ニシスタゴンカプセル 50mg
ニシスタゴンカプセル 150mg
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ヴィアトリス製薬合同会社にあります。
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。

ヴィアトリス製薬合同会社

（別紙様式 2）

ニシスタゴンカプセル 50mg/ニシスタゴンカプセル 150mg に係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ニシスタゴンカプセル 50mg ニシスタゴンカプセル 150mg	有効成分	システアミン酒石酸塩
製造販売業者	ヴィアトリス製薬合同会社	薬効分類	873929
提出年月		令和6年7月1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】
消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害	中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑	長期投与における安全性
良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫	間質性腎炎	
エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）様の症状	生殖発生毒性	
痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害		
1.2 有効性に関する検討事項		
長期使用における有効性		

↓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
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
使用成績調査

↓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
添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
医療従事者向資材の作成と提供
患者向資材の作成と提供
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

ヴィアトリス製薬合同会社

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	平成 26 年 7 月 4 日	薬効分類	873929
再審査期間	10 年	承認番号	50mg：22600AMX00766000 150mg：22600AMX00767000
国際誕生日	1994 年 8 月 15 日		
販売名	ニシスタゴンカプセル 50mg ニシスタゴンカプセル 150mg		
有効成分	システアミン酒石酸塩		
含量及び剤形	ニシスタゴンカプセル 50mg	システアミン酒石酸塩147.24mg （システアミンとして 50mg）	
	ニシスタゴンカプセル 150mg	システアミン酒石酸塩441.72mg （システアミンとして 150mg）	
用法及び用量	通常、12 歳未満の患者又は体重 50kg 未満の患者には、システアミンとして 1 日 1.3 g/m^2（体表面積）、体重 50kg を超える 12 歳以上の患者には、システアミンとして 1 日 2g を 4 回に分割し経口投与する。 投与は少量より開始し、4～6 週間以上かけて上記用量まで漸増する。 なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1.95 g/m^2（体表面積）を上限とする。		
効能又は効果	腎性シスチン症		
承認条件	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、再審査期間中の全投与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	再審査期間中 承継日：令和 5 年 7 月 1 日		

変更の履歴
前回提出日： 令和 5 年 8 月 25 日
変更内容の概要： 1. 製造販売会社名の変更 2. 医療従事者向け資材および患者向け資材の製造販売元名および販売元名の変更
変更理由： 1, 2. 製造販売会社名の変更のため

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	
消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害	
	重要な特定されたリスクとした理由：
	海外市販後に111例、299件※1の副作用が報告され、その内、胃腸障害として42例（61件）の副作用が報告され、重篤及び非重篤がそれぞれ43件及び18件であった。 重篤な副作用は、嘔吐が11件、悪心が7件、下痢が6件、腹痛が4件等であった。非重篤な副作用は、嘔吐が6件、呼気臭が4件、悪心が3件等であった。 また、腎性シスチン症患者6例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CYST1102試験）において、安全性評価対象例6例中4例（66.7%）22件に副作用が認められ、その内胃腸障害に関連する副作用は腹部不快感（1件）、悪心（1件）、嘔吐（8件）、食欲減退（1件）の計11件であった。この内、食欲減退1例（1件）については、重篤な副作用として報告されている。 上記のことから、国内外いずれにおいても消化器系副作用が比較的高頻度に発生しており、その中には、消化性潰瘍や消化管出血を発現した重篤な副作用症例も含まれることから、「重要な特定されたリスク」として設定した。 また、当該副作用が、米国添付文書の「使用上の注意（PRECAUTIONS：General）」欄に記載されていることも考慮した。 ※1：海外市販後副作用（収集期間：1994 年 8 月 15 日～2013 年 11 月 30 日）
	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。 使用成績調査 【選択理由】 消化性潰瘍、消化管出血に関連する副作用は国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CYST1102 試験）で高率に発生している事から、効果不十分な状態で投与量の増加を断念しなければならなくなる可能性があると考えられ、製造販売後における胃腸障害と投与量との関係及び忍容性、好発時期、食前食後投与で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「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項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）医療従事者向資材の作成及び配布 2）患者向資材の作成及び配布 3）企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 臨床試験及び製造販売後における消化性潰瘍、消化管出血に関連する事象の発現状況に関する情報、及び臨床試験において実施された具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対して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。

重要な特定されたリスク	
良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫	
	重要な特定されたリスクとした理由：
	海外市販後に111例、299件※1の副作用が報告された。主な事象は良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）が12件、視神経乳頭浮腫が8件であった。 また、腎性シスチン症患者6例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CYST1102試験）において当該副作用は見られなかったが、副作用が発現した場合の症状の重篤性、米国添付文書の「使用上の注意（PRECAUTIONS：General）」の項に記載されていることも考慮し、「重要な特定されたリスク」として設定した。 ※1：海外市販後副作用（収集期間：1994年8月15日～2013年11月30日）
	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。 使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の当該副作用（良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫）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「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1）医療従事者向資材の作成及び配布 2）患者向資材の作成及び配布 3）企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における製造販売後の当該副作用（良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫）の発現状況に関する情報や具体的な処置の内容を医療従事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。

重要な特定されたリスク	
エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）様の症状	
	重要な特定されたリスクとした理由：
	海外市販後に 111 例、299 件※1 の副作用が報告され、その内 1 件がエーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）であった。 また、腎性シスチン症患者 6 例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CYST1102 試験）において当該副作用は見られなかったが、副作用が発現した場合の症状の重篤性、米国添付文書の「使用上の注意（PRECAUTIONS：General）」の項に記載されていることも考慮し、「重要な特定されたリスク」として設定した。 ※1：海外市販後副作用（収集期間：1994 年 8 月 15 日～2013 年 11 月 30 日）
	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。 使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の当該副作用（エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群様の症状）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「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1）医療従事者向資材の作成及び配布 2）患者向資材の作成及び配布 3）企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における製造販売後の当該副作用（エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）様の症状の発現状況に関する情報や具体的な処置の内容を医療従事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。

重要な特定されたリスク	
痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害	
	重要な特定されたリスクとした理由：
	海外市販後に 111 例、299 件※1 の副作用が報告され、その内 22 例 31 件の副作用が報告され、重篤及び非重篤がそれぞれ 25 件及び 6 件であった。 重篤な副作用は、頭痛が 6 件、傾眠が 3 件等であった。 非重篤な副作用は、傾眠が 3 件、嗜眠が 2 件等であった。 腎性シスチン症患者 6 例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CYST1102 試験）において当該副作用は見られなかった。海外副作用報告の中には、脳症や痙攣を発現した重篤な副作用症例も含まれ、副作用が発現した場合の症状の重篤性や米国添付文書の「使用上の注意（PRECAUTIONS：General）」の項に記載されていることも考慮し、「重要な特定されたリスク」として設定した。 ※1：海外市販後副作用（収集期間：1994 年 8 月 15 日～2013 年 11 月 30 日）
	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。 　使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の当該副作用（痙攣、脳症）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「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 　1）医療従事者向資材の作成及び配布 　2）患者向資材の作成及び配布 　3）企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における製造販売後の当該副作用（痙攣、脳症）の発現状況に関する情報や具体的な処置内容を医療従事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	
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑	
	重要な潜在的リスクとした理由：
	海外市販後に111例、299件※1の副作用が報告され、その内1件が皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）であった。 腎性シスチン症患者6例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CYST1102試験）において当該副作用は見られなかった。 海外市販後の報告数は少ないものの、副作用が発現した場合の症状の重篤性、また、海外市販後の副作用の中に、皮膚粘膜眼症候群を発現した重篤な症例が含まれ、米国添付文書の「警告（WARNINGS）」の項に中毒性表皮壊死融解症、多形滲出性紅斑に関する注意が記載されていることも考慮し、「重要な潜在的リスク」として設定した。 ※1：海外市販後副作用（収集期間：1994年8月15日～2013年11月30日）
	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。 　使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の当該副作用(中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑）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「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 　1）医療従事者向資材の作成及び配布 　2）患者向資材の作成及び配布 　3）企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における製造販売後の当該副作用（中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑）の発現状況に関する情報や処置内容等を医療従事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	
間質性腎炎	
	重要な潜在的リスクとした理由：
	海外市販後に 111 例、299 件※1 の副作用が報告され、その内 1 件が尿細管間質性腎炎に係る副作用であった。 腎性シスチン症患者 6 例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CYST1102 試験）において当該副作用は見られなかったが、米国添付文書の「使用上の注意（PRECAUTIONS : General）」において、本剤との因果関係は不明とされているものの、当該副作用が注意喚起されていることも考慮し、「重要な潜在的リスク」として設定した。 ※1：海外市販後副作用（収集期間：1994 年 8 月 15 日～2013 年 11 月 30 日）
	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。 　使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の当該副作用（間質性腎炎）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「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 　1）医療従事者向資材の作成及び配布 　2）患者向資材作成及び配布 　3）企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における製造販売後の当該副作用（間質性腎炎）の発現状況に関する情報や具体的な処置内容を医療従事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	
生殖発生毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由：
	生殖発生毒性については、非臨床試験において、ヒトの臨床用量を下回る用量で催奇形性（口蓋裂、脊柱後弯、心室中隔欠損、小頭症、外脳症）を含む胎児毒性が認められ、2.25g/m^2の用量（推奨維持用量の1.7倍）で受胎能の低下が報告されている。また、システアミンを投与された母動物に飼育された児動物に離乳時生存率の低下が報告され、システアミン200mg/kg/日を皮下投与された新生児ラットに白内障が認められたことを考慮し、「重要な潜在的リスク」として設定した。なお、臨床試験及び海外市販後ではそれらの事象は報告されていない。
	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。 使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の当該副作用（生殖発生毒性）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】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1）医療従事者向資材の作成及び配布 2）患者向資材の作成及び配布 3）企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における製造販売後の当該副作用（生殖発生毒性）の発現状況に関する情報や処置内容等を医療従事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。

重要な不足情報	
長期投与における安全性	
	重要な不足情報した理由：
	本剤は長期投与での使用が想定される。国内における長期使用時の安全性に関して、腎性シスチン症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CYST1102試験）により検討がなされたものの、投与期間及び投与例数が限られているため。
	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。 使用成績調査 【選択理由】 長期使用時の副作用の発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：
	【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切と考えた。

1.2 有効性に関する検討事項

長期使用における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由：
	本剤は、長期間使用されることが想定されるが、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における検討期間及び検討例数は限られているため。
	有効性に関する調査・試験の名称：
	使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：
	使用成績調査において、安全性に加えて有効性に係る情報も収集する。

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
通常の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・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査

【安全性検討事項】
・消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害
・良性頭蓋内圧亢進(偽性脳腫瘍)、視神経乳頭浮腫
・エーラース・ダンロス症候群(Ehlers-Danlos 症候群)様の症状
・痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害
・中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑
・間質性腎炎
・生殖発生毒性

【目的】
以下の事項等を把握することを目的とする。
(1)未知の副作用(特に重要な副作用について)
(2)医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握
(3)安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因
(【安全性検討事項】に記載の副作用等の発生実態、リスク要因等の評価)

【実施計画】
調 査 期 間：平成 26 年 9 月から 9 年
登 録 期 間：平成 26 年 9 月から 8 年 6 ヵ月
目 標 症 例 数：全症例
実 施 方 法：全例調査方式にて実施する。観察期間は、登録時から調査終了時までとする。

重点調査項目：
・消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害
・良性頭蓋内圧亢進(偽性脳腫瘍)、視神経乳頭浮腫
・エーラース・ダンロス症候群(Ehlers-Danlos 症候群)様の症状
・痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害
・中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑
・間質性腎炎
・生殖発生毒性

	【実施計画の根拠】 本剤投与後、胃腸障害に関連する副作用は国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（CYST1102 試験）で高率に発生し、海外市販後に生殖発生毒性を除く重点調査項目に記載の副作用の発現が報告され、米国添付文書の警告や使用上の注意の項に記載されている。また、生殖発生毒性については、非臨床試験で胎児毒性が認められている。しかし、好発時期やリスク要因については、十分検討ができていない。 これらの検討を行うとともに現在得られていない長期投与時の情報を収集し、長期投与に伴い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 ・発売時に登録した患者の 2 年間のデータ固定が終わった段階で、中間解析して報告書を作成する。また、調査期間終了時の全例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。なお、調査票の回収は最初の 2 年間は半年毎、以降調査終了まで 1 年毎に行う。 【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、RMP の見直しを行う。 ・安全性検討事項について、副作用発現実態やリスク要因が明確になった場合には、添付文書、医療従事者向資材、患者向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や、本調査の計画内容変更の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

使用成績調査	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」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： 添付文書による情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 ・消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害 ・良性頭蓋内圧亢進(偽性脳腫瘍)、視神経乳頭浮腫 ・エーラース・ダンロス症候群(Ehlers-Danlos 症候群)様の症状 ・痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害 ・中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 ・間質性腎炎 ・生殖発生毒性 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項に記載した副作用の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。 【具体的な方法】 納入時に、MR 等が医師と薬剤師に直接資材を渡して、使用上の重要な注意点や薬の適正使用について説明する。 【節目となる予定の時期及び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】 節目となる時期：安全性定期報告時。販売開始後2年間は半年毎に、それ以降は、調査終了まで1年毎に資材配布状況及び安全性検討事項に記載した副作用の発現件数と症例数を確認する。 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、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、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
患者向資材の作成と提供	
	【安全性検討事項】 ・消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害 ・良性頭蓋内圧亢進(偽性脳腫瘍)、視神経乳頭浮腫 ・エーラース・ダンロス症候群(Ehlers-Danlos 症候群)様の症状 ・痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害 ・中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 ・間質性腎炎 ・生殖発生毒性

	【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。 【具体的な方法】 納入時に、MR 等が医師と薬剤師に直接資材を渡して、使用上の重要な注意点や薬の適正使用について説明し、また、患者への服薬指導を促すよう依頼する。 【節目となる予定の時期及び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】 節目となる時期：安全性定期報告時。販売開始後2年間は半年毎に、それ以降は、調査終了まで1年毎に資材配布状況、及び安全性検討事項に記載した副作用の発現件数と症例数の推移を確認する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
	【安全性検討事項】 ・消化性潰瘍、消化管出血を含む重篤な胃腸障害 ・良性頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍）、視神経乳頭浮腫 ・エーラース・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos 症候群）様の症状 ・痙攣及び脳症を含む重篤な中枢神経系障害 ・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 ・間質性腎炎 ・生殖発生毒性 【目的】 製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供する。 【実施計画】 実施期間：販売開始後 10 年間 更新頻度：副作用発生等の新たな情報を入手した場合、1 ヵ月以内に Web ページを更新する。 【節目となる予定の時期及び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】 節目となる時期：販売開始後 3 ヵ月時点で本情報提供の更新頻度の適切性の検討を行う。 また、使用成績調査の報告書を作成した時点で、各安全性検討事項の実態を踏まえて、本情報提供の継続の要否について検討する。

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・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の安全性監視活動				
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ヵ月後	終了	作成済 （平成27年5月）
使用成績調査	全例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告時 ・使用成績調査終了時

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	全例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告時 ・使用成績調査終了時

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	販売開始から6ヵ月後	終了
使用成績調査	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中
医療従事者向資材の作成と提供	・安全性定期報告時 ・販売開始後 2 年間は半年毎に、それ以降は 1 年毎。	実施中
患者向資材の作成と提供	・安全性定期報告時 ・販売開始後 2 年間は半年毎に、それ以降は 1 年毎。	実施中
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	節目となる時期：販売開始後 3 ヵ月時点で本情報提供の更新頻度の適切性の検討を行う。 また、使用成績調査の報告書を作成した時点で、各安全性検討事項の実態を踏まえて、本情報提供の継続の要否について検討する。	公表中