

5) 手術前の休薬期間について

機構は、CABGを実施した症例における手術前の本薬の休薬期間と安全性イベント（特に出血性有害事象）発現の関連を説明した上で、CABG施行予定患者に対する本薬投与の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。CABG施行症例における本薬の投与について、術前の休薬期間が5日間未満の症例では、5日間以上の症例に比べて出血の発現率が高いことが海外第Ⅲ相試験（CURE）で示されており（CABG術前5日間以上の本薬中止患者での術後7日間以内の大出血発現率：本薬+アスピリン群4.4%、プラセボ+アスピリン群 5.3%、CABG術前5日以内までの本薬継続患者での術後7日間以内の大出血発現率：本薬+アスピリン群9.6%、プラセボ+アスピリン群6.3%）、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）」ではこの結果に基づき、待機的なCABG施行の5～7日前に本薬を中止するべきであると記載された。そのため国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）では、待機的なCABGを含む侵襲的治療が必要と判断された場合には「緊急の場合を除き可能な限り手術や検査の7日以上前より治験薬の投与を中断する」と規定していた。また、国内で健康成人男性を対象として実施した臨床薬理試験（DV7314-15）では本薬のローディングドーズ期、非ローディングドーズ期ともに最終投与1週間後において、血小板最大凝集率は初回投与前値レベルに復していた。国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における安全性イベント「重大な出血」の発現率は、CABG施行前の休薬期間が7日以上以上の症例では、本薬群3/7例（42.9%）、チクロピジン群2/3例（66.7%）であったのに対し、同7日未満の症例では、本薬群13/20例（65.0%）、チクロピジン群10/14例（71.4%）であった。以上の結果から、CABG施行前の休薬期間が7日未満の症例における出血リスクの上昇は否定できず、また、CABG施行後の投与再開症例は非常に少なく、CABG施行後に本薬を服用することのリスクとベネフィットを考察することも困難である。しかしながら、血行再建術の術式は、抗血小板薬の投与開始後に実施されるCAGの結果に基づいて決定されるため、結果的にCABGが適応される症例を本薬の適応範囲からあらかじめ除くことは困難であると考えられる。このような医療実態から、本薬投与開始後にCAGによりCABGの適応であると判断された患者では、CABG施行の7日間以上前から本薬を休薬することが望ましく、緊急CABGの適応が決定された患者では、直ちに投与を中止し、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る。

機構は、以下のように判断した。国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）及び海外第Ⅲ相試験（CURE）の結果では、CABG施行前の本薬の休薬期間の長さとお出血リスクの発現率に関連がみられたこと、及び本薬の薬理作用の持続時間に関する検討から、CABG施行及びその他の本薬による血小板凝集抑制が問題となるような手術の施行前には、可能であれば十分な休薬期間を設けることが必要と考える。この点に関し、既承認の効能に関する添付文書では、使用上の注意の重要な基本的注意において、「本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。」と記載されている。一方、米国の添付文書では、術前5日間の休薬、欧州の添付文書では、手術7日前に本薬を中止することが推

奨されていること、CABG 施行時には本薬の血小板凝集抑制効果が十分に減少していることが望まれるが、急性冠症候群患者では CAG 後に比較的早期に CABG 施行がなされる場合が多く、手術の 14 日以上前に本薬の投与を中止することが臨床的には困難なことが多いと予想されること、国内臨床試験において術前の休薬期間が 7 日以上の場合では 7 日未満の症例よりも大出血の発現率が低かったこと等から、術前の休薬期間として 7 日以上であることが目安の一つとなることを情報提供することに意義があると判断する。以上を踏まえ、使用上の注意を「本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、7～14 日以上前に投与を中止すること。」とする等の添付文書の記載変更が必要と考える。CABG その他の手術の前の休薬期間に関する実際の添付文書上の注意喚起については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

(7) 製造販売後の調査について

機構は、現時点における製造販売後の調査計画の骨子（案）の提出を申請者に求めた。

申請者は、以下のような製造販売後の調査計画の骨子（案）を提出した。本申請における患者集団を対象として、本薬投与時の未知の副作用、使用実態下における副作用等の発現状況、及び安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握を目的とした使用成績調査を実施する。調査予定症例数は 3,000 例、観察期間は 24 週、調査実施予定期間は 3.5 年（登録期間 3 年、観察期間 24 週）とし、安全性評価項目として副作用の発現状況（発現頻度、種類等）、有効性評価項目として有効性イベント（死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行）を設定する。また、PCI 施行患者に本薬を長期使用したときの副作用等の発現状況、及び安全性に影響を与えると考えられる要因の検討（承認用量以外の用量が認められた場合は、用量別にも安全性の検討を行う）を目的とした、長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。調査予定症例数は 200 例、観察期間は 1 年、調査実施予定期間は 4 年（登録期間 3 年、観察期間 1 年）とする。なお、本調査は、別途実施する使用成績調査の観察期間終了時点において本薬の投与が継続している患者を登録対象とし、安全性評価項目として副作用等の発現状況（発現頻度、種類等）を設定する。

機構は、以下のように判断した。急性冠症候群患者を対象とした場合には、既承認時とは異なり、300mg のローディングドーズ投与を伴うため、ローディングドーズの影響が予想される本薬の投与早期の有害事象の発現に特に注意する必要があるとあり、類薬であるチクロピジンでは有害事象の発現は投与開始 2 ヶ月以内に多くみられることに鑑み、少なくとも本薬の投与開始後 2 ヶ月間における有害事象の発現（有害事象の内容、発現頻度等）について、チクロピジンと比較可能なデータを製造販売後に収集する必要があると考える。また、脳血管障害患者において、出血のリスクが高いために、75mg よりも 50mg の投与がより適切と考えられる集団が存在すること、今回の急性冠症候群患者を対象とした場合にはアスピリンの併用が必須であり、この併用によって、出血性合併症のリスクがより高くなる可能性が考えられることから、特に、出血性有害事象については、出血部位や重篤性も含めて重点的に評価すべきであり、さらに、チクロピジンで大きな問題とされている肝機能障害、白血球数減少及び血小板数減少については、好発時期、重篤性等についても十分な情報を収集する必要があると考える。

以上に加え、国内では、急性冠症候群患者に対する 28 週間を超える本薬の投与経験がなく、DES の普及に伴い、今後、本薬を長期投与する臨床上の必要性が高まることが予想されること

から、本薬長期投与時の有効性及び安全性に関する情報収集も必要と考える。製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

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

後日報告

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、海外における広範な使用実績及び国内における虚血性脳血管障害後患者に対する投与経験も考慮し、非 ST 上昇急性冠症候群患者のうち、治療方針が確定せず、PCI が適用される可能性がある患者、CAG 検査により治療方針が PCI 施行と決定した患者、及び PCI 施行後一定期間経過するまでの患者において、アスピリン併用時の本薬投与によるベネフィットがリスクを上回る可能性は示されていると判断した。さらに、治療方法（保存的治療、PCI、CABG 等）により本薬のリスクとベネフィットのバランスは異なるため、CAG により治療方針が決定された後には、適切な対象患者集団のみに限定して本薬の投与継続がなされるべきである旨、十分に注意喚起した上で本薬を臨床現場に提供することは可能と判断した。なお、28 週間以上の本薬長期投与時の有効性及び安全性に係る製造販売後の情報収集、チクロピジン投与時に準じた安全性モニタリングのあり方等につき検討が必要と考えるが、詳細に関しては、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 19 年 8 月 21 日

I. 申請品目

- [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)

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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付けについて

専門委員から、海外臨床試験で本薬の安全性がチクロピジンに優ることが示されたのに対し、国内では示されなかった理由の一つは、国内のチクロピジンの投与量が海外より少ないにも関わらず、本薬の用法・用量が海外と同一とされたことが考えられ、海外における位置付けを国内にそのまま当てはめるのは不適切との意見、本薬にローディングドーズが適用されたのに対し、チクロピジンには適用されず、チクロピジン投与初期に臨床現場では行われているシロスタゾールの併用もされないという本剤にとって有利な試験デザインであったにもかかわらず、有効性について本薬が優れていることが示されなかったことは軽視すべきでないとの意見、仮に本薬の安全性がチクロピジンと変わらないのであれば、本薬の用法・用量設定に問題があったことが考えられ、用法・用量の再検討が必要ではないかとの意見、本薬を臨床現場に提供すれば、集積されるデータから本邦における本薬の位置付けが確認されるものと考えられるとの意見等が出された。

これらの意見も踏まえた上で、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代わり得る選択肢となる薬剤の一つと位置付けることは可能であり、出血のリスク等が増加する懸念はあるものの、本薬のローディングドーズ投与によってチクロピジンよりも早期に抗血小板作用が発現することが期待できることにより、発症すれば致命的となる、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有益であるとした機構の考えは、最終的に専門協議で支持された。

2. 効能・効果について

機構は、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、効能又は効果に関連する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、冠動脈造影により 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、及び冠動脈造影の結果、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ない旨の記載を行うことが望ましいと考えた。

専門委員から、本薬の臨床的位置付けを考えれば、機構の案が適切であるとの意見、国内臨床試験において示された客観的な証拠に基づいて効能・効果を定めるべきとの意見、効能・効果に病名の「急性冠症候群」が入ることで、必要な長期間の投与ができなくなるのではないよう留意されたいとの意見、待機的PCI施行患者にも本薬を使用することが有用である可能性があるが、当該対象患者は、治験の対象とはされておらず、また、海外の効能・効果にもないことも踏まえ、今回の追加効能・効果に加えることは困難との意見等が出された。これらの意見も踏まえた上で、最終的に機構の考えは専門協議で支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能又は効果に関連する使用上の注意を修正するよう申請者に求めた。

申請者は、了承した。

3. 安全性及び関連する情報提供について

(i) 安全性イベント全体について

専門委員から、今回の国内臨床試験成績には、本薬投与時に、チクロピジン投与時に準じた安全性に係るモニタリングが必要ないとする根拠は認められず、少なくとも、既承認時に規定された当該モニタリングに関する注意喚起は、今回の追加効能・効果にも必要との意見等が出された。

(ii) 出血のリスクについて

国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) は、CABG施行患者も含めて安全性を評価する試験デザインであったため、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考えられるが、出血性イベント (有害事象) の発現率、CABG以外の出血、重大な出血、Life-threatening bleeding及びMajor bleedingについては、いずれも本薬群でチクロピジン群よりも多い傾向がみられたことについて、対象疾患の重篤性等を踏まえ、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、臨床的に許容できるものであるとした機構の判断は専門協議で支持された。

また、今回の対象患者では、本薬のローディングドーズの投与及びアスピリンの併用がなされることから、出血のリスクが既承認の効能・効果よりも高いことが推測されることについて、注意喚起した方がよいとの機構の考えも支持された。さらに、高齢者が対象患者に含まれることから、出血のリスクについて懸念されるとの意見が出された。

(iii) 肝機能障害のリスクについて

国内第Ⅲ相試験 (DV7314-26) において、本薬群の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、血中ビリルビン増加の頻度はチクロピジン群より高かったことから、既承認効能と同様、チクロピジンに準じた肝機能障害に関連する副作用についてのモニタリングを考慮することも必要との機構の判断は専門協議で支持された。

(iv) 白血球減少、血小板減少について

国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）では、本薬群及びチクロピジン群における白血球減少及び血小板減少の有害事象の発現率自体が低かったことから、それらの発現率が両群で同程度であったことが直接本薬投与時のモニタリング等をチクロピジンと同一としなければならない理由とはならないのではないかと意見が出された。その一方で、国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における本薬群で、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、チクロピジンで臨床的に問題とされているそれらの有害事象が本薬群でも発現し、また、発現頻度も、チクロピジン群との間で大きな相違が認められなかったことに留意すべきとの意見も出され、最終的に、本薬による白血球減少及び血小板減少についても、チクロピジンに準じた十分な注意喚起及びモニタリングが必要との判断は専門協議で支持された。

（v）手術前の休薬期間について

既承認の効能・効果において、本薬による抗血小板作用が問題となる手術前の休薬期間が14日以上と規定されていること、及び今回の国内第Ⅲ相試験（DV7314-26）における層別解析で、CABG施行前の休薬期間が7日未満の症例における「重大な出血」の発現率が、同7日以上以上の症例より高かったことから、当該手術前には「7～14日以上前に投与を中止すること」とすることについて専門協議において議論したところ、専門委員から、緊急のCABG等では手術の実施が優先されるため、14日間等の長期の休薬期間を設けることが困難となる状況も多いと考えられるとの意見、機構の案は「7日以上前に中止」と同義であり、注意喚起として不適切との意見、14日以上前に投与を中止しない場合には危険を伴うのであれば、安全性の観点からは「14日以上前に投与を中止すること」を規定することが適切であるとの意見等が出され、最終的に、「14日以上前に投与を中止することが望ましい」とした上で、添付文書中で上記層別解析結果を情報提供することが妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

（vi）その他について

海外におけるエビデンスを基に、国内臨床現場では本薬がチクロピジンより安全な薬剤と考えられている可能性が高いことから、医薬品情報提供では、少なくとも今回の追加効能については、国内臨床試験で示された本薬の安全性はチクロピジンと同程度であったことを確実に提示する必要があるとの意見、申請者の添付文書（案）では、重大な副作用が類薬で発現したとの理由から検査が必要である旨の記載がなされているが、本薬でも当該副作用はみられており、適切ではないとの意見が出された。

また、対象患者にステントを使用する場合は、当該医療機器毎の使用上の注意事項を参照するよう注意喚起する必要があるとの機構の考えは専門協議で支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、臨床試験の項等を修正するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

4. 製造販売後の情報収集について

調査予定症例数 3,000 例、観察期間 24 週、調査実施予定期間 3.5 年（登録期間 3 年、観察期間 24 週）の、本薬の安全性及び有効性に係る使用成績調査、及び調査予定症例数 200 例、観察期間 1 年、調査実施予定期間 4 年（登録期間 3 年、観察期間 1 年）の PCI 施行患者に本薬を長期使用したとき

の副作用等の発現状況に係る特定使用成績調査の骨子（案）が申請者より提出された。

これらについて、専門委員から、用法・用量の適切性を含め、これまでの臨床試験で本邦における本薬の位置付けに関する客観的な証拠が得られているとは言い難く、市販後に適切な情報収集を行うことは必須との意見、承認申請前に得られている国内データは極めて限られていることから、製造販売後に、短期及び長期投与時ともに厳密な情報収集を実施し、チクロピジン投与下の成績がほとんどと考えられる国内で収集されている薬剤溶出ステント使用に関する登録データ（j-Cypher Registry 等）と比較すること等が必要であるとの意見等が出された。

また、ローディングドーズの影響が予想される本薬の投与早期の有害事象の発現に特に注意する必要がある、少なくとも本薬の投与開始後 2 ヶ月間における有害事象の発現（有害事象の内容、発現頻度等）について、チクロピジンの国内のヒストリカルデータと比較可能なデータを収集する必要、及び本薬長期投与時の有効性及び併用薬が本薬の安全性に及ぼす影響に関する情報収集も必要との機構の考えは、専門協議で支持された。

機構は、専門協議の結果も踏まえ、製造販売後調査の項目等を整備するよう申請者に求めた。

申請者は、予定する製造販売後調査で、チクロピジンのデータと比較可能な情報を収集できると説明し、調査の骨子（案）を提出した。

機構は、申請者が提示した製造販売後調査の骨子（案）等について、細部に関する検討は今後必要であるが、基本的に妥当なものと判断した。

5. 審査報告（1）の訂正

審査報告（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）。

3 頁 6 行目 ①プラビックス錠 25mg ②プラビックス錠 75mg → プラビックス錠 25mg、プラビックス錠 75mg

8 頁 32 行目 海外健康成人男性 → 白人健康成人男性

10 頁 31 行目 「CAG に基づく → 「初回 CAG に基づく

17 頁 44 行目 障害、 → 傷害、

20 頁 14 行目 6.3～20.6 → 6.2～20.6

26 頁 14 行目 5.6%（44/779 例） → 5.5%（44/799 例）

30 頁 6 行目 、出血性イベント（副作用）のリスクが → 、出血性副作用のリスクが

34 頁 11 行目 早期に抗血栓薬の服用を → 早期に抗血小板薬の服用を

34 頁 11 行目 はアスピリンとチエノピリジンの 2 剤併用投与を → はチエノピリジンを

35 頁 8 行目 5.01%（20/399 例）、 → 5.01%（20/399 例）であり、その内訳は、

36 頁 29 行目 国内第Ⅲ相試験（DV7314-16） → 国内第Ⅲ相試験（DV7314-23）

39 頁 5 行目 よりも大出血の発現率 → よりも安全性イベント「重大な出血」の発現率

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、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.4.1-1、5.3.4.2-1、5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の医療機関において、治験薬投与に関する治験実施計画書からの逸脱等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本申請品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請品目は、新効能医薬品に該当することから、再審査期間は既承認効能の再審査期間（平成 18 年 1 月 23 日から 8 年間）終了までの残余期間とすることが適当であると判断する。

[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。