

審議結果報告書

平成 26 年 3 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エフィエント錠 3.75 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] プラスグレル塩酸塩
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 18 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 2 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも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された。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
6	3	<u>原薬</u> 及び製剤の品質は	製剤の品質は

審査報告書

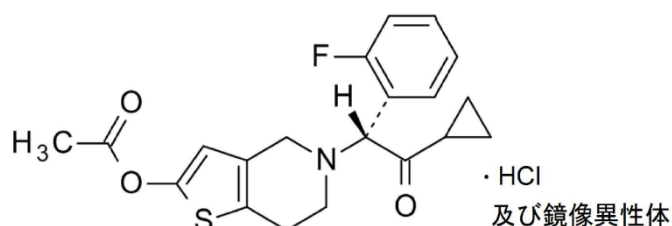
平成 26 年 2 月 3 日

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] エフィエント錠 3.75 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] プラスグレル塩酸塩
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 6 月 18 日
[剤形・含量] 1 錠中、プラスグレル塩酸塩をプラスグレルとして 3.75 mg 又は 5 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 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式：C₂₀H₂₀FN₃O₃S・HCl

分子量：409.90

化学名：

(日本名) 酢酸 5- [(1-*RS*) -2-シクロプロピル-1- (2-フルオロフェニル) -2-オキシエチル] -4,5,6,7-テトラヒドロチエノ [3,2-*c*] ピリジン-2-イル 一塩酸塩

(英 名) 5- [(1-*RS*) -2-Cyclopropyl-1- (2-fluorophenyl) -2-oxoethyl] -4,5,6,7-tetrahydrothieno [3,2-*c*] pyridin-2-yl acetate monohydrochloride

[特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 2 月 3 日

[販 売 名] エフィエント錠 3.75 mg、同錠 5 mg

[一 般 名] プラスグレル塩酸塩

[申 請 者 名] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 6 月 18 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患：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、陳旧性心筋梗塞における有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、高度の心疾患のある患者での安全性、肝機能障害患者での安全性、頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の既往歴のある患者での安全性、腎機能障害患者での安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤について、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、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エフィエント錠 3.75 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	プラスグレル塩酸塩
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 6 月 18 日
[剤形・含量]	1 錠中、プラスグレル塩酸塩をプラスグレルとして 3.75 mg 又は 5 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患者における血栓性イベントの抑制 急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞) 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、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 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。

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

プラスグレル塩酸塩（以下、「本薬」）は、宇部興産株式会社と三共株式会社（現第一三共株式会社）により創製されたチエノピリジン骨格を有する経口のアデノシン二リン酸（以下、「ADP」）受容体拮抗薬である。本薬は、活性代謝物に変換された後に血小板膜上の ADP 受容体 P2Y₁₂を選択的かつ非可逆的に阻害し、血小板凝集を抑制する。

海外では、米国 Eli Lilly 社と第一三共株式会社によって共同開発が行われ、2009 年 2 月に欧州で「PCI 施行予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞及び ST 上昇型心筋梗塞）患者におけるアテローム血栓性イベントの予防」の効能・効果で、2009 年 7 月に米国で「PCI 施行予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞及び ST 上昇型心筋梗塞）患者における血栓性心血管系イベント（ステント血栓症を含む）の抑制」の効能・効果で承認されたのを始めとして、2013 年 6 月現在、70 以上の国又は地域で承認されている。

国内では、2011 年より第一三共株式会社により本薬の臨床開発が開始され、今般、海外とは異なる用法・用量で実施した国内臨床試験の成績を主要な根拠として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

1) 特性

原薬は白色から帯褐白色の結晶又は結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数、分配係数、旋光度、結晶多形が明らかにされている。原薬には3種類（■、■及び■結晶）の結晶形が確認されているが、■では■結晶が得られる。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（ ^1H 、 ^{13}C NMR）、質量スペクトル及びX線結晶構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬は■及び■を出発物質として■工程により合成される。

第■工程が重要工程とされ、第■工程、第■工程及び第■工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、■が重要中間体として管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（IR、塩化物（沈殿反応））、純度試験（重金属（比色試験法）、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー））、水分（カールフィッシャー法）、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬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、原薬は光に安定であった。

表1：原薬の安定性試験

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	実生産スケール 3ロット	25℃	60%RH	LDPE ^a 袋	36ヵ月
加速試験		40℃	75%RH	ファイバードラム	6ヵ月

a LDPE：低密度ポリエチレン

以上の結果より、原薬のリテスト期間は、LDPEの袋に入れた原薬を■ファイバードラムにて室温保存するとき、36ヵ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

エフィエント錠（以下、「本剤」）は1錠中に原薬を4.12mg（プラスグレルとして3.75mg）含有する微赤白色又は5.49mg（プラスグレルとして5mg）含有する微黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠であり、5mg錠のみ割線を有する。本剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄及び黄色三二酸化鉄（5mg錠のみ）が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

本剤は、粉碎工程、混合工程、打錠工程、コーティング工程及び包装・表示工程により製造される。重要工程として■■■■工程、■■■■工程及び■■■■■■■■■■工程が設定され、■■■■工程、■■■■■■■■■■工程、■■■■■■■■■■工程及び■■■■■■■■■■工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法により以下の検討がなされている。

- 目標製品品質プロファイル及び重要品質特性（以下、「CQA」）の設定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく製剤 CQA に影響を及ぼす工程パラメータ及び物質特性の特定

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC-UV）、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（パドル法、HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

本剤の主な安定性試験は表2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。

表2：製剤の安定性試験

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包装 ^a	24ヵ月
加速試験		40℃	75%RH	瓶包装 ^b	6ヵ月

a PTP（Press Through Package（材質はポリプロピレン/アルミニウム箔））シートを乾燥剤（合成ゼオライト）と共にアルミラミネート袋に入れたもの

b ガラス瓶（材質はソーダ石灰ガラス/金属（キャップ））に乾燥剤（合成ゼオライト）を入れたもの

以上より、本剤の有効期間は、「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又は瓶（3.75mg錠のみ）に包装した製剤を室温保存するとき、36ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ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照会事項に対する回答を検討した結果、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。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *Ex vivo* 及び *in vivo* 試験

① 血小板凝集抑制作用に関する *ex vivo* 試験

i) ラット、サル及びイヌにおける血小板凝集抑制作用 (添付資料 4.2.1.1-1、-7、-9)

雄 Sprague-Dawley (以下、「SD」) ラット (8 週齢) に、本薬、プラスグレル、クロピドグレル硫酸塩又は媒体を、単回経口投与又は 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した (n=5)。いずれの薬剤も 20 μ M アデノシン二リン酸 (以下、「ADP」) 惹起血小板凝集を抑制し、単回投与時及び反復投与時の 50%有効用量 (以下、「ED₅₀」) は、本薬では 2.3 mg/kg 及び 0.62 mg/kg/日、プラスグレルでは 1.8 mg/kg 及び 0.65 mg/kg/日、クロピドグレル硫酸塩では 19 mg/kg 及び 6.0 mg/kg/日であった。また、5 μ M ADP 惹起血小板凝集においても同様の抑制作用が認められた。

雄カニクイザル (4~6 年齢) 及び雄ビーグルイヌ (19~22 月齢) に、本薬又は対照 (媒体及びゼラチンカプセル) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、本薬は 20 μ M ADP 惹起血小板凝集を用量依存的に抑制した (各 n=5)。本薬の血小板凝集抑制作用は、投与 3 及び 5 日目にはすべての本薬群で対照群と比較して有意に強く発現し、その後投与 14 日目まではほぼ一定であった。投与 14 日目における投与前並びに投与 4 及び 24 時間後の血小板凝集能は、いずれの本薬群でも、大きな日内変動はなかった。本薬の反復投与終了後、血小板凝集能は徐々に回復し、最終投与 7 及び 14 日後の本薬群と対照群の血小板凝集率に有意差はなかった。投与 7 日目には、本薬はすべての用量で ADP 又はコラーゲン惹起血小板凝集を有意に抑制した。

ii) ラット血小板凝集抑制作用の経時的变化 (添付資料 4.2.1.1-4)

雄 SD ラット (8 週齢) に、本薬 1 及び 3 mg/kg (プラスグレル換算量)、クロピドグレル硫酸塩 10 及び 30 mg/kg (クロピドグレル換算量) 又は媒体を単回経口投与し、経時的に血小板凝集能を測定した (n=5)。本薬は 20 μ M ADP 惹起血小板凝集を用量依存的に抑制し、3 mg/kg 群では投与 1 時間後に作用がほぼ最大となり、投与 12 時間後まで作用が持続した。クロピドグレル硫酸塩も用量依存的な ADP 惹起血小板凝集抑制作用を示したが、作用発現は本薬より遅い傾向が認められた。いずれの薬剤によっても、投与 12 時間後以降の血小板凝集抑制作用は徐々に低下し、投与 96 時間後に血小板凝集能が回復した。

iii) 光学異性体の血小板凝集抑制作用 (添付資料 4.2.1.1-14、-15)

雄 SD ラット (262~359 g) 及び雄ビーグルイヌ (9.7~14.0 kg) に、本薬の R-異性体 (R-

* 薬事分科会上程時に訂正 (訂正前：検討した結果、製剤の品質は)

96875)、S-異性体(R-96876)又は媒体を単回経口投与したとき、両光学異性体ともにADP惹起血小板凝集を用量依存的に抑制し、両光学異性体のADP惹起血小板凝集抑制作用は同程度であった(n=4~7及び5~6)。

雄カニクイザル(5.45~8.35 kg)に、R-96875又はR-96876を3日間反復経口投与したとき、両光学異性体のADP惹起血小板凝集抑制作用は同程度であった(n=5)。

②抗血栓及び出血作用に関する *in vivo* 試験

i) 動静脈シャント血栓モデル(添付資料 4.2.1.1-16)

雄SDラット(7~9週齢)に、本薬0.3、1及び3 mg/kg(プラスグレル換算量)、クロピドグレル硫酸塩3、10及び30 mg/kg(クロピドグレル換算量)又は媒体を単回経口投与し、頸動脈と頸静脈の間に設置したシャントに、投与4時間後に血液を30分間循環させ、シャント内に留置した絹糸に付着した血栓重量を測定した(n=10)。本薬は、いずれの用量でも媒体に比べ有意な血栓形成抑制作用を示し、本薬の血栓形成抑制率(平均値±標準誤差)は、0.3、1及び3 mg/kg群で21±9、32±4及び69±3%であった(ED₅₀: 1.7 mg/kg)。クロピドグレル硫酸塩は、10及び30 mg/kg群で媒体群に比べ有意な抑制作用を示し、クロピドグレル硫酸塩の血栓形成抑制率は、3、10及び30 mg/kg群で13±4、48±8及び72±3%であった(ED₅₀: 11 mg/kg)。

ii) 動脈血栓モデル(電気刺激法)(添付資料 4.2.1.1-18、-19)

雄SDラット(8~9週齢)に、プラスグレル0.3、1及び3 mg/kg、クロピドグレル硫酸塩3、10及び30 mg/kg、チクロピジン塩酸塩30、100及び300 mg/kg又は媒体を単回経口投与した。投与4時間後に頸動脈を電気刺激(3 mA、5分間)し、内皮を傷害することによって進行性の血栓を形成させ、電気刺激後60分間ドップラー血流計により頸動脈内血流を測定した。血管が閉塞するまでの時間及び動脈内に血流が流れている時間の割合(以下、「開存率」)を算出した(n=8)。プラスグレル、クロピドグレル硫酸塩及びチクロピジン塩酸塩はいずれも用量依存的に血管が閉塞するまでの時間を媒体群に比べて延長させ、開存率を上昇させた。

雄SDラット(8~10週齢)に、プラスグレル0.1、0.3及び1 mg/kg、クロピドグレル硫酸塩1、3及び10 mg/kg、チクロピジン塩酸塩30、100及び300 mg/kg又は媒体を1日1回3日間反復経口投与し、最終投与4時間後に単回投与での試験と同様に頸動脈内の血流を測定した(n=8)。プラスグレルは0.3 mg/kg以上、クロピドグレル硫酸塩は3 mg/kg以上、チクロピジン塩酸塩は100 mg/kg以上の群で、媒体群に比べ血管が閉塞するまでの時間が有意に延長し、開存率が有意に上昇した。

iii) 出血モデル(尾静脈穿刺モデル)(添付資料 4.2.1.1-20)

雄SDラット(7~8週齢)に、本薬0.3、1、3及び10 mg/kg(プラスグレル換算量)、クロピドグレル硫酸塩3、10、30及び100 mg/kg(クロピドグレル換算量)又は媒体を単回経口投与し、投与4時間後にラットの尾静脈に注射針を刺入し、出血が止まるまでの時間を測定した(n=10)。本薬及びクロピドグレル硫酸塩は出血時間を用量依存的に延長させ、出血時間を2倍に延長する用量(以下、「ED₂₀₀」)は、本薬で4.3 mg/kg、クロピド

グレル硫酸塩で 40 mg/kg であった。

iv) 出血モデル（尾切断モデル）（添付資料 4.2.1.1-21）

雄 SD ラット（251～279 g）に、プラスグレル、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩又は媒体を、単回経口投与又は 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した。プラスグレルの投与量は、0.1（反復投与のみ）、0.3、1 及び 3（単回投与のみ）mg/kg、クロピドグレル硫酸塩の投与量は、1（反復投与のみ）、3、10 及び 30（単回投与のみ）mg/kg、チクロピジン塩酸塩の投与量は、30、100 及び 300 mg/kg とした。各薬剤の最終投与 4 時間後にラットの尾の先端部を切断し、出血が止まるまでの時間を測定した（n=7）。プラスグレル、クロピドグレル硫酸塩及びチクロピジン塩酸塩は用量依存的に出血時間を延長させ、単回投与時の ED₂₀₀は、0.50、4.6 及び 130 mg/kg、反復投与時の ED₂₀₀は、0.14、1.8 及び 75 mg/kg であった。

v) 心筋梗塞モデル（添付資料 4.2.1.1-22）

雄 SD ラットに、本薬 1、3 及び 10 mg/kg（プラスグレル換算量）又は媒体を単回経口投与し、投与 2 時間後にラットの左冠動脈回旋枝と前下行枝の分岐部に緑色光を照射した状態でローズベンガル（20 mg/kg）を静脈内投与することにより、光化学的に血管内皮に傷害を与えて血栓形成を誘発させ、光照射終了 24 時間後に心臓を摘出した（n=7）。いずれの本薬群でも、心筋梗塞サイズ（壊死領域/総左心室領域）が媒体群に比べ有意に小さかった。

2) *In vitro* 試験

①本薬及びその活性代謝物に関する *in vitro* 試験

i) 本薬及びその代謝物に関する *in vitro* 試験（添付資料 4.2.1.1-27、-35、-42）

ヒト多血小板血漿（以下、「PRP」）に、プラスグレル、本薬のヒトにおける主代謝物であり活性代謝物である R-138727 又はその他の代謝物（R-95913、R-100932、R-104434、R-106583、R-118443 及び R-119251）を添加したとき、プラスグレル及びその他の代謝物は ADP 惹起血小板凝集に影響を及ぼさなかったが、R-138727 は血小板凝集を有意に抑制した。また、ヒト PRP に R-138727 を添加し、1.5～30 分間インキュベーションしたとき、R-138727 は濃度及びインキュベーション時間に依存して ADP 惹起血小板凝集抑制作用を示した。インキュベーション時間が 1.5 及び 30 分のときの IC₅₀は、それぞれ 28 及び 1.8 µM であった。

雄 SD ラット PRP においても、プラスグレルは ADP 惹起血小板凝集に影響を及ぼさなかったが、R-138727 は血小板凝集を有意に抑制した。

ii) R-138727 の 4 種立体異性体の血小板凝集抑制作用（添付資料 4.2.1.1-29）

ヒト洗浄血小板に、R-138727 の 4 種の立体異性体（R-125687（3～300 µM）、R-125688（3～300 µM）、R-125689（0.3～30 µM）及び R-125690（0.03～3 µM））を添加したとき、すべての立体異性体は、5 及び 20 µM ADP 惹起血小板凝集を濃度依存的に有意に抑制した。R-125687、R-125688、R-125689 及び R-125690 の 20 µM ADP 惹起血小板凝集における

IC₅₀は120、300、2.4及び0.42 µMであった。

②R-138727とクロピドグレル硫酸塩の活性代謝物の比較（添付資料4.2.1.1-36）

ヒトPRPに、R-138727又はクロピドグレル硫酸塩の活性代謝物を添加したとき、いずれも同じ濃度域（3.0～30 µM）で濃度依存的に1.25～80 µM ADP惹起血小板凝集を抑制し、ADP惹起血小板凝集におけるIC₅₀はそれぞれ、3.9～7.5又は5.2～9.7 µMであった。また、両代謝物はいずれも低濃度（0.625及び2.5 µg/mL）のコラーゲン惹起血小板凝集を強く抑制したが、高濃度（10及び40 µg/mL）のコラーゲン及び1.25～80 µM トロンビン受容体活性化ペプチド（TRAP）惹起血小板凝集に対する抑制率は50%以下であった。

3) 作用機序の検討に関する試験

①作用機序の検討に関する *ex vivo* 試験

i) 受容体選択性（添付資料4.2.1.1-43）

雄SDラット（7～10週齢）に、プラスグレル0.3、1、3及び10 mg/kg、クロピドグレル硫酸塩3、10、30及び100 mg/kg又は媒体を単回経口投与したとき、プラスグレル及びクロピドグレル硫酸塩は用量に依存して、血小板に対する2-メチルチオ-アデノシンリン酸（以下、「2-MeS-ADP」）（血小板上のADP受容体に対するリガンド）の³H標識体（以下、「³H]-2-MeS-ADP」）の結合を阻害したものの、両薬剤ともに最高用量を投与しても、媒体群での結合量の約60%の結合が認められた（n=6）。Scatchard解析により、両薬剤は解離定数を増加させ、³H]-2-MeS-ADPの最大結合量を減少させることが示された。

ii) 血小板凝集抑制作用と結合阻害作用及びPKに関する検討（添付資料4.2.1.1-11、-48）

雄SDラット（8週齢）に、プラスグレルを単回経口投与したとき、プラスグレルのP2Y₁₂受容体に対する³H]-2-MeS-ADPの結合阻害作用とADP惹起血小板凝集の阻害作用には有意な正の相関が認められ（n=6）、血漿中活性代謝物の投与0時間後からt時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）とADP惹起血小板凝集抑制率との間に有意な正の相関が認められた（n=5）。

②作用機序の検討に関する *in vitro* 試験

i) 受容体選択性（添付資料4.2.1.1-51）

遺伝子組換え型ヒトP2Y₁又はヒトP2Y₁₂受容体を発現させたCHO K-1細胞に、本薬の活性代謝物（R-138727、R-99224及びR-100364）又はP2Y₁受容体拮抗薬であるMRS2179を添加したとき、R-138727、R-99224及びR-100364は、³H]-2-MeS-ADPのP2Y₁₂受容体への結合を濃度依存的に阻害し、IC₅₀は2.5、1.3及び45 µMであったが、MRS2179は、³H]-2-MeS-ADPのP2Y₁₂受容体への結合を阻害しなかった。一方、MRS2179は、³H]-2-MeS-ADPのP2Y₁受容体への結合を濃度依存的に阻害したが、R-138727、R-99224及びR-100364は、P2Y₁受容体への結合を阻害しなかった。

ii) 血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質リン酸化アッセイに対する作用及びADP惹起血小板凝集抑制作用の相関（添付資料4.2.1.1-54）

ヒトの血液に、R-138727 (0.30~10 µM) 又は MRS2179 (100 µM) を添加した後、酵素免疫測定法 (ELISA) により血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質 (以下、「VASP」) を定量し、VASP リン酸化を指標として platelet reactivity index (以下、「PRI 値」) を算出した。また、上記の R-138727 又は MRS2179 を添加した血液から PRP を調整し、5 及び 20 µM ADP 惹起血小板凝集を測定した。R-138727 及び MRS2179 とともに有意な ADP 惹起血小板凝集抑制作用を示したが、R-138727 は濃度依存的に PRI 値を低下させ、MRS2179 は PRI 値を低下させなかった。また、R-138727 を添加したときの ADP 惹起血小板凝集率と PRI 値との間には、いずれの ADP の濃度においても有意な正の相関が認められた。

iii) 作用機序に関するその他の *in vitro* 試験 (添付資料 4.2.1.1-55~-56、-58~-60)

ヒト洗浄血小板において、R-99224 は ADP により惹起されるヒト血小板内 Ca^{2+} の上昇並びに ADP 及び 2-MeS-ADP により惹起されるヒト血小板の形態変化に影響を及ぼさず、ADP により惹起される血小板内 cAMP 濃度の低下、フィブリノゲンの ^{125}I 標識体の結合を濃度依存的に抑制した。

ヒト PRP において、R-99224 は、ADP により惹起される血小板由来成長因子及び β -トロポグロブリンの放出を濃度依存的に抑制した。

(2) 副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験のうち「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号) 適用以前に実施された 2 試験 (添付資料 4.2.1.3-1、-5) は、いずれも非 GLP 下で実施されたが、一般薬理試験ガイドライン (平成 3 年 1 月 29 日付 薬新薬第 4 号別添) に基づき実施された。

1) 平滑筋、自律神経系及び体性神経系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-1、非 GLP)

雄 Hartley モルモットの摘出回腸において、本薬 1×10^{-5} g/mL は、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び塩化バリウムによる収縮を抑制した。

本薬は 1×10^{-4} g/mL で、雄 Japanese white ウサギ摘出回腸の有意な自発運動の抑制、非妊娠の雌 SD ラット摘出子宮の有意な自発運動の振幅抑制及び周期的収縮頻度の増加、妊娠の雌 SD ラット摘出子宮の軽度な自発運動の振幅抑制及び周期的収縮頻度の増加、並びに雄 SD ラット摘出横隔膜標本の神経刺激による単収縮の増強を惹起した。

雄 ddY マウス (3~4 週齢) において、プラスグレル 10、30 及び 100 mg/kg の単回経口投与は、筋弛緩作用を示さなかった (n=10)。

雄 Hartley モルモット (3 週齢) において、プラスグレル 1 及び 5% 含有液の 0.1 mL 点眼投与は、角膜反射に影響を及ぼさなかった (n=5)。

2) 心血管及び呼吸器系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-1、非 GLP、4.2.1.3-2~-4、4.2.3.2-12、

-13、GLP)

human ether-a-go-go related gene (hERG) 導入 CHO-K1 細胞において、R-138727、R-106583 及び R-95913 はいずれも検討した最高濃度 (R-138727 及び R-106583 : 30 μ M、R-95913 : 15 μ M) までカリウムチャネル電流に影響を及ぼさなかった。

雄 Hartley モルモットの摘出心房において、本薬は検討した最高濃度 (1×10^{-4} g/mL) まで自発性収縮力及び収縮頻度に影響を及ぼさなかった。

ペントバルビタール麻酔下の雄ビーグルイヌ (10~12 kg) において、プラスグレル 30 及び 100 mg/kg の単回十二指腸内投与は、呼吸数、血圧、心拍数、頸動脈血流、心電図、ノルエピネフリン及びアセチルコリンの静脈内投与並びに両側頸動脈閉塞に対する血圧反応に影響を及ぼさなかった (n=5)。

3) 中枢神経系に及ぼす作用 (添付資料 4.2.1.3-1、非 GLP)

雄 Wistar ラット (12 週齢) に、プラスグレル 10、30 及び 100 mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、プラスグレルは総睡眠時間に影響を及ぼさなかったが、100 mg/kg 群では逆説睡眠出現時間が媒体群に比べ有意に短縮した (n=5)。

雄 ddY マウス (3~4 週齢) 又は雄 SD ラット (5~6 週齢) に、プラスグレル 10、30、100 及び 300 mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、プラスグレルはマウスの行動変化には影響を及ぼさなかったが (n=5)、300 mg/kg 群ではラットにおける触刺激反応性の上昇傾向が認められた (n=5)。

雄 ddY マウス (3~4 週齢) において、プラスグレル 10、30 及び 100 mg/kg の単回経口投与は、自発運動性、チオペンタール麻酔時間、鎮痛作用、並びに最大電撃誘発及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣に影響を及ぼさなかった (n=10~12)。

雄 SD ラット (5~6 週齢) において、プラスグレル 10、30 及び 100 mg/kg の単回経口投与は体温に影響を及ぼさなかった (n=10)。

4) 腎機能に及ぼす作用 (添付資料 4.2.1.3-1、非 GLP)

雄 SD ラット (5~6 週齢) において、プラスグレル 0、10、30 及び 100 mg/kg の単回経口投与は尿量、電解質排泄量及び尿浸透圧に影響を及ぼさなかった (n=9~12)。

5) 消化器系に及ぼす作用 (添付資料 4.2.1.3-1、-5、非 GLP)

雄 SD ラット (5~6 週齢) に、プラスグレル 10、30 及び 100 mg/kg 又は媒体を単回経口投与したとき、プラスグレル 100 mg/kg 群では胃酸及び胃液分泌量の減少が認められた (n=11)。

雄 ddY マウス (4 週齢) に、プラスグレル 30、100 及び 300 mg/kg 又は媒体を、単回経口投与又は 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した (n=11~12)。被験薬最終投与 4 時間後に 10%炭末懸濁液を経口投与し、その 30 分後に全小腸を摘出して幽門部から炭末の移動距離を測定したところ、プラスグレルの単回及び反復投与は胃腸管輸送能 (propulsion) に影響を及ぼさなかった。

雄 ddY マウス (4 週齢) に、プラスグレル 30、100 及び 300 mg/kg 又は媒体を、単回経口投与又は 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した (n=10)。被験薬最終投与 4 時間後に 60%硫酸バリウム懸濁液を経口投与し、その 30 分後に胃を摘出して胃内に残存している硫酸バリウム量を

測定したとき、プラスグレルの単回投与は胃腸管輸送能 (emptying) に影響を及ぼさなかったが、300 mg/kg 反復投与群では胃内容物排出速度の有意な減少が認められた。

雄 ddY マウス (4 週齢、n=10) において、プラスグレル 30、100 及び 300 mg/kg の単回又は 1 日 1 回 3 日間反復経口投与は、排便時間に影響を及ぼさなかった。

雄 SD ラット (6 週齢、n=8~10) において、プラスグレル 30、100 及び 300 mg/kg の単回又は 1 日 1 回 3 日間反復経口投与は、胃液量及びその酸性度並びに斑状出血の有無に影響を及ぼさなかった。

6) その他の作用 (添付資料 4.2.1.3-1、非 GLP)

雄 SD ラット (5~6 週齢) において、プラスグレル 10、30 及び 100 mg/kg の単回経口投与は、血糖値に影響を及ぼさなかった (n=10)。

雄 Japanese white ウサギの血液において、本薬 1×10^{-6} ~ 1×10^{-4} g/mL は、溶血作用を示さなかった。

雄 SD ラット (5~6 週齢) において、プラスグレル 10、30 及び 100 mg/kg の単回経口投与は、血液凝固系に影響を及ぼさなかった (n=5)。

安全性薬理試験において、平滑筋、自律神経系及び体性神経系 (*in vitro* 試験)、逆説睡眠出現時間、触刺激反応、胃酸及び胃液分泌量並びに胃内容物排出速度 (*in vivo* 試験) に対する本薬又はプラスグレルの影響が認められたが、申請者は、いずれの所見も本薬又はプラスグレルの高濃度曝露に関連したものであり、十分な安全域がある等の理由から、当該所見の発現に関するさらなる検討は不要と判断した。

(4) 薬力学的薬物相互作用

1) 本薬とアスピリンの併用に関する *ex vivo* 及び *in vivo* 試験

① ラット及びイヌ *ex vivo* 血小板凝集に対する本薬とアスピリンの併用 (添付資料 4.2.1.4-1、-4)

雄 SD ラット (8~9 週齢) に、本薬 0.6 及び 1 mg/kg (プラスグレル換算量) 並びにアスピリン 10 mg/kg を単独若しくは併用により単回経口投与、又は媒体を単回経口投与した (n=10)。いずれの本薬群でも、5 及び 20 μ M ADP 並びに 5、7 及び 10 μ g/mL コラーゲンにより惹起される血小板凝集に対して、媒体群に比べ有意に強い抑制作用が示された。一方、アスピリン群では、ADP 惹起血小板凝集に対する作用がほとんど示されず、5 μ g/mL コラーゲン惹起血小板凝集に対してのみ媒体群に比べ有意に強い抑制作用が示された。本薬+アスピリン併用投与群では、ADP 惹起血小板凝集抑制作用は本薬群と同程度であったが、コラーゲン惹起血小板凝集抑制作用は、それぞれの単独投与群より有意に強かった。

雄ビーグルイヌ (3~9 年齢) に、アスピリンを試験開始初日から 1 日 1 回 8 日間反復投与し、プラスグレルを試験開始 4 日目から 1 日 1 回 5 日間反復投与したところ、プラスグレル単独投与時ではアスピリン単独投与時よりも強い ADP 惹起血小板凝集抑制作用が認められ、両薬剤の併用投与時では、それぞれの単独投与時に比べ強い抑制作用が示された。プラスグレル単独投与時では明確なコラーゲン+エピネフリン惹起血小板凝集抑制作用が認められず、アスピリン単独投与時では弱い抑制作用が認められたが、併用投与時ではそれぞれの

単独投与時に比べ強い抑制作用が示された。

②ラット *ex vivo* 血小板凝集におけるアスピリンとの併用作用に対するプラスグレルとクロピドグレル硫酸塩の比較（添付資料 4.2.1.4-3）

雄 SD ラット（8 週齢）に、プラスグレル 3 及び 6 mg/kg、クロピドグレル硫酸塩 100 mg/kg 又はアスピリン 10 mg/kg を単回経口投与、若しくはプラスグレル及びクロピドグレル硫酸塩のいずれかとアスピリンを併用単回経口投与、又は媒体を単回経口投与した（n=6）。プラスグレル 3 mg/kg 群では、20 µg/mL コラーゲン惹起血小板凝集に対する作用がほとんど示されず（抑制率：8.2%）、6 mg/kg 群では媒体群に比べ有意な抑制作用が示された（抑制率 22.8%）。アスピリン群では、コラーゲン惹起血小板凝集に対する作用がほとんど示されなかった（抑制率：6.8%）。プラスグレルはいずれの用量群でも、プラスグレルとアスピリンの併用により、血小板凝集抑制作用の上乗せ効果が認められた（抑制率：プラスグレル 3 mg/kg 併用群 61.8%、6 mg/kg 併用群 73.7%）。一方、クロピドグレル硫酸塩群では、コラーゲン惹起血小板凝集に対し、媒体群に比べ有意に強い抑制作用が示された（抑制率：15.1%）が、アスピリン群ではほとんど抑制作用は示されなかった（抑制率：7.4%）。クロピドグレル硫酸塩とアスピリンの併用による上乗せ効果はプラスグレルとアスピリンの併用より小さかった（抑制率：22.2%）。

③ラット血栓モデル及び出血モデルに対するプラスグレルとアスピリンの併用（添付資料 4.2.1.4-5）

雄 SD ラット動静脈シャント血栓モデル及び出血（尾切断）モデルに、プラスグレル 0.3 及び 0.6 mg/kg 並びにアスピリン 10 mg/kg を単独又は併用投与した。動静脈シャント血栓モデルでは、絹糸に付着した血栓重量を測定したところ、併用投与群での血栓重量低下作用は、それぞれの単独投与群に比べ有意に強かった（n=6）。出血（尾切断）モデルでは、出血時間を測定したところ、併用投与群では、それぞれの単独投与群に比べ出血時間の延長傾向が認められた（n=8）。

2) R-138727 とアスピリンの併用に関する *in vitro* 試験（添付資料 4.2.1.4-6）

ヒト PRP に、R-138727（3～30 µM）及びアスピリン（0.3 mM）を単独又は同時に添加したとき、1 mM アラキドン酸惹起血小板凝集は、R-138727 単独では完全に抑制されなかったが、アスピリンとの同時添加により完全に抑制された。5 及び 20 µM ADP 惹起血小板凝集は、R-138727 単独添加時及びアスピリンとの同時添加時にほぼ同程度抑制された。2、4 及び 10 µg/mL コラーゲン惹起血小板凝集は、R-138727 及びアスピリンの単独添加により部分的に抑制され、両薬剤の同時添加により、血小板凝集抑制作用の上乗せ効果が認められた。また、11.5 µM プロテアーゼ活性化受容体 1（PAR-1）アゴニストペプチド惹起血小板凝集の抑制作用についても、R-138727 とアスピリンの同時添加による上乗せ効果が認められた。

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、本薬の類薬と同等以上の明確な抗血小板作用が示されたことから、本申請の対象である経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）が

適用される虚血性心疾患（非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症等）患者において本薬が血栓性イベントの抑制効果を示すことが期待できるものとする。一方で、当該患者では、アスピリンとの併用が想定され、出血が助長されるおそれがあることを踏まえ、ベネフィットがリスクを上回る臨床用量を慎重に選択する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット及びイヌにおいて、経口投与された本薬又はプラスグレルは消化管細胞内に存在するカルボキシルエステラーゼにより速やかに R-95913 に代謝され、門脈に移行する。その後活性代謝物 R-138727 及び不活性代謝物 R-104434 に代謝され、続いて R-138727 は R-119251 又は R-106583 に、R-104434 は R-118443 又は R-100932 に代謝される。血漿中 R-138727 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）法により測定し、定量下限はマウスでは 20 ng/mL、ラットでは 20 又は 40 ng/mL、イヌでは 5.0、10 又は 20 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で示す。

（1）吸収

1) 単回投与

①単回投与試験（添付資料 4.2.2.2-3、-4、-5、-7、4.2.3.1-3）

提出されたプラスグレル又は本薬単回投与時の薬物動態のデータのうち、ラット及びイヌに、プラスグレル又は本薬を投与したときの R-138727 のデータを以下に示す。

雄ラットにプラスグレル 2 mg/kg を単回経口投与したとき、R-138727 の投与 0 時間後から 6 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-6h} 」）は 1140 ng・h/mL であった（n=4）。プラスグレル 2 mg/kg と同モル量の R-138727 を雄ラットに静脈内投与したときの R-138727 の AUC_{0-6h} は 4530 ng・h/mL であった（n=4）。ラットにおける R-138727 静脈内投与時に対するプラスグレル経口投与時の R-138727 の AUC_{0-6h} の割合は 25.2% であった。

雄ラットにプラスグレル 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、R-138727 の t_{max} は 0.32、0.22 及び 0.25 時間、 C_{max} は 94.65、398.57 及び 1083.56 ng/mL、 AUC_{0-6h} は 159.01、712.37 及び 1772.42 ng・h/mL であった（n=4 又は 5）。

雄ラットに本薬 5 mg/kg を単回経口投与したとき、R-138727 の t_{max} 、 C_{max} 及び投与 0 時間後から 8 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-8h} 」）は 1.00 時間、1550 ng/mL 及び 3390 ng・h/mL であった（n=6）。雄ラットにプラスグレル 5 mg/kg を単回経口投与したとき、R-138727 の C_{max} 及び AUC_{0-8h} は本薬投与時と比べ明らかな差は認められなかった（n=4）。

雌雄ラットにプラスグレル又は本薬 500、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、R-138727 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、表 3 のとおりであった（n=5）。

表 3：プラスグレル又は本薬をラットに単回経口投与したときの R-138727 の薬物動態

投与量 (mg/kg)	プラスグレル				本薬			
	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-∞} (µg·h/mL)		C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
500	59.4	41.8	374	321	71.0	54.2	513	565
1000	69.1	59.2	709	985	71.7	62.5	859	798
2000	70.1	57.9	1005	769	78.7	59.0	1401	1786

雄イヌに本薬 2 mg/kg を単回経口投与したとき、R-138727 の t_{max}、C_{max}及び AUC_{0-8h}は 0.500 時間、1020 ng/mL 及び 1050 ng·h/mL であった (n=6)。雄イヌにプラスグレル 2 mg/kg を単回経口投与したとき、R-138727 の C_{max}及び AUC_{0-8h}に本薬投与時と比べて明らかな差は認められなかった (n=6)。

②胃内 pH の影響 (添付資料 4.2.2.2-8)

tetragastrin を投与した雄イヌにプラスグレル 10 mg、本薬 10 mg 又はプラスグレルマレイン酸塩 10 mg を 3 群 3 期のクロスオーバー法 (休薬期間：1 週間) により経口投与したとき、各代謝物 (R-95913、R-100932、R-106583、R-118443 及び R-119251) の血中濃度はいずれの被検薬の投与時も同様であった (n=6)。ラニチジンを投与した雄イヌで同様の検討を行ったとき、プラスグレル投与時の各代謝物の血中濃度は、本薬、プラスグレルマレイン酸塩投与時に比べ低かった (n=6)。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.3.2-3、-8、-14)

プラスグレル又は本薬を反復経口投与したときの薬物動態のデータとして、マウス、ラット、ウサギ及びイヌの反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスデータが提出された。そのうち、本薬投与時の R-138727 の薬物動態データについて、雌雄マウスに本薬を 14 日間反復経口投与したとき (n=10)、雌雄ラットに本薬を 28 日間反復経口投与したとき (各 n=10)、雌雄イヌに本薬を 28 日間反復経口投与したとき (各 n=3)、R-138727 の C_{max}及び投与 0 時間後から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{0-24h}」) は、表 4 のとおりであった。

表 4：本薬を反復経口投与したときの R-138727 の薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg)	初回投与後				14 ^a 又は 28 日目 ^b			
		C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)		C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	100	7.47	5.90	14.2	11.8	4.52	7.03	7.16	13.5
	300	19.4	14.6	49.8	49.4	18.9	12.0	38.4	39.5
	1000	22.7	21.1	134	178	41.2	34.3	107	100
ラット	30	3.21	7.46	6.72	15.0	2.85	5.42	5.02	9.55
	100	13.1	12.2	44.3	49.2	8.80	17.3	22.3	39.1
	300	32.8	21.1	175	181	22.6	37.4	60.6	93.2
イヌ	4	1.12	0.98	1.66	1.78	0.74	1.02	1.01	1.42
	20	3.20	5.92	7.44	10.7	3.02	3.07	6.57	5.74
	100	6.05	15.6	24.1	46.0	5.14	6.04	21.4	27.7

a：マウス、b：ラット及びイヌ

(2) 分布

1) 単回投与後の組織分布 (添付資料 4.2.2.3-1)

16 時間以上絶食したアルビノ及び有色雄ラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、12、24、48 及び 72 時間後の放射能濃度を定量的全身オートラジオルミノグラフィー法により測定した (n=1/時点)。多くの組織において投与 1 時間後に放射能濃度は最高となり、膀胱 (アルビノ : 374623 ng-eq/g、有色 : 93915 ng-eq/g、以下同順)、小腸 (16511、16463 ng-eq/g)、肝臓 (17308、11225 ng-eq/g) 及び腎臓 (6648、6331 ng-eq/g) において血液中濃度 (2411、2336 ng-eq/g) と比較して明らかに高い放射能濃度が認められた。投与 72 時間後の放射能濃度は膀胱 (1053、1989 ng-eq/g)、盲腸 (1206、1172 ng-eq/g)、肝臓 (744、698 ng-eq/g)、腎臓 (497、250 ng-eq/g)、甲状腺 (244、367 ng-eq/g) 及び大動脈 (491、307 ng-eq/g) において血液中 (165、164 ng-eq/g) より明らかに高かった。各組織への分布はアルビノラットと有色ラットで同程度であったが、眼への分布は有色ラットで高く、また、有色ラットでの眼及び皮膚における放射能の $t_{1/2}$ は 649.6 及び 263.1 時間であり、それぞれアルビノラットでの 9.6 及び 106.4 時間に比べて長かった。

2) 反復投与後の組織分布 (添付資料 4.2.2.3-2)

有色雄ラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間非絶食下で反復経口投与したときの 1、7 及び 14 回目投与 24 時間後時点、並びに 21 回目投与 168 時間後までの組織中放射能濃度を定量的全身オートラジオルミノグラフィー法により測定した (n=1/時点)。また、単回又は 21 回目投与 168 時間後までの血漿中放射能濃度を測定した (n=3)。単回投与及び 21 回目投与後の血漿中放射能の AUC は 19.1 及び 19.8 $\mu\text{g-eq}\cdot\text{h/mL}$ (それぞれ $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$)、 $t_{1/2}$ は 1.6 及び 2.3 日であった。

多くの組織において投与 24 時間後の組織中放射能濃度は投与回数に応じて増加する傾向が認められた。多くの組織で 14 回目投与までに投与 24 時間後の組織中放射能濃度はほぼ定常状態に達した。21 回目投与 24 時間後の放射能濃度は、盲腸 (9922 ng-eq/g) で最も高く、次いで膀胱 (9201 ng-eq/g)、肝臓 (5242 ng-eq/g)、小腸 (5216 ng-eq/g)、甲状腺 (4597 ng-eq/g)、腎臓 (3063 ng-eq/g)、大動脈 (2753 ng-eq/g)、眼 (2236 ng-eq/g) の順であり、血液中 (1892 ng-eq/g) よりも高かった。21 回目投与 168 時間後の時点で、眼及び甲状腺の放射能濃度はそれぞれにおける最高濃度の 71 及び 41%まで低下し、他の組織ではそれぞれの組織における最高濃度の 28%以下まで低下した。

3) 血漿タンパク結合及び血球移行性 (添付資料 4.2.2.3-3、4.2.2.2-2、-6)

ラット及びイヌの血漿に R-95913、R-100932、R-106583 及び R-119251 をそれぞれ 50~500 ng/mL (最終濃度) 添加したときの血漿タンパク結合率は、85.12~87.61%及び 88.45~89.76% (ラット及びイヌ、以下同順)、92.05~92.86%及び 79.88~85.13%、82.69~83.17 及び 80.72~84.68%、並びに 71.02~77.17%及び 26.36~35.54%であった。なお、R-138727 は血漿中では不安定であるため、血漿を用いた検討は実施されなかった。

雄ラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与及び単回静脈内投与したとき、投与 0.5~24 時間後の放射能の血球分布率は 9.7~24.0%及び 22.1~29.5%であった (n=3)。

雄イヌにプラスグレルの ^{14}C -標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.25～72 時間後の放射能の血球分布率は 0.5～25.9%であった (n=3)。

4) 代謝物の血小板中濃度 (添付資料 4.2.2.3-4)

雄ラットにプラスグレル 3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中濃度及び血小板中濃度を投与 0.5、1、2、4 及び 6 時間後に測定した (n=6/時点)。血漿中濃度は、いずれの時点においても R-100932 が最も高く、続いて R-106583、R-138727 が高く、R-95913 は検出されなかった。血小板から検出された主要な代謝物は R-138727 であった。R-138727 の血小板中濃度は投与後速やかに増加した。血漿中 R-138727 濃度の低下は血小板中濃度の低下と比較して速やかであった。R-95913 は投与 2 時間後のみでわずかに血小板から検出されたが、R-106583 及び R-100932 は検出されなかった。

5) 胎盤移行 (添付資料 4.2.2.3-5)

妊娠 13 日目のラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの母動物組織及び胎児中の放射能濃度を投与 1、24 及び 48 時間後に測定した (n=1/時点)。胎児内の放射能濃度は、投与 1 時間後には母体血中濃度の 0.27 倍であり、投与 48 時間後には投与 1 時間後の濃度の 3%まで低下した。

同様の方法で妊娠 18 日目のラットの母動物及び胎児組織中の放射能濃度を測定したところ、胎児の血液、脳、心臓、腎臓、肺及び肝臓における放射能濃度は、投与 1 時間後には母体血中濃度の 0.20～0.33 倍であり、投与 48 時間後には検出限界未満であるか、投与 1 時間後の濃度の 4%以下まで低下した (n=1/時点)。

(3) 代謝

1) *In vivo* での R-138727 の立体異性体比 (添付資料 4.2.2.4-1、-2、-4、-5)

雌雄ラットにプラスグレル又は本薬 5 及び 50 mg/kg を単回経口投与したとき (各 n=3)、雌雄イヌにプラスグレル又は本薬 2 及び 20 mg/kg を単回経口投与したとき (各 n=3)、並びに雌雄マウス (各 n=4/時点) 又は妊娠ウサギ (n=3/時点) に本薬 30 mg/kg をそれぞれ単回経口投与したとき、いずれの動物種においても、投与原体 (プラスグレル又は本薬)、投与量及び性別にかかわらず、血漿中に存在する R-138727 の 4 種の立体異性体のうち活性が強い R-125689 及び R-125690 の割合 (合計) が約 60～100%を占めた。

2) 代謝プロファイル (添付資料 4.2.2.2-1、-2、4.2.2.4-7、-8)

雄マウスにプラスグレルの ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき (血漿 n=3/時点、尿及び糞 n=4)、雄ラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき (血漿 n=1/時点、尿及び糞 n=4)、雄ラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき (胆汁 n=3)、及び雄イヌにプラスグレルの ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき (n=3 又は 4) の血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の代謝物が検討された。

①血漿中代謝物

マウス、ラット及びイヌの投与 12 時間後までの血漿で認められた主な代謝物は R-106583 及び R-100932 (R-95913 の異性体を経由し生成する非活性代謝物 R-104434 が S メチル化さ

れた代謝物)であり、各時点の血漿中放射能に占める R-106583 及び R-100932 の割合は、マウスで 9.7～36.9%及び 3.2～6.7%、ラットで 5.3～13.1%及び 11.0～19.8%、イヌで 0～17%及び 3.7～25.4%であった。なお、その他の代謝物は、いずれの時点でも概ね血漿中総放射能の 10%以下であった。血液試料を誘導体化試薬 3'-メトキシフェナシルブロミドで処理したとき、R-138727 及び R-104434 の血漿中放射能に占める割合は、マウスでは、4.3～16.5%及び 0～2.3%、ラットでは、3.3～8.9%及び 0～1.3%、イヌでは、0～33.0%及び 0～3.6%であった。

②尿中代謝物

マウスの投与 24 時間後、ラットの投与 72 時間後及びイヌの投与 96 時間後までの尿中には、投与した放射能の 51.8、17.6 及び 29.95%が排泄された。回収された主要な代謝物はマウス及びラットではともに M11 (R-106583 のスルホキシド)、イヌでは M1 (R-104434 の下流代謝物) 及び M12 (R-138727 とは別経路で生成する R-95913 の下流代謝物) であり、投与した放射能の 23.6、7.9、4.1 及び 3.2%を占めた。その他の各代謝物は投与した放射能の 2.8、1.2 及び 1.9%以下であった。すべての動物種の尿中に共通して認められた代謝物は、M1、R-106583、R-100932、M10 (R-100932 の代謝物)、M11 及び M12 であった。イヌの尿中には、M13、M14、M15 及び M19 (それぞれ R-95913、R-106583、R-100932 及び M18 (M12 のヒドロキシド) のグルクロン酸抱合体) が、マウスの尿中には M13 及び M14 が検出された。ラットの尿中に、グルクロン酸抱合体の尿排泄は認められなかった。

③糞中代謝物

マウスの投与 24 時間後、ラットの投与 72 時間後及びイヌの投与 96 時間後までの糞中には、投与した放射能の 37.3、68.4 及び 46.7%が排泄された。糞中から回収された主要な代謝物はいずれの動物種でも R-106583 であり、投与した放射能の 5.7、15.3 及び 17.0%を占めた。その他の各代謝物は、それぞれ投与した放射能の 2.8、5.9 及び 4.4%以下であった。すべての動物種の糞中に共通して検出されたその他の代謝物は、M1、R-95913、R-100932、M10 及び M21 であった。M18 はイヌの糞中にも認められた。

④胆汁中代謝物

ラットの投与 6 時間後までの胆汁中には投与した放射能の 87.5%が排泄された。胆汁中から回収された主要な代謝物は R-100932、未同定代謝物 RB8 及び RB9 であり、投与した放射能の 10.2、11.0 及び 11.8%を占めた。その他の各代謝物は R-95913、R-118443、R-119251 及び未同定代謝物 RB1～7、RB10～11 であり、投与した放射能の 8.3%以下であった。

3) 消化管吸収時の R-95913 への加水分解 (添付資料 4.2.2.4-9)

雄ラットにプラスグレル 50 mg/kg を十二指腸内投与したとき、門脈血漿中の R-95913 の $C_{\max}$ は 15.8 μM 、 $t_{\max}$ は 0.20 時間、投与 0 時間後から 1 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-1\text{h}}$) は 10.7 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ であり、門脈血漿中にプラスグレルは検出されなかった ($n=5$)。

4) 代謝酵素の誘導に関する *in vivo* 試験 (添付資料 4.2.2.4-10、-11)

雄ラットにプラスグレル 1、10、100 及び 300 mg/kg、フェノバルビタールナトリウム 80 mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、最終投与 1 日後 (すべての用量) 及び 7 日後 (300 mg/kg/日のみ) の肝臓中の薬物代謝酵素活性及び薬物代謝酵素量を検討した (n=5)。

1 mg/kg 群における各薬物代謝酵素活性はいずれも媒体群と違いがなかった。10 mg/kg 以上の用量群では、最終投与 1 日後に、媒体群に比べてチトクロム b_5 量とグルタチオン S-トランスフェラーゼ (以下、「GST」) 活性の上昇が認められた。100 及び 300 mg/kg 群では、最終投与 1 日後に、媒体群に比べて CYP の含量、Aminopyrine N-demethylase 活性、Aniline hydroxylase 活性、7-Ethoxycoumarin O-deethylase 活性、Testosterone 6 β hydroxylase 活性、UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ (以下、「UGT」) 活性及び GST 活性の上昇が認められ、フェノバルビタールナトリウム群における各薬物代謝酵素活性の約 50~150%であった。最終投与 7 日後には、300 mg/kg 群の UGT 及び GST 活性を除き、媒体群に比べ上昇した評価項目はなく、UGT 及び GST 活性の上昇も最終投与 1 日後に比べて回復する傾向にあった。最終投与 1 日後の 100 及び 300 mg/kg 群並びにフェノバルビタールナトリウム群の肝ミクロソームでは、媒体群に比べて CYP2B 及び 3A2 の含量の増加が認められた。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄 (添付資料 4.2.2.2-1、-2、-6)

雄マウスにプラスグレルの ^{14}C -標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までに、尿中及び糞中に投与した放射能の 52.84 及び 39.35%が排泄された (n=4)。

雄ラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与又は静脈内投与したとき、両投与経路ともに、投与 168 時間後までに、尿中及び糞中に投与した放射能の約 20 及び約 79%が排泄された (n=3)。

雄イヌにプラスグレルの ^{14}C -標識体 2 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに、尿中及び糞中に投与した放射能の 24.5 及び 72.8%が排泄された (n=3)。

2) 胆汁中排泄 (添付資料 4.2.2.2-2)

胆管カニューレを設置した雄ラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与及び静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに投与した放射能の 90.1 及び 88.1%が胆汁中に排泄された (n=3)。

3) 乳汁中排泄 (添付資料 4.2.2.5-1)

授乳ラットにプラスグレルの ^{14}C -標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの各時点の放射能の血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 1.72~4.78、投与 48 時間後での比は 0.58 であった (n=3)。乳汁中及び血漿中の放射能の $t_{1/2}$ は 9.5 及び 18 時間であった。

<審査の概略>

(1) 酵素誘導について

ラットを用いた検討で本薬投与時に誘導されることが認められた薬物代謝酵素のうち、CYP については、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により本薬の誘導作用の検討が行われているが、UGT 及び GST については、ヒト生体試料を用いた検討がなされていないため、ラットを用いた

検討結果からヒトにおける本薬の酵素誘導作用を考察する必要がある。したがって、機構は、ラットで認められた UGT 及び GST について、仮にヒトでも誘導された場合にヒトでの本薬の代謝物や併用薬の薬物動態に現れる影響を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットで UGT 及び GST の誘導が認められたのは本薬を高用量 (100 及び 300 mg/kg) 投与したときであり、ラットに 100 mg/kg を投与したときの R-95913、R-106583 及び R-138727 の C_{max} は約 250、4170 及び 12700 ng/mL である。健康高齢者を対象とした試験 (CS0747S-B-J110 試験) において、初回負荷用量 20 mg を投与後に維持用量 3.75 mg を 6 日間投与したときの最終投与後の R-95913、R-106583 及び R-138727 の C_{max} は約 14、33 及び 25 ng/mL と、ラットの約 1/18、1/120 及び 1/500 であった。したがって、ラットを用いた検討で認められた UGT 及び GST の誘導がヒトにおいて問題となる可能性は低いと考える。

ヒトにおいて、R-95913、R-106583 及び R-100932 はグルクロン酸抱合を受けると推定される。したがって、仮にヒトにおいて UGT の誘導が起きた場合には、反復投与により R-95913、R-106583 及び R-100932 の曝露量が低下することが想定されるが、第 I 相反復投与試験ではこれら代謝物の曝露量の低下は見られていないことから、ヒトでは UGT の誘導が起きていないと推察できる。また、現在まで海外において市販後に UGT の誘導により薬物相互作用について特段の問題は報告されていない。以上のことから、本薬が UGT 誘導にて本薬の代謝物や併用薬の薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いものと推察される。

GST はグルタチオン抱合反応を触媒する酵素であり、生体内では肝臓を含む各種臓器に豊富に存在し、肝細胞では可溶性タンパク質の約 10% を占めている。仮に本薬により GST の誘導が起きた場合でも、本薬の代謝には GST の関与が認められていないため、本薬の薬物動態には影響を与えないものと推察される。一方、併用薬の薬物動態については、グルタチオン抱合を受ける薬物の代謝に影響を与えることは否定できないが、GST は体内で広く存在する代謝能の高い酵素であるため、仮に誘導されたとしても併用薬の薬物動態に大きな影響を与える可能性は低いものと推察される。

機構は、以下のように考える。以上の申請者の説明より、本薬の予定臨床用量をヒトに投与したときに、ラットで認められた GST 及び UGT に対する本薬の酵素誘導作用が臨床上問題となる可能性は低いと判断した。

(2) メラニン親和性について

ラットでの組織分布を検討した試験において、眼への放射能の分布がアルビノラットに比べ有色ラットで高く、放射能の半減期も長かったことから、眼等のメラニン含有組織に関連する有害事象が外国人に比べて日本人で高頻度に認められている傾向はないか、国内外の臨床試験における安全性の情報を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 (国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の併合解析) 及び海外 ACS 第Ⅲ相試験における眼及び皮膚での有害事象 (国内第Ⅲ相試験における本薬群の発現割合が 0.4% 以上の非出血性有害事象) の発現状況を確認した。眼 (器官別大分類: 眼障害) の非出血性有害事象について、国内第Ⅲ相試験における本薬群及びクロピドグレル硫酸塩群での発現割合は、白内障 0.7% (7/1055 例) 及び 0.3% (3/1050 例)、糖尿病網膜症 0.5% (5/1055 例) 及び 0.3% (3/1050 例)、結膜炎 0.4% (4/1055 例) 及び

0.2% (2/1050 例) であり、クロピドグレル硫酸塩群の発現割合と大きく乖離している傾向は認められなかった。また、海外 ACS 第Ⅲ相試験においても、本薬群における上記有害事象の発現割合は、クロピドグレル硫酸塩群の発現割合と大きく異ならなかった。皮膚（器官別大分類：皮膚及び皮下組織障害）の非出血性有害事象について、国内第Ⅲ相試験における本薬群及びクロピドグレル硫酸塩群での発現割合は、発疹 3.1% (33/1055 例) 及び 3.0% (31/1050 例)、湿疹 2.9% (31/1055 例) 及び 2.5% (26/1050 例)、接触性皮膚炎 1.5 % (16/1055 例) 及び 2.4% (25/1050 例)、薬疹 1.7% (18/1055 例) 及び 1.4% (15/1050 例)、そう痒症 1.5% (16/1055 例) 及び 1.0% (11/1050 例)、紅斑 1.2% (13/1055 例) 及び 1.0% (10/1050 例)、蕁麻疹 0.7% (7/1055 例) 及び 1.3 (14/1050 例)、水疱 0.8% (8/1055 例) 及び 0.8% (8/1050 例)、皮膚炎 0.7% (7/1055 例) 及び 0.7% (7/1050 例)、皮膚嚢腫 0.6% (6/1055 例) 及び 0.3% (3/1050 例)、皮脂欠乏性湿疹 0.5% (5/1055 例) 及び 0.8% (8/1050 例)、脂漏性皮膚炎 0.4% (4/1055 例) 及び 0.5% (5/1050 例)、紅色汗疹 0.4% (4/1055 例) 及び 0% (0/1050 例) であり、本薬群とクロピドグレル硫酸塩群の発現割合が大きく乖離している傾向は認められなかった。また、海外 ACS 第Ⅲ相試験においても、本薬群における上記有害事象の発現割合は、クロピドグレル硫酸塩群の発現割合と大きく異ならなかった。以上より、異なる試験間の有害事象の発現割合の比較による考察には限界があるものの、メラニン含有組織に関連する有害事象について、クロピドグレル硫酸塩群と本薬群で発現割合が大きく乖離している傾向は国内外の臨床試験ともに認められず、本薬を使用した場合に外国人に比べて日本人に高頻度で発現する傾向も認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明及び非臨床毒性試験の結果から、本薬由来の化合物のメラニン含有組織への移行が臨床的に問題となる可能性は低いと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験（抗原性試験、不純物の毒性試験及び光安全性試験）が実施された。なお、開発初期の毒性試験は本薬とは塩違いのプラスグレルを用いて実施されたことから、本薬とプラスグレルの毒性を比較する目的で単回投与（ラット）及び反復投与（マウス、ラット及びイヌ）毒性試験が実施され、塩違いのプラスグレルの毒性試験成績を含めて本薬の毒性を評価することが可能と申請者により判断された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、プラスグレルをマウス、ラット及びイヌに経口投与する試験、本薬とプラスグレルをラットに経口投与する試験が実施された。

1) マウス単回経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-1）

雌雄 RFVL マウスにプラスグレル 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡は認められず、概略の致死量は 2000 mg/kg 超と申請者により判断された。一般状態の変化として、黄褐色尿が認められた。

2) ラット単回経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-2）

雌雄 F344 ラットにプラスグレル 1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡は認められず、概略の致死量は 2000 mg/kg 超と申請者により判断された。一般状態の変化として、黄褐色尿、散瞳、呼吸不整、自発運動の抑制、眼瞼下垂、流涙、ふらつき歩行、一過性の体重増加抑制が認められた。

3) ラット単回経口投与毒性試験：本薬とプラスグレルの比較（添付資料 4.2.3.1-3）

雌雄 F344 ラットに本薬又はプラスグレル 0（媒体）、500、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与したとき、本薬 2000 mg/kg 群の雄 3/5 例、雌 4/5 例が死亡したが、プラスグレル群では死亡は認められなかった。本薬及びプラスグレル 2000 mg/kg 群における代謝物 R-95913、R-100932、R-106583、R-118443、R-119251 及び R-138727（以下、「6 種の代謝物」）の AUC_{0-24h} を比較した結果、いずれの代謝物も本薬群でプラスグレル群に比べ 1.2～3.5 倍高値を示しており、この血漿中濃度推移の差が致死量の差として現れたと申請者により考察された。一般状態の変化として、本薬群及びプラスグレル群ともに 500 mg/kg 以上の群で黄褐色尿、1000 mg/kg 以上の群で自発運動の抑制、散瞳及び体重増加抑制が認められた。

4) イヌ単回漸増経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-4：GLP 非適用）

雌雄ビーグルイヌにプラスグレル 10、30、100、300、1000 及び 2000 mg/kg を毎日漸増経口投与したとき（ただし、300 mg/kg と 1000 mg/kg の間には 3 日間の休薬期間を設けた）、死亡は認められず、概略の致死量は 2000 mg/kg 超と申請者により判断された。投与後の変化として、嘔吐、血小板凝集能の抑制、アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）の増加、肝細胞萎縮が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、プラスグレルを用いたマウス（3 ヶ月間）、ラット（3 及び 6 ヶ月間）及びイヌ（3 及び 9 ヶ月間）での経口投与試験並びに本薬及びプラスグレルを用いたマウス（14 日間）、ラット（28 日間）及びイヌ（28 日間）での経口投与試験等が実施された。本薬及びプラスグレルの毒性の主な標的臓器は肝臓であった。投薬に関連した変化として、プラスグレルの代謝物に起因すると考えられる黄褐色尿（マウス及びラット）、体重増加抑制（マウス及びラット）、貧血を示唆する赤血球系パラメータの減少（マウス及びラット）、網状赤血球数百分率（以下、「RET」）の増加、血小板数の増加、プロトロンビン時間（以下、「PT」）の延長及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）の延長（ラット）、血小板凝集能の低下及び ALP の増加（イヌ）、肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓重量の増加と肝細胞肥大（マウス、ラット及びイヌ）が認められた。

1) マウス 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-2）

がん原性試験の用量設定試験として、雌雄 B6C3F₁ マウスにプラスグレル 0、100、300 及び 1000 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき（雌雄各 n=10）、1000 mg/kg 群の雄 1 例が投与 84 日目に死亡したが、肝細胞の肥大以外に異常所見は認められず死因は不明であった。100 mg/kg 以上の群の雌雄で黄褐色尿、肝臓重量の増加が認められ、雌で ALP の減少及び総コレ

ステロール（以下、「T-Cho」）の増加が認められた。300 mg/kg 以上の群の雌雄で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大が認められ、雄でアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）の増加が認められた。1000 mg/kg 群の雌雄で、赤血球数（以下、「RBC」）の減少、ヘモグロビン（以下、「Hb」）の減少、ヘマトクリット（以下、「Ht」）の減少、RET の増加、アルブミンの減少、尿素窒素（以下、「BUN」）の減少、十二指腸粘膜上皮の肥大、副腎の紡錘形細胞の増生発現頻度減少、副腎 X-zone の減少が認められた。1000 mg/kg 群の雄で ALP の減少及びアルブミン/グロブリン比（以下、「A/G 比」）の減少、雌で ALT の増加、総タンパクの減少、卵巣の萎縮、胸腺の萎縮が認められた。代謝物の平均最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）及び AUC_{0-24h} は、プラスグレルの投与量の増加に伴い増加した。代謝物の平均 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、R-106583、R-119251、R-100932、R-95913、R-118443 の順に高く、R-106583 の AUC_{0-24h} は R-118443 の約 50～110 倍であった。代謝物の血漿中濃度に顕著な性差はなかったが、反復投与により曝露の低下が認められた。本試験の最大耐量（MTD）は 300 mg/kg とされた。

2) マウス 14 日間反復経口投与毒性試験：本薬とプラスグレルの比較（添付資料 4.2.3.2-3）

雌雄 B6C3F₁ マウスに本薬 0、100、300 及び 1000 mg/kg（プラスグレル換算量）又はプラスグレル 1000 mg/kg を 14 日間反復経口投与したとき（雌雄各 n=10）、死亡は認められなかった。本薬群では 100 mg/kg 以上の群の雌雄で十二指腸粘膜上皮の肥大、雄で肝臓重量増加、ALP の減少、300 mg/kg 以上の群の雌雄で肝細胞肥大、雌で黄褐色尿、肝臓重量増加、A/G 比の減少、雄で前胃扁平上皮の過形成、Hb の減少、血小板数の増加が認められた。両化合物ともに、1000 mg/kg 群の雌雄で黄褐色尿、体重増加抑制、RBC の減少、Ht の減少、Hb の減少、ALT の増加、T-Cho の増加、ALP の減少、A/G 比の減少、肝臓重量増加、肝細胞肥大、前胃扁平上皮の過形成、十二指腸粘膜上皮の肥大、雄で RET の増加、血小板数の増加、雌で総タンパクの増加、副腎の束状帯細胞の肥大が認められた。赤血球系パラメータの減少や肝臓、副腎及び前胃における病理組織学的変化は、本薬群でより顕著であった。本薬とプラスグレルを 1000 mg/kg 投与した後の 6 種の代謝物の血漿中濃度推移に差はなかった。

以上より総合的に、本薬とプラスグレルとの間に毒性学に質的な差はないと申請者により判断された。

3) ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-6）

雌雄 F344 ラットに、プラスグレル 0、10、30、100 及び 300 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき（雌雄各 n=10）、死亡は認められなかった。30 mg/kg 以上の群の雄で PT の延長、雌で肝臓重量増加、100 mg/kg 以上の群の雌雄で APTT の延長、雄で肝臓重量増加、肝細胞肥大と好酸性変化、血小板数の増加が認められた。300 mg/kg 群の雌雄で黄褐色尿、体重増加抑制、雌で肝細胞肥大と好酸性変化、血小板数の増加が認められた。以上より、無毒性量は、体重増加抑制を指標に雌雄ともに 100 mg/kg/日と申請者により判断された。

4) ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-7）

雌雄 F344 ラットに、プラスグレル 0、10、30、100 及び 300 mg/kg/日を 6 ヶ月間反復経口投与したとき（雌雄各 n=15）、30 mg/kg 群の雄 1 例が投与 85 日目に、100 mg/kg 群の雌 1 例が投与 132 日目に死亡した。死亡動物には、口腔及び食道での餌貯留が観察されたが、死因を特

定する異常所見は認められず、300 mg/kg 群では同様の死亡が観察されなかったことから偶発的な死亡と判断された。10 mg/kg 以上の群の雄で肝臓重量の増加が認められた。30 mg/kg 以上の群の雌雄で黄褐色尿、雌で肝臓重量増加、肝細胞の肥大が認められた。100 mg/kg 以上の群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、Hb の減少、平均赤血球 Hb 濃度の減少、血小板数の増加、カルシウム濃度の増加、雄で肝細胞の肥大、APTT の延長、TG の減少、総タンパクの増加、 β -グロブリンの増加、雌で $\alpha 2$ -グロブリンの増加が認められた。300 mg/kg 群の雌雄で好中球実数の減少、 γ -グロブリンの減少、雄でアルブミンの増加、 $\alpha 1$ -グロブリンの減少、 $\alpha 2$ -グロブリンの増加、T-Cho の減少、PT の延長、フィブリノゲン量の増加、雌で RET の増加、総ビリルビンの増加、APTT の延長が認められた。申請者は、10 及び 30 mg/kg 群で認められた肝臓の変化は薬物代謝酵素誘導に関連したものと考えられると説明し、無毒性量は、体重増加抑制及び摂餌量の減少を指標に 30 mg/kg と申請者により判断された。

無毒性量における投与開始後 26 週目の R-95913、R-100932 及び R-106583 の投与開始 1 時間後から 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{1-24h}) の平均値は、雄で 0.052、5.989 及び 6.454 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 0.126、4.977 及び 8.259 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

5) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験：本薬とプラスグレルの比較（添付資料 4.2.3.2-8）

雌雄 F344 ラットに、本薬 0、30、100 及び 300 mg/kg/日（プラスグレル換算量）又はプラスグレル 300 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与した（雌雄各 $n=10$ ）。本薬 30 mg/kg 以上の群の雌雄で黄褐色尿、肝臓重量の増加、肝細胞肥大が認められ、雄で総タンパクの増加、 β -グロブリンの増加が認められた。本薬 100 mg/kg 以上の群の雌雄で $\alpha 2$ -グロブリンの増加、カルシウムの増加、雌で体重増加抑制、摂餌量の減少、RET の増加、総タンパクの増加、 β -グロブリンの増加、A/G 比の減少、雄でアルブミンの増加、カリウム減少が認められた。本薬 300 mg/kg 群の雌雄で赤血球系パラメータの減少、APTT の延長、フィブリノゲン量の増加、血小板数の増加、クロール減少、雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、TG の減少、グルコースの減少、雌でカリウム減少、尿 pH の低下傾向が認められた。

プラスグレル 300 mg/kg 群の雌雄で、黄褐色尿、体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓重量の増加、肝細胞肥大、赤血球系パラメータの減少、APTT の延長、フィブリノゲン量の増加、血小板数の増加、雌で尿 pH の低下傾向、RET の増加が認められた。体重増加抑制、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大の程度に両化合物の間に差は認められなかった。6 種の代謝物の血漿中濃度推移はいずれもプラスグレルの血漿中濃度推移と差がなかった。本薬の無毒性量は、体重増加抑制及び摂餌量の減少を指標に 30 mg/kg/日と申請者により判断された。

本薬及びプラスグレル 300 mg/kg 群では同様の毒性所見が認められ、プラスグレルの 14 日間（添付資料 4.2.3.2-4：参考資料）、3 ヶ月間及び 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験とも同様の結果であったことから、本薬とプラスグレルの間に毒性学的に質的な差はないと判断された。

6) イヌ 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-12）

雌雄ビーグルイヌに、本薬 0（空カプセル）、0.8、4 及び 20 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与した（雌雄各 $n=3$ ）。0.8 mg/kg 以上の群の雌雄で血小板凝集能の抑制が認められた。4 mg/kg 以上の群の雌雄で、すりガラス様変化を伴った肝細胞肥大が認められた。20 mg/kg 群の雌雄

で、ALP の増加、肝臓の滑面小胞体の軽度増生、雌で T-Cho の減少、肝臓重量の増加がみられた。以上より、無毒性量は、ALP の増加を指標として 4 mg/kg/日と申請者により判断された。

7) イヌ 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-13）

雌雄ビーグルイヌに、プラスグレル 0、0.8、4 及び 20 mg/kg/日を 9 ヶ月間反復経口投与した（雌雄各 n=4）。20 mg/kg 群の雌雄で ALP の増加、雄ですりガラス様変化を伴った肝細胞肥大が認められた。ALP 増加と肝臓の変化は 1 ヶ月の休薬期間で消失した。以上より、無毒性量は、ALP の増加を指標として 4 mg/kg/日と申請者により判断された。

無毒性量（4 mg/kg/日）を 9 ヶ月反復投与したとき、投与開始後 39 週目の R-95913、R-100932 及び R-106583 の AUC_{0-24h} の平均値は、雄で 0.7622、0.5156 及び 0.6513 µg・h/mL、雌で 0.3042、0.3370 及び 0.4169 µg・h/mL であった。

8) イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験：本薬とプラスグレルの比較（添付資料 4.2.3.2-14）

雌雄ビーグルイヌに、本薬 0、4、20 及び 100 mg/kg/日（プラスグレル換算量）又はプラスグレル 100 mg/kg/日を 28 日間反復経口投与した（雌雄各 n=3）。本薬 20 mg/kg 以上の群の雌、本薬 100 mg/kg 群の雄及びプラスグレル 100 mg/kg 群の雌雄で肝細胞肥大、ALP の増加が認められ、本薬 100 mg/kg 群の雌雄及びプラスグレル 100 mg/kg 群の雄で肝臓重量の増加、肝細胞の層状封入体が認められた。また、本薬 100 mg/kg 群の雌雄及びプラスグレル 100 mg/kg 群の雄で肝薬物代謝酵素の増加による甲状腺ホルモンの代謝促進の二次的な変化と考えられる甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められた。本薬とプラスグレルの間で、肝重量の増加及び肝細胞の肥大の程度に差はなかった。本薬 100 mg/kg 投与群の 6 種の代謝物の血漿中濃度推移は、いずれもプラスグレル 100 mg/kg 群と比較してやや高い傾向にあった。

本薬及びプラスグレル 100 mg/kg 群では同様の毒性所見が認められ、プラスグレルの 14 日間（添付資料 4.2.3.2-9：参考資料）、3 ヶ月間及び 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験とも同様の結果であったとして、本薬とプラスグレルの間に毒性学的に質的な差はないと申請者により判断された。

無毒性量（4 mg/kg/日）と、臨床推奨維持用量（3.75 mg、CS0747S-B-J110 試験）における活性代謝物 R-138727 と不活性代謝物 R-106583 の曝露量*を比較すると、C_{max} でそれぞれ 30～41 倍、4.1～5.4 倍、AUC でそれぞれ 40～57 倍、2～3 倍の安全域があると申請者により考察された。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1-1、-2、4.2.3.3.2-1）

プラスグレルの遺伝毒性について、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスター雌肺組織由来線維芽（CHL）細胞）を用いる染色体異常試験、マウスを用いる小核試験で評価された。結果はいずれも陰性であり、プラスグレルは遺伝毒性を示さないと申請者により判断された。

* R-138727及びR-106583のC_{max}（µg/mL）は、雄で0.74及び1.02、雌で0.135及び0.177、ヒトで0.025及び0.033、AUC_{0-24h}（µg・h/mL）は、雄で1.01及び0.445、雌で1.42及び0.651、ヒトで0.025及び0.217（ヒトはAUC_{last}）

(4) がん原性試験

本薬のがん原性について、マウス及びラットを用いた2年間のがん原性試験で評価された。いずれの試験においても本薬投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかったことから、本薬はがん原性を示さないと申請者により判断された。

1) マウス2年間がん原性試験（添付資料4.2.3.4.1-1）

雌雄 B6C3F₁ マウスに、本薬 0、30、100 及び 300 mg/kg/日を2年間反復経口投与した（雌雄各 n=55）。本薬群で肝細胞がんの発現頻度の増加傾向が認められ、100 mg/kg 以上の群の雌及び 300 mg/kg 群の雄において、肝細胞腺腫の有意な増加が認められた。また、100 mg/kg 群の雌1例、300 mg/kg 群の雄1例に肝芽腫が認められた。肝薬物代謝酵素誘導を示唆する肝細胞肥大が認められたことから、これらの変化はフェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素の誘導が関連する変化と申請者により考察された。

非腫瘍性病変として、100 mg/kg 以上の群の雌雄で肝臓における好酸性細胞変性巣の増加、雄で小葉中心性肝細胞肥大、300 mg/kg 群の雌雄で甲状腺濾胞上皮細胞の色素沈着及び肥大が認められ、いずれも薬物代謝酵素誘導に関連した変化と申請者により考察された。

また、本薬投与群において、消化管腫瘍（十二指腸腺癌、空腸腺癌、回腸腺癌、直腸腺癌、空腸腺腫、盲腸平滑筋肉腫）が8例に認められた。

2) ラット2年間がん原性試験（添付資料4.2.3.4.1-2）

雌雄 F344 ラットに、本薬 0、10、30 及び 100 mg/kg/日を2年間反復経口投与した（雌雄各 n=55）。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はがん原性を示さないと申請者により判断された。非腫瘍性病変として、30 mg/kg 以上の群の雌雄で肺の変色巣の増加傾向、泡沫細胞蓄積の増加傾向、雌で気管上皮の globule leucocytes の増加傾向、100 mg/kg の雌雄で肝臓の瀰漫性肝細胞肥大、雄で肝臓の好酸性細胞巣の増加、気管上皮の globule leucocytes の増加傾向が認められた。肝臓の病変は、薬物代謝酵素誘導に関連した変化と申請者により考察された。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性について、プラスグレルのラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、プラスグレルのラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、本薬のラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で評価された。その結果、母動物の体重減少、摂餌量減少（ラット及びウサギ）、胎児体重の減少（ラット及びウサギ）、出生児の離乳前体重の減少（ラット）が認められたが催奇形性は認められなかった。なお、ラットにおいて、プラスグレルの胎児移行が認められている（添付資料4.2.2.3-5）。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料4.2.3.5.1-1）

雌雄 SD ラットに、プラスグレル 0、30、100 及び 300 mg/kg/日を、雄には交配前4週間から交配終了後まで、雌には交配前2週間から妊娠7日目まで反復経口投与したとき（雌雄各 n=24）、300 mg/kg 群の雄1例が死亡したが、1例のみの死亡であったこと等から偶発的な死亡と申請者により判断された。30 mg/kg 以上の群の雌で黄褐色尿が観察された。100 mg/kg 以上の群の

雌雄で一過性の流涎、体重増加抑制、雄で黄褐色尿、雌で散瞳が観察された。300 mg/kg 群の雌雄で摂餌量減少、雄で副腎重量の減少、精嚢重量の減少、前立腺重量の減少、精巣上体重量の減少が観察されたが、毒性学的意義は低いと申請者により考察された。受胎能及び着床までの初期胚発生について、投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に関して 30 mg/kg/日、親動物の生殖及び次世代発生に関して 300 mg/kg/日と申請者により判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-1）

妊娠 SD ラットに、プラスグレル 0、30、100 及び 300 mg/kg/日を妊娠 7 日目から 17 日目まで反復経口投与したとき（n=24）、100 mg/kg 群の雌 1 例が出血により死亡したが、同群及び 300 mg 群において、死亡や類似所見が認められなかったことから偶発的な死亡と申請者により判断された。母動物では 100 mg/kg 以上の群で散瞳、体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。胎児では、300 mg/kg 群で体重の減少が認められたが、その他投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 30 mg/kg/日、親動物の生殖能に関して 300 mg/kg/日、次世代発生に関して 100 mg/kg/日と申請者により判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-3）

妊娠 New Zealand White (NZW) ウサギに、プラスグレル 0、30、100 及び 300 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 18 日目まで反復経口投与したとき（n=19~20）、100 mg/kg 群の雌 1 例が死亡したが、同群及び 300 mg 群において、死亡や類似所見が認められなかったことから偶発的な死亡と申請者により判断された。母動物では、100 mg/kg 以上の群で軽度な摂餌量減少、300 mg/kg 群で妊娠中期に黄褐色尿、体重増加抑制が認められた。胎児では、300 mg/kg 群で胎児体重の減少が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 30 mg/kg/日、親動物の生殖能に関して 300 mg/kg/日、次世代発生に関して 100 mg/kg/日と申請者により判断された。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3-2）

妊娠 SD ラットに、本薬 0、30、100 及び 300 mg/kg/日を妊娠 6 日目から出産 20 日目まで反復経口投与したとき（n=22）、死亡は認められず、母動物では 30 mg/kg 以上の群で流涎、100 mg/kg 以上の群で黄褐色尿、300 mg/kg 群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。出生児では、300 mg/kg で離乳前体重の減少が認められたが、行動発達検査、剖検時の観察及び出生児の交配試験では投薬に関連した変化は認められなかった。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性及び次世代発生に関して 100 mg/kg/日、母動物の生殖に関して 300 mg/kg/日と申請者により判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験（添付資料 4.2.3.7.1-1、-2）

マウス及びモルモットに、プラスグレルをアジュバンドとともに投与した試験において、血清中の受身皮膚アナフィラキシー（PCA）抗体は検出されず、プラスグレルに抗原性はないと申請者により判断された。

2) 不純物の毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6-1～-3）

本薬の製剤化にあたり、原薬の不純物である [] 以下、「*不純物A」) 及び製剤の分解物である*不純物Bの含量が増加したことから、これら不純物の毒性を、2種の不純物を高濃度含む本薬を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳動物培養細胞を用いる染色体異常試験及びラット14日間反復経口投与毒性試験で評価した。その結果、不純物を高濃度含む本薬と本薬による毒性に質的な差はなく、臨床使用時に、これらの不純物による特異的な毒性が発現することはないと推定された。

3) 光安全性試験（添付資料 4.2.3.7.7-2～-3）

プラスグレルの活性代謝物（R-138727）及びその他のヒト主要代謝物は紫外・可視吸収スペクトルで光吸収性（最大吸収波長：310 nm 未満）を示す。また、プラスグレルは、有色ラットにおいて皮膚や眼球からの消失が緩徐であったことから、R-138727 及び R-106583 を被検薬として 3T3 NRU を用いる *in vitro* 光毒性試験が実施された。その結果、R-106583 に光毒性はないと申請者により判断された。一方、R-138727 は予備試験で光毒性なしと判定されたが、本試験において光毒性の可能性ありと申請者により判断された。

<審査の概略>

(1) アスピリンとの併用について

機構は、臨床において本薬とアスピリンの併用が想定されることから、併用により本薬やアスピリンの毒性が増強される懸念、又は新たな毒性が生じるような懸念がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アスピリンの標的毒性として、抗血小板作用に基づく出血とシクロオキシゲナーゼ阻害作用に基づく消化管障害又は腎障害が考えられるが、本薬の毒性学的標的臓器は肝臓であり、長期反復投与毒性試験において消化管障害及び腎障害はみられておらず、10 倍以上の安全域があることも確認されている。また、プラスグレル及びアスピリンはともにそれぞれの代謝物生成に影響を及ぼさないことが *in vitro* 試験で確認されており（添付資料 4.2.2.7-1）、本薬とアスピリンを併用した臨床試験においてもアスピリンとの併用により本薬の血漿中代謝物濃度に影響を及ぼさないことが確認されている。健康被験者を対象とした臨床薬理試験成績及び待機的 PCI 施行患者を対象とした臨床試験成績から、本薬とアスピリンの併用により皮下出血及び皮下血腫の発現が増長する可能性が示唆されたが、いずれも軽度又は中等度と判定されており、投与中止に至ったものはない。以上より、臨床において本薬とアスピリンの常用量を併用することで出血が助長される可能性は否定できないが、出血以外のアスピリンの毒性を増強する可能性、又は新たな毒性を引き起こす可能性は低いと判断した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(2) 発がん性について

機構は、マウスがん原性試験において認められた肝細胞腺腫、肝細胞がん及び肝芽腫の発生に

ついて、フェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素の誘導が関連する変化であると推察した根拠、並びにプラスグレルとフェノバルビタール型の非遺伝毒性化合物が誘導する代謝酵素種の異同も踏まえた当該試験成績のヒトへの外挿性及び安全域について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。雌雄 B6C3F₁ マウスにプラスグレル又はフェノバルビタールを 7 日間反復投与したときの肝臓における薬物代謝酵素誘導を検討した結果、プラスグレル群及びフェノバルビタール群で CYP2B の顕著な誘導、並びに CYP1A2、CYP2C、CYP3A 等の誘導が観察され、両者の肝薬物代謝酵素誘導パターンはほぼ類似していた。また、プラスグレル群で肝重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大等、フェノバルビタール群と同質の病理学的特徴が認められ、マウスがん原性試験においてもプラスグレル群で肝薬物代謝酵素誘導を示唆する肝細胞肥大が観察されている。フェノバルビタールは、ヒトにおいて CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A4 を誘導することが知られている。ヒト初代培養肝細胞を用いた CYP 酵素誘導試験(添付資料 5.3.2.2-9)において、プラスグレルの代謝物 R-95913 は CYP1A2 の酵素誘導作用を示さず、CYP3A4 を酵素誘導する可能性が示唆されたが、10 µM の高濃度での酵素活性上昇であるため、临床上は酵素誘導作用を示さないと考えられた。CYP2B6 の酵素誘導能については、第 I 相反復投与試験 (CS0747S-A-J102 試験) で活性代謝物 R-138727 (CYP2B6 でも生成される) の血漿中濃度推移に影響がないこと、リファンピシン及び bupropion と本薬との相互作用を検討した海外臨床試験 (H7T-EW-TAAS 試験) で、本薬と bupropion の併用により CYP2B6 で生成される hydroxy bupropion の生成が軽度には阻害されていることから、CYP2B6 の誘導が起きる可能性は低いと考えられた。以上より、本薬に関して、临床上問題となる酵素誘導が生じる可能性は低いと考える。

B6C3F₁ マウスは肝臓に腫瘍性病変が好発する系統であること、及びプラスグレル投与により肝薬物代謝酵素誘導に関連した肝細胞の肥大が観察されたことから、マウスがん原性試験において認められた肝臓の腫瘍性病変の発現増加は、フェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素の誘導が関連する変化と推察された(添付資料 4.2.2.4-10、4.2.2.4-11)。フェノバルビタール型の非遺伝毒性化合物は、げっ歯類(特にマウス)特有に肝腫瘍を誘発することが知られている。また、ヒトの疫学的調査では、フェノバルビタールや他の抗痙攣薬にヒトでの発がん性がないことが示されている(Holsapple MP et al. *Toxicol Sci.*2006, 89: 51-6)。さらに、本薬について、遺伝毒性試験の結果は陰性であり、*in vitro* 及び *in vivo* 試験で腫瘍促進作用を有していないことが確認されていることから、腫瘍性病変増加のヒトに対する外挿性は低いと考えている。本薬のマウスにおける肝臓の催腫瘍性に関する無影響量は雌で 30 mg/kg/日、雄で 100 mg/kg/日であり、当該用量投与時の R-138727 及び R-106583 の曝露量と、ヒトに申請時維持用量(3.75 mg 1 日 1 回)を投与した際の両代謝物の曝露量を比較した安全域は、R-138727 で 255～628 倍、R-106583 で 107～399 倍であった。なお、ラット 2 年間がん原性試験では、本薬に催腫瘍作用はみられていない。以上より、マウスで認められた肝腫瘍増加がヒトで発現する可能性は低いと判断するが、添付文書(案)にマウスで肝腫瘍の発生が増加した旨を記載する。

機構は、マウス 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験(添付資料 4.2.3.2-2)及び 14 日間反復経口投与毒性試験(添付資料 4.2.3.2-3)において十二指腸粘膜上皮肥大が認められていること、海外 ACS 第Ⅲ相試験において結腸癌の発生率がクロピドグレル硫酸塩群に比べ本薬群で高かったことも考慮し、マウス 2 年間がん原性試験において散発的に認められている消化管腫瘍が本薬投与による影響である可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウス 14 日間及び 3 ヶ月反復経口投与毒性試験において、

小腸及び大腸では細胞増殖を示唆する過形成又は粘膜傷害による再生性変化は認められていない。海外 ACS 第Ⅲ相試験では、本薬群でクロピドグレル硫酸塩群に比較して結腸癌の発生率が有意に高かったが、胃や他の消化管の悪性腫瘍病変の発症率に違いはみられなかった。本薬の結腸癌の発症率が高かった理由は不明だが、ヒト活性代謝物 R-138727 及びヒト主代謝物 R-106583 は *in vitro* で数種のヒト癌細胞の増殖率に影響を及ぼさないこと（添付資料 4.3.1-12）、本薬はヒト肺、大腸又は前立腺癌移植マウスにおいて、癌の増殖に影響を及ぼさないことから（添付資料 4.3.1-13）、本薬は癌の増殖促進作用を有さないと考えられた。また、本薬のマウスがん原性試験に用いた B6C3F₁ マウスでは低頻度（0～4%）ながら小腸の上皮系腫瘍は自然発生的にみられることが報告されており、マウス 2 年間がん原性試験においても対照群 1 例で十二指腸に腺癌がみられている。本薬群での上皮系腫瘍の発生頻度は自然発生性病変の発現頻度と同程度（0～2%）であることも考慮すると、本薬投与によって直接的又は間接的に粘膜上皮増殖誘発作用を引き起こす可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように考える。肝腫瘍については、ラットがん原性試験では肝腫瘍が認められていないこと、フェノバルビタール型の肝薬物代謝酵素の誘導が関連する変化であり、ヒトの疫学的調査ではフェノバルビタール等にヒトでの発がん性がないことが示されているとの申請者の説明から、現時点では添付文書において情報提供することで差し支えないと考える。消化管腫瘍について、自然発生事例と比べて程度及び頻度に大きな差は認められないこと、ラットがん原性試験では発現例数の増加は認められないこと、本薬の遺伝毒性は陰性であること、本薬の直接的な関与が疑われるような機序も特定されていないこと等を考慮すると、毒性試験等、得られている非臨床試験の結果からはヒトにおいて本薬に起因する消化管腫瘍が発現する可能性は低いと考えるが、臨床試験において本薬群でクロピドグレル硫酸塩群に比較して結腸癌の発症率が高かったことから、製造販売後調査において引き続き情報収集し、慎重に検討していく必要があると考える。

（3）肝毒性について

機構は、本薬の主な毒性学的標的臓器は肝臓であること、かつすべての動物種において肝臓への影響が認められていることから、臨床試験成績において肝毒性に関連する問題が認められないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機能的 PCI 対象試験の 2 試験（併合解析）での肝機能関連の有害事象の発現割合は、本薬群 10.3%（109/1055 例）、クロピドグレル硫酸塩群 9.8%（103/1050 例）、因果関係が「関連あり」の肝機能関連の有害事象の発現割合は、本薬群 3.8%（40/1055 例）、クロピドグレル硫酸塩群 3.2%（34/1050 例）であり、いずれも両群で同程度であった。また、肝機能関連の有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象に該当する各事象の発現割合も、両群で明確な差はなかった。重篤な有害事象は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験で本薬群の 1 例に「肝機能検査異常」が、国内第Ⅲ相待機能的 PCI 対象試験で本薬群の 1 例に「肝機能異常」が報告されているが、いずれの事象も治験薬との関連はなしと判断されている。以上より、国内臨床試験では肝毒性に関連する臨床上的問題は認められなかった。

機構は、本薬の標的臓器は肝臓であること、臨床試験における肝機能障害の発現頻度はクロピドグレル硫酸塩と同程度であるが、クロピドグレル硫酸塩の添付文書においては「重大な副作用」の項に肝機能障害・黄疸が記載されていることも踏まえ、肝機能障害については、添付文書において適切に情報提供すること、製造販売後調査において引き続き情報収集し、慎重に検討していくことが必要であると考えた。

(4) ステロイドホルモンへの影響について

機構は、マウス3ヵ月間反復経口投与毒性試験、ラット6ヵ月間反復経口投与毒性試験、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、子宮、前立腺、卵巣、副腎等の重量低下が認められていること、イヌ14日間反復経口投与毒性試験において精巣の精上皮萎縮が認められていること、ラット2年間がん原性試験において、用量依存的な精巣腫瘍の減少傾向及び子宮癌の増加傾向が認められていることを踏まえ、本薬が性ホルモンを含むステロイドホルモンのバランスに影響する可能性はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウス及びラットで認められた生殖器官の重量低下は、体重減少に伴う変化と判断した。イヌ14日間反復経口投与毒性試験の1000 mg/kg 投与群では雄性生殖器に重量減少と萎縮性変化が認められたことからテストステロンに影響を及ぼした可能性が示唆されたが十分な安全域があること、その他のステロイドホルモンのバランスに影響する可能性がある所見について検討したところ、ホルモンの増減バランスに一貫性は認められなかったことから、臨床使用に際して本薬が性ホルモンを含むステロイドホルモンのバランスに対し影響を及ぼす可能性はないと考えた。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(5) 光毒性について

機構は、プラスグレル及びその主要代謝物は紫外・可視吸収領域に吸収性を示し、また、有色ラットにおいて皮膚や眼球からの消失が緩徐であった R-138727 は *in vitro* 光毒性試験において「光毒性の可能性あり」と判定されていること等から、本薬の光毒性について改めて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。反復投与毒性試験において、眼及び皮膚の病理学的変化や網膜電位検査の異常は認められていない。*In vitro* 光毒性試験において、R-138727 では「光毒性の可能性あり」と判定され、「光毒性あり」とは判定されていない。また、有色ラットにおける検討の結果、プラスグレルは皮膚及び眼球にはほとんど蓄積しないことが示された（添付資料4.2.2.3-2）。国内臨床試験では、同意説明文書の注意事項に直射日光等の強い光を避ける旨の記載はなく、エントリー後数日は入院下でその後は外来で被験者を診察し、あらゆる好ましくない徴候等を調査していたこと等から、皮膚や眼に対する副作用も十分検出できる体制になっていたと判断しているが関連する副作用は認められていない。以上より、本薬が臨床において光毒性を示す可能性は低いと判断した。

なお、海外では2009年3月以降、約140万人に使用されていると推定され、光毒性を疑わせる因果関係を否定できない重篤有害事象が1例報告されている。当該症例では「蕁麻疹」及び「光線過敏性反応」が報告されたが、本薬投与開始約5週間後に顔面、首、上胸部、前腕、手の

甲に症状を認め、その後に光線曝露部位からその他の部位へも症状が拡大したため本薬投与が中止された。時間的関連から本薬が関与した可能性を否定できないが、転帰等の詳細情報が不足しており原因薬剤の特定は困難な症例である。現時点では、海外において市販後に本薬と光毒性の因果関係が明確な重篤有害事象は報告されておらず、非重篤有害事象の累積も少ない。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬のヒトへの経口投与後、プラスグレルはカルボキシルエステラーゼにより速やかに R-95913 に変換された後、活性代謝物である R-138727 に代謝され、さらに R-138727 は R-119251 又は R-106583 に代謝される。臨床試験では、活性代謝物である R-138727、不活性代謝物である R-95913、R-119251、R-106583、R-100932 及び R-118443 の血漿中濃度が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、定量下限値はいずれも 0.500 ng/mL であった。以下、「4. 臨床に関する資料」の項において、本薬の投与量は、プラスグレルとしての量を示す。

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) 市販予定製剤と第Ⅱ相試験用及び第Ⅲ相試験用製剤との生物学的同等性

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験 (CS0747S-B-J301 試験)、国内第Ⅲ相待機能的 PCI 対象試験 (CS0747S-B-J302 試験) 及び国内第Ⅱ相用量設定試験 (CS0747-B-J202 試験) で使用された製剤 (以下、「治験用製剤」) 3.75 mg 錠と市販予定製剤 3.75 mg 錠の処方変更水準、並びに治験用製剤 5 mg 錠と市販予定製剤 5 mg 錠の処方変更水準は、いずれも「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) (以下、「処方変更 BE ガイドライン」) における ■ 水準であり、処方変更 BE ガイドラインで規定された溶出試験により、治験用製剤 3.75 mg 錠と市販予定製剤 3.75 mg 錠の生物学的同等性 (以下、「BE」)、及び治験用製剤 5 mg 錠と市販予定製剤 5 mg 錠の BE が示された。

(2) 相対的バイオアベイラビリティ

1) 治験用製剤 3.75 mg 錠と第Ⅰ相試験用及び臨床薬理試験用製剤 3.75 mg 錠 (CS0747S-A-J108 試験、添付資料 5.3.1.2-1)

日本人健康成人男性 20 例を対象に、治験用製剤 3.75 mg 錠 1 錠並びに第Ⅰ相及び臨床薬理試験で使用された製剤 (以下、「治験用旧製剤」) 3.75 mg 錠 1 錠を単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 9~15 日間)。治験用旧製剤に対する治験用製剤の R-138727 の C_{max} 及び AUC_{0-8h} の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は、0.942 (0.796~1.116) 及び 0.996 (0.933~1.065) であった (n=19)。

2) 治験用旧製剤 2.5 mg 錠と治験用製剤 2.5 mg 錠又は治験用製剤 5 mg 錠 (CS0747S-A-J109

試験、添付資料 5.3.1.2-2)

日本人健康成人男性 24 例を対象に、治験用旧製剤 2.5 mg 錠 2 錠、治験用製剤 2.5 mg 錠 2 錠及び治験用製剤 5 mg 錠 1 錠を単回経口投与する 6 投与順序 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：9～15 日間）。治験用旧製剤 2.5 mg 錠 2 錠に対する治験用製剤 2.5 mg 錠 2 錠の R-138727 の C_{max} 及び AUC_{0-8h} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.907（0.754～1.091）及び 0.969（0.927～1.014）であり、治験用旧製剤 2.5 mg 錠 2 錠に対する治験用製剤 5 mg 錠 1 錠の R-138727 の C_{max} 及び AUC_{0-8h} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は 0.928（0.833～1.034）及び 0.952（0.906～1.001）であった（ $n=21$ ）。

(3) 食事の影響 (CS0747S-A-J112 試験、添付資料 5.3.1.1-1)

日本人健康成人男性 24 例を対象に、治験用製剤 5 mg 錠 4 錠を単回経口投与したときの血小板凝集抑制効果並びに食事が R-138727 の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：10～14 日間）。空腹時及び高脂肪食の食後に治験用製剤 5 mg 錠 4 錠を単回経口投与したときの R-138727 の $t_{\max}$ の中央値は 0.500 及び 2.000 時間、 $C_{\max}$ の幾何平均値（変動係数%）は、168.887（45.2）及び 51.214（57.6）ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 170.410（29.6）及び 146.380（57.0）ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は 1.835（51.1）及び 1.357（80.6）時間であった。空腹時投与に対する食後投与の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比（90%信頼区間）は 0.302（0.237～0.385）及び 0.859（0.720～1.026）であった（ $n=23$ ）。

投与前の最大血小板凝集率（以下、「MPA」）は、空腹時投与及び食後投与で 86.83 及び 87.30% であった。空腹時投与及び食後投与の 20 μ M ADP 惹起血小板凝集に対する血小板凝集抑制率（以下、「IPA」）（以下、「20 μ M ADP 惹起 IPA」）は、投与 1 時間後でそれぞれ 49.58 及び 11.39%、投与 2 時間後で 58.17 及び 33.15% であった。投与 4 時間後では 61.07 及び 54.73% であり、それ以降は投与 24 時間後（最終測定時点）まで、空腹時投与と食後投与で大きな差は認められなかった（n=23）。

＜審査の概略＞

(1) 市販予定製剤 3.75 mg 錠と 5 mg 錠の BE について

機構は、市販予定製剤 3.75 mg 錠と 5 mg 錠の BE を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正)(以下、「含量違い BE ガイドライン」)に基づく、市販予定製剤 3.75 mg 錠と市販予定製剤 5 mg 錠の処方変更水準は[]水準である。含量違い BE ガイドラインに則り溶出試験を実施したところ、[]のみで、溶出挙動に差が認められた。この原因として、[]の pH 領域では市販予定製剤の本薬の溶解度が低いことが影響したものと考えられたことから、[]について、1 ベッセル中の薬物濃度を統一した []系 ([] [] [] [] []) で追加の評価を行ったところ、[]両製剤は含量違い BE ガイドラインの溶出挙動同等性の基準に適合した。以上より、市販予定製剤 3.75 mg 錠及び 5 mg 錠は生物学的に同等と判断することが可能と考えた。

機構は、以下のように考える。試験液量 900 mL、各 1 錠で実施した溶出試験では、 、50 rpm の試験条件において、含量違い BE ガイドラインの溶出挙動の同等性に関する基準に不適合であった理由が の試験液での本薬の溶解度の低さに起因するものであるとの申請者の説明は、1 ベッセル中の薬物濃度を統一した系での溶出試験による評価結果から妥当と判断できる。また、1 ベッセル中の薬物濃度を統一した系での溶出試験の結果とその他の溶出液での溶出試験の結果を踏まえ、市販予定製剤 3.75 mg 錠と 5 mg 錠は生物学的に同等であるとした申請者の説明は受入れ可能と考える。

(2) 食事の影響について

機構は、国内第Ⅲ相試験における本薬の検討用法を初回負荷用量投与時は食事の規定なし、維持用量投与時は原則食後投与とした理由及び妥当性を説明するとともに、食事の影響試験（CS0747S-A-J112 試験）において空腹時投与では食後投与と比較して R-138727 の曝露量の増加が認められていることを踏まえ、添付文書上で行うべき食事の影響に関する注意喚起を具体的に検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験開始前までに実施された海外臨床試験（H7T-EW-TACT 試験）では、食事摂取の有無により本薬の薬物動態に差が認められたが、血小板凝集抑制能は食後投与時では空腹時投与時と比べて投与 2 時間後までに 15%減弱するものの、投与 2 時間後以降の測定時点では大きな差は見られなかった。急性冠症候群患者の治療は緊急を要するため初回負荷用量投与から経皮的冠動脈インターベンション（以下、「PCI」）までの間が短く、物理的に食事を摂取することが困難と考え、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、初回負荷用量投与時に食事の規定を設けないこととした。一方、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者は治療に緊急を要しないため、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、H7T-EW-TACT 試験より食事の影響を受けることがないと考えられた初回負荷用量投与 6 時間後以降に PCI 施行する規定とした。以上のことから、国内第Ⅲ相試験では、初回負荷用量投与時に食事の規定を設けなかった。

国内第Ⅲ相試験では、基礎治療のアスピリンと本薬の維持用量を長期間併用投与することを規定している。アスピリンは胃腸障害を誘引する副作用があることから、実臨床では多くの場合にアスピリンが食後投与されることを踏まえ、アスピリン由来の胃腸障害の防止と両剤の長期間併用投与のコンプライアンスの観点から、維持用量投与は原則食後投与と規定した。なお、食事の影響試験（CS0747S-A-J112 試験）の成績から、本薬 20 mg 投与時に R-138727 の血中濃度は食後投与により低下したが、 $AUC_{0-\infty}$ の低下は約 14%であった。また、CS0747S-A-J112 試験では、IPA は投与 4 時間後までは空腹時投与より食後投与で若干低値を示したが、その後は食後投与と空腹時投与で同様であった。したがって、食事による初回負荷用量の投与後及び維持用量の反復投与後の IPA への影響の臨床的意義は小さいと考える。

実際の医療現場では、PCI 施行を伴った緊急時に初回負荷用量が投与されるため、本薬投与に対して食事に関する規定を設けることは適切ではないと考える。また、国内第Ⅲ相試験で維持用量投与を原則食後投与とした理由は、上記のように本薬の薬物動態特性が理由ではない。以上より、添付文書の使用上の注意の項に食事の影響に関する注意喚起を記載する必要はないと考え、薬物動態の項に食事の影響試験の成績を追記し情報提供を行うことが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験における食事の規定の設定根拠についての申請者の説明に大きな問題はないと考える。しかしながら、維持用量投与を原則食後投与として実施した国内第Ⅲ相試験の成績からは維持用量を空腹時に反復投与した際の安全性及び有効性を評価できないため、患者への維持用量投与時に食事のタイミングが有効性及び安全性に影響を及ぼさないと結論付けることは困難と考える。以上より、添付文書上で食事の影響試験の成績を情報提供することに加え、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、国内第Ⅲ相試験での維持用量投与は原則食後投与と規定されていたことから空腹時の投与は避けることが望ましい旨の注意喚起を行う必要があると考える。なお、食事の影響試験（CS0747S-A-J112 試験）で使用された治験用製剤 5 mg 錠と市販予定製剤 5 mg 錠の BE が示されているため、最終製剤である市販予定製剤 5 mg 錠を用いた食事の影響試験を改めて実施する必要はないと判断した。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) タンパク結合（添付資料 5.3.2.1-1）

ヒトの血漿に R-95913、R-100932、R-106583 及び R-119251 をそれぞれ 50、100 及び 500 ng/mL（最終濃度）添加し 37℃でインキュベートしたとき、各代謝物のタンパク結合率は、93.86～95.59、90.66～93.98、94.60～95.61 及び 76.13～76.86%であった。4%ヒト血清アルブミン液にヒト血漿中では不安定な R-138727 を 100 及び 500 ng/mL（最終濃度）添加し、37℃で 5 分間インキュベートしたとき、タンパク結合率は 97.96～97.99%であった。

2) *in vitro* 代謝

①カルボキシエステラーゼによる本薬の加水分解（添付資料 5.3.2.2-1）

ヒトカルボキシエステラーゼ（以下、「hCE」）1 及び hCE2 発現系にプラスグレルを 0.855～109 μ M（最終濃度）添加し 37℃でインキュベートしたとき、ミカエリス・メンテン式から、hCE1 を介した R-95913 の生成反応におけるミカエリス・メンテン定数（推定値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）は $9.25 \pm 0.78 \mu$ M、最大反応速度（以下、「 $V_{\max}$ 」）は 0.725 ± 0.035 nmol/min/ μ g protein とされ、ヒルの式から、hCE2 を介した R-95913 の生成反応における解離定数は $11.1 \pm 2.8 \mu$ M、 $V_{\max}$ は 19.0 ± 2.8 nmol/min/ μ g protein、ヒル係数は 1.42 ± 0.12 とされた。

②ヒトチトクロム P450 による R-138727 生成（添付資料 5.3.2.2-2～-5）

ヒトチトクロム P450（以下、「CYP」）発現系（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）に R-95913 を 20 μ M（最終濃度）添加し 37℃でインキュベートしたとき、R-138727 の生成速度は CYP3A4、CYP2B6 の順に大きく、次いで CYP2C19 と CYP2C9 が同程度に大きかった。

ヒト肝ミクロソームにプラスグレルの R 体、S 体又はラセミ体を 200 μ M（最終濃度）添加し 37℃でインキュベートしたとき、いずれから R-138727 の 4 種の立体異性体（RS 体、RR 体、SR 体及び SS 体）が生成した。

ヒト CYP 発現系 (CYP2B6、2C9、2C19、3A4 及び 3A5) に R-95913 のラセミ体を 20 μ M (最終濃度) 添加し 37°C でインキュベートしたとき、R-138727 の RS 体又は RR 体、並びに SR 体又は SS 体の生成速度はそれぞれ CYP2B6、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C9 の順に大きかった。また、SR 体又は SS 体の生成速度に対する RS 体又は RR 体の生成速度の比は、CYP2B6、2C19、2C9、3A4 及び 3A5 で 0.64、0.85、0.49、1.6 及び 1.6 であった。

CYP 各分子種の遺伝子多型 CYP2B6*6、CYP2C9*2、CYP2C9*3、CYP2C19*2、CYP2C19*17、CYP3A5*1 のうちいずれかをホモ型で有する 12 例に由来するヒト肝ミクロソームに、R-95913 を 1.25~160 μ M (最終濃度) 添加し 37°C でインキュベートしたとき、R-95913 添加時の上記ミクロソームの R-138727 の RS 体又は RR 体の肝固有クリアランスの順位は、ミダゾラム 1'-水酸化活性を指標とした CYP3A 活性の順位と同様であった。

③本薬の代謝活性化への腸内代謝の関与 (添付資料 5.3.2.3-1)

ヒト小腸ミクロソームに、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸 (以下、「NADPH」) 及びグルタチオン非存在下で本薬を 50 μ M (最終濃度) 添加し 37°C でインキュベートしたとき、R-95913 が生成した。また、NADPH 及びグルタチオン存在下では R-95913 に加えて R-138727 も生成した。

④R-138727 の S-メチル化代謝 (添付資料 5.3.2.2-6)

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝サイトソールに、R-138727 を 50 μ M (最終濃度) 添加し、37°C でインキュベートしたとき、ともに R-106583 が生成したが、サイトソールに比べミクロソームにおける生成速度が大きかった。また、ヒト肝ミクロソームに R-138727 を 50 μ M (最終濃度) 添加し、チオール S-メチルトランスフェラーゼ阻害剤である ($\pm$)-2,3-dichloro- α -methylbenzylamine hydrochloride 5、50 及び 500 μ M の存在下で 37°C でインキュベートしたとき、R-106583 の生成は完全に阻害された。

ヒト肝ミクロソームに R-138727 の立体異性体 (RS 体、SR 体、RR 体又は SS 体) を 100 μ M (最終濃度) 添加し 37°C でインキュベートしたとき、SS 体及び SR 体添加時には R-106583 が検出されたが、RR 体及び RS 体添加時には R-106583 はほとんど検出されなかった。

3) *in vitro* での薬物相互作用

①CYP の代謝活性に対する代謝物の阻害作用 (添付資料 5.3.2.2-7、-8)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種に特異的な代謝活性 (CYP1A2 : phenacetin O-deethylation 活性、CYP2C9 : diclofenac 4'-hydroxylation 活性、CYP2C19 : S-mephenytoin 4'-hydroxylation 活性、CYP2D6 : bufuralol 1'-hydroxylation 活性、CYP3A : midazolam 1'-hydroxylation 活性及び testosterone 6 β -hydroxylation 活性) に対する R-138727、R-95913 及び R-106583 の阻害作用を検討した。R-95913 の CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A 活性に対する阻害定数 (K_i 値) は 40.8、82.3、7.2 及び 12.6 μ M であり、CYP1A2 を阻害しなかった。R-138727 及び R-106583 は、いずれの CYP も阻害しなかった。

②CYP に対する代謝物の誘導作用（添付資料 5.3.2.2-9）

4 例のドナーから得たヒト初代培養肝細胞それぞれに R-95913 を 0.1、1.0、10 及び 100 μ M（最終濃度）を添加し、37°C で 72 時間インキュベートしたとき、7-ethoxyresorufin の脱エチル化における代謝物生成速度（CYP1A2 活性）には R-95913 添加による影響は認められず、testosterone の 6 β ヒドロキシル化における代謝物生成速度（CYP3A 活性）は、R-95913 の 10 μ M 添加時に R-95913 非添加時の 3.2～8.4 倍に増加した。

4) MDR1 発現細胞での本薬代謝物の透過性（添付資料 5.3.2.3-2）

ヒト MDR1 発現又は非発現 LLC-PK1 細胞にプラスグレル、R-95913 及び R-138727 の 14 C-標識体を 20 μ M 添加し、apical 側から basal 側方向（以下、「A to B」）に対する basal 側から apical 側方向（以下、「B to A」）の見かけの透過係数の比（ $[B \text{ to } A] / [A \text{ to } B]$ 、以下、「 $P_{app} \text{ ratio}$ 」）を、MDR1 発現細胞と非発現細胞で比較した。R-95913 及び R-138727 の 14 C-標識体の $P_{app} \text{ ratio}$ の比（MDR 発現細胞/非発現細胞）は 1.05 及び 1.27 であり、方向性輸送に P-糖タンパク質は関与しないことが示された。

(2) 健康被験者における薬物動態及び薬力学

提出された健康成人を対象とした 6 試験のうち、主な試験成績を以下に示す。

1) 単回投与試験（CS0747S-A-J101 試験、添付資料 5.3.3.1-1）

日本人健康成人男性 39 例（各群 8 例、ただし 10 mg 群は 7 例）に、本薬 2、5、10、20 及び 30 mg を空腹時単回経口投与したとき、薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7：本薬を単回投与したときの各代謝物の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用量 (mg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
R-95913					
2	8	5.08±2.74	0.50	7.53±3.15 ^b	0.76±0.33 ^b
5	8	16.08±9.52	0.50	27.46±10.85	2.70±1.28
10	7	48.31±23.33	0.50	71.74±26.55	3.88±0.94
20	8	107.79±42.07	0.50	173.91±60.61	5.67±2.22
30	8	69.48±27.94	0.75	134.29±40.25	4.71±1.49
R-138727（活性代謝物）					
2	8	21.83±6.24	0.50	19.31±4.80 ^c	0.74±0.26 ^c
5	8	72.21±35.31	0.50	71.81±14.74	2.01±0.88
10	7	187.76±105.63	0.50	166.97±40.70	4.34±1.20
20	8	403.11±102.99	0.50	367.32±41.22	5.97±1.50
30	8	587.37±257.01	0.75	708.09±143.02	6.18±1.45
R-119251					
2	8	14.87±5.03	0.50	18.09±4.47	1.04±0.16
5	8	37.35±13.96	0.50	50.77±8.70	2.06±0.76
10	7	51.39±22.12	0.50	72.98±13.86	4.46±1.57
20	8	140.67±34.68	0.50	202.73±28.12	7.70±2.40
30	8	314.64±147.87	0.75	453.72±95.42	8.20±1.59
R-106583					
2	8	23.44±5.68	1.00	196.85±61.72 ^b	12.12±3.92
5	8	70.02±6.53	1.50	538.11±88.01 ^c	9.15±2.27
10	7	130.78±40.08	1.00	954.53±259.25	8.90±1.39
20	8	233.93±47.36	1.00	1929.40±386.27 ^b	10.93±1.70
30	8	370.75±122.40	1.25	2958.82±939.35	7.92±1.79

平均値±標準偏差 a：中央値、b：n=5、c：n=7、d：n=1

20 μM ADP 惹起 IPA は本薬の用量依存的に増加し、5 mg 以上の用量では投与 4 時間後に最高値に達した後、投与 24 時間後まではほぼ一定の値で推移した。プラセボ群 (n=10)、本薬 2、5、10、20 及び 30 mg 群の 20 μM ADP 惹起 IPA の最高値は 2.45、6.86、16.41、43.14、66.71 及び 73.78% であった。5 mg 群では投与 4 時間後のみ、10 mg 群では投与 1～96 時間後、20 及び 30 mg 群では投与 1～168 時間後の測定時点で、プラセボ群と比較し IPA が有意に高かったが、2 mg 群では投与 168 時間後までのいずれの測定時点でもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。5 μM ADP 惹起血小板凝集に対する IPA（以下、「5 μM ADP 惹起 IPA」）及び 2 μg/mL コラーゲン惹起血小板凝集に対する IPA（以下、「2 μg/mL コラーゲン惹起 IPA」）についても、20 μM ADP 惹起 IPA と同様の推移を示した。

出血時間（アイビー法）は、各群の投与前値の中央値は 99.0～132.5 秒であり、本薬 10 mg 群では投与 24 時間後に 184.0 秒まで、20 及び 30 mg 群では投与 4 時間後に 252.5 及び 287.5 秒まで延長した後、いずれの群でも投与 168 時間後までに投与前とほぼ同様の値となった。

2) 反復投与試験

①反復投与試験（CS0747S-A-J102 試験、添付資料 5.3.3.1-2）

日本人健康成人男性 32 例（各群 8 例）に、本薬 2.5、5、7.5 及び 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。なお、1 及び 7 日目は 10 時間以上絶食後に、2 日目から 6 日目は朝食後に経口投与した。

表 8 : 本薬を反復投与したときの各代謝物の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

用量 (mg)	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
R-95913						
2.5	1	8	6.83±2.00	0.50	9.69±2.70	1.06±0.12
	7	8	5.59±3.05	0.75	9.79±3.49	1.57±0.61
5	1	7	15.05±5.89	0.50	23.76±9.77	1.91±0.98
	7	8	160.3±7.08	0.50	27.44±9.70	3.56±1.40
7.5	1	8	34.39±29.00	0.50	43.24±33.55	2.62±0.82
	7	8	29.62±16.49	0.50	49.22±28.37	3.55±0.87
10	1	8	28.72±14.39	0.50	41.08±19.70	2.62±0.91
	7	8	26.71±10.72	0.50	47.73±20.55	4.26±1.86
R-138727 (活性代謝物)						
2.5	1	8	31.37±10.61	0.50	27.3±8.41	0.67±0.19
	7	8	35.42±19.66	0.50	32.23±11.06	1.07±0.37
5	1	8	76.22±23.30	0.50	73.44±13.85	2.31±0.70
	7	8	79.51±34.40	0.50	79.50±17.05	2.80±0.96
7.5	1	8	151.13±29.07	0.50	134.24±17.32	3.12±0.83
	7	8	145.63±44.73	0.50	146.81±17.90	5.11±1.84
10	1	8	77.65±28.38	0.50	70.86±24.65	1.56±0.76
	7	8	74.46±26.64	0.50	73.08±23.17	2.95±2.63
R-119251						
2.5	1	8	5.79±2.12	0.50	7.60±3.09	0.89±0.27
	7	8	9.26±7.47	0.50	10.05±4.06	1.11±0.33
5	1	7	17.51±5.63	0.50	22.29±5.52	0.97±0.22
	7	8	11.99±4.46	0.50	15.51±3.70	0.89±0.03
7.5	1	8	24.86±5.42	0.50	32.40±7.45	1.47±0.54
	7	8	24.75±5.20	0.50	35.77±7.32	2.01±0.86
10	1	8	35.73±8.33	0.50	49.94±11.43	2.74±1.33
	7	8	31.59±8.14	0.50	54.97±15.45	5.58±3.56
R-106583						
2.5	1	8	13.52±2.74	1.00	87.21±20.89	9.75±2.69
	7	8	14.69±4.34	1.00	106.19±31.78	15.24±8.29
5	1	8	33.68±9.81	1.00	207.14±54.94	9.89±1.48
	7	8	36.65±11.63	1.00	239.13±65.36	10.46±2.74
7.5	1	8	53.71±10.60	0.50	335.80±49.92	9.69±1.50
	7	8	58.30±11.87	1.00	398.03±74.64	11.38±2.31
10	1	8	100.72±35.75	1.00	637.12±218.83	9.66±1.38
	7	8	114.08±39.16	1.00	804.77±330.51	11.99±2.79

平均値±標準偏差、a : 中央値

AUC_{tau} : 反復投与時における投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積

また、本薬又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの 20 μM ADP 惹起 IPA の推移は、図 1 のとおりであった。

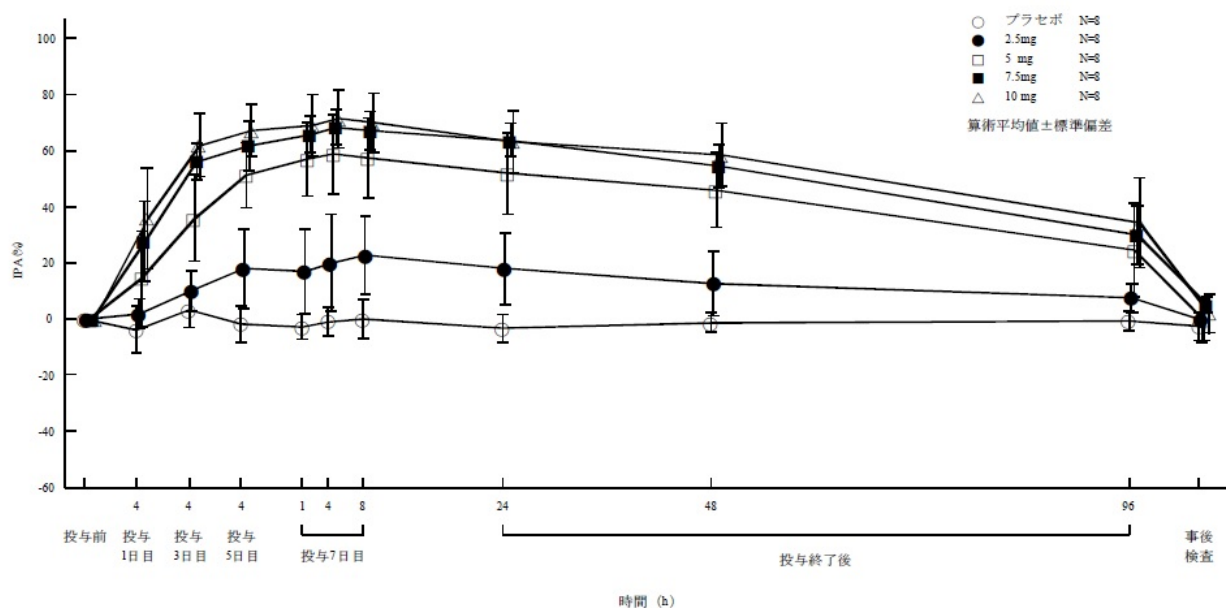


図 1：本薬反復経口投与時の 20 μM ADP 惹起 IPA の推移

20 μM ADP 惹起 IPA は投与日数に応じて増加し、プラセボ群 (n=8)、本薬 2.5、5、7.5 及び 10 mg 群では投与 1 日目の投与 4 時間後で -3.91、1.91、14.45、27.56 及び 35.89%、投与 7 日目の投与 4 時間後で -0.90、20.00、58.90、68.29 及び 71.35% であった。IPA は投与 7 日目の投与 4～8 時間後に最高値を示した後、投与終了 96 時間後まで徐々に低下した。IPA は、2.5 mg 群では投与 5 日目の投与 4 時間後から 7 日目の投与 48 時間後まで、5 mg 以上の群では投与 1 日目の投与 4 時間後から 7 日目の投与 96 時間後まで、プラセボ群よりも有意に高かった。5 μM ADP 惹起 IPA 及び 2 μg/mL コラーゲン惹起 IPA も概ね投与日数に応じて増加した。出血時間 (アイビー法) は、各群の投与前値の中央値は 94.5～123.5 秒であり、5 mg 以上の群では出血時間が延長する傾向が認められ、5、7.5 及び 10 mg 群での出血時間の中央値は最大で 175.0 (7 日目投与 4 時間後)、194.5 (投与終了 24 時間後) 及び 190.0 (7 日目投与 4 時間後) 秒まで延長した。血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質 (VASP) を測定することにより得られた Platelet reactivity index (以下、「PRI 値」) は用量の増加に応じて低下し、プラセボ、本薬 2.5、5、7.5 及び 10 mg 群では投与 1 日目の投与 4 時間後で 80.63、80.93、73.94、61.53 及び 52.60%、投与 7 日目の投与 4 時間後で 84.34、61.35、30.39、14.96 及び 4.23% であった。

②アジア人及び白人健康成人を対象とした試験 (H7T-EW-TABZ 試験、添付資料 5.3.3.3-2)

白人、日本人、中国人及び韓国人の健康成人男女 19、25、22 及び 22 例に、初回負荷用量として投与 1 日目に本薬 60 mg を、維持用量として 2～8 日目に本薬 10 mg、9～18 日目に本薬 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、初回負荷用量 60 mg 投与時並びに維持用量 5 及び 10 mg 反復投与後の定常状態における R-138727 の薬物動態パラメータの、白人に対するアジア人の幾何平均値の比は、表 9 のとおりであった。

表 9：本薬を反復投与したときの白人に対するアジア人の R-138727 の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（提出資料一部改変）

用量	パラメータ	人種	幾何最小二乗平均値 (90%信頼区間)	白人に対する比 (90%信頼区間)
60 mg	AUC _{last} (ng・h/mL)	白人	486 (427～553)	-
		日本人	643 (567～730)	1.32 (1.10～1.58)
		中国人	653 (583～733)	1.34 (1.13～1.60)
		韓国人	611 (533～700)	1.26 (1.04～1.52)
	C _{max} (ng/mL)	白人	476 (405～560)	-
		日本人	565 (478～668)	1.19 (0.94～1.49)
		中国人	614 (531～710)	1.29 (1.04～1.60)
		韓国人	586 (477～719)	1.23 (0.94～1.59)
10 mg	AUC _{last} (ng・h/mL)	白人	69.6 (61.1～79.2)	-
		日本人	89.9 (79.3～102)	1.29 (1.08～1.55)
		中国人	97.9 (86.8～111)	1.41 (1.18～1.68)
		韓国人	83.9 (73.9～96.2)	1.21 (1.00～1.46)
5 mg	AUC _{last} (ng・h/mL)	白人	30.3 (26.7～34.5)	-
		日本人	41.6 (36.7～47.2)	1.37 (1.15～1.64)
		中国人	42.4 (37.8～47.6)	1.40 (1.18～1.66)
		韓国人	40.4 (35.2～46.3)	1.33 (1.10～1.61)

AUC_{last}：投与 0 時間後から定量可能な最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

3) マスバランス試験（H7T-LC-TAAB 試験、添付資料 5.3.3.1-5）

外国人健康成人男性 5 例に、本薬の ¹⁴C-標識体 15 mg を単回経口投与したとき、R-95913、R-138727、R-119251 及び R-106583 由来の放射能の AUC_{0-12h} は、全放射能の AUC_{0-12h} の約 40% を占め、投与 0.5 時間後のこれら 4 種の代謝物由来の放射能濃度は総放射能濃度の約 60% であった。血漿中には上記 4 種の代謝物以外に、R-95913 の異性体を経由し R-138727 と同様にチオール基を有するが活性のない R-104434、さらに S-メチル化により生成する R-100932、システイン抱合体の R-118443、これら上記代謝物が酸化又はグルクロン酸抱合等を受けることにより生成される M1、M9、M10、M11、M13、M14、M15、M16、M17、M18、M19 が認められた。いずれの試料採取時点（投与 0.5、1、2、4 及び 12 時間後）においても、R-106583 の濃度が最も高かった。総放射能濃度は全血中よりも血漿中で高値であった。

投与 240 時間後までに尿中から回収された放射能は投与された放射能の 68.3% であり、投与された放射能の 61.3% は投与 24 時間後までに回収された。尿中から回収された主な代謝物は M1、M11 及び M16 であり、投与された放射能の 21.3、6.4 及び 6.0% が投与 24 時間後までに尿中から回収された。

投与 240 時間後までに糞便中から回収された放射能は投与された放射能の 27.0% であり、投与された放射能の 24.6% は投与 72 時間後までに回収された。糞便中から回収された主な代謝物は R-106583 及び M1 であり、投与された放射能の 3.4 及び 2.6% が投与 72 時間後までに糞便中から回収された。

(3) 患者における薬物動態及び薬力学

1) 第Ⅱ相用量設定試験（CS0747S-B-J202 試験、添付資料 5.3.5.1-1）

待機的冠動脈内ステント治療を要する日本人冠動脈疾患患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。無作為化された日本人冠動脈疾患患者 422 例のうち、75 歳未

満且つ体重 50 kg 超の被験者（以下、「通常被験者」）は 312 例、75 歳以上又は体重 50 kg 以下の被験者（以下、「高齢・低体重被験者」）は 110 例であった。通常被験者は本薬を初回用量として 20 mg、維持用量として 5 mg 投与する群（20+5 mg、以下同様）及び 20+3.75 mg 群並びにクロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」、なお、クロピドグレル硫酸塩の用量は、クロピドグレルとしての量で記載する）300+75 mg 群に割り付けられ、高齢・低体重被験者は本薬 20+3.75 mg 群及び 20+2.5 mg 群並びにクロピドグレル 300+75 mg 群に割り付けられた。投与 1 日目は初回負荷用量を単回経口投与、続く 12 週間は維持用量が原則朝食後に反復経口投与された。いずれの群でもアスピリン 81 又は 100 mg/日が併用された。

通常被験者及び高齢・低体重被験者のいずれでも、本薬群の本薬投与開始 4 及び 12 週後の投与 8 時間後以内の P2Y₁₂ reaction unit（以下、「PRU 値」）及び PRI 値は用量の増加に伴って低下し、同測定時点の% inhibition 値は用量の増加に伴って増加した。クロピドグレル群の PRU 値、PRI 値及び% inhibition 値は、通常被験者及び高齢・低体重被験者のいずれでも、本薬 20+2.5 mg 群の高齢・低体重被験者と同程度であった。

本薬 20+3.75 mg 投与 8 時間後までの血漿中 R-138727 濃度は、体重 50 kg 以下の被験者では 50 kg 超の被験者と比較してやや高い傾向にあったが、個体間変動の範囲内であった。75 歳以上の被験者の血漿中 R-138727 濃度には 75 歳未満の被験者と比較して高い傾向は認められなかった。

投与 4 週時の投与後 8 時間以内の PRU 値及び PRI 値を CYP2C19 の表現型毎に検討したところ、通常被験者及び高齢・低体重被験者のいずれでも、本薬群では PRU 値及び PRI 値ともに CYP2C19 の Extensive metabolizer（以下、「EM」）、Intermediate metabolizer（以下、「IM」）と Poor metabolizer（以下、「PM」）の間で大きな差はなく、クロピドグレル群では EM に比べて IM 及び PM で PRU 値及び PRI 値の増加が認められた。

2) 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（CS0747S-B-J301 試験、添付資料 5.3.5.1-2）

PCI を施行予定の日本人急性冠症候群患者を対象に、本薬又はクロピドグレルを 24～48 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 162 施設で実施された。アスピリンは、初回投与量として 81～330 mg を単回経口投与した後、81～100 mg を 1 日 1 回経口投与した。本薬は、原則として PCI 施行前に初回負荷用量として 20 mg を単回経口投与した後、3.75 mg を 1 日 1 回（原則朝食後）経口投与した。クロピドグレルは、原則として PCI 施行前に初回負荷用量として 300 mg を単回経口投与した後、75 mg を 1 日 1 回（原則朝食後）経口投与した。PCI は、本薬又はクロピドグレルの初回負荷用量投与後 4 日以内に施行した。

本薬群の PRU 値及び PRI 値は初回負荷用量投与 5～12 時間後まで低下した。投与開始 48 週後の本薬群の PRU 値及び PRI 値は初回負荷用量投与 5～12 時間後とほぼ同様に低値を示した。また、本薬群の PRU 値及び PRI 値はいずれの時点でもクロピドグレル群より低値を示した。

投与 4 週時の投与後 8 時間以内の PRU 値及び PRI 値を CYP2C19 の表現型毎に検討したところ、本薬群では PRU 値及び PRI 値ともに CYP2C19 の EM、IM 及び PM の間に大きな差はなく、クロピドグレル群では EM に比べて IM 及び PM で増加した。

3) 国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験 (CS0747S-B-J302 試験、添付資料 5.3.5.1-3)

待機的冠動脈内ステント治療を要する日本人冠動脈疾患患者を対象に、本薬又はクロピドグレルを 24～48 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 100 施設で実施された。アスピリンは 81～100 mg を 1 日 1 回経口投与した。本薬は、初回負荷用量として 20 mg を単回経口投与した後、3.75 mg を 1 日 1 回（原則朝食後）経口投与した。初回負荷用量を投与しない場合には、治験薬投与開始日より 3.75 mg を 1 日 1 回（原則朝食後）経口投与した。クロピドグレルは、初回負荷用量として 300 mg を単回経口投与した後、75 mg を 1 日 1 回（原則朝食後）経口投与した。初回負荷用量を投与しない場合には、治験薬投与開始日より 75 mg を 1 日 1 回（原則朝食後）経口投与した。

本薬群の PRU 値及び PRI 値は初回負荷用量投与 3～6 時間後で低下し、投与開始 48 週間後の本薬群の PRU 値及び PRI 値は初回負荷用量投与 3～6 時間後とほぼ同様に低値を示した。また、本薬群の PRU 値及び PRI 値はいずれの時点でもクロピドグレル群より低値を示した。

投与 4 週時の投与後 8 時間以内の PRU 値及び PRI 値を CYP2C19 の表現型毎に検討したところ、本薬群では PRU 値及び PRI 値ともに CYP2C19 の EM、IM 及び PM の間に大きな差はなく、クロピドグレル群では EM に比べて IM 及び PM で増加することが認められた。

4) 母集団薬物動態/薬力学解析 (添付資料 5.3.3.5-1)

待機的冠動脈内ステント治療を要する日本人冠動脈疾患患者を対象として国内で実施された 2 試験 (CS0747S-B-J107 試験及び CS0747S-B-J202 試験) 及び日本人健康成人を対象として国内で実施された 7 試験 (CS0747S-A-J101 試験、CS0747S-A-J102 試験、CS0747S-A-J103 試験、CS0747S-A-J105 試験、CS0747S-A-J108 試験、CS0747S-A-J109 試験及び CS0747S-B-J110 試験) の被験者 501 例から得られた血漿中 R-138727 濃度データ 3329 点 (観測値 2985 点、重回帰モデル予測値 344 点) 並びに血漿中 R-95913 濃度データ 3272 点を用いて、母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。また、被験者全 501 例のうち 494 例から薬力学データが得られ、MPA 2221 点、PRI 値 1439 点及び % inhibition 値 707 点を用いて、母集団薬力学解析が実施された。上記 9 試験における本薬の用法・用量は、2、3.75、5、10、20、30 mg の単回投与、2.5、5、7.5、10 mg の 1 日 1 回反復投与、10+2.5、15+3.75、20+2.5、20+3.75、20+5、30+7.5 mg であった。

解析対象被験者 501 例の背景因子の分布は、年齢 63 [20～86] 歳 (中央値 [最小値～最大値]、以下同様)、体重 62 [40.5～123.2] kg、Body Mass Index (以下、「BMI」) 23.2 [16～43.8] kg/m²、体表面積 (BSA) 1.69 [1.25～2.28] m²、ALP 215 [87～488] U/L、ALT 19 [4～84] U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 20 [8～70] U/L、総ビリルビン 11.97 [3.42～34.2] μM、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 24 [6～281] U/L、血清クレアチニン 70.72 [34.48～151.2] μM、尿素窒素 13.7 [5～31.9] mg/dL、クレアチンクリアランス (以下、「CL_{CR}」) (Cockcroft-Gault 式による予測値) 87.6 [38～211.7] mL/min、推定糸球体濾過量 102.2 [40.1～233.2] mL/min であった。性別は男性 414 例、女性 87 例、喫煙習慣はなし 381 例、過去にあり 35 例、現在あり 80 例、不明 5 例、アスピリン併用はあり 344 例、なし 157 例、病態は基礎疾患なし (健康被験者) 191 例、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者 310 例であった。

以上の因子が薬物動態パラメータの共変量の候補とされた。なお、健康成人を対象とした試験はすべて空腹時投与、患者を対象とした試験はすべて食後投与であり、完全に交絡していたため、食事の影響と解釈された場合は病態の影響を食事の影響と読み替えた。

R-138727 の薬物動態は循環血中の R-95913 からの代謝と初回通過代謝を考慮した 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルで記述され、R-95913 の薬物動態は 1 次吸収及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。PPK の構造モデルは、図 2 のモデルが用いられた。

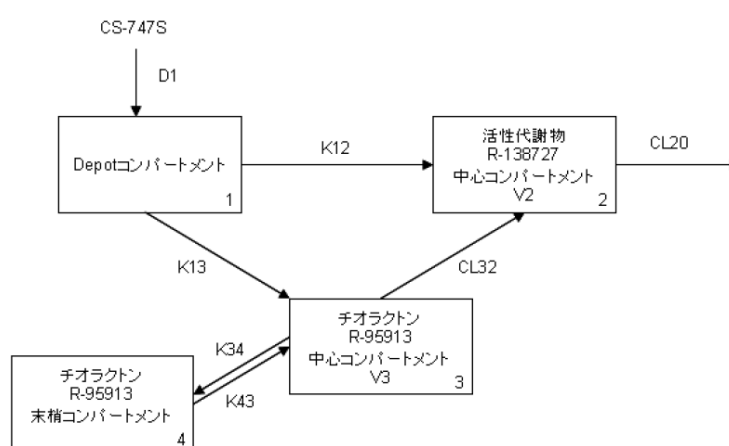


図 2 : PPK の構造モデル

CL20 : R-138727 のクリアランス、V2 : R-138727 の中心コンパートメントの分布容積、CL32 : R-95913 のクリアランス、V3 : R-95913 の中心コンパートメントの分布容積、D1 : 0 次の吸収時間、K12 : R-138727 の初回代謝による吸収速度定数、K13 : R-95913 の吸収速度定数、K34 : R-95913 の中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布速度定数、K43 : R-95913 の末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの分布速度定数

PPK の最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、CL20、CL32 及び V3 に対し体重が、CL32 及び V3 に対し年齢が、K12、K13 及び D1 に対し食事の影響が選択された。

体重 65 kg の冠動脈疾患患者と比較して、体重 40 及び 100 kg の冠動脈疾患患者に 20+3.75 mg を投与したときの R-138727 の AUC は、それぞれ 54%増加及び 32%低下した。また、食後投与した後の R-138727 の C_{max} は空腹時投与したときと比べて約 49%低下し、食後投与した後の R-138727 の t_{max} は空腹時投与したときと比べて延長した（食後投与時：1.25 時間、空腹時投与時：0.5 時間）。R-138727 の AUC は食事の影響を受けなかった。年齢は、R-138727 の薬物動態パラメータには影響を及ぼさなかった。

母集団薬力学解析は段階的アプローチにより実施し、PPK モデルの母集団パラメータを最終モデル推定値に固定した。母集団薬力学モデル解析では、血漿中 R-138727 濃度の経時推移と薬力学的指標の経時推移の関係を記述し、間接反応モデルにより解析された。

体重、BMI、年齢、性別、喫煙習慣、糖尿病の合併の有無、待機冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患の有無（患者又は健康被験者）及びアスピリンの併用の有無が、薬力学パラメータの共変量の候補とされた。MPA のベースライン値に対しアスピリンの併用の影響が認められたが、薬力学パラメータに有意に影響を及ぼす共変量はなかった。

体重 65 kg の冠動脈疾患患者と比較して、体重 40 及び 100 kg の冠動脈疾患患者に初回負荷用量 20 mg を投与したときの投与 24 時間後の IPA は、それぞれ 11%増加及び 13%低下した。

また、体重 40 及び 100 kg の冠動脈疾患患者に維持用量 3.75 mg を反復投与したときの IPA のトラフ値は、体重 65 kg の冠動脈疾患患者と比較して、それぞれ 12%増加及び 12%低下した。初回負荷用量 20 mg を食後投与したとき、空腹時投与と比べて血小板凝集抑制作用の発現に遅延が認められたが、投与 2 時間後以降はほぼ重なり合っていた。維持用量 3.75 mg では、食後投与後と空腹時投与後における MPA、IPA、PRI 値及び% Inhibition 値の経時推移の差は投与期間を通じてわずかであった。典型的な日本人冠動脈疾患患者（68 歳、63 kg）に初回負荷用量 20 mg を空腹時投与したときの IPA 20%到達時間は 0.6 時間であったのに対して、食後投与したときは 1.2 時間であった。

5) 国内待機的 PCI 対象臨床薬理試験（CS0747S-B-J107 試験、添付資料 5.3.4.2-1）

アスピリン 81~100 mg/日を 5 日間以上反復投与されている待機的冠動脈内ステント治療を要する日本人冠動脈疾患患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（クロピドグレルは非盲検とされた）。無作為化された日本人冠動脈疾患患者 84 例が、本薬 20+5 mg 群、15+3.75 mg 群、10+2.5 mg 群及びクロピドグレル 300+75 mg 群の 4 群に割付けられ、投与 1 日目は初回負荷用量を朝食後単回経口投与、続く 28 日間は維持用量を朝食後反復経口投与された。

本薬 10+2.5、15+3.75 及び 20+5 mg 群並びにクロピドグレル群の 20 μ M ADP 惹起血小板凝集に対する MPA（以下、「20 μ M ADP 惹起 MPA」）は、初回負荷用量投与 24 時間後で 52.8、43.8 及び 39.6 並びに 59.2%、維持用量投与 28 日目（投与後 8 時間以内、以下同様）で 53.6、45.4 及び 42.9 並びに 52.1%であった。本薬 10+2.5、15+3.75 及び 20+5 mg 群並びにクロピドグレル群の 20 μ M ADP 惹起 IPA は、初回負荷用量投与 24 時間後では 22.91、34.48 及び 41.71 並びに 9.96%、維持用量投与 28 日目で 21.46、32.08 及び 37.74 並びに 21.69%であり、5 μ M ADP 惹起 IPA でも 20 μ M ADP 惹起 IPA と同様に用量の増加に伴って上昇する傾向が認められた。本薬 10+2.5、15+3.75 及び 20+5 mg 群並びにクロピドグレル群の PRI 値は、観察期の 83.32、82.21、81.57 及び 80.26%に対し、初回負荷用量投与 24 時間後では 62.67、48.37 及び 29.31 並びに 73.28%、維持用量投与 28 日目では 57.37、42.04 及び 29.18 並びに 53.33%であった。

(4) 内因性要因の検討

1) 健康高齢者を対象とした試験（CS0747S-B-J110 試験、添付資料 5.3.3.3-1）

75 歳以上の日本人高齢者及び 45 歳以上 65 歳未満の非高齢者各 23 例に、投与開始 1 日目に本薬 20 mg、2~7 日目に本薬 3.75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、R-138727 の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10：75 歳以上の高齢者及び非高齢者に本薬を投与したときの
R-138727 の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

パラメータ	75 歳以上の高齢者		非高齢者	
	n	幾何平均値 (変動係数%)	n	幾何平均値 (変動係数%)
1 日目				
C _{max} (ng/mL)	22	134.331 (62.1)	23	153.319 (62.1)
t _{max} ^a (h)	22	0.568 (0.269)	23	0.587 (0.234)
AUC _{last} (ng・h/mL)	22	173.515 (34.7)	23	174.523 (35.9)
t _{1/2} (h)	22	4.361 (60.9)	23	3.456 (90.3)
7 日目				
C _{max} (ng/mL)	23	25.227 (44.7)	23	24.942 (68.7)
t _{max} ^a (h)	23	0.587 (0.278)	23	0.609 (0.360)
AUC _{last} (ng・h/mL)	23	26.041 (31.2)	23	24.673 (38.8)
t _{1/2} (h)	23	0.982 (65.7)	22	0.835 (50.5)

a：算術平均（標準偏差）

本薬投与後の 20 μM ADP 惹起 IPA は、75 歳以上の高齢者と非高齢者ともに初回負荷用量投与 8 時間後に最高値を示し、投与 24 時間後までは同様に推移したが、初回負荷用量投与 24 時間後並びに維持用量投与 4 及び 8 時間後では 75 歳以上の高齢者で非高齢者より有意に高かった（算術平均値の差（75 歳以上の高齢者-非高齢者）：5.10%～7.57%）。

2) 腎機能障害者を対象とした試験①（H7T-EW-TABW 試験、添付資料 5.3.3.3-3）

外国人の腎機能正常被験者（Cockcroft-Gault 式による CL_{CR} の推定値 80 mL/min 超、以下同様）28 例、中等度腎機能障害者（CL_{CR} 30～50 mL/min）10 例及び血液透析を 3 ヶ月以上行っている末期腎機能障害者 5 例に本薬 60 mg を単回経口投与したとき、年齢、性別及び体重で背景をマッチングした被験者間で R-138727 の薬物動態パラメータを比較した結果は、表 11 のとおりであった。

表 11：腎機能正常者、中等度腎機能障害者及び末期腎機能障害者に本薬を投与したときの
R-138727 の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^c (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)
腎機能正常者 (n=20) ^a	433	0.638	506
中等度腎機能障害 (n=10)	385	0.500	464
腎機能正常者 (n=8) ^b	460	0.500	487
末期腎機能障害者 (n=5)	274	0.500	259

幾何最小二乗平均値、a：中等度腎機能障害者との背景をマッチングした腎機能正常者、b：末期腎機能障害者との背景をマッチングした腎機能正常者、c：中央値

本薬投与後の 20 μM ADP 惹起 IPA は、中等度腎機能障害者及び末期腎機能障害者において、それぞれ年齢、性別及び体重で背景をマッチングした腎機能正常被験者と同様に推移した。

3) 腎機能障害者を対象とした試験②（H7T-EW-TACJ 試験、添付資料 5.3.3.3-4）

外国人の腎機能正常被験者（CL_{CR} 80 mL/min 以上）及び血液透析を 3 ヶ月以上行っている末期腎機能障害者各 16 例（各用量で 4 例ずつ）に本薬 5、10、30 及び 60 mg を単回経口投与したときの R-138727 の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

表 12：腎機能正常者及び末期腎機能障害者に本薬を投与したときの R-138727 の薬物動態パラメータ
(提出資料一部改変)

パラメータ	用量 (mg)	腎機能正常者 (n=4)	末期腎機能障害者 (n=4)
C _{max} (ng/mL)	5	19.6 (9.30)	15.9 (57.5)
	10	85.9 (38.1)	42.4 (31.5)
	30	131 (31.1)	93.7 (76.7)
	60	229 (55.1)	110 (177)
t _{max} ^a (h)	5	0.50	0.50
	10	0.50	0.50
	30	0.62	0.50
	60	0.75	1.00
AUC _{last} (ng·h/mL)	5	17.1 (13.1)	10.3 (46.5)
	10	64.5 (25.3)	34.7 (16.4)
	30	154 (32.4)	107 (66.4)
	60	295 (29.9)	197 (78.5)

幾何平均 (変動係数%)、a：中央値

本薬投与前の 20 µM ADP 惹起 MPA は、末期腎機能障害者において腎機能正常者よりも 12% 低値であったが、本薬投与後の MPA は同様の値で推移した。また、本薬投与後の IPA も腎機能正常者と末期腎機能障害者で同様の値で推移した。

4) 肝機能障害者を対象とした試験① (H7T-EW-TAAN 試験、添付資料 5.3.3.3-5)

外国人の肝機能正常被験者 10 例及び軽度肝機能障害者 (Child-pugh 分類 A) 4 例に本薬 60 mg を単回経口投与したとき、並びに中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B) 8 例に本薬 60 mg を単回経口投与し、さらに当該患者のうち 7 例に 2 週間の休薬後、初回負荷用量として本薬 60 mg を単回経口投与し、翌日から維持用量として本薬 10 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの R-138727 の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13：肝機能正常被験者、軽度肝機能障害者及び中等度肝機能障害者に本薬を投与したときの R-138727 の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

パラメータ	肝機能正常被験者	軽度肝機能障害者	中等度肝機能障害者		
	60 mg 単回 (n=10)	60 mg 単回 (n=4)	60 mg 単回 (n=8)	60 mg 初回負荷 (n=7)	10 mg 維持 ^b (n=7)
C _{max} (ng/mL)	438 (40.7)	384 (35.6)	430 (44.6)	486 (46.7)	62.4 (48.8)
t _{max} ^a (h)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
AUC _{last} (ng·h/mL)	464 (34.7)	361 (47.6)	484 (53.3)	470 (41.9)	67.1 (36.2)

幾何平均値 (変動係数%)、a：中央値、b：維持用量の最終投与後

本薬投与後の 20 µM ADP 惹起 IPA は肝機能正常被験者、軽度肝機能障害者及び中等度腎機能障害者で同様の値で推移した。

5) 肝機能障害者を対象とした試験② (H7T-EW-TABV 試験、添付資料 5.3.3.3-6)

外国人の肝機能正常被験者 20 例及び中等度肝機能障害者 (Child-Pugh 分類 B) 10 例に投与 1 日目に初回負荷用量として本薬 60 mg を単回経口投与、投与 2～6 日目に維持用量として本

薬 10 mg 1 日 1 回反復経口投与したときの R-138727 の薬物動態パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14：肝機能正常者及び中等度肝機能障害者に本薬を投与したときの
R-138727 の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

パラメータ	肝機能正常者 (n=20)	中等度肝機能障害者 (n=10)
投与 1 日目		
C_{max} (ng/mL)	403 (62.1)	368 (49.8)
t_{max}^a (h)	0.50	0.50
AUC_{last} (ng·h/mL)	477 (29.5)	466 (38.7)
投与 6 日目		
C_{max} (ng/mL)	51.8 (90.3)	59.3 (62.9)
t_{max}^a (h)	0.50	0.50
AUC_{last} (ng·h/mL)	56.9 (66.3)	61.5 (43.2)

幾何平均値（変動係数％）、a：中央値

20 μ M ADP 惹起 IPA は、本薬 10 mg 最終投与 4 及び 6 時間後に、肝機能正常被験者（投与 4 時間後：76.9%、投与 6 時間後：82.1%）に比べて中等度肝機能障害者（投与 4 時間後：63.8%、投与 6 時間後：56.7%）で低値を示したが、それ以外の測定時点では肝機能正常被験者とはほぼ同様であった。

（5）薬物相互作用

1) ランソプラゾール（H7T-EW-TAAI 試験、添付資料 5.3.3.4-7）

外国人健康成人男女 24 例を対象に、本薬 60 mg を単回経口投与する方法、ランソプラゾール 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し 7 日目に本薬 60 mg を併用単回経口投与する方法、クロピドグレル 300 mg を単回経口投与する方法、及びランソプラゾール 30 mg を 1 日 1 回反復経口投与し 7 日目にクロピドグレル 300 mg を併用単回経口投与する方法の 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。

本薬単独投与時に対するランソプラゾール併用時の R-138727 の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、0.711（0.622～0.813）及び 0.869（0.823～0.916）であった。20 μ M ADP 惹起 IPA 及び 5 μ M ADP 惹起 IPA の推移について、本薬単独投与時とランソプラゾール併用時との間に有意差は認められなかった。なお、クロピドグレル単独投与時に比べ、投与 4 時間後にランソプラゾール併用時の 20 μ M ADP 惹起 IPA が 10.85%、投与 24 時間後にランソプラゾール併用時の 5 μ M ADP 惹起 IPA が 10.39%それぞれ低かったことを除き、クロピドグレル単独投与時とランソプラゾール併用時との間に有意差は認められなかった。

2) ラニチジン（H7T-EW-TABS 試験、添付資料 5.3.3.4-8）

外国人健康成人男性 23 例を対象に、投与 1 日目に初回負荷用量として本薬 60 mg を単回経口投与、投与 2～8 日目に維持用量として本薬 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、14 日間以上の休薬後、本薬を休薬前と同様の投与方法でラニチジン 150 mg を 1 日 2 回 8 日間併用投与した。本薬単独投与時に対するラニチジン併用時の R-138727 の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、初回負荷用量投与後で 0.856（0.704～1.04）及び 0.901（0.835～0.971）、維持用量投与後（8 日目投与後、以下同様）で 1.02（0.894～1.17）及び 0.983（0.931～1.04）で

あった。20 μ M ADP 惹起 IPA の推移について、初回負荷用量投与 0.5 時間後にラニチジン併用時の 20 μ M ADP 惹起 IPA が単独投与時に比べて 12.34%低かったことを除き、本薬単独投与と併用投与との間に有意差は認められなかった。

3) ケトコナゾール (H7T-EW-TAAK 試験、添付資料 5.3.3.4-3)

外国人健康成人男性 18 例を対象に、投与 1 日目に初回負荷用量として本薬 60 mg を単回経口投与、投与 2～6 日目に維持用量として本薬 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与する方法と、同様の投与方法の本薬の初回負荷用量投与 3 日前から投与 6 日目までケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回反復経口投与を併用する方法の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間以上）。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用時の R-138727 の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、初回負荷用量投与後で 0.54（0.45～0.66）及び 0.89（0.80～0.99）、維持用量投与後（6 日目投与後、以下同様）で 0.66（0.56～0.79）及び 1.07（0.97～1.18）であった。20 μ M ADP 惹起 IPA について、6 日目投与 48 時間後までのすべての測定時点で本薬単独投与時とケトコナゾール併用時との間に有意差は認められなかった。

4) リファンピシン及び bupropion (H7T-EW-TAAS 試験、添付資料 5.3.3.4-4)

外国人健康成人男性 30 例を対象に、投与期 1（CYP2B6 の基質である bupropion 150 mg を単回経口投与）、投与期 2（1 日目に初回負荷用量として本薬 60 mg を単回経口投与、2～11 日目に維持用量として本薬 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与、7 日目には bupropion 150 mg を単回経口投与）、投与期 3（リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与、リファンピシン投与 9 日目に初回負荷用量として本薬 60 mg を単回経口投与、10～14 日目に維持用量として本薬 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与）の順に治験薬を投与した。休薬期間は、投与期 1 と 2 の間で 7 日間以上、投与期 2 と 3 の間で 14 日間以上とされた。

本薬単独投与時に対するリファンピシン併用時の R-138727 の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、初回負荷用量投与後で 1.02（0.856～1.21）及び 0.966（0.898～1.04）、維持用量投与後（本薬維持用量 5 日目投与後、以下同様）で 0.883（0.747～1.05）及び 1.00（0.933～1.08）であり、R-95913 の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は、初回負荷用量投与後で 0.318（0.282～0.358）及び 0.265（0.241～0.291）、維持用量投与後で 0.209（0.181～0.242）及び 0.159（0.138～0.182）であった。リファンピシン併用時の本薬初回負荷用量及び維持用量投与後の 20 μ M ADP 惹起 IPA は本薬単独投与時に比べて低く、本薬投与 6 日目の投与 24 時間後までの各測定時点での幾何平均値の差は 4.10～16.5%であった。bupropion 単独投与時に対する本薬併用時の bupropion の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は 1.14（1.06～1.22）及び 1.18（1.10～1.26）であり、bupropion の代謝物である hydroxy bupropion の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何平均値の比は 0.682（0.650～0.716）及び 0.760（0.718～0.803）であった。

5) ジゴキシシン (H7T-EW-TAAX 試験、添付資料 5.3.3.4-5)

外国人健康成人男性 18 例を対象に、ジゴキシシンは投与 1 日目にジゴキシシン 0.5 mg 1 日 2 回投与、投与 2 日目に 0.25 mg 1 日 2 回投与、投与 3～17 日目にジゴキシシン 0.25 mg 1 日 1 回反復経口投与し、本薬は投与 8 日目に初回負荷用量として 60 mg を単回経口投与、投与 9～17 日目に維持用量として 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。ジゴキシシン単独投与時に対する本

薬併用時のジゴキシンの $C_{\max}$ 、 AUC_{tau} 及び定常状態の腎クリアランスの幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は、本薬初回負荷用量投与後で 0.888 (0.786~1.00)、0.895 (0.850~0.943) 及び 1.03 (0.964~1.10)、維持用量投与後 (17 日目投与後) で 0.829 (0.734~0.936)、0.857 (0.813~0.903) 及び 0.957 (0.893~1.03) であった。

6) アトルバスタチン (H7T-EW-TAAV 試験、添付資料 5.3.3.4-6)

外国人健康成人男性 34 例を対象に、1 日目に初回負荷用量として本薬 60 mg を単回経口投与し、2~11 日目に維持用量として本薬 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与する方法と、本薬の初回負荷用量投与 6 日前から投与 11 日目までアトルバスタチン 80 mg を反復経口投与する方法の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間以上)。本薬単独投与時に対するアトルバスタチン併用時の R-138727 の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は、初回負荷用量投与後で 0.866 (0.744~1.01) 及び 0.959 (0.870~1.06)、維持用量投与後 (11 日目投与後) で 1.11 (0.917~1.33) 及び 1.17 (1.10~1.24) であった。20 μM ADP 惹起 IPA についてアトルバスタチン併用による影響は認められなかった。

7) アスピリン① (CS0747S-A-J103 試験、添付資料 5.3.3.4-1)

日本人健康成人男性 23 例 (プラセボ群 5 例、本薬群各群 9 例) にアスピリン 100 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、アスピリン投与 6 日目にプラセボ又は本薬 (20 又は 30 mg) を単回経口投与した。本薬 20 及び 30 mg 群の R-138727 の $t_{\max}$ の中央値はともに 0.5 時間、 $C_{\max}$ は 144.92 ± 86.81 及び $251.34 \pm 104.05 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{last} は 140.70 ± 51.40 及び $246.25 \pm 66.36 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 4.35 ± 2.12 及び 4.37 ± 1.89 時間であった。20 μM ADP 惹起 IPA について、本薬 20 及び 30 mg 群ともにプラセボ群に比べ有意に増加し、併用投与 4 時間後に最高値 (61.49 ± 4.52 及び $73.28 \pm 8.05\%$) に到達し、その後はそれぞれ徐々に低下した。出血時間について、本薬 20 及び 30 mg 群ともにプラセボ群に比べて延長する傾向が認められたが、いずれの投与群も併用投与 144 時間後にはアスピリン投与前及び併用投与前と同様の値となった。

8) アスピリン② (CS0747S-A-J105 試験、添付資料 5.3.3.4-2)

日本人健康成人男性 20 例 (プラセボ群 4 例、本薬群各群 8 例) にアスピリン 100 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、アスピリン投与 6~10 日目にプラセボ又は本薬 (20+5 又は 30+7.5 mg) を 1 日 1 回反復経口投与した。本薬 20+5 及び 30+7.5 mg 群の R-138727 の併用 1 日目の $t_{\max}$ の中央値はともに 0.5 時間、 $C_{\max}$ は 363.61 ± 98.51 及び $566.15 \pm 197.29 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{last} は 341.32 ± 45.20 及び $594.41 \pm 127.66 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 6.41 ± 2.40 及び 7.13 ± 0.51 時間であり、併用 5 日目の $t_{\max}$ の中央値はともに 0.5 時間、 $C_{\max}$ は 72.30 ± 34.19 及び $110.98 \pm 39.80 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{last} は 61.28 ± 20.91 及び $124.32 \pm 37.80 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.66 ± 1.09 及び 4.56 ± 2.24 時間であった。

20 μM ADP 惹起 IPA について、本薬 20+5 及び 30+7.5 mg 群では併用投与開始後に速やかに上昇し、併用 1 日目の投与 1 時間後からそれぞれ投与終了 72 時間後及び 144 時間後まで、プラセボ群と比較して有意に高かった。本薬 20+5 及び 30+7.5 mg 群の IPA は初回負荷用量投与 4 時間後に最高値 (63.69 及び 70.76%) に到達し、投与終了 24 時間後まで 50% 超の値を維持した後、投与終了 144 時間後まで徐々に低下した。出血時間について、プラセボ群では併用投与開始後ほとんど変化しなかったが、本薬 20+5 及び 30+7.5 mg 群では併用投与 1 日目の投与

4 時間後には 244.5 (中央値、以下同様) 及び 182.0 秒、併用投与 5 日目の投与 4 時間後には 134.0 及び 112.5 秒であり、本薬併用前 (112.5 及び 79.0 秒) と比較して延長した。投与終了 144 時間後には、いずれの投与群の出血時間もアスピリン投与前と同様の値となった。

9) ワルファリン (H7T-EW-TAAR 試験、添付資料 5.3.3.4-9)

外国人健康成人男性 14 例を対象に、ワルファリン 15 mg を単回経口投与する方法と、投与 1 日目に初回負荷用量として本薬 60 mg を単回経口投与、2～11 日目に維持用量として本薬 10 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本薬投与 6 日目にワルファリン 15 mg を単回経口投与する方法の 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間)。ワルファリン単独投与時に対する本薬併用時のワルファリンの R 体の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は、0.921 (0.815～1.04) 及び 0.997 (0.972～1.02)、ワルファリンの S 体の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 (90% 信頼区間) は、0.923 (0.803～1.06) 及び 1.08 (1.05～1.10) であった。ワルファリン投与後のプロトロンビン時間-国際標準化比 (以下、「PT-INR」) 及び PT について、最大値及び PT-INR-時間曲線下面積に対する本薬併用の影響は認められなかった。各測定時点の比 (ベースライン時に対する本薬併用時の出血時間の比/ベースライン時に対するワルファリン単独投与時の出血時間の比) は 1.40～1.73 であった。

10) 未分画ヘパリン (H7T-EW-TAAT 試験、添付資料 5.3.3.4-10)

外国人健康成人男性 18 例を対象に、本薬 60 mg を単回経口投与する方法、本薬 60 mg を単回経口投与し、本薬投与 2 時間後に未分画ヘパリン 100 U/kg を単回静脈内投与する方法及び未分画ヘパリン 100 U/kg を単回静脈内投与する方法の 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 14 日間)。活性化部分トロンボプラスチン時間、活性型血液凝固第 X 因子阻害率及び活性化凝固時間の平均値の経時推移は、未分画ヘパリン単独投与時と本薬併用時で同様であった。20 μ M ADP 惹起 IPA は、本薬単独投与時と未分画ヘパリン併用時で同様であった。本薬投与 4 及び 6 時間後の比 (ベースライン時に対する未分画ヘパリン併用時の出血時間の比/ベースライン時に対する本薬単独投与時の出血時間の比) は 1.28 及び 1.16 であった。

(6) 海外 QT 試験 (H7T-EW-TAAP 試験、添付資料 5.3.4.1-1)

外国人健康成人男女 60 例を対象に、本薬 80 mg を単回経口投与したときの心室再分極に対する影響を QT/QTc 間隔に基づいて検討する目的で、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボを対照とする、無作為化 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 10 日間)。

本薬 80 mg 投与時の R-138727 の t_{max} の中央値は 0.90 時間、 C_{max} は 488 ± 189 ng/mL、 AUC_{last} は 724 ± 264 ng·h/mL であった。本薬投与 1、2 及び 6 時間後の、Fridericia 法により補正した QTc 間隔 (以下、「QTcF」)、Bazet 法により補正した QTc 間隔 (以下、「QTcB」) 及び各被験者別補正式により補正した QTc 間隔 (以下、「QTcI」) のベースラインからの変化量の最小二乗平均値をプラセボと比較したところ、投与 2 及び 6 時間後で QTcB の変化量がプラセボ投与に比べて有意に大きかったが、本薬投与時とプラセボ投与時の差 (90% 信頼区間) は 2.95 (0.684～5.22) 及び 3.00 (0.734～5.27) msec であった。その他のいずれの測定時点でも QTcF、QTcB 及び QTcI のベースラインからの変化量について本薬投与後とプラセボ投与後の間に有意差は認められず、その差は 5 msec 未満であった。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与後の QTcF、QTcB

及び QTcI のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はいずれの測定時点でもプラセボに対して有意に大きく、その差は 7.97 (5.90~10.0) ~12.6 (10.3~14.9) msec であった。

<審査の概略>

(1) 薬物動態及び薬力学の国内外差について

機構は、海外臨床試験の成績を用いて日本人患者における本薬の有効性及び安全性を説明することについて、本薬の薬物動態及び薬力学に関する国内外差の観点から適切と判断できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 I 相単回投与試験 (CS0747S-A-J101 試験) 及び海外単回 PK 用量比較試験 (H7T-EW-TAAW 試験) の成績から、本薬単回投与時の血漿中 R-138727 濃度は日本人及び外国人において 2~30 mg の範囲ではば用量比例的に増加すると推察した。また、第 I 相単回投与試験では、本薬の用量増加に伴い ADP 20 µM 惹起 IPA が上昇することが示された。アジア人及び白人健康成人を対象とした試験 (H7T-EW-TABZ 試験) において、白人と比較して日本人の血漿中 R-138727 の AUC は 1.3~1.4 倍、C_{max} は約 1.2 倍と高値であることが示され、本薬 5 及び 10 mg 投与後の IPA は白人 (54.6 及び 70.0%) に比べ日本人 (67.1 及び 75.8%) で高かった。一方、R-138727 の曝露と血小板凝集能の關係に明確な人種間の相違は認められなかった。母集団薬物動態/薬力学 (以下、「PPK/PD」) 解析から、体重が本薬投与後の血漿中 R-138727 濃度及び薬力学 (MPA、IPA、PRI 及び % Inhibition) の経時推移に最も影響を及ぼす共変量と考えられことから、上記のアジア人及び白人健康成人を対象とした試験でみられた日本人での AUC、C_{max} 及び IPA の高値は、主に人種間の体重差によるものと考ええる。

国内外の主要な臨床薬理試験で得られた初回負荷用量及び維持用量投与時の IPA の平均値について、試験間でばらつきがみられるものの、欧米での承認用量 (初回負荷用量 60 mg、維持用量 10 mg) 投与により欧米人と比較して日本人で高値を示す傾向が示唆され (欧米人 : 57.9~77.9%、日本人 : 83.0%)、他の用量でも同様の傾向が認められた。一方、国内第 III 相試験での本薬の投与量は初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg とした。上記の臨床薬理試験の結果から、日本人に本薬初回負荷用量 20 mg 及び維持用量 3.75 mg を投与したときの IPA (41.7~63.7% 及び 32.1~38.5%) は、欧米人に本薬初回負荷用量 60 mg 及び維持用量 10 mg を投与したときの IPA (57.9~77.9% 及び 42.8~70.0%) に比べて低い傾向にあるが、欧米人にクロピドグレル初回負荷用量 300 mg 及び維持用量 75 mg を投与したときの IPA (24.1~37.8% 及び 26.2~43.2%) に比べて高いことから、欧米人と同様に有効性を発現するに足る IPA を示していると考えた。以上より、国内第 III 相試験での検討用量の本薬を日本人に投与したときの血漿中 R-138727 の曝露量は、欧米人に欧米での承認用量の本薬を投与したときの曝露量より低値となるものの、血小板凝集抑制効果の強さではクロピドグレルとの關係に違いはないことから、海外臨床試験の成績を参考にし、日本人患者における本薬の有効性及び安全性を説明することに問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績から、外国人と日本人で本薬の薬物動態及び薬力学が異なる傾向が示されており、さらに国内第 III 相試験での検討用量は欧米での承認用量よりも低い用量が選択されたことを踏まえると、海外臨床試験成績の利用の妥当性について、クロピドグレルと本薬の血小板凝集抑制効果の相対的な順序関係のみから説明することは困難であり、引き続き本薬の有効性及び安全性の国内外差も踏まえた上で検討する必要があると考え

る（「4. (iii) <審査の概略> (2) 2 海外 ACS 第Ⅲ相試験成績の本邦における承認申請での利用について」の項参照）。なお、申請者が、臨床薬理試験及び PPK/PD 解析の結果から、外国人に比べ日本人で血漿中 R-138727 濃度が高かった要因として体重を挙げていること、及び海外 ACS 第Ⅲ相試験において出血のリスクに体重が関連し、海外の承認用法・用量において体重 60 kg 未満の患者では減量を考慮するよう規定されていることを踏まえると、国内第Ⅱ相用量設定試験及び国内第Ⅲ相試験における体重別の有効性及び安全性の成績を踏まえて、日本人の低体重の患者に対する減量の規定、又は注意喚起の要否を検討する必要がある。日本人の低体重の患者に対する減量の規定、又は注意喚起の要否については、臨床の項で引き続き議論する（「4. (iii) <審査の概略> (4) 2 体重 50 kg 以下の患者への投与について」の項参照）。

(2) 本薬投与が CYP3A4 の基質の代謝に及ぼす影響について

機構は、ヒト由来の肝細胞を使用した *in vitro* 試験において、本薬の投与により CYP3A4 が誘導される可能性が示されたことを踏まえ、本薬と CYP3A4 の基質を併用した場合に、当該併用薬の血中濃度に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト初代培養肝細胞を用いた CYP 酵素誘導試験で、CYP1A2 の誘導は認められず、10 μ M の R-95913 で CYP3A4 の活性上昇が認められたことから、本薬の CYP3A4 誘導能を否定することはできない。

一方、CS0747S-B-J110 試験において、投与 1 日目に本薬 20 mg を単回投与、投与 2～7 日目に本薬 3.75 mg を 1 日 1 回反復投与という申請時用法・用量と同一の方法で投与したとき、投与 7 日目の R-95913 の C_{max} は 13.9～16.4 ng/mL (0.04～0.05 μ M) であり、培養肝細胞を用いた *in vitro* 誘導試験で CYP3A4 活性の上昇が認められた 10 μ M の 1/200 以下の濃度であった。

本薬の代謝において、CYP3A4 は主に R-95913 から活性代謝物である R-138727 の生成に関与する。H7T-EW-TAAS 試験では、CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシンの前投与で、R-138727 の C_{max} 及び AUC は影響を受けず、R-95913 の C_{max} 及び AUC はリファンピシン前投与により低下した。また、CS0747S-A-J102 試験では、本薬を反復投与したときの R-138727 及び R-95913 の血中濃度は、いずれも初回投与時と同等であった。本薬の反復投与時（併用薬なし）には R-95913 の薬物動態は変化していないことから、臨床用量では R-95913 による CYP3A4 誘導作用（自己誘導）を起こしていないものと考えた。

H7T-EW-TAAR 試験では、ワルファリンの R 体の C_{max} 及び AUC は、本薬の併用により影響を受けることはなかった。さらに、国内及び海外でこれまで実施された本薬の臨床試験、並びに海外の製造販売後では、多くの患者でアトルバスタチン（CYP3A4 の基質）と併用投与されているが、CYP3A4 の酵素誘導を要因とする薬物相互作用が問題になった事例は報告されていない。

以上より、ヒト初代培養肝細胞を用いた誘導試験で示唆された本薬による酵素誘導は、臨床上問題となることはないかと判断した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(3) PPK 解析の妥当性について

機構は、血漿中 R-138727 濃度の実測値以外に、血漿中 R-138727 濃度の重回帰モデル予測値を解析対象に含め、PPK 解析及び薬物動態学/薬力学（以下、「PK/PD」）解析を実施したことの妥

当性を検討するため、以下の 1) ～3) について説明するよう求めた。

1) 血漿中 R-138727 濃度を重回帰モデルで予測した理由及び得られた予測値の妥当性

申請者は、以下のように説明した。R-138727 は血漿中で不安定であり、血漿中 R-138727 濃度を測定するためには、採血後速やかに煩雑な誘導体化を行う必要があるため、第Ⅱ相用量設定試験 (CS0747S-B-J202 試験) では、海外臨床試験 (H7T-MC-TAAL 試験) と同様に、R-138727 の代わりに安定な R-119251 及び R-106583 の血漿中濃度を測定し、別に構築した重回帰モデルを用いて血漿中 R-138727 濃度を予測した。なお、第Ⅱ相用量設定試験では、実施可能な医療機関・被験者のみで R-138727 濃度測定用検体を採取した。その結果、最大の解析対象集団の約 90% に相当する 245 例から実測値又は重回帰モデル予測値により血漿中 R-138727 濃度値の情報を得ることができた。血漿中 R-138727 濃度の実測値のみが得られた被験者は 96 例であった。以上より、血漿中 R-138727 濃度の重回帰モデル予測値を母集団解析のデータに含めることとした。

重回帰モデルは、海外臨床試験 3 試験のデータを用いて構築したものであり、重回帰モデルの予測性は海外臨床試験 7 試験を用いてバリデーションされ、日本人被験者も対象となったアジア人及び白人健康成人を対象とした試験 (H7T-EW-TABZ 試験) の血漿中 R-138727 濃度データに対しても良好な予測性が示されていた。また、第Ⅱ相用量設定試験データを含めた母集団解析の実施に先立ち、国内臨床試験で得られた血漿中 R-138727 濃度データに対する重回帰モデルの予測性を確認したところ、重回帰モデル予測値と実測値はほぼ一致しており、予測性は良好であった (添付資料 5.3.3.5-1)。なお、患者を対象とした 2 試験 (CS0747S-B-J107 及び CS0747S-B-J202 試験) での重回帰モデル予測値は、実測値よりもやや高い傾向を示したものの、試験内のばらつきの大きさも考慮すると、重回帰モデルの予測性は概ね良好であったと考える。以上より、重回帰モデル予測値を母集団解析のデータに含めることは妥当と判断した。

なお、重回帰モデル予測値を使用しない場合、PPK 解析では重回帰モデル予測値のみを有する被験者の R-138727 の薬物動態パラメータの経験ベイズ推定値は、ほぼ完全に母集団平均に縮小 (shrinkage) する。R-138727 の薬物動態パラメータの事後分布が母集団平均へ偏った場合、R-138727 と ADP 感受性血小板の不可逆的結合の 2 次速度定数 (以下、「 $K_{\text{irreversible}}$ 」) の個体間変動誤差が過大評価される等の可能性がある。このことは、血漿中 R-138727 濃度の実測値のみを採用した母集団解析における経験ベイズ推定値の分布から裏付けられる。実測値と重回帰モデル予測値を有する被験者での CL20 及び $K_{\text{irreversible}}$ の経験ベイズ推定値を、実測値のみを使用した場合と重回帰モデル予測値も使用した場合で比較したところ、実測値のみを使用した場合、PPK 解析では CL20 の経験ベイズ推定値は完全に母集団平均に縮小し、母集団薬力学解析では CL20 の経験ベイズ推定値にはやや縮小が認められ、それを反映して $K_{\text{irreversible}}$ の経験ベイズ推定値の分布は広がりがわずかに大きくなった。以上より、母集団薬力学解析でも、血漿中 R-138727 濃度の重回帰モデル予測値をデータに含めた方が、実測値のみで解析するよりも母集団薬力学パラメータの推定精度は高くなると考えられる。

2) 重回帰モデル予測値を採用した被験者の背景因子や血中濃度測定時点の分布の偏りの有無

申請者は、以下のように説明した。重回帰モデル予測値を 1 点以上有する被験者は 231 例、重回帰モデル予測値のみを有する被験者は 149 例であり、いずれも冠動脈疾患患者であった。

被験者の背景因子を冠動脈疾患患者の全体集団（310 例）と比較したところ、重回帰モデル予測値を採用した被験者の背景因子の分布は冠動脈疾患患者集団全体と同様であった。また、冠動脈疾患患者集団において、重回帰モデル予測値と実測値の間で測定時点の分布に顕著な違いは認められず、重回帰モデル予測値と実測値の分布は重なり合っていた。以上のように、重回帰モデル予測値を採用した被験者の背景因子や血中濃度測定時点の分布に、冠動脈疾患患者の全体集団と異なる傾向は認められなかった。

3) 血漿中 R-138727 濃度の実測値のみを利用した PPK 解析及び PD 解析結果と、申請者が提出した資料中の解析結果の比較

申請者は、以下のように説明した。血漿中 R-138727 濃度の実測値のみを利用した母集団解析を実施したが、血漿中 R-138727 濃度の実測値のみを利用した場合の PPK パラメータの推定値及び母集団薬力学パラメータの推定値（個体内変動の推定値を含む）は、重回帰モデル予測値を含む場合と概ね同様であり、齟齬はなかった。

機構は、以上の 1) ～3) の申請者の説明も踏まえ、以下のように考える。重回帰モデルの予測性を確認した分析について、申請者は重回帰モデル予測値と実測値はほぼ一致していると主張しているが、試験によっては重回帰モデルによる予測値の多くが実測値よりも高い傾向又は低い傾向を示すという偏りが認められていた。また、重回帰モデルによる予測値に偏りが認められ、重回帰モデルによる予測性が良好ではなかったにも関わらず、国内臨床試験のデータを用いた重回帰モデルの構築及びバリデーションが実施されていなかった。以上を踏まえると、日本人における R-138727 の薬物動態を記述するモデルを構築するための PPK 解析に、申請者が用いた重回帰モデルの予測値を含めることが妥当であったとは判断できない。しかしながら、血漿中で不安定な R-138727 の濃度測定の実施困難性を想定し、探索的により血漿中で安定な不活性代謝物濃度を測定することにより R-138727 の血漿中濃度を予測したことは次善策としてはやむを得ず、本母集団解析による日本人患者での本薬の薬物動態の検討を参考情報として評価することは可能と判断した。

(4) 本薬の反復投与時の薬物動態について

第 I 相反復投与試験（CS0747S-A-J102 試験）において、本薬 10 mg 群での R-138727 の C_{max} 及び AUC が 7.5 mg 群に比べて低値を示した理由について、申請者は明確な原因が特定できなかったと説明したことから、機構は、日本人に本薬を反復投与したときの蓄積性及び用量比例性について、他の臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人を対象に本薬を反復投与した臨床薬理試験として、国内反復投与試験（CS0747S-A-J102 試験）以外に、健康高齢者を対象とした試験（CS0747S-B-J110 試験）及びアスピリン併用反復投与試験（CS0747S-A-J105 試験）が実施されており、R-138727 の蓄積性は、7.5 mg までの投与量であれば認められないと考えた。

また、R-138727 の用量比例性については、以下のように考える。アスピリン併用反復投与試験（CS0747S-A-J105 試験）におけるアスピリン併用時の本薬 5 及び 7.5 mg 群の結果に加え、第 I 相単回投与試験（CS0747S-A-J101 試験）及び海外単回 PK 用量比較試験（H7T-EW-TAAW 試験）の成績から単回投与時の血漿中 R-138727 濃度は概ね用量比例性があるものと推察できることか

ら、前述のとおり反復投与による R-138727 の蓄積性はなく、反復投与時も単回投与時と同様の濃度推移を示すことを考慮すると、少なくとも投与量 7.5 mg までであれば血漿中 R-138727 濃度は概ね用量に比例して増加すると考える。

機構は、以下のように考える。第 I 相反復投与試験 (CS0747S-A-J102 試験) において、本薬 10 mg 群での R-138727 の C_{max} 及び AUC が 7.5 mg 群に比べて低値を示した理由が特定できなかったとの状況を踏まえると、当該試験成績から日本人における反復投与時の薬物動態を評価することは困難と考える。しかしながら、他の臨床薬理試験成績から、臨床推奨維持用量である本薬 3.75 mg を反復投与したときの薬物動態プロファイルは評価可能であり、R-138727 の蓄積性が臨床において問題となる可能性も低いと判断した。

(iii) 臨床的有効性及び安全性試験成績の概要

<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 9 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 2 試験、海外で実施された第 I 相試験 1 試験の成績が提出され、参考資料として、国内及び海外で実施された 21 試験の成績が提出された (BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。主な試験成績を以下に示す。

(1) 第 I 相試験

1) 単回投与試験 (治験実施計画書番号 : CS0747S-A-J101 試験、添付資料 5.3.3.1-1<20 年 月>)

健康成人男性に本薬を単回経口投与したときの安全性、薬力学及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 50 例を対象に、本薬 2、5、10、20 及び 30 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与する無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。治験を中止した被験者はいなかった。

有害事象のうち自覚症状・他覚症状の発現割合は、2 mg 群 37.5% (3/8 例)、5 mg 群 50.0% (4/8 例)、10 mg 群 25.0% (2/8 例)、20 mg 群 12.5% (1/8 例)、30 mg 群 37.5% (3/8 例)、プラセボ群 30.0% (3/10 例) であり、いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した事象は、頭痛 (2 mg 群 2 例、5 mg 群 0 例、10 mg 群 0 例、20 mg 群 0 例、30 mg 群 1 例、プラセボ群 0 例、以下同順)、体温上昇 (0 例、2 例、0 例、0 例、0 例、0 例)、下痢 (0 例、1 例、0 例、0 例、2 例、0 例)、点状出血 (0 例、0 例、0 例、0 例、0 例、2 例) であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動の発現割合は本薬 2、5、10、20 及び 30 mg 群でいずれも 100% (8/8 例)、プラセボ群で 90.0% (9/10 例) であり、本薬を投与されたいずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した臨床検査値異常変動は、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン減少、血中フィブリノゲン減少、血中乳酸脱水素酵素減少、血中トリグリセリド増加、血中尿素減少、C-反応性蛋白増加、クレアチンホスホキナーゼ減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、単球数減少、赤血球数減少、網状赤血球数増加、尿比重減少、尿比重増加であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 反復投与試験（治験実施計画書番号：CS0747S-A-J102 試験、添付資料 5.3.3.1-2<20●●年●●月～●●月>）

健康成人男性に本薬を反復経口投与したときの安全性、薬力学及び薬物動態を検討する目的で、日本人健康成人男性 40 例を対象に、本薬 2.5、5、7.5 及び 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与する無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。1 及び 7 日目は 10 時間以上絶食後に、2 日目から 6 日目は朝食後に投与した。治験を中止した被験者はいなかった。

有害事象のうち自覚症状・他覚症状の発現割合は、2.5 mg 群 37.5%（3/8 例）、5 mg 群 12.5%（1/8 例）、7.5 mg 群 50.0%（4/8 例）、10 mg 群 50.0%（4/8 例）、プラセボ群 12.5%（1/8 例）であり、いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した事象は、頭痛（2.5 mg 群 1 例、5 mg 群 0 例、7.5 mg 群 0 例、10 mg 群 2 例、プラセボ群 0 例、以下同順）、鼻出血（0 例、1 例、3 例、0 例、0 例）であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動の発現割合は、5、7.5、10 mg 群及びプラセボ群でいずれも 100.0%（8/8 例）、2.5 mg 群で 87.5%（7/8 例）であり、本薬を投与されたいずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した事象は、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮、血中ビリルビン増加、血中コレステロール減少、血中クレアチニン減少、血中乳酸脱水素酵素減少、血中トリグリセリド増加、C-反応性蛋白増加、クレアチンホスホキナーゼ減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、総蛋白減少、赤血球数減少、白血球数減少、網状赤血球数増加、尿比重減少、尿比重増加、好中球百分率減少、単球百分率減少、リンパ球百分率増加、尿中蛋白陽性であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 治験用旧製剤 3.75 mg 錠と治験用製剤 3.75 mg 錠（CS0747S-A-J108 試験、添付資料 5.3.1.2-1<20●●年●●月～●●月>）

治験用旧製剤 3.75 mg 錠と治験用製剤 3.75 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティを検討する目的で、日本人健康成人男性 20 例を対象に、各製剤を単回経口投与する 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。なお、第 1 期終了後に被験者から中止の申し出による治験中止が 1 例あった。

有害事象のうち自覚症状・他覚症状の発現割合は、治験用旧製剤群 15.0%（3/20 例）、治験用製剤群 5.3%（1/19 例）であり、いずれも鼻咽頭炎であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動の発現割合は、治験用旧製剤群 95.0%（19/20 例）、治験用製剤群 100.0%（19/19 例）であり、いずれかの群で 5 例以上の被験者に発現した臨床検査値異常変動は、血中フィブリノゲン減少、血中乳酸脱水素酵素減少、C-反応性蛋白増加、尿中蛋白陽性であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

4) 治験用旧製剤 2.50 mg 錠と治験用製剤 2.50 mg 錠又は治験用製剤 5.00 mg 錠（CS0747S-A-J109 試験、添付資料 5.3.1.2-2<20●●年●●月～●●月>）

日本人健康成人男性 24 例を対象に、治験用旧製剤 2.5 mg 錠 2 錠、治験用製剤 2.50 mg 錠 2 錠及び治験用製剤 5.00 mg 錠 1 錠を単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。なお、除外基準抵触のため 1 例、有害事象のため 2 例が治験を中止した。

有害事象のうち自覚症状・他覚症状の発現割合は、治験用旧製剤 2.50 mg 錠群 9.5% (2/21 例)、治験用製剤 2.50 mg 錠群 8.7% (2/23 例)、治験用製剤 5.00 mg 錠群 4.5% (1/22 例) であり、いずれかの群で 2 例以上発現した事象は鼻出血であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動の発現割合は、治験用旧製剤 2.50 mg 錠群 90.5% (19/21 例)、治験用製剤 2.50 mg 錠群 100.0% (23/23 例)、治験用製剤 5.00 mg 錠群 95.5% (21/22 例) であり、いずれかの群で 5 例以上の被験者に発現した臨床検査値異常変動は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中フィブリノゲン減少、血中乳酸脱水素酵素減少、C-反応性蛋白増加、血中尿素減少、ヘモグロビン減少、総蛋白減少であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、治験用製剤 5.00 mg 錠群 1 例 (血中クレアチンホスホキナーゼ)、治験用製剤 2.50 mg 錠群 1 例 (C-反応性蛋白増加・血中フィブリノゲン増加) で認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

5) 高齢者 PK/PD 試験 (CS0747S-B-J110 試験、添付資料 5.3.3.3-1<20 年 月～20 年 月>)

75 歳以上の高齢者に本薬を投与したときの薬物動態及び薬力学を非高齢者と比較検討する目的で、75 歳以上の日本人高齢者 23 例及び 45 歳以上 65 歳未満の非高齢者 24 例を対象とした、非盲検並行群間比較試験が国内 2 施設で実施された。投与開始 1 日目に本薬 20 mg を、2～7 日目に本薬 3.75 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。非高齢者 1 例で、有害事象のため治験が中止された。

有害事象のうち自覚症状・他覚症状の発現割合は、75 歳以上の高齢者で 39.1% (9/23 例)、非高齢者で 12.5% (3/24 例) であり、その内訳は、不整脈 (75 歳以上の高齢者 2 例、非高齢者 0 例、以下同順)、網膜出血 (1 例、0 例)、下痢 (0 例、2 例)、腸炎 (0 例、1 例)、硬便 (0 例、1 例)、QRS 軸異常 (1 例、0 例)、頭痛 (0 例、1 例)、皮下出血 (4 例、1 例)、発疹 (1 例、0 例)、血腫 (1 例、0 例) であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動の発現割合は、75 歳以上の高齢者で 100% (23/23 例)、非高齢者で 95.8% (23/24 例) であり、いずれかの群で 5 例以上に認められた臨床検査値異常変動は、血中アルブミン減少、ヘマトクリット減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、総蛋白減少、プロトロンビン/時間短縮、赤血球数減少、尿中赤血球陽性、便潜血陽性、血中クレアチンホスホキナーゼであった。治験薬投与中止に至った有害事象は便潜血陽性 (非高齢者 1 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

6) 食事の影響 (CS0747S-A-J112 試験、添付資料 5.3.1.1-1<20 年 月～ 月>)

本薬 20 mg を単回経口投与したときの血小板凝集抑制効果並びに食事が本薬及び活性代謝物 R-138727 の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討する目的で、日本人健康成人男性 24 例を対象として、2 群 2 期クロスオーバー比較試験が国内 1 施設で実施された。なお、第 2 期投与前日に被験者からの申し出により 1 例が治験を中止した。

有害事象のうち自覚症状・他覚所見は、食後投与で頭痛が 1 例に発現した。有害事象のうち臨床検査値異常変動の発現割合は、空腹時投与で 78.3% (18/23 例)、食後投与で 87.5% (21/24 例) であった。いずれかの群で 5 例以上の被験者に認められた臨床検査値異常変動は、AST 減少、血中乳酸脱水素酵素減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ減少、総蛋白減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7) 国内待機的 PCI 対象臨床薬理試験 (CS0747S-B-J107 試験、添付資料 5.3.4.2-1<2008 年 2～11 月>)

血小板凝集抑制効果を指標に本薬の用量反応性を検討する目的で、安定狭心症 (以下、「SA」)、陳旧性心筋梗塞 (以下、「OMI」) 等により待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象に、基礎治療としてアスピリン 81 又は 100 mg/日投与下で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された (目標被験者数: 各群 25 例、計 100 例)。PCI 施行時期は、本薬維持用量投与後 48 時間以内とされた。なお、本試験開始時に本邦においてクロピドグレルは PCI が適用される SA、OMI に係る効能・効果を取得していなかったため、クロピドグレルは参照薬の位置付けで設定され、非盲検下で投与することとされた。

84 例が無作為化され (本薬 10+2.5 mg (初回負荷用量+維持用量、以下同様) 群: 20 例、15+3.75 mg 群: 23 例、20+5 mg 群: 17 例、クロピドグレル 300+75 mg 群 (以下、「クロピドグレル群」): 24 例)、投与 1 日目に初回負荷用量を、続く 28 日間維持用量を朝食後反復経口投与することとされた。84 例全例に少なくとも治験薬が 1 回投与されたため、全例が安全性評価対象集団とされた。治療期中止例は 8 例 (15+3.75 mg 群 3 例、20+5 mg 群 1 例、クロピドグレル群 4 例) で、その理由は、有害事象の発現 (15+3.75 mg 群 1 例)、選択基準違反又は除外基準への抵触 (15+3.75 mg 群 2 例、クロピドグレル群 1 例)、同意の撤回 (20+5 mg 群 1 例)、血栓性イベントの発現 (クロピドグレル群 1 例)、その他若しくは治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断 (クロピドグレル群 2 例) であった。

有害事象の発現割合は、10+2.5 mg 群 70.0% (14/20 例)、15+3.75 mg 群 65.2% (15/23 例)、20+5 mg 群 52.9% (9/17 例)、クロピドグレル群 50.0% (12/24 例) であり、いずれかの群で 2 例以上発現した事象は、便潜血陽性 (10+2.5 mg 群 6 例、15+3.75 mg 群 1 例、20+5 mg 群 0 例、クロピドグレル群 3 例、以下同順)、皮下出血 (1 例、4 例、4 例、0 例)、尿中血陽性 (尿潜血陽性) (5 例、0 例、0 例、2 例)、皮下血腫 (0 例、1 例、4 例、1 例)、頭痛 (2 例、0 例、1 例、3 例)、鼻出血 (0 例、2 例、2 例、1 例)、穿刺部位出血 (1 例、0 例、0 例、2 例)、痔出血 (0 例、2 例、0 例、0 例) であった。

重篤な有害事象は、15+3.75 mg 群 1 例 (冠動脈穿孔及び心嚢内出血)、20+5 mg 群 1 例 (冠動脈乖離)、クロピドグレル群 3 例 (冠動脈閉塞、プリンツメタル狭心症、医療機器内血栓) に認められた。死亡は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 国内第Ⅱ相用量反応性試験 (CS0747S-B-J202 試験、添付資料 5.3.5.1-1<20 年 月～20 年 月>)

待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象に、基礎治療としてアスピリン 81 又は 100 mg/日投与下で、本薬又はクロピドグレルを 12 週間投与したときの安全性を指標に本薬の臨床推奨用量を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 55 施設で実施された (目標被験者数: 各群 130 例 (うち、75 歳未満かつ体重 50 kg 超の被験者 (以下、「通常被験者」) 100 例、75 歳以上又は 50 kg 以下の被験者 (以下、「高齢・低体重被験者」) 30 例)、計 390 例)。本試験では、被験者種別 (「通常被験者」又は「高齢・低体重被験者」) を層とした動的割付が実施された。なお、本試験開始時に本邦においてクロピドグレ

ルは PCI が適用される SA、OMI に係る効能・効果を取得していなかったため、クロピドグレル群は参照群の位置付けで設定された。

本薬は、初期負荷用量として 20 mg を単回経口投与した後、維持用量として、通常被験者には 3.75 mg（低用量）又は 5 mg（高用量）を、高齢・低体重被験者には 2.5 mg（低用量）又は 3.75 mg（高用量）をそれぞれ 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされた。クロピドグレルは、初期負荷用量として 300 mg を単回経口投与した後、維持用量として 75 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与することとされた。PCI 施行時期は、本薬又はクロピドグレルの初回投与後 6 時間以降、4 日以内とされた。

主な組入れ基準は、冠動脈造影法（以下、「CAG」）又は冠動脈コンピュータ断層法によって狭窄が確認された SA、OMI 等により、待機冠動脈内ステント治療の施行を予定している冠動脈疾患患者で、基礎治療薬としてアスピリン 81 又は 100 mg/日を治験薬投与開始日から投与終了日まで併用可能な体重 40 kg を超える患者とされた。主な除外基準は、急性心筋梗塞（ST 上昇型心筋梗塞（以下、「STEMI」）、非 ST 上昇型心筋梗塞（以下、「NSTEMI」））又は Braunwald 分類Ⅲの不安定狭心症（以下、「UA」）の患者、頭蓋内出血を認めるか、その既往を有する患者、脳梗塞症（画像診断等でのみ認められた無症候性脳梗塞は除く）又は一過性脳虚血性発作（以下、「TIA」）を認めるか、その既往を有する患者、血圧コントロール不良な高血圧症患者（治験薬投与開始前の安静時座位血圧値が収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）とされた。

無作為化された 422 例のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された 421 例（通常被験者：本薬 20+3.75 mg 投与（低用量群）104 例、本薬 20+5 mg 投与（高用量群）103 例、クロピドグレル群 104 例、高齢・低体重被験者：本薬 20+2.5 mg 投与（低用量群）37 例、本薬 20+3.75 mg 投与（高用量群）37 例、クロピドグレル群 36 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。このうち、PCI を施行しなかった 9 例（通常被験者：3 例、3 例、3 例）を除く 412 例（通常被験者：101 例、100 例、101 例、高齢・低体重被験者：37 例、37 例、36 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、本薬 20+5 mg 投与（高用量群）に割り付けられたが誤投与によりクロピドグレルを投与された 1 例（安全性解析対象集団採用症例）及びクロピドグレル群に割り付けられたが誤投与により本薬 20+5 mg を投与された 1 例（安全性解析対象集団及び FAS 採用症例）は、安全性の評価では実際に投与された治験薬の投与群として集計され、有効性の評価では割り付けられた治験薬の投与群として集計された。

安全性の主要評価項目は治験薬投与期間中の冠動脈バイパス術（以下、「CABG」）に関連しない大出血及び小出血（Thrombolysis in Myocardial Infarction（以下、「TIMI」）基準）の発現割合、副次評価項目は、①大出血、②小出血、③臨床的に重要な出血、④その他の出血、⑤投与中止に至る出血性イベント、⑥大出血、小出血及び臨床的に重要な出血の複合イベント、⑦すべての出血性イベントの発現割合とされた。第三者による安全性イベント評価委員会の再評価・分類の結果が各出血性イベントの最終評価とされた。治験薬投与期間中の CABG に関連しない出血性イベントの発現割合は、表 15 のとおりであった。

表 15：治験薬投与期間中の出血分類別 CABG に関連しない出血性イベント

: 安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	通常被験者			高齢・低体重被験者		
	本薬 20+3.75mg (N=104) n (%)	本薬 20+5mg (N=103) n (%)	クロピド グレル (N=104) n (%)	本薬 20+2.5mg (N=37) n (%)	本薬 20+3.75mg (N=37) n (%)	クロピド グレル (N=36) n (%)
大出血及び小出血	4 (3.8)	0 (0)	3 (2.9)	0 (0)	1 (2.7)	1 (2.8)
すべての出血性イベント	29 (27.9)	37 (35.9)	33 (31.7)	8 (21.6)	15 (40.5)	10 (27.8)
大出血	0 (0)	0 (0)	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
小出血	4 (3.8)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (2.7)	1 (2.8)
臨床的に重要な出血	2 (1.9)	5 (4.9)	3 (2.9)	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)
その他の出血	25 (24.0)	34 (33.0)	28 (26.9)	7 (18.9)	14 (37.8)	9 (25.0)
投与中止に至る出血性イベント	2 (1.9)	0 (0)	3 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
大出血、小出血及び臨床的に重要な出血	6 (5.8)	5 (4.9)	6 (5.8)	1 (2.7)	1 (2.7)	1 (2.8)

出血性イベントの内訳は、以下のとおりであった。大出血は、通常被験者のクロピドグレル群で胃腸出血、下部消化管出血各 1 例であった。小出血は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与で血管穿刺部位血腫、心タンポナーデ、血腫、出血性十二指腸潰瘍各 1 例、クロピドグレル群で心タンポナーデ 1 例であり、高齢・低体重被験者の本薬 20+3.75 mg 投与で皮下血腫 1 例、クロピドグレル群で心嚢内出血 1 例であった。臨床的に重要な出血は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与で直腸出血、硝子体出血各 1 例、本薬 20+5 mg 投与で血尿 2 例、網膜出血、糖尿病性網膜症、鼻出血各 1 例、クロピドグレル群で血尿 2 例、下部消化管出血 1 例であり、高齢・低体重被験者の本薬 20+2.5 mg 投与で網膜出血 1 例であった。投与中止に至る出血性イベントは、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与で心タンポナーデ、出血性十二指腸潰瘍各 1 例、クロピドグレル群で心タンポナーデ、胃腸出血、下部消化管出血各 1 例であった。

有害事象の発現割合は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与 74.0% (77/104 例)、本薬 20+5 mg 投与 68.0% (70/103 例)、クロピドグレル群 73.1% (76/104 例)、高齢・低体重被験者の本薬 20+2.5 mg 投与 75.7% (28/37 例)、本薬 20+3.75 mg 投与 81.1% (30/37 例)、クロピドグレル群 77.8% (28/36 例) であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、表 16 のとおりであった。

表 16：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA/J Ver 12.0)	通常被験者			高齢・低体重被験者		
	本薬 20+3.75mg (N=104) n (%)	本薬 20+5mg (N=103) n (%)	クロピド グレル (N=104) n (%)	本薬 20+2.5mg (N=37) n (%)	本薬 20+3.75mg (N=37) n (%)	クロピド グレル (N=36) n (%)
心臓障害						
急性心筋梗塞	0 (0)	6 (5.8)	3 (2.9)	0 (0)	2 (5.4)	2 (5.6)
心筋梗塞	5 (4.8)	6 (5.8)	2 (1.9)	3 (8.1)	4 (10.8)	2 (5.6)
胃腸障害						
上腹部痛	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0 (0)	0 (0)	2 (5.6)
便秘	3 (2.9)	3 (2.9)	3 (2.9)	2 (5.4)	2 (5.4)	3 (8.3)
下痢	2 (1.9)	2 (1.9)	3 (2.9)	2 (5.4)	0 (0)	2 (5.6)
痔出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.4)	0 (0)
全身障害および投与局所状態						
胸部不快感	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.6)
胸痛	1 (1.0)	2 (1.9)	0 (0)	2 (5.4)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系障害						
肝機能異常	0 (0)	6 (5.8)	5 (4.8)	1 (2.7)	2 (5.4)	2 (5.6)
感染症および寄生虫症						
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	2 (5.6)
鼻咽頭炎	12 (11.5)	13 (12.6)	13 (12.5)	2 (5.4)	4 (10.8)	3 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症						
皮下血腫	3 (2.9)	5 (4.9)	1 (1.0)	0 (0)	2 (5.4)	0 (0)
臨床検査						
ALT 増加	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (5.6)
AST 増加	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (1.9)	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (5.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0)	4 (10.8)	1 (2.8)
尿中血陽性	2 (1.9)	3 (2.9)	4 (3.8)	1 (2.7)	2 (5.4)	1 (2.8)
血中 ALP 増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (5.4)	1 (2.7)	4 (11.1)
神経系障害						
頭痛	1 (1.0)	4 (3.9)	4 (3.8)	0 (0)	2 (5.4)	2 (5.6)
腎および尿路障害						
血尿	2 (1.9)	4 (3.9)	3 (2.9)	0 (0)	2 (5.4)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	5 (4.8)	8 (7.8)	7 (6.7)	1 (2.7)	0 (0)	2 (5.6)
皮膚および皮下組織障害						
皮下出血	11 (10.6)	18 (17.5)	12 (11.5)	0 (0)	6 (16.2)	4 (11.1)
血管障害						
高血圧	4 (3.8)	3 (2.9)	3 (2.9)	3 (8.1)	2 (5.4)	2 (5.6)

死亡は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与で 2 例（死因：心室性頻脈、嚥下性肺炎）に認められた。治験薬との因果関係は、心室性頻脈の 1 例は関連あり、嚥下性肺炎の 1 例は関連なしと判定された。

重篤な有害事象の発現割合は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与 8.7% (9/104 例)、本薬 20+5 mg 投与 10.7% (11/103 例)、クロピドグレル群 8.7% (9/104 例)、高齢・低体重被験者の本薬 20+2.5 mg 投与 8.1% (3/37 例)、本薬 20+3.75 mg 投与 10.8% (4/37 例)、クロピドグレル群 13.9% (5/36 例) であった。内訳は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与で心筋梗塞・心タンポナーデ・嚥下性肺炎、動静脈瘻、心タンポナーデ・記憶障害、冠動脈狭窄、血腫、心室性頻脈、硝子体出血、回転性めまい、出血性十二指腸潰瘍各 1 例、本薬 20+5 mg 投与で心筋梗塞、急性心筋梗塞、狭心症、皮下血腫各 2 例、急性心筋梗塞・骨癒合症、心不全、胸痛各 1 例、

クロピドグレル群で下部消化管出血 2 例、心臓神経症、冠動脈穿孔・心タンポナーデ・心筋梗塞、胃腸出血、胃癌・胃出血、上腹部痛、不安定狭心症・うっ血性心不全、尿管結石各 1 例、高齢・低体重被験者の本薬 20+2.5 mg 投与で胸部不快感、冠動脈バイパス・術中出血、緑内障各 1 例、本薬 20+3.75 mg 投与でうっ血性心不全、胸部不快感、プリンツメタル狭心症、皮下血腫各 1 例、クロピドグレル群で急性心筋梗塞、心房頻脈、呼吸停止、心筋梗塞、C-反応性蛋白増加・胸部不快感各 1 例であった。

有害事象の発現による投与中止は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与で 5 例（心筋梗塞、心タンポナーデ、心室性頻脈、薬疹、出血性十二指腸潰瘍が各 1 例）、本薬 20+5 mg 投与で 1 例（高血圧）、クロピドグレル群で 4 例（心タンポナーデ、胃腸出血、蕁麻疹、下部消化管出血が各 1 例）、高齢・低体重被験者の本薬 20+2.5 mg 投与で 1 例（貧血）、本薬 20+3.75 mg 投与で 2 例（肝機能異常、口唇腫脹が各 1 例）、クロピドグレル群で 1 例（血圧上昇）に認められた。

有効性の評価項目である治験薬投与期間中の主要心・脳血管イベント 1（Major Adverse Cardiovascular Event（以下、「MACE」）1：全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、再入院を要する心筋虚血及び血行再建術）の発現割合は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与 4.0%（4/101 例）、本薬 20+5 mg 投与 13.0%（13/100 例）、クロピドグレル群 4.0%（4/101 例）、高齢・低体重被験者の本薬 20+2.5 mg 投与 5.4%（2/37 例）、本薬 20+3.75 mg 投与 10.8%（4/37 例）、クロピドグレル群 11.1%（4/36 例）であった。MACE1 の内訳は、通常被験者の本薬 20+3.75 mg 投与で全死亡 1 例、非致死性心筋梗塞 3 例、本薬 20+5 mg 投与で非致死性心筋梗塞 13 例、クロピドグレル群で非致死性心筋梗塞 4 例、高齢・低体重被験者の本薬 20+2.5 mg 投与で非致死性心筋梗塞 2 例、本薬 20+3.75 mg 投与で非致死性心筋梗塞 3 例、再入院を要する心筋虚血 1 例、クロピドグレル群で非致死性心筋梗塞 4 例であった。非致死性心筋梗塞の内訳は、PCI 施行後 48 時間超で自然発症した通常被験者の本薬 20+5 mg 投与 1 例以外は、いずれも PCI に関連した心筋梗塞（PCI 施行後 48 時間以内の発症）であった。また、非致死性脳卒中及び血行再建術は、いずれの群でも認められなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（CS0747S-B-J301 試験、添付資料 5.3.5.1-2、実施期間 20 年 月～20 年 月）

PCI を施行予定の急性冠症候群（以下、「ACS」）患者を対象に、基礎治療としてアスピリンを投与した上で、本薬又はクロピドグレルを 24～48 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 162 施設で実施された（目標被験者数：各群 600 例、計 1200 例）。

基礎治療のアスピリンは治験薬投与開始日から投与終了日まで継続して併用することとされ、初回投与量として 81～330 mg を単回経口投与した後、81～100 mg を 1 日 1 回経口投与された。本薬は、原則として PCI 施行前に初回負荷用量として 20 mg を単回経口投与した後、維持用量として 3.75 mg を 1 日 1 回（原則朝食後）経口投与することとされた。対照薬であるクロピドグレルは、原則として PCI 施行前に初回負荷用量として 300 mg を単回経口投与した後、維持用量として 75 mg を 1 日 1 回（原則朝食後）経口投与することとされた。なお、24 週以降で何らかの理由によりチエノピリジン系抗血小板薬の投与が不要と判断された場合、中止基

準に該当しない場合も治験薬投与を終了することが可とされた。PCI 施行時期は、本薬又はクロピドグレルの初回負荷用量投与後 4 日以内とされた。

主な組入れ基準は、治験薬投与開始前 72 時間以内に、安静時 10 分以上持続する胸部不快感又は虚血症状を有し、PCI の施行を予定している 20 歳以上の ACS 患者で、治験薬投与開始前 72 時間以内に①標準 12 誘導心電図の一つ以上の誘導で新規又は新規と推測される 1 mm (0.1 mV) 以上の ST 上昇又は低下、②標準 12 誘導心電図の一つ以上の誘導で新規又は新規と推測される 3 mm (0.3 mV) 以上の T 波の陰転、③クレアチンキナーゼ MB 分画 (以下、「CK-MB」)、トロポニン T、トロポニン I のうち少なくとも 1 項目が正常上限を上回る (CK-MB 又はトロポニンのデータがない場合は、クレアチンキナーゼが基準値上限の 2 倍を超える)、のうちいずれか一つ以上を認める患者とされた。なお、TIMI リスクスコアが 3 以上の患者を組み入れることが推奨された。主な除外基準は、頭蓋内出血の合併又は既往を有する患者 (磁気共鳴画像法所見でのみ認められる無症候性微小出血は除く)、脳梗塞症 (画像診断等でのみ認められた無症候性脳梗塞は除く)、TIA の合併又は既往を有する患者、血圧コントロール不良な高血圧症患者、重度の肝障害 (劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍) の合併又は既往を有する患者、慢性透析の施行患者又は重度の腎障害 (ネフローゼ症候群、急性腎不全、慢性腎不全、尿毒症、水腎症、外因性のものを除く肉眼的血尿) を合併する患者とされた。また、血小板凝集抑制作用又は抗凝固作用を有し、かつ出血を助長するおそれのある薬剤 (例: ワルファリン、ダビガトラン) を治験薬投与開始日に使用している患者又は開始日以降に必要となる患者も除外された。

無作為化された 1385 例 (本薬群 697 例、クロピドグレル群 688 例、以下同順) のうち、治験薬が 1 回も投与されなかった 22 例 (12 例、10 例) を除いた 1363 例 (685 例、678 例) が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団の全症例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期中止例は 395 例 (195 例、200 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (53 例、59 例)、ステントが留置されなかった (50 例、60 例)、併用禁止薬の規定に抵触 (35 例、33 例)、同意撤回 (24 例、21 例)、選択基準違反又は除外基準への抵触 (13 例、15 例) であった。なお、クロピドグレル群に割り付けられ、初回負荷用量はクロピドグレルが投与されたが、その後誤って本薬 3.75 mg が 1 回投与された 1 例 (安全性解析対象集団及び FAS 採用症例) は、クロピドグレル群として集計された。

治験薬の投与期間 (平均値±標準偏差) は、本薬群 213.5±121.21 日、クロピドグレル群 207.5±122.81 日であった。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始から治験薬投与開始 24 週後までに認められた主要心血管イベント 1 (MACE1: 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント) の発現割合とされた。なお、有効性イベントは、有効性イベント評価委員が割付群盲検下において症例報告書等をもとに再評価、分類した結果が最終評価とされた。治験薬投与開始 24 週後までの MACE1 の発現割合は、本薬群 9.3% (64/685 例)、クロピドグレル群 11.8% (80/678 例) であり、Cox 回帰[†]を用いて求めたクロピドグレル群に対する本薬群の

[†] 年齢 (75 歳以上、75 歳未満) 及び初回 PCI の治療病変部位数 (複数病変、1 病変、初回 PCI なし) を共変量とした Cox 回帰モデル

MACE1 の発現に関するハザード比 [95%信頼区間] は 0.773 [0.557~1.074] であった。MACE1 の累積発現率の推移は図 3 に示した Kaplan-Meier 曲線のとおりであった。

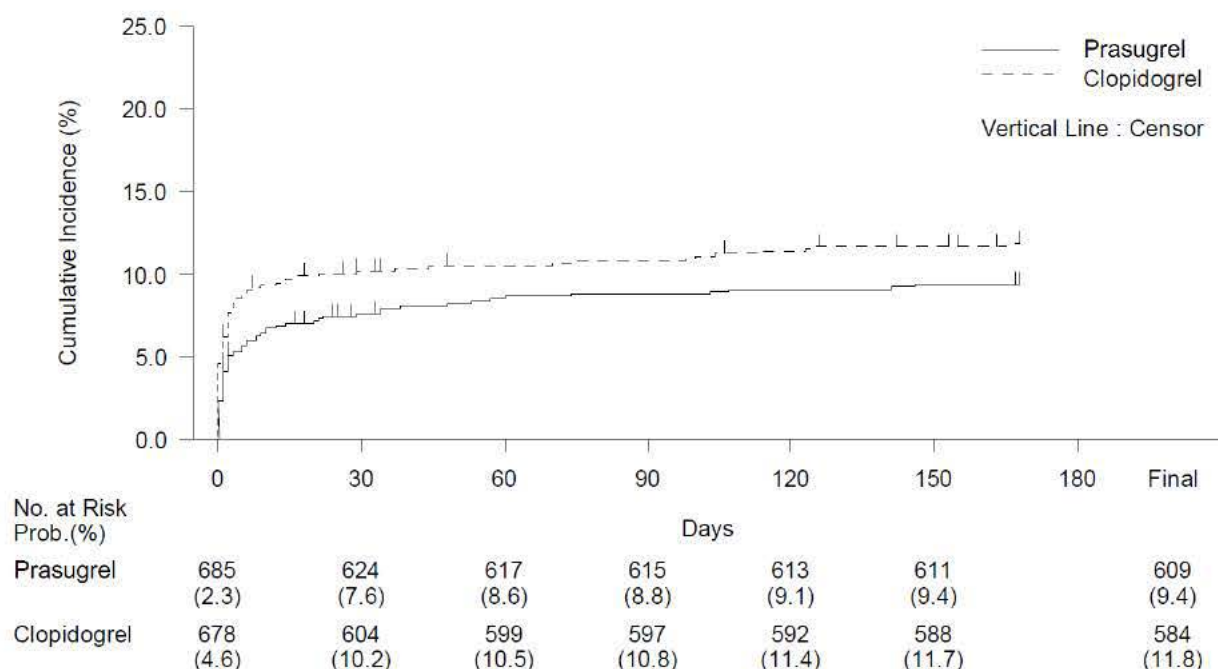


図 3：治験薬投与開始 24 週後までの MACE1 累積発現率：FAS（提出資料一部改変）

有効性の副次評価項目とされた、治験薬投与開始から追跡終了日、投与終了・中止 14 日後、並びに投与開始 30 及び 90 日後までの MACE1 の発現割合は表 17 のとおりであった。

表 17：期間別の MACE1 の発現割合：FAS（提出資料一部改変）

期間	本薬群 (N=685)	クロピドグレル群 (N=678)	ハザード比 ^a [95%信頼区間]
治験薬投与開始から追跡終了日	74 (10.8)	84 (12.4)	0.849 [0.621~1.161]
治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後	67 (9.8)	78 (11.5)	0.826 [0.596~1.145]
治験薬投与開始から投与開始 30 日後	52 (7.6)	69 (10.2)	0.732 [0.510~1.049]
治験薬投与開始から投与開始 90 日後	60 (8.8)	73 (10.8)	0.796 [0.566~1.121]

n (%)、a：年齢 (75 歳以上、75 歳未満) 及び初回 PCI の治療病変部位数 (複数病変、1 病変、初回 PCI なし) を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき求めた。

有効性の副次評価項目とされた、有効性イベントの各複合エンドポイント (①MACE2 (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、狭心症による再入院、血行再建術)、②心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、③心血管死、非致死性心筋梗塞、血行再建術、④全死亡、非致死性心筋梗塞、血行再建術、⑤ステント血栓症、⑥心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、ステント血栓症) 及び主な各有効性イベントの治験薬投与開始から投与開始 24 週後までの発現割合は表 18 のとおりであった。

表 18：治験薬投与開始から投与開始 24 週後までの
各複合エンドポイント及びそれらを構成する各有効性イベントの発現割合：FAS（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=685)	クロピドグレル群 (N=678)
MACE2	87 (12.7)	97 (14.3)
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中	64 (9.3)	81 (11.9)
心血管死、非致死性心筋梗塞、血行再建術	82 (12.0)	90 (13.3)
全死亡、非致死性心筋梗塞、血行再建術	82 (12.0)	92 (13.6)
ステント血栓症	3 (0.4)	5 (0.7)
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、ステント血栓症	67 (9.8)	80 (11.8)
全死亡	9 (1.3)	8 (1.2)
心血管死	9 (1.3)	6 (0.9)
非心血管死	0 (0.0)	2 (0.3)
非致死性心筋梗塞	52 (7.6)	68 (10.0)
非致死性脳卒中	3 (0.4)	8 (1.2)
非致死性虚血性脳卒中	3 (0.4)	7 (1.0)
非致死性非虚血性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.1)
狭心症による再入院	5 (0.7)	0 (0.0)
血行再建術	31 (4.5)	32 (4.7)

n (%)

安全性について、出血性イベントに関する評価項目は、治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までの CABG に関連しない出血性イベント（①大出血（TIMI 出血基準 Major、以下同様）、②大出血及び小出血（TIMI 出血基準 Minor、以下同様）、③大出血、小出血及び臨床的に重要な出血、④投与中止に至る出血性イベント、⑤すべての出血性イベント（大出血、小出血、「臨床的に重要な出血」及び「その他の出血」））の発現割合とされた。なお、各出血性イベントの最終評価として、安全性イベント評価委員が割付群盲検下において症例報告書等をもとに各イベントを再評価、分類した結果が採用された。治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までの CABG に関連しない出血性イベントの発現割合は、表 19 のとおりであった。

表 19：治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までの出血分類別 CABG に関連しない出血性イベントの発現割合
：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=685)	クロピドグレル群 (N=678)
大出血	13 (1.9)	15 (2.2)
生命を脅かす出血	4 (0.6)	7 (1.0)
致死性出血	2 (0.3)	1 (0.1)
小出血	27 (3.9)	15 (2.2)
臨床的に重要な出血	29 (4.2)	39 (5.8)
大出血及び小出血	39 (5.7)	29 (4.3)
大出血、小出血及び臨床的に重要な出血	66 (9.6)	65 (9.6)
投与中止に至る出血性イベント	16 (2.3)	20 (2.9)
すべての出血性イベント	341 (49.8)	247 (36.4)

n (%)

出血性有害事象のうち、大出血の内訳（重複あり）は、本薬群では、術中出血 5 例、血管穿刺部位血腫 3 例、くも膜下出血 2 例、血尿、血腫、メレナ、脳幹出血、下部消化管出血、心嚢内出血、上部消化管出血、前腕骨折、肝損傷、腎損傷各 1 例であり、クロピドグレル群では、術中出血 4 例、血管穿刺部位血腫 3 例、穿刺部位出血 2 例、血管偽動脈瘤、出血性貧血、出血

性十二指腸潰瘍、痔出血、脳出血、心嚢内出血、血腫、出血性ショック、出血性腸憩室炎、後腹膜血腫、硬膜下血腫が1例であった。小出血の内訳（重複あり）は、本薬群では、血管穿刺部位血腫6例、皮下血腫4例、皮下出血、上部消化管出血、血腫各2例、穿刺部位出血、胃腸出血、血管穿刺部位出血、外傷性出血、心嚢内出血、後腹膜血腫、血便排泄、出血性腸憩室、メレナ、鼻出血、術中出血、心筋断裂、心タンポナーデ各1例であり、クロピドグレル群では、後腹膜血腫、皮下血腫各2例、憩室炎、腫瘍出血、心嚢内出血、血腫、出血、肺出血、出血性胃潰瘍、皮下出血、血管穿刺部位血腫、穿刺部位出血、血管穿刺部位出血各1例であった。「臨床的に重要な出血」の主な内訳は、本薬群では、血尿、網膜出血各5例、胃腸出血3例、鼻出血2例であり、クロピドグレル群では、血尿、網膜出血、鼻出血各7例、硝子体出血3例、胃腸出血、皮下出血、血便排泄各2例であった。投与中止に至る出血性イベントの主な内訳は、本薬群では、くも膜下出血、血管穿刺部位血腫各2例であり、クロピドグレル群では、血管穿刺部位血腫2例であった。

治験薬投与開始から後観察終了日までの有害事象の発現割合は、本薬群 89.8% (615/685 例)、クロピドグレル群 88.5% (600/678 例) であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、表 20 のとおりであった。

表 20：いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA/J Ver.14.1)	本薬群 (N=685)	クロピドグレル群 (N=678)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	100 (14.6)	116 (17.1)
精神障害		
不眠症	30 (4.4)	37 (5.5)
神経系障害		
頭痛	42 (6.1)	41 (6.0)
心臓障害		
心筋梗塞	86 (12.6)	67 (9.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	56 (8.2)	40 (5.9)
胃腸障害		
便秘	68 (9.9)	54 (8.0)
下痢	36 (5.3)	28 (4.1)
肝胆道系障害		
肝機能異常	39 (5.7)	33 (4.9)
皮膚および皮下組織障害		
皮下出血	67 (9.8)	57 (8.4)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	57 (8.3)	46 (6.8)
腎および尿路障害		
血尿	74 (10.8)	54 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	35 (5.1)	36 (5.3)
血管穿刺部位血腫	38 (5.5)	22 (3.2)
臨床検査		
血中 CK-MB 増加	40 (5.8)	40 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症		
ステント内冠動脈再狭窄	39 (5.7)	38 (5.6)

n (%)

死亡は、本薬群で 8 例（心筋断裂 2 例、心不全・僧帽弁閉鎖不全症、心不全・不整脈、心筋断裂・心嚢内出血、心原性ショック、肺炎、脳幹出血各 1 例）、クロピドグレル群で 7 例（心室破裂・心嚢内出血、心筋断裂・心嚢内出血、脳梗塞、医療機器内血栓、心室細動、心原性ショック、心不全各 1 例）に認められ、本薬群の脳幹出血、心嚢内出血各 1 例、クロピドグレル群の心嚢内出血 2 例、心室細動 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 27.4% (188/685 例)、クロピドグレル群 25.4% (172/678 例) であった。いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象は、ステント内冠動脈再狭窄（本薬群 5.3%、クロピドグレル群 5.0%、以下同順）、冠動脈狭窄（3.9%、3.8%）、不安定狭心症（以下、「UA」）（1.5%、0.9%）、冠動脈再狭窄（0.7%、1.5%）、狭心症（1.3%、0.6%）、心不全（1.2%、1.0%）、脳梗塞（1.0%、0.7%）であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 7.9% (54/685 例)、クロピドグレル群 9.0% (61/678 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、貧血（2 例、2 例）、鉄欠乏性貧血（2 例、0 例）、脳梗塞（5 例、5 例）、くも膜下出血（2 例、0 例）、心不全（2 例、3 例）、肝機能異常（3 例、1 例）、薬疹（3 例、5 例）、発疹（2 例、2 例）、血管穿刺部位血腫（2 例、2 例）、医療機器内血栓（0 例、2 例）、血小板数減少（2 例、1 例）であった。

2) 国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験 (CS0747S-B-J302 試験、添付資料 5.3.5.1-3、実施期間 20 年 月～20 年 月)

待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象に、基礎治療としてアスピリンを投与した上で、本薬又はクロピドグレルを 24～48 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 100 施設で実施された (目標被験者数: 各群 300 例、計 600 例)。なお、本試験開始時に本邦においてクロピドグレルは PCI が適用される SA、OMI に係る効能・効果を取得していなかったため、クロピドグレル群は参照群の位置付けで設定された。

基礎治療のアスピリンは治験薬投与開始日から投与終了日まで継続して併用することとされ、81～100 mg を 1 日 1 回経口投与された。初回負荷投与を行う場合は、本薬は、初回負荷用量として 20 mg を単回経口投与した後、維持用量として 3.75 mg を 1 日 1 回 (原則朝食後) 経口投与することとされた。クロピドグレルは、初回負荷用量として 300 mg を単回経口投与した後、維持用量として 75 mg を 1 日 1 回 (原則朝食後) 経口投与することとされた。初回負荷投与を行わない場合は、本薬は維持用量として 3.75 mg を、クロピドグレルは維持用量として 75 mg を、それぞれ 1 日 1 回 (原則朝食後) 経口投与することとされた。投与開始 24 週後以降で何らかの理由によりチエノピリジン系抗血小板薬の投与が不要と判断された場合、中止基準に該当しない場合も治験薬投与を終了することが可とされた。なお、初回負荷投与を行う場合は、初回負荷用量投与後 6～96 時間以内に PCI を施行し、初回負荷投与を行わない場合は、維持用量投与開始後 14～21 日以内に PCI を施行した。

主な組入れ基準は、CAG 又は冠動脈コンピュータ断層撮影検査により狭窄が確認された SA、OMI 等、待機的冠動脈内ステント治療の施行を予定している冠動脈疾患患者とされた。主な除外基準は、頭蓋内出血の合併又は既往を有する患者 (画像診断でのみ認められる無症候性微小出血は除く)、脳梗塞症の合併又は既往を有する患者 (画像診断でのみ認められる無症候性脳梗塞は除く)、血圧コントロール不良な高血圧症患者、重度の肝障害 (劇症肝炎、肝硬変、肝腫瘍) の合併又は既往を有する患者、慢性透析の患者又は重度の腎障害 (ネフローゼ症候群、急性腎不全、慢性腎不全、尿毒症、水腎症) を合併する患者とされた。

無作為化された 751 例 (本薬群 377 例、クロピドグレル群 374 例、以下同順) のうち、治験薬が 1 回も投与されなかった 9 例 (7 例、2 例) を除いた 742 例 (370 例、372 例) が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団の全症例が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期中止例は 135 例 (57 例、78 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (18 例、20 例)、同意撤回 (9 例、10 例) であった。

治験薬の投与期間 (平均値±標準偏差) は、本薬群の初回負荷用量あり (269 例) が 242.8±94.04 日、初回負荷用量なし (101 例) が 233.4±92.48 日、クロピドグレル群の初回負荷用量あり (266 例) が 222.1±105.46 日、初回負荷用量なし (106 例) が 220.7±101.80 日であった。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与開始から治験薬投与開始 24 週後までに認められた主要心血管イベント (MACE: 心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中の複合エンドポイント) の発現割合とされた。なお、有効性イベントの最終評価として、有効性イベント評価委員が割付群盲検下において症例報告書等をもとに各イベントを再評価、分類した結果が採用された。治験薬投与開始 24 週後までの MACE の発現割合は、本薬群 4.1% (15/370 例)

でその 95%信頼区間は [2.3~6.6]、クロピドグレル群 6.7% (25/372 例) でその 95%信頼区間は [4.4~9.8] であった。MACE の累積発現率の推移は図 4 に示した Kaplan-Meier 曲線のとおりであった。

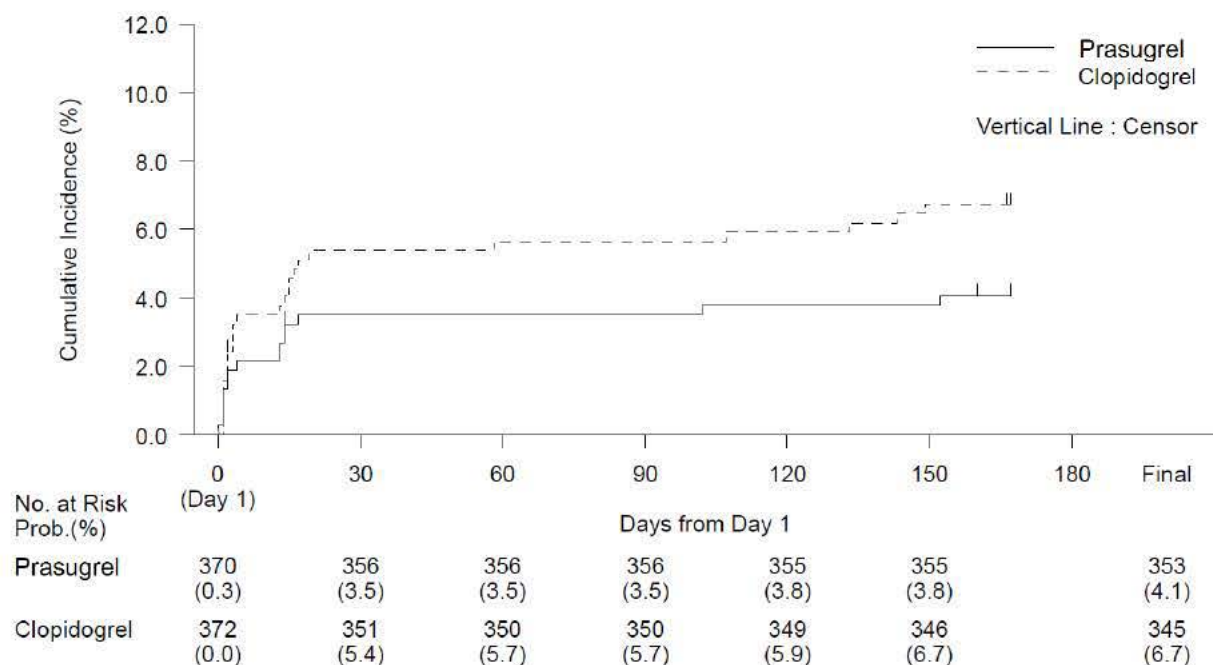


図 4：治験薬投与開始 24 週後までの MACE 累積発現率：FAS（提出資料一部改変）

有効性の副次評価項目とされた、治験薬投与開始から追跡終了日、投与終了・中止 14 日後、並びに投与開始から PCI 施行 30 及び 90 日後までの MACE の発現割合は表 21 のとおりであった。

表 21：期間別の MACE の発現割合：FAS（提出資料一部改変）

期間	本薬群	クロピドグレル群
治験薬投与開始から追跡終了日	17/370 (4.6)	28/372 (7.5)
治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後	16/370 (4.3)	28/372 (7.5)
治験薬投与開始から PCI 施行 30 日後	13/361 (3.6)	20/349 (5.7)
治験薬投与開始から PCI 施行 90 日後	13/361 (3.6)	21/349 (6.0)

n/N (%)

有効性の副次評価項目とされた、有効性イベントの各複合エンドポイント（①心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、②心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、狭心症による再入院、血行再建術、③心血管死、非致死性心筋梗塞、血行再建術、④全死亡、非致死性心筋梗塞、血行再建術、⑤ステント血栓症、⑥心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、ステント血栓症）及び主な各有効性イベントの治験薬投与開始から治験薬投与開始 24 週後までの発現割合は表 22 のとおりであった。

表 22：治験薬投与開始から投与開始 24 週後までの

各複合エンドポイント及びそれらを構成する各有効性イベントの発現割合：FAS（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=370)	クロピドグレル群 (N=372)
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中	15 (4.1)	26 (7.0)
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、狭心症による再入院、血行再建術	22 (5.9)	32 (8.6)
心血管死、非致死性心筋梗塞、血行再建術	19 (5.1)	31 (8.3)
全死亡、非致死性心筋梗塞、血行再建術	19 (5.1)	31 (8.3)
ステント血栓症	0 (0.0)	1 (0.3)
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性虚血性脳卒中、ステント血栓症	15 (4.1)	25 (6.7)
全死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管死	0 (0.0)	0 (0.0)
非心血管死	0 (0.0)	0 (0.0)
非致死性心筋梗塞	12 (3.2)	24 (6.5)
非致死性脳卒中	3 (0.8)	2 (0.5)
非致死性虚血性脳卒中	3 (0.8)	1 (0.3)
非致死性非虚血性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.3)
狭心症による再入院	0 (0.0)	1 (0.3)
血行再建術	8 (2.2)	9 (2.4)

n (%)

安全性について、出血性イベントに関する評価項目は、治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までの CABG に関連しない出血性イベント（①大出血（TIMI 出血基準 Major、以下同様）、②大出血及び小出血（TIMI 出血基準 Minor、以下同様）③大出血、小出血及び臨床的に重要な出血、④投与中止に至る出血性イベント、⑤すべての出血性イベント（大出血、小出血、「臨床的に重要な出血」及び「その他の出血」））の発現割合とされた。なお、各出血性イベントは、安全性イベント評価委員が割付群盲検下において症例報告書等をもとに再評価、分類した結果が最終評価とされた。治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までの CABG に関連しない出血性イベントの発現割合は、表 23 のとおりであった。

表 23：治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までの

出血分類別 CABG に関連しない出血性イベントの発現割合：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=370)	クロピドグレル群 (N=372)
大出血	0 (0.0)	8 (2.2)
生命を脅かす出血	0 (0.0)	3 (0.8)
致死性出血	0 (0.0)	0 (0.0)
小出血	6 (1.6)	3 (0.8)
臨床的に重要な出血	14 (3.8)	12 (3.2)
大出血及び小出血	6 (1.6)	11 (3.0)
大出血、小出血及び臨床的に重要な出血	20 (5.4)	23 (6.2)
投与中止に至る出血性イベント	9 (2.4)	9 (2.4)
すべての出血性イベント	141 (38.1)	128 (34.4)

n (%)

出血性有害事象のうち、大出血の内訳（重複あり）は、本薬群では、処置による出血、冠動脈バイパス各 1 例であり、クロピドグレル群では、腫瘍出血、視床出血、心タンポナーデ、出

血性腸憩室、胃腸出血、上部消化管出血、血尿、処置による出血、硬膜下血腫、脳挫傷各 1 例であった。小出血の内訳は、本薬群では、胃腸出血、上部消化管出血、皮下出血、穿刺部位出血、処置による出血、皮下血腫、血管偽動脈瘤各 1 例、クロピドグレル群では、血便排泄、血管穿刺部位出血、尿道損傷各 1 例であった。「臨床的に重要な出血」の内訳は、本薬群では、鼻出血、血尿各 3 例、硝子体出血、皮下出血各 2 例、網膜出血、胃腸出血、歯肉出血、処置による出血各 1 例、クロピドグレル群では、網膜出血、鼻出血、血尿各 2 例、血腫、虚血性大腸炎、変色便、皮下出血、前立腺出血、便潜血陽性各 1 例であった。

治験薬投与開始から後観察終了日までの有害事象の発現割合は、本薬群 82.2% (304/370 例)、クロピドグレル群 78.5% (292/372 例) であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎 (本薬群 19.7% (73/370 例)、クロピドグレル群 21.5% (80/372 例)、以下同順)、皮下出血 (13.0% (48/370 例)、9.4% (35/372 例))、心筋梗塞 (8.4% (31/370 例)、5.1% (19/372 例))、冠動脈狭窄 (6.2% (23/370 例)、3.5% (13/372 例))、鼻出血 (5.7% (21/370 例)、6.2% (23/372 例))、血管穿刺部位血腫 (5.1% (19/370 例)、4.8% (18/372 例))、皮下血腫 (5.1% (19/370 例)、3.2% (12/372 例)) であった。

死亡は、本薬群で 1 例 (急性心筋梗塞)、クロピドグレル群で 1 例 (急性膵炎) に認められ、クロピドグレル群の急性膵炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 20.8% (77/370 例)、クロピドグレル群 21.0% (78/372 例) であった。いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象は、冠動脈狭窄 (本薬群 5.1%、クロピドグレル群 3.2%、以下同順)、冠動脈再狭窄 (2.4%、2.7%)、狭心症 (1.4%、2.4%)、白内障 (1.1%、0.3%)、腸閉塞 (1.1%、0.0%) であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 2.4% (9/370 例)、クロピドグレル群 2.4% (9/372 例) であった。内訳は、本薬群では、胃腸出血、皮下出血各 2 例、硝子体出血、鼻出血、上部消化管出血、穿刺部位出血、皮下血腫各 1 例、クロピドグレル群では、視床出血、心タンポナーデ、血腫、胃腸出血、上部消化管出血、出血性腸憩室、皮下出血、血尿、硬膜下血腫各 1 例であった。

3) 海外 ACS 第Ⅲ相試験 (TRITON-TIMI 38 試験、添付資料 5.3.5.1-4、実施期間 2004 年 11 月～2007 年 7 月、参考資料)

PCI を施行予定の ACS 患者を対象に、基礎治療としてアスピリンを投与した上で本薬を 6 ヶ月以上 (最長 15 ヶ月) 投与したときの有効性に関してのクロピドグレルに対する優越性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (以下、「海外 ACS 第Ⅲ相試験」) が欧米を含む海外 30 ヶ国 725 施設で実施された (目標被験者数: 計約 13000 例、うち、STEMI の目標被験者数の上限は 3500 例とされた)。本試験では、施設毎に被験者背景 (「UA 及び NSTEMI」又は「STEMI」) を因子とした層別割付が実施された。

基礎治療のアスピリンは、PCI 施行 24 時間以内に 75～325 mg を経口投与又は 250～500 mg を静脈内投与し、治験薬投与期間中は 75～325 mg を経口投与した。本薬は、PCI 施行までに初回負荷用量として 60 mg を単回経口投与した後、維持用量として 10 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。対照薬であるクロピドグレルは、PCI 施行までに初回負荷用量として 300 mg を単回経口投与した後、維持用量として 75 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。PCI

は無作為割付直後に施行するか、又は初回負荷用量投与後 24 時間まで（28 時間まで許容）のいずれかの時点で施行した。

主な組入れ基準は、中等度から高度リスクの UA、中等度から高度リスクの NSTEMI 又は STEMI と診断され、PCI の施行を予定している患者とされた。

主な除外基準は、割付時に心原性ショックが認められる患者、脳出血の既往、頭蓋内新生物、動静脈奇形、動脈瘤、スクリーニング前 3 ヶ月以内の虚血性脳卒中のいずれかを有する患者とされた。

無作為化された 13619 例（本薬群 6820 例、クロピドグレル群 6799 例、以下同順）のうち、同意取得が不十分であった 11 例（7 例、4 例）を除いた 13608 例（6813 例、6795 例）が intention to treat（以下、「ITT」）とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。このうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された 13457 例（6741 例、6716 例）が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 804 例（本薬群 410 例、クロピドグレル群 394 例）であり、主な中止理由は、同意撤回（342 例、323 例）、治験終了時に来院できず（53 例、51 例）であった。追跡期間[‡]（平均値±標準偏差）は、ACS 全体では本薬群 379.1±120.5 日及びクロピドグレル群 380.4±121.2 日（以下同順）、UA 又は NSTEMI では 363.7±120.0 日及び 366.0±120.4 日、STEMI では 423.1±111.0 日及び 421.5±113.7 日であった。

有効性の主要評価項目は、治験終了時までに認められた心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合エンドポイントとされた。なお、有効性イベントは、独立した委員会（Clinical Endpoint Committee、以下、「CEC」）が割付群盲検下において判定した結果が最終評価とされた。全集団において治験終了時までに認められた複合エンドポイントの発現割合は、本薬群 9.44%（643/6813 例）、クロピドグレル群 11.49%（781/6795 例）であり、主要な解析とされた Gehan-Wilcoxon 検定[§]による群間比較で有意差が認められた（ $p<0.001$ ）^{**}。また、Cox 回帰^{††}を用いて求めたクロピドグレル群に対する本薬群の複合エンドポイントの発現に関するハザード比 [95%信頼区間] は 0.812 [0.732~0.902] であった。UA 又は NSTEMI 集団で治験終了時までに認められた複合エンドポイントの発現割合は、本薬群 9.30%（469/5044 例）、クロピドグレル群 11.23%（565/5030 例）であり、Cox 回帰を用いて求めたクロピドグレル群に対する本薬群の複合エンドポイントの発現に関するハザード比 [95%信頼区間] は 0.820 [0.726~0.927] であった。STEMI 集団で治験終了時までに認められた複合エンドポイントの発現割合は、本薬群 9.84%（174/1769 例）、クロピドグレル群 12.24%（216/1765 例）であり、Cox 回帰を用いて求めたクロピドグレル群に対する本薬群の複合エンドポイントの発現に関するハザード比 [95%信頼区間] は 0.793 [0.649~0.968] であった。全集団における累積発現率の推移は図 5 に示した Kaplan-Meier 曲線のとおりであった。

[‡] 無作為化された日から最終来院日までの日数又は 464 日のいずれか短い方

[§] 被験者背景（UA 又は NSTEMI、STEMI）を層別因子とした Gehan-Wilcoxon 検定

^{**} 最初に、UA 又は NSTEMI 集団を対象とした解析を実施し、本薬群のクロピドグレル群に対する優越性（ $p=0.002$ ）を確認した上で、STEMI 患者を含めたすべての ACS 患者を対象とした解析が実施された。

^{††} 被験者背景（UA/NSTEMI、STEMI）を層別因子とした Cox 回帰モデル

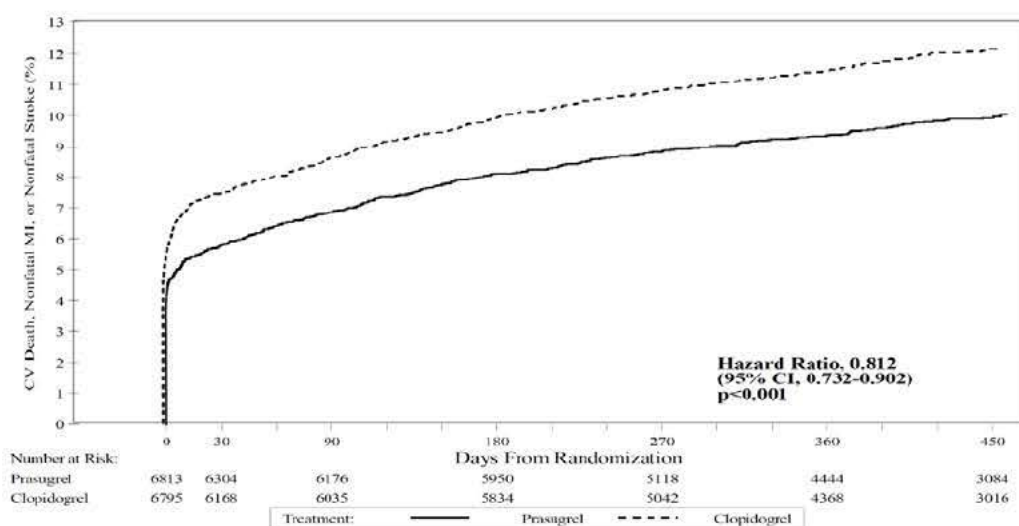


図 5：全集団の治験終了時までの複合エンドポイント累積発現率：ITT（提出資料一部改変）

有効性の副次評価項目とされた、有効性イベントの各複合エンドポイント（①心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中（無作為割付 90 又は 30 日後までの発現率）、②心血管死、非致死性心筋梗塞、血行再建術（無作為割付 90 又は 30 日後までの発現率）、③ステント血栓症、④その他の個々の有効性イベント（全死亡、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、再入院を要する心筋虚血、血行再建術）の発現割合は表 24 のとおりであった。

表 24：各複合エンドポイント及びそれらを構成する各有効性イベントの発現割合：ITT（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=6813)	クロピドグレル群 (N=6795)
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中 (無作為割付 90 日後まで)	462 (6.78)	573 (8.43)
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中 (無作為割付 30 日後まで)	389 (5.71)	502 (7.39)
心血管死、非致死性心筋梗塞、血行再建術 (治験終了時まで)	652 (9.57)	798 (11.74)
心血管死、非致死性心筋梗塞、血行再建術 (無作為割付 90 日後まで)	472 (6.93)	588 (8.65)
心血管死、非致死性心筋梗塞、血行再建術 (無作為割付 30 日後まで)	399 (5.86)	504 (7.42)
ステント血栓症 ^a (治験終了時まで)	58 (0.90)	120 (1.87)
全死亡 (治験終了時まで)	188 (2.76)	197 (2.90)
心血管死 (治験終了時まで)	133 (1.95)	150 (2.21)
非致死性心筋梗塞 (治験終了時まで)	475 (6.97)	620 (9.12)
非致死性脳卒中 (治験終了時まで)	61 (0.90)	60 (0.88)
再入院を要する心筋虚血 (治験終了時まで)	184 (2.70)	203 (2.99)
血行再建術 (治験終了時まで)	156 (2.29)	233 (3.43)

n (%)、a: 本薬群、クロピドグレル群共に N (評価被験者数) = 6422

安全性について、出血性イベントに関する評価項目は、①CABGに関連しない大出血（TIMI 出血基準 Major）、②CABGに関連しない生命を脅かす出血（TIMI 出血基準 Life-threatening）、③CABGに関連しない小出血（TIMI 出血基準 Minor）、④CABGに関連しない軽微な出血（TIMI 出血基準 Minimal）、とされた。なお、出血性イベントの最終評価として、CEC が割付群盲検下において判定した結果が採用された。CABGに関連しない出血性イベントの発現割合は、表 25 のとおりであった。

表 25：出血分類別 CABG に関連しない出血性イベント：安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

	本薬群 (N=6741)	クロピドグレル群 (N=6716)
大出血	146 (2.17)	111 (1.65)
生命を脅かす出血	85 (1.26)	56 (0.83)
致命的な出血	21 (0.31)	5 (0.07)
強心薬静注による昇圧が必要な血圧低下を伴う出血	21 (0.31)	8 (0.12)
外科的処置を必要とした出血	19 (0.28)	19 (0.28)
4 単位以上の輸血を必要とした出血	45 (0.67)	30 (0.45)
症候性頭蓋内出血	19 (0.28)	17 (0.25)
小出血	164 (2.43)	125 (1.86)
軽微な出血	460 (6.82)	314 (4.68)
大出血及び小出血	303 (4.49)	231 (3.44)
大出血、小出血及び軽微な出血	732 (10.86)	528 (7.86)

n (%)

有害事象の発現割合は、本薬群 80.34% (5416/6741 例)、クロピドグレル群 80.02% (5374/6716 例) であった。いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、胸痛（本薬群 11.30% (762/6741 例)、クロピドグレル群 10.41% (699/6716 例)、以下同順）、経皮的インターベンション（9.92% (669/6741 例)、10.27% (690/6716 例)）、高血圧（7.46% (503/6741 例)、7.09% (476/6716 例)）、挫傷（6.94% (468/6741 例)、3.90% (262/6716 例)）、血腫（6.54% (441/6741 例)、5.57% (374/6716 例)）、鼻出血（6.16% (415/6741 例)、3.26% (219/6716 例)）、狭心症（5.61% (378/6741 例)、6.06% (407/6716 例)）、頭痛（5.52% (372/6741 例)、5.29% (355/6716 例)）、背部痛（5.04% (340/6741 例)、4.54% (305/6716 例)）、冠動脈再建術（4.64% (313/6741 例)、5.81% (390/6716 例)）であった。

死亡した被験者の割合は、本薬群 2.76% (188/6813 例)、クロピドグレル群 2.90% (197/6795 例) であり、このうち、心血管死は、本薬群 1.95% (133/6813 例)、クロピドグレル群 2.21% (150/6795 例)、非心血管死は、本薬群 0.81% (55/6813 例)、クロピドグレル群 0.69% (47/6795 例) であった。心血管死の主な内訳は、突然死又は目撃者のいない死（本薬群 0.53% (36/6813 例)、クロピドグレル群 0.62% (42/6795 例)、以下同順）、うっ血性心不全又は心原性ショック（0.46% (31/6813 例)、0.44% (30/6795 例)）、心筋梗塞（0.35% (24/6813 例)、0.53% (36/6795 例)）、血行再建（CABG 又は PCI）に直接起因（0.22% (15/6813 例)、0.24% (16/6795 例)）であった。非心血管死の主な内訳は、癌（0.31% (21/6813 例)、0.25% (17/6795 例)）、感染症（0.16% (11/6813 例)、0.15% (10/6795 例)）、非頭蓋内出血（0.13% (9/6813 例)、0.01% (1/6795 例)）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 24.70% (1665/6741 例)、クロピドグレル群 24.26% (1629/6716 例) であった。いずれかの群で 1%以上に発現した重篤な有害事象は、胃腸出血 (本薬群 1.32%、クロピドグレル群 0.82%、以下同順)、冠動脈再狭窄 (1.59%、1.65%)、狭心症 (1.26%、1.28%)、非心臓性胸痛 (2.03%、2.49%)、胸痛 (1.35%、1.09%) であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 6.85% (462/6741 例)、クロピドグレル群 5.81% (390/6716 例) であった。主な内訳は、胃腸出血 (0.49%、0.31%)、鼻出血 (0.31%、0.12%)、血尿 (0.18%、0.06%)、挫傷 (0.16%、0.10%)、心房細動 (0.30%、0.49%)、心臓内血栓 (0.18%、0.04%)、心房粗動 (0.10%、0.06%)、発疹 (0.28%、0.42%)、冠動脈バイパス (0.27%、0.22%)、深部静脈血栓症 (0.13%、0.09%) であった。

<審査の概略>

(1) PCI が適用される虚血性心疾患における本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の臨床試験成績を踏まえて、本邦で PCI が適用される虚血性心疾患 (UA、NSTEMI、STEMI、SA、OMI) 患者における本薬の臨床的位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦における PCI が適用される虚血性心疾患 (UA、NSTEMI、STEMI、SA、OMI) 患者に対しては、「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)」(日本循環器学会)において、PCI 施行後の再梗塞予防として主に抗血小板療法が推奨されており、アスピリンをはじめ、チクロピジン、クロピドグレル等の抗血小板薬が用いられている。特に、ステントを留置した場合には、アスピリンとチエノピリジン系薬剤の併用が基本となっており、アスピリンとチクロピジン又はクロピドグレルとの併用がクラス 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) として推奨されている。チクロピジン及びクロピドグレルは本薬の類薬であるが、チクロピジンは血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症及び重篤な肝障害という重大な副作用を発現することが知られており、現在、クロピドグレルが欧米や本邦の臨床現場で広く使用されている。しかし、クロピドグレルには以下のような問題点がある。クロピドグレルは、投与から血小板凝集抑制作用の発現までに時間を要するため、PCI 施行前 6 時間を過ぎてから投与した場合、PCI 施行の 6 時間以上前に投与した場合に比べて早期心血管イベントの発現リスクが高いとの報告がある (Steinhubl SR et al. *JAMA* 2002, 288: 2411-21)。ACS 患者に PCI 施行の 6 時間以上前に抗血小板薬の投与を開始することは現実的ではなく、海外では PCI 施行前に血小板膜糖タンパク質 IIb/IIIa 受容体拮抗薬 (以下、「GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬」) を使用した上でクロピドグレルを投与することが多い。しかし、日本では GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬が承認されていないため、PCI 施行までの時間によらず GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬を併用せずにクロピドグレルを投与している。また、クロピドグレルに対して反応性が低い患者 (以下、「プア・レスポンダー」) が存在し (Snoep JD et al. *Am Heart J* 2007, 154: 221-31)、プア・レスポンダーでは脳心血管系イベントの発現リスクが高いことが報告されている (Wiviott SD et al. *Circulation* 2004, 109: 3064-7; Matetzky S et al. *Circulation* 2004, 109: 3171-5; Barragan P et al. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003, 59: 295-302; Muller I et al. *Thromb Haemost* 2003, 89: 783-7)。プア・レスポンダーの定義は報告により異なるが、薬物投与後の IPA が 20%未満の患者をプア・レスポンダーと定義した場合、海外でのメタ解析の結果によると、クロピドグレルに対するプア・レスポンダーは 17~25%存在している (Snoep JD et al. *Am Heart J* 2007, 154: 221-31)。クロピドグレルのプア・レスポンダーになる主な原因は CYP2C19 の遺伝子

多型であることが明らかになっているが、CYP2C19 の Poor metabolizer（以下、「PM」）は、白人に比べて日本人で多いとの報告もある（Furuta T et al. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005, 20: 153-167）。

本薬の国内外の臨床試験成績は、以下のとおりである。海外 ACS 第Ⅲ相試験では、有効性の主要評価項目である、心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の複合エンドポイントの発現割合は、本薬群で 9.4%（643/6813 例）、クロピドグレル群で 11.5%（781/6795 例）であり、本薬群で有意に低く（ハザード比 [95%信頼区間]：0.812 [0.732～0.902]）、クロピドグレルに対する本薬の優越性が検証された。また、CABG に関連しない大出血の発現割合は、本薬群 2.2%（146/6741 例）、クロピドグレル群 1.7%（111/6716 例）であり、本薬群で有意に高かった（ハザード比 [95%信頼区間]：1.315 [1.028～1.683]）。

海外 ACS 第Ⅲ相試験と同様の患者集団である PCI が適用される ACS 患者を対象に実施された国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、有効性の主要評価項目である治験薬投与開始から治験薬投与開始 24 週後までに認められた MACE1 の発現割合は、クロピドグレル群と比較して本薬群で低く、共変量で調整したハザード比の点推定値が 1 を下回った。また、副次評価項目である投与 3 日以内の MACE1 の発現割合は、本薬群で 5.3%（36/685 例）、クロピドグレル群で 8.3%（56/678 例）、クロピドグレル群に対する本薬群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.626 [0.412～0.951]）であり、クロピドグレル群と比較して本薬群で投与早期のイベント抑制効果が確認できた。海外 ACS 第Ⅲ相試験の結果も踏まえると、日本人においても本薬により十分な有効性を得られることが確認できた。安全性について、CABG に関連しない大出血の発現割合は、本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。本薬群の PRU 値は、投与開始前と比較して初回負荷用量投与 2～4 時間後から低下する一方、クロピドグレル群の PRU 値は初回負荷用量投与 2～4 時間後にはほとんど低下しなかった。また、初回負荷用量投与 2～4 時間後、5～12 時間後のいずれの時点でも、本薬群の PRU 値はクロピドグレル群より低値を示し、クロピドグレルに比べ本薬の効果発現が早いことが示された。さらに、投与開始 4、12、24、36 及び 48 週後のいずれの時点でも、本薬群及びクロピドグレル群の PRU 値はほぼ一定に推移し、本薬群はクロピドグレル群より持続的に低値を示した。CYP2C19 の表現型毎の量的形質について、本薬群の投与開始 4 週後の PRU 値は、CYP2C19 の Extensive metabolizer（以下、「EM」）、Intermediate metabolizer（以下、「IM」）、PM の表現型によらずほぼ同様の値を示したのに対し、クロピドグレル群の投与開始 4 週後の PRU 値は、EM、IM、PM の順に低値を示した。SA や OMI 等の待機 PCI を要する患者を対象とした国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験では、主要評価項目である治験薬投与開始から投与開始 24 週後までに認められた MACE1 の発現割合は、本薬群 4.1%（15/370 例）、クロピドグレル群 6.7%（25/372 例）であった。治験薬投与開始から投与終了又は中止 14 日後までの CABG に関連しない大出血の発現割合は、本薬群 0.0%（0/370 例）、クロピドグレル群 2.2%（8/372 例）であった。

以上の国内外の臨床試験成績を踏まえ、PCI が適用される虚血性心疾患（UA、NSTEMI、STEMI、SA、OMI）患者において、本薬は、現在広く使用されているクロピドグレルと比較して、より早い効果発現が得られ、PCI 施行時に確実な血小板凝集抑制効果を有すること、プア・レスポnder が少ないこと、副作用発現割合がクロピドグレルと同程度であることが特長であると考えられる。また、日本人患者における臨床試験成績から、投与早期の心血管系イベント抑制効果がクロピドグレルより高く、その抑制効果が投与期間に渡って安定して得られることが示唆されている。した

がって、本薬は、現在の標準治療に比べて好ましいベネフィット・リスクのバランスを有し、PCI が適用される虚血性心疾患患者に、クロピドグレルと比較してより優れた治療を提供するものと考ええる。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。申請者は実施可能性上の問題から有効性の検証が可能な症例数で国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験を実施しなかったため、当該試験の成績に基づいてクロピドグレルと本薬との有効性を比較することには限界がある。また、海外 ACS 第Ⅲ相試験では、有効性に関してクロピドグレルに対する本薬の優越性が示されたが、当該試験での本薬の検討用量は国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での検討用量とは異なるため、海外 ACS 第Ⅲ相試験で示された本薬とクロピドグレルの有効性の位置関係が日本人でも同様に現れるとは言えず、日本人においても本薬がクロピドグレルよりも高い心血管系イベントの抑制効果を示すとは判断できない。さらに、申請者は、本薬はクロピドグレルより効果の発現が早く、PCI 施行時に確実な血小板凝集抑制効果を有する旨主張しているが、本薬の PRU 値等の血小板凝集能に関する検査結果から心血管イベントの抑制等の臨床的な有効性を推定することができる根拠はなく、当該推定には限界がある。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の副次評価項目である投与 3 日以内の MACE1 の発現割合の成績から、本薬はクロピドグレルと比較して投与早期のイベント抑制効果が高いと申請者が考察していることについては、そもそも当該試験は有効性について本薬のクロピドグレルに対する優越性を検証するだけの十分な検出力が確保されたデザインではなかった上に、副次的な検討結果である投与 3 日以内のイベントについての結果からの推定であることから、本邦の臨床現場においてクロピドグレルと比較した臨床的有用性を主張するに十分な根拠があるとは言えない。クロピドグレルと比べてプア・レスポnderが少なくことを本薬の利点の一つとして説明していることについては、理論的には理解できるものの、そのような本薬とクロピドグレルの差が ACS 患者にとって臨床的に意味のある効果の差となるのかは、これまでにいずれの臨床試験成績でも示されていない。

以上の点を踏まえ、本薬の有効性を検討した国内外の試験成績に同様の傾向がみられることや、類薬のクロピドグレルの国内外の臨床試験成績とこれまでの国内外での使用実態も踏まえると、本薬は、本邦で PCI が適用される ACS（UA、NSTEMI、STEMI）患者において、アスピリンと併用して投与される抗血小板療法として、クロピドグレルと同程度の有効性を示すことが期待され、クロピドグレルと同程度の安全性を有するものと推定される。しかしながら、クロピドグレルと本薬の有効性及び安全性に優劣を付けることは困難である。また、国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の成績も踏まえると、現時点で、本薬は、SA、OMI も含めた、PCI が適用される虚血性心疾患患者における抗血小板療法として、クロピドグレルと並ぶ選択肢の一つとして臨床現場に提供する意義のある薬剤であると考ええる。

（2）本薬の有効性及び効能・効果について

1）海外における本薬の承認用法・用量の設定の経緯及び有効性について

機構は、PCI の施行される ACS における海外での本薬の承認用法・用量が、初回負荷用量 60 mg、維持用量 10 mg とされた経緯と根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 ACS 第Ⅲ相試験での用量選択の根拠は、以下のとおりである。安定期アテローム動脈硬化患者を対象とした臨床薬理試験（H7T-EW-TAAD 試

験)において、投与1日目の投与4時間後におけるIPA (20 μ MADP 惹起、以下同様)は、本薬の初回負荷用量が60mgの群(60+10mg群及び60+15mg群)で68.4%であり、クロピドグレル群(初回負荷用量300mg)の30.0%よりも有意に高かった。また、投与28日目のIPAは、本薬60+10mg群で57.5%であり、クロピドグレル群(維持用量75mg)の31.2%よりも有意に高かった。待機的及び緊急PCI施行患者を対象とした用量設定試験(H7T-MC-TAAH試験)において、投与開始30日後までの主要心血管イベントの発現割合は、本薬60+10mg群7.5%(15/200例)、60+15mg群6.8%(17/251例)であり、クロピドグレル300+75mg群の9.4%(24/254例)と比べて低い傾向を示した。投与開始30日後までのCABGに関連しない「大出血及び小出血」(TIMI出血基準)の発現割合は、本薬60+10mg群2.0%(4/200例)、60+15mg群1.6%(4/251例)であり、クロピドグレル300+75mg群の1.2%(3/254例)と比べて有意な増加は認められなかった。以上の成績に基づき、海外ACS第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量として初回負荷用量60mg、維持用量10mgを選択した。

海外ACS第Ⅲ相試験の結果は、有効性の主要評価項目である心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の複合エンドポイントの発現割合は、クロピドグレル群に比べ本薬群で有意に低く(ハザード比[95%信頼区間]:0.812[0.732~0.902])、安全性の評価項目であるCABGに関連しない大出血の発現割合は、クロピドグレル群に比べ本薬群で有意に高かった(ハザード比[95%信頼区間]:1.315[1.028~1.683])。臨床上的有用性に関する項目(総死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中及びCABGに関連しない大出血の複合エンドポイント)の発現割合は、本薬群でクロピドグレル群と比較して有意に低かった(ハザード比[95%信頼区間]:0.87[0.79~0.95])。また、事後的な解析ではあるが、有効性及び安全性イベントの複合エンドポイントに関する患者背景毎の部分集団解析により、「脳卒中又はTIAの既往歴あり」、「年齢75歳以上」、「体重60kg未満」が本薬の臨床上的有用性を低下させるリスク因子であることが示された(Stephen D. Wiviott et al. *N Engl J Med* 2007, 357: 2001-15)。以上の試験成績より、本薬群で出血リスクが高い等の懸念は示されたものの、米国及び欧州において本薬は初回負荷用量60mg、維持用量10mgの用法・用量で承認された。

機構は、海外において、体重60kg未満の患者では、維持用量5mg投与を考慮する規定で承認された経緯と根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外ACS第Ⅲ相試験におけるCABGに関連しない出血性イベントの発現割合は表26のとおりであり、いずれもクロピドグレル群に比べて本薬群で高かった。

表 26 : 海外 ACS 第Ⅲ相試験における CABG に関連しない出血性イベントの発現割合 (提出資料一部改変)

出血事象 (CABG に関連しない)	本薬群 (N=6741) n (%)	クロピドグレル群 (N=6716) n (%)	ハザード比 [95%信頼区間]
大出血	146 (2.17)	111 (1.65)	1.315 [1.028-1.683]
生命を脅かす出血	85 (1.26)	56 (0.83)	1.517 [1.083-2.126]
小出血	164 (2.43)	125 (1.86)	1.313 [1.040-1.656]
大出血及び小出血	303 (4.49)	231 (3.44)	1.314 [1.107-1.559]
軽微な出血	460 (6.82)	314 (4.68)	1.475 [1.278-1.702]

維持用量 10 mg 投与による影響が反映され则认为られる投与開始後 3 日目以降の大出血について単変量解析及び多変量解析を行った結果、低体重と高齢の患者で出血リスクが高まることが示唆された。さらに、CART (a classification and regression tree) 解析を行った結果、体重 60 kg 未満の被験者で大出血、小出血の発現割合が高かった。また、海外 ACS 第Ⅲ相試験において、体重 60 kg 未満の被験者では、本薬の活性代謝物の血漿中濃度が通常被験者に比べ高かった。体重 60 kg 未満の被験者において維持用量を 10 mg から 5 mg に減量した場合の活性代謝物の曝露域は、通常被験者の維持用量 10 mg 投与時の曝露域と概ね重なることから、5 mg の投与で有効性は維持しながらも出血リスクは低くなることが想定された。以上のように、海外 ACS 第Ⅲ相試験において、体重 60 kg 未満の被験者では CABG に関連しない出血性イベントの発現割合が通常被験者よりも高く、その一因として本薬活性代謝物の曝露量の増加が示唆されたため、海外では、体重 60 kg 未満の患者に維持用量として 5 mg の投与を考慮することとされた。

機構は、海外での本薬の用法・用量について、以下のように考える。PCI が施行される ACS 患者における心血管イベントの発現頻度は低いことから、海外での本薬の開発において、IPA を指標として、クロピドグレルとの比較も踏まえて、海外 ACS 第Ⅲ相試験における検討用量を設定したことは妥当であり、設定された初回負荷用量及び維持用量については理解できる。また、海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績からは、PCI が施行される ACS 患者において、クロピドグレルに優る本薬の心血管イベントの抑制効果が示されていると解釈される。しかしながら、安全性についてはクロピドグレルよりも高い出血性有害事象の発現リスクが示されていることに留意して、本薬の有用性を判断する必要があると考える。日本人低体重患者での本薬投与量の調節の必要性については、「(4) 2) 体重 50 kg 以下の患者への投与について」の項で議論する。

2) 海外 ACS 第Ⅲ相試験成績の本邦における承認申請での利用について

機構は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と海外 ACS 第Ⅲ相試験における患者背景 (UA 等の基礎疾患)、試験デザイン、有効性の成績 (主要評価項目、各心血管イベントの内容、発現時期等) を比較し、両試験成績が類似していると判断できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験における FAS と海外 ACS 第Ⅲ相試験における ITT 集団の患者背景について、特記すべき相違は以下のとおりであった。病型は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では STEMI が 50%、UA が 20%、NSTEMI が 30%、海外 ACS 第Ⅲ相試験では STEMI が 26%、UA 又は NSTEMI (共通で集計) が 74%であった。糖尿病、脂質異常症、高血圧症の罹患率は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の方が 10~20%程度高かった。初回の治療病変部位数は、海外 ACS 第Ⅲ相試験では 95%が 1 枝であったのに対し、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では 2 枝以上の複数病変が 26%存在していた。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の方が高齢、低体重の患者の割合が高いことが示唆された。両試験の患者背景には上記のような相違が認められたが、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の患者背景は現在の日本の ACS 患者の実情に近く、日本人の ACS 患者に対する本薬の有効性を評価する上で妥当であるとする。また、比較対照薬であるクロピドグレルの用法・用量は海外 ACS 第Ⅲ相試験と

同一であることから、クロピドグレルと比較したときの本薬の有効性及び安全性を、海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績を参考に評価することは可能であると考ええる。

試験デザイン及び有効性評価について、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と海外 ACS 第Ⅲ相試験では主に以下のような違いがある。本薬の初回負荷用量及び維持用量は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では 20 及び 3.75 mg、海外 ACS 第Ⅲ相試験では 60 及び 10 mg であった。主要評価項目のうち非致死性脳卒中について、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では虚血性脳卒中のみを評価対象とし、海外 ACS 第Ⅲ相試験では虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中いずれも評価対象とした。主要評価の追跡期間は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では 24 週間、海外 ACS 第Ⅲ相試験では 14.5 ヶ月（中央値）であった。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の有効性の主要評価項目である治験薬投与開始 24 週間までの MACE1 の発現割合はクロピドグレル群と比較して本薬群で低く、共変量で調整したハザード比の点推定値は 1 を下回った。海外 ACS 第Ⅲ相試験と同じ複合エンドポイントである心血管死、非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中（非虚血性脳卒中を含む）の治験薬投与開始 24 週間までの発現割合は、主要評価項目の結果とほぼ同じであった。したがって、両試験の主要評価項目を構成するエンドポイントの違いが両試験成績の比較に影響することはないと考えた。両試験の各心血管イベントの内容は、ともに非致死性心筋梗塞の発現割合が最も高く、心血管死、非致死性脳卒中の発現割合も両試験でほぼ同様であった。両試験ともに、主要評価項目のイベントは治験薬投与開始約 3 日後までに多く発現し、その発現割合はクロピドグレル群に比べて本薬群で低いことが認められた。海外 ACS 第Ⅲ相試験の投与 180 日間の主要評価項目の発現割合は、本薬群 8.0%、クロピドグレル群 9.7%で、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の投与 24 週間の MACE1 の発現割合とほぼ同様であり、それ以降は両試験ともにその差を保ったまま治験終了まで推移していた。したがって、発現時期を考慮した有効性イベントの発現状況も両試験でほぼ同様と考えられた。

以上より、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と海外 ACS 第Ⅲ相試験は、患者背景及び試験デザインに若干の違いはあるが、有効性の成績は類似していると考ええる。

機構は、以下のように考える。PCI が施行される ACS 患者を対象とした本邦における本薬の開発では、基本的に、日本人患者における用法・用量が適切に設定され、当該用法・用量における本薬の有効性及び安全性が検証される必要がある。しかしながら、日本では PCI が適用される ACS 患者での心血管イベントの発現頻度が低いことを考慮すると、国内のみで本薬の心血管系イベントの抑制効果を検証することは困難である。一方、本薬の国内での開発においては、本薬の用量選択の指標として血小板凝集抑制作用に関連する薬力学マーカーが利用され、クロピドグレルとの比較も踏まえて、海外での承認用量とは異なる初回負荷用量及び維持用量が選択されたことに伴い、日本人における本薬の検証的試験を本薬とクロピドグレルの有効性を統計学的に比較することが可能な試験デザインとすることができなかったことはやむを得ず、本薬の有効性の評価に関しては、有効性が検証された海外臨床試験の成績を利用する必要がある。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と海外 ACS 第Ⅲ相試験では、特に本薬の初回負荷用量及び維持用量をはじめとする試験デザイン、並びに有効性評価項目において相違があり、両試験の比較には限界があるため、海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績が国内でも再現されるとまでは言えない。したがって、両試験で示されている本薬の有効性は同程度であると結論付けるこ

とはできないが、国内外で PCI が適用される ACS 患者に標準的に使用されているクロピドグレル群と比較した場合の、本薬群における MACE1 及び各心血管イベントの発現割合やこれらのイベントの発現時期から、いずれの試験においても本薬とクロピドグレルの有効性が同様の傾向を示していると判断できる。以上を踏まえ、現時点では、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績から、PCI が適用される ACS 患者の抗血小板療法において、本薬の投与により、日本においても少なくともクロピドグレルと同程度の有効性が期待されるものとする。ただし、国内外の臨床試験における安全性の成績（出血リスク等）も勘案すると、海外臨床試験での本薬の有効性及び安全性のバランスが日本人でもそのまま同様に示されるものと想定して海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績を利用することはできないため、この点にも留意し、以降の審査を行った。

3) 日本人の PCI が適用される ACS 患者、並びに SA 及び OMI 患者における本薬の有効性について

機構は、日本人の PCI が適用される ACS 患者、並びに SA 及び OMI 患者における本薬の有効性について、クロピドグレルとの比較も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験における主要評価項目、各心血管イベントの内容、各心血管イベントの発現時期の結果は、いずれも海外 ACS 第Ⅲ相試験の結果と同様の傾向を示しており、患者背景、試験デザインの相違を踏まえても、両試験の有効性の成績は類似していると考えられる。なお、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験における病型分類別の MACE1 の発現割合は、本薬群では UA で 10.9% (17/156 例)、NSTEMI で 9.1% (17/187 例)、STEMI で 8.8% (30/340 例)、クロピドグレル群では UA で 14.5% (18/124 例)、NSTEMI で 15.5% (33/213 例)、STEMI で 8.5% (29/341 例) であった。

国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の主要評価項目である MACE の発現割合は、本薬群 4.1% (15/370 例)、クロピドグレル群 6.7% (25/372 例) であり、両群の発現割合の違い及び発現の推移は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の主要評価項目とほぼ同様であることが示唆された。また、病型分類別の MACE の発現割合は、本薬群では SA で 4.0% (11/277 例)、OMI で 4.8% (1/21 例)、UA で 3.3% (1/30 例)、無症候性心筋虚血で 4.9% (2/41 例)、クロピドグレル群では SA で 7.0% (20/284 例)、OMI で 6.3% (1/16 例)、UA で 2.9% (1/35 例)、無症候性心筋虚血で 9.1% (3/33 例) であった。本薬では病型分類の違いに関わらず十分な有効性が得られることが示唆された。したがって、PCI が適用される SA 又は OMI 患者でも、本薬投与により PCI が適用される ACS 患者と同様の心血管イベント抑制を示すと推測された。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験、国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験ともに、被験者数は限られているため、主要評価項目について統計的な検証はできない。しかし、両試験ともに投与期間を通して、本薬群でクロピドグレル群に比べて高い血小板凝集抑制効果が示された。

以上より、日本人の PCI が適用される虚血性心疾患患者では、本薬 20+3.75 mg は、クロピドグレルより高い血小板凝集抑制効果を示し、投与期間を通して虚血性イベントを抑制することが期待される。したがって、本薬 20+3.75 mg は、当該患者に対し、クロピドグレルと同等以上の有効性を示すことが推定される。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の被験者数には限りがあり、本薬とクロピドグレルの有効性について統計学的な比較をするために十分な検出力が確保されていないため、その結果からクロピドグレルに優る有効性を主張することは適切ではない。しかしながら、「2) 海外 ACS 第Ⅲ相試験成績の本邦における承認申請での利用について」の項のとおり、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と海外 ACS 第Ⅲ相試験で示されている本薬の有効性はクロピドグレルとの相対的な比較を基に、同様の方向性を示していると判断でき、両試験の成績からは、PCI が適用される ACS 患者において、本薬の投与により、日本でも少なくともクロピドグレルと同程度の有効性が期待できるものと考えられる。国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の成績についても、クロピドグレルと比較した本薬の有効性について、統計学的な検証が可能な規模ではなかったことから、厳密な比較はできないが、PCI が適用される ACS 患者での有効性と同様に、日本人の PCI が適用される SA 及び OMI 患者における抗血小板療法として、少なくともクロピドグレルと同程度の有効性は期待できるものと解釈される。

4) 本薬の対象患者及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の対象とされた日本人患者において本薬の有効性が示唆されたことから、両試験の対象患者である、PCI が適用される ACS (UA、NSTEMI、STEMI)、SA、OMI の患者が本薬の適切な投与対象集団であると判断する。また、本薬はクロピドグレルと同様の位置付けで投与されることから、効能・効果は、クロピドグレルの効能・効果と同様、「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」とすることが妥当と判断する。

(3) 本薬の用法・用量について

1) 国内第Ⅱ相用量設定試験における検討用量について

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験 (CS0747S-B-J202 試験) において、通常被験者での検討用法・用量として、20+3.75 及び 20+5 mg を選択した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。まずは、国内で実施された待機冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象とした臨床薬理試験 (CS0747S-B-J107 試験、以下、「国内待機 PCI 対象臨床薬理試験」) での検討用量を、海外で実施された安定期アテローム動脈硬化患者を対象とした臨床薬理試験 (H7T-EW-TAAD 試験) 及び国内外の健康成人を対象とした臨床試験の IPA の比較結果や、海外 ACS 第Ⅲ相試験で確認された出血リスクを踏まえて、10+2.5、15+3.75 及び 20+5 mg とした。その結果、初回負荷用量投与 4 時間後の IPA は、本薬 10 mg で 12.3%、15 mg で 20.9%、20 mg で 29.8%、クロピドグレル (初回負荷用量 300 mg) で 8.43% であり、投与 28 日目の IPA は、本薬 2.5 mg で 21.5%、3.75 mg で 32.1%、5 mg で 37.7%、クロピドグレル (維持用量 75 mg) で 21.7%であった。大出血又は「臨床的に重要な出血」に分類されるような出血性有害事象はいずれの群でも認められず、重度の出血性有害事象は PCI に伴う冠動脈穿孔による心嚢内出血の 1 例 (15+3.75 mg 群) が投与 3 日目までに発現したのみで、本薬のいずれの投与量でも出血性有害事象の発現割合はクロピドグレルと同程度であった。また、H7T-EW-TAAD 試験における本薬 60+10 mg とアスピリン併用投与下の IPA は、本薬 60 mg 投与 4 時間後で 68.4%、本薬 10 mg 投与 7 日目で 62.2%であり、国内待機 PCI 対象

臨床薬理試験の最高用量である 20+5 mg よりも高かった。これらの成績に基づき、国内第Ⅱ相用量設定試験の通常被験者での検討用法・用量は、血小板凝集抑制作用を指標に、速やかかつ十分な反応性を示し、心血管イベントに対してクロピドグレルよりも優れた抑制効果が期待され、出血リスクとのバランスにも配慮した用法・用量として、海外の承認用法・用量よりも低い 20+3.75 及び 20+5 mg を選択した。

機構は、以下のように考える。本邦における ACS を対象とした本薬の開発では、有効性の真のエンドポイントに対するサロゲートマーカーは IPA も含めて確立していないが、真のエンドポイントを評価する臨床試験の実施可能性も考慮すると、現時点では、血小板凝集抑制作用を評価する薬力学的マーカーを参考として用法・用量を選択せざるを得ない点は理解できる。したがって、日本人に本薬及びクロピドグレルを投与したときの IPA を指標に、日本人患者においてクロピドグレルよりも優れた抑制効果が期待され、かつ出血リスクも考慮した国内第Ⅱ相用量設定試験の通常被験者での用法・用量として、海外の承認用法・用量よりも低い 20+3.75 及び 20+5 mg を選択することとした申請者の方針は妥当なものと判断する。

2) 国内第Ⅱ相用量設定試験における高齢者及び低体重患者での本薬の検討用量について

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験において、高齢者及び低体重患者における検討用量を別途設定した理由、並びに高齢者として 75 歳以上、低体重として 50 kg 以下をカットオフ値とした理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。類薬のクロピドグレル及び海外で実施された本薬の臨床試験の成績より、高齢・低体重被験者では出血リスクが高まるおそれがあることが示唆されており、これらの被験者における減量の必要性を検討するため、通常被験者とは異なる投与量を設定した。

「高齢被験者」及び「低体重被験者」のカットオフ値は、以下の事項を基に検討した。

- 国内待機的 PCI 対象臨床薬理試験を開始した当時の日本では、参照薬としたクロピドグレルが待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患の適応を取得していなかったため、クロピドグレルの虚血性脳血管障害後の再発抑制に対する減量の対象集団を参考にした。
- 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制に関するクロピドグレルの審査報告書によると、75 歳以上の高齢者及び体重 50 kg 以下の低体重の患者でクロピドグレル 75 mg 投与時に出血事象が多かったこと等から、本薬についても被験者の安全性を考慮し、国内待機的 PCI 対象臨床薬理試験において、75 歳以上の高齢者、体重 50 kg 以下の低体重の患者を除外した。国内第Ⅱ相用量設定試験実施前に、国内の本薬の臨床試験では、75 歳以上、体重 50 kg 以下の患者を対象としていなかった。
- 海外 ACS 第Ⅲ相試験では、75 歳以上の被験者でクロピドグレル群に比較して本薬群で出血事象が多かった (TIMI 基準の大出血のオッズ比: 1.805 [95%信頼区間 1.205-2.704])。
- 海外 ACS 第Ⅲ相試験で集積された薬物濃度結果を用いた PPK 解析から、本薬の活性代謝物 R-138727 の薬物動態は体重に最も影響を受け、低体重被験者で血中濃度が上昇することが考えられ、また、体重よりも影響は小さかったものの、年齢も R-138727 の薬物動態に影響を与える因子であった。

- 海外 ACS 第Ⅲ相試験では、60 kg 未満の被験者で出血リスクが高かったが、国内待機的 PCI 対象臨床薬理試験の結果、体重 50 kg 超、60 kg 未満の被験者における安全性に問題がなかった。

以上の検討結果を踏まえ、年齢は 75 歳、体重は 50 kg をカットオフ値とした。

機構は、以下のように考える。海外で実施された本薬の臨床試験成績、クロピドグレルの情報等より、高齢被験者及び低体重被験者では出血リスクが高まるおそれがあると示唆されたことから、出血のハイリスク集団と考えられる高齢・低体重被験者に関して、国内第Ⅱ相用量設定試験において申請者がより低用量を検討したことは妥当と考える。また、試験開始時に得られていた情報に基づく設定としては、年齢及び体重のカットオフ値は妥当なものと判断する。特に国内外の体格差を考慮し、日本人での体重のカットオフ値を海外における臨床試験の解析や承認用法・用量での減量投与のカットオフ値とされた 60 kg ではなく、50 kg としたことは妥当と考える。

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験における高齢・低体重被験者での検討用量として、20+3.75 及び 20+2.5 mg を選択した理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。初回負荷用量は、国内待機的 PCI 対象臨床薬理試験で検討された 10+2.5、15+3.75 及び 20+5 mg のいずれの用量でも臨床上の問題となる事象は認められなかったこと、海外 ACS 第Ⅲ相試験の初回負荷用量（60 mg）は国内第Ⅱ相用量設定試験とは異なるものの、投与 3 日以内の出血性イベントの発現が活性代謝物 R-138727 の血漿中濃度に非依存적であったこと、初回負荷用量は初回に投与するのみであり、虚血性イベントの抑制効果を示すことが期待される用量を設定する必要があることを考慮して、高齢・低体重被験者でも通常被験者と同じ 20 mg とした。維持用量は、クロピドグレルに比して強い血小板凝集抑制作用を維持することと安全性に配慮して、高齢・低体重被験者に対しては、通常被験者の低用量群である 3.75 mg を高用量群とし、国内待機的 PCI 対象臨床薬理試験においてクロピドグレルと同程度の血小板凝集抑制作用を示した 2.5 mg を低用量群とした。

機構は、申請者が国内第Ⅱ相用量設定試験における高齢・低体重被験者での検討用量として初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 及び 2.5 mg を選択した理由は妥当と考える。

3) 国内第Ⅱ相用量設定試験における本薬の安全性、並びに国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験における本薬の検討用法・用量の設定について

申請者は、国内第Ⅱ相用量設定試験における本薬の安全性について、以下のように説明した。本薬群では、通常被験者及び高齢・低体重被験者のいずれにおいても、大出血や治験の中止に至った出血性有害事象は認められなかった。また、小出血の発現割合には、本薬群の通常被験者及び高齢・低体重被験者でともに、それぞれ投与量間で明らかな差は認められなかった。すべての出血性有害事象（大出血、小出血、「臨床的に重要な出血」及び「その他の出血」）は、いずれの被験者層でも低用量群（通常被験者：20+3.75 mg、高齢・低体重被験者：20+2.5 mg）と比較して高用量群（通常被験者：20+5 mg、高齢・低体重被験者：20+3.75 mg）で発現割合が高かった。しかしながら、高用量群で発現被験者数が増加する傾向が認められた事象は皮下

出血、鼻出血、尿中血陽性（尿潜血陽性）、血尿及び皮下血腫であり、その他の事象には本薬の投与量増加に伴って発現被験者数が増加する傾向は認められなかった。以上より、通常被験者では 20+3.75 mg と 20+5 mg で、高齢・低体重被験者では 20+2.5 mg と 20+3.75 mg で、いずれも忍容性が示されたと判断した。

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験で検討された用法・用量での本薬の安全性について、以下のように考える。限られた症例数での検討であるため、国内第Ⅱ相用量設定試験における出血性有害事象の発現状況の評価には限界がある。しかしながら、国内第Ⅱ相用量設定試験の成績をみる限り、すべての出血性有害事象、並びに「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」等の出血性有害事象の内訳のいずれの項目についても、クロピドグレル群と比較して、本薬のいずれの用量群でも、出血リスクが増大するような結果は示唆されておらず、安全性の観点からは、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の本薬の検討用法・用量として、国内第Ⅱ相用量設定試験で検討されたいずれの用法・用量を設定することも許容され则认为る。

4) 国内第Ⅱ相用量設定試験における本薬の有効性、並びに国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験における本薬の検討用法・用量の設定について

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験の通常被験者において、有効性イベントのうち非致死性心筋梗塞の発現被験者数が本薬 20+5 mg 投与（13 例）で本薬 20+3.75 mg 投与（3 例）よりも多い理由について、非致死性心筋梗塞の発現時期等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ相用量設定試験における本薬群の有効性イベント別の内訳は、通常被験者の 20+3.75 mg 投与で全死亡（心血管死：心室性頻脈）1 例、非致死性心筋梗塞 3 例、20+5 mg 投与で全死亡 0 例、非致死性心筋梗塞 13 例、高齢・低体重被験者の 20+2.5 mg 投与で全死亡 0 例、非致死性心筋梗塞 2 例、20+3.75 mg 投与で全死亡 0 例、非致死性心筋梗塞 3 例、再入院を要する心筋虚血 1 例であり、有効性イベントの大部分を非致死性心筋梗塞が占めていた。非致死性心筋梗塞の発現時期を、PCI 施行後 48 時間以内（PCI に関連した心筋梗塞）と PCI 施行後 48 時間超（自然発症の心筋梗塞）に分けて探索的に検討した結果、通常被験者の 20+5 mg 投与の 1 例のみが PCI 施行後 48 時間超（投与開始 10 日目に発現）の発現であり、それ以外の 20+5 mg 投与の 12 例及び 20+3.75 mg 投与の 3 例は、いずれも PCI 施行後 48 時間以内の発現であった。高齢・低体重被験者での非致死性心筋梗塞も PCI に関連した心筋梗塞であったことから、非致死性心筋梗塞の発現は本薬の投与量に依存したものではないと考えられた。

機構は、本薬の用量設定のための薬力学マーカーとして IPA が用いられていたことを踏まえ、本薬による IPA の変動と本薬による心血管イベント抑制効果との関係について説明するよう求めた。また、それらも踏まえた国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での検討用法・用量の設定時の考え方を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。クロピドグレルでは、薬力学的な反応性が低い虚血性心疾患患者の治療予後が不良であることが報告されており（Matetzky S et al. *Circ* 2004, 109: 3171-5; Wiviott SD et al. *Circ* 2004, 109: 3064-7; Barragan P et al. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003, 59: 295-302）、薬力学マーカーである IPA や血管拡張因子刺激性リン酸化タンパク質（以下、「VASP」）

を測定することにより得られた PRI 値と心血管イベントの発現に一定の関係性があると考えられている。海外 ACS 第Ⅲ相試験では、クロピドグレルを上回る IPA を示す本薬の投与量を設定し、脳心血管系イベント発現割合の抑制についてクロピドグレルに対する本薬の優越性を示す結果を得た。この結果より、クロピドグレルと同様に本薬についても IPA の変動と心血管イベント抑制効果との間に一定の関係性があると考えている。

国内第Ⅱ相用量設定試験で検討した薬力学マーカーとしての血小板凝集能（VerifyNow system を用いて測定することにより得られた PRU 値及び%inhibition、VASP を測定することにより得られた PRI 値）は、投与 4 週後、投与 12 週後ともに通常被験者、高齢・低体重被験者のいずれにおいても高用量群（通常被験者：20+5 mg、高齢・低体重被験者：20+3.75 mg）で低用量群（通常被験者：20+3.75 mg、高齢・低体重被験者：20+2.5 mg）よりも低値を示した。また、通常被験者では 20+5 mg 投与及び 20+3.75 mg 投与で、高齢・低体重被験者では 20+3.75 mg 投与で、投与 4 週後、投与 12 週後のいずれの時点でもクロピドグレル群よりも低値を示した。以上より、本薬 20+3.75 mg は、通常被験者と高齢・低体重被験者のいずれにおいても、クロピドグレルに比し十分な血小板凝集抑制作用を示す用量と考えた。なお、国内待機 PCI 対象臨床薬理試験では、初回負荷用量の投与 4 時間後、6 時間後及び 1 日後において、本薬 20 mg はクロピドグレル 300 mg と比較して強い血小板凝集抑制作用を示した。

国内第Ⅱ相用量設定試験は、心血管イベントと薬力学マーカーの関係を十分検討できない小規模な試験であるが、薬力学マーカーの変動からは、通常被験者、高齢・低体重被験者ともに本薬の用量相関が確認でき、さらに本薬の各維持用量でクロピドグレル 75 mg を上回る血小板凝集抑制作用が認められた。上述のとおり薬力学マーカーと心血管イベント発現に一定の関係性があることを考慮し、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の用量選択の一助として薬力学マーカーの変動を用いることを考えた。

以上の検討結果を踏まえて、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の検討用量は、有効性の観点からは通常被験者では初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 及び 5 mg の選択が可能と考えられたが、20+3.75 mg 群で十分な血小板凝集抑制効果が示されたこと、及び「その他の出血」の発現が 20+5 mg 群で多いことから、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の対象疾患や投与期間を考慮して、20+3.75 mg を選択した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅱ相用量設定試験は、本薬投与時の安全性の評価を主目的とした試験であり、本薬の心血管イベントの抑制効果を評価するために十分な症例数で実施されていない。しかしながら、国内第Ⅱ相用量設定試験の通常被験者において、有効性イベントのうち非致死性心筋梗塞が本薬 20+5 mg 投与の 13 例及び本薬 20+3.75 mg 投与の 3 例に認められ、そのうち 20+5 mg 投与の 12 例、20+3.75 mg 投与の 3 例が PCI 施行後 48 時間以内に発現した PCI に関連した心筋梗塞であったことから、その時点での本薬の有効性が不十分であった可能性を否定できないものと考えられる。したがって、本邦における本薬の承認用量として、初回負荷用量が 20 mg で十分であるのか否かは、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の結果から慎重に評価する必要がある（「(3) 7) 初回負荷用量について」の項参照）。以上の点について懸念はあるものの、国内第Ⅱ相用量設定試験における心血管イベントの発現状況からは、本薬群の有効性がクロピドグレル群と比較して著しく

劣る可能性は示されておらず、有効性の観点から、申請者が国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験における本薬の検討用量として、初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg を選択したことは理解できる。

また、薬力学マーカーを指標とした血小板凝集抑制効果は、真のエンドポイントである生命予後との関連性が明らかとまでは言えず、特にどの程度の血小板凝集抑制効果が示されれば本薬の心血管イベントの抑制効果が十分に得られるのかが不明であるため、本薬の有効性を評価する上では、主要な根拠ではなく参考情報の一つと位置付けざるを得ない。しかしながら、血小板凝集抑制効果に関するクロピドグレルとの比較も含めて、通常被験者では初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg を選択することが望ましいとする申請者の考え方は理解できる。以上より、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験における通常被験者での本薬の検討用量として、申請者が試験計画時まで得た臨床試験成績等から、初回負荷用量 20 mg、維持用量 3.75 mg を選択したことは妥当であると判断する。

5) 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験における高齢・低体重被験者での本薬の検討用量の設定について

機構は、国内第Ⅱ相用量設定試験の高齢・低体重被験者におけるすべての出血性有害事象の発現被験者数はクロピドグレル群（10 例）よりも本薬 20+3.75 mg 投与（15 例）で多いことを踏まえ、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の高齢・低体重被験者における本薬の検討用量を通常被験者の検討用量と同一とし、減量規定を設けなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ相用量設定試験において、本薬を投与した高齢・低体重被験者では、大出血や治験の中止に至った出血性有害事象は認められず、また、小出血の発現割合に本薬群の投与量間で明らかな差は認められなかった。高齢・低体重被験者では、クロピドグレル群よりも本薬群で「その他の出血」の発現被験者数が多いものの、その中で中止に至った事象は認められず、重症度はすべて軽度、重篤度はすべて非重篤、転帰はすべて回復であった。また、20+2.5 mg に比べ 20+3.75 mg で発現被験者数が増加する傾向が認められた出血性有害事象は、皮下出血、鼻出血、尿中血陽性（尿潜血陽性）、血尿及び皮下血腫であり、特に問題となる事象ではないと考えた。したがって、高齢・低体重被験者の 20+3.75 mg 投与で認められた出血性有害事象は、本薬を臨床使用する上で許容し得るものと考えた。国内第Ⅱ相用量設定試験における薬力学マーカーを指標とした検討から、本薬群では、いずれの被験者層でも投与量に依存した血小板凝集抑制効果が認められ、高齢・低体重被験者では、20+2.5 mg での血小板凝集抑制効果はクロピドグレル群と同程度であり、20+3.75 mg ではクロピドグレル群に比べより強い血小板凝集抑制効果が確認された。また、薬物動態について、本薬 3.75 mg を投与後の血漿中 R-138727（活性代謝物）濃度は、通常被験者と高齢・低体重被験者とで大きな違いはなかった。

以上のことに加え、心血管イベントの発現により致死的になりうるという対象疾患の重篤性等も考慮し、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験における高齢・低体重被験者の検討用量として通常被験者の検討用量と同じ 20+3.75 mg を選択することが望ましいと判断した。

機構は、以下のように考える。出血の高リスク要因である高齢、低体重の出血性有害事象の発現に対する影響には十分留意する必要がある。国内第Ⅱ相用量設定試験における高齢・低体重被験者での出血性有害事象の発現状況は、クロピドグレル群と比較して、いずれの本薬群でも、臨床的に懸念される程の出血リスクの増加を示唆するものではないと考える。また、血小板凝集抑制効果を指標とした用量設定には限界があるものの、血小板凝集抑制効果の観点からのクロピドグレルとの比較も踏まえて、十分な抗血小板効果が期待される用量として 20+3.75 mg を選択した申請者の方針は妥当と判断できる。

6) 維持用量について

機構は、日本人の PCI が適用される虚血性心疾患患者において本薬の維持用量を 3.75 mg とすることの適切性を、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での、クロピドグレル群と比較した本薬群の有効性及び安全性の成績に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での治験薬投与開始後 4 日目から治験薬投与 24 週までの MACE1 発現割合は本薬群 4.1% (28/680 例) 及びクロピドグレル群 3.7% (25/674 例) (以下同順) で、ハザード比 [95%信頼区間] は 1.12 [0.65~1.92] であった。また、治験薬投与開始後 4 日目から治験薬投与 24 週まで (ただし、24 週以前に治験薬の投与が終了又は中止された場合は、治験薬投与終了日・中止後 14 日目まで) の MACE1 発現割合は 3.2% (22/680 例) 及び 3.1% (21/674 例) で、ハザード比 [95%信頼区間] は 1.04 [0.57~1.90] であった。さらに、治験薬投与開始後 4 日目から治験薬投与終了日・中止後 14 日目までの大出血の発現割合は 1.3% (9/680 例) 及び 0.9% (6/674 例)、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現割合は 5.6% (38/680 例) 及び 6.8% (46/674 例) であり、クロピドグレル群に比べて本薬群で著しく発現割合が高い結果ではなかった。したがって、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験における本薬 3.75 mg の有効性及び安全性は、クロピドグレルとほぼ同等であると考ええる。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での PCI 施行後 4 日目から治験薬投与 24 週までの MACE 発現割合は、本薬群 0.8% (3/361 例) 及びクロピドグレル群 2.0% (7/348 例) (以下同順) であった。また、PCI 施行後 4 日目から投与終了日・中止後 14 日目までの大出血の発現割合は 0.0% (0/360 例) 及び 2.0% (7/348 例)、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現割合は 5.0% (18/360 例) 及び 5.2% (18/348 例) であり、クロピドグレル群に比べて本薬群で出血の発現割合が著しく高い結果ではなかった。したがって、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験における本薬 3.75 mg の有効性及び安全性も、少なくともクロピドグレルとほぼ同等であると考ええる。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験ともに、被験者数に限りがあるため、主要評価項目での統計的な検証はできない。しかしながら、両試験の血小板凝集能の推移からは、投与開始 4 週以降、本薬群でクロピドグレル群に比べ高い血小板凝集抑制効果が示されている。

以上より、日本人の PCI が適用される虚血性心疾患患者において、本薬 3.75 mg は、クロピドグレルと同等の出血リスクを保ちながら、より高い血小板凝集抑制効果により虚血性イベン

トを抑制することが期待される。したがって、本薬の維持用量を 3.75 mg とすることは適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。本薬の用法・用量のうち、維持用量については、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験と海外 ACS 第Ⅲ相試験の成績から、クロピドグレルと同様、臨床的に受入れ可能な有効性が推定できるものと考えられ、3.75 mg とすることが適切と判断する。なお、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験において、投与開始 4 週以降、本薬群がクロピドグレル群に比べ高い血小板凝集抑制効果を示していたことが、臨床的な心血管イベント抑制効果にどの程度反映されるかは不明であり、血小板凝集抑制効果の差から臨床的な意義を主張することはできない。

7) 初回負荷用量について

機構は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験において、クロピドグレル群と比較して本薬群で治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの出血性イベントの発現が多く、特に PCI の合併症等の外的要因ありの出血の発現が多かった理由、及び本薬の投与量（特に初回負荷用量 20 mg）が過量であった可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験における治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの出血性有害事象の発現状況は、CABG に関連しない大出血の発現割合は本薬群 0.6% (4/685 例) 及びクロピドグレル群 1.3% (9/678 例)（以下同順）、「臨床的に重要な出血」の発現割合は 0.7% (5/685 例) 及び 0.6% (4/678 例)、小出血の発現割合は 2.9% (20/685 例) 及び 1.2% (8/678 例)、「その他の出血」の発現割合は 21.5% (147/685 例) 及び 13.4% (91/678 例) であった。小出血及び「その他の出血」では外的要因ありの出血が多く、特に PCI 合併症の出血性イベントの発現割合が高い傾向（大出血は 0.4% (3/685 例) 及び 0.9% (6/678 例)、小出血は 2.2% (15/685 例) 及び 0.6% (4/678 例)、「臨床的に重要な出血」は 0.1% (1/685 例) 及び 0.0% (0/678 例)、「投与中止を必要とした出血」は 0.6% (4/685 例) 及び 0.6% (4/678 例)、「その他の出血」は 8.0% (55/685 例) 及び 4.1% (28/678 例)）を示した。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験で初回負荷用量が投与された被験者（本薬群 269 例、クロピドグレル群 266 例）の初回負荷用量投与から治験薬投与開始 3 日後まででは、「その他の出血」の発現割合がクロピドグレル群よりも本薬群で高く、その大部分が PCI 合併症等の出血性イベントであったが、大出血、小出血、「臨床的に重要な出血」、「投与中止を必要とした出血」の発現割合は本薬群とクロピドグレル群で同様に低かった。

初回血行再建術時の穿刺部位別に検討した結果、ACS 患者（国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験）では待機的 PCI 施行患者（国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験）と比較して大腿動脈の穿刺率が高かった。また、PCI 合併症による出血が多かった国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、本薬群及びクロピドグレル群のいずれも、橈骨動脈を穿刺した場合よりも血管径がより太い大腿動脈を穿刺した場合の出血性イベントの発現割合が高い傾向にあり、大腿動脈を穿刺した場合にクロピドグレル群に比べて本薬群で小出血及び「その他の出血」の発現割合が高い傾向が認められた。これらのことから、治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの PCI 合併症等の

外的要因ありの小出血及び「その他の出血」の発現が多かったのは、病態の緊急性に依存して血管径がより太い血管へ穿刺したことが一因であると考えられた。

一方、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での初期負荷用量投与 5～12 時間後の血小板凝集抑制作用について、PRU 値を指標として、出血性イベント発現の有無別に発現分布を検討したところ、血小板凝集抑制作用の程度と出血性イベントの発現に一定の傾向は認められなかった。

以上のことから、臨床的なリスクとベネフィットを考慮すると、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験でクロピドグレル群よりも本薬群で有効性イベントの抑制が認められたことから、本薬の初回負荷用量 20 mg は過量投与ではないと考えた。

機構は、上記の申請者の説明、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験におけるクロピドグレル群と比較した本薬群の有効性の成績、国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験におけるクロピドグレル群と比較した本薬群の有効性及び安全性の成績を踏まえて、日本人における本薬の初回負荷用量を 20 mg としたことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの MACE1 の発現割合は、本薬群 5.3% (36/685 例)、対照薬のクロピドグレル群 8.3% (56/678 例) であった。クロピドグレル群に対する本薬群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.626 [0.412～0.951] であり、クロピドグレル群と比較して本薬群で発現割合は低かった。また、国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験において初回負荷用量 20 mg を投与した被験者の治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの MACE 発現割合は、本薬群 2.6% (7/269 例)、クロピドグレル群 4.5% (12/266 例) であり、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と同様の有効性が示唆された。なお、前述のとおり、安全性に関しては国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験、国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験のいずれから、PCI 施行時の止血を適切に行うことでクロピドグレルと同程度の安全性を確保できていると考えている。以上より、臨床的ベネフィット・リスクを考慮すると、初回負荷投与量 20 mg は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験のいずれにおいても適切な投与量であると考えている。

機構は、以下のように考える。比較的血管径が細い橈骨動脈の穿刺時よりも血管径がより太い大腿動脈の穿刺時に出血性有害事象の発現が多くなることは、どのような抗血栓療法を行った場合においても同様であると考えられる。したがって、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験において、本薬群でクロピドグレル群よりも治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの出血性イベントの発現が多い傾向がみられたこと、国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験においても、同様に、本薬群でクロピドグレル群と比較して治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの出血性イベントの発現が多く、特に PCI の合併症等による出血が多かったことは重視すべきであり、臨床現場に本薬を提供する場合には、十分注意喚起すべき重要な事項であると考えている。しかしながら、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験において、治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの大出血や「臨床的に重要な出血」の発現状況には、本薬群とクロピドグレル群で大きな相違がみられなかったことから、安全性の観点からは、本薬の初回負荷用量を 20 mg とすることが臨床的に許容可能と判断できる試験成績が得られているものと考えている。また、有効性の観点からも、本薬群の初回負荷用量を 20 mg と設定して実施した国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の成績から、PCI が適用される日本人 ACS 患者において少なくともクロピドグレルと同程度の有効性が得られると示唆された

ことから、臨床使用可能な初回負荷用量であると考ええる。また、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の成績からも、少なくともクロピドグレルと同程度の有効性が得られることが示唆されていると考えられ、安全性に関しても、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と同様の本薬とクロピドグレルの位置関係が示されていることから、日本人待機的 PCI 施行患者において本薬の初回負荷用量を 20 mg とすることは妥当と判断する。

8) 初回負荷用量の投与時期について

機構は、海外 ACS 第Ⅲ相試験及び、CAG 及び PCI 施行予定の NSTEMI 患者を対象に本薬初回負荷投与のタイミングと有効性の関係を検証した海外市販後臨床試験（以下、「海外 ACCOAST 試験」）の有効性と安全性の成績に基づき、初回負荷投与のタイミングに関する注意喚起について、企業中核データシート（以下、「CDS」）の改訂並びに米国及び欧州の承認の一部変更承認申請（添付文書の改訂）を行った経緯を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外 ACCOAST 試験の安全性データに係る措置は、2012 年 11 月に当該試験の独立データモニタリング委員会により新規エントリーの中止勧告が出されたことに端を発する。海外 ACCOAST 試験の成績の概略は以下のとおりである。

- 主要評価項目である無作為割付 7 日後までの有効性イベント（心血管死、心筋梗塞、脳梗塞、緊急血行再建、GPⅡb/Ⅲa 受容体拮抗薬による救済措置の複合エンドポイント）の発現割合は、CAG 前と PCI 時に本薬を 30 mg ずつ経口投与した群（以下、「前投与群」）10.0%（203/2037 例）、PCI 時に本薬 60 mg を経口投与した群（以下、「非前投与群」）9.8%（195/1996 例）であり、ハザード比 [95%信頼区間] は 1.02 [0.84～1.25] と、投与群間で有意差は認められなかった（ $p = 0.812$ 、log-rank 検定）。
- 副次評価項目である無作為割付 7 日後までの有効性イベント（心血管死、心筋梗塞、脳梗塞の複合エンドポイント）の発現割合は、前投与群 6.4%（130/2037 例）、非前投与群 6.4%（127/1996 例）であり、ハザード比 [95%信頼区間] は 1.00 [0.84～1.25] であった。
- 投与開始 7 日後までの CABG に関連しない大出血の発現割合は、前投与群 1.3%（27/2037 例）、非前投与群 0.5%（9/1996 例）であり、ハザード比 [95%信頼区間] は 2.96 [1.39～6.28] と、前投与群で非前投与群に比べ有意に高かった（ $p = 0.003$ 、log-rank 検定）。
- 投与開始 30 日後までの CABG に関連しない大出血の発現割合は、前投与群 1.6%（32/2037 例）、非前投与群 0.6%（11/1996 例）であり、ハザード比 [95%信頼区間] は 2.86 [1.44～5.68] と、前投与群で非前投与群に比べ有意に高かった（ $p = 0.002$ 、log-rank 検定）。
- 投与開始 7 日後までの出血性有害事象のうち、致死的な出血の発現割合は前投与群 0.1%（1/2037 例）、非前投与群 0.1%（1/1996 例）であった。また、重篤な出血性有害事象の発現割合は前投与群 2.8%（56/2037 例）、非前投与群 1.0%（20/1996 例）であり、前投与群で非前投与群に比べ有意に高かった（ $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）。
- PCI のみが施行されたサブコホートでの投与開始 7 日後の出血性有害事象のうち大出

血の発現割合は、GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬又は抗トロンビン薬の使用有無によらず^{††}、全体と同様に、前投与群で非前投与群より高い傾向が認められた。また、アスピリンの用量が 100 mg 以上のサブグループでも同様の傾向が認められたが^{§§}、アスピリンの用量が 100 mg 未満のサブグループでは発現割合は両群でほぼ同じであった。

海外 ACCOAST 試験では、非前投与群に比べ前投与群で出血リスクが高く、CABG の関連を問わない大出血の発現割合は前投与群 2.6% (52/2037 例)、非前投与群 1.4% (27/1996 例) であったが、発現した大出血のほとんどは PCI 又は CABG の手技に関するものであった。大出血のうち、血管穿刺部位出血の発現割合が最も高く、前投与群 0.4% (9/2037 例)、非前投与群 0.1% (2/1996 例) であった。出血イベントは PCI 施行患者で早期に認められ、ほとんどの出血イベントが投与後 48～72 時間以内に発現した。また、大出血は投与早期から発現し、前投与群と非前投与群では投与後 48 時間以内に差が生じ、その後は投与後 7 日目までその差が維持された。

海外 ACCOAST 試験の PCI 施行患者と海外 ACS 第Ⅲ相試験の UA 又は NSTEMI 患者の投与開始 30 日後の出血イベントを比較検討した結果、試験デザインの違いから、両試験の成績の比較には限界があるが、海外 ACCOAST 試験の非前投与群での出血性有害事象の発現割合は、一貫して海外 ACS 第Ⅲ相試験の UA 又は NSTEMI 患者の発現割合より低かった。

以上の結果を踏まえ、CAG 前の本薬投与に伴う出血リスクの増加について、投与タイミングを決定する際に考慮すべき情報であると考え、CDS の改訂と、欧州及び米国における承認の一部変更承認申請（添付文書の改訂）を行った。両地域ともに、添付文書改訂手続きが進んでおり、欧州では 2013 年 12 月中に添付文書が改訂される見込みである。

機構は、初回負荷投与のタイミングが本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験それぞれにおける初回負荷投与のタイミング別（PCI 施行前、施行中及び施行後）の本薬群及びクロピドグレル群の成績に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性について、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の本薬群及びクロピドグレル群における治験薬投与開始日から治験薬投与開始 24 週後までに生じた初回負荷投与のタイミング毎の MACE1 発現割合は、PCI 施行前は 10.6% (42/395 例) 及び 12.3% (48/390 例)、PCI 施行中は 3.9% (2/51 例) 及び 9.3% (5/54 例)、PCI 施行後は 7.8% (16/205 例) 及び 12.4% (24/193 例) であった。また、初回負荷投与の影響が大きいと考えられる治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの MACE1 発現割合について追加解析を行ったが、初回負荷投与のタイミングによる大きな違いは認められなかった。

国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験の初回負荷投与あり（PCI 施行前）の被験者での治験薬投与開始日から治験薬投与開始 24 週後までの MACE 発現割合は、本薬群 4.1% (11/269 例)、クロピドグレル群 6.8% (18/266 例) であった。治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの MACE 発現割合についての追加解析でも大きな違いは認められなかった。

^{††} PCI 待機中又は PCI 中の GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬は使用可能であり、抗トロンビン薬は標準治療とされていた。

^{§§} アスピリンは、本薬の初回負荷投与時から併用された。

安全性について、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験の本薬群及びクロピドグレル群における治験薬投与開始日から治験薬投与終了日・中止後 14 日目までに生じた、初回負荷投与のタイミング毎の CABG に関連しない大出血の発現割合は、PCI 施行前は 2.5% (10/395 例) 及び 2.6% (10/390 例)、PCI 施行中は 2.0% (1/51 例) 及び 5.6% (3/54 例)、PCI 施行後は 1.0% (2/205 例) 及び 1.0% (2/193 例) であり、大きな差はなかった。一方、CABG に関連しない「大出血、小出血及び臨床的重要な出血」の発現割合は、PCI 施行前は 12.2% (48/395 例) 及び 12.1% (47/390 例)、PCI 施行中は 2.0% (1/51 例) 及び 13.0% (7/54 例)、PCI 施行後は 8.3% (17/205 例) 及び 5.2% (10/193 例) であり、PCI 施行前の初回負荷投与での発現割合は、PCI 施行後の初回負荷投与と比べて高い傾向にあった。

治験薬投与開始 3 日後までの CABG に関連しない大出血並びに「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」のうち外的要因なしの出血の発現割合について、本薬群及びクロピドグレル群のいずれにおいても初回負荷投与のタイミングによる大きな違いは認められず、両群の発現割合はほぼ同じであった。外的要因ありの大出血並びに「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」の発現割合は、PCI 施行前の初回負荷投与で他の投与タイミングより高く、本薬群でクロピドグレル群よりも多かった。しかし、「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」のほとんどが PCI 手技に伴うものであり、十分な止血処置をすることでほとんどの出血が軽減できると考えている。

国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、初回負荷投与ありの被験者での治験薬投与開始日から治験薬投与終了日・中止後 14 日目までに生じた CABG に関連しない大出血は、本薬群では認められず、クロピドグレル群では 2.3% (6/266 例) 認められた。CABG に関連しない「大出血、小出血及び臨床的重要な出血」の発現割合は、本薬群 5.6% (15/269 例)、クロピドグレル群 4.9% (13/266 例) であり、大きな差は認められなかった。

機構は、PCI が適用される虚血性心疾患患者における本薬の初回負荷投与のタイミングに関して、本邦の添付文書（案）上で注意喚起することとした理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、日本人における本薬の初回負荷投与は、患者の状況等に応じて PCI 施行前、施行中及び施行後のいずれの時期にも可能と考える。海外 ACCOAST 試験の前投与群は CAG 前後に負荷用量を 30 mg ずつ分割投与したものであり、国内の申請時用法・用量とは異なるが、CAG 前に初回負荷投与を行った場合の出血リスクの増加については本邦の添付文書に記載し情報提供を行う必要があると考える。

以上より、「重要な基本的注意」の項で「冠動脈造影前に初回負荷投与を行う場合は、本剤の血小板凝集抑制作用による PCI 施行に関連した出血のリスクが高まるので、特に穿刺部位からの出血に十分注意すること。」と注意喚起し、その設定理由として「非 ST 上昇型心筋梗塞患者を対象とした海外臨床試験（ACCOAST 試験）において、初回負荷投与量 60 mg を PCI 施行時に単回投与した場合に比較し、冠動脈造影前（平均約 4 時間前）に 30 mg 及び PCI 施行時に 30 mg と分割投与した場合に、さらなる有効性は認められず PCI 施行に関連した重大な出血リスクが増大したとの報告がある。」と記載した。

機構は、以下のように考える。海外 ACCOAST 試験において、前投与群では、非前投与群と比べて投与開始 7 及び 30 日後の CABG に関連しない大出血を含めた出血性有害事象の発現割合が高く、有効性に関して非前投与群と差がなかったという結果が得られたことは、本薬の初

回負荷投与のタイミングを検討する上で重要であり、海外 ACCOAST 試験で用いられた本薬 30 mg を CAG 前に投与し、PCI 施行前にさらに 30 mg の投与を行うという投与方法は、安全性及び有効性の両方の観点から推奨できない。しかしながら、本邦では本薬の初回負荷用量、維持用量のいずれも海外より低い用量が選択されているため、海外 ACCOAST 試験の成績と同様の有効性と安全性が日本人でも示されるとは判断できない。また、PCI に関連する医療環境には国内外差があり、海外 ACCOAST 試験では、日本では承認されていない GP II b/IIIa 受容体拮抗薬が PCI 前又は施行中に投与されていたことが試験成績に影響した可能性もある。

国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験は、本薬の投与タイミング別の有効性と安全性の比較を目的とはしておらず、投与タイミング別の結果は限られた症例数での部分集団解析の結果であることから、結果の解釈には限界があることに留意する必要がある。しかしながら、有効性については、クロピドグレル群との比較から、本薬の初回負荷投与のタイミングにかかわらず臨床的に許容できることが示唆されており、安全性についても、どの初回負荷投与のタイミングであっても、クロピドグレル群を上回る出血リスクは示されていない。以上より本邦では、本薬の初回負荷投与のタイミングとして、PCI 施行前、施行中、施行後のいずれも臨床的に許容できるものと判断する。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験においても、参考程度の位置付けではあるものの、本薬の初回負荷投与ありの被験者で、クロピドグレル群と有効性及び安全性の成績が大きく異なる傾向は示されておらず、本薬の PCI 施行前の投与も可能であることを支持する成績と考える。

以上のように、必ずしも十分な規模での検討ではないとはいえ、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験において、PCI 施行前、施行中及び施行後のいずれの時期の初回負荷投与でも臨床的に許容可能な有効性と安全性が示唆されたこと、クロピドグレルに関しても現時点では PCI 施行前に初回負荷投与を行うことが最も一般的な投与方法であり、本薬はクロピドグレルと同様に抗血小板効果を期待して投与される薬剤であること等を踏まえると、初回負荷投与の投与時期はクロピドグレルと同様に臨床現場での患者の状況等に応じて判断されることで差し支えなく、PCI 施行前、施行中及び施行後のいずれの時期にも投与が可能とすべきと考える。ただし、本薬群及びクロピドグレル群のいずれでも、PCI 施行中、施行後の投与開始に比べて、PCI 施行前では、治験薬投与開始日から治験薬投与終了日・中止後 14 日目までの「大出血、小出血及び臨床的に重要な出血」が多く発現したことに注意する必要がある、添付文書において十分な注意喚起を行うとともに、本薬の投与開始タイミング別の出血性有害事象の発現状況を製造販売後調査で情報収集する必要がある。また、治験薬投与開始日から治験薬投与開始 3 日後までの出血性イベントの多くが、PCI 施行前に初回負荷投与が行われた症例での外的要因に伴う出血であったことは、臨床的に重要な情報であり、この点についても添付文書で十分注意喚起する必要がある。

さらに、本薬に関する報告ではないものの、本薬と同じ機序での有効性を期待して使用されるクロピドグレルに関して、初回負荷投与を PCI 施行前に行うことのメリットは少ないとのメタ解析の結果が海外で報告され (Bellemain-Appaix A et al. JAMA 2012, 308: 2507-16)、PCI 施行患者での本薬やクロピドグレル等の抗血小板薬の初回負荷投与の投与時期については、国際的に議論が活発に継続されていることには留意が必要であり、将来的には本薬の投与タイミングについて、より適切な時期が明らかにされていく可能性は否定できないため、国内の製造販売後の情報収集と共に、国際的な動向も加味して、適宜対応する必要があると考える。

本薬の初回負荷投与の投与時期に関する規定の必要性、添付文書上の注意喚起の記載の詳細、及び製造販売後調査における本薬の投与タイミング別の安全性に関する情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

9) 初回負荷用量が不要な場合について

機構は、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の「PCI 施行前に本剤 3.75 mg を少なくとも 3 日間投与されている場合、初回負荷投与は必須ではない。」との設定について、以下のように考える。初回負荷投与を行わずに初回より維持用量を投与した上で PCI を施行する場合であっても、PCI 施行の時点では、初回負荷投与を行った場合と同様の抗血小板作用が得られている必要がある。本薬の PCI 施行前の維持用量の投与期間は本薬の薬物動態や薬力学に基づいて決定すべきであり、クロピドグレルの定常状態時の血小板凝集率に基づき、初回負荷投与を行わずに PCI を施行する場合の PCI 施行前の維持用量の投与期間を最低 3 日間と規定した申請者の方針は妥当ではない。機構は、以上のことに加え、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では初回負荷投与を行わない場合には PCI 施行まで 14 日間本薬を投与する規定とされていたこと、申請者が「維持用量で定常化すれば少なくとも初回負荷投与後と同等の血小板凝集抑制作用が得られる」と説明していること、維持用量投与で本薬の血小板凝集抑制作用が定常状態に達するのは投与 5 日目であり、投与 3 日目では定常状態に達していないと考えられることも踏まえて、添付文書での当該設定の適切性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅰ相反復投与試験において本薬 2.5 及び 5 mg の投与 5 日目に血小板凝集率がほぼ定常状態に達しているため、維持用量 3.75 mg でも投与 5 日目には血小板凝集率が定常状態に達すると考える。一方、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の開始時点では、参照薬であるクロピドグレルの血小板凝集抑制作用が定常状態に達するのに必要な期間は不明であった。国内待機的 PCI 対象臨床薬理試験では、初回負荷投与の影響がほとんどない投与 14 日目と投与 28 日目のクロピドグレルの血小板凝集抑制作用が同程度であったことから、初回負荷投与の有無にかかわらず、クロピドグレルは少なくとも投与 14 日目で血小板凝集抑制作用が定常状態になると考えた。したがって、国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験では、本薬を維持用量から開始する場合には、クロピドグレルに合わせて、14 日間投与後以降に PCI を行うこととした。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での維持用量開始集団、初回負荷用量開始集団の有効性を比較した結果は、以下のとおりであった。国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験での MACE の発現割合は、維持用量開始集団では本薬群 4.0% (4/101 例) 及びクロピドグレル群 6.6% (7/106 例) (以下同順)、初回負荷用量開始集団では 4.1% (11/269 例) 及び 6.8% (18/266 例) であり、全体の結果である 4.1% (15/370 例) 及び 6.7% (25/372 例) と相違はなかった。

PPK/PD モデルを用い、日本人冠動脈疾患患者に維持用量 3.75 mg (食後、アスピリン併用) を 1 日 1 回投与したときの MPA 及び IPA の経時推移をシミュレーションしたところ、血小板凝集抑制効果がほぼ定常状態に達するためには、5 日間の投与が必要であった。ただし、既に 3 日間維持用量が投与されている場合、4 日目の維持用量投与 2 時間後には、IPA は定常状態 (維持用量 14 日間投与) における投与前値の約 80%を超え、その後、5 日目の投与前までは定常状態における投与前値の 70%を下回らないと予測された。本薬の投与を維持用量から開始する場合は待機的 PCI を施行する場合が多いと想定されるが、予定された PCI の前に本薬を服薬することで、必要最低限の血小板凝集抑制効果を得ることも容易と考えた。少なくとも

本薬 3.75 mg を 3 日間投与した場合の血小板凝集抑制効果は定常状態に近い域に達しているため、それ以降に PCI を行うことで、本薬の有効性が減弱することはないと考えた。以上より、添付文書（案）の「PCI 施行前に本剤 3.75 mg を少なくとも 3 日間投与されている場合、初回負荷投与は必須ではない。」との記載は適切と判断した。

機構は、以下のように考える。発症後可及的速やかに PCI が実施される場合がほとんどである ACS 患者（UA、NSTEMI、STEMI）では、本薬の血小板凝集抑制効果を早急に得ることを目的として、初回負荷投与を行うことが適切と考える。一方、SA 又は OMI 患者では計画的に PCI が実施されることが多く、ACS 患者と比較して、発症から PCI 実施までにより長期間の本薬投与期間が得られることが多いと考える。したがって、PCI が適用される SA 又は OMI 患者における本薬の投与方法の一つとして、初回負荷投与を用いない方法は選択可能であり、維持用量による本薬の投与開始方法について添付文書で情報提供する意義はあるものとする。PCI 施行前の本薬の投与期間については、前述のように、初回負荷投与を行わない場合であっても、PCI 施行の時点では、初回負荷投与を行った場合と同様の本薬の抗血小板作用を得るのに十分な期間が必要である。また、初回負荷投与が不要と判断される患者では、早急な PCI の施行が必要とはされない状況にあることから、本薬の PCI 施行前の維持用量の投与期間を短縮することは必ずしも重要ではなく、むしろ、維持用量投与で本薬の血小板凝集抑制効果が定常状態に到達した時点、即ち十分な血小板凝集抑制作用が得られると判断される時点で PCI が施行されることの方が重要と考える。一方で、クロピドグレル投与時の血小板凝集率に関する大まかな情報を考慮して設定された国内第Ⅲ相機能的 PCI 対象試験と同様に、維持用量の投与期間を 14 日間とする必要はないと考えられ、本薬の薬物動態及び薬力学の結果を参考にして維持用量の投与期間を設定することの方が妥当と考える。しかしながら、3 日間の維持用量の投与では本薬の血小板凝集抑制作用は定常状態に達しておらず、十分な薬効が示される保証はないことから、維持用量の投与期間は、第Ⅰ相反復投与試験の成績等を踏まえ本薬の血小板凝集抑制作用が定常状態に達すると想定される 5 日間と保守的に設定することが適切と判断する。PCI が適用される SA 又は OMI 患者において、本薬の投与開始時に、初回負荷投与を行わない場合の投与方法に関する情報提供の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

（4）本薬の安全性について

1) 出血のリスクについて

機構は、国内第Ⅲ相試験における出血性有害事象の発現状況を踏まえて、本薬投与時の出血のリスク因子について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相機能的 PCI 対象試験の出血性イベントの発現状況を外的要因の有無別に検討した結果は、表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27：外的要因有無別の出血イベント発現状況：国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験（提出資料一部改変）

出血イベント		本薬群 N=685 n (%)	クロピドグレル群 N=678 n (%)
全出血イベント	CABG の関連を問わない ^a	347 (50.7)	253 (37.3)
	外的要因なし	115 (16.8)	103 (15.2)
大出血	CABG の関連を問わない ^a	20 (2.9)	21 (3.1)
	外的要因なし	4 (0.6)	6 (0.9)
大出血及び小出血	CABG の関連を問わない ^a	48 (7.0)	36 (5.3)
	外的要因なし	11 (1.6)	12 (1.8)
小出血	CABG の関連を問わない ^a	29 (4.2)	16 (2.4)
	外的要因なし	7 (1.0)	6 (0.9)
大出血、小出血及び臨床的に重要な出血	CABG の関連を問わない ^a	75 (10.9)	72 (10.6)
	外的要因なし	34 (5.0)	45 (6.6)
臨床的に重要な出血	CABG の関連を問わない ^a	29 (4.2)	39 (5.8)
	外的要因なし	24 (3.5)	35 (5.2)
投与中止に至る出血	CABG の関連を問わない ^a	16 (2.3)	21 (3.1)
	外的要因なし	9 (1.3)	12 (1.8)
生命を脅かす出血	CABG の関連を問わない ^a	7 (1.0)	11 (1.6)
	外的要因なし	1 (0.1)	4 (0.6)
致死的な出血	CABG の関連を問わない ^a	2 (0.3)	1 (0.1)
	外的要因なし	1 (0.1)	1 (0.1)

a: 外的要因ありの出血イベントのうち、CABG の関連を問わないもの

表 28：外的要因有無別の出血イベント発現状況：国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験（提出資料一部改変）

出血イベント		本薬群 N=370 n (%)	クロピドグレル群 N=372 n (%)
全出血イベント	CABG の関連を問わない ^a	143 (38.6)	129 (34.7)
	外的要因なし	58 (15.7)	55 (14.8)
大出血	CABG の関連を問わない ^a	2 (0.5)	9 (2.4)
	外的要因なし	0 (0.0)	6 (1.6)
大出血及び小出血	CABG の関連を問わない ^a	9 (2.4)	12 (3.2)
	外的要因なし	2 (0.5)	7 (1.9)
小出血	CABG の関連を問わない ^a	7 (1.9)	3 (0.8)
	外的要因なし	2 (0.5)	1 (0.3)
大出血、小出血及び臨床的に重要な出血	CABG の関連を問わない ^a	23 (6.2)	24 (6.5)
	外的要因なし	15 (4.1)	18 (4.8)
臨床的に重要な出血	CABG の関連を問わない ^a	14 (3.8)	12 (3.2)
	外的要因なし	13 (3.5)	11 (3.0)
投与中止に至る出血	CABG の関連を問わない ^a	9 (2.4)	9 (2.4)
	外的要因なし	7 (1.9)	6 (1.6)

a: 外的要因ありの出血イベントのうち、CABG の関連を問わないもの

その結果、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、外的要因なしに発現した自然発症性の出血性イベントについて本薬群とクロピドグレル群で明確な差は認められず、同程度又は本薬群で低い傾向であった。また、外的要因により発現した出血性イベントについては、本薬群では小出血の発現割合がクロピドグレル群に比べて高く、それらを含む複合評価項目でも発現割合がクロピドグレル群に比べて高い傾向であった。

国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験でも、外的要因なしに発現した自然発症性のすべての出血性イベントの評価項目で両群に差は認められなかった。また、外的要因により発現した出血性イベントのうち、小出血の発現割合が本薬群でわずかにクロピドグレル群に比べて高かったものの、他の出血性イベントでは両群に明確な差は認められなかった。

以上のことから、待機 PCI 施行患者では、外的要因の有無に関わらず、本薬群の出血性イベントの発現割合はクロピドグレル群とほぼ同様であると考えた。

クロピドグレル群と比較して本薬群で発現割合が高かった、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験での外的要因による小出血の発現状況を検討した。小出血を発現した外的要因の内訳は、CABG 合併症 0.3% (2/685 例)、PCI 合併症 2.2% (15/685 例)、その他 0.7% (5/685 例) と、多くが周術期に発現しているものであった。一方で、投与中止に至る出血の発現割合は両群で同様であった (本薬群 2.3% (16/685 例)、クロピドグレル群 3.1% (21/678 例)) ことから、本薬によって PCI 施行に関連した出血が増える可能性があるが、適切に止血を実施する等、処置に十分配慮した上であれば服薬継続可能なものと考えた。また、PCI の合併症に基づく出血性イベントの発現が多かったことから、治験薬投与開始日から治験薬投与後 3 日目までの PCI 穿刺部位別の出血性イベントの発現状況を検討したところ、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、両群ともに橈骨動脈を穿刺した場合よりも、より血管径が太い大腿動脈から穿刺した場合の出血性イベントの発現割合が高く、本薬群では大腿動脈から穿刺した場合の小出血及び「その他の出血」の発現割合がクロピドグレル群に比べて高い傾向であった。なお、ACS 患者では待機 PCI 施行患者と比較して大腿動脈からの穿刺率が高かった。

以上の結果から、投与開始日から投与後 3 日目までの PCI の合併症等の外的要因ありの小出血及び「その他の出血」の発現が多かったことの要因は、病態の緊急性に依存した、より径の太い血管への穿刺であると考えた。

本薬群において「大出血及び小出血」の発現被験者数が多かった背景因子毎の「大出血及び小出血」、外的要因による「大出血及び小出血」の発現状況は、表 29 のとおりであった。

表 29：CABG に関連しない大出血及び小出血、外的要因による出血の背景因子別オッズ比 (提出資料一部改変)

リスク背景因子	CABG に関連しない大出血及び小出血				
	N1	すべて		外的要因による出血	
		n (%)	オッズ比 ^a	n (%)	オッズ比 ^a
全被験者	685	39 (5.7)	—	28 (4.1)	—
高血圧症の合併有り	495	31 (6.3)	1.49	22 (4.4)	1.41
STEMI	340	25 (7.4)	1.80	17 (5.0)	1.56
20 分以上の胸痛	567	35 (6.2)	1.82	26 (4.6)	2.71
PCI 前に投与	395	29 (7.3)	1.88	24 (6.1)	3.89
eGFR ^b <60	136	13 (9.6)	2.02	9 (6.6)	1.70
女性	149	15 (10.1)	2.35	13 (8.7)	3.12
65 歳以上	347	28 (8.1)	2.48	21 (6.1)	2.92
75 歳以上	165	18 (10.9)	2.70	13 (7.9)	2.73
50 kg 以下	85	15 (17.6)	4.40	10 (11.8)	3.92

N1: リスク背景因子別の被験者数、n: 各出血性イベントが発現した被験者数

a: 対立因子と比較したときのオッズ比、b: 推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73 m²)

CABG に関連しない「大出血及び小出血」全体 (39 例) のうち、リスク因子別に発現割合が高かった因子は「低体重 (50 kg 以下)」、「75 歳以上」、「女性」、「65 歳以上」であり、対立因子との発現割合を比較したオッズ比も高く、「低体重 (50 kg 以下)」では特に高かった。「女性」の多くは低体重 (50 kg 以下) に該当する症例であった (10/15 例)。

以上から、本薬投与時には、外的要因に基づく出血に十分配慮 (止血を十分に行う等) するとともに、本薬投与時の出血リスク因子と考えられる「低体重」、「高齢者」患者に対しては慎重に投与する必要があると考えた。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験及び国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験における本薬群の出血性イベントの発現状況は、限られた症例数における検討である点に留意する必要があるが、クロピドグレル群との比較からは、臨床的に受け入れられる範囲内の成績であると判断する。一方で、PCI の合併症による出血について、穿刺部出血等の場合は多くが臨床的に対処可能であるとはいえ、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験において本薬群でクロピドグレル群よりも出血性イベントの発現割合が高かったことを軽視すべきではない。国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験では、国内第Ⅲ相待機 PCI 対象試験と比較してより病態の緊急性が高いことから、上腕動脈や橈骨動脈よりも血管径の大きな大腿動脈が穿刺部位として選択される場合が多く、そのことに起因して穿刺部位からの出血が多い傾向がみられたとする申請者の説明は、臨床的に理解できるものである。しかしながら、その点や、臨床試験でみられた出血事象の程度が小出血であったことを考慮しても、本薬群で穿刺部からの出血が多かったことは、既承認薬より本薬で出血リスクが高い可能性を示す情報として臨床現場に十分に周知し、かつ添付文書上で注意喚起する必要があると考える。

また、出血のリスク因子と考えられる低体重 (50 kg 以下)、高齢 (75 歳以上) の患者への本薬投与時には、PCI 施行時の抗血小板薬として本薬を選択することの妥当性を十分検討した上で、適切な症例のみに投与するとともに、投与期間中には十分に出血性の有害事象に注意する必要がある。本薬の出血リスクに関する添付文書上の注意喚起、並びに出血のリスク因子と考えられる低体重、高齢の患者における本薬投与の適切性及び添付文書上の注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。(低体重患者における投与については、次項も参照。)

2) 体重 50 kg 以下の患者への投与について

機構は、国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験において、体重 50 kg 以下の被験者における治験薬投与開始後 4 日目以降の外的要因なしの出血性イベントの発現割合が本薬群でクロピドグレル群よりも高い傾向にあったこと、及び米国では体重 60 kg 未満の患者では通常用量 (10 mg) の半量 (5 mg) 投与を考慮するように規定されていることを踏まえて、体重 50 kg 以下の患者における本薬投与量の調節の必要性及び添付文書上の注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国では、維持用量を 10 mg とした海外 ACS 第Ⅲ相試験の結果から、体重 60 kg 未満は出血性イベントを高める因子であると判断された。また、体重 60 kg 未満の被験者では、本薬の活性代謝物の血中曝露量が増加するが、維持用量を 10 mg から 5 mg に減量した場合には、通常被験者に維持用量 10 mg を投与した際の曝露域と概ね重