

**コパキソン皮下注
20mg シリンジに係る**

医薬品リスク管理計画書

武田テバファーマ株式会社

コパキソン皮下注 20mg シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|---------------|-----------------------|----------------|-----------|
| 販売名 | コパキソン皮下注 20mg シリンジ | 有効成分 | グラチラマー酢酸塩 |
| 製造販売業者 | 武田テバファーマ株式会社 | 薬効分類 | 87399 |
| 提出年月日 | | 令和 6 年 4 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】 |
|------------------------|----------------------|----------------------|
| 注射直後反応 | 該当なし | 該当なし |
| 注射部位反応 | | |
| 過敏性反応 | | |
| 肝機能障害 | | |

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|-------------------------------------|--|
| 多発性硬化症 (MS) の再発予防効果 | |
|-------------------------------------|--|

↓ 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 |
| 特定使用成績調査 (全例調査) |
| 3. 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 (全例調査) |

↓ 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 |
| 医療従事者向け資材 [製品情報概要、自己注射ガイド (自己注射指導者向け)、自己注射指導者向け Q&A] の作成と提供 |
| 患者向け資材 (自己注射ガイドブック、自己注射ガイド DVD、患者手帳、患者さん向け Q&A) の作成と提供 |
| 企業ホームページにおける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。

医薬品リスク管理計画書

会社名：武田テバファーマ株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日 | 2015年9月28日 | 薬効分類 | 87399 |
| 再審査期間 | 10年 | 承認番号 | 22700AMX01009000 |
| 国際誕生日 | 1996年11月30日 | | |
| 販売名 | コパキソン皮下注 20mg シリンジ | | |
| 有効成分 | グラチラマー酢酸塩 | | |
| 含量及び剤形 | 1シリンジ (1mL) 中にグラチラマー酢酸塩 20mg を含有する注射剤 | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人にはグラチラマー酢酸塩として 20mg を 1日 1回皮下に投与する。 | | |
| 効能又は効果 | 多発性硬化症の再発予防 | | |
| 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. 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 | 2024年4月1日付にて武田テバファーマ株式会社が武田薬品工業株式会社から製造販売承認を承継。 | | |

変更の履歴

前回提出日

2024年2月22日

変更内容の概要：

1. 承継に伴う社名変更
2. 医療従事者向け資材〔製品情報概要、自己注射ガイド（自己注射指導者向け）、自己注射指導者向けQ&A〕及び患者向け資材（自己注射ガイドブック、自己注射ガイドDVD、患者手帳、患者さん向けQ&A）の変更

変更理由：

2024年4月1日に武田テバファーマ株式会社が武田薬品工業株式会社から製造販売承認を承継したため。

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 | |
|---|--|
| 注射直後反応 | |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コパキソン皮下注 20mg シリンジ（以下、本剤）投与後の数分以内に血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸、頻脈等を症状とする注射直後反応の発現が報告されている。国内臨床試験では、注射直後反応（MedDRA/J 基本語：血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）の発現頻度は 29.4%（5/17 例）であった。 ・症状はほとんどが軽度又は中等度であり、一過性で自然消失するとされているが、投与のたびに発現し、重症化することもあるため、リスクとして設定した。 ・注射直後反応の発現機序は不明であるが、胸部症状等は、イヌを用いた試験、健康成人及び再発寛解型多発性硬化症（以下、RRMS）患者のホルター心電図のモニタリングより心筋虚血によるものではないことが確認されている。 ・定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report。以下、PSUR）による製造販売後の注射直後反応の報告は、調査期間（2011 年 12 月 1 日から 2014 年 11 月 30 日）の推定使用患者数 501,427 人・年に対し、3,952 件（そのうち重篤は 1,222 件）であった。主な事象の内訳として、呼吸困難 1,023 件、注射直後反応 649 件、潮紅 447 件、胸部不快感 421 件、動悸 335 件、熱感 318 件、胸痛 256 件、ほてり 194 件、頻脈 144 件及び心拍数増加 104 件が報告された。 ・本事象は投与直後に発現すること、一部の事象は過敏性反応と類似した症状を示すことから、事象が認められた場合には慎重な診断が必要となる。 | |
| <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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>国内における RRMS 患者は少数であり、臨床試験において日本人の安全性データを十分に収集することができなかったことから、特定使用成績調査（全例調査）を実施し、日本人の本事象に関する安全性プロファイル（症状、程度、発現時期、症状消失時期、発現後の本剤の投与状況、再発頻度及び発現時の処置内容等）を確認するため。なお、終了した製造販売後臨床試験に登録されたすべての患者は試験終了後に特定使用成績調査（全例調査）に移行した。</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、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「使用上の注意」の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。また、注射直後反応では胸部症状等がみられることがあるため、心機能障害を有する患者を「使用上の注意」の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載する。 ・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〔製品情報概要、自己注射ガイド（自己注射指導者向け）、自己注射指導者向け Q&A〕の作成と提供 2. 患者向け資材（自己注射ガイドブック、自己注射ガイド DVD、患者手帳、患者さん向け Q&A）の作成と提供 3. 企業ホームページにおける副作用発現状況の公表 <p>【選択理由】</p> <p>1～3. 注射直後反応は高頻度かつ投与のたびに発現することもあり、患者に対し十分に説明することが重要であることから、投与開始に際しての患者指導を徹底するため。</p> | |
| 注射部位反応 | |

| | |
|--|---|
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与による注射部位反応（紅斑、疼痛、腫瘍、そう痒感、浮腫、炎症、過敏性反応等）が繰り返し発現することが報告されている。国内臨床試験では、注射部位反応（MedDRA/J 高位語：注射部位反応）の発現頻度は94.1%（16/17例 799件）であり、主な注射部位反応は、注射部位紅斑（15/17例 221件）、注射部位疼痛（15/17例 87件）、注射部位硬結（13/17例 118件）、注射部位そう痒感（12/17例 107件）及び注射部位腫脹（11/17例 125件）であった。 ・海外の製造販売後においては注射部位壊死が報告されており、重度の場合には、壊死組織の切除及び皮膚移植等の処置が必要になることから、リスクとして設定した。 ・PSURによる製造販売後の注射部位反応の報告は、調査期間（2011年12月1日から2014年11月30日）の推定投与例数501,427人・年に対し、13,873件（そのうち重篤は770件）であり、ほとんどが非重篤であった。主な事象の内訳として、注射部位疼痛3,346件、注射部位紅斑1,685件、注射部位腫脹1,031件、注射部位そう痒感998件、注射部位腫瘍819件、注射部位硬結795件、注射部位反応773件、注射部位結節568件、注射部位血腫499件及び注射部位内出血463件が報告された。 注射部位壊死の報告は474件であり、いずれも重篤例であった。 |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>国内臨床試験において、重篤な注射部位反応は報告されていないが、日本人での検討は少数例であり、本事象に関する安全性プロファイル（症状、程度、注射部位及び発現時の処置内容等）は限定的であることから、特定使用成績調査（全例調査）を実施し、注射部位反応について重症化を含む程度及び処置内容等を確認するため。なお、終了した製造販売後臨床試験に登録されたすべての患者は試験終了後に特定使用成績調査（全例調査）に移行した。</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、電子添文の「使用上の注意」の「11.1 重大な副作用」、 「11.2 その他の副作用」及び「14. 適用上の注意」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材〔製品情報概要、自己注射ガイド（自己注射指導者向け）、自己注射指導者向けQ&A〕の作成と提供 2. 患者向け資材（自己注射ガイドブック、自己注射ガイドDVD、患者手帳、患者さん向けQ&A）の作成と提供 3. 企業ホームページにおける副作用発現状況の公表 <p>【選択理由】</p> <p>1～3. 注射部位反応は高頻度かつ投与のたびに繰り返し発現することが予想されるため、医療機関において、医師の監督の下、患者に対して投与方法の教育訓練を実施し、本事象について十分に説明することが重要であることから、投与開始に際しての患者指導を徹底するため。</p> |
| | <p>過敏性反応</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"> ・本剤投与による過敏性反応（呼吸困難、気管支痙攣、発疹、蕁麻疹、失神等）が報告されている。国内臨床試験では、過敏性反応に関連する副作用として、蕁麻疹11.8%（2/17例）、呼吸困難11.8%（2/17例）、薬疹5.9%（1/17例）、発疹5.9%（1/17例）及び全身性そう痒症5.9%（1/17例）であったが、投与中止例はなかった。また、アナフィラキシー等の重篤な事象は報告されなかった。 ・海外の製造販売後においては、アナフィラキシー等の重篤な事象が報告されていることから、リスクとして設定した。 ・PSURによる製造販売後の過敏性反応（MedDRA/J SMQ：アナフィラキシー反応〔広域〕）の報告は、調査期間（2011年12月1日から2014年11月30日）の推定使用患者数501,427人・年に対 |

| | |
|--|---|
| | <p>し、5,284件（そのうち重篤は2,018件）であった。主な事象の内訳として、呼吸困難1,023件、潮紅447件、蕁麻疹432件、胸部不快感421件、紅斑415件、そう痒症339件、発疹265件、注射部位蕁麻疹213件、顔面腫脹190件、アナフィラキシー反応138件、咽喉絞扼感136件、アナフィラキシーショック115件、腫脹112件及び口唇腫脹102件が報告された。</p> <p>アナフィラキシー等の過敏性反応が疑われる症状が認められた場合には、注射直後反応との鑑別を慎重に行うとともに、直ちに医師に連絡することが必要である。</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、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）を実施することにより、本事象については、非重篤な症例を含めた安全性プロファイル（症状、程度、発現時期、症状消失時期、発現後の本剤の投与状況、発現時の処置内容及びアレルギー素因の有無別の頻度等）を確認するため。なお、終了した製造販売後臨床試験に登録されたすべての患者は試験終了後に特定使用成績調査（全例調査）に移行した。</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、電子添文の「2. 禁忌」に本剤の成分に過敏症の既往がある患者を記載し、さらに「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材〔製品情報概要、自己注射ガイド（自己注射指導者向け）、自己注射指導者向けQ&A〕の作成と提供 2. 患者向け資材（自己注射ガイドブック、自己注射ガイドDVD、患者手帳、患者さん向けQ&A）の作成と提供 3. 企業ホームページにおける副作用発現状況の公表 <p>【選択理由】</p> <p>1～3. 本事象に対しては、発現後に早期の対応が必要であることから、過敏性反応が疑われる事象が発現した際には、直ちに医師又は医療従事者に連絡するように患者又はその家族（介護者）に対して指導することが重要であるため。</p> |
| | <p>肝機能障害</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"> ・海外及び国内の製造販売後においては肝機能障害が報告されており、多くは非重篤例であるもののまれに重篤例の報告があることから、リスクとして設定した。 |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の重篤例の発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動で監視を行う。</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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>本事象に関する情報を医療従事者に提供し、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 |
| 該当なし |

| |
|---------|
| 重要な不足情報 |
| 該当なし |

1.2 有効性に関する検討事項

| 多発性硬化症（MS）の再発予防効果 | |
|-------------------|--|
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤は国内臨床試験における検討症例数が 17 例と限られていることから、国内臨床試験と同様の検討項目を用いて日本人患者における有効性の検討を実施する。</p> |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査（全例調査）</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>有効性に関する検討を主目的とした調査又は試験の実施は予定していないが、特定使用成績調査（全例調査）において、再発回数、MRI 所見及び EDSS*より本剤の再発予防効果を検討する。概要は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の特定使用成績調査（全例調査）に記載した。</p> <p>*：Kurtzke Expanded Disability Status Scale：クルツケの総合障害度スケール</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・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（全例調査） | |
| <p>【安全性検討事項】 注射直後反応、注射部位反応、過敏性反応</p> <p>【有効性に関する検討事項】 MS の再発予防効果</p> <p>【目的】 日常診療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。</p> <p>【実施計画】 調査期間：本剤の販売開始日から 2024 年 3 月 31 日 調査予定症例数：1,000 例（最終集計対象としての目標登録症例数。なお、中間解析用登録症例数として 300 例を設定） 患者登録期間：本剤の販売開始日から 2023 年 8 月 10 日 患者登録症例数が 1,000 例に到達し、最終集計のための目標とする情報が収集可能であると想定できたことから、2020 年 7 月 26 日までに本剤が投与開始された症例について調査票の作成及び提出を依頼し、2020 年 7 月 27 日以降に本剤が投与開始された症例は調査票の作成及び提出を必要としない患者登録を、「医療用医薬品の全例調査方式による使用成績調査に関する Q & A について」の一部改正について（令和 5 年 8 月 10 日付事務連絡）発出日まで行う。 なお、全例調査の承認条件が解除されるまでは、必要に応じて調査票を回収して適切な情報を入力できる体制を維持する。 患者登録方法：中央登録方式 観察期間：2 年間 重点調査項目：・注射直後反応：症状、程度、発現時期、症状消失時期、発現後の本剤の投与状況、再発頻度及び発現時の処置内容等を確認する。 ・注射部位反応：症状、程度、注射部位、発現時の処置内容等を確認する。 ・過敏性反応：症状、程度、発現時期、症状消失時期、発現後の本剤の投与状況、発現時の処置内容及びアレルギー素因の有無別の発現頻度等を確認する。 その他の調査項目：有効性に関する検討事項の指標として再発回数、MRI 所見及び EDSS より病態の変化を測定し、中間解析及び最終集計において解析を実施する。 中間解析計画：・300 例の 1 年間の観察データ集積時に中間解析を行い、安全性の評価を行う。 ・本剤の製造販売承認時から 4 年後に、本剤の製造販売承認時から 2 年後までに登録された全症例を集計対象として、本剤投与後 2 年間の観察データに基づく中間解析を行い、安全性と有効性の評価を行ったうえで、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に提出する。なお、集計対象となる症例は 600 例程度を予定している。 最終集計計画：調査票の作成・提出を必要とする全症例を集計対象とし、最終集計を実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 注射直後反応、注射部位反応、過敏性反応を安全性検討事項として、また、MS の再発予防効果を有効性に関する検討事項として、日本での使用実態下における状況等の確認及び評価のために追加の監視活動が必要と判断した。 本剤は、国内臨床試験における検討症例数が 17 例と限られていることから、国内で多数例による安全性評価が必要と考えた。しかしながら、本剤は希少疾患である MS を対象として、自己注射によ</p> | |

り毎日投与する薬剤であり、他剤と比較し利便性の点から、投与症例数は限定される可能性が考えられる。これらを踏まえ、実施可能性も考慮して目標登録症例数を 1,000 例に設定した。1,000 例の症例登録が得られれば、発現率 0.3%の有害事象を 95%の確率で検出可能である。

本剤は国内臨床試験における検討が限定的であることから、迅速に製造販売後の安全性及び有効性情報を収集し、医療現場に情報提供を行うことが重要である。そこで、発現率 1%以上の有害事象を 95%の確率で検出可能な 300 例の症例登録を区切りとして、これらを対象とした本剤投与後 1 年間の観察データの間解分析を実施し、安全性の評価を行うこととした。その後、本剤投与後 2 年間の観察データの間解分析を実施し、安全性及び有効性の評価を行うこととした。安全性検討事項に関しては、層別解析を含む集計解析を実施することにより安全性プロファイルの検討が可能と考える。なお、海外において実施した RRMS 患者を対象としたプラセボ対照試験 3 試験（9003 試験、01-9001/9001E 試験及び BR-1 試験）について、安全性に関する 269 例の併合解析が行われているが、中間解析は、それと同規模以上の集計となることから、この海外併合解析結果を参照して評価する。

有効性については、有効性判定規準としての年間再発率 1.2 回/年を想定し、本剤投与後の年間再発率が有効性判定規準よりも低いことを確認する。製造販売後調査では、臨床試験と同様に観察期間中に生じる複数回の再発を評価する計画であるが、実地診療下の調査では初回再発後の治療方針変更が治験に比べ増えてしまい、評価可能な再発が初回再発に限定されてしまう可能性も考慮して、症例数設計においては指数分布を想定し、ハザードの 1 標本検定として検討する。その際、無再発症例数について Shoenfield 流の修正を行い、必要症例数を算出する。有効性の観点からの必要症例数の検討のため、有効性判定規準を帰無仮説とする。また、本剤の海外臨床試験（01-9001/9001E 試験、9003 試験、GALA 試験）ではプラセボ群に比べ約 30%の再発率の低下がみられたが、国内第 2 相試験では、28 週よりも前に早期に脱落した症例を含めた全例の解析では、年間再発率は投与開始前：2.01 から試験期間中：1.91 へと約 5%の低下にとどまっている。これらの試験における中間の低下率は 17%となるが、本調査では「IFN 製剤効果不十分例・中止例」等の治療困難な患者層が相当数含まれると見込まれることから、低下率を保守的に 10%前後（ $r=9\sim 11\%$ ）と想定し、これらをもとに対立作業仮説としての年間再発率を $1.2 \times (1-r)$ と設定する。このとき、有意水準：両側 5%のもとで症例数 1,000 例の場合の検出力は 0.81～0.93 の範囲にあり、いずれの場合にも適切に検出力を確保できている。

以上のことから、必要症例数を 1,000 例とする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。
- ・300 例の本剤投与後 1 年間の観察データ集積時：中間解析を行い、安全性の評価を行う。
- ・本剤の製造販売承認時から 4 年後：本剤の製造販売承認時から 2 年後までに登録された全症例を集計対象として、本剤投与後 2 年間の観察データに基づく中間解析を行い、安全性と有効性の評価を行ったうえで、総合機構に提出する。なお、集計対象となる症例は 600 例程度を予定している。
- ・調査終了時：調査票が作成、提出された全症例を集計対象として最終集計し、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】

安全性監視活動の結果、集積状況に応じて、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・注射直後反応、注射部位反応及び過敏性反応について、程度、発現頻度及びリスク要因等新たな安全性プロファイルの情報が明確になった場合には、資材の改訂要否を検討する。

3. 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（全例調査） | |
| | 【有効性に関する検討事項】 MS の再発予防効果 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。 |

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材〔製品情報概要、自己注射ガイド（自己注射指導者向け）、自己注射指導者向け Q&A〕の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 注射直後反応、注射部位反応、過敏性反応</p> <p>【目的】 安全性検討事項の発現状況及び発現症例の概要等の安全性情報を提供し、注意喚起を促進する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に、製品情報概要、自己注射ガイド（自己注射指導者向け）及び自己注射指導者向け Q&A を医薬情報担当者が医療従事者に提供、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】 安全性定期報告時に得られた情報から、安全性検討事項の発現状況を確認する。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た場合、医療従事者又は患者の確実な理解につながる新たな情報が認められた場合には、本資材の改訂を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
| 患者向け資材（自己注射ガイドブック、自己注射ガイド DVD、患者手帳、患者さん向け Q&A）の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 注射直後反応、注射部位反応、過敏性反応</p> <p>【目的】 安全性検討事項の早期発見及び対応の実施につなげるために患者に対して確実な理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に、自己注射ガイドブック、自己注射ガイド DVD、患者手帳及び患者さん向け Q&A を医薬情報担当者が医療従事者に提供、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】 安全性定期報告時に得られた情報から、安全性検討事項の発現状況を確認する。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た場合、又は患者の確実な理解につながる新たな情報が認められた場合には、本資材の改訂を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
| 企業ホームページにおける副作用発現状況の公表 | |
| | <p>【安全性検討事項】 注射直後反応、注射部位反応、過敏性反応</p> <p>【目的】 企業ホームページを通じ、医療従事者に対して副作用発現状況を公表し、注意喚起を促進する。</p> <p>【具体的な方法】 当社の企業ホームページにおいて、製造販売後の副作用発現状況を、販売開始後定期的に公表する。なお、副作用の発現状況により、更新頻度及び本活動継続の可否については必要に応じて再検討する。</p> <p>【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】 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解析時及び最終解析時</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・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。 | | | | |
| 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ヵ月後 | 終了 | 作成済（2016年7月提出） |
| 特定使用成績調査（全例調査） | 300例 | 本剤投与後1年間の観察データ集積時から6ヵ月以内（中間報告書作成時） | 実施中 | 作成済（2019年2月提出） |
| | 600例 | 本剤の製造販売承認時より4年後から3ヵ月以内（中間報告書作成時） | | 作成済（2019年12月提出） |
| | 1,000例 | 安全性定期報告時 調査終了時から9ヵ月以内（最終報告書作成時） | | 調査終了時から9ヵ月以内（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 |
|-----------------|----------------|------------------------------------|------|------------------------|
| 特定使用成績調査（全例調査） | 300例 | 本剤投与後1年間の観察データ集積時から6ヵ月以内（中間報告書作成時） | 実施中 | 作成済（2019年2月提出） |
| | 600例 | 本剤の製造販売承認時より4年後から3ヵ月以内（中間報告書作成時） | | 作成済（2019年12月提出） |
| | 1,000例 | 調査終了時から9ヵ月以内（最終報告書作成時） | | 調査終了時から9ヵ月以内（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 | | |
|---|---------------------------------------|------|
| 電子添文及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。 | | |
| 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 |
| 市販直後調査による情報提供 | 販売開始 6 ヶ月後 | 終了 |
| 医療従事者向け資材 [製品情報概要、自己注射ガイド (自己注射指導者向け)、自己注射指導者向け Q&A] の作成と提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 患者向け資材 (自己注射ガイドブック、自己注射ガイド DVD、患者手帳、患者さん向け Q&A) の作成と提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 企業ホームページにおける副作用発現状況の公表 | 安全性定期報告時 特定使用成績調査の中間解析時 及び最終解析時 | 実施中 |