

ファリーダックカプセル 10 mg / 15 mg 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ノバルティス ファーマ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。

ノバルティス ファーマ株式会社

ファリーダックカプセル 10 mg / 15 mg に係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	1.ファリーダックカプセル10 mg 2.ファリーダックカプセル15 mg	有効成分	パノビノスタット乳酸塩
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	429
提出年月		平成29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
QT 延長	3	心臓障害 (心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈)	11	なし	14
骨髄抑制	4				
出血	5	静脈血栓塞栓症	12		
感染症	6	虚血性大腸炎	13		
肝機能障害	7	胚・胎児発生に対する影響	13		
腎機能障害	8				
下痢・悪心・嘔吐・脱水	9				
低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失	10				

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	15	再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用レジメンに関する有効性等の評価	15
--------------	----	---	----

↓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	16
追加の医薬品安全性監視活動	
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査	16
国内第 II 相試験 (D1201試験) から切り替えられた製造販売後臨床試験	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査	18
国内第 II 相試験 (D1201試験) から切り替えられた製造販売後臨床試験	18

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	20
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供	20
誤投与防止の方策	20
患者向け資材 (小冊子「ファリーダックで治療を始められるみなさまとご家族の方へ」) の作成と提供	21

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 3 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門 1 丁目 23 番 1 号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 ダークコッシャ 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	2015年7月3日	薬効分類	429
再審査期間	10年	承認番号	1. 22700AMX00697000 2. 22700AMX00698000
国際誕生日	2015年2月23日		
販売名	1. ファリーダックカプセル 10 mg 2. ファリーダックカプセル 15 mg		
有効成分	パノビノスタット乳酸塩		
含量及び剤型	1. 1カプセル中パノビノスタット乳酸塩 12.576 mg (パノビノスタットとして 10 mg) を含有する。 2. 1カプセル中パノビノスタット乳酸塩 18.864 mg (パノビノスタットとして 15 mg) を含有する。		
用法及び用量	ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはパノビノスタットとして 1日1回 20 mg を週3回、2週間(1, 3, 5, 8, 10 及び 12 日目)経口投与した後、9日間休薬(13~21 日目)する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫		

承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	

変更の履歴
<p>前回提出日 平成 28 年 12 月 26 日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査の調査実施計画書及び実施要綱の改訂</u> 2. <u>医薬品安全性監視計画の概要に、特定使用成績調査の調査票記録対象症例に関する記載を追加</u>
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>特定使用成績調査の登録のみへの移行のため。並びに、解析対象症例の記載整備のため。</u> 2. <u>特定使用成績調査の登録のみへの移行のため。</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	
QT 延長	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>QT 延長は脱アセチル化酵素（DAC）阻害剤で知られているリスクである。</p> <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（以下、D2308 試験）において、QT 延長に関連する事象の発現率はパノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法群（以下、パノビノスタット群）で 10.5%（40 例/381 例）（Grade 3 以上は 5.2%（20 例/381 例））、プラセボ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法群（以下、プラセボ群）で 6.1%（23 例/377 例）（Grade 3 以上は 2.9%（11 例/377 例））であり、このうち重篤な有害事象の発現率はパノビノスタット群で 3.7%（14 例/381 例）、プラセボ群で 1.9%（7 例/377 例）であった。また、投与中止に至った割合はパノビノスタット群で 1.8%（7 例/381 例）、プラセボ群 1.1%（4 例/377 例）であった。</p> <p>また、D2308 試験において、パノビノスタット群の 10.8%（40 例/372 例）に QTcF 450 ms～480 ms、14.5%（55 例/379 例）に 30 ms～60 ms のベースラインからの延長が認められ、プラセボ群における割合はそれぞれ 7.1%（26 例/364 例）、10.9%（41 例/376 例）であった。パノビノスタット群において、QTcF 480～500 ms、または、ベースラインからの延長が 60 ms を超えた患者の割合は、それぞれ 1.3%（5 例/381 例）、0.8%（3 例/379 例）であり、プラセボ群においてはそれぞれ 0%（0 例/377 例）、1.1%（4 例/376 例）であった。500 ms を超える QTcF の報告はパノビノスタット群で認めず、プラセボ群では 0.5%（2 例/377 例）であった。QTcF 延長が顕著であった患者の大部分は無症状であり、QTcF 延長と心停止、トルサード ド ポアントなどの重大な心血管系事象との相関は認められなかった。</p> <p>また、イヌを用いた非臨床試験においても、QTc の延長が認められた。</p> <p>なお、本剤と QT 間隔を延長することが知られている薬剤との併用では、QT 延長の増強のおそれがある。</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。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

	<p>【選択理由】 製造販売後における QT 延長の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】 医療関係者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
骨髄抑制	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>D2308 試験では，血小板減少症に関連する有害事象はパノビノスタット群で 72.7% (277 例/381 例) (Grade 3 以上は 63.3% (241 例/381 例))，プラセボ群で 44.6% (168 例/377 例) (Grade 3 以上は 28.1% (106 例/377 例))，貧血に関連する有害事象はパノビノスタット群で 44.6% (170 例/381 例) (Grade 3 以上は 18.6% (71 例/381 例))，プラセボ群で 37.1% (140 例/377 例) (Grade 3 以上は 18.6% (70 例/377 例))，白血球減少症に関連する有害事象はパノビノスタット群で 45.9% (175 例/381 例) (Grade 3 以上は 38.6% (147 例/381 例))，プラセボ群で 24.1% (91 例/377 例) (Grade 3 以上は 18.6% (70 例/377 例)) と，いずれもパノビノスタット群で高頻度に発現した。</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 of 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。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】 製造販売後における骨髄抑制の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

	<ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
出血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>D2308 試験では，出血に関連する有害事象（以下，出血）の発現率はパノビノスタット群で 20.7%（79 例/381 例）（Grade 3 以上は 4.2%（16 例/381 例）），プラセボ群で 11.7%（44 例/377 例）（Grade 3 以上は 2.4%（9 例/377 例））であった。パノビノスタット群で認められた主な事象は，鼻出血（4.7%（18 例/381 例）），血腫（2.6%（10 例/381 例）），挫傷（2.4%（9 例/381 例））であった。パノビノスタット群で報告された出血 20.7%のうち 9.2%（35 例/381 例）は，治験薬との因果関係を否定できないと判定された。また，パノビノスタット群の 1.3%（5 例/381 例）において，死亡に至った出血（胃腸出血，脳出血，肺出血，及び出血性ショックが各 1 例，肺出血が関連したと考えられる急性呼吸不全が 1 例）が報告されている。</p> <p>パノビノスタット，ボルテゾミブ，及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法の試験を対象とした安全性併合解析では，パノビノスタット群において出血を発現した 94 例/451 例中，その発現前 30 日以内に血小板減少がみられていた患者は 93.6%（88 例/94 例）であり，61.7%（58 例/94 例）では Grade 3 以上の血小板減少症を認めていたことから，重度の血小板減少を認める患者では，出血のリスクが増加することが示唆された。</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。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における出血の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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"> 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」「重大な副作用」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <p>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布</p>

	<p>2. 患者向け資材（小冊子「ファリーダックで治療を始められるみなさまとご家族の方へ」）の作成，配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>D2308 試験では，MedDRA System Organ Class (SOC) で感染症および寄生虫症に該当する有害事象の発現率は，パノビノスタット群で 68.8% (262 例/381 例) (Grade 3 以上は 31.2% (119 例/381 例)) であり，プラセボ群で 66.8% (252 例/377 例) (Grade 3 以上は 23.9% (90 例/377 例)) であった。肺炎に関連する感染症の有害事象の発現率は，パノビノスタット群で 23.9% (91 例/381 例) (Grade 3 以上は 15.7% (60 例/381 例))，プラセボ群で 18.6% (70 例/377 例) (Grade 3 以上は 12.7% (48 例/377 例)) であった。敗血症に関連する感染症は，パノビノスタット群で 6.6% (25 例/381 例) (全て Grade 3 以上)，プラセボ群で 4.0% (15 例/377 例) (Grade 3 以上は 3.7% (14 例/377 例)) であった。</p> <p>また，D2308 試験で，B 型肝炎はパノビノスタット群で 0.8% (3 例/381 例) (Grade 3 以上は 0.3% (1 例/381 例))，プラセボ群で 0.3% (1 例/377 例) (Grade 3 以上は 0%) であった。パノビノスタット群において認められた 3 例について，B 型肝炎の既往歴及び合併症は認められなかったが，本試験への組入れ前に HBs 抗原，HBs 抗体又は HBc 抗体に関する検査結果が得られており，1 例では HBs 抗体が陽性，他の 1 例では HBs 抗体及び HBc 抗体が陽性であった。残る 1 例では HBs 抗原は陰性であったが，HBs 抗体及び HBc 抗体の検査結果，並びに B 型肝炎既往の有無は不明であった。</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。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肺炎，敗血症，B 型肝炎ウイルスの再活性化などの感染症の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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>

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
 - 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布
 2. 患者向け資材（小冊子「ファリーダックで治療を始められるみなさまとご家族の方へ」）の作成，配布
- 【選択理由】**
医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

D2308 試験での肝機能障害に関連する有害事象（以下，肝機能障害）の発現率は，パノビノスタット群で 16.5%（63 例/381 例）（Grade 3 以上は 4.2%（16 例/381 例）），プラセボ群では 12.2%（46 例/377 例）（Grade 3 以上は 3.4%（13 例/377 例））であった。パノビノスタット群で 5%以上報告された肝機能障害は，ALT 増加（6.0%（23 例/381 例））及び低アルブミン血症（5.5%（21 例/381 例））であった。また，パノビノスタット群で報告された肝機能障害 16.5% のうち，9.2%（35 例/381 例）は治験薬との因果関係を否定できないと判定され，Grade 3 以上と判定された事象の割合は 3.4%（13 例/381 例）であった。

また，D2308 試験において，パノビノスタット群で 65%（193 例/297 例），プラセボ群では 57.9%（179 例/309 例）に肝酵素値異常が認められた。パノビノスタット群において，総ビリルビン（基準範囲の上限を超える値が 20.6%（77 例/373 例），上限の 1.5 倍を超える値が 6.6%（25 例/377 例）），アルカリホスファターゼ（上限の 1.5 倍を超える値が 13.4%（50 例/372 例）），トランスアミナーゼ（ALT もしくは AST の上限の 3 倍を超える値が 6.9%（26 例/378 例））が高い頻度で認められたが，大部分はベースライン値からの変化はごくわずかであり，軽度であった。

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 of 医薬品安全性監視活動
- 追加 of 医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）

【選択理由】

製造販売後における肝機能障害の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。

<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「用法及び用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。</p>
--

腎機能障害

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>D2308 試験で、腎機能障害に関連する有害事象（以下、腎機能障害）は、パノビノスタット群で 18.9%（72 例/381 例）（Grade 3 以上は 5.0%（19 例/381 例））、プラセボ群では 10.9%（41 例/377 例）（Grade 3 以上は 4.5%（17 例/377 例））報告された。</p> <p>パノビノスタット群で 5%以上報告された腎機能障害は、血中クレアチニンの増加 10.0%（38 例/381 例）、血中尿素増加 5.2%（20 例/381 例）であったが、Grade 3 以上と判定された症例はそれぞれ 1.0%（4 例/381 例）、0.5%（2 例/381 例）であり、大部分は Grade2 以下であった。また、パノビノスタット群で報告された腎機能障害 18.9%のうち 6.6%（25 例/381 例）が治験薬との因果関係を否定できないと判定された。パノビノスタット群の 0.5%（2 例/381 例）では、急性腎不全が死因として報告されたが、いずれも原疾患の進行に関連した可能性が高いと判断され、因果関係が否定された。</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 of 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。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腎機能障害の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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"> • 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<p>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い，医療関係者の適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>下痢・悪心・嘔吐・脱水</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>D2308 試験において，非感染性の下痢（MedDRA Preferred term（以下，PT）で下痢，血性下痢，排便回数増加（以下，下痢））が，パノビノスタット群の 68.2%（260 例/381 例）（Grade 3 以上は 25.5%（97 例/381 例）），プラセボ群では 41.6%（157 例/377 例）（Grade 3 以上は 8.2%（31 例/377 例））の発現頻度で報告された。悪心，嘔吐，脱水の発現率については，パノビノスタット群及びプラセボ群でそれぞれ悪心が 36.2%（138 例/381 例）（Grade 3 以上は 5.5%（21 例/381 例））及び 20.7%（78 例/377 例）（Grade 3 以上は 0.5%（2 例/377 例）），嘔吐が 25.7%（98 例/381 例）（Grade 3 以上は 7.3%（28 例/381 例））及び 13.0%（49 例/377 例）（Grade 3 以上は 1.3%（5 例/377 例）），脱水が 7.3%（28 例/381 例）（Grade 3 以上は 2.6%（10 例/381 例））及び 2.9%（11 例/377 例）（Grade 3 以上は 1.6%（6 例/377 例））であり，3 剤併用療法ではこれらの事象の重症度が高まる傾向が示されたが，いずれも，用量調節又は休薬，及び臨床処置によって管理可能であった。</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。 <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における下痢・悪心・嘔吐・脱水の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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"> ● 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布 2. 患者向け資材（小冊子「ファリーダックで治療を始められるみなさまとご家族の方へ」）の作成，配布

	<p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>D2308 試験での低血圧の発現率は、パノビノスタット群で 13.9%（53 例/381 例）及びプラセボ群で 9.3%（35 例/377 例），Grade 3 以上の発現率はそれぞれの群で 2.9%（11 例/381 例）及び 1.3%（5 例/377 例）であり、いずれもパノビノスタット群で高かった。また、パノビノスタット群で重篤な事象は 1.3%（5 例/381 例）に認められた。</p> <p>D2308 試験での起立性低血圧の発現率は、パノビノスタット群で 7.6%（29 例/381 例）及びプラセボ群で 3.2%（12 例/377 例），Grade 3 以上の発現率はそれぞれの群で 3.1%（12 例/381 例）及び 0.8%（3 例/377 例）であり、いずれもパノビノスタット群で高かった。また、パノビノスタット群で重篤な事象は 2.4%（9 例/381 例）に認められた。</p> <p>D2308 試験での失神の発現率は、パノビノスタット群で 6.0%（23 例/381 例）及びプラセボ群で 2.4%（9 例/377 例），Grade 3 以上の発現率はそれぞれの群で 3.7%（14 例/381 例）及び 1.6%（6 例/377 例）であり、いずれもパノビノスタット群で高かった。また、パノビノスタット群で重篤な事象は 1.3%（5 例/381 例）に認められた。</p> <p>D2308 試験での意識消失の発現率は、パノビノスタット群で 1.3%（5 例/381 例）及びプラセボ群で 0.8%（3 例/377 例），Grade 3 以上の発現率はそれぞれの群で 0.8%（3 例/381 例）及び 0.3%（1 例/377 例）であり、いずれの群も発現はまれであった。しかし、パノビノスタット群で重篤な事象は 1.3%（5 例/381 例）に認められ、意識消失を発現した事象がすべて重篤であった。</p> <p>低血圧，起立性低血圧，失神，意識消失については，自動車の運転や機械の操作時など，これらの事象が発現した際の患者の状況によっては，二次的な被害が生じることも想定された。</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。 <p>再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査（重点調査項目として設定）</p> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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>	

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，配布
 2. 患者向け資材（小冊子「ファリーダックで治療を始められるみなさまとご家族の方へ」）の作成，配布

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

心臓障害（心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈）

重要な潜在的リスクとした理由：

D2308 試験において，心不全に関連する有害事象（以下，心不全）は，パノビノスタット群 2.1%（8 例/381 例）（Grade 3 以上は 0.8%（3 例/381 例）），プラセボ群 2.1%（8 例/377 例）（Grade 3 以上は 1.3%（5 例/377 例））でそれぞれ発現しており，発現割合に差があるとは結論付けられなかった。パノビノスタット群では，心不全を死因とする死亡例の報告はなかったものの，本剤と関連の疑われなかった肺水腫による死亡例 1 例の報告があった。

D2308 試験において，虚血性心疾患に関連する有害事象（以下，虚血性心疾患）は，パノビノスタット群の 3.9%（15 例/381 例）（Grade 3 以上は 2.4%（9 例/381 例））に，プラセボ群では 1.3%（5 例/377 例）（Grade 3 以上は 0.3%（1 例/377 例））の割合でそれぞれ発現し，パノビノスタット群の 15 例中 3 例は心筋梗塞により死亡したが，心血管系の病歴（高血圧）や糖尿病など，いずれの症例も他の要因が示唆された。また，心虚血所見の明らかなエビデンスは認められなかったものの，ST-T 下降がパノビノスタット群において高い頻度（パノビノスタット群での発現率 21.7%（81 例/373 例））に対してプラセボ群では 3.6%（13 例/363 例））で報告された。

D2308 試験において，頻脈性不整脈に関連する有害事象（以下，頻脈性不整脈）は，パノビノスタット群で 12.1%（46 例/381 例）（Grade 3 以上は 1.8%（7 例/381 例））が報告された一方，プラセボ群での報告は 4.8%（18 例/377 例）（Grade 3 以上は 1.1%（4 例/377 例））であった。パノビノスタット群で発現率が高かったが，多くは Grade2 以下であった。頻脈性不整脈に含まれる事象で，パノビノスタット群で報告された有害事象は，PT で心房細動（2.9%（11 例/381 例）），頻脈（2.9%（11 例/381 例）），動悸（2.6%（10 例/381 例））及び洞性頻脈（2.4%（9 例/381 例））であったが，不整脈が死因として報告された死亡例はなかった。一般に，多くの合併症や併用薬治療を受けることが多い高齢の悪性疾患患者では，心臓疾患のリスクが高いと考えられる。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

	<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。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心臓障害の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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"> • 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」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>D2308 試験において、静脈血栓塞栓症に関連する有害事象（以下、静脈血栓塞栓症）の報告は、パノビノスタット群で 5.2%（20 例/381 例）（Grade 3 以上は 2.4%（9 例/381 例））、プラセボ群で 4.0%（15 例/377 例）（Grade 3 以上は 1.6%（6 例/377 例））と、両群に大きな差はなかった。</p> <p>パノビノスタット群で 1%以上報告された塞栓及び血栓に関連する有害事象は、深部静脈血栓症 2.1%（8 例/381 例）、肺塞栓症 1.6%（6 例/381 例）、血栓性静脈炎 1.0%（4 例/381 例）であった。静脈血栓塞栓症による死亡例の報告はなかった。</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。 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における静脈血栓塞栓症の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。</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"> • 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

虚血性大腸炎

重要な潜在的リスクとした理由：

D2308 試験において、虚血性大腸炎に関連する有害事象（以下、虚血性大腸炎）は、パノビノスタット群で 4.5%（17 例/381 例）（Grade 3 以上は 1.8%（7 例/381 例））、プラセボ群で 1.6%（6 例/377 例）（Grade 3 以上は 1.1%（4 例/377 例））と報告されたが、パノビノスタット群の 17 例中 5 例が胃腸出血、2 例が直腸出血、1 例が肛門出血を発現していた。虚血性大腸炎に関する AE は Standardised MedDRA Queries（SMQ）の検索式を用いているため、虚血性大腸炎として臨床診断された症例ではなく、血小板減少症に伴う消化管出血が検索されている場合が多いと考えられた。臨床試験で本剤による下痢が多く報告されている点から、本剤による虚血性大腸炎のリスクが懸念されるが、臨床的に虚血性大腸炎のリスクが特定されているとは判断できない。

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。
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における虚血性大腸炎の副作用の発現頻度及び好発時期などの発現状況をより詳細に把握するため。

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「その他の副作用」の項（大腸炎）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、適正使用に関する理解を促すため。

胚・胎児発生に対する影響

重要な潜在的リスクとした理由：

妊婦又は授乳婦を対象に本剤を投与した試験は実施していないが、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、AUC 比較で臨床曝露量に相当する用量から胚・胎児毒性（胚・胎児死亡、骨格変異、胎児体重の減少）が示された。

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。
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

	<p>本剤が適正に使用される限り，妊婦又は授乳婦で使用される可能性は極めて低いと考えられるが，本剤投与後に妊娠が確認された患者又は授乳中に本剤が投与された患者に対して可能な限り追跡調査を実施し，胚・胎児発生に対する影響について把握するため。</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"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「妊婦，産婦，授乳婦などへの投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</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>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下での有効性に係る情報を収集・把握するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 日本人における使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査を実施する。</p>
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用レジメンに関する有効性等の評価	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 臨床試験における日本人の本薬投与例数は限られていることから、日本人患者での有効性に係るさらなる情報を収集・把握するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 国内第 II 相試験（D1201 試験）から切り替えられた製造販売後臨床試験</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象に、パノビノスタット、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験（D1201 試験）を実施しており、承認取得後は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する製造販売後臨床試験として継続実施中である。修正 European Bone Marrow Transplant organization（EBMT）基準に基づく 8 サイクル後の nCR 及び CR 率（治験責任医師判定）を主要評価項目とし、目標症例数は 33 例を予定している。</p>

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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などの収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。	
追加の医薬品安全性監視活動	
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 QT 延長，骨髄抑制，出血，感染症，肝機能障害，腎機能障害，下痢・悪心・嘔吐・脱水，低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失，心臓障害（心不全・虚血性心疾患・頻脈性不整脈），静脈血栓塞栓症，虚血性大腸炎，胚・胎児発生に対する影響</p> <p>【目的】 使用実態下での安全性及び有効性の検討を行う。</p> <p>【実施計画】 登録予定期間：本剤の販売開始日から全例調査の承認条件が解除された時点* 調査予定期間：本剤の販売開始日から全例調査の承認条件が解除された時点+16 サイクル</p> <p>* 調査票記録対象症例は，2016 年 2 月 29 日までに本剤を投与した症例及び調査依頼者が調査票記録を必要と判断した症例とする。2016 年 3 月 1 日以降に本剤を投与した症例については，承認条件が解除されるまでの間は症例登録のみとするが，詳細な情報の入手が必要となった場合は該当の調査票の記録を依頼する。</p> <p>目標症例数：350 例（安全性解析対象症例として 333 例） 実施方法：本剤を投与された再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者を対象として中央登録方式にて実施 観察期間：16 サイクル 重点調査項目：QT 延長，骨髄抑制，出血，感染症，肝機能障害，腎機能障害，下痢・悪心・嘔吐・脱水，低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠： 重点調査項目のうち，パノビノスタット，ボルテゾミブ，及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法の試験を対象とした安全性併合解析の結果で，最も発現頻度が低かった重篤な有害事象は肝機能障害（0.9%）であった。本事象を 95%以上の確率で 1 例以上検出することを目標として解析対象症例数を算出すると，333 例が必要となる。さらに安全性解析除外症例を考慮して，目標登録症例として 350 例と設定した。</p> <p>観察期間の設定根拠：</p>

	<p>D2308 試験でのパノビノスタット群では、本剤投与期間の中央値が 5 ヶ月であり、重点調査項目に関する初発有害事象は、投与後 6 ヶ月以内にほぼ発現していたため、16 サイクル（約 1 年間）観察することによって、本剤の安全性プロファイルを把握することが可能であると考え、本調査の観察期間を最長 16 サイクルと設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性情報について包括的な検討を行うため、8 サイクル完了時点の 200 例データが集積された時（中間解析）、全例調査の承認条件に係る対応時及び安全性定期報告時に集計解析を実施する。</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】</p> <p>以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを、適宜行う。</p> <p>重点調査項目である QT 延長、骨髄抑制、出血、感染症、肝機能障害、腎機能障害、下痢・悪心・嘔吐・脱水、低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失について新たな情報が得られた場合には、資材の改訂要否について検討を行う。また、新たな情報が得られた場合には、資材の改訂要否について検討を行う。</p> <p>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。</p>
	<p>国内第 II 相試験（D1201 試験）から切り替えられた製造販売後臨床試験</p>
	<p>3 有効性に関する調査・試験の計画の概要の項の国内第 II 相試験（D1201 試験）から切り替えられた製造販売後臨床試験を参照。</p>

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査	
	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。
国内第 II 相試験（D1201 試験）から切り替えられた製造販売後臨床試験	
	<p>再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象に、パノビノスタット、ボルテゾミブ（皮下投与）、及びデキサメタゾン併用療法の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験（D1201 試験）を実施しており、承認取得後は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する製造販売後臨床試験として継続実施中である。</p> <p>【目的】 主要評価項目：8 サイクル後の CR 及び nCR 率を修正 EBMT 基準に基づき評価する。 副次的評価項目：PFS, ORR, 安全性及び薬物動態などを評価する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2014 年 12 月～2019 年 2 月（登録期間：2014 年 12 月～2017 年 8 月，観察期間：2014 年 12 月～2019 年 2 月） 試験デザイン：前治療回数が 1~3 回の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、パノビノスタット、ボルテゾミブ（皮下投与）、及びデキサメタゾン併用療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験 登録例数：33 例 有効性評価項目：修正 EBMT 基準に基づく nCR 及び CR 率（治験責任医師判定）を主要評価項目とする。副次的評価項目には、PFS, OS, ORR, Minor Response (MR) 率 (MRR), 奏効までの期間 (TTR), 無増悪期間 (TTP), 奏効期間 (DOR) を含める。 安全性評価項目：重篤な有害事象を含むすべての有害事象</p> <p>【実施計画の根拠】 本試験は、D2308 試験で得られたデータに加え、更なる日本人の多発性骨髄腫患者の有効性及び安全性データを収集することを目的としており、D2308 試験と同様の対象集団である再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、パノビノスタット、ボルテゾミブ（皮下投与）及びデキサメタゾン併用療法の有効性及び安全性を検討する。主要評価項目を nCR 及び CR 率、副次的評価項目を PFS などと設定し、重篤な有害事象を含むすべての有害事象を評価する。</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（予定症例数 33 例全例の 8 サイクル経過時に実施する主要解析実施時まで、2015 年 10 月以降半年ごとを目安に実施） ● 主要解析時（全症例の 8 サイクル後の修正 EBMT 基準に基づく nCR/CR の評価） ● 最終報告書作成時

【当該臨床試験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】

- 半年ごとを目安として、定期的に有効性等の解析を実施し、当該解析結果を企業のウェブサイト等において遅滞なく公表する。
- 上記の定期的な解析時、及び安全上の新たな懸念が生じた場合には、本調査計画の変更の要否、新たな安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施の要否を検討し、当該検討結果についても遅滞なく公表する。

主要解析結果及び最終解析結果が得られ次第、遅滞なく医療現場に情報提供する等の必要な措置を講じる。

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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】 QT 延長，骨髄抑制，出血，感染症，肝機能障害，腎機能障害，下痢・悪心・嘔吐・脱水，低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失</p> <p>【目的】 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。</p> <p>【具体的な方法】 本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時に 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】 安全性定期報告時に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，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には資材の改訂，配布方法などの実施方法の改訂，追加の資材作成などを検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，添付文書改訂時</p>	
誤投与防止の方策	
<p>【目的】 本剤は，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの3剤併用で使用され，2剤形（10mg カプセル，15mg カプセル）がある。また，1～8 サイクル目と9 サイクル目以降では，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与スケジュールが異なるため，患者及び医療従事者に，本剤の服用量や治療スケジュールに関する理解を促し，誤投与を防止する目的で，以下の資材を使用する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>1. ブリスターカードの使用 本資材に薬剤をセットすることで，服薬日が視覚的にわかるようになっており，本剤の服用量や治療スケジュールを患者が間違えることなく正しく服用するために使用する。本剤の納入時に，MR が医療従事者に本資材を提供し，ブリスターカード医療従事者向け取扱い説明書を用いて説明を行い，活用を依頼する。</p> <p>2. 服用患者向け指導せんの配布</p>	

	<p>患者向けの指導せんを配布し、薬剤の服用タイミングに対する患者自身の理解の促進を図る。本剤の納入時に、MR が医療従事者に本資材を提供、説明し、薬袋への同封を依頼する。</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>節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時、添付文書改訂時</p> <p>収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
<p>患者向け資材（小冊子「ファリーダックで治療を始められるみなさまとご家族の方へ」）の作成と提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>出血、感染症、下痢・悪心・嘔吐・脱水、低血圧・起立性低血圧・失神・意識消失</p> <p>【目的】</p> <p>安全性検討事項で挙げた事象について患者への注意喚起を行い、これらの副作用が発現した場合の早期検出と適切な診断・治療の実施、二次的被害の防止などを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>本剤の納入時に、下記の患者向け資材をMR が医療従事者へ提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>小冊子「ファリーダックで治療を始められるみなさまとご家族の方へ」</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> <ul style="list-style-type: none"> • 節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時、添付文書改訂時 <p>収集された安全性情報の検討結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>

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などの収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。				
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	販売開始後から6ヵ月後	終了	作成済 (2016年4月提出)
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査	350例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間解析時 ・全例調査の承認条件に係る対応時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間解析時 ・全例調査の承認条件に係る対応時
国内第II相試験（D1201試験）から切り替えられた製造販売後臨床試験	33例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・主要解析実施時 ・最終報告書作成時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時(主要解析実施時まで) ・主要解析に関する最終報告書作成時：2018年7月以降を予定 ・最終報告書作成時期：2019年7月以降を予定

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
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした特定使用成績調査	350 例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間解析時 ・全例調査の承認条件に係る対応時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時 ・中間解析時 ・全例調査の承認条件に係る対応時
国内第 II 相試験（D1201 試験）から切り替えられた製造販売後臨床試験	33 例	<ul style="list-style-type: none"> ・主要解析実施時 ・最終報告書作成時 	実施中	<ul style="list-style-type: none"> ・主要解析に関する最終報告書作成時：2018 年 7 月以降を予定 ・最終報告書作成時期：2019 年 7 月以降を予定

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	<ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 ・評価の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内に報告の予定 	終了

医療従事者向け資材 (適正使用ガイド)の 作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・添付文書改訂時 	実施中
誤投与防止の方策	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・添付文書改訂時 	実施中
患者向け資材(小冊子 「ファミリーダックで治 療を始められるみなさ まにご家族の方へ」) の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・添付文書改訂時 	実施中