審査報告書

平成 23 年 11 月 15 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］	プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg
［一　般　名］	クロピドグレル硫酸塩
［申　請　者］	サノフィ・アベンティス株式会社
［申請年月日］	平成 23 年 3 月 4 日
［剤形・含量］	1 錠中、クロピドグレルとして 25 又は 75 mg を含有するフィルムコーティング錠
［申請区分］	医療用医薬品（4）新効能医薬品
［特記事項］	なし
［審査担当部］	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 11 月 15 日

［販　売　名］　プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg
［一　般　名］　クロピドグレル硫酸塩
［申　請　者］　サノフィ・アベンティス株式会社
［申請年月日］　平成 23 年 3 月 4 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg の経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症又は陳旧性心筋梗塞における有効性は示唆され、想定されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症又は陳旧性心筋梗塞患者に対する使用実態下の安全性及び有効性の情報を収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、プラビックス錠25 mg、同錠75 mgについて、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
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）
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

（下線部今回追加）

［用 法 ・ 用 量］　虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。
経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75 mg を経口投与する。

（下線部今回変更）

審査報告（1）

平成 23 年 10 月 6 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg
［一　般　名］	クロピドグレル硫酸塩
［申 請 者 名］	サノフィ・アベンティス株式会社
［申請年月日］	平成 23 年 3 月 4 日
［剤形・含量］	1 錠中、クロピドグレルとして 25 又は 75 mg を含有するフィルムコーティング錠
［申請時効能・効果］	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 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（狭心症、心筋梗塞） 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 （下線部今回追加）
［申請時用法・用量］	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75 mg を経口投与する。 （下線部今回追加）

Ⅱ．提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

クロピドグレル硫酸塩（以下、「本薬」）は、フランス Sanofi 社により創製されたチエノピリジン骨格を有する経口の抗血小板薬である。国内では、サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社と第一製薬株式会社の共同開発により、2006 年 1 月に「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」を効能・効果として承認され、その後、2007 年 10 月に「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）」の効能・効果が追加承認されている。

今般、経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）が適用される安定狭心症（以下、「SA」）、陳旧性心筋梗塞（以下、「OMI」）の患者を対象とした国内臨床試験の成績等を基に、サノフィ・アベ

ンティス株式会社より、効能・効果のうち、「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）」を「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（狭心症、心筋梗塞）　急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」に変更する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外においては、2011 年 9 月現在、120 以上の国又は地域で承認されているが、本申請で適応の追加が申請されている「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」が効能・効果に含まれている国又は地域はない。

なお、プラビックス錠（以下、「本剤」）の「PCI が適用される ST 上昇型心筋梗塞のアテローム血栓症イベントの抑制」への使用について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて取り上げられ、2010 年 12 月に厚生労働省から申請者宛に開発要請が出されている。

2. 品質に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（ii）薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（iii）毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（iii）臨床的有効性及び安全性の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：EFC10675、添付資料 5.3.5.1-1＜2008 年 12 月～2010 年 8 月＞）

PCI が適用される日本人の SA 又は OMI 患者を対象に、本薬又はチクロピジン塩酸塩（以下、「チクロピジン」）を 12 週間投与したときの安全性及び有効性を二重盲検下で評価する第 1 期と、第 1 期から継続して本薬を更に 40 週間投与したときの安全性及び有効性を非盲検下で評価

する第 2 期からなる臨床試験が、国内の計 95 施設で実施された（目標症例数：第 1 期は各群約 500 例（計約 1,000 例）、第 2 期は約 300 例）。

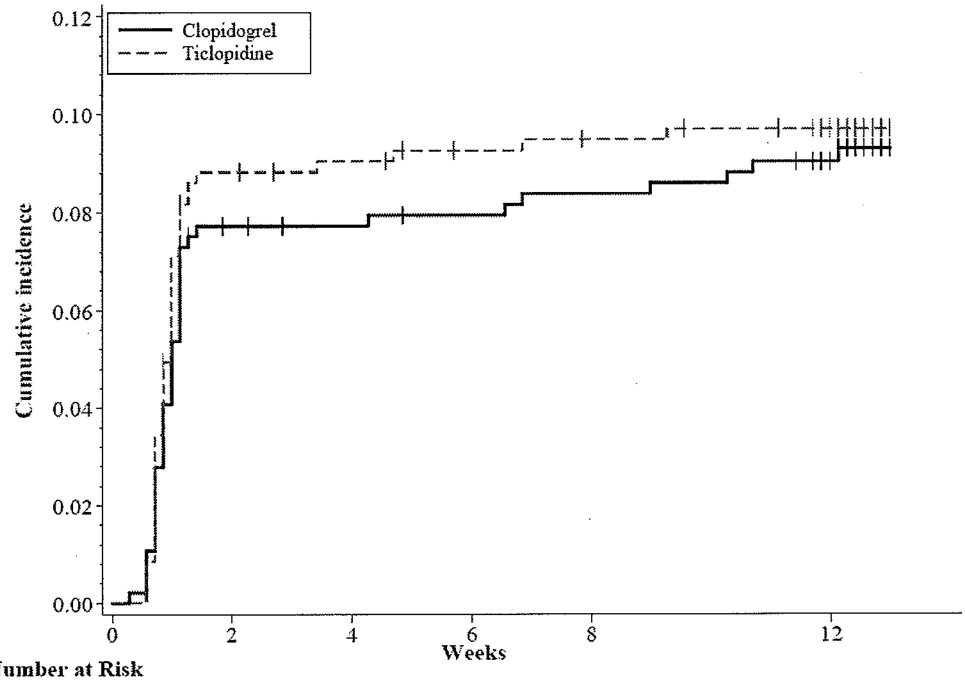
主な組入れ基準は、ランダム化前 2 ヵ月以内に負荷心電図、負荷心筋シンチグラフィー、負荷心エコー、負荷核磁気共鳴画像法（MRI）、イベント心電図又はホルター心電図のいずれかの検査によって心筋虚血性所見が確認され、かつランダム化前 2 ヵ月以内に冠動脈造影により 75% 以上の狭窄が確認された患者又はマルチスライスコンピュータ断層撮影（MSCT）アンギオグラフィーにより高度狭窄が確認された患者で、PCI が適用される患者とされた。なお、アスピリン前治療の有無を層別因子とした割付が実施された。

第 1 期では、本薬群で、Day 3 に本薬 300 mg を単回投与し、Day 4 から本薬 75 mg を 1 日 1 回 12 週間反復投与し、チクロピジン群で、Day 1 からチクロピジン 100 mg を 1 日 2 回 12 週間反復投与した。本薬群、チクロピジン群ともに、Day 4〜8 に PCI を実施した。第 2 期では、第 1 期の投与群にかかわらず、本薬 75 mg を 1 日 1 回 40 週間反復投与した。なお、第 1 期及び第 2 期ともに、基礎治療薬として、治験薬投与期間中はアスピリン 81〜100 mg を 1 日 1 回投与した。

第 1 期に無作為化された 1,003 例（本薬群 502 例、チクロピジン群 501 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 999 例（499 例、500 例）が All treated population とされた。さらに、治験実施計画書で規定した PCI を施行した 931 例（466 例、465 例）が modified intent-to-treat（以下、「mITT」）population とされ、主要評価項目である第 1 期の安全性イベントの主要な解析対象集団とされた。第 1 期の治験薬投与未完了例は 194 例（70 例、124 例）であり、治験薬投与を中止した主な理由は有害事象の発現 94 例（24 例、70 例）であった。また、第 1 期の服薬完了後も引き続きチエノピリジン系抗血小板薬の服用を要する患者のうち第 2 期への移行に同意が得られた 301 例（本薬群からの移行例（以下、「CLOP-CLOP 群」）158 例、チクロピジン群からの移行例（以下、「TIC-CLOP 群」）143 例、以下同順）が Long-term-evaluation（以下、「LTE」）population とされた。第 2 期の治験薬投与未完了例は 52 例（28 例、24 例）であり、治験薬投与を中止した主な理由は有害事象の発現 29 例（14 例、15 例）であった。

有効性について、いずれも副次評価項目として評価された。第 1 期にmITT populationにおいて観察された初発の主要心イベント（以下、「MACE」）*1（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行（予定されたPCIに関する血行再建術は該当しない）、ステント血栓症の複合イベント）累積発現率の推移をKaplan-Meier曲線で示す（図 1）。第 1 期の最終評価時における、初発のMACE累積発現率（95%信頼区間）*2 は、本薬群 9.0%（6.4%〜11.6%）、チクロピジン群 9.7%（7.0%〜12.4%）であった。なお、第 1 期における初発のMACEの分類別発現状況は、急性心筋梗塞が本薬群 7.7%（36/466 例）、チクロピジン群 9.2%（43/465 例）、血行再建術の施行が本薬群 1.5%（7/466 例）、チクロピジン群 0.4%（2/465 例）であり、全ての死亡及びステント血栓症は両群でともに認められなかった。

*1 治験責任医師又は治験分担医師による評価に加えて、イベント判定委員会が MACE の妥当性を再評価することとされ、イベント判定委員会の評価が最終評価とされた
*2 Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定



Number at Risk

Clopidogrel466	428	426	424	422	408
Ticlopidine 465	422	419	415	412	403

図 1：第 1 期における初発の MACE 累積発現率（mITT population）（提出資料一部改変）

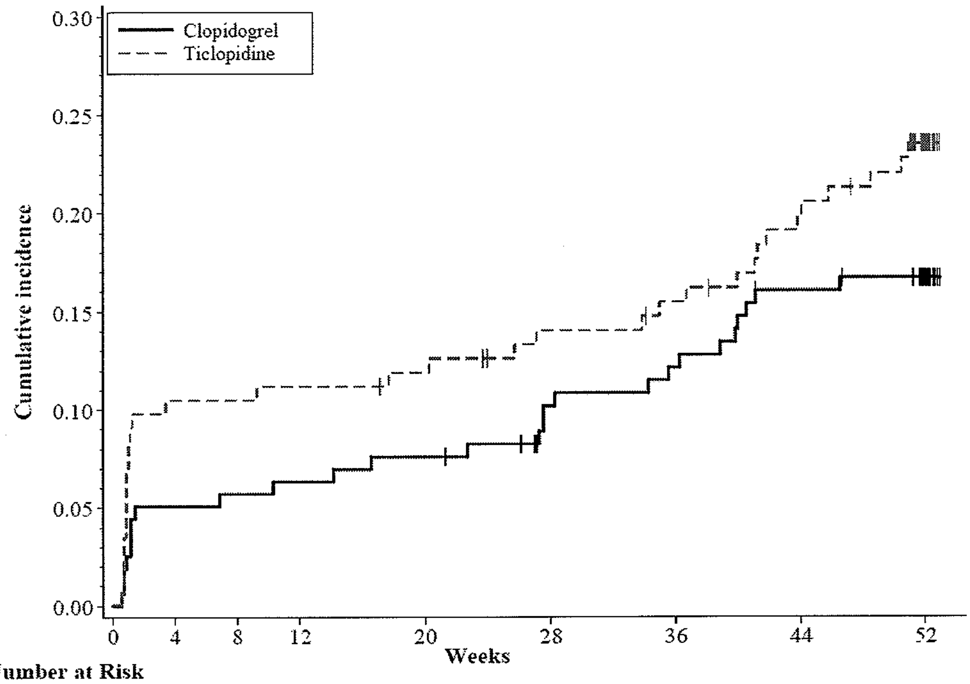
第 1 期にmITT populationにおいて認められた初発の主要心・脳血管イベント（以下、「MACCE」）*3（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行（予定されたPCIに関する血行再建術は該当しない）、ステント血栓症、虚血性脳卒中の複合イベント）累積発現率（95%信頼区間）*4は、本薬群 9.0%（6.4%～11.6%）、チクロピジン群 10.4%（7.6%～13.1%）であった。なお、第 1 期における初発の虚血性脳卒中の発現割合は、本薬群 0.2%（1/466 例）、チクロピジン群 0.6%（3/465 例）であった。

第 1 期及び第 2 期にLTE populationにおいて認められた初発のMACE累積発現率の推移をKaplan-Meier曲線で示す（図 2）。第 2 期の最終評価時における初発のMACE累積発現率（95%信頼区間）*5は、CLOP-CLOP群 16.7%（10.8%～22.6%）、TIC-CLOP群 23.5%（16.5%～30.5%）であった。なお、第 1 期及び第 2 期における初発のMACEの分類別発現状況は、急性心筋梗塞がCLOP-CLOP群 5.7%（9/158 例 、TIC-CLOP群 11.9%（17/143 例）、血行再建術の施行がCLOP-CLOP群 11.4%（18/158 例）、TIC-CLOP群 11.9%（17/143 例）であり、全ての死亡及びステント血栓症は両群でともに認められなかった。

*3 治験責任医師又は治験分担医師による評価に加えて、イベント判定委員会が MACCE の妥当性を再評価することとされ、イベント判定委員会の評価が最終評価とされた

*4 Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定

*5 Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定



Number at Risk

	0	4	8	12	20	28	36	44	52
Clopidogrel	158	150	149	148	146	138	135	128	120
Ticlopidine	143	128	128	127	125	120	117	110	100

図 2：第 1 期及び第 2 期における初発の MACE 累積発現率（LTE population）（提出資料一部改変）

第 1 期及び第 2 期にLTE populationにおいて認められた第 2 期の最終評価時における初発のMACCE累積発現率（95%信頼区間）[*6]は、CLOP-CLOP群 17.4%（11.4%～23.3%）、TIC-CLOP群 24.2%（17.1%～31.3%）であった。なお、第 1 期及び第 2 期における初発の虚血性脳卒中の発現割合は、CLOP-CLOP群 0.6%（1/158 例）、TIC-CLOP群 0.7%（1/143 例）であった。

安全性について、第 1 期の安全性イベント[*7]（重大な出血、血液障害、肝機能検査値上昇、治験薬投与中止に至った副作用の複合エンドポイント）の累積発現率が国内第Ⅲ相試験の主要評価項目とされた。第 1 期における初発の安全性イベントの累積発現率の推移をKaplan-Meier曲線で示す（図 3）。第 1 期の最終評価時における初発の安全性イベント累積発現率（95%信頼区間）[*8]は本薬群 8.9%（6.3%～11.5%）、チクロピジン群 30.9%（26.7%～35.1%）であり、アスピリン前治療の有無を因子としたStratified Log-rank検定で群間に有意差が認められた（p<0.0001）。また、第 1 期における初発の安全性イベントの発現に関する本薬群のチクロピジン群に対するハザード比（95%信頼区間）[*9]は 0.259（0.187～0.359）であった。なお、第 1 期における初発の安全性イベントの分類別発現状況は、重大な出血で本薬群 0.9%（4/466 例）、チクロピジン群 0.6%（3/465 例）、血液障害で本薬群 1.5%（7/466 例）、チクロピジン群 3.2%（15/465 例）、肝機能検査値上昇で本薬群 5.8%（27/466 例）、チクロピジン群 29.2%（136/465 例）、治験薬投与中止に至った副作用で本薬群 3.4%（16/466 例）、チクロピジン群 12.0%（56/465 例）であった。

[*6] Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定
[*7] 治験責任医師又は治験分担医師による評価に加えて、イベント判定委員会が安全性イベントの妥当性を再評価することとされ、イベント判定委員会の評価が最終評価とされた。
[*8] Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定
[*9] Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定

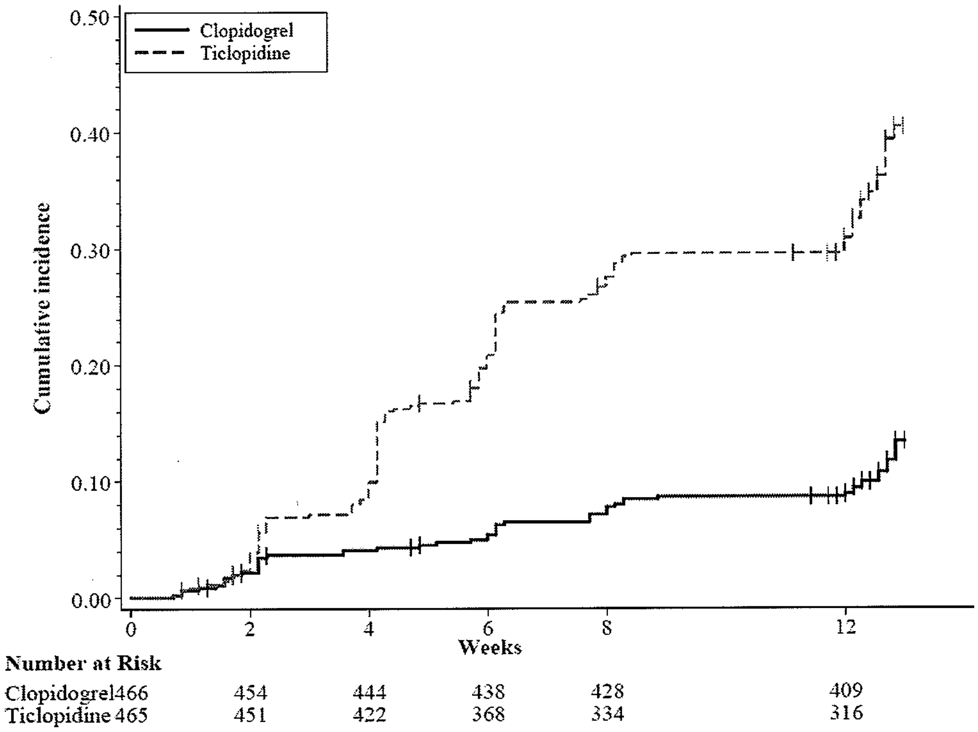


図 3：第 1 期における初発の安全性イベント累積発現率（mITT population）（提出資料一部改変）

主な安全性の副次評価項目の結果を以下に示す。第 1 期にmITT populationにおいて認められた第 1 期の最終評価時における初発の出血性イベント累積発現率（95%信頼区間）[*10]は、CURE基準による判定では、本薬群 1.3%（0.3%～2.3%）、チクロピジン群 0.9%（0.0%～1.7%）、GUSTO基準及びTIMI基準による判定では、いずれも、本薬群 19.1%（15.2%～22.3%）、チクロピジン群 19.6%（15.9%～23.1%）であった。

第 1 期に認められた有害事象（treatment emergent adverse event、以下、「TEAE」）の発現割合は、本薬群 69.1%（345/499 例）、チクロピジン群 74.0%（370/500 例）であった。いずれかの群で 2%以上に発現した TEAE を表 1 に示す。

[*10]Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定

表1：第1期に認められたTEAE（いずれかの群で発現割合が2%以上）：All treated population

（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA version 13.0）	本薬群 （N=499） n（%）	チクロピジン群 （N=500） n（%）
有害事象発現例数	345（69.1）	370（74.0）
感染症および寄生虫症	73（14.6）	67（13.4）
鼻咽頭炎	44（8.8）	44（8.8）
神経系障害	50（10.0）	45（9.0）
頭痛	20（4.0）	12（2.4）
心臓障害	60（12.0）	64（12.8）
冠動脈解離	13（2.6）	10（2.0）
狭心症	10（2.0）	4（0.8）
冠動脈閉塞	7（1.4）	13（2.6）
血管障害	23（4.6）	29（5.8）
高血圧	12（2.4）	18（3.6）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27（5.4）	25（5.0）
鼻出血	11（2.2）	8（1.6）
胃腸障害	80（16.0）	86（17.2）
便秘	17（3.4）	13（2.6）
下痢	12（2.4）	17（3.4）
肝胆道系障害	6（1.2）	25（5.0）
肝機能異常	4（0.8）	20（4.0）
皮膚および皮下組織障害	75（15.0）	95（19.0）
皮下出血	25（5.0）	31（6.2）
発疹	13（2.6）	17（3.4）
湿疹	10（2.0）	8（1.6）
蕁麻疹	4（0.8）	10（2.0）
筋骨格系および結合組織障害	45（9.0）	42（8.4）
背部痛	15（3.0）	13（2.6）
全身障害および投与局所様態	51（10.2）	56（11.2）
胸部不快感	9（1.8）	10（2.0）
臨床検査	50（10.0）	129（25.8）
ALT 増加	14（2.8）	46（9.2）
γ-GTP 増加	13（2.6）	83（16.6）
血中アルカリホスファターゼ増加	5（1.0）	19（3.8）
白血球数減少	3（0.6）	10（2.0）
AST 増加	1（0.2）	10（2.0）
傷害、中毒および処置合併症	45（9.0）	28（5.6）
偶発的過量投与	17（3.4）	5（1.0）

ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

第1期に認められた重篤な有害事象（treatment emergent serious adverse event、以下、「treatment emergent SAE」）の発現割合は、本薬群8.2%（41/499例）、チクロピジン群7.8%（39/500例）であり、その内訳は表2のとおりである。いずれかの群で1%以上に発現したtreatment emergent SAEは、狭心症（本薬群1.0%（5/499例）、チクロピジン群0%（0/500例））のみであった。

表 2：第 1 期に認められた treatment emergent SAE：All treated population（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA version 13.0）	本薬群 （N=499） n（%）	チクロピジン群 （N=500） n（%）
有害事象発現例数	41（8.2）	39（7.8）
感染症および寄生虫症	3（0.6）	4（0.8）
虫垂炎	0	1（0.2）
気管支炎	1（0.2）	0
肺炎	0	2（0.4）
腎盂腎炎	1（0.2）	0
急性腎盂腎炎	0	1（0.2）
肺結核	1（0.2）	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3（0.6）	0
大腸癌	1（0.2）	0
食道癌	1（0.2）	0
腎癌	1（0.2）	0
血液およびリンパ系障害	0	3（0.6）
血小板減少症	0	1（0.2）
白血球減少症	0	1（0.2）
無顆粒球症	0	1（0.2）
免疫系障害	0	2（0.4）
節足動物刺傷アレルギー	0	1（0.2）
薬物過敏症	0	1（0.2）
代謝および栄養障害	2（0.4）	3（0.6）
食欲減退	0	1（0.2）
低ナトリウム血症	0	1（0.2）
糖尿病	0	1（0.2）
2 型糖尿病	1（0.2）	0
痛風	1（0.2）	0
精神障害	0	2（0.4）
パニック障害	0	1（0.2）
譫妄	0	1（0.2）
神経系障害	2（0.4）	4（0.8）
塞栓性脳卒中	0	1（0.2）
ラクナ梗塞	0	2（0.4）
一過性脳虚血発作	0	1（0.2）
糖尿病性ニューロパチー	1（0.2）	0
坐骨神経痛	1（0.2）	0
耳および迷路障害	1（0.2）	1（0.2）
迷路性回転性めまい	1（0.2）	0
頭位性回転性めまい	0	1（0.2）
心臓障害	22（4.4）	13（2.6）
心房細動	0	2（0.4）
心房粗動	0	1（0.2）
洞不全症候群	1（0.2）	0
心室細動	0	1（0.2）
心不快感	0	1（0.2）
冠動脈解離	2（0.4）	2（0.4）
冠動脈閉塞	0	1（0.2）
冠動脈穿孔	3（0.6）	2（0.4）
冠動脈狭窄	1（0.2）	0
急性心筋梗塞	0	3（0.6）
狭心症	5（1.0）	0
不安定狭心症	4（0.8）	1（0.2）
冠動脈ノーリフロー現象	2（0.4）	0
プリンツメタル狭心症	1（0.2）	0

心不全	3 (0.6)	0
うっ血性心不全	1 (0.2)	0
心嚢液貯留	1 (0.2)	0
心嚢内出血	0	1 (0.2)
血管障害	2 (0.4)	1 (0.2)
大動脈解離	0	1 (0.2)
閉塞性動脈硬化症	1 (0.2)	0
四肢動脈血栓症	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2)
胸膜炎	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)	3 (0.6)
胃腸出血	0	1 (0.2)
吐血	0	1 (0.2)
上部消化管出血	0	1 (0.2)
出血性胃潰瘍	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	4 (0.8)
肝障害	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能異常	0	2 (0.4)
肝炎	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.2)
発疹	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	1 (0.2)	1 (0.2)
腎動脈狭窄症	0	1 (0.2)
膀胱タンポナーデ	1 (0.2)	0
全身障害および投与局所様態	2 (0.4)	1 (0.2)
カテーテル留置部位出血	1 (0.2)	0
医療機器内血栓	1 (0.2)	0
倦怠感	0	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 ST 部分上昇	0	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.0)	3 (0.6)
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.2)
外傷性出血	0	1 (0.2)
冠動脈再狭窄	1 (0.2)	0
ステント内冠動脈再狭窄	2 (0.4)	0
処置後心筋梗塞	1 (0.2)	0
処置後血腫	0	1 (0.2)
術後発熱	1 (0.2)	0

第 1 期に All treated population において認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬群 5.0%（25/499 例）、チクロピジン群 15.0%（75/500 例）であり、その内訳は表 3 のとおりである。

表 3：第 1 期に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE：All treated population（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA version 13.0）	本薬群 (N=499) n（%）	チクロピジン群 (N=500) n（%）
有害事象発現例数	25（5.0）	75（15.0）
血液およびリンパ系障害	0	6（1.2）
貧血	0	1（0.2）
汎血球減少症	0	1（0.2）
血小板減少症	0	1（0.2）
白血球減少症	0	2（0.4）
無顆粒球症	0	1（0.2）
神経系障害	0	4（0.8）
塞栓性脳卒中	0	1（0.2）
ラクナ梗塞	0	1（0.2）
頭痛	0	1（0.2）
味覚異常	0	1（0.2）
眼障害	0	1（0.2）
白内障	0	1（0.2）
心臓障害	1（0.2）	1（0.2）
冠動脈解離	0	1（0.2）
心不全	1（0.2）	0
血管障害	1（0.2）	1（0.2）
大動脈解離	0	1（0.2）
四肢動脈血栓症	1（0.2）	0
胃腸障害	4（0.8）	3（0.6）
腸憩室	1（0.2）	0
大腸出血	1（0.2）	0
上部消化管出血	0	1（0.2）
過敏性腸症候群	0	1（0.2）
上腹部痛	0	1（0.2）
出血性胃潰瘍	2（0.4）	0
口腔内出血	1（0.2）	0
肝胆道系障害	2（0.4）	15（3.0）
肝障害	1（0.2）	2（0.4）
肝機能異常	1（0.2）	12（2.4）
肝炎	0	1（0.2）
皮膚および皮下組織障害	6（1.2）	6（1.2）
蕁麻疹	0	1（0.2）
湿疹	1（0.2）	0
薬疹	2（0.4）	2（0.4）
そう痒性皮疹	0	1（0.2）
発疹	3（0.6）	2（0.4）
筋骨格系および結合組織障害	1（0.2）	0
関節炎	1（0.2）	0
腎および尿路障害	0	1（0.2）
夜間頻尿	0	1（0.2）
全身障害および投与局所様態	1（0.2）	1（0.2）
医療機器内血栓	1（0.2）	0
疲労	0	1（0.2）
臨床検査	10（2.0）	39（7.8）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.2）	11（2.2）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2（0.4）
血小板数減少	0	2（0.4）
好酸球数増加	1（0.2）	0
好中球数減少	3（0.6）	3（0.6）
白血球数減少	3（0.6）	4（0.8）

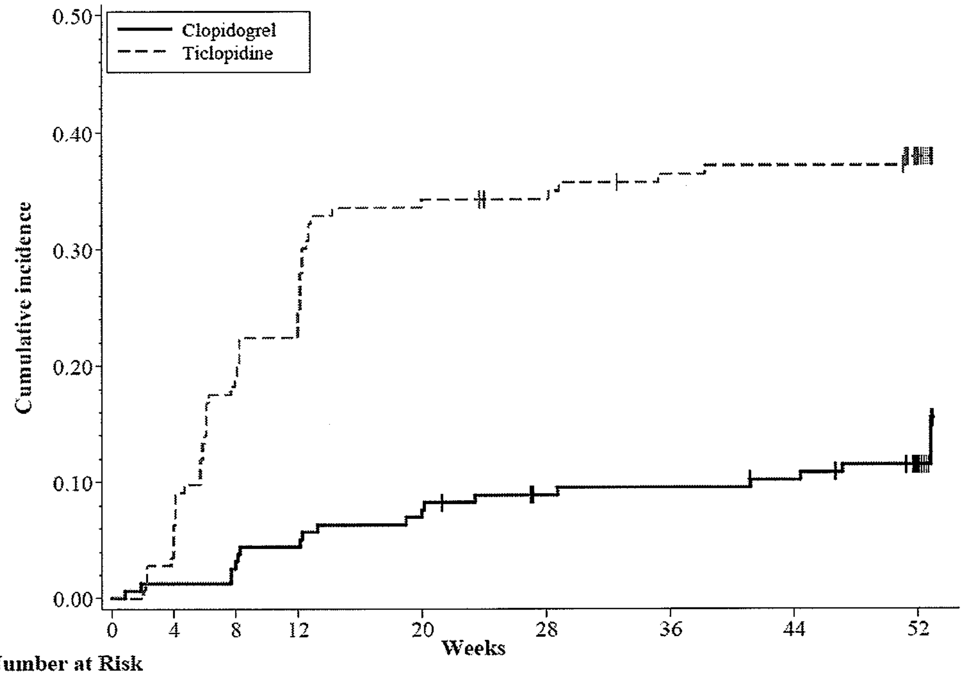
ALT 増加	4（0.8）	19（3.8）
AST 増加	1（0.2）	7（1.4）
γ-GTP 増加	3（0.6）	30（6.0）

第 1 期に All treated population において認められた肝機能検査値異常の発現割合は、「ALT が施設基準値上限の 3 倍超」が、本薬群 1.2%（6/499 例）、チクロピジン群 4.9%（24/494 例）、「アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）が施設基準値上限の 1.5 倍超」が、本薬群 1.4%（7/499 例）、チクロピジン群 6.3%（31/494 例）であった。また、「総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍超」は、本薬群、チクロピジン群でともに認められなかった。

第 1 期に All treated population において認められた血液学的検査値異常の発現割合は、「血小板数が 100 Giga/L 未満に減少」が本薬群 1.0%（5/495 例）、チクロピジン群 1.0%（5/493 例）、「白血球数が 3.0 Giga/L 未満に減少」が本薬群 2.8%（14/499 例）、チクロピジン群 4.3%（21/494 例）、「好中球数が 1.5 Giga/L 未満に減少」が本薬群 3.6%（18/499 例）、チクロピジン群 4.5%（22/494 例）であった。

第 1 期及び第 2 期にLTE populationにおいて認められた初発の安全性イベント累積発現率の推移をKaplan-Meier曲線で示す（図 4）。第 2 期の最終評価時における初発の安全性イベント累積発現率（95%信頼区間）*11 は、CLOP-CLOP群 11.5%（6.5%～16.5%）、TIC-CLOP群 37.9%（29.9%～45.8%）であった。なお、第 1 期及び第 2 期における初発の安全性イベントの分類別発現状況は、重大な出血でCLOP-CLOP群 2.5%（4/158 例）、TIC-CLOP群 2.8%（4/143 例）、血液障害でCLOP-CLOP群 0.6%（1/158 例）、TIC-CLOP群 2.1%（3/143 例）、肝機能検査値上昇でCLOP-CLOP群 6.3%（10/158 例）、TIC-CLOP群 32.2%（46/143 例）、治験薬投与中止に至った副作用でCLOP-CLOP群 4.4%（7/158 例）、TIC-CLOP群 4.9%（7/143 例）であった。

*11 Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定



Number at Risk

Clopidogrel	158	156	154	151	147	141	140	138	129
Ticlopidine	143	138	117	111	95	92	88	87	82

図 4：第 1 期及び第 2 期における初発の安全性イベント累積発現率（LTE population）（提出資料一部改変）

第 1 期及び第 2 期に LTE population において認められた TEAE の発現割合は、CLOP-CLOP 群 90.5%（143/158 例）、TIC-CLOP 群 92.3%（132/143 例）であった。TEAE の時期別発現割合は、CLOP-CLOP 群では、投与開始後 1～84 日で 69.6%（110/158 例）、85～182 日で 45.6%（72/158 例）、183～371 日で 66.7%（100/150 例）であり、TIC-CLOP 群では、投与開始後 1～84 日で 67.1%（96/143 例）、85～182 日で 42.7%（61/143 例）、183～371 日で 67.9%（91/134 例）であった。第 1 期で発現割合が 2%未満の TEAE で、第 2 期移行後に発現割合が 2%を超えた TEAE は白内障及び糖尿病であった。また、ステント内冠動脈再狭窄が CLOP-CLOP 群の 8.9%（14/158 例）、TIC-CLOP 群の 8.4%（12/143 例）に認められた。ステント内冠動脈再狭窄の時期別発現割合は、CLOP-CLOP 群では、投与開始後 1～84 日で 0.6%（1/158 例）、85～182 日で 1.9%（3/158 例）、183～371 日で 7.3%（11/150 例）であり、TIC-CLOP 群では、投与開始後 1～84 日で 0%（0/143 例）、85～182 日で 2.1%（3/143 例）、183～371 日で 7.5%（10/134 例）であった。

第 1 期及び第 2 期に LTE population において認められた treatment emergent SAE の発現割合は、CLOP-CLOP 群 25.9%（41/158 例）、TIC-CLOP 群 28.0%（40/143 例）であった。CLOP-CLOP 群の第 2 期において白内障が 3 例、良性前立腺肥大症が 1 例に認められた。また、ステント内冠動脈再狭窄が 11 例に認められた。

第 1 期及び第 2 期に LTE population において認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、CLOP-CLOP 群 8.9%（14/158 例）、TIC-CLOP 群 10.5%（15/143 例）であった。

第 1 期及び第 2 期に LTE population において認められた肝機能検査値異常の発現割合は、「ALT が施設基準値上限の 3 倍超」が CLOP-CLOP 群 2.5%（4/158 例）、TIC-CLOP 群 0.7%（1/143 例）、「ALP が施設基準値上限の 1.5 倍超」が CLOP-CLOP 群 1.9%（3/158 例）、TIC-CLOP 群 4.2%（6/143 例）、「総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍超」が CLOP-CLOP 群 0.6%（1/158 例）、TIC-CLOP

群 1.4%（2/143 例）であった。

第 1 期及び第 2 期に LTE population において認められた血液学的検査値異常の発現割合は、「血小板数が 100 Giga/L 未満」が CLOP-CLOP 群 2.5%（4/157 例）、TIC-CLOP 群 0.7%（1/143 例）、「白血球数が 3.0 Giga/L 未満」が CLOP-CLOP 群 1.3%（2/158 例）、TIC-CLOP 群 3.5%（5/143 例）、「好中球数が 1.5 Giga/L 未満」が CLOP-CLOP 群 1.9%（3/158 例）、TIC-CLOP 群 6.3%（9/143 例）であった。

第 1 期及び第 2 期をとおして死亡した患者はいなかった。

<審査の概要>

(1) PCI が適用される SA、OMI における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、PCI が適用される SA、OMI における本薬の臨床的位置付けについて、類薬であるチクロピジンとの比較及びアスピリン、ヘパリン等との併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、PCI 施行時の急性冠閉塞の予防及び PCI 後（特にステント留置後）の血栓性閉塞の予防を目的として使用される抗血小板薬である。虚血性心疾患の PCI 施行時には急性冠閉塞や手技に伴う合併症に注意する必要があるので、PCI を施行する際には抗凝固薬、抗血小板薬、冠拡張薬等が併用される。SA と急性冠症候群（以下、「ACS」）の PCI が異なる点は手技に伴うリスクの管理の程度の違いによるものであり、薬物投与の基本的概念は PCI に共通している。十分な抗凝固薬の使用は緊急性の有無によらず PCI 施行時の合併症の防止のために必須であり、ヘパリンはその基幹的な薬剤である。また、抗血小板薬としては、PCI 時の急性冠閉塞予防目的にアスピリン（81～330 mg/日）及びチクロピジン（200 mg/日前後）がステント留置計画の有無を問わず投与される。PCI 施行後は機械的に障害された動脈壁における血小板の凝集及び粘着、並びにステント留置部位での血栓形成に伴う合併症に注意する必要があるので、PCI 施行後は血栓性閉塞の予防を目的にチクロピジン（200 mg/日）とアスピリン（81～200 mg/日）の二剤併用療法（以下、「DAPT」）の継続が推奨されている（「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）（2008 年度合同研究班）」）。これらの DAPT は、最短でも障害された血管内皮の修復若しくは血管内皮が留置したステントを完全に被包するまで継続する必要があると考えられているが、DAPT 期間の目安はいずれの本邦のガイドラインにも示されていない。海外の PCI ガイドライン（King SB et al. *J Am Coll Cardiol* 51: 172-209, 2008）では薬物溶出性ステント（以下、「DES」）が留置された SA 又は OMI 患者に対して、出血リスクがない限りチエノピリジン系抗血小板薬とアスピリンの DAPT を最低 12 ヵ月間継続投与することが推奨されている。また、ベアメタルステント（以下、「BMS」）留置患者に対して、最低 1 ヵ月、理想的には 12 ヵ月の DAPT が推奨されている（出血リスクが高い場合には最低 2 週間）。

なお、チクロピジンは、効果発現までに時間を要するため、待機的 PCI の場合はなるべく PCI 前々日までにチクロピジンとアスピリンの投与を開始することが勧告されている（木村ら *Jpn J Cardiovasc Catheter Ther* Vol.5, No. Suppl 2: 107, 2005）。また、チクロピジン服用患者には、血栓性血小板減少性紫斑病（以下、「TTP」）、無顆粒球症、肝機能障害、皮膚障害等の重大な副作用が稀に認められるが、特に DES の場合は留置されたステントが血管内皮で完全に被包されるまで数ヵ月を要し、血栓性閉塞が重篤な臨床転帰を招くことを考えると、副作用が認められても DAPT を容易に中止することができない。したがって、本邦ではこれまで通常 1～2 週間のチク

ロピジン投与で耐用性が確認された患者に限って DES が留置されてきた。

本薬は、ステント留置患者を対象とした海外臨床試験（CLASSICS）（「4.（iii）<審査の概要>（2）3）冠動脈内ステント留置成功患者を対象とした海外臨床試験（CLASSICS）について」の項参照）で、チクロピジンに優る安全性と、チクロピジンに比べて劣らない有効性が示されていることから、既に「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）（2008 年度合同研究班）」では、本薬とアスピリンの併用投与をカテーテルインターベンションの抗血小板療法としてクラスⅠで推奨している。今回、PCI が適用される SA 又は OMI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC10675）において、主要評価である安全性イベント累積発現率では、本薬はチクロピジンに対する優越性が示され、有効性の評価項目である MACE 及び MACCE 累積発現率ではチクロピジンに劣らないと考えられる成績が示された。したがって、虚血性心疾患 PCI 施行時の急性冠閉塞予防を目的に未分画ヘパリン、アスピリンと併用される抗血小板薬として、また、PCI 施行後の血栓性閉塞予防を目的にアスピリンと併用される抗血小板薬として、本薬はチクロピジンに置き換わる抗血小板薬であると考える。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように判断した。本薬は、PCI 施行時の急性冠閉塞及びステント留置後の血栓性閉塞の予防のために投与される抗血小板薬であり、既承認の対象である ACS（不安定狭心症（以下、「UA」）、非 ST 上昇心筋梗塞（以下、「NSTEMI」））と本申請の対象である SA、OMI とでは病態が異なり、また、本薬は SA 及び OMI における PCI 施行時に用いる薬剤として、海外では承認されてはいないものの、両対象における PCI 施行時の急性冠閉塞及びステント留置後の血栓性閉塞のリスクは共通しており、本薬の投与目的も同様である。

PCI が適用される SA 又は OMI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC10675）において、主要評価項目である安全性イベント（重大な出血、血液障害、肝機能検査値上昇、治験薬投与中止に至った副作用の複合エンドポイント）累積発現率では、本薬のチクロピジンに対する優越性が示され、有効性の評価項目である MACE 及び MACCE 累積発現率では、対照薬であるチクロピジンとの比較において、十分な検出力は確保されていないとはいえ、チクロピジンに劣らないと考えられる本薬の有効性が示されたことから、PCI が適用される SA 又は OMI 患者の治療において、本薬はアスピリンと併用され、チクロピジンに置き換わって使用される抗血小板薬の一つと位置付けられる。

「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）（2008 年度合同研究班）」において、虚血性心疾患の PCI に際して、ステント留置例に対するチクロピジン又は本薬とアスピリンとの併用投与がクラスⅠとして推奨されており、また、欧米において、本薬は、PCI が適用される SA、OMI に関する承認は得られていないものの、海外の PCI ガイドライン（King SB et al. *J Am Coll Cardiol* 51: 172-209, 2008）では、虚血性心疾患において、ACS に限らず PCI 施行時及びステント留置後の抗血小板療法として推奨されている。

以上を踏まえ、SA、OMI 患者における PCI 施行時のアスピリンの併用薬として、本薬をチクロピジンに置き換わって使用される抗血小板薬の一つとして位置付けられるものと判断する。

なお、既承認の効能・効果及び本申請の効能・効果に含まれていない、PCI が適用される ST 上昇心筋梗塞患者については、本薬が PCI 施行時及びステント留置後の血栓症イベントの抑制を目的として投与される抗血小板薬であること、及び「急性心筋梗塞（ST 上昇型）の診療に関するガイドライン（2006-2007 年度合同研究班）」等においても本薬が推奨されていることを踏ま

えると、将来的には当該患者における使用も可能となることが望ましいと考えられる。本対象については、現在開発の段階である。

(2) 本薬の有効性及び効能・効果について

1) 本薬の日本人における有効性について

申請者は、PCI が適用される日本人の SA 又は OMI 患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）では、PCI が適用される SA 又は OMI 患者に対する本薬（ローディングドーズ 300 mg、維持量 75 mg 1 日 1 回投与）の安全性及び有効性をチクロピジンと比較した。ランダム化された症例のうち規定の PCI が施行された mITT population（931 例）における第 1 期の最終評価時での初発の MACE 累積発現率（95%信頼区間）は、本薬群 9.0%（6.4%～11.6%）、チクロピジン群 9.7%（7.0%～12.4%）であった。初発の MACE の分類別発現状況では、急性心筋梗塞が本薬群 7.7%（36/466 例）、チクロピジン群 9.2%（43/465 例）、血行再建術の施行が本薬群 1.5%（7/466 例）、チクロピジン群 0.4%（2/465 例）であり、全ての死亡及びステント血栓症は両群ともに認められなかった。以上のように、MACE 累積発現率並びに分類別発現状況に差異は認められなかったことから、PCI が適用される SA 又は OMI 患者において本薬の有効性はチクロピジンに劣らないことが期待できると考えられた。

第 2 期へ移行した LTE population（301 例）について、CLOP-CLOP 群及び TIC-CLOP 群の第 2 期の最終評価時における MACE 累積発現率（95%信頼区間）はそれぞれ 16.7%（10.8%～22.6%）及び 23.5%（16.5%～30.5%）であった。LTE population における MACE 累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）は、CLOP-CLOP 群において治験薬投与開始後 2 週目以降安定した推移を示していたが、28 週目から 44 週目にかけてやや上昇していた。これは主として狭窄部位の血行再建術施行によるものと考えられた。すなわち、初発の MACE の分類別発現状況では血行再建術の施行の発現割合が最も高く、ステント血栓症は 1 例も認められていない。また、本試験の第 2 期で認められた初発の MACE は全例が血行再建術の施行であり、その原因となった有害事象はステント内冠動脈再狭窄が 11 例、冠動脈狭窄が 1 例であった。この傾向は TIC-CLOP 群にも同様に認められた（ステント内冠動脈再狭窄 10 例、冠動脈狭窄 4 例）。これらの発現割合は、本邦で報告されているステント留置後の標的血管血行再建術（以下、「TLR」）発現率と同程度であった（Nakagawa Y et al. *Am J Cardiol* 106: 329-36, 2010）。また、血行再建術の施行以外の MACE の発現状況に特別な問題は認められなかったことから、本薬を長期投与（52 週間投与）した場合でも有効性は保たれていると考えられた。

機構は、本薬の日本人における有効性について、以下のように判断した。本邦における急性心筋梗塞等の MACE の発現率は高いものではないため、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）は、本薬の安全性の評価を主目的とした試験とされ、当該試験は日本人における本薬の有効性をチクロピジンと厳密に比較するには十分とは言えない規模で実施された。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の成績に加え、ステント留置後の血栓性閉塞の予防効果の検証を目的として本薬の有効性及び安全性を評価した海外臨床試験（CLASSICS）において、今回の申請の対象にあたる SA 又は OMI の待機的ステント留置集団と、本邦の既承認の対象を含む非待機的ステント留置集団とで、本薬の一貫した有効性及び安全性の成績が認められていることや、既承認の PCI の適用される ACS（UA、NSTEMI）患者を対象とした国内外の本薬の臨床試験

成績及び使用経験等も考慮して総合的に判断すると、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）で検討したような、PCI が適用される SA 又は OMI 患者におけるステント留置後の血栓性閉塞の発症抑制に関して、チクロピジンと比較して本薬の有効性が著しく劣ることはないと判断した。

本薬の長期投与時の有効性について、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の第 2 期は、第 1 期にチクロピジンを投与していた症例も本薬に切り替え全例で本薬を投与する、比較対照群のない試験デザインであり、また、限られた少数例における検討であるため、当該試験の成績から、本薬長期投与時の有効性を十分に評価できるとは言い難いものの、第 2 期で認められた初発の MACE は全例がステント内冠動脈再狭窄等を原因とした血行再建術の施行であり、急性心筋梗塞やステント血栓症といった、本薬を含めた抗血小板薬の効果が不十分であった可能性が強く示唆される事象の発現は見られなかったこと、及び厳密な比較はできないものの、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）での MACE の発現状況は、申請者の主張のように本邦で報告されているステント留置後の TLR 発現率と同程度と考えられることから、本薬を 1 年程度長期投与したときの一定の有効性は示されているものと判断する。

2）本薬の有効性に影響を及ぼす要因について

機構は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における本薬の有効性イベントの発現に影響する因子について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 1 期の本薬群（mITT population）で MACE 発現例と非発現例の間で分布に偏りが示唆された因子は、手技的背景に属する American College of Cardiology（以下、「ACC」）/American Heart Association（以下、「AHA」）病変形態分類と PCI 合併症であり、人口統計学的特性、原疾患（SA 又は OMI）、アスピリンの前治療状況及び既往歴・手術歴で MACE の発現への影響が疑われる因子は認められなかった。第 1 期本薬群（mITT population）の ACC/AHA 病変形態分類は、MACE 発現例で Type A : 11.6%（5/43 例）、Type B1 : 23.3%（10/43 例）、Type B2 : 41.9%（18/43 例）、Type C : 23.3%（10/43 例）、MACE 非発現例で Type A : 24.1%（102/423 例）、Type B1 : 32.6%（138/423 例）、Type B2 : 28.6%（121/423 例）、Type C : 14.7%（62/423 例）であり、複雑病変が MACE の発現に影響している可能性が示唆された。また、PCI 合併症を併発した患者の割合は、MACE 発現例で 20.9%（9/43 例）、MACE 非発現例で 3.1%（13/423 例）であり、PCI 合併症の有の割合が MACE 発現例において多い傾向がみられた。

一方、第 1 期のチクロピジン群（mITT population）で MACE 発現例と非発現例の間で分布に偏りが示唆された因子は、高脂血症の既往又は合併、ステント留置本数及び PCI 合併症であった。高脂血症の既往又は合併を有する割合は、MACE 発現例で 91.1%（41/45 例）、非発現例で 75.2%（316/420 例）であった。ステント留置本数とその割合は、MACE 発現例で 1 本 : 46.7%（21/45 例）、2 本 : 42.2%（19/45 例）、3 本以上 : 11.1%（5/45 例）、MACE 非発現例で 0 本 : 2.4%（10/420 例）、1 本 : 72.4%（304/420 例）、2 本 : 21.2%（89/420 例）、3 本以上 : 4.0%（17/420 例）であり、複数のステントを留置している割合が MACE 発現例で高かった。PCI 合併症を併発した患者の割合は、MACE 発現例で 24.4%（11/45 例）、MACE 非発現例で 4.8%（20/420 例）であり、PCI 合併症の有の割合が MACE 発現例で多い傾向がみられた。

なお、ACC/AHA 病変形態分類は、以前より PCI 実施後の有効性イベント発現に影響を及ぼす因子として周知されていたものであり、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）で本薬の有効性に影響を及ぼす新たな因子は認められなかった。

機構は、日本人における本薬の有効性に影響を及ぼす要因に関する申請者の考察について、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）は、本薬の有効性を評価するには少数例の検討であり、そのうち、有効性イベントの発現例はさらに少数であるため、結果の解釈は困難ではあるが、当該試験の第 1 期の本薬群及びチクロピジン群における初発の MACE の内訳は、急性心筋梗塞が 36/466 例（7.7%）及び 43/465 例（9.2%）、血行再建術の施行が 7/466 例（1.5%）及び 2/465 例（0.4%）であり、死亡やステント血栓症といったより重篤なイベントはいずれの群でもみられなかったこと、並びに本薬群とチクロピジン群とでその他の有効性イベントの内容及び発現頻度にも大きな相違はみられていないことに加え、上記の本薬の有効性イベントの発現に影響する因子に関する申請者の考察の結果を踏まえて、本邦での PCI が適用される SA 又は OMI における本薬の使用に際して、既承認効能・効果の投与対象での使用と比較して、特段の新たな有効性上の懸念はみられていないものと考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における、ステント留置の有無及びステントの種類（DES とそれ以外のステント）による本薬の有効性及び安全性の異同について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の第 1 期の本薬群では、MACE 及び MACCE の発現割合は、ステント留置例でいずれも 9.1%（42/460 例）、ステント非留置例でいずれも 16.7%（1/6 例）、安全性イベントの発現割合は、ステント留置例で 10.2%（47/460 例）、ステント非留置例で 0%（0/6 例）であったが、ステント非留置例が少ないため、ステント留置の有無による差異を考察することは困難であった。なお、第 1 期のチクロピジン群では、MACE 及び MACCE の発現割合は、ステント留置例で 9.9%（45/455 例）及び 10.5%（48/455 例）、ステント非留置例でいずれも 0%（0/10 例）、安全性イベントの発現割合は、ステント留置例で 34.5%（157/455 例）、ステント非留置例で 20.0%（2/10 例）であった。

また、ステントの種類については、第 1 期の本薬群において、MACE 及び MACCE の発現割合は、DES 留置例でいずれも 10.6%（40/377 例）、BMS 留置例でいずれも 2.4%（2/83 例）であり、BMS 留置例に比べて DES 留置例で MACE 及び MACCE 発現割合が高かった。安全性イベント発現割合は、DES 留置例で 10.6%（40/377 例）、BMS 留置例で 8.4%（7/83 例）であり、ステントの種類による差異は認められなかった。長期投与（52 週間投与）時の CLOP-CLOP 群では、MACE 及び MACCE の発現割合は、DES 留置例で 16.7%（22/132 例）及び 17.4%（23/132 例）、BMS 留置例でいずれも 16.7%（4/24 例）であり、安全性イベント発現割合は、DES 留置例で 12.1%（16/132 例）、BMS 留置例で 8.3%（2/24 例）であった。なお、第 1 期のチクロピジン群では、MACE 及び MACCE の発現割合は、DES 留置例で 9.9%（38/382 例）及び 10.7%（41/382 例）、BMS 留置例でいずれも 9.6%（7/73 例）であり、安全性イベント発現割合は DES 留置例で 32.7%（125/382 例）、BMS 留置例で 43.8%（32/73 例）であった。長期投与時の TIC-CLOP 群では、MACE 及び MACCE の発現割合は、DES 留置例で 21.1%（27/128 例）及び 21.9%（28/128 例）、BMS 留置例でいずれも 38.5%（5/13 例）であり、安全性イベント発現割合は、DES 留置例で 35.2%（45/128 例）、BMS 留置例で 69.2%（9/13 例）であった。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）では、ステント非留置例が非常に少数例のみであったため、ステント留置の有無が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響のの検討は困難である。また、国内第Ⅲ相試験が少数例での検討であるため、ステントの種類（DES 及び BMS）が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響についても、精緻な検討は困難であるが、ステントの種類に関わらず、本薬による有効性は第 1 期のチクロピジン群の結果と比較して大きく異ならないと考えられ、臨床的に許容できる本薬の有効性及び安全性が示唆されているものと判断する。なお、ステント留置の有無及びステントの種類により、現時点で国内外のガイドライン等において推奨されている本薬やチクロピジン等の抗血小板薬の投与期間は異なることを踏まえ、臨床現場における本薬の投与時には、患者背景とともにステント留置の有無及び選択するステントの種類等を考慮して、個々の症例に応じた本薬の投与期間を設定する必要があるが、本薬の添付文書においては、既に「用法および用量に関連する使用上の注意」の項に「ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。」と記載されており、ステント留置例におけるこの点の注意喚起は十分なされているものと考える。

3）冠動脈内ステント留置成功患者を対象とした海外臨床試験（CLASSICS）について

申請者は、冠動脈内ステント留置成功患者を対象に、チクロピジンを対照薬として本薬の安全性及び有効性を評価した海外臨床試験（CLASSICS）から、待機的ステント留置例（狭心症又は心筋梗塞発症から 29 日以上経過後にランダム化された患者）の部分集団を抽出し、本薬の安全性及び有効性の説明に利用すると主張したため、機構は、日本人における本薬の有効性及び安全性の検討にあたり、海外臨床試験（CLASSICS）を参考にできると考えた理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外臨床試験（CLASSICS）は、欧州 8 ヵ国（オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、オランダ、スペイン、スイス、イギリス）において冠動脈ステント留置患者を対象に、アスピリン 325 mg/日の基礎治療下で、本薬 75 mg/日を連日投与した群（以下、「本薬 75 mg 群」）、又は本薬ローディングドーズ 300 mg を投与した後に維持量として 75 mg/日を連日投与した群（以下、「本薬 300/75 mg 群」）の安全性及び有効性について、チクロピジン 500 mg/日を連日投与した群を対照に評価したランダム化二重盲検並行群間比較試験であり、当該試験において、ステント留置後の血栓性閉塞の予防を目的に投与した場合の本薬の安全性及び有効性が評価された。海外臨床試験（CLASSICS）では原疾患情報を収集していないため、虚血症状の発現からランダム化までの経過日数を指標として、確実に SA 又は OMI と思われる待機的ステント留置集団（以下、「SA/OMI population」）と、それ以外の疾患が含まれる可能性が否定できない非待機的ステント留置集団（以下、「Non-SA/OMI population」）とに区分した。なお、SA/OMI population は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の OMI の定義に基づき、直近の症状発現から 29 日以上経過後にランダム化された集団とした。

海外臨床試験（CLASSICS）の SA/OMI population と Non-SA/OMI population における本薬の有効性及び安全性の比較検討結果は以下のとおりであった。海外臨床試験（CLASSICS）の主要評価項目である安全性イベント（重大な末梢性・出血性合併症、好中球減少症、血小板減少症、投与中止に至った有害事象（血管性イベントの有害事象除く）のいずれかに該当するイベ

ント）の発現割合の部分集団別解析結果に関して、SA/OMI population における安全性イベント発現割合は、本薬 75 mg 群 6.4%（15/235 例）、本薬 300/75 mg 群 3.5%（8/226 例）、チクロピジン群 9.5%（22/232 例）であった。一方、Non-SA/OMI population における安全性イベント発現割合は、本薬 75 mg 群 6.0%（6/100 例）、本薬 300/75 mg 群 1.7%（2/119 例）、チクロピジン群 8.3%（9/108）であった。また、本薬 300/75 mg 群のチクロピジン群に対する安全性イベント相対リスク（95%信頼区間）は、SA/OMI population 0.373（0.170〜0.821）及び Non-SA/OMI population 0.202（0.045〜0.913）であり、いずれの部分集団においても本薬 300/75 mg 群の安全性イベント発現割合はチクロピジン群に比して低かった。以上のように、SA/OMI population の安全性イベント相対リスクと Non-SA/OMI population の安全性イベント相対リスクには一貫性が認められた。海外臨床試験（CLASSICS）の有効性評価項目である有効性イベント（全ての原因による死亡率、心イベント（心血管死、心筋梗塞あるいはステント留置部位への血行再建術）発現率のいずれかに該当するイベント）の発現割合の部分集団別解析結果に関して、SA/OMI population における有効性イベント発現割合は、本薬 75 mg 群 1.7%（4/235 例）、本薬 300/75 mg 群 1.3%（3/226 例）、チクロピジン群 0.9%（2/232 例）であった。一方、Non-SA/OMI population における有効性イベント発現割合は、本薬 75 mg 群 1.0%（1/100 例）、本薬 300/75 mg 群 0.8%（1/119 例）、チクロピジン群 0.9%（1/108 例）であった。また、本薬 300/75 mg 群のチクロピジン群に対する有効性イベント相対リスク（95%信頼区間）は SA/OMI population 1.540（0.260〜9.129）及び Non-SA/OMI population 0.908（0.057〜14.333）であった。このように、有効性イベント数が少なく相対リスクの信頼区間幅が広いため、SA/OMI population と Non-SA/OMI population の異同について、有効性の面から結論付けることは困難であった。以上より、海外臨床試験（CLASSICS）から、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の患者集団と類似する待機的ステント留置集団のデータを集計したところ、本薬の安全性はチクロピジンに比べて優れており、また本薬の有効性はチクロピジンと同等と考えられる結果が示された。

日本人における本薬の有効性及び安全性の検討にあたり、海外臨床試験（CLASSICS）を参考にできると考えた理由は以下のとおりである。海外臨床試験（CLASSICS）と国内第Ⅲ相試験（EFC10675）では、試験実施方法、対象患者、背景因子、対照薬及び基礎治療薬の用量等に異同はあるが、両試験が検証しようとする本薬の臨床使用目的は極めて類似しており、いずれの試験もチクロピジンを対照に本薬のリスクとベネフィットのバランスを評価している。したがって、それぞれの試験で得られた結果をチクロピジンとの位置関係で相対的に考察することに問題はないと考えた。また、海外臨床試験（CLASSICS）の SA/OMI population と Non-SA/OMI population の背景因子の異同をみたところ、既往症・合併症及び手術歴に原疾患に基づく相違、並びに併用薬使用状況に軽微な差異が認められたものの、人口統計学的特性に大きな差異は認められなかった。有効性イベントについては、相対リスクの信頼区間幅が広いため部分集団間での類似性を考察することは難しいが、少なくとも待機的ステント留置集団が本薬の有効性評価に有利な部分集団ではないと考えられた。さらに、安全性イベントについては、相対リスクに部分集団間で類似性があることが認められた。以上より、海外臨床試験（CLASSICS）における待機的ステント留置症例集団の部分集団の成績を評価することに問題はないと考え、海外臨床試験（CLASSICS）の待機的ステント留置集団の部分集団解析データを、日本人 SA 又は OMI 患者における本薬の安全性及び有効性の参考にできると考えた。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験（CLASSICS）の SA/OMI population と国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の患者集団では、対象患者、背景因子、対照薬及び基礎治療薬の用量等に異同が認められるため、両試験の成績の詳細な比較は困難である。さらに、海外臨床試験（CLASSICS）の SA/OMI population の結果は事後的に実施された部分集団解析の結果であるため、その解釈には慎重である必要があり、日本人に結果をそのまま当てはめて考えることは適切とは判断できない。しかしながら、海外臨床試験（CLASSICS）の SA/OMI population における本薬の有効性及び安全性は、Non-SA/OMI population と比較して、大きく異なるものではないことが示唆されたことから、日本人においても、既承認の PCI の適用される ACS（UA、NSTEMI）患者で得られる本薬の有効性及び安全性が、PCI が適用される SA 又は OMI 患者においても海外臨床試験（CLASSICS）の SA/OMI population と Non-SA/OMI population の関係と同様の関係で得られる可能性があることを示唆するものと考える。

4）効能・効果について

機構は、虚血性心疾患領域における本薬の適応について、既承認の効能・効果が「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）」であることを踏まえて、本申請については、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の対象患者を適切に反映すると考えられる以下の効能・効果が妥当と考える。

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）
　安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断する。

(3) 用法・用量について

1）ローディングドーズ及び維持量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における本薬の投与量（ローディングドーズ 300 mg、維持量 75 mg/日）の設定根拠について、以下のように説明した。

既承認の PCI が適用される ACS（UA、NSTEMI）患者における本薬投与時の用法・用量は、国内外の臨床試験成績を基に、ローディングドーズ：300 mg、維持量：75 mg/日とされていること、海外の PCI ガイドラインでは PCI 施行例に対し SA、OMI や ACS（UA、NSTEMI）の区別なく、同一維持量の本薬の使用を推奨していること（King SB et al. *J Am Coll Cardiol* 51: 172-209, 2008）、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）開始当時の国内ガイドラインでは、PCI 施行患者には疾患の区別なく、本薬と同じチエノピリジン系抗血小板薬であるチクロピジンが同一用量で推奨されていたこと（「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2002-2003 年度合同研究班）」）を基に、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における本薬のローディングドーズを 300 mg、維持量を 75 mg/日とした。

機構は、本薬のローディングドーズ及び維持量について、以下のように考える。PCI が適用される SA 又は OMI を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における用法・用量について、対象疾患の病態や PCI 手技が凝固系に及ぼす影響を考慮すると、本薬の血小板凝集抑制作用が不十分となる用法・用量が選択され、易血栓性となるような状況は受け入れられないこと、

ACS での PCI 時と比較して、SA 又は OMI での待機的 PCI 時に、より一層の血小板凝集能抑制が必要になるとは考えにくいことを踏まえると、既承認の PCI が適用される ACS（UA、NSTEMI）と同一の用法・用量を選択したことは妥当と考えられる。また、ローディングドーズ：300 mg、維持量：75 mg/日の用法・用量で実施された国内第Ⅲ相試験（EFC10675）は、本薬の有効性をチクロピジンと比較するためには十分な試験デザインとは言い難く、本薬のローディングドーズ及び維持量として一用量のみの検討である当該試験結果から日本人の PCI が適用される SA 又は OMI 患者における本薬の至適投与量を判断することは困難ではあるものの、当該試験の成績から、本薬のローディングドーズ：300 mg、維持量：75 mg/日の投与により、チクロピジンと比較して、遜色のない有効性及び安全性が推定できると考え、本薬のローディングドーズを 300 mg、維持量を 75 mg/日として臨床現場に提供することは適切と判断した。

2) ローディングドーズが不要な場合について

申請者は、添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に、「PCI 施行前にクロピドグレル 75 mg を少なくとも 4 日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に 300 mg を投与すること）は必須ではない。」との記載を設けた理由について、以下のように説明した。今回追加申請の対象となる SA 又は OMI 患者の大部分では、待機的に PCI が施行される。この場合、PCI 施行の数日前から本薬の維持量を計画的に投与することが可能であり、ローディングドーズ投与による急速な薬効発現を期待する必要がない場合も想定されることから、ローディングドーズを用いない投与方法についても何らかの情報を提供する必要があると考えられた。健康成人を対象とした国内臨床薬理試験（DV7314-15）において、維持量（75 mg/日）の本薬を 6 日間反復投与したとき、薬力学的な定常状態に達するのは血小板凝集抑制率の推移において投与 4 日以降であったことを基に、PCI 施行前に本薬 75 mg を 4 日以上投与されている場合は、血小板凝集抑制効果が既に得られているため、ローディングドーズ投与は必須でないことを添付文書（案）の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に記載することとした。

機構は、ローディングドーズ投与を行わない場合の本薬の投与方法について、健康成人を対象とした国内臨床薬理試験（DV7314-15）の成績のみを根拠として設定することの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PCI 施行時までに十分な抗血小板作用が得られていれば、理論的にはローディングドーズ投与を行わない場合でもローディングドーズ投与を行った場合と同様の有効性及び安全性が期待できると考え、「用法及び用量に関連する使用上の注意」にローディングドーズを行わない場合の記載を設けた。ローディングドーズ投与を行わない方法を使用した SA 又は OMI 患者を対象とした臨床試験成績はないが、現在実施中の既承認効能・効果である「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）」の製造販売後調査で PCI が施行された SA 又は OMI 患者が[redacted]例収集されており、これらの患者から、ローディングドーズ投与を行った症例と維持量を 4 日以上投与した症例を抽出して集計を行った（維持量投与群：本薬維持量が 4 日以上投与された SA 又は OMI 患者 [redacted] 例、ローディングドーズ投与群：ローディングドーズ投与が行われた SA 又は OMI 患者[redacted]例）。有効性イベント発現状況は、「すべての血管性事故」の発現割合が、維持

量投与群で 3.57%（[redacted]例）、ローディングドーズ投与群で 8.57%（[redacted]例）であった。安全性イベントは、「すべての出血性有害事象」及び「すべての副作用」の発現割合が、維持量投与群で 2.68%（[redacted]例）及び 4.46%（[redacted]例）、ローディングドーズ投与群で 4.29%（[redacted]例）及び 11.43%（[redacted]例）であり、少なくとも維持量投与群の MACE の予防に関して、効果不十分であることを示唆する成績は得られていない。

国内臨床薬理試験（DV7314-15）では、健康成人に本薬 300 mg を投与したときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率は投与初日に約 30～40%であり、非 ST 上昇 ACS（UA、NSTEMI）患者を対象とした海外臨床試験（Montalescot G et al. *J Am Coll Cardiol* 48: 931-8, 2006）での 300 mg ローディングドーズ投与群において、ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率は投与 6 時間後に約 30%であった。また、健康成人を対象とした国内臨床薬理試験（DV7314-15）において、非ローディング投与群（維持量：75 mg/日 6 日間反復投与）では、投与 4 日以降に薬力学的な定常状態に達しており、300 mg ローディングドーズ投与群（ローディングドーズ：300 mg、維持量：75 mg/日 5 日間反復投与）と非ローディングドーズ投与群の投与 6 日目の血小板凝集抑制率に差は認められなかった。以上の結果を総合して、ローディングドーズ投与は必須でないことについて使用上の注意に記載することは妥当と考える。

機構は、PCI が適用される SA 又は OMI 患者における本薬の投与開始時のローディングドーズ投与の必要性について、以下のように考える。PCI 施行時に十分な抗血小板作用が得られていることが臨床的に重要であるが、既承認の ACS（UA、NSTEMI）患者では、発症後可及的速やかに PCI が実施される場合がほとんどであるため、できるだけ早急に本薬の血小板凝集抑制効果が発揮される必要があり、その目的でローディングドーズ投与を行うことが適切と考える。一方、今回の申請の対象である SA 又は OMI 患者では、計画的に PCI が実施されることが多く、ACS（UA、NSTEMI）患者の場合と比較して、発症から PCI 実施までにより長期間の本薬投与期間が得られることが多いと考える。そのため、必ずしもローディングドーズ投与を行って、本薬による十分な血小板凝集抑制作用を早急に発現させる方法を用いなくても、投与開始時から維持量である 75 mg を一定期間以上投与することにより、PCI 施行時に、ローディングドーズ投与を行った場合と同様の本薬の有効性を得ることは可能と考える。また、ローディングドーズ投与を行わない投与方法では、ローディングドーズによる高濃度までの血中本薬濃度の上昇が避けられるため、本薬の安全性が、ローディングドーズ投与を行う場合よりも劣るとは考えにくい。したがって、PCI が適用される SA 又は OMI 患者を対象に、ローディングドーズ投与を行わない投与方法における本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績はないものの、PCI が適用される SA 又は OMI 患者における本薬の投与開始時の投与方法の一つとして、ローディングドーズ投与を用いない方法は受け入れられるものであり、維持量による本薬の投与開始の方法を添付文書において情報提供する意義があるものと考える。PCI が適用される SA 又は OMI 患者において、本薬の投与開始時に、ローディングドーズ投与を行わない場合の投与方法に関する情報提供の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) PCI が適用される SA 又は OMI 患者における本薬の安全性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における本薬の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の第 1 期は、PCI が適用される SA 又は OMI 患者 1,003 例（ランダム化された全ての患者集団）を対象として本薬の 12 週間投与による安全性を検証することを主目的とし、本薬（ローディングドーズ 300 mg、維持量 75 mg/日）又はチクロピジン（200 mg/日）をアスピリンの基礎治療下で 12 週間投与した。本試験における主要評価項目であるランダム化から 12 週目までの安全性イベント（重大な出血、血液障害、肝機能検査値上昇、投与中止に至った副作用）累積発現率（95%信頼区間）は本薬群 8.9%（6.3%～11.5%）、チクロピジン群 30.9%（26.7%～35.1%）であり、アスピリン前治療の有無を因子とした Stratified Log-rank 検定で群間に有意差が認められた。また、第 1 期における初発の安全性イベントの発現に関する本薬群のチクロピジン群に対するハザード比（95%信頼区間）は 0.259（0.187～0.359）であった。本薬群及びチクロピジン群における初発の安全性イベントの分類別発現状況は、重大な出血 0.9%（4/466 例）及び 0.6%（3/465 例）、血液障害 1.5%（7/466 例）及び 3.2%（15/465 例）、肝機能検査値上昇 5.8%（27/466 例）及び 29.2%（136/465 例）、投与中止に至った副作用 3.4%（16/466 例）及び 12.0%（56/465 例）であった。本薬群で多く認められた治験薬投与中止に至った副作用は、皮膚障害（6/466 例）、肝機能検査値異常（5/466 例）、出血（4/466 例）であり、チクロピジン群では、肝機能検査値異常（47/465 例）、白血球数の有意な減少（7/465 例）、皮膚障害（5/465 例）であった。TEAE の発現割合は、本薬群 69.1%（345/499 例）、チクロピジン群 74.0%（370/500 例）であり、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、本薬群 20.2%（101/499 例）、チクロピジン群 39.8%（199/500 例）であった。

国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の第 2 期に移行した 301 例中、ランダム化時に本薬群に割り付けられ、合計 52 週間本薬を投与された 158 例を対象に、本薬長期投与時の安全性を評価した。第 2 期の最終評価時における安全性イベント累積発現率（95%信頼区間）は 11.5%（6.5%～16.5%）であった。初発の安全性イベントの発現は本薬投与開始後 8 週目から 28 週目に多かったが、その後の発現は少なくなり、長期投与が問題となる事象は認められなかった。第 2 期の最終評価時における出血性イベント（CURE 基準）の累積発現率（95%信頼区間）は 5.2%（1.7%～8.6%）、TEAE の発現割合は 90.5%（143/158 例）であった。TEAE の時期別発現割合は、本薬投与開始後 1～84 日では 69.6%（110/158 例）、85～182 日では 45.6%（72/158 例）、183～371 日では 66.7%（100/150 例）であり、本薬の長期投与による発現割合の増加は認められなかった。以上のように、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の第 1 期において、PCI が適用される SA 又は OMI 患者における安全性について、本薬のチクロピジンに対する優越性が検証され、長期投与時の安全性も確認された。

機構は、以下のように判断した。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）では、主要目的としていた第 1 期の安全性イベント（重大な出血、血液障害、肝機能検査値上昇、投与中止に至った副作用の複合エンドポイント）累積発現率について、チクロピジンに対する本薬の優越性が示され、また安全性イベントの内訳についても、出血性有害事象の発現割合は、チクロピジン群と本薬群で同程度であり、血液障害、肝機能異常及び投与中止に至った副作用の発現割合は、チクロピジン群と比較して本薬群で少ない傾向が見られていることから、本邦の PCI が適用される SA 又は OMI 患者への本薬投与に際して、臨床的に許容可能な安全性が示されているものと考

える。しかしながら、チクロピジンと比較して少ない傾向はあるものの、PCI が適用される SA 又は OMI 患者に本薬を投与するときには、既承認の PCI が適用される ACS（UA、NSTEMI）患者に本薬を投与するときと同様に、出血リスク、血液障害（TTP、無顆粒球症）、肝機能障害等の有害事象の発現に十分留意する必要がある。PCI が適用される SA 又は OMI 患者においても、現在の添付文書において既に記載されているように、投与開始後 2 ヵ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮し、その後も本薬の投与中には、これらの有害事象の発現リスクについて、十分注意することが重要であると考える。

2）出血のリスクについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における出血性イベントの発現状況について、以下のように説明した。第 1 期の最終評価時における出血性イベント（CURE 基準）累積発現率（95%信頼区間）は、本薬群 1.3%（0.3%～2.3%）、チクロピジン群 0.9%（0.0%～1.7%）であり、アスピリン前治療の有無を因子とした Stratified Log-rank 検定で群間に有意差は認められなかった（p=0.5292）。また、第 1 期における初発の出血性イベント累積発現率（CURE 基準）の発現に関する本薬群のチクロピジン群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.497（0.422～5.306）であった。初発の出血性イベント（CURE 基準）の分類別発現状況は、Life-threatening bleeding が、本薬群 0.6%（3/466 例、カテーテル留置部位出血、冠動脈解離、出血性胃潰瘍・大腸出血）、チクロピジン群 0.2%（1/465 例、胃腸出血）、Major bleeding が、本薬群 0%（0/466 例）、チクロピジン群 0.4%（2/465 例、上部消化管出血、吐血）、Minor bleeding が、本薬群 0.6%（3/466 例、口腔内出血、腸憩室、出血性胃潰瘍）、チクロピジン群 0.2%（1/465 例、大動脈解離）であった。本薬群の Life-threatening bleeding のカテーテル留置部位出血、冠動脈解離の 2 例、及びチクロピジン群の Minor bleeding の大動脈解離の 1 例では、治験薬との因果関係が否定された。

国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の第 2 期は比較対照のない試験であるため、類薬との比較等による客観的な評価は困難であるが、出血性イベント（CURE 基準）累積発現率の推移は、CLOP-CLOP 群及び TIC-CLOP 群で曝露期間に応じて上昇をしているものの、長期投与が原因と考えられるような特別な変動は認められなかった。なお、CLOP-CLOP 群における 52 週目までの出血性イベント（CURE 基準）累積発現率は 5.2%であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）に関して、本薬による出血の危険因子と、出血の好発時期について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 1 期の本薬群（mITT population）における出血を伴う全ての有害事象（Any bleeding event）の発現状況と患者背景因子の関係をクロス集計表にて要約した結果、性別、体重及び Body Mass Index（以下、「BMI」）が Any bleeding event の発現に影響を及ぼし得る背景因子として検出され（χ^2 検定にて有意水準 5%で判定）、長期投与成績（クロピドグレル 52 週間投与）においても同様の検討をした結果、体重及び BMI が Any bleeding event の発現に影響を及ぼし得る背景因子として検出された。

出血を伴う全ての有害事象の好発時期について、投与期間を 14 日毎の時期別で検討した結果、第 1 期本薬群（mITT population）では治験薬投与開始後 14 日以内での発現割合が 9.9%と若干高かったものの、それ以降の発現割合は 2%～3%で推移しており、対照としたチクロピジ

ン群と同程度であった（表 4）。なお、14 日以内に発現した事象は主に PCI の手技によるものと考えられた。また、長期投与（本薬 52 週間投与）における出血を伴う有害事象の発現割合について、投与期間を 3 ヵ月毎の時期別で検討した結果、治験薬投与開始後 92 日以降は約 10%で推移しており、本薬の長期投与により出血を伴う有害事象が増えることはなかった（表 5）。また、チクロピジン 12 週間投与後に本薬に切り替えた TIC-CLOP 群でも、治験薬投与開始後 91 日以内に比べて 92 日以降において、出血を伴う有害事象の発現割合は低下しており、薬剤の切り替えに問題は認められなかった。体重及び BMI は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の結果から出血に影響する因子であることが示唆されていること、既承認の ACS（UA、NSTEMI）でも既に出血リスクが高い可能性を踏まえて低体重の患者及び高齢者が慎重投与の対象とされていることから、低体重の患者や高齢者等では、今回の申請の対象患者集団においても、同様に出血リスクに十分に注意する必要があると考える。

表 4：出血を伴う全ての有害事象及び出血性イベント（CURE 基準）の発現時期-第 1 期-：mITT population（提出資料一部改変）

	本薬群						チクロピジン群					
発現日	1～14	15～28	29～42	43～56	57～70	71～最終観察日 [a]	1～14	15～28	29～42	43～56	57～70	71～最終観察日 [a]
全症例数	466	464	462	460	460	460	465	462	460	457	455	454
出血を伴う全ての有害事象 症例数 n（%）	46 (9.9)	14 (3.0)	11 (2.4)	13 (2.8)	9 (2.0)	13 (2.8)	43 (9.2)	20 (4.3)	15 (3.3)	17 (3.7)	6 (1.3)	4 (0.9)
出血性イベント（CURE 基準）症例数 n（%）	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0	0

a：第 2 期に移行した症例については、第 2 期に移行後の投与開始日の前日まで、第 2 期に移行しなかった症例については、最終観察日から 14 日以内に発生した出血性イベントをカウントした。

表 5：出血を伴う全ての有害事象及び出血性イベント（CURE 基準）の発現時期-52 週間投与-：LTE population（提出資料一部改変）

	CLOP-CLOP 群				TIC-CLOP 群			
発現日	1～91	92～182	183～273	274～最終観察日 [a]	1～91	92～182	183～273	274～最終観察日 [a]
全症例数	158	158	157	154	143	143	140	136
出血を伴う全ての有害事象 症例数 n（%）	25 (15.8)	16 (10.1)	15 (9.6)	14 (9.1)	32 (22.4)	10 (7.0)	12 (8.6)	6 (4.4)
出血性イベント（CURE 基準）症例数 n（%）	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)

a：最終観察日から 14 日以内に発生した出血性イベントをカウントした。

機構は、以下のように判断した。本薬投与時には出血性の有害事象の発現リスクには十分注意する必要があるものの、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における出血性有害事象の発現状況は、本薬群とチクロピジン群で大きく異なる点は認められず、また本薬長期投与時に出血リスクが増大する傾向も認められていないことから、本邦の PCI が適用される SA 又は OMI 患者への投与に際して、既承認効能・効果と同様に注意を払うことは必須であるが、本薬による出血リスクは、臨床的に許容可能なものと考える。

3）肝機能障害のリスクについて

申請者は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における肝機能障害の発現状況について、以下のように説明した。第1期における肝機能障害の発現割合は、「ALTが施設基準値上限の3倍超」が、本薬群で1.2%（6/499例）、チクロピジン群で4.9%（24/494例）、「ALPが施設基準値上限の1.5倍超」が、本薬群で1.4%（7/499例）、チクロピジン群で6.3%（31/494例）であり、いずれもチクロピジン群の方が多かった。「総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍超」は、本薬群、チクロピジン群ともに認められなかった。また、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）で第2期へ移行して本薬を52週間投与された症例158例中、「ALTが施設基準値上限の3倍超」は4例、「ALPが施設基準値上限の1.5倍超」は3例、「総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍超」は1例で認められた。ALT上昇の1例及びALP上昇の1例を除き、いずれも第2期に移行した後に認められた異常であった。TEAEとして報告された症例は、ALT上昇の2例、ALT上昇及びALP上昇の両方に合致した1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の結果から、本薬による肝機能検査値上昇の危険因子及び肝機能障害発現の好発時期を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能検査値の上昇を、「ALTが施設基準値上限の3倍超 、「ALPが施設基準値上限の1.5倍超 、「総ビリルビンが施設基準値上限の1.5倍超 、「γ-GTPが150 U/L超」と定義し、第1期の本薬群（mITT population）で認められた肝機能検査値の上昇と患者背景因子の関係をクロス集計表にて要約した結果、末梢動脈疾患の既往又は合併、及び肝機能障害の既往又は合併が肝機能検査値の上昇に影響を及ぼし得る背景因子として検出された（χ^2検定にて有意水準5%で判定）。mITT populationで末梢動脈疾患の既往又は合併を有する患者が19例と非常に少ないこと、疾患が特異的に肝機能に影響を及ぼすという報告はないことから、本結果の解釈は困難と思われた。なお、長期投与成績（本薬52週間投与）においても同様の検討をした結果、肝機能検査値の上昇に影響を及ぼし得る背景因子は検出されなかった。第1期における肝機能検査値上昇の発現状況を2週間毎の時期別で検討した結果、肝機能検査値の上昇の発現割合は、本薬群では0.9%～2.4%で、チクロピジン群では1.7%～9.0%で推移した（表6）。また、長期投与（本薬52週間投与）における肝機能検査値上昇の発現状況について3ヵ月毎の時期別で検討した結果、CLOP-CLOP群の治験薬投与開始後92日目以降では2%を超えることなく推移し、好発時期は認められなかった（表7）。一方、TIC-CLOP群では、第1期のチクロピジン投与時における肝機能検査値の上昇の発現割合7.7%が、第2期で本薬へ切り替えた後低下し、治験薬投与開始後274日目以降には1.5%となった。なお、肝機能検査値の検出は臨床検査を実施する来院日に依存するが、治験薬投与開始後92～182日の区分にプロトコールで定める来院が1回であったことに対し、治験薬投与開始後183～273日及び治験薬投与開始後274日以降の区分にはそれぞれ2回の来院日があったことを考慮すると、チクロピジンから本薬への切り替え後は徐々に肝機能検査値上昇の発現割合が低下したものと考えられた。

表 6：肝機能検査値の上昇の発現時期-第 1 期-：mITT population（提出資料一部改変）

	本薬群						チクロピジン群					
発現日	1～14	15～28	29～42	43～56	57～70	71～最終観察日[a]	1～14	15～28	29～42	43～56	57～70	71～最終観察日[a]
全症例数	466	464	462	460	460	460	465	462	460	457	455	454
肝機能検査値上昇症例数 n（%）	6 (1.3)	9 (1.9)	7 (1.5)	11 (2.4)	4 (0.9)	4 (0.9)	8 (1.7)	18 (3.9)	34 (7.4)	41 (9.0)	35 (7.7)	38 (8.4)

a：第 2 期に移行した症例については、第 2 期に移行後の投与開始日の前日まで、第 2 期に移行しなかった症例については、最終観察日から 14 日以内に発生した肝機能検査値の上昇をカウントした。

表 7：肝機能検査値の上昇の発現時期-52 週間投与-：LTE population（提出資料一部改変）

	CLOP-CLOP 群				TIC-CLOP 群			
発現日	1～91	92～182	183～273	274～最終観察日[a]	1～91	92～182	183～273	274～最終観察日[a]
全症例数	158	158	157	154	143	143	140	136
肝機能検査値上昇症例数 n（%）	5 (3.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (1.9)	11 (7.7)	5 (3.5)	9 (6.4)	2 (1.5)

a：最終観察日から 14 日以内に発生した肝機能検査値の上昇をカウントした。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における本薬群の肝機能障害の発現頻度はチクロピジン群と比較して少ない傾向がみられ、長期投与時に肝機能障害の発現頻度が増加する傾向もみられていないため、本邦の PCI が適用される SA 又は OMI 患者における、本薬投与時の肝機能障害の発現リスクは臨床的に許容可能なものと判断される。しかしながら、チクロピジン群よりも発現頻度が少ない傾向はみられるものの、特に本薬投与開始後 2 ヵ月程度は肝機能障害の発現が 1.5%以上にみられており、その後も継続的に肝機能障害の発現例がみられていることから、既承認効能・効果の対象集団における投与時と同様に、PCI が適用される SA 又は OMI 患者においても、現在の添付文書において記載されているように、投与開始後 2 ヵ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮し、その後も本薬の投与中には、血液検査を適切に行い、肝機能障害の発現には十分注意する必要があると考える。

(5) 本薬の有効性と CYP2C19 の遺伝子型との関連について

1) CYP2C19 の遺伝子型が本薬の有効性に及ぼす影響について

機構は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における本薬の有効性評価指標と CYP2C19 の遺伝子型との関連を検討したサブスタディーの結果から、申請者が有効性評価指標と CYP2C19 の遺伝子型との間に明らかな関連性が認められなかった旨を説明したことについて、そのような結果が得られた理由を尋ねた。また、CYP2C19 の遺伝子型が本薬の有効性に及ぼす影響に関して、国内外で現在までに得られている公表論文等の情報から総合的に判断して、添付文書において追加の情報提供等を行う必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）でランダム化された 1,003 例（本薬群 502 例、チクロピジン群 501 例）のうち、206 例（本薬群 106 例、チクロピジン群 100 例）がサブスタディーに参加した。サブスタディーに参加した患者における CYP2C19 遺伝子多型（Extensive Metabolizer（以下、「EM」）、Intermediate Metabolizer（以下、「IM」）及び Poor Metabolizer（以下、「PM」））の分布は、第 1 期（Substudy：mITT population）の

本薬群で、それぞれ 31.4%（33/105 例）、43.8%（46/105 例）及び 23.8%（25/105 例）であり、第 2 期に移行した長期投与（Substudy : LTE population）の CLOP-CLOP 群 38 例における CYP2C19 遺伝子多型の分布も同様であった。これらの分布は、過去の論文（Furuta T et al. *Pharmacogenomics* 8: 1199-210, 2007）で報告された日本人における分布と近似していた。有効性評価項目である MACE 及び MACCE が認められた患者は、第 1 期（Substudy : mITT population）の本薬群でいずれも 13 例、長期投与（Substudy : LTE population）の CLOP-CLOP 群で 7 例及び 8 例と少数であったため、本サブスタディーでは有効性評価指標と CYP2C19 遺伝子多型との間の関連性は認められず、その臨床的な意義を考察することは困難であると考えられた。

本薬の有効性に及ぼす CYP2C19 遺伝子多型の影響について、これまでに本薬投与患者の臨床効果に対する CYP2C19 遺伝子多型の影響を前向きに評価したランダム化比較試験は実施されていないが、後ろ向き解析の報告はあり、遺伝子検査の結果から本薬が投与された患者での影響を評価した試験として、CURE 試験（2,721 例、CHARISMA 試験（2,428 例）、CLARITY-TIMI 28 試験（227 例）、TRITON-TIMI 38 試験（1,477 例）及び ACTIVE-A 試験（601 例）がある。TRITON-TIMI 38 試験（Mega JL et al. *N Engl J Med* 360: 354-62, 2009）及び 3 つのコホート研究（Collet JP et al. *Lancet* 373: 309-17, 2009、Sibbing D et al. *Eur Heart J* 30: 916-22, 2009、Giusti B et al. *Am J Cardiol* 103: 806-11, 2009）では、IM 及び PM を合わせた CYP2C19 機能欠損型アレル保有群と EM 群の比較で、心血管イベント（死亡、心筋梗塞及び脳卒中）又はステント血栓症の発現率が、CYP2C19 機能欠損型アレル保有群では EM 群に比べ高いことが報告された。CHARISMA 試験（Bhatt DL et al. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT 2009) 21st Annual Scientific Symposium, 2009）及び 1 つのコホート研究（Simon T et al. *N Engl J Med* 360: 363-75, 2009）では、PM 群では EM 群に比して心血管イベントの発現率が高かった。なお、CHARISMA 試験ではプラセボ群の PM においても EM と比べ、心血管イベント発現率が高かった。一方、CLARITY-TIMI 28 試験（Mega JL et al. *J Am Coll Cardiol* 51 Suppl A206, 2008）及び 1 つのコホート研究（Trenk D et al. *J Am Coll Cardiol* 51: 1925-34, 2008）では、PM 群、IM 群のいずれも EM 群に比べ心血管イベントの発現率の増加は認められなかった。

これらの報告を受けて、本剤の添付文書は 2010 年 4 月に改訂され、CYP2C19 遺伝子多型が本薬の有効性に及ぼす影響について、「その他の注意」に、「海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験及び複数の観察研究において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。」と記載した。この添付文書改訂の後にも新たな検討結果が報告されているが、前述の知見を変更するような内容は報告されていない。以上より、現在の添付文書における情報提供以上の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の主張どおり、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）のサブスタディーでは被験者数及びイベントの発現が少なく臨床的な意義を考察することは困難であると考える。また、これまでに得られている公表論文等の情報も総合的に考慮し、現時点では、現在の添付文書における情報提供以上の注意喚起を行う必要はないと考える。しかしながら、今後も本薬の有効性に及ぼす CYP2C19 遺伝子多型の影響については引き続き情報を収集していく必要があり、特に CYP2C19 の PM 若しくは IM のように、理論的には CYP2C19 の EM と比較して心血管系イベント発症率が高いことが想定される集団における本薬の投与方法（増量投与等）や、本薬以外の適切な治療薬についての情報を広く収集し、必要に応じて製

造販売承認事項一部変更申請の検討や適切に添付文書等を用いて適宜情報を提供する等の対応が必要と考える。

2) CYP2C19 阻害作用を有する薬剤と本薬の併用について

機構は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における、CYP2C19 阻害作用を有する薬剤であるオメプラゾールを併用していた症例と併用していない症例での本薬の有効性を比較して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）においてオメプラゾール併用患者で MACE を発現した割合は 7.5%（3/40 例）、オメプラゾール非併用患者で MACE を発現した割合は 9.4%（40/426 例）であった。また、オメプラゾール併用患者と非併用患者で MACCE を発現した割合は MACE と同様であった。以上、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）においてオメプラゾール併用が本薬の有効性に影響を及ぼすような知見は得られなかった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）において、オメプラゾール以外の CYP2C19 阻害作用を有する薬剤の併用が本薬の有効性に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。オメプラゾール以外の CYP2C19 阻害作用を有する薬剤として、本剤の海外添付文書及びワシントン大学の薬物相互作用データベース（www.druginteractioninfo.org）に挙げられた CYP2C19 阻害作用を有する薬剤を抽出し、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）において CYP2C19 阻害薬を併用した際の本薬の有効性を検討した。本薬群における CYP2C19 阻害作用を有する薬剤の併用割合は 9.7%（45/466 例）であり、最も併用されていた薬剤はオメプラゾールであった（8.6%（40/466 例））。オメプラゾールを除くその他の CYP2C19 阻害薬併用患者の割合は 1.3%（6/466 例、シメチジン 3 例、カルバマゼピン、クロラムフェニコール、フルボキサミンマレイン酸塩各 1 例）のみであった。その他の CYP2C19 阻害薬併用患者における MACE 及び MACCE を発現した割合はいずれも 16.7%（1/6 例）であった。一方、その他の CYP2C19 阻害薬非併用患者での MACE 及び MACCE を発現した割合は、いずれも 9.1%（42/460 例）であった。その他の CYP2C19 阻害薬併用患者数が少ないため、これらの結果からの臨床的考察は困難であった。

また、上述の CYP2C19 阻害薬には含まなかったが、オメプラゾールと同じプロトンポンプ阻害薬（PPI）であるランソプラゾール及びラベプラゾールについても CYP2C19 を阻害する可能性がある薬剤として検討を行った。国内第Ⅲ相試験（EFC10675）において MACE 及び MACCE を発現した割合は、ランソプラゾール併用患者でいずれも 9.9%（7/71 例）、ランソプラゾール非併用患者でいずれも 9.1%（36/395 例）であり、ラベプラゾール併用患者でいずれも 5.4%（3/56 例）、ラベプラゾール非併用患者でいずれも 9.8%（40/410 例）であった。以上の結果より、オメプラゾール以外の CYP2C19 阻害作用を有する薬剤が本薬の有効性に影響を及ぼすような知見は得られなかった。

機構は、現在までに得られている国内外の情報を踏まえて、オメプラゾール及びその他の CYP2C19 阻害作用を有する薬剤の併用が本薬の有効性に及ぼす影響について説明し、添付文書において、CYP2C19 阻害作用を有する薬剤の併用に関する追加の情報提供等を行う必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は 2010 年 4 月に CYP2C19 に関連する当時の国内外の情報をもとに添付文書の「相互作用」、「その他の注意」及び「薬物動態」の項を改訂し

た。「相互作用」の項においては、本薬の代謝活性化がCYP2C19を阻害する薬剤との併用により影響を受けるおそれがあることについて、オメプラゾールを具体的に挙げて併用注意とした。改訂の際に根拠となったのは、健康被験者72例に本薬を単独(ローディングドーズ300 mg、維持量75 mg/日)又はオメプラゾールと併用(本薬と同時に80 mg/日)して5日間反復投与する、クロスオーバー試験として実施した海外臨床薬理試験(社内試験)、及び待機的ステント設置患者140例を対象に、アスピリン75 mg及び本薬(ローディングドーズ300 mg、維持量75 mg/日)とプラセボ又はオメプラゾール20 mgを7日間併用投与し、ローディングドーズ開始日(Day 1)及び開始7日後(Day 7)の血小板反応性を、血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質(VASP)のリン酸化を指標に調べた公表論文(Gilard et al. *J Am Coll Cardiol* 51: 256-60, 2008)であった。

なお、本邦において上市されていないpantoprazoleとの併用試験結果が新たに報告されたが、米国添付文書及び欧州添付文書においても、相互作用の項に関しては臨床試験成績があるpantoprazoleとの併用以外についての改訂はなされていない。以上より、CYP2C19を阻害する薬剤との併用に関する追加の情報提供等を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を妥当と考え、現時点では、添付文書等においてCYP2C19を阻害する薬剤との併用に関する追加の情報提供は必要ないと判断するが、CYP2C19を阻害する可能性のある薬剤と本薬との併用に関しては、今後も引き続き情報収集や検討を行い、適切に臨床現場に情報提供していく必要があるものと考える。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、本剤の考えられるリスクについて、ICH E2Eガイドラインに沿った検討を行い、本申請は本剤の最初の承認の再審査期間中の申請であることも踏まえて、製造販売後調査の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では、本薬は「動脈硬化性疾患(脳梗塞症、心筋梗塞、末梢動脈硬化性疾患)におけるイベントの抑制」を効能・効果として、1997年11月に米国で初めて承認され、その後欧州各国を含む120以上の国と地域で承認されており、全世界で約1億人以上の患者が本剤の投与を受けたと推定される。全世界での使用実績をもとに作成された本剤の考慮すべきリスクは、以下のとおりである。重要な特定されたリスクとして、重大な出血、TTP、他の抗血小板薬又は止血に作用する医薬品との併用における胃腸出血を含む出血リスクの増加、遺伝的にCYP2C19の機能が低い患者における本薬の抗血小板作用の減弱が、重要な潜在的なリスクとして、CYP2C19阻害剤存在下において本薬の薬理作用の潜在的な減弱が、重要な不足情報として、妊婦における安全性データ、小児における安全性データ、腎機能障害を有する患者における安全性データ、肝機能障害を有する患者における安全性データが挙げられる。

今回申請対象となるSA又はOMI患者において考慮すべきリスクを検討したが、SA又はOMI患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験(EFC10675)では安全性上問題となる事象及び発現傾向は認められなかった。また、待機的にPCIが施行されることもあるSA又はOMI患者では、急速な薬効発現を期待するローディングドーズ投与が必要ない場合も想定されることから、既承認効能・効果における用法・用量と異なる用法・用量である本薬維持量(75 mg/日)をPCI施行前から計画的に投与することも可能としていることに関しても、日本人においてSA又はOMI患者を対象にローディングドーズ投与がされていない臨床試験成績はないが、SA又はOMI患者に

対しローディングドーズ投与を行わない場合においても新たな考慮すべきリスクはないと考える（「4.（iii）＜審査の概要＞（3）2）ローディングドーズが不要な場合について」の項参照）。したがって、SA又はOMI患者に特有の新たなリスクはない。

SA又はOMI患者集団の背景は、現在までに実施されている本剤の製造販売後調査で集積されているACS患者集団の背景とは同一ではないが、PCI適用時の急性冠閉塞やPCI適用後の血栓性閉塞のリスクは対象疾患によらず同程度であり、実際にPCI施行時に併用される薬剤は共通している。したがって、PCIが適用されるSA又はOMIに期待される本薬の薬効は、PCIが適用されるACS（UA、NSTEMI）で期待される本薬の薬効と同じである。また、SA又はOMI患者は急性期を脱した安定した病態とほぼ等しいと考えられ、より病態が重篤で不安定なACS患者に安全性が劣ることはないと考えられた。さらに、ACS患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）及び国内長期投与試験（DV7314-27）のPCI施行集団における本薬の安全性は、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）と同様の傾向であった。以上より、SA又はOMI患者に対する有効性及び安全性については、本剤の考慮すべきリスクのうち、CYP2C19遺伝子多型に基づくリスク以外は現在実施中である既承認適応症のACS患者を対象とした製造販売後調査の結果を利用することにより評価可能と考えた。CYP2C19遺伝子多型に基づくリスクは本適応患者特有のものではなく、当該リスクを評価するための製造販売後調査として特別に実施することは不要と考えているが、医薬品安全性監視活動を継続していき、新たな知見が得られた場合は適宜情報提供を行う予定である。以上、ICH E2Eガイドラインに沿った検討の結果、本剤は再審査期間中であり本剤自体の有効性及び安全性について製造販売後の評価が定まっていない時期ではあるが、本申請における適応拡大に伴う製造販売後調査を実施する必要はないと考えた。

機構は、以下のように判断した。SA又はOMI患者における本薬の安全性が、より病態が重篤で不安定なACS患者に劣るとは考えにくいこと、及び申請者の説明も踏まえると、新たな再審査期間を設定する必要はないが、現在までに得られている情報が限られていることから、再審査期間内（2014年1月まで）に得られる限りのSA又はOMI患者の情報を積極的に収集するための調査の実施は必要と考える。現在実施中の製造販売後調査（20[redacted]年[redacted]月に調査終了予定）の調査期間を変更することの要否等については、専門協議での議論を踏まえ、検討する。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果 提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験参加に係る被験者の同意の意思は確認されていたが、同意文書への日付の記載及び署名が被験者本人によりなされていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬のPCIが適用されるSA又はOMI患者での有効性は示唆され、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。チクロピジンと比較してより肝機能障害等の安全性のリスクが低いことが示された本薬は、PCIが適用されるSA又はOMI患者の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。ただし、出血性有害事象、肝機能障害、血液障害（TTP、無顆粒球症等）については、十分注意する必要があり、再審査期間内（既承認効能の再審査期間終了までの残余期間）に引き続き情報を収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 23 年 11 月 15 日

I．申請品目

［販　売　名］　プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg
［一　般　名］　クロピドグレル硫酸塩
［申　請　者］　サノフィ・アベンティス株式会社
［申請年月日］　平成 23 年 3 月 4 日

II．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付　20 達第 8 号）の規定により指名した。

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

本薬は、PCI 施行時の急性冠閉塞及びステント留置後の血栓性閉塞の予防のために投与される抗血小板薬であり、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）において認められたチクロピジンと比較した安全性及び有効性の成績、国内外のガイドラインにおける PCI 施行時の本薬使用に関する記載、SA 又は OMI 患者における PCI 施行時と既承認の ACS 患者における PCI 施行時で、急性冠閉塞及びステント留置後の血栓性閉塞のリスクは共通しており、本薬の投与目的も同様と考えられること等を踏まえると、SA 又は OMI 患者における PCI 施行時のアスピリンの併用薬として、チクロピジンに置き換えて使用する抗血小板薬の一つとして位置付けられるとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、今後、今回追加される効能・効果で使用されているチクロピジンは完全に本薬に置き換わるものと考えるが、本薬の安全性については、当初多くの臨床医が期待していたほどのチクロピジンと比較した副作用の低減には至っていないと考えられるため、副作用に対する十分な注意喚起が必要との意見が出された（注意喚起の十分性については「（5）安全性について」の項参照）。

(2) 本薬の有効性について

国内第Ⅲ相試験（EFC10675）は、日本人における本薬とチクロピジンの有効性を厳密に比較することができない規模で実施されたものの、当該試験の第 1 期の成績に加え、海外臨床試験（CLASSICS）において、今回の申請対象にあたる SA 又は OMI の待機的ステント留置集団と、本邦で既承認の対象を含む非待機的ステント留置集団とで、本薬の一貫した有効性及び安全性の成績が認められていることや、既承認効能の患者を対象とした国内外の本薬の臨床試験成績及び使用経験等も考慮すると、SA 又は OMI 患者における PCI 施行時及びステント留置後の血栓性閉塞の発症抑制に関して、チクロピジンと比較して本薬の有効性が著しく劣ることはないと機構は判断した。また、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の第 2 期で認められた初発の MACE は全例がステント内冠動脈再狭窄等を原因とした血行再建術の施行であり、ステント血栓症のような抗血小板薬の効果が不

十分であった可能性が強く示唆される事象の発現は見られなかったこと、厳密な比較はできないものの、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）での MACE の発現状況は、本邦で報告されているステント留置後の TLR 発現率と同程度と考えられることから、本薬を 1 年程度長期投与したときの一定の有効性は示されていると機構は判断した。専門委員より、国内外の医療環境等の差異を十分に考慮する必要があるものの、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の成績で不足する情報を補うという意味では海外臨床試験（CLASSICS）の成績を参考とすることは有用と考えるとの意見等が出され、以上の機構の判断は支持された。

(3) 効能・効果について

今回の申請内容と既承認の効能・効果を合わせた範囲には ST 上昇型心筋梗塞が含まれないことから、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の対象患者を適切に反映すると考えられる効能・効果とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

効能・効果

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）

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

(4) 用法・用量について

1) ローディングドーズ及び維持量について

国内第Ⅲ相試験（EFC10675）における検討用法・用量について、本薬の血小板凝集抑制作用が不十分となる用法・用量が選択され、易血栓性となるような状況は受け入れられないこと、ACS（UA、NSTEMI）での PCI 時と比較して、SA 又は OMI での待機的 PCI 時に、より一層の血小板凝集能抑制が必要になるとは考えにくいことを踏まえると、既承認の PCI が適用される ACS（UA、NSTEMI）と同一の用法・用量（ローディングドーズ：300 mg、維持量：75 mg/日）を選択したことは妥当であるとした機構の判断、国内第Ⅲ相試験（EFC10675）は、本薬のローディングドーズ及び維持量として一用量のみの検討であるものの、上記の状況と当該試験成績から、本薬のローディングドーズ：300 mg、維持量：75 mg/日の投与により、チクロピジンと比較して、遜色のない有効性及び安全性が推定できることを踏まえ、本薬のローディングドーズを 300 mg、維持量を 75 mg/日として臨床現場に提供することは適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

2) ローディングドーズが不要な場合について

SA 又は OMI 患者では、計画的に PCI が実施されることが多く、発症から PCI 実施までに長期間の本薬投与期間が得られることが多いため、投与開始時から本薬の維持量である 75 mg/日を一定期間以上投与することにより、PCI 施行時に、ローディングドーズ投与を行った場合と同様の本薬の有効性を得ることは可能であること、ローディングドーズ投与を行わない投与方法では、ローディングドーズ投与による高濃度までの血中本薬濃度の上昇が避けられるため、本薬の安全性が、ローディングドーズ投与を行う場合よりも劣るとは考えられないことから、SA 又は OMI 患者であれば本薬の投与開始時の投与方法の一つとして、ローディングドーズ投与を

用いない方法は受け入れられるものであり、維持量による本薬の投与開始の方法を添付文書において情報提供する意義があると機構は判断した。専門委員より、今回の対象である SA 又は OMI 患者であれば、本薬の投与開始時の投与方法の一つとして、ローディングドーズ投与を用いない方法は受け入れられるとの意見、計画的に治療される安定労作性狭心症患者に対しては、ローディングドーズを用いる必要はないと考えるとの意見、本薬の作用機序から判断して、ローディングドーズを設けない用法は受入れ可能との意見等が出され、以上の機構の判断は支持された。

(5) 安全性について

国内第Ⅲ相試験（EFC10675）において、主要目的とされた第 1 期の安全性イベント累積発現率について、チクロピジン群に対する本薬群の優越性が示されていること等から、臨床的に許容可能な本薬の安全性が示されていると考えるものの、PCI が適用される SA 又は OMI 患者に本薬を投与するときには、既承認の PCI が適用される ACS（UA、NSTEMI）患者に本薬を投与するときと同様に、出血リスク、血液障害（TTP、無顆粒球症）、肝機能障害等の有害事象の発現に十分留意する必要があるため、PCI が適用される SA 又は OMI 患者においても、現在添付文書において既に記載されているように、投与開始後 2 ヵ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮し、その後も本薬の投与中には、これらの有害事象の発現リスクについて、十分注意することが重要であると機構は判断した。また、現時点では、今回の効能追加に伴う新たな注意喚起等の必要はなく、既存の注意喚起等を遵守して適正使用に努めることが重要であると機構は判断した。専門委員より、安全性を主要評価項目とした国内第Ⅲ相試験（EFC10675）の成績を踏まえると、チクロピジンに比して本薬の安全性が特に問題となるとは考えないものの、「本薬は安全」との思い込みにより危険性が増すことも想定されるため、十分な情報提供と安全性対策が必要との意見等が出され、以上の機構の判断は支持された。

(6) 製造販売後調査等について

SA 又は OMI 患者における本薬の安全性が、より病態が重篤で不安定な ACS 患者に劣るとは考えにくいこと、及び今回の申請の対象患者（SA 又は OMI）と既承認効能・効果の対象（ACS）は、いずれも PCI が適用される冠動脈疾患であり、SA 及び OMI 患者に特有の新たなリスクは想定されないとの申請者の説明を踏まえると、新たな再審査期間を設定する必要はないものの、現在までに得られている情報が限られていることから、既承認の再審査期間内に得られる限りの SA 及び OMI 患者の情報を積極的に収集するための調査の実施は必要とした機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、現在実施中の製造販売後調査の対象に SA 及び OMI 患者を加えるとともに、当該調査の調査期間を必要に応じて延長することを求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在実施中の製造販売後調査の調査期間を約[redacted]年[redacted]ヵ月延長するとともに、調査対象に SA 及び OMI 患者を加える。現在実施中の製造販売後調査において、すでに約[redacted]例の SA 又は OMI 患者が登録されており、今回新たに設定した登録期間内での予想登録数は約[redacted]例を見込んでいることから、最終的には約[redacted]例の SA 又は OMI 患者の情報が収集されると予想され、1%の頻度で発現する副作用を 99%の信頼度で検出することが可能となる。なお、調査が終了した施設においても可能な限り再契約を考慮する等、症例確保に取り組む予定である。

機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。（下線部変更）

頁	行	改訂前	改訂後
8	8	本薬群19.1%	本薬群18.8%
8	9	チクロピジン群19.6%	チクロピジン群19.5%
18	8	急性心筋梗塞やステント血栓症といった、	ステント血栓症のような
25	37	出血性有害事象の発現割合は	重大な出血の発現割合は
25	38	肝機能異常	肝機能検査値異常
27	26	最終観察日から14日以内に発生した	第1期最終観察日までに発生した
27	40	最終観察日から14日以内に発生した	第2期最終観察日までに発生した
29	10	最終観察日から14日以内に発生した	第1期最終観察日までに発生した
29	19	最終観察日から14日以内に発生した	第2期最終観察日までに発生した
29	26	2ヵ月程度は肝機能障害の発現が	2ヵ月程度は肝機能検査値上昇の発現が
29	26	継続的に肝機能障害の発現例が	継続的に肝機能検査値上昇の発現例が

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は本剤の既承認効能の再審査期間（平成18年1月23日から8年間）の残余期間と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］ 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
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）
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

（下線部今回追加）

［用法・用量］ 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして75 mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50 mgを1日1回経口投与する。
経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300 mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75 mgを経口投与する。

（下線部今回変更）