

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

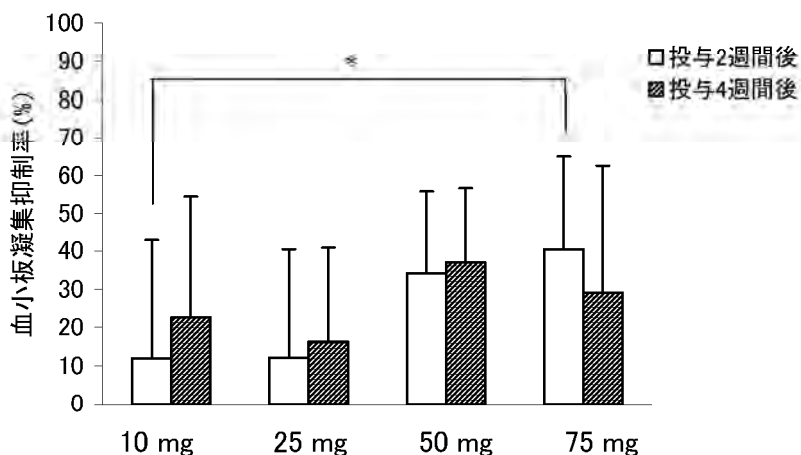
第Ⅲ相臨床試験(DV7314-26)のローディングドーズを用いる用法・用量（初回量 300 mg、維持量 75 mg）の設定に関連して、臨床薬理試験として本剤による ADP 惹起血小板凝集能に対する抑制作用について検討した。

2.7.2.3.1 国内における維持量 75 mg の臨床薬理的検討

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(DV7314-12)。その結果、2.7.2.2.1.1 に示すように、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（図 2.7.2-5）、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。

なお、初回申請時（対象：脳梗塞症患者）では、本剤の ADP 惹起血小板凝集に対する抑制作用について、用量増加に伴い有意に上昇し、また、クロピドグレルの 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ることを示した（図 2.7.2-6）（第一部 1.13 既承認資料 CTD2.5.3 2.5-28 頁、CTD2.7.2 2.7-107 頁、および DV7314-24/既提出資料 5.3.5.1-2 参照）。

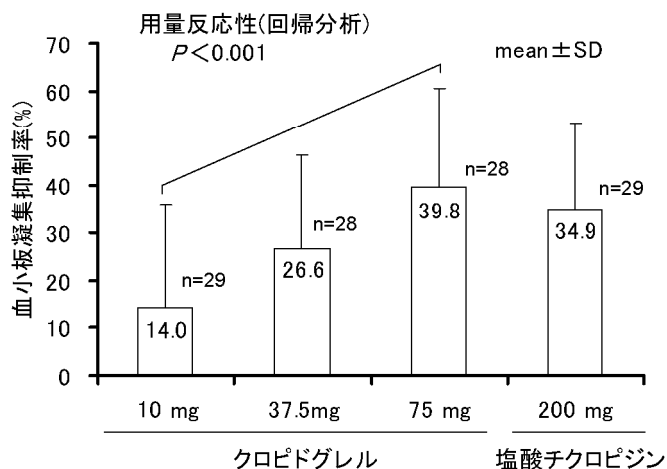
心臓血管外科（受診）患者および脳梗塞症患者を対象に実施した臨床薬理試験において、クロピドグレル 75 mg/日を 2 週間反復投与したとき、血小板凝集抑制率は約 40%と同程度の値であった。



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 の再掲)

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 μ M 惹起血小板凝集の抑制率 (%、平均値土標準偏差)



(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)

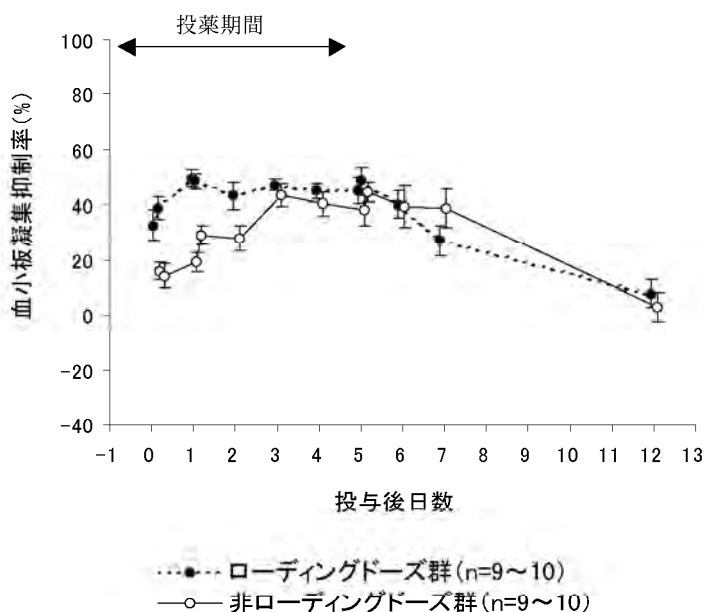
図 2.7.2- 6 脳梗塞症患者に硫酸クロピドグレルおよび塩酸チクロピジン を 14 日間反復投与したときの ADP 5 μ M 惹起血小板凝集の抑制率 (%、平均値土標準偏差)

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

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 (DV7314-15)。その結果、2.7.2.1.2 に示すように、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 の 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（図 2.7.2- 7）。

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越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。



(図 2.7.2- 2 の再掲)

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 μ M 惹起血小板凝集の抑制率（%、平均値 \pm 標準誤差）

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

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 回反復投与とし、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な検討

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な検討

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 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 時間の血小板凝集抑制率は同程度で約 40% であった。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 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%を越える値であった。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的な検討

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 325mg 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 を参照）：

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みられ、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。アスピリンと硫酸クロピドグレル併用投与においては、アスピリン単独投与に比べ、有意に大きい抗血栓作用が認められ、さらに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。

2.7.2.3.4 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

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 回反復投与する）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・用量に比べ、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、アスピリンと硫酸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、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。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

附表 - 臨床試験一覧表

薬物動態検討 (PK) 試験の要約は、第一部 1.13 既承認資料概要 CTD2.7.2 の 2.7.2.5 付録に掲載のため省略 (2.7-146~150 頁)。
 以下、薬力学的検討 (PD) 試験の要約を示す。

表 2.7.2-17 薬力学的検討 (PD) 試験の要約

試験番号 (国)	製品 ID/ ロット 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 PD 評価例数/ 総症例数	対象 (平均年齢 ± 標準偏差)	クロピド ゲレル投与量	ADP 5 μ M 血小板凝集抑制率 (%)		添付資料 番号
							投与 2 週間後	投与 4 週間後	
DV7314-12 (日本) (評価資料)	10 mg 錠 2057-PQL-1	心臓血管外科 (受診) 患者 を対象に硫酸クロピドゲレ ルの抗血小板療法における 至適用量と安全性を検討す る。	4 用量 無作為化割付け 試験	15/19	心臓血管外科 (受診) 患者 (65.7 ± 8.5)	10 mg 朝食後 1 日 1 回 4 週間反復投与	12.00 ± 30.81 (10.55)	22.76 ± 31.63 (26.65)	5.3.4.2-1
	25 mg 錠 2057-PQL-2			14/19	心臓血管外科 (受診) 患者 (65.8 ± 9.2)	25 mg 朝食後 1 日 1 回 4 週間反復投与	12.20 ± 28.20 (12.0)	16.37 ± 24.44 (16.5)	
	25 mg 錠 2057-PQL-2			18/19	心臓血管外科 (受診) 患者 (63.3 ± 9.0)	50 mg 朝食後 1 日 1 回 4 週間反復投与	34.12 ± 21.66 (33.4)	37.06 ± 19.57 (29.5)	
	25 mg 錠 2057-PQL-2			19/20	心臓血管外科 (受診) 患者 (68.3 ± 6.6)	75 mg 朝食後 1 日 1 回 4 週間反復投与	40.35 ± 24.47 (45.95)	29.20 ± 33.19 (33.5)	

表 2.7.2-15 薬力学的検討 (PD) 試験の要約 (続き)

試験番号 (国)	製品 ID/ ロット 番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 PD 評価 例数/総 症例数	対象 (平均年齢 ±標準偏差)	クロピド グレル投与	ADP 5µM 血小板凝集抑制率 (%)		添付資料 番号
							平均値 ± 標準偏差 (中央値)	(下段に続く)	
DV7314-15 (日本) (評価資料)	25 mg 錠 2188- PSF-1	健康成人を対象に硫酸クロピド グレルを投与し、ローディング ドーズ (loading dose) の用法・ 用量の効果を臨床薬理学的に検 討する	Loading dose と 非 Loading dose のクロスオーバ 試験	10/10	健康成人男性 20~25 歳 A 群(22.4±1.9) B 群(21.2±1.3)	Loading dose 群: 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 5 日間反復 投与 非 loading dose 群: 1 回 75 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与	1 日目 投与 2 時間後	1 日目 投与 5 時間後	5.3.4.1-1
	50 mg 錠 2188- PSF-2						<u>Loading dose</u> 32.8 ± 17.6 (31.1)	39.0 ± 12.1 (37.0)	
	100 mg 錠 2188- PSF-3						<u>非 Loading dose</u> 16.0 ± 9.4 (17.9)	14.3 ± 13.9 (16.0)	
(続き) ADP 5µM 血小板凝集抑制率 (%) 平均値 ± 標準偏差 (中央値)									
2 日目 投与前	2 日目 投与 2 時間後	3 日目 投与前	4 日目 投与前	5 日目 投与前	6 日目 最終投与前	6 日目 最終投与 2 時間後	6 日目 最終投与 23 時間後	7 日目 最終投与 47 時間後	事後検査
<u>Loading dose</u> 49.5 ± 10.0 (50.3)	46.8 ± 8.4 (47.2)	43.6 ± 15.5 (47.2)	47.2 ± 5.9 (46.9)	45.3 ± 8.2 (44.3)	45.4 ± 13.3 (46.3)	48.6 ± 15.3 (50.6)	40.4 ± 14.5 (46.2)	27.3 ± 16.9 (25.8)	7.9 ± 15.4 (1.5)
<u>非 Loading dose</u> 19.4 ± 11.3 (21.0)	29.1 ± 11.6 (28.6)	27.8 ± 14.7 (30.1)	43.6 ± 13.0 (44.0)	40.5 ± 13.8 (40.5)	38.5 ± 17.8 (44.9)	44.9 ± 10.5 (48.2)	39.5 ± 22.6 (42.5)	39.2 ± 21.1 (45.7)	3.1 ± 15.8 (2.4)