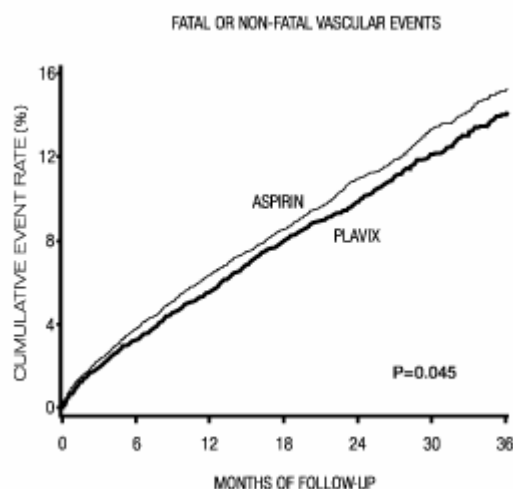


図 1.6- 1 CAPRIE 試験における致命的または非致命的血管系イベント



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単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ものであった。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。

急性冠症候群

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 ヶ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 1.6- 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%信頼区間)
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)

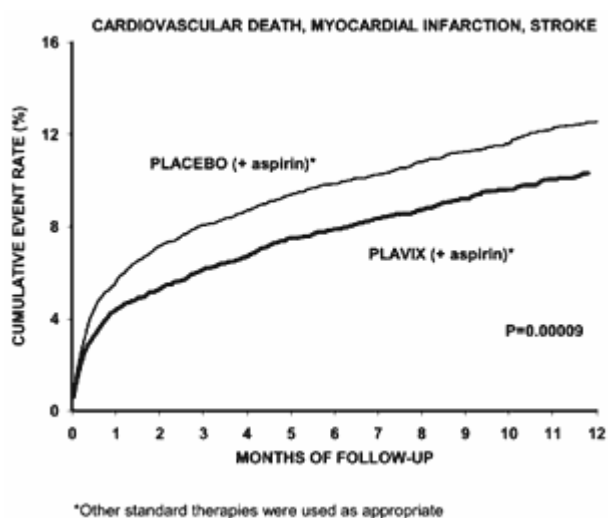
難治性虚血	544 (8.7%)	587 (9.3%)	7% (-4.0, 18.0)
-------	---------------	---------------	--------------------

*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。

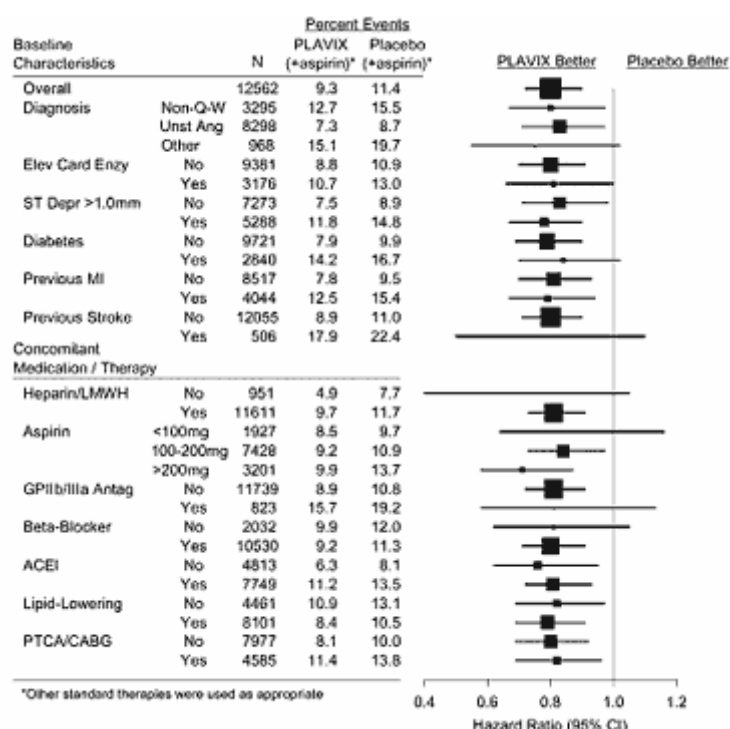
PLAVIX（硫酸クロピドグレル）の有用性は、試験期間を通じて持続していた（12 ヶ月まで）。

図 1.6- 2 CURE 試験における心血管死、心筋梗塞症、および脳卒中



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、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 1.6- 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%、 $P=0.1658$ ）。

ST 上昇急性心筋梗塞患者におけるクロピドグレルの有効性と安全性は、二つの無作為プラセボ対照二重盲検試験、COMMIT 試験（中国における大規模試験）および CLARITY 試験（国際的に実施されたサロゲートエンドポイントによる補足的試験）で検討された。

無作為二重盲検プラセボ対照、二元配置 COMMIT 試験では心電図の異常（ST 上昇、ST 低下あるいは左脚ブロック）により心筋梗塞が疑われた発症 24 時間以内の 45852 例の患者を対象とした。患者にはアスピリン（162mg / 日）と併用して、クロピドグレル（75mg / 日）あるいはプラセボが 28 日間あるいは退院までの間、無作為に投与された。

主複合エンドポイントは原因を問わない死亡および最初の再梗塞、脳梗塞あるいは死亡の発現とした。

女性患者は 28%、60 歳以上の患者は 58%（70 歳以上は 26%）であり、55%の患者が血栓溶解薬を、68%の患者が ACE 阻害剤を併用された。経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が試験期間中施行された患者は 3%に過ぎなかった。

表 1.6-3、図 1.6-4 および 1.6-5 に示したように、PLAVIX は有意に死亡の相対リスクを 7%（ $p=0.029$ ）、再梗塞、脳卒中あるいは死亡の複合エンドポイントを 9%（ $p=0.029$ ）、有意に減少させた。

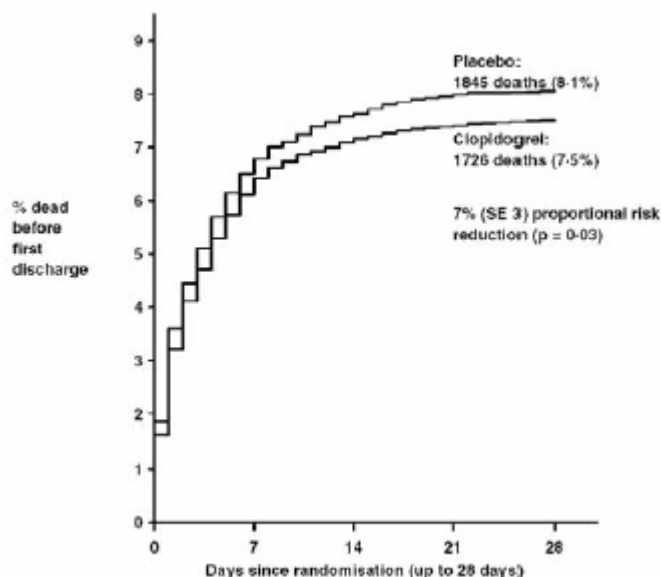
表 1.6-3 COMMIT 試験におけるイベント解析

イベント	PLAVIX (+アスピリン) (n=22961)	プラセボ (+アスピリン) (n=22891)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
複合エンドポイント：死亡、心筋梗塞 あるいは脳卒中*	2121 (9.2%)	2310 (10.1%)	0.91 (0.86, 0.97)	0.002
死亡	1726 (7.5%)	1845 (8.1%)	0.93 (0.87, 0.99)	0.029
非致死的心筋梗塞**	270 (1.2%)	330 (1.4%)	0.81 (0.69, 0.95)	0.011
非致死脳卒中**	127 (0.6%)	142 (0.6%)	0.89 (0.70, 1.13)	0.33

*：複合エンドポイントおよび死亡+非致死的心筋梗塞+非致死脳卒中合計における例数の差 9 例（クレピドグレル群で 2 例、プラセボ群で 7 例）は、非致死脳卒中および非致死的心筋梗塞の両方を発症している例があることによる。

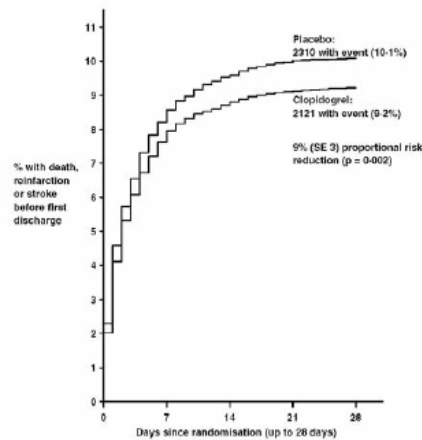
**：非致死的心筋梗塞および非致死脳卒中においては原因を問わない死亡例は除外している。

図 1.6-4 COMMIT 試験における死亡の累積曲線*



*：全例アスピリンを投与されている。

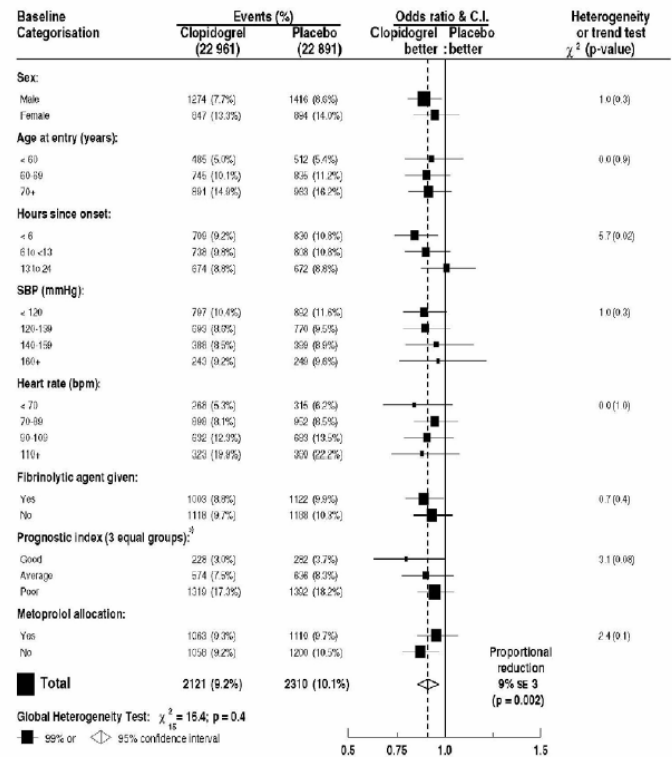
図 1.6- 5 COMMIT 試験における複合エンドポイント（再梗塞、脳卒中、死亡）の累積曲線*



*：全例アスピリンを投与されている。

図 1.6-6 に示したように事前に特定された種々のサブグループ間で PLAVIX の効果に有意な差は認められなかった。さらに、梗塞部位、キリップ分類あるいは心筋梗塞の既往の有無等の事前に特定されなかったサブグループで同様であった。このようなサブグループ解析結果は注意深く評価すべきである。

図 1.6- 6 PLAVIX にアスピリンを併用した時の効果を検討した COMMIT 試験における主複合
エンドポイントでのベースライン及び併用処置サブグループ間での層別解析結果



*3つの同サイズの予後指数グループはCox回帰モデルによる処置を除外した予後パラメーターのベースラインから算出された各患者での主複合エンドポイントにおける絶対リスクに基づく。

無作為二重盲検プラセボ対照 CLARITY 試験では、血栓溶解療法を予定された発症後 12 時間以内の ST 上昇急性心筋梗塞患者 3491 例（5%は米国の患者）を対象とした。患者は無作為にクロピドグレル（300mg のローディングドーズおよび 75mg / 日の維持用量）あるいはプラセボを血管形成、退院あるいは 8 日目まで投与されるように振分けられた。患者はアスピリンを併用し（150mg ~ 325mg のローディングドーズおよび 75mg / 日 ~ 162mg / 日の維持用量）、血栓溶解薬および必要に応じヘパリンの処置を 48 時間受けた。

主エンドポイントは、退院前の血管造影における梗塞関連動脈での閉塞（TIMI 流量グレード 0 あるいは 1 で定義）、死亡あるいは冠動脈造影開始前までの再梗塞の発現を合わせた複合エンドポイントとした。

患者はほとんどが白人であり（89.5%）、女性患者は 19.7%、65 歳以上の患者は 29.2%であった。99.7%の患者が血栓溶解療法を施行され（フィブリン特異的溶解療法：68.7%、非フィブリン特異的溶解療法：31.1%）、89.5%がヘパリン、78.7%がベータ遮断剤、54.7%が ACE 阻害剤、63%がスタチンが併用された。

PLAVIX 投与群での主エンドポイントの発現は 262 例（15.0%）であり、プラセボでは 377 例（21.7%）であったが、イベントの多くはサロゲートエンドポイントである血管の開存度に関連するものであった。

表 1.6- 4 CLARITY 試験における主複合エンドポイントのイベント発現率

	クロピドグレル n=1752	プラセボ n=1739	オッズ比	95%信頼区間
複合エンドポイントが報告された患者数(%)	262(15.0%)	377(21.7%)	0.64	0.53, 0.76
閉塞した IRA N (血管造影が行われた患者数) n(%): エンドポイントが報告された患者数	1640 192(11.7%)	1634 301(18.4%)	0.59	0.48, 0.72
死亡 n (%): エンドポイントが報告された患者数	45(2.6%)	38(2.2%)	1.18	0.76, 1.83
再梗塞 n (%): エンドポイントが報告された患者数	44(2.5%)	62(3.6%)	0.69	0.47, 1.02

*:単一のイベント（閉塞した IRA、死亡あるいは再梗塞）が報告された患者数の合計は、何人かの患者では複数のイベントが報告されたため、複合エンドポイントが報告された患者数より多い。

適応症

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

・最近発症した心筋梗塞、最近発症した脳卒中、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。
- ST 上昇急性心筋梗塞患者に対して、PLAVIX は全死亡率および死亡、心筋梗塞再発と脳卒中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た。一次的血管形成術を受ける患者においてはこのようなベネフィットが得られるかどうかは不明である。

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 は死に至ることもあり、血漿交換等の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（末梢血スミアに分裂赤血球 [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。（副作用を参照のこと）。

使用上の注意

一般的注意

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）。

再発リスクの高い発作後日の浅い TIA あるいは脳卒中患者において、アスピリンと PLAVIX を併用した時、PLAVIX 単独投与時よりも優れた効果は示されず、また、大出血の増加が認められた。

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 単独あるいはアスピリンと併用した場合には、止血までの時間が通常に比べ長くなるためあざを生じたり、出血しやすくなること、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 および他の出血に影響を及ぼす薬剤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、慎重を期すること。

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、临床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、タモキシフェン、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、慎重を期すること。

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、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。

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、妊孕性の低下

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、雄雌ラット妊孕性に影響は認められなかった（mg/m² 換算で、ヒト 1 日推奨投与量の 52 倍）。

妊婦への使用

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/m² 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孕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ことから、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。

高齢者への使用

CAPRIE 試験、CURE 試験および CLARITY 試験における PLAVIX 投与例のうち、65 歳以上の高齢者の割合は約 50% であり、75 歳以上の割合は約 15% であった。COMMIT 試験では PLAVIX 投与例のうち、60 歳以上の高齢者の割合は約 58% であり、70 歳以上の割合は約 26% であった。

CURE 試験および COMMIT 試験における PLAVIX+アスピリン群およびプラセボ+アスピリン群における年齢で層別解析した時の血栓性イベントリスクの解析結果をそれぞれ図 1.6- 3 および図 1.6- 6 に示した（臨床試験を参照のこと）。CURE 試験および COMMIT 試験におけるクロピドグレルとアスピリンの併用群およびプラセボとアスピリンの併用群における年齢で層別解析した時の出血性イベントリスクの解析結果をそれぞれ表 1.6- 5 および表 1.6- 6 に示した（副作用を参照のこと）。

副作用

これまでに 42000 例以上（うち投与期間 1 年以上、9000 例以上）で、PLAVIX の安全性が検討されている。CAPRIE 試験、CURE 試験、CLARITY 試験および COMMIT 試験で観察された臨床的重要な有害事象を以下に記す。

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%）。

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+アスピリン群にて、プラセボ+アスピリン群に比べ、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 1.6- 5 に示す。

表 1.6- 5 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。

† 致命の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 mg=2.6%；100-200 mg=3.5%； > 200 mg=4.9%

PLAVIX+アスピリン群の大出血の年齢による層別解析：65 歳未満=2.5%、65 歳以上 75 歳未満=4.1%、75 歳以上=5.9%。

§ 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 mg = 2.0%；100-200 mg=2.3%； >200 mg=4.0%。

プラセボ+アスピリン群の大出血の年齢による層別解析：65 歳未満=2.1%、65 歳以上 75 歳未満=3.1%、75 歳以上=3.6%。

¶ 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。

CLARITY 試験では大出血（頭蓋内出血あるいはヘモグロビンが > 5g/dL まで低下する出血と定義）の発現率は両群で同様であった（PLAVIX+アスピリン群 1.3%、プラセボ+アスピリン群

1.1%)。ベースライン特性で定義されたサブグループ、血栓溶解薬あるいはヘパリン処置により差は認められなかった。致死的大出血 (PLAVIX+アスピリン群 0.8%、プラセボ+アスピリン群 0.6%) および頭蓋内出血 (PLAVIX+アスピリン群 0.5%、プラセボ+アスピリン群 0.7%) は両群ともに低く、同程度であった。

COMMIT 試験での非頭蓋内大出血および頭蓋内出血の発現率は下記の表 1.6- 6 に示したように両群ともに低く、同程度であった。

表 1.6- 6 COMMIT 試験における出血イベントの発現頻度

出血の種類	PLAVIX (+アスピリン) (N=22961)	プラセボ (+アスピリン) (N=22891)	p 値
頭蓋内出血以外の大出血*ある いは頭蓋内出血**	134(0.6%)	125(0.5%)	0.59
頭蓋内出血以外の大出血	82(0.4%)	73(0.3%)	0.48
致死的大出血	36(0.2%)	37(0.2%)	0.90
出血性脳卒中	55(0.2%)	56(0.2%)	0.91
致死的大出血	39(0.2%)	41(0.2%)	0.81
他の非頭蓋内出血 (非大出血)	831(3.6%)	721(3.1%)	0.005
全ての非頭蓋内出血	896(3.9%)	777(3.4%)	0.004

*:大出血は頭蓋内出血、致死的大出血あるいは輸血を必要とするような非頭蓋内出血を示す。

**:頭蓋内出血以外の大出血および頭蓋内出血の発現率は年齢に依存していなかった。

PLAVIX+アスピリン群での年齢別発現率は、60 歳未満で 0.3%、60 歳以上 70 歳未満で 0.7%、70 歳以上で 0.8%であった。プラセボ+アスピリン群での年齢別発現率は、60 歳未満で 0.4%、60 歳以上 70 歳未満で 0.6%、70 歳以上で 0.7%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 ヶ月、最長 3 年間であった。

表 1.6- 7 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		
何らかの副作用	27.1(3.2)	29.8(4.0)
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)
悪心	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		
何らかの副作用	15.8(1.5)	13.1(1.8)
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)

CAPRIE 試験で認められた 2.5%以上の発現率を示した临床上重要な有害事象以外の追加有害事象は CURE 試験および CLARITY 試験では認められなかった。COMMIT 試験では限定された安全性データしか集まらなかった。

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（临床上）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（他の臨床試験）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：両下腿痙直、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%）、临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（他の臨床試験）と同等であった。

一般的全身障害：アレルギー反応、壊死性虚血

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、蕁麻疹

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、血清病

・ 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）、急性肝不全

・ 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）

- 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP） - 致命的な例も認められた - （警告を参照のこと。）

- 無顆粒球症、再生不良性貧血/汎血球減少症

- 結膜、眼内および網膜出血

・ 呼吸器系障害：

- 気管支痙攣、間質性肺炎

・ 皮膚・皮膚付属器障害：

- 血管浮腫、多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症、扁平苔癬

・ 泌尿器系障害：

- 糸球体症、クレアチニン値の異常

・ 血管障害：

- 血管炎、低血圧

・ 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）、膵炎、口内炎

・ 骨格筋、結合組織および骨障害

- 筋痛

過量投与

クロピドグレルの過量投与により凝固時間の延長およびそれによる出血性合併症がおこるおそれがある。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、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**）。

ST 上昇急性心筋梗塞患者には、PLAVIX 75 mg をアスピリンと併用して、血栓溶解薬とは併用あるいは併用せずに 1 日 1 回投与する。PLAVIX は投与開始時にローディングドーズを行ってもよい（CLARITY 試験では 300mg が用いられた；**臨床試験の項参照のこと**）。

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

2006 年 8 月改訂

欧州製品概要

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)

Excipients: mannitol (E421), lactose, Titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172)

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Plavix 75 mg film-coated tablets are pink, round, biconvex, film-coated, 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 acute coronary syndrome:
 - Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), in combination with acetylsalicylic acid (ASA).
 - ST segment elevation acute myocardial infarction, in combination with ASA in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy.

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 suffering from acute coronary syndrome:

- 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 acetylsalicylic acid (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).
- ST segment elevation acute myocardial infarction: clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg initiated with a loading dose in combination with ASA and with or without thrombolytics. For patients greater than 75 years of age clopidogrel

should be initiated without a loading dose. Combined therapy should be started as early as possible after symptoms start and continued for at least four weeks. The benefit of the combination of clopidogrel with ASA beyond four weeks has not been studied in this setting (see section 5.1).

- Children and adolescents

There is no experience in children.

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 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 including Cox-2 inhibitors, heparin or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 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 potentially fatal condition requiring prompt treatment including plasmapheresis.

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.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

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, fibrin or non-fibrin specific thrombolytic agents and heparins was assessed in patients with acute myocardial infarction. The incidence of clinically significant bleeding was similar to that observed when thrombolytic agents and heparin are co-administered with ASA (see section 4.8)

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 including Cox-2 inhibitors 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, embryonal/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 42,000 patients, including over 9,000 patients treated for 1 year or more. The clinically relevant adverse effects observed in the CAPRIE, CURE, CLARITY and COMMIT studies are discussed below. 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.

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.

In CLARITY, there was an overall increase in bleeding in the clopidogrel + ASA group (17.4%) vs. the placebo + ASA group (12.9%). The incidence of major bleeding was similar between groups (1.3% versus 1.1% for the clopidogrel + ASA and the placebo + ASA groups, respectively). This was consistent across subgroups of patients defined by baseline characteristics, and type of fibrinolytic or heparin therapy. The incidence of fatal bleeding (0.8% versus 0.6% in the clopidogrel + ASA and the placebo + ASA groups, respectively) and intracranial hemorrhage (0.5% versus 0.7% in the clopidogrel + ASA and the placebo + ASA groups, respectively) was low and similar in both groups.

In COMMIT, the overall rate of noncerebral major bleeding or cerebral bleeding was low and similar in both groups (0.6% versus 0.5% in the clopidogrel + ASA and the placebo + ASA groups, respectively).

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 and CLARITY, the number of patients with thrombocytopenia or neutropenia was similar in both groups.

Other clinically relevant adverse drug reactions pooled from CAPRIE, CURE, CLARITY and COMMIT 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 ($>1/10,000$, $<1/1,000$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Central and peripheral nervous system disorders:

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

Gastrointestinal system disorders

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

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).

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. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Blood and lymphatic system disorders:

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

Immune system disorders:

- Very rare: Anaphylactoid reactions, Serum sickness

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, Interstitial pneumonitis

Gastrointestinal disorders:

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

Hepato-biliary disorders

- Very rare: Acute liver failure, Hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders:

- Very rare: Angioedema, Bullous dermatitis (erythema multiforme, Stevens Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis), Rash erythematous, Urticaria, Eczema and Lichen planus

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders:

- Very rare: Arthralgia, Arthritis, Myalgia.

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

Overdose following clopidogrel administration may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. Appropriate therapy should be considered if bleedings are observed.

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

Pharmacotherapeutic 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 have been evaluated in 4 double-blind studies involving over 80,000 patients: the CAPRIE study, a comparison of clopidogrel to ASA, and the CURE, CLARITY and COMMIT studies comparing clopidogrel to placebo, both drugs given in combination with ASA and other standard therapy.

Recent myocardial infarction (MI), recent stroke or established peripheral arterial disease

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.

Acute coronary syndrome

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).

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 in 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).

In patients with acute ST-segment elevation MI, safety and efficacy of clopidogrel have been evaluated in 2 randomised, placebo-controlled, double-blind studies, CLARITY and COMMIT.

The CLARITY trial included 3,491 patients presenting within 12 hours of the onset of a ST elevation MI and planned for thrombolytic therapy. Patients received clopidogrel (300 mg loading dose, followed by 75 mg/day, n=1752) or placebo (n=1739), both in combination with ASA (150 to 325 mg as a loading dose, followed by 75 to 162 mg/day), a fibrinolytic agent and, when appropriate, heparin. The patients were followed for 30 days. The primary endpoint was the occurrence of the composite of an occluded infarct-related artery on the predischARGE angiogram, or death or recurrent MI before coronary angiography. For patients who did not undergo angiography, the primary endpoint was death or recurrent myocardial infarction by Day 8 or by hospital discharge. The patient population included 19.7% women and 29.2% patients ≥ 65 years. A total of 99.7% of patients received fibrinolytics (fibrin specific: 68.7%, non- fibrin specific: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% beta blockers, 54.7% ACE inhibitors and 63% statins.

Fifteen percent (15.0%) of patients in the clopidogrel group and 21.7% in the placebo group reached the primary endpoint, representing an absolute reduction of 6.7% and a 36 % odds reduction in favor of clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0.001$), mainly related to a reduction in occluded infarct-related arteries. This benefit was consistent across all prespecified subgroups including patients' age and gender, infarct location, and type of fibrinolytic or heparin used.

The 2x2 factorial design COMMIT trial included 45,852 patients presenting within 24 hours of the onset of the symptoms of suspected MI with supporting ECG abnormalities (i.e. ST elevation, ST depression or left bundle-branch block). Patients received clopidogrel (75 mg/day, n=22,961) or placebo (n=22,891), in combination with ASA (162 mg/day), for 28 days or until hospital discharge. The co-primary endpoints were death from any cause and the first occurrence of re-infarction, stroke or death. The population included 27.8% women, 58.4% patients ≥ 60 years (26% ≥ 70 years) and 54.5% patients who received fibrinolytics.

Clopidogrel significantly reduced the relative risk of death from any cause by 7% ($p = 0.029$), and the relative risk of the combination of re-infarction, stroke or death by 9% ($p = 0.002$), representing an absolute reduction of 0.5% and 0.9%, respectively. This benefit was consistent across age, gender and with or without fibrinolytics, and was observed as early as 24 hours.

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 non clinical 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

This medicinal product does not require any special storage conditions.
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 Special precautions for disposal

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

Date of first authorisation: 15 July 1998

Date of last renewal: 15 July 2003

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency (EMA) website: <http://www.ema.eu.int/>

欧州製品概要（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)。

主な賦形剤：マンニトール (E421)、ラクトース、二酸化チタン (E171)、赤色酸化鉄 (E172)。

全ての賦形剤のリストは、セクション 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 ヶ月以内）、または末梢動脈疾患の患者
- ・ 急性冠症候群の患者
 - － 非 ST 上昇急性冠症候群（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
 - － 血栓溶解療法が施行される ST 上昇急性心筋梗塞の患者における 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。

急性冠症候群の患者

- 非 ST 上昇急性冠症候群（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 ヶ月までの使用が裏付けられている。また、最大効果は 3 ヶ月に観察された。
- ST 上昇急性心筋梗塞患者には、ロ - ディングドーズで開始し、維持用量としてクロピドグレル 75 mg を ASA と併用して、血栓溶解薬とは併用あるいは併用せずに 1 日 1 回投与する。75 歳以上の患者ではローディングドーズを行わないことが望ましい。併用は症候が観察されたら可及的速やかに開始し、少なくとも 4 週間は継続すること。4 週間を超える ASA との併用のベネフィットは検討されていない（セクション 5.1 を参照）。

・小児等

小児での使用経験はない。

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な活動性出血の患者
- ・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、Cox-2 阻害剤を含む非ステロイド系抗炎症薬、ヘパリン、または GPIIb/IIIa 阻害薬投与中の患者には、慎重に使用すること。潜血などの出血徴候が、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であっても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 は死に至ることもあり、血漿交換などの治療・処置を直ちに行う必要がある。

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。

ガラクトース代謝不全、Lapp ラクトース欠損あるいはグルコース-ガラクトース吸収不全のような稀な先天性障害を有する患者には本剤を投与しないことが望ましい。

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ったが、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った。クロピドグレルと ASA 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 を参照）。

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った。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った。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+フィブリン特異的あるいは非特異的血栓溶解薬+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、血栓溶解薬+ヘパリン+ASA 併用時のそれとほぼ同率であった（セクション 4.8 を参照）。

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、Cox-2 阻害剤を含む 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 を参照）。

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った。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った。

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った。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った。

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っ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った。

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 望ましくない作用

臨床試験：

42000 例以上において（うち 9000 例以上が投与期間 1 年以上）、クロピドグレルの安全性が検討されている。CAPRIE 試験、CURE 試験、CLARITY 試験および COMMIT 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。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、忍容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忍容性は、年齢、性別、人種に関係なく ASA とほぼ同等であった。

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 ヶ月 [クロピドグレル：599/6259（9.6%）；プラセボ：413/6303（6.6%）]、1～3 ヶ月 [クロピドグレル：276/6123（4.5%）；プラセボ：144/6168（2.3%）]、3～6 ヶ月 [クロピドグレル：228/6037（3.8%）；プラセボ：99/6048（1.6%）]、6～9 ヶ月 [クロピドグレル：162/5005（3.2%）；プラセボ：74/4972（1.5%）]、9～12 ヶ月 [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。

CLARITY 試験では、出血はクロピドグレル+ASA（17.4%）とプラセボ+ASA（12.9%）であった。大出血は両群で同程度であった（クロピドグレル+ASA 1.3% vs. プラセボ+ASA 1.1%）。ベースライン特性で分類されたサブグループ間でも、血栓溶解薬の種類あるいはヘパリン併用の有無でも同様な傾向であった。致死性出血（クロピドグレル+ASA 0.8% vs. プラセボ+ASA 0.6%）および頭蓋内出血（クロピドグレル+ASA 0.5% vs. プラセボ+ASA 0.7%）は両群で同様に低かった。

COMMIT 試験では非頭蓋内大出血および頭蓋内出血の総和は両群で同様に低かった（クロピドグレル+ASA 0.6% vs. プラセボ+ASA 0.5%）。

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 試験および CLARITY 試験では、血小板減少症あるいは好中球減少症を伴った患者数は、両群ほぼ同程度であった。

CAPRIE 試験、CURE 試験、CLARITY 試験および COMMIT 試験で認められ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 をまとめて、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：やや頻繁に（common）（ $>1/100, <1/10$ ）；ときに（uncommon）（ $>1/1000, <1/100$ ）；まれに（rare）（ $>1/10000, <1/1000$ ）。各発現頻度群内では、重篤な順に副作用を記載した。

中枢・末梢神経系障害：

- ときに：頭痛、めまい、錯感覚
- まれに：眩暈

胃腸障害：

- やや頻繁に：下痢、腹痛、消化不良
- ときに：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、嘔吐、悪心、便秘、鼓腸

血小板・出血凝血障害：

- ときに：出血時間の延長、血小板減少

皮膚・皮膚付属器障害

- ときに：発疹およびそう痒

白血球・RES 障害：

- ときに：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 ヶ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（関節血腫、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+ASA 併用患者、またはクロピドグレル+ASA+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 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、“非常にまれに（very rare）”に当たる。“非常にまれに”は、 $<1/10000$ に相当する。各発現頻度群内では、重篤な順に副作用を記載した。

血液およびリンパ系障害：

- 非常にまれに：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 を参照）、重症血小板減少症（血小板数 $\leq 30 \times 10^9/L$ ）、無顆粒球症、顆粒球減少症、再生不良性貧血/汎血球減少症、貧血。

免疫系障害：

- 非常にまれに：アナフィラキシー様反応、血清病。

精神障害：

- 非常にまれに：錯乱、幻視。

神経系障害：

- 非常にまれに：味覚障害。

血管障害：

- 非常にまれに：血管炎、低血圧。

呼吸器、胸郭および縦隔障害：

- 非常にまれに：気管支痙攣、間質性肺炎。

胃腸障害：

- 非常にまれに：腭炎、大腸炎（潰瘍性またはリンパ球性大腸炎を含む）、口内炎。

肝胆道系障害：

- 非常にまれに：急性肝不全、肝炎。

皮膚および皮下組織障害：

- 非常にまれに：血管浮腫、水疱症皮膚炎（多形紅斑、SJS、TEN）、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：

- 非常にまれに：関節痛、関節炎、筋痛。

腎および尿路障害：

- 非常にまれに：糸球体腎炎。

全身障害および投与局所様態：

- 非常にまれに：発熱。

臨床検査：

- 非常にまれに：肝機能検査異常、血中クレアチニン上昇

4.9 過量投与

クロピドグレルの過量投与により凝固時間の延長および出血性合併症が起こるおそれがある。出血が認められた場合、適切な措置をとること。

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、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、80000 例以上の患者を含む 4 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、CLARITY 試験、COMMIT 試験：他の標準的治療との併用下、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。

最近発症した心筋梗塞、最近発症した脳卒中、末梢動脈疾患

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 ヶ月）、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、虚血性脳血管障害、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。

急性冠症候群

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 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効性は、ASA 投与量（75～325mg、1 日 1 回）と無関係であった。

ST 上昇急性心筋梗塞患者におけるクロピドグレルの有効性と安全性は、二つの無作為二重盲検プラセボ対照試験（CLARITY 試験および COMMIT 試験）で検討された。

CLARITY 試験では、血栓溶解療法を予定された発症後 12 時間以内の ST 上昇急性心筋梗塞患者 3491 例を対象とした。血栓溶解薬および必要に応じヘパリンの処置を受けた患者にクロピドグレル（300mg のローディングドーズおよび 75mg / 日の維持用量、n=1752）あるいはプラセボ（n=1739）に ASA（150mg～325mg のローディングドーズおよび 75mg / 日～162mg / 日の維持用量）を併用した。30 日間観察を行った。主エンドポイントは複合エンドポイント（退院前の血管造影における梗塞関連動脈の閉塞、死亡あるいは冠動脈造影前の再梗塞）の発現とした。冠動脈造影が施行できなかった患者では、死亡あるいは 8 日目または退院時の再梗塞の有無を主エンドポイントとした。女性患者は 19.7%、65 歳以上の患者は 29.2%であった。99.7%の患者が血栓溶解療法を施行され（フィブリン特異的溶解療法：68.7%、非フィブリン特異的溶解療法：31.1%）、89.5%がヘパリン、78.7%がベータ遮断剤、54.7%が ACE 阻害剤、63.%がスタチンを併用された。

主エンドポイントの発現率はクロピドグレル群では 15.0%、プラセボ群では 21.7%、絶対リスク低下は 6.7%、オッズ比は 36%であり（95%信頼区間：24、47%； $p<0.001$ ）、主に梗塞関連動脈の閉塞の減少によるものであった。このベネフィットは年齢、性、梗塞部位および血栓溶解薬の種類あるいはヘパリンの併用といったサブグループ間で差は認められなかった。

二元配置で行われた COMMIT 試験では心電図の異常（ST 上昇、ST 低下あるいは左脚ブロック）により心筋梗塞が疑われた発症 24 時間以内の 45852 例の患者を対象とした。患者は ASA（162mg / 日）と併用して、クロピドグレル（75mg / 日、n=22961）あるいはプラセボ（n=22891）を 28 日間あるいは退院までの間投与された。主複合エンドポイントは原因を問わない死亡および最初の再梗塞、脳梗塞あるいは死亡の発現とした。女性患者は 27.8%、60 歳以上の患者は 58.4%（70 歳以上は 26%）であり、54.5%の患者が血栓溶解薬を処置された。

クロピドグレルは原因を問わない死亡の相対リスクを 7%（ $p=0.029$ ）、再梗塞、脳梗塞あるいは死亡の複合エンドポイントの相対リスクを 9%（ $p=0.002$ ）、それぞれ有意に低下させた。絶対リスク低下はそれぞれ、0.5%および 0.9%であった。24 時間以内で観察されたこのベネフィットは年齢、性および血栓溶解薬の有無といったサブグループ間で差は認められなかった。

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、ラットおよびヒトでは、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孕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

初回製造承認日：1998 年 7 月 15 日

製造承認更新日：2003 年 7 月 15 日

10. 本文の改訂日

2006 年 9 月

企業中核データシート

[Redacted]

CLOPIDOGREL

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



サノフィ・アベンティス株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号

プラビックス錠

CTD 第一部

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)

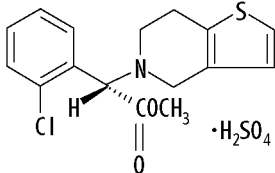
一般的名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)	塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
販売名	プラビックス®錠 25mg プラビックス®錠 75mg	
会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	
承認年月日	2006 年 1 月 23 日	
再評価年月 再審査年月	— —	
規制区分	指定医薬品、処方せん医薬品	
構造式		
剤形・含量	プラビックス錠 25mg (フィルムコーティング錠、1 錠中 クロピドグレル 25mg 含有) プラビックス錠 75mg (フィルムコーティング錠、1 錠中 クロピドグレル 75mg 含有)	
効能・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 ○経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞)	
効能・効果に関連する使用上の注意	○経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) の場合 PCI が適用予定の急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) 患者への投与は可能である。 冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCI を適用しない場合には、以後の投与は控えること。	

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	<p>○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合 通常、成人には、クロピドグレルとして 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。</p> <p>○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）の場合 通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75 mg を経口投与する。</p>	
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合</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）。 <p>○経皮的冠動脈形成術（PCI）の適用が考慮される急性冠症候群患者（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）における血管性イベントの抑制の場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アスピリン（81～100mg／日）と併用すること。 2. ステンント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。 	

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)

一般の名称	硫酸クロピドグレル (clopidogrel sulfate)	塩酸チクロピジン (ticlopidine hydrochloride)
警 告		

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)
禁 忌	<p>(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 	
原則禁忌		
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慎重に投与すること。なお、<u>虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合は、50mg 1 日 1 回投与などを考慮すること。</u></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 	

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－(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>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 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発現することがあるので、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]</p> <p>(2) 急性冠症候群 (不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞) を対象として本剤を適用するにあたっては、ローディングドーズ投与 (投与開始日に 300mg を投与すること) 及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[「臨床成績」の項参照]</p> <p>(3) 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14 日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。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。[「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照]</p> <p>(4) 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>(5) 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。</p> <p>(6) 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>(7) 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>	