

なることから、当該患者では5 mgの投与を考慮するように規定された。日本では、クロピドグレルよりも優れた心血管イベントの抑制効果が期待できる本薬の用量範囲から、出血リスクを抑えるための維持用量として、3.75 mgを選択した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での体重別（50 kg 以下、50 kg 超）の出血性イベントのサブグループ評価の結果は表 30 のとおりであった。

表 30：体重別の出血性イベント発現状況：国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（提出資料一部改変）

出血性イベント		本薬群 n/N ₁ (%)	クロピドグレル群 n/N ₁ (%)
大出血	全体	13/685 (1.9)	15/678 (2.2)
	50 kg 以下	5/85 (5.9)	2/72 (2.8)
	50 kg 超	8/599 (1.3)	13/606 (2.1)
大出血、小出血	全体	39/685 (5.7)	29/678 (4.3)
	50 kg 以下	15/85 (17.6)	7/72 (9.7)
	50 kg 超	24/599 (4.0)	22/606 (3.6)
大出血、小出血及び臨床的に重要な出血	全体	66/685 (9.6)	65/678 (9.6)
	50 kg 以下	19/85 (22.4)	13/72 (18.1)
	50 kg 超	46/599 (7.7)	52/606 (8.6)

N₁: 各集団の被験者数、n: 各出血性イベントが発現した被験者数

50 kg 以下のサブグループでは、「大出血及び小出血」の発現割合は、本薬群 17.6%（15/85 例）、クロピドグレル群 9.7%（7/72 例）、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現割合は、本薬群 22.4%（19/85 例）、クロピドグレル群 18.1%（13/72 例）であり、安全性解析対象集団全体での結果と比べて本薬群の発現割合が高い傾向にあった。体重別（50 kg 以下、50 kg 超）の「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現割合を外的要因別、時期別に検討した結果は、表 31 のとおりであった。

表 31：体重別の外的要因有無別の大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の発現状況
：国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（提出資料一部改変）

出血性イベント (大出血、小出血及び臨床的に重要な出血)		本薬群 ^a n/N ₁ (%)	クロピドグレル群 n/N ₁ (%)
全体		75/685 (10.9)	72/678 (10.6)
3 日未満 外的要因あり	50 kg 以下	8/85 (9.4)	4/72 (5.6)
	50 kg 超	19/599 (3.2)	12/606 (2.0)
3 日未満 外的要因なし	50 kg 以下	2/85 (2.4)	3/72 (4.2)
	50 kg 超	3/599 (0.5)	5/606 (0.8)
4 日以降 外的要因あり	50 kg 以下	3/83 (3.6)	3/71 (4.2)
	50 kg 超	11/596 (1.8)	10/603 (1.7)
4 日以降 外的要因なし	50 kg 以下	7/83 (8.4)	4/71 (5.6)
	50 kg 超	21/596 (3.5)	33/603 (5.5)

N₁: 各集団の被験者数、n: 出血性イベントが発現した被験者数、a: 本薬群の 1 名で体重測定未実施

治験薬投与開始日から治験薬投与開始後 3 日目までの外的要因ありの出血性イベントの発現割合は、PCI 合併症による出血性イベントの発現割合が本薬群で高いことに伴い、クロピドグレル群に比べて本薬群で高く、外的要因なしの出血性イベントの発現割合は、本薬群とクロ

ピドグレル群とで同程度であった。投与開始後4日以降では、外的要因ありの出血性イベントの発現割合はクロピドグレル群に比べて本薬群で低い傾向にあり、外的要因なしの出血性イベントの発現割合は、クロピドグレル群に比べて本薬群で高い傾向にあった。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での体重別（50 kg 以下、50 kg 超）の血小板凝集抑制能のサブグループ評価では、血小板凝集抑制能は 50 kg 以下の被験者と 50 kg 超の被験者で同程度であり、低体重者で増加する傾向はみられなかった。また、出血性イベント（大出血、小出血及び「临床上重要な出血」）が発生した被験者での血小板凝集能の評価では、出血性イベントと血小板凝集抑制能との間で相関は見られなかった。

国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験での体重別（50 kg 以下、50 kg 超）のサブグループ評価の結果、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現割合は、試験全体では本薬群 5.4%（20/370 例）及びクロピドグレル群 6.2%（23/372 例）（以下同順）、50 kg 以下の被験者では 17.6%（6/34 例）及び 5.0%（2/40 例）、50 kg 超の被験者では 4.2%（14/336 例）及び 6.3%（21/332 例）であり、本薬群の 50 kg 以下の被験者で発現割合が高くなる傾向にあった。本薬群の体重 50 kg 以下の被験者では、小出血が 2 例、「臨床的に重要な出血」が 4 例認められた。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験における治験薬投与開始日から治験薬投与 24 週までの体重別（50 kg 以下、50 kg 超）の MACE1 の発現割合は、体重 50 kg 以下の被験者で本薬群 17.6%（15/85 例）及びクロピドグレル群 13.9%（10/72 例）（以下同順）、ハザード比 [95%信頼区間] 1.153 [0.515～2.581] であり、体重 50 kg 超の被験者で 8.0%（48/599 例）及び 11.6%（70/606 例）、ハザード比 0.684 [0.474～0.989] であった。国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験においては、体重 50 kg 以下の被験者で 0.0%（0/34 例）及び 12.5%（5/40 例）であり、体重 50 kg 超の被験者で 4.5%（15/336 例）及び 6.0%（20/332 例）であった。

以上より、体重 50 kg 以下の被験者では、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験、国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験における治験薬投与 24 週までの MACE1 及び MACE の発現割合は、クロピドグレル群と同程度であると判断し、PCI 合併症を含めた外的要因による出血に対処すれば本薬の有用性はあると考えた。したがって、体重 50 kg 以下の患者での本薬投与量の調節の必要性は小さいと考えた。ただし、本薬群の低体重患者では出血性イベントが増加する傾向にあり、それらは投与初期に施行される PCI 等による外的要因に基づくと考えられたため、低体重患者に対して投与する際は、個々の患者の状態に応じて周術期の患者管理等に十分配慮し、止血等の処置にも十分に配慮するよう注意喚起を促した上で、慎重に投与を行う必要がある。したがって、添付文書上では「低体重の患者」を慎重投与に規定する予定である。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験において、体重 50 kg 以下の症例は特に人数の少ない部分集団であることから、その安全性と有効性の成績の解釈には限界があるが、既承認薬との安全性プロファイルの違いから被験薬の臨床的安全性を検討することには意義がある。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の体重 50 kg 以下の被験者において、治験薬投与開始後 4 日目以降の大出血、小出血が本薬群のみで認められ、クロピドグレル群ではいずれも認められなかったこと、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」のうち重度の出血が本薬群のみで認められたこと、本薬群での大出血の 1 例は脳幹出血で死亡に至ったことは、体重 50 kg 未満の患者に本薬の維持用量として 3.75 mg を投与する際の出血リスクを検討する上で留意すべき事項と考える。国内第Ⅲ相待機 PCI 対象

試験では、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」は、本薬群の 50kg 以下でクロピドグレル群の 50 kg 以下の症例よりも多い傾向がみられていたことも、体重 50 kg 以下の患者における本薬投与時の出血リスクが高い可能性に十分注意する必要があることを示唆するデータと考える。

有効性の観点において、ごく少数例の部分集団の検討であることから、成績の解釈には限界があるものの、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での 50 kg 以下の被験者で、クロピドグレル群よりも本薬群で MACE1 の発現割合が高い傾向がみられた点も考慮すると、体重 50 kg 超の集団に比べて 50 kg 以下の患者では、クロピドグレルと比較した場合に本薬のベネフィット・リスクバランスが劣る可能性が否定できないものとする。特に 50 kg 以下の患者で、治験薬投与開始後 4 日目以降の外的要因なしの出血リスクがクロピドグレル群よりも本薬群で高かったことから、当該患者では本薬の長期投与時の安全性に懸念があり、有用性が他の患者での使用を下回る可能性が否定できないものとする。

また、機構は、以上の判断と、米国では体重 60 kg 未満の患者では通常用量 (10 mg) の半量 (5 mg) 投与を考慮するよう規定されていることも踏まえて、本邦における体重 50 kg 以下の患者での減量投与の可能性について以下のように考える。国内第Ⅱ相用量設定試験では、高齢・低体重被験者におけるすべての出血性有害事象の発現被験者数が、クロピドグレル群 (10 例) よりも本薬 20+3.75 mg 群 (15 例) で多かったが、心血管イベントの発現により致命的になり得るという対象疾患の重篤性も考慮し、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験での高齢・低体重被験者の検討用量として 20+3.75 mg が選択された経緯がある。しかしながら、限られた症例数での検討であるとはいえ、国内第Ⅱ相用量設定試験における MACE1 の発現割合は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与 4.0% (4/101 例)、本薬 20+5 mg 投与 13.0% (13/100 例)、クロピドグレル群 4.0% (4/101 例)、高齢・低体重被験者の本薬 20+2.5 mg 投与 5.4% (2/37 例)、本薬 20+3.75 mg 投与 10.8% (4/37 例)、クロピドグレル群 11.1% (4/36 例) であり、高齢・低体重被験者において、20+3.75 mg 投与と比較して本薬 20+2.5 mg 投与で明らかに有効性が劣る傾向はみられなかった。また、高齢・低体重被験者では、20+3.75 mg 投与でクロピドグレル群に比べより強い血小板凝集抑制効果が示されていたが、20+2.5 mg 投与での血小板凝集抑制効果はクロピドグレル群と同程度であった。また、国内第Ⅱ相用量設定試験では、高齢・低体重被験者への本薬 20+3.75mg の投与について臨床的に許容可能な安全性が示唆されていた。以上より、体重 50 kg 以下の患者に本薬を投与するにあたっては、まず抗血小板薬として本薬を投与することの適切性を慎重に判断することが重要であり、その上で、本薬が選択された場合には、年齢、腎機能等の他の出血のリスク因子、血管性イベントのリスクの程度等を総合的に判断した上で、症例によっては、国内第Ⅲ相試験での検討用量とはされなかった 20+2.5 mg の投与が考慮される余地もあると考える。体重 50 kg 以下の患者を本薬の投与対象とすることの妥当性、その場合に 20+2.5 mg への減量投与を選択肢の一つとする可否、添付文書上の出血リスクを含めた注意喚起の詳細、及び低体重患者に関する製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

3) 年齢 75 歳以上の患者への投与について

機構は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験のいずれの試験においても、年齢 75 歳以上のサブグループでは、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」等の出血性有害事象に関するいくつかの項目の発現割合が、年齢 75 歳未満のサブグループ及び全体集団の結果と比べてやや高い傾向にあったこと、及び海外では、高リスク（糖尿病又は心筋梗塞の既往）患者以外の 75 歳以上の患者には本薬の投与が推奨されていないことを踏まえて、年齢 75 歳以上の患者への本薬投与の妥当性について、有効性及び安全性の観点から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 ACS-PCI 対象試験における有効性の年齢別（75 歳未満、75 歳以上）のサブグループ評価を行った結果、主要評価項目である MACE1 の発現割合は、75 歳未満の集団では本薬群 8.5% (44/520 例) 及びクロピドグレル群 11.3% (60/530 例)（以下同順）、75 歳以上の集団では 12.1% (20/165 例) 及び 13.5% (20/148 例) であり、75 歳以上の集団でもハザード比の点推定値が 1 を下回り、全体集団の成績と同様の傾向を示した。また、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での MACE の発現割合は、75 歳未満の集団では 3.2% (9/284 例) 及び 6.5% (18/279 例)、75 歳以上の集団では 7.0% (6/86 例) 及び 7.5% (7/93 例) であり、75 歳以上の集団の成績は全体集団と同様の傾向を示した。

安全性について、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での本薬群の年齢別（75 歳未満、75 歳以上）の CABG に関連しない出血性イベントの発現割合は、大出血が 75 歳未満 1.3% (7/520 例) 及び 75 歳以上 3.6% (6/165 例)（以下同順）、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が 7.5% (39/520 例) 及び 16.4% (27/165 例)、「臨床的に重要な出血」が 3.8% (20/520 例) 及び 5.5% (9/165 例)、「その他の出血」が 40.6% (211/520 例) 及び 52.7% (87/165 例) であり、いずれの出血性イベントも 75 歳以上の集団で高い傾向であったが、クロピドグレル群の年齢別の出血性イベントの発現割合と同程度であった。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での本薬群の年齢別（75 歳未満、75 歳以上）の出血性イベントの発現割合は、大出血は認められず、小出血が 75 歳未満 1.4% (4/284 例) 及び 75 歳以上 2.3% (2/86 例)（以下同順）、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が 4.6% (13/284 例) 及び 8.1% (7/86 例)、「臨床的に重要な出血」が 3.2% (9/284 例) 及び 5.8% (5/86 例)、「その他の出血」が 31.7% (90/284 例) 及び 46.5% (40/86 例) であり、いずれの出血性イベントも 75 歳以上の集団で高い傾向であったが、クロピドグレル群の年齢別の出血性イベントの発現割合と同程度であった。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の本薬群では治験薬投与開始日から治験薬投与開始後 3 日以内にクロピドグレル群に比較して出血性イベントが多く発現し、特に小出血の発現割合が高く、また 75 歳以上でも小出血の発現割合が高かったことから、治験薬投与開始後 3 日以内の外的要因の有無別の出血性イベントの発現割合を検討した。外的要因のない小出血の発現割合は、75 歳未満及び 75 歳以上のいずれも本薬群とクロピドグレル群で同様であったが、本薬群の外的要因による小出血の発現割合はいずれの年齢層でもクロピドグレル群よりも高い傾向であった（75 歳以上：本薬群 4.8% (8/165 例)、クロピドグレル群 0.0% (0/148 例)）。一方、治験薬投与開始後 4 日目から治験薬投与終了日・中止後 14 日目まででは、外的要因の有無に関わらず小出血の発現割合は、75 歳未満及び 75 歳以上のいずれも本薬群とクロピドグレル群で同様であった。

海外 ACS 第Ⅲ相試験での本薬群の高齢者（75 歳以上）における「大出血及び小出血」の発現割合は 75 歳未満よりも高く（75 歳未満：3.81%（223/5850 例）、75 歳以上：8.98%（80/891 例））、この傾向はクロピドグレル群でも認められた（75 歳未満：2.90%、75 歳以上：6.94%）が、クロピドグレル群に対する本薬群の「大出血及び小出血」の発現割合のハザード比は 75 歳未満、75 歳以上で同様（75 歳未満：1.320、75 歳以上：1.346）であった。なお、75 歳以上の集団における大出血、小出血の個々のイベントの発現割合のクロピドグレル群に対する本薬群のハザード比は同程度であった（ハザード比、大出血：1.359、小出血：1.385）。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験でも、本薬群では 75 歳未満に比べて 75 歳以上で「大出血及び小出血」の発現割合が高く（75 歳未満：4.0%（21/520 例）、75 歳以上：10.9%（18/165 例））、この傾向はクロピドグレル群でも認められたが、これは本薬群の 75 歳以上の小出血の発現割合がクロピドグレル群よりも高いことに起因しており、大出血は両群で同程度であった。以上より、国内臨床試験で使用された本薬 20+3.75 mg により、海外同様の有効性は保持され、海外で示された出血リスクを軽減しえたと考える。

以上のことから、年齢 75 歳以上の被験者についても、クロピドグレルと比較して本薬の有効性が示唆された。ただし、外的要因ありの小出血、特に PCI 合併症による小出血の発現割合は、クロピドグレル群より本薬群で高く、ACS 患者を対象とした PCI 施行時には、穿刺部位を含む出血の可能性のある部位を十分観察する必要があると考えられた。また、一般的に、高齢の患者では出血性イベントが増える傾向にあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合や異常が認められた場合、投与の中止を考慮する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験は、クロピドグレルに対する本薬の有効性について優越性を検証できるような試験デザインではなく、当該試験の成績から、日本人における本薬の有効性がクロピドグレルに比べてより高いといった主張をするべきではない。しかしながら、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験における年齢別の有効性の成績からは、75 歳以上の患者でも 75 歳未満の患者と同様に、クロピドグレルに期待される有効性と同様の有効性が得られる可能性は示されているものと判断される。ただし、両試験において、海外 ACS 第Ⅲ相試験と同様に 75 歳以上の患者での出血性イベントの発現割合は 75 歳未満の患者よりも高い傾向が示されており、75 歳以上の患者では本薬による出血リスクに特に注意する必要がある。また、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、本薬群の 75 歳以上の患者での小出血の発現割合がクロピドグレル群よりも高いことが示唆されており、75 歳以上の患者で外的要因ありの小出血（特に PCI 合併症による小出血）の発現が多かったことも踏まえると、75 歳以上の患者に本薬を適用する判断は慎重に行うとともに、PCI 施行中及び施行後の施術に関連した出血に十分注意する必要があるため、これらの点について添付文書等で十分な注意喚起を行うべきである。75 歳以上の患者への本薬投与の妥当性や添付文書上の注意喚起の詳細等については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

4) 腎機能障害患者への投与について

機構は、国内第Ⅲ相試験における、腎機能（eGFR）別の本薬の有効性及び安全性について説明した上で、軽～中等度の腎機能障害患者における本薬投与の妥当性について、海外 ACS

第Ⅲ相試験の成績及び米国における添付文書上の規定も踏まえて説明するよう求めた。また、国内臨床試験では高度の腎機能障害患者が対象に含まれていなかったこと等を踏まえて、当該患者を慎重投与とすることの妥当性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 ACS-PCI 対象試験における本薬群の背景因子別（腎機能別）の有効性は、被験者数が極端に少ない、体表面積で補正した eGFR（単位：mL/min/1.73m²、以下同様）が 15 以上 30 未満のサブグループを除き、eGFR が 90 以上、60 以上 90 未満及び 30 以上 60 未満のいずれのサブグループにおいても、主要評価項目のハザード比の点推定値は 1 と同程度又は下回り、各集団において全体の傾向と同様の有効性が認められると考えた。また、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験においては、有効性が著しく劣るようなサブグループはみられず、いずれのサブグループにおいても本薬の有効性が示唆された。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での本薬群の腎機能別（腎機能が正常 [eGFR : 90 以上]、軽度低下 [eGFR : 60 以上 90 未満]、中等度低下 [eGFR : 30 以上 60 未満]、高度低下 [eGFR : 15 以上 30 未満]）の出血性イベントの発現割合は、大出血が正常 0.0% (0/138 例)、軽度低下 2.3% (8/349 例)、中等度低下 3.9% (5/128 例) 及び高度低下 0.0% (0/8 例)（以下同順）、「大出血及び小出血」が 3.6% (5/138 例)、5.2% (18/349 例)、10.2% (13/128 例) 及び 0.0% (0/8 例)、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が 4.3% (6/138 例)、8.6% (30/349 例)、20.3% (26/128 例) 及び 0.0% (0/8 例)、小出血が 3.6% (5/138 例)、3.2% (11/349 例)、6.3% (8/128 例) 及び 0.0% (0/8 例)、「臨床的に重要な出血」が 1.4% (2/138 例)、3.4% (12/349 例)、10.2% (13/128 例) 及び 0.0% (0/8 例)、「その他の出血」が 40.6% (56/138 例)、43.6% (152/349 例)、46.1% (59/128 例) 及び 50.0% (4/8 例) であった。本薬群では、腎機能が軽度低下の被験者での出血性イベントの発現割合は腎機能が正常の被験者に比べて高い傾向であったが、この傾向はクロピドグレル群と同様であり、腎機能が中等度低下の被験者では出血性イベントの発現割合がさらに高まり、かつクロピドグレル群よりも発現割合が高い傾向を示した。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での本薬群の腎機能別（腎機能が正常 [eGFR : 90 以上]、軽度低下 [eGFR : 60 以上 90 未満]、中等度低下 [eGFR : 30 以上 60 未満]）の出血性イベントの発現割合は、大出血は認められず、小出血が正常 0.0% (0/38 例)、軽度低下 2.1% (4/190 例) 及び中等度低下 0.0% (0/72 例)（以下同順）、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が 5.3% (2/38 例)、6.8% (13/190 例) 及び 4.2% (3/72 例)、「臨床的に重要な出血」が 5.3% (2/38 例)、4.7% (9/190 例) 及び 4.2% (3/72 例)、「その他の出血」が 42.1% (16/38 例)、34.2% (65/190 例) 及び 37.5% (27/72 例) であり、本薬群で腎機能低下に依存して出血性イベントが増加することはなく、クロピドグレル群と比較しても発現割合は同程度又は低い傾向であった。

eGFR は標準体型の日本人を基に補正をしているため、筋肉量が少ない高齢者等の標準体型から大きく外れる被験者は腎機能低下の方向へ分類される。また、出血性イベントを誘引する因子として低体重及び高齢が考えられるが、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の本薬群には、高齢かつ低体重の被験者がクロピドグレル群や国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験よりも多く組み入れられ、群間の偏りが生じていた。また、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での腎機能中等度低下患者の 80.5% (103/128 例) は高齢又は低体重の被験者であり、腎機能中等度低下患者で

出血性イベントを発現した被験者のうち、高齢又は低体重の被験者の割合は高かった（大出血 4/5 例、小出血 7/8 例、「臨床的に重要な出血」 9/13 例）。

海外 ACS 第Ⅲ相試験での本薬の投与量は国内第Ⅲ相試験とは異なるが、海外 ACS 第Ⅲ相試験における腎機能低下患者での「大出血及び小出血」の発現頻度を評価した。「大出血及び小出血」の発現割合は、クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{CR}」）（単位：mL/min、以下同様）60 超の集団では本薬群とクロピドグレル群で同程度であり、30 以上 60 以下の集団では本薬群でわずかに高かった。腎機能低下程度別の MACE の発現割合は、本薬群では CL_{CR} 60 超 8.61%（515/5982 例）、30 以上 60 以下 13.81%（92/666 例）、30 未満 21.57%（11/51 例）、クロピドグレル群では、CL_{CR} 60 超 10.67%（630/5907 例）、30 以上 60 以下 14.72%（106/720 例）、30 未満 38.89%（21/54 例）であった。CL_{CR} 30 以上 60 以下、及び 30 未満のいずれの集団においても MACE のハザード比は 1 を下回っており、これらのベネフィット・リスクを勘案して、米国添付文書では、warnings and precautions に「出血傾向にある患者」の例示として中等度及び高度腎障害患者の記載があるが用量調節することなく投与するように記載されている。

また、海外で実施された臨床薬理試験（H7T-EW-TABW 試験）において、中等度腎機能障害患者（CL_{CR}:30 以上 50 以下）に本薬を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び MPA は健康被験者と同様であった。なお、他の臨床薬理試験（H7T-EW-TACJ 試験）では、末期腎機能障害患者（血液透析 3 ヶ月以上）に本薬を単回経口投与したところ、MPA は健康成人と同様であったが、尿毒素に伴うと考えられる AUC_{last} 及び C_{max} の低下が観察された。

以上のように、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の本薬群では、軽度及び中等度腎機能低下患者の有効性イベント発現割合は全体の結果とほぼ同様の傾向が示され、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験でも有効性が著しく劣るようなサブグループはなかったことから、いずれの試験でも試験全体の傾向と同様の有効性が認められると考えた。さらに、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、腎機能中等度低下患者の出血性イベントの発現割合は正常被験者及びクロピドグレル群に比して高い傾向が示されたが、血小板凝集能に影響はみられず、出血性イベントを認めた被験者の多くが低体重又は高齢の被験者であったことから、腎機能中等度低下のみが本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす因子である可能性は高くないと考えた。したがって、国内の軽度～中等度の腎機能障害患者に本薬を投与することは、有効性及び安全性の面で妥当である。

また、日本人の腎機能中等度低下患者での有効性及び安全性の成績、並びに海外 ACS 第Ⅲ相試験の結果から、日本人の高度腎機能障害患者での本薬の有効性及び安全性を推定すると、ベネフィットがリスクを上回ると考える。しかし、高度腎機能障害患者は開発段階で治験の組み入れ対象から除外されているため、当該患者を慎重投与の対象として当該患者の安全性に注意する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験においては、限られた症例数での事後的な検討ではあるものの、eGFR 30 以上 60 未満の患者での本薬群の出血リスクは、大出血、小出血、「臨床的に重要な出血」のいずれにおいてもクロピドグレル群よりも高く、また、eGFR 60 以上の患者よりも高かったことは軽視すべきでない。申請者が考察するように、出血のリスク因子である高齢者や低体重患者が eGFR 低値の集団で多かった影響もあると考えられるが、腎機能の低下に伴い本薬投与時の出血リスクが高まる可能性を否定することは

きない。申請者が指摘するように、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験における群間の患者背景の偏りが安全性の群間比較成績に影響した可能性もあるが、本邦の臨床現場では、PCI の適応となるような虚血性心疾患患者には、高齢、低体重、eGFR 30 以上 60 未満の要素を複数有する症例が多く存在することが想定されるため、そのような症例への本薬の適用については、個々の症例での各薬剤のベネフィット・リスクのバランスを踏まえて総合的に判断する必要がある。また、本薬を適用できると判断される場合においても、当該患者では出血リスクが高まることを十分に認識する必要がある。なお、末期腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者での本薬投与時の血小板凝集能や中等度腎機能障害患者での薬物動態パラメータが健康成人と同様であったことは、必ずしも腎機能障害患者における本薬投与時の出血リスクが健康成人と同様であることを意味するものではない。また、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験よりも症例数がさらに少ないため、当該試験成績から腎機能障害が本薬の出血リスクに及ぼす影響を考察することは困難である。

一般的に、腎機能障害患者では腎機能障害に伴い出血リスクが増大することが知られており、海外 ACS 第Ⅲ相試験でも中等度腎機能障害患者で、腎機能正常又は軽度腎機能障害患者よりも出血性有害事象が多く発現したことに留意すべきである。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験は海外 ACS 第Ⅲ相試験とは投与量が異なるものの、本邦においても腎機能が低下した症例では、本薬投与時の出血リスクが増大する可能性が示唆されているものと考える。

以上より、本邦における軽度～中等度の腎機能障害患者に対する本薬の投与は、有効性及び安全性の面で妥当と判断するが、臨床現場で本薬を使用する際には、腎機能障害の程度に応じて出血リスクが増加する可能性が示されていることに十分注意する必要がある。腎機能障害患者での本薬投与時の出血リスクについて、製造販売後の情報収集が必須と考える。

また、高度腎機能障害患者は開発段階で治験の組入れ対象から除外されていたため、当該患者における本薬の安全性は不明であるが、国内外の腎機能程度別の出血リスクの検討結果から、腎機能障害の程度に応じて出血リスクが高まる可能性が示されていることを考慮すると、高度の腎機能障害患者ではより出血のリスクが高まることが想定される。しかしながら、国内臨床試験でのごく限られた情報からは、腎機能障害患者において本薬投与時の出血リスクがクロピドグレルに比べて明らかに高くなる傾向は示されておらず、現時点では、高度腎機能障害患者について、クロピドグレルに対する国内での注意喚起の状況と同様に慎重投与に設定して注意喚起を図ることが妥当と考える。また、高度腎機能障害患者における出血性有害事象の発現状況についても、製造販売後の情報収集が必須と考える。腎機能障害患者における添付文書上の注意喚起の詳細及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

5) 肝機能障害患者への投与について

機構は、国内第Ⅲ相試験における、肝機能別の本薬の有効性及び安全性について説明した上で、軽～中等度の肝機能障害患者における本薬投与の妥当性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 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、「重度の肝障害（劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍）の合併又は既往を有する患者」を除外した。このため、肝機能を評価する AST 及び ALT を指標に、軽度及び中等度の肝機能低下を示すと考えられる 80 U/L を基準値として、有効性及び出血性イベントの発現割合を評

価した。本薬群の肝機能障害別の有効性イベントの発現割合は、症例数の極端に少ない AST 80 U/L 未満かつ ALT 80 U/L 以上のサブグループについては検討できなかったが、それ以外のサブグループにおいては、クロピドグレル群と比較したときのハザード比の点推定値は 1 を下回り、各集団において全体の傾向と同様に有効性が認められると考えられた。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での本薬群の肝機能障害別（AST 80 U/L 未満かつ ALT 80 U/L 未満及び AST 80 U/L 以上かつ ALT 80 U/L 以上、以下同順）の出血性イベントの発現割合は、大出血が 2.9%（13/441 例）及び 0.0%（0/25 例）、小出血が 3.6%（16/441 例）及び 0.0%（0/25 例）、「臨床的に重要な出血」が 4.1%（18/441 例）及び 8.0%（2/25 例）、「その他の出血」が 43.3%（191/441 例）及び 60.0%（15/25 例）であり、肝機能障害の程度による明確な発現割合の違いはなく、クロピドグレル群とも同様の成績であった。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の肝機能障害に関する合併症を有する被験者 99 例（本薬群 48 例、クロピドグレル群 51 例）のうち本薬群では、出血性イベントの発現割合は合併症のない本薬群の被験者よりも低く、クロピドグレル群とほぼ同様であった。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の肝機能障害に関する合併症を有する被験者 60 例（本薬群 33 例、クロピドグレル群 27 例）のうち本薬群では、出血性イベントの発現割合は合併症のない本薬群の被験者よりも高かったものの、クロピドグレル群と同様であった。

海外 ACS 第Ⅲ相試験では Hy's rule（FDA ガイダンス：Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation）及び血液検査を基準に肝機能異常患者における安全性を評価した。その結果、肝機能異常患者における「大出血及び小出血」は本薬群で 32 例中 2 例に、クロピドグレル群で 37 例中 3 例に発現し、被験者数は少ないものの、両群で同程度であった。また、海外で実施された臨床薬理試験（H7T-EW-TAAN 試験）で軽度及び中等度肝障害患者に本薬 60 mg を単回経口投与し、異なる臨床薬理試験（H7T-EW-TABV 試験）で中等度肝障害患者に本薬を初回負荷用量 60 mg、維持用量 10 mg で 6 日間経口投与した結果、いずれの試験でも薬物動態パラメータ及び MPA は健康被験者と同様であり、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

以上のことから、軽度～中等度の肝機能障害患者において本薬投与による出血性イベントへの影響はないと考えられた。

機構は、高度肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、当該患者に本薬を投与した際の安全性は不明であり、欧州の添付文書では禁忌とされていることを踏まえ、本邦で高度肝機能障害患者を慎重投与とすることの妥当性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。欧州添付文書では高度肝機能障害に対する本薬の投与は禁忌と規定されているが、クロピドグレルでも同様に禁忌と規定されている。一方で、本薬の米国添付文書では Warnings and Precautions の「出血傾向のある患者」の例示として高度肝機能障害患者の記載があるものの、用量調節することなく投与することとされており、クロピドグレルの米国添付文書でも、当該患者に対して用量調節の必要なく投与することが規定されている。また、米国では、当該患者に対する追加の安全対策はこれまで行われていない。海外市販後情報からの検討は限界があると考えられるが、過去の安全性定期報告書（PSUR）においても、肝機能障害患者で死亡例や出血性有害事象が特段多い傾向は認められていない。

以上のように、軽度～中程度肝障害患者への本薬の投与でクロピドグレルと比較して出血リスクが高い傾向は認められていないこと、米国添付文書及び海外市販後の状況、本邦の申請時

用量は海外の承認用量よりも低いことを勘案し、高度肝機能障害患者を慎重投与とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内待機的 PCI 対象試験の成績に関する申請者の説明からは、軽～中等度の肝機能障害患者で本薬の有効性及び安全性が肝機能正常患者よりも大きく劣る可能性は示されていない。しかしながら、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験については少数例の部分集団における限られた検討であること、また、AST、ALT を指標に層別した検討であって ACS 発症直後の AST、ALT 等の検査値への影響をみただけであることも否定できないため、軽～中等度の肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性を検討するために適切な方法であったとは断言できず、評価には限界がある。しかしながら、海外臨床試験において、軽～中等度の肝機能障害被験者で出血リスクが肝機能障害のない被験者より高まる可能性は示されておらず、当該患者については、用法・用量を調節することなく本薬を投与する規定とすることが妥当と判断する。

高度肝機能障害患者については国内外の臨床試験での投与経験がなく、また当該患者では一般的に凝固系の異常等により軽～中等度の肝機能障害患者に比べ出血リスクがより高いと想定される。高度肝機能障害患者については、日本人における有効性及び安全性が本薬と大きく変わらないと考えられるクロピドグレルに対する国内での注意喚起の状況にも鑑み、本薬の投与を禁忌とするまでの必要はないものの、他の出血の危険因子も考慮して本薬の適用の可否を慎重に判断する必要がある。また、本薬の投与が適切と判断された場合であっても出血性有害事象の発現に十分注意する必要があることから、慎重投与に設定することが適切と判断する。

本薬の肝機能障害患者における本薬投与時の注意喚起等の対応、高度肝機能障害患者における特別な規定等については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

6) 脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者への投与について

機構は、海外では脳卒中又は TIA の既往のある患者では本薬の投与が禁忌とされていることを踏まえて、脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者を慎重投与に設定した理由と妥当性について、国内第Ⅲ相試験における当該患者に関する選択・除外基準、並びに当該患者での有効性及び安全性の成績を踏まえ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 ACS 第Ⅲ相試験では、脳卒中又は TIA の既往ありの患者は全体の 3.8% (518/13608 例) であり、MACE の発現割合は、既往なしでは本薬群 9.1%、クロピドグレル群 11.4% と本薬群で有意に低く、既往ありでは本薬群 17.9%、クロピドグレル群 13.7% と本薬群で高い傾向にあった。CABG に関連しない「大出血及び小出血」の発現割合は、既往なしでは本薬群 4.4%、クロピドグレル群 3.4% であり、既往ありでは本薬群 7.8%、クロピドグレル群 4.0% で、本薬群で高い傾向であった。海外では、有効性及び出血性イベントの複合エンドポイントに関する患者背景毎の部分集団の事後的な解析結果から、TIA 又は脳卒中の既往は临床上の有用性を低下させるリスク因子の一つであることが判明したため、当該既往のある患者は禁忌とされた。

本邦において、脳血管疾患は死因の第 3 位に位置し、その中でも虚血性脳血管障害患者が多数を占めている。虚血性脳血管障害の多くを占める脳梗塞、心筋梗塞等のアテローム血栓症の転帰を前向きに調査する REACH Registry では、世界 44 カ国から 68129 例、日本から 5193 例

が登録された (Steg PG et al. *JAMA*. 2007, 297: 1197-206)。その結果、日本では脳血管障害の比率が世界より高く、さらに疾患別の再発リスクについては、冠動脈疾患のみの患者よりも脳血管障害を合併している患者で心血管イベントの再発頻度が高いことが示されている。このように脳梗塞を有する患者はイベントの再発率が高いため、特に脳血管障害患者の比率が高い本邦においては、脳血管障害を合併した冠動脈疾患患者の再発予防への対応が急務と考える。

TIA 又は脳卒中の既往患者は海外の添付文書で禁忌とされたことから、海外 ACS 第Ⅲ相試験と同じ PCI を施行予定の ACS 患者を対象とした国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、海外 ACS 第Ⅲ相試験とは異なり、除外基準として「脳梗塞症、一過性脳虚血発作 (TIA) の合併、又はその既往を有する患者 (画像診断などでのみ認められた無症候性脳梗塞は除く)」を設定し、脳出血の患者についても、除外基準として「頭蓋内出血の合併又は既往を有する患者 (MRI 所見でのみ認められる無症候性微小出血は除く)」を設定した。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、当時実施中の国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験で出血性イベントが予想を上回る発現割合ではなかったこと等を踏まえて、海外より低用量に設定することで、海外 ACS 第Ⅲ相試験で懸念された出血リスクに対応できていると判断し、除外基準として「以下の 1) ~3) のいずれかに該当する脳梗塞症*の合併、又はその既往を有する患者 1) 抗凝固療法が必要な患者、2) 年齢が 75 歳以上の患者、3) 脳梗塞症発症後 6 ヶ月以内の患者 (*画像診断でのみ認められる無症候性脳梗塞は除く)」を設定した。

当該患者での有効性及び安全性の試験毎の成績は、以下のとおりであった。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、画像診断等でのみ認められた無症候性脳梗塞を有する 49 例 (本薬群 25 例、クロピドグレル群 24 例) がエントリーされた。本薬群及びクロピドグレル群の MACE1 発現割合 (以下同順) は、既往ありで 3/25 例 (12.0%) 及び 6/24 例 (25.0%)、既往なしで 61/660 例 (9.2%) 及び 74/654 例 (11.3%) であり、本薬群の既往ありの被験者は 25 例と少数であったが、無症候性脳梗塞患者でも本薬投与によって MACE1 は抑制されることが示唆された。出血性イベントに関して、「大出血及び小出血」の発現割合は、既往ありでは 8.0% (2/25 例) 及び 4.2% (1/24 例) であったのに対し、既往なしでは 5.6% (37/660 例) 及び 4.3% (28/654 例) であった。また、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現割合は、既往ありでは 12.0% (3/25 例) 及び 4.2% (1/24 例)、既往なしでは 9.5% (63/660 例) 及び 9.8% (64/654 例) であった。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、限られた症例であるが、脳梗塞又は TIA の既往のある患者での有効性及び安全性を検討した。MACE は、脳梗塞の既往ありの被験者 (本薬群 14 例及びクロピドグレル群 9 例、以下同順) 及び TIA の既往ありの被験者 (3 例及び 2 例) では発現しなかった。本薬群、クロピドグレル群ともに、無症候性脳梗塞の既往ありの被験者 (10.0% (2/20 例) 及び 6.9% (2/29 例)) では、既往なしの被験者 (3.7% (13/350 例) 及び 6.7% (23/343 例)) に比べて MACE の発現割合が高かったが、本薬の MACE の抑制効果がクロピドグレル群に比べて著しく劣る可能性は示唆されなかった。出血性イベントに関して、脳梗塞の既往ありの被験者で「大出血及び小出血」は発現せず、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現割合は 14.3% (2/14 例) 及び 11.1% (1/9 例) であった。TIA の既往ありの被験者で「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」は発現せず、無症候性脳梗塞の既往ありの被験者の「大出血及び小出血」の発現割合は 5.0% (1/20 例) 及び 17.2% (5/29 例)、「大出血、小出血及び

臨床的に重要な出血」の発現割合は 10.0% (2/20 例) 及び 20.7% (6/29 例) であった。海外で懸念された頭蓋内出血は、本薬群では発現しなかった。

海外 ACS 第Ⅲ相試験では、脳卒中又は TIA の既往のある患者と ACS 全体の患者は、いずれも本薬群でクロピドグレル群よりも出血事象の発現割合が高く、これはクロピドグレル (300+75 mg) よりも有意に高い血小板凝集抑制効果を有する本薬の用量 (60+10 mg) が選択されていたためと考えた。一方、有効性について、脳卒中又は TIA の既往のある患者と全体の成績は同様の傾向を示しておらず、脳卒中又は TIA の既往のある患者の本薬群で、クロピドグレル群よりも脳心血管系イベントの発現割合が高かった。これは、クロピドグレルよりも有意に高い血小板凝集抑制効果を有する本薬の用量を選択していたことから考えると想定外の結果であった。被験者数の少ないサブグループでの事後解析であること、本試験の脳卒中又は TIA の既往のある患者でのクロピドグレル群の脳梗塞再発率は 1.2%と、過去に報告されている当該患者におけるクロピドグレル投与時の脳梗塞再発率 (5%以上/年) よりも著しく低いこと等から、この有効性の結果は偶然による可能性が高いと考えられた。

国内第Ⅲ相試験では、有効性と安全性のバランスのとれた用量を設定し、本薬群の全体の患者層では、MACE の発現は抑制されることが示唆され、クロピドグレル群と同程度の安全性が確認された。脳梗塞又は TIA の既往、無症候性脳梗塞の既往のある患者では、限られた症例での検討ではあるが、クロピドグレルに対して本薬の有用性が劣ることを示唆するデータではないと考えられた。本邦における脳梗塞患者の治療状況を踏まえると、心血管イベントの再発頻度が高い脳梗塞又は TIA 既往患者に対して新しい治療法が必要であるが、欧米では当該患者は禁忌とされていること、国内第Ⅲ相試験で得られたデータでは問題はなかったものの被験者が限られていたことから、脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者を慎重投与に設定し、注意喚起を行う必要があるものと考えた。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では脳梗塞や TIA の既往のある患者が除外されており、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験でも当該患者の大部分は除外されていることから、日本人で PCI が適用される冠動脈疾患を有し、かつ脳梗塞や TIA の既往のある患者での本薬 20+3.75 mg 投与時の有効性及び安全性について、現時点では十分な情報は得られていない。また、申請者は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験で、画像診断等でのみ認められた無症候性脳梗塞を有する患者における本薬投与時のデータを示したが、臨床的に脳梗塞や TIA の既往があると判断されるような患者での本薬の有効性及び安全性の検討にあたっては、当該データは参考程度の位置付けと考えるべきであり、仮に症例数が多く集積されていたとしても、それを根拠として脳梗塞や TIA の既往のある患者での有用性を判断することは適切ではない。

海外 ACS 第Ⅲ相試験において、本薬 60+10 mg 投与時に、脳梗塞や TIA の既往のある症例では本薬群で出血性有害事象の発現率がクロピドグレル群に比較して高かったのみならず、心血管系イベントの発現割合も高かった理由は不明である。一方、国内開発では、日本人での血小板凝集抑制率等を参考に、海外と異なる用量設定がなされていることから、脳梗塞や TIA の既往のある患者で、海外臨床試験の結果とは異なるベネフィット・リスクのバランスを取り得るものとする。したがって、現時点では、クロピドグレルでは投与対象とされている脳梗塞や TIA の既往のある患者を、国内でも海外と同様に本剤の投与対象から外すことが適切とま

では言い切れないと考える。当該患者への本薬投与の妥当性、添付文書上の注意喚起の記載及び市販後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7) CABG を施行予定の患者における対応について

機構は、国内第Ⅲ相試験の治験期間中に CABG が施行された被験者の数、当該手術実施前の本薬又はクロピドグレルの休薬期間、出血性有害事象の発現状況及び有効性イベントの発現状況、海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績及び米国の添付文書の規定を踏まえて、本薬投与中の CABG の実施に際してどのような注意喚起が必要と考えられるのか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 ACS-PCI 対象試験では、本薬群 15 例及びクロピドグレル群 14 例で CABG が施行され、その内訳は、初回血行再建術として CABG に移行した被験者が本薬群 9 例及びクロピドグレル群 6 例（以下同順）、予定された段階的血行再建術で CABG を施行した被験者が 1 例及び 3 例、予定外の非緊急血行再建術で CABG を施行した被験者が 5 例及び 5 例であった。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、3 例及び 1 例で CABG が施行され、その内訳は、初回血行再建術として CABG に移行した被験者が 1 例及び 1 例、予定外の非緊急血行再建術で CABG を施行した被験者が 2 例及び 0 例であった。いずれの試験でも、予定外の緊急血行再建術を施行された被験者はいなかった。本薬群で治験薬最終投与後 14 日以内に CABG が施行された被験者は 13 例（国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験：10 例、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験：3 例）であり、CABG 施行被験者での CABG に関連した「大出血及び小出血」の発現割合は 92.3%（12/13 例）であった。13 例のうち治験薬投与終了翌日までに CABG を施行した場合を除くと、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験で 4 例、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験で 2 例であった。これらの被験者の休薬期間は、6 日間 1 例、8 日間 2 例、12 日間 2 例、14 日間 1 例であり、CABG に関連した出血性イベントは、大出血が 4 例、小出血が 1 例であった。クロピドグレル群では、治験薬最終投与後 14 日以内に CABG が施行された被験者は 10 例（国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験：9 例、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験：1 例）であり、集計可能な CABG 施行被験者での CABG に関連した「大出血及び小出血」の発現割合は 80.0%（8/10 例）であった。10 例のうち治験薬投与終了翌日までに CABG を施行した場合を除くと、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験で 6 例、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験で 1 例であった。これら被験者の休薬期間は、4 日間 1 例、6 日間 2 例、7 日間、8 日間、9 日間、10 日間各 1 例であり、CABG に関連した出血性イベントは、大出血が 5 例、その他の出血が 1 例であった。いずれの試験でも、両群ともに、治験薬投与終了・中止・中断後から CABG 施行までに有効性イベントは発現しなかった。

海外 ACS 第Ⅲ相試験では初回血行再建術で CABG へ移行した被験者は 0.54%（72/13457 例、本薬群：CABG を施行した被験者 213 例のうち初回入院時は 33 例、クロピドグレル群：CABG を施行した被験者 224 例のうち初回入院時は 39 例）であり、そのほとんどが緊急 CABG であった。これら被験者での本薬群の「大出血及び小出血」の発現割合は、クロピドグレル群に比べて高かった（本薬群：18.18%（6/33 例）、クロピドグレル群：2.56%（1/39 例））。この結果を受けて、米国の添付文書では、緊急 CABG が施行される可能性のある患者に対して、本薬の投与を開始すべきではないと規定された。また、海外 ACS 第Ⅲ相試験での CABG 施行前の休薬期間と CABG に関連した出血性イベントの関係では、CABG 施行患者 437 例（本薬群：213 例、クロピドグレル群：224 例）での、CABG に関連した「大出血及び小出血」の発

現割合は、CABG 施行前 2 日以内の休薬では本薬群 17.24% (10/58 例) 及びクロピドグレル群 6.15% (4/65 例) (以下同順)、施行前 3~7 日間の休薬では 15.79% (12/76 例) 及び 4.40% (4/91 例)、施行前 7 日間超の休薬では 10.13% (8/79 例) 及び 2.90% (2/69 例) であった。この結果を受けて、米国の添付文書では「休薬できる場合は、CABG 施行時には少なくとも施行 7 日前に本薬の投与を中止すること」と規定された。

以上のことから、国内で実施した臨床試験では国内臨床実態を反映し CABG 施行被験者数は少なく、国内臨床試験の結果のみに基づいてその安全性を評価することは困難であったが、集計可能な期間での CABG に関連した出血性イベントの発現割合は、本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。CABG 施行被験者のみで、大出血に相当するヘモグロビン低下を生じる出血が発生する可能性も報告されており、本薬の血小板凝集抑制作用によりさらに出血が助長される可能性があるため、米国添付文書の規定を踏まえ、7 日間以上の十分な休薬期間を設定することが望ましいと考える。また、十分な休薬期間を設定できない場合は重大な出血が生じる可能性について注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験における CABG 施行例は少数であったため、本薬投与による CABG に関連した出血リスクの増加及び適切な術前の休薬期間について厳密に検討することは困難であるが、本薬群で治験薬最終投与後 14 日以内に CABG が施行された症例では「大出血及び小出血」が高率に発現したことから、CABG 施行予定の患者での本薬投与時の出血リスクに関する十分な注意喚起及び休薬期間に関する規定を設定する必要があると考える。CABG 施行予定の患者における具体的な注意喚起や休薬期間の設定については次項で議論する。

8) 侵襲的手技（手術等）前の休薬期間について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、治験期間中に侵襲的手技（手術等）が必要となった被験者の数、具体的な手技の内訳、当該手術実施前の本薬又はクロピドグレルの休薬期間、出血性有害事象の発現状況及び有効性イベントの発現状況を示した上で、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、「本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、7 日以上前に投与を中止することが望ましい。」との規定を設けた根拠及び妥当性について、米国の添付文書の規定（可能であればいずれの手術も 7 日以上前に本剤を中止すること）も踏まえ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 ACS-PCI 対象試験の治験期間中に、治験担当医師が休薬を必要と判断した手技の割合は、本薬群 1.3% (10/762 件)、クロピドグレル群 2.0% (14/696 件) であった。治験薬投与中止後 14 日目までの出血性イベントの発現割合は、休薬期間なしの場合、本薬群 6.6% (50/752 件)、クロピドグレル群 3.5% (24/682 件) であり、休薬期間ありの場合、本薬群 30.0% (3/10 件：骨折観血的手術に伴う「その他の出血」、CABG に伴う小出血及びペースメーカー植え込み術に伴う小出血各 1 件)、クロピドグレル群 14.3% (2/14 件：CABG に伴う「その他の出血」及び大出血各 1 件) であった。出血性イベントを発現した被験者の休薬期間は、本薬群で 4、6 及び 6 日間、クロピドグレル群で 6 及び 7 日間であった。なお、両群ともに休薬後に MACE1 の発現は認められなかった。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の治験期間中に、治験担当医師が休薬を必要と判断した手技の割合は、本薬群 3.9%

(13/337 件)、クロピドグレル群 1.2% (5/406 件) であった。治験薬投与中止後 14 日目までの出血性イベントの発現割合は、休薬期間なしの場合、本薬群 5.6% (18/324 件)、クロピドグレル群 4.7% (19/401 件) であり、休薬期間ありの場合、本薬群 23.1% (3/13 件：CABG に伴う大出血 1 件及び抜歯に伴う「その他の出血」2 件)、クロピドグレル群 20.0% (1/5 件：ポリープ切除に伴う「その他の出血」) であった。出血性イベントを発現した被験者の休薬期間は、本薬群で CABG が 8 日間、抜歯が 6 日間及び 8 日間であり、クロピドグレル群で 6 日間であった。なお、両群ともに休薬後に MACE の発現は認められなかった。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験で、初回血行再建術以降に実施した侵襲的手技のうち最も多かったのは CAG^{***} (本薬群 333 例 402 件及びクロピドグレル群 309 例 370 件、以下同順) であり、次は PCI (239 例 307 件及び 226 例 284 件) であった。CAG に伴う出血性イベントの発現割合は本薬群 4.2% (17/402 件) と、クロピドグレル群の 1.4% (5/370 件) よりも高い傾向にあったが、PCI に伴う出血性イベントの発現割合は本薬群 7.8% (24/307 件) と、クロピドグレル群の 5.3% (15/284 件) と同程度であった。CABG、抜歯、皮膚切開等その他の手技については、被験者数が少なく評価は困難であるが、本薬群の出血性イベントの発現割合はクロピドグレル群に比べて著しく高くはなかった。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験で初回血行再建術以降に実施した侵襲的手技のうち最も多かったのは CAG (207 例 217 件及び 191 例 203 件) であり、次は PCI (76 例 90 件及び 82 例 91 件) であった。CAG に伴う出血性イベントの発現割合は、4.1% (9/217 例) 及び 3.4% (7/203 例)、PCI に伴う出血性イベントの発現割合は 4.4% (4/90 例) 及び 7.7% (7/91 例) であり、本薬群でクロピドグレル群に比べ高くはなかった。CABG、抜歯、皮膚切開等その他の手技については、被験者数が少なく評価は困難であるが、本薬群の出血性イベントの発現割合はクロピドグレル群に比べて著しく高くはなかった。

米国の添付文書では、CABG 以外の侵襲的手技に対する休薬期間について、CABG のデータに基づいて、CABG と同様に、可能な場合には少なくとも施行 7 日前に本薬を休薬するように規定されている。

以上のことから、手技に伴う出血リスクのうち、CAG に伴う出血性イベントの発現割合がクロピドグレル群に比べて本薬群で高いものの、その他の手技では両群で同程度であると考えられる。すべての侵襲的手技のうち休薬を必要とした手技は少なかったため、その安全性及び有効性を見極めることは困難であるが、休薬に至ったのは CABG やペースメーカー植え込み術等の出血量が多いと想定される手技の場合のみであり、出血性イベントの発現割合は本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。したがって、本邦においても米国の添付文書と同様に、CABG とその他の侵襲的手技を含めた記載が必要と考える。さらに、十分な休薬期間を設定できない場合は、重大な出血が生じる可能性があることも注意喚起する必要があると考える。以上を踏まえ、添付文書 (案) の「重要な基本的注意」の項に、本薬投与中の侵襲的手技 (手術等) の実施に関して「本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、7 日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることができない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。」と記載した。

^{***} CAG は単独で実施したもののみを集計し、PCI と同時に実施した CAG は PCI の集計に含めた。

機構は、以下のように考える。本薬の投与対象はPCI施行予定の虚血性心疾患患者であり、本薬の投与中に再度CAGやPCIを実施する症例が高頻度に生じることが想定される。そのような状況を考慮すると、国内第Ⅲ相ACS-PCI対象試験において、本薬群で侵襲的手技（CAG、PCI等）に伴う出血がクロピドグレル群よりも多く認められていたことは重視すべきであり、十分な注意喚起が必要である。国内第Ⅲ相ACS-PCI対象試験及び国内待機的PCI対象試験における手術等に伴う本薬の休薬に関するデータはごく少数であるが、血小板凝集抑制効果をもたらす本薬の作用機序はクロピドグレルと同じ血小板P2Y₁₂受容体阻害に基づくものであること、国内第Ⅲ相試験において少なくともクロピドグレルに劣らない有効性及び出血リスクが示されたこと、侵襲的手技に際してクロピドグレルよりも出血が多い可能性は否定できないことを踏まえると、少なくとも本邦でのクロピドグレルの添付文書で規定されているような手術等の際の休薬の規定及び注意喚起が本薬でも必要と考える。したがって、本薬による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合に、申請者の設定している7日以上前に投与を中止することが望ましいとの規定で十分であると判断できる根拠はなく、クロピドグレルと同様の14日以上前に投与を中止する規定とすることが妥当と判断する。侵襲的手技（手術等）前の休薬期間の設定、及び侵襲的手技に際する出血リスクと休薬期間中の血栓症等のイベントの発生リスクに関する添付文書上の記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

9) 本薬と抗凝固薬との併用について

申請者は、本薬と抗凝固薬との併用について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相ACS-PCI対象試験及び国内第Ⅲ相待機的PCI対象試験では、抗凝固薬（抗凝固作用を有し、かつ出血を助長するおそれのある薬剤を含む、以下同様）を併用禁止としていた。また、海外ACS第Ⅲ相試験では経口抗凝固薬を併用禁止としていたが、海外添付文書ではwarnings and precautionsに経口抗凝固薬との併用投与により出血リスクが高まる可能性に関する記載はあるものの用量調節は不要とされている。

機構は、以下のように考える。心房細動の合併等により既に抗凝固薬が投与されている患者や長期の抗凝固薬投与の適応のある患者では、本邦での臨床現場においてアスピリン及び本薬とワルファリンをはじめとする経口抗凝固薬の3剤併用が想定される。一方で、3剤併用により出血リスクが高まると想定されることから、抗凝固薬との併用は重要な問題である。しかしながら、本薬の開発段階では、国内外のいずれの臨床試験においても長期にわたる経口抗凝固薬の併用は禁止されていたため、3剤併用に関する臨床試験データは存在しない状況である。したがって、現時点では抗凝固薬と併用可能な形で本薬を提供する必要はあるものの、抗凝固薬との併用時の出血リスクについては特に注意が必要であると考えことから、抗凝固薬との併用について添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載すると共に、「併用注意」の項にも記載して注意喚起を行い、製造販売後には3剤併用した症例における安全性（特に出血リスク）についての情報収集が必須と考える。添付文書上の注意喚起の記載及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

10) 本薬と血小板凝集抑制作用を有する薬剤やその他の出血傾向を助長する可能性のある薬

剤との併用について

申請者は、本薬と血小板凝集抑制作用を有する薬剤やその他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、血小板凝集抑制作用及び血栓溶解作用を示す薬剤との併用により出血の危険性が増大するおそれがあると考えられたため、治験担当医師が被験者の利益から投与が必要と判断した場合を除いて併用禁止と設定された。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での本薬群の酸性非ステロイド性消炎鎮痛薬(以下、「NSAIDs」)併用経験の有無別の CABG に関連しない出血性イベント発現割合は、大出血が併用あり 3.5% (8/231 例) 及び併用なし 1.1% (5/454 例) (以下同順)、「大出血及び小出血」が 8.7% (20/231 例) 及び 4.2% (19/454 例)、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が 13.0% (30/231 例) 及び 7.9% (36/454 例)、小出血が 5.6% (13/231 例) 及び 3.1% (14/454 例)、「臨床的に重要な出血」が 5.2% (12/231 例) 及び 3.7% (17/454 例) であり、NSAIDs との併用ありでは併用なしに比べて出血性イベントの発現割合が高い傾向であった。クロピドグレル群の NSAIDs 併用経験の有無別の CABG に関連しない出血性イベント発現割合は、大出血が 3.3% (7/210 例) 及び 1.7% (8/468 例)、「大出血及び小出血」が 4.8% (10/210 例) 及び 4.1% (19/468 例)、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が 11.4% (24/210 例) 及び 8.8% (41/468 例)、小出血が 1.4% (3/210 例) 及び 2.6% (12/468 例)、「臨床的に重要な出血」が 7.1% (15/210 例) 及び 5.1% (24/468 例) であった。本薬群の併用ありでの大出血はクロピドグレル群と同様の傾向であったが、小出血の発現頻度はクロピドグレル群と比較して高い傾向であった。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での本薬群の NSAIDs 併用経験の有無別の CABG に関連しない出血性イベント発現割合は、大出血は認められず、小出血が併用あり 2.2% (2/93 例) 及び併用なし 1.4% (4/277 例) (以下同順)、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が 4.3% (4/93 例) 及び 5.8% (16/277 例)、「臨床的に重要な出血」が 2.2% (2/93 例) 及び 4.3% (12/277 例) であった。クロピドグレル群の NSAIDs 併用経験の有無別の CABG に関連しない出血性イベント発現割合は、大出血が 3.0% (3/99 例) 及び 1.8% (5/273 例)、「大出血及び小出血」が 4.0% (4/99 例) 及び 2.6% (7/273 例)、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が 7.1% (7/99 例) 及び 5.9% (16/273 例)、小出血が 1.0% (1/99 例) 及び 0.7% (2/273 例)、「臨床的に重要な出血」が 3.0% (3/99 例) 及び 3.3% (9/273 例) であった。クロピドグレル群と比較して、本薬群の NSAIDs 併用時の出血性イベントの発現割合は低い又は同程度であった。以上のように、血小板凝集抑制作用及び血栓溶解作用を示す薬剤との併用投与時の安全性データは限定的であったが、併用時の重大な出血性イベントの発現は多くなく、クロピドグレル群との比較でも大きな差はないと考えた。

海外 ACS 第Ⅲ相試験での投与開始 3 日以内の「大出血及び小出血」の発現割合を NSAIDs の併用の有無別で検討した結果、本薬と NSAIDs の併用によりクロピドグレルと比べて出血の発現割合が増加する傾向であった(本薬群は NSAIDs 併用あり 6.06% (18/297 例)、併用なし 4.42% (285/6444 例)、クロピドグレル群は NSAIDs 併用あり 4.37% (15/343 例)、併用なし 3.39% (216/6373 例))。しかしながら、米国添付文書の warnings and precautions 及び欧州添付文書の Special warnings and precautions for use の項では、経口抗凝固剤、NSAIDs、線溶系薬剤の併用投与は出血リスクを高めると記載されているが、用量調節の必要性は規定されていない。

以上より、米国及び欧州添付文書と同様に、これら薬剤を添付文書の「併用注意」の項に記載することは妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験及び海外 ACS 第Ⅲ相試験のいずれにおいても、NSAIDs と本薬との併用時には、非併用時と比較して出血性有害事象が増加する結果が示されている。国内第Ⅲ相試験の結果からはクロピドグレルと NSAIDs の併用時と比較して大きく上回る傾向はみられないものの、臨床現場での本薬の投与に際しては、NSAIDs 併用時の出血リスクには注意する必要がある、その点について添付文書で注意喚起を行い、製造販売後の情報収集を行う必要がある。また、血小板凝集抑制作用を有する NSAIDs 以外の薬剤やその他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤と本薬との併用については、本薬の開発段階では情報が十分に得られていないため、「併用注意」の項に記載して出血リスクについて注意喚起を行い、製造販売後の情報収集を行うことが妥当と判断する。これらの薬剤の併用についての添付文書上の記載及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

11) 血栓性血小板減少性紫斑病、血球系の異常の発現リスク及び本薬投与中の血液検査モニタリングについて

機構は、添付文書(案)の「重要な基本的注意」の項に、「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)等の重大な副作用が発現することがあるので、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すること」と記載した根拠及び妥当性について、国内外の臨床試験における血液検査の頻度・時期に関する規定、並びにクロピドグレル群と比較した本薬群での血栓性血小板減少性紫斑病(以下、「TTP」)、貧血、血小板数減少、白血球数減少及び肝機能障害等の有害事象の発現状況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。血液学的検査・生化学検査は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験のいずれでも、治験薬投与開始前の測定以降、投与2、4、8、12、24、36 及び 48 週に、中央測定で実施するよう規定した。一方、海外 ACS 第Ⅲ相試験では、PCI 前、PCI 後 24±4 時間、投与 30、90、180、270、360 及び 450 日又は最終来院時に、中央測定で実施するよう規定していた。TTP は、海外 ACS 第Ⅲ相試験のクロピドグレル群で1件のみ認められ、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、本薬群及びクロピドグレル群のいずれでも認められなかった。貧血について、海外 ACS 第Ⅲ相試験での発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与 8 週までは本薬群 1.34% (90/6741 例) 及びクロピドグレル群 1.16% (78/6716 例) (以下同順)、治験薬投与 8 週を超えて治験薬投与終了 7 日後までは 0.86% (58/6741 例) 及び 0.85% (57/6716 例) であった。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での貧血の発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与 8 週までは 2.9% (20/685 例) 及び 1.5% (10/678 例)、治験薬投与 8 週以降は 0.4% (3/685 例) 及び 1.6% (11/678 例) であり、このうちクロピドグレル群の 4 件(うち 8 週以内の発現 3 件)が重篤と判断された。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での貧血の発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与 8 週までは 0.5% (2/370 例) 及び 0.3% (1/372 例)、治験薬投与 8 週以降では 0.5% (2/370 例) 及び 0.8% (3/372 例) であり、いずれも非重篤と判断された。血小板減少について、海外 ACS 第Ⅲ相試験での発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与 8 週までは 0.58% (39/6741 例)

及び0.61% (41/6716例)、治験薬投与8週を超えて治験薬投与終了7日までは0.22% (15/6741例) 及び0.13% (9/6716例) であった。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での血小板減少の発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与8週までは1.0% (7/685例) 及び0.7% (5/678例)、治験薬投与8週以降では0.1% (1/685例) 及び0.1% (1/678例) であり、いずれも非重篤と判断された。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での血小板減少の発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与8週までは0.3% (1/370例) 及び0.5% (2/372例)、治験薬投与8週以降では0% (0/370例) 及び0.8% (3/678例) であり、いずれも非重篤と判断された。白血球数減少、好中球数減少及び汎血球減少について、海外 ACS 第Ⅲ相試験で、治験薬投与開始から治験薬投与8週までに認められたのは、本薬群ではそれぞれ0.00% (0/6741例)、0.06% (4/6741例) 及び0.01% (1/6741例)、クロピドグレル群ではそれぞれ、0.01% (1/6716例)、0.06% (4/6716例) 及び0.00% (0/6716例)、治験薬投与8週を超えて治験薬投与終了7日までに認められたのは、本薬群ではそれぞれ0.06% (4/6741例)、0.00% (0/6741例) 及び0.00% (0/6741例)、クロピドグレル群ではそれぞれ0.04% (3/6716例)、0.07% (5/6716例) 及び0.01% (1/6716例) であった。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験で、治験薬投与開始から治験薬投与8週までに認められた白血球数減少、好中球数減少及び汎血球減少は、本薬群ではそれぞれ0.1% (1/685例)、0.1% (1/685例) 及び0.0% (0/685例)、クロピドグレル群ではそれぞれ0.6% (4/678例)、0.0% (0/678例) 及び0.1% (1/678例) であり、このうち本薬群の好中球数減少1例及びクロピドグレル群の白血球数減少1例、汎血球減少1例が重篤と判断され、投与中止(本薬群の好中球減少及びクロピドグレル群の汎血球減少) 又は無処置(クロピドグレル群の白血球減少) で回復した。治験薬投与8週以降では、白血球数減少、好中球数減少及び汎血球減少は、いずれの投与群でも認められなかった。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、好中球数減少及び汎血球減少の発現は認められず、白血球数減少は、治験薬投与開始から治験薬投与8週までは、本薬群で0.3% (1/370例)、クロピドグレル群で0.0% (0/372例)、治験薬投与8週以降では、本薬群では認められず、クロピドグレル群で0.5% (2/372例) で認められ、いずれも非重篤と判断された。

肝機能障害については、海外 ACS 第Ⅲ相試験での発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与8週までは本薬群0.71% (48/6741例) 及びクロピドグレル群0.60% (40/6716例) (以下同順)、治験薬投与8週を超えて治験薬投与終了7日までは0.43% (29/6741例) 及び0.50% (34/6716例) であった。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での肝機能障害の発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与8週までは9.3% (64/685例) 及び10.8% (73/678例) であり、このうち本薬群の1例、クロピドグレル群の2例が重篤と判断され、いずれも処置無く回復した。治験薬投与8週以降では3.1% (21/685例) 及び1.9% (13/678例) であり、このうち本薬群の1例が重篤と判断されたが、交通事故による肝損傷であり、投与中止により転帰は軽快となった。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での肝機能障害の発現割合は、治験薬投与開始から治験薬投与8週までは3.2% (12/370例) 及び3.2% (12/372例) であり、このうち本薬群の1例、クロピドグレル群の1例が重篤と判断され、いずれも処置無く回復している。治験薬投与8週以降では3.8% (14/370例) 及び2.7% (10/372例) であり、いずれも非重篤と判断された。

以上のように、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験ではTTPの発現は認められなかったが、貧血、血小板数減少、白血球数減少、肝機能障害のいずれも治験薬投与8週以内に多く発現した。海外 ACS 第Ⅲ相試験でも、貧血、血小板減少は治験薬投

与 8 週以内に発現する被験者が多く、TTP はクロピドグレル群の 1 例で治験薬投与 8 週以内に発現した。海外の市販後情報では、2013 年 2 月 25 日までに、本薬との因果関係を否定できない重篤な TTP が 22 例報告されている。いずれも自発報告によるもので詳細情報が不足している症例が多いものの、投与開始から 2 ヶ月以内に発現した症例も報告されている。

以上のように、本薬投与開始 8 週以内は、有害事象の発現に特に留意する必要があると考える。国内でも TTP 等の重大な副作用が投与開始後 2 ヶ月間に発現する可能性を否定できないことから、「重要な基本的注意」の項に「血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）等の重大な副作用が発現することがあるので、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すること」と記載し、注意喚起を図ることとした。

機構は、以下のように考える。本薬でも国内外の臨床試験において、クロピドグレル等の他のチエノピリジン系の抗血小板薬に共通してみられるような貧血、血小板数減少、白血球数減少等の血液障害及び肝機能障害の有害事象が認められており、特に国内臨床試験でもこれらの事象が発現し、好中球減少により投与中止に至った症例もみられたことには留意すべきである。また、TTP については、発現頻度は不明であり、国内臨床試験での報告はないが、本薬と因果関係の否定できない TTP 症例が海外で報告されていることには注意が必要である。国内臨床試験において、これらの血液障害や肝機能障害の有害事象の発現頻度がクロピドグレル群と比較して本薬群で明らかに高い傾向はみられないものの、少なくとも同程度ではあったこと、特に治験薬投与開始 8 週以内にこれらの有害事象の発現割合が高かったことから、クロピドグレルと同様、臨床現場での本薬の使用に際しては、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するよう、添付文書において規定することが必要と考える。貧血、血小板数減少、白血球数減少等の血液障害及び肝機能障害の有害事象に関する添付文書上の注意喚起の記載、及び血液検査のモニタリングに関する規定の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。市場導入初期の患者の使用実態に関する情報を得るとともに、日常臨床下での本剤短期間使用時の安全性及び有効性を早期に把握する（特に心血管系イベント、出血関連事象の発現率）目的で、本剤を初めて使用する ACS 患者を対象とした、特定使用成績調査（ACS 患者に対する投与初期の使用実態に関する調査）を実施する。臨床試験の結果から、本薬の出血性有害事象の発現の大半は投与開始後 30 日以内に認められているため、当該特定使用成績調査では、特に短期間で発現する出血を中心とした重要な安全性検討事項を、病態が重篤かつ不安定でリスクの高い ACS 患者で評価・検討し、発売後可能な限り早期に医療現場へ適正使用情報を提供することが、リスク管理上、最も重要と考えた。実施期間は発売開始から 8 ヶ月間とし、薬剤採用日以降の投与開始症例を対象とする連続調査方式にて、500 例を収集する。安全性は、出血、貧血、血小板減少症、肝機能障害・黄疸等について検討する。症例数の設定根拠は以下のとおりである。発売後可能な限り早期に医療現場へ適正使用情報を提供することを目標に、調査期間及び報告書作成時期を検討した。その結果、調査期間を発売開始から 8 ヶ月間（1 症例あたりの観察期間は投与開始日より 1 ヶ月以上）とすることで、発売後 1 年半を目処に報告書を作成することが可能と考えた。そこで、本調査では、

上市後に使用される患者数の予測をもとに、調査対象施設（月間 5 例以上の ACS に対する PCI の実績のある施設）では本薬使用症例 500 例の登録が可能と判断した。

また、短期的及び長期的な安全性並びに有効性の確認（特に心血管系イベント、出血関連事象の発現率、それら事象に対する背景因子別の発現率及びリスク因子の特定）を目的として、本剤を初めて使用し、長期使用を予定している患者（ACS、非 ACS 患者）を対象に、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）を実施する。実施期間は発売開始 1 年後から 3 年間（観察期間 2 年間）とし、連続調査方式にて、4000 例の収集を目標とする。安全性は、出血、貧血、血小板減少症、肝機能障害・黄疸、並びに高度の心疾患のある患者、高度の肝機能障害のある患者、頭蓋内出血、脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者、高度の腎障害のある患者、血圧コントロール不良な高血圧症患者及び長期投与時における安全性等について検討する。症例数の設定根拠は以下のとおりである。臨床試験では除外基準のため安全性が評価されていない潜在的な出血の高リスク集団（高度の心疾患、重度肝機能障害、重度腎機能障害、脳血管障害、血圧コントロール不良）の割合を全体の 25%と推定し、上記出血リスクのない集団での「大出血及び小出血」の発現率を過去の海外及び国内治験時のデータから約 2%、高リスク集団では約 4%（リスク比 2）と仮定した場合、有意水準 5%（両側）、検出力 80%で検出するためには、総症例数 3200 例を確保する必要がある。観察期間 2 年時点での脱落率を 20%と推定し、予定症例数を 4000 例と設定した。

機構は、以下のように考える。本邦では、海外とは異なる初回負荷用量及び維持用量を設定していることから、実際の臨床現場において、本薬の初回負荷投与及び維持用量投与に伴う出血リスクに関する情報収集を行い、出血のリスク因子について検討する必要がある。また、高齢者、低体重患者等、出血の高リスク要因を有する症例での出血性有害事象に関する情報収集は重要である。その他、抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及びその他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性、海外では禁忌に設定されており、かつ本邦でも慎重投与に設定することが適切と考えられる、脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者における安全性、CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った症例での術前の休薬期間や出血性有害事象の発現状況についても、情報収集が必要である。また、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における障害の程度毎の出血性有害事象の発現状況を検討する必要がある。

さらに、出血性有害事象のみならず、TTP、血小板減少症、白血球減少、汎血球減少症等の血球系の異常及び肝機能障害の発現リスクについても情報収集が必要である。

PCI 施行予定の患者において、PCI 施行前と、PCI 中又は PCI 後のいずれのタイミングで本薬の初回投与を行うことが安全性の観点から最適なのか不明であることから、本薬の投与開始タイミング毎の出血性有害事象の発現状況の検討は必須と考える。

以上に加え、国内臨床試験では 48 週間を超える本薬の投与経験が得られていないが、臨床現場では多くの患者で 1 年以上の長期投与が想定されることから、本薬長期投与時の有効性及び安全性に関する情報収集も必要と考える。

申請者の提示するように、本薬については、市場導入初期及び長期投与時の両方に視点を置いた使用成績調査を実施することが適切である。なお、血圧コントロール不良な高血圧症患者は本薬の投与対象として推奨できる患者とは言えないが、仮に投与された場合には当該調査においてもれなく情報収集する必要がある。特定使用成績調査を含めた製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、PCIが適用される虚血性心疾患（UA、NSTEMI、STEMI、SA、OMI）患者における本薬の有効性は示されており、安全性についても既承認類薬と大きく異ならないことも示されたことから、本剤を臨床現場に提供することは可能と考える。ただし、出血のリスクを含め安全性上の留意点があり、高齢者、低体重患者等の出血のリスク要因を有する患者における安全性、脳卒中やTIAを有する患者における安全性等について製造販売後も情報収集を継続し、適切に対応する必要がある。

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 26 年 1 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名] エフィエント錠 3.75 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] プラスグレル塩酸塩
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 18 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. PCI が適用される虚血性心疾患における本薬の臨床的位置付けについて

国内第Ⅲ相試験は、有効性を検証するには十分な規模ではなく、有効性に関してクロピドグレルに対する本薬の優越性が示された海外 ACS 第Ⅲ相試験とも検討用量が異なることから、日本人において本薬がクロピドグレルよりも高い心血管系イベントの抑制効果を示すとは判断できないが、提出された国内外の臨床試験における本薬群とクロピドグレル群の成績や、クロピドグレルの国内外の臨床試験成績及びこれまでの使用実態も踏まえると、本薬はクロピドグレルと少なくとも同程度の有効性を示すことが期待され、クロピドグレルと同程度の安全性を有するものと推定されることから、本薬の投与を PCI が適用される虚血性心疾患患者にアスピリンと併用される抗血小板療法を選択肢の一つと位置付けることは可能とした機構の判断は、専門委員により支持された。

2. 効能・効果について

海外 ACS 第Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の成績から、日本人患者における本薬の有効性は示唆されており、PCI が適用される ACS (UA、NSTEMI、STEMI)、SA、OMI の患者は本薬の適切な投与対象集団であると判断できることから、以下の効能・効果が妥当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

3. 用法・用量について

(1) 用法・用量について

機構は、日本人における有効性は厳密には検証されていないが、国内第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績を踏まえ、本薬の用法・用量は申請時用法・用量のとおり、以下のとおりとす

ることが妥当と判断した。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、本邦における本薬の用法・用量は海外の承認用法・用量に比べて低いが、国内第Ⅲ相試験の結果からは有効性が推定され、クロピドグレルに比べて出血性有害事象の発現が多いことから、申請時用法・用量のとおりとする以外に設定できないとの意見等が出され、機構の判断は、専門委員により支持された。

[用法・用量]

通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。

(2) 初回負荷用量の投与時期について

機構は、初回負荷用量の投与時期について、以下のように判断した。海外 ACCOAST 試験において、前投与群では、非前投与群と比べて本薬投与開始 7 及び 30 日後の CABG に関連しない大出血を含めた出血性有害事象の発現割合が高く、有効性に関しては非前投与群と差がないという結果が得られたことは、本薬の初回負荷投与のタイミングを検討する上で重要であるとは考えるが、本邦では本薬の初回負荷用量、維持用量のいずれも海外より低い用量が選択されているため、海外 ACCOAST 試験の成績と同様の有効性と安全性が日本人でも示されるとは判断できない。また、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 試験では、初回負荷用量のいずれの投与時期でも、同様の有効性が示唆されていたことから、現時点では、本薬の初回負荷用量の投与時期は患者の状況等に応じて判断することで差し支えない。しかしながら、当該試験において、PCI 施行中、施行後に比べ、PCI 施行前に初回負荷用量を投与した場合に「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が多く発現する傾向がみられたことから、添付文書の重要な基本的注意の項において冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合に、出血に注意する旨注意喚起するとともに、投与時期別の出血性有害事象の発現状況を製造販売後調査で情報収集する必要がある。これらの判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、初回負荷用量の投与時期と出血リスクの関係に係る注意喚起は必要だが、臨床試験で認められた事象の内訳を踏まえ、冠動脈造影前の本薬投与の危険性を過剰に警告することがないような注意喚起とすべきとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項において「冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、本剤の血小板凝集抑制作用による出血のリスクが高まるので、穿刺部位等からの出血に十分注意すること。」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

(3) 初回負荷用量が不要な場合について

機構は、計画的に PCI が実施される SA 又は OMI 患者では、PCI 施行前に維持用量投与で本薬の血小板凝集抑制効果が定常状態に到達していれば、改めて初回用量の 20mg を投与する必要はないと判断し、第 I 相反復投与試験の成績等を踏まえて十分に定常状態に達すると想定される維持用量の投与期間を 5 日間とすることが適切と判断した。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、維持用量 3.75 mg の 3 日間投与では十分な有効性が担保できているとは考えにくいと、維持用量の投与期間を 5 日間とすることが妥当との意見が出された一方で、投与期間を 5 日間とすると、仮に 3~4 日間維持用量を投与した時点で緊急に手術が必要となった場合、初回負荷用量 20 mg を投与することとなり、かえって安全性の懸念が生じる可能性があるのではないかと意見が出された。機構は、本薬の維持用量を 3~4 日間投与した後に初回負荷用量 20 mg を投与したときの PK 及び PD の推移は、これまでの検討の範囲内であると想定されること、計画的に PCI が実施される患者

の多くは、余裕をもったスケジュールを組むことが可能であると想定されることから、添付文書では推奨可能な投与期間として5日間と記載することが適切と考える旨説明し、機構の判断は、専門委員により支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「PCI施行前に本剤 3.75 mg を5日間程度投与されている場合、初回負荷投与（投与開始日に 20 mg を投与すること）は必須ではない（本薬による血小板凝集抑制作用は5日間で定常状態に達することが想定される）。」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

4. 安全性について

(1) 出血リスクについて

国内第Ⅲ相試験における本薬群の出血性イベントの発現状況は、臨床的に受け入れられる範囲内にはあるものの、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 試験ではクロピドグレル群に比べ本薬群で PCI の合併症に伴う出血性イベントの発現割合が高かったことを踏まえた注意喚起を添付文書で行う必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 試験における本薬群及びクロピドグレル群の出血性イベントの発現割合を添付文書で情報提供するよう求め、申請者は適切に対応した。

(2) 体重 50 kg 以下の患者への投与について

機構は、海外では低体重（体重 60 kg 未満）の患者で半量投与が考慮されること、国内第Ⅲ相試験において、体重 50 kg 超の患者に比べ体重 50 kg 以下の患者では本薬投与時の出血リスクが高い傾向が認められたこと、国内第Ⅱ相用量設定試験において、高齢・低体重被験者に本薬 20+2.5 mg を投与したときの有効性は 20+3.75 mg を投与したときの有効性に劣る傾向は認められなかったことを踏まえ、体重 50 kg 以下の患者では、まず抗血小板薬として本薬を投与することの適切性を慎重に判断することが重要であり、その上で、年齢、腎機能等の他の出血リスク因子、血管性イベントのリスクの程度等を総合的に勘案し、症例によっては 20+2.5 mg の投与を考慮できるようにすることが望ましいと判断した。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、本邦では体重 50 kg 以下の患者が多く、クロピドグレルを選択すること等を含めた配慮も必要との意見等が出され、機構の判断は、専門委員により支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書において、体重 50 kg 以下の患者に対して 20+2.5 mg の投与を考慮することも含めた注意喚起をするよう求め、申請者は適切に対応した。

(3) 年齢 75 歳以上の患者への投与について

国内第Ⅲ相試験の成績から、75 歳以上の患者においても 75 歳未満の患者と同様に、クロピドグレルに期待される有効性と同等の有効性が得られる可能性は示されているが、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、本薬群の 75 歳以上の患者での出血リスクがクロピドグレルよりも高いことも示唆されていることから、75 歳以上の患者への本薬適用の是非は慎重に判断するとともに、PCI 施行後の施術に関連した出血等に十分注意する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

(4) 腎機能障害患者への投与について

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の成績を踏まえると、軽度～中等度の腎機能障害患者に対する本薬の投与は可能であるが、本薬の適用は個々の症例での本薬以外の抗血小板薬のベネフィット・リスクのバランスも踏まえて総合的に判断する必要があり、本薬を適用できると判断される場合も、腎機能障害の程度に応じて出血リスクが増加する可能性があることに十分注意する必要があるとした機構の判断、高度腎機能障害患者における本薬の安全性は不明であるが、ごく限られた情報からとはいえ腎機能障害患者における本薬投与時の出血リスクがクロピドグレル投与時に比べて明らかに高くなる傾向は認められていないことから、現時点ではクロピドグレルと同様に慎重投与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。

(5) 肝機能障害患者への投与について

国内第Ⅲ相試験では、軽度～中等度の肝機能障害患者において本薬の有効性及び安全性が肝機能正常患者よりも大きく劣る可能性は示されておらず、海外臨床試験でも軽度～中等度の肝機能障害患者で肝機能障害のない患者に比べ出血リスクが高まる可能性は示されていないことから、それらの患者では本薬の用法・用量を調節することなく投与することは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、国内外の臨床試験で高度肝機能障害患者への本薬の投与経験がなく、当該患者では一般的に軽度～中等度の肝機能障害患者に比べ出血リスクが高いことを踏まえ、他の出血の危険因子も考慮して本薬の適用の是非を慎重に判断する必要があり、本薬の投与が適切と判断された場合であっても、出血性有害事象の発現に十分注意する必要があるため、慎重投与とすることが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

(6) 脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者への投与について

海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績に基づき、海外では、脳梗塞や TIA の既往のある患者は禁忌とされているが、国内開発では、日本人での血小板凝集抑制率等を参考に海外とは異なる用量設定がなされていることから、脳梗塞や TIA の既往のある日本人患者では、海外 ACS 第Ⅲ相試験の結果とは異なるベネフィット・リスクのバランスが示される可能性があり、現時点では、当該患者を禁忌とすることが適切とまでは言い切れず、慎重投与とし、製造販売後調査で情報収集すること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。また、専門委員より、海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績や海外では脳梗塞や TIA の既往のある患者が禁忌とされていることを臨床現場に情報提供すべきとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績及び海外において脳梗塞や TIA の既往のある患者が禁忌とされていることを臨床現場に情報提供するよう求め、申請者は適切に対応する旨回答した。

(7) 手術前の休薬期間について

機構は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験において、本薬群で治験薬最終投与後 14 日以内に CABG が施行された症例で「大出血及び小出血」が 13 例中 12 例に発現していたこと、本薬群で侵襲的技法（CAG、PCI 等）に伴う出血がクロピドグレル群よりも多く認められていたことを考慮すると、クロピドグレルの規定と同様に手術の 14 日以上前に本薬の投与を中止するような規定が必要と判断した。専門委員より、機構の判断は妥当との意見が出された一方で、手術前の本薬の休薬期間は

一律に判断せず出血と血栓症合併のリスクから判断すべきであるとの意見、休薬期間を14日とすることの根拠を明確にすべきとの意見が出された。以上の議論を踏まえ、機構は、国内第Ⅲ相試験の結果を踏まえると、推奨できる休薬期間の目安は少なくとも14日間であることを休薬期間の設定根拠とともに添付文書に記載する旨説明し、機構の判断は、専門委員により支持された。

以上の議論を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましいことを記載するとともに、国内第Ⅲ相試験における本剤最終投与後14日以内にCABGが施行された被験者の大出血及び小出血の発現割合を添付文書で情報提供するよう求め、申請者は適切に対応した。

(8) 本薬と抗凝固薬との併用について

心房細動の合併等により既に抗凝固薬が投与されている患者や長期の抗凝固薬投与の適応のある患者では、アスピリン及び本薬とワルファリンをはじめとする経口抗凝固薬の3剤併用投与が想定されることについて、国内外のいずれの臨床試験においても3剤併用に関するデータは得られていないことから、添付文書において、「併用注意」の項に抗凝固薬を記載するだけでなく、「重要な基本的注意」の項にも抗凝固薬との併用に関する具体的な注意喚起が必要であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に抗凝固薬との併用に関する注意喚起を記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

(9) 本薬と血小板凝集抑制作用を有する薬剤やその他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用について

国内第Ⅲ相試験及び海外ACS第Ⅲ相試験において本薬との併用時に出血性有害事象が増加することが示されているNSAIDsや、開発段階では本薬との併用時の情報が十分に得られていないNSAIDs以外の血小板凝集抑制作用を有する薬剤やその他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤について、本薬との併用時の出血リスクに注意が必要であることから、まずは申請者が提示するように添付文書の「併用注意」の項に記載して注意喚起すること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。

(10) 血栓性血小板減少性紫斑病、血球系の異常の発現リスク及び本薬投与中の血液検査モニタリングについて

機構は、国内外の臨床試験における血液障害及び肝機能障害の有害事象の発現状況、海外における市販後の情報を踏まえ、本薬の投与時には、クロピドグレルと同様、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するよう規定する必要があると判断した。この判断について、専門委員より、本薬の日本人での安全性プロファイルには不明な部分が多いことから、クロピドグレルと同様の対応が必要であり、機構の判断は妥当との意見が出された一方で、チクロピジンの安全性の問題により設定された規定である投与初期の血液検査等を、そのまま本薬にも適用するのではなく、製造販売後調査の結果等を踏まえて必要に応じて血液検査等の実施の規定を設けることが妥当との意見が出された。機構は、国内外の臨床試験において、治験薬投与開始8週間以降に比べ、治験薬投与8週間以内では血液障害及び肝機能障害の有害事象の発現割合が高く、クロピドグレルと同程度であったことから、現時点では本薬でのみ血液検査等の実施の規定を設けないとい

う判断はできず、安全性を重視して、まずは投与開始後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するよう規定を設けた上で、製造販売後調査の結果等を踏まえて、当該規定の妥当性を検討することが適切と考えたと説明し、最終的に機構の判断は、専門委員により支持された。

5. 製造販売後調査等について

機構は、審査報告(1)の「4.(iii)＜審査の概略＞(5)製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性
- ・ CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者での安全性
- ・ 初回負荷投与のタイミング別の出血性有害事象の発現状況
- ・ 体重 50 kg 以下の患者に維持用量として本薬 2.5 mg を投与したときの有効性

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表 34 及び 35）が提出された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 32 のとおり、安全性及び有効性に関する検討事項を設定すること並びに表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より、表 32 及び表 33 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 32：医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 ・ 貧血 ・ 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP） ・ 血小板減少症 ・ 過敏症（血管浮腫を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能障害、黄疸 ・ 無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症 ・ 結腸直腸癌 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高度の心疾患のある患者での安全性 ・ 肝機能障害患者での安全性 ・ 頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者での安全性 ・ 腎機能障害患者での安全性 ・ 長期投与における安全性 ・ 抗凝固剤、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性 ・ CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者での安全性 ・ 初回負荷投与のタイミング毎の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 長期投与時の有効性 ・ 維持用量 2.5 mg を投与した場合の有効性 		

表 33：医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査） ・特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材、患者向け資材の作成及び配布

表 34：特定使用成績調査（急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査）計画の骨子（案）

目的	日常診療下における本剤の安全性及び有効性の検討
調査方法	連続調査方式
対象患者	PCI 適用予定もしくは PCI 適用後の ACS 患者
観察期間	本剤投与開始日より 1 ヶ月以上（調査期間終了日をもって、全例観察期間終了とする。）
予定症例数	500 例
重点調査項目	・出血関連事象
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（身長、体重、出血性素因、既往歴、合併症等） ・本剤の投与状況（初回負荷投与及び維持投与の 1 日投与量、投与開始日、投与期間、投与終了日等） ・抗血小板剤、抗凝固剤及びその他の併用薬の投与状況 ・PCI 実施状況（実施の有無、初回 CAG 実施の有無等） ・CABG、その他の侵襲的手技の実施状況 ・心血管系イベント及び有害事象

表 35：特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査）計画の骨子（案）

目的	日常診療下における本剤の長期使用での安全性及び有効性の検討
調査方法	連続調査方式
対象患者	PCI 適用予定もしくは PCI 適用後の下記の虚血性心疾患患者 ACS（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
観察期間	2 年間
予定症例数	4000 例
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・出血関連事象 ・心血管系イベント
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（身長、体重、出血性素因、既往歴、合併症等） ・本剤の投与状況（初回負荷投与及び維持投与の 1 日投与量、投与開始日、投与期間、投与終了日等） ・抗血小板剤、抗凝固剤及びその他の併用薬の投与状況 ・PCI 実施状況（実施の有無、初回 CAG 実施の有無等） ・CABG、その他の侵襲的手技の実施状況 ・心血管系イベント及び有害事象

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
55	18	また、重回帰モデルによる予測値に偏りが認められ、	また、試験によっては、重回帰モデルによる予測値に偏りが認められ、
58	26	プロントロンピン/時間短縮、	プロトロンピン/時間短縮、
95	2	PCI 施行前にさらに 30 mg の投与を行うという投与方法は	PCI 時にさらに 30 mg の投与を行うという投与方法は
96	16	血小板凝集抑制作用が得られる」と説明していること、	血小板凝集抑制作用が得られる」と説明していたこと、
101	8	本薬群	本薬群 ^a
101	14	n: 各出血性イベントが発現した被験者数	n: 各出血性イベントが発現した被験者数、 ^a : 本薬群の1名で体重測定未実施
110	4	国内待機的 PCI 対象試験	国内 第Ⅲ相 待機的 PCI 対象試験
112	25	国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験でも当該患者の大部分は除外されていることから、	国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験でも 脳梗塞又は TIA の既往ありの被験者は本薬群 17 例、クロピドグレル群 11 例と限られていることから、
114	18	「大出血及び小出血」が高率に発現したことから、	「大出血及び小出血」が 13 例中 12 例に 発現したことから、
116	5	国内待機的 PCI 対象試験	国内 第Ⅲ相 待機的 PCI 対象試験

IV. 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、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3) 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、治験実施計画書からの逸脱事例 (治験薬投与に係る規定の不遵守) 及び説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録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、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされていたことから、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。

V. 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整備した上で、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 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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

[用法・用量] 通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。