

**コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ,
コセンティクス皮下注 150 mg ペンに係る
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

コセンティクス皮下注150mg シリンジ,コセンティクス皮下注150mg ペンに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①コセンティクス皮下注150mg シリンジ ②コセンティクス皮下注150mg ペン	有効成分	セクキヌマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	399
提出年月		平成28年9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
重篤な感染症	3	悪性腫瘍	6	なし	11
好中球数減少	4	心血管・脳血管系事象	6		
過敏症反応	5	免疫原性	7		
		炎症性腸疾患	8		
		結核	9		

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下での尋常性乾癬, 関節症性乾癬 及び膿疱性乾癬患者における有効性	12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	13
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬: A1401調査, すべての剤型が対象)	13
特定使用成績調査 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬: AJP02調査, すべての剤型が対象)	14
製造販売後臨床試験 (A2302E1試験)	15
製造販売後臨床試験 (A2304E1試験)	16
製造販売後臨床試験 (AJP01試験)	16
特定使用成績調査 (膿疱性乾癬: A1402調査, すべての剤型が対象)	17
製造販売後臨床試験 (A1302試験)	19
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬: A1401調査, AJP02調査, すべての剤型が対象)	20
製造販売後臨床試験 (A2302E1試験)	20
製造販売後臨床試験 (A2304E1試験)	20
製造販売後臨床試験 (AJP01試験)	20
特定使用成績調査 (膿疱性乾癬: A1402調査, すべての剤型が対象)	20
製造販売後臨床試験 (A1302試験)	20

↓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	22
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布	22
自己投与に関する, 医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布	22
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	23

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 28 年 9 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目 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	2014年12月26日	薬効分類	399
再審査期間	1) 2014年12月26日～ 2022年12月25日 2)-	承認番号	①22600AMX01396000 ②22800AMX00672000
国際誕生日	2014年12月26日		
販売名	① コセンティクス皮下注 150 mg シリンジ ② コセンティクス皮下注 150 mg ペン		
有効成分	セクキヌマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	①② 1 シリンジ中セクキヌマブ（遺伝子組換え）150.0 mg を含有する		
用法及び用量	通常，成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として，1 回 300 mg を，初回，1 週後，2 週後，3 週後，4 週後に皮下投与し，以降，4 週間の間隔で皮下投与する。また，体重により 1 回 150 mg を投与することができる。		
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 1) 尋常性乾癬，関節症性乾癬，2) 膿疱性乾癬		
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. 感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから，適切な製造販売後調査を実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：2016年4月25日

変更内容の概要：

- ・品目の概要：コセンティクス皮下注 150 mg ペンの剤型を追加
- ・医薬品安全性監視計画の概要：特定使用成績調査（A1401 調査， AJP02 調査， A1402 調査）にすべての剤型が対象と追記
- ・有効性に関する調査・試験の計画の概要：特定使用成績調査（A1401 調査， AJP02 調査， A1402 調査）にすべての剤型が対象と追記
- ・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：節目となる予定の時期，実施状況及び報告書の作成予定日を更新
- ・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：節目となる症例数の修正

変更理由：コセンティクス皮下注 150 mg ペンの剤型追加申請によるもの

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	
重篤な感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">● 本剤はインターロイキン-17 (IL-17) に対するヒト免疫グロブリン G (IgG) 1/κ モノクローナル抗体であり，IL-17 に結合し IL-17 の受容体への結合を阻害することにより，その活性を中和する。生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は，重篤な感染症を引き起こす可能性がある。● プラセボ対照試験併合（尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験の 12 週データ）での重篤な感染症（感染症および寄生虫症）の発現率は，本剤 150 mg 群 0.1% (1/692) ，本剤 300 mg 群 0.1% (1/690) ，プラセボ群 0.3% (2/694) であった。エタネルセプト群 (0/323) での発現はなかった。● 全乾癬併合（尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験の 52 週データ）での重篤な感染症の発現率は，本剤 150 mg 併合群（導入投与期から本剤 150 mg を投与した被験者，維持投与期にプラセボから本剤 150 mg に切り替えた被験者及び A2304 試験で再発開始時に 150 mg を投与した被験者のデータ）0.86% (12/1395) 及び本剤 300 mg 併合群（導入投与期から本剤 300 mg を投与した群，維持投与期にプラセボから本剤 300 mg に切り替えた群及び A2304 試験で再発開始時に 300 mg を投与した被験者のデータ）1.13% (16/1410) であり，エタネルセプト群 1.2% (4/323) と同程度，プラセボ群 0.3% (2/793) よりも高かった。 <p>いずれの群とも重篤な感染症の発現率は低いものの，本剤の投与により感染症が重篤化する可能性は否定できないため，重要な特定されたリスクとした。</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">● 通常の医薬品安全性監視活動● 特定使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬，膿疱性乾癬）● 製造販売後臨床試験（A2302E1 試験，A2304E1 試験，A1302 試験，AJP01 試験） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">● 重篤な感染症の発現状況を把握する。● 発現した重篤な感染症の臨床的特徴を把握する。● リスクのある患者を把握する。● 本剤及び併用薬の使用状況を把握する。● 好中球数減少との関連性を評価する。

	<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「警告」に重篤な感染症発現への注意、「禁忌」に重篤な感染症の患者、「重要な基本的注意」に重篤な感染症発現時の適切な処置の指示、「重大な副作用」に重篤な感染症を記載し、注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後における重篤な感染症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
好中球数減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • IL-17は自然免疫系細胞で発現し、IL-17の阻害により好中球の産生及び遊走が抑制され、末梢血中の好中球数が減少する可能性がある。また、IL-17 pathwayを標的とする他剤の臨床試験で好中球減少が報告されている。 • プラセボ対照試験併合での好中球減少関連事象の発現率は、本剤 150 mg 群 0.3% (2/692) ，本剤 300 mg 群 0.6% (4/690) で、エタネルセプト群 0.6% (2/323) と同程度であり、プラセボ群 (0/694) での発現はなかった。 • 全乾癬併合での好中球減少関連事象の発現率は、本剤 150 mg 併合群 1.08% (15/1395) ，本剤 300 mg 併合群 1.13% (16/1410) で、エタネルセプト群 1.5% (5/323) と同程度であった。 <p>本剤の作用機序により好中球数が減少する可能性があり、実際に本剤投与群で発現が認められたため、重要な特定されたリスクとした。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 特定使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬，膿疱性乾癬） • 製造販売後臨床試験（A2302E1 試験，A2304E1 試験，A1302 試験，AJP01 試験） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 好中球数減少の発現頻度，重篤度等，発現状況を把握する。 • リスクのある患者を把握する。 • 本剤及び併用薬の使用状況を把握する。 • 重篤な感染症との関連性を評価する。
	<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」の項に記載し注意喚

	<p>起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>過敏症反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● プラセボ対照試験併合での過敏症の発現率は，本剤 150 mg 群 4.5% (31/692) 及び本剤 300 mg 群 4.5% (31/690) でプラセボ群 1.3% (9/694) と比べて高く，エタネルセプト群 4.6% (15/323) と同程度であった。 ● 全乾癬併合での過敏症の有害事象発現率は，本剤 150 mg 併合群 8.24% (115/1395)，本剤 300 mg 併合群 9.36% (132/1410) で，エタネルセプト群 8.4% (27/323) と同程度であった。 <p>過敏症の発現率がプラセボ群より本剤投与群で発現率が高かったことより，重要な特定されたリスクとした。</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"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 特定使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬，膿疱性乾癬） ● 製造販売後臨床試験（A2302E1 試験，A2304E1 試験，A1302 試験，AJP01 試験） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 過敏症反応の発現頻度，重篤度等，発現状況を把握する。 ● 発現した過敏症の特徴について把握する。 ● リスクのある患者を把握する。
	<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「禁忌」，「重大な副作用」及び「その他の副作用（蕁麻疹）」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

- プラセボ対照試験併合での悪性腫瘍（「悪性および詳細不明の腫瘍」又は「皮膚および詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象）の発現率は、本剤 150 mg 群，本剤 300 mg 群とプラセボ群でいずれも 0.5%未満であり，同程度であった。エタネルセプト群では悪性腫瘍の発現はなかった。
- 全乾癬併合での悪性腫瘍の発現率は，本剤 150 mg 併合群，本剤 300 mg 併合群，エタネルセプト群及びプラセボ群でいずれも 1%未満と低く，投与群間で同程度であった。

プラセボ群を含めいずれの投与群とも悪性腫瘍が報告されている。発現は稀であったが，本剤が免疫調節作用を有することより，重要な潜在的リスクとした。

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
- 特定使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬，膿疱性乾癬）
- 製造販売後臨床試験（A2302E1 試験，A2304E1 試験，A1302 試験，AJP01 試験）

【選択理由】

- 悪性腫瘍の発現頻度，重篤度等，発現状況を把握する。
- 発現した悪性腫瘍の特徴について把握する。
- リスクのある患者を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 製造販売後の当該事象の集積状況，文献等情報，海外規制情報等について，総合的に検討し，安全確保措置について検討する。

【選択理由】

製造販売後の当該事象の集積状況に応じ，適切な安全確保措置をとる。

心血管・脳血管系事象

重要な潜在的リスクとした理由：

- プラセボ対照試験併合での心血管・脳血管関連事象の発現率は，本剤 150 mg 群 1.0% (7/692)，本剤 300 mg 群 0.4% (3/690)，プラセボ群 1.6% (11/694)，エタネルセプト群 1.9% (6/323) であった。
- 全乾癬併合での心血管・脳血管関連事象の発現率は，本剤 150 mg 併合群 2.15% (30/1395)，本剤 300 mg 併合群 2.70% (38/1410)，エタネルセプト群 4.3%

	<p>(14/323) , プラセボ群 1.6% (13/793) であった。</p> <p>本剤投与群で、心血管・脳血管関連事象の発現が認められたものの、一定の傾向は認められず、本剤との関連性については明らかにならなかったことより、重要な潜在的リスクとした。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 特定使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬，膿疱性乾癬） • 製造販売後臨床試験（A2302E1 試験， A2304E1 試験， A1302 試験， AJP01 試験） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 心血管・脳血管系事象の発現頻度，重篤度等，発現状況を把握する。 • 本剤投与状況及び本剤との関連性について評価する。 <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"> • 製造販売後の当該事象の集積状況，文献等情報，海外規制情報等について，総合的に検討し，安全確保措置について検討する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の当該事象の集積状況に応じ，適切な安全確保措置をとる。</p>
	<p>免疫原性</p>
	<p>重要な潜在的リスクとした理由</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一般的に，ヒト mAb（Monoclonal Antibody，モノクローナル抗体）で，免疫原性（抗薬剤抗体）の発現率は1～4%であるとされている。外来蛋白質の注射投与は，免疫反応の原因となる可能性がある。セクキヌマブはヒト mAb であるため，免疫反応の発現の可能性，発現時の重篤度は低いと考えられる。また，免疫原性は，その治療の効果減弱を引き起こす可能性がある。 • 第 III 相試験で本剤が投与された 2842 名の免疫原性が評価された。治験薬投与後の発現率は 0.4%（10/2842）であった。いずれの被験者でも抗セクキヌマブ抗体の発現は一時的で，抗セクキヌマブ抗体の抗体価は低かった。抗セクキヌマブ抗体が陽性の被験者のうち，中和抗体が陽性の被験者は 150 mg 併合群の 3 名であった。また，治験薬投与後の抗セクキヌマブ抗体が陽性の 10 名の被験者に効果減弱は認められず，重篤又は中止に至った有害事象の発現も認められなかった。 <p>治験薬投与後の抗セクキヌマブ抗体が陽性の被験者に効果減弱や重篤又は中止に至った有害事象の発現は認められていないものの，抗セクキヌマブ抗体が認められていることより，重要な潜在的リスクとした。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 製造販売後臨床試験（A2302E1 試験， A2304E1 試験， A1302 試験） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 抗セクキヌマブ抗体の発現と関連する有害事象の発現頻度， 重篤度等発現状況を把握する。 • リスクのある患者を把握する。 • 本剤投与との関連性について評価する <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「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の当該事象の集積状況に応じ，適切な安全確保措置をとる。</p>
炎症性腸疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ対照試験併合での炎症性腸疾患の発現率は，本剤 150 mg 群 0.1%（1/692），本剤 300 mg 群 0.1%（1/690），エタネルセプト群 0.3%（1/323）でいずれの投与群でも 0.3%以下であり，投与群間で発現率に明らかな違いはみられなかった。プラセボ群（0/694）での発現はなかった。 • 全乾癬併合での炎症性腸疾患の発現率は，本剤 150 mg 併合群 0.29%（4/1395），本剤 300 mg 併合群 0.21%（3/1410），エタネルセプト群 0.3%（1/323）でいずれの投与群も 0.3%以下であり，投与群間で発現率に明らかな違いはみられなかった。プラセボ群（0/793）での発現はなかった。 • クロウン病患者を対象とした臨床試験（A2202 試験）での，クロウン病の悪化の発現率は，本剤投与群 20.5%（95%CI: 9.3 – 36.5%， 8/39），プラセボ群 15.0%（95%CI: 3.2 – 37.9%， 3/20）であった。 <p>プラセボ対照試験併合及び全乾癬併合で，いずれの投与群とも炎症性腸疾患の発現率は 0.3%以下であったが，クロウン病患者対象の試験でプラセボ群及び本剤投与群の両群でクロウン病の悪化が報告されている。</p> <p>クロウン病を含む炎症性腸疾患の原因は確定しておらず，遺伝的因子，環境因子等が複雑に関与し，消化管内の免疫系の異常反応が生じていると考えられている。IL-17 は，消化管を介した細菌感染に対し，腸管粘膜を保護する役割を担っている可能性があり，また，IL-17 産生細胞が，炎症性腸疾患であるクロウン病や潰瘍性大腸炎等の病態に重要な役割を果たすと想定する報告もある。本剤が IL-17 を阻害するため，理論的には炎症</p>

	<p>性腸疾患の病態へ影響を及ぼす可能性を否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 特定使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬，膿疱性乾癬） • 製造販売後臨床試験（A2302E1 試験， A2304E1 試験， A1302 試験， AJP01 試験） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 炎症性腸疾患の発現頻度，重篤度等発現状況を把握する。 • 発現した炎症性腸疾患の特徴，転帰について把握する。 • リスクのある患者を把握する。 <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」の項に活動期にあるクローン病の患者について記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の当該事象の集積状況に応じ，適切な安全確保措置をとる。</p>
結核	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ対照試験併合及び全乾癬併合で，本剤投与中に新たな結核の発現，潜伏結核の活性化の報告はない。しかしながら，IL-17 が結核に対する感染防御の役割を担うとする報告もあること（Okamoto Yoshida et al. 2010， Freches et al. 2013， O'Garra et al. 2013），また，本剤の臨床試験における検討例数は結核の発現リスクを評価する上で十分とはいえないことから，重要な潜在的リスクとした。 <p>【参考文献】</p> <p>Okamoto Yoshida Y, Umemura M, Yahagi A, et al. (2010) Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. J Immunol; 184(8):4414-22.</p> <p>Freches D, Korf H, Denis O, et al. (2013) Mice genetically inactivated in interleukin-17A receptor are defective in long-term control of Mycobacterium tuberculosis infection. Immunology; 140(2):220-31.</p> <p>O'Garra A1, Redford PS, McNab FW, et al. (2013) The immune response in tuberculosis. Annu Rev Immunol; 31:475-527.</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>

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 特定使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬，膿疱性乾癬）
- 製造販売後臨床試験（A2302E1 試験， A2304E1 試験， A1302 試験， AJP01 試験）

【選択理由】

- 結核の新規発現または潜在結核の活性化の発現頻度，重篤度等発現状況を把握する。

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「禁忌」に活動性結核の患者を，「慎重投与」に結核の既往歴を有する患者を，「重要な基本的注意」に本剤投与前に結核感染の確認を要することを記載し注意喚起する。

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者における有効性

有効性に関する検討事項とした理由：

使用実態下における長期有効性を確認するため。

有効性に関する調査・試験の名称：

- 特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬：A1401 調査，AJP02 調査，膿疱性乾癬：A1402 調査，すべての剤型が対象）

調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：

- 使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性を確認することを目的として，製造販売後に本剤の投与を開始する患者を対象に特定使用成績調査を実施する。

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	
特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬：A1401 調査，すべての剤型が対象）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，結核，好中球数減少，真菌感染症，過敏症反応，悪性腫瘍，炎症性腸疾患，心血管・脳血管系事象</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性の確認を行う。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none">● 実施期間：2015 年 10 月より開始。登録期間 2 年，観察及び追跡調査期間 3 年を合わせた 5 年を予定。● 目標患者数：900 例（安全性解析対象例）● 実施方法：本剤を初めて投与される，既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象として中央登録方式にて実施する。● 観察期間：本剤投与開始後 1 年間とする。観察期間終了後，投与中止の有無に限らず，投与開始 3 年後までを追跡調査期間と設定し，追跡調査を実施する。● 重点調査項目：重篤な感染症，結核，好中球数減少，真菌感染症，過敏症反応，悪性腫瘍，炎症性腸疾患，心血管・脳血管系事象 <p>【実施計画の根拠】 臨床試験においては，日本人のデータが限られているため，日本人における安全性について検討を行う。</p> <p>目標症例数の設定根拠：臨床試験における全乾癬併合での本剤 300 mg 併合群において，重篤な有害事象としての感染症の発現率は 1.13%（16/1410）であった。閾値としての有害事象発現率を 1.13%とすると，仮に真のリスクが閾値の 2 倍以上存在した場合であっても，閾値 1.13%に対する検出力が 80%以上となるよう推定精度を担保した上で重篤な有害事象としての感染症の発現を確認するためには，865 例が必要と算出される。</p> <p>上記より，本調査は安全性解析対象症例として 900 例を目標症例数とする。</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">● 安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。

	<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> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定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。
<p>特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬：AJP02 調査，すべての剤型が対象）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症，結核，好中球数減少，真菌感染症，過敏症反応，悪性腫瘍，炎症性腸疾患，心血管・脳血管系事象</p> <p>【目的】</p> <p>A1401 調査契約締結前にコセンテックス皮下注が投与開始された患者において，使用実態下の一部後向きデータを含む長期安全性及び有効性データを収集する。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 実施期間：2015年10月より開始。登録期間は2016年7月まで，調査期間は2017年4月までを予定。 • 目標患者数：A1401 調査契約締結前までに本剤を投与開始したすべての症例を対象症例として，目標患者数は設定しない（推定症例数：最大300例）。 • 実施方法：既存治療で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者で，かつ本剤を市販後からA1401 調査契約締結前までに初めて投与された患者を対象として中央登録方式にて実施する。 • 観察期間：本剤投与開始後1年間とする。 • 重点調査項目：重篤な感染症，結核，好中球数減少，真菌感染症，過敏症反応，悪性腫瘍，炎症性腸疾患，心血管・脳血管系事象 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤の処方実績と予測から，本剤販売開始後からA1401 調査契約締結前までに本剤の投与が開始された患者数を最大300名と推定した。</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"> • 調査票が一定数収集された後に，安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。 <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> <ul style="list-style-type: none"> • 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本特定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。

	<ul style="list-style-type: none"> • 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。
<p>製造販売後臨床試験（A2302E1 試験）</p>	
	<p>中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした secukinumab の第 III 相試験を完了した被験者を対象に、secukinumab のプレフィルドシリンジを用いた皮下投与による長期有効性、安全性及び忍容性を、ランダム化治療中断期を含む最長 4 年間にわたって検討する多施設共同、二重盲検、継続投与試験（A2302E1 試験）を、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。</p> <p>【安全性検討事項】 長期使用時の安全性</p> <p>【目的】 主要目的：コア試験（A2302 又は A2303 試験）の 52 週後に PASI 75 反応例であった被験者を対象に、68 週後までの PASI 75 反応の消失を指標として、中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者に対する secukinumab 150 mg 及び 300 mg の有効性をプラセボと比較評価する。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2012 年 5 月～2017 年 7 月 試験デザイン：本試験は、第 III 相試験 2 試験（A2302 及び A2303 試験）の完了例を対象とするランダム化治療中断期を含む 4 年間の多施設共同、二重盲検、継続投与試験である。</p> <p>登録例数：1146 名（うち日本人 70 名） 有効性評価項目：Investigator's Global Assessment（IGA mod 2011）、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）、リバウンド現象 安全性評価項目：有害事象及び重篤な有害事象、診察、バイタルサイン、体重及び身長、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫原性）、心電図、妊娠及び妊娠可能性</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"> • 試験終了時 <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> <ul style="list-style-type: none"> • 試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 <p>【当該試験で使用する試験薬】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 製造販売承認後も海外から輸入した製造販売後臨床試験薬を使用する。

製造販売後臨床試験（A2304E1 試験）

Secukinumab の固定間隔投与又は再発開始時投与を受けた中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、プレフィルドシリンジを用いた secukinumab 皮下投与の長期安全性、忍容性及び有効性を評価する二重盲検グループ及びオープンラベルグループから構成される、4 年間の多施設共同継続投与試験（A2304E1 試験）を、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。

【安全性検討事項】

長期使用時の安全性

【目的】

主要目的：コア試験（A2304 又は A2307 試験）において、治験薬の投与を完了した中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に secukinumab の長期安全性及び忍容性を評価する。

【実施計画】

実施期間：2012 年 7 月～2017 年 8 月

試験デザイン：本試験は、コア試験（A2304 又は A2307 試験）の維持投与期の投与を完了した中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした、二重盲検グループ及びオープンラベルグループから構成される多施設共同試験である。

登録例数：675 名（うち日本人 51 名）

有効性評価項目：IGA mod 2011, PASI, リバウンド現象

安全性評価項目：有害事象及び重篤な有害事象、診察、バイタルサイン、体重及び身長、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫原性）、心電図、妊娠及び妊娠可能性

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 試験終了時

【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】

- 試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

【当該試験で使用する試験薬】

- 製造販売承認後も海外から輸入した製造販売後臨床試験薬を使用する。

製造販売後臨床試験（AJP01 試験）

シクロスポリン A で効果不十分であった局面型皮疹を有する乾癬患者を対象にセクキヌマブ皮下投与の有効性及び安全性を 16 週間にわたり評価する多施設共同、オープンラベル試験（AJP01 試験）を、製造販売後臨床試験として実施する。

【目的】

シクロスポリン A からセクキヌマブ皮下投与への直接切替え時の有効性を投与 16 週

後に評価することである。セクキヌマブ投与の有効性は、16 週後にベースラインから 75%以上の乾癬活動性の改善が得られた被験者の割合 (PASI 75 反応率) により評価する。また、シクロスポリン A からセクキヌマブへの直接切替えが、安全性の懸念を伴うことなく乾癬を改善できるかどうかを評価する。

【実施計画】

実施期間：2015 年 3 月～2016 年 7 月

試験デザイン：本試験は、シクロスポリン A で効果不十分であった局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に、オープンラベル試験である。本試験は、スクリーニング期 (最長 4 週間)、導入投与期 (4 週間)、及び維持投与期 (12 週間) の 3 期からなる。ベースライン来院 (Day 1) の前日にシクロスポリン A の服用を中止し、添付文書の用法・用量に従い、ベースライン来院 (Day 1) 中にセクキヌマブ 300 mg の投与を開始する。その後は、1, 2, 3, 4, 8 及び 12 週後にセクキヌマブ 300 mg の投与を実施する

登録例数：30 例

有効性評価項目：IGA mod 2011, PASI

安全性評価項目：有害事象及び重篤な有害事象、診察、バイタルサイン、体重及び身長、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、心電図、妊娠及び妊娠可能性

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 試験終了時

【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】

- 試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

特定使用成績調査 (膿疱性乾癬：A1402 調査、すべての剤型が対象)

【安全性検討事項】

重篤な感染症、結核、好中球数減少、真菌感染症、過敏症反応、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、心血管・脳血管系事象

【目的】

使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性の確認を行う。

【実施計画案】

- 実施期間：調査期間は登録期間 2 年、観察及び追跡調査期間 3 年を合わせた計 5 年を想定している。
- 目標患者数：100 例 (安全性解析対象例)
- 実施方法：本剤を初めて投与される、既存治療で効果不十分な膿疱性乾癬患者を対象として中央登録方式にて実施する。

- 観察期間：本剤投与開始後1年間とする。観察期間終了後、投与中止の有無に限らず、投与開始3年後までを追跡調査期間と設定し、追跡調査を実施する。
- 重点調査項目：重篤な感染症、結核、好中球数減少、真菌感染症、過敏症反応、悪性腫瘍、炎症性腸疾患、心血管・脳血管系事象

【実施計画の根拠】

下記1)～3)より、膿疱性乾癬に対する本剤投与例数を予測した。

- 1) 膿疱性乾癬患者全体に対する生物学的製剤の使用率は約1割
- 2) 生物学的製剤（インフリキシマブ）投与中の患者のうち、本剤へ切り替えが想定される患者は約3割
- 3) 新規に汎発性膿疱性乾癬と診断された患者のうち、本剤が第1選択として使用される患者は約2.5割

上述1)～3)、及び平成25年度で約2,000名が登録されており、1年間あたり約80名の新規に汎発性膿疱性乾癬と診断される患者がいることを前提とした場合*、以下の算出結果により、本調査の登録期間2年間で、既存治療からの切換え患者及び新規患者を合わせて、約100例の登録が見込めると考えた。

- 既存治療からの切り替え患者（上述の1)及び2)より）：
2000（例）×0.1×0.3＝60例
- 新規投与患者（上述の3)より）：80（例）×0.25×2（年）＝40例

なお、本調査の症例数を100例とした場合、安全性については、5%の割合で発現する副作用について、正規近似で信頼区間の幅は約±5%となる。

*難病情報センター（膿疱性乾癬公式）ウェブサイトより

上記より、本調査は安全性解析対象症例として100例を目標症例数とする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。

【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】

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定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。

製造販売後臨床試験（A1302 試験）

日本人汎発型膿疱性乾癬患者を対象に secukinumab プレフィルドシリンジを用いて単独又は併用療法として皮下投与し、有効性、安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、非盲検試験（A1302 試験）を膿疱性乾癬の効能効果の承認後は、製造販売後臨床試験として継続する。膿疱性乾癬の効能効果が承認され、試験実施施設において処方可能となる時点で試験薬の投与を終了する。

【安全性検討事項】

Secukinumab の臨床的安全性及び忍容性を評価する。

【目的】

主要目的：汎発型膿疱性乾癬患者におけるベースライン（BSL）と比較した 16 週後の secukinumab の「treatment success（奏功）」を評価する。

（主要目的の「奏功」は以下のとおり定義する：

全般改善度（Clinical global impression, CGI）が「軽度改善」、「中等度改善」、又は「著明改善」)

【実施計画】

実施期間：2013 年 6 月～2017 年 6 月

試験デザイン：本治験は、汎発型膿疱性乾癬を有する 7 名以上（かつ 15 名以下）の被験者を対象とする多施設共同、単群、非盲検試験である。

登録例数：最大 10 名

有効性評価項目：膿疱性乾癬の重症度判定、全般改善度（CGI）、PASI

安全性評価項目：有害事象及び重篤な有害事象、診察、バイタルサイン、体重及び身長、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、免疫原性）、心電図、妊娠及び妊娠可能性

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 試験終了時

【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】

- 試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

<p>特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬：A1401 調査，AJP02 調査，<u>すべての剤型が対象</u>）</p>	
	<p>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（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）を参照。</p>
<p>製造販売後臨床試験（A2302E1 試験）</p>	
	<p>中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした secukinumab の第 III 相試験を完了した被験者を対象に，secukinumab のプレフィルドシリンジを用いた皮下投与による長期有効性，安全性及び忍容性を，ランダム化治療中断期を含む最長 4 年間にわたって検討する多施設共同，二重盲検，継続投与試験（A2302E1 試験）を，承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。</p> <p>試験の詳細については，2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を参照。</p>
<p>製造販売後臨床試験（A2304E1 試験）</p>	
	<p>Secukinumab の固定間隔投与又は再発開始時投与を受けた中等症又は重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象に，プレフィルドシリンジを用いた secukinumab 皮下投与の長期安全性，忍容性及び有効性を評価する二重盲検グループ及びオープンラベルグループから構成される，4 年間の多施設共同継続投与試験（A2304E1 試験）を，承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。</p> <p>試験の詳細については，2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を参照。</p>
<p>製造販売後臨床試験（AJP01 試験）</p>	
	<p>シクロスポリン A で効果不十分であった局面型皮疹を有する乾癬患者を対象にセクキヌマブ皮下投与の有効性及び安全性を 16 週間にわたり評価する多施設共同，オープンラベル試験（AJP01 試験）を，製造販売後臨床試験として実施する。</p> <p>試験の詳細については，2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を参照。</p>
<p>特定使用成績調査（膿疱性乾癬：A1402 調査，<u>すべての剤型が対象</u>）</p>	
	<p>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（膿疱性乾癬）を参照。</p>
<p>製造販売後臨床試験（A1302 試験）</p>	
	<p>日本人汎発型膿疱性乾癬患者を対象に secukinumab プレフィルドシリンジを用いて単独又は併用療法として皮下投与し，有効性，安全性及び忍容性を評価する，多施設共同，非盲検試験（A1302 試験）を，承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施する。</p> <p>試験の詳細については，2 医薬品安全性監視計画の概要の項の製造販売後臨床試験を</p>

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	
医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重要な特定されたリスク：重篤な感染症，好中球数減少，過敏症反応 ● 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍，心血管・脳血管系事象，免疫原性，炎症性腸疾患，結核 <p>【目的】</p> <p>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ため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時に MR が医療関係者に提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページに掲載する。 <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】</p> <p>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，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時</p>
自己投与に関する，医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布	
	<p>【目的】</p> <p>医療関係者及び患者に対し，自己投与についての適切な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>MR が医療関係者に提供，説明し，本剤の自己投与に関し注意喚起を行う。また患者向け資材については，患者への情報提供資材としての活用を依頼する。</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】</p> <p>医療関係者や患者からの要望に応じ，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。</p>

適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【目的】

本剤の作用機序から懸念される安全性について、各施設での本剤使用前に情報提供を行い、有害事象の発現または重篤化回避のための理解を促すため。また、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行う。

【具体的な方法】

本剤は、乾癬の主な診療科である皮膚科と、重篤な感染症の診断・治療が可能な専門科との協力の下で、重篤な感染症の予防・早期発見等が図れるよう、徹底した対策を講じることが重要であることから、以下の対応を行う。

- 本剤の納入前に、納入予定施設を訪問し、処方予定医師に対し、本剤の使用にあたっては、尋常性乾癬及び関節症性乾癬治療及び本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応について、十分な知識を持つことの重要性を説明し、理解を得る。
- 重篤な感染症等に対する迅速な対応や定期的な検査が可能な施設で使用する事又は前記を満たす施設と協力体制を構築した上で使用することの重要性を説明し、理解を得る。
- 協力体制を構築する場合は、具体的な協力先や医師名を確認し、協力先医師に対しても訪問し、本剤の安全性情報と副作用時の対処法を説明し、理解を得る。

【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】
該当なし

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（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	調査終了から 2ヵ月以内
特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬） A1401 調査	各安全性定期報告時の調査票収集患者数 ／安全性解析対象として 900 名	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時
特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬） AJP02 調査	各安全性定期報告時の調査票収集患者数	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時
製造販売後臨床試験 A2302E1 試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	1144 名（うち日本人 70 名；登録症例数）	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時期（2018 年 1 月を予定）
製造販売後臨床試験 A2304E1 試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	675 名（うち日本人 51 名；登録症例数）	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時期（2017 年 12 月を予定）
製造販売後臨床試験 AJP01 試験	30 名	最終報告書作成時	終了	最終報告書作成時期（2016 年 10 月を予定）
特定使用成績調査（膿疱性乾癬） A1402 調査	各安全性定期報告時の調査票収集患者数 ／安全性解析対象として 100 名	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時

製造販売後臨床試験 A1302 試験（膿疱性乾癬）	最大 10 名	最終報告書作成時	終了	最終報告書作成時期（2016 年 12 月を予定）
------------------------------	---------	----------	----	---------------------------

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
特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬） A1401 調査	各安全性定期報告時の調査票収集患者数 ／安全性解析対象患者数から有効性除外を除いた患者数	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時
特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬） AJP02 調査	各安全性定期報告時の調査票収集患者数	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時
製造販売後臨床試験 A2302E1 試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	1144 名 （登録症例数）	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時期（2018年 1 月を予定）
製造販売後臨床試験 A2304E1 試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	675 名 （登録症例数）	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時期（2017年 12 月を予定）
製造販売後臨床試験 AJP01 試験	30 名	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時期（2016年 10 月を予定）
特定使用成績調査（膿疱性乾癬） A1402 調査	各安全性定期報告時の調査票収集患者数 ／安全性解析対象患者数から有効性除外を除いた患者数	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時
製造販売後臨床試験 A1302 試験（膿疱性乾癬）	最大 10 名	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時期（2016年 12 月を予定）

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（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	実施期間： 2015年2月27日から 2015年8月26日 評価の予定時期： 調査終了から2ヵ月以内に報告の予定	終了
医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布	安全性定期報告書提出時 添付文書改訂時	実施中
自己投与に関する，医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布	医療関係者や患者からの要望に応じ，適宜改訂または追加作成	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	該当なし	実施中