表 2.5- 3　海外における臨床薬理試験（参考資料）

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象被験者 [a]	試験の目的	クロピドグレル/対照薬 投与量、投与方法、 投与経路、投与期間	実施 施設 数	実施 期間	添付 資料 番号
臨床薬理試験 P1062	二重盲検、 1 施設、 無作為化割付け、 プラセボ対照、 用量漸増単回投与試験	健康成人男性 20～31 歳 (平均 23 歳) 10 例	健康成人における忍容性/安全性、薬力学/薬理作用（血小板凝集能、出血時間）および薬物動態を検討する。	100、200、400、600 mg、またはプラセボ 単回経口投与 各休薬期間は 7 日間	1	[redacted] ～ [redacted]	5.3.4.1-2 [b] 参考 既提出資料 5.3.3.1-18
臨床薬理試験 P1331	オープン、 1 施設、 非無作為化割付け、 3 群並行群間比較試験	健康成人男性 19~-31 歳 (平均 24.2 歳) 12 例 動脈疾患を有する/有しない男性高齢者 65 歳以上 (平均 75.7 歳/75.6 歳) 各 10 例 合計 32 例	健康成人、動脈疾患を有する/有しない高齢者における薬力学/薬理作用（血小板凝集能、出血時間）、臨床および生物学的忍容性/安全性、および定常状態における薬物動態を検討する。	75 mg/日 1 日 1 回経口投与 10 日間反復投与	1	[redacted] ～ [redacted]	5.3.4.2-2 [b] 参考 既提出資料 5.3.3.2-1
臨床薬理試験 P1404	オープン、 多施設、 無作為化割付け、 7 群並行群間比較試験	抗血小板療法を必要とする血栓症リスクを有する動脈硬化性疾患患者男女 38～71 歳 (平均 59.8 歳) 合計 150 例	プラセボ対照、塩酸チクロピジン陽性対照にして、ADP 5 μM 惹起血小板凝集抑制率 50%を指標に動脈硬化性疾患患者におけるクロピドグレルの用量と安全性を検討する。	10、25、50、75、100 mg/日またはプラセボ 1 日 1 回経口投与 塩酸チクロピジン 250 mg 1 日 2 回経口投与 （500 mg/日） 27 日間反復投与	26	[redacted] ～ [redacted]	5.3.4.2-3 [b] 参考 既提出資料 5.3.3.2-3
公表論文標題：Clopidogrel loading dose regimens: kinetic profile of pharmacodynamic response in healthy subjects 注）P1891 と P1714 の成績をまとめた公表論文を添付資料とする。							
臨床薬理試験 P1891	オープン、 1 施設、 非比較試験	健康成人男性 21～34 歳 (平均 26.2 歳) 10 例	健康成人を対象に、ローディングドーズを用いる用法・用量（初回量 375 mg、維持量は 75 mg）における ADP 惹起血小板凝集の抑制作用を検討する。	ローディングドーズを用いる用法・用量： 初回量 375 mg、投与 2 日目以降（2～10 日目）維持量として 1 回 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与	1	[redacted] ～ [redacted]	5.3.4.1-3 参考
臨床薬理試験 P1714	単盲検、 1 施設、 無作為化割付け、 4 群並行群間比較試験	健康成人男性 21～40 歳 (各群平均 26～29 歳) 各 9 例 合計 36 例	健康成人を対象に、クロピドグレルの最少の初回量を決定する（維持量は 75 mg）。薬力学/薬理作用（血小板凝集能）を経時的に検討する。	ローディングドーズを用いる用法・用量： 初回量 75、150、225 または 300 mg、投与 2 日目以降（2～5 日目）維持量として 1 回 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与	1	[redacted] ～ [redacted]	

a；安全性評価例数

b；初回申請時に参考資料として提出した。

表 2.5- 3　海外における臨床薬理試験（参考資料）（続き）

試験の種類 試験番号	試験 デザイン	対象被験者 [a]	試験の目的	クロピドグレル/対照薬 投与量、投与方法、 投与経路、投与期間	実施 施設 数	実施 期間	添付 資料 番号
臨床薬理試験 PDY3405	二重盲検、1 施設、3 用法・用量の 3 期クロスオーバー、非プラセボ対照、無作為化割付け、3 群並行群間比較試験	健康成人男性 20～33 歳 (平均 24.3 歳) 18 例	健康成人を対象にアスピリン単独投与、アスピリン併用でのクロピドグレルローディングドーズと非ローディングドーズを用いる用法・用量における抗血栓作用を *ex vivo* 動脈血栓モデルおよび血小板凝集能検査により検討する。	ローディングドーズ群： 初回量 300 mg、投与 2 日目以降（2～10 日目）維持量として 1 回 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与＋アスピリン 325 mg を 1 日 1 回反復経口投与（1～10 日目） 非ローディングドーズ群： 1 回 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与（1～10 日目）＋アスピリン 325 mg を 1 日 1 回反復経口投与（1～10 日目） アスピリン単独投与群： アスピリン 325 mg を 1 日 1 回反復経口投与（1～10 日目） 休薬期間 4～8 週間によるクロスオーバー	1	98.4 ～ 99.2	5.3.4.1-4 参考

a；安全性評価例数

2.5.3.1 薬力学/臨床薬理学的検討の経緯

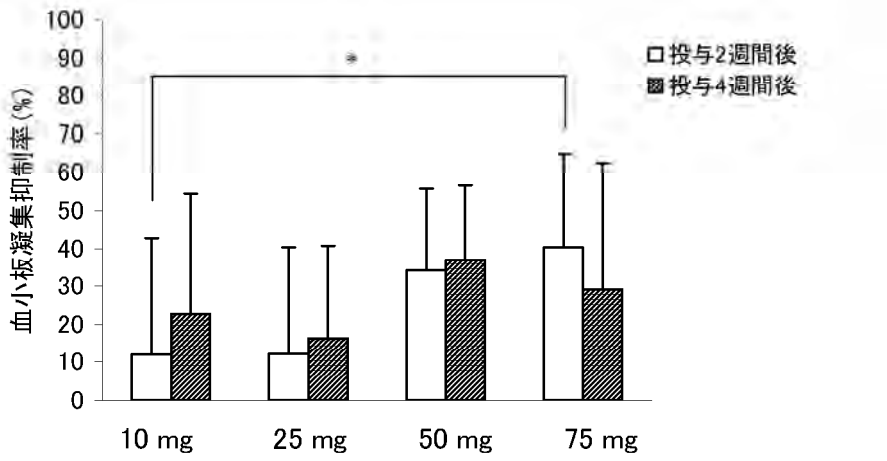
心臓領域の疾患に対する用法・用量に関連する臨床薬理試験として、心臓血管外科を受診した患者(DV7314-12)および健康成人(DV7314-15)を対象とした本剤の ADP 惹起血小板凝集に対する抑制作用の検討が、第Ⅲ相臨床試験(DV7314-26)に先立って実施された。

2.5.3.2 国内における維持量 75 mg の臨床薬理学的検討

心臓血管外科を受診した患者を対象に、本剤の ADP 惹起血小板凝集に対する抑制作用について検討した。その結果、本剤の 10、25、50 および 75 mg/日の反復投与において、血小板凝集に対する用量依存的な抑制作用が認められ、出血時間延長の程度などの安全性評価も含め、心臓血管外科（受診）患者における至適用量としてクロピドグレル 75 mg/日が適当と判断された（2.7.2.2.1.1 および 2.7.2.3.2 参照）。

なお、初回申請時では、脳梗塞症患者を対象にした臨床薬理試験(DV7314-24)において、本剤の ADP 惹起血小板凝集に対する抑制作用は、用量増加に伴い有意に上昇した。また、クロピドグレル 75 mg/日と、国内において虚血性脳血管障害患者の血管性イベントの発現リスク低減に汎用されている塩酸チクロピジン 200 mg/日による血小板凝集抑制作用は、同程度であった（第一部 1.13 既承認資料 CTD2.5.3 2.5-28 頁および CTD2.7.2 2.7-107 頁参照、DV7314-24/既提出資料 5.3.5.1-2）。

また、心臓血管外科（受診）患者および脳梗塞症患者を対象に実施したこれら臨床薬理試験において、クロピドグレル 75 mg/日を 2 週間反復投与したとき、血小板凝集抑制率は約 40%と同程度の値であった。（図 2.5- 5、図 2.5- 6）



10 mg群との対比較（Dunnett検定）：＊；p ＜0.05、用量反応性（Jonckheere検定）：2週間後において有意差あり

図 2.5- 5　心臓血管外科（受診）患者にクロピドグレルを 4 週間反復投与したときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集の抑制率（%、平均値±標準偏差）

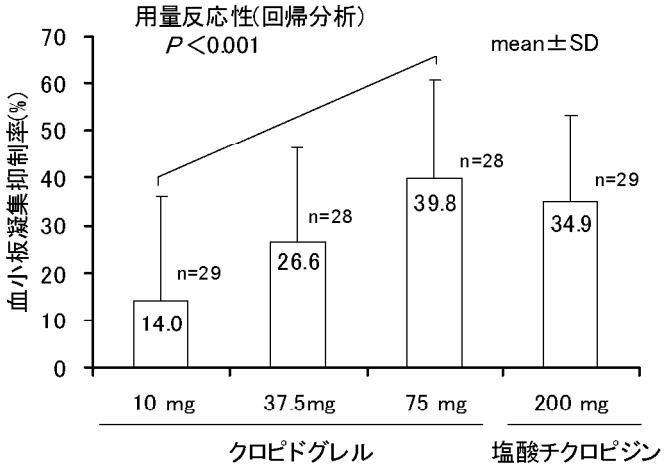


図 2.5- 6　脳梗塞症患者にクロピドグレルおよびチクロピジンを 14 日間反復投与したときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集の抑制率（%、平均値±標準偏差）

＊第一部 1.13 既承認資料 CTD2.5.3 2.5-28 頁 図 2.5.3-3 からの転載

2.5.3.3 国内におけるローディングドーズを用いる用法・用量（初回量 300 mg）の臨床薬理学的検討

健康成人を対象に、本剤のローディングドーズと非ローディングドーズの用法・用量でのクロスオーバー法による投与を行い、本剤の ADP 惹起血小板凝集に対する抑制作用について検討した。

その結果、本剤のローディングドーズを用いる用法・用量（初回量 300 mg、投与 2 日目以降維持量として 1 回 75 mg を 1 日 1 回反復投与）は、非ローディングドーズ（1 回 75 mg を 1 日 1 回反復投与）の投与方法に比べ、初回量投与後 2 時間から迅速に血小板凝集を抑制した。初回量としてクロピドグレル 300 mg を投与する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%の値を示し、血小板凝集抑制率の推移より薬力学/薬理作用的に定常状態に達していると考えられる投与 2 日目以降の抑制率を超えないレベルで近い値を示した。なお、血小板凝集抑制率の推移より、非ローディングドーズの投与方法では、薬力学/薬理作用的な定常状態に達するのは投与 4 日目以降と考えられた。（2.7.2.2.1.2 および 2.7.2.3.2 参照）（図 2.5- 7）

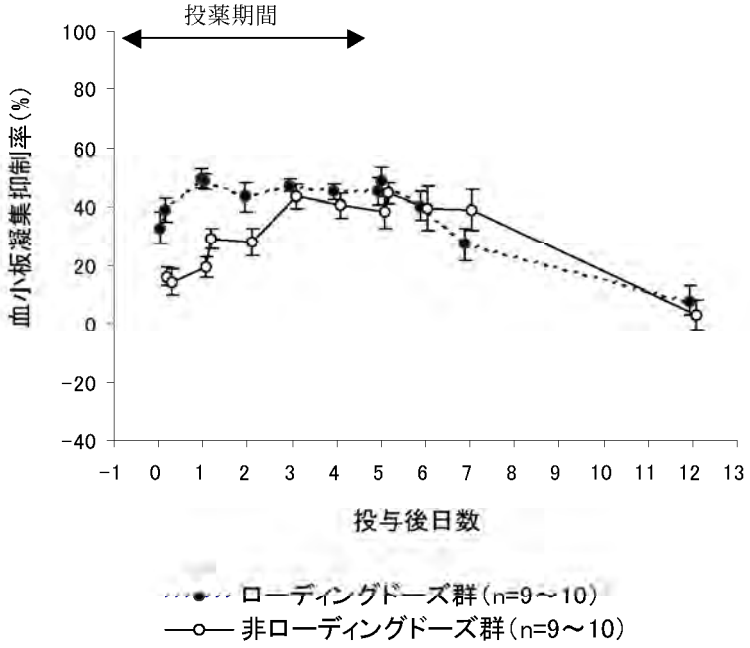


図 2.5- 7　健康成人におけるクロピドグレルのローディングドーズを用いる用法・用量の違いによる ADP 5 μM 惹起血小板凝集の抑制率（%、平均値±標準誤差）

2.5.3.4 海外におけるローディングドーズを用いる用法・用量に関わる臨床薬理学的検討

本剤のローディングドーズを用いる用法・用量（初回量 300 mg、投与 2 日目以降維持量として 1 回 75mg を 1 日 1 回反復投与、アスピリン 75～325 mg/日との併用投与）による最初の試験である CLASSICS、続いて CURE の海外臨床試験を実施するにあたり、海外では以下の臨床薬理学的な検討を行った。

1）クロピドグレルの維持量に関わる臨床薬理学的検討

健康成人および患者を対象に本剤の血小板凝集抑制作用を検討した。

- 健康成人、動脈疾患（arteriopathy）を有する/有しない高齢者を対象としたクロピドグレル 1 回 75 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与試験（P1331/2.7.2.2.2.2 参照）：
  クロピドグレル 75 mg/日を反復投与したとき、健康成人、動脈疾患を有する/有しない高齢者の 3 群間において、血小板凝集抑制率に有意な差は認められなかった。
- 動脈硬化性疾患患者を対象としたクロピドグレル 1 回 10、25、50、75、100 mg およびプラセボの 1 日 1 回、塩酸チクロピジン 1 回 250 mg の 1 日 2 回（500 mg/日）の 27 日間反復投与試験（P1404/2.7.2.2.2.3 参照）：
  クロピドグレル 10～100 mg/日を動脈硬化性疾患患者に 27 日間反復投与したとき、75 mg/日および 100 mg/日投与時の血小板凝集抑制率は同程度であり、また、塩酸チクロピジン 250 mg の 1 日 2 回（500 mg/日）投与時の値とも同程度であった。

2）クロピドグレルの初回量に関わる臨床薬理学的検討

健康成人を対象に本剤の初回量の違いによる血小板凝集抑制作用を検討した。

- 健康成人を対象としたクロピドグレル 100、200、400、600 mg およびプラセボの単回投与試験（P1062/2.7.2.2.2.1 参照）：
  クロピドグレル 100～600 mg を健康成人に単回投与したとき、100～400 mg の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。400 mg および 600 mg の投与 2 時間後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 倍延長した。
- 健康成人を対象とした初回量 1 回 75～375 mg（維持量 75 mg 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 75 mg を 1 日 1 回反復投与した試験（P1891 および P1714/2.7.2.2.2.4 参照）：
  初回量 375 mg の投与により、投与後 30 分の血小板凝集能は初回投与前値に比べ明らかに

有意な抑制作用を示しその抑制作用は投与 10 日目まで継続して認められ、血小板凝集抑制率は 10 日間を通じ 50%を超える値であった。また、初回量 75、150、225 および 300 mg による投与 1 日目の血小板凝集抑制率は、それぞれ 21.8、21.2、34.5 および 30.9%であり、投与 1 日目と投与 5 日目の血小板凝集抑制率の差は、初回量 300 mg 投与群が最も小さく、初回量 75 mg 投与群で最も大きかった。

以上の成績から、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。

3）クロピドグレルのローディングドーズを用いる用法・用量とアスピリン併用に関わる臨床薬理学的検討

健康成人を対象にして、本剤のローディングドーズを用いる用法・用量とアスピリン併用投与による抗血栓作用および血小板凝集抑制作用を検討した。

- 健康成人を対象とした、アスピリン単独投与群（アスピリン 325 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与）、ローディングドーズ群（基礎薬としてアスピリン 325 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与し、クロピドグレル初回量 300 mg、投与 2 日目以降（2～10 日目）維持量として 1 回 75mg を 1 日 1 回反復投与）、または、非ローディングドーズ群（基礎薬としてアスピリン 325mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与し、クロピドグレル 1 回 75 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与）による試験（PDY3405/2.7.2.2.2.5 参照）：

  Ex vivo 動脈血栓モデルによる抗血栓作用評価において、アスピリン併用でのクロピドグレル非ローディングドーズ群では、初回投与後 6 時間において血小板沈着に対する有意な抗血栓作用が見られ、アスピリン単独投与群より優っていた。しかし、アスピリン併用でのクロピドグレルローディングドーズ群では、初回量の投与後 90 分において抗血栓作用を認め、初回量投与後 6 時間では反復投与 10 日目と同程度の抗血栓作用（血小板沈着およびフィブリン沈着の抑制）を示した。ローディングドーズ群では、初回量投与後 6 時間と投与 10 日目投与後 6 時間における血小板凝集抑制率は同程度であった。アスピリンとクロピドグレル併用投与において、アスピリン単独投与に比べ有意に大きな抗血栓作用が認められ、さらにクロピドグレルのローディングドーズを用いる用法・用量によりその抗血栓作用はより速やかに発揮されることが示された。

2.5.3.5 臨床薬理に関する概括評価のまとめ

第Ⅲ相臨床試験(DV7314-26)におけるローディングドーズを用いる用法・用量の設定（初回量 300 mg、投与 2 日目以降維持量として 1 回 75 mg を 1 日 1 回反復投与）の妥当性を裏付ける臨床薬理試験として、本剤の ADP 惹起血小板凝集に対する抑制作用について検討した。

ローディングドーズを用いる用法・用量は、ローディングドーズを用いない用法に比べ、特に投与初期に迅速な血小板凝集の抑制（血小板活性化の抑制）を示した。すなわち、初回量 300 mg、維持量 75 mg の用法・用量において、投与初日の血小板凝集抑制率は既に約 30～40%に達しており、薬力学/薬理作用的に定常状態に達しているときの抑制率に近い値であった。また、アスピリン単独投与に比べ、アスピリンとクロピドグレル併用投与において、有意に大きい抗血栓作用が確認された。さらに、クロピドグレルのローディングドーズを用いる用法・用量によってその抗血栓作用はより速やかに発揮されることが示された。