

エフィエント錠 2.5mg  
エフィエント錠 3.75mg  
エフィエント錠 5mg  
エフィエント錠 20mg 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、第一三共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。

**第一三共株式会社**

## エフィエント錠 2.5 mg・錠 3.75 mg・錠 5 mg・錠 20mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	エフィエント錠 2.5 mg エフィエント錠 3.75 mg エフィエント錠 5 mg エフィエント錠 20mg	有効成分	プラスグレル塩酸塩
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87339
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="#">出血</a>	4	<a href="#">肝機能障害・黄疸</a>	8	<a href="#">高度の心疾患のある患者での安全性</a>	10
<a href="#">貧血</a>	5	<a href="#">無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症</a>	8	<a href="#">肝機能障害患者での安全性</a>	10
<a href="#">血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）</a>	5			<a href="#">結腸直腸癌</a>	9
<a href="#">血小板減少症</a>	6			<a href="#">頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者での安全性</a>	11
<a href="#">過敏症（血管浮腫を含む）</a>	6			<a href="#">腎機能障害患者での安全性</a>	11
				<a href="#">抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性</a>	12
				<a href="#">CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者での安全性</a>	12
				<a href="#">初回負荷投与のタイミング毎の安全性</a>	13
				<a href="#">長期投与における安全性</a>	13
1.2 有効性に関する検討事項					
<a href="#">長期投与時の有効性</a>	15	<a href="#">維持用量 2.5mg を投与した場合の有効性</a>	15		

### ↓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
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		16
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</a>		16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</a>		18

### ↓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
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		19
追加のリスク最小化活動		
<a href="#">医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</a>		19
<a href="#">患者向け資材の作成と提供</a>		19

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 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号  
第一三共株式会社  
代表取締役社長 中山 讓治

標記について次の通り提出します。

品目の概要			
承認年月日	① 平成 27 年 8 月 25 日 ②③平成 26 年 3 月 24 日 ④ 平成 28 年 1 月 20 日	薬効分類	87339
再審査期間	8 年	承認番号	①22700AMX00996000 ②22600AMX00554000 ③22600AMX00555000 ④22800AMX00018000
国際誕生日	平成 21 年 2 月 25 日		
販売名	①エフィエント錠 2.5 mg ②エフィエント錠 3.75 mg ③エフィエント錠 5 mg ④エフィエント錠 20 mg		
有効成分	プラスグレル塩酸塩		
含量及び剤型	①1 錠中にプラスグレル塩酸塩を 2.74 mg (プラスグレルとして 2.5 mg) 含有するフィルムコーティング錠 ②1 錠中にプラスグレル塩酸塩を 4.12 mg (プラスグレルとして 3.75 mg) 含有するフィルムコーティング錠 ③1 錠中にプラスグレル塩酸塩を 5.49 mg (プラスグレルとして 5 mg) 含有するフィルムコーティング錠 ④1 錠中にプラスグレル塩酸塩を 22 mg (プラスグレルとして 20 mg) 含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。		

効能又は効果	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
承認条件	なし
備考	再審査期間中

**変更の履歴**

**前回提出日**

平成 28 年 3 月 30 日提出

**変更内容の概要：**

1. 追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験の特定使用成績調査（急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査）を削除。

**変更理由：**

1. 特定使用成績調査（急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査）が終了したため。

## 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	
出血	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>第 III 相 ACS-PCI 対象試験及び第 III 相待機 PCI 対象試験の統合した成績において、冠動脈バイパス術（CABG）に関連しない出血性イベントが 45.7%（482 例/1055 例）に認められており、うち、頭蓋内出血、消化管出血、心嚢内出血等の出血が 1.2%（13 例/1055 例）<sup>注1)</sup>報告されている。海外臨床試験及び海外製造販売後においても報告されており、本剤の薬理学的作用からも発現が予測されるため。</p> <p>注 1) 国内で実施した、PCI が適用される虚血性心疾患を対象とした第 III 相試験において発現した CABG に関連しない大出血（頭蓋内出血又はヘモグロビン 5 g/dL 以上の低下を伴う臨床的に明らかな出血）の頻度。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>日常診療下での出血関連副作用を迅速に把握し、その結果を迅速に医療従事者にフィードバックするため。特定使用成績調査により、出血関連事象の発現割合及び好発時期をより詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li><li>・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"><li>1. 医療従事者向け資材の作成、配布</li><li>2. 患者向け資材の作成、配布</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者及び患者に臨床試験における出血の発現状況、初期症状及び出血が認められた場合の対応等について情報提供を行い、出血の発現リスク及び適正使用に関する理解を促すため。</p>

貧血	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>第 III 相 ACS-PCI 対象試験及び第 III 相待機的 PCI 対象試験の統合した成績において、本剤との因果関係を否定できない貧血に関連した事象（貧血、鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少）が 1.3%（14 例/1055 例）に認められており、海外 ACS 第 III 相試験及び海外製造販売後においても報告されているため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における貧血の発現割合及び好発時期をより詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報提供を行い、貧血の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>国内試験において本事象は報告されていないが、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない TTP の発現が報告されているため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における TTP の発現状況を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項に及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、TTP の発現リスクに関する理解を促すため。</p>

血小板減少症	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>第 III 相 ACS-PCI 対象試験及び第 III 相待機 PCI 対象試験の統合した成績において、本剤との因果関係を否定できない血小板減少症に関連した事象（血小板減少症、血小板数減少）が 0.7%（7 例/1055 例）に認められ、海外 ACS 第 III 相試験及び海外製造販売後においても報告されているため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における血小板減少症の発現割合及び好発時期をより詳細に把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「その他の副作用（血小板数減少として）」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、血小板減少症の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
過敏症（血管浮腫を含む）	
	<p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <p>第 III 相 ACS-PCI 対象試験及び第 III 相待機 PCI 対象試験の統合した成績において、本剤との因果関係を否定できない重篤な過敏症が 0.1%（1 例/1055 例）報告されている。また、海外 ACS 第 III 相試験及び海外製造販売後においても報告されているため。</p>
	<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における過敏症の発現状況を把握するため。</p>
	<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「禁忌、慎重投与、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul>

**【選択理由】**

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、過敏症の発現リスクに関する理解を促すため。

<b>重要な潜在的リスク</b>	
<b>肝機能障害・黄疸</b>	
<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <p>本剤の第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の統合した成績において、肝機能関連の副作用（臨床検査値変動を含む）が 3.8%（40 例/1055 例）報告されている。重篤な副作用として報告されたものは「急性胆嚢炎」の 1 件であるが、製造販売されている類薬の添付文書において重大な副作用として肝機能障害・黄疸が注意喚起されているため。</p>	
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における肝機能関連の副作用の発現割合及び好発時期をより詳細に把握するため。</p>	
<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「重大な副作用（類薬）、その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、肝機能障害・黄疸の発現リスクに関する理解を促すため。</p>	
<b>無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症</b>	
<p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <p>国内試験において本剤との因果関係を否定できない本事象は報告されていないが、製造販売されている類薬において無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症の発現が認められており、類薬の添付文書で重大な副作用として注意喚起されているため。</p>	
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症の発現状況を把握するため。</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添付文書の「重大な副作用（類薬）、その他の副作用（白血球数減少として）」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症の発現リスクに関する理解を促すため。

**結腸直腸癌**

重要な潜在的リスクとした理由：

国内試験において本剤との因果関係が否定できない本事象は報告されていないが、海外 ACS 第 III 相試験において、比較対照群より本剤における発現率が高かった。海外 ACS 第 III 相試験は国内試験より高用量を用いており、対照薬と比較して本剤での出血が多く、消化管出血又は貧血の精査から結腸直腸癌が発見されたケースが多いものの、本剤と結腸直腸癌との関連あるいは単なる偶然の結果も完全には否定できないことから本事象を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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）

【選択理由】

製造販売後における結腸直腸癌の発現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】

なし

【選択理由】

本剤における製造販売後の結腸直腸癌の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。

重要な不足情報	
<b>高度の心疾患のある患者での安全性</b>	
<b>重要な不足情報とした理由：</b>	国内試験では、重度の心原性ショックを有する患者、うっ血性心不全を合併する患者、生命を脅かす難治性の心室性不整脈を合併する患者など高度の心疾患のある患者は、臨床試験よりも当該合併症の治療を優先すべきであること等の理由で除外されたが、実地医療においては使用が想定されるため。
<b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>	<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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> 製造販売後における心疾患を有する患者での安全性を把握するため。
<b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>	<p><b>【内容】</b></p> なし
<b>肝機能障害患者での安全性</b>	
<b>重要な不足情報とした理由：</b>	国内試験では重度の肝機能障害（劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍）の合併又は既往を有する患者は除外されているが、実地医療においては使用が想定されるため。
<b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b>	<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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> 製造販売後における肝機能障害を有する患者での安全性を把握するため。
<b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b>	<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の「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> 医療従事者に対し確実に情報提供を行い、肝機能障害患者への適正な使用に関する理解

を促すため。

### 頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者での安全性

#### 重要な不足情報とした理由：

頭蓋内出血の既往のある患者については国内試験で除外されており、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者は本剤の第 III 相 ACS-PCI 対象試験では除外されており、第 III 相待機 PCI 対象試験での投薬症例は少ないが、実地医療においては使用が想定されるため。

#### 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。
  1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）

##### 【選択理由】

製造販売後における頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者で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添付文書の「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

##### 【選択理由】

医療従事者に対し確実に情報提供を行い、頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者への適正な使用に関する理解を促すため。

### 腎機能障害患者での安全性

#### 重要な不足情報とした理由：

国内試験では重度の腎機能障害（ネフローゼ症候群、急性腎不全、慢性腎不全、尿毒症、水腎症、肉眼的血尿）を合併する患者は除外されているが、実地医療においては使用が想定されるため。

#### 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。
  1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）

##### 【選択理由】

製造販売後における腎機能障害を有する患者での安全性を把握するため。

<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「慎重投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、腎機能障害患者への適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性</b></p>
<p><b>重要な不足情報とした理由：</b></p> <p>国内試験では抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤などの出血傾向を助長する可能性のある薬剤を併用する患者は除外されている（アスピリンは除く）が、実地医療においては併用されることが想定されるため。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後におけるこれらの薬剤との併用による安全性を把握するため。</p>
<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <p>通常のリスク最小化活動として添付文書の「重要な基本的注意、併用注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供を行い、これら薬剤との併用について適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者での安全性</b></p>
<p><b>重要な不足情報とした理由：</b></p> <p>国内試験では CABG を施行した症例、その他の侵襲的手技（手術等）を行った症例が限られているが、実地医療においては本剤使用開始後に CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行うことが想定されるため。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った場合の安全性を把握するため。</p>
<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 医療従事者に対し確実に情報提供を行い、CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行う場合の適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>初回負荷投与のタイミング毎の安全性</b></p>
<p><b>重要な不足情報とした理由：</b> 国内試験では初回負荷投与のタイミング別の結果は限られた症例数であり、実地医療においては臨床現場での患者の状況等に応じて PCI 施行前、PCI 施行中、PCI 施行後のいずれの時期にも初回負荷投与が想定されるため。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 製造販売後における初回負荷投与のタイミング毎の安全性を把握するため。</p>
<p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></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の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 医療従事者に対し確実に情報提供を行い、初回負荷投与時の出血リスクに関する理解を促すため。</p>
<p><b>長期投与における安全性</b></p>
<p><b>重要な不足情報とした理由：</b> 本剤は 48 週を超える長期間使用される可能性があるが、PCI 施行予定 of 虚血性心疾患患者を対象とした国内臨床試験 of 投与期間は 48 週までが主であり、国内における長期使用時の安全性に関する情報が得られていないため。</p>
<p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul>

・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

1. 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）

**【選択理由】**

長期使用時の副作用の発現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】**

なし

**【選択理由】**

現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた段階で検討することが適切と考えた。

## 1.2 有効性に関する検討事項

長期投与時の有効性	
	<p><b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 本剤は48週を超える長期間使用される可能性があるが、PCI施行予定の虚血性心疾患患者を対象とした国内臨床試験の投与期間は48週までが主であり、国内における長期使用時の安全性に関する情報が得られていないため。</p>
	<p><b>有効性に関する調査・試験の名称</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li></ul>
	<p><b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 観察期間2年間における本剤長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。</p>
維持用量 2.5mg を投与した場合の有効性	
	<p><b>有効性に関する検討事項とした理由：</b> 使用実態下では、低体重（50kg以下）の患者において、個々の患者の血栓性イベントの発現リスク及び出血リスクを評価した上で、症例によっては維持用量1日1回2.5mgへ減量される可能性がある一方、国内臨床試験では維持用量2.5mg投与時における有効性に関する情報が3.75mg投与時の情報に比べ不足しているため。</p>
	<p><b>有効性に関する調査・試験の名称</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）</li></ul>
	<p><b>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</b> 本剤2.5mg維持用量による長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。</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	
通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>出血、貧血、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、血小板減少症、過敏症（血管浮腫を含む）、肝機能障害・黄疸、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、結腸直腸癌、高度の心疾患のある患者での安全性、肝機能障害患者での安全性、頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性虚血発作（TIA）の既往歴のある患者での安全性、腎機能障害患者での安全性、抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性、CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者での安全性、初回負荷投与のタイミング毎の安全性、長期投与における安全性 等</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>長期投与を予定している患者における短期的、及び長期的な安全性及び有効性の確認（特に心血管系イベント、出血関連事象の発現率、それら事象に対する背景因子別の発現率、及びリスク因子の特定）</p> <p><b>【実施計画案】</b></p> <p>調査対象：本剤を初めて使用し、長期使用を予定している患者（ACS、非 ACS 患者） 実施期間：発売 1 年後から 3 年間（観察期間 2 年間） 目標症例数：4,000 例 実施方法：連続調査方式にて実施する。</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <p>特に薬剤溶出性ステント埋め込み患者において本剤を長期に使用することが想定されることから、長期使用時の安全性、有効性を検討する。なお、本剤に関する心血管系イベント及び出血関連事象の多くは本剤服用早期に発生することが見込まれるため、短期的な評価も併せて行う。また、心血管系イベント及び出血関連事象のリスク因子を特定する。</p> <p>調査予定症例数の設定根拠： 治験時に除外症例であったため安全性が評価されていない潜在的な出血高リスク集団（高度の心疾患、重度肝機能障害<sup>1)</sup>、重度腎機能障害<sup>2)</sup>、脳血管障害<sup>2)</sup>、血圧コントロール不良<sup>3)</sup>）の割合を全体の 25% と推定した場合、上記出血リスクのない集団にお</p>

る大出血＋小出血の発症率を過去の海外および国内治験時のデータから約2%、リスク集団においては約4%（リスク比2）と仮定し、有意水準5%（両側）、検出力80%で検出するためには、総症例数3,200例を確保する必要がある。観察期間2年時点における脱落率を20%と考慮し、予定例数を4,000例と設定した。

－参考文献－

1) Marui A et al., Ann Thorac Surg, 91 (5), 1393-1399 (2011)

2) Shihara M, et al., Circ J, 66 (1), 10-19 (2002)

3) Kushiro T et al., J Hum Hypertens, 26 (6), 388-395 (2012)

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・投与開始から、3ヵ月までのデータを用いて、中間集計を実施し報告書を作成する。  
また、2年間の全症例データ固定時に最終報告書を作成する。
- ・安全性定期報告時

**【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】**

- ・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、リスク最小化計画の策定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

特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）	
	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（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）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	
<b>通常のリスク最小化活動の概要：</b> 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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 出血</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の副作用の多くは出血関連事象であり、発現傾向や初期症状など、適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。</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 6 ヶ月後までは、新しく本剤を使用される医療機関に対し資材の提供を行う。それ以降も新しく本剤を使用される医療機関に対して資材の提供を行うとともに、企業ホームページに掲載し適切な情報提供を行う。リスク最小化活動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医療従事者向け資材が必要になる場合は、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</p>
患者向け資材の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 出血</p> <p><b>【目的】</b> 本剤による出血関連事象の自覚症状や注意すべき点について患者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページ（医療関係者向け）に掲載する。</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 6 ヶ月後までは、新しく本剤を使用される医療機関に対し資材の提供を行う。それ以降も新しく本剤を使用される医療機関に対して資材の提供を行うとともに、企業ホームページに掲載し適切な情報提供を行う。リスク最小化活動の更なる強化が必</p>

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患者向け資材が必要になる場合は、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

## 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				
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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 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	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2015年1月提出)
特定使用成績調査(急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査)	500例(最終解析)	・調査開始後約1年6ヵ月(最終報告書作成時) ・安全性定期報告時	終了	作成済み (2016年5月提出)
特定使用成績調査(虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査)	4,000例(投与開始後、3ヵ月間の使用データとして)	・投与開始後、3ヵ月間のデータが全例固定された時点 ・調査開始後4年(最終報告書作成時) ・安全性定期報告時	販売開始約1年後に実施	調査開始後4年(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（急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査）	500 例（最終解析）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・調査開始後約 1 年 6 ヶ月（最終報告書作成時）</li> <li>・安全性定期報告時</li> </ul>	終了	<u>作成済み</u> <u>（2016 年 5 月提出）</u>
特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）	4,000 例（投与開始後、3 ヶ月間の使用データとして）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始後、3 ヶ月間のデータが全例固定された時点</li> <li>・調査開始後 4 年（最終報告書作成時）</li> <li>・安全性定期報告時</li> </ul>	販売開始約 1 年後に実施	調査開始後 4 年（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	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始 6 ヶ月後 報告の予定時期：販売開始後 8 ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中