

## 審議結果報告書

平成 24 年 9 月 7 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] クロピドグレル硫酸塩  
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社  
[申請年月日] 平成23年12月15日

### [審 議 結 果]

平成 24 年 8 月 31 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 4 年とされた。

## 審査報告書

平成 24 年 8 月 13 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 25 mg、同錠 75 mg  
[一 般 名] クロピドグレル硫酸塩  
[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社  
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 15 日  
[剤形・含量] 1 錠中、クロピドグレルとして 25 mg 又は 75 mg を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、(6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 24 年 8 月 13 日

[販 売 名] プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg

[一 般 名] クロピドグレル硫酸塩

[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 12 月 15 日

[審査結果]

提出された資料から、プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg の末梢動脈疾患における有効性は示唆され、想定されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、末梢動脈疾患患者に対する使用状況と、その使用実態下での安全性及び有効性の情報を収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、プラビックス錠25 mg、同錠75 mgについて、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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）が適用される下記の虚血性心疾患  
急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）  
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞  
末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

（下線部今回追加）

[用法・用量] 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 75 mg 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 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。  
経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合  
通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75 mg を経口投与する。  
末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合  
通常、成人には、クロピドグレルとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部今回追加）

## 審査報告 (1)

平成 24 年 6 月 25 日

### I. 申請品目

[販売名]	プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg
[一般名]	クロピドグレル硫酸塩
[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 23 年 12 月 15 日
[剤形・含量]	1 錠中、クロピドグレルとして 25 mg 又は 75 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	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）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞） <u>末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制</u> <p style="text-align: right;">（下線部今回追加）</p>
[申請時用法・用量]	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 75 mg 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 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300 mg を 1 日 1 回経口 投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75 mg を経口投与する。 <u>末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合</u> <u>通常、成人には、クロピドグレルとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> <p style="text-align: right;">（下線部今回追加）</p>

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

#### 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、フランス Sanofi 社により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。海外においては、1997 年 11 月に米国において脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患（以下、「PAD」）におけるアテローム血栓性イベントの抑制を効能・効果として承認され、その後承認された急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞及び ST 上昇心筋梗塞）の効能・効果も含め、2012 年 6 月現在、120 以上の国又は地域で承認されている。国内では、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、その後、2007年10月に「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）」の効能・効果が、2011年12月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能・効果がそれぞれ追加承認されている。また、2011年12月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用されるST上昇心筋梗塞」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われている。

今般、PAD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により、「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、プラビックス錠（以下、「本剤」）の「末梢動脈疾患のアテローム血栓症イベントの抑制」の開発については、第4回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（2010年8月3日）にて医療上の必要性が高いと判断され、2010年12月に厚生労働省より申請者に開発要請が出されている。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

### (ii) 臨床薬理試験の概要

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) 臨床的有効性及び安全性の概要

#### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第Ⅲ相試験1試験の成績が提出された。また、参考資料として、国内で実施された臨床薬理試験2試験、第Ⅱ相試験3試験、第Ⅲ相試験1試験、海外で実施された臨床薬理試験1試験、第Ⅲ相試験1試験の成績が提出された。それらのうち、主な試験の成績を以下に示す。

#### (1) 国内第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：SFY10810、添付資料5.3.5.1-1、実施期間2009年2月～2011年5月）

末梢動脈疾患（以下、「PAD」）患者を無作為化し、本薬又はチクロピジン塩酸塩（以下、「チクロピジン」）を12週間投与したときの安全性及び有効性を二重盲検下で評価する第1期と、第1期から継続して本薬をさらに40週間投与したときの安全性及び有効性を非盲検下で評価する第2期からなる臨床試験が、国内の計52施設で実施された（目標症例数：各群200例（計400例））。

主な組入れ基準は、「現在、足関節・上腕血圧比（ABI）が0.9未満の間歇性跛行」、「下肢に対する血管介入術（血管形成術、アテローム切除術、バイパス術、切断を含むその他血管介入術）の経験を伴う間歇性跛行の既往」のいずれか一方又は両方に合致する、立証された症候性PADの患者とされた。除外基準として、「急性のアテローム血栓症（脳梗塞、急性心筋梗塞等の急性の虚血性疾患の発現及び間歇性跛行の急性憎悪）が無作為化前30日以内に認められた患

者」、「侵襲的治療（全ての介入術及び手術）を無作為化前 30 日以内に受けた患者又は無作為化後 12 週間以内に予定されている患者」等が規定された。併用禁止薬として、治験薬と同様の血管性イベントの抑制が期待される又は同様の作用機序により血小板凝集抑制作用を発揮する抗血小板薬（治験薬以外の本薬、治験薬以外のチクロピジン、アスピリン、ベラプロストナトリウム（以下、「ベラプロスト」）、リマプロストアルファデクス（以下、「リマプロスト」）、アルプロスタジル及びアルプロスタジルアルファデクス）等が規定された。なお、本試験では、「併用禁止薬以外の抗血小板薬の併用の有無」、「心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併の有無」、「糖尿病の合併の有無」を層別因子とした割付が実施された。

第 1 期では、本薬 75 mg 又はチクロピジン 200 mg を 1 日 1 回 12 週間反復投与した。第 2 期では、全ての被験者に本薬 75 mg を 1 日 1 回 40 週間反復投与した。

第 1 期に無作為化された 431 例（本薬群 215 例、チクロピジン群 216 例、以下同順）が All randomized population とされ、その全例が少なくとも一度は治験薬を服用し、All treated population とされた。第 1 期の治験薬投与中止例は 51 例（11 例、40 例）であり、治験薬投与を中止した主な理由は有害事象の発現（6 例、35 例）であった。また、第 1 期の治験薬投与を完了した 380 例（204 例、176 例）が第 2 期へ移行し、本薬が投与された。第 2 期の治験薬投与中止例は 76 例（本薬群からの移行例（以下、「CLOP-CLOP 群」）39 例、チクロピジン群からの移行例（以下、「TIC-CLOP 群」）37 例、以下同順）であり、治験薬投与を中止した主な理由は有害事象の発現（28 例、24 例）であった。

有効性の評価項目は、各血管性イベントの発現までの時間とされ、いずれも副次評価項目とされた。有効性の成績を以下に示す。第 1 期に All randomized population において認められた初発の血管性イベント<sup>\*1</sup>「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント」の累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線で示す（図 1）。第 1 期の最終評価時における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント」の累積発現率（95%信頼区間（以下、「CI」））（Kaplan-Meier 法及び Greenwood の式により推定、以下同様）は、本薬群 0%（0%～0%）、チクロピジン群 0.9%（0%～2.3%）であった。なお、第 1 期における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント」の分類別発現状況は、脳梗塞がチクロピジン群 1 例、心筋梗塞がチクロピジン群 1 例であり、その他の心血管死はいずれの群でも認められなかった。

<sup>\*1</sup> 治験責任（分担）医師の評価に加えて、イベント判定委員会が血管性イベントを盲検下で評価した。判定結果が異なる場合には、治験責任（分担）医師に再評価が要請され、解析には、治験責任（分担）医師が最終的に判定した結果が採用された。

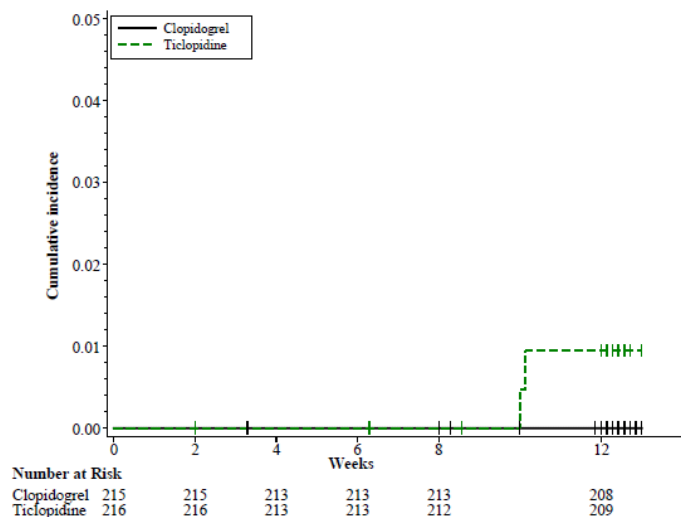


図 1：第 1 期における初発の脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント累積発現率  
(All randomized population) (提出資料一部改変)

第 1 期に All randomized population において認められた初発の血管性イベント<sup>\*2</sup>「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院の複合エンドポイント」の累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線で示す(図 2)。第 1 期の最終評価時における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院の複合エンドポイント」の累積発現率 (95%CI) は、本薬群 0.9% (0%~2.2%)、チクロピジン群 0.9% (0%~2.3%) であった。なお、第 1 期における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院の複合エンドポイント」の分類別発現状況は、脳梗塞がチクロピジン群 1 例、心筋梗塞がチクロピジン群 1 例、虚血性イベントによる入院が本薬群 2 例であり、その他の心血管死はいずれの群でも認められなかった。

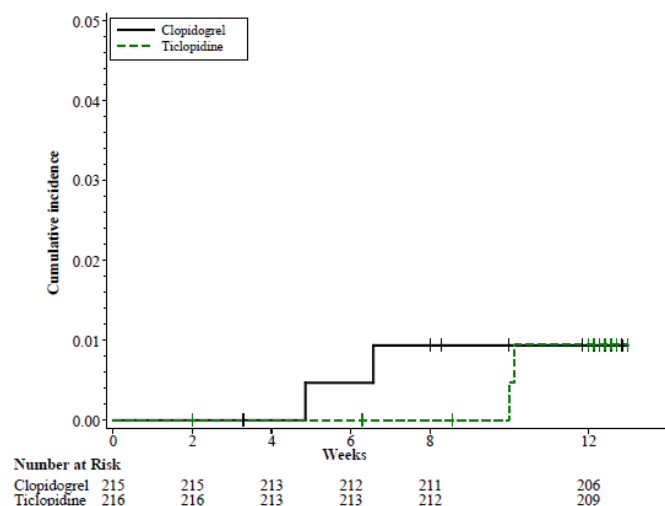


図 2：第 1 期における初発の脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院の複合エンドポイント  
累積発現率 (All randomized population) (提出資料一部改変)

<sup>\*2</sup> 治験責任 (分担) 医師の評価に加えて、イベント判定委員会が血管性イベントを盲検下で評価した。判定結果が異なる場合には、治験責任 (分担) 医師に再評価が要請され、解析には、治験責任 (分担) 医師が最終的に判定した結果が採用された。

第1期に All randomized population において認められた初発の血管性イベント<sup>\*3</sup>「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、全ての入院」の累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線で示す(図3)。第1期の最終評価時における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、全ての入院の複合エンドポイント」の累積発現率(95%CI)は、本薬群 3.8%(1.2%~6.3%)、チクロピジン群 3.8%(1.2%~6.3%)であった。なお、第1期における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、全ての入院の複合エンドポイント」の分類別発現状況は、脳梗塞がチクロピジン群1例、心筋梗塞がチクロピジン群1例、全ての入院が本薬群8例、チクロピジン群6例であり、その他の心血管死はいずれの群でも認められなかった。

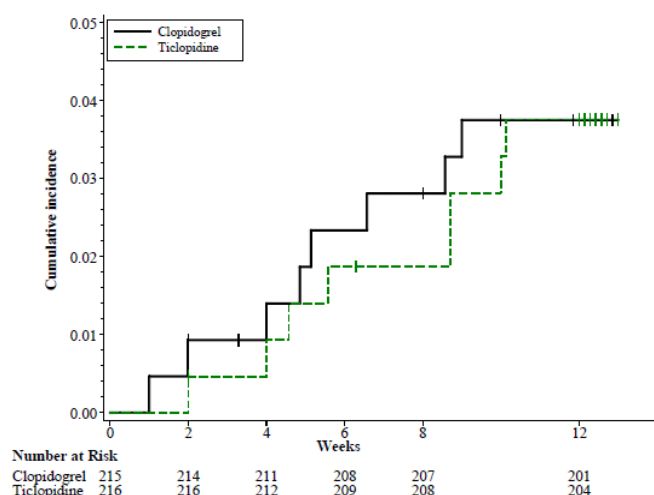


図3：第1期における初発の脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、全ての入院の複合エンドポイント累積発現率 (All randomized population) (提出資料一部改変)

第1期及び第2期に All randomized population において認められた初発の血管性イベント<sup>\*3</sup>「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント」の累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線で示す(図4)。第2期の最終評価時における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント」の累積発現率(95%CI)は、CLOP-CLOP群 0.5%(0%~1.4%)、TIC-CLOP群 3.9%(1.2%~6.5%)であった。なお、第1期及び第2期における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント」の分類別発現状況は、脳梗塞が CLOP-CLOP 群1例、TIC-CLOP 群5例、心筋梗塞が TIC-CLOP 群1例、その他の心血管死が CLOP-CLOP 群1例、TIC-CLOP 群2例であった。

\*3 治験責任(分担)医師の評価に加えて、イベント判定委員会が血管性イベントを盲検下で評価した。判定結果が異なる場合には、治験責任(分担)医師に再評価が要請され、解析には、治験責任(分担)医師が最終的に判定した結果が採用された。



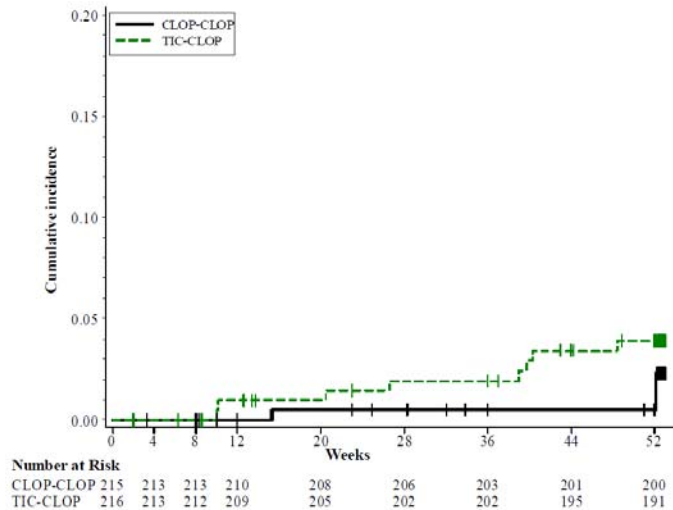


図4：第1期及び第2期における初発の脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント累積発現率（All randomized population）（提出資料一部改変）

第1期及び第2期に All randomized population において認められた初発の血管性イベント<sup>\*4</sup>「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院の複合エンドポイント」の累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線で示す（図5）。第2期の最終評価時における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院の複合エンドポイント」の累積発現率（95%CI）は、CLOP-CLOP 群 4.3%（1.6%～7.1%）、TIC-CLOP 群 4.4%（1.6%～7.2%）であった。なお、第1期及び第2期における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院の複合エンドポイント」の分類別発現状況は、脳梗塞が CLOP-CLOP 群 1 例、TIC-CLOP 群 4 例、心筋梗塞が TIC-CLOP 群 1 例、その他の心血管死が CLOP-CLOP 群 1 例、TIC-CLOP 群 2 例、虚血性イベントによる入院が CLOP-CLOP 群 8 例、TIC-CLOP 群 2 例であった。

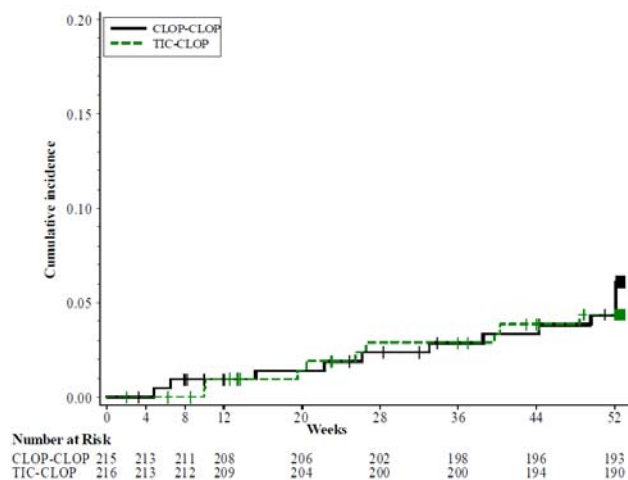


図5：第1期及び第2期における初発の脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院の複合エンドポイント累積発現率（All randomized population）（提出資料一部改変）

<sup>\*4</sup> 治験責任（分担）医師の評価に加えて、イベント判定委員会が血管性イベントを盲検下で評価した。判定結果が異なる場合には、治験責任（分担）医師に再評価が要請され、解析には、治験責任（分担）医師が最終的に判定した結果が採用された。

第1期及び第2期に All randomized population において認められた初発の血管性イベント<sup>\*5</sup>「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、全ての入院の複合エンドポイント」の累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線で示す（図6）。第2期の最終評価時における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、全ての入院の複合エンドポイント」の累積発現率（95%CI）は、CLOP-CLOP 群 16.8%（11.7%～21.8%）、TIC-CLOP 群 18.2%（13.0%～23.4%）であった。なお、第1期及び第2期における初発の「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、全ての入院の複合エンドポイント」の分類別発現状況は、脳梗塞が CLOP-CLOP 群 1 例、TIC-CLOP 群 4 例、心筋梗塞が TIC-CLOP 群 1 例、その他の心血管死が TIC-CLOP 群 1 例、全ての入院が CLOP-CLOP 群 35 例、TIC-CLOP 群 32 例であった。

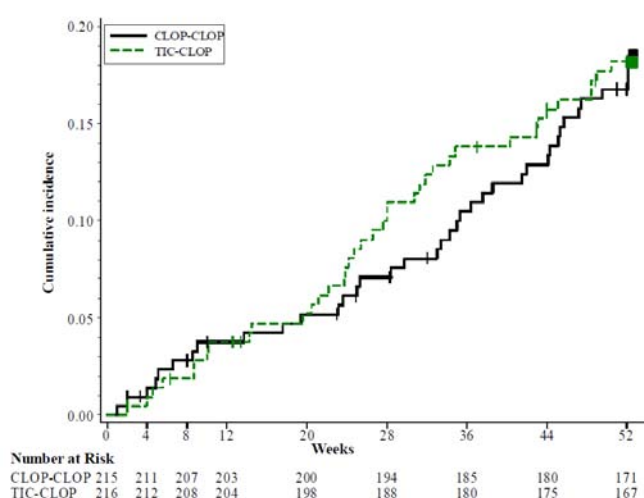


図6：第1期及び第2期における初発の脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、全ての入院の複合エンドポイント累積発現率（All randomized population）（提出資料一部改変）

安全性の評価項目とされた、第1期における初発の安全性イベント<sup>\*6</sup>「治験薬との因果関係が否定できない重大な出血、血液障害、肝機能障害、その他の重篤な副作用（死亡、生命を脅かすもの、治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの）の複合エンドポイント」の発現までの時間が主要評価項目とされた。第1期に All randomized population において認められた初発の安全性イベントの累積発現率の推移を Kaplan-Meier 曲線で示す（図7）。第1期の最終評価時における初発の安全性イベント<sup>\*6</sup>の累積発現率（95%CI）は本薬群 2.4%（0.3%～4.4%）、チクロピジン群 13.6%（9.0%～18.2%）であり、割付時の層別因子を考慮した層別 Log-rank 検定で群間の累積発現率に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。また、投与群及び割付時の層別因子を考慮した Cox 比例ハザードモデルにより求めた第1期における初発の安全性イベントの発現に関する本薬群のチクロピジン群に対する調整ハザード比（95%CI）は 0.161（0.062～0.416）であった。なお、第1期における初発の安全性イベント<sup>\*6</sup>の分類別発現状況は、重大な出血がチクロピジン群 0.5%（1/216 例）、血液障害が本

<sup>\*5</sup> 治験責任（分担）医師の評価に加えて、イベント判定委員会が血管性イベントを盲検下で評価した。判定結果が異なる場合には、治験責任（分担）医師に再評価が要請され、解析には、治験責任（分担）医師が最終的に判定した結果が採用された。

<sup>\*6</sup> イベント判定委員会が安全性イベントと疑われる事象を盲検下で判定し、判定結果が治験責任（分担）医師のものと異なる場合には、治験責任（分担）医師に再評価を要請することとした。解析には治験責任（分担）医師が評価した結果を最終的に採用した。

薬群 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群 2.3% (5/216 例)、肝機能障害が本薬群 1.4% (3/215 例)、チクロピジン群 11.1% (24/216 例)、その他の重篤な副作用が本薬群 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群 0.5% (1/216 例) であった。

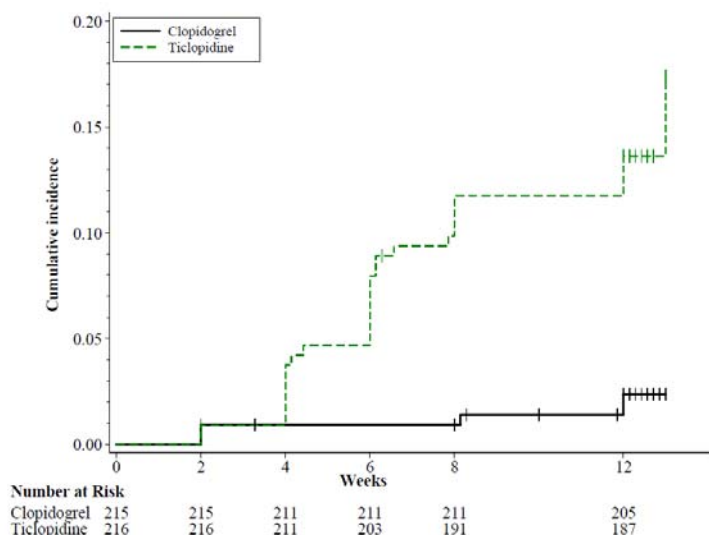


図 7：第 1 期における初発の安全性イベント累積発現率 (All randomized population) (提出資料一部改変)

安全性の副次評価項目の結果を以下に示す。第 1 期に All randomized population において認められた初発の出血性有害事象の累積発現率 (95%CI) は、本薬群 8.4% (4.7%~12.2%)、チクロピジン群 7.0% (3.6%~10.4%) であった。なお、主な初発の出血性有害事象の発現割合は、鼻出血が本薬群 2.3%、チクロピジン群 0.5%、皮下出血が本薬群 0.9%、チクロピジン群 1.9%であった。

第 1 期に All randomized population において認められた初発の重篤な有害事象の累積発現率 (95%CI) は、本薬群 3.8% (1.2%~6.3%)、チクロピジン群 4.7% (1.9%~7.5%) であり、その内訳は表 1 のとおりであった。

表 1：第 1 期に認められた初発の重篤な有害事象 (All randomized population) (提出資料一部改変)

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 14.0)	本薬群 (N=215) n (%)	チクロピジン群 (N=216) n (%)
有害事象発現例数	8 (3.7)	10 (4.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	3 (1.4)
感染性腸炎	0	1 (0.5)
喉頭蓋炎	0	1 (0.5)
丹毒	0	1 (0.5)
大葉性肺炎	1 (0.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.5)	1 (0.5)
食道癌	1 (0.5)	0
転移性膀胱癌	0	1 (0.5)
神経系障害	1 (0.5)	1 (0.5)
脳梗塞	0	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	0
心臓障害	2 (0.9)	1 (0.5)
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)
洞性徐脈	1 (0.5)	0
上室性頻脈	1 (0.5)	0
血管障害	1 (0.5)	1 (0.5)
閉塞性動脈硬化症	0	1 (0.5)
腸骨動脈狭窄	1 (0.5)	0
胃腸障害	0	1 (0.5)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5)
血便排泄	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.5)
肝障害	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0
横紋筋融解症	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.5)
疲労	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.5)	0

第 1 期に All randomized population において認められた初発の有害事象の累積発現率 (95%CI) は、本薬群 68.8% (62.5%~75.0%)、チクロピジン群 79.7% (74.3%~85.1%) であった。いずれかの群で 1%以上に発現した初発の有害事象を表 2 に示す。

表 2：第 1 期にいずれかの群で 1%以上に発現した初発の有害事象 (All randomized population)

(提出資料一部改変)

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 14.0)	本薬群 (N=215) n (%)	チクロピジン群 (N=216) n (%)
有害事象発現例数	150 (69.8)	171 (79.2)
感染症および寄生虫症	26 (12.1)	13 (6.0)
鼻咽頭炎	17 (7.9)	8 (3.7)
代謝および栄養障害	3 (1.4)	10 (4.6)
高脂血症	2 (0.9)	3 (1.4)
血管障害	0	6 (2.8)
高血圧	0	3 (1.4)
胃腸障害	15 (7.0)	18 (8.3)
下痢	6 (2.8)	3 (1.4)
肝胆道系障害	0	4 (1.9)
肝機能異常	0	3 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	11 (5.1)	20 (9.3)
全身性そう痒症	0	3 (1.4)
発疹	1 (0.5)	3 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	10 (4.7)	7 (3.2)
背部痛	4 (1.9)	1 (0.5)
臨床検査	52 (24.2)	74 (34.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	5 (2.3)
足関節/上腕血圧指数減少	2 (0.9)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	5 (2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	5 (2.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	4 (1.9)
血中トリグリセリド増加	17 (7.9)	12 (5.6)
好酸球数増加	0	3 (1.4)
好酸球百分率増加	1 (0.5)	4 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.3)	19 (8.8)
高比重リポ蛋白減少	3 (1.4)	2 (0.9)
リンパ球百分率減少	4 (1.9)	3 (1.4)
単球数増加	3 (1.4)	3 (1.4)
単球百分率増加	4 (1.9)	1 (0.5)
好中球数減少	1 (0.5)	7 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	9 (4.2)	5 (2.3)
偶発的過量投与	4 (1.9)	2 (0.9)

第 1 期に All treated population において治験薬投与下で認められた有害事象 (以下、「TEAE」) の発現割合は、本薬群 69.8% (150/215 例)、チクロピジン群 79.2% (171/216 例) であった。いずれかの群で 1%以上に発現した TEAE は表 3 のとおりであった。

表3：第1期にいずれかの群で1%以上に発現した TEAE (All treated population) (提出資料一部改変)

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 14.0)	本薬群 (N=215) n (%)	チクロピジン群 (N=216) n (%)
有害事象発現例数	150 (69.8)	171 (79.2)
感染症および寄生虫症	34 (15.8)	24 (11.1)
鼻咽頭炎	21 (9.8)	12 (5.6)
膀胱炎	3 (1.4)	0
代謝および栄養障害	5 (2.3)	17 (7.9)
高脂血症	3 (1.4)	8 (3.7)
心臓障害	6 (2.8)	11 (5.1)
狭心症	0	3 (1.4)
血管障害	3 (1.4)	11 (5.1)
高血圧	1 (0.5)	4 (1.9)
呼吸器、胸部および縦隔障害	10 (4.7)	7 (3.2)
鼻出血	5 (2.3)	1 (0.5)
胃腸障害	21 (9.8)	29 (13.4)
下痢	7 (3.3)	7 (3.2)
肝胆道系障害	0	11 (5.1)
肝機能異常	0	8 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	16 (7.4)	28 (13.0)
皮下出血	2 (0.9)	4 (1.9)
発疹	1 (0.5)	3 (1.4)
薬疹	1 (0.5)	4 (1.9)
全身性そう痒症	0	4 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	19 (8.8)	11 (5.1)
背部痛	6 (2.8)	1 (0.5)
筋骨格硬直	3 (1.4)	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	6 (2.8)
腎機能障害	0	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.7)	1 (0.5)
末梢性浮腫	5 (2.3)	0
臨床検査	82 (38.1)	103 (47.7)
血中トリグリセリド増加	30 (14.0)	17 (7.9)
尿中ブドウ糖陽性	9 (4.2)	9 (4.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (5.6)	33 (15.3)
高比重リポ蛋白減少	10 (4.7)	6 (2.8)
単球百分率増加	8 (3.7)	5 (2.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (4.2)	12 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.8)	12 (5.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.4)	10 (4.6)
単球数増加	5 (2.3)	6 (2.8)
尿中蛋白陽性	3 (1.4)	3 (1.4)
低比重リポ蛋白増加	2 (0.9)	3 (1.4)
リンパ球数減少	5 (2.3)	5 (2.3)
リンパ球百分率減少	6 (2.8)	5 (2.3)
足関節/上腕血圧指数減少	3 (1.4)	4 (1.9)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	8 (3.7)
好酸球数増加	2 (0.9)	6 (2.8)
血中カリウム増加	1 (0.5)	4 (1.9)
好酸球百分率増加	2 (0.9)	5 (2.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	4 (1.9)
好中球数減少	1 (0.5)	8 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	15 (7.0)	10 (4.6)
偶発的過量投与	6 (2.8)	3 (1.4)

第 1 期に All treated population において治験薬投与下で認められた重篤な有害事象（以下、「TESAE」）の発現割合は、本薬群 3.7%（8/215 例）、チクロピジン群 4.6%（10/216 例）であり、その内訳は表 4 のとおりであった。

表 4：第 1 期に認められた TESAE（All treated population）（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA version 14.0）	本薬群 （N=215） n（%）	チクロピジン群 （N=216） n（%）
有害事象発現例数	8（3.7）	10（4.6）
感染症および寄生虫症	1（0.5）	3（1.4）
大葉性肺炎	1（0.5）	0
感染性腸炎	0	1（0.5）
喉頭蓋炎	0	1（0.5）
丹毒	0	1（0.5）
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1（0.5）	2（0.9）
胃癌	0	1（0.5）
食道癌	1（0.5）	0
転移性膵癌	0	1（0.5）
神経系障害	1（0.5）	1（0.5）
一過性脳虚血発作	1（0.5）	0
脳梗塞	0	1（0.5）
心臓障害	2（0.9）	1（0.5）
洞性徐脈	1（0.5）	0
上室性頻脈	1（0.5）	0
急性心筋梗塞	0	1（0.5）
血管障害	1（0.5）	1（0.5）
閉塞性動脈硬化症	0	1（0.5）
腸骨動脈狭窄	1（0.5）	0
胃腸障害	0	1（0.5）
びらん性大腸炎	0	1（0.5）
血便排泄	0	1（0.5）
肝胆道系障害	0	1（0.5）
肝障害	0	1（0.5）
筋骨格系および結合組織障害	1（0.5）	0
横紋筋融解症	1（0.5）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1（0.5）
疲労	0	1（0.5）
傷害、中毒および処置合併症	1（0.5）	0
脊椎圧迫骨折	1（0.5）	0

第 1 期に All treated population において認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬群 5.6%（12/215 例）、チクロピジン群 19.0%（41/216 例）であり、その内訳は表 5 のとおりであった。

表5：第1期に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE (All treated population) (提出資料一部改変)

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 14.0)	本薬群 (N=215) n (%)	チクロピジン群 (N=216) n (%)
有害事象発現例数	12 (5.6)	41 (19.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.9)	1 (0.5)
肺扁平上皮癌、病期不明	1 (0.5)	0
食道癌	1 (0.5)	0
転移性膵癌	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	2 (0.9)
白血球減少症	1 (0.5)	2 (0.9)
好中球減少症	1 (0.5)	2 (0.9)
代謝および栄養障害	0	1 (0.5)
食欲減退	0	1 (0.5)
神経系障害	0	2 (0.9)
頭痛	0	1 (0.5)
脳梗塞	0	1 (0.5)
眼障害	1 (0.5)	0
糖尿病網膜症	1 (0.5)	0
網膜出血	1 (0.5)	0
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.5)	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.5)
胃腸障害	0	1 (0.5)
びらん性大腸炎	0	1 (0.5)
血便排泄	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	6 (2.8)
肝機能異常	0	4 (1.9)
胆汁うっ滞性肝炎	0	1 (0.5)
肝障害	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	6 (2.8)
そう痒症	0	1 (0.5)
発疹	0	1 (0.5)
薬疹	1 (0.5)	3 (1.4)
紅斑性皮疹	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	0
横紋筋融解症	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	1 (0.5)
ネフローゼ症候群	1 (0.5)	0
排尿困難	0	1 (0.5)
臨床検査	4 (1.9)	22 (10.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	16 (7.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	2 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5)
単球数増加	0	1 (0.5)
好酸球数増加	0	1 (0.5)
好中球数減少	0	4 (1.9)
白血球数減少	0	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0
硬膜下血腫	1 (0.5)	0



第2期の最終評価時における初発の安全性イベント<sup>\*7</sup>の累積発現率(95%CI)は、CLOP-CLOP群4.8%(1.9%~7.8%)、TIC-CLOP群17.5%(12.4%~22.7%)であった。なお、第1期及び第2期における初発の安全性イベントの分類別発現割合は、重大な出血がCLOP-CLOP群0.9%(2/215例)、TIC-CLOP群0.9%(2/216例)、血液障害がCLOP-CLOP群0.9%(2/215例)、TIC-CLOP群2.3%(5/216例)、肝機能障害がCLOP-CLOP群2.3%(5/215例)、TIC-CLOP群13.0%(28/216例)、その他の重篤な副作用がCLOP-CLOP群0.5%(1/215例)、TIC-CLOP群1.4%(3/216例)であった。

第1期及び第2期にAll randomized populationにおいて認められた、初発の出血性有害事象の累積発現率(95%CI)は、CLOP-CLOP群19.1%(13.8%~24.4%)、TIC-CLOP群19.8%(14.4%~25.3%)、初発の重篤な有害事象の累積発現率(95%CI)は、CLOP-CLOP群16.7%(11.7%~21.8%)、TIC-CLOP群19.0%(13.7%~24.4%)、初発の有害事象の累積発現率(95%CI)は、CLOP-CLOP群90.8%(86.9%~94.8%)、TIC-CLOP群94.2%(91.0%~97.4%)であった。

第1期及び第2期にAll treated populationにおいて認められたTEAEの発現割合は、CLOP-CLOP群89.3%(192/215例)、TIC-CLOP群92.6%(200/216例)であった。

第1期及び第2期にAll treated populationにおいて認められたTESAEの発現割合は、CLOP-CLOP群15.8%(34/215例)、TIC-CLOP群16.2%(35/216例)であった。

第1期及び第2期にAll treated populationにおいて認められた治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は、CLOP-CLOP群15.8%(34/215例)、TIC-CLOP群27.3%(59/216例)であった。

第1期及び第2期にAll treated populationにおいて認められた主な血液学的検査値異常の発現割合は、「白血球数が3.0 Giga/L未満」がCLOP-CLOP群0.5%(1/215例)、TIC-CLOP群2.3%(5/216例)、「好中球数が1.5 Giga/L未満」がCLOP-CLOP群1.4%(3/215例)、TIC-CLOP群4.2%(9/216例)であった。

試験期間中に死亡例が7例認められた。第1期に死亡例はなく、第2期における死亡例はCLOP-CLOP群1例(心筋虚血)、TIC-CLOP群3例(心突然死、脳梗塞・卒中の出血性変化、一酸化炭素中毒)であり、第1期又は第2期で治験薬投与中止後14日以降に認められた死亡例は、TIC-CLOP群3例(心不全・播種性血管内凝固・多臓器不全・ブドウ球菌感染、転移性膵癌、びまん性肺胞障害)であった。

## (2) アテローム血栓症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(CAPRIE) (治験実施計画書番号: P1633、添付資料5.3.5.1-3、実施期間1992年3月~1996年2月、参考資料)

最近発症した脳梗塞、最近発症した心筋梗塞又は症候性PADと確定診断された患者を対象に、本薬のアスピリンに対する相対的リスク減少を検討することを目的として、本薬75mg又はアスピリン325mgを1日1回朝に経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が、欧米主要国を含む4の国又は地域の計304施設で実施された(目標症例数:計画時15,000例であったが、試験実施中の盲検下でのイベント発現状況のモニタリングに基づき約19,000例に変更された)。

治験薬投与開始後3年間における脳梗塞、心筋梗塞、下肢切断、死亡及び原発性頭蓋内出血の発現を有効性の評価指標とした。試験完了以降は経過観察を行わなかったが、試験完了以前に治験薬投与を中止した被験者では、治験薬投与中止後28日間経過観察を行った。

<sup>\*7</sup> イベント判定委員会が安全性イベントと疑われる事象を盲検下で判定し、判定結果が治験責任(分担)医師のものと異なる場合には、治験責任(分担)医師に再評価を要請することとした。解析には治験責任(分担)医師が評価した結果を最終的に採用した。

主な組入れ基準は、①無作為化 6 ヶ月前から 1 週間前までに発症した脳梗塞、②無作為化 35 日以内に発症した心筋梗塞、③PAD のいずれかに確定診断された 21 歳以上の患者とされた。主な除外基準は、抗血小板薬又はアスピリンの長期投与が禁忌となる条件を有する患者とされた。なお、本試験では基礎疾患（脳梗塞、心筋梗塞、PAD）を層別因子とした割付が実施された。

#### ① 試験全体の成績

無作為化された 19,185 例（本薬群 9,599 例、アスピリン群 9,586 例、以下同順）が intent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、有効性解析及び全ての安全性解析の対象とされた。試験中止例は、本薬群 2,286 例、アスピリン群 2,311 例であり、主な中止理由は、有害事象（1,146 例、1,143 例）、同意撤回（482 例、449 例）であった。

治験薬の平均投与期間（標準偏差）は本薬群、アスピリン群ともに 19.5 ヶ月（10.18）であり、累積曝露量は本薬群 15,634 人年、アスピリン群 15,626 人年であった。

##### i) 有効性

有効性の主要評価項目である、初発の血管性イベント<sup>\*8</sup>（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント）の累積発現率<sup>\*9</sup>は、本薬群では 0.5 年目 3.28%、1 年目 5.58%、2 年目 9.94%及び 3 年目 14.07%、アスピリン群では 0.5 年目 3.83%、1 年目 6.38%、2 年目 10.97%及び 3 年目 15.16%であり、群間の累積発現率に有意差が認められた（ $p=0.045$ 、割付時の層別因子を考慮した層別 Log-rank 検定：3 回の中間解析が実施されたため最終解析の有意水準は 0.048 とされた）。また、割付時の層別因子を考慮した Cox 比例ハザードモデルに基づき算出した本薬群のアスピリン群に対する相対リスク減少率（95%CI）は 8.7%（0.2%～16.4%）であった。なお、初発の血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の分類別発現状況は、脳梗塞が本薬群 438 例、アスピリン群 461 例、心筋梗塞が本薬群 275 例、アスピリン群 333 例、その他の心血管死が本薬群 226 例、アスピリン群 226 例であった。

副次評価項目である、「脳梗塞、心筋梗塞、下肢切断、心血管死」の複合エンドポイント、「心血管死」、「脳卒中（虚血性又は出血性）、心筋梗塞、全ての死亡」の複合エンドポイント、「全ての死亡」の発現割合は、表 6 のとおりであった。

表 6：有効性副次評価項目の発現状況（ITT）（提出資料一部改変）

副次評価項目	本薬群 (N=9,599) n (%)	アスピリン群 (N=9,586) n (%)	相対リスク減少率 (95%CI)
脳梗塞、心筋梗塞、下肢切断、心血管死	979 (10.2)	1,050 (11.0)	7.5 (-0.9,15.2)
心血管死	350 (3.6)	378 (3.9)	7.6 (-6.9,20.1)
脳卒中（虚血性又は出血性）、心筋梗塞、全ての死亡	1,133 (11.8)	1,206 (12.6)	6.9 (-0.9,14.2)
全ての死亡	560 (5.8)	571 (6.0)	2.2 (-9.9,12.9)

##### ii) 安全性

\*8 基準に則って盲検下で Central Validation Committee によって判定された。

\*9 Kaplan-Meier 推定量

有害事象の発現割合は、本薬群 86.25% (8,279/9,599 例)、アスピリン群 86.48% (8,290/9,586 例) であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7：いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象 (ITT) (提出資料一部改変)

WHO-ART 器官別大分類 基本語 (PT)	本薬群 (N=9,599) n (%)	アスピリン群 (N=9,586) n (%)
有害事象発現例数	8,279 (86.25)	8,290 (86.48)
一般的全身障害	3,232 (33.67)	3,169 (33.06)
胸痛	792 (8.25)	799 (8.34)
事故による外傷	762 (7.94)	703 (7.33)
インフルエンザ様症候群	719 (7.49)	671 (7.00)
疼痛	611 (6.37)	603 (6.29)
疲労	319 (3.32)	325 (3.39)
心・血管障害 (一般)	1,230 (12.81)	1,373 (14.32)
高血圧	415 (4.32)	487 (5.08)
中枢・末梢神経系障害	2,140 (22.29)	2,278 (23.76)
頭痛	730 (7.60)	694 (7.24)
めまい	590 (6.15)	642 (6.70)
消化管障害	2,605 (27.14)	2,859 (29.82)
腹痛	541 (5.64)	684 (7.14)
消化不良	501 (5.22)	585 (6.10)
下痢	428 (4.46)	322 (3.36)
嘔気	322 (3.35)	360 (3.76)
便秘	228 (2.38)	319 (3.33)
代謝・栄養障害	1,205 (12.55)	1,286 (13.42)
高コレステロール血症	382 (3.98)	426 (4.44)
筋・骨格系障害	1,714 (17.86)	1,649 (17.20)
関節痛	602 (6.27)	594 (6.20)
背 (部) 痛	552 (5.75)	510 (5.32)
心筋・心内膜・心膜・弁膜傷害	1,518 (15.81)	1,564 (16.32)
狭心症	966 (10.06)	1,026 (10.70)
冠動脈疾患	595 (6.20)	540 (5.63)
血小板・出血凝血障害	1,644 (17.13)	1,544 (16.11)
紫斑 (病)	506 (5.27)	353 (3.68)
精神障害	880 (9.17)	907 (9.46)
うつ病	345 (3.59)	369 (3.85)
抵抗機構障害	894 (9.31)	821 (8.56)
感染	446 (4.65)	403 (4.20)
呼吸器系障害	2,540 (26.46)	2,511 (26.19)
上気道感染	838 (8.73)	799 (8.34)
呼吸困難	427 (4.45)	446 (4.65)
鼻炎	403 (4.20)	405 (4.22)
気管支炎	359 (3.74)	354 (3.69)
咳	296 (3.08)	257 (2.68)
皮膚・皮膚附属器障害	1,518 (15.81)	1,254 (13.08)
発疹	400 (4.17)	333 (3.47)
泌尿器系障害	705 (7.34)	740 (7.72)
尿路感染	295 (3.07)	339 (3.54)
血管 (心臓外) 障害	1,055 (10.99)	1,102 (11.50)
間欠性跛行	368 (3.83)	365 (3.81)
末梢性虚血	309 (3.22)	329 (3.43)

出血性有害事象の発現割合は、本薬群 9.27% (890/9,599 例)、アスピリン群 9.28% (890/9,586 例) であった。出血性有害事象を「胃腸出血」、「頭蓋内出血」及び「その他の出血」に分類すると、それぞれの発現割合は本薬群 1.99% (191/9,599 例)、0.35% (34/9,599 例) 及び 7.31% (702/9,599 例)、アスピリン群 2.66% (255/9,586 例)、0.49% (47/9,586 例) 及び 6.49% (622/9,586 例) であった。「その他の出血」のうち、主な事象は、鼻出血 (本薬群 2.9%、アスピリン群 2.5%、以下同順)、血腫 (1.6%、1.5%)、血尿 (0.93%、0.99%)、非特異的出血 (0.46%、0.42%) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 40.39% (3,877/9,599 例)、アスピリン群 41.08% (3,938/9,586 例) であった。いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象は、表 8 のとおりであった。

表 8：いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象 (ITT) (提出資料一部改変)

WHO-ART 器官別大分類 基本語 (PT)	本薬群 (N=9,599) n (%)	アスピリン群 (N=9,586) n (%)
有害事象発現例数	3,877 (40.39)	3,938 (41.08)
一般的全身障害	760 (7.92)	774 (8.07)
胸痛	244 (2.54)	257 (2.68)
事故による外傷	144 (1.50)	150 (1.56)
心・血管障害 (一般)	280 (2.92)	345 (3.60)
心不全	149 (1.55)	177 (1.85)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	1,131 (11.78)	1,165 (12.15)
狭心症	603 (6.28)	637 (6.65)
冠動脈疾患	554 (5.77)	517 (5.39)
呼吸器系障害	357 (3.72)	388 (4.05)
肺炎	114 (1.19)	119 (1.24)

1,150 例 (本薬群 565 例、アスピリン群 585 例) の死亡例が認められ、うち 19 例 (本薬群 5 例、アスピリン群 14 例) は試験完了後の死亡であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 11.94% (1,146/9,599 例)、アスピリン群 11.92% (1,143/9,586 例) であり、有害事象による治験薬投与中止の 1 年間の累積発現率は、本薬群 8.7%、アスピリン群 8.6%、2 年間の累積発現率は、本薬群 12.9%、アスピリン群 13.0%であった。

## ② PAD 患者集団の成績

無作為化された試験全体の被験者のうち、PAD 患者は 6,452 例 (本薬群 3,223 例、アスピリン群 3,229 例、以下同順) であり、PAD 患者全例が All randomized population とされた。また、無作為化された被験者のうち、治験薬が投与されなかった 13 例 (5 例、8 例) を除いた 6,439 例 (3,218 例、3,221 例) が、Randomized and treated population とされた。なお、All randomized population が有効性の解析対象とされ、Randomized and treated population が安全性の解析対象とされた。PAD 患者集団を対象とした部分集団解析の結果は、以下のとおりであった。

### i) 有効性

本試験における有効性の主要評価項目とされた、初発の血管性イベント<sup>\*10</sup>（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死の複合エンドポイント）の累積発現率<sup>\*11</sup>は、本薬群では0.5年目1.3%、1年目3.0%、2年目7.1%及び3年目11.9%、アスピリン群では0.5年目2.2%、1年目5.0%、2年目9.2%及び3年目13.4%であり、Cox 比例ハザードモデルによる本薬群のアスピリン群に対する相対リスク減少率（95%CI）は23.7%（8.9%～36.2%）であった。なお、初発の血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の分類別発現状況は、脳梗塞が本薬群81例、アスピリン群82例、心筋梗塞が本薬群68例、アスピリン群108例、その他の心血管死が本薬群66例、アスピリン群87例であった。

## ii) 安全性

TEAE の発現割合は、本薬群 85.3% (2,745/3,218 例)、アスピリン群 84.5% (2,721/3,221 例) であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は、表 9 のとおりであった。

---

<sup>\*10</sup> 基準に則って盲検下で Central Validation Committee によって判定された。

<sup>\*11</sup> Kaplan-Meier 推定量

表 9：いずれかの群で 3%以上に発現した TEAE (Randomized and treated population) (提出資料一部改変)

MEDDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MEDDRA14.0)	本薬群 (N=3,218) n (%)	アスピリン群 (N=3,221) n (%)
有害事象発現例数	2,745 (85.3)	2,721 (84.5)
感染症および寄生虫症	990 (30.8)	976 (30.3)
上気道感染	314 (9.8)	303 (9.4)
感染	171 (5.3)	153 (4.8)
鼻炎	131 (4.1)	128 (4.0)
気管支炎	130 (4.0)	121 (3.8)
尿路感染	76 (2.4)	103 (3.2)
神経系障害	534 (16.6)	572 (17.8)
頭痛	180 (5.6)	159 (4.9)
浮動性めまい	134 (4.2)	145 (4.5)
心臓障害	418 (13.0)	435 (13.5)
狭心症	180 (5.6)	201 (6.2)
血管障害	767 (23.8)	818 (25.4)
間欠性跛行	305 (9.5)	287 (8.9)
末梢性虚血	207 (6.4)	238 (7.4)
高血圧	117 (3.6)	125 (3.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	354 (11.0)	319 (9.9)
呼吸困難	94 (2.9)	103 (3.2)
胃腸障害	842 (26.2)	919 (28.5)
消化不良	195 (6.1)	198 (6.1)
腹痛	181 (5.6)	215 (6.7)
下痢	134 (4.2)	100 (3.1)
悪心	114 (3.5)	119 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	654 (20.3)	511 (15.9)
紫斑	175 (5.4)	117 (3.6)
そう痒症	122 (3.8)	52 (1.6)
発疹	122 (3.8)	102 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	624 (19.4)	595 (18.5)
関節痛	195 (6.1)	187 (5.8)
背部痛	190 (5.9)	190 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	845 (26.3)	829 (25.7)
インフルエンザ様疾患	248 (7.7)	234 (7.3)
疼痛	226 (7.0)	235 (7.3)
胸痛	169 (5.3)	160 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症	249 (7.7)	207 (6.4)
損傷	242 (7.5)	195 (6.1)

出血性 TEAE の発現割合は、本薬群 8.0% (259/3,218 例)、アスピリン群 8.7% (281/3,221 例) であった。いずれかの群で 0.2%以上に発現した出血性 TEAE は、表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で 0.2%以上に発現した出血性 TEAE (Randomized and treated population) (提出資料一部改変)

Primary System Organ Class 基本語 (PT) (MEDDRA14.0)	本薬群 (N=3,218) n (%)	アスピリン群 (N=3,221) n (%)
出血性 TEAE 発現例数	259 (8.0)	281 (8.7)
神経系障害	6 (0.2)	10 (0.3)
頭蓋内出血	2 (0.1 未満)	6 (0.2)
眼障害	23 (0.7)	15 (0.5)
結膜出血	8 (0.2)	8 (0.2)
眼出血	8 (0.2)	2 (0.1 未満)
前房出血	5 (0.2)	3 (0.1 未満)
血管障害	77 (2.4)	71 (2.2)
血腫	62 (1.9)	58 (1.8)
出血	17 (0.5)	14 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	95 (3.0)	82 (2.5)
鼻出血	81 (2.5)	68 (2.1)
喀血	13 (0.4)	15 (0.5)
胃腸障害	57 (1.8)	83 (2.6)
直腸出血	19 (0.6)	24 (0.7)
メレナ	13 (0.4)	26 (0.8)
胃腸出血	9 (0.3)	13 (0.4)
吐血	4 (0.1)	7 (0.2)
出血性十二指腸潰瘍	2 (0.1 未満)	6 (0.2)
腎および尿路障害	20 (0.6)	32 (1.0)
血尿	19 (0.6)	32 (1.0)
生殖系および乳房障害	6 (0.2)	10 (0.3)
膣出血	2 (0.1 未満)	7 (0.2)

TESAE の発現割合は、本薬群 38.1% (1,227/3,218 例)、アスピリン群 39.8% (1,281/3,221 例)であった。いずれかの群で2%以上に発現した TESAE は、間欠性跛行(本薬群 5.5%(176/3,218 例)、アスピリン群 5.6% (181/3,221 例)、以下同順)、末梢性虚血 (5.2% (167/3,218 例)、5.5% (178/3,221 例))、狭心症 (3.4% (108/3,218 例)、3.8% (124/3,221 例))、動脈硬化症 (1.8% (59/3,218 例)、2.1% (69/3,221 例))であった。

死亡に至った TEAE の発現割合は、本薬群 4.0%(129/3,218 例)、アスピリン群 4.3%(140/3,221 例)であり、いずれかの群で 0.1%以上に発現した事象は、肺炎 (0.1%未満、0.2%)、肺の悪性新生物 (0.6%、0.6%)、悪性新生物 (0.1%未満、0.1%)、心不全 (0.2%、0.3%)、心筋虚血 (0.2%、0.1%)、心停止 (0.1%未満、0.2%)、死亡 (1.0%、1.0%)、突然死 (0.6%、0.6%)であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬群 13.1% (420/3,218 例)、アスピリン群 13.5% (434/3,221 例)であり、いずれかの群で 1.0%以上に発現した事象は、腹痛 (0.9% (29/3,218 例)、1.2% (40/3,221 例))、消化不良 (0.8% (27/3,218 例)、1.0% (33/3,221 例))であった。

## <審査の概要>

### (1) PAD 治療における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本邦の PAD 治療における本剤の臨床的位置付けについて、外科手術や血管内治療による血行再建との関係、チクロピジンとの比較、シロスタゾール、プロスタグランジン (ベラブ

ロスト等)、アスピリン、サルボグレラート塩酸塩(以下、「サルボグレラート」)、イコサペント酸エチル(以下、「EPA」)製剤等の PAD の治療に用いられる他の薬剤との使い分け、あるいは併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。血管内治療や外科手術による血行再建は、国内外のガイドライン(Trans-Atlantic Inter-Society Consensus(以下、「TASC」)II(Norgren L et al. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33 Suppl 1:S1-75, 2007)、末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン(*Circ J* 73 Suppl III:1507-69, 2009)(以下、「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン」))及び実際の臨床現場において、PAD 患者の間歇性跛行、虚血性疼痛、虚血性潰瘍等の症状の改善並びに肢切断の回避を目的として実施される治療方法とされている。一方、血行再建の有無にかかわらず、血管性イベントの抑制効果を有する薬剤が、心血管イベントリスクの低減及び生存率の向上を目的に、PAD に対する基礎薬として継続的に使用されるべきとされている。本薬は、アテローム血栓症(脳梗塞、心筋梗塞、PAD)患者を対象とした海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団においてアスピリンを上回る血管性イベント抑制効果が示されたことから、TASC II において、アスピリンと共に血管性イベントの抑制効果を有する薬剤として、症状、程度にかかわらず、全ての症候性 PAD 患者に対して使用することが推奨されている。また、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団を対象とした部分集団解析では、血行再建の有無にかかわらず本薬のアスピリンに優る血管性イベント抑制効果が認められ、かつ本薬群での出血性 TEAE の発現割合はアスピリン群と同程度であった。したがって、本剤は、血行再建の有無にかかわらず血管性イベントのリスク低減効果を目的として使用される薬剤と臨床的に位置付けられる。

なお、TASC II では、血管内治療あるいは外科手術後のアジュバント薬物療法として抗血小板治療を継続すべきであるとしており、経皮的血管形成術(以下、「PTA」)及びステント留置後には、インターベンション部位での血栓形成による早期閉塞の予防のために抗血小板療法が推奨されている。本邦でも PAD に対する血管内治療、特にステント留置術が増えてきており、アスピリンや他の抗血小板薬が開存率維持のために使われている。したがって、本剤はチクロピジンと同様に血管内治療あるいは外科手術後のアジュバント薬物療法として、バイパス術、PTA 及びステント留置後の開存率維持のために使用される可能性はあるが、本邦では現時点で本剤の当該開存率維持効果を検討したデータはない。

チクロピジンと比較した本剤の臨床的位置付けについては、以下のように考える。PAD 患者を対象に本薬とチクロピジンを比較した国内 SFY10810 試験において、本薬 75 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したときの安全性イベント(「重大な出血、血液障害、肝機能障害、その他の重篤な副作用」の複合エンドポイント)の累積発現率は、チクロピジン 200 mg 1 日 1 回投与と比べて有意に低いことが示された(相対リスク減少率:83.9%)。有効性に関して、本薬 75 mg 1 日 1 回及びチクロピジン 200 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したとき、初発の血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」及び「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院」の累積発現率はいずれも本薬群とチクロピジン群で同程度であった。チクロピジンが心血管イベントのリスクを減少させることは、PAD 患者を対象とした複数の海外臨床試験(Boissel JP et al. *Thromb Haemost* 62(2):681-5, 1989、Janzon L et al. *J Intern Med* 227(5):301-8, 1990. Erratum in: *J Intern Med* 228(6):659, 1990、Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 324(7329):71-86, 2002. Erratum in: *BMJ* 324(7330):141, 2002)で報告されていることから、日本人 PAD 患者においても血管性イベントの抑制効果が期待できる薬剤であるが、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、



重篤な肝機能障害等の重大な副作用が発現する安全性上のリスクがあるため、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）（以下、「抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」）ではアスピリン投与が禁忌の患者に限定して推奨されている。したがって、チクロピジンと比較した本剤は、PAD の治療においてチクロピジンの代替薬として、チクロピジンと同程度の血管性イベントの抑制効果が期待でき、かつチクロピジンよりも安全に使用できる薬剤と臨床的に位置付けられる。

PAD の治療に用いられる薬剤のうち、本剤と同様の血小板凝集抑制作用を有する経口薬との使い分け、あるいは併用を踏まえた本剤の臨床的位置付けについては、以下のように考える。シロスタゾールは、血小板凝集抑制作用に加えて末梢血管拡張作用を有し、国内外のガイドラインで PAD 患者の間歇性跛行症状の改善に推奨されているが、PAD 患者を対象として血管性イベントの抑制効果を検証した臨床試験成績は報告されていない。そのため、間歇性跛行症状の改善を目的としたシロスタゾールと血管性イベントのリスク低減効果を目的とした本薬が併用される可能性は高いと考える。なお、9th ACCP ガイドライン（Alonso-Coello P et al. *Chest* 141 Suppl 2:e669S-90S, 2012）では、運動療法を実施しても（あるいは禁煙しても）改善しない間歇性跛行症状に対して、基準薬としてのアスピリン又は本薬にシロスタゾールを追加することが推奨されている。国内 SFY10810 試験において、本薬とシロスタゾールの併用により出血性有害事象の発現が高かったものの、臨床的に懸念される消化管出血及び頭蓋内出血の発現リスクに対する明らかな影響は認められなかったことから、シロスタゾールとの併用には注意が必要であるが、患者のリスク・ベネフィットを考慮の上併用されるべき薬剤であると考え。ベラプロストは、シロスタゾールと同様に血小板凝集抑制作用に加えて末梢血管拡張作用を有するが、国内外のガイドラインでは PAD の治療に用いる薬剤として明確に推奨されていない。しかしながら、実臨床では主に間歇性跛行症状の改善を期待して使用されていることから、ベラプロストに対する本剤の臨床的位置付けは前述のシロスタゾールに対する臨床的位置付けと同様と考える。

アスピリンは、海外の臨床試験で虚血性心疾患を合併している PAD 患者において血管性イベント抑制効果があると報告されており（Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 324(7329):71-86, 2002. Erratum in: *BMJ* 324(7330):141, 2002、Clagett GP et al. *Chest* 126 Suppl 3:609S-626S, 2004）、国内外のガイドラインで血管性イベント抑制に推奨されている。日本人 PAD 患者を対象として血管性イベント抑制効果を本薬と比較した試験成績はないものの、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団を対象とした部分集団解析結果では、本薬の血管性イベントのリスク低減効果はアスピリンと比べて高いことが示されていることから（*Lancet* 348(9038):1329-39, 1996）、日本人 PAD 患者に対しても本薬は少なくともアスピリンと同程度の血管性イベント抑制効果を期待できる薬剤と位置付けられ、本薬とアスピリンは同様の使われ方をする薬剤であると考え。なお、実臨床での両剤の使い分けは、患者の症状や状態に応じて患者毎に選択されるべきものと考え。一方、アスピリンと本薬の併用は、虚血性心疾患では主に血管内治療前後に通常使用されているが、再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者では併用により本薬単剤に比べ重大な出血の発現率が高いことが海外で報告されていることから併用には注意が必要である（Diener HC et al. *Lancet* 364(9431):331-7, 2004）。TASC II では、アスピリンと本薬の併用療法は安定型 PAD 患者には推奨できず、本薬を使用する場合には単独で用いるべきであると記載されている。9th ACCP ガイドラインでは同様に、膝下動脈以下の人工血管を用いたバイパス術を除きアスピリンと本薬の併用を推奨していないが、ACCF/AHA ガイドライン（Rooke TW et al. *J Am Coll Cardiol*

58(19):2020-45, 2011) では症候性 PAD (保存療法、血行再建含む) に対するアスピリンと本薬の併用を Class II b で推奨しており、アスピリンと本薬の併用に関する解釈は国内外においてまだ一定していない。したがって、アスピリンと本薬の併用の可否は、患者の症状や状態、特に他のアテローム血栓症の合併の状況を踏まえて患者毎に注意して判断されるべきものとする。

サルボグレラートは、血小板凝集抑制作用と血管収縮抑制作用を有する薬剤であり、同じセロトニンのタイプ 2 受容体拮抗薬である *naftidrofuryl* (日本未承認) は間歇性跛行に効果を示すとして TASC II で PAD の間歇性跛行症状の改善に推奨されている。このことから、サルボグレラートは実臨床では主に間歇性跛行症状の改善を期待して使用されており、サルボグレラートに対する本剤の臨床的位置付けは前述のシロスタゾールに対する臨床的位置付けと同様と考える。

EPA は、血小板凝集抑制作用と脂質低下作用を有する薬剤で、高コレステロール血症患者を対象に HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) と併用した長期投与により、冠動脈イベント抑制効果が示されたとの報告がある (Yokoyama M et al. *Lancet* 369(9567):1090-8, 2007)。また、海外 CAPRIE 試験の高コレステロール血症合併の有無による部分集団解析 (Hirsh J et al. *Arch Intern Med* 164(19):2106-10, 2004) では高コレステロール血症を合併する集団では合併しない集団より本薬の血管性イベント抑制効果が高かったという報告がある。したがって、高コレステロール血症を合併する PAD 患者に対してはどちらか単剤又はより高い血管性イベント抑制効果を目的として併用される可能性があると考えられる。

現在、PAD に対して適応を有する経口抗血小板薬が多数上市されており、実臨床では異なる作用を目的として、また効果が強まることを目的としてこれらの薬剤が組み合わせて使用されている。このような状況下で、本剤も他の抗血小板薬と併用される可能性が考えられる。

以上より、本剤の臨床的位置付けは、PAD 患者に対するチクロピジンの代替薬として、血行再建の有無にかかわらず、アスピリンと同様に血管性イベントのリスク低減効果を目的とした基礎薬として使用される薬剤である。また、血管性イベントのリスクの高い患者に対しては、より大きなリスク低減効果を目的としてアスピリン等の血管性イベントの抑制効果を有する薬剤と併用されることがある。さらに、間歇性跛行やその他の症状を有する患者に対しては、シロスタゾール等の症状改善効果を有する薬剤を追加することがある。

機構は、PAD 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。本薬は、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者を対象とした部分集団解析において血管性イベント抑制効果が示されているとはいえ、PAD 患者を対象とした国内 SFY10810 試験は実施可能性の観点から血管性イベント抑制効果について十分に検討可能な規模では実施されておらず、厳密には日本人 PAD 患者における本薬の血管性イベント抑制効果については不明である。しかしながら、国内 SFY10810 試験において、本薬のチクロピジンに優る安全性が示されたこと、チクロピジンと大きく異なる旨示唆する有効性の成績が得られたこと、国内外のガイドラインの記載状況、既承認効能・効果における本剤とチクロピジンの位置付け等を考慮すると、本邦において本剤を PAD 治療におけるチクロピジンの代替薬と位置付けることは可能と考える。また、外科手術や血管内治療による血行再建が実施される PAD 患者においても、本薬の投与が考慮されるものとする。さらに、PAD の治療に用いられる他の薬剤との併用については、間歇性跛行症状の改善等の目的に応じて、ベラプロスト等の薬剤が併用される場合も想定され、有用な場合もあると考えるが、本薬と他の抗血小板薬等の薬剤との使い分けや併用については、個々の薬剤の出血リ

スクや併用に伴う出血リスクの増加も考慮した上で、患者の状態や合併症に応じて個別に判断すべきであると考える。

## (2) 日本人における本薬の有効性及び安全性評価に関する海外 CAPRIE 試験の利用について

### 1) 海外 CAPRIE 試験における PAD 患者集団の成績について

申請者は、海外 CAPRIE 試験の試験全体及び PAD 患者集団における本薬の有効性について、以下のように説明した。海外 CAPRIE 試験において、アテローム血栓症患者の全体集団で本薬（75 mg 1 日 1 回）はアスピリン（325 mg 1 日 1 回）に優る初発の血管性イベント（「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の複合エンドポイント）のリスク低減効果を有することが示され、PAD 患者の部分集団でも、本薬群ではアスピリン群に比べ初発の血管性イベントの累積発現率が低かった。当該試験の結果に基づき、本薬は、脳梗塞、心筋梗塞、PAD におけるアテローム血栓性イベントの抑制等を効能・効果として欧米主要国を含む 120 以上の国又は地域で承認されている。

機構は、海外 CAPRIE 試験で示された本薬の有効性及び安全性について、試験全体と PAD 患者集団での成績を比較して説明した上で、試験全体で示された本薬の有効性及び安全性が PAD 患者集団においても期待できると考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、PAD）患者を対象とした海外 CAPRIE 試験における本薬の有効性及び安全性について、試験全体と PAD 患者集団での成績を比較した。試験全体と PAD 患者集団における人口統計学的特性及びベースライン時の患者特性、主な既往歴・合併症、アテローム血栓症の既往、並びに併用薬の状況を比較したところ、試験全体と比べて PAD 患者集団で、現在の喫煙者の割合が多く、併用薬の β 遮断薬、冠血管拡張薬、抗血栓薬（抗凝固薬、抗血小板薬）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬が少なかったが、その他の特性に両集団で大きな違いは認められなかった。有効性について、試験全体における主要評価項目である初発の血管性イベント（「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の複合エンドポイント）の累積発現率の経時推移は、本薬群で 0.5 年目 3.28%、1 年目 5.58%、2 年目 9.94% 及び 3 年目 14.07%、アスピリン群で 0.5 年目 3.83%、1 年目 6.38%、2 年目 10.97% 及び 3 年目 15.16% であり、本薬群でアスピリン群に比べて初発の血管性イベントの累積発現率が有意に低かった（ $p=0.045$ 、層別 Log-rank 検定）。また、本薬のアスピリンに対する相対リスク減少率は 8.7%（95%CI：0.2%～16.4%）であった。試験全体における初発の血管性イベントの内訳は、本薬群で脳梗塞 438/9,599 例（4.56%）、心筋梗塞 275/9,599 例（2.86%）、その他の心血管死 226/9,599 例（2.35%）、アスピリン群で脳梗塞 461/9,586 例（4.81%）、心筋梗塞 333/9,586 例（3.47%）、その他の心血管死 226/9,586 例（2.36%）であった。また、PAD 患者集団における初発の血管性イベントの累積発現率の経時推移は、本薬群で 0.5 年目 1.3%、1 年目 3.0%、2 年目 7.1% 及び 3 年目 11.9%、アスピリン群で 0.5 年目 2.2%、1 年目 5.0%、2 年目 9.2% 及び 3 年目 13.4% であり、本薬群でアスピリン群に比べて初発の血管性イベントの累積発現率は有意に低かった（ $p=0.003$ 、Log-rank 検定）。また、本薬のアスピリンに対する相対リスク減少率は 23.7%（95%CI：8.9%～36.2%）であった。PAD 患者集団における初発の血管性イベントの内訳は、本薬群で脳梗塞 81/3,223 例（2.51%）、心筋梗塞 68/3,223 例（2.11%）、その他の心血管死 66/3,223 例（2.05%）、アスピリン群で脳梗塞 82/3,229 例（2.54%）、心筋

梗塞 108/3,229 例 (3.34%)、その他の心血管死 87/3,229 例 (2.69%) であった。以上のように、有効性については、試験全体と PAD 患者集団でアスピリンと比較した本薬の初発の血管性イベントの抑制効果は共に有意に高く、また、PAD 患者集団での本薬の有効性は試験全体を上回り、PAD 患者集団での有効性が試験全体の有効性に最も寄与していた。

安全性について、試験全体と PAD 患者集団での成績を比較した。本薬群の出血性 TEAE の発現割合は、試験全体で 9.2% (879/9,553 例)、PAD 患者集団で 8.0% (259/3,218 例) と PAD 患者集団で若干低かったものの、消化管出血は、試験全体で 2.0% (187/9,553 例)、PAD 患者集団で 1.7% (54/3,218 例)、頭蓋内出血は、試験全体で 0.3% (33/9,553 例)、PAD 患者集団で 0.2% (6/3,218 例) であり、PAD 患者集団での出血性 TEAE の発現の傾向は試験全体と同様であった。また、アスピリン群の出血性 TEAE の発現割合は、試験全体で 9.2% (882/9,546 例)、PAD 患者集団で 8.7% (281/3,221 例) であり、消化管出血は、試験全体で 2.6% (251/9,546 例)、PAD 患者集団で 2.5% (81/3,221 例)、頭蓋内出血は、試験全体で 0.5% (47/9,546 例)、PAD 患者集団で 0.3% (10/3,221 例) であった。本薬群での TESAE の発現割合は、試験全体で 40.2% (3,836/9,553 例)、PAD 患者集団で 38.1% (1,227/3,218 例) であり、同程度であった。試験全体と PAD 患者集団で発現割合に比較的大きな差が認められた TESAE の発現割合は、血管障害が、試験全体で 7.6% (722/9,553 例)、PAD 患者集団で 13.6% (439/3,218 例)、心臓障害が、試験全体で 14.7% (1,400/9,553 例)、PAD 患者集団で 8.4% (271/3,218 例)、神経系障害が、試験全体で 3.8% (367/9,553 例)、PAD 患者集団で 1.9% (60/3,218 例) であった。PAD 患者集団で血管障害が多かった理由は、PAD 特有の症状である間歇性跛行、末梢性虚血等が PAD 患者集団に多く発現したためと考えられる。また、試験全体で心臓障害、神経系障害が多かった理由は、対象疾患に心筋梗塞及び脳梗塞を有する患者が含まれていたためと考えられる。それら以外の TESAE の発現割合は試験全体及び PAD 患者集団で同程度であり、原疾患に関連するもの以外の TESAE の発現プロファイルは試験全体と PAD 患者集団で類似していた。本薬群の TEAE の発現割合は、試験全体で 86.5% (8,259/9,553 例)、PAD 患者集団で 85.3% (2,745/3,218 例) であり、同程度であった。原疾患に起因すると考えられる血管障害は、試験全体で 17.7% (1,695/9,553 例)、PAD 患者集団で 23.8% (767/3,218 例)、神経系障害は、試験全体で 23.3% (2,222/9,553 例)、PAD 患者集団で 16.6% (534/3,218 例)、心臓障害は、試験全体で 21.4% (2,049/9,553 例)、PAD 患者集団で 13.0% (418/3,218 例) であり、TESAE と同様に試験全体と PAD 患者集団で発現割合に差が認められたが、それら以外の TEAE の発現割合は試験全体と PAD 患者集団で同程度であり、TEAE の発現プロファイルは試験全体と PAD 患者集団で類似していた。以上のように、安全性については、出血性 TEAE、TESAE 及び TEAE において、PAD 患者集団で特に懸念されるような事象は認められず、試験全体と同様の安全性プロファイルが示された。

以上より、PAD 患者集団においても、試験全体で認められた本薬の有効性及び安全性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。海外 CAPRIE 試験の成績について、脳梗塞、心筋梗塞、PAD といった基礎疾患に基づくと考えられる有害事象の発現状況の相違が見られており、基礎疾患、併用薬等の患者背景の相違が本薬の有効性及び安全性の成績に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、試験全体で 19,185 例の大規模臨床試験のうちの、6,452 例という比較的大き

な割合を占める PAD 患者集団における検討で、有効性については PAD 患者集団で試験全体より劣る傾向は認められず、安全性については基礎疾患の特徴を考慮すると PAD 患者集団で試験全体と異なるプロファイルは認められていないと判断する。以上のように、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団における本薬の有効性及び安全性の成績は試験全体の成績と概ね一貫していると考えられることから、当該 PAD 患者集団の成績は部分集団の結果であることに留意する必要はあるものの、試験全体と同様に本剤による血管性イベント抑制効果が示されているものとして参照することは可能と考える。

## 2) 日本人 PAD 患者における本薬の有効性及び安全性評価における海外 CAPRIE 試験の成績の利用について

機構は、日本人 PAD 患者における本薬の有効性及び安全性を説明するにあたって、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績を参考にする事の妥当性について、内因性及び外因性民族的要因（患者背景（合併疾患等）、併用薬、医療環境の相違を含む）の異同を示した上で説明するよう求めた。また、PAD 患者の治療に用いられる薬剤には国内外差があること（例えば、本邦ではシロスタゾールの使用が多いこと）、海外 CAPRIE 試験では抗血小板薬の併用が禁止されていたのに対し国内 SFY10810 試験ではシロスタゾール等の基礎治療の継続は可能な試験デザインとされていたことを踏まえ、海外 CAPRIE 試験と国内 SFY10810 試験における併用薬（抗血小板薬、血管拡張薬等）に関する規定の相違が、日本人 PAD 患者における本薬の有効性及び安全性（特に出血性合併症）の説明に海外 CAPRIE 試験の成績を利用することに及ぼす影響についても検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人 PAD 患者を対象とした国内 SFY10810 試験において、海外 CAPRIE 試験と同じ有効性の指標である血管性イベントに関して本薬群とチクロピジン群との間の統計学的有意差を示すことは実施可能性の点で困難であるが、海外 CAPRIE 試験の部分集団である約 6,500 例の PAD 患者集団の成績を国内 SFY10810 試験の成績と比較することにより、本薬の有効性を評価することは可能と考えた。このため、両試験の試験デザインをできる限り同一にすべきと考え、国内 SFY10810 試験の組入れ基準を海外 CAPRIE 試験における PAD 患者の組入れ基準とほぼ同一とし、有効性評価項目は海外 CAPRIE 試験と同一の血管性イベント（「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の複合エンドポイント）とした。

国内 SFY10810 試験（CLOP-CLOP 群）及び海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団（本薬群）における内因性及び外因性民族的要因として、TASC II で PAD における血管性イベントの主要リスクファクターとされている因子について両試験での異同を確認した。その結果、年齢は国内 SFY10810 試験で高く、喫煙歴は両試験でほぼ同程度、体重は海外 CAPRIE 試験で高かった。既往歴・合併症については、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病及び脳梗塞は国内 SFY10810 試験の方が高かったが、心筋梗塞及び一過性脳虚血発作は海外 CAPRIE 試験の方が高かった。また、足関節・上腕血圧比（ABI）の値は海外 CAPRIE 試験の方が低かった。

国内 SFY10810 試験及び海外 CAPRIE 試験における内因性及び外因性民族的要因の差異が海外 CAPRIE 試験の有効性（血管性イベント：「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の複合エンドポイント）にどの程度影響を及ぼしたのか確認するために、背景因子毎に血管性イベントの発現割合及びハザード比を検討した。その結果、TASC II で PAD における血管性イベントの主要リスクファクターとされている項目のうち両試験で大きな差異のみられた脳梗塞又は

心筋梗塞の既往・合併を含め、背景因子の違いにかかわらず、本薬群ではアスピリン群と同程度以上の血管性イベントの発現抑制効果が示されており、これら背景因子はアスピリンと比較した本薬の血管性イベントの発現抑制効果の評価に大きな影響を及ぼさないと推測された。

次に、国内 SFY10810 試験及び海外 CAPRIE 試験における併用薬（抗血小板薬、血管拡張薬等）に関する規定の相違が、日本人 PAD 患者における本薬の有効性の説明に海外 CAPRIE 試験の成績を利用することに及ぼす影響について、以下のように検討した。海外 CAPRIE 試験では原則として抗血小板薬の併用を不可としていたのに対して、国内 SFY10810 試験では国内の医療実態に鑑み症状改善を目的とした一部の抗血小板薬（シロスタゾール、サルボグレラート、EPA 等）の併用を可としていた。治験開始時に抗血小板薬を併用していた被験者の割合は、海外 CAPRIE 試験で 2.1%、国内 SFY10810 試験で 61.9%と試験間で大きな差異があり、国内 SFY10810 試験の抗血小板薬併用例の大部分をシロスタゾールが占めていた。また、治験開始時の末梢血管拡張薬の併用は、国内 SFY10810 試験で 50.2%、海外 CAPRIE 試験で 10.0%と差異がみられたが、国内 SFY10810 試験で併用された末梢血管拡張薬の大部分もシロスタゾールが占めていた。なお、治験開始時にシロスタゾールを併用していた被験者の割合は、国内 SFY10810 試験の CLOP-CLOP 群で 48.4%であったのに対し、海外 CAPRIE 試験では 0%であった。

国内 SFY10810 試験では、PAD 患者を対象として血管性イベントの抑制効果を検証した臨床試験成績の報告はない抗血小板薬（シロスタゾール、サルボグレラート、EPA 等）の併用は可としたが、血管性イベント発現の抑制効果があることが認められているアスピリンは併用不可としていた。特に、国内 SFY10810 試験で併用された抗血小板薬の大部分を占めるシロスタゾールについては、国内外のガイドラインで間歇性跛行の症状改善には推奨されているが、血管性イベントの抑制では推奨はされていない。したがって、国内 SFY10810 試験の成績に基づいて本薬の血管性イベントの発現を評価するにあたり、一部の抗血小板薬の併用を可としていたことは大きく影響していないと推測された。なお、国内 SFY10810 試験では血管性イベント（「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の複合イベント）の発現が少なく、抗血小板薬の併用による影響は不明であったが、海外 CAPRIE 試験では各抗血小板薬の使用の有無によって血管性イベントの発現は大きな影響を受けないことが示された。

以上より、国内 SFY10810 試験と海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団における内因性及び外因性民族的要因の差異、抗血小板薬の規定の差が、治験薬の血管性イベントのリスク低減効果の評価に大きな影響を及ぼすことはないかと推測され、日本人 PAD 患者における本薬の有効性を説明するにあたり、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績を参考にすることは可能と考えた。

日本人 PAD 患者における本薬の安全性を説明するにあたり、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績を参考にすることの妥当性については以下のように考える。国内 SFY10810 試験及び海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団における本薬群の出血性 TEAE の発現割合を評価期間 52 週間でそろえて比較したところ、それぞれ 18.1 及び 6.2%であり、国内 SFY10810 試験で高く、消化管出血、頭蓋内出血の発現割合も国内 SFY10810 試験及び海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団でそれぞれ 2.3 及び 1.2%、0.9 及び 0.1%と国内 SFY10810 試験で高かったが、国内 SFY10810 試験と海外 CAPRIE 試験では個々の出血性有害事象の定義や臨床的収集方法が異なる可能性が推測され、出血性有害事象に関して単純に海外 CAPRIE 試験の成績を参考にすることは難し

いと考えた。同様に評価期間 52 週間でそろえて TESAE の発現割合を比較したところ、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団で 27.6%、国内 SFY10810 試験で 15.8%と、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団で高かった。個々の重篤な有害事象をみると、血管障害（末梢性虚血、間歇性跛行等）が海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団で多く認められた。国内 SFY10810 試験では PAD の症状の改善効果を示す抗血小板薬の併用が認められていたのに対し、海外 CAPRIE 試験では全ての抗血小板薬の併用が禁止されていたことから、末梢性虚血や間歇性跛行等の PAD 特有の症状が海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団で多く認められたものと推測された。したがって、重篤な有害事象の定義自体は共通であるものの、単純に海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績を参考にすることは難しいと考えた。一方で、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団は約 6,500 例と症例数も多いことから、PAD 患者に本薬 75 mg/日を長期投与したときの全般的安全性（PAD に特異的な有害事象の有無等）を検討することは可能であり、国内 SFY10810 試験における全般的安全性の説明に海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績を補足的に利用することとした。

機構は、以下のように考える。海外 CAPRIE 試験と国内 SFY10810 試験における併用薬の併用状況が異なり、特にシロスタゾールを始めとする抗血小板薬が国内 SFY10810 試験で多く併用されていた状況について、抗血小板作用を有するという薬剤の特性を踏まえると、併用可とされた抗血小板薬では血管性イベントの抑制効果を検証した臨床試験成績は報告されていないこと等を根拠として、抗血小板薬である本薬の有効性の評価に大きな影響を与えないとする申請者の考察は適切とは考えられない。したがって、抗血小板薬の併用が本薬の有効性の評価に影響を及ぼした可能性は否定できず、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の有効性の成績を単純に日本人での本薬の評価に用いることはできないものとする。また、安全性についても、抗血小板薬等の併用状況の相違がみられていることについては、それらの併用薬が出血リスクを有する薬剤であることを考慮する必要があるものとする。

しかしながら、本薬が既承認の効能・効果では国内外で同様の有効性及び安全性が示唆されていることも踏まえると、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団において、対照薬と比較した上で本薬の臨床的に意義のある有効性及び臨床的に許容される安全性が示されていると判断できることは、日本人での本薬の有効性及び安全性を評価する上で十分に参考となるものであり、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績は、日本人においても本薬を PAD の治療の選択肢として臨床現場に提供することの妥当性を支持するものとする。

### **(3) 日本人 PAD 患者における本薬の有効性について**

#### **1) 国内 SFY10810 試験の試験デザインについて**

申請者は、国内 SFY10810 試験において、チクロピジンに対照薬としたこと、チクロピジンに対する安全性の優越性の検証を主目的としたこと、チクロピジンの用法・用量を 200 mg 1 日 1 回に設定したこと、及び第 1 期（投与期間 12 週間）の成績に基づき、PAD 治療における本薬と対照薬の安全性及び有効性が適切に比較できると考えた理由について、以下のように説明した。

本来であれば、PAD における本薬の有効性の検証（プラセボ対照試験あるいは標準的な治療薬に対照薬とした優越性又は非劣性試験）が必要である。しかし、抗血小板薬が実臨床では

症状の改善を主目的に約 9 割の患者に投与されている現状（松原ら. 脈管学 47:153-62, 2007）及び当該疾患の重篤性を踏まえると、プラセボを対照とする臨床試験は倫理的観点から実施困難であった。次に、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団においてアスピリンに優る本薬の血管性イベントの抑制効果が示され、TASC II で血管性イベント抑制の標準的治療法として推奨されていること、本邦で PAD に対して使用されている薬剤のうち、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で血管性イベント抑制を目的として推奨されている標準的治療法はアスピリンでありチクロピジンがアスピリン投与禁忌例に推奨されていたことから、アスピリン又はチクロピジンを国内 SFY10810 試験の対照薬とする可能性及び妥当性について検討した。アスピリンは、本邦で PAD そのものの適応を有していない上、日本人 PAD 患者に対する低用量アスピリン（75～150 mg/日）の有効性に関するデータがないことから、本薬との有効性比較のために必要な症例数の設定は困難であった。なお、本薬とアスピリンの有効性を比較した海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団における有効性データ（Lancet 348(9038):1329-39, 1996）を参考に統計学的に有効性を検証するための症例数を算出したところ、10,000 例以上となり、実施可能性の点から現実的に不可能と考えた。チクロピジンは、疾患は異なるものの PAD と同じ慢性のアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした国内 DV7314-23 試験で、本薬の血管性イベント抑制効果がチクロピジンと同程度であることが示されていた。そこで、国内 DV7314-23 試験の有効性データを参考に PAD 患者においてチクロピジンに対する本薬の非劣性を検証するための症例数を算出したところ、数千例の患者を対象とした大規模臨床試験が必要であり、現実的に国内で実施できる規模ではないと考えた。以上から、対照薬としていずれの薬剤を選んだ場合でも、PAD に対する有効性を日本のみの臨床試験で検証することは実施可能性の点から不可能と考えた。

そのため、PAD 患者を対象とした国内 SFY10810 試験は、安全性評価を主要目的として実施することとした。アスピリンは、国内において PAD の適応を有していないものの、国内のガイドラインで PAD に対する投与が推奨され実臨床で使用されていた。しかし、国内のガイドラインで推奨されている低用量アスピリン（75～150 mg/日）の日本人 PAD 患者に対する安全性データがないことから、アスピリンと本薬の安全性の比較のために必要な症例数の設定は困難であった。一方、PAD の適応を有するチクロピジンは、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝機能障害等の重大な副作用が問題となっていたものの、海外で実施された複数の臨床試験で PAD 患者における血管性イベントの抑制効果が示され、実臨床で使用されていた。また、本邦においては本薬がチクロピジンに代わる薬剤として虚血性脳血管障害や虚血性心疾患に対して開発されてきた経緯があり、PAD と同じ慢性のアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした国内 DV7314-23 試験でも、本薬の安全性がチクロピジンに比べて有意に優り、本薬の血管性イベント抑制効果がチクロピジンと同程度であることが示されていた。また、実施可能性についても、国内での PAD 患者を対象とした有効性の検証は不可能であるが、チクロピジンを対照とした本薬の安全性における優越性の検証試験の実施は可能であると考えた。以上を踏まえ、国内 SFY10810 試験の対照薬としてチクロピジンを選択した。

チクロピジンの用法・用量については、以下のように検討した。PAD 患者における症状の改善の適応でのチクロピジンの用法・用量は「1 日 300～600 mg を 2～3 回に分けて食後に経口投与する」であるが、実臨床ではチクロピジンは PAD 患者において血管性イベントの抑制を目的に 200 mg/日が最も多く用いられていた（松原ら. 脈管学 47:153-62, 2007、新保ら. ク



リニカ 33(1):33-7, 2006)。また、日本人虚血性脳血管障害患者を対象とした試験で、チクロピジンの 200 mg 1 日 1 回投与法と 100 mg 1 日 2 回投与法のそれぞれにおいて有用性が認められたとの報告(村上ら. 医学のあゆみ 127(9):950-71, 1983, 丸山ら. 臨床と研究 58(11):3617-26, 1981)を踏まえて、脳梗塞患者に対するチクロピジンの用法・用量は、「1 日 200~300 mg を 2~3 回に分けて食後に経口投与する。なお、1 日 200 mg の場合には 1 回に投与することもできる」とされている。さらに、脳梗塞症患者を対象とした国内 DV7314-23 試験においても、対照薬としたチクロピジンの検討用法・用量は 200 mg 1 日 1 回であった。以上より、国内 SFY10810 試験におけるチクロピジンの用法・用量を 200 mg 1 日 1 回に設定した。

安全性と有効性の評価期間については、以下のように検討した。国内 SFY10810 試験における安全性の主要評価項目は、脳梗塞症患者を対象に本薬とチクロピジンを比較した国内 DV7314-23 試験と同様の指標である安全性イベント(重大な出血、血液障害、肝機能障害及びその他の重篤な副作用)を採用した。しかし、チクロピジンには血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝機能障害等の重大な副作用が認められることがあり、PAD 患者に対する使用量は減少しつつあったため、国内 SFY10810 試験の試験デザインにあたっては、チクロピジンの服薬期間を最短とし、かつ国内 DV7314-23 試験の結果からチクロピジンと本薬の安全性イベントの発現リスクの差が最大となり、最も効果的に両群を比較しうる期間として、二重盲検期間を 12 週間とした。次に、12 週間投与したときの本薬の安全性イベント発現リスクがチクロピジンに比べて有意に低いことを検証するために必要な症例数を、国内 DV7314-23 試験の結果に基づき算出したところ、有意水準 5% (両側)、検出力 90% を確保できる症例数は 1 群あたり 182 例となったことから、国内 SFY10810 試験の組入れ予定症例数は、脱落を考慮して 1 群 200 例、計 400 例とした。なお、計 400 例の症例数は実施可能と判断した。

有効性に関しては、上述のとおり、非劣性の検証は国内のみでは実施困難であるため、海外 CAPRIE 試験の評価基準と同様の有効性の指標である血管性イベント(「脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死」の複合エンドポイント)は副次評価項目とした。また、上記の血管性イベントに「虚血性イベントによる入院」を加えた血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死、虚血性イベントによる入院」を有効性の副次評価項目として設定することにより、有効性の検出力をある程度高められる可能性があると考えた。このように、国内 SFY10810 試験では 12 週間投与したときの本薬とチクロピジンの血管性イベントに関して統計学的な検証を行うには検出力が不十分であるが、イベントの定義を広げた評価項目を含めた複数の有効性の評価項目を設定することにより両群の有効性を比較考察することは可能であると考えた。なお、結果として、12 週間投与における初発の血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死、虚血性イベントによる入院」は、本薬群で 2/215 例 (0.9%)、チクロピジン群で 2/216 例 (0.9%) と両群ともに同数に認められた。

機構は、以下のように考える。日本人 PAD 患者における血管性イベントの発現率を考慮すると、真のエンドポイントを主要評価項目とした本薬の有効性の検証試験を国内で実施することは困難であるとの申請者の主張は理解でき、日本人 PAD 患者における本薬の有効性及び安全性を評価するための国内臨床試験が安全性の評価を主目的とした試験デザインとしたことはやむを得ないと考える。また、本剤の臨床的位置付けが、チクロピジンの代替薬として、PAD 患者に対して血管性イベントのリスク低減効果を目的とした基礎薬として使用される薬剤で

あることを考慮すると、本薬の検証試験における対照薬として、チクロピジンを選択したことは妥当な選択である。また、チクロピジンの用量を 200 mg/日と設定したことについては、実臨床で PAD 患者に対して 200 mg/日が最も多く用いられていることから、許容される用量と判断でき、また、1 日 1 回投与としたことについても、本申請の対象とは異なるものの、日本人虚血性脳血管障害患者を対象とした国内 DV7314-23 試験で、チクロピジンの 200 mg 1 日 1 回投与法と 100 mg 1 日 2 回投与法のいずれにおいても有用性が示されていること等から、受入れ可能な設定であったと判断する。

さらに、安全性の主要評価項目として、安全性イベント（重大な出血、血液障害、肝機能障害及びその他の重篤な副作用）を採用し、国内 DV7314-23 試験の成績を参考に、12 週間投与時の成績に基づき本薬の安全性を評価する計画としたことについては、チクロピジンの副作用の重篤性や発現時期を考慮すると、本薬とチクロピジンの安全性を比較することを主要な目的とし、副次的に有効性も比較する臨床試験のデザインとして許容可能である。日本人における本薬の有効性に関する情報に関しては、国内で有効性に関する検証試験を実施することは難しいため、限定的となることはやむを得ないが、有効性の評価項目を「脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死」の複合エンドポイントや「脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死、虚血性イベントによる入院」の複合エンドポイントとし、これらに含まれる各事象の内訳等を含めて日本人における本薬の有効性を検討し、海外臨床試験成績や国内外のガイドラインの記載等も含めて総合的に判断することで、日本人 PAD 患者における本薬の有効性をある程度評価できるものと考えている。

## 2) 日本人 PAD 患者における本薬の有効性について

申請者は、国内 SFY10810 試験、海外 CAPRIE 試験の成績等を踏まえて、日本人 PAD 患者における本薬の有効性について以下のように説明した。

海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団では、アスピリンに優る本薬の血管性イベント抑制効果を示されている。国内 SFY10810 試験では、チクロピジン 200 mg 1 日 1 回を対照に本薬 75 mg 1 日 1 回の血管性イベントのリスク低減効果を投与期間 12 週間で評価した。初発の血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院」に関する本薬群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は 1.058 (95%CI : 0.148~7.581) と推定され、12 週時点での累積発現率は本薬群 0.9%、チクロピジン群 0.9%と両群で同程度であった。初発の血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の累積発現率も本薬群 0%、チクロピジン群 0.9%と両群で同程度であった。また、本薬を 52 週間投与したときの 52 週時点の初発の血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死」の累積発現率は 0.5%と低率で維持されており、初発の血管性イベント「脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院」の累積発現率の推移も 52 週間の投与期間を通してほぼ一定していたことから、本薬を長期投与（52 週間投与）した場合でも有効性は保たれていると考えられた。

さらに、「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」の効能・効果取得時に提出した国内 DV7314-23 試験では、PAD と同様のアテローム血栓症である脳梗塞症を対象として、本薬（75 mg 1 日 1 回）とチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）の 52 週間投与時の安全性及び有効性を比較検討し、本薬のチクロピジンに劣らない血管性イベントのリスク低減効果が示された。

以上を踏まえ、PAD の治療において、本薬（75 mg 1 日 1 回）はチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）と同程度の血管性イベントのリスク低減効果を期待でき、日本人 PAD 患者に対しても長期的な血管性イベントのリスク低減効果が期待できると考えた。

機構は、日本人 PAD 患者における本薬の有効性について、以下のように考える。国内 SFY10810 試験は、日本人 PAD 患者における本薬の血管性イベントの抑制効果が十分に評価できる規模ではなかったため、日本人 PAD 患者における本薬の有効性は明確に示されたとは言えない。また、脳梗塞症患者を対象とした国内 DV7314-23 試験の成績については、虚血性脳血管障害（心原性脳梗塞を除く）及び PAD はいずれもアテローム血栓症が深く関与した病態ではあるものの、患者背景や併用薬等の相違が想定されることから、PAD 患者における本薬の有用性の評価に参考とする申請者の考察は適切とは言いがたい。ただし、国内 SFY10810 試験において実際に認められた血管性イベントの発現数が非常に少なく、有効性の解釈には限界があるものの、当該試験で認められたイベントの範囲ではチクロピジンと同程度の本薬の有効性が示唆されたと判断できること、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団において、本薬のアスピリンに優る有効性が示唆されたと判断でき、海外では PAD の治療に本薬が標準的に使用されていること、本薬の既承認効能・効果では、本薬 75 mg 1 日 1 回投与がチクロピジンの代替と位置付けられること等を総合的に考慮すると、チクロピジンに代わる日本人 PAD 患者における治療薬として、臨床的に意義のある有効性を発揮することが示唆されているものと判断できる。

#### (4) 効能・効果について

申請者は、申請時効能・効果について以下のように説明した。海外 CAPRIE 試験で、本薬は PAD 患者において血管性イベントの発現を抑制することが示されている。本薬の血小板凝集抑制作用に基づく血栓・塞栓形成の抑制作用が末梢を含めた全身の血管性イベントの抑制につながるものと考えられる。国内では、実施可能性の観点から PAD 患者における血管性イベントの抑制を統計学的には検証していないが、本薬の有効性を示唆する成績は得られている。本薬の抗血小板作用を介した血栓・塞栓形成の抑制効果は明らかであることから、本剤の効能・効果として「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」を追加することは妥当と考えた。

機構は、本薬の国内臨床試験の対象や試験成績を踏まえ、また、本薬の作用機序や海外臨床試験の成績等も考慮して総合的に判断すると、申請時効能・効果は適切であると考えられるが、効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### (5) 用法・用量の妥当性について

申請者は、申請時用法・用量の設定根拠について以下のように説明した。本薬の血小板凝集抑制作用を検討した国内臨床試験 5 試験（DV7314-02、DV7314-04、DV7314-06、DV7314-12 及び DV7314-24 試験）及び海外臨床試験 1 試験（P1404 試験）の計 6 試験から、本薬の血小板凝集抑制作用について以下の点が明らかとなった。日本人の虚血性脳血管障害患者、心臓血管外科受診患者（閉塞性動脈硬化症患者を含む）及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者に本薬 75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率は疾患の違いによらずほぼ同程度であった。日本人虚血性

脳血管障害患者における血小板凝集抑制作用について、10～75 mg/日の範囲で用量反応性が認められた。日本人脳梗塞症患者において、本薬 75 mg/日がチクロピジン 200 mg/日に最も近い血小板凝集抑制作用を示すことが確認された。日本人及び外国人のアテローム血栓症患者に本薬 75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率はほぼ同程度であった。以上を踏まえて、PAD 患者に対する用法・用量として、海外でアテローム血栓症の種類を問わず承認されて用いられている用法・用量であり、本邦で虚血性脳血管障害における承認用法・用量である 75 mg/日が適切であると考えた。この用法・用量を用いて国内 SFY10810 試験で本薬の安全性及び有効性を検討した結果、本薬のチクロピジンに優る安全性が検証されたこと、チクロピジンと同程度の有効性が示唆されたこと、さらに本薬の安全性及び有効性が長期にわたって保たれていると考えられたことから、その他の国内外における臨床試験成績も踏まえ、PAD 患者における本剤の申請時用法・用量を 75 mg 1 日 1 回投与と設定することとした。

機構は、本剤の用法・用量について、以下のように考える。本薬の血小板凝集抑制作用に関する試験成績に加えて、海外においても急性冠症候群の患者における維持用量、虚血性脳卒中の患者における用量、本申請の対象である PAD 患者における用量はいずれも 75 mg/日で同一であること、本剤の通常の用法・用量については、上記の効能・効果の対象のいずれにおいても国内外で同一の規定とされていること等を踏まえ、国内 SFY10810 試験における本薬の検討用法・用量を 75 mg 1 日 1 回投与と設定したことは妥当である。また、国内 SFY10810 試験で、チクロピジンに優る安全性が検証され、臨床的に受入れ可能な有効性が示唆される結果が得られたことから、PAD 患者における本剤の用法・用量を 75 mg 1 日 1 回投与と設定することは適切である。

本剤の用法・用量については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

## (6) 日本人 PAD 患者における本薬の安全性について

### 1) 出血リスクについて

申請者は、国内 SFY10810 試験における出血性有害事象について、以下のように説明した。無作為化後 12 週時点の初発の出血性有害事象の累積発現率は本薬群 8.4%、チクロピジン群 7.0%であり、両群間に大きな差は認められなかった。発現割合の高い主な初発の出血性有害事象は鼻出血（本薬群 2.3% (5/215 例)、チクロピジン群 0.5% (1/216 例)）及び皮下出血（本薬群 0.9% (2/215 例)、チクロピジン群 1.9% (4/216 例)）であった。全期間（52 週間）における初発の出血性有害事象の累積発現率は CLOP-CLOP 群 19.1%及び TIC-CLOP 群 19.8%であった。治験薬投与全期間（52 週間）を通して CLOP-CLOP 群の出血性有害事象の累積発現率の推移は一定していた。

機構は、国内 SFY10810 試験における出血性有害事象の発現状況から、本薬の PAD 患者への投与時にチクロピジンと比較して臨床的に問題となる程の出血リスクがみられる可能性は高くなく、長期投与における出血リスクも臨床的に許容可能な範囲であると判断した。

### 2) 出血リスクに関する新たな注意喚起の必要性について

機構は、国内 SFY10810 試験及び海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の本薬群において、出血性有害事象が認められた症例と認められなかった症例の患者背景を比較し、PAD 患者への

本薬の投与に際して出血を生じる危険因子を検討した上で、出血のリスクが高いと想定される患者に対する本薬投与の規定や注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬群で、出血性 TEAE が認められた症例と認められなかった症例の患者背景を比較したところ、国内 SFY10810 試験では、高齢者及び脳梗塞の既往・合併を有する患者（層間の一様性の検定： $p=0.0325$  及び  $0.0237$ ）に、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団では、女性（層間の一様性の検定： $p=0.0051$ ）に、出血性 TEAE の発現リスクが高い可能性が示唆された。年齢に関しては、国内 SFY10810 試験の CLOP-CLOP 群における 75 歳以上の患者の割合は、出血性 TEAE が認められた患者で 53.8%（21/39 例）、認められなかった患者で 33.0%（58/176 例）であった。臨床的に重要な消化管出血又は頭蓋内出血について MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて抽出したところ、CLOP-CLOP 群において認められた消化管出血 5 例及び頭蓋内出血 2 例のうち、75 歳以上の患者には、消化管出血として胃腸出血 1 例、痔出血 3 例が、頭蓋内出血として硬膜下血腫 1 例が認められた。一方、海外 CAPRIE 試験の本薬群においては、年齢が出血性 TEAE の発現に影響を及ぼす可能性は示唆されなかった（層間の一様性の検定： $p=0.7870$ ）。脳梗塞の既往・合併に関しては、国内 SFY10810 試験の CLOP-CLOP 群における脳梗塞の既往・合併のある患者の割合は、出血性 TEAE が認められた患者で 30.8%（12/39 例）、認められなかった患者で 15.3%（27/176 例）であった。CLOP-CLOP 群において認められた消化管出血 5 例及び頭蓋内出血 2 例のうち、脳梗塞の既往・合併のある患者には胃腸出血 1 例、痔出血 3 例、硬膜下血腫 1 例が認められた。一方、海外 CAPRIE 試験の本薬群においては、脳梗塞の既往・合併が出血性 TEAE の発現に影響を及ぼす可能性は示唆されなかった（層間の一様性の検定： $p=0.2740$ ）。性別に関しては、海外 CAPRIE 試験の本薬群における女性の割合は、出血性 TEAE が認められた患者で 34.7%（90/259 例）、認められなかった患者で 26.7%（789/2,959 例）であった。一方、国内 SFY10810 試験においては、性別が出血性 TEAE の発現に影響を及ぼす可能性は示唆されなかった（層間の一様性の検定： $p=0.4859$ ）。以上の検討結果から、PAD 患者における本薬投与時の出血の発現リスクに影響を及ぼす可能性がある因子として、年齢、脳梗塞の既往・合併、性別が挙げられたが、いずれも国内 SFY10810 試験と海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団で共通する危険因子ではなく、また、臨床的に重要な出血である消化管出血や頭蓋内出血に対する明らかな影響は認められなかった。

国内 SFY10810 試験で出血性 TEAE の発現リスクが高まる可能性が示唆された高齢者に対しては、添付文書の「慎重投与」の項で、出血の危険性が高くなるおそれがあるので慎重に投与することと既に注意喚起されている。また、脳梗塞を含む虚血性脳血管障害患者に対しては、既承認の「虚血性脳血管障害（心原性塞栓症を除く）後の再発抑制」の用法・用量が、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50 mg 1 日 1 回から投与することとなっており、出血リスクに配慮されている。したがって、現在の添付文書の注意喚起を PAD 患者に対しても継続することにより、出血リスクが高いと想定される患者に対する対応は取られていると考え、新たな注意喚起の必要性はないと考えた。なお、今後予定している PAD 患者に対する使用成績調査を含め、医薬品安全性監視により新たな知見が得られた場合には、適宜安全対策を講ずることとする。

機構は、以下のように考える。国内 SFY10810 試験で出血性有害事象の発現リスクが高まる可能性が示唆された高齢者及び脳梗塞の既往・合併を有する患者について、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団では同様の傾向はみられなかったものの、日本人における本薬の安全性の評価を主要な目的とした国内 SFY10810 試験の成績は重視すべきであり、本邦の PAD 患者への投与時には出血性有害事象の発現リスクが高まる可能性があることについて、本薬を臨床現場に提供する際には、十分注意喚起を行う必要があると考える。現行の添付文書では、高齢者や脳梗塞の既往・合併を有する患者に対しては、既承認効能・効果の対象患者における検討により、既に出血性有害事象の発現リスクについて十分な注意喚起がなされており、新たな注意喚起の必要性はないとする申請者の主張は妥当なものと考ええる。

海外 CAPRIE 試験の本薬群において出血性有害事象の発現リスクが高まる可能性が示唆された女性については、男性に比較して体格が小さいこと等から同用量の投与に際して有害事象の発現リスクが高まる可能性は否定できないものの、日本人 PAD 患者における安全性を検討した国内 SFY10810 試験において、女性で明らかな出血性有害事象の発現リスクが高まる傾向がみられなかったことや、これまでの国内での本剤の安全性に関する情報等を踏まえ、現時点では、添付文書上の新たな注意喚起を設ける等の対策が必要な状況とまでは考えられない。出血性有害事象の発現リスクが高まることが想定される患者に対する注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 3) 抗血小板薬等の併用によるリスクについて

機構は、PAD の治療に関する併用薬（抗血小板薬、血管拡張薬等）が、日本人 PAD 患者における本薬の出血性合併症に及ぼす影響について、国内 SFY10810 試験及び海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 SFY10810 試験では、「抗血小板薬」のうち、治験薬以外の本薬及びチクロピジン、並びにアスピリン製剤、ベラプロスト、リマプロスト、アルプロスタジル及びアルプロスタジルアルファデクスについて、治験薬投与期間中の併用を禁止していた。国内 SFY10810 試験の第 1 期（12 週間）における治験薬投与期間中（治験薬投与開始から第 1 期の治験薬投与終了又は中止まで）の PAD 治療薬の併用状況について、抗血小板薬は、本薬群で 60.9%（131/215 例）、チクロピジン群で 60.6%（131/216 例）に併用されていた。このうち、シロスタゾールは、本薬群で 48.4%（104/215 例）、チクロピジン群で 47.7%（103/216 例）の被験者で併用されており、最も多く使われた PAD の治療に用いられる抗血小板薬であった。次いで、サルポグレラート（本薬群：12.1%（26/215 例）、チクロピジン群：10.6%（23/216 例））、EPA（本薬群：6.0%（13/215 例）、チクロピジン群：5.1%（11/216 例））の併用が多かった。その他の抗血小板薬として、併用禁止薬であるアスピリンとベラプロストの併用が報告されたが、その併用割合はいずれの群でも 2%未満であった。第 1 期（12 週間）における治験薬投与期間中併用された血管拡張薬は、カリジノゲナーゼのみであり、本薬群で 1.9%（4/215 例）、チクロピジン群で 0%（0/216 例）であった。また、その他の PAD 治療薬として、トコフェロールニコチン酸エステル併用の併用が報告されたが、その割合は少なかった（本薬群：0.5%（1/215 例）、チクロピジン群：2.8%（6/216 例））。国内 SFY10810 試験の全期間（52 週間）における治験薬投与期間中（治験薬投与開始から治験薬投与終了又は中止まで）の PAD 治療薬の併用状況は第 1 期（12 週間）と大きく変わらなかった。

第1期（12週間）における出血性 TEAE について抗血小板薬の併用の有無別で層別した部分集団解析結果について、本薬群では、抗血小板薬の併用がある患者で 9.2%（12/131 例）、抗血小板薬の併用がない患者で 7.1%（6/84 例）、チクロピジン群では、抗血小板薬の併用がある患者で 8.4%（11/131 例）、抗血小板薬の併用がない患者で 4.7%（4/85 例）と、両群共に抗血小板薬の併用がある患者で発現割合が高かった。抗血小板薬のうちシロスタゾールの併用に限ると、本薬群では、併用がある患者で 10.6%（11/104 例）、併用がない患者で 6.3%（7/111 例）と、併用がある患者で発現割合が高く、同様の傾向はチクロピジン群でも認められた（併用有：10.7%（11/103 例）、併用無：3.5%（4/113 例））。サルボグレラートや EPA の併用では、出血性 TEAE の発現が認められた患者は両群共に 2 例以下であり、併用の影響を評価することは難しいと考えられた。血管拡張薬やその他の PAD 治療薬については、併用例数が少なく併用の影響の検討は困難であった。

治験薬投与全期間（52週間）では、CLOP-CLOP 群における出血性 TEAE の発現割合は、抗血小板薬の併用がある患者で 20.3%（27/133 例）、抗血小板薬の併用がない患者で 14.6%（12/82 例）であった。このうち、シロスタゾールの併用に限ると、併用がある患者で 22.6%（24/106 例）、併用がない患者で 13.8%（15/109 例）であり、有意ではないものの、併用がある患者で発現割合が高かった（層間の一様性の検定： $p=0.0912$ ）。サルボグレラートや EPA では併用割合が低いものの、併用の有無による出血性 TEAE の発現割合に明らかな違いは認められなかった。血管拡張薬やその他の PAD 治療薬については、併用例数が少なく併用の影響の検討は困難であった。出血性 TEAE のうち、臨床的に懸念される消化管出血及び頭蓋内出血が認められた症例について、抗血小板薬の併用の有無別の内訳を評価したところ、本薬を 52 週間投与したときに消化管出血は 5 例に認められ、このうち 4 例（痔出血 2 例、便潜血陽性 1 例、胃腸出血 1 例）は抗血小板薬の併用がある患者であった。また、頭蓋内出血は硬膜下血腫が 2 例に認められ、抗血小板薬の併用がある患者及び併用がない患者がそれぞれ 1 例であった。

以上から、PAD 治療薬の併用の有無による本薬の安全性については、出血に関して、抗血小板薬、特にシロスタゾールの併用で出血性 TEAE の発現割合が増加する可能性が示唆されたものの、臨床的に懸念される消化管出血や頭蓋内出血の発現に対する明らかな影響は認められなかった。また、TESAE に関しても特定の事象が PAD 治療薬の併用により増加する傾向は認められず、本薬の 52 週間投与時の安全性に対する PAD 治療薬の併用の明らかな影響は認められないものと考えられた。

海外 CAPRIE 試験では、治験薬投与期間中は抗凝固薬及び治験薬以外の抗血小板薬の併用を禁止しており、症例報告書では併用禁止薬の使用日数に関する情報を収集することとしていたが、使用時期に関する情報は収集されなかった。そのため、海外 CAPRIE 試験の結果を再解析するにあたって、治験薬投与期間中に使用された薬剤を厳密に特定することができず、治験薬投与中止後や中断中に使われた薬剤も含めて併用薬と取扱うこととした。PAD 患者集団において抗血小板薬が用いられた患者の割合は、本薬群で 19.3%（621/3,218 例）、アスピリン群で 21.5%（691/3,221 例）であった。使用された抗血小板薬としてはアスピリンが最も多く、本薬群で 17.2%（553/3,218 例）、アスピリン群で 18.8%（607/3,221 例）の患者に用いられた。観察期間中に併用禁止薬として報告されたアスピリンの観察期間中の合計使用日数の中央値は、本薬群で 23.0 日、アスピリン群で 18.0 日と比較的短く、その一方で、最大値は、本薬群で 413 日、アスピリン群で 502 日と長かった。これらのことから、アスピリンは、治験薬投与

期間中に発現した有害事象に対する処置等のため抗炎症作用や解熱鎮痛作用を目的として短期間使用された他に、治験薬投与の継続又は中止を問わず、継続的なアスピリンの効果を期待して使用された可能性が示唆された。本薬群における出血性 TEAE の発現割合は、抗血小板薬の使用がある患者で 10.0% (62/621 例)、使用がない患者で 7.6% (197/2,597 例) と、使用がある患者で有意に高かった (層間の一様性の検定:  $p=0.0484$ )。しかしながら、臨床的に懸念される消化管出血及び頭蓋内出血について抗血小板薬の使用の有無別に検討したところ、消化管出血の発現割合は、抗血小板薬の使用がある患者で 1.8% (11/621 例)、抗血小板薬の使用がない患者で 1.7% (43/2,597 例)、頭蓋内出血の発現割合は、抗血小板薬の使用がある患者で 0.3% (2/621 例)、抗血小板薬の使用がない患者で 0.2% (4/2,597 例) と、抗血小板薬の併用の有無による違いは認められなかった。併用薬集計方法に限界があるため、考察は難しいが、抗血小板薬の併用投与によって出血性 TEAE の増加が示唆されたものの、臨床的に懸念される消化管出血及び頭蓋内出血の発現リスクに対する明らかな影響は認められないと考えた。

血管拡張薬併用の有無別の出血性 TEAE の発現割合は、本薬群では、使用がある患者で 6.1% (25/408 例)、使用がない患者で 8.3% (234/2,810 例) と、血管拡張薬の使用がある患者で低かった。臨床的に懸念される消化管出血及び頭蓋内出血について、消化管出血の発現割合は、血管拡張薬の使用がある患者で 2.2% (9/408 例)、使用がない患者で 1.6% (45/2,810 例)、頭蓋内出血の発現割合は、血管拡張薬の使用がある患者で 0% (0/408 例)、使用がない患者で 0.2% (6/2,810 例) と、血管拡張薬の使用の有無による大きな違いは認められなかった。

国内 SFY10810 試験及び海外 CAPRIE 試験の結果を踏まえると、日本人における PAD の治療に関する併用薬が本薬の安全性に及ぼす影響として、最も懸念される出血については、抗血小板薬の併用時に軽微な出血が増加する可能性が示唆されたものの、臨床的に重要な消化管出血や頭蓋内出血の発現リスクに対する明らかな影響は認められなかった。したがって、本薬はアスピリンやシロスタゾール等の抗血小板薬と併用する場合には注意は必要であるが、患者のリスク・ベネフィットを考慮の上、これらの PAD の治療に関する併用薬の使用は可能であると考えられた。

機構は、PAD の治療に関する併用薬 (抗血小板薬、血管拡張薬等) が、日本人 PAD 患者における本薬の安全性に及ぼす影響について、以下のように考える。国内 SFY10810 試験の結果からは、PAD の治療に関する併用薬 (抗血小板薬、血管拡張薬等) が併用された状況においても、本薬による出血性有害事象の発現リスクがチクロピジンとの併用時よりも著明に高まる可能性は考えにくい。しかしながら、国内 SFY10810 試験の結果から、抗血小板薬、特にシロスタゾールの併用で出血性有害事象の発現割合が増加する可能性自体は示唆されており、臨床現場での抗血小板薬の併用に際しては、出血性有害事象の発現リスクの上昇に十分留意する必要がある、製造販売後の情報収集が必要である。さらに、国内 SFY10810 試験では、アスピリン、ベラプラスト等の併用が禁止とされており、日本人 PAD 患者におけるこれらの薬剤と本薬の併用時の出血のリスクに関する情報がないことから、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考える。

海外 CAPRIE 試験では、治験薬投与期間中は抗凝固薬及び治験薬以外の抗血小板薬の併用が禁止されており、抗血小板薬の併用例の集計について、抗炎症作用を期待したごく短期間の投与例や、本薬投与終了後の観察期間内に本薬に代えて投与されていた症例等が含まれていたと



の説明を踏まえると、その結果を参考とすることには限界があるものの、アスピリン等の抗血小板薬の併用投与によって出血性有害事象の増加が示唆されていることは重要であり、臨床現場における日本人 PAD 患者への本薬の投与に際しては、抗血小板薬の併用の状況では特に出血性有害事象の発現リスクの上昇に注意する必要があることを支持するものとする。

#### 4) 臨床試験成績等を踏まえた抗血小板薬等の併用に関する注意喚起について

機構は、国内外の臨床試験成績等を踏まえて、本薬と抗血小板薬や血管拡張薬との併用に関する添付文書上の新たな注意喚起の必要性や注意喚起の内容について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。シロスタゾールは、血小板凝集抑制作用に加え血管拡張作用を有し、国内外のガイドライン（TASC II、末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン及び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）で PAD 患者の間歇性跛行症状の改善に推奨されている薬剤であり、本薬とシロスタゾールが併用される可能性は高いと考えられる。実際に、国内 SFY10810 試験では、本薬を 52 週間投与した群においてシロスタゾールは 49.3%の患者に併用されていた。前述のように、シロスタゾールの併用がある患者での出血性 TEAE の発現割合は、併用がない患者に比べ高い傾向が認められたものの、臨床的に懸念される消化管出血及び頭蓋内出血の発現リスクに対する明らかな影響は認められなかった。また、本薬とシロスタゾールの併用による出血に対する影響に関しては、PAD 患者を対象としたシロスタゾールの長期安全性を検討した海外 CASTLE 試験（Hiatt WR et al. *J Vasc Surg* 47(2):330-336, 2008）で、アスピリンと本薬の併用下でのシロスタゾール群とプラセボ群の重篤な出血性有害事象の発現リスクは変わらなかったと報告されている。したがって、シロスタゾールとの併用による臨床的に懸念される重要な出血の発現リスクに対する明らかな影響はないと推測された。国内 SFY10810 試験では、本薬 52 週間投与においてサルポグレラートは 12.1%の患者に併用されていたが、出血性 TEAE の発現には併用の有無で差が認められなかった。しかしながら、これは少数例での結果であり、併用の有用性についての評価は十分確立されていないことも踏まえると、サルポグレラートとの併用には注意が必要である。また、国内 SFY10810 試験では、本薬 52 週間投与において EPA は 6.0%の患者に併用されていたが、出血性 TEAE の発現には併用の有無で差が認められなかった。しかしながら、これは少数例での結果であり、併用の有用性についての評価は十分確立されていないことも踏まえると、EPA との併用には注意が必要である。以上のように、シロスタゾール、サルポグレラート、EPA 等の抗血小板薬の併用による本薬の安全性への影響に関するデータは限られているものの、国内 SFY10810 試験の成績を踏まえると、全体としてはこれらの抗血小板薬との併用により出血リスクが高まる可能性が示唆されたが、臨床的に重要な出血のリスクへの影響を明らかに示すものは認められなかった。また、出血以外の安全性プロファイルに関しても、併用により新たに懸念されるリスクは検出されなかった。

現時点での本薬の添付文書では、血小板凝集抑制作用を有する本薬を他の血小板凝集抑制作用をもつ薬剤と併用することにより、血小板凝集抑制作用が増強する可能性を考慮して、「相互作用」の項で「血小板凝集抑制作用を有する薬剤」を併用注意薬として掲げ、「出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。」と注意喚起し、さらに「重要な基本的注意」の項で「他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意する」と注意喚起している。したがって、日本人 PAD 患者に対しても、血小板凝集抑制作用

用を有する抗血小板薬との併用時には、既承認適応と同様に出血リスクに対する注意喚起が必要と考えるが、PAD 患者を対象とした国内 SFY10810 試験では一部の抗血小板薬が併用されていたにもかかわらず、既承認適応症と比べ安全性上のリスクの増大は認められていないことから、現在の添付文書における注意喚起の下で、患者の症状や状態に応じて、これらの抗血小板薬の併用投与を可能とすることは妥当と考え、新たな注意喚起を行う必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。海外 CASTLE 試験では本薬とシロスタゾールの併用に伴う、重篤な出血性有害事象の発現リスクの増加は示されなかったものの、国内 SFY10810 試験ではシロスタゾールの併用により本薬の出血性有害事象の発現割合が増加する可能性が示唆されていることから、本邦の臨床現場でのシロスタゾールの併用に際しては、出血リスクの増加に十分留意する必要があると考える。同様に、サルポグレラート、EPA 等の他の抗血小板薬の併用については、国内外の臨床試験において、併用時の安全性に関する情報が十分には得られておらず、出血リスクについての厳密な判断を行うことはできないが、これらの薬剤の作用機序を踏まえると併用時の出血リスクの増加する可能性は否定できず、十分な注意が必要と考える。特に、臨床現場においては、PAD の治療目的で、本薬とシロスタゾール等の抗血小板薬の併用が多く想定される上に、PAD では虚血性心疾患や脳血管障害等の合併症を有する患者が多く、それらの合併症の治療目的で、多くの症例で本薬と抗血小板薬や抗凝固薬との併用が想定されるため、本薬の抗血小板薬や抗凝固薬との併用に関しては、十分な注意が必要と考える。抗血小板薬や抗凝固薬に関する併用時の出血リスクについての具体的な添付文書上の注意喚起の内容については、既承認の効能・効果の対象においてもそれらの薬剤が併用され、出血リスクが上昇することが想定されることも踏まえた十分な記載がなされており、新たな注意喚起を行う必要はないと考えるが、抗血小板薬等の併用による出血のリスクに関する注意喚起の十分性については専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### 5) 国内 SFY10810 試験において併用禁止とされていたアスピリン等の併用に関する注意喚起について

機構は、国内 SFY10810 試験において併用禁止とされていたアスピリン、ベラプロスト等の薬剤と本薬が臨床現場で併用される可能性を踏まえ、併用に関する添付文書上の注意喚起の必要性や注意喚起の内容について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アスピリンについては、PAD 患者は、虚血性心疾患や虚血性脳血管障害といった他のアテローム血栓症を合併していることが多く、これらの他のアテローム血栓症に対する本薬とアスピリンの併用時の出血リスクに関しても考慮する必要がある。経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）が適用される虚血性心疾患に対して、アスピリンと本薬の二剤抗血小板療法が標準療法とされており、本邦でも既承認の「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」に対する用法・用量（維持量）は、アスピリン 81～100 mg/日との併用により本薬 75 mg/日を投与することとなっていることから、既承認の適応症に対しては現行の添付文書に基づいて多くのアスピリンとの併用での使用実績を有する。一方、虚血性脳血管障害患者に対する本薬とアスピリンの併用に関しては、虚血性脳血管障害患者を対象とした海外 MATCH 試験（Diener HC et al. *Lancet* 364(9431):331-7, 2004）で本薬とア

スピリンの併用により本薬単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が報告されている。このことにより、再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者における本薬とアスピリンとの併用に関しては、本剤の添付文書上の「重要な基本的注意」の項で既に注意喚起されている。したがって、PAD 患者に対する本薬とアスピリンの併用の可否は、患者の症状や状態、特にアテローム血栓症の合併の状況を踏まえ、個々の患者に対するリスク・ベネフィットを考慮し、決定されるべきであると考えられる。実際、PAD 患者における本薬とアスピリンの併用に対する評価は国際的な学会内でもまだ一定していないものの、ACCF/AHA ガイドライン (Roake TW et al. *J Am Coll Cardiol* 58(19):2020-45, 2011) では、血管性イベントのリスクが高く出血のリスクが少ない PAD 患者 (保存療法、血行再建を含む) に対する本薬とアスピリンの併用を Class II b ながらも推奨しているという現状がある。

ベラプロストは、本邦では PAD 疾患に対して多く使用されている薬剤である (松原ら. *脈管学* 47:153-62, 2007)。国内 SFY10810 試験ではベラプロストを併用禁止としていたため、出血に対する併用の影響を検討したデータはなく、海外 CAPRIE 試験でもベラプロストの併用は報告されていない。また、本薬とベラプロストの併用時の安全性を検討した比較試験に関する報告は現時点ではなく、本薬とベラプロストの併用による出血に対する影響は明確ではない。リマプロストについても、国内 SFY10810 試験では併用禁止としていたため併用例は報告されず、海外 CAPRIE 試験でも併用が報告されていないこと、本薬とリマプロストの併用時の安全性を検討した比較試験に関する報告はないことから、ベラプロスト同様に、本薬とリマプロストの併用による出血に対する影響は明確ではない。なお、アルプロスタジルは、注射剤であり、入院中等の監視下で短期間の使用が想定される。国内 SFY10810 試験では併用禁止とされており、併用がある患者は本薬 52 週間投与において 1 例のみであった。また、海外 CAPRIE 試験でも、本薬群でわずかに 3,218 例中 4 例に併用が認められたのみであった。そのため、併用による出血に対する影響は明確ではないが、使用方法を考慮すると、出血のリスクに注意する必要があるものの、併用による安全性上の懸念は少ないと考えられる。

以上より、アスピリン、ベラプロスト等については、国内 SFY10810 試験において併用禁止とされていたため、PAD 患者における併用による安全性への影響に関する十分なデータはないものの、これまでに臨床的に重要な出血の発現リスクへの影響を明らかに示すデータは認められていない。したがって、他の血小板凝集抑制作用を有する抗血小板薬と同様に出血リスクに対する注意喚起が必要と考えるが、現在の添付文書における注意喚起の下で、患者の症状や状態に応じて、これらの抗血小板薬の併用投与を可能とすることは妥当と考え、新たに慎重投与に追加する等の注意喚起を行う必要はないと判断した。なお、今後予定している PAD 患者に対する使用成績調査を含め、医薬品安全性監視により新たな知見が得られた場合には、適宜安全対策を講ずることとする。

機構は、アスピリンやベラプロスト等の国内 SFY10810 試験で併用禁止とされていたような抗血小板薬等と本薬の併用について、以下のように考える。これらの薬剤と本薬の併用による出血リスクの変化について、現時点で十分な情報が得られていないため、厳密な判断を行うことはできない状況であるものの、各薬剤の作用機序を踏まえると併用時の出血リスクが増加する可能性は否定できず、併用時には十分な注意が必要と考える。特にアスピリンについては、脳血管障害患者において、本薬との併用による出血リスクの増加が示唆されていることも踏ま

えると、PAD 患者における本薬とアスピリンの併用時に出血リスクが増大する可能性は否定できず、臨床現場における本薬とアスピリンの併用については、アスピリンの投与が必要となる合併疾患の状況を踏まえ、患者毎のリスク・ベネフィットのバランスを十分に考慮した上で、適用を判断する必要がある。また、併用時には出血リスクについての十分な注意が必要である。また、ベラプロスト等の抗血小板薬と本薬の併用についても、出血リスクの程度は不明であるが、各薬剤の作用機序を踏まえれば当然出血リスクに十分留意する必要がある。さらに、併用経験が極めて限られるこれらの薬剤については、製造販売後調査において、併用状況と出血リスクを含めた有害事象の発現状況に関する情報収集を行うことが必須と考える。これらの薬剤の併用時の出血リスクについての具体的な添付文書上の注意喚起については、現時点で十分な記載がなされており、新たな注意喚起を行う必要はないと判断するが、その充分性に関しては専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### 6) チクロピジンと比較した本薬の安全性について

国内 SFY10810 試験において主要評価項目とされた初発の安全性イベント（「重大な出血、血液障害、肝機能障害、その他の重篤な副作用」の複合エンドポイント）の12週時点での累積発現率は、本薬群 2.4%、チクロピジン群 13.6%であり、本薬群で有意に低かった（層別 Log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、調整ハザード比：0.161（95%CI：0.062～0.416））こと、安全性イベントの分類別発現割合のそれぞれについて、本薬群ではチクロピジン群より低い傾向であるか、あるいはチクロピジン群と同程度であったこと等から、機構は、安全性の観点から、本薬を PAD 治療におけるチクロピジンの代替薬として臨床現場に提供することの妥当性が示されたものと判断する。

#### 7) 既承認適応症の対象と比較した PAD 患者における本薬の安全性について

機構は、本薬の既承認適応症の対象と比較した、本申請の対象である PAD 患者への本薬投与時の安全性について、国内外の臨床試験成績等を踏まえて説明した上で、添付文書において新たな注意喚起が必要となる内容はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PAD 患者における本薬の安全性を既承認適応症の対象と比較する上で、PAD の申請時用法・用量と同じく本薬単剤での 75 mg/日が標準用法・用量であり、PAD と同じ慢性のアテローム血栓症である虚血性脳血管障害患者における安全性の成績を用いることが妥当と考えた。一方、既承認の PCI が適用される虚血性心疾患は、対象が PCI 施行症例であること、本薬のローディングドーズやアスピリンとの併用が適用されること等、医療状況が大きく異なるため、PAD 患者における安全性と単純に比較することは適切ではないと考えた。PAD 患者を対象とした国内 SFY10810 試験と脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象とした国内 DV7314-23 試験では、治験薬の用法・用量、主要評価項目、試験期間等の試験デザインが共通している。国内 SFY10810 試験と国内 DV7314-23 試験で、本薬 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの出血性 TEAE、TESAE 及び TEAE の発現状況を比較検討したところ、PAD 患者において本薬投与により特定の TEAE の発現割合が脳梗塞症患者と比較して増加する傾向は認められなかった。また、両試験で同様に採用されている主要安全性評価項目である初発の安全性イベント（重大な出血、血液障害、肝機能障害及びその他の重篤な副作用）の発現割合（52 週間）についても、両試験間で大きな違いはなかった。また、

アテローム血栓症（脑梗塞、心筋梗塞、PAD）患者を対象とした海外 CAPRIE 試験においては、出血性 TEAE、TESAE 及び TEAE に関して、PAD 患者集団で試験全体と比べて特に懸念されるような事象は認められなかった。このように、本申請の対象である PAD 患者における本薬の安全性については、既承認適応症である虚血性脳血管障害患者と比べて、現時点でリスクの増大は認められていない。したがって、現在の添付文書の記載内容の他に新たな注意喚起は必要ないと考えるが、今後予定している PAD 患者を対象とした使用成績調査を含め、医薬品安全性監視により新たな知見が得られた場合には、適宜安全対策を講ずることとする。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、既承認効能・効果のうち、虚血性脳血管障害患者の安全性を参考にして PAD 患者における本薬の安全性を考察したことは受入れ可能であり、国内外の臨床試験の成績から、PAD 患者において特段発現リスクが高いことが懸念される有害事象は想定されないこと、及び PAD 患者に特徴的な有害事象の存在が示唆される所見も得られていないと判断されることから、現時点では、添付文書における新たな注意喚起は必要ないものの、医薬品安全性監視により新たな知見が得られた場合には、適宜安全対策を講ずるとした申請者の見解は妥当と判断する。

#### (7) 製造販売後調査等について

機構は、現時点で申請者が考える重要な特定されたリスク及び重要な潜在的なリスクについて、製造販売後調査における情報収集や製造販売後の注意喚起等の対応を行う予定であるのか説明するよう求めた。また、機構は、国内 SFY10810 試験で併用可能であった薬剤及び併用禁止とされていた薬剤も含めて、PAD の治療目的及び合併症の治療目的で使用される可能性のある抗血小板薬や血管拡張薬等の出血リスクを増大させるような薬剤と本薬を併用投与したときの安全性に関する情報を十分収集できる製造販売後調査の計画とするよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。重要な特定されたリスクとしては、重大な出血、血栓性血小板減少性紫斑病、他の抗血小板剤又は止血に作用する医薬品との併用における胃腸出血を含む出血リスクの増加が考えられ、現在計画している使用成績調査の中の「患者背景」、「既往歴・合併症」、「本剤投与前からの末梢動脈疾患に対する治療薬及び併用薬」、「併用薬」、「有害事象（脑梗塞、心筋梗塞、出血性有害事象、その他の有害事象）」等の項目にて情報収集が可能と考える。また、本調査で収集した情報に基づき、必要に応じて患者背景の異同に関する検討も実施可能と考える。また、遺伝的に CYP2C19 の機能が低い患者における本薬の抗血小板作用の減弱が重要な特定されたリスク、CYP2C19 阻害剤存在下における本薬の薬理作用の潜在的な減弱が重要な潜在的なリスクとして挙げられ、現在、国内外の臨床試験、複数の観察研究等を踏まえ、CYP2C19 に関連したリスクを添付文書に記載し情報提供を行っているが、今後も国内外の文献情報の収集等の医薬品安全性監視活動を継続して実施する。

PAD の治療目的及び合併症の治療目的で使用される可能性のある抗血小板薬や血管拡張薬等の出血リスクを増大させるような薬剤と本薬を併用投与したときの安全性に関する情報については、現在計画している使用成績調査の調査項目に「本剤投与前からの末梢動脈疾患（PAD）に対する治療薬及び併用薬」及び「併用薬」を設定しており、PAD の治療目的及び合併症の治療目的で使用される可能性のある薬剤を収集できるように設計している。なお、国内 SFY10810 試験において PAD の治療に関する併用薬（抗血小板薬、血管拡張薬等）の併用割合は約 60%であ

ったことから、調査予定症例数を■■■■例と設定した本調査において、使用実態下では■■■■例以上の抗血小板薬や血管拡張薬等併用症例が確保できると考えられ、抗血小板薬や血管拡張薬等併用症例において■■■■%程度の頻度で発現する副作用を■■■■%の確からしきで検出することができると考えている。

以上より、本調査において出血リスクを増大させるような薬剤と本剤を併用投与したときの安全性に関する情報を十分収集できると考える。

機構は、以下のように考える。PAD患者における本薬の出血リスク、特にPADの治療目的及び合併症の治療目的で使用される、抗血小板薬や血管拡張薬等の出血リスクを増大させるような薬剤と本薬を併用投与したときの出血に関連する有害事象についての情報収集が重要である。特に国内SFY10810試験で併用禁止とされていた薬剤のうち、ベラプロスト等の臨床現場での併用が多く想定される薬剤との併用時の安全性については、十分な情報を収集する必要がある。さらに、本薬のPAD患者における開発に際しては、本薬75 mg/日未満の用量についての有効性及び安全性の検討がなされていないことから、臨床現場での本薬の投与に際して、75 mg/日未満の用量での投与を推奨することはできない。しかしながら、虚血性脳血管障害後の患者への投与では、年齢、体重、症状により50 mg 1日1回投与も考慮する規定とされていること、PAD患者ではPADの治療目的で他の血小板凝集抑制薬等の出血リスクを増加させるような薬剤の併用が多く想定されること、他の心血管系疾患や脳血管障害の合併に伴い出血リスクを増加させるような薬剤の併用が多く想定されること、PAD患者には高齢者が多いと想定されること等を踏まえ、臨床現場での本薬の投与に際しては、50 mg/日等の、75 mg/日未満の用量に減量して投与される可能性が考えられる。したがって、製造販売後調査等において、75 mg/日未満の用量の投与に関する情報も収集する必要があると考える。

以上を踏まえると、申請者が提示している製造販売後の調査計画等は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

### 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

### IV. 総合評価

提出された資料から、本剤のPAD治療におけるチクロピジンの代替としての有効性は示唆され、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。チクロピジンと比較してより血液障害（血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症等）、肝機能障害等の安全性のリスクが低いことが示された本剤は、PAD患者の治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えている。た

だし、出血性有害事象、肝機能障害、血液障害（血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症等）については、十分注意する必要がある、製造販売後調査において出血性有害事象、特に抗血小板薬や血管拡張薬等の出血リスクを増大させるような薬剤と本薬を併用投与したときの出血性有害事象に関する情報、及び75 mg/日未満の用量の投与に関する情報を収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 24 年 8 月 13 日

### I. 申請品目

[販売名] プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg  
[一般名] クロピドグレル硫酸塩  
[申請者] サノフィ・アベンティス株式会社  
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 15 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

#### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本邦での本剤の臨床的位置付けについて以下のように判断した。海外 CAPRIE 試験の成績から、本薬は PAD 患者における血管性イベント抑制効果を有すると判断できるものの、PAD 患者を対象とした国内 SFY10810 試験の成績があっても、厳密には日本人 PAD 患者における本薬の血管性イベント抑制効果については不明である。しかしながら、国内 SFY10810 試験において、対照薬としたチクロピジンに優る本薬の安全性が示され、有効性もチクロピジンと大きく異なることを示唆する成績が得られたこと、国内外のガイドラインの記載状況、既承認効能・効果における本薬とチクロピジンの位置付け等を考慮すると、本邦において本剤を PAD 治療におけるチクロピジンの代替薬と位置付けることは可能である。また、PAD に用いられる他の抗血小板薬等の薬剤との使い分けや併用については、個々の薬剤の出血リスクや併用に伴う出血リスクの増加も考慮した上で、患者の状態や合併症に応じて個別に判断すべきであると考ええる。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (2) 海外 CAPRIE 試験の利用について

機構は、海外 CAPRIE 試験の利用について以下のように判断した。海外 CAPRIE 試験では、基礎疾患（脳梗塞、心筋梗塞、PAD）、併用薬等の患者背景の相違が本薬の有効性及び安全性の成績に影響を及ぼした可能性は否定できないものの、試験全体で 19,185 例の大規模臨床試験のうちの、6,452 例という比較的大きな割合を占める PAD 患者集団における検討で、有効性については PAD 患者集団で試験全体より劣る傾向は認められず、安全性については基礎疾患の特徴を考慮すると PAD 患者集団で試験全体と異なるプロファイルは認められていないことから、当該 PAD 患者集団でも、試験全体と同様に本薬による血管性イベント抑制効果が示されているものとして参照することは可能と考える。一方、海外 CAPRIE 試験と国内 SFY10810 試験では、シロスタゾールを始めとする併用薬の併用状況が異なることが本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼした可能性は否定できず、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績を単純に日本人での本薬の評価に用いるこ



とはできないものとする。以上の状況と、本薬が既承認の効能・効果では国内外で同様の有効性及び安全性が示唆されていることも踏まえると、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団において、対照薬と比較した上で本薬の臨床的に意義のある有効性及び臨床的に許容される安全性が示されていると判断できることは、日本人での本薬の有効性及び安全性を評価する上で十分に参考となるものであり、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団の成績は、日本人においても本薬を PAD の治療の選択肢として臨床現場に提供することの妥当性を支持するものとする。

以上の機構の判断に関し、専門委員より、本薬の効果がアテローム血栓塞栓の予防という点で心臓、脳、下肢のいずれの血管でも同じ機序で起こる病態の予防であることから、海外 CAPRIE 試験の成績を利用することは可能と考えるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

### (3) 本薬の有効性について

機構は、本薬の有効性について以下のように判断した。国内 SFY10810 試験において、有効性の評価項目を「脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死」の複合エンドポイントや「脳梗塞、心筋梗塞、その他の血管死、虚血性イベントによる入院」の複合エンドポイントとし、これらに含まれる各事象の内訳等を含めて日本人 PAD 患者における本薬の有効性を検討し、海外臨床試験成績や国内外のガイドラインの記載等も含めて総合的に判断することで、日本人 PAD 患者における本薬の有効性をある程度評価できるものとする。

国内 SFY10810 試験では、日本人 PAD 患者における本薬の血管性イベントの抑制効果が明確に示されたとは言えないものの、当該試験で認められたイベントの範囲ではチクロピジンと同程度の本薬の有効性が示唆されたと判断できること、海外 CAPRIE 試験の PAD 患者集団において、本薬のアスピリンに優る有効性が示唆されたと判断でき、海外では PAD の治療に本薬が標準的に使用されていること、本薬の既承認効能・効果では、本薬 75 mg 1 日 1 回投与がチクロピジンの代替と位置付けられること等を総合的に考慮すると、チクロピジンに代わる日本人 PAD 患者における治療薬として、臨床的に意義のある有効性を発揮することが示唆されているものと判断できる。

以上の機構の判断に関し、専門委員より、日本人 PAD 患者においてはチクロピジンに対する本薬の有効性に関する非劣性について十分な情報が蓄積されていないという懸念が残るものの、現時点で機構の判断は妥当と考えるとの意見等が出され、機構の判断は専門委員により支持された。

### (4) 効能・効果について

本薬の国内臨床試験の対象や試験成績に加え、本薬の作用機序や海外臨床試験の成績等も考慮して、総合的に以下の効能・効果が適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 効能・効果

末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

### (5) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。海外において急性冠症候群の患者における維持用量、虚血性脳卒中の患者における用量、本申請の対象である PAD 患者における用量はいずれも 75 mg/日で同一であること、本剤の通常の用法・用量は、上記の効能・効果の対象のいずれにおいても国内外で同一の規定とされていること、国内 SFY10810 試験で、チクロピジンに優る

安全性が検証され、臨床的に受入れ可能な有効性が示唆される結果が得られたことから、日本人 PAD 患者における本剤の用法・用量を 75 mg 1 日 1 回投与と設定することは適切と判断する。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## (6) 本薬の安全性について

### 1) 出血リスクについて

機構は、本薬の出血リスクについて以下のように判断する。国内 SFY10810 試験における出血性有害事象の発現状況から、本薬の日本人 PAD 患者への投与時にチクロピジンと比較して臨床的に問題となる程の出血リスクの増大がみられる可能性は高くなく、長期投与における出血リスクも臨床的に許容可能な範囲であると判断する。

国内 SFY10810 試験で出血性有害事象の発現リスクが高まる可能性が示唆された高齢者及び脳梗塞の既往・合併を有する患者については、本薬投与時に出血性有害事象の発現リスクが高まる可能性があることを十分注意喚起する必要がある。現行の添付文書では、高齢者や脳梗塞の既往・合併を有する患者に対しては、既承認効能・効果の対象患者における検討により、既に出血性有害事象の発現リスクについて十分な注意喚起がなされており、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

以上の機構の判断は、専門委員により概ね支持された。また、専門委員より、本薬が PAD 患者に用いられる場合、PAD の適応を有しているプロスタグランジン製剤、ベラプロスト、サルボグレラート、EPA 製剤等が併用される可能性があるが、臨床現場ではそれら薬剤が抗血小板作用を有する薬剤であるとの認識が必ずしも十分ではないと思われるため、既存の併用に関する注意喚起の強調等を考慮する必要があるとの意見、年齢に関しては国内 SFY10810 試験の部分集団解析から出血リスクに関する定量的なデータが得られており、添付文書においても、できる限り定量的に情報提供を行うべきであるとの意見も出された。

機構は、以上の議論と、通常添付文書における一般的な注意喚起の記載方法も踏まえて、現時点では、添付文書上の注意喚起の内容に更に追加で記載すべき事項はないと判断するが、専門委員より挙げられた、他の抗血小板作用を有する薬剤との併用時や高齢者等の出血リスクが高いことが想定される対象での本剤の投与時のより具体的な留意点について、臨床現場に十分に周知されるよう、適切に情報提供されることが重要であると考え、申請者に情報提供の具体的な方策を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。抗血小板作用を有する薬剤と本剤の併用に関する情報として、PAD 患者に使用されることが想定される抗血小板作用を有する薬剤の一覧、国内 SFY10810 試験において併用可能とされた抗血小板作用を有する薬剤の併用状況、及び抗血小板作用を有する薬剤と本剤の併用時の安全性データが十分に得られていないこと、並びに年齢と出血リスクに関する情報として、国内 SFY10810 試験における出血性 TEAE の年齢別サブグループ解析結果を総合製品情報概要及びインタビューフォームに掲載し、医薬品情報担当者を通じて適切に医療機関に情報提供する。

機構は、申請者の対応を妥当なものと判断した。

### 2) 抗血小板薬等の併用について

機構は、本薬と抗血小板薬等との併用について以下のように考える。国内 SFY10810 試験の結

果からは、PAD の治療に関する併用薬（抗血小板薬、血管拡張薬等）が併用された状況においても、それらの薬剤と本薬との併用時に、チクロピジンとの併用時よりも出血性有害事象の発現リスクが著明に高まるとは考えにくい。しかし、抗血小板薬、特にシロスタゾールの併用により出血性有害事象の発現割合が増加する傾向は示唆されており、臨床現場での抗血小板薬の併用に関して注意喚起するとともに、製造販売後の情報収集が必要である。また、国内 SFY10810 試験では、アスピリン、ベラプラスト等の併用が禁止とされていたことから、日本人 PAD 患者におけるこれらの薬剤と本薬の併用時の出血のリスクに関する情報についても製造販売後に十分な情報を収集する必要がある。

海外 CAPRIE 試験では、治験薬投与期間中は抗凝固薬及び治験薬以外の抗血小板薬の併用が禁止されており、抗血小板薬の併用例の集計について、抗炎症作用を期待したごく短期間の投与例や本薬の投与終了後の観察期間内に本薬に代えて投与されていた症例が含まれていた結果ではあるが、アスピリン等の抗血小板薬の併用投与によって出血性有害事象の増加が示唆されていることは重要であり、本薬と抗血小板薬の併用下では特に出血性有害事象の発現リスクの上昇に注意する必要があることを支持するものとする。なお、臨床現場における本薬とアスピリンの併用については、アスピリンの投与が必要となる合併疾患の状況を踏まえ、患者毎のリスク・ベネフィットのバランスを十分に考慮した上で、適用を判断する必要があると考える。

同様に、ベラプロスト、サルボグレラート、EPA 等の他の抗血小板作用を有する薬剤の併用については、国内外の臨床試験において、併用時の安全性に関する情報が十分には得られておらず、出血リスクについての厳密な判断を行うことはできないものの、これらの薬剤の作用機序を踏まえると併用時に出血リスクが増加する可能性は否定できないことから、十分な注意が必要と考える。また、PAD では虚血性心疾患や脳血管障害等の合併症を有する患者が多く、それらの合併症の治療目的で、多くの症例で本薬と抗血小板薬や抗凝固薬との併用が想定されるため、本薬の抗血小板薬や抗凝固薬との併用に関して、十分な注意が必要と考える。抗血小板薬や抗凝固薬に関する併用時の出血リスクの上昇に関しては、既承認の効能・効果の対象での検討から添付文書上において十分な記載がなされており、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## (7) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査について以下のように判断する。PAD 患者における本薬の出血リスク、特に抗血小板薬や血管拡張薬等の出血リスクを増大させるような薬剤と本薬を併用投与したときの出血に関連する有害事象について、十分な情報を収集する必要がある。また、PAD 患者における有効性及び安全性の検討がなされていない本薬 75 mg/日未満の用量について、虚血性脳血管障害後の患者への投与では、年齢、体重、症状により 50 mg 1 日 1 回投与も考慮する規定とされていること、PAD 患者では PAD の治療目的で他の血小板凝集抑制薬等の出血リスクを増加させるような薬剤の併用が多く想定されること、他の心血管系疾患や脳血管障害の合併に伴い出血リスクを増加させるような薬剤の併用が多く想定されること、PAD 患者には高齢者が多く想定されること等を踏まえると、臨床現場では 50 mg/日等に減量して投与される可能性が否定できない。したがって、製造販売後調査等において、75 mg/日未満の用量が投与された場合には、該当する患者の情報はもれなく収集する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、申請者が主張している

症例数設定の根拠は、抗血小板薬や血管拡張薬等の併用症例における未知の副作用の検出であるが、出血という既知の重要なリスクの検出がどの程度可能かといった観点から説明される必要があるとの意見、本薬の投与量を減量した患者におけるリスクの管理については、減量理由を調査するとともに、減量した患者と減量しなかった患者において、出血リスクがどの程度異なるのか検討できるようにすべきとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、製造販売後調査の全体集団並びに抗血小板薬及び血管拡張薬等を併用している部分集団における出血リスクをどの程度検討できるのか説明するよう求め、さらに、本薬を減量投与した患者については減量理由を調査すること、用量設定に影響を及ぼす背景因子を考察するために本薬の投与量を減量した患者と減量しなかった患者の背景情報を収集し比較できる調査計画とすることを求めた。

申請者は、以下のように回答した。まず、PAD 患者を対象とした国内 SFY10810 試験、脳梗塞症患者を対象とした製造販売後臨床試験（国内 SFY6913 試験）及び脳梗塞患者を対象とした製造販売後調査に基づき、現在計画している PAD 患者を対象とした製造販売後調査で想定される出血性有害事象の発現割合を ■■■%とし、出血性有害事象の発現割合として許容できない値を ■%と仮定した。■■■例を収集予定とする PAD 患者を対象とした製造販売後調査において出血性有害事象の発現割合が許容できない値である ■%まで上昇すると仮定した場合、現時点での出血性有害事象の発現割合の想定値である ■■■%を有意に上回ることが検出力 ■■■%で確認できる。なお、抗血小板薬及び血管拡張薬等を併用している部分集団での検討を考慮した場合、部分集団が ■■■例以上であれば、同様の判定基準で ■■■%以上の検出力が担保される。国内 SFY10810 試験における PAD の治療に関する抗血小板薬、血管拡張薬等の併用割合を踏まえると、PAD 患者を対象とした製造販売後調査において、■■■例以上の抗血小板薬や血管拡張薬等の併用症例が確保できると考えられ、当該部分集団においても出血性有害事象の発現割合が現時点での想定値を有意に上回ることを ■■■%以上の検出力で確認できる。

また、PAD 患者を対象とした製造販売後調査では、調査項目に設定している「本剤の投与状況」において、75 mg/日からの減量投与に関する情報（投与量及び減量投与した理由）に加えて、使用開始時から 75 mg/日未満の投与量を選択した場合の理由を収集できるようにする。なお、現在計画している製造販売後調査では、既に「患者背景」、「既往歴・合併症」、「本剤投与前からの末梢動脈疾患に対する治療薬及び併用薬」、「併用薬」、「有害事象（出血性有害事象）」等の情報を収集することになっており、上記の「本剤の投与状況」の情報を基に、投与量別の患者背景や出血リスク等の比較は実施可能であると考ええる。

機構は、製造販売後調査の実施計画について、今後、細部にわたる検討は必要であるものの、申請者の対応は概ね妥当であると判断し、申請者の回答を了承した。

### III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。（下線部変更）

頁	行	訂正前	訂正後
3	13-14	経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心	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)

		筋梗塞)	
3	21	経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される下記の虚血性心疾患の場合	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

#### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は4年と設定することが妥当と判断する。

[効能・効果] 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）が適用される下記の虚血性心疾患  
 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）  
 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞  
末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

（下線部今回追加）

[用法・用量] 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75 mg 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50 mg を1日1回経口投与する。  
 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合  
 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300 mg を1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75 mg を経口投与する。  
末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合  
通常、成人には、クロピドグレルとして75 mg を1日1回経口投与する。

（下線部今回追加）