

## 2014 年度薬物治療塾 D コース

### 前期第 2・3 回勉強会要旨

開催日時:2014 年 12 月 23 日、2015 年1月 25 日 13:10～16:20

場所:タワーホール船堀

対象:プラスグレル(商品名:エフィエント錠)

主な検討資料:

審査報告書 エフィエント錠 平成26年2月3日 医薬品医療機器総合機構

医薬品インタビューフォーム エフィエント錠 3.75mg、5mg 2014年8月改訂第4版 第一三共株式会社

Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease, J Pharmacokinetic Pharmacodyn (2008) 35:593-618

臨床論文 Efficacy and Safety of Adjusted-Dose Prasugrel Compared With Clopidogrel in Japanese Patients With Acute Coronary Syndrome, Circulation Journal. 2014;78:1684-1692

エフィエント錠 医薬品パンフレット EFT1L01101-0DT 2014年5月印刷 第一三共株式会社

## PK 特徴づけシート

医薬品名: エフィエント錠(プラスグレル)

参照資料:

審査報告書 エフィエント錠 平成26年2月3日 医薬品医療機器総合機構

医薬品インタビューフォーム エフィエント錠 3.75mg、5mg 2014年8月改訂 第4版 第一三共株式会社

プラスグレル塩酸塩はプロドラッグであり、代謝物の R-138727 が活性を有する(IFp42)ことから、活性代謝物の PK について特徴付けを行う。

### 【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	—	静脈投与データなし
Ae(%)	—	静脈投与データなし
CL <sub>tot</sub> (mL/min)	—	静脈投与データなし
V <sub>d</sub> (L)	—	静脈投与データなし
fu <sub>B</sub>	0.02;R-138727 (4%ヒト血清アル ブミン)	審査報告書p.35 4%ヒト血清アルブミン液にヒト血漿中では不安定なR-138727 を100 及び500 ng/mL(最終濃度)添加し、37℃で5分間インキュベートしたとき、タンパク結合率は97.96～97.99%であった。
B/P	—	データなし

PK パラメータ収集が行えなかった理由

IF p50 プラスグレルは経口投与後に速やかに代謝されるため、血漿中に本剤の未変化体は検出されない。

→活性代謝物である R-138727 を測定している

IF p50 上記ページより得られるパラメータは F の因子があるため、算出出来ない

F: IF p58 健常被験者に経口投与したときの吸収率は少なくとも 79%(外国人データ)

審査報告書 記載なし(相対的バイオアベイラビリティのみ)

Ae: IFp62 経口投与かつラベル化したもの。尿中の R-138727 の測定がされていない。

CLtot: IF 該当資料なし

Vd: IF 該当資料なし

fuB: IFp58 活性代謝物 R-138727(100、500ng/mL の濃度)のヒト血清アルブミンに対する結合率は約 98% より fuB=0.02 と仮定する。(※1)

※1 活性代謝物の遊離形分率はヒト血清アルブミンへの結合率から算出している。そのため、他のタンパク( $\alpha_1$ 酸性糖タンパク等)を含むヒト血漿へのタンパク結合率ではなく、fuB=0.02 は上昇(または低下)する可能性がある。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae			不明
Vd			不明
EH			不明
ER			不明
fuB	0.02	<0.2	binding sensitive

\* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\*\* :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

総濃度		遊離形濃度	
パラメータ	決定因子	パラメータ	決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLtot	推定不能	CLtotf	推定不能
CLpo	推定不能	CLpof	推定不能
AUC	推定不能	AUCf	推定不能
AUCpo	推定不能	AUCpof	推定不能
Cpssave	推定不能	Cpssavef	推定不能
t1/2	推定不能		

**【蓄積率】**

投与間隔  $\tau = 24\text{h}$

$kel = CL/Vd$  or  $T1/2$  の値を使用して算出

(審査報告 p38) プラスグレル 5mg 単回投与時の R-138727 (活性代謝物) の  $T1/2 = 2.01\text{h}$  を使用して算出

$\tau = n \cdot T1/2$  より  $n \approx 12$

蓄積係数  $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} \approx 1$  より、経口繰り返し投与時の血中濃度推移は単回経口投与時とほぼ同じと考えられる。

審査報告 p39 表 8 の反復投与時の R-138727 の薬物動態パラメータ  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\tau}$   $\tau$  においても蓄積は見られなかった。

審査報告 p56 においても「・・・反復投与による R-138727 の蓄積性はなく、反復投与時も単回投与時と同様の濃度推移を示す」とあり、内容に矛盾はない。

**【定常状態到達時間】**

審査報告 p39 表 8 プラスグレル 5mg 反復投与時 (Day7) の R-138727 の  $t1/2 = 2.80\text{h}$  を使用して算出

定常状態到達時間  $= (4 \sim 5) \times T1/2 = 11.2 \sim 14\text{h}$

**【病態の変化に伴う薬物動態の変化】**

< 肝機能低下患者での薬物動態 >

IF p52

参考: 外国人データ 中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B\*) 10 例に、投与 1 日目にプラスグレル 60mg 及び投与 2~6 日目にプラスグレル 10mg を 1 日 1 回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の薬物動態は、健康成人と比較して差は認められなかった。

肝機能障害患者と健康成人の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータ

パラメータ		健康成人 (n=20)	中等度肝機能 障害患者 (n=10)	健康成人に対する 幾何最小二乗平均値の比 [90%信頼区間]
投与 1 日目 (60mg 投与)	$C_{max}$ (ng/mL)	403 (62.1)	368 (49.8)	0.912 [0.664~1.25]
	$AUC_{0-\tau}$ (ng · hr/mL)	477 (29.5)	466 (38.7)	0.917 [0.836~1.14]
	$T_{max}^a)$ (hr)	0.50 (0.50~1.00)	0.50 (0.25~0.50)	
投与 6 日目 (10mg 投与)	$C_{max}$ (ng/mL)	51.8 (90.3)	59.3 (62.9)	1.14 [0.779~1.68]
	$AUC_{0-\tau}$ (ng · hr/mL)	56.9 (66.3)	61.5 (43.2)	1.08 [0.760~1.54]
	$T_{max}^a)$ (hr)	0.50 (0.25~2.00)	0.50 (0.50~1.00)	

a) 中央値 (範囲)

幾何平均値 (% CV)

注) 本剤の承認用量は初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日である。

< 実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率 >

項目	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
データがあるもので検討					↓、↑、↔
Vd or Vd/F		-	-	-	

CLtot or CLtot/F		-	-	-	
CLH or CLH/F		-	-	-	
AUC		-	0.917	-	⇔
T1/2		-	-	-	
fuB	Binding sensitive	-	-	-	

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

EH>0.7とした場合

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	-	関与しない	-
Q	-	⇔	-
fuB/Q	-	fuB ↑により QH/fuB ↓の 可能性、即ち Cpf の上昇 の可能性	-

EH<0.3

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	-	↑ or ⇔(実データなし)	-
ClintH	-	↓ or ⇔	-
fuB/ClintH	-	⇔、fuB ↑ の 場 合 、 ClintH ↓、即ち Cpf の上 昇の可能性	-

今回、薬物動態パラメータに Cmax の実データがあるが、経口投与時の Cmax であり、Cmax からの Vd の検討は Tmax が T1/2 の 1/6 以下、EH<0.3、Fa に変化がない条件でのみ検討が出来る。

本薬活性代謝物 R-138727 の EH が不明であることから、AUC のみについて検討する。

- ・ 肝機能低下時、alb 低下により fuB ↑ が予想される。
- ・ 代謝能低下により ClintH ↓ が予想される。
- ・ F ↓ が予想される。
- ・ 実測値から AUC が変化しない条件は、F,CL は変化しない or F ↓ ≒ CL ↓ or F 不変, fuB ↑ ≒ ClintH ↓ (EH<0.3 と仮定した場合) が考えられる。fuB ↑ の場合、ClintH ↓ となり、血中遊離形濃度の上昇をもたらす。
- ・ Cmax、AUC の測定値に群間差はないが、IPA の比較では肝機能低下群で投与後4、6時間後の IPA が低く、それ以外の測定時間では同等とされている。測定誤差の可能性もあるが、活性代謝物血中遊離形濃度の上昇が PD に影響を及ぼす可能性は否定できない。(審査報告書p48、下記抜粋)
- ・ また、重度肝機能障害患者でのデータがない。

20 μM ADP 惹起 IPA は、本薬 10 mg 最終投与 4 及び 6 時間後に、肝機能正常被験者（投与 4 時間後：76.9%、投与 6 時間後：82.1%）に比べて中等度肝機能障害者（投与 4 時間後：63.8%、投与 6 時間後：56.7%）で低値を示したが、それ以外の測定時点では肝機能正常被験者とほぼ同様であった。

<腎機能低下患者における薬物動態>

IF p51

中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30～50mL/min）にプラスグレル 60mg を単回経口投与したときの活性代謝物 R-138727 の薬物動態は、健康成人と比較して差は認められなかった。透析を必要とする末期腎機能障害患者では、健康成人と比較して活性代謝物 R-138727 の AUC が約 31～47% 及び C<sub>max</sub> が約 20～52% 低下した。

腎機能障害患者と健康成人の活性代謝物 R-138727 の薬物動態パラメータの比較

パラメータ	患者	n	幾何最小二乗平均値 [90%信頼区間]	健康成人に対する 幾何最小二乗平均値 の比	90%信頼区間
C <sub>max</sub> (ng/mL)	健康成人	20	433 [350～536]	0.88	0.67～1.28
	中等度腎機能障害患者	10	385 [285～519]		
AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	健康成人	20	506 [438～584]	0.91	0.71～1.18
	中等度腎機能障害患者	10	464 [378～569]		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	健康成人	16	404.3 [288.4～566.7]	0.492	0.314～0.769
	末期腎機能障害患者	15	198.8 [144.3～273.9]		
AUC <sub>0-t</sub> (ng・hr/mL)	健康成人	16	444.5 [359.8～549.2]	0.579	0.457～0.733
	末期腎機能障害患者	15	257.3 [211.7～312.6]		

AUC<sub>0-t</sub>：投与開始 t 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注) 本剤の承認用量は初回負荷用量 20mg、維持用量 3.75mg/日である。

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので 検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、⇔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
Vd or Vd/F					
CL <sub>tot</sub> or CL <sub>tot</sub> /F					
CLR or CLR/F					
AUC		—	0.91	0.579	↓
T <sub>1/2</sub>					
f <sub>uB</sub>					

<腎機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

ER>0.7とした場合

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	—	関与しない	—
Q	—	データ上より ↑ これは矛盾あり	—
fuB/Q	—	fuB ↑により QR/fuB ↓の 可能性、即ち Cpf の上昇 の可能性	—

ER<0.3

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	—	↑ (実データなし)	—
CLintR	—	↓	—
fuB/CLintR	—	↑ fuB ↑の場合、CLintR ↓の可能性は否定でき ない。その場合に Cpf の 上昇の可能性	—

- ・ 実測値から末期腎機能低下群での AUC 低下の要因として、F ↓、CL ↑または両方に起因することが予想される。
- ・ 代謝活性化の抑制により F (活性代謝物の変化率) ↓の可能性が予想される。
- ・ alb 低下により fuB ↑、腎排泄機能低下により CLintR ↓が予想されるが、Ae が不明であることから CL への影響は予測困難。fuB、CLintR の変動の程度に依存して CLR は上昇も低下も考えられる。
- ・ ただし Q、CLintX の上昇はないと考えられるため CLtotf は不変、もしくは低下すると考えられる。
- ・ MPA、IPA の測定で PD についても検討しており、末期腎機能低下群と健常人との差は認められない。症例数が少ないこと、末期腎機能障害患者の病態的な出血リスクが高いことを考慮すると検討は不十分。限界はあるものの、AUC は低下、一方、MPA、IPA は変化が無かったというデータから、fuB の上昇のみが生じているとも推定出来る。

(審査報告書p47)

本薬投与前の 20 μM ADP 惹起 MPA は、末期腎機能障害者において腎機能正常者よりも 12% 低値であったが、本薬投与後の MPA は同様の値で推移した。また、本薬投与後の IPA も腎機能正常者と末期腎機能障害者で同様の値で推移した。

プラスグレル PD に関する検討

Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease, J Pharmacokinet Pharmacodyn (2008) 35:593-618

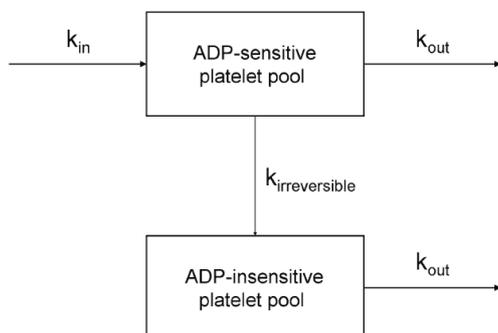


Fig. 2 Pharmacodynamic structural model for maximal platelet aggregation (MPA)

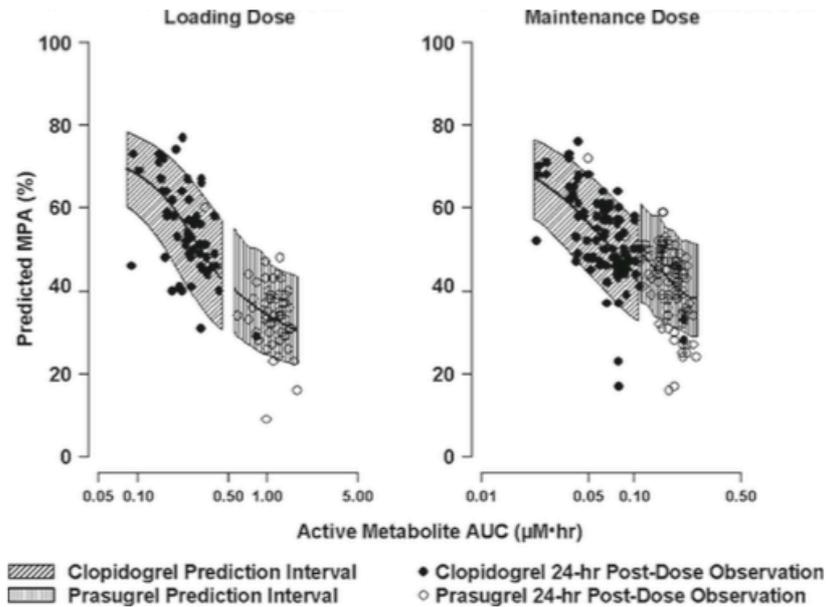
Table 4 Pharmacodynamic parameter estimates in the final population model

Parameter (units)	Parameter description	Population estimate (%SEE)	Between-subject variability <sup>a</sup> (%SEE)	Inter-occasion variability <sup>b</sup> (%SEE)
$k_{irreversible}$ (%/ $\mu$ M/min)	Irreversible binding rate Constant for Pras-AM	1.49 (21.7)	26.4 (47.1)	31.2 (32.5)
$k_{irreversible}$ (%/ $\mu$ M/min)	Difference in irreversible binding rate Constant for Clop-AM compared to Pras-AM	1.162 (66.7)	–	–
$k_{in}$ (%/h)	Rate constant for platelet synthesis	0.0101 (9.76)	–	–
MPA <sub>0</sub> (%)	Baseline MPA	72.2 (0.619)	–	–
MPA <sub>m</sub> (%)	Maximum inhibition of platelet aggregation relative to baseline MPA	21.4 (8.88)	41.4 (33.0)	–
Gamma	Sigmoidicity factor	2.85 (14.1)	–	–
PD <sub>50</sub>	Fraction of platelet bound to give 50% of maximum inhibition	0.478 (15.2)	–	–
	Proportional residual error <sup>c</sup>	28.3% (0.813)		
	Additive residual error(%)	3.27 (15.1)		

<sup>a</sup> Between-patient variability represented as %CV; calculated as %CV = (SQRT(EXP(OMEGA(N))-1))\*100%

<sup>b</sup> Intra-occasion variability (IOV) represented as %CV; estimated from each visit being blocked to provide estimates of IOV; calculated as %CV = (SQRT(EXP(OMEGA(N))-1))\*100%

<sup>c</sup> Proportional residual error represented as %CV; calculated as %CV = SQRT(SIGMA(N))\*100%



**Fig. 10** Relationship between 24-h maximum platelet aggregation and AUC after a single dose of 60 mg prasugrel or 600 mg of clopidogrel, and during daily MD. *Note:* The model-predicted relationship between MPA and active metabolite exposure (AUC) is shown (solid lines: median, shaded areas: 90% prediction interval). Model-derived estimates (empirical Bayes post hoc) at the 24-h postdose sample for the individual study subjects are plotted for prasugrel (open circles) and clopidogrel (closed circles)

シグモイド Emax モデルの式  $E = E_{max} \cdot [Df]^{\gamma} / ((IC_{50})^{\gamma} + [Df]^{\gamma})$

$MPA = MPA_0 - [((MPA_0 - MPAm) \cdot (1 - P)^{\gamma}) / ((1 - P)^{\gamma} + PD_{50}^{\gamma})]$  (p.599 式2)

Table.4 のパラメータを代入して MPA が求まる。

#### 治療濃度

白人プラスグレル 60mg 投与; 活性代謝物の  $AUC = 486 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$  (審査報告 p.41)  $= 486 / 410 = 1.18 \mu \text{ M} \cdot \text{h}$

日本人 20mg は  $AUC = 367 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$  (審査報告 p.38)  $= 367 / 410 = 0.89 \mu \text{ M} \cdot \text{h}$

#### 負荷投与

##### 【プラスグレル】

Fig.10 よりシグモイド曲線はほぼプラトーになっており、プラスグレルの有効血中濃度で効果は最大になっている。60mg1回投与でほぼ効果を発揮している。PD50 が  $0.5 \mu \text{ M} \cdot \text{hr}$  あたりで、プラスグレルの曲線部分の左端になり、日本人用量でもほぼ、効果は海外用量と同等に出ていると思われる。しかし、海外用量で解析したデータのため、日本用量に外挿できないのではないかという意見もあった。

##### 【クロピドグレル】

シグモイド曲線の傾きが大きく変化する部分に濃度範囲があり、投与初期で効果不足がある可能性がある。維持量; プラスグレル、クロピドグレルともに曲線の傾きが大きくなっており、いずれの薬剤も血中濃度の変化によって効果が変動する可能性がある。ただし、クロピドグレルの方がプラスグレルと比較して変化率が大きい傾向にあると考えられる。PD パラメータにはプラスグレルの場合と大きな差異は認められない。生成される活性代謝物濃度が低いことに起因して、効果の発現領域が低めになっていると考察できる。

活性代謝物が不可逆的に阻害することから、活性代謝物の体内動態(時間推移)に並行的に効果は推移しな

い。

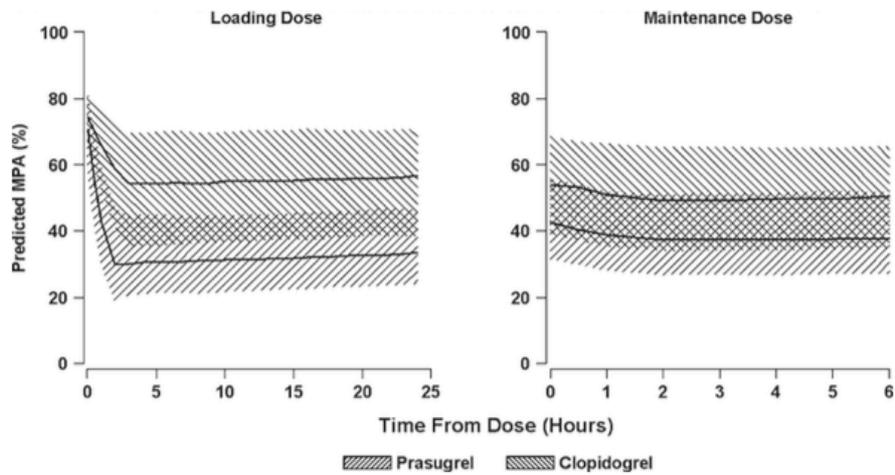


Fig. 9 Predicted maximal platelet aggregation (MPA)-time profiles of active metabolite after a 60 mg LD and during 10 mg MD of prasugrel, or after a 600 mg LD and during 75 mg MD of clopidogrel

Fig.9 の負荷投与のグラフから、初回の Loading dose 投与後は MPA は血中濃度に関係なく継続することが示唆されている。また Fig10 の結果から、肝機能、腎機能で AUC が変化したとしても MPA に与える影響については小さいことが予測される。腎機能低下時にプラスグレルの AUC が低下するにもかかわらず MPA の変化が生じない理由が上記のことから説明される。

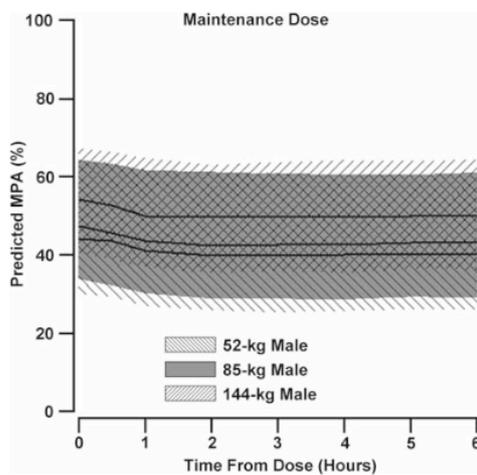


Fig. 11 Predicted effect of body weight on maximum platelet aggregation during MD. Note: Designated regions represent 90% prediction intervals based on 1000 simulation replicates from the final population PK/PD model for 52 kg, 85 kg, and 144 kg subjects receiving prasugrel 10mg maintenance dose

Fig.11 から体重で MPA の低下度に幅があるので、低体重には注意をする必要があると考えられる。

## 文献評価シート

論文名: Efficacy and Safety of Adjusted-Dose Prasugrel Compared With Clopidogrel in Japanese Patients With Acute Coronary Syndrome, Circulation Journal. 2014;78:1684-1692

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
<b>Introduction</b>		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	P1685 Methods の前
Introduction の限界点 この試験は TRITON-TIMI38 が先行研究としてあり、それを日本で検証した試験。 クロピドグレルは国外と国内で同用量(75mg/day)であるのに対してプラスグレルは用量が異なる試験である。 (TRITON-TIMI38 LD/60mg MD/10mg)		

Method	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	■Y □N □NA	P1685 Study design •randomized •double-blind •double-dummy •parallel-group •162centers(多施設)
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。  除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。	■Y □N □NA	Patients 項に記載 虚血性脳卒中/TIA の既往歴は除外されているが、結果に影響を与えるものでないのか不明 75 歳以上の高齢者の組み入れ率が低いのは？ (出血のリスク大の患者組み入れ)
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。  用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか 測定法: (例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集: (例) 前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か	■Y □N □NA	Treatments 項に記載 併用薬などについては、もう少し記載があっても良いのではないか。 特に試験結果に影響を与える併用薬 (ACE-I、ARB、スタチン、PPI 等) について
4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか	■Y □N □NA	Efficacy, Safty 項に記載 Efficacy: 24 週での MACE 発生率 有効性の主要エンドポイントでは虚血性脳卒中以外の脳卒中は除外されているが、結果に影響を与えるものでないのか不明 Safety:

		最終投与から2週間以内に起こった CABG に関連したものではない出血イベントの発生率
5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	■Y □N □NA	疾患については、Patients 項で心筋バイオマーカーの上昇、T 波陰転 $\geq$ 3mm、ST 上昇 $\geq$ 1mm を挙げているがこれらは診断についてであり、TIMI リスクスコアなどを加えても良かったのではないか。
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	
7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 $\alpha$ 、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側(片側)検定についての記載を含む。	■Y □N □NA	Statistical Analysis 症例数: MACE15%減少を見積もって各群 600 名と設定 8 割の確率で、HR<1.0 を満たすことを表している ※MACE15%減少は、先行研究(TRITON-TIMI38 を参考に設定)
8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。	□Y □N ■NA	
9. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	■Y □N □NA	double-blind と記載 試験薬をどう blind したかについての記載はないものの同一剤形だから記載なしでも問題なしか。 Statistical analysis 項に Committee を設置し評価。研究支援者(スポンサー)とは独立、blind で評価しているとある。
10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	■Y □N □NA	Statistical Analysis Cox 比例ハザード
11. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	P1684 Financial Support この研究は第一三共株式会社による支援を受けたとある(具体的な支援内容に関する記載はない)
<p>Method の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目を 24 週時点としたのは期間として十分と言えない可能性もあるのではないか。(ただし結果を見る限りでは早期における MACE 発生率の差がそのまま期間を延ばしても反映しているようになっている)</li> <li>・ITT 解析ではなく、FAS 解析となっている。</li> <li>・MACE15%減少とした根拠(意義)に関する明記が不明瞭。</li> <li>・有意差や非劣性を検証するデザインではなく、傾向をみる試験デザインであること</li> </ul>		

<b>Results</b>		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受け	■Y □N □NA	P1686 Figure1

<p>た人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む</p>		
<p>13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Figure1 より、 Prasugrel 群： 183/685(26.7%)脱落 Clopidogrel 群： 190/678(28.0%)脱落</p> <p>しかし解析には含まれているため、結果の解釈には大きな影響を与えないのではないかと。 脱落の割合が多いので、両群の患者背景にずれが生じている可能性は否定できない</p>
<p>14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>2010年12月～ 2012年6月との記載があるものの時点かは不明 ただし終了は2012年6月か。</p>
<p>16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p> <p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Table1</p>
<p>17. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。</p> <p>平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>19. 解析で得られるP値が記載されているか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>出血イベントは安全性評価項目でもあるが、Bleeding Events 項および Table3 にある。それ以外の副作用詳細は TableS1 に記載。supplementary Files になっている。</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stent type による DAPT 推奨期間が異なるため、Bare metal が半数程度あることを考慮するとむしろ治療期間が長いのではないかと</li> <li>イベント発生の大部分が 14 日以内であり、薬剤以外の影響の可能性もある(先行試験では STEMI が 25%だが、本試験では 50%程度)</li> <li>イベント発生のリスクが初期と後期で比較すると大きな違いがあり、同じ試験として検討するのはあまり相応しくないのではないかと。</li> </ul>		

Discussion		
21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的に有意差あり(なし)が、実臨床的な差としても有用(無用)であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
23. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Study Limitation 項があり (それ以外にも Discussion 内で記述あり)
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
Discussion の限界点 <ul style="list-style-type: none"> <li>過去の試験に基づき患者組み入れ数を決め試験を行っている中で HR が1をまたぐ結果となっている。患者背景、用量も異なることから TRITON-TIMI38 の結果と同様と本当に言えるか。</li> <li>臨床的意義についての言及が少ない(TRITON-TIMI38 との比較についての言及がほとんど)。</li> <li>統計評価が殆どされていない。</li> <li>先行試験と比べ、組み入れ基準、効果の主要エンドポイントに違いがある理由、影響についての言及が不十分。</li> <li>-組み入れ基準: 先行試験では、病的頭蓋内所見の既往歴だが、本試験では虚血性脳卒中、TIA は除外</li> <li>-Primary endpoint: 先行試験では非致死性脳卒中だが、本試験では非致死性虚血性脳卒中のみ先行試験で、本薬はクロピドグレルト比較し虚血性イベントは少なかったが、出血イベントが多かったこと、脳卒中/TIA の既往歴では出血のリスクがさらに高かったことを踏まえると、本試験で脳卒中/TIA の既往歴を除外したのは、最初から本試験の有効性を担保するための策とも思える。</li> </ul>		

Y: はい、N: いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

#### < 試験結果 >

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 64	b 621	(a+b) 685
対照群	c 80	d 598	(c+d) 678
	(a+c) 144	(b+d) 1219	1363

#### < 結果の評価 >

介入群の発生率: $a/(a+b)=0.093$	9.3% = EER
対照群の発生率: $c/(c+d)=0.118$	11.8% = CER
RR(相対リスク) = $EER/CER=0.788$	
RR < 1: 介入群の方が効果大 RR > 1: 介入群の方が効果が劣る(害がある)	
RRR(相対リスク減少率) = $1-RR$ 21.2%	
ARR(絶対リスク減少率) = $CER-EER=2.5\%(0.025)$	
NNT(治療必要数) = $1/ARR=40$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)	
④NNT は必ず追跡期間を併記(追跡期間により結果が変わるため)	
40(24 週目までの MACE)	
NNT2 桁で有用性あり 1 桁でかなり効果期待できる	

# 審議結果報告書評価シート

医薬品名：エフィエント錠 3.75 mg、同 5 mg

平成 26 年 2 月 3 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
申請者：第一三共株式会社

## <承認審査の評価>

審議結果報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審議結果報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を却下している点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「文献評価した臨床試験の追加情報から気になる点」、「申請者の見解に対して機構も強く言及していない点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

## 1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

(「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。)

申請者 p76-

今ある治療法の欠点を補うものである。

チクロピジンとは血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症及び重篤な肝障害という重大な副作用発現がある。

クロピドグレルの問題点として、下記が挙げられる。

- ・ 投与から血小板凝集抑制作用の発現までに時間を要する
- ・ クロピドグレルではCYP2C19の活性により薬効が変動することが示唆されている

プラスグレルはクロピドグレルと比べてより速い効果発現が得られること、プア・レスポonderが少ないことが挙げられ、また副作用はクロピドグレルと同程度であり、投与早期の心血管系イベント抑制効果がクロピドグレルより高く、抑制効果が投与期間にわたって安定して得られることが示唆される。

従ってクロピドグレルと比較して優れた治療を提供するものと考ええる。

機構

- ・ 国内第Ⅲ相ACS-PCIの副次評価項目から投与3日以内のイベントについての評価は十分な検出力が確保されたデザインではなかったため臨床的有用性を主張する根拠はない。血小板凝集能に関する検査結果から心血管イベントの抑制等の臨床的有効性を推定することができる根拠はなく、クロピドグレルより効果発現が早く、PCI施行時に確実な凝集抑制が得られるという推定は限界がある。
- ・ プア・レスポonderが少ないという利点の理論は理解できるが、本薬とクロピドグレルの差が臨床的に意味のある差かどうかは示されていない。
- ・ PCIが適用されるACS患者において、クロピドグレルと同程度の有効性を示し、同程度の安全性を有するものと推定されるが、優劣をつけることは困難。

上記から、現時点ではクロピドグレルと並ぶ選択肢の一つとして提供する意義のある薬剤と考ええる。

意見(審議結果報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目)

- ・ 機構の見解と同様に選択肢の 1 つと考える。概ね機構の見解は妥当と考えるが、海外臨床試験の成績や海外で既に使用経験もあることから有効性、安全性も予測が可能とした点や、日本人用量に減量し、幅広い患者層への適応の是非についてはもう少し議論しても良かったのではないかと。
- ・ 脳梗塞やTIAの既往のある患者を国内第Ⅲ相試験の組み入れ時に除外しているため、本薬剤の臨床的位置づけは脳梗塞やTIAの既往のある患者を除いてMACEを予防することが期待される医薬品である。

## 2. 有効性

申請者 P77-	<ul style="list-style-type: none"><li>海外では主要評価項目(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中)で優越性がみられたが、国内第Ⅲ相試験では24週にかけてのHRの点推定値が1を下回る。海外臨床試験の結果も踏まえると日本人においても本薬により十分な有効性を得られることが確認できた。</li></ul>
機構 P78-	<ul style="list-style-type: none"><li>実施可能性上の問題から有効性の検証が可能な症例数で国内第Ⅲ相ACS-PCI対象試験を実施しなかったため、クロピドグレルと本薬の有効性を比較することには限界がある。</li><li>海外では有効性に関してクロピドグレルに対する本薬の優越性が示されたが、当該試験での本薬の検討用量が異なるため、日本人においても本薬とクロピドグレルの有効性は同様に現れるとは言えない。</li><li>PRU値などの検査結果から心血管イベントの抑制等の臨床的な有効性を推定することができる根拠がない。</li></ul>
P81-	<ul style="list-style-type: none"><li>海外と投与量が異なる試験デザイン、有効性評価項目における相違があることから、両試験で示されている有効性が同程度と結論づけることはできないが、MACE1及び各心血管イベントの発現割合などが同様の傾向を示していることから、少なくともクロピドグレルと同程度の有効性が期待されるものと考ええる。</li></ul>
意見(機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等に着目)	
<ul style="list-style-type: none"><li>機構は有効性の検証が可能な試験デザインではないためクロピドグレルとの比較に限界があり、クロピドグレルより有効とはいえないが、結果が海外と同様の傾向を示していることから、少なくとも同程度の有効性は期待できると述べている。しかし、海外試験と投与量が異なり、試験デザインは優越性試験ではないことから、海外と同様に統計的有意差を以って有効性が示された訳でもない。また、非劣性試験でもないため、クロピドグレルと効果が劣らないとも言えない。そのため、十分な効果が見込めない可能性も考えられる。</li><li>クロピドグレルを超えるメリットを証明するのであれば、PCI施行前6時間を境にしたプラスグレルの効果、プア・レスポonderに対するプラスグレルの効果を臨床試験で示す必要があったと考える。これらの臨床試験が無い以上、用法用量が異なれば別の薬剤のようなもので、選択肢にはなりうるかもしれないが、クロピドグレルと並んで第一選択とはならないだろう。クロピドグレルの効果が無いと思われる症例で、チクロピジンを使用しづらいなら第二選択として考えてよいかもかもしれない。</li><li>イベントの出現頻度がPCI施行後の急性期とその後の長期での期間ではイベントの出現率に大きな違いがあり、これを全てまとめて一つの試験として行うことについて問題はないのか。PCI施行後の急性期とその後の時期で別に試験を行う必要性も含めて検証が必要であると考えられる。</li></ul>	

## 4. 用法用量について

薬物動態及び薬力学の国内外差について p52-	
申請者	海外臨床試験で示されたものを利用できる。 日本での用量設定(20/3.75)では海外用量(60/10)よりもIPAは低い傾向にある(引用試験は不明)が、欧米人にクロピドグレル300/75を曝露した場合と比較して高いことから欧米人と同様の有効性を発現するに足りるIPAを示している。
機構	外国人と日本人でPKPDが異なり、用量設定も異なることから、海外臨床試験成績の利用の妥当性について、クロピドグレルと本薬のIPAの相対的な順序関係のみから説明することは困難。
意見	

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧米人(用量60/10)のIPAと比較して日本人(用量20/3.75)のIPAが低い傾向があることを申請者は認識しており、その点が臨床効果にどの程度影響するか否かについての議論が不十分である。</li> <li>・ 国内第Ⅲ試験の結果から、プラスグレルのIPAが海外試験と異なることの影響がないことを示せてはいないと考えられる。</li> </ul>
国内第Ⅱ相試験での用量設定について(初期投与量20+3.75及び20+5) p83-
<p>申請者</p> <p>まず、海外H7T-EW-TAAD STUDYや海外ACS第Ⅲ相の出血リスクを踏まえて国内で待機的PCI対象臨床薬理試験の検討用量決定。その試験でのIPAの比較からクロピドグレルより優れた抑制効果と出血リスクを考慮して用量を設定した。</p>
<p>機構</p> <p>有効性の指標はIPAを含めて確立していない。しかし、現時点では臨床試験の実施可能性を考慮すると薬力学マーカーを参考として用法用量を選択せざるを得ない点は理解できる。</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床試験のエンドポイントはほとんどが初期に発生しているため、初期負荷用量投与4時間後のIPAでの海外試験との差異が有効性に影響する可能性は大いにあると考えられる。海外臨床試験での有効性が認められたことを利用することはやはり限界があるのではないか。</li> <li>・ 今回の臨床試験では有効性を示せなかったことから、用量設定に問題があった可能性も考えられる。実施可能性上の問題から必要症例数を集められなかったため、用量設定に問題があったかどうかは不明であり、しかし日本人用量として妥当である可能性もあり、今後も検討が必要な薬剤である。</li> <li>・ 機構の見解のとおり、サロゲートマーカーを利用し用法用量設定試験の用量を設定することはやむを得ないと考える。しかし真のエンドポイントを検証できている訳ではないという認識が必要と考える。企業はクロピドグレルより優れていると主張しながらも、日本人用量の設定ではクロピドグレルのサロゲートマーカー値を参考にしながら減量している。国内臨床試験成績からも、本薬の有効性はクロピドグレルと同様の傾向を示したとしか言えない。</li> </ul>

### 3. 安全性

① 出血リスクについて p97-
<p>申請者</p> <p>クロピドグレルと同程度。外的要因により発生した出血性イベントについて、小出血の発現割合がクロピドグレルより高いが、穿刺部位出血が多く、適切に処置すれば服用継続可能であり、臨床的に重要な出血、大出血は同程度。大出血及び小出血の発現割合について、リスク因子別にみると、「低体重(50kg以下)」「75歳以上」「女性」「65歳以上」で高く、特に低体重、高齢者は慎重に投与する必要あり。</p>
<p>機構</p> <p>出血性イベントの発現状況は、臨床的に受け入れられる範囲内。しかし、穿刺部位出血が多かったことは軽視すべきではない。</p>
② 体重50kg以下の患者について p100-
<p>申請者</p> <p>国内第Ⅲ相ACS-PCI試験においては差がないが、国内第Ⅲ相待機的PCI試験では、50kg未満のサブグループではクロピドグレル群と比較して本薬群で出血の発現割合が高い傾向にあった。主要エンドポイントの発現割合はクロピドグレル群と同程度と判断し、PCI合併症を含めた外的要因による出血に対処すれば本薬の有用性はあると考えた。従って体重50kg以下の患者での本薬の投与量の調節の必要性は小さいと考えた。</p>
<p>機構</p> <p>国内Ⅲ相ACS-PCI試験の体重50kg以下の被験者において開始後4日目以降の大出血・小出血が本薬群のみで認められ、1例は脳幹出血で死亡に至ったことは留意すべき。国内第Ⅲ相待機的PCI試験で出血が多い傾向も、体重50kg以下で本薬投与時の出血リスクが高いことを示唆する。安全性への懸念があり、本薬の有用性がほかの患者での使用を下回る可能性が否定できない。国内Ⅱ相試験での有効性プロファイル(症例数は少ない)、高齢・低体重患者における20+2.5mg投与群で</p>

の血小板凝集抑制効果のクロピドグレルとの比較も考慮して、20+2.5mg投与の投与が考慮される余地がある。

③ 75歳以上の患者への投与 p104-

国内第Ⅲ相ACS-PCI試験・国内第Ⅲ相待機的PCI試験ともに75歳以上で出血のイベント発現割合は高くなるが、クロピドグレル群の年齢別発現割合と同程度。特に投与後3日以内に多く、小出血が多かった。PCI施行時は十分に観察する必要あり。

機構

国内両試験において海外ACS第Ⅲ相試験と同様に75歳以上の患者での出血イベントは高く、小出血の発現割合がクロピドグレル群よりも高いことが示唆されており、75歳以上の患者の適用の判断は慎重に行うべき。

④ 脳梗塞又はTIAの既往歴のある患者への投与についてp110-

申請者

海外ACS第Ⅲ相試験では脳卒中又はTIAの既往ありの患者は、MACEの発現割合、CABGに関連しない大出血及び小出血の発現割合は本薬で高い傾向があったため、海外では禁忌となっているが、過去に報告されたクロピドグレル投与時の脳梗塞発生率よりも著しく低いことから偶然である可能性が高い。本邦では脳梗塞患者が多く、限られた症例だがクロピドグレルより有用性が劣ることを示唆するデータではないため使用は可能。

機構

国内第Ⅲ相ACS-PCI対象試験では脳梗塞やTIAの既往のある患者は除外されているため十分な情報は得られておらず、また無症候性脳梗塞を有する患者におけるデータは参考とすべきであり有用性を判断することは適切ではない。しかし、国内では海外と異なる用量設定がなされており、海外臨床試験と異なるベネフィット・リスクのバランスを取り得るものと考えられるため、海外と同様に投与対象から外すことは適切とまでは言い切れない。

⑤ CABGを施行予定の患者における対応、侵襲的手技(手術)前の休薬期間 p113-

申請者

国内臨床試験ではCABG施行被験者が少なく、安全性を評価することは困難であったが、集計可能な期間でのCABGに関連した出血イベントの割合はクロピドグレルと同程度。しかし、CABG施行被験者で大出血が発生する可能性も報告されており、米国添付文書も踏まえて7日間以上の休薬期間が必要。

機構 p114、116

国内のCABG施行例は少数ではあったが、最終投与後14日以内にCABGが施行された症例では大出血及び小出血が効率に発現したことからCABG予定患者での注意喚起、及び休薬期間を規定する必要がある。投与中にCAG,PCIを実施する症例は高頻度に生じることが想定され、侵襲的手技に伴う出血がクロピドグレル群より多かったことは重視すべき。血小板抑制が問題となる手術の場合に7日以上前に投与中止と判断できる根拠はなく、クロピドグレルと同様に14日以上と規定することが妥当と判断する。

⑥ 本薬と抗凝固薬の併用、血小板凝集抑制作用を有する薬剤や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について p116-

申請者

抗凝固薬との併用について、国内第Ⅲ相試験、海外ACS第Ⅲ相試験では抗凝固剤を併用禁忌としていた。海外添付文書では経口抗凝固剤との併用投与により出血リスクが高まる可能性に関する記載はあるものの、用量調節は不要とされている。

機構

抗凝固剤との、アスピリン及び本薬の3剤併用は想定されるが、国内外いずれの臨床試験においても併用は禁止されていたため、臨床試験データが存在しない。併用可能な形で提供する必要があるものの、3剤併用の安全性(特に出血リスク)についての情報収集が必須。

⑦ 血栓性血小板減少性紫斑病、血球系の異常の発現リスク及び本薬投与中の血液検査モニタリングについて p118-

申請者

国内第Ⅲ相試験でTTPは認められなかったが貧血、白血球減少、好中球減少、汎血球減少、肝機能障害はいずれも投与8週以内に多く発現。海外市販後調査では、本薬との因果関係を否定できない重篤なTTPが22例報告されている。詳細情報が不足している症例が多いものの、投与開始から2か月以内に発現された症例も報告されている。以上から、「TTP等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2か月間は2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること」と記載。

機構

他のチエノピリジン系の抗血小板薬に共通してみられるような有害事象が認められており、特に国内臨床試験でも発現し、好中球減少により投与中止に至った症例もみられたことには留意すべき。TTPについても海外で報告されていることは注意。クロピドグレル群より高い傾向はみられないものの、少なくとも同程度であったこと、投与8週以内に発現割合が高かったことから、クロピドグレルと同様、投与開始後2か月間は2週間に1回の血液検査等の実施を考慮するよう、規定することが必要。

意見(機構と申請者間でのやりとりは必要十分であったか、また機構の評価は妥当であったか、検討が不足していると思われる点がないか等に着目)

- ・ 機構と同様に脳梗塞・TIA既往患者が除かれている点は注意してみる必要がある。
- ・ 手術前の休薬期間について、米国添付文書では7日前としているが、クロピドグレルと同様に14日とした根拠は不明確ではないか。実際は術式を考慮して投与する可能性もあり、PDを考慮したうえで検討する必要がある。

2. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供するよう注意喚起している点など、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な情報があれば挙げておく。

- ・ 脳梗塞・TIA 患者が除かれている点、出血リスク患者(高齢者、低体重患者)に関しての注意喚起
- ・ 初回負荷用量について、投与開始3日後までの出血性イベントの発現が多く、特に PCI 合併症等による出血が大きかったことは重視すべき
- ・ 手術前の休薬期間については検討が必要

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

- ・ 有効性についてはクロピドグレルと少なくとも同程度の有効性を示すことが期待されるとしているが、同等とはいえず、また早期の有効性が示されたともいえないため、詳細は不明である。
- ・ 安全性を考慮して海外承認用量より減量して国内試験を実施しているため、その結果、リスク、ベネフィットの差が小さくなっている感はあるが、機構の述べている通り、クロピドグレルと同等とは言えないものの、傾向は示されていると考えて問題ないと思われる。
- ・ クロピドグレルという他の選択肢もあるため、高齢者や低体重などの出血リスクの高い患者や脳梗塞・TIA 既往患者へは使用をさけるべきと思われる。

## エフィエント錠のパフレット評価

引用:EFT1L01101-ODT(2014年5月印刷)

企業パンフレットの記述においてPMDAが作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード(以下、PC)をもとに記載内容を評価する。PCに逸脱する内容があるときにはPCの逸脱する項目(番号)についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1)効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2)有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴(特性)のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3)有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4)他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5)他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6)例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7)誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8)品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称(販売名)、薬効分類名(製品タイトル)、規制区分、一般的名称、薬価基準記載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9)プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの記載内容(ページ)	意見・評価 (審査報告書の内容、PCから検討)
3頁 試験概要 国内第Ⅲ相 ACS-PCI 対象試験と国内第Ⅲ相待機的 PCI 対象試験の内容が併記されている	1. 試験デザインや主要評価項目の記載はあるが、試験の患者背景が具体的ではない。 審査報告 p.64 では除外基準として脳梗塞症、TIA の合併または既往、重度の肝障害、重度の腎障害、血小板凝集抑制作用または抗凝固作用を有し、かつ出血を助長するおそれのある薬剤を使用している患者を除外している。 試験の患者集団の特徴は臨床で使用する患者と比較する上で重要な情報と思われるので、記載があったほうがより良いのではないかと。 2. 審査報告 P.82 にもあるように、2試験ともに被験者数は限られているため、主要評価項目について統計的な検証はできていないことが明記されていたほうが良いのではないかと。 3. 対象患者の違う別の2試験を同時に並列に記載することで、各試験デザイン・方法の不十分さを補い、全般的には幅広い患者層(ACS、SA、OMI 患者)へ使用可能であることを主張しているようにも

	<p>感じる。</p> <p>特に待機的 PCI 対象試験については海外での有効性の検証試験もなく、本試験はクロピドグレル群との比較解析を実施していないことが明確に書かれておらず、分かりにくい。(クロピドグレルが参照薬とは記載されている)</p>
<p>4 頁「エフィエントは PCI 後早期から優れた心血管イベント抑制を示します」</p> <p>6 頁「エフィエントは早期から血小板凝集抑制作用を示します」</p> <p>の「早期から」という記載について</p>	<p>審査報告の本薬の臨床的位置付けにおいても、P.77 のように「クロピドグレル群と比較して本薬群で投与早期のイベント抑制効果が確認できた」と企業は主張しているが、PMDA からは「副次的な検討結果である投与3日以内のイベントについての結果からの推定であることから、・・・臨床的有用性を主張するに十分な根拠があるとは言えない」とある。</p> <p>また、P.78 には「申請者は、本薬はクロピドグレルより効果の発現が早く、PCI 施行時に確実な血小板凝集抑制効果を有する旨主張しているが、本薬の PRU 値等の血小板凝集能に関する検査結果から心血管イベントの抑制等の臨床的な有効性を推定することができる根拠はなく・・・」とあり、「早期から」という記載については問題があると考ええる。</p> <p>(2)の有効性について誤解を招く表現に抵触するのではないか。</p>
<p>5 頁 主要心血管イベントの累積発現率のグラフ(ACS-PCI 対象試験、待機的 PCI 対象試験)</p>	<p>待機的 PCI 対象試験についてはプラスグレル群のみの記載。(試験当時、クロピドグレルに待機的 PCI 対象患者に対する適応がなかったため、両群の記載ができなかったのか？あえて、当該試験ではクロピドグレル群の発現率が 6.7%と低めのため、プラスグレル群のみにしたのかは不明)</p>
<p>6 頁「エフィエントは早期から血小板凝集抑制作用を示します」</p>	<p>血小板凝集抑制作用は薬力学的マーカーであり、臨床での有用性は不十分であり、用量選択としての指標として薬力学的マーカーを利用することは有用と考えるが、パンフレット内において、有効性についての表記であるならば、(2)の有効性について誤解を招く表現に抵触すると考える。</p> <p>審査報告 P.84 にも「真のエンドポイントを評価する臨床試験の実施可能性を考慮すると、現時点では、血小板凝集抑制作用を評価する薬力学的マーカーを参考として用法・用量を選択せざる得ない点は理解できる」と記載あり。</p>
<p>7 頁「血小板凝集能の推移(PRU 値)」</p> <p>(ACS-PCI 対象試験、待機的 PCI 対象試験)</p>	<p>ACS-PCI 対象試験では、論文(Circ J 2014; 78: 2926 - 2934)にも審査報告書にも記載がないグラフ。内容については、審査報告 P.77 に文章として「本薬群の PRU 値は初回負荷用量投与 2～4 時間後から低下する一方、クロピドグレル群の・・・投与 2～4 時間後にはほとんど低下しなかった」と記載はあるが、PMDA の見解としては、クロピドグレルと比べてプア・レスポonderが少ないことについては、「そのよう</p>

	<p>な本薬とクロピドグレルとの差が ACS 患者にとって、臨床的な意味のある効果の差となるのかは、これまでにいずれの臨床試験成績でも示されていない」とあり、</p> <p>(2)有効性については、誇大な表現または誤解を招く表示・表現に該当するのではないか。</p>
8 頁「エフィエントは、CYP2C19 遺伝子多型の有無に関わらず、安定した血小板凝集抑制作用を示します」	
9 頁「CYP2C19 遺伝子多型の表現型別 PRU 値」(ACS-PCI 対象試験、待機的 PCI 対象試験)	<p>審査報告では P.77 の本文に内容は記載されているが、ACS-PCI 対象試験では、論文(Circ J 2014; 78: 2926 - 2934)にも審査報告書にも記載がないグラフであり、審査報告書内で PMDA の見解すらない。臨床的な有用性が不明である。</p>
10 頁「エフィエントの大出血、小出血及びその他の臨床的な重要な出血の発現率は、PRASFIT-ACS では、9.6%、PRASFIT-Elective では 5.4%でした」	<p>比較対照がなく本薬の出血の発現率の数値のみ。あまり出血率が高くないと言いたいかのようにも解釈される文章。</p>
11 頁「出血性イベントの発現率のグラフ」(ACS-PCI 対象試験、待機的 PCI 対象試験)	<p>出血性イベントについて、全ての項目は載せていない。(全出血イベントやその他の出血)</p> <p>審査報告でも ACS-PCI 試験における本薬群での PCI の合併症に伴う出血性イベントの発現割合が高かったことを踏まえた注意喚起が必要と指摘されているが、パンフレット内には特段の記載はない。(PCI の合併症による出血の発現率は記載されている)</p> <p>有効性に比べて圧倒的に安全性についての記載が少ない。(3)の「有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する」に抵触する。</p> <p>出血リスクに該当する事項はかなりあるのに全く記載がない。(脳梗塞/TIA の既往、低体重、高齢、腎機能、肝機能、抗凝固薬との併用等)</p>
表紙 「GO TO NEXT STAGE」の記載について	<p>企業としては審査報告内でもクロピドグレルより優れていると主張していたが、日本人用量での臨床試験ではクロピドグレルとの有効性の検証する試験は実施できなかったことから、クロピドグレルと有効性、安全性はほぼ同じ方向性が示せたとしか言えていない。</p> <p>日本人用量に減量しても出血リスクはクロピドグレルより軽減できているとは言えず、幅広い患者へ使用するには注意が必要。</p>

本薬の臨床的位置付けについても、PMDA、専門委員ともに「本薬はクロピドグレルと少なくとも同程度の有効性」「選択肢の一つ」との位置付けから、表紙の「GO TO NEXT STAGE」は言い過ぎ。  
プロモーションコード(2)または(7)に該当