

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ブリリンタ錠60 mg、同錠90 mg
[一 般 名] チカグレロル
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 8 月 24 日

[審議結果]

平成 28 年 9 月 7 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

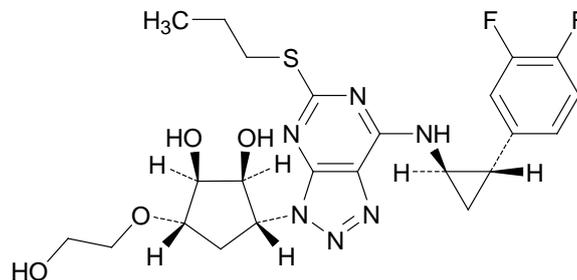
平成 28 年 5 月 18 日

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] ①ブリリント錠 60 mg、②同錠 90 mg
[一 般 名] チカグレロル
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 8 月 24 日
[剤形・含量] 1 錠中にチカグレロル 60 mg 及び 90 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{23}H_{28}F_2N_6O_4S$

分子量： 522.57

化学名：

(日 本 名) (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*) -3- (7- {[(1*R*, 2*S*) -2- (3, 4-ジフルオロフェニル) シクロプロピル] アミノ} -5- (プロピルスルファニル) -3*H*- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-*d*] ピリミジン-3-イル) -5- (2-ヒドロキシエトキシ) シクロペンタン-1, 2-ジオール

(英 名) (1*S*, 2*S*, 3*R*, 5*S*) -3- (7- {[(1*R*, 2*S*) -2- (3, 4-Difluorophenyl) cyclopropyl] amino} -5- (propylsulfanyl) -3*H*- [1, 2, 3] triazolo [4, 5-*d*] pyrimidin-3-yl) -5- (2-hydroxyethoxy) cyclopentane-1, 2-diol

[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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）における有効性及び安全性について、抗血小板薬 2 剤併用療法においてアスピリンと併用する他の抗血小板薬が投与できない患者に対象を限定すれば、本品目を医療現場に提供する意義は示唆されていると判断する。また、本品目のアテローム血栓性イベントの発現リスクが特に高い陳旧性心筋梗塞患者における有効性は示されており、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、腎機能障害患者における安全性、抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性、冠動脈バイパス術やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者での安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

- ① 以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合
65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害
- ② 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）（ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る）

[用法及び用量]

- ① 通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60 mg を 1 日 2 回経口投与する。
- ② 通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180 mg、2 回目以降の維持用量を 90 mg とし、1 日 2 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 3 月 14 日

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における審査の概略は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ブリリント錠 60 mg、②同錠 90 mg
- [一 般 名] チカグレロル
- [申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 8 月 24 日
- [剤形・含量] 1 錠中にチカグレロル 60 mg 及び 90 mg を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時の効能又は効果] ①陳旧性心筋梗塞患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制
②経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞) 患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制
- [申請時の用法及び用量] ①通常、成人には、チカグレロルとして 1 回 60 mg を 1 日 2 回経口投与する。
②通常、成人には、チカグレロルとして、初回負荷用量 1 回 180 mg の経口投与から開始し、以降の維持用量は 1 回 90 mg を 1 日 2 回経口投与する。

[目 次]

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.....	5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	47
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	166
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	166

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A→B	Apical to Basolateral	頂端膜側から基底膜側
ACS	Acute Coronary Syndromes	急性冠症候群
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ADP	Adenosine Diphosphate	アデノシン二リン酸

20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA		20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発血小板凝集に対する血小板凝集阻害率
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under plasma concentration-time Curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}		投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}		投与 0 時間後から時間 t までの AUC
AUC τ		投与間隔内の AUC
AUEC _{t1-t2}	Area Under the Effect Curve from time t1 to t2 hours	投与 t1 時間後から t2 時間後までの作用-時間曲線下面積
B→A	Basolateral to Apical	基底膜側から頂端膜側
BA	Bioavailability	生物学的利用率
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body Mass Index	肥満指数
BMS	Bare Metal Stent	ベアメタルステント
BT _{3.5-fold}		出血時間を 3.5 倍延長させる用量
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting	冠動脈バイパス術
CEC	Clinical Endpoint Committee	クリニカルエンドポイント委員会
C _{max}	Maximum concentration of analyte in plasma	最高血漿中濃度
C _{ss,av}		定常状態平均血漿中濃度
CFR	Cyclic blood flow reduction	周期的な血流減少
CFR ID ₅₀		CFR を 50% 阻害する用量
CFR ID ₁₀₀		CFR をほぼ完全に (90~100%) 阻害する用量
CK-MB	Creatine kinase myocardial band	クレアチンキナーゼ心筋型
CL	Clearance	クリアランス
CL/F		見かけの全身クリアランス
CNT	Concentrative Nucleoside Transporter	濃縮型ヌクレオシドトランスポーター
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
COX	Cyclo-oxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CPTPs	Cyclopentyltriazolopyrimidines	シクロペンチルトリアゾロピリミジン群
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy	2 剤併用抗血小板療法
DES	Drug Eluting Stent	薬剤溶出性ステント
DMSO	Dimethyl Sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過率
ENT	Equilibrative Nucleoside Transporter	受動拡散型ヌクレオシドトランスポーター
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓学会議
FAS	Full Analysis Set	最大解析対象集団
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品安全性試験実施基準
GP II b/III a	Glycoprotein II b/III a	血小板糖蛋白 II b/III a
γ -GTP	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ

GTP γ S	Guanosine 5'-O-[gamma-thio]triphosphate	グアノシン 5'-O- (γ -チオ三リン酸)
HDPE	High Density Polyethylene	高密度ポリエチレン
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Concentration at which 50% of maximum inhibition is reached	50%阻害濃度
ICAC	Independent Central Adjudication Committee	独立中央判定委員会
IPA	Inhibition of Platelet Aggregation	血小板凝集阻害率
IPA _{max}	Individual peak inhibition of Platelet Aggregation	最大血小板凝集阻害率
IR	Infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル
JCS 2009		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)
JCS 2011		心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011年改訂版)
JCS 2012		非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン (2012年改訂版)
JCS 2013		ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013年改訂版)
K _i		阻害定数
K _d		平衡解離定数
KM	Kaplan-Meier	カプランマイヤー
K _{off}		解離定数
K _{on}		結合定数
LC-MS	Liquid Chromatography and single Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-質量分析法
LC-MS-MS	Liquid Chromatography and tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法
LDPE	Low Density Polyethylene	低密度ポリエチレン
LTA	Light Transmission Aggregometry	光透過血小板凝集測定法
MCAO	Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion	中大脳動脈永久閉塞
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要な心血管イベント
2Me-S-ADP	2-methyl-thio-ADP	2-メチル-チオ-ADP
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	核磁気共鳴スペクトル
NSAID	Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug	非ステロイド性消炎鎮痛剤
NSTEMI	Non ST Elevation Myocardial Infarction	非ST上昇型心筋梗塞
NZW	New Zealand White	
OMI	Old Myocardial Infarction	陳旧性心筋梗塞
P _{app}	Apparent permeability coefficient	みかけの膜透過係数
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白
PM	Poor Metabolizer	代謝活性が低い患者
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTP	Press Through Package	
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
RH	Relative Humidity	相対湿度
RRR	Relative Risk Reduction	相対リスク減少
RTRT	Real Time Release Testing	リアルタイムリリース試験
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction	ST上昇型心筋梗塞

t _{1/2}		半減期
t _{max}	Time for maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TIA	Transient Ischaemic Attack	一過性脳虚血発作
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group	心筋梗塞における血栓溶解療法研究グループ
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
TXA ₂	thromboxane A ₂	トロンボキサン A ₂
UA	Unstable Angina	不安定狭心症
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VASP	Vasodilator Stimulated Phosphoprotein	血管拡張因子刺激リン酸化蛋白質
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積
移行症例		PEGASUS 試験において、治験薬投与中に DAPT が必要と判断され、本薬群では「本薬 90 mg 1 日 2 回とクロピドグレルのプラセボの投与」、プラセボ群では「クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回と本薬のプラセボの投与」に移行が行われた症例
含量違い BE ガイドライン		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）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
クロピドグレル		クロピドグレル硫酸塩
処方変更 BE ガイドライン		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）
チクロピジン		チクロピジン塩酸塩
プラスグレル		プラスグレル塩酸塩
本剤		ブリリント錠
本薬		チカグレロル
本薬 45 mg 群		本薬 45 mg 1 日 2 回投与群
本薬 60 mg 群		本薬 60 mg 1 日 2 回投与群
本薬 90 mg 群		本薬 90 mg 1 日 2 回投与群
本薬 180 mg 群		本薬 180 mg 1 日 2 回投与群

理値が設定されている。

2.1.3 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）、純度試験 [有機不純物（HPLC）、遺伝毒性が疑われる不純物（ ）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）]、強熱残分、粒子径（ ）、結晶多形（ ）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験として表 1 に示す試験が実施された。また、光安定性試験の結果、原薬の安定性への光の影響は否定されなかった。

表 1：原薬の安定性試験

試験名	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	25°C	60%RH	二重の LDPE 袋/ HDPE 製容器	60 カ月
加速試験	3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

原薬のリテスト期間は、二重の LDPE 袋に入れた原薬を遮光して室温保存するとき カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬を 60 mg 又は 90 mg 含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、リン酸水素カルシウム水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、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（以上、60 mg 錠及び 90 mg 錠）、オパドライピンク（60 mg 錠）、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄（以上、90 mg 錠）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は 、 、 、 、 、 、 、フィルムコーティング、包装からなる工程により製造される。なお、QbD の手法により以下の検討がなされている。

- CQA として、 、 、 、 、 、 、 、 を特定
- 品質リスクアセスメントに基づいた、CQA に及ぼす製造工程パラメータの特定
- 、 、 、 への RTRT の適用
- 工程におけるデザインスペースの開発

また、 工程及び 工程が重要工程とされ、 工程、 工程及び 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（HPLC 及び ）、製剤均一性

(質量偏差試験)、溶出性(パドル法、XXXXXXXXXX)及び定量法(HPLC)が設定されており、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの出荷判定試験は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX RTRT として実施される。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験として表 2 に示す試験が実施された。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

試験名	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	PTP 包装 ^{a)}	60 mg 錠：24 カ月 90 mg 錠：36 カ月
				HDPE ボトル包装	
40℃		75%RH	PTP 包装 ^{a)}	6 カ月	
			HDPE ボトル包装		

a)：ポリプロピレン及びアルミニウム箔

製剤の有効期間は、90 mg 錠については、PTP 包装(ポリプロピレン及びアルミニウム箔)又は HDPE ボトルで包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。60 mg 錠については、「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 包装(ポリプロピレン及びアルミニウム箔)又は HDPE ボトルで包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、60 mg 錠の長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び照会事項の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。主な審査上の論点は以下のとおりである。

2.R.1 遺伝毒性物質の管理について

機構は、本剤に含まれる遺伝毒性が疑われる不純物である 礮⁺の管理について、以下のように考える。礮⁺の管理については、原薬の純度試験において、原薬のロット分析及び安定性試験の結果に基づき XXXXXXXXXX XXXXXXXXXXと設定されている。当該限度値は、本剤を臨床推奨用量で投与した場合に、礮⁺の摂取量として、毒性の観点から許容可能な値である 1.5 µg/日以下(「5.6.2 不純物の安全性確認」の項参照)を担保できる限度値であり、妥当と判断した。また、製剤では 礮⁺を管理するための XXXXXXXXXXが設定されていないことについては、原薬及び製剤の安定性試験の結果より、礮⁺は分解生成物ではないこと、製剤の製造中に 礮⁺が増加しないことがそれぞれ示されているため、製剤の規格及び試験方法として 礮⁺を管理するための XXXXXXXXXXを設定せずに、礮⁺を原薬のみで管理するとの申請者の方針は妥当と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 P2Y₁₂受容体に対する親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

P2Y₁₂受容体拮抗薬である AR-C98597XX の ¹²⁵I-標識体 (0.18 nmol/L)、複数濃度の本薬 (0.01～1000 nmol/L) 及びヒト洗浄血小板を室温で 30 分間インキュベートしたところ、本薬は AR-C98597XX の P2Y₁₂受容体への結合を阻害し、K_iは 2.0 nmol/L であった。

3.1.2 *In vitro* における血小板凝集に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2～-7)

ヒト洗浄血小板、ヒト多血小板血漿、ヒト全血、ラット洗浄血小板及びマーモセット全血に、複数濃度の本薬 (それぞれ 0.1～1000 nmol/L、0.001～100 μmol/L、1～1000 nmol/L、0.01～300 nmol/L 及び 10～300 nmol/L) を添加したところ、本薬は ADP 誘発血小板凝集を阻害し、IC₅₀ は 13、398、58、20 及び 35 nmol/L であった。ヒト洗浄血小板に本薬 (10 μmol/L) を添加したところ、本薬はアドレナリン及びトロンボキサン類縁体 (U46619) によって誘発される P2Y₁₂受容体を介さない血小板凝集をほとんど阻害しなかった。

3.1.3 P2Y₁₂受容体に対する作用様式の検討 (CTD 4.2.1.1-8)

ヒト P2Y₁₂受容体を導入した CHO K1 細胞の膜画分に、複数濃度の本薬及び ADP の ³H-標識体又は P2Y₁₂受容体拮抗薬である AZ-11931285 (本薬の構造類縁体) の ¹²⁵I-標識体を添加し、30°C で 60 分間インキュベートしたところ、本薬は P2Y₁₂受容体への ADP の結合を阻害しなかったが、AZ-11931285 の結合を阻害し、IC₅₀ は 26 nmol/L であった。

また、同膜画分に、GTPγS の ³⁵S-標識体及び複数濃度の本薬、並びに ADP 又は 2Me-S-ADP を添加し、30°C で 45 分間インキュベートしたところ、本薬は ADP 及び 2Me-S-ADP による P2Y₁₂受容体シグナル伝達を阻害した。

3.1.4 P2Y₁₂受容体に対する結合の可逆性 (CTD 4.2.1.1-9)

ヒト洗浄血小板に、複数濃度の本薬 (10～300 nmol/L) を添加し、5 分間インキュベートした後、ADP (0.03～1000 μmol/L) を添加し、血小板凝集を経時的 (ADP 添加 5、10、30、60 及び 90 分後) に測定した。ADP 添加 5 分後における本薬の ADP 誘発血小板凝集に対する阻害作用は insurmountable な阻害であったが、ADP 添加後の時間が長くなると、血小板凝集の濃度反応曲線の最大反応の低下は小さくなり、本薬は P2Y₁₂受容体に対し可逆的に結合することが示された。

3.1.5 P2Y₁₂受容体結合解離試験 (CTD 4.2.1.1-10)

ヒト P2Y₁₂受容体を導入した CHO K1 細胞の膜画分に、本薬の ³H-標識体 (20 nmol/L) を添加したときの K_dは 10.5 nmol/L、K_{on}は 0.11・10⁻³ (nmol/L)⁻¹s⁻¹、K_{off}は 0.87・10⁻³ s⁻¹ であった。

3.1.6 代謝物 AR-C124910XX の作用 (CTD 4.2.1.1-14、-15)

ヒト洗浄血小板に、AR-C98597XX の ¹²⁵I-標識体 (0.18 nmol/L)、ヒト循環血中で最も多い本薬の代謝物である AR-C124910XX (本薬のヒドロキシエチル側鎖の脱離体) (0.1～1000 nmol/L) を添加し、室温で 30 分間インキュベートしたところ、AR-C124910XX は、AR-C98597XX のヒト洗浄血小板への結合を

阻害した ($K_i=2.5$ nmol/L)。また、ヒト多血小板血漿に AR-C124910XX (0.001~100 μ mol/L) を添加したところ、AR-C124910XX は、1 μ mol/L ADP 誘発血小板凝集を阻害した ($IC_{50}=126$ nmol/L)。

3.1.7 代謝物 AR-C133913XX の作用 (CTD 4.2.1.1-16、-17)

ヒト P2Y₁₂ 受容体を導入した CHO K1 細胞の膜画分に、AZ11931285 の ¹²⁵I-標識体 (125 pmol/L) 及び複数濃度の本薬、AR-C124910XX 又はヒト尿中で最も多い本薬の代謝物である AR-C133913XX (本薬のジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体) (いずれも 0.0002~33 μ mol/L) を添加し、30°C で 1 時間インキュベートしたところ、本薬、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX は AZ11931285 の P2Y₁₂ 受容体への結合を阻害し、 IC_{50} は 11、6.5 及び 2500 nmol/L であった。

また、同膜画分に、GTP γ S の ³⁵S-標識体 (448 pmol/L) 及び 2-Me-S-ADP (2.6~10 nmol/L)、並びに複数濃度の本薬、AR-C124910XX 又は AR-C133913XX (いずれも 0.0002~33 μ mol/L) を添加し、30°C で 45 分間インキュベートしたところ、本薬、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX は P2Y₁₂ 受容体への GTP γ S の結合を阻害し、 IC_{50} は 66、50 及び 10000 nmol/L であった。

ヒト、ラット及びマーモセットの全血に、複数濃度の本薬、AR-C124910XX 又は AR-C133913XX (いずれも 0.001~16.1 μ mol/L) を添加したところ、本薬、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX は 6.5 μ mol/L ADP 誘発血小板凝集を阻害し、 IC_{50} は、ヒト全血で 0.24 μ mol/L、0.17 μ mol/L 及び 10 μ mol/L 超、ラット全血で 0.13 μ mol/L、0.06 μ mol/L 及び 10 μ mol/L 超、マーモセット全血で 0.12 μ mol/L、0.06 μ mol/L 及び 1.91 μ mol/L であった。

3.1.8 覚醒イヌにおける ADP 誘発血小板凝集阻害作用 (*Ex vivo*) (CTD 4.2.1.1-18)

雄ビーグルイヌ (21 及び 22 月齢) に、本薬 0.8 mg/kg を単回経口投与し、経時的に採血した。本薬の 10 μ mol/L ADP 誘発血小板凝集阻害作用は投与 2 時間後に最大となり、投与 6 時間後まで最大作用が維持された (2 例)。

3.1.9 麻酔イヌにおける大腿動脈周期的血栓形成の阻害作用 (CTD 4.2.1.1-19、-20)

麻酔下の雄ビーグルイヌ (試験①: 8~18 月齢、試験②: 1 年齢) の右大腿動脈に狭窄及び摩擦による傷害を与え、閉塞用カフを傷害部位に設置し、同血管を狭窄させた。傷害及び狭窄させた右大腿動脈の CFR を測定し血栓の形成を検出した。大腿動脈血液流量が 90~100% まで一定して減少する CFR が 30 分間安定して認められることを確認した後、以下の 2 試験を実施した。

試験①: 本薬 (持続静脈内投与: 0.157~15.7 μ g/kg/min)、クロピドグレル (急速静脈内投与: 30 μ g/kg + 持続静脈内投与: 0.125 μ g/kg/min~急速静脈内投与: 3000 μ g/kg + 持続静脈内投与: 12.5 μ g/kg/min) 又は GP II b/IIIa 受容体阻害薬である orbofiban の活性代謝物 (持続静脈内投与: 0.03~1 μ g/kg/min) を、30 分毎に用量を漸増しながら投与した (5~6 例)。本薬、クロピドグレル及び orbofiban 活性代謝物の CFR ID₅₀ は 0.96 μ g/kg/min、330 μ g/kg 及び 0.31 μ g/kg/min、血小板凝集を 50% 阻害する用量は 0.65 μ g/kg/min、180 μ g/kg 及び 0.20 μ g/kg/min、BT_{3.5-fold} は 13.5 μ g/kg/min、1910 μ g/kg 及び 0.26 μ g/kg/min であった。

試験②: 本薬 (急速静脈内投与: 0.75 μ g/kg + 持続静脈内投与: 0.1 μ g/kg/min~急速静脈内投与: 75 μ g/kg + 持続静脈内投与: 10 μ g/kg/min)、P2Y₁₂ 受容体の不可逆的阻害薬であるプラスグレル (急速静脈内投与: 4~1000 μ g/kg) 又はクロピドグレル (急速静脈内投与: 10~4000 μ g/kg) を投与した (6 例)。本薬、プラスグレル及びクロピドグレルの CFR ID₅₀ は 1.90 μ g/kg/min、0.32 mg/kg 及び 1.68 mg/kg、血小板凝集

を 50% 阻害する用量は 1.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、0.18 mg/kg 及び 0.62 mg/kg 、 $\text{BT}_{3.5\text{-fold}}$ は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 超、1.3 mg/kg 及び 3.9 mg/kg であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 他の P2 受容体サブタイプに対する選択性 (CTD 4.2.1.2-1~7、参考資料)

P2Y₁₂ 受容体以外の P2 受容体サブタイプ (ヒト P2X₁、ラット P2X₂、ラット P2X_{2/3}、ヒト P2X₃、ヒト P2X₄、ヒト P2X₅、ヒト P2X₇、ヒト P2Y₁、ラット P2Y₆、ヒト P2Y₁₁) に対する作用を検討したところ、本薬はヒト P2X₇ 受容体に対し 3 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 以下の濃度で有意なアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を示さず、それ以外の受容体に対しては、10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ までの濃度で有意なアゴニスト作用又はアンタゴニスト作用を示さなかった。

3.2.2 アデノシン受容体及びアデノシントランスポーターに対する選択性、並びにアデノシン取込み阻害作用の影響 (CTD 4.2.1.2-9、-11、-13~16、-19)

In vitro における放射性リガンド結合試験及び酵素測定試験において、本薬のアデノシン A₁、A_{2A} 及び A_{2B} 受容体への結合に対する K_i 又は IC₅₀ はいずれも 6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 超であったが、ヒト A₃ 受容体への結合に対する K_i は 0.2 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であった。

ヒト赤血球において、本薬はアデノシン取込みを阻害し、IC₅₀ は 100 nmol/L であった。イヌ MDCK 腎細胞株において、本薬のアデノシン取込み阻害作用は、ナトリウム非依存性ヌクレオシドトランスポーターである ENT-1 の阻害を介した作用であることが示された (IC₅₀ = 34 nmol/L)。本薬によるマウス HL-1 心筋細胞におけるアデノシン取込み阻害作用は *in vitro* の低酸素条件下で増強された。

ヒト組換え蛋白質発現細胞を用いた試験において、本薬は ENT-1 を阻害したが (IC₅₀ = 200 nmol/L)、他のアデノシントランスポーターである ENT-2、CNT-2 又は CNT-3 に対しては阻害作用を示さなかった (IC₅₀ = 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 超)。

コントロールのヒト全血のコラーゲン誘発血小板凝集を 100% としたときの、ヒト全血に本薬 (14 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、ジピリダモール (14 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 及びプラスグレルの活性代謝物 (14 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を添加したときのコラーゲン誘発血小板凝集は、アデノシン非存在下で 72 \pm 12%、95 \pm 7% 及び 51 \pm 6%、アデノシン存在下で 40 \pm 9%、74 \pm 15% 及び 44 \pm 12%、アデノシン+アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬である ZM241385 存在下で 95 \pm 10%、108 \pm 12% 及び 52 \pm 9% であった。ADP 誘発血小板凝集でも、同様の成績であった。また、アデノシン存在下のヒト全血において、本薬のコラーゲン誘発血小板凝集に対する阻害作用の IC₅₀ は 5.7 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であった。本薬又はジピリダモール (いずれも 0.1~100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を含むヒト全血にアデノシン (7.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を添加したところ、アデノシン添加 1 分後におけるアデノシンの濃度は、本薬又はジピリダモールの濃度依存的に上昇した。ヒト全血に添加したアデノシンの消失時間に対する本薬の最小有効濃度は 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であった。

3.2.3 種々の受容体及び酵素試験における選択性 (CTD 4.2.1.2-10、-11、-20~26)

ヒトケモカイン受容体 (CCR1、CCR2b、CCR3)、ヒトエストロゲン受容体 α 及び β のいずれに対しても本薬は結合しなかった。

125 種の放射性リガンドを用いた本薬の結合試験及び酵素試験、並びに 332 種の標的分子に対する本薬の大規模パネルでの試験を実施した。また、7 種の組換えヒト心臓電位依存性イオンチャネルに対す

る本薬の作用を検討した。アデノシン A₃受容体、ENT-1 以外で K_iが 200 nmol/L 以下であったのはドパミントランスポーターであり、本薬の K_iは 0.2 μmol/L、本薬の IC₅₀は 0.1 μmol/L であった。

3.2.4 他の *in vitro* 及び *in vivo* における薬理作用

3.2.4.1 中大脳動脈閉塞による脳虚血の *in vivo* モデル (CTD 4.2.1.2-31)

雄 SD ラット (体重 150~200 g) を MCAO 処置し、その 10 分、22 時間及び 36 時間後に本薬 3 mg/kg を経口投与したところ、MCAO 処置の 24 及び 48 時間後の脳障害の進行が有意に抑制された (21 例)。また、本薬投与によりマクロファージの浸潤及びミクログリアの活性化の抑制が認められた。

3.2.4.2 *In vivo* における局所虚血後の冠血流量に対する作用 (CTD 4.2.1.2-32)

雌雄ビーグルイヌ (1 年齢) の左冠動脈前下行枝を一過性に閉塞 (バルーン梗塞) し、媒体 (5%マンニトール、0.017%ポリビニルピロリドン、0.000087%エーロゾル OT)、本薬 (急速静脈内投与 : 210 μg/kg + 持続静脈内投与 : 30 μg/kg/min 又は急速静脈内投与 : 700 μg/kg + 持続静脈内投与 : 100 μg/kg/min) 又はジピリダモール (急速静脈内投与 : 10 μg/kg + 持続静脈内投与 0.17 μg/kg/min 又は急速静脈内投与 : 30 μg/kg + 持続静脈内投与 : 0.5 μg/kg/min) を投与したところ、本薬群及びジピリダモール群では、用量依存的な反応性充血の増強が認められた (8 例)。また、媒体 (5%マンニトール、0.017%ポリビニルピロリドン、0.000087%エーロゾル OT)、本薬又はジピリダモールの投与前にアデノシン (15 又は 30 μg/min) を冠動脈内投与したところ、本薬群及びジピリダモール群では、アデノシンによる冠血流量増加の増強が認められた。

3.2.4.3 P2Y₁₂受容体ノックアウトマウスの出血時間に対する本薬の作用 (CTD 4.2.1.2-33)

野生型の雌雄 C57BL/6 マウス又は P2Y₁₂受容体をノックアウトした雌雄 C57BL/6 マウス (41~96 日齢) に、媒体 (5%マンニトール)、本薬 (急速静脈内投与 : 1200 μg/kg + 持続静脈内投与 : 30 μg/kg/min)、直接的かつ可逆的な P2Y₁₂受容体拮抗薬である elinogrel (急速静脈内投与 : 3000 μg/kg + 持続静脈内投与 : 300 μg/kg/min) 又はクロピドグレル (急速静脈内投与 : 15000 μg/kg) を投与したところ、いずれの薬剤も、野生型マウスでは ADP (6.5 μmol/L) 誘発血小板凝集を阻害したが、P2Y₁₂受容体ノックアウトマウスでは ADP 誘発血小板凝集を阻害しなかった (10~18 例)。また、野生型マウスでは、本薬群、elinogrel 群及びクロピドグレル群において、媒体群に比し、失血量は 4.3 倍、6.1 倍及び 1.5 倍に増加、出血時間は 2.8 倍、5.5 倍及び 4.3 倍に延長し、P2Y₁₂受容体ノックアウトマウスでは、媒体群に比し、失血量は 23、31 及び 36%増加、出血時間はいずれも 16%延長した。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に対する作用 (CTD 4.2.1.3-1~6)

本薬 1、10 及び 100 mg/kg の単回経口投与は、雄 Wistar ラットにおいて、機能的観察項目及び自発運動、記憶行動、ペントバルビタール麻酔作用、並びに pentylenetetrazole (75 mg/kg、皮下投与) 又は電気刺激にて誘発した痙攣作用に影響を及ぼさず、鎮痛作用を示さなかった (6~10 例)。また、雄 SD ラットの運動協調性に影響を及ぼさなかった (10 例)。

3.3.2 心血管系に対する作用

3.3.2.1 麻酔ビーグルイヌの血行動態に対する作用 (CTD 4.2.1.3-7)

ハロタン麻酔下の雄ビーグルイヌ (7.5~18 月齢) に、本薬 1、10 及び 100 mg/kg 又は媒体 (1%カルボキシメチルセルロース、0.1% Tween 80) を単回十二指腸内投与したところ、本薬は血行動態又は心電図パラメータに影響を及ぼさなかった (5 例)。

3.3.2.2 イヌ単離プルキンエ線維の活動電位に対する作用 (CTD 4.2.1.3-8)

イヌから単離したプルキンエ線維標本において、本薬 0.5 及び 5 $\mu\text{mol/L}$ は通常頻度 (1 Hz) 又は低頻度 (0.33 Hz) で刺激した活動電位パラメータに影響を及ぼさず、早期後脱分極も認められなかった。

3.3.2.3 hERG チャンネルに対する作用 (CTD 4.2.1.3-9)

hERG チャンネルを発現させた CHO 細胞に、媒体 (0.1% DMSO) を添加後、本薬を複数濃度 (0.3、1、3 及び 5 $\mu\text{mol/L}$) で累積的に曝露したところ、本薬は hERG チャンネルを阻害し、 IC_{50} は 1.72 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.3 呼吸器系に対する作用

3.3.3.1 ラット呼吸機能に対する作用：高用量の本薬の影響 (CTD 4.2.1.3-13)

雄 Han Wistar ラット (231~281 g) に、本薬 (10、100 及び 1000 mg/kg) 又は媒体 (1%カルボキシメチルセルロース、0.1%ポリソルベート 80) を単回経口投与した (8 例)。媒体投与群に比べ、10 mg/kg 投与群で、投与 60~150 分後に呼吸数の増加、分時換気量の増加、最大呼気流量の増加、呼気時間の減少、100 mg/kg 投与群で、投与 150 分後に最大呼気流量の増加、呼気時間の減少、100 及び 1000 mg/kg 投与群で、投与 60~180 分後に最大吸気流量の増加、1000 mg/kg 投与群で、投与 60~150 分後に最大呼気流量の増加が認められた。

3.3.3.2 ラット呼吸機能に対する作用：アデノシンの影響 (CTD 4.2.1.3-15、-16：非 GLP)

雄 Han Wistar ラット (209~324 g) に、アデノシン又は媒体 (生理食塩液) を約 15 分間かけて静脈内投与 (方法 1：媒体、アデノシン 0.05、0.1、0.25、0.5 及び 1 mg/kg の順に投与、方法 2：媒体、アデノシン 1 及び 4 mg/kg の順に投与、方法 3：媒体、アデノシン 2 及び 4 mg/kg の順に投与) した (6~8 例)。媒体投与時と比べて、アデノシン 2 及び 4 mg/kg 投与時で、1 回換気量の減少、アデノシン 4 mg/kg 投与時で呼吸数の増加、分時換気量の増加、吸気時間の減少、呼気時間の減少、最大吸気流量の増加、最大呼気流量の増加が認められた。

雄 Han Wistar ラット (214~302 g) に、本薬 100 mg/kg 又は媒体 (1%カルボキシメチルセルロース、0.1%ポリソルベート 80) を 5 日間反復経口投与し、各投与日の本薬投与 60 分後にアデノシンを静脈内投与 (媒体 (生理食塩液)、1、5、20 及び 40 mg/kg の順に 1 日 1 用量投与) したところ、本薬媒体+各用量のアデノシン群と比べて、本薬+各用量のアデノシン群で、呼吸数の増加、1 回換気量の増加、分時換気量の増加、吸気時間の増加、呼気時間の増加が認められた (6~8 例)。

3.3.3.3 麻酔ラットの呼吸機能に対する作用 (CTD 4.2.1.3-17：非 GLP)

雄 Han Wistar ラット (314~342 g) に、本薬 10~100 $\mu\text{g/kg/min}$ 又は媒体 (5%マンニトール) を 15 分

間かけて静脈内投与したところ、媒体群と比べて、本薬群で1回換気量の増加、分時換気量の増加、最大吸気流量の増加、最大呼気流量の増加が認められたが、用量依存性は認められなかった(6例)。

3.3.3.4 新生児ラットの呼吸機能に対する作用 (CTD 4.2.1.3-19)

新生児 Han Wistar ラット(生後13日)に本薬180 mg/kg又は媒体(1%カルボキシメチルセルロース、0.1%ポリソルベート80)を単回経口投与したところ、本薬は呼吸パラメータに影響を及ぼさなかった(8例)。

3.3.4 消化管系に対する作用 (CTD 4.2.1.3-20)

雄 Wistar ラット(8~10週齢)に、本薬1、10及び100 mg/kg又は媒体(1%カルボキシメチルセルロース、0.1%ポリソルベート80)を単回経口投与し、被験薬投与60分後に活性炭末懸濁液2 mLを経口投与した(8例)。活性炭末懸濁液投与15分後までの腸管輸送に対し、100 mg/kg群のみで阻害作用が認められた。

3.3.5 生理食塩液負荷ラットの腎機能に対する作用 (CTD 4.2.1.3-21)

雄 Wistar ラット(7週齢)に、本薬1、10及び100 mg/kg又は媒体(1%カルボキシメチルセルロース、0.1% Tween 80)を単回経口投与し、被験薬投与直後に生理食塩液を強制経口投与した(8例)。被験薬投与4時間後まで及び投与4時間後から24時間後までの尿を回収したところ、被験薬投与4時間後までの尿において、10及び100 mg/kg群では、尿中ナトリウム/クレアチニン比の増加が、100 mg/kg群では尿中塩素/クレアチニン比の増加及び尿pHの上昇がそれぞれ認められたが、その他の腎機能に影響は認められなかった。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 アスピリンとの相互作用

3.4.1.1 P2Y₁₂受容体シグナル伝達に対するアスピリンの作用 (CTD 4.2.1.4-1)

ヒトP2Y₁₂受容体を導入したCHO K1細胞の膜画分にアスピリン0.1、0.5、1.0及び5.0 mmol/Lを添加し、室温にて60又は90分間プレインキュベートした。複数濃度の本薬(0.0002~10 µmol/L)、GTPγSの³⁵S-標識体(448 pmol/L)と2Me-S-ADP(8 nmol/L)の混合液、アスピリン処置又は非処置のヒトP2Y₁₂受容体膜画分を30℃で45分間インキュベートした。アスピリンは、本薬の2Me-S-ADP誘発P2Y₁₂受容体シグナル伝達阻害作用に影響を及ぼさなかった。

3.4.1.2 高用量アスピリンと本薬の併用投与 (CTD 4.2.1.4-3)

麻酔下の雄ビーグルイヌ(7~15月齢)の大腿動脈血栓形成モデルに、本薬及びクロピドグレルの単独投与又は各薬物と高用量アスピリン(50000 µg/kg)の併用投与を行った(6例)。同様のモデルを用いた検討結果(CTD 4.2.1.1-20)に基づき、①「*In vivo*における血栓形成を完全には阻害せず、*ex vivo*におけるADP誘発血小板凝集を約80%阻害する用量」として、本薬は急速静脈内投与:22.5 µg/kg+持続静脈内投与:3 µg/kg/min、クロピドグレルは急速静脈内投与:2000 µg/kgを選択し、②「*In vivo*における血栓形成を完全に阻害し、*ex vivo*におけるADP誘発血小板凝集をほぼ100%阻害する用量」として、本薬は急速静脈内投与:210 µg/kg+持続静脈内投与:30 µg/kg/min、クロピドグレルは急速静脈内投与:

6500 µg/kg を選択した。

①の用量の本薬又はクロピドグレルと高用量アスピリンを併用投与することにより、本薬又はクロピドグレル単独投与時に比べ抗血栓作用及び抗血小板作用が増強した。②の用量の本薬又はクロピドグレルと高用量アスピリンを併用したところ、抗血栓作用のさらなる増強は認められず、抗血小板作用にはわずかな増強が認められた。

3.4.1.3 アスピリン前投与動物における本薬の作用 (CTD 4.2.1.4-4)

雄ビーグルイヌ (8~18 月齢) に、アスピリン 150 mg/day を 7 日間反復経口投与した後、本薬 0.1~10 µg/kg/min を持続静脈内投与し、CFR 及び BT_{3.5-fold} を測定した (6 例)。CFR ID₁₀₀ を抗血栓作用の有効用量とした。アスピリン前投与時の CFR ID₁₀₀ は 0.41 µg/kg/min、BT_{3.5-fold} は 5.0 µg/kg/min であった。アスピリン非投与時の検討結果 (CTD 4.2.1.1-19) と比較すると、アスピリン前投与時では CFR 及び出血時間のいずれもが増大する傾向が示された。

3.4.2 本薬とデスマプレシン又は線溶阻害薬との併用投与 (CTD 4.2.1.4-5)

雄 SD ラット (318~440 g) に、本薬 (急速静脈内投与 : 750 µg/kg + 持続静脈内投与 : 100 µg/kg/min) とデスマプレシン (急速静脈内投与 : 100 µg/kg)、アプロチニン (急速静脈内投与 : 30000 KIU/kg + 持続静脈内投与 90000 KIU/kg/h) 又はデスマプレシン (急速静脈内投与 : 15 µg/kg) + トラネキサム酸 (5 分間かけて持続静脈内投与 : 60 mg/kg/min) を併用投与しても、本薬による出血時間延長は有意に短縮されず、本薬の抗血栓作用も抑制されなかった (7~12 例)。

3.4.3 本薬の出血時間延長作用に対する組換えヒト第Ⅶ因子の作用 (CTD 4.2.1.4-6)

雌雄 C57BL/6 マウス (45~71 日齢) に、本薬 (1200 µg/kg を急速静脈内投与後に 30 µg/kg/min を持続静脈内投与) 又は媒体 (5% マンニトール) を試験終了まで投与した (12~14 例)。投与 20 分後に尾先端を切断し、失血量及び出血時間を検討した。また、尾先端の切断直後に、組換えヒト第Ⅶ因子 (1 mg/kg) 又は媒体を急速注入した。

本薬群では、6.5 µmol/L ADP 誘発血小板凝集はほぼ完全に阻害され、媒体群に比し、失血量は 7.5 倍に増加、出血時間は 4.5 倍に延長した。本薬と組換えヒト第Ⅶ因子の併用群では、出血の増加作用は本薬群よりも減弱したが、それでもなお、媒体群に比し、失血量は 3.3 倍に増加、出血時間は 2.0 倍に延長していた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗血小板作用について

機構は、本薬の抗血小板作用について、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、本申請の投与対象である PCI が適用される ACS (不安定狭心症、非 ST 上昇型心筋梗塞、ST 上昇型心筋梗塞) 患者及び OMI 患者において、本薬が血栓性イベントの抑制作用を示すことが期待できる。一方で、本薬の投与対象患者では、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て、ベネフィットがリスクに優る臨床用量を慎重に選択する必要がある。

3.R.2 本薬の呼吸器系への作用について

機構は、呼吸器系に対する作用を検討した試験毎にラットの呼吸機能に対する本薬の影響が異なる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。ラットを用いた各試験で測定した呼吸器系のパラメータを検討したところ、媒体群と比べて本薬群で有意な変化が認められた試験もあったものの、本薬群で認められた呼吸機能の結果に、試験間で一貫性が認められなかった理由は不明である。媒体群に比べて本薬群で呼吸数の増加が認められた試験もあったが、呼吸数の増加の程度は小さく、生理的正常範囲内の変動であったこと、呼吸数の増加に用量又は血中濃度依存性は認められていないこと等から、本薬の呼吸機能に対する作用は偶然示された可能性が否定できないと考える。また、安全性薬理試験で認められた本薬の呼吸機能に対する刺激作用は軽度であることから、ヒトにおいて予定臨床用量で影響を及ぼす程の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。複数の非臨床安全性薬理試験において、本薬投与による複数種類の呼吸器系のパラメータへの影響が認められたことについて、本薬の予定臨床用量ではヒトに影響を及ぼす程の懸念はないとする申請者の考察には根拠がない。ヒトにおける本薬の呼吸器系への影響については、臨床試験の成績を踏まえて判断する必要がある（「7.R.1.4.3 呼吸困難のリスクについて」及び「7.R.2.6.3 呼吸困難のリスクについて」の項参照）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬並びに本薬の代謝物である AR-C124910XX（本薬のヒドロキシエチル側鎖の脱離体）及び AR-C133913XX（本薬のジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体）の血漿中濃度は、LC-MS 又は LC-MS-MS により測定された。本薬の血漿中濃度の定量下限はマウス、ラット、マーモセット、ウサギ、イヌ及びサルで、それぞれ 5、5～10、5～50、5、5 及び 5 ng/mL、AR-C124910XX の血漿中濃度の定量下限はマウス、ラット、マーモセット、ウサギ、イヌ及びサルで、いずれも 5 ng/mL、AR-C133913XX の血漿中濃度の定量下限はマウス、ラット、マーモセット及びウサギで、いずれも 5 ng/mL であった。本薬の ¹⁴C-標識体投与後の放射能は、蛍光画像分析又は液体シンチレーションカウンター法により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値を記す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-5、-10、-16）

ラット、イヌ、マーモセット及びカニクイザルに本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を単回経口投与又は静脈内投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは、表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3：本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 [例数]	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	BA ^{c)} (%)
ラット	静脈内	3	雄 [3] ^{a)}	—	—	2090	2.7	27	4.7	—
			雌 [3] ^{a)}	—	—	2080	3.0	27	5.0	
	経口	20	雄 [3] ^{a)}	1400	4	10900	2.5	—	—	88
			雌 [3] ^{a)}	1830	4	14800	2.7	—	—	
イス	経口	5	雄 [2]	1590	1.5	9020	9.2	—	—	—
マーモセット	静脈内	3	雄 [3] ^{a)}	—	—	5310	4.4	10	3.26	—
			雌 [3] ^{a)}	—	—	4440	5.4	12	4.23	
	経口	20	雄 [3] ^{a)}	2210	3	25000	7.3	—	—	37
			雌 [3] ^{a)}	1660	3	17900	6.8	—	—	
カニクイザル	経口	5	雄 [2]	62	1.3	239 ^{b)}	1.9	—	—	—

—：算出せず

a)：例数/時点、b)：最終定量可能時点（7 時間）までの AUC、c)：経口投与時の用量で補正した AUC/静脈内投与時の用量で補正した AUC

表 4：本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を単回投与したときの AR-C124910XX の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 [例数]	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
ラット	静脈内	3	雄 [3] ^{a)}	64.5	0.25	366	3.5
			雌 [3] ^{a)}	46.3	0.25	237	3.5
	経口	20	雄 [3] ^{a)}	476	4	4720	2.5
			雌 [3] ^{a)}	304	4	2670	4.2
イス	経口	5	雄 [2]	131	2	768	13
マーモセット	静脈内	3	雄 [3] ^{a)}	43.1	0.5	512	6.8
			雌 [3] ^{a)}	44.0	0.5	512	7.7
	経口	20	雄 [3] ^{a)}	611	3	9540	9.3
			雌 [3] ^{a)}	575	8	13200	20
カニクイザル	経口	5	雄 [2]	66	2	323 ^{b)}	2.9

a)：例数/時点、b)：最終定量可能時点（10 時間）までの AUC

4.1.2 反復投与（CTD 4.2.3.2-2、-5、-9）

本薬を反復経口投与したときの薬物動態は、反復投与毒性試験において検討された。

雌雄マウスに本薬を 13 週間反復経口投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5：本薬をマウスに 13 週間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg/kg)	測定時点	本薬		AR-C124910XX	
		C _{max} (µg/L)	AUC _{0-24h} (µg·h/L)	C _{max} (µg/L)	AUC _{0-24h} (µg·h/L)
50	Day 1	2730	10900	2700	15800
	Day 85	3030	12900	2620	17500
250	Day 1	21300	209000	11700	178000
	Day 85	14100	165000	10300	168000
750	Day 1	43700	502000	21800	354000
	Day 85	55900	611000	49300	871000
1250	Day 1	74200	716000	24600	479000
	Day 85	—	—	—	—

雌雄各 3 例/時点、—：算出せず

雌雄ラットに本薬を 3 カ月間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6：本薬をラットに 3 カ月間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg/kg)	測定時点	雄 (3 例/時点)		雌 (3 例/時点)	
		C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
20	Day 7	1.08	11.3	1.33	12.6
	Day 90	2.00	17.8	2.01	20.2
60	Day 7	4.79	45.1	7.11	68.3
	Day 90	8.41	79.4	8.44	115
180	Day 7	14.2	218	22.2	462
	Day 90	24.6	297	28.0	531

雌雄マーモセットに本薬を 1 カ月間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：本薬をマーモセットに 1 カ月間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

投与量 (mg/kg)	測定時点	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
20	Day 1	1.90	20.4
	Day 14	1.87	21.7
	Day 28	1.39	14.0
200	Day 1	7.67	119
	Day 14	12.5	188
	Day 28	10.2	158
1000	Day 1	14.3	234
	Day 14	39.2	889
	Day 28	26.7	554

雌雄各 2 例

4.2 分布

4.2.1 蛋白結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-1、-2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びマーモセットの血漿に本薬の ³H-標識体 10~4000 ng/mL（最終濃度）を添加したとき、検討した濃度範囲では、本薬の濃度と非結合型分率の変化に一定の関係は認められず、各検討濃度での非結合型分率の平均値は 0.7、0.9、0.8、1.0 及び 0.9% であった。

マウス、ラット、ウサギ及びマーモセットの血漿に AR-C124910XX を 100~1000 ng/mL（最終濃度）を添加したとき、検討した濃度範囲では、本薬の濃度と非結合型分率の変化に一定の関係は認められず、各検討濃度での非結合型分率の平均値は 2.0、0.41、0.32 及び 0.37% であった。

マウス、ラット、ウサギ及びマーモセットの血漿に AR-C133913XX を 100~1000 ng/mL（最終濃度）を添加したとき、検討した濃度範囲では、マウス、ラット及びマーモセットでは本薬の濃度と非結合型分率の変化に一定の関係は認められず、各検討濃度での非結合型分率の平均値は 99、52 及び 48% であり、ウサギでは添加濃度 100 ng/mL では 60.7%、1000 ng/mL では 43.1% であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びマーモセットの血液に本薬の ³H-標識体を 10~4000 ng/mL（最終濃度）を添加したとき、検討した濃度範囲では、本薬の濃度と血球移行率の変化に一定の関係は認められず、各検討濃度での本薬の血球移行率の平均値は 25、41、48、40 及び 33% であった。

4.2.2 組織分布 (CTD 4.2.2.3-4、-5)

雄性有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2、4、24、72、168 及び 216 時間後の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した (1 例)。大部分の組織及び血液において投与 4 時間後に放射能濃度は最高となり、最高放射能濃度は、小腸壁 (24.2 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (21.2 $\mu\text{g eq/g}$)、大腸壁 (20.3 $\mu\text{g eq/g}$)、副腎 (19.7 $\mu\text{g eq/g}$)、膵臓 (17.1 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓 (13.8 $\mu\text{g eq/g}$)、唾液腺 (13.3 $\mu\text{g eq/g}$)、胃壁 (11.4 $\mu\text{g eq/g}$) 及び下垂体 (11.4 $\mu\text{g eq/g}$) では血液 (2.0 $\mu\text{g eq/g}$) と比較して特に高かった。放射能は速やかに消失し、ハーダー腺、有色皮膚及び肝臓では投与 72 時間後においても放射能が認められたが、投与後 168 時間以内にすべての組織で放射能は測定限界未満となった。有色組織 (眼球血管膜及び有色皮膚) において放射能とメラニンの特異的結合は認められなかった。

雄性白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、24 及び 168 時間後の放射能濃度を測定したとき、放射能の組織分布及び消失の傾向は有色ラットと同様であった (1 例)。

雄性有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.08、0.5、2、4、24、72、168 及び 216 時間後の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した (1 例)。血液中の放射能濃度は投与 0.08 時間後に最高放射能濃度 (2.1 $\mu\text{g eq/g}$) となり、投与 72 時間後に測定限界未満となった。経口投与時と同様に、代謝及び排泄に関連する臓器 (肝臓及び腎臓) 及び腺組織 (副腎等) で高濃度の放射能が認められた。すべての組織で投与 2 時間後までに組織中の放射能が最高放射能濃度に達し、皮膚 (白色皮膚及び有色皮膚) を除くすべての組織で投与 168 時間後までに放射能は測定限界未満となった。胃壁の分泌領域 (最高放射能濃度 : 7.9 $\mu\text{g eq/g}$) では胃壁の分泌領域以外の領域 (最高放射能濃度 : 1.0 $\mu\text{g eq/g}$) に比べ高濃度の放射能が認められ、能動的な放射能分泌が示唆された。有色組織 (眼球血管膜及び有色皮膚) において放射能とメラニンの特異的結合は認められなかった。

雄性白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.5、24 及び 168 時間後の放射能濃度を測定したとき、放射能の組織分布及び消失の傾向は有色ラットと同様であった (1 例)。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-3)

妊娠 18 日目の有色ラットに本薬の ^3H -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.08、0.5、2、4、16、24 及び 48 時間後の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した (1 例)。母体血液中の最高放射能濃度は 2.8 $\mu\text{g eq/g}$ であった。生殖組織では、投与 0.08 時間後に胎盤で認められた放射能濃度 (6.4 $\mu\text{g eq/g}$) が最も高かったが、胎児における最高放射能濃度は 0.1 $\mu\text{g eq/g}$ であったことから、申請者は、放射能は胎盤から胎児へはほとんど通過しないと説明した。

4.2.4 乳汁移行性 (CTD 4.2.2.5-8)

授乳期ラットに本薬の ^{14}C -標識体 60 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4、24 及び 48 時間後の乳汁中及び母動物の血漿中の放射能濃度を測定した。血漿中放射能濃度は投与 1 時間後と 4 時間後で同程度であったが、乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後で最高となり、投与 1 時間後より約 2.7 倍高かった。検討期間を通じて、放射能濃度は血漿中よりも乳汁中で高く、血漿中に対する乳汁中の放射能濃度の比は、投与 1、4、24 及び 48 時間後で 2.6、7.1、23.0 及び 1.9 であった (2 例、投与 48 時間後のみ 1 例)。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-3)

本薬の ^{14}C -標識体をマウス、ラット、イヌ、マーモセット及びカニクイザルの肝ミクロソーム、並びにラット及びイヌの肝細胞に $20\ \mu\text{mol/L}$ (最終濃度)、アロクロール誘導ラット肝 S9 画分に $10\sim 80\ \mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加し、 37°C でインキュベーションしたとき、計 19 種類の代謝物が検出された。いずれの動物種においても主な代謝物は AR-C124910XX (ヒドロキシエチル側鎖の脱離体) 及び AR-C133913XX (ジフルオロフェニル-シクロプロピル基の脱離体) であり、その他の代謝物として、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の酸化体が認められた。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-8、-10、4.2.2.5-1)

雌雄マウスに本薬の ^{14}C -標識体 $20\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 2 時間後のプール血漿中には本薬が最も多く認められ、血漿中放射能に占める割合は雄で 37.9%、雌で 45.3% であり、認められた主な代謝物は AR-C124910XX (雄 : 35.2%、雌 : 35.3%) 及び AR-C133913XX (雄 : 6.8%、雌 : 4.5%) であった。雌雄マウスに本薬の ^{14}C -標識体 $6\ \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 2 時間後のプール血漿中には本薬が最も多く認められ、血漿中放射能に占める割合は雄で 57.2%、雌で 56.3% であり、認められた主な代謝物は AR-C124910XX (雄 : 17.7%、雌 : 22.6%) 及び AR-C133913XX (雄 : 5.2%、雌 : 8.0%) であった。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 $20\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 4 時間後の血漿中には本薬が最も多く認められ、血漿中放射能に占める割合は 69% (雌雄それぞれでプールした血漿の平均値、以下同様) であり、認められた主な代謝物は AR-C124910XX (17%) であった。雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 $3\ \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 2 時間後の血漿中には本薬が最も多く認められ、血漿中放射能に占める割合は 73% であり、認められた主な代謝物は AR-C124910XX (10%) であった。

雌雄マーモセットに本薬の ^{14}C -標識体 $20\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、プール血漿中 (投与 0.5~8 時間後) には本薬が最も多く認められ、血漿中放射能に占める割合は 42% であり、認められた主な代謝物は AR-C124910XX (13%) 及び AR-C133913XX (12%) であった。雌雄マーモセットに本薬の ^{14}C -標識体 $3\ \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与したとき、プール血漿中 (投与 0.5~8 時間後) には本薬が最も多く認められ、血漿中放射能に占める割合は 53% であり、認められた主な代謝物は AR-C124910XX (6%)、本薬のグルクロン酸抱合体 (6%) 及び AR-C133913XX (3%) であった。

4.3.2.2 尿、糞中代謝物 (CTD 4.2.2.4-7、-8、-10)

雌雄マウスに本薬の ^{14}C -標識体 $20\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中に本薬は排泄されず、排泄された代謝物はわずか (各投与放射能に対する割合 : 1% 未満 (雌雄それぞれでプールした試料の平均値、以下同様)) であり、投与 24 時間後までの糞中には主に本薬 (33%)、AR-C124910XX (29%)、本薬の水酸化体及び AR-C124910XX の水酸化体 (12%¹⁾)、AR-C133913XX 及び M8²⁾ (9%³⁾)

¹⁾ 本薬の水酸化体と AR-C124910XX の水酸化体は分離定量できていない。

²⁾ 本薬の脱ジフルオロフェニル-シクロプロピル及び脱ヒドロキシエチル体

³⁾ AR-C133913XX と M8 は分離定量できていない。

が排泄された。雌雄マウスに本薬の ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中及び糞中に排泄された化合物のプロファイルは経口投与時と同様であった。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中には主に AR-C133913XX (1%) が排泄され、投与 48 時間後までの糞中には主に本薬 (41%)、本薬のカルボン酸体 (8%)、AR-C133913XX (6%) 及び AR-C124910XX (5%) が排泄された。雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中及び糞中に排泄された化合物のプロファイルは経口投与時と同様であった。

雌雄マーモセットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの尿中には主に AR-C133913XX (3%) が排泄され、投与 120 時間後までの糞中には主に本薬 (27%)、本薬のカルボン酸体 (5%)、AR-C133913XX (3%) 及び AR-C124910XX (3%) が排泄された。雌雄マーモセットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中及び糞中に排泄された化合物のプロファイルは経口投与時と同様であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中への排泄 (CTD 4.2.2.5-1、-5、-7)

雌雄マウスに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌で投与 72 時間後までのプール尿中に 4% (投与放射能に対する割合、以下同様) 及び 1%未満が排泄され、同プール糞中に 96 及び 95%が排泄された。雌雄マウスに本薬の ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雄及び雌で投与 72 時間後までのプール尿中に 1 及び 2%が排泄され、同プール糞中に 91 及び 93%が排泄された。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌で投与 120 時間後までの尿中に 5 及び 4%が排泄され、同糞中に 87 及び 90%が排泄された (雌雄各 3 例)。雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雄及び雌で投与 120 時間後までの尿中に 3 及び 4%が排泄され、同糞中に 87 及び 80%が排泄された (雌雄各 3 例)。

雌雄マーモセットに本薬の ^{14}C -標識体 20 mg/kg を単回経口投与したとき、雄及び雌で投与 168 時間後までの尿中に 8 及び 8%が排泄され、同糞中に 59 及び 67%が排泄された (雌雄各 2 例)。雌雄マーモセットに本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、雄及び雌で投与 168 時間後までの尿中に 7 及び 15%が排泄され、同糞中に 61 及び 62%が排泄された (雌雄各 2 例)。

4.4.2 胆汁中への排泄 (CTD 4.2.2.5-4)

胆管ろう形成ラットに本薬の ^3H -標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中及び糞中に投与放射能の 72 及び 11%が排泄された (2 例)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。ラットに本薬の ^{14}C -標識体を単回静脈内投与したときの分布を検討した試験において、胃壁の分泌領域に高濃度の放射能が認められていること、ラットでの胆汁中への排泄を検討した試験において、本薬の最終的な消失に胆汁排泄が寄与することが示唆されていることから、ヒトにおいても上部消化管組織及び下部消化管組織への、本薬及び本薬の代謝物の曝露が高くなっている可能性がある点には留意する必要があると考える。本薬投与による消化管への影響については、「5.R.1 消化管への影響について」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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（腫瘍発現機序の検討、不純物の毒性試験、幼若動物の毒性試験）が実施された。

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1～-3）

単回投与毒性試験として、マウス、ラット及びマーモセットを用いた経口投与毒性試験が実施された。投与後の症状として、ラットでは一過性の体重減少が認められたが、マウス及びマーモセットでは明らかな毒性徴候は認められず、概略の致死量は、マウス及びラットで 2000 mg/kg 超、マーモセットで 1600 mg/kg 超と申請者は判断した。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（投与期間：1、3 及び 6 カ月）及びマーモセット（投与期間：1、3 及び 12 カ月）を用いた経口投与毒性試験が実施された。主な標的臓器は、消化管（ラット、マーモセット）、副腎（ラット）、卵巣（ラット）、肝臓（ラット、マーモセット）、肺（ラット）であった。また、すべての動物種において、本薬の血小板凝集阻害作用に起因すると考えられる脾臓の髄外造血の増加、赤血球パラメータの変化（ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値の低値）、腸間膜リンパ節における赤血球貪食等の潜在性出血の徴候が認められた。ラット（投与期間：6 カ月）に無毒性量（10 mg/kg/日）を投与したときの本薬の曝露量（3.39 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床治療用量である 90 mg 1 日 2 回投与時のヒトでの推定曝露量⁴⁾（12.16 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）の 0.3 倍であり、本薬の活性代謝物である AR-C1249410XX の曝露量（1.93 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床治療用量におけるヒトでの推定曝露量（5.44 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）の 0.4 倍であった。マーモセット（投与期間：12 カ月）を用いた経口投与毒性試験では、最小用量群（10 mg/kg/日）で、死亡、体重減少、赤血球パラメータの変化、小腸及び大腸における粘膜萎縮及び慢性炎症を特徴とする腸炎が認められた。以上より、申請者は、当該試験における無毒性量は 10 mg/kg/日未満と判断した。

5.2.1 ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-4）

雌雄 SD ラットに、本薬 0 [媒体（1%カルボキシメチルセルロース・0.1%ポリソルベート 80 水溶液）、以下同様]、20、80 及び 300 mg/kg/日を 28 日間経口投与したとき（雌雄各 10 例）、300 mg/kg/日群の雄で摂餌量の減少、体重減少、体重増加量の減少、立毛、自発運動低下、筋緊張低下が認められ、3 例が切迫屠殺された。80 mg/kg/日以上群の雌雄で肝臓重量の増加、副腎皮質のびまん性空胞化及び巣状肥大、300 mg/kg/日群の雌雄で胃重量の増加、胃の糜爛、扁平上皮過形成、炎症及び浮腫、腸の変色、ALP の増加、コレステロールの増加、ビリルビンの増加、トリグリセリドの減少、肺胞泡沫状マクロファージの集簇、副腎重量の増加、胸骨骨髓の脂肪萎縮が認められた。生存動物で認められたこれらの変化は、

⁴⁾ 安定期の冠動脈疾患患者を対象としたアジア共同第Ⅱ相試験（D5130C00065）における本薬 90 mg 1 日 2 回投与時の日本人患者での AUC_{0-24h}

4週間の休薬後、肺及び骨髄の変化を除き、回復性を示した。以上より、申請者は、無毒性量は20 mg/kg/日と判断した。

5.2.2 ラットにおける3カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄SDラットに、本薬0、20、60及び180 mg/kg/日を91日間経口投与したとき（雌雄各20例）、20 mg/kg/日以上群の雌で血小板数の増加、60 mg/kg/日以上群の雌で副腎重量の増加、180 mg/kg/日群の雌雄でリン脂質含有肺胞泡沫状マクロファージの集簇、網状赤血球数の増加、平均血小板容積の減少、ALPの増加、ALTの増加、コレステロールの増加、トリグリセリドの減少、総カルシウムの減少、胃重量の増加、180 mg/kg/日群の雌で肝臓重量の増加、卵巣の間質細胞の空胞化又は泡沫化（CTD 4.2.3.7.3-3）が認められた。これらの変化は、92日間の休薬期間終了時には、回復していた。以上より、申請者は、無毒性量は20 mg/kg/日未満と判断した。

5.2.3 ラットにおける6カ月間反復経口投与毒性試験（雄の受胎能評価を含む） (CTD 4.2.3.2-6)

雌雄Han Wistarラットに、本薬0、10、60及び180 mg/kg/日を26週間経口投与したとき（雌雄各20例）、60 mg/kg/日以上群の雌雄で流涎、被毛の湿り及び汚れ、60 mg/kg/日以上群の雄で体重増加量の減少、腸間膜リンパ節における赤血球貪食、180 mg/kg/日群の雌雄で摂水量の増加、尿量の増加、肺重量の増加、肺の褐色巣、肺胞泡沫状マクロファージの集簇、副腎重量の増加、副腎の炎症性細胞巣、180 mg/kg/日群の雌で肝臓重量の増加、肝臓の小葉中心性肥大、卵巣の間質細胞の空胞化又は泡沫化（CTD 4.2.3.2-7）が認められた。これらの変化は、13週間の休薬期間終了時には、回復性を示していた。また、本薬投与後11週目の雄を無処置雌動物と交配した結果、雄の受胎能に対する影響は認められなかった。以上より、申請者は、無毒性量は雄で10 mg/kg/日、雌で60 mg/kg/日と判断した。

5.2.4 マーモセットにおける1カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9)

雌雄マーモセットに、本薬0、20、200及び2000 mg/kg/日を4週間経口投与したとき（雌雄各3例）、2000 mg/kg/日群の雄1例が投与後17日目に死亡し、2000 mg/kg/日群の雌2例が投与21日及び22日後に切迫屠殺された。これらの動物では、小腸又は盲腸に萎縮、糜爛、微小膿瘍、炎症性変化、急性出血性腸炎、壊死性腸炎、出血性内腔残屑が認められた。生存例では、2000 mg/kg/日群の雄で体重減少、赤血球パラメータの変化（ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値の低値）、リンパ球数の減少、2000 mg/kg/日群の雌で腸間膜リンパ節胚中心におけるリンパ球枯渇、心臓重量の減少が認められた。以上より、申請者は、無毒性量は200 mg/kg/日と判断した。

5.2.5 マーモセットにおける3カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-10)

雌雄マーモセットに、本薬0、20、100及び1000 mg/kg/日を91日間経口投与した（雌雄各5例）。1000 mg/kg/日群の雌雄で投与後1週目に一般状態の悪化がみられたため、用量を500 mg/kg/日に減量したが、投与後1～2週間に雄4例、雌1例に死亡がみられ、生存例についてはその後も状態が改善しなかったことから、投与後34～35日目に投与を中止し、全例切迫屠殺した。投与後1～2週間に早期死亡した動物では、活動性低下、体重減少、胸腺皮質のリンパ球融解、胸骨及び大腿骨骨髄におけるうっ血及び出血、リンパ球数の減少、下顎及び腸間膜リンパ節胚中心における硝子化、脾臓リンパ節の濾胞萎縮、脾臓リンパ組織萎縮、肝臓及び腎皮質における脂肪変性、腸の炎症、潰瘍形成、出血、胆管の慢

性炎症、胆管過形成、慢性活動性の膵臓性腹膜炎、並びに腹腔内出血が認められた。生存動物では、20 mg/kg/日以上群の雌雄で外傷によると考えられる肝臓の慢性及び（又は）活動性炎症⁵⁾、副腎の壊死及び炎症を伴う腹腔出血及び血腫、脾臓のリンパ組織萎縮、1000 mg/kg/日群の雌雄で体重減少、脾臓での髓外造血、リンパ組織萎縮が認められた。20 及び 100 mg/kg/日群で認められた変化は 4 週間の休薬期間終了時には回復していたが、生存例の 1000 mg/kg/日群で認められた変化は休薬期間終了後にも残存した。以上より、申請者は、無毒性量は 20 mg/kg/日未満と判断した。

5.2.6 マーモセットにおける 12 カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-13)

雌雄マーモセットに、本薬 0、10、50 及び 200 mg/kg/日を 52 週間経口投与した（雌雄各 6 例）。200 mg/kg/日群の動物で死亡を含む一般状態の悪化が認められたため、投与量を 100 mg/kg/日に減量した。10 mg/kg/日の雄 1 例、50 mg/kg/日の雄 1 例、雌 1 例、200 mg/kg/日の雄 4 例、雌 1 例が、投与後 29～40 週目に本薬投与による一般状態の悪化のため切迫屠殺された。これらの動物では、活動性低下、体重減少、赤血球パラメータの変化（ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値の低値）、並びに小腸及び大腸における粘膜萎縮及び慢性炎症を特徴とする腸炎が認められた。生存例で認められた変化として、媒体対照群を含めた 10 mg/kg/日以上群の雌雄で小腸及び大腸における粘膜萎縮及び慢性炎症を特徴とする軽度の腸炎、10 mg/kg/日以上群の雌雄で体重減少、50 mg/kg/日以上群の雌雄で液状便又は軟便、血小板数の増加が観察された。以上より、申請者は、無毒性量は 10 mg/kg/日未満と判断した。

5.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、本薬及び活性代謝物（AR-C124910XX）を被験物質とした細菌を用いる復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3）及びマウスリンフォーマ試験（CTD 4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.1-5）、並びに本薬を被験物質としたラット小核試験（CTD 4.2.3.3.2-1）で評価され、いずれの試験においても本薬及び AR-C124910XX は遺伝毒性を示さなかった。

5.4 がん原性試験

5.4.1 マウスを用いた 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1)

雌雄 CD-1 マウスに本薬 0、50、100 及び 250 mg/kg/日を 104 週間反復経口投与した（雌雄各 55 例）。雄では本薬投与による腫瘍の発現頻度の増加は認められなかった。雌では、細気管支肺胞腺腫の発現頻度（0 mg/kg/日群：6/110 例（5.4%）⁶⁾、250 mg/kg/日群：7/55 例（12.7%））、濾胞中心細胞リンパ腫の発現頻度（0 mg/kg/日群：11/110 例（10.0%）、50 及び 100 mg/kg/日群：いずれも 12/55 例（21.8%））、顆粒球性白血病の発現頻度（0 mg/kg/日群：0/110 例（0.0%）、100 mg/kg/日群：3/55 例（5.5%））に有意な増加が認められたが、申請者は、いずれの所見も用量反応性は認められず、CD-1 マウスで予測される自然発生の頻度の範囲（施設背景値はそれぞれ 16.3～20.0%、20.0～44.0%、3.3～8.9%）を上回るものではないことから、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断した。

⁵⁾ 病変が限局的であり、血液生化学的検査に異常も認められておらず、外傷性損傷と共通の特徴を持つことから、外傷性損傷によるものと判断された。

⁶⁾ 0 mg/kg/日群は、対照群 1 及び対照群 2 の 2 群を合算した結果

5.4.2 ラットを用いた 104 週間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-2)

雌雄 Han Wistar ラットに本薬 0、20、60 及び 120 mg/kg/日 (雄) 又は 180 mg/kg/日 (雌) を 104 週間反復経口投与した (雌雄各 50 例)。雄では本薬投与による腫瘍の発現頻度の増加は認められなかった。雌では、肺、肝臓、脾臓、胃、膵外分泌腺、副腎、卵巣等への転移を伴う子宮腺癌の発現頻度の増加 (0 mg/kg/日群: 10/100 例 (10.0%)⁷⁾、180 mg/kg/日群: 21/50 例 (42.0%))、肝細胞腺腫の発現頻度の増加 (0 mg/kg/日群: 1/100 例 (1.0%)、180 mg/kg/日群: 4/50 例 (8.0%))、乳腺線維腫瘍の発現頻度の低下、下垂体腺腫及び過形成の発現頻度の低下が認められた。申請者は、これらの腫瘍性変化はラットに特有の機序を介した本薬の作用により発現したものであり、本薬はヒトにおいてがん原性のリスクはないと判断した。また、卵巣の性索間質腫瘍 (卵巣夾膜細胞腫、顆粒膜細胞腫、性索又は間質腫瘍) の発現頻度の増加 (0 mg/kg/日群: 0/100 例、20 mg/kg/日群: 3/50 例 (6.0%)、60 mg/kg/日群: 2/50 例 (4.0%)、180 mg/kg/日群: 3/50 例 (6.0%)) が認められたが、申請者は、個々の腫瘍の発現頻度に用量反応性は認められず、Han Wistar ラットで予測される自然発生の頻度の範囲を上回るものではないことから、がん原性のリスクを示唆するものではないと判断した。なお、非腫瘍性変化として、20 mg/kg/日群以上の雌雄で肺における肺胞泡沫状マクロファージの集簇及び炎症、20 mg/kg/日群以上の雄で肝臓の巣状壊死及び炎症性細胞浸潤、120 mg/kg/日群の雄で脊髄及び脊椎の狭窄性オステオパシー、食道炎、前胃の巣状過形成、120 mg/kg/日群の雌で腸間膜リンパ節洞の組織球増殖及び赤血球貪食、皮膚の毛胞萎縮、小葉中心性肝細胞色素沈着が認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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。なお、雄の受胎能に関しては、ラットにおける 6 カ月間反復経口投与毒性試験で評価されている。胚・胎児発生に関する試験では、全胚吸収、骨格変異、発育遅延、網膜皺襞等、胚及び胎児に対する影響が認められた。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は、哺育後の出生児の生存率及び体重の低値傾向が認められた。ラット及びウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量 (それぞれ 100 及び 42 mg/kg/日) における本薬の曝露量は、ヒトでの推定曝露量のそれぞれ約 4.4 倍及び 0.9 倍であり、出生児に対する無毒性量 (60 mg/kg/日) における本薬の曝露量は、ヒトでの推定曝露量の約 4.0 倍であった。

5.5.1 雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

雌 Han Wistar ラットに本薬 0、20、100 及び 200 mg/kg/日を、無処置雄動物との交配 2 週間前から妊娠 6 日後まで経口投与した (22 例)。200 mg/kg/日群で交配前投与期間中の摂餌量減少及び体重増加量の減少が認められ、20 mg/kg/日以上群で性周期における発情期の延長が認められたが、雌の受胎能及び初期胚発生に影響は認められなかった。以上より、申請者は、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 100 mg/kg/日、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 200 mg/kg/日と判断した。

⁷⁾ 0 mg/kg/日群は、対照群 1 及び対照群 2 の 2 群を合算した結果

5.5.2 ラット胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠 Han Wistar ラットに本薬 0、20、100 及び 300 mg/kg/日を、妊娠 6 日後から 16 日後まで経口投与した (20~22 例)。300 mg/kg/日群で一般状態の悪化のため、7 例が切迫屠殺された。これらの動物では胃及び十二指腸の糜爛が観察され、300 mg/kg/日群の 4 例で全胚吸収が認められた。生存動物においては、100 mg/kg/日以上群で摂餌量の減少、300 mg/kg/日群で体重及び体重増加量の減少が認められた。胎児においては、300 mg/kg/日群で胎児体重減少、肝副葉の異常及び変異、軽度網膜皺襞、骨格所見 (余剰椎骨及び下肢帯の結合変異、第 14 過剰肋骨、胸骨分節の不完全骨化及び分裂・形態異常・不整、後肢踵骨の骨化遅延) の増加が認められた。以上より、申請者は、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 20 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

5.5.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-5)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0、21、42 及び 63 mg/kg/日を、妊娠 6 日後から 19 日後まで経口投与した (16~22 例)。0 mg/kg/日群で 1 例、42 mg/kg/日群で 1 例死亡が認められた。母動物においては、毒性所見は認められなかった。胎児においては、42 mg/kg/日以上群で重度網膜皺襞⁸⁾、63 mg/kg/日群で肝成熟遅延、骨格発生遅延 (舌骨不完全骨化、恥骨不完全骨化、胸骨分節不完全骨化、胸骨分節非骨化等) が認められた。以上より、申請者は、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 63 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は本試験成績から 21 mg/kg/日と判断したが、重度網膜皺襞については、追加で実施された網膜発生への影響の検討の結果 (次項参照)、本薬投与による影響ではないと考え、胚・胎児発生に対する無毒性量は 42 mg/kg/日と判断した。

5.5.4 ウサギを用いた網膜発生への影響を確認する試験 (CTD 4.2.3.5.2-6)

妊娠 NZW ウサギに本薬 0 及び 63 mg/kg/日を、妊娠 6 日後から 19 日後まで経口投与し、本薬により網膜発生の変化が誘発されるか否かを検討した (40~42 例)。その結果、0 mg/kg/日群の母動物 3 例から胎児 4 例、63 mg/kg/日群の母動物 2 例から胎児 2 例で重度網膜皺襞 (一部、片側水晶体欠損又は変形を伴う) が認められた。重度網膜皺襞については 0 mg/kg/日群の胎児 4/384 例、63 mg/kg/日群の胎児 2/387 例、片側水晶体欠損又は変形については 0 mg/kg/日群の胎児 2/384 例、63 mg/kg/日群の胎児 2/387 例と、0 mg/kg/日群においても同程度に観察された所見であることから、申請者は本薬投与に起因するものではないと判断した。

5.5.5 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-2)

妊娠 Han Wistar ラットに本薬 0、10、60 及び 180 mg/kg/日を、妊娠 6 日後から授乳開始 20 日後まで経口投与した (23~24 例)。10 mg/kg/日群で 1 例が、分娩時の合併症により切迫屠殺されたが、本薬との関連性はないと申請者により判断された。180 mg/kg/日群で、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。出生児においては、180 mg/kg/日群で、分娩 4 日後の死亡率の増加 (2 例の全児死亡を含む)、体重増加量の減少、成長遅延 (開眼、切歯萌出、耳介開展の遅延) が認められた。以上より、申請者は、母動物及び出生児に対する無毒性量は 60 mg/kg/日と判断した。

⁸⁾ 42 mg/kg/日群の母動物 2 例から胎児 2 例 (ともに片側性)、63 mg/kg/日群の母動物 1 例から胎児 1 例 (両側性) で認められている。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 ラットにおける腫瘍発現機序の検討 (CTD 4.2.3.7.3-8、参考資料：4.2.3.7.3-1～-7)

ラットがん原性試験において雌ラットで認められた子宮がんの発現頻度増加の機序を、持続的な内分泌不均衡が生じたとの仮説を基に検討した。雌の卵巣を摘出した Han Wistar ラット (雌 10 例) に本薬 0 及び 180 mg/kg/日を 4 日間経口投与し、4 日目にエストラジオールを静脈内投与した結果、プロラクチン産生が阻害された (CTD 4.2.3.7.3-8) ことから、性周期のエストロゲン相を相対的に増加させることにより子宮腫瘍の増殖が促進される (Mut Res 1991; 248: 341-56) と申請者は考えた。培養卵巣細胞及び培養副腎細胞を用いた試験では、本薬がステロイド合成の阻害作用を有すること (CTD 4.2.3.7.3-5、-6) も示され、反復投与毒性試験やがん原性試験で認められた副腎及び卵巣の間質細胞肥大は適応反応であると申請者は考えた。また、ラットにおける肝腫瘍の増加については、本薬はラットの肝臓及び子宮において CYP1A1/2 及び CYP4A1 等を誘導 (CTD 4.2.3.7.3-1) したことから、酵素誘導反応により肝腫瘍が増加したと申請者は判断している。

5.6.2 不純物の安全性確認 (CTD 4.2.3.7.6-1～-14、参考資料)

本薬から分解生成される可能性のある不純物 (不純物1*、不純物2*、不純物3*、不純物4*、⁹⁾ のうち、⁹⁾ は、ヒトリンパ球を用いた染色体構造異常試験 (CTD 4.2.3.7.6-9) 及びラット骨髄小核試験 (CTD 4.2.3.7.6-10) の結果より、染色体異常誘発能を有することが示唆されたが、申請者は ⁹⁾ の一日摂取量を TTC レベル⁹⁾である 1.5 µg/日以下にコントロールすることで、実質的なリスクの懸念はないと判断した。

5.6.3 新生児ラットを用いた 19 日間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-2、参考資料)

7 日齢の雌雄 Han Wistar ラットに本薬 0、10、60 及び 180 mg/kg/日を 19 日間経口投与した (雌雄各 24 例)。180 mg/kg/日群で 9 例の死亡が認められ、生存動物には体重増加量の減少が認められたが、成熟ラットで認められていない新たな毒性所見は認められなかった。以上より、申請者は、無毒性量は 60 mg/kg/日と判断した。

5.6.4 離乳児ラットを用いた 5 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-3、参考資料)

24 日齢の離乳後の Han Wistar ラットに本薬 0、10、60 及び 180 mg/kg/日を 5 週間経口投与した (10 例)。180 mg/kg/日群で雄 1 例に死亡が認められた。また、180 mg/kg/日群において肝重量の増加、ALT の上昇が認められたが、これらの所見は、4 週間の休薬期間終了時には、回復していた。以上より、申請者は、無毒性量は 60 mg/kg/日と判断した。

5.6.5 光毒性評価

本薬は紫外・可視領域の 300 nm に吸収スペクトルの極大吸収波長を有するが、皮膚や眼の組織に蓄積しないことが確認されている。申請者は、これまでの臨床試験結果からもヒトにおけるリスクはないと判断し、光毒性試験を実施していない。

⁹⁾ Threshold of Toxicological Concern (EMA/CHMP/SWP/431994/2007 Rev.3, 2010、Regul Toxicol Pharmacol 2006; 44:198-211)

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 消化管への影響について

機構は、ラット及びマーモセットの反復投与毒性試験において認められた消化管への影響における本薬の機序及びヒトへの外挿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。ラットについては、胃重量の増加、粘膜糜爛、扁平上皮過形成、浮腫、炎症等の刺激性の毒性徴候が上部消化管に認められたこと、副次的薬理試験の結果から本薬に消化管毒性を誘発する薬理作用は特定できなかったことから（CTD 4.2.1.2-9、-27）、本薬のラットにおける消化管毒性は局所的な刺激作用による可能性が考えられた。マーモセットについては、高頻度でリンパ組織萎縮、リンパ球融解等のストレス関連性の病理組織学的変化及び出血の併発が認められたことから、ストレスと関連した消化管障害が、本薬の血小板凝集阻害作用により増悪した可能性が考えられた。ラットの消化管において認められた変化については、ヒト臨床曝露量に対する十分な安全域（18.8倍）が確認できたが、マーモセットの消化管において認められた変化については、ヒト臨床曝露量に対する安全域が1倍を下回っていることから、ヒトにおいても、本薬を投与した際に既存の消化管病変を増悪させる可能性、あるいは直接的に刺激作用を示す可能性は否定できない。しかしながら、臨床試験における消化管の刺激と関連している可能性のある有害事象の発現率は本薬群とクロピドグレル群とで同様であること、これまでに得られた本薬の年間あたり約20万人の市販後安全性の評価結果において消化管の炎症に関する新たな安全性の懸念は認められていないことから、ヒトにおける消化管の安全性は許容できるものとする。

機構は、ラットの消化管において認められた毒性について、本薬の刺激性による所見であるがヒトでの臨床曝露量に対して十分な安全域があるとする申請者の考察は妥当であり、ヒトにおけるリスクは低いと考える。また、マーモセットの消化管において認められた毒性については、ヒトへの外挿性を否定できないものの、現時点におけるヒトでの使用経験の中で、消化管障害に関する特段の懸念は認められていないことから、臨床における使用を妨げるものではないと判断した。

5.R.2 内分泌系への影響について

機構は、ラットの反復投与毒性試験において副腎及び卵巣への影響が認められていること、培養卵巣細胞及び培養副腎細胞において本薬にステロイド合成の阻害作用が認められていることから、ヒトにおいて本薬がステロイド合成系や副腎、卵巣等の内分泌器官へ影響を及ぼす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。副腎に対する影響について、ラットでの1カ月間反復投与毒性試験では副腎皮質のびまん性空胞化及び巣状肥大（安全域1.1倍）、6カ月間反復投与毒性試験では炎症性細胞浸潤（安全域4.7倍）が認められ、また、鈣質コルチコイドの低下に一致する摂水量、尿量増加、ナトリウム排泄の増加等が認められた。これらの変化は視床下部-下垂体-副腎軸を介した刺激の増加に副腎が反応した可能性が考えられるが、マーモセットではこれらの変化は認められていない。また、臨床試験や海外の製造販売後の安全性評価では副腎機能低下に関連した有害事象の発現は認められていない。

卵巣等の内分泌器官に対する影響について、ラットで間質細胞の空胞化及び泡沫化の発現頻度の増加が、臨床用量に比して高用量の本薬を投与したとき（安全域 4.7 倍）に認められたが、循環血液中の性ステロイドホルモン濃度の値から判断してもステロイド合成の低下に起因するとは考えにくく、ステロイド合成系への影響として関連が考えられる排卵や黄体形成等、生殖機能への影響は認められていない。また、これまで実施した臨床試験においても、ステロイド合成系や副腎・卵巣等内分泌器官に関連した有害事象の発現は認められていない。

以上より、ヒトにおいて本薬がステロイド合成系や副腎、卵巣等内分泌器官へ影響を及ぼす可能性はないと考える。

機構は、申請者の考察は妥当であり、マーモセットでは内分泌系への影響は認められていないことを踏まえると、本薬がヒトにおいて内分泌器官へ影響を及ぼす可能性は低いものと判断した。

5.R.3 がん原性について

申請者は、ラットがん原性試験で認められた腫瘍の発現頻度の増加について、以下のように説明した。子宮腺癌の増加については、本薬のドパミントランスポーターの阻害を介したプロラクチンの低下により発現したと考える。本薬及び本薬の活性代謝物 AR-C124910XX はドパミントランスポーターを阻害する (K_i 値 : 0.2 及び 0.8 $\mu\text{mol/L}$ 、 IC_{50} 値 : 0.1 及び 0.6 $\mu\text{mol/L}$) こと (CTD 4.2.1.2-9、-10、-19~27)、ラットに腫瘍発現用量 180 mg/kg/日を投与したときの本薬遊離体の C_{max} は約 300 nmol/L であることから、ラットがん原性試験では本薬によるドパミントランスポーターの阻害が起こり得たと考える。ドパミンはプロラクチン産生機能に対し負の調節作用を有することが知られていることから (Endocrinol 2000; 141: 366-74)、本薬のドパミントランスポーターの阻害により、ドパミン濃度を上昇させ、その結果、低プロラクチン状態を惹起したと考える。この結果、プロラクチンによる性周期のプロゲステロン優勢相に対する黄体刺激作用が減少し、性周期のエストロゲン相が相対的に増加する等の持続的な内分泌不均衡が起こり、子宮腫瘍の増殖が促進したと考える。ヒトではプロラクチンは黄体刺激作用を有さないこと、臨床用量では本薬遊離体の血中濃度 (C_{max} : 約 9 nmol/L) は低く、ドパミントランスポーターの機能的阻害が起こり得ないと考えられることから、临床上問題となる変化ではないと考える。肝細胞腺腫については、反復投与 1 及び 3 カ月後に肝臓の CYP1A1/2 及び CYP4A1 の蛋白質の増加等が認められていること (CTD 4.2.3.7.3-1、-2)、一般毒性試験から小葉中心性肝細胞肥大及び肝臓重量の増加が認められているが、他に肝細胞障害の組織学的な変化は認められていないことから、げっ歯類の肝臓ではしばしば見られる肝臓への負荷に対する適応的な酵素誘導反応の結果生じた二次的な変化と考えられ、ヒトにおいて問題となる変化ではないと考える。

機構は、申請者の考察は妥当であると判断し、また、本薬の遺伝毒性が陰性であることも踏まえ、ヒトにおいて発がん性のリスクは低いものと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

アジア共同第Ⅱ相試験 (D5130C00065 試験)、アジア共同第Ⅲ相試験 (D5130C00027 試験)、PLATO 試験 (D5130C05262 試験) 及び PEGASUS 試験 (D5132C00001 試験) で用いられた 90 mg 錠は、市販予

定製剤 90 mg 錠と同一処方の製剤であり、PEGASUS 試験で用いられた 60 mg 錠は、処方変更 BE ガイドラインに則り、溶出試験により市販予定製剤 60 mg 錠との BE が示されている製剤である (CTD 3.2.P Attachment 3)。

本薬及び本薬の活性代謝物である AR-C124910XX (本薬のヒドロキシエチル側鎖の脱離体) の血漿中濃度は LC-MS により測定された。定量下限は試験により異なり、本薬では 0.1~5 ng/mL、AR-C124910XX では 0.1~2.5 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又は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 食事の影響 (D5130C00033 試験、CTD 5.3.1.1-2、参考資料)

外国人健康成人 52 例を対象に、2 種の治験用製剤 (製剤17* 及び製剤18*¹⁰⁾) の 90 mg 錠 3 錠をそれぞれ単回経口投与したときの本薬及び AR-C124910XX の体内動態に及ぼす食事の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: 7 日間以上)。

製剤17* について、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 0.93 [0.83, 1.05] 及び 1.21 [1.11, 1.32]、AR-C124910XX で 0.78 [0.69, 0.88] 及び 0.99 [0.93, 1.07] であった (22 例)。製剤18* について、空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 0.92 [0.80, 1.06] 及び 1.23 [1.14, 1.33]、AR-C124910XX で 0.73 [0.67, 0.80] 及び 0.95 [0.90, 1.01] であった (24 例)。

6.1.2 絶対的 BA 試験 (D5130C00038 試験、CTD 5.3.1.1-1、参考資料)

外国人健康成人 12 例を対象に、2 群 2 期のクロスオーバー法で (休薬期間: 7 日間以上)、本薬 90 mg を単回経口投与及び本薬 15 mg を単回静脈内投与したとき、 AUC_{0-inf} は 2232.9 (35.52) (幾何平均値 (変動係数%)、以下同様) 及び 1057.5 (20.84) ng·h/mL、 C_{max} は 403.0 (38.7) 及び 449.1 (28.9) ng/mL であり、絶対的 BA (用量補正した AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 (経口投与/静脈内投与)) の点推定値 [95%信頼区間] は 0.36 [0.30, 0.42] であった。

本薬 15 mg を単回静脈内投与したとき、全身クリアランスは 14.19 (20.8) (幾何平均値 (変動係数%)、以下同様) L/h、終末相における分布容積は 138.170 (19.09) L、 V_{ss} は 87.477 (20.02) L であった。

6.2 臨床薬理試験成績の概要

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 Caco-2 細胞及び MDR1-MDCK 細胞での透過性 (CTD 4.2.2.2-1~3)

Caco-2 細胞に本薬の ³H-標識体 2 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、A→B への P_{app} は 3×10^{-6} cm/s、B→A への P_{app} は 11×10^{-6} cm/s であった。

MDR1-MDCK 細胞に、本薬 1 及び 10 µmol/L (最終濃度) を添加したときの P_{app} から算出した本薬の排出比 ($P_{app} B \rightarrow A / P_{app} A \rightarrow B$) は 33.9 及び 9.5、AR-C124910XX 1 及び 10 µmol/L (最終濃度) を添加したときの排出比は 14.2 及び 9.9 であり、P-gp の阻害剤である GF120918 の添加により本薬でそれぞれ 1.0 及び 1.2、AR-C124910XX でそれぞれ 1.9 及び 0.9 に低下した。MDR1-MDCK 細胞に、ジゴキシンの ³H-

¹⁰⁾ 製剤17* と製剤18* は、製剤処方は同一であるが、製剤17* は ████████ 原薬を用いた製剤であり、製剤18* は ████████ 原薬を用いた製剤である。

標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、 P_{app} から算出したジゴキシンの排出比 ($P_{\text{app}} B \rightarrow A / P_{\text{app}} A \rightarrow B$) は 19.5 であり、本薬の添加により 3.1 に低下した。MDR1-MDCK 細胞に、ジゴキシンの ^3H -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、 P_{app} から算出したジゴキシンの排出比は 22.8 であり、AR-C124910XX の添加により 2.4 に低下した。

6.2.1.2 血漿蛋白結合及び血球移行 (CTD 4.2.2.3-1、-2)

ヒト血漿に本薬の ^3H -標識体 10、200 及び 4000 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、蛋白結合率は 99.5、99.2 及び 99.5% であった。また、ヒト血漿に AR-C124910XX 500 及び 1000 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、蛋白結合率は 99.9 及び 99.9% であり、AR-C133913XX 100、500 及び 1000 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、蛋白結合率は 53.3、52.3 及び 51.7% であった。

ヒト血液に本薬の ^3H -標識体 10、200 及び 4000 ng/mL (最終濃度) を添加したとき、本薬の血球移行率は 14.6、19.7 及び 14.6% であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-3)

ヒト肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 20 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、主に本薬の未変化体、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX が検出され、総放射能に対する割合は 42.0~84.9、6.6~20.3 及び 5.4~18.1% であった。その他の代謝物として、AR-C124910XX のグルクロン酸抱合体 (0.0~6.1% (総放射能に対する割合、以下同様))、本薬のカルボン酸体 (1.1~5.4%) 及び本薬のグルクロン酸抱合体 (0.0~1.6%) が検出された。

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 20 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C でインキュベートしたとき、主に本薬の未変化体、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX が検出され、総放射能に対する割合は 88.4、4.5 及び 3.4% であった。

6.2.1.3.2 本薬の代謝に関する CYP の検討 (CTD 4.2.2.4-4、-27)

ヒト肝ミクロソームに本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、各 CYP 分子種の阻害剤存在下 37°C でインキュベートし、本薬の代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。ケトコナゾール (CYP3A 阻害剤、1 $\mu\text{mol/L}$) 及びオメプラゾール (CYP2C19 阻害剤、50 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で本薬の代謝は阻害され、CYP 阻害剤非存在下に対する各阻害剤存在下での AR-C124910XX の生成率は 3 及び 67%、AR-C133913XX の生成率は 1 及び 57% であった。フラフィリン (CYP1A2 阻害剤、10 $\mu\text{mol/L}$)、スルファフェナゾール (CYP2C9 阻害剤、5 $\mu\text{mol/L}$) 及びキニジン (CYP2D6 阻害剤、1 $\mu\text{mol/L}$) は本薬の代謝に影響を及ぼさなかった。

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 又は 3A5) 発現ミクロソームに本薬 3 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し 37°C でインキュベートしたとき、AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の生成量は、CYP 非発現のコントロールミクロソームと比較して、CYP3A4 及び CYP3A5 発現ミクロソームで多く認められ、CYP3A4 発現ミクロソームでの AR-C133913XX の生成量は、CYP3A5 発現ミクロソームよりも多かった。その他の CYP 分子種発現ミクロソームにおける AR-C124910XX 及び AR-C133913XX の生成量は、CYP 非発現のコントロールミクロソームと同程度であった。また、ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、3A4 又は 3A5) 発現ミクロソームに AR-

C124910XX 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加し 37°C でインキュベートしたとき、CYP3A4 発現ミクロソームにおいて、CYP 非発現のコントロールミクロソームと比較して AR-C124910XX の代謝量が増加した。その他の CYP 分子種発現ミクロソームにおける AR-C124910XX の代謝量は、CYP 非発現のコントロールミクロソームと同程度であった。

以上の検討より、申請者は、本薬の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 及び CYP3A5 であると考察した。

6.2.1.3.3 酵素阻害 (CTD 4.2.2.4-12、-13、-15~17、-20)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A 及び 2E1) の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する本薬 0.023~50 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の阻害作用を検討した。本薬は、ブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性、トルブタミド 4-水酸化 (CYP2C9) 活性、ジクロフェナク 4-水酸化 (CYP2C9) 活性、デキストロメトルファン *O*-脱メチル化 (CYP2D6) 活性及びミダゾラム 4-水酸化 (CYP3A) 活性に対する阻害作用を示し、 IC_{50} は 40、45.7、10.5、26.7 及び 8.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。

CYP3A4 又は CYP3A5 発現ミクロソームに本薬 0.07~50 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及びミダゾラムを添加し、ミダゾラム 1-水酸化活性及びミダゾラム 4-水酸化活性に対する本薬の影響を検討した。本薬は CYP3A5 発現ミクロソームにおいてミダゾラム 4-水酸化活性に対する阻害作用を示し、 IC_{50} は 2 $\mu\text{mol/L}$ であった。検討したその他の水酸化活性に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。

ヒト肝ミクロソームに本薬 2.2~20 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、テストステロンの固有クリアランスに対する本薬の影響を検討した。本薬はテストステロンの固有クリアランスを阻害し、 IC_{50} は 23 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の代謝反応に対する AR-C124910XX 0.046~100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の阻害作用を検討した。AR-C124910XX は、ブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性、パクリタキセル 6 α -水酸化 (CYP2C8) 活性、ジクロフェナク水酸化 (CYP2C9) 活性、(*S*)-メフェニトイン水酸化 (CYP2C19) 活性及びミダゾラム 4-水酸化 (CYP3A) 活性に対する阻害作用を示し、 IC_{50} は 33、43、7、12 及び 8 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。

CYP3A4 又は CYP3A5 発現ミクロソームに AR-C124910XX 0.07~50 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 及びミダゾラムを添加し、ミダゾラム 1-水酸化活性及びミダゾラム 4-水酸化活性に対する AR-C124910XX の影響を検討した。AR-C124910XX は CYP3A5 発現ミクロソームにおいてミダゾラム 4-水酸化活性に対する阻害作用を示し、 IC_{50} は 3 $\mu\text{mol/L}$ であった。検討したその他の水酸化活性に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上)。

ヒト肝ミクロソームに本薬、AR-C124910XX 又は AR-C133913XX それぞれ 3 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 0、3、10、20 及び 30 分間インキュベートしたとき、ミダゾラム 1-水酸化 (CYP3A) 活性への影響は認められなかった。

6.2.1.3.4 酵素誘導 (CTD 4.2.2.4-23~-25)

ヒト肝細胞に本薬又は AR-C124910XX それぞれ 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ (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の酵素誘導を検討した。リファンピシン 10 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加した細胞

での活性誘導率を 100%としたときのジクロフェナク水酸化 (CYP2C9) 活性誘導率は、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び AR-C124910XX 10 $\mu\text{mol/L}$ で 231 及び 134%であった。フェナセチン脱エチル化 (CYP1A2) 活性及びミダゾラム 1-水酸化 (CYP3A) 活性については、本薬又は AR-C124910XX 添加による誘導作用は認められなかった。

ヒト肝細胞に本薬 0.2~20 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 又は AR-C124910XX 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ (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の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A の誘導作用を検討した。ブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性の陰性対照に対する比は、本薬 0.2、2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ で 1.41、1.49 及び 2.86、AR-C124910XX 0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ で 1.42、1.47 及び 1.52、陽性対照であるフェノバルビタールで 24.8 であった。ジクロフェナク水酸化 (CYP2C9) 活性の陰性対照に対する比は、本薬 0.2、2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ で 1.22、2.27 及び 5.06、AR-C124910XX 0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ で 1.33、1.94 及び 3.59、陽性対照であるリファンピシンで 10.3 であった。CYP1A2 及び CYP3A については、本薬及び AR-C124910XX 添加による誘導作用は認められなかった。

ヒト肝細胞に本薬 0.2~20 $\mu\text{mol/L}$ (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、CYP1A1 mRNA 発現量への影響は認められなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 単回投与試験

6.2.2.1.1 日本人及び白人健康成人における単回漸増投与試験 (D5130C05266 試験、CTD 5.3.3.1-1)

日本人及び白人健康成人 40 例に、本薬 50、200 及び 400 mg を漸増単回経口投与 (コホート A)、又は本薬 100、300 及び 600 mg を漸増単回経口投与 (コホート B) したとき (各投与期の休薬期間: 5 日間以上)、血漿中の本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 : 本薬を単回投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬						
日本人	50	8	231.25±115.70	3.0	1765.55±803.14	7.9±2.3
	100	8	533.38±83.64	2.5	3765.02±469.77	10.0±5.1
	200	7	1281.86±247.52	3.0	9120.74±2856.48	8.5±1.7
	300	8	2080.00±708.60	2.1	14662.62±4333.12	8.8±0.4
	400	7	2858.57±841.34	4.0	19911.26±6714.67	9.3±0.8
	600	8	4652.50±1629.97	2.1	33611.59±5420.27	9.1±0.9
白人	50	8	198.40±70.11	3.0	1607.02±716.60	8.0±1.7
	100	8	480.88±217.79	2.0	3348.62±1517.63	11.9±5.6
	200	8	1238.00±506.46	2.0	8473.88±3758.50	8.7±1.7
	300	8	1728.63±506.28	2.5	12530.41±4410.21	11.4±3.5
	400	8	3120.00±767.50	2.0	22572.26±8337.63	8.9±1.3
	600	7	3181.43±1145.78	2.0	27300.74±10589.13	9.7±1.7
AR-C124910XX						
日本人	50	8	62.78±15.87	4.0	678.30±174.11	8.5±1.6
	100	8	184.38±40.68	4.0	1801.86±324.06	8.9±1.8
	200	7	399.57±31.02	4.0	4144.20±1174.95	7.6±0.9
	300	8	615.00±205.06	3.1	6626.76±1811.13	9.3±1.8
	400	7	755.43±254.41	4.0	8571.87±2930.65	9.2±1.4
	600	8	1307.75±364.34	3.0	15622.58±4054.38	9.7±1.1
白人	50	8	46.48±12.05	3.0	543.13±83.45	9.5±1.9
	100	8	143.75±39.73	2.5	1363.54±359.09	7.6±0.9
	200	8	321.25±111.76	3.0	3184.80±583.54	8.9±1.5
	300	8	503.00±71.48	3.0	5056.69±952.51	12.4±5.0
	400	8	759.50±146.03	2.0	8075.18±1606.80	10.1±1.9
	600	7	825.29±197.17	4.0	10465.43±2654.47	10.8±1.7

a) : 中央値

20 µmol/L ADP 誘発 IPA (最終凝集率を測定、以下同様) は、日本人及び白人被験者でともに投与 2 時間後に、50 mg 投与時では約 80%、100 mg 以上の投与では 90% 超であった。また、投与 12 時間後には日本人及び白人被験者でともに、200 mg 以上の投与で 91~100%、投与 24 時間後には日本人被験者では 300 mg 以上の投与で 90% 超、白人被験者では 400 mg 以上の投与で 90% 超であった。

出血時間について、投与 4.5 時間後の出血時間の中央値は、50~100 mg の用量範囲ではほぼ用量依存的に延長し、200 mg 以上の用量で頭打ちとなった。600 mg の投与では、投与 4.5 時間後の出血時間の中央値は白人被験者 61 分、日本人被験者 79 分であった。また、投与 24 時間後には、200 及び 300 mg が投与された日本人被験者各 1 例、400 mg が投与された日本人被験者 2 例及び白人被験者 1 例、600 mg が投与された日本人被験者 5 例及び白人被験者 1 例で出血時間の延長が認められた。投与 48 時間後におけるベースライン値からの変化量は、投与量が 400 mg 以下の被験者では日本人及び白人被験者ともに 2.5 分以下、600 mg が投与された被験者では日本人被験者で 13 分以下、白人被験者で 11.5 分であった。

6.2.2.1.2 市販予定製剤での日本人健康成人における検討 (D5133C00001 試験、CTD 5.3.3.1-3)

日本人健康成人男性 12 例に本薬の市販予定製剤 90 mg を単回経口投与したとき、血漿中の本薬及び AR-C124910XX の t_{max} (中央値) は 2.0 及び 2.5 時間、C_{max} は 725±185 及び 268±58.7 ng/mL、AUC_{0-inf} は 3880±1270 及び 2330±512 ng·h/mL、t_{1/2} は 8.9±2.2 及び 10.5±3.8 時間であった。

6.2.2.2 反復投与

6.2.2.2.1 日本人及び白人健康成人における検討 (D5130C05267 試験、CTD 5.3.3.1-2)

日本人及び白人健康成人男性 60 例に、本薬 100 及び 300 mg を 1 日目に単回経口投与、4～9 日目に 1 日 2 回(朝、夕) 6 日間反復経口投与、10 日目の朝に経口投与したとき、血漿中の本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9：本薬を反復投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

	1 回投与量 (mg)	Day	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _τ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬							
日本人	100	1	15	670.3±171.4	3.0	3069.7±832.2	7.5±1.8
		10	15	716.2±321.8	3.0	4287.9±1880.7	9.7±2.4
	300	1	15	1623.5±369.6	3.0	8130.0±1803.7	9.4±2.8
		10	14	2402.1±847.9	3.0	14447.3±5313.6	11.2±2.0
白人	100	1	15	402.9±122.8	3.0	1951.0±590.9	7.1±1.1
		10	14	482.9±174.9	3.0	3066.4±1299.6	11.8±3.9
	300	1	15	1370.7±378.8	2.0	6763.9±2125.6	10.0±3.9
		10	14	1717.4±602.1	2.5	11160.6±4981.7	16.1±5.5
AR-C124910XX							
日本人	100	1	15	229.8±40.7	3.0	1325.8±183.1	9.0±1.5
		10	15	346.1±100.5	3.0	2571.7±631.9	9.7±1.9
	300	1	15	569.8±128.9	3.0	3420.8±893.9	11.7±3.0
		10	14	1155.2±295.9	3.0	8950.0±2442.2	12.4±2.8
白人	100	1	15	135.1±27.0	3.0	797.7±153.0	8.6±0.9
		10	14	210.9±56.0	3.0	1754.6±442.8	12.8±5.5
	300	1	15	432.5±105.3	3.0	2505.7±504.1	13.3±4.1
		10	14	804.2±181.5	3.0	6490.4±1453.4	19.9±7.3

a)：中央値

本薬 100 及び 300 mg 群における 10 日目投与後の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA の推移は、図 1 のとおりであった。

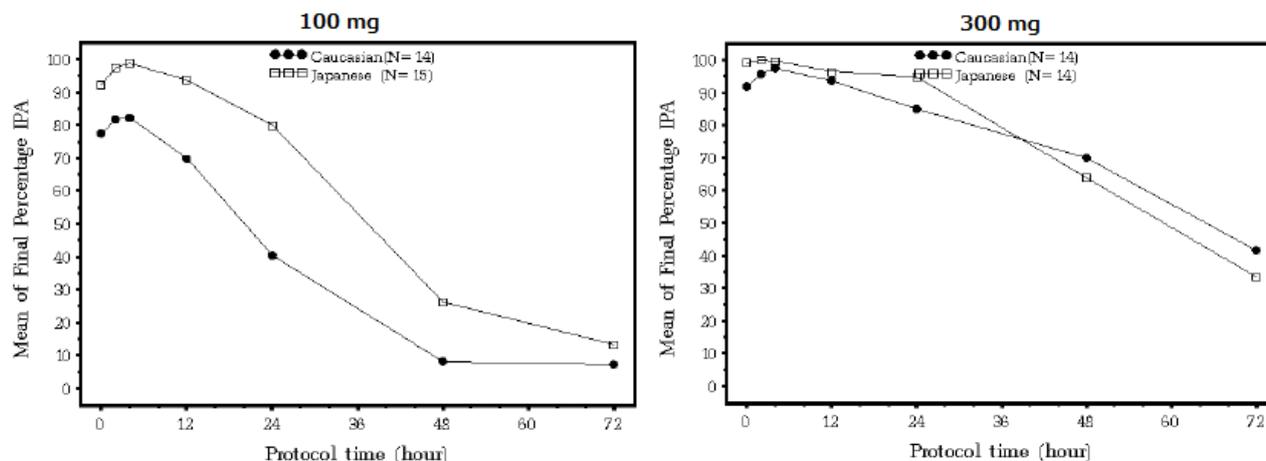


図 1：本薬 100 及び 300 mg 群における 10 日目投与後の IPA の推移 (提出資料一部改変)

6.2.2.3 マスバランス試験 (D5130C00013 試験、CTD 5.3.3.1-8、参考資料)

外国人健康成人男性 6 例に本薬の ^{14}C -標識体 200 mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の t_{\max} (中央値) は 2.5 時間、 C_{\max} は 1563 ± 346 ng eq/mL、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は 11620 ± 4211 ng eq·h/mL、 $t_{1/2}$ は 6.3 ± 4.1 時間であった。本薬及び AR-C124910XX の血漿中濃度の t_{\max} (中央値) は 1.5 及び 3.0 時間、 C_{\max} は 971 ± 344 及び 270 ± 62 ng/mL、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は 7203 ± 3097 及び 2625 ± 773 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 8.4 ± 2.3 及び 11.5 ± 4.5 時間であった。

投与された放射能は、投与 168 時間後までに尿中に 26.5%、糞中に 57.8% 排泄され、本薬及び AR-C124910XX の尿中累積排泄量の平均値は $41.5 \mu\text{g}$ (投与量の 0.02%) 及び $81.3 \mu\text{g}$ (投与量の 0.04%) であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 アジア共同第Ⅱ相試験 (D5130C00065 試験、CTD 5.3.3.2-1)

安定期の冠動脈疾患を有する日本人及び日本人以外のアジア人患者を対象に、本薬は 45 及び 90 mg を 1 日 2 回、クロピドグレルは 75 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与され、アスピリンは治験薬投与開始 2 週間以上前から治験薬投与期間中を通じて 75~100 mg (用量は治験担当医師の判断による一定用量) を 1 日 1 回連日併用投与された。

血漿中の本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10：本薬を反復投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

	1 回投与量 (mg)	Day	例数	C_{\max} (ng/mL)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本薬							
日本人患者	45 mg	1	38	314 ± 140	2.0	1790 ± 720	5.3 ± 1.6
		28	38	470 ± 230	2.0	3480 ± 1940	10.2 ± 4.1
	90 mg	1	33	655 ± 246	2.0	3500 ± 1210	5.0 ± 1.5
		28	33	1010 ± 442	2.0	6550 ± 2600	9.0 ± 1.9
日本人以外のアジア人患者	45 mg	1	8	311 ± 232	4.0	2110 ± 1470	7.7 ± 3.8
		28	8	516 ± 370	4.0	4650 ± 3740	9.5 ± 2.5
	90 mg	1	7	775 ± 131	2.0	4790 ± 856	5.9 ± 1.6
		28	7	1420 ± 343	4.0	11200 ± 2790	15.7 ± 11.6
AR-C124910XX							
日本人患者	45 mg	1	38	69.5 ± 33	3.9	476 ± 177	8.8 ± 4.0
		28	38	145 ± 53	4.0	1280 ± 490	16.6 ± 6.7
	90 mg	1	33	171 ± 78	3.9	1130 ± 362	7.8 ± 3.9
		28	33	348 ± 139	2.1	2850 ± 915	15.1 ± 5.5
日本人以外のアジア人患者	45 mg	1	8	56.0 ± 40	4.0	400 ± 262	9.5 ± 3.3
		28	8	123 ± 72	4.0	1190 ± 741	14.2 ± 5.8
	90 mg	1	7	129 ± 43	2.0	931 ± 224	9.7 ± 4.3
		28	7	419 ± 192	2.0	3620 ± 1580	14.4 ± 6.4

a) : 中央値

投与 28 日目の $20 \mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA は図 2 のとおりであり、日本人患者における $20 \mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA の平均値は、投与 28 日目の投与 2~24 時間後までのすべての評価時点において本薬 90 mg 群で 45 mg 群と比較して高く、いずれの本薬群もクロピドグレル群と比較して高かった。

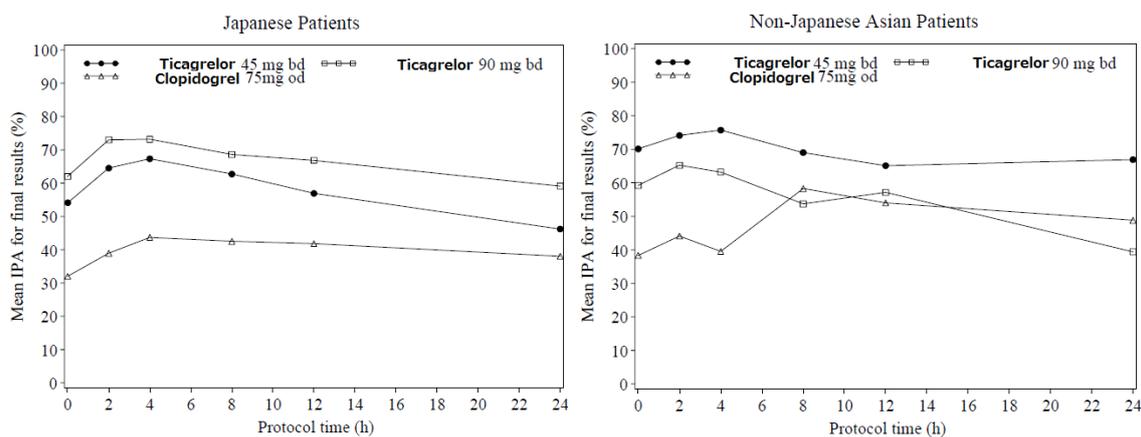


図 2 : 投与 28 日目の日本人患者及び日本人以外のアジア人患者での IPA の推移 (提出資料一部改変)

od : 1 日 1 回、bd : 1 日 2 回

6.2.3.2 アジア共同第Ⅱ相試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のデータを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.5.1-1)

アジア共同第Ⅲ相試験 (D5130C00027 試験) における ACS 患者 324 例及びアジア共同第Ⅱ相試験 (D5130C00065 試験) における安定期の冠動脈疾患患者 86 例から得られた本薬及び AR-C124910XX の 2195 及び 2170 点の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、年齢 67 [35~92] 歳 (中央値 [最小値~最大値]、以下同様)、体重 64.0 [35~104] kg、身長 164 [130~185] cm、BMI 24.03 [16.2~43.4] kg/m²、ALT 24.0 [6~114] IU/L、AST 32.0 [7~272] IU/L、ALP 69.0 [9~221] IU/L、CrCL (Cockcroft-Gault 式による予測値) 72.09 [12.2~215.6] mL/min であった。用法・用量は 90 mg 1 日 2 回投与 364 例、45 mg 1 日 2 回投与 46 例、民族は日本人 361 例、日本人以外のアジア人 49 例、性別は男性 332 例、女性 78 例、喫煙習慣はなし 119 例、Ex-smoker 155 例、Habitual smoker 136 例、CYP3A 阻害剤の併用は強い、中等度及び弱い順になし 407、384 及び 385 例、あり 3、26 及び 25 例、CYP3A 誘導剤の併用は強い及び弱い順になし 410 及び 394 例、あり 0 及び 16 例、P-gp 阻害剤の併用はなし 296 例、あり 114 例、P-gp 誘導剤の併用はなし 410 例、あり 0 例、プロトンポンプ阻害剤の併用はなし 250 例、あり 160 例であった。

以上の因子のうち、併用ありの症例が解析対象の 10%未満であった CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに P-gp 誘導剤を除いた因子が薬物動態パラメータの共変量の候補とされた。

本薬の薬物動態は、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 の最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、クリアランスに対して年齢が選択された。46 及び 83 歳の患者のクリアランスは 16.4 及び 10.2 L/h と推定された。

AR-C124910XX の薬物動態は、本薬の最終モデルにおいて本薬のクリアランスの 22% が AR-C124910XX の生成に寄与していると仮定した上で、2-コンパートメントモデルで記述された。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、クリアランスに対して性別、体重、年齢及び試験が選択された。クリアランスは、46 及び 88 kg の患者で 4.74 及び 6.32 L/h、46 及び 83 歳の患者で 7.25 及び 4.69 L/h と推定された。また、クリアランスは、女性患者では男性患者に比べ 32.1% 低く、アジア共同第Ⅱ相試験の患者ではアジア共同第Ⅲ相試験の患者よりも 26% 高かった。

6.2.3.3 PEGASUS 試験のデータを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2)

PEGASUS 試験における OMI 患者 4426 例から得られた本薬及び AR-C124910XX の 11348 及び 11283 点の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、体重 83.0 [33.0~172] kg (中央値 [最小値~最大値])、年齢は 65 歳未満 2249 例、65 歳以上 75 歳以下 1711 例、75 歳超 466 例、人種 (民族) がアジア人 579 例 (中国人 6 例、インド人 31 例、日本人 536 例、Native Hawaiian 又は Pacific Islander 3 例)、黒人 99 例 (アフリカ人 92 例、カリブ人 6 例、ヒスパニック 1 例)、白人 3739 例 (ヒスパニック又はラテンアメリカ人 95 例、それ以外 3644 例)、その他 9 例 (Native American 7 例、その他 2 例)、性別が女性 941 例、男性 3485 例、喫煙が喫煙歴なし 1302 例、喫煙歴あり 2321 例、喫煙者 802 例であった。

以上の因子のうち、人種 (黒人及びアジア人)、民族 (日本人、及びヒスパニック又はラテンアメリカ人)、性別、年齢、体重及び喫煙が本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータの共変量の候補とされた。

本薬の薬物動態は、1 次吸収過程及び 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た。PPK の最終モデルにおいて、CL/F に対して有意な影響を及ぼす共変量として、体重、喫煙、性別、民族 (日本人) 及び年齢が選択された。本薬の CL/F の母集団平均値は本薬 60 mg 群で 17.0 L/h、本薬 90 mg 群で 15.4 L/h であり、個体間変動は 47%であった。

AR-C124910XX の薬物動態は、本薬の最終モデルにおいて本薬のクリアランスの 22% が AR-C124910XX の生成に寄与していると仮定した上で、1 次生成過程及び 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た。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、CL/F に対して体重、喫煙、性別、民族 (日本人) 及び年齢が選択された。AR-C124910XX の CL/F の母集団平均は本薬 60 mg 群で 11.1 L/h、本薬 90 mg 群で 9.95 L/h であり、個体間変動は 37%であった。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 年齢及び性別による影響の検討 (D5130C00014 試験、CTD 5.3.3.3-1、参考資料)

外国人健康被験者 40 例 (非高齢被験者男女各 10 例：年齢 18~45 歳、高齢被験者男女各 10 例：年齢 65 歳以上) に、本薬 200 mg を単回経口投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11：本薬を非高齢及び高齢男女に本薬 200 mg を単回投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

	性別	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬						
非高齢者	男性	10	727.7±320.3	3.0	6194.4±2540.2	11.9±1.0
	女性	9	1123.0±325.5	3.0	9178.8±2741.4	14.0±3.6
高齢者	男性	10	1274.9±596.5	2.5	11172.9±7058.1	11.8±1.9
	女性	10	1744.0±584.9	3.0	12577.7±4193.4	15.3±2.0
AR-C124910XX						
非高齢者	男性	10	245.4±89.9	3.0	2906.0±680.0	10.1±2.1
	女性	9	384.2±110.5	3.0	4634.7±1008.2	12.4±3.2
高齢者	男性	10	396.1±117.4	3.0	4450.2±1307.3	11.2±2.7
	女性	10	598.1±151.1	3.5	6604.4±1194.2	14.6±3.0

a)：中央値

20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA の平均値は、すべてのグループ（非高齢男性及び女性、並びに高齢男性及び女性）において投与 4 時間後に 90% 超、投与 24 時間後に非高齢男性被験者で 85%、非高齢女性被験者で 65%、高齢男性被験者で 56%、高齢女性被験者で 44% であった。出血時間の平均値は、すべてのグループにおいてベースラインでは約 5 分であり、投与 4 時間後では 20 分超に延長したが、投与 24 時間後までにほぼベースライン値まで回復した。

6.2.4.2 腎機能障害者を対象とした試験 (D5130C00015 試験、CTD 5.3.3.3-2、参考資料)

外国人の腎機能の正常な被験者（Cockcroft-Gault 式による CrCL の推定値 80 mL/min 以上、以下同様）及び重度腎機能障害者（CrCL 30 mL/min 未満）各 10 例に、本薬 180 mg を単回経口投与したときの本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

なお、血漿蛋白結合率は、腎機能正常被験者と重度腎機能障害者とで同程度であった。

表 12：本薬を腎機能正常被験者及び重度腎機能障害者に投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

		n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
腎機能正常被験者	本薬	10	1417±491	2.0	10100±3582	18.8±5.3
	AR-C124910XX	10	355±132	3.0	3611±1043	15.5±4.7
重度腎機能障害者	本薬	10	1266±693	2.0	9115±5157	14.2±4.4
	AR-C124910XX	10	377±133	3.0	4799±2932	12.9±3.3

a)：中央値

20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA の平均値の推移は、腎機能正常被験者と重度腎機能障害者で同様であった。

6.2.4.3 肝機能障害者における薬物動態及び PD の検討試験 (D5130C00016 試験、CTD 5.3.3.3-3、参考資料)

外国人の肝機能の正常な被験者及び軽度肝機能障害者（Child-pugh 分類 A）各 10 例に本薬 90 mg を単回経口投与したとき、本薬及び AR-C124910XX の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13：本薬を肝機能正常被験者及び軽度肝機能障害者に投与したときの薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
肝機能正常被験者	本薬	10	606.9±191.4	2.0	3928.8±1361.9	12.8±4.8
	AR-C124910XX	10	162.1±32.8	2.0	1324.0±250.6	10.0±2.1
軽度肝機能障害者	本薬	10	729.7±353.1	2.0	5921.0±4178.0	19.7±15.1
	AR-C124910XX	10	197.5±70.0	2.0	2413.5±1229.6	19.3±15.9

a)：中央値

20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA は軽度肝機能障害者において肝機能正常被験者より高値で推移し、軽度肝機能障害者及び肝機能正常被験者の IPA_{max} は 80.93±6.836 及び 75.31±15.732%、AUEC₀₋₇₂ は 2440.69±1144.928 及び 1718.36±429.458%·h であった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 薬物動態学的薬物相互作用

6.2.5.1.1 ケトコナゾール (D5130C00022 試験、CTD 5.3.3.4-1、参考資料)

外国人健康成人を対象に、ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与し、4 日目に本薬 90 mg を併用単回経口投与する方法と、本薬 90 mg を単回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 日以上)。本薬単独投与時に対するケトコナゾール併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 2.35 [2.13, 2.60] 及び 7.32 [6.43, 8.34]、AR-C124910XX で 0.11 [0.09, 0.14] 及び 0.44 [0.38, 0.51] であった (14 例)。

6.2.5.1.2 ジルチアゼム (D5130C00040 試験、CTD 5.3.3.4-2、参考資料)

外国人健康成人を対象に、ジルチアゼム 240 mg を 1 日 1 回 14 日間投与し、投与 8 日目に本薬 90 mg を併用単回経口投与する方法と、本薬 90 mg を単回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 日以上)。本薬単独投与時に対するジルチアゼム併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 1.69 [1.47, 1.95] 及び 2.74 [2.40, 3.13] であり、AR-C124910XX で 0.62 [0.57, 0.68] 及び 0.87 [0.83, 0.92] であった (17 例)。

6.2.5.1.3 リファンピシン (D5130C00039 試験、CTD 5.3.3.4-3、参考資料)

外国人健康成人を対象に、1 日目及び 15 日目に本薬 180 mg を単回経口投与し、4 日目から 17 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 0.27 [0.23, 0.33] 及び 0.14 [0.11, 0.17] であり、AR-C124910XX で 1.02 [0.86, 1.21] 及び 0.54 [0.47, 0.62] であった (14 例)。20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA の平均値は、本薬単独投与時に 70.4% (投与 24 時間後) ~94.4% (投与 8 時間後)、リファンピシン併用投与時に 14.7% (投与 24 時間後) ~97.1% (投与 2 時間後) であった (14 例)。

6.2.5.1.4 ミダゾラム (D5130C00032 試験、CTD 5.3.3.4-5、参考資料)

外国人健康成人を対象に、1 日目の朝に初回負荷用量として本薬 270 mg を単回経口投与、維持用量として 1 日目の夕に本薬 180 mg を単回経口投与、2~7 日目に本薬 180 mg を 1 日 2 回 (朝、夕) 6 日間反復経口投与し、1 及び 7 日目の朝 (本薬投与 2 時間後) にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与する方法、上記の方法と同じように本薬を投与し、1 及び 7 日目の朝 (本薬投与 2 時間後) にミダゾラム 2.5 mg を 2 分間かけて単回静脈内投与する方法、ミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与する方法、ミダゾラム 2.5 mg を 2 分間かけて単回静脈内投与する方法の 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：7 日以上)。ミダゾラム単独経口投与時に対する本薬併用経口投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、0.76 [0.57, 1.01] 及び 0.70 [0.63, 0.78]、ミダゾラム単独静脈内投与時に対する本薬併用静脈内投与時のミダゾラムの AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 0.88 [0.79, 0.97] であった (24 例)。

6.2.5.1.5 シンバスタチン (D5130C00024 試験、CTD 5.3.3.4-6、参考資料)

外国人健康成人を対象に、シンバスタチン 80 mg を単回経口投与する方法、1 日目の朝に初回負荷用量として本薬 270 mg を単回経口投与、維持用量として 1 日目の夕に本薬 180 mg を単回経口投与、2~7

日目に本薬 180 mg を 1 日 2 回（朝、夕）6 日間反復経口投与し、5 日目の朝にシンバスタチン 80 mg を単回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：7 日以上）。シンバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はシンバスタチンで 1.81 [1.49, 2.21] 及び 1.56 [1.30, 1.87]、シンバスタチンの活性代謝物であるシンバスタチン酸で 1.64 [1.38, 1.95] 及び 1.52 [1.30, 1.78] であり、本薬単独投与時に対するシンバスタチン併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 1.14 [1.00, 1.30] 及び 1.12 [1.09, 1.16]、AR-C124910XX で 1.09 [1.00, 1.20] 及び 1.09 [1.04, 1.15] であった（20 例）。

6.2.5.1.6 アトルバスタチン (D5130C00025 試験、CTD 5.3.3.4-7、参考資料)

外国人健康成人を対象に、アトルバスタチン 80 mg を単回経口投与する方法、1 日目の朝に初回負荷用量として本薬 270 mg を単回経口投与、維持用量として 1 日目の夕に本薬 90 mg を単回経口投与、2～7 日目に本薬 90 mg を 1 日 2 回（朝、夕）6 日間反復経口投与し、5 日目の朝にアトルバスタチン 80 mg を併用単回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：7～10 日）。アトルバスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時のアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.23 [0.96, 1.58] 及び 1.36 [1.16, 1.58]、本薬単独投与時に対するアトルバスタチン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 0.98 [0.90, 1.06] 及び 0.97 [0.93, 1.00] であった（19～21 例）。

6.2.5.1.7 シクロスポリン (D5130C00074 試験、CTD 5.3.3.4-10、参考資料)

外国人健康成人を対象に、シクロスポリン 600 mg 及び本薬 180 mg を単回経口投与する方法、シクロスポリン 600 mg を単回経口投与する方法、本薬 180 mg を単回経口投与する方法の 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日以上）。本薬単独投与時に対するシクロスポリン併用時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本薬で 2.30 [2.06, 2.58] 及び 2.83 [2.63, 3.06]、AR-C124910XX で 0.85 [0.76, 0.94] 及び 1.33 [1.23, 1.42] であった（23～24 例）。シクロスポリン単独投与時に対する本薬併用時のシクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は 1.05 [0.99, 1.12] 及び 1.12 [1.06, 1.19] であった（23～24 例）。

6.2.5.1.8 ジゴキシシン (D5130C05265 試験、CTD 5.3.3.4-11、参考資料)

外国人健康成人を対象に、本薬 400 mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、6 日目にジゴキシシン 0.25 mg を 1 日 2 回（朝、夕）、7～14 日目の朝にジゴキシシン 0.25 mg を単回経口投与する方法、プラセボを 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、6 日目にジゴキシシン 0.25 mg を 1 日 2 回（朝、夕）、7 日目から 14 日目の朝にジゴキシシン 0.25 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 日以上）。ジゴキシシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシシンの定常状態での C_{max} 、トラフ濃度 (C_{min}) 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.75 [1.52, 2.01]、1.31 [1.13, 1.52] 及び 1.28 [1.12, 1.46] であった（18 例）。

6.2.5.2 薬力学的薬物相互作用

6.2.5.2.1 アスピリン (D5130C00005 試験、CTD 5.3.3.4-12、参考資料)

外国人健康成人を対象に、投与 1～5 日目に本薬 50 mg を 1 日 2 回（朝、夕）、投与 6～9 日目に本薬 200 mg を 1 日 2 回（朝、夕）、投与 10 日目の朝に本薬 200 mg を 1 日 1 回経口投与する方法と、本薬を上記の方法と同じ用法・用量で投与し、1～10 日目にアスピリン 300 mg を 1 日 1 回反復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：10 日以上）。本薬 200 mg 1 日 2 回投与では、20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA は投与 12 時間後まで 95% 超を維持した一方、本薬 50 mg 1 日 2 回投与では投与 12 時間後までの IPA は約 70～90% であった。20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA は、本薬とアスピリンの併用時と本薬単独投与時とで同程度であった。出血時間（Lancet 法）の中央値について、本薬とアスピリン併用時（投与 9 日目）では、ベースラインに比べて 2.1 倍（範囲：1.0～20.0 倍）に延長し、本薬単独投与時の投与 9 日目では、ベースラインに比べて 1.4 倍（範囲：0.8～5.1 倍）に延長した（12～14 例）。

6.2.5.2.2 未分画ヘパリン (D5130C00006 試験、CTD 5.3.3.4-13、参考資料)

外国人健康成人を対象に、本薬 180 mg を単回経口投与する方法、未分画ヘパリン 100 IU/kg を単回静脈内投与する方法、本薬 180 mg を単回経口投与した 2 時間後に未分画ヘパリン 100 IU/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：5 日間以上）。20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA について、 IPA_{max} 及び AUEC_{2-12} の平均値は本薬単独投与時に比べ未分画ヘパリン併用時に有意に低かった（4.0 及び 7.3% の差）。本薬と未分画ヘパリン併用時と未分画ヘパリン単独投与時の aPTT の AUEC_{2-24} 及び活性化凝固時間の AUEC_{2-24} を比較した結果、aPTT の AUEC_{2-24} では本薬併用時に有意に高かった（3.8% の差）が、活性化凝固時間の AUEC_{2-24} では有意差は認められなかった（22～28 例）。

6.2.5.2.3 エノキサパリン (D5130C00007 試験、CTD 5.3.3.4-14、参考資料)

外国人健康成人を対象に、本薬 180 mg を単回経口投与する方法、エノキサパリン 1 mg/kg を単回皮下投与する方法、本薬 180 mg を単回経口投与した 2 時間後にエノキサパリン 1 mg/kg を単回皮下投与する方法の 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA について、本薬とエノキサパリン併用と本薬単独投与時の IPA_{max} 及び AUEC_{2-72} は同程度であった。また、本薬とエノキサパリン併用時とエノキサパリン単独投与時の第 Xa 因子活性は同程度であった（26 例）。

6.2.5.2.4 デスマプレシン (D5130C00026 試験、CTD 5.3.3.4-16、参考資料)

外国人健康成人を対象に、1 日目の朝に初回負荷用量として本薬 270 mg を単回経口投与、維持用量として 1 日目の夕に本薬 180 mg を単回経口投与、2～4 日目に本薬 180 mg を 1 日 2 回（朝、夕）3 日間反復経口投与し、5 日目の朝に本薬 180 mg を経口投与した 2 時間後にデスマプレシン 0.3 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与する方法、上記の方法において 5 日目の本薬投与後に生理食塩水を単回静脈内注射する方法の 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。本薬単独投与時とデスマプレシン併用投与時の出血時間に有意差はなかった。von Willebrand 抗原及びリストセチンコファクターの $\text{AUEC}_{0-\text{inf}}$ 及び最高値/ベースライン比は、いずれも本薬単独投与時に比べデスマプレシン併用時で有意に大きかった（18 例）。

6.2.6 QT 評価試験 (D5130C00037 試験、CTD 5.3.4.1-3)

外国人健康成人 36 例を対象に、本薬を単回投与したときの QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 900 mg、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与する 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (各期の休薬期間 : 7~14 日)。

本薬 900 mg 投与時の本薬及び AR-C124910XX の t_{max} の中央値は 3 及び 4 時間、 C_{max} は 4698.3 ± 1650.0 及び 923.5 ± 298.1 ng/mL、 AUC_{0-inf} は 44331.0 ± 14569.9 及び 14646.5 ± 4776.0 ng·h/mL であった (35 例)。

本薬 900 mg 投与時とプラセボ投与時の QTcX (試験固有の補正式を用いて心拍数の影響を補正した QT 間隔) の最小二乗平均の差の点推定値は -0.91 (投与 4 時間後) ~ 2.26 ms (投与 12 時間後) であり、すべての評価時点で両側 95%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。また、Fridericia 法により補正した QTc 間隔 (QTcF)、Bazet 法により補正した QTc 間隔 (QTcB) 及び Q 波の交点までを ECLYSIS により測定した時間 (QTtang) についても、本薬投与時とプラセボ投与時の差の両側 95%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の QTcX の最小二乗平均の差の点推定値の最大値は 11.92 ms (投与 12 時間後) であり、投与 24 時間後を除くすべての評価時点で両側 95%信頼区間の上限は 10 ms を超えた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 市販予定製剤における食事の影響について

本薬の市販予定製剤 60 mg 錠及び 90 mg 錠を用いた食事の影響試験は実施されておらず、また、食事の影響試験に用いた製剤 (製剤17* 及び 製剤18*) と市販予定製剤との BE は示されていない。以上を踏まえ、機構は、市販予定製剤を用いた食事の影響試験を実施せずに、市販予定製剤の食事の影響を説明することが可能と判断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。製剤17* を用いて実施した D5130C00033 試験では、食事により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約 7%減少及び約 21%増加し、AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ約 22%減少及び約 1%減少した。この影響は臨床上問題となる程度ではなく、本薬は食事に関係なく投与可能と考えた。製剤17* と市販予定製剤 90 mg 錠は、フィルムコーティングの処方のみが異なっているが、処方変更 BE ガイドラインで定められている溶出試験条件で溶出挙動の同等性が示され、これらの製剤間のフィルムコーティングの組成の違いは本薬の溶出に影響を与えないと推察した (CTD 3.2.P Attachment 2)。

市販予定製剤 60 mg 錠と市販予定製剤 90 mg 錠については、規格及び試験方法に設定されている溶出試験条件 ()、回転数は毎分 回転で溶出挙動の同等性が示されている (CTD 3.2.P Attachment 3)。また、市販予定製剤 60 mg 錠、市販予定製剤 60 mg 錠の核錠、及び当該核錠に市販予定製剤 90 mg 錠と同一のフィルムコーティングを施した製剤は、含量違い BE ガイドラインで定められている溶出試験条件で溶出挙動の同等性が示されており、市販予定製剤 60 mg 錠と市販予定製剤 90 mg 錠のフィルムコーティングの組成の違いは本薬の溶出に影響を与えないと推察した (CTD 3.2.P Attachment 3)。

以上のとおり、製剤17* と市販予定製剤 90 mg 錠との間、市販予定製剤 60 mg 錠と市販予定製剤 90 mg 錠との間で溶出挙動の同等性が示されており、さらに、D5130C00055 試験 (CTD 5.3.1.2-1) において、市販予定製剤 90 mg 錠と溶出挙動が異なる 3 種類の錠剤いずれにおいても、市販予定製剤 90 mg 錠に対する BE が示されていることを踏まえると、市販予定製剤 60 mg 錠と市販予定製剤 90 mg 錠を用いたと

きの本薬の薬物動態は、D5130C00033 試験で用いられた 製剤17* と異なるとは考えにくいことから、市販予定製剤 60 mg 錠及び市販予定製剤 90 mg 錠における食事の影響は、D5130C00033 試験で認められた食事の影響と同程度であると考える。

機構は、以下のように考える。試験 D5130C00033 で用いられた 製剤17* は市販予定製剤と処方異なり、BE も示されていないことから、本来であれば、市販予定製剤 60 mg 錠と市販予定製剤 90 mg 錠のそれぞれを用いて食事の影響を検討すべきである。しかしながら、申請者の説明を踏まえると、製剤17*、市販予定製剤 60 mg 錠及び市販予定製剤 90 mg 錠のいずれのフィルムコートも溶出に影響を与えないことが類推でき、製剤17* と市販予定製剤 90 mg 錠との間及び市販予定製剤 60 mg 錠と市販予定製剤 90 mg 錠の間では溶出挙動の同等性が示されていることに加え、製剤17* では食事の影響がほとんど認められなかったことから、製剤17* を用いて実施した食事の影響試験の結果に基づき、市販予定製剤 60 mg 錠及び市販予定製剤 90 mg 錠における食事の影響を推定することは可能であり、市販予定製剤投与時の食事の影響は 製剤17* 投与時と同程度であると推定することは可能と判断した。

6.R.2 薬物動態及び PD の国内外差について

申請者は、本薬の薬物動態及び PD の国内外差について、以下のように説明した。日本人と日本人以外のアジア人の薬物動態については、アジア共同第Ⅱ相試験では、日本人冠動脈疾患患者と日本人以外のアジア人冠動脈疾患患者における本薬の薬物動態に民族間で大きな差がないこと、アジア共同第Ⅱ相試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のデータを用いた PPK 解析で、民族（日本人）が有意な共変量とならなかったことから、日本人における曝露量は日本人以外のアジア人と大きく異ならないと考える。日本人と白人の薬物動態について、日本人健康被験者及び白人健康被験者を対象とした臨床薬理試験（D5130C05267 試験）において、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、白人健康被験者と比べて日本人健康被験者で 40～48%及び 33～40%高く、活性代謝物である AR-C124910XX の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、白人健康被験者と比べて日本人健康被験者で 43～65%及び 37～48%高かった。PLATO 試験及び DISPERSE2 試験のデータを用いた PPK 解析（CTD 5.3.3.5-1）でも、日本人以外のアジア人 ACS 患者における本薬及び AR-C124910XX の曝露量は白人 ACS 患者と比べて約 40%高く、アジア共同第Ⅱ相試験における日本人と日本人以外のアジア人の薬物動態に民族間で大きな差がなかったことを踏まえると、日本人 ACS 患者ではアジア人 ACS 患者と同様な傾向を示すと考える。また、PEGASUS 試験のデータを用いた PPK 解析でも、ACS 患者と類似した結果が得られ、日本人患者では非日本人患者と比べて、本薬及び AR-C124910XX の CL/F は 16 及び 17%低かった。白人、日本人、中国人及び韓国人を対象とした CYP による薬物代謝を比較した研究報告では、CYP3A 活性は民族間で類似していることが示されている（Clin Pharmacol Ther 2008, 84:347-61）。本薬の代謝と AR-C124910XX の生成には CYP3A が大きく寄与するため、本薬の代謝に民族的差異はほとんどないと考える。日本人と白人における曝露量の民族的差異の原因については、体格差の他は明らかになっていない。

PD について、日本人健康被験者及び白人健康被験者を対象とした臨床薬理試験（D5130C05266 試験及び D5130C05267 試験）では、日本人と白人における血漿中本薬濃度と IPA の関係は類似していることが示されている。D5130C05267 試験では、市販予定製剤 90 mg に相当する本薬旧製剤 100 mg 単回投与後の IPA_{max} は日本人で 98.9%、白人で 86.9%、その差は 12%（90%信頼区間：5.8～18.1%）であり、有意差があったが、本薬旧製剤 300 mg 単回投与後の IPA_{max} は両人種ともに約 100%に達していた。本薬旧製

剤 100 mg 1 日 2 回反復投与後の $IP_{A_{max}}$ は、日本人では 99.1%と頭打ちとなっていたが、白人においても 84.8%と頭打ちに近い状態であったことから、本薬の曝露量が白人と比べて日本人で約 40%高いことによる $IP_{A_{max}}$ の増加は意義のある影響ではないと考えた。

機構は、以下のように考える。アジア共同第Ⅱ相試験での薬物動態の検討結果や、アジア共同第Ⅱ相試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のデータを用いた PPK 解析の結果を踏まえると、日本人と日本人以外のアジア人で薬物動態の大きな民族間差は示唆されていない。

一方、日本人と白人の薬物動態の異同については、白人と比べて日本人で本薬及び AR-C124910XX の曝露量が高くなることを支持する結果が一貫して得られている。申請者は、本薬の曝露量が白人と比べて日本人患者で高いことによる $IP_{A_{max}}$ の増加は意義のある影響ではないと考察しているが、申請時用法・用量に相当する本薬の投与で、白人と日本人で認められた $IP_{A_{max}}$ の差が出血リスクの差となって現れないといえるかは不明である。また、DISPERSE2 試験で本薬 90 mg 1 日 2 回と比較して本薬 180 mg 1 日 2 回では呼吸困難及び R-R 間隔延長の発現率が増加したことを考慮し、PLATO 試験で使用する本薬の維持用量が 180 mg 1 日 2 回から 90 mg 1 日 2 回に変更されたことも踏まえれば、日本人で白人より本薬の曝露量が約 40%高いことは軽視できない。したがって、薬物動態及び PD の観点からは、日本人患者と白人患者で同じ用量を設定したことが妥当であるとは判断できず、日本人患者に白人患者と同用量の本薬が投与された場合、白人患者に比し日本人患者では相対的に本薬の曝露量が高い状況下にあることに留意して審査を行う必要がある。

なお、アジア共同第Ⅱ相試験及びアジア共同第Ⅲ相試験において日本及び日本以外のアジア諸国の被験者をひとまとめに評価することの適切性、PLATO 試験等の海外臨床試験成績を日本人の有効性及び安全性の説明に利用することの妥当性、並びに PEGASUS 試験において日本及び日本以外の被験者をひとまとめに評価することの適切性については、国内外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、「7.R.1.2.2 アジア共同第Ⅱ相試験、アジア共同第Ⅲ相試験の試験デザインについて」、「7.R.1.2.4 海外試験成績の本邦における承認申請での利用、及び日本人における本薬の有用性について」、及び「7.R.2.3 PEGASUS 試験の結果について」の項で引き続き検討する。

6.R.3 強い CYP3A 誘導剤と本薬の併用について

機構は、本薬とリファンピシンの併用投与時に、本薬単独投与時と比較して本薬の C_{max} 及び AUC が 73 及び 86%低下したことを踏まえ、強い CYP3A 誘導剤との併用を禁忌とすることを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。強い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の C_{max} 及び AUC が影響を受けるとしても、本薬の有効性のベネフィット(有効性の主要評価項目であるイベント発現率の低下)が併用による影響を受けるとは考えていない。PLATO 試験において無作為割付けから治験薬の最終投与日 1 日前までのいずれかの期間に強い CYP3A 誘導剤(リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、フェニトイン又はカルバマゼピン)の併用投与を受けた症例数は、本薬群 86 例、クロピドグレル群 81 例であり、全体の 1%未満であった。本薬群において、強い CYP3A 誘導剤の初回投与日以降に有効性主要評価項目として最初に発現したイベントの発現率(15.1%)は、強い CYP3A 誘導剤の併用投与を受けなかった症例での発現率(9.09%)と比較して高かった。一方、PEGASUS 試験において無作為割付けから治験薬の最終投与日 1 日前までのいずれかの期間に強い CYP3A 誘導剤(リファンピシン、

リファブチン、フェノバルビタール、フェニトイン又はカルバマゼピン)の併用投与を受けた症例数は、本薬 90 mg 群 40 例、60 mg 群 49 例、プラセボ群 40 例であり、全体の 1%未満であったが、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群ともに、強い CYP3A 誘導剤の初回投与日以降に有効性主要評価項目として最初に発現したイベントの発現率 (90 mg 群 : 2.50%、60 mg 群 : 6.12%) は、強い CYP3A 誘導剤の併用投与を受けなかった症例での発現率 (90 mg 群 : 7.01%、60 mg 群 : 6.88%) と比較して、低い又は同等であった。以上のように、PLATO 試験及び PEGASUS 試験のいずれにおいても強い CYP3A 誘導剤を併用した症例は少なく、結果の解釈には注意を要するが、強い CYP3A 誘導剤の併用の有無別での有効性主要評価項目の発現率に関して、一貫した傾向は認められなかった。

上記の考察に基づき、添付文書において強い CYP3A 誘導剤との併用を併用禁忌にする必要はなく、強い CYP3A 誘導剤との薬物相互作用について「相互作用」の「併用注意」の項に記載することで十分であるとする。

機構は、以下のように考える。強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの併用により本薬の曝露量の著しい減少が認められており、本薬が投与される患者においてリファンピシン併用時に認められたような曝露量の減少が起きた場合、本薬の有効性が得られない可能性がある。申請者は PLATO 試験及び PEGASUS 試験における強い CYP3A 誘導剤併用例では有効性の低下を示唆するような成績が一貫して認められていない旨説明しているが、強い CYP3A 誘導剤併用例は限られていることから、当該試験成績から強い CYP3A 誘導剤併用例での本薬の有効性を推測することは困難である。本薬の有効性が得られなかった場合、患者が致死状況に陥る可能性があることを踏まえれば、リファンピシン等の強い CYP3A 誘導剤は併用禁忌とすることが妥当である。強い CYP3A 誘導剤の併用の可否については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

6.R.4 強い CYP3A 阻害剤と本薬の併用について

機構は、本薬とケトコナゾールの併用投与時に、本薬単独投与時と比較して本薬の C_{max} 及び AUC が 135 及び 632% 増加したことを踏まえ、強い CYP3A 阻害剤との併用を禁忌とすることを検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PLATO 試験及び PEGASUS 試験において、強い CYP3A 阻害剤を使用している患者は除外することとしていたが、PLATO 試験では本薬群の 80 例、PEGASUS 試験では本薬 60 mg 群の 83 例、本薬 90 mg 群の 87 例が強い CYP3A 阻害剤 (クラリスロマイシン、ケトコナゾール、テリスロマイシン、イトラコナゾール又はポリコナゾール) を治験薬の初回投与から最終投与までの間のいずれかの時点で併用していた。強い CYP3A 阻害剤を併用した被験者は少なく、出血はほとんど発現しなかったため、PLATO 試験及び PEGASUS 試験の結果に基づき強い CYP3A 阻害剤との併用時の安全性に関する結論を出すのは難しいが、治験薬最終投与の 1 日以上前に強い CYP3A 阻害剤の併用を開始した患者において併用投与 7 日以内に発現した出血を分類別にみると、PLATO 試験におけるクロピドグレルと強い CYP3A 阻害剤を併用した場合、PEGASUS 試験におけるプラセボと強い CYP3A 阻害剤を併用した場合のいずれと比べても、本薬と強い CYP3A 阻害剤を併用した場合に出血の発現率は上昇しておらず、強い CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加することで臨床的に重要な出血の発現につながるという結果は示されていない。したがって、強い CYP3A 阻害剤との併用は本薬の曝露量を増加させるが、本薬とケトコナゾール等の強い CYP3A 阻害剤との併用を禁忌とする必

要はなく、「併用注意」として注意喚起することで十分であると考え。

機構は、以下のように考える。本薬は主に CYP3A による代謝を受けて全身循環血中から消失することが示唆されており、強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールの併用により本薬の曝露量の著しい増加が認められている。PLATO 試験では本薬群の 80 例、PEGASUS 試験では本薬 60 mg 群の 83 例、本薬 90 mg 群の 87 例で強力な CYP3A 阻害剤が本薬と併用投与されていたものの、強い CYP3A 阻害剤併用例の多くは短期間の併用であり症例数も限られていることから、当該試験成績から強い CYP3A 阻害剤併用時の本薬の出血の発現について検討することは困難である。ケトコナゾール併用時に認められた本薬の曝露量の増加の程度を踏まえれば、強い CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合には、CYP3A 阻害による影響が少ない他の薬剤を選択すべきであり、本薬と強い CYP3A 阻害剤は併用禁忌とすることが妥当である。強い CYP3A 阻害剤の併用の可否については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

6.R.5 P-gp 阻害剤又は中程度の CYP3A 阻害剤と本薬の併用について

機構は、P-gp 阻害剤又は中程度の CYP3A 阻害剤と本薬の併用について、以下のように考える。*In vitro* 試験の結果より、本薬は P-gp の基質であることが示されており、本薬とシクロスポリンの併用投与時に、本薬単独投与時と比較して本薬の C_{max} 及び AUC は 183 及び 130% 増加するという成績が得られていることから、P-gp 阻害剤と本薬を併用した場合、本薬の曝露量が増加する可能性がある。また、本薬の消失において CYP3A の寄与が大きいことが示されており、中程度の CYP3A 阻害剤であるジルチアゼムと本薬の併用投与時に、本薬単独投与時と比較して本薬の C_{max} 及び AUC が 69 及び 174% 増加するという成績が得られている。安全性の問題で、PLATO 試験で使用する本薬の維持用量が 180 mg 1 日 2 回から 90 mg 1 日 2 回に変更されたことも踏まえれば、P-gp 阻害剤と本薬の併用及び中程度の CYP3A 阻害剤と本薬の併用について、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起することが必要と判断した。

6.R.6 シンバスタチンと本薬の併用について

機構は、D5130C00024 試験において、シンバスタチン単独投与時と比較して、本薬とシンバスタチンの併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} が、シンバスタチンで 81 及び 56%、シンバスタチン酸で 64 及び 52% 増加したことを踏まえ、シンバスタチンとの併用を添付文書で注意喚起する必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。シンバスタチンを米国での最高承認用量である 80 mg/日で投与した場合、特に投与初期の 12 カ月間に筋損傷又はミオパチーのリスクが上昇することが記載されている (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>)。また、D5130C00024 試験では本薬の申請用量 (ACS : 90 mg 1 日 2 回、OMI : 60 mg 1 日 2 回) よりも高い用量 (180 mg 1 日 2 回) で相互作用を評価していることから、医療現場で本薬とシンバスタチンを併用したときのシンバスタチンの曝露量の増加の程度は、D5130C00024 試験で認められた増加の程度よりも低いと想定される。さらに、アジア共同第 III 相試験では、7 例 (うち日本人 5 例) の患者に対して、無作為化割付け後にシンバスタチンが投与されたが、横紋筋融解症の発現は認められておらず、PLATO 試験及び PEGASUS 試験では、それぞれの試験で各群の約 44% (本薬群 4151 例、クロピドグレル群 4089 例) 及び約 28% (本薬 60 mg 群 1998 例 (日本人 1 例)、本薬 90 mg 群 1988 例 (日本人 1 例)、プラセボ群 2010 例 (日本人 2 例)) の患者に対し

て、無作為化割付け後にシンバスタチンが投与されたが、横紋筋融解症の発現例は PLATO 試験の本薬群で 2 例、PEGASUS 試験の本薬 60 mg 群で 1 例、90 mg 群で 1 例とわずかであった。なお、企業中核データシートでは、40 mg/日を超えるシンバスタチンと本薬を併用することでシンバスタチンによる有害事象の発現リスクが増加する可能性を懸念して、40 mg/日を超える用量でのシンバスタチンとの併用について注意喚起している。

以上の検討、及び国内でのシンバスタチンの承認用量は最大で 20 mg/日であることを踏まえると、本薬と併用したときの曝露量の増加は臨床的に意義のある影響ではないことが予想され、20 mg/日以下のシンバスタチンと本薬との併用における安全性の懸念に関する明確な根拠はないことから、添付文書でシンバスタチンとの併用について注意喚起する必要はないと判断した。

機構は、シンバスタチンの最大承認用量は日本と欧米とで異なっていることから、本薬とシンバスタチン 20 mg/日併用時のリスク・ベネフィットバランスが日本人と外国人とで異なり、国内承認用量である 20 mg/日を超える用量に相当する曝露量では日本人でリスクが高くなる可能性が否定できないこと、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験におけるシンバスタチンを併用した日本人症例数も限られていることを踏まえると、シンバスタチンと本薬の併用について、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起することが必要と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験 2 試験、第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 2 試験、海外でのみ実施された第Ⅰ相試験 5 試験、第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 1 試験の計 13 試験の成績が提出された（BE 及び薬物動態については、「6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「6.2 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。

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 日本人及び白人を対象とした単回投与試験（D5130C05266 試験、CTD 5.3.3.1-1<20■■年■■月～■■月>）

日本人及び白人における本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、健康成人 40 例（日本人 20 例、白人 20 例）を対象に、本薬又はプラセボを投与する無作為化二重盲検用量漸増試験が米国の 1 施設で実施された。

被験者はコホート A 又はコホート B に割り付けられ、コホート A では本薬 50、200 及び 400 mg 又はプラセボを、コホート B では本薬 100、300 及び 600 mg 又はプラセボを、それぞれ用量漸増的に空腹時単回経口投与した（休薬期間：5 日間以上）。日本人被験者については両コホートともに、本薬が 8 例、プラセボが 2 例に投与され、コホート A の本薬 50 mg のみ投与された後に同意を撤回した 1 例が試験を中止した。

日本人被験者での有害事象は、50 mg 投与時に 3 例（鼻咽頭炎、注射部位内出血、注射部位知覚異常、悪心各 1 件）、100 mg 投与時に 4 例（血管迷走神経性失神、節足動物咬傷、鼻炎、注射部位内出血、発疹各 1 件）、200 mg 投与時に 3 例（浮動性めまい 2 件、緊張性頭痛、血管迷走神経性失神各 1 件）、300 mg 投与時に 3 例（緊張性頭痛 2 件、血管迷走神経性失神、咽頭炎各 1 件）、400 mg 投与時に 3 例（緊張性頭痛、浮動性めまい、血管迷走神経性失神、注射部位知覚異常、悪心、耳痛、血尿、起立性低

血圧各 1 件)、600 mg 投与時に 3 例(緊張性頭痛 2 件、処置後痛 1 件)、プラセボ投与時(コホート A 及びコホート B を併合)に 3 例(頭痛 2 件、緊張性頭痛、浮動性めまい、ウイルス性上気道感染、鼻閉、咽喉刺激感各 1 件)で認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められず、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.1.2 日本人及び白人を対象とした反復投与試験 (D5130C05267 試験、CTD 5.3.3.1-2<20 年 月 月>)

日本人及び白人における本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、健康成人男性 72 例(日本人 36 例、白人 36 例)を対象に、本薬又はプラセボを投与する無作為化単盲検試験が日本及び米国の計 2 施設で実施された。

被験者はコホート A 又は B に割り付けられ、コホート A では本薬 100 mg 又はプラセボを、コホート B では本薬 300 mg 又はプラセボを、投与 1 日目に単回、投与 4~9 日目に 1 日 2 回、投与 10 日目に単回、空腹時に経口投与した。日本人被験者については両コホートともに、本薬が 15 例、プラセボが 3 例に投与された。コホート B では、本薬 300 mg 1 日 2 回投与時に有害事象が発現した 1 例が試験を中止した。

日本人被験者での有害事象は、100 mg 1 日 2 回投与時に 2 例(異常感、鼻炎各 1 件)、300 mg 1 日 2 回投与時に 1 例(扁桃炎)で認められた。重篤な有害事象及び死亡例は認められず、バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 安定期冠動脈疾患患者を対象としたアジア共同第Ⅱ相試験 (D5130C00065 試験、CTD 5.3.3.2-1<2010 年 4 月~2011 年 3 月>)

本薬の血小板凝集阻害作用を検討する目的で、日本人及び日本人以外のアジア人の安定期の冠動脈疾患患者を対象に、本薬 45 又は 90 mg を 1 日 2 回、あるいはクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本及びフィリピンの計 15 施設で実施された(目標症例数:各群 45 例(少なくとも 34 例の日本人と 7 例の日本人以外のアジア人))。

主な選択基準は、無作為割付けの 3 カ月以上前に PCI の施行又は ACS の既往があり、無作為割付けの 2 週間以上前からアスピリン 75~100 mg を 1 日 1 回投与されている患者とされた。

7.2.1.1 試験全体の成績

無作為化された 139 例全例(本薬 45 mg 群 50 例、90 mg 群 43 例、クロピドグレル群 46 例)に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。

出血関連の有害事象の発現割合は、45 mg 群 26.0% (13/50 例)、90 mg 群 39.5% (17/43 例)、クロピドグレル群 21.7% (10/46 例)であり、内訳は、45 mg 群では、皮下出血 9 例、斑状出血、挫傷、外傷性出血、皮膚損傷、結膜出血、胃腸出血、鼻出血、静脈出血各 1 例、90 mg 群では、皮下出血 9 例、紫斑、足関節部骨折、口唇損傷、舌損傷、結膜びらん、歯肉出血、鼻出血、静脈出血、血腫、血管穿刺部位血腫、尿中血陽性各 1 例、クロピドグレル群では、皮下出血 3 例、鼻出血 2 例、表皮下出血、挫傷、四肢損傷、歯肉出血、痔核、喀血、尿中血陽性各 1 例であった。

有害事象（出血を除く）の発現割合は、45 mg 群 40.0%（20/50 例）、90 mg 群 58.1%（25/43 例）、クロピドグレル群 39.1%（18/46 例）であり、内訳は、45 mg 群では、腹部不快感、頭痛各 2 例、鼻咽頭炎、嘔吐、浮動性めまい、上気道の炎症、口腔咽頭痛、回転性めまい、眼瞼下垂、倦怠感、接触性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、不眠症、血尿、胃腸炎、肺炎、下痢、胃食道逆流性疾患、咳嗽、狭心症、うっ血性心不全、発熱各 1 例、90 mg 群では、鼻咽頭炎 7 例、便秘、関節痛、腹部不快感、労作性呼吸困難各 2 例、上気道感染、上腹部痛、下痢、悪心、弛緩歯、頭痛、呼吸困難、回転性めまい、結膜充血、注射部位反応、動悸、洞性徐脈、口唇および口腔内癌、高血圧、尿路感染、下痢、倦怠感、血中クレアチニン増加各 1 例、クロピドグレル群では、鼻咽頭炎 3 例、腹部不快感 2 例、上気道感染、下痢、四肢痛、筋骨格硬直、口渇、起立性低血圧、接触性皮膚炎、丘疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、好酸球増加症、節足動物刺傷、転倒、挫傷、糖尿病、上腹部痛、倦怠感、無力症、高窒素血症各 1 例であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、45 mg 群で 2 例（胃腸出血、肺炎）、90 mg 群で 1 例（口唇および口腔内癌）認められた。

7.2.1.2 日本人部分集団の成績

無作為化された 118 例全例（45 mg 群 42 例、90 mg 群 36 例、クロピドグレル群 40 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。

出血関連の有害事象の発現割合は、45 mg 群 28.6%（12/42 例）、90 mg 群 47.2%（17/36 例）、クロピドグレル群 25.0%（10/40 例）であり、内訳は、45 mg 群では、皮下出血 9 例、挫傷、外傷性出血、皮膚損傷、結膜出血、胃腸出血、鼻出血、静脈出血各 1 例、90 mg 群では、皮下出血 9 例、紫斑、足関節部骨折、口唇損傷、舌損傷、結膜びらん、歯肉出血、鼻出血、静脈出血、血腫、血管穿刺部位血腫、尿中血陽性各 1 例、クロピドグレル群では、皮下出血 3 例、鼻出血 2 例、表皮下出血、挫傷、四肢損傷、歯肉出血、痔核、喀血、尿中血陽性各 1 例であった。

有害事象（出血を除く）の発現割合は、45 mg 群 33.3%（14/42 例）、90 mg 群 55.6%（20/36 例）、クロピドグレル群 37.5%（15/40 例）であり、内訳は、45 mg 群では、腹部不快感 2 例、鼻咽頭炎、嘔吐、頭痛、浮動性めまい、上気道の炎症、口腔咽頭痛、回転性めまい、眼瞼下垂、倦怠感、接触性皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、不眠症、血尿各 1 例、90 mg 群では、鼻咽頭炎 7 例、便秘、関節痛各 2 例、上気道感染、腹部不快感、上腹部痛、下痢、悪心、弛緩歯、頭痛、呼吸困難、回転性めまい、結膜充血、注射部位反応、動悸、口唇および口腔内癌、高血圧各 1 例、クロピドグレル群では、鼻咽頭炎 3 例、上気道感染、腹部不快感、下痢、四肢痛、筋骨格硬直、口渇、起立性低血圧、接触性皮膚炎、丘疹、そう痒症、発疹、蕁麻疹、好酸球増加症、節足動物刺傷、転倒、挫傷、糖尿病各 1 例であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、45 mg 群で 1 例（胃腸出血）、90 mg 群で 1 例（口唇および口腔内癌）認められた。

7.2.2 ACS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（DISPERSE2 試験）（D5130C00002 試験、CTD 5.3.3.2.2 <20 年 月～20 年 月>、参考資料）

本薬の安全性及び忍容性を検討する目的で、外国人の非 ST 上昇型 ACS 患者を対象に、本薬 90 又は 180 mg を 1 日 2 回、あるいはクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 4～12 週間経口投与する無作為化二重盲

検並行群間比較試験が、欧米を含む海外 14 カ国の計 153 施設で実施された（目標症例数：無作為割付け例数として各群最大 330 例）。

主な選択基準は、過去 48 時間以内に非 ST 上昇型 ACS の症状が確認された患者で、安静時に 10 分以上の虚血症状が記録されており、①ACS の臨床症状発症による入院から、最初の 24 時間以内の少なくとも 1 時点で、トロポニン T 又は I、あるいは CK-MB が各検査機関の心筋梗塞の基準値を超える、②トロポニン又は CK-MB が欠測の場合、ACS の臨床症状発症による入院から最初の 24 時間の総クレアチンキナーゼが各検査機関の心筋梗塞の基準値の 2 倍を超える、③連続する 2 誘導以上で認められる 0.5 mm (0.05 mV) 以上の ST 下降、20 分未満の 1 mm (0.1 mV) 以上の一過性の ST 上昇、又は 1 mm (0.1 mV) 以上の陰性 T 波、のいずれかを有する患者とされた。全出血事象 (Minimal bleeding¹¹⁾を除く) は、ICAC により盲検下で評価された。また、本薬群、クロピドグレル群ともに基礎治療としてアスピリン 75~100 mg を 1 日 1 回投与することとされた。なお、本試験への患者の組入れ開始時には、12 週間投与への割付けが開始され、目標症例数の約 50%の患者が 12 週間投与に割り付けられたところで、8 週間投与への割付けが開始され、約 25%の患者が 8 週間投与に割り付けられたところで、4 週間投与への割付けが開始され、残り約 25%の患者が 4 週間投与に割り付けられた。

無作為化された 990 例（本薬 90 mg 群 334 例、180 mg 群 329 例、クロピドグレル群 327 例、以下同順）が FAS とされ、このうち治験薬を少なくとも 1 回投与された 984 例（334 例、323 例、327 例）が安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、治験薬投与開始後 4 週間以内（投与 29 日目まで）に発現した全出血事象 (Minimal bleeding を除く) であり、結果は表 14 のとおりであった。

表 14：治験薬投与開始後 4 週間以内（投与 29 日目まで）に発現した全出血事象 (Minimal bleeding を除く) の発現状況 (安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬 90 mg 群 (334 例)	本薬 180 mg 群 (323 例)	クロピドグレル群 (327 例)
全出血事象 (Minimal bleeding を除く)	32 (9.6)	25 (7.7)	26 (8.0)
Major bleeding	23 (6.9)	16 (5.0)	22 (6.7)
致死性的又は生命を脅かす Major bleeding	11 (3.3)	10 (3.1)	14 (4.3)
その他の Major bleeding	12 (3.6)	6 (1.9)	8 (2.4)
Minor bleeding	9 (2.7)	12 (3.7)	4 (1.2)

発現例数 (%)

出血関連の有害事象の発現割合は、90 mg 群 33% (111/334 例)、180 mg 群 37% (121/323 例)、クロピドグレル群 28% (91/327 例) であり、いずれかの群で 3%以上に発現した事象は、挫傷 (本薬 90 mg 群 4%、180 mg 群 5%、クロピドグレル群 2%、以下同順)、処置後血腫 (5%、5%、2%)、処置後出血 (3%、5%、4%)、鼻出血 (9%、13%、7%)、血腫 (5%、4%、3%) であった。

投与期間中の有害事象 (出血を除く) の発現割合は、90 mg 群 62% (207/334 例)、180 mg 群 67% (215/323 例)、クロピドグレル群 61% (200/327 例) であり、いずれかの群で 3%以上発現した有害事象は、便秘 (3%、3%、2%)、下痢 (3%、7%、3%)、消化不良 (5%、3%、3%)、悪心 (7%、7%、3%)、嘔吐 (4%、3%、1%)、胸痛 (7%、7%、9%)、疲労 (2%、3%、1%)、非心臓性胸痛 (2%、3%、2%)、発熱 (4%、4%、2%)、浮動性めまい (4%、3%、3%)、頭痛 (10%、7%、9%)、咳嗽 (3%、3%、3%)、

¹¹⁾ Major bleeding と Minor bleeding 以外の出血

呼吸困難（8%、12%、5%）、労作性呼吸困難（2%、3%、1%）、不眠症（5%、5%、3%）、狭心症（2%、4%、4%）、背部痛（3%、2%、4%）、低血圧（4%、4%、1%）、処置後痛（3%、2%、1%）であった。

投与期間中の死亡は本薬 90 mg 群 6 例（心突然死、急性心不全、心室性頻脈、心室細動、多臓器不全、交通事故各 1 例）、本薬 180 mg 群 3 例（うっ血性心不全、急性冠動脈症候群、心原性ショック各 1 例）及びクロピドグレル群 1 例（心筋梗塞）に認められ、治験薬との因果関係がありと判断された有害事象はなかった。

投与期間中に発現した重篤な有害事象の発現割合は、本薬 90 mg 群 12%（41/334 例）、本薬 180 mg 群 17%（54/323 例）、クロピドグレル群 16%（54/327 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（出血を含む）は、急性心筋梗塞（0 例、1 例、2 例）、狭心症（3 例、5 例、2 例）、不安定狭心症（3 例、6 例、3 例）、心房細動（1 例、2 例、0 例）、心筋梗塞（5 例、3 例、6 例）、心筋虚血（4 例、4 例、3 例）、洞不全症候群（0 例、2 例、0 例）、胃腸出血（1 例、3 例、1 例）、後腹膜出血（1 例、0 例、2 例）、胸痛（5 例、3 例、5 例）、非心臓性胸痛（0 例、2 例、1 例）、肺炎（2 例、1 例、0 例）、処置後合併症（2 例、2 例、1 例）、処置後出血（0 例、2 例、2 例）、錯感覚（2 例、0 例、0 例）、失神（0 例、3 例、0 例）、鼻出血（0 例、2 例、0 例）、肺水腫（0 例、2 例、0 例）、深部静脈血栓症（1 例、0 例、2 例）であった。このうち、本薬 90 mg 群の心筋梗塞、胃腸出血、後腹膜出血、処置後合併症各 1 例、本薬 180 mg 群の胃腸出血 3 例、処置後出血、鼻出血各 2 例、クロピドグレル群の後腹膜出血、処置後出血各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

薬物動態/PD サブグループに組み入れられたクロピドグレル未投与患者 46 例（18 例、13 例、15 例）における、投与 4 週間後の 20 $\mu\text{mol/L}$ ADP 誘発 IPA について、平均 IPA_{max} は、本薬 90 mg 群 88%、本薬 180 mg 群 97%、クロピドグレル群 73%（以下同順）、投与後 12 時間の平均 IPA は、77%、90%、55%、平均 AUEC_{0-12} は、928% $\cdot\text{h}$ 、1150% $\cdot\text{h}$ 、668% $\cdot\text{h}$ であった。

有効性評価項目とした、ICAC の判定による臨床エンドポイント（心筋梗塞、死亡、脳卒中及び重度の再発性虚血）の発現割合は、本薬 90 mg 群 2.7%（9/334 例）、180 mg 群 2.1%（7/329 例）、クロピドグレル群 4.3%（14/327 例）であった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 ACS 患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験（D5130C00027 試験、CTD 5.3.5.1-1（ACS）<2011 年 2 月～2012 年 7 月>）

PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型 ACS 患者における本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、日本人、韓国人及び台湾人の PCI が予定される非 ST 上昇型又は ST 上昇型 ACS 患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、韓国及び台湾の計 110 施設で実施された（目標症例数：800 例（1 群あたり日本人 360 例、日本人以外のアジア人 40 例））。

本薬は、初回負荷用量として 180 mg を単回経口投与した後、90 mg を 1 日 2 回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、75 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。本薬群及びクロピドグレル群ともに、各国の診療指針に従い基礎治療としてアスピリン 75～100 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。治験薬の投与期間は 6～12 カ月とされた。外来（退院後）での低分子ヘパリンと治験薬との長期併用を除き、非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス等）は併用可能とされた。経口抗凝固薬は併用禁止とされた。GP II b/III a 受容体拮抗薬は併用可能とされた（本邦では未承認にて使用不可）。

主な選択基準は、胸痛を呈し ACS の疑いにより入院し、PCI を予定している患者で、ACS による直近の心筋虚血症状が無作為化割付け前 24 時間以内に発現しており、心筋虚血症状が安静時に 10 分以上持続し、①2 つ以上の隣接した誘導における 1 mm (0.1 mV) 以上の持続的な ST 上昇、②新規又は新規と推定される左脚ブロック、③a) 心電図上で虚血を示す ST 変化が確認、b) 心筋壊死バイオマーカーが陽性、c) リスク因子を保有、のうち 1 項目以上に該当、のいずれかが確認されている患者とされた。治験責任・分担医師から報告された心血管イベント及び出血イベント (Minimal bleeding¹²⁾を除く) は、独立した CEC により盲検下で評価され、治験責任・分担医師が報告したイベントと CEC による評価結果が異なる場合は、CEC による評価結果が採用された。

7.3.1.1 試験全体の成績

無作為化された 801 例 (本薬群 401 例、クロピドグレル群 400 例、以下同順) が FAS 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 767 例 (387 例、380 例) が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与早期中止例は 267 例 (141 例、126 例) であり、主な中止理由は、有害事象 78 例 (38 例、40 例)、同意撤回 73 例 (35 例、38 例)、治験実施計画書の重大な不遵守 11 例 (7 例、4 例) であった。

治験薬の投与期間 (平均値±標準偏差) は、本薬群 200±134 日、クロピドグレル群 210±131 日であった。

有効性の主要評価項目は、「心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発現するまでの期間」、副次的評価項目は、「死亡 (死因を問わない)、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発現するまでの期間」、「心血管死、心筋梗塞 (心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む)、脳卒中、再発性心筋虚血、TIA、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発現するまでの期間」、「有効性の各主要評価項目 (心血管死、心筋梗塞、脳卒中) が最初に発現するまでの期間」、「死亡 (死因を問わない) が発現するまでの期間」とされた。

有効性の各評価項目の結果は表 15 のとおりであった。

表 15：有効性の各評価項目の発現状況 (試験全体の FAS) (提出資料一部改変)

	本薬群 (401 例)		クロピドグレル群 (400 例)		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	
心血管死、心筋梗塞 (無症候性のものを除く)、 脳卒中の複合イベント	36 (9.0)	10.2	25 (6.3)	8.1	1.47 [0.88, 2.44]
死亡 (死因を問わない)、心筋梗塞 (無症候性の ものを除く)、脳卒中の複合イベント	37 (9.2)	10.5	25 (6.3)	8.1	1.51 [0.91, 2.50]
心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、重度の再発 性心筋虚血、再発性心筋虚血、TIA、他の動脈性 血栓イベント	38 (9.5)	10.8	32 (8.0)	10.3	1.20 [0.75, 1.93]
心筋梗塞 (無症候性のものを除く)	24 (6.0)	7.1	15 (3.8)	4.5	1.63 [0.85, 3.11]
心血管死	9 (2.2)	2.5	7 (1.8)	1.6	1.28 [0.48, 3.45]
脳卒中	9 (2.2)	2.5	6 (1.5)	2.7	1.50 [0.54, 4.23]
死亡 (死因を問わない)	10 (2.5)	2.8	7 (1.8)	1.6	1.42 [0.54, 3.74]

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

KM% : KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

12) 処置や治療を必要としない、Major bleeding 及び Minor bleeding 以外のすべての出血 (挫傷、歯肉出血、注射部位からの毛細血管性出血等)

主要評価項目の累積発現率の推移は図3に示した KM 曲線のとおりであった。

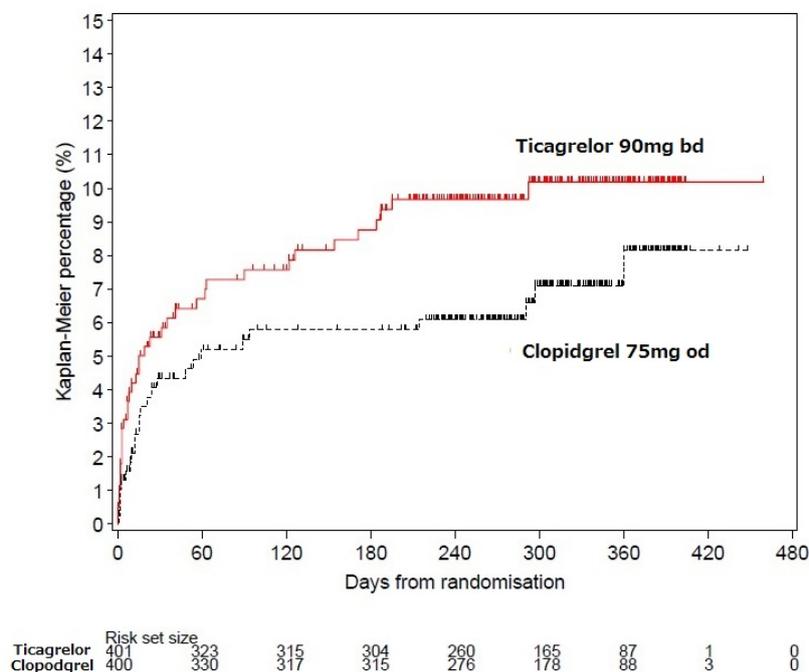


図3：有効性主要評価項目の累積発現率の推移（試験全体の FAS）（提出資料一部改変）

od：1日1回、bd：1日2回

安全性の主要評価項目は、PLATO 試験の定義（「7.3.2 ACS 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（PLATO 試験）」の項参照）による Major bleeding¹³⁾が最初に発現するまでの期間とされ、結果は表 16 のとおりであった。また、PLATO 試験の定義による出血に関連する事象の発現例数及び発現率は表 17 のとおりであった。

表 16：Major bleeding が最初に発現するまでの期間（試験全体の安全性解析対象集団）
（提出資料一部改変）

	本薬群（387例）		クロピドグレル群（380例）		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数（%）	KM%	発現例数（%）	KM%	
PLATO 試験の定義による	40 (10.3)	11.2	26 (6.8)	8.4	1.54 [0.94, 2.53]
PLATO 試験の判断基準の修正版による**	40 (10.3)	11.3	24 (6.3)	7.9	1.67 [1.01, 2.78]

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

**地域により「1単位」の輸血量の容積に違いがあることを考慮し、出血の定義に輸血量の容積が含まれた

KM%：KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

¹³⁾ PLATO 試験の定義に基づいて、CEC により「致命的又は生命を脅かす Major bleeding」又は「その他の Major bleeding」と判定されたもの

表 17：PLATO 試験の定義による出血関連事象の発現状況（試験全体の安全性解析対象集団）
（提出資料一部改変）

	本薬群（387 例）		クロピドグレル群（380 例）		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数（%）	KM%	発現例数（%）	KM%	
Major bleeding	40 (10.3)	11.2	26 (6.8)	8.4	1.54 [0.94, 2.53]
致命的又は生命を脅かすもの	30 (7.8)	8.5	18 (4.7)	6.2	1.67 [0.93, 3.00]
致命的	3 (0.8)	0.8	1 (0.3)	1.1	2.95 [0.31, 28.36]
生命を脅かす	27 (7.0)	7.7	17 (4.5)	5.2	1.59 [0.87, 2.93]
Minor bleeding	59 (15.2)	18.0	35 (9.2)	10.1	1.75 [1.15, 2.67]
Major bleeding と Minor bleeding の合計	92 (23.8)	26.8	56 (14.7)	16.2	1.72 [1.23, 2.40]
Minimal bleeding**	151 (39.0)	—	97 (25.5)	—	—

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

**治療期間中（投与開始日から最終投与日の 7 日後まで）の有害事象として報告されたものを示した

KM%：KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率、—：算出せず

治療期間中に発現した有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 88.6%（343/387 例）、クロピドグレル群 90.3%（343/380 例）であった。器官別大分類別の事象がいずれかの群で 5%以上かつ基本語別の事象がいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（出血を含む）は、表 18 のとおりであった。

表 18：器官別大分類がいずれかの群で 5%以上かつ基本語別がいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象の発現率：試験全体の安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA/J version 15.0）	本薬群 （387 例） 発現例数（%）	クロピドグレル群 （380 例） 発現例数（%）
胃腸障害	152 (39.3)	162 (42.6)
便秘	59 (15.2)	55 (14.5)
下痢	26 (6.7)	23 (6.1)
嘔吐	21 (5.4)	27 (7.1)
悪心	21 (5.4)	26 (6.8)
上腹部痛	10 (2.6)	3 (0.8)
腹部不快感	9 (2.3)	9 (2.4)
歯肉出血	8 (2.1)	3 (0.8)
齦歯	3 (0.8)	8 (2.1)
心臓障害	119 (30.7)	120 (31.6)
心筋梗塞	35 (9.0)	23 (6.1)
狭心症	16 (4.1)	22 (5.8)
冠動脈狭窄	14 (3.6)	17 (4.5)
徐脈	11 (2.8)	8 (2.1)
心不全	8 (2.1)	8 (2.1)
心室性頻脈	8 (2.1)	8 (2.1)
心房細動	5 (1.3)	10 (2.6)
感染症および寄生虫症	103 (26.6)	108 (28.4)
鼻咽頭炎	55 (14.2)	59 (15.5)
尿路感染	10 (2.6)	6 (1.6)
肺炎	8 (2.1)	3 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	124 (32.0)	100 (26.3)
発熱	56 (14.5)	51 (13.4)
穿刺部位出血	26 (6.7)	14 (3.7)
非心臓性胸痛	8 (2.1)	1 (0.3)
末梢性浮腫	8 (2.1)	12 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	91 (23.5)	102 (26.8)
背部痛	44 (11.4)	46 (12.1)
四肢痛	15 (3.9)	10 (2.6)
筋肉痛	11 (2.8)	6 (1.6)
関節痛	10 (2.6)	11 (2.9)
筋骨格痛	10 (2.6)	10 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	136 (35.1)	102 (26.8)
皮下出血	69 (17.8)	36 (9.5)
湿疹	16 (4.1)	9 (2.4)
発疹	13 (3.4)	20 (5.3)
水疱	8 (2.1)	8 (2.1)
そう痒症	7 (1.8)	11 (2.9)
紅斑	6 (1.6)	8 (2.1)
精神障害	77 (19.9)	59 (15.5)
不眠症	58 (15.0)	49 (12.9)
落ち着きのなさ	14 (3.6)	3 (0.8)
神経障害	88 (22.7)	94 (24.7)
頭痛	33 (8.5)	57 (15.0)
浮動性めまい	22 (5.7)	18 (4.7)
感覚鈍麻	7 (1.8)	12 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	74 (19.1)	69 (18.2)
挫傷	15 (3.9)	9 (2.4)
ステント内冠動脈再狭窄	13 (3.4)	12 (3.2)
冠動脈再狭窄	6 (1.6)	9 (2.4)

表 18：器官別大分類がいずれかの群で 5%以上かつ基本語別がいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象の発現率：試験全体の安全性解析対象集団（提出資料一部改変）（続き）

器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA/J version 15.0）	本薬群 （387 例） 発現例数（%）	クロピドグレル群 （380 例） 発現例数（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	109 (28.2)	78 (20.5)
鼻出血	39 (10.1)	16 (4.2)
咳嗽	23 (5.9)	22 (5.8)
呼吸困難	22 (5.7)	9 (2.4)
喀血	10 (2.6)	1 (0.3)
上気道の炎症	8 (2.1)	4 (1.1)
睡眠時無呼吸症候群	4 (1.0)	8 (2.1)
血管障害	68 (17.6)	74 (19.5)
高血圧	23 (5.9)	27 (7.1)
出血	15 (3.9)	14 (3.7)
血腫	11 (2.8)	6 (1.6)
低血圧	9 (2.3)	6 (1.6)
代謝および栄養障害	54 (14.0)	37 (9.7)
高尿酸血症	12 (3.1)	6 (1.6)
糖尿病	10 (2.6)	5 (1.3)
腎および尿路障害	47 (2.1)	31 (8.2)
血尿	28 (7.2)	19 (5.0)
肝胆道系障害	19 (4.9)	19 (5.0)
肝機能異常	10 (2.6)	9 (2.4)
血液およびリンパ系障害	18 (4.7)	23 (6.1)
貧血	13 (3.4)	10 (2.6)

治療期間中の死亡（出血による死亡を含む）は、本薬群で 9 例（脳出血 3 例、急性心筋梗塞、無脈性電気活動、脳梗塞、心筋断裂、下部消化管出血、代謝性脳症各 1 例）、クロピドグレル群で 5 例（急性心筋梗塞、心不全、心タンポナーデ、心筋炎、医療機器関連の血栓症各 1 例）に認められ、本薬群の無脈性電気活動及び脳梗塞、クロピドグレル群の心タンポナーデ及び医療機器関連の血栓症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治療期間中に発現した重篤な有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 27.4%（106/387 例）、クロピドグレル群 31.6%（120/380 例）であった。いずれかの群で 2%以上に発現した重篤な有害事象（出血を含む）（群毎の発現割合）は、冠動脈狭窄（本薬群 2.8%、クロピドグレル群 3.7%、以下同順）、狭心症（1.3%、2.4%）、ステント内冠動脈再狭窄（2.8%、2.6%）、冠動脈再狭窄（1.6%、2.1%）であった。治療期間中に発現した重篤な有害事象（出血を含む）のうち、本薬群の胃腸出血、出血性胃潰瘍各 2 例、無脈性電気活動、脳梗塞、動静脈瘻、出血性小腸潰瘍、虚血性大腸炎、うっ血性心不全、上室性頻脈、くも膜下出血、心室細動、小腸潰瘍、喀血、医療機器関連の血栓症、上部消化管出血、肝機能異常、処置による出血、慢性閉塞性肺疾患各 1 例、クロピドグレル群のメレナ、出血性胃潰瘍、プリンツメタル狭心症各 2 例、心タンポナーデ、医療機器関連の血栓症、間質性肺疾患、ステント内動脈再狭窄、洞停止、医療機器関連の血栓症、うっ血性心不全、鼻出血、ステント内冠動脈再狭窄、胃潰瘍、外傷性頭蓋内出血、医療機器閉塞、脳幹卒中、パーキンソン病、出血性腸憩室、血小板減少症、処置による出血、血管偽動脈瘤、胃腸出血、上部消化管出血各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 9.8%（38/387 例）、クロピドグレル群 10.5%（40/380 例）であった。投与中止に至った有害事象（出血を含む）のうち、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（群毎の発現例数）は、心室細動（2 例、0 例）、心房細動（0 例、3 例）、心

不全（0例、2例）、脳梗塞（2例、1例）、肝機能異常（2例、2例）、薬疹（2例、1例）、医療機器関連の血栓症（0例、4例）、呼吸困難（2例、0例）、胃腸出血（2例、1例）、出血性胃潰瘍（1例、2例）、脳出血（2例、0例）、皮下出血（2例、1例）、喀血（3例、0例）、出血（2例、0例）であった。

7.3.1.2 日本人部分集団の成績

無作為化された723例（本薬群363例、クロピドグレル群360例、以下同順）がFAS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689例（349例、340例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与早期中止例は244例（130例、114例）であり、主な中止理由は、有害事象73例（34例、39例）、同意撤回64例（33例、31例）、治験実施計画書の重大な不遵守11例（7例、4例）であった。

治験薬の投与期間（平均値±標準偏差）は、本薬群201±137日、クロピドグレル群212±133日であった。

有効性の各評価項目の結果は表19のとおりであった。

表 19：有効性の各評価項目の発現状況（日本人部分集団の FAS）（提出資料一部改変）

	本薬群 (363 例)		クロピドグレル群 (360 例)		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	
心血管死、心筋梗塞（無症候性のものを除く）、 脳卒中の複合イベント	34 (9.4)	10.3	24 (6.7)	8.5	1.44 [0.85, 2.43]
死亡（死因を問わない）、心筋梗塞（無症候性の ものを除く）、脳卒中の複合イベント	34 (9.4)	10.3	24 (6.7)	8.5	1.44 [0.85, 2.43]
心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、重度の再発 性心筋虚血、再発性心筋虚血、TIA、他の動脈性 血栓イベント	36 (9.9)	10.9	31 (8.6)	10.9	1.17 [0.73, 1.90]
心筋梗塞（無症候性のものを除く）	22 (6.1)	6.9	14 (3.9)	4.6	1.60 [0.82, 3.12]
心血管死	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	1.5	1.49 [0.53, 4.20]
脳卒中	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	2.8	1.50 [0.53, 4.22]
死亡（死因を問わない）	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	1.5	1.49 [0.53, 4.20]

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

KM%：KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

主要評価項目の累積発現率の推移は図 4 に示した KM 曲線のとおりであった。

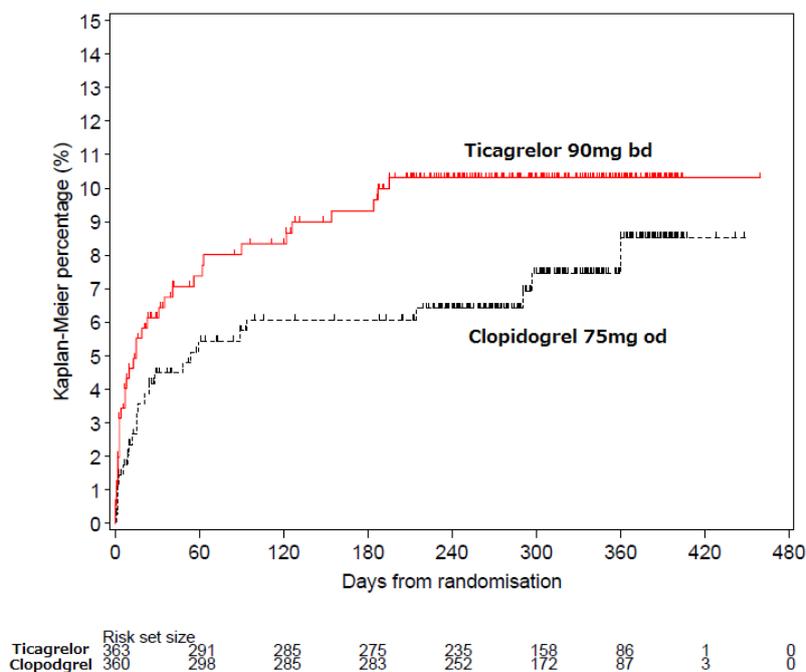


図 4：有効性主要評価項目の累積発現率の推移（日本人部分集団の FAS）（提出資料一部改変）

od：1 日 1 回、bd：1 日 2 回

安全性の主要評価項目は、PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間とされ、結果は表 20 のとおりであった。また、PLATO 試験の定義による出血に関連する事象の発現例数及び発現率は表 21 のとおりであった。

表 20 : Major bleeding が最初に発現するまでの期間（日本人部分集団の安全性解析対象集団）
（提出資料一部改変）

	本薬群（349 例）		クロピドグレル群（340 例）		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数（%）	KM%	発現例数（%）	KM%	
PLATO 試験の定義による	34 (9.7)	10.5	24 (7.1)	8.5	1.41 [0.83, 2.38]
PLATO 試験の定義の修正版による**	33 (9.5)	10.2	23 (6.8)	8.3	1.43 [0.84, 2.44]

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

**地域により「1 単位」の輸血量の容積に違いがあることを考慮し、出血の定義に輸血量の容積が含まれた

KM% : KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

表 21 : PLATO 試験の定義による出血関連事象の発現状況（日本人部分集団の安全性解析対象集団）
（提出資料一部改変）

	本薬群（349 例）		クロピドグレル群（340 例）		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数（%）	KM%	発現例数（%）	KM%	
Major bleeding	34 (9.7)	10.5	24 (7.1)	8.5	1.41 [0.83, 2.38]
致死性的又は生命を脅かすもの	25 (7.2)	7.8	17 (5.0)	6.5	1.47 [0.79, 2.72]
致死性的	3 (0.9)	0.9	1 (0.3)	1.1	2.95 [0.31, 28.32]
生命を脅かす	22 (6.3)	6.9	16 (4.7)	5.4	1.37 [0.72, 2.62]
Minor bleeding	56 (16.0)	18.7	35 (10.3)	11.1	1.66 [1.08, 2.53]
Major bleeding と Minor bleeding の合計	84 (24.1)	27.0	54 (15.9)	17.2	1.62 [1.14, 2.28]
Minimal bleeding**	147 (42.1)	—	97 (28.5)	—	—

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

**治療期間中（投与開始日から最終投与日の 7 日後まで）の有害事象として報告されたものを示した

KM% : KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率、— : 算出せず

治療期間中に発現した有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 88.8%（310/349 例）、クロピドグレル群 92.1%（313/340 例）であった。器官別大分類別の事象がいずれかの群で 5%以上かつ基本語別の事象がいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（出血を含む）は、表 22 のとおりであった。

表 22：器官別大分類がいずれかの群で 5%以上かつ基本語別がいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象の発現率：日本人部分集団の安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA/J version 15.0）	本薬群 （349 例） 発現例数（%）	クロピドグレル群 （340 例） 発現例数（%）
胃腸障害	130 (37.2)	151 (44.4)
便秘	50 (14.3)	52 (15.3)
下痢	23 (6.6)	23 (6.8)
嘔吐	19 (5.4)	27 (7.9)
悪心	17 (4.9)	24 (7.1)
腹部不快感	8 (2.3)	9 (2.6)
歯肉出血	8 (2.3)	3 (0.9)
上腹部痛	7 (2.0)	3 (0.9)
齲齒	3 (0.9)	8 (2.4)
心臓障害	110 (31.5)	117 (34.4)
心筋梗塞	34 (9.7)	23 (6.8)
狭心症	16 (4.6)	21 (6.2)
冠動脈狭窄	14 (4.0)	17 (5.0)
徐脈	10 (2.9)	8 (2.4)
心不全	8 (2.3)	8 (2.4)
心室性頻脈	8 (2.3)	8 (2.4)
心室性期外収縮	7 (2.0)	6 (1.8)
心房細動	3 (0.9)	10 (2.9)
感染症および寄生虫症	95 (27.2)	102 (30.0)
鼻咽頭炎	55 (15.8)	57 (16.8)
尿路感染	8 (2.3)	5 (1.5)
肺炎	7 (2.0)	3 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (32.4)	92 (27.1)
発熱	52 (14.9)	47 (13.8)
穿刺部位出血	26 (7.4)	14 (4.1)
非心臓性胸痛	8 (2.3)	1 (0.3)
末梢性浮腫	7 (2.0)	10 (2.9)
穿刺部位疼痛	6 (1.7)	7 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	86 (24.6)	96 (28.2)
背部痛	44 (12.6)	45 (13.2)
四肢痛	12 (3.4)	10 (2.9)
筋肉痛	11 (3.2)	6 (1.8)
関節痛	9 (2.6)	10 (2.9)
筋骨格痛	8 (2.3)	10 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	129 (37.0)	98 (28.8)
皮下出血	69 (19.8)	36 (10.6)
湿疹	14 (4.0)	9 (2.6)
発疹	13 (3.7)	20 (5.9)
水疱	8 (2.3)	8 (2.4)
接触性皮膚炎	7 (2.0)	5 (1.5)
紅斑	6 (1.7)	8 (2.4)
そう痒症	5 (1.4)	10 (2.9)
精神障害	72 (20.6)	58 (17.1)
不眠症	53 (15.2)	49 (14.4)
落ち着きのなさ	14 (4.0)	3 (0.9)

表 22：器官別大分類がいずれかの群で 5%以上かつ基本語別がいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象の発現率：日本人部分集団の安全性解析対象集団（提出資料一部改変）（続き）

器官別大分類 基本語（PT） （MedDRA/J version 15.0）	本薬群 （349 例） 発現例数（%）	クロピドグレル群 （340 例） 発現例数（%）
神経障害	71 (20.3)	82 (24.1)
頭痛	29 (8.3)	54 (15.9)
浮動性めまい	9 (2.6)	9 (2.6)
感覚鈍麻	7 (2.0)	8 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	71 (20.3)	64 (18.8)
挫傷	14 (4.0)	8 (2.4)
ステント内冠動脈再狭窄	13 (3.7)	12 (3.5)
処置による疼痛	7 (2.0)	1 (0.3)
冠動脈再狭窄	6 (1.7)	9 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	90 (25.8)	65 (19.1)
鼻出血	37 (10.6)	16 (4.7)
咳嗽	17 (4.9)	18 (5.3)
呼吸困難	15 (4.3)	4 (1.2)
喀血	9 (2.6)	1 (0.3)
上気道の炎症	8 (2.3)	4 (1.2)
睡眠時無呼吸症候群	4 (1.1)	8 (2.4)
血管障害	63 (18.1)	69 (20.3)
高血圧	23 (6.6)	26 (7.6)
出血	15 (4.3)	12 (3.5)
血腫	9 (2.6)	6 (1.8)
低血圧	7 (2.0)	6 (1.8)
代謝および栄養障害	45 (12.9)	32 (9.4)
高尿酸血症	12 (3.4)	5 (1.5)
糖尿病	9 (2.6)	5 (1.5)
腎および尿路障害	43 (12.3)	31 (9.1)
血尿	27 (7.7)	19 (5.6)
肝胆道系障害	18 (5.2)	18 (5.3)
肝機能異常	10 (2.9)	9 (2.6)
血液およびリンパ系障害	14 (4.0)	23 (6.8)
貧血	9 (2.6)	10 (2.9)

治療期間中の死亡（出血による死亡を含む）は、本薬群で 8 例（脳出血 3 例、急性心筋梗塞、無脈性電気活動、心筋断裂、下部消化管出血、脳梗塞各 1 例）、クロピドグレル群で 4 例（心不全、心タンポナーデ、心筋炎、医療機器関連の血栓症各 1 例）に認められ、本薬群の無脈性電気活動及び脳梗塞、クロピドグレル群の心タンポナーデ及び医療機器関連の血栓症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治療期間中に発現した重篤な有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 27.2%（95/349 例）、クロピドグレル群 33.2%（113/340 例）であった。いずれかの群で 2%以上に発現した重篤な有害事象（出血を含む）（群毎の発現割合）は、冠動脈狭窄（本薬群 3.2%、クロピドグレル群 4.1%、以下同順）、狭心症（1.4%、2.6%）、ステント内冠動脈再狭窄（3.2%、2.9%）、冠動脈再狭窄（1.7%、2.4%）であった。治療期間中に発現した重篤な有害事象（出血を含む）のうち、本薬群の胃腸出血、出血性胃潰瘍各 2 例、無脈性電気活動、脳梗塞、動静脈瘻、出血性小腸潰瘍、虚血性大腸炎、うっ血性心不全、上室性頻脈、くも膜下出血、心室細動、小腸潰瘍、喀血、医療機器関連の血栓症、上部消化管出血、肝機能異常、処置による出血各 1 例、クロピドグレル群のメレナ、出血性胃潰瘍、プリンツメタル狭心症各 2 例、心タンポナーデ、医療機器関連の血栓症、間質性肺疾患、ステント内動脈再狭窄、洞停止、医療機器関連の血栓症、うっ血性心不全、鼻出血、ステント内冠動脈再狭窄、胃潰瘍、外傷性頭蓋内出血、医療機器閉

塞、脳幹卒中、パーキンソン病、出血性腸憩室、血小板減少症、処置による出血、血管偽動脈瘤、胃腸出血各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群9.7%（34/349例）、クロピドグレル群11.5%（39/340例）であった。投与中止に至った有害事象（出血を含む）のうち、いずれかの群で2例以上に発現した有害事象（群毎の発現例数）は、心房細動（0例、3例）、心不全（0例、2例）、脳梗塞（2例、1例）、肝機能異常（2例、2例）、薬疹（2例、1例）、医療機器関連の血栓症（0例、4例）、胃腸出血（2例、1例）、出血性胃潰瘍（1例、2例）、脳出血（2例、0例）、皮下出血（2例、1例）、喀血（3例、0例）、出血（2例、0例）であった。

7.3.2 ACS患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（PLATO試験）（D5130C05262試験、CTD 5.3.5.1-2（ACS）<2006年10月～2009年2月>）

非ST上昇型又はST上昇型ACS患者を対象に本薬の血管性イベント抑制における有効性及び安全性を検討する目的で、外国人の非ST上昇型又はST上昇型ACS患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、欧米を含む海外43カ国の計862施設で実施された（目標症例数：18000例、有効性の主要評価項目の必要イベント数は1780イベント）。

本薬は、初回負荷用量として180mgを単回経口投与した後、90mgを1日2回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300mgを単回経口投与した後、75mgを1日1回経口投与することとされた。本薬群及びクロピドグレル群ともに、各国の診療指針に従い基礎治療としてアスピリン75～100mgを1日1回経口投与することとされた。治験薬の投与期間は6～12カ月とされた。非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス等）は併用可能とされたが、外来（退院後）での低分子ヘパリンと治験薬との長期併用は推奨されなかった。経口抗凝固薬は併用禁止とされた。GPⅡb/Ⅲa受容体拮抗薬は併用可能とされた。

主な選択基準は、胸痛を呈しACSの疑いにより入院している患者で、ACSによる直近の心筋虚血症状が無作為化割付け前24時間以内に発現しており、心筋虚血症状が安静時に10分以上持続し、①1つ以上の隣接した誘導における1mm（0.1mV）以上の持続的なST上昇、②新規又は新規と推定される左脚ブロックが認められPCIが予定、③a）心電図上で虚血を示すST変化が確認、b）心筋壊死バイオマーカーが陽性、c）リスク因子を保有のうち2項目以上に該当、のいずれかが確認されている患者とされた。心血管イベント及び出血イベント（Minimal bleedingを除く）は、ICACにより盲検下で評価された。

7.3.2.1 試験全体の成績

無作為化された18624例（本薬群9333例、クロピドグレル群9291例、以下同順）がFAS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18421例（9235例、9186例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与早期中止例は4185例（2186例、1999例）であり、主な中止理由は、患者の意思1805例（946例、859例）、有害事象1246例（690例、556例）、治験実施計画書の重大な不遵守88例（41例、47例）、選択除外基準不適合38例（22例、16例）であった。

治験薬の投与期間（平均値±標準偏差）は、本薬群246±132日、クロピドグレル群250±130日であった。

有効性の主要評価項目は、「試験全体における、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発現するまでの期間」とされ、副次的評価項目は、「無作為割付け時に侵襲的治療を予

定していた部分集団における、心血管死、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間¹⁴⁾、「試験全体における、死亡（死因を問わない）、心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発現するまでの期間」、「試験全体における、心血管死、心筋梗塞（心電図で確認された無症候性心筋梗塞を含む）、脳卒中、重度の再発性心筋虚血、再発性心筋虚血、TIA、その他の動脈性血栓イベントのうち、いずれかのイベントが最初に発現するまでの期間」、「試験全体における有効性の各主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）が最初に発現するまでの期間」、「試験全体における死亡（死因を問わない）が発現するまでの期間」等とされた。有効性の各評価項目の結果は表 23 のとおりであった。

主要な解析として、有効性の主要評価項目に関する群間比較がなされた結果、本薬群はクロピドグレル群と比較して主要評価項目の複合イベントの発現率が有意に低かった（ $p=0.0003$ 、投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデル、中間解析の実施を考慮した有意水準は両側 0.0497）。

表 23：有効性の各評価項目の発現状況（試験全体の FAS）（提出資料一部改変）

	本薬群 (9333 例)		クロピドグレル群 (9291 例)		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	
心血管死、心筋梗塞（無症候性のものを除く）、 脳卒中の複合イベント	864 (9.3)	9.8	1014 (10.9)	11.7	0.84 [0.77, 0.92]
死亡（死因を問わない）、心筋梗塞（無症候性の ものを除く）、脳卒中の複合イベント	901 (9.7)	10.2	1065 (11.5)	12.3	0.84 [0.77, 0.92]
心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、重度の再発 性心筋虚血、再発性心筋虚血、TIA、他の動脈性 血栓イベント	1290 (13.8)	14.6	1456 (15.7)	16.7	0.88 [0.81, 0.95]
心筋梗塞（無症候性のものを除く）	504 (5.4)	5.8	593 (6.4)	6.9	0.84 [0.75, 0.95]
心血管死	353 (3.8)	4.0	442 (4.8)	5.1	0.79 [0.69, 0.91]
脳卒中	125 (1.3)	1.5	106 (1.1)	1.3	1.17 [0.91, 1.52]
死亡（死因を問わない）	399 (4.3)	4.5	506 (5.4)	5.9	0.78 [0.69, 0.89]

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

KM%：KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

主要評価項目の累積発現率の推移は図 5 に示した KM 曲線のとおりであった。

¹⁴⁾ 「7.3.2.2 侵襲的治療予定例の部分集団の成績」の項（表 27）に結果を記載した。

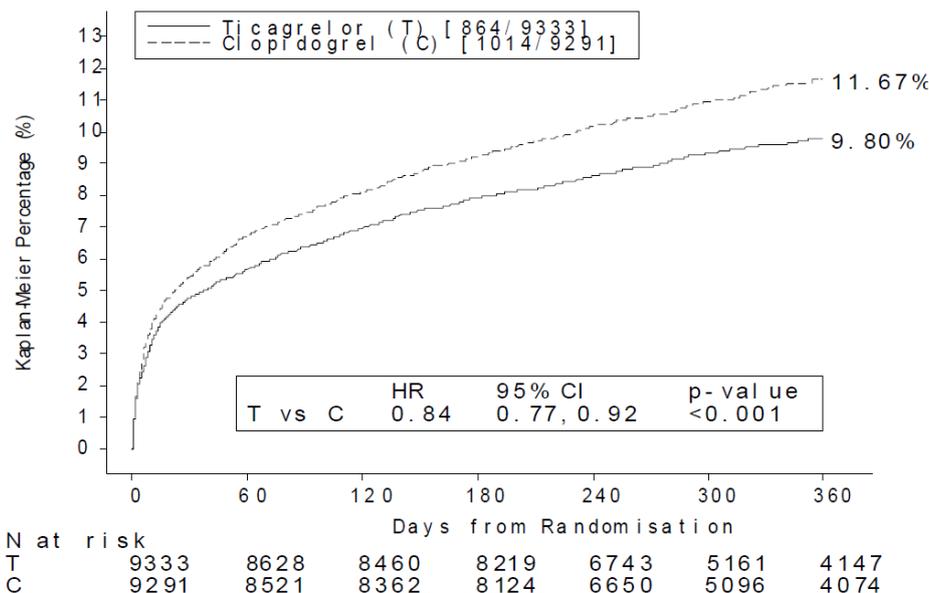


図 5 : 有効性主要評価項目の累積発現率の推移 (試験全体の FAS) (提出資料一部改変)
CI : 信頼区間、HR : ハザード比

安全性の主要評価項目は、PLATO 試験の定義¹⁵⁾による Major bleeding¹⁶⁾が最初に発現するまでの期間とされ、結果は表 24 のとおりであった。また、PLATO 試験の定義による出血に関連する事象の発現例数及び発現率は表 25 のとおりであった。

表 24 : PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間 (試験全体の安全性解析対象集団)
(提出資料一部改変)

本薬群 (9235 例)		クロピドグレル群 (9186 例)		ハザード比* [95%信頼区間]
発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	
961 (10.4)	11.6	929 (10.1)	11.2	1.04 [0.95, 1.13]

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出
KM% : KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

¹⁵⁾ 致死的又は生命を脅かす Major bleeding は、致死的、頭蓋内、心タンポナーデを伴う心嚢内出血、ハイポボレミックショック又は重度の低血圧のうち、出血に起因し、昇圧剤又は手術が必要となるもの、50 g/L を超えるヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血、4 単位以上の輸血 (全血又は濃縮赤血球) が行われた場合、のいずれかに該当するものとされた。その他の Major bleeding は、顕著な障害や機能不全をもたらすもの (恒久的な視力喪失をもたらす眼内出血等)、30~50 g/L のヘモグロビン減少を伴う臨床的に明らかな出血、2~3 単位の輸血 (全血又は濃縮赤血球) が行われた場合、のいずれかに該当するものとされた。Minor bleeding は、止血又は出血の治療のために医学的処置が必要となるものとされた。Minimal bleeding は、処置や治療を必要としないその他の全ての出血とされた。

¹⁶⁾ PLATO 試験の定義に基づいて、ICAC により「致死的又は生命を脅かす Major bleeding」又は「その他の Major bleeding」と判定されたもの

表 25 : PLATO 試験の定義による出血関連事象の発現状況 (試験全体の安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

	本薬群 (9235 例)		クロピドグレル群 (9186 例)		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	
Major bleeding	961 (10.4)	11.6	929 (10.1)	11.2	1.04 [0.95, 1.13]
致死性的又は生命を脅かすもの	491 (5.3)	5.8	480 (5.2)	5.8	1.03 [0.90, 1.16]
致死性的	20 (0.2)	0.3	23 (0.3)	0.3	0.87 [0.48, 1.59]
生命を脅かす	471 (5.1)	5.6	459 (5.0)	5.5	1.03 [0.90, 1.17]
Minor bleeding	442 (4.8)	5.4	349 (3.8)	4.3	1.27 [1.11, 1.47]
Major bleeding と Minor bleeding の合計	1339 (14.5)	16.1	1215 (13.2)	14.6	1.11 [1.03, 1.20]
Minimal bleeding**	1587 (17.2)	—	970 (10.6)	—	—

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

**治療期間中 (投与開始日から最終投与日の 7 日後まで) の有害事象として報告されたものを示した

KM% : KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率、— : 算出せず

治療期間中に発現した有害事象の発現割合 (出血を含む) は、本薬群 72.7% (6714/9235 例)、クロピドグレル群 69.6% (6398/9186 例) であった。いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象 (出血を含む) は、表 26 のとおりであった。

表 26 : いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象 : 試験全体の安全性解析対象集団 (提出資料一部改変)

基本語 (PT) (MedDRA version 11.1)	本薬群 (9235 例) 発現例数 (%)	クロピドグレル群 (9186 例) 発現例数 (%)
呼吸困難	1104 (12.0)	598 (6.5)
頭痛	600 (6.5)	535 (5.8)
鼻出血	558 (6.0)	308 (3.4)
咳嗽	452 (4.9)	427 (4.6)
浮動性めまい	418 (4.5)	355 (3.9)
悪心	397 (4.3)	346 (3.8)
心房細動	390 (4.2)	418 (4.6)
挫傷	357 (3.9)	187 (2.0)
高血圧	353 (3.8)	363 (4.0)
非心臓性胸痛	344 (3.7)	306 (3.3)
下痢	342 (3.7)	304 (3.3)
背部痛	329 (3.6)	301 (3.3)
低血圧	300 (3.2)	306 (3.3)
疲労	295 (3.2)	296 (3.2)
胸痛	288 (3.1)	323 (3.5)
徐脈	269 (2.9)	270 (2.9)
発熱	266 (2.9)	261 (2.8)
嘔吐	234 (2.5)	215 (2.3)
心不全	214 (2.3)	236 (2.6)
末梢性浮腫	211 (2.3)	228 (2.5)
血腫	203 (2.2)	122 (1.3)
便秘	202 (2.2)	237 (2.6)
不安	200 (2.2)	170 (1.9)
四肢痛	196 (2.1)	211 (2.3)
処置後出血	192 (2.1)	180 (2.0)
消化不良	185 (2.0)	168 (1.8)
尿路感染	184 (2.0)	161 (1.8)
心室性頻脈	184 (2.0)	193 (2.1)
無力症	181 (2.0)	191 (2.1)
上腹部痛	174 (1.9)	184 (2.0)
不眠症	153 (1.7)	181 (2.0)

治療期間中における死亡（出血による死亡を含む）は、本薬群で 221 例、クロピドグレル群で 285 例に認められた。いずれかの群で発現割合が 0.2%以上であった死亡に至った有害事象（出血を含む）（群毎の発現割合）は、心原性ショック（本薬群 0.4%、クロピドグレル群 0.3%、以下同順）、心不全（0.2%、0.2%）、心停止（0.2%、0.2%）、突然死（0.2%、0.2%）、死亡（0.1%、0.2%）、心突然死（0.1%、0.2%）であった。死亡に至った有害事象（出血を含む）のうち、本薬群の脳出血、頭蓋内出血各 2 例、突然死、脳血管発作、心停止、不整脈、完全房室ブロック、心臓死、塞栓性脳梗塞、出血、肺臓炎各 1 例、クロピドグレル群の突然死 3 例、脳血管発作、胃腸出血各 2 例、心停止、脳出血、急性肺水腫、急性心不全、心タンポナーデ、心肺停止、心原性ショック、死亡、胃出血、出血性胃潰瘍、血液量減少性ショック、間質性肺疾患、腹腔内出血、医療機器関連の血栓症、心室細動、心室性頻脈、血管穿刺部位出血各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治療期間中に発現した重篤な有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 20.2%（1864/9235 例）、クロピドグレル群 20.3%（1866/9186 例）であった。いずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な有害事象（出血を含む）（群毎の発現割合）は、心不全（1.1%、1.0%）、非心臓性胸痛（0.9%、0.9%）、呼吸困難（0.7%、0.4%）、脳血管発作（0.7%、0.5%）、心房細動（0.6%、0.6%）、心原性ショック（0.6%、0.7%）、処置後出血（0.6%、0.4%）、心室細動（0.5%、0.6%）、胸痛（0.5%、0.6%）、肺炎（0.5%、0.9%）、医療機器内血栓（0.3%、0.6%）、肺水腫（0.3%、0.5%）であった。

投与中止に至った有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 7.4%（687/9235 例）、クロピドグレル群 5.4%（500/9186 例）であった。投与中止に至った有害事象（出血を含む）のうち、いずれかの群で 0.2%以上に発現した有害事象（群毎の発現割合）は、呼吸困難（0.8%、0.1%）、鼻出血（0.4%、0.1%）、心房細動（0.3%、0.4%）、心臓内血栓（0.2%、0.2%）、胃腸出血（0.2%、0.1%）、挫傷（0.2%、0.1%）、悪心（0.2%、0.1%）、肺塞栓症（0.2%、0.1%）、下痢（0.2%、0.1%）であった。

7.3.2.2 侵襲的治療予定例の部分集団の成績

無作為化された 13408 例（本薬群 6732 例、クロピドグレル群 6676 例、以下同順）が FAS 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 13236 例（6651 例、6585 例）が安全性解析対象集団とされた。

治験薬の投与期間（平均値±標準偏差）は、本薬群 299±96 日、クロピドグレル群 300±95 日であった。

有効性の各評価項目の結果は表 27 のとおりであった。

表 27：有効性の各評価項目の発現状況（侵襲的治療予定例の部分集団の FAS）（提出資料一部改変）

	本薬群 (6732 例)		クロピドグレル群 (6676 例)		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	
心血管死、心筋梗塞（無症候性のものを除く）、 脳卒中の複合イベント	569 (8.5)	8.9	668 (10.0)	10.6	0.84 [0.75, 0.94]
死亡（死因を問わない）、心筋梗塞（無症候性の ものを除く）、脳卒中の複合イベント	595 (8.8)	9.4	701 (10.5)	11.2	0.84 [0.75, 0.94]
心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、重度の再発 性心筋虚血、再発性心筋虚血、TIA、他の動脈性 血栓イベント	830 (12.3)	13.1	964 (14.4)	15.3	0.85 [0.77, 0.93]
心筋梗塞（無症候性のものを除く）	328 (4.9)	5.3	406 (6.1)	6.6	0.80 [0.69, 0.92]
心血管死	221 (3.3)	3.4	269 (4.0)	4.3	0.82 [0.68, 0.97]
脳卒中	75 (1.1)	1.2	69 (1.0)	1.1	1.08 [0.78, 1.50]
死亡（死因を問わない）	252 (3.7)	3.9	311 (4.7)	5.0	0.80 [0.68, 0.95]

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

KM%：KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

主要評価項目の累積発現率の推移は図 6 に示した KM 曲線のとおりであった。

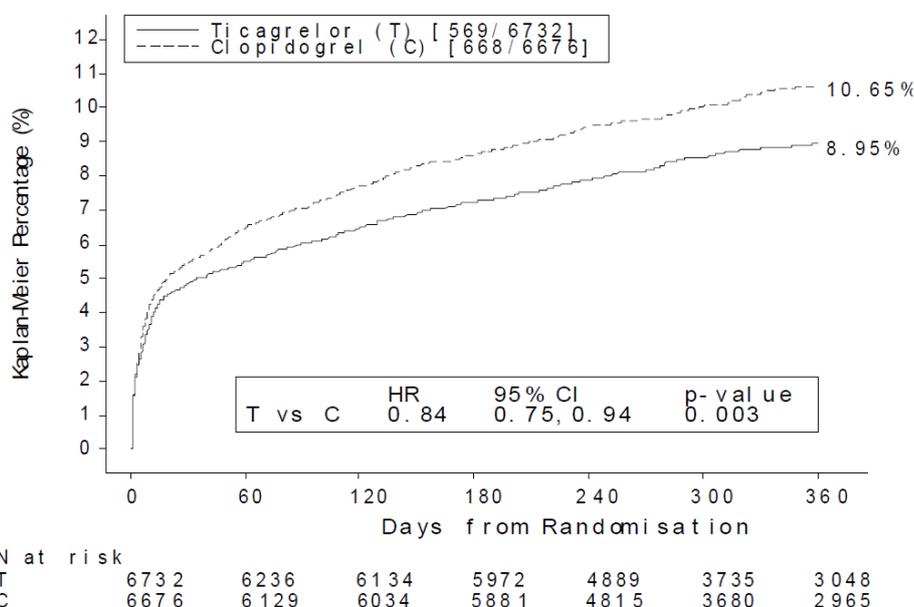


図 6：有効性主要評価項目の累積発現率の推移（侵襲的治療予定例の部分集団の FAS）（提出資料一部改変）

CI：信頼区間、HR：ハザード比

安全性の主要評価項目は、PLATO 試験の定義による Major bleeding¹⁷⁾が最初に発現するまでの期間とされ、結果は表 28 のとおりであった。また、PLATO 試験の定義による出血に関連する事象の発現例数及び発現率は表 29 のとおりであった。

¹⁷⁾ PLATO 試験の定義に基づいて、ICAC により「致命的又は生命を脅かす Major bleeding」又は「その他の Major bleeding」と判定されたもの

表 28 : PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間
(侵襲的治療予定例の部分集団の安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

本薬群 (6651 例)		クロピドグレル群 (6585 例)		ハザード比* [95%信頼区間]
発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	
689 (10.4)	11.5	691 (10.5)	11.6	0.99 [0.89, 1.10]

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

KM% : KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

表 29 : PLATO 試験の定義による出血関連事象の発現状況 (侵襲的治療予定例の部分集団の安全性解析対象集団)
(提出資料一部改変)

	本薬群 (6651 例)		クロピドグレル群 (6585 例)		ハザード比* [95%信頼区間]
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	
Major bleeding	689 (10.4)	11.5	691 (10.5)	11.6	0.99 [0.89, 1.10]
致死の又は生命を脅かすもの	366 (5.5)	6.0	351 (5.3)	5.9	1.04 [0.90, 1.20]
致死の	11 (0.2)	0.2	14 (0.2)	0.3	0.78 [0.36, 1.73]
生命を脅かす**	355 (5.3)	5.8	338 (5.1)	5.6	1.05 [0.90, 1.21]
Minor bleeding	324 (4.9)	5.5	238 (3.6)	4.1	1.36 [1.15, 1.61]
Major bleeding と Minor bleeding の合計	961 (14.4)	16.0	883 (13.4)	14.7	1.09 [0.99, 1.19]
Minimal bleeding**	1175 (17.7)	—	732 (11.1)	—	—

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

**治療期間中 (投与開始日から最終投与日の 7 日後まで) の有害事象として報告されたものを示した

KM% : KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率、— : 算出せず

治療期間中に発現した有害事象 (出血を含む) の発現割合は、本薬群 75.0% (4989/6651 例)、クロピドグレル群 72.5% (4771/6585 例) であった。いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象 (出血を含む) は、表 30 のとおりであった。

表 30：いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象：侵襲的治療予定例の部分集団の安全性解析対象集団
(提出資料一部改変)

基本語 (PT) (MedDRA version 11.1)	本薬群 (6651 例) 発現例数 (%)	クロピドグレル群 (6585 例) 発現例数 (%)
呼吸困難	788 (11.8)	433 (6.6)
頭痛	405 (6.1)	375 (5.7)
鼻出血	404 (6.1)	233 (3.5)
咳嗽	342 (5.1)	319 (4.8)
非心臓性胸痛	295 (4.4)	268 (4.1)
悪心	282 (4.2)	256 (3.9)
心房細動	277 (4.2)	296 (4.5)
背部痛	272 (4.1)	256 (3.9)
浮動性めまい	259 (3.9)	235 (3.6)
高血圧	254 (3.8)	261 (4.0)
下痢	250 (3.8)	213 (3.2)
挫傷	242 (3.6)	138 (2.1)
低血圧	228 (3.4)	249 (3.8)
徐脈	222 (3.3)	211 (3.2)
胸痛	220 (3.3)	254 (3.9)
発熱	208 (3.1)	211 (3.2)
疲労	196 (2.9)	211 (3.2)
嘔吐	173 (2.6)	165 (2.5)
心室性頻脈	159 (2.4)	168 (2.6)
末梢性浮腫	157 (2.4)	157 (2.4)
便秘	156 (2.3)	182 (2.8)
血腫	153 (2.3)	93 (1.4)
四肢痛	146 (2.2)	173 (2.6)
心不全	143 (2.2)	156 (2.4)
低カリウム血症	140 (2.1)	129 (2.0)
労作性呼吸困難	140 (2.1)	99 (1.5)
不安	139 (2.1)	131 (2.0)
処置後出血	137 (2.1)	133 (2.0)
消化不良	137 (2.1)	129 (2.0)
尿路感染	137 (2.1)	121 (1.8)
無力症	133 (2.0)	159 (2.4)
貧血	132 (2.0)	124 (1.9)
血管穿刺部位血腫	132 (2.0)	94 (1.4)
鼻咽頭炎	131 (2.0)	112 (1.7)
発疹	130 (2.0)	128 (1.9)
不眠症	118 (1.8)	138 (2.1)

治療期間中における死亡（出血による死亡を含む）は、本薬群で 134 例、クロピドグレル群で 178 例に認められた。いずれかの群で発現割合が 0.2%以上であった死亡に至った有害事象（出血を含む）（群毎の発現割合）は、心原性ショック（本薬群 0.4%、クロピドグレル群 0.3%、以下同順）、突然死（0.1%、0.2%）、心停止（0.1%、0.2%）、心不全（0.1%、0.2%）、心突然死（0.0%、0.2%）であった。死亡に至った有害事象（出血を含む）のうち、本薬群の脳出血 2 例、突然死、脳血管発作、心停止、心臓死、塞栓性脳梗塞、出血各 1 例、クロピドグレル群の突然死 3 例、胃腸出血 2 例、心停止、脳出血、急性肺水腫、心タンポナーデ、出血性胃潰瘍、間質性肺疾患、医療機器関連の血栓症、心室細動、血管穿刺部位出血、脳血管発作各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治療期間中に発現した重篤な有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 20.6%（1369/6651 例）、クロピドグレル群 20.7%（1360/6585 例）であった。いずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な有害事

象（出血を含む）（群毎の発現割合）は、非心臓性胸痛（1.1%、1.1%）、心不全（0.9%、0.9%）、心原性ショック（0.7%、0.7%）、呼吸困難（0.7%、0.4%）、心室細動（0.6%、0.7%）、脳血管発作（0.6%、0.3%）、処置後出血（0.6%、0.4%）、心房細動（0.5%、0.6%）、肺炎（0.5%、0.8%）、医療機器関連の血栓症（0.5%、0.7%）、胃腸出血（0.5%、0.5%）、胸痛（0.4%、0.6%）、肺水腫（0.3%、0.5%）であった。

投与中止に至った有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬群 7.3%（486/6651 例）、クロピドグレル群 5.3%（346/6585 例）であった。投与中止に至った有害事象（出血を含む）のうち、いずれかの群で 0.2%以上に発現した有害事象（群毎の発現割合）は、呼吸困難（0.8%、0.1%）、鼻出血（0.4%、0.1%）、心房細動（0.3%、0.4%）、心臓内血栓（0.3%、0.2%）、胃腸出血（0.2%、0.1%）、肺塞栓症（0.2%、0.0%）、下痢（0.2%、0.1%）、悪心（0.2%、0.1%）、発疹（0.2%、0.1%）、斑状出血（0.2%、0.1%）、脳血管発作（0.2%、0.1%）、医療機器関連の血栓症（0.0%、0.2%）であった。

7.3.3 OMI 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（PEGASUS 試験）（D5132C00001 試験、CTD 5.3.5.1-1（OMI）＜2010 年 10 月～2014 年 12 月＞）

心筋梗塞の既往歴のある患者を対象に本薬 60 mg 及び 90 mg 1 日 2 回投与の血管性イベント発症抑制効果をプラセボと比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本を含む 31 カ国の計 1164 施設で実施された（目標症例数：21000 例、有効性の主要評価項目の必要イベント数は 1360 イベント）。

被験者は、本薬 60 mg 群、本薬 90 mg 群又はプラセボ群に割り付けられ、いずれの群でも、基礎治療として非盲検下でアスピリン 75～150 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。治験薬の投与期間は最短 12 カ月とされ、全被験者の治験期間が 12 カ月以上かつ主要イベントが事前に設定した件数に達する日（CSED; common study end date）まで継続することとされた。非経口抗凝固薬（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス等）は併用可能とされたが、長期投与は禁止された。経口抗凝固薬は併用禁止とされた。GPⅡb/Ⅲa 受容体拮抗薬は併用可能とされた。なお、アスピリン以外の抗血小板薬は併用禁止とされたが、投与中に ACS の発症等で PCI を施行し、2 剤併用抗血小板療法が必要と判断された場合には、改変治験薬として盲検を保ったまま、本薬 60 mg 群及び本薬 90 mg 群の被験者は本薬 90 mg 1 日 2 回¹⁸⁾とクロピドグレルのプラセボの投与、プラセボ群の被験者はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回と本薬のプラセボの投与に移行できるデザインとされた。なお、治験薬変更後の 2 剤併用抗血小板療法の期間も治験期間として取り扱われた。

主な選択基準は、自然発症と思われる心筋梗塞（処置前後に発症したことがわかっているものや明らかな二次性の心筋梗塞〔極度の低血圧、緊急性高血圧、頻脈又は極度の貧血に起因するなど〕を除く）の既往があり、直近の心筋梗塞発症が無作為割付け前 1～3 年の期間中であり、かつ①年齢 65 歳以上、②薬物療法を必要とする糖尿病、③2 度目の自然発症と思われる心筋梗塞の既往歴（1 年以上前）、③血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患¹⁹⁾の既往歴（血行再建した多枝病変もこの選択基準に該当する）、④末期ではない慢性の腎機能不全（Cockcroft-Gault 式による CrCL 60 mL/min 未満）、のい

¹⁸⁾ ACS に対する海外の承認用法・用量は、PLATO 試験の成績に基づき「初回負荷用量として 180 mg を投与し、その後、90 mg を 1 日 2 回投与する」である。

¹⁹⁾ 主要冠動脈領域 2 カ所における 50%以上の狭窄と定義され、主要冠動脈領域は、冠動脈の主要枝、主要側枝又はバイパスグラフトを含む主要領域（左前下行枝、高位側壁枝、左回旋枝、右冠動脈）とされた。

いずれか1つ以上が確認されている患者とされた。有効性評価項目のイベントは、CECにより盲検下で評価された。

7.3.3.1 試験全体の成績

無作為割付けされた21162例（本薬60mg群7045例、本薬90mg群7050例、プラセボ群7067例、以下同順）がFAS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20942例（6958例、6988例、6996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うち、治験薬中止例は5728例（1999例、2233例、1496例）であり、主な中止理由は、有害事象3475例（1257例、1434例、784例）、患者判断1914例（635例、689例、590例）、選択除外基準違反115例（38例、32例、45例）、治験実施計画書の重大な逸脱74例（23例、35例、16例）であった。

治験薬の投与期間（中央値）は、本薬60mg群29.4カ月、本薬90mg群28.3カ月、プラセボ群30.4カ月であった。

有効性の主要評価項目は、「無作為割付けから心血管死、非致命的な心筋梗塞又は非致命的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間」とされ、副次的評価項目は「無作為割付けから心血管死が発生するまでの期間」、「無作為割付けから死亡（死因を問わない）までの期間」、「無作為割付けから心血管死、非致命的な心筋梗塞、非致命的な脳卒中又は緊急の冠動脈血行再建のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間」、「無作為割付けから心血管死、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間」、「無作為割付けから冠動脈疾患による死亡、非致命的な心筋梗塞又は非致命的な脳卒中のうちいずれかのイベントが最初に発生するまでの期間」等とされた。有効性の各評価項目の結果は表31のとおりであった。

有効性の主要評価項目に関する群間比較がなされた結果、本薬60mg群及び90mg群での主要評価項目の複合イベントの発現率はいずれもプラセボ群と比較して有意に低かった（本薬60mg群： $p=0.0043$ 、本薬90mg群： $p=0.0080$ 、投与群を因子としたCox比例ハザードモデル、複数の検討用量及び中間解析の実施を考慮した有意水準は両側0.02598）。

表31：有効性の各評価項目の発現状況（試験全体のFAS）（提出資料一部改変）

	本薬60mg群 (7045例)		本薬90mg群 (7050例)		プラセボ群 (7067例)	
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%
	ハザード比* [95%信頼区間]		ハザード比* [95%信頼区間]			
心血管死、非致命的な心筋梗塞、又は非致命的な脳卒中の複合イベント	487 (6.9)	7.8	493 (7.0)	7.8	578 (8.2)	9.0
	0.84 [0.74, 0.95]		0.85 [0.75, 0.96]			
心血管死	174 (2.5)	2.9	182 (2.6)	2.9	210 (3.0)	3.4
	0.83 [0.68, 1.01]		0.87 [0.71, 1.06]			
死亡（死因を問わない）	289 (4.1)	4.7	326 (4.6)	5.1	326 (4.6)	5.2
	0.89 [0.76, 1.04]		1.00 [0.86, 1.16]			
心血管死、非致命的な心筋梗塞、非致命的な脳卒中又は緊急の冠動脈血行再建の複合イベント	542 (7.7)	8.5	563 (8.0)	8.9	644 (9.1)	10.0
	0.84 [0.75, 0.94]		0.87 [0.78, 0.98]			
無作為割付けから心血管死、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院の複合イベント	584 (8.3)	9.2	600 (8.5)	9.5	684 (9.7)	10.6
	0.85 [0.76, 0.95]		0.87 [0.78, 0.98]			
冠動脈疾患による死亡、非致命的な心筋梗塞又は非致命的な脳卒中の複合イベント	445 (6.3)	7.1	438 (6.2)	7.0	535 (7.6)	8.3
	0.83 [0.73, 0.94]		0.82 [0.72, 0.93]			

*投与群を因子としたCox比例ハザードモデルに基づき、プラセボ群に対するハザード比を算出

KM%：KM法により算出した36カ月時点でのイベント発現率

主要評価項目の累積発現率の推移は図7に示した KM 曲線のとおりであった。

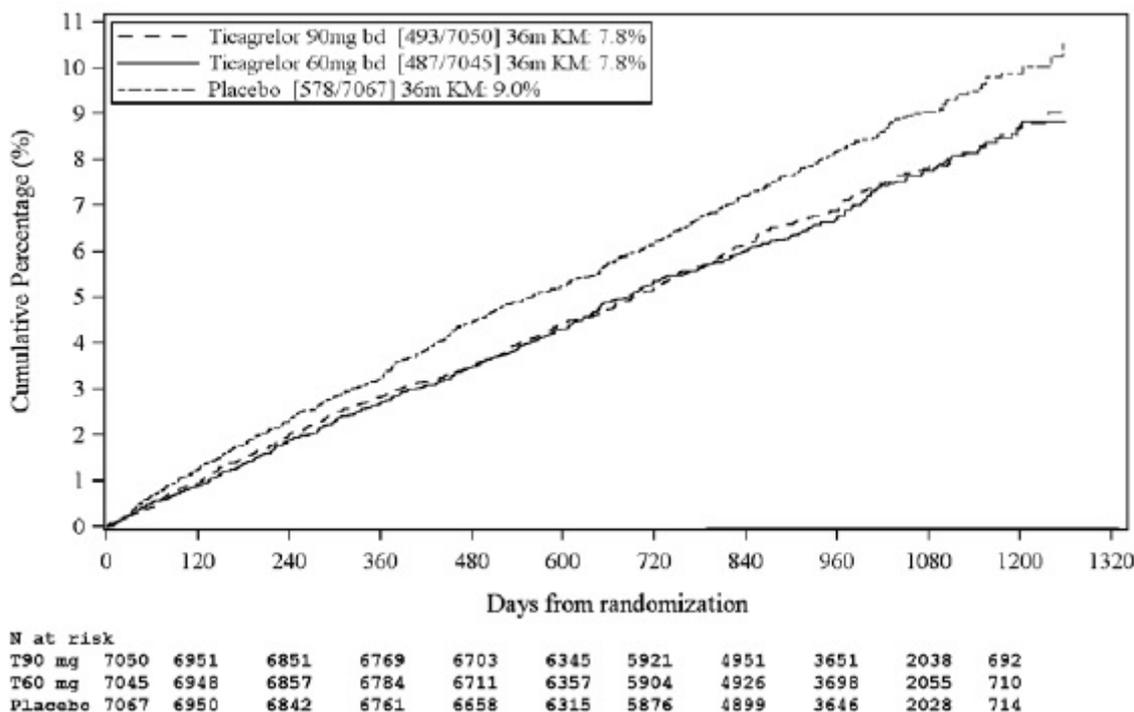


図7：有効性主要評価項目の累積発現率の推移（試験全体の FAS）

bd：1日2回

安全性の評価項目とされた、TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間、TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間、PLATO 試験の定義による Major bleeding²⁰⁾が最初に発現するまでの期間の結果は、表 32 のとおりであった。

表 32：TIMI の定義による Major bleeding、Major 又は Minor bleeding、及び PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間（試験全体の安全性解析対象集団）（提出資料一部改変）

	本薬 60 mg 群 (6958 例)		本薬 90 mg 群 (6988 例)		プラセボ群 (6996 例)	
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%
	ハザード比* [95%信頼区間]		ハザード比* [95%信頼区間]			
TIMI 定義による Major bleeding	115 (1.7)	2.3	127 (1.8)	2.6	54 (0.8)	1.1
	2.32 [1.68, 3.21]		2.69 [1.96, 3.70]			
TIMI 定義による Major 又は Minor bleeding	168 (2.4)	3.4	192 (2.7)	3.9	72 (1.0)	1.4
	2.54 [1.93, 3.35]		3.05 [2.32, 4.00]			
PLATO 試験の定義による Major bleeding	172 (2.5)	3.5	199 (2.8)	4.0	73 (1.0)	1.4
	2.57 [1.95, 3.37]		3.12 [2.38, 4.07]			

*投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき、プラセボ群に対するハザード比を算出
KM%：KM 法により算出した 36 カ月時点でのイベント発現率

²⁰⁾ PLATO 試験の定義に基づいて、CEC により「致命的又は生命を脅かす Major bleeding」又は「その他の Major bleeding」と判定されたもの

治療期間中に発現した有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬 60 mg 群 75.7%（5268/6958 例）、本薬 90 mg 群 76.2%（5327/6988 例）、プラセボ群 69.1%（4837/6996 例）であった。いずれかの群で 2% 以上に発現した有害事象（出血を含む）は、表 33 のとおりであった。

表 33：いずれかの群で 2% 以上に発現した有害事象：試験全体の安全性解析対象集団（提出資料一部改変）

基本語 (PT) (MedDRA version 17.0)	本薬 60 mg 群 (6958 例)	本薬 90 mg 群 (6988 例)	プラセボ群 (6996 例)
呼吸困難	865 (12.4)	1087 (15.6)	309 (4.4)
鼻出血	422 (6.1)	511 (7.3)	156 (2.2)
内出血発生の増加傾向	419 (6.0)	460 (6.6)	62 (0.9)
挫傷	349 (5.0)	376 (5.4)	108 (1.5)
鼻咽頭炎	347 (5.0)	340 (4.9)	349 (5.0)
非心臓性胸痛	341 (4.9)	316 (4.5)	374 (5.3)
浮動性めまい	290 (4.2)	304 (4.4)	261 (3.7)
特発性血腫	218 (3.1)	269 (3.8)	41 (0.6)
高血圧	282 (4.1)	240 (3.4)	290 (4.1)
気管支炎	187 (2.7)	217 (3.1)	180 (2.6)
下痢	228 (3.3)	210 (3.0)	173 (2.5)
背部痛	226 (3.2)	195 (2.8)	226 (3.2)
外傷性血腫	160 (2.3)	193 (2.8)	45 (0.6)
頭痛	175 (2.5)	192 (2.7)	182 (2.6)
疲労	205 (2.9)	190 (2.7)	207 (3.0)
狭心症	170 (2.4)	187 (2.7)	215 (3.1)
尿路感染	146 (2.1)	173 (2.5)	134 (1.9)
関節痛	205 (2.9)	169 (2.4)	204 (2.9)
心房細動	198 (2.8)	163 (2.3)	178 (2.5)
斑状出血	106 (1.5)	146 (2.1)	17 (0.2)
四肢痛	146 (2.1)	144 (2.1)	176 (2.5)
咳嗽	194 (2.8)	140 (2.0)	177 (2.5)
悪心	149 (2.1)	139 (2.0)	131 (1.9)
インフルエンザ	137 (2.0)	130 (1.9)	150 (2.1)
血尿	150 (2.2)	125 (1.8)	78 (1.1)
筋肉痛	135 (1.9)	121 (1.7)	159 (2.3)
変形性関節症	133 (1.9)	112 (1.6)	149 (2.1)
末梢性浮腫	124 (1.8)	110 (1.6)	173 (2.5)
糖尿病	138 (2.0)	104 (1.5)	140 (2.0)

発現例数 (%)

治療期間中における死亡（出血による死亡を含む）は、本薬 60 mg 群で 149 例、本薬 90 mg 群 161 例、プラセボ群で 203 例に認められた。いずれかの群で発現割合が 0.2% 以上であった死亡に至った有害事象（出血を含む）（群毎の発現割合）は、死亡（本薬 60 mg 群 0.2%、本薬 90 mg 群 0.3%、プラセボ群 0.4%、以下同順）、心突然死（0.3%、0.3%、0.4%）、急性心筋梗塞（0.1%、0.1%、0.3%）であった。死亡に至った有害事象（出血による死亡を含む）のうち、本薬 60 mg 群の死亡 2 例、肺炎球菌性敗血症、扁平上皮癌、脳出血、出血性卒中、虚血性脳卒中、くも膜下出血、急性心筋梗塞、穿孔性胃潰瘍、胃腸出血、硬膜外血腫各 1 例、本薬 90 mg 群の自殺既逐、頭蓋内出血、急性心筋梗塞、死亡各 1 例、プラセボ群の出血性卒中 3 例、心停止、心血管不全、呼吸困難、出血性十二指腸潰瘍、胃腸出血、上部消化管出血、突然死各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治療期間中に発現した重篤な有害事象（死亡及び出血を含む）の発現割合は、本薬 60 mg 群 21.5%（1499/6958 例）、本薬 90 mg 群 21.7%（1514/6988 例）、プラセボ群 21.6%（1511/6996 例）であった。

いずれかの群で 0.5%以上に発現した重篤な有害事象（死亡及び出血を含む）（群毎の発現割合）は、非心臓性胸痛（1.3%、1.3%、1.3%）、心房細動（1.1%、0.8%、0.7%）、肺炎（0.6%、0.7%、0.8%）、慢性閉塞性肺疾患（0.4%、0.6%、0.5%）、うっ血性心不全（0.5%、0.5%、0.4%）、狭心症（0.5%、0.5%、0.7%）、心不全（0.6%、0.4%、0.5%）、変形性関節症（0.6%、0.4%、0.8%）、前立腺癌（0.4%、0.4%、0.5%）であった。このうち、本薬 60 mg 群の非心臓性胸痛、慢性閉塞性肺疾患各 1 例、本薬 90 mg 群の非心臓性胸痛 2 例、慢性閉塞性肺疾患、心不全各 1 例、プラセボ群の肺炎、狭心症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬 60 mg 群 16.1%（1117/6958 例）、本薬 90 mg 群 18.7%（1306/6988 例）、プラセボ群 8.5%（596/6996 例）であった。投与中止に至った有害事象（出血を含む）のうち、いずれかの群で 0.3%以上に発現した有害事象（群毎の発現割合）は、呼吸困難（4.0%、6.0%、0.7%）、内出血発生の増加傾向（0.9%、1.3%、0.1%）、鼻出血（0.7%、1.0%、0.2%）、心房細動（1.2%、0.8%、1.1%）、特発性血腫（0.6%、0.8%、0%）、浮動性めまい（0.4%、0.5%、0.3%）、下痢（0.4%、0.3%、0.2%）、悪心（0.3%、0.3%、0.2%）、挫傷（0.3%、0.3%、0.1%）、上腹部痛（0.3%、0.2%、0.2%）、血尿（0.3%、0.2%、0.1%）であった。

7.3.3.2 日本人部分集団の成績

無作為割付けされた 903 例（本薬 60 mg 群 301 例、本薬 90 mg 群 302 例、プラセボ群 300 例、以下同順）が FAS 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 895 例（299 例、299 例、297 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うち、治験薬中止例は 143 例（47 例、54 例、42 例）であり、主な中止理由は、有害事象 90 例（31 例、29 例、30 例）、患者判断 42 例（12 例、22 例、8 例）であった。

治験薬の投与期間（中央値）は、本薬 60 mg 群 28.7 カ月、本薬 90 mg 群 26.6 カ月、プラセボ群 26.4 カ月であった。

有効性の各評価項目の結果は表 34 のとおりであった。

表 34：有効性の各評価項目の発現状況（日本人部分集団の FAS）（提出資料一部改変）

	本薬 60 mg 群 (301 例)		本薬 90 mg 群 (302 例)		プラセボ群 (300 例)	
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%
心血管死、非致死的心筋梗塞、又は非致死的心筋梗塞中の複合イベント	8 (2.7)	3.3	6 (2.0)	2.5	11 (3.7)	4.4
心血管死	3 (1.0)	1.6	1 (0.3)	0.3	1 (0.3)	0.3
死亡（死因を問わない）	6 (2.0)	2.7	6 (2.0)	2.4	5 (1.7)	2.3
心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的心筋梗塞中又は緊急の冠動脈血行再建の複合イベント	9 (3.0)	3.6	6 (2.0)	2.5	16 (5.3)	6.2
無作為割付けから心血管死、冠動脈又は脳血管動脈の血栓症による入院の複合イベント	9 (3.0)	3.6	7 (2.3)	2.8	16 (5.3)	6.2
冠動脈疾患による死亡、非致死的心筋梗塞又は非致死的心筋梗塞中の複合イベント	7 (2.3)	3.0	6 (2.0)	2.5	11 (3.7)	4.4

KM%：KM 法により算出した 36 カ月時点でのイベント発現率

主要評価項目の累積発現率の推移は図 8 に示した KM 曲線のとおりであった。

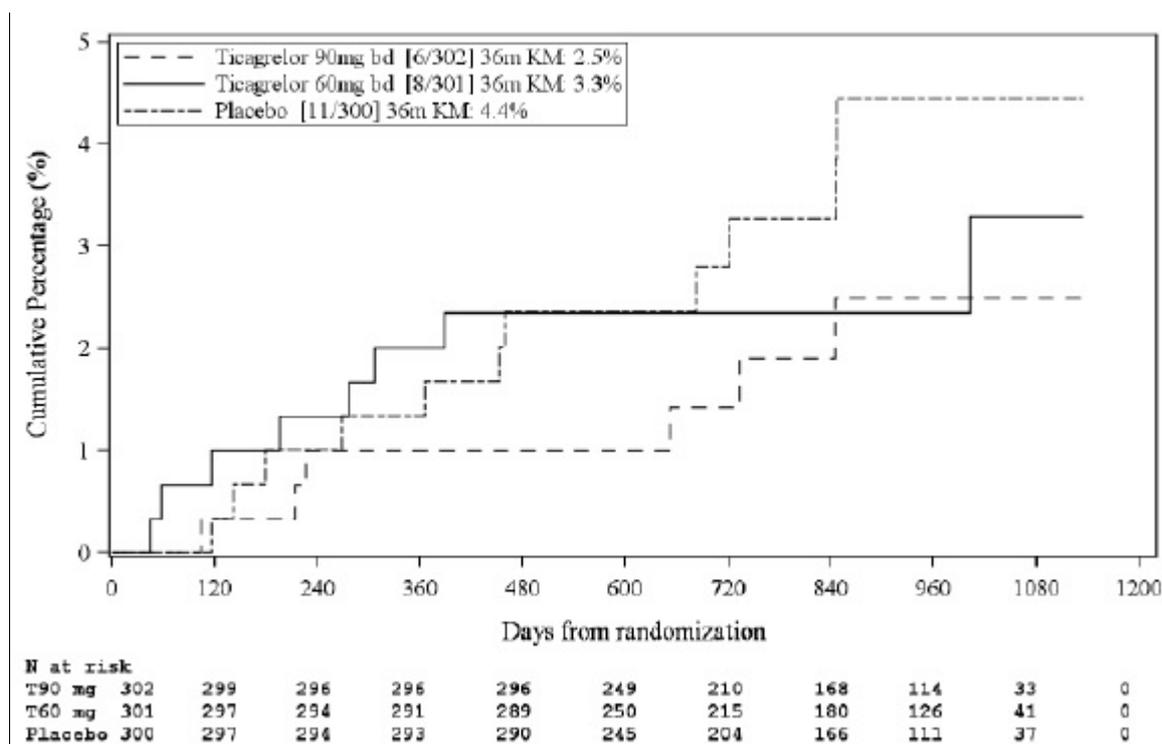


図 8：有効性主要評価項目の累積発現率の推移（日本人部分集団の FAS）

bd：1日2回

安全性の評価項目とされた、TIMI の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間、TIMI の定義による Major 又は Minor bleeding が最初に発現するまでの期間、PLATO 試験の定義による Major bleeding²¹⁾が最初に発現するまでの期間の結果は表 35 のとおりであった。

表 35：TIMI の定義による Major bleeding、Major 又は Minor bleeding、及び PLATO 試験の定義による Major bleeding が最初に発現するまでの期間（日本人部分集団の安全性解析対象集団）（提出資料一部改変）

	本薬 60 mg 群 (299 例)		本薬 90 mg 群 (299 例)		プラセボ群 (297 例)	
	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%	発現例数 (%)	KM%
TIMI 定義による Major bleeding	11 (3.7)	4.5	4 (1.3)	1.7	3 (1.0)	1.2
TIMI 定義による Major 又は Minor bleeding	16 (5.4)	7.2	9 (3.0)	3.8	3 (1.0)	1.2
PLATO 試験の定義による Major bleeding	17 (5.7)	7.6	9 (3.0)	3.8	3 (1.0)	1.2

KM%：KM 法により算出した 36 カ月時点でのイベント発現率

治療期間中に発現した有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬 60 mg 群 91.6%（274/299 例）、本薬 90 mg 群 87.6%（262/299 例）、プラセボ群 86.2%（256/297 例）であった。いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（出血を含む）は、表 36 のとおりであった。

²¹⁾ PLATO 試験の定義に基づいて、CEC により「致命的又は生命を脅かす Major bleeding」又は「その他の Major bleeding」と判定されたもの

表 36：いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象：日本人部分集団の安全性解析対象集団
(提出資料一部改変)

基本語 (PT) (MedDRA version 17.0)	本薬 60 mg 群 (299 例)	本薬 90 mg 群 (299 例)	プラセボ群 (297 例)
鼻咽頭炎	99 (33.1)	86 (28.8)	88 (29.6)
挫傷	43 (14.4)	46 (15.4)	9 (3.0)
内出血発生の増加傾向	50 (16.7)	39 (13.0)	5 (1.7)
鼻出血	31 (10.4)	37 (12.4)	11 (3.7)
背部痛	26 (8.7)	22 (7.4)	23 (7.7)
糖尿病	16 (5.4)	18 (6.0)	17 (5.7)
高尿酸血症	8 (2.7)	17 (5.7)	4 (1.3)
便秘	11 (3.7)	16 (5.4)	22 (7.4)
下痢	20 (6.7)	15 (5.0)	15 (5.1)
白内障	14 (4.7)	14 (4.7)	13 (4.4)
湿疹	17 (5.7)	14 (4.7)	11 (3.7)
関節痛	19 (4.2)	11 (3.7)	16 (5.4)
齲歯	5 (1.7)	11 (3.7)	12 (4.0)
高血圧	19 (6.4)	10 (3.3)	8 (2.7)
浮動性めまい	13 (4.3)	9 (3.0)	9 (3.0)
胃炎	6 (2.0)	9 (3.0)	8 (2.7)
呼吸困難	11 (3.7)	8 (2.7)	2 (0.7)
顔面損傷	2 (0.7)	8 (2.7)	1 (0.3)
帯状疱疹	6 (2.0)	8 (2.7)	7 (2.4)
インフルエンザ	5 (1.7)	8 (2.7)	11 (3.7)
不眠症	7 (2.3)	8 (2.7)	11 (3.7)
大腸ポリープ	9 (3.0)	8 (2.7)	4 (1.3)
筋肉痛	7 (2.3)	8 (2.7)	7 (2.4)
喘息	3 (1.0)	7 (2.3)	0 (0)
斑状出血	1 (0.3)	7 (2.3)	0 (0)
痔核	6 (2.0)	7 (2.3)	4 (1.3)
非心臓性胸痛	11 (3.7)	7 (2.3)	12 (4.0)
四肢痛	6 (2.0)	7 (2.3)	4 (1.3)
上腹部痛	5 (1.7)	6 (2.0)	6 (2.0)
気管支炎	7 (2.3)	6 (2.0)	6 (2.0)
咳嗽	12 (4.0)	6 (2.0)	8 (2.7)
鉄欠乏性貧血	4 (1.3)	6 (2.0)	2 (0.7)
靭帯捻挫	10 (3.3)	6 (2.0)	4 (1.3)
悪心	8 (2.7)	6 (2.0)	5 (1.7)
変形性関節症	10 (3.3)	6 (2.0)	10 (3.4)
外傷性出血	7 (2.3)	6 (2.0)	2 (0.7)
心房細動	10 (3.3)	5 (1.7)	8 (2.7)
外傷性血腫	7 (2.3)	5 (1.7)	3 (1.0)
回転性めまい	7 (2.3)	5 (1.7)	8 (2.7)
胸部不快感	7 (2.3)	4 (1.3)	5 (1.7)
結膜出血	10 (3.3)	4 (1.3)	1 (0.3)
皮脂欠乏性湿疹	3 (1.0)	4 (1.3)	9 (3.0)
喀血	8 (2.7)	4 (1.3)	1 (0.3)
頭痛	9 (3.0)	4 (1.3)	6 (2.0)
関節周囲炎	7 (2.3)	4 (1.3)	9 (3.0)
歯周炎	12 (4.0)	4 (1.3)	5 (1.7)
そう痒症	8 (2.7)	4 (1.3)	7 (2.4)
発疹	5 (1.7)	4 (1.3)	9 (3.0)
季節性アレルギー	6 (2.0)	4 (1.3)	3 (1.0)

表 36：いずれかの群で2%以上に発現した有害事象：日本人部分集団の安全性解析対象集団
(提出資料一部改変) (続き)

基本語 (PT) (MedDRA version 17.0)	本薬 60 mg 群 (299 例)	本薬 90 mg 群 (299 例)	プラセボ群 (297 例)
良性前立腺肥大症	7 (2.3)	3 (1.0)	6 (2.0)
胃腸炎	13 (4.3)	3 (1.0)	10 (3.4)
血便排泄	6 (2.0)	3 (1.0)	2 (0.7)
血尿	6 (2.0)	3 (1.0)	3 (1.0)
感覚鈍麻	8 (2.7)	3 (1.0)	7 (2.4)
筋骨格痛	12 (4.0)	3 (1.0)	4 (1.3)
変形性脊椎症	7 (2.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
嘔吐	6 (2.0)	3 (1.0)	5 (1.7)
腹部不快感	6 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)
鼻炎	7 (2.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	6 (2.0)	1 (0.3)	6 (2.0)
裂傷	13 (4.3)	1 (0.3)	3 (1.0)
腰部脊柱管狭窄症	7 (2.3)	1 (0.3)	2 (0.7)

発現例数 (%)

治療期間中における死亡（出血による死亡を含む）は、本薬 60 mg 群で 2 例（冠動脈閉塞、扁平上皮癌各 1 例）、本薬 90 mg 群で 4 例（肺の悪性新生物、機械的イレウス、胸膜悪性中皮腫、遠隔転移を伴う肺癌各 1 例）、プラセボ群で 3 例（急性心筋梗塞、遠隔転移を伴う胃癌、自殺既遂各 1 例）に認められ、本薬 60 mg 群の扁平上皮癌は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治療期間中に発現した重篤な有害事象（死亡及び出血を含む）の発現割合は、本薬 60 mg 群 23.7% (71/299 例)、本薬群 90 mg 群 17.1% (51/299 例)、プラセボ群 18.2% (54/297 例) であった。いずれかの群で 0.5% 以上に発現した重篤な有害事象（死亡及び出血を含む）（群毎の発現割合）は、心房細動 (0.7%、0%、0%)、慢性閉塞性肺疾患 (0%、0%、1.0%)、心不全 (0%、0.7%、0.3%)、前立腺癌 (0.7%、0.3%、0%)、外傷性頭蓋内出血 (0.7%、0%、0.7%)、良性前立腺肥大症 (0.7%、0%、0.3%)、糖尿病 (0.7%、0.3%、0.3%)、大腸ポリープ (0.7%、1.0%、0.3%)、結腸癌 (1.3%、0.3%、0%)、出血性腸憩室 (1.3%、0.7%、0%)、白内障 (1.0%、1.3%、0.7%)、胃癌 (0.3%、1.0%、0.3%)、大腸腺腫 (0%、0.7%、0.3%)、頭位性回転性めまい (0.3%、0.7%、0.7%)、冠動脈狭窄 (0%、0.7%、0%)、帯状疱疹 (0.3%、0%、0.7%)、イレウス (0.7%、0.3%、0%)、機械的イレウス (0%、0.7%、0%)、遠隔転移を伴う胃癌 (0%、0%、0.7%)、腫瘍出血 (0.7%、0%、0%) であった。このうち、本薬 60 mg 群の出血性腸憩室 4 例、腫瘍出血 2 例、本薬 90 mg 群の出血性腸憩室 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象（出血を含む）の発現割合は、本薬 60 mg 群 8.7% (26/299 例)、本薬 90 mg 群 7.4% (22/299 例)、プラセボ群 7.1% (21/297 例) であった。投与中止に至った有害事象（出血を含む）のうち、いずれかの群で 0.5% 以上に発現した有害事象（群毎の発現割合）は、内出血発生の増加傾向 (1.3%、0.7%、0%)、鼻出血 (0.7%、0.3%、0.3%)、心房細動 (0.3%、1.0%、0.3%)、外傷性頭蓋内出血 (0.7%、0%、0.7%)、出血性腸憩室 (1.0%、0.3%、0%) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 PCIが適用されるACSについて

7.R.1.1 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、PCIの適用が考慮される日本人ACS（UA、NSTEMI、STEMI）患者における本薬の臨床的位置付けと有用性について、アジア共同第Ⅲ相試験、PLATO試験等の国内外の臨床試験成績に基づき、クロピドグレル等の類薬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。国内では、最新のACS診療に対するガイドライン（JCS 2012、JCS 2013）において、ステント留置を伴うPCIが予定されるACS症例に対しては、アスピリンとチエノピリジン系抗血小板薬のDAPTを行うことがクラスI（手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している）として推奨されている。チエノピリジン系抗血小板薬については、クロピドグレルがチクロピジンよりも推奨されており、クロピドグレルが投与できない場合にチクロピジンを投与することと記載されている。現在、国内においてACSの治療に関する適応症を有するチエノピリジン系抗血小板薬はクロピドグレル、チクロピジン及びプラスグレルであり、いずれも、作用発現が遅い、患者間で薬効にばらつきがある、遺伝多型による影響を受ける、血小板に対する結合が不可逆である等の特徴が共通している。したがって、効果の発現に代謝活性化を必要とせず、効果の発現及び消失が速く、患者間及び治療期間中での効果にばらつきが少なく、IPAがクロピドグレルよりも高く、出血のリスクが上昇しない抗血小板薬があれば、ACS患者にとって非常に有用性が高いと考える。

チエノピリジン系抗血小板薬であるクロピドグレル及びプラスグレルは、薬効発現のために代謝活性化が必要であり、生成された活性代謝物がP2Y₁₂受容体に不可逆的に結合することにより血小板に作用する。一方、本薬は、CPTPsに分類される抗血小板薬であり、P2Y₁₂受容体に可逆的に結合することにより血小板に作用する（J Thromb Haemost 2009; 7:1556-65）。そのため、クロピドグレルに比べ、血小板凝集阻害の作用発現が早い。アスピリンの投与を受けている安定期の冠動脈疾患患者を対象としたOFFSET試験（D5130C00048試験：CTD 5.3.4.2-2）の結果、本薬初回負荷用量180 mgの投与0.5時間後のIPAは約40.7%で、投与2～4時間後までに最高値（87.9～89.6%）に達しており、90%の被験者では投与2時間後までに70%を超えていた。また、本薬投与時のIPAは投与2～8時間後にわたり87～89%で維持された。さらに、血小板機能の回復は、クロピドグレル投与例では新たな血小板の形成に依存するのに対し、本薬では薬剤の消失に依存すると考えられるため、クロピドグレルに比べて作用の消失も早い。OFFSET試験では、クロピドグレルの最終投与120時間後のIPAは本薬の最終投与72時間後のIPAと同程度であったことも踏まえると、クロピドグレルの代わりに本薬を投与することで、比較的緊急を要する手術が予定された患者における出血のリスクを最小限に抑えることができると考える。

PLATO試験において、致命的又は生命を脅かすMajor bleedingの発現率は、本薬群とクロピドグレル群で同程度であった（PLATO試験の定義によるMajor bleeding：ハザード比 [95%信頼区間] 1.04 [0.95, 1.13]、致命的又は生命を脅かすMajor bleeding：ハザード比 [95%信頼区間] 1.03 [0.90, 1.16]）。また、PLATO試験の侵襲的治療予定例の部分集団を対象とした解析の結果、本薬群では治験薬投与中止後のより早期にCABGが施行されたにもかかわらず、CABGに関連するPLATO試験の定義による致命的又は生命を脅かすMajor bleedingの発現率は、本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。なお、海外と比べ日本ではCABGの施行率は低いため、アジア共同第Ⅲ相試験においてはCABG施行例の数は非常に少なかったが（日本人サブグループにおいて15例（2.2%、本薬群10例、クロピドグレル群5例））、

CABGに関連する PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現症例数は、本薬群 8 例、クロピドグレル群 5 例であった。

また、本薬は、ENT-1 を阻害することによりアデノシンの細胞内への取り込みを抑制するという作用機序も有している (J Cardiovasc Pharmacol Ther 2012; 17: 164-72、J Cardiovasc Pharmacol Ther 2013; 19: 209-19)。本薬の ENT-1 に対する親和性 ($K_i=67$ nmol/L) は、 $P2Y_{12}$ 受容体に対する親和性 ($K_i=2$ nmol/L) よりも低く、ENT-1 阻害薬であるジピリダモールの ENT-1 に対する親和性 ($K_i=6$ nmol/L) (J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014; 19: 209-19) と比べても低い。アデノシンは、4 種類の受容体 (A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 及び A_3) との相互作用により、心保護作用、血管拡張作用、炎症制御作用及び血小板抑制作用を示す (Cell Death Differ 2007; 14: 1315-23)。ENT-1 が阻害されると、アデノシンの細胞内代謝が間接的に阻害され、アデノシンの半減期が延長することにより局所でのアデノシンの細胞外濃度が上昇し、アデノシンの局所作用が増強すると考える。健康被験者を対象とした臨床試験では、本薬 180 mg の投与 2 時間後に、アデノシン誘発冠血流量増加及び呼吸困難感の症状の亢進が認められ (J Am Coll Cardiol 2013; 61: 723-7)、PCI を施行した非 ST 上昇型 ACS 患者を対象とした臨床試験では、プラスグレル群に比し本薬群で、アデノシン誘発冠血流速度上昇が亢進していた (Circ Cardiovasc Interv 2013; 6: 277-83)。

PLATO 試験の本薬群では、心血管死だけではなく、全死亡 (死因を問わない) の発現率もクロピドグレル群と比較して有意に低く、また、肺炎、敗血症、多臓器不全等の、感染又は炎症に関連した死亡例がクロピドグレル群よりも少なかった。当該所見に関する機序は不明ではあるが、本薬による $P2Y_{12}$ 受容体阻害を介した血小板凝集阻害作用が強く安定していること及び ENT-1 を介したアデノシンの細胞内への再取り込みを抑制することに起因するものと考えられる。PLATO 試験の死亡についての事後解析 (ITT 集団) の結果、本薬群ではクロピドグレル群に比べ、肺炎後の死亡率が 43% 低かった (肺炎患者における全死亡: 本薬群 14.1% (29/206 例)、クロピドグレル群 23.8% (55/231 例))。アジア共同第 III 相試験では、各群に 10 例ずつ肺炎を発現した患者がおり、そのうち 3 例が死亡に至った (本薬群 1 例、クロピドグレル群 2 例)。

CYP2C19 の PM ではクロピドグレルの有効性が低下することが知られており (Circulation 2004; 109: 3171-5)、クロピドグレルの米国添付文書の「WARNING」欄には、患者が CYP2C19 の PM の場合、医師は代替治療を考慮するよう注意喚起がなされ、国内添付文書の「その他の注意」の項でも、CYP2C19 の PM に対する投与に関して注意喚起がなされている。なお、CYP2C19 の PM の割合は、日本人 (18~22.5%) の方が欧米人 (2~5%) と比較して高い (Pharmacogenomics 2007; 8: 1199-210)。

PLATO 試験における ACS 患者 10285 例を対象とした遺伝子サブスタディの結果、CYP2C19 遺伝多型に関わらず、クロピドグレル群に比し本薬群では心血管死、心筋梗塞及びステント血栓症のイベント発現率が低く、PLATO 試験の定義による Major bleeding については本薬群とクロピドグレル群で同様の発現率であった。虚血性イベントに関しては、CYP2C19 遺伝多型に関わらず、クロピドグレル群に比し本薬群で優れたベネフィットが認められた。以上より、本薬は CYP2C19 の遺伝子型によらずベネフィットを示すと考えており、ACS 患者に対する治療の選択肢の一つとなり得ると考える。なお、アジア共同第 III 相試験において ACS 患者 380 例を対象とした遺伝子サブスタディを実施した結果、PLATO 試験の定義による Major bleeding と血管性イベントの発現数は限られていたものの、本薬の有効性及び安全性が遺伝子型に依存することを示唆する明らかな兆候は認められなかった。

本薬はクロピドグレルと異なり CYP2C19 による代謝活性化を必要としないため、プロトンポンプ阻害剤等の CYP2C19 阻害剤との併用においても薬物相互作用は発現しない。

クロピドグレルの投与により、無顆粒球症、TTP等の血液疾患や肝機能障害が発現することがあるとの報告がある。一方、これまでに実施した本薬の臨床試験において、本薬投与による無顆粒球症及びTTPは報告されていないことから、これらの疾患を発症するリスクを有する患者にDAPTを行う必要がある場合には、本薬がクロピドグレルの代替薬になり得ると考える。

チエノピリジン系薬剤間で交差アレルギー反応が発現するとの報告があるため、クロピドグレルの投与開始前には、他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン、プラスグレル等）に対する過敏症の既往歴の有無を患者に確認する必要がある。一方、本薬の投与に関連した好中球減少症、顆粒球減少症、汎血球減少症及び再生不良性貧血について、AstraZeneca社の臨床試験データベース及びグローバル安全性データベース（SAPPHIRE）並びに米国FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）データベースを包括的に評価した結果、本薬投与と血液疾患発現との関連性は示されていないと判断した。

以上より、本薬はプロドラッグであるクロピドグレル、プラスグレル及びチクロピジンとは異なり、血小板凝集阻害作用の発現及び消失が早く、患者間での効果のばらつきも少ないことが薬力学試験で確認されており、これらの薬剤特性はPCIを予定しているACS患者にとって有用であると考えられる。クロピドグレルと本薬においては、安全性上の問題となる事象の発現頻度はチクロピジンと比べて低く、より安全な薬剤と期待される。さらに、アジア共同第Ⅲ相試験の結果を考察し、PCIが適応される日本人ACS患者において、本薬のリスク・ベネフィットバランスはクロピドグレルに劣ることはなく（「7.R.1.2.3 アジア共同第Ⅲ相試験における日本人の成績について」の項参照）、アジア共同第Ⅲ相試験及びPLATO試験を含む本薬の臨床試験成績を総合的に鑑みると、日本人と日本人以外の患者で本薬の有効性及び安全性が異なることはないと考え、本薬は許容できるリスク・ベネフィットバランスを示す有用な新規薬剤である（「7.R.1.2.4 海外試験成績の本邦における承認申請での利用、及び日本人における本薬の有効性について」項参照）。以上を踏まえ、海外における本薬の臨床試験成績及びガイドラインでの位置付けに、日本人での本薬の臨床試験成績を加味して検討を行った結果、本邦においてACSの治療に対しアスピリンとの併用によるDAPTとしてすでに使用されているクロピドグレルと同様に、本薬はPCIが適用される日本人ACS患者に対する治療選択肢の一つになると考える。

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。PCIの適用されるACS患者では、アスピリンと他の抗血小板薬のDAPTが標準的な治療として確立されているが、クロピドグレルの承認後にはアスピリンと併用される抗血小板薬としてクロピドグレルが多くの症例で選択されてきた。本薬は、既承認のチエノピリジン系の抗血小板薬とは異なる作用様式及び副作用プロファイルを有することから、無顆粒球症やTTP等、既承認のチエノピリジン系の抗血小板薬特有の副作用を始めとした有害事象が発現したPCIが適用されるACS患者では、アスピリンと併用して用いられる代替の抗血小板薬として、治療の選択肢を増やす意義のある薬剤となる可能性がある。また、チエノピリジン系の抗血小板薬との比較において、本薬には、P2Y₁₂受容体への結合が可逆的である、血小板凝集抑制作用の発現と消失が早い、代謝による活性化を必要としないためCYP2C19の遺伝多型の影響を受けず薬学的効果に個人差が少ない等の特徴があることから、その差により生じる臨床的メリットの大きさは明確とは言い難いものの、PCI施行患者において、アスピリンと併用する抗血小板薬の選択肢を広げる意味でも、医療現場に提供する意義のある薬剤である。

しかしながら、海外では、PLATO試験の成績に基づき承認され、国際的なガイドラインではPCIの適用されるACS患者における抗血小板療法の標準薬の一つとして記載されている一方で、アジア共同第

Ⅲ相試験における全集団及び日本人部分集団で認められた本薬の有効性及び安全性の結果は、いずれもクロピドグレルに比較して劣る傾向であったことは軽視できない。アジア共同Ⅲ相試験の結果の解釈においては、本薬群とクロピドグレル群の成績を統計学的に比較できるほどの症例数ではなかったことに留意する必要がある。一方、本薬群とクロピドグレル群の有効性を統計学的に比較する目的で実施された PLATO 試験では、クロピドグレルに優る本薬の有効性と臨床的に許容される安全性が示されていたことを考慮する必要がある。それらを踏まえ、海外検証試験である PLATO 試験の全集団の成績とアジア共同Ⅲ相試験の全集団とその日本人部分集団の成績から総合的に検討すると、日本人においては本薬のリスクがベネフィットを上回るとまでは判断するべきではないと考えるが、そのバランスは、クロピドグレルのリスク・ベネフィットバランスより劣る可能性を否定できないことから、PCI が適用される ACS 患者における本薬の投与は、既承認のチエノピリジン系の抗血小板薬の投与が副作用の発現等の理由により好ましくない症例のみに限定されるべきであり、PCI 施行患者での DAPT 時の第一選択と位置付けることはできないものと判断する。

以上のように、国内外で PCI の適用される ACS 患者では同様に使用されているクロピドグレルとの比較で本薬の有用性を示すのに十分な規模で実施された PLATO 試験で本薬が臨床的に有用と判断できるリスク・ベネフィットバランスが示されていることも考慮して総合的に判断すると、日本人において本薬は臨床的に許容可能な範囲のリスク・ベネフィットバランスが期待できるものの、クロピドグレルとの比較では、出血リスクが高くかつ抗血栓効果は劣る可能性を否定できない。上述のような既承認薬と異なる作用プロファイルを有することも加味すれば、本薬はクロピドグレルに置き換わるような位置付けとは評価できないことを情報提供し、投与対象患者を限定した上で、出血リスクに対する対策と、後述の呼吸困難、徐脈等の本薬に特有の副作用についての対策が十分になされる状況であれば、本剤を医療現場に提供することは可能と判断する。本薬の臨床的位置付けについては、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

なお、申請者は、本薬による血小板凝集阻害作用が強く安定していること及び ENT-1 を介したアデノシンの細胞内への再取り込み抑制の作用機序に起因する作用を、本薬の心血管死低下作用の背景として主張しているが、十分な根拠があるとは現時点では判断できず、推測の域を出ない。また、申請者は、本薬がアデノシンの作用を増強する効果を有することを本薬のメリットとして説明しているが、冠動脈盗血現象（coronary steal syndrome：狭窄のある冠動脈に対するアデノシンの拡張作用は弱く、正常な冠動脈を拡張する作用の方が強いため、狭心症の症例では、狭窄部分よりも正常部分を拡張させ、狭窄部位より先の末梢へはむしろ血液が流れにくくなる）により心筋虚血の増悪を来すリスクも否定できない。さらに、呼吸困難、徐脈の発現リスクも、本薬の ENT-1 を介する作用である可能性があり、それらの点に関して十分な注意が必要である。他にも、申請者は、本薬により肺炎等の炎症に関連した死亡が少なかったことを本薬のメリットとして主張しているが、PLATO 試験がそのような点を評価するために十分な試験であるかは不明であり、本薬に肺炎等の炎症に関連した死亡を減少させる作用があるとは判断できない。また、本薬の抗血小板作用以外の作用を評価するには、現時点で情報量が不十分であり、本薬の有用性に対する寄与に関して明確な判断を下すことはできない。したがって、上述した本薬の抗血小板作用以外の作用は、本薬の有用性の判断において考慮することはできない。

7.R.1.2 本薬の有効性及び用法・用量について

7.R.1.2.1 海外における本薬の用法・用量の設定の経緯及び有効性について

機構は、PLATO 試験における本薬の検討用法・用量について、初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg 1 日 2 回とした設定根拠と妥当性を臨床試験成績に基づいて説明するよう求めた。その際には、DISPERSE2 試験における R-R 間隔延長及び徐脈に関する情報から、PLATO 試験での維持用量を 180 mg 1 日 2 回投与から 90 mg 1 日 2 回投与に変更した経緯を含めて詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PLATO 試験における本薬 90 mg 1 日 2 回の維持用量は、第 II 相試験 (DISPERSE 試験 (D5130C00008 試験 : CTD 5.3.3.2-3) 及び DISPERSE2 試験) における IPA の成績、安全性プロファイル及びリスク・ベネフィットバランスの検討に基づいて設定した。ACS において、抗血小板薬によるリスク減少効果を正確に予測可能なサロゲートマーカーは存在しないが、IPA は初期投与法を検討する上で指針となる適切なバイオマーカーであると考えられる。本薬の臨床開発は、本薬はクロピドグレルより高い IPA を示すことにより、血管性イベントの発現をより減少させるという前提に基づいて行った。アテローム性動脈硬化症患者を対象とした DISPERSE 試験において、本薬 50 mg 1 日 2 回投与ではクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与を上回る IPA は得られなかったが、本薬 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回投与での IPA はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与を上回っていた。当該試験成績及び BA が増加した錠剤への製剤変更に基づき、非 ST 上昇型 ACS 患者を対象とした DISPERSE2 試験では、本薬 90 mg 1 日 2 回、本薬 180 mg 1 日 2 回、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与の群を設定した。PD サブスタディにおいて、本薬はいずれの用量でもクロピドグレルより優れた血小板凝集阻害作用を示した。また、出血 (CURE 試験での基準 (N Engl J Med 2001; 345: 494-502) を修正したものを使用) の発現率はいずれの群でも同程度であった (全ての出血 : 本薬 90 mg 群 32/334 例 (9.6%)、本薬 180 mg 群 25/323 例 (7.7%)、クロピドグレル群 26/327 例 (8.0%))。本薬 180 mg 1 日 2 回投与でも 90 mg 1 日 2 回投与に比べて出血が増加することはないという知見は、本薬 90 mg 1 日 2 回投与で血小板凝集はほぼ完全に阻害されるため、それ以上に増量しても出血は増加しないというエビデンスと一致した。本薬 90 mg 1 日 2 回投与に比し本薬 180 mg 1 日 2 回投与がより優れた有効性を示す傾向は示されているが (心筋梗塞、脳卒中、心血管死からなる複合エンドポイントの発現率 : 本薬 90 mg 群 11/334 例 (3.3%)、本薬 180 mg 群 5/329 例 (1.5%)、クロピドグレル 75 mg 群 11/327 例 (3.4%))、本薬 180 mg 1 日 2 回投与では呼吸困難の発現が増加した。さらに、DISPERSE2 試験のホルター心電図の事後解析の結果、大部分が無症候性であったものの、本薬 180 mg 1 日 2 回投与では 2.5 秒超の R-R 間隔延長の発現率の増加が認められた (本薬 90 mg 群 5.5%、本薬 180 mg 群 9.9%、クロピドグレル 75 mg 群 4.3%) (J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1844-51)。このように、本薬 180 mg 群で安全性に関する問題点が認められたため、PLATO 試験の治験調整委員会及び治験依頼者は、PLATO 試験で使用する本薬の維持用量を 180 mg 1 日 2 回から 90 mg 1 日 2 回に変更することを決定した。初回負荷用量については、本薬 180 mg により急速で強力な血小板凝集阻害が達成されるため、180 mg を超える初回負荷用量を使用しても付加的な臨床ベネフィットがもたらされる可能性はないと考えた。以上より、PLATO 試験における本薬の検討用法・用量として、初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg 1 日 2 回を選択した。

PLATO 試験において、有効性の主要評価項目である ACS 発症後の心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合イベントの発現率は、本薬群でクロピドグレル群より有意に低かった (ハザード比 [95% 信頼区間] : 0.84 [0.77, 0.92]、 $p=0.0003$ (Cox 比例ハザードモデル、以下同様))。また、全般的な安全性プロファイルは、本薬群とクロピドグレル群で同様であった。また、呼吸困難、出血、R-R 間隔延

長及び腎臓系に分類される事象を除いた有害事象について、本薬群とクロピドグレル群で、発現した被験者数は同程度であった。PLATO 試験の定義による Major bleeding（安全性の主要評価項目）の発現率について、本薬群とクロピドグレル群との間で有意差は認められなかった（ハザード比 [95%信頼区間]：1.04 [0.95, 1.13]、 $p=0.4336$ ）。致死的な出血、致死的な Major bleeding 及び生命を脅かす Major bleeding の発現率について、本薬群とクロピドグレル群との間で有意差は認められなかった。PLATO 試験の定義による「Major bleeding と Minor bleeding の合計」の発現率は、クロピドグレル群に比べて本薬群で有意に高かった。CABG に関連する PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率は、本薬群とクロピドグレル群で同程度であったが、CABG に関連する出血を除いた Major bleeding の発現率は、クロピドグレル群に比べて本薬群で有意に高かった。治験担当医師による処置に関連しない胃腸の Major bleeding の報告件数は、本薬群で 124 件と、クロピドグレル群の 94 件よりも多かったが、このうち致死的な出血は、本薬群 0 件、クロピドグレル群 5 件であった。PLATO 試験の定義による、処置に関連しない「Major bleeding と Minor bleeding の合計」の発現率は、クロピドグレル群に比べて本薬群で有意に高かった。PLATO 試験の定義による Major bleeding、若しくは CABG 又は処置に関連しない Major bleeding の発現リスクが上昇するサブグループは特定されなかった。上記の出血プロファイルは、臨床的に管理可能なプロファイルであると考えられる。一方、呼吸困難の発現率は、クロピドグレル群（6.5%）に比べて本薬群（12.0%）の方が高かった。また、両群において、ベースライン値と比較して 10%未満の平均血清クレアチニン値の上昇が認められ、クロピドグレル群に比べて本薬群の方が数値的に大きい増加が認められた。しかしながら、治験薬の投与を中止すると、投与群間の血清クレアチニン値の差は減少した。R-R 間隔の延長が認められた被験者数はクロピドグレル群に比べて本薬群で多かったが、R-R 間隔の延長と関連した有害な臨床症状が認められた被験者数は両群で同程度であった。

機構は、以下のように考える。IPA 等を指標とした血小板凝集阻害作用と、真のエンドポイントである心血管イベントとの関連は、現時点で明らかとは言い難く、IPA 等のサロゲートマーカーとしての意義に限界がある点に留意する必要があるが、発現率の低い心血管イベントを指標に用量設定試験を行うことは現実的でないため、PLATO 試験の用法・用量として、十分な抗血小板作用が早期に達成できる本薬 180 mg が初回負荷用量とされ、それに続く維持用量としてクロピドグレルより高い血小板凝集阻害作用を示した 90 mg 1 日 2 回が設定されたことは妥当である。また、徐脈の発現リスクを考慮して、180 mg 1 日 2 回を維持用量に選択しなかった点も妥当と判断できる。PLATO 試験では、本薬群での出血リスクがクロピドグレル群を上回る結果であったこと、呼吸困難や徐脈、血清クレアチニン値の上昇等の、クロピドグレルにはみられない本薬に特有の有害事象が発現していたことに留意する必要があるものの、本薬群ではクロピドグレル群を上回る心血管イベントの抑制効果が示されたことから、海外において、本薬の初回負荷用量を 180 mg、維持用量を 90 mg 1 日 2 回とした用法・用量で承認されたことは妥当であり、本薬のクロピドグレルを上回る有効性とのバランスで、臨床的に許容可能な安全性が示されたものと判断する。

7.R.1.2.2 アジア共同第Ⅱ相試験、アジア共同第Ⅲ相試験の試験デザインについて

機構は、日本人が参加した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験がアジア共同試験として実施されたことに関して、日本及びその他のアジア諸国の被験者をひとまとめに評価することの適切性について、内因性及び外因性民族的要因の比較、並びに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。本薬の主要代謝酵素は CYP3A4/5 であり、本薬は P-gp の基質であるが、日本人とその他の東アジア人の CYP3A4 遺伝子、CYP3A5 遺伝子及び P-gp をコードする MDR1 遺伝子の遺伝多型の割合は同様であることから (Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61、Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 355-63)、本薬の代謝や排泄に関しては遺伝的に日本人患者とその他の東アジア諸国の患者で違いがないと考える。DISPERSE2 試験及び PLATO 試験を対象に実施した PPK 解析から、アジア人患者では白人患者と比べて本薬の BA [95%信頼区間] が 39 [33, 46] %高いという予測結果が得られており、この結果は、日本人及び白人を対象とした臨床薬理試験 (D5130C05266 試験、D5130C05267 試験) における日本人被験者と白人被験者の曝露量 (C_{max} 及び AUC) の比較結果とも概ね合致していた。以上より、薬物動態学的観点からはアジア共同第Ⅱ相試験、アジア共同第Ⅲ相試験において、日本及びその他のアジア諸国の被験者をひとまとめに評価することは可能と判断した。

日本、台湾、フィリピン及び韓国における ACS の診療ガイドラインを、疾患の診断、PCI 又は CABG の適用、抗血小板薬使用に関する推奨事項、ACS のリスク因子の管理の点で比較したところ、大きな違いはみられなかった。また、日本、韓国及び台湾でそれぞれ実施された疫学試験 3 試験における ACS 患者の特性の比較では、病態 (UA、STEMI、NSTEMI) の分布や、年齢、性別、BMI、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙習慣等の ACS のリスク因子の分布に大きな差はみられなかった。以上より、これらの国でアジア共同試験を実施したことは妥当であったと考える。

臨床試験の成績について、アジア共同第Ⅱ相試験では、安定期の冠動脈疾患を有する日本人及び日本人以外のアジア人患者において、本薬 90 mg 1 日 2 回投与は本薬 45 mg 1 日 2 回投与及びクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与よりも強い血小板凝集阻害作用を示した。本薬及び AR-C124910XX の曝露量について、日本人患者と日本人以外のアジア人患者との間に大きな違いは認められなかった。日本人患者及び日本人以外のアジア人患者のいずれにおいても、大きな安全性上の問題は認められなかった。また、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団及び全集団における有効性及び安全性の成績を包括的に検討した結果、日本人部分集団と全集団で、有効性及び安全性の成績の傾向に差はないと考えた。

以上のように、内因性及び外因性民族的要因の観点からは、アジア共同第Ⅱ相試験及びアジア共同第Ⅲ相試験において、日本及びその他のアジア諸国の被験者をひとまとめに評価することを否定するような素因は見つかっていない。

機構は、以下のように考える。アジア共同第Ⅱ相試験は日本及びフィリピンの 2 カ国で実施されたが、日本人以外の被験者は、本薬 45 mg 群 8/50 例、本薬 90 mg 群 8/43 例、クロピドグレル群 6/46 例と少数であった。また、アジア共同第Ⅲ相試験は日本、韓国及び台湾で実施され、日本人患者が試験全体の 90.3% (723/817 例) を占め、日本人以外の被験者は少数であったことから、日本人以外のアジア人患者の成績が全体の成績に及ぼす影響は大きくはないと考えられるが、試験成績からは、各地域の成績をひとまとめに評価することの妥当性は評価できず、不明であるといわざるを得ない。しかしながら、申請者が実施した内因性及び外因性民族的要因に関する検討の結果からは、本開発において日本人の用法・用量を決定するための第Ⅱ相試験及び検証試験となる第Ⅲ相試験をアジア共同試験として実施することは可能と判断でき、両試験に組み入れられた日本人以外の被験者の成績が、外れ値になっているような傾向もみられないことから、日本人被験者が大部分を占めるこれら試験の成績から日本人患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

7.R.1.2.3 アジア共同第Ⅲ相試験における日本人の成績について

7.R.1.2.3.1 日本人の有効性について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験における日本人部分集団及び全集団の有効性の成績に関し、主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中からなる複合エンドポイント）及びすべての副次的評価項目において、本薬群でクロピドグレル群よりも発現率が高かった理由を考察し、当該試験成績は、日本人患者では本薬の有効性がクロピドグレルよりも劣ることを示すものではないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人部分集団における有効性の各評価項目の発現状況は、表 37 のとおりであった。日本人部分集団における有効性の主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイント）のイベント発現例数は、クロピドグレル群（24例）に比べ本薬群（34例）で数値的に多く、全集団でも同様の結果であった。しかしながら、アジア共同第Ⅲ相試験では発現したイベント数自体が少なかったため、当該試験成績のみに基づいて本薬の有効性を評価することには限界がある。また、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団における心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントのハザード比（1.44）は、PLATO 試験の国別サブグループの同エンドポイントに関するハザード比の分布範囲と比較するとその上限付近に位置していたが、分布の範囲内であった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団において、手技に関連した心筋梗塞を除いた複合エンドポイント（心血管死、自然発症した心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイント）について事後解析を行ったところ、イベント発現数自体が少なかったものの、イベント発現数は本薬群（16例）とクロピドグレル群（12例）との間で顕著な差は認められなかった。また、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団における心血管死、自然発症した心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントのハザード比（1.34）は、PLATO 試験の国別サブグループの同エンドポイントに関するハザード比の分布の範囲内であった。すべての有効性の副次的評価項目について、クロピドグレル群と比較して本薬群でイベント発現数が数値的に多かった。これらの副次的評価項目のうち、心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、再発性心虚血、TIA、その他の動脈血栓性イベントの複合エンドポイントの発現率については、アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、本薬群とクロピドグレル群との間で顕著な差は認められなかった。これらの結果から、アジア共同第Ⅲ相試験でのイベント発現数は少なかったものの、日本人患者における本薬のイベント抑制効果はクロピドグレルと同様であることが示唆されている。

ステント血栓症の発現は稀ではあるが、一旦発現すれば通常重大な転帰をもたらす、重度の心筋梗塞又は死亡に至ることも多い（*Circulation* 2007; 115: 2344-51）。アジア共同第Ⅲ相試験におけるステント血栓症の発現は、全集団及び日本人部分集団のいずれにおいても本薬群、クロピドグレル群ともに少なく、definite に分類されるステント血栓症²²⁾の発現例数に両群で差は認められなかった（本薬群 0 例、クロピドグレル群 4 例）。全集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、ステント血栓症の発現例数に本薬群とクロピドグレル群との間で顕著な差は認められなかったことから、本薬のステント血栓症の発現抑制効果はクロピドグレルと同様であることが示唆された。

アジア共同第Ⅲ相試験で認められた本薬の薬物動態及び薬力学的効果は、アジア共同第Ⅱ相試験及び本薬の開発プログラム全体で認められた結果と一貫しており、本薬のクロピドグレルを上回る血小板凝集阻害作用が示された。

²²⁾ CECにより「definite」、「probable」又は「possible」に分類される。

表 37：アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人部分集団における有効性の各評価項目の発現状況
(FAS) (提出資料一部改変)

		本薬群 ^{a)}		クロピドグレル群 ^{b)}		ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]
		イベント 発現例数 (%)	KM%	イベント 発現例数 (%)	KM%	
心血管死、心筋梗塞、(無症候性のものを除く)、脳卒中の複合イベント	全集団	36 (9.0)	10.2	25 (6.3)	8.1	1.47 [0.88, 2.44]
	日本人部分集団	34 (9.4)	10.3	24 (6.7)	8.5	1.44 [0.85, 2.43]
心血管死、自然発症した心筋梗塞(無症候性のものを除く)、脳卒中の複合イベント	全集団	18 (4.5)	5.2	13 (3.3)	4.8	1.39 [0.68, 2.85]
	日本人部分集団	16 (4.4)	4.9	12 (3.3)	4.8	1.34 [0.63, 2.83]
死亡(死因を問わない)、心筋梗塞(無症候性のものを除く)、脳卒中の複合イベント	全集団	37 (9.2)	10.5	25 (6.3)	8.1	1.51 [0.91, 2.50]
	日本人部分集団	34 (9.4)	10.3	24 (6.7)	8.5	1.44 [0.85, 2.43]
心血管死、全ての心筋梗塞、脳卒中、再発性心筋虚血、重度の再発性心筋虚血、TIA、他の動脈血栓イベント	全集団	38 (9.5)	10.8	32 (8.0)	10.3	1.20 [0.75, 1.93]
	日本人部分集団	36 (9.9)	10.9	31 (8.6)	10.9	1.17 [0.73, 1.90]
心筋梗塞(無症候性のものを除く)	全集団	24 (6.0)	7.1	15 (3.8)	4.5	1.63 [0.85, 3.11]
	日本人部分集団	22 (6.1)	6.9	14 (3.9)	4.6	1.60 [0.82, 3.12]
心血管死	全集団	9 (2.2)	2.5	7 (1.8)	1.6	1.28 [0.48, 3.45]
	日本人部分集団	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	1.5	1.49 [0.53, 4.20]
脳卒中	全集団	9 (2.2)	2.5	6 (1.5)	2.7	1.50 [0.54, 4.23]
	日本人部分集団	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	2.8	1.50 [0.53, 4.22]
死亡(死因を問わない)	全集団	10 (2.5)	2.8	7 (1.8)	1.6	1.42 [0.54, 3.74]
	日本人部分集団	9 (2.5)	2.7	6 (1.7)	1.5	1.49 [0.53, 4.20]

a)：全集団 401 例、日本人部分集団 363 例、b)：全集団 400 例、日本人部分集団 360 例

c)：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出

KM%：KM 法により算出した 12 カ月時点でのイベント発現率

アジア共同第Ⅲ相試験において有効性の結果に影響を及ぼした可能性のある要因について、以下の検討を行った。

治験薬の交付、無作為割付け、統計解析、中央判定のプロセスを含むその他の試験手順について、エラー等の問題は認められなかったことから、これらが本薬の有効性の結果に影響を及ぼしたとは考えられなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験において、服薬遵守率が 80%超であった患者の割合は、全集団では本薬群 97.0%、クロピドグレル群 97.0%、日本人部分集団では本薬群 96.7%、クロピドグレル群 97.5%であり、両群ともに服薬遵守状況は良好であったことから、服薬遵守状況が当該試験の有効性の結果に影響を及ぼした可能性は低いと考えた。

アスピリンの維持用量について、PLATO 試験の結果から、低用量 (75~150 mg) のアスピリンと併用した場合には、本薬の有効性はクロピドグレルよりも優れていることが示されたが、300 mg 超の高用量のアスピリンと併用した場合には、クロピドグレルより有効性が優れているという結果は示唆されなかった(「7.R.1.3 本薬と併用されるアスピリンの用量について」の項参照)。アジア共同第Ⅲ相試験では、アスピリンの併用維持用量が低用量 (75~150 mg) であった患者は全体の約 95%、162~200 mg/日のアスピリンが 1 週間を超えて投与された患者は全体の約 5%であり、300 mg 超のアスピリンが 1 週間を超えて投与された患者はいなかったことから、アスピリンの維持用量がアジア共同第Ⅲ相試験における本薬の有効性の成績に影響を及ぼした可能性は低いと考えた。また、併用薬の種類に投与群間で顕著な違いはみられなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験の本薬群 401 例のうち、324 例から採取した血漿中濃度のデータが PPK 解析に用いられたが、構築した PPK モデルにより予測された定常状態における本薬及び AR-C124910XX の平

均血漿中濃度は、有効性の主要評価項目のイベントを発現した患者と、発現しなかった患者とで違いはなく、際立って低い血漿中濃度を示した症例は認められなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験のPDサブスタディで確認された血小板凝集率は、本薬90 mg 1日2回投与後の患者で約25%、クロピドグレル75 mg 1日1回投与後の患者で約50%であった。この結果は、アジア共同第Ⅱ相試験の日本人部分集団の結果と一貫しており、本薬がクロピドグレルに比べてより強い血小板凝集阻害作用を示すことが確認された。したがって、アジア共同第Ⅲ相試験の被験者における血小板凝集率が有効性の結果に影響を及ぼした可能性は低いと考えた。

アジア共同第Ⅲ相試験の被験者の遺伝的背景について、日本人患者380例からDNA検体を採取した結果（本薬群181例、クロピドグレル群199例）、遺伝子型で予測したCYP2C19の表現型の割合は公表データと一致しており（Pharmacogenomics 2007; 8: 1199-210）、投与群間で概ね類似していた。また、アジア共同第Ⅲ相試験における本薬の有効性及び安全性の成績が遺伝子型に依存していることを示唆する知見は認められなかった。

有効性の主要評価項目の発現状況に関して、STEMIとNSTEMI+UAに分けてサブグループ解析を実施した結果、イベントを発現した被験者数はSTEMIサブグループで36例（本薬群23例、クロピドグレル群13例、ハザード比[95%信頼区間]: 1.82 [0.92, 3.59]）、NSTEMI+UAサブグループで22例（本薬群11例、クロピドグレル群11例、ハザード比[95%信頼区間]: 1.02 [0.44, 2.36]）であった。その他の要因についても包括的な検討を行ったが、アジア共同第Ⅲ相試験における本薬の有効性の成績に影響したと考えられる因子は見つからなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人患者は、人口統計学的特性及びベースライン特性から、PCIを予定している日本人ACS患者をほぼ代表していると考えた。アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、投与群間で人口統計学的特性に偏りはなかった。一方、本薬群では、典型的な冠動脈リスク因子である、糖尿病、高血圧及び脂質異常症の罹患率が高く、ACS患者における死亡及び虚血性イベントを予測するバイオマーカーとされる（J Am Coll Cardiol 2003; 41: 371-80）ベースラインのトロポニン値が陽性であった患者、心電図上の1 mm以上のST低下を示した患者が多かった（表38）。偏りがみられたベースライン特性が有効性の結果に影響を及ぼした可能性を検討したが、いずれのベースライン特性の偏りについても有効性の結果に影響を与えていないと考えた。しかしながら、eCRFで収集した冠動脈造影データを評価したところ、三枝病変（左前下行枝、回旋枝、右冠状動脈の狭窄）を有する患者数がクロピドグレル群と比べ本薬群で多いことが示唆された。複数のリスクファクターを有する患者は多枝病変を有する傾向にあり、多枝病変があれば予後が不良であるとの報告がある（Am Heart J 1991; 121: 1042-49、Eur Heart J 2007; 28: 1709-16）。アジア共同第Ⅲ相試験は小規模の試験であったため、三枝病変を有する患者数の偏りが当該試験の有効性の成績に影響を及ぼしたとは断言できないものの、これらの偏り及びeCRFには記録されていないベースライン特性の何らかの偏りが、本薬の有効性の成績に影響を及ぼした可能性も否定できないと考えた。

表 38 : ベースライン特性 (アジア共同第Ⅲ相試験 : FAS) (提出資料一部改変)

		全集団		日本人部分集団	
		本薬群 (401 例)	クロピドグレル群 (400 例)	本薬群 (363 例)	クロピドグレル群 (360 例)
病歴	高血圧	305 (76.1)	290 (72.5)	275 (75.8)	260 (72.2)
	高脂血症を含む脂質異常症	314 (78.3)	289 (72.3)	291 (80.2)	265 (73.6)
	糖尿病	154 (38.4)	124 (31.0)	142 (39.1)	110 (30.6)
トロポニン I	陽性	309 (77.1)	298 (74.5)	283 (78.0)	268 (74.4)
	陰性	63 (15.7)	74 (18.5)	52 (14.3)	65 (18.1)
ACS による心電図の変化	ST 低下 (1 mm 以上)	188 (46.9)	153 (38.3)	169 (46.6)	136 (37.8)

例数 (%)

日本では諸外国に比べ冠動脈造影及び PCI の施行率が高い傾向があり、アジア共同第Ⅲ相試験において PCI の再施行率が高かったことが、手技に関連した心筋梗塞が多くみられたことに寄与した可能性がある。心筋梗塞のうち自然発症した患者では死亡率が高くなるが、手技に関連した心筋梗塞が発症した患者では死亡リスクが高まることはないとの報告がある (Circulation 2012; 125: 568-76、Circulation 2013; 127: 769-81)。したがって、手技に関連した心筋梗塞を主要評価項目の複合エンドポイントに含めると、適切な臨床的結論を導くことができない可能性がある。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団において、主要評価項目の複合エンドポイントから手技に関連した心筋梗塞を除外した心血管死、自然発症した心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントの発現状況 (本薬群及びクロピドグレル群、以下同様) を事後的に検討した結果、発現例数は 16 例及び 12 例、12 カ月時点でのイベント発現率の KM 推定値は 4.9% 及び 4.8% であり、両群の結果は同様であった。

投与群間で認められた三枝病変を有する患者数の偏り (本薬群 90 例、クロピドグレル群 73 例) が、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団における有効性の結果に影響を与えた可能性を検討した。手技に関連した心筋梗塞の予測因子としては、年齢、糖尿病、慢性腎疾患、全身性アテローム性動脈硬化症、心筋酵素増加、C-反応性蛋白レベル、白血球数、アスピリン又はチエノピリジンに対する抵抗性及び多枝病変が挙げられる (Circ Cardiovasc Interv 2010; 3: 602-10)。これらのリスク因子のうち、年齢、二枝病変の有無、CK-MB 及び慢性腎疾患の有無については両群で差はなかったが、糖尿病の病歴あり (本薬群 38.4%、クロピドグレル群 31.0%、以下同順)、トロポニン I 陽性 (77.1%、74.5%)、三枝病変あり (24.2%、20.5%) は本薬群で多かった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団における三枝病変の有無別の手技に関連した心筋梗塞の発現状況を検討したところ、本薬群、クロピドグレル群ともに三枝病変ありの患者で発現率が高かった (三枝病変なし : 本薬群 8/255 例 (3.1%)、クロピドグレル群 5/271 例 (1.8%)、三枝病変あり : 本薬群 10/90 例 (11.1%)、クロピドグレル群 6/73 例 (8.2%))。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団では、無作為割付け後 90 日以内に PCI が再施行された患者が本薬群で多く (本薬群 100 例、クロピドグレル群 87 例)、手技に関連した心筋梗塞の発現例数も本薬群で多かった (本薬群 15 例、クロピドグレル群 9 例)。また、無作為割付け後 90 日までの PCI 再施行により処置した血管数、留置したステント数は、いずれも本薬群で多かった。上記の結果から、アジア共同第Ⅲ相試験の本薬群には三枝病変を有する患者が多く割付けられており、ACS 発症時に実施された PCI では処置されなかった血管に対して、心臓専門医が PCI を再施行した患者がより多かったと考えられる。本薬群では PCI 再施行例数が多かったことにより、処置した血管数及び留置したステント数もクロピドグレル群より多く、手技に関連した心筋梗塞の発現リスクが高くなった可能性がある。

アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人部分集団における三枝病変又は左主冠動脈病変の有無別の有効性の結果を表 39 及び 40 に示す。全集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、三枝病変のない患者では、有効性の主要評価項目のイベントの発現例数は両群で同様であったが、三枝病変を有する患者では、本薬群でイベント発現例数が多かった。手技に関連した心筋梗塞を除いた複合エンドポイントについては、本薬群では三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者に比べ三枝病変又は左主冠動脈病変を有する患者でイベントの発現例数が多かった。クロピドグレル群では三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者と三枝病変又は左主冠動脈病変を有する患者でイベントの発現例数に著しい違いはなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者ではハザード比が 1 未満であるのに対し、三枝病変又は左主冠動脈病変を有する患者ではハザード比が 1 を超えており、明らかに三枝病変又は左主冠動脈病変の有無によって有効性の結果に違いが認められた。

表 39：三枝病変又は左主冠動脈病変の有無別の有効性の結果
(アジア共同第Ⅲ相試験の全集団：FAS) (提出資料一部改変)

		本薬群			クロピドグレル群			ハザード比 [95%信頼区間]
		例数	イベント 発現例数	KM%	例数	イベント 発現例数	KM%	
心血管死、心筋梗塞、 脳卒中の複合エンドポ イント	3VD なし	271	12	5.2	287	15	7.2	0.83 [0.39, 1.78]
	3VD 又は LM	107	21	21.6	91	9	11.6	2.14 [0.98, 4.68]
	不明	23	3	19.9	22	1	5.9	3.45 [0.36, 33.21]
心血管死、自然発症し た心筋梗塞、脳卒中の 複合エンドポイント	3VD なし	271	6	2.7	287	10	5.2	0.62 [0.23, 1.71]
	3VD 又は LM	107	9	9.2	91	3	4.5	2.67 [0.72, 9.88]
	不明	23	3	19.9	22	0	0	NC

3VD：三枝病変、LM：左主冠動脈、NC：計算されず、KM%：KM法により算出した12カ月時点でのイベント発現率

表 40：三枝病変又は左主冠動脈病変の有無別の有効性の結果
(アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団：FAS) (提出資料一部改変)

		本薬群			クロピドグレル群			ハザード比 [95%信頼区間]
		例数	イベント 発現例数	KM%	例数	イベント 発現例数	KM%	
心血管死、心筋梗塞、 脳卒中の複合エンドポ イント	3VD なし	246	11	4.9	263	15	7.6	0.78 [0.36, 1.69]
	3VD 又は LM	99	21	23.3	81	8	11.8	2.30 [1.02, 5.21]
	不明	18	2	15.6	16	1	8.3	1.96 [0.18, 21.66]
心血管死、自然発症し た心筋梗塞、脳卒中の 複合エンドポイント	3VD なし	246	5	2.2	263	10	5.5	0.53 [0.18, 1.54]
	3VD 又は LM	99	9	9.9	81	2	3.6	3.82 [0.82, 17.71]
	不明	18	2	15.6	16	0	0.0	NC

3VD：三枝病変、LM：左主冠動脈、NC：計算されず、KM%：KM法により算出した12カ月時点でのイベント発現率

有効性の主要評価項目とした複合エンドポイント及び手技に関連した心筋梗塞を除いた複合エンドポイントのいずれについても、本薬群及びクロピドグレル群ともに、三枝病変又は左主冠動脈病変の有無によってイベント発現率に差が認められた。クロピドグレル群の三枝病変を有する患者では、主要評価項目のイベント発現率が低く（全集団 11.6%、日本人部分集団 11.8%、以下同順）、三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者でのイベント発現率（7.2%、7.6%）と著しい違いはなかった。一方、本薬群の三枝病変又は左主冠動脈病変を有する患者では、三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者（5.2%、4.9%）に比しイベント発現率が高かった（21.6%、23.3%）。手技に関連した心筋梗塞を除いた複合エンドポイントについても同様の傾向がみられた。以上より、三枝病変の有無が、イベント発現率に投与群間で差が認められた原因であると考えた。

PLATO 試験の侵襲的治療予定例の部分集団では、三枝病変又は左主冠動脈病変を有する患者の血管性イベントの発現率は、両群ともに、三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者の発現率の約 2 倍であったものの、三枝病変又は左主冠動脈病変の有無に関わらず、本薬群の有効性はクロピドグレル群と同程度であった（三枝病変又は左主冠動脈病変なしでのハザード比 [95%信頼区間] : 0.85 [0.73, 0.9]、三枝病変又は左主冠動脈病変ありでのハザード比 [95%信頼区間] : 0.85 [0.71, 1.01]）。

アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、本薬群の三枝病変又は左主冠動脈病変を有する患者の血管性イベントの発現率は、三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者に比べて高く、PLATO 試験の結果と一貫していた。一方、アジア共同第Ⅲ相試験のクロピドグレル群における血管性イベントの発現率は、三枝病変又は左主冠動脈病変を有する患者と三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者で同程度であり、PLATO 試験及びクロピドグレルに関する公表論文の結果と矛盾していた。また、アジア共同第Ⅲ相試験の三枝病変又は左主冠動脈病変のない患者では有効性の主要評価項目に関するハザード比が 0.83（全集団）であり、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の部分集団におけるハザード比（0.85）と同様であったことは、注目すべきと考える。

アジア共同第Ⅲ相試験のクロピドグレル群で認められたイベント発現率が、これまでに実施されたクロピドグレルの臨床試験の結果と比べて低かったとの所見について考察するため、PCI 施行予定の ACS 患者を対象とした複数の無作為化比較試験のデータを用いた統合解析を行い、主要な血管性イベントに対するクロピドグレルの抑制効果について評価した。文献検索（検索語：「急性冠症候群」、「クロピドグレル」及び「無作為割り付け」）によって特定した 240 報の中から、主要な血管性イベントに関するデータが含まれる等の条件を満たす論文 38 報を抽出し、さらに、投与群のうち少なくとも 1 群がクロピドグレルとアスピリンの併用投与であった試験を対象に、クロピドグレルの投与 1 年後における主要な血管性イベントの推定発現率を求めた。その結果、クロピドグレル投与 1 年後における主要な血管性イベントの推定発現率は約 10%であり、アジア共同第Ⅲ相試験の全集団におけるクロピドグレル群のイベント発現率 6.25%は、当該統合解析結果を下回った。また、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団におけるクロピドグレル群のイベント発現率 6.7%も、上記統合解析結果を下回った。以上より、アジア共同第Ⅲ相試験における有効性のハザード比が PLATO 試験の国別サブグループのハザード比の分布範囲の上限付近に位置していた原因は、本薬群のイベント発現率が高かったためではなく、クロピドグレル群のイベント発現率が低い値を示したためと考えられた。

以上のように、アジア共同第Ⅲ相試験におけるクロピドグレル群の三枝病変又は左主冠動脈病変を有する患者のイベント発現率が、PLATO 試験の結果及び PCI 施行予定の ACS 患者を対象とした複数の無作為化比較試験のデータを用いた統合解析の結果と大きく異なっていたことが、アジア共同第Ⅲ相試験の有効性の結果（ハザード比）が PLATO 試験の国別サブグループのハザード比の分布範囲の上限付近に位置していた原因の一つであると考えた。

個々のイベントの結果は、以下のとおりであった。アジア共同第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目の複合エンドポイントには、虚血性脳卒中及び出血性脳卒中の両方が含まれていたため、事後評価として脳卒中イベントを虚血性及び出血性脳卒中に層別した。虚血性脳卒中は、本薬群 5 例（治験薬を全く服用しなかった患者 1 例、初回負荷用量のみ服薬した患者 1 例を含む）、クロピドグレル群 3 例（治験薬投与中止から約 9 カ月後に脳卒中を生じた 1 例を含む）で認められ、出血性脳卒中は本薬群 4 例、クロピドグレル群 3 例で認められた。PLATO 試験では、出血性脳卒中を発現した例数はクロピドグレル群に比べ本薬群で数値的に多かった（出血性脳卒中：本薬群 23/9333 例 (0.2%)、クロピドグレル群 13/9291

例（0.1%）、非出血性脳卒中：本薬群 96/9333 例（1.0%）、クロピドグレル群 91/9291 例（1.0%））。以上より、アジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験で、本薬の脳卒中に与える影響が異なるというエビデンスは得られなかった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団において、自然発症した心筋梗塞は、本薬群 4 例（2 例は三枝病変あり）、クロピドグレル群 2 例（いずれも三枝病変なし）で認められた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団において、心血管死は、本薬群 9 例、クロピドグレル群 6 例で認められた。本薬群で心血管死を発現した患者のうち 1 例は治験薬を全く服薬していなかった。死亡が最初のイベントであった患者は、本薬群で 3 例（心筋断裂で投与 2 日後に死亡、心室細動と下部消化管出血で投与 6 日後に死亡、非拍動性電気活動で投与 3 日後に死亡）、クロピドグレル群で 4 例（心タンポナーデで投与 2 日後に死亡、医療機器による血栓症で投与 14 日後に死亡、うっ血性心不全で投与 1 日後に死亡、心筋炎で投与 2 日後に死亡）であった。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団において、再発性心筋虚血は、本薬群 3 例、クロピドグレル群 7 例で、自然発症した再発性心筋梗塞は、本薬群 4 例、クロピドグレル群 2 例で認められ、自然発症した虚血性イベントを発症した症例数は本薬群で計 7 例、クロピドグレル群で計 9 例であった。心筋梗塞、血管再建術の施行又は心血管死に至る可能性のある可逆性及び非可逆性の急性心筋虚血状態を自然経過で発症した総症例数は、本薬群とクロピドグレル群で同様であったことから、これらの虚血性イベントが、PCI 施行時の責任病変における亜急性ステント内血栓症やステント内再狭窄等の PCI 治療部位で誘発されたイベントであるのか否かについて検討を行った。亜急性ステント内血栓症又はステント内再狭窄を含む PCI 治療部位を責任病変とする虚血イベントは、本薬群 3 例（冠動脈バルーン形成術（POBA）のみによる再狭窄を 1 例含む）、クロピドグレル群 7 例で認められた。

アジア共同第Ⅲ相試験では、1 群あたりの被験者数が限られていたことから、当該試験規模における群間の比較可能性について、以下のとおり検討した。PLATO 試験でみられたハザード比を真の値と仮定し、アジア共同第Ⅲ相試験でみられたイベント数に基づいてシミュレーションをした結果、アジア共同第Ⅲ相試験の規模において有効性の主要評価項目としてのイベント数がクロピドグレル群に比べ本薬群で高くなる可能性は約 25%となる。したがって、アジア共同第Ⅲ相試験では、イベント数が少ないことにより、有効性の結果が偶発的に得られた可能性が否定できない。

以上、アジア共同第Ⅲ相試験の有効性の結果に影響を与えた可能性のある因子について広範に評価した結果、明確な因子は特定できなかったが、ベースライン時の人口統計学的特性、三枝病変の有無、手技に関連した心筋梗塞の群間の偏り、クロピドグレル群におけるイベント発現率が予期せぬ低い値を示したこと、試験規模に基づく群間比較の限界等、いくつかの理由が示唆された。これらの検討結果もあわせると、日本人患者において本薬の有効性がクロピドグレルと比較して劣ることはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。PLATO 試験と異なり、アジア共同第Ⅲ相試験においてクロピドグレル群に比べ本薬群で有効性が劣る可能性が示されたことについて、申請者は様々な考察を行っているが、いずれも推測の域を出ず、現時点では、そのような結果が得られた原因は不明である。また、無作為割付けが行われた当該試験における複数の患者背景の偏りをもって、得られた群間の位置関係の解釈を覆すほどの考察をすることには限界がある。まず、高血圧、糖尿病、脂質異常症、トロポニン上昇、ST 低下を含む冠動脈リスクファクターを有する患者が、クロピドグレル群に比べ本薬群で多かったことについては、このような偏りが本薬群で有効性イベントの発現が多く見られる結果に繋がった可能性は否定

できないが、有効性に関する群間の相対的な位置関係にまで影響を及ぼすほどの要因であるのかは判断できない。本薬群において、三枝病変の症例が多かったことについては、病態の重症度に応じて、本薬群での自然発症の冠動脈イベントの増加、PCI 等の侵襲的手技の割合の増加、侵襲的手技に伴う心筋梗塞の発現率の増加に繋がった可能性は否定できず、理論的には、三枝病変の症例が多かったことが、本薬群において有効性のイベントが多く発現したことに影響を及ぼした可能性は否定できないが、この点についても有効性に関する群間の相対的な位置関係にまで影響を及ぼすほどの差であるのかは不明であり、やはり症例規模が限られた計画のもとで実施された臨床試験の事後的な解析結果による考察からは、明確な結論を得ることは困難である。

また、アジア共同第Ⅲ相試験において、クロピドグレル群のイベント数が少なかった理由は不明である。申請者が併合解析に用いたのは主に海外の臨床試験成績であり、日本人では、虚血性心疾患における心血管イベント発現率が低い可能性が示されていること、日本人を対象とした疫学研究である JACSS (J Cardiol 2009; 54: 1-9) の結果ではクロピドグレル群の主要評価項目の年間発現率が約 6%であったことも踏まえると、アジア共同第Ⅲ相試験におけるクロピドグレル群の成績が偶発的な予期せぬ成績であったとは言い切れず、むしろ日本の臨床実態を反映している結果であったとも言える。

複数の臨床試験成績の併合解析結果とアジア共同第Ⅲ相試験の結果を比較することに関しては、国内外の内因性及び外因性民族的要因の影響を考慮する必要があることは上述のとおりであるが、そののみならず、試験の実施時期や組み入れられた患者の背景因子の相違等、多くの有効性や安全性の成績に影響を及ぼす要因が存在することから、そのような解析結果との比較に基づきアジア共同第Ⅲ相試験のクロピドグレル群のイベント発現率が、想定外に低かったと評価することは適切とは言えない。

アジア共同第Ⅲ相試験は、試験の実施可能性の問題から、クロピドグレル群と比較した本薬の有効性を統計学的に検討することが可能な試験デザインではなかったことから、その結果の解釈には限界があることに留意すべきではあることは確かである。しかしながら、申請者が追加した考察を踏まえてもなお、無作為化比較試験として実施されたアジア共同第Ⅲ相試験で、本薬群において、クロピドグレル群と比較して、主要評価項目である、心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合イベントが多く発現しており、そののみならず副次的評価項目においても本薬群で劣ると同じ方向性の結果であったことから、日本人において本薬の有効性がクロピドグレルに比べて劣る可能性は否定できないものと判断する。

7.R.1.2.3.2 日本人の安全性について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験における日本人部分集団及び全集団の安全性の成績に関し、主要評価項目 (PLATO 試験の定義による Major bleeding) 及び副次的評価項目のうち、処置に関連しない Major bleeding 以外の出血に関連したすべての項目において、本薬群でクロピドグレル群よりも発現率が高かった理由を考察し、当該試験成績は、日本人患者では本薬の安全性 (特に出血リスク) がクロピドグレルよりも劣ることを示すものではないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団における PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例数は、本薬群 34 例、クロピドグレル群 24 例と数値的には本薬群で多く (ハザード比 [95%信頼区間] : 1.41 [0.83, 2.38])、全集団でも同様の結果であった (本薬群 40 例、クロピドグレル群 26 例、ハザード比 [95%信頼区間] : 1.54 [0.94, 2.53])。PLATO 試験では、アジア共同第Ⅲ相試験に比べて出血の発現例数が多く、侵襲的治療予定例の部分集団における PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例数は 1380 例 (本薬群 689 例、クロピドグレル群 691 例) であっ

た（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.99 [0.89, 1.10]）。アジア共同第Ⅲ相試験では PLATO 試験の定義による Major bleeding を発現した被験者数は少なかったものの、日本人部分集団における PLATO 試験の定義による Major bleeding 発現のハザード比は PLATO 試験の侵襲的治療予定例の部分集団における国別サブグループのハザード比の分布の範囲内に含まれていた。

PLATO 試験の定義による Major bleeding の結果に影響を及ぼした要因として、以下に示すように、侵襲的治療施行例が本薬群でクロピドグレル群より多かったこと、本薬の曝露量が高くなったこと、試験デザインに限界があることが考えられた。

アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団及び全集団で治験薬投与中の PCI 及び CABG を含む冠動脈処置の施行状況を検討したところ、PCI の施行状況には群間で意味のある偏りはみられなかったが、CABG 施行例はクロピドグレル群と比較して本薬群で数値的に多かった（日本人部分集団の本薬群 9/349 例（2.6%）、クロピドグレル群 3/340 例（0.9%））。ベースラインにおける人口統計学的特性の一部に偏りがあり、本薬群では冠動脈リスク因子を有する患者が多かったため、多枝冠動脈疾患の罹患が増えて CABG の施行を必要とする患者が多くなり、その結果 CABG に関連する PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率がクロピドグレル群に比べ本薬群で高くなった可能性がある。

曝露量の違いについては、アジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験の比較から、日本人を含むアジア人患者の本薬及び AR-C124910XX の血漿中濃度は白人患者と比べて約 40%高いことが確認されているため、本薬及び AR-C124910XX の曝露量と出血との関連性を検討した。アジア共同第Ⅲ相試験における PLATO 試験の定義による Major bleeding と曝露量との関係については、PPK-PD 解析の中で検討した。薬物動態解析用検体が得られたのは本薬群 401 例のうち 324 例であることに留意する必要があるが、概して本薬及び AR-C124910XX の曝露量の分布は PLATO 試験の定義による Major bleeding を発現した患者と発現しなかった患者とで類似していた。本薬 90 mg を 1 日 2 回投与したアジア人 ACS 患者において、PLATO 試験の定義による Major bleeding に関する明確な曝露量-作用関係は認められなかった。PPK 解析において本薬及び AR-C124910XX の曝露量に影響を及ぼす有意な共変量（年齢、体重及び性別）が検出されたが、これらの共変量が曝露量に及ぼす影響は個体間変動と比べると小さく、また全体として PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現と曝露量との明確な関連が認められなかったことを考えると、共変量（年齢、体重及び性別）による曝露量の変化によって PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現が大きく増減することはないと考えられた。

アジア共同第Ⅲ相試験のデザイン上の限界に関しては、安全性及び有効性のいずれの主要評価項目についても、群間の統計学的比較を行うことを想定して 1 群あたりの被験者数を設定していないことが挙げられる。上述のとおり、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団における PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例数は、本薬群 34 例、クロピドグレル群 24 例であり、そのハザード比は PLATO 試験の国別サブグループのハザード比の分布の範囲内に含まれることから、アジア共同第Ⅲ相試験の結果は想定された範囲内であると考えられた。アジア共同第Ⅲ相試験では出血の発現件数が少なかったため、出血に関する結果は偶発的に生じたものである可能性も否定できない。アジア共同第Ⅲ相試験での PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現件数及び PLATO 試験でのハザード比に基づくと、アジア共同第Ⅲ相試験において PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現件数がクロピドグレル群と比べ本薬群で多くなる可能性は約 55%である。すなわち、有効性の場合と同様に、被験者数が少なかったために、アジア共同第Ⅲ相試験で示された PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率が正確ではなかったことが示唆され、これがアジア共同第Ⅲ相試験でみられた出血の結果に対する説明として最

も適当と考えているが、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率が本薬群でクロピドグレル群よりも数値的に高くなった理由として確固たるものを特定することはできなかった。

Minor bleeding に関しては、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団において、「Major bleeding と Minor bleeding の合計」の発現例数は、クロピドグレル群 (54 例) に比べて本薬群 (84 例) で数値的に多く (ハザード比 [95%信頼区間] : 1.62 [1.14, 2.28])、この群間差は、主に本薬群で Minor bleeding の発現例数が多かったことによるものであった (本薬群 56 例、クロピドグレル群 35 例)。全集団においても同様に、「Major bleeding と Minor bleeding の合計」の発現例数は、クロピドグレル群 (56 例) に比べて本薬群 (92 例) で数値的に多く (ハザード比 [95%信頼区間] : 1.72 [1.23, 2.40])、この群間差は、主に本薬群で Minor bleeding の発現例数が多かったことによるものであった (本薬群 59 例、クロピドグレル群 35 例)。PLATO 試験においても同様の結果が得られており、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の部分集団における「Major bleeding と Minor bleeding の合計」の発現例数は、クロピドグレル群に比べて本薬群で数値的に多く (本薬群 961 例、クロピドグレル群 883 例、ハザード比 [95%信頼区間] : 1.09 [0.99, 1.19])、この群間差は、主に本薬群で Minor bleeding の発現例数が多かったことによるものであり、全集団においても同様であった (本薬群 1339 例、クロピドグレル群 1215 例、ハザード比 [95%信頼区間] : 1.11 [1.03, 1.20])。なお、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団における「Major bleeding と Minor bleeding の合計」の発現例数のハザード比が PLATO 試験の侵襲的治療予定例の部分集団の国別サブグループのハザード比の分布の範囲内に含まれることから、両集団の「Major bleeding と Minor bleeding の合計」の発現の結果は大きく異なるものではないと考えた。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験において、Minimal bleeding について事前に規定された治験目的はなかったため、CABG に関連する Minimal bleeding 以外は中央判定の対象としなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団及び全集団において、Minimal bleeding の発現率は本薬群 (日本人部分集団 42.1%及び全集団 39.0%、以下同順) でクロピドグレル群 (28.5%及び 25.5%) に比べて高かった。PLATO 試験の侵襲的治療予定例の部分集団及び全集団においても、Minimal bleeding の発現率は本薬群 (17.7%及び 17.2%) でクロピドグレル群 (11.1%及び 10.6%) に比べて高かった。発現率が高かった Minimal bleeding は、PLATO 試験では鼻出血、挫傷、血腫、血尿及び斑状出血、アジア共同第Ⅲ相試験では皮下出血、鼻出血及び血尿であり、これらの有害事象の発現率は本薬群でクロピドグレル群に比べて高かった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団及び全集団における Minimal bleeding の結果は、概して PLATO 試験のものと一致していた。なお、これらの Minimal bleeding は臨床的に容易に管理できると考える。

アジア共同第Ⅲ相試験では PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例数が少なかったことから、出血リスクの考察には限界があるが、当該試験のみからは、日本人 ACS 患者で本薬の出血リスクがクロピドグレルと比較して劣ることを示す根拠は得られていないと考える。したがって、総合的に評価した場合、アジア共同第Ⅲ相試験の成績は、本薬の安全性がクロピドグレルよりも劣ることを示すものではないと考える。

機構は、以下のように考える。アジア共同第Ⅲ相試験における本薬群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た場合の出血性有害事象の発現状況として、PLATO 試験と大きく異なる傾向はみられていない。アジア共同第Ⅲ相試験では試験に組み入れられた症例数に限りがあるために、当該試験の成績のみからでは明確な判断は困難ではあるものの、PLATO 試験の定義による Major bleeding、

Minor bleeding 及び Minimal bleeding の各項目、並びに出血の複合評価項目のいずれの評価においてもクロピドグレル群と比較して本薬群で出血性有害事象が多く発現する結果が得られており、日本人においても本薬投与時の出血リスクは、クロピドグレル投与時よりも高い可能性が示されている。申請者が説明するように、これらのうち PLATO 試験の定義による Major bleeding については、本薬群で CABG 施行例が多かったことが、本薬群における CABG に関連する PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現頻度に影響を及ぼした可能性はあるが、CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding (本薬群 26/349 例 (7.4%)、クロピドグレル群 20/340 例 (5.9%))、処置²³⁾に関連する PLATO 試験の定義による Major bleeding (本薬群 16/349 例 (4.6%)、クロピドグレル群 13/340 例 (3.8%)) のいずれも、本薬群でクロピドグレル群より多く発現しており、CABG 実施頻度の偏りのみが本薬群でクロピドグレル群よりも出血性有害事象が多かった要因とは判断できない。

また、申請者は、アジア人患者の本薬及び AR-C124910XX の曝露量が白人患者と比べて高い点に言及しているが、本薬の曝露量と出血性有害事象の発現状況には明確な関係は示されておらず、クロピドグレルと比較した場合の本薬の出血リスクが、曝露量の差により日本人患者において白人患者よりも大きく増加する可能性までは示されていないものと判断する。試験デザイン上、統計学的にクロピドグレル群と比較した本薬群の出血リスクの高低を明確に評価できるような試験計画ではなかったという限界については明らかであるものの、安全性の主要評価項目である PLATO 試験の定義による Major bleeding のみならず、出血性有害事象に関連したいずれの評価項目についても、全集団及び日本人部分集団において、クロピドグレル群よりも本薬群で一貫して高頻度であったことは重視すべきであり、PLATO 試験で示された出血リスクの傾向と同様に、日本人における本薬投与時の出血リスクはクロピドグレル投与時よりも高い可能性が否定できないものと判断される。

7.R.1.2.4 海外試験成績の本邦における承認申請での利用、及び日本人における本薬の有用性について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験と PLATO 試験における侵襲的治療予定例の部分集団の有効性と安全性の成績、及び「7.R.1.2.3 アジア共同第Ⅲ相試験における日本人の成績について」の項での検討を踏まえた上でなお、PLATO 試験で示されたような有効性と安全性が日本人 ACS 患者においても期待できるのか、内因性及び外因性民族的要因の国内外差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。「7.R.1.2.3 アジア共同第Ⅲ相試験における日本人の成績について」の項で述べたように、アジア共同第Ⅲ相試験のみに基づき評価を行った結果、日本人患者において本薬の有効性、安全性及びリスク・ベネフィットバランスはクロピドグレルに劣らないと考えられた。したがって、日本人患者において、本薬の臨床的有用性（リスク・ベネフィットバランス）はクロピドグレルに劣らないと考えた。しかし、アジア共同第Ⅲ相試験は、当該試験の結果のみで日本人患者における本薬の有効性及び安全性を検証することを目的にデザインされた試験ではないため、単独で解釈し結論付けることは困難である。そこで、アジア共同第Ⅲ相試験の結果を PLATO 試験の結果と比較しながら、主に両試験の結果を合わせた考察に基づき、日本人 ACS 患者における本薬の有効性及び安全性を評価し、さらにその結果を薬物動態 (PPK を含む)、PD 等の結果で補強した。日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験、アジア共同第Ⅱ相試験の結果は、他の本薬の開発プログラムの結果と一貫しており、これらの第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験の結果から、アジア共同第Ⅲ相試験の結果を解釈するにあたり PLATO

²³⁾ 冠動脈処置である CABG、PCI、冠動脈造影とそれ以外の処置

試験の結果を考慮することが適切であるとの裏付けが得られている。また、以下の理由に基づき、本申請において、PLATO 試験のデータを評価資料として用いることができると結論付けた。

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」（平成 10 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号）の補遺 D に基づき、本薬の薬剤特性について考察した結果、本薬の作用は民族差による影響を受けにくいと考えた。第 I 相試験（D5130C05266 試験及び D5130C05267 試験）において、日本人及び白人健康成人の間に臨床的に意義のある IPA の差は認められなかった。アジア共同第 II 相試験においては、DISPERSE 試験の結果と比較して、薬力学的プロファイル及び出血を含む有害事象の発現率の顕著な差は認められなかった。さらに、本薬の薬力学的効果を示す血漿中濃度-作用曲線の傾きは、日本人と白人患者（アジア共同第 II 相試験及び DESPERSE 試験）で類似していた。PLATO 試験において、アジア人サブグループとその他の地域の間で有効性及び安全性の成績に差は認められておらず、様々な因子（喫煙、体重、年齢別等）についてサブグループ解析を行った結果、各サブグループにおける治療効果は全集団の結果と一貫していた。欧米及び日本のガイドラインの記載を踏まえると（JCS 2013、JCS 2009、JCS 2011、JCS 2012、European Heart Journal 2011; 32:2999-3054、J Am Coll Cardiol 2011; 58:e44-122、J Am Coll Cardiol 2012; 60:645-81、Chest 2012; 141:e637S-68S）、PCI が予定される ACS 患者に対する治療方針に関して、日本と海外で大きな違いはない。病態の生理学的メカニズム、血小板凝集阻害のメカニズム、並びに本薬の開発プログラムから得られた安全性及び有効性の結果より、日本人と日本人以外の患者で本薬の安全性及び有効性が異なることを示唆する根拠は得られていない。

有効性について、PLATO 試験では、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合エンドポイントについて、本薬はクロピドグレルに比べ優れた有効性を示すことが確認され、侵襲的治療予定例の部分集団でも同様の結果が認められた。アジア共同第 III 相試験の日本人部分集団における心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合エンドポイントのハザード比は、PLATO 試験の国別サブグループのハザード比の分布範囲の上限付近に位置していたが、分布の範囲内にあった。また、心血管死、自然発症した心筋梗塞、脳卒中からなる複合エンドポイントのハザード比は、PLATO 試験の国別サブグループのハザード比の分布の範囲内に位置していた。国内第 I 相及び第 II 相試験、PLATO 試験（全集団、侵襲的治療予定例の部分集団）及びアジア共同第 III 相試験を含む本薬の開発プログラムから得られたデータを総合的に検討した結果、PLATO 試験において示された本薬の有効性は、日本人 ACS 患者においても認められる可能性があると考えられ、本薬は PCI を施行予定の日本人 ACS 患者での重大な心血管イベントの予防において、十分に許容できるリスク・ベネフィットバランスを示す有用な新規薬剤であると考えられる。

アジア共同第 III 相試験の全集団及び日本人部分集団で認められた安全性のプロファイルについて、以下のように考察した。PLATO 試験及びアジア共同第 III 相試験のいずれにおいても、PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率は本薬群とクロピドグレル群で同程度であり、「Major bleeding と Minor bleeding の合計」の発現率はクロピドグレル群に比べ本薬群で高かった。PLATO 試験及びアジア共同第 III 相試験のいずれにおいても、非出血性有害事象の発現率は、死亡に至った有害事象の発現率がクロピドグレル群と比較して本薬群で低かったことを除き、本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。PLATO 試験の全集団、侵襲的治療予定例の部分集団における出血性及び非出血性有害事象の結果は、アジア共同第 III 相試験の日本人部分集団の結果と同様であった。これらの検討結果から、PLATO 試験の全集団、侵襲的治療予定例の部分集団で認められた本薬の安全性は、日本人 ACS 患者においても期待できると考える。

白人に比べ日本人及び日本人以外のアジア人では本薬及び AR-C124910XX の曝露量が高かったが、以下の理由から、曝露量の違いが臨床的に重要な影響を与えるものではないと考えた。本薬旧製剤 100 mg（市販予定製剤 90 mg に相当）を投与したときの血小板凝集抑制率（IPA_{max}）は、日本人健康被験者では 99%と頭打ちになるレベルに達し、白人健康被験者では 87%と頭打ちになるレベルに近かった。PLATO 試験でサンプルを採取できた 6381 例のデータを用いて PPK-PD 解析を行った結果、有効性に関する複合イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中及びそれらの複合要因による死亡）、Minor bleeding、R-R 間隔の延長について、明確な曝露量-作用関係は認められなかった。

以上のように、日本人被験者を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験並びに PLATO 試験、アジア共同第 III 相試験を含む本薬の開発プログラムから得られたデータを総合的に検討した結果、本薬は PCI を施行予定の日本人 ACS 患者に対して、重大な心血管イベントの予防において十分に許容できるリスク・ベネフィットバランスを示す有用な新規薬剤であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本邦における PCI が適用される ACS 患者を対象とした本薬の開発では、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イベントの抑制効果を検証することには困難を伴い、PLATO 試験に日本人が組み入れられなかったことから、その後に実施された日本人患者を対象とした本薬の検証的試験が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されなかったことはやむを得ない。それ故に、本薬の有効性の評価に関して、海外臨床試験の成績を利用することが必要となるが、PLATO 試験については、侵襲的治療予定例の部分集団における本薬群及びクロピドグレル群の有効性と安全性の成績（それぞれの主要評価項目及び副次的評価項目）の比較の結果から、侵襲的治療予定例の部分集団においても、試験全体で得られた有効性と安全性が期待できるものと判断する。また、「7.R.1.2.2 アジア共同第 II 相試験、アジア共同第 III 相試験の試験デザインについて」の項での議論も踏まえ、アジア共同第 III 相試験については、全集団の成績を日本人に外挿できるものと判断する。さらに、内因性及び外因性民族的要因の検討結果から、PLATO 試験を日本人患者における本薬の有効性と安全性の検討の際に参照することは可能と判断できる。したがって、アジア共同第 III 相試験の本薬群のクロピドグレル群と比較した成績からは、本薬の有効性がクロピドグレルに及ばない可能性及び本薬の出血リスクがクロピドグレルより高い可能性は否定できないが（「7.R.1.2.3 アジア共同第 III 相試験における日本人の成績について」の項参照）、アジア共同第 III 相試験の成績のみならず、PLATO 試験の成績も含めて総合的に判断すると、PLATO 試験で示された有用性と同等であるかは不明であるものの、本薬が日本人 ACS 患者においても有用である可能性は必ずしも否定されないものと判断する。

7.R.1.2.5 本薬の用法・用量及び効能・効果について

機構は、アジア共同第 III 相試験における本薬の検討用法・用量について、初回負荷用量を 180 mg、維持用量を 90 mg 1 日 2 回投与とした根拠を説明するよう求めた。さらに、アジア共同第 III 相試験は、アジア共同第 II 相試験の結果を待たずに計画された経緯を踏まえて、日本人における検討用法・用量が妥当であったのか、臨床試験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。OFFSET 試験において、安定期の冠動脈疾患患者に本薬 180 mg 又はクロピドグレル 600 mg を投与したときの血小板凝集阻害作用を比較した結果、治験薬投与 24 時間後までのすべての評価時点で、本薬群の IPA はクロピドグレル群に比べて統計学的に有意に高く、初回負荷用量として本薬 180 mg を投与することにより、速やかに血小板凝集阻害作用が得られることが示された。一方、日本人及び白人健康成人を対象とした単回漸増投与試験 (D5130C05266 試験) において、本薬 50~600 mg を単回漸増投与したときの忍容性は良好で、各用量での IPA は、日本人健康成人と白人健康成人と同様であったことから、PLATO 試験 (アジアコホートを含む) で検討された本薬の初回負荷用量 180 mg は日本人においても妥当であると考えられる。IPA は抗血小板薬によるリスク減少効果を予測するサロゲートマーカーにはなり得ないが、用法・用量の検討においては適切なバイオマーカーである。アジア共同第 II 相試験において、日本人患者に本薬 90 mg を 1 日 2 回投与したときの投与最終日 (28 日目) における投与間隔終了時点 (投与 12 時間後) における IPA は、45 mg 1 日 2 回投与時に比べ約 10% 高かったが、安全性上問題となる差ではなかったことから、日本人においても本薬の維持用量を 90 mg 1 日 2 回とすることは適切と判断した。また、PLATO 試験のアジアコホートにおいても全集団と同様に、本薬はクロピドグレルに比べて優れたリスク・ベネフィットバランスを有することが確認され、アジア人患者では本薬及び AR-C124910XX の曝露量が白人患者に比して約 40% 高いにも関わらず、新たな安全性の懸念が認められることはなかった。

アジア共同第 III 相試験がアジア共同第 II 相試験の結果を待たずに計画された経緯は、以下のとおりである。アジア共同第 II 相試験において、当該試験の中間レビュー時点の結果に基づきアジア共同第 III 相試験開始の是非を検討するための手順及び判断基準を作成した²⁴⁾。その後、当該手順及び判断基準にしたがって、アジア共同第 II 相試験の中間レビュー時点の結果を評価し、アジア共同第 II 相試験終了前にアジア共同第 III 相試験を開始することは妥当と判断した。アジア共同第 III 相試験を開始後もアジア共同第 II 相試験はフォローし、アジア共同第 II 相試験終了後に再度、中間レビュー時の判断基準に照らして安全性及び IPA の評価を行い、アジア共同第 III 相試験の継続の可否を確認することとした。さらに、被験者の安全性確保を考慮し、アジア共同第 III 相試験では、割付け 6 カ月後までは来院の頻度を 1 カ月毎とし、PLATO 試験よりも頻回の来院スケジュールを設定した。アジア共同第 II 相試験の中間レビュー時点での評価は最終結果を以ても変わらず、データ安全性モニタリング委員会によりアジア共同第 III 相試験の継続が承認された。

アジア共同第 III 相試験の薬物動態/PD サブスタディに参加した日本人 ACS 患者 25 例に本薬及びクロピドグレルを 28 日間投与したときの血小板凝集率は、本薬 90 mg 1 日 2 回投与時で約 25%、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与時で約 50% であり、この結果は、アジア共同第 II 相試験、海外における第 II 相試験プログラム及び PLATO 試験の PD サブスタディから得られた結果と一貫しており、本薬の方がクロピドグレルに比べてより強い血小板凝集阻害作用を示すことが確認された。

アジア共同第 III 相試験の日本人部分集団及び全集団における有効性の主要評価項目 (心血管死、心筋梗塞、脳卒中からなる複合エンドポイント) の発現率は、本薬群でクロピドグレル群よりも数値的に高く、安全性の主要評価項目 (PLATO 試験の定義による Major bleeding) の発現率も、本薬群でクロピド

24) アジア共同第 II 相試験で 30 例目の日本人患者が登録されてから 28 日が経過した時点で、30 例分の安全性及び IPA データを予め規定した判断基準に基づき、中間レビューを実施した。安全性についてはデータ安全性モニタリング委員会が評価した。IPA については、治験依頼者の臨床薬理専門家が盲検下で評価し、IPA の観点からアジア共同第 III 相試験で使用する本薬の用量の妥当性を確認した。

グレル群と比較して数値的に高かった。しかしながら、アジア共同第Ⅲ相試験での PPK 解析の結果、構築した PPK モデルから予測された、定常状態における本薬及び AR-C124910XX の平均血漿中濃度は、有効性の主要評価項目のイベントを発現した患者と発現しなかった患者とで違いはなく、際立って低い血漿中濃度を示した症例（外れ値）は認められなかった。また、本薬及び AR-C124910XX の曝露量の分布は PLATO 試験の定義による Major bleeding を発現した患者と発現しなかった患者とでほぼ類似していた。本薬 90 mg を 1 日 2 回投与されたアジア人 ACS 患者において、PLATO 試験の定義による Major bleeding に関する明確な曝露量-作用関係は認められなかった。以上より、アジア共同第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目のイベント及び PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率が本薬群で数値的に高かった原因は、本薬の用量設定によるものではないと考えられ、アジア共同第Ⅲ相試験単独の有効性及び安全性の結果を評価した結果、日本人患者における本薬の有効性及び安全性はクロピドグレルよりも劣るものではなく、日本人患者においても本薬の初回負荷用量及び維持用量の用量設定は妥当であったと考える。

機構は、日本人における用法・用量について、以下のように考える。アジア共同第Ⅱ相試験が日本人患者を含めたアジア人での本薬の用法・用量の選択を目的として実施されたことを考慮すると、本来であれば当該試験の最終成績を踏まえてアジア共同第Ⅲ相試験の試験計画の詳細を決定すべきであった。しかしながら、アジア共同第Ⅱ相試験での最終成績に基づく、アジア共同第Ⅲ相試験で用いる本薬の用法・用量の選択は、あらかじめ設定された中間レビュー時点の結果に基づく判断と相違はなかったことから、アジア共同第Ⅲ相試験で初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を検討したことは、結果的に妥当であったものと判断できる。また、PCI 施行予定の ACS 患者における抗血小板療法については、真のエンドポイントである心血管イベントの代替エンドポイントとして適切な指標は確立しておらず、現時点では血小板凝集抑制作用の評価と安全性の検討に基づき、検証試験での用法・用量を決定せざるを得ない。その点を考慮すると、日本人の曝露量は白人よりも高いという結果が示されたものの、個体間のばらつき等も考慮して、アジア共同第Ⅲ相試験で海外と同様の初回負荷用量及び維持用量を選択したことは、一つの考え方として理解できる。また、前項での議論のとおり、アジア共同第Ⅲ相試験での有効性と安全性の成績は、日本人ではクロピドグレルよりも本薬の有効性が劣る可能性及び本薬の出血リスクがクロピドグレルより高い可能性を示唆するものであったが、異なる用量がより好ましい結果をもたらす可能性は現時点で得られている情報からは示されておらず、日本人に適用する場合の本薬の用法・用量としては、アジア共同第Ⅲ相試験で用いられた初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg 1 日 2 回投与とすること以外に選択肢は示されていないものと判断する。本薬の用法・用量については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

本邦での効能・効果については、以下のように考える。本薬は、クロピドグレルと同様に PCI が適用される ACS 患者において心血管イベントの抑制効果を期待して投与する薬剤ではあるものの、アジア共同第Ⅲ相試験の成績からは、日本人患者への投与に際して、クロピドグレルと比較して有効性と安全性のいずれの面も劣る可能性が示唆されていることから、クロピドグレルと同じ位置付けでの投与が推奨されるものではなく、クロピドグレル及び日本人でクロピドグレルと同様の有効性及び安全性を示すことが期待できることが臨床試験で示された抗血小板薬の投与が何らかの理由で望ましくない場合等のみ使用を考慮する位置付けとすべき薬剤であり、その旨を効能・効果に明確に記載すべきであると現時点では判断する。

なお、申請者は、上記の機構の判断について、申請者の見解とは異なるものの、効能・効果の考え方には同意する旨回答している。

本薬の効能・効果及び適切な投与対象患者、並びに投与対象の適切な選択に関する添付文書上の記載内容の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.3 本薬と併用されるアスピリンの用量について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験におけるアスピリン維持量で層別した本薬群及びクロピドグレル群の有効性及び安全性の結果を説明した上で、添付文書（案）において「300 mg/日を超えるアスピリンの維持量は推奨されない。」との規定を設けた理由と本邦における当該規定の必要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。PLATO 試験において、試験全体と米国の部分集団における有効性は明らかに異なっていた（有効性の主要評価項目のハザード比 [95%信頼区間] は、試験全体で 0.84 [0.77, 0.92]、米国の部分集団で 1.27 [0.92, 1.75]（Circulation 2011; 124: 544-54））ため、併用するアスピリンの投与量が本薬の有効性及び安全性に与える影響について事後的に広範な検討を行った。アスピリンの1日投与量について、PLATO 試験に参加した国又は地域のうち、米国では 81 mg 及び 325 mg も他の用量と同様に使用されているが、米国以外の地域では 100 mg の使用が一般的である。PLATO 試験におけるアスピリンの投与量が有効性の主要評価項目に与える影響に関して Cox 回帰分析による複数の検討を行った結果、アスピリン投与量の増加に伴い主要評価項目としてのイベント発現に関するハザード比が増加するという傾向が認められ、有効性とアスピリン投与量の間に関連性が確認された。その代表的な結果を表 41 に示す。

表 41：PLATO 試験：有効性の主要評価項目の発現に関してアスピリン投与量*により層別した結果（侵襲的治療予定例の部分集団）（提出資料一部改変）

アスピリン投与量	本薬群		クロピドグレル群		ハザード比 [95%信頼区間]
	症例数	イベント件数	症例数	イベント件数	
100 mg 以下	5786	366	5685	453	0.79 [0.69, 0.91]
0 mg	259	21	277	33	0.66 [0.38, 1.14]
0 mg 超 100 mg 以下	5527	345	5408	420	0.80 [0.69, 0.92]
100 mg 超 300 mg 未満	584	136	594	158	0.88 [0.70, 1.10]
300 mg 以上	362	67	397	57	0.92 [0.92, 1.87]
合計	6732	569	6676	668	0.84 [0.75, 0.94]

*主要評価項目としてのイベント発現日前又は打切り日前 5 日間のアスピリン投与量の平均値を用いた。アスピリン投与記録がない患者では当該患者の属する国又は地域の中央値を補完し、投与記録があるが少なくとも 1 日欠測値がある患者ではゼロを補完

PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率についてアスピリン投与量により層別した結果は表 42 のとおりであり、本薬とアスピリンを併用投与したときの PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率は、概してクロピドグレルとアスピリンとを併用投与したときと同様であった。本薬と 300 mg/日以上のアスピリンを併用投与したときのハザード比は、300 mg/日未満のアスピリンを併用投与したときのハザード比と比べわずかに高かった。

表 42 : PLATO 試験 : PLATO 試験の定義による Major bleeding に関してアスピリン投与量*により層別した結果 (侵襲的治療予定例の部分集団) (提出資料一部改変)

アスピリン投与量	本薬群		クロピドグレル群		ハザード比 [95%信頼区間]
	症例数	イベント件数	症例数	イベント件数	
100 mg 以下	5727	578	5618	574	0.99 [0.88, 1.11]
0 mg	248	56	262	71	0.79 [0.56, 1.12]
0 mg 超 100 mg 以下	5479	522	5356	503	1.02 [0.90, 1.15]
100 mg 超 300 mg 未満	568	73	590	79	0.96 [0.70, 1.32]
300 mg 以上	356	38	377	38	1.12 [0.72, 1.76]
合計	6651	689	6585	691	0.99 [0.89, 1.10]

*主要評価項目としてのイベント発現日前又は打ち切り日前 5 日間のアスピリン投与量の平均値を用いた。アスピリン投与記録がない患者では当該患者の属する国又は地域の中央値を補完し、投与記録があるが少なくとも 1 日欠測値がある患者ではゼロを補完

アジア共同第Ⅲ相試験の治験実施計画書には、いずれの患者に対しても各国の実医療に従って維持用量としてのアスピリン 75~100 mg/日を投与するよう記載されていた。ステント留置後は各国の実医療に従って、治験責任医師の判断により、最長 6 か月間にわたりアスピリンを最高 330 mg/日まで投与することが許可されていた。アジア共同第Ⅲ相試験における日本人のアスピリン平均投与量は、本薬群で、0 mg が 27 例 (7%)、0 mg 超 100 mg 以下が 313 例 (86%)、100 mg 超 300 mg 以下が 23 例 (6%)、クロピドグレル群で、0 mg が 22 例 (6%)、0 mg 超 100 mg 以下が 320 例 (89%)、100 mg 超 300 mg 以下が 18 例 (5%) であり、両群とも大部分の患者でアスピリンの維持用量が 100 mg/日以下であった。以上の検討結果を踏まえると、本邦の添付文書において「300 mg/日を超えるアスピリンの維持量は推奨されない。」との規定を設けることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。PLATO 試験において、米国における本薬の有効性の成績が米国以外の地域と比較して劣る結果であった原因が検討された結果、検出された要因はアスピリンの投与量の相違のみであった。PLATO 試験においてアスピリンの投与量により層別して有効性を検討した結果、アスピリンの投与量の増加に伴い主要評価項目のハザード比において有効性が減少する傾向が示されたことに基づき、米国においては、アスピリンの維持用量として、100 mg/日超を避けるべきであり、75~100 mg/日を推奨する旨規定されていることは理解できる。高用量のアスピリン投与で、本薬の抗血小板作用が減弱することについては、以下のような説が可能性として考えられている。低用量のアスピリンは COX-1 を阻害し、血小板の TXA₂ が減少することにより、血小板凝集が抑制される。しかしながら、325 mg に対応するような高用量のアスピリンでは、内皮細胞の COX-2 も抑制され、結果的にプロスタサイクリンが減少し、血管抵抗性が高まることになる。本薬は P2Y₁₂ 受容体での ADP の作用をほぼ完全に抑制し、COX-1 阻害を介した TXA₂ 経路も抑制すると考えられているため、アスピリンの抗血小板効果は非常に限定的となる。しかしながら、これらの理由はあくまでも理論的な推測にすぎず、臨床的に実証されているわけではない。また、PLATO 試験の結果に対して実施された今回の検討は、あくまでも事後的な解析によるものであり、PLATO 試験ではアスピリンの投与量に関して十分な情報が得られなかった症例も一部存在していたこと等からも、限定的な考察との位置付けに留めるべきである。なお、米国において他の地域よりも有効性の成績が劣るものであったことについて、申請者は、100 mg/日を超える高用量のアスピリン投与例が多かったことをその理由として挙げているが、仮にこの理由が正しかつたとしても、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人患者では大部分の患者で 100 mg/日以下のアスピリンの投与量が用いられていることから、アジア共同第Ⅲ相試験における本薬群の有効性の成績がクロピドグレル群よりも劣る傾向がみられた理由にあてはめることはできない。

また、アジア共同第Ⅲ相試験では 100 mg/日を超える高用量のアスピリン投与例はごく一部であったことから、日本人患者において、高用量のアスピリン投与により本薬の有効性がさらに減弱する可能性について、臨床試験成績から明確に判断することはできない。さらに、日本の実臨床においては、PCI が施行される ACS 患者でのアスピリンの維持投与量は 100 mg/日以下が一般的であり、ほとんどの症例で本試験におけるアスピリン投与量が 100 mg/日以下であったことは実臨床を反映したものであったことから、本邦の添付文書では、「300 mg/日を超えるアスピリンの維持量は推奨されない。」と規定するよりも、「アスピリン（81～100 mg/日）と併用すること」といった規定とすることが適切と判断する。アスピリン高用量投与時に本薬の有効性が減弱するリスクについて、及び本薬と併用するアスピリン投与量に関する添付文書上の規定の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.4 本薬の安全性について

7.R.1.4.1 出血リスクについて

申請者は、本薬の出血のリスクと出血への対応について、以下のように説明した。本薬の出血リスクについて、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の部分集団では、処置に関連しない頭蓋内の PLATO 試験の定義による致命的又は生命を脅かす Major bleeding の発現例数（発現率）は、本薬群 15 例（0.2%）及びクロピドグレル群 11 例（0.2%）（以下同順）であり、このうち致命的出血は 6 例（0.1%）及び 1 例（0.1% 未満）であった。頭蓋内出血発現例における頭蓋内出血に関するリスク因子の有無を検討するため、年齢、性別、人種、地理的地域、既往歴、併存疾患、併用治療及び頭蓋内出血のタイプ別に評価したが、リスク因子は特定できなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、処置に関連しない頭蓋内の PLATO 試験の定義による致命的又は生命を脅かす Major bleeding の発現例数（発現率）は 5 例（1.4%）及び 3 例（0.9%）であり、このうち致命的出血は 2 例（0.6%）及び 1 例（0.3%）であった。アジア共同第Ⅲ相試験における日本人の頭蓋内出血発現例 8 例のうち、2 例は外傷性頭蓋内出血（本薬群 1 例、クロピドグレル群 1 例）、2 例は動脈瘤破裂（本薬群 1 例、クロピドグレル群 1 例）であり、1 例は出血性変化を伴った心原性虚血性脳卒中（クロピドグレル群）と考えられるものであった。

また、申請者は、本薬の出血のリスク因子について、以下のように説明した。出血の発現に影響を及ぼす因子を特定するために探索的な解析を行った結果、PLATO 試験では、本薬群において出血の発現リスクが増大したサブグループは確認されなかったが、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、75 歳以上の年齢層で本薬群の PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられた。一方、PLATO 試験では、75 歳以上の年齢層における CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率は本薬群 8.3 KM%/年、クロピドグレル群 6.9 KM%/年であり、年齢が高くなるに従って出血の発現リスクが著しく増大するという結論は得られておらず、PLATO 試験のアジアコホートでも同様の結果であった。PPK 解析を含むアジア共同第Ⅲ相試験の結果からも、高齢者で本薬の曝露量が高くなることにより、出血の発現リスクが増大するという結論は得られなかった。

以上より、探索的な用量反応解析の結果を含め、現時点で得られている本薬の出血に関するデータを検討した結果、患者背景と出血に関連性は見いだされなかった。したがって、出血リスクに対応するために患者背景による本薬の用量を調整することは推奨されず、本薬投与時に出血が発現した場合は、標準的な対症療法が推奨される。

機構は、本薬による出血のリスクについて、以下のように考える。本薬は抗血小板薬であり、PCI 施行予定の ACS 患者ではアスピリンと併用して投与されることから、本薬による出血リスクは最も重要な安全性上の問題である。「7.R.1.2.3.2 日本人の安全性について」の項で検討したように、アジア共同第Ⅲ相試験は症例数に限りがあるために、当該試験のみからは明確な判断はできないものの、PLATO 試験の定義による Major bleeding、Minor bleeding 及び Minimal bleeding の各項目、並びに出血の複合評価項目のいずれの評価においてもクロピドグレル群と比較して、本薬群で出血性有害事象が多く発現する結果が得られており、日本人における本薬投与時の出血リスクは、クロピドグレル投与時よりも高い可能性が否定できないことについて、医療現場に本薬を提供する際に、十分に情報提供を行い、かつ添付文書で注意喚起を行う必要があるものと判断する。

また、臨床的に重要と考えられる頭蓋内出血のリスクについては、クロピドグレルとの比較で、特に本薬投与時に著明に増加する傾向は PLATO 試験の成績及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団の成績からも示されていない。しかしながら、少なくともクロピドグレル投与時と同程度のリスクは認められており、注意する必要があるものと判断する。

出血のリスク因子について、申請者は、PLATO 試験では、治療群、年齢（75 歳以上）、体重（60 kg 未満）、地理的地域、慢性腎臓病、CrCL（60 mL/min 未満）のいずれの因子でも、Major bleeding 又は「Major bleeding と Minor bleeding の合計」との交互作用はみられず、高リスクグループは特定されなかったと説明しているが、アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団では、75 歳以上で本薬群の Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられたことから、高齢者は本薬の投与時に特に出血リスクに注意する必要がある集団の一つであり、本薬投与の可否を慎重に判断すべきである。

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妥当性について十分検討した上で、「7.R.1.1 本薬の臨床的位置付けについて」の項で議論したような本薬の位置付けと有用性を考慮した適切な症例のみに投与を行い、また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。また、日本人も参加したアジア共同第Ⅲ相試験では、本薬初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg 1 日 2 回投与以外の用法・用量は検討されておらず、より低用量の本薬を投与したときの有効性は不明であるため、出血リスク等に応じた用量調節は推奨されないと申請者の主張は理解できる。本薬の出血リスクに関する添付文書上の注意喚起、出血リスクの高い可能性のある高齢者における本薬投与の適切性、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。（高齢者、CABG 等の侵襲的治療時、及び抗凝固薬等の出血リスクを増加させる薬剤の併用時の出血リスクについては、「7.R.1.4.8 高齢者の安全性について」、「7.R.1.4.10 CABG 及びその他の侵襲的手技（手術等）を施行予定の患者における対応について」及び「7.R.1.4.11 本薬と抗凝固薬との併用について」の項も参照。）

7.R.1.4.2 徐脈のリスクについて

機構は、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における本薬群及びクロピドグレル群の徐脈に関連した有害事象の発現状況、ホルター心電図も含めた検査成績、脈拍数の推移、徐脈性不整脈の発現状況を説明し、添付文書（案）の注意喚起が十分であるのか再度検討するよう求めた。また、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験において除外基準に設定されていたような、徐脈の発現リスクの高い患者（洞不全症候群、第 2 度、第 3 度房室ブロックを有する患者等）を本薬の投与対象と想定しているのか説明

した上で、徐脈発現リスクの観点から、本薬の投与が望ましくない患者に関する具体的な注意喚起等を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象²⁵⁾の発現率は、PLATO試験の全安全性解析対象集団で本薬群 13.4%及びクロピドグレル群 13.1%（以下同順）、アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団で 13.4%及び 11.6%、日本人安全性解析対象集団で 10.6%及び 10.0%であり、集団間で臨床的に意味のある発現傾向の違いはみられなかった。また、アジア共同第Ⅲ相試験においてホルター心電図による評価を行った患者集団（すべて日本人）では、本薬群で3秒以上のR-R間隔の延長がみられた患者はいなかった。

PLATO試験ではホルター心電図測定サブスタディを実施しており、同一被験者で2時点でのR-R間隔の検討を行うために、2回のホルター心電図記録が規定されていた。ホルター心電図解析対象集団 2908例を対象として、来院1（無作為割付け直後）及び来院2（無作為割付け30日後）に最長7日間のホルター心電図（3誘導デジタル連続心電図記録）測定を行って不整脈の発現を評価した。来院1と来院2にそれぞれ最長7日間の記録が得られた1949例における、3秒以上のR-R間隔延長及び5秒以上のR-R間隔延長の発現率は、来院1では、3秒以上が本薬群 58/964例（6.0%）及びクロピドグレル群 34/985例（3.5%）（以下同順）、5秒以上が20/964例（2.1%）及び10/985例（1.0%）、来院2では、3秒以上が21/964例（2.2%）及び16/985例（1.6%）、5秒以上が8/964例（0.8%）及び5/985例（0.5%）であり、本薬群、クロピドグレル群ともに、来院1で来院2に比べて高く、ACSの自然経過としてACS発現直後に不整脈が発現しやすいことと一致していた。また、いずれの事象も、本薬群でクロピドグレル群に比べて数値的に多かった。来院1に3秒以上のR-R間隔延長が発現するリスクは、本薬群でクロピドグレル群に比べて統計学的に有意に高く（相対リスク [95%信頼区間] : 1.74 [1.15, 2.64]）、来院2におけるR-R間隔延長発現例は、本薬群でクロピドグレル群に比べて数値的に多かった（相対リスク [95%信頼区間] : 1.34 [0.70, 2.55]）。PLATO試験におけるPPK-PD解析の結果、R-R間隔延長に関して、曝露量-作用関係は認められなかった。R-R間隔延長のうち、来院1及び来院2ともに、両群で洞停止の発現率が最も高く、本薬群とクロピドグレル群のR-R間隔延長発現率の差の主な原因となっていた。

アジア共同第Ⅲ相試験では、日本人患者 101例（本薬群 48例、クロピドグレル群 53例）を対象に、同一患者で2回（来院1と来院2）の24時間ホルター心電図測定を行い、2時点のR-R間隔を検討したが、クロピドグレル群で来院1に3秒以上のR-R間隔延長の発現が1例認められたのみで、本薬群では3秒以上のR-R間隔の延長は認められなかった。

PLATO試験における3秒以上のR-R間隔延長発現例のうち、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象がR-R間隔延長と同日に発現した患者数は、本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。ホルター心電図解析対象集団 2908例のうち、R-R間隔延長と同日に症候性有害事象が発現した患者はまれで、本薬群 9/1472例（0.6%）、クロピドグレル群 12/1436例（0.8%）であった。R-R間隔延長発現と同日に認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の評価から、症候性有害事象の発現例数は少なく、さらに本薬群でクロピドグレル群に比べて発現例数は少なかった。したがって、R-R間隔延

²⁵⁾ 徐脈性不整脈、徐脈、結節性不整脈、結節性調律、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止、洞性徐脈、心停止、心突然死、突然死、心室無収縮、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、房室ブロック、完全房室ブロック、第二度房室ブロック、低血圧、起立性低血圧、処置による低血圧、意識消失、心臓ペースメーカー挿入、失神寸前の状態、失神、アダムス・ストークス症候群及び血管迷走神経性失神

長の発現例数は本薬群でクロピドグレル群に比べて多かったが、ACS 患者に本薬を投与する場合の安全性の懸念を示すものではない。

脈拍数の推移について、アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団ともに臨床的に意味のある変動はみられず、群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。PLATO 試験では、いずれの群でも来院 1 から来院 2 の間で心拍数の平均値が約 7~8 拍/分減少したが、追加調査を含め、両群ともにそれ以降に変化はみられなかった。

以上の結果より、本薬投与による徐脈性不整脈に関連した臨床的に重要な安全性の懸念は示唆されていないが、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、徐脈の発現リスクの高い患者を除外基準に設定しており、当該患者では本薬の使用経験が限られていることを考慮し、添付文書（案）の「慎重投与」に「徐脈のリスクが増大する患者（洞不全症候群、第 2 度、第 3 度房室ブロックを有する患者等）」を、「重要な基本的注意」に「海外で実施された初期臨床試験において無症候性の R-R 間隔の延長が認められたため、有効性及び安全性を検討する後期臨床試験においては徐脈を有する患者に対して本剤投与は行われなかった。したがって、使用経験が限られていることから、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。」を記載し、注意喚起を行う。

機構は、ACS 患者では β 遮断薬のような徐脈を生じる薬剤が高頻度に併用投与されることが想定されることから、そのような薬剤と本薬の併用に関する添付文書上で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。アジア共同第Ⅲ相試験で β 遮断薬を併用していた患者の割合は、全安全性解析対象集団では本薬群 56.3%及びクロピドグレル群 60.5%（以下同順）、日本人安全性解析対象集団では 55.0%及び 59.1%であり、いずれの群でも半数を超えていた。β 遮断薬併用の有無による徐脈に関連する可能性がある有害事象の発現率は、本薬群及びクロピドグレル群ともに、併用ありで併用なしに比べ数値的に高かった（表 43）。β 遮断薬併用の有無にかかわらず、徐脈に関連する可能性がある有害事象の発現率は、全集団では本薬群でクロピドグレル群に比べ数値的に高かった。

表 43：アジア共同第Ⅲ相試験における治療期間中の β 遮断薬併用の有無別の徐脈に関連する可能性がある有害事象の発現状況（全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）（提出資料一部改変）

基本語 (PT)	β 遮断薬併用あり				β 遮断薬併用なし			
	全集団		日本人部分集団		全集団		日本人部分集団	
	本薬群 (218 例)	クロピド グレル群 (230 例)	本薬群 (192 例)	クロピド グレル群 (201 例)	本薬群 (169 例)	クロピド グレル群 (150 例)	本薬群 (157 例)	クロピド グレル群 (139 例)
徐脈に関連する可能性がある有害事象	33 (15.1)	32 (13.9)	22 (11.5)	23 (11.4)	19 (11.2)	12 (8.0)	15 (9.6)	11 (7.9)
浮動性めまい	17 (7.8)	16 (7.0)	7 (3.6)	8 (4.0)	9 (5.3)	3 (2.0)	6 (3.8)	2 (1.4)
徐脈	9 (4.1)	6 (2.6)	8 (4.2)	5 (2.5)	4 (2.4)	5 (3.3)	3 (1.9)	5 (3.6)
低血圧	10 (4.6)	7 (3.0)	9 (4.7)	7 (3.5)	2 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.4)
失神寸前の状態	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.4)	1 (0.7)	4 (2.5)	1 (0.7)
失神	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
意識消失	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)

発現例数 (%)

PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、本薬群及びクロピドグレル群のいずれにおいても 9 割を超える患者で β 遮断薬が併用されていた。β 遮断薬併用の有無による徐脈に関連する可能性がある有害

事象の発現率は、本薬群及びクロピドグレル群ともに、併用ありで併用なしに比べ数値的に低かった（表44）。β遮断薬併用の有無にかかわらず、徐脈に関連する可能性がある有害事象の発現率は本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。

表 44：PLATO 試験における治療期間中の β 遮断薬併用の有無別の徐脈に関連する可能性がある有害事象の発現状況（全安全性解析対象集団）（提出資料一部改変）

基本語（PT）	β 遮断薬併用あり		β 遮断薬併用なし	
	本薬群 (8550 例)	クロピドグレル群 (8576 例)	本薬群 (685 例)	クロピドグレル群 (610 例)
徐脈に関連する可能性がある有害事象	902 (10.5)	852 (9.9)	88 (12.8)	76 (12.5)
浮動性めまい	311 (3.6)	277 (3.2)	29 (4.2)	17 (2.8)
低血圧	231 (2.7)	245 (2.9)	24 (3.5)	20 (3.3)
徐脈	296 (3.5)	256 (3.0)	37 (5.4)	26 (4.3)
失神	73 (0.9)	56 (0.7)	4 (0.6)	1 (0.2)
心停止	44 (0.5)	60 (0.7)	4 (0.6)	9 (1.5)
心ブロック	43 (0.5)	43 (0.5)	1 (0.1)	8 (1.3)
意識消失	5 (0.1)	9 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ペースメーカー装着	44 (0.5)	51 (0.6)	4 (0.6)	8 (1.3)
一時的ペースメーカー	30 (0.4)	31 (0.4)	4 (0.6)	7 (1.1)
永久的ペースメーカー	24 (0.3)	27 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.5)
失神寸前の状態	12 (0.1)	13 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管迷走神経性失神	18 (0.2)	18 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.3)

発現例数 (%)

以上、臨床試験において多くの患者で β 遮断薬が併用されていたことから、本薬を投与される患者で β 遮断薬をはじめ徐脈を生じる薬剤が高頻度に併用されることは想定されるものの、臨床試験の結果からは、β 遮断薬併用による相加的又は相乗的な影響はみられておらず、徐脈に関連する可能性がある有害事象の発現状況に β 遮断薬の併用による一定の傾向もみられていない。したがって、β 遮断薬と本薬の併用について、安全性に関する懸念を示す根拠は示唆されていない。以上より、添付文書（案）において β 遮断薬等の徐脈を来す薬剤と本薬の併用に関する注意喚起は必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。ACS 発症直後に、虚血の影響により洞不全、房室ブロック等による徐脈を生じる可能性がある点は、本薬による徐脈のリスクを検討する際に留意すべきであるが、PLATO 試験のホルター心電図測定サブスタディにおける結果から、クロピドグレル群と比較して、本薬群では、特に投与初期に洞不全等に基づく徐脈を生じるリスクが高いことが示されている。アジア共同第Ⅲ相試験では明らかな所見はみられなかったものの、症例数が少ないことからリスクの有無は明確には判断できない。また、PLATO 試験においても、自覚症状や重篤な転帰に繋がる徐脈性有害事象としては検出されていないものの、5 秒以上という長時間の洞停止も約 2% の被験者で認められたことは重要な所見であり、ACS 患者においては、原疾患に起因する徐脈に上乗せされる可能性があることから、本剤を医療現場に提供する場合には、特に本薬投与に伴う徐脈の発現リスクについて、十分な対策や注意喚起が不可欠と判断する。原疾患に伴う徐脈は虚血が解除されることにより回復する場合もあるため、徐脈のある患者を一律に禁忌とすることが適切とは考えないが、重度の徐脈では失神を生じることがある等、臨床的に重要な意義を有することから、添付文書において、本薬により洞不全等の徐脈を生じるリスクについて注意喚起と十分な情報提供を行う必要があるものと判断する。さらに、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験においては徐脈の発現リスクが高い患者（洞不全症候群、第 2 度、第 3 度房室ブロックを有

する患者等)が除外されていたことから、医療現場でこれらの患者に本薬を投与することにより、さらに徐脈が助長し重篤な転帰につながる可能性は否定できない。したがって、既に徐脈のある患者、徐脈の発現リスクの高い患者(洞不全症候群、第2度、第3度房室ブロックを有する患者等)では、本薬の投与をできるだけ避けることが望ましく、添付文書において慎重投与とし、十分な注意喚起を行うことが必要と判断する。

β 遮断薬の併用時の本薬による徐脈関連のリスクについては、以下のように考える。PLATO試験では9割超、アジア共同第Ⅲ相試験でも5割以上の患者で β 遮断薬が併用されており、本薬が仮に承認された場合にも、実臨床でも β 遮断薬の併用が多く想定されるものと考え。PLATO試験においては、 β 遮断薬の併用の有無により、本薬投与時の徐脈に関連する可能性がある有害事象の発現状況に大きな相違はみられていない。しかしながら、アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団では、 β 遮断薬の併用なしに比べて併用ありで、浮動性めまいや低血圧等の徐脈に関連する可能性がある有害事象が増加する傾向がみられており、部分集団解析による検討であるため評価に限界があり、失神寸前の状態や失神については、 β 遮断薬の併用なしで併用ありよりも多くみられていたとはいえ、日本人では、外国人よりも徐脈に伴う有害事象の発現が多い可能性、特に β 遮断薬併用時に徐脈に伴う有害事象の発現が多い可能性は否定できないものと考え。この点について、添付文書において注意喚起した上で製造販売後にも引き続き情報収集することが重要と考える。

本薬による徐脈のリスクについての添付文書上の注意喚起の詳細、及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。また、 β 遮断薬の併用時の本薬による徐脈に関連したリスクについての添付文書における情報提供の詳細、及び製造販売後の情報収集の詳細についても、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.1.4.3 呼吸困難のリスクについて

機構は、PLATO試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における本薬群及びクロピドグレル群の呼吸困難に関連した有害事象の発現状況について説明し、添付文書(案)の注意喚起が十分であるのか再度検討するよう求めた。その際には、呼吸器疾患(COPD、気管支喘息等)を合併した患者での呼吸困難に関連した有害事象の発現状況について説明し、これらの患者に本薬を投与することの妥当性、及び添付文書上での注意喚起の必要性も説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。DISPERSE試験及びDISPERSE2試験における呼吸困難の発現率は、クロピドグレル群と比較して本薬群で高かった。そのため、PLATO試験では、他の基礎疾患(慢性心不全、COPD、気管支喘息等)と呼吸困難との関連についての情報を収集する目的で、有害事象とは別に、呼吸困難の特徴を明らかにできるよう設定したeCRFを使用して呼吸困難を評価した。呼吸困難に関連する有害事象²⁶⁾の発現率は、本薬群13.8%及びクロピドグレル群7.8%(以下同順)であった。一方、心不全の発現率は4.4%及び4.6%、喘息の発現率は0.2%及び0.3%、COPDの発現率は0.6%及び0.4%と、心不全や呼吸器疾患に関連する有害事象の発現率は本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。したがって、クロピドグレル群に比べて本薬群で呼吸困難に関連する有害事象の発現率が高かった原因は、心不全又は呼吸器疾患に関連する有害事象によるものではないと考えた。PLATO試験の呼吸機能サブスタディでは199例を対象に呼吸機能検査を実施したが、評価時期を問わず、本薬群とクロピドグレル

²⁶⁾ 呼吸困難、労作性呼吸困難、安静時呼吸困難、夜間呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難

群で1秒間努力呼気容量 (FEV₁) の差は認められず、その他の呼吸機能測定値についても投与群間で明らかな差は認められなかった。

PLATO 試験において、ベースライン時に COPD、喘息、うっ血性心不全を有していた患者、呼吸困難の既往歴を有する患者、又はベースライン時に呼吸困難を有していた患者の割合は、本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。PLATO 試験で治験薬投与中に新たに呼吸困難に関連する有害事象を発現した患者の割合は、本薬群で 13.8% (1270 例)、クロピドグレル群で 7.8% (721 例) であった。上記のベースライン時のリスク因子に基づくすべてのサブグループにおいて、本薬群で呼吸困難に関連する有害事象のリスクの増加がみられ (推定ハザード比 1.43~2.24)、ベースライン時に喘息を有する患者で最もハザード比が高かった。しかしながら、各サブグループにおいて認められたハザード比の傾向は、PLATO 試験の全安全性解析対象集団で認められた傾向 (推定ハザード比 1.84) と同様であった。また、ベースライン時に上記のリスク因子を有する患者における呼吸困難の発現時期、重症度及び発現例数の傾向は、本薬群とクロピドグレル群の差を含め、PLATO 試験の全安全性解析対象集団でみられた傾向と同様であった。ベースライン時に上記のリスク因子を有する患者を対象に有効性の主要評価項目 (心血管死、心筋梗塞又は脳卒中からなる複合イベント) を解析した結果、ベースライン時に呼吸困難又は呼吸器疾患を有する患者においても、全集団と同様の本薬の有効性が得られることが確認された。また、治療期間中に呼吸困難を発現した患者を対象とした同様の解析から、本薬の有効性は、呼吸困難に関連する有害事象を発現した患者においても維持されていることが確認された。

アジア共同第Ⅲ相試験での呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、全安全性解析対象集団で本薬群 6.7% (26/387 例) 及びクロピドグレル群 2.6% (10/380 例) (以下同順)、日本人安全性解析対象集団で 5.2% (18/349 例) 及び 1.5% (5/340 例) であった。重度かつ重篤と判断され治験薬の投与を中止した本薬群の日本人患者 1 例 (呼吸困難) を除き、すべて軽度~中等度であった。呼吸困難に関連する有害事象により治験薬の投与を中止した患者は、上記の 1 例と本薬群の韓国人患者 1 例 (呼吸困難) の計 2 例であった。アジア共同第Ⅲ相試験における呼吸困難に関連する有害事象の初回発現までの期間 (中央値) は、全安全性解析対象集団で 44 及び 93 日、日本人安全性解析対象集団で 21 及び 63 日であった。再発は本薬群の日本人患者 3/23 例 (13.0%) のみでみられた。

機構は、本薬投与に起因する呼吸困難の鑑別方法や臨床的な特徴について、海外の市販後の情報等、現時点で得られている知見を踏まえて説明するよう求めた。また、添付文書 (案) で「症状が悪化した場合には、適切な検査を行うこと」と注意喚起していることについて、どのような検査でいかなる所見が得られることが本薬投与時の呼吸困難の特徴といえるのか、具体的に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。心血管疾患を有する患者で呼吸困難が発現する場合、呼吸器疾患の併存や心疾患の増悪等、多くの原因が考えられる。国内外の臨床試験において、本薬投与例では、他の明確な理由なく息切れ感 (呼吸困難) がみられた。本薬投与に関連する呼吸困難は、多くが治療開始後早期に認められており、軽度から中等度で、良性であった。また、治療を継続しているほとんどの患者で、呼吸困難の持続期間は短かった。以上のことから、呼吸困難が新たに発現した場合、長期化した場合、もしくは悪化した場合には、適切な検査を行い、呼吸困難に至ると知られている他の潜在的な疾患の可能性を確認するよう、添付文書 (案) で注意喚起している。なお、本薬投与に関連する呼吸困難とその他の呼吸困難を判別する方法は確立されていない。

本薬投与でみられた呼吸困難は、アデノシンの細胞への取込みが阻害されることと関連している可能性がある。アデノシンは静脈内投与により呼吸困難を引き起こすが、これはアデノシンが気管支樹の受

容体に直接作用することで生じると考えられる。非臨床薬理試験の結果から、本薬はアデノシンアナログとしては作用しないが、内因性アデノシンの細胞への取込みを阻害することが示されており（「3.2 副次的薬理試験」の項参照）、健康成人被験者を対象とした D5130C00067 試験（CTD 5.3.4.1-7）では本薬投与によりアデノシン誘発性の呼吸困難の程度の増強が認められている。喘息患者にアデノシンを静脈内投与した初期の研究では、アデノシン誘発性の気管支痙攣の可能性が増加することが報告されている（Hum Exp Toxicol 1994; 13: 263-5、J Pediatr 1994; 125: 822-3）。しかし、その後の研究では、アデノシン誘発性の呼吸困難は気流閉塞によるものではないことが報告されている（Am Heart J 2001; 142: 142-5）。D5130C00067 試験等で得られているデータから、本薬投与に関連する呼吸困難はアデノシン誘発性であり、キサンチン誘導体であるテオフィリンの投与により減弱すると考えられる。これらの所見から、カフェイン等のキサンチン誘導体の摂取により、本薬投与に関連する呼吸困難感が減弱する可能性が考えられる。

呼吸困難に関する海外での市販後報告についての重点的な調査の結果、臨床試験でみられた呼吸困難の特性と異なる点は確認されていない。

機構は、以下のように考える。呼吸困難に関連する有害事象は、PLATO 試験とアジア共同第Ⅲ相試験のいずれにおいても、本薬群でクロピドグレル群よりも多く発現しており、かつ本薬群における呼吸困難に関連する有害事象は PLATO 試験で 13.8%、アジア共同第Ⅲ相試験で 6.7% と発現率も高いことから、本薬の重要な副作用の一つである。本薬の投与対象患者では、ACS に合併する心不全の発現により呼吸困難を生じる可能性があること、呼吸器疾患（COPD、気管支喘息等）の合併例では、それらの疾患に基づく呼吸困難を生じる可能性があることから、本剤投与中に呼吸困難が生じた場合には、本薬投与に起因する有害事象であるのか、心不全や呼吸器疾患に伴う症状であるのかの鑑別は臨床的に重要である。さらに、PLATO 試験では、ベースライン時に呼吸困難があるか、呼吸困難を生じやすいような病態（COPD、喘息、うっ血性心不全）を有する患者において、ベースライン時に呼吸困難がなく、呼吸困難を生じやすいような病態を有さない患者と比較して、呼吸困難に関連する有害事象が増加するといった明らかな傾向は認められなかったものの、基本的には喘息等の呼吸器疾患を有する患者やうっ血性心不全の合併等により呼吸困難を有する患者では本薬を取敢えて選択しないことが望ましい。一方で、ベースライン時に呼吸困難又は呼吸器疾患を有する患者及び治療期間中に呼吸困難を発現した患者においても、本薬の有効性は得られていたことから、呼吸器疾患（COPD、気管支喘息等）を有する患者は慎重投与とし、呼吸器疾患の有無にかかわらず、本薬投与時には、呼吸困難等の自覚症状の発現に十分注意し、呼吸困難の発現時に適切な対応がとられるように添付文書の記載等を整備することが適切と判断する。

また、海外市販後臨床試験において、しばしば呼吸困難を理由にして本薬の中止、あるいは他剤への切替えがなされているとの報告があること（ESC Congress 2013, Amsterdam）から、本薬の副作用としての呼吸困難の発現に関しては、製造販売後に好発時期や呼吸困難の程度も含めた、発現状況に関する情報収集が不可欠と判断する。本薬の投与に関連する呼吸困難へのアデノシンの関与を示唆する報告もあるが（J Am Coll Cardiol 2013; 61: 723-7）、否定的な報告等もあり（European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2015; 4: 555-60）、キサンチン誘導体であるテオフィリンの投与により症状が改善するか否かについても現時点で明確ではなく、今後の情報の集積を待つ必要がある。添付文書における呼吸困難に関する注意喚起の記載、及び製造販売後の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。

7.R.1.4.4 血清クレアチニン上昇、腎機能障害の発現リスクについて

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験における、本薬群及びクロピドグレル群の血清クレアチニン上昇、腎機能障害の発現状況について説明し、添付文書上での本薬による腎機能障害に関する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。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団において、いずれの群でも、試験期間中に平均クレアチニン値のベースラインから 10%未満の増加が認められ、投与開始 12 カ月後までのすべての来院時で、本薬群の平均クレアチニン値の増加量はクロピドグレル群に比べて数値的に大きかったが、投与終了時及び追跡調査期間中はクロピドグレル群の増加量の方が数値的に大きかった。PLATO 試験の臨床検査値の全安全性解析対象集団においても、いずれの群でも、試験期間中に平均クレアチニン値のベースラインから 10%未満の増加が認められ、すべての来院時で、本薬群の平均クレアチニン値の増加量はクロピドグレル群に比べて数値的に大きかったが、本薬群では投与終了後 30 日間の追跡調査期間中に平均クレアチニン値の増加は持続せず、群間の差は小さくなった。

血清クレアチニン値の変化量を程度別に検討したところ、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、両群ともに約 2/3 の患者で、ベースラインから最大で 30%以下の血清クレアチニン値の増加が認められた。また、治療期間中に血清クレアチニン値のベースラインからの最大増加量が 100%超となった患者の割合は、両群ともに 0.9%であった。アジア共同第Ⅲ相試験の全集団においても同様の傾向がみられた。PLATO 試験では、両群ともに約 3/4 の患者で、ベースラインから最大で 30%以下の血清クレアチニン値の増加が認められた。治療期間中に血清クレアチニン値のベースラインからの最大増加量が 100%超となった患者の割合は、本薬群 0.9%、クロピドグレル群 0.8%であった。治療期間中の血清クレアチニン値のベースラインからの最大増加量が 30%超 100%以下となった患者の割合は、本薬群でクロピドグレル群に比べて高かった。

腎臓関連の有害事象の発現率は、本薬群及びクロピドグレル群ともに、PLATO 試験の全安全性解析対象集団に比べてアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団で高かった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における腎臓関連の有害事象の発現率は本薬群 13.2% (46/349 例)、クロピドグレル群 9.1% (31/340 例) であり、クロピドグレル群に比べて本薬群で高かったが、それらの発現例における腎臓関連の重篤な有害事象の発現率は本薬群 4.3% (2/46 例)、クロピドグレル群 9.7% (3/31 例) と両群ともに低かった。本薬群とクロピドグレル群の腎臓関連の有害事象の発現率の差は、主に血尿の発現例数の差によるものと考えられた。アジア共同第Ⅲ相試験の本薬群では、急性腎不全及び腎機能障害ともに認められなかった。PLATO 試験では、腎臓関連の有害事象の発現率が本薬群でクロピドグレル群に比べて数値的に高く (本薬群 4.9% (449/9235 例)、クロピドグレル群 3.8% (345/9186 例))、これは血尿の発現例数の差によるものと考えられ、本薬が強力な血小板凝集阻害作用を有することを反映している可能性がある。PLATO 試験において、重篤な有害事象としての血尿の発現例数は本薬群でクロピドグレル群に比べて多かったが (本薬群 12 例、クロピドグレル群 6 例)、それ以外の腎臓関連の重篤な有害事象については、投与群間で数値的な差又は臨床的に重要な差は認められなかった。本薬の全世界における推定累積曝露は、20■年■月■日現在 1413200 患者・年である。製造販売後の腎機能障害の報告に関しては、引き続き観察中であるが、現時点で本薬について急性腎不全、腎機能障害に関する新たな安全性の問題は確認されていない。

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のいずれにおいても、本薬投与の腎臓への影響はクロピドグレル投与に比べて大きいことが示唆されたものの、影響の程度はともに小さく、群間差も小さいことから、臨床的な影響は軽微と考えられた。本薬投与による血清クレアチニン値上昇の病態生理学的な機序は不明であるが、これまでに、腎臓の尿酸トランスポーターに対する本薬の作用を介して腎クレアチニンの輸送が影響を受けることが示唆されており（Clin Pharmacol Ther 2012; 91: 264-71）、アデノシンを介する腎動脈血流への影響により、GFR が変化した可能性もある（J Cardiovasc Pharmacol Ther 2012; 17: 164-72、J Am Coll Cardiol 2012; 59: e344）。以上のように、本薬投与で認められた血清クレアチニン値の増加が、特定の治療及び本薬の投与中止が必要となる臨床的に重要な転帰に至ることを示唆する十分なエビデンスはない。したがって、ACS 患者に本薬を投与する場合、標準的な診療以上にクレアチニン値を追跡する必要はない。

機構は、以下のように考える。PLATO 試験では、クロピドグレル群と比較して、本薬群で、より程度の大きい血清クレアチニン値の上昇がみられたが、少なくとも試験期間内では、両群間に急性腎不全、乏尿等の重篤な有害事象の発現状況の差はみられなかった。アジア共同第Ⅲ相試験は、PLATO 試験より少数例での検討であるため明確な判断はできないが、日本人でクロピドグレルに比し本薬で血清クレアチニン上昇のリスクが高い明らかな傾向はみられていない。したがって、現時点では、本薬による血清クレアチニン上昇リスクについて、クロピドグレルと同様に添付文書上で情報提供した上で、通常の ACS 患者の診療における血液検査の頻度で血清クレアチニンを含めた腎機能に関するモニタリングの実施により経過観察することが適切と判断する。日本人における本薬による血清クレアチニン上昇及び腎機能障害のリスクについては、製造販売後に情報収集を行う必要もあると考えるが、これらの点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。

7.R.1.4.5 血清尿酸値の増加について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験における本薬群及びクロピドグレル群の「尿酸に関連する有害事象」の発現状況、血清尿酸値の治験期間中の推移について説明し、添付文書上での尿酸値の増加に関する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。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団において、尿酸に関連する有害事象²⁷⁾の発現例数は本薬群で 26 例 (7.4%) であり、クロピドグレル群の 18 例 (5.3%) に比べて数値的に多かった。アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団においても同様の傾向がみられた。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団でみられた群間の発現例数の差は、臨床症状ではなく臨床所見である高尿酸血症（基本語）の発現例数の差に起因しており、大半の有害事象は軽度であった。クロピドグレル群で尿酸に関連する重篤な有害事象が 1 例に発現した。両群ともに、尿酸に関連する有害事象で投与中止に至った被験者はいなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、痛風が本薬群 5 例、クロピドグレル群 4 例に認められたが、尿酸腎症は認められなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団においても同様の傾向がみられた。PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、尿酸に関連する有害事象の発現例数は本薬群で 195 例 (2.1%) と、クロピドグレル群の 164 例 (1.8%) に比べて数値的に多かった。PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、痛

²⁷⁾ 高尿酸血症、血中尿酸増加、痛風、尿中血陽性、尿管結石、関節腫脹、尿路結石、腎結石症、痛風性関節炎、単関節炎、ポダグラ、高尿酸尿症、関節滲出液、血中尿酸異常及び膀胱結石

風及びポダグラの発現状況は両群で同様であった。PLATO 試験の全安全性解析対象集団でみられた尿酸に関連する有害事象の投与群間の発現例数の差は、臨床症状ではなく臨床所見である高尿酸血症（基本語）の発現例数の差に起因しており、大半の有害事象は軽度から中等度であった。本薬群で尿酸に関連する重篤な有害事象が9例に発現し、うち2例では痛風と関連する重篤な有害事象（痛風発作及び痛風の悪化各1例）が認められたが、ともに消失した。尿酸に関連する重篤な有害事象で投与中止に至ったものはなかった。治療期間中50%以上の期間で利尿薬を併用していた場合に、痛風の発現リスクが本薬群でクロピドグレル群に比べて高くなることはなかった。

治験期間中の血清尿酸値の推移について、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団における無作為割付け後の血清尿酸値のベースライン値からの平均変化量は、本薬群では31（来院7）～51 $\mu\text{mol/L}$ （来院2）、クロピドグレル群では10（来院9）～17 $\mu\text{mol/L}$ （来院2）であった。両群ともに、平均血清尿酸値の増加の程度は、治療期間中の時間の経過により大きくなることはなく、安定していた。治験薬投与中止後に、本薬群では平均血清尿酸値は減少したが、クロピドグレル群では減少せず、追跡期間の来院時における平均血清尿酸値は両群で同程度であった。PLATO 試験において、本薬群では、無作為割付け後の血清尿酸値のベースライン値からの平均変化量は36（来院2）～42 $\mu\text{mol/L}$ （来院3）で、ベースライン値に比べて平均約15%増加した。クロピドグレル群では、ベースライン値からの血清尿酸値の平均変化量は10（来院2）～15 $\mu\text{mol/L}$ （来院6）で、ベースライン値に比べて平均約7.5%増加した。両群ともに、平均血清尿酸値の増加の程度は、治療期間中の時間経過により大きくなることはなく、安定していた。治験薬投与中止後に、本薬群では平均血清尿酸値は減少したが、クロピドグレル群では減少しなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団及び全安全性解析対象集団、並びにPLATO 試験における尿酸に関連する可能性がある有害事象の発現状況、治験期間中の血清尿酸値の推移を評価した結果、本薬投与により発現した尿酸に関連する有害事象は、主に高尿酸血症の臨床検査所見であり、痛風又は痛風関連事象に関する安全性の懸念は認められなかった。

添付文書上の注意喚起については、以下のように考える。PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験において、尿酸値増加が認められた多くの患者は痛風症状を発現しておらず、本薬投与において定期的に血清尿酸値を測定する必要はない。また、尿酸値の増加がみられた場合、本薬の投与を中止することは推奨されない。高尿酸血症に関してはPLATO 試験の結果から、本薬投与が事象の発現に関連している可能性が示されたことから、添付文書に副作用として記載するが、特別な注意喚起は不要である。

機構は、以下のように考える。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のいずれにおいても、本薬投与期間中には、血清尿酸値の明らかな増加がみられており、本薬による高尿酸血症のリスクが示されているものと判断する。したがって、本邦の医療現場での本薬の使用に際しては、血清尿酸値の増加に注意する必要がある。本薬の長期投与に際して、痛風発作のリスクが増加しないとする根拠もなく、本薬の投与期間中には血清尿酸値について、前項の血清クレアチニンと同様、その推移を経過観察することが必要である。したがって、高尿酸血症のリスク及び痛風に対する懸念についての添付文書上の注意喚起も必要と判断する。また、痛風等の関連した有害事象についても製造販売後調査で情報収集することが必要と判断する。添付文書の記載及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.1.4.6 肝機能障害患者への投与について

機構は、肝機能障害患者における本薬の安全性に関して、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験における肝機能障害の程度で層別した本薬群及びクロピドグレル群の有効性及び安全性の成績を説明した上で、添付文書（案）での肝機能障害患者に対する投与に関する注意喚起の妥当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。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者を除外していたため、当該患者集団の第Ⅲ相試験データは得られていない。PLATO 試験では、ベースライン時に肝機能障害を有していた患者の割合は、本薬群、クロピドグレル群ともに約 1.5%であり、有害事象の各カテゴリーの発現例数は少なかったため、肝機能障害の有無別に有害事象の発現プロファイルを評価することは難しかったが、いずれの群でも肝機能障害患者での有害事象の発現件数は多かった。アジア共同第Ⅲ相試験では、ベースライン時に肝機能障害を有していた患者はいなかったことから、肝機能障害の有無別に有害事象の発現プロファイルを評価することはできなかった。軽度肝機能障害者を対象とした第Ⅰ相試験（DC5130C00016 試験）では、健康被験者に比べて軽度肝機能障害者で本薬の C_{max} 及び AUC が 12%及び 23%高かったが、IPA は両者で同程度であった。健康被験者と軽度肝機能障害者で、本薬の血漿蛋白結合率に明らかな差は認められなかった。軽度肝機能障害者において本薬の忍容性は良好であった。

添付文書上の注意喚起については、以下のように考える。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では重度又は中等度の肝機能障害患者のデータは得られていないことから、厳密な評価は困難であるものの、重度の肝機能障害患者では血液凝固障害により出血リスクが増大する恐れがあることを考慮すると、本薬を使用しないことが適切である。中等度の肝機能障害患者については、出血リスクが増強する可能性は重度の肝機能障害患者より低下すること、重症度が軽度に近い中等度の肝機能障害から重度に近い中等度の肝機能障害まで幅があると考えられることから、本薬投与による出血リスクを考慮して慎重に投与を行う旨の注意喚起を行った上で、医師が患者のリスクを個々に評価し投与の可否を判断することが適切である。したがって、添付文書上で、重度の肝障害のある患者は「禁忌」、中等度の肝障害のある患者は「慎重投与」とすることが妥当である。

機構は、以下のように考える。PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験も含む本薬の臨床試験において、中等度から重度の肝機能障害患者は除外されていたため、中等度以上の肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性は、現時点では不明である。肝機能障害の進行により凝固因子の産生が低下し、出血の危険性が増加するため、高度の肝機能障害を有する患者への本薬の投与は望ましくないものと判断できる。また、米国では重度肝障害患者は禁忌とされており、中等度肝障害については、「WARNINGS AND PRECAUTIONS」に「治療の有益性と危険性を考慮すること」との記載がある。一方、欧州では、中等度から重度の肝障害を有する患者は禁忌とされている。これらの背景に加え、アジア共同第Ⅲ相試験では、日本人における本薬の出血リスクはクロピドグレルよりも高い可能性が示されたことも考慮すると、日本の医療現場に本剤を提供する場合には、中等度以上の肝機能障害（重度を含む）患者を禁忌とすることが妥当と判断する。中等度以上の肝機能障害患者の取扱いについては、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.4.7 腎機能障害患者への投与について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験における腎機能障害の程度で層別した本薬群及びクロピドグレル群の有効性及び安全性の成績を説明し、添付文書上での腎機能障害患者に対する投与に関する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。アジア共同第Ⅲ相試験の全集団の腎機能別の有効性主要評価項目（心血管死、心筋梗塞（無症候性の心筋梗塞を除く）又は脳卒中の複合エンドポイント）の発現率は、本薬群では腎機能正常患者（eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上、以下同様）で 7.1%（7/99 例）、軽度腎機能障害患者（eGFR 60 以上 90 未満）で 9.4%（20/212 例）、中等度腎機能障害患者（eGFR 30 以上 60 未満）で 12.0%（9/75 例）、重度腎機能障害患者（eGFR 30 未満）で 0%（0/5 例）であり、クロピドグレル群では腎機能正常患者で 4.0%（4/101 例）、軽度腎機能障害患者で 7.0%（15/213 例）、中等度腎機能障害患者で 7.4%（5/68 例）、重度腎機能障害患者で 0%（0/7 例）であった。PLATO 試験における腎機能別の有効性主要評価項目の発現率は、本薬群では腎機能正常患者で 6.1%（172/2807 例）、軽度腎機能障害患者で 9.7%（345/3542 例）、中等度腎機能障害患者で 14.6%（172/1178 例）、重度腎機能障害患者で 25.0%（22/88 例）であり、クロピドグレル群では腎機能正常患者で 7.6%（210/2775 例）、軽度腎機能障害患者で 10.2%（362/3546 例）、中等度腎機能障害患者で 19.7%（241/1224 例）、重度腎機能障害患者で 32.3%（30/93 例）であった。PLATO 試験の腎機能別の有効性主要評価項目の結果は、いずれの腎機能障害の程度でも、本薬群とクロピドグレル群の関係は全体の結果と同様であり、腎機能の悪い被験者でも本薬の効果が認められた。

安全性について、アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団における腎機能正常、軽度、中等度、重度腎機能障害に層別した有害事象の発現率は、本薬群で 86.6%（84/97 例）、91.2%（187/205 例）、82.7%（62/75 例）、100.0%（5/5 例）、クロピドグレル群で 89.1%（90/101 例）、89.7%（183/204 例）、95.4%（62/65 例）、71.4%（5/7 例）であった。重篤な有害事象の発現率は、本薬群で 27.8%（27/97 例）、26.3%（54/205 例）、30.7%（23/75 例）、40.0%（2/5 例）、クロピドグレル群で 26.7%（27/101 例）、32.8%（67/204 例）、35.4%（23/65 例）、42.9%（3/7 例）であった。投与中止に至った有害事象の発現率は、本薬群で 10.3%（10/97 例）、7.3%（15/205 例）、14.7%（11/75 例）、0%（0/5 例）、クロピドグレル群で 10.9%（11/101 例）、8.3%（17/204 例）、16.9%（11/65 例）、14.3%（1/7 例）であった。PLATO 試験では、ベースライン時の腎機能障害の程度に関わらず、有害事象の発現率は本薬群でクロピドグレル群に比べて数値的に高かったが、重篤な有害事象の発現率は両群で同程度であった。いずれの群でも、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現件数は、軽度の腎機能障害患者及び腎機能正常患者に比べて、中等度及び重度の腎機能障害患者で多かった。死亡に至った重篤な有害事象の発現率は、中等度及び重度の腎機能障害患者では、本薬群（4.9%）でクロピドグレル群（7.0%）に比べて数値的に低く、軽度腎機能障害患者及び腎機能正常患者においても、本薬群（1.9%）でクロピドグレル群（2.4%）に比べて数値的に低かった。以上のデータから、中等度及び重度の腎機能障害患者では死亡率は高かったが、本薬のベネフィットが維持されることが示唆された。したがって、腎機能障害患者への本薬投与について安全性の懸念はないと考える。

さらに、腎機能正常被験者及び重度の腎機能障害者を対象とした第 I 相試験（D5130C00015 試験）において、腎機能正常被験者に比べて、重度の腎機能障害者では、本薬の C_{max} 及び AUC が約 20% 低く、AR-C124910XX の AUC が約 17% 高かった。腎機能正常被験者と重度の腎機能障害者で、本薬及び AR-C124910XX の血漿蛋白結合率に明らかな差は認められず、IPA は腎機能正常被験者と重度の腎機能障害

者で同程度であった。以上の結果より、本薬投与による腎機能障害患者に特異的な安全性の懸念についての知見は得られておらず、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。PLATO 試験の腎機能で層別した有効性の成績では、腎機能正常及び腎機能障害のいずれの層においても、本薬の有効性がクロピドグレルを上回る傾向が示されており、PLATO 試験全体の成績と同様の有効性が示されている。安全性については、ベースラインの腎機能の程度にかかわらず本薬群でクロピドグレル群よりも有害事象の発現率が高かったが、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象については、本薬群でクロピドグレル群と比較して明らかに劣る傾向は示されていない。アジア共同第Ⅲ相試験についても、腎機能の程度別に層別した各層の本薬群の有効性と安全性の成績が、試験全体の成績と大きく異なる傾向は示されていない。以上の有効性及び安全性の成績、並びに本薬及び AR-C124910XX の薬物動態は腎機能低下による影響を大きく受けることはないという薬物動態学的な特徴を考慮すると、本薬はいずれの腎機能障害の程度の患者においても投与を可能とすることが適切と判断する。ただし、一般的に、腎機能障害により出血リスクが高まることに十分注意する必要がある。日本人の腎機能障害患者における本薬の安全性に関する投与経験はごく少数であるため、製造販売後に日本人の腎機能障害患者において、出血リスクを含めた本薬の安全性情報を収集することが必要である。腎機能障害患者への本薬の投与に関する添付文書上の規定や注意喚起の必要性、製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.1.4.8 高齢者の安全性について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験における、本薬群及びクロピドグレル群の高齢者での出血性有害事象を含む有害事象の発現状況について説明した上で、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団では年齢 75 歳以上で PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現頻度が高くなる傾向があったことも踏まえ、高齢者への本薬投与に関して、一般的な注意喚起以外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。アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団において、本薬群及びクロピドグレル群ともに、出血性有害事象を含む有害事象の発現率に年齢層による違いはなかった。しかし、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、本薬群の 75 歳未満の集団と比べて本薬群の 75 歳以上の集団で数値的に高かった。PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は、投与群に関わらず高齢になるほど高かった。この結果は、併存疾患が加齢とともに増加していることを反映したものであると考えられる。アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では、65～74 歳の患者は 232 例、75 歳以上の患者は 175 例であった。PLATO 試験の全安全性解析対象集団では、65～74 歳の患者は 5046 例、75 歳以上の患者は 2846 例であった。アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験ともに、高齢者集団における出血性有害事象を含む有害事象の種類と発現率については、アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団で胃腸障害（器官別大分類）の有害事象の発現率が本薬群で高かったことを除いて、本薬群とクロピドグレル群で同様であった。なお、アジア共同第Ⅲ相試験における胃腸障害（器官別大分類）の有害事象を基本語毎に評価すると、種類と発現率は、本

薬群とクロピドグレル群で同様であった。アジア共同第Ⅲ相試験の高齢者集団全体及び日本人高齢者集団において、本薬の出血性有害事象を含む有害事象に関して新たな安全性の懸念は認められなかった。

高齢者における出血性有害事象の発現状況について、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団では PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現例数は少なかったが、75 歳超の患者（本薬群 15 例（21.5 KM%/年）、クロピドグレル群 4 例（6.0 KM%/年））及び体重 60 kg 未満の患者（本薬群 23 例（18.0 KM%/年）、クロピドグレル群 13 例（10.9 KM%/年））では本薬群でクロピドグレル群に比べ発現率が特に高かった。PLATO 試験には 75 歳以上の患者が 2846 例組み入れられていたが（最高齢 97 歳）、当該患者層における CABG に関連しない PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率は本薬群 8.3 KM%/年、クロピドグレル群 6.9 KM%/年であり、年齢が高くなるに従って出血の発現リスクが著しく増大するという結果は得られていない。体重 60 kg 未満の患者 1296 例における PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率は、本薬群 6.7 KM%/年、クロピドグレル群 6.6 KM%/年であった。年齢の中央値及び分布は、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団と PLATO 試験の全安全性解析対象で同様であった。有害事象及び死亡の発現に対する年齢の影響は、両試験で大きく異なることはなかった。以上より、両試験結果は、高齢者になるほど有害事象の発現率が高くなるという一般的な傾向を反映していると考えられる。

以上より、75 歳以上の日本人患者における PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現リスクは、PLATO 試験の全集団で認められたものと大きな違いはないと考える。しかしながら、一般に高齢者は有害事象を発現するリスクが高いことから、添付文書（案）の「高齢者への投与」の項を設け、「一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察すること。」と注意喚起する。

機構は、以下のように考える。前述のとおり、アジア共同第Ⅲ相試験における本薬の出血性有害事象に関する成績からは、日本人患者ではクロピドグレルと比較して本薬投与時の出血リスクが高い可能性が否定できない（「7.R.1.2.3.2 日本人の安全性について」の項参照）。また、申請者は、アジア共同第Ⅲ相試験の全集団及び日本人部分集団において、本薬群及びクロピドグレル群ともに、出血性有害事象を含む有害事象の発現率に年齢層による違いはなかったと説明しているが、アジア共同第Ⅲ相試験の本薬群において、75 歳超の集団で 75 歳以下の集団に比し Major bleeding の発現率が高くなる傾向が認められていたこと、PLATO 試験においても本薬群及びクロピドグレル群ともに高齢者集団では非高齢者集団に比し出血リスクが高かったこと、本薬投与時に限らず一般的に高齢者では出血リスクが高いことを踏まえれば、本薬の投与に際しては、特に高齢者で出血性有害事象の発現に注意する必要がある、生理機能の低下等の高齢者での一般的な注意を喚起するだけでなく、臨床試験で認められた高い出血リスクも考慮して添付文書で高齢者を慎重投与とすることが妥当と判断する。また、高齢者の安全性について、出血性有害事象のみならず他の有害事象の発現状況も含めて、製造販売後に情報収集を行うことが適切と判断するが、詳細は専門協議の議論も踏まえて検討したい。

7.R.1.4.9 脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者への投与について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験における、本薬群及びクロピドグレル群の脳梗塞又は TIA の既往を有する患者での有効性及び安全性の成績を比較して説明した上で、脳梗塞又は TIA の既往を有する患者に対する本薬投与の妥当性を説明し、当該患者への投与が妥当と判断できる場合は、投与時の注意喚起を設ける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。有効性について、PLATO 試験の侵襲的治療予定例の部分集団では、脳梗塞又は TIA の既往ありの患者（1136 例）における 12 カ月時点の有効性の主要評価項目の発現率（KM%）は、本薬群 18.7%及びクロピドグレル群 20.8%（以下同順）であり、既往なしの患者（17284 例、9.2%及び 11.0%）と比較して約 2 倍高かったが、ハザード比は既往あり 0.86、既往なし 0.84 と、既往の有無による群間の違いはみられなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の全患者集団 800 例（最大解析対象集団）のうち、既往ありの患者は 70 例（8.8%、本薬群 32 例、クロピドグレル群 38 例）と、明確な傾向を評価するには少ない例数であったが、全患者集団における本薬群及びクロピドグレル群の 12 カ月時点のイベント発現率（KM%）は、脳梗塞又は TIA の既往ありで 7.3%及び 11.6%、既往なしで 10.4%及び 7.9%であった。

安全性について、PLATO 試験では、本薬群及びクロピドグレル群の 12 カ月時点の PLATO 試験の定義による Major bleeding 発現率（KM%）は、脳梗塞又は TIA の既往ありで 14.6%及び 14.9%、既往なしで 11.4%及び 11.0%であった。両群とも既往なしの患者と比較して既往ありの患者で高い傾向を示したが、ハザード比は既往あり 0.98、既往なし 1.04 と、既往ありの患者で高まる傾向はみられなかった。アジア共同第Ⅲ相試験の全集団における、本薬群及びクロピドグレル群の 12 カ月時点の PLATO 試験の定義による Major bleeding 発現率（KM%）は、既往ありで 19.0%及び 12.9%、既往なしで 10.5%及び 8.0%であり、PLATO 試験と同様に、既往なしの患者と比較して既往ありの患者で高い傾向を示した。

機構は、以下のように考える。PLATO 試験の脳梗塞又は TIA の既往のある患者では、有効性の主要評価項目である心血管イベントの発現割合が、これらの既往のない患者に比べて明らかに高い結果であったが、既往のある患者においても、本薬群でクロピドグレル群と比較して有効性が上回る傾向が示されていた。大出血のリスクについては、PLATO 試験の脳梗塞又は TIA の既往のある患者で、既往のない患者に比較して明らかに多い傾向が示されているが、本薬群でクロピドグレル群と比較して特に多い傾向は示されなかった。したがって、PLATO 試験では、脳梗塞又は TIA の既往のある患者においても、クロピドグレルを上回る本薬の有用性が示唆されたものと判断する。

アジア共同第Ⅲ相試験では脳梗塞又は TIA の既往のある症例がごく少数であったことから、結果の解釈には注意を要するが、これらの既往の有無で本薬群の有効性が大きく異なる可能性は示唆されていない。しかしながら、安全性について、脳梗塞又は TIA の既往のある患者では大出血のリスクが本薬群でクロピドグレル群よりも高い結果となっており、そもそもクロピドグレル群においても、PLATO 試験と同様に、これらの既往のある患者では既往のない患者よりも大出血のリスクが高かったことも考慮すると、これらの既往のある日本人患者では、本薬投与時の大出血のリスクはクロピドグレル投与時より高い可能性が否定できない。したがって、日本人の脳梗塞又は TIA の既往のある患者における、本薬投与時の大出血のリスクについては、仮に、脳梗塞又は TIA の既往のある症例への本薬の投与を許容するとしても、十分に情報提供を行う必要がある。後述の OMI 患者を対象とした PEGASUS 試験では、虚血性脳卒中の既往を有する患者の組入れが試験期間中に中止されていることも考慮し、脳梗塞又は TIA の既往のある症例における本薬投与の可否、添付文書上の注意喚起の必要性、製造販売後の情報収集等については、OMI 患者での臨床試験成績も踏まえて引き続き検討する（「7.R.2.6.9 脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者への投与について」の項参照）。その上で、専門協議の議論も踏まえてさらに検討することとしたい。

7.R.1.4.10 CABG 及びその他の侵襲的手技（手術等）を施行予定の患者における対応について

機構は、本薬投与中に手術が必要となった患者に関して、添付文書（案）において「本剤を中止する必要がある場合は、本剤の投与を手術の5日前には中止すること。」との規定を設定した根拠及び妥当性について、本薬の国内外の臨床試験における CABG 及びその他の手術実施例における、本薬の手術前の休薬期間と出血性有害事象及び有効性に関するイベントの発現状況との関係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。添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項における、手術の5日前には本薬の投与を中止することとの規定は、PLATO 試験の結果に基づき設定した。PLATO 試験で CABG を施行した患者は計 1584 例で、このうち 1261 例は治験薬中止から7日以内に CABG を実施していた。CABG を実施する場合、クロピドグレルは手術の5日前に、本薬は24～72時間前に、それぞれ盲検を保ったまま治験薬を中止することと規定されていた。また、手術後は退院前のできるだけ早い時期に治験薬の投与を再開することと規定されていた。両群とも CABG を実施した患者の約 81% で PLATO 試験の定義による Major bleeding がみられ、約 43% で PLATO 試験の定義による致命的又は生命を脅かす Major bleeding がみられた。PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率について、両群とも治験薬の中止時期による違いはみられなかった。致命的又は生命を脅かす Major bleeding の発現率は、治験薬の中止期間が短いほど高くなる傾向がみられたが、中止期間が120時間超では大きな変化はみられなかった（表45）。PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率は、治験薬最終投与から CABG までの日数が1日の患者ではクロピドグレル群と比較して本薬群で高かったが、それ以外の日数では本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。心臓胸郭部の手術に関する文献（Anesth Analg 2010; 110: 354-64）では、CABG に関連する出血の程度を測定する指標として、24時間の胸腔ドレナージ量、輸血の要否（ヘモグロビン濃度の純変化量で測定）等を推奨しているが、治験薬最終投与から CABG までの日数別の CABG 後24時間の胸郭ドレナージ量及び赤血球輸血で補正した術中のヘモグロビン濃度純減少が 50 g/L を超える患者の割合については、いずれの日数においても両群間で大きな差はみられなかった。

表 45 : PLATO 試験 : 治験薬最終投与から CABG までの時間別の安全性 (安全性解析対象集団) (提出資料一部改変)

最終投与から CABG までの時間	CABG 実施例		PLATO 試験の定義による Major bleeding		PLATO 試験の定義による致命的又は生命を脅かす Major bleeding		死亡	
	本薬群	クロピドグレル群	本薬群	クロピドグレル群	本薬群	クロピドグレル群	本薬群	クロピドグレル群
0 時間以上、24 時間以下	84	88	70 (83.3)	78 (88.6)	55 (65.5)	52 (59.1)	2 (2.4)	1 (1.1)
24 時間超、48 時間以下	106	86	95 (89.6)	70 (81.4)	50 (47.2)	42 (48.8)	1 (0.9)	1 (1.2)
48 時間超、72 時間以下	114	73	94 (82.5)	56 (76.7)	56 (49.1)	33 (45.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
72 時間超、96 時間以下	84	69	72 (85.7)	54 (78.3)	39 (46.4)	29 (42.0)	1 (1.2)	3 (4.3)
96 時間超、120 時間以下	79	96	59 (74.7)	76 (79.2)	22 (27.8)	27 (28.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
120 時間超、144 時間以下	91	110	67 (73.6)	83 (75.5)	29 (31.9)	45 (40.9)	0 (0.0)	1 (0.9)
144 時間超、168 時間以下	74	107	56 (75.7)	87 (81.3)	25 (33.8)	40 (37.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
8～14 日	109	147	86 (78.9)	123 (83.7)	43 (39.4)	65 (44.2)	1 (0.9)	0 (0.0)
計	741	776	599 (80.8)	627 (80.8)	319 (43.0)	333 (42.9)	6 (0.8)	6 (0.8)

発現例数 (%)

CABG は侵襲性が高い手術であり、患者は高用量の全身抗凝固薬が投与される。心肺バイパスを用いると部分的に血小板の活性が高まる場合があり、また多くの血管や胸骨骨髓の切除を伴う場合がある。

CABG よりも侵襲性の低い手術については、本薬とクロピドグレルの投与患者での手術後の出血の発現率を比較できるデータは得られていない。

PLATO 試験の CABG 施行例における有効性について、心筋梗塞、脳卒中又は心血管死の発現率は、クロピドグレル群 (13.1%、79/629 例) と比較して本薬群 (10.6%、66/629 例) で低く、この結果は全集団の結果と同様であった。CABG 施行例における死亡率も、クロピドグレル群 (9.7%、58/629 例) と比較して本薬群 (4.7%、29/629 例) で低く、その差は全集団の場合よりも大きかった。治験薬最終投与から CABG までの日数が 2、3 又は 4 日である場合、死亡率はクロピドグレル群と比較して本薬群で低く、CABG までの日数が 4 日を超える場合の死亡率は本薬群とクロピドグレル群と同様であった。

以上を踏まえ、PLATO 試験の死亡率のデータからは、治験薬最終投与から CABG までの日数を 2~4 日とすることが最適であると考えられた。しかしながら、CABG までの日数が 2~4 日では、致命的又は生命を脅かす Major bleeding のリスクが高く、これらのリスクは CABG の 5 日前に投与を中止することで低下すると考えられた。以上より、添付文書 (案) では、臨床的に可能な場合は、本薬の投与を CABG の 5 日前には中止することと規定した。

アジア共同第Ⅲ相試験における、CABG 実施時期別の PLATO 試験の定義による出血イベントの発現状況は、本薬の中止後 24 時間以内の 3 例では Life-threatening bleeding (2 例) 及び Major bleeding (1 例)、中止後 1 日の 4 例では Life-threatening bleeding (3 例) 及び出血なし (1 例)、中止後 4 日の 1 例では Minimal bleeding、中止後 5 日の 1 例では Life-threatening bleeding、中止後 12 日の 1 例では Major bleeding であった。クロピドグレル群の CABG 実施時期別の出血発現例は、投与中止後 24 時間以内、5 日、6 日、39 日にそれぞれ 1 例であり、いずれも Life-threatening bleeding であった。CABG に関連した出血は、治験薬の中止期間に関わらず、両群とも多くの患者で認められた。治療期間中 (治験薬初回投与日から投与中止 7 日後までの間) に CABG を施行した患者 (すべて日本人) は本薬群 9 例、クロピドグレル群 3 例と少なく、CABG 実施前の本薬の至適中止時期について結論を得るのに十分なデータは得られなかった。

機構は、以下のように考える。PLATO 試験の CABG を実施した患者の PLATO 試験の定義による Major bleeding 及び致命的又は生命を脅かす Major bleeding の成績からは、治験薬中止から CABG までの日数が 4 日以内の場合には、5 日以上との成績と比較して、本薬の CABG に関連する出血リスクが高い傾向が認められた。また、治験薬中止から CABG 施行までの日数が 4 日以内の場合には、本薬群の出血リスクは、クロピドグレル群と比較しても高い傾向が認められたが、5 日以上の場合には、本薬群の出血リスクは、クロピドグレル群と比較して低い傾向が認められた。PLATO 試験における CABG を実施した患者での有効性に関して、本薬群でクロピドグレル群よりも心血管イベントの発現リスクは低い傾向がみられた。以上の PLATO 試験の成績は、本薬とは構造が異なるチエノピリジン系抗血小板薬と比較して、P2Y₁₂ 受容体への結合が可逆的であり、作用発現と消失が早いとの本薬の薬理学的な特徴とも矛盾していない。本薬投与中止後 4 日以内の、特に休薬期間が短い場合の CABG 施行に伴う出血リスクは高く、同時期にクロピドグレル投与を中止した場合よりも出血リスクが高い可能性がある点には十分注意する必要があるとは考えられるが、CABG が治療の選択肢となることが想定される患者においても本薬の投与は許容されるものと判断する。

米国心臓病学会財団 (ACCF) /AHA の STEMI の治療に関するガイドライン (Circulation 2013; 127: e362-e425) では、PLATO 試験の成績も考慮して、緊急の on-pump CABG の場合にはクロピドグレルあるいは

本薬は少なくとも 24 時間以上前に中止すること (Class I)、出血リスクを上回る緊急の血行再建によるメリットがあると考えられる患者では、クロピドグレルあるいは本薬の最終投与後 24 時間以内であっても off-pump CABG を考慮すること (Class II b)、同様にメリットが出血リスクを上回ると考えられる患者では、クロピドグレルあるいは本薬の中止後 5 日以内の緊急 CABG を考慮すること (Class II b) が推奨されている。

一方、本邦の医療現場での本薬の投与に際しては、アジア共同第Ⅲ相試験の全安全性解析対象集団では本薬投与時にはクロピドグレル投与時よりも出血リスクが高まる可能性が示唆されているとの海外とは異なる状況を考慮して、CABG が治療の選択肢の一つになり得るような患者への本薬の適用の可否を慎重に判断する必要がある。アジア共同第Ⅲ相試験では、CABG 施行例が少なかったため詳細な検討は困難であるが、CABG 実施が本薬中止後 5 日以内であった 7/9 例で Life-threatening あるいは Major bleeding がみられたことから、出血リスクの観点からは、少なくとも本薬の中止期間が 5 日以内の CABG は推奨できる状況とはいえない。申請者は、PLATO 試験における致命的又は生命を脅かす Major bleeding のリスクを根拠として、手術の 5 日前に本薬を中止することを添付文書 (案) で注意喚起しているが、現時点で本薬を投与されている日本人の CABG 施行例に関して得られている情報が少ないため、CABG 施行に際して 5 日前に本薬の投与を中止することを推奨することで出血リスクの十分な低下が得られるとまでは判断できない。一方で、本薬の休薬期間が長期化するに伴い、有効性の観点からは心血管イベントリスクが高まることも想定されることから、CABG が必要となった場合の休薬期間の目安を医療現場に提供することは重要であると判断する。本邦の医療現場における本薬投与症例の CABG 施行の際の本薬の術前中止時期については、心血管イベントリスクと出血リスクから個別に判断する必要があると考えられるが、添付文書においては、PLATO 試験の成績も踏まえ、CABG 等の侵襲的治療の際には、本薬の投与を 5 日前には中止することを目安とするよう注意喚起を行うことが妥当と判断する。

本薬の投与期間は一般に、PCI 施行時のステント留置の有無、ステントの種類、個々の患者の血栓形成リスク等により医師によって判断されるものであるが、抗血小板薬の休薬に伴う心血管イベント発現のリスクは広く知られており、基本的に本薬の投与が適切と判断される患者においては、本薬の抗血小板作用が問題となるような手術等の侵襲的手技は可能な限り避けることが望ましい。やむを得ずそのような手術を実施する場合には、休薬に伴う心血管イベントリスクと本薬投与に伴う出血リスクのバランスを考慮する必要がある。現時点では、CABG 以外の侵襲的手技の際の本薬の休薬期間と出血リスクに関する情報が少ないため、添付文書における注意喚起に具体的な日数を記載することは困難である。しかしながら、欧州の添付文書では、選択的外科手術を予定しており抗血小板作用を避けたい場合は、外科手術の 7 日前に本薬を中止すること、米国の添付文書では、可能であれば手術の 5 日前に本薬を中止すること、とそれぞれ規定されていることを考慮すると、医療現場での使用に際して、一定の目安となる休薬期間を提示すること、及び休薬期間中には血栓症、塞栓症のリスクが高まる可能性があり、適切な対策を講じる必要がある旨を注意喚起することが適切と判断する。CABG やその他の侵襲的手技 (手術等) 前の休薬期間の設定、及び侵襲的手技の際の出血リスクと休薬期間中の血栓症等のイベントの発現リスクに関する添付文書上の記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.4.11 本薬と抗凝固薬との併用について

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験及び PLATO 試験のいずれにおいても、長期間の経口抗凝固療法を行っている患者は除外されていたことを踏まえて、本薬とアスピリンを併用投与している患者における抗

凝固薬の投与について、申請者は妥当と考えているのか説明し、妥当と判断できる場合は、添付文書上の注意喚起の必要性についても検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PLATO 試験において経口抗凝固薬との併用療法は禁止されていたが、本薬群で 193 例 (2.09%)、クロピドグレル群で 194 例 (2.11%) の患者が治験薬とともにビタミン K 拮抗薬又はワルファリンが投与されていた。なお、いずれの群においてもアスピリンが併用されていた。治験薬投与中止 2 週間以上前から併用薬としてビタミン K 拮抗薬の投与を開始していた患者は、本薬群で 96 例 (1.04%)、クロピドグレル群で 99 例 (1.08%) であり、これらの患者のうち、両群それぞれ 5 例 (本薬群 5.21%、クロピドグレル群 5.05%) で最終の併用投与から 7 日以内に PLATO 試験の定義による Major bleeding が認められた (そのうち PLATO 試験の定義による生命を脅かす Major bleeding の発現は、本薬群 1 例 (1.04%)、クロピドグレル群 3 例 (3.03%))。一方、PLATO 試験全体でみられた PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現率は、本薬群 10.4%、クロピドグレル群 10.1%であった。治験実施計画書では、経口抗凝固薬を併用している患者は除外することとされていたが、試験期間中に 387 例の患者が経口抗凝固療法を要する状態となった。ACS 患者では、クロピドグレルと比較して本薬による死亡率に関するベネフィットが示されたことから、実際の医療現場で本薬と経口抗凝固薬との併用を要する場合には、医師が個別にリスク・ベネフィットを評価できるようにすることが適切であると考える。本薬と経口抗凝固薬 (ワルファリン等) を長期間併用する場合、特に出血リスクが高まる可能性があることから、医師は、患者毎に注意深くリスク・ベネフィットを評価すべきである。以上の考察を踏まえ、添付文書 (案) では、出血の危険性を高めるおそれがある他の薬剤 (非ステロイド性消炎鎮痛剤、抗凝固剤、血栓溶解剤等) を併用している患者を「慎重投与」としている。

機構は、以下のように考える。本邦の医療現場での本薬の投与対象として、特に心房細動の合併等により既に抗凝固薬が投与されている患者や長期の抗凝固薬投与の適応のある患者が想定されるが、アスピリン、本薬及びワルファリンをはじめとする経口抗凝固薬の 3 剤併用は、出血リスクが高まることが想定される重要な課題である。PLATO 試験において、除外基準に設定されていたにも関わらず、抗凝固薬が本薬開始時に既に投与されていた症例が一定数存在することは、試験の実施が不適切であったことを意味する重大な問題であるが、結果として、本薬開始時に既にビタミン K 拮抗薬が投与されていた症例 (本薬群 96 例 (1.04%)、クロピドグレル群 99 例 (1.08%)) のうち、最終の併用投与から 7 日以内という初期段階でそれぞれ 5 例 (本薬群 5.21%、クロピドグレル群 5.05%) に PLATO 試験の定義による Major bleeding が認められたことは、本薬とアスピリン及びビタミン K 拮抗薬の併用による出血リスクの増大を示唆する重要な所見であると判断する。本薬と抗凝固薬等の出血リスクを増加させるような薬剤及びアスピリンの併用について、これまでに得られている情報は非常に少なく、現時点では、抗凝固薬との併用時の出血リスクについては特に注意が必要であると考えことから、抗凝固薬との併用時の懸念として添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載すると共に、「併用注意」の項にも記載して注意喚起を行うことが適切と判断する。また、製造販売後の 3 剤併用に関する安全性 (特に出血リスク) について、3 剤併用を推奨するものではないが、併用された際は漏れなく情報収集することが必須と判断する。添付文書上の記載及び製造販売後の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。

なお、以上は ACS 患者での臨床試験成績を踏まえた判断であり、本薬の安全性については、OMI 患者での臨床試験成績も踏まえて判断する必要があるため、「7.R.2.6 安全性について」の項で、引き続き検討する。

7.R.2 OMI について

7.R.2.1 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、OMI 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。アテローム血栓性の急性イベントに対してはいくつかの治療法が選択可能である。しかし、OMI に関しては、その再発リスクの高さにもかかわらず、長期的に選択できる治療法は限られている (JAMA 2010; 304: 1350-7、Eur Heart J 2010; 31: 2755-64)。

米国では、急性心筋梗塞の治療を現在受けている患者のうち以前にも心筋梗塞を経験していた割合は 20% 以上と報告されている (Am Heart J 2014; 167: 840-5)。AHA が発表した統計結果によると、急性心筋梗塞の既往歴がある患者では、性別及び臨床転帰による差はあるものの、心筋梗塞の再発、突然死、狭心症、心不全及び脳卒中の発症、並びに死亡の確率が通常と比べ 1.5~15 倍高い (Circulation 2015; 131: e29-e322)。最初の心筋梗塞から 5 年以内に統計的に算出されるリスクとして、45 歳以上の男性の 36% 及び女性の 47% が死亡、45~64 歳の男性の 15% 及び女性の 22% 並びに 65 歳以上の男性及び女性の 22% が心筋梗塞を再発又は致死的な冠動脈性心疾患を発現、45~64 歳の男性の 2% 及び女性の 6%、並びに 65 歳以上の男性の 5% 及び女性の 8% が脳卒中を発現することも報告されている (Circulation 2015; 131: e29-e322)。スウェーデン、米国、イングランド及びフランスの 4 カ国で行った調査によると、心筋梗塞から 1 年間イベントが発現することなく経過した患者において、心筋梗塞、脳卒中及び死亡の 3 年間の統合リスクは、16.7% (フランス) ~21.2% (イングランド) の範囲であった (Eur Heart J 2015; 36: 1163-70、Rapsomaniki E et al. Abstract presented at ESC 2014)。さらに、心筋梗塞の再発が死亡率や出血リスクの増加に関わること (Am J Cardiol 2014; 113: 229-35、Circ J 2013; 77: 439-46) や、糖尿病や多枝病変の存在はアテローム血栓性のイベント再発リスクをより高めることが明らかとなっている (JAMA 2010; 304: 1350-7)。

ESC の最新のガイドラインでは、ACS や心筋梗塞の既往歴を有する安定期の冠動脈疾患患者に対しては、生活習慣の改善によるリスク因子の低減や薬物治療によって、症状や予後の改善を図ることとされている (Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003)。なかでも血小板の活性化や凝集の抑制は、ACS や心筋梗塞の治療及びその後の長期にわたる血栓性イベントのリスク低減において重要な治療目的となっており、ADP 受容体阻害薬は、ACS 治療及びその発症から 1 年間の再発予防に大きく貢献している (N Engl J Med 2001; 345: 494-502)。

現在利用可能な抗血小板療法としては、アスピリン、P2Y₁₂ 受容体拮抗薬、プロテアーゼ活性化型受容体-1 拮抗薬が挙げられる。このうち P2Y₁₂ 受容体拮抗薬であるクロピドグレル及びプラスグレルは、チエノピリジン系に分類されるプロドラッグであり、活性代謝物が P2Y₁₂ の ADP 結合部分に不可逆的に共有結合することにより、ADP 誘発性の血小板凝集を阻害する。一方、本薬は、CPTPs に属する薬剤であり、直接的、かつ可逆的な P2Y₁₂ 受容体拮抗薬である。本薬は ADP の結合を阻害せず、P2Y₁₂ 受容体の ADP 結合部位とは異なる部位に結合することで ADP によるシグナル伝達を阻害し、ADP 誘発性の血小板の活性化及び凝集を阻害する。加えて、本薬は ENT-1 の阻害作用も有しており、局所の内因性アデノ

シンを増加させ（J Thromb Haemost 2013; 11: 1867-76）、アデノシンの局所作用（心保護作用、血管拡張作用、炎症制御作用及び血小板抑制作用）を増強させると考えられる。

ESC 及び ACC/AHA による最新のガイドラインでは、DAPT がアスピリン単剤による治療よりも優れていることを示した複数の試験結果に基づき、アスピリンと本薬、クロピドグレル又はプラスグレルの P2Y₁₂ 受容体拮抗薬による DAPT が ACS 発症から最長 1 年間の治療薬として推奨されている（Eur Heart J 2011; 32: 2999-3054、J Am Coll Cardiol 2014; 64: e139-228、J Am Coll Cardiol 2013; 61: e78-140、Eur Heart J 2012; 33: 2569-2619）。ACS や心筋梗塞発症後 1 年を超えて DAPT を継続することについて、現在のところ ESC のガイドラインでは推奨されていないが、虚血性イベントの発生リスクの高い一部の患者集団においてはベネフィットがある可能性について記載されている（Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003）。また、AHA のガイドラインでは、安定期の冠動脈疾患患者に対してはアスピリンとクロピドグレルによる DAPT を考慮することとされている（J Am Coll Cardiol 2011; 58: 2432-46）。

本邦では、心筋梗塞の二次予防を目的としてアスピリン 81~162 mg/日の永続的投与がクラス I 適応として推奨されている（JCS 2011）。ACS 急性期にはほとんどの患者がステントによる治療を受けるが、このような患者では、アスピリンとクロピドグレル（JCS 2012）もしくはチエノピリジン系抗血小板薬（JCS 2013）の 2 剤併用療法がクラス I（レベル B）適応として推奨されている。治療期間については、BMS を留置した患者に対しては最低 1 カ月間、DES を留置した患者に対しては最低 1 年間継続することが推奨されている（JCS 2012、JCS 2013）。DES を留置した患者ではステント血栓症のリスクが治療後 1 年以上経過してもある程度持続し、一旦発症すれば死亡もしくは心筋梗塞等の重篤な合併症へとつながるため、長期にわたる DAPT は有用と考えられているが、出血の合併症等が増加する懸念もある。したがって、発症後 1 年を超える患者に対してどの程度の期間にわたって DAPT を続けるべきかについては将来取り組むべき課題とされている。

以上を踏まえ、PEGASUS 試験は、心筋梗塞の既往歴に加えて、その他のアテローム血栓症のリスク因子を有する患者を対象とし、本薬とアスピリンの長期併用投与により、アスピリン単独投与と比較して主要心血管イベントの発現を有意に抑制させることを検証するデザインとした。

PEGASUS 試験の結果、心筋梗塞の既往歴（無作為割付けの 1~3 年前）を有するアテローム血栓性イベントの発現リスクの高い患者に対して、基礎療法のアスピリンに加えて本薬 90 mg 又は 60 mg を 1 日 2 回長期併用投与したときの心血管イベント（心血管死、心筋梗塞又は脳卒中）の発現率は、プラセボ投与時と比較して有意に低かった。安全性に関しては、出血及び呼吸困難の発現率が本薬 60 mg 群で数値的に低かったものの、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群での有害事象の内訳や発現割合は、最長 48 カ月の投与期間においてほぼ同様であった。これらの結果は、日本人部分集団においても同様であった。以上のように、本薬の長期投与により、投与期間全体で一貫したアテローム血栓症の発現抑制が示され、リスク・ベネフィットバランスも良好であったことから、アテローム血栓症の発現リスクの高い患者に対して本薬を長期投与することの妥当性が示された。よって、本薬を「陳旧性心筋梗塞患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」の効能・効果で医療現場に提供することが適切と考える。

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。申請者も述べているように、ACS 発症後早期の DAPT、特にアスピリンと P2Y₁₂ 受容体拮抗薬による DAPT は、日本及び欧米のガイドラインでも推奨され、確立した治療法となっている。一方、慢性期の OMI の時期には動脈血栓塞栓症のイベント発現リスクが低下するため、発症後 1 年を超えて DAPT を継続する必要性については、コンセンサ

スが形成されている状況ではない。したがって、DAPT を継続する際の長期にわたる出血リスクを考慮すると、動脈血栓塞栓症のイベント発現リスクが高い症例に限定して DAPT を継続すべきであるが、どのような患者集団が動脈血栓塞栓症のイベント発現リスクが高く DAPT の適切な対象であるのかという点については、ガイドライン上の記載も含めて、全世界的に必ずしもコンセンサスが形成されているとは言えない。以上のことから、現時点では、医療現場で個々の症例において想定される心血管イベントの発現リスクと出血性有害事象の発現リスクのリスク・ベネフィットバランスを考慮して、DAPT 継続の必要性及びその実施期間が判断されている状況である。

心筋梗塞の既往（無作為割付けの1～3年前）に加えアテローム血栓症のリスク因子を1つ以上有する患者を対象とした PEGASUS 試験では、主要評価項目（心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中）の発現率は、本薬 60 mg 群及び 90 mg 群でプラセボ群に比し有意に低く、出血性有害事象については、TIMI の定義による Major bleeding の発現率は本薬 60 mg 群及び 90 mg 群でプラセボ群に比べて高い結果であった。ACS 発症後 1 年以上経過した症例における長期 DAPT の効果を前向きに検討した試験は、これまでに他剤による DAPT 試験がみられる程度であり（N Engl J Med 2014; 371: 2155-66）、エビデンスが少ない領域であることを踏まえると、そのような領域でエビデンスを提供した点は評価される。また、PEGASUS 試験において、本薬群のプラセボ群に対する有意なイベント抑制効果が示されたことから、ACS 発症後 1 年以上経過した患者の中に、本薬のイベント抑制効果によるメリットを得られる患者が存在することは否定しない。一方で、PEGASUS 試験において見込まれるイベント発現率とエフェクトサイズを踏まえると、本薬群のプラセボ群に対する優越性を検証するために 1 群約 7000 例もの症例登録を要する試験を実施する必要があったこと、本試験において認められた心血管死、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中の複合イベントの発現率（36 カ月時点の KM%）は、プラセボ群 8.2%、本薬 60 mg 群 6.9%、90 mg 群 7.8%であったこと、本薬とアスピリンによる DAPT の長期継続に伴う出血性の副作用のリスクがあること等を考慮すると、PEGASUS 試験の組入れ基準を満たす患者全てが本薬の適切な投与対象であるとは考えにくい。

PEGASUS 試験は大規模国際共同治験であり、客観的な選択・除外基準が必要であったこと等を考慮すると、試験デザインそのものにはやむを得ない面があったと考えるが、「7.R.2.2.2 PEGASUS 試験の選択基準について」の項で後述するように、日本人ではさらに、外国人に比べてベースラインの心血管イベント発現リスクが低い傾向があり、PEGASUS 試験の対象患者が、日本人における心血管イベントの高リスクの対象集団を適切に反映していなかった可能性も考慮すべきである。PEGASUS 試験の日本人部分集団では、有効性については概ね全集団と同様の傾向が示されたものの、安全性に関して、TIMI の定義による Major bleeding 及び呼吸困難の発現率が本薬 60 mg 群では全集団よりも高く、リスク・ベネフィットバランスが日本人部分集団では全集団と異なる可能性が否定できない成績であった。日本人において、重篤と判断されるような出血性有害事象の発現が増加することをひきかえにしても、心血管イベントの発現リスクの低下効果を期待して本薬を投与することが適切と判断される症例が存在することは否定しないが、前述のとおり、現時点ではそのようなイベント発現リスクが非常に高い患者を特定するための判断基準が明確であるとは言えない。以上を踏まえると、患者背景、冠動脈病変の状況、留置したステントの種類（BMS か DES か等）等の影響を加味した上で、イベント発現リスクが特に高いと判断され、より長期の DAPT が考慮されるような患者においてのみ、本薬は治療の選択肢となり得る。また、PEGASUS 試験では、心筋梗塞発症後の DAPT の経験のある症例が多く組み入れられていたことから、出血リスクの比較的低い症例が主に組み入れられていた可能性もあり、実際の医療現場では、出

血性有害事象がより高頻度に認められる可能性が否定できないこと、PEGASUS 試験では呼吸困難の発現率がプラセボ群より高く、投与中止に至った症例の割合も少なくないこと等も踏まえて、適切な安全対策を講じる必要がある（「7.R.2.2.3 ADP 受容体拮抗薬の前治療歴が本薬の有効性及び安全性の成績に及ぼす影響について」及び「7.R.2.6 安全性について」の項参照）。

以上のように、PEGASUS 試験において OMI 患者におけるアスピリン併用投与時の本薬の有効性及び安全性を前向きに評価したエビデンスが構築されたことは意義があり、個々の患者におけるリスク・ベネフィット判断の際に、PEGASUS 試験の成績を参考にすることができる点は本薬のメリットといえる。しかしながら、本薬の投与対象としては、OMI 患者のうち特に心血管イベントの発現リスクが高い患者が選択されるべきであり、本薬適用の可否を判断する際には、単に PEGASUS 試験の組入れ基準をあてはめるのではなく、その点が十分に考慮されることが重要である（「7.R.2.4 本薬の対象患者及び効能・効果について」の項参照）。以上を踏まえ、医療現場において、PEGASUS 試験の成績を考慮した上で、心筋梗塞発症後 1 年以上経過した心血管イベント発現リスクが特に高い OMI 患者が適切に選択され、適切に安全対策が講じられるという前提であれば、可逆的な P2Y₁₂ 受容体拮抗薬という本薬の作用機序、及び海外での使用状況を考慮すると、治療の選択肢を増やすという点で、心血管イベントの発現リスクの特に高い OMI 患者に対して、本薬とアスピリンの併用を医療現場に提供する意義はあるものと判断する。

なお、医療現場においては、ACS 発症後の DAPT については、有害事象の発現等の理由により治療の変更を考慮すべき状況が生じない限りは、急性期に使用を開始した薬剤（アスピリン+P2Y₁₂ 受容体拮抗薬）を、投与が望ましいと考えられる期間、継続投与することが一般的と考えられるが、本薬は、本邦において急性期に PCI が適用される ACS における治療では、本薬以外の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の投与が何らかの理由で望ましくない場合等にものみ使用を考慮する位置付けの薬剤とすべきであると判断している（「7.R.1.1 本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）。一方、OMI での DAPT について、標準治療であるアスピリン単独と比較した試験成績がある P2Y₁₂ 受容体拮抗薬は現時点では本薬のみであることから、本薬は、本薬以外の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の投与が可能か否かにかかわらず、心血管イベントの発現リスクの特に高い背景を有する OMI 患者に使用する薬剤と位置付けることが適当と判断した。以上の状況から、OMI 患者において、本薬を用いた DAPT が適切であるのか否かは、患者の背景因子、心血管イベントの発現リスク、副作用の発現状況、PEGASUS 試験の結果等を考慮して、医療現場で個別に検討するべきであり、OMI に対する DAPT の期間も個別に判断されるべきであると判断した。

本薬の臨床的な位置付けについては、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.2 OMI 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（PEGASUS 試験）の試験デザインについて

7.R.2.2.1 PEGASUS 試験に日本が参加したことの妥当性について

機構は、ACS の開発では PLATO 試験に参画せずアジア地域での共同開発に参画した一方、OMI の開発では国際共同開発に参画した理由と経緯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。本薬の世界的な開発は 19 年より開始され、ACS 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）を 2006 年 10 月から 2009 年 2 月まで海外で実施した。PLATO 試験実施中、国内においては、日本人健康被験者における第Ⅰ相試験の終了後に、国内の開発計画（国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の実施を含む）を検討中であった。その後、PLATO 試験において、血栓性イベントの発現抑制について本薬のクロピドグレルに対する優越性が検証されたことから、日本におけ

る ACS の開発計画が見直され、日本人及びアジア人を対象とした第Ⅱ相試験（アジア共同第Ⅱ相試験）及び第Ⅲ相試験（アジア共同第Ⅲ相試験）を新たに計画・実施した。

OMI の開発においては、全世界における開発戦略の計画段階から、日本人の PEGASUS 試験への参画が検討されていたが、アジア共同第Ⅱ相試験の結果等を踏まえ、OMI の治療及び本薬のプロファイルに関する国内外の民族的差異（外的要因及び内的要因）の有無並びにその有効性及び安全性評価に及ぼす影響について検討した結果、本邦が PEGASUS 試験へ参画することの妨げとなるような大きな国内外差はないと考えられたことから、20■年■月より PEGASUS 試験に本邦も参画した。

機構は、日本及び海外における開発のタイミング等を考慮すると、ACS の開発段階では、国際共同試験とは別に日本を含めたアジア共同試験を実施した一方で、その後の OMI の開発についてはその時点までに得られていた国内外の民族的要因の差異に関する検討も踏まえて日本も国際共同試験に参加する開発計画としたことはやむを得なかったと考える。

機構は、PEGASUS 試験に日本人が参加した妥当性について、国内外の内因性及び外因性民族的要因の異同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。内因性民族的要因として、患者の背景特性等を比較したところ、PEGASUS 試験の日本人部分集団と全集団で数値的な差（10%超）があり、日本人の方が低リスクと考えられる要因としては、複数回の心筋梗塞の既往歴、冠動脈性心疾患の家族歴、体重 90 kg 超又は BMI 30 kg/m² 超の患者割合が低かったことが挙げられる。一方、日本人の方が高リスクと考えられる要因としては、多枝冠動脈疾患、喫煙歴（元喫煙者）、及び組入れ基準であるアテローム血栓性イベント再発リスク因子が2つ以上の患者の割合が高かったことが挙げられる。また、本邦では NSTEMI よりも STEMI の割合が高いが、欧米の ACS 患者では NSTEMI と STEMI の割合の差は大きくない（Circulation J 2013; 77: 934-43、Eur Heart J 2002; 23: 1177-89）。PEGASUS 試験の日本人部分集団における STEMI/NSTEMI の比も全集団に比べて数値的に高かったが、日本人 STEMI 患者と日本人 NSTEMI 患者の間で退院から2年以内における二次的イベントの累積発現率に有意差はないとの報告を踏まえ（Circulation J 2013; 77: 934-43）、この違いは考慮すべき内因性民族的要因とは考えなかった。その他の内因性民族的要因（年齢、性別、心筋梗塞から無作為割付けまでの期間、高コレステロール血症、高血圧、2型糖尿病等）は、PEGASUS 試験の日本人部分集団と全集団で概ね類似していた。本薬の曝露量と作用の関係についても、PEGASUS 試験の集団間差に寄与した可能性がある内因性民族的要因として検討したが、日本人部分集団と全集団で本薬とその代謝物の曝露量に関連した臨床的に意義のある違いはみられなかった。以上のように、日本人部分集団と全集団の間でその割合に数値的な差がみられる内因性民族的要因もあったが、これらの要因には、心血管イベントの発現リスクを増加させるものと減少させるものの両方があり、日本人患者で特にリスクが高い又は低いサブグループは確認されなかった（「7.R.2.3.2 PEGASUS 試験における日本人の有効性について」の項参照）。よって、PEGASUS 試験の全集団と日本人部分集団の間で、注目すべき内因性民族的要因の違いはないと考える。

外因性民族的要因として、治療等を比較したところ、PEGASUS 試験の対象である、心筋梗塞発症後、慢性期にある患者での標準治療は、1) 抗血小板療法、2) 動脈硬化性疾患のリスクファクター（高血圧、糖尿病、脂質異常症）の管理、3) レニン・アンジオテンシン系阻害薬、4) β遮断薬、5) 抗アルドステロン剤であるが、これらの医療実態について、AHA/ACC（2006）と JCS 2011 の心筋梗塞二次予防の治

療ガイドラインで大きな差はない。PEGASUS 試験での併用薬の使用状況についても、β 遮断薬及びカルシウムチャンネル拮抗薬を除き、日本人部分集団と全集団で大きな違いはなかった。日本では冠攣縮性の冠動脈疾患が多いことから、PEGASUS 試験においても日本人部分集団では β 遮断薬の使用が少なく、カルシウムチャンネル拮抗薬の使用が多い傾向が認められたが (Am J Cardiol 2004; 93: 969-73)、日本人部分集団の症例数が限られることから、その違いが日本人部分集団でのイベント発現率に及ぼした影響について評価することはできない。再灌流療法については、日本では PCI を実施できる施設が多いため、他の多くの国に比べ、ACS 後の PCI 施行率が高く、また、PCI 実施後 3~6 カ月間は、血管造影を繰り返し実施している (Circ J 2013; 77: 934-43、JACC Cardiovasc Interv 2008; 1: 469-79)。実際、PEGASUS 試験における、PCI の施行 (日本人部分集団 98.9% vs 全集団 83.0%、以下同様)、ステント留置 (96.1% vs 79.8%)、特に DES 留置 (57.0% vs 39.2%) の割合は、日本人部分集団で全集団と比べて高い傾向があった。このような医療環境の違いが日本人部分集団におけるベースラインのイベント発現率に影響を与えた可能性もある。一方で、日本人部分集団においても、全集団と同様に、プラセボ群より本薬群のイベント発現率が低かったことから、本薬の臨床的位置付けを変えるような外因性民族的要因の国内外差があったとは考えていない。

以上より、PEGASUS 試験に日本人が参加したことは妥当であったと考える。

機構は、以下のように考える。本薬については、日本人は外国人と比べて曝露量が高いことが示されており (「6.R.2 薬物動態及び PD の国内外差について」の項参照)、PEGASUS 試験の日本人部分集団では、β 遮断薬及びカルシウムチャンネル拮抗薬の併用例が多く、PCI の施行又はステント留置 (特に DES 留置) を受けた割合が高い傾向がある等の民族的な国内外差の存在が示唆される。PEGASUS 試験開始前までに安全性に大きな問題がないと判断された用量が PEGASUS 試験の検討用量であったことから、PEGASUS 試験に日本人が参加したことは許容できるものの、全集団と日本人部分集団をひとまとめに評価することの妥当性については、PEGASUS 試験の成績を踏まえて判断する必要がある (「7.R.2.3 PEGASUS 試験の結果について」の項参照)。

7.R.2.2.2 PEGASUS 試験の選択基準について

機構は、PEGASUS 試験におけるプラセボ群の心血管イベント (心血管死、非致死性心筋梗塞又は脳卒中) の 36 カ月時点の発現率が、全集団と日本人部分集団で異なる結果 (それぞれ 9.0%と 4.4%) となった原因について、国内外の内因性及び外因性民族的要因の違いによるものではないか (つまり、PEGASUS 試験の選択基準に挙げられている危険因子を満たす患者が、日本人では、本薬とアスピリンの併用投与が適切と判断されるような心血管イベントの発現リスクが高い集団ではなかった可能性はないのか) を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。PEGASUS 試験において、日本人部分集団のプラセボ群における 36 カ月時点の二次的な心血管イベント (心血管死、非致死性心筋梗塞又は脳卒中) の発現率が低かった理由は、いくつかの疫学研究でも、日本では海外と比べて心血管イベントの発現率が低い (ただし、脳卒中の発現率は高い) との結果が得られている (Am Heart J 1987; 113: 891-7、J Epidemiol 2008; 18: 144-50) ように、日本人患者では心血管イベントのリスクが低いためと考える。日本人患者が参加した世界的規模の観察登録研究である REACH Registry でも、冠動脈疾患、脳血管疾患又は末梢動脈疾患、又はアテローム血栓症の複数のリスク因子を有する日本人患者の MACE の発現率は、他の地域と比べて有意に

低いことが確認されている（ハザード比 [95%信頼区間] : 0.70 [0.63, 0.77]）（JAMA 2010; 304: 1350-7）。本研究では、一次性イベント（全例の 52%）と心筋梗塞を含む様々な一次性アテローム血栓性イベント後の二次性イベント（全例の 48%）を併せて検討しているため、本研究と PEGASUS 試験の直接的な比較は科学的に妥当ではないものの、PEGASUS 試験でも、日本人部分集団のプラセボ群の心血管イベント発現率が全集団と比べて低くなり得ることは認識していた。前述のとおり、日本人部分集団と全集団で違いがみられる内因性及び外因性民族的要因もあるが（「7.R.2.2.1 PEGASUS 試験に日本が参加したことの妥当性について」の項参照）、通常の統計学的な変動から予想される範囲内であり、日本人部分集団と全集団の一貫性の評価に明確な影響を与えた因子はなかった。日本では他の国よりも PCI 施行及びステント留置が普及しているが、依然として日本人 OMI 患者で心血管イベントの再発はみられており、本薬によるベネフィットは得られると考える。

また、PEGASUS 試験は、心血管イベント発現率の国内外差について統計学的な検出力をもって結論を出すためにデザインされた試験ではなかったことに注意が必要と考える。日本人部分集団におけるプラセボ群の心血管イベント発現率の 95%信頼区間は 2.4%~8.0%と広く、日本人患者における真の心血管イベント発現率を確定することは困難である。しかしながら、PEGASUS 試験における参加国別でのプラセボ群の心血管イベントの発現率（プラセボ群の 36 カ月時点の KM%）の範囲は 3.8~17.1%と広く、日本は参加国中 2 番目の低値であったが、日本人部分集団の 95%信頼区間内には 12 カ国の点推定値が含まれていた。したがって、日本人部分集団のプラセボ群でのイベント発現率は、国際共同試験のサブグループ間で通常起こりえる変動の範囲内であると考える。

以上より、内因性及び外因性民族的要因の違いによって PEGASUS 試験の全集団と比較して日本人部分集団のイベント発現率が低い傾向となっている可能性は否定しないが、日本人部分集団の結果の解釈や全集団への統合に影響を与えるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。PEGASUS 試験におけるプラセボ群の心血管イベントの 36 カ月時点の発現率が、日本人部分集団で全集団よりも低い値であったことは、申請者の考察にもあるように、これまでの文献報告等と一致しており、国内外で同様の選択基準で患者を選択した場合に日本人では外国人よりも心血管イベント発現リスクが低い可能性が否定できない。PEGASUS 試験に参加した日本人部分集団のプラセボ群のイベントの発現率は参加国の中でも特に低かった点にも留意すると、日本人では、PEGASUS 試験の選択基準を満たした患者がそのまま心血管イベント発現リスクの高い患者であるとは判断できず、本邦の医療現場で適切な本薬の投与対象となる心血管イベント発現リスクの特に高い日本人患者については、個別の判断が必要となる（「7.R.2.4 本薬の対象患者及び効能・効果について」の項参照）。

7.R.2.2.3 ADP 受容体拮抗薬の前治療歴が本薬の有効性及び安全性の成績に及ぼす影響について

機構は、PEGASUS 試験における ADP 受容体拮抗薬の前治療中止から無作為割付けまでの期間別の有効性及び安全性の成績を示した上で、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴が本薬の有効性及び安全性の成績に影響を及ぼしてい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。全集団における主要評価項目の発現率は、ADP 受容体拮抗薬の最終投与から無作為割付けまでの期間が 30 日未満の患者集団では、プラセボ群 9.0%（216/2403 例）、本薬 60 mg 群 6.9%（165/2391 例）及び本薬 90 mg 群 6.3%（151/2399 例）（以下同順）、30 日~12 カ月の患

者集団では、7.8% (175/2230 例)、6.4% (143/2231 例) 及び 7.2% (157/2186 例)、12 カ月以上の患者集団では、6.1% (100/1645 例)、6.5% (108/1661 例) 及び 5.8% (97/1676 例)、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者集団では、11.0% (86/782 例)、9.3% (70/756 例) 及び 11.3% (88/779 例) であった。ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間が長くなるに従ってプラセボ群の発現率は数値的に低下した。ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間が 7 日以下の場合は、30 日未満の場合と大きな差はみられなかった。プラセボ群と比較したときの本薬群のハザード比では、90 mg 群及び 60 mg 群ともに、ADP 受容体拮抗薬の中止から無作為割付けまでの期間が長くなるに従って本薬の有効性が減弱する傾向が示されたが、ハザード比の信頼区間の幅や治療群と期間別サブグループに関する相互作用の p 値が大きいこと、また、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者集団では本薬 90 mg 群と 60 mg 群で結果が異なっていたことを考慮すると、統計学的に起こりうる変動の範囲内と考えられた。

日本人部分集団における主要評価項目の発現率は、ADP 受容体拮抗薬の最終投与から無作為割付けまでの期間が 30 日未満の患者集団では、プラセボ群 2.6% (4/152 例)、本薬 60 mg 群 2.0% (3/151 例) 及び本薬 90 mg 群 2.5% (4/162 例) (以下同順)、30 日～12 カ月の患者集団では、3.2% (2/62 例)、2.8% (2/72 例) 及び 3.3% (2/60 例)、12 カ月以上の患者集団では、6.7% (4/60 例)、3.8% (2/53 例) 及び 0.0% (0/66 例)、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者集団では 3.8% (1/26 例)、4.0% (1/25 例) 及び 0.0% (0/14 例) であった。日本人部分集団において全集団と明らかに異なることを示唆する傾向は認められず、全集団との一貫性を否定するものではないと考える。

全安全性解析対象集団における TIMI の定義による Major bleeding の発現率は、ADP 受容体拮抗薬の最終投与から無作為割付けまでの期間が 30 日未満の患者集団では、プラセボ群 0.6% (14/2373 例)、本薬 60 mg 群 1.9% (44/2354 例) 及び本薬 90 mg 群 1.8% (43/2369 例) (以下同順)、30 日～12 カ月の患者集団では、0.7% (16/2209 例)、1.9% (43/2212 例) 及び 1.8% (39/2171 例)、12 カ月以上の患者集団では、0.7% (12/1629 例)、1.4% (23/1641 例) 及び 2.0% (34/1664 例)、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者集団では、1.5% (12/778 例)、0.7% (5/745 例) 及び 1.4% (11/774 例) であった。全安全性解析対象集団における TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding の発現率は、ADP 受容体拮抗薬の最終投与から無作為割付けまでの期間が 30 日未満の患者集団では、プラセボ群 0.8% (20/2373 例)、本薬 60 mg 群 2.9% (68/2354 例) 及び本薬 90 mg 群 2.8% (66/2369 例) (以下同順)、30 日～12 カ月の患者集団では、1.0% (22/2209 例)、2.8% (61/2212 例) 及び 2.7% (58/2171 例)、12 カ月以上の患者集団では、1.0% (16/1629 例)、1.8% (30/1641 例) 及び 3.2% (53/1664 例)、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者集団では、1.8% (14/778 例)、1.2% (9/745 例) 及び 1.9% (15/774 例) であった。本薬群及びプラセボ群ともに大きな差がみられた部分集団はなく、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者集団では全集団とやや異なる結果であったが、比較的例数の少ない部分集団であったことによる影響が考えられた。

日本人安全性解析集団では、ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間別の各部分集団の例数及びイベント数が少なく何らかの傾向を判断するに至らなかった。

以上のように、ADP 受容体拮抗薬の前治療中止からの期間が長くなるに従って本薬の有効性が減弱する可能性が考えられたが、全般的に本薬の有効性及び安全性に大きな差はなかった。したがって、ADP 受容体拮抗薬の前治療中止から無作為割付けまでの期間及び ADP 受容体拮抗薬の使用の有無にかかわらず、本薬は一貫した有効性及び安全性を有すると考える。

機構は、以下のように考える。PCI 施行後の ACS 患者における ADP 受容体拮抗薬とアスピリンの併用投与期間について、国内外のガイドライン等ではステントの種類等に応じて推奨される期間の目安が示されているが、実際の医療現場では、個々の患者の状態に応じて投与期間が調整され、血栓性イベントリスクが特に高いことが懸念される患者では、比較的長期間継続される場合もあると推察される。PEGASUS 試験の全集団においては、ADP 受容体拮抗薬の中止から無作為割付けまでの期間が 30 日以内の患者集団に比べて、30 日～12 カ月の患者集団、12 カ月以上の患者集団では徐々に本薬の有効性が減弱する傾向が示された。上記を踏まえると、PEGASUS 試験で ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間がより短い患者の中には、選択基準に規定されていなかったリスク要因（冠動脈病変の形状、部位等）等に基づき心血管イベントのリスクがより高いと医療現場の医師により判断され、試験に参加する以前に、ACS あるいは狭心症に対する PCI 施行後 DAPT がより長期に継続されていた症例がある程度含まれていた可能性がある。また、ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間が比較的長い患者の中には、医療現場で ACS あるいは狭心症に対する PCI 施行後、DAPT を中止することが妥当と判断された、より心血管イベントリスクの低い患者がある程度含まれていた可能性がある。これらの可能性は、プラセボ群において、ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間がより長い患者ではイベント発現率がより低かったことから支持される。全集団においては治験薬投与が開始される間際まで DAPT が継続されていた症例が比較的多かった（約 3 割の患者が ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間が 30 日以内、約 3 割の患者が 30 日から 12 カ月以内）こと、及び ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者は約 10%程度しか含まれていなかったことから、医療現場でも PEGASUS 試験と同様の有効性が期待されるのは、ADP 受容体拮抗薬の治療歴がある患者であり、基本的には、本薬は、ACS 発症後 DAPT を開始した後、OMI の時期となっても DAPT が必要と判断され、かつ「7.R.2.1 本薬の臨床的位置付け」の項で述べたように PEGASUS 試験の成績等を踏まえて本剤の使用が妥当と判断される場合に使用されるべきものと判断する。

ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性については、以下のように考える。有効性の主要評価項目について、PEGASUS 試験での ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者における本薬群のプラセボ群に対するハザード比（本薬 60 mg 群 0.83、本薬 90 mg 群 1.03）は、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のある患者に比べて若干高い傾向が示されているが、患者数が少ないため、明確な判断はできない。ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者に対する本薬の投与においては、この点に留意する必要があるが、日本の医療現場では、急性心筋梗塞を生じた症例の多くが PCI の施行対象となるため、OMI 患者で過去に ADP 受容体拮抗薬の治療歴がない患者は非常に少なく、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない OMI 患者が本薬の投与対象となる場合は稀と想定される。本薬の安全性については、前述のように、PEGASUS 試験に参加した約 9 割の患者で DAPT の前治療歴があるため、出血性有害事象の発現リスクが高い患者は、PEGASUS 試験にほとんど組み入れられなかった可能性がある。ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者における TIMI の定義による Major bleeding の発現率は、プラセボ群 1.5%（12/778 例）、本薬 60 mg 群 0.7%（5/745 例）、本薬 90 mg 群 1.4%（11/774 例）、プラセボ群に対するハザード比は本薬 60 mg 群 0.46、本薬 90 mg 群 1.03 であり、ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のある患者に比べて大きく異なる傾向は示されていないが、組み入れられた患者が少ないため、前治療歴の影響に関する明確な判断は困難である。

日本人部分集団については、PEGASUS 試験に組み入れられた患者数が少ないため、ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間が本薬の日本人での有効性及び安全性の成績に及ぼす影響を考察することは困難である。また、日本人部分集団でも治験薬投与が開始される間際まで DAPT が継続されていた症例が比較

的多かった（約 5 割の患者が ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間が 30 日未満、約 2 割の患者が 30 日から 12 カ月以内）こと、及び ADP 受容体拮抗薬の前治療歴のない患者は約 8%程度しか含まれていなかったことから、日本人でも医療現場で心血管イベント発現リスクが高く、より長期の DAPT の適応と判断された症例が主に組み入れられていたと考えられる。また、過去に DAPT 時の出血が臨床的に問題にならなかった患者がほとんどであったと考えられることは安全性を評価する際に留意する必要がある。これらを踏まえると、医療現場に本薬を提供した場合には、PEGASUS 試験の対象とならなかった様々な背景の患者（DAPT に対する忍容性が明らかでない患者等）にも投与されることが想定され、PEGASUS 試験よりも高頻度に出血性の有害事象が発現する可能性が否定できないため、この点については、添付文書上で十分に注意喚起を行い、製造販売後の情報収集を行うことが不可欠である。

ただし、前治療を考慮したプラセボと比較した本薬の有効性及び安全性の結果という観点では、ADP 受容体拮抗薬の中止からの期間の長さ及び前治療歴の有無に関わらず、いずれの部分集団においても全集団の成績と大きく異なる傾向は示されておらず、PEGASUS 試験全体と同様の有効性及び安全性が期待できるものと判断する。

7.R.2.3. PEGASUS 試験の結果について

7.R.2.3.1 PEGASUS 試験全体の有効性及び安全性について

申請者は、PEGASUS 試験における本薬の有効性及び安全性について、以下のように説明した。PEGASUS 試験の結果、主要評価項目とされた投与 36 カ月時点における複合エンドポイント（心血管死、非致死的心筋梗塞又は脳卒中）の発現率（KM%）は本薬 90 mg 群 7.8%、60 mg 群 7.8%、プラセボ群 9.0%、プラセボに対する RRR 及びハザード比 [95%信頼区間] は 90 mg 群で 15%及び 0.85 [0.75, 0.96]、60 mg 群で 16%及び 0.84 [0.74, 0.95] であり、本薬のいずれの用量群でも心血管イベントの発現率がプラセボ群と比較して有意に減少することが示された。副次的評価項目の結果も同様の傾向であった。安全性について、出血の発現率は、事前に予想されていたとおり本薬群で高く、TIMI の定義による Major bleeding の投与 36 カ月時点における発現率（KM%）は、本薬 90 mg 群 2.6%、60 mg 群 2.3%、プラセボ群 1.1%であり、プラセボ群と比較した時のハザード比 [95%信頼区間] は、90 mg 群 2.69 [1.96, 3.70]、60 mg 群 2.32 [1.68, 3.21] であった。致死的な出血の発現例数は、本薬 90 mg 群 6 例、60 mg 群 11 例、プラセボ群 12 例、頭蓋内出血の発現例数は、本薬 90 mg 群 29 例、60 mg 群 28 例、プラセボ群 23 例であった。本薬 90 mg 群と 60 mg 群の全体的な安全性プロファイルは同様であった。出血及び呼吸困難の発現例数は本薬 60 mg 群で数値的に低かったものの、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群の有害事象の発現傾向は、最長 48 カ月の投与期間においてほぼ同様であった。以上のように、本薬の長期投与により、投与期間全体で一貫したアテローム血栓性イベントの発現抑制を示し、リスク・ベネフィットバランスも良好であったことから、アテローム血栓性イベントの発現リスクの高い患者に対して本薬を長期投与することの妥当性が示された。

機構は、PEGASUS 試験の有効性の副次的評価項目である「死亡（死因を問わない）」について、本薬 90 mg 群ではプラセボ群と同程度の発現が認められた理由について考察し、当該結果を踏まえても本薬の投与に臨床的に意義があ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。PEGASUS 試験において「死亡（死因を問わない）」は、主要評価項目及び第 1 の副次的評価項目のいずれにおいても統計学的有意差が示された場合にのみ検証的仮説検定を行う第 2 の副次的評価項目としていた。しかしながら、第 1 の副次的評価項目「心血管死」の統計

学的有意差が示されなかったために、「死亡（死因を問わない）」の検証的仮説検定の実施に至らなかった。なお、検証的仮説検定に含まれない有意水準の調整を行っていない名目的な解析の結果、プラセボ群に対する本薬 90 mg 群の「死亡（死因を問わない）」のハザード比は 1.00 であり、両群間で差は示されなかったが、その 95%信頼区間は 60 mg 群の点推定値（ハザード比 0.89）を含んでいた。

本薬 90 mg 群の「死亡（死因を問わない）」の発現率がプラセボ群と同程度であった理由として、非心血管性の死亡がプラセボ群と比較して本薬 90 mg 群で多かったことが挙げられる。全安全性解析対象集団において、「治療期間中及び治療期間後」に、中央判定により非心血管性の死亡と判定された患者数（割合）は、本薬 90 mg 群 145 例（2.1%）、60 mg 群 116 例（1.7%）、プラセボ群 115 例（1.6%）と、90 mg 群で最も多かった。内訳は、悪性腫瘍による死亡が最も多く（本薬 90 mg 群 77 例（1.1%）、60 mg 群 63 例（0.9%）、プラセボ群 53 例（0.8%）、以下同順）、次いで感染（敗血症を含む）による死亡であり（31 例（0.4%）、25 例（0.4%）、24 例（0.3%））、多くが「治療期間後」の死亡であった。これまでの本薬の非臨床試験及び臨床試験、海外の製造販売後のデータから、本薬と悪性腫瘍又は感染症との関連を示す結果は得られていない。なお、非心血管性を除く死亡（心血管性の死亡）は、本薬 90 mg 群 190 例（2.7%）、60 mg 群 176 例（2.5%）、プラセボ群 219 例（3.1%）とプラセボ群で数値的に最も高かった。

事前に計画していた「死亡（死因を問わない）」を含む複合エンドポイント（死亡（死因を問わない）、心筋梗塞、脳卒中）による探索的評価において、本薬群はプラセボ群と比較して数値的に低い発現率であった（本薬 90 mg 群：RRR 8%、ハザード比 [95%信頼区間] 0.92 [0.83, 1.03]、60 mg 群：RRR 14%、ハザード比 [95%信頼区間] 0.86 [0.77, 0.96]）。死亡（死因を問わない）、心筋梗塞及び脳卒中をベネフィット評価項目とし、致死性的出血及び頭蓋内出血をリスク評価項目としたリスク・ベネフィットの定量的評価では、本薬 90 mg 1 日 2 回を 36 カ月間投与した時の 1000 例あたりのイベント数は、プラセボ群と比較してベネフィット評価項目が 5 件抑制されたのに対して、リスク評価項目は 1 件の増加であった。本薬 60 mg 1 日 2 回を 36 カ月間投与した時の 1000 例あたりのイベント数は、プラセボ群と比較してベネフィット評価項目が 12 件抑制されたのに対して、リスク評価項目の増加はみられなかった。以上を含めた PEGASUS 試験の結果を総合し、本薬 90 mg 群の「死亡（死因を問わない）」の発現率はプラセボ群と比較して同程度であったが、90 mg 1 日 2 回及び 60 mg 1 日 2 回のいずれの用量においても本薬の投与により臨床的に良好な効果が得られることを示していると考えられる。

機構は、PEGASUS 試験全体の成績について、以下のように考える。主要評価項目である心血管死、非致死性的な心筋梗塞又は脳卒中の複合イベントの発現率は、本薬群でプラセボ群と比較して有意に低い結果であり、本薬の有効性が検証された。また、死亡を含めて、主要評価項目の各構成要素それぞれについては、プラセボ群と本薬群に大きな差がみられないものも存在するが、いずれも本薬の有効性を否定するような傾向は示されていない。したがって、PEGASUS 試験の成績から OMI 患者において、本薬によるプラセボを上回る心血管イベント抑制効果は示されたと判断できる。

一方、安全性に関しては、TIMI の定義による Major bleeding の発現率は本薬群ではプラセボ群に比べて高い結果であり、安全性が許容可能であるかはベネフィットとのバランスも踏まえて判断する必要がある。申請者の実施した、死亡、心筋梗塞及び脳卒中をベネフィットについての評価項目とし、致死性的出血及び頭蓋内出血をリスクについての評価項目としたリスク・ベネフィットの定量的評価に関しては、評価項目の選択及びそれぞれの臨床的な重み付けの違いにより、異なる解釈もし得るため、評価方

法としての限界がある点に留意する必要がある。特に心血管イベントの発現リスクと比較するのに適切な出血性有害事象の選択内容として、致死性出血及び頭蓋内出血のみを選択し、他の臨床的に重要と考えられる、侵襲的な処置を必要とするような消化管出血等が含まれていなかったため、これらを本薬のリスク・ベネフィットバランスの考慮に使用した場合には、異なる結果となり得る。

また、前述のように、OMI 患者における DAPT の必要性について現時点では必ずしもコンセンサスが形成されていないため、本薬は、アスピリン単剤投与時に比べて出血のリスクが高まることを十分考慮して適用の可否を判断する必要がある、アスピリン単剤投与時に比べれば、必ず出血リスクは増加する状況が許容される症例にのみ、本剤の投与の是非が検討されるべきである。以上を踏まえ、本薬のリスク・ベネフィットバランスについては、「7.R.2.4 本薬の対象患者及び効能・効果について」の項で引き続き議論する。

7.R.2.3.2 PEGASUS 試験における日本人の有効性について

機構は、PEGASUS 試験における心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞又は脳卒中）の 36 カ月時点の発現率（KM%）について、全集団（本薬 90 mg 群 7.8%、60 mg 群 7.8%、プラセボ群 9.0%、以下同順）と日本人部分集団（2.5%、3.3%、4.4%）とで、有効性の成績に異なる傾向がみられたと考えられないか、心血管イベントの発現率に関する国内外差、集団間及び群間の患者背景等の違いやイベント発現例の患者背景も含めて検討し、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PEGASUS 試験において主要評価項目とされた、心血管イベントの評価から、全集団において本薬 90 mg 及び 60 mg の 1 日 2 回投与は、プラセボと比較して統計学的に有意に心血管イベントの発現を抑制することが示された。日本人部分集団においても本薬 90 mg 群及び 60 mg 群のプラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は 0.54 [0.20, 1.46] 及び 0.72 [0.29, 1.79] であり、いずれも 1 を下回り、全集団の結果と一貫していた。また、PEGASUS 試験の参加国別にハザード比を比較したところ、日本人部分集団のハザード比は両群とも参加国別のハザード比の分布の範囲内であった。

なお、PEGASUS 試験における日本人部分集団の症例数は実施可能性の観点から 1 群 300 例、合計 900 例と設定した。日本人部分集団と全集団で概ね同様の結果が期待できると仮定した上で、1 群 300 例の日本人を組み入れた場合、日本人部分集団において主要評価項目のイベントについて本薬 90 mg 群及び 60 mg 群のプラセボ群に対するハザード比が 1 未満になる確率は約 72~73%となる等の事前の検討結果を踏まえ、上記の日本人部分集団の症例数設定において、全集団との成績の一貫性の評価はある程度可能と考えた。結果的には、上述のとおり、事前に想定したような全集団と日本人部分集団の成績の一貫性が得られたと考える。以上のことから、PEGASUS 試験の全集団の結果は日本人患者においても期待できると考えた。

PEGASUS 試験における全集団及び日本人部分集団の患者背景について、事前にサブグループ解析を計画した重要な因子のうち、全集団と日本人部分集団の分布で 10%超の違いがみられた因子は、体重、BMI、心筋梗塞のタイプ（STEMI 又は NSTEMI）、2 度以上の心筋梗塞の既往、多枝病変の有無、PCI 及びステント留置の有無であった。これら 10%超の違いがみられた背景因子による全集団を対象とした主要複合エンドポイントのサブグループ解析の結果、すべてのサブグループでハザード比が 1 を下回っており、全集団において本薬の一貫した有効性が示唆された。以上のことから、背景因子の分布の表面的

な違いが有効性評価に実質的な影響を及ぼしたとは考え難く、全集団と日本人部分集団の有効性の成績は一貫性を示したと解釈することが合理的と考える。

主要評価項目が発現した症例の患者背景について、人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性、心筋梗塞の既往歴及びリスク因子、既往歴及び治療・手術歴、無作為割付け前の ADP 受容体拮抗薬の治療歴を検討したところ、日本人部分集団でのイベント発現例数は少なかったものの、検討した範囲ではイベント発現例の患者背景に明らかな傾向はみられなかった。以上より、患者背景の違いが全集団と日本人部分集団の有効性の成績に影響を及ぼしたとは考えられず、日本人患者においても PEGASUS 試験全体と同様の有効性が期待できる。

機構は、PEGASUS 試験では、心筋梗塞の既往のある安定した患者で、①65 歳以上、②薬物療法を必要とする糖尿病、③2 度目の自然発症と思われる心筋梗塞の既往歴、④血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患の既往歴、及び⑤末期ではない慢性の腎機能不全（Cockcroft-Gault 式による CrCL 60 mL/min 未満）のいずれか 1 つ以上を満たす患者が組み入れられる規定とされていたことを踏まえ、それぞれに該当する患者の部分集団における有効性の評価結果を示し、全集団と日本人部分集団で異なる傾向がみ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。全集団及び日本人部分集団のリスク因子別の症例数は表 46 のとおりであった。

表 46：リスク因子別の症例数：FAS（提出資料一部改変）

リスク因子		全集団 合計 (21162 例)	日本人部分集団 合計 (903 例)
65 歳以上		11535 (54.5)	537 (59.5)
糖尿病		6806 (32.2)	353 (39.1)
2 度目の心筋梗塞		3499 (16.5)	57 (6.3)
多枝病変を有する冠動脈疾患		12558 (59.3)	675 (74.8)
CrCL 60mL/min 未満		4075 (19.3)	336 (37.2)
リスク因子の 数	0	154 (0.7)	2 (0.2)
	1	9365 (44.3)	257 (28.5)
	2	7102 (33.6)	323 (35.8)
	3 以上	4541 (21.5)	321 (35.5)

例数 (%)

全集団では、リスク因子を 1 つだけ有する患者の割合は約 44% であり、リスク因子別の内訳は「多枝病変を有する冠動脈疾患」が 20.3%、「65 歳以上」が 14.0%、「糖尿病」が 7.6%、「2 度目の心筋梗塞」が 2.1%、「CrCL 60 mL/min 未満」が 0.1% であった。リスク因子を 2 つ有する患者の割合は約 34% で、最も多い組合せは「65 歳以上及び多枝病変を有する冠動脈疾患」（10.2%）であった。リスク因子を 2 つ有する患者のうち全集団の 5% を超える割合を示した組合せは、その他に「糖尿病及び多枝病変を有する冠動脈疾患」（6.6%）、「65 歳以上及び CrCL 60 mL/min 未満」（5.6%）であった。3 つ以上のリスク因子を有する患者の割合は約 22% で、最も多い組合せは「65 歳以上、多枝病変を有する冠動脈疾患及び CrCL 60 mL/min 未満」（4.7%）で、全集団の 5% を超える割合を示した組合せはなかった。

全集団におけるリスク因子別の主要評価項目イベントの評価では、リスク因子が 1 つのみの患者と比較して複数有する患者でイベント発現率（KM%）が数値的に高かった。本薬群のハザード比は、「65 歳

以上」のリスク因子のみを有する患者を除いて、各リスク因子1つのみ及び各リスク因子の他にもリスク因子を有する患者集団のすべてで1を下回った。主要評価項目、各構成イベント（心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的心脳卒中）、死亡（死因を問わない）及びUAの発現率（KM%）は、リスク因子やその数、投与群によって数値的な差がみられたが、例数及びイベント数が限られていたこともあり、リスク因子の影響がプラセボ群及び本薬群との間で異なることを示す明らかな差はみられなかった。また、アテローム血栓性イベントの発現リスクが大幅に高いリスク因子はなく、また、ハザード比の検討から本薬の有効性が弱まる明らかなリスク因子は示されなかった。リスク因子別の部分集団における結果は、全集団の結果と一貫していると考えられる。

日本人部分集団では、リスク因子が1つだけの患者の割合は約29%で、全集団と同様に「多枝病変を有する冠動脈疾患」を有する患者が17.7%と最も多く、「糖尿病」は3.9%、「2度目の心筋梗塞」は0.2%、「CrCL 60 mL/min未満」は0.3%であった。リスク因子を2つ有する患者の割合は約36%であり、割合の高い組合せは「糖尿病及び多枝病変を有する冠動脈疾患」（11.6%）、「65歳以上及び多枝病変を有する冠動脈疾患」（10.6%）であった。リスク因子を3つ以上有する患者の割合は約36%であり、割合の高い組合せは「65歳以上、多枝病変を有する冠動脈疾患及びCrCL 60 mL/min未満」（13.2%）であった。リスク因子を4つ以上有する患者については、「2度目の心筋梗塞」を除くリスク因子を有する患者が7.3%と比較的高い割合を示した。

日本人部分集団におけるリスク因子別の主要評価項目イベントの評価では、リスク因子が1つだけの患者はいずれもイベント発現例数が少なく、2例以上の主要複合評価項目イベントがみられた投与群はなかった。複数のリスク因子を有する患者では、例数が少なく算出できなかった「2度目の心筋梗塞」を除き、いずれのリスク因子もプラセボ群のイベント発現率（KM%）は同程度で（範囲6.4~6.9%）、リスク因子により主要複合評価項目のイベント発現率（KM%）が変化する傾向はみられなかった。また、本薬群のイベント発現率（KM%）はいずれのリスク因子においてもプラセボ群と比較して概ね低い数値を示し、リスク因子により異なる影響はみられなかった。主要評価項目の各構成イベント、死亡（死因を問わない）及びUAについては、日本人部分集団で報告されたイベント数が少なく、リスク因子による発現状況の違いを検討できる結果は得られなかったが、特定のリスク因子又は投与群に偏ることを示す結果は得られなかった。以上、日本人部分集団においてリスク因子の種類又は数による主要評価項目の発現状況への影響を示す結果は示されず、全集団と同様に、リスク因子の種類又は数にかかわらず、日本人部分集団においても一貫した本薬の有効性が得られると考えた。

機構は、以下のように考える。PEGASUS試験に参加した日本人症例数が限られており、かつ日本人部分集団のイベント発現数が少ないため、結果の解釈には限界があるものの、心血管イベントの発現率に関するハザード比についての全集団と日本人部分集団との比較、及び患者背景やイベント発現例の患者背景に関する申請者の考察を踏まえると、全集団と日本人部分集団で有効性の成績が一貫していると判断でき、日本人患者においてもPEGASUS試験全体で得られた結果と同様の有効性が期待できる。

一方、PEGASUS試験の組入れ基準が5つのリスク因子のいずれかを有するOMI患者とされたことについて、各リスク因子で層別した集団での有効性の検討を目的としたデザインではなかったため、その結果の解釈には限界があり、特に日本人部分集団ではそもそもイベント数が少ないため、リスク因子の種類又は数に関する十分な評価を行うことは困難である。日本人部分集団でも全集団と大きく異なる傾向は示されていないものの、5つのリスク因子の中には年齢のように単独では心血管イベントのリスク

が他の因子より低い項目も含まれていることから、本薬の投与が適切な患者集団、すなわち、長期の DAPT の必要性が高く、心血管イベントリスクが高いとみなされる患者集団については、「7.R.2.4 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項でさらに検討する。

7.R.2.3.3 PEGASUS 試験における日本人の安全性について

機構は、PEGASUS 試験において、日本人部分集団では全集団と異なり、本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で、TIMI の定義による Major bleeding のみならず、出血性有害事象、呼吸困難等の有害事象の発現が一貫して多い傾向が認められた理由について、集団間及び群間の患者背景等の違いやイベント発現例の患者背景も含めて説明するよう求めた。さらに、日本人部分集団と全集団の用量と安全性の関係について、異なる傾向が認められた理由についても説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。全集団と比較した場合、日本人部分集団で群間の不均衡がみられた患者背景は、年齢、性別、組入れ時にアテローム血栓性イベント再発リスク因子を 2 つ以上有していた患者の割合、無作為割付け後に NSAID を使用した患者の割合であった。年齢について、日本人部分集団では 65 歳以上の割合が本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で高かった (90 mg 群 165/299 例 (55.2%)、60 mg 群 188/299 例 (62.9%)、プラセボ群 179/297 例 (60.3%)、以下同順)。性別については、全集団 (男性約 76%、女性約 24%) に比べて日本人部分集団 (男性約 85%、女性約 15%) では男性の割合が高く、また、女性の割合が本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で若干高かった (36/299 例 (12.0%)、48/299 例 (16.1%)、48/297 例 (16.2%))。組入れ時にリスク因子を 2 つ以上有していた患者の割合について、日本人部分集団では本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で若干高かった (166/299 例 (55.5%)、185/299 例 (61.9%)、184/297 例 (62.0%))。無作為割付け後に NSAID を使用した患者の割合について、日本人部分集団では本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で高かった (99/299 例 (33.1%)、144/299 例 (48.2%)、117/297 例 (39.4%))。

イベント発現例の患者背景について、日本人部分集団における TIMI の定義による Major bleeding の発現例 (4/299 例、11/299 例、3/297 例) のうち、本薬 90 mg 群 3 例、本薬 60 mg 群 10 例が組入れ時にリスク因子を 2 つ以上有していた。年齢、性別、組入れ時のリスク因子数と Major bleeding 発現との関連性については、イベント発現例が少なく、結論を得るには至らなかった。また、TIMI の定義による Major bleeding 発現例のうち、本薬 90 mg 群 2 例、本薬 60 mg 群 7 例が無作為割付け後に NSAID を使用しており、日本人部分集団の本薬 60 mg 群で本薬 90 mg 群に比べてイベント発現が多かった理由として、本薬 60 mg 群で NSAID 使用例が多かったこと (90 mg 群 99/299 例 (33.1%)、60 mg 群 144/299 例 (48.2%)) が考えられるが、イベント発現例が少なく結論付けることはできない。

日本人部分集団における出血性有害事象発現例 (153/299 例 (51.2%)、166/299 例 (55.5%)、51/297 例 (17.2%)) では、組入れ時にアテローム血栓性イベント再発リスク因子を 2 つ以上有していた患者の割合が本薬 90 mg 群の 88/153 例 (57.5%) に比べて本薬 60 mg 群では 111/166 例 (66.9%) と若干高く、この傾向は出血性有害事象未発現例ではみられなかったことから、出血性有害事象の発現が本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で多かったことに関連している可能性がある。また、出血性有害事象発現例では、無作為割付け後に NSAID を使用した患者の割合が本薬 90 mg 群 (61/153 例 (39.9%)) に比べて本薬 60 mg 群 (100/166 例 (60.2%)) で高かったことも関連している可能性が高いと考える。

日本人部分集団における呼吸困難発現例 (8/299 例 (2.7%)、13/299 例 (4.3%)、3/297 例 (1.0%)) のうち、本薬 90 mg 群では 7 例が男性 (うち 5 例が 65 歳以上)、1 例が女性 (65 歳以上) であり、本薬

60 mg 群では、11 例が男性（うち 9 例が 65 歳以上）、2 例が女性（うち 1 例が 65 歳以上）、プラセボ群では、2 例が男性（いずれも 65 歳未満）、1 例が女性（65 歳以上）であった。したがって、日本人部分集団の本薬 60 mg 群で本薬 90 mg 群に比べて呼吸困難の発現が多かった理由として、本薬 60 mg 群で 65 歳以上の高齢者が多かったことが可能性として考えられるが、発現例が少なく結論付けることはできない。

PEGASUS 試験のデータに基づき構築された PPK モデルから予測された $C_{ss,av}$ について、有害事象の有無別に曝露量を比較したところ、有害事象を発現した日本人患者数が少なく、曝露量－作用関係の解釈には注意を要するものの、本薬 60 mg 群で本薬 90 mg 群と比べて有害事象の発現が多かったことに、本薬の曝露量は関係していないことが示唆された。

安全性の成績について用量群間の発現傾向が全集団と日本人部分集団で異なることについては、以下のように考える。日本人部分集団でみられた TIMI の定義による Major bleeding の対数ハザード比及び 95%信頼区間は、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群のいずれにおいても、参加国別の対数ハザード比の範囲内に含まれることから、TIMI の定義による Major bleeding のハザード比は、全集団と日本人部分集団で大きく異なるものではない。また、標準誤差の逆数としての精度 ($1/SD$) を x 座標、基準化した効果指標（対数ハザード比/標準誤差）を y 座標とした Galbraith plot では、日本人部分集団でのプラセボ群に対するハザード比の推定値は本薬 90 mg 群及び 60 mg 群ともに各国間で想定される統計的変動の範囲内であった。

日本人部分集団でみられた出血性有害事象発現の対数ハザード比及び 95%信頼区間は、本薬 90 mg 群及び本薬 60 mg 群のいずれにおいても、参加国別の対数ハザード比の範囲内に含まれることから、出血性有害事象のハザード比は、全集団と日本人部分集団で大きく異なるものではない。また、Galbraith plot（図 9 及び 10）では、本薬 60 mg 群ではプラセボ群に対する基準化したハザード比の推定値が 95%信頼区間をわずかに外れていたものの、各参加国と日本の一貫性の検討にあたって多くの国及び種々の評価項目を対象としたことによる多重性を考慮すると、このような結果が偶発的にみられる確率は高い（1 用量対プラセボの 1 つの評価項目を 31 カ国について比較する場合、少なくとも 1 つの国が信頼区間を外れる確率は 80%である）。したがって、日本人部分集団におけるプラセボ群に対するハザード比の推定値は、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群ともに各国間で想定される統計的変動の範囲内であったと考える。

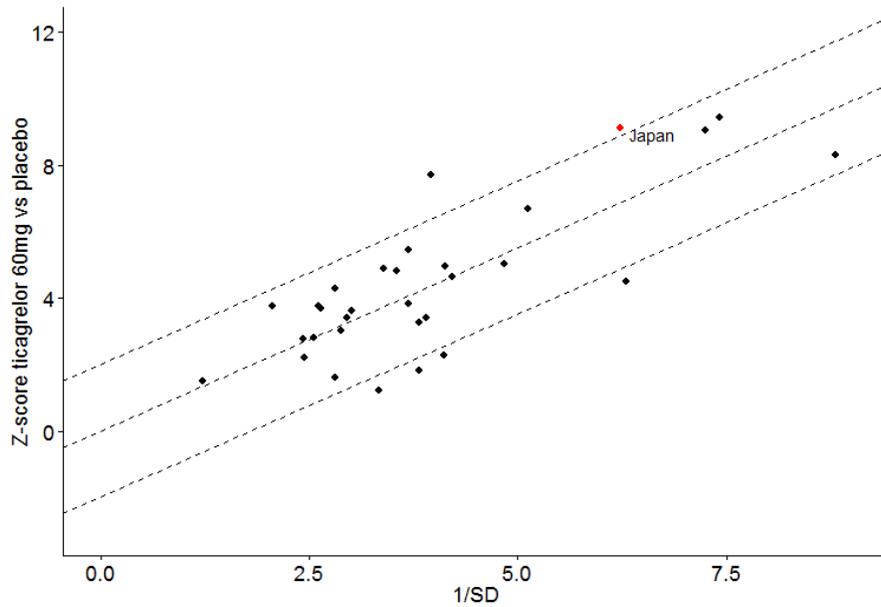


図 9：本薬 60 mg 群の国別の出血性有害事象の Gabraith plot：全安全性解析対象集団

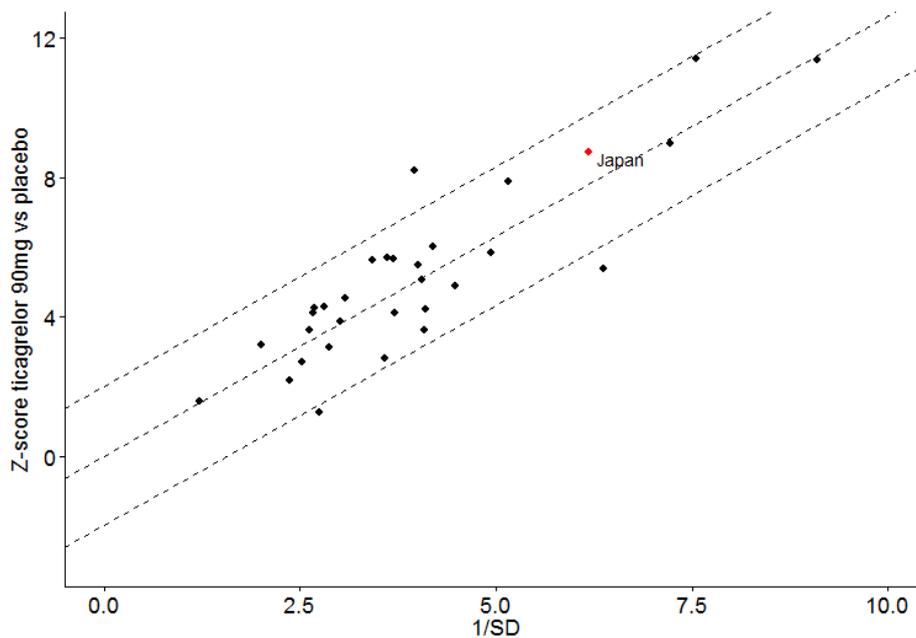


図 10：本薬 90 mg 群の国別の出血性有害事象の Gabraith plot：全安全性解析対象集団

日本人部分集団でみられた呼吸困難関連の有害事象発現の対数ハザード比及び 95%信頼区間は、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群のいずれにおいても、参加国別の対数ハザード比の範囲内に含まれることから、呼吸困難関連の有害事象のハザード比は、全集団と日本人部分集団で大きく異なるものではない。また、Galbraith plot では、日本人部分集団におけるプラセボ群に対するハザード比の推定値は本薬 90 mg 群及び 60 mg 群ともに、各国間で想定される統計的変動の範囲内にあった。

以上より、日本人部分集団において、本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で TIMI の定義による Major bleeding、出血性有害事象、呼吸困難等の有害事象の発現が多く認められたことについて、確固たる理由と考えられる患者背景因子等を特定することはできなかったが、出血性有害事象の発現には無作為割付け後の NSAID 使用が関連している可能性がある。また、日本人部分集団における用量群間の安全性プロファイルの傾向は、全集団と一貫していると考えられる。

機構は、全集団と比較した場合、日本人部分集団で群間の不均衡がみられた患者背景のうち、出血性有害事象の発現に影響した可能性のある患者背景として、申請者が年齢、性別の他に、組入れ時にアテローム血栓性イベント再発リスク因子を 2 つ以上有していた患者、及び無作為割付け後に NSAID を使用した患者の割合を挙げたことに注目し、さらに以下の検討を行った。

7.R.2.3.3.1 患者背景（アテローム血栓性イベント再発リスク因子の内訳）の影響について

機構は、PEGASUS 試験では、心筋梗塞の既往のある安定した患者で、①65 歳以上、②薬物療法を必要とする糖尿病、③2 度目の自然発症と思われる心筋梗塞の既往歴、④血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患の既往歴、及び⑤末期ではない慢性の腎機能不全（Cockcroft-Gault 式による CrCL 60 mL/min 未満）のいずれか 1 つ以上を満たす患者が組み入れられる規定とされていたことについて、それぞれに該当する患者の部分集団における、出血に関する各評価項目、出血による死亡、投与中止に至る出血及び呼吸困難に関連する有害事象の発現状況を示し、全集団と日本人部分集団で異なる傾向がみ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。PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding の 36 カ月時点の発現率（KM%）は、5 つの各リスク因子を有する部分集団で、いずれの投与群においても全集団に比べて大きく異なることはなく、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群のプラセボ群に対するハザード比は全集団の場合と同様であった。また、これらリスク因子を複数有する部分集団においても、36 カ月時点の KM% 及びハザード比が特に高くなることはなかった。致死性出血の発現は稀であった（本薬 90 mg 群 6 例、本薬 60 mg 群 11 例、プラセボ群 12 例）が、各リスク因子を有する部分集団における発現傾向は全集団と同様であった。頭蓋内出血の発現も稀であり（本薬 90 mg 群 29 例、本薬 60 mg 群 28 例、プラセボ群 23 例）、「CrCL 60 mL/min 未満」の部分集団の本薬 60 mg 群で本薬 90 mg 群に比べて 36 カ月時点の KM% が高かった（本薬 90 mg 群 0.7%、本薬 60 mg 群 1.3%）ことを除いて、各リスク因子を有する部分集団における発現傾向は全集団と同様であった。なお、「CrCL 60 mL/min 未満」の部分集団の大半が他のリスク因子を重複して有していた。全集団では、その他の Major bleeding に分類されるものについて、本薬群で発現リスクが増加する傾向が顕著であったが、いずれのリスク因子を有する部分集団でも同様の傾向であった。いずれのリスク因子を有する部分集団においても、出血性有害事象の発現率は、全集団に比べて大きく異なることはなく、これらリスク因子を複数有する部分集団においても、発現率が特に高くなることはなかった。中央判定された出血による 30 日以内の死亡例は稀であったが、各リスク因子を有する部分集団における発現傾向は全集団の場合と同じであった。致死性出血と中央判定された出血による 30 日以内の死亡例とを合わせた集計でも、同様であった。いずれのリスク因子を有する部分集団においても、投与中止に至った出血の発現率は、全集団に比べて大きく異なることはなく、これらリスク因子を複数有する部分集団においても、発現率が特に高くなることはなかった。いずれのリスク因子を有する部分集団においても、呼吸困難に関連する有害事象の発現率は、

全集団に比べて大きく異なることはなく、これらリスク因子を複数有する部分集団においても、発現率が特に高くなることはなかった。以上から、全安全性解析対象集団においては、出血に関する評価項目及び呼吸困難に関連する有害事象について、発現リスクが増加することが示唆されるアテローム血栓性イベント再発リスク因子を有する患者集団は特定されなかった。

PEGASUS 試験の日本人安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding の 36 カ月時点の発現率 (KM%) は、「65 歳以上」及び「多枝病変を有する冠動脈疾患」の部分集団で本薬 60 mg 群 (いずれも 5.2%) の方が本薬 90 mg 群 (それぞれ 2.0% 及び 1.2%) に比べて高いことが全安全性解析対象集団と異なっていた。その他のリスク因子を有する部分集団における発現傾向は全安全性解析対象集団と同じであった。なお、「65 歳以上」及び「多枝病変を有する冠動脈疾患」の部分集団の大半が他のリスク因子を重複して有していた。日本人安全性解析対象集団においては、致死性の出血の発現はなく、また、頭蓋内出血の発現もほとんどなかったことから、各リスク因子を有する部分集団における発現傾向を評価することはできなかった。その他の Major bleeding に分類される事象の 36 カ月時点の発現率 (KM%) は、「65 歳以上」及び「多枝病変を有する冠動脈疾患」の部分集団で本薬 60 mg 群 (それぞれ 4.6% 及び 4.3%) の方が本薬 90 mg 群 (それぞれ 2.0% 及び 1.2%) に比べて高いことが全安全性解析対象集団と異なっていた。その他のリスク因子を有する部分集団における発現傾向は全安全性解析対象集団と同じであった。日本人安全性解析対象集団における出血性有害事象の発現率は、「65 歳以上」及び「CrCL 60 mL/min 未満」の部分集団で本薬 90 mg 群 (それぞれ 56.4% 及び 55.6%) 及び本薬 60 mg 群 (それぞれ 59.6% 及び 63.4%) のいずれにおいても日本人部分集団が全集団に比べて高く、また、本薬 60 mg 群の方が本薬 90 mg 群に比べて高いことが全安全性解析対象集団と異なっていた。「2 度目の心筋梗塞既往歴」の部分集団は症例数が少なく、評価は難しいが、その他のリスク因子を有する部分集団における発現傾向は全安全性解析対象集団と同様であった。なお、「65 歳以上」及び「CrCL 60 mL/min 未満」の部分集団の大半が他のリスク因子を重複して有していた。日本人安全性解析対象集団においては、中央判定された出血による 30 日以内の死亡例はなかった。日本人安全性解析対象集団における投与中止に至った出血の発現率は、「65 歳以上」及び「CrCL 60 mL/min 未満」の部分集団で本薬 90 mg 群 (それぞれ 4.8% 及び 5.6%) 及び本薬 60 mg 群 (それぞれ 6.9% 及び 7.1%) のいずれにおいても日本人部分集団全体に比べて高く、また、本薬 60 mg 群の方が本薬 90 mg 群に比べて高いことが全安全性解析対象集団と異なっていた。また、「糖尿病」の部分集団における本薬 60 mg 群 (6.5%) は、日本人部分集団全体に比べて発現率が高く、本薬 90 mg 群に比べて発現率が高いことが全安全性解析対象集団と異なっていた。その他のリスク因子を有する部分集団における発現傾向は全安全性解析対象集団と同じであった。日本人安全性解析対象集団において、呼吸困難に関連する有害事象の発現率は全安全性解析対象集団に比べて低かった。「65 歳以上」、「糖尿病」及び「CrCL 60 mL/min 未満」の部分集団における本薬 60 mg 群 (それぞれ 5.3%、5.6% 及び 6.3%) では日本人部分集団全体 (4.3%) に比べて発現率が高く、また、本薬 90 mg 群 (それぞれ 3.6%、3.6% 及び 3.7%) に比べて発現率が高いことが全安全性解析対象集団と異なっていた。「多枝病変を有する冠動脈疾患」の部分集団で本薬 60 mg 群 (4.6%) の方が本薬 90 mg 群 (3.2%) に比べて発現率が高いことも全安全性解析対象集団と異なっていた。なお、「2 度目の心筋梗塞既往歴」の部分集団では呼吸困難に関連する有害事象の発現はなかった。

以上から、日本人安全性解析対象集団においては、アテローム血栓性イベント再発リスク因子別にみた場合、出血性有害事象及び呼吸困難に関連する有害事象の発現率に数値的な違いがみられた部分集団

もあったが、各部分集団の症例数及び事象発現例数が少ないことに起因した可能性もあり、全安全性解析対象集団の結果と大きく異なる傾向は示されなかった。

機構は、以下のように考える。日本人部分集団において、TIMI の定義による Major bleeding の発現率は、「65 歳以上」及び「多枝病変を有する冠動脈疾患」の部分集団で本薬 60 mg 群の方が本薬 90 mg 群に比べて高く、出血性有害事象の発現率は、「65 歳以上」及び「CrCL 60 mL/min 未満」の部分集団で本薬 90 mg 群及び本薬 60 mg 群のいずれにおいても日本人部分集団では全集団に比し高く、また、本薬 60 mg 群の方が本薬 90 mg 群に比べて高かった。また、これらの部分集団では、大半が複数の因子を重複して有していた。前項で、申請者は、日本人部分集団で本薬 90 mg 群よりも 60 mg 群で出血に関連した有害事象の発現率が高い理由として、リスク因子を 2 つ以上有する患者が多かったことを挙げたが、全集団の成績では、複数の因子を有している場合でも、TIMI の定義による Major bleeding の発現率や出血性有害事象の発現率に異なる傾向は認められないことから、申請者が提示したリスク因子の内訳及びリスク因子の数と出血等の関係から日本人部分集団の出血性イベント等の発現率が全集団と異なる傾向となったことを説明することは難しく、本薬の安全性と用量の関係に国内外差がある可能性も否定されない。全集団では本薬 60 mg 群の安全性は 90 mg 群より良好な成績であったが、日本人においては、本薬 60 mg 投与時の安全性は臨床用量に選択されなかった本薬 90 mg 投与時より良好とはいえない可能性に留意してリスク・ベネフィットの判断をする必要があるものと判断する。

7.R.2.3.3.2 NSAID 併用の影響について

機構は、PEGASUS 試験において、日本人部分集団の出血性有害事象のハザード比が本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で高くなったことについて、申請者が、群間における「無作為割付け後に NSAID を使用した患者」の数の不均衡が要因となっている可能性も否定できないと考察していることに関して、PEGASUS 試験における実際の NSAID の使用状況について説明し、出血性有害事象の発現時期（NSAID 併用期間中か否か）等の詳細情報を考慮した上で、本薬と NSAID の併用と出血性有害事象の発現との関係をさらに検討し、本薬と NSAID の併用が出血性有害事象の増加と関連してい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。PEGASUS 試験において使用された NSAID の種類は、プロピオン酸誘導体、酢酸誘導体及び関連物質、セレコキシブ、その他の抗炎症薬又は抗リウマチ薬、オキシカム、フェナム酸等が含まれていた。併用期間としては、「無作為割付け後に NSAID を使用した患者」のうち、出血性有害事象発現との関連性に関する検討では、「治験薬の投与開始後最終投与日までの期間における NSAID 使用例」を対象とした。日本人における併用理由は、鎮痛薬（主な併用理由は、頭痛、歯痛、手術に関連する疼痛）、背部痛、筋肉痛及び骨折等の筋骨格系の状態、感冒、胸膜炎及び帯状疱疹等の感染、痛風、変形性関節症及び変形性膝関節症等の関節炎又は関節痛関連であった。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団において、治験薬の投与開始後最終投与日までの期間に NSAID を併用した患者の割合は本薬 90 mg 群 12.1% (847/6988 例)、本薬 60 mg 群 12.1% (841/6958 例)、プラセボ群 12.7% (887/6996 例) であり、群間差はなかった。いずれの投与群においても、NSAID を併用した患者の割合は、出血性有害事象の発現ありの部分集団（本薬 90 mg 群 370/2256 例 (16.4%)、本薬 60 mg 群 382/2028 例 (18.8%)、プラセボ群 183/807 例 (22.7%)）で、出血性有害事象の発現なしの部分集団（本薬 90 mg 群 477/4732 例 (10.1%)、本薬 60 mg 群 459/4930 例 (9.3%)、プラセボ群 704/6189

例（11.4%）よりも高かった。治験薬の投与開始後最終投与日までの期間に NSAID を併用した患者の NSAID 併用期間（中央値）は本薬 90 mg 群 11.0 日、本薬 60 mg 群 9.0 日、プラセボ群 10.0 日と全投与群ではほぼ同じであり、出血性有害事象の発現の有無別にみた場合も同様であった。

PEGASUS 試験の日本人安全性解析対象集団において、治験薬の投与開始後最終投与日までの期間に NSAID を併用した患者の割合は本薬 90 mg 群 30.8%（92/299 例）、本薬 60 mg 群 44.1%（132/299 例）、プラセボ群 35.0%（104/297 例）であり、本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で高く、この傾向は出血性有害事象の発現の有無に関わらず同様であった。全安全性解析対象集団と同様に、いずれの投与群においても、NSAID を併用した患者の割合は、出血性有害事象の発現ありの部分集団（本薬 90 mg 群 37.9%、本薬 60 mg 群 56.0%、プラセボ群 47.1%）の方が出血性有害事象の発現なしの部分集団（本薬 90 mg 群 23.3%、本薬 60 mg 群 29.3%、プラセボ群 32.5%）に比べて高かった。治験薬の投与開始後最終投与日までの期間に NSAID を併用した患者の NSAID 併用期間（中央値）は本薬 90 mg 群 14.0 日、本薬 60 mg 群 14.0 日、プラセボ群 8.0 日であった。出血性有害事象の発現ありの部分集団における NSAID 併用期間（中央値）は本薬 90 mg 群 11.0 日、本薬 60 mg 群 14.5 日、プラセボ群 15.0 日であった。

また、NSAID の併用と出血性有害事象の発現との関係について、PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団で、治験薬最終投与日の少なくとも 1 日前に NSAID 併用を開始した患者（本薬と NSAID の併用期間は 2 日以上患者）において、NSAID 併用最終日 7 日以内に発現した TIMI の定義による Major bleeding（初回発現の出血）の発現例数（発現割合）は、本薬 90 mg 群 13 例（1.6%）、本薬 60 mg 群 15 例（1.8%）、プラセボ群 5 例（0.6%）であった。また、NSAID 併用例における出血性有害事象（初回発現の出血）の発現例数は、本薬 90 mg 群 163 例（19.4%）、本薬 60 mg 群 141 例（16.9%）、プラセボ群 86 例（9.72%）であった。

日本人安全性解析対象集団では、治験薬最終投与日の少なくとも 1 日前に NSAID 併用を開始した患者において、NSAID 併用最終日 7 日以内に発現した TIMI の定義による Major bleeding（初回発現の出血）の発現例数は、本薬 90 mg 群 2 例、本薬 60 mg 群 1 例、プラセボ群 0 例であった。NSAID 併用最終日 7 日以内に発現した出血性有害事象（初回発現の出血）の発現割合は、本薬 90 mg 群（22.8%）と本薬 60 mg 群（18.9%）で同程度であったが、NSAID 併用例数が本薬 90 mg 群（92 例）と本薬 60 mg 群（132 例）で異なるため、日本人安全性解析対象集団全体の評価に寄与する発現例数としては本薬 60 mg 群（25 例）の方が本薬 90 mg 群（21 例）よりも多かった。日本人安全性解析対象集団全体では、出血性有害事象の発現例数（本薬 90 mg 群 154 例、本薬 60 mg 群 166 例）に群間差がみられたが、NSAID 併用に関連して発現した可能性がある出血性有害事象の群間差もこの差の一部寄与していることが考えられる。すなわち、日本人安全性解析対象集団全体でみられた出血性有害事象の発現例数の群間差は、本薬の作用機序からは十分に説明できないが、NSAID 併用に関連して発現した可能性を考慮することにより、少なくとも一部を説明することが可能である。

機構は、以下のように考える。PEGASUS 試験の全集団では、プラセボ群、本薬群のいずれにおいても、出血性有害事象の発現ありの症例では NSAID の併用の割合が明らかに高かったことから、約 10 日間程度の併用期間であっても、アスピリンと NSAID の併用は出血リスクを増加させ、さらに本薬が併用されることで、より出血リスクが高まる傾向が示された。日本人部分集団においても、全集団の成績と同様に、プラセボ群、本薬群のいずれにおいても、出血性有害事象の発現ありの症例では NSAID の併用の割合が高く、特に本薬 60 mg 群ではプラセボ群に比べて NSAID の併用の割合が高かった。日本人

患者でも、アスピリンと本薬の併用時に NSAID を併用することでより出血リスクが増加する傾向は、本薬 60 mg 群でも 90 mg 群でも同様に示されていたが、NSAID を併用した患者の割合は、60 mg 群の日本人部分集団では約 44% とプラセボ群や本薬 90 mg 群よりも高かった。さらに、NSAID 併用時期と出血性有害事象の発現時期との関係からも、NSAID 併用に伴う出血リスクの増加が示唆される。したがって、NSAID の併用以外の他の要因も関連していた可能性もあるものの、NSAID の併用が本薬 60 mg 群での出血性有害事象の発現率が高い結果の一つの要因となった可能性は高い。

なお、PEGASUS 試験の結果を踏まえると、本薬投与時の NSAID 併用は極力避けるべきであり、その点について添付文書上の注意喚起を行う必要がある。また、NSAID 併用時の本薬の出血リスクについて、製造販売後の情報収集も必要である。

機構は、以上の検討を踏まえ、日本人における本薬の安全性について、以下のように考える。PEGASUS 試験の日本人部分集団における TIMI の定義による Major bleeding の発現率は、本薬 60 mg 群 3.7%、90 mg 群 1.3%、プラセボ群 1.0% であり、本薬群でプラセボ群よりも高く、しかも、本薬 90 mg 群よりも 60 mg 群で高かった。TIMI の定義による Major+Minor bleeding、PLATO 試験の定義による Major bleeding でも同様の傾向が認められた。さらに、プラセボ群及び本薬 90 mg 群では、日本人部分集団と全集団とで同程度の TIMI の定義による Major bleeding の発現率であったのに対し、本薬 60 mg 群では、全集団に比べて日本人部分集団でより高い発現率であった。安全性について十分な群間比較ができるほどの日本人症例数ではなかった点に留意する必要があるものの、以上の日本人部分集団の成績からは、リスク・ベネフィットバランスの観点から、日本人では試験全体と異なり、90 mg 1 日 2 回よりも 60 mg 1 日 2 回のほうがより良いとの判断はできなかつたため、日本人部分集団においては 60 mg 群で 90 mg 群よりも出血イベントが多かったことについて、患者背景等を精査した。その結果、日本人部分集団の本薬 60 mg 群において NSAID 併用例が多く、NSAID 併用時期と出血性有害事象の発現時期の検討から、NSAID 併用が出血性有害事象の発現の一つの要因となった可能性が示唆されたが、アテローム血栓症のリスク因子の内訳や数の影響は考えられなかつた。以上のように安全性の成績については、全集団と日本人部分集団で同様の傾向が示されているとは判断できず、日本人部分集団は十分な群間比較が可能な症例数ではなかつたこと、NSAID 併用が影響した可能性も考えられること等を考慮しても、日本人では全集団と比較して出血リスクが高い可能性が否定できないことから、心血管イベントの発現リスクが非常に高い背景を有し、本薬投与による心血管イベント抑制効果のメリットが大きいと判断される OMI 患者に限定した上であれば、本薬 60 mg 1 日 2 回を本邦の医療現場に提供することは可能と判断する。

7.R.2.4 本薬の対象患者及び効能・効果について

機構は、PEGASUS 試験の日本人部分集団において、プラセボ群の心血管イベント（心血管死、非致死的心筋梗塞又は脳卒中）の 36 カ月時点の発現率が全集団と比べて低かつたこと、TIMI の定義による Major bleeding をはじめとする出血性有害事象の発現率がプラセボ群より本薬 60 mg 群で高かつたこと等を踏まえ、日本人 OMI 患者のうち、既存治療と比較して想定される程度に、出血リスクが増加しても心血管イベントの発現リスクを低下させることを目的として、本薬を投与することが妥当と考えられる患者集団を具体的に説明するよう求めた。また、本邦の医療現場において当該患者を適切に選択することが可能であ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。致命的又は不可逆的障害となるイベントに基づきリスク・ベネフィットを評価する上で、ベネフィット評価項目としては複合エンドポイント(全死亡(死因を問わない)、非致命的な心筋梗塞又は脳卒中)のイベント数の低下、リスク評価項目としては致命的な出血及び頭蓋内出血の増加を規定し、総合的な評価を行った。全集団において、本薬 60 mg 群ではプラセボ群と比較して、ベネフィット評価項目が 1000 例あたり 12 件抑制され、リスク評価項目の増加はみられなかった。また、本薬 90 mg 群ではプラセボ群と比較して、ベネフィット評価項目が 1000 例あたり 5 件抑制されたのに対して、リスク評価項目の増加は 1 件であり、本薬 90 mg 群及び 60 mg 群ともにプラセボ群と比較して良好なリスク・ベネフィットバランスを示した。日本人部分集団について、同様のリスク・ベネフィット評価を行った結果、プラセボ群と比較して、本薬 60 mg 群ではベネフィット評価項目が 1000 例あたり 14 件、90 mg 群ではベネフィット評価項目が 1000 例あたり 13 件抑制され、いずれにおいてもリスク評価項目の増加はみられなかった。例数及びイベント数が限られているため結果の解釈には注意を要するが、日本人部分集団においても本薬はプラセボと比較して良好なリスク・ベネフィットバランスの傾向を示し、全集団との一貫性は保たれていると考えた。したがって、全集団によるリスク・ベネフィット評価の結果に基づいて選択された本薬 60 mg 1 日 2 回を日本人患者での用量として選択することは妥当と考えた。

さらに、有効性及び安全性に関して、主要複合イベント及び TIMI の定義による Major bleeding に対して事前に計画した年齢、体重、性別及びその他の臨床的な因子等の背景因子に関するサブグループ解析の結果から、PEGASUS 試験の全集団で認められた良好なリスク・ベネフィットプロファイルは、いずれのサブグループでも認められた。また、事後的な解析として実施した PEGASUS 試験の組入れ基準とされたリスク因子の数及び組合せに基づくサブグループ解析の結果から、本薬の有効性及び安全性は、例数(イベント数)の少ない層を除き、各サブグループで数値的に一貫した傾向が認められた。事後的な仮説に基づく解析からは、偶然の結果が導き出される可能性が否定できず、結果の解釈は慎重に行う必要があるものの、これらの結果を総合すると、ベースライン時のリスク因子にかかわらず、日本人部分集団においても PEGASUS 試験の全集団と同様に本薬のベネフィットが得られると考える。

以上より、PEGASUS 試験のリスク・ベネフィット評価及び追加解析の結果は、いずれも、心筋梗塞の既往歴及びその他のアテローム血栓性イベントのリスク因子を有する成人患者におけるアテローム性血栓症の抑制という適応症が妥当であることを示すものであると結論付けた。

また、全集団と日本人部分集団のリスク・ベネフィットバランスが一貫していること、及び全集団よりも大きなベネフィットを得られる又は障害のリスクが高まるようなリスク因子の組合せは特定されず、全集団において本薬の投与の制限が必要なリスク因子を有するサブグループの存在を示す結果が得られなかったことを考慮すると、全集団と日本人部分集団で最も利益を受ける患者層に大きな違いはなく、日本人部分集団においても海外と同様の適応症とすることが適切であると考えた。また、PEGASUS 試験の実施において被験者選択に特段の問題はなかったことから、日本の医療現場において心筋梗塞の既往歴及びその他のアテローム血栓性イベントのリスク因子を有する成人患者を適切に選択することは可能と考えた。

機構は、上記の申請者が行ったリスク・ベネフィット評価について、PEGASUS 試験の対象患者は DAPT が標準治療として確立していない集団であるという背景を考慮すると、本薬を含めた DAPT に伴うリスク、特に出血性有害事象の発現リスクの評価については、致命的又は不可逆的障害となるイベントに加

えて、臨床的に重要と考えられる出血（消化管出血等）についても考慮したリスク・ベネフィットバランスの評価も重要であると考え、上記の観点も踏まえて本薬によるリスク・ベネフィットバランスを改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。前述の致命的又は不可逆的障害となるイベントに基づき行ったリスク・ベネフィットバランスの評価に加えて、すでに確立している出血の定義を用いた評価及び機構からの求めに対応し事後的に規定した「臨床的に重要な出血」の評価を行った。

すでに確立している出血の定義（TIMI、PLATO 試験、GUSTO 及び ISTH の各定義）を用いて実施した PEGASUS 試験の全集団における有効性評価項目及び出血に関連する安全性評価項目の追加解析の結果はすべて、前述の事前に計画していたリスク・ベネフィットバランス評価の結果と同様の傾向であった。PEGASUS 試験の日本人部分集団における同様の解析の結果、本薬 90 mg 群では、PEGASUS 試験の全集団と同様の結果を示した。本薬 60 mg 群では有効性と安全性のバランスが劣る傾向がみられたが、90 mg 1 日 2 回投与よりも 60 mg 1 日 2 回投与で出血の発現率が高くなることについて生物学的に納得できる説明はできないことから、この傾向は実際の臨床所見を表わしているとは考えられず、統計学的な変動の可能性の方が高いと考える。

機構からの求めに対応し事後的に抽出した、PEGASUS 試験における「臨床的に重要な出血」（1）重要部位（心嚢内、後腹膜、関節内、眼内又は脊髄内）の出血、2）中央判定で 3 g/dL 以上のヘモグロビン減少が確認された自然発症の消化管出血、3）TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding/入院に至る bleeding、及び TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding のいずれかに分類された自然発症の血尿及び尿路出血、4）TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding/入院に至る bleeding、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding のいずれかに分類された鼻出血、5）TIMI の定義による医学的処置を要する bleeding/入院に至る bleeding、TIMI の定義による Major bleeding 又は Minor bleeding のいずれかに分類された歯肉出血、のいずれかに該当する出血）の 36 カ月時点の発現率（KM%）は、全集団では本薬 90 mg 群、60 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 16.0%、13.1%及び 4.6%、日本人部分集団では 19.0%、21.3%及び 4.4%であった。いずれにおいてもプラセボ群より本薬群で発現率が高く、本薬 90 mg 群と 60 mg 群との比較では、全集団では 90 mg 群でより高く、日本人部分集団では 60 mg 群でより高かった。1）～5）の「臨床的に重要な出血」を個別に評価した結果も、数値的に各群の発現率（KM%）は同じ傾向であった。出血に関して、日本人部分集団の 60 mg 群で 90 mg 群と比較して高い発現率を示した原因は、前述の検討のとおりである（「7.R.2.3.3 PEGASUS 試験における日本人の安全性について」の項参照）。PEGASUS 試験の 20000 例を超える全集団では出血の発現が用量依存的であること、日本人の症例数は合計 900 例あまりと比較的限られていたこと、機構が指定する「臨床的に重要な出血」の 90 mg 群の発現率が両集団で同様であることから、日本人部分集団の 60 mg 群の結果は、統計学的にみられる変動の範囲内と考えることが最も妥当であり、全集団の結果を日本人部分集団に当てはめることは妥当と判断した。

以上を踏まえ、臨床的に重要な出血の発現率が本薬群で数値的に高かった結果を考慮しても、OMI 患者に対して本薬は良好なリスク・ベネフィットバランスを示す有効な治療であると考えられる。

機構は、さらに、心筋梗塞の既往のある安定した患者のうち、PEGASUS 試験の選択基準として規定されたリスク因子を有しない患者集団での本薬の有効性及び安全性について説明し、リスク・ベネフィ

ットバランスの評価可能性を踏まえて、本薬の投与対象を上記のリスク因子に基づき限定する必要が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。PEGASUS 試験で使用した 5 つのリスク因子は、臨床的に重要であること、心筋梗塞の既往歴を有する患者でよくみられること、治験への組入れの一環として確認が容易であること、及びリスクのある患者を特定できるリスク因子として広く認識されていることを考慮して選択したが、アテローム血栓性イベントの重要なリスク因子として知られている因子の一部にすぎない。他のリスク因子としては、AHA、ESC 及び日本循環器学会の心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (J Am Coll Cardiol 2011; 58: 2432-46、Eur Heart J 2013; 34: 2949-3303、JCS 2011) で考察されている高血圧、喫煙、高脂血症、肥満等がある。したがって、心筋梗塞の既往歴があるが、PEGASUS 試験で使用した 5 つのリスク因子のいずれも有していない患者でもイベント発現リスクは高いと考えられ、本薬投与によりアテローム血栓性イベント抑制というベネフィットが得られると考える。

以上より、PEGASUS 試験で得られた成績は、リスク因子を有するより広範な OMI 患者に一般化することが可能であり、効能・効果を「陳旧性心筋梗塞患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制」とし、「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で、「アテローム血栓性イベントのリスクのある患者に投与すること。」と注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の行ったリスク・ベネフィットの評価に一定の意義はあるものの、ベネフィット及びリスクの項目の選択の妥当性、さらに各項目の臨床的な意義の重み付けの方法の妥当性に注意して解釈する必要がある。PEGASUS 試験の成績に関して当初実施された解析においては、有効性のイベント（全死亡、非致命的な心筋梗塞又は脳卒中）と安全性のイベント（致命的出血、頭蓋内出血）に全て同様の重み付けをしているが、これらの臨床的な意義は必ずしも同様とは考えられない。また、リスク評価項目として、致命的出血と頭蓋内出血のみを選択しているが、例えば積極的な治療を要するような消化管出血等のような临床上重要な出血も、臨床的に大きな意味のある本薬のリスクの一つである。追加で行われたリスク・ベネフィットの評価結果を踏まえても、日本人における本薬のリスク・ベネフィットバランスは試験全体でのリスク・ベネフィットバランスよりも劣る可能性が否定できない。さらに、「7.R.2.2.3 ADP 受容体拮抗薬の前治療歴が本薬の有効性及び安全性の成績に及ぼす影響について」の項で述べたとおり、PEGASUS 試験では、DAPT による出血リスクが低い患者が多く組み入れられており、実臨床ではより高頻度に出血に関連した有害事象が発現する可能性が否定できない。また、出血性有害事象のみならず、呼吸困難も、本薬の投与中止に至ることが稀ならずみられる重要なリスクである。PEGASUS 試験における本薬群とプラセボ群の有効性イベントの発現状況（「7.R.2.1 本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）、PEGASUS 試験に組み入れられた日本人患者でのプラセボ群のイベント発現率が試験全体よりも低く、日本人においては必ずしもイベント発現リスクが高い患者群とはみなせないこと（「7.R.2.2.2 PEGASUS 試験の選択基準について」の項参照）も考慮すると、本邦では、PEGASUS 試験の対象とされた患者（1～3 年前の心筋梗塞の既往歴があり、かつ、65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 度目の心筋梗塞、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能不全のうちの 1 つ以上を有する患者）であっても、即座に本薬の適切な投与対象であるとは判断できない。特に、年齢のように他のリスク因子より心血管イベントリスクが低いものも認められたことに留意する必要がある（「7.R.2.3.2 PEGASUS 試験における日本人の有効性について」の項参照）。したがって、医療現場では、個々の症例の出血等の有害事象の発現リスク、及び心

筋梗塞発症後1年以上経過していても血栓性イベントの発現リスクが高く、アスピリン単独よりも強力な抗血小板作用が必要と判断される症例であるか否かを考慮した上で、本薬投与の是非を検討すべきである。ただし、申請者の説明からは、PEGASUS 試験の対象患者のうち、長期の DAPT が必要と考えられるような、特に心血管イベントが高い症例を客観的に選択できる指標は明らかとはなっていないため、現時点では医療現場での個別の判断によらざるを得ない。

なお、PEGASUS 試験の選択基準に該当しなかった患者でも、アテローム血栓症のリスクが高い症例が存在することは理解するが、上記の判断も踏まえると、そのような患者における本薬の安全性及び有効性は不明であるため、現時点で適切な投与対象とは判断できない。

以上を踏まえて、機構は、効能・効果を以下のようにすることが適切と考える。

[効能・効果]

「以下のリスク因子を1つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い患者

65歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害」

本薬の適切な投与対象及び効能・効果の記載の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.5 用法・用量について

7.R.2.5.1 PEGASUS 試験における用法・用量の設定根拠及び申請時用法・用量の妥当性について

申請者は、PEGASUS 試験における用法・用量の設定根拠及びその妥当性について、以下のように説明した。OMI 患者及び安定期の冠動脈疾患患者において長期間必要となる血小板凝集阻害の強度は不明であったことから、PEGASUS 試験では2用量（60 mg 1日2回、90 mg 1日2回）を設定し、本薬のベネフィットとリスクを検討することとした。本薬 90 mg 1日2回については、ACS 患者を対象とした PLATO 試験においてクロピドグレルと比較して心血管イベントの発現率を 16%、心血管死を 21%、死亡（死因を問わない）を 22%減少させたこと、海外第Ⅱ相試験4試験（DISPERSE2 試験、DISPERSE 試験（CTD 5.3.3.2-3）、RESPOND 試験（CTD 5.3.4.2-1）及びOFFSET 試験（CTD 5.3.4.2-2））において良好な安全性プロファイルを示したこと、一定レベルの IPA を維持できることから選択した。60 mg 1日2回については、DISPERSE 試験（CTD 5.3.3.2-3）で検討した複数用量での臨床所見及び IPA データに基づき、60 mg 1日2回投与時の IPA は、90 mg 1日2回投与時より低いもののクロピドグレル 75 mg 1日1回投与時よりも高く、良好なリスク・ベネフィットバランスが得られると予測して選択した。一方、本薬 45 mg 1日2回投与については、クロピドグレル 75 mg 1日1回投与で得られる以上の十分な IPA が得られず、個体内変動が 90 mg 1日2回投与と比較して2~3倍大きいと示されたことから選択しなかった。また、IPA は本薬 90 mg 1日2回投与でほぼ最大となることから、90 mg 1日2回を超える用量も除外した。

PEGASUS 試験に日本が参加するに先立ち、日本人に本薬 90 mg 及び 60 mg を1日2回投与することの妥当性を検討した。日本人を含む安定期の冠動脈疾患を有する患者を対象としたアジア共同第Ⅱ相試験において、本薬 45 mg 及び 90 mg 1日2回投与は、クロピドグレル 75 mg 1日1回投与より高い IPA

を示し、さらに、本薬 90 mg 1 日 2 回投与の IPA は、いずれの評価時点でも本薬 45 mg 1 日 2 回投与よりも高かった。また、PLATO 試験のアジア人サブグループでは、全集団と同様に、本薬 90 mg 1 日 2 回投与はクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与に比べて優れたリスク・ベネフィットバランスを示し、新たな安全性の懸念は生じなかった。以上より、PEGASUS 試験において本薬 90 mg 1 日 2 回投与及び 60 mg 1 日 2 回投与の 2 用量のリスク・ベネフィットバランスを検討し、OMI 患者における至適用量を判断することとした。

「7.R.2.3.1 PEGASUS 試験全体の有効性及び安全性について」の項で述べたように、PEGASUS 試験の結果、本薬 90 mg 又は 60 mg 1 日 2 回をアスピリンと併用して長期投与することにより、心筋梗塞の既往歴を有しアテローム血栓症の発症リスクの高い患者における主要複合エンドポイント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発現率がアスピリン単独投与と比較して有意に抑制されることが示され、その結果は試験期間を通じて一貫していた。出血リスクはプラセボ群と比較して本薬群で高かったが、致死的な出血の発現件数は少なく、投与群間に差はみられなかった。本薬 2 用量群で呼吸困難及び出血の発現割合を比較した場合、本薬 60 mg 群では本薬 90 mg 群と比較して低く、治験薬を中止した症例も本薬 60 mg 群がより少なかったことから、60 mg 群がより良好な忍容性及び安全性プロファイルを有することが示唆された。さらに、事前に規定した年齢、体重、性別、人種及びその他の臨床的な因子等の様々な背景因子にかかわらず、本薬の一貫した有効性が示され、用量を調節する必要のあるサブグループはないと考えた。

以上の結果から、用法・用量として、本薬 60 mg 1 日 2 回投与を選択した。

機構は、以下のように考える。PEGASUS 試験における検討用法・用量として、ACS 患者を対象とした PLATO 試験で有効性及び安全性が確認された 90 mg 1 日 2 回投与が選択されたことについては、OMI が時間経過と共に ACS から移行していく病態であり、いずれもアスピリンを基礎治療薬として本薬と併用投与する投与法を想定している点等から、妥当である。また、ACS の急性期と比較すると、少なくとも ACS を生じた冠動脈局所の血栓性イベントのリスクは、ステント血栓症のリスクを除けば徐々に低下していくと想定されること、国内外のガイドラインにおいてステント留置患者における ACS 急性期から 1 年以内程度までの DAPT を推奨する記載はあるものの、1 年を超える DAPT を積極的に継続することに関して必ずしもコンセンサスが形成されている状況とはいえないことに加え、長期 DAPT に伴う出血リスク等を総合的に考慮すると、90 mg 1 日 2 回の他に、より低用量が選択されたことは理解できる。また、具体的な検討用量を決定するにあたり、IPA と血栓性イベントとの関連は必ずしも明らかとはいえず用量選択の際のバイオマーカーとしての意義に限界はあるものの、他に臨床的な血栓性イベントとの因果関係が明確なサロゲートマーカーが確立していない現時点では、IPA を用いて試験における用量選択を行うことは妥当な開発方針であった。したがって、堅牢とまでは言えない根拠ではあるものの、現時点での標準的な DAPT に使用されているクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与時を基準とし、OMI に本薬を用いる際に十分な IPA が推測された 60 mg 1 日 2 回投与を選択したことは妥当といえる。

PEGASUS 試験の全体の成績を踏まえると、有効性の観点からはいずれの用量も選択可能であったが、安全性の観点から、出血の発現リスク及び呼吸困難の発現リスクがより低く、本薬の投与中止例が少なかった 60 mg 1 日 2 回を本薬の用法・用量として選択したことは、リスク・ベネフィットバランスの観点から理解できる。また、曝露量－作用関係の評価結果の解釈には慎重さを要するものの、有効性については PEGASUS 試験で得られた曝露量間で大きな差はみられず、安全性については、申請者の説明の

ように、PEGASUS 試験全体の成績では高曝露量と比較して低曝露量の場合に TIMI の定義による Major bleeding の発現率が低い傾向がみられており（「7.R.2.5.2 日本人における用法・用量の妥当性について」の項参照）、本薬の投与量が増加するほど出血リスクが増加する傾向を示唆していると判断できる。さらに、投与中止例の割合をみると、PEGASUS 試験全体で、プラセボ群 21.4%、本薬 90 mg 群 32.0%、60 mg 群 28.7%とプラセボ群に比し本薬群で高かったこと、特に、「有害事象/重篤な有害事象」による投与中止が高頻度（本薬 90 mg 群 20.5%、60 mg 群 18.1%（本薬投与例に対する割合））に認められたことは、本薬を医療現場に提供する上で大きな問題と考えられ、有害事象による投与中止例の割合がより低い本薬 60 mg 群が医療現場に提供する場合は本薬の用法・用量として選択されたことは妥当である。

以上より、本薬の用法・用量として、60 mg 1 日 2 回投与が選択されたことは適切と判断する。

7.R.2.5.2 日本人における用法・用量の妥当性について

機構は、日本人 OMI 患者においても本薬 90 mg 1 日 2 回ではなく 60 mg 1 日 2 回が至適用量であると判断できるのか、PEGASUS 試験の成績等に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「7.R.2.3.2 PEGASUS 試験における日本人の有効性について」及び「7.R.2.3.3 PEGASUS 試験における日本人の安全性について」の項で説明したとおり、日本人部分集団と全集団の有効性及び安全性の成績は一貫していると判断したことから、全集団の結果を日本人患者に期待できる本薬の有効性及び安全性の結果として考えることは、妥当であると判断した。したがって、試験全体の成績から、患者の忍容性を重視して選択された 60 mg 1 日 2 回は、日本人患者にとっても至適用法・用量として考慮されるべきものとする。用量選択の際には、本薬 60 mg 群において中止例が少なかったことも重視しており、日本人部分集団でも同様の傾向が認められている。

なお、日本人では非日本人と比較し本薬の曝露量が高いことを考慮し（60 mg 群における本薬の曝露量の中央値は、日本人患者 391 ng/mL、非日本人患者 308 ng/mL）、曝露量が有効性及び安全性に与える影響について検討した。有効性について、PEGASUS 試験の全集団における曝露量－作用関係解析では、本薬投与患者内での曝露量－作用関係は認められず、検討した曝露量範囲では既に最大効果に近く達しており、本薬 60 mg 群と 90 mg 群の有効性が同程度であることが示された。以上より、全集団で本薬 60 mg 群で心血管イベント発現抑制効果が示されていることを踏まえると、日本人患者においても本薬の十分なベネフィットが得られることが期待される。安全性については、 $C_{ss,av}$ の四分位点で区分した曝露量が最も低い患者群は曝露量が最も高い患者群と比して、TIMI の定義による Major bleeding の発現リスクが低い傾向が認められた。日本人患者における本薬の $C_{ss,av}$ の中央値は非日本人患者と比較して、本薬 60 mg 群で約 27%、90 mg 群で約 35%高かったが、本薬 60 mg 群の日本人患者における本薬の曝露量の中央値（391 ng/mL）は、本薬 90 mg 群の非日本人患者（502 ng/mL）よりも低かった。したがって、本薬 60 mg を 1 日 2 回投与された日本人患者における TIMI の定義による Major bleeding のリスクは、90 mg を 1 日 2 回投与された非日本人患者よりも高くないと予想される。PEGASUS 試験では、心血管イベント及び TIMI の定義による Major bleeding を発現した日本人患者が少ないため、検討結果の解釈には注意を要するものの、日本人患者を対象に、心血管性イベント及び TIMI の定義による Major bleeding の発現と曝露量との関係についても探索的に検討した。本薬の曝露量は心血管性イベントを発現した日本人患者よりも発現していない患者で高かったが、両群間で大きく重なっていた。安全性に関する曝露量－作用関係については、日本人患者における本薬 90 mg 群の本薬の曝露量の中央値は 677 ng/mL で、60 mg 群（391 ng/mL）よりも高かった。日本人患者では、本薬 60 mg 群における TIMI の定義による Major

bleeding の発現率は 90 mg 群よりも高く、日本人患者においては TIMI の定義による Major bleeding は本薬の曝露量と相関していない可能性が考えられる。

以上のように、日本人患者における本薬の曝露量と PEGASUS 試験で得られた全集団の投与量－曝露量－作用関係の結果からは、日本人患者において本薬 60 mg 及び 90 mg 1 日 2 回は同程度のベネフィットを示すと期待できること、日本人患者における TIMI の定義による Major bleeding のリスクは 90 mg を 1 日 2 回よりも 60 mg 1 日 2 回の方がわずかながら低いことが期待されることから、日本人患者においても本薬 60 mg 1 日 2 回投与が推奨される。

機構は、PEGASUS 試験の全集団と日本人部分集団における投与中止理由及びその内訳を示した上で、中止例の発現状況に関する用量間の関係が同様といえ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。全集団において、治験薬の投与を中止した患者の割合はプラセボ群 (21.4%) と比較して本薬群で数値的に高く、60 mg 群 (28.7%) よりも 90 mg 群 (32.0%) でより高かった。主な中止理由は「有害事象/重篤な有害事象」及び「患者判断」であり、プラセボ群と比較して本薬群で数値的に高かった中止理由は、主に「有害事象/重篤な有害事象」であった。日本人部分集団では、治験薬の投与を中止した患者の割合は、本薬 90 mg 群で 18.1%、60 mg 群で 15.7%、プラセボ群で 14.1% であり、各群とも中止割合は全集団よりも数値的に低かった。主な中止理由は、全集団と同じく「有害事象/重篤な有害事象」及び「患者判断」であり、プラセボ群と比較して本薬群で数値的に高かった中止理由は、主に「患者判断」であった。治験薬の投与を中止した割合が日本人部分集団で低かった理由は、「有害事象/重篤な有害事象」及び「患者判断」による中止が全集団と比較して少なかったためと考えられた。

全集団において治験薬の投与中止に至った有害事象のうち最も報告が多かったのは呼吸困難で、その発現割合は本薬群 90 mg 群で 6.0%、60 mg 群で 4.0%、プラセボ群で 0.7% であり、プラセボ群に比べて本薬群で高い傾向であった。一方、日本人部分集団では本薬 90 mg 群の 1 例のみが報告された。

以上、治験薬の投与を中止した患者の割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く、本薬 60 mg 群と比較して 90 mg 群で高い傾向であったことは全集団と日本人部分集団で一貫していたこと、主な治験薬の投与中止理由が全集団及び日本人部分集団ともに「有害事象/重篤な有害事象」及び「患者判断」であったことから、日本人部分集団での中止例の発現状況は全集団と同様であると考えた。

機構は、以下のように考える。PEGASUS 試験における日本人部分集団の各用量群の成績を比較すると、有効性については全集団と日本人部分集団の成績は一貫しており、いずれの用量群でもプラセボ群を上回る傾向が示されたものの、安全性については、本薬 90 mg 群よりも 60 mg 群で TIMI の定義による Major bleeding、出血及び呼吸困難等の有害事象が一貫して多い傾向が認められた。その要因の一つとして、出血性有害事象に関しては本薬 60 mg 群で NSAID の併用割合が他の群よりも高かったことが考えられるものの（「7.R.2.3.3.2 NSAID 併用の影響について」の項参照）、呼吸困難を含めて、想定に反して本薬 90 mg 群よりも 60 mg 群で本薬の安全性プロファイルが良くない結果となった理由が不明確であることも踏まえると、日本人では本薬のリスク・ベネフィットバランスが試験全体と異なる可能性が必ずしも否定できない。一方で、本適応症の開発は、PEGASUS 試験全体で本薬の適切な有効性及び安全性の評価が可能な開発計画であり、日本人のみでは十分な有効性と安全性の評価が行えないことを踏まえると、本薬を OMI 患者に投与する薬剤として本邦で使用可能とする場合には、試験全体の有効性及

び安全性の成績に基づいて選択された 60 mg 1 日 2 回を用法・用量とする以外の選択肢はない。また、日本人部分集団の症例数が少なく結果の解釈には限界があるものの、全集団に比べると投与中止例の割合はいずれの投与群でも少なかったこと、「有害事象/重篤な有害事象」による投与中止の割合はいずれの投与群でも全集団よりは少なく、プラセボ群と比較して本薬群で多い傾向はみられなかったこと、投与中止例や「患者判断」による中止等は本薬 90 mg 群よりも 60 mg 群で少ない結果であったことから、投与中止の観点からは、日本人における投与量として 60 mg 1 日 2 回を選択することの妥当性が支持されている。さらに、日本人部分集団の成績からは裏付けられなかったものの、本薬の薬理学的な作用に基づくと、90 mg 投与時と比較して、より低用量である 60 mg 投与時に、出血も含めた副作用の発現リスクがより高くなることは考えにくい。以上より、日本人 OMI 患者における用法・用量を 60 mg 1 日 2 回とすることは妥当と判断する。ただし、上述のように、日本人での本薬 60 mg 1 日 2 回投与時のリスク・ベネフィットバランスが試験全体と異なる可能性も否定できないことから、製造販売後に有害事象の発現状況等に関して情報収集し、日本人 OMI 患者における本薬の用法・用量の適切性を確認することは不可欠である。

なお、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において「治療上、投与の中断が必要とされない限り、投与を長期に継続することが望ましい」と記載されているが、より長期にわたる本薬とアスピリンの併用投与は出血リスクの増加を伴うため、投与期間については、各時点において想定される患者毎の心血管イベント発現リスクと出血リスクの評価に基づき、リスク・ベネフィットのバランスを検討した上で、医療現場で個別に投与継続又は中止が判断されるべきである。

本薬の用法・用量、及び添付文書における用法・用量に関連する注意喚起の適切性については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.6 安全性について

7.R.2.6.1 本薬による出血リスクについて

機構は、PEGASUS 試験における日本人部分集団での出血性有害事象の発現状況について、患者背景（年齢、組入れ時のリスク因子の内容、併用薬等）、出血の内訳（頭蓋内、胃腸、処置に伴うもの等）及び出血の発現時期を示した上で、全集団と異なる傾向がみ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。日本人安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding のうち、致死性出血の発現は認められず、頭蓋内出血の発現例数は、本薬 90 mg 群 1 例、本薬 60 mg 群 2 例及びプラセボ群 3 例（以下同順）であった。その他の TIMI の定義による Major bleeding の発現例数は、3 例、9 例及び 1 例であり、そのうち出血部位が胃腸のものは 2 例、9 例及び 0 例であった。TIMI の定義による Major bleeding のほとんどは自然発症のもので（4 例、9 例及び 1 例）、処置に関連するものはなかった。TIMI の定義による Major bleeding による治験薬投与中止例数は、2 例、5 例及び 3 例であった。発現時期は、本薬 90 mg 群で投与開始後 19～731 日、本薬 60 mg 群で投与開始後 4～864 日であり、いずれの投与群でも投与期間を通して認められた。TIMI の定義による Major bleeding の全発現例（4 例、11 例及び 3 例）のうち、本薬 90 mg 群はすべて男性（うち 2 例が 65 歳以上）であり、本薬 60 mg 群は 8 例が男性（うち 5 例が 65 歳以上）、3 例が女性（すべて 65 歳以上）であった。プラセボ群の発現例はすべて 65 歳以上の男性であった。本薬 90 mg 群の 3 例、本薬 60 mg 群の 10 例、プラセボ群の 3 例が組入れ時にリスク因子を 2 つ以上有しており、本薬 90 mg 群の 2 例、本薬 60 mg 群の 6 例が治

験薬の投与開始後最終投与日までのいずれかの時点で NSAID を使用していた（プラセボ群の 3 例は治験薬投与期間中の NSAID の使用はなし）。

PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団における TIMI の定義による Major bleeding の投与 36 カ月時点における KM%（発現割合）は、本薬 60 mg 群 2.3%（115/6958 例）、本薬 90 mg 群 2.6%（127/6988 例）、プラセボ群 1.1%（54/6996 例）であり、本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で低かったが、日本人安全性解析対象集団では、逆に本薬 90 mg 群に比べて本薬 60 mg 群で発現例が多かった。この理由として、日本人安全性解析対象集団では、本薬 60 mg 群で NSAID 使用例が多かったこと（60 mg 群：48.2%、90 mg 群：33.1%）が考えられる。また、日本人安全性解析対象集団全体でみられた出血性有害事象発現例数の群間差は、NSAID 併用最終日 7 日以内に発現した例数の群間差により少なくとも一部を説明することが可能である。全安全性解析対象集団における TIMI の定義による Major bleeding について、致死性的出血及び頭蓋内出血の発現はほとんどなく、本薬群で発現リスクが高くなる傾向は、その他の Major bleeding に分類されるもの、特に器官別大分類の胃腸障害で顕著であった。また TIMI の定義による Major bleeding の KM プロットにおいて、本薬群及びプラセボ群ともに経時的にほぼ一定した出血リスクがあったが、本薬群のプラセボ群に対する相対リスクは期間を通して同様であった。この全安全性解析対象集団における所見と比べて、日本人安全性解析対象集団における TIMI の定義による Major bleeding の内訳及び発現時期に大きく異なる傾向はみられなかった。

機構は、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団における本薬投与時の出血のリスク因子について、プラセボ群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。全安全性解析対象集団において、TIMI の定義による Major bleeding の発現率について患者背景に関するサブグループ解析を行った結果、本薬 60 mg 群及び本薬 90 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較した場合の発現傾向は、サブグループ間で一貫していた。また、日本人安全性解析対象集団において、同様のサブグループ解析を行った結果、全安全性解析対象集団の場合と比べて大きく異なるサブグループはなかった。以上より、PEGASUS 試験の全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、TIMI の定義による Major bleeding の発現リスクが高くなる背景因子は特定されなかった。ただし、本薬の臨床開発プログラムにおいて出血している患者及び頭蓋内出血の既往歴のある患者は除外されていることから、添付文書（案）ではこれら患者に対する本薬の投与を禁忌としている。なお、日本人安全性解析対象集団において出血性有害事象の発現率が本薬 60 mg 群で本薬 90 mg 群に比べて高かったことについては、群間における無作為割付け後の NSAID 使用例数の不均衡が関連している可能性がある（「7.R.2.3.3 PEGASUS 試験における日本人の安全性について」の項参照）。

機構は、日本人 OMI 患者における本薬の出血リスクについて、以下のように考える。全安全性解析対象集団で発現した TIMI の定義による Major bleeding の大部分が胃腸障害であり、ほとんどが自然発症のものであったことは、本薬投与下の出血リスクの特徴であることが示唆される。PEGASUS 試験に組み入れられた日本人症例数は少なく、日本人における本薬の出血リスクの評価には限界があるが、日本人安全性解析対象集団においてもその他の TIMI の定義による Major bleeding（本薬 90 mg 群 3 例、60 mg 群 9 例、プラセボ群 1 例）の出血部位は胃腸（本薬 90 mg 群 2 例、60 mg 群 9 例、プラセボ群 0 例）が大部分を占めていたことから、全安全性解析対象集団と同様の傾向を示していると判断する。したがっ

て、本薬投与時には、頭蓋内出血等の重篤な出血に留意すると共に、特に胃腸出血の発現頻度が高いことについても、添付文書での注意喚起が必要である。

PEGASUS 試験では ACS 患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験の日本人安全性解析対象集団の場合とは異なり、75 歳以上の患者集団で本薬投与時に Major bleeding が多い傾向は示されず、その他の出血のリスク因子も同定されなかった。しかしながら、本薬とアスピリンによる DAPT の際には、アスピリン単剤投与時に比べて出血リスクが増加することは明らかであり、DAPT の継続に関するコンセンサスが十分に形成されているとは言い難い状況下で、心筋梗塞後 1 年以上経過した時点での DAPT の実施となることも踏まえると、経時的に DAPT の必要性すなわち本薬継続の必要性を検討し、投与を継続する場合は出血性有害事象の発現に十分注意する必要がある。添付文書において、本薬の投与継続の必要性の判断に関しても十分な注意喚起が必要と考えるが、詳細は専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

また、「7.R.2.3.3.2 NSAID 併用の影響について」の項で述べたとおり、本薬投与中の NSAID の併用は出血リスクを高める可能性があるため避けることが望ましく、添付文書上で注意喚起を行った上で、製造販売後に情報収集することが必須である。本薬の出血リスクに関する注意喚起の詳細や製造販売後の出血リスクについての情報収集の詳細等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.6.2 徐脈のリスクについて

機構は、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団それぞれにおける、徐脈に関連した有害事象の発現状況、徐脈性不整脈の発現状況を示した上で、ACS 患者に投与したときと異なる傾向は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。全安全性解析対象集団における徐脈性不整脈に関連する有害事象²⁸⁾の 100 患者年あたりの event rate (発現例数) は、本薬 90 mg 群 0.75 (105 例)、本薬 60 mg 群 0.83 (121 例) 及びプラセボ群 0.66 (105 例) (以下同順) であり、36 カ月時点の KM% は 2.0%、2.3% 及び 2.0% であった。多く認められた事象は、徐脈、洞性徐脈及び第一度房室ブロックであり、これらの発現率はいずれの投与群でも同程度であった。日本人安全性解析対象集団における徐脈性不整脈に関連する有害事象の発現率は、全安全性解析対象集団に比べて低く、100 患者年あたりの event rate (発現例数) は、0.34 (2 例)、0.63 (4 例) 及び 0.48 (3 例) であった。

全安全性解析対象集団における徐脈性不整脈に関連する可能性のある有害事象²⁹⁾の発現例数は、本薬群でプラセボ群に比べて多く (本薬 90 mg 群 573 例、本薬 60 mg 群 586 例及びプラセボ群 520 例、以下同順)、36 カ月時点の KM% は 10.8%、10.8% 及び 8.9% であった。プラセボ群に対するハザード比 [95% 信頼区間] は、本薬 90 mg 群で 1.24 [1.10, 1.40]、本薬 60 mg 群で 1.22 [1.08, 1.37] であった。この結果は、浮動性めまい、低血圧、失神が本薬群でプラセボ群より多く発現したためであるが、その原因は

²⁸⁾ 心臓副伝導路、アダムス・ストークス症候群、死戦調律、心房内伝導時間遅延、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、房室伝導時間短縮、房室解離、二束ブロック、徐脈性不整脈、徐脈、ブルガダ症候群、脚ブロック、両側性脚ブロック、左脚ブロック、右脚ブロック、伝導障害、心室内伝導障害、ルネーグル病、QT 延長症候群、結節性不整脈、結節性調律、洞不全症候群、洞房ブロック、洞停止、洞性不整脈、洞性徐脈、三束ブロック、心室無収縮、心室同期不全、移動性ペースメーカー、ウォルフ・パーキンソン・ホワイテ症候群、心電図 δ 波異常、心電図 PQ 間隔延長、心電図 PR 延長、心電図 PR 短縮、心電図 QRS 群延長、心電図 QT 延長、心電図再分極異常、心拍数減少及び最大心拍数減少

²⁹⁾ 心停止、心突然死、突然死、浮動性めまい、労作性めまい、体位性めまい、転倒、処置による低血圧、低血圧、起立性低血圧、意識消失、心臓ペースメーカー挿入、及び失神寸前の状態及び失神

不明である。日本人安全性解析対象集団において、徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象の発現例数は、20例、27例及び14例であり、全安全性解析対象集団と同様に本薬群でプラセボ群に比べて多かった。以上のように、OMI患者に本薬を投与した場合においても、ACS患者に本薬を投与したときと比較して異なる傾向は認められなかった。したがって、ACS患者と同様の注意喚起を行うことで十分と考える。

機構は、以下のように考える。PEGASUS試験で認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象について、全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団ともに、発現例数は本薬群でプラセボ群に比べて多く、注目すべき所見として浮動性めまい、低血圧、失神が認められた。したがって、ACS患者と同様にOMI患者においても本薬投与時の徐脈、めまい、低血圧、失神等の徐脈性不整脈に関連する可能性のある有害事象の発現リスクについては、添付文書上で十分に注意喚起し、製造販売後にはこれらの有害事象の発現状況について情報収集する必要がある。添付文書上の注意喚起、及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて検討したい。

7.R.2.6.3 呼吸困難のリスクについて

機構は、PEGASUS試験の全集団及び日本人部分集団それぞれにおける、呼吸困難に関連した有害事象の発現状況を示した上で、ACS患者に投与したときと異なる傾向は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。全安全性解析対象集団における呼吸困難に関連する有害事象³⁰⁾の100患者年あたりのevent rate（発現例数）は、本薬90mg群8.64（1204例）、本薬60mg群6.72（986例）及びプラセボ群2.40（382例）（以下同順）であり、いずれの本薬群でもプラセボ群に比べて高かった。呼吸困難に関連する重篤な有害事象の発現例数は本薬90mg群22例、本薬60mg群22例、プラセボ群8例であり、いずれの本薬群でもプラセボ群に比べて多かった。呼吸困難に関連する有害事象による投与中止例数は430例、296例及び51例であり、36カ月時点のKM%は6.5、4.5及び0.8%であった。プラセボ群に対するハザード比〔95%信頼区間〕は、本薬90mg群で8.89〔6.65, 11.88〕、本薬60mg群で6.04〔4.48, 8.12〕であった。呼吸困難に関連する重篤な有害事象による投与中止例は8例、10例及び2例であった。呼吸困難に関連する有害事象の重症度について、ほとんどが治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。PEGASUS試験における本薬投与開始3年後の呼吸困難に関連する有害事象の発現率（本薬90mg群17.2%、本薬60mg群14.2%）は、PLATO試験における本薬投与開始1年後の発現率（13.8%）とほぼ同程度であった。

日本人安全性解析対象集団では、呼吸困難に関連する有害事象の発現率は全安全性解析対象集団に比べて低かった。100患者年あたりのevent rate（発現例数）は、本薬90mg群1.36（8例）、本薬60mg群2.06（13例）、プラセボ群0.48（3例）であり、いずれの本薬群でもプラセボ群に比べて高く、全安全性解析対象集団の結果と同様の傾向であった。呼吸困難に関連する有害事象による死亡例は認められなかった。呼吸困難に関連する重篤な有害事象の発現例は本薬60mg群の1例のみ、呼吸困難に関連する有害事象による投与中止例は本薬90mg群の1例のみであった。呼吸困難に関連する有害事象の重症度は、治験責任医師によりすべて軽度と判断された。

³⁰⁾ 呼吸困難、労作性呼吸困難、安静時呼吸困難、夜間呼吸困難及び発作性夜間呼吸困難

全安全性解析対象集団における呼吸困難に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間は、本薬群でプラセボ群に比べて短く、その中央値は本薬 90 mg 群 11 日、本薬 60 mg 群 29 日及びプラセボ群 240 日（以下同順）であった。投与開始後 3 日以内の発現割合は、421/1204 例（35.0%）、276/986 例（28.0%）及び 31/382 例（8.1%）、投与開始 4～7 日では 122/1204 例（10.1%）、73/986 例（7.4%）及び 18/382 例（4.7%）、8～30 日以内では 194/1204 例（16.1%）、149/986 例（15.1%）及び 27/382 例（7.1%）であり、本薬群とプラセボ群の呼吸困難に関連する有害事象の発現時期には違いが認められた。投与開始後 120 日以降の発現率は、いずれの投与群でも同程度であった。日本人安全性解析対象集団における呼吸困難に関連する有害事象が最初に発現するまでの期間は、本薬群でプラセボ群に比べて短く、その中央値は 20 日、51 日及び 191 日であった。投与開始後 3 日以内の発現割合は、1/8 例（12.5%）、2/13 例（15.4%）及び 0/3 例（0%）、投与開始 4～7 日以内では 1/8 例（12.5%）、1/13 例（7.7%）及び 1/3 例（33.3%）、8～30 日以内では 3/8 例（37.5%）、3/13 例（23.1%）及び 0/3 例（0%）であった。全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団ともいずれの投与群でも、呼吸困難に関連する有害事象の発現割合は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有するサブグループで既往歴のないサブグループに比べて高かった。喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往歴を有するサブグループで認められた呼吸困難に関する有害事象の重症度について、ほとんどが治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。呼吸困難に関連する有害事象を発現した患者は、年齢が高く、ベースライン時に呼吸困難、慢性閉塞性肺疾患又は喘息を有していた割合が高い傾向がみられた。以上のように、OMI 患者に本薬を投与した場合においても、ACS 患者に本薬を投与したときと比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

PLATO 試験及び PEGASUS 試験では本薬群で呼吸困難に関連する有害事象が多くみられたが、その大半は軽度から中等度のものであり、PEGASUS 試験では本薬 90 mg 群の 3.0%、本薬 60 mg 群の 2.9%、プラセボ群の 1.8%が未回復で、PLATO 試験では約 2/3 の症例が治験終了前に回復した。また、心不全又は呼吸器疾患に関連する有害事象に起因するものではないことが示された（「7.R.1.4.3 呼吸困難のリスクについて」の項参照）。したがって、呼吸困難に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤投与により、主には息切れ等の呼吸困難（通常は軽度から中等度）が報告されているが、多くは投与中に回復している。本剤投与中に呼吸困難が発現した場合、症状が長期に及ぶ場合、もしくは症状が悪化した場合には、適切な検査を行い、治療を要する可能性がある基礎疾患（慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、うっ血性心不全等）の有無を確認すること。症状の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。」と記載し、「その他の副作用」に「呼吸困難」を記載することで十分な注意喚起が可能である。

機構は、以下のように考える。呼吸困難に関連する有害事象は、PEGASUS 試験においても本薬群でプラセボ群より多く発現しており、その発現状況は PLATO 試験やアジア共同第Ⅲ相試験でみられたものと大きく異ならず、本薬の重要な副作用の一つである。呼吸困難に関連する有害事象により本薬の投与中止に至った症例が多いと考えられることから、注意が必要である。PEGASUS 試験における日本人安全性解析対象集団での呼吸困難の発現は、全安全性解析対象集団と比較して少ない傾向であったが、症例数が少ないため発現割合に関する評価は困難であり、日本人においても本薬投与時には呼吸困難の発現に注意が必要と判断する。また、PEGASUS 試験の結果、全安全性解析対象集団の呼吸困難に関連する有害事象発現例の約 3 割、日本人安全性解析対象集団の呼吸困難に関連する有害事象発現例の約 1 割で本薬の投与開始後 3 日以内、全安全性解析対象集団、日本人安全性解析対象集団ともに呼吸困難に

関連する有害事象発現例の約 5 割が 30 日以内と早期に発現していることから、特に本薬の投与開始直後から約 1 カ月は呼吸困難に関連する有害事象の発現に注意する必要がある。ただし、投与開始 1 カ月以降、180 日以降であっても、呼吸困難に関連する有害事象の発現は認められていることから、本薬投与中は、常に呼吸困難に関連する有害事象の発現リスクがある。したがって、呼吸困難のリスクについて添付文書において十分に注意喚起するとともに、これらの発現時期についても情報提供することが必要である。また、製造販売後の情報収集が必要と考えるが、本薬長期投与時の呼吸困難に関する注意喚起の詳細や製造販売後の情報収集の内容については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.6.4 血清クレアチニン上昇、腎機能障害の発現リスクについて

機構は、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団それぞれにおける、クレアチニン上昇、腎機能障害の発現状況を示した上で、ACS 患者に投与したときと異なる傾向は認められないか説明するよう求めた。また、添付文書上で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。全安全性解析対象集団において、本薬群では治療期間を通して、血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められ、eGFR の平均値にわずかな低下が認められた。日本人安全性解析対象集団では、投与終了時における血清クレアチニン値のベースラインからの平均変化量は本薬 90 mg 群 0.8 $\mu\text{mol/L}$ 、本薬 60 mg 群 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 及びプラセボ群 0.6 $\mu\text{mol/L}$ (以下同順) であり、いずれの投与群でもわずかに増加したが、その増加量は 3 投与群で同程度であった。血清クレアチニン値の最大変化率は 30% 以下の症例の割合がいずれの群でも最も多く、その割合は、全安全性解析対象集団では、69.2%、70.2% 及び 70.9% であり、日本人安全性解析対象集団では、80.7%、74.6% 及び 72.6% であった。

全安全性解析対象集団において、腎臓関連の有害事象の発現例数は 166 例、173 例及び 161 例であった。36 カ月時点の KM% は 3.3、3.4 及び 2.9% であり、プラセボ群に対するハザード比 [95% 信頼区間] は、本薬 90 mg 群で 1.17 [0.94, 1.46]、本薬 60 mg 群で 1.17 [0.94, 1.45] であった。腎臓関連の重篤な有害事象の 100 患者年あたりの event rate (発現例数) は、0.16 (22 例)、0.21 (31 例) 及び 0.18 (29 例) と低く、いずれの投与群でも同程度であった。腎臓関連の有害事象の重症度は、ほとんどが治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。腎臓関連の有害事象による死亡例は、0 例、1 例及び 3 例であった。投与中止に至った腎臓関連の有害事象の発現例は、11 例、10 例及び 8 例といずれの投与群でも同程度であった。全安全性解析対象集団で多く認められた腎臓関連の有害事象は、血中クレアチニン増加、急性腎不全、腎不全、腎機能障害及び蛋白尿であり、これらの event rate はいずれの投与群でも同程度であった。日本人安全性解析対象集団では、腎臓関連の有害事象の発現例数は、本薬 90 mg 群 2 例 (腎不全、腎機能障害各 1 例)、本薬 60 mg 群 4 例 (腎機能障害 2 例、血中クレアチニン増加、腎不全各 1 例)、プラセボ群 3 例 (腎機能障害 2 例、高クレアチン血症 1 例) であった。腎臓関連の有害事象による死亡例及び腎臓関連の重篤な有害事象の発現は認められなかった。腎臓関連の有害事象による投与中止例は、本薬 90 mg 群の 1 例であった。腎臓関連の有害事象の重症度は、治験責任医師によりすべて軽度と判断された。以上の結果、腎臓関連の有害事象については、OMI 患者に本薬を投与した場合においても、ACS 患者に本薬を投与したときと比較して異なる傾向は認められなかった。

PLATO 試験及び PEGASUS 試験の結果からは、本薬投与で認められた血清クレアチニン値の増加が、特定の治療及び本薬の投与中止が必要となるような臨床的に重要な転帰に至ることは示唆されなかった。したがって、ACS 患者及び OMI 患者に本薬を投与する場合、標準的な診療以上にクレアチニン値を追

跡する必要はない。PLATO 試験及び PEGASUS 試験の結果を踏まえ、血中クレアチニン増加を副作用として添付文書に記載するが、特別な注意喚起は不要である。

機構は、以下のように考える。PEGASUS 試験では、本薬投与期間中に血清クレアチン値が上昇する傾向が認められたものの、プラセボ群と比較して明らかに大きく増加する傾向はみられてない。また、日本人患者については、症例数が少なく明確な判断は困難ではあるものの、本薬投与時に明らかに血清クレアチニン値が上昇する傾向はみられない。したがって、ACS 患者での血清クレアチン上昇及び腎機能障害の発現リスクに関する機構の判断（「7.R.1.4.4 血清クレアチニン上昇、腎機能障害の発現リスクについて」の項参照）も踏まえると、現時点では、本薬による血清クレアチニン上昇リスクについては、類薬であるクロピドグレルと同様に添付文書上で情報提供した上で、通常の OMI 患者の診療における血液検査の頻度で血清クレアチニンを含めた腎機能に関するモニタリングを行うことが適切と判断する。また、日本人における本薬による血清クレアチニン上昇及び腎機能障害のリスクについては、製造販売後に情報収集を行う必要があると考えるが、添付文書上の記載、及び製造販売後の情報収集の内容については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.6.5 血清尿酸値の増加について

機構は、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団それぞれにおける、「尿酸に関連する有害事象」の発現状況及び血清尿酸値の治験期間中の推移を示した上で、ACS 患者に投与したときと異なる傾向は認められないか説明するよう求めた。また、添付文書上で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。全安全性解析対象集団における痛風又は痛風性関節炎の有害事象³¹⁾の発現例数は、本薬 90 mg 群 115 例、60 mg 群 101 例及びプラセボ群 74 例（以下同順）、36 カ月時点の KM% は 2.3%、2.0% 及び 1.5% であった。プラセボ群に対するハザード比 [95% 信頼区間] は、本薬 90 mg 群で 1.77 [1.32, 2.37]、60 mg 群で 1.48 [1.10, 2.00] であった。痛風又は痛風性関節炎の有害事象で重篤なもの（3 例、1 例及び 1 例）又は投与中止に至ったもの（3 例、1 例及び 4 例）の発現例数は少なく、いずれの投与群でも同程度であった。痛風又は痛風性関節炎の有害事象の重症度は、ほとんどが治験責任医師により軽度又は中等度と判断された。治療期間中に痛風又は痛風性関節炎を発現した患者のうち、本薬 90 mg 群の 37.4%（43/115 例）、60 mg 群の 34.7%（35/101 例）及びプラセボ群の 39.2%（29/74 例）では、ベースライン時に痛風の既往歴があった。また、痛風又は痛風性関節炎の有害事象発現例の 80% 超では、ベースライン時に尿酸値の増加がみられた。

日本人安全性解析対象集団では、痛風又は痛風性関節炎の有害事象の発現例数は、5 例、3 例及び 0 例であった。このうち、本薬 90 mg 群の 2 例、60 mg 群の 1 例はベースライン時に痛風の既往歴があった。痛風又は痛風性関節炎の重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現はなかった。痛風又は痛風性関節炎の有害事象の重症度は、治験責任医師によりすべて軽度と判断された。

治験期間中の血清尿酸値の推移について、全安全性解析対象集団では、治療期間中の最終来院時における血清尿酸値のベースラインからの変化率は、本薬 90 mg 群で 6.3%、60 mg 群で 5.6% と増加がみられたが、プラセボ群では 1.5% 低下した。基準値上限を超える血清尿酸値増加がみられた患者の割合は、

³¹⁾ 痛風、痛風性関節炎及び尿酸腎症

9.1%、8.8%及び5.5%であった。追跡調査期間における平均値は、いずれの投与群でもベースラインより低かった。有害事象として報告された高尿酸血症の100患者年あたりのevent rate（発現例数）は、0.42（59例）、0.35（51例）及び0.19（30例）であり、本薬90mg群及び60mg群ではプラセボ群に比べて高かった。血中尿酸増加のevent rate（発現例数）は、0.10（14例）、0.11（16例）及び0.08（13例）であった。

日本人安全性解析対象集団において、治療期間中の最終来院時における血清尿酸値のベースラインからの変化率は、6.2%、5.8%及び3.1%であった。有害事象として報告された高尿酸血症の100患者年あたりのevent rateは、本薬90mg群2.88（17例）、本薬60mg群1.27（8例）で、プラセボ群0.64（4例）に比べて高かった。このうち、痛風を発現した患者は5例、3例及び0例で、重症度は治験責任医師によりすべて軽度と判断された。血中尿酸増加は、本薬60mg群の1例で報告されたのみであった。

以上の結果、OMI患者に本薬を投与した場合においても、ACS患者に本薬を投与したときと比較して異なる傾向は認められなかった。

PLATO試験、アジア共同第Ⅲ相試験及びPEGASUS試験において、尿酸値増加が認められた多くの患者は痛風症状を発現しておらず、本薬投与において定期的に血清尿酸値を測定する必要はない。また、尿酸値の増加がみられた場合、本薬の投与を中止することは推奨されない。高尿酸血症に関してはPLATO試験の結果から、痛風に関してはPEGASUS試験の結果から、本薬投与がそれぞれの事象の発現に関連している可能性が示されたことから、添付文書にそれぞれ副作用として記載するが、特別な注意喚起は不要である。

機構は、以下のように考える。PEGASUS試験においても、PLATO試験及びアジア共同第Ⅲ相試験と同様に、本薬投与期間中には血清尿酸値の明らかな増加が認められており、本薬による高尿酸血症のリスクが示されているものと判断する。また、PEGASUS試験ではプラセボ群に比べて本薬群で痛風を発現した患者が多くみられており、本薬の長期投与に際しては、痛風発作のリスクが増加する可能性も否定できない。したがって、本薬の投与期間中には高尿酸血症及び痛風の発現リスクに留意し、血清尿酸値の推移を観察することが必要である。また、高尿酸血症のリスク及び痛風に対する懸念について添付文書上で注意喚起することも必要である。さらに、高尿酸血症、及び痛風も含めた高尿酸血症に関連した有害事象について、製造販売後に情報収集を行う必要があると判断するが、添付文書の記載及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.6.6 肝機能障害患者への投与について

機構は、PEGASUS試験の全集団及び日本人部分集団それぞれについて、肝機能障害の程度別に有効性及び安全性の成績を示した上で、添付文書での肝機能障害患者に対する注意喚起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。PEGASUS試験では、重度の肝機能障害患者は除外されていた。中等度の肝機能障害患者の試験への組入れは可とされており、肝機能障害の程度別の評価を行うにあたり、ベースラインにおいて、「ALTが基準値上限の3倍超」、「ASTが基準値上限の3倍超」、「ALPが基準値上限の2.5倍超」、「ビリルビンが基準値上限の1.5倍超」の基準のいずれか1つに該当する場合を、「ベースライン時に肝機能検査値が中等度又は重度に増加していた患者」と定義した。当該患者は、PEGASUS試験の全解析対象集団で、本薬90mg群49例、本薬60mg群55例及びプラセボ群61例（以

下同順)と少数例であり、有効性の主要評価項目について投与群間の違いを統計学的に評価することは困難と考えたため、有効性の主要評価項目の解析は実施しなかった。全安全性解析対象集団において、「ベースライン時に肝機能検査値が中等度又は重度に増加していた患者」165例のうち5例(2例、1例及び2例)でTIMIの定義によるMajor bleedingが発現した。症例数が少なく結果の考察には限界があるものの、当該サブグループで出血リスクが高くなることはないと考えた。また、このサブグループにおける有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同程度(83.7%、69.1%及び78.7%)であり、肝臓関連の有害事象の発現例はほとんど認められなかった(1例、2例及び4例)。日本人解析対象集団については、「ベースライン時に肝機能検査値が中等度又は重度に増加していた患者」は本薬90mg群及び60mg群の各1例のみであったことから、肝機能障害の程度別に本薬の有効性及び安全性を評価することはできなかった。

PLATO試験及びアジア共同第Ⅲ相試験では重度又は中等度の肝機能障害患者のデータは得られていないこと、PEGASUS試験では重度又は中等度に肝機能検査値が増加していた患者は104例(本薬60mg群及び90mg群の合計)しかいないことから、厳密な評価は困難であるものの、重度の肝機能障害患者では肝臓における血液凝固障害により出血リスクが増大する恐れがあることを考慮すると、本剤を使用しないことが適切である。中等度の肝機能障害患者については、出血リスクが増強する可能性は重度の肝機能障害患者より低下すること、重症度が軽度に近い中等度の肝機能障害から重度に近い中等度の肝機能障害まで幅があると考えられることから、本薬投与による出血リスクを考慮して慎重に投与を行う旨の注意喚起を行った上で、処方医師が患者のリスクを個々に評価し投与の可否を判断することが適切である。上記の考察に基づき、添付文書では、重度の肝障害のある患者は「禁忌」、中等度の肝障害のある患者は「慎重投与」とすることが妥当である。

機構は、以下のように考える。PLATO試験及びアジア共同第Ⅲ相試験も含む本薬のACS患者を対象とした臨床試験では中等度から重度の肝機能障害患者は除外され、OMI患者を対象としたPEGASUS試験では重度の肝機能障害患者は除外されていたため、重度の肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について、現時点では不明である。PEGASUS試験では中等度の肝機能障害患者の組入れは可とされていたが、申請者が事後的に定めた分類において中等度又は重度とされた肝機能障害の程度が、必ずしも一般的な中等度の肝機能障害と同様とは言い切れず、より軽度に近い肝機能障害が含まれている可能性もある。さらに、PEGASUS試験において申請者の分類に基づく中等度又は重度の肝機能障害患者の数は非常に少なく、本薬の有効性及び安全性を十分に評価することは困難である。以上を踏まえると、肝機能障害がより進行し、凝固因子の産生が低下して出血の危険性が増加する、重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与した際のリスクの大きさの推定は難しく、当該患者への本薬投与は望ましくない。米国添付文書においては、重度の肝障害患者は禁忌とされており、中等度の肝障害については「WARNINGS AND PRECAUTIONS」に「治療の有益性と危険性を考慮すること」との記載があり、欧州では、中等度から重度の肝障害を有する患者は禁忌とされている。これらの背景に加え、アジア共同第Ⅲ相試験では、日本人における本薬の出血リスクはクロピドグレルよりも高い可能性が示されたことも考慮すると、日本の医療現場に本薬を提供する場合には、中等度以上の肝機能障害患者(重度を含む)を禁忌とすることが妥当と判断する。中等度以上の肝機能障害患者の取扱いについては、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.6.7 腎機能障害患者への投与について

機構は、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団それぞれについて、腎機能障害の程度別に有効性及び安全性の成績を示した上で、添付文書での腎機能障害患者に対する注意喚起の必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。全解析対象集団において、36 カ月時点の有効性主要評価項目の KM% (発現例数) は、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 未満の患者では、本薬 90 mg 群 12.3% (153/1373 例)、本薬 60 mg 群 11.1% (128/1320 例) 及びプラセボ群 14.8% (184/1382 例) (以下同順) であり、プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は本薬 90 mg 群で 0.84 [0.67, 1.04]、本薬 60 mg 群で 0.72 [0.58, 0.91] であった。ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 以上の患者では、6.7% (332/5561 例)、7.0% (352/5610 例) 及び 7.5% (383/5565 例) であり、プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は本薬 90 mg 群で 0.86 [0.74, 1.00]、本薬 60 mg 群で 0.90 [0.78, 1.05] であった。有効性の主要評価項目の結果において、腎機能障害の程度別に異なる傾向は認められなかった。日本人解析対象集団において、36 カ月時点の有効性主要評価項目の KM% (発現例数) は、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 未満の患者では、5.0% (5/111 例)、3.3% (2/112 例) 及び 6.5% (6/113 例) であり、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 以上の患者では、0.9% (1/191 例)、3.2% (6/188 例) 及び 3.2% (5/185 例) であった。

全安全性解析対象集団における TIMI の定義による Major bleeding の発現割合は、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 未満の患者では、1.6% (22/1360 例)、2.5% (32/1302 例) 及び 1.2% (16/1366 例) であり、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 以上の患者では、1.9% (103/5523 例)、1.4% (80/5560 例) 及び 0.7% (37/5526 例) であった。Major or Minor bleeding の発現割合は、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 未満の患者では、3.3% (45/1360 例)、4.1% (54/1302 例) 及び 1.5% (20/1366 例) であり、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 以上の患者では、2.6% (145/5523 例)、2.0% (111/5560 例) 及び 0.9% (50/5526 例) であった。いずれについても腎機能障害の程度別に異なる傾向は認められなかった。日本人安全性解析対象集団では、TIMI の定義による Major bleeding の発現割合は、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 未満の患者では、2.8% (3/108 例)、3.6% (4/112 例) 及び 1.8% (2/110 例)、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 以上の患者では、0.5% (1/191 例)、3.7% (7/187 例) 及び 0.5% (1/185 例) であり、TIMI の定義による Major or Minor bleeding の発現割合は、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 未満の患者では、5.6% (6/108 例)、6.3% (7/112 例) 及び 1.8% (2/110 例)、ベースライン時の CrCL が 60 mL/min 以上の患者では、1.6% (3/191 例)、4.8% (9/187 例) 及び 0.5% (1/185 例) であり、いずれもイベント発現例が少なく、厳密な評価をすることができなかった。

以上より、日本人安全性解析対象集団で腎機能障害の程度別の厳密な評価をすることはできなかったが、全集団と日本人部分集団で大きく異なる傾向は認められなかった。また、全集団の成績からは、OMI 患者に本薬を投与した場合において ACS 患者に本薬を投与したときと大きく異なる傾向は認められず (「7.R.1.4.7 腎機能障害患者への投与について」の項参照)、腎機能障害患者への本剤投与について安全性上の懸念は示されておらず、添付文書において注意喚起の必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。PEGASUS 試験において腎機能障害の程度別の成績では、CrCL が 60 mL/min 以上及び 60 mL/min 未満のいずれの集団でも、本薬の有効性がプラセボ群を上回る傾向が示されており、PEGASUS 試験全体の成績と同様の有効性が示されている。安全性については、CrCL が 60 mL/min 未満の集団と 60 mL/min 以上の集団を比較して、TIMI の定義による Major bleeding の発現割

合は大きく異ならなかったが、Major or Minor bleeding の発現は、いずれの投与群でも 60 mL/min 未満の集団で 60 mL/min 以上の集団より多い傾向が示された。日本人安全性解析対象集団でも同様に、Major or Minor bleeding の発現は、いずれの投与群でも 60 mL/min 未満の集団で 60 mL/min 以上の集団より多い傾向が示された。これらのことから、本薬投与時に限らず、腎機能障害を有する患者では腎機能障害を有さない患者に比べて出血のリスクが高いことが示唆される。また、全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団のいずれにおいても、CrCL 60 mL/min 未満の集団では、本薬 60 mg 群、90 mg 群で、他のいずれのサブグループよりも Major or Minor bleeding の発現率が高い結果であったことから、CrCL が 60 mL/min 未満の患者では、特に本薬投与時の出血リスクに注意する必要がある。

PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び PEGASUS 試験の有効性及び安全性の成績、並びに本薬及び AR-C124910XX の薬物動態は腎機能低下による影響を大きく受けることはないという薬物動態学的な特徴を考慮すると、本薬はいずれの腎機能障害の程度の患者においても投与を可能とすることが適切と判断する。また、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団の成績から示されたように、腎機能障害患者では、腎機能が正常の患者に比べて出血リスクが高いことに十分注意する必要がある、添付文書で注意喚起を行うことが必要と判断する。また、日本人の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験はわずかであるため、製造販売後に日本人の腎機能障害患者における出血リスクを含めた本薬の安全性情報を収集することが必要である。腎機能障害患者への本薬の投与に関する添付文書上の規定や注意喚起の必要性、製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.6.8 高齢者での安全性について

機構は、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団それぞれについて、出血性有害事象を含む有害事象の発現状況を年齢層毎に示し、高齢者での本薬の安全性を説明するよう求めた。また、添付文書での高齢者に対する注意喚起の必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。全安全性解析対象集団において、出血を含む有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の年齢別（65 歳未満、65 歳以上、又は 75 歳以上）の発現割合では、いずれの投与群でも年齢層が高いほど高かった。これは、併存疾患が加齢とともに増加することを反映したものであると考えた。TIMI の定義による Major bleeding のプラセボ群に対するハザード比については、高齢の患者層で特に高くなることはなかった。呼吸困難の発現率は、本薬群ではプラセボ群に比べて高かったが、いずれの投与群でも年齢層が高いほど高かった。

日本人安全性解析対象集団において、出血を含む有害事象の発現割合はいずれの投与群でも年齢層が高いほど高く、すべての年齢層で全安全性解析対象集団に比べて高かった。しかしながら、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は、全安全性解析対象集団に比べて同程度又は低かった。呼吸困難の発現率は、いずれの投与群でもすべての年齢層で全安全性解析対象集団に比べて日本人安全性解析対象集団で低く、臨床的懸念はほとんど生じていない。

以上のように、PEGASUS 試験で年齢別の出血を含む有害事象の発現状況を評価した結果、高齢者への本薬投与に特異的な安全性の懸念はなかった。

PLATO 試験及び PEGASUS 試験からは年齢によると考えられる本薬に特異的な安全性の懸念はなく、アジア共同第Ⅲ相試験の 75 歳以上の日本人患者における PLATO 試験の定義による Major bleeding の発現リスクは PLATO 試験の全集団及びアジア人集団で認められたものと大きく変わらなかったことから、高齢者への本薬投与について添付文書上での注意喚起は必要ないとする。しかしながら、一般に高齢

者は有害事象を発現するリスクが高いことから、「高齢者への投与」の項を設け、「一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察すること。」と注意喚起する。

機構は、以下のように考える。PEGASUS 試験では、高齢者で本薬による出血リスクが高まる明らかな傾向は示されなかったものの、PLATO 試験やアジア共同第Ⅲ相試験の結果も踏まえると、本薬を投与する際には特に高齢者で出血性有害事象の発現に注意する必要があり、生理機能の低下等の高齢者での一般的な注意に加え、臨床試験で認められた高い出血リスクも考慮し、添付文書では高齢者を慎重投与とすることが妥当である。また、PEGASUS 試験では高齢者で有害事象の発現リスクが高まる傾向が示され、その傾向は日本人でも同様であったことを踏まえると、高齢者における安全性について、出血性有害事象のみならず他の有害事象の発現状況も含めて、製造販売後に情報収集を行うことが適切と判断するが、その詳細は専門協議の議論も踏まえて検討したい。

7.R.2.6.9 脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者への投与について

機構は、PEGASUS 試験の脳梗塞又は TIA の既往を有する患者における有効性及び安全性の成績、ACS 患者を対象とした臨床試験成績も踏まえて、脳梗塞又は TIA の既往を有する患者への本薬投与の妥当性及び添付文書での注意喚起の必要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。PEGASUS 試験の治験実施計画書の初版（20 年 月 日作成）では、虚血性脳卒中又は TIA の既往を有する患者の組入れを可能としていた。しかしながら、その後、他の抗血小板薬について、虚血性脳卒中の既往を有する患者で抗血小板療法を強化した場合、頭蓋内出血のリスクを増加させる可能性があること（Stroke 2013; 44: 691-8、N Engl J Med 2007; 357: 2001-15）を受け、20 年 月 日に、虚血性脳卒中の既往を有する患者を除外する治験実施計画書の改訂を行った。なお、治験実施計画書の改訂前に虚血性脳卒中の既往を有する患者 90 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けていたが、治験実施計画書の改訂を機にすべて中止した（治験薬投与期間の中央値は約 1 カ月、範囲は 0~27 カ月）。ただし、TIA の既往を有する患者については、引き続き組入れ可とされたため、以下に TIA の既往の有無別での有効性及び安全性の成績を示す。

PEGASUS 試験の全解析対象集団において、TIA の既往を有する患者は、本薬 90 mg 群 83 例、本薬 60 mg 群 89 例及びプラセボ群 89 例（以下同順）であった。症例数が少なく厳密な評価は困難であるが、KM 法により算出した 36 カ月時点の心血管イベントの発現率は 16.1%、9.6%及び 18.4%であり、プラセボ群に対するハザード比 [95%信頼区間] は本薬 90 mg 群で 0.85 [0.40, 1.83]、本薬 60 mg 群で 0.57 [0.25, 1.30] であった。TIMI の定義による Major bleeding の発現例は、0 例、3 例及び 0 例であった。

日本人解析対象集団については、TIA の既往を有する患者が本薬 60 mg 群の 1 例のみであったため、有効性主要評価項目の解析は実施しなかった。なお、当該患者で心血管イベントの発現は認められなかった。TIA の既往を有する患者における TIMI の定義による Major bleeding の発現例はなかった。

以上のように、日本人部分集団で本薬の有効性及び安全性を評価することはできなかったものの、全集団の評価では、OMI 患者に本薬を投与した場合においても、ACS 患者に本薬を投与したときと大きく異なる傾向は認められなかった（「7.R.1.4.9 脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者への投与について」の項参照）。

以上より、現時点では、脳梗塞又は TIA の既往を有する患者であることを理由に本薬投与を避ける必要はないと考えるが、PEGASUS 試験では虚血性脳卒中の既往を有する患者が除外されたことを考慮し、

添付文書の「重要な基本的注意」の項に「急性冠症候群患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PLATO 試験）では、最長 12 カ月まで本剤を投与された虚血性脳卒中の既往歴のある患者が含まれたが、心筋梗塞の既往歴がある患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）では、虚血性脳卒中の既往歴のある患者に対して本剤の投与は行われなかった。虚血性脳卒中の既往歴のある患者における 1 年を超える使用経験はないことから、これらの患者に 1 年を超えて本剤を投与する場合は注意すること。」と記載することとした。

機構は、以下のように考える。虚血性脳卒中の既往を有する患者の PEGASUS 試験への組入れが試験期間中に中止されたため、PEGASUS 試験の成績から、虚血性脳卒中の既往を有する患者における本薬の有効性及び安全性を十分に検討することができない。また、TIA の既往を有する患者もごく少数例であったことから、現時点では TIA の既往のある OMI 患者における長期の有効性及び安全性についても十分な評価はできない。

ACS 患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験では、脳梗塞又は TIA の既往のある症例がごく少数であったことから結果の解釈には注意を要するものの、脳梗塞又は TIA の既往のある ACS 患者では大出血のリスクが本薬群でクロピドグレル群よりも高い結果となっており、そもそもクロピドグレル群においても、PLATO 試験と同様にこれらの既往のある患者では既往のない患者よりも大出血のリスクが高かったことも考慮すると、これらの既往のある日本人患者では、本薬投与時の大出血のリスクはクロピドグレル投与時より高い可能性が否定できないと判断された（「7.R.1.4.9 脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者への投与について」の項参照）。

本薬の成績ではないものの、他の抗血小板薬について、虚血性脳卒中の既往を有する患者において頭蓋内出血のリスクを増加させる可能性があるとの報告が複数みられていること、それらの報告を踏まえて PEGASUS 試験では組入れ基準が変更されたこと等により、虚血性脳卒中や TIA の既往を有する OMI 患者において本薬とアスピリンと併用した場合の有効性及び安全性に関する評価は十分ではないこと、日本人 ACS 患者においても本薬投与時にクロピドグレル投与時を上回る出血リスクが否定されていないことを考慮すると、リスク・ベネフィットバランスの観点から、ACS よりも心血管イベントの発現率が低下していると想定される OMI では、虚血性脳卒中又は TIA の既往を有する患者への本薬の投与は推奨されない。

また、虚血性脳卒中や TIA の既往を有する患者への本薬の投与を ACS 患者のみで許容した場合、このような患者における投与終了時期の判断が困難となる等、医療現場での混乱が想定されるため、OMI 患者のみならず ACS 患者においても本薬の投与を制限することについて検討する必要がある。脳梗塞又は TIA の既往のある患者における本薬投与の可否、添付文書上の注意喚起の必要性等については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

7.R.2.7 本薬 60 mg 1 日 2 回から 90 mg 1 日 2 回への切替えについて

機構は、PEGASUS 試験では、治験薬投与中に ACS の発症等で PCI を施行し、DAPT が必要と判断された場合、本薬群では「本薬 90 mg 1 日 2 回とクロピドグレルのプラセボの投与」、プラセボ群では「クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回と本薬のプラセボの投与」に移行可能なデザインであったことに関して、移行症例での治験薬変更理由（ACS の発症等）の内訳、及び移行症例における出血性有害事象の発現状況を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。移行症例の割合は、全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団ともにわずかであり（全安全性解析対象集団：786 例（3.8%）、日本人安全性解析対象集団：26 例（2.9%））、各投与群で同様であった。このような移行回数は大部分が 1 回で、主な移行理由は「冠動脈ステント留置」及び「急性冠症候群」であった。全安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団で、移行症例の割合及び変更理由に大きな違いはみられなかった。

全安全性解析対象集団では、移行症例のうち、治験薬を移行した後に出血性有害事象を発現した割合は、本薬 90 mg 群 12.4%（29/234 例）、本薬 60 mg 群 17.3%（43/249 例）及びプラセボ群 10.6%（32/303 例）（以下同順）であり、本薬 60 mg 群では本薬 90 mg 群及びプラセボ群と比べて数値的に高かった。その理由として、本薬の用量が 60 mg 1 日 2 回から 90 mg 1 日 2 回に変更されたことが影響した可能性が考えられた。日本人安全性解析対象集団でも同様に 60 mg 群では本薬 90 mg 群及びプラセボ群と比べて高い数値を示したが（20.0%（2/10 例）、66.7%（6/9 例）及び 28.6%（2/7 例））、特にプラセボ群で、移行症例が少なく、何らかの傾向を判断するに至らなかった。試験全体での全出血性有害事象発現件数に対して、移行後の治験薬投与中に発現した出血性有害事象の件数は全集団及び日本人部分集団ともに少なく、試験全体の出血に関する解析において治験薬を移行した影響はなかったと考えられた。

機構は、以下のように考える。全安全性解析対象集団では、移行症例のうち本薬 60 mg 群の約 17%で治験薬を移行した後に出血性有害事象を発現しており、12%は初めての出血性有害事象であったことから、本薬 60 mg 1 日 2 回に忍容性のある患者の中にも、本薬 90 mg 1 日 2 回の忍容性が低く、特に出血性有害事象を生じるリスクがある患者が存在することが示唆される。日本人安全性解析対象集団では、移行症例数が非常に少ないことから明確な判断は困難であるものの、60 mg 群の移行症例 9 例のうち 6 例という高頻度で出血性有害事象が生じ、そのうちの 5 例は初めての出血性有害事象であったことは注意に値する。ACS 患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験においても、日本人患者では本薬 90 mg 群でクロピドグレル群よりも出血性有害事象が多い傾向が示されていたことも踏まえると、OMI の適応で本薬 60 mg 1 日 2 回を投与中の患者において、ACS を生じた場合等にアスピリンと併用して投与する抗血小板薬としては、本薬よりもクロピドグレル等の他の抗血小板薬が優先して使われるべきと判断される根拠の一つが示されているものとする。OMI の適応で本薬 60 mg 1 日 2 回を投与中に ACS を発症した場合等の抗血小板薬の投与については、添付文書等での注意喚起や製造販売後の情報収集が必要と考える。クロピドグレル等の他の抗血小板薬が何らかの理由で使用できない場合以外に、本薬を 90 mg 1 日 2 回に増量して投与することが適切と考えられる場合があり得るのかも含めて、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。

7.R.3 ACS 及び OMI に係る製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。本剤 60 mg 及び 90 mg の使用実態下における、副作用の発現状況、使用上の注意から予測できない副作用の発現状況、心血管性イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発現状況等の有効性に関する情報、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について確認することを目的として、使用成績調査を行う。調査期間は調査開始から 5 年（登録期間は 2 年）、観察期間は 3 年間とし、連続登録方式にて、安全性評価症例として 1500 例を収集する。重点調査項目は、出血、呼吸困難及び徐脈性不整脈とし、発現時期、転帰及び発生時の処置、

リスク要因等について検討する。なお、投与開始後3カ月間のデータが全例固定された時点（調査開始から3年後）に中間の集計を実施し、中間報告書を作成する予定である。

本申請時点で予定される適応症はPCIが適用されるACS及びOMIであるが、以下の理由により、これらを冠動脈疾患の一連の病態として本使用成績調査の中で情報収集することが妥当と考える。ACS患者に対しては維持用量として本薬90mg1日2回が、OMI患者に対しては本薬60mg1日2回が使用される予定であるが、これらに加えて、本薬90mg1日2回で治療開始されたACS患者の一部は、本薬60mg1日2回に減量されOMIの治療に移行することが想定される。また、本薬60mg1日2回で治療されたOMI患者がACSを発症した場合には、本薬を90mg1日2回に増量して本薬の投与が継続されることも考えられる。このように本薬投与中に治療対象の病態が変化し得るが、本調査では、使用実態を広範に把握するため、本薬を初回投与した患者をACS又はOMIにかかわらず収集し、継続的に観察することとした。

目標症例数の設定根拠は、以下のとおりである。本薬の重要な特定されたリスクである出血及び呼吸困難、並びに重要な潜在的リスクである徐脈性不整脈に関連する有害事象の国際共同第Ⅲ相試験（PLATO試験、アジア共同第Ⅲ相試験及びPEGASUS試験）での発現率は1.3～24.1%であり、1000例規模の使用成績調査を行った場合、13～240例程度のイベントが収集できることから、これらの事象の発現時期や転帰等を検討することが可能と考える。以上を踏まえ、脱落例等を加味し、本調査では安全性解析対象として1500例を目標とする。安全性解析対象例として1500例を収集した場合、真の発現率が0.2%の未知の事象を95%の確率で少なくとも1件観察することが可能と考える。類薬であるクロピドグレルのACS患者を対象とした使用成績調査では、安全性解析対象3673例のうち53週以上継続された症例は2021例（55%）であり（*Cardiovasc Interv Ther* 2014; 29: 123-33）、本調査でもACS患者における1年後の投与継続率が同程度（50%）であると仮定すると、1年投与完了例として約750例を収集できる。重点調査項目のうち、最も発現率の低い徐脈性不整脈の真の発現率を1.3%と仮定した場合、95%以上の確率で1件以上を観察することができる症例数は250例であり、1年後の時点で750例を収集できていれば、適切な安全性評価を行うために十分な情報が得られると考える。

以上より、安全性解析対象として1500例収集することでACS及びOMI患者の使用実態下での安全性が確認できる。

機構は、以下のように考える。まず、ACSとOMIとでは患者背景を含めた患者の状態、本剤の使用理由、投与量等が異なり、本薬の安全性上の懸念点に異なる点もあると考えられることから、別々の調査として、製造販売後の情報収集及び評価を実施することが適切である。また、本薬60mg1日2回で治療されたOMI患者においてACSを発症した場合には、本薬を90mg1日2回に増量して継続投与されることも考えられるとの申請者の説明については、本薬を90mg1日2回に増量して継続投与される場合があることは否定しないが、ACS患者において、本薬は他のチエノピリジン系抗血小板薬の投与が望ましくない場合等にものみ使用を考慮する位置付けであると判断したことを踏まえると、そのような患者の多くでは、他のチエノピリジン系抗血小板薬の投与が本薬の増量よりも優先される判断がなされることを想定するべきである。

ACSの適応については、これまで実施された本薬の臨床試験成績から、日本人ACS患者ではクロピドグレルと比較して、出血性有害事象及び心血管イベントが多く発現する傾向が否定できないことを重視すべきであり、他の抗血小板薬の投与が困難であると判断された理由について情報収集すると共に、

製造販売後の出血性有害事象の発現状況及び有効性に関する心血管性イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発現状況に関する情報を収集することが必須である。

OMI の適応については、DAPT を継続するコンセンサスが明らかでない患者に投与することになり、アスピリン単独投与時より出血リスクは増加することになることから、本邦の臨床使用実態下での出血性有害事象の発現状況に関する情報を収集することが必須である。また、心血管イベントリスクが特に高く、ACS 発症後 1 年以上経過しても本薬を含めた DAPT が適切であると判断される患者集団は必ずしも明確ではないことから、医療現場の判断に基づき本薬の投与が選択された患者の背景、特に心血管イベントリスクが特に高いとの判断の根拠となったリスク要因についての情報を収集すると共に、本薬の有効性に関わる心血管性イベント（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の発現状況についての情報を収集することも必要である。さらに、本薬の投与開始理由、並びに ACS に対して本薬の投与が開始された後、発症から 1 年以上経過して本薬 90 mg 1 日 2 回から 60 mg 1 日 2 回に切り替えられた症例、本薬 60 mg 1 日 2 回投与中に ACS 等により PCI が施行され、本薬 90 mg 1 日 2 回に増量された症例についての情報を収集するとともに、本薬から他の抗血小板薬の 2 剤併用投与に切り替えられた症例についての情報もできる限り収集し、医療現場での本薬の ACS と OMI に対する投与の実態を把握する必要がある。

ACS 及び OMI いずれの適応においても収集すべき情報については、以下のように考える。出血リスクについては、高齢者等の出血のリスク因子を有する症例での出血性有害事象に関する情報収集が重要である。また、徐脈や呼吸困難等の本薬に特有と考えられるリスクについては、リスク因子、発現時期、その後の経過、有害事象について実施された治療の内容等も含めて、詳細に情報収集する必要がある。血清クレアチニン上昇については、臨床的に意味のある腎機能障害を生じる可能性も含めて、情報収集を行う必要がある。抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及びその他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性、CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った症例での術前の休薬期間や出血性有害事象の発現状況についても、情報収集が必要である。さらに、腎機能障害患者における障害の程度毎の出血性有害事象の発現状況についても検討する必要がある。

以上を踏まえ、使用成績調査の目標症例数についても ACS と OMI とで別々に設定する必要があると考える。

製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

8. 機構による承認申請書に添付するべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、PCI が適用される ACS（UA、NSTEMI、STEMI）における本薬の有効性は示唆されており、安全性の成績も踏まえると、既承認抗血小板薬とは作用機序及び副作用プロファイルの異なる本剤を、PCI が適用される ACS 患者のうち既承認のチエノピリジン系抗血小板薬の投与が好ましくない患者等にアスピリンとの併用下で投与する薬剤として、医療現場に提供することは可能と考える。また、ACS 発症後 1 年以上経過した OMI 患者のうち、アテローム血栓性イベントの発現リスクが特に高い患者における本薬の有効性は示唆されており、安全性の成績も踏まえると、アテローム血栓性イベントの発現リスクが特に高い ACS 発症後 1 年以上経過した OMI 患者のうち長期の抗血小板薬 2 剤併用投与に伴う出血リスクよりも、本薬による心血管イベント抑制効果のベネフィットが上回ると判断され

る患者にアスピリンとの併用下で投与する薬剤として、医療現場に提供することは可能と考える。また、本剤の投与対象、本剤投与中の安全性を高めるための具体的な注意喚起の内容及び情報提供等については、さらに検討が必要と考える。本薬の主たる薬理作用に起因する出血のリスクの他に、呼吸困難、徐脈といった本薬に特有の安全性上の留意点があることから、高齢者等の出血のリスク要因を有する患者における安全性等に加えて、これらについても製造販売後に情報収集し、適切に対応する必要がある。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 5 月 17 日

申請品目

[販 売 名]	ブリリント錠 60 mg、同錠 90 mg
[一 般 名]	チカグレロル
[申 請 者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 8 月 24 日

1. 審査内容

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

1.1 経皮的冠動脈形成術が適用される急性冠症候群について

1.1.1 臨床的位置付けについて

機構は、ブリリント錠（以下、「本剤」）の臨床的位置付けについて、以下のように判断した。チカグレロル（以下、「本薬」）は、既承認のチエノピリジン系の抗血小板薬とは異なり、P2Y₁₂受容体への結合が可逆的、代謝による活性化を必要としない等の特徴を有し、血液系や肝臓に重篤な副作用を惹起するような安全性プロファイルを有することが示されていないこと、PLATO 試験では、クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」）に優る本薬の有効性と臨床的に許容される安全性が示されたことから、経皮的冠動脈形成術（以下、「PCI」）が施行される急性冠症候群（以下、「ACS」）患者において、アスピリンと併用して使用する抗血小板薬の選択肢を広げる意味では、臨床現場に提供する意義のある薬剤であると考えられる。しかしながら、アジア共同第Ⅲ相試験における全集団及び日本人部分集団で示された本薬の有効性及び安全性のいずれもが、クロピドグレルと比較すると劣る傾向にあったことを踏まえると、本邦では、本薬は、他の既承認 P2Y₁₂受容体拮抗薬と同様に PCI 施行患者での 2 剤併用抗血小板療法（以下、「DAPT」）時の第一選択と位置付けることはできない。以上より、DAPT の適用が適切であるが、アスピリンと併用するクロピドグレル等のチエノピリジン系の抗血小板薬の投与が何らかの理由で望ましくない場合等にのみ使用を考慮する位置付けとすべき薬剤である旨を効能・効果に明確に記載し、出血リスクや、後述する呼吸困難、徐脈等の本薬に特有の副作用の対策が十分になされる状況を整備した上であれば、本薬を臨床現場に提供することが可能であると考えられる。

以上の機構の判断について、専門委員より、既存の抗血小板薬が使用できない患者も少なからずいることから抗血小板薬の選択肢を広げる薬剤として本薬を医療現場に提供する意義はあり、機構の判断は妥当との意見の他に、アジア共同第Ⅲ相試験の成績を踏まえると、日本人患者では本薬によるリスクとベネフィットのバランスが著しく悪く、そのような結果となった原因も不明であることから、本薬を本邦の医療現場に提供すべきではないとの意見、日本人患者が組み入れられたアジア共同第Ⅲ相試験において有効性の主要評価項目に関する本薬群のクロピドグレル群に対するハザード比 [95%信頼区間]

が 1.47 [0.88, 2.44] であったという結果からはクロピドグレルに比べ本薬では有効性が低いとしか判断できず、PLATO 試験の成績を国内で再現できている結果とはいえないことから、本邦における臨床の有効性があるとは判断できず、承認する根拠はないと考えるとの意見が出された。

以上の意見に対し、機構は、以下のように説明した。本薬の有効性については、大規模臨床試験でなければ統計学的に十分な検出力をもって群間比較ができないことから、可能であれば、大規模な検証試験に日本も参加すべきであったと考える。しかしながら、本邦における開発が海外より遅れて開始されたこと、用量の設定も含めて参加可能か判断するための情報が十分に得られていなかったこともあり、PLATO 試験に日本が参加できなかったという背景を考慮すると、実現可能な規模で日本人患者を対象とした臨床試験を別途実施し、PLATO 試験の成績と比較することにより日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性を推測するといった開発方針しか取り得なかったことはやむを得ない。なお、このような開発方針を取り得た理由の一部として、国内外の標準療法として使用されている類薬のクロピドグレルが、国内外において同じ用法・用量で同様の臨床的位置付けで使用されていることも挙げられる。日本人患者が参加した本薬のアジア共同第Ⅲ相試験においては、実施可能性の観点から全集団の目標症例数は 1 群 400 例、計 800 例（うち、日本人の目標症例数は 1 群 360 例、計 720 例）と設定されたが、仮にアジア共同第Ⅲ相試験においても PLATO 試験と同様の成績（有効性の主要評価項目のハザード比 0.84）が得られるとした場合、アジア共同第Ⅲ相試験の日本人の症例数規模では、有効性の主要評価項目のハザード比の 95%信頼区間の上限がおよそ 1.67 になると想定されていた。その点では、実際にアジア共同第Ⅲ相試験で得られたハザード比 1.47（日本人部分集団では 1.44）という結果は、事前に期待された成績とは言い難いものの、試験開始時に想定された範囲内の結果であったとも解釈できる。したがって、アジア共同第Ⅲ相試験の成績のみから、直ちに日本人において本薬の有効性がクロピドグレルに比べて明らかに劣るとまでは結論付けるべきではないと考える。大規模臨床試験である PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験の成績、並びに対照薬であるクロピドグレルの国内外での承認状況を踏まえると、本薬が一定の有効性を示す薬剤であると考えられ、承認に値しないとは結論付けられないと判断した。一方で、アジア共同第Ⅲ相試験では、有効性のみならず安全性についてもクロピドグレルより本薬で劣る傾向が示されたことは重要と考え、本邦においては、本薬はクロピドグレルと同じ位置付けとはならないと判断した。以上の点に加え、本薬がチエノピリジン系の抗血小板薬とは異なる作用機序及び副作用プロファイルを有することも考慮し、PCI が適用される ACS 患者で DAPT の適用が適切であるが、チエノピリジン系の抗血小板薬が副作用の発現等の何らかの理由により使用できない場合にのみそれらの代わりに用いる抗血小板薬という位置付けで本薬を本邦の医療現場に提供する意義はあると判断した。

以上の機構の説明に対し、専門委員より、機構の判断は妥当との意見の他に、日本人患者ではクロピドグレルに比べてリスク・ベネフィットのバランスが悪い可能性が示されていること自体問題であり、承認すべきではないとの意見、日本人患者で本薬が一定の有効性を示すと判断できる根拠は不明であり、仮に本薬を承認した場合、アジア共同第Ⅲ相試験の成績及び機構の判断が適切に医療現場に伝わらず、PLATO 試験の成績ばかりが取り上げられた結果、適正使用がなされないことが懸念されるとの意見が出された。

機構は、PLATO 試験の成績や国内外の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の承認状況を踏まえると、本薬は臨床現場に提供する意義がないとまでは言えない薬剤であると考えられ、実際にアジア共同第Ⅲ相試験で得られたハザード比 1.47（日本人部分集団では 1.44）という結果は、上述のとおり、試験開始時に想定された範囲内の結果であったとも解釈できることやアジア共同第Ⅲ相試験では 85%（614 例）の患者でステン

トが留置され、現在 DAPT が標準治療とされているステント留置後に、本薬群においてステント血栓症が 1 例も発現しなかったことを踏まえると、本薬が一定の有効性を示す薬剤であると判断でき、当該成績を以て直ちに承認に値しないとは結論付けられないと判断した。一方で、アジア共同第Ⅲ相試験では、有効性のみならず安全性についてもクロピドグレルに比べて本薬で劣る傾向が示されたことは重要と考え、本邦においては、本薬はクロピドグレルに置き換わるような位置付けとはならないと判断した。以上を踏まえ、少数例ながら副作用の発現等によりクロピドグレル等の既承認のチエノピリジン系抗血小板薬が使用できない患者もおり、そのような患者の PCI 施行時にはクロピドグレルよりリスク・ベネフィットのバランスが悪い薬剤であっても P2Y₁₂ 受容体拮抗薬が必要となることも想定されることから、当該患者のみに投与できる抗血小板薬としてであれば、本薬を臨床現場に提供することは可能と最終的に判断した。ただし、本剤が上述のような位置付けであることをより明確に示す効能・効果とすること（「1.1.2 効能・効果について」の項参照）、本邦の医療現場にアジア共同第Ⅲ相試験の成績を周知するとともに、本剤の適正使用を徹底するための方策を設けることが必要と判断した。

機構は、本剤の適正使用を徹底するための方策を設けるよう求めた。申請者は、本剤の適正使用の徹底のために、本剤の効能・効果に該当する患者であることを確認するチェックリストを本剤の全納入施設に配布すること、本剤の使用理由に関する情報を収集・評価し、定期的に規制当局に報告すること等を行うと回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

1.1.2 効能・効果について

機構は、本薬は、クロピドグレルと同様に PCI が適用される ACS 患者において心血管イベントの抑制効果を期待してアスピリンと併用投与する薬剤ではあるものの、アジア共同第Ⅲ相試験の結果を踏まえると、クロピドグレルとの比較では本薬の有効性と安全性のいずれもが劣る可能性が否定できないことから、クロピドグレル等のチエノピリジン系抗血小板薬の投与が何らかの理由で望ましくない患者で使用を考慮する位置付けである旨を効能・効果に明確に記載すべきであると判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、本剤の承認を可とするのであれば、本剤の使用をクロピドグレルと同じ位置付けの類薬が投与できない場合に厳格に制限するような効能・効果とすべきとの意見が出された。機構は、効能・効果、並びに「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のとおりとすることが適切と考える旨説明し、機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を以下のとおりとし、「効能・効果に関連する使用上の注意」で以下のように注意喚起することが妥当と判断した。

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）（ただし、アスピリンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限り）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ アスピリンと併用すべき本剤以外の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬等の抗血小板剤の投与が副作用の発現等により困難な場合に、本剤の使用を考慮すること。
- ・ 本剤の投与に際しては、「臨床成績」及び「副作用」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全

性を十分に理解した上で投与すること。

1.1.3 用法・用量について

1.1.3.1 用法・用量について

アジア共同第Ⅲ相試験での有効性と安全性の成績は、日本人ではクロピドグレルよりも本薬の有用性が劣る可能性を否定できないものであったが、現時点では、アジア共同第Ⅲ相試験で用いられた初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg 1 日 2 回投与とする以外のエビデンスはなく、申請時用法・用量のとおり、初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg 1 日 2 回投与とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のとおりとすることが妥当と判断した。

用法・用量

通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を 180 mg、2 回目以降の維持用量を 90 mg として、1 日 2 回経口投与する。

1.1.3.2 アスピリンの用量について

PLATO 試験において、米国における本薬の有効性の成績が米国以外の地域と比較して劣る結果であった原因について、申請者は、100 mg/日を超える高用量のアスピリン投与例が多かったことを理由として挙げたが、日本人部分集団では大部分の患者でアスピリンの投与量が 100 mg/日以下であったアジア共同第Ⅲ相試験において本薬の有効性がクロピドグレルよりも劣る傾向がみられた原因をアスピリンの投与量に帰すことはできないとした機構の判断、日本の実臨床においては、PCI が施行される ACS 患者でのアスピリンの維持投与量は 100 mg/日以下が一般的であることを踏まえ、本邦での添付文書においては、「アスピリン（81～100 mg/日）と併用すること」のみを規定することが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項におけるアスピリンの用量に関して「アスピリン（維持用量として 81～100 mg/日）と併用すること。」と規定するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.1.4 出血リスクについて

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験で設定された症例数では出血リスクについて厳密な評価はできないが、Major bleeding、Minor bleeding 及び Minimal bleeding の各項目、並びに出血の複合評価項目のいずれの事象においてもクロピドグレル群より本薬群で多く発現していることから、本邦の添付文書上で出血リスクについて十分に注意喚起・情報提供する必要があるとした機構の判断、臨床的に重要と考えられる頭蓋内出血のリスクについては、PLATO 試験の成績及びアジア共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団の成績からクロピドグレルによるリスクと同程度と判断されるため、本薬でも注意する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、特に高齢者及び低体重の患者では慎重に投与する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、「低体重の患者」も「慎重投与」とするよう求め、申請者は適切に対応した（高齢者に対する注意喚起は「1.1.11 高齢者の安全性について」の項参照）。

1.1.5 徐脈のリスクについて

PLATO 試験のホルター心電図測定サブスタディにおける結果から、クロピドグレルと比較して、本薬では、特に投与初期に洞不全等に基づく徐脈を生じるリスクが高いと判断できること、PLATO 試験では、5 秒以上の洞停止も約 2%にみられており、ACS 患者においては、原疾患に起因する徐脈を生じる可能性があることから、添付文書において、本薬により洞不全等の徐脈を生じるリスクについて十分注意喚起し、既に徐脈のある患者、徐脈の発現リスクの高い患者（洞不全症候群、第 2 度、第 3 度房室ブロックを有する患者等）は、「慎重投与」とし、本剤の投与をできるだけ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した機構の判断は、専門委員により支持された。

また、アジア共同第Ⅲ相試験で、β 遮断薬の併用なしに比べて併用ありで、徐脈に関連する有害事象が多い傾向が認められたことから、本邦では β 遮断薬との併用は慎重に行う旨添付文書において注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、「徐脈の発現リスクの高い患者（洞不全症候群、第 2 度、第 3 度房室ブロックを有する患者等）」及び「β 遮断薬を投与中の患者」を「慎重投与」とし、「重要な基本的注意」の項で、徐脈の発現リスクの高い患者への本剤の投与は避けることが望ましい旨注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.1.6 呼吸困難のリスクについて

PLATO 試験とアジア共同第Ⅲ相試験のいずれにおいても、本薬群での呼吸困難に関連する有害事象は、クロピドグレル群よりも多く、呼吸困難は本薬の重要な副作用の一つと判断できることから、機構は、基本的には喘息等の呼吸器疾患を有する患者やうっ血性心不全の合併等により呼吸困難を有する患者では本薬を敢えて選択しないことが望ましいと判断した。また、PLATO 試験では、ベースライン時に呼吸困難があるか、呼吸困難を生じ易いような病態（慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）、喘息、うっ血性心不全）を有する患者では、そのような病態を有さない患者と比較して、本薬により呼吸困難に関連する有害事象を発現するリスクが高い傾向がみられたことから、呼吸器疾患（COPD、気管支喘息等）を有する患者は「慎重投与」とし、呼吸器疾患の有無に関わらず、本剤投与時には、呼吸困難等の自覚症状の発現に十分注意し、呼吸困難の発現時に適切な対応がとられるように添付文書上の記載を整備することが適切と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、「COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患を有する患者」を「慎重投与」とし、「重要な基本的注意」の項において、「COPD、気管支喘息等の呼吸器疾患やうっ血性心不全の合併等により呼吸困難を発現する可能性のある患者への本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。また、本剤投与中に呼吸困難が発現した場合には、適切な検査を行い、必要に応じて処置を行うこと。症状の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。」と注意喚起するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.1.7 血清クレアチニン上昇、腎機能障害の発現リスクについて

PLATO 試験では、クロピドグレル群と比較して、本薬群でより程度の大きい血清クレアチニン値の上昇がみられたが、少なくとも試験期間内では、両群間に急性腎不全、乏尿等の重篤な有害事象の発現状況に差はなく、アジア共同第Ⅲ相試験でも、クロピドグレル群に比べて本薬群で明らかに血清クレアチ

ニン上昇のリスクが高い傾向はみられていないことから、本薬による血清クレアチニン上昇リスクについて、添付文書上で情報提供した上で、通常の ACS 患者の診療における血液検査の頻度で血清クレアチニンを含めた腎機能に関するモニタリングの実施により経過観察することが適切であるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.1.8 血清尿酸値の増加について

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験のいずれにおいても、本薬投与期間中には、血清尿酸値の明らかな増加がみられていること、本薬の長期投与に際しては、痛風発作のリスクが増加しないとする根拠もないことから、添付文書において、高尿酸血症及び痛風のリスクについて情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.1.9 肝機能障害患者への投与について

機構は、PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験を含む本薬の臨床試験において、中等度から高度の肝機能障害患者は除外されていたが、肝機能障害の進行により凝固因子の産生が低下するため、重度の肝機能障害を有する患者への本薬の投与は望ましくないこと、欧米での肝障害患者に対する注意喚起の状況や、アジア共同第Ⅲ相試験において、日本人での本薬による出血リスクがクロピドグレルよりも高い可能性が示されたことを踏まえ、中等度以上の肝機能障害（重度を含む）患者を禁忌とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「中等度又は重度の肝障害のある患者」を「禁忌」とするよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

1.1.10 腎機能障害患者への投与について

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における腎機能で層別した本薬の有効性及び安全性の成績、並びに本薬及び活性代謝物である AR-C124910XX の薬物動態は腎機能低下により大きな影響を受けないことを考慮すると、本薬はいずれの腎機能障害の程度の患者においても投与を可能とすることが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.1.11 高齢者の安全性について

アジア共同第Ⅲ相試験の成績から、日本人患者ではクロピドグレルと比較して本薬による出血リスクが高い可能性が否定できないこと、当該試験において 75 歳以上で Major bleeding の発現率が高くなる傾向がみられたこと、本薬投与時に限らず一般的に高齢者では出血リスクが高いことから、高齢者を「慎重投与」とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「高齢者」を「慎重投与」とするよう求め、申請者は適切に対応した。

1.1.12 脳梗塞又は一過性脳虚血発作の既往歴のある患者への投与について

「1.2.12 脳梗塞又は一過性脳虚血発作の既往歴のある患者への投与について」の項のとおり、専門協議での議論を踏まえ、これらの患者を「慎重投与」とした上で、「重要な基本的注意」の項において、PEGASUS 試験では試験の途中で、虚血性脳卒中の既往のある患者が除外される規定に変更されたこと

や、当該患者では出血リスクが高まることを考慮し、本薬の投与の可否を慎重に判断する必要がある旨、注意喚起することが妥当とした機構の判断は、最終的に専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者」を「慎重投与」とし、「重要な基本的注意」の項で「脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者では、出血のリスクが特に高まる可能性があるため、本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。〔陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PEGASUS 試験）では、出血リスクを考慮して、虚血性脳卒中の既往歴のある患者の組入れが中止された。〕」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.1.13 冠動脈バイパス術及びその他の侵襲的手技（手術等）を施行予定の患者における対応について

PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験における、冠動脈バイパス術（以下、「CABG」）実施例での出血の発現状況や、本薬の休薬期間が長期化することに伴う心血管イベントリスクの上昇を考慮し、添付文書においては、CABG 等の侵襲的治療時の目安として、本薬の投与を5日以上前に中止することを考慮するよう注意喚起を行うことが妥当とした機構の判断、現時点では、CABG 以外の侵襲的手技の際の本薬の休薬期間と出血リスクに関する情報がないものの、欧米の添付文書では、本薬の休薬期間が具体的に規定されていることを考慮すると、本邦でも目安となる休薬期間を提示すること、及び休薬期間中には血栓症、塞栓症のリスクが高まる可能性があり、適切な対策を講じる必要がある旨を注意喚起することが望ましいとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項で「本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、5日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることができない場合は重大な出血リスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.1.14 抗凝固薬との併用について

本薬の対象患者のうち、心房細動の合併等により既に抗凝固薬が投与されている患者では、アスピリン、本薬及びワルファリン等の経口抗凝固薬の3剤併用により、出血リスクが高まることが想定されるが、これまでに得られている情報は非常に少ないことから、現時点では、抗凝固薬との併用時の危険性について、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載するとともに、「併用注意」の項にも記載して注意喚起を行うことが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「アスピリン及び本剤にさらに経口抗凝固剤を併用する場合には、出血のリスクが高まる可能性があるため十分注意すること。」との注意喚起を追加するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.1.15 強い CYP3A 誘導剤との併用について

本薬と強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの併用試験で認められたような著しい本薬の曝露量の減少が起きた場合、本薬の有効性が得られずに患者が致死状況に陥る可能性があることを踏まえ、

リファンピシン等の強い CYP3A の誘導剤は併用禁忌とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、強い CYP3A 誘導剤を併用禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

1.1.16 強い CYP3A 阻害剤との併用について

本薬と強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールの併用時には本薬の C_{max} 及び AUC が 135% 及び 632% 増加することを踏まえると、強い CYP3A 阻害剤は併用禁忌とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、強い CYP3A 阻害剤を併用禁忌とするよう求め、申請者は適切に対応した。

1.2 陳旧性心筋梗塞について

1.2.1 臨床的位置付けについて

PEGASUS 試験全体で示されたアスピリンと本薬による DAPT の心血管イベント抑制効果の大きさとその長期継続に伴う出血性副作用のリスクを踏まえ、さらに、PEGASUS 試験の対象となった背景を有する日本人では外国人に比べてベースラインの心血管イベント発現リスクが低い傾向にあることや、PEGASUS 試験の日本人部分集団の成績を考慮し、日本人でのリスク・ベネフィットバランスが全集団の成績で示されたものよりは悪い可能性が否定できないと機構は判断した。それらを考慮すると、PEGASUS 試験の組入れ基準を満たす患者全てが本薬の適切な投与対象であるとは考えにくく、本邦では、PEGASUS 試験の組入れ基準を満たすことのみならず、患者背景、冠動脈病変の状況、留置したステントの種類等の影響を加味した上で、心筋梗塞発症後 1 年以上経過した時点においても、心血管イベント発現リスクが特に高いと判断され、出血性有害事象の発現する可能性を考慮しても、より長期の DAPT が適切と考えられるような陳旧性心筋梗塞（以下、「OMI」）患者においてのみ、本薬が治療の選択肢となり得ると機構は判断した。また、OMI においては、ACS と異なり、本薬以外の P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の投与が可能か否かにかかわらず、心血管イベントの発現リスクの特に高い背景を有する患者に使用する薬剤と位置付けることが適当であるが、以上の状況から、OMI 患者において、本薬を用いた DAPT が適切であるのか否かは、患者の背景因子、心血管イベントの発現リスク、副作用の発現状況、PEGASUS 試験成績等も考慮した上で、医療現場で個別に判断されるべきであり、OMI に対する DAPT の期間も個別に考慮されるべきであると機構は判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、心血管イベントが特に高いということを具体的にどのように判断するのか明確化が必要との意見が出された。

機構は、心血管イベント発現リスクが特に高いとの判断については、現時点でコンセンサスのある明確な判断基準はないため、「1.2.2 対象患者及び効能・効果」の項で示したとおり、PEGASUS 試験で規定されたリスク因子のいずれかを有することに加えて、冠動脈病変の状況や留置したステントの種類、国内外ガイドラインで考察されている高血圧、喫煙、高脂血症、肥満等のリスク因子の有無を含めて患者の血栓リスクを総合的に考慮し、臨床現場で個別に、本薬 60 mg 1 日 2 回投与を用いた DAPT によるリスク低減が必要と考える患者を本薬とアスピリンの併用投与の対象とすることが適切と考えると説明し、最終的に、機構の判断は専門委員により支持された。

1.2.2 対象患者及び効能・効果について

PEGASUS 試験の成績から、本薬は、OMI 患者において心血管イベントの抑制効果を期待できる薬剤ではあるものの、PEGASUS 試験に組み入れられた日本人患者でのプラセボ群のイベント発現率は試験全体よりも低く、日本人においては必ずしも試験全体と同程度にイベント発現リスクが高い患者群とはみなせないこと等も考慮すると、日本人におけるリスク・ベネフィットのバランスは試験全体よりも悪い可能性が否定できず、本邦では、PEGASUS 試験の対象とされた選択基準を満たす患者であっても、即座に本薬の適切な投与対象であるとは判断できないとした機構の判断、PEGASUS 試験の対象に該当する患者のうち、心筋梗塞発症後 1 年以上経過していても、特に血栓性イベントの発現リスクが高く、アスピリン単独よりも強力な抗血小板作用が必要と判断される症例においてのみ使用を考慮すべき薬剤との位置付けであることを、以下のように、効能・効果及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に明確に記載すべきとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び「効能・効果に関連する使用上の注意」は、以下のとおりとすることが妥当と判断した。

効能・効果

以下のリスク因子を 1 つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合

65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤は、65 歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2 回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満）のうち 1 つ以上を有する陳旧性心筋梗塞患者であって、さらに、患者背景、冠動脈病変の状況等から、イベント発現リスクが特に高く、出血の危険性を考慮しても、抗血小板剤 2 剤併用療法の継続が適切と判断される患者にのみに投与すること。
- ・ 心筋梗塞の発症後 1 年未満の患者における本剤 60 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性は確立していない。

1.2.3 用法・用量について

PEGASUS 試験における日本人部分集団の各用量群の成績を比較すると、日本人では本薬のリスク・ベネフィットバランスが試験全体と異なる可能性が否定できないものの、PEGASUS 試験全体として本薬の適切な有効性及び安全性の評価が可能となる開発計画とされており、日本人のみでは十分な有効性と安全性の評価が行えない試験デザインであったこと、投与中止例の評価や薬力学的な作用からの考察等を踏まえると、試験全体の有効性及び安全性の成績に基づいて選択された 60 mg 1 日 2 回を用法・用量とする以外の選択肢はなく、日本人 OMI 患者における用法・用量を申請時用法・用量のとおり、60 mg 1 日 2 回とすることは妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、より長期にわたる本薬とアスピリンの併用投与は出血リスクの増加を伴うため、投与期間については、各時点において想定される患者毎の心血管イベント発現リスクと出血リスクの評価に基づき、リスク・ベネフィットのバ

ランスを検討した上で、医療現場で個別に投与継続又は中止が判断されるべきとした機構の判断も、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のとおりとすることが妥当と判断した。また、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で「陳旧性心筋梗塞における本剤の投与期間については、アテローム血栓性イベント発現リスクと出血リスクを考慮した上で症例毎に判断すること。」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

用法・用量

通常、成人には、チカグレロールとして1回 60 mg を1日2回経口投与する。

1.2.4 出血リスクについて

PEGASUS 試験に組み入れられた日本人症例数は少なく、本薬投与時の日本人の出血リスクの評価には限界があるものの、本薬投与時には、頭蓋内出血等の重篤な出血に留意すると共に、特に胃腸出血の発現率が高いことについても、添付文書の「副作用」の項での注意喚起が必要であるとした機構の判断、アスピリン単剤投与時に比べて、本薬を用いた DAPT では出血リスクが増加することは明らかであること等を踏まえると、OMI 患者における本薬を用いた DAPT については、出血性有害事象の発現に十分注意する必要がある旨を、添付文書で注意喚起することが適切とした機構の判断、PEGASUS 試験において、非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下、「NSAID」）投与中又は投与終了直後の出血が多かったとの結果であったことを踏まえると、本薬投与中の NSAID の併用は出血リスクを高める可能性があるため、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起を行うことが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員より、特に高齢者、低体重患者においては十分な注意が必要であるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、「低体重の患者」も「慎重投与」とするよう求め、申請者は適切に対応した（高齢者に対する注意喚起は「1.2.11 高齢者の安全性について」の項参照）。

1.2.5 徐脈のリスクについて

PEGASUS 試験で認められた徐脈性不整脈に関連する可能性がある有害事象は、全集団及び日本人部分集団ともに、プラセボ群に比べて本薬群で発現例数が多く、注目すべき所見として浮動性めまい、低血圧、失神が認められたことから、OMI 患者においても ACS 患者と同様に本薬投与時の徐脈、めまい、低血圧、失神等の徐脈性不整脈に関連する可能性のある有害事象の発現リスクについて、添付文書上で十分に注意喚起することが必須とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書で ACS と同様の注意喚起を行うことを求め、申請者は適切に対応した。

1.2.6 呼吸困難のリスクについて

呼吸困難に関連する有害事象は、ACS 患者を対象とした PLATO 試験やアジア共同第Ⅲ相試験と同様に、PEGASUS 試験においても本薬群でプラセボ群より多く発現しており、呼吸困難に関連する有害事象により本薬の投与中止に至った症例が多いと考えられることから、ACS と同様の注意喚起が必要とした機構の判断、本薬投与中は常に呼吸困難に関連する有害事象の発現リスクがあるが、PEGASUS 試

験の結果から、本薬の投与開始直後から約1カ月は呼吸困難に関連する有害事象の発現に特に注意する必要があると考えられることについても情報提供することが必要とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書でACSと同様の注意喚起を行うこと、医療従事者向け資材において、臨床試験における呼吸困難に関連する有害事象の詳細な発現状況（好発時期、回復状況等）を情報提供することを求め、申請者は適切に対応した。

1.2.7 血清クレアチニン上昇、腎機能障害の発現リスクについて

PEGASUS 試験では、本薬投与期間中に血清クレアチニン値が上昇する傾向が認められたものの、プラセボ群と比較して明らかに大きく増加する傾向はみられていないことから、ACSと同様に、現時点では、本薬による血清クレアチニン上昇リスクについては、類薬であるクロピドグレルと同様に添付文書上で情報提供した上で、通常の OMI 患者の診療における血液検査の頻度で血清クレアチニンを含めた腎機能のモニタリングを行うことが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2.8 血清尿酸値の増加について

PEGASUS 試験においても、ACS 患者を対象とした PLATO 試験及びアジア共同第Ⅲ相試験と同様に、本薬による高尿酸血症のリスクが示されていること、PEGASUS 試験ではプラセボ群に比べて本薬群で痛風を発現した患者が多く認められていることから、添付文書において、高尿酸血症及び痛風のリスクについて情報提供するとともに、本薬の投与期間中には高尿酸血症及び痛風発作の発現リスクに留意することが必要である旨を注意喚起することが必要とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において、「高尿酸血症、痛風又は尿酸腎症の既往のある患者」を「慎重投与」とするよう求め、申請者は適切に対応した。

1.2.9 肝機能障害患者への投与について

「1.1.9 肝機能障害患者への投与について」の項のとおり、ACS の適応においては、中等度以上の肝機能障害（重度を含む）患者を禁忌とすることが妥当と判断した。

機構は、OMI 患者を対象とした PEGASUS 試験では中等度の肝機能障害患者が組み入れられる規定であったが、実際に組み入れられた中等度の肝機能障害患者の数は非常に少ないこと等から、中等度以上の肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性を十分に評価することは困難であり、さらに重度の肝機能障害を有する患者では、凝固因子の産生が低下して出血の危険性がさらに増加すると考えられるため、そのような重度の肝機能障害患者に本薬を投与した際のリスクの大きさの推定は難しく、当該患者への本薬投与は望ましくないと考える。欧米での肝障害患者に対する注意喚起の状況も踏まえると、本邦では OMI 患者においても、中等度以上の肝機能障害（重度を含む）患者を禁忌とすることが妥当と判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見の他に、中等度以上の肝機能障害患者での安全性は確立していないとの判断が科学的であり、明確な根拠がない限り禁忌とすることは望ましくないとの意見が出された。

機構は、以下のように説明した。本薬は、肝代謝をうけるため、肝機能障害患者では、曝露量が増加するおそれがあり、それに伴い出血リスクが増加する可能性は十分に想定される。しかしながら、中等度以上の肝機能障害患者における曝露量の上昇の程度は不明であり、重度の肝機能障害患者は

PEGASUS 試験には組み入れられず、中等度の肝機能障害患者は当該試験に組み入れ可能ではなかったものの、「中等度肝障害患者」での本薬の安全性の評価は困難であったこと、PEGASUS 試験における日本人部分集団の出血リスク等も踏まえると、OMI の適応においても、ACS の適応と同様に中等度以上の肝障害患者を禁忌とすることが妥当と考える。以上の機構の説明を踏まえ、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「中等度又は重度の肝障害のある患者」を「禁忌」とするよう求め、申請者は適切に対応した。

1.2.10 腎機能障害患者への投与について

機構は、ACS 患者を対象とした PLATO 試験、アジア共同第Ⅲ相試験及び OMI 患者を対象とした PEGASUS 試験の有効性及び安全性の成績、並びに本薬及び活性代謝物である AR-C124910XX の薬物動態は腎機能低下により大きな影響を受けないという薬物動態学的な特徴を考慮すると、本薬はいずれの程度の腎機能障害患者においても投与を可能とすることが適切であるが、PEGASUS 試験の全集団及び日本人部分集団の成績から、クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満の集団では、本薬 60 mg 群、90 mg 群で、他のいずれのサブグループよりも Major or Minor bleeding の発現率が高い結果であったことを踏まえると、添付文書で「腎機能障害患者」を「慎重投与」として注意喚起を行うことが必要であると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、効能・効果で「末期ではない腎機能障害」を有する患者を明示している一方で当該患者を「慎重投与」とすることに矛盾はないのかとの意見が出された。機構は、以下のように説明した。PEGASUS 試験において、本薬群の中等度以上の腎機能障害を有する部分集団は軽度の腎機能障害及び正常腎機能の部分集団と比べて出血リスクが増加する傾向が示されている。腎障害がある患者は血栓性イベントリスクが高い一方、出血リスクも高いという両面があるため、当該患者を「慎重投与」としても問題はないと考える。以上の機構の説明を踏まえ、最終的に、機構の判断は専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「腎機能障害患者」を「慎重投与」とするよう求め、申請者は適切に対応した。

1.2.11 高齢者の安全性について

PEGASUS 試験では、高齢者で明らかに本薬による出血リスクが高まる傾向は示されなかったものの、PLATO 試験やアジア共同第Ⅲ相試験の結果も踏まえると、本薬の投与に際しては特に高齢者で出血性有害事象の発現に注意する必要があることから、高齢者を「慎重投与」とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「高齢者」を「慎重投与」とするよう求め、申請者は適切に対応した。

1.2.12 脳梗塞又は一過性脳虚血発作の既往歴のある患者への投与について

機構は、PEGASUS 試験では試験の途中で安全性上の懸念から虚血性脳卒中の既往を有する患者の組入れが中止されたこと、一過性脳虚血発作（以下、「TIA」）の既往を有する患者の組入れもごく少数例であったため、現時点では脳梗塞又は TIA の既往のある OMI 患者における本薬長期投与時の有効性及び安全性について十分な評価はできないこと、本薬の成績ではないものの、虚血性脳卒中の既往を有す

る患者において抗血小板薬が頭蓋内出血のリスクを増加させる可能性があるとの報告が複数みられていること等を考慮すると、リスク・ベネフィットバランスの観点から、虚血性脳卒中又は TIA の既往を有する患者への本薬の投与は推奨されず、「禁忌」とすることが適切と判断した。さらに、脳梗塞又は TIA の既往歴のある患者への本薬の投与を ACS 患者でのみ許容することは、医療現場での混乱が想定されることから、ACS 患者においても本薬の投与を制限することが適切であると判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見の他に、本薬の成績に基づかず当該患者を禁忌とすること、当該患者に使用することが推奨されないことをもって禁忌とすることは適切ではないのではないかとの意見が出された。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、以下のように判断した。ACS 患者では PLATO 試験で脳梗塞又は TIA の既往のある患者集団においてクロピドグレルに比して明らかにリスク・ベネフィットが劣る傾向は認められなかったこと、アジア共同第Ⅲ相試験でも当該集団で明らかにリスク・ベネフィットが PLATO 試験と異なる傾向は認められていないことから、現時点で当該患者への投与を制限することが適切とまでは言い切れない。また、類薬の情報に基づき PEGASUS 試験では試験の途中から脳梗塞の既往のある患者が除外されたが、上記の成績も考慮すると、OMI でのみ本薬投与時に脳梗塞又は TIA の既往のある患者では、既往のない患者と比してリスク・ベネフィットが著しく劣るとまでは推測しがたく、現時点で当該患者への投与を制限することが適切とまでは言い切れない。しかしながら、アジア共同第Ⅲ相試験では日本人の当該患者集団でクロピドグレルに比して出血リスクが高い可能性が示唆されていること、PEGASUS 試験には安全性上の懸念から脳梗塞の既往を有する患者の組入れが中止されたことを踏まえ、これらの患者は「慎重投与」とした上で、「重要な基本的注意」の項において、PEGASUS 試験では試験の途中で、安全性への懸念から虚血性脳卒中の既往のある患者が除外される規定に変更されたことや、当該患者では出血リスクが高まることを考慮し、本剤の投与は避けることが望ましく、投与する場合は慎重に投与する必要がある旨、注意喚起することが妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、「脳梗塞又は一過性脳虚血発作 (TIA) の既往歴のある患者」を「慎重投与」とし、「重要な基本的注意」の項で「脳梗塞又は一過性脳虚血発作 (TIA) の既往歴のある患者では、出血のリスクが特に高まる可能性があるため、本剤の投与は避けることが望ましい。止むを得ず、これらの患者に投与する場合は慎重に投与すること。〔陳旧性心筋梗塞患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PEGASUS 試験) では、出血リスクを考慮して、虚血性脳卒中の既往歴のある患者の組入れが中止された。〕」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.2.13 本薬 60 mg 1 日 2 回から 90 mg 1 日 2 回への切替えについて

PEGASUS 試験では、治験薬投与中に ACS の発症等で PCI を施行し、DAPT が必要と判断された場合、本薬群では「本薬 90 mg 1 日 2 回とクロピドグレルのプラセボの投与」、プラセボ群では「クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回と本薬のプラセボの投与」に移行するデザインであった。機構は、移行症例における出血性有害事象の発現状況や PCI が適用される ACS 患者を対象としたアジア共同第Ⅲ相試験の成績も踏まえると、OMI の適応で本薬 60 mg 1 日 2 回を投与中の患者で ACS を生じた場合等にアスピリンと併用して投与する抗血小板薬としては、本薬よりもクロピドグレル等のチエノピリジン系抗血小板薬が優先して使われるべきと判断される根拠の一つが示されていると考える。以上より、OMI の適応で本薬 60 mg 1 日 2 回を投与中に ACS を発症した場合には、本剤の PCI が適用される ACS に係る効能・効

果及び「効能・効果に関連する使用上の注意」の内容を考慮して本剤投与の適否を判断する必要がある旨の注意喚起を添付文書で行う必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、OMI に対して本剤が投与されている患者で ACS が発症した場合には、ACS に係る「効能・効果に関連する使用上の注意」の内容に従い、ACS に対する DAPT に適した薬剤を改めて検討する必要がある旨の注意喚起を追加するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 ACS 及び OMI に係る製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、ACS と OMI とでは患者の状態を含めた患者背景、本剤の使用理由、投与量等が異なり、本薬の安全性上の懸念に異なる点もあると考えられることから、別々に製造販売後調査及び評価を行うことが適切と考える。また、製造販売後調査においては、ACS 及び OMI いずれの適応においても、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 出血リスク（特に出血のリスク因子を有する症例での出血リスク）
- ・ 徐脈や呼吸困難の発現リスク（リスク因子、発現時期、その後の経過、有害事象について実施された治療の内容等も含めて）
- ・ 血清クレアチニン上昇及び腎機能障害の発現リスク
- ・ 抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤及びその他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性
- ・ CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った症例での術前の休薬期間や出血性有害事象の発現リスク
- ・ 腎機能障害患者における障害の程度毎の出血性有害事象の発現リスク
- ・ 高齢者での安全性（出血性有害事象、出血以外の有害事象）

ACS を対象とした製造販売後調査においては、さらに以下の点を追加で情報収集すべきと考える。

- ・ 本薬の投与が選択された患者の患者背景と心血管イベントの発現状況
- ・ 本薬の投与開始理由（他剤が選択されず、本薬が適切と判断された理由）

OMI を対象とした製造販売後調査においては、さらに以下の点を追加で情報収集すべきと考える。

- ・ 本薬の投与が選択された患者の患者背景（特に心血管イベントリスクが高いとの判断の根拠となったリスク要因）と心血管イベントの発現状況
- ・ 本薬の投与開始理由
- ・ ACS に対して本薬の投与が開始された後、発症から 1 年以上経過して本薬 90 mg 1 日 2 回から 60 mg 1 日 2 回に切り替えられた症例における安全性及び有効性
- ・ 本薬 60 mg 1 日 2 回投与中に ACS の発症により PCI が施行され、本薬 90 mg 1 日 2 回に増量された症例や本薬から他の抗血小板薬の 2 剤併用投与に切り替えられた症例における安全性及び有効性

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。機構の指摘の点について製造販売後調査で検討できるよう対応する。ただし、医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項や使用成績調査（案）における重点調査項目として注目して評価すべき有害事象（出血、呼吸困難、徐脈性不整脈）は両適応症で共

通であること、使用成績調査において収集すべき情報（有害事象、心血管イベントの発現状況、患者背景、本剤の投与状況、併用薬の使用状況、冠血行再建術やその他の侵襲的手技の実施状況等）も両適応症で共通であること、本剤の使用開始理由については適応症毎に収集する情報が異なるが、本剤の使用目的を分けて集計することが可能であることから、1つの調査の中で ACS 及び OMI に対して本剤を使用した場合の両方の情報を収集しても、適応症毎の安全性等の集計・評価が可能であると考ええる。また、ACS と OMI が一連の病態であることを踏まえると、同一医療機関に対し適応症毎に別々の調査として実施した場合、調査実施医療機関の負担の増加から、調査への協力が得られにくいおそれもある。したがって、ACS と OMI は1つの使用成績調査として実施する。

機構は、ACS と OMI についてそれぞれに適切に情報収集ができ、十分な評価が可能であるとの申請者の説明を踏まえ、1つの使用成績調査として実施するとの申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 47 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 48 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 47：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 出血 ・ 呼吸困難 ・ アナフィラキシー、血管浮腫 ・ 徐脈性不整脈 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 薬物相互作用 ・ 腎機能障害 ・ 痛風関連事象 ・ 高齢者における安全性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能障害患者における安全性 ・ 腎機能障害患者における安全性 ・ 抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、その他の出血傾向を助長する可能性のある薬剤との併用時の安全性 ・ CABG やその他侵襲的手技（手術等）を行った患者における安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 心血管イベントに対する効果 		

表 48：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向資材の作成と提供 ・ 患者向資材の作成と提供 ・ 市販直後調査時及び調査結果に基づく情報提供 ・ 投与対象患者の慎重な選定の促進

表 49：使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の本剤 60 mg 及び 90 mg 使用実態下での副作用の発現状況、使用上の注意から予測できない副作用の発現状況、心血管イベントの発現状況、安全性及び有効性に影響を与えられと考えられる要因について検討すること
調査方法	連続登録方式
対象患者	「PCIが適用される ACS」又は「OMI」に本剤が初めて使用された患者
観察期間	4年間
予定症例数	安全性解析対象として、1700 例（PCIが適用される ACS：1100 例、OMI：1100 例（うち約 500 例は ACS から本剤継続使用例））（登録期間中に予定症例数に達した場合は、期間終了まで登録を継続する。）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景 本剤の使用理由 本剤の投与状況 抗血小板剤、抗凝固剤、NSAID 及びその他の併用薬の投与状況 冠血行再建術やその他の侵襲的手技の実施状況 心血管イベント及び有害事象

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
21	20	3.39 µg・h/mL	3.41 µg・h/mL
21	21-22	AR-C1249410XX	AR-C124910XX
21	22	1.93 µg・h/mL	1.51 µg・h/mL
21	23	0.4 倍	0.3 倍
26	29	雄 1 例	雌 1 例
27	33	1.1 倍	1.0 倍
27	34	4.7 倍	4.2 倍
28	2	4.7 倍	4.2 倍
36	30、31、32、34、35、36	クリアランス	CL/F
37	17	クリアランス	CL/F
37	15	母集団平均値	母集団平均
79	4	J Cardiovasc Pharmacol Ther 2013; 19: 209-19	J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014; 19: 209-19
81	17	抗血栓効果	心血管イベントの抑制効果
81	26-27	説明しているが、冠動脈盗血現象	説明しているが、作用機序的には、冠動脈盗血現象
84	30-31	試験全体の 90.3%（723/817 例）	試験全体の 90.3%（723/801 例）
92	11-13	日本人を対象とした疫学研究である JACSS（J Cardiol 2009; 54: 1-9）の結果ではクロピドグレル群の主要評価項目の年間発現率が約 6%であったこと	申請者が、日本人を対象とした疫学調査である JACSS（J Cardiol 2009; 54: 1-9）の結果を参考にクロピドグレル群の主要評価項目の年間発現率を約 6%と見積もっていたこと
113	31-33	また、米国では重度肝障害患者は禁忌とされており、中等度肝障害については、「WARNINGS AND PRECAUTIONS」に「治療の有益性と危険性を考慮すること」との記載がある。一方、欧州では、中等度から重度の肝障害を有する患者は禁忌とされている。	また、米国では重度肝障害患者について、「WARNINGS AND PRECAUTIONS」に「本薬の曝露が増加する可能性が高い」との記載があり、使用を避けるよう注意喚起されており、欧州では、重度の肝障害を有する患者は禁忌とされており、中等度の肝障害については、「Special warnings and precautions for use」に「注意して使用する」との記載がある。
115	8	有害事象については、本薬群で	有害事象は高い傾向はなく、安全性については、本薬群で
123	38	動脈血栓塞栓症	アテローム血栓症
124	2、3	動脈血栓塞栓症	アテローム血栓症

124	20-21	プラセボ群 8.2%、本薬 60 mg 群 6.9%	プラセボ群 9.0%、本薬 60 mg 群 7.8%
140	18	日本人部分集団が <u>全集団</u> に比べて	日本人部分集団全体に比べて
141	7	日本人部分集団が <u>全集団</u> に比べて	日本人部分集団全体に比べて
142	19	発現例数	発現例数 (発現割合)
159	32-34	米国添付文書においては、重度の肝障害患者は禁忌とされており、中等度の肝障害については「 WARNINGS AND PRECAUTIONS 」に「治療の有益性と危険性を考慮すること」との記載があり、欧州では、 <u>中等度から重度の肝障害を有する患者は禁忌とされている。</u>	米国では、 <u>重度肝障害患者について、「WARNINGS AND PRECAUTIONS」に「本薬の曝露が増加する可能性が高い」との記載があり、使用を避けるよう注意喚起されており、欧州では、<u>重度の肝障害を有する患者は禁忌とされており、中等度の肝障害については、「Special warnings and precautions for use」に「注意して使用する」との記載がある。</u></u>
160	19	Major or Minor bleeding	<u>TIMI の定義による Major or Minor bleeding</u>
161	1、2、7	Major or Minor bleeding	<u>TIMI の定義による Major or Minor bleeding</u>
163	23	アスピリンと併用した	アスピリンを併用した

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.3.2-1、5.3.5.1-1 (ACS)、5.3.5.1-1 (OMI)) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱 (治験薬投与に係る規定の不遵守、併用禁止薬の使用、不要な採血の実施、検体の採取及び送付に係る不備による臨床検査の一部欠測、臨床検査等の一部未実施)
- ・ 説明文書に記載すべき事項の一部不備
- ・ 治験責任医師の交代に係る説明文書の改訂が行なわれていたが、治験継続中の被験者から治験の参加の継続について改めて文書により同意が得られていなかった

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 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判断する。

[効能又は効果]

- ① 以下のリスク因子を1つ以上有する陳旧性心筋梗塞のうち、アテローム血栓症の発現リスクが特に高い場合
65歳以上、薬物療法を必要とする糖尿病、2回以上の心筋梗塞の既往、血管造影で確認された多枝病変を有する冠動脈疾患、又は末期でない慢性の腎機能障害
- ② 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）（ただし、アスピリンを含む抗血小板剤2剤併用療法が適切である場合で、かつ、アスピリンと併用する他の抗血小板剤の投与が困難な場合に限る）

[用法及び用量]

- ① 通常、成人には、チカグレロルとして1回60mgを1日2回経口投与する。
- ② 通常、成人には、チカグレロルとして初回用量を180mg、2回目以降の維持用量を90mgとして、1日2回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

審査報告書 (2)

平成 28 年 8 月 16 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] ①ブリリント錠 60 mg、②同錠 90 mg
[一 般 名] チカグレロル
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 8 月 24 日

[審査結果]

平成 28 年 5 月 27 日に開催された医薬品第一部会における部会委員からの指摘を踏まえ、平成 28 年 5 月 18 日付の本品目の審査報告書を以下のように訂正する。なお、訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
53	13	表 16 : Major bleedingが最初に発現するまでの期間	表 16 : Major bleedingの発現状況
59	1	表 20 : Major bleedingが最初に発現するまでの期間	表 20 : Major bleedingの発現状況
64	9	表 24 : PLATO 試験の定義による Major bleedingが最初に発現するまでの期間	表 24 : PLATO 試験の定義による Major bleedingの発現状況
68	1	表 28 : PLATO 試験の定義による Major bleedingが最初に発現するまでの期間	表 28 : PLATO 試験の定義による Major bleedingの発現状況
72	11-12	表 32 : TIMI の定義による Major bleeding、Major 又は Minor bleeding、及び PLATO 試験の定義による Major bleedingが最初に発現するまでの期間	表 32 : TIMI の定義による Major bleeding、Major 又は Minor bleeding、及び PLATO 試験の定義による Major bleedingの発現状況
75	9-10	表 35 : TIMI の定義による Major bleeding、Major 又は Minor bleeding、及び PLATO 試験の定義による Major bleedingが最初に発現するまでの期間	表 35 : TIMI の定義による Major bleeding、Major 又は Minor bleeding、及び PLATO 試験の定義による Major bleedingの発現状況
169	38-39	ハザード比 1.47 (日本人部分集団では 1.44) という結果は、上述のとおり、試験開始時に想定された範囲内の結果であったとも解釈できることやアジア共同第 III 相試験では	ハザード比は 1.47 (日本人部分集団では 1.44) であったものの、アジア共同第 III 相試験では