

レフィキシア[®]静注用 500
レフィキシア[®]静注用 1000
レフィキシア[®]静注用 2000
レフィキシア[®]静注用 3000
に係る医薬品リスク管理計画書

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

レフィキシア®静注用 500/1000/2000/3000 に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	レフィキシア®静注用 500 レフィキシア®静注用 1000 レフィキシア®静注用 2000 レフィキシア®静注用 3000	有効成分	ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え)
製造販売業者	ノボ ノルディスク ファーマ 株式会社	薬効分類	876343
提出年月日		2024 年 3 月 29 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】
ショック、アナフィラキシー	血栓塞栓症	長期投与時の安全性
インヒビターの発生	血液凝固第 IX 因子活性測定法に起因する (過大評価または過小評価による) 不適切な治療	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
使用成績調査
治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3774 試験)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査
製造販売後臨床試験

↓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の作成と提供
患者向け資材の作成と提供

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

会社名: ノボ ノルディスク ファーマ 株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②③2018年7月2日 ④2024年2月21日	薬効分類	876343
再審査期間	①②③ 8年 ④2024年2月21日～ 2026年7月1日 (残余期間)	承認番号	① 23000AMX00477000 ② 23000AMX00478000 ③ 23000AMX00479000 ④ 30600AMX00103000
国際誕生日	2017年5月31日		
販売名	① レフィキシア静注用 500 ② レフィキシア静注用 1000 ③ レフィキシア静注用 2000 ④ <u>レフィキシア静注用 3000</u>		
有効成分	ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)		
含量及び剤形	含量:1バイアル中 ①500国際単位、②1000国際単位、③2000国際単位、④ <u>3000国際単位</u> 剤型:注射剤		

用法及び用量	本剤を添付の専用溶解用液全量で溶解し、下記のとおり、4mL/分を超えない速度で緩徐に静脈内に注射する。		
	用法・用量		
	出血時の投与	軽度から中等度	40IU/kg を投与する。患者の状態に応じて、1回 40IU/kg の追加投与ができる。
		重度又は生命を脅かす出血	80IU/kg を投与する。
	手術時の投与	小手術	術前に 40IU/kg を投与する。
大手術		術前に 80IU/kg を投与するが、手術中の血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 100% (1IU/mL) に維持されるように必要に応じて調整する。 術後は、血中の血液凝固第 IX 因子活性の目標値に応じて、術前投与の 24～48 時間後に 40IU/kg を投与する。術後最初の 7 日間は、血中の血液凝固第 IX 因子活性が約 50% (0.5IU/mL) を維持するように投与する。	
定期的な投与		40IU/kg を週 1 回投与する。	
効能又は効果	血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	1. 2024 年 2 月 21 日にレフィキシア静注用 3000 について製造販売承認取得		

変更の履歴

前回提出日:

2021年8月13日

変更内容の概要:

1. 「品目の概要」(軽微変更)

- 販売名に「レフィキシア静注用 3000」を追加
- 承認年月日に「レフィキシア静注用 3000」の承認日を追加
- 再審査期間に「レフィキシア静注用 3000」の再審査期間を追加
- 承認番号に「レフィキシア静注用 3000」の承認番号を追加
- 含量及び剤形に「3000 国際単位」を追加
- 備考欄にレフィキシア静注用 3000 の承認取得に関する記載を追加

2. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」治療歴のない血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3895 試験) の削除

3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」治療歴のない血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3895 試験) の削除

4. 「4. リスク最小化計画の概要」追加のリスク最小化活動に供する医療従事者及び患者向け資材の改訂

5. 「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」の更新

6. 添付文書の電子化(電子添文)、新記載要領への改訂に伴う記載整備(軽微変更)

変更理由:

1. 販売名に「レフィキシア静注用 3000」が追加されたため。

2~3, 5 治療歴のない血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3895 試験) が終了し報告書を提出したため。

4. 「4. リスク最小化計画の概要」追加のリスク最小化活動に供する医療従事者及び患者向け資材の改訂のため。

6. 記載整備のため。

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	
ショック、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： 血液凝固第IX因子 (FIX) のような外因性のタンパク製剤の静脈内注射は過敏症やアレルギー反応を引き起こす潜在的なリスクがある。市販されているFIX製剤において、アレルギー性の過敏症(アナフィラキシーを含む)が報告されている。 本剤の開発時臨床試験では、2016年1月1日までにアナフィラキシー反応1件及び重度の過敏症1件(いずれも外国症例)が報告されている。 タンパク製剤に対する免疫反応は軽度～重症と幅広く、生命を脅かすような重症のアレルギー反応となることがある。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の安全性監視活動 ・使用成績調査 ・治療歴のある小児血友病B患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3774試験)</p> <p>【選択理由】 ショック、アナフィラキシーを含むアレルギー反応/過敏症について情報を収集、評価し、その特性を明らかにするため。</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、次の資料にショック、アナフィラキシーを含むアレルギー反応/過敏症について記載し注意喚起する。 医療従事者： <u>電子添文(「9 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項)</u> 患者： 患者向医薬品ガイド</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、適正使用を促すため。</p>

インヒビターの発生

重要な特定されたリスクとした理由:

タンパク製剤の静脈内投与は免疫システムのトリガーとなり、抗体が産生されることがある。FIX欠乏症の患者は、FIX欠乏症以外の患者に比べ、免疫システムが本剤を抗原として認識しやすい。患者にインヒビターが発生すると、本剤の効果の減弱や欠如につながるリスクがあるため、インヒビターの発生は患者にとって重大な影響を及ぼす。インヒビターの発生によって出血が繰り返し起こると、関節障害の発現や、頭蓋内出血のような重篤な出血を起こすリスクが高くなり、患者のQOLあるいは生命に影響する。また、FIXに対するインヒビターが発生した患者では、FIXの投与によりアナフィラキシーのリスクが増加する可能性がある¹⁾。
現在継続中の治療歴のない患者を対象とした本剤の臨床試験 (NN7999-3895試験) において、2016年1月1日までに1件(外国症例)のインヒビターの発生が報告されている(治療歴のある患者における報告はない)。

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

追加の安全性監視活動

- ・使用成績調査
- ・治療歴のある小児血友病B患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3774試験)

【選択理由】

インヒビター発生リスクについて情報を収集、評価し、その特性を明らかにするため。

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、次の資料にインヒビターの発生について記載し注意喚起する。

医療従事者: 電子添文(「8 重要な基本的注意」の項)

患者: 患者向医薬品ガイド

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、適正使用を促すため。

重要な潜在的リスク

血栓塞栓症

重要な潜在的リスクとした理由:

本剤の開発時臨床試験において血栓塞栓性事象の報告はなかったが、本剤の薬理学的な機序から潜在的に血栓塞栓症を起こすリスクがある。

血液凝固因子製剤に関連する血栓塞栓症に関する前向き試験の系統的レビュー(1990年～2001年、海外)において、748例の血友病B患者のうち11例(1.47%)に血栓性静脈炎があったと報告されている²⁾。

血栓塞栓症は重症化する可能性があり、日常活動への影響や、生命の危機につながるおそれがある。

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

追加の安全性監視活動

・使用成績調査

・治療歴のある小児血友病B患者を対象とした製造販売後臨床試験(NN7999-3774試験)

【選択理由】

血栓塞栓症の発現リスクについて情報を収集、評価し、その特性を明らかにするため。

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次の資料に血栓塞栓症について記載し注意喚起する。

医療従事者: 電子添文(「9 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項)

患者: 患者向医薬品ガイド

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して注意喚起を行い、適正使用を促すため。

血液凝固第IX因子活性測定法に起因する(過大評価または過小評価による)不適切な治療

重要な潜在的リスクとした理由:

FIX活性は凝固一段法又は発色性合成基質法を用いて測定することができる³⁾。凝固一段法は世界中で最も広く利用されているが、PEG成分と活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)試薬の干渉により、aPTT試薬の種類によって、測定結果が見かけ上、高値や低値を示すことがあり、特にシリカを含むaPTT試薬を使用した場合は主に高値を示す⁴⁾⁵⁾⁶⁾。
FIX活性の過大評価は結果的に不適切な治療につながり、出血や持続的な出血が起こる可能性があり、場合によっては、頭蓋内出血等の重篤な転帰に至る可能性がある。また、FIX活性の過小評価は過量投与による血栓塞栓症の発現につながるおそれがある。

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
追加の安全性監視活動
・使用成績調査

【選択理由】

FIX活性の測定に用いる試薬の情報を含め薬効欠如や投薬過誤の情報を収集し、FIX活性の測定法に起因する不適切な治療の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】

通常のリスク最小化活動として、以下の資料にFIX活性の測定に関する情報を記載し注意喚起する。

医療従事者: 電子添文(「8 重要な基本的注意」の項)

追加のリスク最小化活動

・医療従事者向け資料の作成、配布を行う。

【選択理由】

医療従事者に対して本剤に適した測定試薬の情報を提供し、適切な検査の実施と適正使用を促すため。

文献一覧

- 1) World Federation of Hemophilia. GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA
2nd edition, 2012
- 2) Coppola, A. et al., Haemophilia. 2012;18(3):e173-87.
- 3) Tiefenbacher, S. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017;15(10):1901–1912
- 4) Persson, E. et al., Res Pract Thromb Haemost. 2017;1:259–26
- 5) Bowyer, A.E. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14:1428–1435
- 6) Rosen, P. et al., Journal of thrombosis and haemostasis. 2016;14:1420-1427

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由:

本剤の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、免疫組織染色により脳脈絡叢上皮細胞にポリエチレングリコール(PEG)が検出された。また、本剤に含まれる40kDaのPEG単体の反復投与毒性試験(ラット及びサル)において、脳脈絡叢マクrofage(ラット)*及び脳脈絡叢上皮細胞(サル)*に空胞化が認められた。

* 臨床用量(40 IU/kg/週)に含まれるPEGの約196倍相当量を投与。

本剤において、PEGが検出されたこと及び40kDa PEG単体において空胞の形成が認められたこと自体が本剤の明確なリスクであるとは断定できないが、審査終了時点では約2年を超える本剤のヒトへの長期投与の影響に関する評価は得られていない。また、国内外において、製造販売後にヒトへの長期投与の影響に関する評価が計画されている。

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

追加の安全性監視活動

- ・使用成績調査
- ・治療歴のある小児血友病B患者を対象とした製造販売後臨床試験(NN7999-3774試験)

【選択理由】

製造販売後における本剤の長期投与時の安全性を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

通常のリスク最小化活動として次の資材に本剤及び40kDaのPEGの反復投与毒性試験の結果について記載し注意喚起する。

医療従事者: 電子添文(「15 その他の注意」の項)

追加のリスク最小化活動

- ・医療従事者及び患者向け資材の作成、配布を行う。

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して、以下の情報について提供を行い、患者が本剤のベネフィット・リスクについて理解した上で治療を受けられるようにするため。

- ・承認時までには得られている情報(反復投与毒性試験においてPEGが検出されていることや、約2年を超えるヒトへの長期投与の影響に関する評価結果が得られていないこと等)
- ・製造販売後に得られた長期投与時の安全性に関する新たな情報(国内外における調査・試験等に関する情報、文献報告等)

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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	
<p>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、外国措置報告等の収集・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
<p>使用成績調査</p>	
<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: ショック、アナフィラキシー、インヒビター発生 ・重要な潜在的リスク: 血栓塞栓症、血液凝固第 IX 因子活性測定法に起因する(過大評価または過小評価による)不適切な治療 ・重要な不足情報: 長期投与時の安全性 <p>【目的】</p> <p>日常診療下での本剤の長期投与における安全性及び有効性の評価</p> <p>【実施計画案】</p> <p>実施予定期間: 販売開始後、再審査期間満了まで(登録期間は販売開始から 3.5 年。なお、調査票の回収、集計期間を考慮し、各患者の観察期間は可能な限り長くなるように設定する)</p> <p>目標症例数: 20 例(新規症例と継続症例の合計)</p> <p style="padding-left: 40px;">※12 歳未満の小児は目標症例数に関わらず 3.5 年間登録を継続する。</p> <p>試験デザイン: 本調査は、血液凝固第 IX 因子欠乏患者を対象とした、本剤投与の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非ランダム化、1 群、非介入による製造販売後調査である。</p> <p>実施方法: 連続調査方式</p> <p>対象患者: 以下の患者を登録する。</p> <p style="padding-left: 40px;">新規症例: 販売開始日以降に本剤による治療を開始した血液凝固第 IX 因子欠乏患者</p> <p style="padding-left: 40px;">継続症例: NN7999-3774 試験または NN7999-3895 試験に登録された患者</p> <p>調査期間: 販売開始後、再審査期間満了まで(ただし、調査票の回収、集計期間を考慮し、各患者の観察期間が可能な限り長くなるように設定する)</p> <p>調査項目: 患者背景、本剤の投与状況、併用薬・併用療法、臨床検査(FIX レベル、FIX インヒビターの発生、腎・肝機能検査、神経学的検査、PEG 血漿レベルも含む)、有害事象(ショック、アナフィラキシー、インヒビター発生を含む)、有効性</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤を投与する血液凝固第 IX 因子欠乏患者を対象に、実診療における安全性および有効性を</p>	

評価するため本調査のデザインを選択した。

本製造販売後調査の3.5年間の登録期間内でおおよそ20例が収集可能であると見込んでいる。

本剤の発売後の使用予測から、目標とする症例数が登録されるのに登録期間3.5年間の妥当であると判断した。なお、本剤の長期投与が見込まれる小児患者(12歳未満)に関しては、可能な限り、同意が得られた全例を対象に本調査に登録する。

【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に検討を行う)
- ・最終調査報告書作成時(全調査データ固定後に安全性及び有効性の評価を行う)

【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】

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。

- ・インヒビターの発生、ショック、アナフィラキシーの発生について、本剤による副作用としての発現率や危険因子が明確になった場合には、電子添文や資料の改訂の要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項が特定された場合、本調査計画の変更の要否及び追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策の要否について検討を行う。

治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3774 試験)

国際共同第 III 相臨床試験である治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3774 試験) は、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続する。

【目的】

本剤の免疫原性を評価する。

【実施計画】

予定症例数: 24 例 (実施予定被験者数) / うち日本人被験者 3 例

試験期間: 最初の被験者の最初の来院 (FPFV): 2012 年 4 月

: 最終の被験者の最終来院予定 (LPLV): 2023 年 11 月 30 日

【実施計画の根拠】

年齢 12 歳以下で FIX 活性が 2% 以下の小児血友病 B の治療歴のある患者 (PTP) における本剤の安全性、有効性及び薬物動態プロファイルが得られるよう設計されている。本剤の免疫原性、その他の安全性および有効性が得られるよう、すべての被験者が 12 歳になり、その後に予定されている来院又は試験終了時の来院が実施された時点で終了となる。本試験の終了は最後の被験者の最終来院と定義される。

本試験に含まれる患者は小児患者であり、長い半減期を持つ本剤の投与により、投与頻度を週 1 回に低減し、止血効果を保ちつつ治療の負担を軽減できるという利点が期待されることから、本臨床試験は承認後、製造販売後臨床試験として実施される。

【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)
- ・最終試験報告書作成時 (治験総括報告書を作成し、安全性及び有効性について包括的に評価する)

【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 RMP の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項が特定された場合、本試験計画の変更の要否及び追加の安全性監視活動の要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項が特定された場合、追加のリスク最小化策の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を参照のこと
製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要を参照のこと

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る情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材(レフィキシア静注用:部位特異的なペグ化による半減期延長 血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き 長期投与時の安全性)の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液凝固第 IX 因子活性測定に起因する(過大評価または過小評価による)不適切な治療 ・長期投与時の安全性 <p>【目的】</p> <p>本剤に適した血液凝固第 IX 因子活性測定法、PEG に関する情報等について情報提供し、適切な検査の実施と、適正使用を医療従事者に促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>資材名:レフィキシア静注用:部位特異的なペグ化による半減期延長 血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き 長期投与時の安全性</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>安全性定期報告の報告時、再審査申請時に内容の更新の必要性を検討する。</p>	
患者向け資材(レフィキシアを使用される方へ)の作成と提供	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>長期投与時の安全性</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の長期投与時の安全性に関する情報等を提供し、患者が本剤のベネフィット・リスクについて理解した上で使用することを促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>資材名:レフィキシアを使用される方へ</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>安全性定期報告の報告時、再審査申請時に内容の更新の必要性を検討する。</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 of 医薬品安全性監視活動				
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要: 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等 of 安全性情報 of 収集・評価・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 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(2019 年6月提出)
使用成績調査	20例	・安全性定期報告時 ・調査終了後(最終報告書作成時)	実施中	調査終了後 (最終報告書作成時)
治療歴のある小児血友病B患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3774試験)	24例(実施予定被験者数)のうち日本人被験者3例	・安全性定期報告時 ・治験総括報告書作成時	終了	試験終了後
治療歴のない血友病B患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3895試験)	60例(実施予定被験者数)のうち日本人被験者1例	・安全性定期報告時 ・治験総括報告書作成時	終了	作成済(2023 年8月提出)

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	20 例	・調査終了後(最終報告書作成時)	実施中	調査終了後 (最終報告書作成時)
治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3774 試験)	24 例(実施予定被験者数)のうち日本人被験者 3 例	・治験総括報告書作成時	終了	試験終了後
治療歴のない血友病 B 患者を対象とした製造販売後臨床試験 (NN7999-3895 試験)	60 例(実施予定被験者数)のうち日本人被験者 1 例	・治験総括報告書作成時	終了	作成済(2023 年 8 月提出)

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を作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う		
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	販売開始から 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材(レフィキシア 静注用:部位特異的なペグ化による半減期延長 血液凝固第 IX 因子活性測定の手引き 長期投与時の安全性)の作成と提供	安全性定期報告の報告時、再審査申請時	実施中
患者向け資材(レフィキシアを使用される方へ)の作成と提供	安全性定期報告の報告時、再審査申請時	実施中