

ブリリント錠 60mg
ブリリント錠 90mg 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アストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、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。

アストラゼネカ株式会社

ブリリント錠60mg、ブリリント錠90mgに係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ブリリント錠 60mg ブリリント錠 90mg	有効成分	チカグレロル
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	873399
提出年月		平成 28 年 12 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
出血	4	腎機能障害	8	肝機能障害患者における安全性	13
呼吸困難	5	痛風関連事象	9	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	13
アナフィラキシー、血管浮腫	5	高齢者における安全性	9	CABGやその他の侵襲的手技(手術等)を行った患者における安全性	14
徐脈性不整脈	6	薬物相互作用: 1. CYP3A阻害剤 2. CYP3A誘導剤 3. P-糖蛋白質を阻害する薬剤	11	腎機能障害患者における安全性	15
1.2. 有効性に関する検討事項					
心血管イベントに対する効果			16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	
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)	17
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	17
使用成績調査	17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	21

↓ 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
通常のリスク最小化活動	
添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供	22
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供	22
医療従事者向資材(適正使用のお願い)の作成と提供	22
患者向資材(「ブリリント®錠」を服用される患者さまへ)の作成と提供	22
投与対象患者の慎重な選定の促進	23

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 29 年 3 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：大阪府大阪市北区大深町 3 番 1 号

アストラゼネカ株式会社

氏 名：代表取締役社長 デイヴィド・フレドリクソン 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	2016年9月28日	薬効分類	873399
再審査期間	8年	承認番号	①22800AMX00680000 ②22800AMX00712000
国際誕生日	2010年12月31日		
販売名	①ブリリント錠 60mg、②ブリリント錠 90mg		
有効成分	チカグレロル		
含量及び剤型	①1錠中にチカグレロルとして 60mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1錠中にチカグレロルとして 90mg 含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	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） 通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180mg、2 回目以降の維持用量を 90mg とし、1 日 2 回経口投与する。 陳旧性心筋梗塞 通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。		
効能又は効果	ブリリント錠 90mg：経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）（ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る） ブリリント錠 60mg：以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合 65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害		
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
-----	--------

変更の履歴

前回提出日

平成 28 年 12 月 22 日

変更内容の概要：

使用成績調査の調査実施期間を「調査開始から 7 年 9 ヶ月後」から「調査開始から 7 年」に変更し、また具体的な日付を以下のとおり記載した。

調査期間は 2017 年 8 月 8 日～2024 年 7 月 31 日（調査開始から 7 年）

登録期間は 2017 年 8 月 8 日～2020 年 4 月 30 日（調査開始から 2 年 9 ヶ月）

変更理由：

販売開始日及び市販直後調査期間が確定したことから、使用成績調査の調査実施期間を見直したため。

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>重要な特定されたリスクとした理由： 出血は本剤を含む抗血小板剤の薬理学的作用（血小板凝集阻害作用）から予測される。臨床試験において軽微な出血から致命的又は生命を脅かす出血（頭蓋内出血等）までのあらゆる重症度で出血の発現がみられており、心臓その他への外科的処置や院外での長期にわたる使用の際に発現する可能性があることより、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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 ・市販直後調査 ・使用成績調査 【選択理由】 市販直後調査：製造販売後の重篤な出血の発現件数、患者背景等を確認するため。 使用成績調査：製造販売後の出血の発現率・好発時期・リスク要因をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動： ・添付文書の使用上の注意「禁忌」「慎重投与」「重要な基本的注意」「副作用」の項で注意喚起する。 ・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： ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 ・医療従事者向資材及び患者向資材の提供 ・投与対象患者の慎重な選定の促進 【選択理由】 本剤投与による出血及び事象発現時の投与中止/継続に関する注意事項を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。</p>

呼吸困難	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）及び心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）において発現した呼吸困難に関連する有害事象は、大半が軽度から中等度であったが、その発現率は本剤群の方が対照群に比べ高かった。 心疾患を有する患者は、本剤以外の原因（心不全、COPD 等）により呼吸困難が発現するリスクがあり、それらの合併症を特定し、適切に治療することが重要である。また、本剤投与中に呼吸困難が発現した際、通常、呼吸困難は許容し得るものであり、本剤の投与を継続しても消失することがわかっているにも関わらず患者判断により本剤の服用を中止すると、血栓性イベントの発生リスクが助長され得る。 以上より、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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 ・市販直後調査 ・使用成績調査 【選択理由】 市販直後調査：製造販売後の重篤な呼吸困難の発現件数、患者背景等を確認するため。 使用成績調査：製造販売後の呼吸困難の発現率・好発時期・リスク要因をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動： ・添付文書の使用上の注意「慎重投与」「重要な基本的注意」「副作用」の項で注意喚起する。 ・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： ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 ・医療従事者向資材及び患者向資材の提供 【選択理由】本剤投与による呼吸困難の発現可能性及び事象発現時の注意事項（患者判断で本剤投与中止した場合、血栓性イベントの発生リスクが助長され得る）について、医療従事者及び患者に対し確実に提供し、適正な使用に関する理解を促進するため。</p>
アナフィラキシー、血管浮腫	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外市販後においてアナフィラキシーに加え、血管浮腫等の過敏症状の報告があり、薬物過敏症の重篤な症例の中には、本剤と過敏症状（血管浮腫等）との因果関係が完全には否定できない症例もあった。アナフィラキシー及びアナフィラキシーに関連する事象はこれら関連性が完全に否定できなかった症例で認められていないが、アナフィラキシー及び血管浮腫は致命的転帰に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定する。</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 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査：製造販売後の重篤なアナフィラキシー、血管浮腫の発現件数、患者背景等を確認するため。</p> <p>使用成績調査：製造販売後のアナフィラキシー、血管浮腫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： <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書の使用上の注意「副作用」の項で注意喚起する。 ・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： <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 ・医療従事者向資材の提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与によるアナフィラキシー、血管浮腫に関する注意事項を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。</p>
徐脈性不整脈	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）において認められたホルター心電図データでの R-R 間隔延長の大半は無症候性であったが、本剤群で実薬対照群に比べて多かった。両剤群ともに R-R 間隔延長の発現と同日に臨床的に重要な有害事象が発現することはまれであり、また、症候性のものは本剤群で実薬対照群に比べても多くはなかった。アジア共同第Ⅲ相試験では明らかな所見はみられなかった。心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）では、徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率に基づき評価を行った。なお、本試験でも徐脈性有害事象のリスクが高い患者（ペースメーカー未装着で洞不全症候群、2 度又は 3 度房室ブロック又は徐脈に関連する失神の既往がある等）を除外していた。徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率は、プラセボ対照群を含む全投与群で同程度であった。浮動性めまい、低血圧、失神の注意が必要な事象は本剤群で多かった。</p> <p>以上より、徐脈性不整脈を重要な特定されたリスクに設定した。</p>

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【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
 - ・市販直後調査
 - ・使用成績調査

【選択理由】

市販直後調査：製造販売後の重篤な徐脈性不整脈の発現件数、患者背景等を確認するため。

使用成績調査：製造販売後の徐脈性不整脈の発現率・好発時期・リスク要因を詳細に把握するため。

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：
 - ・添付文書の使用上の注意「慎重投与」「重要な基本的注意」の項で注意喚起する。
 - ・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：
 - ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供
 - ・医療従事者向資材の提供

【選択理由】

本剤投与時の「徐脈性不整脈」に関連する注意事項を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。

重要な潜在的リスク

腎機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）では、実薬対照群と比べて本剤群で血清クレアチニン値の上昇が多くみられ、腎臓関連の有害事象の発現率が高かった。しかし、血清クレアチニン値の変化は持続する傾向はみられておらず、腎臓関連の重篤な有害事象や、死亡、透析、腎移植及び投与中止を含む臨床的に重要な転帰の群間差はみられなかった。アジア共同第Ⅲ相試験でも同様に、日本人で実薬対照群に比し本剤で血清クレアチニン上昇のリスクが高い明らかな傾向はみられていない。

心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）では、腎臓関連の有害事象の発現率はベースライン時の腎機能に関わらず投与群間で同程度であった。腎臓関連の有害事象の多くが、臨床検査所見のみに基づいて報告されていた。プラセボ対照群、本剤 60mg 群及び本剤 90mg 群のいずれの投与群においても、腎臓関連の重篤な有害事象、投与中止に行った有害事象及び死亡はほとんどなかった。クレアチニン値のベースラインからの絶対変化量の平均値は、両本剤群で経時的にわずかに増加したが、投与期間後の追跡調査のための来院時では全投与群間で同程度であった。血清クレアチニン値のベースラインから最高値までの増加率が 50%又は 100%を超える患者はほとんどなく、発現率は全投与群間で同程度であった。また、日本人集団で本薬投与時に明らかに血清クレアチニン値が上昇する傾向はみられない。

以上より、重要な潜在的リスクに設定した。

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
 - ・市販直後調査
 - ・使用成績調査

【選択理由】

市販直後調査：製造販売後の重篤な腎機能障害の発現状況を確認するため。

使用成績調査：製造販売後の腎機能障害の発現状況を確認するため。

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：
 - ・添付文書の使用上の注意「副作用」の項で注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動：
 - ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供
 - ・医療従事者向資材の提供

【選択理由】

本剤投与による「血中クレアチニン増加」発現の可能性を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。

痛風関連事象	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）、アジア共同第Ⅲ相試験、及び心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）で、本薬投与期間中には血清尿酸値の明らかな増加が認められており、PEGASUS 試験ではプラセボ群に比べて本薬群で痛風を発現した患者が多くみられていたが、これら 3 試験において、尿酸値増加が認められた多くの患者は痛風症状を発現していなかった。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクに設定した。</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 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査：製造販売後の重篤な痛風関連事象の発現状況を確認するため。 使用成績調査：製造販売後の痛風関連事象の発現状況を確認するため。</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： <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書の使用上の注意「慎重投与」「副作用」の項で注意喚起する。 ・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： <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 ・医療従事者向資材の提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与による「高尿酸血症、痛風」発現の可能性を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。</p>
高齢者における安全性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>一般的に高齢者では生理機能が低下しており、有害事象を発現するリスクが高い。</p> <p>急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）の全安全性解析対象集団では、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、投与群に関わらず高齢になるほど高かった。また、アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団では、75 歳超で本薬群の Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられた。心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）では、高齢者で本薬による出血リスクが高まる明らかな傾向は示されなかったものの、全ての投与群において有害事象の発現リスクが高まる傾向が示された。</p> <p>以上より、重要な潜在的リスクに設定した。</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 <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>市販直後調査：高齢者への投与時の重篤な副作用の発現状況を確認するため。 使用成績調査：高齢者への投与時の副作用の発現状況を把握するため。</p> <hr/> <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： <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書の使用上の注意「慎重投与」「高齢者」の項で注意喚起する。 ・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： <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>高齢者での安全性について、医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。</p>
--	--

薬物相互作用：

1. CYP3A 阻害剤

2. CYP3A 誘導剤

3. P-糖蛋白質を阻害する薬剤

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤はチトクロム P450 3A (CYP3A) 分子種の基質であり、弱い阻害剤でもある。また P-糖蛋白質の基質であり、阻害剤でもある。

1. 本剤と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールの併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は増加し、主代謝物 AR-C124910XX (P2Y₁₂ 受容体拮抗作用を有する) の C_{max} 及び AUC は低下した。急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO 試験) で実施された曝露量-作用関係解析から、曝露量と出血及び呼吸困難との関係は弱いことが示されているものの、強力な CYP3A 阻害剤との併用は禁忌である。

本剤と中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼムの併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は増加し、主代謝物 AR-C124910XX (P2Y₁₂ 受容体拮抗作用を有する) の C_{max} は低下し、AUC は変化しなかった。急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PLATO 試験) では中程度の CYP3A4 阻害剤との併用投与による薬物相互作用に関連した有害事象は認められなかった。本剤の有効性上のベネフィット並びに出血のプロファイルは、中程度の CYP3A4 阻害剤の併用患者と非併用患者で大きな違いは認められなかったものの、中程度の CYP3A 阻害剤との併用は注意が必要である。

本剤と CYP3A 阻害剤との併用による曝露量増加は、特に出血における本剤の安全性プロファイルに影響する可能性がある。

2. 本剤と CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は低下した。CYP3A 誘導剤との併用投与による曝露量低下は臨床効果に影響を及ぼす可能性がある。

3. 本剤と P-糖蛋白質を阻害する薬剤であるシクロスポリンの併用投与により、チカグレロルの C_{max} 及び AUC は増加し、主代謝物 AR-C124910XX (P2Y₁₂ 受容体拮抗作用を有する) の AUC は増加し、 C_{max} は減少した。本剤の併用投与はシクロスポリンの体内動態に影響を及ぼさなかった。チカグレロルとシクロスポリンとの併用投与したときの忍容性は概ね良好ではあるものの、シクロスポリン等の P-糖蛋白質を阻害する薬剤との併用は注意が必要である。

以上より、これらの薬剤との薬物相互作用を重要な潜在的リスクに設定した。

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
 - ・市販直後調査
 - ・使用成績調査

【選択理由】

市販直後調査：製造販売後の薬物相互作用による重篤事象の発現件数、患者背景等を確認するため。

使用成績調査：製造販売後において、CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤、P-糖蛋白質を阻害する薬剤と併用した際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：
 - ・ 添付文書の使用上の注意「禁忌」「相互作用」の項で注意喚起する。
 - ・ 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：
 - ・ 市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供
 - ・ 医療従事者向資材の提供

【選択理由】

本剤投与時の薬物相互作用による事象発現の可能性を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。

重要な不足情報	
肝機能障害患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）及びアジア共同第Ⅲ相試験では中等度から重度の肝機能障害患者は除外され、心筋梗塞の既往がある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）では重度の肝機能障害患者は除外されており、中等度及び重度肝機能障害患者の数は非常に少なかったが、軽度の肝機能障害患者は実臨床においては使用が想定されるため、重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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 　・使用成績調査 【選択理由】 使用成績調査：肝機能障害患者（軽度）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： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動： 　・添付文書の使用上の注意「禁忌」の項で注意喚起する。 　・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： 　・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い、肝機能障害患者への適切な使用に関する理解を促進するため。</p>
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	
	<p>重要な不足情報とした理由： 臨床試験において経口抗凝固剤との併用は除外基準に設定されていたが、実臨床において併用されることが想定されるため、重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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 　・使用成績調査 【選択理由】 使用成績調査：製造販売後の、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： <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書の使用上の注意、「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」の項で注意喚起する。 ・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： <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 ・医療従事者向資材の提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤と抗凝固剤、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注意事項を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。</p>
<p>CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った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>急性冠症候群患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者における CABG 施行例は、本剤では 10 例と少なかった。本邦では、海外に比べて CABG が施行されることは少ないものの、実臨床において本剤の投与対象として、CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者が想定されるため、重要な不足情報に設定した。</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 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用成績調査： CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者での術前の休薬期間や出血性有害事象の発現状況を確認するため。</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： <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書の使用上の注意「重要な基本的注意」の項で注意喚起する。 ・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： <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 ・医療従事者向資材の提供 <p>【選択理由】</p> <p>手術が必要な患者に対する注意事項を医療関係者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。</p>

腎機能障害患者における安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由： 急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）、アジア共同第Ⅲ相試験及び心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）の有効性及び安全性の成績、並びに本薬及び AR-C124910XX の薬物動態は腎機能低下による影響を大きく受けることはないことが示されたが、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団で、腎機能障害患者では、腎機能が正常の患者に比べて出血リスク増加の傾向がみられ、日本人の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験はわずかであるため、重要な不足情報に設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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 <ul style="list-style-type: none"> ・使用成績調査 <p>【選択理由】 使用成績調査：製造販売後の腎機能障害患者での副作用の発現状況を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書の使用上の注意「慎重投与」の項で注意喚起する。 ・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： <ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 ・医療従事者向資材の提供 <p>【選択理由】 腎機能障害患者での安全性について、医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促進するため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

心血管イベントに対する効果	
	有効性に関する検討事項とした理由： これまでに実施された臨床試験での有効性評価項目と比較することが必要と判断し、心血管イベント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の虚血性脳卒中）の発現状況等を使用実態下にて収集し検討することとする。
	有効性に関する調査・試験の名称： ・使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の日常診療下におけるベネフィットをより明確にするため、血小板凝集阻害作用による臨床効果として上記の心血管イベントに対する抑制効果を検討するため実施する。

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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>出血、呼吸困難、アナフィラキシー、血管浮腫、徐脈性不整脈、腎機能障害、痛風関連事象、高齢者における安全性、薬物相互作用、肝機能障害患者における安全性、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）を行った患者における安全性、腎機能障害患者における安全性</p> <p>【目的】</p> <p>製造販売後の使用実態下において、ブリリント錠 60mg 及び 90mg（以下、本剤）を使用した場合の以下の事項について確認することを目的とする。</p> <p>(1)副作用の発現状況</p> <p>特に、出血、呼吸困難及び徐脈性不整脈について重点的に調査し、発現時期、転帰及び発生時の処置、リスク要因の検討等を行う。</p> <p>(2)使用上の注意から予測できない副作用の発現状況</p> <p>(3)有効性：心血管イベント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の虚血性脳卒中）の発現状況等</p> <p>(4)安全性及び有効性に影響を与えられとされる要因</p> <p>【実施計画案】</p> <p>実施期間：市販直後調査終了後に調査開始する。</p> <p>調査期間は2017年8月8日～2024年7月31日（調査開始から7年）</p> <p>登録期間は2017年8月8日～2020年4月30日（調査開始から2年9ヵ月）</p>

目標症例数：1,700 例（安全性評価症例として）

- 急性冠症候群：安全性解析対象として、1,100 例
- 陳旧性心筋梗塞：安全性解析対象として、1,100 例
（急性冠症候群からの継続例約 500 例を含む。）

実施方法：連続登録方式にて実施する。観察期間は、原則として、本剤の投与開始から投与中止までとするが、本剤の投与を継続された場合は最大 4 年間とする。

重点調査項目：出血、呼吸困難及び徐脈性不整脈

【実施計画の根拠】

使用実態下において、本剤の安全性、有効性を製造販売後に検討するため。

本申請時点で予定される適応症は急性冠症候群及び陳旧性心筋梗塞であるが、以下の理由により、これらを冠動脈疾患の一連の病態として本調査で情報を収集することが妥当と考える。

急性冠症候群患者に対しては本剤 90mg1 日 2 回が、陳旧性心筋梗塞患者に対しては本剤 60mg1 日 2 回が使用される予定であるが、これらに加えて、本剤 90 mg 1 日 2 回で治療開始された急性冠症候群患者の一部は、本剤 60 mg1 日 2 回へ減量され陳旧性心筋梗塞の治療に移行すると想定される。また、本剤 60mg1 日 2 回で治療された陳旧性心筋梗塞患者において急性冠症候群を発症した場合には、本剤を 90mg1 日 2 回に増量し継続されることも考えられる。このように本剤投与中に治療対象の病態が変化し得るが、本調査では、使用実態を広範に把握するため、本剤を初回投与した患者を急性冠症候群又は陳旧性心筋梗塞にかかわらず収集し、継続的に観察することとした。

【調査予定症例数の設定根拠】

急性冠症候群

本剤の重要な特定されたリスクである出血、呼吸困難、及び、重要な潜在的リスクである徐脈性不整脈に関連する有害事象の国際共同第Ⅲ相臨床試験での発現頻度は表 1 及び表 2 のとおり 1.3%～24.1%であった。1,100 例の使用成績調査を行った場合、これらの事象の発現率の推定値の信頼区間の片側の幅はそれぞれ 0.7%～2.5% 程度になると期待される。また、これらの事象がそれぞれ 14 例～265 例程度発生すると期待され、発現時期や転帰等を含めて総合的な安全性の詳細な検討が可能と考えられる。急性冠症候群の安全性解析対象例として 1,100 例を収集した場合、真の発現率が 0.3%以上の未知の事象についても、95%の確率で少なくとも 1 件観察することが可能と考えられる。

本剤の効能・効果は、「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）（ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る）」であり、他の抗血小板薬の投与が困難な場合に限定されることから、使用実態下において本剤が使用される急性冠症候群患者群は、承認前の臨床試験に組み入れられた急性冠症候群患者群や、海外において本剤を使用実態下で使用されている急性冠症候群患者群と異なる可能性がある。よって、Major bleeding のリスク因子の評価が特に重要と考え、以下の通り検討を行った。

低リスク患者（特定のリスク因子を有さない患者）における Major bleeding の発現率を 8.0%、高リスク患者（特定のリスク因子を有する患者）の低リスク患者に対するオッズ比を 2.0 と仮定し、特定のリスク因子を有する患者が全体の 30%で存在すると仮定した場合、約 1,100 例が利用可能であれば 90%以上の確率で検出することができる。尚、本調査では後期高齢者（75 歳以

上) 及び 腎機能障害 (eGFR 60mL/分/1.73m² 未満) の患者がそれぞれ約 30%含まれると見込んでいる。

以上のことから、本調査において急性冠症候群患者を約 1,100 例以上収集することにより、使用実態下における急性冠症候群患者における本剤の安全性が評価できると考えられる。

陳旧性心筋梗塞

Pacific Registry (Daida et al 2013) によると、急性冠症候群患者の退院 1 年後時点の DAPT 実施率は 62.9%であり、また急性冠症候群患者のうち、約 30%が不安定狭心症、約 70%が STEMI あるいは Non-STEMI 患者であった。本調査の急性冠症候群患者における 1 年後の投与継続率及び STEMI/Non-STEMI/UA 患者の割合が同程度であると仮定すると、急性冠症候群でチカグレロル+アスピリンによる DAPT を開始した 1,100 例のうち、約 500 例がチカグレロル投与量を 60 mg に変更して治療が継続され、陳旧性心筋梗塞患者として評価可能であると想定される。

また、本調査は急性冠症候群から使用開始した症例に限定するものではなく、連続調査方式で本剤を使用開始した症例を収集するため、陳旧性心筋梗塞に対して本剤を使用開始された症例も含まれる。本調査で陳旧性心筋梗塞として新規にチカグレロルを開始する患者が 600 例程度含まれた場合、陳旧性心筋梗塞全体で 1,100 例が安全性解析対象となると考えている。安全性解析対象として 1,100 を収集した場合、以下の検討が可能であることから、使用実態下における陳旧性心筋梗塞に使用された場合の本剤の安全性が評価できると考えられる。

- PEGASUS 試験の日本人集団における Major bleeding の発現率は 3.7%であった。真の発現率を 3.7%と仮定した場合、1100 例の陳旧性心筋梗塞の安全性解析対象が利用可能であれば Major bleeding の発現率の推定精度は 95%信頼区間の片側の幅として約 1.1%程度と期待される。また、急性冠症候群からの継続例、及び陳旧性心筋梗塞で新規に開始した患者がそれぞれ 500 例、600 例あれば、それぞれ推定精度 (95%信頼区間の片側の幅) は約 1.7%、1.5%程度と期待される。
- Bleeding のリスク因子の評価について以下の通り検討を行った。低リスク患者 (特定のリスク因子を有さない患者) における Major bleeding の発現率を約 3.7%、特定のリスク因子を有する患者が全体の 30%で存在すると仮定した場合、高リスク患者 (特定のリスク因子を有する患者) の低リスク患者に対するオッズ比が 2.0 以上であれば 67%の確率で検出することができる。
- 更に、陳旧性心筋梗塞の治療においては、より程度が軽く、イベント数 (情報量) をより多く含む Major +Minor bleeding の評価も補足的に実施することは有用であろうと考えられる。低リスク患者 (特定のリスク因子を有さない患者) における Major+Minor bleeding の発現率を約 5.4%、特定のリスク因子を有する患者が全体の 30%で存在すると仮定した場合、高リスク患者 (特定のリスク因子を有する患者) の低リスク患者に対するオッズ比が 2 以上であれば、80%の確率で検出することができる。

以上より、本調査では急性冠症候群でチカグレロルを開始する患者を 1,100 例、及び陳旧性心筋梗塞でチカグレロルを開始する患者を 600 例収集することにより、結果として、陳旧性心筋梗塞患者として約 1,100 例が安全性評価対象として収集することができ、急性冠症候群及び陳旧性心筋梗塞患者における本剤の安全性が評価できると考える。

表 1 国際共同第Ⅲ相臨床試験における Major Bleeding 及び Minor Bleeding の発現状況

	PLATO 試験 安全性解析対象集団 チカグレロル 90mg1 日 2 回 侵襲的治療予定例 N=6651	急性冠症候群患者を 対象としたアジア共 同第Ⅲ相試験 日本人安全性解析対 象集団 チカグレロル 90mg1 日 2 回 N=349	PEGASUS 試験 全安全性解析対 象集団 チカグレロル 60mg1 日 2 回 N=6958	PEGASUS 試験 日本人安全性解 析対象集団 チカグレロル 60mg1 日 2 回 N=299
Major Bleeding (PLATO 基準)	689 (10.4)	34 (9.7)	172 (2.5)	17 (5.7)
Major Bleeding (TIMI 基準)	476 (7.9%) **	—	115 (1.7)	11 (3.7)
Major+Minor Bleeding*	961 (14.4)	84 (24.1)	168 (2.4)	16 (5.4)

PLATO 試験：急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

PEGASUS 試験：心筋梗塞の既往歴のある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

*: PLATO 試験及び急性冠症候群患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験では、CURE 試験の定義を修正した PLATO 試験の定義による分類を、PEGASUS 試験では TIMI の定義による分類及び PLATO 試験の定義による分類を使用した。

**Cannon et al 2010

表 2 国際共同第Ⅲ相臨床試験における呼吸困難に関連する有害事象及び徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現状況

	PLATO 試験 全安全性解析対象集 団 チカグレロル 90mg1 日 2 回 N=9235	急性冠症候群患者を 対象としたアジア共 同第Ⅲ相試験 日本人安全性解析対 象集団 チカグレロル 90mg1 日 2 回 N=349	PEGASUS 試験 全安全性解析対 象集団 チカグレロル 60mg1 日 2 回 N=6958	PEGASUS 試験 日本人安全性解 析対象集団 チカグレロル 60mg1 日 2 回 N=299
呼吸困難に関連す る有害事象	1270 (13.8)	18 (5.2)	986 (14.2)	13 (4.3)
徐脈性不整脈に関 連する有害事象*	122 (1.3)	—	121 (1.7)	4 (1.3)

PLATO 試験：急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

PEGASUS 試験：心筋梗塞の既往歴のある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

*: 急性冠症候群患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験では「徐脈性不整脈に関連する有害事象」の集計は行っていない。なお、PT として徐脈が 10 例 (2.9%) に報告されている。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・投与開始後 3 ヶ月間のデータが全例固定された時点（調査開始から 3 年 9 ヶ月後）に中間の集

	<p>計を実施し報告書を作成する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査終了時（調査開始から7年後）に最終の集計を実施し報告書を作成する。 ・安全性定期報告時。安全管理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> <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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出血について、発現割合、好発時期、その特徴を確認し、添付文書や資材の改訂要否を検討する。 ・呼吸困難については、当該事象の発現割合、好発時期、薬剤の中止や服薬遵守状況を確認し、添付文書や資材の改訂要否を検討する。 ・未知の事象の種類やその発現頻度から、新たな安全性検討事項を確認し、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。
--	---

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の項の使用成績調査を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月後
医療従事者向資材（適正使用のお願い）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 出血、呼吸困難、アナフィラキシー、血管浮腫、徐脈性不整脈、腎機能障害、痛風関連事象、薬物相互作用、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）を行った患者における安全性、腎機能障害患者における安全性</p> <p>【目的】 安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対し周知するため。</p> <p>【具体的な方法】 ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p>
患者向資材（「ブリリント®錠」を服用される患者さまへ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 出血、呼吸困難</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状、本剤投与による出血及び呼吸困難の発現の可能性、及び、事象発現時の注意喚起について、患者に十分に認識させるため。 また、呼吸困難については、呼吸困難の原因となる併存疾患の有無を確認し、もし併存疾患がある場合は適切な治療を行う必要があることを患者にも説明を行うため。</p> <p>【具体的な方法】 ・医療従事者から患者へ、処方時に、内容の説明をした上で提供するよう依頼する。</p>

投与対象患者の慎重な選定の促進

【安全性検討事項】

出血

【目的】

以下の効能、効果に対し、本剤の投与対象となる患者が慎重に選定されるようにするため。

1. 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）の患者のうち、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合
2. 以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞患者のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合

65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害

【具体的な方法】

1. 共通事項

医療従事者向資料において、各効能・効果毎に、医師が本剤の投与対象となる患者選定に参考となる情報を記載し、情報提供する。

2. 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群

上記 1.以外に、下記の活動を行う。

- (1)PCI が適用される急性冠症候群（ACS）の患者選定のためのチェックリストの作成・配布

医師が、PCI が適用される ACS の患者への処方を検討する際、本剤の適応に該当する患者かどうかを確認できるチェックリストを作成し、本剤を納入された施設に配布する。チェックリストには、ACS の適応において本剤の投与対象となる患者の例示を記載し、これらに該当しない症例については、本剤の使用理由を記載できるフリーテキスト欄を設ける。

- (2)PCI が適用される ACS の適切な患者選定の実施状況の確認・評価

- (2)-1. 市販直後調査期間

本剤が ACS の適応（90mg 錠）で処方された全ての患者を対象に、本剤の使用理由を MR 等が処方医師に確認し、安全管理統括部門に報告する。

販売開始から 3 カ月時点及び 6 カ月後（市販直後調査終了時点）に集計を行い、本剤の使用理由を集計・評価し、その結果を安全性情報とともに規制当局に報告する。

- (2)-2. 市販直後調査終了後

- (2)-2-1. 使用成績調査症例

市販直後調査終了後に実施する使用成績調査においては、調査票の項目として「ACS 治療に本剤を選択された理由」を設定する。本剤の投与開始理由が ACS であった患者については医師が本項目を記入し、MR 等が調査票の情報を安全管理統括部門に報告する。

安全性定期報告毎に集計・評価し、その結果を、安全性定期報告書にて規制当局に報告する。

- (2)-2-2. 副作用自発症例

自発報告にて副作用が報告された場合、MR 等が処方医師に本剤の使用理由を確認し、安全管理統括部門に報告する。

安全性定期報告毎に集計・評価し、その結果を、安全性定期報告書にて規制当局に報

	<p>告する。</p> <p>(2)-2-3. その他の症例</p> <p>本剤が ACS の適応 (90mg 錠) で処方された患者を対象に、本剤の使用理由を MR 等が処方医師に可能な限り確認し、安全管理統括部門に報告する。</p> <p>安全性定期報告毎に集計・評価し、その結果を、安全性定期報告書にて規制当局に報告する。なお、報告ごとに、規制当局と適切な患者選定の実施状況の確認・評価について継続の要否を検討する。</p> <p>3. 陳旧性心筋梗塞</p> <p>上記 1.以外に、下記の活動を行う。</p> <p>陳旧性心筋梗塞 (OMI) の適切な患者選定の実施状況の確認・評価</p> <p>使用成績調査</p> <p>市販直後調査終了後に実施する使用成績調査においては、調査票の項目として「OMI 治療に本剤を使用された場合」を設定する。本剤の投与開始理由が OMI であった患者については医師が本項目を記入し、MR が調査票の情報を安全管理統括部門に報告する。</p> <p>安全性定期報告毎に集計・評価し、その結果を、安全性定期報告書にて規制当局に報告する。</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

通常の医薬品安全性監視活動				
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				
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	販売開始から 6 ヶ月後	販売開始時より実施中	市販直後調査終了 2 ヶ月後
使用成績調査	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始後 3 ヶ月間のデータが全例固定された時点 調査終了時 	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始から 3 年 9 ヶ月後 調査開始から 7 年後 安全性定期報告時 	市販直後調査終了後に開始予定	<ul style="list-style-type: none"> 調査開始から 3 年 9 ヶ月後以降の安全性定期報告書作成時 調査開始から 7 年後以降の安全性定期報告書作成時

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
使用成績調査	・調査終了時	・調査開始から 7 年 ・安全性定期報告 時	市販直後調査 終了後に開始 予定	・調査開始 から 7 年後 以降の安全 性定期報告 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け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
市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月後	販売開始時より実施中
医療従事者向資材の作成と提供	・市販直後調査終了時 ・安全性定期報告時	販売開始時より実施中
患者向資材の作成と提供	・市販直後調査終了時 ・安全性定期報告時	販売開始時より実施中
投与対象患者の慎重な選定の促進	・販売開始から 3 ヶ月時点 ・販売開始から 6 ヶ月後 ・安全性定期報告時	販売開始時より実施中