

エリキューズ錠2.5mg/ 5mg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ブリストル・マイヤーズ スクイブ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。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 8 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿六丁目 5 番 1 号

氏名：ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

代表取締役社長
ダビデ・ピラス

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	2012 年 12 月 25 日	薬効分類	873339
再審査期間	効能 1：8 年間 効能 2：効能 1 の残余期間	承認番号	① 22400AMX01496000 ② 22400AMX01497000
国際誕生日	2011 年 5 月 18 日		
販売名	① エリキュース錠 2.5mg ② エリキュース錠 5mg		
有効成分	アピキサバン		
含量及び剤型	① エリキュース錠 2.5mg：1 錠中アピキサバン 2.5mg を含有する。 ② エリキュース錠 5mg：1 錠中アピキサバン 5mg を含有する。		
用法及び用量	1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制： 通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサバンとして 1 回 2.5 mg 1 日 2 回投与へ減量する。 2. 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制： 通常、成人にはアピキサバンとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回、7 日間経口投与 した後、1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。		
効能又は効果	1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 2. 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制		
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	再審査期間中 2015 年 12 月 21 日（エリキュース錠 2.5mg 及び同錠 5mg）に、「静脈血栓塞栓 症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」の効能・効果で 承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴

前回の提出日：

2016年7月14日

変更内容の概要：

1. 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動として実施された市販直後調査に関する記載を削除。
2. 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実施状況の更新。

変更理由：

1. 市販直後調査が終了したため。
2. 実施状況の更新のため。

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	
出血	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 血液凝固活性化第 X 因子阻害剤の薬理学的作用に基づき、アピキサバン投与により出血が起こる可能性がある。臨床試験及び製造販売後において本剤の投与により、出血が報告されていること、重篤な出血の場合には死亡に至るおそれがあるため設定した。</p> <p>非弁膜症性心房細動（NVAf）患者を対象とした臨床試験： 第 2 相国内臨床試験（CV185067）における大出血¹⁾（ISTH 基準）の発現割合は、本剤群 0%（0/143 例）、ワルファリン群 1.3%（1/75 例）であり、大出血/臨床的に重要な非大出血（CRNM）のイベント発現割合は、本剤群 1.4%（2/143 例）、ワルファリン群 5.3%（4/75 例）であった。日本人を含む第 3 相国際共同試験（CV185030）における大出血の年間イベント発現率は、本剤群 2.13%/年（327/9088 例）、ワルファリン群 3.09%/年（462/9052 例）であり、大出血/CRNM の年間イベント発現率は、本剤群 4.07%/年（613/9088 例）、ワルファリン群 6.01%/年（877/9052 例）であった。本試験の日本人集団（336 例）における大出血の年間イベント発現率は、本剤群 1.26%/年（4/160 例）、ワルファリン群 5.99%/年（18/175 例）、大出血/CRNM の発現率は、本剤群 1.90%/年（6/160 例）、ワルファリン群 7.86%/年（23/175 例）であり、日本人集団の結果は、試験全体の結果と比較して同様の傾向がみられた。 なお、製造販売後においても NVAf 患者で重篤な出血が報告されている。</p> <p>静脈血栓塞栓症（VTE）患者を対象とした臨床試験： 急性症候性 VTE 患者を対象とした第 3 相国際共同試験（CV185056）の治療期間における大出血の発現割合は、本剤群 0.6%（15/2676 例）、エノキサパリン/ワルファリン群 1.8%（49/2689 例）であり、大出血/CRNM の発現割合は、本剤群 4.3%（115/2676 例）とエノキサパリン/ワルファリン群 9.7%（261/2689 例）であった。約 6 ヶ月から 12 ヶ月の抗凝固療法終了後の VTE 患者を対象とした第 3 相国際共同試験（CV185057）の治療期間における大出血の発現割合は、本剤 2.5 mg 群 0.24%（2/840 例）、本剤 5 mg 群 0.12%（1/811 例）、プラセボ群 0.48%（4/826 例）、大出血/CRNM の発現割合は本剤 2.5mg 群 3.2%（27/840 例）、本剤 5mg 群 4.3%（35/811 例）、プラセボ群 2.7%（22/826 例）であった。 急性症候性 VTE 患者を対象とした第 3 相国内臨床試験（CV185160）の治療期間における大出血の発現割合は、本剤群 0%（0/40 例）、未分画ヘパリン（UFH）/ワルファリン群 5.1%（2/39 例）、大出血/CRNM の発現割合は、本剤群 7.5%（3/40 例）と UFH/ワルファリン群 28.2%（11/39 例）であった。</p> <p>1)大出血の定義：国際血栓止血学会（ISTH）基準 下記の条件に 1 つ以上該当する臨床的に明らかな急性出血： -2g/dL 以上のヘモグロビン減少 -2 単位^{注)}以上の濃厚赤血球輸血 -頭蓋内、脊髄内、眼球内、心嚢内、関節内、筋肉内（コンパートメント症候群を伴うもの）、後腹膜の重要部位の少なくとも 1 つに出血が発生 -致死性出血 注) 本邦では 4 単位以上の濃厚赤血球：1 単位の濃厚赤血球=約 200 mL</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（NVAF・長期） 2. 特定使用成績調査（VTE・長期） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、出血に関する情報を広く収集し、出血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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「慎重投与」「重要な基本的注意」「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。 ・ 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. 医療従事者向けの資材の作成、配布（NVAF、VTE 共通） 2. 患者向けの資材の作成、配布（NVAF、VTE 疾患別） <p>【選択理由】</p> <p>添付文書の記載内容について医療関係者及び患者に対し、確実に情報提供し適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>	
<p>抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤と抗血小板剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）との併用により、出血の危険性を増大させるおそれがあるため設定した。</p> <p>NVAF 患者を対象とした臨床試験：</p> <p>日本人を含む第3相国際共同試験（CV185030）におけるアスピリン併用の有無別による大出血/CRNMの年間イベント発現率は、併用あり群では本剤群 5.83%/年（187/3511例）とワルファリン群 8.02%/年（238/3406例）、併用なし群では本剤群 3.58%/年（426/7334例）とワルファリン群 5.48%/年（639/7333例）であった。アスピリンおよびチエノピリジン系薬剤の2剤併用の有無別による大出血/CRNMの年間イベント発現率は、併用あり群では本剤群 7.70%/年（4/204例）とワルファリン群 20.91%/年（8/161例）、併用なし群では本剤群 4.04%/年（609/9084例）とワルファリン群 5.96%/年（869/9043例）であった。日本人集団における抗血小板剤の2剤併用症例は、アピキサバン群 1例、ワルファリン群 2例であったが、いずれの症例も併用期間に大出血およびCRNMは発現しなかった。</p> <p>日本人を含む第3相国際共同試験（CV185030）におけるNSAIDs併用の有無別による大出血/CRNMの年間イベント発現率は、併用あり群では本剤群 5.98%/年（107/2427例）とワルファリン群 10.23%/年（179/2530例）、併用なし群では本剤群 3.80%/年（506/8423例）とワルファリン群 5.42%/年（698/8364例）であった。本試験の日本人集団におけるNSAIDs併用の有無別による大出血/CRNMの年間イベント発現率は、併用あり群では本剤群 2.31%/年（2/105例）とワルファリン群 8.53%/年（7/105例）、併用なし群では本剤群 1.75%/年（4/135例）とワルファリン群 7.60%/年（16/144例）であった。</p> <p>VTE 患者を対象とした臨床試験：</p> <p>第3相国際共同試験（CV185056）での全治療期間における抗血小板剤併用の有無別による大出血の発現割合は、併用あり群では本剤群 1.2% {5/429例：投与開始9日目まで 0.2%（1例）、</p>	

投与開始 10 日目以降 0.9% (4 例) } とエノキサパリン/ワルファリン群 3.9% {17/435 例：投与開始 9 日目まで 1.2% (5 例)、投与開始 10 日目以降 2.8% (12 例) }、併用なし群では本剤群 0.5% {10/2247 例：投与開始 9 日目まで 0.1% (2 例)、投与開始 10 日目以降 0.4% (8 例) } とエノキサパリン/ワルファリン群 1.4% {32/2254 例：投与開始 9 日目まで 0.5% (12 例)、投与開始 10 日目以降 0.9% (20 例) } であった。

第 3 相国内臨床試験 (CV185160) での全治療期間における抗血小板剤併用の有無別による大出血/CRNM の発現割合は、併用あり群では本剤群 16.7% {1/6 例：投与開始 9 日目まで 0.0% (0 例)、投与開始 10 日目以降 16.7% (1 例) } と UFH/ワルファリン群 33.3% {2/6 例：投与開始 9 日目まで 0.0% (0 例)、投与開始 10 日目以降 33.3% (2 例) }、併用なし群では本剤群 5.9% {2/34 例：投与開始 9 日目まで 2.9% (1 例)、投与開始 10 日目以降 2.9% (1 例) } と UFH/ワルファリン群 27.3% {9/33 例：投与開始 9 日目まで 3.0% (1 例)、投与開始 10 日目以降 24.2% (8 例) } であった。

第 3 相国際共同試験 (CV185056) での全治療期間における NSAIDs 併用の有無別による大出血の発現割合は、併用あり群では本剤群 0.2% {1/560 例：投与開始 9 日目まで 0% (0 例)、投与開始 10 日目以降 0.2% (1 例) } とエノキサパリン/ワルファリン群 2.1% {12/560 例：投与開始 9 日目まで 0.4% (2 例)、投与開始 10 日目以降 1.8% (10 例) }、併用なし群では本剤群 0.7% {14/2116 例：投与開始 9 日目まで 0.1% (3 例)、投与開始 10 日目以降 0.5% (11 例) } とエノキサパリン/ワルファリン群 1.7% {36/2129 例：投与開始 9 日目まで 0.7% (14 例)、投与開始 10 日目以降 1.0% (22 例) } であった。

第 3 相国内臨床試験 (CV185160) での全治療期間における NSAIDs 併用の有無別による大出血/CRNM の発現割合は、併用あり群では本剤群 10.0% {2/20 例：投与開始 9 日目まで 0% (0 例)、投与開始 10 日目以降 5.0% (1 例) } と UFH/ワルファリン群 38.1% {8/21 例：投与開始 9 日目まで 7.7% (1 例)、投与開始 10 日目以降 33.3% (7 例) }、併用なし群では本剤群 5.0% {1/20 例：投与開始 9 日目まで 3.2% (1 例)、投与開始 10 日目以降 5.0% (1 例) } と UFH/ワルファリン群 16.7% {3/18 例：投与開始 9 日目まで 0% (0 例)、投与開始 10 日目以降 16.7% (3 例) } であった。

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 (NVAF・長期)
 2. 特定使用成績調査 (VTE・長期)

【選択理由】

製造販売後において広く情報を収集し、抗血小板剤及び NSAIDs の併用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。

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「重要な基本的注意」「相互作用 (併用注意)」の項に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向けの資材の作成、配布 (NVAF、VTE 共通)

【選択理由】

医療関係者に対し、添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

間質性肺疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の非臨床試験では間質性肺疾患を示唆する所見は認められず、臨床試験においては発現率は低く、安全性上の懸念と確認されなかったが、国内製造販売後の NVAF 患者において因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が報告されているため設定した。

NVAF 患者を対象とした臨床試験：

第 2 相国内臨床試験 (CV185067) では、間質性肺疾患は認められなかった。

第 3 相国際共同試験 (CV185030) における間質性肺疾患の発現割合は、本剤群 0.1% (11/9088 例)、ワルファリン群 0.1%未満 (3/9052 例) であった。また、本試験における日本人集団においては、本剤群 (160 例)、ワルファリン群 (175 例) で間質性肺疾患は認められなかった。

VTE 患者を対象とした臨床試験：

第 3 相国際共同試験 (CV185056) における間質性肺疾患の発現割合は、本剤群 0.1%未満 (2/2676 例)、エノキサパリン/ワルファリン群 0.1%未満 (1/2689 例) であった。エノキサパリン/ワルファリン群で認めた 1 例は死亡に至った重篤な有害事象として報告された。

第 3 相国際共同試験 (CV185057) における間質性肺疾患の発現割合は、本剤 2.5 mg 群 0.2% (2/840 例)、本剤 5 mg 群 0% (0/811 例)、プラセボ群 0% (0/826 例) であった。

第 3 相国内臨床試験 (CV185160) では、間質性肺疾患は認められなかった。

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 (NVAF・長期)
 2. 特定使用成績調査 (VTE・長期)

【選択理由】

製造販売後において広く情報を収集し、間質性肺疾患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。

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「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。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向けの資材の作成、配布 (NVAF、VTE 共通)
 2. 患者向けの資材の作成、配布 (NVAF、VTE 疾患別)

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の間質性肺疾患の発現状況について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の非臨床試験では肝障害を示唆する所見は認められず、臨床試験においても肝機能検査値上昇は対照群のアスピリンやワルファリンと比較して同じ程度であったが、類薬の直接トロンビン阻害薬の投与に際し、予測不能な肝毒性の発現が認められており、また、国内製造販売後においても因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が報告されているため設定した。

<p>NVAF 患者を対象とした臨床試験：</p> <p>第2 相国内臨床試験（CV185067）では、肝機能検査値上昇に関連する重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>第3 相国際共同試験（CV185030）における肝機能検査値上昇に関連する重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 0.6%（50/9088 例）、ワルファリン群 0.5%（48/9052 例）であった。また、本試験における日本人集団においては、発現割合は本剤群 0.6%（1/160 例）、ワルファリン群 1.1%（2/175 例）であった。</p> <p>VTE 患者を対象とした臨床試験：</p> <p>第3 相国際共同試験（CV185056）における肝機能検査値上昇に関連する重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 0.3%（9/2676 例）、エノキサパリン/ワルファリン群 0.6%（15/2689 例）であった。</p> <p>第3 相国際共同試験（CV185057）における肝機能検査値上昇に関連する重篤な有害事象の発現割合は、本剤 2.5 mg 群 0%（0/840 例）、本剤 5 mg 群 0.2%（2/811 例）、プラセボ群 0.1%（1/826 例）であった。</p> <p>第3 相国内臨床試験（CV185160）では、肝機能検査値上昇に関連する重篤な有害事象は認められなかった。</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 ・ 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"> 1. 特定使用成績調査（NVAF・長期） 2. 特定使用成績調査（VTE・長期） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において広く情報を収集し、肝機能障害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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「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。 ・ 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. 医療従事者向けの資材の作成、配布（NVAF、VTE 共通） <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、添付文書の記載内容及び使用実態下の肝機能障害の発現状況について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

重要な潜在的リスク

CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤と CYP3A4 及び P-gp を同時に強力に阻害する薬剤との併用により、本剤の血中濃度を上昇させ、出血の危険性を増大させるおそれがあるため設定した。

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（NVAF・長期）

2. 特定使用成績調査（VTE・長期）

【選択理由】

製造販売後において広く情報を収集し、CYP3A4 及び P-gp 阻害剤の併用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。

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「相互作用（併用注意）」の項に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向けの資材の作成、配布（NVAF、VTE 共通）

【選択理由】

医療関係者に対し、添付文書の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な不足情報

肝障害患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

製造販売後の使用実態下において重度の肝障害患者に対して本剤が使用されることが想定され、出血の危険性が增大するおそれがあるため設定した。

重度の肝障害のある患者は、凝固因子の産生が低下し、出血の危険性が增大するおそれがある。NVAF 患者及び VTE 患者を対象とした臨床試験では重度の肝障害患者の組み入れは除外されており、当該患者への使用経験は限られている。

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（NVAF・長期）
 2. 特定使用成績調査（VTE・長期）

【選択理由】

製造販売後において肝障害患者への投与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】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「慎重投与」及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向けの資材の作成、配布（NVAF、VTE 共通）

【選択理由】

医療関係者に対し、重度の肝障害患者に対する適正な使用についての理解を促し、安全性の確保を図るため。

腎障害患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

製造販売後の使用実態下において中等度から重度の腎障害患者に対して本剤が使用されることが想定され、出血の危険性が增大するおそれがあるため設定した。

NVAF 患者を対象とした臨床試験：

第3相国際共同試験（CV185030）では腎障害の程度に応じて出血の発現率が上昇する傾向がみられた。クレアチンクリアランス 25 mL/min 未満の腎障害患者の組み入れは除外されており、重度の腎障害患者（クレアチンクリアランス 15-29 mL/min）への使用経験は限られている。本試験の日本人集団では、アピキサバン群の腎障害患者における大出血/CRNM の年間イベント発現率は重度（CLcr 30 mL/min 以下）0%/年（0/4 例）、中等度（CLcr 31~50 mL/min）1.35%/年（1/37 例）、軽度（CLcr 51~80 mL/min）2.54%/年（4/85 例）、正常（CLcr 81 mL/min 以上）1.33%/年（1/34 例）であり、ワルファリン群の腎障害患者における大出血/CRNM の年間イベント発現率は重度 25.79%/年（2/4 例）、中等度 16.34%/年（8/40 例）、軽度 5.40%/年（10/101 例）、正常 5.94%/年（3/30 例）であった。

VTE 患者を対象とした臨床試験：

第3相国際共同試験（CV185056）では、アピキサバン群の腎障害患者における大出血/CRNM の発現割合は重度 28.6%（4/14 例）、中等度 8.7%（14/161 例）、軽度 4.9%（27/549 例）、正

	<p>常 3.5% (60/1720 例) であり、エノキサパリン/ワルファリン群の腎障害患者における大出血の発現割合は重度 33.3% (5/15 例)、中等度 16.2% (24/148 例)、軽度 10.7% (58/544 例)、正常 8.5% (150/1756 例) であり、アピキサバン群とエノキサパリン/ワルファリン群ともに重度の腎機能障害患者において大出血/CRNM 発現割合が高かった。</p> <p>第 3 相国内臨床試験 (CV185160) では、重度および中等度の腎機能障害患者はそれぞれ、アピキサバン群で 1 例および 1 例、UFH/ワルファリン群で 3 例および 5 例が登録された。アピキサバン群の重度腎障害患者での大出血/CRNM は認められず、中等度腎障害患者において CRNM が発現した。</p> <p>VTE 患者においてはクレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の患者での使用経験は少なく、禁忌としている。</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 (NVAF・長期) 2. 特定使用成績調査 (VTE・長期) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において腎障害患者への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「禁忌」「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。 ・ 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. 医療従事者向けの資料の作成、配布 (NVAF、VTE 共通) <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、腎障害患者に対する適正な使用についての理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>低体重患者における安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>以下の通り、50 kg 以下の低体重患者の情報は限られているが、製造販売後の使用実態下においては、使用されることが想定され、出血の危険性が増大するおそれがあるため設定した。</p> <p>NVAF 患者を対象とした臨床試験：</p> <p>第 2 相国内臨床試験 (CV185067) では、50 kg 以下の症例は 7 例 (2.5 mg 群 4 例、5.0 mg 群 3 例) と例数は限られているものの大出血/CRNM を発現した症例は認められなかった。</p> <p>第 3 相国際共同試験 (CV185030) の日本人集団では、アピキサバン群の 50 kg 以下の患者における大出血/CRNM の年間イベント発現率はアピキサバン群 3.51%/年 (1/14 例)、ワルファリン群 6.48%/年 (2/16 例) であり、アピキサバン群でワルファリン群と比較し、出血事象の発現低下が認められた。また、体重 50 kg 以下の被験者数は限られているものの、体重 50 kg を超える集団 1.74%/年 (5/146 例) と出血事象発現に大きな差は認められなかった。</p> <p>VTE 患者を対象とした臨床試験：</p> <p>第 3 相国際共同試験 (CV185056) では、アピキサバン群の 50 kg 以下の患者における大出血の発現割合は 2.8% (1/36 例) で、アピキサバン群の 50 kg 超の患者群の 0.5% (14/2635 例) と比較して高いものの、その値はエノキサパリン/ワルファリン群の 50 kg 超の患者の発現割合 1.8% (48/2643 例) と比較しても顕著な差は認められなかった。</p>

<p>第3相国内臨床試験（CV185160）では、アピキサバン群の50 kg以下の症例は5例と例数は限られているものの大出血/CRNMを発現した症例は認められなかった。</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 ・ 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"> 1. 特定使用成績調査（NVAF・長期） 2. 特定使用成績調査（VTE・長期） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において低体重患者への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「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。 ・ 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. 医療従事者向けの資材の作成、配布（NVAF、VTE 共通） <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、低体重患者に対する適正な使用についての理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>高齢患者における安全性</p>
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>以下の通り、VTE患者においては75歳以上の高齢患者の情報は限られているが、製造販売後の使用実態下においては、使用されることが想定され、出血の危険性が増大するおそれがあるため設定した。</p> <p>NVAF患者を対象とした臨床試験：</p> <p>第2相国内臨床試験（CV185067）では、大出血/CRNMの発現割合はアピキサバン群では65歳未満0%（0/35例）、65歳以上75歳未満1.5%（1/66例）、75歳以上2.4%（1/42例）であり、ワルファリン群ではそれぞれ0%（0/12例）、2.6%（1/38例）、12.0%（3/25例）であった。</p> <p>第3相国際共同試験（CV185030）の日本人集団では、大出血/CRNMの年間イベント発現率はアピキサバン群では65歳未満1.12%/年（1/41例）、65歳以上75歳未満1.58%/年（2/66例）、75歳以上2.99%/年（3/53例）であり、ワルファリン群ではそれぞれ2.31%/年（2/44例）、6.74%/年（8/71例）、14.92%/年（13/60例）であった。</p> <p>VTE患者を対象とした臨床試験：</p> <p>第3相国際共同試験（CV185056）における大出血の発現割合は、アピキサバン群では65歳未満0.4%（7/1725例）、65歳以上75歳未満0.7%（4/553例）、75歳以上1.0%（4/398例）であり、エノキサパリン/ワルファリン群ではそれぞれ1.1%（20/1753例）、2.3%（13/566例）、4.3%（16/370例）であった。</p> <p>第3相国内臨床試験（CV185160）における大出血/CRNMの発現割合は、アピキサバン群では65歳未満0%（0/18例）、65歳以上75歳未満7.1%（1/14例）、75歳以上25.0%（2/8例）であり、UFH/ワルファリン群ではそれぞれ21.4%（3/14例）、40.0%（4/10例）、26.7%（4/15例）であった。</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 ・ 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"> 1. 特定使用成績調査（NVAF・長期） 2. 特定使用成績調査（VTE・長期） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において高齢患者への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「用法及び用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」「高齢者への投与」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 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. 医療従事者向けの資材の作成、配布（NVAF、VTE 共通） <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、高齢患者に対する適正な使用についての理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
長期投与における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>NVAF 患者においては、3 年を超える国内における投与時の安全性に関する情報は得られていない。また、VTE 患者においては国内における長期投与時の安全性に関する情報が得られていないため設定した。</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"> ・ 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（NVAF・長期） 2. 特定使用成績調査（VTE・長期） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において長期投与時の副作用の発現状況を把握するため。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「用法及び用量に関する使用上の注意」の項に VTE 患者での使用経験について記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、長期投与時の適正な使用についての理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
他の抗凝固薬との切り替え時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>製造販売後の実地医療における他の抗凝固剤との切り替え時の安全性については、情報が限られており、治験における厳密に管理された他の抗凝固剤との切り替え時の状況と大きく異なる可能性も考えられ、出血又は血栓形成の危険性が増大するおそれ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"> ・ 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（NVAF・長期） 2. 特定使用成績調査（VTE・長期） <p>【選択理由】 製造販売後において他の抗凝固剤との切り替え時の安全性を把握するため。</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"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 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"> 1. 医療従事者向けの資材の作成、配布（NVAF、VTE 共通） <p>【選択理由】 医療関係者に対し、他の抗凝固薬との切り替え時の適正な使用についての理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

除細動を実施する NVAF 患者に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： NVAF 患者を対象とした臨床試験 (CV185030) では 540 例の被験者を対象に 743 件の除細動が施行され、除細動後 30 日間の脳卒中及び全身性塞栓症の発症は両群ともに認めず、本剤の有効性が示されたが、早期除細動を必要とし新規 NVAF 患者に対する本剤の有効性に関する情報は含まれていなかったため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 除細動を実施する NVAF 患者を対象にアピキサバンの有用性評価を標準的な抗凝固療法を対照に行うことを目的とした国際共同製造販売後臨床試験 (第 4 相) (CV185267)
	調査・試験の目的、内容及び主要の概要並びに選択理由： 早期除細動及び抗凝固療法の新規投与の適用となる NVAF 患者を対象に、標準治療 [ヘパリン非経口投与及び/またはビタミン K 拮抗薬 {新規抗凝固薬 (NOACs) は除く} による経口抗凝固療法] に対する本剤の有用性について実臨床の場で評価を行う。
使用実態下の有効性	
	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 (NVAF・長期) 特定使用成績調査 (VTE・長期)
	調査・試験の目的、内容及び主要の概要並びに選択理由： 製造販売後の使用実態下における本剤の有効性に関する情報を収集する。

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（NVAf・長期）	
	<p>【安全性検討事項】 出血、抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用、間質性肺疾患、肝機能障害、CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用、肝障害患者における安全性、腎障害患者における安全性、低体重患者における安全性、高齢患者における安全性、長期投与における安全性、他の抗凝固薬との切り替え時の安全性</p> <p>【目的】 本剤が長期に投与された症例の臨床経過を調査し、未知の副作用、医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性及び有効性等に影響を与えられとされる要因を調査する。 なお、重点調査項目として身体各部位の出血を設定し、出血の発現状況及び出血に影響を与えられとされる要因（好発する背景因子、好発出血部位、好発時期、併用薬）を調査検討する。</p> <p>【実施計画】 実施期間： （1）調査期間：2013 年 9 月～2018 年 8 月 （2）登録期間：2013 年 9 月～2016 年 8 月 調査症例数：5500 例 実施方法：中央登録方式 重点調査項目：身体各部位の出血を設定し、出血の発現状況及び出血に影響を与えられとされる要因（好発する背景因子、好発出血部位、好発時期、併用薬）を調査する。</p> <p>【実施計画の根拠】 調査症例数：因子間でリスク比が 2.5 以上となる患者背景をカイ 2 乗検定により抽出することが可能な登録目標症例数として、第 3 相国際共同試験（CV185030）における大出血年間発現率に基づき、2.5 mg 1 日 2 回投与例 1000 例、5.0 mg 1 日 2 回投与例 1600 例と算出した。使用実態下での減量規定に該当する患者の割合を考慮すると、2.5 mg 1 日 2 回投与例が 1000 例登録されるタイミングに、5.0 mg 1 日 2 回投与例は 4495 例が登録されると見込まれることから、全体の登録目標症例数を 5500 例と設定する。なお、5500 例登録されたときに、2.5 mg 1 日 2 回投与例が 1000 例に満たない場合は、1000 例確保するまで登録を継続する。</p> <p>【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。</p> <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】 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（RMP）の見直しを行う。 ・ 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 (VTE・長期)

【安全性検討事項】

出血、抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用、間質性肺疾患、肝機能障害、CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用、肝障害患者における安全性、腎障害患者における安全性、低体重患者における安全性、高齢患者における安全性、長期投与における安全性、他の抗凝固薬との切り替え時の安全性

【目的】

- ・ 主要目的：日本人の VTE 患者を対象とし、本剤の使用実態下における安全性プロファイルを把握する。出血に影響を与えると考えられる危険因子を把握する。
- ・ 副次目的：本剤の使用実態下における有効性プロファイルを把握する。

【実施計画】

実施期間：

- (1) 調査期間：2016 年 7 月～2019 年 6 月
- (2) 登録期間：2016 年 7 月～2017 年 12 月

調査症例数：1000 例

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 1 年間

重点調査項目：出血

【実施計画の根拠】

調査症例数：

本剤の製造販売後調査（以下、本調査）の実施にあたり、使用実態下での大出血または臨床的に重要な非大出血（CRNM）の発現状況および出血事象に影響を及ぼす因子の検討を調査の主目的として計画を立案した。調査症例数を設定する根拠として国内第 3 相試験

[CV185160 試験 (n=40)] における複合評価項目 [大出血または臨床的に重要な非大出血 (CRNM)] の発現割合が 7.5%であったことを踏まえ、出血関連事象を発現するリスクが高い要因を持つリスク集団が存在した場合に、統計学的に検出できる症例数を検討した。本調査での出血関連事象の発現割合を 7.5%と仮定したとき、「出血事象が発現した患者の背景因子」および「腎機能障害患者、高齢患者及び低体重患者、並びに非弁膜症性心房細動（以下、「AF」）で減量基準に該当する患者」での安全性を評価し、リスク集団の発現割合が非リスク集団の 2 倍以上となる要因を、有意水準 5%で統計学的に有意に検出できる症例数は約 1000 例となる。したがって、1000 例を収集することで、本調査の主目的を達成できると判断した。なお、非リスク集団とリスク集団の症例数の構成比はある程度異なる（最大 5:1）と想定し、検出力は 80%以上とした。

観察期間：

国内において長期に投与した事例がないことから、長期使用例に関し未知の副作用の検出及び現在得られていない長期投与時の情報を収集し注意すべきリスクの特定等を実施する。

【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。

【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医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- ・ 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。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

除細動を実施する NVAF 患者に対する製造販売後臨床試験	
	<p>【目的】 早期除細動の適応となり、アピキサバンあるいは標準治療〔ヘパリン非経口投与及び/またはビタミン K 拮抗薬（NOACs は除く）による経口抗凝固療法〕を要する NVAF 患者（リウマチ性僧帽弁疾患、人工機械の心臓弁または僧帽弁修復を除く）を対象として、以下に規定する臨床評価項目の発現頻度を評価すること。臨床エンドポイントには脳卒中、全身性塞栓症、大出血、臨床的に重要な非大出血、及びすべての死亡の発現頻度を含む。副次評価項目として、除細動の詳細（タイミング、タイプ、施行回数、洞調律化の有無）、入院期間、ガイド画像使用の有無〔例、経食道心エコー等〕についても検討する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2014 年 7 月～2016 年 9 月（日本は 2014 年 10 月から参加） 調査症例数：約 1500 例（日本は 40-60 例）</p> <p>【実施計画の根拠】 症例数の設定根拠： 検出力の計算は行わなかったが、CV185030 試験におけるワルファリン未服薬の被験者集団（本試験のデザインに最も類似したデータセット）に基づくと、1500 例の被験者数では除細動後 30 日以内に脳卒中や全身性塞栓症が発現割合はおおよそ 0.3%と予想される（アピキサバン群で 1 例、標準治療群で 3 例）。同様に、大出血の発現割合はおおよそ 0.45%（アピキサバン群で 2 例、標準治療群で 5 例）と予想される。</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"> ・ 調査終了時（全症例固定後） <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> <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（RMP）の見直しを行う。</p> <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。
特定使用成績調査（NVAF・長期）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の特定使用成績調査（NVAF・長期）の項を参照
特定使用成績調査（VTE・長期）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の特定使用成績調査（VTE・長期）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	
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	
医療従事者向け資料作成と提供（NVAF、VTE 共通）	
	<p>【安全性検討事項】 出血、抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用、間質性肺疾患、肝機能障害、CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用、肝障害患者における安全性、腎障害患者における安全性、低体重患者における安全性、高齢患者における安全性、他の抗凝固薬との切り替え時の安全性</p> <p>【目的】 出血関連の副作用の発現状況、間質性肺疾患、肝機能障害に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供、説明する。 ・ 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のある更なる措置】 安全性定期報告時において、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合は追加の資料作成等を検討する。</p>
患者向け資料作成と提供（NVAF）	
患者向け資料作成と提供（VTE）	
	<p>【安全性検討事項】 出血、間質性肺疾患</p> <p>【目的】 出血関連の副作用、間質性肺疾患に関する情報を患者に対し確実に情報提供し、早期発見につながる症状や医師への報告等について、患者に理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 納入時に MR が提供、説明する。 ・ 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のある更なる措置】 安全性定期報告時において、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断される場合は追加の資料作成等を検討する。</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				
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 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 (VTE)	該当せず	新効能又は効果承認日以降 2、4、6 ヶ月	終了	作成済み (2016年 8 月提出)
特定使用成績調査 (NVAF・長期)	5500 例	安全性定期報告書提出時	実施中 ^{注)}	調査終了後
特定使用成績調査 (VTE・長期)	1000 例	安全性定期報告書提出時	実施中	調査終了後

注) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.2 有効性に関する調査・試験の計画一覧

有効性に関する調査・試験 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
除細動を実施する NVAF 患者に対する製造販売後臨床試験	約 1500 例 (日本は 40-60 例)	試験終了時	実施中 ^{注)}	試験終了後
特定使用成績調査 (NVAF・長期)	5500 例	安全性定期報告書提出時	実施中 ^{注)}	調査終了後
特定使用成績調査 (VTE・長期)	1000 例	安全性定期報告書提出時	実施中	調査終了後

注) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドの作成		
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（VTE）	調査期間：新効能又は効果承認 日以降 6 ヶ月間	終了
医療従事者向け資材の作成と提供 （NVAF、VTE 共通）	安全性定期報告書提出時	実施中 ^{注1)}
患者向け資材の作成と提供（NVAF）	安全性定期報告書提出時	実施中 ^{注2)}
患者向け資材の作成と提供（VTE）	安全性定期報告書提出時	実施中

注 1) NVAF については医薬品リスク管理計画策定以前より開始

注 2) 医薬品リスク管理計画策定以前より開始