

## 審査報告書

平成 24 年 7 月 10 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 12 月 27 日                               |
| [剤形・含量]   | 1 錠中、クロピドグレルとして 25 mg 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 24 年 7 月 10 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 12 月 27 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 ST 上昇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 ST 上昇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、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。

## 審査報告 (1)

平成 24 年 5 月 25 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 12 月 27 日                                                                                                                                                                                                                                    |
| [剤形・含量]    | 1 錠中、クロピドグレルとして 25 mg 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<br>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<br>急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、 <u>ST 上昇心筋梗塞</u> ）<br>安定狭心症、陳旧性心筋梗塞<br><br>(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<br>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、<br>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。<br><br>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<br>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。 |

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び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、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

#### 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。海外では、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患におけるアテローム血栓性イベントの抑制の効能・効果について、1997 年 11 月に米国で承認されて以降、2012 年 5 月現在、120 以上の国又は地域で承認されている。本申請の追加適応である「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される ST 上昇心筋梗塞」に関して、米国においては、経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）治療の有無に関わらず ST 上昇心筋梗塞（以下、「STEMI」）全般が承認されており、欧州においては、血栓溶解療法が選択され薬物治療がなされている STEMI が承認されている。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、2011年12月に「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」の効能・効果がそれぞれ追加承認されている。また、2011年12月に「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われている。

本薬の「経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が適用されるST上昇型心筋梗塞（STEMI）のアテローム血栓症イベントの抑制」での使用は、厚生労働省の第5回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）（2010年10月6日）にて医療上の必要性が高いと評価され、2010年12月に厚生労働省より申請者に開発要請が出された。「経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が適用されるST上昇型心筋梗塞（STEMI）のアテローム血栓症イベントの抑制」でのプラビックス錠（以下、「本剤」）の開発について、申請者は、国内外で蓄積されたエビデンスを基に承認申請を行うことが可能と考えたが、検討会議は、日本人での臨床使用実態を把握し、適切な用法・用量を設定する必要があると判断した。この判断を受け、日本心血管インターベンション治療学会が主体となり、「本邦におけるST上昇型急性心筋梗塞治療の実態調査（J-AMI）」（以下、「国内実態調査」）が実施された。国内実態調査の結果も踏まえ、第10回検討会議（2011年12月22日）において、本剤に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用されるST上昇心筋梗塞」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更について、国内で治験を実施せずに既存の情報を用いて申請することが適切と判断された。今般、海外における本剤の承認状況及び使用状況、並びに国内の使用実態等を科学的根拠として、「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用されるST上昇心筋梗塞」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 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>

今回の申請に当たり、新たな臨床試験は実施されていない。国内外における本剤の使用状況に関する参考資料として、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された海外臨床試験報告に関する公表論文、国際的に標準的とされる教科書、診療ガイドライン及び国内実態調査等が提出された。

なお、公表論文は以下の方法で調査した。

海外の臨床試験報告:Embaseのデータベースを「clopidogrel」and（「ST segment elevation myocardial infarction」or「acute heart infarction」or「ST segment elevation」）and「percutaneous coronary intervention」and（「controlled clinical trial」or「prospective study」）を検索キーワードとして309報を抽出し（最終検索日：2011年6月21日）、さらにEmtree Drug Index Term（Major Focus）に「clopidogrel」、かつEmtree Medical Index Term（Major Focus）に「ST segment elevation」又は「heart infarction」又は「percutaneous coronary intervention」を含む37報を抽出した。これらのうち、本薬を対照薬とした

他の薬剤の臨床試験報告、非ST上昇心筋梗塞を主な対象とした論文等を除き、経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）が適用されるST上昇心筋梗塞（以下、「STEMI」）患者を対象とした本薬の臨床試験報告5報を抽出した。この5報にサノフィ・アベンティス社が実施した本薬の海外臨床試験のうち、STEMIを含む急性心筋梗塞患者を対象としたCOMMIT/CCS-2試験の公表論文1報及びSTEMIを含む急性冠症候群（以下、「ACS」）患者を対象としたCURRENT-OASIS 7試験の公表論文2報を追加した。

国内の臨床試験報告：医中誌のデータベースを、「クロピドグレル」 or 「clopidogrel」 and 「ST 上昇型心筋梗塞」 or 「ST 上昇心筋梗塞」 or 「ST 上昇型急性心筋梗塞」 or 「ST 上昇急性心筋梗塞」 or 「STEMI」 and 「冠動脈インターベンション」を検索キーワードとして4報を抽出したが（最終検索日：2011年7月12日）、PCIが適用されるSTEMI患者を対象とした本薬の国内の臨床試験報告はなかった。

## **(1) 国際的に標準的とされる教科書**

### **1) ハリソン内科学 第2版 p1511-1514 (添付資料 5.4-26)**

冠動脈内にステントを留置した場合のステント血栓症のリスク軽減のための本薬の投与について、「冠動脈内にステントを留置した場合、ステント血栓症のリスクを減らすために、aspirin に追加して血小板 ADP 受容体阻害薬である clopidogrel を投与する必要がある。」とされている。

### **2) Cecil MEDICINE 23<sup>rd</sup> edition p509-518 (添付資料 5.4-27)**

STEMI 患者における本薬のローディングドーズ（以下、「LD」）及び維持用量並びに冠動脈内へのステント留置例における投与期間について、以下のように記載されている。

「アスピリンにアレルギーのある患者に対して、クロピドグレルは STEMI の短期的及び長期的治療に対する代替的選択肢となってきた。ローディングドーズ 300 mg が投与され、維持用量は 75 mg/日である（なお、600 mg 投与による血小板阻害作用の早期発現の達成（例えば、必要であれば1～2時間以内）が、最近の試験で示された）。

アスピリン投与が可能な 75 歳以下の患者では、アスピリンと血栓溶解療法の併用にクロピドグレル（LD 300 mg、維持用量 75 mg/日）を加えることで、脳出血の発現率を増加させることなく退院前の梗塞責任動脈の閉塞率を減少（41%）させ、30 日時点の虚血性合併症を減少（20%）させる。LD なしで年齢上限を設けずにクロピドグレルを投与したとき、本剤は 15 日目の虚血性合併症を 9%減少させ、全死亡を 7%減少させる。従ってクロピドグレルは、血栓溶解療法で治療されている STEMI 患者に対する有益な初期の補助的薬剤であると考えられる。」

「抗血小板療法はアスピリンを使用し、禁忌でない限り全ての患者に長期的に投与される（維持量 1 日 75～162 mg）。

クロピドグレル（1 日 75 mg）はステントが留置された PCI 患者に投与され、血管性イベントの再発リスクの高い患者にも適している。治療は BMS\*留置後少なくとも 1 ヶ月間、シロリムス溶出ステント留置後少なくとも 3 ヶ月、パクリタキセル溶出ステント留置後少なくとも 6 ヶ月間の投与が推奨される。患者の出血リスクが高くなければ、治療は 1 年以上継続される。」

---

\*ベアメタルステントの略

**3) BRAUNWALD'S Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 8<sup>th</sup> Edition p1256**  
**(添付資料 5.4-28)**

STEMI 患者における本薬の LD 及び維持用量について、以下のように記載されている。

「アスピリンアレルギーのある患者にはクロピドグレル (LD 300-600 mg、維持量 75 mg 1 日 1 回) またはチクロピジン (LD 500 mg、維持量 250 mg 1 日 2 回) を用いることができる。

COMMIT 試験と CLARITY-TIMI28 試験の結果に基づき、血栓溶解療法、PCI 治療あるいは再灌流療法の有無に関係なく、すべての STEMI 患者にクロピドグレル 75 mg/日を通常投与すべきである。利用可能なデータから、クロピドグレルの LD 300 mg は、血栓溶解療法が行われている 75 歳未満の患者に用いるべきである。しかし、血栓溶解療法が行われている 75 歳以上の患者には LD 投与すべきではない。

再灌流療法のために Primary PCI が施行される時には、クロピドグレルの LD 300 mg-600 mg をステント留置前に経口投与すべきである。」

**(2) 国内の教科書**

**1) 今日の治療指針 2010 Vol.52 p313-317 (添付資料 5.4-23)**

STEMI 患者における本薬の LD 及び維持用量並びに冠動脈内へのステント留置例における投与期間について、以下のように記載されている。

「A.標準的初期治療 (救急室での治療) 抗血小板薬のアスピリンは、単独投与でも死亡率や再梗塞率の低下が報告されており、またその後の再疎通療法の補助薬として、STEMI が疑われた場合には、アスピリンアレルギーの既往症例を除き、速やかにバイアスピリン錠 (100 mg) 2 錠 (分 1) を投与する。同時に冠動脈インターベンション (PCI) が予定される患者には、チエノピリジン系でローディング可能なクロピドグレル [プラビックス錠 25・75 mg] を 300 mg (分 1) 投与する。欧米では抵抗性の患者に対して 600 mg の投与が推奨されているが、日本人における安全性は確立していない。」

「E.二次予防 7.抗血栓薬 ステント植込み患者はステント血栓症の予防のために、アスピリンとクロピドグレルの 2 剤の抗血小板療法を行う。BMS の場合は少なくとも 1 か月は継続する。STEMI 患者は、他の部位にも不安定プラークを持ち合わせている可能性が高く、BMS でも 2 剤の抗血小板療法を 1 年間継続することが推奨されている。DES\*患者は、少なくとも 1 年間は 2 剤の抗血小板療法が必要である。」

**2) 循環器疾患最新の治療 2008-2009 p99-102 (添付資料 5.4-24)**

ACS 及び PCI 後の患者における本薬の処方例が以下のように記載されている。

**「a.急性冠症候群**

＜aspirin が使用できない場合＞パナルジン 200 mg/日 (分 2)、プラビックス 75 mg (分 1)

＜強化治療として＞バイアスピリン 100 mg (またはバファリン 81 mg) /日、およびパナルジン 200 mg/日 (分 2) またはプラビックス 75 mg (分 1) [併用]」

**「c.冠動脈インターベンション後**

バイアスピリン 100 mg (またはバファリン 81 mg) /日、およびパナルジン 200 mg/日 (分 2)

---

\*薬剤溶出ステントの略

またはプラビックス 75 mg (分 1) [併用]

### 3) 循環器疾患最新の治療 2010-2011 p77-81 (添付資料 5.4-25)

急性心筋梗塞の患者における本薬の LD 及び維持用量について、「抗血小板薬として aspirin の投与を行う (バイアスピリン 100 mg)。aspirin に加えて緊急 PCI によるステント留置を念頭に、国内では硫酸 clopidogrel 300 mg を loading dose として使用する。」とされている。

### (3) 海外の診療ガイドライン

#### 1) 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction p230 (添付資料 5.4-19)

冠動脈再灌流療法の実施の有無に関わらず、STEMI 患者に対する本薬 75 mg/日の維持用量投与がクラス I (エビデンスレベル A) で、75 歳未満の STEMI 患者に対する本薬 300 mg の LD 投与がクラス IIa (エビデンスレベル C) で推奨されている。

#### 2) 2009 Focused Update: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update) p2210-2223 (添付資料 5.4-18)

PCI を予定している STEMI 患者に対して、PCI 施行前又は施行時に本薬 300-600 mg を LD 投与することがクラス I (エビデンスレベル C) で、ステント留置後に本薬 75 mg を少なくとも 12 ヶ月間投与することがクラス I (エビデンスレベル B) で推奨されている。

#### 3) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation (ESC guideline) p2915-2929 (添付資料 5.4-20)

本薬は、PCI を施行した STEMI 患者においてアスピリンに追加する抗血小板療法として、有用性に関する豊富なエビデンスがあるとされ、PCI 施行時の STEMI 患者に対する本薬の投与がクラス I (エビデンスレベル C) で推奨されている。また、LD は少なくとも 300 mg であり、その後 75 mg が継続投与されるべきとされている。

#### 4) Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions (ESC guideline) p818-828 (添付資料 5.4-16)

Primary PCI が適用される STEMI 患者に対して、受診時に本薬 600 mg を LD 投与することがクラス I (エビデンスレベル C) で、BMS 留置後本薬を 3~4 週間投与すること及び DES 留置後本薬を 6~12 ヶ月投与することがクラス I (エビデンスレベル A) 及びクラス I (エビデンスレベル C) で、それぞれ推奨されている。

### (4) 国内の診療ガイドライン

#### 1) 急性心筋梗塞 (ST 上昇型) の診療に関するガイドライン p1368-1369、p1406-1407 (添付資料 5.4-21)

STEMI の再灌流治療における補助療法として、治療直前からの本薬の投与がクラス I (レ

ベル B) で推奨されている。また、抗血小板治療による心筋梗塞の二次予防においては、アスピリン (81~162 mg) を発症直後から可能な限り継続投与することがクラス I (レベル A) で推奨されているが、アスピリン禁忌の場合には、本薬 75 mg/日の使用がクラス I (レベル C) で推奨されており、BMS 又は DES に応じた投与期間での使用がクラス I (レベル B) で推奨されている。

## 2) 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) p30 (添付資料 5.4-22)

カテーテルインターベンション施行時のステント留置例に対する本薬とアスピリンとの併用投与がクラス I で推奨されている。

### (5) 海外で実施された臨床試験に関する報告

#### 1) 急性心筋梗塞患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (COMMIT/CCS-2 試験、添付資料 5.3.5.1-1、実施期間 1999 年 8 月~2005 年 2 月)

急性心筋梗塞が疑われ、ST 上昇、左脚ブロック又は ST 下降の心電図所見が認められた患者を対象として、本薬とアスピリンの併用投与がアスピリン単独投与と比較して死亡率及び主要心血管イベントのリスクをより低減させることを検証する目的で、本薬 75 mg 又はプラセボをアスピリン 162 mg とともに 1 日 1 回 28 日間 (又は退院もしくは死亡まで) 投与する無作為化二重盲検比較試験が中国の 1,250 施設で実施された (目標症例数: 計画時は計 20,000~40,000 例であったが試験実施中に計 45,000 例に変更)。併用禁止薬として、アスピリン以外の抗血小板薬等が規定された。

45,852 例が無作為化 (本薬群 22,961 例、プラセボ群 22,891 例、以下同順) され、すべての患者のデータが intention-to-treat 比較に用いられた。無作為化された症例のうち、ST 上昇が認められた症例は 39,755 例 (19,877 例、19,878 例) であった。生存者での治験薬平均投与期間は 14.9 日間であった。

主要有効性評価項目は、無作為化後 28 日目又は退院のいずれか早い時点までに認められた複合イベント (全死亡、心筋梗塞再発又は脳卒中) 及び全死亡の 2 項目とされた。複合イベントの発現割合は、本薬群 9.2% (2,121/22,961 例)、プラセボ群 10.1% (2,310/22,891 例) であり、群間に有意差が認められた ( $p=0.002$ 、log-rank 検定)。また、ST 上昇を有する患者の部分集団における複合イベントの発現割合は、本薬群 8.8% (1,753/19,877 例)、プラセボ群 9.8% (1,952/19,878 例) であった。なお、全死亡の発現割合は、本薬群 7.5% (1,726/22,961 例)、プラセボ群 8.1% (1,845/22,891 例) であり、群間に有意差が認められた ( $p=0.03$ 、log-rank 検定)。

主要安全性評価項目とされた「life-threatening bleeding」(脳出血及び脳以外での major bleeding (輸血が必要な出血又は致死的な出血)) の発現割合は、本薬群 0.58% (134/22,961 例)、プラセボ群 0.55% (125/22,891 例) であり、群間に有意差は認められなかった ( $p=0.59$ 、検定手法未記載)。また、致死性の出血及び非致死性の major bleeding の発現割合は、それぞれ本薬群 0.32% (73/22,961 例) 及び 0.27% (61/22,961 例)、プラセボ群 0.32% (74/22,891 例) 及び 0.22% (51/22,891 例) であった。Minor bleeding (歯出血、皮膚挫傷を含む) の発現割合は、本薬群 3.6% (831/22,961 例)、プラセボ群 3.1% (721/22,891 例) であった。なお、出血性イベント以外の有害事象については記載がなかった。

## 2) STEMI 患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (CLARITY-TIMI28 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 2003 年 2 月～2004 年 10 月)

アスピリン及び標準的血栓溶解療法による治療が予定されている STEMI 患者を対象として、アスピリン及び標準的血栓溶解療法に追加して本薬を投与することが有益であるか検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が米国他 23 カ国の計 319 施設で実施された (目標症例数: 計 3,500 例)。

治験薬投与開始日に本薬 300 mg 又はプラセボが単回投与され、治験薬投与開始後 2 日目以降から本薬 75 mg 又はプラセボが 1 日 1 回、冠動脈造影実施日まで (冠動脈造影が実施されない患者では治験薬投与開始後 8 日目又は退院日のいずれか早い時点まで) 投与された。なお、すべての患者に治験薬投与開始日からアスピリン (推奨 1 日用量: 治験薬投与開始日 150～325 mg、治験薬投与開始後 2 日目以降 75～162 mg) 及び血栓溶解薬が投与され、フィブリン特異的血栓溶解薬投与患者ではヘパリン (未分画ヘパリンの推奨用量: 60 U/kg 静注 (最大 4,000 U) 後、12 U/kg/hr の点滴静注 (最大 1,000 U/hr) ) が 48 時間投与された。

3,491 例が無作為化 (本薬群 1,752 例、プラセボ群 1,739 例) され、治験薬投与期間は 4 日間 (中央値) であった。

主要有効性評価項目は、冠動脈造影での梗塞責任動脈の閉塞、冠動脈造影前の全死亡又は心筋梗塞再発の複合イベントとされた。梗塞責任動脈の開存性を評価するための冠動脈造影は治験薬投与開始後 48～192 時間に実施された。なお、冠動脈造影が実施されなかった患者では、治験薬投与開始後 8 日目又は退院時いずれか早い時点までの全死亡又は心筋梗塞再発とされた。主要評価項目である複合イベントの発現割合は、本薬群 15.0% (262/1,752 例)、プラセボ群 21.7% (377/1,739 例)、本薬群のプラセボ群に対するオッズ比は 0.64 (95%信頼区間 0.53～0.76) であり、群間に有意差が認められた ( $p<0.001$ 、ロジスティック回帰分析)。

主要安全性評価項目とされた冠動脈造影実施日終日時点までの major bleeding (Thrombolysis in Myocardial Infarction (以下、「TIMI」) 基準) の発現割合は、本薬群 1.3% (23/1,733 例)、プラセボ群 1.1% (19/1,719 例) であり、群間に有意差は認められなかった ( $p=0.64$ 、Fisher の正確確率検定)。また、major bleeding (TIMI 基準) 又は少なくとも 2 単位の輸血が必要な出血の発現割合は、本薬群 1.8%、プラセボ群 1.3%であり、minor bleeding (TIMI 基準) の発現割合は、本薬群 1.0% (17/1,733 例)、プラセボ群 0.5% (9/1,719 例) であった。なお、出血性イベント以外の有害事象については記載がなかった。

## (6) 海外における承認状況

海外では、STEMI に関する効能・効果について、米国、欧州各国を含む 70 以上の国又は地域で承認されている。なお、STEMI に係る効能・効果が承認されている国又は地域では、STEMI は同じ急性冠症候群である非 ST 上昇心筋梗塞とほぼ同様の用法・用量にて承認されている。

### 1) 米国での承認内容

2006 年 8 月に、米国で「急性冠症候群 ST 上昇心筋梗塞 (STEMI) 患者に対して、Plavix は原因を問わない死亡率及び死亡・再梗塞・脳卒中の複合エンドポイントの発生率を低下させることが認められている。Primary PCI を受ける患者に対するベネフィットについては不明である。」

の効能・効果が、「ST 上昇心筋梗塞患者に対する Plavix の推奨用量は 75 mg 1 日 1 回経口投与である。アスピリン（75～325 mg、1 日 1 回）と併用し、血栓溶解薬とは併用してあるいは併用せずに投与する。Plavix はローディングドーズを使用するあるいは使用せずに投与開始することができる。」の用法・用量で追加承認された。なお、米国において 2002 年 2 月に「非 ST 上昇 ACS（不安定狭心症/非 ST 上昇心筋梗塞）患者」の効能・効果では、用法・用量を「非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症/非 ST 上昇心筋梗塞）患者」には、まず Plavix 300 mg をローディングドーズとして単回経口投与し、続いて 1 日 1 回 75 mg を継続投与する。Plavix と併用してアスピリン（75～325 mg、1 日 1 回）の投与を開始・継続する。」として承認されている。

## 2) EU 加盟国での承認内容

2006 年 9 月に、EU で「下記のアテローム血栓性イベントの予防 ST 上昇急性心筋梗塞。ASA と併用する。血栓溶解療法を選択し薬物療法がなされている患者。」の効能・効果が、「ST 上昇急性心筋梗塞患者：クロピドグレル 300 mg をローディングドーズとして初回単回投与し、維持用量としてクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回投与する。アスピリンは併用し、血栓溶解剤の併用は問わない。75 歳以上の患者ではローディングドーズを行わないことが望ましい。併用療法は症候が観察されたら可及的速やかに開始し、少なくとも 4 週間は継続すること。4 週間を超えるクロピドグレルとアスピリンの併用に関するベネフィットは検討されていない。」の用法・用量で追加承認された。EU では、承認されている効能・効果の対象には PCI が適用される患者は含まれていないが、保険償還上は STEMI に対する治療法（PCI 又は血栓溶解療法）の違いによって厳格に区別されておらず、実際には PCI 治療患者にも本剤が使用されている。なお、EU において 2002 年 9 月に「PCI 後のステント留置例を含む非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）。ASA と併用する。」の効能・効果では、用法・用量を「クロピドグレル 300 mg をローディングドーズとして初回単回投与し、ついで、75 mg を 1 日 1 回（アスピリン 75～325 mg/日と併用）継続投与する。アスピリンの用量が高いほど出血リスクが高くなるため、アスピリンは 100 mg を超えないことが望ましい。最適投与期間は正式には確立されていない。臨床試験データでは 12 ヶ月までの使用が裏付けられている。また、最大のベネフィットは 3 ヶ月時点で観察された。」として承認されている。

## (7) 国内実態調査

### 1) 本邦における ST 上昇型急性心筋梗塞治療の実態調査（J-AMI、添付資料 5.3.5.4-1、実施期間 2011 年 7 月～2011 年 9 月）

PCI が適用された STEMI 症例に対して臨床現場で使用される本剤の用法・用量を把握すること等を目的として、日本心血管インターベンション治療学会（以下、「CVIT」）会員施設において PCI が適用された STEMI 患者（全症例）を対象とした前向き登録観察研究が実施された。観察期間は各施設において STEMI 治療を行う入院期間中とされ、追跡調査は実施されなかった。

CVIT 会員施設の 2,160 施設中 213 施設から PCI が適用された STEMI 症例が 2,161 例登録され、そのうち収集すべきデータが不完全な 131 例を除外した 2,030 例が解析対象症例とされた。

解析対象症例のうち、本剤が投与された症例は 1,759 例（86.7%）、本剤が投与されなかった症例は 271 例（13.3%）であった。

本剤が投与された症例のうち、「LD 投与あり」は 1,606 例（91.3%）、「LD 投与なし」は 153

例 (8.7%) であった。LD 投与量の内訳は、600 mg が 4 例 (0.2%)、300 mg が 1,578 例 (98.3%)、その他が 24 例 (1.5%) であり、600 mg を超える投与はなかった。

本剤が投与された症例のうち、「維持用量あり」は 1,701 例 (96.7%)、「維持用量なし」は 58 例 (3.3%) であった。維持用量の内訳は、75 mg/日が 1,700 例 (99.9%)、50 mg/日が 0 例 (0%)、その他が 1 例 (0.1%) であった。

本剤の既承認適応症である ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) における承認用法・用量と同様に、300 mg の LD 投与に引き続き 75 mg/日の維持用量が投与された症例は、1,525 例であり、本剤が投与された患者の 86.7%を占めた。

## <審査の概要>

### (1) PCI が適用される STEMI における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、PCI が適用される STEMI における本剤の臨床的位置付けについて、チクロピジン塩酸塩 (以下、「チクロピジン」) との比較及びアスピリン等の他の薬剤との併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は、PCI施行時の急性冠閉塞の予防及びPCI施行後 (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。STEMIにおいて再灌流を得るために有効な治療法であるPCIでは、急性冠閉塞や手技に伴う血栓性合併症のリスクを減らすために、抗凝固薬、抗血小板薬等の抗血栓薬が使用される。PCI施行時には、血栓性合併症の予防のために、十分な抗凝固薬の投与が必須であり、ヘパリンはその基幹的な薬剤である。「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年度合同研究班報告 *Circ J* 72 Suppl IV:1347-442, 2008) (以下、「STEMIガイドライン」) では、PCIにより再灌流治療を行う患者での未分画ヘパリンの使用が推奨されている (クラス I [レベルC])。一方、PCI施行後には、PCIに伴い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を予防するため、PCI施行前からの強力な抗血小板療法が必要である。STEMIガイドラインでは、再灌流治療の補助療法として、アスピリン (クラス I [レベルA]) とチエノピリジン系抗血小板薬であるチクロピジン又は本薬 (クラス I [レベルB]) を治療直前から投与することが、心筋梗塞の二次予防として、アスピリンを発症直後から可能な限り継続投与し (クラス I [レベルA])、チクロピジン又は本薬を、BMS挿入後は少なくとも1ヵ月間投与すること、DES挿入後は少なくとも12ヵ月間投与し、出血リスクの低い患者やステント血栓症のハイリスク患者では可能な限り投与を継続すること (クラス I [レベルB]) が、それぞれ推奨されている。また、「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年度合同研究班報告) においても、ステント留置例に対して、チクロピジンもしくは本薬とアスピリンとの併用投与が推奨されている (クラス I)。このように、PCI施行患者、特にステント留置患者では、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の二剤抗血小板療法 (以下、「DAPT」) が標準的療法と位置付けられている。しかしながら、チクロピジンでは、LDが確立されていないこと及び効果発現までに時間を要することにより、緊急PCIの施行時に十分な抗血小板作用を発揮するための前投与期間が確保できないという問題がある。また、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に数ヵ月を要するが、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できない。したがって、早期の効果発現が期待でき、副作用が少

ない抗血小板薬が求められている。

PCI が適用される STEMI 患者を対象として、本薬とチクロピジンの有効性及び安全性を比較した臨床試験は国内外で実施されていないが、国内では、PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）患者並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞患者を対象とした臨床試験において、本薬の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期待できることが示されている。STEMI に対する PCI と本剤の既承認の対象である ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞に対する PCI では、虚血性心疾患の種類を問わず薬物治療の基本的概念が類似しているため、PCI が適用される STEMI 患者でも、本薬は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期待される。また、海外においても、ステント留置患者を対象とした海外臨床試験（CLASSICS）を含む無作為化比較臨床試験（Bertrand ME et al. *Circulation* 102(6):624-9, 2000、Taniuchi M et al. *Circulation* 104(5):539-43, 2001、Muller C et al. *Circulation* 101(6):590-3, 2000）並びに登録研究及びメタ解析の成績（Calver AL et al. *Am Heart J* 140(3):483-91, 2000、Moussa I et al. *Circulation* 99(18):2364-6, 1999、Berger PB. *Am Heart J* 140(3):354-8, 2000、Bhatt DL et al. *J Am Coll Cardiol* 39(1):9-14, 2002、Berger PB et al. *J Am Coll Cardiol* 34(7):1891-4, 1999、Mishkel GJ et al. *J Am Coll Cardiol* 34(7):1884-90, 1999）から、本薬が少なくともチクロピジンと同程度の有効性を示し、チクロピジンに比べて副作用が少ないことが示され、STEMI や PCI に関する各種ガイドラインにおいて STEMI 患者での本薬の投与が推奨されている（Kushner FG et al. *J Am Coll Cardiol* 54(23):2205-41, 2009、Van de Werf F et al. *Eur Heart J* 29(23):2909-45, 2008、Silber S et al. *Eur Heart J* 26(8):804-47, 2005）。さらに、本薬の LD 投与により早期に抗血小板作用を発現することが可能であり、緊急 PCI 施行の必要性が高い STEMI 患者に対してチクロピジンより優れた利点を有していると考えられる。

STEMI ガイドラインでは、既に本薬はチエノピリジン系抗血小板薬としてチクロピジンと共に推奨され、「チクロピジンより副作用が少なく同等の効果があり、チクロピジンに代わる薬剤として期待される」とされている。また、「本邦における ST 上昇型急性心筋梗塞治療の実態調査（J-AMI）」（以下、「国内実態調査」）では、PCI が適用された STEMI 患者の 86.7%（1,759/2,030 例）に本剤が使用されており、本邦の医療実態下では、国内ガイドラインに基づいて STEMI 患者に対し本剤が既に使用されていることが明らかになっている。以上より、本剤は、PCI が適用される STEMI 患者において、チクロピジンに置き換わる薬剤として、PCI 施行時は急性冠閉塞予防を目的に未分画ヘパリン及びアスピリンと併用され、PCI 施行後は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位置付けられる。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように判断する。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、既承認効能・効果での投与対象である ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞と、本申請での投与対象である STEMI とでは病態が異なるが、これらの対象において 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に対処する本薬の投与目的は同様である。さらに、STEMI ガイドラインでは、再灌流治療の補助療法及び二次予防として、「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）」では、冠動脈ステント留置例における抗血小板療法として、チクロピジンもしくは本薬の投与が推奨されており、STEMI を含めた PCI 施行例、特にステント留置患者では、アスピリンとチエ

ノピリジン系抗血小板薬の DAPT が標準的療法と位置付けられているものと考えられる。チエノピリジン系抗血小板薬のうち、チクロピジンと本薬の有効性及び安全性について、本申請の対象である PCI が適用される STEMI 患者を対象として比較した臨床試験は国内外で実施されていない。しかしながら、PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）患者並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国内臨床試験で、本薬のチクロピジンに優る安全性と、チクロピジンと比べて劣らない有効性を示唆する結果が既承認時に示されていること、PCI が適用された STEMI 患者を対象とした国内実態調査で示された本薬の安全性及び有効性に関する情報は極めて限られたものではあるものの、PCI が適用される STEMI 患者においても、既承認の対象と比較して大きく異ならない本薬の安全性及び有効性が期待できる内容と判断できることから、PCI が適用される STEMI 患者の治療において、本剤はチクロピジンに置き換わる薬剤として、PCI 施行時は未分画ヘパリン及びアスピリンと併用され、PCI 施行後はアスピリンと併用される抗血小板薬と位置付けられるものとする。

## (2) 本薬の有効性について

機構は、PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本薬の有効性について、STEMI 患者を対象とした国内実態調査、国内外の臨床試験成績、公表論文等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本薬の有効性を検討した国内臨床試験成績は報告されていないため、本薬の有効性を評価した海外臨床試験報告、PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）を対象とした国内使用成績調査の中に一部含まれていた STEMI 患者の情報及び PCI が適用された STEMI 患者を対象とした国内実態調査の結果に基づき本薬の有効性を考察した。

COMMIT/CCS-2 試験及び CLARITY-TIMI28 試験において、本薬の心血管イベントの抑制効果が示されたことに基づき、米国では PCI 治療等の有無に関わらない STEMI 全般に、欧州では血栓溶解療法が選択され薬物療法がなされている STEMI に本剤が承認されている。STEMI 患者における本薬の有効性は、これらの 2 試験を含む海外臨床試験報告 8 報で示されているが、これらのうち 5 報（CTD5.3.5.1-3、4、5、6、8）は、本申請の対象である PCI が適用される STEMI 患者を対象とした、もしくは PCI が適用される STEMI 患者を含む集団を対象とした報告であり、いずれの報告においても本薬の有効性が示されている（表 1）。本薬 300 mg LD 及び維持用量 75 mg/日とアスピリンの併用投与では、アスピリン単独投与に比べ PCI が適用される STEMI 患者の全死亡は有意に少なかった（CTD5.3.5.1-3）。本薬の PCI 前投与では PCI 時以降の投与に比べ、心血管イベントの発現が少なかった（CTD 5.3.5.1-4、5）。本薬 LD の用量について、300 mg より 600 mg で心血管イベント発現が少ないとの報告（CTD 5.3.5.1-6）があるものの、有意差がないとする報告（CTD 5.3.5.1-8）もある。

表 1: PCI が適用される STEMI 患者を対象とした臨床試験 (提出資料一部改変)

| 添付資料<br>番号 | 対象患者                               | 主要評価項目<br>(評価時点)                                                    | 治療群                | 症例数<br>N | 発現率<br>% | 比<br>[95%CI]                      | p 値            |
|------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|----------|-----------------------------------|----------------|
| 5.3.5.1-3  | PCI 施行<br>STEMI                    | 全死亡 (STEMI 発症から 1 年)                                                | 本薬                 | 2,690    | 9.0      | ND                                | p=0.0001<br>f) |
|            |                                    |                                                                     | なし <sup>a)</sup>   | 1,945    | 15.3     |                                   | p<0.0001<br>g) |
| 5.3.5.1-4  | PCI 施行<br>STEMI                    | 複合イベント [心血管死、心<br>筋梗塞再発、脳卒中] (PCI<br>から無作為化後 30 日目)                 | PCI 前投与            | 933      | 3.6      | 0.54 <sup>d)</sup><br>[0.35-0.85] | p=0.008        |
|            |                                    |                                                                     | PCI 時投与            | 930      | 6.2      |                                   |                |
| 5.3.5.1-5  | PCI 施行<br>STEMI                    | TIMI myocardial perfusion 分<br>類 3 の割合 (PCI 終了時点)                   | PCI 前投与            | 165      | 85       | ND                                | p=0.01         |
|            |                                    |                                                                     | PCI 前未投与           | 127      | 71       |                                   |                |
| 5.3.5.1-6  | PCI 施行<br>STEMI                    | 複合イベント [全死亡、心筋<br>梗塞再発、脳卒中、虚血によ<br>る予定外の血行再建術の施<br>行] (投与開始後 30 日目) | 600 mg LD          | 2,158    | 4.3      | ND                                | p=0.001        |
|            |                                    |                                                                     | 300 mg LD          | 1,153    | 7.0      |                                   |                |
| 5.3.5.1-8  | PCI 施行<br>STEMI 患<br>者での部分<br>集団解析 | 複合イベント [心血管死、心<br>筋梗塞、脳卒中]<br>(投与開始後 30 日目)                         | 高用量 <sup>b)</sup>  | 3,181    | 4.2      | 0.83 <sup>e)</sup><br>[0.66-1.05] | p=0.117        |
|            |                                    |                                                                     | 標準用量 <sup>c)</sup> | 3,183    | 5.0      |                                   |                |

ND: 記載なし、CI: 信頼区間

- a) 基礎治療のアスピリン単独群
- b) LD 600 mg、2~7 日目 150 mg/日、その後 75 mg/日
- c) LD 300 mg、その後 75 mg/日
- d) 調整オッズ比
- e) ハザード比
- f) matched
- g) unmatched

これらの成績を基に、本剤は、海外では、PCI 治療の有無に関わらない STEMI の患者全般に使用され、PCI に関するガイドライン (Kushner FG et al. *J Am Coll Cardiol* 54(23):2205-41, 2009、Van de Werf F et al. *Eur Heart J* 29(23):2909-45, 2008、Silber S et al. *Eur Heart J* 26(8):804-47, 2005、Antman EM et al. *J Am Coll Cardiol* 51(2):210-47, 2008) 及び世界標準的な教科書 (ハリソン内科学第 2 版、Cecil MEDICINE 23<sup>rd</sup> edition、BRAUNWALD'S Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 8<sup>th</sup> Edition) にて、PCI 治療時の標準的補助療法及びステント留置時の血栓の二次予防薬として推奨され、標準的療法に位置付けられている。

国内では、「急性冠症候群の診療に関するガイドライン」(2000-2001 年度合同研究班報告) 及び「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 年度合同研究班報告) で PCI 施行時の血栓性閉塞の予防に推奨されていたチクロピジンとの安全性及び有効性を比較した国内臨床試験において、ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) 並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞における血栓性閉塞の予防効果について、本薬の有効性は

チクロピジンに劣らないことが期待される結果が得られ、既承認の効能・効果を取得している。また、本剤は、国内では STEMI の患者に投与する効能・効果は有していないものの、STEMI ガイドラインでは、STEMI 患者における再灌流治療の補助療法及び二次予防のため、アスピリンと併用されるチエノピリジン系抗血小板薬として、チクロピジンと共に推奨されている。

本申請の対象である PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本薬の有効性を検討した臨床試験は実施されていないが、既承認の適応症である PCI が適用される ACS を対象とした国内使用成績調査で収集した症例に STEMI 患者が含まれていたため、有効性に関するデータを STEMI 患者集団（以下、「STEMI 群」）と既承認の対象である ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）患者集団（以下、「既承認 ACS 群」）を比較検討した。1 年間の観察期間における心血管イベントの発現率は、STEMI 群 11.58% (52/449 例)、既承認 ACS 群 8.22% (146/1,777 例) であった。STEMI 群及び既承認 ACS 群における心血管イベントの内訳は、心臓死 2.45% (11/449 例) 及び 0.17% (3/1,777 例)、非致死性急性心筋梗塞 0% (0/449 例) 及び 0.51% (9/1,777 例)、PCI 施行 8.69% (39/449 例) 及び 7.60% (135/1,777 例)、CABG 施行 0.22% (1/449 例) 及び 0.39% (7/1,777 例)、ステント血栓症 1.78% (8/449 例) 及び 0.73% (13/1,777 例) であった。既承認 ACS 群と比べ、STEMI 群では、心臓死とステント血栓症が多く認められたが、それぞれの集団における心筋虚血の程度や病態の重篤性の相違の影響による結果である可能性が考えられた。

国内実態調査では、解析対象症例 2,030 例のうち、本剤の投与例数は 1,759 例 (86.7%) であり、PCI が適用された日本人 STEMI 患者の本剤投与例について退院時又は PCI 施行後 2 週間までに認められた心血管イベントが収集された。本剤投与例の多くで (86.7% (1,525/1,759 例))、LD に 300 mg、維持用量に 75 mg/日が投与されていた。本剤投与例における心血管イベントの発現率は 3.8% (66/1,759 例) であり、内訳及びその発現率は、心筋梗塞が 0.1% (1/1,759 例)、心臓死が 2.6% (45/1,759 例)、血行再建術が 0.5% (9/1,759 例)、ステント血栓症が 0.8% (14/1,759 例) であった。

国内実態調査と国内使用成績調査では、評価期間及び有効性の評価指標が異なるため直接の比較は困難であり、海外臨床試験報告も同様に直接の比較は困難である。このような国内実態調査や海外臨床試験報告についての比較における限界を踏まえた上で検討すると、心臓死の発現率は、国内実態調査では 2.6%、投与開始 30 日目での有効性を評価した海外臨床試験報告 3 報 (CTD5.3.5.1-4、6、8) では 1.4~2.7%であり、同程度であった。なお、国内実態調査には、臨床試験では通常除外される状態の悪い患者が含まれている可能性も高く、心臓死等の原疾患の状況に左右されるイベントが高くとらえられた可能性も否定できない。また、ステント留置後の血栓性合併症として最も懸念されるステント血栓症の発現率は、国内実態調査では 0.8%であり、投与開始 30 日目での有効性を評価した海外臨床試験報告 2 報 (CTD5.3.5.1-5、6) での発現率 0~3.1%の範囲内であった。

以上のように、日本人 STEMI 患者を対象とした本薬の有効性を検証した臨床試験成績はないものの、海外臨床試験報告、国内使用成績調査及び国内実態調査の結果から、本薬の LD 300 mg 及び維持用量 75 mg/日の投与により、PCI が適用される日本人 STEMI 患者においても有効性が期待できるものと考えた。

機構は、以下のように考える。海外臨床試験成績から PCI を施行した STEMI 患者における本

薬の有効性は示されていると判断される。また、海外臨床試験成績、海外ガイドラインの記載状況、海外の臨床現場における本薬の使用状況等を総合的に考慮すると、欧米での STEMI 患者における本薬の有効性は確立しているものと判断できる。しかしながら、申請者が本薬の有効性を説明する上で根拠としている海外臨床試験には、実施時期が 1999 年～2005 年 (CTD5.3.5.1-1)、2003 年～2004 年 (CTD5.3.5.1-2、3、4) のもの等、比較的实施時点から長期間が経過した試験も含まれており、現在の本邦の医療実態とは標準治療や併用薬の状況が異なる可能性がある。また、急性心筋梗塞患者の治療として、欧米では血栓溶解療法を選択される頻度が日本よりも多く、PCI が実施される割合が日本よりも低いこと等から、STEMI 患者を対象とした本薬の臨床試験についても、PCI を施行しない患者を対象とした試験や PCI を施行しない患者も対象に含めた試験が含まれており、これらの治療状況等の相違が本薬の有効性及び安全性の成績に影響を及ぼしている可能性が考えられる。一方で、国内には以下のような本薬の使用実態がある。

国内使用成績調査における STEMI 群及び既承認 ACS 群の心血管イベントの発現率及び発現した心血管イベントの内容については、限られた症例数での結果であり、かつ使用成績調査という臨床試験とは異なる条件下での結果であるため、厳密な判断は困難ではある。しかしながら、患者の病態の相違の影響により、STEMI 群で既承認 ACS 群よりも心血管イベントの発現率が高く、心臓死やステント血栓症が多い傾向が認められた可能性が否定できない点を考慮すると、当該使用成績調査の結果は、既承認の PCI が適用される ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞) 患者と同様に、STEMI 患者においても、本薬の有効性が期待できることを示唆するものと判断する。

国内実態調査について、得られた情報から本薬の有効性及び安全性を判断することは困難ではあるものの、その結果からは既承認の PCI が適用される ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞) での本薬投与と同じ用法・用量で、STEMI 患者においても臨床的に許容可能な有効性で本薬が使用できていると臨床現場で受け入れられていることが推察される。

以上より、PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本薬の有効性は、海外臨床試験の報告等で示されている本薬の有効性と大きく異なるものではなく、PCI が適用される日本人 STEMI 患者における既承認の ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞) での本薬の有効性と比較しても大きく異ならないことを示唆するものであり、臨床的に許容可能な程度であると考えられる。

### (3) 本薬の安全性について

機構は、本申請の対象である日本人 STEMI 患者における本剤の安全性について、本剤の既承認の他の ACS に関する効能・効果の対象 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) と比較して説明した上で、本剤の効能・効果に PCI が適用される STEMI を追加することに伴う新たな注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。これまでに本申請の対象である PCI が適用される STEMI 患者を対象とした本剤の国内臨床試験は実施されておらず、PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本剤の安全性に関する情報は限られている。しかしながら、既承認の PCI が適用される ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) に対する国内使用成績調査において、STEMI 患者の情報も収集されていたため、本剤の安全性について、STEMI 群と既承認 ACS 群を比較検討した。当該使用成績調査では、2010 年 11 月 30 日までに安全性解析対象症例として 2,499 例が収集され、そのうち安全性定期報告の取扱い基準により「PCI 施行後に本剤投与が開始されている

症例」23例及び「PCI施行前に本剤投与が終了している症例」2例の計25例を除いた2,474例について検討した。2,474例のうち、既承認ACSが1,777例(71.8%)、STEMIが449例(18.1%)、安定狭心症が171例(6.9%)、陳旧性心筋梗塞が41例(1.7%)及びその他が36例(1.5%)であった。STEMI群と既承認ACS群の患者背景について、LD「有」の症例の割合は、STEMI群87.31%(392/449例)及び既承認ACS群66.46%(1,181/1,777例)であり、LDの投与量が300mg以上であった症例の割合は、STEMI群84.41%(379/449例)及び既承認ACS群63.70%(1,132/1,777例)であり、STEMI群の1例(600mg)を除き、全例で300mgであった。また、本剤投与前の抗血小板薬の投与状況「有」の症例の割合は、STEMI群14.03%(63/449例)及び既承認ACS群39.90%(709/1,777例)であった。その他の患者背景にSTEMI群と既承認ACS群で大きな違いはなかった。

出血性有害事象の発現率は、STEMI群3.56%(16/449例)及び既承認ACS群3.49%(62/1,777例)であった。副作用の発現率は、STEMI群8.69%(39/449例)及び既承認ACS群9.23%(164/1,777例)であった。重篤な有害事象は、STEMI群で78/449例(17.37%)に116件、既承認ACS群で226/1,777例(12.72%)に302件発現し、発現率が1%を超えた重篤な有害事象は、STEMI群では、狭心症24例(5.35%)、急性心筋梗塞7例(1.56%)、ステント内冠動脈再狭窄7例(1.56%)、医療機器内血栓7例(1.56%)及び肺炎5例(1.11%)であり、既承認ACS群では狭心症82例(4.61%)及びステント内冠動脈再狭窄28例(1.58%)であった。また、個々の事象又は副作用の内容の比較でも、STEMI患者に特有の出血性有害事象、副作用及び重篤な有害事象は認められず、STEMI群の安全性は既承認ACS群と遜色がなかった。

また、国内実態調査における本剤投与例では、出血性イベントは1.4%(25/1,759例)に認められた。出血性イベントが認められた25例のうち、23例がLD投与例であり、いずれの症例のLD投与量も300mgであった。出血性イベントの重症度は、GUSTO基準(The GUSTO investigators, *N Engl J Med* 329:673-82,1993)に基づき評価され、Severe/Life-threatening Bleeding(致死的な出血又は脳内出血)が4/1,759例(0.2%)、Moderate Bleeding(「致死的な出血又は脳内出血」以外で輸血を必要とする出血)が19/1,759例(1.2%)、Minor Bleeding(輸血を必要としない出血)が2/1,759例(0.1%)であった。

なお、本剤の承認以降、市販直後調査、使用成績調査、自発報告、国内外の公表論文等の情報の医薬品安全性監視を継続的に行い、収集された情報を分析しており、これらの分析結果を踏まえ、添付文書の改訂を随時実施し、注意喚起を行ってきた。この医薬品安全性監視の対象は、本剤が投与された全ての患者であり、STEMIを含む適応外使用の患者も対象となっている。

以上より、本申請の対象であるPCIが適用される日本人STEMI患者に関する本剤の安全性は、既承認の対象に対する継続的な医薬品安全性監視で確認されている本剤の安全性プロファイルと変わるものはないと考えられ、現行の注意喚起を引き続き徹底することで、PCIが適用されるACSの効能・効果にPCIが適用されるSTEMIを追加することに伴う新たな注意喚起の必要性はないものと判断している。

機構は、以下のように考える。国内使用成績調査で収集されたPCIが適用されるSTEMI患者に本薬を投与した際の安全性については、限られた症例数での情報であり、かつ使用成績調査という条件下での情報であるため、厳密に評価することは困難である。しかしながら、PCIが適用されるSTEMI患者における本薬の出血リスク及びその他の有害事象の発現リスクは、既承認の

対象である PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）患者におけるリスクと大きく異なる可能性は示唆されていないものとする。また、国内実態調査における出血性イベントの発現状況については、比較対照がないこと等から有害事象の発現頻度についての解釈は困難ではあるものの、既承認 ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）での本薬投与と同じ用法・用量で同程度のリスクで使用できていると臨床現場で受け入れられていることが推定され、PCI 施行後の安全性として、臨床的に許容される範囲にあるものと判断できる。以上より、PCI が適用される STEMI 患者に対する抗血小板薬として本剤を臨床現場に提供するに際して、既承認の対象と比較して、著しいリスクの上昇が懸念されるようなことはなく、本薬による出血のリスクや有害事象の発現リスクも含め、PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本薬の安全性は、臨床的に許容可能な範囲にあるものとする。

なお、PCI が適用される日本人 STEMI 患者への本剤の投与に際しては、既承認効能・効果と同様に出血リスク、血液障害（血栓性血小板減少性紫斑病（以下、「TTP」）、無顆粒球症）、肝機能障害等の有害事象の発現に十分留意することが必須であるとする。現在の添付文書において既に記載されているように、PCI が適用される STEMI 患者においても、投与開始後 2 ヶ月間は、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する。

#### （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」であることを踏まえて、本申請については、PCI が適用される STEMI 患者が対象となることを適切に反映すると考えられる以下の効能・効果が妥当であるとする。

##### 【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、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したい。

#### （5）用法・用量について

申請者は、PCI が適用される STEMI 患者に対する本剤の用法・用量を、LD 300 mg、維持用量 75 mg 1 日 1 回とした根拠について、以下のように説明した。COMMIT/CCS-2 試験及び CLARITY-TIMI28 試験では、本薬群の主要心血管イベントの発現率がプラセボ群と比べて有意に低いことが示され、欧米で STEMI におけるアテローム血栓性イベントの抑制に対する効能・効果を取得し、推奨用量は 75 mg 1 日 1 回投与、LD 投与を行う場合は 300 mg とされている。国内実態調査の結果からも、LD 300 mg 及び維持用量 75 mg/日が投与されている症例数が最も多いという実態が判明した。また、国内使用成績調査から抽出した PCI が適用された STEMI 患者 449 例のうち、本剤が LD 投与された症例数は 392 例（87.31%）、LD 投与されなかった症例数は 57 例（12.69%）であり、LD 投与例のうち投与量が 300 mg であった症例は 378 例（96.43%）と最も多かった。国内使用成績調査における STEMI 群の心血管イベントの発現率は、既承認 ACS（不

安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）群の心血管イベントの発現率と大きな違いはなかった。さらに、STEMI 群及び既承認 ACS 群の副作用及び出血性有害事象の発現率は類似し、重篤な有害事象の発現率に大きな違いはみられず、STEMI 群の安全性は既承認 ACS 群と類似しているものと考えられた。以上より、国内では、PCI が適用される STEMI 患者に LD 300 mg 及び維持用量 75 mg/日が最も多く投与され、PCI が適用される STEMI 患者の心血管イベントの発現率及び出血性イベントを含む安全性も既承認の対象である PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）と差異がないことが示された。

海外の STEMI 治療に関するガイドライン及び標準的教科書では、LD として 300 mg 又は 600 mg との記載があり、最低でも 300 mg の LD が推奨され、維持用量として 75 mg/日投与が推奨されている。また、国内の STEMI ガイドライン及び教科書でも、PCI 治療時に LD として 300 mg、維持用量として 75 mg/日の投与が推奨されている。

以上のことから、PCI が適用される STEMI 患者に対する本剤の推奨用法・用量としては、LD として 300 mg 及び維持用量として 75 mg/日が妥当であると考えた。

機構は、本申請の対象である PCI が適用される STEMI 患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように考える。国内外のガイドラインでは、PCI 施行例に対し、STEMI、不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞の区別なく、同一維持用量での本薬の使用が推奨されていること、LD 投与が通常必須と考えられる ACS については、STEMI、不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞の区別なく同一 LD での本薬の使用が推奨されていること、本邦での既承認の対象である PCI が適用される虚血性心疾患では、不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞の区別なく、同一維持用量が規定され、LD が必要な ACS については同一 LD が規定されていること、対象疾患の病態や PCI 手技が凝固系に及ぼす影響、本剤に期待される効果等を踏まえると、PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本薬の投与に際しても、LD 300 mg、維持用量 75 mg/日という既承認と同様の用法・用量が選択されることは理解できる。PCI が適用される日本人 STEMI 患者を対象とした、LD 300 mg、維持用量 75 mg/日の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていないことから、申請時用法・用量の適切性の厳密な評価は困難ではあるものの、有効性及び安全性に関する項でも述べたように、PCI が適用される ACS 患者に関する現在の国内の臨床実態を反映する国内使用成績調査及び国内実態調査の結果からも本薬の臨床的な有用性は示唆されているものと判断され、PCI が適用される既承認 ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）での用法・用量と同じ申請時用法・用量で本薬を PCI が適用される STEMI に適用することは妥当と考える。

#### (6) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後調査等の必要性について、以下のように説明した。本剤は脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患におけるアテローム血栓症イベントの抑制を効能・効果として、1997 年 11 月に米国で承認されて以降、欧州各国を含む 120 以上の国又は地域で承認されており、全世界でこれまでにのべ 1 億人以上の患者に本剤が投与されたと推定される。海外では、本剤は既に PCI 治療を含めた STEMI 治療全般に使用され、PCI 及び STEMI に関するガイドライン及び世界標準的な教科書において、PCI 治療時の標準的補助療法及びステント留置時の二次予防薬として本剤の使用が推奨されており、既に標準的療法に位置付けられている。また、国内のガイドラ

インでも本剤は既に心筋虚血時の再灌流治療の補助並びに二次予防における標準的抗血小板薬として記載されている。さらに、国内の循環器に関する教科書においても STEMI 治療に関する本剤の使用について記載されており、適応外にも関わらず本邦の医療現場では本剤が PCI が適用される STEMI 治療の第一選択薬的に使用されているものとする。また、本邦における本剤の臨床使用実態の把握を目的として実施された国内実態調査において、PCI が適用された STEMI 症例が 2,161 例登録され、収集すべきデータが不完全な 131 例を除外した 2,030 例の解析対象症例のうち、本剤投与症例が 1,759 例 (86.7%) であったこと、本剤投与症例のうち、LD 300 mg に続き維持用量 75 mg/日が投与された症例が 1,525 例 (86.7%) であったことから、本邦で PCI が適用される STEMI に対して本剤が PCI が適用される既承認 ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) と同一の用法・用量で広く用いられている実態が明らかとなった。本申請の対象となる PCI が適用される STEMI 患者を対象とした本薬の国内臨床試験は実施されていないが、上述のように本邦の医療現場において、本剤が既に広く使用されている実態が認められている。全世界での使用実績を基に本剤の考慮すべきリスクを検討したところ、重要な特定されたリスクとして、重大な出血、TTP、他の抗血小板剤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及び遺伝的に CYP2C19 の機能が低い患者における本剤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 阻害剤存在下における本剤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及び肝機能障害を有する患者における安全性データがそれぞれ抽出された。これらのリスクについて STEMI 患者に特有の懸念が生じていないため、通常の医薬品安全性監視は行うものの、さらなる製造販売後調査等を実施する必要はないものとする。しかしながら、今後とも自発報告あるいは国内外の公表論文の情報等を通じ収集された情報の的確な分析を継続し、科学的意義に基づく必要な調査等の実施について考慮する。

機構は、以下のように考える。PCI が適用される STEMI 患者における本剤の国内の使用実態、国内使用成績調査の結果及びそれらの結果から推定される本薬の安全性及び有効性、並びに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まではないものの、本申請は本剤の本邦での最初の承認及び PCI が適用される ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) の追加承認に係る再審査期間中の申請であることも踏まえると、再審査期間内 (2014 年 1 月まで) に得られる限りの STEMI 患者の情報を収集することは必要であり、情報収集先の医療機関に STEMI 患者の情報を積極的に収集する必要があることを周知徹底する等の措置をとるべきと考える。現在実施中の製造販売後調査の変更等の要否については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

### 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

本申請では、適合性調査の対象となる資料は提出されていない。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の「PCI が適用される ST 上昇心筋梗塞」における有効性及び安全性は示されており、本剤は、PCI が適用される STEMI における抗血小板療法に新たな選択肢を提供するものとする。ただし、現在までに得られている PCI が適用される STEMI 患者に対する本剤投与の情報が

限られていることから、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）に得られる限りの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 24 年 7 月 10 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 12 月 27 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) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本邦での本剤の臨床的位置付けについて以下のように判断した。既承認効能・効果での投与対象である ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞と、本申請での投与対象である STEMI とでは、病態は異なるものの、本薬の投与目的はいずれの対象においても 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への対処であり、国内のガイドラインでは、冠動脈ステント留置例における抗血小板療法として、チクロピジンもしくは本薬の投与が推奨されており、STEMI を含めた PCI 施行例、特にステント留置患者では、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬の DAPT が標準的療法と位置付けられているものと考えられる。また、PCI が適用される STEMI 患者を対象として、本薬とチクロピジンの有効性及び安全性を比較した臨床試験は国内外で実施されていないものの、PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）患者並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国内臨床試験において、本薬のチクロピジンに優る安全性と、チクロピジンと比べて劣らない有効性を示唆する結果が示されている。さらに、国内実態調査の結果から、PCI が適用される STEMI 患者でも、既承認効能・効果の対象と比較して大きく異ならない本薬の安全性及び有効性が期待できると考えられる。以上のことから、PCI が適用される STEMI 患者の治療において、本剤はチクロピジンに置き換わる薬剤として、PCI 施行時は未分画ヘパリン及びアスピリンと併用され、PCI 施行後はアスピリンと併用される抗血小板薬と位置付けることができる。以上の機構の判断に関し、専門委員より、国内臨床試験で本薬の有効性は検証されていないが、本邦の臨床現場では、既に STEMI 患者の緊急 PCI の際には本薬の LD と維持用量が投与されており、本薬の有効性が得られていると考えられるとの意見、LD が確立しておらず、効果発現までの時間が長いチクロピジンは、安全性の点でも本薬に劣っていることは明らかであり、本薬はチクロピジンに置き換わる薬剤であるとの意見が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

## (2) 本薬の有効性について

機構は、本薬の有効性について以下のように判断した。海外臨床試験において PCI を施行した STEMI 患者における本薬の有効性は示されており、海外臨床試験成績、海外ガイドラインの記載状況、海外の臨床現場における本薬の使用状況等を総合的に考慮すると、欧米での STEMI 患者における本薬の有効性は確立していると判断する。しかしながら、上記の判断の根拠とした海外臨床試験には、実施時点から長期間経過した試験が含まれており、現在の本邦における医療実態とは標準治療や併用薬の状況が異なる可能性や、STEMI 患者を対象とした本薬の臨床試験であっても、PCI を施行しない患者を対象とした試験や PCI を施行しない患者も対象に含めた試験が含まれており、これらの治療状況等の相違が本薬の有効性及び安全性の成績に影響を及ぼしている可能性が考えられる。一方、本邦における本剤の使用実態について、国内使用成績調査の結果からは、既承認の PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）患者と同様に、STEMI 患者においても、本薬の有効性が期待できることを示唆するものであると考えられ、国内実態調査の結果からは、既承認の PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）での本薬投与と同じ用法・用量で、STEMI 患者においても臨床的に許容可能な有効性で本薬が使用できていると臨床現場で受け入れられていることが推察される。以上より、PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本薬の有効性は、海外臨床試験の報告等で示されている本薬の有効性と大きく異なるものではなく、PCI が適用される既承認の ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）での本薬の有効性と比較しても大きく異ならないことを示唆するものであり、臨床的に許容可能な程度であると考ええる。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## (3) 本薬の安全性について

国内使用成績調査で収集された PCI が適用される STEMI 患者に本剤を投与した際の安全性の情報から、PCI が適用される STEMI 患者における本薬の出血リスク及びその他の有害事象の発現リスクは、既承認の対象である PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）患者におけるリスクと大きく異なる可能性は示唆されていないこと、国内実態調査の結果から、PCI が適用される既承認の ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）での本薬投与と同じ用法・用量で同程度の有害事象の発現リスクで使用できていると臨床現場で受け入れられていることが推定され、PCI 施行後の安全性として、臨床的に許容される範囲にあるものと考えられることから、既承認の対象と比較して、PCI が適用される STEMI 患者において著しくリスクが上昇する懸念はなく、本薬による出血のリスクや有害事象の発現リスクも含め、臨床的に許容可能な範囲にあるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、PCI が適用される STEMI 患者への本薬の投与に際しては、既承認効能・効果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ことが必須であり、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 ヶ月間は、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した機構の判断も、専門委員により支持された。

## (4) 効能・効果について

虚血性心疾患領域における本剤の既承認効能・効果が「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」であることを踏まえ、本申請については、PCI が適用される STEMI 患者が対象となることを適切に反映する以下の効能・効果が妥当であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 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、ST 上昇心筋梗塞）

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

#### **(5) 用法・用量について**

機構は、本薬の用法・用量について以下のように判断した。PCI が適用される日本人 STEMI 患者を対象として、LD 300 mg、維持用量 75 mg/日の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されておらず、申請時用法・用量の適切性を厳密に評価することは困難であるものの、国内外のガイドラインでは、PCI 施行例に対し、STEMI、不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞の区別なく同一維持用量での本薬の使用が推奨され、LD 投与が通常必須と考えられる ACS については、STEMI、不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞の区別なく同一 LD での本薬の使用が推奨されていること、本邦での既承認効能・効果の対象である PCI が適用される虚血性心疾患では、不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞並びに安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞の区別なく同一維持用量が規定され、LD が必要な ACS については同一 LD が規定されていることに加え、対象疾患の病態や PCI の手技等が凝固系に及ぼす影響や本薬に期待される効果等を踏まえると、PCI が適用される日本人 STEMI 患者における本薬の投与に際しても、LD 300 mg、維持用量 75 mg/日という PCI が適用される既承認 ACS と同様の用法・用量が選択されることにある程度妥当性はあるものとする。さらに、PCI が適用される ACS 患者に関する現在の国内の臨床実態を反映する国内使用成績調査及び国内実態調査の結果からも、LD 300 mg、維持用量 75 mg/日で本薬を投与した時の臨床的な有用性は示唆されていると判断できる。以上より、PCI が適用される STEMI に対しても、PCI が適用される既承認の ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）と同じ用法・用量とすることは妥当である。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### **(6) 製造販売後調査等について**

PCI が適用される STEMI 患者における本剤の国内の使用実態、国内使用成績調査の結果、それらの結果から推定される本薬の安全性及び有効性、並びに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まではないものの、本申請は本剤の本邦での最初の承認及び PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）の追加承認に係る再審査期間中の申請であることから、再審査期間内（2014 年 1 月まで）に得られる限りの STEMI 患者の情報を収集すること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 PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）に係る製造販売後調査（20 年 月より、PCI が適用される安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞の患者が調査対象に含まれた）の対象に PCI が適用される STEMI 患者を承認後速やかに加えるよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PCI が適用される ACS（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）に係る製造販売後調査において、20 年 月 日時点で、適応外使用として STEMI 患者に本剤

が使用された症例が■例収集されていた。当該症例の情報に関しても、調査票の回収方法及び再調査を行う基準はPCIが適用されるACS（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）患者に本剤が使用された症例と同様に行っており、引き続き同様の対応を行うことでSTEMI患者についても適切に情報を入手する。また、PCIが適用されるSTEMIが本剤の適応症に追加となったことを製造販売後調査を実施している医師が認識した上で調査に協力してもらうため、PCIが適用されるSTEMIの承認取得後速やかに、適応追加に関する周知を徹底すると共に、引き続きSTEMI患者の情報に関しても適切に提出するよう依頼する。

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        | 訂正前                            | 訂正後              |
|----|----------|--------------------------------|------------------|
| 16 | 17、21、26 | 非ST上昇型心筋梗塞                     | 非ST上昇心筋梗塞        |
| 16 | 25       | PCIが適用される日本人STEMI患者における既承認のACS | PCIが適用される既承認のACS |

### 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、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。