



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 第二部

2.6.1 緒言

略号一覧表

略称、略号	内容
ADP	アデノシン 5' ニリン酸
PCI	経皮的冠動脈形成術

硫酸クロピドグレルは、フランスのサノフィ社（現サノフィ・アベンティス社）により創製された抗血小板薬であり、その化学構造は、図 2.6.1-1 に示すとおりである。

本薬は、既に市販されている塩酸チクロピジンと同様にチエノピリジン骨格を有し、塩酸チクロピジンに比較し、より有効性および安全性に優れる抗血小板薬の創製を目指し探索、開発された薬剤である。

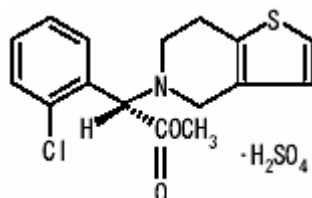


図 2.6.1- 1 硫酸クロピドグレルの化学構造式

本薬は *in vitro* 試験において血小板凝集を抑制せず、経口投与後に血小板凝集を抑制することから、吸収された後生体内で代謝を受け、その代謝物が血小板 ADP 受容体に不可逆的に作用し、抗血小板作用を発現するものと考えられている。本薬は、その抗血小板作用により脳梗塞症、心筋梗塞症などの動脈硬化に起因する血栓性疾患に効果を示すものと期待される。本邦において、本薬は 2006 年 1 月に「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

本申請における効能又は効果、用法および用量を以下に示す（1.8 参照）。

【効能又は効果】

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）

【用法及び用量】

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。



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 第二部

2.6.2 薬理試験の概要文

略号一覧表

略称、略号	内容
ADP	アデノシン 5' ニリン酸
AV シャント	動静脈間シャント
PCI	経皮的冠動脈形成術

用量の表示

なお、塩として表記している添付資料中の硫酸クロピドグレルの用量を換算係数（塩/フリー体：1.305）にて換算し、本文中での用量はいずれもフリー体量として表記した。

目次

略号一覧表	2
2.6.2.1 まとめ	5
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験.....	5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	6
2.6.2.2.1 血小板凝集抑制作用.....	6
2.6.2.2.2 各種病態モデルにおける抗血小板作用、抗血栓作用.....	7
2.6.2.2.3 出血に対する影響	11
2.6.2.3 副次的薬理試験.....	12
2.6.2.4 安全性薬理試験.....	13
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	14
2.6.2.6 考察及び結論	15
2.6.2.7 図表	17
参考文献.....	18

表目次

表 2.6.2-1 硫酸クロピドグレルのウサギバルーン内皮傷害モデルにおける血小板粘着抑制作用	8
表 2.6.2-2 硫酸クロピドグレルのウサギステント留置 AV シヤントモデルにおける 血栓形成抑制作用	9

図目次

図 2.6.2-1 硫酸クロピドグレルのウサギにおける血小板凝集抑制作用	7
図 2.6.2-2 硫酸クロピドグレルのコレステロール負荷ウサギ内皮傷害ステント留置モデルにおけ る血管再狭窄に対する抑制効果	10
図 2.6.2-3 硫酸クロピドグレルのウサギ出血時間延長作用	11

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.1.1.1 血小板凝集抑制作用

硫酸クロピドグレルは単回経口投与によって、ADP およびコラーゲン惹起ウサギ *ex vivo* 血小板凝集を阻害したが、アラキドン酸惹起血小板凝集を阻害しなかった。一方、アスピリンはアラキドン酸とコラーゲン惹起血小板凝集を阻害したが、ADP 惹起血小板凝集にはほとんど影響を与えなかった。

アスピリンと硫酸クロピドグレルを併用したとき、血小板凝集抑制作用はコラーゲン惹起時に増強された。一方、両薬併用による血小板凝集抑制作用は ADP とアラキドン酸惹起時には増強されなかった。

2.6.2.1.1.2 各種病態モデルにおける抗血小板作用、抗血栓作用

硫酸クロピドグレルはいずれも血小板の活性化に基づくウサギバルーン内皮傷害モデルおよび各種ステントモデルで有効性を示した。硫酸クロピドグレルは単回経口投与により、バルーン内皮傷害モデルにおいて血小板粘着を抑制し、ステント留置 AV シャントモデルにおいて血栓形成ならびに血小板粘着を抑制した。また、硫酸クロピドグレルはコレステロール負荷内皮傷害ステント留置モデルにおいて 4 週間経口投与により血管再狭窄も抑制した。

アスピリンと硫酸クロピドグレルを併用したとき、これらの病態モデルにおける血栓形成抑制作用、血小板粘着抑制作用あるいは血管再狭窄に対する抑制効果は増強された。

2.6.2.1.1.3 出血に対する影響

硫酸クロピドグレルは単回経口投与によりウサギ耳翼の出血時間を延長した。

アスピリンと硫酸クロピドグレルを併用したとき、出血時間延長作用はそれぞれの単独投与時より増強された。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 血小板凝集抑制作用

2.6.2.2.1.1 ウサギにおける単回経口投与後の *ex vivo* 血小板凝集抑制作用

(添付資料 4.2.1-1)

[方法]

雄性 NZW 系ウサギに水、硫酸クロピドグレル 0.77、3.83、7.66 mg/kg、アスピリン 0.1～10 mg/kg のそれぞれ単独を、または硫酸クロピドグレルとアスピリンを併用して単回経口投与した。投与 2 時間後に採血し、遠心して得た多血小板血漿を用いて 2.5 μM ADP、12.5 μg/mL コラーゲン、または 250 μM アラキドン酸惹起による血小板凝集を比濁法により測定した。

[成績]

硫酸クロピドグレルは 0.77～7.66 mg/kg の単回経口投与によって、ADP およびコラーゲン惹起によるウサギ血小板凝集を用量依存的に抑制したが、アラキドン酸惹起による血小板凝集を抑制しなかった (図 2.6.2-1)。一方、アスピリンは 0.1～10 mg/kg の単回経口投与でアラキドン酸惹起による血小板凝集を用量依存的に抑制し、0.1～1 mg/kg でコラーゲン惹起による血小板凝集を用量依存的に抑制したが、ADP 惹起による血小板凝集にはほとんど影響を与えなかった。

硫酸クロピドグレル単独よりもアスピリンと併用したとき、コラーゲン惹起血小板凝集抑制率が高かった。一方、両薬を併用しても、それぞれ単独で認められた ADP およびアラキドン酸惹起血小板凝集率にほとんど変化はなかった。

[結論]

硫酸クロピドグレルは ADP およびコラーゲン惹起血小板凝集を抑制した。さらにアスピリンとの併用によりコラーゲン惹起血小板凝集抑制作用は増強された。

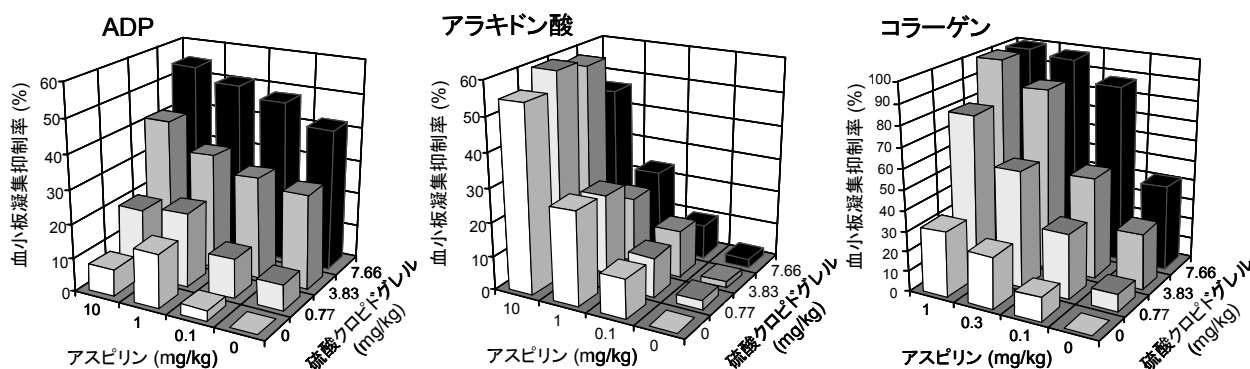


図 2.6.2- 1 硫酸クロピドグレルのウサギにおける血小板凝集抑制作用

各群 n=10

2.6.2.2.2 各種病態モデルにおける抗血小板作用、抗血栓作用

2.6.2.2.2.1 ウサギバルーン内皮傷害モデル

(添付資料 4.2.1-1)

[方法]

雄性 NZW 系ウサギに水、硫酸クロピドグレル 7.66 mg/kg、アスピリン 10 mg/kg のそれぞれ単独を、または硫酸クロピドグレルとアスピリンを併用して単回経口投与した。投与 2 時間後に外頸動脈から 4F バルーンカテーテルを総頸動脈に挿入し、バルーンを拡張させ血管内腔を摩擦することで内皮を剥離した。1 時間後 ¹¹¹Indium で標識した血小板を投与し、その 1 時間後に内皮傷害部位 1.5 cm を摘出し、放射活性から粘着している血小板数を算出した。

[成績]

硫酸クロピドグレルは 7.66 mg/kg の用量で、内皮傷害部位の血小板の粘着を抑制した (表 2.6.2-1)。一方、アスピリン 10 mg/kg は血小板粘着を抑制しなかった。硫酸クロピドグレル単独よりもアスピリンと併用したとき、血小板粘着抑制率が高かった (硫酸クロピドグレル単独 37% に対し 2.5 倍)。

[結論]

硫酸クロピドグレルは内皮傷害部位の血小板の粘着を抑制し、さらにアスピリンとの併用によりこの作用は増強された。

表 2.6.2- 1 硫酸クロピドグレルのウサギバルーン内皮傷害モデルにおける血小板粘着抑制作用

群	用量 (mg/kg、経口)	血小板粘着抑制率 (%)
硫酸クロピドグレル	7.66	37 ± 4 *
アスピリン	10	7 ± 2
アスピリン + 硫酸クロピドグレル	10 + 7.66	94 ± 4 *#

平均値 ± 標準偏差、n=10

*: P<0.05 (Kruskal-Wallis U 検定、対照群と比較) #: P<0.001 (Kruskal-Wallis U 検定、硫酸クロピドグレル群と比較)

2.6.2.2.2.2 ウサギステント留置 AV シャントモデル

(添付資料 4.2.1-1)

[方法]

雄性 NZW 系ウサギに水、硫酸クロピドグレル 0.77、3.83、7.66 mg/kg、アスピリン 10 mg/kg のそれぞれ単独を、または硫酸クロピドグレル 0.77、3.83、7.66 mg/kg とアスピリン 10 mg/kg を併用して単回経口投与した。投与 90 分後に ¹¹¹Indium で標識した血小板を投与し、その 30 分後に Palmaz-Schatz ステント (2.0 × 0.25 cm) を留置した長さ 30 cm のポリエチレンチューブ (シャント) を頸動脈と頸静脈の間に接続し、シャント内に血流を通した。30 分血流を維持した後に、シャントを除去しステント内に形成された血栓重量とステント内の放射活性から粘着した血小板数を算出した。なお、血栓重量から血栓形成の抑制率を評価した。

[成績]

硫酸クロピドグレルは 0.77 ~ 7.66 mg/kg の用量で、ステント内の血栓形成と血小板の粘着を用量依存的に抑制した (表 2.6.2- 2)。一方、アスピリン 10 mg/kg はいずれも抑制しなかった。硫酸クロピドグレル単独よりもアスピリンと併用したとき、血栓形成と血小板粘着抑制率が高かった (硫酸クロピドグレル 7.66 mg/kg 単独 血栓形成抑制率 45% および血小板粘着抑制率 41% に対し、それぞれ 1.8 倍および 2.4 倍)。

[結論]

硫酸クロピドグレルはステント内の血栓形成と血小板の粘着を抑制し、さらにアスピリンとの併用によりこれらの作用は増強された。

表 2.6.2-2 硫酸クロピドグレルのウサギステント留置 AV シャントモデルにおける
 血栓形成抑制作用

群	用量 (mg/kg、経口)	血栓形成の抑制率 (%)	血小板粘着抑制率 (%)
硫酸クロピドグレル	0.77	5 ± 2	7 ± 2
	3.83	22 ± 5	21 ± 6
	7.66	45 ± 2 *	41 ± 5 *
アスピリン	10	12 ± 4	10 ± 2
アスピリン + 硫酸クロピドグレル	10 + 0.77	19 ± 3	20 ± 2
	10 + 3.83	52 ± 4 *#	61 ± 3 *#
	10 + 7.66	82 ± 7 *#	97 ± 2 *#

平均値 ± 標準偏差、n=9

*: P<0.05 (Kruskal-Wallis U 検定、対照群と比較) #: P<0.05 (Kruskal-Wallis U 検定、硫酸クロピドグレル群と比較)

2.6.2.2.2.3 コレステロール負荷ウサギ内皮傷害ステント留置モデル

(添付資料 4.2.1-1)

[方法]

雄性 NZW 系ウサギの大腿動脈を露出させ、大腿動脈に空気を 100 mL/分の速度で 6 分間持続注入し血管内腔を乾燥させ、内皮に傷害を与えた。その後、血流を再開し、動脈硬化を誘発するために 2%コレステロール/6%ピーナッツ油を含む食餌を 4 週間与えた。コレステロール負荷 4 週間終了後、大腿動脈狭窄部にバルーン血管形成術を施行し、さらに Palmaz-Schatz ステント (2.0×0.25cm) を留置した。ステント留置後、正常食餌に変更し、水、硫酸クロピドグレル 7.66 mg/kg、アスピリン 10 mg/kg のそれぞれ単独を、または硫酸クロピドグレルとアスピリンを併用して 4 週間反復経口投与した。内皮傷害前、血管形成術の直前・直後およびステント留置直後・4 週間後に血管造影を行い、ステント留置周辺の外腸骨動脈側 1 cm から末梢側 1 cm 領域における 20 切片の大腿動脈内腔径の平均を算出した。各群 10 例からの大腿動脈内腔径を解析した。

[成績]

ステント留置 4 週間後の対照群の再狭窄率は、ステント留置直後の狭窄率 25%に対し 49%であった。この変化を 100%としたとき、硫酸クロピドグレルは 7.66 mg/kg/日 の用量で、再狭窄を 50%抑制した (図 2.6.2-2)。一方、アスピリン 10 mg/kg/日は抑制しなかった。硫酸クロピ

ドグレル単独よりもアスピリンと併用したとき、再狭窄抑制効果が高かった（硫酸クロピドグレル単独 再狭窄抑制効果 50%に対し 1.8 倍）。

[結論]

硫酸クロピドグレルはステント周辺の再狭窄を抑制し、さらにアスピリンとの併用によりこの作用は増強された。

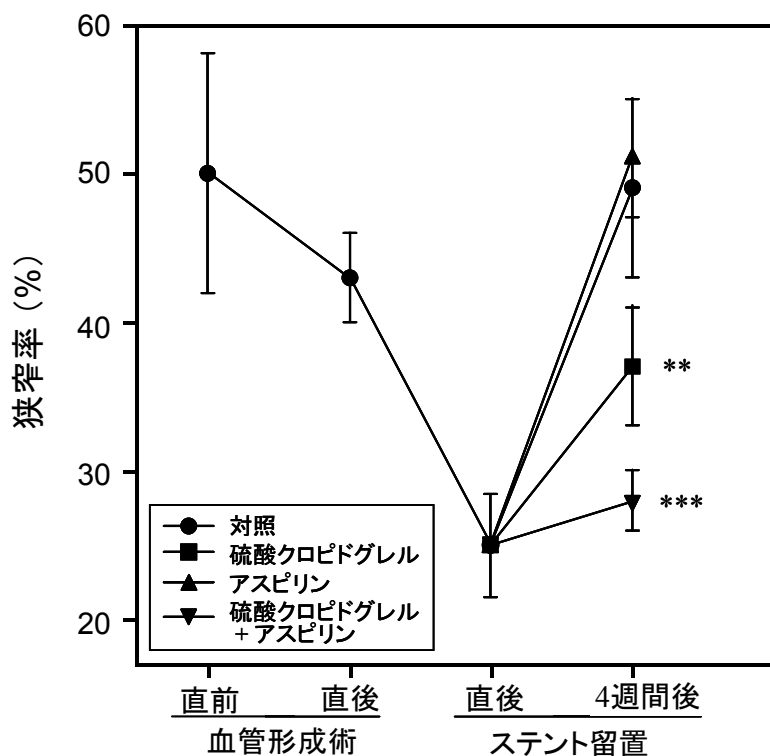


図 2.6.2- 2 硫酸クロピドグレルのコレステロール負荷ウサギ内皮傷害ステント留置モデルにおける血管再狭窄に対する抑制効果

硫酸クロピドグレル 7.66 mg/kg/日、アスピリン 10 mg/kg/日 4 週間経口投与

平均値 ± 標準偏差、n=10

： P<0.01 (Kruskal-Wallis U 検定、対照群と比較) *： P<0.001 (Kruskal-Wallis U 検定、対照群と比較)

2.6.2.2.3 出血に対する影響

2.6.2.2.3.1 ウサギ出血時間

(添付資料 4.2.1-1)

[方法]

雄性 NZW 系ウサギに硫酸クロピドグレル 7.66 mg/kg、アスピリン 10 mg/kg のそれぞれ単独を、または硫酸クロピドグレルとアスピリンを併用して単回経口投与した。投与 2 時間後に、目視で耳翼の血管を避け、長さ 5 mm、深さ 1 mm となるようにブレード (Simplate II) で切り、出血を濾紙で吸い取る操作を 30 秒毎に繰り返した。濾紙に出血が認められなくなった時点までを出血時間とした。

[成績]

硫酸クロピドグレル 7.66 mg/kg の用量で、出血時間は対照群 (7.9 ± 1.1 min) に対し、2.2 倍であった (図 2.6.2-3)。一方、アスピリン 10 mg/kg で出血時間は 1.1 倍であった。硫酸クロピドグレルとアスピリンを併用したとき、出血時間は対照群に対し 3.2 倍であった (硫酸クロピドグレル単独 2.2 倍に対し 1.5 倍)。

[結論]

硫酸クロピドグレルは出血時間を延長し、さらにアスピリンとの併用によりこの作用は増強された。

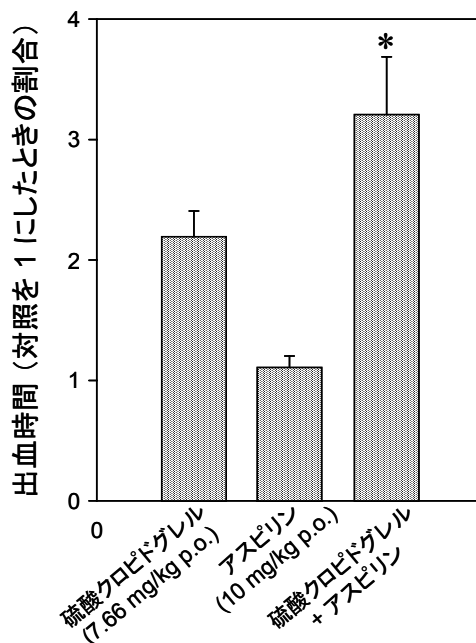


図 2.6.2-3 硫酸クロピドグレルのウサギ出血時間延長作用

平均値 ± 標準偏差、n=10、*: P<0.05 (Mann-Whitney 検定、硫酸クロピドグレル群と比較)

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

本邦において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）に投与が予定されるアスピリンと硫酸クロピドグレルの併用時の血小板凝集抑制作用、抗血小板作用、抗血栓作用および出血に対する作用について、ウサギを用いて検討した。本成績は 2.6.2.2 効力を裏付ける試験の項に記載した。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 各種病態モデルにおける抗血小板作用、抗血栓作用

硫酸クロピドグレルは、経口投与により肝臓で活性本体 H4 に変換され、血小板の ADP 受容体サブタイプ P2Y₁₂ に選択的かつ不可逆的に作用して ADP の結合を阻害する。硫酸クロピドグレルは初回申請時に提出した 3 種の血栓モデル [ラット銅線留置 AV シャントモデル、イヌ冠動脈周期的血流減少モデル、ラット中大脳動脈血栓モデル] で血小板の活性化に基づく血栓形成を抑制した (第一部 1.13 既承認資料 CTD 2.4.2 9 頁 参照)。

硫酸クロピドグレルは、急性冠症候群に関連する病態モデルと考えられるウサギバルーン内皮傷害モデルおよびウサギステント留置 AV シャントモデルでいずれも血小板の活性化に基づく血小板粘着と血栓形成を抑制した (2.6.2.2.2.1~2 参照)。さらに、コレステロール負荷ウサギ内皮傷害ステント留置モデルで血管再狭窄を抑制する可能性が示唆された (2.6.2.2.2.3 参照)。血小板が活性化されたときに遊離される血小板由来成長因子は平滑筋の増殖と遊走を促進することが報告されていることから¹⁾、硫酸クロピドグレルの血管再狭窄に対する抑制効果は、抗血小板作用に基づくものと考えられた。また、硫酸クロピドグレルはブタ²⁾およびヒヒ³⁾ステント留置 AV シャントモデル、ブタ頸動脈ステント留置モデル⁴⁾でも抗血栓作用を示すことが報告されていることから、臨床においても急性冠症候群に対する有効性が期待できると考えられる。

2.6.2.6.2 アスピリンとの併用

2.6.2.6.2.1 血小板凝集抑制作用、抗血小板作用、抗血栓作用

上述のウサギバルーン内皮傷害モデルとウサギステント留置モデルにおける血小板粘着抑制作用、血栓形成抑制作用および血管再狭窄に対する抑制効果は、アスピリンと硫酸クロピドグレルを併用したとき、それぞれの単独投与時より増強された (2.6.2.2.2.1~3 参照)。また、ウサギにおける *ex vivo* 血小板凝集において、アスピリンと硫酸クロピドグレルを併用したとき、ADP とアラキドン酸惹起では血小板凝集抑制作用が増強されなかったが、コラーゲン惹起ではそれぞれの単独投与時より増強された (2.6.2.2.1.1 参照)。したがって、アスピリンによるシクロオキシゲナーゼの阻害と硫酸クロピドグレルによる ADP 受容体の同時阻害が、血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用、血栓形成抑制作用および血管再狭窄に対する抑制効果の増強に重要であると考えられた。

アスピリン併用下で硫酸クロピドグレルと塩酸チクロピジンの有効性を直接比較した非臨床薬理試験の報告はない。しかしながら、ラットにおいて、コラーゲン惹起 *ex vivo* 血小板凝集に対する血小板凝集抑制作用と血栓モデル (頸動脈内皮傷害モデル、絹糸留置 AV シャントモデル) における血小板粘着抑制作用および血栓形成抑制作用が、アスピリンと塩酸チクロピジン併用下で、それぞれの単独時より増強されることが報告されている⁵⁾。したがって、アスピリン併用下での

硫酸クロピドグレルと塩酸チクロピジンの有効性は直接比較できないが、アスピリン併用下で強力な血小板凝集抑制作用、血小板粘着抑制作用および血栓形成抑制作用を有するという薬理的な特徴に関して、硫酸クロピドグレルと塩酸チクロピジンに大きな差はないと推察される。

2.6.2.6.2.2 出血に対する影響

アスピリンや塩酸チクロピジンなどの既存の抗血小板薬には出血時間延長作用が認められており、硫酸クロピドグレルもラットにおいて出血時間を延長した（第一部 1.13 既承認資料 CTD 2.4.2 10 頁 参照）。出血時間延長は抗血小板作用に基づくと考えられた。アスピリン 10 mg/kg と硫酸クロピドグレル 7.66 mg/kg を併用したとき、ウサギ耳翼出血時間延長作用はそれぞれの単独投与時より増強された（2.6.2.2.3.1 参照）。

以上の非臨床試験成績より、アスピリンと硫酸クロピドグレルを併用すると、それぞれ単独よりも有効性に優れる一方出血リスクは増大した。強力な抗血小板療法を必要とするような 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）には、アスピリンを基礎治療に本薬を併用する有用性が期待できると考えられた。

2.6.2.7 図表

本項の図表は、概要文中に記載した。

参考文献

- 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.
- 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.
- 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) 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.
- 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.



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 第二部

2.6.3 薬理試験概要表

略号一覧表

略称、略号	内容
ADP	アデノシン 5' ニリン酸

目次

略号一覧表	2
2.6.3.1 薬理試験一覧表	4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	5
2.6.3.3 副次的薬理試験	6
2.6.3.4 安全性薬理試験	7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	8

2.6.3.1 薬理試験一覧表

被験物質： 硫酸クロピドグレレル

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
1.1 効力を裏付ける試験					
1.1.1 ADP、コラーゲン、アラキドン酸惹起 <i>ex vivo</i> 血小板凝集	ウサギ	経口（単回）	サノファイ・リサーチ	Publication	4.2.1-1 （参考資料）
1.1.2 バルーン内皮傷害モデル	ウサギ	経口（単回）	サノファイ・リサーチ	Publication	4.2.1-1 （参考資料）
1.1.3 ステント留置 AVシヤントモデル	ウサギ	経口（単回）	サノファイ・リサーチ	Publication	4.2.1-1 （参考資料）
1.1.4 コレステロール負荷内皮傷害ステント留置モデル	ウサギ	経口（4週間）	サノファイ・リサーチ	Publication	4.2.1-1 （参考資料）
1.1.5 出血時間	ウサギ	経口（単回）	サノファイ・リサーチ	Publication	4.2.1-1 （参考資料）
1.2 副次的薬理試験					
1.3 安全性薬理試験					
1.4 薬力学的薬物相互作用試験					
サノファイ・リサーチ：現サノファイ・アベンティス（フランス）					
該当なし					
該当なし					
1.1 効力を裏付ける試験の項に記載					

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

本項の図表は 2.6.2.2 効力を裏付ける試験に記載した。

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

本項の図表は 2.6.2.2 効力を裏付ける試験に記載した。