

## 再審査報告書

平成 30 年 10 月 19 日

独立行政法人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
有 効 成 分 名	クロピドグレル硫酸塩
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制</li> <li>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</li> <li>3. <u>末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制</u></li> </ol>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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。</li> <li>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。</li> <li>3. <u>末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合</u> 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。</li> </ol>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 平成 18 年 1 月 23 日</li> <li>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）</li> <li>3. <u>平成 24 年 9 月 28 日（効能・効果の追加）</u></li> </ol>
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 8 年</li> <li>2. 1 の残余期間（平成 26 年 1 月 22 日まで）</li> <li>3. <u>4 年</u></li> </ol>
承 認 条 件	なし

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プラビックス錠 25 mg 及び同錠 75 mg (以下、「本剤」) について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

本剤に関して、表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制に係る使用成績調査	
目的	末梢動脈疾患患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項を把握すること。 (1) 未知の副作用 (2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新規に使用する患者
実施期間	平成 25 年 1 月～平成 26 年 12 月
目標症例数	1,000 例 (安全性解析対象症例)
観察期間	12 カ月
実施施設数	218 施設
収集症例数	1,272 例
安全性解析対象症例数	1,225 例
有効性解析対象症例数	1,195 例

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 使用成績調査

安全性解析対象 1,225 例のうち、59 例に 73 件の副作用がみられ、本調査で認められた主な副作用 (基本語別で 2 件以上) は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 4.8% (59/1,225 例) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験) における副作用発現割合 23.0% (89/387 例) に比べて高くなかった。

表 2 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
神経系障害	4	(0.3)
脳梗塞	2	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(0.5)
鼻出血	4	(0.3)

胃腸障害	12	(1.0)
胃腸出血	3	(0.2)
大腸出血	2	(0.2)
肝胆道系障害	4	(0.3)
肝機能異常	4	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	16	(1.3)
発疹	6	(0.5)
皮下出血	5	(0.4)
蕁麻疹	2	(0.2)
臨床検査	6	(0.5)
血小板数減少	3	(0.2)

MedDRA/J version 19.0

安全性解析対象症例における出血性有害事象の発現割合は 2.6% (32/1,225 例) であり、主な発現事象は、皮下出血 6 例、胃腸出血 5 例、鼻出血 4 例であった。本調査での発現割合は、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）で全期間（最長 52 週間）本剤を投与された症例における出血性有害事象の発現割合 18.1% (39/215 例) に比べて高くなかった。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 281 例 317 件、予測できない重篤な副作用は 94 例 108 件、予測できない非重篤な副作用は 203 例 232 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 4 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	294	340	94	108	203	232
神経系障害	20	22	14	16	6	6
脳梗塞	5	5	5	5	0	0
眼障害	17	17	1	1	16	16
霧視	4	4	0	0	4	4
耳および迷路障害	6	6	1	1	5	5
耳鳴	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	23	3	3	18	20
口腔咽頭痛	4	4	0	0	4	4
胃腸障害	32	37	8	8	25	29

胃ポリープ	4	4	1	1	3	3
胃食道逆流性疾患	4	4	0	0	4	4
変色便	5	6	0	0	5	6
皮膚および皮下組織障害	47	49	6	6	41	43
爪の障害	4	4	0	0	4	4
皮膚剥脱	4	4	0	0	4	4
皮膚変色	8	8	0	0	8	8
腎および尿路障害	12	12	1	1	11	11
着色尿	5	5	0	0	5	5
尿臭異常	6	6	0	0	6	6
臨床検査	34	40	9	9	25	31
心電図 QT 延長	5	5	5	5	0	0
前立腺特異性抗原増加	4	4	1	1	3	3

MedDRA/J version 19.0

## 5. 有効性

使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象 1,195 例について、本剤の有効性は、①脳梗塞、②心筋梗塞、③その他の心血管死、④虚血性イベントによる入院（疾患・症状の悪化を伴わないものを除く）の発現状況により、血管性イベント（①～③）及び血管性イベント（①～④）の複合エンドポイントで評価した。

血管性イベント（①～③）の発現状況は表 4 のとおりであった。本剤投与開始から 4 週間、12 週間、36 週間及び 52 週間の初発の血管性イベント（①～③）の累積発現率はそれぞれ 0.4% [95% 信頼区間：0.18-1.01%]、0.6% [95% 信頼区間：0.29-1.25%]、1.3% [95% 信頼区間：0.76-2.15%]、1.6% [95% 信頼区間：0.99-2.55%] であった。

表 4 血管性イベント発現状況（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死）

発現症例数	17	
発現症例割合	1.4%	
血管性イベントの種類	例数	発現割合
脳梗塞	11	0.9%
脳梗塞	2	0.2%
塞栓性脳卒中	3	0.3%
一過性脳虚血発作	1	0.1%
ラクナ梗塞	1	0.1%
血栓性脳梗塞	4	0.3%
心筋梗塞	3	0.3%
急性心筋梗塞	3	0.3%
その他の心血管死	3	0.3%
突然死	3	0.3%

血管性イベント（①～④）の発現状況は表5のとおりであった。本剤投与開始から4週間、12週間、36週間及び52週間の初発の血管性イベント（①～④）の累積発現率はそれぞれ1.0% [95%信頼区間：0.58-1.79%]、1.8% [95%信頼区間：1.20-2.79%]、4.5% [95%信頼区間：3.45-5.97%]、6.4% [95%信頼区間：5.06-8.06%]であった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）において、本剤75mgを1日1回52週間投与したときの血管性イベント（①～④）の発現率は4.7%（10/215例）であり、本調査における血管性イベント（①～④）の発現率5.9%の方が高かった。承認時までの臨床試験では治験薬の有効性及び安全性評価に影響を及ぼす可能性のある「急性のアテローム血栓症（脳梗塞、急性心筋梗塞等の急性の虚血性疾患の発現及び間歇性跛行の急性増悪）がランダム化前30日以内に認められた患者」が除外されていたが、本調査ではこれらを含むと考えられる心疾患及び脳疾患の合併症を有する症例がそれぞれ32.9%（393/1,195例）及び12.3%（147/1,195例）含まれていた。これらの患者では、血管が狭窄している可能性があり、それが血管性イベントの発現に影響した可能性があると考えられる。

表5 血管性イベント発現状況（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院）

発現症例数	71	
発現症例割合	5.9%	
血管性イベントの種類	例数	発現割合
脳梗塞	11	0.9%
脳梗塞	2	0.2%
塞栓性脳卒中	3	0.3%
一過性脳虚血発作	1	0.1%
ラクナ梗塞	1	0.1%
血栓性脳梗塞	4	0.3%
心筋梗塞	3	0.3%
急性心筋梗塞	3	0.3%
その他の心血管死	3	0.3%
突然死	3	0.3%
虚血性イベントによる入院	57	4.8%
狭心症	2	0.2%
不安定狭心症	2	0.2%
壊疽	1	0.1%
感覚鈍麻	1	0.1%
感染	1	0.1%
間欠性跛行	29	2.4%
疼痛	2	0.2%
四肢痛	2	0.2%
末梢性虚血	7	0.6%
皮膚潰瘍	3	0.3%
一過性脳虚血発作	1	0.1%

血管石灰化	1	0.1%
動静脈グラフト部位狭窄	1	0.1%
血行力学検査異常	1	0.1%
末梢動脈閉塞	5	0.4%
虚血性潰瘍	1	0.1%
動脈狭窄	1	0.1%
末梢動脈閉塞性疾患	2	0.2%
足関節/上腕血圧指数減少	2	0.2%
動静脈グラフト瘤	1	0.1%
血管解離	1	0.1%
末梢動脈狭窄	2	0.2%
血管ステント再狭窄	2	0.2%

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は7件、研究報告は8件であり（表6）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の MedWatch にエソメプラゾールマグネシウム水和物又はオメプラゾールナトリウムと本剤との相互作用が記載されたとの報告（平成24年11月）</li> <li>② 企業中核データシートの改訂に関する報告（平成25年5月）</li> <li>③ 本剤の後天性血友病のリスクについて、ドイツ連邦医薬品医療機器庁（BfArM）と欧州医薬品庁（EMA）が共同で医師に対して通知を発出したとの報告（平成25年9月）</li> <li>④ 海外流通製品の回収に関する報告（2件）</li> <li>⑤ レパグリニドと本剤との併用禁忌について、Health Canada が医療専門家向けレターを発出したとの報告（平成27年8月）</li> <li>⑥ 抗血小板薬2剤併用療法（以下、「DAPT」）に関する大規模な長期臨床試験についてFDAが行ったレビューに関する報告（平成27年11月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① グレープフルーツジュースとの相互作用により、クロピドグレルの抗血小板阻害作用の減弱が示されたとの報告（平成26年6月）</li> <li>② モルヒネ製剤（静脈内注射）との相互作用により、クロピドグレルの吸収が遅延し、効果発現が遅延及び低減する可能性があるとの報告（平成26年8月）</li> <li>③ ケトコナゾールの CYP3A4 及び CYP3A5 阻害作用により、クロピドグレルの活性代謝物の生成及び血小板凝集阻害作用が低下したとの報告（平成26年10月）</li> <li>④ レパグリニドとクロピドグレルの併用によりレパグリニドの血中濃度の上昇及び血糖値の低下が示されたとの報告（平成26年10月）</li> <li>⑤ DAPT として、クロピドグレルとアスピリンの併用又はプラスグレル塩酸塩とアスピリンの併用を30カ月継続した群と12カ月後にアスピリンとプラセボとの併用に切り替えた群を比較した国際多施設共同無作為化プラセボ対照試験に関する報告（2件）</li> <li>⑥ 薬剤溶出性ステントによる治療を受けた患者を対象に、異なる DAPT 期間を比較した無作為化比較臨床試験のメタアナリシスを行った結果、薬剤溶出性ステント留置後1年を超えての DAPT により、心筋梗塞及びステント血栓症は</li> </ul>

	減少するものの死亡率は高くなるとの報告（平成 27 年 7 月） ⑦ 主に CYP2C8 にて代謝される血糖降下剤のピオグリタゾン塩酸塩（以下、「ピオグリタゾン」）とクロピドグレルの併用により、ピオグリタゾンの薬物動態パラメータが上昇したとの報告（平成 28 年 6 月）
--	---

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上