

CTD 第一部 - 1.8 添付文書（案）  
プラビックス錠



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

1.8 添付文書（案）

---

---

\*\*2007年10月改訂（第5版）  
2006年6月改訂

日本標準商品分類番号

873399

貯法：湿気を避けて室温保存

使用期限：外箱に表示

指定医薬品、処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 抗血小板剤

# プラビックス錠25mg

# プラビックス錠75mg

## Plavix

硫酸クロピドグレル製剤

	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
承認番号	21800AMZ10009	21800AMZ10008
薬価収載	2006年4月	2006年4月
販売開始	2006年5月	2006年5月
効能追加	2007年10月	2007年10月
国際誕生	1997年11月	

\*\*

1007-01509 D0272209

sanofi aventis

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

プラビックス錠25mg：

1錠中にクロピドグレル25mg（硫酸クロピドグレルとして32.63mg）を含有する。

添加物として、無水乳糖、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、シヨ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、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、カルナバロウを含有する。

プラビックス錠75mg：

1錠中にクロピドグレル75mg（硫酸クロピドグレルとして97.88mg）を含有する。

添加物として、無水乳糖、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、シヨ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、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、カルナバロウを含有する。

#### 2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外形			性状
		表	裏	側面	
プラビックス錠25mg	フィルムコーティング錠				白色～ 微黄白色
	sa25	直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm) 6.8 約120 3.7			
プラビックス錠75mg	フィルムコーティング錠				白色～ 微黄白色
	sa75	直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm) 8.7 約269 4.9			

### \*\*【効能又は効果】

- 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）

### \*\* <効能又は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。

### \*\*【用法及び用量】

- 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。
- 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300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。

### \*\* <用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 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  
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）。
- 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  
1. アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。
- 2. スtent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。

### 【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慎重に投与すること。なお、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。
- (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

#### 2. 重要な基本的注意

- \*\* (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]
- \*\* (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]
- \*\* (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]

- (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]
- (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<sup>1)</sup>、併用する場合は十分注意すること。
- (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]
- (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]

### 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、アルテプラナーゼ等)	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

○基礎治療としてアスピリンを使用しない場合  
初回承認時までの調査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)、 $\gamma$ -GTP上昇5.1%(96例)、AST(GOT)上昇4.5%(84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。

○基礎治療としてアスピリンを使用した場合  
調査601例中報告された副作用(臨床検査値異常を含む)は48.3%(290例)で、主な症状は、皮下出血6.8%(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13.5%(81例)、AST(GOT)上昇11.3%(68例)、 $\gamma$ -GTP上昇8.0%(48例)等の肝機能障害、血小板減少1.7%(10例)等の血液障害であった。(効能追加承認時)

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、悪心・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、腹部血腫(0.1%未満)、後腹膜出血(頻度不明<sup>注1)</sup>)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、 $\gamma$ -GTP上昇、AST(GOT)上昇、黄疸、急性肝不全(頻度不明<sup>注1)</sup>)、肝炎(頻度不明<sup>注1)</sup>)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<sup>注1)</sup>)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、直ちに投与を中止し、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<sup>注1)</sup>)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

\* \* 注1)海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため頻度不明。

#### (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。

	国内の副作用発現頻度 (効能追加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 <sup>注2)</sup>
* * 血液	皮下出血、貧血、紫斑(病)、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、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、好酸球増多、血小板減少	月経過多、口腔内出血、術中出血、処置後出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病
* * 肝臓	Al-P上昇、LDH上昇、血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆嚢炎	
* * 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、食欲不振	耳下腺痛、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、口渴、腸管虚血、消化不良	大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、痔炎
* * 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	血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl下降、Na上昇、Na下降、K下降、血中尿酸上昇	
* * 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、斑状丘疹性皮膚炎、血管浮腫、気管支痙攣
* * 皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮膚炎、扁平苔癬

	国内の副作用発現頻度 〔効能追加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 <sup>注2)</sup>
** 感覚器	眼充血	眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常	
** 精神神経系	頭痛、めまい、高血圧、しびれ	意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、不眠症、流涙、意識障害、筋骨格硬直(肩こり、手指硬直)、気分変動	
** 循環器	頻脈、心電図異常	胸痛、浮腫、不整脈、脈拍数低下、徐脈、動悸	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、腎機能障害、尿路感染	糸球体症
** 呼吸器	咳	間質性肺炎、胸水、痰、気管支肺炎	
** その他	ほてり、関節炎、発熱、異常感(浮遊感、気分不良)	多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP上昇	筋痛、関節痛

注2) 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)妊婦又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

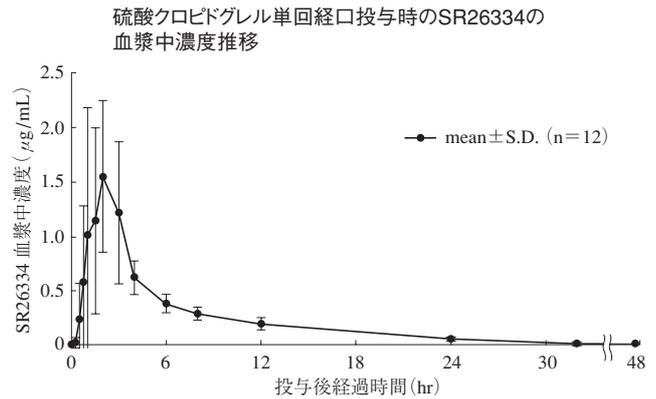
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

## 【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化代謝物である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、活性化代謝物H4が生成される<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。



### 硫酸クロピドグレル単回経口投与時のSR26334の薬物動態パラメータ

t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (μg·hr/mL)
1.9±0.8	2.29±0.46	6.9±0.9	8.46±1.36

(mean±S.D., n=12)

t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、t<sub>1/2</sub>: 半減期  
AUC<sub>0-48</sub>: 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与するチトクロームP450分子種は、主にCYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6である<sup>4,5)</sup>(*in vitro*)。また、SR26334はCYP2C9を阻害する<sup>6)</sup>(*in vitro*)。

## 2. 分布

### 参考(動物実験)

ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

## 3. 排泄

### 参考(海外データ)

健康成人に<sup>14</sup>C-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<sup>9)</sup>。

## 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<sub>max</sub>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<sup>10)</sup>。

## 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(5~15mL/分)と中等度(30~60mL/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<sup>11)</sup>。

## 【臨床成績】

### 1. 国内での臨床成績

#### (1)虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)

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)についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行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、チクロピジン塩酸塩2.6%(15/578例)に対し本剤3.0%(17/573例)であり、本剤がチクロピジン塩酸塩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、チクロピジン塩酸塩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)<sup>12)</sup>。

\*\* (2)急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞)、非ST上昇急性冠症候群患者を対象に、アスピリン81~100mg/日を基礎薬とし、硫酸クロピドグレル(クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日)についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験(799例)にお



ける有効性イベント（死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行）の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.52%（38/399例）に対し本剤10.25%（41/400例）であり、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された（群間差点推定値-0.73%〔両側95%信頼区間：-4.87, 3.41〕）。一方、副作用発現率は、チクロピジン塩酸塩55.3%（219/396例）に対し本剤44.9%（178/396例）と本剤で低かった（群間差点推定値10.35%〔両側95%信頼区間：3.43, 17.28〕）。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害および投与中止に至った副作用の発現率の総計は、チクロピジン塩酸塩29.57%（118/399例）に対し本剤が24.25%（97/400例）であり、冠動脈バイパス術施行の有無を考慮した検定では本剤が有意に低かった（ $p=0.0358$ ）。出血性イベント（有害事象）の発現率は本剤で7.75%（31/400例）、チクロピジン塩酸塩で5.01%（20/399例）（Pearson's  $\chi^2$ 検定： $p=0.1135$ ）であり、出血性イベント（副作用）の発現率は本剤で2.00%（8/400例）、チクロピジン塩酸塩で2.01%（8/399例）（Pearson's  $\chi^2$ 検定： $p=0.9960$ ）であった。また、投与開始1～7日目に発現した出血性イベント（有害事象）は本剤で3.50%（14/400例）、チクロピジン塩酸塩で3.01%（12/399例）であった。重大な出血の発現率は、チクロピジン塩酸塩における冠動脈バイパス術非施行例では2.62%（10/382例）、冠動脈バイパス術施行例では70.59%（12/17例）であったのに対し、本剤ではそれぞれ1.88%（7/373例）、59.26%（16/27例）であった。また、本剤の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は、冠動脈バイパス術施行前の休業期間が7日以上症例では3/7例（42.9%）であったのに対し、同7日未満の症例では13/20例（65.0%）であった。<sup>13)</sup>

## 2. 海外での臨床成績

### (1) 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）

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）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（ $p=0.640$ ）<sup>14)</sup>。

### \*\* (2) 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）

非ST上昇急性冠症候群患者12,562例を対象とした二重盲検比較試験（CURE）で、アスピリン75～325mg/日を基礎薬とし、硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてプラセボを対照に、血管性事故（心血管死、心筋梗塞および脳卒中）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は19.6%の相対リスク減少効果を有することが示された（ $p<0.001$ ）。また、血管性事故（心血管死、心筋梗塞、脳卒中および治療抵抗性虚血）発症のリスク減少効果についても、本剤は13.7%の相対リスク減少効果を有することが示された（ $p<0.001$ ）。なお、生命を脅かす出血の発現率には両群間に差は認められなかった（ $p=0.1251$ ）<sup>15)</sup>。

## 【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<sup>16)</sup>。

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。

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<sup>17)</sup>。

健康成人10例を対象に、クロピドグレルのローディングドーズ（初回投与300mg、翌日以降は75mgを1日1回5日間反復経口投与）と非ローディングドーズ（75mgを1日1回6日間反復経口投与）の用法・用量でのクロスオーバー法による投与を行い、血小板凝集抑制作用について検討した。その結果、ローディングドーズ群は、非ローディングドーズ群に比べ、初回投与後2時間から血小板凝集抑制作用（血小板活性化の抑制）を示した。300mgのローディングドーズにより、投与初日の血小板凝集抑制率は約30～40%を示し、薬力学/薬理作用的に定常状態と考えられる血小板凝集抑制率のレベルに投与初日より達していたが、ローディングドーズをしない場合では投与初日の血小板凝集抑制率は約15%であった<sup>18)</sup>。

### \*\* 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）<sup>19)</sup>、動脈シャントモデル（ラット）<sup>20)</sup>、冠動脈周期的血流減少モデル（イヌ）<sup>21)</sup>、頸動脈バルーン内皮傷害モデル（ウサギ）<sup>22)</sup>、ステント留置動脈シャントモデル（ウサギ）<sup>22)</sup>において血栓形成を抑制し、中大脳動脈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。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

## 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P2Y<sub>12</sub><sup>23)</sup>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<sup>24)</sup>。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<sup>16)</sup>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見解】

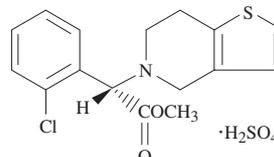
一般名：硫酸クロピドグレル（clopidogrel sulfate）[JAN]

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

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：419.90

構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)又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】

ブラビックス錠25mg：

140錠 [14錠(PTP)×10]、500錠 [10錠(PTP)×50]、500錠(バラ)、700錠 [14錠(PTP)×50]

ブラビックス錠75mg：

140錠 [14錠(PTP)×10]、500錠 [10錠(PTP)×50]、500錠(バラ)、700錠 [14錠(PTP)×50]

## 【主要文献】

- 1) Diener, H. C., et al. : Lancet, **364**, 331, 2004
- 2), 3) 社内資料
- 4) Savi, P., et al. : Thromb. Haemost., **72**, 313, 1994
- 5)～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) 社内資料
- \*\* 15) 社内資料
- 16) Holmsen, H. : Eur. J. Clin. Invest., **24**(Suppl 1), 3, 1994
- 17) 社内資料
- \*\* 18) 社内資料
- 19) Umemura, K., et al. : Thromb. Res., **80**, 209, 1995
- 20) 社内資料
- 21) Yao, S. K., et al. : Circ. Res., **70**, 39, 1992
- \*\* 22) Herbert, J. M., et al. : Thromb. Haemost., **80**, 512, 1998
- 23) Hollopeter, G., et al. : Nature, **409**, 202, 2001
- 24) Savi, P., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., **283**, 379, 2001

## 【文献請求先】

サノフィ・アベンティス株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

**サノフィ・アベンティス株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

## 添付文書（案）の「効能又は効果」、 「用法及び用量」の設定根拠

### 1. 「効能又は効果」設定根拠

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）

非 ST 上昇急性冠症候群は急性心筋梗塞や心臓突然死などの虚血性イベントへ移行するリスクが高い病態であり<sup>1)2)</sup>、病態生理学的には血小板が重要な役割を果たしていることから、抗血小板薬は非 ST 上昇急性冠症候群に対し論理的な治療法と考えられる。

非 ST 上昇急性冠症候群を対象とした海外臨床試験(CURE)ではアスピリンとクロピドグレルの併用群がアスピリン単独群と比較し有意に心血管死、心筋梗塞、脳卒中から構成される有効性イベントを抑制することを証明している（2.7.6.2.11.5 参照）。本成績に基づき海外では非 ST 上昇急性冠症候群に対しアスピリンとクロピドグレルの使用が推奨されている<sup>3)4)</sup>。

一方、本邦では非 ST 上昇急性冠症候群に対して欧米に比べて侵襲的治療、特に冠動脈内ステント留置を含む経皮的冠動脈形成術の施行が積極的に行なわれており、その際の血栓性閉塞の予防を目的にアスピリンとチクロピジンの併用が汎用されている。しかしながら、チクロピジンには血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝機能障害などの重大な副作用が発症することから（添付資料 5.4-2）、アスピリンを基礎治療としたチクロピジンとの二重盲検比較試験、引き続きクロピドグレルの長期投与試験を実施し、非 ST 上昇急性冠症候群に対する本剤の短期的および長期的な臨床上的有効性を検討した。

第 相臨床試験(DV7314-26)では経皮的冠動脈形成術を施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症および非 ST 上昇心筋梗塞）を対象とし、クロピドグレル（初回量 300mg、維持量 75mg/日）またはチクロピジン（200mg/日）を 28 日間投与した。28 日間投与における有効性イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行）の発現率はクロピドグレル(PIII)群 10.25%（41/400 例）、チクロピジン(PIII)群 9.52%（38/399 例）、その群間差点推定値（TIC 群 - CLOP 群）は、-0.73%〔両側 95%信頼区間：-4.87, 3.41〕であり、クロピドグレルの効果はチクロピジンと同程度であると考えられた（2.5.4.3.3 参照）。

第 相臨床試験(DV7314-26)から引き続き参加同意が得られた患者を対象にクロピドグレル 75mg/日を 24 週間投与する長期投与試験(DV7314-27)を実施した。第 相臨床試験(DV7314-26)の開始日を基点とした本剤 28 週間投与による有効性イベント発現率は 12.25%（49/400 例）であった。長期投与試験(DV7314-27)移行後の有効性イベント発現率は 4.61%（10/217 例）であり、第 相臨床試験(DV7314-26)期間中と比較して低かった。また、第 相臨床試験(DV7314-26)の開始日

を基点としたクロピドグレル(LTS)群の Kaplan-Meier 曲線は第 相臨床試験(DV7314-26)中の開始 7日目まで上昇し、その後は安定した推移を示した (図 1.8-1) (2.5.4.3.3 参照)。

非 ST 上昇急性冠症候群を対象として 3~12 ヶ月投与を行った海外臨床試験(CURE)では、クロピドグレル群の有効性イベント (second co-primary outcome : 心血管死、心筋梗塞、脳卒中あるいは治療抵抗性虚血) の発現率がプラセボ群と比較して有意に低いことが示された (Log-rank 検定、 $p=0.00052$ )。また、海外臨床試験(CURE)の 1~210 日目までのデータと第 相臨床試験(DV7314-26)の開始日を基点としたクロピドグレル(LTS)群とを比較した結果、両試験の有効性イベント発現率は同程度であり、Kaplan-Meier 曲線も同様の傾向を示した (図 1.8-2) (2.5.4.3.3 参照)。

以上のことから、本剤の「効能又は効果」(案)を前記のように設定した。

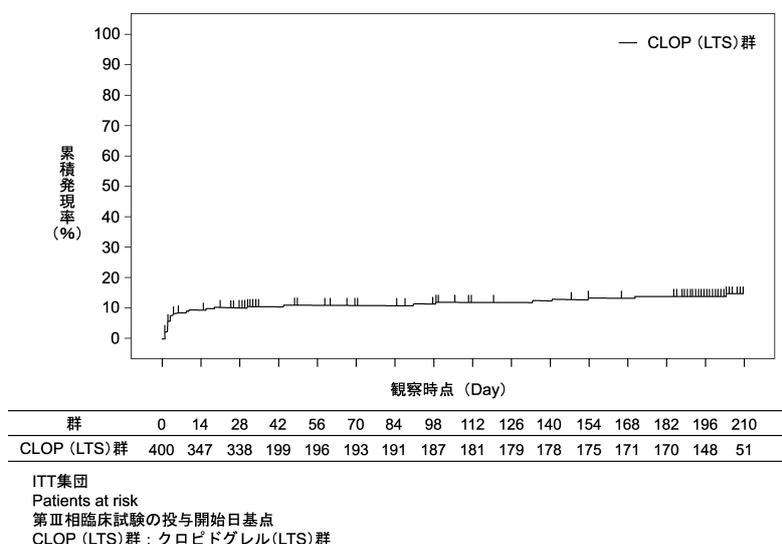


図 1.8- 1 有効性イベントの累積発現率 (Kaplan-Meier 曲線) / 長期投与試験(DV7314-27)

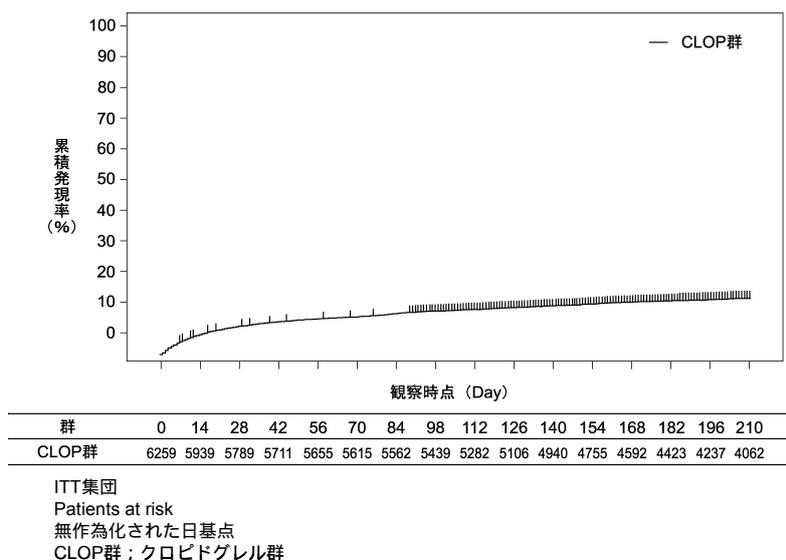


図 1.8- 2 有効性イベントの累積発現率 (Kaplan-Meier 曲線) / 海外臨床試験(CURE;1~210 日目)

## 2. 「用法及び用量」設定根拠

通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与する。

### 2.1 用量の設定根拠について

#### 2.1.1 初回量 300mg の設定根拠

今回の効能追加の対象である非 ST 上昇急性冠症候群は、発症後初期は不安定で生命の危険を伴う状態になるため、血管性イベントを早期に抑制することは、当該患者において非常に重要である。

国内ではクロピドグレル 25mg、50mg、100mg、200mg、400mg を用いて、第 相臨床試験 (DV7314-01) を実施した。その結果、200mg まで血小板凝集抑制率は投与量の増加とともに上昇し、400mg まで忍容性が認められた。400mg 投与で出血時間の基準値からの延長が認められたが、その他、臨床的に特に問題となる所見は認められなかった（既提出資料 5.3.3.1-1）。

一方、海外では健康成人男子を対象にクロピドグレル 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg およびプラセボを単回投与したときの血小板凝集抑制率および出血時間を検討する海外臨床試験 (P1062) を実施し、100 ~ 400 mg 投与範囲で用量相関的かつ有意な血小板凝集の抑制が認められた。また、400 mg および 600 mg の投与後 2 時間の血小板凝集抑制率は同程度で約 40% であり、その抑制作用は投与後 24 時間においても認められた。なお、400 mg および 600 mg 投与時の出血時間は、投与前に比しそれぞれ 1.69 および 1.70 倍延長していた（2.7.2.2.2.1 参照）。

また、健康成人を対象に初回量 1 回 75 ~ 375 mg（維持量 75mg の 1 ~ 5 倍量）、投与 2 日目以降（2 ~ 5 日目または 2 ~ 10 日目）維持量として 1 回 75mg を 1 日 1 回反復投与したときの血小板凝集抑制率を検討する海外臨床試験 (P1891、P1714) を実施した。その結果、初回量として 300 mg または 375 mg を投与することによって、投与初日から、血小板凝集に対する抑制作用が速やかに発揮されることが示された（2.7.2.2.2.4 参照）。

そこで、国内においても初回量は 300mg が適切であると考えられ、その臨床薬理的な効果を日本人で検討した。

健康成人を対象に、本剤のローディングドーズ群（初回量 300mg、投与 2 日目以降維持量として 1 回 75mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与）または非ローディングドーズ群（1 回 75mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与）の血小板凝集抑制率をクロスオーバー法にて検討する臨床薬理試験 (DV7314-15) を実施した。その結果、ローディングドーズ群の初回投与 2 時間後の血小板凝集抑制率は非ローディングドーズ群に比較して有意な抑制を示した（ $p=0.010$ ）。出血時間に関してはローディングドーズ群 10 例中 8 例に、非ローディングドーズ群では 10 例中 5 例で延長が認められたが、その他、臨床的に特に問題となる事象は認められなかった（2.7.2.2.1.2 参照）。

一方、非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象とした海外臨床試験(CURE)ではクロピドグレル 300mg のローディングドーズによる投与後早期の臨床効果が明らかになった（添付資料 5.3.5.1-3）。また、冠動脈内ステント留置成功患者を対象とした海外臨床試験(CLASSICS)では、本剤の 300mg ローディングドーズ群、非ローディングドーズ群およびチクロピジン群における安全性の比較を行い、本剤の初回量 300mg の忍容性が確認された（2.5.5.3.1 参照）。

以上の成績から、第 相臨床試験(DV7314-26)の用法・用量はローディングドーズを用いる用法・用量（初回量 300mg、維持量 75mg1 日 1 回投与）が妥当であると判断した。

経皮的冠動脈形成術を施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群を対象にチクロピジンを対照とした第 相臨床試験(DV7314-26)における本剤の有効性は、「1. 効能又は効果設定根拠」に記載の通りチクロピジンと同程度であった。

安全性については、投与開始 28 日目までに認められたクロピドグレル(P )群の安全性イベント発現率は 24.25%（97/400 例）で、対照薬としたチクロピジン(P )群 29.57%（118/399 例）よりも低かったが、チクロピジンに対する優越性は認められなかった（ $p=0.0898$ ）（2.5.5.3.1 参照）。また、ローディングドーズが影響を及ぼす可能性のある投与開始直後の数日間における安全性イベント発現率およびその項目別の発現状況について検討を行なったが、本剤のローディングドーズによる影響は少ないと考えられた（2.7.4.1.1.3.1 参照）。出血性イベント（有害事象）発現率は、クロピドグレル(PIII)群 7.75%（31/400 例）、チクロピジン(PIII)群 5.01%（20/399 例）であり有意差は見られず（Pearson's  $\chi^2$  検定、 $p=0.1135$ ）、因果関係が否定できない出血性イベント（副作用）の発現率は、クロピドグレル(PIII)群 2.00%（8/400 例）、チクロピジン(PIII)群 2.01%（8/399 例）と同程度であった（Pearson's  $\chi^2$  検定、 $p=0.9960$ ）（2.5.5.3.2 参照）。有害事象発現率は、クロピドグレル(PIII)群 88.9%（352/396 例）、チクロピジン(PIII)群 92.2%（365/396 例）であった。また、副作用発現率はクロピドグレル(PIII)群 44.9%（178/396 例）、チクロピジン(PIII)群 55.3%（219/396 例）で、群間差点推定値（TIC 群 - CLOP 群）は 10.35%〔両側 95%信頼区間：3.43, 17.28〕で信頼区間は 0 を含まず、クロピドグレル(PIII)群の副作用発現率はチクロピジン(PIII)群に比べて低かった（2.5.5.4 参照）。以上の結果から、本剤 300mg のローディングドーズを用いてもチクロピジンと比べて安全性に関わる事象が大きく増加することはないことが確認された。

これらの成績に基づき、本剤の初回量としては 300mg が適切であると判断した。

## 2.1.2 維持量 75mg の設定根拠

国内では心臓血管外科（受診）患者を対象としクロピドグレル 10mg、25mg、50mg または 75mg を 1 日 1 回 4 週間投与した際の至適用量を検討する臨床薬理試験(DV7314-12)を実施した。その結果、75 mg 投与群の投与 2 週間後および 4 週間後における ADP 5 $\mu$ M 惹起血小板凝集の抑制率（平均値）は、それぞれ 40.35%および 29.20 %であった（10 mg 投与群：12.00%および 22.76%、

25 mg 投与群：12.20%および 16.37%、50 mg 投与群：34.12%および 37.06%)。投与 2 週後では用量依存的な血小板凝集抑制作用が認められ (Jonckheere 検定、 $p=0.001$ )、75 mg 投与群における血小板凝集抑制作用は、10 mg 投与群に比べ有意な増大を示した (Dunnett 検定、 $p=0.013$ )。なお、投与 4 週後では、用量依存的な抑制作用は認められず、用量間の対比較でも有意な差は認められなかった。安全性評価において用量依存的な出血時間の延長は認められず、また、安全性について用量群間に特筆すべき差も認められなかったことから、心臓血管外科 (受診) 患者における至適用量として 75 mg/日が適当と考えられた (2.7.2.2.1.1 参照)。

一方、海外では動脈硬化性疾患患者を対象としクロピドグレル 10mg、25mg、50mg、75mg、100mg およびチクロピジン 500mg を用いた臨床薬理試験(P1404)を実施し、投与 7 日目および投与 28 日目のいずれにおいても用量に応じた血小板凝集抑制率の増加が認められ、75mg でその効果はプラトーに達した (2.7.6.2.7.3 参照)。

また、上記 2 試験のクロピドグレル 75mg の ADP 5  $\mu$ M 惹起血小板凝集抑制率について比較を行ったところ、投与 28 日目の血小板凝集抑制率は国内試験と海外試験で同程度であった。したがって、本邦の循環器疾患においても本剤 75mg 投与により海外と同程度の臨床効果が期待できると考えられた。

なお、脳梗塞症を対象としてクロピドグレルの臨床推奨用量を推定するために実施した臨床薬理試験(DV7314-24)では、クロピドグレル 10mg、37.5mg または 75mg を投与したときの血小板凝集抑制率は用量依存的であり (既提出資料 5.3.5.1-2)、またクロピドグレル 75mg はチクロピジン 200mg に最も近い血小板凝集抑制率を示した (2.7.2.3.1 参照)。

これらの成績に基づいて、第 相臨床試験では本剤の維持量として 75mg/日を選択し、チクロピジン 200mg を対照として試験を実施した。

その結果、有効性については「1. 効能又は効果設定根拠」に記載の通りチクロピジンと同程度であった。

安全性については、「2.1.1 初回量 300mg の設定根拠」に記載した通り、チクロピジンに対する優越性は認められていないが、安全性イベントに非常に強い影響を及ぼしていることが示唆された「初回 CAG に基づく CABG」の影響を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による群間比較をしたところ、クロピドグレル(P )群はチクロピジン(P )群と比べて安全性イベントの発現率が低いことが示された ( $p=0.0358$ ) (2.5.5.3.1 参照)。特に、安全性イベントのうち肝機能検査値異常については、投与開始 22~35 日目ではチクロピジン群の発現率に比べてクロピドグレル群の発現率は低いことが示唆された。また、「2.1.1 初回量 300mg の設定根拠」に記載した通り、副作用の発現率はクロピドグレル群のほうが低く、有害事象の発現率および出血性イベント発現率は、チクロピジン群と有意な差はなかった。

血液障害に関しては、白血球数減少と好中球数減少のクロピドグレル(P )群の有害事象および副作用発現率がチクロピジン(P )群よりもやや低く、また血小板数減少の有害事象および副作用発現率は両群に大きな違いはなかった。なお、投与開始 28~35 日目の好中球数減少のクロピドグレル(P )群の有害事象および副作用発現件数は、チクロピジン(P )群よりも少なかった。

肝機能障害に関しては、血中ビリルビン増加を除き、クロピドグレル(P )群の有害事象および副作用発現率はチクロピジン(P )群よりも低く、特に投与開始 28～35 日目における -グルタミルトランスフェラーゼ増加および血中アルカリフォスファターゼ増加についてクロピドグレル(P )群の肝機能障害の発現頻度はチクロピジン(P )群に比べて低かった。

出血に関しては、有害事象で最も発現率の高い尿中血陽性の投与開始 27 日目までの有害事象および副作用発現率は両群で同様であったが、投与開始 28～35 日目におけるチクロピジン(P )群の有害事象および副作用発現率はクロピドグレル(P )群よりも高い発現率であった (2.7.4.2.1.4.1 参照)。

さらに、出血性イベント (有害事象)、出血性イベント (副作用) の発現率を発現時期別に検討したところ、クロピドグレル(P )群とチクロピジン(P )群に大きな違いは認められなかった (2.7.4.2.1.4.2 参照)。

一方、長期投与試験(DV7314-27)では、有効性については、「1. 効能又は効果設定根拠」に示した通り、その効果は長期に渡り持続することが確認された。

また、安全性については、クロピドグレルを 28 週間投与した時の安全性イベント発現率は 30.50% (122/400 例)、長期投与試験(DV7314-27)移行後 (24 週間) は 17.05% (37/217 例) であった。第 相臨床試験(DV7314-26)の 24.25% (97/400 例) に比べて長期投与試験(DV7314-27)移行後の安全性イベントの発現率は低く、投与期間を考慮した人年法に基づく検討でも長期投与試験(DV7314-27)移行後の安全性イベントの発現率は低かった (2.5.5.3.1 参照)。本剤を 28 週間投与した時の出血性イベント (有害事象) 発現率、出血性イベント (副作用) 発現率はそれぞれ 9.50% (38/400 例)、3.75% (15/400 例) であり、長期投与試験(DV7314-27)移行後は 3.69% (8/217 例)、3.23% (7/217 例) であった。第 相臨床試験(DV7314-26)の 7.75% (31/400 例)、2.00% (8/400 例) と比べて大きな違いは見られなかったが、投与期間を考慮した人年法に基づく検討では長期投与試験(DV7314-27)移行後の出血性イベントの発現率は明らかに低かった。また、投与期間を考慮した人年法に基づき海外臨床試験(CURE)と比較した検討でも両試験の出血性イベントの発現率は同様に極めて低いことが示唆された (2.5.5.3.2 参照)。本剤を 28 週間投与した時の有害事象、副作用の発現率はそれぞれ 93.2% (369/396 例)、53.5% (212/396 例)、長期投与試験(DV7314-27)移行後は 87.6% (190/217 例)、40.6% (88/217 例) であった。第 相臨床試験(DV7314-26)の 88.9% (352/396 例)、44.9% (178/396 例) と比べて大きな違いは見られなかったが、投与期間を考慮した人年法に基づく検討では長期投与試験(DV7314-27)移行後の有害事象、副作用の発現率は明らかに低かった。また、本剤の長期投与が問題となる遅発性の新たな有害事象、副作用の発現や発現率の上昇は認められなかった (2.5.5.4、2.5.5.5 参照)。以上、長期投与試験(DV7314-27)移行後に観察された安全性イベント、出血性イベント (有害事象および副作用)、有害事象および副作用の発現率は第 相臨床試験中(DV7314-26)と比べて低く、長期投与に伴う遅発性の新たな事象や発現率の上昇は認められず、本剤の長期投与時の安全性が確認された。

なお、75歳以上の後期高齢者や50kg未満の低体重患者について層別集計を行ったが、出血性イベント（副作用）のリスクが高くなるような傾向は認められなかった（2.7.4.5.1参照）。

これらの成績に基づき、本剤の維持量としては75mgが適切であると判断した。

#### 参考文献

- 1) Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. Lancet 1998; 352: 507-14. [添付資料 5.4-8]
- 2) 中村 正人. ガイドラインに示された非 ST 上昇型急性冠症候群への治療戦略. 山口 徹 編集. 急性冠症候群の臨床. 東京: 中山書店; 2005. p.205-12. [添付資料 5.4-9]
- 3) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - 2002: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). Circulation 2002; 106(14): 1893-900. [添付資料 5.4-11]
- 4) Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention - summary report. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI writing committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). Circulation 2006 Jan 3; 113(1): 156-75. [添付資料 5.4-12]

## 添付文書（案）の「使用上の注意」設定根拠

2006年6月改訂（第4版）添付文書より追加・変更した部分について下線を付して示した。

### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

[設定根拠]

変更なし

### < 効能又は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。

[設定根拠]

本剤の「効能又は効果」は PCI が適用される急性冠症候群患者であるが、本剤は PCI の適用が確定する前から十分な抗血小板作用が得られていることが望ましいことから、PCI が適用予定の患者へも使用が可能である旨の注意喚起を行った。また、冠動脈造影後、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択された場合の日本人における安全性及び有効性が十分に確立していないことから、以後の投与は控えるよう注意喚起を行った。

### < 用法及び用量に関連する使用上の注意 >

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  
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）。  
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  
1. アスピリン（81~100mg / 日）と併用すること。  
2. ステ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。

[設定根拠]

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

変更なし

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

1. 追加効能のための国内治験において全例でアスピリン（81~100mg / 日）を基礎治療薬として併用していたことにより設定した。
2. 本剤はステント留置患者に使用されることがあるので、ステントの添付文書に記載されている併用薬剤の適正使用に関する情報を必ず参照するよう注意喚起した。

## 【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慎重に投与すること。なお、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。

- (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

[設定根拠]

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）の場合では、「用法及び用量」において適宜減量が設定されていないために、記載整備した。

### 2. 重要な基本的注意

- (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 ヶ月間は、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) 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 - ディングド - 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]
- (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]

- (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]
- (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<sup>1)</sup>、併用する場合は十分注意すること。
- (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]
- (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]

[設定根拠]

- (1)国内市販後でこれらの重大な副作用が報告されたことから、「類薬で」との記載を削除した。
- (2)急性冠症候群を対象とした場合には、ロ・ディングド・ズ投与が行われること及びアスピリンと併用されることから、血小板凝集抑制作用が早期に発現あるいは増強されて出血のリスクが高まる可能性があるため、本剤を適用するにあたってはその可否を判断する際にこれらのリスクを十分考慮するよう注意喚起した。
- (3)急性冠症候群を対象とした場合、冠動脈造影後の比較的早い時期に CABG が施行される場合があり、14 日以上 of 休薬期間が臨床的に困難な場合も多いと予想されるので「望ましい」とした。ただし、十分な休薬期間がとれない場合、重大な出血の危険性が高まる可能性があるため、十分考慮するよう注意喚起した。
- (4)～(7)変更なし

### 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、アルテプラナーゼ等）	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。

[設定根拠]

変更なし

## 4. 副作用

### 副作用発生状況の概要

#### 基礎治療としてアスピリンを使用しない場合

初回承認時までの調査 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)、 $\gamma$ -GTP 上昇 5.1% (96 例)、AST (GOT) 上昇 4.5% (84 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。

#### 基礎治療としてアスピリンを使用した場合

調査 601 例中報告された副作用 (臨床検査値異常を含む) は 48.3% (290 例) で、主な症状は、皮下出血 6.8% (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 13.5% (81 例)、AST (GOT) 上昇 11.3% (68 例)、 $\gamma$ -GTP 上昇 8.0% (48 例) 等の肝機能障害、血小板減少 1.7% (10 例) 等の血液障害であった。(効能追加承認時)

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。

[設定根拠]

基礎治療としてアスピリンを使用しない場合

効能追加のための国内臨床試験で AST (GOT) 上昇の発現頻度が 5% 以上であったため、「その他の副作用」の表から本項に移した。

基礎治療としてアスピリンを使用した場合

効能追加のための国内試験の集計 (601 例) に基づき記載した。

### (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、悪心・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、腹部血腫 (0.1% 未満)、後腹膜出血 (頻度不明<sup>注1</sup>) 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、 $\gamma$ -GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、黄疸、急性肝不全 (頻度不明<sup>注1</sup>)、肝炎 (頻度不明<sup>注1</sup>) 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<sup>注1</sup>) 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、直ちに投与を中止し、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<sup>注1）</sup>）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。

無顆粒球症

再生不良性貧血を含む汎血球減少症

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

注 1）海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため頻度不明。

[設定根拠]

腹部血腫が 1 例、効能追加のための国内臨床試験にてみられたため追記した。また、重要な基本的注意(1)から「類薬で」との記載を削除したことに伴い、頻度不明の注釈を改め、追記した。

## (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 ヶ月以内に発現していることから、投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。

[設定根拠]

重要な基本的注意(1)において、「類薬で」との記載を削除したことに伴い本項についても削除した。

## (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。

	国内の副作用発現頻度 〔効能追加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 <sup>注2)</sup>
血液	貧血、紫斑（病）、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、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、好酸球増多、血小板減少	月経過多、口腔内出血、術中出血、処置後出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病
肝臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆嚢炎	
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、食欲不振	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、口渇、腸管虚血、消化不良	大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、膵炎

	国内の副作用発現頻度 〔効能追加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 <sup>注2)</sup>
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	血糖上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降、K 下降、 <u>血中尿酸上昇</u>	
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、斑状丘疹性皮膚疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮膚		<u>脱毛、皮膚乾燥</u>	水疱性皮膚疹、扁平苔癬
感覚器	<u>眼充血</u>	眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、 <u>結膜炎、味覚異常</u>	
精神神経系	頭痛、めまい、高血圧、しびれ	意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、不眠症、流涙、 <u>意識障害、筋骨格硬直 (肩こり、手指硬直)、気分変動</u>	
循環器	頻脈、心電図異常	胸痛、浮腫、不整脈、脈拍数低下、 <u>徐脈、動悸</u>	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、 <u>腎機能障害、尿路感染</u>	糸球体症
呼吸器	咳	間質性肺炎、胸水、痰、 <u>気管支肺炎</u>	
その他	ほてり、関節炎、発熱、 <u>異常感 (浮遊感、気分不良)</u>	多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、 <u>多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP 上昇</u>	筋痛、関節痛

注2) 海外において認められた副作用のため頻度不明。

[設定根拠]

初回及び効能追加承認時までの国内の第 Ⅰ相、第 Ⅱ相臨床試験の 2,482 例で認められた副作用および企業中核安全性情報 (CCSI) に基づき記載した。また、重大な副作用に「注 1)」を追記したため「注 2)」と改めた。

## 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。

[設定根拠]

変更なし

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又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。]

[設定根拠]

変更なし

## 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。]

[設定根拠]

変更なし

## 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。

[設定根拠]

変更なし

## 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）。

[設定根拠]

変更なし



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

#### 1.9 一般的名称に係る文書

---

## 1.9.1 一般的名称に係る文書

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)- (o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c] pyridine-5(4H)-acetate



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

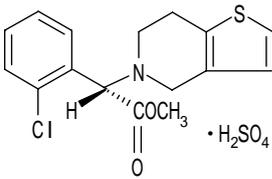
### CTD 第一部

#### 1.10 毒薬・劇薬等指定審査資料のまとめ

---

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

[ 現行 ]

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	劇薬		指定		要指示
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)				

CTD 第一部 - 1.10 毒薬・劇薬等指定審査資料のまとめ  
 プラビックス錠

毒性	急性毒性 LD <sub>50</sub>					
	動物種	投与方法	投与期間	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)		
	マウス	経口 静脈	単回、14日間観察	2603,	2379	
	ラット	経口 静脈	単回、14日間観察	161,	155	
				2423,	1914	
				113,	108	
	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	25	血小板増加、Na 増加、Cl 増加、軽度肝細胞肥大
	ヒヒ	経口	3カ月	25 100 400	100 (雄) 25 (雌)	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	26.8	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
	ヒヒ	経口	1年間	20 65 200	65	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%)	-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・アベンティス株式会社：製造販売					

[ 追加 ]

化学名・別名																													
構造式																													
効能・効果	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																												
用法・用量	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。																												
劇薬などの指定	劇薬		指定		要指示																								
市販名及び有効成分・分量																													
毒性																													
副作用	<p><u>基礎治療としてアスピリンを使用した場合</u></p> <p>副作用発現率 290/601 例 = 48.3% (臨床検査異常を含む)</p> <table border="0"> <tr> <td>種類</td> <td>例数(%)</td> </tr> <tr> <td>ALT(GPT)上昇</td> <td>81 (13.5%)</td> </tr> <tr> <td>AST(GOT)上昇</td> <td>68 (11.3%)</td> </tr> <tr> <td>-GTP 上昇</td> <td>48 (8.0%)</td> </tr> <tr> <td>皮下出血</td> <td>41 (6.8%)</td> </tr> <tr> <td>血尿</td> <td>36 (6.0%) 等</td> </tr> </table> <p>臨床検査値異常変動発現率 162/601 例=27.0%</p> <table border="0"> <tr> <td>種類</td> <td>例数(%)</td> </tr> <tr> <td>ALT(GPT)上昇</td> <td>81 (13.5%)</td> </tr> <tr> <td>AST(GOT)上昇</td> <td>68 (11.3%)</td> </tr> <tr> <td>-GTP 上昇</td> <td>48 (8.0%)</td> </tr> <tr> <td>Al-P 上昇</td> <td>32 (5.3%)</td> </tr> <tr> <td>LDH 上昇</td> <td>19 (3.2%) 等</td> </tr> </table>					種類	例数(%)	ALT(GPT)上昇	81 (13.5%)	AST(GOT)上昇	68 (11.3%)	-GTP 上昇	48 (8.0%)	皮下出血	41 (6.8%)	血尿	36 (6.0%) 等	種類	例数(%)	ALT(GPT)上昇	81 (13.5%)	AST(GOT)上昇	68 (11.3%)	-GTP 上昇	48 (8.0%)	Al-P 上昇	32 (5.3%)	LDH 上昇	19 (3.2%) 等
種類	例数(%)																												
ALT(GPT)上昇	81 (13.5%)																												
AST(GOT)上昇	68 (11.3%)																												
-GTP 上昇	48 (8.0%)																												
皮下出血	41 (6.8%)																												
血尿	36 (6.0%) 等																												
種類	例数(%)																												
ALT(GPT)上昇	81 (13.5%)																												
AST(GOT)上昇	68 (11.3%)																												
-GTP 上昇	48 (8.0%)																												
Al-P 上昇	32 (5.3%)																												
LDH 上昇	19 (3.2%) 等																												
会社	サノフィ・アベンティス株式会社：製造販売																												

CTD 第一部 - 1.12 添付資料一覧  
プラビックス錠



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

1.12 添付資料一覧

---

---

## 第四部の添付資料

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.1 薬理試験

##### 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.1-1	The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit.	Herbert JM	-	Sanofi Recherche France	Thromb Haemost. 1998;80:512-8	参考

##### 4.2.1.2 副次的薬理試験 (該当なし)

##### 4.2.1.3 安全性薬理試験 (該当なし)

##### 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.1-1	The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit.	Herbert JM	-	Sanofi Recherche France	Thromb Haemost. 1998;80:512-8	参考

##### 4.2.2 薬物動態試験 (該当なし)

##### 4.2.3 毒性試験 (該当なし)

### 4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW. Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. J Clin Invest. 1992;89:507-11.
4.3-2	Makkar RR, Eigler NL, Kaul S, Frimerman A, Nakamura M, Shah PK, et al. Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis. Eur Heart J. 1998;19:1538-46.
4.3-3	Harker LA, Marzec UM, Kelly AB, Chronos NR, Sundell IB, Hanson SR, et al. Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates. Circulation. 1998;98:2461-9.
4.3-4	Roussi J, Berge N, Bal dit Sollier C, Bonneau M, Andre P, Pignaud G, et al. Clopidogrel-induced qualitative changes in thrombus formation correlate with stent patency in injured pig cervical arteries. Thromb Res. 2002;105:209-16.
4.3-5	Herbert JM, Bernat A, Samama M, Maffrand JP. The antiaggregating and antithrombotic activity of ticlopidine is potentiated by aspirin in the rat. Thromb Haemost. 1996;76(1):94-8.