

ベムリディ[®]錠 25mg
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ギリアド・サイエンシズ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。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ベムリディ®錠 25mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ベムリディ®錠25mg	有効成分	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
製造販売業者	ギリアド・サイエンシズ株式会社	薬効分類	87625
提出年月		平成29年1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
投与中止後の肝炎の急性増悪	4	膵炎	9	成人における長期使用時の安全性	10
腎毒性	5				
骨関連の事象／骨密度減少	6				
乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大	7				
リポジストロフィー	8				
1.2. 有効性に関する検討事項					
長期使用時の薬剤耐性		11頁	使用実態下における有効性		11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	12
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	12
使用成績調査	12
製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0108)	14
製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0110)	15
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	16
製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0108)	16
製造販売後臨床試験 (GS-US-320-0110)	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	17
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	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 29 年 1 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：〒100-6616

東京都千代田区丸の内 1-9-2

グラントウキョウサウスタワー16階

氏名：ギリアド・サイエンシズ株式会社

代表取締役社長 折原祐治

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	2016年12月19日	薬効分類	87625
再審査期間	5年10カ月	承認番号	22800AMX00732000
国際誕生日	2016年11月10日		
販売名	ベムリディ [®] 錠 25 mg		
有効成分	テノホビルアラフェナミドフマル酸塩		
含量及び剤型	1錠中にテノホビルアラフェナミド 25 mg を含有 フィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはテノホビルアラフェナミドとして1回 25 mg を1日 1回経口投与する。		
効能又は効果	B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性 肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制		
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：

該当なし

変更内容の概要：

該当なし

変更理由：

該当なし

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	
投与中止後の肝炎の急性増悪	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">● 本剤を含む B 型肝炎に対する治療を終了した患者で HBV DNA の増加によりと考えられる肝炎の急性増悪が報告されている。● 国際共同第 III 相臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）の 48 週時点の解析より、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（以下、TAF または本剤）投与群 866 例において投与中止後の ALT フレアが 1 例認められている。
	<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. 市販直後調査2. 使用成績調査3. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下および製造販売後臨床試験において、投与を中止した患者における肝炎の急性増悪に関する情報を収集するため。</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">● 通常のリスク最小化活動 添付文書の「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」に記載して注意喚起をする。● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の投与を中止した際に肝炎の急性増悪が生じる可能性があることを、医療従事者に対し確実に情報提供し、本剤の適正使用についての理解を促すため。</p>

腎毒性	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TAF の非臨床試験において、ラット及びイヌの反復毒性試験では、いずれも軽度から中等度であるものの腎皮質尿細管の変化又は巨大核が認められている。 ● 国際共同第 III 相臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）において、腎機能関連の有害事象は、本剤群 0.2%（2/866 例、急性腎不全及び腎機能障害各 1 例）、TDF 群 0.2%（1/432 例、尿路結石）であり、重篤な有害事象は本剤群 1 例（急性腎不全）及び TDF 群 1 例（尿路結石）に認められた。 ● 国際共同第III相試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）における本剤群において、血清クレアチニンの上昇及びeGFR_{CG}の低下傾向が認められている。
	<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. 市販直後調査 2. 使用成績調査 3. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110） <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下において、腎毒性に関する情報を収集するため。また、製造販売後臨床試験で腎毒性に関する臨床検査結果を収集し、安全性を評価するため。</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"> ● 通常のリスク最小化活動 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項、「重大な副作用」の項に腎毒性に関する記載をすることにより注意喚起をする。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤に腎毒性のリスクがあることを、医療従事者に対し確実に情報提供し、本剤の適正使用についての理解を促すため。</p>

骨関連の事象／骨密度減少

重要な特定されたリスクとした理由：

- TAF の非臨床試験において、ラット及びイヌの慢性毒性試験では、骨代謝バイオマーカー、血清中 1,25-ジヒドロキシビタミン D3、25-ヒドロキシビタミン D3 などの臨床検査値の変動が認められた。また、ラットでは骨幹端海綿骨の萎縮及びイヌでは体重減少に起因すると考えられる軽度の骨密度減少が確認された。
- 国際共同第 III 相臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）における本剤群の骨密度のベースラインからの変化率について、骨密度の低下が認められている。

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。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査
 3. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）

【選択理由】

使用実態下において、骨関連の事象に関する情報が認められた場合、これを収集するため。また、製造販売後臨床試験で骨関連の事象に関する臨床検査結果を収集し、安全性を評価するため。

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
添付文書の「重要な基本的注意」の項に骨関連の事象及び骨密度減少に関する記載をすることにより注意喚起をする。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。

【選択理由】

本剤に骨関連の事象及び骨密度減少のリスクがあることを、医療従事者に対し確実に情報提供し、本剤の適正使用についての理解を促すため。

乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大

重要な特定されたリスクとした理由：

- 脂肪肝と関連する乳酸アシドーシスは、核酸系逆転写酵素阻害薬（以下、NRTI）の薬理作用に関連する有害事象と一般的に考えられており、また一般に、急性で重度の高乳酸血症や乳酸アシドーシスは高い死亡率が認められる。
- 国際共同第 III 相臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）では、乳酸アシドーシス、高乳酸血症、乳酸値上昇及び肝腫大に関連した有害事象の報告はなかった。しかしながら、治験薬との因果関係は否定されているものの、脂肪肝が本剤群 866 例のうち 5 例（0.6%）、TDF 群 432 例のうち 1 例（0.2%）で認められた。

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。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査
 3. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）

【選択理由】

使用実態下において、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着に関する情報が認められた場合、これを収集するため。また、製造販売後臨床試験で乳酸アシドーシス及び脂肪沈着に関する検査結果を収集し、安全性を評価するため。

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
添付文書の「重大な副作用」の項に乳酸アシドーシスに関する記載をすることにより注意喚起をする。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。

【選択理由】

本剤に乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大のリスクがあることを、医療従事者に対し確実に情報提供し、本剤の適正使用についての理解を促すため。

リポジストロフィー

重要な特定されたリスクとした理由：

- TDFにおいて、HBV 感染患者を対象とした国内外臨床試験では認められていないが、HIV-1 感染症患者を対象とした国外臨床試験においてリポジストロフィーが報告されている。また、自発報告においては、HBV 感染患者でリポジストロフィーが報告されている。
- HIV-1 感染症患者を対象とした TAF を含む配合剤の臨床試験において、エルビテグラビル／コピシスタット／エムトリシタピン／TAF（E/C/F/TAF）又は F/TAF を投与された 2950 例のうち、リポジストロフィーに関連した有害事象は 7 例（0.2%）と非常に少なく、また重症度はいずれも Grade 1 であった。

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。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査
 3. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）

【選択理由】

使用実態下において、リポジストロフィーに関する情報が認められた場合、これを収集するため。また、製造販売後臨床試験でリポジストロフィーに関する臨床検査結果を収集し、安全性を評価するため。

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
添付文書の「重要な基本的注意」の項にリポジストロフィーに関する記載をすることにより注意喚起をする。
- 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。

【選択理由】

本剤にリポジストロフィーのリスクがあることを、医療従事者に対し確実に情報提供し、本剤の適正使用についての理解を促すため。

重要な潜在的リスク

膵炎

重要な潜在的リスクとした理由：

- HBV 感染治療の類薬（TDF）の RMP では、HIV 感染症患者を対象とした国内外臨床試験成績及び市販後のデータに基づき、膵炎が重要な特定されたリスクとされている。
- 国際共同第 III 相臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）において、因果関係は否定されているが、有害事象として膵炎が本剤群において 0.3%（3/866）、TDF 群において 0%（0/432）報告されている。膵炎が発現した本剤群 3 例のうち 1 例は胆管膵炎であり、他の 2 例は無症候性膵炎であった。

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。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査
 3. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）

【選択理由】

膵炎は、NRTI 全般に注意喚起されているリスクである。したがって、通常の医薬品安全性監視活動に加え、市販直後調査、使用成績調査及び製造販売後臨床試験を通じ、製造販売後における膵炎の発現状況を収集することで特異な傾向を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

該当なし

【選択理由】

現状、リスク最小化活動が必要な状況ではないため。

重要な不足情報

成人における長期使用時の安全性

重要な不足情報とした理由：

- 本剤に対する臨床的耐用性は確認されていないが、本剤耐性ウイルスが出現した場合、ウイルス学的ブレークスルー（ウイルス量のリバウンド）をもたらすことにより B 型慢性肝疾患を増悪させるおそれがある。
- 製造販売後の使用実態下では本剤の長期投与が想定されるが、製造販売承認申請時では国際共同第 III 相臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）において、本剤投与 48 週目までの中間結果は得られているものの、長期投与時の安全性データはまだ得られていない。

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。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査
 3. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）

【選択理由】

投与 144 週目までの使用実態下での長期使用時の安全性情報を使用成績調査において収集するため。また、384 週目までの長期使用時の安全性情報について、製造販売後臨床試験で収集するため。また、市販直後調査において可能な限り長期投与例の情報を収集するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

該当なし

【選択理由】

現状、リスク最小化活動が必要な状況ではないため。

1.2. 有効性に関する検討事項

長期使用時の薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>GS-US-320-0108 及び GS-US-320-0110 で本剤を投与された未治療及び既治療患者の併合解析では、48 週時までにウイルス学的ブレイクスルー（HBV DNA量が一度 69 IU/mL未満となった後、2 回の来院時に連続して 69 IU/mL以上、又はHBV DNA量がナディア値から 1.0 log₁₀以上増加）に至った患者、又は 24 週時以降に早期中止し、中止時のHBV DNA量が 69 IU/mL以上であった患者を対象に、ベースライン及び投与後のHBV分離株を用いてHBV DNAの塩基配列を解析した。日本人患者 2 例を含む、24 例中 20 例でHBV DNAの塩基配列が決定された。これらの分離株から、本剤への耐性と関連するアミノ酸の置換は検出されなかった。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110） 2. 使用成績調査
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110） 実施中の第 III 相試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）を本剤の製造販売承認後も製造販売後臨床試験として引き続き実施する。当該試験において、投与 384 週までの長期使用時の薬剤耐性の情報を収集する。 2. 使用成績調査 本調査は、使用実態下における日本人 HBV 感染患者での本剤長期投与時の薬剤耐性を含む有効性に関する情報を収集する。
使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>B 型慢性肝炎患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験における日本人の症例数が限られていることから、使用実態下における有効性に関する情報を収集するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 使用実態下での日本人における本剤投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査において、有効性に関する情報を収集及び評価するため。なお、本剤投与開始から 144 週時点において、HBV DNA 濃度が定量下限未満となった患者の割合を評価指標として有効性を把握する。

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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）する。</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内</p>
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>投与中止後の肝炎の急性増悪、腎毒性、骨関連の事象／骨密度減少、乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大、リポジストロフィー、膵炎、成人における長期使用時の安全性</p> <p>【目的】</p> <p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用実態下における副作用の発現状況を把握する。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤投与開始から 144 週時点において HBV DNA 濃度が定量下限未満となった患者の割合を評価指標として、使用実態下における有効性を把握する。 <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 調査実施予定期間：登録開始から 5 年間 ● 症例登録予定期間：登録開始から 2 年間 ● 目標症例数：500 例（登録症例数として） <p>登録された患者のうち、他の核酸又は核酸アナログによる経口抗ウイルス薬での治療経験の有無の割合に関して、未治療患者と既治療患者の割合は以下を予定している。</p> <p>未治療患者：約 375 例（全登録例のうち約 75%）</p> <p>既治療患者：約 125 例（全登録例のうち約 25%）</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 登録方法：中央登録方式 ● データ収集期間：投与開始から 144 週間 <p>ただし、144 週以前に投与を中止した症例に関する安全性情報は、入手可能な限り、投与中止後 4 週まで、又は他の HBV 療法開始までのいずれか早い時点まで収集を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重点調査事項：腎毒性、骨関連の事象／骨密度減少

【実施計画の根拠】

本調査は、本剤による治療を受ける B 型慢性肝疾患患者を対象として、製造販売後の使用実態下での日本人における本剤の安全性と有効性に関する情報を収集及び評価することを目的とする。

- 目標症例数の設定根拠

第III相試験（GS-US-320-0108、GS-US-320-0110）における日本での登録患者数は限られている（本剤群：合計 56 例、TDF群：合計 17 例）。本剤の 2 つの国際共同第III相試験において対照薬とされた TDF の B 型慢性肝疾患患者における最長 8 年間に及ぶ投与経験では、腎機能臨床検査値異常が 3.4%（20/585 例）と報告¹⁾されており、本剤投与時の腎機能臨床検査値異常の発現割合が 1.0%未満と仮定した場合に、片側 $\alpha=0.025$ 、 $\beta=0.10$ で検出することが可能となる目標症例数として 500 例と設定した。

なお、登録された患者のうち、他の核酸又は核酸アナログによる経口抗ウイルス薬での治療経験の有無の割合に関して、未治療患者が約 375 例（全登録症例の約 75%）、既治療患者が約 125 例（全登録症例の約 25%）であると予想している。

¹⁾ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); 2014 08-10 November; p.313A

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時に集計を行う。なお、本剤の安全性及び有効性についての包括的な解析は、中間時点及び全登録症例の固定時に行い、安全性定期報告時及び再審査申請時に報告を行う。

【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】

本調査の結果に基づき新たな安全性に係る懸念が確認された場合は、本剤の医薬品 RMP の改訂の必要性を検討し、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化策を講じる。

製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108）

実施中の第 III 相試験（GS-US-320-0108）を製造販売後臨床試験として本剤の製造販売承認後も引き続き実施する。

【目的】

本剤の長期使用時の有効性及び安全性

【実施計画】

観察期間：本剤又は TDF の投与開始後、384 週間とする。

- 試験デザイン：HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎患者を対象とする。治験時における二重盲検の投与期間は 144 週である（改訂前の観察期間は 96 週）。その後は、240 週（最大 384 週目まで）の非盲検化における TAF 25 mg QD 継続投与への参加適格被験者として投与が継続される。なお、実施計画書の改訂前に 96 週で二重盲検の投与期間を終了し非盲検化におけるオープンラベルの TAF 25 mg QD 投与に至っている被験者についても、最大 384 週目まで投与を継続する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時に集計を行う。なお、本剤の有効性及び安全性についての包括的な解析は、試験終了時の総括報告書作成時に実施する。

【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】

本調査の結果に基づき新たな安全性に係る懸念が確認された場合は、本剤の RMP の改訂の必要性を検討し、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化策を講じる。

製造販売後臨床試験（GS-US-320-0110）

実施中の第 III 相試験（GS-US-320-0110）を製造販売後臨床試験として本剤の製造販売承認後も引き続き実施する。

【目的】

本剤の長期使用時の有効性及び安全性

【実施計画】

観察期間：本剤又は TDF の投与開始後、384 週間とする。

- 試験デザイン：HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎患者を対象とする。治験時における二重盲検の投与期間は 144 週である（改訂前の観察期間は 96 週）。その後は、240 週（最大 384 週目まで）の非盲検化における TAF 25 mg QD 継続投与への参加適格被験者として投与が継続される。なお、実施計画書の改訂前に 96 週で二重盲検の投与期間を終了し非盲検化におけるオープンラベルの TAF 25 mg QD 投与に至っている被験者についても、最大 384 週目まで投与を継続する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時に集計を行う。なお、本剤の有効性及び安全性についての包括的な解析は、試験終了時の総括報告書作成時に実施する。

【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】

本調査の結果に基づき新たな安全性に係る懸念が確認された場合は、本剤の RMP の改訂の必要性を検討し、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化策を講じる。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	詳細は、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の使用成績調査の項を参照。
製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108）	
	詳細は、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108）の項を参照。
製造販売後臨床試験（GS-US-320-0110）	
	詳細は、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の製造販売後臨床試験（GS-US-320-0110）の項を参照。

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	
市販直後調査	
	実施時期：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内

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	販売開始後 6 ヶ月	販売開始時より実施予定	販売開始後 8 ヶ月以内
使用成績調査	500 例（登録症例数として）	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時（中間報告および最終報告） 再審査申請時 	販売開始後に実施予定	中間報告書及び最終報告書は安全性定期報告時に含める 再審査申請時
製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108）	日本人症例として最大 25 例（製造販売後臨床試験移行時点）	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 総括報告書作成時 	実施中	再審査申請時
製造販売後臨床試験（GS-US-320-0110）	日本人症例として最大 41 例（製造販売後臨床試験移行時点）	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 総括報告書作成時 	実施中	再審査申請時

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例（登録症例数として）	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時（中間報告および最終報告） ・再審査申請時 	販売開始後に実施予定	中間報告書及び最終報告書は安全性定期報告時に含める 再審査申請時
製造販売後臨床試験（GS-US-320-0108）	日本人症例として最大25例（製造販売後臨床試験移行時点）	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・総括報告書作成時 	実施中	再審査申請時
製造販売後臨床試験（GS-US-320-0110）	日本人症例として最大41例（製造販売後臨床試験移行時点）	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・総括報告書作成時 	実施中	再審査申請時

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる継続的な情報提供		
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 ヶ月間 評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内	販売開始後より実施予定