

再審査報告書

平成 24 年 2 月 1 日

医薬品医療機器総合機構

販売名*	① プレタール錠 50mg ② プレタール錠 100mg ③ プレタール散 20% ④ プレタール OD 錠 50mg ⑤ プレタール OD 錠 100mg
有効成分名	シロスタゾール
申請者名	大塚製薬株式会社
承認の 効能・効果	1. 慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善 2. 脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制
承認の 用法・用量	1、2. 通常、成人には、シロスタゾールとして1回 100mg を1日 2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
承認年月日	1. ①② 昭和 63 年 1 月 20 日 ③ 平成 19 年 3 月 15 日 ④⑤ 平成 21 年 10 月 28 日 2. ①② 平成 15 年 4 月 16 日 ③ 平成 19 年 3 月 15 日 ④⑤ 平成 21 年 10 月 28 日
再審査期間	1. ①② 6 年（再審査結果通知：平成 8 年 3 月 7 日） 2. ①② 7 年 ③ ①②の残余期間（平成 19 年 3 月 15 日～平成 22 年 4 月 15 日） ④⑤ ①②③の残余期間（平成 21 年 10 月 28 日～平成 22 年 4 月 15 日）
備考	*「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、販売名が「プレタール錠 50」及び「プレタール錠 100」から「プレタール錠 50mg」及び「プレタール錠 100mg」に変更された（平成 18 年 1 月 16 日）。

下線部：再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査¹は、「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」の効能・効果での承認審査時に提出された脳梗塞患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（以下、「承認時までの臨床試験」という。）における部分集団解析の結果において、高齢者の有効性及び安全性が非高齢者と異なる可能性が示唆されたこと、並びに脳梗塞再発抑制では長期にわたる使用が予測されたことに基づき、脳梗塞を発症し、プレタール錠 50mg、同錠 100mg、同散 20%（以下、プレタール OD 錠 50mg 及び同 OD 錠 100mg も含め、再審査対象の製剤を「本剤」という。）の投与開始時に 2 年以上の使用を予定した患者を対象として実施され、目標症例数は有効性解析対象例として高齢者 600 例及び 2 年以上の長期投与例 300 例を含む 900 例とされた。登録方式は中央登録方式とされ、平成 15 年 9 月から平成 21 年 5 月までの期間に国内 265 施設から 1,159 例が収集された。

また、承認時までに脳梗塞患者を対象として、開発時に虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（以下、「TIA」という。）及び脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制の適応を有していた唯一の薬剤であったアスピリンとの比較試験が実施されていなかったことから、アスピリンとの臨床的位置付けを明確にするための承認条件**が付された。当該承認条件に基づき、心原性脳塞栓症を除く脳梗塞患者を対象とし、本剤長期投与時の脳卒中発症リスクに対する効果及び安全性をアス

¹ プレタール OD 錠 50mg 及び同 OD 錠 100mg は平成 22 年 4 月 26 日より販売が開始され、再審査期間中に販売されていなかったため、これらの製剤は特定使用成績調査で使用されていない。

ピリンと比較することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が平成 15 年 12 月から平成 20 年 12 月まで実施された。

なお、使用成績調査は実施されていない。

*承認条件：「脳梗塞発症後の再発抑制療法におけるシロスタゾールの臨床的位置づけを明確にするため、脳梗塞再発予防効果の評価が可能なアスピリン対照の市販後臨床試験を実施すること。なお、適切な時期に中間解析を実施し、その結果を規制当局に報告すること。」

2. 特定使用成績調査の概要

2-1-1 安全性

収集された 1,159 例から 84 例（登録違反症例 67 例、本剤投与後一度も来院しなかった症例 17 例）を除外した 1,075 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例の投与期間は最短 1 日、最長 1,900 日、中央値は 742 日であり、平均投与日数は 815 日であった。本調査における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 22.2 %（239/1,075 例）であり、承認時までの臨床試験での副作用発現率 26.4 %（137/520 例）と比較して高くなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率及びその内訳は、神経系障害 5.8 %（62/1,075 例、内訳：頭痛 49 件、脳出血 7 件、浮動性めまい 3 件等）、心臓障害 5.6 %（60/1,075 例、内訳：動悸 31 件、頻脈 21 件、上室性期外収縮 4 件、心房細動、心不全、心室性期外収縮各 3 件等）、臨床検査 4.3 %（46/1,075 例、内訳：白血球減少 11 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 10 件、血中アルカリホスファターゼ増加 9 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8 件、血中クレアチニン増加 6 件、血中尿素増加、 γ -グルタミントランスフェラーゼ増加各 5 件、血中トリグリセリド増加、血小板数減少、赤血球数減少各 3 件等）であった。なお、安全性解析対象 1,075 例のうち投与開始 30 日以内の中止例は 124 例であり、そのうち 48 例が有害事象により本剤が中止され、中止理由となった主な有害事象は承認時までの臨床試験と同様に、頭痛（26 件）及び動悸（8 件）であった。

安全性解析対象除外症例 84 例のうち 20 例に 27 件の副作用が認められた。重篤な副作用は 4 例 4 件であり、脳室内出血及び出血性胃潰瘍の各 1 件は、処置により回復したが、脳出血及び死亡の各 1 件はどちらも本剤投与後一度も来院しないうちに他院にて死亡したとの連絡が主治医にあり、詳細は不明であった。非重篤な副作用は、貧血、頭痛各 3 件、動悸、頻脈、総蛋白減少各 2 件等であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、入院・外来区分、使用目的、罹病期間、合併症の有無、合併症の種類、併用薬の有無、併用薬の種類、併用療法の有無、過敏性素因の有無、1 日平均投与量及び投与期間について検討された。その結果、1 日平均投与量及び併用薬の種類（消化性潰瘍用剤併用の有無及びその他の血液・体液用薬併用の有無）により副作用発現率に有意差が認められ、その他の血液・体液用薬の中ではアスピリン又はアスピリン・ダイアルミネート併用の有無により有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

消化性潰瘍用剤併用の有無別では、消化性潰瘍用剤併用「有」の患者の副作用発現率 28.2 %（110/390 例）が消化性潰瘍用剤併用「無」の患者での 18.9 %（129/684 例）に比べて高かった。出血性十二指腸潰瘍や出血性胃潰瘍等の副作用発現後の応急処置として使用された症例もみられ

たが、器官別大分類別の副作用の大部分において、消化性潰瘍用剤併用「有」の患者での副作用発現率が高かった。消化性潰瘍用剤併用の有無別に患者背景の偏りが確認したが、患者背景に大きな差は認められなかった。なお、発現した事象、重篤度を比較したところ、重篤な副作用では消化管出血が消化性潰瘍用剤併用「有」の患者で多かったが、重篤な副作用全体では大きな違いは認められなかった。軽微な副作用を含めた検討では消化性潰瘍用剤併用「有」の患者に貧血、白血球減少症が多く認められていたが、これらはH₂受容体拮抗剤やプロトンポンプインヒビター服用時にも比較的多く認められる副作用であった。

その他の血液・体液用薬併用の有無別では、その他の血液・体液用薬併用「有」の患者の副作用発現率27.7% (62/224例)が併用「無」の患者での20.8% (177/850例)に比べて高く、その他の血液・体液用薬の種類別では、アスピリン又はアスピリン・ダイアルミネート併用の有無別では併用「有」の患者29.1% (50/172例)が併用「無」の患者での21.0% (189/902例)に比べて高かった。アスピリン又はアスピリン・ダイアルミネート併用「有」の患者で発現した出血に関連する副作用はいずれも副作用発現時或いは発現前に本剤が使用されていることから、添付文書の使用上の注意の「慎重投与」に記載のあるように併用には注意する必要があると考えられた。

1日平均投与量別の副作用発現率は、「100mg未満」の患者40.0% (6/15例)、「100mg」の患者25.1% (42/167例)、「100mg超200mg未満」の患者52.1% (37/71例)、「200mg」の患者18.9% (154/816例)、「200mg超」の患者0% (0/6例)であった。「200mg以上」の患者と「200mg未満」の患者の2つの層に分けて解析したところ「200mg未満」の患者の副作用発現率33.6% (85/253例)が、「200mg以上」の患者での18.7% (154/822例)に比べて高かった。1日平均投与量別に発現した副作用を検討したところ、1日平均投与量の低い層で頭痛及び動悸が多く発現していたことから、頭痛や動悸等に対応するために本剤の用量を減量した症例が結果に影響したと考えられた。

2-1-2 糖尿病の発症及び悪化並びに糖尿病に関する臨床検査値の変動

承認時までの臨床試験において糖尿病の発症及び悪化例がプラセボ群 (1/523例)に比べて本剤群 (11/520例)に多く認められたことから、糖尿病の発症及び悪化並びに糖尿病に関する臨床検査値の変動が検討された。申請者は、これらの検討事項について以下のように説明した。

安全性解析対象症例1,075例のうち、糖尿病を合併していない患者803例に発現した糖尿病に関連すると考えられた副作用は、糖尿病、耐糖能障害及び高血糖各1件の計3例3件であり、重篤度は軽微 (耐糖能異常、高血糖) 2件、中等度 (糖尿病) 1件、転帰は軽快 (糖尿病)、未回復 (高血糖) 及び不明 (耐糖能異常) 各1件であった。糖尿病を合併している患者272例に発現した糖尿病に関連すると考えられた副作用は、糖尿病 (下層語: 糖尿病増悪) 2件及びグリコヘモグロビン増加1件の計3例3件であり、重篤度は重篤 (糖尿病悪化)、中等度 (糖尿病悪化) 及び軽微 (グリコヘモグロビン上昇) 各1件、転帰は軽快 (糖尿病悪化) 2件及び回復 (グリコヘモグロビン上昇) 1件であった。また、製造販売後臨床試験において、糖尿病 (下層語: 糖尿病、糖尿病増悪各4件) 8件、血中ブドウ糖増加7件、耐糖能障害、高血糖、グリコヘモグロビン増加各3件、尿中ブドウ糖陽性1件が認められ、自発報告として、血中ブドウ糖増加7件、糖尿病 (下層語: 糖尿病増悪) 2件、コントロール不良の糖尿病、高血糖各1件が報告された。以上の計42件のうち重篤は4件であり、転帰の内訳は回復或いは軽快34件、未回復6件、不明2件であったが、個々の症例について本剤との因果関係を検討したところ、本剤投与継続で改善してい

る症例、報告医師により食生活の乱れによる影響と考察された症例等、いずれも本剤が関与した可能性は低いと考えられた。以上より現段階において糖尿病の発症及び悪化について現行の使用上の注意の改訂等新たな対応の必要はないと考える。

収集された症例のうち、本剤投与前及び投与後の空腹時血糖値、随時血糖値、HbA_{1c} が測定されていた症例における投与前後の臨床検査値の推移を検討したが、糖尿病合併患者で HbA_{1c} が有意に低下した以外に投与前後での有意差は認められず、HbA_{1c} の値は改善する方向に変動しているため、問題はないものと考えられた。

2-1-3 狭心症の発症

承認時までの臨床試験において狭心症の発症例がプラセボ群 (1/523 例) に比べて本剤群 (6/520 例) に多く認められたことから、狭心症の発症について検討された。申請者は、狭心症の発症について以下のように説明した。

安全性解析対象症例 1,075 例において、狭心症の副作用は 1 件認められた。また、製造販売後臨床試験において、狭心症 (下層語: 狭心症) 7 件、不安定狭心症 2 件が認められ、自発報告として、狭心症 (下層語: 狭心症 7 件、狭心痛 2 件、胸痛 (心臓性) 1 件) 10 件が報告された。以上の計 20 件のうち重篤は 11 件であり、転帰は 20 件すべてで回復或いは軽快であった。製造販売後臨床試験の解析では、狭心症及び心筋梗塞の発症において本剤と対照薬であるアスピリンとの間に差は認められなかった。

特定使用成績調査で動悸 31 件、頻脈 21 件等の副作用報告があること及び本剤が PDE3 阻害作用を有する薬剤であることを考慮すると、狭心症の発現には注意する必要があると考えるが、狭心症に関しては「警告」、「重要な基本的注意」、「慎重投与」等の項に記載し、既に注意を喚起しており、新たな対応の必要はないと考える。

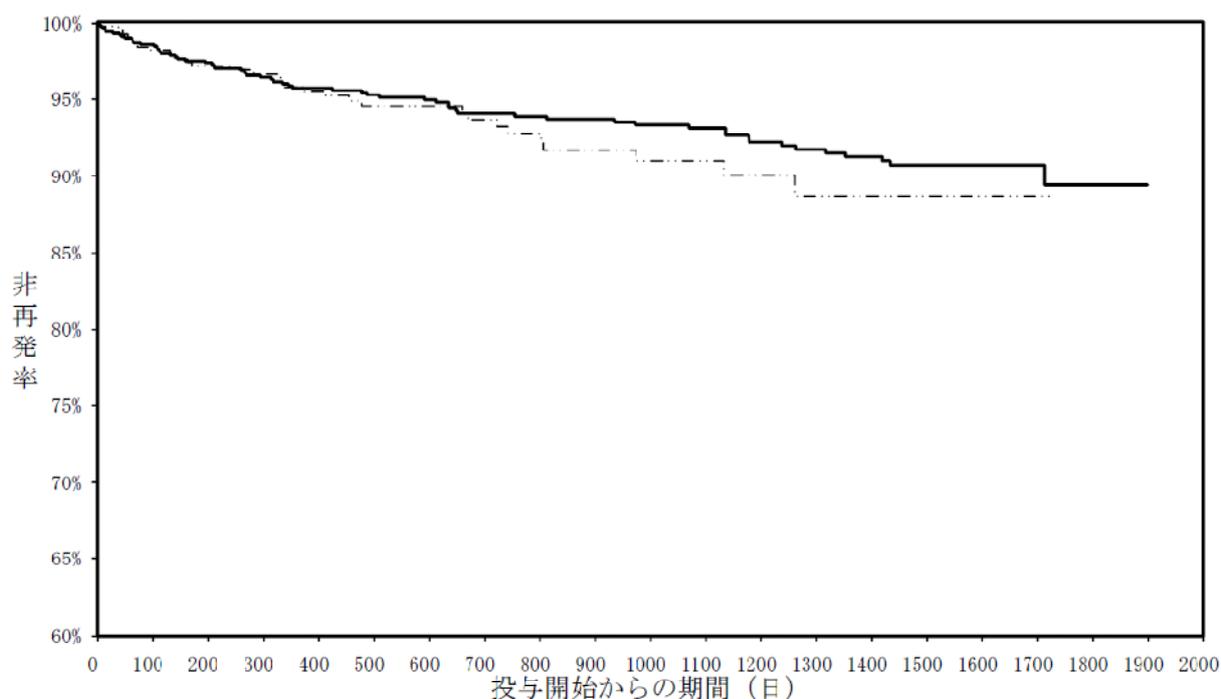
医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、本剤長期使用時の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例から適応外使用 9 例 (内訳: 一過性脳虚血発作 (TIA) 4 例、慢性低灌流 (血流) 状態及び無症候性脳梗塞各 2 例、頭蓋内主幹動脈狭窄 1 例) を除いた 1,066 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は脳梗塞再発率で評価され、評価期間は本剤投与開始日から脳梗塞再発日又は再発「無」の確認日までとされた。なお、本剤投与中止後 30 日以上経過して脳梗塞を発症した症例は脳梗塞再発「無」の症例とされた²。

本調査における脳梗塞再発率は 5.7% (61/1,066 例) (内訳: ラクナ梗塞 29 件、アテローム血栓性梗塞 23 件、心原性脳梗塞 3 件、その他 2 件、不明及び鑑別不能 3 件、未記載 1 件) であり、承認時までの臨床試験における脳梗塞再発率 5.8% (30/516 例) に比べて高くなかった。また、本調査における人・年あたりの脳梗塞再発率は 2.6% (脳梗塞再発例数: 61 例、総観察期間 [人×年]: 2,370.6) であり、承認時までの臨床試験の人・年あたりの脳梗塞再発率 3.4% (脳梗塞再発例数: 30 例、総観察期間 [人×年]: 873.8) に比べて高くなかった。

² 1,066 例中 67 例において脳梗塞再発「有」と記載されたが、本剤投与中止後 1 ヶ月以上経過後の脳梗塞再発症例 3 例、一過性脳虚血発作 2 例及び無症候性脳梗塞 1 例の 6 例を除いた 61 例を脳梗塞再発症例とされた。



実線：特定使用成績調査 破線：承認時までの臨床試験

特定使用成績調査

投与開始からの期間（日）（上段）及びリスク集合の大きさ（下段）									
0	100	200	300	400	500	600	700	800	900
1,066	834	754	700	648	605	573	544	514	493
1,000	1,100	1,200	1,300	1,400	1,500	1,600	1,700	1,800	1,900
474	425	395	381	346	231	149	78	17	0

承認時までの臨床試験

投与開始からの期間（日）（上段）及びリスク集合の大きさ（下段）												
0	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1,000	1,100	1,200
516	412	377	354	317	274	244	216	174	151	129	103	78

図 1：脳梗塞発症の Kaplan-Meier 曲線（承認時までの臨床試験との比較）

有効性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢層（15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上）、年齢（50 歳未満、50 歳以上 60 歳未満、60 歳以上 70 歳未満、70 歳以上 80 歳未満、80 歳以上）、脳梗塞の初発・再発、罹病期間、脳梗塞の病型、梗塞部位、梗塞の大きさ、梗塞巣の数、日常生活動作、合併症の有無、合併症の種類、併用薬の有無、有効性に影響が有ると考えられる薬剤の有無について検討された。その結果、初発・再発別の脳梗塞再発率（再発例の脳梗塞再発率：9.9%（21/213 例）、初発例での脳梗塞再発率 4.4%（35/789 例））に有意差が認められた。

機構は、本剤長期使用時の有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）は、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性が検討された。

なお、本調査において妊産婦及び小児の症例は収集されなかった。長期使用例は特定使用成績調査として収集された症例から2年以上本剤を投与された症例が抽出され、安全性が検討された。特別な背景を有する患者について、申請者は以下のように説明した。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として723例、有効性解析対象症例として716例が収集された。高齢者での副作用発現率は22.4%（162/723例）であり、非高齢者（15歳以上65歳未満）での21.9%（77/352例）との間に有意差は認められず、認められた主な副作用は高齢者、非高齢者ともに頭痛、動悸及び頻脈であった（高齢者：頭痛30件、動悸22件、頻脈14件、非高齢者：頭痛19件、動悸9件、頻脈7件）。重篤な副作用の発現率は高齢者1.8%（13/723例）（内訳：突然死3件、脳出血2件等）、非高齢者1.4%（5/352例）（内訳：脳出血2件等）であり大きな差はないと考えられたが、転帰死亡例が高齢者に多かったことから「高齢者への投与」に記載のあるように今後も高齢者への投与に注意が必要と考えられた。高齢者における有効性の成績は下表のとおりであり、脳梗塞再発率及び人・年あたりの脳梗塞再発率ではともに65歳以上の患者と65歳未満の患者の間に有意差は認められなかった。

表1：65歳以上と65歳未満の患者の脳梗塞の発症の比較

年齢	解析対象例数	脳梗塞再発例数	再発率 (%)	総観察年数 (人・年)	人・年あたりの再発率 (%) (95%信頼区間)
65歳以上	716	42	5.87	1,584.6	2.65 (1.92-3.57)
65歳未満	350	19	5.43	786.0	2.42 (1.46-3.75)

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者として、「腎疾患を有する患者」とされた症例が抽出され、30例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。腎疾患「有」の患者での副作用発現率は36.7%（11/30例）であり、腎疾患「無」の患者での21.8%（228/1,045例）との間に有意差は認められなかった。腎疾患「有」の患者のみに発現した器官別大分類別副作用はなかった。なお、腎疾患「有」の患者で発現した重篤な副作用は狭心症、心不全、急性心不全、喀血、皮下出血、末梢性浮腫及び心電図異常T波各1件であり、その転帰は軽快5件（狭心症、心不全、急性心不全、喀血、末梢性浮腫）、回復（皮下出血）1件、未回復（心電図異常T波）1件であった。腎疾患「有」の患者での脳梗塞再発率は10.0%（3/30例）であり、腎疾患「無」の患者での5.6%（58/1,036例）との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者として、「肝疾患を有する患者」とされた症例が抽出され、34例が安全性解析対象及び有効性解析対象とされた。肝疾患「有」の患者での副作用発現率は35.3%（12/34例）であり、肝疾患「無」の患者での21.8%（227/1,041例）との間に有意差は認められなかった。肝疾患「有」の患者のみに発現した器官別大分類別副作用はなかった。なお、肝疾患「有」の患者に発現した重篤な副作用は狭心症、心不全、食道動脈瘤出血、食道静脈瘤、肝炎、末梢性浮腫及び心電図異常T波各1件であり、その転帰は回復（食道静脈瘤出血、食道静脈瘤、肝炎）、軽快（狭心症、心不全、末梢性浮腫）各3件、未回復（心電図異常T波）1件であった。肝疾患「有」の患者の脳梗塞再発率は5.9%（2/34例）であり、肝疾患「無」の患者での5.7%（59/1,032例）との間に有意差は認められなかった。

長期使用患者（2年間以上）：本剤を2年間以上使用した安全性解析対象例は543例が収集された。投与期間別の副作用発現率は「365日未満」の患者15.3%（165/1,075例）、「365日以上730

日未満」の患者 3.7 % (25/673 例)、「730 日以上 1,095 日未満」の患者 2.8 % (15/543 例)、「1,095 日以上 1,460 日未満」の患者 3.0 % (13/434 例)「1,460 日以上」の患者 0.3 % (1/292 例) であり、「365 日未満」の患者における副作用発現率が高い傾向が認められた。「365 日未満」の患者において副作用発現率が高かった理由は頭痛や動悸等の本剤に多くみられる副作用が本剤投与早期に発現するためであると考えられた。発現した副作用を、投与期間「730 日以上」の患者、「730 日未満」の患者別に検討した結果、「730 日以上」の患者のみで発現した副作用は骨粗鬆症 1 件のみであった。骨粗鬆症について報告医師は「加齢の影響が最も考えやすい。」と報告しており、本剤長期投与よりも加齢の影響が考えられた。その他の副作用についても、投与期間「730 日以上」「730 日未満」別に事象、重篤度等の副作用発現状況を検討したが、顕著な違いは認められなかった。

以上より、高齢者、腎疾患「有」、肝疾患「有」及び投与期間 2 年以上の患者に対して継続した注意深い観察は必要であるが、新たな対応の必要性はないものとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の安全性及び有効性、並びに長期使用患者の安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験³の概要

承認条件に基づき脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）を対象とし、本剤 100 mg 1 日 2 回長期投与時の脳卒中の二次予防効果及び安全性をアスピリン 81 mg 1 日 1 回長期投与時と比較することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

被験者の選択基準は、以下の基準 1)～7)を全て満たす患者とされた。

- 1) 脳梗塞発症後 182 日 (26 週) までの症状の安定した患者
- 2) 頭部画像撮影 (頭部 X 線 CT 又は MRI) により、責任病巣に相当する所見を認めた患者
- 3) 20 歳以上 80 歳未満 (同意取得時点) の患者
- 4) 心原性脳塞栓症の原因となる「僧帽弁狭窄症」、「人工弁」、「心内膜炎」、「発症 6 週間以内の心筋梗塞」、「心室瘤」、「心内凝血塊」、「僧帽弁逸脱 (45 歳未満で他に発作の原因が認められない場合)」、「心房細動」、「洞不全症候群」、「特発性心筋症」、「卵円孔開存」の 11 のいずれの心疾患も合併していない患者
- 5) 無症候性脳梗塞でない患者
- 6) 脳梗塞発症後、脳梗塞治療としての経皮的血管形成術又は血行再建術が実施されていない患者、又は今後予定されていない患者
- 7) 障害が重度 [脳卒中の Modified Rankin Scale のグレード 5 以上又は痴呆の重症度判定 DSM-III-R の「重度」以上] でない患者

本剤群では、プレタール錠 50mg 錠 2 錠及びアスピリンのプラセボ錠 1 錠が朝食後経口投与され、プレタール錠 50mg 錠 2 錠が夕食後経口投与された。アスピリン群 (以下、「ASA 群」という。) では、アスピリン 81mg 錠 1 錠及びプレタール錠 50mg のプラセボ錠 2 錠が朝食後経口投与され、プレタール錠 50mg のプラセボ錠 2 錠が夕食後経口投与された。投与期間は 1～5 年間とされた。

第三者機関であるデータ監視委員会によって、予定最終データ量の 1/6 の情報量が得られた時点で安全性に関する中間検討が、予定最終データ量の 1/3 及び 2/3 の情報量が得られた時点で有効性及び安全性に関する中間検討がなされ、いずれにおいても「試験続行」と判断された。

目標症例数は各群 1,300 例とされ、2,757 例が無作為化され、1,379 例が本剤群に、1,378 例が ASA 群に割り付けられた。このうち、試験薬が投与されなかった 41 例 (本剤群 : 23 例、ASA 群 :

³ The Lancet Neurology 2010;9:959-968

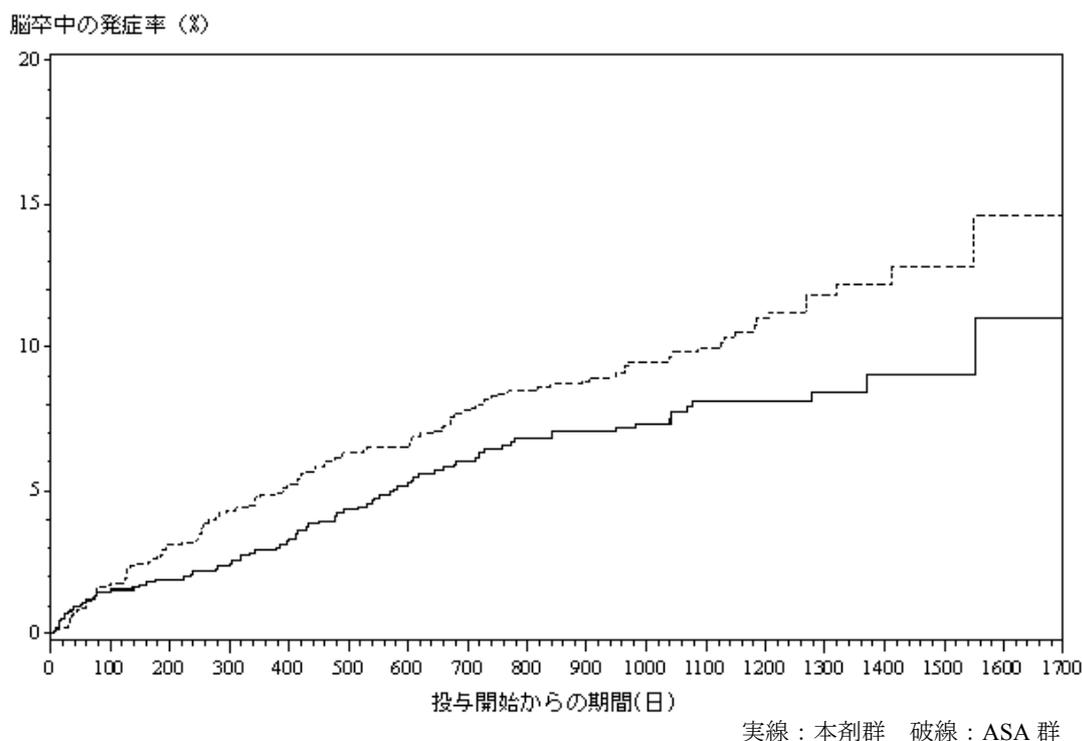
18例)、除外基準違反33例(本剤群:16例、ASA群:17例)、対象疾患違反8例(本剤群:3例、ASA群:5例)、選択基準違反3例(本剤群:0例、ASA群:3例)の計85例が除外され、2,672例(本剤群:1,337例、ASA群:1,335例)がFull Analysis Setとして有効性及び安全性の解析対象とされた。投与中止例は831例(本剤群:475例、ASA群:356例)であり、主な中止理由毎の症例数は、「有害事象の発現」434例(本剤群:268例、ASA群:166例)、「試験実施計画書からの逸脱」132例(本剤群:63例、ASA群:69例)、「患者の希望」129例(本剤群:73例、ASA群:56例)、「試験依頼者又は試験実施医療機関側の理由」45例(本剤群:23例、ASA群:22例)、「上記以外の理由で医師が中止・終了を決定」80例(本剤群:45例、ASA群:35例)であった。投与中止に至った主な有害事象(6例以上)は、本剤群では頭痛64例、動悸39例、頻脈14例、洞性頻脈9例、発疹8例、胃癌、大腸癌、心房細動各7例、肝機能異常6例であり、ASA群では心房細動10例、頭痛及び胃潰瘍各6例であった。投与初期(30日以内)の有害事象による中止例は本剤群で105例、ASA群で17例であり、本剤群で投与30日以内に中止に至った主な有害事象毎の症例数は、頭痛54例、動悸31例であった。

有効性の主要評価項目は、投与期間中及び投与終了(中止を含む)後10日以内までの脳卒中(脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血)の発症⁴とされた。主要評価項目の結果は下表及び下図のとおりであり、ASAに対する本剤のハザード比の95%信頼区間の上限は、非劣性限界値とした4/3(1.33)を下回った。

表2: 投与期間中及び投与終了(中止を含む)後10日以内までの脳卒中(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)の発症

投与群	例数	評価事象発症率		総観察年数 (人・年)	人・年あたりの発症率		ハザード比 推定値 (95%信頼区間)
		例数 (致死性)	%		推定値 (95%信頼区間)	本剤/ASA比 (95%信頼区間)	
本剤群	1,337	82 (2)	6.1	2,965.9	0.0276 (0.0223-0.0343)	0.7443 (0.5618-0.9861)	0.743 (0.564-0.981)
ASA群	1,335	119 (3)	8.9	3,203.6	0.0371 (0.0310-0.0445)		

⁴ NINDS-III分類による判定。



投与群	投与開始からの期間 (日) (上段) 及びリスク集合の大きさ (下段)									
	0	100	200	300	400	500	600	700	800	
本剤群	1,337	1,137	1,063	1,031	989	941	896	864	788	
	900	1,000	1,100	1,200	1,300	1,400	1,500	1,600	1,700	
ASA 群	750	628	509	377	255	152	75	33	7	
	1,335	1,227	1,148	1,089	1,046	1,005	967	926	837	
	900	1,000	1,100	1,200	1,300	1,400	1,500	1,600	1,700	

図 2：脳卒中発症の Kaplan-Meier 曲線

安全性解析対象例において、投与期間が 729 日以上の患者は本剤群 63.4 % (848/1,337 例) ASA 群 67.6 % (902/1,335 例)、投与期間が 28 日以下の患者は、本剤群 10.3 % (138/1,337 例)、ASA 群 2.7 % (36/1,335 例) であり、投与初期での中止例が本剤群が多かった。

本剤群及び ASA 群の有害事象発現率は 96.6 % (1,291/1,337 例、9,515 件) 及び 96.9 % (1,294/1,335 例、9,795 件)、死亡に至った有害事象の発現率は 1.3 % (18/1,337 例、21 件) 及び 1.0 % (13/1,335 例、21 件)、死亡を除く重篤な有害事象の発現率は 27.8 % (372/1,337 例、493 件) 及び 32.4 % (433/1,335 例、571 件)、投与中止に至った有害事象の発現率は 29.9 % (400/1,337 例、479 件) 及び 26.4 % (353/1,335 例、389 件) であった。

いずれかの投与群で発現率 5.0 % 以上、且つ発現率に群間で有意差が認められた有害事象は下表のとおりであった。

表 3：いずれかの群で発現頻度 5%以上且つ発現頻度で群間に有意差がみられた有害事象（提出資料一部改変）

有害事象	発現例数 (%)	
	本剤群	ASA 群
頭痛	313 (23.4)	217 (16.3)
下痢	164 (12.3)	85 (6.4)
動悸	156 (11.7)	71 (5.3)
浮動性めまい	129 (9.6)	97 (7.3)
高血圧	120 (9.0)	185 (13.9)
便秘	110 (8.2)	155 (11.6)
頻脈	89 (6.7)	21 (1.6)
血中尿素増加	51 (3.8)	127 (9.5)
高脂血症	50 (3.7)	105 (7.9)
変形性脊椎炎	49 (3.7)	71 (5.3)
血中トリグリセリド増加	25 (1.9)	74 (5.5)

死亡に至った重篤な有害事象は、本剤群では、心筋梗塞 3 例、膵癌、脳梗塞及び突然死各 2 例、悪性腹水、肝転移、肺の悪性新生物、脳新生物、転移性新生物、自殺既遂、出血性脳梗塞、急性心不全、間質性肺疾患、嚥下性肺炎、心臓死及び血中尿素増加各 1 例であった。ASA 群では、脳出血 3 例、突然死、自殺既遂各 2 例、膵癌、急性心不全、肝臓血管腫、膵癌第 4 期、貧血、くも膜下出血、急性心筋梗塞、心不全、肺塞栓症、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、硬膜下血腫、脳挫傷、頭蓋骨骨折各 1 例であった。そのうち被験薬との関連性が否定されなかった有害事象は、本剤群の突然死、肺の悪性新生物、心臓死、血中尿素増加、間質性肺疾患及び心筋梗塞各 1 例、ASA 群の脳出血 3 例、膵癌、貧血、急性心筋梗塞、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性心不全及び突然死各 1 例であった。

申請者は、以下のように説明した。有効性については、脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）において、本剤の脳卒中発症抑制効果のアスピリンに対する非劣性が検証された。安全性については、本剤群の主な副作用は、頭痛、動悸、頻脈、洞性頻脈、下痢、浮動性めまい、胸部不快感、不整脈、心拍数増加、血中ブドウ糖増加、発熱であり、ASA 群の主な副作用は皮下出血、胃潰瘍、脳出血、便秘、鉄欠乏性貧血、出血性胃潰瘍、皮下血腫であり、製造販売後の副作用情報と比較して特に問題となるものはなかった。なお、本試験の被験薬投与初期において ASA 群に比べて本剤群に有害事象による投与中止例が多くみられたが、投与初期（30 日以内）における中止の頻度及び中止の原因となった有害事象は承認時までの臨床試験と同様であった。

また、申請者は、有効性の主要な解析にて設定された本剤群の ASA 群に対する非劣性の許容限界値の設定根拠について以下のように説明した。本試験の企画立案時、心血管疾患の分野では、プラセボあるいは無治療に対して有効性の証明された薬剤を対照とした場合、非劣性限界値としては 1.25-1.33 が頻用されていたことから、本試験における非劣性の許容限界値を 1.33 とした。なお、アスピリンの脳卒中発症予防効果について、プラセボに対するハザード比 0.6 と推定しており、仮に、本剤のアスピリンに対するハザード比を 1.33 倍と見積もると、本剤のプラセボに対するハザード比は 0.8 程度となり ($0.6 \times 1.33 = 0.798$)、承認時までのプラセボ対照試験の結果（本剤のプラセボに対する脳梗塞再発のリスク軽減率：40.31%）を再確認できると考えた。

機構は、承認時までに実施された海外臨床試験において、ロバスタチン併用時にロバスタチンの AUC がロバスタチン単独投与時に比べて 64%増加したことを踏まえ、本試験の成績から HMG-CoA 還元酵素阻害薬をはじめとする併用薬剤と有害事象との関連性について検討を行う旨

申請者が承認審査時に説明していたことから、当該検討内容について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例での有害事象発現率は本剤群で 94.8% (343/362 例)、ASA 群で 97.8% (393/402 例)、HMG-CoA 還元酵素阻害薬非併用例での有害事象発現率は、本剤群で 97.2% (948/975 例)、ASA 群で 96.6% (901/933 例)であった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用で問題となる横紋筋融解症、クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」という。）増加、腎機能異常、肝炎、肝機能異常等の発現状況を検討したところ中等度の横紋筋融解症が本剤群の HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例 3 例で発現していたが、腎機能の急激な悪化や投与中に CK が異常高値を示す例はなかった。CK 増加、腎機能異常、肝炎、肝機能異常等は HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例で比較したところ ASA 群に比べ、本剤群で増加する傾向は認められず、この他の有害事象にも本剤群の HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例で顕著に発現率が増加する傾向は認められなかった。

この他、降圧薬（カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬）、抗糖尿病薬、脳循環改善薬について、併用例の有害事象発現状況を検討したところ、各併用薬剤に特徴的な有害事象は認められなかったが、カルシウム拮抗薬の併用例で、起立性低血圧、低血圧、アンジオテンシン変換酵素阻害薬併用例では起立性低血圧、心拍数増加の有害事象の頻度増加が認められ、降圧薬との併用においては、血圧等に関連する有害事象の発現には注意を要する場合があると考えられた。

機構は、以下のように考える。非劣性の許容限界値は、一般的に、対照薬とプラセボとの過去の比較成績に基づき設定される等、薬剤毎に適切な値が検討されるべきと考えるが、申請者の追加説明を踏まえると、当該非劣性限界値の設定は結果的に臨床的な妥当性から大きく逸脱してはいないと判断した。

脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）における脳卒中発症抑制効果のアスピリンに対する非劣性が検証されたことから、本剤の有効性は示されているものとする。一方、安全性については、これまでに得られている情報と比較して特に新たな懸念は示されていないと考えるが、脳梗塞の再発抑制を目的として本剤を選択する際には、本試験において浮動性めまい等の神経系障害、動悸、洞性頻脈等の心臓障害等が ASA 群に比べて本剤群で高い頻度で発現したことや投与初期に ASA 群に比べて本剤群で頭痛及び動悸による中止例が多くみられたことにも留意する必要がある。

併用薬剤と有害事象の関連性については、申請者が説明するように本剤群の降圧薬併用例において非併用例に比べ血圧等に関連する事象頻度が増加する傾向は認められていることから、今後も併用例の安全性の情報には注意する必要があると考えるものの、ASA 群においても同様の傾向は認められることを踏まえると、本試験で得られた情報からは新たな対応の必要はないと考える。

機構は、以上の製造販売後臨床試験の成績、並びに中間解析結果（平成 17 年 9 月、平成 18 年 12 月及び平成 20 年 3 月）及び最終結果（平成 21 年 12 月）が機構に報告されていたことを踏まえ、承認条件「脳梗塞発症後の再発抑制療法におけるシロスタゾールの臨床的位置づけを明確にするため、脳梗塞再発予防効果の評価が可能なアスピリン対照の市販後臨床試験を実施すること。なお、適切な時期に中間解析を実施し、その結果を規制当局に報告すること。」を満たしたものと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、特定使用成績調査での77例94件、製造販売後臨床試験での98例118件、自発報告での462例590件の計637例802件であり、重篤な副作用は659例772件が報告された。

再審査申請時の使用上の注意に記載のある重篤な副作用⁵は467例552件が報告され、これらの転帰は回復264件、軽快150件、未回復49件、後遺症26件、死亡22件、不明41件であった。発現した主な副作用（10件以上）は、脳出血66件、肝機能異常30件、心不全24件、間質性肺疾患22件、急性心筋梗塞16件、貧血、肝障害各14件、血小板減少症、心房細動、心室性頻脈、硬膜下血腫各13件、血圧低下、血小板数減少各12件、うっ血性心不全11件、無顆粒球症、頻脈各10件であった。平成15年4月の承認後、平成16年4月までに本剤を脳梗塞再発抑制の目的で使用した患者で、本剤との関連性が疑われる脳出血等の頭蓋内出血15例（死亡例6例を含む）が報告された。脳出血に関しては承認時に使用上の注意に記載され注意が喚起されていたが、脳梗塞再発抑制を目的とした使用が増加していたことから、頭蓋内出血の報告例から認められる注意点として、抗血小板剤等との相互作用に注意する旨及び投与中は血圧の管理を十分に行う旨が、平成16年5月に「重要な基本的注意」の項へ追記されるとともに、「重大な副作用」項に記載されていた出血に関する注意喚起が、頭蓋内出血とその他の出血に分けて記載され、改めて注意が喚起された。また、以上の使用上の注意の改訂と同時に改訂を周知するための安全性情報（ブルーレター）が配布された。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は192例220件が報告され、これらの転帰は回復83件、軽快68件、未回復16件、後遺症6件、死亡36件、不明11件であった。発現した主な副作用は出血性胃潰瘍各10件、胃潰瘍8件、トルサード ド ポアン7件、出血性脳梗塞、失神各6件、脳梗塞、出血性梗塞、出血性ショック、下痢各5件であった。

転帰が死亡であった重篤な副作用は脳出血14件、間質性肺疾患5件、心不全、死亡、突然死各4件、心筋梗塞、胃腸出血、急性腎不全各2件、膵癌、肺の悪性新生物、無顆粒球症、血小板減少症、凝血異常、頭蓋内出血、脳室内出血、くも膜下出血、視床出血、被殻出血、硬膜下血腫、脳梗塞、急性心筋梗塞、急性心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、大動脈瘤破裂、出血性胃腸潰瘍、腎機能障害、心臓死、血中尿素増加各1件であった。転帰が死亡であった重篤な副作用について申請者は以下のように説明した。

脳出血、頭蓋内出血、脳室内出血、くも膜下出血、視床出血、被殻出血及び硬膜下血腫については、発現した症例での高血圧症等の合併症、抗血小板薬等の併用薬、高齢者等の患者背景が影響した可能性も考えられたが、本剤が出血の助長に影響を及ぼした可能性は否定できないため、再審査期間中に脳出血に関する注意喚起の強化及び安全性情報の配布を行った（本項にて前述）。胃腸出血、出血性胃腸潰瘍を発現した症例は透析によって易出血状態であったと考えられる症例や、胃潰瘍の既往があり、癌転移によるストレスや併用薬の影響が考えられる症例等であったが、出血性潰瘍、胃潰瘍等の消化性潰瘍の副作用報告が集積したことから、再審査申請後の平成22年11月に「重大な副作用」の項に「胃・十二指腸潰瘍」が追記された。この他の転帰死亡例についても副作用との因果関係を個別に検討したが、患者の病態の影響も考えられた症例、併用薬の影響

⁵ 使用上の注意に記載のある副作用のうち、経過より未知と判断された副作用、及び重篤性が「死亡」または「死亡のおそれ」であったことにより未知と判断された副作用は使用上の注意から予測できない副作用とされた。

響も考えられた症例、投与中止後の発現であった症例等、本剤との因果関係は明確ではないため、現時点で添付文書には反映せず、今後も十分な情報の収集を行い引き続き検討していく。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用は 505 例（656 件）が報告され、発現した主な副作用（10 件以上）は胃炎 27 件、胃潰瘍 16 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 15 件、出血性胃潰瘍、逆流性食道炎各 11 件、口内炎 10 件であった。

製造販売後での副作用報告の集積状況を踏まえ、再審査申請後の平成 22 年 11 月に「胃・十二指腸潰瘍」が「重大な副作用」の項に（本項にて前述）、「紅斑」、「失神・一過性の意識消失」が「その他の副作用」項にそれぞれ追記された。

申請者は、以上の点の他、重篤な副作用及び再審査申請時の使用上の注意から予測できない副作用について、使用上の注意の改訂は行わず、今後も引き続き情報の収集を行い適切な対応を行っていくと説明したが、機構は特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験において、添付文書「副作用」の項に記載されていた多くの事象について、情報提供されていた副作用発現頻度よりも高い頻度で副作用が発現する傾向が認められたことを踏まえ、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の情報を含む副作用発現頻度の情報並びに効能・効果別の副作用発現頻度が情報提供されるよう、添付文書「副作用」の項を改訂することを求め、申請者は改訂案を提示した。

機構は、申請者が提示した「副作用」の項の改訂案について、概ね妥当と判断した。

再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

5. 相互作用

再審査期間中、本剤との相互作用が疑われる副作用報告として、アスピリンを併用した患者での血圧低下、グレープフルーツを摂取した患者での感覚鈍麻及び動悸、グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤を併用した患者での偽性アルドステロン症（以上、国内自発報告）、タクロリムス水和物を併用した患者での薬物相互作用⁶（国内学会報告）各 1 件が報告された。また、平成 21 年 8 月に提出された PSUR ではニトレンジピンを併用した患者での動悸、頻脈呼吸困難、末梢性浮腫（外国自発報告）、アスピリンを併用した患者での出血、手術時間延長（国内文献報告）及びグレープフルーツを摂取した患者での感覚鈍麻及び動悸（上述した症例と同一症例）各 1 件が報告された。これらの症例について、併用との因果関係、現行の添付文書への記載状況（アスピリン及びグレープフルーツジュースについては併用注意に記載されていること）等を踏まえて新たな対応の必要性について検討した結果、新たな対応は行わず今後も十分な情報収集を行い引き続き検討していくと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 22 年 3 月時点で中国、フランス、ドイツ、英国、米国等 28 ヶ国で承認され、25 ヶ国で販売されている。中国、フランス、ドイツ、英国、米国のうち、中国では平成 20 年 2 月に「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」に該当する効能で承認、販売されている。

⁶ 併用時にタクロリムス水和物の血中濃度が増加した報告

再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性に関する研究報告 1 報 (*N. Eng. J. Med.* 348; 1,537-1,545: 2003) が厚生労働省に報告された。当該研究報告は抗血小板薬によるパクリタキセル溶出ステントの冠動脈再狭窄阻害能を評価する目的で実施された海外臨床試験の報告であり、抗血小板療法が併用され、アスピリンとシロスタゾールが併用された患者において亜急性血栓症 4 例及び突然死 1 例が報告されていた。申請者は、この報告について、発現した症例の患者背景、事象発現時の具体的な情報等が不明であり、シロスタゾールとこれらの事象との関連性は判断できないこと、及び当該報告での使用法は本剤の適応外と考えられることから、現時点では新たな対応の必要性はないと考え、今後も十分な情報の収集を行い適切な対応を図っていくこととすると説明し、機構はこれを了承した。

8. 承認条件

「1. 製造販売後調査全般について」及び「3. 製造販売後臨床試験の概要」の項参照。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上