

サノフィ・アベンティス株式会社

## プラビックス錠

### 2.5 臨床に関する概括評価

---

---

Total number of pages: 81

## 目 次

2.5 臨床に関する概括評価 .....	1
目 次 .....	2
表 目 次 .....	6
図 目 次 .....	7
略号と用語の定義 .....	8
1 製品開発の根拠 .....	9
1.1 諸言 .....	9
1.2 背景及び根拠 .....	9
1.2.1 末梢動脈疾患の病態及び予後 .....	9
1.2.2 末梢動脈疾患の薬物療法 .....	11
1.2.3 薬理学的分類及び作用機序 .....	13
1.2.4 臨床開発計画 .....	14
1.3 申請適応症 .....	18
1.4 規制当局との対面助言等の経緯 .....	20
2 生物薬剤学に関する概括評価 .....	22
3 臨床薬理に関する概括評価 .....	23
3.1 日本人アテローム血栓症患者における血小板凝集抑制作用 .....	23
3.2 日本人及び外国人アテローム血栓症患者における血小板凝集抑制作用の比較 .....	25
3.3 まとめ .....	26

4	有効性の概括評価	27
4.1	緒言	27
4.2	試験デザイン及び方法	27
4.3	海外臨床データの外挿	29
4.4	有効性の結果	29
4.4.1	末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810)	29
4.4.1.1	血管性イベント (第1期: 12週間)	29
4.4.1.2	血管性イベント (全期間: 52週間)	31
4.4.1.3	その他の有効性評価項目	34
4.4.2	アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE)	38
4.4.3	脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23)	39
4.5	部分集団及び特別な状況下における有効性	40
4.5.1	人口統計学及び疾患	40
4.5.2	前治療及び併用薬/併用療法	40
4.6	有効性に関する考察と結論	41
5	安全性の概括評価	43
5.1	緒言	43
5.2	試験デザイン及び評価方法	43
5.2.1	解析対象集団	43
5.2.2	主要及び副次評価項目	44
5.2.3	その他の安全性評価	46
5.3	主要及び副次安全性評価項目の結果	46
5.3.1	主要安全性評価項目	46
5.3.1.1	安全性イベント (12週間)	46
5.3.2	副次安全性評価項目	49

2.5 臨床に関する概括評価  
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

5.3.2.1	出血性有害事象（12週間）	49
5.3.2.2	重篤な有害事象（12週間）	50
5.3.2.3	有害事象及び副作用（12週間）	51
5.3.2.4	出血性有害事象（52週間）	52
5.3.2.5	重篤な有害事象（52週間）	52
5.3.2.6	安全性イベント（52週間）	53
5.3.2.7	有害事象及び副作用（52週間）	55
5.4	その他の安全性評価	55
5.4.1	試験における曝露状況	55
5.4.2	TEAE（treatment emergent adverse event）	56
5.4.3	出血性 TEAE	58
5.4.4	重篤な有害事象	59
5.4.5	有害事象による中止	60
5.4.6	死亡	61
5.4.7	臨床検査データ	62
5.4.8	部分集団及び特別な状況下における安全性	63
5.4.8.1	人口統計学及び疾患	63
5.4.8.2	薬物相互作用	64
5.4.9	安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性	66
5.4.10	過量投与	66
5.4.11	依存性又は薬物乱用	67
5.4.12	反跳現象	67
5.4.13	市販後の使用経験	67
5.4.13.1	市販後の安全性データの要約	67
5.4.13.2	Periodic Safety Update Report（PSUR）No.23における安全性情報の要約	68
5.5	安全性に関する考察及び結論	69
6	ベネフィットとリスクに関する結論	72

2.5 臨床に関する概括評価  
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

6.1	ベネフィットとリスク .....	72
6.1.1	ベネフィット .....	72
6.1.2	リスク .....	73
6.2	申請適応症に対する本剤の治療上の位置づけ .....	74
6.3	効能又は効果 .....	76
6.4	用法及び用量 .....	77
7	参考文献 .....	79

## 表 目 次

表 1 - 末梢動脈疾患（PAD）患者における抗血小板療法 .....	11
表 2 - 国内の経口抗血小板薬の末梢動脈疾患に対する効能又は効果 .....	12
表 3 - 臨床試験の一覧 .....	16
表 4 - 日本人アテローム血栓症患者におけるクロピドグレル 75 mg/日を反復投与したときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率（%） .....	24
表 5 - 外国人動脈硬化性疾患患者にクロピドグレル又はチクロピジン反復投与したときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率（%） -P1404 .....	26
表 6 - 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」の解析結果（第 1 期：12 週間） -All randomized population、SFY10810 .....	30
表 7 - 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」の分類別発現状況（全期間：52 週間） -All randomized population、SFY10810 .....	31
表 8 - 初発の安全性イベントの解析結果（第 1 期：12 週間） -All randomized population、SFY10810..	47
表 9 - 初発の安全性イベントの分類別発現状況（第 1 期：12 週間） -All randomized population、SFY10810 .....	49

## 目 次

図 1 - 末梢動脈疾患の病態.....	10
図 2 - 脳梗塞症患者にクロピドグレル及びチクロピジンを反復投与したときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率 (%) - DV7314-24 .....	25
図 3 - 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 Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間） - All randomized population、SFY10810 .....	33
図 4 - 初発の全ての虚血性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間） - All randomized population、SFY10810.....	35
図 5 - 初発の下肢の虚血性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間） - All randomized population、SFY10810.....	37
図 6 - 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 Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：最大 3 年間） - All randomized population（PAD 集団）、CAPRIE.....	39
図 7 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間） - All randomized population、SFY10810.....	48
図 8 - 初発の出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間） - All randomized population、SFY10810.....	50
図 9 - 初発の重篤な有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間） - All randomized population、SFY10810.....	51
図 10 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間） - All randomized population、SFY10810.....	53
図 11 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（52 週間） - FAS、DV7314-23.....	54

## 略号と用語の定義

ABI:	ankle brachial index (足関節・上腕血圧比)
ADP:	adenosine 5'-diphosphate (アデノシン 5'ニリン酸)
ALP:	alkaline phosphatase (アルカリフォスファターゼ)
ALT:	alanine aminotransferase (アラニン・アミノトランスフェラーゼ)
AST:	aspartate aminotransferase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
CAPRIE:	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CI:	confidence interval (信頼区間)
FAS:	full analysis set (最大の解析集団)
GCP:	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
PAD:	peripheral arterial disease (末梢動脈疾患)
PCI:	percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈形成術)
PSUR:	Periodic Safety Update Report
REACH Registry:	REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry
SAE:	serious adverse event (重篤な有害事象)
SD:	standard deviation (標準偏差)
TASC:	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus
TEAE:	treatment emergent adverse event (治験薬投与下で認められた有害事象)
TIA:	transient ischemic attack (一過性脳虚血発作)
$\gamma$ -GTP:	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -グルタミル・トランスペプチダーゼ)

## 1 製品開発の根拠

### 1.1 諸言

クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」という）は、チエノピリジン骨格を有する抗血小板薬である。海外では、1997年11月以降「脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患」及び「急性冠症候群」の患者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以上の国と地域で承認されている。

国内では、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、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）」、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」、2012年8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」を追加の適応として一部変更承認を取得しているが、末梢動脈疾患に対する適応を有していない。

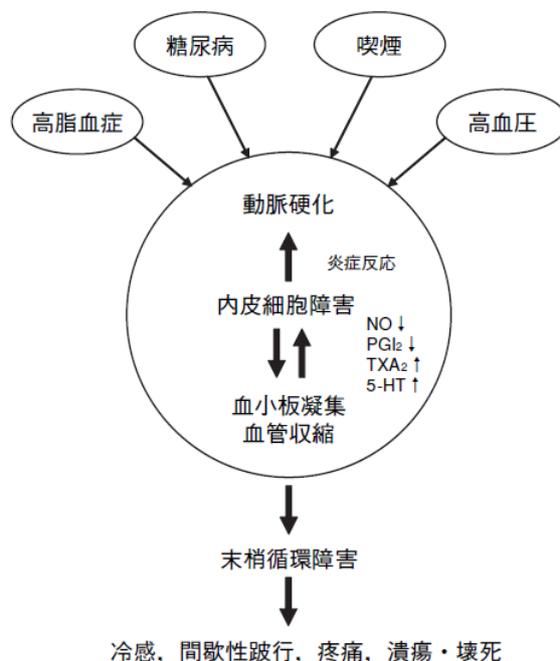
本申請は、末梢動脈疾患に対する効能追加を目的としたものである。

### 1.2 背景及び根拠

#### 1.2.1 末梢動脈疾患の病態及び予後

末梢動脈疾患は、全身に発症するアテローム血栓症の一部分症で、血管内皮細胞の障害に伴う血小板凝集や血管収縮により下肢の動脈における血流の減少又は血管の閉塞をきたし、結果として下肢の冷感、間歇性跛行、疼痛、潰瘍や壊死を呈し、さらに悪化すると下肢切断を余儀なくされる疾患である（図1）。末梢動脈疾患患者は高齢化や食生活の欧米化により本邦でも急速に増加している(1)。

図 1 - 末梢動脈疾患の病態



末梢動脈疾患患者の管理に関する国際的なガイドライン Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) II (2)によれば、50歳以上の末梢動脈疾患（無症候性を含む）患者の初期臨床症状は非定型下肢疼痛が30～40%、典型的間歇性跛行が10～35%、重症虚血肢（安静時疼痛及び虚血性潰瘍・壊死）が1～3%であり、無症候性は20～50%である。重症虚血肢を除く末梢動脈疾患患者の下肢の予後は良好で、5年後の転帰では70～80%の患者は間歇性跛行の状態で安定しており、間歇性跛行の悪化及び重症虚血肢に至る患者はそれぞれ10～20%及び5～10%である。一方で、患者の生命予後は悪く、5年間の非致死的心血管イベント（心筋梗塞又は脳卒中）の発生率は20%、死亡率は10～15%であり、その死因の75%が心血管系合併症に起因するとされている。重症虚血肢患者の下肢の予後及び生命予後はともに悪く、1年後の転帰では30%の患者が下肢の切断に至り、25%の患者が死亡に至るとされている。

日本を含む世界44カ国のアテローム血栓症（脳血管疾患、冠動脈疾患、末梢動脈疾患）患者及び複数のリスク因子を有する患者を対象とした国際前向き観察研究 REACH Registryでの1年間の追跡調査(3)によれば、日本人末梢動脈疾患患者の血管性イベント（脳卒中〔虚血性又は出血性〕、心筋梗塞、心血管死）の発生率は3.08%と脳血管疾患患者の3.90%、冠動脈疾患患者の3.32%に比べると若干低いものの、血管性イベントに虚血性イベント（一過性脳虚血発作・不安定狭心症・その他末梢動脈疾患の悪化を含む）による入院を加えた発生率は末梢動脈疾患患者では10.52%と、脳血管疾患患者の6.17%、冠動脈疾患患者の8.19%に比べて高い値を示した。また、世界全体での末梢動脈疾患

患者における1年次の血管性イベントの発生率5.35%と比較すると日本での血管性イベントの発生率は低いものの(4)、末梢動脈疾患と脳血管疾患の二つの血管床の病変を有する患者での血管性イベントの発生率は世界全体7.76%に対して日本7.23%であり、他のアテローム血栓症を合併する高リスク患者では世界全体と同様に日本でも血管性イベントの発生率が非常に高いことが示唆されている。さらに、日本人末梢動脈疾患患者は脳血管疾患患者と同様に非致死性脳卒中の発生率が高く、その発生率は末梢動脈疾患患者で2.07%、脳血管疾患患者で2.77%（冠動脈疾患では1.28%）であり、末梢動脈疾患患者の世界全体での発生率1.92%と同程度の発生率であることが示されている。

以上のように、末梢動脈疾患は重篤で致命的である脳梗塞や心筋梗塞などの血管性イベントの発生リスクが高い疾患であり、患者の生命予後を改善するためには血管性イベントの発生を抑制することが重要である。

### 1.2.2 末梢動脈疾患の薬物療法

国際的なガイドラインであるTASC IIでは、症候性末梢動脈疾患患者に対して心血管合併症発生率及び死亡率のリスクを減少させるために抗血小板薬の長期間処方を推奨している（表1）。標準的治療法としてはアスピリン/ASA（アセチルサリチル酸：acetylsalicylic acid）又はクロピドグレルの投与が推奨されている。

表1 - 末梢動脈疾患（PAD）患者における抗血小板療法

推奨事項
<ul style="list-style-type: none"><li>すべての症候性PAD患者に対して、他の心血管疾患の病歴の有無にかかわらず、心血管合併症発生率および死亡率のリスクを減少させるため、抗血小板薬を長期間処方すべきである [A] .</li><li>アスピリン/ASAは、他の心血管疾患（冠動脈または頸動脈）の臨床的徴候をもつPAD患者にも有効である [A] .</li><li>他の種類の心血管疾患の臨床的徴候をもたないPAD患者に対するアスピリン/ASAの使用については、検討してもよい [C] .</li><li>クロピドグレルは、他の心血管疾患の臨床的徴候の有無にかかわらず、症候性PAD患者サブグループの心血管イベントの減少に有効である [B] .</li></ul>

推奨事項のグレード: A = 明確な推奨事項を扱った、全体的に良質で一貫性のある多数の文献の一部としての、少なくとも一つのランダム化比較試験の基準に基づいていること. B = 推奨事項の主題に関する良質なランダム化比較試験はみられないが、よく管理された臨床試験に基づいていること. C = 専門家委員会の報告や意見、および/または権威者の臨床経験から得たエビデンスに基づいていること. 「下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II(5)」より引用.

国内のガイドラインでは、TASC IIと同様に末梢動脈疾患患者に対する薬物療法の主な目的として血管性イベントの抑制を挙げている。国内9学会の合同研究班報告である「末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン」(6)では、末梢動脈疾患（閉塞性動脈硬化症）に対する薬物療法の主な目的を、1) 症状及び虚血の改善、2) 血行再建・血管内治療による開存性の向上、3) 全身の血管イベント抑制

2.5 臨床に関する概括評価  
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

としており、そのうち全身の血管イベント抑制については低用量アスピリンの長期処方を推奨している。また、国内 13 学会の合同研究班報告である「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」(7)では、心血管事故発生リスクの低減を目的として慢性末梢動脈疾患患者にはアスピリン 81~162 mg/日の投与をクラス I に、アスピリン投与が禁忌の患者にはチクロピジン（クロピドグレル）の投与をクラス IIa に分類している（クラス I：有益/有効であるという根拠があり、適応であることが一般に同意されている。クラス IIa：有益/有効であるという意見が多いもの）。実臨床ではアスピリン、チクロピジン及びクロピドグレルは血管性イベントの抑制を期待して末梢動脈疾患患者に使用されている。

しかしながら、現在、国内で末梢動脈疾患の適応を有する抗血小板薬の効能・効果は、いずれも潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善を目的としたものである（表 2）。

表 2 - 国内の経口抗血小板薬の末梢動脈疾患に対する効能又は効果

一般名（主な製品名）	効能又は効果	用法及び用量
チクロピジン塩酸塩 （パナルジン）	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感などの阻血性諸症状の改善	1日 300~600 mg, 食後 2~3 回に分服（増減）
シロスタゾール （プレタール）	慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善	1回 100 mg, 1日 2回経口投与。年齢、症状により適宜増減
サルポグレラート塩酸塩 （アンブラーグ）	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善	サルポグレラート塩酸塩として 1回 100 mg, 1日 3回食後経口投与（増減）
ベラプロストナトリウム （ドルナー、プロサイクリン）	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善	1日 120 µg を食後 3回に分服
イコサペント酸エチル （エパデール）	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善	1回 600 mg, 1日 3回食直後経口投与（増減）
リマプロストアルファデクス （プロレナール、オパルモン）	閉塞性血栓性血管炎に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善	1日 30 µg, 3回に分服
アスピリン・ダイアルミネート （パファリン）	（注釈参照）	1日 1回 1錠（アスピリンとして 81 mg）, 症状により 1回 4錠（アスピリンとして 324 mg）まで増量できる
アスピリン （バイアスピリン）	（注釈参照）	1日 1回 100 mg 経口投与。症状により 1回 300 mg まで増量できる。

アスピリン/アスピリン・ダイアルミネートの効能又は効果：

(1)次の疾患における血栓・塞栓形成の抑制：狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作 [TIA]、脳梗塞）

(2)冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

チクロピジン塩酸塩（以下、「チクロピジン」という）は、クロピドグレルと同様にチエノピリジン系の強力な抗血小板薬である。末梢動脈疾患患者を対象とした複数の海外臨床試験(8)(9)(10)では、心筋梗塞、脳卒中及び血管死のリスクを減少させることが報告されており、日本人末梢動脈疾患患者に対しても血管性イベントの抑制に効果が期待できる薬剤である。しかしながら、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報告されており、安全性上のリスクが高く、国内の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。

アスピリンは、Antithrombotic Trialists' Collaboration によるメタアナリシスの結果(10)では末梢動脈疾患患者における血管性イベントの抑制効果が証明されているものの、その有効性は他のアテローム血栓症を合併している場合のみみられるとされている(11)。アスピリン製剤は、虚血性心疾患（血行再建術後を含む）や虚血性脳血管障害における血栓・塞栓形成の抑制の効能・効果を有するものの、末梢動脈疾患に対する適応を有していない。

以上のように、国際的なガイドライン及び国内のガイドラインでは全身の血管性イベントの抑制を目的として末梢動脈疾患に対する抗血小板薬の長期間処方を推奨しているが、国内では血管性イベントの抑制の適応を有する抗血小板薬がないのが現状である。また、国内のガイドラインで推奨されているチクロピジンは安全性上のリスクが高いという課題がある。したがって、国内の臨床現場では患者の生命予後の改善に有効かつ安全性上のリスクが低い抗血小板薬に対する医療上の必要性が高いと考えられる。

なお、国内では医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で末梢動脈疾患の効能追加が取り上げられ、厚生労働省から「末梢動脈疾患のアテローム血栓症イベントの抑制」に対するクロピドグレルの開発が要請されている。

### 1.2.3 薬理学的分類及び作用機序

クロピドグレルは、肝臓で変換された活性代謝物が血小板上の ADP 受容体 (P2Y<sub>12</sub>) に不可逆的に作用し、ADP による血小板の活性化を特異的に阻害する抗血小板薬である。ADP を介したアデニレートシクラーゼの抑制作用を阻害するとともに、ADP を介した GPIIb/IIIa 複合体（フィブリノーゲン受容体）の活性化を阻害することによって血小板の凝集反応を抑制する。また、クロピドグレルは、コラーゲン惹起血小板凝集をわずかに抑制する。これは、血小板の活性化によって濃染顆粒から放出される内因性 ADP の血小板活性化増幅作用をクロピドグレルが抑制するためと考えられる。クロピドグレルは、血管内皮傷害モデルなど、血小板活性化が関与する各種動物モデルにおいて抗血栓作用を示す。

#### 1.2.4 臨床開発計画

本臨床開発計画は、既承認の効能・効果である「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」及び「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、ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」に加え、新たに末梢動脈疾患に対する効能追加を目的として策定した。

本申請適応症に対する有効性及び安全性評価では、末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）の1試験を評価資料とした。また、アテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の末梢動脈疾患患者集団の成績及び脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）の成績を有効性及び安全性評価の参考資料とした。さらに、末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレルの推奨用法・用量の設定根拠を補完するため、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、DV7314-24）及び海外臨床試験1試験（P1404）の計6試験を参考資料とした（表3）。

SFY10810試験では、海外臨床試験（CAPRIE）の成績、血小板凝集抑制作用を検討した国内及び海外臨床試験の成績、並びに国内の既承認適応症である「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」の通常用量を基に、末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの用法・用量を75 mg 1日1回に設定した。

この用法・用量を用いて、今回適応拡大を目指す末梢動脈疾患患者を対象として、クロピドグレル75 mg 1日1回のチクロピジン200 mg 1日1回に対する安全性における優越性の検証を主要目的としたSFY10810試験を計画した。本試験は12週間の二重盲検試験（第1期）及び第1期に引き続きクロピドグレルをオープンラベルで40週間投与するオープン投与試験（第2期）で構成する計52週間の試験である。対照薬として用いたチクロピジンの用量は実臨床で多く用いられている200 mg/日を選択した(12)。

本申請は、新規適応症の追加を目的としたものであり、第一義的には有効性の検証（プラセボ対照試験あるいは標準的な治療薬を対照薬に用いた優越性又は非劣性試験）が必要である。しかし、実臨床では症状の改善を主目的に約9割の患者に抗血小板薬が投与されており約6割の患者に2剤以上の併用がなされている現状(12)及び本疾患の重篤性を踏まえると、他の抗血小板薬の使用を禁止してプラセボを用いることは倫理的観点から実施困難である。また、標準的な治療薬の一つであるチクロピジンを対照とした非劣性試験を実施する場合でも数千名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。

クロピドグレルは、海外大規模臨床試験（CAPRIE）の部分集団解析で末梢動脈疾患患者における血管性イベントの抑制効果が示されており、国際的なガイドラインTASC IIで血管性イベントの抑制

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

の標準的治療法として推奨されている。国内では、疾患は異なるものの末梢動脈疾患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第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）で、クロピドグレルの血管性イベント抑制効果はチクロピジンと同程度であることが示されており、日本人末梢動脈疾患患者に対してもクロピドグレルはチクロピジンと同程度の血管性イベント抑制効果を期待できると考えられる。一方、チクロピジンは、海外の複数の試験で末梢動脈疾患患者における血管性イベントの抑制効果が示されており、国内のガイドラインでも推奨されているが、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、肝機能障害などの重大な副作用が臨床現場で問題となっている。以上より、クロピドグレルのチクロピジンに対する安全性における優越性の検証を主要目的として SFY10810 試験を計画した。

有効性に関しては、前述のとおり非劣性の検証は現実的に実施困難であるため、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」の複合エンドポイント）の累積発現率をクロピドグレル群とチクロピジン群で数値的に比較することを計画した。

なお、SFY10810 試験では、有効性の評価項目として設定した「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」の複合エンドポイントのイベント発現数が少なかったことから、入院の有無を問わない全ての虚血性イベントを評価指標として、クロピドグレルの血管性イベントのリスク低減効果を追加解析として検討することとした。

また、国内の開発ではチクロピジンの代替薬としてクロピドグレルを位置付けている観点から、チクロピジンの効能・効果に該当する末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現（悪化）抑制効果について、下肢の虚血性イベント（虚血性症状とその原因となる事象）の発現並びに足関節・上腕血圧比（ABI）の変動を評価指標として、クロピドグレル群とチクロピジン群で比較することとした（追加解析）。

本 CTD に示す臨床データの根拠として使用した試験は、実施国の GCP に従って実施された。これらの試験はヘルシンキ宣言、治験依頼者の臨床試験の実施及び文書管理のための標準業務手順書、実施国の法律及び規制にも従っている。

2.5 臨床に関する概括評価  
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 3 - 臨床試験の一覧

試験の種類	治験実施計画書の 識別コード  添付資料番号  施設数	試験デザイン及び 対照の種類	被験薬/対照薬：  投与量、投与方法、投与経路	被験者数  -合計 <i>a/b</i>  -投与群 <i>b</i>	健康被験者又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 実施時期
血小板凝集抑制作用を検討した臨床試験							
用量探索試験 薬力学試験	DV7314-02  5.3.4.2-1 (参考)  20 施設 (日本)	非盲検、単群 (用 量漸増法)	クロピドグレル: 1 日 1 回経口 (開 始用量を 10 mg/日とし、2 週毎に 25、50、75 mg/日に漸増する)	-46/44	脳血栓症	8 週	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■
用量探索試験 薬力学試験	DV7314-04  5.3.4.2-2 (参考)  16 施設 (日本)	非盲検、並行群間 比較	クロピドグレル: 10、50 又は 75 mg 1 日 1 回経口	-48/48  -10 mg 群:11 / 50 mg 群:19 / 75 mg 群:18	血行再建術後の 慢性動脈閉塞症	12 週	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■
用量設定試験 薬力学試験	DV7314-06  5.3.4.2-3 (参考)  94 施設 (日本)	二重盲検、並行群 間比較	クロピドグレル: 25、50 又は 75 mg 1 日 1 回経口	-385/381  -25 mg 群:129 / 50 mg 群:121 / 75 mg 群:131	虚血性脳血管障 害 (TIA 及び脳梗 塞症)	24-48 週	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■
薬力学試験	DV7314-12  5.3.4.2-4 (参考)  1 施設 (日本)	単盲検、並行群間 比較	クロピドグレル: 10、25、50 又は 75 mg 1 日 1 回経口	-80/77  -10 mg 群:19 / 25 mg 群:19 / 50 mg 群:19 / 75 mg 群:20	心臓血管外科 (受診)	4 週	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■
薬力学試験	DV7314-24  5.3.4.2-5 (参考)  17 施設 (日本)	二重盲検、並行群 間比較	クロピドグレル: 10、37.5 又は 75 mg 1 日 1 回経口  チクロピジン: 200 mg 1 日 1 回経口	-125/124  -10 mg 群:31 / 37.5 mg 群:32 / 75 mg 群:32 / チクロピジン群:29	脳梗塞症 (心原 性脳塞栓症を除 く)	14 日	完了 完全な報告書 20■■■■ ~ 20■■■■
薬力学試験	P1404  5.3.4.2-6 (参考)  26 施設 (ベルギ ー、フランス、ス イス)	非盲検、並行群間 比較	クロピドグレル: 10、25、50、75 又 は 100 mg 1 日 1 回経口  プラセボ: 1 日 1 回経口  チクロピジン: 1 回 250 mg、1 日 2 回経口	-150/150  -10 mg 群:21 / 25 mg 群:21 / 50 mg 群:31 / 75 mg 群:21 / 100 mg 群:11 / プラセボ群:23 / チクロピジン 群:22	抗血小板療法を 必要とし血栓症 リスクを有する 動脈硬化性疾患	27 日	完了 完全な報告書 19■■■■ ~ 19■■■■

2.5 臨床に関する概括評価  
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

表 3 - 臨床試験の一覧 (続き)

試験の種類	治験実施計画書の 識別コード  添付資料番号  施設数	試験デザイン及び 対照の種類	被験薬/対照薬:  投与量、投与方法、投与経路	被験者数  -合計 <i>a/b</i>  -投与群 <i>b</i>	健康被験者又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 実施時期
申請する適応症に関する比較対照試験							
第1期: 検証的試験 (安全性における優越性)  第2期: 長期投与試験	SFY10810  5.3.5.1-1 (評価)  52 施設 (日本)	第1期 (12週):  二重盲検、並行群間比較、実薬対照  第2期 (40週):  オープン	クロピドグレル: 75 mg 1日1回経口  チクロピジン: 200 mg 1日1回経口	-431/431  -クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群:215 / チクロピジン (TIC-CLOP) 群:216	末梢動脈疾患	52 週  :12 週 (二重盲検投与) + 40 週 (クロピドグレルの継続投与)	完了  完全な報告書 2009.2~2011.5
検証的試験 (安全性における優越性及び有効性における非劣性)	DV7314-23  5.3.5.1-2 (参考)  129 施設 (日本)	二重盲検、並行群間比較、実薬対照	クロピドグレル: 75 mg 1日1回経口  チクロピジン: 200 mg 1日1回経口	-1172/1155  -クロピドグレル群:575 / チクロピジン群:580	脳梗塞症 (心原性脳塞栓症を除く)	52 週	完了  完全な報告書 2001.9~2003.11
検証的試験 (有効性における優越性)	P1633 (CAPRIE)  5.3.5.1-3 (参考)  304 施設 (欧州、オーストラリア、ニュージーランド、北米)	三重盲検、並行群間比較、実薬対照	クロピドグレル: 75 mg 1日1回経口  アスピリン: 325 mg 1日1回経口	-19185/19099  -クロピドグレル群:9553 / アスピリン群:9546  末梢動脈疾患患者集団:  -6452/6439  -クロピドグレル群:3218 / アスピリン群:3221	脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患	1-3 年	完了  完全な報告書 1992.3~1996.2

a 総症例

b 投与例 (DV7314-02、DV7314-12: GCP 違反例を除く。DV7314-06: 開鍵後に治験薬の投与が判明した1例を除く。)

TIA = 一過性脳虚血発作

### 1.3 申請適応症

本申請における末梢動脈疾患の効能追加に係る効能・効果（案）は、以下のとおりとした。

#### 効能又は効果

- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

アテローム血栓症（脳血管疾患、冠動脈疾患、末梢動脈疾患）は、アテローム性動脈硬化病変を基盤とした血栓・塞栓症である。末梢動脈疾患は下肢のアテローム性動脈硬化に基づく慢性動脈閉塞性疾患で、アテローム性動脈硬化病変は腸骨動脈や大腿動脈に好発する。末梢動脈疾患患者では、冠動脈、頸動脈や腹部大動脈でも同様にアテローム性動脈硬化が生じていることが多い(13)(14)。アテローム血栓症の基本病態は、血管内皮細胞の障害に伴う血小板凝集塊を主成分とする血栓の形成、血管内腔の狭窄／閉塞である(1)(7)。末梢動脈疾患では血小板の活性化や凝固系の亢進が認められることから(15)(16)、脳血管疾患や冠動脈疾患と同様に、血小板の凝集を抑制することが病態の進展防止や全身の血管性イベントの抑制に重要であると考えられ、国内外のガイドライン(5)(6)(7)でも抗血小板薬の使用が推奨されている。

クロピドグレルは、血小板上のADP受容体(P2Y<sub>12</sub>)を介した血小板凝集抑制作用を有し、血小板の活性化が関与する各種動物の病態モデルで血栓・塞栓形成の抑制作用を示す。ヒトにおいても、アテローム血栓症患者を対象とした臨床薬理試験で血小板凝集抑制作用が確認されており、またヒト*ex vivo*動脈血栓モデルで血栓形成抑制作用を示すことも報告されている(17)。さらに、CAPRIE試験の末梢動脈疾患患者集団ではクロピドグレル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有意に優れていることが検証された。また、本申請の評価資料であるSFY10810試験では日本人末梢動脈疾患患者に対してチクロピジン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ることが示された。

以上より、クロピドグレル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は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末梢動脈疾患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、クロピドグレルの血栓・塞栓形成の抑制効果は上述のとおり明らかであることから、「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」をクロピドグレルの効能・効果として追加することとした。

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

クロピドグレルの薬理作用、非臨床試験成績、臨床薬理試験成績、及び国内及び海外の臨床試験成績を以下に示す。

### 薬理作用：

クロピドグレルは、肝臓で代謝を受けて生成される活性代謝物が血小板上の ADP 受容体 (P2Y<sub>12</sub>) に不可逆的に結合することにより、持続的に安定した血小板凝集抑制作用を示す。この血小板凝集抑制作用により血栓・塞栓形成を抑制する。

### 非臨床試験：

クロピドグレルの抗血栓作用は、血管内皮傷害モデルなど、血小板活性化が関与する各種動物モデルを用いた非臨床試験で確認されている。クロピドグレルは単回経口投与により、ラット銅線留置及びウサギステント留置動静脈間 (AV) シェントモデルにおいて血栓形成を有意に抑制し、1日2回2日間経口投与により、ラット中大脳動脈血栓モデルにおいて血栓形成による血管閉塞を抑制した。さらに、クロピドグレルは、動脈内血栓に起因するイヌ冠動脈周期的血流減少モデル、血管内皮に傷害を与えることにより作製したウサギバルーン内皮傷害モデル及びコレステロール負荷ウサギ内皮傷害ステント留置モデルにおいても血流減少、血小板粘着及び血管再狭窄を抑制した。

### 臨床薬理試験：

末梢動脈疾患（慢性動脈閉塞症）患者を対象とした国内臨床薬理試験 (DV7314-04) では、クロピドグレル 75 mg/日投与による血小板凝集抑制作用が確認されている。日本人のアテローム血栓症患者（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）にクロピドグレル 75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率は、疾患の違いにかかわらずほぼ同程度であった。また、日本人と外国人のアテローム血栓症患者にクロピドグレル 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。

### 海外臨床試験：

アテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) では、クロピドグレル 75 mg 1日1回はアスピリン 325 mg 1日1回と比べて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）の累積発現率を有意に低下させた。対象疾患別の部分集団解析の結果では、末梢動脈疾患患者集団におけるクロピドグレル 75 mg 1日1回の血管性イベントのリスク低減効果はアスピリン 325 mg 1日1回と比べて高いことが示されている。また、末梢動脈疾患患者集団の層別解析の結果では、クロピドグレル 75 mg 1日1回は他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併がある患者及び既往・合



また、「[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]と考える。また、[REDACTED]、[REDACTED]と考える。」との機構の助言を踏まえ、SFY10810 試験と CAPRIE 試験間における末梢動脈疾患患者集団の患者背景等の相違点を示した上で、CAPRIE 試験の有効性成績を参考として利用することとした。

[REDACTED]については、「[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]と考える。」との機構の助言を踏まえ、現在までに得られている臨床薬理試験、脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績等に加え、SFY10810 試験成績に基づき、日本人末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの推奨用法・用量の妥当性を説明することとした。

SFY10810 試験は、以上の機構の助言を踏まえて策定した試験デザインで実施した。

その後、[REDACTED]、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に機構との対面助言を再度実施し、[REDACTED]を行った。

なお、SFY10810 試験開始後、クロピドグレルの「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、日本心血管インターベンション治療学会より厚生労働省に要望が出された。本要望は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された結果、医療上の必要性が高いと評価され、2010年12月、サノフィ・アベンティス株式会社に対し、厚生労働省からクロピドグレルの開発が要請されている。

## 2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請に添付した末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）で使用した製剤は、すべて市販製剤の「プラビックス錠 75 mg」と同じ製剤である。また、本申請の効能・効果に関わる用法・用量は、既承認効能・効果の用法・用量の範囲内であり、製剤の変更あるいは追加も行わないことから、新たな試験は実施していない。

### 3 臨床薬理に関する概括評価

末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの臨床薬理的考察は、既承認時資料 CTD に記載されている臨床薬理試験結果を用いて説明可能と考えているため、今回新たな臨床薬理試験は実施していない。そこで、本章では、既承認適応の取得時に用法・用量の設定根拠に用いた臨床薬理試験の一部である 6 試験 (DV7314-02、DV7314-04、DV7314-06、DV7314-12、DV7314-24、P1404) の血小板凝集抑制作用の結果を記載し、クロピドグレルの臨床薬理的考察を行う。

#### 3.1 日本人アテローム血栓症患者における血小板凝集抑制作用

アテローム血栓症患者に対するクロピドグレルの抗血小板作用を評価するために、虚血性脳血管障害患者〔脳血栓症患者 (DV7314-02)、虚血性脳血管障害患者 (DV7314-06)、脳梗塞症患者 (DV7314-24)〕、心臓血管外科受診患者 (DV7314-12)、及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者 (DV7314-04) を対象にクロピドグレルを反復経口投与したときの血小板凝集抑制作用を検討した。その結果、それぞれの疾患患者にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を反復経口投与したときの ADP 5  $\mu$ M 惹起による血小板凝集抑制作用に大きな違いはなく、血小板凝集抑制率は約 30~40% でほぼ同程度であった (表 4)。

さらに、脳梗塞症患者 (DV7314-24) にクロピドグレル 1 回 10 mg、37.5 mg 及び 75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの ADP 5  $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制作用の用量反応性を検討した。また、対照薬としてチクロピジン 1 回 200 mg、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血小板凝集抑制作用を検討した。

ADP 5  $\mu$ M 惹起による血小板凝集抑制率は、10 mg 群 14.0%、37.5 mg 群 26.6%、75 mg 群 39.8% 及びチクロピジン群 34.9% であった (図 2 参照)。また、各クロピドグレル群とチクロピジン群の平均値の差 (95%信頼区間) は、10 mg 群 -20.9% (-31.4%, -10.3%)、37.5 mg 群 -8.3% (-18.9%, 2.4%)、75 mg 群 4.9% (-5.7%, 15.6%) であり、クロピドグレル 75 mg 群はチクロピジン群と最も近い点推定値を得た。

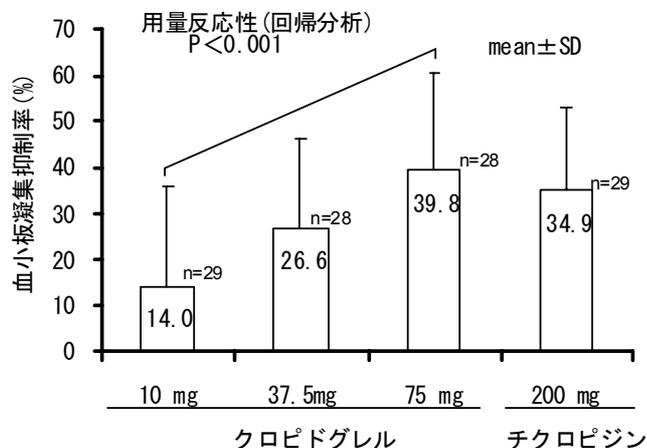
表 4 - 日本人アテローム血栓症患者におけるクロピドグレル 75 mg/日を反復投与したときの  
ADP 5  $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制率 (%)

項目	DV7314-02	DV7314-04	DV7314-06	DV7314-12	DV7314-24
デザイン	非盲検、用量漸増法	非盲検	無作為化二重盲検比較試験	無作為化単盲検用量反応試験	無作為化二重盲検 4 群比較試験
対象疾患	脳血栓症患者	慢性動脈閉塞症患者	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）	脳梗塞症患者
用法・用量	次の用量を漸増法にて 1 日 1 回経口投与 CLOP : 10 $\rightarrow$ 25 $\rightarrow$ 50 $\rightarrow$ 75 mg	CLOP : 10、50、75 mg 1 日 1 回経口投与	CLOP : 25、50、75 mg 1 日 1 回経口投与	CLOP : 10、25、50、75 mg 1 日 1 回経口投与	CLOP : 10、37.5、75 mg 1 日 1 回経口投与 TIC : 200 mg 1 日 1 回経口投与
投与期間	8 週間 (2 週間/用量)	12 週間	24 週以上 48 週まで	4 週間	14 日間
<b>クロピドグレル 75 mg/日を反復投与したときの ADP 5 <math>\mu</math>M 惹起血小板凝集抑制率 (%)</b>					
評価症例数	23	6	69	16	28
平均 $\pm$ 標準偏差 (SD)	34.1 $\pm$ 6.0 <sup>a</sup>	49.82 $\pm$ 24.35	27.5 $\pm$ 54.6	29.20 $\pm$ 33.19	39.8 $\pm$ 20.9

CLOP : クロピドグレル、TIC : チクロピジン

a : 標準誤差

図 2 - 脳梗塞患者にクロピドグレル及びチクロピジンを反復投与したときの  
ADP 5  $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - DV7314-24



### 3.2 日本人及び外国人アテローム血栓症患者における血小板凝集抑制作用の比較

外国人動脈硬化性疾患患者を対象に、クロピドグレル 1 回 10、25、50、75、100 mg、又はプラセボを 1 日 1 回、もしくはチクロピジン 1 回 250 mg を 1 日 2 回 (500 mg/日) を反復投与したときの、ADP 5  $\mu$ M 惹起最大血小板凝集能及び血小板凝集抑制率を検討した。ADP 5  $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制率を表 5 に示す。

外国人動脈硬化性疾患患者にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を反復投与したとき、ADP 5  $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制率は投与後 7 日及び 28 日で約 40%であった。一方、日本人のアテローム血栓症の各種患者にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 14 日間から 48 週間反復経口投与したとき、ADP 5  $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制率は約 30~40%であり、外国人のアテローム血栓症患者の血小板凝集抑制率とほぼ同程度であった。

表 5 - 外国人動脈硬化性疾患患者にクロピドグレル又はチクロピジンを反復投与したときの  
ADP 5  $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制率 (%) - P1404

	用量 (mg/日)	7 日目	28 日目
プラセボ	0	- 9.15 $\pm$ 6.37	- 0.50 $\pm$ 6.06
クロピドグレル	10	11.50 $\pm$ 6.12 <sup>S</sup>	14.25 $\pm$ 6.59 <sup>NS</sup>
	25	29.18 $\pm$ 4.47 <sup>S</sup>	28.92 $\pm$ 6.84 <sup>S</sup>
	50	28.69 $\pm$ 5.62 <sup>S</sup>	29.35 $\pm$ 6.20 <sup>S</sup>
	75	41.60 $\pm$ 5.11 <sup>S</sup>	39.21 $\pm$ 6.24 <sup>S</sup>
	100	44.04 $\pm$ 10.84 <sup>S</sup>	37.08 $\pm$ 7.95 <sup>S</sup>
チクロピジン	500	41.90 $\pm$ 6.31 <sup>S</sup>	46.36 $\pm$ 6.35 <sup>S</sup>

平均値 $\pm$ 標準誤差

Duncan の多重比較検定 ; プラセボとの比較において S : 有意差あり ( $p \leq 0.10$ )、NS : 有意差なし ( $p > 0.10$ )

### 3.3 まとめ

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おいてクロピドグレルの血小板凝集抑制作用を検討した。また、日本人と外国人のアテローム血栓症患者を対象とした血小板凝集抑制率を比較検討した。その結果、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おける血小板凝集抑制作用に違いはなく、クロピドグレル 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かかわ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用量反応性が認められた。
- 日本人脳梗塞症患者において、クロピドグレル 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。
- 日本人と外国人のアテローム血栓症患者にクロピドグレル 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、末梢動脈疾患患者に対する用法・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量であり、本邦で虚血性脳血管障害における承認用量である 75 mg/日が適切であると考えた。

## 4 有効性の概括評価

### 4.1 緒言

本申請適応症の有効性評価に用いた試験の概観を表3に示す。末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレルの有効性評価では、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）の1試験を評価資料とした。

また、アスピリンを対照薬としてアテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）患者におけるクロピドグレルの有効性を評価した海外臨床試験（CAPRIE）の末梢動脈疾患患者集団の有効性成績、及びチクロピジンに対照薬として脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者におけるクロピドグレルの有効性を評価した国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）の有効性成績を本申請適応症の有効性評価を補足する参考として用いた。

### 4.2 試験デザイン及び方法

#### 末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

SFY10810試験は、「現在、ABIが0.9未満の間歇性跛行」又は「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」のいずれかの基準に合致する立証された症候性末梢動脈疾患患者を対象とした。「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増悪）がランダム化前30日以内に認められた患者」及び「侵襲的治療（すべての介入術及び手術）をランダム化前30日以内に受けた患者又はランダム化後12週間以内に予定されている患者」は、治験薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性があるため、本試験の対象から除外した。

本試験は、クロピドグレル75mg1日1回を12週間投与したときの安全性及び有効性をチクロピジン200mg1日1回と比較評価する二重盲検試験（第1期）、及び第1期に引き続きクロピドグレルをオープンラベルで40週間投与するオープン投与試験（第2期）で構成する計52週間の試験である。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は治験薬投与の中断時を除き併用禁止とし、その他の抗血小板薬は併用可能とした。患者は「その他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」により層別し、クロピドグレル群又はチクロピジン群にランダムに割り当てた。

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

本試験は、安全性評価を主要目的とした試験であり、有効性評価は副次目的として設定した。有効性の評価項目は、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」の複合エンドポイント）とした。「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は、海外臨床試験（CAPRIE）及び国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）の有効性の主要評価項目と同様の内容で設定した。また、本試験では「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」のイベント発現数が少ないことが想定されたため、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」に REACH Registry(18)で主要心血管イベントの評価指標として採用されている「虚血性イベントによる入院」を加えた複合エンドポイントを有効性の評価項目に設定した。

クロピドグレルを 12 週間投与したときの有効性は、ランダム化された全ての患者の集団（all randomized population）を解析対象として、「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」の各複合エンドポイントの累積発現率をチクロピジンと比較評価した。長期投与時の有効性評価では、第 1 期に割り付けられた投与群ごとに各複合エンドポイントの累積発現率を求めた。

本試験では、有効性の評価項目として設定した「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」の複合エンドポイントのイベント発現数が少なかったことから、入院の有無を問わない全ての虚血性イベントの発現を評価指標として、クロピドグレルの血管性イベントのリスク低減効果を追加解析として検討した。全ての虚血性イベントは、全期間（52 週間）に発現した有害事象から抽出した該当事象を対象とした（[Module 2.7.3.1.3.3.1.2]）。クロピドグレルを 12 週間投与したときの全ての虚血性イベントの累積発現率をチクロピジンと比較評価するとともに、52 週間投与したときの累積発現率を求めた。

また、国内の開発ではチクロピジンの代替薬としてクロピドグレルを位置付けている観点から、チクロピジンの効能・効果に該当する末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現（悪化）抑制効果について、下肢の虚血性イベント（虚血性症状とその原因となる事象）の発現並びに ABI の変動を評価指標として、クロピドグレル群とチクロピジン群で比較することとした（追加解析）。

下肢の虚血性イベントは、全期間（52 週間）に発現した有害事象から抽出した該当事象を対象とした（[Module 2.7.3.1.3.3.1.2]）。クロピドグレルを 12 週間投与したときの下肢の虚血性イベントの累積発現率をチクロピジンと比較評価するとともに、52 週間投与したときの累積発現率を求めた。ABI は、治験実施計画書で安全性評価のために測定された値を用いて、12 週間投与時のベースライン（ランダム化時）からの変化量をクロピドグレルとチクロピジンで比較評価した。また、52 週間投与時の ABI の変動についても検討した。

#### アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

CAPRIE 試験は、最近（ランダム化前1週間以上6ヵ月以内に）発症した脳梗塞、最近（ランダム化前35日以内に）発症した心筋梗塞、又は症候性末梢動脈疾患と確定診断された患者を対象に、クロピドグレル 75 mg 1日1回を最大3年間、最小1年間投与したときの有効性及び安全性をアスピリン 325 mg 1日1回と比較評価する試験デザインである。有効性の主要評価項目は、血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）とし、ランダム化された全ての患者の集団（all randomized population）を解析対象として複合エンドポイントの累積発現率をアスピリンと比較評価した（intent-to-treat 解析）。

#### 脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

DV7314-23 試験は、最終の発症から8日以上脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象に、クロピドグレル 75 mg 1日1回を52週間投与したときの安全性及び有効性をチクロピジン 200 mg 1日1回と比較評価する試験デザインである。有効性の主要評価項目は、血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）とし、最大の解析集団（full analysis set [FAS]）を解析対象として複合エンドポイントの累積発現率をチクロピジンと比較評価した。

### 4.3 海外臨床データの外挿

本申請では海外データの外挿は実施していないが、アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の部分集団である末梢動脈疾患患者集団の有効性成績を参考として用いた。

### 4.4 有効性の結果

#### 4.4.1 末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）

##### 4.4.1.1 血管性イベント（第1期：12週間）

（Module 2.7.3.3.2.1.1.1）

第1期（12週間）における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」は、クロピドグレル群で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。その分類別発現状況は、クロピドグレル群で虚血性イベントによる入院2例（間歇性跛行の悪化1例、一過性脳虚血発作1例）、チクロピジン群で脳梗塞（致死性）1例及び心筋梗塞（非致死性）1例であった（[Module 2.7.3 表 19]）。

2.5 臨床に関する概括評価  
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

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」に関するクロピドグレル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 to 7.581) と推定され、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった (層別 Log-rank 検定 : p=0.9553) (表 6)。

表 6 - 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」の解析結果 (第 1 期 : 12 週間) – All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (N=215)	Ticlopidine (N=216)
Number of events, n (%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Cumulative incidence (95% CI) <sup>a</sup> at Week 4	0.000 (0.000 to 0.000)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) <sup>a</sup> at Week 8	0.009 (0.000 to 0.022)	0.000 (0.000 to 0.000)
Cumulative incidence (95% CI) <sup>a</sup> at Week 12	0.009 (0.000 to 0.022)	0.009 (0.000 to 0.023)
Stratified Log-rank test p-value <sup>b</sup>	0.9553	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	1.058 (0.148 to 7.581)	-
Un-stratified Log-rank test p-value <sup>d</sup>	0.9962	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) <sup>e</sup>	1.005 (0.142 to 7.133)	-

<sup>a</sup> Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

<sup>b</sup> Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, <sup>c</sup> Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

<sup>d</sup> Unstratified Log-rank test for treatment group <sup>e</sup> Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_t\_km\_logrank\_hr\_vascular2\_r\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_t\_km\_logrank\_hr\_vascular2\_r\_t\_i.rtf (08JUN2011 - 10:03)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 51)

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」は、チクロピジン群で 2/216 例 (0.9%) に認められたのに対し、クロピドグレル群 (0/215 例) では認められなかった ([Module 2.7.3 表 61])。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」の累積発現率の推移についても両群間で有意な差は認められなかった (調整ハザード比 : 0.000 [95%CI : 0.000 to NC]、層別 Log-rank 検定 : p=0.1539) ([Module 2.7.3 表 62])。

#### 4.4.1.2 血管性イベント（全期間：52週間）

（Module 2.7.3.3.2.1.1.2）

全期間（52週間）における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で10/215例（4.7%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群で9/216例（4.2%）に認められた。その分類別発現状況は表7のとおりであり、クロピドグレルを52週間投与したクロピドグレル（CLOP-CLOP）群では脳梗塞（非致死性）1例、その他の心血管死1例（心不全による死亡1例）、及び虚血性イベントによる入院8例（不安定狭心症3例、間歇性跛行の悪化2例、急性下肢虚血1例、一過性脳虚血発作2例）であった。

表7 - 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」の分類別発現状況（全期間：52週間）—All randomized population、SFY10810

	Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)	Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)
Vascular event (CI/MI/Other CV death/Hospitalization due to ischemic event)	10 (4.7%)	9 (4.2%)
Cerebral infarction	1 (0.5%)	4 (1.9%)
Fatal	0	1 (0.5%)
Non-fatal	1 (0.5%)	3 (1.4%)
Myocardial infarction	0	1 (0.5%)
Fatal	0	0
Non-fatal	0	1 (0.5%)
Other cardiovascular death	1 (0.5%)	2 (0.9%)
Death from pulmonary embolism	0	0
Sudden death	0	1 (0.5%)
Death associated with emergency vascular surgery or intravascular intervention for thrombosis, or associated with limb amputation for peripheral vascular disease	0	0
Death from heart failure	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Death from visceral or peripheral infarction	0	0
Death not definitely diagnosed as non-cardiovascular or hemorrhagic	0	0
Hospitalization due to ischemic event <sup>a</sup>	8 (3.7%)	2 (0.9%)
Unstable angina	3 (1.4%)	0
Stable angina (exacerbation)	0	0
Exacerbation of intermittent claudication	2 (0.9%)	0
Acute limb ischemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)

2.5 臨床に関する概括評価  
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	<b>Clopidogrel (CLOP-CLOP) (N=215)</b>	<b>Ticlopidine (TIC-CLOP) (N=216)</b>
Transient ischemic attack	2 (0.9%)	1 (0.5%)
Other ischemic arterial event	0	0

<sup>a</sup> Hospitalization attributed to CI or MI events dose not regard as hospitalization event and it except that not to accompany exacerbation of disease/symptoms

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

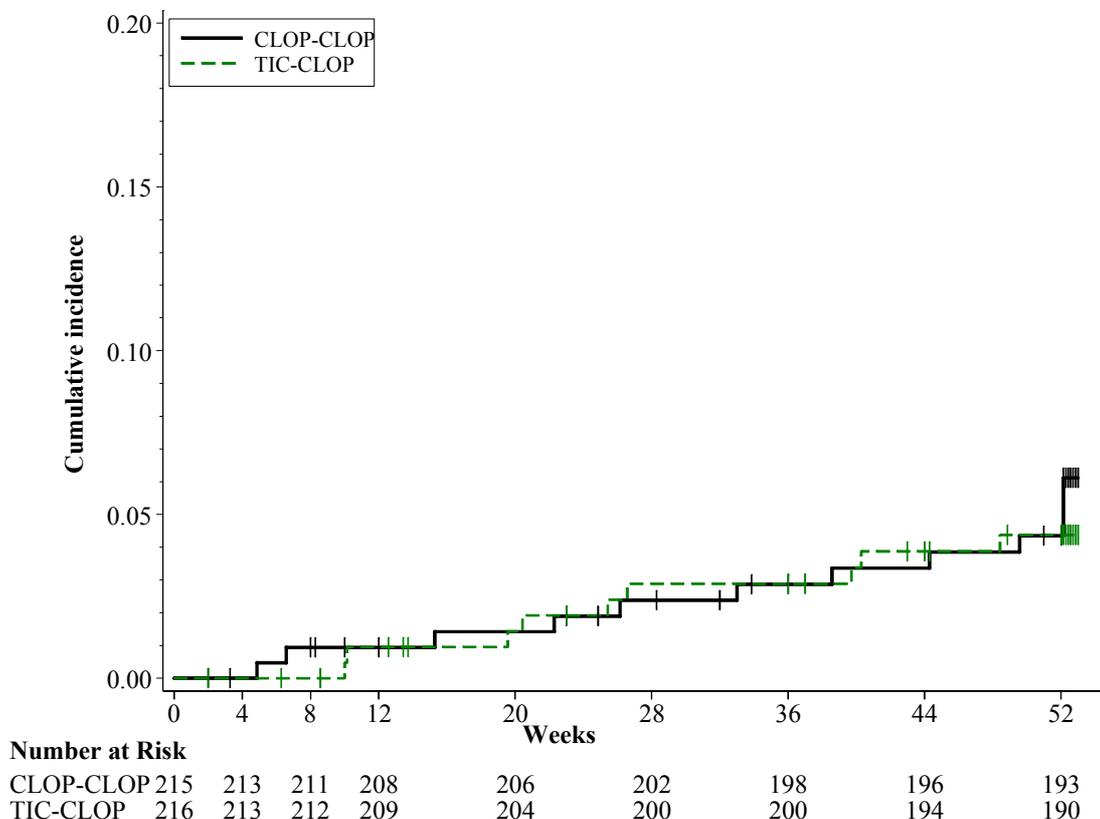
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_t\_event\_comp\_vascular2\_w52\_r\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_t\_event\_comp\_vascular2\_w52\_r\_t\_i.rtf (08JUN2011 - 16:28)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 58)

52週時点で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／虚血性イベントによる入院」の累積発現率は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 4.3% (95%CI : 1.6 to 7.1%)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群 4.4% (95%CI : 1.6 to 7.2%) であった。クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群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は、全期間 (52週間) を通してほぼ一定であった (図 3)。

図 3 - 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 Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_g\_km\_vascular2\_w52\_r\_g\_i.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_g\_km\_vascular2\_w52\_r\_g\_i.rtf (09JUN2011 - 15:44)  
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 20)

全期間（52 週間）における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 2/215 例（0.9%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群で 8/216 例（3.7%）に認められた（[Module 2.7.3 表 66]）。52 週時点で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、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 0.5%（95%CI：0.0 to 1.4%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群 3.9%（95%CI：1.2 to 6.5%）であった。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群における初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は、全期間（52 週間）を通して低率で維持されていた（[Module 2.7.3 図 8]）。

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

末梢動脈疾患患者にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したとき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% (95%CI : 0.0 to 1.4%) 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は第 1 期及び第 2 期を通してほぼ一定していたことから、クロピドグレルを長期投与 (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。一方、チクロピジン (TIC-CLOP) 群では、チクロピジンからクロピドグレルに切り替えた 12 週時点前後で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に変動はみられず、12 週以降の推移もクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群とほぼ同様の推移を示していたことから、チクロピジンからクロピドグレルに処方変更した場合でも有効性は保たれていることが示唆された。

### 4.4.1.3 その他の有効性評価項目

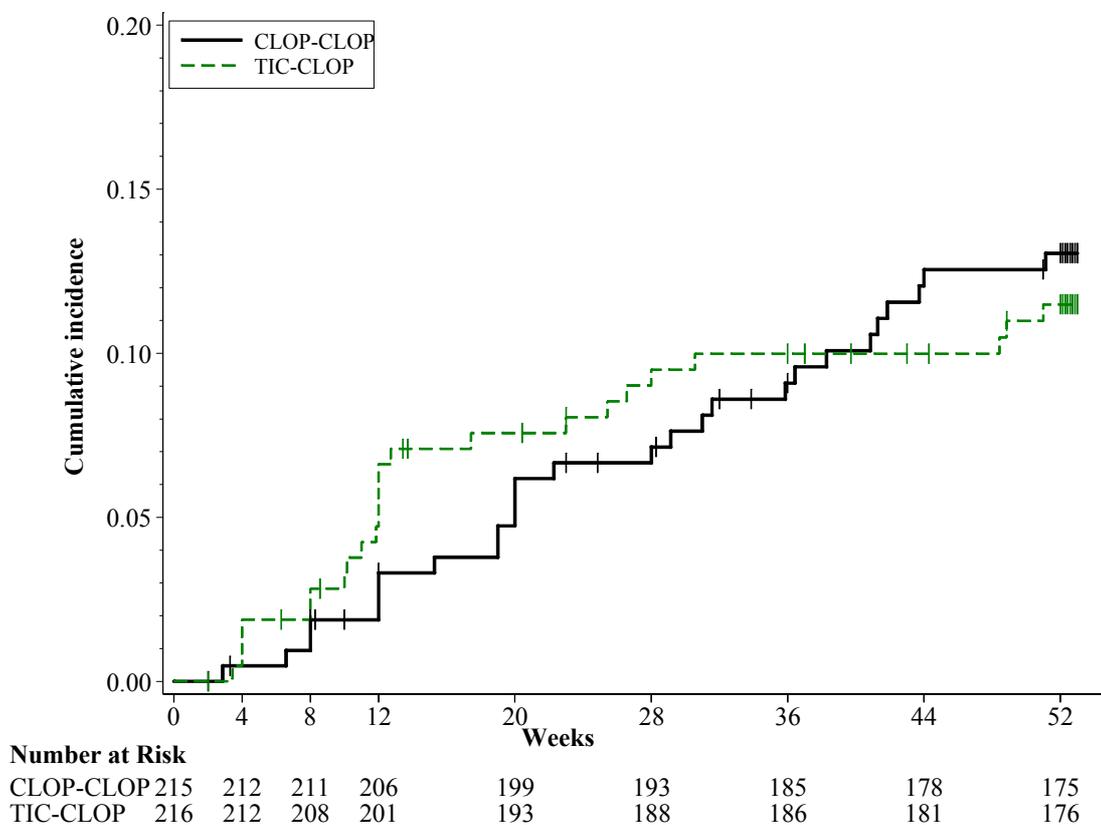
#### 4.4.1.3.1 全ての虚血性イベント (入院の有無を問わない)

(Module 2.7.3.3.2.1.1.3)

第 1 期 (12 週間) における初発の全ての虚血性イベントは、クロピドグレル群で 7/215 例 (3.3%)、チクロピジン群で 15/216 例 (6.9%) に認められた。初発の全ての虚血性イベントに関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は 0.467 (95%CI : 0.190 to 1.147) と推定され、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった (層別 Log-rank 検定 :  $p=0.0880$ )。

全期間 (52 週間) における初発の全ての虚血性イベントは、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 27/215 例 (12.6%)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群で 24/216 例 (11.1%) に認められた。52 週時点での初発の全ての虚血性イベントの累積発現率は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 13.0% (95%CI : 8.5 to 17.6%)、チクロピジン (TIC-CLOP) 群 11.5% (95%CI : 7.2 to 15.8%) であった。クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群における初発の全ての虚血性イベントの累積発現率の推移は、全期間 (52 週間) を通してほぼ一定であった (図 4)。

図 4 - 初発の全ての虚血性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）  
— All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD\_2011\_01\REPORT\PGM\sfy10810\_eff\_ischemic\_w52\_km\_r\_g.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810\_eff\_ischemic\_w52\_km\_r\_g\_i.rtf (12AUG2011 - 17:10)

第 1 期（12 週間）において、初発の全ての虚血性イベントの累積発現率をクロピドグレル群とチクロピジン群で比較した結果、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められず、全ての虚血性イベントのリスク低減効果についても両群間で大きな違いはないと考えられた。また、クロピドグレルを長期投与（52 週間投与）した場合でもその効果は保たれていると推測された。

#### 4.4.1.3.2 下肢の虚血性イベント、ABI

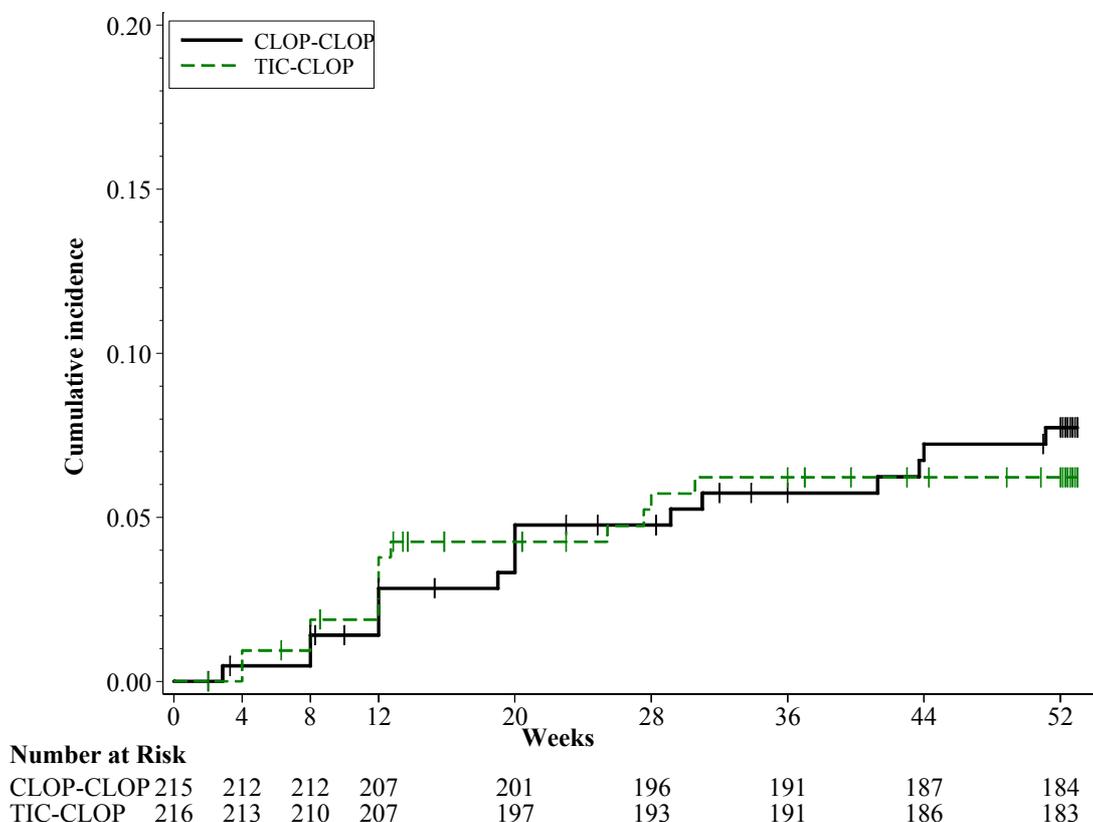
( Module 2.7.3.3.2.1.1.4 )

##### 下肢の虚血性イベント：

第1期（12週間）における初発の下肢の虚血性イベントは、クロピドグレル群で 6/215 例（2.8%）、チクロピジン群で 9/216 例（4.2%）に認められた。初発の下肢の虚血性イベントに関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は 0.683（95%CI：0.242 to 1.922）と推定され、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった（層別 Log-rank 検定：p=0.4656）。

全期間（52週間）における初発の下肢の虚血性イベントは、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 16/215 例（7.4%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群で 13/216 例（6.0%）に認められた。52週時点での初発の下肢の虚血性イベントの累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 7.7%（95%CI：4.1 to 11.4%）、チクロピジン（TIC-CLOP）群 6.2%（95%CI：2.9 to 9.5%）であった。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群における初発の下肢の虚血性イベントの累積発現率の推移は、全期間（52週間）を通してほぼ一定であった（[図 5](#)）。

図 5 - 初発の下肢の虚血性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）  
— All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD\_2011\_01\REPORT\PGM\sfy10810\_eff\_pad\_w52\_km\_r\_g.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\sfy10810\_eff\_pad\_w52\_km\_r\_g\_i.rtf (12AUG2011 - 14:53)

**ABI :**

ABI の 12 週時点でのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、クロピドグレル群で 0.002 (0.079)、チクロピジン群で 0.010 (0.093) であった。また、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群の ABI の推移は、全期間 (52 週間) を通してほぼ一定しており、大きな変動も認められなかった。

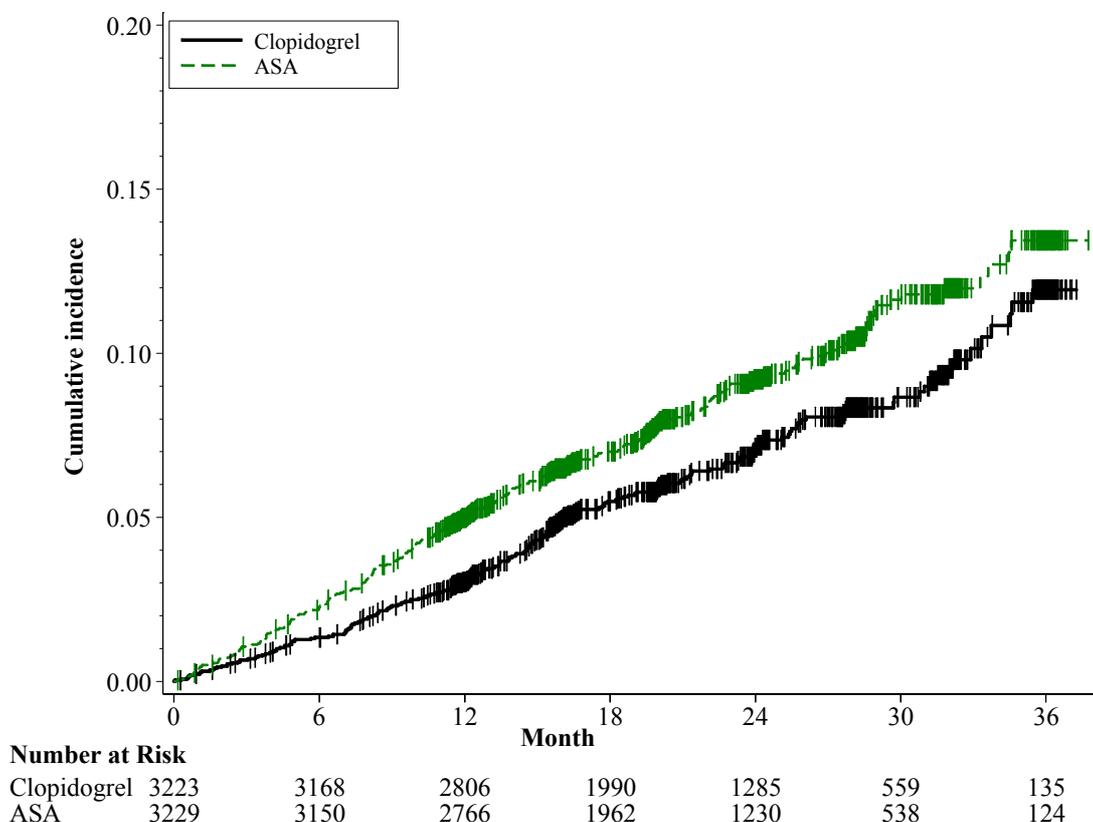
第 1 期 (12 週間) において、初発の下肢の虚血性イベントの累積発現率をクロピドグレル群とチクロピジン群で比較した結果、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかったこと、ABI に基づく下肢の動脈閉塞の状態に両群間で大きな違いはないと考えられたことから、末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現 (悪化) 抑制効果についても両群間で大きな違いはないと考えられた。また、クロピドグレルを長期投与 (52 週間投与) した場合でもその効果は保たれていると推測された。

#### 4.4.2 アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE)

( Module 2.7.3.3.2.1.2 )

末梢動脈疾患患者集団におけるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回又はアスピリン 325 mg 1 日 1 回を最大 3 年間、最小 1 年間投与したときの主要評価項目として設定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」は、クロピドグレル群で 215/3223 例 (6.7%)、アスピリン群で 277/3229 例 (8.6%) に認められた。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」に関するクロピドグレル群のアスピリン群に対するハザード比は 0.763 (95%CI : 0.638 to 0.911) [相対リスク減少率 : 23.7% (95%CI : 8.9 to 36.2%)] と推定され、累積発現率はクロピドグレル群で有意に低いことが示された (Log-rank 検定 : p=0.0028)。6 ヶ月、1 年、2 年、3 年累積発現率はいずれもクロピドグレル群で低く、クロピドグレルのアスピリンに対する相対的有効性は少なくとも投与 3 年目まで維持されていることが示された (図 6)。1 年時点での累積発現率はクロピドグレル群 3.0% (95%CI : 2.4 to 3.6%)、アスピリン群 5.0% (95%CI : 4.2 to 5.7%) であった。

図 6 - 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 Kaplan-Meier 累積発現率曲線  
(全期間：最大 3 年間) - All randomized population (PAD 集団)、CAPRIE



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD\_2011\_01\REPORT\PGM\caprie\_eff\_vasc1\_km\_r\_g.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\caprie\_eff\_vasc1\_km\_r\_g.i.rf (29JUL2011 - 17:21)

#### 4.4.3 脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23)

(Module 2.7.3.3.2.1.3)

脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回又はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの主要評価項目として設定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」は、クロピドグレル群で 17/573 例（3.0%）、チクロピジン群で 15/578 例（2.6%）に認められた。両群で観察された血管性イベントはいずれも脳梗塞であった。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」に関するクロピドグレル群のチクロピジン群に対するハザード比は 0.977（95%CI：0.488 to 1.957）と推定され、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった（Log-rank 検定：p=0.9483）。52 週時点での累積発現率はクロピドグレル群 3.6%（95%CI：1.9 to 5.2%）、チクロピジン群 3.4%（95%CI：1.7 to 5.1%）であった。

## 4.5 部分集団及び特別な状況下における有効性

### 4.5.1 人口統計学及び疾患

( Module 2.7.3.3.3.1 )

SFY10810 試験では、血管性イベントの発現が少なかったが、クロピドグレルの有効性に影響を及ぼす背景因子を探索的に検討した。

SFY10810 試験の第 1 期 (12 週間) において、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」の発現に対する人口統計学的特性及び患者特性、疾患の特性、主な既往歴・合併症、並びに他のアテローム血栓症の既往・合併の各背景因子による影響を検討した結果、年齢と糖尿病性腎症の各背景因子に有意な交互作用が認められた (交互作用の p 値 =0.0455 及び 0.0059)。その他の背景因子に有意な交互作用は認められなかった。

SFY10810 試験でクロピドグレルを 52 週間投与したとき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/虚血性イベントによる入院」の発現割合を各背景因子別に層別集計した結果、年齢 (65 歳未満/65 歳以上 75 歳未満/75 歳以上) 別で大きな違いは認められなかった。他のアテローム血栓症 (虚血性脳血管障害又は心筋梗塞) の既往・合併の有無別では、既往・合併がない患者で 4.1% (7/170 例)、既往・合併がある患者で 6.7% (3/45 例) と、他のアテローム血栓症の既往・合併がある患者の方が高かった。

末梢動脈疾患患者における冠動脈疾患、脳血管疾患の合併は非常に多く、これらの疾患を合併する患者で心血管イベント発生リスクが高くなることが明らかになっている(19)。参考とした CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団の層別解析の結果では、他のアテローム血栓症 (虚血性脳血管障害又は心筋梗塞) の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者のいずれの患者層に対してもクロピドグレルはアスピリンと比較して血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」のリスク低減効果が高いことが示されている (相対リスク減少率: 既往・合併あり群 29.0% [95%CI: 8.4 to 44.9%]、既往・合併なし群 19.1% [95%CI: -3.8 to 37.0%])。

### 4.5.2 前治療及び併用薬/併用療法

( Module 2.7.3.3.3.2 )

SFY10810 試験の第 1 期 (12 週間) において、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」の発現に対するランダム化時の他の抗血小板薬の併用による影響を検討した結果、他の抗血小板薬の併用の背景因子に有意な交互作用は認められなかった (交互作用の p 値=0.9632)。

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

また、クロピドグレルを 52 週間投与したとき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／虚血性イベントによる入院」の発現割合をランダム化時の他の抗血小板薬の併用の有無別に層別集計した結果、初発の血管性イベントの発現割合は、他の抗血小板薬の併用がない患者で 2.4% (2/82 例)、併用がある患者で 6.0% (8/133 例) と、他の抗血小板薬の併用がある患者の方が高かった。

## 4.6 有効性に関する考察と結論

### 末梢動脈疾患患者における有効性：

SFY10810 試験では、末梢動脈疾患患者の血管性イベント発生リスクの低減に推奨されているチクロピジン 200 mg 1 日 1 回を対照にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の血管性イベントのリスク低減効果を 12 週間の投与期間で評価した。

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」に関するクロピドグレル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 to 7.581) と推定され (層別 Log-rank 検定 :  $p=0.9553$ )、12 週時点での累積発現率はクロピドグレル群 0.9%、チクロピジン群 0.9%と同程度であった。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」の累積発現率についても両群で同程度であった (調整ハザード比 : 0.000 [95%CI : 0.000 to NC]、層別 Log-rank 検定 :  $p=0.1539$ )。さらに入院の有無を問わない全ての虚血性イベントについて追加解析した結果、12 週時点での初発の全ての虚血性イベントの累積発現率はクロピドグレル群 3.3%、チクロピジン群 6.6%と同程度であった (調整ハザード比 : 0.467 [95%CI : 0.190 to 1.147]、層別 Log-rank 検定 :  $p=0.0880$ )。

以上のように、有効性評価項目として設定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」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」、並びに追加解析項目である初発の全ての虚血性イベントの累積発現率はいずれもクロピドグレル群とチクロピジン群で同程度であった。末梢動脈疾患と同じアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回に劣らない血管性イベントのリスク低減効果が示されていることも踏まえると、末梢動脈疾患患者に対してもクロピドグレル 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ると考えられた。

また、SFY10810 試験において、対照薬であるチクロピジンの効能・効果に該当する末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現 (悪化) 抑制効果について「下肢の虚血性イベント」及び「ABI の変動」を評価指標として検討した。その結果、「下肢の虚血性イベント」の発現及び「ABI の変動」はクロピドグレル群とチクロピジン群で同程度であったことから、末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現 (悪

化) 抑制効果についてもクロピドグレルとチクロピジンとで大きな違いはなく、同様な有効性を期待できると考えられた。

SFY10810 試験でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したとき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% (95%CI : 0.0 to 1.4%) と低率で維持されており、「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」に「虚血性イベントによる入院」を加えた複合エンドポイント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。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回は CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者に対する 1~3 年間投与でアスピリンに優る有効性が示されていること、及び末梢動脈疾患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 DV7314-23 試験では 52 週間投与でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回に劣らない血管性イベントのリスク低減効果が示されていることを踏まえると、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回は日本人末梢動脈疾患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を期待できると考えられた。

なお、SFY10810 試験のチクロピジン (TIC-CLOP) 群では、チクロピジンからクロピドグレルに切り替えた 12 週時点前後で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に変動はみられず、12 週以降の推移もクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群とほぼ同様の推移を示していたことから、チクロピジンからクロピドグレルに処方変更した場合でも末梢動脈疾患患者に対して期待される有効性は保たれると考えられた。

#### 他のアテローム血栓症の合併の有無に対する有効性：

SFY10810 試験でクロピドグレルを 52 週間投与したとき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/虚血性イベントによる入院」の発現割合を他のアテローム血栓症 (虚血性脳血管障害又は心筋梗塞) の既往・合併の有無別に層別集計した結果、他のアテローム血栓症の既往・合併がない患者と既往・合併がある患者での発現割合はそれぞれ 4.1%、6.7%と他のアテローム血栓症の既往・合併がある患者の方が高かった。

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団の層別解析の結果では、他のアテローム血栓症 (虚血性脳血管障害又は心筋梗塞) の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者のいずれの患者層に対してもクロピドグレルはアスピリンと比較して血管性イベント「脳梗塞/心筋梗塞/その他の心血管死」のリスク低減効果が高いことが示されていることを踏まえると、クロピドグレルは他のアテローム血栓症の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者のいずれの患者層に対しても日本人の末梢動脈疾患患者の血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた。

## 5 安全性の概括評価

### 5.1 緒言

本申請適応症の安全性評価に用いた試験の概観を表3に示す。安全性に関する評価は、末梢動脈疾患患者を対象に国内で実施した第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）において、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 12 週間投与したときの安全性イベント発現リスクが、チクロピジン 200 mg 1 日 1 回に比べて有意に低いことを検証することを主要解析とした（主要安全性評価項目：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]）。また、クロピドグレルを 12 週間投与したときの出血性有害事象、重篤な有害事象、有害事象、及び副作用の累積発現率のチクロピジンとの比較、並びに第 1 期から引き続きクロピドグレルを計 52 週間投与したときの長期安全性（出血性有害事象、重篤な有害事象、安全性イベント、有害事象、及び副作用）を副次解析とした。その他の安全性評価として、治験薬投与下で認められた有害事象（TEAE）、バイタルサイン（血圧・脈拍数）、ABI、臨床検査、及び心電図について評価した。

既承認適応症の評価に用いた脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）の成績及びアテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の末梢動脈疾患患者集団の成績を本申請適応症に対する本剤の安全性評価を補足する参考として用いた。

### 5.2 試験デザイン及び評価方法

SFY10810 試験、DV7314-23 試験、及び CAPRIE 試験の試験デザインは、4.2 項に記載した。また、各試験における安全性評価項目の定義は、臨床的安全性の [Module 2.7.4.1.1.3.1] に記載した。

#### 5.2.1 解析対象集団

SFY10810 試験では、all randomized population を主要及び副次安全性評価項目の解析対象とし、all treated population をその他の安全性評価項目の解析対象とした。各解析対象集団の定義を以下に示す。

- All randomized population：治験薬の服薬の有無にかかわらず、ランダム化された全ての患者の集団
- All treated population：ランダム化され、かつ治験薬を 1 回以上服薬した患者の集団

DV7314-23 試験では、最大の解析集団（FAS）を主要及び副次安全性評価項目の解析対象とし、安全性解析対象集団をその他の安全性評価項目の解析対象とした。各解析対象集団の定義を以下に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 最大の解析集団（FAS）：治験に登録された患者のうち、GCP・薬事法違反、対象外疾患（脳梗塞症以外の疾患）、未服薬、登録後観察不能、及び初回処方後観察不能を除く患者の集団
- 安全性解析対象集団：治験に組み入れられた患者のうち、GCP逸脱、及び未服薬を除く患者の集団

CAPRIE 試験では、randomized and treated population をその他の安全性評価項目の解析対象とした。解析対象集団の定義を以下に示す。

- Randomized and treated population：ランダム化され、かつ治験薬を1回以上服薬した患者の集団

### 5.2.2 主要及び副次評価項目

SFY10810 試験の主要安全性評価項目は、DV7314-23 試験と同様に安全性イベント（「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）とした。安全性イベントの定義を以下に示す。

1. 治験薬との因果関係が否定できない重大な出血
  - 非外傷性の出血のうち死亡したもの、又は治療のための入院あるいは入院期間の延長が必要となるもの
2. 治験薬との因果関係が否定できない血液障害（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症）
  - 白血球減少症：①白血球数が  $3000/\text{mm}^3$  未満に減少し、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその減少を異常変動と判断した場合、②治験責任医師又は治験分担医師による異常変動の有無の判断にかかわらず白血球数が  $2000/\text{mm}^3$  未満となった場合
  - 好中球減少症：①好中球数が  $1500/\text{mm}^3$  未満に減少し、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその減少を異常変動と判断した場合、②治験責任医師又は治験分担医師による異常変動の有無の判断にかかわらず好中球数が  $1000/\text{mm}^3$  未満となった場合
  - 血小板減少症：①血小板数が  $100000/\text{mm}^3$  未満に減少し、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその減少を異常変動と判断した場合、②治験責任医師又は治験分担医師による異常変動の有無の判断にかかわらず血小板数が  $75000/\text{mm}^3$  未満となった場合
3. 治験薬との因果関係が否定できない肝機能障害（AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、総ビリルビンの上昇、黄疸）

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）上昇：100 U/L あるいは基準値上限の 2.5 倍を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合
- アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇：100 U/L あるいは基準値上限の 2.5 倍を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合
- $\gamma$ -グルタミル・トランスペプチダーゼ（ $\gamma$ -GTP）上昇：150 U/L あるいは基準値上限の 4 倍を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合
- アルカリフォスファターゼ（ALP）上昇：基準値上限の 2.5 倍を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合
- 総ビリルビン上昇：3.0 mg/dL を超える明らかな悪化が認められ、かつ治験責任医師又は治験分担医師がその悪化を異常変動と判断した場合
- 黄疸を認めた場合

#### 4. 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

安全性イベントは、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医師又は治験分担医師のものと異なる場合には治験責任医師又は治験分担医師に再評価を要請することとした。解析には治験責任医師又は治験分担医師が評価した結果を最終的に採用した。主要安全性評価項目として設定した安全性イベントは、**all randomized population** を解析対象としてクロピドグレルを 12 週間投与したときの累積発現率をチクロピジンと比較評価した。

SFY10810 試験の副次安全性評価項目は、出血性有害事象、重篤な有害事象、有害事象、及び副作用とし、**all randomized population** を解析対象としてクロピドグレルを 12 週間投与したときのそれぞれの累積発現率をチクロピジンと比較評価した。また、長期投与時の安全性評価として、クロピドグレルを 52 週間投与したときの出血性有害事象、重篤な有害事象、安全性イベント、有害事象、及び副作用の累積発現率を評価した。

DV7314-23 試験の主要安全性評価項目は、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）とし、最大の解析集団（FAS）を解析対象としてクロピドグレルを 52 週間投与したときの安全性イベントの累積発現率をチクロピジンと比較評価した。副次安全性評価項目は、出血性有害事象、重篤な有害事象、有害事象、及び副作用とし、クロ

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

ピドグレルを 52 週間投与したときのそれぞれの累積発現率をチクロピジンと比較評価した。本申請では、最大の解析集団（FAS）を解析対象として再解析した。

なお、CAPRIE 試験では、安全性評価項目に安全性イベントを設定していない。

### 5.2.3 その他の安全性評価

SFY10810 試験では、all treated population を解析対象として、TEAE、バイタルサイン（血圧・脈拍数）、ABI、臨床検査、及び心電図について評価した。DV7314-23 試験では安全性解析対象集団を、CAPRIE 試験では randomized and treated population を解析対象として、TEAE について評価した。

その他の安全性評価については、いずれの臨床試験においても、各評価項目の事象の発現例数及び割合を投与群ごとに要約した。なお、SFY10810 試験の有害事象名は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）バージョン 14.0 によりコード化した。DV7314-23 試験及び CAPRIE 試験の有害事象名は MedDRA バージョン 14.0 にコードを振り直し再解析した。

## 5.3 主要及び副次安全性評価項目の結果

### 5.3.1 主要安全性評価項目

#### 5.3.1.1 安全性イベント（12 週間）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

（Module 2.7.4.1.4.1.1.1）

第 1 期（12 週間）における初発の安全性イベントの解析結果及び累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）を表 8 及び図 7 に示す。12 週時点の初発の安全性イベントの累積発現率は、クロピドグレル群 2.4%、チクロピジン群 13.6%であり、クロピドグレル群の方が統計学的に有意に低かった（層別 Log-rank 検定： $p < 0.0001$ ）。また、クロピドグレル群のチクロピジン群に対する調整ハザード比は 0.161（95%CI：0.062 to 0.416）であった。

表 8 - 初発の安全性イベントの解析結果（第 1 期：12 週間）— All randomized population、SFY10810

	<b>Clopidogrel (N=215)</b>	<b>Ticlopidine (N=216)</b>
Number of events, n (%)	5 (2.3%)	30 (13.9%)
Cumulative incidence (95% CI) <sup>a</sup> at Week 4	0.009 (0.000 to 0.022)	0.037 (0.012 to 0.063)
Cumulative incidence (95% CI) <sup>a</sup> at Week 8	0.009 (0.000 to 0.022)	0.117 (0.074 to 0.161)
Cumulative incidence (95% CI) <sup>a</sup> at Week 12	0.024 (0.003 to 0.044)	0.136 (0.090 to 0.182)
Stratified Log-rank test p-value <sup>b</sup>	<0.0001	-
Adjusted Hazard ratio (95% CI) <sup>c</sup>	0.161 (0.062 to 0.416)	-
Un-stratified Log-rank test p-value <sup>d</sup>	<0.0001	-
Un-adjusted Hazard ratio (95% CI) <sup>e</sup>	0.159 (0.062 to 0.410)	-

<sup>a</sup> Kaplan-Meier technique with Greenwood's variance estimation

<sup>b</sup> Log-rank test for treatment group with background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus at baseline as stratum, <sup>c</sup> Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group, background antiplatelet therapies, history of myocardial infarction and/or ischemic cerebrovascular disorder and concomitant diabetes mellitus as factors

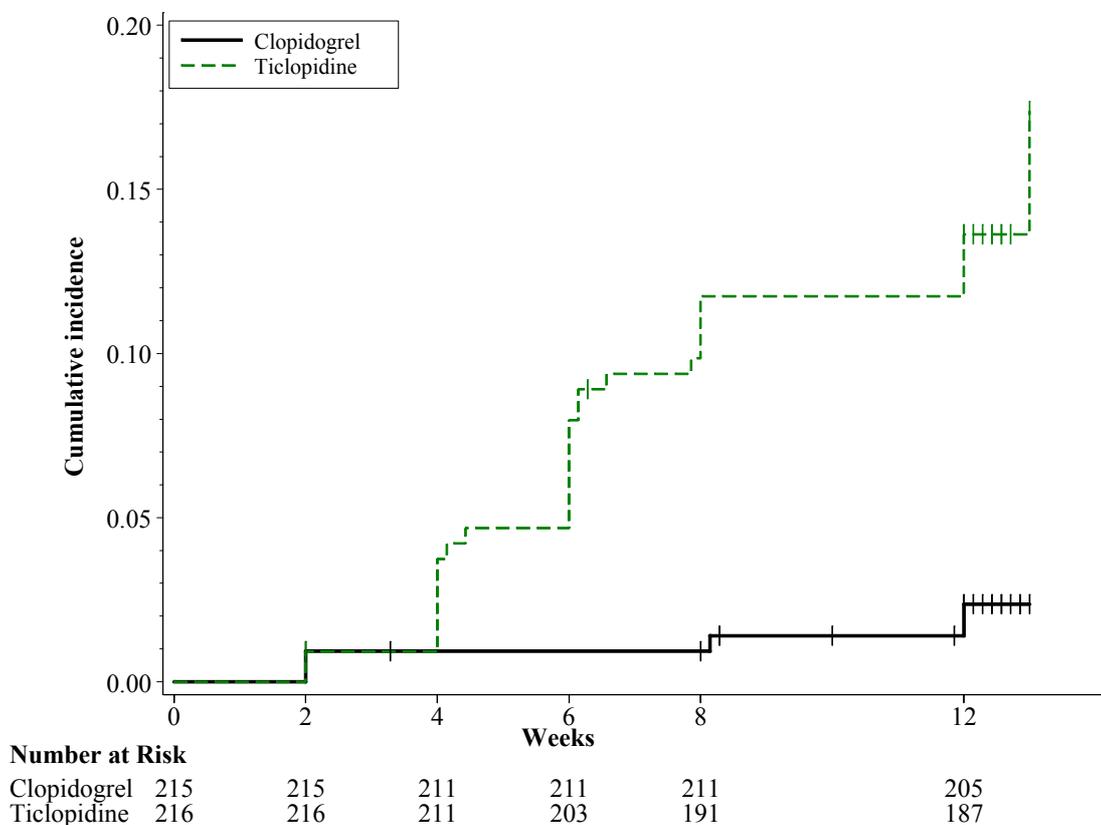
<sup>d</sup> Unstratified Log-rank test for treatment group <sup>e</sup> Estimated using Cox proportional hazard model with treatment group as a factor

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_t\_km\_logrank\_hr\_saf\_r\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_t\_km\_logrank\_hr\_saf\_r\_t\_i.rtf (08JUN2011 - 10:00)

SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Table 20)

図 7 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間）— All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_g\_km\_saf\_r\_g\_i.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_g\_km\_saf\_r\_g\_i.rtf (08JUN2011 - 10:01)  
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 2)

12 週までの初発の安全性イベントの分類別発現状況は表 9 のとおりであり、肝機能障害の発現がチクロピジン群に比べてクロピドグレル群で少なかった（クロピドグレル群 1.4% [3/215 例]、チクロピジン群 11.1% [24/216 例]）。安全性イベントの分類別解析結果では、初発の肝機能障害の累積発現率がチクロピジン群と比べてクロピドグレル群で統計学的に有意に低かった（層別 Log-rank 検定：p=0.0001、調整ハザード比：0.160 [95%CI：0.056 to 0.462]）。初発の重大な出血、血液障害及びその他の重篤な副作用の累積発現率については両群間に有意な差は認められなかった。

表 9 - 初発の安全性イベントの分類別発現状況（第 1 期：12 週間）—All randomized population、  
SFY10810

	<b>Clopidogrel (N=215)</b>	<b>Ticlopidine (N=216)</b>
Any safety event of interest	5 (2.3%)	30 (13.9%)
Clinically significant bleeding	0	1 (0.5%)
Blood disorder	1 (0.5%)	5 (2.3%)
Hepatic dysfunction	3 (1.4%)	24 (11.1%)
Other serious adverse drug reaction <sup>a</sup>	1 (0.5%)	1 (0.5%)

<sup>a</sup> Met the criteria; Results in death, or Life-threatening or, Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization or, Results in persistent or significant disability/incapacity.

Note: A patient can be counted in several categories when multiple events occurred on the same day as first event.

PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_t\_event\_comp\_saf\_r\_t.sas

OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_t\_event\_comp\_saf\_r\_t\_i.rtf (17JUN2011 - 11:37)

SFY10810 総括報告書 (Module 5.3.5.1-1) Table 21 を改変

### 5.3.2 副次安全性評価項目

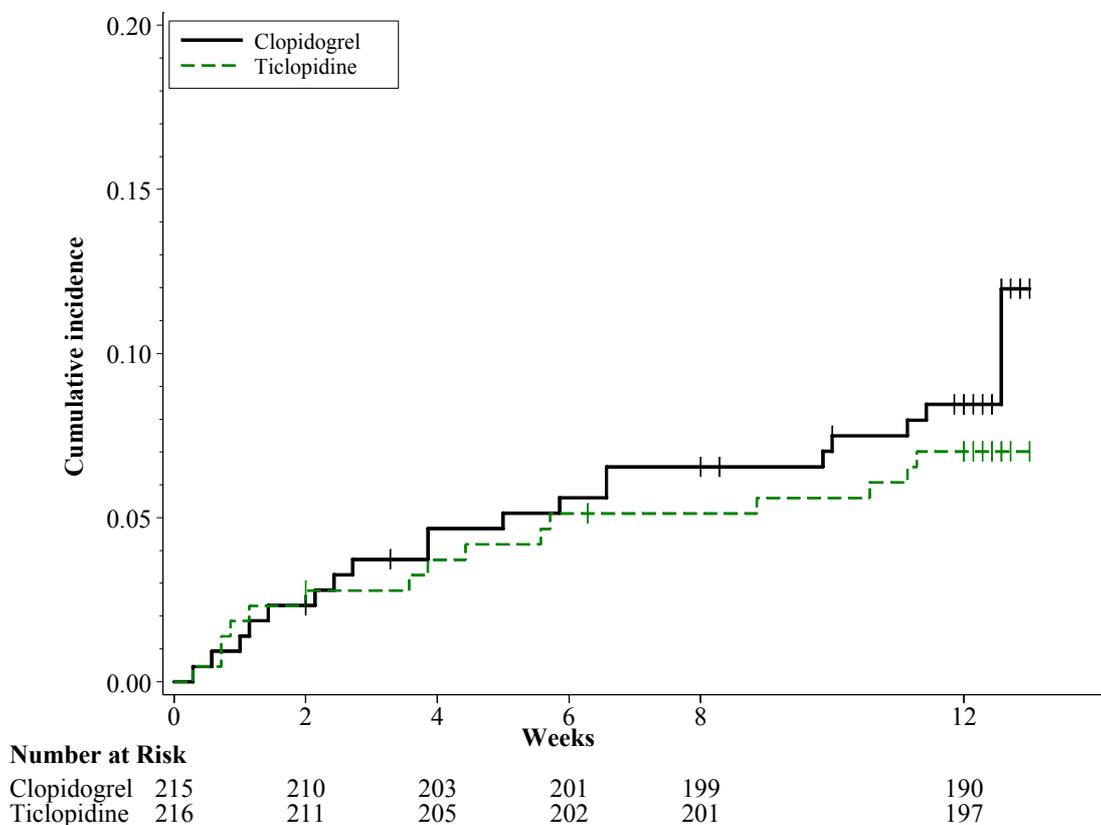
#### 5.3.2.1 出血性有害事象（12 週間）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

（Module 2.7.4.1.4.1.1.2）

第 1 期（12 週間）における初発の出血性有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 8.4%、チクロピジン群 7.0%であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（層別 Log-rank 検定：  
p=0.4478、調整ハザード比：1.300 [95%CI：0.659 to 2.561]、図 8）。

図 8 - 初発の出血性有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_g\_km\_bae\_r\_g\_i.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_g\_km\_bae\_r\_g\_i.rtf (08JUN2011 - 15:47)  
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 7)

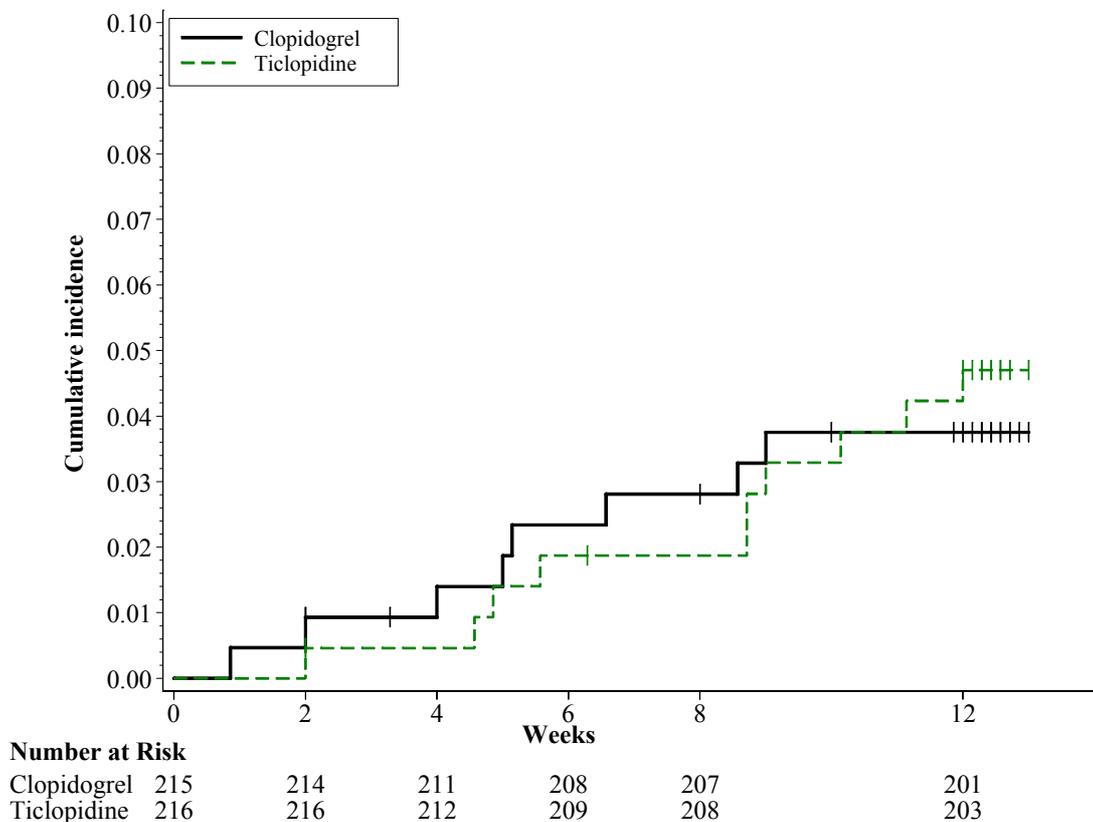
### 5.3.2.2 重篤な有害事象（12 週間）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

（Module 2.7.4.1.4.1.1.3）

第 1 期（12 週間）における初発の重篤な有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 3.8%、チクロピジン群 4.7%であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（層別 Log-rank 検定： $p=0.6805$ 、調整ハザード比：0.822 [95%CI：0.323 to 2.092]、[図 9](#)）。

図 9 - 初発の重篤な有害事象の Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間）—All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_g\_km\_sae\_r\_g\_i.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_g\_km\_sae\_r\_g\_i.rtf (08JUN2011 - 15:48)  
 SFY10810 総括報告書より引用 (Module 5.3.5.1-1 Figure 8)

### 5.3.2.3 有害事象及び副作用（12 週間）

有害事象（Module 2.7.4.1.4.1.1.4）、副作用（Module 2.7.4.1.4.1.1.5）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

第 1 期（12 週間）における初発の有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 68.8%、チクロピジン群 79.7%であり、クロピドグレル群の方が統計学的に有意に低かった（層別 Log-rank 検定： $p=0.0026$ 、調整ハザード比：0.719 [95%CI：0.576 to 0.898]）。第 1 期（12 週間）における初発の副作用の累積発現率は、クロピドグレル群 15.5%、チクロピジン群 35.6%であり、副作用の累積発現率についてもクロピドグレル群の方が統計学的に有意に低かった（層別 Log-rank 検定： $p<0.0001$ 、調整ハザード比：0.403 [95%CI：0.270 to 0.603]）。

### 5.3.2.4 出血性有害事象（52 週間）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

（Module 2.7.4.1.4.1.2.1）

SFY10810 試験における 52 週時点の初発の出血性有害事象の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 19.1%、チクロピジン（TIC-CLOP）群 19.8%であった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

（Module 2.7.4.1.4.2.2）

DV7314-23 試験における 52 週時点の初発の出血性有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 32.1%、チクロピジン群 33.1%であり、累積発現率の推移に両群間で統計学的有意差は認められなかった（Log-rank 検定： $p=0.9020$ 、ハザード比：1.014 [95%CI：0.815 to 1.262]）。

### 5.3.2.5 重篤な有害事象（52 週間）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

（Module 2.7.4.1.4.1.2.2）

SFY10810 試験における 52 週時点の初発の重篤な有害事象の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 16.7%、チクロピジン（TIC-CLOP）群 19.0%であった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

（Module 2.7.4.1.4.2.3）

DV7314-23 試験における 52 週時点の初発の重篤な有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 14.7%、チクロピジン群 11.9%であり、累積発現率の推移に両群間で統計学的有意差は認められなかった（Log-rank 検定： $p=0.2995$ 、ハザード比：1.203 [95%CI：0.848 to 1.707]）。

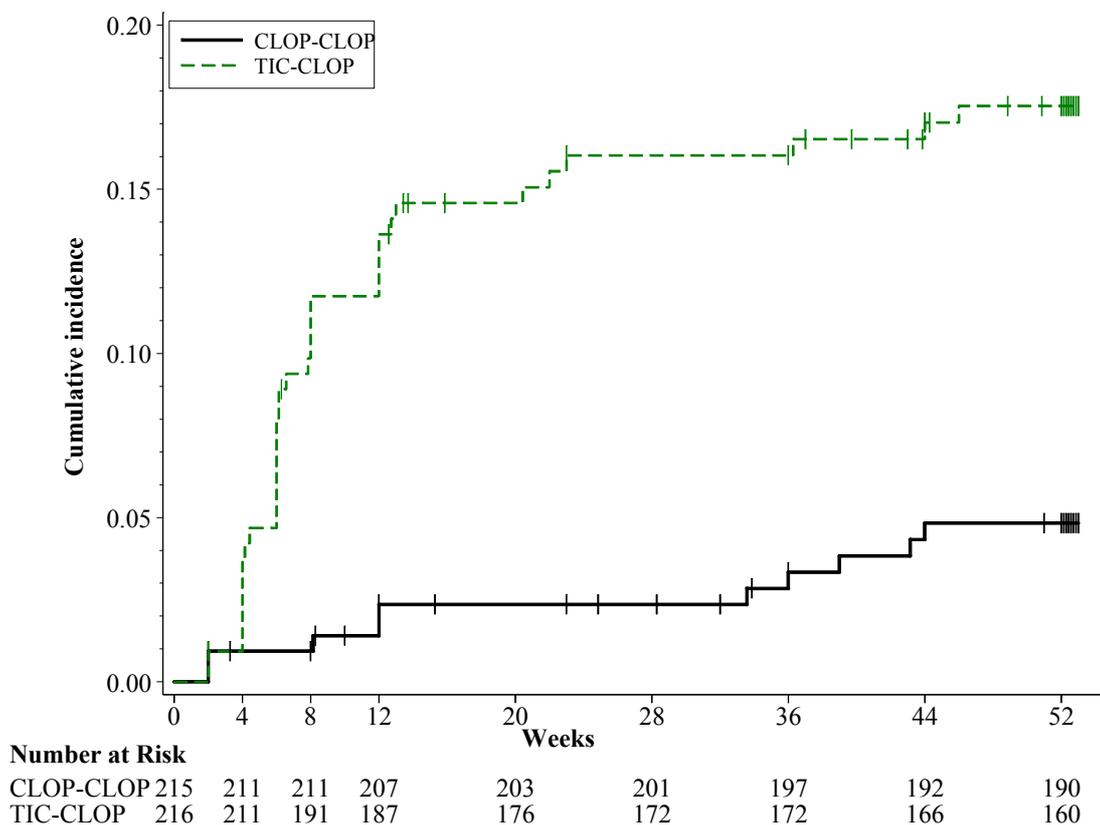
5.3.2.6 安全性イベント（52 週間）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

（Module 2.7.4.1.4.1.2.3）

SFY10810 試験の全期間（52 週間）における初発の安全性イベントの累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）を図 10 に示す。52 週時点の初発の安全性イベントの累積発現率は、クロピドグレル群（CLOP-CLOP）群 4.8%、チクロピジン（TIC-CLOP）群 17.5%であった。12 週時点でクロピドグレルのオープン投与に切り替えた後の累積発現率の推移は両群でほぼ同様かつ一定であった。

図 10 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（全期間：52 週間）－All randomized population、SFY10810



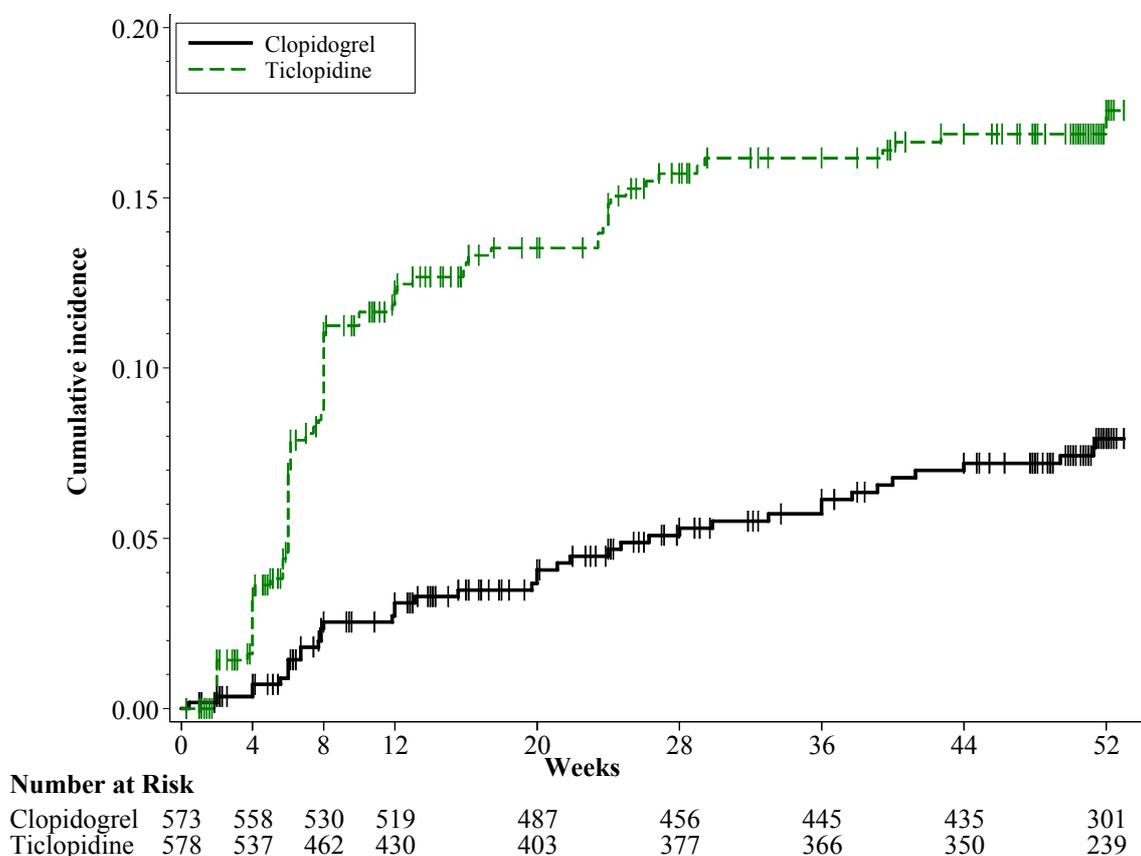
PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff\_g\_km\_saf\_w52\_r\_g\_i.sas  
 OUT=REPORT/OUTPUT/eff\_g\_km\_saf\_w52\_r\_g\_i.rtf (08JUN2011 - 10:04)  
 SFY10810 総括報告書より引用（Module 5.3.5.1-1 Figure 13）

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

（Module 2.7.4.1.4.2.1）

DV7314-23 試験における初発の安全性イベントの累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）を [図 11](#) に示す。52 週時点の初発の安全性イベントの累積発現率は、クロピドグレル群 7.9%、チクロピジン群 17.6%であり、クロピドグレル群で統計学的に有意に低かった（Log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、ハザード比：0.401 [95%CI: 0.276 to 0.583]）。

図 11 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（52 週間）－FAS、DV7314-23



PGM=PRODOPS\SR25990\OVERALL\CTD\_2011\_01\REPORT\PGM\dv23\_eff\_safety\_km\_f\_g.sas  
OUT=REPORT\OUTPUT\dv23\_eff\_safety\_km\_f\_g\_i.rtf (11AUG2011 - 16:40)

### 5.3.2.7 有害事象及び副作用（52 週間）

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

有害事象（Module 2.7.4.1.4.1.2.4）、副作用（Module 2.7.4.1.4.1.2.5）

SFY10810 試験における 52 週時点の初発の有害事象の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 90.8%、チクロピジン（TIC-CLOP）群 94.2%であった。52 週時点の初発の副作用の累積発現率は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 27.7%、チクロピジン（TIC-CLOP）群 45.3%であった。

脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

有害事象（Module 2.7.4.1.4.2.4）、副作用（Module 2.7.4.1.4.2.5）

DV7314-23 試験における 52 週時点の初発の有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 95.6%、チクロピジン群 97.0%であり、クロピドグレル群で有意に低かった（Log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、ハザード比：0.781 [95%CI：0.693 to 0.879]）。また、52 週時点の初発の副作用の累積発現率は、クロピドグレル群 36.5%、チクロピジン群 50.1%であり、副作用の累積発現率についてもクロピドグレル群で有意に低かった（Log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、ハザード比：0.610 [95%CI：0.509 to 0.732]）。

## 5.4 その他の安全性評価

### 5.4.1 試験における曝露状況

その他の安全性評価に用いた解析対象集団における曝露状況を以下に記載する。

末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

SFY10810 試験の all treated population における第 1 期（12 週間）での治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は、クロピドグレル群で 82.8（14.2）日、チクロピジン群で 77.3（20.3）日であった。累積曝露量はクロピドグレル群で 48.8 人年、チクロピジン群で 45.7 人年であり、クロピドグレル群の累積曝露量はチクロピジン群を上回っていた。治験薬を 85 日以上投与された患者はクロピドグレル群で 196/215 例（91.2%）、チクロピジン群で 170/216 例（78.7%）であった（[Module 2.7.3 表 53]）。

全期間（52 週間）でのクロピドグレル（CLOP-CLOP）群の治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は 326.1（91.5）日、累積曝露量は 191.9 人年であった。治験薬を 183 日（約 6 ヶ月）以上投与された患者はクロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 195/215 例（90.7%）であった（[Module 2.7.3 表 54]）。

**脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：**

DV7314-23 試験の安全性解析対象集団における治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は、クロピドグレル群で 301.6（113.7）日、チクロピジン群で 257.1（142.0）日であった。累積曝露量はクロピドグレル群で 474.8 人年、チクロピジン群で 408.2 人年であり、クロピドグレル群の累積曝露量はチクロピジン群を上回っていた。治験薬を 183 日（約 6 ヶ月）以上投与された患者はクロピドグレル群で 465/575 例（80.9%）、チクロピジン群で 393/580 例（67.8%）であった（[Module 2.7.3 表 56]）。

**アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：**

CAPRIE 試験（末梢動脈疾患患者集団）の randomized and treated population における治験薬投与期間の平均値（標準偏差）は、クロピドグレル群 18.81（9.55）ヵ月、アスピリン群 18.54（9.53）ヵ月であった。累積曝露量はクロピドグレル群 5045.0 人年、アスピリン群 4975.5 人年であり、累積曝露量に両群間で大きな違いはなかった。治験薬を 6 ヶ月以上投与された患者は、クロピドグレル群で 2840/3218 例（88.3%）、アスピリン群で 2830/3221 例（87.9%）であった（[Module 2.7.3 表 55]）。

**5.4.2 TEAE (treatment emergent adverse event)**

(Module 2.7.4.2.1.1)

**末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：**

第 1 期（12 週間）における TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 69.8%（150/215 例）、チクロピジン群 79.2%（171/216 例）であり、チクロピジン群で高かった。いずれかの群で 5%以上発現した TEAE（基本語）のうち、クロピドグレル群に多く認められた事象は血中トリグリセリド増加（クロピドグレル群 14.0%、チクロピジン群 7.9%）及び鼻咽頭炎（クロピドグレル群 9.8%、チクロピジン群 5.6%）であった。一方、チクロピジン群に多く認められた事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 5.6%、チクロピジン群 15.3%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 4.2%、チクロピジン群 5.6%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 2.8%、チクロピジン群 5.6%）であった。

第 1 期（12 週間）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 16.3%（35/215 例）、チクロピジン群 35.6%（77/216 例）であり、チクロピジン群で高かった。いずれかの群で 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（基本語）は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 2.3%、チクロピジン群 13.0%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 2.3%、チクロピジン群 4.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 1.4%、チクロピジン群 4.2%）、血中アルカリホスフ

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

アターゼ増加（クロピドグレル群 0.5%、チクロピジン群 4.6%）、及び肝機能異常（クロピドグレル群 0%、チクロピジン群 3.2%）であった。

全期間（52 週間）における TEAE の発現割合は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 89.3%（192/215 例）であった。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 5%以上発現した TEAE（基本語）は、鼻咽頭炎 20.9%、血中トリグリセリド増加 20.9%、尿中ブドウ糖陽性 9.8%、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 9.3%、背部痛 8.8%、高比重リポ蛋白減少 7.0%、単球百分率増加 7.0%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 6.5%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6.0%、及び下痢 5.1%であった。発現時期別の TEAE の発現割合は、クロピドグレル投与 1 日目～84 日目 63.3%（136/215 例）、85 日目～182 日目 55.9%（114/204 例）、183 日目～273 日目 51.0%（100/196 例）及び 274 日目以降 52.2%（95/182 例）であり、クロピドグレルの長期投与による TEAE の発現割合の増加は認められなかった。また、有害事象の内容についてもクロピドグレルの投与期間に応じて発現割合が大幅に増加した事象はなかった。

全期間（52 週間）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 27.0%（58/215 例）であった。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（基本語）は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3.7%、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 3.3%、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.8%であった。

### 脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

DV7314-23 試験（52 週間投与）における TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 94.8%（545/575 例）、チクロピジン群 95.5%（554/580 例）であった。いずれかの群で 10%以上発現した TEAE（基本語）は、鼻咽頭炎（クロピドグレル群 36.0%、チクロピジン群 33.4%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 17.7%、チクロピジン群 23.6%）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 17.0%、チクロピジン群 34.3%）、血中トリグリセリド増加（クロピドグレル群 15.1%、チクロピジン群 14.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 13.4%、チクロピジン群 17.4%）、及び血中アルカリホスファターゼ増加（クロピドグレル群 8.3%、チクロピジン群 12.9%）であった。

### アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：

CAPRIE 試験（末梢動脈疾患患者集団）の全期間（最大 3 年間）における TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 85.3%（2745/3218 例）、アスピリン群 84.5%（2721/3221 例）であった。いずれかの群で 5%以上発現した TEAE（基本語）は、上気道感染（クロピドグレル群 9.8%、アスピリン群 9.4%）、間欠性跛行（クロピドグレル群 9.5%、アスピリン群 8.9%）、インフルエンザ様疾患（クロピドグレル群 7.7%、アスピリン群 7.3%）、損傷（クロピドグレル群 7.5%、アスピリン群 6.1%）、

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

疼痛（クロピドグレル群 7.0%、アスピリン群 7.3%）、末梢性虚血（クロピドグレル群 6.4%、アスピリン群 7.4%）、消化不良（クロピドグレル群 6.1%、アスピリン群 6.1%）、関節痛（クロピドグレル群 6.1%、アスピリン群 5.8%）、背部痛（クロピドグレル群 5.9%、アスピリン群 5.9%）、腹痛（クロピドグレル群 5.6%、アスピリン群 6.7%）、狭心症（クロピドグレル群 5.6%、アスピリン群 6.2%）、頭痛（クロピドグレル群 5.6%、アスピリン群 4.9%）、紫斑（クロピドグレル群 5.4%、アスピリン群 3.6%）、胸痛（クロピドグレル群 5.3%、アスピリン群 5.0%）、及び感染（クロピドグレル群 5.3%、アスピリン群 4.8%）であった。

### 5.4.3 出血性 TEAE

（Module 2.7.4.2.1.4.1）

#### 末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）：

第1期（12週間）における出血性 TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 8.4%（18/215 例）、チクロピジン群 6.9%（15/216 例）であり、両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上発現した出血性 TEAE（基本語）は、鼻出血（クロピドグレル群 2.3%、チクロピジン群 0.5%）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない出血性 TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 4.2%（9/215 例）、チクロピジン群 4.2%（9/216 例）であり、両群で同程度であった。

全期間（52週間）における出血性 TEAE の発現割合は、クロピドグレル（CLOP-CLOP）群 18.1%（39/215 例）であった。クロピドグレル（CLOP-CLOP）群で 2%以上発現した出血性 TEAE（基本語）は、鼻出血 3.7%のみであった。

#### 脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：

DV7314-23 試験（52週間投与）における出血性 TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 29.4%（169/575 例）、チクロピジン群 26.2%（152/580 例）であり、両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上発現した出血性 TEAE（基本語）は、皮下出血（クロピドグレル群 9.2%、チクロピジン群 8.8%）、鼻出血（クロピドグレル群 5.9%、チクロピジン群 6.6%）、結膜出血（クロピドグレル群 2.3%、チクロピジン群 1.4%）、歯肉出血（クロピドグレル群 2.3%、チクロピジン群 1.0%）、裂傷（クロピドグレル群 2.1%、チクロピジン群 2.1%）、及び出血時間延長（クロピドグレル群 2.1%、チクロピジン群 0.3%）であった。また、SFY10810 試験で比較的多く発現した鼻出血は、DV7314-23 試験でも同様に多く発現していた。

治験薬との因果関係が否定できない出血性 TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 14.1%（81/575 例）、チクロピジン群 11.7%（68/580 例）であった。いずれかの群で 2%以上発現した出血性 TEAE

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

(基本語) は、皮下出血 (クロピドグレル群 4.7%、チクロピジン群 5.5%) 及び鼻出血 (クロピドグレル群 3.0%、チクロピジン群 3.4%) であった。

### **SFY10810 試験と DV7314-23 試験間における出血性 TEAE の比較 :**

出血性 TEAE のうち、特に懸念される消化管出血と頭蓋内出血について、SFY10810 試験 (末梢動脈疾患患者) と DV7314-23 試験 (脳梗塞症患者) で比較検討した。

クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの消化管出血の発現割合は、SFY10810 試験で 2.3% (5/215 例)、DV7314-23 試験で 2.8% (16/575 例)、頭蓋内出血の発現割合は、SFY10810 試験で 0.9% (2/215 例)、DV7314-23 試験で 0.9% (5/575 例) であった。クロピドグレルを投与したときの消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合は末梢動脈疾患患者と脳梗塞症患者の間で大きな違いは認められなかった。

### **アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) :**

CAPRIE 試験 (末梢動脈疾患患者集団) の全期間 (最大 3 年間) における出血性 TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 8.0% (259/3218 例)、アスピリン群 8.7% (281/3221 例) と両群で同程度であった。いずれかの群で 2% 以上発現した出血性 TEAE (基本語) は、鼻出血 (クロピドグレル群 2.5%、アスピリン群 2.1%) であった。また、消化管出血の発現割合は、クロピドグレル群 1.7% (54/3218 例)、アスピリン群 2.5% (81/3221 例) とクロピドグレル群で低かった ( $p=0.0191$ 、 $\chi^2$  検定)。頭蓋内出血の発現割合は、クロピドグレル群 0.2% (6/3218 例)、アスピリン群 0.3% (10/3221 例) と両群でほぼ同程度であった。

## 5.4.4 重篤な有害事象

(Module 2.7.4.2.1.3)

### **末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :**

第 1 期 (12 週間) における治験薬投与下で認められた重篤な有害事象 (treatment emergent SAE) の発現割合は、クロピドグレル群 3.7% (8/215 例)、チクロピジン群 4.6% (10/216 例) と同程度であり、発現割合が 1% 以上の事象 (基本語) は両群ともに認められなかった。また、治験薬との因果関係の否定できない treatment emergent SAE の発現割合はクロピドグレル群 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群 0.9% (2/216 例) であった。

全期間 (52 週間) における treatment emergent SAE の発現割合は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 15.8% (34/215 例) であり、発現割合が 1% 以上の事象 (基本語) は認められな

った。また、治験薬との因果関係の否定できない treatment emergent SAE の発現割合は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 1.4% (3/215 例) であった。

**脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (DV7314-23) :**

DV7314-23 試験 (52 週間投与) における treatment emergent SAE の発現割合は、クロピドグレル群 12.9% (74/575 例)、チクロピジン群 9.7% (56/580 例) であり、いずれかの群で発現割合が 1%以上の事象 (基本語) は脳梗塞 (クロピドグレル群 2.8%、チクロピジン群 2.4%) であった。

**アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験 (CAPRIE) :**

CAPRIE 試験 (末梢動脈疾患患者集団) の全期間 (最大 3 年間) における treatment emergent SAE の発現割合は、クロピドグレル群 38.1% (1227/3218 例)、アスピリン群 39.8% (1281/3221 例) と両群で同程度であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の事象 (基本語) は、間欠性跛行 (クロピドグレル群 5.5%、アスピリン群 5.6%)、末梢性虚血 (クロピドグレル群 5.2%、アスピリン群 5.5%)、及び狭心症 (クロピドグレル群 3.4%、アスピリン群 3.8%) であった。

#### 5.4.5 有害事象による中止

(Module 2.7.4.2.1.4.2)

**末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) :**

第 1 期 (12 週間) における治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 5.6% (12/215 例)、チクロピジン群 19.0% (41/216 例) であり、チクロピジン群の方が高かった。臨床検査 (SOC) に属する肝機能に関連した TEAE 及び肝胆道系障害 (SOC) に関連した TEAE により両群の発現割合に差が認められたことによると考えられた。また、チクロピジン群では、皮膚および皮下組織障害 (SOC) による治験薬の投与中止も多く認められた。両群の発現割合に差が認められたこれらの事象は DV7314-23 試験で認められた事象とほぼ同様の内容であった。いずれかの群で 2%以上発現した治験薬投与中止に至った TEAE (基本語) は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (クロピドグレル群 0.9%、チクロピジン群 7.4%) であった。

全期間 (52 週間) における治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群 15.8% (34/215 例) であった。クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 2%以上発現した治験薬投与中止に至った TEAE はなかった。

**脳梗塞症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）：**

DV7314-23 試験（52 週間投与）における治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 16.5%（95/575 例）、チクロピジン群 26.7%（155/580 例）であり、チクロピジン群の方が高かった。臨床検査（SOC）に属する肝機能に関連した TEAE 及び皮膚および皮下組織障害（SOC）による治験薬投与中止がチクロピジン群に多く認められた。

いずれかの群で 2%以上発現した治験薬投与中止に至った TEAE（基本語）は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 3.7%、チクロピジン群 10.9%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 3.1%、チクロピジン群 7.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（クロピドグレル群 2.1%、チクロピジン群 7.4%）、血中アルカリホスファターゼ増加（クロピドグレル群 1.4%、チクロピジン群 3.3%）、及び発疹（クロピドグレル群 0.5%、チクロピジン群 2.1%）であった。

**アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）：**

CAPRIE 試験（末梢動脈疾患患者集団）の全期間（最大 3 年間）における治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 13.1%（420/3218 例）、アスピリン群 13.5%（434/3221 例）と両群で同程度であった。いずれかの群で 1%以上発現した治験薬投与中止に至った TEAE（基本語）は、腹痛（クロピドグレル群 0.9%、アスピリン群 1.2%）及び消化不良（クロピドグレル群 0.8%、アスピリン群 1.0%）であった。

#### 5.4.6 死亡

（Module 2.7.4.2.1.2）

SFY10810 試験では、試験期間中に 7 例（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群 1 例、チクロピジン [TIC-CLOP] 群 6 例）の患者が死亡した。第 1 期の治験薬投与期間中の死亡はなかった。第 2 期の治験薬投与期間中の死亡は 4 例（クロピドグレル [CLOP-CLOP] 群 1 例、チクロピジン [TIC-CLOP] 群 3 例）であった。治験薬の投与中止後 14 日を超えての死亡は 3 例（チクロピジン [TIC-CLOP] 群 3 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡例は、チクロピジン（TIC-CLOP）群で第 2 期のクロピドグレル投与開始後に死亡した 2 例（心突然死 1 例、卒中の出血性変化 1 例）であった。

DV7314-23 試験では、治験実施計画書で規定した観察期間中に 5 例（クロピドグレル群 4 例、チクロピジン群 1 例）の患者が死亡した。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡例は、クロピドグレル群で 2 例（頭蓋内出血 1 例、腹部大動脈瘤破裂後の止血困難 1 例）、チクロピジン群で 1 例（脳内出血 1 例）であった。なお、治験実施計画書で規定した観察期間外に 8 例（ク

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

ロピドグレル群 3 例、チクロピジン群 5 例) の死亡が確認されたが、いずれの症例も治験薬との因果関係は否定された。

CAPRIE 試験 (末梢動脈疾患患者集団) の全期間 (最大 3 年間) における死亡に至った TEAE の発現割合は、クロピドグレル群 4.0% (129/3218 例)、アスピリン群 4.3% (140/3221 例) と両群で同程度であった。

### 5.4.7 臨床検査データ

#### 肝機能検査 (Module 2.7.4.3.1)

SFY10810 試験の第 1 期 (12 週間) に ALT が基準値上限の 3 倍を超えた患者はクロピドグレル群 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群 2.3% (5/216 例)、AST が基準値上限の 3 倍を超えた患者はクロピドグレル群 0.9% (2/215 例)、チクロピジン群 2.3% (5/216 例)、ALP が基準値上限の 1.5 倍を超えた患者はクロピドグレル群で認められなかったのに対し、チクロピジン群 3.7% (8/216 例) と、いずれもチクロピジン群に多く認められた。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた患者はクロピドグレル群 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群 0.5% (1/216 例) と両群間に差は認められなかった。ALT が基準値上限の 3 倍を超えかつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた患者は、クロピドグレル群では認められなかったが、チクロピジン群で 1 例に認められた。

全期間 (52 週間) を通してクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で ALT が基準値上限の 3 倍、AST が基準値上限の 3 倍、ALP が基準値上限の 1.5 倍、及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた患者はそれぞれ 1.4% (3/215 例)、1.9% (4/215 例)、1.4% (3/215 例)、及び 1.9% (4/215 例) であった。ALT が基準値上限の 3 倍を超えかつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた患者は、クロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で 1 例に認められた。

#### 腎機能検査 (Module 2.7.4.3.2)

SFY10810 試験の第 1 期 (12 週間) にクレアチニン値がベースライン値から 30%以上変動した患者はクロピドグレル群 1.4% (3/215 例)、チクロピジン群 6.1% (13/214 例) とチクロピジン群に多く認められた。全期間 (52 週間) を通してクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群でクレアチニン値がベースライン値から 30%以上変動した患者は 5.1% (11/215 例) であった。

#### 血液学的検査 (Module 2.7.4.3.3)

SFY10810 試験の第 1 期 (12 週間) に白血球数が 3.0 Giga/L 未満を示した患者はクロピドグレル群 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群 1.9% (4/216 例)、好中球数が 1.5 Giga/L 未満を示した患者はクロピドグレル群 0.9% (2/215 例)、チクロピジン群 4.2% (9/216 例) と、いずれもチクロピジン群に

多く認められた。血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者はクロピドグレル群 0.5% (1/215 例)、チクロピジン群 0.5% (1/216 例) と両群間に差は認められなかった。全期間 (52 週間) を通してクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群で白血球数が 3.0 Giga/L 未満、好中球数が 1.5 Giga/L 未満、及び血小板数が 100 Giga/L 未満を示した患者はそれぞれ 0.5% (1/215 例)、1.4% (3/215 例)、及び 0.9% (2/215 例) であった。

#### 脂質検査 (Module 2.7.4.3.4)

SFY10810 試験の第 1 期 (12 週間) にトリグリセリドが 4.6 mmol/L (407.1 mg/dL) 以上を示した患者はクロピドグレル群 2.8% (6/215 例)、チクロピジン群 5.1% (11/214 例) とチクロピジン群に多く認められた。全期間 (52 週間) を通してクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群でトリグリセリドが 4.6 mmol/L 以上を示した患者は 4.7% (10/215 例) であった。

### 5.4.8 部分集団及び特別な状況下における安全性

#### 5.4.8.1 人口統計学及び疾患

内因性要因 (Module 2.7.4.5.1)、外因性要因 (Module 2.7.4.5.2)

SFY10810 試験の全期間 (52 週間) において、出血性 TEAE の発現に対する内因性及び外因性の各背景因子による影響をクロピドグレル (CLOP-CLOP) 群内で検討した結果、年齢と脳梗塞の既往・合併が出血性 TEAE の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられた (層間の一様性の検定の p 値 = 0.0325 及び 0.0237)。

クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの出血性 TEAE の発現割合は、年齢別で 65 歳未満 8.5% (4/47 例)、65 歳以上 75 歳未満 15.7% (14/89 例)、75 歳以上 26.6% (21/79 例) と、65 歳未満の患者と比べて 65 歳以上の高齢者で比較的高く認められた。消化管出血又は頭蓋内出血を発現した患者は、65 歳未満で 47 例中 0 例に対し、65 歳以上 75 歳未満で 89 例中 2 例 (硬膜下血腫 1 例及び便潜血陽性 1 例)、75 歳以上で 79 例中 5 例 (硬膜下血腫 1 例、胃腸出血 1 例、及び痔出血 3 例) であった ([Module 2.7.4 表 113])。

脳梗塞の既往・合併の有無別の出血性 TEAE の発現割合は、既往・合併なしで 15.3% (27/176 例)、既往・合併ありで 30.8% (12/39 例) であった。消化管出血又は頭蓋内出血を発現した患者は、既往・合併なしで 176 例中 2 例 (硬膜下血腫 1 例及び便潜血陽性 1 例)、既往・合併ありで 39 例中 5 例 (硬膜下血腫 1 例、胃腸出血 1 例、及び痔出血 3 例) であった ([Module 2.7.4 表 114])。

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団を対象として、全期間 (最大 3 年間) における出血性 TEAE の発現に対する内因性及び外因性の各背景因子による影響をクロピドグレル群内で検討した結果、性

別が出血性 TEAE の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられた（層間の一様性の検定の p 値 =0.0051）。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を最大 3 年間投与したときの出血性 TEAE の発現割合は、性別で男性 7.2%（169/2339 例）及び女性 10.2%（90/879 例）であった。

#### 5.4.8.2 薬物相互作用

##### 外因性要因（Module 2.7.4.5.2）

SFY10810 試験では、アスピリン、ベラプロストナトリウム（以下、「ベラプロスト」という）などの一部の抗血小板薬の併用を禁止したが、その他の抗血小板薬は併用可能とした。ランダム化時の他の抗血小板薬の使用はクロピドグレル群で 61.9%（133/215 例）であり、抗血小板薬の種類別ではシロスタゾールが 48.4%（104/215 例）と最も多く、次いでサルポグレラート塩酸塩 11.6%（25/215 例）、イコサペント酸エチル 5.6%（12/215 例）などであった。

SFY10810 試験の全期間（52 週間）において、出血性 TEAE の発現に対するランダム化時の他の抗血小板薬の併用による影響をクロピドグレル（CLOP-CLOP）群内で検討した結果、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの出血性 TEAE の発現割合は、他の抗血小板薬の併用がない患者で 13.4%（11/82 例）、併用がある患者で 21.1%（28/133 例）と、他の抗血小板薬の併用がある患者で比較的高く認められたが統計学的に有意なものではなかった（層間の一様性の検定の p 値 =0.1580）。抗血小板薬の種類別の出血性 TEAE の発現割合は、併用割合の高かったシロスタゾールでは、併用なし 13.5%（15/111 例）、併用あり 23.1%（24/104 例）と、併用ありの方が高かったものの統計学的に有意な差は認められなかった（層間の一様性の検定の p 値=0.0690）。サルポグレラート塩酸塩及びイコサペント酸エチルについては、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。また、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について抗血小板薬の併用の有無別に検討した。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときに消化管出血は 5 例に認められたが、全例が抗血小板薬の併用がある患者であった。しかしながら、これらの 5 例のうち 4 例は治験薬との因果関係なしと判断された痔出血 3 例及び便潜血陽性 1 例であり、治験薬との因果関係ありと判断されたのは胃腸出血 1 例のみであった。また、頭蓋内出血は 2 例（いずれも治験薬との因果関係あり）に認められたが、抗血小板薬の併用あり及び併用なしで各 1 例であった。

CAPRIE 試験では、原則として治験薬投与期間中の抗血小板薬の併用を禁止していたが、末梢動脈疾患患者集団のクロピドグレル群の 19.3%（621/3218 例）が何らかの理由で抗血小板薬を併用していた。抗血小板薬の種類別では、アスピリンが 17.2%（553/3218 例）と最も多く、次いでジピリダモール 1.5%（47/3218 例）、チクロピジン 0.5%（16/3218 例）などであった。

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団を対象として、全期間（最大3年間）における出血性 TEAE の発現に対する抗血小板薬の併用による影響をクロピドグレル群内で検討した結果、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を最大3年間投与したときの出血性 TEAE の発現割合は、抗血小板薬の併用がない患者で 7.6% (197/2597 例)、併用がある患者で 10.0% (62/621 例) と、抗血小板薬の併用がある患者で高かった（層間の一様性の検定の p 値=0.0484）。抗血小板薬の種類別の出血性 TEAE の発現割合は、併用割合の高かったアスピリンでは、併用なし 7.7% (205/2665 例)、併用あり 9.8% (54/553 例) と併用ありで若干高いものの有意な差ではなかった（p=0.1030）。ジピリダモール及びチクロピジンについては、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。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併用の有無別に検討した結果では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を最大3年間投与したときの消化管出血の発現割合は併用なし 1.7% (43/2597 例)、併用あり 1.8% (11/621 例)、頭蓋内出血の発現割合は併用なし 0.2% (4/2597 例)、併用あり 0.3% (2/621 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。また、抗血小板薬の種類別の解析結果でも、消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合に併用の有無による違いは認められなかった。

### 薬物相互作用（Module 2.7.4.5.3）

グローバル安全性データベース（2009年10月31日時点）の市販後データ[5.4.13.1 項]においては、726 例のアルコール/食物/薬剤との相互作用（医学的に確認された症例）が報告されている。そのうちの 78%以上に出血事象が認められた。それらの出血事象の多くは血栓溶解薬、GPIIb/IIIa 阻害薬、抗凝固薬（経口剤及び注射剤）、アスピリン、その他の非ステロイド性消炎鎮痛薬との相互作用が疑われた。

なお、国内の添付文書における相互作用の項には以下のように記載している。

クロピドグレルは、主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2B6 により活性代謝物に代謝され、以下の薬剤が添付文書上で併用注意（併用に注意すること）とされている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラザーゼ等）	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。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬物 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。

プラビックス錠 25 mg 及びプラビックス錠 75 mg の添付文書より引用（2011 年 12 月、第 10 版）

#### 5.4.9 安全性と投与量／投与方法／投与期間との関連性

SFY10810 試験における TEAE、treatment emergent SAE、及び治験薬投与中止に至った TEAE の発現状況については、クロピドグレルを 12 週間投与した際（第 1 期）及びクロピドグレルを 52 週間投与した際（長期）に、クロピドグレルで既に知られている事象のほかに問題となる事象は認められなかった。

#### 5.4.10 過量投与

SFY10810 試験ではクロピドグレルの 1 日投与量を 75 mg と規定したが、偶発的過量投与が 7 例に認められた。7 例中 6 例は 150 mg/日を 1 日間服薬し、過量投与に関連すると考えられる副作用は報告されなかった。残りの 1 例は有害事象「硬膜下血腫」（治験薬との因果関係あり）の発現中に 225 mg/日の過量投与の疑いがあるとして報告された（過量投与と当該事象との関連性は不明）。

グローバル安全性データベース（2009 年 10 月 31 日時点）の市販後データ[5.4.13.1 項]において、586 例の過量投与（医学的に確認された症例）が認められた。そのうち少なくとも 25%以上に出血事象が認められた。

また Periodic Safety Update Report (PSUR) No.23（2009 年 11 月 1 日～2010 年 11 月 30 日）においても、医学的に確認された市販後症例から得られた安全性に関する情報からは、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

#### 5.4.11 依存性又は薬物乱用

動物及びヒトにおけるクロピドグレル及びアスピリンの薬理学的作用において、薬物依存性の可能性は認められていない。また、抗血小板作用をもつ薬剤において薬物依存性の懸念は認められておらず、クロピドグレルについても同様である。したがって、現在承認されている本剤の使用（アスピリンとの併用も含む）において、薬物依存性の情報は該当しない。グローバル安全性データベース（2009年10月31日時点）の市販後データにおいて、クロピドグレルの使用による薬物依存の症例の報告はない。

また PSUR No.23（2009年11月1日～2010年11月30日）においても、医学的に確認された市販後症例から得られた安全性に関する情報からは、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

また、初回申請時 CTD 2.7.4.5.6 に記載した通り、非臨床試験において依存性につながる可能性のある変化が認められていないことから、臨床試験で依存性に関する安全性情報は収集しなかった（[Module 1.13 既承認時資料 Stroke CTD 2.7.4.5.6 414 頁] 参照）。

#### 5.4.12 反跳現象

グローバル安全性データベース（2009年10月31日時点）の市販後データにおいて、9例の反跳現象（医学的に確認された症例）が報告されている。クロピドグレルの投与中止による反跳現象を示す薬理学的な根拠は明らかではない。本剤中止後の心血管イベントの発現率の増加は、反跳現象よりもむしろ原疾患であるアテローム血栓性疾患の進行によるものと考えられる。

また PSUR No.23（2009年11月1日～2010年11月30日）においても、医学的に確認された市販後症例から得られた安全性に関する情報からは、本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼすものはなかった。

#### 5.4.13 市販後の使用経験

##### 5.4.13.1 市販後の安全性データの要約

クロピドグレルの安全性プロファイルは、主として市販後自発報告に基づいている。本剤の発売開始（1997年11月17日）から2009年10月31日までに、全世界で約1億人以上の患者がクロピドグレルの投与を受けたと推定される。

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

1997年11月17日から2009年10月31日まで、総計36,643例がサノフィ社又はブリストル・マイヤーズ・スクイブ社に報告された。このうち医学的に確認された21,880例において、40,345件の副作用が報告され、そのうち24,749件が重篤であった。

副作用の重篤性に関わらず、医学的に確認された副作用（出血性副作用も含む）の器官別大分類を件数の多い順に以下に示す。

- 胃腸障害（6,163件）
- 皮膚および皮下組織障害（6,040件）
- 血液およびリンパ系障害（4,123件）
- 一般・全身障害および投与部位の状態（4,047件）
- 神経系障害（3,589件）
- 臨床検査（3,192件）

出血性副作用は、最も報告頻度の高い重篤な副作用であった。発現件数の多い器官別大分類は順に胃腸障害（43%）、傷害、中毒および処置合併症（15%）、神経系障害（14%）であった。

（[\[Module 2.7.4.6.2.1.1\]](#)、[\[Module 2.7.4.6.2.2\]](#) 参照）

### 5.4.13.2 Periodic Safety Update Report (PSUR) No.23 における安全性情報の要約

市販後安全性データのカットオフ日（2009年10月31日）以降、PSUR No.23の集積期間（2009年11月1日～2010年11月30日）における安全性情報のまとめについて述べる。

全世界における当該期間中の推定使用患者数は17,707,604人であった。

当該期間中、5,081例の自発報告症例が新規に報告され、そのうち2,631例が医学的に確認された症例、2,450例が消費者からの報告であった。

副作用の重篤性に関わらず、医学的に確認された副作用（出血性副作用も含む）の器官別大分類を件数の多い順に以下に示す。

- 皮膚および皮下組織障害（431件）
- 胃腸障害（417件）
- 傷害、中毒および処置合併症（256件）
- 神経系障害（227件）

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

- 一般・全身障害および投与部位の状態 (208 件)
- 血液およびリンパ系障害 (197 件)

出血性副作用は、最も報告頻度の高い重篤な副作用であった。発現件数の多い器官別大分類は順に胃腸障害 (34%)、傷害、中毒および処置合併症 (12.6%)、神経系障害 (9.5%) であった。

PSUR No.23 の集積期間 (2009 年 11 月 1 日～2010 年 11 月 30 日) に得られた市販後安全性データの検討の結果、従来の本剤の市販後使用経験から知られている情報と変わるものではなく、出血事象が最も多く認められた。

( [Module 2.7.4.6.2.1.2]、[Module 2.7.4.6.2.2] 参照)

## 5.5 安全性に関する考察及び結論

### チクロピジンとの安全性比較：

国内第Ⅲ相臨床試験 (SFY10810) における安全性評価では、末梢動脈疾患患者の血管性イベント発生リスクの低減に推奨されているチクロピジンを対照にクロピドグレルの安全性を 12 週間の投与期間で評価した。その結果、主要安全性評価項目として設定した安全性イベント (「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) の発現リスクはチクロピジン 200 mg 1 日 1 回と比べてクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回で極めて低く (相対リスク減少率 : 83.9%)、特にチクロピジン投与で懸念される肝機能障害の発現リスクがクロピドグレルで低いことが示された。また有害事象及び副作用の発現リスクもクロピドグレルで有意に低いことが示された。さらに投与中止に至った有害事象の発現割合についてもチクロピジンと比べてクロピドグレルで低かった。一方、出血性有害事象及び重篤な有害事象の発現リスクについては両群で同程度であった。したがって、末梢動脈疾患患者に対してクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回と比べて安全に使用できる薬剤であると考えられた。

### 末梢動脈疾患患者における長期安全性：

SFY10810 試験で末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の長期安全性を 52 週間の投与期間で検討した結果、クロピドグレルで既に知られている事象のほかに長期投与で問題となる事象や長期投与に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

SFY10810 試験と DV7314-23 試験で、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの出血性有害事象のうち最も懸念される消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合を比較した結果、両試験間に大きな違いは認められなかった。また、有害事象、副作用、重篤な有害事象の発現状況も両試験間に

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

大きな違いは認められなかった。これらのことから、日本人末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の安全性は日本人脳梗塞症患者における安全性の範囲内であると考えられた。

SFY10810 試験のチクロピジン (TIC-CLOP) 群における初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線は、抗血小板薬をチクロピジンからクロピドグレルに切り替えた 12 週目を起点になだらかとなった。したがって、チクロピジンで治療を開始した患者でも、クロピドグレルへの切り替えにより安全性イベント発現の増加を抑制することが期待できると考えられた。

### 海外臨床試験の末梢動脈疾患患者における安全性：

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の安全性をアスピリン 325 mg 1 日 1 回と最大 3 年間の投与期間で比較検討した結果、TEAE、出血性 TEAE、重篤な有害事象 (treatment emergent SAE)、治験薬投与中止に至った TEAE、及び死亡に至った TEAE の各発現割合は、いずれも両群で同程度であった。また、出血性 TEAE のうち特に懸念される消化管出血と頭蓋内出血について比較検討した結果、消化管出血の発現割合はクロピドグレル群 1.7%、アスピリン群 2.5%とクロピドグレル群で低かった ( $p=0.0191$ )。頭蓋内出血の発現割合はクロピドグレル群 0.2%、アスピリン群 0.3%と両群でほぼ同程度であった。

以上より、末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の安全性リスクはアスピリン 325 mg 1 日 1 回と同程度であることが示唆された。また、消化管出血の発現リスクはアスピリンより低いことが示された。

### 出血に対する影響を踏まえたクロピドグレルの用量設定：

SFY10810 試験でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの出血性 TEAE の発現に対する内因性及び外因性の各背景因子による影響を検討した。

出血性 TEAE の発現割合は 65 歳未満 8.5% (4/47 例)、65 歳以上 75 歳未満 15.7% (14/89 例)、75 歳以上 26.6% (21/79 例) と、65 歳未満の患者と比べて 65 歳以上の高齢者で比較的高く認められた。出血性 TEAE のうち消化管出血又は頭蓋内出血が認められたのは、65 歳未満で 0% (0/47 例)、65 歳以上 75 歳未満で 2.2% (2/89 例：硬膜下血腫 1 例及び便潜血陽性 1 例)、75 歳以上で 6.3% (5/79 例：硬膜下血腫 1 例、胃腸出血 1 例、及び痔出血 3 例) であったが、65 歳以上 75 歳未満に認められた 2 例中 1 例は治験薬との因果関係なしと判断された便潜血陽性であり、75 歳以上に認められた 5 例中 3 例は治験薬との因果関係なしと判断された痔出血であった。

また、脳梗塞の既往・合併のある患者で認められた消化管出血又は頭蓋内出血は、39 例中 5 例 (硬膜下血腫 1 例、胃腸出血 1 例、及び痔出血 3 例) であったが、5 例中 3 例は治験薬との因果関係なしと判断された痔出血であった。

出血性 TEAE は年齢が高くなるにつれて、また脳梗塞の既往・合併のある患者で発現割合が高くなっているが、SFY10810 試験は DV7314-23 試験に比べて患者の年齢が高く、抗血小板薬の併用も多いという背景の違いにより出血の発現がより高くなる可能性があるにもかかわらず、SFY10810 試験で認められた消化管出血又は頭蓋内出血の内容及び発現割合は DV7314-23 試験に比べて大きく異なるものではなかった。以上のことから、末梢動脈疾患患者に対する用法・用量としては、本申請の評価資料である SFY10810 試験で用いた用法・用量 75 mg 1 日 1 回投与が妥当であると考えられた。

#### 出血に対する抗血小板薬の併用の影響：

SFY10810 試験でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの出血性 TEAE の発現に対する抗血小板薬の併用の有無による影響を検討した結果、出血性 TEAE の発現割合は併用なし 13.4% (11/82 例)、併用あり 21.1% (28/133 例) と有意な差ではないものの併用ありの方が高かった ( $p=0.1580$ )。抗血小板薬の種類別では、併用割合の高かったシロスタゾールでは、併用なし 13.5% (15/111 例)、併用あり 23.1% (24/104 例) と、統計学的に有意な差ではないものの併用ありの方が高かった。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抗血小板薬の併用の有無別に検討した結果では、消化管出血は抗血小板薬の併用がある患者で 5 例に認められたが、そのうち治験薬との因果関係ありは 1 例のみであった。頭蓋内出血は 2 例に認められたが、抗血小板薬の併用あり及び併用なしで各 1 例であった。

CAPRIE 試験の末梢動脈疾患患者集団でクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を最大 3 年間投与したときの出血性 TEAE の発現に対する他の抗血小板薬の併用の有無による影響を検討した結果、抗血小板薬の併用が出血性 TEAE の発現に影響を及ぼす可能性が示された (併用なし：7.6%、併用あり：10.0%、 $p=0.0484$ )。しかしながら、抗血小板薬の種類別の出血性 TEAE の発現割合は、併用割合の高かったアスピリンでは、併用なし 7.7% (205/2665 例)、併用あり 9.8% (54/553 例) と併用ありで若干高いものの有意な差ではなかった ( $p=0.1030$ )。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併用の有無別に検討した結果では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を最大 3 年間投与したときの消化管出血の発現割合は併用なし 1.7% (43/2597 例)、併用あり 1.8% (11/621 例)、頭蓋内出血の発現割合は併用なし 0.2% (4/2597 例)、併用あり 0.3% (2/621 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。また、抗血小板薬の種類別の解析結果でも、消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合に併用の有無による違いは認められなかった。

以上より、抗血小板薬の併用投与によって、出血の増加が示唆されたが、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。

## 6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 6.1 ベネフィットとリスク

末梢動脈疾患の治療において、クロピドグレルは以下に示すベネフィットとリスクを有すると考えた。

#### 6.1.1 ベネフィット

クロピドグレルは、チクロピジンよりも安全に使用することができ、長期間処方が可能である

国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）では、末梢動脈疾患患者にクロピドグレル 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）の発現リスクはチクロピジン 200 mg 1 日 1 回と比べて有意に低いことが示された。また、有害事象及び副作用の発現リスクについてもチクロピジンに比べて有意に低いことが示された。さらに、投与中止に至った有害事象の発現割合もチクロピジンを服用した患者群と比べてクロピドグレルを服用した患者群で低かった。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 1 年間投与したときに長期投与で問題となる事象は認められなかった。したがって、クロピドグレルは、チクロピジンよりも安全に使用することができ、長期間処方することが可能であると考えられる。

クロピドグレルは、末梢動脈疾患患者に対してチクロピジンと同程度の有効性を期待できる

国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）で、末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の有効性をチクロピジン 200 mg 1 日 1 回と 12 週間の投与期間で比較した結果、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」、並びに初発の全ての虚血性イベントの累積発現率はいずれもクロピドグレル群とチクロピジン群で同程度であった。クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したとき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」の累積発現率は低率に維持されていた。また、チクロピジンからクロピドグレルに薬剤を切り替えた前後で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に変動は認められなかった。したがって、クロピドグレルは末梢動脈疾患患者に対してチクロピジン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る。また、チクロピジンからクロピドグレルに処方変更した場合でもその効果を期待できる。

SFY10810 試験では、下肢の虚血性イベント及び ABI の変動を評価指標として、チクロピジンの効能・効果に該当する末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現（悪化）抑制効果について検討した結果、初発の下肢の虚血性イベントの累積発現率はクロピドグレル群とチクロピジン群で同程度であり、ABI の変動についても両群間に大きな違いは認められなかった。したがって、クロピドグレルは末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現（悪化）抑制効果についてもチクロピジンと同程度の有効性を期待できる。

#### クロピドグレルは、末梢動脈疾患患者における血栓・塞栓形成の抑制に効果を期待できる

クロピドグレルは、肝臓で代謝を受けて生成される活性代謝物が血小板上の ADP 受容体 (P2Y<sub>12</sub>) に不可逆的に結合することにより、持続的に安定した血小板凝集抑制作用を示す。この血小板凝集抑制作用により血栓・塞栓形成を抑制する。クロピドグレルの抗血栓作用は、各種動物モデルを用いた非臨床試験成績で確認されている。末梢動脈疾患（慢性動脈閉塞症）患者を対象とした国内臨床薬理試験では、クロピドグレル 75 mg/日投与で、他のアテローム血栓症患者と同程度の血小板凝集抑制作用が確認されている。また、日本人と外国人のアテローム血栓症患者にクロピドグレル 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。

アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の部分集団解析の結果では、末梢動脈疾患患者集団におけるクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の血管性イベントのリスク低減効果はアスピリン 325 mg 1 日 1 回と比べて有意に高いことが示された。また、末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の有効性はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回と同程度であることが示唆された。

以上より、クロピドグレルは日本人末梢動脈疾患患者に対して血栓・塞栓形成の抑制に効果を期待できる。

#### クロピドグレルは、他のアテローム血栓症の有無に関わらず、血管性イベントの抑制に効果を期待できる

海外臨床試験（CAPRIE）の末梢動脈疾患患者集団の層別解析の結果では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回は他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者のいずれの患者層に対してもアスピリンと比べて血管性イベントのリスク低減効果が高いことが示されている。

### 6.1.2 リスク

末梢動脈疾患患者にクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回を投与したときの出血性有害事象の発現リスクはチクロピジン 200 mg 1 日 1 回と同程度であると考えられる。

高齢者及び脳梗塞の既往・合併がある患者では、出血性有害事象の発現リスクが高い可能性がある。但し、65歳以上の高齢者及び脳梗塞の既往・合併がある患者で発現した消化管出血又は頭蓋内出血のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象は少なかった。したがって、本剤の既承認適応症の添付文書での注意喚起（「2. 重要な基本的注意」）で対応可能であると考えられる。

他の抗血小板薬の併用がある患者では、出血性 TEAE の発現割合が高かった。他の抗血小板薬の併用については、本剤の既承認適応症の添付文書（「3.相互作用」）で既に注意喚起している。

## 6.2 申請適応症に対する本剤の治療上の位置づけ

末梢動脈疾患は、重篤で致命的である脳梗塞や心筋梗塞などの血管性イベントの発生リスクが高い疾患である。国際的なガイドライン及び国内のガイドラインでは全身の血管性イベントの抑制を目的として抗血小板薬の長期間処方を推奨しているが、国内では血管性イベントの抑制の適応を有する抗血小板薬がないのが現状である。また、国内のガイドラインで推奨されているチクロピジン<sup>®</sup>は安全性上のリスクが高いという課題がある。一方、クロピドグレルは、末梢動脈疾患の管理に関する国際的なガイドライン TASC II でアスピリンとともに標準的治療法として推奨されている。

クロピドグレル（75 mg 1日1回）は、アテローム血栓症患者を対象とした海外大規模臨床試験（CAPRIE）の部分集団解析の結果、末梢動脈疾患患者集団での血管性イベントのリスク低減効果がアスピリン（325 mg 1日1回）と比べて高いことが示されている。さらに、末梢動脈疾患患者集団の層別解析の結果では、他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者のいずれの患者層に対してもクロピドグレルはアスピリンに比べて血管性イベントのリスク低減効果が高いことが示されている。国内では日本人末梢動脈疾患患者を対象とした有効性の検証的試験を実施していないが、国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）の成績からもクロピドグレルは日本人末梢動脈疾患患者に対して血管性イベントの抑制に効果を期待できる成績が示された。一方、安全性の側面からは、クロピドグレルはチクロピジンと比べて安全性上のリスクが低いことが示された。

以上より、末梢動脈疾患の治療において、クロピドグレルは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して位置付けられると考えた。

国内では、チクロピジンのほかにも末梢動脈疾患に対する適応を有する抗血小板薬が多数上市されている。末梢動脈疾患患者（閉塞性動脈硬化症）における薬物治療の現状の調査<sup>(12)</sup>では、末梢動脈疾患に対する使用割合が高い経口抗血小板薬はベラプロスト（41.9%）、シロスタゾール（39.8%）及びアスピリン（32.3%）であり、2剤以上の併用割合は57.1%、2剤併用では35.0%と報告されている。抗血小板薬に期待される効果には、全身の血管イベントの抑制のみならず、症状及び

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

虚血の改善や血行再建術後の開存性の向上があり、これらの目的を達成するために抗血小板薬を組み合わせ使用しているものと考えられる。このような医療実態から、クロピドグレルは実臨床で他の抗血小板薬と併用投与される可能性がある。

アスピリンは、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。日本人末梢動脈疾患患者を対象として血管性イベント抑制効果をクロピドグレルと比較した試験成績はないものの、CAPRIE 試験の部分集団解析の結果では、末梢動脈疾患患者集団でのクロピドグレル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おり、日本人末梢動脈疾患患者に対してもクロピドグレル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して位置付けられると考えた。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ごとに選択されるべきものとする。

シロスタゾールは、国内外のガイドライン(6)(7)(20)で末梢動脈疾患患者の間歇性跛行症状の改善に対して推奨されていることを踏まえると、クロピドグレルと併用される可能性が高いと考えられる。シロスタゾールと併用する場合には、シロスタゾールが間歇性跛行症状の改善を期待して使用されるとともに、クロピドグレルは血管性イベントのリスク低減効果を期待して併用される薬剤として位置付けられると考える。シロスタゾールとクロピドグレルの併用による出血に対する影響に関しては、末梢動脈疾患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臨床試験 (CASTLE) (21)で、アスピリン及びクロピドグレルの併用の有無に関わらず、シロスタゾール群とプラセボ群で出血性イベントの発現リスクは変わらなかったという報告がある。SFY10810 試験では、クロピドグレルとシロスタゾールの併用による出血性 TEAE の発現割合が高かったものの、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。したがって、シロスタゾールとの併用には注意が必要であるが、臨床的に懸念される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。

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し、国内外のガイドラインでの明確な推奨はないものの、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、クロピドグレルの位置付けとしては前述のシロスタゾールの場合と同様と考える。SFY10810 試験ではベラプロストを併用禁止としていたため、出血性 TEAE に対する併用の影響を検討したデータはなく、CAPRIE 試験でもベラプロストの併用は報告されていない。現時点ではベラプロストとクロピドグレルの併用による出血に対する影響は明確でないことから、併用する場合には慎重な観察が必要と考える。

現在、末梢動脈疾患に対して適応を有する経口抗血小板薬は多数上市されており、実臨床では異なる効果を期待してこれらの薬剤を組み合わせ使用している現状がある。このような状況下で、クロピドグレルも他の抗血小板薬と併用される可能性が考えられる。クロピドグレルと他の抗血小板薬の併用に関する情報は限られているものの、全体としては他の抗血小板薬との併用により出血リスク

## 2.5 臨床に関する概括評価 SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

が高まる可能性が示唆されたが、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。クロピドグレルの添付文書では、相互作用の項で抗血小板薬は出血を助長するおそれがあることから併用時には出血等の副作用に注意すること、また、その他の使用上の注意の項では出血の高リスク患者への投与を避けるよう注意喚起している。末梢動脈疾患患者に対しても同様の注意喚起の下で、患者の症状や状態に応じて抗血小板薬の併用投与を考慮する必要があると考えた。

以上より、クロピドグレルの臨床的位置付けとしては、末梢動脈疾患患者に対するチクロピジン  
の代替として、単剤で、あるいは患者の状態に応じて他の抗血小板薬との併用により用いられる薬剤  
であると考ええる。

### 6.3 効能又は効果

クロピドグレルの薬理作用、各種動物モデルを用いた非臨床試験成績、アテローム血栓症患者を  
対象とした臨床薬理試験成績、アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験成績、並びに末梢動  
脈疾患を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験成績を踏まえ、クロピドグレルの効能・効果に下線部を追加  
することとした。

変更前：

#### 効能又は効果

- 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、ST 上昇心筋梗塞）  
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

変更後：

#### 効能又は効果

- 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、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

## 6.4 用法及び用量

SFY10810 試験では、海外臨床試験（CAPRIE）の成績、血小板凝集抑制作用を検討した国内及び海外臨床試験の成績、並びに既承認適応症である「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」の通常用量を基に、末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの用法・用量を 75 mg 1 日 1 回に設定した。この用法・用量を用いてクロピドグレルの安全性及び有効性を検討した結果、末梢動脈疾患患者に対する推奨用法・用量を 75 mg 1 日 1 回とすることは妥当であると考えられた。以下にその根拠を示す。

- 血小板凝集抑制作用を検討した国内及び海外の臨床試験成績から、クロピドグレルの血小板凝集抑制率はアテローム血栓症の疾患の違いに関わらずほぼ同程度であること、クロピドグレルの血小板凝集抑制作用は用量依存的に増強し、75 mg/日はチクロピジン 200 mg/日と同程度の血小板凝集抑制作用が示されること、75 mg/日の血小板凝集抑制率は国内外で同程度であることが確認されている。
- 末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回投与と比べて安全性イベントの発現リスクが低いことが示された。また、長期投与時の安全性についても、長期投与で問題となる事象は認められなかった。クロピドグレルを 52 週間投与したときの出血性 TEAE の発現割合は 65 歳以上の高齢者で比較的高く認められたものの、临床上懸念される重要な出血は少なかった。血管性イベントのリスク低減効果についてはクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与とチクロピジン 200 mg 1 日 1 回投与で同程度であった。
- アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の部分集団解析の結果では、末梢動脈疾患患者に対してクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与はアスピリン 325 mg 1 日 1 回投与に優る血管性イベントのリスク低減効果が示されている。
- 末梢動脈疾患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第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）では、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与はチクロピジン 200 mg 1 日 1 回投与と比べて安全性イベントの発現リスクが低いことが検証されており、チクロピジン 200 mg 1 日 1 回投与に劣らない血管性イベントのリスク低減効果が示されている。

したがって、本申請適応症に係る効能・効果の追加に伴い、クロピドグレルの用法及び用量に下線部を追加することとした。

変更前：

#### 用法及び用量

- 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。

変更後：

#### 用法及び用量

- 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。

## 7 参考文献

1. 高橋 健三. 慢性動脈閉塞症治療薬の基礎. 日薬理誌. 2007;130:393-7. [ 添付資料 5.4-1 ]
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75. [ 添付資料 5.4-2 ]
3. Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, Nagai R, Origasa H, Yamazaki T, et al; REACH Registry Investigators. Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. J Neurol Sci. 2009;287:45-51. [ 添付資料 5.4-3 ]
4. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197-206. [ 添付資料 5.4-4 ]
5. TASC II Working Group. Section B: 心血管系のリスクファクターの管理と合併疾患. In: 日本脈管学会, 編集. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II. 第1版. 東京: メディカルトリビューン;2007. p. 25-36. [ 添付資料 5.4-5 ]
6. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005-2008 年度合同研究班報告) 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン. Circ J. 2009;73 Suppl III:1507-69. [ 添付資料 5.4-6 ]
7. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告) 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 (2009 年改訂版) . 2009;1-91. [ 添付資料 5.4-7 ]
8. Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? Thromb Haemost. 1989;62(2):681-5. [ 添付資料 5.4-8 ]
9. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgärde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. J Intern Med. 1990;227(5):301-8. Erratum in: J Intern Med. 1990;228(6):659. [ 添付資料 5.4-9 ]

10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. Erratum in: *BMJ*. 2002;324(7330):141. [ 添付資料 5.4-10 ]
11. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126 Suppl 3:S609-26. [ 添付資料 5.4-11 ]
12. 松原 純一, 椎谷 紀彦, 石田 厚, 宮田 哲郎, 重松 宏, 小櫃 由樹生, 他. 日本における閉塞性動脈硬化症 (ASO) 薬物治療の現状調査－11 施設の血管外科で実施したアンケート調査の集計より－. *脈管学*. 2007;47:153-62. [ 添付資料 5.4-12 ]
13. 中島 豊. アテローム性動脈硬化 (粥状動脈硬化) の進展と退縮. *日内会誌*. 2008;97(2): 277-83. [ 添付資料 5.4-13 ]
14. 北川 剛, 兼高 武仁, 斎藤 健人, 石井 誠之, 西蔭 誠二, 中島 亨, 他. 閉塞性動脈硬化症ならびに腹部大動脈瘤患者における頸動脈狭窄病変に関する検討. *脈管学*. 2002;42(10):791-5. [ 添付資料 5.4-14 ]
15. 矢尾 善英, 石丸 新. 凝固・線溶系はどのように関与するか. *Prog Med*. 2002;22(12):3017-9. [ 添付資料 5.4-15 ]
16. van der Zee PM, Biró E, Ko Y, de Winter RJ, Hack CE, Sturk A, et al. P-selectin- and CD63-exposing platelet microparticles reflect platelet activation in peripheral arterial disease and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2006;52(4):657-64. [ 添付資料 5.4-16 ]
17. Bal dit Sollier C, Mahé I, Berge N, Simoneau G, Bergmann JF, Drouet L. Reduced thrombus cohesion in an ex vivo human model of arterial thrombosis induced by clopidogrel treatment: kinetics of the effect and influence of single and double loading-dose regimens. *Thromb Res*. 2003;111(1-2):19-27. [ 添付資料 5.4-17 ]
18. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, et al; REACH Registry Investigators. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: An international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J*. 2006;151(4):786.e1-10. [ 添付資料 5.4-18 ]
19. Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, et al; REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e86-92. [ 添付資料 5.4-19 ]

2.5 臨床に関する概括評価  
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

20. TASC II Working Group. Section C: 間歇性跛行. In: 日本脈管学会, 編集. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II. 第1版. 東京: メディカルトリビューン;2007. p. 37-49. [添付資料 5.4-20]
21. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). J Vasc Surg. 2008;47(2):330-336.e2. [添付資料 5.4-21]