

# ザイヤフレックス<sup>®</sup>注射用 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旭化成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。

旭化成ファーマ株式会社

## ザイヤフレックス®注射用に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ザイヤフレックス®注射用	有効成分	コラゲナーゼ(クロストリジウム ヒストリチウム)
製造販売業者	旭化成ファーマ株式会社	薬効分類	87290
提出年月		平成28年6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
<a href="#">腱や靭帯の断裂または損傷</a>	3	<a href="#">指神経の損傷</a>	6	なし	
<a href="#">局所反応</a>	4	<a href="#">抗薬剤抗体の交差反応</a>	7		
<a href="#">アナフィラキシー</a>	4	<a href="#">血液凝固障害患者または抗凝固療法</a>	7		
<a href="#">皮膚裂傷</a>	5	<a href="#">の併用患者における注射部位出血</a>			
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下でのデュピュイトラン拘縮患者における有効性</a>					8

### ↓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		9
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">使用成績調査</a>		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">使用成績調査</a>		11

### ↓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		12
追加のリスク最小化活動		
<a href="#">デュピュイトラン拘縮に関する十分な知識と治療経験を有し、講習を受け、本剤の安全性および有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に精通した医師による使用の徹底</a>		12

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 28 年 6 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都千代田区神田神保町一丁目 105 番地  
氏 名 : 旭化成ファーマ株式会社  
代表取締役社長 堀 一良

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	87290
再審査期間	8 年	承認番号	22700AMX00699000
国際誕生日	2010 年 2 月 2 日		
販売名	ザイヤフレックス注射用		
有効成分	コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム)		
含量及び剤型	1 バイアル中、コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム) とし て 0.9 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人には、コラゲナーゼ (クロストリジウム ヒストリチウム) と して 0.58 mg を中手指節関節又は近位指節間関節の拘縮索に注射する。効 果が不十分な場合、投与した拘縮索に対する追加投与は 1 ヶ月間の間隔を あけ、最大 3 回までとすること。		
効能又は効果	デュピュイトラン拘縮		
承認条件	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. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解 し、本剤による治療方法に関し精通した医師によってのみ用いられる よう、必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

2015年8月10日

変更内容の概要：

- ① 市販直後調査終了に基づき、該当箇所を更新した。
- ② 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「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した。

変更理由：

- ① 市販直後調査が終了したため。
- ② 使用成績調査を実施中のため。

# 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	
腱や靭帯の断裂または損傷	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内で実施した第Ⅲ相試験（AK160-Ⅲ-1 試験）では認められていないが、外国で実施した第Ⅰ相～第Ⅲ相の臨床試験（AUX-CC-855 試験、DUPY-202 試験、DUPY-303 試験、DUPY-404 試験、AUX-CC-851/852 試験、AUX-CC-853 試験、AUX-CC-854 試験、AUX-CC-856 試験、AUX-CC-857 試験、AUX-CC-858 試験、AUX-CC-859 試験）（以下、外国 11 試験）で本剤 0.58 mg が投与された 1,082 例において、腱断裂 0.3%（3/1,082 例）、靭帯断裂 0.1%（1/1,082 例）が認められている。また、外国製造販売後においても重篤な腱断裂、靭帯断裂の症例が報告されている。腱や靭帯などのコラーゲン含有組織への作用により、腱や靭帯の断裂または損傷が発現する恐れがある。発現した場合には重大な障害に至る可能性があることから設定した。</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"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</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>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、腱や靭帯の断裂または損傷の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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"><li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供を実施する。</li><li>・ 追加のリスク最小化活動として、デュピュイトラン拘縮に関する十分な知識と治療経験を有し、講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に精通した医師による使用を徹底する。</li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>以下の情報を医療従事者に対し確実に提供することで、当該事象に関する理解を促し、適正使用を推進するため。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 投与時、指の伸展処置時および当該事象発現時の注意事項</li><li>・ 臨床試験および製造販売後における当該事象の発現状況に関する情報</li></ul> <p>また、デュピュイトラン拘縮に関する十分な知識および治療経験を有し、講習を受け、本剤の安全性および有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に精通した医師による使用を徹底することで、適正使用を推進するため。</p>

重要な特定されたリスク	
局所反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内で実施した第Ⅲ相試験（AK160-III-1試験）で本剤 0.58 mg が投与された 102 例において、注射部位疼痛 76.5%（78/102 例）、注射部位内出血 45.1%（46/102 例）、注射部位腫脹 34.3%（35/102 例）、挫傷 29.4%（30/102 例）などの局所反応が認められている。また、外国 11 試験で本剤 0.58 mg が投与された 1,082 例において、局所腫脹 63.9%（691/1,082 例）、挫傷 54.4%（589/1,082 例）、注射部位疼痛 40.6%（439/1,082 例）などの局所反応が認められている。外国臨床試験では、四肢痛 2.2%（24/1,082 例）、注射部位疼痛 2.3%（25/1,082 例）、局所腫脹 2.2%（24/1,082 例）、挫傷 1.8%（20/1,082 例）などが認められている。加えて、外国製造販売後においても末梢性浮腫、注射部位疼痛、注射部位血腫などで重篤症例が報告されていることから設定した。</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><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</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></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、局所反応の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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、添付文書による情報提供を実施する。</li> <li>・ 現時点で追加のリスク最小化活動は実施しない。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>以下の情報を医療従事者に対し確実に提供することで、当該事象に関する理解を促し、適正使用を推進するため。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 当該事象発現時の注意事項</li> <li>・ 臨床試験および製造販売後における当該事象の発現状況に関する情報</li> </ul>
アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は異種蛋白製剤であるため、免疫介在性反応の発現が予測される。これにより、全身性の重度の過敏反応であるアナフィラキシーが発現する恐れがある。国内で実施した第Ⅲ相試験（AK160-III-1試験）および外国 11 試験において、アナフィラキシーは認められていないが、本邦での用法・用量と異なる用法・用量の検討のため、外国で実施した第Ⅲ相試験（AUX-CC-867試験）で本剤 0.58 mg が 2 ヶ所の拘縮索に同時に投与された被験者（過去に本剤 0.58 mg の投与歴あり）において、アナフィラキシー反応（Serious allergic reaction-possible anaphylaxis）が 1 例認められている。発現した場合、重篤な転帰を辿る可能性があることから設定した。</p>

重要な特定されたリスク	
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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</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></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、アナフィラキシーや免疫介在性反応の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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、添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供を実施する。</li> <li>・ 現時点で追加のリスク最小化活動は実施しない。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>以下の情報を医療従事者に対し確実に提供することで、当該事象に関する理解を促し、適正使用を推進するため。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 当該事象発現時の注意事項</li> <li>・ 臨床試験および製造販売後における当該事象の発現状況に関する情報</li> </ul>
<b>皮膚裂傷</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内で実施した第Ⅲ相試験（AK160-Ⅲ-1 試験）で本剤 0.58 mg が投与された 102 例において、比較的良好に見られた副作用（発現頻度 2.0%以上）のうち、注射部位裂傷 15.7%（16/102 例）、裂傷 7.8%（8/102 例）が認められている。また、外国 11 試験で本剤 0.58 mg が投与された 1,082 例において、比較的良好に見られた副作用（発現頻度 2.0%以上）のうち、裂傷 11.1%（120/1,082 例）が認められている。国内臨床試験では重度の事象は認められていないが、外国臨床試験では重度の裂傷 0.4%（4/1,082 例）が認められている。加えて、外国製造販売後においても裂傷で重篤症例が報告されていることから設定した。</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><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</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></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、皮膚裂傷の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>

重要な特定されたリスク	
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</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、添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供を実施する。</li> <li>・現時点で追加のリスク最小化活動は実施しない。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>以下の情報を医療従事者に対し確実に提供することで、当該事象に関する理解を促し、適正使用を推進するため。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与時、指の伸展処置時および当該事象発現時の注意事項</li> <li>・臨床試験および製造販売後における当該事象の発現状況に関する情報</li> </ul>

重要な潜在的リスク	
指神経の損傷	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本疾患の罹患部位は正常とは異なる解剖学的状態を呈することが多く、拘縮索が神経血管束を巻き込んでいる場合もある。投与の際の注射針刺入時の物理的な侵襲や、コラーゲン含有組織である神経への本剤の作用により、指神経の損傷が発現する可能性がある。国内で実施した第Ⅲ相試験（AK160-III-1 試験）および外国 11 試験において、指神経の損傷は認められていないが、外国製造販売後において、神経損傷および末梢神経損傷がそれぞれ 2 例ずつ報告されている（2014 年 2 月 27 日時点）。発現した場合には重大な障害に至る可能性があることから設定した。</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><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</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></p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、指神経の損傷の発現状況をより詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>現時点で通常または追加のリスク最小化活動は実施しない。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>通常または追加の安全性監視活動の結果に応じてリスク最小化活動の要否を検討する。</p>



重要な潜在的リスク	
抗薬剤抗体の交差反応	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内外の臨床試験において、本剤の投与により本剤に対する抗体（抗クラスⅠコラゲナーゼ抗体および抗クラスⅡコラゲナーゼ抗体）の産生が高頻度で認められている。また、外国臨床試験で最終来院時（追跡5年後の来院時）に抗体陰性となった割合は、投与回数が1回の場合は、抗AUX-I抗体が14.6%および抗AUX-II抗体が15.2%、投与回数が2回の場合は、それぞれ1.3%および0%、投与回数が3回の場合は、ともに0%であることが確認されている。したがって、本剤に対する抗薬剤抗体が、併用される医薬品と交差反応する可能性がある。交差反応の結果として、併用される医薬品の効果減弱または蕁麻疹、そう痒症などのアレルギー反応が発現する可能性が考えられる。本剤に対する抗薬剤抗体と交差反応する可能性のある蛋白ペプチド製剤は現時点で知られていないが、これまでに、本剤の成分が内因性マトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）と一部配列相同性を有することが確認されており、本剤に対する抗薬剤抗体との交差反応により、筋骨格症候群の発現、自己免疫疾患の発現または悪化が起こる可能性があると考えられている。本剤に対する抗薬剤抗体と交差反応が生じた場合、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性があるため設定した。</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"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・現時点で追加の医薬品安全性監視活動は実施しない。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>抗薬剤抗体との交差反応は、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性があるため設定されたものであるが、現時点ではその反応する可能性のある蛋白ペプチド製剤は知られていない。そのため、製造販売後の抗薬剤抗体の交差反応の発現状況については広く情報を収集し、これらの情報により、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて、追加の安全性監視活動の実施を検討するため。</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"> <li>・通常のリスク最小化活動として、添付文書による情報提供を実施する。</li> <li>・現時点で追加のリスク最小化活動は実施しない。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>通常または追加の安全性監視活動の結果に応じて追加のリスク最小化活動の要否を検討する。</p>
血液凝固障害患者または抗凝固療法の併用患者における注射部位出血	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内で実施した第Ⅲ相試験（AK160-III-1試験）および外国11試験では、注射部位内出血、注射部位出血などの出血に関連する有害事象が高頻度で認められている。血液凝固障害患者または抗凝固療法の併用患者において本剤の投与による出血が発現した場合、出血が助長される可能性がある。国内外の臨床試験では、150 mg/日以下の低用量アスピリンを除き、本剤を投与する前後7日間の抗血小板薬および抗凝固薬の投与</p>

重要な潜在的リスク	
	を禁止した。したがって、本剤による出血に関連する有害事象に対する低用量アスピリンを除く抗凝固療法併用の影響は不明である。また、国内外の臨床試験で出血に関連する有害事象に対する血液凝固障害の影響は確認していない。血液凝固障害患者または低用量アスピリンを除く抗凝固療法の併用患者における出血の助長は、本剤のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性があるため設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</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</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></p> <p>血液凝固障害患者または抗凝固療法の併用患者において注射部位出血が発現した場合に出血が助長するかは、現時点では明らかではない。そのため、製造販売後において広く情報を収集し、血液凝固障害患者または抗凝固療法の併用患者における注射部位出血の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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、添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供を実施する。</li> <li>・ 現時点で追加のリスク最小化活動は実施しない。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>以下の情報を医療従事者に対し確実に提供することで、当該事象に関する理解を促し、適正使用を推進するため。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液凝固障害患者または低用量アスピリンを除く抗凝固療法の併用患者における出血の助長の可能性に関する情報</li> <li>・ 臨床試験および製造販売後における当該事象の発現状況に関する情報</li> </ul>

重要な不足情報	
	該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下でのデュピュイトラン拘縮患者における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>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：</p> <p>使用成績調査において、有効性に影響を与える要因を検討するため、必要な情報を収集する。</p>

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
自発報告、文献・学会情報および外国措置報告などの収集・確認・分析に基づく安全対策の検討および実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            腱や靭帯の断裂または損傷、局所反応、アナフィラキシー、皮膚裂傷、指神経の損傷、血液凝固障害患者または抗凝固療法の併用患者における注射部位出血</p> <p><b>【目的】</b>            本調査は、使用実態下における本剤の安全性および有効性情報を収集・確認し、本剤の適正使用のための情報を早期に医療従事者に対し提供することを目的とする。</p> <p>(1) 以下の内容を含めた使用実態下における副作用の発現状況を把握する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・国内外の臨床試験で認められた副作用について、製造販売後の発現状況を把握し、発現傾向に問題となる違いがないことを確認する。</li> <li>・重要な特定されたリスクである「局所反応」、「皮膚裂傷」などについて、製造販売後の発現状況（頻度、重篤度、発現時期、処置、転帰など）を把握する。</li> </ul> <p>(2) 日常診療における本剤の使用実態、安全性および有効性などに影響を与えると考えられる要因を把握する。</p> <p>(3) 上記事項の把握を通じ、本剤の適正な使用推進に重要と考えられる情報を、医療従事者に対し提供する。</p> <p><b>【実施計画案】</b>            実施期間：            (1) 調査実施期間：4年間            (2) 患者登録期間：2年間            目標症例数：300例            実施方法：中央登録方式にて実施する。            観察期間：1.5～3.5年間（追跡調査を含む）。</p> <p style="padding-left: 2em;">関節ごとに、本剤投与開始日から最終投与30日後までを調査する。            また、登録された全症例を対象とし、追跡調査を定期的（年1回）に3回実施する。</p> <p>重点調査項目：            (1) 以下の副作用が発現した患者を抽出し、当該事象発現状況などを詳細に検討する。            腱や靭帯の断裂または損傷、局所反応、アナフィラキシー、皮膚裂傷、指神経の損傷            (2) 既往歴、合併症および併用薬剤などにより血液凝固障害患者または抗凝固療法の併用患者を抽出し、当該患者における注射部位出血の発現状況などの安全性を検討する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>            目標症例数：国内外の臨床試験で認められた副作用について、製造販売後の使用実態</p>

	<p>下での発現状況を把握し、それらの発現傾向に問題となる違いがないことを確認できる症例数であり、かつ、重要な特定されたリスクである「局所反応」、「皮膚裂傷」の詳細な発現状況を把握できる、300例を設定した。</p> <p>観察期間：国内外の臨床試験において臨床的成功に至った関節で再発例が認められている。製造販売後における再発状況および再発時の治療（本剤の再投与を含む）に関する情報を収集するため、外国臨床試験の再発に関する情報を参考に本剤初回投与日から最短1.5年、最長3.5年を観察期間とした。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・調査終了時：調査票のデータを固定した段階で、調査結果報告書を作成する。</li> <li>・安全性定期報告時：安全情報を包括的に検討する。</li> </ul> <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></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腱や靭帯の断裂または損傷、局所反応、アナフィラキシー、皮膚裂傷、指神経の損傷、血液凝固障害患者または抗凝固療法の併用患者における注射部位出血の発現状況を精査し、リスク最小化活動の改訂の要否を検討する。</li> <li>・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する。</li> <li>・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定の要否について検討する。</li> </ul>
--	--

### 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	
添付文書およ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	
デュピュイトラン拘縮に関する十分な知識と治療経験を有し、講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に精通した医師による使用の徹底	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            腱や靭帯の断裂または損傷</p> <p><b>【目的】</b>            デュピュイトラン拘縮に関する十分な知識および治療経験を有し、講習を受け、本剤の安全性および有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に精通した医師が本剤を使用する仕組みを構築することで、不適切な治療手技により起こり得る上記の安全性検討事項の発現を予防する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師に対して、デュピュイトラン拘縮の治療に関する専門知識の習得および実地経験を求める。</li> <li>・ 医師に対して、本剤の治療手技に関する十分な理解を求める。</li> <li>・ 薬剤納入時に使用予定医師に医師向け資材の提供および説明を行い、資材の活用を依頼する。</li> </ul> <p><b>【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】</b>            販売開始後半年間は1ヵ月ごとに、それ以降は半年ごとおよび調査結果が得られた時点で、下記の項目を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の安全性検討事項の発現件数</li> <li>・ 使用医師の講習受講状況（講習を修了した医師の数）</li> <li>・ 資材の配布状況</li> </ul> <p>この確認結果からリスク最小化活動の見直しが必要と判断された場合は、医師に求められる知識および経験を確保するための要件などの改訂について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時および再審査申請時</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、外国措置報告およ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
市販直後調査	該当せず	販売開始 6 ヶ月後	終了	作成済み (平成28年5月提出)
使用成績調査	300 例／300 例	・安全性定期報告時 ・販売開始 4 年 6 ヶ月後 (症例固定後)	実施中	・販売開始 5 年後 (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	300 例／300 例	・安全性定期報告時 ・販売開始 4 年 6 ヶ月後 (症例固定後)	実施中	・販売開始 5 年後 (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		
添付文書およ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	販売開始 6 ヶ月後	終了
デュピュイトラン拘縮に関する十分な知識と治療経験を有し、講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤による治療方法に精通した医師による使用の徹底	安全性定期報告時、再審査申請時	実施中