

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 OD 錠 20 mg に係る

医薬品リスク管理計画書

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・OD 錠 20 mg 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 OD 錠 20 mg	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	873399
提出年月日		令和 6 年 1 月 15 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】
出血	肝機能障害・黄疸	脳梗塞発症後 1 週間未満で本剤が投与開始された患者の安全性 (虚血性脳血管障害患者)
貧血	無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症	
血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	結腸直腸癌	
血小板減少症		
過敏症 (血管浮腫を含む)		
1.2. 有効性に関する検討事項		
脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者に対する有効性 (虚血性脳血管障害患者)		

↓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 (脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
製造販売後データベース調査 (脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者)
特定使用成績調査 (脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者)

↓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 (エフィエントの適正使用について (出血関連事象)) (虚血性脳血管障害患者) の作成と提供
患者向け資材 (エフィエントを服用される患者さんへ) (虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者) の作成と提供

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：第一三共株式会社

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 30 年 8 月 10 日	薬効分類	873399
再審査期間	1. 経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患：8 年 2. 虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制 (脳梗塞発症リスクが高い場合に限る)：4 年 (令和 3 年 12 月 24 日～令和 7 年 12 月 23 日)	承認番号	① 22700AMX00996000 ② 22600AMX00554000 ③ 22600AMX00555000 ④ 23000AMX00600000
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 OD 錠 20 mg		
有効成分	プラスグレル塩酸塩		
含量及び剤形	① 1 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 ② 1 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 ③ 1 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 ④ 1 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) 含有する口腔内崩壊錠		

用法及び用量	<ol style="list-style-type: none"> 1. 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患 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。 2. 虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る） 通常、成人には、プラスグレルとして 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与する。
効能又は効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 2. 虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）
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	<ul style="list-style-type: none"> ・平成 30 年 8 月 10 日に、口腔内崩壊錠の剤形追加の承認を取得 ・令和 3 年 4 月 16 日に、エフィエント錠 20 mg の承認整理届書を提出 ・令和 3 年 12 月 24 日に、虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）の効能又は効果、用法及び用量で承認事項一部変更承認を取得 ・令和 5 年 12 月 6 日に、<u>経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患（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）について再審査結果が通知された。</u>

変更の履歴

前回提出日：

令和5年7月20日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の「重要な特定されたリスク」である「出血」の追加のリスク最小化活動の内容の一部変更。また、「重要な不足情報」である「高度の心疾患のある患者での安全性（虚血性心疾患患者）」、「肝機能障害患者での安全性（虚血性心疾患患者）」、「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（虚血性心疾患患者）」、「腎機能障害患者での安全性（虚血性心疾患患者）」、「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（虚血性心疾患患者）」、「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（虚血性心疾患患者）」、「初回負荷投与のタイミング毎の安全性（虚血性心疾患患者）」、及び「長期投与における安全性（虚血性心疾患患者）」の削除。
2. 「1.2 有効性に関する検討事項」の「長期投与時の有効性（虚血性心疾患患者）」及び「維持用量 2.5 mg を投与した場合の有効性（虚血性心疾患患者）」の削除。
3. 「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」である「医療従事者向け資材（エフィエントの適正使用について（出血関連事象））（虚血性心疾患患者）の作成と提供」の削除、及び「患者向け資材（エフィエントを服用される患者さんへ）（虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者）の作成と提供」への一部追記。
4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」である「市販直後調査（虚血性心疾患患者）」、「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）」、及び「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）」の削除。
5. 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」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）」及び「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）」の削除。
6. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」である「市販直後調査（虚血性心疾患患者）」及び「医療従事者向け資材（エフィエントの適正使用について（出血関連事象））（虚血性心疾患患者）の作成と提供」の削除。
7. 「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」である「患者向け資材（エフィエントを服用される患者さんへ）（虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者）の作成と提供」の名称修正。（軽微変更）
8. 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の「製造販売後データベース調査（脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者）」の実施状況を更新。（軽微変更）
9. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」である「患者向け資

材（エフィエントを服用される患者さんへ）（虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者）の作成と提供」の記載位置の変更。（軽微変更）

変更理由：

- 1-6. 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患（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）について再審査結果が通知されたため。
7. 誤記修正のため。
8. 製造販売後データベース調査が開始されたため。
9. 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	
出血	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</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）^{注1)}報告されている。</p> <p>第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績において、脳梗塞の再発リスク因子^{注2)}を有する血栓性脳梗塞に該当する被験者では、出血性イベントが 33.2%（444 例/1337 例）に認められている。このうち、頭蓋内出血、消化管出血等の出血が 1.2%（16 例/1337 例）^{注3)}報告されている。</p> <p>出血は海外臨床試験及び国内外の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、重要な特定されたリスクとした。</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>注 2) 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれか。</p> <p>注 3) 第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績において、脳梗塞の再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞に該当する被験者に発現した生命を脅かす出血（致死的な出血、ヘモグロビン 5 g/dL 以上の低下を伴う出血、強心薬による昇圧を必要とする血圧低下を伴う出血、症候性頭蓋内出血、8 単位以上の赤血球〔又は同等量の全血〕の輸血を必要とした出血等）の頻度。</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<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・出血関連副作用の発現状況を把握するため。・一過性脳虚血発作（TIA）、高齢や低体重等の背景因子を有する患者について、出血性有害事象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として電子添文の「2. 禁忌、8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、11.1 重大な副作用、11.2 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。
 1. 医療従事者向け資材（エフィエントの適正使用について（出血関連事象））（虚血性脳血管障害患者）の作成、配布
 2. 患者向け資材（エフィエントを服用される患者さんへ）（虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者）の作成、配布

【選択理由】

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。

貧血

重要な特定されたリスクとした理由：

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）に認められている。

第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績において、脳梗塞の再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞に該当する被験者では、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、ヘモグロビン減少）が 0.5%（7 例/1337 例）に認められている。

貧血に関連した事象は海外 ACS 第 III 相試験及び国内外の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発現が予測される出血の早期診断を可能とする事象であるため、本剤における重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の実薬品安全性監視活動

【選択理由】

製造販売後における貧血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電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

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。

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内試験において本事象は報告されていないが、国内外の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おり、発現した場合に重篤になり得る事象であるため。</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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後における TTP 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】 ・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、11.1 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。</p> <p>【選択理由】 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>重要な特定されたリスクとした理由： 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）に認められている。 第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績において、脳梗塞の再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞に該当する被験者では、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（血小板数減少）が 0.1%（1 例/1337 例）に認められている。 血小板減少症に関連した事象は海外 ACS 第 III 相試験及び国内外の製造販売後においても報告されており、発現した場合に重篤になり得る事象であるため、本剤における重要な特定されたリスクとした。</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】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後における血小板減少症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】 ・通常のリスク最小化活動として電子添文の「11.2 その他の副作用（血小板数減少</p>

	<p>として)」の項に記載して注意喚起する。</p> <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、血小板減少症の発現リスクに関する理解を促すため。</p>
<p>過敏症（血管浮腫を含む）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</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重篤な過敏症が 0.1%（1 例/1055 例）報告されている。第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績において、脳梗塞の再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞に該当する被験者では、本剤との因果関係を否定できない非重篤な過敏症（血管浮腫を含む）に関連した事象（蕁麻疹）が 0.1%（1 例/1337 例）に認められた。</p> <p>過敏症（血管浮腫を含む）に関連した事象は海外 ACS 第 III 相試験及び国内外の製造販売後においても報告されており、発現した場合に重篤になり得る事象であるため、本剤における重要な特定されたリスクとした。</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 <p>【選択理由】</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>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、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、11.1 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。 <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、過敏症の発現リスクに関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

肝機能障害・黄疸

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の第 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、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。

第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績において、脳梗塞の再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞に該当する被験者では、肝機能関連の副作用（臨床検査値変動を含む）が 2.8%（37 例/1337 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「食道静脈瘤出血」の 1 件である。

本剤承認時に類薬の電子添文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たが、本剤の臨床データ等からの確認は十分でないため、本剤における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

【選択理由】

製造販売後における肝機能関連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電子添文の「11.1 重大な副作用、11.2 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。

【選択理由】

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。

無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤の第 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本事象は報告されていない。

第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績において、脳梗塞の再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞に該当する被験者では、本剤との因果関係を否定できない無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症に関連した事象（白血球数減少）が 0.1%（1 例/1337 例）報告されている。

本剤承認時に類薬の電子添文において重大な副作用として無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症が注意喚起されていたが、本剤の臨床データ等からの確認

	<p>は十分でないため、本剤における重要な潜在的リスクとした。</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 <p>【選択理由】</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> <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「11.1 重大な副作用、11.2 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。 <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、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。</p>
結腸直腸癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の第 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、本剤との因果関係が否定できない本事象は報告されていない。</p> <p>第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績において、脳梗塞の再発リスク因子を有する血栓性脳梗塞に該当する被験者では、本剤との因果関係を否定できない結腸直腸癌に関連した事象（直腸癌、結腸癌）が 0.2%（3 例/1337 例）報告されている。</p> <p>海外 ACS 第 III 相試験においては、比較対照群より本剤における発現率が高かったが、当該試験は国内試験よりも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かったと考えられる。しかし、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。</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 <p>【選択理由】</p> <p>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。</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> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p>

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

脳梗塞発症後 1 週間未満で本剤が投与開始された患者の安全性（虚血性脳血管障害患者）

重要な不足情報とした理由：

血栓性脳梗塞患者及び虚血性脳血管障害患者を対象とした国内試験の選択基準では脳梗塞発症後 1 週間以上経過した患者を組み入れており、発症から 1 週間未満の患者への投与経験がないが、一般に発症後早期の抗血小板剤治療は必要とされており、実臨床では当該患者に本剤が使用される可能性があると考えため。

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
 1. 特定使用成績調査（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者）

【選択理由】

脳梗塞発症後早期は症状や神経症候が安定していないため、本剤の薬理学的作用から脳出血等の重大な出血が起こる可能性も懸念されることから、脳梗塞発症後 1 週間未満の患者に投与した際の本剤投与初期の出血性有害事象の発現状況の確認を行う。

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

脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者に対する有効性（虚血性脳血管障害患者）

有効性に関する検討事項とした理由：

使用実態下での有効性を検討するため。

有効性に関する調査・試験の名称：

- ・ 製造販売後データベース調査（脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者）
- ・ 特定使用成績調査（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者）

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

- ・ 製造販売後データベース調査：脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者を対象とし、本剤及びクロピドグレルでの脳梗塞の再発頻度を確認する。
- ・ 特定使用成績調査：脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者を対象とし、本剤での脳梗塞再発率をクロピドグレルでの想定再発率と比較し検討する。また、脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者での出血性有害事象の発現状況も併せて確認する。さらに、脳梗塞発症後1週間未満で本剤が投与開始された患者の安全性を、当該集団での本剤投与初期の出血性有害事象の発現状況にて確認する。

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（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者）	
	<p>【安全性検討事項】 出血、脳梗塞発症後 1 週間未満で本剤が投与開始された患者の安全性</p> <p>【有効性に関する検討事項】 脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者に対する有効性</p> <p>【目的】 脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者を対象とし、本剤での脳梗塞再発率をクロピドグレルでの想定再発率と比較し検討する。また、脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者での出血性有害事象の発現状況も併せて確認する。さらに、脳梗塞発症後 1 週間未満の患者に投与した際の本剤投与初期の出血性有害事象の発現状況の確認を行う。</p> <p>【実施計画】 調査対象：大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害患者（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る） 実施予定期間：承認 6 ヶ月後～2 年 6 ヶ月後（登録期間：1 年間） 実施方法：中央登録方式にて実施する。 予定症例数：1,200 例 観察期間：12 ヶ月</p> <p>【実施計画の根拠】 再審査期間（4 年間）内に確保可能な解析対象例数を 1,200 例と想定した。本調査では、脳梗塞発症後 1 週間未満で本剤が投与開始される患者が、予定症例数の約 4 割の 500 例程度登録されると想定している。当該患者での投与開始後 3 ヶ月以内での临床上重要な出血性有害事象の発現割合を、脳梗塞発症後 1 週間以上経過した患者での投与開始後 3 ヶ月以内での临床上重要な出血性有害事象の発現割合と同程度と仮定し、第 III 相血栓性脳梗塞対象試験及び第 III 相虚血性脳血管障害対象試験を統合した成績を参考に、1.0～2.0%と変動させた場合、95%信頼区間の片側幅は下表のとおりであり、十分な精度で評価可能と考えた。</p>

表 本剤投与開始後 3 ヶ月以内の出血性有害事象の発現割合 (%) と
95%信頼区間の片側幅の関係

	出血性有害事象発現割合 (%)		
	1.0	1.5	2.0
95%信頼区間の片側幅 (%)	0.9	1.1	1.2

また、第 III 相虚血性脳血管障害対象試験のサブグループ、及び第 III 相血栓性脳梗塞対象試験を統合した成績で、クロピドグレル群の脳梗塞の年間再発率は 3.64%であった。そこで、クロピドグレル群に対する本剤群における脳梗塞の年間再発率の真のハザード比を 0.8~1.2、及び Cox 比例ハザードモデルに基づき算出される対数ハザード比の両側 95%信頼区間の片側幅が収まる範囲を 0.5~0.7 と変動させた時、10,000 回のシミュレーションに基づき範囲内に観測されるハザード比が収まる確率は下表のとおりである。

表 クロピドグレル群に対する本剤群の真のハザード比、及びその対数ハザード比の両側 95%信頼区間の片側幅の範囲内に観測されるハザード比が収まる確率
(本剤群 1,200 名、クロピドグレル群の年間再発率を 3.64%と仮定)

真の ハザード比	対数ハザード比の両側 95% 信頼区間の片側幅が収まる範囲		
	0.5	0.6	0.7
0.8	97.1%	>99.9%	>99.9%
1.0	>99.9%	>99.9%	>99.9%
1.2	>99.9%	>99.9%	>99.9%

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告作成時及び最終報告書作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【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】

安全性定期報告作成時及び最終報告書作成時に、必要に応じて RMP の見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

製造販売後データベース調査（脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者）

【有効性に関する検討事項】

脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者に対する有効性

【目的】

脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者を対象とし、本剤及びクロピドグレルでの脳梗塞の再発頻度を確認する。

【実施計画】

データベース（以下、DB）：

- ・ 主たる DB：MID-NET
- ・ 副次的な DB：日本医療データセンター（Japan Medical Data Center: JMDC）等の患者単位での追跡が可能な保険者ベースの DB（追跡可能性を補うため、保険者ベースの DB を用いて MID-NET での解析結果の頑健性を確認する。）

データ期間：2009 年 1 月 1 日～2027 年 8 月 31 日

組み入れ期間：2021 年 12 月 24 日～2027 年 5 月 31 日

調査デザイン：コホートデザイン

対象集団：脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者

- ・ 曝露群：本剤が投与開始された患者
- ・ 対照群：クロピドグレルが投与開始された患者

予定症例数：約 1300 例（本剤 325 例程度、クロピドグレル 975 例程度 [対象集団を 1300 例と想定した上で、本剤投与割合を 25%と想定]）

アウトカム：脳梗塞再発

MID-NET でバリデーション研究を実施済みの「入院にて治療を行った急性期脳梗塞」のアウトカム定義を用いる。

解析方法：各群における脳梗塞再発例数、再発割合、年間再発率、及びその 95%信頼区間、及びクロピドグレルに対する本剤のハザード比とその 95%信頼区間を算出し、記述的な評価を行う。

評価方法：クロピドグレルでの再発率と比較して本剤での再発率に大きな違いがないことを確認する。

その他：脳梗塞の全病型を対象集団とした感度分析を実施する。

【実施計画の根拠】

- ・ 調査方法：

DB 調査が適切と考えた理由を以下に示す。

- ・ 本剤の脳梗塞の再発頻度を、クロピドグレルを比較対照として確認することが

可能

- ・ 本調査のアウトカムである脳梗塞再発を評価する上で必要なデータの取得が可能
- ・ 本調査のアウトカムである脳梗塞再発を評価する上で、MID-NET でバリデーション研究を実施済みの「入院にて治療を行った急性期脳梗塞」のアウトカム定義が活用可能

・ 症例数設定根拠：

約 1300 例（本剤 325 例程度、クロピドグレル 975 例程度 [対象集団を 1300 例と想定した上で、本剤投与割合を 25%と想定]）

データ期間から想定される、組み入れ基準に合致する解析対象集団の症例数より設定した。

参考までに、クロピドグレル群の脳梗塞の年間再発率、クロピドグレル群に対する本剤群の真のハザード比、及びその対数ハザード比の点推定値が設定したハザード比の基準以下となる確率を示す。第 III 相虚血性脳血管障害対象試験のサブグループ、及び第 III 相血栓性脳梗塞対象試験を統合した成績で、クロピドグレル群の脳梗塞の年間再発率は 3.64%であった。そこで、解析対象集団を本剤 325 例、クロピドグレル 975 例、クロピドグレル群の脳梗塞の年間再発率を 3.64%、クロピドグレル群に対する本剤群の真のハザード比を 1.0~4.0、生存時間関数に指数分布、追跡期間を 1 年と仮定し、「クロピドグレルでの脳梗塞再発率と比較して本剤での再発率に大きな違いがない」ことを示す基準を 1.35、2.0 と変動させたとき、10,000 回のシミュレーションに基づき観測されるハザード比の点推定値が、設定した基準以下となる確率は下表のとおりである。

表 クロピドグレル群に対する本剤群のハザード比が設定したハザード比の基準以下となる確率

真のハザード比	設定したハザード比の基準	
	1.35	2.0
1.0	82.9%	98.8%
1.2	65.9%	95.6%
1.4	46.1%	89.2%
1.6	29.6%	78.9%
1.8	15.8%	64.8%
2.0	8.4%	51.0%
3.0	0.1%	5.3%
4.0	0.0%	0.1%

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告作成時、再審査申請時、及び最終報告書作成時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</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】 安全性定期報告作成時及び最終報告書作成時に、必要に応じて RMP の見直しを行う。</p>
<p>特定使用成績調査（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者）</p>	
	<p>2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照</p>

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（エフィエントの適正使用について（出血関連事象））（虚血性脳血管障害患者）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 出血</p> <p>【目的】 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>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ（医療関係者向け）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がある更なる措置】 出血関連事象の発現状況を定期的に確認し、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た場合には資材の改訂、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</p>
患者向け資材（エフィエントを服用される患者さんへ）（虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 出血</p> <p>【目的】 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。<u>なお、患者向け資材については、虚血性心疾患患者及び虚血性脳血管患者で同一の資材としている。</u></p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ（医療関係者向け）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がある更なる措置】 出血関連事象の発現状況を定期的に確認し、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た場合には資材の改</p>

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（虚血性脳血管障害患者）	該当せず	虚血性脳血管障害の効能追加承認 6ヵ月後	終了	作成済み (2022年8月提出)
特定使用成績調査（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者）	1,200例	・安全性定期報告作成時 ・最終報告書作成時	実施中	未定

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
製造販売後データベース調査（脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者）	本剤 325例程度、クロピドグレル 975例程度 (対象集団を1300例と想定した上で、本剤投与割合を25%と想定)	・安全性定期報告作成時 ・再審査申請時 ・最終報告書作成時	実施中	未定
特定使用成績調査（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者）	1,200例	・安全性定期報告作成時 ・最終報告書作成時	実施中	未定

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（虚血性脳血管障害患者）	実施期間：虚血性脳血管障害の 効能追加承認後 6 ヶ月間 評価の予定時期：虚血性脳血管 障害の効能追加承認 6 ヶ月後 報告の予定時期：虚血性脳血管 障害の効能追加承認後 8 ヶ月以 内	終了
医療従事者向け資材（エフィエントの適正使用について（出血関連事象））（虚血性脳血管障害患者）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（エフィエントを服用される患者さんへ）（虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中