

**サブリル散分包 500 mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

サノフィ株式会社

**サブリル散分包 500 mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	サブリル散分包500 mg	有効成分	ビガバトリン
承認取得者名	サノフィ株式会社	薬効分類	871139
提出年月		2022年11月25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】
視野障害・視力障害	なし	なし
てんかん重積状態、ミオクローヌス発作		
運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）		
頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）		
脳症		
呼吸障害		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における點頭てんかんに対する有効性		

↓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
サブリル処方登録システム（SRSP）による全例登録
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
追加のリスク最小化活動
サブリル処方登録システム（SRSP）による流通管理
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
患者及びその家族向け資材の作成と配布
患者カードの配布

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

会社名：サノフィ株式会社

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	2016年3月28日	薬効分類	871139
再審査期間	10年	承認番号	22800AMX00376000
国際誕生日	1989年9月22日		
販売名	サブリル散分包 500 mg		
有効成分	ビガバトリン		
含量及び剤型	1包中にビガバトリンとして 500mg を含有する散剤		
用法及び用量	通常、生後 4 週以上の患者には、ビガバトリンとして 1 日 50 mg/kg から投与を開始する。患者の症状に応じて、3 日以上の間隔をあけて 1 日投与量として 50 mg/kg を超えない範囲で漸増するが、1 日最大投与量は 150 mg/kg 又は 3 g のいずれか低い方を超えないこととし、いずれも 1 日 2 回に分け、用時溶解して経口投与する。		
効能又は効果	点頭てんかん		
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. 本剤による視野障害、視力障害等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関において、点頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって本剤の処方が行われ、本剤の適正使用について十分に理解している眼科医により定期的な 		

	<p>診察及び検査が実施されるとともに、本剤の適正使用について十分に理解している薬剤師によって調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。</p> <p>3. 本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。</p> <p>4. 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、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景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。</p>
備 考	

変更の履歴
<p>前回提出日： 2022年3月30日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>① <u>適正使用ガイド最終頁の DI 削除（軽微変更）</u></p> <p>② <u>「添付文書」を「電子添文」に記載整備（軽微変更）</u></p> <p>③ <u>通知に基づく様式変更（軽微変更）</u></p> <p>④ <u>「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」：製造販売後臨床試験の削除。</u></p>
<p>変更理由：</p> <p>① <u>GS-1 コード表示に変更のため（軽微変更）</u></p> <p>② <u>記載整備のため。（軽微変更）</u></p> <p>③ <u>「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生審査発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づく様式変更のため。（軽微変更）</u></p> <p>④ <u>患者への薬剤提供等目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除。</u></p>

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	
視野障害・視力障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤による視野狭窄は一般的に鼻側優位で両側性の視野狭窄である。多くの場合、無症候性で進行が緩徐であることが一般的であるが、不可逆性であることから医学的に重要である。本剤曝露後1年以内に両側性視野狭窄の発症が確認された報告は多くはないが、成人では治療開始後平均6.3-7.2年、小児では6.5-8.5年で両側性視野狭窄が診断されたと推測されている。視野狭窄の程度は、多くの症例で軽度（残存視野120-160度）から中等度（残存視野60-120度）であるが、重度の視野狭窄（残存視野60度未満）も稀ながら生じ、求心性視野狭窄となる。視野狭窄は女性よりも男性に多く、喫煙と年齢はリスクファクターの可能性はある。</p> <p>ラットを用いた毒性試験では網膜変性（視細胞消失、外顆粒層崩壊）が認められた。この変化には光曝露が関与している可能性が示唆されており、回復性は認められなかった。幼若ラットでは、成熟動物に比べて感受性が高い傾向が認められた。網膜変性が認められた用量における曝露量（AUC）は、臨床曝露量と比較して、成熟ラットで0.43倍、幼若ラットで0.35倍であった。</p> <p>點頭てんかん患者を対象とした国内臨床試験併合（23例、最長56週）では、眼科的有害事象の報告は無かったが、過去に実施された国内臨床試験に関する報告書である「成人の多剤抵抗性てんかん患者を対象とした長期継続投与試験JGVG-CL-401（401試験）を用いた眼科異常に関する報告書」では、視野欠損が40.8%（31/76名）に報告され、成人を対象とした「ピガバトリン投与終了患者に対する眼科検査試験（402試験）の総括報告書」では、視野狭窄がピガバトリン投与群27.6%（37/134名）、プラセボ群6.8%（3/44名）に報告された。</p> <p>外国人の成人及び小児の難治性部分てんかん患者を対象とした多施設非盲検臨床試験（4020試験）では、1回以上の両側性求心性視野狭窄（BCPC）を呈した患者の有病率は成人で36.5%（110/301名）、小児で20.0%（17/85名）であった。また、視野検査において、2回以上のBCPC所見のうち2回目のBCPC所見、すなわち、確定BCPCの有病率は、成人で24.6%（74/301名）、小児で15.3%（13/85名）であった。</p> <p>また、海外市販後において、医学的に確認された視野狭窄が報告されている。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ サブリル処方登録システム（SRSP）による全例登録 ・ 使用成績調査 <p>【選択理由】 登録制による処方を実施し、本剤の適正使用を監視するため。また、使用成績調査により、実地医療下での小児における視野障害・視力障害の発現率や重篤度、好発時期について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】 通常 リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起する。 <p>追加 リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ サブリル処方登録システム（SRSP）による流通管理 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 ・ 患者及びその家族向け資材、患者カードの作成、配布 <p>【選択理由】 本剤における有害事象の発現状況に関する情報提供を医療関係者及び患者に対し確実にを行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>てんかん重積状態、ミオクローヌス発作</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>點頭てんかん患者を対象とした国内臨床試験併合（23例、最長56週）において、てんかん重積状態が1例報告された。 また、海外市販後において、てんかん重積状態やミオクローヌスが報告されている。</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】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 <p>【選択理由】 使用成績調査により、製造販売後におけるてんかん重積状態、ミオクローヌス発作の発現率や重篤度、好発時期について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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文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 ・ 患者及びその家族向け資材、患者カードの作成、配布</p> <p>【選択理由】 本剤における有害事象の発現状況に関する情報提供を医療関係者及び患者に対し確実に に行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外市販後において、ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等の運動障害が報告さ れている。これらの症状は頭部 MRI 異常を伴う場合がある。</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】 通常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</p> <p>【選択理由】 使用成績調査により、製造販売後における運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋 緊張亢進等）の発現率や重篤度、好発時期について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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文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 ・ 患者及びその家族向け資材、患者カードの作成、配布</p> <p>【選択理由】 本剤における有害事象の発現状況に関する情報提供を医療関係者及び患者に対し確実に に行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤を投与されたヒトにおける脳浮腫の病理組織的なエビデンスはない。しかしながら、本剤を投与された點頭てんかんの乳幼児において、頭部 MRI 異常が確認されている。同様の MRI 異常は脳浮腫が発症すると知られている複数の動物モデル（ラット・イヌ）で認められており、脳浮腫に起因する可能性が疑われた。

本剤の投与により視床、基底核、脳幹、小脳などにおいて頭部 MRI 異常（T2 強調画像高信号）が認められたという報告がある。

国内単盲検試験（13 例）では頭部 MRI 検査で異常変動のある患者は認められなかったが、国内長期試験（17 例、56 週）では頭部 MRI 検査で異常変動がある患者は 2 例報告され、うち 1 例は因果関係が否定できない有害事象として報告された。また、海外市販後において、転帰が未回復又は死亡の症例が報告されている。

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。

- ・ 使用成績調査

【選択理由】

使用成績調査により、製造販売後における頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）の発現率や重篤度、好発時期について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、以下を実施する。

- ・ 電子添文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
 - ・ 患者及びその家族向け資材、患者カードの作成、配布

【選択理由】

頭部 MRI 異常及び関連する可能性がある中枢神経症状（筋緊張低下・ジストニア等の運動神経障害）の発現状況に関する情報提供を医療関係者及び患者に対し確実に行い、適正使用に関する理解を促すため。

脳症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 點頭てんかん患者を対象とした国内臨床試験併合（23例、最長56週）において、意識障害を伴う脳症が1例報告された。本症例は、本剤投与開始後369日目に、血圧97/55 mmHg、脈拍113回/分、呼吸22回/分、体温38.8°C、SpO2 94～95%、血糖デキスターにて77 mg/dL、並びに意識障害（Japan ComaScale 100）が認められ、急性脳症の疑いと判断された。本剤投与中止後から意識障害は改善し、脳症は発現から45日後に回復した。 また、海外市販後において脳症症状の報告があり、顕著な鎮静、昏迷、錯乱、意識消失などを伴った症例の報告もある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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】 使用成績調査により、製造販売後における脳症及び脳症症状（鎮静、昏迷、錯乱等）の発現率や重篤度、好発時期について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： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文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 ・ 患者及びその家族向け資材、患者カードの作成、配布 【選択理由】 本剤における有害事象の発現状況に関する情報提供を医療関係者及び患者に対し確実にを行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
呼吸障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外市販後において、呼吸停止、呼吸困難、呼吸不全等の呼吸障害が報告されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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】 使用成績調査により、製造販売後における呼吸障害の発現率や重篤度、好発時期について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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 ・ 電子添文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 ・ 患者及びその家族向け資材、患者カードの作成、配布</p> <p>【選択理由】 本剤における有害事象の発現状況に関する情報提供を医療関係者及び患者に対し確実に行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な潜在的リスク	
なし	
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点頭てんかんに対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日本人において、臨床試験での有効性評価対象患者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： 製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。

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	
サブリアル処方登録システム（SRSP）による全例登録	
	<p>【安全性検討事項】 視野障害・視力障害</p> <p>【目的】 全投与患者を対象に、本剤の重大な副作用である視野障害・視力障害の早期発見、早期対処を目的とする。</p> <p>【実施計画及び方法】 患者、処方医、眼科医、薬剤師を登録制とし、本剤の投与開始・継続あるいは中止後に必要な眼科医による眼科検査実施状況と眼科総合評価を医療従事者が常時把握することにより、視野障害・視力障害の確実な報告を支援する。</p> <p>【節目となる予定の時期】 ・承認から2年は半年に1回、その後は1年毎に、視野障害・視力障害の発現件数を確認し、視野障害・視力障害に関する安全性情報について包括的な検討を行う。</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】 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行う。 ・現状の視野障害・視力障害に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</p>

使用成績調査

【安全性検討事項】

視野障害・視力障害、てんかん重積状態、ミオクローヌス発作、運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）、頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）、脳症、呼吸障害

【目的】

點頭てんかんに対する本剤の使用実態下における安全性、有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握することを目的として実施する。

- 1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握
- 2) 安全性または有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因
- 3) 未知の副作用
- 4) ERG 検査の小児標準値の基礎データの収集

本剤の副作用として、網膜障害による視野狭窄が知られているが、信頼性ある視野検査が実施可能な年齢よりも幼若な小児においては視野狭窄を検出することは困難であることも知られている。また、海外、国内とも乳幼児では網膜電図（ERG）検査を用いて電気生理学的に網膜障害の検出が試みられている。同検査方法については、年齢により手法・手技・使用検査機器が複数あるため、英国眼科学会や、米国ルンドベック社による推奨、さらに欧州及び米国の医学専門家レビューに基づくビガバトリン治療ガイダンスをもとに ERG 検査のデータを収集する。

さらに、現時点では日本人小児における ERG 検査の標準値は無いため、国内眼科医師による ERG 検査の評価を困難にしている。将来的な眼科的安全性担保向上に繋がることを目的として、前述の推奨ガイドラインに従った本剤投与開始前または直後の ERG 検査基礎データを収集する。

なお、使用成績調査の目標症例数登録が完了した段階で、基礎データとしての十分性及び測定機器の発達に伴う更新の必要性について関連学会等と協議を行い、引き続き基礎データの収集が必要と判断された場合には、継続してデータ収集を行うための方策を検討する。

また、ERG の基礎データについては、随時最新の情報に更新するとともに、使用機器等のデータと合わせて医療現場に提供する。

【実施計画】

調査期間：発売開始から 2025 年 6 月まで

登録期間：600 例が登録された時点まで

症例数：600 例

実施方法：本剤を投与した全症例を対象に全例調査方式にて実施する。

各症例の観察期間は 5 年間（2020 年 6 月以降に投与開始された症例は 2025 年 6 月まで）とする。

調査項目：患者背景、原疾患に対する前治療、本剤の投与状況、併用薬、原疾患に対する併用療法、有効性評価、有害事象、臨床検査

【実施計画の根拠】

本調査において日本人での安全性情報を早期に収集し、適正使用情報として医療現場に提供すべきと考えていることから、600例の症例が登録される時点まで全例を登録する。国内臨床試験で4.3%の頻度で発現した副作用を95%以上の信頼度で検出するのに必要な例数は69例であるが、より低い頻度の副作用も検出可能であり、ERG検査の若年小児標準値の基礎データの収集も可能であると考え、調査予定症例を600例と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を定期的に行う。
- ・調査開始から1年後、2年後及び3年後。
- ・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。

【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】

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行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績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。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更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： 電子添文に記載して注意喚起・情報提供する。 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	
サブリアル処方登録システム（SRSP）による流通管理	
	<p>【安全性検討事項】 視野障害・視力障害</p> <p>【目的】 本剤の投与により視野障害・視力障害の発現が報告されており、当該リスクを低減するために、点頭てんかんの診断、治療に精通し、本剤の安全性及び有効性についての十分な知識を有する処方医及び薬剤師、網膜電図検査などの眼科検査に精通した眼科専門医及び当該眼科専門医と連携可能な医療機関、並びに患者を登録し、本剤の適正使用を図るために適切な流通管理を行うことを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤を処方する医師、眼科検査を実施する眼科医、本剤を調剤する薬剤師等を対象に、点頭てんかん治療と本剤の有効性及び安全性に関する講習を行い、その内容を理解していることを確認する。 2. 講習を受け、その内容を理解したことが確認された処方医師、眼科医、薬剤師等の医療従事者、処方を行う医療機関、保険薬局等の施設を登録する。 3. 登録された医療機関、薬局にのみ本剤を納入する。 4. 本剤投与開始前には、患者又は代諾者に対して文書で本剤のリスクについて説明を行い、文書で同意を取得した上で患者を登録し、投与を開始する。 5. 本剤投与開始時及び本剤投与期間中は定期的に眼科検査を実施し、処方医は眼科検査に基づき投与継続の可否を判断し、本剤の処方を行う。視野障害の発現が疑われた場合、又は視野障害のリスクが高まったと考えられる時期には、患者又は代諾者に対して再度本剤のリスクについて説明を行い、本剤の投与を継続する場合には文書で再同意を取得する。 6. 薬剤師は、処方医及びその所属医療機関が SRSP に登録されていること、眼科検査結果を処方医が確認し、必要に応じて患者又は代諾者の同意を取得した上で、本剤の処方が行われていることが確認された後に、調剤を行う。 7. 有識者からなる第三者委員会を設置し、処方登録システムによる流通管理が適切に実施されているかを定期的に確認する。適切に眼科検査が実施されていない等の問題が認められた場合には、第三者委員会は処方医等に対して警告を行う。不適正使用が改善されない場合には、処方医等の登録を抹消する。 <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】 承認から2年は半年に1回、その後は1年毎に、視野障害・視力障害の発現件数、登録された医療従事者数、医療機関数、患者数、処方量、眼科検査の実施状況、第三者評価委</p>

	<p>員会の活動内容（不適正使用の把握・対応状況も含む）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には処方登録システムの実施方法の見直し、医療従事者向け及び患者向け及びその家族向け資材等の改訂、処方医等に対する講習内容の改訂、追加資材の作成等を検討する。</p>
<p align="center">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布</p>	
	<p>【安全性検討事項】 視野障害・視力障害、てんかん重積状態、ミオクローヌス発作、運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）、頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）、脳症、呼吸障害</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、視野障害・視力障害、てんかん重積状態、ミオクローヌス発作、運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）、頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）、脳症、呼吸障害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】 納入時に医薬情報担当者が登録された処方医及び薬剤師、並びに連携する眼科医に提供、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】 市販直後調査期間中は1ヵ月毎に、それ以降は半年毎及び調査結果が得られた各時点において、資材配布状況、及び視野障害・視力障害、てんかん重積状態、ミオクローヌス発作、運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）、頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）、脳症、呼吸障害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、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</p>
<p align="center">患者及びその家族向け資材の作成と配布</p>	
	<p>【安全性検討事項】 視野障害・視力障害、てんかん重積状態、ミオクローヌス発作、運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）、頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）、脳症、呼吸障害</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の安全性の包括的な情報、視野狭窄の早期検出に必要な適切な検査法・注意点に関する情報を患者/保護者/介護者に適切に提供し、副作用（特に、視野障害・視力障害、てんかん重積状態、ミオクローヌス発作、運動障害（ジストニア、ジスキネジア、筋緊張亢進等）、頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）、脳症、呼吸障害）に関連する自覚症状が医療機関に早期申告されるよう援助する。 ・ 視野障害・視力障害のリスクベネフィット評価の重要性の理解を促し、適正使用を推進する。 <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の登録医療機関への納入時に、医薬情報担当者が視野狭窄のリスクベネフィット評価の重要性を登録処方医に説明し、資材の活用を依頼する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 登録処方医が患者登録時に患者/保護者/介護者に対して同資材を提供、説明し、患者/保護者/介護者と処方医によるリスクベネフィット評価に活用する。 <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】 医薬品リスク管理計画の改訂時等に必要に応じて資材の改訂を実施する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>患者カードの配布</p>	
	<p>【安全性検討事項】 視野障害・視力障害、頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 登録患者/保護者/介護者が医療機関受診時に患者カードを提示することにより、本剤による視野障害・視力障害及び頭部 MRI 異常（脳の器質的異常）の発現が早期に検知され、適切に副作用報告されることを援助する。 ・ 登録患者/保護者/介護者が医療機関受診時に患者カードを提示することにより、登録制に基づいた適切な処方が迅速に行われることを援助する。 <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が登録処方医に患者カードを配布し、登録処方医を介して登録患者/保護者/介護者に対して、患者カードが配布される。</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】 医薬品リスク管理計画の改訂時等に必要に応じて資材の改訂を実施する。</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
サブリアル処方登録システム (SRSP) による全例登録	全登録症例数	安全性定期報告時	実施中	再審査申請時
市販直後調査	—	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み(平成29年3月提出)
使用成績調査	600例	・安全性定期報告時 ・調査終了時(最終報告書作成時)	実施中	調査終了時(最終報告書作成時)

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	600例	・安全性定期報告時 ・調査終了時(最終報告書作成時)	実施中	調査終了時(最終報告書作成時)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： <ul style="list-style-type: none"> ・ 電子添文に記載して注意喚起・情報提供する。 ・ 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
サブリアル処方登録システム（SRSP） による流通管理	安全性定期報告提出時	実施中
市販直後調査による情報提供	発売開始 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材の作成、配布 ・適正使用ガイド	安全性定期報告提出時	実施中
患者及びその家族向け資材の作成、 配布	安全性定期報告提出時	実施中
患者カードの作成、配布	安全性定期報告提出時	実施中