

# レスピア静注・経口液60mg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の責任はノーベル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。

ノーベルファーマ株式会社

## レスピア静注・経口液 60mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	レスピア静注・経口液60mg	一般名	無水カフェイン
承認取得者名	ノーベルファーマ株式会社	薬効分類	211
提出年月		平成30年7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
壊死性腸炎	3	胃腸障害	4	在胎週数28週未満(投与時)の早産児における安全性	6
		頻脈	4		
		痙攣	4		
		血糖値異常	5		
		電解質異常	5		
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					6

### ↓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	7
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	9

### ↓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	9
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

各項目の内容は RMP 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30年 7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：東京都中央区日本橋小舟町12番地10

氏 名：ノーベルファーマ株式会社

代表取締役社長 塩村 仁 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	2014年03月24日	薬効分類	87211
再審査期間	10年	承認番号	22600AMX00560000
国際誕生日	2007年12月21日		
販売名	レスピア静注・経口液60mg		
有効成分	無水カフェイン		
含量及び剤型	1バイアル（3mL）中に無水カフェイン30.0mg（カフェインクエン酸塩として60mg）を含む、注射液剤・経口液剤		
用法及び用量	初回投与：通常、カフェインクエン酸塩として20mg/kg（本剤1mL/kg）を30分かけて静脈内投与する。 維持投与：初回投与から24時間後以降に、通常、カフェインクエン酸塩として5mg/kg（本剤0.25mL/kg）を1日1回、10分かけて静脈内投与、又は経口投与する。なお、症状に応じて、10mg/kg（本剤0.5mL/kg）まで増量できる。		
効能又は効果	早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）		
承認条件	該当なし		
備考			

## 変更の履歴

前回提出日：

平成27年8月5日

変更内容の概要：

1. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」使用成績調査の登録期間を1年短縮し、終了を2018年8月31日へ変更
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」追加の医薬品安全性監視活動及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の使用成績調査の実施状況を変更
3. 使用成績調査実施計画書、実施要項の変更

変更理由：

1. 使用成績調査において、目標とする登録症例数を達成したため
2. 使用成績調査を実施中のため
3. 1. に伴い、使用成績調査の登録期間を変更したため

# 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	
壊死性腸炎	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b> 壊死性腸炎は、早産児に認められる重篤な疾患であり、死亡率も高い。 国内臨床試験では発現が認められなかったが、米国臨床試験では因果関係が否定されていない発現例があり、国内外の臨床試験を併せると2/86例（2.3%）に発現が認められた。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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を実施する。</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b> 使用成績調査による安全性情報収集に努め、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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「禁忌」及び「使用上の注意」に記載して注意喚起する。</li></ul> <p><b>【選択理由】</b> 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、早期発見と本剤の中止及び適切な処置を促すため。</p>

<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>胃腸障害（壊死性腸炎以外）</b>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b> 国内外の臨床試験において、壊死性腸炎を除き重篤な胃腸障害の報告はないが、国内臨床試験で非重篤な胃出血1/23例（4.3%）が報告されており、使用実態下において重篤な胃腸障害の発現が懸念されるため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b> 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 使用成績調査による安全性情報収集に努め、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b> 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、早期発見を促すため。</p>
<b>頻脈</b>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b> 国内外の臨床試験において、重篤な頻脈の報告はないが、米国臨床試験で頻脈1/63例（1.6%）等の非重篤な頻脈が報告されており、使用実態下において重篤な頻脈の発現が懸念されるため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b> 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 使用成績調査による安全性情報収集に努め、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b> 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、早期発見を促すため。</p>
<b>痙攣</b>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b> 国内外の臨床試験において、痙攣の報告はないが、外国で血中カフェイン濃度が50mg/Lを超えると高度の筋攣縮や痙攣が発現するとの報告があり、臨床用量においても痙攣の発現が懸念されるため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b> 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。</p>

	<p>・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 使用成績調査による安全性情報収集に努め、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p>
	<p><b>【内容】</b></p> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載して注意喚起する。</p>
	<p><b>【選択理由】</b> 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を促すため。</p>
<p><b>血糖値異常</b></p>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b> 国内外の臨床試験において、血糖値異常の報告はないが、外国の文献で本剤使用後の高血糖及び低血糖の発現が報告されており、使用実態下においても重篤な血糖値異常の発現が懸念されるため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。</p> <p>・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</p>
	<p><b>【選択理由】</b> 使用成績調査による安全性情報収集に努め、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載して注意喚起する。</p>
	<p><b>【選択理由】</b> 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、早期発見を促すため。</p>
<p><b>電解質異常</b></p>	
	<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b> 国内外の臨床試験において、重篤な電解質異常の報告はないが、米国臨床試験で低ナトリウム血症1/63例（1.6%）等の非重篤な電解質異常が報告されている。また、国内外の文献で早産・低出生体重児の原発性無呼吸にキサンチン系薬剤を投与した症例で低ナトリウム血症及び低カルシウム血症が発現するとの報告があり、使用実態下においても重篤な電解質異常の発現が懸念されるため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常の医薬品安全性監視活動を実施する。</p> <p>・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</p>
	<p><b>【選択理由】</b> 使用成績調査による安全性情報収集に努め、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常のリスク最小化活動として、添付文書に記載して注意喚起する。</p>

	<p><b>【選択理由】</b> 医療関係者に対し確実に情報提供を行い、早期発見を促すため。</p>
--	--

<b>重要な不足情報</b>	
在胎週数28週未満（投与時）の早産児における安全性	
	<p><b>重要な不足情報とした理由：</b> 早産児では本剤の代謝に係る肝薬物代謝酵素が未発達であるが、在胎週数28週未満の早産児は国内臨床試験の被験患児に含まれておらず、安全性に関する情報が少ないため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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を実施する。</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 在胎週数28週未満（投与時）の早産児における本剤の副作用発現状況を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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、添付文書に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 在胎週数28週未満（投与時）の早産児に対する本剤の安全性は確立していないことを確実に情報提供し、投与期間中の十分な観察を促すため。</p>

## 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	
	<p><b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 国内臨床試験は23症例を対象に実施され、有効性に関わる情報が限られていたため。</p>
	<p><b>有効性に関する調査・試験の名称：</b> 該当なし</p>
	<p><b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 該当なし</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>	
通常の医薬品安全性監視活動の概要：副作用の自発報告、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	
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>	
使用成績調査	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 壊死性腸炎、胃腸障害（壊死性腸炎以外）、頻脈、痙攣、血糖値異常、電解質異常、在胎週数28週未満（投与時）の早産児における安全性</p> <p><b>【目的】</b> 使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的とする。</p> <p><b>【実施計画】</b> 調査期間：2015年9月1日～2020年8月31日 登録期間：2015年9月1日～2018年8月31日 調査を予定する症例数：500症例（登録症例数） （在胎週数28週未満（投与時）の早産児：100症例を目安とする） 実施方法：中央登録方式。観察期間は、本剤投与開始から投与終了後2週間までとする（2週間以内の退院例を含む）。 重点調査項目：壊死性腸炎、胃腸障害（壊死性腸炎以外）、心血管系障害、中枢神経系障害、血糖値異常、電解質異常</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 調査を予定する症例数：外国臨床試験における頻脈の発現率は1.6%（1/63例）であり、少なくとも1例以上の有害事象の発現を95%の確率で検出可能な例数は186症例であるが、国内臨床試験の対象症例数が少なく副作用の発現率についての知見が十分でないことから、186症例を十分に上回る症例数として登録症例数を500症例と設定する。 なお、閾値となる頻脈の発現率を1.6%とすると、仮に真のリスクが閾値の2倍以上存在した場合に閾値1.6%に対する検出力は74%、3倍以上存在した場合に閾値1.6%に対する検出力は99%となる。 国内臨床試験に組み入れられていない在胎週数28週未満（投与時）の早産児については、特に100症例を目安に収集する。 観察期間：国内臨床試験の被験児の血中半減期が約133時間であったことに基づき設定した。 重点調査項目：本剤の安全性検討事項を考慮して設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> (1) 安全性定期報告時。安全性についての包括的な検討を定期的に行うため。 (2) 再審査申請時。再審査期間中に得られた全データにて検討を実施するため。</p> <p><b>【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】</b> 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書の見直しを検討する。 (1) 壊死性腸炎について、本剤による副作用としての大幅な発現頻度の増加がみられた場合には、添付文書等のリスク最小化活動のための資材の改訂及び新たな資材の作成の可否について検討を行う。</p>	

- |  |  |
|--|--|
|  | <p>(2) 安全性検討事項の見直しも含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</p> <p>(3) 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。</p> |
|--|--|

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「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	
該当なし	

### 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 of 医薬品安全性監視活動				
副作用の自発報告、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				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 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	該当なし	販売開始後 3、6ヵ月後	終了	作成済（2015 年7月提出）
使用成績調査	500症例（登録症例 数）	・安全性定期 報告時 ・再審査期間 終了時	<u>実施中</u>	再審査期間終 了時

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
使用成績調査	500症例（登録症例 数）	・安全性定期 報告時 ・再審査期間 終了時	実施中	再審査期間終 了時

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
市販直後調査による情 報提供	販売開始後3、6ヵ月	終了