

再審査報告書

令和 5 年 9 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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 名	プラスグレル塩酸塩
申 請 者 名	第一三共株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>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</u> <u>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）</u> <u>安定狭心症、陳旧性心筋梗塞</u> 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 の 用 法 ・ 用 量	<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> <u>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</u> <u>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。</u> <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> 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。
承 認 年 月 日	1.②③ 平成 26 年 3 月 24 日 1.① 平成 27 年 8 月 25 日（剤形追加） 1.④ 平成 30 年 8 月 10 日（剤形追加） 2.①② 令和 3 年 12 月 24 日*（効能・効果及び用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. <u>8 年（平成 26 年 3 月 24 日～令和 4 年 3 月 23 日）</u> 2. 4 年
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	* 令和 3 年 12 月 24 日付けの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。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、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、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

エフィエント錠 2.5 mg、同錠 3.75 mg、同錠 5 mg 及び同 OD 錠 20 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、今回の再審査対象に関して、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

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
<ul style="list-style-type: none"> 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) 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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) 冠動脈バイパス術 (以下、「CABG」) やその他の侵襲的手術 (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) 長期投与における安全性 (虚血性心疾患患者) 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)
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の有効性 (虚血性心疾患患者) 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) 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) 		

下線部：今回の再審査対象

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
<ul style="list-style-type: none"> 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) 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) 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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) 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) 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 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材 (虚血性心疾患患者) の作成と提供 医療従事者向け資材 (虚血性脳血管障害患者) の作成と提供 患者向け資材 (虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者) の作成と提供

患者)	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）	
-----	--	--

下線部：今回の再審査対象

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（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）	
目的	市場導入初期の本剤に関する使用実態下での情報を得るとともに、日常診療下における本剤短期間使用での安全性（未知の副作用の検出、副作用の発生状況）及び有効性に関する問題点を早期に把握する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・ 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） <重要な潜在的リスク> ・ 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 <重要な不足情報> ・ 肝機能障害患者での安全性 ・ 頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（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
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤投与時点で以下の基準に合致する患者 ・ 本剤を初めて投与する PCI 適用予定もしくは PCI 適用後の急性冠症候群（ACS）患者 ・ 発売開始から調査期間終了日の 1 カ月前までに本剤の投与を開始した患者
実施期間	平成 26 年 5 月～平成 27 年 1 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤投与開始日より 1 カ月以上（投与終了及び中止例も含め、調査期間終了日をもって、全例観察期間終了とする）
実施施設数	98 施設
収集症例数	749 例
安全性解析対象症例数	732 例
有効性解析対象症例数	732 例

表 4 特定使用成績調査 II 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）	
目的	本剤に関する使用実態下での情報を得るとともに、日常診療下における本剤の長期使用での安全性（未知の副作用の検出、副作用の発生状況）及び有効性に関する問題点を把握する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・ 出血 ・ 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） <重要な潜在的リスク> ・ 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 <重要な不足情報> ・ 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

	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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
有効性に関する検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の有効性 ・維持用量 2.5 mg を投与した場合の有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	以下の基準に合致する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を初めて投与する PCI が適用される下記の虚血性心疾患患者 ・本剤投与開始から 30 日以内に PCI を施行する予定の患者 ・契約期間内（施設毎の契約書に基づく契約期間）かつ平成 28 年 5 月 31 日までに本剤の投与を開始した患者 ・長期使用を予定している患者 ・文書で同意をした患者
実施期間	平成 27 年 6 月～平成 30 年 5 月
目標症例数	4,000 例
観察期間	本剤投与開始から 2 年間（投与を終了及び中止した症例も 2 年間観察する）
実施施設数	333 施設
収集症例数	4,270 例
安全性解析対象症例数	4,155 例
有効性解析対象症例数	4,155 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 及び表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 医療従事者向け資材（虚血性心疾患患者）の作成と提供の概要

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	
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等、適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供する。
安全性検討事項	出血
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者（以下、「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。
実施期間	平成 26 年 3 月～実施中

表 6 患者向け資材（虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者）の作成と提供の概要

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	
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。
安全性検討事項	出血
具体的な方法	<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。
実施期間	平成 26 年 3 月～実施中

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 732 例のうち 63 例に 75 件の副作用が認められた（副作用発現割合 8.6%）。発現した副作用は、貧血、胃腸出血及び穿刺部位出血 各 6 件、皮下出血 5 件、メレナ 4 件等であった。

特定使用成績調査Ⅱの安全性解析対象 4,155 例のうち 323 例に 361 件の副作用が認められた（副作用発現割合 7.8%）。発現した副作用は、皮下出血 40 件、鼻出血 26 件、出血性腸憩室 18 件等であった。

観察期間¹⁾等の違いから比較に限界はあるが、いずれの特定使用成績調査の副作用発現割合も承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験 2 試験併合）における副作用発現割合 46.2%（487/1,055 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 7 のとおりであり、いずれも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低い又は同程度であり、新たに臨床上的懸念となる事項はなかった。

表 7 特定使用成績調査Ⅰ及びⅡにおける副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	特定使用成績調査Ⅰ		特定使用成績調査Ⅱ	
	732 例		4,155 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}	21 (2.9%)	23 (3.1%)	102 (2.5%)	149 (3.6%)
貧血 ^{※2}	3 (0.4%)	4 (0.5%)	4 (0.1%)	6 (0.1%)
血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) ^{※3}	0	0	0	0
血小板減少症 ^{※4}	0	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
過敏症 (血管浮腫を含む) ^{※5}	0	1 (0.1%)	0	3 (0.1%)
重要な潜在的リスク				
肝機能障害・黄疸 ^{※6}	0	5 (0.7%)	1 (<0.1%)	13 (0.3%)
無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症 ^{※7}	0	0	0	0
結腸直腸癌 ^{※8}	—	—	0	0

—：調査の安全性検討事項に該当せず。

下記において、標準検索式を「SMQ」、高位語を「HLT」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA SMQ「出血」（狭域）に包含される PT

※2：MedDRA SMQ「造血障害による赤血球減少症」（狭域、広域）に包含される PT

※3：MedDRA PT「血小板減少性紫斑病」、「血栓性血小板減少性紫斑病」、「血栓性微小血管症」

※4：MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症」（狭域）に包含される PT

※5：MedDRA SMQ「血管浮腫」（狭域）、「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態」（狭域）、「アナフィラキシー反応」（狭域）に包含される PT

※6：MedDRA SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」（狭域、広域）、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」（狭域、広域）、「非感染性肝炎」（狭域、広域）、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」（狭域、広域）、「肝臓に関連する凝固および出血障害」（狭域）に包含される PT

※7：MedDRA SMQ「無顆粒球症」（狭域）、「造血障害による白血球減少症」（狭域）、「造血障害による 2 種以上の血球減少症」（狭域）に包含される PT

※8：MedDRA HLT「悪性肛門管新生物」、「悪性結腸直腸新生物」、「結腸直腸および肛門新生物、悪性度不明」

¹⁾ 特定使用成績調査Ⅰにおける本剤への曝露期間は平均 64.7 日（中央値 31 日、範囲 1～531 日）、同調査Ⅱにおける本剤への曝露期間は平均 459.8 日（中央値 405 日、範囲 1～780 日）であった。なお、国内第Ⅲ相試験における本剤への曝露期間は、試験 1 では初回の負荷投与ありで平均 213.5 日（中央値 246 日、範囲 1～351 日）、試験 2 では初回の負荷投与ありで 242.8 日（中央値 252 日、範囲 1～349 日）負荷投与なしで 233.4 日（中央値 243 日、範囲 14～349 日）であった。

重要な不足情報である、以下の患者又は条件下での副作用発現状況は表 8 のとおりであり、これらの患者又は条件下での安全性は以下のとおりであった。

表 8 特定使用成績調査 I 及び II における重要な不足情報の検討

		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		732 例	4,155 例
安全性検討事項		副作用発現割合 (発現症例/該当症例数)	
高度の心疾患	あり	—	13.4% (73/544)
	なし	—	6.9% (250/3,611)
肝機能障害	あり	12.2% (5/41)	13.9% (20/144)
	なし	8.4% (58/691)	7.6% (303/4,011)
頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性 脳虚血発作 (TIA) の既往歴	あり	8.9% (4/45)	13.1% (36/274)
	なし	8.6% (58/678)	7.3% (280/3,829)
腎機能障害	あり	14.1% (9/64)	11.3% (42/371)
	なし	8.1% (54/668)	7.4% (281/3,784)
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			
抗凝固剤	あり	20.6% (22/107)	11.4% (55/483)
	なし	6.6% (41/625)	7.3% (268/3,672)
血小板凝集抑制作用を有する 薬剤	あり	8.8% (60/681)	7.8% (316/4,056)
	なし	5.9% (3/51)	7.1% (7/99)
その他の出血傾向を助長する 可能性のある薬剤	あり	9.5% (2/21)	15.5% (11/71)
	なし	8.6% (61/711)	7.6% (312/4,084)
CABG やその他の侵襲的手技 (手術等) を実施した患者			
CABG	あり	10.0% (1/10)	10.0% (6/60)
	なし	8.6% (62/722)	7.7% (317/4,095)
その他の侵襲的手技 (手術等)	あり	33.3% (1/3)	20.0% (93/465)
	なし	8.5% (62/729)	6.2% (230/3,684)
初回負荷投与のタイミング	PCI 施行前 ^{※1}	9.2% (49/533)	7.5% (172/2,296)
	PCI 施行中 ^{※2}	5.6% (4/71)	5.2% (12/230)
	PCI 施行後 ^{※3}	8.2% (5/61)	7.4% (23/309)
長期投与 (本剤投与開始日から)	30 日以内 ^{※4}	—	2.4% (98/4,155)
	31 日～360 日 ^{※4} 以内	—	4.6% (185/4,038)
	361 日～779 日 ^{※4} 以内	—	2.1% (54/2,614)

—：調査の安全性検討事項に該当せず

※1：PCI 施行開始 (初回バルーン通過) 時刻より前に投与

※2：PCI 施行中 (初回バルーン通過) 時刻からカテーテル室退室時刻までの間に投与

※3：カテーテル室退室時刻より後に投与

※4：投与終了・中止後 14 日間までは本剤投与中間期として集計した。

・高度の心疾患のある患者²⁾

特定使用成績調査 II において、高度の心疾患を有する患者での副作用発現割合は、非該当患者と比較して高かった。高度の心疾患を有する患者で副作用発現割合が高い理由として、当該患者で発現傾向の高い副作用の大部分が出血関連事象であり、当該患者集団が非該当集団と比較して出血の危険性を増大させる背景因子を多く有していたことが考えられた。出血リスク及び出血リスクを増大させる背景因子については、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「併用注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」にて既に注意喚起を行っている。

²⁾ 特定使用成績調査 II では、調査票の合併症欄に記載された事象が MedDRA SMQ 「心不全」 (狭域・広域)、SMQ 「不整脈」 (狭域・広域) 及び SMQ 「ショック関連の循環あるいは心臓の状態 (トルサードポアントを除く)」 (狭域・広域) の患者を集計した。

・肝機能障害患者³⁾

いずれの調査においても副作用発現割合は肝機能障害患者で高かった。肝機能障害患者で認められた重篤な副作用は主に出血関連事象であったが、軽度・中等度を含めた肝機能障害患者全体では出血関連事象が増える傾向は示唆されておらず、高度の肝機能障害のある患者については、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で出血に関する注意喚起を行っている。

・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

特定使用成績調査Ⅱにおいて、これらの既往歴ありの集団で副作用発現割合が高かったが、発現する副作用の種類は同様であり、その大半が出血関連であった。当該既往歴を有する患者については、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で出血に関する注意喚起を行っている。

・腎機能障害患者⁴⁾

いずれの調査においても腎機能障害を有する患者で副作用発現割合が高かった。発現する副作用の種類に特定の傾向は認められず、その大半が出血関連であった。症例のクレアチンクリアランス値が得られている特定使用成績調査Ⅰにおいて、クレアチンクリアランスの低下に伴い副作用発現割合が高くなる傾向が認められた。高度の腎機能障害を有する患者については、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で出血に関する注意喚起を行っている。

・CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者

特定使用成績調査Ⅰでは、当該安全性検討事項「あり」の症例数が少なく、比較検討は困難であった。特定使用成績調査Ⅱにおいて、その他の侵襲的手技を実施した患者で副作用発現割合が高く、副作用が発現した際に実施する侵襲的手技を伴う処置が「その他の侵襲的手技」の実施ありに含まれていることが一因と考えられた。侵襲的手技を行った患者については、添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起を行っている。

・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

特定使用成績調査Ⅰ及び特定使用成績調査Ⅱにおいて、本剤投与開始時に抗凝固剤の併用ありの患者とその他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤の併用ありの患者は、それぞれ併用なしの患者と比較して副作用発現割合が高かった。抗凝固剤の併用ありの患者で発現した副作用は主に出血関連の副作用であり、併用なしの患者と比べて発現する副作用の種類に大きな違いはなかった。その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤の併用ありの患者では胃腸障害に関する副作用の発現割合が高く（MedDRA 器官別大分類「胃腸障害」の副作用発現割合が、併用あり群で 9.9%、併用なし群で 2.2%）、非ステロイド性消炎鎮痛剤（アスピリンを除く）の使用が影響している可能性が考えられた。血小板凝集抑制作用を有する薬剤については、併用の有無で副作用発

³⁾ 特定使用成績調査Ⅰでは、調査票の合併症欄に肝疾患の記載があった患者を集計した。特定使用成績調査Ⅱでは、調査票の合併症欄に記載された事象が MedDRA SMQ「肝障害」（狭域・広域）に該当する症例を集計した。

⁴⁾ 特定使用成績調査Ⅰでは、調査票の合併症欄に腎疾患の記載があった患者を集計した。特定使用成績調査Ⅱでは、調査票の合併症欄に記載された事象が MedDRA SMQ「急性腎不全」（狭域・広域）及び「慢性腎臓病」（狭域・広域）の患者と調査票の合併症欄に腎疾患の記載があった患者とで集計した。

現割合は大きく異ならなかった。抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用については、添付文書の「相互作用」の項で注意喚起を行っている。

・初回負荷投与のタイミング

特定使用成績調査Ⅰ及び特定使用成績調査Ⅱにおいて、初回負荷投与実施のタイミング（PCI 施行前、PCI 施行中及び PCI 施行後）別の副作用発現割合に明確な差は認められなかった。

・長期投与

特定使用成績調査Ⅱにおいて、「本剤投与開始日から 30 日以内」、「本剤投与開始日から 31 日～360 日以内」及び「本剤投与開始日から 361 日～779 日以内」での副作用発現割合は大きく異ならなかった。

以上のとおり、現時点で新たな安全対策が必要な問題は認められなかったことから、現行の注意喚起を継続することで問題ないとする。

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 639 例 738 件、予測できない重篤な副作用は 202 例 242 件、予測できない非重篤な副作用は 155 例 197 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。いずれ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	353	439	202	242	155	197
感染症および寄生虫症	15	15	10	10	5	5
憩室炎	5	5	4	4	1	1
代謝および栄養障害	9	9	1	1	8	8
食欲減退	9	9	1	1	8	8
神経系障害	64	72	51	54	14	18
小脳出血	5	5	5	5	0	0
脳出血	17	17	17	17	0	0
頭痛	6	6	0	0	6	6
くも膜下出血	9	9	9	9	0	0
心臓障害	33	35	25	27	8	8
狭心症	5	7	5	7	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32	37	21	26	11	11
呼吸困難	6	6	1	1	5	5
間質性肺疾患	10	10	8	8	2	2
肺胞出血	6	6	6	6	0	0
皮膚および皮下組織障害	29	29	9	9	20	20

そう痒症	10	10	0	0	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	43	48	23	25	20	23
死亡	6	6	6	6	0	0
血管ステント血栓症	12	12	12	12	0	0
傷害、中毒および処置合併症	13	16	11	14	2	2
硬膜下血腫	5	5	5	5	0	0

MedDRA/J version 24.1

※「使用上の注意」に記載しているものの、添付文書において致命的な転帰をたどる可能性が明記されていない副作用は、予測できない副作用として計上している。

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 732 例のうち、調査期間終了日までに発現したすべての心血管イベントは 37 例に認められた（発現割合 5.1%）。心血管イベントのうち Major Adverse Cardiac Events⁵⁾（以下、「MACE」）の発現割合は 3.1%（23/732 例）であり、患者背景、本剤の投与期間及び観察期間等が異なるため比較に限界はあるが、承認時までの国内第Ⅲ相試験 2 試験での 24 週までの MACE の発現割合（9.8%及び 4.1%）を上回らなかった。

5.2. 特定使用成績調査 II

有効性解析対象 4,155 例のうち、観察期間において発現したすべての心血管イベントは 360 例に認められた（発現割合 8.7%）。本調査と国内第Ⅲ相試験 2 試験とでは患者背景、本剤の投与期間及び観察期間等が異なるため比較に限界はあるが、本調査における MACE の発現割合は 3.1%（129/4,155 例）であり、国内第Ⅲ相試験での 24 週までの MACE の発現割合（9.8%及び 4.1%）を上回らなかった。

本剤投与期間別の MACE の発現割合は、365 日以内が 3.1%（51/1,631 例）、366 日以上が 1.6%（41/2,524 例）であり、長期投与時の有効性に問題はないと考える。

本剤では、低体重（50 kg 以下）の患者に対して、出血の危険性が増大する可能性を考慮し、必要に応じて減量を考慮するよう添付文書等にて注意喚起している。有効性解析対象 4,155 例のうち、65 例が本剤の維持用量として 2.5 mg 以下の投与を実施した症例であり、当該症例において維持用量 2.5 mg 以下の投与期間中に MACE の発現は認められなかった。

以上より、本剤の有効性について、現時点で新たな対策は不要と考える。

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 2 件であり、研究報告はなかった（表 10）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を

⁵⁾ 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、ステント血栓症の複合エンドポイント。

行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告の概要

措置報告	① 欧米で実施された臨床試験（ACCOAST 試験）結果に基づいて、企業中核データシートに、非 ST 上昇型心筋梗塞患者に対して PCI 時に負荷用量を投与すること等が追記され、欧州製品概要や各国添付文書が改訂されたとの報告（平成 26 年 4 月） ② 欧州製品概要に本剤とモルヒネの併用に関する注意事項を追記するように、欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランス・リスク評価委員会（PRAC）より勧告があったとの報告（平成 30 年 9 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、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