

χ^2 検定) がチクロピジン群に有意に多く認められた。一方、総ビリルビン上昇が本薬群で 0.9% (5/575 例) に認められたのに対し、チクロピジンでは認められなかった (P=0.030、Fisher 法)。

申請者は、本薬 75 mg/日はチクロピジン 200mg/日よりも副作用の発現リスクが低く、より安全に使用できる薬剤であると考えられたと説明した。

<機構における審査の概略>

1) 虚血性脳血管障害治療における本薬の位置付け、特にアスピリンとの比較について

機構は、申請者が本薬とアスピリンの比較のため引用した CAPRIE 試験 (Lancet 348: 1329-1339, 1996) でのアスピリンの用量が 325mg であり、虚血性脳血管障害の国内承認用量である 81mg 及び 100mg より高用量であることから、国内用量に近い用量が検討された試験でのデータに基づき、アスピリンと本薬のリスク・ベネフィットの比較を求めた。また、虚血性脳血管障害治療の標準薬であるアスピリンと本薬との使い分けについて説明を求めた。

申請者は、①Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATT) によるメタアナリシス (BMJ 324: 71-86, 2002) によると、血管イベント発現リスク減少率、頭蓋外の出血の発現リスクともに、アスピリン 75~150mg/日と 160~325mg/日との間に明確な違いは認められなかったこと、②虚血性脳血管障害のリスクを持つ患者を対象として、アスピリンの異なる用量間で直接比較した試験 (Lancet 353: 2179-2184, 1999, N Engl J Med 325: 1261-1266, 1991) においても、100mg 以下の低用量と 283~325mg/日の比較的高用量の間で明らかなリスク・ベネフィットの差は認められなかったことより、75~325mg の範囲では、アスピリンの有効性及び安全性に明確な差は認められていないと説明した。

また、申請者は、国内外の非心原性の虚血性脳血管障害に対するガイドラインにおける推奨状況を検討した結果、海外のガイドライン (AHA: American Heart Association, 1999, ACCP: American College of Chest Physicians, 2004, EUSI: European Stroke Initiative Recommendations, 2003, RCP: Royal College of Physicians, 2002) においては、本薬とアスピリンの明確な使い分けについての記載はなく、本薬はアスピリンとともに推奨されていること、及び国内の脳卒中ガイドラインにおいても、類薬であるチクロピジンはアスピリンと共に最も有効な抗血小板薬と位置付けられており、両者の使い分けについては特に記載がないことから、これまでのエビデンスからは、両薬を使い分ける明確な基準はないと考えたと説明した。

機構は、虚血性脳血管障害の治療において、アスピリンと比較した本薬の位置付けは必ずしも明確ではないものの、アスピリンとほぼ同等の位置付けにあるものと推察し得るものと考えられ、個々の症例でリスク・ベネフィットのバランスを踏まえて適正に使用されるべきであると考え。なお、機構は、虚血性脳血管障害の治療における本薬の位置付けをより明確にすべく、アスピリンとの比較による市販後臨床試験 (4. 市販後臨床試験の項参照) が必要と考える。

2) チクロピジンとの比較について

第Ⅲ相試験 B における有効性評価に関して申請者は当初、本試験での血管性事故の発現率と第Ⅲ相試験 A における血管性事故の発現率との併合解析により、非劣性限界を「チクロピジン群に対する本薬群のハザード比の 95%信頼区間の上限が 2 を超えない」として、非劣性検証を行うこととしていた。なお、非劣性基準は実施可能な被験者数から検証し得る値として設定された。

機構は、適合性書面調査の結果、第Ⅲ相試験 A の試験の質が第Ⅲ相試験 B に比較して劣ること

が明らかになったことから（「Ⅲ. 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照）、両試験で対照薬とされたチクロピジンと比較して本薬の有効性評価を行うにあたり、質の異なる両試験の併合解析を行うこと及びその結果を有効性評価の根拠とすることには問題があると考え、第Ⅲ相試験 B のみから本薬の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。第Ⅲ相試験 B のみを対象に、有効性の主要評価項目である血管性事故について事前に規定していたハザード比の 95%信頼区間上限 2 以下を非劣性の基準として検討した結果、血管性事故の年間累積発現率は、本薬群で 3.6%（95%信頼区間：1.9～5.2%）、チクロピジン群で 3.4%（95%信頼区間：1.7～5.1%）、本薬群のチクロピジン群に対する血管性事故のハザード比は 0.977（95%信頼区間：0.488～1.957）と推定され、第Ⅲ相試験 B のみでも本薬の非劣性が検証されたと考える。

機構は、有効性に関する非劣性の基準が試験の実施可能性から設定されていたことから、チクロピジンに対する非劣性が厳密に検証されたと結論づけることは困難であると考え。しかしながら、安全性の側面からは、第Ⅲ相試験 B の結果のみからみても安全性の主要評価項目においてはチクロピジンに対する優越性が示されていること等を踏まえ、チクロピジンで問題となっている重篤な副作用を勘案した場合、本薬をこれに替わり得る選択肢となる薬剤の一つとして位置付けることは可能であると考えているが、チクロピジンとのリスク・ベネフィットの比較については専門協議で更に議論する必要があると考える。

3) 効能・効果について

機構は、臨床試験の対象から心原性脳塞栓症患者を除外した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。①フィブリン血栓が心原性脳塞栓症の原因であり、血小板凝集から形成される血小板血栓の関与は小さいと考えられること、②海外で 3 ヶ月以内に TIA もしくは脳梗塞症を発現した非リウマチ性心房細動患者を対象に行われた EAFT 試験（Lancet 342: 1255-1262, 1993）で、ワルファリン（目標 INR 値 3）の塞栓症予防効果がアスピリン（300mg/日、ハザード比 0.38、 $P < 0.001$ ）及びプラセボ（ハザード比 0.34、 $P < 0.001$ ）と比較して有意に優るという成績が示されていること、③国内の「脳卒中治療ガイドライン 2004」においても、脳梗塞を非心原性脳塞栓症（アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など）と心原性脳塞栓症に分け、「心原性脳塞栓症の再発予防は抗凝固薬ワルファリンが第一選択薬であり（グレード A）、ワルファリン禁忌の患者のみアスピリンなどの抗血小板薬を投与する（グレード B）」とされていること等より、抗血小板薬である本薬の臨床試験の対象から心原性脳塞栓症患者を除外した。

機構は、第Ⅲ相試験の対照薬であるチクロピジンの効能・効果が、「虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）に伴う血栓・塞栓の治療」であるのに対し、本薬の申請効能・効果を「虚血性脳血管障害に伴う血管性事故のリスク低減」とした理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。チクロピジンと同様の効能・効果を考えたが、「血栓・塞栓の治療」という表現は、血栓の溶解作用や血栓塞栓症に伴う臨床症状の緩和などを想起させる可能性もあり、本薬の効能・効果として適切ではないと考え、海外における効能・効果等を参考に「リスク低減」という表現を使用した。

機構は、申請されている効能・効果の内容は必ずしも不適切なものではないと考えるが、効能・効果の設定については、専門協議における議論を踏まえて、さらに検討したい。

4) 用法・用量

機構は、本薬の用量設定のための代用エンドポイントとした血小板凝集抑制率が、血管性事故防止効果とどのような関係にあるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。血小板凝集抑制作用と臨床的有効性の指標（真のエンドポイント）となる血管性事故発現率との定量的な相関性を示した報告はないが、国内では、抗血小板薬による治療を行った虚血性脳血管障害患者のうち、脳梗塞やTIAの再発が認められた症例では血小板凝集能の抑制が認められなかったとの報告（Progress in Medicine. 6: 1489-1494, 1986、臨床神経学. 32: 1370-1372, 1992）、及びチクロピジンによる血小板凝集抑制作用が弱い症例により再発が多く認められたとの報告（脳卒中 17: 319-324, 1995）がある。海外では、アスピリン抵抗性（non-responder）の虚血性脳血管障害患者において血管性事故の発現リスクが高いとの報告（Thromb Res 71: 397-403, 1993）や急性冠症候群に対するステント留置後の症例において、本薬の血小板凝集抑制効果（ADP凝集）と血管性イベントの発現リスクとの間に相関関係が認められたとの報告（Circulation. 109: 3171-3175, 2004）がある。

機構は、海外における本薬の至適用量設定の経緯について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外の第Ⅰ相試験では、国内と同様、50mg以上の投与による用量反応性は明確ではなかったが、動脈硬化性疾患を対象とした海外の第Ⅱ相試験において、10～100mgの用量について、血小板凝集抑制作用及び出血時間を指標とした用量反応関係の検討が行われた結果、血小板凝集抑制作用における用量反応曲線がプラトーに達する75mgを臨床用量と設定した。ただし、対照薬であるチクロピジンの用量は500mgであった。

機構は、チクロピジンの承認用量が海外では500mg、本邦では200mg～300mgと異なるのに対し、本薬の用量は国内外で同一の75mgと設定された理由、及び国内第Ⅲ相試験Aまでの用量設定根拠、特に75mg未満の用量を検討しなかった理由の説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外でのチクロピジンの用量の違いに関しては、①日本人糖尿病患者におけるチクロピジン250及び500mgの血小板凝集抑制作用の比較では、用量間に明確な差は認められなかったこと（臨床と研究 56: 653-660, 1979）、②海外では、健康高齢者（50～75歳）を対象にチクロピジン125、250、500及び750mgを14日間投与し、血小板凝集抑制作用の用量反応関係を検討した結果、250mg以上の用量では血小板凝集抑制作用にほとんど差が認められなかったことから、地域及び人種を問わず、チクロピジンの効果は200～300mg付近でプラトーに達し、300mg以上では用量の増加が効果の著明な増強を示すものではないと考えられる。

国内における本薬の用量設定根拠としては、後期第Ⅱ相試験における安全性評価では下表に示すように75mgが劣っている傾向が認められたが、第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験では、75mgにおいて最も強力な血小板凝集抑制作用が認められ、血管性イベントの予防を考える上では75mgで最も高い有効性が期待できる用量と考え、75mgを選択し、それ未満の用量の検討は実施しなかった。

表 48 週安全性判定（最終判定）

用量	例数	問題なし	やや問題あり	かなり問題あり	重大な問題あり	判定不能	検 定
25 mg	109	86(78.9)	19(17.4)	4(3.7)	0	0	Kruskal-Wallis 検定 P=0.060
50 mg	93	78(84.8)	12(13.0)	2(2.2)	0	1	
75 mg	114	81(71.1)	28(24.6)	3(2.6)	2(1.8)	0	

症例数 (%)

機構は、①用量設定試験の代用エンドポイントとした血小板凝集抑制率と、真のエンドポイントとなる血管性事故発現率との間に定量的な相関性がないこと、②海外で、75mg を本薬の用量とした際の対照薬であるチクロピジンの承認用量が、国内用量（200～300mg）より高く、500mg であること、③国内では、虚血性脳血管障害患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（参考資料）における安全性評価では、75mg が 50mg に劣る傾向が認められたこと、及び④第Ⅲ相試験 B では、死亡を含む重篤な有害事象の発現率が、本薬群で 13.0%（75/575 例）、チクロピジン群で 9.3%（54/580 例）と本薬群で有意に高く、血小板・出血凝血障害による重篤な出血性の有害事象も、チクロピジン群（4 例）に比して本薬群（12 例）に多かったこと等から、日本人における 75mg は有効であるものの、出血等のリスクが懸念され、次項に述べる追加臨床試験にて、75mg 未満の用量についても検討する必要があると考える。

申請者は、追加臨床試験計画（「4）市販後臨床試験」の項参照）を提示した際、評価資料（臨床薬理試験 B 並びに第Ⅲ相試験 A 及び B）で安全性が評価された本薬 75mg 群 973 例を、出血性事故発現例 115 例及び非発現例 858 例に層別し、年齢、体重、合併・既往症数、高血圧症、糖尿病、及び高脂血症について解析した結果、出血性事故が、後期高齢者（75 歳以上：16.5%）、低体重患者（50kg 以下：15.3%）及び合併・既往症数の多い患者（5 以上：13.6%）で出血性事故が多く認められたことから、用法・用量を「通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。年齢、体重、症状により 50mg に減量する。」に変更し、このために必要な 25mg 錠を追加申請すると説明した。また、企業中核安全性情報も踏まえ、重要な基本的注意に「投与中は常に患者の臨床症状の観察を行い、紫斑や血尿などの症状があらわれて、出血を起こすリスクが高いと考えられる場合には、中止・減量等の適切な処置を考慮すること。また、患者には通常よりも凝固時間が延長することを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を与えること。他剤と併用を行う必要がある場合、あるいは手術を行う予定がある場合は本薬を服用している旨を医師に必ず伝えるよう注意を与えること。」と記載する旨説明した。

機構は、後期高齢者、50kg 以下の低体重患者、及び合併・既往症数の多い患者において 50mg に減量することにより出血性事故のリスクが低減できるとする根拠を臨床試験成績に基づいて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。後期第Ⅱ相試験、臨床薬理試験 B 並びに第Ⅲ相試験 A 及び B の安全性解析対象集団をプールした集団において、高齢者（65 歳以上）、後期高齢者（75 歳以上）、体重 50kg 以下、合併・既往症数については 5 以上で層別し、50mg 群と 75mg 群で出血性事故の発現リスクについて比較した結果、下記の表に示すように、高齢者、後期高齢者、低体重患者及び合併・既往症数の多い患者のいずれの場合でも、75mg 群の出血性副作用発現率及び重篤な出血性副作用発現率が高い傾向が示された。

機構は、本薬の用法・用量の設定については、専門協議における議論を踏まえて、さらに検討したい。

表. 高齢者（65 歳以上）の出血性事故（クロピドグレル）

出血性事故	50mg 群 (53 例)	75mg 群 (613 例)	Log-Rank 検定
出血性副作用	2 例(3.8%)	74 例(12.1%)	$P=0.064$
重篤な出血性副作用	1 例(1.9%)	10 例(1.6%)	$P=0.981$

表. 後期高齢者（75歳以上）の出血性事故

出血性事故	50mg群 (9例)	75mg群 (127例)	Log-Rank検定
出血性副作用	0例(0.0%)	20例(15.7%)	$P=0.242$
重篤な出血性副作用	0例(0.0%)	4例(3.1%)	$P=0.613$

表. 低体重患者（50kg以下）の出血性事故

出血性事故	50mg群 (26例)	75mg群 (173例)	Log-Rank検定
出血性副作用	1例(3.8%)	24例(13.9%)	$P=0.168$
重篤な出血性副作用	0例(0.0%)	4例(2.3%)	$P=0.427$

表. 合併・既往症数の多い患者（5以上）の出血性事故

出血性事故	50mg群 (7例)	75mg群 (361例)	Log-Rank検定
出血性副作用	0例(0.0%)	49例(13.6%)	$P=0.319$
重篤な出血性副作用	0例(0.0%)	8例(2.2%)	$P=0.704$

5) 市販後臨床試験

機構は、75mgより少ない用量が本邦における至適用量である可能性があると考え、追加臨床試験の具体的な計画の提示を求めた。

申請者は、75mg未満の用量として後期第Ⅱ相試験で有効性及び安全性が検討された50mgを用い、75mgに対する50mgの安全性の優越性を検証する目的で、脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象に本薬75mg又は50mgを1日1回、食後に経口投与する無作為化多施設二重盲検比較試験を計画した。症例数は1群500例（計1,000例）、主要評価項目は出血性有害事象、副次評価項目は重篤な有害事象及び重篤な出血性有害事象とし、観察期間は1年とした。症例数設定根拠は以下のとおりである。安全性の主要評価項目とする出血性有害事象発現率は、第Ⅲ相試験Bにおいて、本薬75mgで29.4%であった。一方、血小板凝集抑制効果や、出血時間が2倍以上延長した症例の比率から、75mgに比べて50mgのリスク減少の程度を30%と見積もった場合、75mgに対する50mgの安全性の優越性を示すための症例数は、有意水準両側5%、検出力80%で1群491例（計982例）と算出された。

機構は、虚血性脳血管障害後の血管性事故抑制に関して、標準的治療薬となっているアスピリン81mgと本薬の推奨用量における有効性・安全性を比較する試験を検討するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬50mgの安全性（上記追加臨床試験において75mgに比べて30%リスク減少するとの仮説が検証されたと仮定）とアスピリンの安全性が同程度であるという仮説を設定し、安全性の主要評価項目についてアスピリン81mgに対する本薬50mgの非劣性を検証するための試験を計画したところ、ハザード比1.3を非劣性限界、有意水準両側5%、検出力80%とした場合、1群1,058例（計2,116例）となり、集積に時間をかければ可能である。ただし、当該試験は、50mgへの減量の妥当性を検討するための本薬75mgと50mgの前述の比較試験の成績が得られた後に実施することが妥当であり、その試験成績を基に試験デザイン（本薬の用量、症例数等）を再度検討する必要がある。

機構は、本薬の用量について可能な限り早期に再検討するため75mgと50mgの比較試験を先行させ、その結果を踏まえてアスピリンとの比較を行うとの申請者の計画は妥当であると考えているが、

市販後臨床試験の詳細については専門協議での検討を踏まえて最終的に判断することとしたい。

6) 白血球減少、血小板減少について

機構は、本薬が臨床で使用された場合の白血球減少及び血小板減少に関する注意喚起とモニタリングの具体的内容について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。評価資料（臨床薬理試験 B 並びに第Ⅲ相試験 A 及び B）において認められた白血球減少（副作用）の発現率は、本薬 75mg 群で 1.9%（18/968 例）、チクロピジン群で 4.5%（43/950 例）、好中球減少（副作用）の発現率は、本薬 75 mg 群で 0.5%（5/930 例）、チクロピジン群で 2.3%（21/912 例）と、いずれも本薬群で有意に低率であった。血小板減少（副作用）の発現率は、本薬群 0.4%（4/966 例）、チクロピジン群 0.8%（8/948 例）であった。したがって、本薬の添付文書に血液検査を十分に行う旨を追加記載するものの、チクロピジンの場合とは異なり、頻回の血液検査を実施する必要性はないと考えると説明した。

機構は、副作用のみならず、有害事象についても血球減少及び血小板減少について比較検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。白血球減少（ $3000/\text{mm}^3$ 以下）の発現率は、第Ⅲ相試験 A で、本薬 75 mg 群で 2.5%（9/366 例）、チクロピジン群で 3.4%（12/348 例）、第Ⅲ相試験 B で、本薬 75 mg 群で 1.6%（9/575 例）、チクロピジン群で 1.7%（10/580 例）であった。好中球減少（ $1500/\text{mm}^3$ 以下）の発現率は、第Ⅲ相試験 A で、本薬 75 mg 群で 2.2%（8/366 例）、チクロピジン群で 4.9%（17/348 例）、第Ⅲ相試験 B で、本薬 75 mg 群で 2.8%（16/575 例）、チクロピジン群で 4.0%（23/580 例）であった。血小板減少の発現率は、第Ⅲ相試験 A で、本薬 75 mg 群で 2.2%（8/359 例）、チクロピジン群で 5.0%（17/339 例）、第Ⅲ相試験 B で、本薬 75 mg 群で 1.2%（7/575 例）、チクロピジン群で 0.7%（4/580 例）であった。

機構は、本薬による白血球減少、好中球減少及び血小板減少の有害事象の発現率は、チクロピジンと比較してやや低いものの、本薬とチクロピジンに質的な差異はないことから、本薬についてもチクロピジンに準じた注意喚起が必要となる可能性もあると考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

7) 肝機能障害について

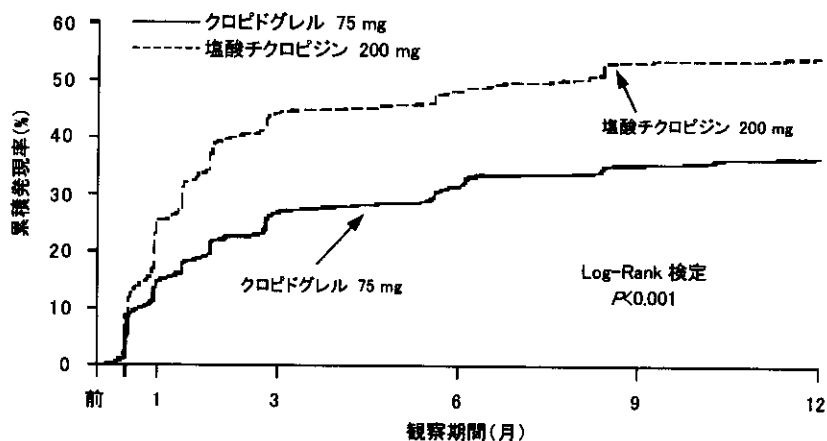
機構は、本薬が臨床で使用された場合の肝機能障害に関する注意喚起とモニタリングの具体的内容について説明を求めた。

申請者は、評価資料（臨床薬理試験 B 並びに第Ⅲ相試験 A 及び B）において認められた肝機能障害（副作用）の発現率は、本薬 75 mg 群 13.1%（127/973 例）、チクロピジン 200 mg 群 25.0%（239/957 例）と本薬群で有意に低率であったこと、及び AST あるいは ALT が 500 IU/L 以上の重篤な肝機能障害の頻度はともに 0.2%（本薬群 2/969 例、チクロピジン群 2/949 例）であり、その頻度は極めて低かったことから、添付文書に血液検査を十分に行う旨を追加記載するものの、チクロピジンの場合とは異なり、頻回の血液検査を実施する必要性はないと考えると説明した。

機構は、副作用のみならず、有害事象でも肝機能障害について比較検討するよう申請者に求めた。

申請者は、評価資料（臨床薬理試験 B 並びに第Ⅲ相試験 A 及び B）において認められた肝機能障害（有害事象）の発現率は、本薬 75 mg 群 33.5%（326/973 例）、チクロピジン 200 mg 群 46.9%

(449/957 例)、累積発現率 (図) では、本薬群はチクロピジン 200 mg 群に比べ有意に低率であり (P<0.001、Log-Rank 検定)、特に投与後 2 ヶ月まではチクロピジン群に多くの肝機能障害が発現したと回答した。



群	投与前	2週	1月	3月	6月	9月	12月
クロビドグレル75mg	973	872	784	623	508	325	263
塩酸チクロピジン200mg	957	812	634	437	356	220	179

(症例数)

図. 肝機能障害 (有害事象) の累積発現率

機構は、血清ビリルビン上昇の頻度は、チクロピジン群 (4/922 例、0.4%) に比較して、本薬群 (26/941 例、2.8%) で高い原因及び血清ビリルビン上昇に関する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。臨床薬理試験 B 並びに第Ⅲ相試験 A 及び B では、直接ビリルビンあるいは間接ビリルビンについては測定項目としていなかったため、上昇したビリルビンがいずれによるものかは不明である。また、本薬によるビリルビン上昇の機序について、論文等もなく、現在のところ不明である。血清ビリルビン値上昇を示した本薬群 26 例のうち、総ビリルビン値で 2.0 未満の軽微な異常変動症例が 24 例あり、残りの 2 例は肝機能障害による総ビリルビンの上昇であった。これら症例の多くが軽微な異常変動や本薬投与中の一時的上昇であり、他の肝機能検査値の特に大きな変動も伴っておらず、ビリルビン上昇のみについての注意喚起の必要性は特段ないと考える。

機構は、①チクロピジンに比較して本薬の肝機能障害 (副作用) の発現率は低いものの、本薬の肝機能障害 (有害事象) の発現率は 33.5% と高率に認められること、②投与後 2 ヶ月までに多くの肝機能障害が発現する点はチクロピジンと類似すること、③重篤な肝機能障害の発現率は本薬とチクロピジン群で差がなかったこと、④本薬では、軽度ながらも血清ビリルビン上昇の頻度がチクロピジン群より高いことを踏まえ、肝機能関係の副作用についての注意喚起とモニタリングをチクロピジンに準じて行う必要があると考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

8) 手術前の休薬期間について

機構は、国内で実施された本薬 75mg/日を 10 日間反復投与した第 I 相試験（添付資料番号 5.3.3.1-3）で、投与終了 14 日目でも投与前値まで復帰していないのに対して、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が消失している理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内で実施された本薬 100mg 5 日間反復投与試験（添付資料番号 5.3.3.1-5）においては、投与終了後 7 日目には血小板凝集能抑制効果が投与前値に復していることから、これら二つの国内試験における背景因子も含めて比較検討したが、75mg/日 10 日間反復投与試験で、投与終了後 14 日たっても血小板凝集能が投与前値まで回復しなかった理由は不明であると説明した。

機構は、日本人では本薬の血小板凝集能抑制が外国人に比べて遷延する可能性を考慮し、添付文書案上 1 週間としていた手術前の休薬期間を再度考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 B において、本薬群で手術のために休薬した 31 例のうち、抜歯後に出血性事故が認められた 2 例で、手術までの休薬日数は、それぞれ 10 日、11 日であったこと及び血小板の寿命も踏まえ、手術前の休薬期間は 2 週間程度が適切であると判断し、添付文書の重要な基本的注意として、「手術の場合には、出血を助長するおそれがあるので、2 週間前に投与を中止すること。」を追記した。

機構は、申請者が提示した添付文書案で当面の対処は可能と考えるが、特に日本人で血小板凝集能抑制が投与中止後も遷延する原因が不明な点はなおも懸念として残っており、手術前の本薬の中止時期と出血性有害事象の発現に関しては、重点調査項目として市販後の調査計画に加える必要があると考える。

9) 腫瘍の発現

機構は、第Ⅲ相試験 B で、重篤な有害事象としての悪性腫瘍が本薬群で多く発現している（本薬群 11 例、チクロピジン群 5 例）原因について説明を求めた。

申請者は、非臨床試験成績では本薬のがん原性は否定されている（CTD2.6.6.5 がん原性試験）こと、また、海外大規模試験における悪性腫瘍の発見率は、CAPRIE 試験（Lancet 348: 1329-1339, 1996、平均観察期間 1.91 年）で、本薬群 0.99%（95/9599 例）、アスピリン群 1.16%（111/9586 例）、CURE 試験（N Engl J Med 345: 494-502, 2001、平均観察期間 9 ヶ月）で、本薬群 0.5%（31/6259 例）、プラセボ群 0.76%（48/6303 例）と、対照群との間に差が認められていないことから、本薬のがん原性に関しては否定的であると説明した。

機構は、第Ⅲ相試験 B で、腫瘍からの出血が腫瘍発見のきっかけとなった可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅲ相試験 B で、非重篤な事象を含むすべての腫瘍発見例は、本薬群で 18 例、チクロピジン群で 10 例であった。これらの腫瘍の発見に、出血性事故が明らかにかかわっていた症例、あるいは発見の経緯が不明な症例は、本薬群で 9/18 例、チクロピジン群で 5/10 例であった。第Ⅲ相試験 B における出血性事故の頻度は、本薬群で 14.1%（81/575 例）、チクロピジン群で 11.7%（68/580 例）と、本薬群に多い傾向があったことも考慮すると、本薬群に出血性事故が多かったことが、腫瘍の発見数が多かったことに関わっていた可能性は否定できないと考える。

機構は、以上の回答を了承した。

10) コレステロールの上昇について

機構は、第Ⅲ相試験 A 及び B で高率に見られた血清総コレステロール上昇について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。第Ⅲ相試験 A 及び B における総コレステロール上昇例の内訳は下表の通りであり、本薬群で異常変動（上昇）が認められた症例は 192/941 例（20.4%）であった。このうち 86 例は高脂血症を合併しており、特に 300 mg/dL 以上に上昇した 8 例（0.85%）は全例が高脂血症合併例であった。以上より、総コレステロール上昇の原因として高脂血症の合併が影響している可能性が推察されたが、HDL、LDL のいずれのコレステロールの上昇によるものは、測定項目に設定していなかったため不明である。

表. 第Ⅲ相試験 A 及び B における総コレステロール上昇例の内訳

最高値	クロピドグレル群 (941 例)			チクロピジン群 (928 例)		
	高脂血症 合併あり (324 例)	高脂血症 合併なし (617 例)	合計	高脂血症 合併あり (324 例)	高脂血症 合併なし (604 例)	合計
< 250	48	75	123 (13.1%)	50	121	171 (18.4%)
250 ≤ < 300	30	31	61 (6.5%)	36	33	69 (7.4%)
300 ≤ < 350	7	0	7 (0.7%)	6	3	9 (1.0%)
350 ≤	1	0	1 (0.1%)	2	2	4 (0.4%)
合計	86	106	192 (20.4%)	94	159	253 (27.3%)

機構は、血清総コレステロール上昇の原因について、チクロピジンで報告されている肝機能障害に伴うコレステロールの上昇の可能性も含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬に起因する総コレステロール値上昇の機序についての論文等はなく、市販後に総コレステロールの上昇は全世界で 10 件報告がされているが、いずれも背景因子など詳細な情報は得られていない。一方、第Ⅲ相試験 A 及び B で総コレステロール上昇の異常変動があった例における肝機能障害の発現率は、本薬群 40.1%、チクロピジン群 57.3%と、チクロピジン群の方が有意に高率であり、特に γ -GTP 上昇（本薬群で 17.2%：33/192 例、チクロピジン群で 37.2%：94/253 例）及び ALP 上昇（本薬群で 5.2%：10/192 例、チクロピジン群で 17.0%：43/253 例）の発現頻度は、チクロピジン群の方が明らかに高率（ $P < 0.001$ 、 χ^2 検定）であった。以上より、チクロピジンにおいては、胆汁うっ滞型の肝機能障害の発現と総コレステロール上昇が関連している可能性が示唆された。

機構は、総コレステロールの上昇の注意喚起の必要性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、総コレステロールの平均値では変動が認められず、また総コレステロールの上昇頻度は、チクロピジンより本薬の方が低率であったので、特に総コレステロール上昇についての注意喚起は必要ないと考えると説明した。

機構は、海外では、市販後の総コレステロールの上昇がこれまで 10 例しか報告されていないにもかかわらず、国内臨床試験で高率に上昇例が見られたこと、また、肝機能障害と関係があるこ

とが示唆されるものの、その機序は必ずしも明らかでないことから、適切に注意喚起を行うとともに、市販後臨床試験では、HDL コレステロールの測定、肝機能障害との関係の検討を行う必要もあると考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

11) 臨床試験の信頼性に関して

機構は、申請者が信頼性自主調査を実施していることから、その実施に至った経緯及び理由について調査を実施した試験ごとに示すよう、申請者に求めた。

申請者は、信頼性自主調査を実施した経緯及び理由は各試験共通であるとし、以下のように説明した。原資料の直接閲覧を行っていない新 GCP 施行以前の臨床試験では、GCP 不遵守が存在する可能性が危惧され、新 GCP 施行以前に実施し評価資料に予定している臨床試験について、信頼性が担保できるか否かを確認するため、治験実施医療機関の協力を得て原資料と社内データ（症例報告書データ、総括報告書データ）の照合を実施した。

第 I 相臨床試験（添付資料 5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.3.1-3、5.3.3.1-4）と健康成人における臨床薬理試験-100mg 連続投与試験-（添付資料 5.3.3.1-5）では、総括報告書と原資料の間に一部不整合が認められたため、総括報告書を再作成したが、試験成績の評価には影響がなかった。

臨床薬理試験 A（添付資料 5.3.5.1-5）では、新たに実施計画書からの逸脱症例が確認され、有効性評価除外症例は 14 例（有効性評価除外率 35%）となり、有効性評価の除外率が高いことから、参考資料とした。

後期第 II 相試験は、血小板凝集能測定の精度管理が不十分であり、治験実施計画書からの逸脱が多く、血小板凝集能の評価除外率は 52%（199/385 例）となり、試験成績の信頼性を担保することができなかった。また、有効性評価について、CT 未撮影が 49 例、選択基準違反が 16 例、服薬不良が 4 例など治験実施計画書からの逸脱が 78 例、中止例が 58 例認められたことから有効性評価除外率は 35%（136/385 例）となり、試験成績の信頼性を担保することができなかったので、参考資料とした。

第 III 相試験 A（添付資料 5.3.5.1-1）では、投与症例がある 158 施設 749 例を対象に調査した結果、既に診療記録を廃棄・紛失されていたものが 5 施設 8 例（うち 2 施設は一部の症例について診療記録を確認）、施設側の理由で調査不可であったものが 4 施設 28 例あった。確認調査ができた 151 施設 713 例において、不適格及び解析除外症例が確認されたため、総登録症例 749 例中適格症例は 732 例、ITT 解析症例は 723 例、PC 解析症例は 587 例に変更されたが、主要評価項目である非安全率は本薬 75 mg/日 5.9%（22/372 例）、チクロピジン 200 mg/日 9.7%（34/351 例）であり、調査前と同様に本薬群で低い傾向にあった（ $P=0.058$ 、 χ^2 検定）。

機構は、以上のような経緯も踏まえた上で、提出された資料については一定の科学的評価は可能であり、それに基づいて審査を行えるものと判断した。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、第 I 相臨床試験の単回投与試験（添付資料 5.3.3.1-1）において、信頼性及び結果の評価に影響を及ぼす事項（原資料（クロマトグラム）が保存されていない）が指摘された。機構は、承認

申請資料に記載された当該測定値の信頼性が確認できないため、当該資料を参考資料と位置付けた。第Ⅲ相臨床試験 A (5.3.5.1-1) については、臨床検査（画像診断、心電図検査、血圧、脈拍、血液及び尿検査）の欠測が多数みられ、また、自主的「データ照合」（信頼性自主調査）において、治験実施当時の担当医師及び責任医師でない医師により症例報告書に追記・修正が多数行なわれていた。なお、当該調査が実施されなかった 4 治験実施機関のうち 1 施設について GCP 実地調査が行なわれた結果、原資料の紛失、原資料の記載と症例報告書の記載との不整合等がみられた。さらに、第Ⅲ相試験 A 及び B の主要評価項目である虚血性事故の併合解析について、①第Ⅲ相試験 A に肺塞栓、狭心症及び突然死等が含まれていない、②第Ⅲ相試験 B の試験実施計画書には「前胸部及び周辺の特徴的な胸痛、生化学検査の基準及び心電図所見の基準のうち 2 つ以上を満たす場合を心筋梗塞症と診断する」旨が規定されていたが、実際には前胸部及び周辺の特徴的な胸痛がみられた症例について、生化学検査の基準又は心電図所見の基準を満たした症例が心筋梗塞症と診断されており、当該胸痛を有さない心筋梗塞患者においては生化学検査及び心電図検査は実施されないため、それら 2 つの基準を満たすとしても心筋梗塞と診断されない状況であった、③第Ⅲ相試験 A の治験実施計画書には②に該当する規定はなく、また、第Ⅲ相試験 B と同様な方法で心筋梗塞症の診断が行われていたか確認できないとされたことから、当該解析結果の信頼性に疑問があると考え、機構は、第Ⅲ相試験 A については調査の結果を踏まえて検討を行った（「Ⅱ. 4. 臨床に関する資料 (2) 臨床的有効性及び安全性の概要」参照）。

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（5.3.1.2-1、5.3.1.2-6、5.3.3.1-5、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-7）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、XXXXXXXXXX病院で実施された第Ⅲ相試験 A（添付資料 5.3.5.1-1）の 12 症例において、原資料の紛失及び治験実施計画書からの逸脱（治験実施計画書で規定されている検査の未実施）が多数認められるなど、データの信頼性及び被験者の安全性の観点から重大な GCP 違反（平成元年薬発第 874 号（以下、「旧 GCP」））があり、GCP 不適合と評価されたことから、全 12 症例について承認申請資料中から削除された。また、前述の施設を含む複数の治験実施施設において、治験審査委員会（5.3.5.1-1 の治験実施の適否に係る審議）の審議記録及び原資料が保存されていない、選択基準及び除外基準に抵触する被験者が組み入れられている、症例報告書と原資料の不整合がみられる、治験実施計画書からの逸脱が認められる等、多数の GCP 違反が認められた（旧 GCP 及び平成 9 年厚生省令第 28 号（GCP））。機構は、GCP 不適合となった症例を削除するなどした上で、申請書に添付された資料は評価可能であるとし、第Ⅲ相試験 A については調査の結果を踏まえて検討を行った。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、臨床試験成績から虚血性脳血管障害の二次予防に関する本薬の有効性はほぼ示されていると判断でき、本薬は既に海外では広く使用されている実績もあり、本邦の虚血性脳血管障害治療において、選択肢の一つになり得ると考える。一方、本薬 50mg/日 が 75mg/日 と同等の有効性を示し、より安全である可能性があること、出血性の副作用の他、白血球減少や肝機能障害の副作用が認められること等から、市販後臨床試験を含む適切な市販後の調査が必要と考えるが、これらに関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 17 年 11 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] 1. 硫酸クロピドグレル
2. プラビックス錠 25mg
3. プラビックス錠 75mg
- [一 般 名] 硫酸クロピドグレル
- [申 請 者] 1. サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社、2.、3. 第一製薬株式会社
- [申請年月日] 1.、3. 平成 16 年 2 月 24 日 (1. 医薬品輸入承認申請、3. 医薬品製造承認申請)
2. 平成 16 年 10 月 21 日 (医薬品製造承認申請)

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 効能・効果について

専門委員から、申請効能・効果 (案) にある「血管性事故」や「リスク低減」は、その意味するところが分かりにくい等の意見があった。また、専門委員から、第Ⅲ相試験 B の対象患者は心原性脳塞栓症を除く脳梗塞症患者であり、一過性脳虚血発作 (TIA) は含まれていないことから、虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 患者ではなく、脳梗塞 (心原性脳塞栓症を除く) 患者を本薬の対象とすべきではないかとの意見が出された。

本薬の有効性及び安全性をより明確に検出するために、臨床試験の対象はより限定されていたが、海外の臨床試験成績及び使用実態から、本薬は国内においても TIA に有効であると推定できること、本薬に期待される臨床的位置付けはチクロピジンの代替薬であること、類薬の効能・効果等から、機構は、本薬の対象としては「虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く)」後の患者が適当と考える旨を説明した。専門委員から機構の見解を支持する意見があった。

機構は、専門協議での議論及び類薬の効能・効果を踏まえ、申請者に本薬の効能・効果の見直しを求めた。

申請者は、国内臨床試験の主要評価項目も踏まえ、本薬の効能・効果は「虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制」とする旨回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 用法・用量について

専門委員から、国内第Ⅲ相試験において本薬 75mg/日投与の有効性は示されているが、参考資料とされた後期第Ⅱ相試験 (用量設定試験) では 75mg/日投与群の安全性は 50mg/日投与群に劣っており、有効性では両群間に明らかな差が認められなかったこと、及び国内外の臨床試験における類薬のチクロピジンとの比較から、75mg/日は日本人には過量の可能性があるとの意見、50mg/日を初期投与量として、忍容性が確認され、効果の上乗せが必要な患者に 75mg/日を投与すべき

との意見、安全性を考慮して初期投与量として 50mg/日を推奨すべきと考えるが、臨床試験での投与例が少なく効果の確認が不十分である等の意見が出された。安全性に留意すべき患者については 50mg/日の投与を行うことが望ましいということについては、専門委員の意見は一致した。

機構は、添付文書（案）の慎重投与の欄に記載されている、出血傾向及びその素因のある患者、重篤な肝障害のある患者、重篤な腎障害のある患者、高齢者及び低体重の患者に対して、本薬 50mg/日を初期投与量とする根拠は必ずしも十分ではないと考えるが、専門委員の意見も踏まえ、出血の危険性を低下させるため、慎重投与の対象には適切に本薬の低用量投与が行われるよう、用法・用量を「通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。」とした上で、添付文書の慎重投与の欄に低用量（50mg/日）から投与することが望ましい患者について注意喚起することが妥当であると判断した。

申請者は、用法・用量及び関連する使用上の注意等について、機構の判断に沿って変更することを了承した。

(3) 市販後の臨床試験及び調査の計画について

申請者は、市販後の臨床試験計画として、本薬の推奨用量を早期に確認するため、脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象に本薬 50mg と 75mg の安全性を比較する無作為化多施設二重盲検比較試験を実施し、その結果を踏まえた上で、本薬の位置付けを明確にすることを目的として、本薬の推奨用量と国際的標準薬であるアスピリン 81mg を比較する臨床試験を実施する案を提示した。専門委員から、両試験の実施は必ずしも必須とすべきでないとの意見も出されたものの、本薬 50mg/日と 75mg/日の安全性について比較できるデータを市販後に収集する必要がある、可能であれば有効性についてもデータを得ることが望ましいとの点では専門委員の意見は一致した。また、安全性に懸念がある患者では 50mg/日の投与を行うことが望ましいことから、市販後臨床試験に組み入れられる被験者が本薬 75mg/日を初期投与量とし得る患者に偏ることが予想され、用量間の比較が難しくなる可能性に留意する必要があるとの意見も出された。

専門協議の議論も踏まえ、機構は用量を比較する市販後の臨床試験に関して、本薬 75mg/日を初期投与量とし得る患者層のみが組み入れられた場合においても、主要評価項目である安全性について本薬 50mg/日と 75mg/日の比較が可能であり、副次的に両投与量の有効性も比較可能な計画を再度検討することを申請者に求めた。併せて、承認後 1 年間、同一施設において本薬 50mg/日又は 75mg/日の初期投与量の選択理由及びそれぞれの患者の背景並びに投与後の総コレステロールの上昇等も含め、安全性情報を収集できるような市販後の調査の実施を求めた。

申請者は、以下のように回答した。出血の危険性が高いと考えられる 75 歳以上の患者及び体重 50kg 以下の患者を除いた患者層を対象とした場合に必要となる症例数について検討し、市販後の臨床試験計画を修正した。安全性情報を収集するための市販後の調査については、50mg/日及び 75mg/日を初期投与量とした症例の情報収集を 6,000 例を目標に実施するが、50mg/日群あるいは 75mg/日群のいずれかの症例が 1,500 例に至らないと判断される場合には、別途、症例数、調査方法等について方策を検討する。また、得られた情報については速やかに臨床現場に提供する。なお、本薬 75mg/日投与終了後に血小板凝集抑制状態が投与前値に復するまでの期間について、別途追加臨床試験により再確認する。

機構は、申請者が提示した市販後の臨床試験計画及び調査計画の修正案は基本的に妥当なもの

であると判断した。

(4) 安全性に関する情報の提供等について

専門委員から、肝機能障害、白血球減少、好中球減少及び血小板減少に関して、本薬はチクロピジンの類薬であることを踏まえ、初回投与時の注意喚起を行うべきであるという意見、手術前等における休薬期間に関しては、ガイドライン等も参考に適切な休薬期間の判断基準を添付文書に記載すべきとの意見、出血関係の副作用に関する適切な検査実施について、少なくとも本薬の海外添付文書程度には注意喚起する必要があるとの意見等が出された。

機構は、以上のような議論も踏まえ、添付文書の記載整備を申請者に求めた。

申請者は、専門協議での指摘を踏まえ、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用（類薬）」の項等を整備するとともに、海外で得られた情報を基に本薬とアスピリンの併用時の注意事項を「重要な基本的注意」に追記すると回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(5) 患者への情報提供

申請者に患者説明用の文書を作成させ、市販後臨床試験において用量の検討中であることも含め、安全性上懸念される事柄について患者に適切に情報提供すべきとの機構の判断は専門委員から支持された。その他、専門委員から、患者が本薬の特徴を理解し、異常及び疑義が生じた場合には速やかに医師に相談するよう指導することが望まれるとの意見等が出された。

機構は、申請者に対し、上記内容を盛り込んだ患者説明用の文書の作成を求めた。

申請者は、専門協議で指摘された内容も盛り込んだ患者指導箋、患者指導用パンフレット及び薬剤師用服薬指導マニュアルを作成すると回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(6) 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

- 5頁39行目 考察ところ、 → 考察したところ、
- 6頁13行目 ■■■■■法 → ■■■■■法
- 8頁38行目 (n=10) → (n=8~10)
- 9頁34行目 閉塞時間を短縮し、 → 血管閉塞を抑制し、
- 9頁40行目 静脈投与し、 → 静脈内投与し、
- 10頁40行目 (n=4) → (n=6)
- 13頁12行目 176mg → 176mg/kg
- 14頁14行目 時間曲線下面性 → 時間曲線下面積
- 15頁34行目 活性の減少 → 活性の変動
- 17頁35行目 本薬 1,500~ → 本薬 2,000~
- 18頁3行目 (20~300mg/kg) → (雌 120~200mg/kg、雄 80~200mg/kg)
- 18頁5行目 (20~300mg/kg) → (雌 30~160mg/kg、雄 70~160mg/kg)
- 18頁11行目 嘔吐、虚脱が投与8時間まで、呼吸困難及び黒色下痢便が →

嘔吐、呼吸困難が投与 8 時間まで、虚脱及び黒色下痢便が

- 19 頁 14 行目 7.66mg/kg/日群 → マウス 7.66mg/kg/日群
- 19 頁 15 行目、21 頁 3 行目 肺胞上皮由来の腺がん → 肺腺がん
- 20 頁 6 行目 母動物で 300mg/kg/日、 → 母動物で 100mg/kg/日、
- 20 頁 20 行目 5~10、100mg/kg/日 → 5、10、100mg/kg/日
- 21 頁 27 行目、28 行目、22 頁 16 行目 PⅢ製剤 25mg 錠 → PⅢ製剤 75mg 錠
- 24 頁 26 行目、27 頁 32 行目 動脈硬化疾患 → 動脈硬化性疾患
- 26 頁 36 行目、28 頁 40 行目 維持療法受けている → 維持療法を受けている
- 26 頁 39 行目 薬物動態 → 血漿中薬物濃度
- 27 頁 36 行目 で 57.4±5.11%、動脈硬化性疾患を合併していない高齢者で 54.9±6.74%で →
で 54.9±6.74%、動脈硬化性疾患を合併していない高齢者で 57.4±5.11%で
- 29 頁 4 行目 血圧効果作用 → 血圧降下作用
- 32 頁 8 行目 認めらなかった → 認められなかった
- 32 頁 25 行目 Neurology → Neurology
- 35 頁 21 行目 FormⅡ製剤 → Form I 製剤
- 35 頁 22 行目 また、ステップ 2 では、絶食投与群の → また、FormⅡ製剤投与群の
- 36 頁 24 行目 すべての投与群において認められなかった。 → 10mg 群で 1 例認められた。
- 36 頁 28 行目 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) → 10 mg 群で 77.4% (24/31 例)、37.5 mg
群で 62.5% (20/32 例)、75 mg 群で 78.1% (25/32 例)、チクロピジン群で 69.0% (20/29 例)
- 41 頁 33 行目 4. 市販後臨床試験 → 5) 市販後臨床試験
- 50 頁 11 行目 の協力を得て原資料と → の協力を得て、間接的に原資料と
- 51 頁 21 行目 ██████████ 病院 → ██████████ 病院

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬の輸入及び製造を承認して差し支えないと判断した。原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと考える。

なお、本申請は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。

[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

[用法・用量]

通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。ただし、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。