

再審査報告書

平成 27 年 7 月 22 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①プラビックス錠 25 mg ②プラビックス錠 75 mg ③コンプラビン配合錠
有効成分名	①②クロピドグレル硫酸塩 ③クロピドグレル硫酸塩/アスピリン
申請者名	サノフィ株式会社
承認の 効能・効果	①②1. 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 2. 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 3. 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制 ③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
承認の 用法・用量	①②1. 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 通常、成人には、クロピドグレルとして75 mgを1日1回経口投与する が、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50 mgを1日1回経 口投与する。 2. 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300 mgを1日1回 経口投与し、その後、維持量として1日1回75 mgを経口投与する。 3. 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして75 mgを1日1回経口投与する。 ③通常、成人には、1日1回1錠（クロピドグレルとして75 mg及びアスピリン として100 mg）を経口投与する。
承認年月日	①②1. 平成18年1月23日 2. 平成19年10月19日（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）、平成23年12月 22日（安定狭心症、陳旧性心筋梗塞）、平成24年8月24日（ST上昇心筋梗 塞） 3. 平成24年9月28日 ③平成25年9月20日
再審査期間*	①②1. 8年* 2. 1の残余期間（平成19年10月19日～平成26年1月22日） 3. 4年（平成28年9月27日まで） ③平成26年1月22日まで
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成19年4月 1日付薬食発第0401001号）に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。

下線部：再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

プラビックス錠 25 mg 及び同錠 75 mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査及び製造販売後臨床試験として、以下の調査及び試験が実施された。

使用成績調査（脳領域）					
目的	虚血性脳血管障害後の再発抑制に関し、使用実態下での本剤の安全性プロファイル並びに安全性及び有効性に影響を与える因子を検討する				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 18 年 5 月～ 平成 22 年 4 月	観察期間	12 ヶ月間
目標症例数	6000 例	施設数	国内 733 施設	回収例数	7019 例
使用成績調査（心臓領域）					
目的	急性冠症候群（以下、「ACS」）、安定狭心症（以下、「SA」）、陳旧性心筋梗塞（以下、「OMI」）に関し、使用実態下での本剤の安全性プロファイル並びに安全性及び有効性に影響を与える因子を検討する				
調査方式	連続調査方式	調査期間	平成 20 年 1 月～ 平成 25 年 6 月	観察期間	12 ヶ月間
登録症例数	4496 例*	施設数	国内 326 施設	回収例数	4440 例
特定使用成績調査（急性期虚血性脳血管障害患者）					
目的	急性期（発症 7 日以内）虚血性脳血管障害患者に関し、使用実態下での本剤の安全性プロファイル並びに安全性及び有効性に影響を与える因子を検討する				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 23 年 12 月～ 平成 24 年 12 月	観察期間	3 ヶ月間
目標症例数	1000 例	施設数	国内 175 施設	回収例数	1074 例
製造販売後臨床試験（脳梗塞患者）					
目的	脳梗塞患者における本剤 50 mg 及び 75 mg の安全性及び有効性を比較検討する				
試験デザイン	無作為化、二重盲検	試験期間	平成 18 年 9 月～ 平成 20 年 12 月	投与期間	52 週間
予定症例数	1100 例	施設数	国内 118 施設	登録例数	1110 例

* ACS（不安定狭心症（以下、「UA」）及び非 ST 上昇心筋梗塞（以下、「NSTEMI」）を対象として目標調査症例数 3000 例の調査を開始したが、平成 23 年 12 月に適応追加となった SA 又 OMI を調査対象に加え、調査期間を約 1 年 6 ヶ月延長するとともに、既承認の再審査期間内に得られる限りの SA 及び OMI 患者の情報を収集した。また、平成 24 年 8 月に ST 上昇心筋梗塞（以下、「STEMI」）が適応追加となり、本調査において STEMI 患者についても情報を収集した。

上記の調査及び試験のほか、健康成人を対象として、本剤 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与した後の血小板凝集能回復期間を検討する試験（実施期間：平成 20 年 9 月～12 月）が実施された。

コンプラビン配合錠の本邦の医療実態下における長期投与時の安全性については、平成 23 年 11 月までに本剤の使用成績調査から得られたクロピドグレル硫酸塩と低用量アスピリンの長期併用時の安全性データから検討した結果、想定外の安全性に関する臨床所見は認められなかった。

2. 使用成績調査の概要

2-1 使用成績調査（脳領域）

使用実態下における本剤の安全性及び有効性情報の収集を目的として、虚血性脳血管障害患者を対象とした使用成績調査が実施された。観察期間は原則 12 ヶ月間とされた。

2-1-1 安全性

2-1-1-1 安全性全般

収集された 7019 例のうち、最終の医師署名不備 85 例、投与後 14 日以内の登録なし 64 例、再来なし 52 例、投与期間不明 47 例、有害事象の有無不明 40 例、調査期間又は契約期間外 8 例、未投与 3 例、調査票不備 1 例の計 300 例が除外され、6719 例が安全性解析対象症例とされた。本剤の初期投与量毎の症例数は、75 mg が 5217 例 (77.6%)、50 mg が 1446 例 (21.5%)、50 mg 未満が 56 例 (0.8%) であった。50 mg 投与集団において減量投与された主な理由は、高齢 (73.9%) であった。

副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 13.3% (894/6719 例) であり、承認時までの臨床試験成績に基づく副作用発現率 30.4% (571/1881 例) に比べて高くなかった。本調査において安全性解析対象症例から除外された 300 例における副作用発現率は 6.3% であり、主な副作用は血小板数減少 4 例、皮下出血 2 例であった。

発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、臨床検査 4.5% (アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 50 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 γ -GTP」) 増加 45 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 43 件等)、皮膚および皮下組織障害 2.1% (皮下出血 36 件等)、胃腸障害 1.9% (便秘 11 件等)、肝胆道系障害 1.6% (肝機能異常 79 件等) であり、副作用発現率が 1% 以上の副作用は肝機能異常 (1.2%) であった。承認時までの臨床試験の結果と比べて、副作用の種類や発現傾向に大きな違いは認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、Body Mass Index (以下、「BMI」)、最終の虚血性脳血管障害病型 (アテローム血栓性、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作 (以下、「TIA」)、その他)、脳血管障害既往歴 (初発、再発)、最終発症から初回投与までの期間、現在加療中の疾患の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、過去のチクロピジン塩酸塩使用歴の有無、本剤投与開始時の状況 (新規投与、切替え、追加併用、切替え及び追加併用)、一日投与量 (初期投与量)、併用薬剤の有無が検討された。その結果、年齢、並びに現在加療中の腎機能障害、現在加療中の肝機能障害、既往歴、消化性潰瘍の既往歴、心筋梗塞・狭心症・慢性動脈閉塞症・消化性潰瘍・出血の既往以外の既往歴 (以下、「その他の既往歴 (脳領域)」)、アレルギー歴、併用薬剤、他の抗血小板薬・抗凝固薬併用、非ステロイド性抗炎症薬 (以下、「NSAID」) 併用及び他の抗血小板薬・抗凝固薬・降圧薬・抗高脂血症薬・抗糖尿病薬・NSAID 以外の併用薬 (以下、「その他の併用薬」) の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、65 歳以上の高齢者 12.6% (625/4964 例) に比べて 15 歳以上 65 歳未満の非高齢者 15.4% (265/1724 例) で高かった。非高齢者及び高齢者で認められた主な副作用は、肝機能異常 (1.7% 及び 1.0%)、貧血 (1.2% 及び 0.8%) であった。年齢と副作用発現の関連は不明であったが、非高齢者で認められた副作用は高齢者でも同様に認められたこと、年齢別の重篤な副作用発現率に有意差は認められなかったこと等から、特に対応する必要はないと考える。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 11.8% (503/4253 例) に比べて「有」の患者 16.9% (349/2068 例) で高かった。「有」の患者では肝機能障害「有」の割合 (4.1%) が「無」の患者 (2.9%)

に比べ高く、既往歴「有」の副作用発現に影響した可能性が考えられた。既往歴ごとにサブグループ化した場合、消化性潰瘍の既往歴「有」の患者の副作用発現率は17.3% (53/307例)であり、これらを有しない患者13.3% (798/6011例)と比べて高かった。「有」の患者で認められた主な副作用は出血性胃潰瘍、肝機能異常及びγ-GTP増加(各1.3%)、「無」の患者で認められた主な副作用は肝機能異常(1.2%)であった。「有」の患者では現在加療中の疾患として消化性潰瘍を有する患者の割合(32.3%)が「無」の患者(5.7%)に比べ高く、胃腸障害の発現率が高くなったと考えられた。現行の添付文書の「重大な副作用」の項に出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある旨注意喚起されており、「有」でみられた副作用は「無」でも認められたこと、重篤な副作用発現率に有意差は認められないこと等から、現時点で新たな対応の必要はないと考える。また、その他の既往歴(脳領域)の有無別の副作用発現率は、「無」の患者12.3% (612/4991例)に比べて「有」の患者18.0% (239/1327例)で高かった。「有」のみに多数認められた副作用はなく、「有」に発現する特徴的な副作用も認められなかった。

アレルギー歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者13.0% (765/5886例)に比べて「有」の患者18.4% (45/244例)で高かった。アレルギー歴「有」の患者ではアレルギーに関連すると考えられる「皮膚および皮下組織障害」に関する事象の発現率が高かったことが影響した可能性が考えられた。アレルギー歴「有」の患者でみられた副作用はアレルギー歴「無」の患者でも散見されていることから、特に対応する必要はないと考える。

併用薬剤の有無別の副作用発現率は、「無」の患者10.2% (63/617例)に比べて「有」の患者13.6% (831/6102例)で高かった。「有」の患者のみに多数認められた副作用は、ALT増加(0.8%)、好酸球数増加(0.4%)、出血(0.2%)、白血球数増加(0.2%)、高血圧(0.2%)、脳出血(0.2%)等であった。症例構成比の検討において、併用薬剤の有無別で特徴的な偏りは認められなかった。併用薬剤ごとにサブグループ化した場合、NSAID併用の有無別の副作用発現率は、「無」の患者12.9% (812/6297例)に比べて「有」の患者19.4% (82/422例)で高かった。また、NSAID併用の有無別の重篤な副作用発現率は、「無」の患者1.9% (121/6297例)に比べて「有」の患者5.5% (23/422例)で高かった。NSAID併用「有」の患者でみられた主な重篤な副作用は、貧血(0.9%)、脳出血及び出血性胃潰瘍(各0.5%)であった。現行の添付文書の「併用注意」の項において、NSAIDとの併用について注意喚起していることから、併用薬に関し、現時点で新たな対応の必要はないと考える。また、その他の併用薬「有」の患者の副作用発現率は15.4% (664/4316例)であり、これらを有しない患者9.6% (230/2403例)と比べて高かった。「有」の患者においてNSAID併用「有」の占める割合(9.2%)が「無」の患者(1.1%)に比べて高く、その他の併用薬「有」の副作用発現に影響した可能性が考えられた。

申請者は、以上より新たなリスク因子は見出されなかった旨説明した。なお、腎機能障害及び肝機能障害の有無については「2-1-3 特別な背景を有する患者」の項で、併用薬剤のうち他の抗血小板薬・抗凝固薬併用については「2-1-1-2 重点調査項目」の項でそれぞれ後述する。

2-1-1-2 重点調査項目

重点調査項目とされた事象について、申請者は以下のように説明した。

(1) 出血性有害事象に関わる患者背景

出血性有害事象発現症例率（以下、「出血性有害事象発現率」）は3.1%（207/6719例）、重篤な出血性有害事象発現率は1.2%（78/6719例）であった。主な出血性有害事象は、皮下出血（0.5%）、鼻出血（0.3%）、出血、脳出血及び胃腸出血（各0.2%）であった。投与開始から12週間後まで、26週間後まで及び52週間後までの出血性有害事象の累積発現率（95%信頼区間）は、1.7%（1.41～2.07）、2.6%（2.20～3.03）及び3.5%（2.98～3.97）であり、多くが12週間時点までに発現していた。投与開始から12週間未満では発現せず、12週間以降で複数例発現した出血性有害事象は、出血性胃潰瘍7例、胃出血4例、痔出血及び外傷性出血各3例、大動脈瘤破裂及びメレナ各2例であったが、経時的に増加する出血性有害事象や、投与が長期になることで発現すると考えられる遅発性の出血性有害事象は認められなかった。

出血性有害事象の発現に影響を及ぼす背景別要因として、安全性全般と同様の因子が検討され、既往歴、出血の既往歴、他の抗血小板薬・抗凝固薬併用及びNSAID併用の有無により、出血性有害事象発現率に有意差が認められた（それぞれ「有」の患者4.1%（85/2068例）及び「無」の患者2.6%（112/4253例）、「有」の患者8.9%（10/112例）及び「無」の患者3.0%（187/6206例）、「有」の患者4.0%（71/1778例）及び「無」の患者2.8%（136/4941例）、「有」の患者7.3%（31/422例）及び「無」の患者2.8%（176/6297例））。しかしながら、現行の添付文書の「慎重投与」の項に「出血傾向及びその素因のある患者」と記載していること、「併用注意」の項でNSAID、抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤との併用について注意喚起していることから、現時点で新たな対応の必要はないと考えた。なお、他の抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無については、本項で後述する。

手術前の本薬の休薬期間の違いが出血性有害事象の発現及び有効性に及ぼす影響について、検討した。侵襲的手技が施された正確な患者数は把握していないが、本剤の休薬理由が「その他」で手術名等が記載された症例は20例、それ以外に、有害事象の処置欄に手術名等が記載された症例は9例であり、そのうち3例で術前休薬期間が算出できた。この3例での侵襲的手技は、大腸ポリペクトミー、手術（上行結腸癌）、STA-MCA（浅側頭動脈-中大脳動脈）吻合術であり、術前休薬期間はそれぞれ0、36、10日間であった。いずれの症例でも出血性有害事象及び有効性イベントは認められなかった。該当症例の抽出数が少なく手術前の休薬期間の有無及び日数で本剤の出血性有害事象の発現及び有効性に及ぼす影響を明らかにすることはできないが、抽出された症例では出血性有害事象及び有効性イベントの発現はなく、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考える。

(2) 高血圧症、糖尿病の合併患者及び低体重（体重50 kg以下）患者における安全性

高血圧症の有無別の副作用発現率は、高血圧症「有」の患者13.1%（564/4317例）、高血圧症「無」の患者13.7%（326/2381例）、糖尿病の有無別の副作用発現率は、糖尿病「有」の患者13.3%（220/1654例）、糖尿病「無」の患者13.3%（670/5044例）であり、いずれの合併症でもその有無により副作用発現率に有意差は認められなかった。

体重別の副作用発現率は、体重「50 kg以下」15.4%（187/1217例）、体重「50 kg超」15.5%（625/4039例）と、有意差は認められなかった。

以上より、これらの患者における本剤の安全性がそれ以外の患者と異なることを示唆するもの

ではないと考えた。

(3) 他の抗血小板薬・抗凝固薬併用患者における安全性

他の抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 12.6% (624/4941 例) に比べて「有」の患者 15.2% (270/1778 例) で高かった。他の抗血小板薬・抗凝固薬併用「有」及び「無」の患者で発現した主な副作用は、貧血 (1.3%及び 0.7%)、ALT 増加 (1.1%及び 0.6%) であった。他の抗血小板薬・抗凝固薬併用「有」の患者にのみ多数認められた副作用はなく、特徴的な副作用の発現も認められなかった。また、他の抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無別の重篤な副作用発現率に有意差は認められなかった。

他の抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無別の出血性有害事象発現率は、「無」の患者 2.8% (136/4941 例) に比べて「有」の患者 4.0% (71/1778 例) で高かった。他の抗血小板薬・抗凝固薬併用「有」及び「無」の患者で発現した主な出血性有害事象は、皮下出血 (0.8%及び 0.4%)、鼻出血 (0.3%及び 0.3%) であった。

以上のように、他の抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無により副作用発現率には違いがあったものの、本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、現行の添付文書の「併用注意」の項で抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある旨注意喚起していることから、現時点で新たな対応の必要はないと考えた。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、「2-1-1-1 安全性全般」及び「2-1-1-2 重点調査項目」の項で示された使用成績調査の結果から、新たな対応等の必要はないものと判断した。

2-1-2 有効性

安全性解析対象症例 6719 例のうち 537 例 (内訳: 調査対象適応症外 105 例、調査対象適応症不明 432 例) を除いた 6182 例が有効性解析対象症例とされ、血管性事故 (脳梗塞症、心筋梗塞症、TIA、狭心症、末梢動脈硬化性疾患等の動脈硬化性疾患における血管閉塞性事故) の発現を指標として有効性が評価された。申請者は以下のように説明した。

血管性事故発現症例率 (以下、「血管性事故発現率」) は 3.3% (205/6182 例) であった。主な血管性事故は、虚血性脳梗塞 1.1% (68/6182 例)、ラクナ梗塞 0.9% (57/6182 例) 及び TIA 0.4% (23/6182 例) であった。国内の脳梗塞患者を対象とした第Ⅲ相試験 B において、本剤 75 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した際の血管性事故発現率は 4.4% (25/573 例) であり、本調査の血管性事故発現率は承認時までの臨床試験の結果を上回らなかった。

投与開始から 12 週間後まで、26 週間後まで及び 52 週間後までの初発血管性事故の累積発現率 (95%信頼区間) は、1.7% (1.32~1.99)、2.9% (2.45~3.38) 及び 4.0% (3.48~4.59) であり、投与開始 26 週後以降は一定の割合で発現する傾向が認められた (図 1)。

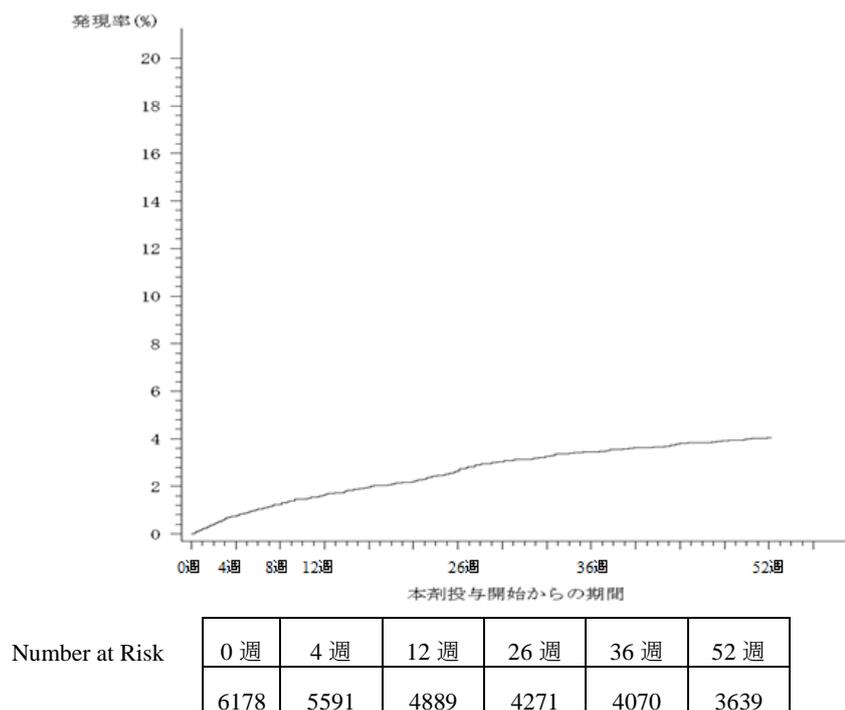


図 1：血管性事故累積発現率曲線

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性と同様の項目が検討され、性別、脳血管障害既往歴、最終発症から初回投与までの期間、並びに現在加療中の疾患、現在加療中の高血圧症、現在加療中の糖尿病、現在加療中の狭心症、現在加療中の慢性動脈閉塞症、既往歴、狭心症の既往歴、その他の既往歴（脳領域）、喫煙、併用薬剤、他の抗血小板薬・抗凝固薬及び NSAID の併用の有無により、血管性事故発現率に有意差が認められた。これらの要因の主な影響について、申請者は以下のように説明した。

性別毎の血管性事故発現率は、女性 2.2%（52/2376 例）に比べて男性 4.0%（152/3793 例）で高かった。男性では喫煙「現在吸っている」の占める割合（18.0%）が女性（2.9%）に比べ高く、喫煙は血管性事故のリスク因子とされていることから、喫煙の有無が血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。

脳血管障害既往歴の有無別の血管性事故発現率は、「無（初発）」の患者 2.6%（108/4101 例）に比べて「有（再発）」の患者 5.9%（94/1598 例）で高かった。脳血管障害既往歴「有（再発）」の患者では現在加療中の慢性動脈閉塞症「有」の占める割合（2.6%）が脳血管障害既往歴「無（初発）」の患者（2.0%）に比べ高く、慢性動脈閉塞症は脳梗塞や心筋梗塞等の血管性事故の発現リスクが高い疾患であることから、血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。

最終発症から初回投与までの期間別の血管性事故発現率（血管性事故発現症例数/初回投与までの期間ごとの調査症例数）は、「4 週間以内」の患者 4.2%（142/3366 例）、「5 週間から 8 週間以内」の患者 1.0%（3/304 例）、「9 週間から 12 週間以内」の患者 1.8%（2/113 例）、「13 週間から 26 週間以内」の患者 4.5%（8/178 例）、「27 週間から 52 週間以内」の患者 4.1%（8/195 例）、「53 週間以上」の患者 1.9%（20/1042 例）であり、血管性事故発現率は最終発症から初回投与までの期間が「4 週間以内」、「13 週間から 26 週間」及び「27 週間から 52 週間」の患者で高い傾

向が認められた。「4週間以内」では、血管性事故のリスク因子とされている喫煙「現在吸っている」の占める割合が高く、また、虚血性脳血管障害の発症初期は症状が不安定であり、再発（自然増悪）の可能性も高いことから、これらが血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。「13週間から26週間」及び「27週間から52週間」については、症例数が限られており、症例構成比の検討においても特徴的な偏りは認められず、血管性事故発現率が「4週間以内」と同程度であった理由は不明であるが、これらの患者のみに多数発現した血管性事故や特徴的な血管性事故は認められなかった。以上より、最終発症から初回投与までの期間で血管性事故発現率に差異が認められた理由を明確にすることはできなかったが、各集団の血管性事故発現率が第Ⅲ相試験Bの血管性事故発現率（4.4%）を大きく上回る傾向は認められなかったことも踏まえると、新たな注意喚起の必要はないと考える。

現在加療中の疾患のうち、高血圧症、糖尿病、狭心症、慢性動脈閉塞症の有無別の血管性事故発現率は、高血圧症「有」の患者3.7%（146/3987例）及び高血圧症「無」の患者2.6%（57/2178例）、糖尿病「有」の患者4.3%（65/1528例）及び糖尿病「無」の患者3.0%（138/4637例）、狭心症「有」の患者5.5%（20/361例）及び狭心症「無」の患者3.2%（183/5804例）、慢性動脈閉塞症「有」の患者8.4%（11/131例）及び慢性動脈閉塞症「無」の患者3.2%（192/6034例）であった。これらの疾患は血管性事故のリスク因子とされていることから、各疾患の有無が血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。

既往歴のうち、狭心症及びその他の既往歴（脳領域）の有無で有意な差が認められた。狭心症の既往歴の有無別の血管性事故発現率は、「無」の患者3.3%（185/5608例）に比べて「有」の患者6.0%（15/248例）で高く、その他の既往歴（脳領域）の有無別の血管性事故発現率は、「無」の患者3.2%（146/4625例）に比べて「有」の患者4.4%（54/1231例）で高かった。狭心症の既往歴「有」の患者では現在加療中の疾患「慢性動脈閉塞症」の占める割合が高かったこと、その他の既往歴（脳領域）「有」の患者では喫煙「現在吸っている」の占める割合が高かったことが、それぞれ原因と考えられた。

喫煙の有無別の血管性事故発現率は、喫煙「現在吸っている」5.9%（44/752例）、喫煙「無」2.9%（105/3595例）、喫煙「過去に吸っていた」3.4%（25/744例）であり、有意な差が認められた。喫煙は血管性事故のリスク因子とされていることから、血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。

併用薬剤のうち、他の抗血小板薬・抗凝固薬併用の有無別の血管性事故発現率は、「無」の患者1.2%（55/4550例）と比べて「有」の患者9.2%（150/1632例）で高かった。また、NSAID併用の有無別の血管性事故発現率は、「無」の患者3.1%（179/5790例）に比べて「有」の患者6.6%（26/392例）で高かった。他の抗血小板薬・抗凝固薬併用「有」、NSAID併用「有」の患者ではいずれも現在加療中の疾患「慢性動脈硬化症」の占める割合が高かったことが原因として考えられた。

以上のように、使用成績調査においても、承認時までの臨床試験の成績と同様の脳梗塞患者に対する本剤の有効性が確認された。喫煙、並びに高血圧症、糖尿病、狭心症、慢性動脈閉塞症等の疾患は血管性事故のリスク因子とされていること、いずれの背景別要因についても各集団の血管性事故発現率は第Ⅲ相試験Bの血管性事故発現率（4.4%）を大きく上回る傾向は認められなかつ

たことから、本剤の有効性について現時点で新たな対応の必要はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-1-3 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）が使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。申請者は、以下のように説明した。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象として65歳以上の高齢者症例4964例が収集された。副作用発現率は12.6%（625/4964例）であり、65歳未満の患者における副作用発現率15.4%（265/1724例）に比べて高くなかった。また、「65歳以上75歳未満」及び「75歳以上」の副作用発現率は12.8%（310/2423例）及び12.4%（315/2541例）であり、有意差は認められなかった。高齢者は、出血の危険性が高くなるおそれがあることから添付文書で「慎重投与」の対象とされているが、出血性有害事象発現率は「65歳未満」3.7%（63/1724例）、「65歳以上75歳未満」2.7%（65/2423例）、「75歳以上」3.1%（78/2541例）と大きな差は認められなかった。

有効性解析対象症例として「65歳以上75歳未満」の高齢者2239例、「75歳以上」の高齢者2318例が収集された。血管性事故発現率は、「65歳未満」の非高齢者2.8%（44/1596例）、「65歳以上75歳未満」の高齢者3.4%（77/2239例）、「75歳以上」の高齢者3.6%（83/2318例）であり、年齢上昇に伴って血管性事故発現率が上昇する傾向は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として腎機能障害「有」の患者185例が収集された。副作用発現率は21.1%（39/185例）であり、腎機能障害「無」の患者における副作用発現率13.1%（851/6513例）に比べて高かった。腎機能障害「有」の患者で発現した主な副作用は、好酸球数増加（2.2%）、貧血、肝機能異常、発疹、ALT増加及び血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）増加（各1.6%）であったが、これらの副作用は腎機能障害「無」の患者でも発現しており、腎機能障害「有」の患者のみに発現する特徴的な副作用は認められなかった。重篤な腎機能障害のある患者は、出血の危険性が高くなるおそれがあることから添付文書で「慎重投与」の対象とされているが、出血性有害事象発現率は腎機能障害「有」の患者2.2%（4/185例）、「無」の患者3.1%（200/6513例）と大きな差は認められなかった。

有効性解析対象症例として腎機能障害「有」の患者165例が収集された。腎機能障害の有無別の血管性事故発現率は、腎機能障害「有」の患者4.2%（7/165例）、腎機能障害「無」の患者3.3%（196/6000例）であり、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として肝機能障害「有」の患者229例が収集された。副作用発現率は18.8%（43/229例）であり、肝機能障害「無」の患者13.1%（847/6469例）に比べて高かった。肝機能障害「有」の患者で発現した主な副作用は、肝機能異常（3.1%）、ALT増加及びAST増加（各2.2%） γ -GTP増加及び血小板数減少（各1.7%）であったが、「有」の患者で主に認められた副作用は「無」の患者でも同様に認められた。肝機能障害「有」の患者ではその他の現在加療中の疾患「有」の割合（51.5%）が「無」の患者（38.5%）に比べ高く、副作用発現に影響した可能性が考えられた。重篤な肝障害のある患者は、出血の危険性が高くなるおそれが

あることから添付文書で「慎重投与」の対象とされているが、出血性有害事象発現率は肝機能障害「有」の患者 3.5% (8/229 例)、「無」の患者 3.0% (196/6469 例) と大きな差は認められなかった。

有効性解析対象症例として肝機能障害「有」の患者 210 例が収集された。肝機能障害の有無別の血管性事故発現率は、「有」の患者 1.4% (3/210 例)、「無」の患者 3.4% (200/5955 例) であり、有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について現時点で新たな問題点は見出されず、特段の措置を講じる必要はないと説明し、機構はこれを了承した。

2-2 使用成績調査（心臓領域）

使用実態下における本剤の安全性及び有効性情報の収集を目的として、ACS（UA、NSTEMI）、SA、OMI、STEMI）の患者を対象とした使用成績調査が実施された。観察期間は原則 12 ヶ月間とされた。なお、本調査において、重点調査項目は設定されていない。

2-2-1 安全性

2-2-1-1 安全性全般

収集された 4440 例のうち、連続登録違反 152 例、最終の医師署名不備 49 例、再投与 13 例、投与期間不明及び契約期間外各 7 例、有害事象の有無不明 6 例、未投与 1 例の計 235 例が除外され、4205 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 10.7% (451/4205 例) であり、承認時までの臨床試験成績に基づく副作用発現率 35.6% (443/1243 例) に比べて高くなかった。本調査において安全性解析対象症例から除外された 235 例における副作用発現率は 15.3% であり、これらの患者で発現した主な副作用は肝機能異常 5 例、小腸出血、肝障害、死亡、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例であった。除外症例における副作用発現率が安全性解析対象症例よりも高かったことについて、申請者は以下のように説明した。安全性解析除外症例は解析実施前に予め決定した採否基準に従って除外しており、副作用の有無等で取扱いに変更はない。安全性解析除外症例は全体の収集例数に対して症例数が少ないために、偶発的に副作用発現症例率が高くなった可能性が考えられる。安全性解析除外症例の副作用、副作用発現率、及び安全性解析対象症例との症例構成比の相違について検討したが、安全性解析除外症例のみで多数認められた副作用や特徴的な副作用は認められず、これらの患者において特別な安全性上の問題はなかったと考える。

安全性解析対象症例で発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、臨床検査 2.4% (γ-GTP 増加 18 件、ALT 増加 15 件、血小板数減少 14 件等)、胃腸障害 1.9% (便秘 10 件等)、肝胆道系障害 1.9% (肝機能異常 54 件等)、皮膚および皮下組織障害 1.3% (発疹 19 件等) であり、副作用発現率が 1% 以上の副作用は肝機能異常 (1.3%) であった。承認時までの臨床試験の結果と比べて、副作用の種類や発現傾向に大きな違いは認められなかった。なお、入院時診断名 ACS 症例、SA 又は OMI 症例、STEMI 症例ごとの副作用発現率は、それぞれ 10.1% (286/2821 例)、11.5% (57/495 例)、12.3% (99/802 例) であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重 (50 kg 以下、50 kg 超)、BMI、入

院時診断名、合併症の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、喫煙の有無、初回負荷投与の有無及び初回負荷用量、併用薬剤の有無が検討された。その結果、BMI、並びに合併症、不整脈の合併症、肝機能障害の合併症、高血圧症・脂質異常症・糖尿病・末梢動脈疾患・不整脈・肝機能障害・腎機能障害・出血性素因を除く合併症（以下、「その他の合併症（心臓領域）」）、既往歴、脳梗塞の既往歴、出血の既往歴、心筋梗塞・狭心症・末梢動脈疾患・脳血管疾患・消化性潰瘍・出血の既往を除く既往歴（以下、「その他の既往歴（心臓領域）」）及びアレルギー歴の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

BMI別の副作用発現率は、「25 kg/m²超」の患者 9.3%（130/1402 例）に比べて「25 kg/m²以下」の患者 11.5%（316/2744 例）で高かった。BMI別で患者背景の特徴的な偏りは認められず、BMI別で副作用発現率に有意差がみられた原因は不明であるが、「25 kg/m²以下」の患者に発現する特徴的な副作用は認められなかったこと等から、特に対応する必要はないと判断した。

合併症の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 5.7%（11/194 例）に比べて「有」の患者 11.0%（439/3993 例）で高かった。合併症「有」の患者ではBMI「25 kg/m²以下」の割合が合併症「無」の患者に比べ高かったことが副作用発現に影響した可能性が考えられた。合併症のうち、不整脈の合併症「無」の患者 10.4%（390/3763 例）と比べて不整脈の合併症「有」の患者 14.2%（60/424 例）で副作用発現率が高かった。不整脈の合併症「有」の患者にのみ多数認められた副作用や特徴的な副作用もなかったこと等から、現時点で新たな対応の必要はないと考える。また、その他の合併症（心臓領域）の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 8.8%（217/2477 例）に比べて「有」の患者 13.6%（233/1710 例）で高かった。肝機能障害の合併症「有」の占める割合が高かったことが影響した可能性が考えられた。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 9.4%（244/2598 例）に比べて「有」の患者 13.0%（190/1461 例）で高かった。重篤な副作用として既往歴「有」の患者のみに硬膜下血腫（4 例）が認められたが、いずれも 80 歳以上と高齢であり硬膜下血腫は高齢者でよくみられること、4 例中 3 例は外傷性の硬膜下血腫で、1 例は担当医師より本剤投与前から存在していた慢性硬膜下血腫が急性増悪した可能性が報告されており、本剤との明らかな因果関係は示唆されていないこと、添付文書の「慎重投与」の項において高齢者では出血の危険性が高くなるおそれがあることを注意喚起していること等を踏まえると、新たな注意喚起は必要ないと考える。その他に既往歴「有」の患者のみに多数認められた副作用はなく、特徴的な副作用の発現も認められなかった。既往歴ごとの副作用発現率を検討したところ、出血の既往歴「無」の患者 10.6%（424/4011 例）に比べて出血の既往歴「有」の患者 21.3%（10/47 例）で高かった。しかしながら、出血の既往歴「有」の患者で認められた副作用はいずれの事象も 1 例のみであり、偶発的な要素が高いと考えられたため、現時点での対応は不要と考えた。また、脳梗塞及びその他の既往歴（心臓領域）の有無別の副作用発現率は、それぞれ「有」の患者で 15.0%（38/254 例）及び 15.4%（84/547 例）、「無」の患者で 10.4%（396/3804 例）及び 10.0%（350/3511 例）と、いずれも「有」の患者で高かった。いずれも副作用発現との関連を明確にすることはできなかったが、「有」のみに多数認められた副作用、「有」に発現する特徴的な副作用は認められなかったことから、現時点での新たな対応は不要と考えた。

アレルギー歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 10.4% (391/3744 例) に比べて「有」の患者 15.8% (27/171 例) で高かった。アレルギー歴「有」の患者ではアレルギーに関連すると考えられる「皮膚および皮下組織障害」に関する副作用の発現率が高かったことが副作用発現率に影響した可能性が考えられた。アレルギー歴「有」の患者でみられた副作用は「無」の患者でも散見されており、現時点で新たな対応の必要はないと考える。

以上より、新たなリスク因子は見出されなかった。なお、肝機能障害の有無については「2-2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

2-2-1-2 出血性有害事象

出血性有害事象発現率は 3.8% (160/4205 例) であり、重篤な出血性有害事象発現率は 2.3% (97/4205 例) であった。主な出血性有害事象は、穿刺部位出血 (0.3%)、出血性胃潰瘍及び胃腸出血 (各 0.2%) であった。なお、入院時診断名 ACS 症例、SA 又は OMI 症例及び STEMI 症例ごとの出血性有害事象発現率は、3.5% (100/2821 例)、5.7% (28/495 例) 及び 3.5% (28/802 例) であった。投与開始から 4 週間後まで、12 週間後まで、36 週間後まで及び 52 週間後までの出血性有害事象の累積発現率 (95%信頼区間) は、1.6% (1.19~1.95)、2.4% (1.95~2.93)、3.8% (3.14~4.40) 及び 4.3% (3.63~5.01) であり、多くが 12 週間時点までに発現していた。投与開始から 12 週間未満では発現せず、12 週間以降で複数例発現した出血性有害事象は、大腸出血及び痔出血各 4 例、紫斑 2 例であったが、経時的に増加する出血性有害事象は認められなかった。

出血性有害事象の発現に影響を及ぼす背景別要因として、安全性全般と同様の項目を検討したところ、有意差が認められた因子は、年齢、体重、BMI、並びに肝機能障害の合併症、出血性素因、既往歴、脳血管疾患の既往歴、脳梗塞の既往歴、出血の既往、本剤投与前の抗血小板薬の投与、及び血栓溶解剤の併用の有無であった。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

体重別の出血性有害事象発現率は、「50 kg 超」の患者 3.4% (116/3418 例) に比べて「50 kg 以下」の患者 5.9% (44/744 例) で高かったが、「50 kg 以下」の患者で認められた出血性有害事象は「50 kg 超」の患者でも散見されたこと、低体重の患者については現行の添付文書の「慎重投与」の項において出血の危険性が高くなるおそれがあることを既に注意喚起していることから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

BMI 別の出血性有害事象発現率は、「25 kg/m²超」の患者 2.9% (40/1402 例) に比べて「25 kg/m²以下」の患者 4.3% (119/2744 例) で高かった。「25 kg/m²以下」の患者では「75 歳以上」の患者の占める割合が高かったことが影響した可能性が考えられた。

既往歴のうち、脳血管疾患既往歴の有無別の出血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.6% (135/3744 例) に比べて「有」の患者 6.4% (20/314 例) で高かったが、出血性有害事象発現率の高かった「75 歳以上」の割合が「有」の患者 (45.2%) では「無」の患者 (32.2%) に比べ高かったことが影響した可能性が考えられた。また、脳梗塞の有無別の出血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.7% (139/3804 例) に比べて「有」の患者 6.3% (16/254 例) で高かったが、「75 歳以上」の割合が「有」の患者 (47.2%) では「無」の患者 (32.2%) に比べ高かったことが影響した可能性が考えられた。

本剤投与前の抗血小板薬投与の有無別の出血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.0% (79/2655 例) に比べて「有」の患者 5.2% (81/1550 例) で高かった。また、重篤な出血性有害事象発現率についても、本剤投与前の抗血小板薬投与の有無により有意差が認められた(「有」: 3.6%、「無」: 1.6%)。「75 歳以上」の割合が「有」の患者 (38.7%) では「無」の患者 (29.9%) に比べ高かったことが影響した可能性が考えられた。出血傾向及びその素因のある患者については現行の添付文書の「慎重投与」の項において出血の危険性が高くなるおそれがあることを既に注意喚起している。

併用薬のうち、血栓溶解剤併用の有無別の出血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.8% (158/4197 例) に比べて「有」の患者 25.0% (2/8 例) で高かった。血栓溶解剤併用「有」の患者で認められた有害事象はいずれも 1 例であり、偶発的要素が高いと考えられた。血栓溶解剤の併用については現行の添付文書の「併用注意」の項において出血の危険性が高くなるおそれがあることを既に注意喚起している。

手術前の本薬の休薬期間の違いが出血性有害事象の発現及び有効性に及ぼす影響について検討した。侵襲的手技が施された正確な患者数は把握していないが、本剤の休薬理由が「処置(手術のため)」と記載された症例は 45 例のうち 13 例で術前休薬期間が算出できた。この 13 例での侵襲的手技は、冠動脈バイパス術(以下、「CABG」) 7 例等であり、術前休薬期間は 2~33 日間であった。添付文書では「本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14 日以上前に投与を中止することが望ましい」とされており、上記 13 例中 8 例は術前休薬期間が 14 日未満(4 例は 7 日未満)であったが、出血性有害事象の発現は認められなかった。また、休薬期間が 7 日未満の 4 例についてはすべて手術が CABG であった。審査時に提出した国内臨床試験では、術前休薬期間が 7 日以上症例では 7 日未満症例よりも大出血の発現率が低かったものの、緊急の CABG 等では手術の実施が優先され、14 日間等の長期の休薬期間を設けることが困難となる状況も多いことが想定されることから、患者ごとにベネフィット・リスクを考慮して使用されたものと考えた。上記以外の症例で、有害事象の処置として手術が記載された症例は 8 例抽出され、術前休薬期間は不明又は 0 日であった。いずれの症例においても出血性有害事象及び有効性(血管性)イベントの発現は認められなかった。該当症例の抽出数が少なく手術前の休薬期間の有無及び日数で本剤の出血性有害事象の発現及び有効性に及ぼす影響を明らかにすることはできないが、抽出された症例では出血性有害事象及び有効性イベントの発現はなく、現時点で新たな注意喚起は必要ないとする。

出血性素因の有無別の出血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.7% (156/4173 例) に比べて「有」の患者 28.6% (4/14 例) で高かったが、「有」の患者で認められた出血性有害事象は各 1 例であり、偶発的要素が高いと考えられた。

出血の既往の有無別の出血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.7% (150/4011 例) に比べて「有」の患者 10.6% (5/47 例) で高かったが、「有」の患者で認められた出血性有害事象は各 1 例であり、偶発的要素が高いと考えられた。

以上より、「2-2-1 安全性」の項で示された使用成績調査の結果から、新たなリスク因子は見出されなかったことから、現時点で新たな対応の必要はないと申請者は説明し、機構はこれをした

承した。なお、高齢者及び肝機能障害を有する患者での出血性有害事象については、「2-2-3 特別な背景を有する患者」で後述する。

2-2-2 有効性

安全性解析対象症例 4205 例のうち 160 例（内訳：調査対象適応症外 102 例、PCI 施行後に本剤投与開始 41 例、PCI 施行前に本剤投与終了 9 例、有効性評価不能 8 例）を除いた 4045 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、心血管性事故（心臓死、新たな Q 波異常を伴う非致死性急性心筋梗塞、標的血管に対する血行再建術の施行（段階的 PCI 又は初回冠動脈造影法（以下、「CAG」）に基づき計画し、施行した CABG を除く）及びステント血栓症）の発現を指標として評価された。申請者は以下のように説明した。

心血管性事故発現症例率（以下、「心血管性事故発現率」）は 9.1%（368/4045 例）であった。主な心血管性事故は、PCI 実施 7.5%（305 例）、ステント血栓症 1.0%（42 例）及び心臓死 0.9%（38 例）であった。入院時診断名 ACS 症例、SA 又は OMI 症例及び STEMI 症例ごとの心血管性事故発現率は 8.5%（236/2767 例）、7.3%（36/490 例）及び 12.3%（96/783 例）であり、このうち ACS 症例及び SA 症例又は OMI 症例の結果については、承認時までに実施された ACS 症例及び SA 又は OMI 症例を対象とした国内臨床試験成績と比較した（STEMI 症例については、承認時までに国内臨床試験が実施されていない）。PCI（冠動脈内ステント留置術を含む）を施行予定の非 ST 上昇 ACS 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-26 試験）において本剤（初回負荷用量 300 mg、維持用量 75 mg 1 日 1 回）を 28 日間投与した後、国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-27 試験）において本剤（75 mg 1 日 1 回）を 24 週間継続投与した際の心血管性事故発現率は 11.0%（22/200 例）であり、本調査の心血管性事故発現率は承認時までの臨床試験の結果を上回る傾向は認められなかった。また、PCI が適用される SA 又は OMI 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（EFC10675 試験）において、本剤（初回負荷用量 300 mg、維持量 75 mg 1 日 1 回）を 52 週間投与した際の主要心イベント（以下、「MACE」）の累積発現率は 16.7%であり、本調査の心血管性事故発現率（7.4%）は承認時までの臨床試験の結果を上回る傾向は認められなかった。

投与開始から 4 週間後まで、12 週間後まで、36 週間後まで及び 52 週間後までの初発心血管性事故の累積発現率（95%信頼区間）は、1.4%（1.01～1.74）、2.2%（1.71～2.65）、9.0%（8.01～10.06）及び 11.9%（10.75～13.13）であり、初発の心血管性事故は投与開始 28 週間後から 36 週間後の間で増加する傾向が認められた（図 2）。PCI 実施の発現率は、投与 8 週間の時点では 0.8%であった一方、28 週を超えて投与された症例においては 9.9%であったことから、28 週以降に標的部位の再狭窄により PCI が実施された症例が多いことが示唆された。ベアメタルステント（以下、「BMS」）使用例では使用 6 ヶ月頃から標的部位の血行再建術施行率が急速に上昇し 1 年でピークを迎えると報告されており（Stone GW et al. *N Engl J Med.* 2007, 8:998-1008）、本調査の ACS 症例では BMS が 42.7%（1157/2711 例）、STEMI 症例では 73.7%（561/761 例）の症例で使用されていたことから、これが 28 週以降の心血管性事故発現増加に影響した可能性が考えられた。

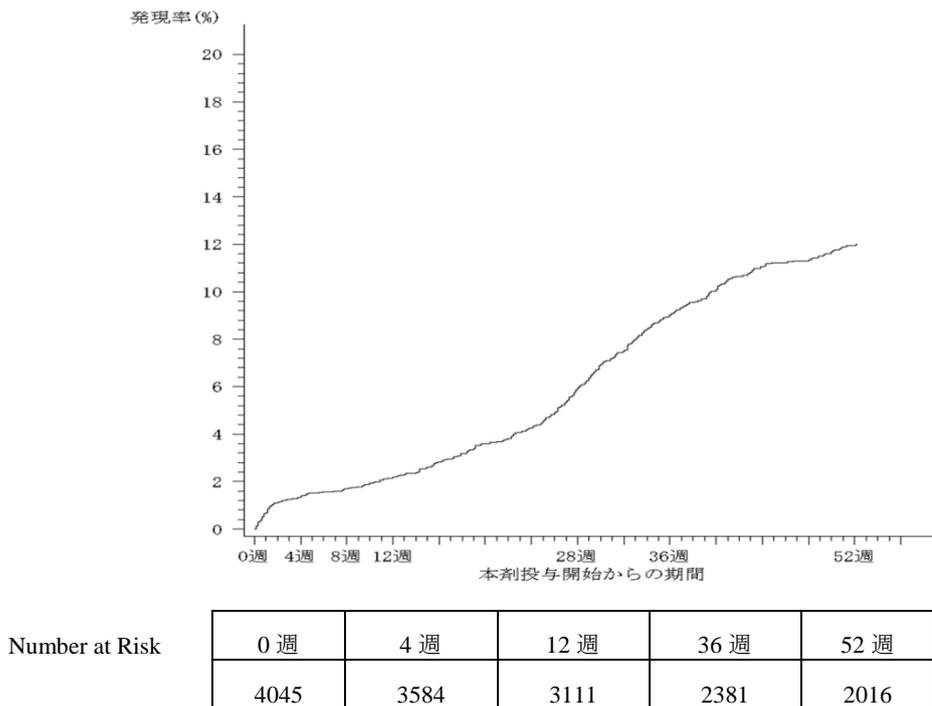


図 2 : 心血管性事故累積発現率曲線 (調査全体)

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性と同様の項目に加えて PCI の種類 (バルーン拡張術 (以下、「POBA」)、血栓吸引、ステント) 及び本剤が適応となった PCI において使用したステントの種類 (BMS、シロリムス溶出ステント、パクリタキセル溶出ステント、その他) が検討され、入院時診断名、糖尿病の有無、糖尿病性網膜症の有無、喫煙の有無、初回負荷用量、抗血小板薬 (アスピリン除く) の併用の有無、抗凝固薬の併用の有無、PCI の種類及びステントの種類により、心血管性事故発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

入院時診断名別の心血管性事故発現率は、UA で 7.7% (169/2181 例)、NSTEMI で 11.4% (67/586 例)、STEMI で 12.3% (96/783 例)、SA で 6.9% (28/404 例)、OMI で 9.3% (8/86 例) であり、集団間に有意差が認められた。STEMI は他の入院時診断名より病態が重篤であること、本調査において BMS を使用した血行再建術症例では心血管性事故発現率が高く、NSTEMI 及び STEMI では BMS を使用した血行再建術の割合が 63.1% 及び 73.7% と、UA、SA 及び OMI (37.3%、24.8% 及び 27.2%) に比べて高かったこと等が影響したと考えられた。しかし、入院時診断名ごとの心血管性事故発現率は、STEMI 症例も含めて、承認時までの臨床試験 (DV7314-27 試験及び EFC10675 試験) の成績を大きく上回るものではなかった。

合併症のうち糖尿病及び糖尿病性網膜症の有無別の心血管性事故発現率は、糖尿病「有」の患者 10.8% (148/1370 例) と糖尿病「無」の患者 8.2% (219/2658 例) 及び糖尿病性網膜症「有」の患者 16.5% (18/109 例) と糖尿病性網膜症「無」の患者 8.9% (349/3919 例) であり、いずれも合併症を有する患者で高かった。糖尿病は心血管性事故のリスク因子とされていることから、心血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。

喫煙の有無別の心血管性事故発現率は、「現在吸っている」8.9% (87/974 例)、「無」8.1% (142/1744

例) 及び「過去に吸っていた」11.1% (97/876 例) であり、集団間に有意差が認められた。喫煙は心血管性事故のリスク因子とされており、心血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。

初回負荷用量別の心血管性事故発現率は、「300 mg 以上」9.8% (264/2698 例)、「300 mg 未満」4.9% (4/81 例)、「初回負荷投与無」7.9% (100/1265 例) であり、集団間に有意差が認められた。しかしながら、心血管性事故発現率が最も高かった「300 mg 以上」のみに認められた心血管性事故はなく、患者背景等の特徴的な偏りも認められなかった。一般的に、初回負荷投与量「300 mg 以上」が投与される患者は、「300 mg 未満」の患者よりも原疾患の状態が悪いと考えられ、これが心血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。

抗血小板薬（アスピリン除く）の併用の有無別の心血管性事故発現率は、「無」の患者 8.6% (310/3611 例) に比べて「有」の患者 13.4% (58/434 例) で高かった。また、抗凝固薬併用の有無別の心血管性事故発現率は、「無」の患者 7.5% (79/1055 例) に比べて「有」の患者 9.7% (289/2990 例) で高かった。抗血小板薬、抗凝固薬を併用している患者では原疾患の状態が悪い等、併用していない患者とは患者背景が異なる可能性があり、この違いが心血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。

POBA の有無別の心血管性事故発現率は、「無」の患者 7.8% (161/2064 例) に比べて「有」の患者 10.5% (207/1979 例) で高かった。冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドラインでは POBA は再狭窄率が 30~40% であるとされていることから (*Jpn Circ J.* 2001, 65:835-9)、これが心血管性事故発現に影響した可能性が考えられた。血栓吸引の有無別の心血管性事故発現率は、「無」の患者 8.3% (255/3056 例) に比べて「有」の患者 11.4% (113/987 例) で高かった。血栓吸引「有」の患者で心血管性事故発現率が高かった理由は不明であるが、血栓吸引「有」の患者のみに認められた心血管性事故や、特徴的な心血管性事故は認められなかった。

PCI において使用したステントの種類のうち、BMS 及びその他のステントの有無により心血管性事故発現率に差が認められた。BMS の有無別の心血管性事故発現率は、「有」の患者 12.2% (224/1841 例) 及び「無」の患者 6.5% (144/2204 例) であり、その他のステント有無別心血管性事故発現率は、「有」6.1% (66/1,075 例) 及び「無」10.2% (302/2,970 例) であった。本項で前述したとおり、BMS 使用例では薬剤溶出性ステント (DES) 使用例に比べ、PCI 施行 1 年以内の標的部位での再狭窄に対する血行再建術実施率が高いと報告されていることから、BMS 使用が心血管性事故発現増加に影響した可能性が考えられた。その他のステント「無」で「有」より心血管性事故発現率が高かった理由は不明であるが、「無」のみに認められた心血管性事故や「無」で特徴的な心血管性事故は認められなかった。

以上のように、使用成績調査においても、承認時までの臨床試験成績と同様に ACS、SA 及び OMI の患者に対する本剤の有効性が確認された。糖尿病や喫煙は心血管性事故のリスク因子とされていること、いずれの背景別要因についても各集団の心血管性事故発現率は承認時までの臨床試験 (DV7314-27 試験及び EFC10675 試験) の心血管性事故発現率を大きく上回る傾向は認められなかったことから、本剤の有効性について現時点で新たな対応の必要はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2-3 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）が使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。申請者は、以下のように説明した。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象として65歳以上の高齢者の患者2732例が収集された。

「15歳以上65歳未満」、「65歳以上75歳未満」及び「75歳以上」の患者における副作用発現率は、10.8%（159/1468例）、9.3%（125/1339例）及び11.8%（165/1393例）であり、年齢上昇に伴う副作用発現率の上昇は認められなかった。入院時診断名（ACS症例、SA又はOMI症例、STEMI症例）ごとの検討では、SA又はOMI症例のみ年齢上昇に伴う副作用発現率の上昇が認められ、「15歳以上65歳未満」6.4%（9/140例）、「65歳以上75歳未満」11.0%（20/181例）及び「75歳以上」16.1%（28/174例）であった。SA又はOMIの「75歳以上」のみに複数認められた副作用として出血性胃潰瘍があったが、その他に特徴的な副作用は認められず、「75歳以上」では既往歴「有」の患者の割合が高かったこと、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが考えられること等が原因として考えられた。

年齢別の出血性有害事象発現率は、「15歳以上65歳未満」2.5%（37/1468例）、「65歳以上75歳未満」2.6%（35/1339例）、「75歳以上」6.3%（88/1393例）であり、年齢上昇に伴い高くなる傾向が認められた。「75歳以上」の患者においては体重「50kg以下」の占める割合が34.3%と他の年齢層よりも高く、出血性有害事象発現の増加に影響した可能性が考えられた。現行の添付文書の「慎重投与」の項に、出血の危険性が高くなるおそれがあるとして低体重の患者及び高齢者を記載していることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

有効性解析対象症例として、「65歳以上75歳未満」の高齢者1285例、「75歳以上」の高齢者1334例が収集された。「15歳以上65歳未満」、「65歳以上75歳未満」及び「75歳以上」の患者における心血管性事故発現率は、9.0%（128/1421例）、10.0%（128/1285例）及び8.3%（111/1334例）であり、年齢上昇に伴って心血管性事故発現率が上昇する傾向は認められなかった。入院時診断名（ACS症例、SA又はOMI症例、STEMI症例）ごとの検討においても、年齢上昇に伴う心血管性事故発現率の上昇傾向は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として腎機能障害「有」の患者363例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、「有」の患者13.8%（50/363例）、「無」の患者10.5%（400/3824例）であり、有意差は認められなかった。入院時診断名（ACS症例、SA又はOMI症例、STEMI症例）ごとの検討においても、腎機能障害の有無による副作用発現率の差は認められなかった。重篤な腎障害のある患者は、出血の危険性が高くなるおそれがあることから現行の添付文書で「慎重投与」の対象とされているが、出血性有害事象発現率は腎機能障害「有」の患者5.0%（18/363例）、「無」の患者3.7%（142/3824例）と大きな差は認められなかった。

有効性解析対象として腎機能障害「有」の患者343例が収集された。腎機能障害の有無別の心血管性事故発現率は、「有」の患者10.5%（36/343例）、「無」の患者9.0%（331/3685例）であり、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として肝機能障害「有」の患者134例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、「無」の患者10.5%（426/4053例）に比べて「有」の患者

17.9% (24/134 例) で高かった。肝機能障害「有」の患者で発現した主な副作用は、肝障害 (3.7%)、鼻出血 (3.0%)、肝機能異常 (2.2%) であったが、これらの副作用は肝機能障害「無」の患者でも同様に認められた。肝硬変、肝臓うっ血、血管偽動脈瘤破裂は肝機能障害「有」の患者のみで認められたが、いずれも 1 例であった。一般的に肝機能障害の合併症を有する患者では肝機能が低下していると考えられ、海外臨床試験において肝機能の低下の本剤の代謝への影響が示唆されていることから、これが副作用発現に影響した可能性が考えられた。また、肝機能障害「有」の患者で発現した主な副作用は肝機能に関するものであり、原疾患の悪化の可能性も考えられた。

肝機能障害の有無別の出血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.7% (148/4053 例) に比べて「有」の患者 9.0% (12/134 例) で高かった。肝機能障害「有」の患者で発現した主な出血性有害事象は、鼻出血 (3.0%)、痔出血 (1.5%) であった。重篤な出血性有害事象の発現率も、肝機能障害「無」の患者 (2.2%) に比べて肝機能障害「有」の患者 (5.2%) で高かったが、発現した出血性有害事象 (喀血、出血性腸憩室、胃腸出血、食道静脈瘤出血、肝出血、尿道出血及び血管偽動脈瘤破裂) はいずれも 1 例のみであり、偶発的な要素が高いと考えられた。「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」 (平成 4 年 6 月 29 日薬案第 80 号) の副作用の重篤度分類基準を参考に、投与開始前の検査値に基づいて肝機能障害「有」の患者の肝機能をグレード 0 (正常)、グレード 1 (軽度)、グレード 2 (中等度)、グレード 3 (重篤) に分類し、各グレード別に副作用発現率及び発現内容を検討したところ、グレード 1 及び 2 の患者のみに多数認められた副作用や、これらの患者のみで発現する特徴的な副作用は認められなかった。以上より、現行の添付文書の「慎重投与」の項に、出血の危険性が高くなるおそれがあるとして重篤な肝障害のある患者を記載していることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

有効性解析対象として肝機能障害「有」の患者 130 例が収集された。肝機能障害の有無別の心血管性事故発現率は、「有」の患者 10.8% (14/130 例)、「無」の患者 9.1% (353/3898 例) であり、有意差は認められなかった。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者について現時点で新たな問題点は見出されず、現時点で特段の措置を講じる必要はないと説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査 (急性期虚血性脳血管障害患者に関する調査) の概要

承認時の臨床試験では最終の発症から 8 日以上脳梗塞症患者のみを対象としていたことから、急性期 (発症 7 日以内) 虚血性脳血管障害患者において、使用実態下での本剤の安全性プロファイル並びに安全性及び有効性に影響を与える因子を検討することを目的として、特定使用成績調査が実施された。観察期間は原則 3 ヶ月間とされた。なお、本調査において、重点調査項目は設定されていない。

3-1 安全性

3-1-1 安全性全般

収集された 1074 例のうち、発症後 7 日以内に未投薬 13 例、投与開始後 14 日以内登録なし 7 例、調査票不備 5 例、未投薬、投与期間不明、再投与各 1 例の計 28 例が除外され、1046 例が安全

性解析対象症例とされた。副作用発現率は3.3% (35/1046例)であり、使用成績調査(脳領域)の副作用発現率13.3%と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、皮膚および皮下組織障害1.2%(発疹8件等)及び肝胆道系障害0.7%(肝機能異常7件)であり、使用成績調査で発現した副作用の種類と大きく異ならなかった。なお、本調査において安全性解析対象から除外された28例で副作用の発現は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として性別、年齢、体重、BMI、診断名(アテローム血栓性、ラクナ梗塞、TIA、その他)、最終発症から初回投与までの期間、原疾患診断時のmodified Rankin Scale(mRS)、合併症の有無、既往歴、脳血管障害既往歴、血管介入術歴、喫煙状況、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、原疾患に対する抗血小板薬及び抗凝固薬の有無、発症から投与開始までの脳外科治療・血管内治療(以下、「投与開始までの脳外科治療等」)の有無、発症から投与開始までの薬剤による治療の有無、一日投与量、併用療法の有無、併用薬剤の有無が検討された。その結果、合併症、高血圧症・糖尿病・脂質異常症・腎機能障害・肝機能障害・心房細動・狭心症・心不全・末梢動脈疾患以外の合併症(以下、「その他の合併症(脳領域)」)、医薬品副作用歴、投与開始までの脳外科治療等及び投与開始までのステント留置術の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

医薬品副作用歴の有無別の副作用発現率は、医薬品副作用歴「無」の患者3.2%(31/981例)に比べて医薬品副作用歴「有」の患者16.7%(3/18例)で高かった。医薬品副作用歴「有」の患者で認められた主な副作用は発疹11.1%(2例)であった。医薬品副作用歴「有」の患者のみに発現する特徴的な副作用は認められなかったこと等から、現時点で新たな対応の必要はないと考える。

投与開始までの脳外科治療等の有無別の副作用発現率は、「無」の患者3.2%(33/1035例)に比べて「有」の患者18.2%(2/11例)で高かった。また、投与開始までのステント留置術の有無別の副作用発現率は、「無」の患者3.2%(33/1040例)に比べて「有」の患者33.3%(2/6例)で高かった。投与開始までの脳外科治療等「有」の患者、投与開始までのステント留置術「有」の患者で発現した副作用は、いずれも発疹及び発熱各1例であった。投与開始までにこれらの治療を行った患者で主に認められた副作用は、治療を行わなかった患者でも同様に認められたことから、現時点で新たな対応の必要はないと考える。

合併症の有無別の副作用発現率は、「無」の患者1.0%(2/204例)に比べて「有」の患者3.9%(33/842例)で高かった。また、合併症のうちその他の合併症(脳領域)「有」の患者の副作用発現率は5.2%(21/405例)であり、「無」患者2.2%(14/641例)と比べて高かった。症例構成比の検討において特徴的な偏りは認められず、合併症と副作用発現の関連を明確にすることはできなかったが、「有」でみられた副作用は「無」でも散見されていることから、現時点で新たな対応の必要はないと考える。

3-1-2 出血性有害事象

出血性有害事象発現率は1.5%(16/1046例)であり、重篤な出血性有害事象発現率は0.5%(5例)であった。主な出血性有害事象は脳出血(0.3%)であった。投与開始から14日後まで、28日後まで、56日後まで及び90日後までの出血性有害事象の累積発現率(95%信頼区間)は、それぞれ0.7%(0.18~1.19)、1.1%(0.45~1.75)、1.4%(0.69~2.19)及び1.6%(0.77~2.34)であり、

多くが投与開始 28 日後までに発現していた。期間別の出血性有害事象発現例数は、投与開始から 2 週間未満で 7 例、2 週間以上 4 週間未満で 4 例、4 週間以上 8 週間未満で 3 例、8 週間以上 12 週間未満で 1 例、12 週間以上で 1 例であった。

出血性有害事象の発現に影響を及ぼす背景別要因として、安全性全般と同様の項目を検討したところ、出血性有害事象発現率に有意差の認められた因子はなかった。

以上より、「3-1 安全性」の項で示された使用成績調査の結果から、新たなリスク因子は見出されなかったことから、現時点で新たな対応の必要はないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 1046 例のうち、調査対象適応症外の 14 例（アテローム血栓性脳梗塞 6 例、塞栓性脳卒中 4 例等）を除いた 1032 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、虚血性有害事象（脳梗塞、TIA、心筋梗塞、末梢動脈疾患及びその他の虚血性有害事象）の発現を指標として評価された。申請者は以下のように説明した。

虚血性有害事象発現症例率（以下、「虚血性有害事象発現率」）は 4.4%（45/1032 例）であった。主な虚血性有害事象は、脳梗塞 3.6%（37 例）、TIA 0.4%（4 例）、狭心症 0.3%（3 例）及びラクナ梗塞 0.2%（2 例）であった。

投与開始から 14 日後まで、28 日後まで、56 日後まで及び 90 日後までの虚血性有害事象の累積発現率（95%信頼区間）は、1.9%（1.03～2.69）、2.5%（1.53～3.46）、3.8%（2.54～4.95）及び 4.7%（3.34～6.07）であり、虚血性有害事象の発現が経時的に増加する傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす要因として安全性と同様の項目が検討され、診断名、並びに心房細動の合併、その他の合併症（脳領域）、脳血管障害既往歴、その他脳血管障害（脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血、TIA 以外）の既往、併用療法（リハビリ）、抗血小板薬併用及び抗凝固薬併用の有無により虚血性有害事象発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

診断名別の虚血性有害事象発現率は、「アテローム血栓性」6.1%（29/476 例）、「ラクナ梗塞」2.3%（10/444 例）、「TIA」6.0%（3/50 例）、「その他」4.0%（2/50 例）及び「複数記載」8.3%（1/12 例）であり、集団間に有意差が認められた。アテローム血栓性脳梗塞の患者は主要血管の狭窄等を再発しやすい要素を伴っている場合が多いことが影響した可能性が考えられた。

合併症のうち、心房細動の合併症の有無別の虚血性有害事象発現率は、「無」の患者 4.1%（41/1004 例）に比べて「有」の患者 14.3%（4/28 例）が高かった。心房細動は虚血性有害事象のリスク因子とされていること、心房細動の合併症「有」の患者では診断名「アテローム血栓性」の占める割合（67.9%）が心房細動の合併症「無」の患者（45.5%）に比べ高かったことが虚血性有害事象発現に影響した可能性が考えられた。また、その他の合併症（脳領域）の有無別虚血性有害事象発現率は、「有」6.3%（25/399 例）、「無」3.2%（20/633 例）と「有」が高かった。発現率が高かった虚血性有害事象は「有」、「無」のいずれの患者においても脳梗塞であり、「有」の患者のみに発現する特徴的な虚血性有害事象は認められなかったため、現時点で新たな対応は不要と考えた。

脳血管障害の既往歴の有無別の虚血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.8% (32/852 例) に比べて「有」の患者 7.2% (13/180 例) で高く、その他脳血管障害の既往の有無別の虚血性有害事象発現率は、その他脳血管障害の既往「無」の患者 4.2% (43/1024 例) に比べて「有」の患者 25.0% (2/8 例) で高かった。脳血管障害の既往歴「有」の患者では、脳梗塞の既往「有」の占める割合が 77.8% であり、これが脳梗塞を中心とした虚血性有害事象の発現に影響した可能性が考えられた。また、その他脳血管障害の既往「有」の患者では、診断名「アテローム血栓性」の占める割合 (75.0%) がその他脳血管障害の既往「無」の患者 (45.9%) に比べ高かったことが虚血性有害事象発現に影響した可能性が考えられた。

併用療法 (リハビリ) の有無別の虚血性有害事象発現率は、「無」の患者 1.3% (3/233 例) に比べて「有」の患者 5.3% (42/799 例) で高かった。併用療法 (リハビリ) 「有」の患者では診断名「アテローム血栓性」の占める割合 (50.4%) が併用療法 (リハビリ) 「無」の患者 (31.3%) に比べ高かったことが影響した可能性が考えられた。

抗凝固薬併用の有無別の虚血性有害事象発現率は、「無」の患者 3.0% (19/637 例) に比べて「有」の患者 6.6% (26/395 例) で高く、抗血小板薬併用の有無別の虚血性有害事象発現率は、「無」の患者 2.5% (8/324 例) に比べて「有」の患者 5.2% (37/708 例) で高かった。抗凝固薬併用「有」の患者では診断名「アテローム血栓性」の占める割合 (66.1%) が抗凝固薬併用「無」の患者 (33.8%) に比べ高かったことが影響したと考えられた。抗血小板薬併用「有」の患者で虚血性有害事象発現率が高かった原因は不明であるが、虚血性有害事象発現率が第Ⅲ相試験 B の血管性事故発現率 (4.4%) を大きく上回る傾向は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

以上のように、本調査においても使用成績調査と同様に、有効性について新たな問題点は見出されなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3-3 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) が、急性期虚血性脳血管障害患者に関する特定使用成績調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象として 65 歳以上の高齢者症例 736 例が収集された。副作用発現率は 3.1% (23/736 例) であり、「65 歳未満」の患者における副作用発現率 3.9% (12/310 例) に比べて高くなかった。「65 歳以上 75 歳未満」の患者及び「75 歳以上」の患者の副作用発現率は、3.0% (10/330 例) 及び 3.2% (13/406 例) であった。

有効性解析対象として高齢者「65 歳以上」727 例が収集された。「65 歳以上」及び「65 歳未満」の患者の虚血性有害事象発現率は 5.1% (37/727 例) 及び 2.6% (8/305 例) であり、有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象として腎機能障害「有」の患者 41 例が収集された。腎機能障害「有」及び「無」の患者の副作用発現率は、4.9% (2/41 例) 及び 3.3% (33/1005 例) であり、有意差は認められなかった。

有効性解析対象として腎機能障害「有」の患者 41 例が収集された。腎機能障害「有」及び「無」の患者の虚血性有害事象発現率は、9.8% (4/41 例) 及び 4.1% (41/991 例) であり、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として肝機能障害「有」の患者 29 例が収集された。肝機能障害「有」及び「無」の患者の副作用発現率は、3.4% (1/29 例) 及び 3.3% (34/1017 例) であり、有意差は認められなかった。

有効性解析対象として肝機能障害「有」の患者 29 例が収集された。肝機能障害「有」及び「無」の患者の虚血性有害事象発現率は、6.9% (2/29 例) 及び 4.3% (43/1003 例) であり、有意差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者について現時点で新たな問題点は見出されなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

4. 製造販売後臨床試験

4-1 脳梗塞患者における本剤 50 mg 及び 75 mg の安全性及び有効性の検討

日本人脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象に、本剤 50 mg 又は 75 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したときの安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験（計画被験者数：各群 550 例、計 1100 例）が国内 118 施設にて実施された。用法・用量は、本剤 50 mg 又は 75 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与することとされた。無作為化された 1110 例（50 mg 群 558 例、75 mg 群 552 例）が intent-to-treat (ITT) とされ、有効性及び安全性主要評価項目の解析対象症例とされた。ITT のうち、本剤が投与された 1108 例が全投与集団とされ、安全性主要評価項目以外の安全性解析対象症例とされた。

安全性の主要評価項目として出血性有害事象が評価された結果、無作為割付から最初の出血性有害事象発現までの期間について、本剤 75 mg 群と 50 mg 群の間に有意差は認められなかった ($p = 0.2274$ 、Log-rank 検定)。投与開始 52 週目時点の出血性有害事象の累積発現率（点推定値）は、50 mg 群 14.0%、75 mg 群 16.5% であり、75 mg 群に対する 50 mg 群のハザード比¹（95%信頼区間）は 0.831（0.615～1.124）であった。安全性の副次評価項目として重篤な有害事象、重篤な出血性有害事象及び有害事象（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害）が評価された結果、いずれについても、50 mg 群と 75 mg 群の累積発現率に有意差は認められなかった。本試験の全投与集団において、死亡に至った重篤な有害事象が 50 mg 群の 2 例に認められた。

¹ 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき算出。

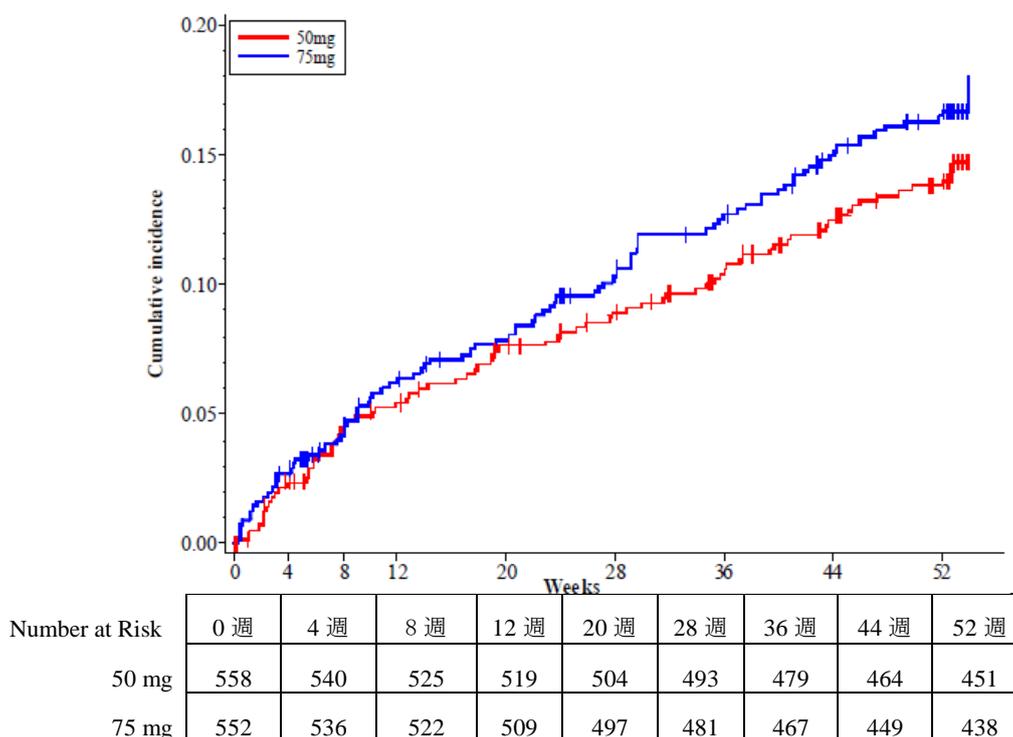


図 3：出血性有害事象累積発現率曲線

有効性の副次評価項目として評価された血管性有害事象について、無作為割付から最初の血管性有害事象発現までの期間では本剤 75 mg 群と 50 mg 群の間に有意差は認められなかった ($p = 0.4118$, Log-rank 検定)。投与開始 52 週目時点の血管性有害事象の累積発現率 (点推定値) では 50 mg 群 3.8%、75 mg 群 2.6% であり、75 mg 群に対する 50 mg 群の出血性有害事象のハザード比¹ (95%信頼区間) は 1.312 (0.685~2.514) であった。

以上より申請者は、安全性及び有効性のいずれについても本剤 50 mg 群と 75 mg 群の間に大きな違いは認められず、血管性事故による臨床転帰の重篤性と出血性有害事象の重症度のバランスを考慮すれば、本剤 75 mg/日は、年齢 75 歳未満かつ体重 50 kg 超の日本人脳梗塞患者において適切な用量と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4-2 本剤反復投与後の血小板凝集抑制作用の回復の検討

日本人健康成人男性 (20~45 歳) を対象に、本剤 75 mg を 1 日 1 回 10 日間投与した場合の ADP (5 μ M) 惹起血小板凝集能の回復期間を投与終了 15 日後まで評価することを目的とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験 (計画被験者数: 20 例) が国内 1 施設にて実施された。薬力学評価症例数は、血小板凝集能評価期間前に脱落した本剤群の 1 例を除く 19 例 (本剤群 15 例、プラセボ群 4 例) であった。

本剤 75 mg を 1 日 1 回 10 日間投与終了後、ベースラインからの 5 μ M ADP 惹起血小板凝集における最大血小板凝集能 (以下、「MAI」) 変化量 (%) は、 -32.4 ± 12.5 (平均値 \pm 標準偏差) であっ

た。MAI 平均変化量の 90%信頼区間は投与 7 日目でベースラインの±15%の範囲内になり、それ以降もその範囲内で持続したことから、申請者は、血小板凝集能回復日は投与終了 7 日後と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 副作用及び感染症

本剤について、再審査期間中に収集され機構に報告された重篤な副作用は1835例2244件であった。このうち、添付文書の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は420例525件、使用上の注意から予測できる重篤な副作用は1520例1719件であった。これらの症例集積及び追加効能に関する臨床試験結果等に基づき、再審査期間中に、添付文書の「重大な副作用」の項に、腹部血腫（平成19年10月）、間質性肺炎（平成20年3月）、血小板減少及び横紋筋融解症（平成22年4月）、吐血及び胃・十二指腸潰瘍（平成23年9月）、好酸球性肺炎、薬剤性過敏症症候群及び後天性血友病（平成26年1月）が追記された。また、再審査期間終了後（平成27年4月）に、添付文書の「重大な副作用」の項に、急性汎発性発疹性膿疱症が追記された。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用のうち10件以上集積した事象は、頭蓋内出血関連58件、死亡関連21件、肝機能障害関連14件、狭心症、腎機能障害関連及び脳梗塞関連各13件、ショック関連及び消化管潰瘍関連12件、皮膚症状関連11件、肺炎関連、敗血症関連、間質性肺疾患及び心筋梗塞関連各10件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

頭蓋内出血関連の事象 58 件（脳出血 29 件、脳幹出血、くも膜下出血及び硬膜下血腫各 5 件、視床出血及び被殻出血各 3 件、出血性脳梗塞 2 件、頭蓋内出血、脳室内出血、破裂性脳動脈瘤、脳血腫、硬膜下出血及び外傷性頭蓋内出血各 1 件）のうち 46 件については、本剤以外の要因も考えられるが、時間的関連より本剤との因果関係は否定できない。多く認められた本剤以外の要因は、高血圧 23 件、その他合併症 10 件、外傷 6 件であった。58 件中残りの 12 件は、詳細情報が不足しており本剤との因果関係評価が困難であった。多くの症例では本剤以外の要因の影響が否定できないこと、頭蓋内出血等は現行の添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起済みであること、患者背景情報が明らかではない症例もあること等から、現時点では新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努める。

死亡関連（死亡 9 件、突然死 8 件、溺死及び心臓死各 2 件）については、基礎疾患等の本剤以外の要因が考えられる症例が多いこと、事象の発現状況が多様であり、一律の要因によって引き起こされているとは考え難いことから、現時点では特別な対応は不要と考える。

ショック関連（ショック及び出血性ショック6件）については、本剤の薬理作用により出血が助長された可能性は否定できないが、ショックに至る特徴的な出血部位や原因疾患等はみられず、転帰死亡となった症例の集積は少ないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

敗血症関連（敗血症5件、ブドウ球菌性敗血症4件、腸球菌性敗血症1件）については、多くの症例が添付文書の使用上の注意で注意喚起済みの事象（無顆粒球症）に続発したものと考えられた。現行の添付文書の「重大な副作用」の項に無顆粒球症を記載して注意喚起を行っていること、顆粒球減少が感染症のリスクとなることは一般に知られていることから、現時点で新たな対応は不要と考える。

間質性肺疾患 10 件のうち 1 件は、時間的関連より本剤との因果関係を否定できないと考えられた。3 件は、時間的関連より本剤との因果関係は否定できないが、本剤以外の致死的転帰に至った要因（細菌性肺炎、閉塞性細気管支炎、併用薬等）も考えられた。6 件については、詳細情報が不足しており本剤との因果関係評価が困難であった。間質性肺炎については、再審査期間中に、添付文書の「重大な副作用」の項に追記して注意喚起していることから、現時点では新たな対応は不要と考える。

その他の副作用についても、原疾患、合併症の影響、併用薬等の本剤以外の要因が考えられること、本剤との明らかな因果関係を示唆する症例の集積はないこと等から、現時点で新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努める。

本剤について、使用上の注意から予測できる重篤な副作用のうち、主なものは、間質性肺疾患 101 件、肝細胞損傷 78 件、皮下出血 76 件、無顆粒球症 68 件、脳出血 66 件、肝機能異常 57 件、胃腸出血 55 件であった。副作用の発生傾向に注意すべき変化は認められず、本項で前述したように転帰死亡例も認められたが、現行の添付文書の記載において注意喚起済みであること、本剤以外の致死的転帰に至った要因も考えられたこと等から、現時点では新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努めると申請者は説明した。

転帰が死亡であった 148 例 190 件の内訳は、脳出血 29 件、間質性肺疾患 10 件、死亡 9 件、突然死及び血栓性血小板減少性紫斑病各 8 件、くも膜下出血、脳幹出血及び硬膜下血腫各 5 件等であった。申請者は、本項で前述した頭蓋内出血関連、死亡関連、間質性肺疾患以外で 5 件以上集積した転帰「死亡」と本剤の副作用との関連について、以下のように説明した。

血栓性血小板減少性紫斑病 8 件のうち 2 件は、時間的関連より本剤と事象発現との因果関係は否定できないが、1 件は心房細動、慢性心不全等、1 件は肺癌と、本剤以外の致死的転帰に至った要因も考えられた。別の 2 件は、白血球分画、LDH アイソザイム等の検査が未実施である等、事象の診断根拠に乏しいと考えられた。4 件は詳細な情報が不足しており、本剤と致死的転帰との因果関係評価が困難であった。

無顆粒球症関連（無顆粒球症 2 件、顆粒球減少症、好中球減少症及び好中球減少各 1 件）のうち 3 件（無顆粒球症、顆粒球減少症及び好中球減少症各 1 件）については、時間的関連より本剤と事象発現との因果関係は否定できないが、本剤以外の致死的転帰に至った要因（敗血症、ショック等）も考えられた。2 件は詳細な情報が不足しており、本剤との因果関係評価が困難であった。

胃腸出血関連（胃腸出血 4 件、メレナ及び潰瘍性出血各 1 件）のうち 3 件（胃腸出血、メレナ、潰瘍性出血各 1 件）については、時間的関連より本剤と事象発現との因果関係は否定できないが、本剤以外の致死的転帰に至った要因（胃炎、併用薬等）も考えられる。別の 3 件は詳細な情報が不足しており、本剤と致死的転帰との因果関係評価が困難であった。

以上より、本剤が致死的転帰に影響したことを示す症例の集積は少なかったこと、本剤以外の致死的転帰に至った要因も考えられたこと等から、本剤投与後の転帰死亡について新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努める。

本剤について、再審査期間中に収集された、使用上の注意から予測できない副作用は 996 例 1184 件（重篤 529 件、非重篤 655 件）であった。発現した主な副作用の内訳は、臨床検査 128 件（白血球数増加 26 件、血小板数増加 13 件、高比重リポ蛋白減少 10 件等）、神経系障害 101 件（脳出

血 30 件等)、胃腸障害 109 件(胃腸障害 8 件等)、皮膚および皮下組織障害 98 件(皮膚剥脱 13 件、多汗症 8 件等)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 87 件(間質性肺疾患 15 件、発声障害 14 件等)であった。収集された未知の副作用のうち 15 件以上集積した副作用は、着色尿 35 件、白血球増加関連 27 件、皮膚症状関連 23 件、消化管潰瘍関連 17 件、女性化乳房及び糖尿病関連各 16 件、狭心症 15 件であった。これらの使用上の注意から予測できない副作用のうち、未知・重篤な副作用については、本項で前述した。女性化乳房については、本剤との因果関係が否定できない症例が集積したことから、再審査期間終了後の平成 26 年 9 月に添付文書の「その他の副作用」の項に追記された。それ以外の副作用について、申請者は、いずれも本剤との因果関係を明確に示唆する症例の集積はないことから、現時点で新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報収集に努めると説明した。

コンプラビン配合錠について、再審査期間中に収集され機構に報告された重篤な副作用はなかった。なお、再審査期間中に収集され再審査期間終了後に機構に報告された重篤な副作用として、脳出血 1 例 1 件(既知)があった。

本剤及びコンプラビン配合錠のいずれについても、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 相互作用

再審査期間中に、本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用の症例として収集され機構に報告された症例は 15 例であった。コンプラビン配合錠と他の薬剤との相互作用に関する報告はなかった。

本剤と他の薬剤との相互作用が疑われ、使用上の注意から予測できる副作用は 7 例であった。6 例がチトクローム P450 (以下、「CYP」) 2C19 を阻害する薬剤(オメプラゾール 3 例、ランソプラゾール 2 例、プロトンポンプ阻害薬(薬剤名不明) 1 例)との併用による本剤の作用減弱と思われる血栓や脳梗塞再発が認められた症例であり、1 例が血小板凝集能抑制作用のあるイフェンプロジル酒石酸塩との併用で出血性胃潰瘍が認められた症例であった。

本剤と他の薬剤との相互作用が疑われ、使用上の注意から予測できない副作用は 9 例であった。内訳は、ワルファリンカリウムとの併用で INR 増加を認めた 1 例、シベンゾリンコハク酸塩、デキストロメトर्फアン臭化水素酸塩水和物及びランソプラゾールとの併用で上室性頻脈及び心房細動を認めた 1 例、イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール塩酸塩及びレボフロキサシン水和物との併用で好中球数減少を認めた 1 例、アスピリンとの併用で播種性血管内凝固及び腎機能障害を認めた 1 例、プラバスタチンナトリウムとの併用で横紋筋融解を認めた 1 例、メトトレキサートとの併用で骨髄機能不全を認めた 1 例、カルバマゼピンとの併用で皮下出血を認めた 1 例、低アルブミン血症を認めたが詳細不明な 1 例であった。

以上のように、特定の薬剤との相互作用が疑われる症例が集積している状況ではないことから、新たな対応は不要と考えるが、引き続き報告の集積に留意すると申請者は説明し、機構は、申請者の説明を了承した。

7. 重大な措置、海外からの情報

国内において再審査期間中にとられた措置報告は本剤で1件であった。本報告は、海外の原薬製造工場での製造工程に関する一部変更承認取得前に、変更後の内容の製品が誤って出荷されたため、本剤75 mg錠の自主回収（クラスII）を行ったというものである。

外国において、本剤は平成23年2月時点で120以上の国又は地域で承認されている。コンプラビン配合錠の開発は海外では行われていないが、製剤特性及び添加剤組成が異なるクロピドグレル硫酸塩とアスピリンの配合錠（クロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして75 mg及びアスピリンを75又は100 mg含有する配合錠）が、平成25年11月時点で欧州を含む60以上の国又は地域で承認されている。再審査期間中に、外国における措置に関する機構への報告は本剤で9件、クロピドグレル硫酸塩とアスピリンの配合錠で1件であった。申請者は、措置報告から得られた情報に基づく新たな対応の必要性について、以下のように説明した。

本剤の1件は、再発の危険性の高い虚血性発作又は虚血性脳卒中を有する患者では、アスピリンとの併用時に重大な出血の発現率が増加する旨がCore Safety Information（CSI）に追記されたというものである。本邦では、現行の添付文書の「重要な基本的注意」の項で再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者におけるアスピリンとの併用について注意喚起済みであることから、現時点においてさらなる安全確保措置を講じる必要はないと判断したが、今後とも引き続き同様の情報の収集に努める。

本剤の2件は米国添付文書改訂に関するもので、CYP2C19の機能が低下している患者（poor metabolizer）での本剤の効果減弱、並びにエソメプラゾール及びオメプラゾールと本剤との相互作用についてそれぞれ注意喚起された。本邦では、現行の添付文書の「併用注意」の項でCYP2C19を阻害する薬剤（オメプラゾール）について注意喚起済みであり、「薬物動態」の項でCYP2C19遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響について情報提供していること等から、現時点においてさらなる安全確保措置を講じる必要はないと判断したが、今後とも引き続き同様の情報の収集に努める。

本剤の2件及びクロピドグレル硫酸塩とアスピリンの配合錠に関する1件は後天性血友病のリスクに関するものである。本剤の1件はドイツ連邦医薬品医療機器庁（BfArM）と欧州医薬品庁（EMA）が医師に対して通知を発出し、フランス医薬品・保健製品安全庁（以下、「ANSM」）も医師に対してレターを発出したというものであり、本剤のもう1件はCCDSに後天性血友病についての注意喚起が追記されたというものである。クロピドグレル硫酸塩とアスピリンの配合錠の1件は、ANSMが医師に対して後天性血友病のリスクに関するレターを発出したというものである。後天性血友病Aは非常に稀な自己免疫疾患であるが、本剤治療に関連した少数の後天性血友病の症例が止血障害の既往歴のない患者で報告された。本邦では、平成26年1月に本剤及びコンプラビン配合錠の現行の添付文書の「重大な副作用」の項に後天性血友病を追記し、注意喚起済みであることから、現時点においてさらなる安全確保措置を講じる必要はないと考えるが、今後とも引き続き情報の収集に努める。

本剤の3件は製品の回収に関するものである。1件は、インドの製造所（Wockhardt UK Limited）の査察においてGMP違反が指摘されたため、使用期限内である本剤を含む数十種類の製品の予防的回収を行ったという、英国医薬品庁（MHRA）のDRUG ALERTに基づくものである。2件は、

異臭の訴えにより Bristol-Myers Squibb 社（米国）が PLAVIX 錠 75 mg 入りボトルを回収したことで、その回収の完了を報告するものである。いずれも、国内における製品の回収や販売中止等の安全確保措置が必要と考えられるものではないことから、これらに基づく対応は行わない。

本剤の 1 件は、Sanofi Korea が実施した、急性期アテローム血栓性脳梗塞患者を対象にクロピドグレル硫酸塩とアスピリン併用療法の早期再発予防効果を検証することを目的とした COMPRESS 試験に関するものである。当該試験の併用群において重篤な出血が 4 例認められ、この結果は、亜急性の症候性ラクナ梗塞を呈する患者を対象とした二重盲検多施設共同試験（以下、「SPS3 試験」）の結果とも類似していたことから、独立データモニタリング委員会は、少なくとも最終的な結論に至るまでの間は COMPRESS 試験への新規被験者の組入れを一時中断するよう勧告した。国内における安全確保措置が必要と考えられるものではないことから、当該報告に基づく対応は行わない。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

8. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告が行われた研究報告は、本剤についての 7 報、クロピドグレル硫酸塩とアスピリンの配合錠についての 1 報であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

本剤についての 1 報は、PCI 後のアトルバスタチンと本剤との併用による心血管系イベントの発生リスクを論じた文献であるが、レトロスペクティブな研究であり、より詳細で厳密なデザインの試験を行わない限り、併用によるリスクの上昇は結論付けることはできないと考える。

本剤についての 1 報は、亜急性ラクナ脳卒中患者におけるアスピリンと本剤併用の有用性を論じた文献であった。亜急性の症候性ラクナ梗塞患者 3020 例を対象とした SPS3 試験の 2 剤抗血小板薬療法群において、アスピリン単剤療法群と比較して全死亡率（ハザード比：1.52、95%信頼区間：1.14～2.04）及び大出血（ハザード比：1.97、95%信頼区間：1.41～2.71）の増加が示唆された。ただし、2 剤抗血小板薬療法群の全死亡 113 例のうち、39 例が非血管死、29 例が死因不明であり、致命的な出血のみでは全死亡率の増加は説明されなかった。本報告からは、脳梗塞再発予防に対するクロピドグレル硫酸塩とアスピリンの併用が死亡リスクを高めるとは明確に結論できない。

本剤についての 5 報は、CYP2C19、ABCB1、PON1 等の遺伝子多型に関連した文献であった。CYP2C19 の遺伝子多型が本剤の代謝及び有効性に及ぼす影響を検討した 3 報では、いずれも本剤を投与しない群での遺伝子多型によるイベント発生率を検討していないこと等から、当該遺伝子多型がクロピドグレル硫酸塩の効果に影響すると結論付けることは困難である。ABCB1 や CYP2C19 の遺伝子多型に関しては本剤でプラスグレル塩酸塩よりも薬効の個人差が出やすいこと、PON1 の多型が本剤の代謝に影響を及ぼすことが示唆されているが、いずれも、コントロール群と本剤群との間で直接比較が行われていない等から、本剤の有効性欠如を明らかに示すものではない。なお、CYP2C19 の遺伝子多型が本剤の代謝に及ぼす影響については、平成 22 年 4 月に添付文書に追記済みである。

クロピドグレル硫酸塩とアスピリンの配合錠についての 1 報は、新規前立腺癌診断前にアスピ

リンを使用しておらず、診断後にアスピリン使用を開始した患者において、前立腺癌による死亡及びすべての原因による死亡リスクの上昇が認められたというものである。患者背景情報等の詳細が不明であることから、現時点ではアスピリンの新規使用による前立腺癌への影響は明らかではないと考える。

以上のように、いずれの研究報告についても現時点で新たに安全確保措置等を講じる必要はないと考えるが、今後とも引き続き同様の情報の収集に努め、必要に応じて対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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-1（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