

本薬群において、有害事象による中止は、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20.2%（80/396例）でみられ、治験薬の投与中止の原因となった主な有害事象は、ALT増加6.6%（26/396例）、AST増加5.6%（22/396例）、 γ -GTP増加4.0%（16/396例）であった。

本薬群における臨床検査値異常変動（有害事象）の発現率は70.2%（278/396例）で、20%以上に発現したものは、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。

本薬群における副作用の累積発現率をKaplan-Meier法に基づいて推定したところ、投与開始28日目（国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の投与終了時）において38.36%、210日目において63.81%であった。

有効性に関して、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有効性イベント発現率は、12.25 [95%CI: 9.04~15.46] %（49/400例）であった。Kaplan-Meier法に基づく累積発現率は、投与開始28日目において10.24%、210日目において15.01%であった。本薬群でみられた有効性イベントの発現率の内訳は、全ての死亡0.25 [95%CI: 0.00~0.74] %（1/400例）、急性心筋梗塞9.50 [95%CI: 6.63~12.37] %（38/400例）、血行再建術（PCI又はCABG）4.25 [95%CI: 2.27~6.23] %（17/400例）であった。

データベース固定後の追加解析として、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）期間（28日間）とそれに引き続いて実施された本試験期間（24週間）における各事象の発現率を比較し、急性期の後の発現状況を検討する目的で、ITT集団のうち本試験に移行した本薬群の被験者（217例）を対象とし、本試験期間中の副作用、有害事象、安全性イベント、出血性イベント（有害事象）及び有効性イベントの発現率を算出した結果を以下に示す。

安全性について、本試験期間中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、40.55%（88/217例）、87.56%（190/217例）、17.05%（37/217例）、3.69%（8/217例）であった。

有効性について、本試験期間中に認められた有効性イベント発現率は、4.61%（10/217例）であった。

(3) 海外第Ⅲ試験（参考資料）

1) CLASSICS（添付資料5.3.5.1-2<1998年5～ 月>）

対照血管径2.8mm超の単一血管内に1個又は2個の冠動脈内ステント留置に成功した患者（目標症例数1群335例、計1,005例）を対象として、アスピリン325mgによる基礎治療下で本薬（ローディングドーズ群：初回量300mg・維持量75mg/日、非ローディングドーズ群：75mg/日）を28日間反復経口投与したときの安全性について、チクロピジン500mg/日を対照に評価することを目的に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が施行された。

1,020例の被験者が無作為化されたが（本薬300/75mg群345例、本薬75mg群335例、チクロピジン群340例）、86/1,020例（8.43%）で投与が中止され、投与完了症例は、本薬300/75mg群323/345例（93.62%）、本薬75mg群307/335例（91.64%）、チクロピジン群304/340例（89.41%）であった。

安全性の主要評価項目は、治験薬投与期間中（無作為化後28日目又は治験薬投与中止日まで）に生じた、重大な末梢性・出血性合併症、好中球減少症（好中球数1.5G/L未満）、血

血小板減少症（血小板数 100G/L 未満）、投与中止に至った有害事象（血管性イベントの有害事象除く）のいずれかに該当するイベント（安全性イベント）が発現した症例の割合（安全性イベント発現率）とされた。安全性イベント発現率は、本薬 300/75mg 群 2.90%（10/345 例）、本薬 75mg 群 6.27%（21/335 例）、チクロピジン群 9.12%（31/340 例）で、本薬 300/75mg 群と本薬 75mg 群との間に有意差が認められた（ $p=0.043$ 、Fisher の直接確率計算法）。続いて、本薬 300/75mg 群及び本薬 75mg 群とチクロピジン群とを比較したところ、本薬 300/75mg 群とチクロピジン群との間には有意差が認められたが、本薬 75mg 群とチクロピジン群との間には有意差は認められなかった（それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.194$ 、Fisher の直接確率計算法、有意水準は Bonferroni 法により調整し両側 0.025）。安全性イベントの発現率の内訳は、重大な末梢性・出血性合併症が本薬 300/75mg 群 1.45%（5/345 例）、本薬 75mg 群 1.19%（4/335 例）、チクロピジン群 1.18%（4/340 例）、好中球減少症が本薬 300/75mg 群 0%（0/345 例）、本薬 75mg 群 0%（0/335 例）、チクロピジン群 0.29%（1/340 例）、血小板減少症が本薬 300/75mg 群 0.58%（2/345 例）、本薬 75mg 群 0.60%（2/335 例）、チクロピジン群 0%（0/340 例）、投与中止に至った有害事象（血管性イベントの有害事象除く）が本薬 300/75mg 群 2.03%（7/345 例）、本薬 75mg 群 5.07%（17/335 例）、チクロピジン群 8.24%（28/340 例）であった。

有害事象発現率は、本薬 300/75mg 群が 47.2%（163/345 例）、本薬 75mg 群が 55.2%（185/335 例）、チクロピジン群が 63.8%（217/340 例）であった。チクロピジン群において本薬の両群よりも 0.5%以上発現率が高かった事象は、悪心、上腹部痛、便秘、下痢、嘔吐、発疹、アレルギー性皮膚炎、食欲不振、尿閉であり、本薬の両群においてチクロピジン群よりも 0.5%以上発現率が高かった事象はなかった。

治験中に死亡が 3 例（0.87%）（心筋梗塞、肺小細胞癌及び突然死）にみられ、これらはいずれも本薬 300/75mg 群の被験者であった。

重篤な有害事象発現率は、本薬 300/75mg 群 8.1%（28/345 例）、本薬 75mg 群 9.9%（33/335 例）、チクロピジン群 13.5%（46/340 例）であり、0.5%以上に発現した重篤な有害事象は下表の通りであった。

表：重篤な有害事象の発現頻度（0.5%以上）（ITT 集団）（資料概要一部改変）

	本薬 300/75mg 群 (N=345)	本薬 75mg 群 (N=335)	チクロピジン群 (N=340)
重篤な有害事象 (0.5%以上)	28 (8.1)	33 (9.9)	46 (13.5)
心臓障害	15 (4.3)	19 (5.7)	14 (4.1)
狭心症	6 (1.7)	8 (2.4)	7 (2.1)
心筋梗塞	4 (1.2)	4 (1.2)	1 (0.3)
不安定狭心症	3 (0.9)	2 (0.6)	4 (1.2)
血管障害	5 (1.4)	2 (0.6)	5 (1.5)
血管偽動脈瘤	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
全身障害及び投与局所様態	2 (0.6)	4 (1.2)	5 (1.5)
胸痛	0 (0.0)	3 (0.9)	5 (1.5)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液及びリンパ系障害	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)	5 (1.5)	8 (2.4)
上腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.2)
障害、中毒及び処置合併症	1 (0.3)	2 (0.6)	7 (2.1)
ステント閉塞	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)

筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
皮膚及び皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)

例数 (%)

有害事象による投与中止は、本薬 300/75mg 群 2.3% (8/345 例)、本薬 75mg 群 6.6% (22/335 例)、チクロピジン群 9.1% (31/340 例) でみられた。

血液障害については、顆粒球減少症 (1.5G/L 未満) は、本薬 300/75mg 群 1 例、本薬 75mg 群 0 例、チクロピジン群 4 例でみられ、好中球数減少は本薬 300/75mg 群 1 例、本薬 75mg 群 1 例、チクロピジン群 0 例、血小板減少症 (100G/L 未満) は本薬 300/75mg 群 2 例、本薬 75mg 群 2 例、チクロピジン群 0 例、血小板数減少は本薬 300/75mg 群 1 例、本薬 75mg 群 2 例、チクロピジン群 0 例でみられた。

全ての出血障害の発現率は、本薬 300/75mg 群 9.0%、本薬 75mg 群 14.0%、チクロピジン群 11.2% で、本薬 300/75mg 群及び本薬 75mg 群とチクロピジン群との間に有意差は認められなかった (それぞれ $p=0.375$ 及び $p=0.297$ 、Fisher の直接確率計算法)。高度な出血障害は、本薬 300/75mg 群の 0.9%、本薬 75mg 群の 0.6%、チクロピジン群の 0.9% にみられ、頭蓋内出血は認められなかった。

本薬 300/75mg 群、本薬 75mg 群及びチクロピジン群における肝機能検査値異常については、それぞれ、ALP > 300IU/L は 6.98% (24/345 例)、6.63% (22/335 例) 及び 11.57% (39/340 例)、ALP > 500IU/L は 0.58% (2/345 例)、1.51% (5/335 例) 及び 2.67% (9/340 例)、ALT > 120IU/L は 3.20% (11/345 例)、3.31% (11/335 例) 及び 7.10% (24/340 例)、ALT > 200IU/L は 0.58% (2/345 例)、0.30% (1/335 例) 及び 3.55% (12/340 例)、AST > 75IU/L は 3.49% (12/345 例)、4.22% (14/335 例) 及び 7.40% (25/340 例)、AST > 150IU/L は 0.87% (3/345 例)、0.60% (2/335 例) 及び 2.37% (8/340 例)、総ビリルビン > 1.5mg/dL は 4.65% (16/345 例)、4.82% (16/335 例) 及び 4.15% (14/340 例)、総ビリルビン > 2.5mg/dL は 0%、0.30% (1/335 例) 及び 0.30% (1/340 例) であり、本薬 300/75mg 群と本薬 75mg 群との間に有意な差が認められなかった ($p > 0.2$ 、分散分析、以下同様) ことから、本薬群合計とチクロピジン群との比較を行ったところ、チクロピジン群における ALP、ALT、AST の臨床検査値異常の発現率が有意に高く (それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)、ビリルビンの臨床検査値異常については両群間に有意差は認められなかった ($p > 0.6$)。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与期間中 (無作為割付け後 28 日目又は治験薬投与中止日まで) に生じた全ての原因による死亡率、心イベント (心血管死、心筋梗塞あるいはステント留置部位への血行再建術) のいずれかの発現率とされた。本薬 300/75mg 群、本薬 75mg 群及びチクロピジン群における全ての死亡率は 0.58% (2/345 例)、0% (0/335 例) 及び 0% (0/340 例) であり、心イベントの発現率は 1.16% (4/345 例)、1.49% (5/335 例) 及び 0.88% (3/340 例) であった。心血管死は 0.58% (2/345 例)、0% (0/335 例)、0% (0/340 例)、心筋梗塞 0.87% (3/345 例)、1.19% (4/335 例)、0.59% (2/340 例)、ステント留置部位への血行再建術は 0% (0/345 例)、1.19% (4/335 例)、0.59% (2/340 例) にみられ、全ての死亡、心イベント、心血管死、心筋梗塞、ステント留置部位への血行再建術の発現率に本薬群合計とチクロピジン群との間に有意差は認められなかった (それぞれ $p=0.555$ 、 $p=0.760$ 、 $p=0.555$ 、

p=0.726 及び p=1.000、Fisher の直接確率計算法)。

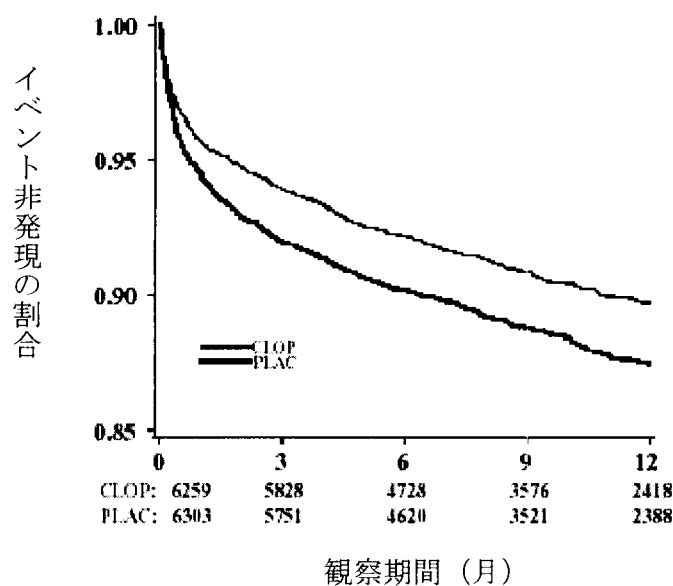
申請者は、冠動脈内ステント留置患者において、本薬とアスピリン併用時の安全性と忍容性のプロファイルはチクロピジンとアスピリン併用時よりも優れており、本薬 300mg のローディングドーズの忍容性が確認され、ローディングドーズを用いた本薬とアスピリン併用時のベネフィット/リスク比は良好であり、冠動脈内ステント留置患者において、ローディングドーズを用いた 300/75mg の用法・用量は適切であると考えられたと説明した。

2) CURE (添付資料 5.3.5.1-3<1998 年 12 月～2000 年 月>)

急性冠症候群(不安定狭心症あるいは 1mm 以上の ST 上昇を伴わない心筋梗塞)が疑われ、虚血性胸痛や症状が登録前 24 時間以内に発現した患者(目標症例数:計画時 1 群 4,500 例、計 9,000 例、治験中の盲検下レビューによる変更後 1 群 6,250 例、計 12,500 例)を対象として、アスピリン 75～325mg を基礎治療とし、本薬(初回量:300mg、維持量:75mg)を 3～12 ヶ月間反復経口投与したときの虚血性合併症予防について、プラセボを対照に優越性を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。

12,562 例が無作為に本薬群あるいはプラセボ群に割り付けられ、有効性及び安全性の主要な解析対象である ITT 集団とされた。31 例(本薬群 15 例、プラセボ群 16 例)では治験薬が全く投与されなかった。治験薬の投与を中止した患者の割合はプラセボ群 18.8%(1,187/6,303 例)よりも本薬群 21.1%(1,319/6,259 例)で有意に高かった(p=0.001、Pearson の χ^2 検定)。CABG は 2,072 例(16.5%)、PCI は 2,658 例(21.2%)で施行され、それ以外の患者では保存的な治療がなされた。

有効性の主要評価項目として、first co-primary outcome 及び second co-primary outcome が設定された。first co-primary outcome は、追跡期間終了までに認められた心血管死、心筋梗塞あるいは脳卒中のいずれかの発現とされ、second co-primary outcome は、追跡期間終了までに認められた心血管死、心筋梗塞、脳卒中あるいは治療抵抗性虚血のいずれかの発現とされた。有効性イベント非発現の割合の Kaplan-Meier 曲線を下図に示す。



図：有効性イベント (first co-primary outcome) 非発現の割合の Kaplan-Meier 曲線

(本薬群：CLOP、プラセボ群：PLAC) (資料概要)

本薬は、プラセボと比較して、有効性の主要評価項目である有効性イベント (first co-primary outcome) の発現リスクを有意に減少させた (p=0.00009、Log-rank 検定、有意水準は modified Haybittle-Peto の方法により中間解析を考慮して調整し両側 0.044)。有効性イベント発現率は、本薬群では 9.30% (582/6,259 例)、プラセボ群では 11.41% (719/6,303 例) で、相対リスクは 19.6 [95%CI: 10.3~27.9] %減少した。本薬群及びプラセボ群における有効性イベントの項目別発現率は、心筋梗塞について 5.16% (323/6,259 例) 及び 6.57% (414/6,303 例)、脳卒中について 1.02% (64/6,259 例) 及び 1.32% (83/6,303 例)、その他の心血管死について 3.12% (195/6,259 例) 及び 3.52% (222/6,303 例) であった。

もう一つの有効性に関する主要評価項目 (second co-primary outcome) である、追跡期間終了までに認められた心血管死、心筋梗塞、脳卒中あるいは治療抵抗性虚血のいずれかの発現は、本薬群では 16.54% (1,035/6,259 例)、プラセボ群では 18.83% (1,187/6,303 例) にみられ、相対リスクは 13.7 [95%CI: 6.3~20.6] %減少し、本薬はプラセボと比較して有意にその発現リスクを減少させた (p=0.00052、Log-rank 検定、有意水準両側 0.01)。

安全性について、有害事象発現率は本薬群 41.7% (2,612/6,259 例)、プラセボ群 40.1% (2,530/6,303 例) であり、本薬群において、プラセボ群よりも 0.3%以上発現率が高かった事象は浮動性めまい、疲労、挫傷、発疹であった。

出血性イベントについて、Life-threatening bleeding 発現率は、本薬群 2.16% (135/6,259 例)、プラセボ群 1.78% (112/6,303 例) であり、両群間に有意差はみられなかった。本薬群及びプラセボ群における Major bleeding 発現率は、1.60% (100/6,259 例) 及び 1.03% (65/6,303 例)、Minor bleeding 発現率は 5.14% (322/6,259 例) 及び 2.43% (153/6,303 例)、Other bleeding 発現率は 11.62% (727/6,259 例) 及び 6.68% (421/6,303 例) であった。

死亡は、本薬群の 5.74% (359/6,259 例)、プラセボ群の 6.19% (390/6,303 例) にみられ、心臓血管死の発現率は本薬群では 5.08% (318/6,259 例)、プラセボ群では 5.47% (345/6,303 例) であった。

重篤な有害事象発現率は、本薬群 14.1% (881/6,259 例)、プラセボ群 12.7% (802/6,303 例) であった。0.3%以上に生じた重篤な有害事象の発現頻度を下表に示す。

表：重篤な有害事象の発現頻度 (0.3%以上) (ITT 集団) (資料概要一部改変)

	本薬群 (N=6,259)	プラセボ群 (N=6,303)
重篤な有害事象 (0.3%以上)	881 (14.)	802 (12.7)
感染症及び寄生虫症	186 (3.0)	150 (2.4)
肺炎	52 (0.8)	32 (0.5)
敗血症	16 (0.3)	10 (0.2)
胃腸障害	153 (2.4)	146 (2.3)
胃腸出血	44 (0.7)	22 (0.3)
腹痛	15 (0.2)	22 (0.3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	110 (1.8)	78 (1.2)
呼吸困難	20 (0.3)	8 (0.1)
肺塞栓症	18 (0.3)	7 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	103 (1.6)	96 (1.5)
処置後出血	44 (0.7)	38 (0.6)

血管障害	94 (1.5)	87 (1.4)
全身障害及び投与局所様態	77 (1.2)	86 (1.4)
胸痛	34 (0.5)	45 (0.7)
心臓障害	66 (1.1)	67 (1.1)
心停止	15 (0.2)	16 (0.3)
腎及び尿路障害	61 (1.0)	51 (0.8)
腎不全	17 (0.3)	16 (0.3)
神経系障害	48 (0.8)	46 (0.7)
失神	8 (0.1)	16 (0.3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	37 (0.6)	53 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害	34 (0.5)	22 (0.3)
血液及びリンパ系障害	32 (0.5)	35 (0.6)
貧血	21 (0.3)	20 (0.3)
肝胆道系障害	26 (0.4)	19 (0.3)
代謝及び栄養障害	25 (0.4)	45 (0.7)
精神障害	18 (0.3)	14 (0.2)
臨床検査	13 (0.2)	21 (0.3)
ヘモグロビン減少	8 (0.1)	16 (0.3)

例数 (%)

有害事象による投与中止は、本薬群の 3.8% (240/6,259 例)、プラセボ群の 2.7% (170/6,303 例) にみられた。

申請者は、非 ST 上昇急性冠症候群患者において、本薬を短期的及び長期的に投与した場合の有意なベネフィットが証明されたと説明した。

<審査の概要>

本項における「有効性イベント」及び「安全性イベント」の内訳に関しては、「4.<提出された資料の概略> (ii) (1) 国内第Ⅲ相試験、(3) 1) CLASSICS、2) CURE」参照。

(1) 急性冠症候群治療における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、急性冠症候群患者に対する本薬投与の臨床的位置付けについて、チクロピジン等の類薬との比較及びアスピリン等他の薬剤との併用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回答した。現在国内で非 ST 上昇急性冠症候群に使用されている抗血小板薬としては、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾールがあり、本邦の「急性冠症候群の診療に関するガイドライン」(Circ J. 66 Suppl IV: 1123-63, 2002) では、PCI を施行しない場合 (保存的治療) には、アスピリンが第一選択薬として急性冠症候群の疑いがある段階で速やかに投与され、長期にわたって投与されることが望ましいとされている。また、アスピリンが投与できない患者についてはチクロピジンの投与が推奨されている。PCI を施行する場合にもアスピリンが全患者に投与されることが推奨されているが、特にステント留置時にはアスピリンに併用してチクロピジンを投与することが勧告されている。日本心血管インターベンション学会が行ったアンケート調査によると、ステント留置例で、アスピリン及びチクロピジンに加えてシロスタゾールを併用する場合は 22%、チクロピジンの代替薬としてシロスタゾールを併用している場合は 8% であり、チクロピジンは抗血小板作用の効果発現までに数日を要すことから、速やかな血小板凝集抑制効果を示すシロスタゾールがその時期に使用される場合がある (「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」(Circ J. 68

Suppl IV: 1153-219, 2004)。

待機的な非薬物溶出ステント（以下、BMS：Bare Metal Stent）留置を伴う PCI の場合には、アスピリン（65%）、チクロピジン（48%）、シロスタゾール（72%）がステント留置 2 日以上前から投与開始され、ステント留置後の投与期間はアスピリン無期限（83%）、チクロピジン 2～4 週間（50%）、シロスタゾール 7 日以内（36%）との報告がある（「冠動脈ステント留置時の抗血小板薬使用状況と血栓性閉塞発生の現状」（第 51 回日本心臓病学会学術集会））。また、薬物溶出ステント（以下、DES：Drug Eluting Stent）留置を伴う PCI の場合には、標準的な抗血小板療法としてアスピリンとチクロピジンを併用投与することが推奨され、待機症的症例ではアスピリン 81～100mg/日及びチクロピジン 200mg/日をなるべく PCI 前々日までに投与を開始し、アスピリンは終生投与、チクロピジン 200mg/日は 3 ヶ月間継続投与することが推奨されている。36mm 以上のステント、シロリムス溶出性ステント（A ステント（冠動脈ステント）*）の 3 個以上の使用、分岐部、ステント内再狭窄については 6 ヶ月以上チクロピジンを継続投与することが推奨されている（「シロリムス溶出性ステント使用ガイドライン」（日本心血管カテーテル治療学会, 5 Suppl2, 2005）。ステント留置を伴わない PCI の場合について、アスピリンの投与が 74%、アスピリンとチクロピジンの併用が 16%であった（PCI 専門医における抗血小板剤使用実態についての社内調査）。

非 ST 上昇急性冠症候群は急性心筋梗塞や突然死へ移行するリスクが高い重篤な病態であり、血小板機能が平時よりも亢進していること、PCI によって血栓形成性に富む粥腫内容物が血流内へ流出することを考慮すると、強力な抗血小板療法が必要な状況にあると考えられ、アスピリンの他に抗血小板薬の併用が重要となっている（「急性冠症候群の診療に関するガイドライン」（Circ J. 66 Suppl IV :1123-63, 2002））。しかし、チクロピジンは抗血小板作用の効果発現までに数日を要し、特に緊急で PCI を実施する際にはこの期間に十分な薬効を得られないことが懸念される。血栓性の閉塞が発症すると死亡や心筋梗塞を高頻度に発現する等、しばしば重篤な転帰に至るため、早期に強力な血小板凝集抑制が期待できることは重要と考えられ、本薬は初回量として 300mg を投与（ローディングドーズ）することにより投与 2 時間後には抗血小板作用が得られることから、チクロピジンでは効果が不十分な緊急例に対して使用されることが予想される。また非 ST 上昇急性冠症候群に対して、特にステント留置後では、現在のガイドラインでは主としてアスピリンとチクロピジンの併用が推奨されており、非 ST 上昇急性冠症候群に対しては医療実態としてアスピリン単独又はアスピリンとチクロピジンの併用が用いられているが、チクロピジンには投与開始後 2 ヶ月以内に無顆粒球症、血栓性血小板減少性紫斑病、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現して死亡に至る例も報告されており、本薬はチクロピジンで問題となっている副作用発現の低下を期待して PCI の適用が考慮される急性冠症候群に使用されるものと考えている。また、欧米では本薬が汎用されている状況も踏まえ、今後さらに普及が予想される薬剤溶出性ステント使用時に長期的使用が可能な抗血小板薬としてもチクロピジンに替わって使用されるものと考えている。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように判断した。本薬（又はチクロピジン）とアスピリン併用の最大の目的は、ステント留置後の（急性又は亜急性）血栓性閉塞の予防である。本薬は海外では PCI、特にステント留置時の標準薬とされているが、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）で主要評価項目とされた「安全性イベント発現率」について、チクロピジンに対する優越性が示されなかったことから、現時点では、日本人急性冠症候群患者における有害

*：ステントの名称は新薬情報提供時に置き換えた。

事象全体の発現状況から、本薬の安全性はチクロピジンと比較して優れたものであるとは言えない。また、出血のリスクについても注意が必要である。さらに、海外では、チクロピジンで問題となっている無顆粒球症、血栓性血小板減少性紫斑病、肝機能障害の副作用発現が本薬では少ないとされているが、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の本薬群においても白血球数減少、血小板数減少、肝機能障害等が発現していたことも踏まえ、本薬投与時には、チクロピジン投与時に準じた安全性面でのモニタリングが必要と考えられる。しかしながら、PCI、特にステント留置後の急性又は亜急性血栓性閉塞は致死的な事象であることから、その発症を抑制することの臨床的重要性は高く、有効性イベントの抑制効果については本薬とチクロピジンで同程度と考えられること等も考慮すると、臨床現場において、PCI、特にステント留置後の急性又は亜急性血栓性閉塞の発症抑制を目的とした薬物療法に本薬が加わることは非常に有益であると考えられる。また、本邦では急性冠症候群症例の治療では、可及的速やかなPCIが第一選択とされ、PCI施行時には十分な抗血小板作用が求められることから、本薬のローディングドーズ投与によって、チクロピジン投与時と比較して作用発現までの時間が早いことが期待されることの臨床的な意義も大きい。

以上を踏まえ、機構は、PCI施行時のアスピリンの併用薬として、本薬をチクロピジンに替わり得る薬剤の一つの選択肢として位置づけることは可能であると判断している。一方、本邦の「急性冠症候群の診療に関するガイドライン」（Circ J. 66 Suppl IV: 1123-63, 2002）では、急性冠症候群ではアスピリンが第一選択薬とされ、アスピリンが投与できない患者に対してはチクロピジンの投与が推奨されているが、本薬をアスピリンに代えて単独投与した際の有効性及び安全性に関する情報は現時点では不十分であり、アスピリン不耐時の代替薬として本薬を推奨する根拠はないと考えるが、最終的には専門協議の議論も踏まえて判断したい。

(2) 国内臨床試験のデザイン及び本薬の有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の試験デザインに関して、初回CAGの結果に基づいて保存的治療又はCABGが選択され、PCIを施行する予定がなくなった患者も試験対象から除外せず、計28日間まで本薬投与を継続した理由及びその妥当性を申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。保存的治療患者については、保存的治療患者を含めた非ST上昇急性冠症候群に対する本薬とアスピリン併用時の有効性及び安全性が投与期間3～12ヶ月の海外第Ⅲ相試験（CURE）において確認されていたことから、本薬投与を28日間継続することに問題はないと考えた。CABG施行患者については、海外のガイドライン「ACC/AHA Guidelines for the Management of patients With Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial infarction（2002）」において、CABG施行後の患者に対する薬物療法はCABG未施行の非ST上昇急性冠症候群に対するガイドラインと同様にすべきである旨の記載があり、CABG施行患者（特に伏在静脈グラフトの場合）では血管性イベントのリスクが高い点にも言及されていたこと、本邦の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」において、明確な指針は未だ報告されていないとした上で、海外の成績を基にCABG術後の抗血小板・抗凝固療法としてアスピリンの投与が、アスピリンの禁忌症例ではチクロピジンの投与が推奨されていたこと、本薬の海外第Ⅲ相試験（CURE）ではCABGを施行した患者層における成績が当該試験全体の成績と一貫しており、CABG施行のため投与を中止した患者のうち75.3%でCABG施行後に本薬投与を再開していたこと等から、日本人のCABG施行患者に対する本薬

の投与には、実地医療の観点から倫理的な問題はないと考えた。

機構は、以下のように考える。申請者が根拠として提示した本邦の「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」において、海外の成績を基に推奨されている CABG 施行後の抗血小板・抗凝固療法は、アスピリン単剤投与又はアスピリンの禁忌症例に対するチクロピジンの単剤投与であり、アスピリンとチクロピジンの併用ではない。したがって、初回 CAG により決定された治療方針によらずに、非 ST 上昇急性冠症候群の治療として CABG が適当と判断された患者について CABG 施行後に治験薬を再開する規定を設ける等、一律に 28 日間まで治験薬投与を継続することを規定した本試験のプロトコールは、現時点における標準的な治療法とは必ずしも一致していない。さらに、CAG 後に治験薬の継続投与が適切な症例と投与中止することが望ましい症例とを鑑別することなく、計 28 日間の本薬投与が継続された結果、ガイドラインにおいて推奨されていない CABG 施行症例における高い安全性イベント発現率が、国内における治験薬の安全性の検討に影響を与えた可能性がある（「4. <提出された資料の概略> (ii) (1) 国内第Ⅲ相試験」参照）。

機構は、本薬群及びチクロピジン群で、急性心筋梗塞、血行再建術の施行（有害事象）が発現した症例について、PCI を施行した病変（標的血管）との関連、及びステントの血栓性閉塞であった可能性の有無について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬群では、有効性イベントは 10.25% (41/400 例) にみられ、そのうち 9.00% (36/400 例) が急性心筋梗塞（新たな異常 Q 波の出現 3 例、CK 及び CK-MB 又はトロポニンの上昇 36 例）、2.75% (11/400 例) が血行再建術の施行例（このうち 6 例は急性心筋梗塞）であった。血行再建術を施行した 11 例のうち、5 例は、計画的 PCI 又は CABG を施行しなかった症例であった。それ以外の 6 例中、計画的 PCI を施行した病変部位と緊急に PCI を施行した病変部位が一致した症例 4 例のうち、2 例については治験担当医師の判断によりステントの血栓性閉塞であった可能性が考えられた。チクロピジン群では、有効性イベント発現率は 9.52% (38/399 例) にみられ、そのうち 1.00% (4/399 例) が全ての死亡、8.02% (32/399 例) が急性心筋梗塞（新たな異常 Q 波の出現 0 例、CK 及び CK-MB 又はトロポニンの上昇 32 例）、1.50% (6/399 例) が血行再建術の施行（このうち 1 例は急性心筋梗塞）であった。血行再建術を施行した 6 例のうち、3 例は、計画的 PCI 又は CABG を施行しなかった症例であった。それ以外の 3 例中、計画的 PCI を施行した病変部位と緊急に PCI を施行した病変部位が一致した症例 2 例のうち、1 例は治験担当医師により亜急性冠閉塞と診断され、8 日目に死亡した。

機構は、以下のように判断した。死亡、急性心筋梗塞等のイベントの発生頻度が低いこと及び試験期間が 28 日間と短期間であったことに鑑み、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）は本薬の有効性の評価に適した試験デザインではなかったと考えられ、当該試験成績から日本人における本薬の有効性をチクロピジンと厳密に比較することは困難であると考えられる。しかしながら、海外での本薬の使用経験等も考慮して総合的に判断すると、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）で検討したような、非 ST 上昇急性冠症候群患者に対する本薬投与の最大の目的と考えられるステント留置後の急性及び亜急性冠閉塞の発症抑制に関しては、本邦でもチクロピジンと比較して本薬の有効性が著しく劣るとは考えられず、臨床的な有用性が期待できるものと考えられる。

(3) 国内臨床試験の対象患者と有効性及び安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の対象患者を、PCI（冠動脈内ステント留置術を含む）を施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）とした根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-26）では、米国及び欧州において非 ST 上昇急性冠症候群の適応を取得する根拠となった海外第Ⅲ相試験（CURE）を参考にして、急性冠症候群患者を対象とした。対象をステント留置後の患者とした場合、アスピリンとチエノピリジン系薬剤の併用時の血管性イベント発現率は、CLASSICS で示されたように 1～3%と非常に低く、日本単独では、本薬の臨床的な意味を示すことができる症例数確保が不可能であると考えられたが、一方、対象を非 ST 上昇急性冠症候群の患者とした場合は血管性イベント発現率が約 10～15%となることが予想され（海外第Ⅲ相試験（CURE）、CREDO：Clopidogrel for Reduction of Events During Observation）、有効性評価の点で本薬の臨床的な意味を国内で示すことができる症例数確保が可能であると考えられたことから、本試験の対象は非 ST 上昇急性冠症候群の患者と設定した。

PCI（冠動脈内ステント留置術を含む）を施行予定の患者を対象とした理由は、「急性冠症候群の診療に関するガイドライン」（Circ J. 66 Suppl IV: 1123-63, 2002）において、PCI 施行後、特にステント留置後にチクロピジンとアスピリンの併用投与が推奨されているためである。本邦における冠動脈内ステント留置術を含む PCI の施行状況に関する調査（2000 年厚生省研究班による調査、2001 年インターベンション学会による調査）によると、不安定狭心症患者の約 60～90%で PCI を施行され、そのうちステント留置患者は約 70%であった。申請者が 2003 年に実施した調査でも、非 ST 上昇急性冠症候群患者に実施された治療は、早期侵襲的治療（PCI、冠動脈バイパス術（CABG）等）が 76%、早期保存的治療（薬物療法）が 24%との結果が得られた。このように、本邦では非 ST 上昇急性冠症候群患者に対して欧米に比べて侵襲的治療、特に冠動脈内ステント留置術を含む PCI がより積極的に施行されており、その際の血栓性閉塞の予防を目的にチクロピジンとアスピリンの併用が汎用されている。臨床現場では、非 ST 上昇急性冠症候群の診断で入院した患者では、直ちに抗血小板薬の投与が開始され、その後の CAG の結果により治療方針（PCI 施行、CABG、保存的治療等）が決定されることも考慮して、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の対象患者を「PCI（冠動脈内ステント留置術を含む）を施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群」とした。

また、申請者は、脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（DV7314-16 及び DV7314-23）の投与開始日～28 日目までに認められた安全性イベントの発現頻度を参考に、本薬群及びチクロピジン群の安全性イベント発現率をそれぞれ 6 及び 13%と見積もっていたのに対し、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における両群の安全性イベント発現率がいずれも 20%以上となった原因について以下のように説明した。

開鍵後の追加解析において、安全性イベントに影響を及ぼす因子（予後因子）を Logistic 回帰分析により検討した結果、主効果モデルにおいて「初回 CAG に基づく CABG」の安全性イベントに対する影響が非常に強いことが示唆された（ $p < 0.0001$ ）。そのため ITT 集団を対象に「初回 CAG に基づく CABG」を層別項目として安全性イベント発現率を群別に算出したところ、CABG 未施行層では本薬群 21.07%（79/375 例）、チクロピジン群 27.23%（104/382 例）であったのに対し、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）であり、施行/未施行の層間に約 50%の差が認められた。安全性イベントの項目別で最も層間