

プラビックス[®]錠 25mg
プラビックス[®]錠 75mg
(硫酸クロピドグレル)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は第一製薬株式会社及びサノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

本製品は 2006 年 3 月 1 日にサノフィ・アベンティス株式会社に承継されたことから、本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ・アベンティス株式会社に移管されております。

第一製薬株式会社
サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社

1.4 特許状況

1.4 特許狀況

1.5 起原又は発見の経緯及び 開発の経緯

1.5 起原または発見の経緯および開発の経緯

《1》はじめに

硫酸クロピドグレルはフランス、サノフィ社（現、サノフィ・サンテラボ社）で創製されたチエノピリジン骨格を有する抗血小板薬であり、本薬（75 mg 投与）はすでに世界各国で効能・効果として「最近発症した心筋梗塞症、最近発症した虚血性脳血管障害、もしくは末梢動脈疾患」、追加効能・効果として「急性冠症候群」がそれぞれ承認されている。

わが国においては品質に関連した試験、非臨床試験を追加し、虚血性脳血管障害、心筋梗塞症などを対象として臨床試験を進めてきた。虚血性脳血管障害において本薬（75 mg 投与）は塩酸チクロピジンの承認用量である 200 mg と同程度の血管性事故（脳梗塞症、心筋梗塞症、その他の血管死など）のリスク低減効果および有意に優る安全性が認められ、臨床的意義の高い薬剤と評価したことから、本薬の 75 mg 錠について「虚血性脳血管障害に伴う血管性事故のリスク低減」を効能・効果として、原薬の輸入はサノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社が、製剤の製造は第一製薬株式会社がそれぞれ 2004 年 2 月 24 日に承認申請を行った。その後審査の過程で申請用法・用量に「年齢、体重、症状により 50mg を投与する」の追加が必要と考えられたため、第一製薬株式会社が低含量製剤である 25 mg 錠の承認申請を行うものである。

《2》起原または発見の経緯

近年、わが国では食生活の欧米化および人口の高齢化が急速に進み、動脈硬化性疾患（脳梗塞症、心筋梗塞症、末梢動脈硬化性疾患など）が増加している。アスピリンや塩酸チクロピジンなどの抗血小板薬は、動脈硬化に基づく血管性事故の発現リスクを低減する薬剤として、これら疾患の既往を有する患者に広く使用されている¹⁻⁶⁾。アスピリンは、胃腸障害など、消化器系副作用の出現頻度が高く、また、血小板凝集抑制作用と同時に抗血小板作用を有する生体内物質の産生を阻害するというアスピリンジレンマや不応例の問題を有していた⁷⁻¹⁰⁾。また、塩酸チクロピジンは、国内外の大規模臨床試験でアスピリンよりも有効性に優れるとの成績が報告され¹¹⁻¹⁴⁾、汎用されている抗血小板薬の一つであるものの、まれに血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害などの重篤な副作用を発現することから、より安全性が高い薬剤の登場が望まれていた⁵⁾。

1984 年塩酸チクロピジン原薬の製造元であるサノフィ社は、塩酸チクロピジンと同様にチエノピリジン骨格を有する化合物の中で、塩酸チクロピジンにカルボキシメチル基を導入した PCR4099（ラセミ体）が、塩酸チクロピジンよりも強力な血小板凝集抑制作用を示すことを発見した^{15,16)}。1987 年に PCR4099 の光学分割が可能になり、S 異性体にのみ

活性があることを見出し、SR25990C（硫酸クロピドグレル）として改めて開発を進めた（図 1.5-1）¹⁷⁾。



図 1.5-1 塩酸チクロピジン（左図）および硫酸クロピドグレル（右図）の構造式

非臨床試験において硫酸クロピドグレルは、塩酸チクロピジンと同様に、*in vitro* では血小板凝集抑制作用を発現せず、経口投与により小腸から吸収された後、肝臓で代謝を受けて生成する活性代謝物が血小板凝集抑制作用を発現することが明らかになった¹⁷⁾。両剤の活性代謝物は類似の構造を有しており、いずれも血小板の ADP 受容体に作用することにより薬効を発現するものと考えられている^{18,19)}。硫酸クロピドグレルは、塩酸チクロピジンより強力な薬効を示す一方、毒性において塩酸チクロピジンより高用量で、塩酸チクロピジンと同程度の毒性所見を示したことから、安全域の広い薬剤であると推察された。

1992 年サノフィ社は、欧米において約 20000 例の動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害、心筋梗塞症、末梢動脈硬化性疾患）を対象として、アスピリンを対照薬とした第Ⅲ相試験（CAPRIE 試験）を実施し、アスピリンに有意に優る血管性事故の減少効果と同程度の安全性を確認した。1997 年サノフィ社は、この成績をもとに世界各国で製造承認申請を行い、硫酸クロピドグレルは、現在米国、欧州を含む 106 の国と地域で承認されている。

19██ 年に、硫酸クロピドグレルに初期開発原薬（Form I）と異なる結晶形（Form II）が発見され、2 種類の結晶多形が存在することが明らかになった（図 1.5-2）。Form II 原薬の製造では、Form II 種晶添加により Form II のみが得られるため、Form I 原薬の製造過程で必要とされる「Form II の混入防止のため製造ラインの隔離」と「粉末 X 線による Form I 固有の規格設定」を必要とせず、製造上の取扱いが容易であることが判明した。このためサノフィ・サンテラボ社は製造上の利便性から、世界各国で Form I 原薬から Form II 原薬への承認事項一部変更申請を行い、多くの国々で Form II 原薬への切り替えがなされている。

以上より、硫酸クロピドグレルは、塩酸チクロピジンと同程度の効果を示す用量を用いることにより、世界的に最も汎用されている抗血小板薬であるアスピリンにも優る有効性と安全性の向上が期待できる薬剤であると評価し、日本国内で開発を進めた。

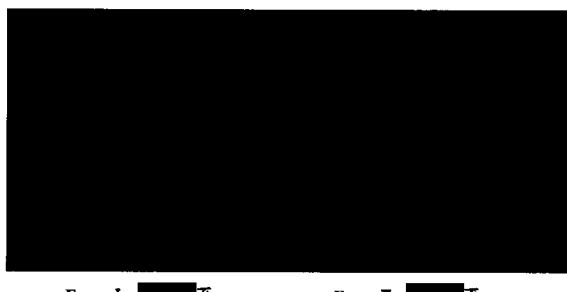


図 1.5-2 硫酸クロピドグレルの結晶多形

《3》国内の開発の経緯

《3.1》硫酸クロピドグレルの開発の経緯

19[■]年にサノフィ社と第一製薬(株)の間で硫酸クロピドグレルの合弁事業が合意され、本邦における硫酸クロピドグレルの開発は、サノフィ社、第一製薬(株)およびサノフィ第一(現、サノフィ・サンテラボ第一製薬(株))の3社で共同して行った。品質および非臨床試験については、サノフィ社が表1.5-1に示す分担で担当し、第一製薬(株)が日本での申請上、不足しているデータを補った。また、国内の臨床試験の実施および申請資料の作成については、第一製薬(株)およびサノフィ第一(株)が共同して行った。サノフィ社が実施した試験については、第一製薬(株)が調査を行い、成績の信頼性を確認した。

表1.5-1 硫酸クロピドグレルの研究開発の業務分担

		サノフィ社	第一製薬(株)	サノフィ第一(株)
品質	物理的化学的性質	◎	○	—
	原薬の規格および試験方法	○	◎	—
	原薬の安定性試験	◎	—	—
	製剤の規格および試験方法	—	◎	—
	製剤の安定性試験	—	◎	—
非臨床	毒性試験など	◎	○	—
	薬理試験など	◎	○	—
	薬物動態試験など	◎	○	—
*臨床	第I相試験など	—	◎	○
	臨床薬理試験など	—	◎	○
	第III相試験	—	◎	○

◎：主担当 ○：副担当

*：国内で実施された臨床試験

《3.1.1》品質に関する研究

19[■]年のForm II原薬の発見後、物理化学的性質の検討、規格及び試験方法の設定を行い、安定性試験を実施した。その結果、Form I原薬とForm II原薬のいずれも、通常の保存条件下、遮光密閉容器中保存で、3年間は安定であることが確認された。

製剤については、Form I原薬を用いた製剤（Form I製剤）の開発に続いて、25mg錠および75mg錠のいずれもForm I製剤と同一の処方、製造方法によるForm II原薬を用いた製剤（Form II製剤）の開発を行った。両含量製剤とともにForm II製剤にはForm I製剤と同一の規格及び試験方法を設定し、安定性試験を実施した。なお、Form II製剤の長期保存試験（25mg錠、75mg錠）は、現在それぞれ[■]カ月、[■]カ月間までの安定性を確認し、36カ月間まで継続実施中である。

Form II製剤（75mg錠）の安定性試験成績のデータパッケージについては、20[■]年[■]月に機構相談を実施した。

【個別相談（医機治発第 ■■号 平成 ■年■月■日 受付番号#■■■）の概略】

..... 添付資料番号 5.4-6

20■年■月に医薬品機構に対して、Form II 製剤による製造承認申請を行うことおよびその際に有効期間を 3 年とするとの妥当性について相談した。

相談の結果、Form I 製剤の長期保存試験 36 カ月、Form I 製剤および Form II 製剤の加速試験 6 カ月の成績で、両製剤間のデータに大きな差がないのであれば、申請時に Form II 製剤の有効期間を 3 年と設定する可能性は否定しないとの見解を得た。

以上のデータから、Form II 原薬を用いた製剤で製造承認申請を行うこととした。

《3.1.2》 非臨床に関する研究

薬理試験

薬理作用については、19■年より薬効を裏付ける薬理試験（ラット、ウサギおよびイヌ）を開始し、*ex vivo* での血小板凝集抑制作用および血栓モデルにおける抗血栓作用、さらに脳梗塞モデルにおける梗塞サイズ縮小効果を確認した。また、安全性薬理試験（マウス、ラット、モルモット、ウサギおよびイヌ）では、硫酸クロピドグレルが臨床において問題となる薬理作用を示す可能性は低いと推察された。

薬物動態試験

吸収・分布・代謝・排泄については、19■年より、ラットおよびヒビにおける吸収・分布・代謝・排泄に関する試験を実施した。

これらの試験成績を検討した結果、硫酸クロピドグレルは、経口投与後、小腸より吸収され、その大部分は加水分解あるいは酸化などの代謝を受け、尿あるいは糞中に排泄されるが、主排泄経路は胆汁を経由する糞中と考えられた。

毒性試験

毒性については、本邦での第 I 相試験開始（19■年）までに、単回投与毒性試験（ラット、マウスおよびヒビ）、反復投与毒性試験（ラットおよびヒビ）、一部の生殖発生毒性試験（ラット受胎能試験およびウサギ胚・胎児試験）、遺伝毒性試験を実施した。これらの試験成績を検討した結果、問題となる所見は認められなかった。

その後、反復投与毒性試験（ラットおよびヒビ）、生殖発生毒性試験（ラット胚・胎児試験およびラット出生前後試験）、がん原性試験（ラットおよびマウス）および抗原性試験（モルモット）を実施した。遺伝毒性試験は、日本のガイドラインに適合させるため、再度実施した。これらの試験成績を検討した結果、安全性上問題となる所見は認められなかった。また、反復投与毒性試験では、類似薬である塩酸チクロピジンと比べ、塩酸チクロピジンの約 4 倍量の硫酸クロピドグレルで塩酸チクロピジンと同程度の毒性所見が認められた。

なお、非臨床研究では、いずれの試験においても Form I 原薬が使用されているが、大部分の試験で溶解して用いているため、結晶形の影響を受けないと考えられた。

以上のように、硫酸クロピドグレルは、塩酸チクロピジンに比べ低用量で同程度の血小板凝集抑制作用および血小板が関与する血栓モデルにおける血栓形成抑制作用を示し、加えて、硫酸クロピドグレルの毒性は、塩酸チクロピジンに比べ高用量で同程度であったことから、有効性、安全性ともに優れた抗血小板薬として、臨床試験を開始した。

《3.1.3》 臨床に関する研究

抗血小板薬の治療目標

虚血性脳血管障害の多くは、動脈硬化に起因する内腔狭窄ならびに血栓形成により発症する。虚血性脳血管障害を経験した患者は、脳梗塞症を再発するのみならず、心筋梗塞症などの血管性事故を発症することが多いことが知られている^{20,21)}。したがって、虚血性脳血管障害に対する抗血小板薬の治療目標は、動脈硬化巣における血小板の活性化を抑制し、血管性事故（血管閉塞性事故による脳梗塞症、心筋梗塞症などの動脈硬化性疾患）をいかに防止するかという点にある。そこで、抗血小板薬の評価には、有効性の主要評価項目として血管性事故の発現率、ならびに生体内における血小板活性化抑制の程度を示す指標として血小板凝集抑制率が用いられている。

治療ガイドラインにおける硫酸クロピドグレルの位置付け

1) 脳卒中治療ガイドライン 添付資料番号 5.4.4-18
平成 15 年 5 月に発表された脳卒中治療ガイドラインでは、非心原性脳梗塞の慢性期における再発予防に対して抗血小板薬の投与が推奨されており（推奨グレード A：行うよう強く勧められる）、欧米ではチクロピジンに代わる、より安全性の高い抗血小板薬として硫酸クロピドグレルが承認されていることが附記されている²²⁻²⁴⁾。

2) 痴呆疾患治療ガイドライン 添付資料番号 5.4.4-17
平成 14 年 8 月に発表された痴呆疾患治療ガイドラインにおいて、脳血管性痴呆の予防的治療対策として、アテローム血栓性脳梗塞の予防が挙げられている。その予防には抗血小板療法が有用であり（お勧め度 A：行うよう強く勧められる）、硫酸クロピドグレル投与も未承認ながら推奨されている^{25,26)}。

表 1.5-2 治療ガイドラインにおける硫酸クロピドグレルの位置付け

	脳卒中治療ガイドライン	痴呆疾患治療ガイドライン
発表時期	2003年5月	2002年8月
策定母体	脳卒中合同ガイドライン委員会	神経疾患治療ガイドライン痴呆小委員会
関係団体	日本脳卒中学会 日本神経学会 日本脳神経外科学会 日本神経治療学会 日本リハビリテーション医学会 厚生労働省 脳梗塞・脳出血・クモ膜下出血の3研究班	日本神経学会 日本精神神経学会 日本老年精神医学会 日本痴呆学会
硫酸クロピドグレルの取扱い	抗血小板薬が脳梗塞慢性期における非心原性脳梗塞の再発予防に対して推奨されており、欧米ではチクロピジンに代わるより安全性の高い抗血小板薬として承認されていることが附記されている。	脳血管性痴呆の予防的治療対策としてのアテローム血栓性脳梗塞の予防の推奨薬として未承認ながら推奨されている。

以上のように、硫酸クロピドグレルは、未承認ながら本邦の医学界で脳梗塞の再発予防において、エビデンスに基づく治療法として広く認知され、その承認が切望されている薬剤である。

参考とした海外臨床試験

.....添付資料番号 5.3.3.2-3、5.3.5.1-6（参考資料）

1992 年に開始された海外の第Ⅱ相試験では、欧米の承認用量である塩酸チクロピジン 500 mg/日の血小板凝集抑制率を標準とし、クロピドグレル (10~100 mg/日) の血小板凝集抑制率における用量反応性が検討された。その結果、クロピドグレルの用量増加 (10~75 mg/日) にともなう血小板凝集抑制率の上昇が認められ、75 mg 群と 100 mg 群でほぼ同程度の効果が認められた。臨床用量としては、塩酸チクロピジン 500 mg 群と同程度の血小板凝集抑制作用および出血時間延長作用が認められた 75 mg/日に設定された²⁷⁾。

1992 年に欧米において開始された第Ⅲ相試験 (CAPRIE 試験) では、世界的に最も汎用されているアスピリンを対照として、19185 例の動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害、心筋梗塞症、末梢動脈硬化性疾患）を対象に、硫酸クロピドグレルの有効性（血管性事故の発現をエンドポイント）および安全性が検討された。その結果、アスピリンを有意に上回る血管性事故の減少効果が認められた（相対的減少率：8.7%）。また、有害事象発現率および重篤な有害事象発現率のいずれにおいても、アスピリンとの差は認められなかった²⁸⁾。

国内と海外の開発手法の違い

海外の硫酸クロピドグレルの開発については、虚血性脳血管障害、心筋梗塞症および末梢動脈硬化性疾患の 3 疾患をまとめて動脈硬化性疾患とした対象で、血管性事故（動脈硬化性疾患）の発現抑制効果が評価された（表 1.5-3）。一方、国内においては海外で実施されているような大規模臨床試験の実施は困難であることから、国内の開発の手法については、少数の症例数で評価するために各疾患に対し個別の臨床試験を実施することにした。

注) 硫酸クロピドグレルの用量については、クロピドグレルの量（硫酸クロピドグレルの約 0.77 倍）として記載した。
なお、塩酸チクロピジンの用量については、塩酸チクロピジンの量で記載した。

表 1.5-3 海外と国内で実施された臨床試験の対象疾患

	海外の臨床試験（2試験）	日本の臨床試験（15試験*）	
脳領域	第II相試験 虚血性脳血管障害** 心筋梗塞症 狭心症 末梢動脈硬化性疾患	脳血栓症 虚血性脳血管障害（脳梗塞症・TIA） 脳梗塞症 脳梗塞症	前期第II相試験 後期第II相試験 臨床薬理試験（2試験：A・B） 第III相試験（2試験：A・B）
心臓領域	第III相試験（CAPRIE試験） 虚血性脳血管障害 心筋梗塞症 心房細動	心筋梗塞症 心筋梗塞症/狭心症 心房細動 心房細動	前期第II相試験（2試験：A・B） 臨床薬理試験（2試験：A・B） 前期第II相試験C 臨床薬理試験C
末梢血管領域	末梢動脈硬化性疾患	慢性動脈閉塞症	前期第II相試験（3試験：A・B・C）

*：国内ではこの他に、慢性腎不全の血液透析患者を対象とした前期第II相試験を実施した。

**：脳梗塞症・TIAを含む。

申請に用いる臨床試験データパッケージの構成

本申請資料として提出する虚血性脳血管障害における臨床試験データパッケージは、健康新成人を対象とした第I相試験成績、薬物動態試験A成績、同等性試験E成績と、虚血性脳血管障害（脳梗塞症）を対象とした臨床薬理試験B成績、第III相試験A成績、第III相試験B成績から構成されている。また、臨床用量設定の参考として前期第II相試験成績、後期第II相試験成績、臨床薬理試験A成績および海外第II相試験成績を、有効性および安全性の参考として海外第III相試験（CAPRIE試験）成績を参考資料とした。

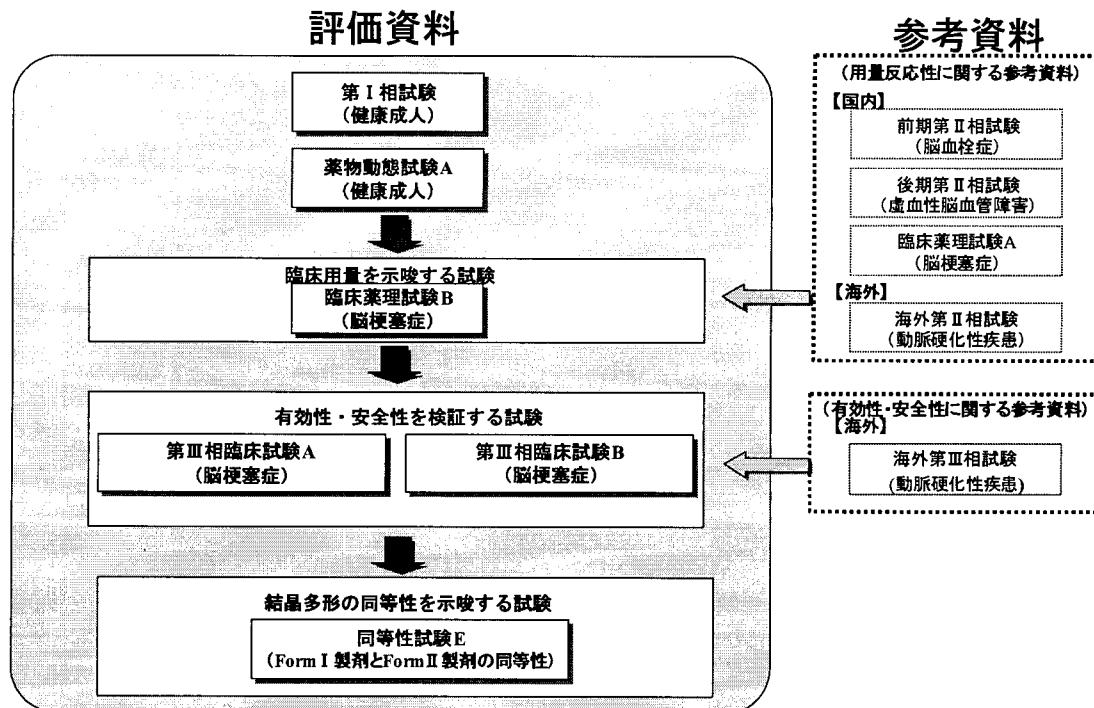


図 1.5-3 硫酸クロピドグレルの申請データパッケージ

Form II 製剤 75 mg 錠と Form II 製剤 25 mg 錠の同等性について

Form II 製剤 75 mg 錠と Form II 製剤 25 mg 錠については、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号）上、製剤の処方変更水準が E 水準であることからヒトでの生物学的同等性試験が必要となっている。しかしながら、図 1.5-4 に示すように、75 mg 錠と 25 mg 錠とも処方および製造方法が Form I 製剤と Form II 製剤で同一であり、Form I 製剤のヒト同等性試験（75 mg 錠と 25 mg 錠）および 75 mg 錠のヒト同等性試験（Form I 製剤と Form II 製剤）で同等性が認められ、かつ Form II 製剤 75 mg 錠と Form II 製剤 25 mg 錠の溶出試験および Form I 製剤 25 mg 錠と Form II 製剤 25 mg 錠の溶出試験で同等性が認められた成績を考慮すると、Form II 製剤のヒト同等性試験（75 mg 錠と 25 mg 錠）を実施しなくとも、Form II 製剤 75 mg 錠と Form II 製剤 25 mg 錠の同等性は推論できると判断した。

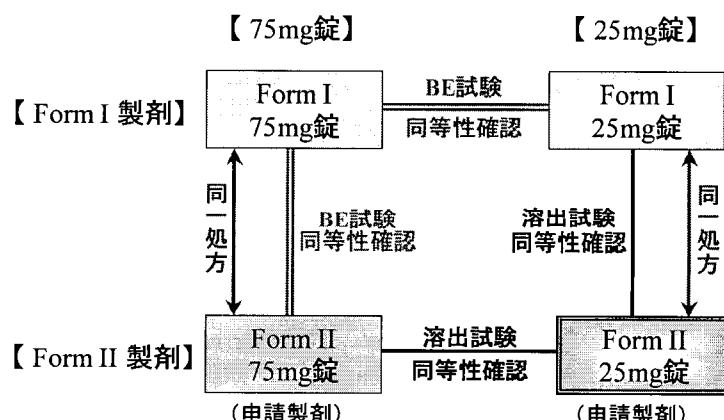


図 1.5-4 75 mg 錠と 25 mg 錠の同等性の概要

«3.2» 国内の臨床試験の経緯

«3.2.1» 健康成人の臨床試験の経緯（19■年～20■年）

(1) 第 I 相試験 添付資料番号 5.3.3.1-1～4

19■年に開始した第 I 相試験では、健康成人男性を対象に単回投与試験（25、50、100、200 および 400 mg、絶食時）、食事の影響試験（400 mg 単回のクロスオーバー）、反復投与試験（10、25、50 および 75 mg/日、絶食時）および食後反復投与試験（50 mg/日、食後）を行い、薬物動態、血小板凝集抑制作用および忍容性を検討した。その結果、薬物動態において、非臨床試験および海外臨床試験成績と同様に、血漿中に未変化体はほとんど認められず、主代謝物 SR26334 が検出された。

単回投与では、血小板凝集抑制率（5 μM ADP）は、200 mg までは用量増加にともない上昇したが、400 mg ではそれ以上の上昇は認められなかった。出血時間は 200 mg 以上の投与量で延長傾向が認められた。

反復投与では、血小板凝集抑制作用は、投与 5 日目でほぼ定常状態となり、最終投与翌日では、10 mg 群、25 mg 群、50 mg 群および 75 mg 群の最終投与翌日の血小板凝集抑制率（5 μM ADP）は、それぞれ 19.3%、35.4%、49.8% および 51.7% と投与量の増加とともに上昇した。出血時間については、25 mg/日以上の投与量で延長傾向が認められ、投与終了 1 週間後には、投与前値に復した²⁹⁾。

単回投与、反復投与とともに、いずれの用量においても忍容性が確認された。

(2) 100 mg/日反復投与試験 [薬物動態試験 A] 添付資料番号 5.3.3.1-5

19■年に健康成人男性を対象として 100 mg/日を 5 日間反復投与し、血小板凝集抑制作用、薬物動態および忍容性の検討を行った。その結果、第 I 相試験（反復投与）における 75 mg 群の成績と比較して、主代謝物 SR26334 の血漿中濃度（AUC_{0-t}）の上昇と出血時間の延長が認められたが、血小板凝集抑制率（5 μM ADP）は上昇しなかった。副作用の発現は認められなかった。

(3) Form I 製剤と Form II 製剤の生物学的同等性試験 [同等性試験 E]

.... 添付資料番号 5.3.1.2-6

20■年に健康成人男性を対象として初回に Form I 製剤または Form II 製剤をそれぞれ 75 mg 投与し、48 時間後まで主代謝物（SR26334）の血漿中濃度を測定した。3 日目からは、それぞれの製剤の 75 mg/日を 6 日間反復投与し、血小板凝集抑制作用をクロスオーバー法により検討した。その結果、Form I 製剤と Form II 製剤の薬物動態および血小板凝集抑制作用（5 μM ADP）は生物学的に同等と判断された。

また、最終製剤（Form II 製剤）の食事の影響についても検討した。その結果、食後投与群で吸収の遅延が認められ、C_{max} が絶食投与群に比べ低値を示したが、AUC_{0-t} および k_{el} に対する影響は認められなかった。

なお、同等性試験 E を除く臨床試験（24 試験）では Form I 製剤が用いられた。

《3.2.2》申請前相談以前の臨床試験の経緯（19■年～19■年） 探索的試験

(1) 脳血栓症患者における前期第Ⅱ相試験（参考）*

.....添付資料番号 5.3.5.1-3 (参考資料)

19■年に開始した前期第Ⅱ相試験では、脳血栓症患者 46 例を対象として、クロピドグレル 10、25、50 および 75 mg/日を低用量から順に 2 週間投与し、試験開始前および各用量の投与終了時に血小板凝集能を測定し、血小板凝集抑制作用および安全性について検討した。

その結果、血小板凝集抑制率 (5 μM ADP) は 10～75 mg/日で用量増加にともない上昇が認められた。また、安全性においては特に問題は認められなかった。

(2) 虚血性脳血管障害における後期第Ⅱ相試験（参考）*

.....添付資料番号 5.3.5.1-4 (参考資料)

19■年に開始した後期第Ⅱ相試験では、虚血性脳血管障害患者 385 例（脳梗塞 221 例、TIA 164 例）を対象として、クロピドグレル 25、50 または 75 mg/日を二重盲検法により 24 週以上 48 週まで投与し、有効性判定〔血管性事故（治験実施計画書では虚血性事故と記載）の発現、CT 所見、臨床症候経過〕、血小板凝集抑制作用、出血時間延長作用ならびに安全性について検討した。

その結果、有効性判定では、25 例に虚血性事故（脳梗塞）および臨床症候の悪化が認められ、その内訳は、25 mg 群で 9 例、50 mg 群で 8 例、75 mg 群で 8 例であった。血小板凝集抑制率 (5 μM ADP) は、用量増加 (25～75 mg/日) にともない上昇した。出血時間は、いずれの用量においても延長が認められたが、3 群間には有意な差は認められなかった。副作用の発現頻度が 75 mg 群で最も高かったが、軽度なもののが多かった。安全性判定による安全率では、3 群間に有意な差は認められなかった。

(3) 脳梗塞症患者における臨床薬理試験 A（参考）*

.....添付資料番号 5.3.5.1-5 (参考資料)

19■年に開始した臨床薬理試験 A では、虚血性脳血管障害のうち脳梗塞症患者 40 例を対象として、クロスオーバー法（第Ⅰ期/第Ⅱ・Ⅲ期）によりクロピドグレル 75 mg/日と塩酸チクロピジン 200 mg/日の血小板凝集抑制作用ならびに安全性を比較した。各薬剤投与終了時の血小板凝集抑制率はほぼ同等であった。安全率（「安全性に問題なし」の割合）は、硫酸クロピドグレル群第Ⅰ期 94.4%、第Ⅱ・Ⅲ期 87.5%、塩酸チクロピジン群第Ⅰ期 83.3%、第Ⅱ・Ⅲ期 55.6%であり、硫酸クロピドグレルが塩酸チクロピジンに比べて優れていることが示唆された。

* : 19■年の申請前相談において、医薬品機構から有効性の評価項目である血小板凝集能測定の精度管理が不十分であったと指摘された。また、治験実施計画書からの逸脱症例が多く、いずれの試験でも有効性評価除外例が約 35%と多かった（1.5《3.2.5》項）。したがって、データの信頼性の観点から、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験および臨床薬理試験 A を参考資料と位置付けた。

検証的試験

(1) 脳梗塞症患者における第Ⅲ相試験 A ** 添付資料番号 5.3.5.1-1

19■年に開始した第Ⅲ相試験では、臨床薬理試験 A と同様に評価精度を向上させるため、虚血性脳血管障害のうち脳梗塞症患者 749 例を対象としてクロピドグレル 75 mg/日または塩酸チクロピジン 200 mg/日を 26 週間投与し、その間の安全性（「非安全率」：「安全性にかなり問題あり」または「安全性に重大な問題あり」と判定された割合）を主要評価項目として検討した。また、副次評価項目として血管性事故（治験実施計画書では虚血性事故と記載）の発現についても検討した。

その結果、副作用発現率は硫酸クロピドグレル群で 35.2% (129/366 例)、塩酸チクロピジン群で 50.4% (174/345 例) であり、硫酸クロピドグレル群における発現率が有意に低かった ($P<0.001$ 、 χ^2 検定)。安全性判定において、非安全率は硫酸クロピドグレル群で 6.0% (22/366 例)、塩酸チクロピジン群で 9.9% (34/345 例) ($P=0.058$ 、 χ^2 検定) であった。また、安全率（「安全性に問題なし」と判定された割合）は硫酸クロピドグレル群で 63.9% (234/366 例)、塩酸チクロピジン群で 47.8% (165/345 例) ($P<0.001$ 、 χ^2 検定) であった。

血管性事故発現率は、硫酸クロピドグレル群 2.5% (9/366 例)、塩酸チクロピジン群 2.9% (10/344 例) であり、生存時間解析による累積発現率に差は認められなかった ($P=0.675$ 、Log-Rank 検定)。

《3.2.3》申請前相談の経緯 (19■年～20■年)

【申請前相談（医機治発第■号 平成■年■月■日 受付番号#■）の概略】

..... 添付資料番号 5.4-2

19■年■月および 19■年■月に、血小板凝集抑制作用における用量反応性の類似性から海外データを日本人に外挿することが可能であると判断し、大規模臨床試験である海外の第Ⅲ相試験（CAPRIE 試験）および国内の第Ⅲ相試験 A の成績に基づく製造承認申請の可否を医薬品機構に相談した。

** : 20■年に治験実施医療機関の協力を得て、信頼性自主調査（原資料とのデータ照合）を実施し、調査結果に基づきデータ修正を行い、総括報告書を作成した。20■年に総合機構による実地調査が実施され、GCP 実地調査結果通知書に基づき 12 例を削除した。上記の本文にはこれらの調査後の成績を記載した。なお、データ修正前の成績では、副作用発現率は硫酸クロピドグレル群で 32.6% (122/374 例)、塩酸チクロピジン群で 44.4% (159/358 例) であり、硫酸クロピドグレル群における発現率が有意に低かった ($P=0.001$ 、 χ^2 検定)。安全性判定において、非安全率は、硫酸クロピドグレル群で 5.9% (22/374 例)、塩酸チクロピジン群で 9.5% (34/358 例) ($P=0.066$ 、 χ^2 検定) であった。また、安全率は硫酸クロピドグレル群で 66.3% (248/374 例)、塩酸チクロピジン群で 53.4% (191/358 例) ($P<0.001$ 、 χ^2 検定) であった。

血管性事故発現率は、硫酸クロピドグレル群 2.4% (9/374 例)、塩酸チクロピジン群 2.8% (10/357 例) であり、生存時間解析による累積発現率に差は認められなかった ($P=0.694$ 、Log-Rank 検定)。

これらの調査により症例の取扱いが変更されたが、主要な結果には影響はなかった。

その結果、相談したデータパッケージによる申請では、製造承認は不可であるとの見解が医薬品機構から示された。主な指摘事項は以下の通りである。

- ① 血小板凝集抑制作用に基づく海外データとのブリッジングは認められない。日本人で有効性を示す必要がある。
- ② 第Ⅲ相試験 A の主要評価項目（非安全率）で有意差が認められていない。
- ③ 用量反応性を検討する際に行った血小板凝集能測定の精度管理が行われていない。

【第Ⅱ相試験終了後相談（医機治発第■号 平成■年■月■日 受付番号#■）の概略】

..... 添付資料番号 5.4-3

20■年■月に上記①～③の指摘に回答するために精度管理下で血小板凝集能を測定し用量反応性と推奨用量を検討する臨床薬理試験と、日本人での有効性および安全性を検証する第Ⅲ相試験 B を新たに計画し、その内容の妥当性を医薬品機構に相談した。

その結果、臨床薬理試験 B および第Ⅲ相試験 B の妥当性は概ね了承されたが、臨床薬理試験 B の位置付けが用量設定試験となることから両試験を並行実施することの妥当性が問題となり、治験届提出時に説明するように医薬品機構から指示された。

【治験届照会事項（20■年■月：審査センター）の概略】

第Ⅲ相試験 B の治験届提出時に、審査センターから並行実施についての照会があった。照会事項に対して、クロピドグレル 75 mg/日が推奨用量となる可能性が非常に高いこと、75 mg/日が推奨用量とならなかった場合は別途第Ⅲ相試験を追加して実施すること、さらにその場合でも 75 mg/日による第Ⅲ相試験 B のデータは活用できることを説明し、治験届が受理された。

《3.2.4》 申請前相談以後の臨床試験の経緯（20■年～20■年）

検証的試験

(1) 脳梗塞症患者における臨床薬理試験 B 添付資料番号 5.3.5.1-2

20■年に開始した臨床薬理試験 B では、125 例の脳梗塞症を対象としてクロピドグレル 10 mg/日、37.5 mg/日、75 mg/日または塩酸チクロピジン 200 mg/日を 2 週間投与し、血小板凝集抑制作用および安全性を比較した。

その結果、血小板凝集抑制率は、硫酸クロピドグレルの用量増加にともない有意に上昇した ($P < 0.001$ 、回帰分析)。また、クロピドグレル 75 mg/日と塩酸チクロピジン 200 mg/日による血小板凝集抑制作用はほぼ同等であり、硫酸クロピドグレルの臨床推奨用量は 75 mg/日であると考えられた^{30,31)}。

(2) 脳梗塞症患者における第Ⅲ相試験 B 添付資料番号 5.3.5.1-7

20■年において開始した第Ⅲ相試験 B では、1172 例の脳梗塞症を対象としてクロピドグレル 75 mg/日または塩酸チクロピジン 200 mg/日を二重盲検法により 52 週間投与し、その間の安全性と有効性を主要評価項目として検討した。なお、有効性については、主要評価項目として規定した血管性事故について第Ⅲ相試験 A の成績との併合解析により検討した。また、非劣性基準は、20■年の治験相談結果を踏まえ（添付資料番号 5.4-3）、「併合ハザード比の 95% 信頼区間の上限が 2 以下」と規定した。

その結果、本試験単独で評価した安全性において、主要評価項目とした副作用発現率は、硫酸クロピドグレル群で 7.0% (40/573 例)、塩酸チクロピジン群で 15.1% (87/578 例) であり、硫酸クロピドグレル群の塩酸チクロピジン群に対する安全性における優越性が確認された ($P<0.001$ 、 χ^2 検定)。

また、有効性の主要評価項目である血管性事故は、硫酸クロピドグレル群で 3.0% (17/573 例、総観察期間 476.6 人・年)、塩酸チクロピジン群で 2.6% (15/578 例、総観察期間 410.0 人・年) にそれぞれ発現し、硫酸クロピドグレル群の塩酸チクロピジン群に対するハザード比および 95% 信頼区間は 0.977 (0.488, 1.957) であった。この成績と第Ⅲ相試験 A における同様のハザード比とを併合した結果、硫酸クロピドグレル群の塩酸チクロピジン群に対する併合ハザード比および 95% 信頼区間は 0.921 (0.520, 1.632) と上記基準を満たし、有効性における硫酸クロピドグレルの塩酸チクロピジンに対する非劣性が確認された。

《3.2.5》 各臨床試験の GCP 適用状況

各試験の実施経過の中で、旧 GCP（医薬品の臨床試験の実施に関する基準について 薬発第 874 号、平成元年 10 月 2 日）および新 GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準 厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日）が施行され、評価資料および申請適応症に関連した試験の GCP 適用状況を表 1.5-4 に示した。前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験については、治験実施計画書からの逸脱症例が多く、有効性評価除外率が高かったこと（前期第Ⅱ相試験：35% (16/46 例)、後期第Ⅱ相試験：35% (136/385 例)）、また 19■年の申請前相談（添付資料番号 5.4-2）において、医薬品機構から有効性の評価項目である血小板凝集能測定の精度管理が不十分であったと指摘されたことから参考資料とした。

新 GCP 施行以前に実施した試験については、症例報告書に記載されたデータと診療録など原資料の記載との整合性に関して直接閲覧による確認がなされていない。そこで、新 GCP 施行以前に実施した試験のうち、参考資料とした前期第Ⅱ相試験と後期第Ⅱ相試験を除く 5 試験について、20■年から 20■年にかけて、治験実施医療機関の協力を得て、信頼性自主調査（原資料とのデータ照合）を実施した。

その結果、第Ⅰ相試験、第Ⅲ相試験 A、薬物動態試験 A および同等性試験 A の 4 試験については、調査結果に基づき必要なデータ修正を行い、総括報告書を作成した。なお、

第Ⅲ相試験 A（添付資料番号 5.3.5.1-1）については、二重盲検の開鍵時の総括報告書と信頼性自主調査（データ照合）後の総括報告書を添付した。

臨床薬理試験 A（脳梗塞症）については、実施計画書からの逸脱症例が新たに 7 例見出され、すでに評価除外となっている症例と合わせると、有効性除外症例が 35% (14/40 例) となったことから、評価データの信頼性確保は困難と判断し、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験と同様に参考資料とすることとした。

表 1.5-4 各臨床試験の GCP 適用状況

実施基準	健康成人	虚血性脳血管障害	
GCP 施行以前	第Ⅰ相試験		評価資料
旧 GCP	薬物動態試験 A、同等性試験 A	第Ⅲ相試験 A	評価資料
		前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験 臨床薬理試験 A	参考資料
新 GCP	同等性試験 E	臨床薬理試験 B、第Ⅲ相試験 B	評価資料

旧 GCP：平成元年、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 薬発第 874 号

新 GCP：平成 9 年、医薬品の臨床試験の実施の基準 厚生省令第 28 号

«3.2.6» 75 mg 錠申請以後の経緯（2004 年～）

2004 年 2 月に申請した後、審査の過程で医薬品医療機器総合機構（以後、総合機構）から初回面談事前照会事項（20■年■月）を受け、初回面談（20■年■月）にて協議し、初回面談後照会事項（20■年■月）を受けた。主な指摘事項は以下の通りである。

本薬 75 mg/日は、チクロピジン 200 mg/日との比較において、提出されたデータからチクロピジンで頻発する肝機能障害、血液学的障害などについては安全性で勝っているものの、出血性事故をはじめとする有害事象全体では、むしろ本薬の安全性は劣っている（例えば、第Ⅲ相試験 B において、重篤な有害事象の全体数、重篤な有害事象としての出血件数は本薬群に多い）。以上を踏まえると、安全性の観点から、本薬について申請されている資料からは、用法用量など適用上の取扱いを含めた申請内容を変えることなく承認することは困難である。

20■年■月に上記の指摘に対し、下記の回答を総合機構に提出した。

第Ⅲ相試験 B におけるチクロピジン群の観察期間が有意に短いため、生存時間解析による観察期間の補正により、重篤な有害事象、重篤な出血性事故および頭蓋内出血を発現するリスクに差は認められなかったことを説明した。しかしながら、統計学的に有意差はないものの、薬剤群間の観察期間に差を生じ、総合機構の見解としてクロピドグレル群に重篤な出血性事故が多く発現するという懸念を生じた点を踏まえ、これらの発現リスクが高い患者群に対する安全確保対策の観点から、申請用法・用量に「年齢、体重、症状により 50mg を投与する。」の追加が必要であると判断し、50 mg の投与に対応するために低含量製剤である 25 mg 錠を申請することとした。

《3.2.7》 予定効能・効果

評価資料とした主な試験では、臨床症候および画像診断から虚血性脳血管障害と明確に診断できる脳梗塞症を対象に、硫酸クロピドグレルの開発を行った。臨床薬理試験Bにおいて臨床推奨用量が75mg/日であることを確認し、また第Ⅲ相試験Aおよび第Ⅲ相試験Bにおいて虚血性脳血管障害における血管性事故のリスク低減効果と安全性を確認した。用法・用量については、前項で述べた通り、75mg錠申請後の審査の段階での指摘を踏まえ、「50mgを投与する」の記載を追加した。

以上に基づき、硫酸クロピドグレルの予定効能・効果を「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」、用法・用量を「通常、成人には、クロピドグレルとして75mg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50mgを1日1回経口投与する。」として申請を行うこととした。

表1.5-5 硫酸クロピドグレルの予定効能・効果と用法・用量

予定効能・効果	用法・用量
虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制	通常、成人には、クロピドグレルとして75mg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50mgを1日1回経口投与する。 【用法・用量に関する使用上の注意】 1. 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg1日1回から投与すること。 2. 空腹時の投与は避けることが望ましい（国内臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。

《4》 開発の経緯図

開発の経緯図を図1.5-5～7に示した。

試験項目	
物理化学的性質	
規格および 試験方法	原薬 製剤
安定性	原薬 製剤
物理化学的性質	
規格および 試験方法	原薬 製剤
安定性	原薬 製剤

○：月を示す

図 1.5-5 硫酸クロピドグレルの開発経緯図（品質）

試験項目	
薬理	薬効薬理 安全性薬理
薬物動態	動物 (ラット、ヒト) 単回毒性
	反復投与毒性
	生殖発生毒性
	抗原性
毒性	遺伝毒性
	がん原性
	不純物・ 代謝物の毒性
	免疫毒性

○：月を示す

図 1.5-6 硫酸クロピドグレルの開発経緯図（非臨床）

試験項目
ヒト生体試料を用いた 試験
第I相
第II相
第III相
国内臨床試験
臨床薬理試験
申請効能以外の 疾患領域
海外臨床試験

○：月を示す

図 1.5-7 硫酸クロピドグレルの開発経緯図（臨床）

《5》申請以外の開発について

《5.1》製剤の開発について

国内における硫酸クロピドグレル製剤の開発では、10 mg錠、25 mg錠、37.5 mg錠、75 mg錠および100 mg錠について検討した。これらの製剤のうち、申請製剤としてForm II製剤 25 mg錠および75 mg錠を選択した。

《5.2》申請効能以外の開発について

《5.2.1》心臓領域

.....添付資料番号 5.4-1, 5, 7 (参考資料)

国内では、19██年から心筋梗塞症、心房細動を対象に臨床試験を実施した。心筋梗塞症については血栓溶解療法後の虚血性心事故の発現を評価したが、治療方法が血栓溶解療法から経皮的冠動脈形成術（PTCA）に移行してきたため、開発の継続が困難と判断した。また、心房細動における開発では脳梗塞の既往が無い症例における脳塞栓症の予防効果を検討する予定であったが、海外で経口抗凝固薬が極めて有効であると報告されたため、開発は中断とした。

一方、欧米では1998年に約12500例の急性冠症候群を対象とした第III相試験（CURE試験）において、アスピリンとの併用下、プラセボに有意に優る血管性事故の減少効果が確認された^{32,33)}。この成績をもとに急性冠症候群における効能追加を行い、現在米国、欧州を含む86カ国で承認されている。本成績を踏まえ、医薬品機構と急性冠症候群を対象とした開発計画について治験相談を行い、現在、経皮的冠動脈形成術（保険適用された薬物溶出ステントを含む）を施行予定の非ST上昇急性冠症候群を対象とした第III相臨床試験（塩酸チクロピジンを対照とした二重盲検比較試験、目標症例数：800例）および第III相臨床試験が終了した症例を対象とした長期投与試験（硫酸クロピドグレルを24週投与するオープン試験、目標症例数：500例）を実施中である。

《5.2.2》末梢血管領域

末梢血管領域では、慢性動脈閉塞症および下肢血行再建例に対して臨床試験を実施した。虚血性症状の改善においては、抗凝固薬および血管拡張作用と抗血小板作用を併せ持つプロスタグランジン製剤などによる治療の医療満足度が高く、一方血管性事故の発現予防効果を検証するための大規模臨床試験の実施は困難と判断されたため、本剤の開発は中断とした。

《5.2.3》血液透析（慢性腎不全）

慢性腎不全のために血液透析を行っている患者を対象に、透析回路内の凝血阻止を目的とした開発を行ったが、透析機器および透析膜の進歩により回路内の凝血の問題は解消され、本剤の医療上の意義を示すことが困難と判断されたため、開発を中断した。

以上のように、硫酸クロピドグレルの開発を多領域にわたって検討した結果、現在、本邦では虚血性脳血管障害に引き続き急性冠症候群に対する開発を進めている。

参考文献

- 1) Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 2) 松本昌泰. 脳梗塞の再発予防. 山口徹, 北原光夫 編. 今日の治療指針 2004 年版. Volume 46. 医学書院; 2004. p.608-609.
- 3) 篠原幸人 編. 脳卒中治療ガイドライン 2004. 脳卒中合同ガイドライン委員会; 2004. p.78-80.
- 4) 木之下正彦. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. *Japanese Circulation Journal* 2000; 64(Suppl): 1081-1127.
- 5) 山口徹. 急性冠症候群の診療に関するガイドライン. *Circulation Journal* 2002; 66(Suppl): 1123-1163.
- 6) Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 443-450.
- 7) Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-1218.
- 8) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.
- 9) 鷹野理, 青木一夫, 鈴木和明. 抗血小板薬. *薬局* 2001; 52: 1699-1708.
- 10) Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71 :397-403.
- 11) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-1784.
- 12) 村上元孝, 豊倉康夫, 尾前照雄, 後藤文男, 田崎義昭, 大友英一 他. 一過性脳虚血発作 (TIA) に対するチクロピジンおよびアスピリンの効果 -12 カ月投与, 二重盲検試験による比較検討-. 医学のあゆみ 1983; 127: 950-971.
- 13) 丸山勝一, 片山宗一, 吉田充男, 江沢健一郎, 宮原正, 新城之介 他. TIA・RIND に対する抗血小板剤の治療成績 -チクロピジンおよびアスピリンのオーブン比較試験-. 臨床と研究 1981; 58: 3617-3626.
- 14) Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-507.
- 15) Damas J, Grek V, Remacle-Volon G. Inhibition of the thrombocytopenic effect of exogenous and endogenous thrombin by PCR 4099 (d, 1) methyl 2-(2-chlorophenyl)-2 (4, 5, 6, 7-tetrahydrothieno (3, 2-c) pyridin-5-yl) acetate hydrochloride monohydrate. *Thromb Res* 1987; 48: 585-589.
- 16) Feliste R, Delebassee D, Simon MF, Chap H, Defreyen G, Vallee E, et al. Broad spectrum anti-platelet activity of ticlopidine and PCR 4099 involves the suppression of the effects of released ADP. *Thromb Res* 1987; 48:403-415.
- 17) Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel, A review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000; 60: 347-377.
- 18) Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409 :202-207.

- 19) Foster CJ, Prosser DM, Agans JM, Zhai Y, Smith MD, Lachowicz JE, et al. Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. *J Clin Invest* 2001; 107: 1591-1598.
- 20) Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, Awad IA, Cerqueira MD, Fayad P, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003; 108: 1278-1290.
- 21) Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, Schwaiger M, Gross MD. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. *Stroke* 1997; 28: 941-945.
- 22) 篠原幸人. 脳卒中治療ガイドライン 2003 の作成. 福井次矢 編. からだの科学増刊 EBM 診療ガイドライン解説集. 日本評論社; 2003. p.79-83.
- 23) 内山真一郎, 永山正雄, 棚橋紀夫. 脳卒中治療ガイドラインの意義と動向. *臨床医* 2003; 29 : 2-13.
- 24) 福内靖男. EBM に基づく脳梗塞ガイドライン—その利用と限界—. *臨牀と研究* 2003; 80: 2181-2183.
- 25) 中村重信. 痴呆疾患治療ガイドライン. 福井次矢 編. からだの科学増刊 EBM 診療ガイドライン解説集. 日本評論社; 2003. p.100-104.
- 26) 岡本幸市. 脳血管性痴呆. 中村重信 編. 痴呆疾患の治療ガイドライン. ワールドプランニング; 2003. p.85-90.
- 27) Boneu B, Destelle G. Platelet anti-aggregating activity and tolerance of clopidogrel in atherosclerotic patients. *Thromb Haemost* 1996; 76: 939-943.
- 28) CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- 29) 内山真一郎, 山崎昌子, 丸山勝一. クロピドグレルの抗血小板作用. *日本臨牀* 1992; 50: 372-378.
- 30) 池田康夫, 内山真一郎, 山口武典, 川合陽子, 中島光好. 硫酸クロピドグレルの血小板凝集抑制作用－用量比較臨床薬理試験－. *脳卒中* 2002; 24: 381-392.
- 31) 池田康夫, 内山真一郎, 山口武典, 川合陽子, 中島光好. 硫酸クロピドグレルの血小板凝集抑制作用－血小板 ADP 凝集能に影響する因子の検討－. *日本血栓止血学会誌* 2003; 14: 326-336.
- 32) Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
- 33) Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-533.

1. 6 外国における使用状況等 に関する資料

1.6(1) 外国での許可および使用状況について

1.6 外国における使用状況等に関する資料

«1» 外国での許可および使用状況について

海外で承認されている効能・効果および用法用量を表 1.6-1 に示す。本剤は 2005 年 9 月現在、表 1.6-2 に示す 106 の国と地域で承認許可されている。また、表 1.6-3 に示す 5 カ国で承認許可申請中である。なお、剤形はいずれの国においても 75mg 錠のみである。

表 1.6-1 外国での効能・効果および用法・用量

効能・効果	用法用量
以下の動脈硬化性疾患における血管性事故の減少	
・虚血性脳血管障害 ・心筋梗塞症 ・末梢動脈硬化性疾患	1 日 1 回 75 mg
・急性冠症候群	1 日 1 回 75 mg (初回 300 mg)

表 1.6-2 外国での許可状況

国名・地域名	商品名	承認許可日	
		虚血性脳血管障害、心筋梗塞症、末梢動脈硬化性疾患	急性冠症候群
1 米国	PLAVIX	1997年11月17日	2002年2月27日
2 ロシア	PLAVIX	1998年4月14日	2004年4月12日
3 イスラエル	PLAVIX	1998年5月1日	2003年4月29日
4 ブラジル	PLAVIX	1998年5月19日	2003年9月2日
5 チリ	PLAVIX, ARTEVIL	1998年6月5日	2003年10月3日
6 シンガポール	PLAVIX	1998年6月22日	2003年3月26日
7 オーストリア	PLAVIX	1998年7月15日	2002年9月9日
8 ベルギー			
9 デンマーク			
10 フィンランド			
11 フランス			
12 ドイツ			
13 ギリシャ			
14 アイルランド			
15 イタリア			
16 ルクセンブルク			
17 オランダ			
18 ポルトガル			
19 スペイン			
20 スウェーデン			
21 英国			
22 キプロス			
23 チェコ			
24 エストニア			
25 ハンガリー			
26 ラトビア			
27 リトアニア			
28 マルタ			

	国名・地域名	商品名	承認許可日	
			虚血性脳血管障害、心筋梗塞症、末梢動脈硬化性疾患	急性冠症候群
29	ポーランド	PLAVIX	1998年 7月 15日	2002年 9月 9日
30	スロバキア			
31	スロベニア			
32	メキシコ	PLAVIX	1998年 9月 14日	2001年 12月 6日
33	カナダ	PLAVIX	1998年10月 7日	2002年 4月 10日
34	香港	PLAVIX	1998年10月 7日	2003年 2月 7日
35	コロンビア	PLAVIX	1998年11月 25日	2002年 7月 19日
36	ルーマニア	PLAVIX	1998年11月 25日	2003年 2月 27日
37	オーストラリア	PLAVIX	1998年12月 2日	2002年 7月 11日
38	アルゼンチン	PLAVIX	1998年12月 4日	2002年10月 18日
39	ニュージーランド	PLAVIX	1998年12月 17日	2002年 6月 27日
40	スイス	PLAVIX	1998年12月 17日	2003年 7月 25日
41	タイ	PLAVIX	1998年12月 25日	2003年 8月 7日
42	ペルー	PLAVIX	1998年12月 29日	2003年 3月 7日
43	グアテマラ	PLAVIX	1999年 1月 4日	2003年 2月 27日
44	コスタリカ	PLAVIX	1999年 1月 26日	2002年 9月 11日
45	ドミニカ共和国	PLAVIX	1999年 2月 17日	—
46	フィリピン	PLAVIX	1999年 2月 24日	2003年 1月 27日
47	ウクライナ	PLAVIX	1999年 4月 16日	2003年 2月 11日
48	ホンジュラス	PLAVIX	1999年 4月 26日	2002年12月 4日
49	エクアドル	PLAVIX	1999年 5月 14日	申請中
50	パラグアイ	PLAVIX	1999年 6月 3日	—
51	ノルウェー	PLAVIX	1999年 6月 21日	2003年 1月 31日
52	グルジア	PLAVIX	1999年 6月 25日	2002年12月 30日
53	アイスランド	PLAVIX	1999年 6月 29日	2002年12月 6日
54	ジャマイカ	PLAVIX	1999年 7月 1日	—
55	韓国	PLAVIX	1999年 7月 6日	2003年 1月 30日
56	ベネズエラ	PLAVIX	1999年 8月 18日	2003年 9月 4日
57	マレーシア	PLAVIX	1999年 8月 26日	2003年10月 28日
58	トリニダードトバゴ	PLAVIX	1999年 8月 26日	—
59	パナマ	PLAVIX	1999年 8月 27日	2002年11月 26日
60	ウルグアイ	PLAVIX	1999年 9月 1日	2002年 8月 26日
61	クウェート	PLAVIX	1999年 9月 26日	2004年 1月 14日
62	ペラルーシ	PLAVIX	1999年 9月 30日	2003年 1月 24日
63	ベトナム	PLAVIX	1999年10月 19日	2002年12月 12日
64	トルコ	PLAVIX	1999年11月 1日	2003年 6月 8日
65	ガボン	PLAVIX	1999年11月 15日	—
66	アルバ	PLAVIX	1999年11月 24日	—
67	エルサルバドル	PLAVIX	1999年12月 20日	2003年 8月 11日
68	コンゴ	PLAVIX	2000年 1月 27日	—
69	ニカラグア	PLAVIX	2000年 1月 28日	2002年10月 7日
70	バーレーン	PLAVIX	2000年 2月 1日	2003年 2月 15日
71	南アフリカ	PLAVIX	2000年 4月 18日	申請中
72	マダガスカル	PLAVIX	2000年 5月 24日	2004年 3月 11日
73	ブルガリア	PLAVIX	2000年 6月 5日	2003年 2月 6日
74	レバノン	PLAVIX	2000年 6月 7日	2002年12月 14日
75	アラブ首長国連邦	PLAVIX	2000年 6月 19日	2003年 5月 14日
76	台湾	PLAVIX	2000年 7月 3日	2003年 8月 28日

	国名・地域名	商品名	承認許可日	
			虚血性脳血管障害、心筋梗塞症、末梢動脈硬化性疾患	急性冠症候群
77	カメルーン	PLAVIX	2000年 7月 11日	—
78	モーリシャス	PLAVIX	2000年 8月 23日	2004年 4月 16日
79	カタール	PLAVIX	2000年 8月 30日	申請中
80	インドネシア	PLAVIX	2000年 9月 28日	2003年11月 21日
81	ボリビア	PLAVIX	2000年10月 1日	—
82	イラク	PLAVIX	2000年10月 12日	—
83	シリア	PLAVIX	2000年12月 31日	申請中
84	中国	PLAVIX	2001年 1月 22日	2005年 4月 12日
85	セネガル	PLAVIX	2001年 2月 13日	—
86	ヨルダン	PLAVIX	2001年 4月 12日	2003年 3月 10日
87	オマーン	PLAVIX	2001年 5月 29日	2003年10月 14日
88	サウジアラビア	PLAVIX	2001年 7月 15日	2003年 5月 19日
89	エジプト	PLAVIX	2001年 9月 18日	2003年 3月 25日
90	インド	PLAVIX	2002年10月 28日	2004年 3月 10日
91	モロッコ	PLAVIX	2002年12月 24日	2003年 5月 5日
92	アルジェリア	PLAVIX	2003年 1月 7日	2004年 1月 25日
93	ハイチ	PLAVIX	2003年 4月 1日	2003年 4月 1日
94	アゼルバイジャン	PLAVIX	2003年 5月 16日	2003年 5月 16日
95	カザフスタン	PLAVIX	2003年 6月 25日	2003年 6月 25日
96	ウズベキスタン	PLAVIX	2003年 7月 11日	2003年 7月 11日
97	ケニア	PLAVIX	2003年 7月 29日	2004年 4月 19日
98	キューバ	PLAVIX	2003年11月 26日	—
99	チュニジア	PLAVIX	2003年12月 22日	2003年12月 22日
100	カンボジア	PLAVIX	2004年 4月 22日	2004年 4月 22日
101	アルバニア	PLAVIX	2004年 8月 21日	—
102	セルビア・モンテネグロ	PLAVIX	2004年 8月 24日	—
103	イラン	PLAVIX	2004年 9月 6日	2004年 9月 6日
104	マケドニア	PLAVIX	2004年 9月 30日	—
105	ミャンマー	PLAVIX	2004年11月 8日	—
106	クロアチア	PLAVIX	2005年 7月 19日	2005年 7月 19日

表 1.6-3 現在申請中の国と地域

国名・地域名	
1	コートジボワール
2	オランダ領アンティル
3	パキスタン

国名・地域名	
4	スーダン
5	イエメン

《2》外国における添付文書

外国における添付文書および和文概要を以下に示す。

表 1.6-4 外国添付文書一覧表

No.	承認国	商品名	改訂年月日
1	米国	PLAVIX	2003年 7月
2	フランス	PLAVIX	2003年 10月

1. 6(2) 米国における添付文書

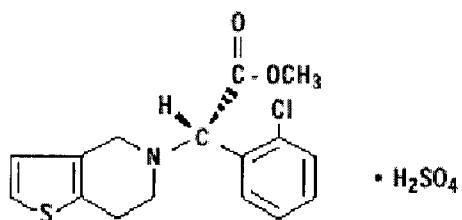
PLAVIX®

clopidogrel bisulfate tablets

DESCRIPTION

PLAVIX (clopidogrel bisulfate) is an inhibitor of ADP-induced platelet aggregation acting by direct inhibition of adenosine diphosphate (ADP) binding to its receptor and of the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein GPIIb/IIIa complex. Chemically it is methyl (+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate sulfate (1:1). The empirical formula of clopidogrel bisulfate is C₁₆H₁₆ClNO₂S•H₂SO₄ and its molecular weight is 419.9.

The structural formula is as follows:



Clopidogrel bisulfate is a white to off-white powder. It is practically insoluble in water at neutral pH but freely soluble at pH 1. It also dissolves freely in methanol, dissolves sparingly in methylene chloride, and is practically insoluble in ethyl ether. It has a specific optical rotation of about +56°.

PLAVIX for oral administration is provided as pink, round, biconvex, debossed film-coated tablets containing 97.875 mg of clopidogrel bisulfate which is the molar equivalent of 75 mg of clopidogrel base.

Each tablet contains hydrogenated castor oil, hydroxypropylcellulose, mannitol, microcrystalline cellulose and polyethylene glycol 6000 as inactive ingredients. The pink film coating contains ferric oxide, hydroxypropyl methylcellulose 2910, lactose monohydrate, titanium dioxide and triacetin. The tablets are polished with Carnauba wax.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Clopidogrel is an inhibitor of platelet aggregation. A variety of drugs that inhibit platelet function have been shown to decrease morbid events in people with established cardiovascular atherosclerotic disease as evidenced by stroke or transient ischemic attacks, myocardial infarction, unstable angina or the need for vascular bypass or angioplasty. This indicates that platelets participate in the initiation and/or evolution of these events and that inhibiting them can reduce the event rate.

Pharmacodynamic Properties

Clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet receptor and the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein GPIIb/IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. Biotransformation of clopidogrel is necessary to produce inhibition of platelet aggregation, but an active metabolite responsible for the activity of the drug has not been isolated. Clopidogrel also inhibits platelet aggregation induced by agonists other than ADP by blocking the amplification of platelet activation by released ADP. Clopidogrel does not inhibit phosphodiesterase activity.

Clopidogrel acts by irreversibly modifying the platelet ADP receptor. Consequently, platelets exposed to clopidogrel are affected for the remainder of their lifespan.

Dose dependent inhibition of platelet aggregation can be seen 2 hours after single oral doses of PLAVIX. Repeated doses of 75 mg PLAVIX per day inhibit ADP-induced platelet aggregation on the first day, and inhibition reaches steady state between Day 3 and Day 7. At steady state, the average inhibition level observed with a dose of 75 mg PLAVIX per day was between 40% and 60%. Platelet aggregation and bleeding time gradually return to baseline values after treatment is discontinued, generally in about 5 days.

Pharmacokinetics and Metabolism

After repeated 75-mg oral doses of clopidogrel (base), plasma concentrations of the parent compound, which has no platelet inhibiting effect, are very low and are generally below the quantification limit (0.00025 mg/L) beyond 2 hours after dosing. Clopidogrel is extensively metabolized by the liver. The main circulating metabolite is the carboxylic acid derivative, and it too has no effect on platelet aggregation. It represents about 85% of the circulating drug-related compounds in plasma.

Following an oral dose of ¹⁴C-labeled clopidogrel in humans, approximately 50% was excreted in the urine and approximately 46% in the feces in the 5 days after dosing. The elimination half-life of the main circulating metabolite was 8 hours after single and repeated administration. Covalent binding to platelets accounted for 2% of radiolabel with a half-life of 11 days.

Effect of Food: Administration of PLAVIX (clopidogrel bisulfate) with meals did not significantly modify the bioavailability of clopidogrel as assessed by the pharmacokinetics of the main circulating metabolite.

Absorption and Distribution: Clopidogrel is rapidly absorbed after oral administration of repeated doses of 75 mg clopidogrel (base), with peak plasma levels (≥ 3 mg/L) of the main circulating metabolite occurring approximately 1 hour after dosing. The pharmacokinetics of the main circulating metabolite are linear (plasma concentrations increased in proportion to dose) in the dose range of 50 to 150 mg of clopidogrel. Absorption is at least 50% based on urinary excretion of clopidogrel-related metabolites.

Clopidogrel and the main circulating metabolite bind reversibly *in vitro* to human plasma proteins (98% and 94%, respectively). The binding is nonsaturable *in vitro* up to a concentration of 100 μ g/mL.

Metabolism and Elimination: *In vitro* and *in vivo*, clopidogrel undergoes rapid hydrolysis into its carboxylic acid derivative. In plasma and urine, the glucuronide of the carboxylic acid derivative is also observed.

Special Populations

Geriatric Patients: Plasma concentrations of the main circulating metabolite are significantly higher in elderly (≥ 75 years) compared to young healthy volunteers but these higher plasma levels were not associated with differences in platelet aggregation and bleeding time. No dosage adjustment is needed for the elderly.

Renally Impaired Patients: After repeated doses of 75 mg PLAVIX per day, plasma levels of the main circulating metabolite were lower in patients with severe renal impairment (creatinine clearance from 5 to 15 mL/min) compared to subjects with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 to 60 mL/min) or healthy subjects. Although inhibition of ADP-induced platelet aggregation was lower (25%) than that observed in healthy volunteers, the prolongation of bleeding time was similar to healthy volunteers receiving 75 mg of PLAVIX per day.

Gender: No significant difference was observed in the plasma levels of the main circulating metabolite between males and females. In a small study comparing men and women, less inhibition of ADP-induced platelet aggregation was observed in women, but there was no difference in prolongation of bleeding time. In the large, controlled clinical study (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events; CAPRIE), the incidence of clinical outcome events, other adverse clinical events, and abnormal clinical laboratory parameters was similar in men and women.

Race: Pharmacokinetic differences due to race have not been studied.

CLINICAL STUDIES

The clinical evidence for the efficacy of PLAVIX is derived from two double-blind trials: the CAPRIE study (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), a comparison of Plavix to aspirin, and the CURE study (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events), a comparison of Plavix to placebo, both given in combination with aspirin and other standard therapy.

The CAPRIE trial was a 19,185-patient, 304-center, international, randomized, double-blind, parallel-group study comparing PLAVIX (75 mg daily) to aspirin (325 mg daily). The patients randomized had: 1) recent histories of myocardial infarction (within 35 days); 2) recent histories of ischemic stroke (within 6 months) with at least a week of residual neurological signs; or 3) objectively established peripheral arterial disease. Patients received randomized treatment for an average of 1.6 years (maximum of 3 years).

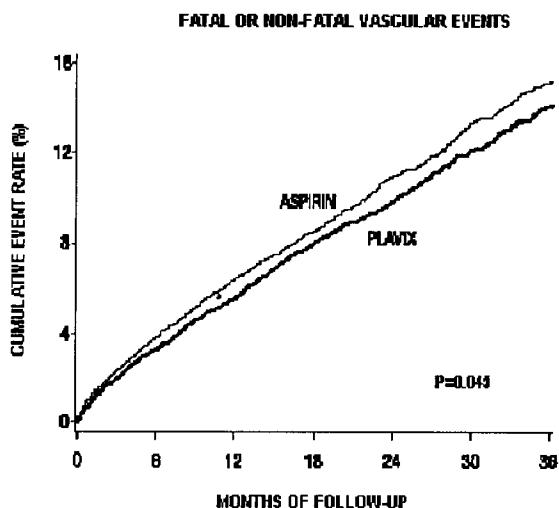
The trial's primary outcome was the time to first occurrence of new ischemic stroke (fatal or not), new myocardial infarction (fatal or not), or other vascular death. Deaths not easily attributable to nonvascular causes were all classified as vascular.

Table 1: Outcome Events in the CAPRIE Primary Analysis

Patients	<u>PLAVIX</u> 9599	<u>aspirin</u> 9586
IS (fatal or not)	438 (4.6%)	461 (4.8%)
MI (fatal or not)	275 (2.9%)	333 (3.5%)
Other vascular death	226 (2.4%)	226 (2.4%)
Total	939 (9.8%)	1020 (10.6%)

As shown in the table, PLAVIX (clopidogrel bisulfate) was associated with a lower incidence of outcome events of every kind. The overall risk reduction (9.8% vs. 10.6%) was 8.7%, P=0.045. Similar results were obtained when all-cause mortality and all-cause strokes were counted instead of vascular mortality and ischemic strokes (risk reduction 6.9%). In patients who survived an on-study stroke or myocardial infarction, the incidence of subsequent events was again lower in the PLAVIX group.

The curves showing the overall event rate are shown in Figure 1. The event curves separated early and continued to diverge over the 3-year follow-up period.

Figure 1: Fatal or Non-Fatal Vascular Events in the CAPRIE Study

Although the statistical significance favoring PLAVIX over aspirin was marginal ($P=0.045$), and represents the result of a single trial that has not been replicated, the comparator drug, aspirin, is itself effective (vs. placebo) in reducing cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or stroke. Thus, the difference between PLAVIX and placebo, although not measured directly, is substantial.

The CAPRIE trial included a population that was randomized on the basis of 3 entry criteria. The efficacy of PLAVIX relative to aspirin was heterogeneous across these randomized subgroups ($P=0.043$). It is not clear whether this difference is real or a chance occurrence. Although the CAPRIE trial was not designed to evaluate the relative benefit of PLAVIX over aspirin in the individual patient subgroups, the benefit appeared to be strongest in patients who were enrolled because of peripheral vascular disease (especially those who also had a history of myocardial infarction) and weaker in stroke patients. In patients who were enrolled in the trial on the sole basis of a recent myocardial infarction, PLAVIX was not numerically superior to aspirin.

In the meta-analyses of studies of aspirin vs. placebo in patients similar to those in CAPRIE, aspirin was associated with a reduced incidence of thrombotic events. There was a suggestion of heterogeneity in these studies too, with the effect strongest in patients with a history of myocardial infarction, weaker in patients with a history of stroke, and not discernible in patients with a history of peripheral vascular disease. With respect to the inferred comparison of PLAVIX to placebo, there is no indication of heterogeneity.

The CURE study included 12,562 patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction) and presenting within 24 hours of onset of the most recent episode of chest pain or symptoms consistent with ischemia. Patients were required to have either ECG changes compatible with new ischemia (without ST segment elevation) or elevated cardiac enzymes or troponin I or T to at least twice the upper limit of normal. The patient population was largely Caucasian (82%) and included 38% women, and 52% patients ≥ 65 years of age.

Patients were randomized to receive PLAVIX (300 mg loading dose followed by 75 mg/day) or placebo, and were treated for up to one year. Patients also received aspirin (75–325 mg once daily) and other standard therapies such as heparin. The use of GPIIb/IIIa inhibitors was not permitted for three days prior to randomization.

The number of patients experiencing the primary outcome (CV death, MI, or stroke) was 582 (9.30%) in the PLAVIX-treated group and 719 (11.41%) in the placebo-treated group, a 20% relative risk reduction (95% CI of 10%-28%; p=0.00009) for the PLAVIX-treated group (see Table 2).

At the end of 12 months, the number of patients experiencing the co-primary outcome (CV death, MI, stroke or refractory ischemia) was 1035 (16.54%) in the PLAVIX-treated group and 1187 (18.83%) in the placebo-treated group, a 14% relative risk reduction (95% CI of 6%-21%, p=0.0005) for the PLAVIX-treated group (see Table 2).

In the PLAVIX-treated group, each component of the two primary endpoints (CV death, MI, stroke, refractory ischemia) occurred less frequently than in the placebo-treated group.

Table 2: Outcome Events in the CURE Primary Analysis

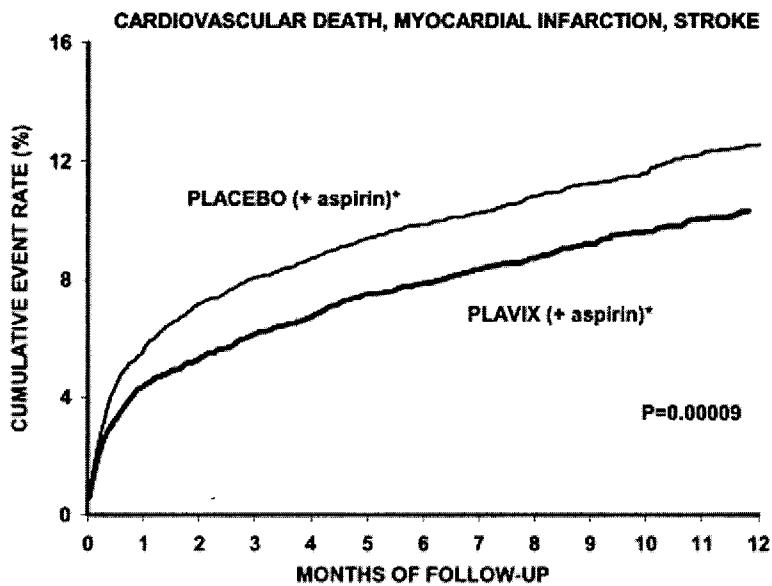
Outcome	PLAVIX (+ aspirin)* (n=6259)	Placebo (+ aspirin)* (n=6303)	Relative Risk Reduction (%) (95% CI)
Primary outcome (Cardiovascular death, MI, Stroke)	582 (9.3%)	719 (11.4%)	20% (10.3, 27.9) P=0.00009
Co-primary outcome (Cardiovascular death, MI, Stroke, Refractory Ischemia)	1035 (16.5%)	1187 (18.8%)	14% (6.2, 20.6) P=0.00052
All Individual Outcome Events: [†]			
CV death	318 (5.1%)	345 (5.5%)	7% (-7.7, 20.6)
MI	324 (5.2%)	419 (6.6%)	23% (11.0, 33.4)
Stroke	75 (1.2%)	87 (1.4%)	14% (-17.7, 36.6)
Refractory ischemia	544 (8.7%)	587 (9.3%)	7% (-4.0, 18.0)

* Other standard therapies were used as appropriate.

† The individual components do not represent a breakdown of the primary and co-primary outcomes, but rather the total number of subjects experiencing an event during the course of the study.

The benefits of PLAVIX were maintained throughout the course of the trial (up to 12 months).

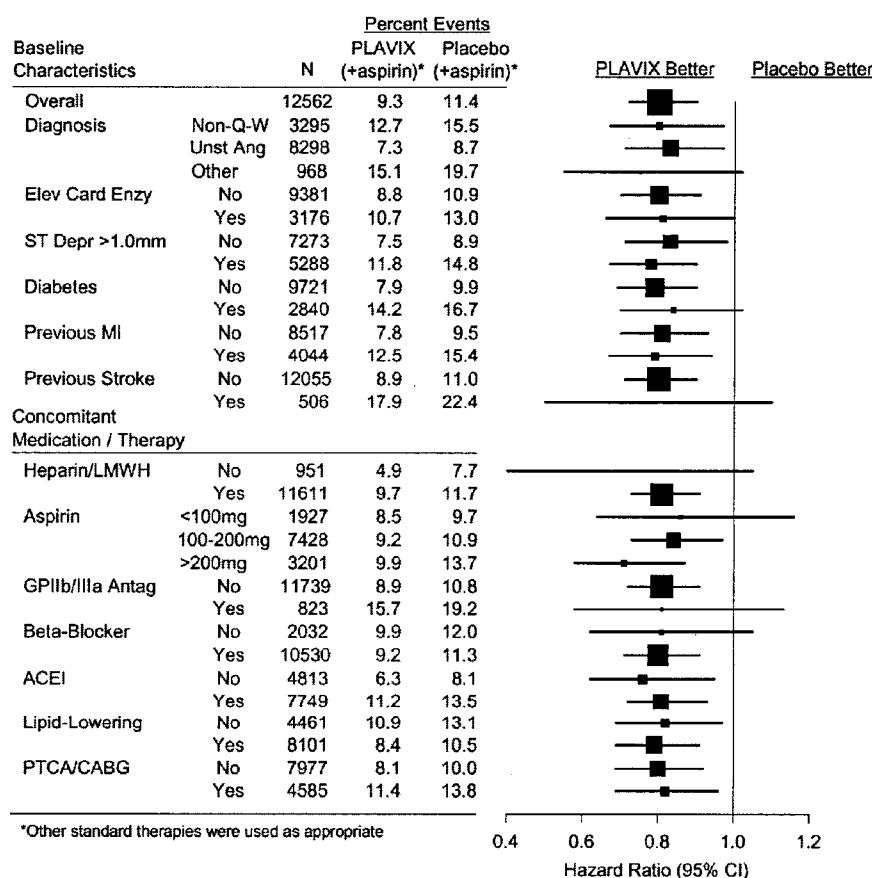
Figure 2: Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, and Stroke in the CURE Study



*Other standard therapies were used as appropriate

In CURE, the use of PLAVIX was associated with a lower incidence of CV death, MI or stroke in patient populations with different characteristics, as shown in Figure 3. The benefits associated with PLAVIX (clopidogrel bisulfate tablets) were independent of the use of other acute and long-term cardiovascular therapies, including heparin/LMWH (low molecular weight heparin), IV glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) inhibitors, lipid-lowering drugs, beta-blockers, and ACE-inhibitors. The efficacy of PLAVIX was observed independently of the dose of aspirin (75-325 mg once daily). The use of oral anticoagulants, non-study anti-platelet drugs and chronic NSAIDs was not allowed in CURE.

Figure 3. Hazard Ratio for Patient Baseline Characteristics and On-Study Concomitant Medications/Interventions for the CURE Study



The use of PLAVIX in CURE was associated with a decrease in the use of thrombolytic therapy (71 patients [1.1%] in the PLAVIX group, 126 patients [2.0%] in the placebo group; relative risk reduction of 43%, P=0.0001), and GPIIb/IIIa inhibitors (369 patients [5.9%] in the PLAVIX group, 454 patients [7.2%] in the placebo group, relative risk reduction of 18%, P=0.003). The use of PLAVIX in CURE did not impact the number of patients treated with CABG or PCI (with or without stenting), (2253 patients [36.0%] in the PLAVIX group, 2324 patients [36.9%] in the placebo group; relative risk reduction of 4.0%, P=0.1658).

INDICATIONS AND USAGE

PLAVIX (clopidogrel bisulfate) is indicated for the reduction of thrombotic events as follows:

- Recent MI, Recent Stroke or Established Peripheral Arterial Disease**
For patients with a history of recent myocardial infarction (MI), recent stroke, or established peripheral arterial disease, PLAVIX has been shown to reduce the rate of a combined endpoint of new ischemic stroke (fatal or not), new MI (fatal or not), and other vascular death.
- Acute Coronary Syndrome**
For patients with acute coronary syndrome (unstable angina/non-Q-wave MI) including patients who are to be managed medically and those who are to be managed with percutaneous coronary intervention (with or without stent) or CABG, PLAVIX

has been shown to decrease the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, MI, or stroke as well as the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, MI, stroke, or refractory ischemia.

CONTRAINDICATIONS

The use of PLAVIX is contraindicated in the following conditions:

- Hypersensitivity to the drug substance or any component of the product.
- Active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial hemorrhage.

WARNINGS

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): TTP has been reported rarely following use of PLAVIX, sometimes after a short exposure (<2 weeks). TTP is a serious condition requiring prompt treatment. It is characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia (schistocytes [fragmented RBCs] seen on peripheral smear), neurological findings, renal dysfunction, and fever. TTP was not seen during clopidogrel's clinical trials, which included over 17,500 clopidogrel-treated patients. In world-wide postmarketing experience, however, TTP has been reported at a rate of about four cases per million patients exposed, or about 11 cases per million patient-years. The background rate is thought to be about four cases per million person-years.

PRECAUTIONS

General

As with other antiplatelet agents, PLAVIX prolongs the bleeding time and therefore should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery, or other pathological conditions (particularly gastrointestinal and intraocular). If a patient is to undergo elective surgery and an antiplatelet effect is not desired, PLAVIX should be discontinued 5 days prior to surgery.

Due to the risk of bleeding and undesirable hematological effects, blood cell count determination and/or other appropriate testing should be promptly considered, whenever such suspected clinical symptoms arise during the course of treatment (see **ADVERSE REACTIONS**).

GI Bleeding: In CAPRIE, PLAVIX was associated with a rate of gastrointestinal bleeding of 2.0%, vs. 2.7% on aspirin. In CURE, the incidence of major gastrointestinal bleeding was 1.3% vs 0.7% (PLAVIX + aspirin vs. placebo + aspirin, respectively). PLAVIX should be used with caution in patients who have lesions with a propensity to bleed (such as ulcers). Drugs that might induce such lesions should be used with caution in patients taking PLAVIX.

Use in Hepatically Impaired Patients: Experience is limited in patients with severe hepatic disease, who may have bleeding diatheses. PLAVIX should be used with caution in this population.

Use in Renally-impaired Patients: Experience is limited in patients with severe renal impairment. PLAVIX should be used with caution in this population.

Information for Patients

Patients should be told that it may take them longer than usual to stop bleeding when they take PLAVIX, and that they should report any unusual bleeding to their physician. Patients should inform physicians and dentists that they are taking PLAVIX before any surgery is scheduled and before any new drug is taken.

Drug Interactions

Study of specific drug interactions yielded the following results:

Aspirin: Aspirin did not modify the clopidogrel-mediated inhibition of ADP-induced platelet aggregation. Concomitant administration of 500 mg of aspirin twice a day for 1 day did not significantly increase the prolongation of bleeding time induced by PLAVIX. PLAVIX potentiated the effect of aspirin on collagen-induced platelet aggregation. PLAVIX and aspirin have been administered together for up to one year.

Heparin: In a study in healthy volunteers, PLAVIX did not necessitate modification of the heparin dose or alter the effect of heparin on coagulation. Coadministration of heparin had no effect on inhibition of platelet aggregation induced by PLAVIX.

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): In healthy volunteers receiving naproxen, concomitant administration of PLAVIX was associated with increased occult gastrointestinal blood loss. NSAIDs and PLAVIX should be coadministered with caution.

Warfarin: Because of the increased risk of bleeding, the concomitant administration of warfarin with PLAVIX should be undertaken with caution. (See **Precautions-General.**)

Other Concomitant Therapy: No clinically significant pharmacodynamic interactions were observed when PLAVIX was coadministered with **atenolol, nifedipine**, or both atenolol and nifedipine. The pharmacodynamic activity of PLAVIX was also not significantly influenced by the coadministration of **phenobarbital, cimetidine or estrogen**.

The pharmacokinetics of **digoxin or theophylline** were not modified by the coadministration of PLAVIX (clopidogrel bisulfate).

At high concentrations *in vitro*, clopidogrel inhibits P₄₅₀ (2C9). Accordingly, PLAVIX may interfere with the metabolism of **phenytoin, tamoxifen, tolbutamide, warfarin, torsemide, fluvastatin**, and many **non-steroidal anti-inflammatory agents**, but there are no data with which to predict the magnitude of these interactions. Caution should be used when any of these drugs is coadministered with PLAVIX.

In addition to the above specific interaction studies, patients entered into clinical trials with PLAVIX received a variety of concomitant medications including **diuretics, beta-blocking agents, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, cholesterol lowering agents, coronary vasodilators, antidiabetic agents** (including insulin), **antiepileptic agents, hormone replacement therapy, heparins** (unfractionated and LMWH) and **GPIIb/IIIa antagonists** without evidence of clinically significant adverse interactions. The use of oral anticoagulants, non-study anti-platelet drug and chronic NSAIDs was not allowed in CURE and there are no data on their concomitant use with clopidogrel.

Drug/Laboratory Test Interactions

None known.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There was no evidence of tumorigenicity when clopidogrel was administered for 78 weeks to mice and 104 weeks to rats at dosages up to 77 mg/kg per day, which afforded plasma exposures >25 times that in humans at the recommended daily dose of 75 mg.

Clopidogrel was not genotoxic in four *in vitro* tests (Ames test, DNA-repair test in rat hepatocytes, gene mutation assay in Chinese hamster fibroblasts, and metaphase chromosome analysis of human lymphocytes) and in one *in vivo* test (micronucleus test by oral route in mice).

Clopidogrel was found to have no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to 400 mg/kg per day (52 times the recommended human dose on a mg/m² basis).

Pregnancy

Pregnancy Category B. Reproduction studies performed in rats and rabbits at doses up to 500 and 300 mg/kg/day (respectively, 65 and 78 times the recommended daily human dose on a mg/m² basis), revealed no evidence of impaired fertility or fetotoxicity due to clopidogrel.

There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of a human response, PLAVIX should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers

Studies in rats have shown that clopidogrel and/or its metabolites are excreted in the milk. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the nursing woman.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in the pediatric population have not been established.

ADVERSE REACTIONS

PLAVIX has been evaluated for safety in more than 17,500 patients, including over 9,000 patients treated for 1 year or more. The overall tolerability of PLAVIX in CAPRIE was similar to that of aspirin regardless of age, gender and race, with an approximately equal incidence (13%) of patients withdrawing from treatment because of adverse reactions. The clinically important adverse events observed in CAPRIE and CURE are discussed below.

Hemorrhagic: In CAPRIE patients receiving PLAVIX, gastrointestinal hemorrhage occurred at a rate of 2.0%, and required hospitalization in 0.7%. In patients receiving aspirin, the corresponding rates were 2.7% and 1.1%, respectively. The incidence of intracranial hemorrhage was 0.4% for PLAVIX compared to 0.5% for aspirin.

In CURE, PLAVIX use with aspirin was associated with an increase in bleeding compared to placebo with aspirin (see Table 3). There was an excess in major bleeding in patients receiving PLAVIX plus aspirin compared with placebo plus aspirin, primarily gastrointestinal and at puncture sites. The incidence of intracranial hemorrhage (0.1%), and fatal bleeding (0.2%), was the same in both groups.

In patients receiving both PLAVIX and aspirin in CURE, the incidence of bleeding is described in Table 3.

Table 3: CURE Incidence of bleeding complications (% patients)

Event	PLAVIX (+ aspirin)* (n=6259)	Placebo (+ aspirin)* (n=6303)	P-value
Major bleeding †	3.7 ‡	2.7 §	0.001
Life-threatening bleeding	2.2	1.8	0.13
Fatal	0.2	0.2	
5 g/dL hemoglobin drop	0.9	0.9	
Requiring surgical intervention	0.7	0.7	
Hemorrhagic strokes	0.1	0.1	
Requiring inotropes	0.5	0.5	
Requiring transfusion (≥ 4 units)	1.2	1.0	
Other major bleeding	1.6	1.0	0.005
Significantly disabling	0.4	0.3	
Intraocular bleeding with significant loss of vision	0.05	0.03	
Requiring 2-3 units of blood	1.3	0.9	
Minor bleeding ¶	5.1	2.4	<0.001

* Other standard therapies were used as appropriate.

† Life threatening and other major bleeding.

‡ Major bleeding event rate for PLAVIX + aspirin was dose-dependent on aspirin: <100 mg=2.6%; 100-200 mg= 3.5%; >200 mg=4.9%

§ Major bleeding event rate for placebo + aspirin was dose-dependent on aspirin: <100 mg=2.0%; 100-200 mg= 2.3%; >200 mg=4.0%

¶ Led to interruption of study medication.

Ninety-two percent (92%) of the patients in the CURE study received heparin/LMWH, and the rate of bleeding in these patients was similar to the overall results.

There was no excess in major bleeds within seven days after coronary bypass graft surgery in patients who stopped therapy more than five days prior to surgery (event rate 4.4% PLAVIX + aspirin; 5.3% placebo + aspirin). In patients who remained on therapy within five days of bypass graft surgery, the event rate was 9.6% for PLAVIX + aspirin, and 6.3% for placebo + aspirin.

Neutropenia/agranulocytosis: Ticlopidine, a drug chemically similar to PLAVIX, is associated with a 0.8% rate of severe neutropenia (less than 450 neutrophils/ μ L). In CAPRIE severe neutropenia was observed in six patients, four on PLAVIX and two on aspirin. Two of the 9599 patients who received PLAVIX and none of the 9586 patients who received aspirin had neutrophil counts of zero. One of the four PLAVIX patients in CAPRIE was receiving cytotoxic chemotherapy, and another recovered and returned to the trial after only temporarily interrupting treatment with PLAVIX (clopidogrel bisulfate). In CURE, the numbers of patients with thrombocytopenia (19 PLAVIX + aspirin vs. 24 placebo + aspirin) or neutropenia (3 vs. 3) were similar.

Although the risk of myelotoxicity with PLAVIX thus appears to be quite low, this possibility should be considered when a patient receiving PLAVIX demonstrates fever or other sign of infection.

Gastrointestinal: Overall, the incidence of gastrointestinal events (e.g. abdominal pain, dyspepsia, gastritis and constipation) in patients receiving PLAVIX (clopidogrel bisulfate) was 27.1%, compared to 29.8% in those receiving aspirin in the CAPRIE trial. In the CURE trial the incidence of these gastrointestinal events for patients receiving PLAVIX + aspirin was 11.7% compared to 12.5% for those receiving placebo + aspirin.

In the CAPRIE trial, the incidence of peptic, gastric or duodenal ulcers was 0.7% for PLAVIX and 1.2% for aspirin. In the CURE trial the incidence of peptic, gastric or duodenal ulcers was 0.4% for PLAVIX + aspirin and 0.3% for placebo + aspirin.

Cases of diarrhea were reported in the CAPRIE trial in 4.5% of patients in the PLAVIX group compared to 3.4% in the aspirin group. However, these were rarely severe (PLAVIX=0.2% and aspirin=0.1%). In the CURE trial, the incidence of diarrhea for patients receiving PLAVIX + aspirin was 2.1% compared to 2.2% for those receiving placebo + aspirin.

In the CAPRIE trial, the incidence of patients withdrawing from treatment because of gastrointestinal adverse reactions was 3.2% for PLAVIX and 4.0% for aspirin. In the CURE trial, the incidence of patients withdrawing from treatment because of gastrointestinal adverse reactions was 0.9% for PLAVIX + aspirin compared with 0.8% for placebo + aspirin.

Rash and Other Skin Disorders: In the CAPRIE trial, the incidence of skin and appendage disorders in patients receiving PLAVIX was 15.8% (0.7% serious); the corresponding rate in aspirin patients was 13.1% (0.5% serious). In the CURE trial the incidence of rash or other skin disorders in patients receiving PLAVIX + aspirin was 4.0% compared to 3.5% for those receiving placebo + aspirin.

In the CAPRIE trial, the overall incidence of patients withdrawing from treatment because of skin and appendage disorders adverse reactions was 1.5% for PLAVIX and 0.8% for aspirin. In the CURE trial, the incidence of patients withdrawing because of skin and appendage disorders adverse reactions was 0.7% for PLAVIX + aspirin compared with 0.3% for placebo + aspirin. Adverse events occurring in $\geq 2.5\%$ of patients on PLAVIX in the CAPRIE controlled clinical trial are shown below regardless of relationship to PLAVIX. The median duration of therapy was 20 months, with a maximum of 3 years.

Table 4: Adverse Events Occurring in ≥2.5% of PLAVIX Patients in CAPRIE
% Incidence (% Discontinuation)

Body System Event	PLAVIX [n=9599]	Aspirin [n=9586]
<i>Body as a Whole- general disorders</i>		
Chest Pain	8.3 (0.2)	8.3 (0.3)
Accidental/Inflicted Injury	7.9 (0.1)	7.3 (0.1)
Influenza-like symptoms	7.5 (<0.1)	7.0 (<0.1)
Pain	6.4 (0.1)	6.3 (0.1)
Fatigue	3.3 (0.1)	3.4 (0.1)
<i>Cardiovascular disorders, general</i>		
Edema	4.1 (<0.1)	4.5 (<0.1)
Hypertension	4.3 (<0.1)	5.1 (<0.1)
<i>Central & peripheral nervous system disorders</i>		
Headache	7.6 (0.3)	7.2 (0.2)
Dizziness	6.2 (0.2)	6.7 (0.3)
<i>Gastrointestinal system disorders</i>		
Abdominal pain	5.6 (0.7)	7.1 (1.0)
Dyspepsia	5.2 (0.6)	6.1 (0.7)
Diarrhea	4.5 (0.4)	3.4 (0.3)
Nausea	3.4 (0.5)	3.8 (0.4)
<i>Metabolic & nutritional disorders</i>		
Hypercholesterolemia	4.0 (0)	4.4 (<0.1)
<i>Musculo-skeletal system disorders</i>		
Arthralgia	6.3 (0.1)	6.2 (0.1)
Back Pain	5.8 (0.1)	5.3 (<0.1)
<i>Platelet, bleeding, & clotting disorders</i>		
Purpura/Bruise	5.3 (0.3)	3.7 (0.1)
Epistaxis	2.9 (0.2)	2.5 (0.1)
<i>Psychiatric disorders</i>		
Depression	3.6 (0.1)	3.9 (0.2)
<i>Respiratory system disorders</i>		
Upper resp tract infection	8.7 (<0.1)	8.3 (<0.1)
Dyspnea	4.5 (0.1)	4.7 (0.1)
Rhinitis	4.2 (0.1)	4.2 (<0.1)
Bronchitis	3.7 (0.1)	3.7 (0)
Coughing	3.1 (<0.1)	2.7(<0.1)
<i>Skin & appendage disorders</i>		
Rash	4.2 (0.5)	3.5 (0.2)
Pruritus	3.3 (0.3)	1.6 (0.1)
<i>Urinary system disorders</i>		
Urinary tract infection	3.1 (0)	3.5 (0.1)

Incidence of discontinuation, regardless of relationship to therapy, is shown in parentheses.

Adverse events occurring in ≥2.0% of patients on PLAVIX in the CURE controlled clinical trial are shown below regardless of relationship to PLAVIX.

Table 5: Adverse Events Occurring in ≥2.0% of PLAVIX Patients in CURE

Body System	% Incidence (% Discontinuation)	
	PLAVIX (+ aspirin)* [n=6259]	Placebo (+ aspirin)* [n=6303]
Event		
<i>Body as a Whole— general disorders</i>		
Chest Pain	2.7 (<0.1)	2.8 (0.0)
<i>Central & peripheral nervous system disorders</i>		
Headache	3.1 (0.1)	3.2 (0.1)
Dizziness	2.4 (0.1)	2.0 (<0.1)
<i>Gastrointestinal system disorders</i>		
Abdominal pain	2.3 (0.3)	2.8 (0.3)
Dyspepsia	2.0 (0.1)	1.9 (<0.1)
Diarrhea	2.1 (0.1)	2.2 (0.1)

*Other standard therapies were used as appropriate.

Other adverse experiences of potential importance occurring in 1% to 2.5% of patients receiving PLAVIX (clopidogrel bisulfate) in the CAPRIE or CURE controlled clinical trials are listed below regardless of relationship to PLAVIX. In general, the incidence of these events was similar to that in patients receiving aspirin (in CAPRIE) or placebo + aspirin (in CURE).

Autonomic Nervous System Disorders: Syncope, Palpitation. *Body as a Whole-general disorders:* Asthenia, Fever, Hernia. *Cardiovascular disorders:* Cardiac failure. *Central and peripheral nervous system disorders:* Cramps legs, Hypoaesthesia, Neuralgia, Paraesthesia, Vertigo. *Gastrointestinal system disorders:* Constipation, Vomiting. *Heart rate and rhythm disorders:* Fibrillation atrial. *Liver and biliary system disorders:* Hepatic enzymes increased. *Metabolic and nutritional disorders:* Gout, hyperuricemia, non-protein nitrogen (NPN) increased. *Musculo-skeletal system disorders:* Arthritis, Arthrosis. *Platelet, bleeding & clotting disorders:* GI hemorrhage, hematoma, platelets decreased. *Psychiatric disorders:* Anxiety, Insomnia. *Red blood cell disorders:* Anemia. *Respiratory system disorders:* Pneumonia, Sinusitis. *Skin and appendage disorders:* Eczema, Skin ulceration. *Urinary system disorders:* Cystitis. *Vision disorders:* Cataract, Conjunctivitis.

Other potentially serious adverse events which may be of clinical interest but were rarely reported (<1%) in patients who received PLAVIX in the CAPRIE or CURE controlled clinical trials are listed below regardless of relationship to PLAVIX. In general, the incidence of these events was similar to that in patients receiving aspirin (in CAPRIE) or placebo + aspirin (in CURE).

Body as a whole: Allergic reaction, necrosis ischemic. *Cardiovascular disorders:* Edema generalized. *Gastrointestinal system disorders:* Gastric ulcer perforated, gastritis hemorrhagic, upper GI ulcer hemorrhagic. *Liver and Biliary system disorders:* Bilirubinemia, hepatitis infectious, liver fatty. *Platelet, bleeding and clotting disorders:* hemarthrosis, hematuria, hemoptysis, hemorrhage intracranial, hemorrhage retroperitoneal, hemorrhage of operative wound, ocular hemorrhage, pulmonary hemorrhage, purpura allergic, thrombocytopenia. *Red blood cell disorders:* Anemia aplastic, anemia hypochromic. *Reproductive disorders, female:* Menorrhagia. *Respiratory system disorders:* Hemothorax. *Skin and appendage disorders:* Bullous eruption, rash erythematous, rash maculopapular, urticaria. *Urinary system disorders:* Abnormal renal function, acute renal failure. *White cell and reticuloendothelial system disorders:* Agranulocytosis, granulocytopenia, leukemia, leukopenia, neutrophils decreased.

Postmarketing Experience

The following events have been reported spontaneously from worldwide postmarketing experience:

- *Body as a whole:*
 - hypersensitivity reactions, anaphylactoid reactions
- *Central and Peripheral Nervous System disorders:*
 - confusion, hallucinations, taste disorders
- *Liver and Biliary system disorders:*
 - abnormal liver function test, hepatitis (non-infectious)
- *Platelet, Bleeding and Clotting disorders:*
 - cases of bleeding with fatal outcome (especially intracranial, gastrointestinal and retroperitoneal hemorrhage)
 - agranulocytosis, aplastic anemia/pancytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) – see **WARNINGS**.
 - conjunctival, ocular and retinal bleeding
- *Respiratory system disorders:*
 - bronchospasm
- *Skin and Appendage disorders:*
 - angioedema, erythema multiforme
- *Urinary system disorders:*
 - glomerulopathy, abnormal creatinine levels
- *Collagen disorders:*
 - vasculitis
- *Gastrointestinal disorders:*
 - colitis (including ulcerative or lymphocytic colitis)

OVERDOSAGE

One case of deliberate overdosage with PLAVIX was reported in the large, CAPRIE controlled clinical study. A 34-year-old woman took a single 1,050-mg dose of PLAVIX (equivalent to 14 standard 75-mg tablets). There were no associated adverse events. No special therapy was instituted, and she recovered without sequelae.

No adverse events were reported after single oral administration of 600 mg (equivalent to 8 standard 75-mg tablets) of PLAVIX in healthy volunteers. The bleeding time was prolonged by a factor of 1.7, which is similar to that typically observed with the therapeutic dose of 75 mg of PLAVIX per day.

A single oral dose of clopidogrel at 1500 or 2000 mg/kg was lethal to mice and to rats and at 3000 mg/kg to baboons. Symptoms of acute toxicity were vomiting (in baboons), prostration, difficult breathing, and gastrointestinal hemorrhage in all species.

Recommendations About Specific Treatment:

Based on biological plausibility, platelet transfusion may be appropriate to reverse the pharmacological effects of PLAVIX if quick reversal is required.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease

The recommended daily dose of PLAVIX is 75 mg once daily.

Acute Coronary Syndrome

For Patients with acute coronary syndrome (unstable angina/non-Q-wave MI), PLAVIX should be initiated with a single 300 mg loading dose and then continued at 75 mg once daily. Aspirin (75 mg-325 mg once daily) should be initiated and continued in combination with PLAVIX. In CURE, most patients with Acute Coronary Syndrome also received heparin acutely (see **CLINICAL STUDIES**).

PLAVIX can be administered with or without food.

No dosage adjustment is necessary for elderly patients or patients with renal disease. (See **Clinical Pharmacology: Special Populations.**)

HOW SUPPLIED

PLAVIX (clopidogrel bisulfate) is available as a pink, round, biconvex, film-coated tablet debossed with "75" on one side and "1171" on the other. Tablets are provided as follows:

NDC 63653-1171-6 bottles of 30
NDC 63653-1171-1 bottles of 90
NDC 63653-1171-5 bottles of 500
NDC 63653-1171-3 blisters of 100

Storage

Store at 25° C (77° F); excursions permitted to 15°–30° C (59°–86° F) [See USP Controlled Room Temperature]

Distributed by:

Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership
New York, NY 10016

sanofi-synthelabo



**Bristol-Myers
Squibb Company**

PLAVIX® is a registered trademark of Sanofi-Synthelabo.

51-021345-04

Revised July 2003

1. 6(3) 米国における添付文書（和訳）

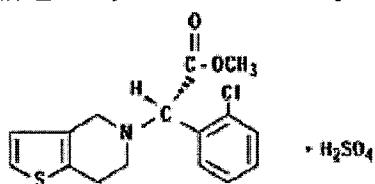
PLAVIX®

(硫酸クロピドグレル錠)

組成・性状

Plavix(硫酸クロピドグレル)は、adenosine diphosphate (ADP) の ADP 受容体への結合を直接的に阻害し、その結果 ADP を介する糖蛋白 GPIIb/IIIa 複合体の活性化を阻害することにより、ADP 惹起による血小板凝集を抑制する。本剤の化学名は methyl(+)-(S)- α - (2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate sulfate (1:1)である。硫酸クロピドグレルの分子式は $C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ 、分子量は 419.9 である。

構造式は次のとおりである。



硫酸クロピドグレルは白色～微黄白色の粉末である。本剤は、中性 pH では水にほとんど溶けないが、pH1 では溶けやすい。また、メタノールにも溶けやすく、塩化メチレンにやや溶けにくく、エチルエーテルにはほとんど溶けない。本剤の旋光度は約 +56 度である。

経口用 PLAVIX は、ピンクの両凸面円型フィルムコーティング錠で、硫酸クロピドグレル 97.875mg、クロピドグレル塩基として 75mg モル等量を含有する。

各錠剤は、不活性成分として、硬化ヒマシ油、ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール 6000 を含有する。ピンクのフィルムコーティングは、酸化第 2 鉄、ヒドロキシプロピル・メチルセルロース 2910、ラクトース水化物、二酸化チタンおよびトリアセチンを含有する。錠剤は、カルナウバロウで研磨している。

臨床薬理

作用機序

クロピドグレルは血小板凝集抑制薬である。血小板機能を抑制する各種薬物は、脳卒中や一過性脳虚血性発作、心筋梗塞症、不安定狭心症、あるいは血管バイパス術/血管形成術を必要とする心血管アテローム硬化性疾患患者のイベント発現を抑制することが認められている。血小板がこれらのイベント発現もしくは進展に関与することから、この種の薬物が血小板機能を抑制することにより、イベント発現率を低下すると考えられる。

薬理作用

クロピドグレルは、血小板上の ADP 受容体への ADP の結合を選択的に阻害し、その結果 ADP を介する糖蛋白 GPIIb/IIIa 複合体の活性化を阻害することにより血小板凝集を抑制する。クロピドグレルが血小板凝集抑制作用を発現するためには生体内変換が必要であるが、本剤の活性代謝物は、未だ単離されていない。また、クロピドグレルは、ADP 以外の惹起物質の刺激により放出された ADP による血小板の活性化増強をブロックすることにより、ADP 以外の惹起物質による血小板凝集も抑制する。クロピドグレルは、phosphodiesterase 活性は抑制しない。

クロピドグレルは、血小板 ADP 受容体を不可逆的に修飾することにより作用を発現する。このため、クロピドグレルの作用は血小板の寿命の間持続する。

PLAVIX を単回経口投与した場合、2 時間後に、用量依存性の血小板凝集抑制作用が認められる。PLAVIX 75 mg/日反復投与では、投与当日（第 1 日）に ADP 惹起血小板凝集抑制が認められ、この抑制作用は、第 3 日～第 7 日に定常状態に到達する。PLAVIX 75mg/日投与時の定常状態では、平均抑制率は、40%～60%であった。投与中止後、血小板凝集および出血時間は、通常、約 5 日で、漸次、投与前（ベースライン）値に回復する。

薬物動態および代謝

クロピドグレル 75 mg 反復経口投与後の未変化体（血小板抑制作用を有しない）の血漿中濃度は極めて低く、投与 2 時間後の濃度は一般に定量限界（0.00025 mg/L）以下である。クロピドグレルは主に肝臓で代謝される。主要血中代謝物はカルボン酸誘導体で、本代謝物も血小板凝集抑制作用を有しない。血漿中のクロピドグレル由来化合物の約 85%は、本代謝物である。

ヒトにおいて、¹⁴C 標識クロピドグレルを経口投与したところ、約 5 日後、約 50%が尿中に、約 46%が糞便中に排泄された。単回投与および反復投与後の主要血中代謝物の消失半減期は 8 時間であった。放射標識クロピドグレルと血小板との共有結合率は 2%を占め、その半減期は 11 日であった。

食事の影響：PLAVIX（硫酸クロピドグレル）を食後に投与したところ、主要血中代謝物の体内動態からみて、クロピドグレルの生物学的利用率に明らかな影響は認められなかった。

吸収および分布：クロピドグレル 75 mg（塩基）を反復経口投与した場合、速やかに吸収され、投与約 1 時間後、主要血中代謝物の血漿中濃度はピークに達する（約 3 mg/L）。クロピドグレル主要血中代謝物の体内動態は、50～150 mg の範囲内で、線形性を示す（血漿中濃度は、投与量に比例して上昇する）。クロピドグレル代謝物尿中排泄量から換算して、吸収率は 50%以上である。

*in vitro*において、クロピドグレルおよび主要血中代謝物は、ヒト血漿蛋白と可逆的に結合する（各 98%、94%）。その結合は、*in vitro*において、100 μg/mL までの濃度では飽和しない。

代謝および消失：*in vitro* および *in vivo*において、クロピドグレルは急速にカルボン酸誘導体に加水分解される。血漿中および尿中では、カルボン酸誘導体のグルクロン酸化合物が検出される。

特定患者

高齢患者：高齢者（≥75 歳）では、若年健康成人に比べ主要血中代謝物の血漿中濃度が有意に高いが、それに伴う血小板凝集および出血時間の違いは認められなかった。したがって、高齢者に対する用量調節は不要である。

腎機能低下患者：PLAVIX 75 mg/日を反復投与したところ、重度腎機能低下患者（クレアチニン・クリアランス 5～15 mL/分）では、中等度腎機能低下患者（クレアチニン・クリアランス 30～60 mL/分）および健康成人に比べ、主要血中代謝物の血漿中濃度は低かった。ADP 惹起による血小板凝集抑制作用は、健康成人に比べ劣っていたが（25%）、出血時間の延長は、健康成人（PLAVIX 75 mg/日投与）とほぼ同様であった。

性別：男女間に、主要血中代謝物の血漿中濃度について有意な差は認められなかった。男女を比較した小規模試験では、ADP 惹起血小板凝集作用が女性で劣ったが、出血時間延長については差異は認められなかった。大規模比較臨床試験（Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events; CAPRIE）では、臨床転帰イベントその他の有害な臨床イベント、および臨床検査値異常の発現率について、男女間に差異は認められなかった。

人種：人種による薬物動態の違いについては、検討されていない。

臨床試験

PLAVIX の臨床的有効性は、以下の二重盲検試験において認められている：CAPRIE 試験（Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events）、PLAVIX とアスピリンとの比較試験、および CURE 試験（Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events）、PLAVIX とプラセボとの比較試験。両群ともアスピリンおよびその他の標準療法を併用。

CAPRIE 試験は、PLAVIX (75 mg/日) とアスピリン (325 mg/日) とを比較した国際的無作為二重盲検試験で、304 施設 19,185 例が参加した。対象患者は次のとおりである：1) 最近発症した心筋梗塞症（発症後 35 日以内）；2) 最近発症した虚血性脳血管障害（発症後 6 カ月以内）、かつ 1 週間以上継続する神経徵候が認められた者；3) 末梢動脈硬化性疾患 対象患者への治験薬の平均投与期間は 1.6 年であった（最長 3 年）。

本試験の主要評価項目は虚血性脳血管障害（致死性/非致死性）、心筋梗塞症（致死性/非致死性）、もしくはその他の血管死のうち最初に起こったイベントとした。死因が非血管性か否か判定しにくいケースについては、全てその他の血管死に分類した。

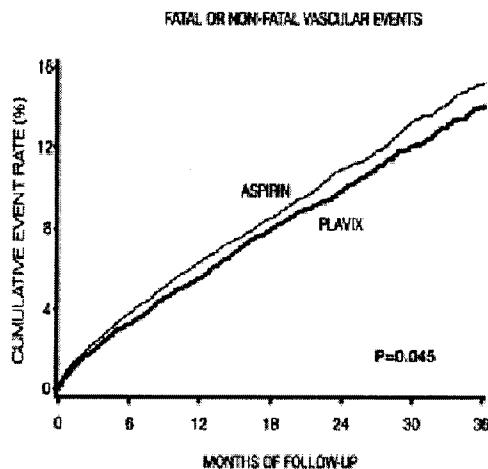
表 1 : CAPRIE 試験の主要解析におけるイベント

	PLAVIX 9599	アスピリン 9586
患者		
虚血性脳血管障害（致死性/非致死性）	438 (4.6%)	461 (4.8%)
心筋梗塞症（致死性/非致死性）	275 (2.9%)	333 (3.5%)
その他の血管死	226 (2.4%)	226 (2.4%)
合計	939 (9.8%)	1020 (10.6%)

表に示すように、PLAVIX（硫酸クロピドグレル）は、全てのイベントについて発現率を低下させた。全体のリスク低下 (9.8% vs 10.6%) は 8.7%、 $P=0.045$ であった。血管死および虚血性脳血管障害例数の代わりに、総死亡および総脳卒中例数を用いた場合も、同様の所見が得られた（リスク低下 6.9%）。試験期間中、脳卒中もしくは心筋梗塞症を発症した患者では、その後のイベント再発率は、PLAVIX 群で低かった。

全体イベント発現率曲線を図 1 に示す。追跡期間 3 年において、イベント曲線は（試験開始後）早期から乖離し、3 年間の試験期間中、乖離が持続した。

図 1. CAPRIE 試験における致死的または非致死的血管系イベント



アスピリンに対する PLAVIX の優位性は統計学的にはわずかであり ($P=0.045$)、再現性が確認されていない单一の試験結果であるが、対照薬であるアスピリンは、心筋梗塞症もしくは脳卒中患者において、プラセボに比べ心血管イベント抑制を有している。従って、直接比較はされていないが、PLAVIX とプラセボとの差は確実なものであると考えられる。

CAPRIE 試験の対象患者は、3 疾患（虚血性脳血管障害、心筋梗塞症、末梢動脈硬化性疾患）からなり、PLAVIX 群およびアスピリン群に無作為に割りつけられた。アスピリンと比較した PLAVIX の有効性は、これらの 3 疾患の患者サブグループにおいて不均一であった ($P=0.043$)。この差が真のものか、あるいは偶然かは明らかでない。CAPRIE 試験は、各疾患患者サブグループにおいて、アスピリンと比較し PLAVIX の相対的有用性を検討するためにデザインされた試験ではなかったが、末梢動脈硬化性疾患（特に、心筋梗塞症の既往を有する）患者で最も有用性が高く、虚血性脳血管障害患者では比較的軽度のようであった。心筋梗塞症患者では、PLAVIX、アスピリン間に有意な差は認められなかった。

CAPRIE 対象患者と同様の患者において、アスピリンとプラセボとを比較した試験のメタ解析では、アスピリンによるアテローム血栓性イベント発現率の低下が認められた。これらの試験においてもサブグループ間の有効性が不均一であることが示唆され、心筋梗塞症既往患者で最も優れた効果が認められたが、脳卒中既往患者では効果が弱く、また、末梢動脈硬化性疾患既往患者では、有効性が確認できなかった。PLAVIX とプラセボを比較推測した場合、サブグループ間の有効性が不均一であるという示唆は認められない。

CURE 試験では、ST 上昇を伴わず（不安定狭心症もしくは非 Q 波心筋梗塞）、かつ直近の胸痛もしくは虚血を伺わせる症状発症後 24 時間以内に来院した患者 12,562 例を対象とした。選択基準は、新規虚血（ST 上昇を伴わない）を示す ECG 変化もしくは正常上限値 2 倍以上の心筋逸脱酵素もしくはトロポニン I または T の上昇とした。対象患者は主に白人（82%）で、女性が 38%、65 歳以上が 52% であった。

これらの患者を無作為に PLAVIX 群（ローディングドーズ 300 mg、引き続いて 75 mg/日）もしくはプラセボ群に割付け、最長 1 年間投与した。患者には、アスピリン（75 - 325mg、1 日 1 回）投与およびヘパリンなどの標準療法を行った。無作為割付け前 3 日間は、GPIIb / IIIa 阻害薬の使用を禁じた。

主要評価項目（心血管死、心筋梗塞症、もしくは脳卒中）発症例数は、PLAVIX群 582 例（9.30%）、プラセボ群 719 例（11.41%）と、PLAVIX群では相対リスクが 20% 低下した（95%CI、10% - 28%； $P=0.00009$ ）（表 2 参照）。

12 カ月の試験期間終了時の副次評価項目（心血管死、心筋梗塞症、脳卒中もしくは難治性虚血）発症例数は PLAVIX 群 1035 例（16.54%）、プラセボ群 1187 例（18.83%）と、PLAVIX 群では相対リスクが 14% 低下した（95%CI、6% - 21%、 $P=0.0005$ ）（表 2 参照）。

PLAVIX 群では、これら 2 つの主要評価項目（心血管死、心筋梗塞症、脳卒中、難治性虚血）の各イベント発現率が、プラセボ群に比べ低かった。

表 2 : CURE 試験主要解析におけるイベント

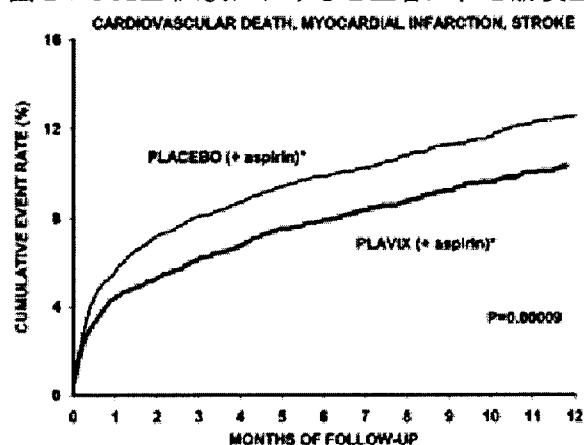
イベント	PLAVIX (+アスピリン)* (n=6259)	プラセボ (+アスピリン)* (n=6303)	相対リスク低下 (%) (95% CI)
主要評価項目 (心血管死、心筋梗塞症、脳卒中)	582 (9.3%)	719 (11.4%)	20% (10.3, 27.9) $P=0.00009$
副次評価項目 (心血管死、心筋梗塞症、脳卒中、難治性虚血)	1035 (16.5%)	1187 (18.8%)	14% (6.2, 20.6) $P=0.00052$
各イベント発症者総数†			
心血管死	318 (5.1%)	345 (5.5%)	7% (-7.7, 20.6)
心筋梗塞症	324 (5.2%)	419 (6.6%)	23% (11.0, 33.4)
脳卒中	75 (1.2%)	87 (1.4%)	14% (-17.7, 36.6)
難治性虚血	544 (8.7%)	587 (9.3%)	7% (-4.0, 18.0)

*適宜、その他の標準療法を行った。

†各イベント数は、主要および副次評価項目の発症例を分類したものではなく、試験期間中にイベントを発症した総患者数を示す。

PLAVIX の有用性は、試験期間を通じて持続していた（12 カ月まで）。

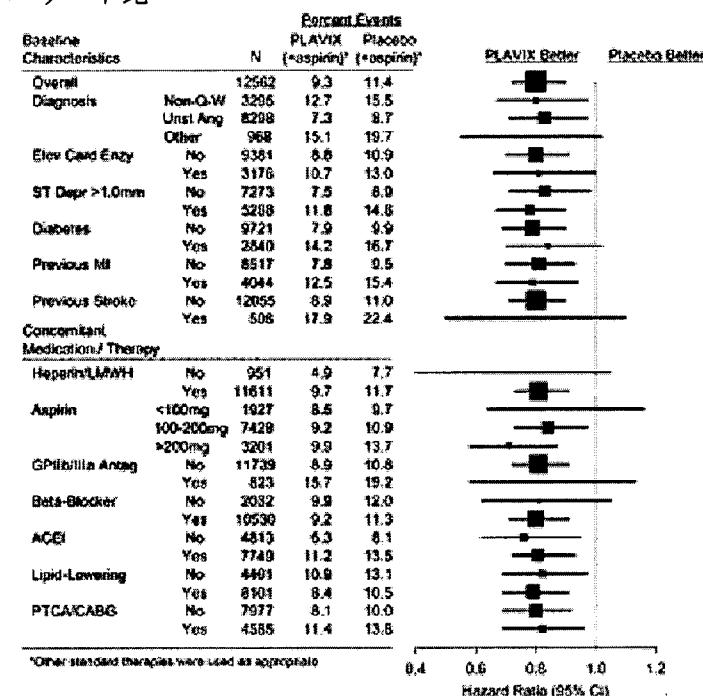
図 2 : CURE 試験における心血管死、心筋梗塞症、および脳卒中



*Other standard therapies were used as appropriate

CURE 試験では、図 3 に示すように、各サブグループにおいて、PLAVIX 投与により、心血管死、心筋梗塞症、脳卒中発現率が低下した。PLAVIX による有用性は、ヘパリン/LMWH(低分子ヘパリン)、IV 糖蛋白 IIb/IIIa(GPIIb/IIIa)阻害薬、脂質低下薬、β遮断薬、ACE 阻害薬などによる急性期および長期心血管療法の有無とは無関係に認められた。PLAVIX の効果は、アスピリン投与量 (75-325 mg、1 日 1 回) に関係なく認められた。CURE 試験では、経口抗凝固薬、治験薬以外の抗血小板薬の使用、および NSAIDs の長期使用を禁じた。

図 3: CURE 試験における患者背景および試験期間中の併用薬/インターベンションに関するハザード比



CURE 試験では PLAVIX 使用により、血栓溶解療法 (PLAVIX 群 71 例 [1.1%]、プラセボ群 126 例 [2.0%] ; 相対リスク低下 43%、P=0.0001)、および GPIIb/IIIa 阻害薬の使用 (PLAVIX 群 369 例 [5.9%]、プラセボ群 454 例 [7.2%] ; 相対リスク低下 18%、P=0.003) が減少した。CURE 試験では、PLAVIX 使用による CABG および PCI (ステント/非ステント) 施行者数へ

の影響は認められなかった (PLAVIX 群 2253 例 [36.0%]、プラセボ群 2324 例 [36.9%] ; 相対リスク低下 4.0%、 $P=0.1658$)。

適応症

PLAVIX (硫酸クロピドグレル) の適応症は、以下の血栓性イベントの抑制である。

・最近発症した心筋梗塞症、最近発症した脳卒中、もしくは末梢動脈疾患

最近発症した心筋梗塞症患者、最近発症した脳卒中患者、および末梢動脈疾患患者に対して、PLAVIX は、新規虚血性脳血管障害（致死性もしくは非致死性）、新規心筋梗塞症（致死性もしくは非致死性）、およびその他の血管死に関する複合エンドポイント発現率を低下させることが認められている。

・急性冠症候群

薬物療法適用が考えられる患者および経皮的冠動脈インターベンション（ステントあり/なし）、もしくは CABG 適用が考えられる患者など、急性冠症候群（不安定狭心症/非 Q 波心筋梗塞）患者に対して、PLAVIX が心血管死、心筋梗塞症、および脳卒中の複合エンドポイント発現率を低下させること、並びに心血管死、心筋梗塞症、脳卒中、および難治性虚血の複合エンドポイント発現率を低下させることが認められている。

禁忌

PLAVIX は、以下の病態・状態には禁忌である：

- ・本剤もしくは本剤の成分に過敏症の者。
- ・消化性潰瘍や脳内出血などの病的活動性出血。

警告

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) : PLAVIX の服用後に、まれにではあるが、TTP の発症が報告されている（2 週間以下の短期間の曝露後）。TTP は、迅速な治療を必要とする重大な疾患である。本疾患の特徴は、血小板減少症、微小血管症性溶血性貧血（末梢血スメアに分裂赤血球 [断片化赤血球] が認められる）、神経学的所見、腎機能障害、および発熱である。臨床試験においてクロピドグレルを服用した患者は 17500 例を上回るが、TTP は認められなかつた。しかし、全世界における市販後経験では、曝露患者 100 万例当たり約 4 例、もしくは 100 万例-年あたり約 11 例の割合で TTP が報告されている。自然発現率は、100 万例-年当たり約 4 例と考えられている。

使用上の注意

一般的注意

他の抗血小板薬と同様、PLAVIX は出血時間を延長させるため、外傷、手術、その他の病態（特に消化管および眼内）により出血増大のリスクがあると考えられる患者には、PLAVIX を慎重に投与すること。手術の予定があり、抗血小板作用が望ましくない患者に対しては、術前 5 日間は PLAVIX を中止すること。

クロピドグレルによる出血もしくは望ましくない血液学的影響が懸念されることから、投与期間中、この種の臨床症状が疑われた場合は、直ちに赤血球数算定、その他の適切な検査実施を検討すること（副作用を参照のこと）。

消化管出血：CAPRIE 試験では、消化管出血の発現率は PLAVIX 群 2.0%、vs アスピリン群 2.7% であった。CURE 試験では、消化管大出血の発現率は、PLAVIX+アスピリン群 1.3% vs プラセボ+アスピリン群 0.7% であった。出血性病変（潰瘍など）を有する患者には、クロピドグレルを慎重に投与すること。PLAVIX 投与中の患者に、出血性病変を誘発する恐れのあ

る薬物を使用する場合には、慎重に投与すること。

肝機能低下患者への使用：重症肝疾患患者は、出血素因があると考えられるが、これらの患者に対する使用経験は少ない。したがって、これらの患者には PLAVIX を慎重に投与すること。

腎機能低下患者への使用：重症腎機能低下患者に対する使用経験は少ない。したがって、これらの患者には PLAVIX を慎重に投与すること。

患者への情報

PLAVIX を服用した場合には、止血までの時間が、通常に比べ長くなること、また、異常出血を来した場合は、医師に報告するよう患者に知らせておくこと。手術予定が生じた場合、また新たに薬を服用開始する場合、患者は事前に、医師および歯科医に、現在、PLAVIX を服用中である旨を知らせること。

薬物相互作用

各薬物の相互作用試験では、以下の結果が得られている：

アスピリン：アスピリンは、クロピドグレルによる ADP 惹起血小板凝集抑制に影響を及ぼさなかった。PLAVIX による出血時間延長について、アスピリン 500mg、1 日 2 回との併用にて、更なる有意な延長は認められなかった。PLAVIX は、アスピリンのコラーゲン誘発性血小板凝集作用を増強した。これまでに報告されている PLAVIX とアスピリンとの併用投与期間は、最長 1 年間である。

ヘパリン：健康成人を対象とした臨床試験において、PLAVIX 投与によるヘパリン投与量の調節は不要であった。また、ヘパリンの抗凝固作用への影響は認められなかった。ヘパリンとの併用によって、クロピドグレルの血小板凝集抑制作用に影響は認められなかった。

非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)：健康成人において、ナプロキセンと PLAVIX を併用したところ、消化管出血が増加した。したがって、NSAIDs と PLAVIX との併用は、慎重を記すこと。

ワルファリン：出血のリスクが高まるため、ワルファリンと PLAVIX を併用する際には注意すること。(使用上の注意—一般的注意を参照のこと)。

その他の併用療法：PLAVIX と、アテノロール、ニフェジピン、もしくはアテノロール+ニフェジピン併用において、臨上重要な薬力学的相互作用は観察されなかった。さらに、フェノバルビタール、シメチジン、またはエストロゲンとの併用にて、PLAVIX の薬力学的作用に重要な影響は認められなかった。

PLAVIX (硫酸クロピドグレル) 併用にて、ジゴキシンもしくはテオフィリン薬物動態への影響は認められなかった。

in vitro において、高濃度のクロピドグレルは P₄₅₀ (2C9) を阻害する。したがって、PLAVIX はフェニトイン、タモキシafen、トルブタミド、ワルファリン、トルセミド、フルバスタチンおよび多くの非ステロイド性消炎鎮痛薬の代謝を阻害すると考えられるが、これらの相互作用がどの程度かを予測したデータは得られていない。これらの薬物と PLAVIX とを併用する場合は、慎重を記すること。

上述の相互作用に関する臨床試験に加え、PLAVIX 臨床試験参加患者には、利尿薬、 β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、コレステロール低下薬、冠血管拡張薬、糖尿病治療薬（インスリンを含む）、抗てんかん薬、ホルモン置換療法、ヘパリン（非分画およびLMWH）およびGPIIb/IIIa拮抗薬など様々な薬物との併用が行われたが、臨床的に有害な相互作用は認められなかった。CURE 試験では、経口抗凝固薬、治験薬以外の抗血小板薬の使用、およびNSAIDs の長期使用を禁止したため、これらの薬物とクロピドグレルとの併用データはない。

薬物/臨床検査項目相互作用

知られていない

発癌性、変異原性、妊娠性の低下

クロピドグレル最大 77 mg/kg/日（本投与量は、ヒト 1 日推奨用量 75mg の 25 倍の曝露量に相当）をマウスに 78 週間、およびラットに 104 週間投与したところ、発癌性は認められなかった。

クロピドグレルは *in vitro* 試験 4 種 (Ames テスト、ラット肝細胞における DNA 修復テスト、Chinese ハムスター線維芽細胞における遺伝子突然変異アッセイ、およびヒトリンパ球 [核分裂] 中期染色体分析) および *in vivo* 試験 1 種 (マウス経口投与による小核試験) において、遺伝毒性は認められなかった。

クロピドグレルは、経口投与量最大 400mg/kg/日において、雄雌ラット妊娠性に影響は認められなかった (mg/m^2 換算で、ヒト 1 日推奨投与量の 52 倍)。

妊娠への使用

妊娠分類 B。ラットおよびウサギに各最大 500、300mg/kg/日を投与し、生殖発生毒性試験を行ったところ (mg/m^2 換算で、ヒト 1 日推奨投与量の各 65 倍、78 倍)、クロピドグレルによる妊娠性低下および胎児毒性は認められなかった。しかし、妊婦では、適切な比較対照試験は行われていない。動物生殖発生毒性試験結果は、必ずしもヒトに当てはまらないため、妊娠中は、PLAVIX が明らかに必要な場合のみ、使用すること。

授乳婦への使用

ラット試験において、クロピドグレルおよび/またはその代謝物は、乳汁中に排泄されることが認められている。ヒト乳汁中に排泄されるかどうかは知られていない。しかし、ヒト乳汁中に排泄される薬物が多いこと、また、乳児での重篤な副作用の可能性が考えられるから、授乳を中止するか、あるいは投薬を中止するかは、授乳婦に対する本剤の重要性を考慮した上で、決定すること。

小児への使用

小児では、安全性および有効性が確立されていない。

副作用

これまでに 17,500 例以上（うち投与期間 1 年以上、9000 例）で、PLAVIX の安全性が検討されている。CAPRIE 試験の全般的忍容性は、年齢、性別、人種に関係なく、アスピリンとほぼ等しく、また、副作用による投与中止もほぼ同率であった（13%）。CAPRIE 試験および CURE 試験で観察された臨床上重要な有害事象を以下に記す。

出血：CAPRIE 試験では、消化管出血が PLAVIX 投与群において 2.0% に発現し、うち、入院

が必要であったものは 0.7% であった。アスピリン群では、各 2.7%、1.1% であった。頭蓋内出血は、PLAVIX 群 0.4%、アスピリン群 0.5% であった。

CURE 試験では、PLAVIX+アスピリンにて、プラセボ+アスピリンに比べ、出血が増加した（表 3 参照）。PLAVIX+アスピリン群では、大出血の発現率がプラセボ+アスピリン群を上回り、出血部位は、主に消化管および穿刺（注射）部位であった。頭蓋内出血（0.1%）、および致死性出血（0.2%）は、両群同率であった。

CURE 試験における PLAVIX+アスピリン群およびプラセボ+アスピリン群の出血の発現率を表 3 に示す。

表 3 : CURE 試験における出血の発現率（患者%）

イベント	PLAVIX (+アスピリン)* (n=6259)	プラセボ (+アスピリン)* (n=6303)	P 値
大出血 †	3.7 ‡	2.7 §	0.001
致命的出血	2.2	1.8	0.13
致死	0.2	0.2	
ヘモグロビン低下 5g/dl	0.9	0.9	
外科的インターベンション必要	0.7	0.7	
脳出血	0.1	0.1	
強心薬必要	0.5	0.5	
輸血必要（≥4 単位）	1.2	1.0	
その他の大出血	1.6	1.0	0.005
重大な後遺症	0.4	0.3	
視力障害を伴う眼内出血	0.05	0.03	
輸血必要（2~3 単位）	1.3	0.9	
小出血 ¶	5.1	2.4	<0.001

* 必要に応じて、その他の標準療法を実施。

† 致命的およびその他の大出血。

‡ PLAVIX+アスピリン群の大出血率は、アスピリンについて用量依存性を示した： $<100 \text{ mg}=2.6\%$ ； $100\text{-}200 \text{ mg}=3.5\%$ ； $>200 \text{ mg}=4.9\%$

§ プラセボ+アスピリン群の大出血率は、アスピリンについて用量依存性を示した： $<100 \text{ mg}=2.0\%$ ； $100\text{-}200 \text{ mg}=2.3\%$ ； $>200 \text{ mg}=4.0\%$ 。

¶ 治験薬中止となったケース

CURE 試験では、92% の患者がヘパリン/LMWH を使用しており、これらの患者の出血率は、全体結果とほぼ同様であった。

冠動脈バイパス術施行前、療法を 5 日間以上中止した患者では、術後 7 日以内の大出血発現率について、両群間に差異は見られなかった（PLAVIX+アスピリン群、大出血発現率 4.4%；プラセボ+アスピリン群 5.3%）。一方、冠動脈バイパス術施行前 5 日以内も療法を継続した患者でのイベント率は、PLAVIX+アスピリン群 9.6%、プラセボ+アスピリン群 6.3% であった。

好中球減少症/無顆粒球症：PLAVIX と化学構造が類似するチクロピジンでは、重症好中球減少症（好中球数 $450/\mu\text{L}$ 以下）が 0.8% に認められている。CAPRIE 試験では、重症好中球減少症が 6 例に観察された（PLAVIX 群 4 例、アスピリン群 2 例）。好中球数ゼロ（無顆粒球

症)は、PLAVIX 投与患者 9599 例中 2 例、アスピリン投与患者 9586 例中 0 例であった。CAPRIE 試験における PLAVIX 投与群での好中球減少症 4 例中 1 例は、細胞障害性のある化学療法中であった。他に 1 例は、PLAVIX(硫酸クロピドグレル)を一時的に中止したところ回復し、試験(投与)再開した。CURE 試験では、血小板減少症(PLAVIX+アスピリン群 19 例 vs プラセボ+アスピリン群 24 例)、および、好中球減少症(両群各 3 例)は両群でほぼ同数であった。

PLAVIX による骨髓毒性リスクは極めて低いと考えられるが、PLAVIX 投与患者に、発熱もしくはその他の感染徵候が認められた場合は、その可能性を考慮すること。

消化器：CAPRIE 試験において、全消化器イベント(腹痛、消化不良、胃炎、便秘など)の発現率は、PLAVIX 群(硫酸クロピドグレル)で 27.1%、アスピリン群で 29.8% であった。CURE 試験では、PLAVIX+アスピリン群で 11.7%、プラセボ+アスピリン群で 12.5% であった。

CAPRIE 試験における消化性/胃/十二指腸潰瘍の発現率は、PLAVIX 群 0.7%、アスピリン群 1.2% であった。CURE 試験では、PLAVIX+アスピリン群 0.4%、プラセボ+アスピリン群 0.3% であった。

CAPRIE 試験では、下痢が PLAVIX 群 4.5% に対して、アスピリン群 3.4% に報告されたが、重症例は稀であった(PLAVIX=0.2%、アスピリン=0.1%)。CURE 試験での下痢発現率は、PLAVIX+アスピリン群 2.1%、プラセボ+アスピリン群 2.2% であった。

消化器系副作用による投与中止は、CAPRIE 試験では、PLAVIX 群 3.2%、アスピリン群 4.0%、CURE 試験では、PLAVIX+アスピリン群 0.9%、プラセボ+アスピリン群 0.8% であった。

発疹・その他の皮膚障害：CAPRIE 試験では、皮膚および皮膚付属器障害の発現率は、PLAVIX 群 15.8% (重症 : 0.7%)、アスピリン群 13.1%(重症 : 0.5%) であった。CURE 試験での皮膚またはその他の皮膚障害の発現率は PLAVIX+アスピリン群 4.0%、プラセボ+アスピリン群 3.5% であった。

皮膚・皮膚付属器副作用による投与中止率は、CAPRIE 試験で、PLAVIX 群 1.5%、アスピリン群 0.8%、CURE 試験では、PLAVIX 群+アスピリン群 0.7%、プラセボ+アスピリン群 0.3% であった。

CAPRIE 比較臨床試験において、PLAVIX 群での有害事象発現率が 2.5% 以上を示したイベントを、PLAVIX との因果関係に関係なく以下にまとめた。投与期間は中央値 20 カ月、最長 3 年間であった。

表 4 : CAPRIE 試験における PLAVIX 群での発現率 2.5%以上の有害事象

器官別イベント	発現率 (%) (投与中止率%)	
	PLAVIX 群 [n=9599]	アスピリン群 [n=9586]
一般的全身障害		
胸痛	8.3 (0.2)	8.3 (0.3)
事故/損傷	7.9 (0.1)	7.3 (0.1)
インフルエンザ様症状	7.5 (<0.1)	7.0 (<0.1)
疼痛	6.4 (0.1)	6.3 (0.1)
疲労感	3.3 (0.1)	3.4 (0.1)
心・血管障害（一般）		
浮腫	4.1 (<0.1)	4.5 (<0.1)
高血圧症	4.3 (<0.1)	5.1 (<0.1)
中枢・末梢神経系障害		
頭痛	7.6 (0.3)	7.2 (0.2)
眩暈	6.2 (0.2)	6.7 (0.3)
消化管障害		
腹痛	5.6 (0.7)	7.1 (1.0)
消化不良	5.2 (0.6)	6.1 (0.7)
下痢	4.5 (0.4)	3.4 (0.3)
恶心	3.4 (0.5)	3.8 (0.4)
代謝・栄養障害		
高コレステロール血症	4.0 (0)	4.4 (<0.1)
筋・骨格系障害		
関節痛	6.3 (0.1)	6.2 (0.1)
背痛	5.8 (0.1)	5.3 (<0.1)
血小板・出血凝血障害		
紫斑/打撲	5.3 (0.3)	3.7 (0.1)
鼻出血	2.9 (0.2)	2.5 (0.1)
精神障害		
抑うつ	3.6 (0.1)	3.9 (0.2)
呼吸器系障害		
上気道感染症	8.7 (<0.1)	8.3 (<0.1)
呼吸困難	4.5 (0.1)	4.7 (0.1)
鼻炎	4.2 (0.1)	4.2 (<0.1)
気管支炎	3.7 (0.1)	3.7 (0)
咳嗽	3.1 (<0.1)	2.7 (<0.1)
皮膚・皮膚付属器障害		
発疹	4.2 (0.5)	3.5 (0.2)
そう痒	3.3 (0.3)	1.6 (0.1)
泌尿器障害		
尿路感染症	3.1 (0)	3.5 (0.1)

括弧内は、投与中止率（治験薬との因果関係に関係なく）を示す。

CURE 比較臨床試験において、PLAVIX 群での発現率が 2.0%以上を示した有害事象を、PLAVIX との因果関係に関係なく以下にまとめた。

表 5 : CURE 試験における PLAVIX 群での発現率 2.0%以上の有害事象

器官別イベント	発現率 (%) (投与中止率%)	
	PLAVIX (+アスピリン)群* [n=6259]	プラセボ (+アスピリン)群* [n=6303]
一般的全身障害		
胸痛	2.7 (<0.1)	2.8 (0.0)
中枢・末梢神経系障害		
頭痛	3.1 (0.1)	3.2 (0.1)
眩暈	2.4 (0.1)	2.0 (<0.1)
消化管障害		
腹痛	2.3 (0.3)	2.8 (0.3)
消化不良	2.0 (0.1)	1.9 (<0.1)
下痢	2.1 (0.1)	2.2 (0.1)

*必要に応じて、他の標準療法を行った。

CAPRIE および CURE 比較臨床試験において、PLAVIX 投与群での有害事象発現率 1%～2.5% の（臨床上）重要と考えられるイベントを、PLAVIX との因果関係に関係なく、以下にまとめた。これらのイベント発現率は、概ね、アスピリン群（CAPRIE 試験）、もしくはプラセボ+アスピリン群（CURE 試験）と同等であった。

自律神経系障害：失神、動悸

一般的全身障害：無力症、発熱、ヘルニア

心・血管障害：心不全

中枢・末梢神経系障害：両下腿痙攣、知覚減退、神経痛、異常感覚、めまい

消化管障害：便秘、嘔吐、

心拍数・心リズム障害：心房細動

肝臓・胆管系障害：肝酵素上昇

代謝・栄養障害：痛風、高尿酸血症、非たんぱく窒素（NPN）上昇、

筋・骨格系障害：関節炎、関節症、

血小板・出血凝血障害：消化管出血、血腫、血小板減少

精神障害：不安、不眠

赤血球障害：貧血

呼吸器系障害：肺炎、副鼻腔炎

皮膚・皮膚付属器障害：湿疹、皮膚潰瘍

泌尿器系障害：膀胱炎

視覚障害：白内障、結膜炎

その他、CAPRIE 試験および CURE 試験において、PLAVIX 群での報告は稀であったが(<1%)、臨床上重要と考えられる重篤な有害事象を、PLAVIX との因果関係に関係なく、以下にまとめた。これらの有害事象発現率は、概ね、アスピリン群（CAPRIE 試験）、およびプラセボ+アスピリン群（CURE 試験）と同等であった。

一般的全身障害：アレルギー反応、壞死性虚血

心・血管障害：全身浮腫

消化管障害：穿孔胃潰瘍、出血性胃炎、上部消化管潰瘍出血

肝臓・胆管系障害：ビリルビン血症、肝炎感染、脂肪肝

血小板・出血凝血障害：出血性関節症、血尿、喀血、頭蓋内出血、後腹膜出血、術創出血、眼内出血、肺出血、アレルギー性紫斑病、血小板減少症
 赤血球障害：再生不良性貧血、低色素性貧血、
 女性生殖器障害：月経過多
 呼吸器系障害：血胸
 皮膚・皮膚付属器障害：水疱性発疹、紅斑性発疹、斑状丘疹、尋麻疹
 泌尿器系障害：腎機能異常、急性腎不全
 白血球・網内系障害：無顆粒球症、顆粒球減少症、白血病、白血球減少症、好中球減少。

市販後経験

全世界の市販後経験から以下のイベントが自主報告された。

- ・一般的全身障害：
 - 過敏症反応、アナフィラキシー反応
- ・中枢・末梢神経系障害：
 - 錯乱、幻覚、味覚障害
- ・肝臓・胆管系障害：
 - 肝機能検査異常、肝炎（非感染性）
- ・血小板・出血凝血障害：
 - 致死性転帰の出血ケース（特に、頭蓋内・消化管・後腹膜出血）
 - 無顆粒球症、再生不良性貧血/汎血球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）－警告を参照のこと。
 - 結膜、眼内および網膜出血
- ・呼吸器系障害：
 - 気管支痙攣
- ・皮膚・皮膚付属器障害：
 - 血管浮腫、多形紅斑
- ・泌尿器系障害：
 - 糸球体症、クレアチニン値の異常
- ・膠原病：
 - 血管炎
- ・消化管障害：
 - 大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎を含む）

過量投与

大規模比較臨床試験である CAPRIE 試験において、故意による PLAVIX 過量投与が 1 例に報告された。34 歳女性、1 回に PLAVIX 1050 mg を服用（標準的な 75mg 錠、14 錠に相当）。有害事象は認められなかった。特別な処置は行わなかったが、後遺症を伴うことなく回復した。

健康成人において、PLAVIX 600 mg 単回経口投与したが、有害事象は報告されなかった（標準的な 75mg 錠、8 錠に相当）。出血時間は 1.7 倍延長したが、この値は、治療量 PLAVIX 75 mg/日で一般に観察される値とほぼ等しい。

動物におけるクロピドグレル単回経口投与による致死量は、マウスおよびラットで 1500 または 2000 mg/kg、ヒヒで 3000 mg/kg であった。急性中毒症状は嘔吐（ヒヒ）、全身衰弱、呼吸困難、および消化管出血（全動物）であった。

過量投与に対する処置

PLAVIX の薬理作用を直ちに逆転させる必要がある場合には、その生物学的作用から見て、血小板輸血が適当と考えられる。

用法・用量

最近発症した心筋梗塞症、最近発症した脳卒中、および末梢動脈疾患

PLAVIX の 1 日推奨用量は、75mg、1 日 1 回である。

急性冠症候群

急性冠症候群（不安定狭心症/非 Q 波心筋梗塞）患者には、PLAVIX 300 mg をローディングドーズとして初回単回投与し、その後、75 mg、1 日 1 回を継続投与する。アスピリン（75 mg - 325 mg、1 日 1 回）を PLAVIX と併用して投与開始・継続する。CURE 試験では、急性冠症候群患者の大半が、急性期にヘパリンを使用していた（**臨床試験**参照のこと）。

PLAVIX は食後、空腹時ともに投与できる。

高齢患者および腎疾患患者に対する用量調節は不要である（**臨床薬理：特定患者を参照のこと**）。

包装

PLAVIX（硫酸クロピドグレル）は、ピンクの両凸面円型のフィルムコーティング錠で、片面に「75」、裏面に「1171」と刻印されている。包装は次のとおりである。

NDC 63653 - 1171 - 6 ピン 30 錠
NDC 63653 - 1171 - 1 ピン 90 錠
NDC 63653 - 1171 - 5 ピン 500 錠
NDC 63653 - 1171 - 3 PTP100 錠

貯法

25°C (77°F) にて保存；外出時、15°C~30°C (59° ~86°F) 可能。[USP Controlled Room Temperature 室温調節を参考のこと]。

2003 年 7 月改訂

1.6(4) フランスにおける添付文書

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

~

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Plavix 75 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Clopidogrel hydrogen sulphate 97.875 mg (molar equivalent of 75 mg of clopidogrel base)
For excipients, see 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Plavix 75 mg film-coated tablets are pink, round, biconvex, film-coated, and engraved with «75» on one side and «1171» on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Clopidogrel is indicated for the prevention of atherothrombotic events in:

- Patients suffering from myocardial infarction (from a few days until less than 35 days), ischaemic stroke (from 7 days until less than 6 months) or established peripheral arterial disease.
- Patients suffering from non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction) in combination with acetylsalicylic acid (ASA).

For further information please refer to section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

- Adults and elderly

Clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg with or without food.

In patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), clopidogrel treatment should be initiated with a single 300 mg loading dose and then continued at 75 mg once a day (with ASA 75 mg-325 mg daily). Since higher doses of ASA were associated with higher bleeding risk it is recommended that the dose of ASA should not be higher than 100 mg. The optimal duration of treatment has not been formally established. Clinical trial data support use up to 12 months, and the maximum benefit was seen at 3 months (see section 5.1).

- Children and adolescents

Safety and efficacy in subjects below the age of 18 have not been established.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients of the medicinal product.
- Severe liver impairment.
- Active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial haemorrhage.

- Breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and special precautions for use

Due to the risk of bleeding and haematological undesirable effects, blood cell count determination and/or other appropriate testing should be promptly considered whenever clinical symptoms suggestive of bleeding arise during the course of treatment (see section 4.8). As with other antiplatelet agents, clopidogrel should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions and in patients receiving treatment with ASA, non-steroidal anti-inflammatory drugs, heparin, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thrombolytics. Patients should be followed carefully for any signs of bleeding including occult bleeding, especially during the first weeks of treatment and/or after invasive cardiac procedures or surgery. The concomitant administration of clopidogrel with warfarin is not recommended since it may increase the intensity of bleedings (see section 4.5).

If a patient is to undergo elective surgery and antiplatelet effect is not necessary, clopidogrel should be discontinued 7 days prior to surgery. Clopidogrel prolongs bleeding time and should be used with caution in patients who have lesions with a propensity to bleed (particularly gastrointestinal and intraocular).

Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take clopidogrel (alone or in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician. Patients should inform physicians and dentists that they are taking clopidogrel before any surgery is scheduled and before any new drug is taken.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) has been reported very rarely following the use of clopidogrel, sometimes after a short exposure. It is characterised by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia associated with either neurological findings, renal dysfunction or fever. TTP is a condition requiring prompt treatment including plasmapheresis.

In view of the lack of data, in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation, clopidogrel therapy should not be initiated within the first few days following myocardial infarction.

In view of the lack of data, clopidogrel cannot be recommended in acute ischaemic stroke (less than 7 days).

Therapeutic experience with clopidogrel is limited in patients with renal impairment. Therefore clopidogrel should be used with caution in these patients.

Experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses. Clopidogrel should therefore be used with caution in this population.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Warfarin: the concomitant administration of clopidogrel with warfarin is not recommended since it may increase the intensity of bleedings (see section 4.4).

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: clopidogrel should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions that receive concomitant glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. (see section 4.4)

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA did not modify the clopidogrel-mediated inhibition of ADP-induced platelet aggregation, but clopidogrel potentiated the effect of ASA on collagen-induced platelet aggregation. However, concomitant administration of 500 mg of ASA twice a day for one day did not significantly increase the prolongation of bleeding time induced by clopidogrel intake. A pharmacodynamic interaction between clopidogrel and acetylsalicylic acid is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution (see section

4.4). However, clopidogrel and ASA have been administered together for up to one year (see section 5.1).

Heparin: in a clinical study conducted in healthy subjects, clopidogrel did not necessitate modification of the heparin dose or alter the effect of heparin on coagulation. Co-administration of heparin had no effect on the inhibition of platelet aggregation induced by clopidogrel. A pharmacodynamic interaction between clopidogrel and heparin is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution (see section 4.4).

Thrombolytics: the safety of the concomitant administration of clopidogrel, rt-PA and heparin was assessed in patients with recent myocardial infarction. The incidence of clinically significant bleeding was similar to that observed when rt-PA and heparin are co-administered with ASA. The safety of the concomitant administration of clopidogrel with other thrombolytic agents has not been formally established and should be undertaken with caution (see section 4.4).

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): in a clinical study conducted in healthy volunteers, the concomitant administration of clopidogrel and naproxen increased occult gastrointestinal blood loss. However, due to the lack of interaction studies with other NSAIDs it is presently unclear whether there is an increased risk of gastrointestinal bleeding with all NSAIDs. Consequently, NSAIDs and clopidogrel should be co-administered with caution (see section 4.4).

Other concomitant therapy: a number of other clinical studies have been conducted with clopidogrel and other concomitant medications to investigate the potential for pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. No clinically significant pharmacodynamic interactions were observed when clopidogrel was co-administered with atenolol, nifedipine, or both atenolol and nifedipine. Furthermore, the pharmacodynamic activity of clopidogrel was not significantly influenced by the co-administration of phenobarbital, cimetidine, or oestrogen.

The pharmacokinetics of digoxin or theophylline were not modified by the co-administration of clopidogrel. Antacids did not modify the extent of clopidogrel absorption.

Data from studies with human liver microsomes indicated that the carboxylic acid metabolite of clopidogrel could inhibit the activity of Cytochrome P450 2C9. This could potentially lead to increased plasma levels of drugs such as phenytoin and tolbutamide and the NSAIDs, which are metabolised by Cytochrome P450 2C9. Data from the CAPRIE study indicate that phenytoin and tolbutamide can be safely co-administered with clopidogrel.

Apart from the specific drug interaction information described above, interaction studies with clopidogrel and some drugs commonly administered in patients with atherothrombotic disease have not been performed. However, patients entered into clinical trials with clopidogrel received a variety of concomitant medications including diuretics, beta blockers, ACEI, calcium antagonists, cholesterol lowering agents, coronary vasodilators, antidiabetic agents (including insulin), antiepileptic agents, hormone replacement therapy and GPIIb/IIIa antagonists without evidence of clinically significant adverse interactions.

4.6 Pregnancy and lactation

- Pregnancy

As no clinical data on exposed pregnancies are available, it is preferable not to use clopidogrel during pregnancy as a precautionary measure.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonic/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

- Lactation

Studies in rats have shown that clopidogrel and/or its metabolites are excreted in the milk. It is not known whether this medicinal product is excreted in human milk).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Clopidogrel has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Clinical studies experience:

Clopidogrel has been evaluated for safety in more than 17,500 patients, including over 9,000 patients treated for 1 year or more. Clopidogrel 75 mg/day was well tolerated compared to ASA 325 mg/day in CAPRIE. The overall tolerability of clopidogrel in this study was similar to ASA, regardless of age, gender and race. The clinically relevant adverse effects observed in the CAPRIE and CURE studies are discussed below.

Haemorrhagic disorders:

In CAPRIE, in patients treated with either clopidogrel or ASA, the overall incidence of any bleeding was 9.3%. The incidence of severe cases was 1.4% for clopidogrel and 1.6% for ASA.

In patients that received clopidogrel, gastrointestinal bleeding occurred at a rate of 2.0%, and required hospitalisation in 0.7%. In patients that received ASA, the corresponding rates were 2.7% and 1.1%, respectively.

The incidence of other bleedings was higher in patients that received clopidogrel compared to ASA (7.3% vs. 6.5%). However, the incidence of severe events was similar in both treatment groups (0.6% vs. 0.4%). The most frequently reported events in both treatment groups were: purpura/bruising/haematoma, and epistaxis. Other less frequently reported events were haematoma, haematuria, and eye bleeding (mainly conjunctival).

The incidence of intracranial bleeding was 0.4% in patients that received clopidogrel and 0.5% for patients that received ASA.

In CURE, the administration of clopidogrel+ASA as compared to placebo+ASA was not associated with a statistically significant increase in life-threatening bleeds (event rates 2.2% vs. 1.8%) or fatal bleeds (0.2% vs. 0.2%), but the risk of major, minor and other bleedings was significantly higher with clopidogrel+ASA: non-life-threatening major bleeds (1.6% clopidogrel+ASA vs. 1.0% placebo+ASA), primarily gastrointestinal and at puncture sites, and minor bleeds (5.1% clopidogrel+ASA vs. 2.4% placebo+ASA). The incidence of intracranial bleeding was 0.1% in both groups.

The major bleeding event rate for clopidogrel+ASA was dose-dependent on ASA (<100mg: 2.6%; 100-200mg: 3.5%; >200mg: 4.9%) as was the major bleeding event rate for placebo+ASA (<100mg: 2.0%; 100-200mg: 2.3%; >200mg: 4.0%).

The risk of bleeding (life-threatening, major, minor, other) decreased during the course of the trial: 0-1 months [clopidogrel: 599/6259 (9.6%); placebo: 413/6303 (6.6%)], 1-3 months [clopidogrel: 276/6123 (4.5%); placebo: 144/6168 (2.3%)], 3-6 months [clopidogrel: 228/6037 (3.8%); placebo: 99/6048 (1.6%)], 6-9 months [clopidogrel: 162/5005 (3.2%); placebo: 74/4972 (1.5%)], 9-12 months [clopidogrel: 73/3841 (1.9%); placebo: 40/3844 (1.0%)].

There was no excess in major bleeds within 7 days after coronary bypass graft surgery in patients who stopped therapy more than five days prior to surgery (4.4% clopidogrel+ASA vs. 5.3% placebo+ASA). In patients who remained on therapy within five days of bypass graft surgery, the event rate was 9.6% for clopidogrel+ASA, and 6.3% for placebo+ASA.

Haematological disorders:

In CAPRIE, severe neutropenia ($<0.45 \times 10^9/l$) was observed in 4 patients (0.04%) that received clopidogrel and 2 patients (0.02%) that received ASA. Two of the 9599 patients who received clopidogrel and none of the 9586 patients who received ASA had neutrophil counts of zero. One case of aplastic anaemia occurred on clopidogrel treatment.

The incidence of severe thrombocytopenia ($<80 \times 10^9/l$) was 0.2% on clopidogrel and 0.1% on ASA.

In CURE, the numbers of patients with thrombocytopenia (19 clopidogrel+ASA vs. 24 placebo+ASA) or neutropenia (3 vs. 3) were similar in both groups.

Other clinically relevant adverse drug reactions_ pooled from CAPRIE and CURE studies with an incidence $\geq 0.1\%$ as well as all serious and relevant ADR are listed below according to the World Health Organisation classification. Their frequency is defined using the following conventions: common ($> 1/100, <1/10$) ; uncommon ($> 1/1,000, < 1/100$); rare ($>1/10,000, <1/1,000$).

Central and peripheral nervous system disorders:

- Uncommon: Headache, Dizziness and Paraesthesia
- Rare: Vertigo

Gastrointestinal system disorders

- Common: Dyspepsia, Abdominal pain and Diarrhoea
- Uncommon: Nausea, Gastritis, Flatulence, Constipation, Vomiting, Gastric ulcer and Duodenal ulcer

Platelet, bleeding and clotting disorders

- Uncommon: Bleeding time increased and Platelets decreased

Skin and appendages disorders:

- Uncommon: Rash and Pruritus

White cell and RES disorders

- Uncommon: Leucopenia, Neutrophils decreased and Eosinophilia

Post-marketing experience:

Bleeding is the most common reaction reported in the post-marketing experience and was mostly reported during the first month of treatment.

Bleeding: some cases were reported with fatal outcome (especially intracranial, gastrointestinal and retroperitoneal haemorrhage); serious cases of skin bleeding (purpura), musculo-skeletal bleeding (haemarthrosis, haematoma), eye bleeding (conjunctival, ocular, retinal), epistaxis, respiratory tract bleeding (haemoptysis, pulmonary haemorrhage), haematuria and haemorrhage of operative wound have been reported; cases of serious haemorrhage have been reported in patients taking clopidogrel concomitantly with acetylsalicylic acid or clopidogrel with acetylsalicylic acid and heparin (see section 4.4 Special warnings and special precautions for use).

In addition to clinical studies experience, the following adverse reactions have been spontaneously reported. Within each system organ class (MedDRA classification), they are ranked under heading of frequency. "Very rare" corresponds to $<1/10,000$.

Blood and lymphatic system disorders:

- Very rare: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) (1/200,000 exposed patients) (see 4.4 Special warnings and special precautions for use), severe Thrombocytopenia (platelet count $\leq 30 \times 10^9/l$), Granulocytopenia, Agranulocytosis, Anaemia and Aplastic Anaemia/Pancytopenia.

Immune system disorders:

- Very rare: Anaphylactoid reactions

Psychiatric disorders:

- Very rare: Confusion, Hallucinations

Nervous system disorders:

- Very rare: Taste disturbances

Vascular disorders:

- Very rare: Vasculitis, Hypotension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

- Very rare: Bronchospasm

Gastrointestinal disorders:

- Very rare: Colitis (including ulcerative or lymphocytic colitis), Pancreatitis

Hepato-biliary disorders

- Very rare: Hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders:

- Very rare: Angioedema, Bullous dermatitis (erythema multiforme...), rash erythematous, urticaria, eczema and lichen planus

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders:

- Very rare: Arthralgia, Arthritis

Renal and urinary disorders:

- Very rare: Glomerulonephritis,

General disorders and administration site conditions

- Very rare: Fever

Investigations:

- Very rare: Abnormal liver function test, Blood creatinine increase

4.9 Overdose

One case of deliberate overdose with clopidogrel has been reported. A 34-year-old woman took a single 1,050 mg dose of clopidogrel (equivalent to 14 standard 75 mg tablets). There were no associated undesirable effects. No special therapy was instituted and she recovered without sequelae. No adverse events were reported after single oral administration of 600 mg (equivalent to 8 standard 75 mg tablets) of clopidogrel to healthy subjects. The bleeding time was prolonged by a factor of 1.7 which is similar to that typically observed with the therapeutic dose of 75 mg per day.

No antidote to the pharmacological activity of clopidogrel has been found. If prompt correction of prolonged bleeding time is required, platelet transfusion may reverse the effects of clopidogrel.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutical group: platelet aggregation inhibitors excl. Heparin, ATC Code: BO1AC/04.

Clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet receptor, and the subsequent ADP-mediated activation of the GPIIb/IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. Biotransformation of clopidogrel is necessary to produce inhibition of platelet aggregation. Clopidogrel also inhibits platelet aggregation induced by other agonists by blocking the amplification of platelet activation by released ADP. Clopidogrel acts by irreversibly modifying the platelet ADP receptor. Consequently, platelets exposed to clopidogrel are affected for the remainder of their lifespan and recovery of normal platelet function occurs at a rate consistent with platelet turnover.

Repeated doses of 75 mg per day produced substantial inhibition of ADP-induced platelet aggregation from the first day; this increased progressively and reached steady state between Day 3 and Day 7. At steady state, the average inhibition level observed with a dose of 75 mg per day was between 40% and 60%. Platelet aggregation and bleeding time gradually returned to baseline values, generally within 5 days after treatment was discontinued.

The safety and efficacy of clopidogrel in preventing vascular ischaemic events have been evaluated in two double-blind studies: the CAPRIE study, a comparison of clopidogrel to ASA, and the CURE study, a comparison of clopidogrel in combination with ASA, to placebo with ASA.

The CAPRIE study included 19,185 patients with atherothrombosis as manifested by recent myocardial infarction (<35 days), recent ischaemic stroke (between 7 days and 6 months) or established peripheral arterial disease (PAD). Patients were randomised to clopidogrel 75 mg/day or ASA 325 mg/day, and were followed for 1 to 3 years. In the myocardial infarction subgroup, most of the patients received ASA for the first few days following the acute myocardial infarction.

Clopidogrel significantly reduced the incidence of new ischaemic events (combined end point of myocardial infarction, ischaemic stroke and vascular death) when compared to ASA. In the intention to treat analysis, 939 events were observed in the clopidogrel group and 1,020 events with ASA (relative risk reduction (RRR) 8.7%, [95% CI: 0.2 to 16.4]; $p = 0.045$), which corresponds, for every 1000 patients treated for 2 years, to 10 [CI: 0 to 20] additional patients being prevented from experiencing a new ischaemic event. Analysis of total mortality as a secondary endpoint did not show any significant difference between clopidogrel (5.8%) and ASA (6.0%).

In a subgroup analysis by qualifying condition (myocardial infarction, ischaemic stroke, and PAD) the benefit appeared to be strongest (achieving statistical significance at $p = 0.003$) in patients enrolled due to PAD (especially those who also had a history of myocardial infarction) (RRR = 23.7%; CI: 8.9 to 36.2) and weaker (not significantly different from ASA) in stroke patients (RRR = 7.3%; CI: -5.7 to 18.7). In patients who were enrolled in the trial on the sole basis of a recent myocardial infarction, clopidogrel was numerically inferior, but not statistically different from ASA (RRR = -4.0%; CI: -22.5 to 11.7). In addition, a subgroup analysis by age suggested that the benefit of clopidogrel in patients over 75 years was less than that observed in patients ≤ 75 years.

Since the CAPRIE trial was not powered to evaluate efficacy of individual subgroups, it is not clear whether the differences in relative risk reduction across qualifying conditions are real, or a result of chance.

The CURE study included 12,562 patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), and presenting within 24 hours of onset of the most recent episode of chest pain or symptoms consistent with ischaemia. Patients were required to have either ECG changes compatible with new ischaemia or elevated cardiac enzymes or troponin I or T to at least twice the upper limit of normal. Patients were randomised to clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg/day, N=6,259) or placebo (N=6,303), both given in combination with ASA (75-325 mg once daily) and other standard therapies. Patients were treated for up to one year. In CURE, 823 (6.6%) patients received concomitant GPIIb/IIIa receptor antagonist therapy. Heparins were administered in more than 90% of the patients and the relative rate of bleeding between clopidogrel and placebo was not significantly affected by the concomitant heparin therapy.

The number of patients experiencing the primary endpoint [cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI), or stroke] was 582 (9.3%) in the clopidogrel-treated group and 719 (11.4%) in the placebo-treated group, a 20% relative risk reduction (95% CI of 10%-28%; $p=0.00009$) for the clopidogrel-treated group (17% relative risk reduction when patients were treated conservatively, 29% when they underwent PTCA with or without stent and 10% when they underwent CABG). New cardiovascular events (primary endpoint) were prevented, with relative risk reductions of 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) and 14% (CI: -31.6, 44.2), during the 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 and 9-12 month study intervals, respectively. Thus, beyond 3 months of

treatment, the benefit observed in the clopidogrel + ASA group was not further increased, whereas the risk of haemorrhage persisted (see section 4.4 Warnings and precautions).

The use of clopidogrel in CURE was associated with a decrease in the need of thrombolytic therapy (RRR = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) and GPIIb/IIIa inhibitors (RRR = 18.2%; CI: 6.5%, 28.3%).

The number of patients experiencing the co-primary endpoint (CV death, MI, stroke or refractory ischaemia) was 1035 (16.5%) in the clopidogrel-treated group and 1187 (18.8%) in the placebo-treated group, a 14% relative risk reduction (95% CI of 6%-21%, p=0.0005) for the clopidogrel-treated group. This benefit was mostly driven by the statistically significant reduction in the incidence of MI [287 (4.6%) in the clopidogrel treated group and 363 (5.8%) in the placebo treated group]. There was no observed effect on the rate of rehospitalisation for unstable angina.

The results obtained populations with different characteristics (e.g. unstable angina or non-Q-wave MI, low to high risk levels, diabetes, need for revascularisation, age, gender, etc.) were consistent with the results of the primary analysis. The benefits observed with clopidogrel were independent of other acute and long-term cardiovascular therapies (such as heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonists, lipid lowering drugs, beta blockers, and ACE-inhibitors). The efficacy of clopidogrel was observed independently of the dose of ASA (75-325 mg once daily).

5.2 Pharmacokinetic properties

After repeated oral doses of 75 mg per day, clopidogrel is rapidly absorbed. However, plasma concentrations of the parent compound are very low and below the quantification limit (0.00025 mg/l) beyond 2 hours. Absorption is at least 50%, based on urinary excretion of clopidogrel metabolites.

Clopidogrel is extensively metabolised by the liver and the main metabolite, which is inactive, is the carboxylic acid derivative, which represents about 85% of the circulating compound in plasma. Peak plasma levels of this metabolite (approx. 3mg/l after repeated 75 mg oral doses) occurred approximately 1 hour after dosing.

Clopidogrel is a prodrug. The active metabolite, a thiol derivative, is formed by oxidation of clopidogrel to 2-oxo-clopidogrel and subsequent hydrolysis. The oxidative step is regulated primarily by Cytochrome P₄₅₀ isoenzymes 2B6 and 3A4 and to a lesser extent by 1A1, 1A2 and 2C19. The active thiol metabolite, which has been isolated *in vitro*, binds rapidly and irreversibly to platelet receptors, thus inhibiting platelet aggregation. This metabolite has not been detected in plasma.

The kinetics of the main circulating metabolite were linear (plasma concentrations increased in proportion to dose) in the dose range of 50 to 150 mg of clopidogrel.

Clopidogrel and the main circulating metabolite bind reversibly *in vitro* to human plasma proteins (98% and 94% respectively). The binding is non-saturable *in vitro* over a wide concentration range.

Following an oral dose of ¹⁴C-labelled clopidogrel in man, approximately 50% was excreted in the urine and approximately 46% in the faeces in the 120-hour interval after dosing. The elimination half-life of the main circulating metabolite was 8 hours after single and repeated administration.

After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day, plasma levels of the main circulating metabolite were lower in subjects with severe renal disease (creatinine clearance from 5 to 15 ml/min) compared to subjects with moderate renal disease (creatinine clearance from 30 to 60 ml/min) and to levels observed in other studies with healthy subjects. Although inhibition of ADP-induced platelet aggregation was lower (25%) than that observed in healthy subjects, the prolongation of bleeding was similar to that seen in healthy subjects receiving 75 mg of clopidogrel per day. In addition, clinical tolerance was good in all patients.

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel were assessed in a single and multiple dose study in both healthy subjects and those with cirrhosis (Child-Pugh class A or B). Daily dosing

for 10 days with clopidogrel 75 mg/day was safe and well tolerated. Clopidogrel C_{max} for both single dose and steady state for cirrhotics was many fold higher than in normal subjects. However, plasma levels of the main circulating metabolite together with the effect of clopidogrel on ADP-induced platelet aggregation and bleeding time were comparable between these groups.

5.3 Preclinical safety data

During preclinical studies in rat and baboon, the most frequently observed effects were liver changes. These occurred at doses representing at least 25 times the exposure seen in humans receiving the clinical dose of 75 mg/day and were a consequence of an effect on hepatic metabolising enzymes. No effect on hepatic metabolising enzymes was observed in humans receiving clopidogrel at the therapeutic dose.

At very high doses, a poor gastric tolerability (gastritis, gastric erosions and/or vomiting) of clopidogrel was also reported in rat and baboon.

There was no evidence of carcinogenic effect when clopidogrel was administered for 78 weeks to mice and 104 weeks to rats when given at doses up to 77 mg/kg per day (representing at least 25 times the exposure seen in humans receiving the clinical dose of 75 mg/day).

Clopidogrel has been tested in a range of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies, and showed no genotoxic activity.

Clopidogrel was found to have no effect on the fertility of male and female rats and was not teratogenic in either rats or rabbits. When given to lactating rats, clopidogrel caused a slight delay in the development of the offspring. Specific pharmacokinetic studies performed with radiolabelled clopidogrel have shown that the parent compound or its metabolites are excreted in the milk. Consequently, a direct effect (slight toxicity), or an indirect effect (low palatability) cannot be excluded.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core:

Mannitol (E421)

Macrogol 6000

Microcrystalline cellulose

Hydrogenated castor oil

Low substituted hydroxypropylcellulose

Coating:

Hypromellose (E464)

Lactose

Triacetin (E1518)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Carnauba wax

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf-life

3 years

6.4 Special precautions for storage

No special precautions for storage.
Store in the original package.

6.5 Nature and content of container

28, 50, 84 and 100 film-coated tablets packed in PVC/PVDC/Aluminium blisters or in all aluminium blisters in cardboard cartons.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Instruction for use and handling, and disposal (if appropriate)

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174 Avenue de France
F-75013 Paris - France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/98/069/001a - Cartons of 28 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/001b - Cartons of 28 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/002a - Cartons of 50 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/002b - Cartons of 50 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/003a - Cartons of 84 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/003b - Cartons of 84 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/004a - Cartons of 100 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/004b - Cartons of 100 film-coated tablets in all aluminium blisters

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

15 July 1998

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

October 2003

1. 6(5) フランスにおける添付文書（和訳）

ANNEX I

製品概要

1. 医薬品の名称

Plavix 75mg フィルムコーティング錠

2. 組成・性状

硫酸クロピドグレル 97.875mg (クロピドグレル塩基として 75mg)。
賦形剤については、6.1 を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠

Plavix 75mg フィルムコーティング錠は、ピンクの両凸面円型で、片面に<<75>>、裏面に<<1171>>と刻印してある。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

以下の患者におけるアテローム血栓性イベントの予防

- 心筋梗塞症（発症後数日から 35 日以内）、虚血性脳血管障害（発症後 7 日から 6 カ月以内）、または末梢動脈疾患の患者
- 非 ST 上昇型急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）患者におけるアスピリン（ASA）との併用

詳細情報は、セクション 5.1 を参照のこと。

4.2 用法・用量

・ 成人および高齢者

クロピドグレル 75mg を 1 日 1 回、食前または食後に服用すること。

非 ST 上昇型急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）患者には、クロピドグレル 300mg をローディングドーズとして初回単回投与し、ついで、75mg を 1 日 1 回（ASA 75~325mg/日と併用）継続投与する。ASA 高用量での出血リスク上昇が認められたため、ASA は 100mg を超えないことが望ましい。最適投与期間は正式には確認されていない。臨床試験データでは、12 カ月までの使用が裏付けられている。また、最大効果は 3 カ月に観察された（セクション 5.1 を参照）。

・ 小児等

18 歳以下の患者に対する安全性および有効性は確立されていない。

4.3 禁忌

- 本剤または本剤の賦形剤に対する過敏症の患者
- 重症肝障害の患者
- 消化性潰瘍または頭蓋内出血などの病的活動性出血の患者
- 授乳中の婦人（セクション 4.6 を参照）

4.4 特別な警告および使用上の注意

出血リスクおよび血液学的副作用のおそれがあるため、投与期間中、出血を示唆する臨床症状が出現した場合は、直ちに血球数の測定および適切な検査を検討すること（セク

ション 4.8 を参照)。クロピドグレルは、他の抗血小板薬と同様、外傷、手術、その他の病態により出血増大リスクのある患者、および ASA、非ステロイド系抗炎症薬、ヘパリン、GPIIb/IIIa 阻害薬、または血栓溶解薬投与中の患者には、慎重に使用すること。潜血などの出血徵候が、特に投与後第 1 週、または侵襲的心手技/手術後に観察された場合は、注意深く追跡すること。クロピドグレルとワルファリンとの併用は、出血を増強させるおそれがあるので望ましくない(セクション 4.5 を参照)。

手術を行う予定で、抗血小板作用を必要としない患者に対しては、手術 7 日前にクロピドグレルを中止すること。クロピドグレルは出血時間を延長するので、易出血病変(特に消化管および眼内)を伴う患者には慎重に使用すること。

クロピドグレル服用中(単独または ASA との併用)、止血時間が普段よりも長引くかもしれないこと、また、異常出血(の部位または期間)は必ず主治医に報告するよう、患者に話しておくこと。患者は、手術予定前および新たに薬剤を使用開始する前に、現在、クロピドグレルを服用中であることを、医師および歯科医に伝えること。

極めて稀に、クロピドグレルを短期間服用後に血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)が報告されている。本疾患は、神経学的所見、腎機能低下または発熱を伴う血小板減少および微小血管症性溶血性貧血を特徴とする。TTP に対しては、血漿交換などの治療・処置を直ちに行う必要がある。

ST 上昇型急性心筋梗塞患者におけるクロピドグレル療法のデータは少ないため、心筋梗塞症発症後 1~2 日以内には投与開始しないこと。

急性期の虚血性脳血管障害(発症 7 日以内)に対しては、データが少ないため、クロピドグレル投与は望ましくない。

腎機能障害患者におけるクロピドグレルの治療経験は少ない。したがって、これらの患者には、本剤を慎重に使用すること。

出血素因の可能性のある中等症肝疾患患者に対する使用経験は少ない。したがって、これらの患者に対しては、クロピドグレルを慎重に投与すること。

4.5 他の薬物との相互作用およびその他の相互作用

ワルファリン: クロピドグレルとワルファリンとの併用は、出血を助長させるおそれがあるため望ましくない(セクション 4.4 を参照)。

GPIIb/IIIa 阻害薬: 外傷、手術、その他の病的状態による出血リスクのある患者に GPIIb/IIIa 阻害薬を併用する場合、クロピドグレルを慎重に使用すること(セクション 4.4 を参照)。

アセチルサリチル酸(ASA): クロピドグレルの ADP による血小板阻害作用に対して、ASA は影響を及ぼさなかつたが、クロピドグレルは、ASA のコラーゲンによる血小板凝集阻害を増強した。しかし、ASA 500mg、1 日 2 回を 1 日間併用したところ、クロピドグレルによる出血時間の有意な延長は認められなかつた。クロピドグレルとアセチルサリチル酸との薬力学的相互作用の可能性があり、出血リスクが増強するおそれがある。したがって、両剤の併用は慎重に行うこと(セクション 4.4 を参照)。しかし、クロピドグレル+ASA 併用について、最長 1 年間の報告がある(セクション 5.1 参照)。

ヘパリン：健康成人を対象とした臨床試験において、クロピドグレル併用によるヘパリンの用量調節は不要であった。また、ヘパリンの抗凝固作用への影響は認められなかつた。ヘパリン併用にて、クロピドグレルによる血小板凝集阻害作用への影響は認められなかつた。クロピドグレルとヘパリンとの薬力学的相互作用の可能性があり、出血リスクが増強するおそれがある。したがって、両剤の併用は慎重に行うこと（セクション4.4を参照）。

血栓溶解薬：心筋梗塞後まもない患者において、クロピドグレル+rt-PA+ヘパリン併用の安全性を検討した。臨床的に重要な出血率は、rt-PA+ヘパリン+ASA併用時のそれとほぼ同率であった。クロピドグレル+その他の血栓溶解薬併用の安全性は確立されていないため、慎重に投与すること（セクション4.4参照）。

非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）：健康成人を対象とした臨床試験において、クロピドグレルとナプロキセンとの併用にて、消化管出血が増大した。しかし、他のNSAIDsとの相互作用試験が報告されていないため、現在のところ、全てのNSAIDsにおいて胃腸出血リスク上昇が認められるか否かは明らかでない。したがって、NSAIDs+クロピドグレル併用は慎重に行うこと（セクション4.4参照）。

その他の併用療法：上記以外にも、クロピドグレルと他の薬物との併用療法を検討した臨床試験が多数行われ、薬力学的および薬物動態的相互作用が検討されている。クロピドグレルとアテノロール、ニフェジピン、またはクロピドグレル+アテノロール+ニフェジピン併用にて、臨床的に重要な薬力学的相互作用は観察されなかつた。さらに、フェノバルビタール、シメチジン、エストロゲンとの併用にてクロピドグレルの薬力学的活性に有意な影響は認められなかつた。

ジゴキシンおよびテオフィリン薬物動態について、クロピドグレル併用による影響は認められなかつた。制酸剤によるクロピドグレル吸収率に影響は認められなかつた。

ヒト肝ミクロソームを用いた試験では、クロピドグレルのカルボン酸代謝物が、チトクローム P₄₅₀2C9活性を阻害することが認められた。フェニトイイン、トルブタミド、NSAIDsなどの薬物は、チトクローム P₄₅₀2C9にて代謝されるため、この作用（クロピドグレル代謝物によるチトクローム P₄₅₀2C9活性阻害）は、これらの薬物の血漿中濃度を上昇させるおそれがある。CAPRIE試験では、フェニトイインおよびトルブタミドと、クロピドグレルとの併用にて、安全性に問題がなかつたことが認められている。

上述した薬物の相互作用情報以外では、アテローム血栓性疾患患者に頻用される薬物と、クロピドグレルとの相互作用試験は行われていない。しかし、クロピドグレル臨床試験に参加した患者には、利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、コレステロール低下薬、冠動脈拡張薬、糖尿病用治療薬（インスリンを含む）、抗痙攣薬、ホルモン補充療法、GPIIb/IIIa拮抗薬などの様々な併用薬が投与されたが、臨床的に重視すべき有害な相互作用は認められなかつた。

4.6 妊娠および授乳

・ 妊娠

妊娠中の暴露に関する臨床データは得られていないため、妊娠中は安全を期してクロピドグレルを使用しないことが望ましい。

動物実験では、妊娠、胎児発達、分娩、生後発育について、直接的または間接的な有害

作用は認められていない（セクション 5.3 を参照）。

・ 授乳

ラットにおいて、クロピドグレルおよびその代謝物は乳汁中に排泄されることが認められている。クロピドグレルがヒト母乳中に排泄されるか否かは分かっていない。

4.7 自動車運転能および機械操作能に及ぼす影響

クロピドグレルは、自動車運転能および機械操作能にはほとんど影響を及ぼさない。

4.8 望ましくない効果

臨床試験：

17500 例以上において（内 9000 例以上が投与期間 1 年以上である）、クロピドグレルの安全性が検討されている。CAPRIE 試験では、クロピドグレル 75mg/日が ASA 325mg/日との比較において、容忍性良好と認められた。本試験では、クロピドグレルの全般的容忍性は、年齢、性別、人種に関係なく ASA とほぼ同等であった。CAPRIE 試験および CURE 試験で観察された臨床的に重要な有害事象は以下の通りである。

出血障害：

CAPRIE 試験では、クロピドグレルまたは ASA 投与患者における全体の出血の発現率は 9.3% であった。重症例は、クロピドグレルで 1.4%、ASA で 1.6% であった。

胃腸出血および出血による入院は、クロピドグレル群で各 2.0%、0.7%、ASA 群で各 2.7%、1.1% であった。

その他の出血の発現率は、ASA 群に比べクロピドグレル群で高かった（7.3% vs 6.5%）。しかし、重症イベントの発現率は両投与群ほぼ等しかった（0.6% vs 0.4%）。両投与群における主なイベントは、紫斑/挫傷/血腫、および鼻出血であった。ついで、血腫、血尿、眼出血（主に結膜）であった。

頭蓋内出血は、クロピドグレル群 0.4%、ASA 群 0.5% であった。

CURE 試験では、クロピドグレル+ASA とプラセボ+ASA とを比較したところ、致命的出血（イベント発現率 2.2% vs. 1.8%）または致死性出血（0.2% vs. 0.2%）について、クロピドグレル+ASA に有意な上昇は認められなかったが、大出血、小出血、その他の出血リスクは、クロピドグレル+ASA で有意に高かった：非致命的大出血（クロピドグレル+ASA 1.6% vs. プラセボ+ASA 1.0%）、主に胃腸、および穿刺部位の出血、および小出血（クロピドグレル+ASA 5.1% vs. プラセボ+ASA 2.4%）。頭蓋内出血は、両群とも 0.1% であった。

クロピドグレル+ASA の大出血イベント発現率（<100mg : 2.6% ; 100～200mg : 3.5% ; >200mg : 4.9%）は、プラセボ+ASA の大出血イベント発現率（<100mg : 2.0% ; 100～200mg : 2.3% ; >200mg : 4.0%）と同様に ASA に関して用量依存的であった。

出血リスク（致命的、大出血、小出血、その他）は、試験経過と共に低下した：0～1 カ月 [クロピドグレル : 599/6259 (9.6%) ; プラセボ : 413/6303 (6.6%)]、1～3 カ月 [クロピドグレル : 276/6123 (4.5%) ; プラセボ : 144/6168 (2.3%)]、3～6 カ月 [クロピドグレル : 228/6037 (3.8%) ; プラセボ : 99/6048 (1.6%)]、6～9 カ月 [クロピドグレル : 162/5005 (3.2%) ; プラセボ : 74/4972 (1.5%)]、9～12 カ月 [クロピドグレル : 73/3841 (1.9%) ; プラセボ : 40/3844 (1.0%)]。

冠動脈バイパス術前 5 日以上前に治療を中止した患者では、術後 7 日以内の大出血の上昇は認められなかった（クロピドグレル+ASA 4.4% vs. プラセボ+ASA 5.3%）。バイパス術前 5 日以内まで治療を継続していた患者では、イベント（大出血）発現率は、クロピドグレル+ASA 9.6%、プラセボ+ASA 6.3%であった。

血液学的障害：

CAPRIE 試験では、重症好中球減少症 ($<0.45 \times 10^9/L$) が、クロピドグレル投与患者で 4 例 (0.04%)、ASA 投与患者で 2 例 (0.02%) に観察された。クロピドグレル投与患者 9599 例中 2 例、ASA 投与患者 9586 例中 0 例で、好中球数ゼロとなった。クロピドグレル投与中、1 例に再生不良性貧血が出現した。

重症血小板減少症 ($<80 \times 10^9/L$) 発現率は、クロピドグレル投与患者で 0.2%、ASA 投与患者で 0.1% であった。

CURE 試験では、血小板減少症（クロピドグレル+ASA 19 例、プラセボ+ASA 24 例）および好中球減少症（3 例 vs. 3 例）は、両群ほぼ同数であった。

CAPRIE 試験および CURE 試験をまとめたその他の臨床的に重要な副作用（ADR）で、発症率 $\geq 0.1\%$ 、並びに全ての重症かつ重要な ADR を、WHO の分類に従い以下に記載した。副作用頻度は以下の用語を用いて定義した：しばしば（common）($>1/100, <1/10$)；比較的まれに（uncommon）($>1/1000, <1/100$)；まれに（rare）($>1/10000, <1/1000$)。

中枢・末梢神経系障害：

- 比較的まれに：頭痛、めまい、錯覚
- 畏怖：眩暈

胃腸障害：

- しばしば：消化不良、腹痛、下痢
- 比較的まれに：恶心、胃炎、鼓脹、便秘、嘔吐、胃潰瘍、十二指腸潰瘍

血小板・出血凝血障害：

- 比較的まれに：出血時間の延長、血小板減少

皮膚・皮膚付属器障害

- 比較的まれに：発疹およびそう痒

白血球・RES 障害：

- 比較的まれに：白血球減少症、好中球減少、好酸球増加症

市販後経験：

市販後経験では、副作用として出血が最も多く、主に投与開始後 1 カ月以内に報告された。

出血：一部の症例で致死性転帰が報告された（特に頭蓋内出血、胃腸出血、後腹膜出血）；皮膚出血（紫斑）、筋骨格出血（関節腫脹、血腫）、眼出血（結膜、眼球、網膜）、鼻出血、呼吸器出血（喀血、肺出血）、血尿および手術創出血による重症例が報告されている；クロピドグレル+アセチルサリチル酸併用患者、またはクロピドグレル+アセチルサリチル酸+ヘパリン併用患者において、重症出血例が報告されている（セクション 4.4、

特別な警告および使用上の注意を参照)。

臨床試験経験の他、以下の副作用が自発報告されている。器官別分類内（MedDRA 分類）では、これらの副作用頻度（見出し）は、“極めてまれに（very rare）”に当たる。”極めてまれに”は、<1/10000 に相当する。

血液およびリンパ系障害：

- 極めてまれに：血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（1例/暴露患者 200000 例）（セクション 4.4、特別な警告および使用上の注意を参照）、重症血小板減少症（血小板数≤30 ×10⁹/L）、顆粒球減少症、無顆粒球症、貧血、再生不良性貧血/汎血球減少症。

免疫系障害：

- 極めてまれに：アナフィラキシー様反応。

精神障害：

- 極めてまれに：錯乱、幻視。

神経系障害：

- 極めてまれに：味覚障害。

血管障害：

- 極めてまれに：血管炎、低血圧。

呼吸器、胸郭および縦隔障害：

- 極めてまれに：気管支痙攣。

胃腸障害：

- 極めてまれに：大腸炎（潰瘍性またはリンパ球性大腸炎を含む）、脾炎。

肝胆道系障害：

- 極めてまれに：肝炎。

皮膚および皮下組織障害：

- 極めてまれに：血管浮腫、水疱症皮膚炎（紅斑多形）、紅斑性発疹、蕁麻疹、湿疹、扁平苔癬。

筋骨格系、結合組織、骨障害：

- 極めてまれに：関節痛、関節炎。

腎および尿路障害：

- 極めてまれに：糸球体腎炎。

全身障害および投与局所様態：

- 極めてまれに：発熱。

臨床検査：

- 極めてまれに：肝機能検査異常、血中クレアチニン上昇

4.9 過量投与

故意によるクロピドグレル過量投与 1 例が報告されている。34 歳女性、クロピドグレル 1050mg を 1 回に服用（一般錠 75mg 錠 14 錠に相当）。副作用は認められなかった。特に処置は行わなかったが、後遺症を伴うことなく回復した。健康成人におけるクロピドグレル 600mg 単回経口投与（一般錠 75mg 錠 8 錠に相当）にて有害事象は報告されなかった。出血時間は 1.7 倍延長したが、治療量 75mg/日で一般的に観察される結果と同様であった。

クロピドグレルの薬理活性に対する解毒剤は発見されていない。出血時間の延長を速やかに是正する必要がある場合は、血小板輸血によりクロピドグレルの作用を中和できるかもしれない。

5. 薬理作用

5.1 薬力学的作用

薬効群：抗血小板薬（ヘパリンを除く）、ATC コード：B01AC/04。

クロピドグレルは、アデノシン二リン酸（ADP）と血小板（ADP）受容体との結合を選択的に阻害し、結果的に ADP による GPIIb/IIIa 複合体の活性化を阻害するため、血小板凝集を抑制する。クロピドグレルは生体内で代謝を受けて血小板凝集抑制作用を示す。また、クロピドグレルは、ADP 以外の惹起物質の刺激により放出された ADP による血小板の活性化増強をロックすることにより、ADP 以外の惹起物質による血小板凝集も抑制する。クロピドグレルは、血小板 ADP 受容体を不可逆的に修飾することにより作用を呈する。このため、クロピドグレルの作用は血小板の寿命の間持続し、正常な血小板機能回復までの期間は血小板代謝回転速度に等しい。

75mg/日反復投与にて、投与初日から ADP による血小板凝集の大幅な抑制が認められた；この抑制作用は漸次増強し、第 3 日～第 7 日に定常状態に到達した。75mg/日投与後の定常状態における平均抑制率は、40%～60% であった。血小板凝集抑制および出血時間の延長は一般に、投与中止後 5 日以内に、漸次ベースライン値に回復した。

クロピドグレルの虚血性血管イベント予防に対する安全性および有効性が、2 つの二重盲検試験（CAPRIE 試験：クロピドグレルと ASA との比較、CURE 試験：クロピドグレル+ASA とプラセボ+ASA との比較）において検討されている。

CAPRIE 試験では、心筋梗塞後 (<35 日) または虚血性脳血管障害後 (7 日～6 カ月)、または末梢動脈疾患 (PAD) のアテローム血栓症を伴う患者 19185 例を対象とした。患者を無作為にクロピドグレル 75mg/日群、または ASA 325mg/日群に割り付け、1～3 年追跡した。心筋梗塞患者の大半は、急性心筋梗塞後 1～2 日間、ASA を投与された。

クロピドグレルにて、虚血性イベント（複合エンドポイント [心筋梗塞+虚血性脳血管障害+血管死]）新規発症率は、ASA に比べ有意に低下した。Intention-to-treat 分析の結果、クロピドグレル群でイベント 939 件、ASA 群で 1020 件が観察された（相対リスク低下 [RRR] 8.7%，[95%CI : 0.2, 16.4]； $P=0.045$ ）。これは、2 年間の治療で患者 1000 例あたり 10 件 [CI:0, 20] の新規虚血性イベントが予防される計算になる。副次評価項目として総死亡率を解析した結果、クロピドグレル群 (5.8%) と ASA 群 (6.0%) との間には有意差は認められなかった。

対象疾患（心筋梗塞、虚血性イベント、PAD）別のサブグループ解析では、PAD患者で有用性が最も高く（特に心筋梗塞既往のある患者）（ $P=0.003$ ）（RRR=23.7%；CI: 8.9, 36.2）、脳卒中患者で低かった（ASAとの間に有意差なし）（RRR=7.3%；CI : -5.7, 18.7）。最近発症した心筋梗塞患者（本疾患のみで登録された患者）では、クロピドグレルが ASA に比べ数字的には劣っていたが、統計的有意差は認められなかった（RRR=-4.0%；CI : -22.5, 11.7）。さらに、年齢別サブグループ解析では、75歳以下群に比べ76歳以上群で、クロピドグレルの有用性が低いことが示唆された。

CAPRIE 試験は、個々のサブグループの有効性を評価するには検出力が不足していたため、対象疾患間での相対リスク低下の違いが事実なのか、あるいは偶然であったのかは明らかでない。

CURE 試験では、直近の胸痛または虚血を示唆する症状の発症後 24 時間以内に来院した非 ST 上昇型急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）患者 12562 例を対象とした。選択基準は、新規の虚血症状と一致する心電図所見または正常上限値 2 倍以上の心筋逸脱酵素、またはトロポニン I・T の上昇とした。患者を無作為にクロピドグレル群（ローディングドーズ 300mg、ついで 75mg/日、N=6259）、またはプラセボ群（N=6303）に割り付けた。また、両群には ASA（75～325mg、1 日 1 回）およびその他の標準療法を併用した。投与期間は最長 1 年であった。CURE 試験では、823 例（6.6%）に GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬が投与された。ヘパリンは 90% 以上の患者に投与されたが、クロピドグレルとプラセボとの間の相対的出血頻度について、ヘパリン療法併用による有意な影響は認められなかった。

主要評価項目 [心血管 (CV) 死+心筋梗塞 (MI) +脳卒中] 発症は、クロピドグレル群 582 例（9.3%）、プラセボ群 719 例（11.4%）で、相対リスクはクロピドグレル群で 20% 低下した（95%CI、10%, 28%； $P=0.00009$ ）（保存療法患者で相対リスク低下 17%、PTCA（ステント有無問わず）施行患者で 29%、CABG 施行患者で 10%）。試験期間 0～1 カ月、1～3 カ月、3～6 カ月、6～9 カ月、および 9～12 カ月における新規心血管イベント（主要評価項目）は予防され、（各試験期間の）相対リスク低下は、それぞれ 22%（CI: 8.6, 33.4）、32%（CI : 12.8, 46.4）、4%（CI : -26.9, 26.7）、6%（CI : -33.5, 34.3）、および 14%（CI : -31.6, 44.2）であった。したがって、投与 3 カ月以降クロピドグレル+ASA の有用性の更なる拡大は認められなかったが、出血リスクは依然として続いた（セクション 4.4、警告および使用上の注意を参照）。

CURE 試験では、クロピドグレルにて、血栓溶解療法（RRR=43.3%；CI: 24.3%, 57.5%）および GPIIb/IIIa 阻害薬（RRR=18.2%；CI: 6.5%, 28.3%）の使用が減少した。

副次評価項目（CV 死、MI、脳卒中、難治性虚血）の発症は、クロピドグレル群 1035 例（16.5%）、プラセボ群 1187 例（18.8%）で、クロピドグレル群で相対リスクが 14% 低下した（95%CI、6%, 21%、 $P=0.0005$ ）。この有用性は、主に MI 発症率の有意な低下によるものであった [クロピドグレル群 287 例（4.6%）、プラセボ群 363 例（5.8%）]。不安定狭心症による再入院率への影響は認められなかった。

副次評価項目の患者背景別（不安定狭心症、非 Q 波 MI、低～高リスク、糖尿病、血行再建術の必要性、年齢、性別など）の解析結果は主要評価項目の解析結果はほぼ一致していた。クロピドグレルの有用性は、その他の短期または長期心血管療法（ヘパリン/LMWH、GPIIb/IIIa 拮抗薬、脂質低下薬、β遮断薬、ACE 阻害薬など）とは無関係であった。クロピドグレルの有用性は、ASA 投与量（75～325mg、1 日 1 回）と無関係であ

った。

5.2 薬物動態

クロピドグレルは 75mg/日を反復経口投与した場合、速やかに吸収される。しかし、投与 2 時間以降の血漿中における未変化体濃度は極めて低く、定量限界以下である (0.00025mg/L)。クロピドグレル代謝物の尿中排泄量から求めた吸収率は 50%以上である。

クロピドグレルは主に肝臓で代謝される。その主代謝物は非活性のカルボン酸体で、血漿中のクロピドグレルの代謝物の約 85%を占める。本代謝物は、投与約 1 時間後に最高血漿中濃度に到達する (75mg 経口反復投与後、約 3mg/L)。

クロピドグレルはプロドラッグである。活性代謝物であるチオール誘導体は、クロピドグレルの 2-oxo-clopidogrel への酸化、ついで、加水分解により生成される。酸化プロセスは、主にチトクローム P₄₅₀ アイソエンザイム 2B6 および 3A4、および若干 1A1、1A2、2C19 に制御されている。活性チオール代謝物は、*in vitro* において単離されているが、速やかに血小板受容体と不可逆的に結合することにより血小板凝集を阻害する。この代謝物は血漿中では検出されていない。

主要血中代謝物の薬物動態は、クロピドグレル投与量 50～150mg 範囲内で直線性であった (血漿中濃度は投与量に比例し上昇した)。

クロピドグレルおよび主要血中代謝物は、*in vitro* において、ヒト血漿蛋白と可逆的に結合する (各 98%、94%)。*In vitro* においてこの蛋白結合は、広範囲濃度で完全に飽和状態にはならない。

ヒトにおいて、¹⁴C 標識クロピドグレル経口投与後 120 時間までに、約 50%が尿中、約 46%が糞便中に排泄された。クロピドグレル単回投与および反復投与後の主要血中代謝物の消失半減期は 8 時間であった。

クロピドグレル 75mg/日反復投与後、主要血中代謝物の血漿中濃度は中等症腎疾患患者 (クレアチニン・クリアランス 30～60mL/分)、並びに健康成人 (他の臨床試験) に比べ、重症腎疾患患者 (クレアチニン・クリアランス 5～15mL/分) で低値であった。ADP による血小板凝集抑制作用は、健康成人に比べ低かったが (25%)、出血時間延長は、健康成人 (クロピドグレル 75mg/日投与) とほぼ等しかった。さらに、臨床的忍容性は、全患者で良好であった。

健康成人および肝硬変患者 (Child-Pugh クラス A または B) において、クロピドグレル単回および反復投与試験を行い、薬力学および薬物動態を検討した。クロピドグレル 75mg/日を 10 日間連日投与したところ、安全性および忍容性は良好であった。肝硬変患者では、単回投与、定常状態とともに、クロピドグレルの C_{max} は、健康成人に比べ大幅に高かった。しかし、主要血中代謝物の血漿中濃度、並びにクロピドグレルの ADP による血小板凝集阻害および出血時間延長は、両群ほぼ等しかった。

5.3 非臨床安全性データ

ラットおよびヒトにおける非臨床試験では、肝における変化が最も多く観察された。これらの所見が観察された暴露量は、臨床用量 75mg/日の 25 倍以上に相当し、肝代謝酵素への影響によるものであった。一方、臨床用量を服用したヒトにおいては、肝代謝酵

素への影響は認められなかった。

また、ラットおよびヒヒでは、極めて高用量において、クロピドグレルの消化管障害（胃炎、胃のびらん、嘔吐）が報告されている。

クロピドグレルを最大 77mg/kg/日（臨床投与量 75mg の 25 倍以上の暴露量に相当）、マウスに 78 週間、ラットに 104 週間投与したところ、発癌性は認められなかった。

クロピドグレルを用いて *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験を行ったところ、遺伝毒性作用は認められなかった。

雄雌ラットにおいて、クロピドグレルによる妊娠性への影響は認められなかった。また、ラットおよびウサギにおいて、催奇形性は認められなかった。授乳中のラットにクロピドグレルを投与したところ、ラット出生児に体重の軽度減少が認められた。放射標識クロピドグレルを用いて薬物動態試験を行ったところ、未変化体およびその代謝物の乳汁中への移行が認められた。以上から、直接作用（若干の毒性）、または間接作用（味がまずい）が否定できない。

6. 製剤学的特性

6.1 賦形剤一覧

コア：

マンニトール (E421)

マクロゴール 6000

微結晶性セルロース

硬化ヒマシ油

低置換ヒドロキシプロピルセルロース

コーティング：

Hypromellose (E464)

乳糖

トリアセチン (E1518)

二酸化チタン (E171)

酸化第二鉄 (E172)

カルナバロウ

6.2 配合禁忌

適用外

6.3 有効期限

3 年

6.4 貯蔵上の特別の注意

貯蔵に関して特に注意はない。

元の包装で貯蔵のこと。

6.5 包装

フィルムコーティング錠 28錠、50錠、84錠、100錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装、またはアルミ PTP 包装。段ボール箱入り。
必ずしも全包装サイズは販売されない。

6.6 使用および取り扱い、並びに廃棄上の注意（該当する場合）

特になし

7. 製造・販売業者

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174 Avenue de France
F75013 Paris-France

8. 販売承認番号

EU/1/98/069/001a-フィルムコーティング錠 28錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装、ボール箱
EU/1/98/069/001b-フィルムコーティング錠 28錠入りアルミ PTP 包装、ボール箱
EU/1/98/069/002a-フィルムコーティング錠 50錠入り PVC/PVDC/アルミ、PTP 包装、ボール箱
EU/1/98/069/002b-フィルムコーティング錠 50錠入りアルミ PTP 包装、ボール箱
EU/1/98/069/003a-フィルムコーティング錠 84錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装、ボール箱
EU/1/98/069/003b-フィルムコーティング錠 84錠入りアルミ PTP 包装、ボール箱
EU/1/98/069/004a-フィルムコーティング錠 100錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装、ボール箱
EU/1/98/069/004b-フィルムコーティング錠 100錠入りアルミ PTP 包装、ボール箱

9. 初回製造承認日/製造承認更新日

1998年7月15日

10. 本文の改訂日

2003年10月

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 －プラビックス錠、パナルジン錠・細粒－(1)

一般的名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)	塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
販売名	プラビックス®錠 25mg プラビックス®錠 75mg	パナルジン®錠 パナルジン®細粒 10%
会社名	第一製薬株式会社	第一製薬株式会社
承認年月日		1981年6月4日（錠）、1989年2月23日（細粒）
再評価年月 再審査年月		1989年1月
規制区分	処方せん医薬品	指定医薬品（錠、細粒 1g 分包品） 劇薬、指定医薬品（細粒 100g 包装品）
構造式		
剤形・含量	プラビックス錠 25mg (フィルムコーティング錠、1錠中 クロピドグレル 25mg 含有) プラビックス錠 75mg (フィルムコーティング錠、1錠中 クロピドグレル 75mg 含有)	パナルジン錠 (フィルムコーティング錠、1錠中 日本薬局方塩酸チクロピジン 100mg 含有) パナルジン細粒 10% (コーティング細粒、1g 中日本薬局方塩酸チクロピジン 100mg 含有)
効能・効果	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制	<ul style="list-style-type: none"> ○ 血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善 ○ 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善 ○ 虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞）に伴う血栓・塞栓の治療 ○ クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善
用法・用量	通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg 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 50mg を 1 日 1 回経口投与する。	<ul style="list-style-type: none"> ○ 血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善には、塩酸チクロピジンとして、通常成人 1 日 200～300mg (錠 : 2～3錠または細粒 : 2～3g) を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。 ○ 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善には、塩酸チクロピジンとして、通常成人 1 日 300～600mg (錠 : 3～6錠または細粒 : 3～6g) を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。 ○ 虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療には、塩酸チクロピジンとして、通常成人 1 日 200～300mg (錠 : 2～3錠または細粒 : 2～3g) を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。なお、1 日 200mg (錠 : 2錠または細粒 : 2g) の場合には 1 回に投与することもできる。 ○ クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善には、塩酸チクロピジンとして、通常成人 1 日 300mg (錠 : 3錠または細粒 : 3g) を 3 回に分けて食後に経口投与する。 <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 －プラビックス錠、パナルジン錠・細粒－(2)

一般的名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)	塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
用法・用量に 関連する 使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1日1回から投与すること。(「慎重投与」の項参照) 空腹時の投与は避けることが望ましい(国内臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている)。 	<ol style="list-style-type: none"> 投与開始後2か月間は、原則として1回2週間分を処方すること。 〔本剤による重大な副作用を回避するため、患者を来院させ、定期的な血液検査を実施する必要がある。〕(「警告」の項参照) 手術の場合には、出血を増強するおそれがあるので、10~14日前に投与を中止すること。ただし、血小板機能の抑制作用が求められる場合を除く(「薬効薬理」の項参照)。
警 告		<p>血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が主に投与開始後2か月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている(「重大な副作用」の項参照)。</p> <ol style="list-style-type: none"> 投与開始後2か月間は、特に上記副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週に1回、血球算定(白血球分画を含む)、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、投与を中止し、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。 本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する場合があることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。 <ol style="list-style-type: none"> 投与開始後2か月間は定期的に血液検査を行う必要があるので、原則として2週に1回、来院すること。 副作用を示唆する症状があらわれた場合は、ただちに医師等に連絡し、指示に従うこと。 投与開始後2か月間は、原則として1回2週間分を処方すること。
禁 忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 出血している患者(血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等) 〔出血を助長するおそれがある。〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) 〔止血が困難になることが予想される。〕 重篤な肝障害のある患者 〔肝障害がさらに悪化するおそれがある。〕 白血球減少症の患者 〔本剤の副作用として白血球減少症が報告されているので、より重篤な症状になるおそれがある。〕 塩酸チクロピジンによる白血球減少症の既往歴のある患者 〔再投与により白血球減少症を起こすおそれがある。〕 塩酸チクロピジンに対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌		<p>(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</p> <p>肝障害のある患者 〔肝障害が悪化するおそれがある。〕</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 －プラビックス錠、パナルジン錠・細粒－(3)

一般的名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)	塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
使用上の注意	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので、投与量を 50mg 1 日 1 回とするなど慎重に投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 出血傾向およびその素因のある患者 2) 重篤な肝障害のある患者 3) 重篤な腎障害のある患者 4) 高血圧が持続している患者 5) 高齢者 6) 低体重の患者 <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 類薬で血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始 2 カ月以内に発現していることから、投与開始後 2 カ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。〔副作用〕の項参照) 2) 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。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。(「薬効薬理」の項参照) 3) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。(「慎重投与」、「相互作用」の項参照) 4) 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので、併用する場合は十分注意すること。 5) 出血の危険性および血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。(「副作用」の項参照) 6) 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。(「薬効薬理」の項参照) 	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 月経期間中の患者 〔月経血が増加するおそれがある。〕 2) 出血傾向ならびにその素因のある患者 〔出血を増強するおそれがある。〕 3) 肝障害の既往歴のある患者 〔肝障害を起こすおそれがある。〕 4) 白血球減少症の既往歴のある患者 〔白血球減少症を起こすおそれがある。〕 5) 高血圧の患者 〔出血を起こすおそれがある。〕 6) 手術を予定している患者 〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕 7) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照) <p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤を新たに投与開始する場合には、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が主に投与開始後 2 カ月以内にあらわれることがあるので、本剤の有効性と安全性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。 2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと (「慎重投与」、「相互作用」の項参照)。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 －プラビックス錠、パナルジン錠・細粒－(4)

一般的名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)		塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)			
使用上の注意	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状 ・措置方法	機序・ 危険因子	薬剤名等		
	抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	抗凝固薬（ワルファリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）		
	非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。	シクロスボリン		
				シクロスボリンの作用が減弱することがある。		
				バルビツール酸誘導体、テオフィリン、塩酸チザニジン		
				これらの薬剤の作用を増強することができる。		
				フェニトイイン		
				フェニトイイン中毒症状（運動失調等）があらわれるおそれがある。		
	4. 副作用	4. 副作用				
	副作用発生状況の概要	副作用発生状況の概要				
	<p>承認時までの調査 1,881 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 30.4% (571 例) で、主な症状は、皮下出血 2.2% (41 例) 等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT (GPT) 上昇 5.6% (106 例)、γ-GTP 上昇 5.1% (96 例) 等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 2.3% (44 例)、白血球減少 2.0% (38 例) 等の血液障害であった。</p> <p>海外においては、17,500 例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用（頻度 1%以上）は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。</p>			<p>承認前の調査 1,120 例中報告された副作用は 13.7% (153 例) で、主な副作用は食欲不振 1.5% (17 件)、胃不快感 1.5% (17 件) 等の消化器症状、皮下出血 1.1% (12 件) 等の出血傾向であった。承認後における使用成績調査（6年間）6,813 例中報告された副作用は 6.8% (461 例) で、主な副作用は鼻出血 0.4% (30 件)、皮下出血 0.4% (27 件) 等の出血傾向、食欲不振 0.3% (22 件)、胃不快感 0.3% (22 件)、嘔気 0.3% (22 件) 等の消化器症状、ALT (GPT) 上昇 0.4% (28 件)、AST (GOT) 上昇 0.3% (23 件) 等の肝機能障害であった。また、顆粒球減少は 0.1% (9 件)、黄疸は 0.1% (4 件) であった。</p>		

表 1.7-1 同種同効品一覧表 プラビックス錠、パナルジン錠・細粒ー(5)

一般的名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)	塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
使用上の注意	<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血） <脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）等> 脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、恶心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 <下血、胃腸出血、眼底出血（いずれも1%未満）、関節血腫（0.1%未満）等> 下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、後腹膜出血（頻度不明^{注)}）等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 肝機能障害、黄疸 ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明^{注)}）、肝炎（頻度不明^{注)}）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) TTP（頻度不明^{注)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTPの初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、ただちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 下記の重大な副作用（頻度不明^{注)}）があらわれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>① 無顆粒球症 ② 再生不良性貧血を含む汎血球減少症 ③ 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑、中毒性表皮壊死融解症</p>	<p>1) 重大な副作用（頻度不明^{注)}）</p> <p>(1) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)（主徴：血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、動搖する精神・神経症状、発熱、腎機能障害） TTPがあらわれることがある（特に投与開始後2か月以内）ので、観察を十分に行い、TTPの初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状等が出現した場合には、ただちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等） 無顆粒球症があらわれることがある（特に投与開始後2か月以内）ので、観察を十分に行い、初期症状が認められた場合には、ただちに投与を中止し、血液検査（血球算定等）および適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 重篤な肝障害（劇症肝炎、胆汁うつ滞型肝障害があらわれることがある） (初期症状：恶心・嘔吐、食欲不振、倦怠感、瘙痒感、眼球黄染、皮膚の黄染、褐色尿等) 著しいAST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン、総コレステロールの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある（特に投与開始後2か月以内）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、肝機能検査を実施し、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 下記の重大な副作用があらわれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>① 再生不良性貧血を含む汎血球減少症 ② 赤芽球病 ③ 血小板減少症 ④ 出血（脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、意識障害、片麻痺等）、消化管出血等の重篤な出血） ⑤ 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、紅皮症、多形滲出性紅斑 ⑥ 消化性潰瘍 ⑦ 急性腎不全 ⑧ 間質性肺炎 ⑨ SLE様症状（発熱、関節痛、胸部痛、胸水貯留、抗核抗体陽性等）</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 プラビックス錠、パナルジン錠・細粒-(6)

一般的名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)			塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
使用上の注意	<p>2) 重大な副作用（類薬）</p> <p>類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始2ヵ月以内に発現していることから、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。</p> <p>3) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>			
種類	国内の副作用発現頻度 〔承認時までの調査の結果〕		海外の副作用 発現頻度 〔市販後調査 の結果〕	
	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^(注)	
	血液	皮下出血、紫斑（病）、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球減少、好酸球增多、血小板減少	月経過多、貧血、口腔内出血	血清病
	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆囊炎	
	消化器	消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、嘔吐、口内炎、口渴	耳下腺痛、歯肉（齦）炎、歯肉腫脹、十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、唾液分泌過多、粘膜出血、腹部膨満	大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、肺炎
	代謝異常	中性脂肪上昇、総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、総蛋白低下、アルブミン低下、K上昇、K下降	血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl ⁻ 下降、Na ⁺ 上昇	
	過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、荨麻疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫	アナフィラキシー様反応、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣
	皮膚			水疱性皮疹、扁平苔癬

2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度		
	〔承認時までの調査および市販後調査の結果〕		
	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^(注)
血液	白血球減少、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、貧血	好酸球增多、血尿	
過敏症	発疹、瘙痒感、じん麻疹、発熱等	発赤、紅斑、浮腫等	
肝臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇等		LDH 上昇、ビリルビン上昇、総コレステロール上昇等
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇等	
消化器	恶心、嘔吐、食欲不振、下痢	口内炎、腹痛	味覚障害、酵素上昇
その他	頭痛	めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感	

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 －プラビックス錠、パナルジン錠・細粒－(7)

一般的名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)			塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
使用上の注意	種類	国内の副作用発現頻度 〔承認時までの調査の結果〕		海外の副作用 発現頻度 〔市販後調査 の結果〕
		0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{注)}
	感覚器	結膜炎	眼瞼炎、 眼精疲労、 視力低下、 複視、 嗅覚障害、 味覚低下	
	精神 神経系	頭痛、めまい、 高血圧、 しびれ、 浮遊感、 意識障害	意識喪失、 音声変調、 肩こり、 顔面発赤、 低血圧、手 指硬直、てんかん、眠 気、皮膚感 覚過敏、不 眠症、流涙	
	循環器	動悸、頻脈、 心電図異常	胸痛、浮腫、 不整脈、脈 拍数低下	血管炎
	腎臓	BUN 上昇、血 中クレアチニ ン上昇、尿蛋 白增加、血尿、 尿沈渣異常、 尿糖陽性	急性腎不 全、尿閉、 頻尿	糸球体症
	呼吸器	咳、気管支肺 炎	間質性肺 炎、胸水、 痰	
	その他	ほてり、腰痛、 関節炎	多発性筋 炎、滑液包 炎、男性乳 房痛、乳汁 分泌過多、 乳腺炎、氣 分不良、倦 怠感	発熱、筋痛、 関節痛
注) 海外において認められた副作用のため頻度不明。				
<p>5. 高齢者への投与 高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</p>				
<p>5. 高齢者への投与 高齢者では造血機能、代謝機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があるので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（高齢者では無顆粒球症等の副作用が起こりやすいとの報告がある）。</p>				

表 1.7-1 同種同効品一覧表 －プラビックス錠、パナルジン錠・細粒－(8)

一般的な名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)	塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 〔使用経験がない。〕</p> <p>8. 過量投与 本剤の過量投与により凝固時間の延長および出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を取ること。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。 〔妊娠動物（ラット）による実験で母体に出血傾向が報告されている。〕</p> <p>2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>1) 服用時：細粒剤の服用にあたっては速やかに飲み下すよう注意されること（長く口中に含むと舌に苦味が残ることがある）。</p> <p>2) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>
添付文書の作成年月		2004 年 8 月改訂（第 9 版）
備考		対照薬

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(1)

一般的の名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
販売名	[REDACTED]	[REDACTED]
会社名	[REDACTED]	[REDACTED]
承認年月日	[REDACTED]	[REDACTED]
再評価年月 再審査年月	[REDACTED]	[REDACTED]
規制区分	[REDACTED]	[REDACTED]
構造式	[REDACTED]	[REDACTED]
剤形・含量	[REDACTED]	[REDACTED]
効能・効果	[REDACTED]	[REDACTED]
用法・用量	[REDACTED]	[REDACTED]
用法・用量に 関連する 使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]
禁忌	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(2)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 一 [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(3)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(4)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(5)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(6)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(7)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(8)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠-(9)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-2 同種同効品一覧表 - [REDACTED]錠、[REDACTED]錠-(10)

一般的名称	アスピリン腸溶錠	制酸緩衝アスピリン錠
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]
添付文書の 作成年月	[REDACTED]	[REDACTED]
備 考		

表 1.7-3 同種同効品一覧表 - [] 錠、[] 錠・細粒-(1)

一般的名称	シロスタゾール (cilostazol)	塩酸サルポグレラート (Sarpogrelate Hydrochloride)
販売名		
会社名		
承認年月日		
再評価年月 再審査年月		
規制区分		
構造式		
剤形・含量		
効能・効果		
効能・効果に 関連する 使用上の注意		
用法・用量		
警 告		
禁 忌		

表 1.7-3 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠・細粒-(2)

一般的名称	シロスタゾール (cilostazol)	塩酸サルポグレラート (Sarpogrelate Hydrochloride)
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-3 同種同効品一覧表 - [REDACTED] 錠、[REDACTED] 錠・細粒-(3)

一般的名称	シロスタゾール (cilostazol)	塩酸サルポグレラート (Sarpogrelate Hydrochloride)
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-3 同種同効品一覧表 - [] 錠、[] 錠・細粒-(4)

一般的名称	シロスタゾール (cilostazol)	塩酸サルポグレラート (Sarpogrelate Hydrochloride)
使用上の注意	[]	[]

表 1.7-3 同種同効品一覧表 - [REDACTED]錠、[REDACTED]錠・細粒-(5)

一般的名称	シロスタゾール (cilostazol)	塩酸サルポグレラート (Sarpogrelate Hydrochloride)
使用上の注意	[REDACTED]	[REDACTED]

表 1.7-3 同種同効品一覧表 - [] 錠、[] 錠・細粒-(6)

一般的名称	シロスタゾール (cilostazol)	塩酸サルポグレラート (Sarpogrelate Hydrochloride)
使用上の注意	[]	[]

表 1.7-3 同種同効品一覧表 - [] 錠、[] 錠・細粒-(7)

一般的名称	シロスタゾール (cilostazol)	塩酸サルポグレラート (Sarpogrelate Hydrochloride)
使用上の注意		
添付文書の作成年月		
備 考		

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

2005年11月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

873399

貯法	室温保存、吸湿注意
使用期限	外装に記載

	錠 25mg	錠 75mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
再審査結果	再審査期間中	
国際誕生	1997年11月	

抗血小板剤

処方せん医薬品

プラビックス®錠 25mg

プラビックス®錠 75mg

硫酸クロピドグレル錠

PLAVIX®

〔禁 忌（次の患者には投与しないこと）〕

- 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）
〔出血を助長するおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販売名	1錠中クロピドグレル含量	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	
プラビックス錠 25mg	25mg 〔硫酸クロピドグレルとして 32.63mg〕	フィルムコートイング錠	白色～微黃 白色				D614
				6.8	3.7	約 120	
プラビックス錠 75mg	75mg 〔硫酸クロピドグレルとして 97.88mg〕	フィルムコートイング錠	白色～微黃 白色				D615
				8.7	4.8	約 269	

添加物として、乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウを含有する。

〔効能・効果〕

虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制

〔用法・用量〕

通常、成人には、クロピドグレルとして75mg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50mgを1日1回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1日1回から投与すること。（「慎重投与」の項参照）
- 空腹時の投与は避けることが望ましい（国内臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので、投与量を50mg 1日1回とするなど慎重に投与すること。

- 出血傾向およびその素因のある患者
- 重篤な肝障害のある患者
- 重篤な腎障害のある患者
- 高血圧が持続している患者
- 高齢者
- 低体重の患者

2. 重要な基本的注意

- 類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始2ヵ月以内に発現していることから、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。（「副作用」の項参照）
- 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。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。（「薬効薬理」の項参照）
- 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。（「慎重投与」、「相互作用」の項参照）
- 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので¹⁾、併用する場合は十分注意すること。
- 出血の危険性および血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。（「副作用」の項参照）
- 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。（「薬効薬理」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬 (ナプロキセン等)	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

承認時までの調査 1,881 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 30.4% (571 例) で、主な症状は、皮下出血 2.2% (41 例) 等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT (GPT) 上昇 5.6% (106 例), γ -GTP 上昇 5.1% (96 例) 等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 2.3% (44 例), 白血球減少 2.0% (38 例) 等の血液障害であった。

海外においては、17,500 例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用（頻度 1%以上）は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。

1) 重大な副作用

(1) 出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）

＜脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）等＞

脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、恶心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＜下血、胃腸出血、眼底出血（いずれも 1%未満）、関節血腫（0.1%未満）等＞

下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、後腹膜出血（頻度不明^注）等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 肝機能障害、黄疸

ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, AST (GOT) 上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明^注）、肝炎（頻度不明^注）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。

(3) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

TTP（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTP の初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、ただちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。

(4) 下記の重大な副作用（頻度不明^注）があらわれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

① 無顆粒球症

② 再生不良性貧血を含む汎血球減少症

③ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、中毒性表皮壊死融解症

2) 重大な副作用（類薬）

類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始 2 カ月以内に発現していることから、投与開始後 2 カ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。

3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	国内の副作用発現頻度 〔承認時までの調査の結果〕		海外の副作用発現頻度 〔市販後調査の結果〕
	0.1~5%未満	0.1%未満	
血液	皮下出血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球減少、好酸球增多、血小板減少	月経過多、貧血、口腔内出血	血清病
肝臓	AST (GOT) 上昇, AL-P 上昇, LDH 上昇, 血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆囊炎	
消化器	消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、嘔吐、口内炎、口渴	耳下腺痛、歯肉(齦)炎、歯肉腫脹、十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、唾液分泌過多、粘膜出血、腹部膨満	大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、脾炎
代謝異常	中性脂肪上昇、総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、総蛋白低下、アルブミン低下、K 上昇、K 下降	血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇	
過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑	光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫	アナフィラキシー様反応、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮膚			水疱性皮疹、扁平苔癬
感覚器	結膜炎	眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、味覚低下	
精神神経系	頭痛、めまい、高血圧、しびれ、浮遊感、意識障害	意識喪失、音声変調、肩こり、顔面発赤、低血圧、手指硬直、てんかん、眠気、皮膚感覺過敏、不眠症、流涙	
循環器	動悸、頻脈、心電図異常	胸痛、浮腫、不整脈、脈拍数低下	血管炎
腎臓	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性	急性腎不全、尿閉、頻尿	糸球体症
呼吸器	咳、気管支肺炎	間質性肺炎、胸水、痰	
その他	ほてり、腰痛、関節炎	多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、気分不良、倦怠感	発熱、筋痛、関節痛

注) 海外において認められた副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 過量投与

本剤の過量投与により凝固時間の延長および出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を取ること。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

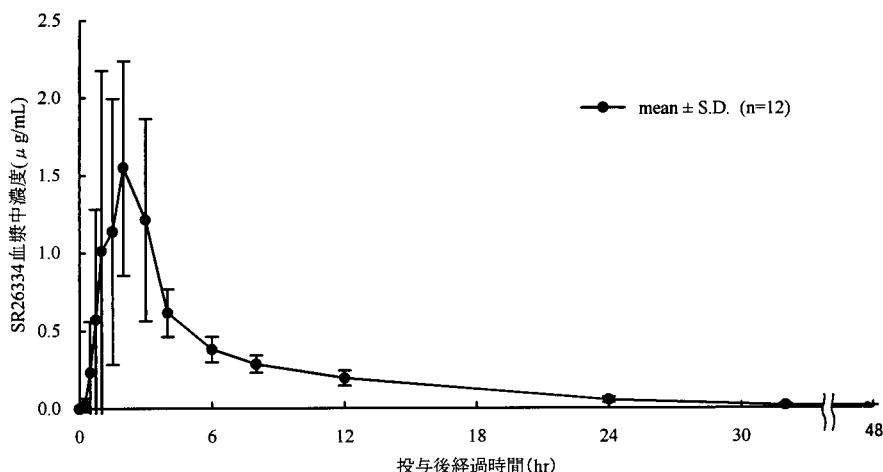
〔薬物動態〕

1. 吸収・代謝

硫酸クロピドグレルは吸収された後、肝臓で主に 2 つの経路で代謝される。すなわち、1) エステラーゼにより非活性代謝物である SR26334（主代謝物）を生成する経路と、2) 薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物 H4 が生成される³⁾。

血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低く SR26334 が主に存在した。健康成人に硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして 75mg）を食後に単回経口投与した場合の SR26334 の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾。

硫酸クロピドグレル単回経口投与時の主代謝物(SR26334)の血漿中濃度推移



硫酸クロピドグレル単回経口投与時の主代謝物（SR26334）の薬物動態パラメータ

t _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
1.9±0.8	2.29±0.46	6.9±0.9	8.46±1.36

(mean±S.D., n=12)

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間, C_{max} : 最高血漿中濃度, t_{1/2} : 半減期

AUC₀₋₄₈ : 血漿中濃度時間曲線下面積 (0~48 時間)

クロピドグレルの肝酸化型代謝に関するチトクローム P450 分子種は、主に CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6 である⁴⁾⁵⁾。 (in vitro)

また、SR26334 は CYP2C9 を阻害する⁶⁾。 (in vitro)

2. 分布

参考（動物実験）

ラットに ¹⁴C-4-硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして 5.0mg/kg）を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与 0.25~2 時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄および骨格筋では低かった⁷⁾。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない⁸⁾。

3. 排泄

参考（海外データ）

健康成人に ¹⁴C-4-硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして 75mg）を単回経口投与した場合、投与 5 日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約 92%に達し、尿中には約 41%，糞中には約 51%が排泄された⁹⁾。

4. 肝機能障害患者での体内動態

参考（海外データ）

肝硬変患者と健康成人に硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして 75mg/日）を 10 日間反復経口投与した結果、未変化体の C_{max} が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下による硫酸クロピドグレルの代謝への影響が示唆された。SR26334 の薬物動態パラメータには差が認められなかった¹⁰⁾。

5. 腎機能障害患者での体内動態

参考（海外データ）

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度 (5~15 mL/分) と中等度 (30~60 mL/分) の 2 グループに分け、硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして 75mg/日）を 8 日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べ SR26334 の AUC は低かった¹¹⁾。

[臨床成績]

1. 国内での臨床成績

虚血性脳血管障害患者を対象に、硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして 75mg/日）について塩酸チクロピジン 200mg/日を対照薬として行なわれた二重盲検比較試験 (1,151 例) における血管性事故の発現率を解析したところ、塩酸チクロピジン 2.6% (15/578 例) に対し本剤 3.0% (17/573 例) であり、本剤が塩酸チクロピジンと同等の血管性事故のリスク低減効果を有することが示された (ハザード比 0.977)。また、血液検査所見 (白血球減少、好中球減少、血小板減少)、肝機能障害、非外傷性の出血およびその他の重篤な副作用の総計の発現率は、塩酸チクロピジン 15.1% (87/578 例) に対し本剤 7.0% (40/573 例) であり、本剤において有意に低かった (P<0.001)¹²⁾。

2. 海外での臨床成績

動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害等）19,185例を対象とした二重盲検比較試験（CAPRIE）¹³⁾で、硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして75mg/日）についてアスピリン325mg/日を対照に、血管性事故（虚血性脳血管障害、心筋梗塞症および血管死）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は8.7%の相対的リスク減少効果を有することが示された（P=0.045）。また、両群の有害事象発現率に差は認められなかった（P=0.640）。

〔薬効薬理〕

1. 血小板凝集抑制作用

硫酸クロピドグレルは *in vitro* では血小板凝集抑制作用を発現せず、経口投与後、肝で代謝を受けて活性代謝物となり、ADP 刺激による血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する¹⁴⁾。

健康成人男子24例にクロピドグレル10～75mg/日を10日間反復経口投与した時、血小板凝集抑制率の増加および出血時間の延長が認められている¹⁵⁾。

ラットではコラーゲンおよび低濃度トロンビンによる血小板凝集の抑制も認められている。

2. 抗血栓効果

硫酸クロピドグレルは、経口投与により、血小板の活性化に基づく血栓形成を抑制する。本薬は中大脳動脈血栓モデル（ラット）¹⁶⁾、動静脈シャントモデル（ラット）¹⁷⁾、冠状動脈周期的血流減少モデル（イス）¹⁸⁾において血栓形成を抑制し、中大脳動脈脳血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。

3. 作用機序

硫酸クロピドグレルの活性代謝物が、不可逆的に血小板の ADP 受容体サブタイプ P2Y₁₂¹⁹⁾ に作用し、ADP の結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する²⁰⁾。また、ラットにおいて認められたコラーゲンおよび低濃度トロンビンによる血小板凝集に対する本薬の抑制作用は、これらの刺激によって血小板から放出された ADP による血小板凝集¹⁴⁾ を抑制することに基づくと考えられる。

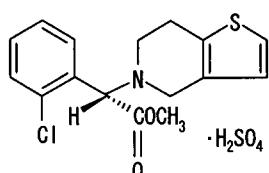
〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：clopidogrel sulfate [硫酸クロピドグレル(JAN)]

化学名：

(+)-(S)-methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno [3,2-c] pyridin-5-yl) acetate monosulfate

構造式：



分子式：C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量：419.90

性状：白色～微黄白色の粉末である。

水またはメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）またはジエチレングリコールにやや溶けやすく、アセトンに溶けにくい。

光によって徐々に褐色となる。

[包装]

プラビックス錠 25mg (1錠中クロピドグレルとして 25mg 含有)
(バラ) 500錠
(PTP) 140錠 500錠 700錠

プラビックス錠 75mg (1錠中クロピドグレルとして 75mg 含有)
(バラ) 500錠
(PTP) 140錠 500錠 700錠

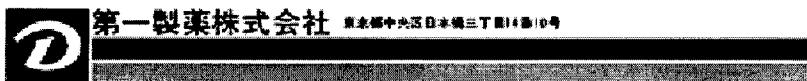
[主要文献]

- 1) Hans-Christoph Diener, et al. : Lancet, 364 : 331(2004)
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) Savi. P. , et al. : Thromb. Haemost. , 72 : 313 (1994)
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) Slugg. P. H. , et al. : J. Clin. Pharmacol. , 40 : 396 (2000)
- 11) Deray. G. , et al. : Clin. Drug. Invest. , 16 : 319 (1998)
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) Holmsen. H. : Eur. J. Clin. Invest. , 24 Suppl 1 : 3 (1994)
- 15) 社内資料
- 16) Umemura. K. , et al. : Thromb. Res. , 80 : 209 (1995)
- 17) 社内資料
- 18) Yao. S.K. , et al. : Circ. Res. , 70 : 39 (1992)
- 19) Hollopeter. G. , et al. : Nature , 409 : 202 (2001)
- 20) Savi. P. , et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. , 283 : 379 (2001)

[文献請求先・製品情報お問い合わせ先]

第一製薬株式会社 製品情報センター
〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1番8号
本社別館
電話：0120-189-861

製造販売元



輸入元

サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

提携

sanofi~synthelabo

Sanofi-Synthelabo Inc. フランス (®商標権者)

1.8 添付文書（案）の設定根拠

(1) 効能・効果の設定根拠

塩酸チクロピジン、アスピリンをはじめとする抗血小板剤は、動脈硬化に基づく血管性事故の発現リスクを低減する薬剤として、これら疾患の既往を有する患者に広く使用されている¹⁻⁶⁾。そのうち、塩酸チクロピジンは国内外の大規模臨床試験でアスピリンよりも有効性に優れるとの成績が報告され⁷⁻¹⁰⁾、現在わが国において虚血性脳血管障害患者の血管性事故の発現リスク低減に汎用されている薬剤の一つである。

そこで、国内の臨床試験において、虚血性脳血管障害を対象とし、対照薬である塩酸チクロピジンに対する硫酸クロピドグレルの有効性における非劣性を検証することにより、本剤の臨床上の有効性を検証した*。以下に臨床試験の成績を示す。

第Ⅲ相試験Aでは虚血性脳血管障害のうち脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）749例を対象に、二重盲検法によりクロピドグレル75mg/日または塩酸チクロピジン200mg/日を26週間投与した。すべての血管性事故の発現は、硫酸クロピドグレル群9例（脳梗塞症7例、TIA1例、四肢の動脈閉塞1例）、塩酸チクロピジン群11例（脳梗塞症8例、TIA2例、心筋梗塞の疑い（確定診断されなかつたため判定不能）による死亡1例）であった。発現率では硫酸クロピドグレル群2.5%（9/366例）、塩酸チクロピジン群2.9%（10/344例）と差は認められなかつた（上記判定不能1例を除く、P=0.712、 χ^2 検定）。また、生存時間解析においても累積発現率に差は認められなかつた（P=0.675、Log-Rank検定）（2.7.3.2《5》項）。

第Ⅲ相試験Bでは脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）1172例を対象に、二重盲検法によりクロピドグレル75mg/日または塩酸チクロピジン200mg/日を52週間投与した。有効性の主要評価項目に規定した血管性事故（脳梗塞症、心筋梗塞症およびその他の血管死）の発現は、硫酸クロピドグレル群17/573例、塩酸チクロピジン群15/578例であった（すべて脳梗塞症）。硫酸クロピドグレル群の塩酸チクロピジン群に対する血管性事故のハザード比は0.977と推定された。また、生存時間解析においても累積発現率に差は認められなかつた（P=0.948、Log-Rank検定）。

第Ⅲ相試験Aでは本試験の主要評価項目に規定した基準に合致する血管性事故の発現は、硫酸クロピドグレル群7例、塩酸チクロピジン群8例であり（すべて脳梗塞症）、硫酸クロピドグレル群の塩酸チクロピジン群に対するハザード比は0.812（95%信頼区間：0.295, 2.240；信頼性自主調査前）であった。この結果と本試験の結果を併合解析した結果、硫酸クロピドグレル群の塩酸チクロピジン群に対する併合ハザード比は0.921（95%信頼区間：0.520, 1.632）と推定され、予め規定した95%信頼区間上限2以下を満たしていることから、硫酸クロピドグレルの塩酸チクロピジンに対する有効性における非劣性が検証された（表1.8-1）（2.7.3.2《6》項）。

*：国内では第Ⅲ相試験A、第Ⅲ相試験Bの2試験を実施し、塩酸チクロピジンに対する硫酸クロピドグレルの有効性における非劣性の検証は、この2試験の併合解析により行なった。

表1.8-1 国内の第Ⅲ相試験における血管性事故の発現頻度の併合解析***

群	評価例数	血管性事故*		ハザード比 (95%信頼区間)	症例数 (%) Log-Rank 検定
		発現	非発現		
第Ⅲ相試験A**	硫酸クロピドグレル群	368	7(1.9)	361(98.1)	0.812 <i>P=0.687</i>
	塩酸チクロピジン群	351	8(2.3)	343(97.7)	(0.295, 2.240)
第Ⅲ相試験B	硫酸クロピドグレル群	573	17(3.0)	556(97.0)	0.977 <i>P=0.948</i>
	塩酸チクロピジン群	578	15(2.6)	563(97.4)	(0.488, 1.957)
併合	硫酸クロピドグレル群	941	24(2.6)	917(97.4)	0.921 <i>P=0.778</i>
	塩酸チクロピジン群	929	23(2.5)	906(97.5)	(0.520, 1.632)

* : 脳梗塞症、心筋梗塞症およびその他の血管死を血管性事故とした。

** : 信頼性自主調査前の成績を用いた。GCP実地調査結果通知書に基づき第Ⅲ相試験Aより12例除外した。

*** : 非劣性基準は、併合ハザード比の95%信頼上限2以下と第Ⅲ相試験Bの治験実施計画書で規定した。

また、海外では虚血性脳血管障害、心筋梗塞症および末梢動脈硬化性疾患 19185 例を対象に、二重盲検法によりクロピドグレル 75 mg/日またはアスピリン 325 mg/日を 1 年以上 3 年まで投与し血管性事故(虚血性脳血管障害、心筋梗塞症およびその他の血管死)を検討した。その結果、硫酸クロピドグレルのアスピリンを有意に上回る血管性事故のリスク低減効果が認められた(2.7.3.2《8》項)。

なお、虚血性脳血管障害のうち心原性脳塞栓症については、その発症機序に対して血小板凝集の関与が小さいことから国内の臨床試験では対象から除外した。従って、日本人における心原性脳塞栓症に対する本剤の有効性および安全性は確認されていない。

以上より、本剤の効能・効果を以下のように設定した。

〔効能・効果〕(案)

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) 用法・用量の設定根拠

国内の臨床薬理試験 B では脳梗塞症 125 例を対象に、クロピドグレル 10 mg/日、37.5 mg/日、75 mg/日、または塩酸チクロピジン 200 mg/日を 14 日間投与し、血小板凝集抑制作用を検討した。その結果、血小板凝集抑制率は、硫酸クロピドグレルの用量増加にともない有意に上昇した ($P<0.001$ 、回帰分析)。また、クロピドグレル 75 mg/日と塩酸チクロピジン 200 mg/日による血小板凝集抑制作用はほぼ同等であり、硫酸クロピドグレルの臨床推奨用量は 75 mg/日であると考えられた（図 1.8-1）。さらに、国内の 2 つの第Ⅲ相試験の併合解析により、クロピドグレル 75 mg/日の塩酸チクロピジン 200 mg/日に対する有効性における非劣性が検証された。

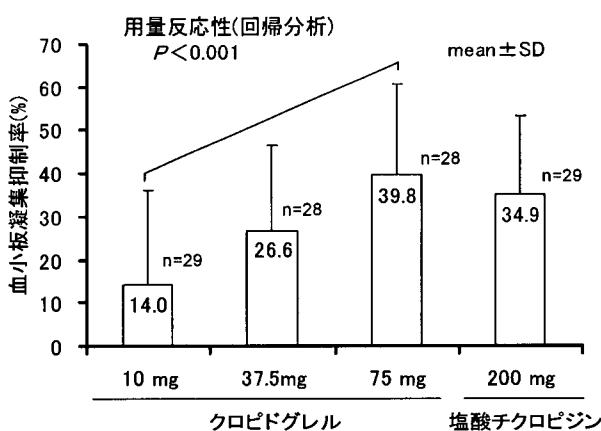


図 1.8-1 国内臨床薬理試験 B における血小板凝集抑制率の用量反応性

第Ⅲ相試験 A では虚血性脳血管障害のうち脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）749 例を対象に、二重盲検法によりクロピドグレル 75 mg/日または塩酸チクロピジン 200 mg/日を 26 週間投与した。副作用（随伴症状）発現率および副作用（臨床検査値異常変動）発現率はいずれも塩酸チクロピジン群で高かった ($P=0.052$ 、 $P<0.001$ 、 χ^2 検定)。特に皮膚・皮膚付属器障害、一般的全身障害、白血球減少、好中球減少、肝機能検査値上昇 (AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P) および総コレステロール上昇が、塩酸チクロピジン群で高頻度に認められた。以上より、硫酸クロピドグレルは、塩酸チクロピジンよりも安全性が高い薬剤であると結論づけられた。

第Ⅲ相試験 B では脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）1172 例を対象に、二重盲検法によりクロピドグレル 75 mg/日または塩酸チクロピジン 200 mg/日を 52 週間投与した。安全性の主要評価項目の解析において、塩酸チクロピジン群に対する硫酸クロピドグレル群の優越性が検証された。副作用（随伴症状および臨床検査異常変動）発現率は、硫酸クロピドグレル群 35.0% (201/575 例)、塩酸チクロピジン群 47.8% (277/580 例) であり、塩酸チクロピジン群に有意に高かった ($P<0.001$ 、 χ^2 検定)。このうち皮膚・皮膚付属器障害 ($P=0.008$ 、 χ^2 検定)、消化管障害 ($P=0.017$ 、 χ^2 検定)、肝臓・胆管系障害 ($P<0.001$ 、 χ^2 検定)、代謝・栄養障害 ($P=0.002$ 、 χ^2 検定) および白血球・網内系障害 ($P=0.019$ 、 χ^2 検定) は塩酸チクロピジン群に有意に多く認められた。以上より、クロピドグレル 75 mg/日は塩酸チクロピジンで問題となっている重篤な肝機能障害をはじめとする副作用の発現リスクが低く、より安全に使用できる薬剤であると考えられた。

以上、国内第Ⅲ相試験により 75 mg/日での硫酸クロピドグレルの有効性、安全性が検証されたことから、本剤の効能効果に対しては、75 mg/日が妥当であると判断した。

一方、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験では、絶食下で投与した場合にのみ腹痛、下痢などの消化器系の副作用（3/6 例）が認められたため、空腹時の投与は避けることが望ましいと考えられた。（2.5.5 《3.3》項）

また、本剤は他の抗血小板剤と同様に出血を助長する可能性は否定できないため、特に脳出血などの重篤な出血の発現には十分注意する必要があることを踏まえ、用法・用量に「年齢、体重、症状により 50mg を投与する。」と記載して、臨床推奨用量である 75 mg から 50mg に減量することが必要であると考えられた。

以上より、本剤の用法・用量を以下のように設定した。

〔用法・用量〕（案）

通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg 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 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

〈用法・用量に関する使用上の注意〉

- 1.出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1 日 1 回から投与すること。（「慎重投与」の項参照）
- 2.空腹時の投与は避けることが望ましい（国内臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。

(3) 使用上の注意の設定根拠

使用上の注意(案)	設定根拠
<p>〔禁 忌 (次の患者には投与しないこと)〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等） 〔出血を助長するおそれがある。〕 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>他の抗血小板剤の添付文書および海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。</p>
<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1日1回から投与すること。（「慎重投与」の項参照） 2. 空腹時の投与は避けることが望ましい（国内臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は他の抗血小板剤と同様に出血を助長するおそれがある。特に出血傾向、その素因のある患者等については、安全性の観点から設定した。 2) 国内の第I相試験において、食事の影響を検討した結果、絶食下で投与した場合にのみ消化器系の副作用が認められているため、安全性の観点から設定した。
<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので、投与量を 50mg 1日1回とするなど慎重に投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 出血傾向およびその素因のある患者 2) 重篤な肝障害のある患者 3) 重篤な腎障害のある患者 4) 高血圧が持続している患者 5) 高齢者 6) 低体重の患者 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は他の抗血小板剤と同様に出血を助長するおそれがある。国内の臨床試験において、対照薬である塩酸チクロピジンと同程度の頻度で出血の副作用が認められているため、塩酸チクロピジンを含む他の抗血小板剤の添付文書を参考として設定した。 2) 重篤な肝障害患者では、凝血因子の低下により出血の危険性が増すおそれがあるため設定した。 3) 重篤な腎障害患者では、血小板凝集能の低下により出血の危険性が増すおそれがあるため設定した。 4) 他の抗血小板剤の添付文書を参考として設定した。 5) 国内の臨床試験において、高齢者での出血性の副作用が非高齢者に比べて高頻度に認められたため設定した。 6) 国内の臨床試験において、低体重の患者での出血性の副作用が非低体重の患者に比べて高頻度に認められたため設定した。

使用上の注意(案)	設定根拠									
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始 2 カ月以内に発現していることから、投与開始後 2 カ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。（「副作用」の項参照）</p> <p>2) 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。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。（「薬効薬理」の項参照）</p> <p>3) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。（「慎重投与」、「相互作用」の項参照）</p> <p>4) 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので¹⁾、併用する場合は十分注意すること。</p> <p>5) 出血の危険性および血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。（「副作用」の項参照）</p> <p>6) 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。（「薬効薬理」の項参照）</p>	<p>1) 類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始 2 カ月以内に発現していることを参考として設定した。</p> <p>2) 国内および海外の第 I 相試験成績、血小板の寿命などを参考として設定した。</p> <p>3) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意する必要があるため設定した。また、高血圧が持続する患者では、出血の危険性が増すおそれがあり、血圧を十分にコントロールした上で本剤を使用する必要があるため設定した。</p> <p>4) アスピリンと併用した時に、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているため設定した。</p> <p>5) 本剤は抗血小板作用を有し、出血を助長する可能性が否定できないため設定した。また、出血事故が疑われた場合の対処を記載した。</p> <p>6) 本剤は抗血小板作用を有し、出血を助長する可能性が否定できないため設定した。また、出血事故についての注意を促すために患者への注意を記載した。</p>									
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="166 1410 840 1956"> <thead> <tr> <th data-bbox="166 1410 380 1477">薬剤名等</th> <th data-bbox="380 1410 640 1477">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="640 1410 840 1477">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="166 1477 380 1686">非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）</td> <td data-bbox="380 1477 640 1686">本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。</td> <td data-bbox="640 1477 840 1686">本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="166 1686 380 1956">抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）</td> <td data-bbox="380 1686 640 1956">出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。</td> <td data-bbox="640 1686 840 1956">本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。	抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。	<p>非ステロイド性消炎鎮痛薬</p> <p>海外の臨床試験において、本剤とナプロキセンの併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告があるため設定した。</p> <p>抗凝固薬、血小板凝集抑制作用を有する薬剤、血栓溶解薬</p> <p>他の抗血小板剤および海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。								
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等）	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。								

使用上の注意(案)	設定根拠
<p>4. 副作用</p> <p>副作用発生状況の概要</p> <p>承認時までの調査 1881 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 30.4% (571 例) で、主な症状は、皮下出血 2.2% (41 例) 等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT (GPT) 上昇 5.6% (106 例), γ-GTP 上昇 5.1% (96 例) 等の肝機能障害, ヘモグロビン減少 2.3% (44 例), 白血球減少 2.0% (38 例) 等の血液障害であった。</p> <p>海外においては、17500 例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用（頻度 1%以上）は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。</p>	<p>国内の臨床試験で認められた因果関係の否定できない有害事象（随伴症状・臨床検査値異常）に基づき設定した。また、海外の副作用発現状況については、海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。</p>
<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血） <脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）等> 脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、恶心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 <下血、胃腸出血、眼底出血（いずれも 1%未満）、関節血腫（0.1%未満）等> 下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、後腹膜出血（頻度不明^{注)}）等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 肝機能障害、黄疸 ALT (GPT) 上昇, γ-GTP 上昇, AST (GOT) 上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明^{注)}）、肝炎（頻度不明^{注)}）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) TTP（頻度不明^{注)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTP の初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、ただちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 下記の重大な副作用（頻度不明^{注)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ① 無顆粒球症 ② 再生不良性貧血を含む汎血球減少症 ③ 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑、中毒性表皮壊死融解症</p>	<p>1)</p> <p>(1) 国内の臨床試験で認められた副作用に基づき設定した。なお、後腹膜出血に関しては、海外の市販後調査での報告があるため、海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。</p> <p>(2) 国内の臨床試験で認められた副作用に基づき設定した。なお、急性肝不全、肝炎に関しては、海外の市販後調査での報告があるため、海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。</p> <p>(3) 国内および海外の臨床試験での報告はないが、海外の市販後調査での報告*があるため、海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。</p> <p>(4) 国内および海外の臨床試験での報告はないが、海外の市販後調査での報告*があるため、海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。</p>

使用上の注意(案)	設定根拠
<p>2) 重大な副作用（類薬） 類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始2ヵ月以内に発現していることから、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。</p> <p>3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 （表は省略）</p>	<p>2) 類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始2ヵ月以内に発現していることから、参考として設定した。</p> <p>3) 国内の臨床試験で認められた因果関係の否定できない有害事象（随伴症状・臨床検査値異常）に基づき設定した。</p>
<p>5. 高齢者への投与 高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、減量などを考慮し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</p>	国内の臨床試験において、高齢者での出血性の副作用の発現が非高齢者に比べ高頻度であったため設定した。
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。] 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 国内の臨床試験では妊婦、産婦、授乳婦は対象から除外しているため、使用経験がない。従って、海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。 2) ラットでの乳汁中への移行が確認されているため設定した。
<p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない。]</p>	小児への使用経験がなく、安全性は確立していないため設定した。
<p>8. 過量投与 本剤の過量投与により凝固時間の延長および出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置を取ること。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。</p>	国内および海外の臨床試験での報告はないが、海外の市販後調査での報告があるため、海外の硫酸クロピドグレルの添付文書を参考として設定した。
<p>9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>	塩酸チクロピジン等の他の抗血小板剤の添付文書を参考として設定した。

*参考：海外で上市された1997年11月17日から2003年5月31日までに、市販後調査による各事象の報告例数は以下の通りであった（添付資料 5.3.6-11）。

海外の市販後調査で報告された重大な副作用	報告例数
血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）	59
無顆粒球症	89
再生不良性貧血を含む汎血球減少症	48
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）	8
多形滲出性紅斑	12
中毒性表皮壊死融解症	5

なお、この間の服用者数は、全世界で2207万人と推定されている。

参考文献

- 1) Antithrombotic trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71-86.
- 2) 松本昌泰. 脳梗塞の再発予防. 山口徹, 北原光夫 編. 今日の治療指針 2004 年版. Volume 46. 医学書院; 2004. p.608-609.
- 3) 篠原幸人 編. 脳卒中治療ガイドライン 2004. 脳卒中合同ガイドライン委員会; 2004. p.78-80.
- 4) 木之下正彦. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン. *Japanese Circulation Journal*. 2000; 64(Suppl): 1081-1127.
- 5) 山口徹. 急性冠症候群の診療に関するガイドライン. *Circulation Journal*. 2002; 66(Suppl): 1123-1163.
- 6) Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract*. 2001; 14: 443-450.
- 7) Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-1784.
- 8) 村上元孝, 豊倉康夫, 尾前照雄, 後藤文男, 田崎義昭, 大友英一 他. 一過性脳虚血発作 (TIA) に対するチクロピジンおよびアスピリンの効果－12カ月投与, 二重盲検試験による比較検討－. *医学のあゆみ* 1983; 127: 950-971.
- 9) 丸山勝一, 片山宗一, 吉田充男, 江沢健一郎, 宮原正, 新城之介 他. TIA・RIND に対する抗血小板剤の治療成績－チクロピジンおよびアスピリンのオープン比較試験－. *臨牀と研究* 1981; 58: 3617-3626.
- 10) Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-507.

1.9 一般的の名称に係る文書

1.9 一般的名称に係わる文書

本薬の一般的名称（JAN）については、平成6年1月17日命名申請を行い、平成6年2月10日開催された名称調査会にて審議された結果、日本名「硫酸クロピドグレル」、英名「clopidogrel sulfate」と決定され、平成6年10月3日薬研第5号で通知された。

国際一般名（INN）については、clopidogrelとしてWHO Drug Information Vol.1, No. 4, (1987)、Rec. INN : List 27に収載されている。

(1) JAN

一般的名称

英名：clopidogrel sulfate

日本名：硫酸クロピドグレル

化学名：

英名：

(+)-(S)-methyl-2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)
acetate monosulfate

日本名：

(+)-(S)-2-(2-クロロフェニル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン
-5-イル) 酢酸 メチルエステル 一硫酸塩

(2) INN

一般的名称：clopidogrel

化学名：methyl (+)-(S)- α -(o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c] pyridine-5(4H)-acetate

1.9(1) 医薬品名称調査会審議経過記録

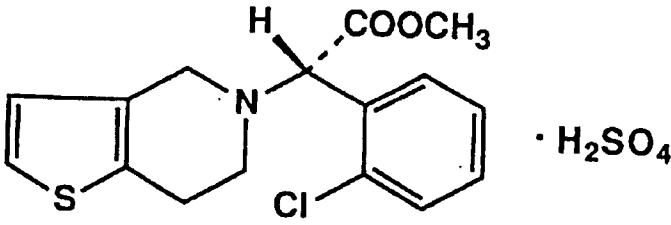
1.9(2) 医薬品の一般的名称について（通知）薬研第5号 平成6年10月3日

1.9(3) WHO Drug Information Vol. 1, No. 4 (1987)

1.9(1) 医薬品名称調査会審議経過記録

医薬品一般的名称命名申請書

[6-/-/3]

一般的名称案		英 名	日本名
	第一案	clopidogrel hydrogen sulfate	硫酸クロピドグレル
	第二案		
	第三案		
化 学 名 又 は 本 質 記 載	<p>[英名] (+)-(S)-methyl-2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetate hydrogen sulfate</p> <p>[日本名] (+)-(S)-メチル-2-(2-塩素フェニル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)アセタート硫酸塩</p>		
化学構造式 又 は アミノ酸配列等			
分子式及び分子量	分子式: C ₁₈ H ₁₈ C ₆ N ₂ O ₄ S · H ₂ SO ₄ 分子量: 419.90		
INN及び掲載誌	clopidogrel(Rec. INN) Supplement to WHO Drug Information 1987, vol. 1, No 4 List 27 p. 243 申請物質全体のINN	clopidogrel(Prop. INN) Supplement to WHO Drug Information 1987, vol. 1, No 2 List 57 p. 96 申請物質全体のINN	
薬理作用	血小板凝集抑制作用、抗血栓作用		
備考	CAS-No. 113665-84-2 申請物質全体に対するもの		

上記品目の一般的名称の命名について、参考資料を添えて申請致します。

平成 6 年 1 月 17 日

東京都中央区日本橋三丁目14番10号
第一製薬株式会社連絡先 [] 部
電話 [] 内線 []

厚生省薬務局長 殿

平成6年 第1回 医薬品名称調査会（6年2月10日）

審議経過記録用紙

1回目審議事項

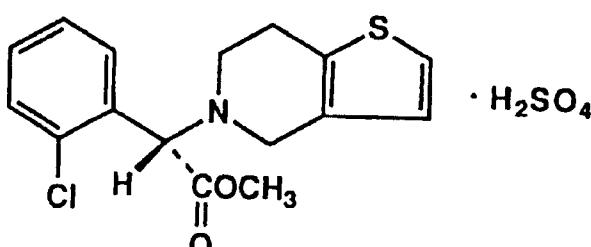
[6-1-13]

一般的名称案		英 名	日本名
	第一案	clopidogrel hydrogen sulfate	硫酸クロピドグレル
	第二案		
	第三案		
化 学 名 又は 本質記載	<p>[英名] $(+)-(S)$-methyl-2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetate hydrogen sulfate</p> <p>[日本名] $(+)-(S)$-メチル-2-(2-クロロフェニル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)アセタート硫酸塩</p>		
化学構造式 又は アミノ酸配列等			
分子式：分子量	分子式： $C_{16}H_{18}ClN_2O_4S \cdot H_2SO_4$	分子量：419.90	

審議結果要点	<ol style="list-style-type: none"> 一般的名称については申請通りとする。 但し、英名は clopidogrel sulfate とする。 化学名は事務局案に従って整備すること。 化学構造式の記載は事務局案に従って整備すること。 分子式、分子量は、確認し必要があれば整備すること。
--------	--

1回目審議結果

登録番号 [6 - 1 - 13]

一般的名称案	英 名	日本名
	clopidogrel sulfate	硫酸クロピドグレル
化 学 名 又 は 本 質 記 載	<p>[英名] $(+)-(S)$-methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetate monosulfate</p> <p>[日本名] $(+)-(S)$-2-(2-クロロフェニル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチル一硫酸塩</p>	
化 学 構 造 式 又 は アミノ酸配列等		
分子式：分子量	分子式：C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₂ S · H ₂ SO ₄	分子量：419.90

INN及び掲載誌	clopidogrel(Rec. INN) Supplement to WHO Drug Information 1987, vol. 1, No4 List 27 p. 243 申請物質全体のINN	clopidogrel(Prop. INN) Supplement to WHO Drug Information 1987, vol. 1, No2 List 57 p. 96 申請物質全体のINN
C A S - N o .	1 1 3 6 6 5 - 8 4 - 2	申請物質全体に対するもの
薬理及び分類番号	血小板凝集抑制作用、抗血栓作用 (333)	
予 定 販 売 名	未 定	未 定
申 請 会 社 名	DAIICHI PHARMACEUTICAL Co., LTD	第一製薬株式会社
担当者及び連絡先	■ 部 ■ ■ ■	内線 ■
備 考	SR 25990 C	

1.9(2) 医薬品の一般的名称について（通知）
薬研第5号 平成6年10月3日



薬研第5号
平成6年10月3日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省薬務局研究開発振興課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1及び別表2のとおり定めたので、御了知のうえ、別表3の「既に通知された一般的名称・化学名等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。なお、別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、また、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質についてまとめたものである。

別表1

登録番号

JAN(日本名)

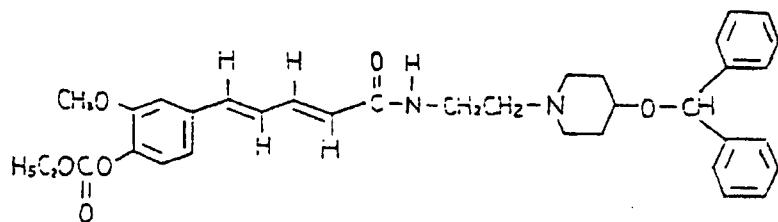
JAN(英名)

構造式

4-8-2

リナゾラスト

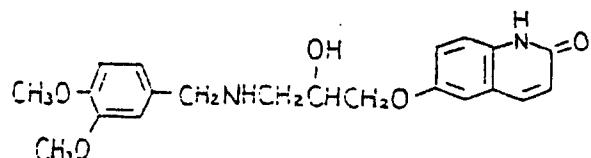
linazolast



5-4-10

トプロリノン

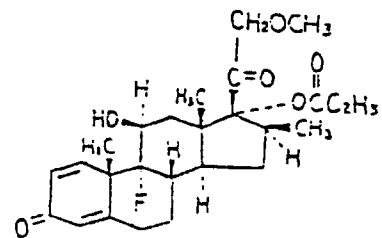
toprorinone



5-6-2

アメロメタゾン

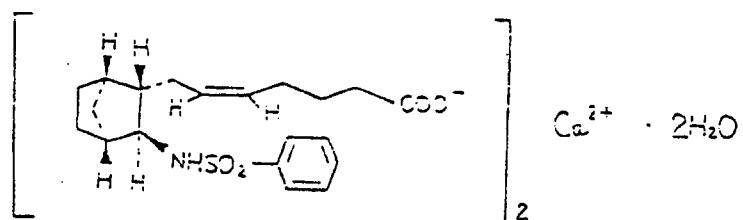
amelometasone



5-8-1

マシノプロストカルシウム 水和物

macinoprost calcium hydrate



登録番号

JAN(日本名)

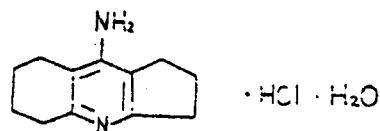
JAN(英名)

構造式

5-9-4

塩酸タキノクリン 水和物

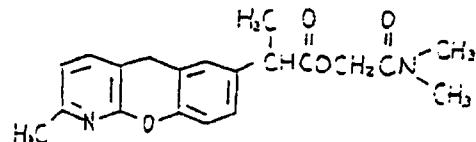
takinocrine hydrochloride hydrate



6-1-9

メプラノプロフェン アルバメル

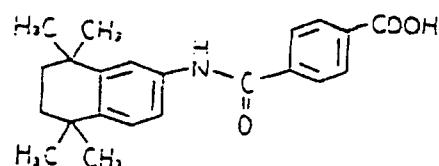
mepranoprofen arbamele



6-1-11

タミバロテン

tamibarotene



6-2-1

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン

anti-human T-lymphocyte immunoglobulin, rabbit

登録番号

JAN(日本名)

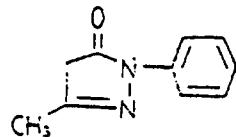
JAN(英名)

構造式

6-3-1

メフェラベン

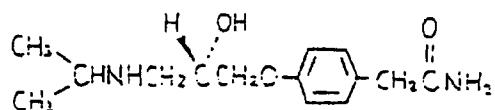
meferaven



6-3-3

エスアテノロール

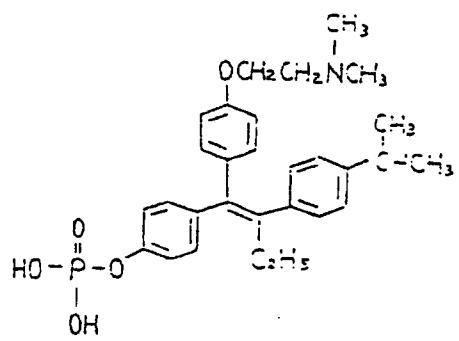
esatenolol



6-3-5

リン酸イプロキシフェン

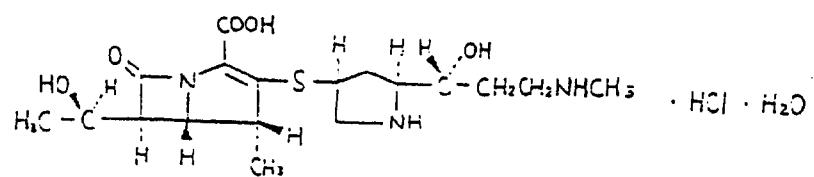
iproxitrene phosphate



6-4-1

塩酸レナペネム 水和物

lenapenem hydrochloride hydrate



別表2

• 100 •

JAN(日本名)

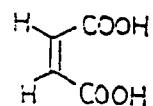
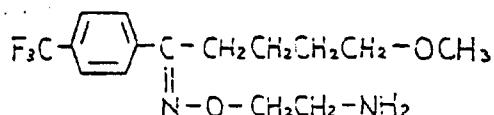
JAN (英名)

構造式

5-9-2米

マレイン酸フルボキサミン

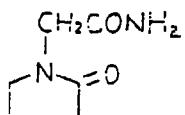
fluorescence



5-9-5

ピラセタム

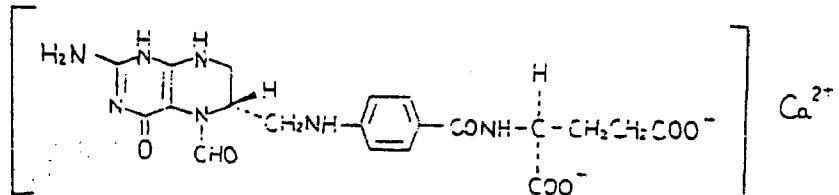
piracetam



5-9-6

レボホリナートカルシウム

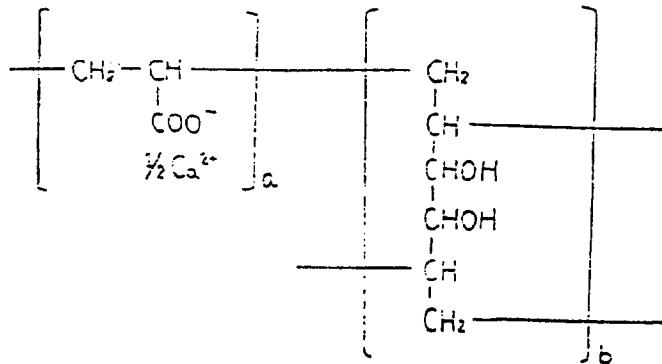
levofolinate calcium



5-9-8米

ポリカルボフィルカルシウム

polycarbophil calcium



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

登録番号

JAN(日本名)

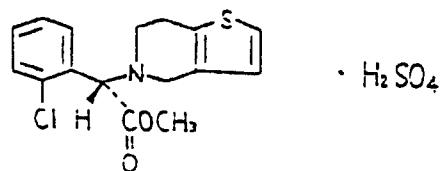
JAN(英名)

構造式

6-1-13*

硫酸クロピドグレル

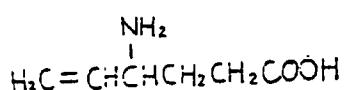
clopidogrel sulfate



6-3-2

ビガバトリン

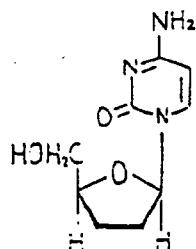
vigabatrin



6-3-6

ザルシタビン

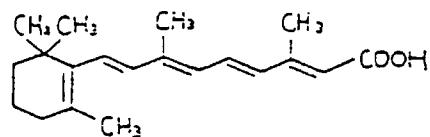
zalcitabine



6-3-7

トレチノイン

tretinoin



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

登録番号

JAN(日本名)

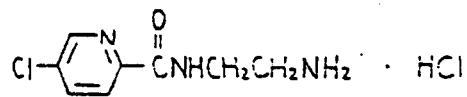
JAN(英名)

構造式

6-3-8*

塩酸ラザベミド

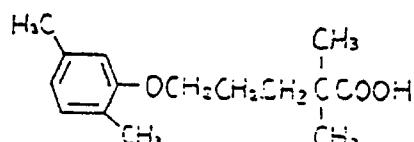
lazabemide hydrochloride



6-3-9

ゲムフィブロジル

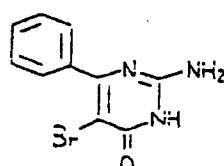
gemfibrozil



6-3-10

プロピリミン

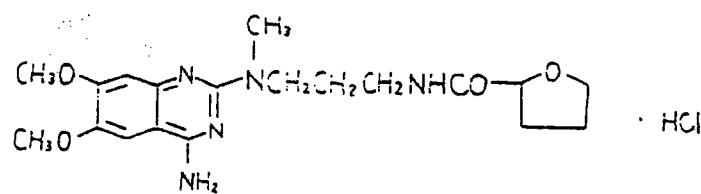
bropirimine



6-3-11*

塩酸アルフゾシン

alfuzosin hydrochloride



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

登録番号

JAN(日本名)

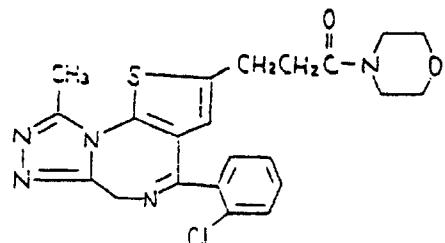
JAN(英名)

構造式

6-5-1

アバファント

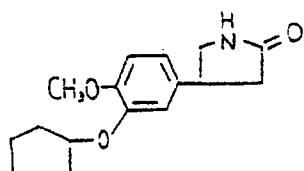
apafant



6-5-2

ロリプラム

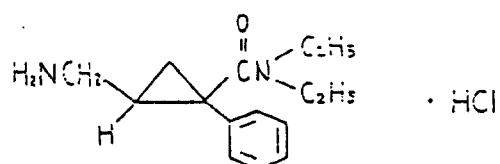
rolipram



6-6-3*

塩酸ミルナシプラン

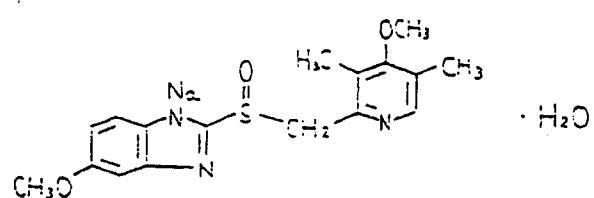
milnacipran hydrochloride



6-6-5*

オメプラゾールナトリウム

omeprazole sodium



*を付した品目は、その遊離体又は無水物について「NNが定められている品目である。

登録番号

JAN(日本名)

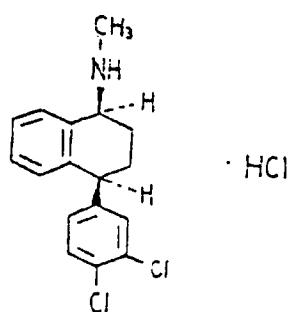
JAN(英名)

構造式

6-6-6*

塩酸セルトラリン

sertraline hydrochloride



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

登録番号

JAN(日本名)

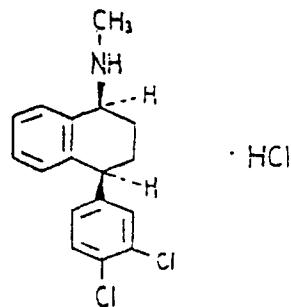
JAN(英名)

構造式

6-6-6*

塩酸セルトラリン

sertraline hydrochloride



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

別表3

	変更前	変更後
平成3年2月13日薬新薬第14号		
2-11 ロムグリゾン romglizone		トログリタゾン troglitazone
平成3年8月12日薬新薬第202号		
3-18 サイグレル saigrel		サチグレル satigrel
平成3年11月18日薬新薬第218号		
3-8-12 マレイン酸モナセジン monasedin maleate		マレイン酸モナテビル monatepil maleate
平成4年2月25日薬新薬第11号		
3-8-2 塩酸トメフロキサシン tomefloxacin hydrochloride		塩酸グレバフロキサシン grepafloxacin hydrochloride
平成5年7月28日薬新薬第83号		
4-7-4 塩酸ミラホルシン milaforsin hydrochloride		塩酸コルホルシン ダプロバート coliforsin dapropate hydrochloride

1. 9(3) WHO Drug Information Vol. 1, No. 4
(1987)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 27²

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
---	--

acidum piridronicum piridronic acid	[2-(2-pyridyl)ethylidene]diphosphonic acid $C_7H_{11}NO_6P_2$
acitretinum acitretin	(<i>all-E</i>)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonenatetraenoic acid $C_{21}H_{26}O_3$
adibendanum adibendan	5,7-dihydro-7,7-dimethyl-2-(4-pyridyl)pyrrolo[2,3- <i>f</i>]benzimidazol-6(3 <i>H</i>)-one $C_{16}H_{14}N_4O$
albendazolum oxidum albendazole oxide	methyl 5-(propylsulfinyl)-2-benzimidazolecarbamate $C_{12}H_{15}N_3O_3S$
aloxistatinum aloxistatin	ethyl (+)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-epoxy- <i>N</i> -(<i>S</i>)-1-(isopentylcarbamoyl)-3-methylbutylsuccinamate $C_{17}H_{30}N_2O_5$
amiproxicatum amiproxicam	(\pm)-4-(1-hydroxyethoxy)-2-methyl- <i>N</i> -2-pyridyl-2 <i>H</i> -1,2-benzothiazine-3-carboxamide ethyl carbonate (ester), 1,1-dioxide $C_{20}H_{21}N_3O_7S$

¹ Off. Rec. Wld Hlth Org., 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 1973, 10 (Resolution EB43.R9).

² Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Cumulative List No. 6, 1982*.

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
anaritidum anaritide	L-arginyl-L-seryl-L-seryl-L-cysteinyl-L-phenylalanylglycylglycyl-L-arginyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-arginyl-L-isoleucylglycyl-L-alanyl-L-glutaminyl-L-serylglycyl-L-leucylglycyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-seryl-L-phenylalanyl-L-arginyl-L-tyrosine cyclic (4→20)-disulfide $C_{112}H_{175}N_{39}O_{35}S_3$
arbekacinum arbekacin	O-3-amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1→4)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl-(1→6)]-N'-(2S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-2-deoxy-L-streptamine $C_{22}H_{44}N_6O_{10}$
arnololum arnolot	(\pm)-3-amino-1-[<i>p</i> -(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-methyl-2-butanol $C_{14}H_{23}NO_3$
artemisininum artemisinin	(3 <i>R</i> ,5 <i>a</i> S,6 <i>R</i> ,8 <i>a</i> S,9 <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,12 <i>a</i> R)-octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>j</i>]-1,2-benzodioxepin-10(3 <i>H</i>)-one $C_{15}H_{22}O_3$
azumolenum azumolene	1-[[[5-(<i>p</i> -bromophenyl)-2-oxazolyl]methylene]amino]hydantoin $C_{13}H_9BrN_4O_3$
baquiloprimum baquiloprim	5-[(2,4-diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-8-(dimethylamino)-7-methylquinoline $C_{17}H_{20}N_6$
bazinaprinum bazinaprime	3-[(2-morpholinoethyl)amino]-6-phenyl-4-pyridazinecarbonitrile $C_{17}H_{19}N_5O$
bemarinonum bemarinone	5,6-dimethoxy-4-methyl-2(1 <i>H</i>)-quinazolinone $C_{11}H_{12}N_2O_3$
benexatum benexate	benzyl salicylate, <i>trans</i> -4-(guanidinomethyl)cyclohexanecarboxylate $C_{23}H_{27}N_3O_4$
beperidii iodidum beperidium iodide	<i>cis</i> -1-ethyl-4-hydroxy-1-methylpiperidinium iodide (\pm)- α -(hexahydro-1 <i>H</i> -azepin-1-yl)-1,2-benzisoxazole-3-acetate, mixture with <i>trans</i> -1-ethyl-4-hydroxy-1-methylpiperidinium iodide (\pm)- α -(hexahydro-1 <i>H</i> -azepin-1-yl)-1,2-benzisoxazole-3-acetate (1:1) $C_{23}H_{34}IN_3O_3$
bermoprofenum bermoprofen	(\pm)-10,11-dihydro- α ,8-dimethyl-11-oxodibenz[<i>b,f</i>]oxepin-2-acetic acid $C_{18}H_{16}O_4$
bifemelanum bifemelane	<i>N</i> -methyl-4-[(α -phenyl- <i>o</i> -tolyl)oxy]butylamine $C_{16}H_{23}NO$
bifeiprofenum bifeiprofen	(\pm)-2'-chloro- α -methyl-4-biphenylacetic acid, ester with 1-glycoloyl-4-methylpiperazine $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$
bisfentidinum bisfentidine	<i>N</i> -isopropyl- <i>N'</i> -[<i>p</i> -(2-methylimidazol-4-yl)phenyl]formamidine $C_{14}H_{18}N_4$
brefonalolum brefonalol	(\pm)-6-[2-[(1,1-dimethyl-3-phenylpropyl)amino]-1-hydroxyethyl]-3,4-dihydro-carbostyryl $C_{22}H_{28}N_2O_2$

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

budotitanum	diethoxybis(1-phenyl-1,3-butanedionato)titanium
budotitane	<chem>C24H28O6Ti</chem>
cefempidonus	1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-amino-5-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]pyridinium hydroxide, inner salt, 7 ² -(E)-[O-(2-oxo-3-pyrrolidinyl)oxime]
cefempidone	<chem>C22H21N1O6S2</chem>
cefeprimum	1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methylpyrrolidinium hydroxide, inner salt, 7 ² -(Z)-(O-methyloxime)
cefeprime	<chem>C19H24N1O5S2</chem>
cefmepridii chloridum	4-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]thio]-1-methylpyridinium chloride
cefmepridium chloride	7 ² -(Z)-[O-(1-carboxy-1-methylethyl)oxime] S-oxide <chem>C23H25ClN6O4S3</chem>
cefpodoximum	(+)-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-(methoxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7 ² -(Z)-(O-methyloxime)
cefpodoxime	<chem>C15H17N1O5S2</chem>
clazurilum	(±)-[2-chloro-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-as-triazin-2(3H)-yl)phenyl]- (p-chlorophenyl)acetonitrile
clazuril	<chem>C17H10Cl2N4O2</chem>
clopidogrelum	methyl (+)-(S)-a-(o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate
clopidogrel	<chem>C16H16ClNO2S</chem>
daltrobanum	[p-[2-(p-chlorobenzenesulfonamido)ethyl]phenyl]acetic acid
daltroban	<chem>C16H16ClNO4S</chem>
datelliptii chloridum	2-[2-(diethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]-carbazolium chloride
datelliptium chloride	<chem>C23H28ClN3O</chem>
dembreximum	trans-4-[(3,5-dibromosalicyl)amino]cyclohexanol
dembrexine	<chem>C13H17Br2NO2</chem>
detirelixum	N-acetyl-3-(2-naphthyl)-o-alanyl-p-chloro-o-phenylalanyl-d-tryptophyl-l-seryl-l-tyrosyl-N ⁶ -(N,N'-diethylamidino)-d-lysyl-l-leucyl-l-arginyl-l-prolyl-d-alaninamide
detirelix	<chem>C78H105ClN19O13</chem>
dexamethasoni acefurias	9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-acetate 17-(2-fuorate)
dexamethasone acefurate	<chem>C29H33FO8</chem>
diclazurilum	(±)-(p-chlorophenyl)[2,6-dichloro-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-as-triazin-2(3H)-yl)phenyl]acetonitrile
diclazuril	<chem>C17H19Cl3N4O2</chem>
difloxacinum	6-fluoro-1-(p-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoliniccarboxylic acid
difloxacin	<chem>C21H19F2N3O3</chem>
disuprazolum	2-[[4-(ethylthio)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole
disuprazole	
ditiocarbum natricum	sodium diethyldithiocarbamate
ditiocarb sodium	<chem>C5H10NNaS2</chem>

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

dobupridum dobupride	4-amino-2-butoxy-5-chloro-N-[1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-4-piperidyl]benzamide <chem>C20H30ClN3O4</chem>
donetidinum donetidine	5-[(1,2-dihydro-2-oxo-4-pyridyl)methyl]-2-[[2-[[5-[(dimethylamino)methyl]furyl]thio]ethyl]amino]-4(1 <i>H</i>)-pyrimidinone <chem>C20H25N5O3S</chem>
dramedilolum dramedilol	acetone (\pm)-[6-[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3-pyridazinyl]hydrazone <chem>C20H29N5O4</chem>
droxidopa droxidopa	($-$)- <i>threo</i> -3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-serine <chem>C9H11NO5</chem>
dulozafonum dulozafone	2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-4'-chloro-2'-(o-chlorobenzoyl)-N-methyl-acetanilide <chem>C20H22Cl2N2O4</chem>
ebiratidum ebiratide	L-methionyl-L-glutamyl-L-histidyl-L-phenylalanyl-D-lysyl-N-(8-amino-octyl)-L-phenylalaninamide S,S-dioxide <chem>C46H73N11O10S</chem>
ebrotidinum ebrotidine	p-bromo-N-[[[2-[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]thio]ethyl]amino]methylene]benzenesulfonamide <chem>C14H17BrN6O2S3</chem>
ecastololum ecastolol	(\pm)-4'-[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3'-(5-isoxazolyl)butyranilide <chem>C26H33N3O6</chem>
edifolonus edifolone	10-(2-aminoethyl)estr-5-ene-3,17-dione, cyclic bis(ethylene acetal) <chem>C24H37NO4</chem>
eltoprazinum eltoprazine	1-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazine <chem>C12H16N2O2</chem>
elziverinum elziverine	6,7-dimethoxy-4-[[4-(o-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]methyl]-1-veratrylisquinoline <chem>C32H37N3O5</chem>
enrofloxacinum enrofloxacin	1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid <chem>C19H22FN3O3</chem>
eperisonum eperisone	4'-ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone <chem>C17H25NO</chem>
epinastinum epinastine	3-amino-9,13b-dihydro-1 <i>H</i> -dibenz[<i>c,f</i>]imidazo[1,5- <i>a</i>]azepine <chem>C16H15N3</chem>
epsiprantelum epsiprantel	(\pm)-2-(cyclohexylcarbonyl)-2,3,6,7,8,12b-hexahydropyrazino[2,1-a][2]benzazepin-4(1 <i>H</i>)-one <chem>C20H26N2O2</chem>
eptaloprostum eptaloprost	4-[2-[(2 <i>E</i> ,3 <i>a</i> <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>a</i> <i>S</i>)-hexahydro-5-hydroxy-4-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nonadiynyl]-2(1 <i>H</i>)-pentalenylidene]ethoxy]butyric acid <chem>C24H34O5</chem>

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
erdosteinum erdosteine	(\pm)-[[[(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)carbamoyl]methyl]thio]acetic acid $C_6H_{11}NO_4S_2$
erythromycini stinopras erythromycin stinoprate	erythromycin 2'-propionate, compound with <i>N</i> -acetyl-L-cysteine (1:1) $C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_5H_9NO_3S$ or $C_{45}H_{80}N_2O_{11}S$
esflurbiprofenum esflurbiprofen	(S)-2-fluoro- α -methyl-4-biphenylacetic acid $C_{15}H_{15}FO_2$
etanidazolum etanidazole	<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)-2-nitroimidazole-1-acetamide $C_7H_{10}N_4O_4$
etofenproxum etofenprox	α -[(<i>p</i> -ethoxy- β , β -dimethylphenethyl)oxy]- <i>m</i> -phenoxytoluene $C_{25}H_{28}O_3$
exametazimum exametazime	(\pm)-(3 <i>RS</i> , 3 <i>'RS</i>)-3,3'-(2,2-dimethyltrimethylene)diimino]di-2-butanone dioxime $C_{13}H_{26}N_4O_2$
fazarabinum fazarabine	4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-s-triazin-2(1 <i>H</i>)-one $C_6H_{12}N_4O_5$
fleroxacinum fleroxacin	6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$
flosequinanum flosequinan	7-fluoro-1-methyl-3-(methylsulfinyl)-4(1 <i>H</i>)-quinolone $C_{11}H_{10}FNO_2S$
fosinoprilum fosinopril	(4 <i>S</i>)-4-cyclohexyl-1-[[[(<i>RS</i>)-1-hydroxy-2-methylpropoxy](4-phenylbutyl)-phosphinyl]acetyl]-L-proline propionate (ester) $C_{39}H_{46}NO_5P$
fotemustinum fotemustine	(\pm)-diethyl [1-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]ethyl]phosphonate $C_9H_{19}ClN_3O_5P$
ganciclovirum ganciclovir	9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine $C_9H_{13}N_5O_4$
goserelinum goserelin	1-(5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-O- <i>tert</i> -butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide $C_{55}H_{64}N_{16}O_{14}$
guaisteinum guaisteine	thioacetic acid, S-ester with (\pm)-3-(mercaptoacetyl)-2-[(<i>o</i> -methoxyphenoxy)methyl]thiazolidine $C_{15}H_{19}NO_4S_2$
ibacicatinum ibacitabine	2'-deoxy-5-iodocytidine $C_9H_{12}IN_3O_4$
ilmofosinum ilmofosine	choline hydroxide, (\pm)-3-(hexadecylthio)-2-(methoxymethyl)propyl hydrogen phosphate, inner salt $C_{26}H_{56}NO_5PS$

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

indolidanum indolidan	3,3-dimethyl-5-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2-indolinone $C_{14}H_{15}N_3O_2$
lobenguuanum (^{131}I) lobenguane (^{131}I)	(<i>m</i> -iodo- ^{131}I -benzyl)guanidine $C_8H_{10}^{131}IN_3$
iprotiazemum iprotiazem	(+)-(R)-2-isopropyl-4-methyl-2-[<i>o</i> -[4-[4-(3,4,5-trimethoxyphenethyl)-1-piperazinyl]butoxy]phenyl]-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-one $C_{37}H_{49}N_3O_5S$
itazigrelum itazigrel	4,5-bis(<i>p</i> -methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)thiazole $C_{18}H_{14}F_3NO_2S$
lacidipinum lacidipine	4-[<i>o</i> -[(<i>E</i>)-2-carboxyvinyl]phenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid, 4- <i>tert</i> -butyl diethyl ester $C_{26}H_{33}NO_6$
levofenfluraminum levofenfluramine	(-)-(R)- <i>N</i> -ethyl- α -methyl- <i>m</i> -(trifluoromethyl)phenethylamine $C_{12}H_{16}F_3N$
levoprotilinum levoprotiline	(-)-(R)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracene-9(10 <i>H</i>)-ethanol $C_{20}H_{23}NO$
limaprostum limaprost	(<i>E</i>)-7-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-2-[(<i>E</i>)-(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-hydroxy-5-methyl-1-nonenyl]-5-oxocyclopentyl]-2-heptenoic acid, compound with α -cyclodextrin $C_{22}H_{36}O_5$
liroldinum liroldine	2,2'-(3,3'-difluoro-4,4'-biphenylene)dinitrilo)dipyrrolidine $C_{20}H_{20}F_2N_4$
lixazinonum lixazinone	<i>N</i> -cyclohexyl- <i>N</i> -methyl-4-[(1,2,3,5-tetrahydro-2-oxoimidazo[2,1- <i>b</i>]quinazolin-7-yl)oxy]butyramide $C_{21}H_{28}N_4O_3$
lodaxaprinum lodaxaprime	1-[6-(<i>o</i> -chlorophenyl)-3-pyridazinyl]-4-piperidinol $C_{15}H_{18}ClN_3O$
loperamidum oxidum loperamide oxide	<i>trans</i> -4-(<i>p</i> -chlorophenyl)-4-hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyl- α,α -diphenyl-1-piperidinebutyramide 1-oxide $C_{29}H_{33}ClN_2O_3$
lorcinadolum lorcinadol	(<i>E</i>)-3-chloro-6-(4-cinnamyl-1-piperazinyl)pyridazine $C_{17}H_{19}ClN_4$
lorglumidum lorglumide	(\pm)-4-(3,4-dichlorobenzamido)- <i>N,N</i> -dipentylglutaramic acid $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4$
lovastatinum lovastatin	(<i>S</i>)-2-methylbutyric acid, 8-ester with (4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1,2,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahydro-8-hydroxy-2,6-dimethyl-1-naphthyl]ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2 <i>H</i> -pyran-2-one $C_{24}H_{38}O_5$
loxiglumidum loxiglumide	(\pm)-4-(3,4-dichlorobenzamido)- <i>N</i> -(3-methoxypropyl)- <i>N</i> -pentylglutaramic acid $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5$
mafoprazinum mafoprazine	4'-[3-[4-(<i>o</i> -fluorophenyl)-1-piperazinyl]propoxy]- <i>m</i> -acetaniside $C_{22}H_{28}FN_3O_3$

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

methylprednisoloni suleptanas	7-[methyl(2-sulfoethyl)carbamoyl]heptanoic acid, C-21-ester with 11 β ,17,21-trihydroxy-6 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione, monosodium salt $C_{33}H_{48}NNaO_{10}S$
metrenperonum metrenperone	3-[2-[4-(<i>p</i> -fluorobenzoyl)piperidino]ethyl]-2,7-dimethyl-4 <i>H</i> -pyrido[1,2-a]-pyrimidin-4-one $C_{24}H_{26}FN_3O_2$
mezacopridum mezacopride	(\pm)-5-chloro-4-(methylamino)- <i>N</i> -3-quinuclidinyl- <i>o</i> -anisamide $C_{16}H_{22}CIN_3O_2$
midaglizolum midaglizole	(\pm)-2-[α -(2-imidazolin-2-ylmethyl)benzyl]pyridine $C_{16}H_{17}N_3$
modafinilum modafinil	2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide $C_{15}H_{15}NO_2S$
molfarnatum moltarnate	3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienyl 4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienoate $C_{31}H_{50}O_2$
mometasonum mometasone	9,21-dichloro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione $C_{22}H_{28}Cl_2O_4$
nanafracinum nanafrycin	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3,4,5,10-tetrahydro-9-hydroxy-1-methyl-5,10-dioxo-1 <i>H</i> -naphtho-[2,3- <i>c</i>]pyran-3-acetic acid $C_{15}H_{14}O_6$
nerbacadolum nerbacadol	1-[(5-methyl-4-isoxazolyl)carbonyl]piperidine $C_{10}H_{14}N_2O_2$
niguldipinum niguldipine	(\pm)-3-(4,4-diphenylpiperidino)propyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(<i>m</i> -nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate $C_{36}H_{39}N_3O_6$
nilutamidum nilutamide	5,5-dimethyl-3-(<i>a,a,a</i> -trifluoro-4-nitro- <i>m</i> -tolyl)hydantoin $C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$
nonathymulinum nonathymulin	<i>N</i> ² -[<i>N</i> -[<i>N</i> -[<i>N</i> ² -[<i>N</i> -[<i>N</i> -(5-oxo-L-prolyl)-L-alanyl]-L-lysyl]-L-seryl]-L-glutaminyl]glycyl]glycyl]-L-seryl]-L-asparagine $C_{33}H_{54}N_{12}O_{15}$
nuclomedonum nuclomedone	(\pm)-6-(<i>p</i> -chlorobenzyl)-2,3-dihydro-5 <i>H</i> -thiazolo[3,2-a]pyrimidine-5,7(6 <i>H</i>)-dione $C_{13}H_{11}CIN_2O_2S$
orbutoprilum orbutopril	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[(<i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-carboxypentyl]alanyl]hexahydro-2-indoline-carboxylic acid, 1-ethyl ester $C_{20}H_{34}N_2O_5$
ornoprostilum ornoprostil	methyl (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-2-[(<i>E</i>)-(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-hydroxy-5-methyl-1-noneny]- ϵ ,5-dioxocyclopentaneheptanoate $C_{23}H_{38}O_8$

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

oxaliplatinum oxaliplatin	[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-cyclohexanediamine- <i>N,N'</i>][oxalato(2-)- <i>O,O'</i>]platinum <chem>C8H14N2O4Pt</chem>
pantenicum panteniccate	[<i>R</i> -(<i>R</i> [*] , <i>R</i> [*])]-3-pyridylmethyl hydrogen succinate, tetraester with <i>N,N'</i> -[dithiobis(ethyleneiminocarbonylethylene)]bis[2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyramide] <chem>C62H78N8O20S2</chem>
pazelliptinum pazelliptine	10-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-6-methyl-5 <i>H</i> -pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3-g]isoquinoline <chem>C22H27N5</chem>
pelanserinum pelanserin	3-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-quinazolinedione <chem>C21H24N4O2</chem>
perindoprilatum perindoprilat	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[(<i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-carboxybutyl]alanyl]hexahydro-2-indolinecarboxylic acid <chem>C11H28N2O5</chem>
pimonidazolum pimonidazole	(±)- <i>a</i> -[(2-nitroimidazol-1-yl)methyl]-1-piperidineethanol <chem>C11H18N4O3</chem>
pirtenidinum pirtenidine	1,4-dihydro-1-octyl-4-(octylimino)pyridine <chem>C21H38N2</chem>
pravastatinum pravastatin	(+)-(β <i>R</i> ,δ <i>R</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1,2,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahydro-β,δ,6,8-tetrahydroxy-2-methyl-1-naphthaleneheptanoic acid, 8-[(2 <i>S</i>)-2-methylbutyrate] <chem>C23H36O7</chem>
prinomidum prinomide	α-cyano-1-methyl-β-oxopyrrole-2-propionanilide <chem>C15H13N3O2</chem>
quinaprilum quinapril	(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinicarboxylic acid, 1-ethyl ester <chem>C25H30N2O5</chem>
ramoplaninum ramoplanin	factor A ₂ of the antibiotic complex A/16686 produced by <i>Actinoplanes</i> sp. ATCC 33076 empirical molecular formula C ₁₁₈ H ₁₅₄ ClN ₂₁ O ₄₀
ranolazinum ranolazine	(±)-4-[2-hydroxy-3-(<i>o</i> -methoxyphenoxy)propyl]-1-piperazineaceto-2',6'-xylide <chem>C24H35N3O4</chem>
retelliptinum retelliptine	1-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-9-methoxy-5,11-dimethyl-6 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]carbazole <chem>C25H32N4O</chem>
rilmenidinum rilmenidine	2-[(dicyclopropylmethyl)amino]-2-oxazoline <chem>C10H16N2O</chem>
riopiroxum riopirox	6-[[<i>p</i> -(<i>p</i> -chlorophenoxy)phenoxy]methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2(1 <i>H</i>)-pyridone <chem>C19H16ClNO4</chem>
rimoproginum rimoprogin	5-[(3-iodo-2-propynyl)oxy]-2-(methylthio)pyrimidine <chem>C8H7IN2OS</chem>
risperidonum risperidone	3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one <chem>C23H27FN4O2</chem>

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
ritiometanum ritiometan	(methylidynetetrithio)triacetic acid $C_7H_{10}O_6S_3$
rocastinum rocastine	(\pm)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3,4-dihydro-4-methylpyrido[3,2-f]-1,4-oxazepine-5(2H)-thione $C_{13}H_{19}N_3OS$
ronactololum ronactolol	(\pm)-4'-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]- <i>p</i> -anisalide $C_{20}H_{26}N_2O_4$
rufloxacinum rufloxacin	9-fluoro-2,3-dihydro-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7 <i>H</i> -pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzothiazine-6-carboxylic acid $C_{17}H_{18}FN_3O_3S$
sabeluzolum sabeluzole	(\pm)-4-(2-benzothiazolylmethylamino)- α -[(<i>p</i> -fluorophenoxy)methyl]-1-piperidineethanol $C_{22}H_{26}FN_3O_2S$
saterinonum saterinone	(\pm)-1,2-dihydro-5-[<i>p</i> -[2-hydroxy-3-[4-(<i>o</i> -methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]phenyl]-6-methyl-2-oxonicotinonitrile $C_{27}H_{30}N_4O_4$
savoxepinum savoxepin	3-(cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5- <i>d</i>]-azepine-7-carbonitrile $C_{25}H_{26}N_2O$
sedecamycinum sedecamycin	(-)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>E</i> ,11 <i>E</i> ,13 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,19 <i>R</i>)-7,13-dihydroxy-1,4,10,19-tetramethyl-17,18-dioxo-16-oxabicyclo[13.2.2]nonadeca-3,5,9,11-tetraen-2-yl]pyruvamide 13-acetate $C_{27}H_{35}NO_6$
seganserinum seganserin	3-[2-[4-[bis(<i>p</i> -fluorophenyl)methylene]piperidino]ethyl]-2-methyl-4 <i>H</i> -pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one $C_{28}H_{27}F_2N_3O$
seglitidum seglitide	cyclo(<i>N</i> -methyl-L-alanyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-phenyl-alanyl) $C_{44}H_{58}N_8O_7$
sequifenadinum sequifenadine	<i>a,a</i> -di- <i>o</i> -tolyl-3-quinuclidinemethanol $C_{22}H_{27}NO$
sermorelinum sermorelin	growth hormone-releasing factor (human)-(1-29)-peptide amide $C_{149}H_{246}N_{44}O_{42}S$
sertaconazolum sertaconazole	(\pm)-1-[2,4-dichloro- β -[(7-chlorobenzo[b]thien-3-yl)methoxy]phenethyl]-imidazole $C_{20}H_{15}Cl_3N_2OS$
setiptilinum setiptiline	2,3,4,9-tetrahydro-2-methyl-1 <i>H</i> -dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2-c]pyridine $C_{19}H_{19}N$
sevitropii mesilas sevitropium mesilate	(\pm)-3 <i>a</i> -[(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)oxy]-6 <i>β</i> ,7 <i>β</i> -epoxy-8-methyl-1 <i>α</i> _H ,5 <i>α</i> _H -tropanium methanesulfonate $C_{24}H_{29}NO_5S_2$
siagosidum siagosome	<i>N</i> -(II ³ - <i>N</i> -acetylneuraminosylgangliotetrasyl)ceramide, intramolecular ester $C_{73}H_{129}N_9O_{30}$

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

sibutraminum sibutramine	(\pm)-1-(<i>p</i> -chlorophenyl)- <i>a</i> -isobutyl- <i>N,N</i> -dimethylcyclobutanemethylamine $C_{17}H_{26}ClN$
sizofiranum sizofiran	Schizophyllan or Poly[3 \rightarrow (<i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- <i>O</i> -[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl] $_n$ ($C_{24}H_{40}O_{20}$) $_n$
somatorelinum somatorelin	growth hormone-releasing factor (human) $C_{215}H_{358}N_{72}O_{66}S$
somatropinum somatropin	growth hormone (human) or somatotropin (human) $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
spiraprilum spirapril	(8 <i>S</i>)-7-[(<i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonane-8-carboxylic acid, 1-ethyl ester $C_{22}H_{30}N_2O_5S_2$
talipexolum talipexole	6-allyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4 <i>H</i> -thiazolo[4,5- <i>d</i>]azepine $C_{10}H_{15}N_3S$
tameridonium tameridone	7-[2-(4-indol-3-ylpiperidino)ethyl]theophylline $C_{22}H_{26}N_6O_2$
temozolomidum temozolomide	3,4-dihydro-3-methyl-4-oxoimidazo[5,1- <i>d</i>]-1 <i>as</i> -tetrazine-8-carboxamide $C_8H_8N_6O_2$
teniloxazinum teniloxazine	(\pm)-2-[(α -2-thienyl- <i>o</i> -tolyl)oxy]methylmorpholine $C_{16}H_{19}NO_2S$
tetronasinum tetronasin	4-hydroxy-3-[(2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>S,2S,6R</i>)-2-[(1 <i>E</i>)-3-hydroxy-2-[(2 <i>R,3R,6S</i>)-tetrahydro-3-methyl-6-[(1 <i>E,3S</i>)-3-[(2 <i>R,3S,5R</i>)-tetrahydro-5-[(1 <i>S</i>)-1-methoxyethyl]-3-methyl-2-furyl]-1-butenyl]-2 <i>H</i> -pyran-2-yl]propenyl]-6-methylcyclohexyl]-propanoyl]-2(5 <i>H</i>)-furanone $C_{35}H_{54}O_8$
tienoxololum tienoxolol	(\pm)-ethyl 2-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]-5-(2-thiophenecarboxamido)benzoate $C_{21}H_{28}N_2O_5S$
tifuracum tifurac	7-[<i>p</i> -(methylthio)benzoyl]-5-benzofuranacetic acid $C_{18}H_{14}O_4S$
tigemonamnum tigemonam	[[(<i>Z</i>)-(2-amino-4-thiazolyl)][[(3 <i>S</i>)-1-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxo-3-azetidinyl]carbamoyl]methylene]amino]oxy]acetic acid hydrogen sulfate (ester) $C_{12}H_{15}N_5O_9S_2$
tilisololum tilisolol	(\pm)-4-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]-2-methylisocarbostyryl $C_{17}H_{24}N_2O_3$
tilmicosinum tilmicosin	4A-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl- <i>a</i> -L-ribo-hexopyranosyl)-20-deoxo-20-(<i>cis</i> -3,5-dimethylpiperidino)tylosin $C_{46}H_{80}N_2O_{13}$
tiospiromum tiospirome	<i>N</i> -[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-1,1-cyclopentanediacetimide $C_{24}H_{32}N_4O_2S$
tiprotimodum tiprotimod	2-[(3-carboxypropyl)thio]-4-methyl-5-thiazoleacetic acid $C_{10}H_{13}NO_4S_2$

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formulae</i>
tomoglutimidum tomoglutide	(\pm)-4-(3,4-dimethylbenzamido)-N,N-dipentylglutamic acid $C_{24}H_{38}N_2O_4$
topiramatum topiramate	2,3:4,5-di-O-isopropylidene- β -D-fructopyranose sulfamate $C_{12}H_{21}NO_6S$
torbafyllinum torbafylline	7-(ethoxymethyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthine $C_{18}H_{28}N_4O_4$
trigevololum trigevolol	(\pm)-5-[2-[[2-hydroxy-3-[<i>p</i> -(2-methoxyethoxy)phenoxy]propyl]amino]ethoxy]-salicylamide $C_{21}H_{28}N_2O_7$
triptorelinum triptorelin	5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide $C_{64}H_{82}N_{18}O_{13}$
ubenimexum ubenimex	($-$)- <i>N</i> -[(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl]-L-leucine $C_{16}H_{24}N_2O_4$
ulinastatinum ulinastatin	a glycoprotein of molecular weight about 67,000 isolated from human urine, inhibiting mainly proteolytic enzymes
urofollitropinum urofollitropin	a preparation of menopausal gonadotrophin extracted from human urine, but possessing negligible luteinising hormone (LH) activity
vadocainum vadocaine	(\pm)-6'-methoxy-2-methyl-1-piperidinepropiono-2',4'-xylidide $C_{18}H_{28}N_2O_2$
vesnarinonum vesnarinone	1-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-quinolyl)-4-veratroylpiperazine $C_{22}H_{25}N_3O_4$
vinorelbignum vinorelbine	3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincleukoblastine $C_{45}H_{54}N_4O_8$
zidovudinum zidovudine	3'-azido-3'-deoxythymidine $C_{10}H_{13}N_5O_4$

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

WHO Chronicle, Supplement to Vol. 35, N. 5, 1984

International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 21

- | | | |
|------|-----------------------------|--|
| p. 4 | defibrotidum
defibrotide | <i>the description should be replaced by:</i>
Polydeoxyribonucleotides from bovine lung or other mammalian organs with molecular weight between 15,000 and 30,000 |
| p. 8 | omoconazolum
omoconazole | <i>in the chemical name replace "(E)" by "Z"</i> |

WHO Chronicle, Supplement to Vol. 38, N. 6, 1984

International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 24

- p. 1 ademetonium
ademetionine *the amendment in List 24 rec. is superseded and the chemical name should be replaced by:*
 (\pm) -5'-[(R*)-[(R*)-3-amino-3-carboxypropyl]methylsulfonio]-5'-deoxyadenosine hydroxide, inner salt

1.10 毒薬・劇薬の指定審査 資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(+)-(S)-2-(2-クロロフェニル)-2-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステル-硫酸塩(別名 硫酸クロピドグレル)及びその製剤			
構造式				
効能・効果	虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制			
用法・用量	通常、成人には、クロピドグレルとして75mg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50mgを1日1回経口投与する。			
劇薬などの指定*	原薬	劇薬、指定医薬品	製剤	指定医薬品、処方せん医薬品
市販名及び有効成分・分量	原薬：硫酸クロピドグレル 製剤：プラビックス錠 25 mg(1錠中クロピドグレルとして25 mg含有) プラビックス錠 75 mg(1錠中クロピドグレルとして75 mg含有)			

毒性	急性毒性 LD₅₀				
	動物種	投与方法	投与期間	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	
	マウス		単回、14日間観察	♂ 2603, ♀ 2379 ♂ 161, ♀ 155	
静脈					
ラット		経口	単回、14日間観察	♂ 2423, ♀ 1914 ♂ 113, ♀ 108	
静脈					
亜急性					
	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day) 無毒性量 (mg/kg/day) 主な所見	
	ラット 経口 3カ月		25 100 400	血小板增加、Na 増加、Cl ⁻ 増加、軽度肝細胞肥大	
	ヒビ 経口 3カ月		25 100 400	嘔吐、心拍数減少、QT 延長、BSP クリアランス低下、尿 pH 低下、尿比重増加、胃びらん、肝重量増加	
慢性					
	動物種	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day) 無毒性量 (mg/kg/day) 主な所見	
	ラット 経口 52週間		7.66 26.8 123	血漿コレステロール増加、肝相対重量増加、肝細胞肥大、肝細胞質内同心円状小体	
	ヒビ 経口 1年間		20 65 200	ヘモグロビン減少、アルブミン増加、Na 増加、BSP クリアランス増加、尿 pH 低下、肝重量増加	
副作用	副作用発現率 571/1881 例=30.4%				
	随伴症状発現率 261/1881 例=13.9%		臨床検査値異常変動発現率 390/1863 例=20.9%		
	種類	例数(%)	種類	例数(%)	
	皮下出血	41 (2.2 %)	ALT(GPT)上昇	106 (5.6%)	
	鼻出血	34 (1.8%)	γ-GTP 上昇	96 (5.1%)	
	消化器不快感	23 (1.2%)	AST(GOT)上昇	84 (4.5%)	
	発疹	16 (0.9%)	Al-P 上昇	64 (3.4%)	
	止血延長	16 (0.9%) 等	LDH 上昇	52 (2.8%) 等	
会社	サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社 第一製薬株式会社 (参考) サノフィ・サンテラボ (フランス)		原薬：輸入 製剤：製造 原薬：製造		

* : 新薬承認情報提供時に修正

1.12 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

- 1.12(1) 第3部の添付資料一覧**
- 1.12(2) 第4部の添付資料一覧**
- 1.12(3) 第5部の添付資料一覧**

1.12(1) 第3部の添付資料一覧

1.12(1) 第3部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題
第3部 (1/7)	第3部 3.1 目次
第3部 (2/7)	第3部 3.2.S 原葉
第3部 (3/7)	第3部 3.2.P① 製剤
第3部 (4/7)	第3部 3.2.P② 製剤
第3部 (5/7)	第3部 3.2.PB① 製剤
第3部 (6/7)	第3部 3.2.PB② 製剤
第3部 (7/7)	第3部 3.2.A その他

1.12(2) 第4部の添付資料一覧

1.12(2) 第4部の添付資料一覧(プラビックス[®]錠25mg 75mg)

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
4.2.1 薬理試験 試験報告書					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験 試験報告書					
Specific Pharmacology I	4.2.1.1-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Specific Pharmacology I—データ補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314の主薬理 -ウサギ多血小板血漿におけるADP誘起血小板凝集に対するDV-7314(経口投与)の抗血小板凝集作用の検討	4.2.1.1-2	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314の主薬理 -ラット銅線留置AVシャントモデルにおけるDV-7314(経口投与)の抗血栓作用の検討	4.2.1.1-3	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314の主薬理 -ラット銅線留置AVシャントモデルにおけるDV-7314(経口投与)の抗血栓作用の検討 データ補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Anti-platelet effects of clopidogrel in rat middle cerebral artery thrombosis model. [Thromb Res. 1995 Nov;80(3):209-16.]	4.2.1.1-4	K. Umemura	浜松医科大学	-	参考
Comparative effects of SR25990C and aspirin on cyclic flow variations (CFV) in a stenosed and injured coronary artery in the dog	4.2.1.1-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Comparative effects of SR25990C and aspirin on cyclic flow variations (CFV) in a stenosed and injured coronary artery in the dog —データ補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Effect of SR25990C on the binding of [³ H]-2-Methylthio ADP to rat platelets: in vitro and ex vivo study	4.2.1.1-6	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Effect of SR25990C on aggregation of platelets from Sprague-Dawley or Fawn-Hooded rats induced by various agonists	4.2.1.1-7	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Effect of SR25990C on aggregation of platelets from Sprague-Dawley or Fawn-Hooded rats induced by various agonists —データ補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Effect of a clopidogrel treatment on ADP-induced adenylyl cyclase down regulation in platelets from rabbits	4.2.1.1-8	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Effect of a clopidogrel treatment on ADP-induced adenylyl cyclase down regulation in platelets from rabbits —データ補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314の主薬理 -SR25552BおよびSR26334A in vitro処置のラット血小板凝集に対する作用	4.2.1.1-9	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
DV-7314の主薬理 -DV-7314, 類縁物質E ¹ , SR26334AおよびSR25552B経口投与のex vivoラット血小板凝集に対する作用	4. 2. 1. 1-10	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314の主薬理 -DV-7314, 類縁物質E ¹ , SR26334AおよびSR25552B経口投与のex vivoラット血小板凝集に対する作用-データ補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. [Thromb Haemost 2000 Nov;84(5):891-6.]	4. 2. 1. 1-11	P.Savi	Sanofi Recherche	-	-
P2Y ₁₂ , a New platelet ADP receptor, target of clopidogrel. [Biochem Biophys Res Com 2001 May;283(2):379-83.]	4. 2. 1. 1-12	P.Savi	Sanofi Recherche	-	-
DV-7314の主薬理 -DV-7314経口投与のラット血漿凝固時間に対する作用	4. 2. 1. 1-13	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314の主薬理 -DV-7314のラット出血時間に対する作用	4. 2. 1. 1-14	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314の主薬理 -DV-7314のラット出血時間に対する作用 -データ補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4. 2. 1. 2 副次的薬理試験 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
4. 2. 1. 3 安全性薬理試験 試験報告書					
SR25990C: Neurobehavioral tests in male mice after oral administration	4. 2. 1. 3-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314の一般薬理試験（補遺）	4. 2. 1. 3-2	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C: Potentiation of barbiturate-induced narcosis in male mice after oral administration of SR-25990C	4. 2. 1. 3-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
「DV-7314 (SR25990C): 雄マウスにおけるSR25990C経口投与後のパルビタール酸塩誘発睡眠増強」試験成績の補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C: Analgesic potential of oral SR25990C in the mouse	4. 2. 1. 3-4	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C: Effects of SR25990C on the EEG of the rat	4. 2. 1. 3-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C: Study of the potential effects of SR25990C on central neurotransmitters after oral administration	4. 2. 1. 3-6	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C: Study of cardiovascular and respiratory tolerance of SR25990C, after intraduodenal administration to anesthetized dogs	4. 2. 1. 3-7	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
SR25990C: Effect of SR25990C on the cardiovascular and respiratory functions in anesthetized dogs after intravenous administration	4. 2. 1. 3-8	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
SR25990C: Study of SR25990C (clopidogrel hydrogen sulfate) on cellular electrophysiological activity of rabbit Purkinje fibers	4. 2. 1. 3-9	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
SR25990C: Influence of SR25990C on the bronchial tone and on provoked bronchospasm in the guinea pig	4. 2. 1. 3-10	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
「DV-7314 (SR25990C): モルモットにおけるSR25990Cの気管支張力および誘発気管支攣縮に及ぼす影響」試験成績の補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	—
SR25990C: Study of potential effects of SR25990C by intraduodenal administration on the autonomic nervous system of anesthetized dog	4. 2. 1. 3-11	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
「DV-7314 (SR25990C): 麻酔したイヌの自律神経系に及ぼす十二指腸内投与によるSR25990Cの影響」試験成績の補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	—
DV-7314(SR25990C)の一般薬理作用－摘出臓器に及ぼす影響－	4. 2. 1. 3-12	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
「DV-7314 (SR25990C)の一般薬理作用－摘出臓器に及ぼす影響－」試験成績の補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	—
SR25990C: Potential effect of SR25990C on gastric emptying in the rat and on intestinal transit in the mouse	4. 2. 1. 3-13	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
SR25990C: Potential effect of SR25990C on gastric acid secretion in the anesthetized rat (spontaneous or pentagastrin-induced secretion)	4. 2. 1. 3-14	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
SR25990C: Effect of SR25990C on the hydroelectrolytic balance after oral administration to rats	4. 2. 1. 3-15	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
DV-7314 (SR25990C) の一般薬理試験－前脛骨筋収縮に及ぼす影響－	4. 2. 1. 3-16	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
DV-7314主代謝物 (SR26334) の一般薬理試験	4. 2. 1. 3-17	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
SR25990C: Study of SR26334A, the major circulating metabolite of SR25990C, on cellular electrophysiological activity of rabbit Purkinje fibers	4. 2. 1. 3-18	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
「SR25990C: Study of SR26334A, the major circulating metabolite of SR25990C, on cellular electrophysiological activity of rabbit Purkinje fibers」 試験成績の補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	—
4. 2. 1. 4 薬力学的薬物相互作用試験 試験報告書					
該当せず	—	—	—	—	—

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
4.2.2 薬物動態試験 試験報告書					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
DV-7314: Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of SR26334 in Mouse Plasma	4.2.2.1-1	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
GC-NPD assay of SR25990 and HPLC-UV assay of SR26334 in rat plasma samples	4.2.2.1-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Combined chronic toxicity/oncogenicity study by long term administration (admixture with the diet) to rats for 104 weeks (52-week intermediate report) -toxicokinetic data-	4.2.2.1-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314: Validation of a High-Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of SR26334 in Rabbit Plasma	4.2.2.1-4	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
GC-NPD assay of SR25990 and HPLC-UV assay of SR26334 in baboon plasma samples	4.2.2.1-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
GC-MS assay of SR25990 in spiked baboon plasma samples	4.2.2.1-6	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4.2.2.2 吸収 試験報告書					
Blood distribution of ¹⁴ C radioactivity after single (10 mg/kg) and repeated oral (10 mg/kg/day) administrations of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C in male Sprague-Dawley rats	4.2.2.2-1	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Blood distribution and pharmacokinetics of radioactivity following single and repeated oral (5 mg/kg) administrations of [4- ¹⁴ C]-SR25990C to male baboon monkeys	4.2.2.2-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Pharmacokinetics of SR25990 after single oral administration of 25, 100 or 400 mg/kg SR25990C in male and female rats	4.2.2.2-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Pharmacokinetics of SR25990C and SR26334A following single 25 mg/kg intravenous administration in male and female rats	4.2.2.2-4	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Pharmacokinetics of SR25990 after a single oral administration of 25, 100 or 400 mg/kg SR25990C in male baboons	4.2.2.2-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Excretion balance and quantitative tissue distribution of ¹⁴ C clopidogrel during and after repeated oral (5 mg/kg/d) administration over 21 days to the male Sprague Dawley rats	4.2.2.2-6	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Pharmacokinetic profile of SR25990C following repeated oral (5 mg/kg/d) administration of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C to male baboons	4.2.2.2-7	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
Absorption site of SR25990C from gastro-intestinal tract in the rat	4. 2. 2. 2-8	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—

4. 2. 2. 3 分布 試験報告書

Quantitative tissular distribution of SR25990C after a single 5 mg/kg oral administration to the male Sprague Dawley rat	4. 2. 2. 3-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Quantitative tissular distribution of SR25990C after a single 5 mg/kg oral administration to the female Sprague Dawley rat	4. 2. 2. 3-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Qualitative tissular distribution of SR25990C after a single oral (5 mg/kg) administration to the male rat	4. 2. 2. 3-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Qualitative tissular distribution of SR25990C after a single 5 mg/kg oral administration to the female Sprague Dawley rat	4. 2. 2. 3-4	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Tissue distribution of radioactivity after a single (5 mg/kg) oral administration of [4- ¹⁴ C] labelled clopidogrel to the long evans rat	4. 2. 2. 3-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
In vitro binding of SR25990C and SR26334A to plasma proteins and to erythrocytes of the rat and the baboon	4. 2. 2. 3-6	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Qualitative and quantitative tissue distribution of SR25990C following a single (5 mg/kg) oral administration to the pregnant Sprague Dawley rat	4. 2. 2. 3-7	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—

4. 2. 2. 4 代謝 試験報告書

Profiles and characterization of plasma and urinary metabolites following single 5 or 400 mg/kg oral administration of [4- ¹⁴ C] labelled clopidogrel to male and female Sprague-Dawley rats	4. 2. 2. 4-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
DV-7314: Profiles and characterization of plasma and urinary metabolites following single 5 or 400 mg/kg oral administration of [4- ¹⁴ C] labelled clopidogrel to male and female Sprague-Dawley rats. データの補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Profile of plasma and urinary metabolites after single (5 mg/kg) and repeated (5 mg/kg/d) oral administrations of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C to the male baboon	4. 2. 2. 4-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Profile of plasma and urinary metabolites after single (5 mg/kg) and repeated (5 mg/kg/d) oral administration of [4- ¹⁴ C]-labelled SR25990C to the male baboons - Complement to the report		[REDACTED]	Sanofi-Synthelabo Recherche	20[REDACTED]年[REDACTED]月	—

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
Profile of plasma and urinary metabolites after single (10 mg/kg) and repeated (10 mg/kg/d) oral administrations of [4- ¹⁴ C]-labelled SR25990C to the male rat	4. 2. 2. 4-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Profile of plasma and urinary metabolites after single (10 mg/kg) and repeated (10 mg/kg/d) oral administrations of [4- ¹⁴ C]-labelled SR25990C to the male rat - Complement to the report 140		[REDACTED]	Sanofi-Synthelabo Recherche	20[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Profile and characterization of biliary metabolites following single 5 mg/kg or 400 mg/kg oral administrations of [4- ¹⁴ C] labelled clopidogrel to male and female Sprague-Dawley rats	4. 2. 2. 4-4	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
DV-7314: Profile and characterization of biliary metabolites following single 5 mg/kg or 400 mg/kg oral administrations of [4- ¹⁴ C] labelled clopidogrel to male and female Sprague-Dawley rats. データの補充解析		[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Profile of SR25990C biliary metabolites following a single oral administration of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C in male rats	4. 2. 2. 4-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Profile of clopidogrel biliary metabolites following a single oral administration of [¹⁴ C-CH ₃] labelled clopidogrel in male rats	4. 2. 2. 4-6	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Profile of SR25990C biliary metabolites following a single oral administration of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C in male baboons	4. 2. 2. 4-7	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Profile of biliary metabolites following single oral administrations of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C to the male baboon (Complement to the report 145)	4. 2. 2. 4-8	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
In vitro stability of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C in rat, baboon and human plasma	4. 2. 2. 4-9	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
In vitro metabolism of clopidogrel using hepatic microsomal fractions	4. 2. 2. 4-10	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Structural identification of the active metabolite of SR25990C	4. 2. 2. 4-11	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Comparative evaluation of the biotransformation of 2-oxo-clopidogrel in rat and human liver microsomes	4. 2. 2. 4-12	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Induction of liver microsomal enzymes after SR25990C (25, 100 or 400 mg/kg/d) oral administration to rats	4. 2. 2. 4-13	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
4.2.2.5 排泄 試験報告書					
Urinary and fecal excretion of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C following a single oral (5 mg/kg) administration to male and female rats	4.2.2.5-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Excretion balance of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C following a single oral (25 mg/kg) administration in the rat	4.2.2.5-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Excretion balance of SR25990C labelled with ¹⁴ C nuclide on the carboxyl group following single oral (25 mg/kg) administration in the rat	4.2.2.5-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Urinary and fecal excretion of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C following a single oral administration (5 or 25 mg/kg) to male baboons	4.2.2.5-4	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Urinary and fecal excretion of ¹⁴ C radioactivity following repeated oral (5 mg/kg/d) administration of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C to male baboons	4.2.2.5-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Biliary excretion of ¹⁴ C radioactivity following a single intraduodenal administration (5 mg/kg) of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C in male and female rats	4.2.2.5-6	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Enterohepatic recirculation following a single intraduodenal administration (5 mg/kg) of [4- ¹⁴ C] labelled SR25990C to male and female rats	4.2.2.5-7	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Milk excretion of SR25990C after a single 5 mg/kg oral administration to the lactating female Sprague Dawley rat	4.2.2.5-8	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
4.2.2.7 その他薬物動態試験 試験報告書					
4-Week pharmacokinetic study by oral route (dietary admixture) in rats	4.2.2.7-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Enantiomeric composition of total carboxylic acid derivative of clopidogrel in plasma following repeated oral administration to baboons	4.2.2.7-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Clopidogrel: <i>In vitro</i> racemization	4.2.2.7-3	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
4.2.3 毒性試験 試験報告書					
4.2.3.1 単回投与毒性試験 試験報告書					
Acute toxicity of SR 25990C by the oral route in fasted rats and mice of both sexes	4.2.3.1-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
Acute toxicity of SR 25990C by the intravenous route in rats and mice of both sexes	4. 2. 3. 1-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Acute oral toxicity study in fasted baboon	4. 2. 3. 1-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—

4. 2. 3. 2 反復投与毒性試験 試験報告書

Toxicity study for 90 days by oral administration (admixture with the diet) to mice	4. 2. 3. 2-1	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
13-week toxicity study by oral route (dietary admixture) in mice	4. 2. 3. 2-2	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
2-week oral dose-range finding study of SR 25990C in the rat	4. 2. 3. 2-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
Toxicity study for 90 days by oral administration (admixture with the diet) to rats	4. 2. 3. 2-4	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
Three-month oral toxicity of SR 25990C in the rat	4. 2. 3. 2-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Combined chronic toxicity/oncogenicity study by long term administration (dietary admixture) to rats for 104 weeks (52-weeks intermediate report)	4. 2. 3. 2-6	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
2-week oral dose-finding study with SR 25990C in the baboon in view of a 3-month subchronic toxicity study	4. 2. 3. 2-7	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
Three-month oral toxicity in the baboon	4. 2. 3. 2-8	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
1-year chronic toxicity study in the baboon by the oral route	4. 2. 3. 2-9	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—

4. 2. 3. 3 遺伝毒性試験 試験報告書

4. 2. 3. 3. 1 <i>In Vitro</i> 試験 試験報告書					
DV-7314の変異原性に関する追加検討（1）細菌を用いる復帰突然変異試験	4. 2. 3. 3. 1-1	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
DV-7314の変異原性に関する追加検討（2）チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験	4. 2. 3. 3. 1-2	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
Metaphase chromosome analysis of human lymphocytes cultured in vitro with SR 25990C	4. 2. 3. 3. 1-3	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
<i>In vitro</i> DNA repair assay on rat hepatocytes in primary culture	4. 2. 3. 3. 1-4	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—
<i>In vitro</i> gene mutation assay at the locus HPRT in chinese hamster V-79 fibroblasts	4. 2. 3. 3. 1-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	—

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
4. 2. 3. 3. 2 <i>In Vivo</i>試験 試験報告書					
<i>In vivo</i> genotoxicity study of SR 25990C by the oral route in the mouse -micronucleus test-	4. 2. 3. 3. 2-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
	DV-7314: 小核および骨髓毒性試験データの統計学的補充解析	4. 2. 3. 3. 2-2	[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月
4. 2. 3. 4 がん原性試験 試験報告書					
4. 2. 3. 4. 1 長期がん原性試験 試験報告書					
Potential tumorigenic effects in long-term administration (admixture with the diet) to mice for 78 weeks.	4. 2. 3. 4. 1-1	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Combined chronic toxicity/oncogenicity study in long-term administration (admixture with the diet) to rats for 104 weeks	4. 2. 3. 4. 1-2	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4. 2. 3. 4. 2 短期または中期がん原性試験 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
4. 2. 3. 4. 3 その他の試験 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
4. 2. 3. 5 生殖発生毒性試験 試験報告書					
4. 2. 3. 5. 1 受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 試験報告書					
Effects of SR 25990C administered orally upon reproductive function and fertility in the rat. -Dosage range-finding study-	4. 2. 3. 5. 1-1	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
Effect of oral administration upon reproductive function and fertility in the rat	4. 2. 3. 5. 1-2	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4. 2. 3. 5. 2 胚・胎児発生に関する試験 試験報告書					
Preliminary teratology study in the rat	4. 2. 3. 5. 2-1	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
Teratology study in the rat (segment II)	4. 2. 3. 5. 2-2	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Preliminary teratology study in the rabbit	4. 2. 3. 5. 2-3	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
Teratology study in the rabbit	4. 2. 3. 5. 2-4	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314: Oral toxicokinetics in pregnant rabbits	4. 2. 3. 5. 2-5	[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
4.2.3.5.3 出生前および出生後ならびに母体の機能に関する試験 試験報告書					
Peri-and postnatal development study in the rat (segment III)	4.2.3.5.3-1	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
4.2.3.6 局所刺激性試験 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
4.2.3.7 その他の毒性試験 試験報告書					
4.2.3.7.1 抗原性試験 試験報告書					
Antigenicity study with DV-7314; Determination of the active systemic anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs	4.2.3.7.1-1	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4.2.3.7.2 免疫毒性試験 試験報告書					
4-week oral immunotoxicity study in the rat	4.2.3.7.2-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
1-year oral toxicity study in the baboon Immunotoxicity assessment	4.2.3.7.2-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
Evaluation of phototoxicity and/or photoallergy in the guinea pig	4.2.3.7.2-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
4.2.3.7.4 依存性試験 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 試験報告書					
Acute intravenous toxicity study of SR 26334A in rats and mice of both sexes	4.2.3.7.5-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Ames test - reverse mutation assay on <i>Salmonella typhimurium</i> using metabolite SR 26334A	4.2.3.7.5-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 試験報告書					
Acute oral toxicity study of 類縁物質F in rats and mice of both sexes	4.2.3.7.6-1	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
類縁物質E : Acute oral toxicity study in rats and mice of both sexes	4.2.3.7.6-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
類縁物質G : Acute oral toxicity study in rats and mice of both sexes	4. 2. 3. 7. 6-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314 with impurities: Two-week oral toxicity in rats	4. 2. 3. 7. 6-4	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Ames test - Reverse mutation assay on <i>Salmonella typhimurium</i> with 類縁物質E	4. 2. 3. 7. 6-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314 with 2% 類縁物質E : Bacterial reverse mutation test using <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 and TA1537, and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A	4. 2. 3. 7. 6-6	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314 with 2% 類縁物質E : In vitro chromosomal aberration test in CHL cells	4. 2. 3. 7. 6-7	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314 with 2% 類縁物質E : Micronucleus test in mice following a single oral administration	4. 2. 3. 7. 6-8	[REDACTED]	第一製薬	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Ames test - Reverse mutation assay on <i>Salmonella typhimurium</i> performed with 類縁物質G , an impurity of SR 25990C synthesis	4. 2. 3. 7. 6-9	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314 with 0.5% 類縁物質H : Bacterial reverse mutation test using <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 and TA1537, and <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A	4. 2. 3. 7. 6-10	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
DV-7314 with 0.5% 類縁物質H : In vitro chromosomal aberration test in CHL cells	4. 2. 3. 7. 6-11	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
4. 2. 3. 7. 7 その他の試験 試験報告書					
DV-7314のマウス骨髓系に及ぼす影響 – in vitroにおける骨髓中CFU-GMへの影響および7日間投与による骨髓系への影響 –	4. 2. 3. 7. 7-1	[REDACTED]	第一製薬	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考
Oral myelotoxicity of SR 25990C to mice	4. 2. 3. 7. 7-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考

1.12(3) 第5部の添付資料一覧

1.12(3) 第5部の添付資料一覧(プラビックス[®]錠)

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
5.3 試験報告書および関連情報					
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
5.3.1.2 比較BA試験および生物学的同等性 (BE) 試験報告書					
SR25990C 生物学的同等性試験 —75mg錠と25mg錠の生物学的同等性比較— < Study No. : DV7314-18 >	5.3.1.2-1	[REDACTED]	[REDACTED]診療所	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C 生物学的同等性試験 —後期第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験使用製剤の生物学的同等性比較— < Study No. : DV7314-20 >	5.3.1.2-2	[REDACTED]	[REDACTED]診療所	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
SR25990C 生物学的同等性試験 —後期第Ⅱ相臨床試験使用製剤 (25mg錠と50mg錠) の生物学的同等性比較— < Study No. : DV7314-21 >	5.3.1.2-3	[REDACTED]	[REDACTED]診療所	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
SR25990C 生物学的同等性試験 —PⅢ使用製剤およびCAPRIE使用製剤の生物学的同等性比較— < Study No. : DV7314-22 >	5.3.1.2-4	[REDACTED]	[REDACTED]診療所	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
Bioequivalence pilot study of 75 mg single dose of three formulations of Clopidogrel < Study No. : BEQ2266 >	5.3.1.2-5	[REDACTED]他	[REDACTED]Hôpital, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
SR25990C 生物学的同等性試験 —Form II製剤とForm I製剤の生物学的同等性およびForm II製剤を用いた食事の影響の検討— < Study No. : DV7314-25 >	5.3.1.2-6	[REDACTED]	[REDACTED]クリニック	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Bioequivalence study of a new 75 mg Clopidogrel tablet (L3174) versus the currently approved 75 mg Clopidogrel tablet (L3177) after single and repeated doses in healthy male subjects < Study No. : BDR3870 >	5.3.1.2-7	[REDACTED]	[REDACTED]Hôpital, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
5.3.1.3 /In Vitro-/In Vivoの関連を検討した試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
5.3.1.4 生物学的および理化学的分析法検討試験報告書					
ヒト血漿中及び尿中SR-25990の定量分析法	5.3.1.4-1	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
尿中SR-25990定量分析法	5.3.1.4-2	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-

章および報告書の表題		添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
	ヒト血漿中及び尿中SR-26334の定量分析法	5. 3. 1. 4-3	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
	GC-NPD assay of SR25990 and HPLC-UV assay of SR26334 in spiked human plasma samples	5. 3. 1. 4-4	[REDACTED]	Sanofi Recherche, France	19[REDACTED]年～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Stability study for sample handling during analysis of SR26334 in human plasma: SR26334 stability in plasma at room temperature, after 3 freeze-thaw cycles and stability in extracts on GC-MS injector < Study No. : CP005390 >	5. 3. 1. 4-5	[REDACTED]	[REDACTED], France	20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
	DV-7314: Validation of a method for the determination of the concentration in human plasma using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection <Study No. : P02-6401>	5. 3. 1. 4-6	[REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-

5. 3. 2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5. 3. 2. 1 血漿蛋白結合試験報告書						
	In vitro binding of SR25990C and SR26334A to plasma proteins and to erythrocytes in male Caucasian-type humans	5. 3. 2. 1-1	[REDACTED]他	Sanofi Recherche, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Interactions to plasma protein binding sites of SR25990C - "In vitro" study- < Study No. : LPR301 >	5. 3. 2. 1-2	[REDACTED]	Sanofi Recherche, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR26334A (metabolite of SR25990C) and interactions on serum protein binding sites - "In vitro" study- < Study No. : LPR303 >	5. 3. 2. 1-3	[REDACTED]	Sanofi Recherche, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
	Human serum protein binding of the carboxylic acid derivative of Clopidogrel (SR26334) - "In vitro" study- < Study No. : LPR201 >	5. 3. 2. 1-4	[REDACTED]	Sanofi Recherche, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
	Binding of SR25990C to isolated human serum proteins < Study No. : LPR0602 >	5. 3. 2. 1-5	[REDACTED]	Sanofi Recherche, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
	Binding of SR26334A (metabolite of SR25990C) to isolated human serum proteins < Study No. : LPR0603 >	5. 3. 2. 1-6	[REDACTED]	Sanofi Recherche, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
5.3.2.2 肝代謝および薬物相互作用試験報告書					
Investigating the potential for SR25990C and SR26334A to inhibit cytochrome P450 (CYP) enzymes using human liver microsomes in vitro < Study No. : MIH0011 >	5.3.2.2-1	[REDACTED]	Sanofi Research Division, U.S.A.	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Investigating the potential for SR25990C and SR26334A to inhibit the oxidative metabolism of glybenclamide (glyburide) in human liver microsomes < Study No. : MIH0009 >	5.3.2.2-2	[REDACTED]	Sanofi Research Division, U.S.A.	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Determination of the cytochrome P450 (CYP) isoforms involved in the oxidative metabolism of SR25990C and SR26334A in human liver microsomes in vitro < Study No. : MIH0012 >	5.3.2.2-3	[REDACTED]	Sanofi Research Division, U.S.A.	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書					
5.3.3.1 健康被験者におけるPKおよび初期忍容性試験報告書					
SR25990C 第I相臨床試験 -単回投与試験- < Study No. : DV7314-01 >	5.3.3.1-1	[REDACTED]	[REDACTED]クリニック	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C 第I相臨床試験 -食事の影響試験- < Study No. : DV7314-01 >	5.3.3.1-2	[REDACTED]	[REDACTED]クリニック	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C 第I相臨床試験 -連続投与試験- < Study No. : DV7314-01 >	5.3.3.1-3	[REDACTED]	[REDACTED]クリニック	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C 第I相臨床試験 -50mg1日1回10日間食後投与試験- < Study No. : DV7314-01 >	5.3.3.1-4	[REDACTED]	[REDACTED]クリニック	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
健常人におけるSR25990Cの臨床薬理試験 -100mg連続投与試験- < Study No. : DV7314-17 >	5.3.3.1-5	[REDACTED]	[REDACTED]クリニック	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
Dose-proportionality of the pharmacokinetic parameters of SR26334, a SR25990 metabolite, after a single oral intake of 50, 75, 100 and 150 mg of SR25990C in healthy volunteers < Study No. : LIN2264 >	5.3.3.1-6	[REDACTED]	[REDACTED]Hôpital, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料

章および報告書の表題		添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
	Comparison of the pharmacokinetic properties of radiocarbon when ¹⁴ C-labelled clopidogrel is given during steady-state and in clopidogrel - free healthy volunteers < Study No. : PKS2449 >	5. 3. 3. 1-7	████████他	████████ Belgium	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Blood kinetics and excretion balance of radiocarbon after intake of 75mg ¹⁴ C-labelled SR25990C in healthy volunteers < Study No. : P1644 >	5. 3. 3. 1-8	████████	████████ Belgium	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Tolerability and pharmacological activity of three doses of SR25990C administered for two weeks to healthy volunteers and comparison with 500 mg of ticlopidine < Study No. : P1065 >	5. 3. 3. 1-9	████████	████ Hôpital, France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Ascending dose tolerance and activity study in healthy volunteers < Study No. : P1264 >	5. 3. 3. 1-10	1) █████ 2) █████	1) University █████ ████████, U.K. 2) █████ U.K.	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Pharmacological activity of 3 repeated doses of SR25990C (10, 25 and 50mg) administered for 14 days to healthy volunteers, in comparison with 500 mg ticlopidine < Study No. : P1345 >	5. 3. 3. 1-11	████████他	████ Hôpital, France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Pilot study of SR25990C administered to healthy volunteers at the daily dose level of 10mg for 14 days < Study No. : P1365 >	5. 3. 3. 1-12	████████他	████ Hôpital, France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Study of bleeding time variations before or after DDAVP (or placebo) in healthy volunteers at pharmacological steady state of SR25990C 75 mg treatment < Study No. : P1629 >	5. 3. 3. 1-13	████████	████████ ████, The Netherlands	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	A study of the induction of hepatic enzyme systems by Clopidogrel (SR25990C) in healthy male volunteers < Study No. : P1549 >	5. 3. 3. 1-14	████████他	████████ Canada	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Reversal with intravenous glucocorticoid of Clopidogrel-induced extension of bleeding time < Study No. : P1875 >	5. 3. 3. 1-15	████████他	University █████ ████████, U.K.	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	The Effect of Aprotinin versus Placebo on Clopidogrel-induced extension of bleeding time < Study No. : INT1979 >	5. 3. 3. 1-16	████████	████ hospital, Sweden	19████年██月～ 19████年██月	参考資料

章および報告書の表題		添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
	Influence of food intake on the pharmacokinetic profile and antiaggregating activity of a single administration of SR25990C (400 mg) in the healthy volunteer < Study No. : P1298 >	5. 3. 3. 1-17	████████他	████████ France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Tolerability and pharmacological effects of single ascending doses of SR25990C < Study No. : P1062 >	5. 3. 3. 1-18	████████他	████████ Hôpital, France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Profile of urinary metabolites following a single oral (75mg) administration of (4 - ¹⁴ C) labelled clopidogrel to male healthy volunteers < Study No. : MET0109 >	5. 3. 3. 1-19	████████	Sanofi Recherche, France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Profile and identification of urinary and plasma metabolites following single or repeated oral administration of 75 mg (¹⁴ C-4) SR25990 to male human volunteers < Study No. : MET0264 >	5. 3. 3. 1-20	████████	Sanofi Recherche, France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
5. 3. 3. 2 患者におけるPKおよび初期忍容性試験報告書						
	Study of the antiplatelet activity and pharmacokinetics of SR25990C in three different populations : healthy volunteers; elderly subjects with arteriopathy; elderly subjects without arteriopathy < Study No. : P1331 >	5. 3. 3. 2-1	1) █████ 2) █████	1) Hôpital █████, France 2) Hôpital █████, France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Study of the antiplatelet activity and pharmacokinetics of SR25990C in three different populations : healthy volunteers; elderly subjects with arteriopathy; elderly subjects without arteriopathy < Study No. : P1331 (Pharmacokinetic data) >	5. 3. 3. 2-2	1) █████ 2) █████	1) Hôpital █████, France 2) Hôpital █████, France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Study of the pharmacological activity and tolerability of 5 dose levels of SR25990C compared with Ticlopidine in patients suffering from atheromatosis with a thrombotic risk necessitating platelet anti-aggregation therapy < Study No. : P1404 >	5. 3. 3. 2-3	████████	26 clinical centers supported by 9 laboratory facilities in Belgium, France and Switzerland	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
5. 3. 3. 3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
	Relative bioavailability of clopidogrel in elderly healthy volunteers in the fed and fasting states < Study No. : P1717 >	5. 3. 3. 3-1	████████他	████████ Hospital, U.K.	19████年██月～ 19████年██月	参考資料
	Comparative study of the antiplatelet effect of repeated administrations of SR25990C (75mg/day) during 14 days: in postmenopausal women without estrogen replacement therapy versus men of same age group, and in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy < Study No. : P1435 >	5. 3. 3. 3-2	████████他	████████ France	19████年██月～ 19████年██月	参考資料

章および報告書の表題		添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
	Tolerability and activity of clopidogrel (SR25990C) in patients with chronic renal failure < Study No. : IRN2194 >	5. 3. 3. 3-3	[REDACTED]他	Hôpital [REDACTED] France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Single and multiple dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in subjects with cirrhosis compared with healthy subjects < Study No. : PDY3079 >	5. 3. 3. 3-4	[REDACTED]	[REDACTED] U.S.A.	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
5. 3. 3. 4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
	Effects of clopidogrel 75mg after single and multiple doses, alone and in combination with alcohol after multiple doses on actual driving and psychometric test performance in comparison with placebo in young healthy volunteers < Study No. : PDY2189 >	5. 3. 3. 4-1	[REDACTED]	[REDACTED] The Netherlands	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Tolerance of co-administration of 1000 mg of acetylsalicylic acid versus placebo at the pharmacological steady state of treatment with a 75mg daily dose of SR25990C < Study No. : INT2267 >	5. 3. 3. 4-2	[REDACTED]他	[REDACTED]Hôpital, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	A double blind comparison of gastrointestinal effects of Naproxen + Clopidogrel versus Naproxen + Placebo assessed by means of ⁵¹ Cr-labelled erythrocytes in healthy volunteers < Study No. : INT2448 >	5. 3. 3. 4-3	[REDACTED]	University [REDACTED] Belgium	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Interaction study between Clopidogrel after multiple oral dosing and prolonged intravenous heparin in young healthy volunteers < Study No. : INT2193 >	5. 3. 3. 4-4	[REDACTED]他	[REDACTED]Hôpital, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Effects of clopidogrel 75 mg after repeated doses on psychometric tests performance and EEG in comparison with diazepam and placebo in young healthy subjects < Study No. : PDY3098 >	5. 3. 3. 4-5	[REDACTED]	[REDACTED]Hôpital, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Interaction study of cimetidine on the metabolism and pharmacodynamic activity of SR25990C after repeated oral administration in healthy subjects < Study No. : P1716 >	5. 3. 3. 4-6	[REDACTED]他	[REDACTED] Germany	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Study of the influence of antacid intake on the bioavailability of a single 75 mg dose of SR25990C (Clopidogrel) in healthy volunteers < Study No. : INT1978 >	5. 3. 3. 4-7	[REDACTED]他	[REDACTED] [REDACTED] France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料

章および報告書の表題		添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
	Evaluation of the influence of clopidogrel on plasma concentrations of digoxin after repeated administration < Study No. : P1722 >	5. 3. 3. 4-8	[REDACTED]他	[REDACTED] The Netherlands	19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Study of the effect of SR25990C after a single intake and at the steady state on theophylline at the steady state in young healthy volunteers < Study No. : INT1980 >	5. 3. 3. 4-9	[REDACTED]他	[REDACTED] Hôpital, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Effect of phenobarbital (inducer of metabolism) on the pharmacokinetics and the pharmacological activity of SR25990C after repeated oral administration in healthy volunteers < Study No. : ENZ2556 >	5. 3. 3. 4-10	[REDACTED]他	[REDACTED], Germany	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Double-blind, three-period crossover study to evaluate the pharmacological effect and tolerability of a single dose of 10 mg Enalapril given in combination on the seventh day with Clopidogrel (75 mg o.d.) or Aspirin (325 mg o.d.) or placebo treatment in salt-depleted healthy volunteers < Study No. : INT2558 >	5. 3. 3. 4-11	[REDACTED]	[REDACTED], U.K.	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Study of the interaction of clopidogrel and recombinant tissue plasminogen activator: an open study in patients suffering from acute myocardial infarction and receiving heparin < Study No. : INT1927 >	5. 3. 3. 4-12	[REDACTED]	Hôpital [REDACTED], France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Double blind study of pharmacodynamic interactions between SR25990C and Atenolol/Nifedipine in patients with peripheral arterial disease or coronary artery disease < Study No. : P1512 >	5. 3. 3. 4-13	1) [REDACTED] 2) [REDACTED]	1) [REDACTED] Hospital 2) University [REDACTED] [REDACTED], U.K.	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Interaction study of clopidogrel and warfarin in patients on long-term anticoagulation for non valvular atrial fibrillation < Study No. : INT7089 >	5. 3. 3. 4-14	[REDACTED]	[REDACTED] University Hospital, total 4 centers in Sweden	19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	Interaction study with clopidogrel and aspirin in patients with essential hypertension of mild to moderate severity pretreated with enalapril < Study No. : INT3308 >	5. 3. 3. 4-15	[REDACTED]	[REDACTED], Austria	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
5. 3. 3. 5 ポピュレーションPK試験報告書						
	該当せず	-	-	-	-	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書					
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験およびPK/PD試験報告書					
Antithrombotic activity of oral administration of 75 mg of clopidogrel (SR25990C) in an experimental human ex vivo arterial thrombosis model in healthy volunteers < Study No. : PDY3095 >	5.3.4.1-1	[REDACTED]	Hôpital [REDACTED] France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
Effect of Clopidogrel (SR25990C) on the ADP receptor in healthy volunteers < Study No. : PDY1981 >	5.3.4.1-2	[REDACTED]	[REDACTED] France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
Effect of repeated administrations (8 days) of 75 mg clopidogrel on platelet signal transduction mechanisms in healthy male subjects < Study No. : PDY3406 >	5.3.4.1-3	[REDACTED]	Hôpital [REDACTED] France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
Assessment of the mechanism of action of clopidogrel on platelet receptors < Study No. : PDY2263 >	5.3.4.1-4	[REDACTED]	[REDACTED] Hôpital France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
Assessment of long term pharmacological activity of clopidogrel in young healthy volunteers < Study No. : LSC2304 >	5.3.4.1-5	[REDACTED]	[REDACTED] Hôpital, France	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験およびPK/PD試験報告書					
該当せず	-	-	-	-	-
5.3.5 有効性および安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
SR25990C 第III相臨床試験 －脳梗塞症－ < Study No. : DV7314-16 >	5.3.5.1-1	[REDACTED]	[REDACTED] 大学医学部 附属病院 他 計177施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C 臨床薬理試験 －脳梗塞症－ < Study No. : DV7314-24 >	5.3.5.1-2	[REDACTED]	[REDACTED] 病院 他 計17施設	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
SR25990C 前期第II相臨床試験 －脳血栓症－ < Study No. : DV7314-02 >	5.3.5.1-3	[REDACTED]	[REDACTED] 他 計20施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
SR25990C 後期第II相臨床試験 －虚血性脳血管障害－ < Study No. : DV7314-06 >	5.3.5.1-4	[REDACTED]	[REDACTED] 病院 他 計94施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
SR25990C 臨床薬理試験 －脳梗塞症における血小板凝集能の検討－ < Study No. : DV7314-19 >	5.3.5.1-5	[REDACTED]	[REDACTED] 医科大学	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料

章および報告書の表題		添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
	Clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) < Study No. : P1633 >	5. 3. 5. 1-6	M. Gent	304 centers in Europe, Australia, New Zealand and North America	1992年3月～1996年2月	参考資料
	SR25990C 第Ⅲ相臨床試験 －脳梗塞症－ < Study No. : DV7314-23 >	5. 3. 5. 1-7	[REDACTED]	[REDACTED] 医科大学 他 計129施設	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	-
5. 3. 5. 2 非対照試験報告書						
	該当せず	-	-	-	-	-
5. 3. 5. 3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
	該当せず	-	-	-	-	-
5. 3. 5. 4 その他の臨床試験報告書						
	SR25990C 前期第Ⅱ相臨床試験 －急性心筋梗塞症－ < Study No. : DV7314-03 >	5. 3. 5. 4-1	[REDACTED]	[REDACTED] 病院 他 計20施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR25990C 前期第Ⅱ相臨床試験 －血行再建－ < Study No. : DV7314-04 >	5. 3. 5. 4-2	[REDACTED]	[REDACTED] 医科大学 他 計16施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR25990C 前期第Ⅱ相臨床試験 －心房細動－ < Study No. : DV7314-05 >	5. 3. 5. 4-3	[REDACTED]	[REDACTED] 病院 他 計21施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR25990C 前期第Ⅱ相臨床試験 －間歇性跛行－ < Study No. : DV7314-07 >	5. 3. 5. 4-4	[REDACTED]	[REDACTED] 大学	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR25990C 前期第Ⅱ相臨床試験 －間歇性跛行－ < Study No. : DV7314-08 >	5. 3. 5. 4-5	[REDACTED]	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR25990C 前期第Ⅱ相臨床試験 －血液透析－ < Study No. : DV7314-09 >	5. 3. 5. 4-6	[REDACTED]	[REDACTED] 医科大学 他 計11施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR25990C 前期第Ⅱ相臨床試験 －急性心筋梗塞症－（ローディングドーズ） < Study No. : DV7314-10 >	5. 3. 5. 4-7	[REDACTED]	[REDACTED] 他 計13施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR25990C 臨床薬理試験 －虚血性心疾患－ < Study No. : DV7314-11 >	5. 3. 5. 4-8	[REDACTED]	[REDACTED] 医科大学	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	SR25990C 臨床薬理試験 －心臓血管外科患者における至適用量の検討－ < Study No. : DV7314-12 >	5. 3. 5. 4-9	[REDACTED]	[REDACTED] 病院	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料

章および報告書の表題		添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
	SR25990C 臨床試験 －心房細動・至適用量の検討－ < Study No. : DV7314-13 >	5. 3. 5. 4-10	[REDACTED]	[REDACTED] 病院 他 計7施設	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	健常人におけるSR25990Cの臨床薬理試験 －ローディングドーズ－ < Study No. : DV7314-14 >	5. 3. 5. 4-11	[REDACTED]	[REDACTED]クリニック	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
	健常人におけるSR25990Cの臨床薬理試験 (2) －ローディングドーズ－ < Study No. : DV7314-15 >	5. 3. 5. 4-12	[REDACTED]	[REDACTED]診療所	19[REDACTED]年[REDACTED]月～ 19[REDACTED]年[REDACTED]月	参考資料
5. 3. 6 市販後の使用経験に関する報告書						
	Periodic Safety Update Report (17-Nov-1997 to 31-May-1998)	5. 3. 6-1	[REDACTED]	-	1997年11月～ 1998年5月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Jun-1998 to 30-Nov-1998)	5. 3. 6-2	[REDACTED]	-	1998年6月～ 1998年11月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Dec-1998 to 31-May-1999)	5. 3. 6-3	[REDACTED]他	-	1998年12月～ 1999年5月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Jun-1999 to 30-Nov-1999)	5. 3. 6-4	[REDACTED]他	-	1999年6月～ 1999年11月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Dec-1999 to 31-May-2000)	5. 3. 6-5	[REDACTED]他	-	1999年12月～ 2000年5月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Jun-2000 to 30-Nov-2000)	5. 3. 6-6	[REDACTED]他	-	2000年6月～ 2000年11月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Dec-2000 to 30-Nov-2001)	5. 3. 6-7	[REDACTED]他	-	2000年12月～ 2001年11月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Dec-2001 to 31-May-2002)	5. 3. 6-8	[REDACTED]他	-	2001年12月～ 2002年5月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Jun-2002 to 30-Nov-2002)	5. 3. 6-9	[REDACTED]他	-	2002年6月～ 2002年11月	参考資料
	Periodic Safety Update Report (01-Dec-2002 to 31-May-2003)	5. 3. 6-10	[REDACTED]他	-	2002年12月～ 2003年5月	参考資料
	Summary Report of Periodic Safety Update Reports (17-Nov-1997 to 31-May-2003)	5. 3. 6-11	[REDACTED]他	-	1997年11月～ 2003年5月	参考資料
5. 3. 7 患者データー覧表および症例記録						
	主要な試験の症例一覧表	5. 3. 7-1	第一製薬株式会社	-	-	-
	全試験の副作用発現症例一覧表	5. 3. 7-2	第一製薬株式会社	-	-	-
	全試験の重篤有害事象発現症例一覧表	5. 3. 7-3	第一製薬株式会社	-	-	-
	全試験の臨床検査値異常変動発現症例一覧表	5. 3. 7-4	第一製薬株式会社	-	-	-
	全試験の臨床検査値変動図表	5. 3. 7-5	第一製薬株式会社	-	-	-

章および報告書の表題	添付資料番号	著者	実施場所	実施期間	参考
5.4 参考文献					
治験相談記録（受付番号：■）	5.4-1	医薬品機構 治験相談課	-	-	参考資料
治験相談記録（受付番号：■）	5.4-2	医薬品機構 治験相談課	-	-	参考資料
治験相談記録（受付番号：■）	5.4-3	医薬品機構 治験相談課	-	-	参考資料
治験相談記録（受付番号：■）	5.4-4	医薬品機構 治験相談課	-	-	参考資料
治験相談記録（受付番号：■）	5.4-5	医薬品機構 治験相談課	-	-	参考資料
治験相談記録（受付番号：■）	5.4-6	医薬品機構 治験相談課	-	-	参考資料
治験相談記録（受付番号：■）	5.4-7	医薬品機構 治験相談課	-	-	参考資料
パナルジン申請概要書	5.4-8	第一製薬株式会社	-	-	参考資料
パナルジン再審査申請概要書	5.4-9	第一製薬株式会社	-	-	参考資料
Periodic Safety Update Report (Ticlopidine) (01-Jun-1998 to 31-May-1999)	5.4-10	■他	-	1998年6月～ 1999年5月	参考資料
Periodic Safety Update Report (Ticlopidine) (01-Jun-1999 to 31-May-2000)	5.4-11	■他	-	1999年6月～ 2000年5月	参考資料
Periodic Safety Update Report (Ticlopidine) (01-Jun-2000 to 31-May-2001)	5.4-12	■他	-	2000年6月～ 2001年5月	参考資料
Periodic Safety Update Report (Ticlopidine) (01-Jun-2001 to 31-May-2002)	5.4-13	■他	-	2001年6月～ 2002年5月	参考資料
Periodic Safety Update Report (Ticlopidine) (01-Jun-2002 to 31-May-2003)	5.4-14	■他	-	2002年6月～ 2003年5月	参考資料
DV7314 10mg, 25mg, 37.5mg及び75mg錠の溶出挙動に関する資料	5.4-15	■	-	20■年■月～ 20■年■月	参考資料
75mg錠のForm II 製剤とForm I 製剤の溶出試験による生物学的同等性の推定	5.4-16	■	-	20■年■月～ 20■年■月	参考資料
日本神経学会治療ガイドライン －痴呆疾患治療ガイドライン2002－	5.4-17	中村重信他	-	-	参考資料
脳卒中治療ガイドライン2004	5.4-18	篠原幸人 他	-	-	参考資料