

審議結果報告書

令和 3 年 12 月 13 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] エフィエント錠2.5mg、同錠3.75mg
[一般名] プラスグレル塩酸塩
[申請者名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和2年12月15日

[審議結果]

令和3年11月5日に開催された医薬品第一部会において、本品目の脳梗塞の再発抑制に関する有効性は十分に検証されていない状況であり、CS0747S-A-J305 試験（以下、「J305 試験」）の対象集団であっても標準治療薬であるクロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」）と同じ位置付けで本品目を使用可能とすることについて、追加の議論が必要である等の指摘があり、虚血性脳血管障害後の再発抑制における本品目の必要性や投与対象について改めて整理した上で承認の可否を判断すべきであるとされ、継続審議となった。

その後、令和3年11月26日に開催された医薬品第一部会において、下記のような議論のもと、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項を下表のとおり改めること等により本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとの結論に至り、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。

- CS0747S-A-J303 試験（以下、「J303 試験」）の結果及び最新の脳梗塞の病型分類等を踏まえ、本品目の有効性が期待できない可能性のある集団（TOAST 分類のその他の原因による虚血性脳血管障害又は原因不明の虚血性脳血管障害）は投与対象から除外されている。
- J303 試験の部分集団（脳梗塞再発のリスク因子を有するアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞の集団）解析及び J305 試験の結果から本品目の有効性がクロピドグレルと同程度と推定することは可能だが、J305 試験は実施可能性から小規模となり、十分な精度での検討が困難であったことから、J305 試験の症例数の設定根拠は適切に情報提供する必要がある。
- クロピドグレルには、CYP2C19 の遺伝子多型によっては反応性が低い患者（ブア・レスポンダー）が日本人で約 20%存在し、このような患者はクロピドグレルを投与していても脳心血管系イベントの発現リスクが高いことが報告されている。本品目は CYP2C19 の表現型によらず脳心血管系イベントの発現抑制効果が期待できることから、このような患者では、クロピドグレルを投

与して脳梗塞の再発が確認されるまで本品目が選択できないことは患者の不利益となる懸念があるため、本品目が初めから再発抑制の選択肢となることは許容できる。

- 一方で、上記プア・レスポonder以外の患者に対してクロピドグレルより本品目を優先すべき明確な集団は特定されていないこと、本邦の全ての医療現場で CYP2C19 の遺伝子検査や血小板凝集能の検査等によりクロピドグレルのプア・レスポonderであるかを確認している状況ではないことから、本品目は有効性についてクロピドグレルに対する非劣性が検証されていないこと等、本品目の臨床試験成績を正確に理解した上で投与の適否が判断されるよう適切な注意喚起が必要である。また、製造販売後調査等の手法を工夫し、引き続き、本品目の投与が適切な患者を検討する必要がある。

本品目の再審査期間は4年とされた。

効能又は効果に関連する注意

新	旧
<p><効能共通> (中略) <経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患> (中略) <虚血性脳血管障害 (大血管アテローム又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制) ></p> <p>5.3 虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST 分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。<u>同分類のその他の原因による又は原因不明の虚血性脳血管障害の患者には、有効性が認められていないため投与しないこと。[17.1.5 参照]</u></p> <p>5.4 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。<u>[17.1.6 参照]</u></p>	<p><効能共通> (中略) <経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患> (中略) <虚血性脳血管障害 (大血管アテローム又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制) ></p> <p>5.3 虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST 分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。</p> <p>5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、<u>臨床試験の対象患者や結果等を十分に理解した上で、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎</u></p>

<p>5.5 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、有効性についてクロピドグレルに対する非劣性が検証されていないことや臨床試験の対象患者等を十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。 [17.1.5、17.1.6 参照]</p>	<p>臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。</p>
---	--

(下線部変更)

[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

令和3年10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] エフィエント錠 2.5 mg、同錠 3.75 mg
[一般名] プラスグレル塩酸塩
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和2年12月15日
[剤形・含量] 1錠中にプラスグレル塩酸塩をプラスグレルとして2.5又は3.75 mg含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品、(6)新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制に関する有効性は示唆され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、出血及び脳梗塞再発の発現状況等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患

急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）

（下線部今回追加）

[用法及び用量]

＜経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患＞

通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして20 mgを1日1回経口投与し、その後、維持用量として1日1回3.75 mgを経口投与する。

＜虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制＞
通常、成人には、プラスグレルとして3.75 mgを1日1回経口投与する。

（下線部今回追加）

[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)

令和3年8月20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等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] エフィエント錠 2.5 mg、同錠 3.75 mg
[一般名] プラスグレル塩酸塩
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和2年12月15日
[剤形・含量] 1錠中にプラスグレル塩酸塩をプラスグレルとして2.5又は3.75 mg含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患

急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者(アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う)での再発抑制

(下線部今回追加)

[申請時の用法・用量]

＜経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患＞

通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして20 mgを1日1回経口投与し、その後、維持用量として1日1回3.75 mgを経口投与する。

＜虚血性脳血管障害患者(アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う)での再発抑制＞

通常、成人にはプラスグレルとして3.75 mgを1日1回経口投与する。

(下線部今回追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
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
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.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
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...4	
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.....	11

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.....	42
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	42

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、宇部興産株式会社と三共株式会社（現第一三共株式会社）により創製・開発されたチエノピリジン骨格を有する経口の ADP 受容体拮抗薬である。本薬は、活性代謝物に変換された後に血小板膜上の ADP 受容体 P2Y₁₂ を選択的かつ非可逆的に阻害し、血小板凝集を抑制する。

本邦では、2014 年 3 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能・効果で承認された。

海外では、米国 Eli Lilly 社と第一三共株式会社によって共同開発が行われ、2009 年 2 月に欧州で「PCI 施行予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞及び 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予防」の効能・効果で、2009 年 7 月に米国で「PCI 施行予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞及び ST 上昇心筋梗塞）患者における血栓性心血管系イベント（ステント血栓症を含む）の抑制」の効能・効果で承認されているが、2021 年 7 月現在、虚血性脳血管障害に関連する効能・効果で承認されている国又は地域はない。

本邦では、20 年より第一三共株式会社により本薬の虚血性脳血管障害を対象とした臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験の成績を根拠として、虚血性脳血管障害に係る効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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 血栓性脳梗塞モデル（CTD 4.2.1.1-1）

雄性カニクイザル（各群 8 例）に本薬 0.3、1 mg/kg 又は溶媒（5%アラビアゴム溶液）を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した後、最終投与 4 時間後に中大脳動脈に緑色光を照射した状態でローズベンガル（20 mg/kg）を静脈内投与することにより血栓形成を誘発した。光照射開始から 1 時間、ドップラー血流計により中大脳動脈の血流を測定し、血管が閉塞するまでの時間（初回閉塞時間）及び血流が流れている時間の割合（開存率）を算出した。また、光照射 24 時間後に神経症状を評価した後、摘出した脳から冠状切片を作製し、TTC 染色により部位（基底核、白質、皮質）別の脳梗塞体積を測定した。その結果、本薬は用量依存的に中大脳動脈の初回閉塞時間及び開存率をそれぞれ延長及び増加させ、開存率は本薬 1 mg/kg 群で対照群と比較して有意に高値であった。虚血性脳梗塞体積及び神経症状スコア¹⁾は本薬の用量依存的に減少し、いずれの本薬群でも対照群と比較して有意に低値であった。また、出血性脳梗塞体積には本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の虚血性脳血管障害に対する薬理作用について

非臨床薬理試験において本薬の虚血性脳血管障害後の血栓性イベントの再発抑制効果については検討されていないが、初回承認時に提出されたラット血栓性脳梗塞モデル及び塞栓性脳梗塞モデルを用いた

¹⁾ Consciousness (0-28)、Sensory system (0-22)、Motor system (0-32)、Skeletal muscle coordination (0-18) からなる神経症状スコアであり、数値が大きいほど神経障害の程度が悪いことを示す（J Neurosci Methods 2001; 105: 45-53）。

検討において、本薬の前投与により脳梗塞サイズを減少させることが示されていること（「エフィエント錠 3.75 mg、同錠 5 mg」初回承認時資料参照）、並びに本申請で提出されたサル血栓性脳梗塞モデルを用いた検討において、本薬の前投与により初回閉塞時間の延長及び開存率の増加等が示されたことから、本薬が抗血小板作用に基づき、虚血性脳血管障害後の血栓性イベントの再発抑制効果を示す可能性が示唆されているものと機構は判断した。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（J303 試験、J304 試験及び J305 試験）では 2.5 mg 錠及び 3.75 mg 錠が用いられ、これらの製剤は本邦の市販製剤であるエフィエント錠 2.5 mg 及び同錠 3.75 mg と処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により BE が示されている。

本薬の活性代謝物である R-138727、不活性代謝物である R-95913 の血漿中濃度は LC/MS/MS により測定され、定量下限はいずれも 0.5 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

本項では、特に記載のない限り、PK 及び PD パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、本薬の投与量はプラスグレル換算量で記載する。

6.2.1 国内第Ⅰ相試験（J106 試験、CTD 5.3.4.2-1、実施期間 2007 年 2 月～9 月）

慢性期脳梗塞患者 63 例に、本薬 2.5、5 若しくは 7.5 mg、又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日後の本薬 2.5、5 及び 7.5 mg 群、並びにクロピドグレル 75 mg 群の 20 µmol/L ADP 惹起血小板凝集に対する IPA 及び PRI 値は、表 1 のとおりであった。

表 1：本薬 2.5、5 若しくは 7.5 mg、又はクロピドグレル 75 mg を反復経口投与したときの
投与 14 日後の IPA 及び PRI 値

	本薬群			クロピドグレル群
	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	
IPA (%)	32.63±8.86 (13 例)	43.58±11.23 (16 例)	53.25±13.78 (17 例)	22.95±15.85 (15 例)
PRI 値 (%)	50.69±10.79 (14 例)	28.86±12.93 (16 例)	20.17±12.13 (18 例)	58.54±15.67 (14 例)

6.2.2 国内第Ⅱ相試験（J203 試験、CTD 5.3.4.2-2、実施期間 2010 年 2 月～8 月）

クロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 2 週間以上投与中の慢性期脳梗塞患者 133 例を対象に、本薬 2.5 又は 3.75 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間なし）。

本薬投与前(クロピドグレル投与前)並びに投与4週後の2.5 mg 投与前及び3.75 mg 投与前のPRI 値、PRU 値及び% inhibition 値は、表2のとおりであった。

表2：本薬2.5又は3.75 mgを反復経口投与前したときのPRI 値、PRU 値及び% inhibition 値

	2.5 mg 投与前時	3.75 mg 投与前時
PRI 値 (%)		
投与前 (クロピドグレル投与前時)	57.43±15.591 (129 例)	
投与前 4 週後	56.11±14.164 (129 例)	41.11±15.619 (129 例)
PRU 値		
投与前 (クロピドグレル投与前時)	198.2±86.65 (122 例)	
投与前 4 週後	200.9±74.03 (124 例)	147.1±71.61 (122 例)
% inhibition 値 (%)		
投与前 (クロピドグレル投与前時)	39.0±23.21 (122 例)	
投与前 4 週後	38.7±20.22 (124 例)	54.8±21.23 (122 例)

本薬投与前 (クロピドグレル投与前) 及び投与4週後のCYP2C19の表現型²⁾毎のPRI 値、PRU 値及び% inhibition 値は、表3のとおりであった。クロピドグレル投与前時はEMと比較してIM及びPMでPRI 値及びPRU 値が高く、% inhibition 値が低かったが、本薬投与前時はEM、IM及びPMの間で大きな差は認められなかった。

表3：CYP2C19の表現型毎のPRI 値、PRU 値及び% inhibition 値

		EM	IM	PM
PRI 値 (%)				
投与前 (クロピドグレル投与前時)		50.31±14.189 (39 例)	54.35±15.188 (54 例)	69.77±9.664 (36 例)
投与前 4 週後	本薬 2.5 mg	55.35±12.082 (39 例)	54.72±15.788 (54 例)	59.01±13.618 (36 例)
	本薬 3.75 mg	41.87±14.453 (39 例)	38.77±16.536 (54 例)	43.81±15.320 (36 例)
PRU 値				
投与前 (クロピドグレル投与前時)		167.6±79.00 (36 例)	181.8±82.93 (51 例)	253.3±75.26 (35 例)
投与前 4 週後	本薬 2.5 mg	199.6±63.55 (37 例)	192.5±82.54 (51 例)	214.1±71.36 (36 例)
	本薬 3.75 mg	145.8±64.18 (38 例)	143.4±80.54 (48 例)	153.4±67.82 (36 例)
% inhibition 値 (%)				
投与前 (クロピドグレル投与前時)		48.2±20.74 (36 例)	44.0±22.91 (51 例)	22.3±17.04 (35 例)
投与前 4 週後	本薬 2.5 mg	39.1±15.96 (37 例)	41.7±23.21 (51 例)	33.9±19.19 (36 例)
	本薬 3.75 mg	55.5±18.06 (38 例)	56.0±24.48 (48 例)	52.3±20.01 (36 例)

6.2.3 国内第Ⅲ相試験① (J303 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2011 年 9 月～2016 年 3 月)

虚血性脳血管障害患者 3696 例に、本薬 3.75 mg 又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 96～104 週間反復経口投与前したときのPRI 値、PRU 値及び% inhibition 値は、表4のとおりであった。投与前4週後以降、クロピドグレル群と比較して、いずれの時点でも本薬群のPRI 値及びPRU 値は低値、% inhibition 値は高値を示し、投与前4、24、48 週後及び投与前終了時でほぼ一定に推移した。

²⁾ EM：CYP2C19 遺伝子の*2 及び*3 をいずれも有さない場合、IM：CYP2C19 遺伝子の*2 又は*3 のいずれかをヘテロ接合体として有する場合、PM：CYP2C19 遺伝子の*2 若しくは*3 をホモ接合体として有する、又は*2 及び*3 を複合ヘテロ接合体として有する場合

表 4 : 本薬 3.75 mg 又はクロピドグレル 75 mg を反復経口投与したときの
PRI 値、PRU 値及び% inhibition 値

	本薬群	クロピドグレル群
PRI 値 (%)		
ベースライン	61.09±24.385 (1858 例)	60.91±24.359 (1826 例)
投与 4 週後	39.32±18.411 (1857 例)	52.83±21.358 (1825 例)
投与 24 週後	34.97±17.635 (1746 例)	49.47±21.129 (1727 例)
投与 48 週後	35.15±17.184 (1464 例)	49.42±21.030 (1432 例)
投与終了時	37.35±17.640 (1616 例)	52.70±21.658 (1556 例)
PRU 値		
ベースライン	226.4±82.53 (1840 例)	225.3±84.34 (1801 例)
投与 4 週後	153.6±63.80 (1826 例)	196.2±74.00 (1790 例)
投与 24 週後	144.4±63.56 (1716 例)	186.5±74.00 (1694 例)
投与 48 週後	135.9±60.72 (1445 例)	181.8±71.24 (1412 例)
投与終了時	131.7±59.70 (1597 例)	173.6±69.68 (1543 例)
% inhibition 値 (%)		
ベースライン	24.2±23.86 (1840 例)	24.6±23.96 (1801 例)
投与 4 週後	48.4±19.94 (1826 例)	35.1±22.56 (1790 例)
投与 24 週後	50.9±20.75 (1716 例)	37.4±23.07 (1694 例)
投与 48 週後	53.2±20.32 (1445 例)	38.2±22.72 (1412 例)
投与終了時	51.8±20.65 (1597 例)	36.6±23.12 (1543 例)

ベースライン及び投与 4 週後の CYP2C19 の表現型²⁾ 毎の PRI 値、PRU 値及び% inhibition 値は表 5 のとおりであり、本薬群では EM、IM 及び PM の間で一定の傾向は認められなかったが、クロピドグレル群では EM、IM、PM の順に PRI 値及び PRU 値は低値、% inhibition 値は高値を示した。本薬群及びクロピドグレル群のいずれも、投与 4 週後と同様の傾向が投与 24 及び 48 週後にも認められた。

表 5 : CYP2C19 の表現型毎の PRI 値、PRU 値及び% inhibition 値

		EM	IM	PM
PRI 値 (%)				
ベースライン	本薬群	54.17±26.319 (574 例)	63.27±23.181 (848 例)	68.47±20.081 (296 例)
	クロピドグレル群	56.23±26.730 (569 例)	61.29±23.154 (823 例)	68.96±20.220 (293 例)
投与 4 週後	本薬群	37.62±17.689 (576 例)	40.06±18.538 (848 例)	40.71±18.924 (294 例)
	クロピドグレル群	41.68±19.820 (567 例)	53.85±19.018 (822 例)	71.88±15.950 (295 例)
PRU 値				
ベースライン	本薬群	202.7±93.72 (570 例)	233.4±75.20 (843 例)	256.0±63.47 (295 例)
	クロピドグレル群	209.3±95.93 (567 例)	226.1±78.80 (813 例)	254.0±66.27 (292 例)
投与 4 週後	本薬群	146.7±62.38 (565 例)	154.5±64.00 (840 例)	164.2±64.92 (292 例)
	クロピドグレル群	158.9±73.09 (557 例)	204.0±66.87 (811 例)	246.7±58.20 (293 例)
% inhibition 値 (%)				
ベースライン	本薬群	32.8±27.68 (570 例)	22.0±21.24 (843 例)	13.6±15.67 (295 例)
	クロピドグレル群	30.6±28.11 (567 例)	24.0±22.14 (813 例)	14.2±15.26 (292 例)
投与 4 週後	本薬群	51.1±19.30 (565 例)	48.2±20.05 (840 例)	44.7±20.22 (292 例)
	クロピドグレル群	47.7±22.96 (557 例)	32.5±20.00 (811 例)	17.7±13.85 (293 例)

6.2.4 国内第Ⅲ相試験② (J304 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2012 年 9 月～2014 年 10 月)

高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者 643 例に、本薬 2.5 若しくは 3.75 mg、又はクロピドグレル 50 mg を 1 日 1 回 48 週間反復経口投与したときの PRI 値、PRU 値及び% inhibition 値は表 6 のとおりであった。投与 4 週後以降、クロピドグレル群と比較して、いずれの時点でも本薬群の PRI 値及び PRU 値は低値、% inhibition 値は高値を示し、投与 4、24 及び 48 週後ではほぼ一定に推移した。

表 6 : 本薬 2.5 若しくは 3.75 mg 又はクロピドグレル 50 mg を反復経口投与したときの

PRI 値、PRU 値及び% inhibition 値

	本薬 2.5 mg 群	本薬 3.75 mg 群	クロピドグレル群
PRI 値 (%)			
ベースライン	58.49±24.219 (211 例)	56.13±25.062 (214 例)	54.83±25.132 (215 例)
投与 4 週後	46.50±17.594 (212 例)	28.36±14.389 (213 例)	53.93±19.261 (215 例)
投与 24 週後	47.31±18.976 (197 例)	29.35±16.339 (199 例)	55.37±20.645 (201 例)
投与 48 週後	47.26±19.491 (178 例)	28.60±15.008 (187 例)	53.41±20.465 (185 例)
PRU 値			
ベースライン	241.2±71.79 (213 例)	238.9±83.73 (214 例)	235.6±79.10 (215 例)
投与 4 週後	196.6±61.77 (211 例)	139.0±59.83 (212 例)	223.2±65.57 (210 例)
投与 24 週後	196.1±65.13 (197 例)	138.6±64.23 (199 例)	219.3±63.61 (201 例)
投与 48 週後	199.3±64.09 (177 例)	138.7±65.02 (186 例)	218.4±70.58 (184 例)
% inhibition 値 (%)			
ベースライン	25.2±19.86 (213 例)	27.2±23.36 (214 例)	27.0±22.52 (215 例)
投与 4 週後	38.5±17.87 (211 例)	56.7±18.62 (212 例)	29.8±19.74 (210 例)
投与 24 週後	36.6±19.20 (197 例)	55.5±20.55 (199 例)	29.0±19.34 (201 例)
投与 48 週後	34.6±18.95 (177 例)	55.0±20.20 (186 例)	28.9±20.14 (184 例)

ベースライン及び投与 4 週後の CYP2C19 の表現型²⁾ 毎の PRI 値、PRU 値及び% inhibition 値は表 7 のとおりであり、本薬群では EM、IM 及び PM の間で一定の傾向は認められなかったが、クロピドグレル群では EM、IM、PM の順に PRI 値及び PRU 値は低値、% inhibition 値は高値を示した。本薬群及びクロピドグレル群のいずれも、投与 4 週後と同様の傾向が投与 24 及び 48 週後にも認められた。

表 7 : CYP2C19 の表現型毎の PRI 値、PRU 値及び% inhibition 値

		EM	IM	PM
PRI 値 (%)				
ベースライン	本薬 2.5 mg 群	56.63±27.036 (57 例)	56.73±24.711 (104 例)	70.02±17.911 (31 例)
	本薬 3.75 mg 群	43.53±28.016 (66 例)	60.85±20.870 (94 例)	66.88±21.066 (35 例)
	クロピドグレル群	46.15±27.541 (59 例)	54.23±22.976 (95 例)	71.68±21.635 (36 例)
投与 4 週後	本薬 2.5 mg 群	45.76±17.859 (57 例)	46.40±18.069 (105 例)	47.81±18.316 (31 例)
	本薬 3.75 mg 群	25.62±14.826 (66 例)	30.04±13.537 (94 例)	29.48±16.532 (35 例)
	クロピドグレル群	41.97±20.629 (59 例)	54.95±16.491 (95 例)	70.84±9.996 (36 例)
PRU 値				
ベースライン	本薬 2.5 mg 群	226.7±76.13 (58 例)	242.3±72.12 (105 例)	270.5±58.20 (31 例)
	本薬 3.75 mg 群	202.6±94.70 (66 例)	257.0±72.70 (94 例)	262.1±68.44 (35 例)
	クロピドグレル群	210.2±92.23 (59 例)	234.6±71.16 (95 例)	282.3±51.71 (36 例)
投与 4 週後	本薬 2.5 mg 群	190.3±54.19 (57 例)	193.5±66.81 (104 例)	209.4±60.94 (31 例)
	本薬 3.75 mg 群	128.9±66.20 (65 例)	141.8±57.36 (94 例)	144.0±57.43 (35 例)
	クロピドグレル群	185.8±68.86 (56 例)	231.5±54.99 (94 例)	264.5±64.35 (35 例)
% inhibition 値 (%)				
ベースライン	本薬 2.5 mg 群	28.9±22.61 (58 例)	25.3±19.59 (105 例)	15.9±14.69 (31 例)
	本薬 3.75 mg 群	38.9±27.02 (66 例)	21.1±19.48 (94 例)	20.6±15.97 (35 例)
	クロピドグレル群	33.3±27.00 (59 例)	28.3±20.10 (95 例)	12.3±13.64 (36 例)
投与 4 週後	本薬 2.5 mg 群	40.8±15.38 (57 例)	39.4±19.80 (104 例)	35.2±16.78 (31 例)
	本薬 3.75 mg 群	59.9±20.60 (65 例)	55.4±18.18 (94 例)	55.3±17.89 (35 例)
	クロピドグレル群	38.5±23.10 (56 例)	28.7±16.38 (94 例)	18.3±17.75 (35 例)

6.2.5 国内第Ⅲ相試験③ (J305 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2018 年 10 月～2020 年 4 月)

脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者 222 例に、本薬 3.75 mg 又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 24～48 週間反復経口投与したときの PRU 値及び% inhibition 値は、表 8 のとおりであった。投与 4 及び 24 週後において、クロピドグレル群と比較して、本薬群の PRU 値は低値、% inhibition 値は高値を示した。

表 8：本薬 3.75 mg 又はクロピドグレル 75 mg を反復経口投与したときの PRU 値及び% inhibition 値

	本薬群	クロピドグレル群
PRU 値		
ベースライン	193.4±66.98 (111 例)	203.1±70.39 (106 例)
投与 4 週後	111.2±55.77 (106 例)	168.6±61.53 (102 例)
投与 24 週後	111.6±51.70 (96 例)	166.6±60.00 (94 例)
% inhibition 値 (%)		
ベースライン	19.8±23.26 (111 例)	18.7±22.37 (106 例)
投与 4 週後	52.8±23.28 (106 例)	30.6±22.58 (102 例)
投与 24 週後	51.1±21.56 (96 例)	28.6±22.62 (94 例)

ベースライン及び投与 4 週後の CYP2C19 の表現型²⁾ 毎の PRU 値及び% inhibition 値は表 9 のとおりであり、本薬群では EM、IM 及び PM の間で一定の傾向は認められなかったが、クロピドグレル群では EM、IM、PM の順に PRU 値は低値、% inhibition 値は高値を示した。本薬群及びクロピドグレル群のいずれも、投与 4 週後と同様の傾向が投与 24 週後にも認められた。

表 9：CYP2C19 の表現型毎の PRU 値及び% inhibition 値

		EM	IM	PM
PRU 値				
ベースライン	本薬群	190.3±76.22 (37 例)	190.2±62.12 (41 例)	222.5±35.37 (16 例)
	クロピドグレル群	190.3±87.84 (34 例)	201.1±62.75 (47 例)	227.6±62.07 (14 例)
投与 4 週後	本薬群	116.5±47.94 (34 例)	98.5±64.22 (39 例)	135.8±50.06 (17 例)
	クロピドグレル群	133.3±56.52 (30 例)	179.0±60.19 (48 例)	225.8±46.30 (12 例)
% inhibition 値 (%)				
ベースライン	本薬群	23.0±25.66 (37 例)	19.9±21.03 (41 例)	4.1±5.63 (16 例)
	クロピドグレル群	25.5±29.75 (34 例)	18.3±18.37 (47 例)	8.9±11.93 (14 例)
投与 4 週後	本薬群	51.9±18.54 (34 例)	57.4±28.10 (39 例)	40.5±20.49 (17 例)
	クロピドグレル群	44.6±23.50 (30 例)	26.8±20.09 (48 例)	7.9±7.81 (12 例)

6.2.6 PPK/PD 解析 (CTD 5.3.5.3-2、5.3.5.3-3)

虚血性脳血管障害患者を対象とした臨床試験 (J304 試験)、慢性期脳梗塞患者を対象とした臨床試験 (J106 試験及び J203 試験)、PCI を施行予定の ACS 患者を対象とした臨床試験 (J301 試験)、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者を対象とした臨床試験 (J107 試験、J202 試験及び J302 試験) 及び健康被験者を対象とした臨床試験 (J101 試験、J102 試験、J103 試験、J105 試験、J108 試験、J109 試験、J110 試験及び J112 試験) における被験者 2097 例 (虚血性脳血管障害患者 429 例、慢性期脳梗塞患者 149 例、PCI を施行予定の ACS 患者 634 例、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者 671 例及び健康被験者 214 例) から得られた血漿中 R-138727 濃度データ 6702 点 (観測値 4039 点、重回帰モデル予測値 2663 点) 及び血漿中 R-95913 濃度データ 7657 点を用いて、PPK 解析が実施された。また、被験者 2097 例のうち 2076 例 (虚血性脳血管障害患者 427 例、慢性期脳梗塞患者 149 例、PCI を施行予定の ACS 患者 623 例、待機的冠動脈内ステント治療を要する冠動脈疾患患者 663 例及び健康被

験者 214 例) で PD データが得られ、MPA 2642 点、PRI 値 8426 点及び% inhibition 値 7149 点を用いて、PPK/PD 解析が実施された。解析対象被験者 2097 例の背景因子の分布は、年齢 68 [20, 96] 歳 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、体重 61.9 [31.6, 123.2] kg であった。

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

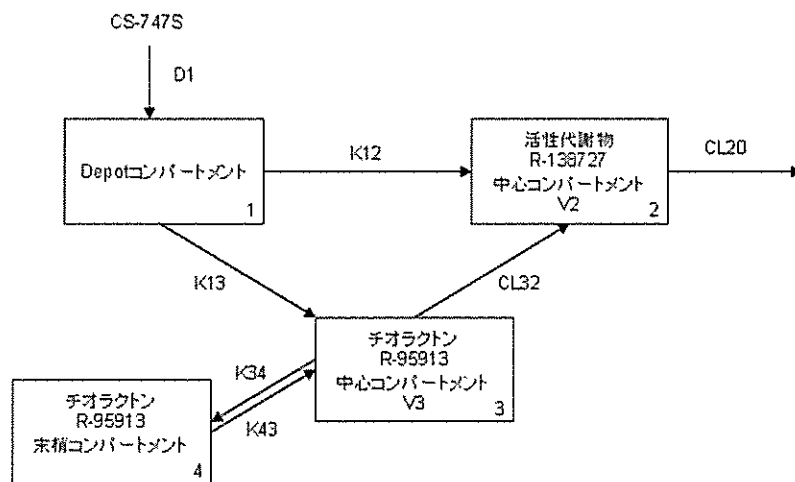


図 1 : PPK の構造モデル

CS-747S : 本薬、CL20 : R-138727 のクリアランス、V2 : R-138727 の中心コンパートメントの分布容積、CL32 : R-95913 のクリアランス、V3 : R-95913 の中心コンパートメントの分布容積、D1 : 0 次の吸収時間、K12 : R-138727 の初回通過代謝による吸収速度定数、K13 : R-95913 の吸収速度定数、K34 : R-95913 の中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布速度定数、K43 : R-95913 の末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの分布速度定数

初回承認時に構築した PPK 解析の最終モデルの共変量として選択された体重、年齢及び食事の影響に加え、病態 (健康被験者又は冠動脈疾患患者と虚血性脳血管障害患者) が PK パラメータの共変量の候補とされた。PPK 解析の最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、CL20、CL32 及び V3 に対して体重、CL32 に対する年齢、K12、K13 及び D1 に対して食事の影響が選択された。

PPK/PD 解析は段階的アプローチにより実施し、PPK モデルの母集団パラメータを最終モデルから推定された値に固定した。血漿中 R-138727 濃度の経時推移と PD 指標 (MPA、IPA、PRI 値及び% inhibition 値) の経時推移の関係は、間接反応モデルで記述された。

初回承認時に構築した PPK/PD 解析の最終モデルに、本薬投与前に抗血小板薬 (クロピドグレル、チクロピジン塩酸塩又はシロスタゾール) の前治療を有する被験者に対してベースラインでの ADP 感受性血小板の割合を表すパラメータを追加した。本モデルでは、PD パラメータに有意な影響を及ぼす共変量はなかった。病態が PD パラメータの共変量の候補とされたが、個体間変動誤差の経験ベイズ推定値は、病態に対して 0 を挟んで上下対称かつ均一に分布し、特に傾向は認められなかったことから、追加の共変量探索は行わなかった。

PPK/PD 解析の最終モデルを用いて、以下のシミュレーションを実施した。

- 体重 40、60 及び 100 kg の典型的な日本人虚血性脳血管障害患者 (76 歳、食後投与、抗血小板薬による前治療あり) に本薬 3.75 mg を投与したとき、体重 40 及び 100 kg の虚血性脳血管障害患者における R-138727 の AUC は、体重 60 kg の虚血性脳血管障害患者と比較して、それぞれ 36.8%増加

及び 35.7%低下した。これに対応して、体重 40 及び 100 kg の虚血性脳血管障害患者における定常状態での IPA のトラフ値は、体重 60 kg の虚血性脳血管障害患者と比較して、それぞれ 14.1%上昇及び 26.6%低下した。

- 40、65 及び 80 歳の典型的な日本人虚血性脳血管障害患者（57.4 kg、食後投与、抗血小板薬の前治療あり）に本薬 3.75 mg を投与したとき、血漿中 R-138727 濃度及び PD（MPA、IPA、PRI 値及び% inhibition 値）の経時推移はいずれもほぼ重なっており、年齢の影響はわずかであった。
- 典型的な日本人虚血性脳血管障害患者（76 歳、57.4 kg、抗血小板薬の前治療あり）に本薬 3.75 mg を空腹時又は食後投与したとき、空腹時投与と比較して、食後投与での R-138727 の C_{max} は約 40% 低下し、R-138727 の t_{max} はやや遅延した（空腹投与時：0.5 時間、食後投与時：1 時間）が、R-138727 の AUC は食事の影響を受けなかった。空腹時投与及び食後投与での PD（MPA、IPA、PRI 値及び% inhibition 値）の経時推移の差はわずかであった。
- 体重 50 kg 以下及び 50 kg 超の典型的な日本人虚血性脳血管障害患者（76 歳、食後投与、抗血小板薬による前治療あり）に本薬 2.5 又は 3.75 mg を投与したとき、体重 50 kg 超の虚血性脳血管障害患者に 3.75 mg を投与した場合と比較して、体重 50 kg 以下の虚血性脳血管障害患者に 2.5 及び 3.75 mg を投与した場合、定常状態における R-138727 の C_{max} はそれぞれ 17%低下及び 25%上昇、MPA はそれぞれ 6.0%上昇及び 14%低下、IPA はそれぞれ 4.6%低下及び 11%上昇、PRI 値はそれぞれ 6.0%上昇及び 15%低下、% inhibition 値はそれぞれ 3.7%低下及び 9.0%上昇した。

6.2.7 出血性イベント発現に関する ER 解析 (CTD 5.3.5.3-2)

高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象とした J304 試験のデータを用いて、R-138727 の曝露量 ($AUC_{tau,ss}$) と出血性イベント³⁾ 発現の関係を検討するための ER 解析が実施された。R-138727 の $AUC_{tau,ss}$ は、PPK 解析の最終モデル（「6.2.6 PPK/PD 解析」の項参照）から得られた個別推定値を用い、出血性イベントは出血あり/なしの 2 値データとした。

R-138727 の $AUC_{tau,ss}$ と出血性イベントの発現率の関係はロジスティック回帰モデルにより評価され、線形モデルが選択された。体重（50 kg 以下/超）、年齢（75 歳未満/以上）、うっ血性心不全合併の有無、糖尿病合併の有無、脂質異常症合併の有無、高血圧症合併の有無、及び喫煙習慣（なし/過去にあり/現在あり）が出血性イベントに対する共変量の候補とされたが、いずれも有意な共変量ではなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 低体重者及び高齢者での本薬の用法・用量について

申請者は、低体重及び高齢の脳血管障害患者に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明した。PPK/PD 解析の最終モデルを用いて、体重 50 kg 以下及び 50 kg 超の典型的な日本人虚血性脳血管障害患者（76 歳、食後投与、抗血小板薬による前治療あり）に本薬 2.5 又は 3.75 mg（50 kg 超では 3.75 mg のみ）を投与したときの血漿中 R-138727 濃度及び血小板凝集抑制能（MPA、IPA、PRI 値及び% inhibition

³⁾ 生命を脅かす出血：致死的な出血、ヘモグロビン 5 g/dL 以上の低下を伴う出血、強心薬による昇圧を必要とする血圧低下を伴う出血、症候性頭蓋内出血、8 単位以上の赤血球（又は同等量の全血）の輸血を必要とした出血、大出血：重大な機能障害につながる出血、著しい視力喪失につながる眼球内出血、8 単位未満の赤血球（又は同等量の全血）の輸血を必要とした出血、臨床的に重要な出血：重要部位の出血（後腹膜、心臓腔内、後眼房出血（硝子体出血や網膜出血）、脊髄内腔、関節内等）、ヘモグロビン低下を伴う消化管出血（挿管又は鼻腔栄養チューブの設置と関連のないもの）、外的要因によらない肉眼的血尿、耳鼻科的処置を要する鼻出血、歯科的処置を要する歯肉出血、治験責任医師又は治験分担医師が投与中止又は中断を必要と判断した出血、その他の出血：「生命を脅かす出血」、「大出血」、及び「臨床的に重要な出血」に該当しないすべての出血

値)の経時推移をシミュレーションした結果、定常状態における R-138727 の C_{max} 及び血小板凝集抑制能は、体重 50 kg 超の虚血性脳血管障害患者に本薬 3.75 mg を投与した場合と比較して、体重 50 kg 以下の虚血性脳血管障害患者に 2.5 mg 投与した場合は低く、体重 50 kg 以下の虚血性脳血管障害患者に 3.75 mg 投与した場合は高かった(「6.2.6 PPK/PD 解析」の項参照)。一方で、J304 試験の出血性イベント³⁾ 発現に関する ER 解析では、体重 50 kg 以下と 50 kg 超の間で出血性イベント発現率に大きな差異は認められず、低体重(50 kg 以下)は出血性イベント発現のリスク因子ではないと考えた(「6.2.7 出血性イベント発現に関する ER 解析」の項参照)。したがって、PPK/PD 解析及び ER 解析の結果からは、低体重(50 kg 以下)患者における本薬の減量(2.5 mg 投与)の必要性は示されなかった。

年齢は、PPK 解析では CL32(不活性代謝物である R-95913 のクリアランス)に対してのみ有意な影響を及ぼす共変量として選択され、PPK/PD 解析では PD パラメータに有意な影響を及ぼす共変量として選択されなかったことから、血漿中 R-138727 濃度及び血小板凝集抑制能(MPA、IPA、PRI 値及び% inhibition 値)の経時推移に影響を及ぼさないと考えた(「6.2.6 PPK/PD 解析」の項参照)。また、J304 試験の出血性イベント発現に関する ER 解析では、75 歳未満と 75 歳以上の間で出血性イベント発現率に大きな差異は認められず、高齢(75 歳以上)は出血性イベント発現のリスク因子ではないと考えた(「6.2.7 出血性イベント発現に関する ER 解析」の項参照)。したがって、PPK/PD 解析及び ER 解析の結果からは、高齢(75 歳以上)患者における本薬の減量(2.5 mg 投与)の必要性は示されなかった。

機構は、以下のように考える。PPK/PD 解析及び ER 解析の結果からは、低体重(50 kg 以下)及び高齢(75 歳以上)の虚血性脳血管障害患者における本薬の減量(2.5 mg)の必要性は示されていないと申請者は説明しているが、既承認効能・効果の承認審査時において R-138727 の PK を記述するためのモデルの構築にあたって、予測性が良好とはいえない重回帰モデルによる R-138727 濃度の予測値が含まれており、機構は PPK 解析による本薬の PK は参考情報として評価すると判断している(「エフィエント錠 3.75 mg、同錠 5 mg 審査報告書」(平成 26 年 2 月 3 日)参照)。したがって、低体重(50 kg 以下)及び高齢(75 歳以上)の虚血性脳血管障害患者における本薬の用量調節の必要性は、国内第Ⅲ相試験において認められた脳心血管系イベント及び出血性イベントの発現状況も踏まえて判断する必要がある(「7.R.6 用法・用量について」の項参照)。

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

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 10 に示す 6 試験が提出された(PK 及び PD については、「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」の項参照)。

表 10：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	無作為化例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	J106	I	慢性期脳梗塞患者	66 例	本薬 2.5、5 若しくは 7.5 mg、又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回、14 日間経口投与	PK/PD 安全性
	国内	J203	II	クロピドグレル投与中の慢性期脳梗塞患者	133 例	本薬 2.5 又は 3.75 mg を 1 日 1 回、各期 4 週間経口投与	PK/PD 安全性
	国内	J201	II	慢性期脳梗塞患者	116 例	本薬 2.5 又は 5 mg を 1 日 1 回、12 週間経口投与	安全性 有効性
	国内	J303	III	虚血性脳血管障害患者	3753 例	本薬 3.75 mg 又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回、96～104 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	J304	III	高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者	654 例	本薬 2.5 若しくは 3.75 mg 又はクロピドグレル 50 mg を 1 日 1 回、48 週間経口投与	安全性 有効性
	国内	J305	III	脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者	235 例	本薬 3.75 mg、又はクロピドグレル 50 若しくは 75 mg を 1 日 1 回、24～48 週間経口投与	有効性 安全性

7.1 国内第 I 相試験 (J106 試験、CTD 5.3.4.2-1、実施期間 2007 年 2 月～9 月)

慢性期脳梗塞患者を対象に本薬 2.5、5 若しくは 7.5 mg、又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの用量反応性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検比較試験が国内 7 施設で実施された [目標症例数 56 例 (各群 14 例)]。なお、本薬の用量については二重盲検とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 74 歳以下の体重 50 kg 超の慢性期脳梗塞 (心原性脳塞栓症は除く) 患者とされた。

- 頭部画像診断で脳梗塞病変の存在が確認された患者
- 脳梗塞の最終発作発現後 4 週間以上経過し、症状の安定している患者

無作為化された 66 例 (本薬 2.5 mg 群 15 例、5 mg 群 17 例、7.5 mg 群 18 例、クロピドグレル群 16 例) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 2 例 (本薬 5 mg 群 1 例、クロピドグレル群 1 例) であり、中止理由は「併用禁止薬の使用」 (本薬 5 mg 群 1 例) 及び「選択基準違反、除外基準抵触の判明」 (クロピドグレル群 1 例) であった。

有害事象は、本薬 2.5 mg 群、5 mg 群、7.5 mg 群及びクロピドグレル群でそれぞれ 53.5% (8/15 例)、35.3% (6/17 例)、44.4% (8/18 例) 及び 25.0% (4/16 例) に認められ、このうち出血性有害事象⁴⁾ はそれぞれ 13.3% (2 例)、11.8% (2 例)、11.1% (2 例) 及び 6.3% (1 例) に認められた。いずれかの群で複数例に発現した事象は認められず、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 国内第 II 相試験① (J203 試験、CTD 5.3.4.2-2、実施期間 2010 年 2 月～8 月)

脳梗塞再発抑制の目的でクロピドグレル投与中の慢性期脳梗塞患者を対象に、クロピドグレルから本薬 (2 用量) に切り替えたときの PD 及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 14 施設で実施された [目標症例数 100 例 (各群 50 例、ただし各群 10 例以上の CYP2C19 の PM 患者を含む)]。

本試験は、4 週間の前観察期間、8 週間 (第 1 期、第 2 期各 4 週間) の二重盲検投与期間、及び治験薬投与終了又は中止後 2 週間の後観察期間から構成され、二重盲検投与期間中は、第 1 期に本薬 2.5 又は 3.75 mg、第 2 期に本薬 3.75 又は 2.5 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた (休薬期間なし)。

⁴⁾ 治験責任医師が出血性有害事象と判断した事象

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 74 歳以下で体重 50 kg 超の慢性期脳梗塞（心原性脳塞栓症及び無症候性脳梗塞は除く）患者とされた。

- 脳梗塞の最終発作発現後 4 週間以上経過している患者
- 脳梗塞再発抑制の目的でクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回 2 週間以上投与されている患者（アスピリン併用患者は除く）

無作為化された 133 例（2.5 mg 開始群 67 例、3.75 mg 開始群：66 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 3 例（2 例、1 例）であり、中止理由は「有害事象の発現による中止」1 例（1 例、0 例）、「その他、治験責任医師又は治験分担医師の判断による中止」1 例（1 例、0 例）及び「選択基準違反、除外基準抵触の判明による中止」1 例（0 例、1 例）であった。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤、抗凝固薬、血栓溶解薬及び酸性 NSAIDs は、局所作用を目的とした外用剤を除き、同意取得日の翌日から治験薬投与終了日又は中止時まで、クロピドグレルは治験薬投与開始日から治験薬投与終了日又は中止時まで併用禁止とされた。なお、酸性 NSAIDs の頓用又は 5 日以内の連続投与は可能とされた。

有害事象及びいずれかの用量投与時で複数例に発現した事象の発現割合は、表 11 のとおりであった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2.5 mg 投与時に 1 例（狭心症）、3.75 mg 投与時に 1 例（虚血性大腸炎・結腸ポリープ）認められ、いずれも因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 11：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	2.5 mg 投与時 (132 例)	3.75 mg 投与時 (133 例)
発現割合	22.7 (30)	23.3 (31)
主な事象		
鼻咽頭炎	3.0 (4)	7.5 (10)
浮動性めまい	0 (0)	1.5 (2)
鼻出血	0 (0)	1.5 (2)
血中尿酸増加	0 (0)	1.5 (2)
血中 ALP 増加	0 (0)	1.5 (2)
尿中蛋白陽性	1.5 (2)	0.8 (1)
ALT 増加	1.5 (2)	0 (0)
心電図異常	1.5 (2)	0 (0)

% (例数)

出血性有害事象⁵⁾ 及びそれぞれの出血性有害事象の発現割合は、表 12 のとおりであった。

⁵⁾ 治験責任医師が出血性有害事象と判断し、独立した安全性検討委員会により評価された事象

表 12：出血性有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	2.5 mg 投与時 (132 例)	3.75 mg 投与時 (133 例)
出血性有害事象	3.0 (4)	3.8 (5)
鼻出血	0 (0)	1.5 (2)
尿中血陽性	0.8 (1)	0.8 (1)
尿中赤血球陽性	0 (0)	0.8 (1)
擦過傷	0 (0)	0.8 (1)
虚血性大腸炎	0 (0)	0.8 (1)
歯肉出血	0.8 (1)	0 (0)
痔出血	0.8 (1)	0 (0)
穿刺部位出血	0.8 (1)	0 (0)

% (例数)

7.2.2 国内第Ⅱ相試験②（J201 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

慢性期脳梗塞患者に本薬を反復経口投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内 16 施設で実施された [目標症例数 100 例 (各群 50 例)]。

本試験は、2 週間の前観察期間、12 週間の二重盲検投与期間、及び治験薬投与終了又は中止後 2 週間の後観察期間から構成され、二重盲検投与期間中は、本薬 2.5 又は 5 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 80 歳以下の慢性期脳梗塞（心原性脳塞栓症は除く）患者とされた。

- 頭部画像診断で脳梗塞病変の存在が確認された患者
- 脳梗塞の最終発作発現後 4 週間以上経過し、症状の安定している患者

無作為化された 116 例 (2.5 mg 群 57 例、5 mg 群 59 例、以下同順) のうち、前観察期間に除外基準への抵触が判明した 1 例を除く 115 例 (56 例、59 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 8 例 (3 例、5 例) であり、中止理由は「有害事象の発現」2 例 (1 例、1 例)、「同意撤回」2 例 (0 例、2 例)、「除外基準への抵触」1 例 (1 例、0 例)、「その他、治験責任医師の判断」1 例 (1 例、0 例)、「座位収縮期血圧が 180 mmHg 以上、あるいは座位拡張期血圧が 110 mmHg 以上が観察された」1 例 (0 例、1 例) 及び「併用禁止薬の使用」1 例 (0 例、1 例) であった。

二重盲検投与期間中、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、抗凝固薬、血栓溶解薬及び酸性 NSAIDs は、局所作用を目的とした外用剤を除き、併用禁止とされた。なお、酸性 NSAIDs は消炎、解熱、鎮痛を目的として使用せざるを得ない場合には、1 回の治療につき 1 週間を限度として併用可能とされた。

有効性について、血栓性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、TIA、不安定狭心症による入院、及び冠動脈・頸動脈又は末梢血管の血行再建術施行）が発現した被験者は認められなかった。

有害事象及びいずれかの投与時で複数例に発現した事象の発現割合は、表 13 のとおりであった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2.5 mg 群に 1 例（第 3 脳神経麻痺）、5 mg 群に 1 例（第 3 脳神経麻痺）認められ、いずれも因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 13：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	2.5 mg 群 (56 例)	5 mg 群 (59 例)
発現割合	60.7 (34)	64.4 (38)
主な事象		
鼻咽頭炎	16.1 (9)	10.2 (6)
創傷	5.4 (3)	3.4 (2)
背部痛	3.6 (2)	3.4 (2)
鼻出血	3.6 (2)	3.4 (2)
便秘	3.6 (2)	0 (0)
頭部痛	3.6 (2)	0 (0)
そう痒症	3.6 (2)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	1.8 (1)	6.8 (4)
筋骨格硬直	1.8 (1)	3.4 (2)
下痢	0 (0)	3.4 (2)

% (例数)

出血性有害事象⁴⁾ 及びそれぞれの出血性有害事象の発現割合は、表 14 のとおりであった。

表 14：出血性有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	2.5 mg 群 (56 例)	5 mg 群 (59 例)
出血性有害事象	17.9 (10)	30.5 (18)
潜血陽性	7.1 (4)	8.5 (5)
創傷	5.4 (3)	3.4 (2)
鼻出血	3.6 (2)	3.4 (2)
尿中血陽性	1.8 (1)	13.6 (8)
皮下血腫	1.8 (1)	1.7 (1)
皮下出血	1.8 (1)	1.7 (1)
痔出血	1.8 (1)	0 (0)
口腔ヘルペス	0 (0)	1.7 (1)
引っかき傷	0 (0)	1.7 (1)
擦過傷	0 (0)	1.7 (1)
処置後出血	0 (0)	1.7 (1)

% (例数)

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験①（J303 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2011 年 9 月～2016 年 3 月）

虚血性脳血管障害患者における脳心血管系イベント再発抑制効果について、クロピドグレルに対する本薬の非劣性を検証する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内 229 施設で実施された〔目標症例数 3600 例（各群 1800 例）（計画時は 2200 例（各群 1100 例））⁶⁾〕。

⁶⁾ クロピドグレルの国内第Ⅲ相試験（Cerebrovasc Dis 2008; 25: 40-9）における脳心血管系イベント発現率を参考に、本試験の対象患者におけるクロピドグレル投与時の脳心血管系イベントの 1 年間の発現率を 4%（2 年間で 7%）と仮定した。また、ACS 患者を対象とした本薬の海外第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2007; 357: 2001-15）のクロピドグレル群に対する本薬群の相対リスク減少率は、投与 180 日間及び投与 360 日間のいずれも約 18%であったため、本試験における本薬の相対リスク減少率を 15%と見積もった。本試験における治験薬の投与期間を 2 年間、非劣性限界値をリスク比 1.35 として、有意水準 2.5%（片側）、検出力 80%とした場合、試験全体で 2138 例（各群 1069 例）必要とされたことから、目標症例数を 2200 例（各群 1100 例）と設定した。なお、試験実施中の 2014 年 4 月時点で、盲検下の主要評価項目の脳心血管系イベント発現率が当初の想定より低かったことから、最終的な脳心血管系イベント発現率を 2 年間で 4%程度と見積もり、脳心血管系イベント発現率以外の条件は変更せずに、症例数を再計算したとき、試験全体で 3580 例（各群 1790 例）必要とされたことから、目標症例数を 3600 例（各群 1800 例）と再設定した。

本試験は、2週間（少なくとも3日間）の前観察期間、96～104週間の二重盲検投与期間、及び治験薬投与終了又は中止後2週間の後観察期間から構成された。二重盲検投与期間開始時に、被験者は病型（大血管のアテローム硬化、小血管の閉塞、他の病因によるもの、病因が明らかでないもの、又は心原性脳塞栓症）を因子として本薬群又はクロピドグレル群に無作為に割り付けられた。二重盲検投与期間中は、本薬 3.75 mg 又はクロピドグレル 75 mg を1日1回反復経口投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する20歳以上75歳未満で体重50 kg超の虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症及び無症候性脳梗塞は除く）患者とされた。

- 同意取得時に、脳梗塞の最終発作からの経過期間が1～26週間の患者（初発・再発、及び最終発作時の神経症状又は徴候が24時間以上持続していたか否かは問わない）
- 頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣が確認された患者（最終発作発現時から前観察期終了時までの頭部画像）

無作為化された3753例（本薬群1888例、クロピドグレル群1865例、以下同順）のうち、治験薬が投与された3747例（1885例、1862例）が安全性解析対象集団及びFASとされた。FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は604例（290例、314例）であり、主な中止理由は「有害事象発現」380例（178例、202例）、「併用禁止薬での継続的治療」210例（107例、103例）、「連続14日を超える治験薬投与の一時中断」58例（31例、27例）、「同意撤回」54例（29例、25例）及び「その他治験責任医師又は治験分担医師の判断」49例（19例、30例）であった。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤、抗凝固薬、血栓溶解薬及び酸性NSAIDsは、局所作用を目的とした外用剤を除き、治験薬投与開始日から治験薬投与終了日又は中止時まで併用禁止とされた。なお、酸性NSAIDsの経口剤及び坐剤は頓用又は14日以内の連続投与は可能とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死）及びその構成要素の発現割合及びリスク比は、表15のとおりであった。なお、有効性イベントは、独立した有効性イベント評価委員会により盲検下で評価された。脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対する本薬群のリスク比[95%CI]は1.045 [0.757, 1.443]であり、95%CIの上限は非劣性限界値の1.35⁷⁾を上回り、本薬群のクロピドグレル群に対する非劣性は検証されなかった。脳心血管系イベントの累積発現率に関するKaplan-Meier曲線は、図2のとおりであった。

表15：治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントの発現状況（FAS）

	本薬群 (1885例)	クロピドグレル群 (1862例)	リスク比 ^b [95%CI]
脳心血管系イベント ^a	3.9 (73)	3.7 (69)	1.045 [0.757, 1.443]
脳梗塞	3.7 (69)	3.4 (64)	1.065 [0.763, 1.487]
心筋梗塞	0.2 (4)	0.3 (6)	0.659 [0.186, 2.330]
その他の血管死	0 (0)	0 (0)	—

% (例数)、—：算出せず

a：脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死

b：クロピドグレル群に対する本薬群のリスク比

⁷⁾ S-ACCESS試験（Stroke 2008; 39: 1827-33）においてアスピリン投与時の「脳梗塞及び血管死」の年間発現率が5.35%であったことから、アスピリン投与時の脳心血管系イベントの1年間の発現率を5.4%と推定した。クロピドグレル群の1年間の脳心血管系イベント発現率を4%としたとき、脳心血管系イベントのクロピドグレルに対するアスピリンのリスク比は1.35と推定される。このリスク比は2年間投与でも変わらないと想定し、本試験における非劣性限界値をリスク比1.35と設定した。

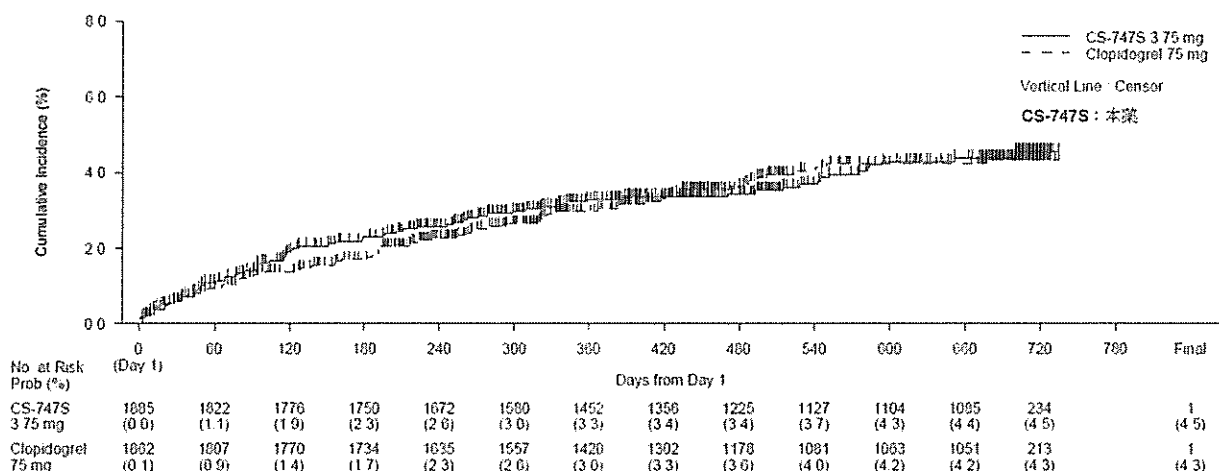


図2：治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までの脳心血管系イベントの累積発現率（FAS）

安全性について、治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までに認められた出血性イベント³⁾の発現割合は、表 16 のとおりであった。なお、出血性イベントは、独立した出血性イベント評価委員会により盲検下で評価された。

表 16：治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までに認められた出血性イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群 (1885 例)	クロピドグレル群 (1862 例)
生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血	6.1 (115)	5.9 (110)
生命を脅かす出血及び大出血	1.1 (20)	1.5 (27)
生命を脅かす出血	1.0 (18)	1.2 (23)
大出血	0.1 (2)	0.2 (4)
臨床的に重要な出血	5.2 (98)	4.5 (83)
その他の出血	28.3 (533)	25.6 (476)
投与中止に至る出血性イベント	1.6 (30)	1.8 (33)
すべての出血性イベント ^a	32.4 (610)	29.5 (549)

% (例数)

a：生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血及びその他の出血

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 17 のとおりであった。

表 17：治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群 (1885 例)	クロピドグレル群 (1862 例)
発現割合	89.0 (1677)	90.2 (1680)
主な事象		
鼻咽頭炎	35.5 (669)	33.1 (617)
皮下出血	9.8 (185)	5.6 (104)
挫傷	8.6 (162)	5.7 (107)
創傷出血	7.8 (147)	6.6 (123)
背部痛	7.1 (134)	6.9 (128)
鼻出血	6.3 (119)	4.4 (81)
齲歯	5.5 (104)	4.9 (92)
便秘	4.8 (91)	5.6 (104)
脳梗塞	4.6 (87)	4.1 (77)
高血圧	4.5 (84)	3.5 (65)
歯周炎	4.4 (83)	3.8 (71)
頭痛	4.2 (80)	4.6 (85)
下痢	4.2 (79)	4.9 (91)
糖尿病	4.2 (79)	3.8 (71)
上気道の炎症	3.8 (72)	4.1 (76)
湿疹	3.6 (68)	4.8 (90)
関節痛	3.6 (67)	4.0 (74)
創傷	3.3 (62)	3.1 (57)
関節周囲炎	3.2 (61)	3.0 (55)
胃腸炎	3.0 (57)	2.5 (47)
発疹	2.2 (42)	3.0 (55)
回転性めまい	1.8 (33)	3.0 (56)

% (例数)

死亡に至った有害事象は、本薬群で 10 例（自殺既遂 2 例、心筋虚血、急性心不全、心タンポナーデ、溺死、肺炎、心筋梗塞、脳出血、POEMS 症候群各 1 例）、クロピドグレル群で 11 例（リンパ腫・肺腺癌、転倒・血胸、肺の悪性新生物、肝癌、外傷性頭蓋内出血、脳幹出血、心室細動、胃癌、死亡、肝内胆管癌、原発巣不明の悪性新生物各 1 例）認められ、本薬群の心タンポナーデ、肺炎、脳出血各 1 例、クロピドグレル群のリンパ腫・肺腺癌、血胸、肺の悪性新生物、肝癌、外傷性頭蓋内出血、脳幹出血、心室細動、死亡、肝内胆管癌各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

その他の重篤な有害事象は、本薬群で 18.1% (342/1885 例)、クロピドグレル群で 17.7% (330/1862 例) に認められ、いずれかの群で 0.5%以上 に発現した事象は、蜂巣炎（本薬群 0.5%、クロピドグレル群 0%、以下同順）、結腸癌（0.5%、0.4%）、胃癌（0.3%、0.6%）、脳梗塞（2.9%、2.7%）、TIA（0.5%、0.4%）、頸動脈狭窄（0.3%、0.6%）、狭心症（0.5%、0.4%）及び大腸ポリープ（0.5%、0.7%）であった。このうち、本薬群の脳梗塞、大腸ポリープ各 2 例、胃癌、結腸癌各 1 例、クロピドグレル群の脳梗塞 4 例、大腸ポリープ、結腸癌各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 11.7% (221/1885 例)、クロピドグレル群で 13.3% (247/1862 例) に認められ、いずれかの群で 0.5%以上 に発現した事象は、胃癌（0.2%、0.5%）、脳梗塞（2.7%、2.8%）及び心房細動（0.7%、0.6%）であった。このうち、本薬群の脳梗塞 2 例、胃癌 1 例、クロピドグレル群の脳梗塞 4 例、心房細動 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国内第Ⅲ相試験② (J304 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2012 年 9 月～2014 年 10 月)

高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者における本薬の安全性及び有効性を、クロピドグレルを対照に比較検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内 74 施設で実施された [目標症例数 600 例 (各群 200 例)⁸⁾]。

本試験は、2 週間 (少なくとも 3 日間) の前観察期間、48 週間の二重盲検投与期間、及び治験薬投与終了又は中止後 2 週間の後観察期間から構成された。二重盲検投与期間開始時に、被験者は年齢 (75 歳未満又は 75 歳以上) 及び体重 (50 kg 以下又は 50 kg 超) を因子として本薬 2.5 mg 群、3.75 mg 群、又はクロピドグレル群に無作為に割り付けられた。二重盲検投与期間中は、本薬 2.5 若しくは 3.75 mg、又はクロピドグレル 50 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

主な選択基準は、75 歳以上又は体重 50 kg 以下 (ただし 20 歳以上) のいずれか、又は両方の基準に合致し、以下に該当する虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症、奇異性脳塞栓症及び無症候性脳梗塞は除く) 患者とされた。

- 同意取得時に、脳梗塞の最終発作からの経過期間が 4 週間以上の患者 (初発・再発、及び最終発作時の神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わない)
- 頭部画像 (MRI) で最終発作の原因と考えられる梗塞巣が確認された患者 (最終発作発現時から前観察期終了時までの頭部画像)
- 病型を TOAST 分類に基づき分類可能な患者

無作為化された 654 例 (本薬 2.5 mg 群 215 例、3.75 mg 群 216 例、クロピドグレル群 223 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は、98 例 (34 例、27 例、37 例) であり、主な中止理由は有害事象発現 57 例 (16 例、14 例、27 例)、同意撤回 19 例 (4 例、7 例、8 例)、及び併用禁止薬での継続的治療 18 例 (10 例、1 例、7 例) であった。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤、抗凝固薬、血栓溶解薬及び酸性 NSAIDs は、局所作用を目的とした外用剤を除き、治験薬投与開始日から治験薬投与終了日又は中止時まで併用禁止とされた。なお、酸性 NSAIDs の経口剤及び坐剤は頓用又は 14 日以内の連続投与は可能とされた。

有効性について、治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント (脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死) 及びその構成要素の発現割合は、表 18 のとおりであった。なお、有効性イベントは、独立した有効性イベント評価委員会により盲検下で評価された。

表 18 : 治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた有効性イベントの発現状況 (FAS)

	本薬群		クロピドグレル群 (223 例)
	2.5 mg (215 例)	3.75 mg (216 例)	
脳心血管系イベント ^a	3.3 (7)	0 (0)	3.6 (8)
脳梗塞	3.3 (7)	0 (0)	2.7 (6)
心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)
その他の血管死	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

a : 脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死

⁸⁾ 本薬の国内第Ⅱ相試験及びクロピドグレルの国内第Ⅲ相試験 (Cerebrovasc Dis 2008; 25: 40-9) の成績を参考に、1.5%以上の頻度で発現する临床上重要な出血性イベントを 95%以上の確率で少なくとも 1 例観察するためには各群 200 例が必要であることから、目標症例数を 600 例 (各群 200 例) と設定した。

安全性について、主要評価項目とされた治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までに認められた出血性イベント³⁾の発現割合は、表 19 のとおりであった。なお、出血性イベントは、独立した出血性イベント評価委員会により盲検下で評価された。

表 19：治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までに認められた出血性イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群		クロピドグレル群 (223 例)
	2.5 mg (215 例)	3.75 mg (216 例)	
生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血	1.9 (4)	4.2 (9)	3.6 (8)
生命を脅かす出血及び大出血	0.9 (2)	1.4 (3)	0 (0)
生命を脅かす出血	0.5 (1)	1.4 (3)	0 (0)
大出血	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
臨床的に重要な出血	0.9 (2)	2.8 (6)	3.6 (8)
その他の出血	23.7 (51)	30.1 (65)	21.5 (48)
投与中止に至る出血性イベント	0.9 (2)	2.3 (5)	2.2 (5)
すべての出血性イベント ^a	24.7 (53)	31.9 (69)	23.3 (52)

% (例数)

a：生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血及びその他の出血

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 20 のとおりであった。

表 20：治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群		クロピドグレル群 (223 例)
	2.5 mg (215 例)	3.75 mg (216 例)	
発現割合	83.7 (180)	83.3 (180)	85.2 (190)
主な事象			
鼻咽喉頭炎	24.7 (53)	32.9 (71)	22.9 (51)
皮下出血	9.8 (21)	13.0 (28)	9.0 (20)
挫傷	10.2 (22)	8.3 (18)	7.2 (16)
便秘	7.4 (16)	7.4 (16)	5.8 (13)
創傷出血	3.7 (8)	7.4 (16)	1.3 (3)
下痢	4.2 (9)	5.6 (12)	5.4 (12)
鼻出血	3.3 (7)	5.6 (12)	2.7 (6)
歯周炎	1.9 (4)	3.7 (8)	0.9 (2)
背部痛	7.4 (16)	3.2 (7)	4.5 (10)
齲歯	4.7 (10)	3.2 (7)	3.6 (8)
上気道の炎症	4.7 (10)	2.8 (6)	3.1 (7)
湿疹	2.3 (5)	2.8 (6)	4.0 (9)
不眠症	1.9 (4)	2.8 (6)	4.0 (9)
頭痛	3.7 (8)	2.3 (5)	3.6 (8)
高血圧	2.3 (5)	1.9 (4)	5.4 (12)
そう痒症	1.9 (4)	1.9 (4)	3.6 (8)
歯周病	3.3 (7)	1.4 (3)	2.7 (6)
脳梗塞	3.3 (7)	0.5 (1)	3.6 (8)

% (例数)

死亡に至った有害事象は、本薬 2.5 mg 群で 1 例（大動脈解離）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は、本薬 2.5 mg 群で 16.7%（36/215 例）、3.75 mg 群で 16.2%（35/216 例）、クロピドグレル群で 16.1%（36/223 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、肺炎（本薬 2.5 mg 群 1.9%、3.75 mg 群 2.3%、クロピドグレル群 1.3%、以下同順）、脳梗塞（2.8%、0.5%、2.7%）、急性胆嚢炎（0%、1.4%、0%）及び脊椎圧迫骨折（0.5%、0.5%、1.3%）であった。このうち、本薬 3.75 mg 群の肺炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 2.5 mg 群で 10.7%（23/215 例）、3.75 mg 群で 7.4%（16/216 例）、クロピドグレル群で 13.5%（30/223 例）に認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した事象は、脳梗塞（本薬 2.5 mg 群 2.3%、3.75 mg 群 0%、クロピドグレル群 1.8%）であったが、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.3 国内第Ⅲ相試験③（J305 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2018 年 10 月～2020 年 4 月）

脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者における本薬の脳心血管系イベントの再発抑制効果について、クロピドグレルを対照に比較検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内 43 施設で実施された〔目標症例数 250 例（各群 125 例）⁹⁾、ただし TOAST 分類による「大血管のアテローム硬化」に該当する被験者を少なくとも全体の 50%とする〕。

本試験は、24～48 週間の二重盲検投与期間、及び治験薬投与終了又は中止後 2 週間の後観察期間から構成された。二重盲検投与期間開始時に、被験者は年齢（75 歳未満又は 75 歳以上）及び最終発作発現より前の脳梗塞の既往（あり又はなし）を因子として本薬群又はクロピドグレル群に無作為に割り付けられた。二重盲検投与期間中は、本薬 3.75 mg 又はクロピドグレル 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。なお、クロピドグレルの添付文書では、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合、年齢、体重、症状により 50 mg を投与することとされていることを踏まえ、登録時の被験者の状態により 50 mg の投与が可能とされたが、50 mg が投与された被験者はいなかった。

主な選択基準は、以下に該当する 50 歳以上の脳梗塞再発のリスク因子を有する血栓性脳梗塞患者とされた。

- 頭部画像（MRI）で最終発作の原因と考えられる梗塞巣が確認された患者（最終発作時の神経症状又は徴候が 24 時間以上持続していたか否かは問わない）
- 脳梗塞の病型が TOAST 分類による大血管のアテローム硬化又は小血管の閉塞のいずれかに該当する患者
- ①～⑥のいずれか 1 つ以上のリスク因子を有する患者
 - ① 高血圧症：収縮期血圧 140 mmHg かつ拡張期血圧 90 mmHg 以上
 - ② 糖尿病：HbA1c 6.5%以上
 - ③ 慢性腎臓病：eGFR¹⁰⁾ 60 mL/min/1.73 m² 未満又は尿蛋白 1+以上

⁹⁾ 本試験では、脳心血管系イベントの発現率について、クロピドグレル群に対する本薬群のリスク比の点推定値が 1 未満となることを有効性評価の基準とした。J303 試験及び J304 試験の結果から、本試験で対象とする患者集団に近い集団における治験薬投与開始後 48 週間以内にクロピドグレル群で認められる脳心血管系イベント発現率を 4%と見積もり、本試験における脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対する本薬群のリスク比を 0.4～0.8 と想定したとき、110 例/群において、当該リスク比の点推定値が 1 未満となる確率は 55.9%～81.2%となる。以上を踏まえて、目標症例数を 250 例（各群 125 例）と設定した。

¹⁰⁾ eGFR (mL/min/1.73 m²) = 194 × 血清クレアチニン^{-1.094} × 年齢^{-0.287} (女性の場合は × 0.739)

- ④ 脂質異常症：LDL-C 120 mg/dL 以上、かつ HDL-C 40 mg/dL 未満、かつ TG 150 mg/dL 以上
- ⑤ 薬物治療等により上記①～④の数値基準をいずれも満たさない場合、高血圧症、糖尿病、慢性腎臓病、脂質異常症のうち2つ以上のリスク因子を有する
- ⑥ 最終発作発現より前の脳梗塞の既往

- ・ 脳梗塞の最終発作から7日以上26週間以内に治験薬投与開始が可能な患者

無作為化された235例（本薬群120例、クロピドグレル群115例、以下同順）のうち、治験薬が投与された234例（120例、114例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち「選択基準違反」4例（2例、2例）を除く230例（118例、112例）がFASとされた。FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は44例（21例、23例）であり、主な中止理由は「有害事象」32例（16例、16例）、「被験者から中止の申し出」5例（3例、2例）、「治験実施計画書からの逸脱」2例（0例、2例）及び「死亡1例（0例、1例）」であった。

血小板凝集抑制作用を有する薬剤、抗凝固薬、血栓溶解薬、酸性NSAIDs及びセレキシパグは、局所作用を目的とした外用剤を除き、治験薬投与開始日から治験薬投与終了日又は中止時まで併用禁止とされた。なお、酸性NSAIDsの経口剤及び坐剤は、頓用又は14日以内の連続投与は可能とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベント（脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死）及びその構成要素の発現割合及びリスク比は、表21のとおりであった。なお、有効性イベントは、独立した有効性イベント評価委員会により盲検下で評価された。クロピドグレル群に対する本薬群の脳心血管系イベントの発現に関するリスク比[95%CI]は0.949 [0.369, 2.443]であり、リスク比の点推定値は事前に規定した有効性評価の基準である1を下回った。脳心血管系イベントの累積発現率に関するKaplan-Meier曲線は、図3のとおりであった。

表 21：治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までに認められた脳心血管系イベントの発現状況（FAS）

	本薬群 (118例)	クロピドグレル群 (112例)	リスク比 ^b [95%CI]
脳心血管系イベント ^a	6.8 (8)	7.1 (8)	0.949 [0.369, 2.443]
脳梗塞	5.9 (7)	7.1 (8)	0.831 [0.311, 2.215]
心筋梗塞	0.8 (1)	0 (0)	—
その他の血管死	0 (0)	0 (0)	—

%（例数）、—：算出せず

a：脳梗塞、心筋梗塞及びその他の血管死

b：クロピドグレル群に対する本薬群のリスク比

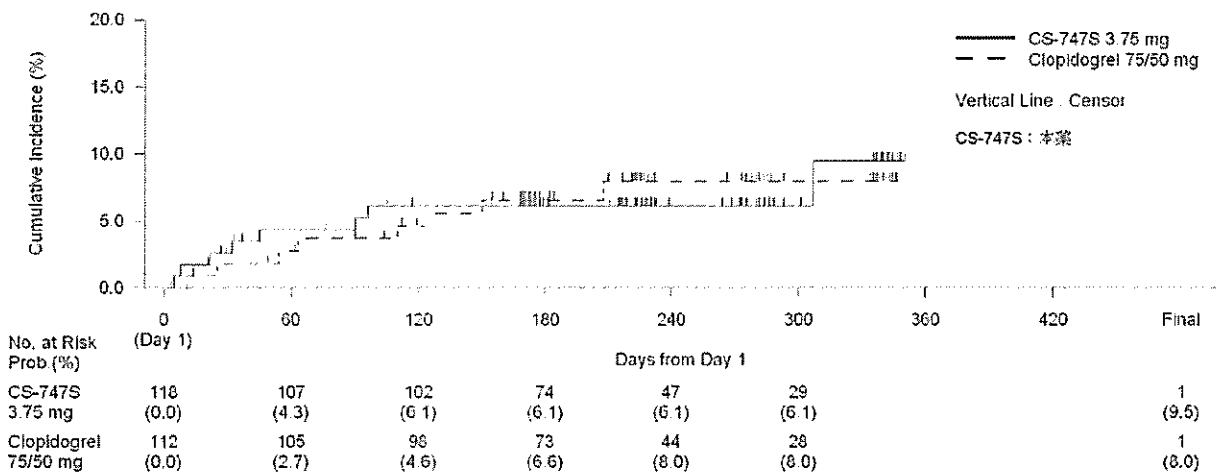


図3：治験薬投与開始から投与終了・中止の翌日までの脳心血管系イベントの累積発現率（FAS）

安全性について、治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までに認められた出血性イベント³⁾の発現割合は、表 22 のとおりであった。なお、出血性イベントは、独立した出血性イベント評価委員会により盲検下で評価された。

表 22：治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までに認められた出血性イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群 (120 例)	クロピドグレル群 (114 例)
生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血	5.0 (6)	3.5 (4)
生命を脅かす出血及び大出血	0.8 (1)	0 (0)
生命を脅かす出血	0 (0)	0 (0)
大出血	0.8 (1)	0 (0)
臨床的に重要な出血	4.2 (5)	3.5 (4)
その他の出血	16.7 (20)	21.9 (25)
投与中止に至る出血性イベント	1.7 (2)	0 (0)
すべての出血性イベント ^a	19.2 (23)	24.6 (28)

% (例数)

a：生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血及びその他の出血

治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 23 のとおりであった。

表 23：治験薬投与開始から後観察期終了日までに認められた
有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群 (120 例)	クロピドグレル群 (114 例)
発現割合	76.7 (92)	82.5 (94)
主な事象		
上咽頭炎	23.3 (28)	9.6 (11)
脳梗塞	7.5 (9)	7.0 (8)
便秘	7.5 (9)	5.3 (6)
鼻出血	6.7 (8)	1.8 (2)
高血圧	4.2 (5)	2.6 (3)
下痢	3.3 (4)	3.5 (4)
四肢痛	3.3 (4)	2.6 (3)
発熱	3.3 (4)	0.9 (1)
皮下出血	3.3 (4)	0 (0)
血尿	3.3 (4)	0 (0)
肝機能異常	2.5 (3)	5.3 (6)
発疹	2.5 (3)	5.3 (6)
転倒	2.5 (3)	3.5 (4)
糖尿病	1.7 (2)	6.1 (7)
回転性めまい	1.7 (2)	4.4 (5)
頭痛	0.8 (1)	4.4 (5)
湿疹	0.8 (1)	3.5 (4)
創傷	0 (0)	4.4 (5)
歯肉出血	0 (0)	3.5 (4)
紅斑	0 (0)	3.5 (4)

% (例数)

死亡に至った有害事象は、本薬群で1例（膵癌）、クロピドグレル群で1例（自殺既遂）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は、本薬群で18.3% (22/120 例)、クロピドグレル群で16.7% (19/114 例) に認められ、いずれかの群で1%以上に発現した事象は、肺炎（本薬群0%、クロピドグレル群2.6%、以下同順）、脳梗塞（5.0%、5.3%）及びラクナ梗塞（0%、1.5%）であった。このうち、クロピドグレル群のラクナ梗塞1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で13.3% (16/120 例)、クロピドグレル群で14.9% (17/114 例) に認められ、いずれかの群で1%以上に発現した事象は、脳梗塞（本薬群5.0%、クロピドグレル群6.1%、以下同順）、ラクナ梗塞（0%、1.8%）及び心房細動（0%、1.8%）であった。このうち、クロピドグレル群のラクナ梗塞1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。脳血管疾患は、2018年の人口動態統計によると国内での死因の第4位に位置し、2017年の時点で111万人以上の患者が存在した。脳血管疾患患者の約70%は、主に血栓による血管の閉塞を成因として発生する虚血性脳血管障害（脳梗塞及びTIA）患者が占める。脳梗塞は永続的な組織の損傷による症状が持続し、患者のQOLに極めて重大な悪影響を及ぼす。TIAは血栓による血管の一時的な閉塞であり、症状は残らないが、将来的に脳梗塞を発症するリスクが増加する（Arch Intern Med 2007; 167: 2417-22）。脳梗塞は、発生原因等により、心原

性と非心原性に大別され、そのうち非心原性脳梗塞は、動脈のアテローム病変の破綻による血小板の活性化等を原因とする血小板由来の血栓が主な原因であり、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、病因不明の脳梗塞等に分類され、いずれに対しても発症後は適切な抗血小板薬により再発を抑制することが重要である。脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019）では非心原性脳梗塞の患者に対して抗血小板薬（クロピドグレル、アスピリン又はシロスタゾール）の投与が強く勧められている。しかしながら、これらの抗血小板薬を投与した場合も脳梗塞等の再発が認められ、治療上の課題となっている。特にクロピドグレルやアスピリンにおいては、反応性が低い患者（プア・レスポンド）が存在し、これらの患者は脳心血管系イベントの発現リスクが高いことが報告されている（J Clin Pharmacol 2008; 48: 335-43、BMJ 2008; 336: 195-8）。抗血小板薬の投与中に脳梗塞が再発した場合、抗血小板薬の変更又は追加（2剤併用等）の対応が行われる。しかしながら、抗血小板薬の追加は、出血リスクの増加が懸念されるため（Lancet 2004; 364: 331-7、N Engl J Med 2020; 383: 207-17）、特に慢性期脳梗塞患者に対する長期間の抗血小板薬の2剤併用は推奨されていない（脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019））。クロピドグレルは脳梗塞再発抑制についての有効性のエビデンスを有し（Lancet 1996; 348: 1329-39、N Engl J Med 2013; 269: 11-9）、かつ臨床的に広く使われている。クロピドグレルを投与されている患者が脳梗塞を再発した場合、抗血小板薬をアスピリンへ変更してもクロピドグレルより有効性が劣る可能性があり（Lancet 1996; 348: 1329-39）、かつ出血性の胃腸障害を発現するリスクが高くなる（Cochrane Database Syst Rev 2009; CD001246、Lancet 1996; 348: 1329-39 等）。さらに、シロスタゾールへの変更も副作用による投与中止のリスクが高くなることが知られており（Lancet Neurol 2010; 9: 959-68、Lancet Neurol 2019; 18: 539-48）、クロピドグレルよりも安全性が劣る可能性がある。なお、クロピドグレルに対するプア・レスポンドが存在する原因の一つとして、クロピドグレルの活性代謝物の産生が十分ではないことが考えられており、クロピドグレルの血小板凝集抑制作用は、CYP2C19 の遺伝子多型の影響を受けると報告されている（J Thromb Haemost 2007; 5: 2429-36、Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 236-42）。CYP2C19 の変異型対立遺伝子の存在頻度には人種差があることが知られており、CYP2C19 の代謝活性が低い PM 及び IM の割合は、白人では約 20%であるのに対して、日本人では 50%以上存在するとの報告がある（Clin Pharmacol Ther 1985; 38: 402-8、Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61）。以上より、脳梗塞の再発抑制を目的とした抗血小板療法が確立しているものの、既存の抗血小板薬では再発を完全に抑制できていないこと、再発した場合の抗血小板治療の選択肢が限られていることから、新たな抗血小板薬の選択肢が必要とされている。

本薬の有効性が期待できると考えられる集団を対象とした J305 試験において、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞でかつ再発のリスク因子を有する患者に対してクロピドグレルに劣らない本薬の脳心血管系イベントの発症抑制効果が示され、当該効果は CYP2C19 の表現型²⁾によらず認められた。また、出血リスクを含む安全性は既存の抗血小板薬との比較から許容範囲内であると判断でき、十分に管理可能であると考ええる。

脳梗塞の再発抑制における抗血小板薬としての本薬の位置付けについて、上記のとおり本薬はアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞でかつ再発のリスク因子を有する患者に投与することで、臨床的有用性が確立したクロピドグレルと同程度の有効性と安全性が期待できると考えることから、クロピドグレルと同様の位置付けとなると考える。また、本薬は CYP2C19 の遺伝子多型を懸念することなく使用可能であり、クロピドグレルを含む既存の抗血小板薬投与中に脳梗塞を再発した場合の選択肢にもなり得ると考える。

機構は、以下のように考える。脳梗塞の再発抑制を目的とした薬剤選択は、脳梗塞の原因が心原性か非心原性かで異なり、現時点では非心原性脳梗塞の再発抑制に対しては抗血小板薬が推奨されている。非心原性脳梗塞の中にはアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞以外の脳梗塞として、ESUS が含まれるが（Lancet Neurol 2014; 13:429-38）、ESUS における脳梗塞の再発抑制を目的とした治療法は必ずしもアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞と同じとは言えない（「7.R.2 開発の経緯及び臨床データパッケージの適切性について」の項参照）。このような状況において、脳梗塞の背景にある病態機序を適切に評価した上で薬剤を選択することは重要と考えられる。しかしながら、脳梗塞の再発抑制を目的として適正に抗血小板薬を投与しているにもかかわらず、脳梗塞の再発をきたす患者は一定数存在することから、既存の抗血小板薬では十分な再発抑制効果が得られない患者を含め、虚血性脳血管障害患者における脳梗塞の再発抑制に使用可能な新たな抗血小板薬の医療ニーズは存在する。本薬の脳心血管系イベントの発症抑制効果に関して、開発当初に想定していた投与対象全体ではクロピドグレルに対する非劣性は検証できていないもの（「7.3.1 国内第Ⅲ相試験①」の項参照）、対象を脳梗塞の発症リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者に絞った場合の有効性についてはクロピドグレルと同程度であることが示唆されており（「7.R.3 有効性について」の項参照）、出血リスクについてもクロピドグレルを大きく上回ることはないと考えられることから（「7.R.4.1 出血のリスクについて」の項参照）、本邦の既承認効能・効果における本薬とクロピドグレルの治療上の位置付けが同様であることも考慮すると、医療現場に選択肢の一つとして提供することに意義はあると判断する。一方で、本申請で提出された複数の臨床試験成績等から総合的に、推奨される投与集団における本薬の有効性がクロピドグレルと同程度であることは示唆されたとはいえ、当該患者での有効性が検証されたとまでは判断できないことから、製造販売後において引き続き実診療下における有効性及び安全性の情報を集積し、既存治療との比較を行うことで、本薬を現時点で想定している臨床的位置付けで使用し続けることの妥当性を確認する必要がある（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

7.R.2 開発の経緯及び臨床データパッケージの適切性について

申請者は、臨床データパッケージの適切性について、以下のように説明した。本薬の開発は、脳領域に先行して心臓領域において行われた。欧米では、PCIを施行されたACS患者を対象とした第Ⅲ相試験（TRITON-TIMI 38試験）を主要な根拠として、ACSに関する効能・効果で承認を取得したが、承認審査の過程で、脳梗塞又はTIAの既往歴を有する患者集団で脳卒中/TIA発現率及び脳出血発現率が対照であるクロピドグレルより高かったことから、脳卒中又はTIAの既往歴のある患者への使用は禁忌となった。一方、本邦での心臓領域における開発では、探索的試験におけるPD（IPA等）の結果を参考に海外とは異なる用量を選択し、脳梗塞又はTIAの既往歴を有する日本人患者では海外第Ⅲ相試験とは異なるベネフィット・リスクバランスをとり得るものと考えたこと等から、承認審査の過程で脳卒中又はTIAの既往歴のある患者を本薬の投与対象から外すことが適切とまでは言い切れないと判断された（「エフィエント錠 3.75 mg、同錠 5 mg 審査報告書」（平成26年2月3日）参照）。

このような状況から本薬の脳領域における開発は本邦のみで行い、慢性期脳梗塞患者を対象とした第Ⅰ相試験（J106試験）及び第Ⅱ相試験（J203試験及びJ201試験）における本薬のPD及び安全性の結果等を踏まえ、虚血性脳血管障害患者を対象に本薬の有効性のクロピドグレルに対する非劣性を検証することを目的とした第Ⅲ相試験（J303試験）を実施した。その結果、脳心血管系イベント発現のクロピドグレルに対する本薬のリスク比[95%CI]は1.045 [0.757, 1.443]であり、95%CIの上限は事前に設定した非劣性限界値の1.35を上回り、非劣性は検証されなかった。しかしながら、脳心血管系イベントの発

現割合は本薬群とクロピドグレル群で同程度であり、脳心血管系イベントの累積発現率を推定した Kaplan-Meier 曲線の推移も両群でほぼ一致していた（「7.3.1 国内第Ⅲ相試験①」の項参照）。J303 試験の有効性評価について、脳梗塞の病型のうち心原性脳塞栓症を除く非心原性脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他の病因による脳梗塞、病因不明の脳梗塞）患者をまとめて対象としたことが影響を与えたと考えた。J303 試験開始後に、ESUS の診断基準が提唱された（Lancet Neurol 2014; 13: 429-38）。ESUS は TOAST 分類における病因不明の脳梗塞に分類される患者群と類似しているものの、潜在性発作性心房細動による塞栓性の血栓が原因であることがある。ESUS に対しては、現時点ではアスピリン又はワルファリンカリウムを合併症等によって使い分けることが推奨されている（脳卒中治療ガイドライン 2021）。したがって、本薬の投与対象としては、非心原性脳梗塞患者の中でも抗血小板薬の投与が適した血栓性脳梗塞患者を選択する必要があると考えた。J303 試験の被験者のうち脳梗塞の病型がアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞の被験者に限定した事後的な部分集団解析では、脳心血管系イベントの発現割合は本薬群で 3.5% (40/1136 例)、クロピドグレル群で 4.3% (49/1139 例)、ハザード比 [95%CI] は 0.805 [0.530, 1.222] であったことから、適切な脳梗塞の病型を選択すれば本薬の有効性が期待できることが示唆された。

これらの検討結果を踏まえ、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞患者を対象として J303 試験と同様に非劣性試験を計画したが、本邦単独で 3000 例を超える被験者数（脳心血管系イベント発現率 4%、リスク減少率 20%、非劣性限界値 1.35 及び検出力 80%として算出）を収集する必要があることに加え、当該試験を実施する場合には試験完了に約 ■ 年の期間を要すると想定されたため、実施可能性は極めて低いと考えた。したがって、本薬の有効性を確認する実現可能な方法として、上記の J303 試験の部分集団解析において示唆された本薬の有効性の再現性を示すため、クロピドグレル群に対する本薬群の脳心血管系イベントの発現割合のリスク比の点推定値が 1 未満となることを有効性評価の基準とした J305 試験を実施することとした。J305 試験の対象集団を設定するにあたって、J303 試験の結果を踏まえ、クロピドグレルの投与では十分な再発抑制効果が得られていないアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞患者を探索した。J303 試験の被験者のうち脳梗塞の病型がアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞であり、かつ脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2017）、Fukuoka Stroke Registry（Cerebrovasc Dis. 2012; 34:351-7）等で挙げられている脳梗塞再発のリスク因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、喫煙、年齢（65 歳以上）、性別（男性）、BMI（25 以上）、慢性腎臓病（eGFR¹⁰ 60 mL/min/1.73 m² 未満）、最終発作前の脳梗塞既往、心筋梗塞の既往）を有する部分集団の有効性を検討した結果、糖尿病、喫煙、性別（男性）、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往を有する集団では、有さない集団と比較して、クロピドグレル群及び本薬群のいずれにおいても脳心血管系イベントの発現割合が高く、特にクロピドグレル群でこれらのリスク因子の有無によるイベント発現割合の違いが大きかった。また、高血圧症、脂質異常症を有する患者では、有さない患者と比較して脳心血管系イベントの発現割合が高くなる傾向は認められなかったが、本薬群と比較してクロピドグレル群でイベント発現割合が高かった。なお、脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2017）で一定のエビデンスを有する脳梗塞再発のリスク因子と判断されていない等の理由から、喫煙、性別（男性）は J305 試験の選択基準に設定しないこととした。したがって、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のリスク因子を 1 つ以上有する集団が、クロピドグレルでは十分なイベント抑制効果が得られない可能性がある集団と考えた。以上を踏まえて J303 試験から対象患者を限定して実施した J305 試験では、主要評価項目である脳心血管系イベントの発現割合のクロピドグレル群に対する本薬群のリスク比 [95%CI] は 0.949 [0.369, 2.443] であり、計画時に設定したリスク比の点推定値 1 未満という有効性評価の基準を達成した。また、J303 試験の被験者

のうち J305 試験の対象と同様のアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞であり、脳梗塞再発のリスク因子を有する集団における脳心血管系イベントの発現割合を事後的に確認した結果においても、クロピドグレル群と比較して本薬群で低かった(「7.R.3.1 脳梗塞再発抑制に関する有効性について」の項参照)。

以上のとおり、J305 試験において期待された本薬の有効性が示され、複数の試験からクロピドグレルに劣らない本薬の有効性が示されたと考えられることから、検証的試験と位置付けられる臨床試験は存在しないものの、製造販売後も継続して本薬の有効性について検討することを前提とすれば、J305 試験を中心的な試験と位置付けた臨床データパッケージで承認申請することは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。開発当初の計画で検証的試験と位置付けて実施された J303 試験では脳心血管系イベントの発現状況についてクロピドグレルに対する本薬の非劣性は検証されておらず、開発方針の変更後は、申請者は、J303 試験の部分集団の成績を有効性の根拠とした。また、J303 試験の結果を踏まえて追加で実施された J305 試験については、実施可能性の観点からクロピドグレルに対する本薬のリスク比の点推定値に基づき有効性が評価されたことから、本申請で提出された臨床試験成績から本薬のクロピドグレルに対する非劣性が検証されたとは判断できない。しかしながら、事後的な解析ではあるものの、J303 試験において脳梗塞再発のリスク因子を有するアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞の患者集団において本薬の有効性が示唆され、その結果に基づき J303 試験から対象集団を限定して新たに実施された J305 試験において、事前に規定した有効性評価の基準が満たされたこと(「7.R.3 有効性について」の項参照)、本薬はクロピドグレルと同様の作用機序の抗血小板薬であり、クロピドグレルは脳領域で承認されていること、日本人において心臓領域で検証された両薬剤の有効性に関する位置関係等を踏まえると、追加の臨床試験を実施することなく、提出された臨床試験成績から総合的に日本人における本薬の脳梗塞の再発抑制に対する有効性及び安全性を評価することは可能であると判断する。

7.R.3 有効性について

本項においては、特に記載のない限り、3 つの国内第Ⅲ相試験の各試験及び併合集団における有効性の結果を記載する場合は、以下の集団の結果を提示する。

- J303 試験(部分集団)、J304 試験(部分集団)：FASのうち、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞であり、脳梗塞再発のリスク因子を有する集団
- J305 試験：FAS
- 国内第Ⅲ相試験の併合集団：上記各集団の併合(ただし、J304 試験の本薬 2.5 mg 群は除く)

7.R.3.1 脳梗塞再発抑制に関する有効性について

申請者は、J303 試験及び J305 試験における主要評価項目の妥当性及び認められた有効性の臨床的意義について、以下のように説明した。本薬に期待される薬効は、血小板凝集を抑制することにより虚血性疾患による死亡、心筋梗塞、脳梗塞等の虚血性イベントの発現を抑制することであることから、脳梗塞に加え、同じく虚血性イベントである心筋梗塞及びその他の血管死も含めた脳心血管系イベントを主要評価項目に設定した。なお、その他の血管死には、出血による死亡は含まれていない。対照としたクロピドグレルの脳梗塞患者を対象とした主な国内第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目は非致死性又は致死性の脳梗塞、非致死性又は致死性の心筋梗塞、及びその他の血管死が設定され(Cerebrovasc Dis 2008; 25: 40-9)、J303 試験及び J305 試験で設定した主要評価項目とほぼ同様であった。したがって、心

脳梗塞及びその他の血管死は、脳梗塞患者を対象とした抗血小板薬の検証的試験の主要評価項目として妥当であり、対照としたクロピドグレルと比較する上でも適切な評価項目であると考えた。

J303 試験の部分集団及び J305 試験での脳心血管系イベントの発現状況は表 24 のとおりであり、J303 試験の心筋梗塞を除き、脳心血管系イベント及びその構成要素の発現割合は、クロピドグレル群と比較して本薬群で低かった。J303 試験の心筋梗塞の発現割合はクロピドグレル群と比較して本薬群が高かったが、心筋梗塞の発症に関連するリスク因子（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、BMI 25 以上、喫煙習慣）及び心筋梗塞の既往に群間で大きな偏りはなかった。一方で、対象疾患は異なるものの、本薬の既承認時の国内第Ⅲ相試験では本薬群の心筋梗塞の発現割合が対照であるクロピドグレル群を上回る傾向は認められなかったことを考慮すると、本薬が心筋梗塞の発現に悪影響を与える可能性は低いと考える。以上より、J303 試験の部分集団及び J305 試験において本薬のクロピドグレルに劣らない脳心血管系イベントの発現抑制効果が認められたことから、脳梗塞再発のリスク因子を有するアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者に対して本薬の臨床的意義のある有効性が確認できたと考える。

表 24：国内第Ⅲ相試験における脳心血管系イベントの発現状況

	J303 試験（部分集団）			J305 試験		
	本薬群 (1083 例)	クロピドグレル群 (1101 例)	リスク比 [95%CI]	本薬群 (118 例)	クロピドグレル群 (112 例)	リスク比 [95%CI]
脳心血管系イベント	3.4 (37)	4.2 (46)	0.818 [0.535, 1.250]	6.8 (8)	7.1 (8)	0.949 [0.369, 2.443]
脳梗塞	3.1 (34)	4.0 (44)	0.786 [0.506, 1.219]	5.9 (7)	7.1 (8)	0.831 [0.311, 2.215]
心筋梗塞	0.3 (3)	0.2 (2)	1.525 [0.255, 9.108]	0.8 (1)	0 (0)	—
その他の血管死	0 (0)	0 (0)	—	0 (0)	0 (0)	—

%（例数）、—：算出せず

機構は、以下のように考える。「7.R.2 開発の経緯及び臨床データパッケージの適切性について」の項において、J303 試験で本薬のクロピドグレルに対する非劣性が検証されなかった要因について、申請者は、脳梗塞の病型別の部分集団解析の結果から、アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞以外の ESUS 等の被験者が含まれていたことが影響した可能性を考察している。最新の知見等を踏まえればこの考察自体は妥当である可能性はあるものの、当該考察は探索的に実施された部分集団解析の結果に基づくものであり、「アテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞」は事後的に見出された集団であること、アスピリン以外の抗血小板薬の有効性に関する情報が限られている ESUS 等（申請者が提示した部分集団以外）においては全体集団と比較してクロピドグレルに対する本薬のリスク比がより大きいことが推測されるため、当該試験での全体の結果で本薬とクロピドグレルの有効性が同等であることを前提とした議論の妥当性が不明であること等を考慮すると結果の解釈には限界がある。しかしながら、J303 試験の部分集団解析から推察された仮定に基づき対象集団を再検討して実施した J305 試験では、試験の実施可能性から症例数が限られ、リスク比の点推定値を用いた評価となったものの、クロピドグレルに劣らない本薬の脳心血管系イベントに対する発症抑制効果が示唆され、投与対象を絞った際の本薬の有効性を支持する結果が改めて得られたことを考慮すると、脳梗塞再発のリスク因子を 1 つ以上有するアテローム血栓性脳梗塞及びラクナ梗塞患者においては、本薬はクロピドグレルと同程度の有効性が期待できると判断する。また、脳梗塞の再発抑制を目的とした治療において、抗血小板薬が投与されていたにもかかわらず再発した患者等における選択肢は限られ、国内第Ⅲ相試験の併合集団における脳心血管系イベントの

発現状況から、最終発作前の脳梗塞既往を有する患者への有効性が示唆されていること（「7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について」の項参照）、本薬は非心原性脳梗塞の再発抑制において有効性が確立しているクロピドグレルと同じ作用機序の薬剤であり、既承認の心臓領域では同様の位置付けとされていることも考慮すると、現時点で本薬に期待される有効性に基づいて、適切な患者選択の下に本剤を臨床現場での使用に供することには意義があるものと判断するが、本薬の有効性に関する頑健性を製造販売後も引き続き確認すること（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）も重要と考える。以上の判断の妥当性は専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。なお、本薬の有効性については、脳梗塞の病型に加えて再発のリスク因子も含めて検討されていることから、J305 試験の選択基準として設定された再発のリスク因子の妥当性及び有効性に与える影響、並びに効能・効果については、「7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について」及び「7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項で検討する。

7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える因子について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の併合集団における内因性及び外因性要因別の脳心血管系イベントの発現状況は、表 25 のとおりであった。女性、脳梗塞発現日から治療期開始日までの日数が 4 週以上 12 週未満及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用ありの部分集団で脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対する本薬群のハザード比が 1 を超えたが、いずれもクロピドグレル群と本薬群の差は大きくなかった。また、CYP2C19 の表現型²⁾ が PM の部分集団では、脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対する本薬群のハザード比は 0.396 と低かった。

表 25：国内第Ⅲ相試験の併合集団における内因性及び外因性要因別の脳心血管系イベントの発現状況

		本薬群 (1337 例)	クロピドグレル群 (1351 例)	ハザード比 [95%CI]
内因性要因				
年齢	75 歳未満	3.5 (42/1192)	4.4 (53/1207)	0.792 [0.528, 1.187]
	75 歳以上	2.1 (3/145)	3.5 (5/144)	0.557 [0.133, 2.333]
体重	50 kg 以下	1.4 (1/72)	1.5 (1/67)	0.837 [0.052, 13.380]
	50 kg 超	3.5 (44/1265)	4.4 (57/1284)	0.771 [0.520, 1.142]
性別	男性	3.7 (38/1035)	5.0 (52/1046)	0.728 [0.479, 1.106]
	女性	2.3 (7/302)	2.0 (6/305)	1.157 [0.389, 3.441]
CYP2C19 の表現型	EM	3.1 (13/418)	3.3 (14/423)	0.924 [0.434, 1.967]
	IM	3.1 (18/589)	3.2 (19/597)	0.930 [0.488, 1.772]
	PM	2.8 (6/217)	7.1 (15/210)	0.396 [0.153, 1.020]
	不明	7.1 (8/113)	8.3 (10/121)	0.856 [0.338, 2.170]
外因性要因				
発現日から治療期開始までの日数	4 週未満	3.9 (11/279)	7.8 (23/294)	0.491 [0.239, 1.007]
	4 週以上 12 週未満	3.8 (23/613)	3.1 (20/643)	1.182 [0.649, 2.152]
	12 週以上	2.5 (11/444)	3.6 (15/414)	0.679 [0.312, 1.479]
投与開始時併用薬				
Ca 拮抗薬	有	3.3 (22/662)	4.1 (26/628)	0.788 [0.447, 1.390]
	無	3.4 (23/675)	4.4 (32/723)	0.758 [0.443, 1.295]
ARB	有	4.0 (27/676)	4.6 (31/675)	0.868 [0.518, 1.454]
	無	2.7 (18/661)	4.0 (27/676)	0.659 [0.363, 1.197]
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	有	3.3 (22/663)	2.9 (20/685)	1.153 [0.629, 2.113]
	無	3.4 (23/674)	5.7 (38/666)	0.567 [0.338, 0.952]

% (発現例数/解析対象例数)

次に、国内第Ⅲ相試験の併合集団における J305 試験で規定した脳梗塞再発のリスク因子の種類別及び数別の脳心血管系イベントの発現状況は、表 26 のとおりであった。いずれの再発リスク因子の種類及び再発リスク因子の数においても脳心血管系イベントのクロピドグレル群に対する本薬群のハザード比は 1 未満であり、脳梗塞再発のリスク因子の種類や数によらず本薬の有効性が認められた。

表 26：国内第Ⅲ相試験の併合集団における再発のリスク因子の種類別及び数別の脳心血管系イベントの発現状況

		本薬群 (1337 例)	クロピドグレル群 (1351 例)	ハザード比 [95%CI]
リスク因子 (重複あり)	高血圧症	3.3 (38/1141)	4.4 (51/1154)	0.739 [0.486, 1.125]
	脂質異常症	3.4 (32/932)	3.6 (34/953)	0.961 [0.593, 1.557]
	糖尿病	4.9 (23/473)	6.2 (31/497)	0.764 [0.446, 1.311]
	慢性腎臓病	5.5 (4/73)	5.5 (4/73)	0.899 [0.224, 3.604]
	最終発作前の脳梗塞既往	7.0 (14/200)	9.4 (18/192)	0.755 [0.376, 1.518]
リスク因子の数	1	1.5 (5/337)	3.5 (12/345)	0.392 [0.138, 1.113]
	2	3.3 (20/602)	3.6 (21/577)	0.918 [0.497, 1.693]
	3 以上	5.0 (20/398)	5.8 (25/429)	0.851 [0.472, 1.532]

% (発現例数/解析対象例数)

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の併合集団の部分集団解析の結果を踏まえると、脳梗塞再発のリスク因子の種類及びリスク因子の数によらない本薬の一定の有効性が示唆されていることから、これらのリスク因子を有する患者では、本薬はクロピドグレルに劣らない有効性が得られることが推定できる。また、最終発作前の脳梗塞既往を有する患者での部分集団解析の結果から、既存の抗血小板薬では効果不十分な患者における本薬の有効性も推定できる。さらに、脳梗塞再発のリスク因子以外の要因について、CYP2C19 の表現型は PM とそれ以外でハザード比が異なるものの、PM 以外の集団でも本薬の有効性はクロピドグレルより劣る傾向は示唆されていないことから、CYP2C19 の表現型によらず本薬の有効性は期待できると判断する。

7.R.4 安全性について

機構は、本剤の初回承認時から現時点までに国内外の製造販売後に得られた本薬の安全性情報¹¹⁾において、新たな懸念は示されていないと判断する。また、本申請において提出された臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、「7.R.3 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、虚血性脳血管障害患者における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

本項においては、特に記載のない限り、3 つの国内第Ⅲ相試験の各試験における安全性の結果を記載する場合は安全性解析対象集団、3 つの国内第Ⅲ相試験の併合集団における安全性の結果を記載する場合は以下の各集団の併合の結果を提示する。

- J303 試験 (部分集団)、J304 試験 (部分集団)：安全性解析対象集団のうち、アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞であり、脳梗塞再発のリスク因子を有する集団 (ただし、J304 試験の本薬 2.5 mg 群を除く)
- J305 試験：安全性解析対象集団

¹¹⁾ 20 年 月 日～20 年 月 日、推定投与年 人年

なお、J303 試験及び J304 試験の安全性について、安全性解析対象集団と上記部分集団において、出血を含む有害事象の発現状況に臨床的に意義のある違いはないことを確認している。

7.R.4.1 出血のリスクについて

申請者は、本薬の出血リスクと出血への対応について、以下のように説明した。J303 試験、J304 試験及び J305 試験で認められた出血性イベント³⁾の発現状況は、表 27 のとおりであった。

表 27：国内第Ⅲ相試験における治験薬投与開始から投与終了・中止 14 日後までに認められた出血性イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

	J303 試験		J304 試験			J305 試験	
	本薬群 (1885 例)	クロピド グレル群 (1862 例)	本薬 2.5 mg 群 (215 例)	本薬 3.75 mg 群 (216 例)	クロピド グレル群 (223 例)	本薬群 (120 例)	クロピド グレル群 (114 例)
生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血	6.1 (115)	5.9 (110)	1.9 (4)	4.2 (9)	3.6 (8)	5.0 (6)	3.5 (4)
生命を脅かす出血及び大出血	1.1 (20)	1.5 (27)	0.9 (2)	1.4 (3)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
生命を脅かす出血	1.0 (18)	1.2 (23)	0.5 (1)	1.4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
大出血	0.1 (2)	0.2 (4)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)
臨床的に重要な出血	5.2 (98)	4.5 (83)	0.9 (2)	2.8 (6)	3.6 (8)	4.2 (5)	3.5 (4)
その他の出血	28.3 (533)	25.6 (476)	23.7 (51)	30.1 (65)	21.5 (48)	16.7 (20)	21.9 (25)
投与中止に至る出血性イベント	1.6 (30)	1.8 (33)	0.9 (2)	2.3 (5)	2.2 (5)	1.7 (2)	0 (0)
すべての出血性イベント ^a	32.4 (610)	29.5 (549)	24.7 (53)	31.9 (69)	23.3 (52)	19.2 (23)	24.6 (28)

% (例数)

a：生命を脅かす出血、大出血、臨床的に重要な出血及びその他の出血

J303 試験における「生命を脅かす出血」の内訳は、本薬群で出血性十二指腸潰瘍 3 例、出血性胃潰瘍及び硬膜下血腫各 2 例、脳幹出血、脳出血、脳室内出血、被殻出血、心タンポナーデ、胃出血、胃十二指腸出血、食道潰瘍出血、食道静脈瘤出血、上部消化管出血及び処置による出血各 1 例、クロピドグレル群では、出血性胃潰瘍 5 例、脳幹出血、脳出血、視床出血、出血性十二指腸潰瘍及び胃腸出血各 2 例、脳室内出血、被殻出血、小脳出血、血胸、胃出血、大腸出血、小腸出血及び外傷性頭蓋内出血各 1 例であった。「大出血」の内訳は、本薬群で出血性胃潰瘍及び大腸出血各 1 例、クロピドグレル群で出血性ショック、出血性胃潰瘍、胃十二指腸出血及び血尿各 1 例であった。「臨床的に重要な出血」の主な事象の発現割合は、血尿（本薬群 1.0%、クロピドグレル群 0.7%、以下同順）、鼻出血（0.7%、0.5%）、網膜出血（0.4%、0.4%）、硝子体出血（0.3%、0.2%）、不正子宮出血（0.3%、0.1%）、大腸出血（0.3%、0.1%）、便潜血陽性（0.2%、0.3%）であった。J304 試験における「生命を脅かす出血」の内訳は、本薬 2.5 mg 群で心タンポナーデ 1 例、本薬 3.75 mg 群でくも膜下出血、出血性胃潰瘍及び硬膜下血腫各 1 例であった。「大出血」の内訳は、本薬 2.5 mg 群で出血性腸憩室 1 例であった。「臨床的に重要な出血」の内訳は、本薬 2.5 mg 群で大腸出血及び創傷出血各 1 例、本薬 3.75 mg 群で網膜出血、鼻出血、メレナ、尿路出血、不正子宮出血及び硬膜下血腫各 1 例、クロピドグレル群で硬膜下血腫 2 例、結膜出血・鼻出血、メレナ、出血性胃潰瘍、変色便・皮下出血、血尿及び外傷性出血・外傷性頭蓋内出血各 1 例であった。J305 試験における「大出血」の内訳は、本薬群で網膜裂孔 1 例であった。「臨床的に重要な出血」の内訳は、本薬群で血尿 2 例、鼻出血、点状出血及びくも膜下出血各 1 例、クロピドグレル群で虚血性大腸炎、胃腸出血、硝子体出血及び鼻出血・結膜出血各 1 例であった。

J303 試験、J304 試験及び J305 試験における出血部位別の出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血）の発現状況は、表 28 のとおりであった。このうち重症度が重度¹²⁾の出血は、J303 試験で本薬群 12 例（出血性胃潰瘍 2 例、出血性十二指腸潰瘍、食道潰瘍出血、食道静脈瘤出血、硬膜下血腫、脳出血、脳室内出血、心タンポナーデ、処置後出血、血胸及び血尿各 1 例）、クロピドグレル群 14 例（外傷性頭蓋内出血、脳幹出血及び血胸各 2 例、胃腸出血、出血性胃潰瘍、上部消化管出血、脳出血、視床出血、被殻出血、脳室内出血及び血尿各 1 例）、J304 試験で本薬 2.5 mg 群 2 例（出血性腸憩室及び心タンポナーデ各 1 例）、本薬 3.75 mg 群 1 例（くも膜下出血）、クロピドグレル群 2 例（硬膜下血腫 2 例）、J305 試験で本薬群 0 例、クロピドグレル群 1 例（胃腸出血）であった。

表 28：国内第Ⅲ相試験における出血部位別の出血性イベントの発現状況（安全性解析対象集団）

	J303 試験		J304 試験			J305 試験	
	本薬群 (1885 例)	クロピド グレル群 (1862 例)	本薬 2.5 mg 群 (215 例)	本薬 3.75 mg 群 (216 例)	クロピド グレル群 (223 例)	本薬群 (120 例)	クロピド グレル群 (114 例)
脳	0.4 (8)	0.5 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭蓋内（脳出血を含まない）	0.3 (6)	0.3 (6)	0 (0)	1.4 (3)	1.3 (3)	0.8 (1)	0 (0)
消化管	1.8 (34)	2.1 (40)	0.9 (2)	0.9 (2)	1.3 (3)	0 (0)	1.8 (2)
泌尿器関連	1.0 (19)	0.8 (15)	0 (0)	0.5 (1)	0.4 (1)	1.7 (2)	0 (0)
鼻	0.7 (13)	0.5 (9)	0 (0)	0.5 (1)	0.4 (1)	0.8 (1)	0.9 (1)
眼	0.7 (14)	0.7 (13)	0 (0)	0.5 (1)	0.4 (1)	0.8 (1)	1.8 (2)
その他	1.2 (22)	1.0 (19)	0.9 (2)	0.5 (1)	0.9 (2)	0.8 (1)	0 (0)

% (例数)

国内第Ⅲ相試験の併合集団における体重、年齢、性別及び腎機能別の出血性イベントの発現状況は、表 29 のとおりであった。「生命を脅かす出血」の発現割合は、体重 50 kg 以下の被験者においてクロピドグレル群と比較して本薬群で高くなる傾向が認められ、本薬群において 50 kg 超の被験者と比較して体重 50 kg 以下の被験者で高くなる傾向が認められた。それ以外の各出血性イベントの発現状況については、いずれの部分集団でも本薬群とクロピドグレル群の間で大きな違いは認められず、本薬群の体重、年齢、性別及び腎機能別の部分集団間でも大きな違いは認められなかった。

¹²⁾ 軽度：日常活動に支障なく、耐え得る程度、中等度：日常活動に支障を生じる程度、重度：日常活動を不可能にする程度

表 29：国内第Ⅲ相試験の併合集団における体重、年齢、性別及び腎機能別の
出血性イベントの発現状況

			本薬群 (1337 例)	クロピドグレル群 (1351 例)
体重	生命を脅かす出血、大出血 及び臨床的に重要な出血	50 kg 以下	6.9 (5/72)	4.5 (3/67)
		50 kg 超	5.9 (75/1265)	5.5 (71/1284)
	生命を脅かす出血	50 kg 以下	2.8 (2/72)	0 (0/67)
		50 kg 超	1.1 (14/1265)	1.2 (15/1284)
	大出血	50 kg 以下	0 (0/72)	0 (0/67)
		50 kg 超	0.2 (2/1265)	0.1 (1/1284)
	臨床的に重要な出血	50 kg 以下	4.2 (3/72)	4.5 (3/67)
		50 kg 超	4.8 (61/1265)	4.3 (55/1284)
年齢	生命を脅かす出血、大出血 及び臨床的に重要な出血	75 歳未満	6.2 (74/1192)	5.4 (65/1207)
		75 歳以上	4.1 (6/145)	6.3 (9/144)
	生命を脅かす出血	75 歳未満	1.3 (16/1192)	1.2 (15/1207)
		75 歳以上	0 (0/145)	0 (0/144)
	大出血	75 歳未満	0.2 (2/1192)	0.1 (1/1207)
		75 歳以上	0 (0/145)	0 (0/144)
	臨床的に重要な出血	75 歳未満	4.9 (58/1192)	4.1 (49/1207)
		75 歳以上	4.1 (6/145)	6.3 (9/144)
性別	生命を脅かす出血、大出血 及び臨床的に重要な出血	男性	5.6 (58/1035)	5.4 (56/1046)
		女性	7.3 (22/302)	5.9 (18/305)
	生命を脅かす出血	男性	0.8 (8/1035)	1.1 (12/1046)
		女性	2.6 (8/302)	1.0 (3/305)
	大出血	男性	0.2 (2/1035)	0.1 (1/1046)
		女性	0 (0/302)	0 (0/305)
	臨床的に重要な出血	男性	4.7 (49/1035)	4.1 (43/1046)
		女性	5.0 (15/302)	4.9 (15/305)
腎機能 (CL _{cr} (mL/min))	生命を脅かす出血、大出血 及び臨床的に重要な出血	80 超	6.3 (45/715)	4.6 (33/716)
		50 超 80 以下	5.7 (31/541)	6.3 (35/557)
		30 以上 50 以下	5.7 (4/70)	7.7 (5/65)
		30 未満	0 (0/8)	11.1 (1/9)
	生命を脅かす出血	80 超	1.3 (9/715)	1.3 (9/716)
		50 超 80 以下	1.3 (7/541)	0.9 (5/557)
		30 以上 50 以下	0 (0/70)	1.5 (1/65)
		30 未満	0 (0/8)	0 (0/9)
	大出血	80 超	0.1 (1/715)	0 (0/716)
		50 超 80 以下	0.2 (1/514)	0.2 (1/557)
		30 以上 50 以下	0 (0/70)	0 (0/65)
		30 未満	0 (0/8)	0 (0/9)
	臨床的に重要な出血	80 超	5.0 (36/715)	3.4 (24/716)
		50 超 80 以下	4.4 (24/541)	5.2 (29/557)
		30 以上 50 以下	5.7 (4/70)	6.2 (4/65)
		30 未満	0 (0/8)	11.1 (1/9)

% (発現例数/解析対象例数)

国内第Ⅲ相試験の併合集団における J305 試験で規定した脳梗塞再発のリスク因子の種類別及び数別の出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血）の発現状況は表 30 のとおりであり、脳梗塞再発のリスク因子の種類及び数は出血性イベントの発現割合に大きな影響を及ぼさなかった。

表 30：国内第Ⅲ相試験の併合集団における再発のリスク因子の種類別及び数別の
出血性イベントの発現状況

		本薬群 (1337 例)	クロピドグレル群 (1351 例)	ハザード比 [95%CI]
リスク因子 (重複あり)	高血圧症	6.0 (68/1141)	6.0 (69/1154)	0.975 [0.697, 1.362]
	脂質異常症	6.4 (60/932)	5.2 (50/953)	1.234 [0.848, 1.795]
	糖尿病	5.9 (28/473)	5.4 (27/497)	1.074 [0.633, 1.823]
	慢性腎臓病	1.4 (1/73)	5.5 (4/73)	0.259 [0.029, 2.319]
	最終発作前の脳梗塞既往	5.5 (11/200)	6.8 (13/192)	0.832 [0.373, 1.858]
リスク因子の数	1	5.0 (17/337)	3.8 (13/345)	1.244 [0.604, 2.563]
	2	6.8 (41/602)	6.6 (38/577)	1.037 [0.667, 1.613]
	3 以上	5.5 (22/398)	5.4 (23/429)	1.033 [0.576, 1.853]

% (発現例数/解析対象例数)

現在、添付文書の「重大な副作用」の項に頭蓋内出血、消化管出血等の出血を記載するとともに、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に出血する可能性が高いと想定される患者として「出血傾向及びその素因のある患者（頭蓋内出血の既往のある患者）」を記載し、注意喚起している。また、「重要な基本的注意」の項では、本剤投与による出血リスクの可能性について考え得る事例を記載し、患者への指導も含め、そのリスク低減策や対処法について情報提供をしている。さらに、出血関連事象に関する情報提供を目的とした医療従事者向け資材及び患者向け資材を作成・提供し、本剤の使用による出血リスクについて注意喚起を行っている。

以上より、臨床試験における出血性イベントの発現状況を踏まえると、虚血性脳血管障害患者において出血に関する新たな懸念は認められておらず、現行の添付文書等による継続的なリスク最小化活動により、出血リスクは適切に管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。J303 試験、J304 試験及び J305 試験のいずれにおいても、出血性イベント（生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血）の発現割合は本薬群がクロピドグレル群を上回っていたものの、泌尿器関連の出血及び鼻出血の発現割合がクロピドグレル群と比較して本薬群で高かったためであり、これらの出血の大部分は軽度¹²⁾で、転帰も回復又は軽快であった。また、脳出血及び頭蓋内出血を含むその他の部位の出血の発現割合は本薬群とクロピドグレル群で同程度であった。以上より、国内第Ⅲ相試験で認められた出血性イベントの出血部位、重症度、転帰等を踏まえると、クロピドグレルと比較して本薬が出血リスクに関して著しく劣る傾向は認められていないと判断する。また、出血部位について、J303 試験、J304 試験及び J305 試験では消化管と脳・頭蓋内での出血が多く認められたことから、本薬投与時にはこれらの部位における出血には特に注意が必要と考えるが、既に添付文書で出血のリスク因子を含めて出血に関して十分な注意喚起がなされていることを考慮すると、現時点では、虚血性脳血管障害に係る効能・効果を追加するにあたって、出血について追加の注意喚起を行う必要はないとする申請者の対応は妥当と判断する。なお、本薬の出血リスクに関する注意喚起や製造販売後の出血リスク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.4.2 出血以外のリスクについて

申請者は、出血以外の有害事象に関するリスクについて、以下のように説明した。既承認効能・効果での本薬の医薬品リスク管理計画では、出血以外の安全性検討事項として、重要な特定されたリスクに貧血、血栓性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、及び過敏症（血管浮腫を含む）、重要な潜在的リス

クに肝機能障害・黄疸、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、及び結腸直腸癌が設定されている。これらのリスクについて、国内第Ⅲ相試験の併合集団における発現状況に基づき確認した結果、既承認時の国内臨床試験での結果と大きく異なることはなく、クロピドグレルと比較して発現状況が大きく異なる事象は認められなかった。

貧血関連の事象¹³⁾について、国内第Ⅲ相試験の併合集団における発現割合は本薬群 1.3% (17/1337 例) 及びクロピドグレル群 1.0% (13/1351 例) (以下、同順) であり、主な事象は貧血 (0.5% (7 例)、0.7% (9 例))、鉄欠乏性貧血 (0.4% (6 例)、0% (0 例))、ヘモグロビン減少 (0.4% (5 例)、0.2% (3 例)) であった。

血栓性血小板減少性紫斑病関連の事象¹⁴⁾について、国内第Ⅲ相試験の併合集団では認められなかった。

血小板減少症関連の事象¹⁵⁾について、国内第Ⅲ相試験の併合集団における発現割合は本薬群 0.1% (2/1337 例) 及びクロピドグレル群 0.2% (3/1351 例) であり、事象はいずれも血小板数減少であった。

過敏症関連の事象¹⁶⁾について、国内第Ⅲ相試験の併合集団における発現割合は本薬群 1.9% (25/1337 例) 及びクロピドグレル群 2.4% (32/1351 例) (以下、同順) であり、主な事象は蕁麻疹 (1.6% (22 例)、1.9% (26 例))、歯肉腫脹 (0.1% (2 例)、0.1% (2 例))、眼瞼腫脹 (0.1% (1 例)、0.1% (1 例))、血管浮腫 (0.1% (1 例)、0.1% (1 例))、顔面浮腫 (0.1% (1 例)、0% (0 例)) であった。

肝機能障害・黄疸関連の事象¹⁷⁾について、国内第Ⅲ相試験の併合集団における発現割合は本薬群 8.2% (110/1337 例) 及びクロピドグレル群 8.4% (114/1351 例) (以下、同順) であり、主な事象は肝機能異常 (1.7% (23 例)、2.6% (35 例))、肝機能検査値上昇 (1.6% (22 例)、1.9% (25 例))、GGT 増加 (1.6% (21 例)、1.7% (23 例))、ALT 増加 (1.0% (13 例)、0.9% (12 例))、脂肪肝 (0.9% (12 例)、0.7% (9 例))、AST 増加 (0.9% (12 例)、0.5% (7 例))、肝機能検査異常 (0.9% (12 例)、0.4% (6 例))、薬物性肝障害 (0.3% (4 例)、0.3% (4 例))、肝障害 (0.3% (4 例)、0% (0 例))、血中ビリルビン増加 (0.2% (3 例)、0.1% (1 例)) であった。

無顆粒球症関連の事象¹⁸⁾について、国内第Ⅲ相試験の併合集団では認められなかった。

再生不良性貧血を含む汎血球減少症関連の事象¹⁹⁾について、国内第Ⅲ相試験の併合集団における発現割合は 0.4% (5/1337 例) 及びクロピドグレル群 0.5% (7/1351 例) (以下、同順) であり、主な事象は白血球数減少 (0.3% (4 例)、0.1% (2 例))、好中球数減少 (0.1% (1 例)、0.3% (4 例))、白血球減少症 (0.1% (1 例)、0% (0 例)) であった。

結腸直腸癌関連の事象²⁰⁾について、国内第Ⅲ相試験の併合集団における発現割合は本薬群 0.8% (11/1337 例) 及びクロピドグレル群 0.4% (5/1351 例) (以下、同順) であり、主な事象は結腸癌 (0.6%

¹³⁾ MedDRA SMQ 「造血障害による赤血球減少症 (広域)」及び PT 「鉄欠乏性貧血」に該当する事象

¹⁴⁾ MedDRA PT 「血小板減少性紫斑病」、「血栓性血小板減少性紫斑病」及び「血栓性微小血管症」に該当する事象

¹⁵⁾ MedDRA SMQ 「造血障害による血小板減少症 (狭域)」に該当する事象

¹⁶⁾ MedDRA SMQ 「血管浮腫 (狭域)」、「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態 (狭域)」及び「アナフィラキシー反応 (狭域)」に該当する事象

¹⁷⁾ MedDRA SMQ 「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 (狭域)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭域)」、「非感染性肝炎 (狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (狭域)」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害 (狭域)」に該当する事象

¹⁸⁾ MedDRA SMQ 「無顆粒球症 (狭域)」に該当する事象

¹⁹⁾ MedDRA SMQ 「造血障害による白血球減少症 (狭域)」及び「造血障害による 2 種以上の血球減少症 (狭域)」に該当する事象

²⁰⁾ MedDRA HLT 「悪性肛門管新生物」、「悪性結腸直腸新生物」及び「結腸直腸および肛門新生物、悪性度不明」に該当する事象

(8例)、0.4%(5例)、直腸癌(0.1%(2例)、0%(0例)、直腸S状結腸癌(0.1%(1例)、0%(0例))であった。

以上を踏まえ、現行の添付文書の注意喚起は適切であり、追加の注意喚起は不要と考える。

機構は、出血以外の有害事象について、提出された国内臨床試験での発現状況を考慮すると、現時点では、虚血性脳血管障害に係る効能・効果を追加するにあたって、追加の注意喚起を行う必要はないとする申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。申請効能・効果における適応疾患名について、本剤と同種同効薬の承認効能・効果では、アスピリン及びチクロピジン塩酸塩は脳梗塞とTIAを併せた「虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞)」とされているが、シロスタゾールはTIAを含まない「脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)」とされている。また、クロピドグレルの承認効能・効果は、審査の過程で海外の臨床試験成績及び使用実態からTIA患者に対しても有効であると推定できると判断され、「虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)」とされている。TIAについて、画像診断等で梗塞巣が確認されたとしても、臨床症候が24時間以内に消失すればTIAと診断されていたが、2019年に日本脳卒中学会はTIAの定義を「局所脳または網膜の虚血に起因する神経機能障害の一過性のエピソードであり、急性梗塞の所見がないもの。神経機能障害のエピソードは、長くとも24時間以内に消失すること。」とし、画像診断等で急性梗塞巣があるものは脳梗塞と分類されることとなった(https://www.jsts.gr.jp/img/tiateigi_201910.pdf(最終確認日:2021年8月20日))。J303試験、J304試験及びJ305試験では「最終発作の原因と考えられる梗塞巣が確認された患者」を選択基準に設定していたことから、画像診断で梗塞巣がない疾患と定義されるTIAは組入れ対象外となっていた。しかしながら、TIAの主な原因は、主幹動脈のアテローム硬化性病変に形成された微小血栓の遊離や主幹動脈の血栓形成による狭窄に伴う血行力学的機序、穿通枝病変、心疾患に伴う心原性塞栓等であり(TIA(一過性脳虚血発作)急性期医療の実際. 診断と治療社;2013.p16-21)、神経機能障害の持続期間や脳の梗塞巣の有無の違いはあるものの、脳梗塞と共通する病態である。TIAを発症した患者は早期に脳梗塞を発症するリスクが高く、脳梗塞発症時と同様に、発症機序に応じた脳梗塞発症抑制のための治療を直ちに開始することが推奨されている(脳卒中治療ガイドライン2015(追補2019))。本薬は主幹動脈のアテローム病変又は穿通枝病変(小血管の閉塞)が原因であれば、脳梗塞だけでなくTIAに対してもクロピドグレルに劣らない有効性が得られると推定できることから、クロピドグレルと同様に、病型を記載した上でTIAを含む虚血性脳血管障害を適応疾患とすることが適切と考える。

脳梗塞の病型分類は、主にTOAST分類(Stroke 1993; 24: 35-41)及びNINDSⅢ分類(Stroke 1990; 21: 637-76)が用いられている。TOAST分類では、脳梗塞をlarge-artery atherosclerosis、cardioembolism、small-artery occlusion、acute stroke of other determined etiology及びstroke of undetermined etiologyに分類している。TOAST分類は、多くの施設で同じ基準で病型判断を行うことが可能な方法であり、評価者間での病型診断の一致率は良好で、多施設共同試験等を実施する際に適した分類である。一方、NINDSⅢ分類は脳梗塞の多彩な病態を捉えるのに有用であるが、診断基準が明確でない等の問題がある。本薬の脳領域の国内第Ⅲ相試験(J303試験、J304試験及びJ305試験)ではいずれもTOAST分類を採用し、J303試験及びJ304試験で対象とした非心原性脳梗塞は、TOAST分類のうちcardioembolismを除くすべての病型を含んでいた。一方、J303試験の結果を踏まえてJ305試験では、large-artery atherosclerosis及びsmall-

artery occlusionのみを対象とした。これらの病型の日本語呼称は様々あり、large-artery atherosclerosisは主に大血管アテローム硬化又はアテローム血栓性脳梗塞、small-artery occlusionは主に小血管閉塞又はラクナ梗塞と呼ばれていることから、本剤の申請効能・効果で対象とする病型を「大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う」と規定することが適切と考える。

機構は、脳梗塞再発のリスク因子を有する虚血性脳血管障害患者を本薬の投与対象とすることの適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。「7.R.2 開発の経緯及び臨床データパッケージの適切性について」の項に示したように、J305試験で選択基準に設定した脳梗塞再発のリスク因子として、脳卒中治療ガイドライン2015（追補2017）、Fukuoka Stroke Registry（Cerebrovasc Dis. 2012; 34:351-7）等を踏まえ、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、及び最終発作前の脳梗塞既往を選択した。さらに、これらのリスク因子を有する患者を確実に組み入れるために、選択基準として高血圧症、脂質異常症、糖尿病及び慢性腎臓病については検査値を用いた基準を設定し、薬物治療等の効果により当該基準を満たさなくとも、高血圧症、脂質異常症、糖尿病及び慢性腎臓病のうち2つ以上の再発のリスク因子を有する患者も組み入れ可能とした。J305試験で期待した本薬の有効性が示され、J303試験における大血管アテローム硬化（アテローム血栓性脳梗塞）又は小血管の閉塞（ラクナ梗塞）に該当し、脳梗塞再発のリスク因子を有する部分集団の脳心血管系イベントの発現割合を事後的に確認した結果においても、本薬群でクロピドグレル群に劣らない有効性が示された（「7.R.3 有効性について」の項参照）。安全性について、脳梗塞再発のリスク因子の種類及び数は、出血性イベント³⁾の発現状況に大きな影響を及ぼさなかった（「7.R.4.1 出血のリスクについて」の項参照）。したがって、脳梗塞患者のうち、本薬の投与が推奨される患者集団は、本薬の有効性が検討されたJ305試験の対象集団と同様、虚血性脳血管障害（アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞）に該当し、かつ脳梗塞再発のリスク因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、又は最終発作前の脳梗塞既往）を1つ以上有する患者であると考えた。

ただし、本剤の添付文書において、出血している患者を禁忌としているため、脳内出血の既往を有する患者、出血リスクが高い患者（出血性梗塞等）、直近の脳虚血発作に対して脳血行再建の施行を予定している患者のうち、本薬が投与されるのは投与開始時に出血していない患者のみと想定する。J305試験では、脳梗塞の最終発作から7日以上経過した患者に本薬を投与する規定としていたため、治療薬による出血リスクや出血性梗塞が懸念される脳梗塞発症から1週間未満の急性期の患者に対する本薬の安全性情報は限られている。当該患者における安全性について、J303試験、J304試験及びJ305試験では、本薬投与期間中の脳梗塞発症後に本薬が1週間以上継続投与された被験者が、それぞれ16例、2例及び1例認められ、そのうち、出血性有害事象は2例（皮下血腫、創傷出血各1例）、0例及び0例認められたが、いずれの事象も軽度¹²⁾であり、処置なく回復した。また、本剤の虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査では本剤投与中に脳梗塞（アテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞）が発現し、かつ本剤が継続投与された患者は11例認められ、すべての患者でアスピリンが併用されていたが、脳梗塞発症から1週間以内に副作用が発現した患者は認められなかった。したがって、虚血性脳血管障害発症から1週間未満の患者に本薬を投与しても新たな懸念が認められる可能性は低いと考える。

以上を踏まえ、効能・効果を「脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）での再発抑制」とし、効能・効果に関連する注意の項で「高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有す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。国内第Ⅲ相試験に組み入れられなかった脳梗塞発症から1週間未満の急性期の患者ではアスピリンとの併用も想定され、本薬投与に伴い出血リスクが増大する可能性がある

ものの、本薬の出血リスク及びアスピリンとの併用に関しては現行の添付文書において注意喚起を記載していることから、当該患者に対して追加の注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の開発において、J303 試験ではクロピドグレルと同様の投与対象である虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）患者に対する検討が行われたが、当該集団における本薬のクロピドグレルに対する非劣性が検証されなかったことから、より本薬の有用性が期待できる患者集団を探索し、脳梗塞の病型及び再発のリスク因子により選択された集団を対象に J305 試験を実施した結果、有効性が示唆されたという経緯を踏まえると、本薬の投与が推奨される集団は J305 試験の対象集団に基づくことが妥当と判断する。脳梗塞の病型分類の発展に関する最新の知見（「7.R.2 開発の経緯及び臨床データパッケージの適切性について」の項参照）を踏まえると、これまでの脳梗塞の再発抑制を目的とした薬剤選択で用いられてきた心原性及非心原性の分類を用いた場合、ESUS 等、現時点で本薬の有用性が疑われる病型も含まれる可能性があることから、効能・効果において本薬の臨床試験で用いた TOAST 分類に基づき、J305 試験の対象集団である大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う脳梗塞と明記することは適切と判断する。ただし、国内の成書等では NINDS III 分類の表現であるアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞が広く使用されていることを考慮すると（必携 脳卒中ハンドブック 改訂第 3 版 診断と治療社; 2017. p16-7、脳卒中治療ガイドライン 2015（追補 2019））、脳卒中を専門とする医師以外にも病型が適切に理解されるように TOAST 分類における大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞が本剤の投与対象であることを医療現場に適切に情報提供する必要がある。脳梗塞の病型に加えて、J305 試験で用いられた脳梗塞再発のリスク因子（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病及び最終発作前の脳梗塞既往）により本剤の投与対象を選択することについて、大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う脳梗塞は血管のアテローム動脈硬化等を機序とする病態を有すること、J305 試験において脳梗塞再発のリスク因子の種類や数によらずクロピドグレルに劣らない有効性が示唆されていること（「7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について」の項参照）を踏まえると、これらのリスク因子を有する脳梗塞の再発リスクが高い患者であれば本薬の有用性はクロピドグレルに劣らない可能性があり、投与対象になり得ると考える。

国内第Ⅲ相試験に組み入れられなかった TIA については、画像診断の発展に伴い急性期梗塞巣の確認ができるようになったことに加え、TIA における脳梗塞発症リスクに関する知見が蓄積され、発症機序に応じた脳梗塞発症抑制のための治療を直ちに開始することが推奨されていることを考慮すると、主幹動脈のアテローム病変又は穿通枝病変（小血管の閉塞）が原因で、かつ J305 試験で用いられた脳梗塞再発のリスク因子を有するのであれば本薬投与による有用性がクロピドグレルに劣らない可能性があり、本邦における現在の TIA の定義に該当する患者も本薬の投与対象になり得ると考える。ただし、TIA 患者に本薬を投与したときの安全性等については製造販売後に情報収集を行う必要がある。

国内第Ⅲ相試験に組み入れられなかった、治療薬による出血リスクや出血性梗塞が懸念される脳梗塞発症から 1 週間未満の急性期の患者については、国内第Ⅲ相試験で本薬投与期間中の脳梗塞発症後に本薬が 1 週間以上継続投与された 19 例のうち出血性有害事象は 2 例で認められたが、いずれの事象も軽度¹²⁾であったこと、既承認効能・効果の特定使用成績調査で脳梗塞を発症した 11 例においては本薬とアスピリンの併用を継続投与した場合でも特段の安全性上の懸念は認められていないこと、脳梗塞急性期から亜急性期の治療としてクロピドグレルとアスピリンの併用等による治療が推奨されていること（脳卒中治療ガイドライン 2021）から本薬の投与対象から除外しないことが妥当と判断する。ただし、脳梗塞発症から 1 週間未満の患者及び脳梗塞急性期から亜急性期に実施される本薬とアスピリンの併用

時の安全性については、製造販売後に情報収集を行うとともに、慎重な投与が行われるように医療従事者向け資材等で注意喚起することが適切と考える。

以上を踏まえて、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のようにすることが適切と判断するが、本薬の適切な投与対象及び効能・効果等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。

〔効能・効果〕（抜粋）

虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）

〔効能・効果に関連する注意〕（抜粋）

- 高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、用法・用量について、以下のように説明した。本薬の有効性が期待できる用法・用量について、慢性期脳梗塞患者を対象とした J106 試験、J203 試験及び J201 試験で血小板凝集抑制効果を指標に検討した結果、本薬 2.5 mg 投与時の効果はクロピドグレル 75 mg 投与時と同程度であり、本薬 3.75 mg 投与時の効果はクロピドグレル 75 mg 投与時より高かった（「6.2.2 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。これらの試験結果を踏まえ、J303 試験及び J305 試験では本薬 3.75 mg を設定し、J304 試験では高齢・低体重患者での出血のリスクを考慮して本薬 3.75 mg に加えて、クロピドグレル 75 mg と同程度の血小板凝集抑制効果を示した本薬 2.5 mg を設定した。J303 試験及び J305 試験の結果から、本薬 3.75 mg の有効性及び安全性が確認されたことから（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、虚血性脳血管障害患者に対する通常用法・用量は 3.75 mg を 1 日 1 回投与とすることが妥当と考える。

類薬であるクロピドグレルでは、虚血性脳血管障害での承認用法・用量において年齢、体重、症状により減量（50 mg）投与する旨が記載され、本薬を既承認効能・効果に用いる場合は低体重（50 kg 以下）の場合減量（2.5 mg）を考慮する旨注意喚起されていることから、虚血性脳血管障害患者に用いる場合に本薬を減量（2.5 mg）投与する必要性について、PPK/PD 解析、ER 解析及び国内第Ⅲ相試験の併合集団における部分集団解析の結果に基づき検討した。PPK/PD 解析及び ER 解析の結果からは、低体重（50 kg 以下）患者における本薬の減量（2.5 mg）投与の必要性は示されなかった（「6.R.1 低体重者及び高齢者での本薬の用法・用量について」の項参照）。一方で、国内第Ⅲ相試験の併合集団における体重（50 kg 以下/超）及び年齢（75 歳未満/以上）別の出血性イベント³⁾（生命を脅かす出血、大出血及び臨床的に重要な出血）の部分集団解析の結果（「7.R.4.1 出血のリスクについて」の項参照）、体重 50 kg 以下の被験者において「生命を脅かす出血」の発現割合が体重 50 kg 超の被験者より高かったことから、低体重患者では出血リスクを軽減するための方策が必要と考えた。年齢別の部分集団解析では、本薬群の 75 歳以上の被験者での出血性イベントの発現割合は 75 歳未満の被験者と比較して高くはなく、出血性イベントの発現割合への年齢の影響は小さいと考えた。高齢又は低体重の虚血性脳血管障害患者を対象とした J304 試験における出血性イベントの発現割合は本薬 2.5 mg 群 1.9%、3.75 mg 群 4.2%、クロピドグレル群 3.6%、脳心血管系イベントの発現割合は本薬 2.5 mg 群 3.3%、3.75 mg 群 0%、クロピドグレル群

3.6%であったこと（「7.3.2 国内第Ⅲ相試験②」の項参照）、及び本薬 2.5 mg の血小板凝集抑制効果はクロピドグレル 75 mg と同程度であったこと（「6.2.2 国内第Ⅱ相試験」の項参照）から、本薬 2.5 mg の出血リスクは 3.75 mg より低く、有効性もクロピドグレルに劣らないことが期待できるため、低体重の患者で出血が懸念される場合に 2.5 mg を投与することは可能と考える。したがって、既承認効能・効果における注意喚起と同様、虚血性脳血管障害患者に投与する場合も、低体重の患者（50 kg 以下）では出血リスクが増大する可能性があることから、必要に応じて 2.5 mg への減量も考慮する旨を添付文書で注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。J303 試験及び J305 試験で認められた本薬 3.75 mg の有効性及び安全性を踏まえると、虚血性脳血管障害患者に対する通常用法・用量を 3.75 mg を 1 日 1 回とすることは妥当と判断する。また、国内第Ⅲ相試験の併合集団における体重及び年齢別の出血性イベントの部分集団解析の結果（「7.R.4.1 出血のリスクについて」の項参照）、J304 試験における本薬 2.5 mg 群の出血性イベント及び脳心血管系イベントの発現状況の本薬 3.75 mg 群及びクロピドグレル群との位置関係（「7.3.2 国内第Ⅲ相試験②」の項参照）、並びに 2.5 mg 投与時の血小板凝集抑制能の程度（「6.2.2 国内第Ⅱ相試験」の項参照）を踏まえると、体重 50 kg 以下の低体重患者において 2.5 mg への減量投与も考慮する旨注意喚起する申請者の対応も妥当と考える。75 歳以上の患者については、申請者の説明を踏まえると、現時点では減量する必要性は示されておらず、既に添付文書で高齢者に対して十分な注意喚起がなされていると考えられるものの、75 歳以上の脳梗塞患者に対する投与経験は限られており、クロピドグレルでは高齢者に対しては、造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いことを理由に減量等を考慮することが添付文書に記載されていることを考慮すると、製造販売後に情報収集を行い、出血リスクについて引き続き慎重に評価する必要がある。

以上より、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項の記載については、以下のとおりとすることが適切と判断する。用法・用量等の具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

【用法・用量】（抜粋）

通常、成人には、プラスグレルとして 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与する。

【用法・用量に関連する注意】（抜粋）

低体重の患者（体重 50 kg 以下）では、出血の危険性が増大するおそれがあるので、必要に応じて 1 日 1 回 2.5 mg への減量も考慮すること。

7.R.7 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。本剤の脳領域における使用実態下での有効性及び安全性の検討について、脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者における有効性を検討するための製造販売後データベース調査及び特定使用成績調査を実施し、本剤又はクロピドグレル投与症例での脳梗塞の再発頻度を確認するとともに、出血性有害事象の発現状況について、脳梗塞発症後 1 週間未満に本剤の投与が開始された場合とそれ以外の場合とで比較し、安全性を確認する。なお、出血以外の重要な特定されたリスクである貧血、血栓性血小板減少性紫斑病、血小板減少症及び過敏症（血管浮腫を含む）、重要な潜在的リスクである肝機能障害・黄疸、無顆粒球症・

再生不良性貧血を含む汎血球減少症及び結腸直腸癌は通常の医薬品安全性監視活動にて収集及び評価する。製造販売後データベース調査及び特定使用成績調査では、本薬のクロピドグレルに対する非劣性を検討することは実施可能性の観点から困難と判断し、クロピドグレル投与症例の脳梗塞再発率と比較して本剤投与症例での再発率に大きな違いがないことを、ハザード比 1.35 (J303 試験の非劣性限界値と同じ値) を基準として確認する。製造販売後データベース調査はクロピドグレルを対照として比較することが可能な調査、特定使用成績調査は医師の判断に基づく脳梗塞イベントの収集が可能な調査であり、2つの調査を実施することで多面的な考察が可能となると考える。

機構は、以下のように考える。製造販売後における安全性評価について、本申請にあたり実施された臨床試験において TIA 患者や脳梗塞発症後 1 週間未満の患者に本剤を投与したとき (アスピリンとの併用投与を含む) の安全性は検討されていないこと、高齢者や低体重の患者に本剤を投与したときの安全性情報は限られていることから、これらの患者を含め、使用実態下で本剤を投与したときの出血性有害事象の発現状況について情報収集する必要がある。

製造販売後における有効性評価については、「7.R.3 有効性について」の項で示したとおり、提出された臨床試験では本薬の有効性が検証されたとまでは判断できないことから、実施可能性も考慮した上で、製造販売後調査において使用実態下での本薬投与時の脳梗塞の発現状況を、適切な対照と比較する等して確認することが妥当と判断する。申請者の示した調査項目及び安全対策は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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、本品目の虚血性脳血管障害 (アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は ADP 受容体 P2Y₁₂ を阻害する抗血小板薬であり、虚血性脳血管障害 (アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考え。また機構は、有効性、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年10月15日

申請品目

[販売名] エフィエント錠 2.5 mg、同錠 3.75 mg
[一般名] プラスグレル塩酸塩
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和2年12月15日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 臨床的位置付けについて

本申請で提出された複数の臨床試験成績等から、脳梗塞の発症リスクが高い TOAST 分類による大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者における本薬の有効性はクロピドグレルと同程度であることが示唆され、出血リスクについてもクロピドグレルを大きく上回ることはないと考えられたこと（審査報告(1)「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4.1 出血のリスクについて」の項参照）に加え、本邦の既承認効能・効果では本剤とクロピドグレルの治療上の位置付けが同様であることも考慮すると、当該患者の治療における選択肢の一つとして本邦の医療現場に本剤を提供することに意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、複数の専門委員より、脳梗塞の再発抑制を目的として、アスピリンやクロピドグレル等の既存の抗血小板薬を投与していても脳梗塞を再発する患者は少なからず存在し、そのような患者を含め、虚血性脳血管障害患者における脳梗塞の再発抑制に使用可能な新たな抗血小板薬の医療ニーズは高いとの意見が出された。

1.2 開発の経緯及び臨床データパッケージの適切性について

本申請で提出された臨床試験成績から本薬のクロピドグレルに対する非劣性が検証されたとはいえないものの、J303 試験の事後的な解析結果等を踏まえて、J303 試験より対象集団を限定して新たに実施された J305 試験において、事前に規定した有効性評価の基準が満たされたこと（審査報告(1)「7.R.3 有効性について」の項参照）、本薬と同様の作用機序の抗血小板薬であるクロピドグレルは脳領域でも承認されていること、日本人において心臓領域で確認された両薬剤の有効性に関する臨床上的位置付けは同様であること等を踏まえると、追加の臨床試験を実施することなく、提出された臨床試験成績から総

合的に日本人における本薬の脳梗塞の再発抑制に関する有効性及び安全性を評価することは可能であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 有効性について

J303 試験の部分集団解析から推察された仮定に基づき対象集団を再検討して実施した J305 試験では、試験の実施可能性から症例数が限られ、リスク比の点推定値を用いた評価となったものの、クロピドグレルに劣らない本薬の脳心血管系イベントの発症抑制効果が示唆され、投与対象を絞った際の本薬の有効性を支持する結果が改めて得られたことを考慮すると、脳梗塞再発のリスク因子を1つ以上有する虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）患者においては、本薬はクロピドグレルと同程度の有効性が期待できるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 安全性について

国内第Ⅲ相試験で認められた出血性イベントの出血部位、重症度、転帰等を踏まえると、クロピドグレルと比較して本薬が出血リスクに関して著しく劣る傾向は認められていないとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、出血以外のリスクについても、既承認効能・効果での注意喚起に追加すべき内容はないとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

専門委員より、効能・効果について、TOAST 分類に基づく表現（大血管アテローム硬化、小血管の閉塞）が用いられているが、臨床現場においては、NINDSⅢ分類の表現であるアテローム血栓性脳梗塞とラクナ梗塞が広く使用されており、当該分類に基づく表現の方が、誤解が生じにくいのではないかとの意見が出された。機構は、本剤の投与が推奨される集団は、J305 試験の対象患者の選択基準に沿った集団、すなわち TOAST 分類に基づき large-artery atherosclerosis（大血管アテローム硬化）及び small-vessel occlusion（小血管の閉塞）と分類される集団であるため、効能・効果は TOAST 分類に基づく記載とすることが適切と考える一方、臨床現場での投与対象の理解が容易となるよう、効能・効果に関連する注意の項で TOAST 分類に基づく表現であることを注意喚起した上で、医療従事者向け資料において、TOAST 分類と NINDSⅢ分類での脳梗塞の病型毎の定義を併記するといった情報提供により適切な患者選択を促す旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

また、臨床試験で検討されていない脳梗塞発症後1週間未満の患者（アスピリンとの併用投与を含む）及び TIA 患者に対しては本剤の使用を制限しないものの、追加の医薬品安全性監視活動において出血の発現状況に関する情報を収集する必要があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

上記の議論を踏まえ、機構は、効能・効果及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

〔効能・効果〕（抜粋）

虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）後の再発抑制（脳梗塞発症リスクが高い場合に限る）

〔効能・効果に関連する注意〕（抜粋）

- 虚血性脳血管障害の病型分類を十分に理解した上で、TOAST 分類の大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う虚血性脳血管障害の患者に投与すること。
- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験の対象患者や結果等を十分に理解した上で、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、慢性腎臓病、最終発作前の脳梗塞既往のいずれかを有する患者に投与すること。

1.6 用法・用量について

専門委員より、75 歳以上の高齢者に対する本剤の投与について、臨床試験における検討は限られており、高齢者は多くの薬剤を使用していることが想定されることから、減量を考慮する旨を注意喚起する必要があるのではないかと意見が出された。機構は、以下の点を踏まえて、現時点では既承認効能・効果と同様に減量を考慮する旨の注意喚起までは行わず、高齢者では出血の危険性が增大するおそれがある旨を注意喚起した上で、製造販売後調査等で高齢者に対する安全性情報を収集し、得られた結果に基づき、必要に応じて追加の注意喚起を行うことが適切と考える旨説明し、機構の判断は、専門委員に支持された。

- 国内第Ⅲ相試験の併合集団において、75 歳以上の高齢者に該当する患者は限られているものの、75 歳未満の患者と比較して、75 歳以上の患者で出血性イベントの発現リスクが高まる傾向は認められていないこと（審査報告 (1) 「7.R.4.1 出血のリスクについて」の項参照）
- 本剤の投与対象は脳梗塞再発リスクの高い集団であり、可能な限り確実な有効性が期待できる用量で投与すべきであるため、減量の要否は慎重に判断する必要があると考えるが、3.75 mg 未満の用量は安全性の検討を主目的とした J304 試験のみでしか検討されておらず、当該用量投与時の有効性に関するデータは限られていること

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) 「7.R.7 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での議論等を踏まえ、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 31 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 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 33 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、適切な情報収集の方法等の詳細を引き続き検討する。

表 31：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 ・貧血 ・血栓性血小板減少性紫斑病 ・血小板減少症 ・過敏症（血管浮腫を含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害・黄疸 ・無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症 ・結腸直腸癌 	<ul style="list-style-type: none"> ・高度の心疾患のある患者での安全性（虚血性心疾患患者） ・肝機能障害患者での安全性（虚血性心疾患患者） ・頭蓋内出血、脳梗塞又は一過性脳虚血発作（TIA）の既往歴のある患者での安全性（虚血性心疾患患者） ・腎機能障害患者での安全性（虚血性心疾患患者） ・抗凝固剤、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（虚血性心疾患患者） ・CABG やその他の侵襲的手技（手術等）を行った患者での安全性（虚血性心疾患患者） ・初回負荷投与のタイミング毎の安全性（虚血性心疾患患者） ・長期投与における安全性（虚血性心疾患患者） ・脳梗塞発症後 1 週間未満で本剤が投与開始された患者の安全性（虚血性脳血管障害患者）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・長期投与時の有効性（虚血性心疾患患者） ・維持用量 2.5 mg を投与した場合の有効性（虚血性心疾患患者） ・脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者に対する有効性（虚血性脳血管障害患者） 		

下線部：本申請での追記箇所

表 32：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、有効性に関する調査・試験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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（虚血性心疾患患者） ・特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査） ・市販直後調査（虚血性脳血管障害患者） ・特定使用成績調査（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者）^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（急性冠症候群患者に対する投与初期の使用実態に関する調査） ・特定使用成績調査（虚血性心疾患患者を対象とした長期使用に関する調査） ・製造販売後データベース調査（脳梗塞再発リスクが高いアテローム血栓性脳梗塞又はラクナ梗塞患者） ・特定使用成績調査（脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害患者）^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（虚血性心疾患患者） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（虚血性心疾患患者）の作成、提供 ・市販直後調査（虚血性脳血管障害患者） ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（虚血性脳血管障害患者）の作成、提供 ・患者向け資材（虚血性心疾患患者、虚血性脳血管障害患者）の作成、提供

下線部：本申請効能・効果に関連する活動、a：同一の調査

表 33：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	脳梗塞発症リスクが高い虚血性脳血管障害（大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う）患者
観察期間	1年間
予定症例数	安全性及び有効性解析対象例数として 1200 例
主な調査項目	出血性有害事象、脳梗塞の再発率等

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
5	15	1日1回 96~104週間	1日1回 (原則朝食後) 96~104週間
6	13	1日1回 48週間	1日1回 (原則朝食後) 48週間
8	3	1日1回 24~48週間	1日1回 (原則朝食後) 24~48週間
16	5	1日1回反復経口投与	1日1回 (原則朝食後) 反復経口投与
19	9	1日1回反復経口投与	1日1回 (原則朝食後) 反復経口投与
21	21	1日1回反復経口投与	1日1回 (原則朝食後) 反復経口投与

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適合性書面調査を実施した。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 (CTD 5.3.5.1-1) に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される下記の虚血性心疾患

急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞)

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制 (脳梗塞発症リスクが高い場合に限る)

(下線部今回追加)

[用法・用量]

<経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患>

通常、成人には、投与開始日にプラスグレルとして 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持用量として 1 日 1 回 3.75 mg を経口投与する。

<虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制>

通常、成人には、プラスグレルとして 3.75 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部今回追加)

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACS	Acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADP	Adenosine 5'-diphosphate	アデノシン二リン酸
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
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
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 the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau,ss}	—	定常状態における投与間隔の AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過率
EM	Extensive metabolizer	—
ER	Exposure-response	曝露応答
ESUS	Embolic stroke of undetermined source	塞栓源不明の脳塞栓症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol	高密度リポタンパク質コレステロール
HLT	High level terms	高位用語
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
IM	Intermediate metabolizer	—
IPA	Inhibition of platelet aggregation	血小板凝集抑制率
J101 試験	—	CS0747S-A-J101 試験
J102 試験	—	CS0747S-A-J102 試験
J103 試験	—	CS0747S-A-J103 試験
J105 試験	—	CS0747S-A-J105 試験
J106 試験	—	CS0747S-A-J106 試験
J107 試験	—	CS0747S-B-J107 試験
J108 試験	—	CS0747S-A-J108 試験
J109 試験	—	CS0747S-A-J109 試験
J110 試験	—	CS0747S-B-J110 試験
J112 試験	—	CS0747S-A-J112 試験
J201 試験	—	CS0747S-A-J201 試験
J202 試験	—	CS0747S-B-J202 試験
J203 試験	—	CS0747S-A-J203 試験
J301 試験	—	CS0747S-B-J301 試験
J302 試験	—	CS0747S-B-J302 試験
J303 試験	—	CS0747S-A-J303 試験

J304 試験	—	CS0747S-A-J304 試験
J305 試験	—	CS0747S-A-J305 試験
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低密度リポタンパク質コレステロール
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPA	Maximum platelet aggregation	最大血小板凝集率
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke	国立神経疾患・脳卒中研究所
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PM	Poor metabolizer	—
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRI	Platelet reactivity index	—
PRU	P2Y ₁₂ reaction unit	—
PT	Preferred terms	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TIA	Transient ischemic attacks	一過性脳虚血発作
t _{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment	—
TTC	2,3,5-triphenyltetrazolium chloride	—
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について」（平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
本剤	—	エフィエント錠
本薬	—	プラスグレル塩酸塩