

差が大きかったものは「重大な出血」で、その発現率は、CABG 施行層では、本薬群 56.00% (14/25 例)、チクロピジン群 70.59% (12/17 例) であったのに対し、非施行層では本薬群 2.40% (9/375 例)、チクロピジン群 2.62% (10/382 例) であった。CABG 施行層の「重大な出血」の内容は、いずれも「赤血球 4 単位以上又は全血相当量の輸血が必要な出血」又は「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」であり、CABG は PCI に比べて侵襲性の高い治療であることから、抗血小板薬の影響を排除した場合であっても、CABG 施行例では、PCI 施行例や薬物療法が選択された症例に比べると安全性イベントの発現頻度が高くなることが考えられ、本試験の安全性イベントの発現率を上昇させた要因のひとつであることが示唆された。

機構は、以下のように考える。海外第Ⅲ相試験 (CURE) においては、出血のリスクは本薬中止後 5 日以内の CABG 施行患者で増加したことも踏まえ、国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) の試験デザインは必ずしも実臨床を適切に反映したのではなく、対象に CABG 群が含まれたことにより、CABG 手術に伴う通常程度の出血 (量) が、出血関連のイベントと判定された症例が含まれたため、CABG 群の症例は試験全体の 5.6% (44/779 例) であったのにも関わらず、安全性イベントの「重大な出血」を生じた症例の 62.2% (28/45 例) が CABG 群の症例であるという結果につながった可能性が高く、試験結果全体の解釈が困難な状況となったものと考えられる。国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) は、安全性に関して本薬がチクロピジンに優ることを検証する目的を持っていたにも関わらず、安全性イベント発現率に関してチクロピジンに対する本薬の優越性が示されなかったことから、本試験の対象患者が不適切であった可能性が示唆されている。

#### (4) 効能・効果について

##### 1) 本薬の対象患者と効能・効果について

機構は、保存的治療、CABG、バルーンによる血管形成術 (以下、POBA : Plain Old Balloon Angioplasty)、ステント (DES、BMS) 留置の各治療方法により急性冠症候群患者における本薬の有効性及び安全性が異なり、リスクとベネフィットのバランスも異なると考えられることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) の各治療群における有効性及び安全性に関する結果及び本邦での現時点における標準的治療法を踏まえて、申請効能・効果を再検討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。CABG 又は保存的治療を行った際の本薬によるリスクとベネフィットは日本人では確立されていない。しかしながら、海外第Ⅲ相試験である CURE (アスピリンを基礎治療薬とし本薬あるいはプラセボを 3~12 ヶ月投与) では、いずれの治療集団においても、本薬をアスピリンと併用することで、出血性事象発現のリスクが高まるものの、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかのイベントの発現 (first co-primary outcome) は抑制されることが示された。PCI 施行時の本薬によるリスクとベネフィットについては、国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) では、アスピリンと本薬の併用による安全性イベント発現率は、本邦の標準的治療であるアスピリンとチクロピジンの併用よりも低く、有効性についても同程度の値が示された。POBA 例については症例数が少なく、そのリスクとベネフィットは確認されていないが、PCI は動脈硬化巣に対する機械的な治療手段であるため、血管内膜を損傷し、血小板凝集能の亢進、凝固系の活性化を生じ、血栓生成を促進させる可

能性があることを考えると、本薬を投与する意義は高いと考える。また、PCI-CURE (Lancet. 358 (9281) : 527-3, 2001) では、急性冠症候群により PCI を施行された患者が対象とされ、アスピリン単剤投与に比較してアスピリンと本薬の併用投与により、30 日以内の心血管死、心筋梗塞、標的血管緊急血行再建術施行の複合エンドポイントの発現は、有意に抑制されたが、ステント留置例のみならずステント留置を伴わない PCI 患者も対象に含まれていた。

以上、PCI 施行例においては、本薬はチクロピジンと同程度の血管性イベントの抑制効果が示され、安全性でのチクロピジンに対する本薬の優越性が示唆され、かつ長期投与試験の結果から長期的な安全性及び有効性も示唆された。その他の治療集団に関しては、治験での例数が少なかったため、日本人でのリスク及びベネフィットの確認は出来なかったが、国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) 及び海外臨床試験を参考にすると、少なくともチクロピジンよりリスクが高まるという情報は得られていない。したがって、本薬は PCI の適用が考慮される急性冠症候群に使用され、CAG 検査により以降の治療方針が決まった後は、PCI 施行患者に投与されるべき薬剤であり、一方、その他の治療法である保存的治療及び CABG については、日本人におけるリスクとベネフィットは確立されていないため、医師が個々の患者のリスクとベネフィットを考慮し投与の可否が判断されるものとする。特に CABG 施行患者では、休薬から CABG 施行までの期間が短い症例における出血性リスクの上昇は否定できず、本薬の投与に関しては出血のリスクに注意する必要があると考えている。本薬投与開始後の CAG により CABG の適用であると判断された患者では、できる限り 7 日間以上休薬後に CABG を施行することが望ましく、7 日間以上休薬することが難しい緊急 CABG を必要とする患者では、直ちに本薬投与を中止し手術に伴う出血が助長される可能性を十分考慮した上で慎重に CABG を施行する必要があると考えている。なお、国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) における CABG 施行後の投与再開症例は少なく、日本人において CABG 施行後の本薬のリスクとベネフィットは確立していないことも踏まえ、添付文書の使用上の注意に以下の内容を追記することとする。

< 効能又は効果に関連する使用上の注意 >

保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が施行された患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。[国内での使用経験が少ない。]

< 用法及び用量に関連する使用上の注意 >

手術中の出血が増加するおそれがあるので、冠動脈バイパス術の適応が選択された患者では本剤の投与を中止すること。

機構は、以下の理由等により、本薬の投与対象は、非 ST 上昇急性冠症候群患者のうち、PCI が適用される可能性があるものの、CAG 検査前のために治療方針が未確定の患者、及び CAG 検査により治療方針が PCI 施行と決定した患者に限定すべきであるとする。①上述のように、国内の唯一の非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象とした検証的試験である国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) において、主要評価項目とし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本薬の優越性が示されておらず、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) であったこと、②国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) 対象患者に対する本薬投与の最大の目的は、ステント留置後の急性及び亜急性血栓性閉塞の予防であること、③日本の「急性冠症候群の診療に関するガイドライ

ン（2002年）」でも、アスピリンとチクロピジンの併用が推奨されているのは、ステント留置患者に限定されていること、④保存的治療が選択される急性冠症候群患者の割合は、本邦においては、海外と比較して少ないと予想されるが、PCI 施行時とは異なり機械的な冠血管内皮障害による血栓形成のリスクが生じないため、この集団における本薬投与のリスクとベネフィットのバランスは明確ではないこと、⑤急性冠症候群患者のうち CABG 施行予定患者については、出血のリスクが高く、術前に十分な本薬休薬期間が必要であり、また CABG 後の本薬の投与再開に関してもエビデンスが少なく、本薬の投与の有用性が示されていない集団と判断されること、⑥日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心血管インターベンション学会からの要望書（平成 14 年 12 月 24 日）では、本薬の使用の目的は、冠動脈内ステント留置後の急性又は亜急性血栓性閉塞の予防とされていること、⑦日本心血管カテーテル治療学会からの要望書（平成 19 年 2 月 1 日）では、急性冠症候群に対する根本的な治療法として積極的に実施されている PCI の施行に伴い、血栓形成性が亢進するため強力な抗血小板療法が必要とされ、その目的を果たすのが本薬とされていること、⑧ACC/AHA ガイドライン（不安定狭心症、NSTEMI）2002 では、待機的 CABG 施行の 5～7 日前に本薬の投与を中止するよう記載されていること等から、CABG 施行予定患者及び CABG 施行後の本薬投与については、必ずしも科学的な妥当性が一般的にも認められているとは言い難い状況であること。

急性冠症候群患者においても、選択される治療方法（保存的治療、CABG、ステント留置を伴わない PCI、ステント留置を伴う PCI）により、本薬によるリスクとベネフィットのバランスは異なるため、治療方法に応じた本薬投与の判断を行う必要があり、その点については申請者の主張はほぼ妥当なものと考えるが、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の成績を考慮すると、現時点で本薬を日本人で唯一検討された申請用法・用量（初回用量 300mg 維持用量以後 75mg/日）で臨床現場に提供するためには、本薬のリスクとベネフィットのバランスを考慮して、明らかにアスピリン併用下の本薬による利益が得られると考えられる、血栓性イベント発現リスクが高い患者に本薬の投与対象を限定する必要があると考えられる。チクロピジンの使用状況に鑑み、アスピリンによる基礎治療と本薬を併用することで、最も恩恵が得られると予想されるのは、非 ST 上昇急性冠症候群患者のうち、特に血栓性イベント発現リスクが上昇していると考えられるステント留置後の患者であり、次いで、ステント留置のない PCI（POBA）施行後の患者にも本薬投与の妥当性があると考えられる。

以上のように、機構は、本薬は、対象患者に一定の制限を付した上で、かつ、後述のように本薬の使用時には十分な安全性のモニタリングを実施することが不可欠であると考えるが（「4.（ii）＜審査の概要＞（6）安全性について」参照）、本薬の適切な投与対象及び効能・効果については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

なお、機構は、PCI 施行時に既に十分な抗血小板作用が得られている状態であることが望ましいことから、本薬は、PCI 施行前であって、急性冠症候群の治療の選択肢に PCI が含まれる間（冠動脈造影により治療方針が決定するまで）の患者にも投与が可能とされるべきであり、CAG の結果、ステント留置を伴う PCI 施行例に投与を継続することが本来の本薬の使用法であると考えている。また、ステント留置を伴わない PCI が選択された場合には、その時点で再度本薬の投与継続の妥当性を検討すべき旨の注意喚起が必要であり、保存的治療や CABG が治療方針として選択された場合には、その後の本薬の投与は推奨されず、その旨の記載が必要と考えるが、これらの具体的な注意喚起のための方法についても専門協議の意

見を踏まえ検討したい。

## 2) 血管性イベントの抑制と効能・効果について

機構は、以下のように考える。申請効能・効果は「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」であるが、海外第Ⅲ相試験（CURE）では本薬は急性冠症候群患者における心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合エンドポイント（first co-primary outcome）の発現率を低下させることが示されたものの、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における、有効性の主要評価項目は、本薬の投与開始から 28 日目までに認められた死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の発現率であるため、「血管性イベント」と言い換えることは不適切である。また、本試験は本薬の有効性の検証を目的とした試験ではなく、日本人における本薬のチクロピジンと比較した有効性は明確には示されていない。したがって、本薬の効能・効果は、「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）」とし、臨床的な本薬の投与開始時の状況を踏まえて、使用上の注意において、治療の選択肢に PCI が含まれる非 ST 上昇急性冠症候群の患者であれば、CAG により PCI 適用の可否が決定される以前においても、本薬投与を可能とする旨の記載を行うことが望ましいと考えるが、効能・効果については専門協議の議論を踏まえて更に検討したい。

## (5) 用法・用量の妥当性について

### 1) 推奨用量について

#### ①維持用量について

申請者は、維持量 75mg/日の設定根拠を以下のように説明した。国内臨床薬理試験（DV7314-12）では心臓血管外科患者を対象として、本薬 10、25、50 又は 75mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、至適用量を検討した。本試験では全被験者の約 60%が狭心症と診断されており、本薬の循環器領域の臨床用量が検討できたものと考えた。75mg 群の投与 2 週間後及び 4 週間後における ADP 5 $\mu$ M 惹起血小板凝集の抑制率（平均値）は、それぞれ 40.35% 及び 29.20%であった。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（ $p=0.001$ 、Jonckheere 検定）、用量群間の比較においては、25 及び 50mg 群は、10mg 群との間に有意差は認められなかった（それぞれ  $p=1.000$  及び  $p=0.064$ 、Dunnett 型多重比較、以下同様）ものの、75mg 群における血小板凝集抑制作用は、10mg 群に比べ有意に増大した（ $p=0.013$ ）。安全性については、用量依存的な出血時間の延長は認められず、かつ用量群間に特筆すべき差も認められなかったことから、心臓血管外科患者における至適用量として 75mg/日が適当と考えられた。動脈硬化性疾患患者を対象とし、本薬 10、25、50、75 及び 100mg 又はチクロピジン 500mg を投与した海外臨床薬理試験（P1404）では、投与 7 及び 28 日目のいずれにおいても用量に応じた血小板凝集抑制率の増加が認められ、75mg でその効果はプラトーに達した。国内外の臨床薬理試験（DV7314-12、P1404）における本薬 75mg の ADP 5 $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制率を比較した結果、本薬 75mg 投与 28 日目の血小板凝集抑制率は両試験で同程度（国内 29.2 $\pm$ 33.19、海外 39.21 $\pm$ 6.24）であり、本邦の循環器疾患においても本薬 75mg 投与により海外と同程度の臨床効果が期待できると考えられた。

機構は、既承認の本薬の適応における用法・用量に関するデータも参考にして、本邦における維持量を 50mg とする可能性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。脳梗塞症を対象とした国内第Ⅲ相試験（DV7314-23）では、75 歳以上の後期高齢者や 50kg 未満の低体重患者等が出血性イベント（副作用）のリスクが高い患者群であると推測されたため、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）においてもそれらの因子について層別解析を行ったが、出血性イベント（副作用）のリスクが高くなるような傾向は認められなかった。急性冠症候群に対しては、50mg 投与の有効性は確認しておらず、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）で実施した 75mg の試験成績より、日本人の急性冠症候群患者における本薬の維持量 75mg は妥当であると考えている。

機構は、以下のように判断した。国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）は本薬の有効性をチクロピジンと比較するためには十分な試験デザインとは言い難く、維持量として 75mg の一用量のみの検討であったこともあり、本試験結果から日本人における本薬至適投与量を判断することは困難であると考ええる。また、本薬の維持量 75mg は既承認の投与量と同量であるが、後述（4.（ii）＜審査の概要＞（5）2）アスピリン等の併用によるリスクについて」参照）のように、本申請の対象患者集団においてはアスピリン併用が前提であるため、同用量の本薬の投与においては、虚血性脳血管障害対象患者集団における投与の場合よりも出血性の有害事象の発現リスクが高まる可能性が否定できないと考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の結果から、チクロピジンと同程度の有効性が推定できることから、安全性面での十分な監視下であれば、本薬の維持投与量を 75mg として臨床現場に提供することは可能であると考えられる。

## ②ローディングドーズについて

機構は、日本人におけるローディングドーズを 300mg とすることの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第Ⅰ相試験（DV7314-01）と海外臨床薬理試験（P1062）では本薬 400mg 単回投与までの用量依存的な血小板凝集抑制作用及び 400mg 以上の単回投与による出血時間の延長が認められた。また、海外臨床薬理試験（P1891、P1714）では、初回量 375mg の投与により、投与後 30 分の血小板凝集率は初回投与前値に比べ有意な抑制作用を示し、投与初日に 75、150、225 又は 300mg のいずれかを投与し、以後 4 日間 75mg/日を投与したときの、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 群が最も小さかった。以上の成績から、初回量として 300 又は 375mg のローディングドーズ投与によって投与初日から、血小板凝集に対する抑制作用が速やかに発揮されることが示された。そこで日本においても、300mg のローディングドーズによる薬理的効果を検討する目的で、健康成人を対象とした国内臨床薬理試験（DV7314-15）を実施したところ、ローディングドーズ群（初回量：300mg、維持量：75mg/日 5 日間反復投与）の初回投与 2 時間後の血小板凝集抑制率は非ローディングドーズ群（75mg/日 6 日間反復投与）に比較して有意に高かった（ $p=0.010$ 、分散分析）。また、300mg のローディングドーズ投与により、投与初日の血小板凝集抑制率は約 30～40%の値を示し、血小板凝集抑制率の推移より薬力学的に定常状態に達していると考えられた投与 2 日目以降の抑制率を超えなかった。なお、血小板凝集抑制率の推移より、非ローディングドーズの投与方法では、

薬力学的な定常状態に達するのは投与4日目以降と考えられた。出血時間に関しては、ローディングドーズ期10例中8例、非ローディングドーズ期10例中5例で延長が認められ、1例の被験者ではローディングドーズ、非ローディングドーズの両投与期において出血時間が30分を超えたため、投与を中止したが、投与2日目の投与後2時間では、ローディングドーズ期の出血時間（平均14.5分）が非ローディングドーズ期（平均6.1分）と比べ延長傾向にあったものの、投与3日以降、両投与期の出血時間の推移は同様であり、その他に臨床的に問題となる事象は認められなかった。以上の結果から、日本人においても300mgのローディングドーズ投与によって、臨床的に速やかな効果が期待できると考えた。また非ST上昇急性冠症候群患者を対象として、アスピリン75~325mgを基礎治療とし、本薬（初回量：300mg、維持量：75mg/日）を投与したときの虚血性合併症予防効果について、プラセボを対照に本薬の優越性を検討した海外第Ⅲ相試験（CURE）では、有効性イベント（second co-primary outcome：心血管死、心筋梗塞、脳卒中あるいは治療抵抗性虚血）の累積発現率の両群のKaplan-Meier曲線は、登録2時間後に分岐を始め、投与1日目の有効性イベントの累積発現率は、本薬群1.07%、プラセボ群1.62%で、その差は0.55[95%CI: 0.15~0.95]%であり、300mgのローディングドーズ投与は早期の有効性イベント抑制に有用であることが示された。

以上より、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）はローディングドーズを用いる用法・用量（初回量：300mg、維持量：75mg、1日1回投与）で実施し、本試験の結果から日本人においても本薬のローディングドーズとして300mgの投与が適切であることが確認された。

機構は、血小板凝集抑制率と本薬投与の主要目的であるPCI後の冠動脈の急性又は亜急性血栓性閉塞の予防との関連を示した上で、ADP惹起血小板凝集抑制作用を根拠に本薬の投与量を決定したことの妥当性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。これまでに血小板凝集抑制率とPCI後の冠動脈の急性又は亜急性血栓性閉塞の予防との関連について相関性を示した報告はない。この理由は、血管性イベントの発現には、血小板活性化以外の因子も多く関与しており、血小板の状態のみから一義的に血管性イベントの発現リスクを規定することができないためと考える。

機構は、血小板凝集抑制率と冠動脈血栓症等の臨床的なイベントとの直接的な関連は必ずしも明らかではないため、血小板凝集抑制率のみを指標として薬効を評価することは適切ではないこと、日本人における本薬のローディングドーズとして300mgの一用量しか検討されていないこと、及び国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の結果、安全性イベント発現率についてチクロピジンに対する本薬の優越性が示されなかったことから、300mgが必ずしもローディングドーズとして至適な用量ではない可能性も否定できないと考える。

これらを踏まえ、機構は、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）において、投与開始7日目までに安全性イベントの発現が多く、かつこの期間ではチクロピジン群に比して本薬群で当該イベントが多く発現していたことから、この投与開始初期の傾向に本薬のローディングドーズが影響している可能性はないか申請者に考察を求めた。また、有効性イベントについても、時期別発現例数と本薬のローディングドーズの影響について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。投与開始1~7日目における安全性イベントの発現率を安全性イベントの項目別にみると、本薬群では「重大な出血」が11例に認められたが、10例はCABGによる術中出血で、いずれの症例も回復し、治験薬との因果関係も否定さ

れ、他の1例は右ソケイ部血腫（軽度/非重篤）であった。一方、チクロピジン群で認められた「重大な出血」16症例中7例がCABGによる術中出血で、いずれも回復したが、1例では治験薬との因果関係は否定されなかった。この他、右ソケイ部動脈瘤（中等度/非重篤）、出血性ショック（高度/重篤）、右ソケイ部仮性動脈瘤（高度/重篤）、軽度右手首動脈瘤（軽度/非重篤）、出血性ショック（中等度/重篤）、出血性貧血（高度/重篤）が認められた。以上より、本薬群で認められた「重大な出血」は主としてCABGによるものであり、対照としたチクロピジン群に比べて「重大な出血」の発現例数が少ないことから、本薬のローディングドーズが「重大な出血」に及ぼす影響はないと考えられた。「血液障害」については、本薬群の6例、チクロピジン群の5例に安全性イベントが認められた。「肝機能障害」については、本薬群では、38例に安全性イベントが認められたが、中等度のALT及び $\gamma$ -GTP増加を認めた1症例を除き、全て軽度の有害事象とされ、重篤な有害事象と判定された症例は2例あったが、いずれも投与中止により回復した。また、総ビリルビンの軽度上昇が5例に認められたが、いずれも回復した。一方、チクロピジン群では33例に肝機能検査値異常が認められ、中等度1例、軽度32例で、重篤な有害事象としては3例報告された。「投与中止に至った副作用」については、本薬群27例、チクロピジン群26例とほぼ同様に安全性イベントが認められ、主たる中止原因は出血と肝機能検査値異常であった。投与開始1～7日目における安全性イベント全体の発現率は本薬群14.50%（58/400例）、チクロピジン群13.28%（53/399例）であり、本薬群の安全性イベント発現例数は、チクロピジン群よりも多く認められたが、各群の評価症例数を考慮した割合で群間差の検討が可能なKaplan-Meier曲線については、安全性イベント累積発現率及びその項目別安全性イベント発現率（重大な出血、血液障害、肝機能検査値異常、投与中止に至った副作用）のいずれについても、ローディングドーズが影響を及ぼす可能性のある投与開始直後の数日間において、2群間に大きな違いは認められず、本薬のローディングドーズの影響は示唆されなかった。国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）の対象は、特に最初の1週間は入院加療によってきめ細かな診療と経過観察を受け、侵襲的処置や多くの薬剤が併用されるため、この期間で「肝機能検査値異常」の発現割合が増加し、「肝機能検査値異常」や「重大な出血」の影響を受け、「投与中止に至った副作用」の発現割合も増加したものと考えられる。

機構は、以下のように判断した。申請者の説明からは、ローディングドーズが投与開始直後の数日間における安全性イベント発現に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、本薬のローディングドーズにより、現時点の国内標準治療法と比較して大きな臨床上的問題が起きる可能性が低いことは示されたと考える。安全性に関しては、投与開始7日目までの安全性イベントの発現が、それ以降の発現よりも高頻度に認められていたことから、300mgのローディングドーズが日本人では過剰量である可能性が否定できないと考える。投与開始直後の数日間におけるチクロピジン群との安全性イベント累積発現率（Kaplan-Meier曲線）の比較のみから、本薬のローディングドーズが安全性に影響を与える可能性を完全に否定することはできず、投与開始初期に肝機能検査値異常等の安全性イベントの発現が集中してみられることが、本薬のローディングドーズの影響によるものである可能性は否定できないと考える。一方、試験対象症例数が限られているため、ローディングドーズが有効性に及ぼす影響は評価困難であり、現時点で300mgという用量の妥当性を有効性の観点から説明することは困難であると考えられる。しかしながら、急性冠症候群

患者では PCI を緊急施行する症例も多く、PCI 施行時に十分な抗血小板作用が発揮されていることが望ましいため、理論的にも必要な抗血小板作用を可能な限り早急に得る目的でローディングドーズを投与することは妥当であると考えられる。また ACC/AHA/SCAI の 2005 ガイドラインでは、300mg と比較した有効性と安全性は十分に確立していないとしながらも、より早くより高い抗血小板作用を達成するために 300mg を超えたローディングドーズを投与することも妥当である（クラス II a、レベル C）と記載されており、海外では近年、高用量のローディングドーズが投与される傾向にある。以上を踏まえると、300mg 未満のローディングドーズでも十分な作用が得られる可能性は否定できないものの、投与初期に適切に安全性がモニタリングされる状況下であれば、本邦の臨床現場において、国内で唯一検討された用量である 300mg のローディングドーズを投与することは可能と考えられる。

## 2) 投与期間について

機構は、DES とそれ以外のステント（BMS）留置の場合における一般的なチクロピジンの投与期間をガイドライン、公表論文等から説明した上で、それを踏まえて本薬の投与期間についての考えを説明するよう申請者に求めた。さらに、海外では DES 留置後アスピリンとチエノピリジン系薬剤の 2 剤投与を中止後にステント血栓症、心筋梗塞、死亡のリスクが増大していることが報告され、AHA 等米国 5 団体による共同勧告（2007 年 1 月）において、DES による血管形成術を受けた患者は術後少なくとも 1 年間はアスピリン及び本薬を継続して服用すべきとされたことを踏まえて、1 年間以上の長期間にわたり本薬の投与が継続される可能性並びにその際の本薬の有効性及び安全性について申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。BMS 留置後の血栓症発現は最初の 3 日間に多く、30 日を越えると希とされ、通常は 4 週間の抗血小板療法が適切であるとされており、日本心血管インターベンション学会によるアンケート調査（「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））によると、BMS 留置後にチクロピジンは 62% の施設で 1 ヶ月以内に中止されていた。一方、DES は細胞増殖抑制効果のある薬物を徐放するため、損傷血管壁の修復が遷延すると考えられ、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 Suppl 2, 2005）や A ステント（冠動脈ステント）\* の添付文書においては留置後 3 ヶ月間以上、パクリタキセル溶出性ステント（B ステント（冠動脈ステント）\*）の添付文書においては留置後 6 ヶ月以上のチクロピジンの投与が推奨されている。本薬 75mg/日の投与に関しては、「ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention」では、BMS 留置後は少なくとも 1 ヶ月間、A ステント（冠動脈ステント）\* 留置後は 3 ヶ月間、B ステント（冠動脈ステント）\* 留置後は 6 ヶ月間投与することが勧告されており、本邦でも欧米のガイドラインと同様の投与期間を設定する必要があると考える。

本邦においては 1 年間以上の本薬継続投与とステント血栓症発現との関係を示したデータは現在のところ存在しないが、本邦においても本薬の投与期間としては、1 年間以上となる可能性はあると考えられる。また、本邦では、本薬 7 ヶ月までの投与経験しかないが、海外では、1 年以上投与した際の有効性に関して、海外第 III 相試験（CURE）（追跡期間 12 ヶ月）

\*：ステントの名称は新薬情報提供時に置き換えた。



において、長期にわたり血管性イベントを抑制することが確認され、また安全性に関しては、海外第Ⅲ相試験（CURE）（追跡期間 12 ヶ月）や CHARISMA（追跡期間中央値 28 ヶ月）（N Engl J Med. 354: 1706-1717, 2006）において、アスピリンと本薬の併用群で、アスピリン単独群に比べ出血性合併症の頻度が高いことが示され、そのため 1 年以上の長期投与時には出血性合併症に注意してアスピリンとの併用を行うことが必要であると示唆された。なお、いずれの試験においても本薬の長期投与により、臨床上問題となる遅発性の新たな有害事象や発現率の上昇を示すような有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように判断した。本薬の投与期間は、PCI 時のステントの種類や病変の性状等により個々に判断されるべきであり、臨床現場では DES の使用が増加していることから、1 年以上の長期投与が必要となる場合もあり得ると考える。AHA 等米国 5 団体による共同勧告（2007 年 1 月）において、DES 留置後早期に抗血栓薬の服用を中止した患者におけるステント血栓症（発生率）は 29% に上ること、また心臓発作後 DES 留置した患者においてその後 11 ヶ月間の死亡率はアスピリンとチエノピリジンの 2 剤併用投与を早期に中止した患者において 7.5%（投与を継続した患者では 0.7%）であったことが示され、本薬の投与期間がステント血栓症や死亡率に影響を及ぼすことが明らかとなっており、今後、より長期間にわたり本薬の投与が行われる傾向が進む可能性も考えられる。これに対し、急性冠症候群患者におけるアスピリン併用時の本薬の長期の有効性及び安全性に関して、国内臨床試験から得られている情報は 28 週間までの投与期間に限られていることから、製造販売後に、より長期間の本薬投与時の有効性及び安全性に関する情報を収集することが必須と考える。

## (6) 安全性について

### 1) 出血のリスクについて

機構は、国内第Ⅲ相試験における出血性イベント（有害事象）の発現状況を説明した上で、本薬による出血の有害事象についてチクロピジンと比較して考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬群では 31 例に 32 件、チクロピジン群では 20 例 24 件の出血性イベント（有害事象）が発現したが、本薬群の 65.6%（21/32 件）、チクロピジン群の 62.5%（15/24 件）が CABG に伴うものであり、CABG 施行例のうち本薬群 15/27 例、チクロピジン群 11/17 例が治験薬投与開始後 1～7 日目に CABG を施行していたことから、この時期の出血性イベント（有害事象）の発現率が本薬群 3.50%（14/400 例）、チクロピジン群 3.01%（12/399 例）と高くなった。CABG に伴う出血性イベントに関しては、出血量が CABG において通常認められる範囲内であると治験担当医師により判断された例が多くみられた。CABG 施行以外の理由による出血性イベントは、本薬群では、「メレナ」、「血腫」及び「ヘモグロビン減少」各 2 件、「大腸出血」、「糖尿病性網膜症」、「カテーテル留置部位出血」、「血管破裂」及び「血管穿刺部位血腫」各 1 件、チクロピジン群では、「出血性ショック」及び「貧血」各 2 件、「出血」、「術中出血」、「咯血」、「血腫」及び「血管穿刺部位血腫」各 1 件であった。

また、1%以上発現した出血関連の有害事象の発現時期別発現率は、本薬群では 1～7 日目 29.5%（117/396 例）、8～21 日目 10.4%（40/384 例）、22～27 日目 2.4%（9/380 例）、28～35 日目 2.1%（8/376 例）、チクロピジン群では 1～7 日目 26.0%（103/396 例）、8～21 日目 9.0%（35/389 例）、22～27 日目 1.3%（5/381 例）、28～35 日目 4.5%（17/378 例）であり、28～35

日目の出血の有害事象はチクロピジン群の方が多かった。

機構は、以下のように判断した。国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における本薬群及びチクロピジン群における出血性イベント（有害事象）の64.7%（33/51例）がCABGに関連した出血であったことから、CABG施行患者も含めて安全性を評価する試験デザインとされていたことによる影響が大きく、本来本薬の投与が適切と考えられるPCI施行患者、又はステント留置患者における本薬の出血のリスクについて、チクロピジンと厳密に比較することは困難であるとする。しかしながら、上述のような試験デザイン上の問題点があるものの、出血性イベント（有害事象）の発現率は、本薬群7.75%（31/400例）、チクロピジン群5.01%（20/399例）、CABG以外の出血は本薬群2.75%（11/400例）、チクロピジン群1.75%（7/399例）、重大な出血は本薬群7.00%（28/400例）、チクロピジン群4.51%（18/399例）、Life-threatening bleedingは本薬群6.25%（25/400例）、チクロピジン群4.01%（16/399例）、Major bleedingは本薬群1.25%（5/400例）、チクロピジン群0.50%（2/399例）と、これらの項目についてはいずれも本薬群でチクロピジン群よりも多くみられたことから、出血のリスクに注意が必要である。

国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における安全性イベント発現率は、PCI後の患者のような、血栓性イベントの発現リスクが高い患者において、本薬のリスクとベネフィットのバランスを考慮すると、臨床的に許容できるリスクの範囲である可能性が高いと推測されるものの、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）では、安全性についてチクロピジンに対する本薬の優越性を示すことを目的としていたにも係わらず、安全性の主要評価項目では、その点が示されなかったことから、製造販売後に本薬の投与が適切な対象集団において、出血のリスクを含めた本薬の安全性のプロファイルについて、十分な情報収集を行うことが不可欠であるとする。これらの点については、専門協議の議論を踏まえて詳細を検討したい。

## 2) アスピリン等の併用によるリスクについて

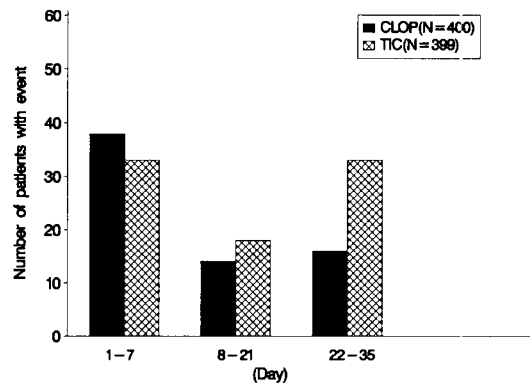
機構は、臨床試験の結果からは、本薬による出血性有害事象発現のリスクがチクロピジン投与時よりも著明に高まる可能性は考えにくいものの、急性冠症候群患者におけるアスピリン併用下、28週間を超える本薬長期投与による出血のリスクについては、国内に投与経験がないため不明であり、製造販売後の情報収集が必要とする。さらに、国内臨床試験では、経口抗凝固薬、アスピリン以外の抗血小板薬の使用、非ステロイド性抗炎症剤の長期使用が禁止されたため、これらの薬剤と本薬の併用時の出血のリスクに関しても情報がなく、この点についても製造販売後に情報を収集する必要があるとする。

## 3) 肝機能障害のリスクについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における肝機能障害の有害事象発現状況について、本薬群とチクロピジン群で比較して説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能障害の有害事象発現率は本薬群43.7%（173/396例）、チクロピジン群50.3%（199/396例）で、これらの重症度別発現率は、本薬群では、軽度43.4%（172/396例）、中等度0.8%（3/396例）、チクロピジン群では、軽度49.2%（195/396例）、中等度1.5%（6/396例）であった。投与開始22～27日目には治験実施計画書に規定された臨床検査の実施がなく、この期間で発現した臨床検査値に依存する安全性イベントの

項目は、結果的に投与 28 日目（28～35 日目）として集計された可能性があるため、発現頻度の比較可能性を考慮し、臨床検査実施時期の影響を避けて集計期間を揃えるため、投与開始 22～27 日目のデータは投与 28 日目（28～35 日目）のデータと併合集計した結果を下図に示す。



図：安全性イベント「肝機能検査値異常」の時期別発現例数  
（本薬群：CLOP、チクロピジン群：TIC）（申請者回答）

本薬群における安全性イベント「肝機能検査値異常」の発現は、投与開始 1～7 日目の 7 日間に最も多く認められ、投与開始 8～21 日目及び投与開始 22～35 日目では、集計期間が 14 日間であるにも関わらず、その発現症例数は投与開始 1～7 日目の 1/2 以下に減少し、投与開始 28 日目以降における発現頻度の上昇はみられなかった。一方、チクロピジン群における安全性イベント「肝機能検査値異常」の発現は、投与開始 1～7 日目と投与開始 22～35 日目で多かった。投与開始 1～7 日目及び投与開始 8～21 日目の発現例数に本薬群と大きな違いは認められなかったが、投与開始 22～35 日目においては本薬群の 2 倍以上であり、チクロピジン群では 22 日目以降における発現頻度の上昇がみられた。本薬及びチクロピジン群において投与開始 1～7 日目に発現頻度が高い傾向が認められた理由は、本試験では急性期の患者が対象とされ、特に治験開始後 1 週間は入院加療下で、侵襲的処置や多くの薬剤が併用されるためと考えられた。なお、前述のように安全性イベント「肝機能検査値異常」に本薬ローディングドーズの影響は認められなかったものと考えている（「4. (ii) <審査の概要> (4) 用法・用量の妥当性について」参照）。

「肝機能検査値異常」の内訳では、ALT 増加の有害事象及び副作用発現率は、チクロピジン群で本薬群より高かったものの、発現時期に大きな違いは認められなかった。また、 $\gamma$ -GTP 増加の有害事象及び副作用発現率は、いずれも本薬群でチクロピジン群より低く、特に投与開始 28～35 日目で両群間の差が大きかった。血中 ALP 増加の有害事象及び副作用は、両群とも同様に推移したが、投与開始 28～35 日目の発現率は本薬群でチクロピジン群よりやや低い傾向が認められた。一方、血中ビリルビン増加の有害事象及び副作用は、ともに本薬群でチクロピジン群よりやや多く認められたが、その発現時期に両群間で大きな違いは認められなかった。脳梗塞症を対象とした国内第Ⅲ相試験（DV7314-16）においても、投与開始 28 日目頃から本薬群とチクロピジン群の安全性イベント「肝機能検査値異常」に関する

Kaplan-Meier 曲線の推移に差が認められ始め、その差は投与開始 56 日目頃まで徐々に広がり、本薬群でチクロピジン群より安全性イベント発現が少ないという結果が得られた。

機構は、以下のように判断した。国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における安全性イベント「肝機能検査値異常」の発現頻度に関して、本薬群では 8 日目以降の増加傾向がみられなかったのに対し、チクロピジン群では 22 日目以降に上昇が認められたこと、及び脳梗塞症を対象とした試験において、両群間の肝機能検査値異常の発現頻度の差は投与開始 28 日目以降に明らかであったことから、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）において、安全性イベント発現率についてチクロピジンに対する本薬の優越性が示されなかった要因の一つとして、本薬及びチクロピジンによる有害事象発現のプロファイルを評価するのに十分な試験期間が設定されていなかった可能性は否定できないものとする。また、本薬による肝機能障害の有害事象発現は 43.7%と、高頻度に認められており、また、血中ビリルビン増加の発現頻度はチクロピジン群より高かったことから、肝機能障害に関連する副作用についての注意喚起及びモニタリングをチクロピジンに準じて行うことも必要であるとする。さらに、投与開始 28～35 日目における肝機能障害の発現頻度は、チクロピジン群に比べて少なかったものの、本薬群の 5.6%に発現したことも踏まえ、日本人急性冠症候群患者における 28 週間以上の長期投与時の肝機能障害発現状況に関する情報はないため、製造販売後に長期間にわたり肝機能障害に関する情報を収集するとともに、適切に注意喚起する必要があるとする。これらの点については、専門協議の議論を踏まえて詳細を検討したい。

#### 4) 白血球減少、血小板減少について

機構は、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における白血球数減少、血小板数減少等の有害事象発現状況について、本薬群とチクロピジン群と比較し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。国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における血液障害（血球数減少）の有害事象発現率は本薬群 8.8%（35/396 例）、チクロピジン群 10.6%（42/396 例）であり、血小板数減少は本薬群 7.3%（29/396 例）、チクロピジン群 6.6%（26/396 例）、白血球数減少は本薬群 1.5%（6/396 例）、チクロピジン群 3.3%（13/396 例）、好中球数減少は本薬群 1.3%（5/396 例）、チクロピジン群 2.8%（11/396 例）であった。血小板数減少の重症度別発現率は、本薬群では、軽度 6.6%（26/396 例）、中等度 1.0%（4/396 例）、高度 0%（0/396 例）、チクロピジン群では、軽度 5.1%（20/396 例）、中等度 1.5%（6/396 例）、高度 0.3%（1/396 例）であった。また、白血球数減少については、本薬群では、軽度 1.5%（6/396 例）、中等度 0%（0/396 例）、高度 0%（0/396 例）、チクロピジン群では、軽度 3.3%（13/396 例）、中等度 0%（0/396 例）、高度 0%（0/396 例）であった。発現時期別の血液障害（血球数減少）の発現頻度は、本薬群では、1～7 日目 5.1%（20/396 例）、8～21 日目 2.6%（10/384 例）、22～27 日目 1.1%（4/380 例）、28～35 日目 1.3%（5/376 例）であり、チクロピジン群では、1～7 日目 6.3%（25/396 例）、8～21 日目 1.8%（7/389 例）、22～27 日目 0.3%（1/381 例）、28～35 日目 2.6%（10/378 例）であった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）では、本薬群において、高度な白血球数、血小板数及び好中球数の減少は認められなかったものの、チクロピジン群との間で、これらの有害事象の発現頻度に大きな相違は認められておらず、本薬についても十分な注意喚起が必要と考えているが、添付文書上の記載については専門協議の議論を踏まえてさらに検討したい。