

プラビックス®錠25mg、75mg (硫酸クロピドグレル) に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ・アベンティス株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

サノフィ・アベンティス株式会社



サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

プラビックス錠

CTD 第一部

1.4 特許状況

1.4.1 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

プラビックス錠

CTD 第一部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略号一覧表

略称、略号	内容
ADP	Adenosine 5'-diphosphate (アデノシン 5' ニリン酸)
AV シヤント	Arteriovenous shunt (動静脈間シヤント)
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (硫酸クロピドグレルの海外大規模臨床試験)
CLARITY	Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation (硫酸クロピドグレルの海外大規模臨床試験)
CLASSICS	Clopidogrel Aspirin Stent International Co-operative Study (硫酸クロピドグレルの海外大規模臨床試験)
COMMIT	Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial (硫酸クロピドグレルの海外大規模臨床試験)
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (硫酸クロピドグレルの海外大規模臨床試験)
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (経皮的冠動脈形成術)
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura (血栓性血小板減少性紫斑病)

目次

略号一覧表	2
1.5.1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1.1 「非 ST 上昇急性冠症候群」にかかる開発の経緯	4
1.5.1.1.1 海外における開発の経緯	4
1.5.1.1.2 国内における開発の経緯	5
1.5.1.2 その他の開発	9
1.5.1.3 開発の経緯図	9

図目次

図 1.5- 1 硫酸クロピドグレルの非 ST 上昇急性冠症候群にかかる開発の経緯	10
---	----

1.5.1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

硫酸クロピドグレルは、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経口の抗血小板薬である。海外では、動脈硬化性疾患（脳梗塞症、心筋梗塞、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を効能・効果として、1997年11月に米国で初めて承認され、その後欧州各国を含む100以上の国と地域で承認されている。また、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ついて、2002年2月に米国および9月に欧州において追加効能として承認され、80以上の国と地域で承認されており、さらに2006年8月に米国および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対する追加効能の承認を取得した。国内では、塩酸チクロピジンが適応を有する虚血性脳血管障害においてサノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社と第一製薬株式会社が共同開発を進め、その代表的疾患である脳梗塞症における血管性事故の発現リスクに対する低減効果を評価するための臨床試験を行い、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・効果として製造販売承認を取得し、2006年3月に第一製薬株式会社よりサノフィ・アベンティス社の日本法人であるサノフィ・アベンティス株式会社に承継されている。

今回、虚血性心疾患に対する開発として、非ST上昇急性冠症候群に対する臨床試験成績がまとまり、本剤は塩酸チクロピジンと同程度の血管性イベントの抑制効果および塩酸チクロピジンに優る安全性を有することが示され、臨床的意義の高い薬剤と考えられたことから、「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」に対する効能追加申請を行うこととした。

1.5.1.1 「非ST上昇急性冠症候群」にかかる開発の経緯

1.5.1.1.1 海外における開発の経緯

海外では1997年に健康成人を対象とした第I相試験が開始され、本剤の安全性、薬物動態、血小板凝集抑制率および出血時間に関する用量反応が検討された。その後、1997年から1998年にかけて、動脈硬化性疾患患者を対象にした試験において血小板凝集抑制率および出血時間の延長作用に関する用量反応が検討され、これらの試験の結果から、本剤の用量は75mg/日以上であることが推定された。1998年から1999年にかけて、第III相臨床試験としてCAPRIE試験（P1633/既提出資料5.3.5.1-6）が実施され、動脈硬化性疾患19,185例（脳梗塞症患者6,431例、心筋梗塞患者6,302例、末梢動脈硬化性疾患患者6,452例）を対象に、本剤75mg/日またはアスピリン325mg/日を投与し、観察期間を1～3年間（平均1.91年間）として血管性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、心血管死）発現率を評価した結果、本剤群（9.78%）はアスピリン群（10.64%）に比して有意に低いこと（ $p=0.045$ ）が示された。この試験結果に基づき、1997年米国をはじめ、その

後ヨーロッパ諸国において、動脈硬化性疾患（脳梗塞症、心筋梗塞、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を効能・効果として承認を取得した。

非 ST 上昇急性冠症候群に対しては、健康成人を対象とした第 I 相試験およびローディングドーズを用いる用法・用量を検討した試験の結果から、速やかな血小板凝集抑制能を示す初回量 300mg のローディングドーズを用いる用法・用量が有用である事が示唆された。

以上の結果を踏まえ、1998 年に冠動脈内ステント留置成功患者 1,020 例を対象に、塩酸チクロピジン対照の二重盲検比較試験（CLASSICS 試験/添付資料 5.3.5.1-2）が実施された。本試験においては、アスピリン 325mg/日の基礎治療下で本剤（初回量 300mg、維持量 75mg/日、または 75mg/日）を 28 日間投与した時の安全性について、塩酸チクロピジンを対照に比較した。その結果、重大な末梢性・出血性合併症、好中球減少症、血小板減少症、または投与中止に至った有害事象（血管性イベントの有害事象を除く）の発現率は、本剤群で 4.56%（300/75mg 群で 2.90%、75mg 群で 6.27%）、チクロピジン群で 9.12%と、本剤群はチクロピジン群に比して有意に安全であることが示され（相対リスク 0.50、 $p=0.005$ ）、本剤のローディングドーズの忍容性も確認された。

また、1998 年から 2000 年にかけて実施されたプラセボ対照の二重盲検比較試験（CURE 試験/添付資料 5.3.5.1-3）では、非 ST 上昇急性冠症候群患者 12,562 例を対象に、アスピリン 75～325mg を基礎治療として、本剤 300/75mg（初回量 300mg、維持量 75mg/日）またはプラセボを 3～12 カ月間投与し、有効性イベント発現率を評価した。その結果、有効性イベント発現率は、first co-primary outcome（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）においては、本剤 300/75mg 群では 9.30%、プラセボ群では 11.41%（相対リスク減少率 19.6%、 $p=0.00009$ ）、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）においては、本剤 300/75mg 群では 16.54%、プラセボ群では 18.83%（相対リスク減少率 13.7%、 $p=0.00052$ ）と、いずれも本剤 300/75mg 群はプラセボ群に比して有意に低かった。欧米では CURE 試験の結果に基づき効能追加申請を行い、2002 年に非 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対する承認を取得した。また、ST 上昇心筋梗塞患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検試験（CLARITY 試験および COMMIT 試験）で得られた成績に基づき、2006 年に欧米では、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対しても追加効能を取得した。

1.5.1.1.2 国内における開発の経緯

国内開発における業務分担

1999 年にサノフィ社（現 サノフィ・アベンティス社、フランス）と第一製薬株式会社の間で硫酸クロピドグレルの本邦における開発を目的とした合弁事業が合意され、本邦における硫酸クロピドグレルの開発は、サノフィ社と第一製薬株式会社のライセンス契約、ならびに第一製薬株式

会社と合弁会社であるサノフィ第一株式会社（後にサノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社）の共同開発契約に基づいて行ってきた。 [REDACTED]

20 [REDACTED] 年、第一製薬株式会社の合併・統合により本契約内容を見直すこととなり、同年 [REDACTED] 月に本契約の解除が合意され、同年 [REDACTED] 月に本剤に関する全ての開発・営業権がサノフィ・アベンティス社の日本法人であるサノフィ・アベンティス株式会社に移管された。 [REDACTED]

[REDACTED] また、申請はサノフィ・アベンティス株式会社が行うことを取り決めた。

なお、硫酸クロピドグレルの製造販売承認は 2006 年 3 月に第一製薬株式会社からサノフィ・アベンティス株式会社に承継され、サノフィ・アベンティス株式会社は同年 5 月より本剤の販売を開始した。

非臨床に関する研究

非 ST 上昇急性冠症候群の患者に対する本剤の効果を確認するため、非臨床試験として海外の薬理試験成績に基づき以下のとおり検討した。

1) 効力を裏付ける薬理試験

ウサギバルーン内皮傷害モデル、ステント留置 AV シヤントモデルおよびコレステロール負荷内皮傷害ステント留置モデルにおける抗血小板作用および抗血栓作用

2) 薬力学的薬物相互作用

ウサギにおけるアスピリンと本剤併用時の血小板凝集抑制作用、抗血小板作用、抗血栓作用および出血に対する作用

国内における臨床開発の経緯

本邦では、健康成人 40 例を対象とした単回経口投与による第 I 相臨床試験（DV7314-01/既提出資料 5.3.3.1-1）を 19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月より開始し、本剤 400mg 単回投与までの忍容性、および血小板凝集抑制率は 200mg まで用量増加とともに上昇するが、400mg 投与ではほぼ一定となることを確認した。また、健康成人 48 例を対象とした反復投与試験（DV7314-01/既提出資料 5.3.3.1-3）では本剤 75mg/日 10 日間投与までの忍容性、および血小板凝集抑制率は用量増加とともに上昇することを確認した。

その後、急性心筋梗塞患者を対象とした前期第 II 相試験（DV7314-03/既提出資料 5.3.5.4-1）において、血栓溶解療法後の虚血性心事故の発現率について検討したが、当初の想定より虚血性心事故の発現率が高かったため試験は途中で中止となった。この試験では線溶後早い時期から虚血

