



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 - 臨床概要

#### 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

---

本申請に添付した国内第 相臨床試験(DV7314-26)および長期投与試験(DV7314-27)で使用した製剤は、全て市販製剤である「プラビックス<sup>®</sup>錠 75mg」と同じ製剤である。また、今回、追加効能に関わる用法・用量の追加であるが、今回の一変に伴う製剤の変更あるいは追加は行わないことから、新たな試験は実施していない。



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 - 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

## 略号一覧表

| 略称、略号 | 内容   |
|-------|--|
| ADP   | Adenosine 5'-diphosphate (アデノシン 5' ニリン酸)         |
| ASA   | Acetylsalicylic acid (Aspirin) アセチルサリチル酸 (アスピリン) |
| ASO   | Atherosclerosis obliterans (閉塞性動脈硬化症)            |
| PD    | Pharmacodynamics (薬力学/薬理学的作用)                    |
| PK    | Pharmacokinetics (薬物動態)                          |

## 目次

|  |    |
|--|----|
| 略号一覧表 .....  | 2  |
| 2.7.2.1 背景及び概観.....  | 7  |
| 2.7.2.2 個々の試験結果の要約 .....   | 8  |
| 2.7.2.2.1 国内における臨床薬理試験（評価資料）の概略 .....  | 8  |
| 2.7.2.2.1.1 臨床薬理試験(DV7314-12) 心臓血管外科（受診）患者における至適用量の検討 ...                                    | 9  |
| 2.7.2.2.1.2 臨床薬理試験(DV7314-15) 健康成人におけるローディングドーズの検討 .....                                     | 13 |
| 2.7.2.2.2 海外における臨床薬理試験（参考資料）の概略 .....  | 17 |
| 2.7.2.2.2.1 臨床薬理試験(P1062) 海外健康成人における忍容性および薬力学/薬理学的作用検討試験.....                                | 19 |
| 2.7.2.2.2.2 臨床薬理試験(P1331) 海外健康成人および動脈疾患を有する/有しない海外高齢者における薬力学/薬理学的作用検討試験 .....                | 20 |
| 2.7.2.2.2.3 臨床薬理試験(P1404) 海外動脈硬化性疾患患者における薬力学/薬理学的作用検討試験.....                                 | 21 |
| 2.7.2.2.2.4 臨床薬理試験(P1891、P1714) 海外健康成人におけるローディングドーズ（初回量）検討のための薬力学/薬理学的作用検討試験.....            | 23 |
| 2.7.2.2.2.5 臨床薬理試験(PDY3405) 海外健康成人におけるローディングドーズを用いる用法・用量およびアスピリン併用検討のための薬力学/薬理学的作用検討試験 ..... | 24 |
| 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 .....   | 27 |
| 2.7.2.3.1 国内における維持量 75 mg の臨床薬理学的検討 .....  | 27 |
| 2.7.2.3.2 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.....                                 | 29 |
| 2.7.2.3.3 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 .....   | 30 |
| 2.7.2.3.4 ローディングドーズを用いる用法・用量に関わる薬力学/臨床薬理学的検討のまとめ .....                                       | 32 |
| 2.7.2.4 特別な試験 .....  | 33 |

CTD 第二部 - 臨床概要 - 2.7.2 臨床薬理の概要  
プラビックス錠

2.7.2.5 付録.....34

附表 - 臨床試験一覧表.....34

## 表目次

|   |    |
|---|----|
| 表 2.7.2- 1 国内における臨床薬理試験（評価資料）の概略.....   | 8  |
| 表 2.7.2- 2 被験者背景－安全性解析対象集団 .....  | 10 |
| 表 2.7.2- 3 心臓血管外科（受診）患者に硫酸クロピドグレルを 4 週間反復投与したときの ADP 5<br>μM 惹起血小板凝集の抑制率（%） .....                                 | 11 |
| 表 2.7.2- 4 心臓血管外科（受診）患者に硫酸クロピドグレルを 4 週間反復投与したときの 出血時<br>間（分） .....  | 12 |
| 表 2.7.2- 5 健康成人における硫酸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<br>による ADP 5 μM 惹起血小板凝集の抑制率（%）の推移.....                         | 15 |
| 表 2.7.2- 6 海外における臨床薬理試験または臨床薬理的な検討をした臨床試験（参考資料）の<br>概略.....   | 17 |
| 表 2.7.2- 7 海外健康成人に硫酸クロピドグレルを単回投与したときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集<br>の抑制率（%） .....   | 19 |
| 表 2.7.2- 8 海外健康成人に硫酸クロピドグレルを単回投与したときの出血時間（分） .....  | 19 |
| 表 2.7.2- 9 海外健康成人および動脈疾患を有する/有しない海外高齢者に硫酸クロピドグレルを 10<br>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（%） .....                 | 20 |
| 表 2.7.2- 10 海外健康成人および動脈疾患を有する/有しない海外高齢者に硫酸クロピドグレルを<br>10 日間反復投与したときの出血時間（分：秒） .....                               | 20 |
| 表 2.7.2- 11 海外動脈硬化性疾患患者に硫酸クロピドグレルまたは塩酸チクロピジン を 反復投与し<br>たときの ADP 5 μM 惹起血小板凝集の抑制率（%） .....                        | 21 |
| 表 2.7.2- 12 海外動脈硬化性疾患患者に硫酸クロピドグレルまたは塩酸チクロピジン を 反復投与し<br>たときの出血時間（分：秒） .....                                       | 22 |
| 表 2.7.2- 13 海外健康成人における硫酸クロピドグレル用法・用量の初回量の違いによる ADP 5<br>μM 惹起血小板凝集の最大凝集率および抑制率（%） .....                           | 23 |
| 表 2.7.2- 14 海外健康成人におけるアスピリン単独投与、アスピリン併用時での硫酸クロピドグレ<br>ルの用法・用量の違いによる血小板沈着の抑制（ $\times 10^{-7}/\text{cm}^2$ ） ..... | 25 |
| 表 2.7.2- 15 海外健康成人におけるアスピリン単独投与、アスピリン併用時での硫酸クロピドグレ<br>ルの用法・用量の違いによるフィブリン沈着の抑制（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ） .....  | 25 |
| 表 2.7.2- 16 海外健康成人におけるアスピリン単独投与、アスピリン併用時での硫酸クロピドグレ<br>ルの用法・用量の違いによる ADP 5 μM 惹起血小板凝集の抑制率（%） .....                 | 26 |
| 表 2.7.2- 17 薬力学的検討（PD）試験の要約 .....   | 34 |

## 図目次

|  |    |
|--|----|
| 図 2.7.2- 1 心臓血管外科（受診）患者に硫酸クロピドグレルを 4 週間反復投与したときの ADP 5 $\mu$ M 惹起血小板凝集の抑制率（%、平均値±標準偏差） .....         | 11 |
| 図 2.7.2- 2 健康成人における硫酸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 $\mu$ M 惹起血小板凝集の抑制率の推移（%、平均値±標準誤差） ..... | 14 |
| 図 2.7.2- 3 健康成人における硫酸クロピドグレルのローディングドーズを用いる用法・用量の違いによる出血時間の推移（分、平均値±標準誤差） .....                       | 16 |
| 図 2.7.2- 4 海外健康成人におけるアスピリン単独投与、アスピリン併用時での硫酸クロピドグレルの用法・用量の違いによる ADP 5 $\mu$ M 惹起血小板凝集の抑制率（%） .....    | 26 |
| 図 2.7.2- 5 心臓血管外科（受診）患者に硫酸クロピドグレルを 4 週間反復投与したときの ADP 5 $\mu$ M 惹起血小板凝集の抑制率（%、平均値±標準偏差） .....         | 28 |
| 図 2.7.2- 6 脳梗塞症患者に硫酸クロピドグレルおよび塩酸チクロピジン を 14 日間反復投与したときの ADP 5 $\mu$ M 惹起血小板凝集の抑制率（%、平均値±標準偏差） .....  | 28 |
| 図 2.7.2- 7 健康成人における硫酸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 $\mu$ M 惹起血小板凝集の抑制率（%、平均値±標準誤差） .....    | 29 |

### 2.7.2.1 背景及び概観

第Ⅲ相臨床試験(DV7314-26)の用法・用量を設定する前に実施した下記の臨床薬理試験成績について述べる。なお、両試験成績は初回申請時に参考資料として提出済みであるが、今回、評価資料として再度提出する。

1. 心臓血管外科（受診）患者を対象に 10～75 mg の 1 日 1 回反復投与について検討した臨床薬理試験（DV7314-12/既提出資料 5.3.5.4-9 ⇒ 改訂版を提出/添付資料 5.3.4.2-1）
2. 健康成人男子を対象にローディングドーズ（初回量 300 mg 投与/維持量 75 mg 反復投与）または非ローディングドーズ（75 mg 反復投与）を用いる用法・用量について検討した臨床薬理試験（DV7314-15/既提出資料 5.3.5.4-12 ⇒ 改訂版を提出/添付資料 5.3.4.1-1）

また、国内臨床試験の用法・用量設定の際に参考とした海外で検討された臨床薬理試験についても述べる。

初回申請時にまとめた本剤の臨床薬理に関する概括評価については、第一部 1.13 既承認資料 CTD2.5 2.5-33～34 頁を参照。

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.2.2.1 国内における臨床薬理試験（評価資料）の概略

臨床薬理試験（評価資料）の概略を表 2.7.2- 1 に示す。

表 2.7.2- 1 国内における臨床薬理試験（評価資料）の概略

| 試験番号      | 試験デザイン         | 対象<br>目標<br>被験者数   | 試験の目的   | クロピドグレル/対照薬/<br>投与量、投与方法、<br>投与経路、投与期間  | 実施<br>施設<br>数 | 実施<br>期間        | 添付資料<br>番号             |
|-----------|----------------|--|---|---|---------------|-----------------|------------------------|
| DV7314-12 | 4用量無作為<br>化割付け | 日本人<br>心臓血管<br>外科（受<br>診）患者<br>男女<br>80歳以下<br>1群20例<br>合計80<br>例 | 心臓血管外科<br>（受診）患者<br>における抗血<br>小板療法にお<br>ける至適用量<br>と安全性を検<br>討する。  | 1回10、25、50、75 mgを<br>1日1回経口投与（朝食後）<br>4週間反復投与   | 1             | ■ ■<br>~<br>■ ■ | 5.3.4.2-1 <sup>a</sup> |
| DV7314-15 | 2期クロスオ<br>ーバー法 | 日本人<br>健康成人<br>男性<br>20歳以上<br>40歳未満<br>10例                       | 健康成人を対<br>象に用法・用<br>量におけるロ<br>ーディングド<br>ーズの効果を<br>臨床薬理的<br>に検討する。 | ローディングドーズ群：<br>初回量 300 mg、投与 2 日目以<br>降維持量として 1 回 75 mg を<br>1 日 1 回 5 日間反復経口投与<br>非ローディングドーズ群：<br>1 回 75 mg を 1 日 1 回 6 日間<br>反復経口投与<br>初日および 2 日目は空腹時、3<br>日目以降は朝食後投与 | 1             | ■ ■<br>~<br>■ ■ | 5.3.4.1-1 <sup>a</sup> |

a；初回申請時に参考資料として提出

### 2.7.2.2.1.1 臨床薬理試験(DV7314-12) 心臓血管外科（受診）患者における至適用量の検討

(添付資料 5.3.4.2-1)

心臓血管外科を受診した患者を対象に、クロピドグレル 1回 10、25、50 および 75 mg を 1日 1回、朝食後に 4週間反復投与し、ADP (2、5 および 10 μM) 惹起血小板凝集能 (最大凝集率、凝集抑制率、凝集パターン) を投与開始前、投与開始 2 および 4 週間後に、出血時間 (Ivy 法) を投与開始前および投与開始 4 週間後にそれぞれ測定した。

本項では、本剤の薬力学/薬理作用的な評価として ADP 5 μM により惹起される血小板凝集に対する抑制率 (算出式参照) について述べる。

#### 【血小板凝集抑制率の算出式】

$$\text{血小板凝集抑制率 (\%)} = \frac{\text{初回投与前*の血小板最大凝集率} - \text{投与後の血小板最大凝集率}}{\text{初回投与前の血小板最大凝集率}} \times 100$$

\* 抗血栓薬を使用していた場合は Wash out 後

心臓血管外科（受診）患者の被験者背景（安全性解析対象集団）を表 2.7.2-2 に示す。

対象とした心臓血管外科を受診した患者 77 例において、診断名では心筋梗塞後狭心症 (25 例)、狭心症 (21 例) および閉塞性動脈硬化症 (ASO) (12 例)、外科手術の内容では、冠動脈バイパス術 (44 例) および末梢動脈血行再建術 (13 例) の患者が被験者の大半を占めていた。喫煙歴、Wash out の有無に割付け群間の不均衡が認められたものの (Fisher の直接確率計算法、 $p=0.051$  および  $p=0.131$ )、その他、割付け群間に特記すべき不均衡は認められなかった。

75 mg/日投与群の投与 2 および 4 週間後における ADP 5 μM 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/日投与群: 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 週間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/日投与群における血小板凝集抑制作用は、10 mg/日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 週間後では、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 (図 2.7.2-1、表 2.7.2-3)。

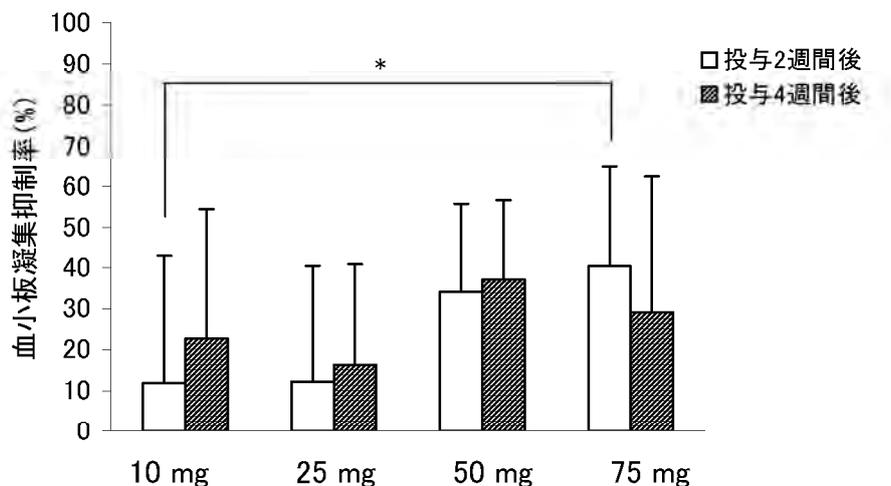
本治験での薬力学/薬理作用的な評価、すなわち本剤に ADP 惹起血小板凝集に対する抑制作用が認められたこと、また、安全性評価において用量依存的な出血時間の延長は認められず (表 2.7.2-4)、安全性について投与量群間に特筆すべき差も認められなかったことから、心臓血管外科 (受診) 患者における至適用量として 75 mg/日が適当と考えられた。

なお、本治験は旧 GCP 下で実施していることを踏まえ、試験成績の間接閲覧による信頼性自主調査を実施し、データ取扱いの変更と再解析に伴う総括報告書の改訂を行った（総括報告書改訂版：添付資料 5.3.4.2-1）。総括報告書（既提出資料 5.3.5.4-9）の改訂後（総括報告書改訂版：添付資料 5.3.4.2-1）、記載内容の変更があったものの、クロピドグレルの血小板凝集能に対する解釈・評価を大きく変えるものではなかった。

表 2.7.2-2 被験者背景－安全性解析対象集団

| 項目          | 評価被験者数     | 10 mg/日<br>19 | 25 mg/日<br>19 | 50 mg/日<br>19 | 75 mg/日<br>20 | 検定                   |
|-------------|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|
| 性別          | 男性         | 14 (73.7)     | 15 (78.9)     | 18 (94.7)     | 15 (75.0)     | p=0.342 <sup>a</sup> |
|             | 女性         | 5 (26.3)      | 4 (21.1)      | 1 (5.3)       | 5 (25.0)      |                      |
| 年齢 (歳)      | 平均値        | 64.4          | 65.9          | 64.2          | 68.8          | p=0.348 <sup>b</sup> |
|             | 標準偏差       | 9.8           | 9.0           | 9.7           | 6.8           |                      |
| 体重 (kg)     | 平均値        | 59.45         | 61.42         | 60.63         | 60.60         | p=0.917 <sup>b</sup> |
|             | 標準偏差       | 5.20          | 10.91         | 8.73          | 8.64          |                      |
| 入院・外来       | 入院         | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | —                    |
|             | 外来         | 19 (100.0)    | 19 (100.0)    | 19 (100.0)    | 20 (100.0)    |                      |
| 診断名         | 洞不全症候群     | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 1 (5.3)       | 1 (5.0)       | —                    |
|             | 発作性上室性頻拍症  | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 1 (5.0)       |                      |
|             | 心不全        | 0 (0.0)       | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       | 1 (5.0)       |                      |
|             | 心筋梗塞後狭心症   | 7 (36.8)      | 7 (36.8)      | 6 (31.6)      | 5 (25.0)      |                      |
|             | 狭心症        | 7 (36.8)      | 4 (21.1)      | 5 (26.3)      | 5 (25.0)      |                      |
|             | 深部静脈血栓症    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 1 (5.0)       |                      |
|             | ASO        | 4 (21.1)      | 2 (10.5)      | 3 (15.8)      | 3 (15.0)      |                      |
|             | 心房中隔欠損症    | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 2 (10.5)      | 0 (0.0)       |                      |
|             | 大動脈瘤       | 0 (0.0)       | 3 (15.8)      | 0 (0.0)       | 4 (20.0)      |                      |
|             | 房室ブロック     | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       |                      |
|             | パージャ－氏病    | 0 (0.0)       | 1 (5.3)       | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       |                      |
|             | 僧帽弁膜症      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       |                      |
|             | 血栓性静脈炎     | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 1 (5.0)       |                      |
|             | 大動脈弁閉鎖不全症  | 1 (5.3)       | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       |                      |
| 左鎖骨下動脈閉鎖    | 0 (0.0)    | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       |               |                      |
| 外科手術の内容     | なし         | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       | 1 (5.3)       | 3 (15.0)      | —                    |
|             | 人工弁置換術     | 1 (5.3)       | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       |                      |
|             | 冠動脈バイパス術   | 13 (68.4)     | 11 (57.9)     | 10 (52.6)     | 10 (50.0)     |                      |
|             | 末梢動脈血行再建術  | 4 (21.1)      | 4 (21.1)      | 3 (15.8)      | 2 (10.0)      |                      |
|             | 体内式ペースメーカー | 1 (5.3)       | 0 (0.0)       | 2 (10.5)      | 1 (5.0)       |                      |
|             | 一植え込み術     | 0 (0.0)       | 3 (15.8)      | 3 (15.8)      | 4 (20.0)      |                      |
|             | その他        | 0 (0.0)       | 3 (15.8)      | 3 (15.8)      | 4 (20.0)      |                      |
| 喫煙歴         | なし         | 7 (36.8)      | 4 (21.1)      | 4 (21.1)      | 10 (50.0)     | p=0.051 <sup>a</sup> |
|             | 過去にあり      | 9 (47.4)      | 15 (78.9)     | 15 (78.9)     | 9 (45.0)      |                      |
|             | 現在あり       | 3 (15.8)      | 0 (0.0)       | 0 (0.0)       | 1 (5.0)       |                      |
| Wash outの有無 | なし         | 0 (0.0)       | 3 (15.8)      | 2 (10.5)      | 5 (25.0)      | p=0.131 <sup>a</sup> |
|             | あり         | 19 (100.0)    | 16 (84.2)     | 17 (89.5)     | 15 (75.0)     |                      |

( ) 内は%を示した、a；Fisher の直接確率計算法、b；一元配置分散分析、ASO；閉塞性動脈硬化症



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 2.7.2- 1 心臓血管外科（受診）患者に硫酸クロピドグレルを 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）

表 2.7.2- 3 心臓血管外科（受診）患者に硫酸クロピドグレルを 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（%）

| 時期       |        | 10 mg/日 | 25 mg/日              | 50 mg/日              | 75 mg/日              | 検定                   |
|----------|--------|---------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 投与 2 週間後 | 評価被験者数 | 14      | 11                   | 16                   | 16                   |                      |
|          | 平均値    | 12.00   | 12.20                | 34.12                | 40.35                | p=0.007 <sup>a</sup> |
|          | 標準偏差   | 30.81   | 28.20                | 21.66                | 24.47                | p=0.001 <sup>b</sup> |
|          | 中央値    | 10.55   | 12.0                 | 33.4                 | 45.95                |                      |
|          | 最小値    | -38.5   | -37.3                | -3.7                 | -1.6                 |                      |
|          | 最大値    | 71.4    | 64.9                 | 65.7                 | 77.4                 |                      |
|          | 検定     | -       | p=1.000 <sup>c</sup> | p=0.064 <sup>c</sup> | p=0.013 <sup>c</sup> |                      |
| 投与 4 週間後 | 評価被験者数 | 14      | 12                   | 16                   | 16                   |                      |
|          | 平均値    | 22.76   | 16.37                | 37.06                | 29.20                | p=0.247 <sup>a</sup> |
|          | 標準偏差   | 31.63   | 24.44                | 19.57                | 33.19                | p=0.162 <sup>b</sup> |
|          | 中央値    | 26.65   | 16.5                 | 29.5                 | 33.5                 |                      |
|          | 最小値    | -22.4   | -29.4                | 3.0                  | -30.4                |                      |
|          | 最大値    | 92.2    | 64.9                 | 70.5                 | 90.6                 |                      |
|          | 検定     | -       | p=0.887 <sup>c</sup> | p=0.365 <sup>c</sup> | p=0.861 <sup>c</sup> |                      |

a ; 一元配置分散分析、b ; Jonckheere 検定、c ; 10 mg/日投与群を対照とした Dunnett の多重比較検定