

再審査報告書

令和 4 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エリキュース錠 2.5 mg エリキュース錠 5 mg
有 効 成 分 名	アピキサバン
申 請 者 名	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 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 の 用 法 ・ 用 量	＜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。 ＜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。
承 認 年 月 日	1. 平成 24 年 12 月 25 日 2. 平成 27 年 12 月 21 日*（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 27 年 12 月 21 日～令和 2 年 12 月 24 日）
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	* 承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エリキューズ錠 2.5 mg 及び同錠 5 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重要な潜在的リスクの「肝障害」を削除して重要な特定されたリスクに「肝機能障害」を追加している。

また、表 2 に示す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が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 - 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
有効性に関する検討事項		
- 除細動を実施する非弁膜症性心房細動（以下、「NVAf」）患者に対する有効性 - 使用実態下の有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 特定使用成績調査（NVAf、長期） - 特定使用成績調査（静脈血栓症（以下、「VTE」）、長期）	- 除細動を実施する NVAf 患者に対する製造販売後臨床試験 - 特定使用成績調査（NVAf、長期） - 特定使用成績調査（VTE、長期）	- 医療従事者向け資料作成と提供（NVAf、VTE 共通） - 患者向け資料作成と提供（NVAf）、患者向け資料作成と提供（VTE）

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査、表 5 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（NVAf、長期）	
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ると考えられる要因を調査すること。
安全性検討事項	＜重要な特定されたリスク＞ 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 ＜重要な潜在的リスク＞ CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用 ＜重要な不足情報＞ 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
有効性に関する検討事項	使用実態下の有効性
重点調査項目	身体各部位の出血
調査方法	中央登録方式

対象患者	本剤を新規に使用する NVAF 患者
実施期間	平成 25 年 9 月～平成 29 年 10 月
目標症例数	5,500 例
観察期間	本剤の投与開始日から 104 週間（2 年） 104 週間以内に投与を中止した症例は、投与中止日から 28 日後までを観察期間とする。
実施施設数	811 施設
収集症例数	6,372 例
安全性解析対象症例数	6,306 例
有効性解析対象症例数	6,286 例

表 4 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（VTE、長期）	
目的	- 日本人の VTE（深部静脈血栓症（DVT）及び肺血栓塞栓症（PE））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。
安全性検討事項	＜重要な特定されたリスク＞ 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 ＜重要な潜在的リスク＞ CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用 ＜重要な不足情報＞ 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
有効性に関する検討事項	使用実態下での有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新規に使用する VTE（DVT 及び PE）患者
実施期間	平成 28 年 7 月～平成 31 年 1 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 52 週間（1 年） 52 週間以内に投与を中止した症例は、投与中止日から 28 日後までを観察期間とする。
実施施設数	289 施設
収集症例数	1,126 例
安全性解析対象症例数	1,119 例
有効性解析対象症例数	1,119 例

表 5 製造販売後臨床試験の概要

除細動を実施する NVAF 患者を対象に本剤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	
目的	早期除細動の適応となり、本剤又は標準治療〔ヘパリン非経口投与及び/又はビタミン K 拮抗薬（新規経口抗凝固薬（以下、「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、人工弁置換術又は弁修復術後を除く）を対象として、規定する臨床評価項目の発現頻度を評価すること。
安全性検討事項	該当なし
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
試験デザイン	無作為化、実薬対照、並行群間、非盲検試験
対象患者	除細動の適応となる NVAF 患者（リウマチ性僧帽弁疾患、人工弁置換術又は弁修復術後を除く）
実施期間	平成 26 年 7 月～平成 29 年 2 月 ^{*1}
用法・用量	本剤：NVAF 患者における脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制のための各国の添付文書の追加投与のガイダンス及びガイドラインに従って用量が調整され、投与される。 標準治療（ヘパリン非経口投与及び/又はビタミン K 拮抗薬による経口抗凝固療法、他の NOACs を除く）：各国の添付文書、実臨床及びガイドラインに従って実施される。
観察期間	除細動が行われる場合は無作為割付けから除細動後 30 日まで

	除細動が行われない場合は無作為割付けから 90 日まで
予定症例数	1,500 例
評価項目	＜臨床エンドポイント＞ ・脳卒中 ・全身性塞栓症 ・大出血 ・臨床的に重要な非大出血 ・すべての死亡
投与症例数	本剤群：739 例、標準治療群：717 例 ^{*2}
安全性解析対象症例数	本剤群：735 例、標準治療群：721 例 ^{*2}
有効性解析対象症例数	本剤群：753 例、標準治療群：747 例（最大の解析対象集団）
備考	^{*1} 最後の被験者の最後の来院日 ^{*2} 本剤に割り付けられた 739 例のうち 5 例は、本剤投与開始前に試験を中止して標準治療を受けたため、安全性解析対象としては標準治療群に含まれる。また、標準治療群に割り付けられた 717 例のうち 1 例は、過誤により本剤が投与されたため、安全性解析対象として本剤群に含まれる。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 6 及び表 7 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 6 医療従事者向け資料作成と提供（NVAF、VTE 共通）の概要

医療従事者向け資料作成と提供（NVAF、VTE 共通）	
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。
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
具体的な方法	・納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 25 年 2 月～実施中

表 7 患者向け資料作成と提供（NVAF）、患者向け資料作成と提供（VTE）の概要

患者向け資料作成と提供（NVAF）、患者向け資料作成と提供（VTE）	
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。
安全性検討事項	出血、間質性肺疾患
具体的な方法	・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。
実施期間	平成 25 年 2 月～実施中（NVAF） 平成 27 年 12 月～実施中（VTE）

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査Ⅰの安全性解析対象 6,306 例のうち 604 例に 744 件の副作用が認められ、発現した副作用は、鼻出血 54 例、皮下出血 42 例、血尿 36 例等であった。副作用発現割合は 9.6%（604/6,306 例）であり、承認時までの臨床試験（NVAF 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験の日本人集団）における副作用発現割合 28.1%（45/160 例）より高くなかった。

特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象 1,119 例のうち 99 例に 123 件の副作用が認められ、発現した副作用は、血尿 11 例、鼻出血 10 例等であった。副作用発現割合は 8.8%（99/1,119 例）であり、承認時までの臨床試験（急性症候性 VTE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験）における副作用

発現割合 32.5% (13/40 例) に比べて高くなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の特定使用成績調査Ⅰ及びⅡでの発現状況は表 8 のとおりであり、承認時までの臨床試験における副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について追加の対応が必要となる懸念事項はなかった。

表 8 特定使用成績調査Ⅰ及びⅡにおける副作用の発現状況

	特定使用成績調査Ⅰ		特定使用成績調査Ⅱ	
安全性解析対象症例数	6,306 例		1,119 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク				
出血 ^{※1}	210 (3.3%)	—	38 (3.4%)	—
抗血小板剤及び非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用				
抗血小板剤との併用 ^{※1}	64 (5.4% ^{※2})	—	5 (3.9% ^{※3})	—
非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用 ^{※1}	18 (9.3% ^{※4})	—	11 (7.4% ^{※5})	—
間質性肺疾患 ^{※6}	4 (0.1%)	1 (0.0%)	0	0
肝機能障害 ^{※7}	7 (0.1%)	27 (0.4%)	0	6 (0.5%)
肝機能障害 ^{※8}	0	11 (0.2%)	0	0
重要な潜在的リスク				
CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用 ^{※1}	10 (5.8% ^{※9})	—	0	—

—：集計せず。下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1：出血事象として報告されたすべての事象のうち、①～④のいずれかの基準を満たす臨床的に明らかな出血（大出血）の発現事象を重篤欄に表示した。* 国際血栓止血学会（ISTH）基準では 2 単位以上としているが、国内の規格に換算し 4 単位以上とした。

① 2 g/dL 以上のヘモグロビン減少に至った出血

② 4 単位*以上の濃厚赤血球輸血に至った出血

③ 重要な部位に生じた出血（頭蓋内、脊髄内、眼内、心嚢内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜）

④ 死亡に至った出血

※2：抗血小板剤の併用有りの症例数（1,182 例）を母数として発現割合を算出した。

※3：抗血小板剤の併用有りの症例数（127 例）を母数として発現割合を算出した。

※4：非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用有りの症例数（194 例）を母数として発現割合を算出した。

※5：非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用有りの症例数（148 例）を母数として発現割合を算出した。

※6：MedDRA SMQ「間質性肺疾患」（広義）に包含される PT に該当する事象

※7：MedDRA HLGT「肝および肝胆道系障害」に該当する事象

※8：MedDRA HLGT「肝胆道系検査」に該当する事象

※9：CYP3A4 及び P-gp 阻害剤の併用有りの症例数（171 例）を母数として発現割合を算出した。

重要な不足情報に関して、特定使用成績調査Ⅰの安全性解析対象のうち、肝障害患者、腎障害患者、低体重（50 kg 以下）患者及び高齢（65 歳以上）患者はそれぞれ 771 例、930 例、1,455 例及び 5,368 例であった。肝障害患者、腎障害患者及び高齢（65 歳以上）患者における全出血の発現割合は各背景因子なしの患者での全出血の発現割合より高かったが、各背景因子を有することによる著しい転帰の悪化等は認められず、現行の注意喚起を継続することで問題ないとする。低体重（50 kg 以下）患者における全出血の発現割合は、体重 50 kg 超えの患者と大きな違いはなかった。長期投与における安全性については、本剤投与開始からの期間に関連した副作用の発現状況に特段の傾向はなかった。他の抗凝固薬との切り替え時の全出血の発現割合は、本剤投与開始前に他の抗凝固療法を未実施の症例と比較して明確な違いはなく、新たなリスクは認められなかった。

特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象のうち、肝障害患者、腎障害患者、低体重（50 kg 以下）患者及び高齢（65 歳以上）患者はそれぞれ 105 例、121 例、240 例及び 780 例であった。肝障害患者、腎障害患者、低体重（50 kg 以下）患者及び高齢（65 歳以上）患者における全出血の発現割合

は各背景因子なしの患者での全出血の発現割合より高かったが、各背景因子を有することによる著しい転帰の悪化等は認められず、現行の注意喚起を継続することで問題ないとする。長期投与における安全性については、本剤投与開始からの期間に関連した副作用の発現状況に特段の傾向はなかった。他の抗凝固薬との切り替え時については、他の抗凝固薬から本剤へと切り替えた症例及び本剤から他の抗凝固薬へ切り替えた症例（切替え後 28 日以内）での全出血の発現状況に特段の問題はなく、新たなリスクは認められなかった。

以上のことから、いずれの患者の安全性についても新たな問題は認められず、更なる注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 5,203 例 5,736 件、予測できない重篤な副作用は 2,913 例 3,640 件、予測できない非重篤な副作用は 1,933 例 2,371 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で 40 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。血栓塞栓症関連の副作用（脳梗塞、塞栓性脳卒中等）については、患者素因が影響した可能性があるとする。貧血に関連する副作用（貧血、ヘモグロビン減少等）については、出血に伴う随伴症状又は患者素因による影響があるとする。心不全に関連する副作用（心不全、浮腫等）、腎機能障害、転倒、嚥下障害、浮動性めまいについては、ほぼ高齢者において発現しており、患者素因や合併症の影響、偶発的な発現等が考えられた。その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	4,621	6,011	2,913	3,640	1,933	2,371
感染症および寄生虫症	189	204	117	127	76	77
肺炎	52	52	51	51	1	1
血液およびリンパ系障害	535	545	320	330	215	215
貧血	441	441	254	254	187	187
神経系障害	1,275	1,373	1,033	1,097	258	276
大脳動脈塞栓症	44	44	44	44	0	0
脳梗塞	632	632	632	632	0	0
浮動性めまい	100	102	7	7	93	95
塞栓性脳卒中	106	106	106	106	0	0
頭痛	68	68	4	4	64	64
心臓障害	309	342	289	318	23	24
心房細動	40	40	40	40	0	0
心不全	75	75	73	73	2	2
胃腸障害	525	553	184	190	345	363
嚥下障害	120	120	8	8	112	112
歯の障害	85	85	6	6	79	79
腎および尿路障害	382	403	291	303	93	100
腎機能障害	218	218	201	201	17	17

一般・全身障害および投与部位の状態	383	398	143	146	242	252
死亡	59	59	59	59	0	0
発熱	43	43	8	8	35	35
臨床検査	505	550	126	132	382	418
ヘモグロビン減少	108	108	63	63	45	45
傷害、中毒および処置合併症	336	385	249	285	91	100
転倒	197	197	152	152	45	45

MedDRA/J version 23.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査Ⅰ

有効性解析対象 6,286 例における、有効性イベント¹⁾の発現状況は表 10 のとおりであり、複合エンドポイント²⁾の発現割合は 1.4% (89/6,286 例)、発現率は 1.00%/年であった。承認時までの臨床試験 (NVAF 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験) における有効性評価指標は「脳梗塞又は全身性塞栓症」で、その日本人集団での発現率は 0.87%/年であり、本調査での「脳梗塞又は全身性塞栓症」の発現率 (0.92%/年)の方が少し高かったが、これは臨床試験には組み入れなかったハイリスクな患者背景を有する症例が多く含まれたためと考えており、本剤の使用実態下の有効性に特段の問題があることを示す結果ではないと考える。

表 10 有効性イベントの発現状況

	発現例数	発現割合 (%)	発現率 (%/年)
脳梗塞又は全身塞栓症	82	1.30	0.92
脳梗塞	79	1.26	0.88
アテローム血栓性脳梗塞	8	0.13	0.09
心原性脳塞栓症	45	0.72	0.50
ラクナ梗塞	7	0.11	0.08
鑑別不能の脳梗塞	9	0.14	0.10
不明	6	0.10	0.07
その他	5	0.08	0.06
全身性塞栓症	3	0.05	0.03
一過性脳虚血発作	8	0.13	0.09

5.2. 特定使用成績調査Ⅱ

有効性解析対象 1,119 例のうち、VTE の再発が認められたのは 9 例で、発現割合は 0.8% (9/1,119 例)であった。承認時までの臨床試験で、急性症候性 VTE 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては VTE の再発は認められていないが、外国人の急性症候性 VTE 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験では「VTE/VTE 関連死」が 2.3% (59/2,609 例)に認められており、国内外の第Ⅲ相試験の

¹⁾ 有効性イベントは、以下の 3 つの総称と定義した。

- ・脳梗塞：アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、鑑別不能の脳梗塞、その他（上記以外の脳梗塞）、不明（詳細が不明の脳梗塞）
- ・全身性塞栓症
- ・一過性脳虚血発作

²⁾ 有効性イベントである脳梗塞、全身性塞栓症、一過性脳虚血発作のいずれかが発現した場合と定義した。

結果と比較して本剤の使用実態下の有効性に特段の問題はないと考える。

5.3. 製造販売後臨床試験

除細動を実施する予定の NVAF 患者 1,500 例が本剤群又は標準治療群に割り付けられた。臨床評価項目に関して、最大の解析対象集団（本剤群 753 例又は標準治療群 747 例）の本剤群で脳卒中は認められず、標準治療群では 6 例に脳卒中が発現した。なお、全身性塞栓症は両群で認められなかった。本試験においては、本剤群と標準治療群における脳卒中等の発現状況について両群間に明確な違いは認められなかったことから、除細動を実施する NVAF 患者に対する本剤の有効性に問題はないと考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件であり、研究報告はなかった（表 11）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告の概要

措置報告	① 欧州医薬品庁（EMA）が新規経口抗凝固薬販売各社に対し、欧州連合内の医療関係者に出血リスクに関する注意喚起を行うための共通 DHCP レターの発出を指示（平成 25 年 8 月） ② 企業中核データシート（以下、「CCDS」）について、抗リン脂質症候群と診断された血栓症の既往歴のある患者の使用等についての注意喚起が追記される等の改訂が行われ、米国添付文書も改訂（令和元年 6 月） ③ カナダの製品モノグラフにおける、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRIs）及びセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRIs）との併用による出血のリスク追記に関する報告（令和元年 6 月） ④ AUGUSTUS 試験（急性冠症候群（ACS）発症後及び／又は経皮的冠動脈インターベンション（PCI）施行後の NVAF 患者を対象に、本剤とビタミン K 拮抗薬と比較した試験）の結果を追記する等の CCDS を改訂（令和元年 7 月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上