	1枚	60分																							
	5kg超	2枚	60分																							
1~14歳	5kg以下	1枚	60分																							
	5kg超10kg以下	2枚	120分																							
	10kg超	10枚	120分																							
効能又は効果	<p>1. 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和</p> <p>2. 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和</p>																									
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： <u>平成 29 年 11 月 7 日</u>
変更内容の概要： <u>「適正使用ガイド」及び「患者指導箋」の改訂</u>
変更理由： <u>使用上の注意改訂及び記載整備のため。</u>

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	
メトヘモグロビン血症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本邦においては、2012年5月から2017年5月31日までに報告されたメトヘモグロビン血症は2例であった。いずれも14歳以下の小児であり、過量投与であった。また、海外においては、1984年11月1日から2017年5月31日までに報告されたメトヘモグロビン血症は97例であり、そのうち、14歳以下の小児は65例（67.0%）で成人に比べて小児において発現件数が多く認められ、特に0歳児は35例（36.1%）と発現件数が多かった。また、過量投与により発現したと確認されたものは25例（25.8%）であった。</p> <p>メトヘモグロビン血症は、特に3ヶ月未満の乳児では、メトヘモグロビンを低い値に保つNADH還元酵素が十分に発達していないため、成人より発現しやすいことが知られている。過量投与によってもメトヘモグロビン血症の発現が認められている。</p> <p>以上の事から、重要な特定されたリスクとした。</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。<ul style="list-style-type: none">○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和<ul style="list-style-type: none">1.使用成績調査（成人）2.特定使用成績調査（小児）○注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和<ul style="list-style-type: none">特定使用成績調査（小児） <p>【選択理由】</p> <p>小児では、メトヘモグロビン血症が発現しやすいことから、使用実態下におけるメトヘモグロビン血症の発現頻度、重篤度等発現状況を確認し、リスクのある患者や本剤の投与量、塗布面積及び塗布時間等使用状況を把握するため、小児を対象とする特定使用成績調査（小児）を実施する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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"> ・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」、「禁忌」、「慎重投与」、「重大な副作用」、「過量投与」に記載し注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和 <ol style="list-style-type: none"> 1.医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド） 2.患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋） ○注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 <ol style="list-style-type: none"> 1.医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド） 2.患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対しては、臨床試験におけるメトヘモグロビン血症の発現状況に関する情報やメトヘモグロビン血症発現時の的確かつ必要な処置方法に関する情報を記載した添付文書及び適正使用ガイドを用いて情報を提供し、適切な使用に関する理解を促す。</p> <p>メトヘモグロビン血症の発現に関する情報を提供する必要があることから、メトヘモグロビン血症の具体的な症状に関する情報を記載した患者指導箋を医療従事者から提供し、注意を促す。</p>
<p>ショック、アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本邦においては、2012年5月から販売しているが、2017年5月31日までにショック、アナフィラキシーは報告されていない。しかしながら、海外においては、1984年11月1日から2017年5月31日までに報告されたショック、アナフィラキシーは、アナフィラキシー反応が8例、アナフィラキシーショックが3例及びアナフィラキシー様反応が2例の計13例であった。</p> <p>以上の事から、重要な特定されたリスクとした。</p>

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。
 - 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
 - 1.使用成績調査（成人）
 - 2.特定使用成績調査（小児）
 - 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
 - 特定使用成績調査（小児）

【選択理由】

本剤の小児における臨床試験成績は限られていることから、特定使用成績調査（小児）により、製造販売後におけるショック、アナフィラキシーの発現頻度、重篤度等発現状況を確認し、リスクのある患者や本剤の投与量、塗布面積及び塗布時間等及び併用薬等の使用状況を把握する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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」に「ショック、アナフィラキシー」を記載し注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
 - 1.医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド）
 - 2.患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋）
 - 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
 - 1.医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド）
 - 2.患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋）

【選択理由】

医療従事者に対しては、臨床試験におけるショック、アナフィラキシーの発現状況に関する情報やショック、アナフィラキシーの発現時の的確かつ必要な処置方法に関する情報を記載した添付文書及び適正使用ガイドを用いて情報を提供し、適切な使用に関する理解を促す。

投与後、ショック、アナフィラキシーの発現に関する情報を提供する必要があることから、ショック、アナフィラキシーの具体的な症状に関する情報を記載した患者指導箋を医療従事者から提供し、注意を促す。

意識障害、振戦、痙攣

重要な特定されたリスクとした理由：

国内の臨床試験において発現は認められていないが、1984年11月1日から2017年5月31日までに海外において報告された意識障害、振戦、痙攣は、意識障害が1例、振戦が8例、痙攣が23例であった。

以上の事から、重要な特定されたリスクとした。

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。
 - 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
 - 1. 使用成績調査（成人）
 - 2. 特定使用成績調査（小児）
 - 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
 - 特定使用成績調査（小児）

【選択理由】

本剤の小児における臨床試験成績は限られていることから、特定使用成績調査（小児）では、製造販売後における意識障害、振戦、痙攣の発現頻度、重篤度等発現状況を確認し、リスクのある患者や本剤の投与量、塗布面積及び塗布時間等及び併用薬等の使用状況を把握する。また、調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

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」に「意識障害、振戦、痙攣」を記載し注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
 - 1.医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド）
 - 2.患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋）
 - 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
 - 1.医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド）
 - 2.患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋）

【選択理由】

医療従事者に対しては、臨床試験における意識障害、振戦、痙攣の発現状況に関する情報や意識障害、振戦、痙攣の発現時の的確かつ必要な処置方法に関する情報を記載した添付文書及び適正使用ガイドを用いて情報を提供し、適切な使用に関する理解を促す。

投与後、意識障害、振戦、痙攣の症状の発現に関する情報を提供する必要があることから、意識障害、振戦、痙攣の具体的な症状に関する情報を記載した患者指導箋を医療従事者から提供し、注意を促す。

重要な潜在的リスク

中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）及び心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など）

重要な潜在的リスクとした理由：

海外製造販売後において、用法・用量を逸脱して投与された場合、中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）及び心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など）の発現が報告されている。

中枢神経抑制作用は、リドカイン及びプロピトカインが電位依存性Na⁺チャンネルに結合し、Na⁺の透過性を阻害して活動電位が不活性化され、神経伝達を遮断することにより発現する。また、心機能抑制作用は心筋細胞のNa⁺チャンネルも抑制し、活動電位の持続時間を短縮し、興奮伝達を遅延させ異所性自動能を抑制することにより発現することが非臨床試験で報告されている。

用法・用量を逸脱して投与された場合、重篤な中枢神経抑制作用及び心機能抑制作用が発現する恐れがある。

以上の事から、重要な潜在的リスクとした。

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
 - 皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和
 - 1.使用成績調査（成人）
 - 2.特定使用成績調査（小児）
 - 注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和
 - 特定使用成績調査（小児）

【選択理由】

本剤の小児における臨床試験成績は限られていることから、特定使用成績調査（小児）では、製造販売後における中枢神経抑制作用及び心機能抑制作用の発現頻度、重篤度等発現状況の確認を行い、また、本剤の投与状況及び本剤との関連性について評価する。調査結果を基に、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

	<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、添付文書の「過量投与」に徴候、症状及び処置を記載し注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ○皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和 <ol style="list-style-type: none"> 1.医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド） 2.患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋） ○注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和 <ol style="list-style-type: none"> 1.医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド） 2.患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋） <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対しては、臨床試験における中枢神経抑制作用及び心機能抑制作用の発現状況に関する情報や中枢神経抑制作用及び心機能抑制作用の発現時の的確かつ必要な処置方法に関する情報を記載した添付文書及び適正使用ガイドを用いて情報を提供し、適切な使用に関する理解を促す。</p> <p>中枢神経抑制作用及び心機能抑制作用の症状に関する情報を提供する必要があることから、中枢神経抑制作用及び心機能抑制作用の具体的な症状に関する情報を記載した患者指導箋を医療従事者から提供し、注意を促す。</p>
発がん性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内・海外臨床試験、海外製造販売後において発現の報告はない。</p> <p>しかし、プロピトカイン代謝物であるo-トルイジンは、マウスを用いたがん原性試験において、雄では血管肉腫、雌では肝細胞がん及び肝細胞腺腫の発現頻度が高かった。ラットを用いたがん原性試験においては、多くの臓器で肉腫、線維肉腫及び血管肉腫等が認められ、頻度が高かった悪性腫瘍は膀胱の移行上皮がんであった。また、o-トルイジンは、IARC(国際がん研究機関)においてグループ1（ヒトに対して発がん性がある物質）に評価されていることから、発がん性の発現が否定できないため、潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</p> <p>国内及び海外の文献等の調査を実施し、幅広く情報を収集する。これらの情報により、新たな懸念が生じた場合は、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動を実施する。</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"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」に記載し注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>非臨床試験の情報を医療関係者に対し確実に情報提供し、本剤投与による発がん性リスクの可能性を医療関係者が理解した上で、適正な使用がなされるよう理解を促す。</p>

重要な不足情報

該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

日常診療下での小児等における有効性の検討

有効性に関する検討事項とした理由：

本剤は、小児に対し皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和においては、臨床試験を実施しているが、限定された症例での評価である。また、注射針・静脈留置針穿刺時の疼痛緩和で使用されることが想定されるが、臨床試験において対象としていないため、本調査において日常診療下における有効性を検討する。

有効性に関する調査・試験の名称：

特定使用成績調査（小児）

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

小児における有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査を実施する。

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、評価に基づく安全確保措置の検討（実施）	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（小児）	
	<p>小児における皮膚レーザー照射療法及び注射針・静脈留置針穿刺時を対象とした特定使用成績調査</p> <p>【安全性検討事項】 メトヘモグロビン血症、ショック、アナフィラキシー、意識障害、振戦、痙攣、中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）及び、心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など）</p> <p>【目的】 小児への本剤の使用実態下での安全性及び有効性の確認</p> <p>【実施計画】 実施期間：調査期間は調査開始から3年（登録期間は調査開始から2年6ヶ月） 目標症例数：300例（月齢0～2ヶ月30例、3～11ヶ月30例） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1週間。</p> <p>【実施計画の根拠】 小児における本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、注意すべきリスクの特定等を実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。 最終報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行う。</p>
	<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】 節目となる時期に、以下の内容を含めた見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・メトヘモグロビン血症、中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）、心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など）、ショック、アナフィラキシー、意識障害、振戦及び痙攣についてリスク要因が明確になった場合には、資材の改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

使用成績調査（成人における皮膚レーザー照射療法）

成人における皮膚レーザー照射療法を対象とした使用成績調査

【安全性検討事項】

メトヘモグロビン血症

中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）及び心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など）

【目的】

日常診療における本剤の使用実態下での安全性及び有効性の確認

【実施計画】

実施期間：調査期間は3年（平成25年8月～平成28年8月）

（登録期間は平成25年8月から2年9ヶ月）

目標症例数：3,000例

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1週間。

【実施計画の根拠】

本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、注意すべきリスクの特定等を実施する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。

最終報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行う。

【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及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見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画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

特定使用成績調査（小児）

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。

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	
適正使用ガイド（医療従事者向け資材）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重要な特定されたリスク：メトヘモグロビン血症、ショック、アナフィラキシー、意識障害、振戦、痙攣 ・重要な潜在的リスク：中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）及び心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など） <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期、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】</p> <p>安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、資材配布状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項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を検討する。</p>
患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重要な特定されたリスク：メトヘモグロビン血症、ショック、アナフィラキシー、意識障害、振戦、痙攣 ・重要な潜在的リスク：中枢神経抑制作用（傾眠、痙攣、錯感覚など）及び心機能抑制作用（チアノーゼ、心停止、低酸素症など） <p>【目的】</p> <p>患者が適切かつ安全に使用するための情報を提供する。</p>

【具体的な方法】

本剤使用時に医師が患者に提供し、説明するように、医師へ MR が資材の活用を依頼する。

【節目となる予定の時期、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】

安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において、資材配布状況及び副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項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を検討する。

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、製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討（実施）				
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 6ヶ月後	終了	平成28年2月25 日提出済
特定使用成績調査 (小児)	各安全性定期報告時の調査 票収集患者数／安全性解析 対象例として300例(月齢0 ～2ヶ月30例、3～11ヶ月 30例)	・安全性定期 報告時 ・最終報告書 作成時	実施中	最終報告書作成時
使用成績調査	各安全性定期報告時の調査 票収集患者数／安全性解析 対象例として3,000例	・安全性定期 報告時 ・最終報告書 作成時	実施中	最終報告書作成時

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
特定使用成績調査 (小児)	300例(月齢0～ 2ヶ月30例、3～ 11ヶ月30例)	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時
使用成績調査	3,000例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時

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	販売開始から6ヶ月後	終了
医療従事者向け資材の作成、配布（適正使用ガイド）	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成、配布依頼（患者指導箋）	安全性定期報告書提出時	実施中