

<機構における審査の概略>

機構は、マウス混餌 78 週投与がん原性試験において、7.66mg/kg/日群の雌雄及び 26.8mg/kg/日群の雌で、肺胞上皮由来の腺がんが認められたことについて、本薬との関連性について尋ねた。

申請者は、以下のとおり回答した。本試験における肺の腺がんは、本薬 7.66mg/kg/日群では雄 4/50 例 (8%)、雌 3/50 例 (6%)、26.8mg/kg/日群では雄 0/50 例 (0%)、雌 3/50 例 (6%) に認められた。これらの発生率は、対照群の雄 2/100 例 (2%)、雌 1/100 例 (1%) に比べ高い値となっているものの、統計学的有意差及び用量に相関した発生率の増加は認められていない。

また、本薬投与群の雌での肺腺がん発生率は、試験実施施設の背景データの範囲外であったが、対照群と比較して、前がん病変である過形成や肺腺腫の発生に差は認められないことから、雌の肺腺がん発生率の増加は偶発的なものであり、本薬の投与と関連しない変化と考えられた。よって、本薬は雌雄ラットの肺腺がんの発生率に影響しないと判断した。

機構はこの回答を了承した。

本薬でみられた主たる毒性試験の結果からは、類薬（チクロピジン）にみられない新たな有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

4. 臨床に関する資料

(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概要>

1) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Form I 製剤には、製剤開発過程での製造方法や処方の変更のため、P I 製剤、P II 製剤 A、P II 製剤 B、P II 製剤 C 及び P III 製剤が存在するが、最終製剤は原薬を Form I から Form II に変更し、P III 製剤と同一の処方及び製造方法を用いた。国内臨床試験は、第 I 相試験を含め 25 試験が実施されたが、国内における Form II 製剤の開発は第 III 相試験開始後に開始されたため、Form II 製剤と Form I 製剤の同等性試験を除くすべての臨床試験は Form I 製剤を用いて実施された。

各製剤の溶出試験、P III 製剤 75mg 錠と P III 製剤 25mg 錠及び Form II 製剤（最終製剤）75mg 錠と P III 製剤 25mg 錠の同等性に関する試験は評価資料として、P III 製剤 75mg 錠と P II 製剤 C25mg 錠、P II 製剤 C25mg 錠と P II 製剤 C50mg 錠、及び P III 製剤 75mg 錠と海外 P III 製剤 25mg 錠の生物学的同等性試験は参考資料として提出された。

P I 製剤：サノフィ社（現、サノフィ・サンテラボ社）の当時の処方に基づいた錠剤であり、第 I 相試験で使用

P II 製剤 A：[] の [] を目的として、各添加剤の量の検討を行い、[] 方法を [] 法から [] 法に変更した錠剤であり、前期第 II 相試験で使用

P II 製剤 B：[] 剤並びに [] 剤を変更し、[] の [] 及び [] ・ [] における [] を改善した錠剤であり、後期第 II 相試験で使用

P II 製剤 C：P II 製剤 B の [] に伴う [] の [] によると推察される [] に対応して [] 剤を [] した錠剤であり、薬物動態試験 A・B・C、生物学的同等試験 B・C 及び後期第 II 相試験で使用

P III 製剤：[] 剤として [] を追加した錠剤であり、薬物動態試験 A、生物学的同等試験 A・B・D・E 臨床薬理試験 A・B 及び第 III 相試験 A・B で使用

Form II 製剤（最終製剤）：Form II 原薬を用いて P III 製剤と同一の処方及び製造方法で製造した錠剤であり、生物

1)-1 製剤間の溶出挙動

P I 製剤、P II 製剤 A、P II 製剤 B、P II 製剤 C、P III 製剤及び Form II 製剤の溶出試験（溶出試験法第 2 法、崩壊試験法第 1 液）を実施した結果、 \blacksquare 分間の溶出率はすべて \blacksquare %以上であり、各製剤の溶出挙動が類似していることが確認された。また、Form II 製剤 75mg 錠と Form II 製剤 25mg 錠の溶出挙動及び Form II 製剤 25mg 錠と Form I 製剤 25mg 錠の溶出挙動がすべての試験条件において同等であることが確認された。

1)-2 製剤間の生物学的同等性試験（添付資料 5.3.1.2-1、5.3.1.2-6）

同等性試験 A（P III 製剤 75mg 錠と P III 製剤 25mg 錠）では、健康成人男性 32 例を対象に、P III 製剤 75mg 錠 1 錠及び 25mg 錠 3 錠を 1 日 1 回 7 日間反復投与したクロスオーバー試験が実施された。AUC_{0-24h} 及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ (log(1.01), log(1.09)) 及び (log(0.98), log(1.24)) であり、両製剤は生物学的に同等であることが示された。また、投与 6 日目から 8 日目の 5 μ M ADP による血小板凝集抑制率について、両製剤は薬力学的に同等であること (75mg 錠 1 錠：21.6 \pm 15.8%、25mg 錠 3 錠：23.9 \pm 17.0%) が示された。

同等性試験 E（Form II 製剤 75mg 錠と P III 製剤 25mg 錠）では、健康成人男性 40 例を対象に、Form II 製剤 75mg 及び錠 P III 製剤 75mg 錠を 1 日 1 回 6 日間反復投与したクロスオーバー試験が実施された。最終採血時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積（以下、AUC_t）及び C_{max} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はそれぞれ (log(0.988), log(1.046)) 及び (log(1.030), log(1.205)) であり、Form I 製剤及び Form II 製剤は生物学的に同等であることが示された。また、血小板凝集抑制率について、Form I 製剤 (58.5 \pm 15.5%) 及び Form II 製剤 (58.9 \pm 13.4%) は薬力学的に同等であることが示された。

1)-3 Form II 製剤 25mg 錠と Form II 製剤 75mg 錠の同等性について

Form II 製剤 25 mg 錠と Form II 製剤 75 mg 錠との間の処方変更水準（「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号）は、ヒトでの生物学的同等性試験が必要な E 水準であるが、申請者は、①Form I 製剤 25mg 錠と Form II 製剤 25mg 錠、及び Form I 製剤 75mg 錠と Form II 製剤 75mg 錠は、それぞれ処方及び製造方法が同一であること、②Form I 製剤 75mg 錠と Form II 製剤 75mg 錠は、同等性試験 E において同等性が確認されていること、③Form I 製剤 25mg 錠と Form I 製剤 75mg 錠は、ヒトでの生物学的同等性試験によって同等性が確認されていること、④Form II 製剤 25mg 錠と Form II 製剤 75mg 錠の溶出挙動及び Form I 製剤 25mg 錠と Form II 製剤 25mg 錠の溶出挙動がいずれの試験条件（日本薬局方崩壊試験第 1 液（pH1.2、以下、JP1 液）、水、Mellvaine 液（pH \blacksquare ）、日本薬局方崩壊試験第 2 液（pH6.8））においても同等であることから、ヒトでの生物学的同等性試験を実施せずに、Form II 製剤 25mg 錠と Form II 製剤 75mg 錠の同等性は推定できると判断している。

2) 臨床薬理の概要

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績並びに日本人健康成人男性を対象とした本薬の薬物動態及び食事の影響試験の成績が評価資料として、外国人健康成人男子及び動脈硬化性疾患を有する高齢者、慢性腎不全及び肝硬変患者を対象とした本薬の薬物動態、体内動態及び食事の影響試験の成績並びに薬物相互作用試験の成績が参考資料として提出された。

2)-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績

① 血漿蛋白結合率 (添付資料 5.3.2.1-1~6)

本薬の ^{14}C -標識体及び ^{14}C -4-SR26334A (SR26334 の塩酸塩の ^{14}C -標識体) をヒトの血漿に添加し、平衡透析法により血漿蛋白結合率を測定した。その結果、本薬及び SR26334 の血漿蛋白結合率はそれぞれ 96~99%及び 92~95%であり、本薬の ^{14}C -標識体では 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 ^{14}C -4-SR26334A では 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで結合が飽和しなかった。また、それらの結合は可逆的であることが示唆された。本薬は血清アルブミン及び低比重リポタンパク質との結合率が高く、SR26334 は血清アルブミンとの結合率が高かった。併用が予想される薬剤 (ニフェジピン、アテノロール、ジゴキシン、ラニチジン) 及び内因性物質 (ピリルビン、パルミチン酸) は、血漿蛋白への本薬及び SR26334 の結合に影響を及ぼさなかった。

② 血球結合率 (添付資料 5.3.2.1-1)

本薬の ^{14}C -標識体 (0.1~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び ^{14}C -4-SR26334A (0.1~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) をヒトの全血液に添加し、血球結合率を測定した。その結果、血球面分への分布は、それぞれ 5~14%及び 9~16%であった。

③ 本薬の代謝に関与する薬物代謝酵素 (添付資料 5.3.2.2-3)

本薬はヒト肝ミクロソーム中での 10 分間のインキュベーションにより、50%以上が代謝された。代謝物として SR26334 の他、S-オキサイド体の二量体、SR25552、H4 及び SR26586 が認められた。本薬の代謝には、CYP2B6、CYP2C19、及び CYP3A4 が関与することが示され、CYP1A2、CYP2C9、及び CYP2E1 が関与する可能性も示唆された。

④ 薬物代謝酵素に及ぼす影響 (添付資料 5.3.2.2-1, 2)

本薬及び SR26334 は CYP1A2、CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及び CYP2A6 を阻害しなかったが、SR26334 は CYP2C9 を阻害した ($K_i=28\mu\text{M}$)。

2)-2 薬物動態に関する検討試験の成績

① 健康成人における薬物動態

i) 単回投与試験 (添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性を対象に本薬 25、50、100、200 及び 400mg (各群 6 例) 並びにプラセボ (各群 2 例) を絶食下で単回経口投与し、未変化体及び SR26334 の血漿中薬物濃度及び尿中薬物排泄量が測定された。未変化体の血漿中濃度は非常に低く、200mg (4/6 例) 及び 400mg (6/6 例) 群で投与後 0.25~2.0 時間に未変化体が検出されたが (最高濃度 23.1ng/mL)、それ以外のすべての測定ポイントでは定量限界 (1.5ng/mL) 以下であった。一方、SR26334 は本薬 25~400mg のいずれの用量においても血漿中に検出され、 C_{max} (各投与量における平均値: 0.85~18.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び AUC_t (各投与量における平均値: 1.68~62.85 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は用量に比例して増加した。尿中の未変化体は、200 及び 400mg 群でわずかに (平均値として 10ng/mL 以下) 検出されたのみであった。一方、SR26334 は、投与後 48 時間で投与量の 1.44~3.15%が尿中に排泄され、本薬 25~400mg の各投与量群で SR26334 の累積尿中排泄率に顕著な差は認められなかった。

なお、機構は、本試験は適合性書面調査の結果、原資料が保存されておらず、測定値の信頼性が確認できなかったことから、参考資料と位置づけた (「Ⅲ. 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照)。

ii) 反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-3)

日本人健康成人男性を対象に本薬 10、25、50 及び 75mg (各群 6 例) 並びにプラセボ (各群 2 例) を 1 日 1 回絶食下で 10 日間反復経口投与した時、未変化体の血漿中濃度は、いずれの投与群においても投与後 0.5~4 時間に 1.4ng/mL 以下 (平均値) であった。SR26334 の薬物動態パラメータについては、AUC の一部で有意差がみられたものの、いずれの投与量群においても測定日間 (1、6 及び 10 日目) で Cmax 及び tmax に有意差は認められず、血漿中 SR26334 の体内動態に蓄積などの影響は認められないと考えられた。

② 体内動態 (参考資料 : 5.3.3.1-7,8,19,20)

海外健康成人男性 6 例を対象に本薬の ^{14}C -標識体 75mg を単回経口投与し、その後定常状態に達した状態で経口投与した時の ^{14}C の血漿中動態及び排泄バランスを比較検討した。 ^{14}C の血漿中濃度は投与 1 時間後にピーク (約 4 μg -Eqv/mL) に達した。単回投与及び定常状態での投与における見かけの消失半減期はそれぞれ約 338 及び 367 時間、AUC_{0-24h} は 18.0 及び 18.5 μg -Eqv/mL であった。投与 120 時間後までの累積排泄率は、単回投与と定常状態での投与でそれぞれ投与量の約 92 及び約 93% に達し、尿中排泄量は約 41 及び約 46%、糞中排泄量は約 51 及び約 48% であった。観察時期あるいは被験者に関係なく、尿中に未変化体は検出されず、同定された主な化合物は SR26334 及びそのグルクロン酸抱合体であった。血漿中においても、未変化体は検出されず、同定された主な化合物は SR26334 であり、検出された放射能の約 85% を占めた。

海外健康成人男性 6 例を対象に本薬の ^{14}C -標識体 75mg を単回経口投与した時、0.5~1 時間後にピーク (平均 87Bq/mL; フリー体換算で 4.6 μg /mL) に達した。 ^{14}C の尿中排泄は全体の約 50% であり、尿中排泄された ^{14}C のうち 50% が 4~8 時間以内に、95% が 48 時間以内に排泄された。放射能の糞中排泄は主に最初の数日に起こり、5 日目にはごく微量であった。6 例中 4 例の糞中排泄率の平均は、全体の 46% であった。他の 2 例については、糞の収集が不完全であったため、低値となったと考えられた。尿中に未変化体は含まれておらず、主に SR26334 のグルクロン酸抱合体が同定され、他に未同定の物質が多種認められた。

③ 特別な集団における薬物動態

i) 動脈硬化疾患高齢患者 (参考資料 5.3.3.2-2)

海外健康成人男性 12 例、動脈硬化性疾患合併高齢者 10 例及び動脈硬化性疾患を合併していない高齢者 10 例に対して、本薬 75mg を 10 日間反復経口投与した時、SR26334 の血漿中濃度の Cmax はそれぞれ 2.65 \pm 1.02、3.47 \pm 0.55 及び 3.39 \pm 0.71ng/mL、AUC はそれぞれ 8.33 \pm 1.94、16.97 \pm 3.16 及び 14.45 \pm 4.86mg \cdot h/L であり、高齢者群で有意に高かったが、動脈硬化性疾患を合併する高齢者と合併しない高齢者の集団間では有意差は認められなかった。なお、高齢者のクレアチニンクリアランス (43.9~75.3 mL/min) は健康成人男性 (77.4~128.5 mL/min) に比べ低かった。

ii) 慢性腎不全患者 (参考資料 5.3.3.3-3)

海外において、クレアチニンクリアランスにより重度 (5~15mL/min) と中等度 (30~60mL/min) の 2 群に分類された慢性腎不全患者 (各 8 例) を対象に、本薬 75mg を 8 日間反復経口投与し、薬物動態を検討した。重度慢性腎不全患者群における投与 8 日目の SR26334 の AUC_{0-24h} (6.19 \pm 2.37mg \cdot h/L)、尿中排泄量 (0.364 \pm 0.419mg) 及び腎クリアランス (0.75 \pm 0.74mL/min) は、中等度慢性腎不全患者群 (AUC_{0-24h} : 11.03 \pm 2.86mg \cdot h/L、尿中排泄量 : 2.29 \pm 1.16mg、腎クリアランス : 3.49 \pm 1.38mL/min) に比べ低かったが、Cmax 及び tmax には群間の差は見られなかった。重度慢性腎不全患者では SR26334 の腎クリアランスが低下したが、AUC の上昇は認められなかった。

iii) 肝硬変患者（参考資料 5.3.3.3-4）

海外において、Child-Pugh 分類 A 又は B と診断され、生検あるいは肝シンチグラムを実施した肝硬変患者 12 例及び健康成人 12 例を対象に、本薬 75mg の 10 日間反復経口投与が実施された。健康成人における未変化体の血漿中濃度は、ほとんどの時点において定量限界（1.5ng/mL）以下であり、C_{max}（1 日目：1.7±2.0ng/mL、10 日目：1.9±1.5ng/mL）のみ測定可能であった。一方、肝硬変患者における未変化体の C_{max} は 1 日目が 111.6±157.5ng/mL、10 日目が 99.7±147.7ng/mL であり、肝機能の低下により本薬の代謝速度が低下する可能性が示唆された。SR26334 の薬物動態パラメータは、肝硬変患者と健康成人の間に差は認められなかった。

④ 食事の影響

i) 単回投与（添付資料 5.3.3.1-2、5.3.1.2-6）

日本人健康成人男性（6 例）を対象に、本薬（P I 製剤）400mg を絶食下及び食後に単回経口投与するクロスオーバー法により薬物動態が検討された。未変化体の血漿中濃度は極めて低く食事の影響を判断することはできなかった。SR26334 の薬物動態パラメータについて、C_{max}（絶食投与：18.92±6.21µg/mL、食後投与：15.16±5.80µg/mL、以下同順）、AUC_t（70.47±11.92µg·h/mL、67.58±9.62µg·h/mL）及び t_{max}（1.25±0.42 時間、1.50±0.89 時間）のいずれも絶食下と食後に有意差は認められなかった。また、投与後 48 時間における SR26334 の尿中累積排泄量は食事の有無にかかわらず、投与量の約 3.5%であった。

日本人健康成人男性（12 例）を対象に、Form II 製剤 75mg を絶食時及び食後に単回経口投与するクロスオーバー法により薬物動態が検討された。食後投与では血漿中 SR26334 の C_{max} が低値を示し（絶食投与：3.62±1.25µg/mL、食後投与：2.29±0.46µg/mL、以下同順）、t_{max} の遅延（1.00±0.69 時間、1.88±0.80 時間）及び MRT の増加（5.85±1.07 時間、7.88±1.18 時間）が認められる等、吸収の遅延が認められたが、AUC_t（8.78±1.66µg·h/mL、8.46±1.36µg·h/mL）及び t_{1/2}（7.30±1.44 時間、6.86±0.86 時間）に有意差は認められなかった。

ii) 反復投与（添付資料 5.3.3.1-4）

日本人健康成人男性を対象に、本薬（P I 製剤）50mg を絶食下（6 例）及び食後（6 例）に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の血漿中薬物濃度及び尿中薬物排泄量が測定された。未変化体は 1 日目の 1 及び 2 時間後に血漿中に認められたのみであった（定量限界 1.5ng/mL）。反復投与 10 日目の食後投与群における SR26334 の薬物動態パラメータは、絶食投与群と比較して、C_{max} が低値を示し（絶食投与：2.28±0.78µg/mL、食後投与：1.24±0.55µg/mL、以下同順）、t_{max} の遅延が認められたが（0.83±0.26 時間、1.83±0.41 時間）、AUC_{0-24h} には有意な差は認められなかった（6.57±1.99µg·h/mL、6.23±1.70µg·h/mL）。

iii) 海外健康成人男性を対象とした単回投与（参考資料 5.3.3.1-17）

海外の健康成人男性（12 例）を対象に、本薬 400mg を絶食下及び食後に単回経口投与するクロスオーバー法により薬物動態が検討された。未変化体の C_{max}（絶食投与：0.006±0.006µg/mL、食後投与：0.007±0.005µg/mL、以下同順）及び t_{max}（1.28±0.44 時間、1.50±0.71 時間）、並びに SR26334 の C_{max}（12.34±2.94µg/mL、10.56±2.18µg/mL）、AUC_{0-36h}（46.73±11.18µg·h/mL、49.36±12.81µg·h/mL）及び t_{max}（1.04±0.35 時間、1.50±0.71 時間）のいずれも絶食下と食後に有意差は認められなかった。

iv) 海外高齢健康男性を対象とした単回投与（参考資料 5.3.3.3-1）

海外の 60 歳以上の高齢健康男性（12 例）を対象に、本薬 75mg を絶食下及び食後に単回経口投

与するクロスオーバー法により薬物動態が検討された。食後投与時の SR 26334 の C_{max} ($2.71 \pm 0.62 \mu\text{g/mL}$) は、絶食投与時 ($2.14 \pm 0.96 \mu\text{g/mL}$) に比べ低下したが、食後投与と絶食投与で有意差は認められなかった。AUC_t ($7.12 \pm 1.60 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $7.44 \pm 1.64 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) 及び t_{max} (0.92 ± 0.51 時間、 0.88 ± 0.57 時間) も両群間に有意な差は認められなかった。

⑤ 薬物相互作用 (参考資料 5.3.3.1-14、5.3.3.4-6~10 及び 14)

i) 肝酵素誘導

海外健康成人男性を対象に、本薬 75mg/日 (10 例) 及びプラセボ (10 例) を 10 日間反復経口投与し、投与 2 日前と投与 10 日目にアンチピリンを単回経口投与した時のアンチピリンの薬物動態を検討した。本薬の反復投与の前後に得られたアンチピリンの血漿中薬物動態パラメータ及び 2 種の代謝物 (ノルアンチピリン、3-OH メチルアンチピリン) の尿中排泄量に差は認められなかった。

ii) 本薬の薬物動態に対する併用薬の影響

本薬とフェノバルビタール、制酸剤又はシメチジンとの併用による薬物相互作用が、海外健康成人男性を対象に検討された。

フェノバルビタール 100mg/日を 14 日間反復投与した後、15 日目より本薬 75mg/日を 6 日間併用した。その時の本薬投与 7 日目の本薬未変化体の C_{max} は、本薬 75mg/日を単独で 7 日間反復投与した時の本薬投与 7 日目の本薬未変化体の C_{max} に比べ 60%減少したのに対し、SR26334 の C_{max} は 27%増加した。SR26334 の AUC_{0-24h} に有意差は認められなかった。

アルミニウム-マグネシウム制酸剤 800mg を本薬 75mg と併用し単回投与した時、本薬 75mg 単独で単回投与した時と比較して、SR26334 の血漿中濃度の C_{max} 及び t_{max} に有意な変化は認められず、AUC_t に有意差 ($P=0.018$ 、分散分析) が認められたが、90%信頼区間が同等性を示す範囲に含まれることから、併用による大きな変化はないと考えられた。

シメチジンとの併用の影響を検討するため、本薬 75mg/日を単独で 14 日間反復投与した後シメチジン 800mg を併用し 14 日間反復投与した時、本薬反復投与 14 日目とシメチジン併用 14 日目の SR26334 の血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_t に有意な影響は認められなかった。

iii) 併用薬の薬物動態に対する本薬の影響

海外健康成人男性を対象に、ジゴキシン及びテオフィリンの薬物動態に対する本薬併用の影響が検討された。

ジゴキシン 0.25mg/日を単独で 10 日間反復投与した後、本薬 75mg/日を 10 日間併用投与した時、本薬併用投与 10 日目のジゴキシン血漿中濃度の C_{max} 、 t_{max} 、及び AUC_{0,24h} は、ジゴキシン単独投与 10 日目と比較し、有意な変化は認められなかった。

テオフィリン 300mg を 1 日 2 回、4 日間反復投与した後、本薬 75mg/日を 10 日間併用した時、定常状態のテオフィリンの血漿中薬物動態 (C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{0,24h}) は、本薬併用 1 日目と本薬を併用した反復投与 10 日目で、有意な変化は認められなかった。

2 ヶ月以上ワルファリン維持療法を受けている非弁膜症性心房細動患者に本薬 75mg/日を 8 日間反復投与した時、本薬の併用によりワルファリンの血漿中濃度に影響を与えなかった。上述したように、SR26334 は *in vitro* で CYP2C9 を阻害するが、CYP2C9 により代謝される S-ワルファリンの薬物動態が本薬投与により影響されなかったことから、CYP2C9 により代謝される他の薬物の薬物動態にも影響しないと推察された。

2)-3 薬力学的検討試験成績

① 第 I 相試験

i) 単回投与試験 (添付資料 5.3.3.1-1)

日本人健康成人男性を対象に、本薬 25、50、100、200 及び 400mg (各群 6 例) を絶食下で単回経口投与し、5 μ M ADP 惹起血小板凝集能及び出血時間を測定した。投与 24 時間後における 25~400mg 群での血小板凝集抑制率はそれぞれ 5.3、18.9、32.3、41.6 及び 37.5%と 50mg から 200mg までは投与量の増加とともに上昇し、200mg 以上の投与量ではほぼ一定となった。また、いずれの投与群においても投与 48 時間後まで血小板凝集抑制率の低下は認められなかった。一方、出血時間の延長と投与量との相関は認められなかった。

ii) 反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-3)

日本人健康成人男性を対象に本薬 10、25、50 及び 75mg 並びにチクロピジン 200 及び 300mg (各群 6 例) を 1 日 1 回絶食下で 10 日間反復経口投与し、5 μ M ADP 惹起血小板凝集能及び出血時間を測定した。本薬投与による血小板凝集抑制作用は、投与 5 日目ではほぼ定常状態に達し、投与 11 日目では、10~75mg 群の血小板凝集抑制率はそれぞれ 19.3、35.4、49.8 及び 51.7%と投与量の増加とともに上昇した。チクロピジン 200 及び 300mg 群の投与 11 日目の血小板凝集抑制率は、それぞれ 46.5 及び 44.5%であった。一方、出血時間の延長と投与量との相関は認められなかった。

iii) 本薬 100mg 反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-5)

日本人健康成人男性 (8 例) を対象に、本薬 100mg を 1 日 1 回朝食後に 5 日間反復経口投与した時、初回投与 5 時間後より有意に血小板凝集抑制率が上昇し、最終投与翌日には 32.6%となったが、最終投与 7 日後の血小板凝集能は投与前値に復した。出血時間は、投与中徐々に延長したが、投与終了後速やかに投与前値に復した。

② 臨床薬理試験 B (添付資料 5.3.5.1-2)

日本人脳梗塞症患者 (125 例) を対象に、本薬 10、37.5 及び 75mg 又はチクロピジン 200mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、本薬の用量反応性とチクロピジン 200mg の血小板凝集抑制作用から、臨床推奨用量を推定した。10~75mg 群の血小板凝集抑制率は、それぞれ 14.0、26.6 及び 39.8%であり、有意な用量反応性を認めた ($P < 0.001$ 、回帰分析)。一方、チクロピジン群は 34.9%であり、75 mg 群でチクロピジン群と最も近い点推定値を得た。

③ 患者集団を対象とした検討

i) 動脈硬化疾患高齢患者 (参考資料 5.3.3.2-1)

海外健康成人男性 12 例、動脈硬化性疾患合併高齢者 10 例、及び動脈硬化性疾患を合併していない高齢者 10 例に対して、本薬 75mg を 10 日間反復経口投与した時、投与 8~10 日目の投与 2 時間後の血小板凝集抑制率の平均値は、健康成人男性で $57.2 \pm 4.51\%$ 、動脈硬化性疾患合併高齢者で $57.4 \pm 5.11\%$ 、動脈硬化性疾患を合併していない高齢者で $54.9 \pm 6.74\%$ であり、各対象ともに 5 μ M ADP により惹起された血小板凝集が有意に抑制された。出血時間は各群とも約 1.5 倍に延長した。血小板凝集抑制率及び出血時間において、3 群間で有意差は認められなかった。

ii) 慢性腎不全患者 (参考資料 5.3.3.3-3)

海外において、クレアチニンクリアランスにより重度 (5~15mL/min) と中等度 (30~60mL/min)

の2群に分類された慢性腎不全患者集団（各8例）を対象に、本薬75mgを8日間反復経口投与した時、血小板凝集抑制率は両群間で差が認められず、重度及び中等度とも投与後8～9日で最大であった。出血時間は中等度慢性腎不全患者に比べて重度慢性腎不全患者の方で長かったが、本薬による出血時間の延長については、両群で差は認められず、投与後8～9日で最大であった。血小板凝集抑制率及び出血時間は、投与終了後7日目（投与後15日）には、投与前値に復した。

iii) 肝硬変患者（参考資料5.3.3.3-4）

海外において、Child-Pugh分類A又はBと診断され、生検あるいは肝シンチグラムを実施した肝硬変患者12例及び健康成人12例を対象に、本薬75mgを10日間反復経口投与した時、健康成人及び肝硬変患者における血小板凝集抑制率（投与後10日において、健康成人：66.7±7.45%、肝硬変患者：49.2±38.6%、以下同様）及び出血時間延長率（1.54±0.87倍、1.64±0.49倍）は同程度であった。

④ 食事の影響

i) 単回投与（添付資料5.3.3.1-2）

日本人健康成人男性（6例）を対象に、本薬（PI製剤）400mgを絶食下及び食後に単回経口投与（クロスオーバー法）した時、血小板凝集能及び出血時間は、絶食投与及び食後投与でほぼ同様の推移を示し、食事は本薬の薬効発現に影響を及ぼさないと考えられた。

ii) 反復投与（添付資料5.3.3.1-3、5.3.3.1-4）

日本人健康成人男性を対象に、本薬（PI製剤）50mgを絶食下（6例）及び食後（6例）に1日1回10日間反復経口投与した時の10日目の血小板凝集抑制率は、絶食投与群で40.2±12.59%、食後投与群で39.2±26.57%であり、食事の影響は受けないと考えられた。また、出血時間については、両群の一部の被験者で施設基準値を越える出血時間の延長を認めたが、翌日には正常時間内への回復を示し、食事の影響は受けないと考えられた。

⑤ 薬物相互作用（参考資料5.3.3.1-14、5.3.3.4-6～10及び14）

本薬とシメチジンとの併用では、本薬75mg/日を単独で14日間反復投与した後シメチジン800mgを併用し14日間反復投与した時、シメチジン併用時に血小板凝集能に対する抑制効果の軽微な減弱が認められた。本薬とフェノバルビタールとの併用では、フェノバルビタール100mg/日を14日間反復投与した後、15日目より本薬75mg/日を6日間併用した時の本薬投与7日目の血小板凝集抑制作用は、本薬75mg/日を単独で7日間反復投与した時と比較しわずかな増強が認められたが、出血時間には影響しなかった。

血小板凝集能及び血液凝固系に影響を及ぼす薬剤であるアスピリン、ナプロキセン、ヘパリン及びワルファリンと本薬との併用における相互作用を検討したところ、本薬75mg/日の20日間反復投与期間中、投与10日目にアスピリン1,000mgまたはプラセボを1日2回に分けて投与した時、アスピリン併用により投与10日目のアラキドン酸惹起による血小板凝集が強力に抑制されたが、併用により出血を示す臨床症状はなかった。また、本薬75mg/日またはプラセボを12日間反復投与した後ヘパリン300IU/kg/日を5日間持続静脈内投与した時、本薬の血小板凝集能に対するヘパリンの影響は認められなかった。ナプロキセン500mg/日を7日間反復投与した後、本薬75mg/日またはプラセボを11日間併用した時、ナプロキセンと本薬の併用時に消化管からの出血の助長が認められた。2ヵ月以上ワルファリン維持療法を受けている非弁膜症性心房細動患者に本薬75mg/

日を8日間反復投与した時、本薬はワルファリンの抗凝固作用に影響を与えなかった。

健康成人男性に、本薬75mg/日またはプラセボを7日間反復投与し、投与7日目にマレイン酸エナラプリル10mgを単回投与した時、本薬の併用はマレイン酸エナラプリルの単回投与における血圧効果作用に影響を与えなかった。

健康成人女性（閉経後）に本薬75mg/日を14日間反復投与した後1ヶ月休薬し、17-β-吉草酸エストラジオール2mg/日を15日間反復投与した後、本薬75mg/日を14日間併用した。エストロゲン併用時と本薬単独投与時の血小板凝集抑制能及び出血時間に差はみられなかった。

<機構における審査の概要>

臨床試験においては結晶形が異なる製剤が使用され、特に食事により薬物動態に差異が認められていることについて、また薬物相互作用については特別な患者集団において用量調節が必要となる可能性について等を中心に検討を行った。

(1) 薬物相互作用について

機構は、シメチジン及びフェノバルビタールによる血小板凝集抑制作用への影響（参考資料5.3.3.4-6, 10）を踏まえて、本薬の効果に対する強力なCYP3A4阻害剤の影響及び添付文書上での注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。H4の生成に関してはCYP3A4の寄与が最も大きいと考えられるが、CYP3A4が完全に阻害された場合でも、その他のCYP分子種による代謝経路が存在するため、H4の生成が完全に途絶えることはなく、さらに、CYP3A4以外のCYP分子種が代償的に機能する可能性も考えられる。また、シメチジンとの併用時には、血小板最大凝集率の有意な上昇が認められ、フェノバルビタールとの併用時には、有意に低下が認められたが、単独投与群との差はそれぞれ6.4及び6.6%と小さいことから、本薬の抗血小板作用に対する影響は臨床問題となるものではないと考える。さらに、CYP3A4の基質であるアトルバスタチン併用により本薬の抗血小板作用は減弱され、CYP3A4誘導剤リファンピシンの併用では同作用が増強されるという報告（Circulation 107: 32-37, 2003、Circulation 109: 166-171, 2004）もあるが、これらの報告で用いられている血小板機能の測定法（Plateletworks法）は、血小板機能の検出感度が低く、この測定法による結果に関する臨床的な評価は定まっていないと考える。また、その他の臨床研究（Atherosclerosis 159: 239-241, 2001、Am J Cardiol 92: 285-288, 2003、Circulation 108: 921-924, 2003、Circulation 108: 2195-2197, 2003、Circulation 109: 1335-1338, 2004）ではCYP3A4の基質であるアトルバスタチンをはじめとするスタチン系薬物の併用が本薬の抗血小板作用に影響を及ぼすという報告はない。したがって、現段階では使用上の注意においてCYP3A4の強力な阻害剤との併用に関して注意喚起する必要は必ずしもないと考える。一方、本薬の活性代謝物の生成にCYP3A4が寄与していることを臨床現場に周知することは重要であると認識しており、添付文書の薬物動態の項に記載し臨床現場に周知することとする。

機構は、制酸剤、H₂ブロッカー及びプロトンポンプインヒビターとの併用において想定される胃内pH上昇を踏まえ、これら薬剤との併用あるいは無胃酸の場合の本薬の体内動態及び臨床効果への影響について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬はpHが低いほど溶解度が高く、また、硫酸イオンが解離して溶液のpHが低下するため、水に対してもJP1液（pH1.2）の場合とほぼ同様の溶出挙動を示す。したがって、H₂ブロッカーやプロトンポンプインヒビターの併用時あるいは無胃酸等、

胃酸分泌が抑制された状態であっても、水とともに服用することにより胃内 pH が低下し、本薬は容易に溶出するため、生物学的利用効率が大きく変動することはないと考えられる。実際、シメチジンの併用により SR26334 の薬物動態パラメータに有意な変化は認められず、血小板最大凝集率の変化は軽微であり、出血時間（Ivy Nelson 法）には影響が認められなかった。したがって、H₂ ブロッカーの併用は本薬の体内動態及び臨床効果に大きな影響を与えることはないと考えられる。また、プロトンポンプインヒビターとの併用及び無胃酸における本薬の体内動態及び臨床効果については検討されていないが、シメチジン併用時とほぼ同様の結果が得られると考える。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) 食事の影響について

機構は、絶食と食後投与時の吸収に Form I 製剤と Form II 製剤で違いが認められることについて考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外で実施された食事の影響に関する試験（単回投与）では、食後投与で C_{max} は低下する傾向が認められている。これらの試験で用いられた統計手法は同一ではないため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号）に従い、それぞれの試験の食事の影響について再度解析を行った結果、すべての試験で AUC については食事の影響が認められなかったが、Form I 製剤、Form II 製剤にかかわらず食後投与で軽微ながら C_{max} が低下し、平均値の比の 90%信頼区間が同等性の範囲である 0.8～1.25 の範囲を越えており、C_{max} において絶食投与と食後投与で生物学的に同等とは判定できなかった。Form I 製剤及び Form II 製剤の溶出挙動に差はなく、両製剤は健康成人男性による生物学的同等試験において同等性が検証されているため、食事によって両製剤間の吸収に差が出る可能性は少ないものと推測される。したがって、Form I 製剤と Form II 製剤において絶食投与と食後投与時の吸収に認められた違いは、結晶形の違い（Form I 製剤と Form II の違い）よりむしろ、他の要因によって生じたものと考えられる。

機構は、本薬を絶食時に反復投与した場合、消化器症状（消化管障害の有害事象）が発現していることから、その原因及び注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。国内の反復投与試験では、絶食時投与における 50mg 群及び 75mg 群でいずれも 6 例中 3 例に消化管障害の副作用がみられたが、食後投与では認められなかった。消化器障害の副作用の発現の有無別に薬物動態パラメータを比較したが、明確な相関は認められなかった。本薬の消化器症状の副作用は、本薬の苦味及び消化管刺激が関連しているものと推定されるが、消化器症状の詳細な発現機序については不明である。しかし、健康成人を対象とした第 I 相試験（反復投与）では、少数例の評価ではあるものの、絶食時投与群にのみ腹痛、下痢などの消化器系の副作用が認められたことから、用法・用量に関連する使用上の注意に「空腹時の投与は避けることが望ましい。」と記載し注意喚起することとする。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 生物学的同等性試験について

機構は、通常、pH1.2、pH6.8 及びその他 pH の試験液を用いて、溶出試験に用いる試験製剤を選定するにもかかわらず、Form II 製剤の溶出試験に用いる試験製剤の選定の際には、pH ■■■ の試験液のみで行っていることの妥当性について、Form I 製剤の試験製剤の選定の際に、水でも pH ■■■

と同程度のロット間差が見られ、かつ中間の溶出性を示したロットが異なっていたことを踏まえた説明を求め、さらに、Form II 製剤の 25mg 錠及び 75mg 錠の溶出試験の結果、両製剤は同等であるとしているが、JP1 液、McIlvaine 液 (pH \blacksquare) 及び水における成績は、 f_2 関数の値がそれぞれ \blacksquare 、 \blacksquare 及び \blacksquare と基準値の下限付近であったことから、試験製剤のロットが異なった場合でも同等性の基準を満たしうるのか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本溶出試験は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 9 年 12 月 22 日 医薬審発第 487 号) 及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号)に従って実施した。Form I 製剤は、pH1.2、pH \blacksquare 、pH6.8 及び水を用いて予試験を行い、3 ロット間で溶出性の差が最も大きくなった pH \blacksquare の条件において中間の溶出性を示したロットを選定した。Form I 製剤において中間の溶出性を示すロットは、pH \blacksquare の場合と水の場合で異なったが、いずれの試験液においても両ロットとも速やかな溶出を示し、 \blacksquare 分間の平均溶出率の差は僅かであった。しかし、25mg 錠を 3 錠用いた場合には、水では緩衝能が無いいため 1 錠と比較し 3 錠では硫酸塩である主薬の増加に伴う試験液の pH の低下に起因し、平均溶出率が高くなった。一方、pH \blacksquare では緩衝能を有するため 1 錠と 3 錠では平均溶出率に差は認められなかった。以上の結果より、水は溶出試験液としては相応しくないと判断し、標準製剤 (Form I 製剤) の選定に用いた pH \blacksquare の試験液で、試験製剤 (Form II 製剤) の選定を行ったことは妥当であると考ええる。さらに、75mg 錠 1 錠と比較し、25mg 錠 3 錠では溶出性に寄与する錠剤の総表面積が大きくなるため、緩衝能のない水においては、溶出性の差がより大きくなり、 f_2 関数の値が見かけ上、下限付近になったものとする。また、製剤の選定に用いた pH \blacksquare における溶出試験結果から、25mg 錠及び 75mg 錠とも申請用サンプル 3 ロットの間で溶出プロファイルの差は認められていない。したがって、 f_2 関数の値を算出するもとなる溶出プロファイルにロット間で差は無いものと判断する。

機構は、以上の回答を了承した。

(4) 患者等における薬物動態について

機構は、重度慢性腎不全患者群における本薬の薬物動態パラメータが中等度慢性腎不全患者群に比し低値となったこと、及び本薬の抗血小板作用に対する腎障害の程度の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。中等度慢性腎不全患者と比較して、重度慢性腎不全患者では本薬投与後の SR26334 の AUC_{0-24h} 及び腎クリアランスは低値を示したが、SR26334 の血漿中濃度の増加は認められなかった。この原因として、本薬の腎外排泄の関与の可能性を明確に説明できる試験成績はないが、胆汁排泄などの代償機能により SR26334 が排泄された可能性が考えられる。尿中排泄と胆汁排泄の両方が観察される薬剤については、尿中排泄に支障をきたした場合、胆汁排泄の関与が増大することが知られており、また、胆汁排泄の関与以外にも、腎不全患者の血漿中での蛋白結合率の変動により、薬物の代謝速度が影響される可能性や、尿毒素による肝薬物代謝酵素の誘導及び尿毒素による肝機能低下の可能性も考えられる。一方、最終投与翌日における血小板凝集抑制率及び出血時間延長率は腎障害の程度による影響は受けておらず、さらに、各個人における出血時間及び血小板凝集率とクリアチニンクリアランスについて散布図を作成し比較検討したが、相関性は認められなかった。さらに、申請者は、重度腎障害患者では、血小板機能障害が惹起され、血小板凝集能が低下する可能性があることから、慎重に投与を行なうべき

と考えると述べた。

機構は、血中未変化体濃度が健康成人に比し、肝硬変患者において増加した理由及び肝機能障害の程度と臨床効果の関係について説明を求めた。

申請者は、本試験に参加した Child-Pugh 分類 A（軽症）又は B（中等症）と診断された肝硬変患者では、肝代謝活性が低く、未変化体から代謝物への代謝速度が低下するため、未変化体の Cmax が高くなると考える。また、Child-Pugh 分類 A 及び B で層別した肝硬変患者について解析を行ったところ、分類 A の患者で血小板凝集抑制率が低値を示したが、より重症である分類 B の患者では健康成人の平均値に近い値を示し、出血時間も肝硬変の重症度による影響は認めらなかったことから、本薬投与による血小板凝集能の抑制及び出血時間の延長に対して、肝機能障害の程度は、大きな影響を与えないと考えられる。

機構は、添付文書（案）において、重篤な肝機能障害患者への投与に際し、「出血の危険性が増すおそれがある。」としている根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。健康成人と肝硬変患者間で本薬による出血時間の延長に差は見られなかったが、一般的に、重篤な肝硬変患者では凝固因子の産生低下、血小板減少等により出血傾向を呈するため、重篤な肝機能障害のある患者については、添付文書（案）に「出血の危険性が増すおそれがある。」と記載した。

機構は、臨床試験での本薬投与による肝機能障害に関する有害事象の検討も踏まえて、肝機能関係の副作用についての注意喚起等については専門協議での議論を踏まえ判断したい（「4. (2) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照）。

機構は、血小板凝集抑制率と投与量との関係において、脳梗塞症患者では健康成人の場合と比較して用量反応関係が下方にシフトしている傾向がみられる点について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。虚血性脳血管障害患者の血小板凝集能は健康成人と比較して、変わらないとの報告（Lancet 1: 821-824, 1977）及び亢進しているとの報告（Thromb Diath Haemorrh 23: 159-169, 1970）があり、高齢者の血小板凝集能は若年者に比べ亢進しているとの報告（Neurology 26: 888-895, 1976、Blood Coag and Fibrinolysis 11: 723-728, 2000）等もある。一方、血小板凝集能の測定は、施設、測定者、測定手技等によって影響を受け易いことが知られており、一施設で実施された健康成人の試験に比べ、多施設で実施された患者の試験では、血小板凝集抑制率のばらつきが大きい傾向が認められる。本薬の虚血性脳血管障害患者及び健康成人の成績は、同一試験計画で血小板凝集能を比較した成績ではなく、両者の厳密な比較は困難であり明確な結論を出すことはできないが、虚血性脳血管障害患者の血小板凝集抑制率が健康成人に比べ、用量反応関係が下方にシフトする傾向を否定できない。

機構は、本薬の臨床評価における血小板凝集能の測定管理は重要と考え、国内で実施された血小板凝集抑制に関する評価方法について確認したところ、申請者は精度管理に留意し実施したと回答した。

機構は、虚血性脳血管障害患者において、本薬投与による血小板凝集抑制効果が低いことを踏まえ、出血に関連した注意喚起等については専門協議での議論を踏まえ判断したい（「4. (2) 臨床的有効性及び安全性の概要参照」）。

(2) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された臨床試験成績の概略>

評価資料として、健康成人日本人男性を対象とした第 I 相試験、薬物動態試験、同等性試験 A 及び同等性試験 E の 4 試験、並びに虚血性脳血管障害患者を対象とした臨床薬理試験 B、第 III 相試験 A 及び B の 3 試験の合計 7 試験が提出された。なお、国内において前期第 II 相試験、後期第 II 相試験及び臨床薬理試験 A が実施されたが、実施計画書からの逸脱症例が多くデータの信頼性の観点から、これらの臨床試験については参考資料として提出された。(各臨床試験における薬物動態及び臨床薬理試験成績は、「4. (1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」参照)

1) 第 I 相試験

1)-1 単回投与時の安全性及び薬物動態の検討 (添付資料番号 5.3.3.1-1、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月)

健康成人男性を対象に、本薬 25、50、100、200、400mg (各群 6 例) 及びプラセボ (各群 2 例) を絶食下で単回経口投与する単盲検比較試験が実施され、本薬の安全性及び薬物体内動態が検討された。総投与症例 40 例に治験薬との因果関係が否定できない随伴症状は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として、50mg 群に尿潜血 1 例、200mg 群に白血球数減少 1 例及び 400mg 群に脳波の異常所見 1 例が認められたが、いずれも軽度であり無処置のまま消失した。申請者は、本薬 400mg までの単回投与の忍容性が確認されたと説明した。

1)-2 食事の影響の検討及び薬物動態の検討 (添付資料番号 5.3.3.1-2、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月)

健康成人男性 6 例を対象に本薬 400mg を食後もしくは絶食下で単回経口投与する非盲検クロスオーバー試験が実施され、本薬の安全性及び薬物体内動態 (吸収に及ぼす食事の影響) が検討された。治験薬との因果関係が否定できない随伴症状として絶食投与群に鼻出血及び点状出血斑が認められた。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として、白血球数減少、赤血球数減少及びヘモグロビン減少が食後投与群に 1 例、また、絶食投与群では白血球数減少が 2 例、赤血球数減少及び白血球分画異常がそれぞれ 1 例認められた。なお、出血時間は食後投与群で 3 例、絶食投与群で 4 例に基準外値への延長が認められた。申請者は、食後投与群と絶食投与群の安全性を比較した結果、両群間に差は認められなかったと説明した。

1)-3 反復投与時の安全性及び薬物動態の検討 (添付資料番号 5.3.3.1-3、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月)

健康成人男性を対象に、本薬 10、25、50 及び 75mg (各群 6 例) 並びにチクロピジン 200 及び 300mg (各群 6 例) 並びにプラセボ (各群 2 例) を 1 日 1 回絶食下で 10 日間反復経口投与する単盲検比較試験が実施され、本薬の 10 日間反復投与による安全性及び薬物体内動態を検討するとともに、チクロピジンとの比較により、臨床有効用量が推定された。下図左側に示すように、本薬 75 mg 群における血小板凝集抑制率は、投与終了後徐々に低下したが、投与終了 14 日目においても投与前値 (図の基線、0%) まで戻らなかった。一方、海外第 I 相試験 (添付資料番号 5.3.3.1-9、75mg/日、14 日間反復投与) では、終了後 7 日間で血小板凝集能抑制効果は消失していた (下図右側)。

総投与症例 48 例のうち、治験薬との因果関係が否定できない随伴症状は、本薬 50 mg 群 5 例、本薬 75 mg 群 3 例、及びチクロピジン 300 mg 群 3 例に認められた。副作用のうち 2 件以上発現した事象は、軟便 5 件 (本薬 50 mg 群 2 件、75 mg 群 3 件)、下痢 4 件 (本薬 50 mg 群 1 件、75 mg

群 2 件、チクロピジン 300 mg 群 1 件)、腹痛 4 件 (本薬 50 mg 群 1 件、75 mg 群 2 件、チクロピジン 300 mg 群 1 件)、頭痛 4 件 (本薬 50 mg 群 3 件、75 mg 群 1 件)、左下腹部痛、左下腹部圧痛、心窩部圧痛が各 2 件 (いずれも本薬 75 mg 群)、嘔気 2 件 (本薬 50 mg 群 1 件、チクロピジン 300 mg 群 1 件) であった。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、総ビリルビン上昇 2 例 (本薬 10 mg 群及び 50 mg 群で各 1 例)、ALT (GPT) 上昇 2 例 (本薬 25 mg 群、チクロピジン 200 mg 群で各 1 例)、中性脂肪上昇 1 例 (本薬 25 mg 群) であった。出血時間の基準外値への延長は、本薬 25 mg 群及び 50 mg 群並びにチクロピジン 200 mg 群及び 300 mg 群で各 1 例、本薬 75 mg 群 5 例、プラセボ群 2 例に認められた。副作用は 75 mg 群で認められた腹痛 (中等度) 1 例を除きすべて軽度であった。申請者は、本薬 10 mg/日から 75 mg/日までの反復投与における忍容性が確認されたと説明した。

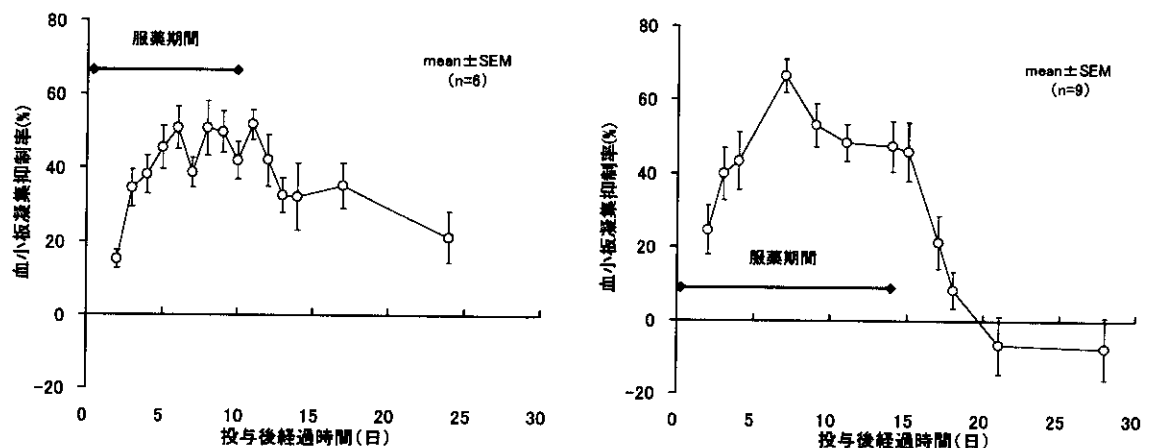


図 国内 (左) 及び海外 (右) における本薬 75mg 反復投与時の血小板凝集抑制率 (5 μ M ADP) の推移

1)-4 食後反復投与の影響の検討 (添付資料番号 5.3.3.1-4、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月)

健康成人男性を対象に、本薬 50mg (6 例) 又はプラセボ (4 例) を 1 日 1 回毎朝食後に 10 日間反復投与する単盲検比較試験が実施され、本薬の安全性及び薬物体内動態が検討された。

総投与症例 10 例のうち、治験薬との因果関係が否定できない随伴症状として本薬群 2 例に軽度の出血 (出血時間測定の際の穿刺部位からの出血、鼻出血及び採血部位の皮下出血) 及び注射部疼痛が認められた。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として、本薬群に白血球数増多 (1 例)、便潜血陽性 (1 例) が認められた。なお、プラセボ群では副作用は認められなかった。申請者は、50mg/日食後反復投与における忍容性が確認されたと説明した。

2) 薬物動態試験 A-100mg 反復投与試験 (添付資料番号 5.3.3.1-5、実施期間 19■■年■■月～19■■年■■月)

健康成人男性 (8 例) を対象に、本薬 100mg を 1 日 1 回朝食後に 5 日間反復経口投与する非盲検試験が実施され、本薬の忍容性、血小板凝集抑制効果及び体内動態が検討された。出血時間は全例において延長が認められたが、いずれも最終投与後 47 時間以内に基準値へ回復した。また、治験薬との因果関係が否定できない随伴症状及び臨床検査値異常変動は認められなかった。申請

者は、本薬 100mg/日反復投与の忍容性が確認されたと説明した。

3) 同等性試験

3)-1 同等性試験 A：75 mg 錠と 25 mg 錠の生物学的同等性比較試験（添付資料番号 5.3.1.2-1、実施期間 19■■年 ■月～19■■年 ■月）

健康成人男性（32 例）を対象に、PⅢ製剤 75 mg 錠 1 錠及び 25 mg 錠 3 錠を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与するクロスオーバー試験が実施された。総投与症例 32 例のうち、治験薬との因果関係が否定できない随伴症状として 1 例（25 mg 錠投与時）に鼻出血が認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動として 25 mg 錠投与時に AST(GOT)と ALT(GPT)の上昇が、75 mg 錠投与時に ALT (GPT) の上昇が各 1 例に認められた。出血時間の基準外値への延長が、25 mg 錠投与時に 15 例、75 mg 錠投与時に 16 例に認められた。申請者は、本薬 75 mg 錠 1 錠と 25 mg 錠 3 錠の安全性を比較した結果、臨床上問題となる差は認められなかったと説明した。

3)-2 同等性試験 E：Form I 製剤と Form II 製剤の生物学的同等性及び Form II 製剤を用いた食事の影響の検討（添付資料番号 5.3.1.2-6、実施期間 20■■年 ■月～20■■年 ■月）

健康成人男性（ステップ 1：40 例、ステップ 2：12 例）を対象に、ステップ 1（生物学的同等性試験）では、PⅢ製剤（Form I 製剤）75 mg 錠 1 錠もしくは Form II 製剤 75 mg 錠 1 錠を初回のみ絶食下に投与し、2 日目は休薬し、3 日目より 6 日間は朝食後に 1 日 1 回（合計 7 日間）経口投与する非盲検クロスオーバー試験が、ステップ 2（食事の影響試験）では、Form II 製剤 75 mg 錠 1 錠を絶食下もしくは朝食後に 1 日 1 回経口投与する非盲検クロスオーバー試験が実施された。ステップ 1 では、Form II 製剤投与群において鼻腔内違和感及び不安感が生じた 1 例の治験の継続は困難とされ、治験が中止された。また、ステップ 2 では、絶食投与群の投与後 2 日目に発熱及び水様便が出現した 1 例で治験が中止された。

① ステップ 1 での有害事象（随伴症状）の発現率は、Form I 製剤 27.5%（11/40 例）、Form II 製剤 23.1%（9/39 例）であった。そのうち副作用（随伴症状）の発現率は、Form I 製剤 7.5%（3/40 例）、Form II 製剤 15.4%（6/39 例）であり、その内容は、軟便（Form I 製剤 1 例、Form II 製剤 6 例）、水様便 1 例（Form I 製剤）、鼻出血 1 例（Form I 製剤）であったが、いずれの事象も投与継続中あるいは投与終了後に消失した。臨床検査値異常変動の発現率は、Form I 製剤 15.0%（6/40 例）、Form II 製剤 12.8%（5/39 例）であった。そのうち因果関係が否定できないものは Form I 製剤 15.0%（6/40 例）、Form II 製剤 10.3%（4/39 例）であり、その内訳は中性脂肪上昇（Form I 製剤 5 例、Form II 製剤 4 例）及び ALT (GPT) 上昇（Form I 製剤 1 例）であった。

② ステップ 2 での有害事象（随伴症状）は絶食投与群にのみ認められ、その発現例数及び発現件数は 2/12 例（16.7%）5 件（咽頭痛：2 件、軟便、咽頭発赤、扁桃炎：各 1 件）であり、治験薬との因果関係はいずれも否定された。臨床検査値異常変動は食後投与群に認められ、その発現例数及び発現件数は 2/12 例（16.7%）3 件（好酸球増多、尿潜血陽性、沈渣（赤血球）陽性：各 1 件）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

申請者は、安全性に関して、Form I 製剤及び Form II 製剤の間に臨床上問題となる差はなく、また、Form II 製剤の絶食投与と食後投与を比較した結果、臨床上問題となる差はないものと考えられたと説明した。

4) 臨床薬理試験 B (添付資料番号 5.3.5.1-2、実施期間 20●●年●●月～20●●年●●月)

脳梗塞症患者 (目標症例数各群 26 例、計 104 例) を対象に、本薬 10 mg、37.5 mg、75 mg 又はチクロピジン 200 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較臨床薬理試験が実施され、本薬の用量反応性の検討、及びチクロピジン 200mg の血小板凝集抑制作用を参考とした国内臨床推奨用量の検討がなされた。

急性期の治療から離脱し、症状の安定した脳梗塞症患者 (心原性脳塞栓症は除く) 125 例の被験者が登録され、そのうち 1 例が登録後に陳旧性脳出血が判明して除外され、FAS 解析対象 (安全性解析対象) は 124 例、PPS 解析対象 (有効性解析対象) は、治験薬未投与の 1 例、除外基準に抵触した 5 例 (心原性脳塞栓症の疑い 2 例、頭蓋内出血の既往、白血球減少の疑い、悪性新生物の完全寛解から 5 年未満が各 1 例)、途中で治験を中止した 4 例、及び併用禁止薬が投与された 1 例を除く 114 例 (10 mg 群 29 例、37.5 mg 群 28 例、75 mg 群 28 例、チクロピジン群 29 例) であった。

PPS 解析対象での血小板凝集抑制率 (平均値±標準偏差) は、10 mg 群 14.0±21.9%、37.5 mg 群 26.6±19.7%、75 mg 群 39.8±20.9% 及び塩酸チクロピジン群 34.9±18.2% であり、本薬の 3 投与量群において用量の増加とともに有意に上昇した ($P<0.001$ 、回帰分析)。本薬各群とチクロピジン群の血小板凝集抑制率の平均値の差 (95%信頼区間) は、10 mg 群 -20.9% (-31.4%, -10.3%)、37.5 mg 群 -8.3% (-18.9%, 2.4%)、75 mg 群 4.9% (-5.7%, 15.6%) であり、75 mg 群でチクロピジン群と最も近い点推定値を得た。

有害事象 (随伴症状) 発現率は、10 mg 群で 16.1% (5/31 例)、37.5 mg 群で 15.6% (5/32 例)、75 mg 群で 34.4% (11/32 例)、チクロピジン群で 34.5% (10/29 例) であった。出血性の有害事象として、本薬群では鼻出血が 2 例 (37.5 mg 群、75 mg 群で各 1 例)、皮下出血が 2 例 (いずれも 75mg 群) 認められたが、チクロピジン群では認められなかった。肝機能障害は、37.5 mg 群、75 mg 群、チクロピジン群で各 1 例認められた。白血球減少は、10 mg 群で 2 例、チクロピジン群で 2 例認められた。血小板減少についてはすべての投与群において認められなかった。

重篤な有害事象は 75 mg 群で 1 例認められ、投与 5 日目に顔面以下の半身にしびれ感が発現し、脳梗塞症の再発と診断されたが、治験薬との因果関係は否定された。すべての投与群において死亡例は認められなかった。

臨床検査値異常変動発現率は、10 mg 群で 96.8% (30/31 例)、37.5 mg 群で 90.6% (29/32 例)、75 mg 群で 90.6% (29/32 例)、チクロピジン群で 93.1% (27/29 例) であった。

申請者は、血小板凝集抑制率が用量依存的に上昇したこと、及び本薬 75 mg 群の血小板凝集抑制率がチクロピジン群 (200 mg/日) に最も近似していたことから、脳梗塞症における本薬の臨床推奨用量は 75 mg/日が妥当であると考えたと説明した。

5) 第Ⅲ相試験

5)-1 第Ⅲ相試験 A (添付資料番号 5.3.5.1-1、実施期間 19●●年●●月～19●●年●●月)

最終の発症から 8 日以上脳梗塞症患者 (心原性脳塞栓症は除く) を対象に、本薬 75 mg 又はチクロピジン 200 mg を 1 日 1 回、26 週間、朝食後に経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標症例数各群 350 例、計 700 例) が実施され、本薬の安全性がチクロピジンと比較検討された。

登録 749 例 (本薬群 382 例、チクロピジン群 367 例) のうち、29 例 (本薬群 11 例、チクロピ

ジン群 18 例) は GCP 違反又は対象外疾患のため不適格例となり、また、9 例は治験薬が全く投与されなかったため除外され、711 例 (本薬群 366 例、チクロピジン群 345 例) が ITT 解析対象とされた。主要評価項目は非安全率 (「安全性にかなり問題あり」及び「安全性に重大な問題あり」と判定された症例の割合) とされ、「かなり問題あり～重大な問題あり」の判定の目安としては、i) 中等度以上の随伴症候、ii) ALT (GPT) が 100U/L 以上、iii) 白血球数が 3,000/mm³ 未満、iv) 血小板数が 100,000/mm³ 未満、が用いられた。副次評価項目は、有効性評価項目である虚血性事故 (すべての血管性事故) とされ、「あり」、「なし」、「判定不能」で判定された。

主要評価項目である非安全率は、本薬群で 6.0% (22/366 例)、チクロピジン群で 9.9% (34/345 例) であり、両群間に有意差は認められなかった (P=0.057、 χ^2 検定)。副次評価項目である血管性事故の発現率は、本薬群 2.5% (9/366 例：脳梗塞症 7 例、TIA1 例、四肢の動脈閉塞 1 例)、チクロピジン群 2.9% (10/344 例：脳梗塞症 8 例、TIA2 例) で、両群間に有意差は認められなかった (判定不能 1 例を除く、P=0.712、 χ^2 検定)。

有害事象 (随伴症状) 発現率は、本薬群で 46.2% (169/366 例)、チクロピジン群で 54.0% (188/348 例) であった。このうち、出血性の有害事象は、本薬群で 10.7% (39/366 例)、チクロピジン群で 8.6% (30/348 例) であった。肝機能障害は、本薬群で 35.0% (128/366 例)、チクロピジン群で 49.7% (173/348 例)、総コレステロール上昇は本薬群で 15.1% (52/345 例)、チクロピジン群で 24.0% (75/313 例)、白血球減少は、本薬群で 5.0% (18/361 例)、チクロピジン群で 8.8% (30/341 例)、好中球減少は、本薬群で 0.3% (1/323 例)、チクロピジン群で 4.3% (13/304 例)、血小板減少は、本薬群で 2.2% (8/359 例)、チクロピジン群で 5.0% (17/339 例) と、いずれもチクロピジン群により多く認められた。

下表に示すように、投与期間中の死亡例は、本薬群で 1 例、チクロピジン群で 2 例認められた。また、投与終了後の死亡例が本薬群に 3 例認められた。

表 死亡例一覧

群	症例番号	年齢・性別	死因	発症時期	因果関係
《投与期間中》					
塩酸チクロピジン	83-4	63 歳・女性	脳幹出血	投与 51 日目発症	あり
塩酸チクロピジン	123-4	66 歳・男性	心停止	投与 73 日目発症	多分なし
硫酸クロピドグレル	71-5	55 歳・男性	脳挫傷	投与 175 日目発症	なし
《投与終了後》					
硫酸クロピドグレル	34-5	74 歳・女性	脳血栓症	投与終了 16 日後発症	多分なし
硫酸クロピドグレル	133-1	73 歳・男性	胃癌	中止 2 日後確定診断	なし
硫酸クロピドグレル	196-5	76 歳・女性	くも膜下出血	投与終了 9 日後発症	多分なし

重篤な有害事象が、本薬群では 14 例、チクロピジン群では 12 例に認められた (下表参照)。このうち、血小板・出血凝血障害は、本薬群で 5 例 (腎出血、下血、血小板減少、眼底出血、出血性胃潰瘍)、チクロピジン群で 2 例 (脳出血、血小板減少) 認められた。臨床検査値異常変動発現率は、本薬群で 94.3% (345/366 例)、チクロピジン群で 94.5% (329/348 例) であった。なお、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (随伴症状) 発現率は、本薬群 14.8% (54/366 例)、チクロピジン群 20.3% (70/345 例) であった (P=0.052、 χ^2 検定)。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動発現率は、本薬群 24.6% (90/366 例)、チクロピジン群 39.1% (135/345 例) とチクロピジン群に多く認められた (P<0.001、 χ^2 検定)。

申請者は、主要評価項目である非安全率は両群間に有意差は認められなかったものの、治験薬

との因果関係が否定できない有害事象（随伴症状）発現率及び治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動発現率はいずれもチクロピジン群で高かったことから、本薬は、チクロピジンよりも安全性が高い薬剤であると結論づけられたと説明した。

表 その他の重篤な有害事象

群	症例番号	年齢・性別	事象名	発現時期	転帰	因果関係
硫酸クロピドグレル	22-5	69歳・男性	貧血 血胸、骨折、腎出血	投与62日目 投与62日目	回復 回復	多分なし なし
硫酸クロピドグレル	26-1	79歳・女性	骨折	投与50日目	未回復	なし
硫酸クロピドグレル	29-3	67歳・男性	尿閉	投与118日目	回復	多分あり
硫酸クロピドグレル	39-3	74歳・男性	肺炎	投与4日目	回復	多分なし
硫酸クロピドグレル	92-4	47歳・女性	躁状態	投与163日目	軽快	多分なし
硫酸クロピドグレル	102-2	78歳・女性	下血	投与61日目	回復	どちらともいえない
硫酸クロピドグレル	105-1	70歳・男性	活動低下	投与76日目	軽快	なし
硫酸クロピドグレル	118-1	67歳・男性	間質性肺炎	投与43日目	軽快	どちらともいえない
硫酸クロピドグレル	119-4	59歳・男性	血小板減少（症）	投与11日目	正常化	多分なし
硫酸クロピドグレル	132-3	66歳・女性	眼底出血	投与163日目	その他	どちらともいえない
硫酸クロピドグレル	141-2	64歳・男性	出血性胃潰瘍	投与141日目	回復	どちらともいえない
硫酸クロピドグレル	146-6	67歳・女性	めまい	投与163日目	回復	なし
硫酸クロピドグレル	185-2	77歳・男性	骨折	投与34日目	軽快	なし
硫酸クロピドグレル	214-5	65歳・男性	頭痛 複視 視力低下	投与106日目 投与162日目 中止13日後	軽快 軽快 軽快	どちらともいえない どちらともいえない どちらともいえない
塩酸チクロピジン	53-5	67歳・女性	直腸癌	—	軽快	多分なし
塩酸チクロピジン	62-4	75歳・男性	めまい	投与78日目	回復	多分なし
塩酸チクロピジン	72-2	70歳・女性	黄疸	投与44日目	軽快	あり
塩酸チクロピジン	102-1	72歳・女性	骨折	投与50日目	軽快	なし
塩酸チクロピジン	147-4	70歳・男性	動脈炎	投与22日目	軽快	なし
塩酸チクロピジン	163-3	78歳・男性	不穏	投与49日目	軽快	なし
塩酸チクロピジン	184-5	58歳・女性	骨折	投与145日目	軽快	なし
塩酸チクロピジン	199-2	76歳・男性	脳出血	中止1日後	悪化	どちらともいえない
塩酸チクロピジン	200-6	74歳・女性	イレウス	投与29日目	消失	なし
塩酸チクロピジン	203-3	78歳・男性	帯状疱疹	投与177日目	回復	多分なし
塩酸チクロピジン	141-1	52歳・男性	AST(GOT)・ALT(GPT) 上昇 γ-GTP・Al-P上昇	投与4日目	軽快 悪化	どちらともいえない
塩酸チクロピジン	147-5	73歳・男性	血小板減少（症）	投与123日目	軽快	あり

5)-2 第Ⅲ相試験 B（添付資料番号 5.3.5.1-7、実施期間 20■年■月-20■年■月）

最終の発症から8日以上脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象に、本薬 75 mg 又はチクロピジン 200mg を1日1回、52週間、朝食後に経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標症例数各群 500 例、計 1,000 例）が実施され、チクロピジンに対する本薬の安全性における優越性及び有効性における非劣性が検討された。なお、有効性に関して、当初は、第Ⅲ相試験 A との併合解析により非劣性を示すこととされていた（「機構における審査の概略 2）塩酸チクロピジンとの比較について」の項参照）

総症例 1,172 例（本薬群 584 例、チクロピジン群 588 例）のうち、未服薬例 17 例（本薬群 9 例、チクロピジン群 8 例）を除いた 1,155 例（本薬群 575 例、チクロピジン群 580 例）を安全性解析対象、さらに選択基準違反（本薬群 1 例、チクロピジン群 2 例）及び未登録例（本薬群 1 例）を除いた 1,151 例（本薬群 573 例、チクロピジン群 578 例）を主要評価項目（本試験では副作用データの複合エンドポイント）解析対象（FAS）とした。

以下に示す主要評価項目に定義した副作用は、本薬群で 7.0%（40/573 例）、チクロピジン群で 15.1%（87/578 例）に発現し、チクロピジン群に比べ本薬群での発現率が有意（ $P < 0.001$ 、 χ^2 検定）に低かった。

【主要評価項目】

- ① 治験実施計画書にて「特に注意を要する有害事象」として定義した以下の有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できないもの
白血球減少、好中球減少、血小板減少、肝機能障害
- ② 非外傷性の出血のうち、死亡したもの、または治療のために入院あるいは入院期間の延長が必要なもの
- ③ その他の副作用で以下の基準に該当するもの
- i) 死亡または死亡につながるおそれのあるもの
 - ii) 入院または入院期間の延長が必要なもの
 - iii) 非可逆的障害を残すもの

有効性の主要評価項目は、血管性事故のうち「非致死性または致死性の脳梗塞症」、「非致死性または致死性の心筋梗塞症」、「その他の血管死」とされ、その発現率は本薬群 3.0% (17/573 例)、チクロピジン群 2.6% (15/578 例) であった。すべての血管性事故発現率は、本薬群で 4.4% (25/573 例)、チクロピジン群で 4.2% (24/578 例) であり、血管性事故の内訳は下表のとおりであった。

表 すべての血管性事故の内訳

項目	群 評価例数***	硫酸クロピドグレル	塩酸チクロピジン
		573	578
血管性事故	発現	25 (4.4)	24 (4.2)
	非発現	548 (95.6)	554 (95.8)
内訳*	脳梗塞症**	17	15
	心筋梗塞症**	0	0
	その他の血管死**	0	0
	TIA	2	4*
	一過性黒内障	0	0
	狭心症	3	4
	末梢動脈閉塞	1	1
	その他	2	1

* 重複集計とし、件数を表示 ** 主要評価項目として規定した血管性事故 症例 (%)
*** 解析対象：有効性解析集団 (FAS)

有害事象 (随伴症状) 発現率は、本薬群で 88.3% (508/575 例)、チクロピジン群で 88.8% (515/580 例) であった。すべての出血性の有害事象は、本薬群で 29.4% (169/575 例)、チクロピジン群で 26.4% (153/580 例) であった。肝機能障害は、本薬群で 34.3% (197/575 例)、チクロピジン群で 47.4% (275/580 例)、総コレステロール上昇は本薬群で 24.6% (140/570 例)、チクロピジン群で 30.9% (178/576 例)、白血球減少は、本薬群で 3.1% (18/575 例)、チクロピジン群で 5.9% (34/580 例)、好中球減少は、本薬群で 1.0% (6/575 例)、チクロピジン群で 3.8% (22/579 例) と、いずれもチクロピジン群により多く認められたが、血小板減少は、本薬群で 1.2% (7/575 例)、チクロピジン群で 0.7% (4/580 例) と、発現率に明らかな差はみられなかった。

死亡は本薬群 4 例、チクロピジン群 1 例であった (下表)。

表. 死亡例一覧

群	症例番号	年齢・性別	死因	発症時期	因果関係
塩酸チクロピジン	294-4	61歳・男性	脳出血	投与276日目発症	多分あり
硫酸クロピドグレル	77-4	49歳・男性	自殺	投与334日目死亡	なし
硫酸クロピドグレル	109-3	73歳・女性	脳出血	投与264日目発症	多分あり
硫酸クロピドグレル	174-4	72歳・女性	脳梗塞	投与313日目発症	-
硫酸クロピドグレル	221-1	75歳・男性	動脈瘤破裂 止血延長	投与151日目発症 中止2日後発症	多分なし 多分あり

-:血管性事故のため因果関係判定なし

死亡を含めた重篤な有害事象発現率は、本薬群で 13.0% (75/575 例) 102 件、チクロピジン群で 9.3% (54/580 例) 74 件認められ、本薬群で有意に高かった (P=0.044、 χ^2 検定)。器官大分類別で本薬群に多く認められた重篤な有害事象は、血小板・出血凝血障害、悪性新生物、筋・骨格系障害、中枢・末梢神経系障害及び消化管障害であった。特に、血小板・出血凝血障害は、本薬群で 12 例、チクロピジン群で 4 例、新生物 (腫瘍) は、本薬群で 11 例、チクロピジン群で 5 例認められ、本薬群に多かった。

表 重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現例数

	重篤な有害事象		重篤な副作用	
	硫酸クロピドグレル	塩酸チクロピジン	硫酸クロピドグレル	塩酸チクロピジン
評価例数	575例	580例	575例	580例
発現例数(%)	75例(13.0%)	54例(9.3%)	17例(3.0%)	8例(1.4%)
χ^2 検定	P=0.044		P=0.066	

器官別大分類				
	硫酸クロピドグレル	塩酸チクロピジン	硫酸クロピドグレル	塩酸チクロピジン
皮膚・皮膚附属器障害	2例	1例	-	1例
筋・骨格系障害	8例	5例	1例	-
中枢・末梢神経系障害	6例	4例	2例	-
自律神経系障害	-	2例	-	-
視覚障害	2例	2例	-	-
精神障害	1例	2例	-	-
消化管障害	7例	3例	3例	1例
肝臓・胆管系障害	3例	4例	2例	2例
代謝・栄養障害	3例	3例	2例	1例
心・血管障害 (一般)	1例	-	-	-
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	3例	2例	-	-
心拍数・心リズム障害	1例	-	-	-
血管 (心臓外) 障害	18例	17例	-	-
呼吸器系障害	2例	-	1例	-
赤血球障害	1例	1例	1例	1例
血小板・出血凝血障害	12例	4例	9例	4例
泌尿器系障害	1例	1例	1例	-
新生物 (腫瘍)	11例	5例	-	-
一般全身障害	4例	2例	-	-
抵抗機構障害	-	1例	-	-
その他 (二次用語)	-	2例	-	-

注) 解析対象:安全性評価対象例数 (1155 例)

臨床検査値異常変動発現率は、本薬群で 98.8% (568/575 例)、チクロピジン群で 98.6% (572/580 例) であった。治験薬との因果関係を否定できない臨床検査値異常変動発現率は、本薬群 19.0% (109/575 例)、チクロピジン群 33.8% (196/580 例) であり、チクロピジン群で有意に高かった (P<0.001、 χ^2 検定)。このうち好中球減少 (P=0.025、 χ^2 検定)、AST (GOT) 上昇 (P=0.002、 χ^2 検定)、ALT (GPT) 上昇 (P<0.001、 χ^2 検定)、 γ -GTP 上昇 (P<0.001、 χ^2 検定) 及び Al-P 上昇 (P=0.001、