

審査報告書

平成 25 年 8 月 8 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〕	コンプラビン配合錠（コンプラビック配合錠（申請時）から変更）
〔一 般 名〕	クロピドグレル硫酸塩/アスピリン
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 8 月 27 日
〔剤形・含量〕	1 錠中、クロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして 75 mg 及びアスピリンを 100 mg 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（2）新医療用配合剤
〔特 記 事 項〕	特になし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 8 月 8 日

[販 売 名] コンプラビン配合錠（コンプラビック配合錠（申請時）から変更）

[一 般 名] クロピドグレル硫酸塩/アスピリン

[申 請 者] サノフィ株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 8 月 27 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、クロピドグレル硫酸塩を PCI が適用される虚血性心疾患患者に使用する際に、クロピドグレル硫酸塩で規定されているとおりアスピリンを併用した際に期待される有効性及び安全性がコンプラビン配合錠によっても得られることが推定できると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、コンプラビン配合錠について、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] 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

[用法・用量] 通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（クロピドグレルとして 75 mg 及びアスピリンとして 100 mg）を経口投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	コンプラビック配合錠（コンプラビン配合錠に変更予定）
[一 般 名]	クロピドグレル硫酸塩/アスピリン
[申 請 者 名]	サノフィ・アベンティス株式会社（現サノフィ株式会社）
[申請年月日]	平成 24 年 8 月 27 日
[剤形・含量]	1 錠中、クロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして 75 mg 及びアスピリンを 100 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	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
[申請時用法・用量]	通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（クロピドグレルとして 75 mg 及びアスピリンとして 100 mg）を経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、コンプラビック配合錠（以下、「本剤」）は、クロピドグレル硫酸塩の効能・効果のうち、本申請における申請時効能・効果と同じ部分である「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 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」の効能・効果において併用投与が必須とされているクロピドグレル硫酸塩とアスピリンを組み合わせた配合剤であり、併用時の有効性及び安全性は既に審査済みであることから、本申請にあたり「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

本剤は、クロピドグレル硫酸塩及びアスピリンを有効成分とする配合剤である。本邦において、クロピドグレル硫酸塩の製剤は 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」の効能・効果で承認されて以降、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」の効能・効果が追加承認されている。アスピリンの制酸緩衝製剤であるバファリン 81 mg 錠（現バファリン配合錠 A81）、バッサミン錠 81 mg（現バッサミン配合錠 A81）等及び腸溶製剤であるバイアスピリン錠 100 mg における「下記疾患における血栓・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）」及び「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」の効能・効果は 2000 年 9 月に承認されている。

クロピドグレル硫酸塩はチエノピリジン骨格を有する P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であり、血小板の P2Y₁₂

受容体へのアデノシン 5'ニリン酸 (ADP) の結合を阻害することにより、血小板凝集を抑制する。アスピリンはシクロオキシゲナーゼ-1 (以下、「COX-1」) 阻害薬であり、血小板の COX-1 阻害を介した抗血小板作用を示す。国内外のガイドライン (2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions、Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)、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) 等) ではチエノピリジン系抗血小板薬とアスピリンの 2 剤抗血小板療法 (以下、「DAPT」) が、経皮的冠動脈形成術 (以下、「PCI」) 施行時及びステント留置後に不可欠な治療法として、PCI が適用される虚血性心疾患の種類を問わず推奨されており、クロピドグレル硫酸塩の添付文書において、PCI が適用される虚血性心疾患の場合「アスピリン (81~100 mg/日) と併用すること。」とされている。申請者は、虚血性心疾患の PCI 施行時及びステント留置後には不可欠である DAPT の選択肢として、クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを含有する配合剤を提供することには合理性があると考え、本剤の開発を行った。

海外では本剤の開発は行われていないが、本剤と製剤特性及び添加剤組成が異なるクロピドグレル硫酸塩とアスピリンの配合錠 (クロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして 75 mg 及びアスピリンを 75 又は 100 mg 含有する配合錠) が、「PCI 後のステント留置患者を含む非 ST 上昇急性冠症候群 (不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞)、血栓溶解療法を選択し薬物療法がなされている ST 上昇急性心筋梗塞患者」の効能・効果で 2008 年 8 月にシンガポールで承認されて以降、2013 年 5 月現在、欧州を含む 50 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、サノフィ・アベンティス株式会社 (現サノフィ株式会社) により、[] 年に本剤の開発が開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、PCI が適用される虚血性心疾患に対する DAPT に用いる薬剤として、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

アスピリンと [] して得られる [] が原薬の 1 つとして申請されたが、審査の過程で [] の代わりにアスピリンが原薬の 1 つとされた (「2.<審査の概略> (1) 原薬について」の項参照)。

1) クロピドグレル硫酸塩

クロピドグレル硫酸塩は、既承認製剤「プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg」で用いている原薬と同じである。

2) アスピリン

アスピリンは日本薬局方収載品であり、[] により原薬等登録原簿 (以下、「MF」) に登録されている原薬 (MF 登録番号: []) を用いる。

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

2) 製造方法

打錠並
びにコーティング工程により製造される。

[] 工程、[] 工程、[] 工程、[]
 [] 工程が重要工程とされ、[] 工程、[] 工程、[]
 [] 工程、[] 工程に工程管理項目及び管理値が
 設定されている。なお、審査の過程で[] 工程に工程管理項目及び管理値が設定
 された。

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性〔回転バスケット法（HPLC）〕、定量法（HPLC）が設定されている。

実施された製剤の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール 3 ロット	25℃	60%RH	PTP ^a +アルミピロー 包装 (乾燥剤入り)	18 ヲ月
中間的試験		30℃	65%RH	PTP ^a +アルミピロー 包装 (乾燥剤入り)	■ ヲ月
加速試験		40℃	75%RH	PTP ^a +アルミピロー 包装 (乾燥剤入り)	6 ヲ月

5

製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP+アルミピロー包装（乾燥剤入り）で室温保存するとき 24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬について

機構は、アスピリン自体が安定で単離可能な化合物であることを踏まえ、XXXXXXXXXXではなくアスピリンを本剤の原薬の 1 つとするよう求めた。

申請者は、アスピリンを本剤の原薬の 1 つすると回答した。

3. 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

<提出された資料の概略>

クロピドグレル、クロピドグレルの活性代謝物である H4 及びアスピリンのヒト血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定され、血漿中濃度の定量下限値は 5.00 pg/mL、0.500 ng/mL 及び 5.00 ng/mL であった。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

(1) 生物学的同等性

1) クロピドグレル 75 mg 及びアスピリン 100 mg を含有する配合剤投与時とクロピドグレル 75 mg 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠併用時の生物学的同等性試験 (BEQ10874 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

日本人健康成人 55 例を対象に、クロピドグレル 75 mg 及びアスピリン 100 mg を含有する配合剤（以下、「C75/A100 mg 錠」）（市販予定製剤）投与時とクロピドグレル 75 mg 錠（市販製剤）及びアスピリン 100 mg 腸溶錠（市販製剤）併用時の生物学的同等性（以下、「BE」）を空腹時単回経口投与で検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10 日間以上）。単剤併用時に対する C75/A100 mg 錠投与時のクロピドグレルの最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与 0 時間後から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-24} 」）の幾何平均値の比（両側 90%信頼区間、以下同様）は、1.07 (0.98~1.18) 及び 1.00 (0.93~1.09)、アスピリンの C_{max} 及び投与 0 時間後から投与 16 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-16} 」）の幾何平均値の比は、0.94 (0.78~1.15) 及び 1.02 (0.91~1.14) であった。

2) C75/A100 mg 錠とアスピリン 100 mg 腸溶錠におけるアスピリンの溶出挙動の検討（添付資料 5.3.1.2-2）

C75/A100 mg 錠（市販予定製剤）及びアスピリン 100 mg 腸溶錠におけるアスピリンの溶出挙動の類似性を検討するために、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年

2月29日付 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1) (以下、「後発品 BE ガイドライン」) に記載された試験条件の溶出試験が実施された。pH1.2 の試験条件では検体として C75/A100 mg 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠が用いられ、pH1.2 以外の試験条件 (pH6.0 及び pH6.8) では、両製剤は [] の [] で [] され ([])、C75/A100 mg 錠の外殻層が取り除かれた検体が用いられた。その結果、アスピリンの溶出挙動は後発品 BE ガイドラインにおける溶出挙動の類似性の判定基準を満たした。

(2) 食事の影響 (FED11098 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

日本人健康成人男性 18 例を対象に、C75/A100 mg 錠 (市販予定製剤) を空腹時及び食後に単回経口投与したときのクロピドグレル及びアスピリンの薬物動態を検討する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 10 日間以上)。C75/A100 mg 錠を単回経口投与したときのクロピドグレルの最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) の中央値は 0.75 及び 2.5 時間 (空腹時及び食後、以下同順)、 C_{max} は 1390 ± 1660 及び 1080 ± 542 pg/mL、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{inf} 」) は 1840 ± 2090 及び 2620 ± 1310 pg·h/mL、終末相の消失半減期 (以下、「 $t_{1/2z}$ 」) は 6.39 ± 8.61 及び 5.93 ± 3.15 時間であった。H4 の t_{max} の中央値は 0.75 及び 2.00 時間、 C_{max} は 10.7 ± 6.89 及び 3.58 ± 3.27 ng/mL、投与 0 時間後から最終測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{last} 」) は 10.0 ± 7.01 及び 5.72 ± 5.59 ng·h/mL であった。なお、H4 の $t_{1/2z}$ について、空腹時投与は 0.542 ± 0.295 時間 ($n=17$) であったが、食後投与では 3 例しか算出できなかったことから、食後投与時の要約統計量は算出しなかった。アスピリンの t_{max} の中央値は 4.50 及び 5.50 時間、 C_{max} は 727 ± 483 及び 1010 ± 372 ng/mL、 AUC_{inf} は 809 ± 411 及び 1050 ± 275 ng·h/mL、 $t_{1/2z}$ は 0.405 ± 0.232 及び 0.414 ± 0.0921 時間であった。

<審査の概略>

(1) C75/A100 mg 錠投与時とクロピドグレル錠及びアスピリン腸溶錠併用時のクロピドグレル及びアスピリンの BE について

申請者は、本剤とクロピドグレル 75 mg 錠 (市販製剤) 及びアスピリン 100 mg 腸溶錠 (市販製剤) 併用の BE について、以下のように説明した。クロピドグレルは、BE 試験 (BEQ10874 試験) の結果、 AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均値の比の両側 90%信頼区間は後発品 BE ガイドラインにおける BE の基準範囲内にあり、本剤と各有効成分単剤併用の BE は示されている。アスピリンは、BEQ10874 試験の結果、 C_{max} は幾何平均値の比の両側 90%信頼区間の下限が、BE の基準範囲の下限をわずかに下回ったものの、 AUC_{0-16} は後発品 BE ガイドラインにおける BE の基準範囲内にあったこと、BEQ10874 試験の総被験者数が 20 例以上であり C_{max} の幾何平均値の比の点推定値は 0.90~1.11 の範囲内に入っていたこと、本剤とアスピリン 100 mg 腸溶錠でアスピリンの溶出挙動は類似していたことを踏まえると、本剤とアスピリン腸溶錠は生物学的に同等であると判断できる。したがって、本剤と各有効成分単剤の併用は、生物学的に同等であると判断した。

機構は、以下のように考える。クロピドグレルについては、申請者の説明のとおり本剤と各有効成分単剤併用の BE が示されていると判断できる。一方、アスピリンについては、申請者は本剤とアスピリン 100 mg 腸溶錠でアスピリンの溶出挙動の類似性は示されていると主張しているが、 [] の [] で [] ([]) すること

により本剤の外殻層を取り除いた検体を用いて、溶出試験で溶出挙動の類似性の検討がなされていることから、当該溶出試験の成績からは、本剤自体とアスピリン腸溶錠からのアスピリンの溶出挙動の類似性が示されたとは判断できず、追加試験等の実施が必要である。

申請者は、以下のように説明した。本剤と各有効成分単剤併用のアスピリンの BE を再検討する目的で、日本人健康成人男性 96 例を対象とした 2 群 4 期クロスオーバー法の BE 試験 (BEQ13648 試験) を改めて実施した (休薬期間: 10 日間以上)。なお、BEQ10874 試験の結果を踏まえて症例数を設定した。その結果、各有効成分単剤併用投与時に対する本剤投与時のアスピリンの AUC_{0-16} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、1.124 (1.023~1.236) 及び 1.117 (0.988~1.261) であり、 AUC_{0-16} は BE の基準範囲内にあったが、 C_{max} は幾何平均値の比の両側 90%信頼区間の上限値が BE の基準範囲の上限をわずかに上回った。

機構は、以下のように考える。申請者が BEQ10874 試験に基づきアスピリンの BE を説明するために実施した溶出試験は、溶出挙動の類似性を示すための適切な方法で実施されておらず、BEQ10874 試験の結果を踏まえ、アスピリンの薬物動態の変動を考慮したデザインで、例数を増やして実施した BEQ13648 試験 (試験の概略は、審査報告 (2) に記載する。) においても、アスピリンの C_{max} については BE の基準を満たさなかったことから、現時点までに得られた試験成績から、本剤と各有効成分単剤併用のアスピリンの BE は示されていない。既承認製剤を組み合わせた配合剤では、基本的には各有効成分単剤併用との BE を示すことが必要と考えるが、低用量アスピリンに関しては、医学薬学上の公知として 75~325 mg/日と幅のある用量で有用性を示すと判断され、薬物動態が異なる複数の製剤が承認されていることを踏まえ、各有効成分単剤併用とアスピリンの BE が示されていない本剤を臨床現場に提供することが許容されるものか、臨床の項で検討する (「3. (iii) <審査の概略> (2) アスピリンについて」の項参照)。

(2) C75/A100 mg 錠投与時とクロピドグレル錠単剤投与時との食事の影響の程度の差異について

外国人健康被験者にクロピドグレル錠単剤を反復投与したときの食事の影響を検討した試験 (ALI11209 試験) では、クロピドグレル錠反復投与後の H4 の AUC_{0-24} 及び C_{max} の空腹時に対する食後の幾何平均値の比は 0.88 及び 0.41 であるとの報告がある (Hurbin F et al. *J Clin Pharmacol*, 52 1506-15, 2012)。一方、C75/A100 mg 錠の食事の影響試験 (FED11098 試験) では H4 の AUC_{last} 及び C_{max} の空腹時投与時に対する食後投与時の幾何平均値の比は 0.49 及び 0.30 であることが示されており、ALI11209 試験に比べて FED11098 試験の方が、より H4 の AUC が受ける食事の影響が大きいという結果が得られている。機構は、血漿中 H4 濃度に及ぼす食事の影響がクロピドグレル錠に比べ C75/A100 mg 錠で大きいという結果が、C75/A100 mg 錠の製剤の特性に起因している可能性はない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。同一の指標を用いて両試験の成績を比較するために、 AUC_{last} で血漿中 H4 濃度に対する食事の影響を比較したところ、血漿中 H4 濃度の AUC_{last} の空腹時投与時に対する食後投与時の比は、FED11098 試験で 0.49、ALI11209 試験の投与 5 日目で 0.72 であった。C75/A100 mg 錠を単回投与した FED11098 試験では、消失相における血漿中 H4 を測定できた時点が不足した被験者がいたこと、あるいは定量下限付近の血漿中 H4 濃度しか得られなかった被験者がいたことから、 AUC_{last} が過小評価されたと考えられた。仮にこれらの影響がなか

ったとすると、ALI11209 試験で得られた値に近くなるものと推察される。ALI11209 試験と FED11098 試験で得られた食後の血漿中 H4 の曝露量を比較した場合に、クロピドグレル錠と比べて C75/A100 mg 錠の方が食事の影響を受けているように見えるものの、この曝露量の差異は C75/A100 mg 錠の製剤特性に起因していないものと考えられる。

機構は、以下のように考える。ALI11209 試験と FED11098 試験とで H4 の AUC_{last} の空腹時投与時に対する食後投与時の比が異なっているものの、いずれも H4 の血漿中濃度は低値であり、特に FED11098 試験では消失相における血漿中 H4 濃度データが定量下限未満である症例も認められることを考慮すると、異なる試験間の比較で食事の影響の大きさの異同を判断することは困難である。BEQ10874 試験において、食後投与より製剤のバイオアベイラビリティの差を検出しやすいと考えられる空腹時投与の条件下で、クロピドグレル錠単剤と C75/A100 mg 錠のクロピドグレルの BE は示されていることも考慮し、両試験結果の差異は C75/A100 mg 錠の製剤の特性に起因していることを示すものではないと判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

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 I 相試験 2 試験の成績が提出された (BE については、「3. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照)。また、参考資料として、国内外で実施された臨床試験 5 試験の成績が提出された。

(1) 第 I 相試験

1) 食事の影響試験 (治験実施計画書番号 : FED11098、添付資料 5.3.1.1-1< 年 月 月 >)

C75/A100 mg 錠のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例を対象に、C75/A100 mg 錠を絶食下又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験 (休薬期間 : 10 日間以上) が国内 1 施設で実施された。

各期において、投与開始時 (第 1 日) から第 3 日までの間に発現又は悪化した有害事象を treatment emergent adverse event (以下、「TEAE」) とした。絶食下投与時、食後投与時のいずれにおいても、TEAE は認められなかった。

臨床検査値の potentially clinically significant abnormality (以下、「PCSA」) は、絶食下投与時に 1 例 (好中球の減少 (1.5 Giga/L 未満))、食後投与時に 1 例 (血糖値の低下 (3.9 mmol/L 以下)) 認められた。バイタルサインに PCSA は認められなかった。心電図パラメータの PCSA は、絶食下投与時の最終観察時に 1 例 (QTc 間隔の延長 (ベースラインから 60 ms 超)) 認められた。

重篤な TEAE 及び死亡例は認められなかった。

2) 生物学的同等性試験（治験実施計画書番号：BEQ10874、添付資料 5.3.1.2-1< 年 月
～ 月 >）

C75/A100 mg 錠と、クロピドグレル錠及びアスピリン腸溶錠の各単剤併用の生物学的同等性を検討する目的で、日本人健康成人男性 55 例を対象に、C75/A100 mg 錠又はクロピドグレル 75 mg 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠の併用（クロピドグレル 75 mg +アスピリン 100 mg、以下同様）を絶食下で単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：10 日間以上）。

各期において、投与開始時（第 1 日）から第 3 日までの間に発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。TEAE は C75/A100 mg 錠投与時に 1 例（鼻出血）認められた。

臨床検査値の PCSA は、クロピドグレル 75 mg +アスピリン 100 mg 投与時（投与 7 日目）に 1 例（好中球の減少（1.5 Giga/L 未満））認められた。バイタルサインに PCSA は認められなかった。心電図パラメータの PCSA は、QRS 間隔異常（120 ms 以上）が 2 例、QTc 間隔値ボーダーライン（431～450 ms）が 1 例、QTc 間隔変化量ボーダーライン（30～60 ms 延長）が 2 例に認められた。

重篤な TEAE 及び死亡例は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。PCI は、虚血性心疾患に対する心筋虚血の改善、心収縮力の温存、心筋梗塞への移行阻止に有効な治療法であり、複雑病変を除く虚血性心疾患の全般に適用されているが、PCI で血行再建した場合には、PCI 施行時の急性冠閉塞やステント留置後の血栓性閉塞等の致死的な医原性合併症を来すリスクがある。そのリスク軽減のためには強力な抗血小板薬が必要とされており、国内外のガイドラインでは、PCI の適用される虚血性心疾患の種類を問わず、PCI 施行時及びステント留置後に不可欠な治療法として、チエノピリジン系抗血小板薬とアスピリンの DAPT が推奨されている。特に、クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」）とアスピリンの併用は、非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象とした臨床試験や ST 上昇心筋梗塞患者を対象とした臨床試験で、クロピドグレルとアスピリンの DAPT がアスピリン単剤に比べて心血管イベントの発現リスクを有意に抑制することが検証されたこと、PCI が適用される虚血性心疾患患者に対し国内外のガイドラインで使用が推奨されていること等から、PCI 施行時の急性冠閉塞やステント留置後の血栓性閉塞を予防する DAPT として臨床的意義が確立していると考ええる。さらに虚血性心疾患の PCI 施行時及びステント留置後にはクロピドグレルとアスピリンの併用が不可欠で、いずれか一方の薬剤を欠くことにより致死的な臨床転帰を招くことがある。したがって、単一製剤にクロピドグレルとアスピリンの両成分を含有する配合剤という形で本剤を臨床現場に提供することには合理性があると考ええる。

機構は、以下のように考える。クロピドグレルとアスピリンは、PCI が適用される虚血性心疾患患者の治療において血栓塞栓症予防の中心となる薬剤であり、両薬剤の併用が標準薬物療法といえること、クロピドグレルが、PCI が適用される虚血性心疾患に関する効能・効果で承認されアスピリンとの併用が規定されていることを踏まえると、クロピドグレルとアスピリンを配合剤という形で臨床現場に提供することには一定の合理性があると判断する。ただし、申請者が虚血

性心疾患の PCI 施行時及びステント留置後にはクロピドグレルとアスピリンの併用が不可欠としている点については、そのような状況における強力な抗血小板療法の必要性は臨床的意義が確立したものであることは事実であるが、チエノピリジン系抗血小板薬としては、現時点では、クロピドグレル以外に、使用頻度は低いもののチクロピジン塩酸塩があること、安全性の観点からクロピドグレル又はアスピリンの投与ができない患者もいること等を踏まえると、クロピドグレルとアスピリンの併用が不可欠との表現は適切ではない。また、本剤を臨床現場に提供するにあたり、本剤 1 剤を飲み忘れた場合や休薬する場合には、2 つの抗血小板薬が同時に中断されることになるため、血栓塞栓症の発現リスクが高まる点に留意が必要であり、添付文書上の十分な注意喚起と臨床現場への情報提供が必要と考える。本剤の投与中止、あるいは休薬に際しては、アスピリン単剤への切替えを含めた、必要に応じた代替の抗血小板療法の開始について、十分検討する必要がある点を注意喚起する必要があるものとする。

(2) アスピリンについて

申請者は、本剤と既承認製剤におけるアスピリンの BE が示されなかったことについて、以下のように説明した。本邦では、低用量アスピリンの循環器障害に対する有用性は医学薬学上公知であるとして、2000 年 9 月に、アスピリン腸溶錠（アスピリン 100 mg 含有）及びアスピリン制酸緩衝錠（アスピリン 81 mg 含有）が血栓・塞栓形成の抑制に係る効能・効果で承認されている。両製剤の審査報告書には、「低用量アスピリンとして血小板凝集抑制効果が認められる用量は 75～325 mg/日」と記載されており、アスピリンの有効用量に幅があることが認められている。また、アスピリンは、国内で承認されている腸溶錠や制酸緩衝錠の他にも、海外において、普通錠、分散錠等、様々な薬物動態を示す剤形の製剤が、抗血小板作用に関連した効能・効果で承認されており、承認用法・用量には幅が認められている。

アスピリンの有効性及び安全性について、血栓塞栓症リスク患者に対するアスピリン等の抗血小板薬の有効性に関するエビデンスとなっている国際共同研究の Antithrombotic Trialists' Collaboration のメタ解析の結果が示されている（The Antithrombotic Trialists' Collaboration, *BJM*, 324: 71-86, 2002）。冠動脈疾患を含む心血管イベントの高リスク患者を対象とした 65 試験のメタ解析の結果、アスピリンでは対照に比し有意な血管性イベントの抑制効果が示されている。また、アスピリンの用量別の検討によると、重篤な血管性イベントの予防効果は、アスピリン 75～325 mg/日に対する高用量アスピリン 500～1500 mg/日のオッズ減少割合は 3%と有意な減少は認められず、いずれの用量でも同様の有効性が示された。高用量アスピリンでは出血合併症や胃腸障害の増加が認められることから、現在では一般的に 75～325 mg/日のアスピリンが投与されている。

本剤と既承認アスピリン腸溶錠 100 mg 錠におけるアスピリンの BE について、BEQ10874 試験の結果、アスピリンの C_{max} の幾何平均の比の両側 90%信頼区間の下限值が、BE の基準範囲の下限値をわずかに下回ったことから、BEQ10874 試験の結果を踏まえ、アスピリンの薬物動態の変動の大きさを考慮したデザインで、例数を増やした BE 試験（BEQ13648 試験）を改めて実施した。その結果、当該 BE 試験では、アスピリンの C_{max} の幾何平均の比の両側 90%信頼区間の上限値が、BE の基準範囲の上限値をわずかに上回った。異なる臨床試験の成績ではあるものの、アスピリン腸溶錠 100 mg 錠及びアスピリン制酸緩衝錠 81 mg 錠の後発品が BE を検討した複数の試験における先発品投与時のアスピリンの C_{max} の平均値は 420.7～784.10 ng/mL 及び 1430～

1500 ng/mL の範囲であり、アスピリン制酸緩衝錠 81 mg 錠でアスピリン腸溶錠 100 mg 錠より高い値を示し、本剤投与時のアスピリンの C_{max} の平均値は 821 ng/mL であった。本剤と各有効成分単剤併用投与時のアスピリンの AUC_{0-16} の幾何平均の比の両側 90%信頼区間は BE の基準範囲内にあり、BEQ13648 試験における本剤のアスピリンの C_{max} の平均値は国内の既承認のアスピリン製剤先発品での C_{max} の平均値の分布の範囲内であったことから、本剤に含有されるアスピリンの薬物動態パラメータは、既承認のアスピリン腸溶錠 100 mg 錠に近く、少なくとも既承認のアスピリン製剤（アスピリン腸溶錠 100 mg 錠及びアスピリン制酸緩衝錠 81 mg 錠）先発品投与時の薬物動態パラメータの範囲内にあるものと考えられる。

以上を踏まえると、BEQ10874 試験及び BEQ13648 試験では、アスピリンの BE が示されなかったものの、アスピリンは承認用量に幅があり、さらに薬物動態が異なっても同様の有効性及び安全性が期待できる薬剤として承認されていること、及び本剤のアスピリンの薬物動態パラメータは既承認のアスピリン製剤の薬物動態パラメータの範囲内にあることから、本剤は臨床的に期待される有効性及び安全性を示すものと考えられる。

機構は、以下のように考える。BEQ10874 試験及び追加で実施したヒト BE 試験（BEQ13648 試験）のいずれにおいても、本剤の既承認のアスピリン製剤に対するアスピリンの BE は示されていないため、本剤を投与したときの有効性及び安全性が本邦で承認されているクロピドグレルの製剤及びアスピリンの製剤を併用投与したときと同等であることを説明可能なデータは得られていない。しかしながら、アスピリンの薬物動態の変動の大きさを考慮したデザインで実施した BEQ13648 試験の成績において、本剤と既承認のアスピリン腸溶錠 100 mg 錠投与時のアスピリンの C_{max} 及び AUC の関係はより明確になったと判断する。当該試験成績において、本剤投与後のアスピリンの AUC については BE の判定基準を満たし、BE の判定基準を満たさなかった本剤投与後のアスピリンの C_{max} についても、国内の既承認のアスピリン製剤の先発品投与後のアスピリンの C_{max} の分布の範囲内にあることが推定された。国内外で、低用量アスピリンとしては 75～325 mg/日の範囲が医学薬学上公知であるとされ、薬物動態が異なるアスピリン腸溶錠（アスピリン 100 mg 含有）及びアスピリン制酸緩衝錠（アスピリン 81 mg 含有）が承認されていることを踏まえると、本剤に含有されるアスピリンにより既承認のアスピリン製剤に期待されている有効性及び安全性が得られるものと判断することが可能であると考えられる。以上の機構の判断の妥当性について、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

機構は、クロピドグレルの臨床使用において、PCI が適用される虚血性心疾患に関する効能・効果においてのみアスピリンとの併用が臨床試験成績に基づき必須とされていることを踏まえ、本剤の効能・効果は、申請時効能・効果のとおり、以下のようにすることが適切と判断する。

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

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

(4) 用法・用量について

機構は、虚血性心疾患を対象とした場合のクロピドグレルの用法・用量は、投与開始日に 300 mg 1 日 1 回を経口投与した後、維持量として 75 mg 1 日 1 回を経口投与するとされていること、アスピリン 100 mg/日は、本邦の医療現場で広く使用されている用量であることから、本剤の用法・用量は、申請時用法・用量のとおり、以下のようにすることが適切と判断するが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。また、ローディングドーズ投与に関し、「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起する必要があると考えるが、詳細については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（クロピドグレルとして 75 mg 及びアスピリンとして 100 mg）を経口投与する。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。2011 年 11 月までにプラビックス錠の使用成績調査から得られたクロピドグレルと低用量アスピリンの長期併用時の安全性データを検討した結果、本邦での実際の医療実態下において、クロピドグレルと低用量アスピリンの併用投与時に想定外の安全性に関する臨床所見は認められず、製造販売後調査等、追加の安全性監視活動が必要と考えられる安全性検討事項は認められなかった。したがって、今後、自発報告あるいは国内外の文献情報等を通じ収集された情報により特別な問題が認められた場合には、その時点で製造販売後調査の実施を検討することとし、現時点では、製造販売後調査を実施する必要はないと考える。

機構は、アスピリンとクロピドグレルの併用が標準治療として実施されている臨床現場での状況と情報の集積を踏まえると、現時点では、新たに製造販売後調査を実施して本剤についてさらなる情報を収集する意義は高くないものと考え、申請者の判断は妥当と判断した。

(6) 販売名について

機構は、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付、医薬発第 935 号）に基づき、本剤の販売名を再検討することを求めた。

申請者は、「コンプラビン配合錠」に販売名を変更すると回答し、機構は申請者の回答を了承した。

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（5.3.1.2-1）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

クロピドグレルとアスピリンを PCI が適用される虚血性心疾患患者に併用投与することの有用性はプラビックス錠の既承認時に示されていることから、本剤の配合意義に科学的合理性が認められると考える。提出された資料から、PCI が適用される虚血性心疾患患者に各単剤を併用した際に期待される有効性及び安全性が本剤によっても得られることが推定できることから、本剤は、PCI が適用される虚血性心疾患患者の治療に新たな選択肢を提供するものであると考える。

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 25 年 8 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名] コンプラビン配合錠 (コンプラビック配合錠 (申請時) から変更)
[一 般 名] クロピドグレル硫酸塩/アスピリン
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 8 月 27 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. C75/A100 mg 錠投与時とクロピドグレル 75 mg 錠及びアスピリン 100 mg 腸溶錠併用時の BE 試験 (BEQ13648 試験、添付資料 5.3.1.2-3)

クロピドグレル 75 mg 及びアスピリン 100 mg を含有する配合剤 (以下、「C75/A100 mg 錠」) と各有効成分単剤併用のアスピリンの BE を再検討する目的で、日本人健康成人 96 例を対象に、C75/A100 mg 錠 (市販予定製剤) 又はクロピドグレル 75 mg 錠 (市販製剤) 及びアスピリン 100 mg 腸溶錠 (市販製剤) の併用 (クロピドグレル 75 mg + アスピリン 100 mg、以下同様) を空腹時単回経口投与する 2 群 4 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間: 10 日間以上)。

クロピドグレル 75 mg + アスピリン 100 mg 投与時に対する C75/A100 mg 錠投与時のアスピリンの AUC_{0-16} 及び C_{max} の幾何平均値の比 (両側 90%信頼区間) は、1.124 (1.023~1.236) 及び 1.117 (0.988~1.261) であった。

各期において、投与開始時 (第 1 日) から第 3 日までの間に発現又は悪化した有害事象を treatment emergent adverse event (以下、「TEAE」) とした。TEAE は、クロピドグレル 75 mg + アスピリン 100 mg 投与時に 2 例 (頭痛、発熱各 1 例)、C75/A100 mg 錠投与時に 1 例 (頭痛) 認められた。

臨床検査値の potentially clinically significant abnormality (以下、「PCSA」) は、クロピドグレル 75 mg + アスピリン 100 mg 投与時 (投与 8 日目) に総ビリルビンの上昇 (基準範囲上限の 1.5 倍超) が 1 例認められた。心電図パラメータの PCSA は、QTc 間隔値ボーダーライン (431~450 ms) が 6 例、QTc 間隔変化量ボーダーライン (30~60 ms 延長) が 3 例に認められた。

重篤な TEAE 及び死亡例は認められなかった。

2. 配合意義について

機構は、クロピドグレルとアスピリンは、PCI が適用される虚血性心疾患患者の治療において血栓塞栓症の発症を防ぐための中心となる薬剤であり、両薬剤の併用が標準的な薬物療法といえること、クロピドグレルを PCI が適用される虚血性心疾患に使用する際には低用量アスピリンを併用す

るよう規定されていることを踏まえ、クロピドグレルとアスピリンを配合剤という形で臨床現場に提供することには意義があると判断した。また、日本において既承認の低用量アスピリン製剤とクロピドグレル製剤の併用の有用性は、既に示されているため、後発品 BE ガイドラインを用いて、各単剤併用と本剤の BE を示すことにより本剤の有用性を示す開発方針は了承できると判断した。一方、本剤を臨床現場に提供するにあたり、本剤を飲み忘れた場合や休薬する場合には、2つの抗血小板薬が同時に中断されることになる点、本剤の投与中止あるいは休薬に際しては、必要に応じてアスピリン単剤への切替えを含めた代替の抗血小板療法の開始を検討する必要がある点に留意すべきであり、添付文書上の注意喚起と臨床現場への情報提供が必要と判断した。専門委員より、本剤の飲み忘れや休薬等の場合は、抗血小板薬が2成分同時に止まるため、血栓塞栓症の発現リスクが高まることを添付文書で十分に注意喚起する必要があ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。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書に本剤の飲み忘れや休薬の際の注意喚起を記載するよう求めた。

申請者は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「治療中に本剤の投与を中止あるいは休薬すると、血栓塞栓症の発現リスクが高まる可能性があるため、単剤の抗血小板剤への切り替えを検討すること。また、本剤を飲み忘れた場合には気づいた時に1錠服用するよう指導すること。ただし、次の服用時間に近い場合には飲み忘れた分は服用せずに次回服用時に1錠を服用することとし、倍量を服用しないよう患者に指導すること。」と記載すると回答した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

3. アスピリンについて

抗血小板薬として使用するアスピリンについて75～325 mg/日の範囲が医学薬学上公知であるとされ、薬物動態プロファイルが異なるアスピリン腸溶錠（アスピリン100 mg含有）及びアスピリン制酸緩衝錠（アスピリン81 mg含有）が承認されていること、及び追加で実施したBEQ13648試験において本剤と既承認のアスピリン腸溶錠100 mgのアスピリンの C_{max} 及びAUCの関係はより明確になり、BEQ13648試験の結果からBEの判定基準を満たさなかったアスピリンの C_{max} についても、本剤投与後のアスピリンの C_{max} は国内の既承認の低用量アスピリン製剤の先発品投与後のアスピリンの C_{max} の分布の範囲内にあることが推定されたことを踏まえると、本剤に含有されるアスピリンによりクロピドグレルとの併用で既承認の低用量アスピリン製剤に期待されている有効性及び安全性が得られるものと推定できるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

4. 効能・効果について

機構は、クロピドグレルは、臨床試験成績に基づき、PCIが適用される虚血性心疾患に使用する際には低用量アスピリンを併用するよう規定されていることを踏まえ、本剤の効能・効果は、申請時効能・効果のとおり、以下のようにすることが適切と判断した。

効能・効果

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

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」は以下のとおりとすることが適切と判断した。

効能・効果に関連する使用上の注意

1. クロピドグレル 75 mg（維持量）とアスピリン 100 mg の併用による治療が適切と判断される場合に、本剤を使用することができる。なお、患者の状態を十分に考慮した上で、本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
2. PCI が適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCI を適用しない場合には以降の投与は控えること。

5. 用法・用量について

機構は、虚血性心疾患を対象とした場合のクロピドグレルの用法・用量は、投与開始日に 300 mg 1 日 1 回を経口投与した後、維持量として 75 mg 1 日 1 回を経口投与するとされていること、アスピリン 100 mg/日は、本邦の医療現場で広く使用されている用量であることから、本剤の用法・用量は、申請時用法・用量のとおりとし、本剤は維持量を投与する際に使用すべきであること、本剤の投与終了後は、原則アスピリン単剤に切り替えるべきであることについて、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、いずれも専門委員により支持された。

機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「クロピドグレルのローディングドーズ投与（投与開始日に 300 mg を投与すること）には本剤を用いず、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75 mg）単剤を用いること。なお、PCI 施行の 4 日以上前からクロピドグレルを投与されている場合、ローディングドーズ投与は必須ではない。」、「ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。なお、原則として本剤の投与終了後は単剤の抗血小板剤に切り替えること。」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

以上より、用法・用量及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は以下のとおりとされた。

用法・用量

通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（クロピドグレルとして 75 mg 及びアスピリンとして 100 mg）を経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. クロピドグレルのローディングドーズ投与（投与開始日に 300 mg を投与すること）には本剤を用いず、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75 mg）単剤を用いること。なお、PCI 施行の 4 日以上前からクロピドグレルを投与されている場合、ローディングドーズ投与は必須ではない。
2. ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。なお、原則として本剤の投与終了後は単剤の抗血小板剤に切り替えること。
3. 空腹時の投与は避けることが望ましい。

6. 製造販売後調査等について

プラビックス錠の使用成績調査からクロピドグレルと低用量アスピリンの長期併用時の安全性データが集積されており、プラビックス錠の「PCIが適用される虚血性心疾患」に関する使用成績調査は、2013年6月に終了していることや、アスピリンとクロピドグレルの併用が標準治療として実施されている臨床現場での状況を踏まえると、現時点では、新たに製造販売後調査を実施して本剤についてさらなる情報を収集する意義は高くはないとした機構の判断は、専門委員により支持された。

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	34	「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・効果が追加承認されている。	「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される ST 上昇心筋梗塞」、 <u>2012 年 9 月に「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」</u> の効能・効果が追加承認されている。

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プラビックス錠の PCI が適用される虚血性心疾患に係る再審査期間の残余期間（平成 26 年 1 月 22 日まで）、製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 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
- [用法・用量] 通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（クロピドグレルとして 75 mg 及びアスピリンとして 100 mg）を経口投与する。