

審議結果報告書

平成 19 年 9 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] プラビックス錠 25mg、同錠 75mg

[一 般 名] 硫酸クロピドグレル

[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 12 月 27 日

[審議結果]

平成 19 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は平成 26 年 1 月 22 日までとされた。

審査報告書

平成 19 年 8 月 21 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] プラビックス錠 25mg、プラビックス錠 75mg
[一般名] 硫酸クロピドグレル
[申請者] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 27 日
[剤型・含量] 1 錠中にクロピドグレル 25 又は 75mg (硫酸クロピドグレルとして 32.63 又は 97.88mg) 含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] 優先審査
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 19 年 8 月 21 日

[販売名] プラビックス錠 25mg、プラビックス錠 75mg
[一般名] 硫酸クロピドグレル
[申請者] サノフィ・アベンティス株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 27 日（医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

提出された資料から、急性又は亜急性血栓性閉塞の発症リスクが高い経皮的冠動脈形成術(PCI)、特にステント留置後の非 ST 上昇急性冠症候群患者では、硫酸クロピドグレル（以下、本薬）投与によるベネフィットがリスクを上回ると判断する。

有効性に関して、PCI 施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象とした国内臨床試験において、投与開始 28 日目までの死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行について、本薬により、類薬のチクロピジン塩酸塩（以下、チクロピジン）と同程度の抑制効果が認められた。安全性に関して、アスピリン併用下で、本薬投与時の出血のリスクがチクロピジン投与時より高まる懸念も示されたが、対象疾患が重篤で PCI 施行に伴う合併症である急性及び亜急性冠閉塞の予後は不良であること、及び PCI 施行時には、確実な血小板凝集抑制効果が求められ、本薬のローディングドーズにより、必要な抗血小板効果が早期に得られるメリットも考えられることから、臨床的に許容される範囲内と考えられた。

また、本薬投与が適切と考えられる対象患者、投与中注意すべき事項等については、添付文書において情報提供しており、製造販売後に本薬の有効性及び安全性について、さらなる情報を収集する必要はあるが、適正に使用されれば、承認の可否に影響するような懸念はないものと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本申請品目は、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]（下線部今回追加）

虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）

[用法・用量]（下線部今回追加）

虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合

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

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）の場合

通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与する。

審査報告 (1)

平成 19 年 7 月 27 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①プラビックス錠 25mg

②プラビックス錠 75mg

[一 般 名] 硫酸クロピドグレル

[申請者名] サノフィ・アベンティス株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 12 月 27 日

[剤型・含量] 1 錠中にクロピドグレル 25 又は 75mg (硫酸クロピドグレルとして 32.63 又は 97.88mg) 含有するフィルムコーティング錠

[申請時効能・効果] (下線部今回追加)

虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制

経皮的冠動脈形成術 (PCI) の適用が考慮される急性冠症候群患者 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) における血管性イベントの抑制

[申請時用法・用量] (下線部今回追加)

虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制の場合

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

経皮的冠動脈形成術 (PCI) の適用が考慮される急性冠症候群患者 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) における血管性イベントの抑制の場合

通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与する。

[特記事項] 優先審査

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

クロピドグレル硫酸塩 (以下、本薬) は、サノフィ社 (現、サノフィ・アベンティス社、フランス) で創製されたチエノピリジン骨格を有する抗血小板薬である。国内では、サノフィ・サンテラゴ第一製薬株式会社と第一製薬株式会社の共同開発により、2006 年 1 月に「虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制」を効能・効果として承認されている。

今般、経皮的冠動脈形成術を施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群の患者を対象とした国内臨床試験の成績等を基に、サノフィ・アベンティス株式会社より「経皮的冠動脈形成術 (以下、PCI: Percutaneous Coronary Intervention) の適用が考慮される急性冠症候群患者 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) における血管性イベントの抑制」の効能を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外においては、本薬は動脈硬化性疾患（脳梗塞症、心筋梗塞及び末梢動脈硬化性疾患）におけるアテローム血栓性イベントの抑制の効能・効果に関して、1997年11月以降、米国、欧州各国を含む100以上の国又は地域で承認されている。非ST上昇急性冠症候群に係るアテローム血栓性イベントの抑制に関しては、2002年2月に米国において、同年9月に欧州において追加承認され、その後80以上の国又は地域で承認されている。さらに2006年8月に米国において、同年9月に欧州において、ST上昇心筋梗塞に係るアテローム血栓性イベントの抑制に関する追加承認がなされている。

なお、2002年12月に、日本循環器学会、日本心臓病学会及び日本心血管インターベンション学会の3学会（連名）から、2007年2月に、日本心血管カテーテル治療学会から、厚生労働省宛に、本薬の早期承認に関する要望書が提出されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

(1) 効力を裏付ける試験

1) 血小板凝集抑制作用

①ウサギにおける単回経口投与後の *ex vivo* 血小板凝集抑制作用（添付資料4.2.1-1）

雄性NZW系ウサギ（各群n=10）に本薬0.77、3.83又は7.66mg/kg（フリー体換算、本薬については以下同様）及びアスピリン0.1、1又は10mg/kgのそれぞれを単独又は併用単回経口投与した後の血液から多血小板血漿を調製し、2.5 μ Mアデノシン5'ニリン酸（以下、ADP）、又は250 μ Mアラキドン酸惹起血小板凝集を測定した。また、アスピリンの用量として0.1、0.3又は1mg/kgを用いて12.5 μ g/mLコラーゲン惹起血小板凝集を測定した。本薬0.77～7.66mg/kg投与時は、ADP及びコラーゲン惹起ウサギ血小板凝集を用量依存的に抑制したが、アラキドン酸惹起血小板凝集を抑制しなかった。一方、アスピリン0.1～10mg/kg投与時はアラキドン酸惹起血小板凝集を用量依存的に抑制し、0.1～1mg/kg投与時はコラーゲン惹起血小板凝集を用量依存的に抑制したが、ADP惹起血小板凝集にはほとんど影響を及ぼさなかった。また、コラーゲン惹起血小板凝集抑制率は、本薬単独よりもアスピリン併用投与時の方が高かった。一方、両薬併用時のADP及びアラキドン酸惹起血小板凝集率は、それぞれ単独投与時と同様であった。

2) 各種病態モデルにおける抗血小板作用、抗血栓作用（添付資料4.2.1-1）

①ウサギバルーン内皮傷害モデル

雄性NZW系ウサギ（各群n=10）に本薬7.66mg/kg及びアスピリン10mg/kgを単独又は併用単回経口投与した後にバルーンカテーテルを用いて総頸動脈の内皮を剥離し、さらに¹¹¹Indium標識血小板を投与し、内皮傷害部位1.5cmにおける放射能から粘着した血小板数を算出した。本薬7.66mg/kg投与により、内皮傷害部位への血小板の粘着は抑制（血小板粘着抑制率：37 \pm 4%、平均値 \pm 標準偏差、以下同様）されたが、アスピリン10mg/kg投与時には抑制されなかった。血小板粘着抑制率は、本薬単独よりもアスピリン併用投与時（血小板粘着抑制率：94 \pm 4%）の方が高かった。

②ウサギステント留置AVシャントモデル

雄性NZW系ウサギ（各群 n=9）に本薬 0.77、3.83 又は 7.66mg/kg 及びアスピリン 10mg/kg を単独又は併用単回経口投与した後に ¹¹¹Indium 標識血小板を投与した。さらに Palmaz-Schatz ステント（2.0×0.25cm）を留置したポリエチレンチューブ（シャント）を頸動脈と頸静脈の間に接続し、ステント内に形成された血栓重量と粘着した血小板数を比較した。本薬 0.77～7.66mg/kg 投与により、ステント内の血栓重量と血小板の粘着は用量依存的に抑制された。一方、アスピリン 10mg/kg 投与時にはいずれも抑制されなかった。本薬単独投与時よりもアスピリン併用時の方が血栓重量及び血小板粘着の抑制率は高かった（本薬 7.66mg/kg 単独投与時：それぞれ 45±2 及び 41±5%、本薬 7.66mg/kg+アスピリン 10mg/kg 併用投与時：それぞれ 82±7 及び 97±2%）。

③コレステロール負荷ウサギ内皮傷害ステント留置モデル

雄性NZW系ウサギの露出させた大腿動脈に空気を持続注入して血管内腔を乾燥させ、内皮を傷害した後、血流を再開した。2%コレステロール/6%ピーナツ油を食餌負荷した4週間の飼育により動脈硬化を誘発した後、大腿動脈狭窄部にバルーン血管形成術を施行し、さらに Palmaz-Schatz ステント（2.0×0.25cm）を留置した。ステント留置後、正常食餌に変更し、本薬 7.66mg/kg 及びアスピリン 10mg/kg を単独又は併用で4週間反復経口投与した。内皮傷害前、血管形成術の直前及び直後並びにステント留置直後及び4週間後に血管造影を行い、ステント留置周辺の外腸骨動脈側1cmから末梢側1cm領域における20切片の大腿動脈内腔径の平均を算出した（各群 n=10）。薬剤非投与群非投与時（水を経口投与）のステント留置直後の狭窄率は25%、ステント留置4週間後の狭窄率は49%であった。この変化を100%としたとき、本薬 7.66mg/kg/日投与時では再狭窄は50%抑制された。一方、アスピリン 10mg/kg/日投与時は再狭窄を抑制しなかった。本薬+アスピリン併用投与時の再狭窄抑制効果は、本薬単独投与時よりも高かった（1.8倍）。申請者は、この血管再狭窄に対する抑制効果は、本薬が血小板の活性化を阻害したことにより血小板由来成長因子の遊離が抑制されたことに起因すると考察した。

3) 出血に対する影響（添付資料4.2.1-1）

①ウサギ出血時間

雄性NZW系ウサギ（各群 n=10）に本薬 7.66mg/kg 及びアスピリン 10mg/kg を単独又は併用単回経口投与した後に、耳翼を血管を避けて切開し（長さ5mm、深さ1mm）、30秒毎に創部にあてた濾紙に出血が認められなくなった時点までを出血時間とした。本薬 7.66mg/kg 群投与時の出血時間は薬剤非投与時対照群（7.9±1.1min）の2.2倍であり、アスピリン 10mg/kg 投与時群では1.1倍であった。本薬とアスピリンを併用時の出血時間は対照群の3.2倍であった。

(2) 副次的薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

本薬との併用が予想されるアスピリンとの薬力学的薬物相互作用について、効力を裏付ける試験で検討した。それぞれの検討において、アスピリン併用時に本薬の作用は増強されたが、アスピリン併用による同様の作用増強は類薬のチクロピジン塩酸塩（以下、チクロピジン）においても認められている（Thromb Haemost. 76: 94-8, 1996）。

<審査の概要>

機構は、本薬の血栓抑制作用は申請効能・効果を反映すると考えられるモデル動物で認められ、PCI施行時等で予想されるアスピリンとの併用により、さらに強力な作用がみられたことは、臨床における本薬の有用性及び当該併用投与時の出血リスク増大の可能性を示唆しているものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人又は心臓血管外科患者を対象とした国内臨床薬理試験各 1 試験、PCIを施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験、非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象とした国内長期投与試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、健康成人を対象とした海外臨床薬理試験 5 試験、動脈硬化性疾患患者を対象とした海外臨床薬理試験 1 試験、冠動脈内ステント留置成功患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CLASSICS）1 試験、非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CURE）1 試験の成績が提出された。

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

(1) 国内臨床薬理試験

1) 健康成人を対象とした臨床薬理試験（試験番号：DV7314-15、添付資料 5.3.4.1-1<19 年 〇月〇月>）

日本人健康成人男性 10 例を対象として、ローディングドーズの効果を臨床薬理学的に検討することを目的に、本薬のローディングドーズ（初回量：300mg、維持量：75mg を 2～6 日目）と非ローディングドーズ（75mg を 1～6 日目）による非盲検クロスオーバー試験が実施された。なお、投与初日及び翌日は絶食時投与、3 日目以降は朝食後投与とした。被験者背景に関し、2 群間で体重（平均値±標準偏差）に偏りがみられたが（A 群：68.78±10.01kg、B 群：59.00±6.41kg）、その他、特筆すべき不均衡は認められなかった。1 症例においてロー

ディングドーズの第1期3日目、非ローディングドーズの第2期5日目に、ともに出血時間が30分を超えて延長したため治験薬の投与が中止されたが、本症例を含めた全例が安全性解析対象、血小板凝集能解析対象とされた。

一連の臨床試験において、本剤のADP 5 μM 惹起血小板凝集に対する抑制率は以下の式により算出された。

$$\text{血小板凝集抑制率 (\%)} = (\text{初回投与前*の血小板最大凝集率} - \text{投与後の血小板最大凝集率}) \times 100 / \text{初回投与前の血小板最大凝集率}$$

(* 抗血栓薬を使用していた場合は Wash out 後)

ローディングドーズ期の投与初日の初回投与2時間後、並びに投与2及び6日目(最終投与)の投与2時間後における血小板凝集抑制率(平均値、以下同様)は、それぞれ32.8、48.8及び48.6%であった。これに対し、非ローディングドーズ期ではそれぞれ16.0、29.1及び44.9%であった。最終投与1週間後の血小板最大凝集率は、両群とも初回投与前値レベル(約80%)に戻っており、血小板凝集抑制は休薬後1週間で消失すると考えられた。

安全性に関して、出血時間の延長は、ローディングドーズ期の8例(80%)、非ローディングドーズ期の5例(50%)に認められた。重篤な有害事象はみられなかった。有害事象は、ローディングドーズ期の6例(60.0%)に7件(筋肉痛5件、鼻閉1件、咽頭痛1件)、非ローディングドーズ期の1例(10.0%)に1件(倦怠感1件)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値異常変動は、ローディングドーズ期の7例(70.0%)に13件、非ローディングドーズ期の2例(20.0%)に4件認められ、このうち、因果関係の否定できない臨床検査値異常変動は、ローディングドーズ期の3例(30.0%)に6件(白血球数増加3件、トリグリセリド(以下、TG)増加2件、好中球百分率増加1件)、非ローディングドーズ期の2例(20.0%)に3件(総蛋白減少、白血球数増加、白血球数減少各1件)であった。

2) 心臓血管外科患者を対象とした臨床薬理試験(試験番号: DV7314-12、添付資料 5.3.4.2-1 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人心臓血管外科(受診)患者80例(80歳以下)を対象として、本薬の安全性及び各投与量における血小板凝集抑制作用と安全性に基づく本薬の至適用量を検討することを目的に、本薬10、25、50及び75mg(各20例)を1日1回朝食後に4週間反復経口投与する無作為化試験が実施された。

登録症例80例のうち、10mg群の1例(同意取得未確認)、25及び50mg群の各1例(同意取得前のWash out実施)を除いた77例が安全性解析対象とされ、さらに10mg群の4例(Wash out期間の不遵守及びチャートなし各1例、血小板凝集能除外/PRPの血小板数不足2例)、25mg群の5例(Wash out期間の不遵守及び血小板凝集能除外/測定エラー各1例、血小板凝集能除外/PRPの血小板数未測定及び血小板数不足各2例、重複有り)、50mg群の1例(年齢違反)、75mg群の1例(Wash out期間の不遵守)を除いた66例が血小板凝集能解析対象集団とされた。

75mg群の投与2及び4週間後におけるADP 5 μM 惹起血小板凝集に対する抑制率は、それぞれ40.4及び29.2%であった(10mg群: 12.0及び22.8%、25mg群: 12.2及び16.4%、50mg群: 34.1及び37.1%)。投与2週間後では用量依存的な血小板凝集抑制作用が認められ、75mg

群における血小板凝集抑制作用は、10mg 群に比べ有意に強かった。なお、投与 4 週間後では、用量依存的な抑制作用は認められず、用量間の対比較でも有意な差は認められなかった。

安全性に関して、75mg 群の 1 例に 30 分以上の出血時間延長が認められたが、臨床的に問題となる自他覚所見は認められなかった。

重篤な有害事象の発現はみられず、有害事象の発現による治験薬投与の中止も認められなかった。有害事象は、10mg 群の 1 例 (5.3%) に 1 件 (痔出血)、25mg 群の 3 例 (15.8%) に 3 件 (起立性低血圧、接触性皮膚炎及び倦怠感)、50mg 群の 5 例 (26.3%) に 5 件 (感染性表皮嚢胞、腹痛、蕁麻疹、四肢痛及び胸痛)、75mg 群の 5 例 (25.0%) に 5 件 (帯状疱疹、鼻咽頭炎、咳嗽、鼻出血及び湿疹) 認められた。このうち治験薬投与との因果関係が否定できなかったものは、10mg 群の 1 例 (5.3%) における痔出血及び 75 mg 群の 1 例 (5.0%) における鼻出血であった。

臨床検査値異常変動は、10mg 群の 17 例 (89.5%) に 62 件、25mg 群の 18 例 (94.7%) に 63 件、50mg 群の 19 例 (100.0%) に 52 件、75mg 群の 17 例 (85.0%) に 58 件認められた。このうち治験薬投与との因果関係が否定できなかったものは、10mg 群の 1 例 (5.3%) に 3 件 (ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少)、50mg 群の 1 例 (5.3%) に 2 件 (リンパ球数増加及び白血球数増加) であった。

(2) 海外臨床薬理試験

1) 健康成人男性を対象とした単回投与試験 (試験番号: P1062、参考資料 5.3.4.1-2<19 年 月~19 年 月>)

白人健康成人男性 10 例を対象として、本薬の忍容性及び薬力学/薬理学的作用を検討することを目的に、プラセボ、本薬 100、200、400 及び 600mg を、休薬期間を各 7 日間として用量漸増によりそれぞれ単回経口投与する、無作為化二重盲検試験が実施された。

投与 2 時間後の血小板凝集抑制率は、プラセボ、本薬 100、200、400 及び 600mg において、それぞれ-0.6、12.4、31.4、39.0 及び 42.0%、投与 5 時間後は 0.2、0.4、18.7、36.2 及び 34.3%、投与 24 時間後は-0.6、17.1、28.4、43.1 及び 38.0%であり、投与前に対する投与 5 時間後の出血時間の延長率は 1.08、1.07、1.14、1.69 及び 1.70 であった。

2) 健康成人男性を対象とした反復投与試験 (試験番号: P1891 及び P1741、参考資料 5.3.4.1-3、<19 年 月~19 年 月及び 19 年 月~ 月> Semin Thromb Hemost. 25 : 15-19, 1999)

海外健康成人男性 (P1891 試験: 10 例、P1741 試験: 36 例 (1 群 9 例)) を対象として、ローディングドーズ (初回量) の検討のための薬力学/薬理学的作用を検討することを目的に、本薬 (初回量: 375mg、維持量: 75mg を 2~10 日目) を 1 日 1 回反復経口投与する非盲検試験 (P1891)、及び本薬 (初回量: 75、150、225 及び 300mg、維持量 75mg を 2~5 日目) を 1 日 1 回反復経口投与する無作為化単盲検試験 (P1741) が実施された。

P1891 試験において、投与 30 分後の ADP 5 μ M 惹起血小板凝集能は、初回投与前に比べ有意に抑制され、50%を越える血小板凝集抑制率が投与 10 日目まで継続して認められた。

P1741 試験において、初回量 (75、150、225 及び 300mg) 投与時の投与 1 日目の ADP 5 μ M 惹起血小板凝集抑制率は、それぞれ 21.8、21.2、34.5 及び 30.9%、投与 5 日目では 48.1、32.9、

50.7及び39.8%であり、投与1日目と投与5日目の血小板凝集抑制率の差は、初回量300mg群で最も小さく、初回量75mg群で最も大きかった。

以上の成績から、本薬は、300又は375mgを初回量として投与することにより、投与初日から血小板凝集に対する抑制作用を速やかに発揮することが示された。

3) 健康成人男性を対象としたアスピリン併用反復投与試験（試験番号：PDY3405、参考資料5.3.4.1-4<1998年4月～1999年2月>）

白人健康成人男性18例を対象に、本薬とアスピリンの併用及びアスピリン単独投与における抗血栓作用を比較検討することを目的に、①アスピリン単独群（アスピリン325mg）、②ローディングドーズ群（基礎薬：アスピリン325mg、本薬：初回量300mg、維持量75mgを2～10日目）及び③非ローディングドーズ群（基礎薬：アスピリン325mg、本薬75mg）を1日1回10日間反復経口投与する無作為化二重盲検3期クロスオーバー試験（休薬期間4～8週）が実施された。抗血栓作用は、*ex vivo* 灌流チャンバーにおける血小板沈着及びフィブリン沈着の有無により評価した。（評価時期：投与1日目の投与1.5、6及び24時間後、並びに、投与10日目の投与6時間後）

血小板沈着を指標とした抗血栓作用について、非ローディングドーズ群では、初回投与6時間後において有意な抗血栓作用がみられ、その作用はアスピリン単独群より有意に強かった。一方、ローディングドーズ群では、初回投与1.5時間後から抗血栓作用が認められ、初回投与6時間後では反復投与10日目と同程度の抗血栓作用が認められた。また、投与10日目ではアスピリン単独群と比べ、ローディングドーズ群、非ローディングドーズ群はともに有意に強い抗血栓作用を示した。フィブリン沈着に対しても同様な傾向が示された。

初回投与1.5及び6時間後におけるADP 5 μ M惹起血小板凝集の抑制率は、アスピリン単独群の-3.37及び9.47%に対し、非ローディングドーズ群12.69及び28.00%、ローディングドーズ群35.14及び57.59%であった。投与10日目の血小板凝集抑制率は、非ローディングドーズ群及びローディングドーズ群でそれぞれ64.37及び64.58%であり、ローディングドーズ群では初回投与6時間後と10日目投与6時間後における血小板凝集抑制率は同程度であった（57.59及び64.58%）。

以上の成績から、アスピリン単独投与に比べ、アスピリンと本薬の併用投与では有意に大きな抗血栓作用が認められ、その作用は本薬のローディングドーズを用いることにより速やかに発揮されることが示された。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

(1) 国内第Ⅲ相試験（試験番号：DV7314-26、添付資料5.3.5.1-1<20■■年■■月～20■■年■■月>）

非ST上昇急性冠症候群（不安定狭心症又は1mm以上のST上昇を伴わない急性心筋梗塞（非ST上昇急性心筋梗塞））の疑いで入院し、治験薬の初回投与後96時間以内に経皮的冠動脈形成術（冠動脈内ステント留置術を含む）の施行が予定される20歳以上の患者806例を対象として、本薬（初回量：300mg、維持量：75mg/日）の安全性及び有効性について、日本における既存治療（チクロピジン）と比較検討することを目的に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本試験では、実施可能性を考慮し、1群400例（計800例）が目標症例数として設定され、安全性については、本薬がチクロピジンよりも優れた安全性を有する薬剤であ

ることを検証すること、有効性については、本薬がチクロピジンと同程度の有効性イベント（「1. 全ての死亡」「2. 急性心筋梗塞」「3. 血行再建術の施行（来院後の初回冠動脈造影（以下、CAG : Coronary Angiography）により計画的に実施される血行再建術は該当しない）」）に対する抑制効果を有する薬剤であることを示すために有効性イベント発現率の群間差の点推定値及びその両側 95%信頼区間（以下、95%CI）を評価することを目的とされた。全例において基礎治療としてアスピリン 81~100mg/日を投与した上で、本薬群では、本試験への登録後可能な限り速やかに本薬初回量 300mg を投与し、投与開始 2 日目から 28 日目まで、維持量 75mg を 1 日 1 回朝食後に投与した。チクロピジン群では、本試験への登録後可能な限り速やかにチクロピジン 100mg を投与し、投与開始 2 日目から 28 日目まで、100mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に投与した。

安全性の主要評価項目は、投与開始から投与開始 28 日目までに、安全性イベント（「1. 重大な出血（治験薬との因果関係が否定できる穿刺部位からの出血は除く）」「2. 治験薬との因果関係が否定できない白血球の減少、好中球の減少、血小板の減少のいずれか」「3. 治験薬との因果関係が否定できない肝機能検査値の上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）、 γ グルタミールトランスペプチターゼ（以下、 γ -GTP）、アルカリホスファターゼ（以下、ALP）、総ビリルビンのいずれかが投与前値に比べ 50%以上の上昇）」「4. 治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない皮膚障害、消化管障害、出血、肝機能検査値異常、白血球数の有意な減少、好中球の有意な減少及び血小板数の有意な減少）」のうちいずれかを発現した症例の割合（安全性イベント発現率）とされた。また有効性の主要評価項目は、投与開始から投与開始 28 日目までに、有効性イベントのいずれかを発現した症例の割合（有効性イベント発現率）とされた。

本試験に組み入れられた 806 例のうち、同意未取得 2 例、本人詐称 1 例及び登録前の治験薬投与開始 4 例が除外された無作為化例 799 例（本薬群 400 例、チクロピジン群 399 例）が Intention-to-Treat (ITT) 集団とされ、これらが主要な解析対象集団とされた。また治験薬未服薬 7 例を除いた 792 例（本薬群 396 例、チクロピジン群 396 例）が安全性解析対象集団とされた。

ITT 集団における投与開始から投与開始 28 日目までの安全性イベント発現率は、本薬群 24.25% (97/400 例)、チクロピジン群 29.57% (118/399 例) であり、安全性の主要評価項目の主解析において、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.0898$ 、Pearson の χ^2 検定)。

一方、開鍵後の追加解析において、安全性イベントを従属変数、投与群を独立変数、各予後因子を 1 つずつ共変量とした logistic 回帰分析を実施したところ、「CAG に基づく冠動脈バイパス手術 (CABG : Coronary Artery Bypass Graft)」が安全性イベントに強い影響を及ぼす予後因子であることが示唆されたことから、初回 CAG に基づく CABG の影響を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した結果、本薬群における安全性イベント発現率はチクロピジン群に比べて低いことが示唆された ($p=0.0358$)。初回 CAG に基づく CABG の非施行・施行に関する層別解析により各群の安全性イベント発現率を求めたところ、CABG 非施行層では、本薬群 21.07% (79/375 例)、チクロピジン群 27.23% (104/382 例)、CABG 施行層では、本薬群 72.00% (18/25 例)、チクロピジン群 82.35% (14/17 例) であった。

ITT 集団の安全性イベントの内訳を下表に、また CABG 施行/非施行別の安全性イベントの内訳をその下に示す。

表：安全性イベントの内訳（資料概要一部改変）

	本薬群 (N=400)		チクロピジン群 (N=399)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
安全性イベント	97 (24.25)	226	118 (29.57)	242
重大な出血	23 (5.75)	29	22 (5.51)	35
カテーテル操作に起因した偽動脈瘤	1 (0.25)	1	2 (0.50)	2
手術による修復が必要な穿刺部位からの出血	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
赤血球 4 単位以上又は全血相当量の輸血が必要な出血	16 (4.00)	17	16 (4.01)	19
症状を伴う頭蓋内出血*	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
症状を伴う後腹膜出血	0 (0.00)	0	0 (0.00)	0
投与前値に比べヘモグロビン 5g/dL 以上の低下を伴う出血	11 (2.75)	11	13 (3.26)	14
治験薬との因果関係が否定できない以下の減少	10 (2.50)	16	10 (2.51)	15
白血球数 3,000/mm ³ 未満	6 (1.50)	6	5 (1.25)	5
好中球数 1,500/mm ³ 未満	6 (1.50)	6	7 (1.75)	7
血小板数 100,000/mm ³ 未満	4 (1.00)	4	3 (0.75)	3
治験薬との因果関係が否定できない肝機能検査値の上昇	68 (17.00)	103	84 (21.05)	132
ALT (GPT) が投与前値に比べ 50%以上上昇	58 (14.50)	58	56 (14.04)	56
γ-GTP が投与前値に比べ 50%以上上昇	23 (5.75)	23	57 (14.29)	57
ALP が投与前値に比べ 50%以上上昇	16 (4.00)	16	19 (4.76)	19
総ビリルビンが投与前値に比べ 50%以上上昇	6 (1.50)	6	0 (0.00)	0
治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない以下の事象	38 (9.50)	78	39 (9.77)	60
皮膚障害	4 (1.00)	4	9 (2.26)	9
消化管障害	1 (0.25)	1	3 (0.75)	3
出血	9 (2.25)	9	8 (2.01)	8
肝機能検査値異常	23 (5.75)	60	16 (4.01)	34
白血球数の有意な減少	1 (0.25)	1	2 (0.50)	2
好中球の有意な減少	1 (0.25)	1	2 (0.50)	2
血小板数の有意な減少	2 (0.50)	2	2 (0.50)	2

表：CABG 施行/非施行別の安全性イベントの内訳（申請者回答一部改変）

	本薬群 (N=400)		チクロピジン群 (N=399)	
	非施行 (N=373)	施行 (N=27)	非施行 (N=382)	施行 (N=17)
CABG 非施行/施行				
安全性イベント	77 (20.64)	20 (74.07)	104 (27.23)	14 (82.35)
重大な出血	7 (1.88)	16 (59.26)	10 (2.62)	12 (70.59)
カテーテル操作に起因した偽動脈瘤	1 (0.27)	0 (0.00)	2 (0.52)	0 (0.00)
手術による修復が必要な穿刺部位からの出血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
赤血球 4 単位以上又は全血相当量の輸血が必要な出血	3 (0.80)	13 (48.15)	4 (1.05)	12 (70.59)
症状を伴う頭蓋内出血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
症状を伴う後腹膜出血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
投与前値に比べヘモグロビン 5 g/dL 以上の低下を伴う出血	4 (1.07)	7 (25.93)	5 (1.31)	8 (47.06)
血液障害	10 (2.68)	0 (0.00)	9 (2.36)	1 (5.88)
白血球数 3,000/mm ³ 未満	6 (1.61)	0 (0.00)	5 (1.31)	0 (0.00)
好中球数 1,500/mm ³ 未満	6 (1.61)	0 (0.00)	7 (1.83)	0 (0.00)
血小板数 100,000/mm ³ 未満	4 (1.07)	0 (0.00)	2 (0.52)	1 (5.88)

肝機能検査値異常	60 (16.09)	8 (29.63)	80 (20.94)	4 (23.53)
ALT (GPT)	53 (14.21)	5 (18.52)	53 (13.87)	3 (17.65)
γ-GTP	21 (5.63)	2 (7.41)	56 (14.66)	1 (5.88)
ALP	13 (3.49)	3 (11.11)	18 (4.71)	1 (5.88)
総ビリルビン	6 (1.61)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
投与中止に至った副作用	31 (8.31)	7 (25.93)	35 (9.16)	4 (23.53)
皮膚障害	4 (1.07)	0 (0.00)	9 (2.36)	0 (0.00)
消化管障害	1 (0.27)	0 (0.00)	3 (0.79)	0 (0.00)
出血	4 (1.07)	5 (18.52)	5 (1.31)	3 (17.65)
肝機能検査値異常	21 (5.63)	2 (7.41)	16 (4.19)	0 (0.00)
白血球数の有意な減少	1 (0.27)	0 (0.00)	2 (0.52)	0 (0.00)
好中球の有意な減少	1 (0.27)	0 (0.00)	2 (0.52)	0 (0.00)
血小板数の有意な減少	2 (0.54)	0 (0.00)	1 (0.26)	1 (5.88)

例数 (%)

安全性解析対象集団における有害事象発現率は、本薬群88.9% (352/396例)、チクロピジン群92.2% (365/396例)であった。本薬群で20%以上に発現した有害事象は、ALT増加31.6% (125/396例)、AST増加21.5% (85/396例)であり、チクロピジン群では、ALT増加34.3% (136/396例)、γ-GTP増加27.3% (108/396例)、AST増加23.0% (91/396例)であった。

死亡はチクロピジン群の4例にみられた。このうち、コレステリン塞栓症によるショック (投与開始2日目)、急性心筋梗塞再発 (同4日目)、心不全及び肺高血圧 (同1日目) の3例では治験薬との因果関係は否定され、亜急性冠閉塞 (ステント閉塞、同7日目) の症例では治験薬との因果関係は「可能性小」と判定された。

重篤な有害事象は、本薬群の10.9% (43/396例)、チクロピジン群の12.9% (51/396例)にみられた。本薬群で1%以上に発現した重篤な有害事象は、急性心筋梗塞1.8% (7/396例)、狭心症1.0% (4/396例)であり、チクロピジン群では、脳梗塞1.8% (7/396例)、ALT増加1.3% (5/396例)、AST増加1.3% (5/396例)、γ-GTP増加1.3% (5/396例)であった。一方、チクロピジン群では、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少がそれぞれ0.5% (2/396例)、0.5% (2/396例)、0.3% (1/396例)に発現したが、これらの事象は本薬群においてはみられなかった。なお、臨床上、チクロピジンで問題となっている血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症については、有害事象として報告されなかった。

有害事象による治験薬の中止は、本薬群の14.9% (59/396例)、チクロピジン群の13.9% (55/396例)にみられた。治験薬の投与中止の原因となった主な有害事象は、本薬群では、ALT増加5.6% (22/396例)、AST増加4.5% (18/396例)、γ-GTP増加3.3% (13/396例)、術中出血3.3% (13/396例)であり、チクロピジン群では、ALT増加3.3% (13/396例)、γ-GTP増加2.3% (9/396例)、AST増加2.0% (8/396例)、術中出血2.0% (8/396例)であった。

出血性イベント (有害事象) の要約を下表に示す。

表：出血性イベント (有害事象) の要約 (ITT 集団) (資料概要一部改変)

パラメータ		本薬群 (N=400)	チクロピジン群 (N=399)	Pearson の χ^2 検定 p 値
出血性イベント		31 (7.75)	20 (5.01)	p=0.1135
出血の区分	その他	11 (2.75)	7 (1.75)	p=0.3430
	CABG に伴う出血	20 (5.00)	13 (3.26)	p=0.2160

「重大な出血」 の判定	該当せず	3 (0.75)	2 (0.50)	p=0.6557
	重大な出血	28 (7.00)	18 (4.51)	p=0.1310
輸血／外科処置 の有無	無	11 (2.75)	6 (1.50)	p=0.2222
	有	20 (5.00)	14 (3.51)	p=0.2964
出血性イベント 定義	Life-threatening bleeding	25 (6.25)	16 (4.01)	p=0.1513
	Major bleeding	5 (1.25)	2 (0.50)	p=0.2561
	Minor bleeding	1 (0.25)	2 (0.50)	p=0.5615

例数 (%)

ITT集団における出血性イベント（有害事象）発現率は、本薬群7.75%（31/400例）、チクロピジン群5.01%（20/399例）であり、両群間で有意差は認められなかった（ $p=0.1135$ 、Pearsonの χ^2 検定）。本薬群の1例（0.3%）に「出血性脳梗塞」が認められたが、発現後の神経症状に変化はなかったことから、判定基準に従い、安全性イベントの重大な出血及び出血性イベントには該当しないと判断された。

安全性解析対象集団における臨床検査値異常変動（有害事象）の発現率は、本薬群63.9%（253/396例）、チクロピジン群68.4%（271/396例）であった。20%以上発現した臨床検査値異常変動（有害事象）は、本薬群では、ALT増加31.6%（125/396例）、AST増加21.5%（85/396例）であり、チクロピジン群では、ALT増加34.3%（136/396例）、AST増加23.0%（91/396例）、 γ -GTP増加27.3%（108/396例）であった。

ITT集団を対象とした有効性の主要評価項目の解析において、有効性イベント発現率は、本薬群10.25%（41/400例）、チクロピジン群9.52%（38/399例）であり、発現率の群間差の点推定値（チクロピジン群－本薬群）は-0.73 [95%CI：-4.87～3.41] %であった。ITT集団における有効性イベントの内訳を下表に、またCABG施行/非施行別の有効性イベント発現率をその下に示す。

表：有効性イベントの内訳（ITT 集団）（資料概要一部改変）

	本薬群 (N=400)		チクロピジン群 (N=399)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
有効性イベント	41 (10.25)	51	38 (9.52)	43
全ての死亡	0 (0.00)	0	4 (1.00)	4
急性心筋梗塞	36 (9.00)	40	32 (8.02)	32
新たな異常 Q 波の出現	3 (0.75)	3	0 (0.00)	0
CK 及び CK-MB 又はトロポニンの上昇	36 (9.00)	37	32 (8.02)	32
血行再建術の施行	11 (2.75)	11	6 (1.50)	7
血栓溶解療法	0 (0.00)	0	1 (0.25)	1
PCI 又は CABG	11 (2.75)	11	6 (1.50)	6

表：CABG の施行/非施行別の有効性イベントの内訳（ITT 集団）（申請者回答一部改変）

	本薬群 (N=400)		チクロピジン群 (N=399)	
	非施行 (N=373)	施行 (N=27)	非施行 (N=382)	施行 (N=17)
有効性イベント	32 (8.58)	9 (33.33)	34 (8.90)	4 (23.53)
全ての死亡	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (1.05)	0 (0.00)
急性心筋梗塞	29 (7.77)	7 (25.93)	28 (7.33)	4 (23.53)

新たな異常 Q 波の出現	2 (0.54)	1 (3.70)	0 (0.00)	0 (0.00)
CK 及び CK-MB 又はトロポニンの上昇	29 (7.77)	7 (25.93)	28 (7.33)	4 (23.53)
血行再建術の施行	9 (2.41)	2 (7.41)	6 (1.57)	0 (0.00)
血栓溶解療法	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.26)	0 (0.00)
PCI 又は CABG	9 (2.41)	2 (7.41)	6 (1.57)	0 (0.00)

例数 (%)

(2) 国内長期投与試験 (試験番号 : DV7314-27、添付資料 5.3.5.2-1<20██年██月~20██年██月>)

国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-26) において治験薬を 4 週間服用し、4 週後の検査を実施した非 ST 上昇急性冠症候群 (不安定狭心症及び非 ST 上昇心筋梗塞) の患者を対象として、基礎治療としてアスピリン 81~100mg/日を投与した上で、本薬 75mg を 1 日 1 回、原則として朝食後に 24 週間投与したときの安全性を検討する、非盲検長期投与試験が実施された。

国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-26) で投与完了し、本試験に登録された 420 例 (国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) で本薬群に割付けられていた症例 (本薬群) 217 例、同チクロピジン群に割付けられていた症例 (チクロピジン群) 203 例) のうち、投与完了例は 357 例 (本薬群 188 例、チクロピジン群 169 例) であった。本試験において、有害事象の発現により投与が中止された症例は、本薬群 9.7% (21/217 例)、チクロピジン群 11.3% (23/203 例) であり、本試験における投与未完了の主な理由であった。なお、本試験では、「非 ST 上昇急性冠症候群に対するクロピドグレルの長期投与時の安全性を検討すること」を目的としていたが、非 ST 上昇急性冠症候群の患者数に限りがあることから、国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) における投与完了例のうち、同意取得できた症例を対象に本試験を実施したため、本試験移行症例は本薬に対する忍容性の高い患者である可能性が考えられた。それを踏まえ、本試験における各イベントの発現率を算出する際の母集団としては治験薬が投与開始された国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) の症例数を用い、治験薬投与開始から本試験終了までに発現した各イベントに関する集計を行うことがより実地医療環境下でのイベント発現率を反映するとの観点から、国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) における本薬群の ITT 集団である 400 例が解析対象集団とされ、そのうち治験薬が未投与であった 4 例を除く 396 例が安全性解析対象集団とされた。

安全性の主要評価項目とされた、本薬群における、国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) の投与開始から長期投与試験の終了までに認められた副作用発現率、有害事象発現率、安全性イベント発現率及び出血性イベント (有害事象) 発現率は 53.54% (212/396 例)、93.18% (369/396 例)、30.50% (122/400 例) 及び 9.50% (38/400 例) であった。ITT 集団において本薬群で認められた安全性イベントの内訳は下表の通りであった。

表 : 安全性イベントの内訳 (資料概要一部改変)

	本薬群 (N=400)	
	例数 (%)	件数
安全性イベント	122 (30.50)	284
重大な出血	26 (6.50)	32
カテーテル操作に起因した偽動脈瘤	1 (0.25)	1
手術による修復が必要な穿刺部位からの出血	0 (0.00)	0
赤血球 4 単位以上又は全血相当量の輸血が必要な出血	18 (4.50)	19
症状を伴う頭蓋内出血	1 (0.25)	1

症状を伴う後腹膜出血	0 (0.00)	0
投与前値に比べヘモグロビン 5g/dL 以上の低下を伴う出血	11 (2.75)	11
治験薬との因果関係が否定できない以下の減少	11 (2.75)	17
白血球数 3,000/mm ³ 未満	6 (1.50)	6
好中球数 1,500/mm ³ 未満	7 (1.75)	7
血小板数 100,000/mm ³ 未満	4 (1.00)	4
治験薬との因果関係が否定できない肝機能検査値の上昇	83 (20.75)	135
ALT (GPT) が投与前値に比べ 50%以上上昇	72 (18.00)	78
γ-GTP が投与前値に比べ 50%以上上昇	32 (8.00)	34
ALP が投与前値に比べ 50%以上上昇	17 (4.25)	17
総ビリルビンが投与前値に比べ 50%以上上昇	6 (1.50)	6
治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない以下の事象	51 (12.75)	100
皮膚障害	8 (2.00)	8
消化管障害	5 (1.25)	5
出血	14 (3.50)	14
肝機能検査値異常	26 (6.50)	69
白血球数の有意な減少	1 (0.25)	1
好中球の有意な減少	1 (0.25)	1
血小板数の有意な減少	2 (0.50)	2

出血性イベント（有害事象）のうち「CABGに伴う出血」及び「CABGに起因しないその他の出血」の発現率は、5.25%（21/400例）及び4.25%（17/400例）であり、出血性イベント（有害事象）の半数以上はCABGに伴う出血であった。さらに、「重大な出血」及び「重大な出血に該当しない出血」の発現率は、7.50%（30/400例）及び2.00%（8/400例）であり、「輸血/外科処置：あり」及び「輸血/外科処置：なし」の発現率は、それぞれ5.50%（22/400例）及び4.00%（16/400例）であった。「Life-threatening bleeding」、「Major bleeding」及び「Minor bleeding」の発現率は、それぞれ6.50%（26/400例）、1.75%（7/400例）及び1.25%（5/400例）であった。

本薬群で20%以上に発現した有害事象（器官別大分類）の発現率は、臨床検査76.5%（303/396例）、心臓障害34.6%（137/396例）、胃腸障害31.3%（124/396例）、皮膚及び皮下組織障害27.3%（108/396例）、全身障害及び投与局所様態26.0%（103/396例）、感染症及び寄生虫症24.5%（97/396例）、傷害、中毒及び処置合併症20.5%（81/396例）、神経系障害20.2%（80/396例）であった。また、本薬群で20%以上に発現した有害事象の発現率は、ALT増加35.9%（142/396例）、AST増加26.5%（105/396例）、γ-GTP増加21.5%（85/396例）であった。

長期投与試験（DV7314-27）期間中における死亡は、本薬群で急性心筋梗塞、肺水腫を生じた1例にみられたが（投与開始204日目）、本薬との因果関係はなしと判定された。

重篤な有害事象は、本薬群の22.5%（89/396例）に認められ、1%以上に発現した重篤な有害事象は、冠動脈再狭窄3.3%（13/396例）、狭心症2.8%（11/396例）、急性心筋梗塞2.3%（9/396例）、冠動脈狭窄1.3%（5/396例）であった。

本薬群において出血性脳梗塞及び脳幹出血が各0.3%（1/396例）、チクロピジン群において脳出血が0.3%（1/396例）に認められた。本薬群の出血性脳梗塞については国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）で認められた事象であった。本薬群の脳幹出血は、投与開始53日目に発症し、治験薬との因果関係は「可能性小」と判定された。また、チクロピジン群の脳出血は、投与開始40日目に経皮的冠動脈形成術中に発症し、治験薬との因果関係は「可能性大」と判定された。