

ビムパット錠50mg
ビムパット錠100mg
ビムパットドライシロップ10%
ビムパット点滴静注100mg
ビムパット点滴静注200mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ユーシービージャパン株式会社

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg、ビムパットドライシロップ 10%、
 ビムパット点滴静注 100mg、ビムパット点滴静注 200mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ビムパット錠50mg ビムパット錠100mg ビムパットドライシロップ10% ビムパット点滴静注100mg ビムパット点滴静注200mg	有効成分	ラコサミド
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	871139
提出年月日		令和6年5月29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】
心電図 PR 延長関連事象 (房室ブロック、徐脈、失神等)	自殺行動、自殺念慮	なし
中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)		
薬剤性過敏症症候群		
無顆粒球症		

1.2. 有効性に関する検討事項

[使用実態下における有効性](#)

↓ 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
特定使用成績調査 (強直間代発作) 【経口剤】 〔小児〕
一般使用成績調査 (強直間代発作) 【注射剤】 〔成人及び小児〕
3. 有効性に関する調査・試験の概要
なし

↓ 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。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ユーシービージャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年7月4日	薬効分類	871139
再審査期間	1～3：8年 [初回承認：部分発作併用療法] 小児用法・用量、部分発作単剤療法：初回承認の期間の残余期間 1～3：4年 [強直間代発作] 4～5：6年 [初回承認：部分発作] 強直間代発作：初回承認の期間の残余期間	承認番号	1：22800AMX00432000 2：22800AMX00433000 3：23100AMX00018000 4：23100AMX00019000 5：30200AMX00047000
国際誕生日	2008年8月29日		
販売名	1：ビムパット錠 50 mg 2：ビムパット錠 100 mg 3：ビムパットドライシロップ 10% 4：ビムパット点滴静注 200 mg 5：ビムパット点滴静注 100 mg		
有効成分	ラコサミド		
含量及び剤形	1：含量：1錠中にラコサミド 50 mg 含有 剤型：フィルムコート錠 2：含量：1錠中にラコサミド 100 mg 含有 剤型：フィルムコート錠 3：含量：1g 中にラコサミド 100 mg 含有 剤型：ドライシロップ剤 4：含量：1バイアル中にラコサミド 200mg 含有 剤型：注射剤 5：含量：1バイアル中にラコサミド 100mg 含有 剤型：注射剤		
用法及び用量	別紙のとおり		
効能又は効果	別紙のとおり		
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	<p>【初回承認以降の経緯】</p> <p>2017年8月25日：部分発作に対する単剤療法に係る承認事項一部変更承認（ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg）</p> <p>2019年1月8日：小児用量の追加に係る一部変更承認、ドライシロップ剤の剤形追加の承認、注射剤の承認</p> <p>2020年1月27日：注射剤の規格追加に係る一部変更承認</p> <p>2020年12月25日：強直間代発作の効能・効果に係る承認事項一部変更承認（ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg）</p> <p>【ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg、】</p> <p>「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」について再審査期間中</p>		

変更の履歴

前回提出日

2023年4月17日

変更内容の概要：

① 【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の各項目）】

【1.2 有効性に関する検討事項（各項目）】

【2.医薬品安全性監視計画の概要（追加の医薬品安全性監視活動）】

【3.有効性に関する調査・試験の計画の概要】

以下の調査に関する記載を削除した。

- ・使用成績調査（部分発作に対する併用療法）【経口剤】〔成人〕
- ・一般使用成績調査（部分発作に対する単剤、及び併用療法）【注射剤】〔成人及び小児〕
- ・特定使用成績調査（部分発作に対する単剤療法）【経口剤】〔小児〕

② 【5.1 医薬品安全性監視計画の一覧】

【5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧】

以下の調査の「実施状況」、「報告書の作成予定日」の記載を変更した。

- ・使用成績調査（部分発作に対する併用療法）【経口剤】〔成人〕
- ・一般使用成績調査（部分発作に対する単剤、及び併用療法）【注射剤】〔成人及び小児〕
- ・特定使用成績調査（部分発作に対する単剤療法）【経口剤】〔小児〕

③ 【1.1 安全性検討事項（重要な潜在的リスク、自殺行動、自殺念慮）】

医薬品安全性監視活動の選択理由から、「発現頻度」を削除した。

④ 【1.1 安全性検討事項（重要な不足情報）】

【4.リスク最小化計画の概要（追加のリスク最小化活動）】

「該当なし」を「なし」に変更した。（軽微変更）

⑤ 【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の各項目）】

【2.医薬品安全性監視計画の概要（追加の医薬品安全性監視活動）】

【4.リスク最小化計画の概要（通常のリスク最小化活動）】

【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」を「電子添文」に置換した。（軽微変更）

変更理由：

①～③調査終了のため

④～⑤記載整備のため

別紙

〔用法及び用量〕

【ビムパット錠50mg、ビムパット錠100mg】

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【ビムパットドライシロップ10%】

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mg（ドライシロップとして1g）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mg（ドライシロップとして2g）とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日400mg（ドライシロップとして4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg（ドライシロップとして1g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg（ドライシロップとして60mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）とする。いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kg（ドライシロップとして80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【ビムパット点滴静注100mg、ビムパット点滴静注200mg】

ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、ラコサミド経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。

ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分け、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分け、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。

成人：成人では1日最高投与量は400mgを超えないこととし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行う。

小児：4歳以上の小児のうち体重30kg未満の小児では1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児では1日8mg/kgを超えないこととし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では成人と同じ1日最高投与量及び増量方法とすること。

別紙

〔効能又は効果〕

【ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg、ビムパットドライシロップ 10%】

- てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

【ビムパット点滴静注 100mg、ビムパット点滴静注 200mg】

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法

- てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

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	
心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人を対象とした部分発作併用療法の日中国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験において、心電図 PR 延長の副作用は認められていない。心電図 PR 延長関連事象の副作用の発現率は、第一度房室ブロック 0.8%（4/527 例）及び徐脈 0.2%（1/527 例）であった。また、本第Ⅲ相臨床試験におけるベースラインからの平均 PR 間隔の変化量は、プラセボ群 -2.2ms、ラコサミド 200mg/日群 0.6ms、400mg/日群 4.0ms であった。</p> <p>部分発作併用療法の海外の成人部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、心電図 PR 延長関連事象の副作用の発現率は、第一度房室ブロック、期外収縮、心電図 PR 延長の各 0.1%（1/944 例）であった。また、本海外プラセボ対照試験において、ラコサミド群で、ベースラインからの平均 PR 間隔の変化量が用量依存的に増加した（プラセボ群 -0.3ms、ラコサミド 200mg/日群 1.4ms、400mg/日群 4.4ms、600mg/日群 6.6ms）。海外の健康成人男性及び女性被験者を対象とした第Ⅰ相試験において、プラセボ群に比べ各ラコサミド投与群では用量依存的に PR 間隔の延長が認められた。</p> <p>成人を対象とした部分発作単剤療法の国際共同試験及びそれに続く長期継続試験において、心電図 PR 延長関連事象の副作用の発現率は、第一度房室ブロック及び徐脈の各 0.9%（4/444 例）であった。</p> <p>小児を対象とした日本人被験者を含む部分発作に対する国際共同試験において、心電図 PR 延長関連事象の副作用は認められなかった。</p> <p>強直間代発作に対する国際共同試験及びそれに続く長期継続試験において、心電図 PR 延長関連事象の副作用の発現率は、第一度房室ブロック及び右脚ブロックの各 0.4%（1/255 例）であった。</p> <p>非臨床試験において、ラコサミドは心臓のナトリウムチャンネル阻害作用が認められている。</p> <p>海外の市販後では、房室ブロック、徐脈、心房細動/心房粗動等の心臓障害に関する有害事象が報告がされている。</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. 特定使用成績調査（強直間代発作）【経口剤】〔小児〕 2. 一般使用成績調査（強直間代発作）【注射剤】〔成人及び小児〕 <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</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、電子添文の【使用上の注意】、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項にPR間隔の延長、房室ブロック、失神、徐脈等の心臓系の副作用について記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人を対象とした部分発作併用療法の日本及び中国で実施された第Ⅲ相臨床試験及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は報告されていない。また、成人を対象とした部分発作単剤療法の国際共同試験及びそれに続く長期継続試験、並びに小児を対象とした部分発作に対する国際共同試験、強直間代発作に対する国際共同試験及びそれに続く長期継続投与試験において、TEN、Stevens-Johnson 症候群の副作用は報告されていない。しかしながら、海外の市販後では関連性が否定できない症例が報告されていること、及び事象の重篤性を勘案したため。</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"> ・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. 特定使用成績調査（強直間代発作）【経口剤】〔小児〕 <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</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、電子添文の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>薬剤性過敏症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人を対象とした部分発作併用療法の日本及び中国で実施された第Ⅲ相臨床試験及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、薬剤性過敏症候群は報告されていない。また、成人を対象とした部分発作単剤療法の国際共同試験及びそれに続く長期継続試験、並びに小児を対象とした部分発作に対する国際共同試験、強直間代発作に対する国際共同試験及びそれに続く長期継続投与試験において、薬剤性過敏症候群の副作用は報告されていない。しかしながら、海外の市販後では関連性が否定できない症例が報告されていること、及び事象の重篤性を勘案したため。</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"> ・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. 特定使用成績調査（強直間代発作）【経口剤】〔小児〕 <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での薬剤性過敏症候群の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</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、電子添文の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>薬剤性過敏症候群に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>無顆粒球症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人を対象とした部分発作併用療法の日本及び中国で実施された第Ⅲ相臨床試験及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、無顆粒球症は報告されていない。また、成人を対象とした部分発作単剤療法の国際共同試験及びそれに続く長期継続試験、並びに小児を対象とした部分発作に対する国際共同試験、強直間代発作に対する国際共同試験及びそれに続く長期継続投与試験において、無顆粒球症の副作用は報告されていない。しかしながら、海外の市販後では関連性が否定できない症例が報告されていること、及び事象の重篤性を勘案したため。</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"> ・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. 特定使用成績調査（強直間代発作）【経口剤】〔小児〕 <p>【選択理由】</p> <p>国内における使用実態下での無顆粒球症の発現頻度、発現状況を詳細に把握する。</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>

・通常のリスク最小化活動として、電子添文の【使用上の注意】「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに重大な副作用として記載し注意喚起する。

【選択理由】

無顆粒球症に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク

自殺行動、自殺念慮

重要な潜在的リスクとした理由：

成人を対象とした部分発作併用療法の日中国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における自殺行動、自殺念慮の副作用の発現率は、自殺企図 0.2% (1例/527例)、自殺念慮 0.4% (2例/527例)であった。

部分発作併用療法の海外の成人部分発作を対象としたプラセボ対照試験における自殺行動、自殺念慮の副作用の発現率は、希死念慮を有するうつ病 0.1% (1/944例)であった。

成人を対象とした部分発作単剤療法の国際共同試験及びそれに続く長期継続試験において、自殺行動、自殺念慮の副作用の発現率は、希死念慮を有するうつ病及び自殺念慮の各 0.2% (1/444例)であった。

小児を対象とした日本人被験者を含む部分発作に対する国際共同試験、並びに強直間代発作に対する国際共同試験及びそれに続く長期継続投与試験において、自殺行動、自殺念慮の副作用は認められなかった。複数の抗てんかん薬^{注1)}について評価したFDAによるメタ解析によると (US FDA report, 2008)、全ての抗てんかん薬群において自殺リスクの増加が示されている。自殺関連事象の発現率は抗てんかん薬群で1,000患者あたり 4.3、プラセボ群で 2.2、オッズ比は 1.80 [95%CI: 1.2~2.7] であった。抗てんかん薬と自殺の関連メカニズムは特定されていない。

ラコサミドでも他の抗てんかん薬と同様のメカニズムが想定される。

海外の市販後では、自殺企図、自殺念慮等の有害事象が報告されている。

^{注1)}抗てんかん薬 (ラコサミドは含まない)；

カルバマゼピン、ジバルプロエックス・ナトリウム (バルプロ酸とバルプロ酸塩の1:1の配合剤)、フェルバマート、ラモトリギン、ガバペンチン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン、プレガバリン、チアガビン、トピラマート、ゾニサミド

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】

国内における使用実態下での自殺関連事象の発現状況を詳細に把握する。

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、電子添文の【使用上の注意】「重要な基本的注意」の項に自殺企図、自殺念慮を記載して注意喚起する。更に、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。

【選択理由】

自殺関連事象に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性

有効性に関する検討事項とした理由：

- 国内臨床試験において、有効性に関する情報は限定的であり、使用実態下での有効性を確認する必要がある。
- 小児てんかん患者の部分発作に対する本剤の単剤療法について、国内外において臨床試験は実施していない。また、小児てんかん患者の部分発作に対する本剤の単剤療法について、国内外において臨床試験成績はないため、有効性を確認する必要がある。

有効性に関する調査・試験の名称：

なし

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

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： 開発から製造販売後までの一貫した安全対策を行うため、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安全性情報（有害事象）について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤の安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（強直間代発作）【経口剤】〔小児〕	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症候群、無顆粒球症</p> <p>【目的】</p> <p>強直間代発作を有する小児てんかん患者に対する使用実態下での副作用の発生状況の把握、有効性の評価、及び安全性、有効性に影響を与えられ得る要因を検討する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>目標症例数：100 例 調査期間：2021 年 4 月～2024 年 4 月 調査方法：中央登録方式 観察期間：24 週間 対象患者：強直間代発作に対する治療として、新たに本剤を投与した 4 歳以上 16 歳未満の患者</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国内臨床試験において、小児患者の症例数は少なく、副作用の発現状況の把握が不十分であった可能性もあることから、使用実態下での副作用等の発現状況を確認する必要があると考え計画した。</p> <p>〔観察期間〕：承認申請時の評価資料として使用した試験において、24 週間の評価期間を設定していたため、その比較が可能となるよう 24 週間と設定した。</p> <p>〔目標症例数〕：部分発作を有する成人患者を対象とした第 III 相臨床試験（日本人集団を含む全体集団）では、心臓障害関連の副作用発現率は 2.27%であった。強直間代発作を有する小児患者でも心臓障害が同程度（3%）の割合で発現すると仮定し、95%の検出力で確認可能な 100 例とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時及び目標症例数到達時点。安全情報及び有効性について包括的な検討を行うため。 <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】</p> <p>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（以下、RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用の発現状況により、新たな安全性の懸念あるいは既知の安全性の懸念に対する新たな側面が明らかになった場合には、電子添文の改訂要否を検討する。 ・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。 	
一般使用成績調査（強直間代発作）【注射剤】〔成人及び小児〕	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）</p> <p>【目的】</p> <p>製造販売後の使用実態下における心電図 PR 延長関連事象の発生状況の把握、および有効性を確認する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>目標症例数：20 例 調査期間：2021 年 4 月～2024 年 4 月 調査方法：中央登録方式 観察期間：本剤投与開始から中止後 2 週間（最長 1 ヶ月間）</p> <p>対象患者：一時的に経口投与ができない患者に対し、強直間代発作を有するてんかん患者に対するラコサミド経口製剤の代替療法として新たに本剤を使用した患者</p>	

<p>【実施計画の根拠】 強直間代発作に対する本剤の安全性、有効性に係るデータが取得されていないことから、使用実態下での安全性、有効性を確認する必要があると考え計画した。</p> <p>[観 察 期 間]：本剤投与期間中、および本薬経口剤への切り替え後（あるいは本剤中止後）の有害事象の発現状況について確認するため、2 週間の後観察期間を設定した。ただし、長期間にわたって本剤の反復投与をした症例については、観察期間を最長 1 ヶ月とした。</p> <p>[目標症例数]：一般使用成績調査（部分発作に対する単剤、及び併用療法）【注射剤】〔成人及び小児〕における登録実績、およびてんかんの発作型別の症例比率を踏まえ、実施可能性を考慮し、登録期間 3 年間で登録が見込まれる症例数として 20 例とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時及び目標症例数到達時点。安全情報について包括的な検討を行うため。 <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】</p> <p>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（以下、RMP）の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用の発現状況により、新たな安全性の懸念あるいは既知の安全性の懸念に対する新たな側面が明らかになった場合には、<u>電子添文</u>の改訂要否を検討する。 ・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

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： <u>電子添文</u> 及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
なし

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【錠剤】	該当せず	2017年2月	終了	作成済み (2017年4月14日提出)
使用成績調査 (部分発作に対する併用療法)【経口剤】 〔成人〕	3,000例	安全性定期報告時 2023年10月	終了	作成済み (2023年11月30日提出)
使用成績調査 (部分発作に対する単剤療法)【経口剤】 〔成人〕	300例	安全性定期報告時 2023年7月	終了	作成済み (2022年5月27日提出)
一般使用成績調査(部分発作に対する単剤、及び併用療法)【注射剤】 〔成人及び小児〕	100例	安全性定期報告時 調査終了から 1年以内	終了	作成済み (2023年11月30日提出)
特定使用成績調査(部分発作に対する単剤療法)【経口剤】 〔小児〕	150例	安全性定期報告時 調査終了から 1年以内	終了	作成済み (2023年11月30日提出)
特定使用成績調査(強直間代発作)【経口剤】 〔小児〕	100例	安全性定期報告時 調査終了から 1年以内	実施中	調査終了から 1年以内
一般使用成績調査(強直間代発作)【注射剤】 〔成人及び小児〕	20例	安全性定期報告時 調査終了から 1年以内	実施中	調査終了から 1年以内
市販直後調査 【経口剤】〔小児〕	該当せず	2019年9月	終了	作成済み (2019年9月4日提出)
市販直後調査 【注射剤】〔成人及び小児〕	該当せず	2019年11月	終了	作成済み (2019年11月18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 (部分発作に対する 併用療法)【経口剤】 〔成人〕	3,000 例	安全性定期報告時 2023 年 10 月	終了	<u>作成済み</u> (2023 年 11 月 30 日提出)
使用成績調査 (部分発作に対する 単剤療法)【経口剤】 〔成人〕	300 例	安全性定期報告時 2023 年 7 月	終了	作成済み (2022 年 5 月 27 日提出)
一般使用成績調査(部 分発作に対する単剤、 及び併用療法)【注射 剤】〔成人及び小児〕	100 例	安全性定期報告時 調査終了から 1 年以内	終了	<u>作成済み</u> (2023 年 11 月 30 日提出)
特定使用成績調査(部 分発作に対する単剤 療法)【経口剤】〔小児〕	150 例	安全性定期報告時 調査終了から 1 年以内	終了	<u>作成済み</u> (2023 年 11 月 30 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			
電子添文及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			
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【錠剤】	2017 年 2 月	終了	
市販直後調査【経口剤】〔小児〕	2019 年 9 月	終了	
市販直後調査【注射剤】〔成人及 び小児〕	2019 年 11 月	終了	