

プラビックス錠 25 mg、同錠 75 mg
(クロピドグレル硫酸塩)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

1.4 特許状況

Total number of pages: 2

1 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 15

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
目 次	2
表 目 次	3
略号と用語の定義	4
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	5
1.1 「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」にかかる開発の経緯	6
1.1.1 海外における開発の経緯	6
1.1.2 国内における開発の経緯	6
1.1.2.1 非臨床試験	6
1.1.2.2 臨床試験	7
1.1.2.3 対面助言	8
1.1.2.4 臨床データパッケージ	9
1.1.2.5 SFY10810 試験デザイン	10
1.1.2.6 SFY10810 試験結果	10
1.1.2.7 申請効能・効果	11
1.1.2.8 申請用法・用量	12
1.2 その他の開発	12
1.3 開発の経緯図	13

表 目 次

表 1 - クロピドグレルの「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」にかかる開発の経緯図	14
--	----

略号と用語の定義

ADP:	Adenosine 5'-diphosphate (アデノシン 5'二リン酸)
PCI:	percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈形成術)

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」という）は、サノフィ社（フランス）で創製されたチエノピリジン骨格を有する経口の抗血小板薬であり、ADP 受容体（P2Y₁₂）に不可逆的に作用することで ADP による血小板の活性化を特異的に阻害する。

海外では、クロピドグレルは、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患におけるアテローム血栓性イベントの抑制を効能・効果として、1997 年 11 月に米国で初めて承認され、その後欧州各国を含む 120 以上の国と地域で承認されている。また、追加効能である、非 ST 上昇急性冠症候群、ST 上昇心筋梗塞はそれぞれ 2002 年 2 月、2006 年 8 月に米国で承認され、その後欧州各国を含む国と地域で承認されている。なお、2011 年 1 月、欧州にて、少なくとも 1 つ以上の血管性イベントのリスクを有し、ビタミン K 拮抗薬（VKA）による治療が不適切で出血リスクの低い成人の心房細動が追加効能として承認された。

国内では、クロピドグレルはチクロピジン塩酸塩（以下、「チクロピジン」という）が適応を有する虚血性脳血管障害に対する開発を行い、その代表的疾患である脳梗塞症を対象とした臨床試験で、チクロピジンに対する有効性（血管性イベントの発現リスク低減効果）における非劣性及び安全性における優越性をともに検証をした成績等を基に 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・効果として承認された。その後、虚血性心疾患に対する開発を行い、2007 年 10 月に「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）」、2011 年 12 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」、2012 年 8 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される ST 上昇心筋梗塞」を追加効能・効果として承認された。

今般、末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）において、クロピドグレルのチクロピジンに優る安全性が検証されたこと、チクロピジンと同程度の有効性が示唆されたこと、さらに、クロピドグレルの安全性及び有効性が長期にわたって保たれていると考えられたことに基づき、また、クロピドグレルの薬理作用、非臨床試験成績、及びその他の国内外における臨床試験成績も踏まえ、「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」をクロピドグレルの効能・効果として追加するための申請を行うこととした。

なお、クロピドグレルの「末梢動脈疾患のアテローム血栓症イベントの抑制」の開発について、日本心血管インターベンション治療学会により厚生労働省に要望が出されている。本要望は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された結果、医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 12 月 13 日、サノフィ・アベンティス株式会社に対し、医療現場で早期使用ができるよう国

内での承認取得を求める開発要請 [Module 1.13.4.2-1] が厚生労働省からなされた。また、2011 年 9 月に日本脈管学会から「末梢動脈疾患に対する抗血小板薬クロピドグレルの早期使用（アテローム血栓症イベントの抑制）に関する要望」 [Module 1.13.4.2-2]、同年 9 月に日本血管外科学会から「抗血小板薬クロピドグレルの末梢動脈疾患のアテローム血栓症イベントの抑制の早期適応追加に関する要望」 [Module 1.13.4.2-3]、2012 年 1 月に日本循環器学会及び日本脳卒中学会から連名で「要望書 抗血小板薬クロピドグレルの末梢動脈疾患のアテローム血栓症イベントの抑制に対する適応拡大について」 [Module 1.13.4.2-4] が厚生労働省大臣宛に提出された。

1.1 「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」にかかる開発の経緯

1.1.1 海外における開発の経緯

海外においてクロピドグレルは、1991 年から 1996 年に動脈硬化性疾患患者を対象とした試験（P1404）において、クロピドグレル 10、25、50、75、100 mg/日を 27 日間投与した時の血小板凝集抑制率及び出血時間の延長作用に関する用量反応が検討された [Module 2.7.6.2.6]。また、1992 年から 1996 年に、アテローム血栓症患者 19,185 例（脳梗塞 6,431 例、心筋梗塞 6,302 例、末梢動脈疾患 6,452 例）を対象に、本剤 75 mg/日又はアスピリン 325 mg/日を投与し、観察期間を 1～3 年間（平均 1.91 年間）として血管性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死）の累積発現率を比較評価した第Ⅲ相臨床試験（CAPRIE）が実施された。その結果、初発の血管性イベントの年間累積発現率はクロピドグレル群 5.33%、アスピリン群 5.83%であり、クロピドグレル群はアスピリン群に比して血管性イベントの発現リスクが有意に低いこと（ $p=0.045$ ）が示された。 [Module 2.7.6.2.9]。この試験結果に基づき、1997 年米国をはじめ、その後欧州各国において、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患におけるアテローム血栓性イベントの抑制を効能・効果として承認を取得した。

なお、CAPRIE 試験の結果に基づき、現在では末梢動脈疾患患者の管理に関する国際的なガイドラインである Trans-Atlantic Inter-Society Consensus（TASC）Ⅱにおいて、症候性末梢動脈疾患患者に対して心血管合併症発生率及び死亡率のリスクを減少させることを目的とした標準治療として、クロピドグレルの投与が推奨されている(1)。

1.1.2 国内における開発の経緯

1.1.2.1 非臨床試験

本申請を行うにあたり、新たな薬効薬理試験は実施していない。末梢動脈疾患は虚血性脳血管障害、冠動脈疾患と同様に、全身に発症するアテローム血栓症の一部分症であり、心筋梗塞や脳梗塞な

どのアテローム血栓性イベントの発生機序は、既承認適応症と同じであると考えられる。既承認CTDに記載した薬効薬理試験結果、特に血小板活性化が関与する種々の血栓モデル（イヌ冠動脈周期的血流減少モデル、ラット銅線留置AVシャントモデル、ラット中大脳動脈血栓モデル、ウサギバルーン内皮障害モデル、ウサギステント留置AVシャントモデル等）においてクロピドグレルは抗血小板作用により血栓・塞栓形成を抑制すること等が示されたことから、クロピドグレルは末梢動脈疾患患者に対し有効性が期待できると考えられた[Module 1.13 既承認時資料 stroke CTD2.4][Module 1.13 既承認時資料 ACS CTD2.4]。

1.1.2.2 臨床試験

1.1.2.2.1 臨床薬理試験

本申請を行うにあたり、新たな臨床薬理試験は実施していない。既承認適応の取得時に用法・用量の設定根拠に用いた虚血性脳血管障害患者、心臓血管外科受診患者及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者を対象とした臨床試験（DV7314-02、DV7314-04、DV7314-06、DV7314-12 及び DV7314-24）から得られた以下に示すクロピドグレルの血小板凝集抑制作用から、末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの臨床薬理学的考察は説明可能と考えた。

19■■年■■月より実施した脳血栓症患者を対象とした用量探索試験（DV7314-02）では、ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率はクロピドグレル 10、25、50、75 mg/日投与において用量増加にともない上昇が認められた [Module 2.7.6.2.1]。19■■年■■月より実施した慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者を対象とした用量探索試験（DV7314-04）では、ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率はクロピドグレル 10 mg/日に比べ 50、75 mg/日で高値であった [Module 2.7.6.2.2]。19■■年■■月より実施した、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作及び脳梗塞症）患者を対象とした用量設定試験（DV7314-06）では、ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率はクロピドグレル 25 mg/日と 50 mg/日には差がなかったが、25 mg/日より 75 mg/日が有意に高かった [Module 2.7.6.2.3]。19■■年■■月より実施した心臓血管外科（受診）患者を対象とした薬力学試験（DV7314-12）では、10、25、50、75 mg/日投与した時の血小板凝集抑制能と安全性を指標として至適用量の検討を行った結果、75 mg/日が適当と考えられた [Module 2.7.6.2.4]。20■■年■■月より実施した脳梗塞症（心原性脳梗塞症を除く）患者を対象とした薬力学試験（DV7314-24）では、ADP 5 μ M 惹起による血小板凝集抑制率はクロピドグレル 10、37.5、75 mg/日投与の用量増加にともない有意に上昇した（ $P<0.001$ 、回帰分析）。また、クロピドグレル 75 mg/日とチクロピジン 200 mg/日による血小板凝集抑制作用はほぼ同様であった [Module 2.7.6.2.5]。

[redacted]について、「[redacted]、[redacted]
 [redacted]、[redacted]
 [redacted]、[redacted]
 [redacted]。その際、[redacted]
 [redacted]、[redacted]
 [redacted]と考
 えられる。[redacted]、[redacted]
 [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
 [redacted]と考える。また、[redacted]、[redacted]
 [redacted]と考える。」
 との助言を機構より受けた。

[illegible]

その後、[redacted] [redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構との対面助言（[redacted]）を実施し、[redacted]行った。

1.1.2.4 臨床データパッケージ

上述の対面助言の結果を踏まえ、本申請の臨床データパッケージは、本効能追加に係る有効性及び安全性評価として、末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）の1試験を評価資料とした。また、アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の末梢動脈疾患患者集団の成績及び脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）の成績を有効性及び安全性評価の参考資料とした。

また、現在までに得られている臨床薬理試験（血小板凝集抑制作用を検討した国内臨床試験 5 試験（DV7314-02、DV7314-04、DV7314-06、DV7314-12、DV7314-24）及び海外臨床試験 1 試験（P1404）の計 6 試験）を参考資料とし、これに加え DV-7314-23 試験、CAPRIE 試験、SFY10810 試験成績に基づき、日本人末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの推奨用法・用量の妥当性を説明することとした。

1.1.2.5 SFY10810 試験デザイン

上述の対面助言（第Ⅱ相試験終了後相談）の結果を踏まえ、SFY10810 試験のデザインは、日本人末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル（75 mg/日）を 12 週間投与したときの安全性及び有効性をチクロピジン（200 mg/日）と比較評価する二重盲検試験（第 1 期）、及び第 1 期に引き続きクロピドグレルをオープンラベルで 40 週間投与するオープン投与試験（第 2 期）で構成する計 52 週間の試験とした。

クロピドグレルの用法・用量は、海外臨床試験（CAPRIE）の成績、国内外の臨床薬理試験（DV7314-02、DV7314-04、DV7314-06、DV7314-12、DV7314-24、P1404）の成績、並びに国内の既承認適応症である「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）」の通常用量を基に 75 mg/日とした。

1.1.2.6 SFY10810 試験結果

2009 年 2 月より 2011 年 5 月まで SFY10810 試験を実施した。

SFY10810 試験の主要目的は、末梢動脈疾患患者においてクロピドグレルを 12 週間投与した時の安全性イベント発現リスクがチクロピジンに比べて有意に低いことを検証することとした。主要評価項目として設定した初発の安全性イベント（「重大な出血／血液障害／肝機能障害／その他の重篤な副作用」の複合エンドポイント）の第 1 期（12 週間）における累積発現率は、クロピドグレル群 2.4%、チクロピジン群 13.6%であり、クロピドグレル群で有意に低く、クロピドグレルのチクロピジンに対する安全性における優越性が検証された（層別 Log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、調整ハザード比：0.161 [95%CI : 0.062 to 0.416]）。第 1 期（12 週間）における初発の安全性イベントの分類別発現状況では、特に肝機能障害がチクロピジン群に多く認められ（クロピドグレル群 1.4% [3/215 例]、チクロピジン群 11.1% [24/216 例]）、12 週までの初発の肝機能障害の累積発現率の解析結果ではチクロピジン群と比べてクロピドグレル群で統計学的に有意に低かった（層別 Log-rank 検定： $p = 0.0001$ 、調整ハザード比：0.160 [95%CI : 0.056 to 0.462]）。第 1 期（12 週間）における初発の有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 68.8%、チクロピジン群 79.9%であり、クロピドグレル群で有意に低く（層別 Log-rank 検定： $p = 0.0026$ 、ハザード比：0.719 [95%CI : 0.576 to 0.898]）、初発の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の累積発現率も、クロピドグレル群 15.5%、チクロピジン群 35.6%とクロピドグレル群で有意に低かった（層別 Log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、ハザード比：0.403 [95%CI : 0.270 to 0.603]）。出血性有害事象及び重篤な有害事象については、いずれの累積発現率の推移にも両群間で統計学的有意差は認められなかった。また、第 1 期（12 週間）における治験薬投与下で認められた有害事象（TEAE）の発現割合はクロピドグレル群で 69.8%（150/215 例）、チクロピジン群で 79.2%（171/216 例）であり、治験薬投与中止に至った TEAE の発現割合は、

クロピドグレル群 5.6% (12/215 例)、チクロピジン群 19.0% (41/216 例) とチクロピジン群の方が高かった[Module 2.7.4.2.1]。

クロピドグレルを 52 週間投与したときの長期安全性（出血性有害事象、安全性イベント、重篤な有害事象、有害事象、副作用）に関して、新たな所見は認められなかった[Module 2.7.4.1.4.1.2]。

有効性については、初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」は 12 週間の投与期間でチクロピジン群に 2/216 例 (0.9%) に認められたのに対し、クロピドグレル群には認められなかった。初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」については、クロピドグレル群で 2/215 例 (0.9%)、チクロピジン群で 2/216 例 (0.9%) に認められた。その内訳は、クロピドグレル群で虚血性イベントによる入院が 2 例（間歇性跛行の悪化 1 例、一過性脳虚血発作 1 例）、チクロピジン群で脳梗塞（致死性）が 1 例及び心筋梗塞（非致死性）が 1 例であった。12 週までの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」及び「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」のいずれの累積発現率も同程度であり、クロピドグレル群とチクロピジン群で統計学的有意差は認められなかった（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」：調整ハザード比 0.000 (95%CI : 0.000 to NC)、層別 Log-rank 検定 $p=0.1539$ 、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」：調整ハザード比 1.058 (95%CI : 0.148 to 7.581)、層別 Log-rank 検定 $p=0.9553$ [Module 2.7.3.3.2.1.1.1]）。

また、クロピドグレルを 52 週間投与した時の初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は 0.5% (95%CI : 0.0 to 1.4%) と低率で維持されており、初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の累積発現率は第 1 期及び第 2 期を通してほぼ一定していた[Module 2.7.3.3.2.1.1.1]。

1.1.2.7 申請効能・効果

以上、国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）の結果から末梢動脈疾患患者に対してクロピドグレルは、チクロピジンに優る安全性が検証されたこと、チクロピジンと同程度の有効性が示唆されたこと、さらにクロピドグレルの安全性及び有効性が長期にわたって保たれていると考えられたことに基づき、また、クロピドグレルの薬理作用、非臨床試験成績、及びその他の国内外における臨床試験成績も踏まえ、「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」をクロピドグレルの効能・効果として追加することとした。したがって、効能・効果の表記を下線部のとおりとすることとした（下線部追加箇所）。

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）が適用される下記の虚血性心疾患

急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

1.1.2.8 申請用法・用量

また、上述のとおり、国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）では、海外臨床試験（CAPRIE）の成績、国内外の臨床薬理試験（DV7314-02、DV7314-04、DV7314-06、DV7314-12、DV7314-24、P1404）の成績、並びに国内の既承認適応症である「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）」の通常用量を基に 75 mg/日とした。この用法・用量を用いて SFY10810 試験でクロピドグレルの安全性及び有効性を検討した結果、クロピドグレルのチクロピジンに優る安全性が検証されたこと、チクロピジンと同程度の有効性が示唆されたこと、さらにクロピドグレルの安全性及び有効性が長期にわたって保たれていると考えられたことに基づき、また、その他の国内外における臨床試験成績も踏まえ、末梢動脈疾患患者に対する用法・用量を以下のとおりとすることにした。（下線部追加箇所）。

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 75 mg 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 50 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
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。
- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.2 その他の開発

特になし。

1.3 開発の経緯図

開発の経緯図を表 1 に示す。

表 1 - クロピドグレルの「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」にかかる開発の経緯図

資料 区分	試験項目		
	臨床試験	国内試験	臨床薬理試験 (参考)
第五部			第Ⅲ相試験/ 長期投与試験 (評価)
			第Ⅲ相試験 (参考)
		海外試験	臨床薬理試験 (参考)
			第Ⅲ相試験 (参考)
		海外試験	第Ⅲ相試験 (参考)

○の中の数字は開始及び終了月を示す。

DB : 二重盲検

参考文献

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. ; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.[添付資料 5.4-2]
2. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005-2008 年度合同研究班報告） 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン. Circ J. 2009;73 Suppl III:1507-69.[添付資料 5.4-6]
3. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008 年度合同研究班報告） 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009 年改訂版）. 2009; 1-91. [添付資料 5.4-7]
4. Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? Thromb Haemost. 1989;62(2):681-5. [添付資料 5.4-8]
5. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgärde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. J Intern Med. 1990;227(5):301-8. Erratum in: J Intern Med. 1990;228(6):659. [添付資料 5.4-9]
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Erratum in: BMJ. 2002;324(7330):141. [添付資料 5.4-10]

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 7

目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	1
目 次	2
表 目 次	2
1 外国での承認(許可)及び使用状況.....	3
2 海外における添付文書	7

表 目 次

表 1 外国での効能・効果及び用法・用量.....	3
表 2 主要な国での承認（許可）状況	6

1 外国での承認(許可)及び使用状況

クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」という）は欧米において、表 1 に示す効能・効果及び用法・用量で承認されており、2011 年 12 月現在 120 以上の国と地域で承認されている。主要な国における承認（許可）状況を表 2 に示す。

クロピドグレルは、本申請の追加適応の対象である、末梢動脈疾患患者を含む、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患の患者におけるアテローム血栓性イベントの抑制について、1997 年 11 月に米国で初めて承認されて以来、欧州各国を含む国と地域で広く承認されている。

表 1 外国での効能・効果及び用法・用量

承認国	効能・効果及び用法・用量	剤型・含量
米国	効能・効果 1.1 急性冠症候群（ACS） ・ 非 ST 上昇 ACS [不安定狭心症／非 ST 上昇心筋梗塞] 患者（薬物療法による管理が適用される患者及び冠血行再建術により管理する患者を含む）に対して、Plavix は心血管死・心筋梗塞・脳卒中・再発性虚血の複合エンドポイントのみでなく、心血管死・心筋梗塞・脳卒中の複合エンドポイントの発生率を低下させることが認められている。 ・ ST 上昇心筋梗塞患者に対して、Plavix は原因を問わない死亡率及び死亡・再梗塞・脳卒中の複合エンドポイントの発生率を低下させることが認められている。Primary PCI を受ける患者に対するベネフィットについては不明である。 ACS に対する Plavix の至適投与期間は不明である。 1.2 最近発症した心筋梗塞、最近発症した脳卒中、末梢動脈疾患 最近発症した心筋梗塞患者、最近発症した脳卒中患者または末梢動脈疾患患者に対して、Plavix は新規虚血性脳卒中（致死性もしくは非致死性）・新規心筋梗塞（致死性もしくは非致死性）・その他の心血管死に関する複合エンドポイント発生率を低下させることが認められている。	75 mg錠 300 mg錠

表 1 外国での効能・効果及び用法・用量 (Continued)

承認国	効能・効果及び用法・用量	剤型・含量
米国 (つづき)	用法・用量 2.1 急性冠症候群 Plavix は食後、空腹時のいずれに投与してもよい。 ・非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症／非 ST 上昇心筋梗塞）患者には、まず Plavix300 mg をローディングドーズとして単回経口投与し、続いて 1 日 1 回 75 mg を継続投与する。Plavix と併用してアスピリン（75～325 mg、1 日 1 回）の投与を開始・継続する。 ・ST 上昇心筋梗塞患者に対する Plavix の推奨用量は 75 mg1 日 1 回経口投与である。アスピリン（75～325 mg、1 日 1 回）と併用し、血栓溶解薬とは併用してあるいは併用せずに投与する。Plavix はローディングドーズを使用するあるいは使用せずに投与開始することができる。 2.2 最近発症した心筋梗塞、最近発症した脳卒中、末梢動脈疾患 Plavix の推奨用量は 1 日 1 回 75 mg 経口投与である。食後又は空腹時のいずれに投与してもよい。 2.3 CYP2C9 Poor metabolizers CYP2C19 の代謝機能が低下している（Poor Metabolizer）状態は、クロピドグレルの抗血小板作用の低下と関連している。代謝機能が低下している患者に高用量を投与すると抗血小板作用は増加するが、これらの患者に対する適切な用量レジメンは確立されていない。 2.4 プロトンポンプ阻害薬の使用 Plavix とオメプラゾールあるいはエソメプラゾールとの併用は避けること。オメプラゾール及びエソメプラゾールは Plavix の抗血小板作用を著明に低下させる。PPI との併用が必要な場合は、CYP2C19 によるクロピドグレル活性代謝物の産生に対する阻害作用がないかあるいは最少の他の制酸剤の使用を考慮すること。	
EU 加盟国	効能・効果 下記のアテローム血栓性イベントの予防 ・心筋梗塞（発症後数日から 35 日以内）、虚血性脳卒中（発症後 7 日から 6 ヶ月以内）、または末梢動脈疾患の成人患者 ・急性冠症候群の成人患者： - PCI 後のステント留置患者を含む非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）。アスピリン（ASA）と併用する。 - ST 上昇急性心筋梗塞。ASA と併用する。血栓溶解療法を選択し薬物療法がなされている患者。	75 mg錠 300 mg錠

表 1 外国での効能・効果及び用法・用量 (Continued)

承認国	効能・効果及び用法・用量	剤型・含量
EU 加盟国 (つづき)	心房細動患者におけるアテローム血栓性及び血栓塞栓性イベントの予防 少なくとも 1 つ以上の血管性イベントのリスクを有し、ビタミン K 拮抗薬による治療が不適切で出血リスクの低い成人の心房細動患者において、ASA との併用で、アテローム血栓性及び脳卒中を含む血栓塞栓症イベントの予防。 用法・用量 ・成人及び高齢者 クロピドグレル 75mg を 1 日 1 回服用すること。 急性冠症候群の患者に対しては、 - 非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）患者：クロピドグレル 300mg をローディングドーズとして初回単回投与し、ついで、75mg を 1 日 1 回（アスピリン 75～325mg/日と併用）継続投与する。アスピリンの用量が高いほど出血リスクが高くなるため、アスピリンは 100mg を超えないことが望ましい。最適投与期間は正式には確立されていない。臨床試験データでは、12 ヶ月までの使用が裏付けられている。また、最大のベネフィットは 3 ヶ月時点で観察された。 - ST 上昇急性心筋梗塞患者：クロピドグレル 300mg をローディングドーズとして初回単回投与し、維持用量としてクロピドグレル 75mg を 1 日 1 回投与する。アスピリンは併用し、血栓溶解剤の併用は問わない。75 歳以上の患者ではローディングドーズを行わないことが望ましい。併用療法は症候が観察されたら可及的速やかに開始し、少なくとも 4 週間は継続すること。4 週間を超えるクロピドグレルとアスピリンの併用に関するベネフィットは検討されていない。 心房細動患者では アスピリン 75～100mg/日と併用し、クロピドグレル 75mg を 1 日 1 回投与すること。 飲み忘れた場合： - 服用予定時間の 12 時間未満の経過であれば、気付いた時点で服用する。 - 12 時間を過ぎていれば次回服用時に通常量を服用する。 ・小児患者 有効性への懸念から小児への投与はしないこと。 ・腎障害患者 腎障害患者に対する治療経験は限られている。	

表 1 外国での効能・効果及び用法・用量 (Continued)

承認国	効能・効果及び用法・用量	剤型・含量
EU 加盟国	・ 肝障害患者	
(つづき)	出血素因を持っている可能性のある中等度の肝障害患者に対する治療 経験は限られている。 投与方法：経口投与、食事に関係なく服用できる。	

表 2 主要な国での承認（許可）状況

地域	国	販売名	承認（許可）日			
			脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患	急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）	ST 上昇心筋梗塞	心房細動
北米	米国	PLAVIX	1997 年 11 月 17 日	2002 年 2 月 27 日	2006 年 8 月 17 日	—
	カナダ	PLAVIX	1998 年 10 月 7 日	2002 年 4 月 10 日	2007 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 17 日
欧州	EU 加盟国*	PLAVIX	1998 年 7 月 15 日	2002 年 9 月 9 日	2006 年 9 月 1 日	2011 年 1 月 13 日
	スイス	PLAVIX	1998 年 12 月 17 日	2003 年 7 月 25 日	2007 年 8 月 23 日	—
	ノルウェー	PLAVIX	1999 年 6 月 21 日	2003 年 1 月 31 日	2006 年 9 月 1 日	2011 年 1 月 13 日
	アイスランド	PLAVIX	1999 年 6 月 29 日	2002 年 12 月 6 日	2006 年 9 月 1 日	2011 年 1 月 13 日
オセアニア	オーストラリア	PLAVIX	1998 年 12 月 2 日	2002 年 7 月 11 日	2007 年 8 月 21 日	—
	ニュージーランド	PLAVIX	1998 年 12 月 17 日	2002 年 6 月 27 日	2006 年 8 月 28 日	—

*EU は中央審査方式による承認

2 海外における添付文書

本剤の米国及び欧州における添付文書とそれらの和訳、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

代表的な添付文書の和訳の概要
SR25590C - クロピドグレル 硫酸塩 PAD

サノフィ・アベンティス株式会社

代表的な添付文書の和訳の概要

Total number of pages: 40

米国添付文書

Plavix®

(クロピドグレル硫酸塩錠)

警告：Poor metabolizer (PM) 患者における有効性低下

Plavix の有効性は、チトクローム P450 (CYP) 系、主に CYP2C19 による活性化と活性代謝物への代謝に左右される [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。CYP2C19 の PM 患者の場合、推奨用量の Plavix を投与しても生成される代謝産物が少なく、血小板機能に対する作用も低下する。推奨用量の Plavix を投与した急性冠症候群 PM 患者、あるいは経皮的冠動脈インターベンションを受けた PM 患者の心血管イベント発生率は、CYP2C19 の機能が正常な患者のものより高い。検査により患者の CYP2C19 遺伝子型を同定することができる；これらの検査は治療戦略を決定する際に役立つ [臨床薬理学 (12.5) を参照]。CYP2C19 の PM であることが確認された患者については別の治療又は治療戦略を検討すること [用法・用量 (2.3) を参照]。

1 適応症

1.1 急性冠症候群

- ・非 ST 上昇 ACS [不安定狭心症 (UA) / 非 ST 上昇心筋梗塞 (NSTEMI)] 患者 (薬物療法による管理が適用される患者及び冠血行再建術により管理する患者を含む) に対して、Plavix は心血管死・心筋梗塞 (MI)・脳卒中・再発性虚血の複合エンドポイントのみでなく、心血管死・心筋梗塞・脳卒中の複合エンドポイントの発生率を低下させることが認められている。
- ・ST 上昇心筋梗塞 (STEMI) 患者に対して、Plavix は原因を問わない死亡率及び死亡・再梗塞・脳卒中の複合エンドポイントの発生率を低下させることが認められている。Primary PCI を受ける患者に対するベネフィットについては不明である。

ACS に対する Plavix の至適投与期間は不明である。

1.2 最近発症した心筋梗塞、最近発症した脳卒中、末梢動脈疾患

最近発症した心筋梗塞患者、最近発症した脳卒中患者または末梢動脈疾患患者に対して、Plavix は新規虚血性脳卒中 (致死性もしくは非致死性)・新規心筋梗塞 (致死性もしくは非致死性)・その他の心血管死に関する複合エンドポイント発生率を低下させることが認められている。

2 用法・用量

2.1 急性冠症候群

Plavix は食後、空腹時のいずれに投与してもよい [臨床薬理学 (12.3) 参照]。

- ・非 ST 上昇急性冠症候群 (不安定狭心症 / 非 ST 上昇心筋梗塞) 患者には、まず Plavix 300 mg をローディングドーズとして単回経口投与し、続いて 1 日 1 回 75 mg を継続投与する。Plavix

と併用してアスピリン（75～325 mg、1日1回）の投与を開始・継続する〔臨床試験（14.1）参照〕。

- ・ST上昇心筋梗塞患者に対する Plavix の推奨用量は 75 mg 1日1回経口投与である。アスピリン（75～325 mg、1日1回）と併用し、血栓溶解薬とは併用してあるいは併用せずに投与する。Plavix はローディングドーズを使用するあるいは使用せずに投与開始することができる〔臨床試験（14.1）参照〕。

2.2 最近発症した心筋梗塞、最近発症した脳卒中、末梢動脈疾患

Plavix の推奨用量は1日1回 75 mg 経口投与である。食後又は空腹時のいずれに投与してもよい〔臨床薬理学（12.3）参照〕。

2.3 CYP2C9 Poor metabolizers

CYP2C9 の代謝機能が低下している（Poor Metabolizer）状態は、クロピドグレルの抗血小板作用の低下と関連している。代謝機能が低下している患者に高用量を投与すると抗血小板作用は増加するが〔臨床薬理学（12.5）参照〕、これらの患者に対する適切な用量レジメンは確立されていない。

2.4 プロトンポンプ阻害薬の使用

Plavix とオメプラゾールあるいはエソメプラゾールとの併用は避けること。オメプラゾール及びエソメプラゾールは Plavix の抗血小板作用を著明に低下させる。PPI との併用が必要な場合は、CYP2C9 によるクロピドグレル活性代謝物の産生に対する阻害作用がないかあるいは最少の他の制酸剤の使用を考慮すること。〔警告と使用上の注意（5.1）、薬物相互作用（7.1）、臨床薬理学（12.5）参照〕。

3 剤形及び含量

- ・75 mg錠：ピンクの両凸面円型のフィルムコーティング錠で、片面に<<75>>、裏面に<<1171>>と刻印してある。
- ・300 mg錠：ピンクの長楕円型のフィルムコーティング錠で、片面に<<300>>、裏面に<<1332>>と刻印してある。

4 禁忌

4.1 活動性出血

Plavix は消化性潰瘍や頭蓋内出血などの病的活動性出血が認められる患者には禁忌である。

4.2 過敏症

Plavix はクロピドグレル又は本剤の成分に対する過敏症（アナフィラキシー等）を有する患者には禁忌である〔副作用（6.2）を参照〕。

5 警告と使用上の注意

5.1 CYP2C19 の機能低下による抗血小板作用の減弱

クロピドグレルはプロドラッグである。クロピドグレルによる血小板凝集抑制作用は活性代謝物によるものである。CYP2C19 の遺伝的変異 [Boxed Warning を参照] 及び CYP2C19 を抑制する併用薬によってクロピドグレルの活性代謝物への代謝が低下するおそれがある。

プロトンポンプ阻害薬

Plavix の抗血小板作用が著明に低下するのでオメプラゾールあるいはエソメプラゾールとの併用は避けること。 [薬物相互作用 (7.1) 及び用法・用量(2.4)を参照]。

5.2 一般的な出血リスク

Plavix をはじめとするチエノピリジン系薬は出血リスクを増大させる。手術を予定している患者で抗血小板作用が望ましくない場合は、手術前の 5 日間 Plavix を中止すること。冠動脈バイパスグラフト術の施行前に 5 日間以上投与を中止した患者の場合、大出血発現率は同程度であった（イベント発生率は Plavix+アスピリン 4.4%；プラセボ+アスピリン 5.3%）。冠動脈バイパスグラフト術施行前の 5 日以内、投与を継続した患者では Plavix+アスピリンの大出血発生率は 9.6%、プラセボ+アスピリンは 6.3%であった。

チエノピリジン系薬は血小板の寿命（7～10 日間）を通して凝集を抑制するため、侵襲的手技に伴う出血イベント又は出血リスクを管理するために投与を中止しても効果はない。クロピドグレルの活性代謝物の半減期は短いため、血小板の輸血によって止血能を回復させることができる；しかしローディングドーズ後 4 時間以内、又は維持投与開始後 2 時間以内の血小板輸血の有効性は低いことがある。

5.3 Plavix の投与中止

投与に空白期間が生じることは避け、一時的に Plavix を中止しなければならない場合も可能な限り速やかに再開すること。Plavix を中止をすると心血管イベントのリスクが増大するおそれがある。

5.4 最近発症した一過性脳虚血発作（TIA）患者又は脳卒中患者

再発性虚血イベントのリスクが高い、最近発症した一過性脳虚血発作（TIA）患者又は脳卒中患者については、アスピリンと Plavix を併用した場合 Plavix 単独投与よりも高い効果は得られず、併用によって大出血が増加することが明らかになっている。

5.5 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

Plavix 投与後に TTP（致死性な場合もある）を発症したことが報告されている。曝露期間は 2 週間未満と短い場合もある。TTP は plasmapheresis（血漿交換）等の迅速な治療を必要とする重篤な疾患である。本疾患の特徴は、血小板減少、微小血管症性溶血性貧血（末梢血スメアに分裂赤血球 [断片化赤血球] が認められる）、神経学的所見、腎機能障害、発熱である [副作用 (6.2) を参照]。

6 副作用

次の重篤な副作用については以下及び他の箇所において記載されている：

- ・出血 [警告・使用上の注意 (5.2) を参照]
- ・血栓性血小板減少性紫斑病 [警告・使用上の注意 (5.5) を参照]

6.1 臨床試験

臨床試験の実施条件及び追跡調査期間は極めて多様であるため、ある薬物の臨床試験によって得られた副作用発現率を別の薬物の臨床試験で得られたものと直接比較することはできず、またこの発現率が実際に得られる数字と異なる可能性もある。

54,000 例以上の患者を対象として Plavix の安全性が評価され、このうち 21,000 例を超える患者では 1 年以上にわたり投与を行った。Plavix+アスピリンとプラセボ+アスピリンを比較した試験、及び Plavix 単独投与とアスピリン単独投与を比較した試験から得られた、臨床的に重要な副作用について以下に論じる。

出血

CURE 試験

CURE 試験ではアスピリンと Plavix の併用の方が、プラセボとアスピリンの併用よりも大出血（主に消化管と穿刺部位）が多かった（表 1 を参照）。頭蓋内出血（0.1%）と致死性出血（0.2%）の発現率は両群で同様であった。その他の出血イベントでクロピドグレル群により高頻度に発現したものは鼻出血、血尿、挫傷であった。

表 1 に全体の出血発現率を示す。

表 1： CURE 試験における出血発現率（患者%）

イベント	Plavix (+アスピリン)* (n=6259)	プラセボ (+アスピリン)* (n=6303)
大出血†	3.7 ‡	2.7 §
致命的出血	2.2	1.8
致死	0.2	0.2
ヘモグロビン低下 5g/dL	0.9	0.9
外科的インターベンション	0.7	0.7
出血性脳卒中	0.1	0.1
強心薬	0.5	0.5
輸血（≥4 単位）	1.2	1.0
その他の大出血	1.6	1.0
重大な後遺症	0.4	0.3
視力障害を伴う眼内出血	0.05	0.03
輸血（2~3 単位）	1.3	0.9
小出血 ¶	5.1	2.4

*必要に応じて、その他の標準療法を実施。

† 致命的及びその他の大出血。

‡ Plavix+アスピリン群の大出血率は、アスピリンについて用量依存性を示した：<100 mg=2.6%；100-200 mg=3.5%；>200 mg=4.9%

Plavix+アスピリン群の大出血の年齢による層別解析：65 歳未満=2.5%、65 歳以上 75 歳未満=4.1%、75 歳以上=5.9%。

§ プラセボ+アスピリン群の大出血率は、アスピリンについて用量依存性を示した：<100 mg=2.0%；100-200 mg=2.3%；>200 mg=4.0%。

プラセボ+アスピリン群の大出血の年齢による層別解析：65 歳未満=2.1%、65 歳以上 75 歳未満=3.1%、75 歳以上=3.6%。

¶ 治験薬中止となったケース

92%の患者がヘパリン/LMWHを使用しており、これらの患者の出血率は、全体結果とほぼ同様であった。

COMMIT 試験

COMMIT 試験では大出血の発現率は下記の表 2 に示したように 両群ともに低く、同程度であった。

表 2： COMMIT 試験における出血イベントの発現頻度 (%)

出血の種類	Plavix (+アスピリン) (N=22961)	プラセボ (+アスピリン) (N=22891)	p 値
頭蓋内出血以外の大出血*あるいは頭蓋内出血**	0.6	0.5	0.59
頭蓋内出血以外の大出血	0.4	0.3	0.48
致死性出血	0.2	0.2	0.90
出血性脳卒中	0.2	0.2	0.91
致死性出血	0.2	0.2	0.81
他の非頭蓋内出血（非大出血）	3.6	3.1	0.005
全ての非頭蓋内出血	3.9	3.4	0.004

*:大出血は頭蓋内出血、致死性あるいは輸血を必要とするような頭蓋内出血以外の出血を示す。

**：頭蓋内出血以外の大出血及び頭蓋内出血の発現率は年齢に依存していなかった。Plavix+アスピリン群での年齢別発現率は、60歳未満で0.3%、60歳以上70歳未満で0.7%、70歳以上で0.8%であった。プラセボ+アスピリン群での年齢別発現率は、60歳未満で0.4%、60歳以上70歳未満で0.6%、70歳以上で0.7%であった。

CAPRIE 試験 (Plavix vs Aspirin)

CARRIE 試験では Plavix 群の 2.0%に胃腸出血が発現したのに対してアスピリン群では 2.7%であった；入院を要する出血はそれぞれ 0.7%と 1.1%であった。頭蓋内出血の発現率は Plavix 群が 0.4%であったのに対してアスピリン群は 0.5%であった。

その他の出血イベントのうち Plavix 群により高頻度に発現したのは鼻出血と血腫であった。

その他の有害事象

Plavix+アスピリンをアスピリン単独と比較した CURE 試験と CHARISMA 試験では、Plavix 群とプラセボ群の間に有害事象（出血以外）発現率の差はなかった。

Plavix とアスピリンを比較した CARRIE 試験では、Plavix 群からより高頻度にそう痒症が報告されている。これ以外に有害事象（出血以外）の発現率の差は報告されていない。

6.2 市販後経験

承認後に Plavix が使用される中で以下の副作用が確認されている。これらの副作用はサイズ不明の患者集団から自発報告されたものであるため、確実な頻度の推定や薬物への曝露との因果関係の立証が常に可能であるとは限らない。

- 血液及びリンパ系障害： 無顆粒球症、再生不良性貧血／汎血球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

- **胃腸障害：** 致死性転帰をとる胃腸出血及び後腹膜出血、大腸炎（潰瘍性大腸炎又はリンパ球性大腸炎）、痔炎、口内炎、胃／十二指腸潰瘍、下痢
- **全身障害及び投与局所様態：** 発熱、術後創出血
- **肝胆道系障害：** 急性肝不全、肝炎（非感染性）、肝機能検査異常
- **免疫系障害：** 過敏症反応、アナフィラキシー様反応、血清病
- **筋骨格系、結合組織、骨障害：** 筋骨格系出血、筋肉痛、関節痛、関節炎
- **神経系障害：** 味覚障害、致死性頭蓋内出血、頭痛
- **眼障害：** 眼（結膜、眼部、網膜）出血
- **精神障害：** 錯乱、幻覚
- **呼吸器、胸郭、縦隔障害：** 気管支痙攣、間質性肺炎、気道出血
- **腎及び尿路障害：** クレアチニン値上昇
- **皮膚及び皮下組織障害：** 斑状丘疹状皮疹、紅斑性発疹、蕁麻疹、水泡性皮膚炎、湿疹、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、血管浮腫、多形紅斑、皮膚出血、扁平苔癬、全身性掻痒症
- **血管障害：** 血管炎、低血圧症

7 薬物相互作用

7.1 CYP2C19 阻害薬

クロピドグレルは一部 CYP2C19 により活性代謝物に代謝される。この酵素の活性を阻害する薬物を併用すると、クロピドグレル活性代謝物の血漿中濃度が低下して抗血小板作用が減弱する。
[警告及び使用上の注意 (5.1) と用法・用量 (2.4) を参照]。

プロトンポンプ阻害薬 (PPI)

オメプラゾールあるいはエソメプラゾールとの併用は避けること。臨床試験においてオメプラゾールと Plavix を同時投与あるいは 12 時間空けて投与すると、Plavix の抗血小板作用の低下が認められた。承認用量よりも高い用量の Plavix とオメプラゾールを併用すると抗血小板作用の上昇が認められた：最適用量は確立していない。エソメプラゾールと Plavix を併用した時にも同様な抗血小板作用の低下が認められた。CYP2C19 によるクロピドグレル活性代謝物の産生に対する阻害作用がないかあるいは最少の他の制酸剤の使用を考慮すること。デクスランソプラゾール、ランソプラゾールあるいはパントプラゾールと併用した時の Plavix の抗血小板作用への影響はオメプラゾールあるいはエソメプラゾールより少なかった [用法・用量 (2.4)、警告及び使用上の注意 (5.1) 及び臨床薬理学 (12.3) を参照]。

7.2 非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)

Plavix と非ステロイド系消炎鎮痛薬を併用すると胃腸出血のリスクが増大する。

7.3 ワルファリン (CYP2C9 基質)

1 日 75 mg のクロピドグレルを投与しても長期ワルファリン療法を受けている患者の S ワルファリン (CYP2C9 の基質の一つ) の薬物動態や INR は変化しなかったが、Plavix とワルファリンを併用すると各々が止血に影響を及ぼすため出血リスクが増大する。
しかしながら、高濃度のクロピドグレルは CYP2C9 を阻害する (*in vitro*) 。

8 特定患者における使用

8.1 妊婦

妊娠分類B

ラット及びウサギに各最大 500、300mg/kg/日を投与し、生殖発生毒性試験を行ったところ (mg/m²換算で、ヒト1日推奨投与量の各 65 倍、78 倍)、クロピドグレルによる妊孕性低下及び胎児毒性は認められなかった。しかし、妊婦では、適切な比較対照試験は行われていない。動物生殖発生毒性試験結果は、必ずしもヒトに当てはまらないため、妊娠中は、Plavix が明らかに必要な場合のみ、使用すること。

8.2 授乳婦

ラット試験において、クロピドグレル及び/またはその代謝物は、乳汁中に排泄されることが認められている。ヒト乳汁中に排泄されるかどうかは知られていない。しかし、ヒト乳汁中に排泄される薬物が多いこと、また、乳児での重篤な副作用の可能性が考えられることから、授乳を中止するか、あるいは投薬を中止するかは、授乳婦に対する本剤の重要性を考慮した上で、決定すること。

8.4 小児

小児では、安全性及び有効性が確立されていない。
無作為化プラセボ対照試験 (CLARINET) では、全身一肺動脈シャントを施行されたチアノーゼ性先天性心疾患を有する新生児及び幼児においてクロピドグレルの臨床的ベネフィットは示されなかった。クロピドグレルの用量、アスピリンとの併用及びシャント後の投与開始時期の遅延により本結果が生じたものと考えられた。本患者群においては他のデザインで試験が行われた場合、臨床的ベネフィットが示される可能性は否定できない。

8.5 高齢者

CAPRIE 及び CURE 比較対照試験の Plavix 投与例の約 50%は 65 歳以上の高齢者で、15%は 75 歳以上であった。COMMIT 試験では Plavix 投与例の 58%は 60 歳以上、うち 26%は 70 歳以上であった。

CURE 試験及び COMMIT 試験について、クロピドグレル+アスピリン群及びプラセボ+アスピリン群の出血イベントリスクを年齢層別に解析した結果を、それぞれ表 1 と表 2 に示した [副作用 (6.1) を参照]。高齢者に対する用量調節は不要である。

8.6 腎障害

重度及び中等度の腎機能障害患者に対する使用経験は少ない [臨床薬理学 (12.2) を参照]。

8.7 肝障害

肝機能障害患者に対する用量調節は不要である [臨床薬理学 (12.2) を参照]

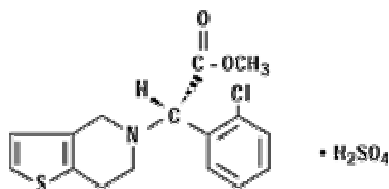
10 過量投与

Plavix による血小板凝集抑制は不可逆的な作用で、血小板の寿命期間を通じて持続する。クロピドグレルの過量投与により出血性合併症が起きるおそれがある。動物におけるクロピドグレル単回経口投与の致死量は、マウス及びラットで 1500 又は 2000 mg/kg、ヒヒで 3000 mg/kg であった。動物に認められた急性中毒症状は嘔吐、疲れ、呼吸困難、胃腸出血であった。生物学的作用から考えて血小板輸血により凝固能を回復させることが適切である。

11 組成・性状

Plavix（クロピドグレル硫酸塩）はチエノピリジン系の P2Y₁₂ADP 血小板受容体阻害薬である。本剤の化学名は methyl(+)-(S)-α-(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine- 5(4H)-acetate sulfate(1:1)である。クロピドグレル硫酸塩の分子式は C₁₆H₁₆ClNO₂S・H₂SO₄、分子量は 419.9 である。

構造式は次のとおりである。



クロピドグレル硫酸塩は白色～微黄白色の粉末である。本剤は、中性 pH では水にほとんど溶けないが、pH1 では溶けやすい。また、メタノールにも溶けやすく、塩化メチレンにやや溶けにくく、エチルエーテルにはほとんど溶けない。本剤の旋光度は約+56 度である。

Plavix の 75mg 錠はクロピドグレル硫酸塩 97.875 mg を含有しており（クロピドグレルとして 75 mg）、ピンク色の両凸面円型のフィルムコート錠であり、300 mg 錠はクロピドグレル硫酸塩 97.875 mg を含有しており（クロピドグレルとして 300 mg）、ピンク色の、長楕円型のフィルムコート錠である。

各錠剤は、不活性成分として、硬化ヒマシ油、ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール 6000 を含有する。ピンクのフィルムコーティングは、酸化第 2 鉄、ヒプロメロース、ラクトース一水化物、二酸化チタン及びトリアセチンを含有する。錠剤は、カルナウバロウで研磨している。

12 臨床薬理学

12.1 作用機序

クロピドグレルは血小板の ADP 受容体の一つである P2Y₁₂ 受容体と不可逆的結合により血小板の活性化及び凝集を阻害する。

12.2 薬力学

血小板凝集を抑制する活性代謝物を産出するためには、クロピドグレルが CYP 450 酵素による代謝を受けなければならない。クロピドグレルの活性代謝物は、アデノシン二リン酸（ADP）の血小板 P2Y₁₂ 受容体への結合及びその後の ADP が介する糖タンパク質 GPIIb/IIIa 複合体の活性化を選択的に阻害し、それにより血小板凝集を抑制する。この作用は不可逆的である。したがって、クロピドグレルの活性代謝物に曝露した血小板は、寿命の残りの期間（約 7～10 日）影響を受ける。放出された ADP による血小板活性化の増幅を遮断することにより、ADP 以外の作用薬により誘発された血小板凝集も抑制される。

Plavix を単回経口投与した場合、2 時間後に、用量依存性の血小板凝集抑制作用が認められる。Plavix 75 mg/日反復投与では、投与当日（第 1 日）に ADP 惹起血小板凝集抑制が認められ、この抑制作用は、第 3 日～第 7 日に定常状態に到達する。Plavix 75mg/日投与時の定常状態では、

平均抑制率は、40%～60%であった。投与中止後、血小板凝集及び出血時間は、通常、約 5 日で、漸次、投与前（ベースライン）値に回復する。

高齢患者

高齢（75 歳以上）と若年の健康被験者では、血小板凝集に及ぼす影響は同程度であった。

腎機能低下患者

Plavix75 mg/日を反復投与したところ、重度腎機能低下患者（クレアチニン・クリアランスが 5～15 mL/分）及び中等度腎機能低下患者（クレアチニン・クリアランスが 30～60 mL/分）の ADP 惹起血小板凝集の抑制率は低かった（25%）。

肝機能低下患者

重度肝機能低下患者に Plavix75 mg/日を 10 日間反復投与したところ、ADP 惹起血小板凝集の抑制率は健康被験者のものと同程度であった。

性別

男性と女性を比較した小規模試験の結果、ADP 惹起血小板凝集の抑制率は女性のほうが低かった。

12.3 薬物動態

クロピドグレルはプロドラッグであり、活性代謝物と不活性代謝物に代謝される。

吸収

1 日 75 mg を経口で単回及び反復投与後、クロピドグレルは急速に吸収される。クロピドグレル代謝物の尿中排泄データによると、吸収は少なくとも 50%である。

食物の影響

Plavix は食後、空腹時ともに投与できる。健康な男性被験者を対象として、標準朝食の摂取後に Plavix75 mg/日を投与する試験を行った結果、ADP 惹起血小板凝集作用の平均抑制率の低下率は 9%未満であった。活性代謝物の AUC₀₋₂₄ は食後でも変化しなかったが活性代謝物の C_{max} は 57%低下した。高脂肪朝食摂取後に Plavix300 mg のローディングドーズを行った場合も同様の結果が得られた。

代謝

クロピドグレルは主に 2 つの代謝経路によって広範囲に代謝される：エステラーゼを介して不活性カルボン酸誘導体（循環代謝物の 85%）に加水分解される経路と、複数のチトクローム P450 を介する経路である。クロピドグレルはまず 2-オキシクロピドグレル中間代謝物に代謝される。次に 2-オキシクロピドグレル中間代謝物が代謝され、活性代謝物であるクロピドグレルのチオール誘導体が生成される。この代謝経路は CYP2C19、CYP3A、CYP2B6、CYP1A2 を介して行われる。活性チオール代謝物は血小板受容体に急速かつ不可逆的に結合することにより、血小板の寿命期間を通して血小板凝集を抑制する。

クロピドグレル 300 mg の単回ローディングドーズを行った後の活性代謝物の C_{max} は、75 mg の維持投与を 4 日間行った後に得られるものの倍に昇る。C_{max} は投与後約 30～60 分で出現する。75～300 mg の用量範囲では、活性代謝物の薬物動態は用量と比例しない：用量を 4 倍にすると C_{max} と AUC はそれぞれ 2.0 倍と 2.7 倍になる。

排泄

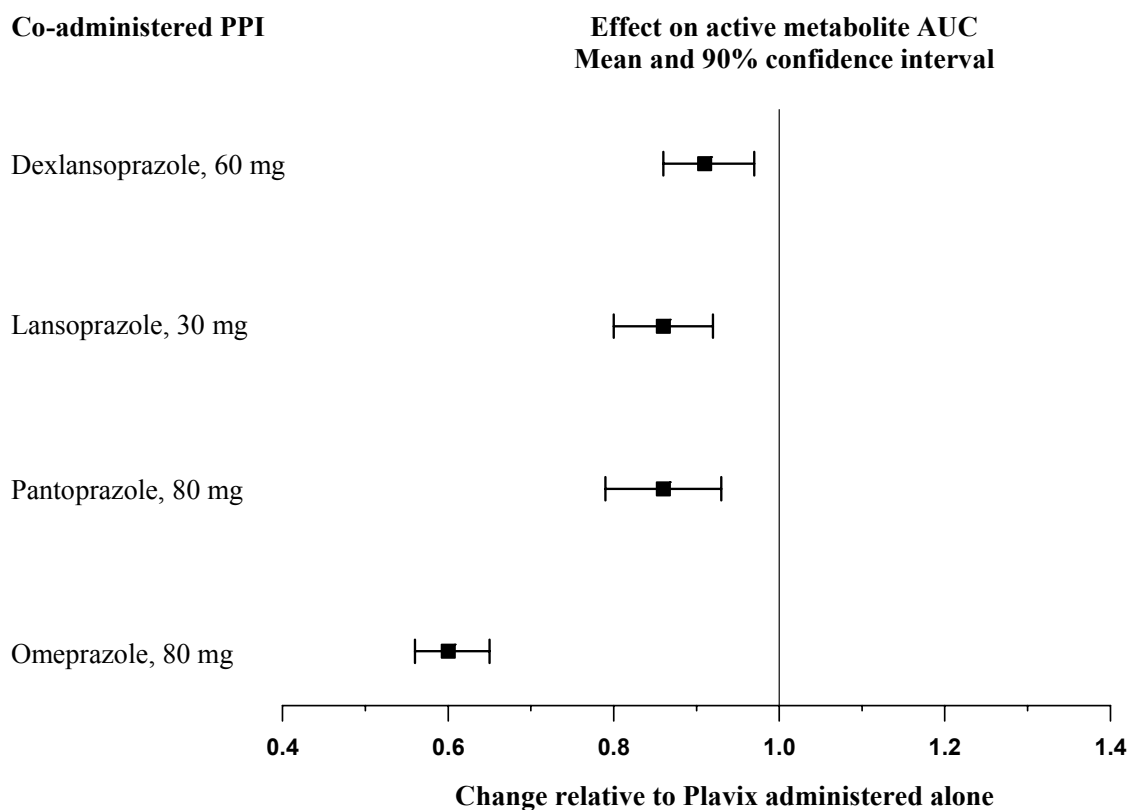
ヒトに ^{14}C 標識クロピドグレルを経口投与したところ、総放射能の約 50%が尿中、約 46%が糞中に排泄された。75 mg を単回投与した場合のクロピドグレルの消失半減期は約 6 時間である。活性代謝物の消失半減期は約 30 分である。

相互作用

クロピドグレルは一部 CYP2C19 により活性代謝物に代謝される。この酵素の活性を阻害する薬物を併用すると、クロピドグレル活性代謝物の血漿中濃度が低下して抗血小板作用が減弱する。
プロトンポンプ阻害剤 (PPI)

プロトンポンプ阻害剤 (PPI) の Plavix 75mg 反復投与後のクロピドグレル活性代謝物の全身暴露に対する影響について図 1 に示した。

図 1 : Plavix 単独あるいは PPIs 併用時における Plavix75mg 反復投与後のクロピドグレル活性代謝物の全身暴露



これらの試験において確認された薬理的及び薬物動態学的パラメーターにおいて、相互作用はオメプラゾールで最も大きく、デクスランソプラゾールで最も少ないことが示された。

12.5 薬理遺伝学

CYP2C19 は活性代謝物と 2-オキシクロピドグレル中間代謝物の両者の生成に関与している。Ex vivo における血小板凝集能検査によって測定できるクロピドグレル活性代謝物の薬物動態と抗

血小板作用は、CYP2C19 の遺伝子型により異なる。他の CYP450 酵素の遺伝的変異もクロピドグレルの活性代謝物生成に影響を及ぼす可能性がある。

CYP2C19*1 アレルの代謝は完全に機能しているが、CYP2C19*2 アレルと CYP2C19*3 アレルは非機能性である。白人（85%）及びアジア人（99%）の PM 患者の機能低下アレルの大部分は CYP2C19*2 アレルと CYP2C19*3 アレルである。無代謝又は低代謝（reduced metabolism）に関連するアレルにはこの他に CYP2C19*4、*5、*6、*7、*8 などがあるが、出現頻度は相対的に低い。PM 患者は上に挙げた機能喪失アレルのうち 2 種を有している。CYP2C19 PM 遺伝子型の発現頻度は白人で約 2%、黒人で 4%、中国人で 14% である。検査を行い患者の CYP2C19 遺伝子型を特定することができる。

健康被験者 40 例を対象にクロスオーバー試験を行い、CYP2C19 の代謝機能別の 4 群に 10 例ずつを割り付け、300 mg に続いて 75 mg/日、又は 600 mg に続いて 150 mg/日を 5 日間投与して、薬物動態と抗血小板反応を評価した。PM 群は他の群と比べて活性代謝物の曝露量が少なく、血小板凝集抑制率も低かった。PM 群では、600 mg/150 mg を投与した場合の方が、300 mg/75 mg の場合より活性代謝物の曝露量が多く抗血小板反応が高かった（表 4 を参照）。臨床転帰に関する試験結果に基づいた、この患者集団のための適切な用法はまだ確立されていない。

表 4 : CYP2C19 の代謝機能別の活性代謝物の薬物動態と抗血小板反応

用量		Ultrarapid (UM) (n=10)	Extensive (EM) (n=10)	Intermediate (IM) (n=10)	PM (n=10)
Cmax (ng/mL)	300 mg (24 時間)	24 (10)	32 (21)	23 (11)	11 (4)
	600 mg (24 時間)	36 (13)	44 (27)	39 (23)	17 (6)
	75 mg (第 5 日)	12 (6)	13 (7)	12 (5)	4 (1)
	150 mg (第 5 日)	16 (9)	19 (5)	18 (7)	7 (2)
IPA (%)*	300 mg (24 時間)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg (24 時間)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg (第 5 日)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg (第 5 日)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)
VASP-PRI (%) †	300 mg (24 時間)	73 (12)	68 (16)	77 (12)	91 (12)

600 mg (24 時間)	51 (20)	48 (20)	56 (26)	85 (14)
75 mg (第 5 日)	40 (9)	39 (14)	50 (16)	83 (13)
150 mg (第 5 日)	20 (10)	24 (10)	29 (11)	61 (18)

値は平均（標準偏差）である

*5 μ M ADP における血小板凝集抑制率；値が大きいほど血小板凝集抑制率が高い

† 血管拡張因子刺激リン酸化タンパク質－血小板反応性指数；値が小さいほど血小板凝集抑制率が高い

IM の場合に活性代謝産物の曝露量が減少し抗血小板作用が低下したという試験結果も公表されている。

CHARISMA 試験（n=2428）と TRITON-TIMI38 試験（n=1477）及び公表されている数件のコホート試験によって Plavix を投与した患者の後ろ向き解析が行われ、CYP2C19 の遺伝子型と、Plavix の治療転帰の関係が評価された。TRITON-TIMI 38 試験と大部分のコホート試験では IM・PM 混合群の方が、EM 群よりも心血管イベント（死亡、心筋梗塞、脳卒中）又はステント血栓症の発現率が高かった。CHARISMA 試験と 1 件のコホート試験では PM 群にのみイベント発生率の上昇が認められた。

13 非臨床試験

13.1 発癌性、変異原性、妊孕性の低下

クロピドグレル最大 77 mg/kg/日（本投与量は、ヒト 1 日推奨用量 75mg の 25 倍の曝露量に相当）をマウスに 78 週間、及びラットに 104 週間投与したところ、発癌性は認められなかった。

クロピドグレルは *in vitro* 試験 4 種（Ames テスト、ラット肝細胞における DNA 修復テスト、Chinese ハムスター線維芽細胞における遺伝子突然変異アッセイ、及びヒトリンパ球 [核分裂] 中期染色体分析）及び *in vivo* 試験 1 種（マウス経口投与による小核試験）において、遺伝毒性は認められなかった。

クロピドグレルは、経口投与量最大 400mg/kg/日において、雄雌ラット妊孕性に影響は認められなかった（mg/m²換算で、ヒト 1 日推奨投与量の 52 倍）。

14 臨床試験

14.1 急性冠症候群

CURE 試験

CURE 試験では、ST 上昇を伴わず（不安定狭心症もしくは非 ST 上昇心筋梗塞）、かつ虚血所見に一致する直近の胸痛もしくは症状発症後 24 時間以内に来院した急性冠症候群の患者 12,562 例を対象とした。選択基準は、新規虚血（ST 上昇を伴わない）を示す ECG 変化もしくは正常上限値 2 倍以上の心筋逸脱酵素もしくはトロポニン I または T の上昇とした。対象患者は主に白人（82%）で、女性が 38%、65 歳以上が 52%であった。

これらの患者を無作為に Plavix 群（ローディングドーズ 300 mg、引き続いて 75 mg/日）もしくはプラセボ群に割付け、最長 1 年間投与した。患者には、アスピリン（75 - 325mg、1 日 1 回）投与及びヘパリンなどの標準療法を行った。無作為割付け前 3 日間は、GPIIb/IIIa 阻害薬の使用を禁じた。

主要評価項目（心血管系死亡、心筋梗塞、脳卒中）の発症例数は、Plavix 群が 582 例（9.3%）、プラセボ群が 719 例（11.4%）で、Plavix 群の相対リスク減少率は 20%であった（95%CI、10%～28%； $p<0.001$ ）（表 5 参照）

表 5 : CURE 試験主要解析におけるイベント

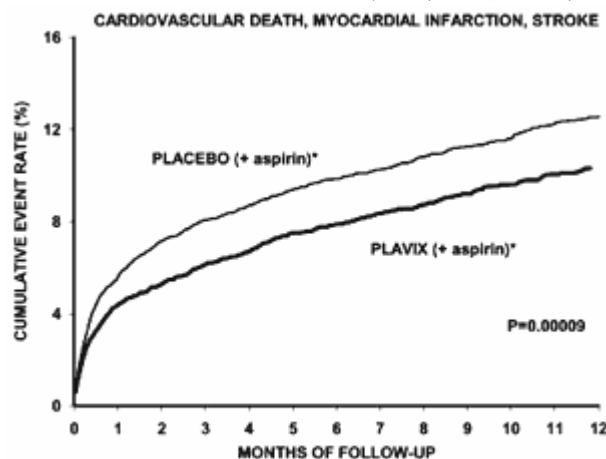
イベント	Plavix (+アスピリン)* (n=6259)	プラセボ (+アスピリン)* (n=6303)	相対リスク減少 率 (%) (95%信頼区間)
主要評価項目 (心血管死、心筋梗塞、脳 卒中)	582 (9.3%)	719 (11.4%)	20% (10.3, 27.9) $p<0.001$
各イベント発症者総数†			
心血管死	318 (5.1%)	345 (5.5%)	7% (-7.7, 20.6)
心筋梗塞	324 (5.2%)	419 (6.6%)	23% (11.0, 33.4)
脳卒中	75 (1.2%)	87 (1.4%)	14% (-17.7, 36.6)

*適宜、その他の標準療法を行った。

†各イベント数は、主要及び副次評価項目の発症例を分類したものではなく、試験期間中にイベントを発症した総患者数を示す。

Plavix の効果が発揮されるのは主に使用開始後 2 ヶ月間であるが、プラセボとの差は試験期間（最長 12 ヶ月間）を通じて維持された（図 2 を参照）。

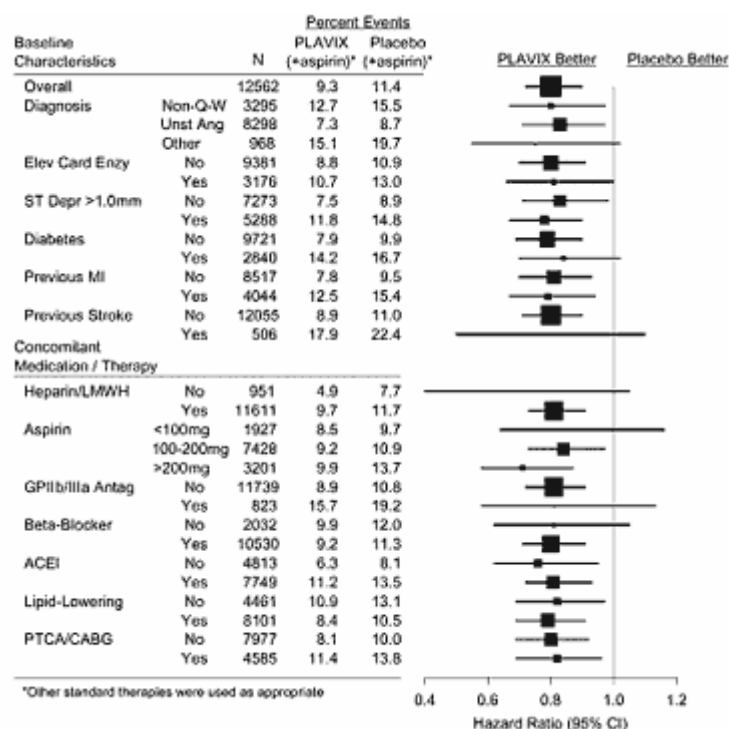
図 2 : CURE 試験における心血管死、心筋梗塞、及び脳卒中



*Other standard therapies were used as appropriate

CURE 試験では、図 2 に示すように、各サブグループにおいて、Plavix 投与により、心血管死、心筋梗塞、脳卒中発生率が低下した。Plavix による有用性は、ヘパリン/LMWH(低分子ヘパリン)、IV 糖蛋白 IIb/IIIa(GPIIb/IIIa)阻害薬、脂質低下薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬などによる急性期及び長期心血管療法の有無とは無関係に認められた。Plavix の効果は、アスピリン投与量 (75-325 mg、1 日 1 回) に関係なく認められた。CURE 試験では、経口抗凝固薬、治験薬以外の抗血小板薬の使用、及び NSAIDs の長期使用を禁じた。

図 3 : CURE 試験における患者背景及び試験期間中の併用薬/インターベンションに関するハザード比



CURE 試験では Plavix の使用により血栓溶解療法の施行例数 (Plavix 群 71 例 [1.1%]、プラセボ群 126 例 [2.0%]；相対リスク減少率 43%) と GPIIb/IIIa 阻害薬の投与例数 (Plavix 群 369 例 [5.9%]、プラセボ群 454 例 [7.2%]；相対リスク減少率 18%) が減少した。CURE 試験では Plavix の投与は冠動脈バイパスグラフト術又は経皮的冠動脈形成術 (ステント/非ステント) の施行例数に影響を及ぼさなかった (Plavix 群 2253 例 [36.0%]、プラセボ群 2324 例 [36.9%]；相対リスク減少率 4.0%)

COMMIT 試験

無作為化プラセボ対照二重盲検試験 COMMIT によって ST 上昇心筋梗塞患者における Plavix の安全性と有効性が検討された。COMMIT 試験は、心筋梗塞の症状発現後 24 時間以内に来院し、心電図の異常 (ST 上昇、ST 低下、左脚ブロック) により心筋梗塞が確認された患者 45,852 例を対象に行われた。患者は Plavix (1 日 1 回 75 mg) 又はプラセボを、アスピリン (162 mg/日) と併用して 28 日間あるいは退院の早い方まで投与する群に無作為に割り付けられた。

主要評価項目は原因を問わない死亡、及び再梗塞、脳卒中あるいは死亡の初回発現とした。

女性患者は 28%、60 歳以上の患者は 58% (70 歳以上は 26%) で、患者の 55% に血栓溶解薬を、68% に ACE 阻害薬を投与し、経皮的冠動脈形成術を施行した患者はわずか 3% であった。

以下の表 6 及び図 3、4 に示したとおり Plavix によって原因を問わない死亡の相対リスク減少率は 7% ($p=0.029$)、再梗塞、脳卒中、死亡の複合エンドポイントの相対リスク減少率は 9% ($p=0.002$) であった。

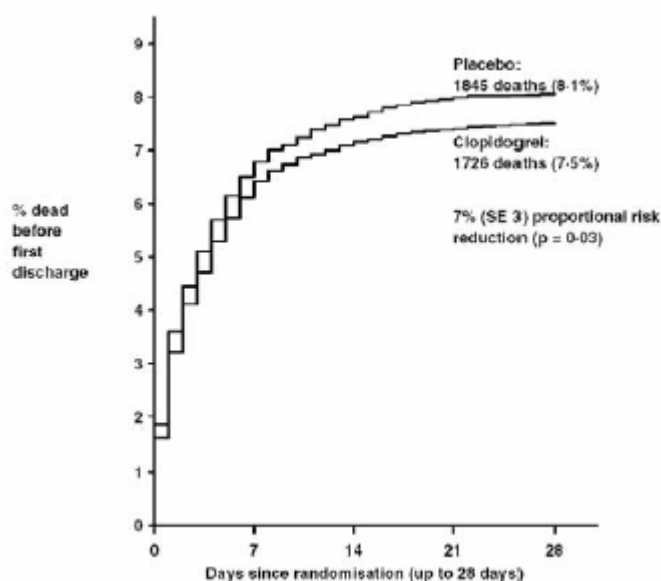
表 6：COMMIT 試験におけるイベント解析

イベント	Plavix (+アスピリン) (n=22961)	プラセボ (+アスピリン) (n=22891)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
複合エンドポイント： 死亡、心筋梗塞あるいは脳卒中*	2121 (9.2%)	2310 (10.1%)	0.91 (0.86, 0.97)	0.002
死亡	1726 (7.5%)	1845 (8.1%)	0.93 (0.87, 0.99)	0.029
非致死性心筋梗塞**	270 (1.2%)	330 (1.4%)	0.81 (0.69, 0.95)	0.011
非致死性脳卒中**	127 (0.6%)	142 (0.6%)	0.89 (0.70, 1.13)	0.33

*：複合エンドポイント及び死亡+非致死性心筋梗塞+非致死性脳卒中合計における例数の差 9 例 (クレピドグレル群で 2 例、プラセボ群で 7 例) は、非致死性脳卒中及び非致死性心筋梗塞の両方を発症している例があることによる。

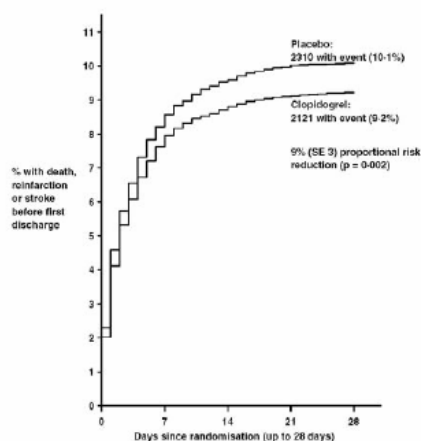
**：非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中においては原因を問わない死亡例は除外している。

図 4 : COMMIT 試験における死亡の累積曲線*



* : 全例アスピリンを投与されている。

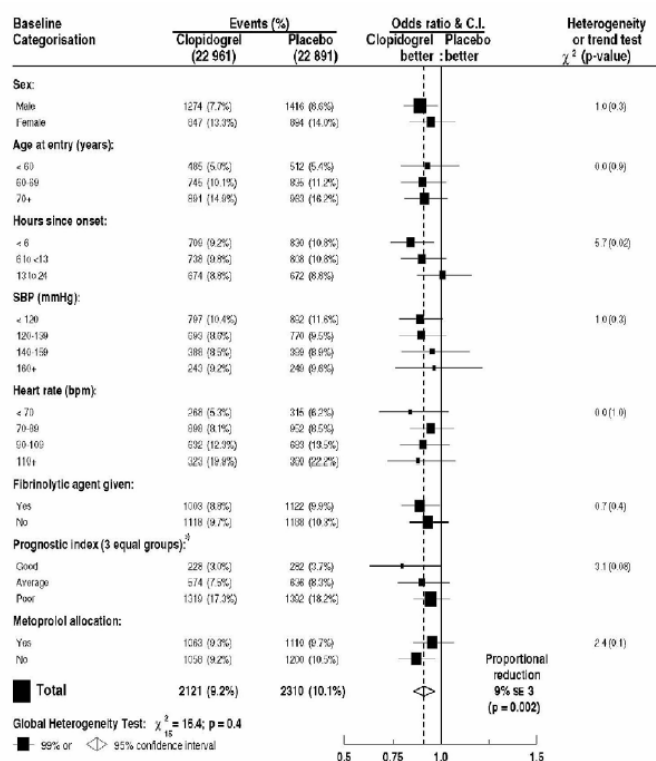
図 5 : COMMIT 試験における複合エンドポイント（再梗塞、脳卒中、死亡）の累積曲線*



* : 全例アスピリンを投与されている。

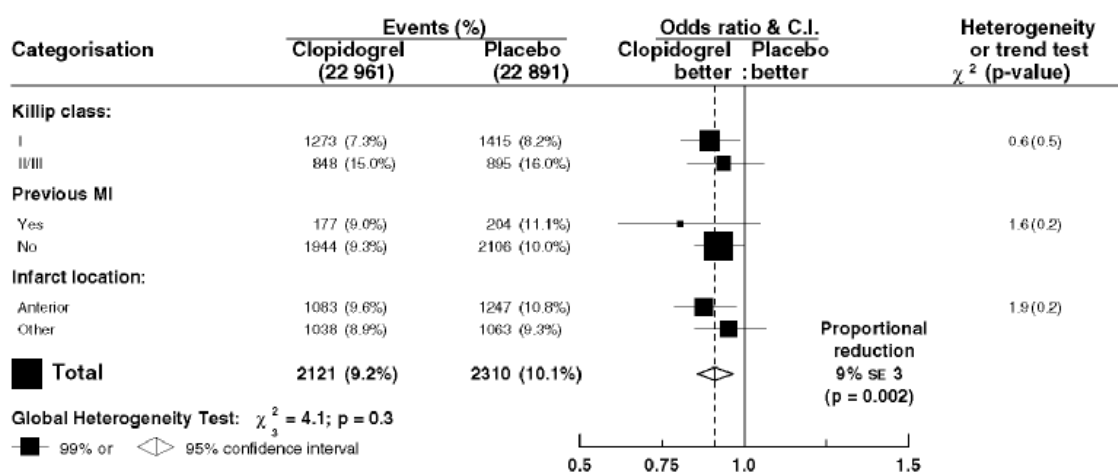
図 5 に示したように予め規定された種々のサブグループ間に Plavix の効果に関する有意差はなかった。また、予め規定しなかった梗塞部位、キリップ分類、心筋梗塞の既往などによるサブグループにおける効果も同程度であった（図 6 を参照）。こうしたサブグループの解析結果は慎重に評価すべきである。

図 6 : Plavix にアスピリンを併用した時の効果を検討した COMMIT 試験における主複合エンドポイントでのベースライン及び併用処置サブグループ間での層別解析結果



*3 つの同サイズの予後指数グループは Cox 回帰モデルによる割りつけられた処置を除外した予後パラメータのベースラインから算出された各患者での主複合エンドポイントにおける絶対リスクに基づく。

図 7 : 事前に規定しなかったサブグループにおける Plavix とアスピリンの併用効果 (COMMIT 試験)



14.2 最近発症した心筋梗塞、最近発症した脳卒中、末梢動脈疾患

CAPRIE 試験

CAPRIE 試験は Plavix (75 mg/日) とアスピリン (325 mg/日) を比較した国際的な無作為、並行群間比較試験で 304 施設の 19,185 例が参加した。以下を有する患者を対象とした：1) 最近発症した心筋梗塞 (35 日以内)；2) 最近発症した虚血性脳卒中 (6 ヶ月以内) があり、かつ 1 週間以上神経学的徴候が残存した患者；3) 末梢動脈疾患。平均 1.6 年にわたり (最長 3 年間) 無作為に割り付けた投与を患者に行った。

この試験の主要評価項目は新規虚血性脳卒中 (致死性／非致死性)、新規心筋梗塞 (致死性／非致死性)、その他の血管死のいずれかの初回発現までの時間とした。死因が非血管性であると断定できない場合は全て血管性に分類した。

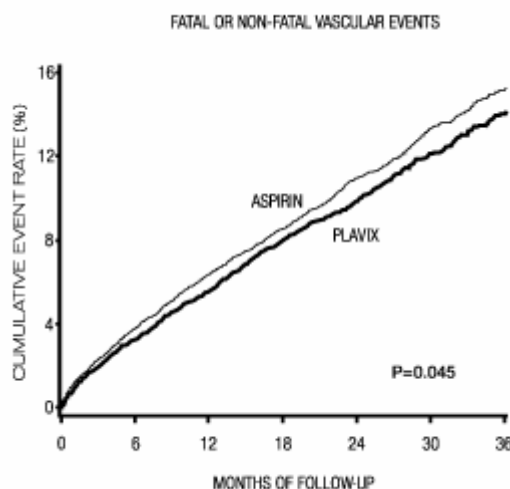
表 7：CAPRIE 試験の主要解析におけるイベント

患者	Plavix n=9599	アスピリン n=9586
虚血性脳卒中 (致死性/非致死性)	438 (4.6%)	461 (4.8%)
心筋梗塞 (致死性/非致死性)	275 (2.9%)	333 (3.5%)
その他の血管死	226 (2.4%)	226 (2.4%)
合計	939 (9.8%)	1020 (10.6%)

表からわかるとおり、Plavix は評価項目イベント (主に心筋梗塞) の発現率を低下させた。全体的な相対リスク減少率 (9.8%vs10.6%) は 8.7%、 $p=0.045$ であった。原因を問わない死亡と原因を問わない脳卒中の症例数も結果は同様であった (相対リスク減少率 6.9%)。試験期間中に脳卒中又は心筋梗塞を発症した患者のその後のイベント再発率は Plavix 群の方が低かった。

図 7 は全体のイベント発現率を示す曲線である。3 年間の追跡期間中にこのイベント曲線は早期に分離し、その開きは継続した。

図 8：CAPRIE 試験における致死性または非致死性血管系イベント



Plavix のアスピリンに対する優位性は統計学的には僅かであった ($p=0.045$)。しかしアスピリン自体が最近発症した心筋梗塞又は脳卒中中の患者の心血管系イベントの低減に有効であるため、Plavix の効果は十分に大きい。

CAPRIE 試験の対象患者は 3 つの基準に基づいて選択され、無作為に割り付けられた。無作為に割り付けられたこれらのサブグループにおけるアスピリンと比較した Plavix の有効性には差が認められた ($p=0.043$)。これが真の差か、あるいは偶発的なものかについては不明である。CAPRIE 試験は個別の患者サブグループについて Plavix のアスピリンと比較した相対的な有用性を検討するためにデザインされたものではないが、有用性は末梢血管疾患（特に心筋梗塞の既往も併せ持つ）患者の場合に最も高く、虚血性脳卒中患者の場合は比較的低いと考えられた。最近発症した心筋梗塞のみを基準に試験に登録された患者の場合、Plavix は数値的にアスピリンに対する優位性をもたなかった。

14.3 複数のリスク因子を持つ患者あるいは血管疾患患者における Plavix とアスピリン併用の有用性は確立されていない

CHARISMA 試験

CHARISMA 試験は、被験者 15,603 例を対象に血管疾患又はアテローム性動脈硬化症のリスク因子を複数もつ患者の虚血性イベントの予防に関して Plavix (75 mg/日) とプラセボを比較した無作為化、2 重盲検、並行群間比較試験であった。全被験者にアスピリン 75~162 mg が投与された。平均投与期間は 23 ヶ月であった。この試験では主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイント）の発生率低下を立証することができなかった。主要評価項目イベントを発症したのは Plavix 群の 534 例 (6.9%) に対してプラセボ群の 573 例 (7.4%) であった ($p=0.22$)。程度をとわない出血は Plavix 群に無作為に割り付けられた被験者で多くみられた。

16 包装／貯法

Plavix (クロピドグレル硫酸塩) は、ピンク色の両凸面円型のフィルムコーティング錠で、片面に「75」、裏面に「1171」と刻印されている。包装は次のとおりである。

NDC 63653 - 1171 - 6 ビン 30 錠
NDC 63653 - 1171 - 1 ビン 90 錠
NDC 63653 - 1171 - 5 ビン 500 錠
NDC 63653 - 1171 - 3 PTP100 錠

Plavix (クロピドグレル硫酸塩) 300mg 錠はピンク色の長楕円型のフィルムコーティング錠で、片面に「300」、裏面に「1332」と刻印されている。包装は次のとおりである。

NDC 63653-1332-2 単位用量包装 30 錠
NDC 63653-1332-3 単位用量包装 100 錠

25°C (77°F) で保存すること；許容超過範囲は 15°C~30°C (59°~86°F) [室温調節を参照のこと]。

17 患者への情報

17.1 有用性とリスク

- Plavix の効果の特徴と、起こりうる副作用を要約する。
- Plavix を処方されたとおりに服用するよう患者に指示する。
- 処方医に相談せずに Plavix の服用を中止しないよう患者に注意する。

17.2 出血

患者に以下の情報を伝えること。

- 傷を受けると出血しやすくなること。
- 止血に通常より時間がかかること。
- 予期しない、長期間にわたる、大量の出血又は血便・血尿は全て報告しなければならないこと

17.3 治療を要するその他の徴候及び症状

- Plavix 及びこのクラスの薬物に関して TTP が報告されている、稀ではあるが重篤な病態であることを伝えること
- 次の症状が一つでも発現し、原因が不明な場合はすぐに受診するよう患者に指導すること：発熱、脱力感、極端な皮膚蒼白化、皮膚の紫斑、皮膚又は眼の黄変、神経学的変化。

17.4 侵襲処置

患者に以下について指示すること。

- 侵襲処置を計画する前に医師及び歯科医師に Plavix を服用していることを伝えること。
- 侵襲処置を行う医師に、Plavix の投与を中止する前に処方した医師と相談してもらうよう要請すること。

17.5 併用薬

医師が、Plavix の作用に影響を及ぼす他の治療法（ワルファリンや NSAID 等）を認識できるように、服用中の、あるいは服用予定の処方薬又は市販薬のオメプラゾールをはじめとする処方薬、市販薬、栄養補助食品を全て挙げるよう、患者に要請すること [警告及び使用上の注意 (5) を参照]

17.6 メディケーションガイド

メディケーションガイド プラビックス（クロピドグレル硫酸塩錠）

プラビックスの服薬を開始する前及び再処方を受けた時、本メディケーションガイドを読むこと。新たな情報が記載されていることもあります。本メディケーションガイドはあなたの病気の状態あるいは治療について、あなたの担当医師の代わりになるものではありません。

プラビックスについて私が知っておく必要がある最も重要な情報は？

1. プラビックスは以下の患者では効果がないおそれがあります。

- プラビックスの代謝に影響を与えるある遺伝的要因を有する場合、あなたの担当医師はプラビックスがあなたに適切か遺伝試験を行うときがあります。
- ある薬剤と併用する場合、特にオメプラゾール（Prilosec®）。プラビックスを服用している間、担当医師は制酸剤を変更することがあります。

2. プラビックスは重篤な、ときに致死性の出血を引き起こすおそれがあります。

プラビックスは血栓形成を抑制することにより血液を固まりにくくする薬です。プラビックスを服用していると次の様な症状が生じる可能性があります：

- ・より出血しやすくなります。
- ・鼻血が生じやすくなります。
- ・出血が止まるまでの時間が長くなります。

次の出血症状に気づいたら直ちに医師に連絡してください：

- ・予期しない出血あるいは出血が長引いた場合
- ・尿に血が混じっていた場合（尿がピンク、赤あるいは茶色になる）
- ・便が変色した場合（赤あるいは黒色（タール様））
- ・理由の不明な出血もしくはその拡大
- ・血液あるいは血塊を伴う咳
- ・血液あるいはコーヒーかすの様なものを吐いた場合

医師への連絡なしにプラビックスの服用を中止してはいけません。

ステントを処置された患者では短期間でプラビックスの服用をやめてはいけません。ステントに血栓が生じるリスクが高まり、心臓虚血発作あるいは死亡に至ることがあります。出血によりプラビックスを中止した場合、心臓虚血発作のリスクが高まるおそれがあります。

プラビックスとは？

プラビックスは次の患者に処方される薬です：

- ・心臓障害による胸痛
- ・足の血液循環障害（末梢動脈疾患）
- ・心臓虚血発作
- ・脳卒中

プラビックスは致死性の心臓虚血発作、脳卒中あるいは血栓形成に至るおそれのある心臓あるいは血管に重篤な障害が生じる可能性を軽減させるために単独あるいはアスピリンと一緒に用います。

血小板は血液が正常に凝固するために必要な血球成分です。プラビックスは血小板が互いに接着することにより、動脈をブロックする様な血栓が生じることを抑制します。

プラビックスの小児における安全性と有効性は確立していません。

プラビックスを服用してはいけない患者は？

次の場合プラビックスを服用してはいけません。

- ・胃潰瘍の様な出血を起こす疾患を有している場合
- ・クロピドグレルあるいは本剤の他の成分に過敏症を示す場合。本ガイド最終頁の添加物リスト参照。

プラビックスを服用する前に医師に伝えるべきことは？

プラビックスを服用する前に次の事を医師に伝えてください。

- ・腸（消化管）／胃潰瘍の既往
- ・出血に関する既往
- ・手術あるいは歯科治療の予定。「どの様にプラビックスを服用するか？」の項参照。
- ・妊娠しているあるいはその予定がある。プラビックスの胎児への影響については確立していません。

・授乳中あるいは授乳を予定している。プラビックスが乳汁中へ移行するかどうかは不明です。あなた及び担当医師はプラビックスを服用するか授乳を行うか決めてください。医師との相談なしにプラビックスの服用と授乳を一緒におこなってはいけません。

全ての医師及び歯科医師にプラビックスを服用していることを伝えてください。医師及び歯科医師は手術あるいは他の侵襲的治療をおこなう時、プラビックスを処方している担当医と連絡をとらなければなりません。

処方せん医薬品、非処方せん医薬品、ビタミン類、ハーブ系サプリメントを含め、**担当医にあなたが服用している全ての薬剤について説明してください。**

プラビックスは他の薬の作用に影響を与え、他の薬はプラビックスの作用に影響を与えるおそれがあります。「**プラビックスについて私が知っておく必要がある最も重要な情報は？**」の項を参照のこと。

ある種の薬と併用すると出血のリスクが増えるおそれがあります。

次の薬を使用する場合、担当医師に伝えてください。

- ・アスピリン、特に脳卒中を患っていた場合。プラビックスとともにアスピリンを使用するべきかどうか、必ず担当医師と相談してください。

- ・非ステロイド系抗炎症鎮痛剤（NSAIDs）。NSAIDsかどうかあなたがわからない時は医師あるいは薬剤師に尋ねてください。

- ・ワルファリン（Coumadin®, Jantoven®）

服用している薬について理解し、新しい薬の処方を受ける場合は、担当医あるいは薬剤師に示せる様にいつもそのリストを所持してしてください。

どの様にプラビックスを服用するか？

- ・担当医に指示されたとおりに服用してください。

- ・担当医と相談することなしに服薬量を変えたり、服用を中止してはいけません。プラビックスを中止すると、心臓虚血発作や脳卒中のリスクを増やすおそれがあります。

- ・担当医の指示に従いアスピリンとともにプラビックスを服用してください。

- ・プラビックスは食間でも、食前でも、食後でも服用できます。

- ・服用を忘れた場合、思い出したら直ちに服用してください。思い出した時間が次の服用時間に近い場合は服用しなくてもよいです。決められた時間に服用してください。担当医の指示なしで二回分を一度に服用することは避けてください。

- ・多量のプラビックスを服用してしまった場合、担当医に連絡するか最も近い緊急病院に直ちにに行ってください。

- ・手術の前にプラビックスの中止について担当医と相談してください。手術中の過剰な出血をさけるために最短でも手術5日前にプラビックスを中止するよう担当医から指示されることがあります。

プラビックスの起こりうる副作用は？

プラビックスは次の重篤な副作用を起こすおそれがあります。

- ・「**プラビックスについて私が知っておく必要がある最も重要な情報は？**」の項を参照のこと。

- ・血栓性血小板減少症（TTP）という血液凝固に関する障害を生じる可能性があります。TTPは時に短期間（2週間以内）のプラビックスの服用で起こることもあります。TTPは体内の至るところでの血管で血栓を生じことがあります。TTPを生じた場合、死に至ることもあるので、直ちに病院で処置する必要があります。次の症状のいずれかが生じた場合において、他の疾患により説明がつかない時は直ちに医療機関で治療を受けてください：

- ・皮下の出血による皮膚あるいは口中（粘膜）の紫色の斑点（紫斑と呼ばれます）

- ・皮膚あるいは眼球の白色部の黄色化（黄疸）

- ・疲れやすくなったり、虚弱になる

- ・皮膚がひどく青白くなる

- ・発熱

- ・脈が速くなるか息苦しくなる

- ・頭痛

- ・話し方がいつもと異なる

- ・混乱

- ・昏睡

- ・脳卒中

- ・痙攣発作
- ・少尿あるいは尿がピンクに変色するか血液が混ざる
- ・胃（腹）痛
- ・悪心、嘔吐、下痢
- ・視覚の変化

副作用が発生したり、それが治らない場合、担当医に連絡してください。

全てプラビックスによる副作用とは限りませんので、医師あるいは薬剤師と相談してください。

これらの副作用について担当医に連絡してアドバイスを受けてください。FDA に副作用を連絡してもいいです(1-800-FDA-1088)。

プラビックスの保管方法は？

- ・15℃から 30℃で保管してください。

プラビックスを含む全ての薬を子供の手の届かないところに保管してください。

プラビックスに関する一般的な情報

お薬はメディケーションガイドに記載されている以外の目的で用いられることがあります。処方せんなしにプラビックスを用いてはいけません。あなたと同じ症状を有していても他人にプラビックスを渡してはいけません。害を与えるおそれがあります。

メディケーションガイドはプラビックスに関する重要な情報を要約したものです。更なる情報が必要な時は担当医と相談してください。医療従事者用に記載されたプラビックスの情報は担当医あるいは薬剤師にお尋ねください。また、更なる情報を必要とする場合、www.sanofi-aventis.com あるいは www.bms.com にアクセスするか 1-800-321-1335 に電話してください。

プラビックスに含まれている成分は？

有効成分：クロピドグレル硫酸塩

添加物：

錠剤：硬化油、ヒドロキシプロピルセルロース、マンニトール、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール 6000

フィルムコーティング：酸化鉄、ヒプロメルロース 2910、乳糖、酸化チタン、トリアセチン、カルナウバロウ

このメディケーションガイドは FDA により承認されたものです。

発行年月：2011 年 2 月。

供給元：

Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership
Bridgewater, NJ 08807

sanofi aventis



**Bristol-Myers
Squibb Company**

欧州製品概要

1. 医薬品の名称

Plavix 75mg フィルムコーティング錠。
Plavix 300mg フィルムコーティング錠。

2. 組成・性状

Plavix 75mg フィルムコーティング錠:
クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg）。
主な賦形剤：ラクトース 3 mg、硬化油 3.3 mg。

Plavix 300mg フィルムコーティング錠:
クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 300mg）。
主な賦形剤：ラクトース 12 mg、硬化油 13.2 mg。

全ての賦形剤のリストは、6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠。

Plavix 75mg フィルムコーティング錠:
ピンクの両凸円形で、片面に<<75>>、裏面に<<1171>>と刻印してある。

Plavix 300mg フィルムコーティング錠:
ピンクの両凸円形で、片面に<<300>>、裏面に<<1332>>と刻印してある。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

下記のアテローム血栓性イベントの予防

- ・ 心筋梗塞（発症後数日から 35 日以内）、虚血性脳卒中（発症後 7 日から 6 ヶ月以内）、または末梢動脈疾患の成人患者
- ・ 急性冠症候群の成人患者：
 - PCI 後のステント留置患者を含む非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）。アスピリン（ASA）と併用する。
 - ST 上昇急性心筋梗塞。ASA と併用する。血栓溶解療法を選択し薬物療法がなされている患者。

心房細動患者におけるアテローム血栓性及び血栓塞栓性イベントの予防

少なくとも 1 つ以上の血管性イベントのリスクを有し、ビタミン K 拮抗薬（VKA）による治療が不適切で出血リスクの低い成人の心房細動患者において、ASA との併用で、アテローム血栓性及び脳卒中を含む血栓塞栓症イベントの予防。

詳細情報は、5.1 項を参照のこと。

4.2 用法・用量

- ・成人及び高齢者

クロピドグレル 75mg を 1 日 1 回服用すること。

急性冠症候群の患者に対しては、

- 非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）患者：クロピドグレル 300mg をローディングドーズとして初回単回投与し、ついで、75mg を 1 日 1 回（アスピリン 75～325mg/日と併用）継続投与する。アスピリンの用量が高いほど出血リスクが高くなるため、アスピリンは 100mg を超えないことが望ましい。最適投与期間は正式には確立されていない。臨床試験データでは、12 ヶ月までの使用が裏付けられている。また、最大のベネフィットは 3 ヶ月時点で観察された。（5.1 項参照）
- ST 上昇急性心筋梗塞患者：クロピドグレル 300mg をローディングドーズとして初回単回投与し、維持用量としてクロピドグレル 75mg を 1 日 1 回投与する。アスピリンは併用し、血栓溶解剤の併用は問わない。75 歳以上の患者ではローディングドーズを行わないことが望ましい。併用療法は症候が観察されたら可及的速やかに開始し、少なくとも 4 週間は継続すること。4 週間を超えるクロピドグレルとアスピリンの併用に関するベネフィットは検討されていない。（5.1 項参照）

心房細動患者ではアスピリン 75～100mg/日と併用し、クロピドグレル 75mg を 1 日 1 回投与すること。

飲み忘れた場合：

- 服用予定時間の 12 時間未満の経過であれば、気付いた時点で服用する。
- 12 時間を過ぎていれば次回服用時に通常量を服用する。

- ・小児患者

有効性への懸念から小児への投与はしないこと。（5.1 項参照）

- ・腎障害患者

腎障害患者に対する治療経験は限られている。（4.4 項参照）

- ・肝障害患者

出血素因を持っている可能性のある中等度の肝障害患者に対する治療経験は限られている。（4.4 項参照）

投与方法

経口投与

食事に関係なく服用できる。

4.3 禁忌

- ・本剤または本剤の賦形剤に対する過敏症の患者
- ・重症肝障害の患者
- ・消化性潰瘍または頭蓋内出血などの病的な活動性出血の患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

出血及び血液学的副作用

出血リスク及び血液学的副作用のおそれがあるため、投与期間中、出血を示唆する臨床症状が出現した場合は、直ちに血球数の測定及び適切な検査を検討すること（セクション 4.8 を

参照)。クロピドグレルは、他の抗血小板薬と同様、外傷、手術、その他の病態により出血増大リスクのある患者、及び、ASA、ヘパリン、GPIIb/IIIa 阻害薬または Cox-2 阻害薬を含む非ステロイド系抗炎症薬を投与中の患者には、慎重に使用すること。便潜血などの出血徴候が、特に投与後第 1 週、または侵襲的心手技/手術後に観察された場合は、注意深く追跡すること。クロピドグレルと経口抗凝固薬との併用は、出血を増強させるおそれがあるので望ましくない（4.5 項を参照）。

待機的手術を行う予定で、抗血小板作用が望ましくない患者に対しては、手術 7 日前にクロピドグレルを中止すること。患者は、手術予定前及び新たに薬剤を使用開始する前に、現在、クロピドグレルを服用中であることを、医師及び歯科医に伝えること。クロピドグレルは出血時間を延長するので、易出血病変（特に消化管及び眼内）を伴う患者には慎重に使用すること。

クロピドグレル服用中（単独または ASA との併用）、止血時間が普段よりも長引くかもしれないこと、また、異常出血（の部位または期間）は必ず主治医に報告するよう、患者に話しておくこと。

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

極めて稀に、クロピドグレルを短期間服用後であっても血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）が報告されている。本疾患は、神経学的所見、腎機能低下または発熱を伴う血小板減少及び微小血管症性溶血性貧血を特徴とする。TTP は死に至ることもあり、血漿交換などの治療・処置を直ちに行う必要がある。

最近発症した虚血性脳卒中

データが不足しており、急性虚血性脳卒中発症後 7 日間はクロピドグレルの投与は推奨できない。

チトクローム P450 2C19 (CYP2C19)

薬理遺伝学：遺伝的に CYP2C19 機能が低下した患者においては、クロピドグレルの推奨用量を服用した場合、クロピドグレル活性代謝物への生成が少なく、抗血小板反応が低下する。検査により患者の CYP2C19 遺伝子型を同定することができる。

クロピドグレルは CYP2C19 により一部が活性代謝物に代謝されるため、この酵素の活性を阻害する医薬品の使用により、クロピドグレル活性代謝物濃度が低下することが予測される。この相互作用の臨床的意義は明確には確認されていない。注意事項として、CYP2C19 を高度にまたは中等度に阻害する医薬品との併用は避けること（4.5 項の CYP2C19 阻害薬の一覧及び 5.2 項を参照）。

腎障害患者

腎障害患者におけるクロピドグレルの治療経験は少ない。したがって、これらの患者には、本剤を慎重に使用すること。

肝障害患者

出血素因の可能性のある中等度肝障害患者に対する使用経験は少ない。したがって、これらの患者に対しては、クロピドグレルを慎重に投与すること。

添加物

本剤はラクトースを含む。ガラクトース代謝不全、Lapp ラクトース欠損あるいはグルコース-ガラクトース吸収不全のような稀な先天性障害を有する患者には本剤を投与しないことが望ましい。

本剤は硬化油を含むので胃不快感及び下痢を生じるおそれがある。

4.5 他の薬物との相互作用及びその他の相互作用

経口抗凝固剤：クロピドグレルと経口抗凝固剤との併用は、出血を助長させるおそれがあるため推奨されない（セクション 4.4 を参照）。クロピドグレルの 75 mg/日投与はワーファリンの長期投与を受けている患者の S-ワーファリンの薬物動態あるいは INR に影響を与えるものではないが、止血にそれぞれが影響を及ぼすため併用により出血のリスクが増加する。

糖タンパク質 GPIIb/IIIa 阻害薬：糖タンパク質 IIb/IIIa 阻害薬を併用投与している患者にはクロピドグレルは慎重に投与すること（4.4 項を参照）。

アセチルサリチル酸 (ASA)：クロピドグレルの ADP による血小板凝集阻害作用に対して、ASA は影響を及ぼさなかったが、クロピドグレルは、ASA のコラーゲンによる血小板凝集阻害を増強した。しかし、ASA 500mg、1 日 2 回を 1 日間併用したところ、クロピドグレルによる出血時間の有意な延長は認められなかった。クロピドグレルと ASA との薬力学的相互作用の可能性があり、出血リスクが増強するおそれがある。したがって、両剤の併用は慎重に行うこと（セクション 4.4 を参照）。しかし、クロピドグレル+ASA 併用について、最長 1 年間の報告がある（セクション 5.1 を参照）。

ヘパリン：健康成人を対象とした臨床試験において、クロピドグレル併用によるヘパリンの用量調節は不要であった。また、ヘパリンの抗凝固作用への影響は認められなかった。ヘパリン併用にて、クロピドグレルによる血小板凝集阻害作用への影響は認められなかった。クロピドグレルとヘパリンとの薬力学的相互作用の可能性があり、出血リスクが増強するおそれがある。したがって、両剤の併用は慎重に行うこと（4.4 項を参照）。

血栓溶解薬：心筋梗塞後まもない患者において、クロピドグレル+フィブリン特異的あるいは非特異的血栓溶解薬+ヘパリン併用の安全性を検討した。臨床的に重要な出血率は、血栓溶解薬+ヘパリン+ASA 併用時のそれとほぼ同率であった（4.8 項を参照）。

NSAIDs：健康成人を対象とした臨床試験において、クロピドグレルとナプロキセンとの併用にて、消化管出血が増大した。しかし、他の NSAIDs との相互作用試験が報告されていないため、現在のところ、全ての NSAIDs において胃腸出血リスク上昇が認められるか否かは明らかでない。したがって、Cox-2 阻害薬を含む NSAIDs+クロピドグレル併用は慎重に行うこと（4.4 項を参照）。

その他の併用療法：クロピドグレルは一部が CYP2C19 により活性代謝物に代謝されるため、この酵素の活性を阻害する医薬品の使用により、クロピドグレル活性代謝物濃度が低下することが予測される。この相互作用の臨床的意義は明確には確認されていない。注意事項として、高度にまたは中等度に CYP2C19 を阻害する医薬品との併用は避けること（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

CYP2C19 を阻害する医薬品には、オメプラゾール、エソメプラゾール、フルボキサミン、フルオキセチン、モクロベミド、ボリコナゾール、フルコナゾール、チクロピジン、シプロフ

ロキサシン、シメチジン、カルバマゼピン、オキシカルバゼピン及びクロラムフェニコールがある。

プロトンポンプ阻害薬（PPI）：オメプラゾール（80 mg 1 日 1 回）をクロピドグレルと同時併用あるいは 12 時間空けて併用した時、クロピドグレル活性代謝物の全身曝露量は、45%（ローディングドーズ）と 40%（維持用量）低下した。血小板凝集抑制は、39%（ローディングドーズ）と 21%（維持用量）低下した。エソメプラゾールもクロピドグレルとの間で同様の相互作用を示すことが予想される。

上述の薬物動態学的（PK）／薬力学的（PD）相互作用の臨床的意義に関して、主要な心血管系イベント発生率を調査した観察研究及び臨床試験から報告されているデータには不一致がみられる。注意事項として、オメプラゾールまたはエソメプラゾールとの併用は避けること。（4.4 項参照）。

パントプラゾールまたはランソプラゾールとの併用において代謝物曝露の若干の減少がみられた。パントプラゾール 80 mg 1 日 1 回との併用では血漿中活性代謝物がローディングドーズで 20%、維持用量で 14%低下した。これは平均血小板凝集抑制がそれぞれ 15%及び 11%低下してことと対応していた。本結果はクロピドグレルはパントプラゾールと併用できることを示している。

H2 ブロッカー（CYP2C19 阻害薬であるシメチジンを除く）あるいは制酸剤等の胃酸を低下させる他の医薬品がクロピドグレルの抗血小板活性を妨げるという根拠はない。

その他の医薬品：

薬力学的及び薬物動態学的相互作用の可能性を調べるため、クロピドグレルとその他の医薬品を併用した臨床試験が他にも多数実施されている。アテノロール、ニフェジピンまたはこの両者をクロピドグレルと同時に投与した際に、臨床上重大な薬力学的相互作用は見られなかった。さらに、フェノバルビタールまたはエストロゲンの併用により、クロピドグレルの薬力学的活性は著しい影響を受けなかった。

ジゴキシン及びテオフィリン薬物動態について、クロピドグレル併用による影響は認められなかった。制酸剤によるクロピドグレル吸収率に影響は認められなかった。

CAPRIE 試験では、CYP2C9 で代謝されるフェニトイン及びトルブタミドと、クロピドグレルとの併用にて、安全性に問題がなかったことが認められている。

上述した薬物の相互作用情報以外では、アテローム血栓性疾患患者に頻用される薬物と、クロピドグレルとの相互作用試験は行われていない。しかし、クロピドグレル臨床試験に参加した患者には、利尿薬、β遮断薬、ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬、コレステロール低下薬、冠動脈拡張薬、糖尿病用治療薬（インスリンを含む）、抗痙攣薬、ホルモン補充療法、GPIIb/IIIa 拮抗薬などの様々な併用薬が投与されたが、臨床的に重視すべき有害な相互作用は認められなかった。

4.6 妊娠及び授乳

妊娠

妊娠中の曝露に関する臨床データは得られていないため、妊娠中は安全を期してクロピドグレルを使用しないことが望ましい。

動物実験では、妊娠、胎児発達、分娩、生後発育について、直接的または間接的な有害作用は認められていない（5.3 項を参照）。

授乳

ヒトで乳汁移行性があるか否については分かっていない。動物試験において、クロピドグレル及びその代謝物は乳汁中に排泄されることが認められている。クロピドグレル ウインスロップを服用中は授乳を継続すべきでない。

妊孕性

クロピドグレルは動物試験で妊孕性に影響を与えなかった。

4.7 自動車運転能及び機械操作能に及ぼす影響

クロピドグレルは、自動車運転能及び機械操作能にはほとんど影響を及ぼさない。

4.8 副作用

44,000 例以上において（うち 12,000 例以上が投与期間 1 年以上）、クロピドグレルの安全性が検討されている。CAPRIE 試験では、クロピドグレル 75mg/日は ASA 325mg/日との比較において、全般的忍容性について年齢、性別、人種に関係なく ASA とほぼ同等であった。CAPRIE 試験、CURE 試験、CLARITY 試験、COMMIT 試験及び ACTIVE-A 試験で観察された臨床的に重要な副作用は以下の通りである。臨床試験結果に加え、副作用は自発報告もされている。

出血は臨床試験及び市販後において最も頻繁に報告されている副作用であり、ほとんどが投与開始 1 か月以内に報告されている。

CAPRIE 試験では、クロピドグレルまたは ASA 投与患者における全体の出血の発現率は 9.3% であった。重症例は、クロピドグレルと ASA で同等であった。

CURE 試験では、冠動脈バイパス術前 5 日以上前に治療を中止した患者において、術後 7 日以内の大出血の上昇は認められなかった。バイパス術前 5 日以内まで治療を継続していた患者では、イベント（大出血）発現率は、クロピドグレル+ASA 9.6%、プラセボ+ASA 6.3% であった。

CLARITY 試験では、出血はクロピドグレル+ASA でプラセボ+ASA に比べ高かった。大出血は両群で同程度であった。ベースライン特性で分類されたサブグループ間でも、血栓溶解薬の種類あるいはヘパリン併用の有無でも同様な傾向であった。

COMMIT 試験では非頭蓋内大出血あるいは頭蓋内出血の頻度は両群で同様に低かった。

ACTIVE-A 試験では、大出血はクロピドグレル+ASA でプラセボ+ASA に比べ高かった（6.7% vs 4.3%）。大出血のほとんどは非頭蓋内性のものであり（クロピドグレル+ASA で 5.3%、プラセボ+ASA で 3.5%）、主に消化管出血であった（3.5%及 vs 1.8%）。頭蓋内出血はクロピドグレル+ASA でプラセボ+ASA に比べ高かった（1.4% vs 0.8%）。致死的な出血（クロピドグレル+ASA で 1.1%、プラセボ+ASA で 0.7%）及び出血性脳卒中（0.8% vs 0.6%）については両群で差はみられなかった。

臨床試験あるいは市販後の自発報告で報告された副作用を下記の表に示した。副作用頻度は以下の用語を用いて定義した：やや頻繁に（common）（=>1/100,<1/10）；ときに

(uncommon) ($\geq 1/1000, < 1/100$) ; まれに (rare) ($\geq 1/10000, < 1/1000$) ; 非常にまれに (very rare) ($< 1/10000$) 。各発現頻度群内では、重篤な順に副作用を記載した。

器官別分類	やや頻繁に	ときに	まれに	非常にまれに
血液及びリンパ系障害		血小板減少、白血球減少、好酸球増加	好中球減少（重篤例を含む）	血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（4.4章参照）、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、重篤な血小板減少、顆粒球減少、貧血
免疫系障害				血清病、アナフィラキシー様反応
精神障害				幻視、錯乱
神経系障害		頭蓋内出血（致死性転帰例も含む）、頭痛、錯感覚、めまい		味覚障害
眼障害		眼出血（結膜、眼球、網膜）		
耳及び迷路障害			回転性めまい	
血管障害	血腫			重篤な出血、術創からの出血、血管炎、低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血			呼吸器出血（喀血、肺出血）、気管支痙攣、間質性肺炎
胃腸障害	胃腸出血、下痢、腹痛、消化不良	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、嘔吐、嘔気、便秘、鼓腸	後腹膜出血	致死性な胃腸及び後腹膜出血、膵炎、大腸炎（潰瘍性又はリンパ球性大腸炎）
肝胆道系障害				急性肝不全、肝炎、肝検査値異常
皮膚及び皮下組織障害	挫傷	発疹、掻痒、皮膚出血（紫斑）		水疱症皮膚炎（TEN、SJS、多形紅斑）、血管浮腫、紅斑性発疹、蕁麻疹、湿疹、扁平苔癬
筋骨格系、結合組織、骨障害				筋骨格出血（出血性関節症）、関節炎、関節痛、筋痛
腎及び尿路障害		血尿		糸球体腎炎、血中クレアチニン上昇
全身障害及び投与局所様態	穿刺部位出血			発熱
臨床検査		止血時間延長、好中球数減少、血小板数減少		

4.9 過量投与

クロピドグレルの過量投与により凝固時間の延長及び出血性合併症が起こるおそれがある。出血が認められた場合、適切な措置をとること。

クロピドグレルの薬理活性に対する解毒剤は発見されていない。出血時間の延長を速やかに是正する必要がある場合は、血小板輸血によりクロピドグレルの作用を中和できるかもしれない。

5. 薬理作用

5.1 薬力学的作用

薬効群：抗血小板薬（ヘパリンを除く）、ATC コード：BO1AC-04。

クロピドグレルは、代謝物のうちの1種が血小板凝集を抑制するプロドラッグである。血小板凝集を抑制する活性代謝物を産出するためには、クロピドグレルが CYP 450 酵素による代謝を受けなければならない。クロピドグレルの活性代謝物は、アデノシン二リン酸（ADP）の血小板 P2Y₁₂ 受容体への結合及びその後の ADP が介する糖タンパク質 GPIIb/IIIa 複合体の活性化を選択的に阻害し、それにより血小板凝集を抑制する。結合は不可逆的であるため、曝露した血小板は、寿命（約 7~10 日）の残りの期間影響を受け、正常な血小板機能の回復率は、血小板の代謝回転率に一致する。放出された ADP による血小板活性化の増幅を遮断することにより、ADP 以外の作用薬により誘発された血小板凝集も抑制される。

活性代謝物は CYP450 酵素により生成されるが、この酵素の一部は遺伝子多型か、あるいは他の薬物による阻害を受けるため、患者全員が十分な血小板抑制を示すわけではない。

75mg/日反復投与にて、投与初日から ADP による血小板凝集の大幅な抑制が認められた；この抑制作用は漸次増強し、第 3 日～第 7 日に定常状態に到達した。75mg/日投与後の定常状態における平均抑制率は、40%~60%であった。血小板凝集抑制及び出血時間の延長は一般に、投与中止後 5 日以内に、漸次ベースライン値に回復した。

クロピドグレルの虚血性血管イベント予防に対する安全性及び有効性が、80000 例以上の患者を含む 5 つの二重盲検試験（CAPRIE 試験：クロピドグレルと ASA との比較、CURE 試験、CLARITY 試験、COMMIT 試験、ACTIVE-A 試験：他の標準的治療との併用下、クロピドグレル+ASA とプラセボ+ASA との比較）において検討されている。

最近発症した心筋梗塞、最近発症した脳卒中、末梢動脈疾患

CAPRIE 試験では、心筋梗塞後（<35 日）または虚血性脳卒中後（7 日～6 ヶ月）、または末梢動脈疾患（PAD）のアテローム血栓症を伴う患者 19185 例を対象とした。患者を無作為にクロピドグレル 75mg/日群、または ASA 325mg/日群に割り付け、1~3 年追跡した。心筋梗塞患者の大半は、急性心筋梗塞後 1~2 日間、ASA を投与された。

クロピドグレルにて、虚血性イベント（複合エンドポイント [心筋梗塞+虚血性脳卒中+血管死]）新規発生率は、ASA に比べ有意に低下した。Intention-to-treat 解析の結果、クロピドグレル群でイベント 939 件、ASA 群で 1020 件が観察された（相対リスク減少率 [RRR] 8.7%, [95%CI : 0.2, 16.4] ; p=0.045）。これは、2 年間の治療で患者 1000 例あたり 10 件 [CI:0, 20] の新規虚血性イベントが予防される計算になる。副次評価項目として総死亡率を解析した結果、クロピドグレル群（5.8%）と ASA 群（6.0%）との間には有意差は認められなかった。

対象疾患（心筋梗塞、虚血性脳卒中、PAD）別のサブグループ解析では、PAD 患者で有用性が最も高く（特に心筋梗塞既往のある患者）（P=0.003）（RRR=23.7% ; CI : 8.9, 36.2）、脳卒中患者で低かった（ASA との間には有意差なし）（RRR=7.3% ; CI : -5.7, 18.7; p=0.258）。最

近発症した心筋梗塞患者（本疾患のみで登録された患者）では、クロピドグレルが ASA に比べ数字的には劣っていたが、統計的有意差は認められなかった（RRR=-4.0%；CI：-22.5, 11.7; p=0.639）。さらに、年齢別サブグループ解析では、75 歳以下群に比べ 76 歳以上群で、クロピドグレルの有用性が低いことが示唆された。

CAPRIE 試験は、個々のサブグループの有効性を評価するには検出力が不足していたため、対象疾患間での相対リスク減少率の違いが事実なのか、あるいは偶然であったのかは明らかでない。

急性冠症候群

CURE 試験では、直近の胸痛または虚血所見に一致した症状の発症後 24 時間以内に来院した非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症または非 Q 波心筋梗塞）患者 12562 例を対象とした。選択基準は、新規の虚血症状と一致する心電図所見または正常上限値 2 倍以上の心筋逸脱酵素、またはトロポニン I・T の上昇とした。患者を無作為にクロピドグレル群（ローディングドーズ 300mg、ついで 75mg/日、N=6259）、またはプラセボ群（N=6303）に割り付けた。また、両群には ASA（75～325mg、1 日 1 回）及びその他の標準療法を併用した。投与期間は最長 1 年であった。CURE 試験では、823 例（6.6%）に GPIIb/IIIa 受容体拮抗薬が投与された。ヘパリンは 90%以上の患者に投与されたが、クロピドグレルとプラセボとの間の相対的出血頻度について、ヘパリン療法併用による有意な影響は認められなかった。

主要評価項目〔心血管（CV）死、心筋梗塞（MI）、脳卒中〕発症は、クロピドグレル群 582 例（9.3%）、プラセボ群 719 例（11.4%）で、相対リスク減少率はクロピドグレル群で 20% 低下した（95%CI、10%, 28%；P=0.00009）（保存療法患者で相対リスク減少率 17%、PTCA（ステント有無問わず）施行患者で 29%、CABG 施行患者で 10%）。試験期間 0～1 ヶ月、1～3 ヶ月、3～6 ヶ月、6～9 ヶ月、及び 9～12 ヶ月における新規心血管イベント（主要評価項目）は予防され、（各試験期間の）相対リスク減少率は、それぞれ 22%（CI:8.6, 33.4）、32%（CI：12.8, 46.4）、4%（CI：-26.9, 26.7）、6%（CI：-33.5, 34.3）、及び 14%（CI：-31.6, 44.2）であった。したがって、投与 3 ヶ月以降クロピドグレル+ASA の有用性の更なる拡大は認められなかったが、出血リスクは依然として続いた（4.4 項を参照）。

CURE 試験では、クロピドグレルにて、血栓溶解療法（RRR=43.3%;CI:24.3%, 57.5%）及び GPIIb/IIIa 阻害薬（RRR=18.2%；CI:6.5%, 28.3%）の使用が減少した。

主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中、難治性虚血）の発症は、クロピドグレル群 1035 例（16.5%）、プラセボ群 1187 例（18.8%）で、クロピドグレル群で相対リスクが 14% 低下した（95%CI、6%, 21%、P=0.0005）。この有用性は、主に心筋梗塞発生率の有意な低下によるものであった〔クロピドグレル群 287 例（4.6%）、プラセボ群 363 例（5.8%）〕。不安定狭心症による再入院率への影響は認められなかった。

主要評価項目の患者背景別（不安定狭心症、非 Q 波心筋梗塞、低～高リスク、糖尿病、血行再建術の必要性、年齢、性別など）の解析結果は主要評価項目の解析結果とほぼ一致していた。特にステントを挿入した 2172 例（stent-CURE；全 CURE 集団の 17%）の事後解析では、クロピドグレルのプラセボに対する主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中）の相対リスク減少率は 26.2%、また、第二主要評価項目（心血管死、心筋梗塞、脳卒中あるいは難治性虚血）の相対リスク減少率は 23.9%であった。さらに、stent-CURE 集団においてその安全性プロファイルは特別な問題はなかった。このように、このサブ集団の結果は全体の結果と一致していた。

クロピドグレルの有用性は、その他の短期または長期心血管療法（ヘパリン/LMWH、GPIIb/IIIa 拮抗薬、脂質低下薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬など）とは無関係であった。クロピドグレルの有効性は、ASA 投与量（75～325mg、1 日 1 回）と無関係であった。

ST 上昇急性心筋梗塞患者におけるクロピドグレルの有効性と安全性は、二つの無作為二重盲検プラセボ対照試験（CLARITY 試験及び COMMIT 試験）で検討された。

CLARITY 試験では、血栓溶解療法を予定された発症後 12 時間以内の ST 上昇急性心筋梗塞患者 3491 例を対象とした。血栓溶解薬及び必要に応じヘパリンの処置を受けた患者にクロピドグレル（300mg のローディングドーズ及び 75mg/日の維持用量、n=1752）あるいはプラセボ（n=1739）に ASA（150mg～325mg/日のローディングドーズ及び 75mg～162mg/日の維持用量）を併用した。30 日間観察を行った。主エンドポイントは複合エンドポイント（退院前の血管造影における梗塞関連動脈の閉塞、冠動脈造影前の死亡又は再発性心筋梗塞）の発現とした。冠動脈造影が施行できなかった患者では、死亡あるいは退院時までの死亡又は再発性心筋梗塞の再梗塞の有無を主エンドポイントとした。女性患者は 19.7%、65 歳以上の患者は 29.2%であった。99.7%の患者が血栓溶解療法を施行され（フィブリン特異的溶解療法：68.7%、非フィブリン特異的溶解療法：31.1%）、89.5%がヘパリン、78.7%が β 遮断剤、54.7%が ACE 阻害薬、63.%がスタチンを併用された。

主エンドポイントの発生率はクロピドグレル群では 15.0%、プラセボ群では 21.7%、絶対リスク低下は 6.7%、オッズ比は 36%であり（95%信頼区間：24、47%； $p<0.001$ ）、主に梗塞関連動脈の閉塞の減少によるものであった。このベネフィットは年齢、性、梗塞部位及び血栓溶解薬の種類あるいはヘパリンの併用といったサブグループ間で差は認められなかった。

二元配置で行われた COMMIT 試験では心電図の異常（ST 上昇、ST 低下あるいは左脚ブロック）により心筋梗塞が疑われた発症 24 時間以内の 45852 例の患者を対象とした。患者は ASA（162mg/日）と併用して、クロピドグレル（75mg/日、n=22961）あるいはプラセボ（n=22891）を 28 日間あるいは退院までの間投与された。主複合エンドポイントは原因を問わない死亡及び最初の再梗塞、脳梗塞あるいは死亡の発現とした。女性患者は 27.8%、60 歳以上の患者は 58.4%（70 歳以上は 26%）であり、54.5%の患者が血栓溶解薬を処置された。

クロピドグレルは原因を問わない死亡の相対リスクを 7%（ $p=0.029$ ）、再梗塞、脳梗塞あるいは死亡の複合エンドポイントの相対リスクを 9%（ $p=0.002$ ）、それぞれ有意に低下させた。絶対リスク低下はそれぞれ、0.5%及び 0.9%であった。24 時間以内で観察されたこのベネフィットは年齢、性及び血栓溶解薬の有無といったサブグループ間で差は認められなかった。

心房細動

少なくとも一つの血管イベントリスクを有する心房細動患者を対象に ACTIVE-W 及び ACTIVE-A 試験は ACTIVE プログラムにおいて別々に実施された。選択基準に従い医師は患者がワーファリンの様なビタミン K 拮抗剤（VKA）を投与しうる場合、ACTIVE-W に組み入れた。VKA の服用ができないか望まない患者は ACTIVE-A 試験に組み入れた。

ACTIVE-W 試験においてビタミン K 拮抗剤はクロピドグレルとアスピリンの併用よりも有効性が高かった。

ACTIVE-A 試験は (N=7,554) は多施設無作為二重盲検プラセボ対照試験であり、クロピドグレル 75mg/日 + アスピリン (N=3,774) あるいはプラセボ+アスピリン (N=3,782) が投与された。アスピリンの推奨用量は 75~100mg/日であった。患者は最長 5 年間服用した。

ACTIVE 試験に組み入れられた患者は慢性心房細動あるいはすくなくとも過去 6 か月間に少なくとも 2 回 発作を起こした発作性心房細動と診断された患者で少なくとも次のうちのひとつのリスクを有していた ; 75 歳以上、55~74 歳の治療を有する糖尿病患者あるいは陳旧性心筋梗塞あるいは診断された冠血管障害患者、全身性高血圧、脳卒中、一過性脳虚血あるいは非中枢性全身性血栓症、左室駆出率が 45% 以下の左室不全、診断された末梢血管障害。平均 CHADS₂ スコアは 2.0 であった (範囲 : 0-6) 。

次の患者は試験から除外された ; 過去 6 月間に消化性潰瘍を診断された患者、頭蓋内出血の既往のある患者、著明な血小板減少患者 (血小板数 < 50 x 10⁹/L)、クロピドグレルあるいは他の経口抗凝固剤 (OAC) を必要としている患者、クロピドグレルあるいはアスピリンに忍容性のない患者。

ACTIVE-A 試験に組み込まれた患者の 73% は医師により VKA の服用が困難であると評価された、INR の測定が困難である、転倒あるいは頭部外傷を起こしやすい、特別な出血リスクがある等の理由を有し、他の 26% は患者が VKA の服用を希望しないことを考慮し医師が決定したことによる。

試験に組み入れられた患者背景は、41.8% が女性で、平均年齢は 71 歳で 41.6% が 75 歳以上であった。23.0% の患者が抗不整脈剤を、52.1% が β 遮断剤を、54.6% が ACE 阻害剤を、24.5% がスタチンを服用していた。

主要エンドポイント (脳卒中、心筋梗塞、非中枢性全身血栓症あるいは血管死を最初に発症するまでの時間) の発生数はクロピドグレル+アスピリン群で 832 (22.1%)、プラセボ+アスピリン群で 924 (24.4%) であり (相対リスク減少率は 11.1% ; 95% CI [2.2% - 19.1%]、 $p=0.013$)、主に脳卒中の発生率の低下に起因していた。脳卒中はクロピドグレル+アスピリン群で 296 (7.8%)、プラセボ+アスピリン群で 408 (10.8%) であった (相対リスク減少率は 28.4% ; 95% CI [16.8% - 38.3%]、 $p=0.00001$) 。

小児

血栓症のリスクを有する 86 例の新生児及び 24 ヶ月齢までの幼児を対象とした用量漸増試験 (PICOLO) では、新生児及び幼児へはクロピドグレルを 0.01、0.1 及び 0.2mg/kg を段階的に増量投与及び新生児に 0.15mg/kg のみを投与した。0.2mg/kg 投与時の平均血小板凝集抑制率は 49.3% (5 μ M ADP 惹起血小板凝集) であり、成人に 75mg/day を投与した場合と同様であった。

無作為化二重盲検並行群間試験 (CLARINET) において、906 例の全身一肺動脈シャントを施行されたチアノーゼ性先天性心疾患を有する小児患者 (新生児及び幼児) にクロピドグレル 0.2 mg/kg (n=467) あるいはプラセボ (n=439) を基礎治療に加えて第二段階の手術時まで投与した。シャント施行後から投与開始時までの平均期間は 20 日であった。約 88% の患者はアスピリンを併用した (1~23 mg/kg/day)。死亡・シャント血栓症あるいは 120 日齢以前に生じた血栓症のイベント後の心関連インターベンションの主要複合エンドポイントの発症率に差は認められなかった (クロピドグレル 89 例 [19.1%]、プラセボ 90 例 [20.5%] (4.2 章参照))。両群において出血が最も高頻度で認められた副作用であったが有意差は認められなかった。本試験における長期安全性フォローアップ時、1 歳の時点でシャントが留置されて

いた 26 例に 18 ヶ月齢までクロピドグレルを投与した。この長期フォローアップにおいて、新たな安全性懸念事項は認められなかった。

CLARINET 及び PICOLO 試験はクロピドグレル溶液を用いて実施された。溶液を投与した成人での相対的バイアオアベイラビリティ試験結果において、錠剤と同程度かあるいはやや高い主循環（不活性）代謝物の吸収が認められている。

5.2 薬物動態

吸収

1 日 75 mg を経口で単回及び反復投与後、クロピドグレルは急速に吸収される。クロピドグレル未変化体は、投与から約 45 分後に平均最高血漿中濃度（75 mg を経口単回投与後で約 2.2~2.5 ng/mL）に達した。クロピドグレル代謝物の尿中排泄データによると、吸収は少なくとも 50% である。

分布

クロピドグレル及び主要血中代謝物（不活性）は、*in vitro* において、ヒト血漿蛋白と可逆的に結合する（各 98%、94%）。*In vitro* においてこの蛋白結合は、広範囲濃度で完全に飽和状態にはならない。

代謝

クロピドグレルは肝臓により広範囲に代謝される。*In vitro* 及び *in vivo* において、クロピドグレルは主に 2 つの代謝経路により代謝される：エステラーゼを介して不活性カルボン酸誘導体（循環代謝物の 85%）に加水分解される経路と、複数のチトクローム P450 を介する経路である。クロピドグレルはまず 2 - オキシクロピドグレル中間代謝物に代謝される。次に 2 - オキシクロピドグレル中間代謝物が代謝され、活性代謝物であるクロピドグレルのチオール誘導体が生成される。*In vitro* では、この代謝経路は CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2 及び CYP2B6 を介して行われる。活性チオール代謝物は *in vitro* で単離されており、血小板受容体に急速かつ不可逆的に結合し、それによって血小板凝集を抑制する。

クロピドグレル 300 mg をローディングドーズした時の活性代謝物の C_{max} はクロピドグレル 75 mg を 4 日間維持投与したときに比べ 2 倍高かった。C_{max} は約投与 30~60 分後であった。

排泄

ヒトにおいて、¹⁴C 標識クロピドグレル経口投与後 120 時間までに、約 50% が尿中、約 46% が糞便中に排泄された。75 mg を経口単回投与後のクロピドグレルの消失半減期は約 6 時間であった。主要代謝物（不活性）の消失半減期は単回及び反復投与後 8 時間であった。

薬理遺伝学

CYP2C19 は、活性代謝物及び 2 - オキシクロピドグレル中間代謝物の両者の生成に関与している。クロピドグレル活性代謝物の薬物動態及び *ex vivo* における血小板凝集分析により測定される抗血小板作用は、CYP2C19 遺伝子型により異なる。

CYP2C19*1 アレルでは代謝が完全に機能している一方で、CYP2C19*2 及び CYP2C19*3 アレルでは代謝が低下している。CYP2C19*2 及び CYP2C19*3 アレルは、機能低下アレルのうち、白人では 85%、アジア人では 99% を占めている。代謝低下に関連する他のアレルには、CYP2C19*4、*5、*6、*7 及び *8 があるが、これらの遺伝子は一般集団においては頻度が低い。これらの機能低下アレルのいずれかを 2 つ有している患者が poor metabolizer と定義され

る。CYP2C19に関する poor metabolizer の公表されている遺伝子型の頻度はコーカシアンで約 2%、黒人で約 4%、中国人で約 14%である。患者の CYP2C19 遺伝子型は検査できる。

健康被験者 40 例を対象にクロスオーバー試験を行い、CYP2C19 の代謝機能別の 4 群に 10 例ずつを割り付け、300 mg に続いて 75 mg/日、又は 600 mg に続いて 150 mg/日を 5 日間投与（定常状態）して、薬物動態と抗血小板反応を評価した。ultra rapid、extensive 及び intermediate metabolizer 群間では活性代謝物及び平均血小板凝集阻害（IPA）において本質的な差はみられなかった。poor metabolize 群は extensive metabolize 群と比べると活性代謝物の曝露量が 63～71%低下した。300 mg/75 mg 投与後では、血小板凝集抑制率も低下し、poor metabolize 群の IPA（5 μ M ADP 惹起）は 24%（24 時間後）及び 37%（Day 5）であったが、extensive metabolize 群では 39%（24 時間後）及び 58%（Day 5）であり、intermediate metabolizer 群では 37%（24 時間後）及び 60%（Day 5）であった。poor metabolize 群に 600 mg/150 mg を投与すると、300 mg/75 mg 投与より活性代謝物の曝露量が高かった。さらに IPA は 32%（24 時間後）及び 61%（Day 5）であり、300 mg/75 mg 投与より高く、他の CYP2C19 metabolizer 群と同様であった。本患者集団における適切な用量は臨床効果をみた試験において確立されていない。

335 名の定常状態のクロピドグレル投与患者が含まれる 6 件の臨床試験のメタアナリシスにおいて、活性代謝物が extensive metabolize 群に比べ intermediate metabolizer 群では 28%、poor metabolize 群では 72%低下し、IPA ではそれぞれ 5.9%及び 21.4%低下する上記の結果に対応する結果が示されている。

CYP2C19 遺伝子型とクロピドグレルを投与された患者における臨床効果への影響についてはプロスペクティブ無作為比較試験では評価されていない。多くのレトロスペクティブ分析があるが、CYP2C19 遺伝子型とクロピドグレル投与結果との間の関連性を調べた研究としては他のコホート研究と同様な、CURE [n=2721]、CLARITY [n=465]、CHARISMA[n=2428]、CHARISMA-TIMI 38 [n=227]、TRITON-TIMI 38 [n=1,477]及び ACTIVE-A[n=601]がある。

TRITON-TIMI 38 及び 3 つのコホート研究（Collet、Sibbing、Giusti）では、intermediate metabolizer あるいは poor metabolize 群では、心血管イベント（死亡、心筋梗塞及び脳卒中）あるいはステント血栓症の発生率が、extensive metabolize 群と比較して高かった。

CHARISMA 及び一つのコホート研究（Simon）では、extensive metabolize 群と比較して poor metabolize 群だけにイベント発生率の上昇が見られた。

CURE、CLARITY、ACTIVE-A 及び一つのコホート研究（Trenk）では、代謝型による心血管イベントの増加はなかった。

これらの研究では poor metabolize 群での結果の差異を検出するために適切に患者数が設定されていない。

特定の集団

特定集団におけるクロピドグレル活性代謝物の薬物動態は不明である。

腎障害

クロピドグレル 75mg/日反復投与後、主要血中代謝物の血漿中濃度は健康成人に比べ、重症腎疾患患者（クレアチニン・クリアランス 5～15mL/分）で低値であった。ADP による血小

板凝集抑制作用は、健康成人に比べ低かったが（25%）、出血時間延長は、健康成人（クロピドグレル 75mg/日投与）とほぼ等しかった。さらに、臨床的忍容性は、全患者で良好であった。

肝障害

クロピドグレル 75mg/日を重篤肝機能障害患者に 10 日間連日投与したところ、ADP による血小板凝集阻害は健常人と同様であった。平均出血時間延長も両群でほぼ同様であった。

人種

中程度及び低い CYP2C19 代謝をもたらす CYP2C19 アレルの有病率は、人種・民族により異なる（薬理遺伝学の項を参照）。この CYP の遺伝子型同定が臨床転帰の事象に及ぼす臨床上の影響を評価するためには、文献からアジア人群に関して入手できるデータが限られている。

5.3 非臨床安全性データ

ラット及びヒトにおける非臨床試験では、肝における変化が最も多く観察された。これらの所見が観察された暴露量は、臨床用量 75mg/日の 25 倍以上に相当し、肝代謝酵素への影響によるものであった。一方、臨床用量を服用したヒトにおいては、肝代謝酵素への影響は認められなかった。

また、ラット及びヒトでは、極めて高用量において、クロピドグレルの消化管障害（胃炎、胃のびらん、嘔吐）が報告されている。

クロピドグレルを最大 77mg/kg/日（臨床投与量 75mg の 25 倍以上の暴露量に相当）、マウスに 78 週間、ラットに 104 週間投与したところ、発癌性は認められなかった。

クロピドグレルを用いて *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験を行ったところ、遺伝毒性作用は認められなかった。

雄雌ラットにおいて、クロピドグレルによる妊孕性への影響は認められなかった。また、ラット及びウサギにおいて、催奇形性は認められなかった。授乳中のラットにクロピドグレルを投与したところ、ラット出生児に体重の軽度減少が認められた。放射標識クロピドグレルを用いて薬物動態試験を行ったところ、未変化体及びその代謝物の乳汁中への移行が認められた。以上から、直接作用（若干の毒性）、または間接作用（味がまずい）が否定できない。

6. 製剤学的特性

6.1 賦形剤一覧

コア：

マンニトール (E421)

マクロゴール 6000

微結晶性セルロース

硬化油

低置換ヒドロキシプロピルセルロース

コーティング：

ヒプロメロース (E464)

乳糖

トリアセチン (E1518)
二酸化チタン (E171)
酸化第二鉄 (E172)

光沢化剤：
カルナバロウ

6.2 配合禁忌

適用外

6.3 有効期限

3年

6.4 貯蔵上の特別の注意

Plavix 75mg フィルムコーティング錠：
PVC/PVDC/アルミニウムブリスター包装では 30°C以下で保存する。
アルミニウムブリスター包装では貯蔵に関して特に注意はない。

Plavix 300mg フィルムコーティング錠：
貯蔵に関して特に注意はない。

6.5 包装

Plavix 75mg フィルムコーティング錠：
フィルムコーティング錠 7 錠、14 錠、28 錠、30 錠、84 錠、90 錠、100 錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装、またはアルミ PTP 包装。段ボール箱入り。
フィルムコーティング錠 50 錠 X1 入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装、またはアルミ PTP 包装。段ボール箱入り。

Plavix 300mg フィルムコーティング錠：
フィルムコーティング錠 4 錠 X1、10 錠 X1、30 錠 X1、100 錠 X1 アルミ PTP 包装。段ボール箱入り。

必ずしも全ての包装サイズは販売されていない。

6.6 使用及び取り扱い、並びに廃棄上の注意

特になし。

7. 製造・販売業者

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174 Avenue de France
F75013 Paris
France

8. 販売承認番号

Plavix 75mg フィルムコーティング錠：
EU/1/08/465/001-フィルムコーティング錠 14 錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装

EU/1/08/465/002-フィルムコーティング錠 14 錠入りアルミ PTP 包装
EU/1/08/465/003-フィルムコーティング錠 28 錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装
EU/1/08/465/004-フィルムコーティング錠 28 錠入りアルミ PTP 包装
EU/1/08/465/005-フィルムコーティング錠 30 錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装
EU/1/08/465/006-フィルムコーティング錠 30 錠入りアルミ PTP 包装
EU/1/08/465/007-フィルムコーティング錠 50 錠 x1 入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装
EU/1/08/465/008-フィルムコーティング錠 50 錠 x1 入りアルミ PTP 包装
EU/1/08/465/009-フィルムコーティング錠 84 錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装
EU/1/08/465/010-フィルムコーティング錠 84 錠入りアルミ PTP 包装
EU/1/08/465/011-フィルムコーティング錠 90 錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装
EU/1/08/465/012-フィルムコーティング錠 90 錠入りアルミ PTP 包装
EU/1/08/465/013-フィルムコーティング錠 100 錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装
EU/1/08/465/014-フィルムコーティング錠 100 錠入りアルミ PTP 包装
EU/1/08/465/018-フィルムコーティング錠 7 錠入り PVC/PVDC/アルミ PTP 包装
EU/1/08/465/019-フィルムコーティング錠 7 錠入りアルミ PTP 包装

Plavix 300mg フィルムコーティング錠:

EU/1/98/069/008-フィルムコーティング錠 4 錠 X1 入りアルミ PTP 包装
EU/1/98/069/009-フィルムコーティング錠 30 錠 X1 入りアルミ PTP 包装
EU/1/98/069/010-フィルムコーティング錠 100 錠 X1 入りアルミ PTP 包装
EU/1/98/069/012-フィルムコーティング錠 10 錠 X1 入りアルミ PTP 包装

9. 初回製造承認日/製造承認更新日

初回製造承認日：1998 年 7 月 15 日

製造承認更新日：2008 年 7 月 15 日

10. 本文の改訂日

本剤に関する詳細な情報は European Medicines Agency の website: <http://www.ema.europa.eu> にて入手できる。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use PLAVIX safely and effectively. See full prescribing information for PLAVIX.

PLAVIX (clopidogrel bisulfate) tablets

Initial U.S. Approval: 1997

WARNING: DIMINISHED EFFECTIVENESS IN POOR METABOLIZERS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Effectiveness of Plavix depends on activation to an active metabolite by the cytochrome P450 (CYP) system, principally CYP2C19. (5.1)
- Poor metabolizers treated with Plavix at recommended doses exhibit higher cardiovascular event rates following acute coronary syndrome (ACS) or percutaneous coronary intervention (PCI) than patients with normal CYP2C19 function. (12.5)
- Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype and can be used as an aid in determining therapeutic strategy. (12.5)
- Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers. (2.3, 5.1)

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.4)	12/2011
Warnings and Precautions (5.1)	12/2011

INDICATIONS AND USAGE

Plavix is a P2Y₁₂ platelet inhibitor indicated for:

- Acute coronary syndrome
 - For patients with non-ST-segment elevation ACS [unstable angina (UA)/non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI)] including patients who are to be managed medically and those who are to be managed with coronary revascularization, Plavix has been shown to decrease the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, myocardial infarction (MI), or stroke as well as the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, MI, stroke, or refractory ischemia. (1.1)
 - For patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), Plavix has been shown to reduce the rate of death from any cause and the rate of a combined endpoint of death, re-infarction, or stroke. The benefit for patients who undergo primary PCI is unknown. (1.1)
- Recent myocardial infarction (MI), recent stroke, or established peripheral arterial disease. Plavix has been shown to reduce the combined endpoint of new ischemic stroke (fatal or not), new MI (fatal or not), and other vascular death. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Acute coronary syndrome (2.1)

- Non-ST-segment elevation ACS (UA/NSTEMI): 300 mg loading dose followed by 75 mg once daily, in combination with aspirin (75-325 mg once daily)
- STEMI: 75 mg once daily, in combination with aspirin (75-325 mg once daily), with or without a loading dose and with or without thrombolytics
- Recent MI, recent stroke, or established peripheral arterial disease: 75 mg once daily (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 75 mg, 300 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- Active pathological bleeding, such as peptic ulcer or intracranial hemorrhage (4.1)
- Hypersensitivity to clopidogrel or any component of the product (4.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Reduced effectiveness in impaired CYP2C19 function: Avoid concomitant use with omeprazole or esomeprazole. (5.1)
- Bleeding: Plavix increases risk of bleeding. Discontinue 5 days prior to elective surgery. (5.2)
- Discontinuation of Plavix: Premature discontinuation increases risk of cardiovascular events. (5.3)
- Recent transient ischemic attack or stroke: Combination use of Plavix and aspirin in these patients was not shown to be more effective than Plavix alone, but was shown to increase major bleeding. (5.4)
- Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): TTP has been reported with Plavix, including fatal cases. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Bleeding, including life-threatening and fatal bleeding, is the most commonly reported adverse reaction. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Combination use increases risk of gastrointestinal bleeding. (7.2)
- Warfarin: Combination use increases risk of bleeding. (7.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Nursing mothers: Discontinue drug or nursing, taking into consideration importance of drug to mother. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2011

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: DIMINISHED EFFECTIVENESS IN POOR METABOLIZERS****1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Acute Coronary Syndrome (ACS)
- 1.2 Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Acute Coronary Syndrome
- 2.2 Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease
- 2.3 CYP2C19 Poor Metabolizers
- 2.4 Use with Proton Pump Inhibitors (PPI)

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS**

- 4.1 Active Bleeding
- 4.2 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Diminished Antiplatelet Activity Due to Impaired CYP2C19 Function
- 5.2 General Risk of Bleeding
- 5.3 Discontinuation of Plavix
- 5.4 Patients with Recent Transient Ischemic Attack (TIA) or Stroke
- 5.5 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 CYP2C19 Inhibitors
- 7.2 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)
- 7.3 Warfarin (CYP2C9 Substrates)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.5 Pharmacogenomics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Acute Coronary Syndrome
- 14.2 Recent Myocardial Infarction, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease
- 14.3 Lack of Established Benefit of Plavix plus Aspirin in Patients with Multiple Risk Factors or Established Vascular Disease

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- 17.1 Benefits and Risks
- 17.2 Bleeding
- 17.3 Other Signs and Symptoms Requiring Medical Attention
- 17.4 Invasive Procedures
- 17.5 Concomitant Medications
- 17.6 Medication Guide

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: DIMINISHED EFFECTIVENESS IN POOR METABOLIZERS

The effectiveness of Plavix is dependent on its activation to an active metabolite by the cytochrome P450 (CYP) system, principally CYP2C19 [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. Plavix at recommended doses forms less of that metabolite and has a smaller effect on platelet function in patients who are CYP2C19 poor metabolizers. Poor metabolizers with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention treated with Plavix at recommended doses exhibit higher cardiovascular event rates than do patients with normal CYP2C19 function. Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype; these tests can be used as an aid in determining therapeutic strategy [see *Clinical Pharmacology (12.5)*]. Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers [see *Dosage and Administration (2.3)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Acute Coronary Syndrome (ACS)

- For patients with non-ST-segment elevation ACS [unstable angina (UA)/non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI)], including patients who are to be managed medically and those who are to be managed with coronary revascularization, Plavix has been shown to decrease the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, myocardial infarction (MI), or stroke as well as the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, MI, stroke, or refractory ischemia.
- For patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI), Plavix has been shown to reduce the rate of death from any cause and the rate of a combined endpoint of death, re-infarction, or stroke. The benefit for patients who undergo primary percutaneous coronary intervention is unknown.

The optimal duration of Plavix therapy in ACS is unknown.

1.2 Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease

For patients with a history of recent myocardial infarction (MI), recent stroke, or established peripheral arterial disease, Plavix has been shown to reduce the rate of a combined endpoint of new ischemic stroke (fatal or not), new MI (fatal or not), and other vascular death.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Acute Coronary Syndrome

Plavix can be administered with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

- For patients with non-ST-elevation ACS (UA/NSTEMI), initiate Plavix with a single 300 mg oral loading dose and then continue at 75 mg once daily. Initiate aspirin (75-325 mg once daily) and continue in combination with Plavix [see *Clinical Studies (14.1)*].

- For patients with STEMI, the recommended dose of Plavix is 75 mg once daily orally, administered in combination with aspirin (75-325 mg once daily), with or without thrombolytics. Plavix may be initiated with or without a loading dose [see *Clinical Studies (14.1)*].

2.2 Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease

The recommended daily dose of Plavix is 75 mg once daily orally, with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.3 CYP2C19 Poor Metabolizers

CYP2C19 poor metabolizer status is associated with diminished antiplatelet response to clopidogrel. Although a higher dose regimen in poor metabolizers increases antiplatelet response [see *Clinical Pharmacology (12.5)*], an appropriate dose regimen for this patient population has not been established.

2.4 Use with Proton Pump Inhibitors (PPI)

Avoid using omeprazole or esomeprazole with Plavix. Omeprazole and esomeprazole significantly reduce the antiplatelet activity of Plavix. When concomitant administration of a PPI is required, consider using another acid-reducing agent with minimal or no CYP2C19 inhibitory effect on the formation of clopidogrel active metabolite [see *Warnings and Precautions (5.1)*, *Drug Interactions (7.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 75 mg tablets: Pink, round, biconvex, film-coated tablets debossed with “75” on one side and “1171” on the other
- 300 mg tablets: Pink, oblong, film-coated tablets debossed with “300” on one side and “1332” on the other

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Active Bleeding

Plavix is contraindicated in patients with active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial hemorrhage.

4.2 Hypersensitivity

Plavix is contraindicated in patients with hypersensitivity (e.g., anaphylaxis) to clopidogrel or any component of the product [see *Adverse Reactions (6.2)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Diminished Antiplatelet Activity Due to Impaired CYP2C19 Function

Clopidogrel is a prodrug. Inhibition of platelet aggregation by clopidogrel is achieved through an active metabolite. The metabolism of clopidogrel to its active metabolite can be impaired by

genetic variations in CYP2C19 [see *Boxed Warning*] and by concomitant medications that interfere with CYP2C19.

Proton Pump Inhibitors

Avoid concomitant use of Plavix with omeprazole or esomeprazole because both significantly reduce the antiplatelet activity of Plavix [see *Drug Interactions (7.1)* and *Dosage and Administration (2.4)*].

5.2 General Risk of Bleeding

Thienopyridines, including Plavix, increase the risk of bleeding. If a patient is to undergo surgery and an antiplatelet effect is not desired, discontinue Plavix five days prior to surgery. In patients who stopped therapy more than five days prior to CABG the rates of major bleeding were similar (event rate 4.4% Plavix + aspirin; 5.3% placebo + aspirin). In patients who remained on therapy within five days of CABG, the major bleeding rate was 9.6% for Plavix + aspirin, and 6.3% for placebo + aspirin.

Thienopyridines inhibit platelet aggregation for the lifetime of the platelet (7-10 days), so withholding a dose will not be useful in managing a bleeding event or the risk of bleeding associated with an invasive procedure. Because the half-life of clopidogrel's active metabolite is short, it may be possible to restore hemostasis by administering exogenous platelets; however, platelet transfusions within 4 hours of the loading dose or 2 hours of the maintenance dose may be less effective.

5.3 Discontinuation of Plavix

Avoid lapses in therapy, and if Plavix must be temporarily discontinued, restart as soon as possible. Premature discontinuation of Plavix may increase the risk of cardiovascular events.

5.4 Patients with Recent Transient Ischemic Attack (TIA) or Stroke

In patients with recent TIA or stroke who are at high risk for recurrent ischemic events, the combination of aspirin and Plavix has not been shown to be more effective than Plavix alone, but the combination has been shown to increase major bleeding.

5.5 Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

TTP, sometimes fatal, has been reported following use of Plavix, sometimes after a short exposure (<2 weeks). TTP is a serious condition that requires urgent treatment including plasmapheresis (plasma exchange). It is characterized by thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia (schistocytes [fragmented RBCs] seen on peripheral smear), neurological findings, renal dysfunction, and fever [see *Adverse Reactions (6.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed below and elsewhere in the labeling:

- Bleeding [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Thrombotic thrombocytopenic purpura [see *Warnings and Precautions (5.5)*]

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions and durations of follow up, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Plavix has been evaluated for safety in more than 54,000 patients, including over 21,000 patients treated for 1 year or more. The clinically important adverse reactions observed in trials comparing Plavix plus aspirin to placebo plus aspirin and trials comparing Plavix alone to aspirin alone are discussed below.

Bleeding

CURE

In CURE, Plavix use with aspirin was associated with an increase in major bleeding (primarily gastrointestinal and at puncture sites) compared to placebo with aspirin (see Table 1). The incidence of intracranial hemorrhage (0.1%) and fatal bleeding (0.2%) were the same in both groups. Other bleeding events that were reported more frequently in the clopidogrel group were epistaxis, hematuria, and bruise.

The overall incidence of bleeding is described in Table 1.

Table 1: CURE Incidence of Bleeding Complications (% patients)

Event	Plavix (+ aspirin)* (n=6259)	Placebo (+ aspirin)* (n=6303)
Major bleeding †	3.7 ‡	2.7 §
Life-threatening bleeding	2.2	1.8
Fatal	0.2	0.2
5 g/dL hemoglobin drop	0.9	0.9
Requiring surgical intervention	0.7	0.7
Hemorrhagic strokes	0.1	0.1
Requiring inotropes	0.5	0.5
Requiring transfusion (≥4 units)	1.2	1.0
Other major bleeding	1.6	1.0
Significantly disabling	0.4	0.3
Intraocular bleeding with significant loss of vision	0.05	0.03
Requiring 2-3 units of blood	1.3	0.9
Minor bleeding ¶	5.1	2.4

* Other standard therapies were used as appropriate.

† Life-threatening and other major bleeding.

‡ Major bleeding event rate for Plavix + aspirin was dose-dependent on aspirin: <100 mg = 2.6%; 100-200 mg = 3.5%; >200 mg = 4.9%
Major bleeding event rates for Plavix + aspirin by age were: <65 years = 2.5%, ≥65 to <75 years = 4.1%, ≥75 years = 5.9%

§ Major bleeding event rate for placebo + aspirin was dose-dependent on aspirin: <100 mg = 2.0%; 100-200 mg = 2.3%; >200 mg = 4.0%
Major bleeding event rates for placebo + aspirin by age were: <65 years = 2.1%, ≥65 to <75 years = 3.1%, ≥75 years = 3.6%

¶ Led to interruption of study medication.

Ninety-two percent (92%) of the patients in the CURE study received heparin or low molecular weight heparin (LMWH), and the rate of bleeding in these patients was similar to the overall results.

COMMIT

In COMMIT, similar rates of major bleeding were observed in the Plavix and placebo groups, both of which also received aspirin (see Table 2).

Table 2: Incidence of Bleeding Events in COMMIT (% patients)

Type of bleeding	Plavix (+ aspirin) (n=22961)	Placebo (+ aspirin) (n=22891)	p-value
Major* noncerebral or cerebral bleeding**	0.6	0.5	0.59
Major noncerebral	0.4	0.3	0.48
Fatal	0.2	0.2	0.90
Hemorrhagic stroke	0.2	0.2	0.91
Fatal	0.2	0.2	0.81
Other noncerebral bleeding (non-major)	3.6	3.1	0.005
Any noncerebral bleeding	3.9	3.4	0.004

* Major bleeds were cerebral bleeds or non-cerebral bleeds thought to have caused death or that required transfusion.

** The relative rate of major noncerebral or cerebral bleeding was independent of age. Event rates for Plavix + aspirin by age were: <60 years = 0.3%, ≥60 to <70 years = 0.7%, ≥70 years = 0.8%. Event rates for placebo + aspirin by age were: <60 years = 0.4%, ≥60 to <70 years = 0.6%, ≥70 years = 0.7%.

CAPRIE (Plavix vs. Aspirin)

In CAPRIE, gastrointestinal hemorrhage occurred at a rate of 2.0% in those taking Plavix vs. 2.7% in those taking aspirin; bleeding requiring hospitalization occurred in 0.7% and 1.1%, respectively. The incidence of intracranial hemorrhage was 0.4% for Plavix compared to 0.5% for aspirin.

Other bleeding events that were reported more frequently in the Plavix group were epistaxis and hematoma.

Other Adverse Events

In CURE and CHARISMA, which compared Plavix plus aspirin to aspirin alone, there was no difference in the rate of adverse events (other than bleeding) between Plavix and placebo.

In CAPRIE, which compared Plavix to aspirin, pruritus was more frequently reported in those taking Plavix. No other difference in the rate of adverse events (other than bleeding) was reported.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Plavix. Because these reactions are reported voluntarily from a population of an unknown size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- *Blood and lymphatic system disorders:* Agranulocytosis, aplastic anemia/pancytopenia, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
- *Eye disorders:* Eye (conjunctival, ocular, retinal) bleeding

- *Gastrointestinal disorders:* Gastrointestinal and retroperitoneal hemorrhage with fatal outcome, colitis (including ulcerative or lymphocytic colitis), pancreatitis, stomatitis, gastric/duodenal ulcer, diarrhea
- *General disorders and administration site condition:* Fever, hemorrhage of operative wound
- *Hepato-biliary disorders:* Acute liver failure, hepatitis (non-infectious), abnormal liver function test
- *Immune system disorders:* Hypersensitivity reactions, anaphylactoid reactions, serum sickness
- *Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders:* Musculoskeletal bleeding, myalgia, arthralgia, arthritis
- *Nervous system disorders:* Taste disorders, fatal intracranial bleeding, headache
- *Psychiatric disorders:* Confusion, hallucinations
- *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Bronchospasm, interstitial pneumonitis, respiratory tract bleeding
- *Renal and urinary disorders:* Increased creatinine levels
- *Skin and subcutaneous tissue disorders:* Maculopapular or erythematous rash, urticaria, bullous dermatitis, eczema, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, angioedema, erythema multiforme, skin bleeding, lichen planus, generalized pruritus
- *Vascular disorders:* Vasculitis, hypotension

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP2C19 Inhibitors

Clopidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19. Concomitant use of certain drugs that inhibit the activity of this enzyme results in reduced plasma concentrations of the active metabolite of clopidogrel and a reduction in platelet inhibition [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Dosage and Administration* (2.4)].

Proton Pump Inhibitors (PPI)

Avoid concomitant use of Plavix with omeprazole or esomeprazole. In clinical studies, omeprazole was shown to reduce the antiplatelet activity of Plavix when given concomitantly or 12 hours apart. A higher dose regimen of clopidogrel concomitantly administered with omeprazole increases antiplatelet response; an appropriate dose regimen has not been established. A similar reduction in antiplatelet activity was observed with esomeprazole when given concomitantly with Plavix. Consider using another acid-reducing agent with minimal or no CYP2C19 inhibitory effect on the formation of clopidogrel active metabolite. Dexlansoprazole, lansoprazole and pantoprazole had less effect on the antiplatelet activity of Plavix than did omeprazole or esomeprazole [see *Dosage and Administration* (2.4), *Warnings and Precautions* (5.1) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

7.2 Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

Coadministration of Plavix and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal bleeding.

7.3 Warfarin (CYP2C9 Substrates)

Although the administration of clopidogrel 75 mg per day did not modify the pharmacokinetics of S-warfarin (a CYP2C9 substrate) or INR in patients receiving long-term warfarin therapy, coadministration of Plavix with warfarin increases the risk of bleeding because of independent effects on hemostasis.

However, at high concentrations *in vitro*, clopidogrel inhibits CYP2C9.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

Reproduction studies performed in rats and rabbits at doses up to 500 and 300 mg/kg/day, respectively (65 and 78 times the recommended daily human dose, respectively, on a mg/m² basis), revealed no evidence of impaired fertility or fetotoxicity due to clopidogrel. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of a human response, Plavix should be used during pregnancy only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

Studies in rats have shown that clopidogrel and/or its metabolites are excreted in the milk. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from clopidogrel, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric populations have not been established.

A randomized, placebo-controlled trial (CLARINET) did not demonstrate a clinical benefit of clopidogrel in neonates and infants with cyanotic congenital heart disease palliated with a systemic-to-pulmonary arterial shunt. Possible factors contributing to this outcome were the dose of clopidogrel, the concomitant administration of aspirin and the late initiation of therapy following shunt palliation. It cannot be ruled out that a trial with a different design would demonstrate a clinical benefit in this patient population.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in the CAPRIE and CURE controlled clinical studies, approximately 50% of patients treated with Plavix were 65 years of age and older, and 15% were 75 years and older. In COMMIT, approximately 58% of the patients treated with Plavix were 60 years and older, 26% of whom were 70 years and older.

The observed risk of bleeding events with Plavix plus aspirin versus placebo plus aspirin by age category is provided in Table 1 and Table 2 for the CURE and COMMIT trials, respectively [*see Adverse Reactions (6.1)*]. No dosage adjustment is necessary in elderly patients.

8.6 Renal Impairment

Experience is limited in patients with severe and moderate renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is necessary in patients with hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

10 OVERDOSAGE

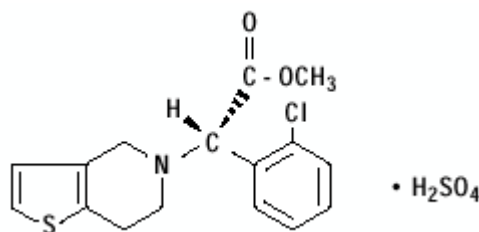
Platelet inhibition by Plavix is irreversible and will last for the life of the platelet. Overdose following clopidogrel administration may result in bleeding complications. A single oral dose of clopidogrel at 1500 or 2000 mg/kg was lethal to mice and to rats and at 3000 mg/kg to baboons. Symptoms of acute toxicity were vomiting, prostration, difficult breathing, and gastrointestinal hemorrhage in animals.

Based on biological plausibility, platelet transfusion may restore clotting ability.

11 DESCRIPTION

Plavix (clopidogrel bisulfate) is a thienopyridine class inhibitor of P2Y₁₂ ADP platelet receptors. Chemically it is methyl (+)-(S)- α -(2-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate sulfate (1:1). The empirical formula of clopidogrel bisulfate is C₁₆H₁₆ClNO₂S•H₂SO₄ and its molecular weight is 419.9.

The structural formula is as follows:



Clopidogrel bisulfate is a white to off-white powder. It is practically insoluble in water at neutral pH but freely soluble at pH 1. It also dissolves freely in methanol, dissolves sparingly in methylene chloride, and is practically insoluble in ethyl ether. It has a specific optical rotation of about +56°.

Plavix for oral administration is provided as either pink, round, biconvex, debossed, film-coated tablets containing 97.875 mg of clopidogrel bisulfate which is the molar equivalent of 75 mg of clopidogrel base or pink, oblong, debossed film-coated tablets containing 391.5 mg of clopidogrel bisulfate which is the molar equivalent of 300 mg of clopidogrel base.

Each tablet contains hydrogenated castor oil, hydroxypropylcellulose, mannitol, microcrystalline cellulose and polyethylene glycol 6000 as inactive ingredients. The pink film coating contains ferric oxide, hypromellose 2910, lactose monohydrate, titanium dioxide and triacetin. The tablets are polished with Carnauba wax.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Clopidogrel is an inhibitor of platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the P2Y₁₂ class of ADP receptors on platelets.

12.2 Pharmacodynamics

Clopidogrel must be metabolized by CYP450 enzymes to produce the active metabolite that inhibits platelet aggregation. The active metabolite of clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet P2Y₁₂ receptor and the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein GPIIb/IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. This action is irreversible. Consequently, platelets exposed to clopidogrel's active metabolite are affected for the remainder of their lifespan (about 7 to 10 days). Platelet aggregation induced by agonists other than ADP is also inhibited by blocking the amplification of platelet activation by released ADP.

Dose-dependent inhibition of platelet aggregation can be seen 2 hours after single oral doses of Plavix. Repeated doses of 75 mg Plavix per day inhibit ADP-induced platelet aggregation on the first day, and inhibition reaches steady state between Day 3 and Day 7. At steady state, the average inhibition level observed with a dose of 75 mg Plavix per day was between 40% and 60%. Platelet aggregation and bleeding time gradually return to baseline values after treatment is discontinued, generally in about 5 days.

Geriatric Patients

Elderly (≥75 years) and young healthy subjects had similar effects on platelet aggregation.

Renally-Impaired Patients

After repeated doses of 75 mg Plavix per day, patients with severe renal impairment (creatinine clearance from 5 to 15 mL/min) and moderate renal impairment (creatinine clearance from 30 to 60 mL/min) showed low (25%) inhibition of ADP-induced platelet aggregation.

Hepatically-Impaired Patients

After repeated doses of 75 mg Plavix per day for 10 days in patients with severe hepatic impairment, inhibition of ADP-induced platelet aggregation was similar to that observed in healthy subjects.

Gender

In a small study comparing men and women, less inhibition of ADP-induced platelet aggregation was observed in women.

12.3 Pharmacokinetics

Clopidogrel is a prodrug and is metabolized to a pharmacologically active metabolite and inactive metabolites.

Absorption

After single and repeated oral doses of 75 mg per day, clopidogrel is rapidly absorbed. Absorption is at least 50%, based on urinary excretion of clopidogrel metabolites.

Effect of Food

Plavix can be administered with or without food. In a study in healthy male subjects when Plavix 75 mg per day was given with a standard breakfast, mean inhibition of ADP-induced platelet aggregation was reduced by less than 9%. The active metabolite AUC₀₋₂₄ was unchanged in the presence of food, while there was a 57% decrease in active metabolite C_{max}. Similar results were observed when a Plavix 300 mg loading dose was administered with a high-fat breakfast.

Metabolism

Clopidogrel is extensively metabolized by two main metabolic pathways: one mediated by esterases and leading to hydrolysis into an inactive carboxylic acid derivative (85% of circulating metabolites) and one mediated by multiple cytochrome P450 enzymes. Cytochromes first oxidize clopidogrel to a 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Subsequent metabolism of the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite results in formation of the active metabolite, a thiol derivative of clopidogrel. This metabolic pathway is mediated by CYP2C19, CYP3A, CYP2B6 and CYP1A2. The active thiol metabolite binds rapidly and irreversibly to platelet receptors, thus inhibiting platelet aggregation for the lifespan of the platelet.

The C_{max} of the active metabolite is twice as high following a single 300 mg clopidogrel loading dose as it is after four days of 75 mg maintenance dose. C_{max} occurs approximately 30 to 60 minutes after dosing. In the 75 to 300 mg dose range, the pharmacokinetics of the active metabolite deviates from dose proportionality: increasing the dose by a factor of four results in 2.0- and 2.7-fold increases in C_{max} and AUC, respectively.

Elimination

Following an oral dose of ¹⁴C-labeled clopidogrel in humans, approximately 50% of total radioactivity was excreted in urine and approximately 46% in feces over the 5 days post-dosing. After a single, oral dose of 75 mg, clopidogrel has a half-life of approximately 6 hours. The half-life of the active metabolite is about 30 minutes.

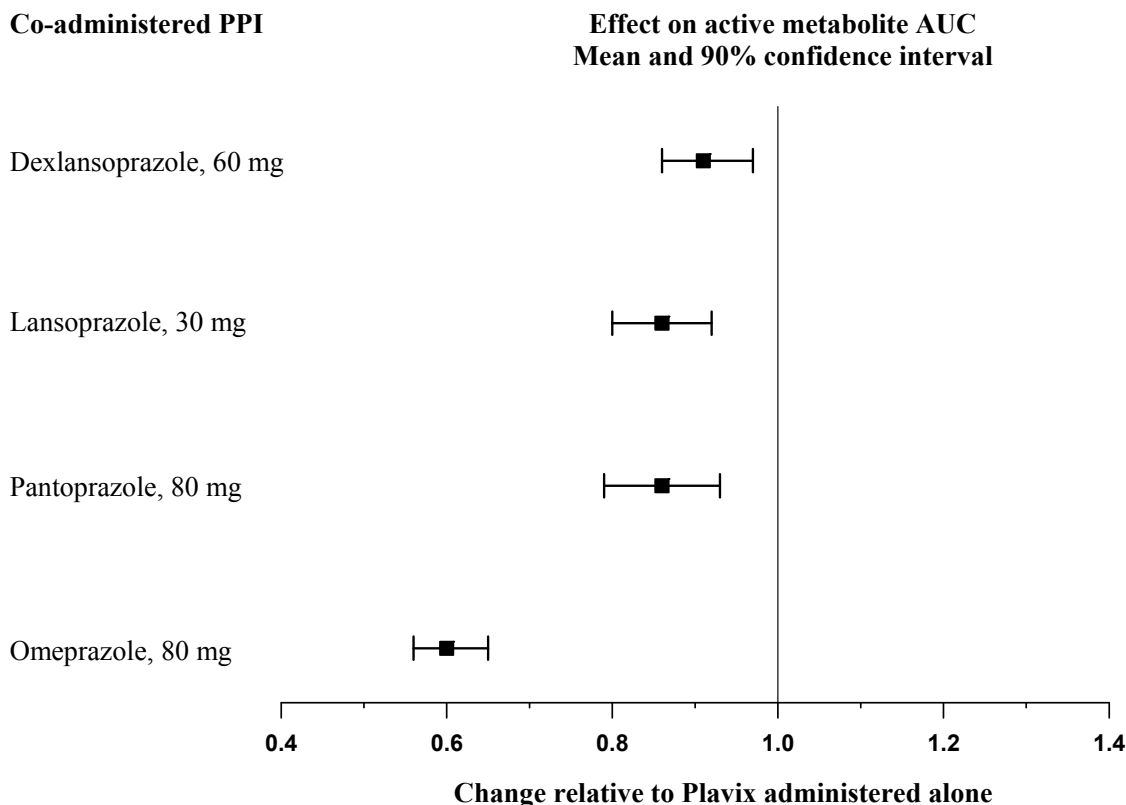
Drug Interactions

Clopidogrel is metabolized to its active metabolite in part by CYP2C19. Concomitant use of certain inhibitors of this enzyme results in reduced plasma concentrations of the active metabolite of clopidogrel and a reduction in platelet inhibition.

Proton Pump Inhibitors (PPI)

The effect of proton pump inhibitors (PPI) on the systemic exposure to the clopidogrel active metabolite following multiple doses of Plavix 75 mg evaluated in dedicated drug interaction studies is presented in Figure 1.

Figure 1: Exposure to Clopidogrel Active Metabolite Following Multiple Doses of Plavix 75 mg Alone or with Proton Pump Inhibitors (PPIs)



Pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters measured in these studies showed that the interaction was highest with omeprazole and least with dexlansoprazole.

12.5 Pharmacogenomics

CYP2C19 is involved in the formation of both the active metabolite and the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Clopidogrel active metabolite pharmacokinetics and antiplatelet effects, as measured by *ex vivo* platelet aggregation assays, differ according to CYP2C19 genotype. Genetic variants of other CYP450 enzymes may also affect the formation of clopidogrel's active metabolite.

The CYP2C19*1 allele corresponds to fully functional metabolism while the CYP2C19*2 and *3 alleles are nonfunctional. CYP2C19*2 and *3 account for the majority of reduced function alleles in white (85%) and Asian (99%) poor metabolizers. Other alleles associated with absent or reduced metabolism are less frequent, and include, but are not limited to, CYP2C19*4, *5, *6,

*7, and *8. A patient with poor metabolizer status will possess two loss-of-function alleles as defined above. Published frequencies for poor CYP2C19 metabolizer genotypes are approximately 2% for whites, 4% for blacks and 14% for Chinese. Tests are available to determine a patient's CYP2C19 genotype.

A crossover study in 40 healthy subjects, 10 each in the four CYP2C19 metabolizer groups, evaluated pharmacokinetic and antiplatelet responses using 300 mg followed by 75 mg per day and 600 mg followed by 150 mg per day, each for a total of 5 days. Decreased active metabolite exposure and diminished inhibition of platelet aggregation were observed in the poor metabolizers as compared to the other groups. When poor metabolizers received the 600 mg/150 mg regimen, active metabolite exposure and antiplatelet response were greater than with the 300 mg/75 mg regimen (see Table 3). An appropriate dose regimen for this patient population has not been established in clinical outcome trials.

Table 3: Active Metabolite Pharmacokinetics and Antiplatelet Responses by CYP2C19 Metabolizer Status

	Dose	Ultrarapid (n=10)	Extensive (n=10)	Intermediate (n=10)	Poor (n=10)
Cmax (ng/mL)	300 mg (24 h)	24 (10)	32 (21)	23 (11)	11 (4)
	600 mg (24 h)	36 (13)	44 (27)	39 (23)	17 (6)
	75 mg (Day 5)	12 (6)	13 (7)	12 (5)	4 (1)
	150 mg (Day 5)	16 (9)	19 (5)	18 (7)	7 (2)
IPA (%)*	300 mg (24 h)	40 (21)	39 (28)	37 (21)	24 (26)
	600 mg (24 h)	51 (28)	49 (23)	56 (22)	32 (25)
	75 mg (Day 5)	56 (13)	58 (19)	60 (18)	37 (23)
	150 mg (Day 5)	68 (18)	73 (9)	74 (14)	61 (14)
VASP-PRI (%) †	300 mg (24 h)	73 (12)	68 (16)	78 (12)	91 (12)
	600 mg (24 h)	51 (20)	48 (20)	56 (26)	85 (14)
	75 mg (Day 5)	40 (9)	39 (14)	50 (16)	83 (13)
	150 mg (Day 5)	20 (10)	24 (10)	29 (11)	61 (18)
Values are mean (SD)					
* Inhibition of platelet aggregation with 5mM ADP; larger value indicates greater platelet inhibition					
† Vasodilator-stimulated phosphoprotein – platelet reactivity index; smaller value indicates greater platelet inhibition					

Some published studies suggest that intermediate metabolizers have decreased active metabolite exposure and diminished antiplatelet effects.

The relationship between CYP2C19 genotype and Plavix treatment outcome was evaluated in retrospective analyses of Plavix-treated subjects in CHARISMA (n=2428) and TRITON-TIMI 38 (n=1477), and in several published cohort studies. In TRITON-TIMI 38 and the majority of the cohort studies, the combined group of patients with either intermediate or poor metabolizer status had a higher rate of cardiovascular events (death, myocardial infarction,

and stroke) or stent thrombosis compared to extensive metabolizers. In CHARISMA and one cohort study, the increased event rate was observed only in poor metabolizers.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There was no evidence of tumorigenicity when clopidogrel was administered for 78 weeks to mice and 104 weeks to rats at dosages up to 77 mg/kg per day, which afforded plasma exposures >25 times that in humans at the recommended daily dose of 75 mg.

Clopidogrel was not genotoxic in four *in vitro* tests (Ames test, DNA-repair test in rat hepatocytes, gene mutation assay in Chinese hamster fibroblasts, and metaphase chromosome analysis of human lymphocytes) and in one *in vivo* test (micronucleus test by oral route in mice).

Clopidogrel was found to have no effect on fertility of male and female rats at oral doses up to 400 mg/kg per day (52 times the recommended human dose on a mg/m² basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Acute Coronary Syndrome

CURE

The CURE study included 12,562 patients with ACS without ST-elevation (UA or NSTEMI) and presenting within 24 hours of onset of the most recent episode of chest pain or symptoms consistent with ischemia. Patients were required to have either ECG changes compatible with new ischemia (without ST-elevation) or elevated cardiac enzymes or troponin I or T to at least twice the upper limit of normal. The patient population was largely Caucasian (82%) and included 38% women, and 52% patients ≥65 years of age.

Patients were randomized to receive Plavix (300-mg loading dose followed by 75 mg once daily) or placebo, and were treated for up to one year. Patients also received aspirin (75-325 mg once daily) and other standard therapies such as heparin. The use of GPIIb/IIIa inhibitors was not permitted for three days prior to randomization.

The number of patients experiencing the primary outcome (CV death, MI, or stroke) was 582 (9.3%) in the Plavix-treated group and 719 (11.4%) in the placebo-treated group, a 20% relative risk reduction (95% CI of 10%-28%; $p < 0.001$) for the Plavix-treated group (see Table 4).

Table 4: Outcome Events in the CURE Primary Analysis

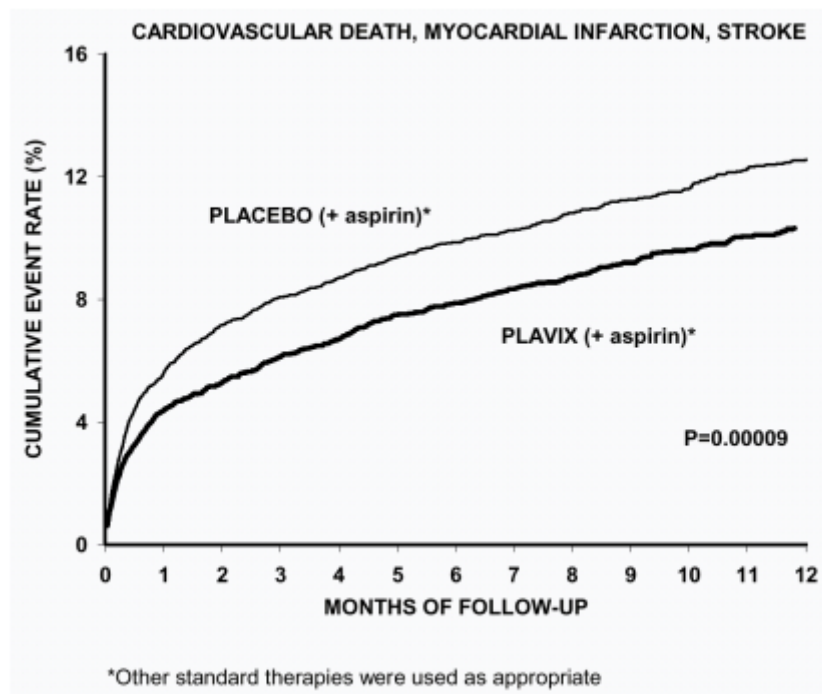
Outcome	Plavix (+ aspirin)* (n=6259)		Placebo (+ aspirin)* (n=6303)	Relative Risk Reduction (%) (95% CI)
Primary outcome (Cardiovascular death, MI, stroke)	582	(9.3%)	719 (11.4%)	20% (10.3, 27.9) p < 0.001
All Individual Outcome Events:†				
CV death	318	(5.1%)	345 (5.5%)	7% (-7.7, 20.6)
MI	324	(5.2%)	419 (6.6%)	23% (11.0, 33.4)
Stroke	75	(1.2%)	87 (1.4%)	14% (-17.7, 36.6)

* Other standard therapies were used as appropriate.

† The individual components do not represent a breakdown of the primary and co-primary outcomes, but rather the total number of subjects experiencing an event during the course of the study.

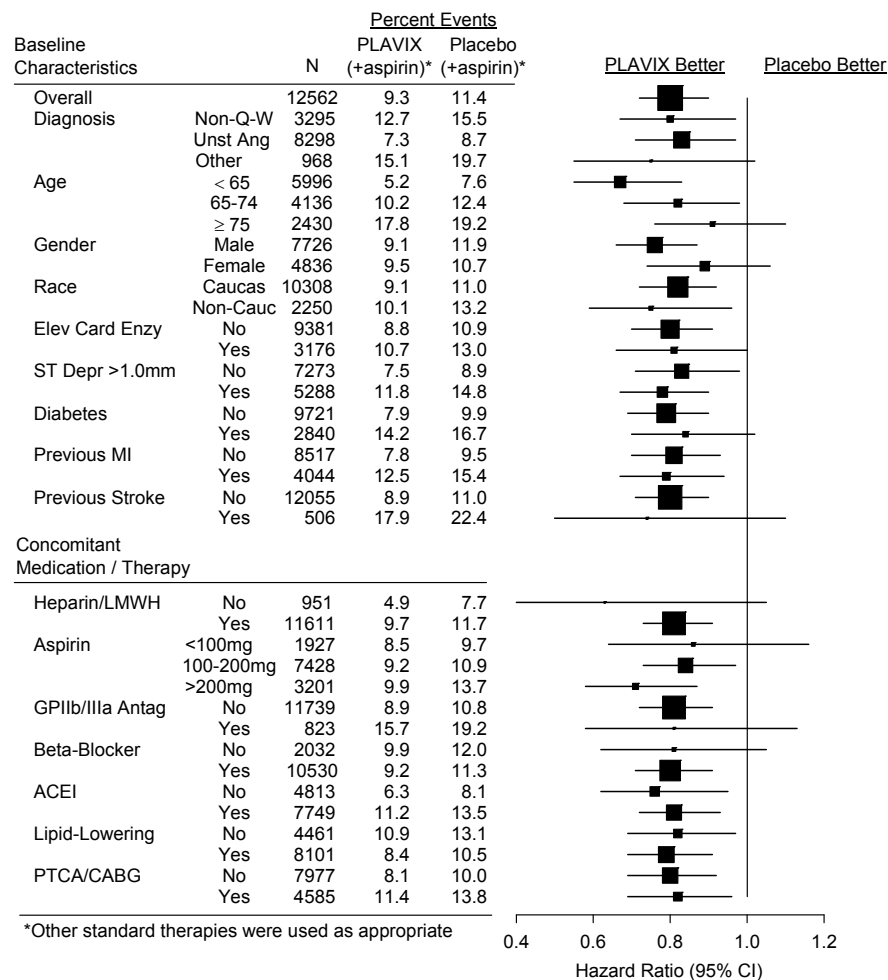
Most of the benefit of Plavix occurred in the first two months, but the difference from placebo was maintained throughout the course of the trial (up to 12 months) (see Figure 2).

Figure 2: Cardiovascular Death, Myocardial Infarction, and Stroke in the CURE Study



In CURE, the use of Plavix was associated with a lower incidence of CV death, MI or stroke in patient populations with different characteristics, as shown in Figure 3. The benefits associated with Plavix were independent of the use of other acute and long-term cardiovascular therapies, including heparin/LMWH, intravenous glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) inhibitors, lipid-lowering drugs, beta-blockers, and ACE-inhibitors. The efficacy of Plavix was observed independently of the dose of aspirin (75-325 mg once daily). The use of oral anticoagulants, non-study antiplatelet drugs, and chronic NSAIDs was not allowed in CURE.

Figure 3: Hazard Ratio for Patient Baseline Characteristics and On-Study Concomitant Medications/Interventions for the CURE Study



The use of Plavix in CURE was associated with a decrease in the use of thrombolytic therapy (71 patients [1.1%] in the Plavix group, 126 patients [2.0%] in the placebo group; relative risk reduction of 43%), and GPIIb/IIIa inhibitors (369 patients [5.9%] in the Plavix group, 454 patients [7.2%] in the placebo group, relative risk reduction of 18%). The use of Plavix in CURE did not affect the number of patients treated with CABG or PCI (with or without stenting), (2253 patients [36.0%] in the Plavix group, 2324 patients [36.9%] in the placebo group; relative risk reduction of 4.0%).

COMMIT

In patients with STEMI, the safety and efficacy of Plavix were evaluated in the randomized, placebo-controlled, double-blind study, COMMIT. COMMIT included 45,852 patients presenting within 24 hours of the onset of the symptoms of myocardial infarction with supporting ECG abnormalities (*i.e.*, ST-elevation, ST-depression or left bundle-branch block).

Patients were randomized to receive Plavix (75 mg once daily) or placebo, in combination with aspirin (162 mg per day), for 28 days or until hospital discharge, whichever came first.

The primary endpoints were death from any cause and the first occurrence of re-infarction, stroke or death.

The patient population included 28% women, 58% age ≥ 60 years (26% age ≥ 70 years), 55% patients who received thrombolytics, 68% who received ACE-inhibitors, and only 3% who underwent PCI.

As shown in Table 5 and Figure 4 and Figure 5 below, Plavix significantly reduced the relative risk of death from any cause by 7% ($p=0.029$), and the relative risk of the combination of re-infarction, stroke or death by 9% ($p=0.002$).

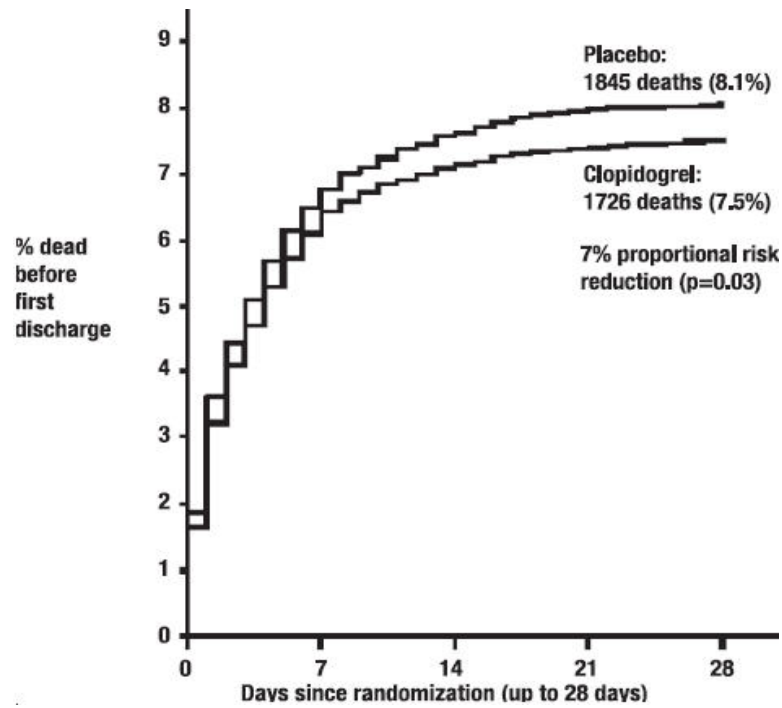
Table 5: Outcome Events in the COMMIT Analysis

Event	Plavix (+ aspirin) (N=22961)	Placebo (+ aspirin) (N=22891)	Odds ratio (95% CI)	p-value
Composite endpoint: Death, MI, or Stroke*	2121 (9.2%)	2310 (10.1%)	0.91 (0.86, 0.97)	0.002
Death	1726 (7.5%)	1845 (8.1%)	0.93 (0.87, 0.99)	0.029
Non-fatal MI**	270 (1.2%)	330 (1.4%)	0.81 (0.69, 0.95)	0.011
Non-fatal Stroke**	127 (0.6%)	142 (0.6%)	0.89 (0.70, 1.13)	0.33

* The difference between the composite endpoint and the sum of death+non-fatal MI+non-fatal stroke indicates that 9 patients (2 clopidogrel and 7 placebo) suffered both a non-fatal stroke and a non-fatal MI.

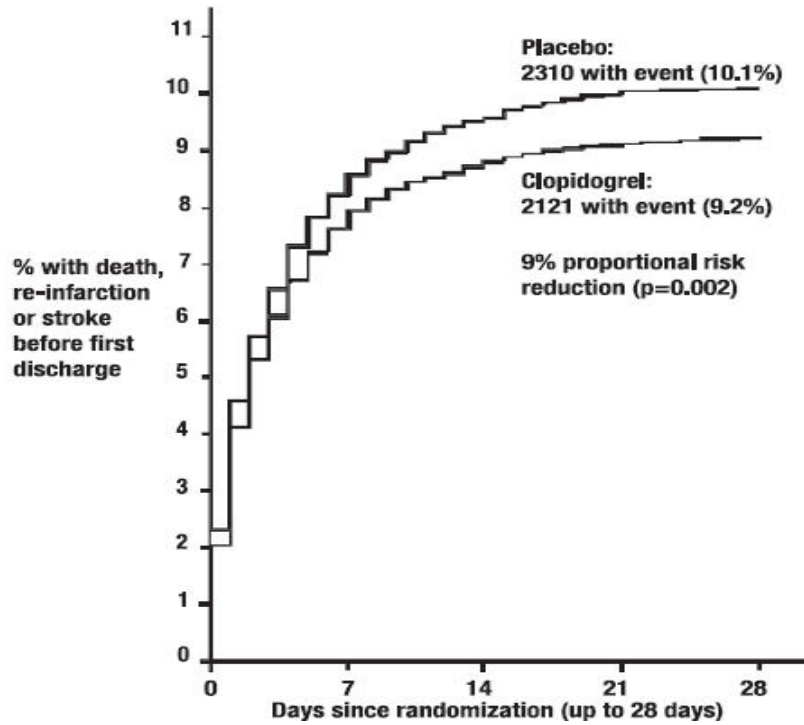
** Non-fatal MI and non-fatal stroke exclude patients who died (of any cause).

Figure 4: Cumulative Event Rates for Death in the COMMIT Study *



* All treated patients received aspirin.

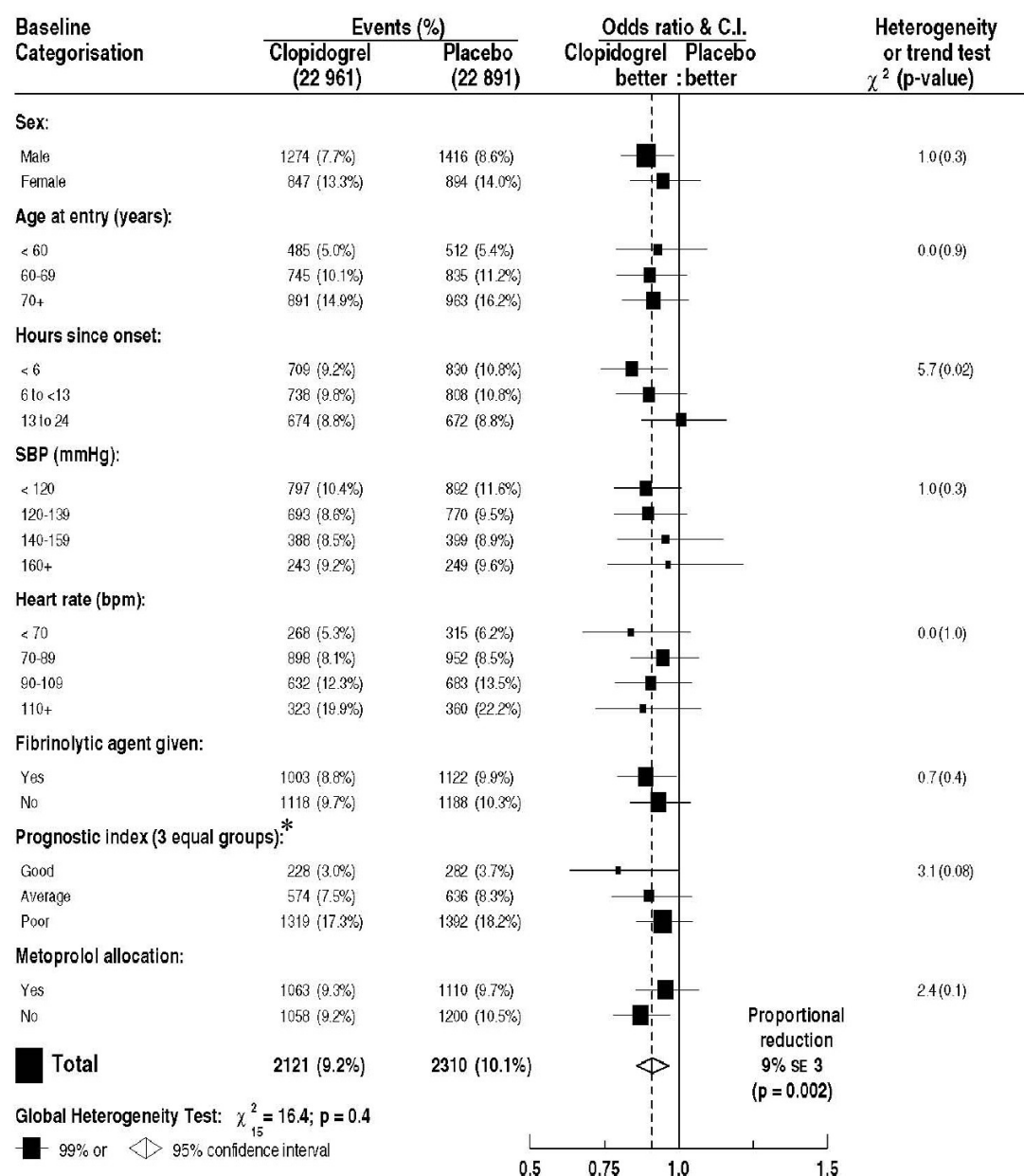
Figure 5: Cumulative Event Rates for the Combined Endpoint Re-Infarction, Stroke or Death in the COMMIT Study*



* All treated patients received aspirin.

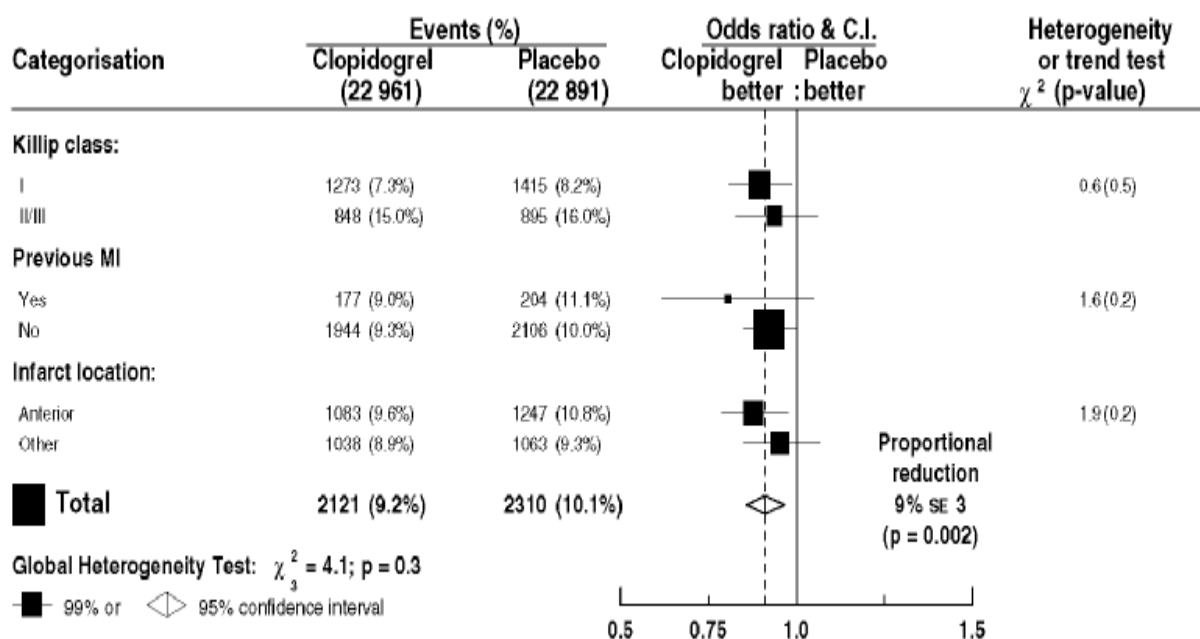
The effect of Plavix did not differ significantly in various pre-specified subgroups as shown in Figure 6. The effect was also similar in non-prespecified subgroups including those based on infarct location, Killip class or prior MI history (see Figure 7). Such subgroup analyses should be interpreted cautiously.

Figure 6: Effects of Adding Plavix to Aspirin on the Combined Primary Endpoint across Baseline and Concomitant Medication Subgroups for the COMMIT Study



* Three similar-sized prognostic index groups were based on absolute risk of primary composite outcome for each patient calculated from baseline prognostic variables (excluding allocated treatments) with a Cox regression model.

Figure 7: Effects of Adding Plavix to Aspirin in the Non-Prespecified Subgroups in the COMMIT Study



14.2 Recent Myocardial Infarction, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease

CAPRIE

The CAPRIE trial was a 19,185-patient, 304-center, international, randomized, double-blind, parallel-group study comparing Plavix (75 mg daily) to aspirin (325 mg daily). The patients randomized had: 1) recent histories of myocardial infarction (within 35 days); 2) recent histories of ischemic stroke (within 6 months) with at least a week of residual neurological signs; or 3) established peripheral arterial disease. Patients received randomized treatment for an average of 1.6 years (maximum of 3 years).

The trial's primary outcome was the time to first occurrence of new ischemic stroke (fatal or not), new myocardial infarction (fatal or not), or other vascular death. Deaths not easily attributable to nonvascular causes were all classified as vascular.

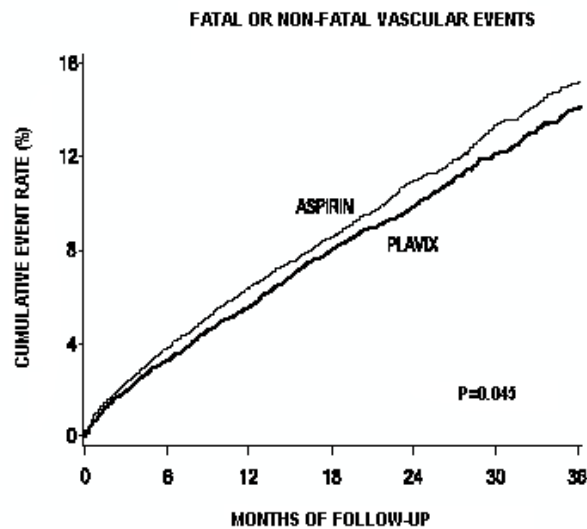
Table 6: Outcome Events in the CAPRIE Primary Analysis

Patients	Plavix n=9599	aspirin n=9586
Ischemic stroke (fatal or not)	438 (4.6%)	461 (4.8%)
MI (fatal or not)	275 (2.9%)	333 (3.5%)
Other vascular death	226 (2.4%)	226 (2.4%)
Total	939 (9.8%)	1020 (10.6%)

As shown in Table 6, Plavix was associated with a lower incidence of outcome events, primarily MI. The overall relative risk reduction (9.8% vs. 10.6%) was 8.7%, $p=0.045$. Similar results were obtained when all-cause mortality and all-cause strokes were counted instead of vascular mortality and ischemic strokes (risk reduction 6.9%). In patients who survived an on-study stroke or myocardial infarction, the incidence of subsequent events was lower in the Plavix group.

The curves showing the overall event rate are shown in Figure 8. The event curves separated early and continued to diverge over the 3-year follow-up period.

Figure 8: Fatal or Non-Fatal Vascular Events in the CAPRIE Study



The statistical significance favoring Plavix over aspirin was marginal ($p=0.045$). However, because aspirin is itself effective in reducing cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or stroke, the effect of Plavix is substantial.

The CAPRIE trial included a population that was randomized on the basis of 3 entry criteria. The efficacy of Plavix relative to aspirin was heterogeneous across these randomized subgroups ($p=0.043$). It is not clear whether this difference is real or a chance occurrence. Although the CAPRIE trial was not designed to evaluate the relative benefit of Plavix over aspirin in the individual patient subgroups, the benefit appeared to be strongest in patients who were enrolled because of peripheral vascular disease (especially those who also had a history of myocardial infarction) and weaker in stroke patients. In patients who were enrolled in the trial on the sole basis of a recent myocardial infarction, Plavix was not numerically superior to aspirin.

14.3 Lack of Established Benefit of Plavix plus Aspirin in Patients with Multiple Risk Factors or Established Vascular Disease

CHARISMA

The CHARISMA trial was a 15,603 subject, randomized, double-blind, parallel group study comparing Plavix (75 mg daily) to placebo for prevention of ischemic events in patients with vascular disease or multiple risk factors for atherosclerosis. All subjects were treated with aspirin 75-162 mg daily. The mean duration of treatment was 23 months. The study failed to demonstrate a reduction in the occurrence of the primary endpoint, a composite of CV death, MI, or stroke. A total of 534 (6.9%) patients in the Plavix group versus 573 (7.4%) patients in the placebo group experienced a primary outcome event (p=0.22). Bleeding of all severities was more common in the subjects randomized to Plavix.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Plavix (clopidogrel bisulfate) 75 mg tablets are available as pink, round, biconvex, film-coated tablets debossed with “75” on one side and “1171” on the other. Tablets are provided as follows:

NDC 63653-1171-6	Bottles of 30
NDC 63653-1171-1	Bottles of 90
NDC 63653-1171-5	Bottles of 500
NDC 63653-1171-3	Blisters of 100

Plavix (clopidogrel bisulfate) 300 mg tablets are available as pink, oblong, film-coated tablets debossed with “300” on one side and “1332” on the other. Tablets are provided as follows:

NDC 63653-1332-2	Unit-dose packages of 30
NDC 63653-1332-3	Unit-dose packages of 100

Store at 25° C (77° F); excursions permitted to 15°–30° C (59°–86° F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

[See Medication Guide (17.6)]

17.1 Benefits and Risks

- Summarize the effectiveness features and potential side effects of Plavix.
- Tell patients to take Plavix exactly as prescribed.
- Remind patients not to discontinue Plavix without first discussing it with the physician who prescribed Plavix.

17.2 Bleeding

Inform patients that they:

- will bruise and bleed more easily.
- will take longer than usual to stop bleeding.
- should report any unanticipated, prolonged, or excessive bleeding, or blood in their stool or urine.

17.3 Other Signs and Symptoms Requiring Medical Attention

- Inform patients that TTP is a rare but serious condition that has been reported with Plavix and other drugs in this class of drugs.
- Instruct patients to get prompt medical attention if they experience any of the following symptoms that cannot otherwise be explained: fever, weakness, extreme skin paleness, purple skin patches, yellowing of the skin or eyes, or neurological changes.

17.4 Invasive Procedures

Instruct patients to:

- inform physicians and dentists that they are taking Plavix before any invasive procedure is scheduled.
- tell the doctor performing the invasive procedure to talk to the prescribing health care professional before stopping Plavix.

17.5 Concomitant Medications

Ask patients to list all prescription medications, over-the-counter medications, or dietary supplements they are taking or plan to take, including prescription or over-the-counter proton pump inhibitors (e.g., omeprazole), warfarin or NSAIDs [see *Warnings and Precautions (5)*].

17.6 Medication Guide

Medication Guide Plavix® (PLAV-iks) (clopidogrel bisulfate) tablets

Read this Medication Guide before you start taking Plavix and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about Plavix?

1. Plavix may not work as well in people who:

- **have certain genetic factors that affect how the body breaks down Plavix.** Your doctor may do genetic tests to make sure Plavix is right for you.
- **take certain medicines, especially omeprazole (Prilosec®) or esomeprazole (Nexium®).** Your doctor may change the medicine you take for stomach acid problems while you take Plavix.

2. Plavix can cause bleeding which can be serious and can sometimes lead to death. Plavix is a blood thinner medicine that lowers the chance of blood clots forming in your body. While you take Plavix:

- you may bruise and bleed more easily
- you are more likely to have nose bleeds
- it will take longer for any bleeding to stop

Call your doctor right away if you have any of these signs or symptoms of bleeding:

- unexpected bleeding or bleeding that lasts a long time

- blood in your urine (pink, red or brown urine)
- red or black stools (looks like tar)
- bruises that happen without a known cause or get larger
- cough up blood or blood clots
- vomit blood or your vomit looks like coffee grounds

Do not stop taking Plavix without talking to the doctor who prescribes it for you. People who are treated with a stent, and stop taking Plavix too soon, have a higher risk of getting a blood clot on the stent, having a heart attack, or dying. If you must stop Plavix because of bleeding, your risk of a heart attack may be higher.

What is Plavix?

Plavix is a prescription medicine used to treat people who have any of the following:

- chest pain due to heart problems
- poor circulation in their legs (peripheral arterial disease)
- a heart attack
- a stroke

Plavix is used alone or with aspirin to lower your chance of having another serious problem with your heart or blood vessels such as heart attack, stroke, or blood clot that can lead to death.

Platelets are blood cells that help your blood clot normally. Plavix helps to prevent platelets from sticking together and forming a clot that can block an artery.

It is not known if Plavix is safe and effective in children.

Who should not take Plavix?

Do not take Plavix if you:

- currently have a condition that causes bleeding, such as a stomach ulcer
- are allergic to clopidogrel or other ingredients in Plavix. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in Plavix.

What should I tell my doctor before taking Plavix?

Before you take Plavix, tell your doctor if you:

- have a history of bowel (gastrointestinal) or stomach ulcers
- have a history of bleeding problems
- plan to have surgery or a dental procedure. See "**How should I take Plavix?**"
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if Plavix will harm your unborn baby
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if Plavix passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take Plavix or breastfeed. You should not do both without talking to your doctor.

Tell all of your doctors and your dentist that you are taking Plavix. They should talk to the doctor who prescribed Plavix for you before you have any surgery or invasive procedure.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription, non-prescription medicines, vitamins and herbal supplements.

Plavix may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how Plavix works. See **"What is the most important information I should know about Plavix?"**

Taking Plavix with certain other medicines may increase your risk of bleeding.

Especially tell your doctor if you take:

- aspirin, especially if you have had a stroke. Always talk to your doctor about whether you should take aspirin along with Plavix to treat your condition.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Ask your doctor or pharmacist for a list of NSAID medicines if you are not sure.
- warfarin (Coumadin®, Jantoven®)

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your doctor or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take Plavix?

- Take Plavix exactly as your doctor tells you.
- Do not change your dose or stop taking Plavix without talking to your doctor first. Stopping Plavix may increase your risk of heart attack or stroke.
- Take Plavix with aspirin as instructed by your doctor.
- You can take Plavix with or without food.
- If you miss a dose, take Plavix as soon as you remember. If it is almost time for your next dose, skip the missed dose. Take the next dose at your regular time. Do not take 2 doses of Plavix at the same time unless your doctor tells you to.
- If you take too much Plavix, call your doctor or go to the nearest emergency room right away.
- Talk with your doctor about stopping your Plavix before you have surgery. Your doctor may tell you to stop taking Plavix at least 5 days before you have surgery to avoid excessive bleeding during surgery.

What are the possible side effects of Plavix?

Plavix can cause serious side effects including:

- See **"What is the most important information I should know about Plavix?"**
- **A blood clotting problem called Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP).** TTP can happen with Plavix, sometimes after a short time (less than 2 weeks). TTP is a blood clotting problem where blood clots form

in blood vessels; and can happen anywhere in the body. TTP needs to be treated in a hospital right away, because it may cause death. Get medical help right away if you have any of these symptoms and they can not be explained by another medical condition:

- purplish spots (called purpura) on the skin or in the mouth (mucous membranes) due to bleeding under the skin
- your skin or the whites of your eyes are yellow (jaundice)
- you feel tired or weak
- your skin looks very pale
- fever
- fast heart rate or feeling short of breath
- headache
- speech changes
- confusion
- coma
- stroke
- seizure
- low amount of urine, or urine that is pink or has blood in it
- stomach area (abdominal) pain
- nausea, vomiting, or diarrhea
- vision changes

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of Plavix. For more information, ask your doctor or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Plavix?

- Store Plavix at 59°F to 86°F (15°C to 30°C).

Keep Plavix and all medicines out of the reach of children.

General information about Plavix

Medicines are sometimes used for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not take Plavix for a condition for which it was not prescribed. Do not give Plavix to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about Plavix. If you would like more information, talk to your doctor. Ask your doctor or pharmacist for information about Plavix that was written for healthcare professionals.

For more information, go to www.sanofi-aventis.us or www.bms.com or call 1-800-321-1335.

What are the ingredients in Plavix?

Active ingredient: clopidogrel bisulfate

Inactive ingredients:

Tablet: hydrogenated castor oil, hydroxypropylcellulose, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol 6000

Film coating: ferric oxide, hypromellose 2910, lactose monohydrate, titanium dioxide, triacetin, Carnauba wax

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised December 2011

Distributed by:

Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership
Bridgewater, NJ 08807

sanofi aventis



Bristol-Myers Squibb

Plavix® is a registered trademark of sanofi-aventis.

Coumadin® is a registered trademark of Bristol-Myers Squibb Pharma Company.

Prilosec® is a registered trademark of AstraZeneca.

Jantoven® is a registered trademark of USL Pharma.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Plavix 75 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 75 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate).

Excipients: each film-coated tablet contains 3 mg of lactose and 3.3 mg of hydrogenated castor oil.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Pink, round, biconvex, engraved with «75» on one side and «1171» on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of atherothrombotic events

Clopidogrel is indicated in:

- Adult patients suffering from myocardial infarction (from a few days until less than 35 days), ischaemic stroke (from 7 days until less than 6 months) or established peripheral arterial disease.
- Adult patients suffering from acute coronary syndrome:
 - Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention, in combination with acetylsalicylic acid (ASA).
 - ST segment elevation acute myocardial infarction, in combination with ASA in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy.

Prevention of atherothrombotic and thromboembolic events in atrial fibrillation

In adult patients with atrial fibrillation who have at least one risk factor for vascular events, are not suitable for treatment with Vitamin K antagonists (VKA) and who have a low bleeding risk, clopidogrel is indicated in combination with ASA for the prevention of atherothrombotic and thromboembolic events, including stroke.

For further information please refer to section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

- Adults and elderly

Clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg.

In patients suffering from acute coronary syndrome:

- Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction): clopidogrel treatment should be initiated with a single 300-mg loading dose and then continued at 75 mg once a day (with acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg daily). Since higher doses of ASA were associated with higher bleeding risk it is recommended that the dose of ASA should not be higher than 100 mg. The optimal duration of treatment has not been formally established. Clinical trial data support use up to 12 months, and the maximum benefit was seen at 3 months (see section 5.1).
- ST segment elevation acute myocardial infarction: clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg initiated with a 300-mg loading dose in combination with ASA and with or without thrombolytics. For patients over 75 years of age clopidogrel should be initiated without a loading dose. Combined therapy should be started as early as possible after symptoms start and continued for at least four weeks. The benefit of the combination of clopidogrel with ASA beyond four weeks has not been studied in this setting (see section 5.1).

In patients with atrial fibrillation, clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg. ASA (75-100 mg daily) should be initiated and continued in combination with clopidogrel (see section 5.1).

If a dose is missed:

- Within less than 12 hours after regular scheduled time: patients should take the dose immediately and then take the next dose at the regular scheduled time.
 - For more than 12 hours; patients should take the next dose at the regular scheduled time and should not double the dose.
- Paediatric population
Clopidogrel should not be used in children because of efficacy concerns (see section 5.1).
 - Renal impairment
Therapeutic experience is limited in patients with renal impairment (see section 4.4).
 - Hepatic impairment
Therapeutic experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses (see section 4.4).

Method of administration

For oral use

It may be given with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Severe hepatic impairment.
- Active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial haemorrhage.

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding and haematological disorders

Due to the risk of bleeding and haematological adverse reactions, blood cell count determination and/or other appropriate testing should be promptly considered whenever clinical symptoms suggestive of bleeding arise during the course of treatment (see section 4.8). As with other antiplatelet agents, clopidogrel should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions and in patients receiving treatment with ASA, heparin, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including Cox-2 inhibitors. Patients should be followed carefully for any signs of bleeding including occult bleeding,

especially during the first weeks of treatment and/or after invasive cardiac procedures or surgery. The concomitant administration of clopidogrel with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleedings (see section 4.5).

If a patient is to undergo elective surgery and antiplatelet effect is temporarily not desirable, clopidogrel should be discontinued 7 days prior to surgery. Patients should inform physicians and dentists that they are taking clopidogrel before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. Clopidogrel prolongs bleeding time and should be used with caution in patients who have lesions with a propensity to bleed (particularly gastrointestinal and intraocular).

Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take clopidogrel (alone or in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) has been reported very rarely following the use of clopidogrel, sometimes after a short exposure. It is characterised by thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia associated with either neurological findings, renal dysfunction or fever. TTP is a potentially fatal condition requiring prompt treatment including plasmapheresis.

Recent ischaemic stroke

In view of the lack of data, clopidogrel cannot be recommended during the first 7 days after acute ischaemic stroke.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmacogenetics: In patients who are poor CYP2C19 metabolisers, clopidogrel at recommended doses forms less of the active metabolite of clopidogrel and has a smaller effect on platelet function. Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype.

Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of medicinal products that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel. The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution concomitant use of strong or moderate CYP2C19 inhibitors should be discouraged (see section 4.5 for a list of CYP2C19 inhibitors, see also section 5.2).

Renal impairment

Therapeutic experience with clopidogrel is limited in patients with renal impairment. Therefore clopidogrel should be used with caution in these patients (see section 4.2).

Hepatic impairment

Experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses. Clopidogrel should therefore be used with caution in this population (see section 4.2).

Excipients

Plavix contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicinal product contains hydrogenated castor oil which may cause stomach upset and diarrhoea.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Oral anticoagulants: the concomitant administration of clopidogrel with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleedings (see section 4.4). Although the administration of clopidogrel 75 mg/day did not modify the pharmacokinetics of S-warfarin or International Normalised Ratio (INR) in patients receiving long-term warfarin therapy,

coadministration of clopidogrel with warfarin increases the risk of bleeding because of independent effects on hemostasis.

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: clopidogrel should be used with caution in patients who receive concomitant glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (see section 4.4).

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA did not modify the clopidogrel-mediated inhibition of ADP-induced platelet aggregation, but clopidogrel potentiated the effect of ASA on collagen-induced platelet aggregation. However, concomitant administration of 500 mg of ASA twice a day for one day did not significantly increase the prolongation of bleeding time induced by clopidogrel intake. A pharmacodynamic interaction between clopidogrel and acetylsalicylic acid is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution (see section 4.4). However, clopidogrel and ASA have been administered together for up to one year (see section 5.1).

Heparin: in a clinical study conducted in healthy subjects, clopidogrel did not necessitate modification of the heparin dose or alter the effect of heparin on coagulation. Co-administration of heparin had no effect on the inhibition of platelet aggregation induced by clopidogrel. A pharmacodynamic interaction between clopidogrel and heparin is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution (see section 4.4).

Thrombolytics: the safety of the concomitant administration of clopidogrel, fibrin or non-fibrin specific thrombolytic agents and heparins was assessed in patients with acute myocardial infarction. The incidence of clinically significant bleeding was similar to that observed when thrombolytic agents and heparin are co-administered with ASA (see section 4.8)

NSAIDs: in a clinical study conducted in healthy volunteers, the concomitant administration of clopidogrel and naproxen increased occult gastrointestinal blood loss. However, due to the lack of interaction studies with other NSAIDs it is presently unclear whether there is an increased risk of gastrointestinal bleeding with all NSAIDs. Consequently, NSAIDs including Cox-2 inhibitors and clopidogrel should be co-administered with caution (see section 4.4).

Other concomitant therapy: Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of medicinal products that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel. The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution concomitant use of strong or moderate CYP2C19 inhibitors should be discouraged (see sections 4.4 and 5.2).

Medicinal products that inhibit CYP2C19 include omeprazole and esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine and chloramphenicol.

Proton Pump Inhibitors (PPI):

Omeprazole 80 mg once daily administered either at the same time as clopidogrel or with 12 hours between the administrations of the two drugs decreased the exposure of the active metabolite by 45% (loading dose) and 40% (maintenance dose). The decrease was associated with a 39% (loading dose) and 21% (maintenance dose) reduction of inhibition of platelet aggregation. Esomeprazole is expected to give a similar interaction with clopidogrel.

Inconsistent data on the clinical implications of this pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) interaction in terms of major cardiovascular events have been reported from both observational and clinical studies. As a precaution, concomitant use of omeprazole or esomeprazole should be discouraged (see section 4.4).

Less pronounced reductions of metabolite exposure has been observed with pantoprazole or lansoprazole.

The plasma concentrations of the active metabolite was 20% reduced (loading dose) and 14% reduced (maintenance dose) during concomitant treatment with pantoprazole 80 mg once daily. This was associated with a reduction of the mean inhibition of platelet aggregation by 15% and 11%, respectively. These results indicate that clopidogrel can be administered with pantoprazole.

There is no evidence that other medicinal products that reduce stomach acid such as H2 blockers (except cimetidine which is a CYP2C19 inhibitor) or antacids interfere with antiplatelet activity of clopidogrel.

Other medicinal products: A number of other clinical studies have been conducted with clopidogrel and other concomitant medicinal products to investigate the potential for pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. No clinically significant pharmacodynamic interactions were observed when clopidogrel was co-administered with atenolol, nifedipine, or both atenolol and nifedipine. Furthermore, the pharmacodynamic activity of clopidogrel was not significantly influenced by the co-administration of phenobarbital or oestrogen.

The pharmacokinetics of digoxin or theophylline were not modified by the co-administration of clopidogrel. Antacids did not modify the extent of clopidogrel absorption.

Data from the CAPRIE study indicate that phenytoin and tolbutamide which are metabolised by CYP2C9 can be safely co-administered with clopidogrel.

Apart from the specific medicinal product interaction information described above, interaction studies with clopidogrel and some medicinal products commonly administered in patients with atherothrombotic disease have not been performed. However, patients entered into clinical trials with clopidogrel received a variety of concomitant medicinal products including diuretics, beta blockers, ACEI, calcium antagonists, cholesterol lowering agents, coronary vasodilators, antidiabetic agents (including insulin), antiepileptic agents and GPIIb/IIIa antagonists without evidence of clinically significant adverse interactions.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

As no clinical data on exposure to clopidogrel during pregnancy are available, it is preferable not to use clopidogrel during pregnancy as a precautionary measure.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

Breastfeeding

It is unknown whether clopidogrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of clopidogrel in breast milk. As a precautionary measure, breast-feeding should not be continued during treatment with Plavix.

Fertility

Clopidogrel was not shown to alter fertility in animal studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Clopidogrel has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Clopidogrel has been evaluated for safety in more than 44,000 patients who have participated in clinical studies, including over 12,000 patients treated for 1 year or more. Overall, clopidogrel 75 mg/day was comparable to ASA 325 mg/day in CAPRIE regardless of age, gender and race. The clinically relevant adverse reactions observed in the CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT and

ACTIVE-A studies are discussed below. In addition to clinical studies experience, adverse reactions have been spontaneously reported.

Bleeding is the most common reaction reported both in clinical studies as well as in post-marketing experience where it was mostly reported during the first month of treatment.

In CAPRIE, in patients treated with either clopidogrel or ASA, the overall incidence of any bleeding was 9.3%. The incidence of severe cases was similar for clopidogrel and ASA.

In CURE, there was no excess in major bleeds with clopidogrel plus ASA within 7 days after coronary bypass graft surgery in patients who stopped therapy more than five days prior to surgery. In patients who remained on therapy within five days of bypass graft surgery, the event rate was 9.6% for clopidogrel plus ASA, and 6.3% for placebo plus ASA.

In CLARITY, there was an overall increase in bleeding in the clopidogrel plus ASA group vs. the placebo plus ASA group. The incidence of major bleeding was similar between groups. This was consistent across subgroups of patients defined by baseline characteristics, and type of fibrinolytic or heparin therapy.

In COMMIT, the overall rate of noncerebral major bleeding or cerebral bleeding was low and similar in both groups.

In ACTIVE-A, the rate of major bleeding was greater in the clopidogrel + ASA group than in the placebo + ASA group (6.7% versus 4.3%). Major bleeding was mostly of extracranial origin in both groups (5.3% in the clopidogrel + ASA group; 3.5% in the placebo + ASA group), mainly from the gastrointestinal tract (3.5% vs. 1.8%). There was an excess of intracranial bleeding in the clopidogrel + ASA treatment group compared to the placebo + ASA group (1.4% versus 0.8%, respectively). There was no statistically significant difference in the rates of fatal bleeding (1.1% in the clopidogrel + ASA group and 0.7% in the placebo + ASA group) and haemorrhagic stroke (0.8% and 0.6%, respectively) between groups.

Adverse reactions that occurred either during clinical studies or that were spontaneously reported are presented in the table below. Their frequency is defined using the following conventions: common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Blood and the lymphatic system disorders		Thrombocytopenia, leucopenia, eosinophilia	Neutropenia, including severe neutropenia	Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (see section 4.4), aplastic anaemia, pancytopenia, agranulocytosis, severe thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia
Immune system disorders				Serum sickness, anaphylactoid reactions
Psychiatric disorders				Hallucinations, confusion

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Nervous system disorders		Intracranial bleeding (some cases were reported with fatal outcome), headache, paraesthesia, dizziness		Taste disturbances
Eye disorders		Eye bleeding (conjunctival, ocular, retinal)		
Ear and labyrinth disorders			Vertigo	
Vascular disorders	Haematoma			Serious haemorrhage, haemorrhage of operative wound, vasculitis, hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis			Respiratory tract bleeding (haemoptysis, pulmonary haemorrhage), bronchospasm, interstitial pneumonitis
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal haemorrhage, diarrhoea, abdominal pain, dyspepsia	Gastric ulcer and duodenal ulcer, gastritis, vomiting, nausea, constipation, flatulence	Retroperitoneal haemorrhage	Gastrointestinal and retroperitoneal haemorrhage with fatal outcome, pancreatitis, colitis (including ulcerative or lymphocytic colitis), stomatitis
Hepato-biliary disorders				Acute liver failure, hepatitis, abnormal liver function test
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising	Rash, pruritus, skin bleeding (purpura)		Bullous dermatitis (toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson Syndrome, erythema multiforme), angioedema, rash erythematous, urticaria, eczema, lichen planus
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders				Musculo-skeletal bleeding (haemarthrosis), arthritis, arthralgia, myalgia
Renal and urinary disorders		Haematuria		Glomerulonephritis, blood creatinine increased
General disorders and administration site conditions	Bleeding at puncture site			Fever

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Investigations		Bleeding time prolonged, neutrophil count decreased, platelet count decreased		

4.9 Overdose

Overdose following clopidogrel administration may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. Appropriate therapy should be considered if bleedings are observed.

No antidote to the pharmacological activity of clopidogrel has been found. If prompt correction of prolonged bleeding time is required, platelet transfusion may reverse the effects of clopidogrel.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: platelet aggregation inhibitors excl. heparin, ATC Code: B01AC-04.

Clopidogrel is a prodrug, one of whose metabolites is an inhibitor of platelet aggregation. Clopidogrel must be metabolised by CYP450 enzymes to produce the active metabolite that inhibits platelet aggregation. The active metabolite of clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet P2Y₁₂ receptor and the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein GPIIb/IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. Due to the irreversible binding, platelets exposed are affected for the remainder of their lifespan (approximately 7-10 days) and recovery of normal platelet function occurs at a rate consistent with platelet turnover. Platelet aggregation induced by agonists other than ADP is also inhibited by blocking the amplification of platelet activation by released ADP.

Because the active metabolite is formed by CYP450 enzymes, some of which are polymorphic or subject to inhibition by other medicinal products, not all patients will have adequate platelet inhibition.

Repeated doses of 75 mg per day produced substantial inhibition of ADP-induced platelet aggregation from the first day; this increased progressively and reached steady state between Day 3 and Day 7. At steady state, the average inhibition level observed with a dose of 75 mg per day was between 40% and 60%. Platelet aggregation and bleeding time gradually returned to baseline values, generally within 5 days after treatment was discontinued.

The safety and efficacy of clopidogrel have been evaluated in 5 double-blind studies involving over 88,000 patients: the CAPRIE study, a comparison of clopidogrel to ASA, and the CURE, CLARITY, COMMIT and ACTIVE-A studies comparing clopidogrel to placebo, both medicinal products given in combination with ASA and other standard therapy.

Recent myocardial infarction (MI), recent stroke or established peripheral arterial disease

The CAPRIE study included 19,185 patients with atherothrombosis as manifested by recent myocardial infarction (<35 days), recent ischaemic stroke (between 7 days and 6 months) or established peripheral arterial disease (PAD). Patients were randomised to clopidogrel 75 mg/day or ASA 325 mg/day, and were followed for 1 to 3 years. In the myocardial infarction subgroup, most of the patients received ASA for the first few days following the acute myocardial infarction.

Clopidogrel significantly reduced the incidence of new ischaemic events (combined end point of myocardial infarction, ischaemic stroke and vascular death) when compared to ASA. In the intention to treat analysis, 939 events were observed in the clopidogrel group and 1,020 events with ASA (relative

risk reduction (RRR) 8.7%, [95% CI: 0.2 to 16.4]; $p=0.045$), which corresponds, for every 1,000 patients treated for 2 years, to 10 [CI: 0 to 20] additional patients being prevented from experiencing a new ischaemic event. Analysis of total mortality as a secondary endpoint did not show any significant difference between clopidogrel (5.8%) and ASA (6.0%).

In a subgroup analysis by qualifying condition (myocardial infarction, ischaemic stroke, and PAD) the benefit appeared to be strongest (achieving statistical significance at $p=0.003$) in patients enrolled due to PAD (especially those who also had a history of myocardial infarction) (RRR = 23.7%; CI: 8.9 to 36.2) and weaker (not significantly different from ASA) in stroke patients (RRR = 7.3%; CI: -5.7 to 18.7 [$p=0.258$]). In patients who were enrolled in the trial on the sole basis of a recent myocardial infarction, clopidogrel was numerically inferior, but not statistically different from ASA (RRR = -4.0%; CI: -22.5 to 11.7 [$p=0.639$]). In addition, a subgroup analysis by age suggested that the benefit of clopidogrel in patients over 75 years was less than that observed in patients ≤ 75 years.

Since the CAPRIE trial was not powered to evaluate efficacy of individual subgroups, it is not clear whether the differences in relative risk reduction across qualifying conditions are real, or a result of chance.

Acute coronary syndrome

The CURE study included 12,562 patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), and presenting within 24 hours of onset of the most recent episode of chest pain or symptoms consistent with ischaemia. Patients were required to have either ECG changes compatible with new ischaemia or elevated cardiac enzymes or troponin I or T to at least twice the upper limit of normal. Patients were randomised to clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg/day, $N=6,259$) or placebo ($N=6,303$), both given in combination with ASA (75-325 mg once daily) and other standard therapies. Patients were treated for up to one year. In CURE, 823 (6.6%) patients received concomitant GPIIb/IIIa receptor antagonist therapy. Heparins were administered in more than 90% of the patients and the relative rate of bleeding between clopidogrel and placebo was not significantly affected by the concomitant heparin therapy.

The number of patients experiencing the primary endpoint [cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI), or stroke] was 582 (9.3%) in the clopidogrel-treated group and 719 (11.4%) in the placebo-treated group, a 20% relative risk reduction (95% CI of 10%-28%; $p=0.00009$) for the clopidogrel-treated group (17% relative risk reduction when patients were treated conservatively, 29% when they underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with or without stent and 10% when they underwent coronary artery bypass graft (CABG)). New cardiovascular events (primary endpoint) were prevented, with relative risk reductions of 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) and 14% (CI: -31.6, 44.2), during the 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 and 9-12 month study intervals, respectively. Thus, beyond 3 months of treatment, the benefit observed in the clopidogrel + ASA group was not further increased, whereas the risk of haemorrhage persisted (see section 4.4).

The use of clopidogrel in CURE was associated with a decrease in the need of thrombolytic therapy (RRR = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) and GPIIb/IIIa inhibitors (RRR = 18.2%; CI: 6.5%, 28.3%).

The number of patients experiencing the co-primary endpoint (CV death, MI, stroke or refractory ischaemia) was 1,035 (16.5%) in the clopidogrel-treated group and 1,187 (18.8%) in the placebo-treated group, a 14% relative risk reduction (95% CI of 6%-21%, $p=0.0005$) for the clopidogrel-treated group. This benefit was mostly driven by the statistically significant reduction in the incidence of MI [287 (4.6%) in the clopidogrel treated group and 363 (5.8%) in the placebo treated group]. There was no observed effect on the rate of rehospitalisation for unstable angina.

The results obtained in populations with different characteristics (e.g. unstable angina or non-Q-wave MI, low to high risk levels, diabetes, need for revascularisation, age, gender, etc.) were consistent with the results of the primary analysis. In particular, in a post-hoc analysis in 2,172 patients (17% of the total CURE population) who underwent stent placement (Stent-CURE), the data showed that

clopidogrel compared to placebo, demonstrated a significant RRR of 26.2% favouring clopidogrel for the co-primary endpoint (CV death, MI, stroke) and also a significant RRR of 23.9% for the second co-primary endpoint (CV death, MI, stroke or refractory ischaemia). Moreover, the safety profile of clopidogrel in this subgroup of patients did not raise any particular concern. Thus, the results from this subset are in line with the overall trial results.

The benefits observed with clopidogrel were independent of other acute and long-term cardiovascular therapies (such as heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonists, lipid lowering medicinal products, beta blockers, and ACE-inhibitors). The efficacy of clopidogrel was observed independently of the dose of ASA (75-325 mg once daily).

In patients with acute ST-segment elevation MI, safety and efficacy of clopidogrel have been evaluated in 2 randomised, placebo-controlled, double-blind studies, CLARITY and COMMIT.

The CLARITY trial included 3,491 patients presenting within 12 hours of the onset of a ST elevation MI and planned for thrombolytic therapy. Patients received clopidogrel (300 mg loading dose, followed by 75 mg/day, n=1,752) or placebo (n=1,739), both in combination with ASA (150 to 325 mg as a loading dose, followed by 75 to 162 mg/day), a fibrinolytic agent and, when appropriate, heparin. The patients were followed for 30 days. The primary endpoint was the occurrence of the composite of an occluded infarct-related artery on the predischARGE angiogram, or death or recurrent MI before coronary angiography. For patients who did not undergo angiography, the primary endpoint was death or recurrent myocardial infarction by Day 8 or by hospital discharge. The patient population included 19.7% women and 29.2% patients ≥ 65 years. A total of 99.7% of patients received fibrinolytics (fibrin specific: 68.7%, non-fibrin specific: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% beta blockers, 54.7% ACE inhibitors and 63% statins.

Fifteen percent (15.0%) of patients in the clopidogrel group and 21.7% in the placebo group reached the primary endpoint, representing an absolute reduction of 6.7% and a 36 % odds reduction in favor of clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0.001$), mainly related to a reduction in occluded infarct-related arteries. This benefit was consistent across all prespecified subgroups including patients' age and gender, infarct location, and type of fibrinolytic or heparin used.

The 2x2 factorial design COMMIT trial included 45,852 patients presenting within 24 hours of the onset of the symptoms of suspected MI with supporting ECG abnormalities (i.e. ST elevation, ST depression or left bundle-branch block). Patients received clopidogrel (75 mg/day, n=22,961) or placebo (n=22,891), in combination with ASA (162 mg/day), for 28 days or until hospital discharge. The co-primary endpoints were death from any cause and the first occurrence of re-infarction, stroke or death. The population included 27.8% women, 58.4% patients ≥ 60 years (26% ≥ 70 years) and 54.5% patients who received fibrinolytics.

Clopidogrel significantly reduced the relative risk of death from any cause by 7% ($p=0.029$), and the relative risk of the combination of re-infarction, stroke or death by 9% ($p=0.002$), representing an absolute reduction of 0.5% and 0.9%, respectively. This benefit was consistent across age, gender and with or without fibrinolytics, and was observed as early as 24 hours.

Atrial fibrillation

The ACTIVE-W and ACTIVE-A studies, separate trials in the ACTIVE program, included patients with atrial fibrillation (AF) who had at least one risk factor for vascular events. Based on enrollment criteria, physicians enrolled patients in ACTIVE-W if they were candidates for vitamin K antagonist (VKA) therapy (such as warfarin). The ACTIVE-A study included patients who could not receive VKA therapy because they were unable or unwilling to receive the treatment.

The ACTIVE-W study demonstrated that anticoagulant treatment with vitamin K antagonists was more effective than with clopidogrel and ASA.

The ACTIVE-A study (N=7,554) was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study which compared clopidogrel 75 mg/day + ASA (N=3,772) to placebo + ASA (N=3,782). The recommended dose for ASA was 75 to 100 mg/day. Patients were treated for up to 5 years.

Patients randomized in the ACTIVE program were those presenting with documented AF, i.e., either permanent AF or at least 2 episodes of intermittent AF in the past 6 months, and had at least one of the following risk factors: age ≥ 75 years or age 55 to 74 years and either diabetes mellitus requiring drug therapy, or documented previous MI or documented coronary artery disease; treated for systemic hypertension; prior stroke, transient ischaemic attack (TIA), or non-CNS systemic embolus; left ventricular dysfunction with left ventricular ejection fraction $< 45\%$; or documented peripheral vascular disease. The mean CHADS₂ score was 2.0 (range 0-6).

The major exclusion criteria for patients were documented peptic ulcer disease within the previous 6 months; prior intracerebral hemorrhage; significant thrombocytopenia (platelet count $< 50 \times 10^9/l$); requirement for clopidogrel or oral anticoagulants (OAC); or intolerance to any of the two compounds.

Seventy-three percent (73%) of patients enrolled into the ACTIVE-A study were unable to take VKA due to physician assessment, inability to comply with INR (international normalised ratio) monitoring, predisposition to falling or head trauma, or specific risk of bleeding; for 26% of the patients, the physician's decision was based on the patient's unwillingness to take VKA.

The patient population included 41.8 % women. The mean age was 71 years, 41.6% of patients were ≥ 75 years. A total of 23.0% of patients received anti-arrhythmics, 52.1% beta-blockers, 54.6% ACE inhibitors, and 25.4% statins.

The number of patients who reached the primary endpoint (time to first occurrence of stroke, MI, non-CNS systemic embolism or vascular death) was 832 (22.1%) in the group treated with clopidogrel + ASA and 924 (24.4%) in the placebo + ASA group (relative risk reduction of 11.1%; 95% CI of 2.4% to 19.1%; $p=0.013$), primarily due to a large reduction in the incidence of strokes. Strokes occurred in 296 (7.8%) patients receiving clopidogrel + ASA and 408 (10.8%) patients receiving placebo + ASA (relative risk reduction, 28.4%; 95% CI, 16.8% to 38.3%; $p=0.00001$).

Paediatric population

In a dose escalation study of 86 neonates or infants up to 24 months of age at risk for thrombosis (PICOLO), clopidogrel was evaluated at consecutive doses of 0.01, 0.1 and 0.2 mg/kg in neonates and infants and 0.15 mg/kg only in neonates. The dose of 0.2 mg/kg achieved the mean percent inhibition of 49.3% (5 μ M ADP-induced platelet aggregation) which was comparable to that of adults taking Plavix 75 mg/day.

In a randomised, double-blind, parallel-group study (CLARINET), 906 paediatric patients (neonates and infants) with cyanotic congenital heart disease palliated with a systemic-to-pulmonary arterial shunt were randomised to receive clopidogrel 0.2 mg/kg ($n=467$) or placebo ($n=439$) along with concomitant background therapy up to the time of second stage surgery. The mean time between shunt palliation and first administration of study medicinal product was 20 days. Approximately 88% of patients received concomitant ASA (range of 1 to 23 mg/kg/day). There was no significant difference between groups in the primary composite endpoint of death, shunt thrombosis or cardiac-related intervention prior to 120 days of age following an event considered of thrombotic nature (89 [19.1%] for the clopidogrel group and 90 [20.5%] for the placebo group) (see section 4.2). Bleeding was the most frequently reported adverse reaction in both clopidogrel and placebo groups; however, there was no significant difference in the bleeding rate between groups. In the long-term safety follow-up of this study, 26 patients with the shunt still in place at one year of age received clopidogrel up to 18 months of age. No new safety concerns were noted during this long-term follow-up.

The CLARINET and the PICOLO trials were conducted using a constituted solution of clopidogrel. In a relative bioavailability study in adults, the constituted solution of clopidogrel showed a similar extent and slightly higher rate of absorption of the main circulating (inactive) metabolite compared to the authorised tablet.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After single and repeated oral doses of 75 mg per day, clopidogrel is rapidly absorbed. Mean peak plasma levels of unchanged clopidogrel (approximately 2.2-2.5 ng/ml after a single 75 mg oral dose) occurred approximately 45 minutes after dosing. Absorption is at least 50%, based on urinary excretion of clopidogrel metabolites.

Distribution

Clopidogrel and the main circulating (inactive) metabolite bind reversibly *in vitro* to human plasma proteins (98% and 94% respectively). The binding is non-saturable *in vitro* over a wide concentration range.

Metabolism

Clopidogrel is extensively metabolised by the liver. *In vitro* and *in vivo*, clopidogrel is metabolised according to two main metabolic pathways: one mediated by esterases and leading to hydrolysis into its inactive carboxylic acid derivative (85% of circulating metabolites), and one mediated by multiple cytochromes P450. Clopidogrel is first metabolised to a 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Subsequent metabolism of the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite results in formation of the active metabolite, a thiol derivative of clopidogrel. *In vitro*, this metabolic pathway is mediated by CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 and CYP2B6. The active thiol metabolite which has been isolated *in vitro*, binds rapidly and irreversibly to platelet receptors, thus inhibiting platelet aggregation.

The $C_{\max}$ of the active metabolite is twice as high following a single 300-mg clopidogrel loading dose as it is after four days of 75-mg maintenance dose. $C_{\max}$ occurs approximately 30 to 60 minutes after dosing.

Elimination

Following an oral dose of ^{14}C -labelled clopidogrel in man, approximately 50% was excreted in the urine and approximately 46% in the faeces in the 120-hour interval after dosing. After a single oral dose of 75 mg, clopidogrel has a half-life of approximately 6 hours. The elimination half-life of the main circulating (inactive) metabolite was 8 hours after single and repeated administration.

Pharmacogenetics

CYP2C19 is involved in the formation of both the active metabolite and the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Clopidogrel active metabolite pharmacokinetics and antiplatelet effects, as measured by *ex vivo* platelet aggregation assays, differ according to CYP2C19 genotype.

The CYP2C19*1 allele corresponds to fully functional metabolism while the CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles are nonfunctional. The CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles account for the majority of reduced function alleles in Caucasian (85%) and Asian (99%) poor metabolisers. Other alleles associated with absent or reduced metabolism are less frequent and include CYP2C19*4, *5, *6, *7, and *8. A patient with poor metaboliser status will possess two loss-of-function alleles as defined above. Published frequencies for the poor CYP2C19 metaboliser genotypes are approximately 2% for Caucasians, 4% for Blacks and 14% for Chinese. Tests are available to determine a patient's CYP2C19 genotype.

A crossover study in 40 healthy subjects, 10 each in the four CYP2C19 metaboliser groups (ultrarapid, extensive, intermediate and poor), evaluated pharmacokinetic and antiplatelet responses using 300 mg followed by 75 mg/day and 600 mg followed by 150 mg/day, each for a total of 5 days (steady state). No substantial differences in active metabolite exposure and mean inhibition of platelet aggregation (IPA) were observed between ultrarapid, extensive and intermediate metabolisers. In poor metabolisers, active metabolite exposure was decreased by 63-71% compared to extensive metabolisers. After the 300 mg/75 mg dose regimen, antiplatelet responses were decreased in the poor metabolisers with mean IPA (5 μM ADP) of 24% (24 hours) and 37% (Day 5) as compared to IPA of 39% (24 hours) and 58% (Day 5) in the extensive metabolisers and 37% (24 hours) and 60% (Day 5)

in the intermediate metabolisers. When poor metabolisers received the 600 mg/150 mg regimen, active metabolite exposure was greater than with the 300 mg/75 mg regimen. In addition, IPA was 32% (24 hours) and 61% (Day 5), which were greater than in the poor metabolisers receiving the 300 mg/75 mg regimen, and were similar to the other CYP2C19 metaboliser groups receiving the 300 mg/75 mg regimen. An appropriate dose regimen for this patient population has not been established in clinical outcome trials.

Consistent with the above results, in a meta-analysis including 6 studies of 335 clopidogrel-treated subjects at steady state, it was shown that active metabolite exposure was decreased by 28% for intermediate metabolisers, and 72% for poor metabolisers while platelet aggregation inhibition (5 μ M ADP) was decreased with differences in IPA of 5.9% and 21.4%, respectively, when compared to extensive metabolisers.

The influence of CYP2C19 genotype on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel has not been evaluated in prospective, randomised, controlled trials. There have been a number of retrospective analyses, however, to evaluate this effect in patients treated with clopidogrel for whom there are genotyping results: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), and ACTIVE-A (n=601), as well as a number of published cohort studies.

In TRITON-TIMI 38 and 3 of the cohort studies (Collet, Sibbing, Giusti) the combined group of patients with either intermediate or poor metaboliser status had a higher rate of cardiovascular events (death, myocardial infarction, and stroke) or stent thrombosis compared to extensive metabolisers.

In CHARISMA and one cohort study (Simon), an increased event rate was observed only in poor metabolisers when compared to extensive metabolisers.

In CURE, CLARITY, ACTIVE-A and one of the cohort studies (Trenk), no increased event rate was observed based on metaboliser status.

None of these analyses were adequately sized to detect differences in outcome in poor metabolisers.

Special populations

The pharmacokinetics of the active metabolite of clopidogrel is not known in these special populations.

Renal impairment

After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day in subjects with severe renal disease (creatinine clearance from 5 to 15 ml/min), inhibition of ADP-induced platelet aggregation was lower (25%) than that observed in healthy subjects, however, the prolongation of bleeding time was similar to that seen in healthy subjects receiving 75 mg of clopidogrel per day. In addition, clinical tolerance was good in all patients.

Hepatic impairment

After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day for 10 days in patients with severe hepatic impairment, inhibition of ADP-induced platelet aggregation was similar to that observed in healthy subjects. The mean bleeding time prolongation was also similar in the two groups.

Race

The prevalence of CYP2C19 alleles that result in intermediate and poor CYP2C19 metabolism differs according to race/ethnicity (see Pharmacogenetics). From literature, limited data in Asian populations are available to assess the clinical implication of genotyping of this CYP on clinical outcome events.

5.3 Preclinical safety data

During non clinical studies in rat and baboon, the most frequently observed effects were liver changes. These occurred at doses representing at least 25 times the exposure seen in humans receiving the

clinical dose of 75 mg/day and were a consequence of an effect on hepatic metabolising enzymes. No effect on hepatic metabolising enzymes was observed in humans receiving clopidogrel at the therapeutic dose.

At very high doses, a poor gastric tolerability (gastritis, gastric erosions and/or vomiting) of clopidogrel was also reported in rat and baboon.

There was no evidence of carcinogenic effect when clopidogrel was administered for 78 weeks to mice and 104 weeks to rats when given at doses up to 77 mg/kg per day (representing at least 25 times the exposure seen in humans receiving the clinical dose of 75 mg/day).

Clopidogrel has been tested in a range of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies, and showed no genotoxic activity.

Clopidogrel was found to have no effect on the fertility of male and female rats and was not teratogenic in either rats or rabbits. When given to lactating rats, clopidogrel caused a slight delay in the development of the offspring. Specific pharmacokinetic studies performed with radiolabelled clopidogrel have shown that the parent compound or its metabolites are excreted in the milk. Consequently, a direct effect (slight toxicity), or an indirect effect (low palatability) cannot be excluded.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core:

- Mannitol (E421)
- Macrogol 6000
- Microcrystalline cellulose
- Hydrogenated castor oil
- Low substituted hydroxypropylcellulose

Coating:

- Hypromellose (E464)
- Lactose monohydrate
- Triacetin (E1518)
- Titanium dioxide (E171)
- Red iron oxide (E172)

Polishing agent:

- Carnauba wax

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf-life

3 years

6.4 Special precautions for storage

In PVC/PVDC/aluminium blisters, store below 30°C.

In all aluminium blisters, this medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and content of container

PVC/PVDC/Aluminium blisters or all aluminium blisters in cardboard cartons containing 7, 14, 28, 30, 84, 90 and 100 film-coated tablets.

PVC/PVDC/Aluminium or all aluminium perforated unit-dose blister packs in cardboard cartons containing 50x1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174 Avenue de France
F-75013 Paris
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/98/069/001a - Cartons of 28 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/001b - Cartons of 28 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/002a - Cartons of 50x1 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/002b - Cartons of 50x1 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/003a - Cartons of 84 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/003b - Cartons of 84 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/004a - Cartons of 100 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/004b - Cartons of 100 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/005a - Cartons of 30 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/005b - Cartons of 30 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/006a - Cartons of 90 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/006b - Cartons of 90 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/007a - Cartons of 14 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/007b - Cartons of 14 film-coated tablets in all aluminium blisters
EU/1/98/069/011a - Cartons of 7 film-coated tablets in PVC/PVDC/Alu blisters
EU/1/98/069/011b - Cartons of 7 film-coated tablets in all aluminium blisters

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 July 1998
Date of latest renewal: 15 July 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Plavix 300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 300 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate).

Excipients: each film-coated tablet contains 12 mg of lactose and 13.2 mg of hydrogenated castor oil.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Pink, oblong, engraved with «300» on one side and «1332» on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prevention of atherothrombotic events

Clopidogrel is indicated in:

- Adult patients suffering from myocardial infarction (from a few days until less than 35 days), ischaemic stroke (from 7 days until less than 6 months) or established peripheral arterial disease.
- Adult patients suffering from acute coronary syndrome:
 - Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention, in combination with acetylsalicylic acid (ASA).
 - ST segment elevation acute myocardial infarction, in combination with ASA in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy.

Prevention of atherothrombotic and thromboembolic events in atrial fibrillation

In adult patients with atrial fibrillation who have at least one risk factor for vascular events, are not suitable for treatment with Vitamin K antagonists (VKA) and who have a low bleeding risk, clopidogrel is indicated in combination with ASA for the prevention of atherothrombotic and thromboembolic events, including stroke.

For further information please refer to section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

- Adults and elderly

This 300 mg tablet of clopidogrel is intended for use as a loading dose in patients suffering from acute coronary syndrome:

- Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction): clopidogrel treatment should be initiated with a single 300 mg loading dose and then continued at 75 mg once a day (with acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg-325 mg daily). Since higher doses of ASA were associated with higher bleeding risk it is recommended that the dose of ASA should not be higher than 100 mg. The optimal duration of treatment has not been formally established. Clinical trial data support use up to 12 months, and the maximum benefit was seen at 3 months (see section 5.1).
- ST segment elevation acute myocardial infarction: clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg initiated with a 300-mg loading dose in combination with ASA and with or without thrombolytics. For patients over 75 years of age clopidogrel, should be initiated without a loading dose. Combined therapy should be started as early as possible after symptoms start and continued for at least four weeks. The benefit of the combination of clopidogrel with ASA beyond four weeks has not been studied in this setting (see section 5.1).

In patients with atrial fibrillation, clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg. ASA (75-100 mg daily) should be initiated and continued in combination with clopidogrel (see section 5.1).

If a dose is missed:

- Within less than 12 hours after regular scheduled time: patients should take the dose immediately and then take the next dose at the regular scheduled time.
 - For more than 12 hours; patients should take the next dose at the regular scheduled time and should not double the dose.
- Paediatric population
Clopidogrel should not be used in children because of efficacy concerns (see section 5.1).
 - Renal impairment
Therapeutic experience is limited in patients with renal impairment (see section 4.4).
 - Hepatic impairment
Therapeutic experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses (see section 4.4).

Method of administration

For oral use

It may be given with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Severe hepatic impairment.
- Active pathological bleeding such as peptic ulcer or intracranial haemorrhage.

4.4 Special warnings and precautions for use

Bleeding and haematological disorders

Due to the risk of bleeding and haematological adverse reactions, blood cell count determination and/or other appropriate testing should be promptly considered whenever clinical symptoms suggestive of bleeding arise during the course of treatment (see section 4.8). As with other antiplatelet agents, clopidogrel should be used with caution in patients who may be at risk of increased bleeding from trauma, surgery or other pathological conditions and in patients receiving treatment with ASA, heparin, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including Cox-2 inhibitors. Patients should be followed carefully for any signs of bleeding including occult bleeding,

especially during the first weeks of treatment and/or after invasive cardiac procedures or surgery. The concomitant administration of clopidogrel with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleedings (see section 4.5).

If a patient is to undergo elective surgery and antiplatelet effect is temporarily not desirable, clopidogrel should be discontinued 7 days prior to surgery. Patients should inform physicians and dentists that they are taking clopidogrel before any surgery is scheduled and before any new medicinal product is taken. Clopidogrel prolongs bleeding time and should be used with caution in patients who have lesions with a propensity to bleed (particularly gastrointestinal and intraocular).

Patients should be told that it might take longer than usual to stop bleeding when they take clopidogrel (alone or in combination with ASA), and that they should report any unusual bleeding (site or duration) to their physician.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) has been reported very rarely following the use of clopidogrel, sometimes after a short exposure. It is characterised by thrombocytopenia and microangiopathic haemolytic anaemia associated with either neurological findings, renal dysfunction or fever. TTP is a potentially fatal condition requiring prompt treatment including plasmapheresis.

Recent ischaemic stroke

In view of the lack of data, clopidogrel cannot be recommended during the first 7 days after acute ischaemic stroke.

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19)

Pharmacogenetics: In patients who are poor CYP2C19 metabolisers, clopidogrel at recommended doses forms less of the active metabolite of clopidogrel and has a smaller effect on platelet function. Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype.

Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of medicinal products that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel. The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution concomitant use of strong or moderate CYP2C19 inhibitors should be discouraged (see section 4.5 for a list of CYP2C19 inhibitors, see also section 5.2).

Renal impairment

Therapeutic experience with clopidogrel is limited in patients with renal impairment. Therefore clopidogrel should be used with caution in these patients (see section 4.2).

Hepatic impairment

Experience is limited in patients with moderate hepatic disease who may have bleeding diatheses. Clopidogrel should therefore be used with caution in this population (see section 4.2).

Excipients

Plavix contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicinal product contains hydrogenated castor oil which may cause stomach upset and diarrhoea.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Oral anticoagulants: the concomitant administration of clopidogrel with oral anticoagulants is not recommended since it may increase the intensity of bleedings (see section 4.4). Although the administration of clopidogrel 75 mg/day did not modify the pharmacokinetics of S-warfarin or International Normalised Ratio (INR) in patients receiving long-term warfarin therapy,

coadministration of clopidogrel with warfarin increases the risk of bleeding because of independent effects on hemostasis.

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: clopidogrel should be used with caution in patients who receive concomitant glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (see section 4.4).

Acetylsalicylic acid (ASA): ASA did not modify the clopidogrel-mediated inhibition of ADP-induced platelet aggregation, but clopidogrel potentiated the effect of ASA on collagen-induced platelet aggregation. However, concomitant administration of 500 mg of ASA twice a day for one day did not significantly increase the prolongation of bleeding time induced by clopidogrel intake. A pharmacodynamic interaction between clopidogrel and acetylsalicylic acid is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution (see section 4.4). However, clopidogrel and ASA have been administered together for up to one year (see section 5.1).

Heparin: in a clinical study conducted in healthy subjects, clopidogrel did not necessitate modification of the heparin dose or alter the effect of heparin on coagulation. Co-administration of heparin had no effect on the inhibition of platelet aggregation induced by clopidogrel. A pharmacodynamic interaction between clopidogrel and heparin is possible, leading to increased risk of bleeding. Therefore, concomitant use should be undertaken with caution (see section 4.4).

Thrombolytics: the safety of the concomitant administration of clopidogrel, fibrin or non-fibrin specific thrombolytic agents and heparins was assessed in patients with acute myocardial infarction. The incidence of clinically significant bleeding was similar to that observed when thrombolytic agents and heparin are co-administered with ASA (see section 4.8)

NSAIDs: in a clinical study conducted in healthy volunteers, the concomitant administration of clopidogrel and naproxen increased occult gastrointestinal blood loss. However, due to the lack of interaction studies with other NSAIDs it is presently unclear whether there is an increased risk of gastrointestinal bleeding with all NSAIDs. Consequently, NSAIDs including Cox-2 inhibitors and clopidogrel should be co-administered with caution (see section 4.4).

Other concomitant therapy:

Since clopidogrel is metabolised to its active metabolite partly by CYP2C19, use of medicinal products that inhibit the activity of this enzyme would be expected to result in reduced drug levels of the active metabolite of clopidogrel. The clinical relevance of this interaction is uncertain. As a precaution concomitant use of strong or moderate CYP2C19 inhibitors should be discouraged (see sections 4.4 and 5.2).

Medicinal products that inhibit CYP2C19 include omeprazole and esomeprazole, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine and chloramphenicol.

Proton Pump Inhibitors (PPI):

Omeprazole 80 mg once daily administered either at the same time as clopidogrel or with 12 hours between the administrations of the two drugs decreased the exposure of the active metabolite by 45% (loading dose) and 40% (maintenance dose). The decrease was associated with a 39% (loading dose) and 21% (maintenance dose) reduction of inhibition of platelet aggregation. Esomeprazole is expected to give a similar interaction with clopidogrel.

Inconsistent data on the clinical implications of this pharmacokinetic (PK)/pharmacodynamic (PD) interaction in terms of major cardiovascular events have been reported from both observational and clinical studies. As a precaution, concomitant use of omeprazole or esomeprazole should be discouraged (see section 4.4).

Less pronounced reductions of metabolite exposure has been observed with pantoprazole or lansoprazole.

The plasma concentrations of the active metabolite was 20% reduced (loading dose) and 14% reduced (maintenance dose) during concomitant treatment with pantoprazole 80 mg once daily. This was associated with a reduction of the mean inhibition of platelet aggregation by 15% and 11%, respectively. These results indicate that clopidogrel can be administered with pantoprazole.

There is no evidence that other medicinal products that reduce stomach acid such as H2 blockers (except cimetidine which is a CYP2C19 inhibitor) or antacids interfere with antiplatelet activity of clopidogrel.

Other medicinal products: A number of other clinical studies have been conducted with clopidogrel and other concomitant medicinal products to investigate the potential for pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. No clinically significant pharmacodynamic interactions were observed when clopidogrel was co-administered with atenolol, nifedipine, or both atenolol and nifedipine. Furthermore, the pharmacodynamic activity of clopidogrel was not significantly influenced by the co-administration of phenobarbital or oestrogen.

The pharmacokinetics of digoxin or theophylline were not modified by the co-administration of clopidogrel. Antacids did not modify the extent of clopidogrel absorption.

Data from the CAPRIE study indicate that phenytoin and tolbutamide which are metabolised by CYP2C9 can be safely co-administered with clopidogrel.

Apart from the specific medicinal product interaction information described above, interaction studies with clopidogrel and some medicinal products commonly administered in patients with atherothrombotic disease have not been performed. However, patients entered into clinical trials with clopidogrel received a variety of concomitant medicinal products including diuretics, beta blockers, ACEI, calcium antagonists, cholesterol lowering agents, coronary vasodilators, antidiabetic agents (including insulin), antiepileptic agents and GPIIb/IIIa antagonists without evidence of clinically significant adverse interactions.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

As no clinical data on exposure to clopidogrel during pregnancy are available, it is preferable not to use clopidogrel during pregnancy as a precautionary measure.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3).

Breastfeeding

It is unknown whether clopidogrel is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of clopidogrel in breast milk. As a precautionary measure, breast-feeding should not be continued during treatment with Plavix.

Fertility

Clopidogrel was not shown to alter fertility in animal studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Clopidogrel has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Clopidogrel has been evaluated for safety in more than 44,000 patients who have participated in clinical studies, including over 12,000 patients treated for 1 year or more. Overall, clopidogrel 75 mg/day was comparable to ASA 325 mg/day in CAPRIE regardless of age, gender and race. The clinically relevant adverse reactions observed in the CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT and

ACTIVE-A studies are discussed below. In addition to clinical studies experience, adverse reactions have been spontaneously reported.

Bleeding is the most common reaction reported both in clinical studies as well as in post-marketing experience where it was mostly reported during the first month of treatment.

In CAPRIE, in patients treated with either clopidogrel or ASA, the overall incidence of any bleeding was 9.3%. The incidence of severe cases was similar for clopidogrel and ASA.

In CURE, there was no excess in major bleeds with clopidogrel plus ASA within 7 days after coronary bypass graft surgery in patients who stopped therapy more than five days prior to surgery. In patients who remained on therapy within five days of bypass graft surgery, the event rate was 9.6% for clopidogrel plus ASA, and 6.3% for placebo plus ASA.

In CLARITY, there was an overall increase in bleeding in the clopidogrel plus ASA group vs. the placebo plus ASA group. The incidence of major bleeding was similar between groups. This was consistent across subgroups of patients defined by baseline characteristics, and type of fibrinolytic or heparin therapy.

In COMMIT, the overall rate of noncerebral major bleeding or cerebral bleeding was low and similar in both groups.

In ACTIVE-A, the rate of major bleeding was greater in the clopidogrel + ASA group than in the placebo + ASA group (6.7% versus 4.3%). Major bleeding was mostly of extracranial origin in both groups (5.3% in the clopidogrel + ASA group; 3.5% in the placebo + ASA group), mainly from the gastrointestinal tract (3.5% vs. 1.8%). There was an excess of intracranial bleeding in the clopidogrel + ASA treatment group compared to the placebo + ASA group (1.4% versus 0.8%, respectively). There was no statistically significant difference in the rates of fatal bleeding (1.1% in the clopidogrel + ASA group and 0.7% in the placebo + ASA group) and haemorrhagic stroke (0.8% and 0.6%, respectively) between groups.

Adverse reactions that occurred either during clinical studies or that were spontaneously reported are presented in the table below. Their frequency is defined using the following conventions: common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Within each system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Blood and the lymphatic system disorders		Thrombocytopenia, leucopenia, eosinophilia	Neutropenia, including severe neutropenia	Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (see section 4.4), aplastic anaemia, pancytopenia, agranulocytosis, severe thrombocytopenia, granulocytopenia, anaemia
Immune system disorders				Serum sickness, anaphylactoid reactions
Psychiatric disorders				Hallucinations, confusion

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Nervous system disorders		Intracranial bleeding (some cases were reported with fatal outcome), headache, paraesthesia, dizziness		Taste disturbances
Eye disorders		Eye bleeding (conjunctival, ocular, retinal)		
Ear and labyrinth disorders			Vertigo	
Vascular disorders	Haematoma			Serious haemorrhage, haemorrhage of operative wound, vasculitis, hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Epistaxis			Respiratory tract bleeding (haemoptysis, pulmonary haemorrhage), bronchospasm, interstitial pneumonitis
Gastrointestinal disorders	Gastrointestinal haemorrhage, diarrhoea, abdominal pain, dyspepsia	Gastric ulcer and duodenal ulcer, gastritis, vomiting, nausea, constipation, flatulence	Retroperitoneal haemorrhage	Gastrointestinal and retroperitoneal haemorrhage with fatal outcome, pancreatitis, colitis (including ulcerative or lymphocytic colitis), stomatitis
Hepato-biliary disorders				Acute liver failure, hepatitis, abnormal liver function test
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising	Rash, pruritus, skin bleeding (purpura)		Bullous dermatitis (toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson Syndrome, erythema multiforme), angioedema, rash erythematous, urticaria, eczema, lichen planus
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders				Musculo-skeletal bleeding (haemarthrosis), arthritis, arthralgia, myalgia
Renal and urinary disorders		Haematuria		Glomerulonephritis, blood creatinine increased
General disorders and administration site conditions	Bleeding at puncture site			Fever

System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Investigations		Bleeding time prolonged, neutrophil count decreased, platelet count decreased		

4.9 Overdose

Overdose following clopidogrel administration may lead to prolonged bleeding time and subsequent bleeding complications. Appropriate therapy should be considered if bleedings are observed.

No antidote to the pharmacological activity of clopidogrel has been found. If prompt correction of prolonged bleeding time is required, platelet transfusion may reverse the effects of clopidogrel.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: platelet aggregation inhibitors excl. heparin, ATC Code: B01AC-04.

Clopidogrel is a prodrug, one of whose metabolites is an inhibitor of platelet aggregation. Clopidogrel must be metabolised by CYP450 enzymes to produce the active metabolite that inhibits platelet aggregation. The active metabolite of clopidogrel selectively inhibits the binding of adenosine diphosphate (ADP) to its platelet P2Y₁₂ receptor and the subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein GPIIb/IIIa complex, thereby inhibiting platelet aggregation. Due to the irreversible binding, platelets exposed are affected for the remainder of their lifespan (approximately 7-10 days) and recovery of normal platelet function occurs at a rate consistent with platelet turnover. Platelet aggregation induced by agonists other than ADP is also inhibited by blocking the amplification of platelet activation by released ADP.

Because the active metabolite is formed by CYP450 enzymes, some of which are polymorphic or subject to inhibition by other medicinal products, not all patients will have adequate platelet inhibition.

Repeated doses of 75 mg per day produced substantial inhibition of ADP-induced platelet aggregation from the first day; this increased progressively and reached steady state between Day 3 and Day 7. At steady state, the average inhibition level observed with a dose of 75 mg per day was between 40% and 60%. Platelet aggregation and bleeding time gradually returned to baseline values, generally within 5 days after treatment was discontinued.

The safety and efficacy of clopidogrel have been evaluated in 5 double-blind studies involving over 88,000 patients: the CAPRIE study, a comparison of clopidogrel to ASA, and the CURE, CLARITY, COMMIT and ACTIVE-A studies comparing clopidogrel to placebo, both medicinal products given in combination with ASA and other standard therapy.

Recent myocardial infarction (MI), recent stroke or established peripheral arterial disease

The CAPRIE study included 19,185 patients with atherothrombosis as manifested by recent myocardial infarction (<35 days), recent ischaemic stroke (between 7 days and 6 months) or established peripheral arterial disease (PAD). Patients were randomised to clopidogrel 75 mg/day or ASA 325 mg/day, and were followed for 1 to 3 years. In the myocardial infarction subgroup, most of the patients received ASA for the first few days following the acute myocardial infarction.

Clopidogrel significantly reduced the incidence of new ischaemic events (combined end point of myocardial infarction, ischaemic stroke and vascular death) when compared to ASA. In the intention to treat analysis, 939 events were observed in the clopidogrel group and 1,020 events with ASA (relative

risk reduction (RRR) 8.7%, [95% CI: 0.2 to 16.4]; $p=0.045$), which corresponds, for every 1,000 patients treated for 2 years, to 10 [CI: 0 to 20] additional patients being prevented from experiencing a new ischaemic event. Analysis of total mortality as a secondary endpoint did not show any significant difference between clopidogrel (5.8%) and ASA (6.0%).

In a subgroup analysis by qualifying condition (myocardial infarction, ischaemic stroke, and PAD) the benefit appeared to be strongest (achieving statistical significance at $p=0.003$) in patients enrolled due to PAD (especially those who also had a history of myocardial infarction) (RRR = 23.7%; CI: 8.9 to 36.2) and weaker (not significantly different from ASA) in stroke patients (RRR = 7.3%; CI: -5.7 to 18.7 [$p=0.258$]). In patients who were enrolled in the trial on the sole basis of a recent myocardial infarction, clopidogrel was numerically inferior, but not statistically different from ASA (RRR = -4.0%; CI: -22.5 to 11.7 [$p=0.639$]). In addition, a subgroup analysis by age suggested that the benefit of clopidogrel in patients over 75 years was less than that observed in patients ≤ 75 years.

Since the CAPRIE trial was not powered to evaluate efficacy of individual subgroups, it is not clear whether the differences in relative risk reduction across qualifying conditions are real, or a result of chance.

Acute coronary syndrome

The CURE study included 12,562 patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), and presenting within 24 hours of onset of the most recent episode of chest pain or symptoms consistent with ischaemia. Patients were required to have either ECG changes compatible with new ischaemia or elevated cardiac enzymes or troponin I or T to at least twice the upper limit of normal. Patients were randomised to clopidogrel (300 mg loading dose followed by 75 mg/day, $N=6,259$) or placebo ($N=6,303$), both given in combination with ASA (75-325 mg once daily) and other standard therapies. Patients were treated for up to one year. In CURE, 823 (6.6%) patients received concomitant GPIIb/IIIa receptor antagonist therapy. Heparins were administered in more than 90% of the patients and the relative rate of bleeding between clopidogrel and placebo was not significantly affected by the concomitant heparin therapy.

The number of patients experiencing the primary endpoint [cardiovascular (CV) death, myocardial infarction (MI), or stroke] was 582 (9.3%) in the clopidogrel-treated group and 719 (11.4%) in the placebo-treated group, a 20% relative risk reduction (95% CI of 10%-28%; $p=0.00009$) for the clopidogrel-treated group (17% relative risk reduction when patients were treated conservatively, 29% when they underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) with or without stent and 10% when they underwent coronary artery bypass graft (CABG)). New cardiovascular events (primary endpoint) were prevented, with relative risk reductions of 22% (CI: 8.6, 33.4), 32% (CI: 12.8, 46.4), 4% (CI: -26.9, 26.7), 6% (CI: -33.5, 34.3) and 14% (CI: -31.6, 44.2), during the 0-1, 1-3, 3-6, 6-9 and 9-12 month study intervals, respectively. Thus, beyond 3 months of treatment, the benefit observed in the clopidogrel + ASA group was not further increased, whereas the risk of haemorrhage persisted (see section 4.4).

The use of clopidogrel in CURE was associated with a decrease in the need of thrombolytic therapy (RRR = 43.3%; CI: 24.3%, 57.5%) and GPIIb/IIIa inhibitors (RRR = 18.2%; CI: 6.5%, 28.3%).

The number of patients experiencing the co-primary endpoint (CV death, MI, stroke or refractory ischaemia) was 1,035 (16.5%) in the clopidogrel-treated group and 1,187 (18.8%) in the placebo-treated group, a 14% relative risk reduction (95% CI of 6%-21%, $p=0.0005$) for the clopidogrel-treated group. This benefit was mostly driven by the statistically significant reduction in the incidence of MI [287 (4.6%) in the clopidogrel treated group and 363 (5.8%) in the placebo treated group]. There was no observed effect on the rate of rehospitalisation for unstable angina.

The results obtained in populations with different characteristics (e.g. unstable angina or non-Q-wave MI, low to high risk levels, diabetes, need for revascularisation, age, gender, etc.) were consistent with the results of the primary analysis. In particular, in a post-hoc analysis in 2,172 patients (17% of the total CURE population) who underwent stent placement (Stent-CURE), the data showed that

clopidogrel compared to placebo, demonstrated a significant RRR of 26.2% favouring clopidogrel for the co-primary endpoint (CV death, MI, stroke) and also a significant RRR of 23.9% for the second co-primary endpoint (CV death, MI, stroke or refractory ischaemia). Moreover, the safety profile of clopidogrel in this subgroup of patients did not raise any particular concern. Thus, the results from this subset are in line with the overall trial results.

The benefits observed with clopidogrel were independent of other acute and long-term cardiovascular therapies (such as heparin/LMWH, GPIIb/IIIa antagonists, lipid lowering medicinal products, beta blockers, and ACE-inhibitors). The efficacy of clopidogrel was observed independently of the dose of ASA (75-325 mg once daily).

In patients with acute ST-segment elevation MI, safety and efficacy of clopidogrel have been evaluated in 2 randomised, placebo-controlled, double-blind studies, CLARITY and COMMIT.

The CLARITY trial included 3,491 patients presenting within 12 hours of the onset of a ST elevation MI and planned for thrombolytic therapy. Patients received clopidogrel (300 mg loading dose, followed by 75 mg/day, n=1,752) or placebo (n=1,739), both in combination with ASA (150 to 325 mg as a loading dose, followed by 75 to 162 mg/day), a fibrinolytic agent and, when appropriate, heparin. The patients were followed for 30 days. The primary endpoint was the occurrence of the composite of an occluded infarct-related artery on the predischARGE angiogram, or death or recurrent MI before coronary angiography. For patients who did not undergo angiography, the primary endpoint was death or recurrent myocardial infarction by Day 8 or by hospital discharge. The patient population included 19.7% women and 29.2% patients $\geq$ 65 years. A total of 99.7% of patients received fibrinolytics (fibrin specific: 68.7%, non-fibrin specific: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% beta blockers, 54.7% ACE inhibitors and 63% statins.

Fifteen percent (15.0%) of patients in the clopidogrel group and 21.7% in the placebo group reached the primary endpoint, representing an absolute reduction of 6.7% and a 36 % odds reduction in favor of clopidogrel (95% CI: 24, 47%; $p < 0.001$), mainly related to a reduction in occluded infarct-related arteries. This benefit was consistent across all prespecified subgroups including patients' age and gender, infarct location, and type of fibrinolytic or heparin used.

The 2x2 factorial design COMMIT trial included 45,852 patients presenting within 24 hours of the onset of the symptoms of suspected MI with supporting ECG abnormalities (i.e. ST elevation, ST depression or left bundle-branch block). Patients received clopidogrel (75 mg/day, n=22,961) or placebo (n=22,891), in combination with ASA (162 mg/day), for 28 days or until hospital discharge. The co-primary endpoints were death from any cause and the first occurrence of re-infarction, stroke or death. The population included 27.8% women, 58.4% patients $\geq$ 60 years (26% $\geq$ 70 years) and 54.5% patients who received fibrinolytics.

Clopidogrel significantly reduced the relative risk of death from any cause by 7% ($p=0.029$), and the relative risk of the combination of re-infarction, stroke or death by 9% ($p=0.002$), representing an absolute reduction of 0.5% and 0.9%, respectively. This benefit was consistent across age, gender and with or without fibrinolytics, and was observed as early as 24 hours.

Atrial fibrillation

The ACTIVE-W and ACTIVE-A studies, separate trials in the ACTIVE program, included patients with atrial fibrillation (AF) who had at least one risk factor for vascular events. Based on enrollment criteria, physicians enrolled patients in ACTIVE-W if they were candidates for vitamin K antagonist (VKA) therapy (such as warfarin). The ACTIVE-A study included patients who could not receive VKA therapy because they were unable or unwilling to receive the treatment.

The ACTIVE-W study demonstrated that anticoagulant treatment with vitamin K antagonists was more effective than with clopidogrel and ASA.

The ACTIVE-A study (N=7,554) was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study which compared clopidogrel 75 mg/day + ASA (N=3,772) to placebo + ASA (N=3,782). The recommended dose for ASA was 75 to 100 mg/day. Patients were treated for up to 5 years.

Patients randomized in the ACTIVE program were those presenting with documented AF, i.e., either permanent AF or at least 2 episodes of intermittent AF in the past 6 months, and had at least one of the following risk factors: age ≥ 75 years or age 55 to 74 years and either diabetes mellitus requiring drug therapy, or documented previous MI or documented coronary artery disease; treated for systemic hypertension; prior stroke, transient ischaemic attack (TIA), or non-CNS systemic embolus; left ventricular dysfunction with left ventricular ejection fraction $< 45\%$; or documented peripheral vascular disease. The mean CHADS₂ score was 2.0 (range 0-6).

The major exclusion criteria for patients were documented peptic ulcer disease within the previous 6 months; prior intracerebral hemorrhage; significant thrombocytopenia (platelet count $< 50 \times 10^9/l$); requirement for clopidogrel or oral anticoagulants (OAC); or intolerance to any of the two compounds.

Seventy-three percent (73%) of patients enrolled into the ACTIVE-A study were unable to take VKA due to physician assessment, inability to comply with INR (international normalised ratio) monitoring, predisposition to falling or head trauma, or specific risk of bleeding; for 26% of the patients, the physician's decision was based on the patient's unwillingness to take VKA.

The patient population included 41.8 % women. The mean age was 71 years, 41.6% of patients were ≥ 75 years. A total of 23.0% of patients received anti-arrhythmics, 52.1% beta-blockers, 54.6% ACE inhibitors, and 25.4% statins.

The number of patients who reached the primary endpoint (time to first occurrence of stroke, MI, non-CNS systemic embolism or vascular death) was 832 (22.1%) in the group treated with clopidogrel + ASA and 924 (24.4%) in the placebo + ASA group (relative risk reduction of 11.1%; 95% CI of 2.4% to 19.1%; $p=0.013$), primarily due to a large reduction in the incidence of strokes. Strokes occurred in 296 (7.8%) patients receiving clopidogrel + ASA and 408 (10.8%) patients receiving placebo + ASA (relative risk reduction, 28.4%; 95% CI, 16.8% to 38.3%; $p=0.00001$).

Paediatric population

In a dose escalation study of 86 neonates or infants up to 24 months of age at risk for thrombosis (PICOLO), clopidogrel was evaluated at consecutive doses of 0.01, 0.1 and 0.2 mg/kg in neonates and infants and 0.15 mg/kg only in neonates. The dose of 0.2 mg/kg achieved the mean percent inhibition of 49.3% (5 μ M ADP-induced platelet aggregation) which was comparable to that of adults taking Plavix 75 mg/day.

In a randomised, double-blind, parallel-group study (CLARINET), 906 paediatric patients (neonates and infants) with cyanotic congenital heart disease palliated with a systemic-to-pulmonary arterial shunt were randomised to receive clopidogrel 0.2 mg/kg ($n=467$) or placebo ($n=439$) along with concomitant background therapy up to the time of second stage surgery. The mean time between shunt palliation and first administration of study medicinal product was 20 days. Approximately 88% of patients received concomitant ASA (range of 1 to 23 mg/kg/day). There was no significant difference between groups in the primary composite endpoint of death, shunt thrombosis or cardiac-related intervention prior to 120 days of age following an event considered of thrombotic nature (89 [19.1%] for the clopidogrel group and 90 [20.5%] for the placebo group) (see section 4.2). Bleeding was the most frequently reported adverse reaction in both clopidogrel and placebo groups; however, there was no significant difference in the bleeding rate between groups. In the long-term safety follow-up of this study, 26 patients with the shunt still in place at one year of age received clopidogrel up to 18 months of age. No new safety concerns were noted during this long-term follow-up.

The CLARINET and the PICOLO trials were conducted using a constituted solution of clopidogrel. In a relative bioavailability study in adults, the constituted solution of clopidogrel showed a similar extent and slightly higher rate of absorption of the main circulating (inactive) metabolite compared to the authorised tablet.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After single and repeated oral doses of 75 mg per day, clopidogrel is rapidly absorbed. Mean peak plasma levels of unchanged clopidogrel (approximately 2.2-2.5 ng/ml after a single 75 mg oral dose) occurred approximately 45 minutes after dosing. Absorption is at least 50%, based on urinary excretion of clopidogrel metabolites.

Distribution

Clopidogrel and the main circulating (inactive) metabolite bind reversibly *in vitro* to human plasma proteins (98% and 94% respectively). The binding is non-saturable *in vitro* over a wide concentration range.

Metabolism

Clopidogrel is extensively metabolised by the liver. *In vitro* and *in vivo*, clopidogrel is metabolised according to two main metabolic pathways: one mediated by esterases and leading to hydrolysis into its inactive carboxylic acid derivative (85% of circulating metabolites), and one mediated by multiple cytochromes P450. Clopidogrel is first metabolised to a 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Subsequent metabolism of the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite results in formation of the active metabolite, a thiol derivative of clopidogrel. *In vitro*, this metabolic pathway is mediated by CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 and CYP2B6. The active thiol metabolite which has been isolated *in vitro*, binds rapidly and irreversibly to platelet receptors, thus inhibiting platelet aggregation.

The $C_{\max}$ of the active metabolite is twice as high following a single 300-mg clopidogrel loading dose as it is after four days of 75-mg maintenance dose. $C_{\max}$ occurs approximately 30 to 60 minutes after dosing.

Elimination

Following an oral dose of ^{14}C -labelled clopidogrel in man, approximately 50% was excreted in the urine and approximately 46% in the faeces in the 120-hour interval after dosing. After a single oral dose of 75 mg, clopidogrel has a half-life of approximately 6 hours. The elimination half-life of the main circulating (inactive) metabolite was 8 hours after single and repeated administration.

Pharmacogenetics

CYP2C19 is involved in the formation of both the active metabolite and the 2-oxo-clopidogrel intermediate metabolite. Clopidogrel active metabolite pharmacokinetics and antiplatelet effects, as measured by *ex vivo* platelet aggregation assays, differ according to CYP2C19 genotype.

The CYP2C19*1 allele corresponds to fully functional metabolism while the CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles are nonfunctional. The CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles account for the majority of reduced function alleles in Caucasian (85%) and Asian (99%) poor metabolisers. Other alleles associated with absent or reduced metabolism are less frequent and include CYP2C19*4, *5, *6, *7, and *8. A patient with poor metaboliser status will possess two loss-of-function alleles as defined above. Published frequencies for the poor CYP2C19 metaboliser genotypes are approximately 2% for Caucasians, 4% for Blacks and 14% for Chinese. Tests are available to determine a patient's CYP2C19 genotype.

A crossover study in 40 healthy subjects, 10 each in the four CYP2C19 metaboliser groups (ultrarapid, extensive, intermediate and poor), evaluated pharmacokinetic and antiplatelet responses using 300 mg followed by 75 mg/day and 600 mg followed by 150 mg/day, each for a total of 5 days (steady state). No substantial differences in active metabolite exposure and mean inhibition of platelet aggregation (IPA) were observed between ultrarapid, extensive and intermediate metabolisers. In poor metabolisers, active metabolite exposure was decreased by 63-71% compared to extensive metabolisers. After the 300 mg/75 mg dose regimen, antiplatelet responses were decreased in the poor metabolisers with mean IPA (5 μM ADP) of 24% (24 hours) and 37% (Day 5) as compared to IPA of 39% (24 hours) and 58% (Day 5) in the extensive metabolisers and 37% (24 hours) and 60% (Day 5) in the intermediate metabolisers.

in the intermediate metabolisers. When poor metabolisers received the 600 mg/150 mg regimen, active metabolite exposure was greater than with the 300 mg/75 mg regimen. In addition, IPA was 32% (24 hours) and 61% (Day 5), which were greater than in the poor metabolisers receiving the 300 mg/75 mg regimen, and were similar to the other CYP2C19 metaboliser groups receiving the 300 mg/75 mg regimen. An appropriate dose regimen for this patient population has not been established in clinical outcome trials.

Consistent with the above results, in a meta-analysis including 6 studies of 335 clopidogrel-treated subjects at steady state, it was shown that active metabolite exposure was decreased by 28% for intermediate metabolisers, and 72% for poor metabolisers while platelet aggregation inhibition (5 μ M ADP) was decreased with differences in IPA of 5.9% and 21.4%, respectively, when compared to extensive metabolisers.

The influence of CYP2C19 genotype on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel has not been evaluated in prospective, randomised, controlled trials. There have been a number of retrospective analyses, however, to evaluate this effect in patients treated with clopidogrel for whom there are genotyping results: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), and ACTIVE-A (n=601), as well as a number of published cohort studies.

In TRITON-TIMI 38 and 3 of the cohort studies (Collet, Sibbing, Giusti) the combined group of patients with either intermediate or poor metaboliser status had a higher rate of cardiovascular events (death, myocardial infarction, and stroke) or stent thrombosis compared to extensive metabolisers.

In CHARISMA and one cohort study (Simon), an increased event rate was observed only in poor metabolisers when compared to extensive metabolisers.

In CURE, CLARITY, ACTIVE-A and one of the cohort studies (Trenk), no increased event rate was observed based on metaboliser status.

None of these analyses were adequately sized to detect differences in outcome in poor metabolisers.

Special populations

The pharmacokinetics of the active metabolite of clopidogrel is not known in these special populations.

Renal impairment

After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day in subjects with severe renal disease (creatinine clearance from 5 to 15 ml/min), inhibition of ADP-induced platelet aggregation was lower (25%) than that observed in healthy subjects, however, the prolongation of bleeding time was similar to that seen in healthy subjects receiving 75 mg of clopidogrel per day. In addition, clinical tolerance was good in all patients.

Hepatic impairment

After repeated doses of 75 mg clopidogrel per day for 10 days in patients with severe hepatic impairment, inhibition of ADP-induced platelet aggregation was similar to that observed in healthy subjects. The mean bleeding time prolongation was also similar in the two groups.

Race

The prevalence of CYP2C19 alleles that result in intermediate and poor CYP2C19 metabolism differs according to race/ethnicity (see Pharmacogenetics). From literature, limited data in Asian populations are available to assess the clinical implication of genotyping of this CYP on clinical outcome events.

5.3 Preclinical safety data

During non clinical studies in rat and baboon, the most frequently observed effects were liver changes. These occurred at doses representing at least 25 times the exposure seen in humans receiving the

clinical dose of 75 mg/day and were a consequence of an effect on hepatic metabolising enzymes. No effect on hepatic metabolising enzymes was observed in humans receiving clopidogrel at the therapeutic dose.

At very high doses, a poor gastric tolerability (gastritis, gastric erosions and/or vomiting) of clopidogrel was also reported in rat and baboon.

There was no evidence of carcinogenic effect when clopidogrel was administered for 78 weeks to mice and 104 weeks to rats when given at doses up to 77 mg/kg per day (representing at least 25 times the exposure seen in humans receiving the clinical dose of 75 mg/day).

Clopidogrel has been tested in a range of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies, and showed no genotoxic activity.

Clopidogrel was found to have no effect on the fertility of male and female rats and was not teratogenic in either rats or rabbits. When given to lactating rats, clopidogrel caused a slight delay in the development of the offspring. Specific pharmacokinetic studies performed with radiolabelled clopidogrel have shown that the parent compound or its metabolites are excreted in the milk. Consequently, a direct effect (slight toxicity), or an indirect effect (low palatability) cannot be excluded.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core:

- Mannitol (E421)
- Macrogol 6000
- Microcrystalline cellulose
- Hydrogenated castor oil
- Low substituted hydroxypropylcellulose

Coating:

- Hypromellose (E464)
- Lactose monohydrate
- Triacetin (E1518)
- Titanium dioxide (E171)
- Red iron oxide (E172)

Polishing agent:

- Carnauba wax

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf-life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and content of container

Aluminium perforated unit-dose blisters in cardboard cartons containing 4x1, 10x1, 30x1 and 100x1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
174 Avenue de France
F-75013 Paris
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/98/069/008 - Cartons of 4x1 film-coated tablets in all aluminium perforated unit-dose blisters
EU/1/98/069/009 - Cartons of 30x1 film-coated tablets in all aluminium perforated unit-dose blisters
EU/1/98/069/010 - Cartons of 100x1 film-coated tablets in all aluminium perforated unit-dose blisters
EU/1/98/069/012 - Cartons of 10x1 film-coated tablets in all aluminium perforated unit-dose blisters

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 July 1998
Date of latest renewal: 15 July 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/>

CLOPIDOGREL
75 mg film-coated tablets
300 mg film-coated tablets

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION

REFERENCED VERSION

-

[REDACTED]

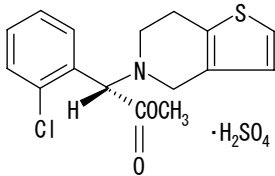
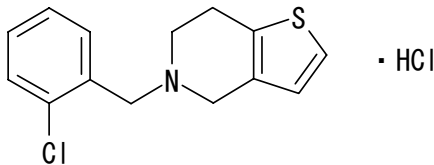
サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

1.7 同種同効品一覧表

Total number of pages: 31

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
販売名	プラビックス錠 25mg プラビックス錠 75mg	パナルジン錠 100mg パナルジン細粒 10%
会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	サノフィ・アベンティス株式会社
承認年月日	2006 年 1 月 23 日	2009 年 6 月 26 日（錠）、1989 年 2 月 23 日（細粒）
再評価年月 再審査年月	— —	— 1989 年 1 月（パナルジン錠 100mg）
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品（錠 100mg、細粒 10% 1g 分包品） 劇薬、処方せん医薬品（細粒 10% 100g 包装品）
構造式		
剤形・含量	プラビックス錠 25mg（フィルムコーティング錠、1 錠中 クロピドグレル 25mg 含有） プラビックス錠 75mg（フィルムコーティング錠、1 錠中 クロピドグレル 75mg 含有）	パナルジン錠（フィルムコーティング錠、1 錠中日局チクロピジン塩酸塩 100mg 含有） パナルジン細粒 10%（コーティング細粒、1g 中日局チクロピジン塩酸塩 100mg 含有）
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）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 ○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	○血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善 ○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善 ○虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）に伴う血栓・塞栓の治療 ○クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
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）が適用される虚血性心疾患の場合 PCI が適用予定の虚血性心疾患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）が適用される虚血性心疾患の場合 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。 ○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合 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。	○血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善には、 チクロピジン塩酸塩 として、通常成人 1 日 200～300mg（錠：2～3 錠または細粒：2～3g）を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。 ○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善には、 チクロピジン塩酸塩 として、通常成人 1 日 300～600mg（錠：3～6 錠または細粒：3～6g）を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。 ○虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療には、 チクロピジン塩酸塩 として、通常成人 1 日 200～300mg（錠：2～3 錠または細粒：2～3g）を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。なお、1 日 200mg（錠：2 錠または細粒：2g）の場合には 1 回に投与することもできる。 ○クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善には、 チクロピジン塩酸塩 として、通常成人 1 日 300mg（錠：3 錠または細粒：3g）を 3 回に分けて食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
用法及び用量に関連する使用上の注意	空腹時の投与は避けることが望ましい（国内第 I 相試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。 ○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 出血を増強するおそれがあるので、	1. 投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 1 回 2 週間分を処方すること。 [本剤による重大な副作用を回避するため、患者を来院させ、定期的な血液検査を実施する必要がある。【警告】の項参照]

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
	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。[「1. 慎重投与」の項参照] ○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合 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。 3. PCI 施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、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）は必須ではない。	2. 手術の場合には、出血を増強するおそれがあるので、10～14 日前に投与を中止すること。ただし、血小板機能の抑制作用が求められる場合を除く。[【薬効薬理】の項参照]
警 告	—	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後2ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。[「重大な副作用」の項参照] 1. 投与開始後2ヵ月間は、特に上記副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週に1回、血球算定（白血球分画を含む）、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。 2. 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、投与を中止し、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。 3. 本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する可能性があることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
		(1) 投与開始後 2 ヶ月間は定期的に血液検査を行う必要があるので、原則として 2 週に 1 回、来院すること。 (2) 副作用を示唆する症状があらわれた場合には、ただちに医師等に連絡し、指示に従うこと。 4. 投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 1 回 2 週間分を処方すること。
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	(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、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等) [止血が困難になることが予想される。] 2. 重篤な肝障害のある患者 [肝障害がさらに悪化するおそれがある。] 3. 白血球減少症の患者 [本剤の副作用として白血球減少症が報告されているので、より重篤な症状になるおそれがある。] 4. チクロピジン塩酸塩による白血球減少症の既往歴のある患者 [再投与により白血球減少症を起こすおそれがある。] 5. チクロピジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	—	(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) 肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]
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) 出血傾向及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	1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 月経期間中の患者 [月経血が増加するおそれがある。] (2) 出血傾向ならびにその素因のある患者 [出血を増強するおそれがある。] (3) 肝障害の既往歴のある患者 [肝障害を起こすおそれがある。] (4) 白血球減少症の既往歴のある患者 [白血球減少症を起こすおそれがある。] (5) 高血圧の患者 [出血を起こすおそれがある。] (6) 手術を予定している患者 [＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照] (7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意	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。[「4. 副作用」の項参照] (2) 虚血性心疾患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دوز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。[「1. 慎重投与」、「3. 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、併用する場合は十分注意すること。 (6) 出血の危険性及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。[「4. 副作用」の項参照]	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を新たに投与開始する場合には、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後2ヵ月以内にあらわれることがあるので、本剤の有効性と安全性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。 (2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制す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、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]

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩																											
使用上の注意 (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 本剤は、主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2B6 により活性代謝物に代謝される。 併用注意（併用に注意すること）	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>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、アルテプラゼ等）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。</td></tr> </tbody> </table>	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。	薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルビツール酸誘導体、テオフィリン、チザニジン塩酸塩</td><td>これらの薬剤の作用を増強することがある。</td><td>本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を阻害して、血中濃度を上昇させると考えられている。</td></tr> <tr> <td>フェニトイン</td><td>フェニトイン中毒症状（運動失調等）があらわれるおそれがある。</td><td>本剤がフェニトインの血中濃度を上昇させるとの報告がある。</td></tr> <tr> <td>抗凝固薬 ワルファリン等 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、アルテプラゼ等</td><td>出血傾向が増強することがある。</td><td>相互に作用を増強すると考えられている。</td></tr> <tr> <td>シクロスポリン</td><td>シクロスポリンの作用が減弱することがある。</td><td>本剤がシクロスポリンの血中濃度を低下させるとの報告がある。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルビツール酸誘導体、テオフィリン、チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を阻害して、血中濃度を上昇させると考えられている。	フェニトイン	フェニトイン中毒症状（運動失調等）があらわれるおそれがある。	本剤がフェニトインの血中濃度を上昇させるとの報告がある。	抗凝固薬 ワルファリン等 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、アルテプラゼ等	出血傾向が増強することがある。	相互に作用を増強すると考えられている。	シクロスポリン	シクロスポリンの作用が減弱することがある。	本剤がシクロスポリンの血中濃度を低下させるとの報告がある。
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。																											
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
バルビツール酸誘導体、テオフィリン、チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を阻害して、血中濃度を上昇させると考えられている。																											
フェニトイン	フェニトイン中毒症状（運動失調等）があらわれるおそれがある。	本剤がフェニトインの血中濃度を上昇させるとの報告がある。																											
抗凝固薬 ワルファリン等 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、アルテプラゼ等	出血傾向が増強することがある。	相互に作用を増強すると考えられている。																											
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が減弱することがある。	本剤がシクロスポリンの血中濃度を低下させるとの報告がある。																											

同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意	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 国内臨床試験 2,268 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 29.1%（660 例）で、主な症状は、皮下出血 2.0%（46 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 5.1%（115 例）、γ-GTP 上昇 4.6%（104 例）、AST(GOT) 上昇 4.1%（93 例）等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 1.9%（44 例）、白血球減少 1.7%（39 例）等の血液障害であった。（効能追加承認時） ○基礎治療としてアスピリンを使用した場合 国内臨床試験 1,243 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 35.6%（443 例）で、主な症状は、皮下出血 5.7%（71 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 7.9%（98 例）、AST(GOT) 上昇 5.6%（69 例）、γ-GTP 上昇 5.1%（64 例）等の肝機能障害、好中球減少 0.9%（11 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、硬膜下血腫（いずれも 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。 〔吐血（頻度不明^{注1)}）、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〕 吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節	4 副作用 副作用等発現状況の概要 承認前の調査 1,120 例中報告された副作用は 13.7%（153 例）で、主な副作用は食欲不振 1.5%（17 件）、胃不快感 1.5%（17 件）等の消化器症状、皮下出血 1.1%（12 件）等の出血傾向であった。 承認後における使用成績調査（6 年間）6,813 例中報告された副作用は 6.8%（461 例）で、主な副作用は鼻出血 0.4%（30 件）、皮下出血 0.4%（27 件）等の出血傾向、食欲不振 0.3%（22 件）、胃不快感 0.3%（22 件）、嘔気 0.3%（22 件）等の消化器症状、ALT (GPT) 上昇 0.4%（28 件）、AST (GOT) 上昇 0.3%（23 件）等の肝機能障害であった。また、顆粒球減少は 0.1%（9 件）、黄疸は 0.1%（4 件）であった。 (1) 重大な副作用（頻度不明^{注)}） 1) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP） （主徴：血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、動揺する精神・神経症状、発熱、腎機能障害） TTP があらわれることがある（特に投与開始後 2 ヶ月以内）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・神経症状等が出現した場合には、ただちに投与を中止し、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。 2) 無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等） 無顆粒球症があらわれることがある（特に投与開始後 2 ヶ月以内）ので、観察を十分に行い、初期症状が認められた場合には、ただちに投与を中止し、血液検査（血球算定等）および適切な処置を行うこと。 3) 重篤な肝障害（劇症肝炎、胆汁うっ滞型肝障害があらわれることがある） （初期症状：悪心・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒感、眼球黄染、皮膚の黄染、褐色尿等）

同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意	血腫、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血（頻度不明^{注1)}）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) 胃・十二指腸潰瘍（頻度不明^{注1)}） 出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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するなど、適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害、黄疸 ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明^{注1)}）、肝炎（頻度不明^{注1)}）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。 4) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明^{注1)}） TTP 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。 5) 間質性肺炎（0.1%未満） 間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。 6) 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明^{注1)}） 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症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。	著しい AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン、総コレステロールの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある（特に投与開始後 2 ヶ月以内）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、肝機能検査を実施し、必要に応じ適切な処置を行うこと。 4) 下記の重大な副作用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 再生不良性貧血を含む汎血球減少症 ② 赤芽球癆 ③ 血小板減少症 ④ 出血（脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、意識障害、片麻痺等）、消化管出血等の重篤な出血） ⑤ 中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症、多形滲出性紅斑 ⑥ 消化性潰瘍 ⑦ 急性腎不全 ⑧ 間質性肺炎 ⑨ SLE 様症状（発熱、関節痛、胸部痛、胸水貯留、抗核抗体陽性等）

同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
使用上の注意	7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens - Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑 (頻度不明^{注 1)}) 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑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。 8) 横紋筋融解症 (頻度不明^{注 1)}) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 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。	(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。

同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩				チクロピジン塩酸塩			
使用上の注意								
		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〕		副作用発現頻度 〔承認時までの調査および市販後調査の結果〕		
		0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{注)}		0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{注)}
	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、処置後出血、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	月経過多、口腔内出血、術中出血、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	血液	白血球減少、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、貧血	好酸球増多、血尿	
					過敏症	発疹、そう痒感、じん麻疹、発熱等	発赤、紅斑、浮腫等	
					肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇等		LDH上昇、ビリルビン上昇、総コレステロール上昇等
	肝臓	ALP上昇、LDH上昇、血清ビリルビン上昇	黄疸、胆石症、胆嚢炎		腎臓		クレアチニン上昇、BUN上昇等	
	消化器	消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐	腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉（齦）炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血	大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、憩室炎	消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢	口内炎、腹痛	味覚障害、腓醇素上昇
					その他	頭痛	めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感	
	代謝異常	中性脂肪上昇、CK（CPK）上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K上昇、アルブミン低下	血糖上昇、K下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl下降、Na上昇、Na下降		注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。			

同種同効品一覧表 (11)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩			チクロピジン塩酸塩
使用上の注意		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 ^{注2)}
	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、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣
	皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮疹、扁平苔癬
	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、高血圧、めまい	しびれ、筋骨格硬直（肩こり、手指硬直）、意識障害、不眠症、意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、流涙、気分変動	
	循環器	浮腫、頻脈、不整脈、	動悸、心電図異常、胸痛、脈拍数低下、徐脈	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、腎機能障害	急性腎不全、尿閉、頻尿、尿路感染	糸球体症

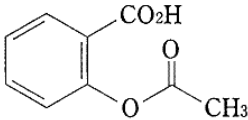
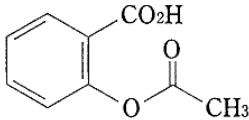
同種同効品一覧表 (12)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩				チクロピジン塩酸塩
		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〕	5. 高齢者への投与 高齢者では造血機能、代謝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るので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では無顆粒球症等の副作用が起こりやすいとの報告がある。〕 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠動物（ラット）による実験で母体に出血傾向が報告されている。〕 (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。 8. 適用上の注意 (1)服用時：細粒剤の服用にあたっては速やかに飲み下すよう注意させること。〔長く口中に含むと舌に苦味が残ることがある。〕 (2)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。〕
		0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{注2)}	
	呼吸器		咳、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。〕					

同種同効品一覧表 (13)

一般的名称	クロピドグレル硫酸塩	チクロピジン塩酸塩
	8. 過量投与 本剤の過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置をとること。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）。 10. その他の注意 (1) 海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の $5\mu\text{M}$ ADP 惹起血小板凝集に対する抑制率（血小板凝集抑制率：％）は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer (UM) 群、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、40 ± 21、39 ± 28、37 ± 21、24 ± 26 であり、その後 4 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率（％）は、それぞれ 56 ± 13、58 ± 19、60 ± 18、37 ± 23 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。[【薬物動態】の項参照] (2) 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験及び複数の観察研究において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。	
添付文書の作成年月	—	2009 年 9 月改訂（第 14 版）
備 考	—	対照薬

同種同効品一覧表 (14)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム
販売名	バイアスピリン錠 100mg	バファリン配合錠 A81
会社名	バイエル薬品株式会社	製造発売元：ライオン株式会社 販売元：エーザイ株式会社
承認年月日	2000 年 9 月 22 日	2009 年 6 月 26 日
再評価年月 再審査年月	— —	— —
規制区分	—	—
構造式		
剤形・含量	錠 100mg (フィルムコート錠 1 錠中日局アスピリン 100mg 含有)	81mg 錠 (素錠 1 錠中アスピリン 81mg、ダイアルミネート 33mg (ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート 11mg 及び炭酸マグネシウム 22mg) 含有)
効能又は効果	●下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制 狭心症 (慢性安定狭心症、不安定狭心症) 心筋梗塞 虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞) ●冠動脈バイパス術 (CABG) あるいは経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) 施行後における血栓・塞栓形成の抑制 ●川崎病 (川崎病による心血管後遺症を含む)	●下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制 狭心症 (慢性安定狭心症、不安定狭心症) 心筋梗塞 虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞) ●冠動脈バイパス術 (CABG) あるいは経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) 施行後における血栓・塞栓形成の抑制 ●川崎病 (川崎病による心血管後遺症を含む)

同種同効品一覧表 (15)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシャルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム
用法及び用量	●狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合 通常、成人にはアスピリンとして 100mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により 1 回 300mg まで増量できる。 ●川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合 急性期有熱期間は、アスピリンとして 1 日体重 1 kg あたり 30～50mg を 3 回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして 1 日体重 1 kg あたり 3～5mg を 1 回経口投与する。 なお、症状に応じて適宜増減する。	●狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA）、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合： 通常、成人には 1 錠（アスピリンとして 81mg）を 1 回量として、1 日 1 回経口投与する。なお、症状により 1 回 4 錠（アスピリンとして 324mg）まで増量できる。 ●川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合： 急性期有熱期間は、アスピリンとして 1 日体重 1 kg あたり 30～50mg を 3 回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして 1 日体重 1 kg あたり 3～5mg を 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
用法及び用量に関連する使用上の注意	(1)急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療において、抗血小板作用の発現を急ぐ場合には、初回投与時には本剤をすりつぶしたり、かみ砕いて服用すること。 〔「臨床成績 1. 臨床薬理」の項参照〕 (2)心筋梗塞患者及び経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行患者の初期治療においては、常用量の数倍を投与することが望ましい。 (3)原則として川崎病の診断がつき次第、投与を開始することが望ましい。 (4)川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているため、川崎病の回復期において、本剤を発症後 2～3 ヶ月間投与し、その後断層心エコー図等の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。冠動脈瘤を形成した症例では、冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい。 (5)川崎病の治療において、低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため、適宜、血小板凝集能の測定等を考慮すること。	●空腹時の投与は避けることが望ましい。 ●心筋梗塞及び経皮経管冠動脈形成術に対する投与に際しては、初期投与量として維持量の数倍が必要とされていることに留意すること。 ●原則として川崎病の診断がつき次第、投与を開始することが望ましい。 ●川崎病では発症後数ヵ月間、血小板凝集能が亢進しているため、川崎病の回復期において、本剤を発症後 2～3 ヶ月間投与し、その後断層心エコー図等の冠動脈検査で冠動脈障害が認められない場合には、本剤の投与を中止すること。冠動脈瘤を形成した症例では、冠動脈瘤の退縮が確認される時期まで投与を継続することが望ましい。 ●川崎病の治療において、低用量では十分な血小板機能の抑制が認められない場合もあるため、適宜、血小板凝集能の測定等を考慮すること。

同種同効品一覧表 (16)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム
禁 忌	(次の患者には投与しないこと) (1) 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 消化性潰瘍のある患者〔プロスタグランジン生合成抑制作用により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。(ただし、「1. 慎重投与」の項参照)〕 (3) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。〕 (4) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。〕 (5) 出産予定日 12 週以内の妊婦〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (6) 低出生体重児、新生児又は乳児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕	(次の患者には投与しないこと) (1) 本剤及び本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 消化性潰瘍のある患者（ただし、「1. 慎重投与」の項参照）〔胃出血の発現又は消化性潰瘍が悪化するおそれがある。〕 (3) 出血傾向のある患者〔出血を増強するおそれがある。〕 (4) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕 (5) 出産予定日 12 週以内の妊婦〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (6) 低出生体重児、新生児又は乳児〔錠剤である本剤の嚥下が不能である。〕
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） (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕 (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (3) 出血傾向の素因のある患者〔出血を増強させるおそれがある。〕 (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕 (6) 気管支喘息のある患者〔気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。〕 (7) アルコールを常飲している患者〔アルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。(「3. 相互作用」の項参照)〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍が再発するおそれがある。〕 (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔副作用が強くあらわれることがある。〕 (3) 出血傾向の素因のある患者〔出血を増強するおそれがある。〕 (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔副作用が強くあらわれることがある。〕 (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔副作用が強くあらわれることがある。〕 (6) 高血圧の患者〔血管や内臓等の障害箇所に出血がおこることがある。〕 (7) 過敏症の既往歴のある患者 (8) 気管支喘息のある患者〔喘息発作が誘発されるおそれがある。〕 (9) アルコール飲料の常用者〔胃出血の危険性が増加することがある。(「3. 相互作用」の項参照)〕 (10) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

同種同効品一覧表 (17)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム
使用上の注意	(8) 高齢者 [「5. 高齢者への投与」の項参照] (9) 妊婦 (ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は禁忌) 又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (10) 小児 [「7. 小児等への投与」の項参照] (11) 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前 1 週間以内の患者 [手術、心臓カテーテル検査又は抜歯時の失血量を増加させるおそれがある。] (12) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者 [ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]	(11) 妊婦 (ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は禁忌) 又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (12) 小児 [「2. 重要な基本的注意」の項、「7. 小児等への投与」の項参照] (13) 手術、心臓カテーテル検査又は抜歯前 1 週間以内の患者 [失血量を増加させるおそれがある。] (14) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者 (ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。) (15) 月経過多の患者 [月経血が増加するおそれがある。]
	2. 重要な基本的注意 (1) サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤を 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。 [ライ症候群：小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣 (急性脳浮腫) と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST (GOT) ・ALT (GPT) ・LDH ・CK (CPK) の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。]	2. 重要な基本的注意 (1) サリチル酸系製剤の使用実態は我が国と異なるものの、米国においてサリチル酸系製剤とライ症候群との関連性を示す疫学調査報告があるので、本剤を 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。 [ライ症候群：小児において極めてまれに水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣 (急性脳浮腫) と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST (GOT) ・ALT (GPT) ・LDH ・CK (CPK) の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。]

同種同効品一覧表 (18)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム											
使用上の注意	(2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制す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、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。[「3. 相互作用」の項参照] (3) 川崎病の急性期に対して投与する場合には、適宜、肝機能検査を行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。 (4) 川崎病患者（川崎病による心血管後遺症を含む）に対して長期投与する場合には、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。	(2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制す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、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。 (3) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。 (4) 川崎病の急性期に対して投与する場合には、適宜、肝機能検査を行い異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。 (5) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けさせることが望ましい。[「3. 相互作用」の項参照]											
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クマリン系抗凝血剤 ワルファリン</td><td>クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝血剤を減量するなど慎重に投与すること。</td><td>本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝血剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝血剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝血剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>痛風治療剤 スルフィンピラゾン、プロベネシド</td><td>痛風治療剤の尿酸排泄作用を減弱させる</td><td>本剤が痛風治療剤の尿酸排泄に拮抗する。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	痛風治療剤 スルフィンピラゾン、プロベネシド	痛風治療剤の尿酸排泄作用を減弱させる
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝血剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤は血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝血剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、消化管刺激による出血作用を有する。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
痛風治療剤 スルフィンピラゾン、プロベネシド	痛風治療剤の尿酸排泄作用を減弱させる	本剤が痛風治療剤の尿酸排泄に拮抗する。											

同種同効品一覧表 (19)

一般的名称	アスピリン			アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム		
使用上の注意						
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	血小板凝集抑制作用を有する薬剤 チクロピジン シロスタゾール等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ チソキナーゼ等 ヘパリン製剤 トロンボキサン合成阻害剤 オザグレルナトリウム プロスタグランジン E ₁ 製剤及び I ₂ 誘導体	出血傾向が増強されることがある。	相互に作用を増強することがある。又は増強すると考えられる。	抗血小板剤 チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、オザグレルナトリウム等 抗凝血剤 ワルファリン、ヘパリン製剤等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ製剤、t-PA 製剤等 プロスタグランジン E ₁ 製剤及び I ₂ 誘導体制剤	出血傾向が増強することがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
	糖尿病用剤 ヒトインスリン トルブタミド等	糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤（高用量投与時）は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、本剤は大量で血糖降下作用を有する。	糖尿病用剤 インシュリン製剤、トルブタミド等	血糖降下作用を増強することがあるので注意し、必要があれば減量する。	サリチル酸自身が血糖降下作用をもつ。また、血漿蛋白と結合したスルホニル尿素系血糖降下剤（トルブタミド等）と置換し、遊離のスルホニル尿素系血糖降下剤が増加すると考えられている。

同種同効品一覧表 (20)

一般的名称	アスピリン			アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	メトトレキサート	メトトレキサートの作用を増強し、汎血球減少症等を起こすことがある。	本剤（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、本剤はメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。	メトトレキサート	本剤及びメトトレキサートの作用を増強し、メトトレキサートの中毒症状が発現することがある。	本剤がメトトレキサートの腎排泄を抑制し、メトトレキサートの血中濃度が上昇するため、また、メトトレキサートの蛋白結合部位で置換し、遊離のメトトレキサートが増加するためと考えられている。
	バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	本剤（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。	リチウム製剤	血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン合成抑制作用により、リチウムの腎排泄が減少し、血中濃度が上昇するためと考えられる。
	フェニトイン	総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	本剤（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。	チアジド系利尿剤	利尿・降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン合成抑制作用により、水・ナトリウムの排泄を減少させるためと考えられている。
				フロセミド、アンゼミド、ピレタニド	本剤の副作用が増強することがある。	腎の排泄部位にて本剤と競合する。

同種同効品一覧表 (21)

一般的名称	アスピリン			アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	副腎皮質ホルモン剤 ベタメタゾン プレドニゾン メチルプレドニゾン等	本剤（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。	機序は不明。	非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、フェノプロフェンカルシウム等	非ステロイド性消炎鎮痛剤の血中濃度が低下し作用を減弱することがある。 出血を増加し、腎機能低下をもたらすことがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤の吸収阻害あるいは血漿蛋白結合部位での遊離置換が考えられている。 機序は不明である。
	リチウム製剤	リチウム中毒を起こすことが報告されている。	本剤（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられる。	イブプロフェン	本剤の血小板凝集抑制作用を減弱すると報告がある。	イブプロフェンが血小板のシクロオキシゲナーゼ-1（COX-1）と本剤の結合を阻害するためと考えられる。
	チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられる。	オキシカム系消炎鎮痛剤 ピロキシカム等	両剤又は一方の薬剤の副作用の発現頻度を増加させるおそれがある。	機序は不明である。
				アルミノプロフェン	ラットの実験でアスピリンの胃潰瘍を増強したとの報告がある。	アスピリンの胃粘膜バリアー破壊作用にアルミノプロフェンの胃障害が相乗的に作用し、増悪すると考えられている。

同種同効品一覧表 (22)

一般的名称	アスピリン			アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	β 遮断剤 プロプラノロール 塩酸塩 ビンドロール等 ACE 阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられる。	ニトログリセリン	ニトログリセリンの作用を減弱するおそれがある。	本剤は血管内皮細胞から産生され血管拡張作用を有するプロスタグランジン I ₂ 等の合成を阻害し、ニトログリセリンの血管拡張作用を減弱させる可能性が考えられる。
	ニトログリセリン製剤	ニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	本剤はプロスタグランジンの合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられる。	テトラサイクリン系抗生物質 ニューキノロン系抗菌剤	テトラサイクリン系抗生物質またはニューキノロン系抗菌剤の作用を減弱させ、抗菌力が低下する。	制酸緩衝剤ダイアルミネートが消化管内でテトラサイクリン系抗生物質又はニューキノロン系抗菌剤と難溶性のキレートを作り、これらの医薬品の消化管からの吸収を阻害し、血中濃度が低下するためと考えられている。
	尿酸排泄促進剤 スルフィンピラゾン プロベネシド	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。	本剤（高用量投与時）はこれらの薬剤の尿酸排泄に拮抗する。			
	非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 インドメタシン ジクロフェナクナトリウム フェノプロフェン カルシウム等	出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序は不明。			

同種同効品一覧表 (23)

一般的名称	アスピリン			アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	イブプロフェン	本剤の血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	イブプロフェンが血小板のシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) と本剤の結合を阻害するためと考えられる。	副腎皮質ホルモン剤 ベタメタゾン、 コルチゾン 酢酸エステル、 メチルプレドニゾン 等	高用量の本剤とこれらの薬剤の併用時、これらの薬剤を減量する際、本剤の血中濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意する。	副腎皮質ホルモン剤は、サリチル酸の腎排泄と肝代謝を著しく増加し、サリチル酸濃度を治療域以下にするといわれており、副腎皮質ホルモン剤との併用時には、サリチル酸の投与量を増量することがあるので、副腎皮質ホルモン剤を減量又は中止するときには注意する。
	炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	アセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	本剤は血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。	乳酸ナトリウム	本剤の尿中排泄を増加することがある。	乳酸ナトリウムのアルカリ化作用により、本剤の尿中排泄が促進するためと考えられる。
	塩酸ドネペジル	消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。	バルプロ酸ナトリウム	バルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	アスピリンは血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。
	タクロリムス水和物、シクロスポリン	腎障害が発現することがある。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。	フェニトイン	フェニトインの総濃度を減少する。	アスピリンはタンパク結合フェニトインを置換することがある。
	ザフィルルカスト	ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序不明。			

同種同効品一覧表 (24)

一般的名称	アスピリン			アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム		
使用上の注意	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	プロスタグランジンD ₂ 、トロンボキサンA ₂ 受容体拮抗剤 ラマトロバン、セラトロダスト	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討 (in vitro) において、本剤によりこれらの薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	これら薬剤が本剤と血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。	アセタゾラミド	アセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
	選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン等	皮膚の異常出血 (斑状出血、紫斑等)、出血症状 (胃腸出血等) が報告されている。	SSRI の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血傾向が増強すると考えられる。	アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE 阻害剤)	ACE 阻害剤の降圧作用を減弱することがある。	本剤は ACE 阻害剤のプロスタグランジン生合成作用に拮抗する。
	アルコール	消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害と本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。	β-遮断剤	β-遮断剤の降圧作用が減弱することがある。	本剤がプロスタグランジン生合成を抑制し、β-遮断剤の降圧作用に拮抗する。
				ドネペジル塩酸塩	消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
				タクロリムス水和物、シクロスポリン	腎障害が発現することがある。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
				ザフィルルカスト	ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序不明。

同種同効品一覧表 (25)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム									
使用上の注意	4. 副作用 (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショックやアナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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、適切な処置を行うこと。 2) 出血： 脳出血等の頭蓋内出血：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）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等：肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、剥脱性皮膚炎：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プロスタグランジンD₂、トロンボキサンA₂受容体拮抗剤（セラトロダスト、ラマトロバン）</td><td>ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討（in vitro）において、本剤によりこれら薬剤の非結合型分率が上昇することがある。</td><td>これら薬剤が本剤と血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。</td></tr> <tr> <td>アルコール</td><td>消化管出血が増強されるおそれがある。</td><td>アルコールによる胃粘膜障害と本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。</td></tr> </tbody> </table> 4. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用（いずれも頻度不明） 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショックやアナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）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、適切な処置を行うこと。 2) 出血： 脳出血等の頭蓋内出血：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）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等：肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	プロスタグランジンD ₂ 、トロンボキサンA ₂ 受容体拮抗剤（セラトロダスト、ラマトロバン）	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討（in vitro）において、本剤によりこれら薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	これら薬剤が本剤と血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。	アルコール	消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害と本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
プロスタグランジンD ₂ 、トロンボキサンA ₂ 受容体拮抗剤（セラトロダスト、ラマトロバン）	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討（in vitro）において、本剤によりこれら薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	これら薬剤が本剤と血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。									
アルコール	消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害と本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。									

同種同効品一覧表 (26)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム
使用上の注意	4) 再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少：再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少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。 5) 喘息発作：喘息発作を誘発することがある。 6) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸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するなど、適切な処置を行うこと。 7) 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍：下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍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。	3) 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少：再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少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。 5) 喘息発作の誘発：喘息発作を誘発することがある。 6) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害や黄疸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するなど、適切な処置を行うこと。 7) 消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍：下血（メレナ）を伴う胃潰瘍・十二指腸潰瘍等の消化性潰瘍があらわれることがある。また、消化管出血、腸管穿孔を伴う小腸・大腸潰瘍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。

同種同効品一覧表 (27)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアリミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム																																																																																																
使用上の注意	(2)その他の副作用 本剤の効能・効果、用法・用量での副作用頻度が明確となる国内での調査を実施していないので、解熱鎮痛消炎剤として使用されているアスピリン製剤による副作用頻度等に基づいて記載した。 <table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気</td><td>悪心、食欲不振、胃部不快感</td><td></td></tr><tr><td>過敏症^{注1)}</td><td>蕁麻疹</td><td>発疹、浮腫</td><td></td></tr><tr><td>血液^{注2)}</td><td></td><td></td><td>貧血、血小板機能低下（出血時間延長）</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>掻痒、皮疹、膨疹、発汗</td><td></td><td></td></tr><tr><td>精神神経系^{注3)}</td><td>めまい、興奮</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>腎障害</td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧低下、血管炎</td><td>心窩部痛</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>気管支炎</td><td>鼻炎</td><td></td></tr><tr><td>感覚器</td><td>角膜炎、結膜炎</td><td>耳鳴、難聴</td><td></td></tr><tr><td>その他^{注4)}</td><td>過呼吸、代謝性アシドーシス</td><td>倦怠感</td><td>低血糖</td></tr></table> 注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注2) 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。 注3) 症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。 注4) 減量又は投与を中止すること（血中濃度が著しく上昇していることが考えられる）。		5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	消化器	胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気	悪心、食欲不振、胃部不快感		過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹	発疹、浮腫		血液 ^{注2)}			貧血、血小板機能低下（出血時間延長）	皮膚	掻痒、皮疹、膨疹、発汗			精神神経系 ^{注3)}	めまい、興奮	頭痛		肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇			腎臓			腎障害	循環器	血圧低下、血管炎	心窩部痛		呼吸器	気管支炎	鼻炎		感覚器	角膜炎、結膜炎	耳鳴、難聴		その他 ^{注4)}	過呼吸、代謝性アシドーシス	倦怠感	低血糖	(2)その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上又は頻度不明</td><td>5%～0.1%</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気</td><td>悪心、食欲不振、胃部不快感</td><td></td></tr><tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹</td><td>発疹、浮腫</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>掻痒、皮疹、膨疹、発汗</td><td></td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>めまい、興奮</td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇</td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>腎障害</td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧低下、血管炎</td><td>心窩部痛</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>過呼吸、気管支炎、鼻出血</td><td>鼻炎</td><td></td></tr><tr><td>感覚器</td><td>角結膜炎</td><td>耳鳴、難聴</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr><tr><td>その他</td><td>代謝性アシドーシス</td><td>倦怠感</td><td></td></tr></table>		5%以上又は頻度不明	5%～0.1%	0.1%未満	消化器	胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気	悪心、食欲不振、胃部不快感		過敏症	蕁麻疹	発疹、浮腫		皮膚	掻痒、皮疹、膨疹、発汗			精神神経系	めまい、興奮	頭痛		肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇			腎臓			腎障害	循環器	血圧低下、血管炎	心窩部痛		呼吸器	過呼吸、気管支炎、鼻出血	鼻炎		感覚器	角結膜炎	耳鳴、難聴		血液			貧血	その他	代謝性アシドーシス	倦怠感	
	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																																																																																															
消化器	胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気	悪心、食欲不振、胃部不快感																																																																																																
過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹	発疹、浮腫																																																																																																
血液 ^{注2)}			貧血、血小板機能低下（出血時間延長）																																																																																															
皮膚	掻痒、皮疹、膨疹、発汗																																																																																																	
精神神経系 ^{注3)}	めまい、興奮	頭痛																																																																																																
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇																																																																																																	
腎臓			腎障害																																																																																															
循環器	血圧低下、血管炎	心窩部痛																																																																																																
呼吸器	気管支炎	鼻炎																																																																																																
感覚器	角膜炎、結膜炎	耳鳴、難聴																																																																																																
その他 ^{注4)}	過呼吸、代謝性アシドーシス	倦怠感	低血糖																																																																																															
	5%以上又は頻度不明	5%～0.1%	0.1%未満																																																																																															
消化器	胃腸障害、嘔吐、腹痛、胸やけ、便秘、下痢、食道炎、口唇腫脹、吐血、吐き気	悪心、食欲不振、胃部不快感																																																																																																
過敏症	蕁麻疹	発疹、浮腫																																																																																																
皮膚	掻痒、皮疹、膨疹、発汗																																																																																																	
精神神経系	めまい、興奮	頭痛																																																																																																
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇																																																																																																	
腎臓			腎障害																																																																																															
循環器	血圧低下、血管炎	心窩部痛																																																																																																
呼吸器	過呼吸、気管支炎、鼻出血	鼻炎																																																																																																
感覚器	角結膜炎	耳鳴、難聴																																																																																																
血液			貧血																																																																																															
その他	代謝性アシドーシス	倦怠感																																																																																																

同種同効品一覧表 (28)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム
使用上の注意	なお、本剤の抗血小板剤としての海外市販後調査では、調査症例数 2,739 例中副作用発現症例数は 73 例（副作用発現件数は 87 件）で、副作用発現率は 2.67% であった。副作用の器官別分類の内訳では、消化管障害（胃炎、消化管出血、潰瘍等）が最も多く 2.81% で、出血・凝血障害（血腫、網膜出血等）0.15%、過敏症（発疹）0.07%、精神神経系障害（めまい）及び血液障害（貧血）はいずれも 0.04% であった。 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすいので、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) 出産予定日 12 週以内の妊婦には投与しないこと。〔妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。〕 (2) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）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。〔動物実験（ラット）で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。〕 (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕	5. 高齢者への投与 高齢者では腎機能、肝機能などの生理機能が低下しているため、副作用があらわれやすいので、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) 出産予定日 12 週以内の妊婦には投与しないこと。〔妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期に投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットに投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。〕 (2) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）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。〔動物実験（ラット）で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。〕 (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

同種同効品一覧表 (29)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム
使用上の注意	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤である本剤の嚥下が不能であることから、投与しないこと。 (2) 幼児には本剤の嚥下が可能なことを確認して、慎重に投与すること。 (3) 小児等では、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので、適宜、肝機能検査を行い、注意すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕 (4) 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕 (5) 本剤投与中の 15 歳未満の川崎病の患者が水痘、インフルエンザを発症した場合には、投与を中断することを原則とするが、やむを得ず投与を継続する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕 8. 過量投与 徴候と症状：耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。〔「薬物動態」の項参照〕 処置：催吐、胃洗浄、活性炭投与（ただし、催吐及び胃洗浄後）、輸液注入によるアシドーシス是正、アルカリ尿促進（ただし、腎機能が正常の場合）、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。	7. 小児等への投与 (1) 低出生体重児、新生児又は乳児では、錠剤である本剤の嚥下が不能であることから、投与しないこと。 (2) 幼児では本剤の嚥下が可能なことを確認して、慎重に投与すること。 (3) 小児等では、副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。腎障害またはその既往歴のある川崎病の患者ならびに低出生体重児の川崎病の患者に注意すること。川崎病の治療において肝機能障害の報告があるので適宜肝機能検査を行い、注意すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕 (4) 15 歳未満の水痘、インフルエンザの患者に投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕 (5) 本剤投与中の 15 歳未満の川崎病の患者が水痘、インフルエンザを発症した場合には、投与を中断することを原則とするが、やむを得ず投与を継続する場合には、慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔「2. 重要な基本的注意」の項参照〕 8. 過量投与 (1) 症状：悪心、嘔吐、口渇、下痢、頭痛、めまい、耳鳴り、難聴、興奮、痙攣、過呼吸、昏睡などの症状を示す。酸塩基平衡異常と電解質異常が生じることがあり、発熱と脱水を併発する。過呼吸のとき呼吸性アルカローシスを生じ、すぐに代謝性アシドーシスが生じる。 (2) 機序：肝臓のサリチル酸代謝能に限界があるため、サリチル酸の血中濃度が高くなるとクリアランスが減少し、半減期が増加する。 (3) 処置：催吐、胃洗浄を行い、その上で活性炭や下剤を投与することも有用。ブドウ糖輸液などにより体液と電解質のバランスの維持を図る。小児の高熱には、スポンジ浴を行う。炭酸水素ナトリウムの静脈注射などによりアシドーシスを補正すると共に尿のアルカリ化を図る。重篤な場合、血液透析、腹膜灌流などを考慮する。

同種同効品一覧表 (30)

一般的名称	アスピリン	アスピリン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、炭酸マグネシウム
使用上の注意	9. 適用上の注意 (1)服用時： 1)本剤は腸溶錠であるので、急性心筋梗塞ならびに脳梗塞急性期の初期治療に用いる場合以外は、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまずに服用させること。 2)本剤は空腹時の服用を避けることが望ましい。 (2)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、更には穿孔を起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。〕 10. その他の注意 (1) <i>In vitro</i> の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブジン）のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。 (2)非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。	9. その他の注意 (1) <i>in vitro</i> の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブジン）のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。 (2)非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月	2008 年 8 月改訂（第 8 版）	2009 年 9 月改訂（第 2 版）
備 考		

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

1.8 添付文書（案）

※最新の添付文書を参照してください

Total number of pages: 20

貯 法：湿気を避けて室温保存

使用期限：外箱に表示

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75mgPlavix[®]

クロピドグレル硫酸塩製剤

sanofi aventis

	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	2012年●月	2012年●月
国際誕生	1997年11月	

【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】

販 売 名	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
有 効 成 分 (1錠中)	クロピドグレル25mg (クロピドグレル硫酸塩 として32.63mg)	クロピドグレル75mg (クロピドグレル硫酸塩 として97.88mg)
添 加 物	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、ショ糖脂肪酸エステル、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、カルナウバロウ	
色・剤形	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠	
外 形		
直径(mm)	6.8	8.7
厚さ(mm)	3.7	4.9
重 量(mg)	約120	約269
識別コード	SA25	SA75

【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)が適用される下記の虚血性心疾患
 - 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)
 - 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

〈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)が適用される虚血性心疾患の場合
PCIが適用予定の虚血性心疾患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)が適用される虚血性心疾患の場合

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。

- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

空腹時の投与は避けることが望ましい(国内第Ⅰ相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)。

- 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
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。[「1. 慎重投与」の項参照]
- 経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患の場合
 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。
 3. PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、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)は必須ではない。

【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)出血傾向及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。〔4. 副作用〕の項参照]
- (2)虚血性心疾患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。〔1. 慎重投与〕、〔3. 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¹⁾、併用する場合は十分注意すること。
- (6)出血の危険性及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。〔4. 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

本剤は、主にCYP3A4、CYP1A2、CYP2C19及びCYP2B6により活性代謝物に代謝される。

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、アルテプラザーゼ等）	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。

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

国内臨床試験2,268例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は29.1%（660例）で、主な症状は、皮下出血2.0%（46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5.1%（115例）、γ-GTP上昇4.6%（104例）、AST（GOT）上昇4.1%（93例）等の肝機能障害、ヘモグロビン減少1.9%（44例）、白血球減少1.7%（39例）等の血液障害であった。（効能追加承認時）

○基礎治療としてアスピリンを使用した場合

国内臨床試験1,243例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は35.6%（443例）で、主な症状は、皮下出血5.7%（71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7.9%（98例）、AST（GOT）上昇5.6%（69例）、γ-GTP上昇5.1%（64例）等の肝機能障害、好中球減少0.9%（11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、硬膜下血腫（いずれも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。

〔吐血（頻度不明^{注1)}）、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〕…吐血、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^{注1)}）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)胃・十二指腸潰瘍（頻度不明^{注1)}）…出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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するなど、適切な処置を行うこと。

3)肝機能障害、黄疸…ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明^{注1)}）、肝炎（頻度不明^{注1)}）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。

4)血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明^{注1)}）…TTP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。

5) 間質性肺炎（0.1%未満）…間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。

6) 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明^{注1)}）…血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症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。

7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形滲出性紅斑（頻度不明^{注1)}）…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑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。

8) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）…筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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 ^{注2)}
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、 <u>処置後出血</u> 、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	月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、 <u>好酸球減少</u>	血清病
肝 臓	Al-P上昇、LDH上昇、血清ビリルビン上昇	<u>胆嚢炎</u> 、胆石症、 <u>黄疸</u>	
消 化 器	消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、 <u>食欲不振</u> 、便秘、 <u>食道炎</u> 、嘔吐	<u>腹部膨満</u> 、 <u>消化不良</u> 、 <u>口渇</u> 、 <u>耳下腺痛</u> 、 <u>歯肉(齦)炎</u> 、 <u>歯肉腫脹</u> 、 <u>唾液分泌過多</u> 、 <u>粘膜出血</u> 、 <u>腸管虚血</u>	大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、痔炎

	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 ^{注2)}
代謝異常	中性脂肪上昇、 <u>CK (CPK) 上昇</u> 、 <u>総コレステロール上昇</u> 、 <u>総蛋白低下</u> 、 <u>K₊上昇</u> 、 <u>アルブミン低下</u>	血糖上昇、 <u>K₊下降</u> 、 <u>血中尿酸上昇</u> 、 <u>アミラーゼ上昇</u> 、 <u>CLF 降</u> 、 <u>Na₊上昇</u> 、 <u>Na₊降</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		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮膚疹、扁平苔癬
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、 <u>高血圧</u> 、 <u>めまい</u>	<u>しびれ</u> 、 <u>筋骨格硬直(肩こり、手指硬直)</u> 、 <u>意識障害</u> 、 <u>不眠症</u> 、 <u>意識喪失</u> 、 <u>音声変調</u> 、 <u>低血圧</u> 、 <u>てんかん</u> 、 <u>眠気</u> 、 <u>皮膚感覚過敏</u> 、 <u>流涙</u> 、 <u>気分変動</u>	
循 環 器	浮腫、 <u>頻脈</u> 、 <u>不整脈</u>	<u>動悸</u> 、 <u>心電図異常</u> 、 <u>胸痛</u> 、 <u>脈拍数低下</u> 、徐脈	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、 <u>尿糖陽性</u> 、 <u>腎機能障害</u>	急性腎不全、尿閉、頻尿、尿路感染	糸球体症
呼 吸 器		<u>咳</u> 、 <u>気管支肺炎</u> 、 <u>胸水</u> 、 <u>痰</u>	
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及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。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）。

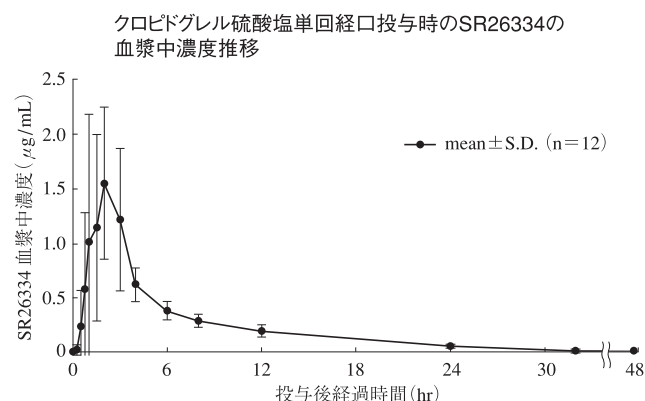
10. その他の注意

- (1)海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤300mgを初回投与後24時間の5 μ M ADP惹起血小板凝集に対する抑制率（血小板凝集抑制率：％）は、CYP2C19の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer (UM) 群、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、40 $\pm$ 21、39 $\pm$ 28、37 $\pm$ 21、24 $\pm$ 26であり、その後4日間にわたって本剤75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率(%)は、それぞれ56 $\pm$ 13、58 $\pm$ 19、60 $\pm$ 18、37 $\pm$ 23と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。【薬物動態】の項参照]
- (2)海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験²⁾及び複数の観察研究^{3~6)}において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

【薬物動態】

1. 吸収・代謝

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、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、活性代謝物H4が生成される⁷⁾。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。健康成人にクロピドグレル硫酸塩（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の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである⁸⁾。



クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の薬物動態パラメータ

$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-48} (μ g $\cdot$ hr/mL)
1.9 $\pm$ 0.8	2.29 $\pm$ 0.46	6.9 $\pm$ 0.9	8.46 $\pm$ 1.36

(mean $\pm$ S.D., n=12)

$t_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、 $C_{\max}$ ：最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$ ：半減期
 AUC_{0-48} ：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^{9,10)} (*in vitro*)。また、SR26334はCYP2C9を阻害する¹¹⁾ (*in vitro*)。

2. 分布

参考（動物実験）

ラットに¹⁴C-4クロピドグレル硫酸塩（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、脊髄及び骨格筋では低かった¹²⁾。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¹³⁾。

3. 排泄

参考（海外データ）

健康成人に¹⁴C-4クロピドグレル硫酸塩（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¹⁴⁾。

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クロピドグレル硫酸塩（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 $C_{\max}$ 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クロピドグレル硫酸塩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¹⁵⁾。

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、クロピドグレル硫酸塩（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¹⁶⁾。

6. CYP2C19遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響

参考（海外データ）

健康成人40例をCYP2C19の代謝能に応じて4群（各群10例）に分け、クロピドグレルとして初日に300mg、その後75mg/日を4日間投与する試験を実施した。CYP2C19の2つの遺伝子多型（CYP2C19*2、CYP2C19*3）についていずれかをホモ接合体またはいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群（PM群）では、活性代謝物H4のAUC及び $C_{\max}$ が、野生型ホモ接合体群（EM群：CYP2C19*1/*1）と比較して低下した。なお、日本人におけるPMの頻度は、18～22.5％との報告がある¹⁷⁾。

健康成人におけるCYP2C19遺伝子多型が活性代謝物H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	投与量	CYP2C19遺伝子型 ^{注1)}			
		UM	EM	IM	PM
$C_{\max}$ (ng/mL)	300mg (1日目)	24 $\pm$ 10	32 $\pm$ 21	23 $\pm$ 11	11 $\pm$ 4
	75mg (5日目)	12 $\pm$ 6	13 $\pm$ 7	12 $\pm$ 5	4 $\pm$ 1
$AUC_{0-Tlast}$ (ng $\cdot$ hr/mL)	300mg (1日目)	33 $\pm$ 11	39 $\pm$ 24	31 $\pm$ 14	14 $\pm$ 6
	75mg (5日目)	11 $\pm$ 5	12 $\pm$ 6	10 $\pm$ 4	3 $\pm$ 1

(mean $\pm$ S.D.)

注1)

UM: CYP2C19*1/*17あるいはCYP2C19*17/*17

EM: CYP2C19*1/*1

IM: CYP2C19*1/*2あるいはCYP2C19*1/*3

PM: CYP2C19*2/*2あるいはCYP2C19*2/*3

【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、クロピドグレル硫酸塩（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、非外傷性の出血及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（ $p < 0.001$ ）¹⁸⁾。

(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、クロピドグレル硫酸塩（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、肝機能障害及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 χ^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 χ^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薬期間が7日以上 の症例では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¹⁹⁾。

(3) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（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（931例）において12週目までの主要心イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.7%（発現割合: 45/465例）に対し本剤9.0%（発現割合: 43/466例）であった（ハザード比0.945 [両側95%信頼区間: 0.622, 1.436]）。また、主要心・脳血管イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒

中）の累積発現率も同様に、チクロピジン塩酸塩10.4%（発現割合: 48/465例）に対し本剤9.0%（発現割合: 43/466例）であり（ハザード比0.886 [両側95%信頼区間: 0.587, 1.337]）、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。一方、副作用発現割合は、チクロピジン塩酸塩39.8%（199/500例）に対し本剤20.2%（101/499例）と本剤で低かった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩30.9%（発現割合: 159/465例）に対し本剤8.9%（発現割合: 47/466例）であり、本剤が有意に低かった（stratified log-rank test*: $p < 0.0001$ 、ハザード比0.259 [両側95%信頼区間: 0.187, 0.359]）。出血性イベントの12週目までの累積発現率は本剤1.3%（発現割合: 6/466例）、チクロピジン塩酸塩0.9%（発現割合: 4/465例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test*: $p = 0.5292$ 、ハザード比1.497 [両側95%信頼区間: 0.422, 5.306]）²⁰⁾。

※: アスピリンの前治療状況を因子としたstratified log-rank test

(4) 末梢動脈疾患

末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（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（431例）において12週目までの血管性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩0.9%（発現割合: 2/216例）に対し本剤0.9%（発現割合: 2/215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。

一方、副作用の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩35.6%（発現割合: 77/216例）に対し本剤15.5%（発現割合: 35/215例）と本剤が有意に低かった（stratified log-rank test*: $p < 0.0001$ 、ハザード比0.403 [両側95%信頼区間: 0.270, 0.603]）。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び重篤な副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩13.6%（発現割合: 30/216例）に対し本剤2.4%（発現割合: 5/215例）であり、本剤が有意に低かった（stratified log-rank test*: $p < 0.0001$ 、ハザード比0.161 [両側95%信頼区間: 0.062, 0.416]）。出血性有害事象の12週目までの累積発現率は本剤8.4%（発現割合: 19/215例）、チクロピジン塩酸塩7.0%（発現割合: 15/216例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test*: $p = 0.4478$ 、ハザード比1.300 [両側95%信頼区間: 0.659, 2.561]）²¹⁾。

※※: その他の抗血小板薬の併用の有無、心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併症の有無、糖尿病の合併の有無を因子としたstratified log-rank test

2. 海外での臨床成績

(1) CAPRIE試験

動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害、末梢動脈疾患等）19,185例を対象とした二重盲検比較試験（CAPRIE）で、クロピドグレル硫酸塩（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、心筋梗塞症及び血管死）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（ $p = 0.640$ ）²²⁾。

(2) CURE試験

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、クロピドグレル硫酸塩（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、心筋梗塞及び脳卒中）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、脳卒中及び治療抵抗性虚血）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 ($p = 0.1251$)²³⁾。

【薬効薬理】

1. 血小板凝集抑制作用

クロピドグレル硫酸塩は*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²⁴⁾。

ラットではコラーゲン及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及び出血時間の延長が認められている²⁵⁾。

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²⁶⁾。

2. 抗血栓効果

クロピドグレル硫酸塩は、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）²⁷⁾、動静脈シャントモデル（ラット）²⁸⁾、冠状動脈周期的血流減少モデル（イヌ）²⁹⁾、頸動脈バルーン内皮傷害モデル（ウサギ）³⁰⁾、ステント留置動静脈シャントモデル（ウサギ）³⁰⁾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、ステント留置動静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

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプP2Y₁₂³¹⁾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³²⁾。また、ラットにおいて認められたコラーゲン及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²⁴⁾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知見】

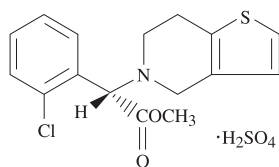
一般名：クロピドグレル硫酸塩（Clopidogrel Sulfate）

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：C₁₆H₁₆ClNO₂S・H₂SO₄

分子量：419.90

構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の粉末である。

本品は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。

本品は光によって徐々に褐色となる。

【包装】

ブラビックス錠25mg：

100錠 [10錠(PTP)×10]、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：

100錠 [10錠(PTP)×10]、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**(9431), 331, 2004 [PLV0057]
- 2) Mega, J. L., et al. : N. Engl. J. Med., **360**(4), 354, 2009 [PLV1929]
- 3) Collet, J.P., et al. : Lancet, **373**(9660), 309, 2009 [PLV1931]
- 4) Sibbing, D., et al. : Eur. Heart J., **30**(8), 916, 2009 [PLV2082]
- 5) Giusti, B., et al. : Am. J. Cardiol., **103**(6), 806, 2009 [PLV2122]
- 6) Simon, T., et al. : N. Engl. J. Med., **360**(4), 363, 2009 [PLV1930]
- 7) 社内資料：クロピドグレルの推定代謝経路 [PLV-21]
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験 [PLV-22]
- 9) Savi, P., et al. : Thromb. Haemost., **72**(2), 313, 1994 [PLV0010]
- 10) 社内資料：代謝に関与する薬物代謝酵素 [PLV-43]
- 11) 社内資料：薬物代謝酵素に及ぼす影響 [PLV-44]
- 12) 社内資料：ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度 [PLV-42]
- 13) 社内資料：ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度 [PLV-65]
- 14) 社内資料：健康成人における薬物動態 [PLV-46]
- 15) Slugg, P. H., et al. : J. Clin. Pharmacol., **40**(4), 396, 2000 [PLV0008]
- 16) Deray, G., et al. : Clin. Drug. Invest., **16**(4), 319, 1998 [PLV0009]
- 17) Furuta, T., et al. : Pharmacogenomics, **8**(9), 1199, 2007 [PLV2794]
- 18) Fukuuchi, Y., et al. : Cerebrovasc. Dis., **25**(1-2), 40, 2008 [PLV1501]
- 19) 社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験 [PLV-01]
- 20) Isshiki, T., et al. : Int. Heart J., **53**(2), 91, 2012 [PLV4011]
- 21) 社内資料：末梢動脈疾患に対する第Ⅲ相試験
- 22) 社内資料：動脈硬化性疾患に対する海外第Ⅲ相臨床試験 [PLV-02]
- 23) 社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する海外第Ⅲ相臨床試験 [PLV-03]
- 24) Holmsen, H. : Eur. J. Clin. Invest., **24**(Suppl 1), 3, 1994 [PLV0005]
- 25) 社内資料：健康成人における連続投与試験 [PLV-05]
- 26) 社内資料：健康成人における臨床薬理試験 [PLV-09]
- 27) Umemura, K., et al. : Thromb. Res., **80**(3), 209, 1995 [PLV0006]
- 28) 社内資料：ラットにおける抗血栓作用 [PLV-15]
- 29) Yao, S. K., et al. : Circ. Res., **70**(1), 39, 1992 [PLV0007]
- 30) Herbert, J. M., et al. : Thromb. Haemost., **80**(3), 512, 1998 [PLV0321]
- 31) Hollopeter, G., et al. : Nature, **409**(6817), 202, 2001 [PLV0015]
- 32) Savi, P., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., **283**(2), 379, 2001 [PLV0004]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

本申請にかかる「効能又は効果」の変更案は以下のとおりである。（下線部：追加箇所）

- 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）が適用される下記の虚血性心疾患
 - 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）
 - 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

[設定根拠]

今般、末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）において、クロピドグレル硫酸塩（以下、「クロピドグレル」という）のチクロピジン塩酸塩（以下、「チクロピジン」という）に優る安全性が検証されたこと、チクロピジンと同程度の有効性が示唆されたこと、さらにクロピドグレルの安全性及び有効性が長期にわたって保たれていると考えられたことに基づき、クロピドグレルの薬理作用、非臨床試験成績、及びその他の国内外における臨床試験成績も踏まえ、「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」をクロピドグレルの効能・効果として追加することとした。以下に、その設定根拠について記載する。

1.1 「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」に対する医療上の必要性

末梢動脈疾患は、下肢のアテローム性動脈硬化を基盤とした慢性動脈閉塞性疾患であり、血管内皮細胞の障害に伴う血小板凝集や血管収縮により下肢の動脈における血流の減少又は血管の閉塞をきたし、結果として下肢の冷感、間歇性跛行、疼痛、潰瘍や壊死を呈し、さらに悪化すると下肢切断を余儀なくされる疾患である。一方で、末梢動脈疾患は下肢の動脈の閉塞だけでなく全身に発症するアテローム血栓症の一部分症であり、頸動脈や冠動脈にもアテローム性動脈硬化を生じていることが多く、重篤で致命的である脳梗塞や心筋梗塞などの血管性イベントの発生リスクが高いため、患者の生命予後は悪い。また、末梢動脈疾患では血小板の活性化や凝固系の亢進が認められることから、血小板の凝集を抑制することが病態の進展や血管性イベントの抑制に重要であると考えられる。

国際的なガイドライン及び国内のガイドラインでは、末梢動脈疾患に対し全身の血管性イベントの抑制を目的として抗血小板薬の長期間処方推奨しているが、国内で末梢動脈疾患の適応を有する

抗血小板薬の効能・効果は、いずれも潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善を目的としたものであり、血管性イベントの抑制の適応を有する抗血小板薬はない。それにも関わらず、国内ガイドラインでは、血管性イベントの抑制を目的にアスピリン、チクロピジン及びクロピドグレルが推奨されている。一方、末梢動脈疾患に対する適応を有するチクロピジンは、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝機能障害等の重大な副作用が報告されており、安全性上のリスクが高いという課題がある。また、アスピリン製剤は虚血性心疾患（血行再建術後を含む）や虚血性脳血管障害に対する血栓・塞栓形成の抑制に対する効能・効果を有するものの、クロピドグレルと同様、末梢動脈疾患に対する効能・効果自体を有していない。

したがって、国内の臨床現場では末梢動脈疾患患者の生命予後の改善に有効でかつ安全性上のリスクが低い抗血小板薬に対する医療上の必要性が高いと考えられる。

1.2 クロピドグレルの血栓・塞栓形成の抑制に関わる薬効薬理

クロピドグレルは、肝臓で代謝を受けて生成される活性代謝物が血小板上の ADP 受容体 (P2Y₁₂) に不可逆的に結合することにより、持続的に安定した血小板凝集抑制作用を示す。この血小板凝集抑制作用により血栓・塞栓形成を抑制する。

クロピドグレルの抗血栓作用は、血管内皮傷害モデルなど、血小板活性化が関与する各種動物モデルを用いた非臨床試験で確認されている。クロピドグレルは単回経口投与により、ラット銅線留置及びウサギステント留置動静脈間 (AV) シェントモデルにおいて血栓形成を有意に抑制し、1 日 2 回 2 日間経口投与により、ラット中脳動脈血栓モデルにおいて血栓形成による血管閉塞を抑制した。さらに、クロピドグレルは、動脈内血栓に起因するイヌ冠動脈周期的血流減少モデル、血管内皮に傷害を与えることにより作製したウサギバルーン内皮傷害モデル及び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いても血流減少、血小板粘着及び血管再狭窄を抑制した。また、ヒト *ex vivo* 動脈血栓モデルにおいても血栓形成抑制作用を示すことが報告されている。

本申請において参考資料とした臨床薬理試験では、末梢動脈疾患を含むアテローム血栓症患者におけるクロピドグレル 75 mg/日投与による血小板凝集抑制作用が確認されている。日本人のアテローム血栓症患者（虚血性脳血管障害患者、心臓血管外科受診患者〔閉塞性動脈硬化症患者を含む〕及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者）にクロピドグレル 75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率は、疾患の違いにかかわらずほぼ同程度であった。また、日本人と外国人のアテローム血栓症患者にクロピドグレル 75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率はほぼ同程度であった。

以上から、クロピドグレルは薬効薬理学的に、血小板凝集抑制作用を有し、この血小板凝集抑制作用により血栓・塞栓形成の抑制効果を示すことが明らかとなっている。

1.3 クロピドグレルの末梢動脈疾患患者に対する有効性・安全性

末梢動脈疾患患者に対する有効性及び安全性評価では、末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）の1試験を評価資料とした。また、アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の末梢動脈疾患患者集団の成績及び脳梗塞症（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）の成績を有効性及び安全性評価の参考資料とした。

クロピドグレルは海外では、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患におけるアテローム血栓性イベントの抑制等を効能・効果として欧米主要国を含む120以上の国と地域で承認されている。クロピドグレルの本効能・効果の取得は、アテローム血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患）患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の結果に基づく。CAPRIE試験では、アテローム血栓症患者全体でクロピドグレル（75 mg 1日1回）はアスピリン（325 mg 1日1回）に優る血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）のリスク低減効果を有することが示された（相対リスク減少率：8.7% [95%信頼区間（CI）：0.2 to 16.4%]、 $p=0.045$ ）。さらに、末梢動脈疾患患者を対象とした部分集団解析の結果でも、クロピドグレルはアスピリンに比べ初発の血管性イベントの累積発現率が低く、アスピリンを上回る有効性が示された（相対リスク減少率：23.7% [95%CI：8.9 to 36.2%]、 $p=0.003$ ）[Module 2.7.3.2.2]。

クロピドグレルは国内では、「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」を最初の効能・効果として2006年1月に製造販売承認を取得した。その申請時の評価資料である国内第Ⅲ相臨床試験（DV7314-23）では、末梢動脈疾患と同様のアテローム血栓症である脳梗塞症を対象として、クロピドグレル（75 mg 1日1回）とチクロピジン（200 mg 1日1回）の52週間投与時の安全性及び有効性が比較検討された。その結果、クロピドグレルはチクロピジンに比べ有意に安全性イベント（「重大な出血／血液障害／肝機能障害／その他の重篤な副作用」の複合エンドポイント）の発現リスクが低いことが検証された（Log-rank検定： $p<0.0001$ 、ハザード比：0.401 [95%CI：0.276 to 0.583]）。また、有効性では、52週間での初発の血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）の累積発現率について、当初予定されていた他試験との併合解析だけではなく、本試験単独でもクロピドグレルのチクロピジンに対する有効性における非劣性が示された（ハザード比：0.977 [95%CI：0.488 to 1.957]、非劣性限界：ハザード比の95%CI上限2）[Module 2.7.3.2.3]。

クロピドグレルの国内での末梢動脈疾患に対する効能追加を目指した開発にあたっては、上述の状況及び末梢動脈疾患患者に対しチクロピジンが国内ガイドラインで推奨され使用されている現状を踏まえ、日本人末梢動脈疾患患者を対象とし、チクロピジン（200 mg 1日1回）を対照にクロピドグレル（75 mg 1日1回）の安全性での優越性の検証を主要目的とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）を計画した。主要安全性評価項目は、DV7314-23試験と同様に安全性イベント（「重大な出血／血液障害／肝機能障害／その他の重篤な副作用」の複合エンドポイント）とした。有効性

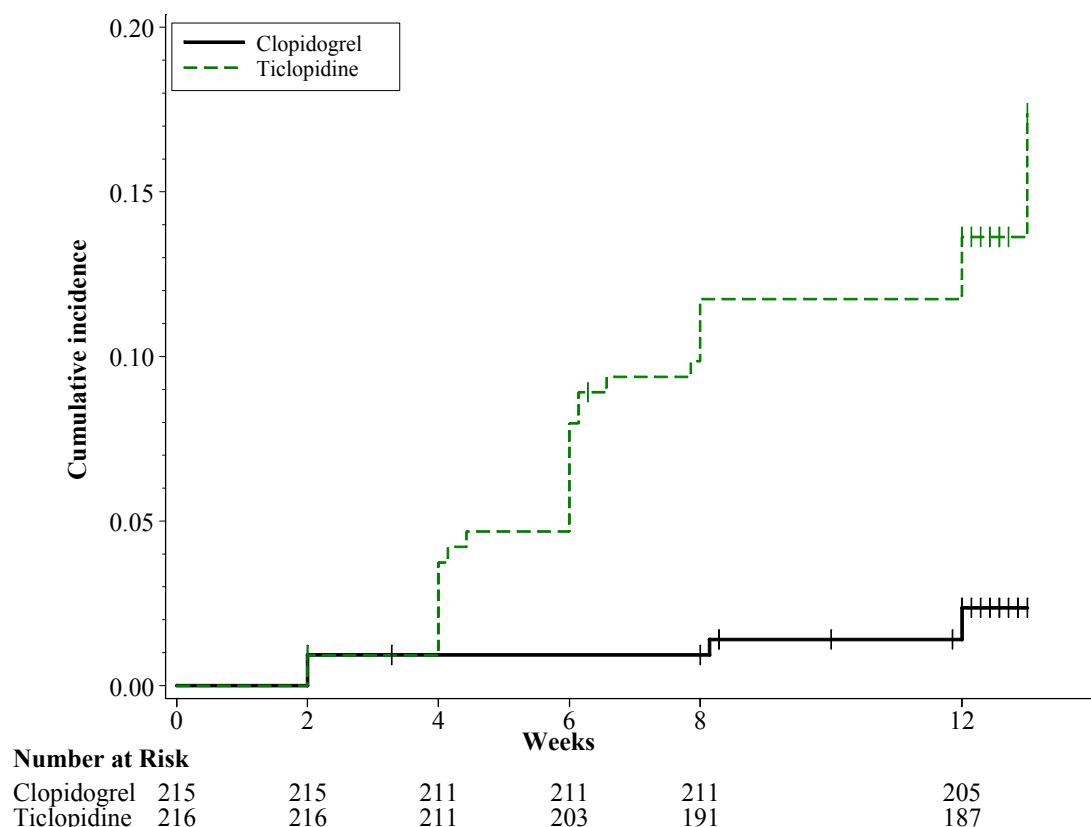
に関しては、非劣性の検証は現実的に実施困難であるため、血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」及び「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の複合エンドポイント）の累積発現率をチクロピジン群とクロピドグレル群で数値的に比較することとした。なお、本試験では有効性の追加解析として、入院の有無を問わない全ての虚血性イベントの発現を評価指標として、クロピドグレルの血管性イベントのリスク低減効果を検討するとともに、下肢の虚血性イベントの発現並びに足関節・上腕血圧比（ABI）の変動を評価指標として、チクロピジンの効能・効果に該当する末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現（悪化）抑制効果について、クロピドグレル群とチクロピジン群で比較することとした。試験期間については、DV7314-23 試験の結果からクロピドグレルとチクロピジンと比較検討する期間を 12 週間（第 1 期：二重盲検投与）とし、それに引き続きクロピドグレルをオープンラベルで 40 週間（第 2 期：オープン投与）投与することによりクロピドグレルを計 52 週間投与したときの安全性及び有効性も検討することとした。

SFY10810 試験には、末梢動脈疾患患者 431 例（クロピドグレル群 215 例、チクロピジン群 216 例）がランダム化され、それら全ての患者（all randomized population）を対象に主な安全性及び有効性を検討した。また、全ての患者が治験薬投与を受け（all treated population）、その他の安全性の検討に用いられた。

主要評価項目である第 1 期（12 週間）における初発の安全性イベントの累積発現率の推移（Kaplan-Meier 曲線）を [図 1](#) に示す。12 週時点での初発の安全性イベントの累積発現率は、クロピドグレル群 2.4%、チクロピジン群 13.6% であり、クロピドグレル群の方が統計学的に有意に低かった（層別 Log-rank 検定： $p < 0.0001$ 、調整ハザード比：0.161 [95%CI：0.062 to 0.416]）。分類別発現状況では、特にチクロピジン投与で懸念される肝機能障害の発現リスクがクロピドグレルで低いことが示された（層別 Log-rank 検定： $p = 0.0001$ 、調整ハザード比：0.160 [95%CI：0.056 to 0.462]）
[Module 2.7.4.1.4.1.1.1]。

図 1 - 初発の安全性イベントの Kaplan-Meier 累積発現率曲線（第 1 期：12 週間）

— All randomized population、SFY10810



PGM=PRODOPS/SR25990C/SFY10810/CSR/REPORT/PGM/eff_g_km_saf_r_g_i.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_g_km_saf_r_g_i.rtf (08JUN2011 - 10:01)

副次安全性評価項目とした第 1 期（12 週間）における初発の出血性有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 8.4%、チクロピジン群 7.0%であり、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった（層別 Log-rank 検定： $p=0.4478$ 、調整ハザード比：1.300 [95%CI：0.659 to 2.561]）[Module 2.7.4.1.4.1.1.2]。また、第 1 期（12 週間）における初発の重篤な有害事象の累積発現率は、クロピドグレル群 3.8%、チクロピジン群 4.7%であり、累積発現率の推移に両群間で有意な差は認められなかった（層別 Log-rank 検定： $p=0.6805$ 、調整ハザード比：0.822 [95%CI：0.323 to 2.092]）[Module 2.7.4.1.4.1.1.3]。一方、第 1 期（12 週間）における初発の有害事象及び初発の副作用の累積発現率の推移はチクロピジン群に比べクロピドグレル群で有意に低いことが示された（有害事象 [Module 2.7.4.1.4.1.1.4]；層別 Log-rank 検定： $p=0.0026$ 、調整ハザード比：0.719 [95%CI：0.576 to 0.898]、副作用 [Module 2.7.4.1.4.1.1.5]；層別 Log-rank 検定： $p<0.0001$ 、調整ハザード比：0.403 [95%CI：0.270 to 0.603]）。治験薬投与中止に至った治験薬投与下で認められた有害事象

（TEAE）の発現割合は、クロピドグレル群 5.6%（12/215 例）、チクロピジン群 19.0%（41/216 例）とチクロピジン群の方が高かった [Module 2.7.4.2.1.4.2]。

第 1 期（12 週間）の有効性については、12 週時点での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の累積発現率はクロピドグレル群 0.9%、チクロピジン群 0.9%と同程度であった（層別 Log-rank 検定： $p=0.9553$ 、調整ハザード比：1.058 [95%CI：0.148 to 7.581]）。12 週時点での初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率についても、クロピドグレル群 0%、チクロピジン群 0.9%と同程度であった（層別 Log-rank 検定： $p=0.1539$ 、調整ハザード比：0.000 [95%CI：0.000 to NC]） [Module 2.7.3.3.2.1.1.1]。さらに入院の有無を問わない全ての虚血性イベントについて追加解析した結果、12 週時点での初発の全ての虚血性イベントの累積発現率はクロピドグレル群 3.3%、チクロピジン群 6.6%と両群で同程度であった（層別 Log-rank 検定： $p=0.0880$ 、調整ハザード比：0.467 [95%CI：0.190 to 1.147]） [Module 2.7.3.3.2.1.1.3]。また、末梢動脈疾患に伴う虚血性症状の発現（悪化）抑制効果について検討した結果、下肢の虚血性イベントの発現及び ABI の変動はクロピドグレル群とチクロピジン群で同程度であった [Module 2.7.3.3.2.1.1.4]。

クロピドグレルを 52 週間投与したときの安全性は、クロピドグレルで既に知られている事象のほかに長期投与で問題となる事象や長期投与に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。52 週時点でのクロピドグレル（CLOP-CLOP）群の初発の出血性有害事象の累積発現率は 19.1%であり、全期間（52 週間）を通して出血性有害事象の累積発現率の推移は一定していた [Module 2.7.4.1.4.1.2.1]。また、SFY10810 試験と DV7314-23 試験の試験間でクロピドグレルを 52 週間投与したときの出血性 TEAE のうち最も懸念される消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合を比較した結果、両試験間に大きな違いは認められなかった [Module 2.7.4.2.1.4.1]。有害事象、副作用、重篤な有害事象の発現状況についても両試験間に大きな違いは認められなかった。

クロピドグレルを 52 週間投与したときの有効性については、52 週時点の初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は 0.5%（95%CI：0.0 to 1.4%）と低率で維持されており、初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の累積発現率の推移も 52 週間の投与期間を通してほぼ一定していたことから、クロピドグレルを長期投与（52 週間投与）した場合でも有効性は保たれていると考えられた [Module 2.7.3.3.2.1.1.2]。

以上から、SFY10810 試験において、日本人末梢動脈疾患患者でのクロピドグレルのチクロピジンに優る安全性が検証され、かつチクロピジンと同程度の有効性が示唆されたことから、末梢動脈疾患と同じアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験でクロピドグレルのチクロピジンに劣らない血管性イベントのリスク低減効果が示されていることも踏まえると、末梢動脈疾患の治療において、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）はチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）と比べて、

1.8 添付文書（案）
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

安全に使用でき、かつ同程度の血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた。また、日本人末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）の長期投与時の安全性は日本人脳梗塞症患者における安全性の範囲内であると考えられた。クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）の長期投与時の有効性は、SFY10810 試験でその有効性が保たれていると考えられたこと、CAPRIE 試験でアスピリンに優る有効性が示されていること、及び脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験では 52 週間投与でクロピドグレルがチクロピジンに劣らない血管性イベントのリスク低減効果が示されていることを踏まえると、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）は日本人末梢動脈疾患患者に対しても長期的な血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた。

上述のとおり、クロピドグレルの血小板凝集抑制作用に基づく血栓・塞栓形成の抑制作用は末梢を含めた全身の血管性イベントの抑制につながるものと考えられる。国内では、実施可能性の観点から末梢動脈疾患患者における血管性イベントの抑制を統計学的には検証していないが、クロピドグレルの血栓・塞栓形成の抑制効果は明らかであることから、クロピドグレルの効能・効果として「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」を追加することは妥当であると考えた。

2 「用法及び用量」設定根拠

本申請にかかる「用法及び用量」の変更案は以下のとおりである。（下線部：追加箇所）

○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）が適用される虚血性心疾患の場合

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。

○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合

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。

[設定根拠]

本申請において評価資料とした末梢動脈疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）では、アテローム血栓症患者を対象とした海外臨床試験（CAPRIE）の成績、血小板凝集抑制作用を検討した国内及び海外臨床試験の成績、並びに既承認適応症である「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」の通常用量を基に、末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの用法・用量を 75 mg 1 日 1 回に設定した。この用法・用量を用いて SFY10810 試験でクロピドグレルの安全性及び有効性を検討した結果、クロピドグレルのチクロピジンに優る安全性が検証されたこと、チクロピジンと同程度の有効性が示唆されたこと、さらにクロピドグレルの安全性及び有効性が長期にわたって保たれていると考えられたことから、その他の国内外における臨床試験成績も踏まえ、末梢動脈疾患患者に対する推奨用法・用量を「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。」と設定することとした。以下に、その設定根拠について記載する。

2.1 血小板凝集抑制作用に基づく検討

末梢動脈疾患患者に対するクロピドグレルの臨床薬理学的考察は、既承認時資料 CTD に記載されている臨床薬理試験結果を用いて説明可能と考え、今回新たな臨床薬理試験は実施しなかった。末梢動脈疾患患者におけるクロピドグレルの推奨用法・用量の設定根拠を補完するため、SFY10810 試験の用量設定に用いた血小板凝集抑制作用を検討した国内臨床試験 5 試験（DV7314-02、DV7314-04、

DV7314-06、DV7314-12、DV7314-24）及び海外臨床試験 1 試験（P1404）の計 6 試験を参考資料とした。

これらの試験を用いて、日本人の虚血性脳血管障害患者、心臓血管外科受診患者（閉塞性動脈硬化症患者を含む）及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者におけるクロピドグレルの血小板凝集抑制作用を検討した。また、日本人と外国人のアテローム血栓症患者を対象とした血小板凝集抑制率を比較検討した。その結果、以下の点が明らかとなった。

- 日本人の虚血性脳血管障害患者、心臓血管外科受診患者（閉塞性動脈硬化症患者を含む）及び慢性動脈閉塞症で血行再建術後の患者における血小板凝集抑制作用に違いはなく、クロピドグレル 75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率は疾患の違いにかかわらずほぼ同程度であった [Module 2.7.2.3.1]。
- 日本人虚血性脳血管障害患者における血小板凝集抑制作用に用量反応性が認められた [Module 2.7.2.3.1.1]。
- 日本人脳梗塞症患者において、クロピドグレル 75 mg/日がチクロピジン 200 mg/日に最も近い血小板凝集抑制作用を示すことが確認された [Module 2.7.2.3.1.1.3]。
- 日本人と外国人のアテローム血栓症患者にクロピドグレル 75 mg/日を投与したときの血小板凝集抑制率はほぼ同程度であった [Module 2.7.2.3.2]。

以上を踏まえて、末梢動脈疾患患者に対する用法・用量として、海外でアテローム血栓症の種類を問わず承認されて用いられている用量であり、本邦で虚血性脳血管障害における承認用量である 75 mg/日が適切であると考えた。

2.2 臨床的有効性・安全性に基づく検討

日本人末梢動脈疾患患者を対象とした SFY10810 試験では、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）の血管性イベントのリスク低減効果を 12 週間の投与期間でチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）と比較した結果、初発の血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」及び「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死／虚血性イベントによる入院」の複合エンドポイント）の累積発現率は両群で同程度であった。クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）を 52 週間投与したときの初発の血管性イベント「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の累積発現率は 0.5%（95%CI : 0.0 to 1.4%）と低率で維持されており、「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」に「虚血性イベントによる入院」を加えた複合エンドポイントの累積発現率の推移も 52 週間の投与期間を通してほぼ一定していることから、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与は末梢動脈疾患患者に対して血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた（1.3 項 参照）。

日本人末梢動脈疾患患者での安全性に関しては、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）はチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）と比べて安全性イベント（「重大な出血／血液障害／肝機能障害／その他の重篤な副作用」の複合エンドポイント）の発現リスクが有意に低いことが示された。また、長期投与時の安全性についても、長期投与で問題となる事象は認められなかった（1.3項 参照）。クロピドグレルを 52 週間投与したときの出血性 TEAE の発現割合は 65 歳以上の高齢者で比較的高く認められたものの、臨床上懸念される重要な出血は少なかった [Module 2.7.4.5.1.2]。

海外で実施されたアテローム血栓症患者を対象とした CAPRIE 試験の部分集団解析の結果では、末梢動脈疾患患者においてクロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）はアスピリン（325 mg 1 日 1 回）に優る血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）のリスク低減効果を有することが示された（相対リスク減少率：23.7% [95%CI：8.9 to 36.2%]）（1.3項 参照）。さらに、末梢動脈疾患患者集団の層別解析の結果では、他のアテローム血栓症（虚血性脳血管障害又は心筋梗塞）の既往・合併がある患者及び既往・合併がない患者のいずれの患者層に対してもクロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）はアスピリン（325 mg 1 日 1 回）に比べて血管性イベントのリスク低減効果が高いことが示された [Module 2.7.3.3.3.1]。

末梢動脈疾患と同じ慢性のアテローム血栓症である脳梗塞症患者を対象とした DV7314-23 試験では、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）はチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）に劣らない血管性イベント（「脳梗塞／心筋梗塞／その他の心血管死」の複合エンドポイント）のリスク低減効果が示された（ハザード比：0.977 [95%CI：0.488 to 1.957]）。また、クロピドグレル（75 mg 1 日 1 回）はチクロピジン（200 mg 1 日 1 回）と比べて安全性イベント（「重大な出血／血液障害／肝機能障害／その他の重篤な副作用」の複合エンドポイント）の発現リスクが有意に低いことが検証された（1.3項 参照）。

以上から、末梢動脈疾患患者において、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回投与は、チクロピジン 200 mg 1 日 1 回投与と同程度の血管性イベントのリスク低減効果が期待でき、チクロピジン 200 mg 1 日 1 回投与に優る安全性を有すると考えられた。また、クロピドグレル 75 mg 1 日 1 回の長期投与は末梢動脈疾患患者に対しても長期的な血管性イベントのリスク低減効果を期待できると考えられた。臨床薬理試験では、末梢動脈疾患を含むアテローム血栓症患者においてクロピドグレル 75 mg/日投与による血小板凝集抑制作用が確認されていることも踏まえると、「末梢動脈疾患における血栓・血栓形成の抑制」の効能追加に係る用法・用量は、「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。」と設定することは妥当であると考えた。

添付文書（案）の「使用上の注意」設定根拠

2012年8月改訂（第11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）が適用される虚血性心疾患の場合
PCIが適用予定の虚血性心疾患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]

変更なし。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

空腹時の投与は避けることが望ましい（国内第Ⅰ相試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。

- 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
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。〔「1. 慎重投与」の項参照〕
- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
 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。
 3. PCI施行前にクロピドグレル 75mg を少なくとも4日間投与されている場合、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）は必須ではない。

〔設定根拠〕

「空腹時の投与は避けることが望ましい。」は、本剤の初回承認の際に健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験結果に基づいて記載した注意である。本注意はこれまで「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」に対する注意として記載していたが、本申請に際して、適応症に関係なく本剤使用患者全体に注意喚起すべき内容であると考え、本項の最上部に移動した。また、本注意が国内第Ⅰ相試験に基づくものであることを明確にするために、「国内臨床試験」を「国内第Ⅰ相試験」に変更した。

本項におけるその他の注意については変更なし。

【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) 出血傾向及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]

変更なし。

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。〔「**4. 副作用**」の項参照〕
- (2)虚血性心疾患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。〔「**1. 慎重投与**」、**「3. 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¹⁾、併用する場合は十分注意すること。
- (6)出血の危険性及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。〔**「4. 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]

変更なし。

3. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2B6 により活性代謝物に代謝される。

[設定根拠]

変更なし。

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。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。

[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

国内臨床試験 2,268 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 29.1%（660 例）で、主な症状は、皮下出血 2.0%（46 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 5.1%（115 例）、 γ -GTP 上昇 4.6%（104 例）、AST(GOT)上昇 4.1%（93 例）等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 1.9%（44 例）、白血球減少 1.7%（39 例）等の血液障害であった。（効能追加承認時）

○基礎治療としてアスピリンを使用した場合

国内臨床試験 1,243 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 35.6%（443 例）で、主な症状は、皮下出血 5.7%（71 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 7.9%（98 例）、AST(GOT)上昇 5.6%（69 例）、 γ -GTP 上昇 5.1%（64 例）等の肝機能障害、好中球減少 0.9%（11 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の副作用発生状況に関して、本申請のために実施した国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）で認められた副作用と虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の効能申請時の副作用を合算した結果に基づき改訂した。

(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、硬膜下血腫（いずれも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。

【吐血（頻度不明^{注1)}）、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】

吐血、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^{注1)}）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) 胃・十二指腸潰瘍（頻度不明^{注1)}）

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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するなど、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸

ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、AST(GOT)上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明^{注1)}）、肝炎（頻度不明^{注1)}）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。

4) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明^{注1)}）

TTP 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。

5) 間質性肺炎（0.1%未満）

間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、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。

6) 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明^{注1)}）

血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症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。

7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑（頻度不明^{注1)}）

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑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。

8) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）

筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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]

本申請のために実施した国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）で認められた副作用と虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制及び経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心

疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞の効能申請時における副作用を合算した結果に基づき改訂した。

(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 ^{注2)}
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、 <u>処置後出血</u> 、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	月経過多、口腔内出血、術中出血、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	<u>胆嚢炎</u> 、胆石症、黄疸	
消化器	消化器不快感、 <u>胃腸炎</u> 、 <u>口内炎</u> 、 <u>腹痛</u> 、 <u>嘔気</u> 、 <u>下痢</u> 、 <u>食欲不振</u> 、 <u>便秘</u> 、 <u>食道炎</u> 、 <u>嘔吐</u>	<u>腹部膨満</u> 、 <u>消化不良</u> 、 <u>口渇</u> 、 <u>耳下腺痛</u> 、 <u>歯肉（齦）炎</u> 、 <u>歯肉腫脹</u> 、 <u>唾液分泌過多</u> 、 <u>粘膜出血</u> 、 <u>腸管虚血</u>	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、 <u>CK(CPK)上昇</u> 、 <u>総コレステロール上昇</u> 、 <u>総蛋白低下</u> 、 <u>K 上昇</u> 、 <u>アルブミン低下</u>	血糖上昇、 <u>K 下降</u> 、 <u>血中尿酸上昇</u> 、 <u>アミラーゼ上昇</u> 、 <u>Cl 下降</u> 、 <u>Na 上昇</u> 、 <u>Na 下降</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、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣

	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 ^{注2)}
皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮疹、扁平苔癬
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、 <u>高血圧</u> 、めまい	<u>しびれ</u> 、 <u>筋骨格硬直</u> （ <u>肩こり</u> 、 <u>手指硬直</u> ）、 <u>意識障害</u> 、 <u>不眠症</u> 、 <u>意識喪失</u> 、 <u>音声変調</u> 、 <u>低血圧</u> 、 <u>てんかん</u> 、 <u>眠気</u> 、 <u>皮膚感覚過敏</u> 、 <u>流涙</u> 、 <u>気分変動</u>	
循環器	浮腫、 <u>頻脈</u> 、 <u>不整脈</u>	<u>動悸</u> 、 <u>心電図異常</u> 、 <u>胸痛</u> 、 <u>脈拍数低下</u> 、 <u>徐脈</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、 <u>尿糖陽性</u> 、 <u>腎機能障害</u>	急性腎不全、尿閉、頻尿、尿路感染	糸球体症
呼吸器		<u>咳</u> 、 <u>気管支肺炎</u> 、 <u>胸水</u> 、 <u>痰</u>	
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。

[設定根拠]

本申請のために実施した国内第Ⅲ相臨床試験（SFY10810）で認められた副作用と虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制及び経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞の効能申請時における副作用を合算した結果に基づき改訂した。

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及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置をとること。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。

10. その他の注意

(1) 海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の 5 μ M ADP 惹起血小板凝集に対する抑制率（血小板凝集抑制率：％）は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer (UM) 群、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、40 $\pm$ 21、39 $\pm$ 28、37 $\pm$ 21、24 $\pm$ 26 であり、その後 4 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率（％）は、それぞれ 56 $\pm$ 13、58 $\pm$ 19、60 $\pm$ 18、37 $\pm$ 23 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。

〔【薬物動態】の項参照〕

(2) 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験²⁾及び複数の観察研究^{3~6)}において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

[設定根拠]

変更なし。

サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 3

1 JAN

本薬の一般的名称（JAN）については、平成 6 年 2 月 10 日の医薬品名称調査会において審議され、平成 6 年 10 月 3 日付薬研第 5 号により通知された。

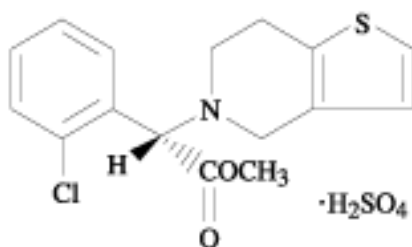
JAN: (日本名) クロピドグレル硫酸塩

(英名) clopidogrel sulfate

化学名: (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

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

構造式 :



2 INN

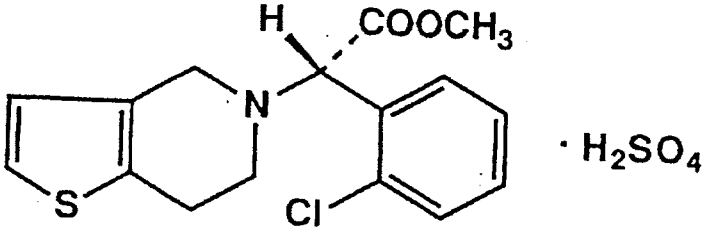
clopidogrel

(r-INN List 27 WHO Drug Information, Vol.1, No.4, p243, 1987)

1.9(1) 医薬品名称調査会審議経過記録

医薬品一般的名称命名申請書

[6 - 1 - 13]

	英 名	日 本 名
一般的名称案	第一案 clopidogrel hydrogen sulfate	硫酸クロピドグレル
	第二案	
	第三案	
化 学 名 又 は 本 質 記 載	[英 名] (+)-(S)-methyl-2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetate hydrogen sulfate [日本名] (+)-(S)-メチル-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)アセート硫酸塩	
化 学 構 造 式 又 は アミノ酸配列等		
分子式及び分子量	分子式: $C_{18}H_{18}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$ 分子量: 419.90	
I N N 及 び 掲 載 誌	clopidogrel (Rec. INN) Supplement to WHO Drug Information 1987, vol.1, No4 List 27 p.243 申請物質全体のINN	clopidogrel (Prop. INN) Supplement to WHO Drug Information 1987, vol.1, No2 List 57 p.96 申請物質全体のINN
薬 理 作 用	血小板凝集抑制作用、抗血栓作用	
備 考	CAS-No. 113665-84-2 申請物質全体に対するもの	

上記品目の一般的名称の命名について、参考資料を添えて申請致します。

平成 6 年 1 月 17 日

東京都中央区日本橋三丁目14番10号
第一製薬株式会社

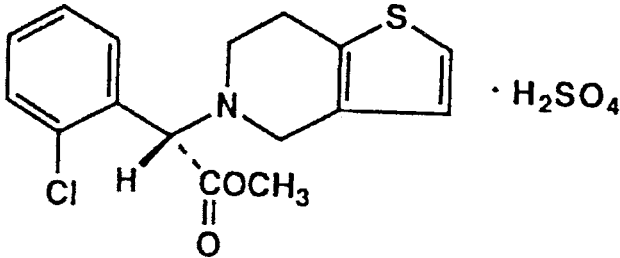
連絡先 部 電話 内線

厚生省薬務局長 殿

審議經過記錄用紙

[6 - 1 - 13]

審議結果要点	1. 一般的名称については申請通りとする。 但し、英名は clopidogrel sulfateとする。 2. 化学名は事務局案に従って整備すること。 3. 化学構造式の記載は事務局案に従って整備すること。 4. 分子式、分子量は、確認し必要があれば整備すること。
--------	--

一般的名称案	英 名	日 本 名
	clopidogrel sulfate	硫酸クロピドグレル
化 学 名 又 は 本 質 記 載	[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	
化 学 構 造 式 又 は アミノ酸配列等		
分子式：分子量	分子式：C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₂ S · H ₂ SO ₄	分子量：419.90

INN及び掲載誌	clopidogrel(Rec. INN) Supplement to WHO Drug Information 1987, vol.1, No4 List 27 p.243 申請物質全体のINN	clopidogrel(Prop. INN) Supplement to WHO Drug Information 1987, vol.1, No2 List 57 p.96 申請物質全体のINN
CAS-No.	113665-84-2	申請物質全体に対するもの
薬理及び分類番号	血小板凝集抑制作用、抗血栓作用 (333)	
予定販売名	未 定	未 定
申請会社名	DAIICHI PHARMACEUTICAL Co., LTD	第一製薬株式会社
担当者及び連絡先	部 内線	
備考	SR25990C	

1.9(2) 医薬品の一般的名称について（通知）
薬研第5号 平成6年10月3日



薬 研 第 5 号
平成6年10月3日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省薬務局研究開発振興課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1及び別表2のとおり定めたので、御了知のうえ、別表3の「既に通知された一般的名称・化学名等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。なお、別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、また、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質についてまとめたものである。

別表 1

登録番号

JAN (日本名)

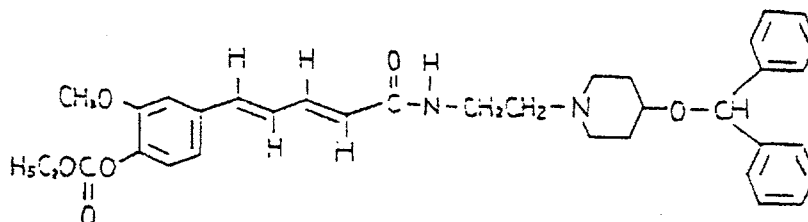
JAN (英名)

構造式

4-8-2

リナゾラスト

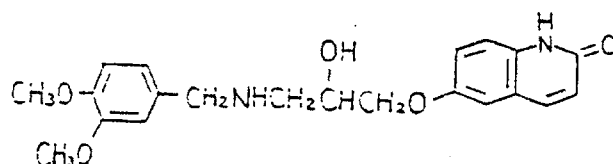
linazolast



5-4-10

トプロリノン

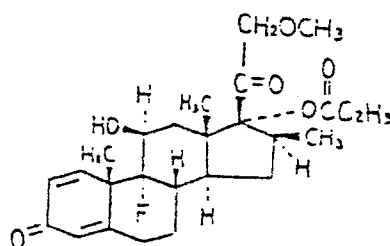
toprorinone



5-6-2

アメロメタゾン

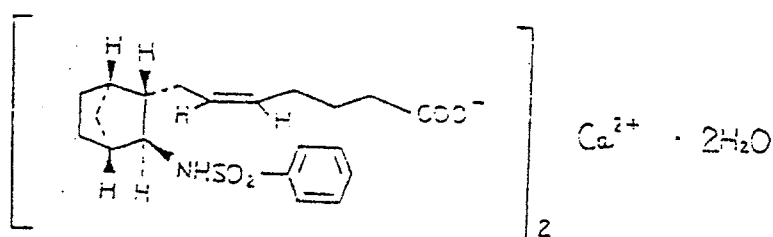
amelometasone



5-8-1

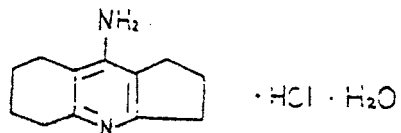
マシノプロストカルシウム 水和物

macinoprost calcium hydrate

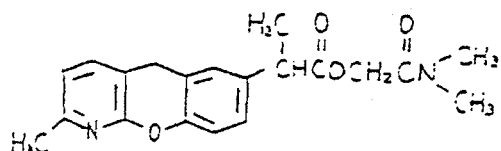


JAN (英 名)

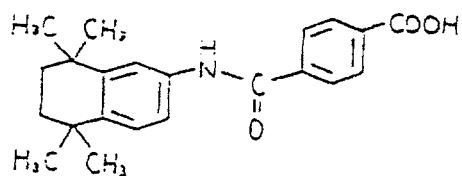
takinocrine hydrochloride hydrate



nepranoprofen arbamei



tamibarotene



anti-human T-lymphocyte immunoglobulin, rabbit

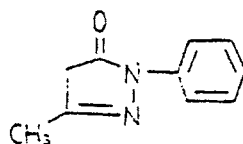
登録番号
JAN (日本名)
JAN (英名)

構造式

6-3-1

メフェラベン

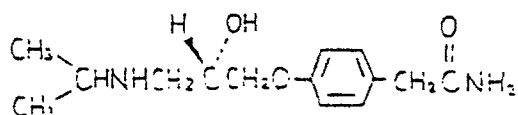
meferaven



6-3-3

エスアテノロール

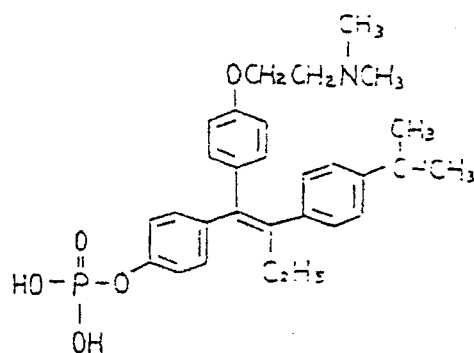
esatenolol



6-3-5

リン酸イプロキシフェン

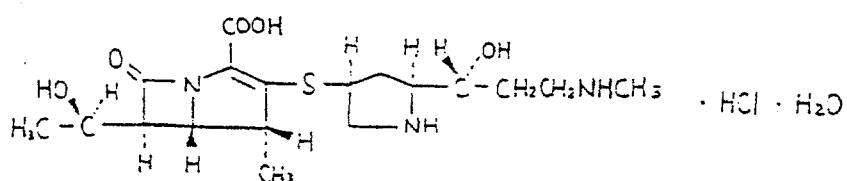
iproxifene phosphate



6-4-1

塩酸レナベネム 水和物

lenapenem hydrochloride hydrate



別表 2

登 録 番 号

JAN (日本名)

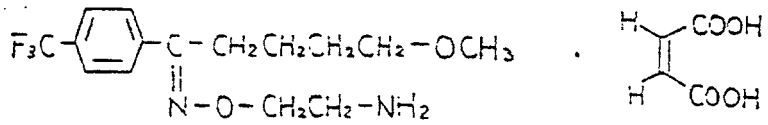
JAN (英 名)

構造式

5-9-2*

マレイン酸フルボキサミン

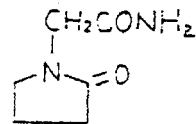
fluvoxamine maleate



5-9-5

ピラセタム

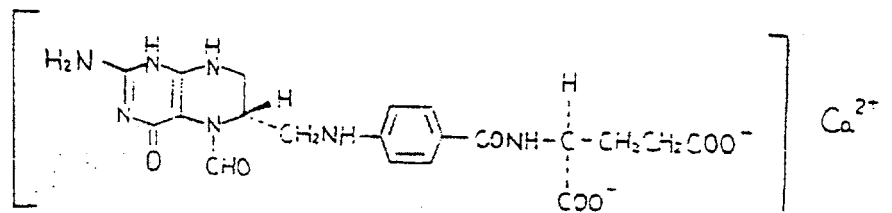
piracetam



5-9-6

レボホリナートカルシウム

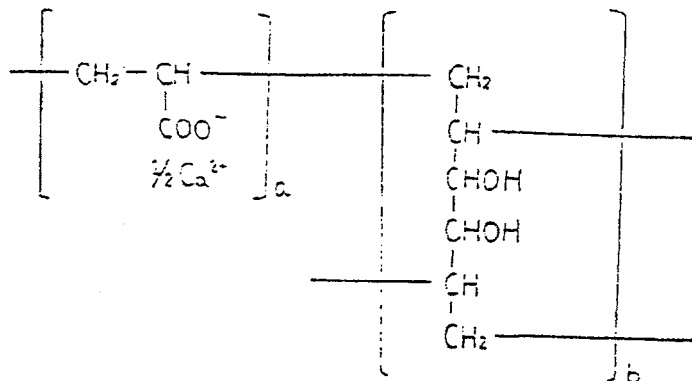
levofolinate calcium



5-9-8*

ポリカルボフィルカルシウム

polycarbophil calcium



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

登 録 番 号

JAN (日本名)

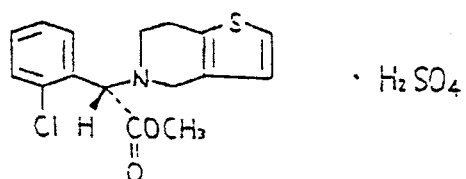
JAN (英 名)

構造式

6-1-13*

硫酸クロピドグレル

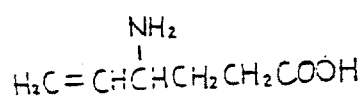
clopidogrel sulfate



6-3-2

ビガバトリン

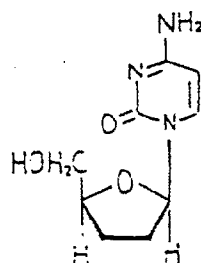
vigabatrin



6-3-6

ザルシタビン

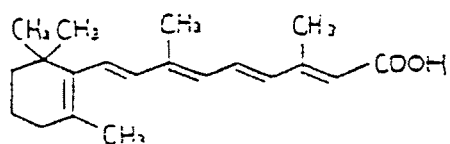
zalcitabine



6-3-7

トレチノイン

tretinoin



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

登録番号

JAN (日本名)

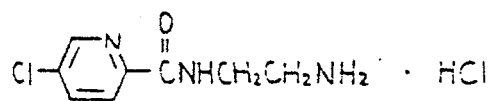
JAN (英名)

構造式

6-3-8*

塩酸ラザベミド

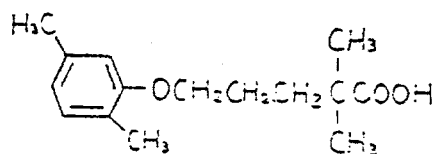
lazabemide hydrochloride



6-3-9

ゲムフィブロジル

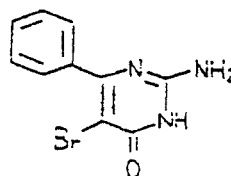
gemfibrozil



6-3-10

プロピリミン

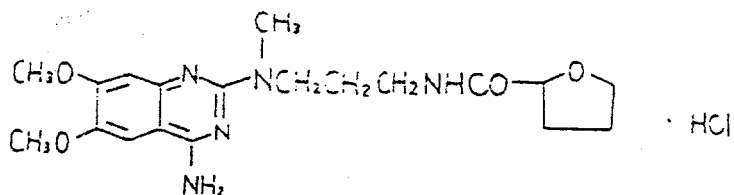
bropirimine



6-3-11*

塩酸アルフゾシン

alfuzosin hydrochloride



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

登録番号

JAN (日本名)

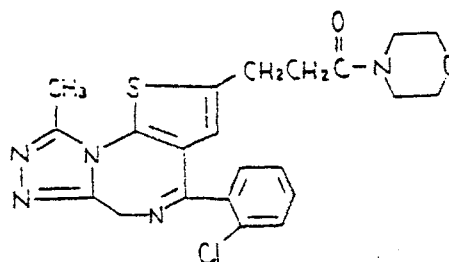
JAN (英名)

構造式

6-5-1

アパファント

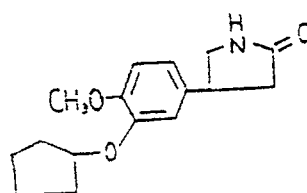
apafant



6-5-2

ロリプラム

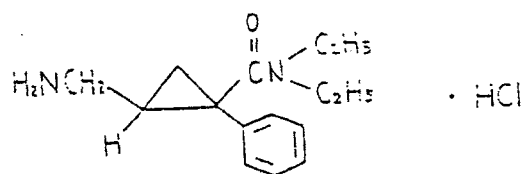
rolipram



6-6-3*

塩酸ミルナシبران

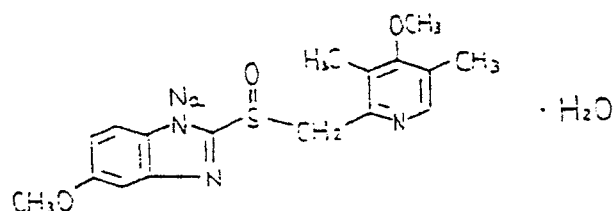
milnacipran hydrochloride



6-6-5*

オメプラゾールナトリウム

omeprazole sodium



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

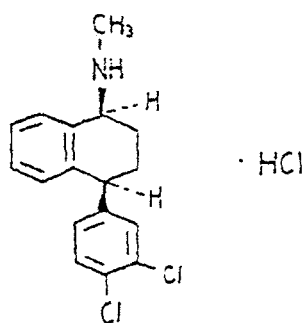
登 録 番 号
J A N (日本名)
J A N (英 名)

構造式

6-6-6*

塩酸セルトラリン

sertraline hydrochloride



*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

別表3

変更前	変更後
平成3年2月13日薬新薬第14号	
2-11 ロムグリゾン romglizone	トログリタゾン troglitazone
平成3年8月12日薬新薬第202号	
3-18 サイグレル saigrel	サチグレル satigrel
平成3年11月18日薬新薬第218号	
3-8-12 マレイン酸モナセジン monasedin maleate	マレイン酸モナテピル monatepil maleate
平成4年2月25日薬新薬第11号	
3-8-2 塩酸トメフロキサシン tomefloxacin hydrochloride	塩酸グレバフロキサシン grepafloxacin hydrochloride
平成5年7月28日薬新薬第83号	
4-7-4 塩酸ミラホルシン milaforsin hydrochloride	塩酸コルホルシン ダプロバート coliforsin dapropate hydrochloride

1.9 (3) WHO Drug Information Vol. 1, No. 4
(1987)

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 27²

Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

acidum piridronicum piridronic acid	[2-(2-pyridyl)ethylidene]diphosphonic acid $C_7H_{11}NO_6P_2$
acitretinum acitretin	(<i>all-E</i>)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoic acid $C_{21}H_{26}O_3$
adibendanum adibendan	5,7-dihydro-7,7-dimethyl-2-(4-pyridyl)pyrrolo[2,3- <i>f</i>]benzimidazol-6(3 <i>H</i>)-one $C_{16}H_{14}N_4O$
albendazolum oxidum albendazole oxide	methyl 5-(propylsulfinyl)-2-benzimidazolecarbamate $C_{12}H_{15}N_3O_3S$
aloxistatinum aloxistatin	ethyl (+)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-epoxy- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-(isopentylcarbamoyl)-3-methylbutyl]succinamate $C_{17}H_{30}N_2O_5$
amproxicamum amproxicam	(±)-4-(1-hydroxyethoxy)-2-methyl- <i>N</i> -2-pyridyl-2 <i>H</i> -1,2-benzothiazine-3-carboxamide ethyl carbonate (ester), 1,1-dioxide $C_{20}H_{21}N_3O_7S$

¹ Off. Rec. Wld Hlth Org., 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 1973, 10 (Resolution EB43.R9).

² Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Cumulative List No. 6, 1982*.

anaritidum anaritide	L-arginyl-L-seryl-L-seryl-L-cysteinyl-L-phenylalanylglycylglycyl-L-arginyl-L-metionyl-L-aspartyl-L-arginyl-L-isoleucylglycyl-L-alanyl-L-glutamyl-L-serylglycyl-L-leucylglycyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-seryl-L-phenylalanyl-L-arginyl-L-tyrosine cyclic (4→20)-disulfide $C_{112}H_{175}N_{39}O_{35}S_3$
arbekacinum arbekacin	O-3-amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1→4)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl-(1→6)]-N'-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutyryl] 2-deoxy-L-streptamine $C_{22}H_{44}N_6O_{10}$
arnololum arnolol	(±)-3-amino-1-[p-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-methyl-2-butanol $C_{14}H_{23}NO_3$
artemisininum artemisinin	(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-f]-1,2-benzodioxepin-10(3H)-one $C_{15}H_{22}O_5$
azumolenum azumolene	1-[[[5-(p-bromophenyl)-2-oxazolyl]methylene]amino]hydantoin $C_{13}H_9BrN_4O_3$
baquiloprimum baquiloprim	5-[(2,4-diamino-5-pyrimidinyl)methyl]-8-(dimethylamino)-7-methylquinoline $C_{17}H_{20}N_6$
bazinaprinum bazinaprine	3-[(2-morpholinoethyl)amino]-6-phenyl-4-pyridazinecarbonitrile $C_{17}H_{19}N_5O$
bemarinonum bemarinone	5,6-dimethoxy-4-methyl-2(1H)-quinazolinone $C_{11}H_{12}N_2O_3$
benexatum benexate	benzyl salicylate, trans-4-(guanidinomethyl)cyclohexanecarboxylate $C_{23}H_{27}N_3O_4$
beperidii iodidum beperidium iodide	cis-1-ethyl-4-hydroxy-1-methylpiperidinium iodide (±)- α -(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-1,2-benzisoxazole-3-acetate, mixture with trans-1-ethyl-4-hydroxy-1-methylpiperidinium iodide (±)- α -(hexahydro-1H-azepin-1-yl)-1,2-benzisoxazole-3-acetate (1:1) $C_{23}H_{34}IN_3O_3$
bermoprofenum bermoprofen	(±)-10,11-dihydro- α ,8-dimethyl-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-acetic acid $C_{18}H_{16}O_4$
bifemelanum bifemelane	N-methyl-4-[(α -phenyl-o-tolyl)oxy]butylamine $C_{18}H_{23}NO$
bifeprofenum bifeprofen	(±)-2'-chloro- α -methyl-4-biphenylacetic acid, ester with 1-glycoloyl-4-methylpiperazine $C_{22}H_{25}ClN_2O_3$
bisfentidinum bisfentidine	N-isopropyl-N'-[p-(2-methylimidazol-4-yl)phenyl]formamidine $C_{14}H_{18}N_4$
brefonalolum brefonalol	(±)-6-[2-[(1,1-dimethyl-3-phenylpropyl)amino]-1-hydroxyethyl]-3,4-dihydro-carbostyrl $C_{22}H_{28}N_2O_2$

budotitanum budotitane	diethoxybis(1-phenyl-1,3-butanedionato)titanium $C_{24}H_{26}O_6Ti$
cefempidonum cefempidone	1-[[[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-5-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]pyridinium hydroxide, inner salt, 7 ² -(<i>E</i>)-[O-(2-oxo-3-pyrrolidinyl)oxime] $C_{22}H_{21}N_7O_6S_2$
cefepimum cefepime	1-[[[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-1-methylpyrrolidinium hydroxide, inner salt, 7 ² -(<i>Z</i>)-(O-methyloxime) $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$
cefmepidii chloridum cefmepidium chloride	4-[[[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]thio]-1-methylpyridinium chloride 7 ² -(<i>Z</i>)-[O-(1-carboxy-1-methylethyl)oxime] S-oxide $C_{23}H_{25}ClN_6O_5S_3$
cefpodoximum cefpodoxime	(+)-(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-(methoxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7 ² -(<i>Z</i>)-(O-methyloxime) $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$
clazurilum clazuril	(±)-[2-chloro-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-as-triazin-2(3 <i>H</i>)-yl)phenyl]- (<i>p</i> -chlorophenyl)acetonitrile $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_2$
clopidogrelum clopidogrel	methyl (+)-(S)-α-(<i>o</i> -chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2- <i>c</i>]pyridine-5(4 <i>H</i>)- acetate $C_{16}H_{16}ClNO_2S$
daltrobanum daltroban	[<i>p</i> -[2-(<i>p</i> -chlorobenzenesulfonamido)ethyl]phenyl]acetic acid $C_{15}H_{16}ClNO_4S$
datelliptii chloridum datelliptium chloride	2-[2-(diethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,11-dimethyl-6 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]- carbazolium chloride $C_{23}H_{28}ClN_3O$
dembrexinum dembrexine	<i>trans</i> -4-[(3,5-dibromosalicyl)amino]cyclohexanol $C_{13}H_{17}Br_2NO_2$
detirelixum detirelix	<i>N</i> -acetyl-3-(2-naphthyl)- <i>D</i> -alanyl- <i>p</i> -chloro- <i>D</i> -phenylalanyl- <i>D</i> -tryptophyl- L-seryl-L-tyrosyl- <i>N</i> ⁶ -(<i>N,N'</i> -diethylamidino)- <i>D</i> -lysyl-L-leucyl-L-arginyl-L- prolyl- <i>D</i> -alaninamide $C_{78}H_{105}ClN_{18}O_{13}$
dexamethasoni acefuras dexamethasone acefurate	9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 21- acetate 17-(2-fluorate) $C_{29}H_{33}FO_8$
diclazurilum diclazuril	(±)-(p-chlorophenyl)[2,6-dichloro-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-as-triazin-2(3 <i>H</i>)- yl)phenyl]acetonitrile $C_{17}H_9Cl_3N_4O_2$
difloxacinum difloxacin	6-fluoro-1-(<i>p</i> -fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3- quinolinecarboxylic acid $C_{21}H_{19}F_2N_3O_3$
disuprazolum disuprazole	2-[[[4-(ethylthio)-3-methyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]benzimidazole $C_{16}H_{17}N_3OS_2$
ditiocarbium natricum ditiocarb sodium	sodium diethyldithiocarbamate $C_5H_{10}NNaS_2$

dobupridum dobupride	4-amino-2-butoxy-5-chloro- <i>N</i> -[1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-4-piperidyl]benzamide $C_{20}H_{30}ClN_3O_4$
donetidinum donetidine	5-[(1,2-dihydro-2-oxo-4-pyridyl)methyl]-2-[[2-[[5-[(dimethylamino)methyl]furfuryl]thio]ethyl]amino]-4(1 <i>H</i>)-pyrimidinone $C_{20}H_{25}N_5O_3S$
dramedilolum dramedilol	acetone ($\pm$)-[6-[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3-pyridazinyl]hydrazone $C_{20}H_{29}N_5O_4$
droxidopa droxidopa	(-)- <i>threo</i> -3-(3,4-dihydroxyphenyl)- <i>L</i> -serine $C_9H_{11}NO_5$
dulozafonum dulozafone	2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]-4'-chloro-2'-(<i>o</i> -chlorobenzoyl)- <i>N</i> -methylacetanilide $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$
ebiratidum ebiratide	<i>L</i> -methionyl- <i>L</i> -glutamyl- <i>L</i> -histidyl- <i>L</i> -phenylalanyl- <i>D</i> -lysyl- <i>N</i> -(8-amino-octyl)- <i>L</i> -phenylalaninamide <i>S,S</i> -dioxide $C_{46}H_{73}N_{11}O_{10}S$
ebrotidinum ebrotidine	<i>p</i> -bromo- <i>N</i> -[[[2-[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]-thio]ethyl]amino]methylene]benzenesulfonamide $C_{14}H_{17}BrN_6O_2S_3$
ecastololum ecastolol	($\pm$)-4'-[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3'-(5-isoxazolyl)butyranilide $C_{26}H_{33}N_3O_6$
edifololum edifolone	10-(2-aminoethyl)estr-5-ene-3,17-dione, cyclic bis(ethylene acetal) $C_{24}H_{37}NO_4$
eltoprazinum eltoprazine	1-(1,4-benzodioxan-5-yl)piperazine $C_{12}H_{16}N_2O_2$
elziverinum elziverine	6,7-dimethoxy-4-[[4-(<i>o</i> -methoxyphenyl)-1-piperazinyl]methyl]-1-veratrylisoquinoline $C_{32}H_{37}N_3O_5$
enrofloxacinum enrofloxacin	1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline-carboxylic acid $C_{19}H_{22}FN_3O_3$
eperisonum eperisone	4'-ethyl-2-methyl-3-piperidinopropiophenone $C_{17}H_{25}NO$
epinastinum epinastine	3-amino-9,13b-dihydro-1 <i>H</i> -dibenz[<i>c,f</i>]imidazo[1,5- <i>a</i>]azepine $C_{16}H_{15}N_3$
epsiprantelum epsiprantel	($\pm$)-2-(cyclohexylcarbonyl)-2,3,6,7,8,12b-hexahydropyrazino[2,1- <i>a</i>][2]benzazepin-4(1 <i>H</i>)-one $C_{20}H_{26}N_2O_2$
eptaloprostum eptaloprost	4-[2-[(2 <i>E</i> ,3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-hexahydro-5-hydroxy-4-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-hydroxy-4-methyl-1,6-nonadiynyl]-2(1 <i>H</i>)-pentalenyldiene]ethoxy]butyric acid $C_{24}H_{34}O_5$

erdosteinum erdosteine	(±)-[[[(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)carbamoyl]methyl]thio]acetic acid $C_8H_{11}NO_4S_2$
erythromycini stinopras erythromycin stinoprate	erythromycin 2'-propionate, compound with <i>N</i> -acetyl-L-cysteine (1:1) $C_{40}H_{71}NO_{14} \cdot C_5H_9NO_3S$ or $C_{45}H_{80}N_2O_{17}S$
esflurbiprofenum esflurbiprofen	(<i>S</i>)-2-fluoro- <i>a</i> -methyl-4-biphenylacetic acid $C_{15}H_{13}FO_2$
etanidazolum etanidazole	<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)-2-nitroimidazole-1-acetamide $C_7H_{10}N_4O_4$
etofenproxum etofenprox	<i>a</i> -[(<i>p</i> -ethoxy-β,β-dimethylphenethyl)oxy]- <i>m</i> -phenoxytoluene $C_{25}H_{28}O_3$
exametazimum exametazime	(±)-(3 <i>RS</i> , 3' <i>RS</i>)-3,3'-[(2,2-dimethyltrimethylene)diimino]di-2-butanone dioxime $C_{13}H_{28}N_4O_2$
fazarabinum fazarabine	4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-s-triazin-2(1 <i>H</i>)-one $C_8H_{12}N_4O_5$
floxacinum floxacin	6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3$
flosequinanum flosequinan	7-fluoro-1-methyl-3-(methylsulfinyl)-4(1 <i>H</i>)-quinolone $C_{11}H_{10}FNO_2S$
fosinoprilum fosinopril	(4 <i>S</i>)-4-cyclohexyl-1-[[[(<i>RS</i>)-1-hydroxy-2-methylpropoxy](4-phenylbutyl)-phosphinyl]acetyl]-L-proline propionate (ester) $C_{30}H_{46}NO_7P$
fotemustinum fotemustine	(±)-diethyl [1-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]ethyl]phosphonate $C_9H_{19}ClN_3O_5P$
ganciclovirum ganciclovir	9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine $C_9H_{13}N_5O_4$
goserelinum goserelin	1-(5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide $C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$
guaisteinum guaisteine	thioacetic acid, <i>S</i> -ester with (±)-3-(mercaptoacetyl)-2-[(<i>o</i> -methoxyphenoxy)methyl]thiazolidine $C_{15}H_{19}NO_4S_2$
ibacitabinum ibacitabine	2'-deoxy-5-iodocytidine $C_9H_{12}IN_3O_4$
ilmofosinum ilmofosine	choline hydroxide, (±)-3-(hexadecylthio)-2-(methoxymethyl)propyl hydrogen phosphate, inner salt $C_{26}H_{56}NO_5PS$

indolidanum indolidan	3,3-dimethyl-5-(1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-2-indolinone $C_{14}H_{15}N_3O_2$
iobenguanum (^{131}I) iobenguane (^{131}I)	(<i>m</i> -iodo- ^{131}I -benzyl)guanidine $C_8H_{10}^{131}IN_3$
iprotiazemum iprotiazem	(+)-(R)-2-isopropyl-4-methyl-2-[<i>o</i> -[4-[4-(3,4,5-trimethoxyphenethyl)-1-piperazinyl]butoxy]phenyl]-2 <i>H</i> -1,4-benzothiazin-3(4 <i>H</i>)-one $C_{37}H_{49}N_3O_5S$
itazigrelum itazigrel	4,5-bis(<i>p</i> -methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)thiazole $C_{18}H_{14}F_3NO_2S$
lacidipinum lacidipine	4-[<i>o</i> -[(<i>E</i>)-2-carboxyvinyl]phenyl]-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridine-dicarboxylic acid, 4- <i>tert</i> -butyl diethyl ester $C_{26}H_{33}NO_6$
levofenfluraminum levofenfluramine	(-)-(R)- <i>N</i> -ethyl- α -methyl- <i>m</i> -(trifluoromethyl)phenethylamine $C_{12}H_{16}F_3N$
levoprotilinum levoprotiline	(-)-(R)- α -[(methylamino)methyl]-9,10-ethanoanthracene-9(10 <i>H</i>)-ethanol $C_{20}H_{23}NO$
limaprostum limaprost	(<i>E</i>)-7-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-2-[(<i>E</i>)-(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-hydroxy-5-methyl-1-nonenyl]-5-oxocyclopentyl]-2-heptenoic acid, compound with α -cyclodextrin $C_{22}H_{36}O_5$
liroldinum liroldine	2,2'-[(3,3'-difluoro-4,4'-biphenylene)dinitrilo]dipyrrolidine $C_{20}H_{20}F_2N_4$
lixazinonum lixazinone	<i>N</i> -cyclohexyl- <i>N</i> -methyl-4-[(1,2,3,5-tetrahydro-2-oxoimidazo[2,1- <i>b</i>]quinazolin-7-yl)oxy]butyramide $C_{21}H_{28}N_4O_3$
lodaxaprinum lodaxaprine	1-[6-(<i>o</i> -chlorophenyl)-3-pyridazinyl]-4-piperidinol $C_{15}H_{16}ClN_3O$
loperamidum oxidum loperamide oxide	<i>trans</i> -4-(<i>p</i> -chlorophenyl)-4-hydroxy- <i>N,N</i> -dimethyl- α,α -diphenyl-1-piperidinebutyramide 1-oxide $C_{29}H_{33}ClN_2O_3$
lorcinadolum lorcinadol	(<i>E</i>)-3-chloro-6-(4-cinnamyl-1-piperazinyl)pyridazine $C_{17}H_{19}ClN_4$
lorglumidum lorglumide	($\pm$)-4-(3,4-dichlorobenzamido)- <i>N,N</i> -dipentylglutaramic acid $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_4$
lovastatinum lovastatin	(<i>S</i>)-2-methylbutyric acid, 8-ester with (4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1,2,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahydro-8-hydroxy-2,6-dimethyl-1-naphthyl]ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2 <i>H</i> -pyran-2-one $C_{24}H_{36}O_5$
loxiglumidum loxiglumide	($\pm$)-4-(3,4-dichlorobenzamido)- <i>N</i> -(3-methoxypropyl)- <i>N</i> -pentylglutaramic acid $C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_5$
mafoprazinum mafoprazine	4'-[3-[4-(<i>o</i> -fluorophenyl)-1-piperazinyl]propoxy]- <i>m</i> -acetaniside $C_{22}H_{28}FN_3O_3$

methylprednisoloni suleptanas methylprednisolone suleptanate	7-[methyl(2-sulfoethyl)carbamoyl]heptanoic acid, C-21-ester with 11 β ,17,21-trihydroxy-6 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione, monosodium salt C ₃₃ H ₄₈ NNaO ₁₀ S
metrenperonum metrenperone	3-[2-[4-(<i>p</i> -fluorobenzoyl)piperidino]ethyl]-2,7-dimethyl-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]-pyrimidin-4-one C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ O ₂
mezacopridum mezacopride	($\pm$)-5-chloro-4-(methylamino)- <i>N</i> -3-quinuclidinyl- <i>o</i> -anisamide C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ O ₂
midaglizolum midaglizole	($\pm$)-2-[α -(2-imidazolin-2-ylmethyl)benzyl]pyridine C ₁₆ H ₁₇ N ₃
modafinilum modafinil	2-[(diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ S
molfarnatum molfarnate	3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrienyl 4,8,12-trimethyl-3,7,11-tridecatrienoate C ₃₁ H ₅₀ O ₂
mometasonum mometasone	9,21-dichloro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ O ₄
nanafrocinum nanafrocine	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3,4,5,10-tetrahydro-9-hydroxy-1-methyl-5,10-dioxo-1 <i>H</i> -naphtho-[2,3- <i>c</i>]pyran-3-acetic acid C ₁₈ H ₁₄ O ₆
nerbacadolum nerbacadol	1-[(5-methyl-4-isoxazolyl)carbonyl]piperidine C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂
niguldipinum niguldipine	($\pm$)-3-(4,4-diphenylpiperidino)propyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(<i>m</i> -nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate C ₃₆ H ₃₉ N ₃ O ₆
nilutamidum nilutamide	5,5-dimethyl-3-(<i>a,a,a</i> -trifluoro-4-nitro- <i>m</i> -tolyl)hydantoin C ₁₂ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₄
nonathymulinum nonathymulin	<i>N</i> ² -[<i>N</i> -[<i>N</i> -[<i>N</i> ² -[<i>N</i> -[<i>N</i> ² -[<i>N</i> -(5-oxo-L-prolyl)-L-alanyl]-L-lysyl]-L-seryl]-L-glutaminy]glycyl]glycyl]-L-seryl]-L-asparagine C ₃₃ H ₅₄ N ₁₂ O ₁₅
nuclomedonum nuclomedone	($\pm$)-6-(<i>p</i> -chlorobenzyl)-2,3-dihydro-5 <i>H</i> -thiazolo[3,2- <i>a</i>]pyrimidine-5,7(6 <i>H</i>)-dione C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S
orbutoprilum orbutopril	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[(<i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-carboxypentyl]alanyl]hexahydro-2-indoline-carboxylic acid, 1-ethyl ester C ₂₀ H ₃₄ N ₂ O ₅
ornoprostilum ornoprostil	methyl (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-hydroxy-2-[(<i>E</i>)-(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-hydroxy-5-methyl-1-noneny]- ϵ ,5-dioxocyclopentaneheptanoate C ₂₃ H ₃₈ O ₆

oxaliplatinum oxaliplatin	[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-cyclohexanediamine- <i>N,N'</i>][oxalato(2-)- <i>O,O'</i>]platinum $C_8H_{14}N_2O_4Pt$
pantenicatum pantenate	[<i>R</i> -(<i>R</i> *, <i>R</i> *)]-3-pyridylmethyl hydrogen succinate, tetraester with <i>N,N'</i> -[dithiobis(ethyleneiminocarbonylethylene)]bis[2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyramide] $C_{82}H_{78}N_8O_{20}S_2$
pazelliptinum pazelliptine	10-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-6-methyl-5 <i>H</i> -pyrido[3',4':4,5]pyrrolo[2,3- <i>g</i>]isoquinoline $C_{22}H_{27}N_5$
pelanserinum pelanserine	3-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-quinazolin-2-one $C_{21}H_{24}N_4O_2$
perindoprilatum perindoprilat	(2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-1-[(<i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-carboxybutyl]alanyl]hexahydro-2-indoline-carboxylic acid $C_{17}H_{28}N_2O_5$
pimondazolum pimondazole	(±)-α-[(2-nitroimidazol-1-yl)methyl]-1-piperidineethanol $C_{11}H_{16}N_4O_3$
pirtenidinum pirtenidine	1,4-dihydro-1-octyl-4-(octylimino)pyridine $C_{21}H_{38}N_2$
pravastatinum pravastatin	(+)-(β <i>R</i> ,δ <i>R</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1,2,6,7,8,8 <i>a</i> -hexahydro-β,δ,6,8-tetrahydroxy-2-methyl-1-naphthaleneheptanoic acid, 8-[(2 <i>S</i>)-2-methylbutyrate] $C_{25}H_{36}O_7$
prinomidum prinomide	α-cyano-1-methyl-β-oxopyrrole-2-propionanilide $C_{15}H_{13}N_3O_2$
quinaprilum quinapril	(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinecarboxylic acid, 1-ethyl ester $C_{25}H_{30}N_2O_5$
ramoplaninum ramoplanin	factor A ₂ of the antibiotic complex A/16686 produced by <i>Actinoplanes</i> sp. ATCC 33076 empirical molecular formula $C_{119}H_{154}ClN_{21}O_{40}$
ranolazinum ranolazine	(±)-4-[2-hydroxy-3-(<i>o</i> -methoxyphenoxy)propyl]-1-piperazineacetate-2',6'-xylidide $C_{24}H_{33}N_3O_4$
retelliptinum retelliptine	1-[[3-(diethylamino)propyl]amino]-9-methoxy-5,11-dimethyl-6 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]-carbazole $C_{25}H_{32}N_4O$
rilmenidinum rilmenidine	2-[(dicyclopropylmethyl)amino]-2-oxazoline $C_{10}H_{16}N_2O$
rilopiroxum rilopirox	6-[[<i>p</i> -(<i>p</i> -chlorophenoxy)phenoxy]methyl]-1-hydroxy-4-methyl-2(1 <i>H</i>)-pyridone $C_{19}H_{16}ClNO_4$
rimoproginum rimoprogin	5-[(3-iodo-2-propynyl)oxy]-2-(methylthio)pyrimidine $C_8H_7IN_2OS$
risperidonum risperidone	3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one $C_{23}H_{27}FN_4O_2$

ritiometanum ritiometan	(methylidynetrithio)triacetic acid $C_7H_{10}O_5S_3$
rocastinum rocastine	(±)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-3,4-dihydro-4-methylpyrido[3,2-f]-1,4-ox- azepine-5(2H)-thione $C_{13}H_{19}N_3OS$
ronactololum ronactolol	(±)-4'-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]- <i>p</i> -anisanilide $C_{20}H_{26}N_2O_4$
rufloxacinum rufloxacin	9-fluoro-2,3-dihydro-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7 <i>H</i> -pyrido[1,2,3- <i>de</i>]-1,4- benzothiazine-6-carboxylic acid $C_{17}H_{18}FN_3O_3S$
sabeluzolum sabeluzole	(±)-4-(2-benzothiazolylmethylamino)- <i>a</i> -[(<i>p</i> -fluorophenoxy)methyl]-1- piperidineethanol $C_{22}H_{26}FN_3O_2S$
saterinonum saterinone	(±)-1,2-dihydro-5-[<i>p</i> -[2-hydroxy-3-[4-(<i>o</i> -methoxyphenyl)-1-piperazinyl]- propoxy]phenyl]-6-methyl-2-oxonicotinonitrile $C_{27}H_{30}N_4O_4$
savoxepinum savoxepin	3-(cyclopentylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5- <i>d</i>]- azepine-7-carbonitrile $C_{25}H_{26}N_2O$
sedecamycinum sedecamycin	(-)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>E</i> ,11 <i>E</i> ,13 <i>S</i> ,15 <i>R</i> ,19 <i>R</i>)-7,13-dihydroxy-1,4,10,19- tetramethyl-17,18-dioxo-16-oxabicyclo[13.2.2]nonadeca-3,5,9,11-tetraen-2- yl]pyruvamide 13-acetate $C_{27}H_{35}NO_8$
seganserinum seganserin	3-[2-[4-[bis(<i>p</i> -fluorophenyl)methylene]piperidino]ethyl]-2-methyl-4 <i>H</i> - pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-4-one $C_{29}H_{27}F_2N_3O$
seglitidum seglitide	cyclo(<i>N</i> -methyl-L-alanyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-phenyl- alanyl) $C_{44}H_{58}N_8O_7$
sequifenadinum sequifenadine	<i>a,a</i> -di- <i>o</i> -tolyl-3-quinuclidinemethanol $C_{22}H_{27}NO$
sermorelinum sermorelin	growth hormone-releasing factor (human)-(1-29)-peptide amide $C_{149}H_{246}N_{44}O_{42}S$
sertaconazolum sertaconazole	(±)-1-[2,4-dichloro-β-[(7-chlorobenzo[<i>b</i>]thien-3-yl)methoxy]phenethyl]- imidazole $C_{20}H_{15}Cl_3N_2OS$
setiptilinum setiptiline	2,3,4,9-tetrahydro-2-methyl-1 <i>H</i> -dibenzo[3,4:6,7]cyclohepta[1,2- <i>c</i>]pyridine $C_{19}H_{19}N$
sevitropii mesilas sevitropium mesilate	(±)-3 <i>a</i> -[(6,11-dihydrodibenzo[<i>b,e</i>]thiepin-11-yl)oxy]-6β,7β-epoxy-8-methyl- 1 <i>aH</i> ,5 <i>aH</i> -tropanium methanesulfonate $C_{24}H_{29}NO_5S_2$
siagosidum siagosome	<i>N</i> -[(1 <i>l</i>)- <i>N</i> -acetylneuraminosylgangliotetrasyl]ceramide, intramolecular ester $C_{73}H_{129}N_3O_{30}$

sibutraminum sibutramine	(±)-1-(<i>p</i> -chlorophenyl)- <i>α</i> -isobutyl- <i>N,N</i> -dimethylcyclobutanemethylamine C ₁₇ H ₂₆ ClN
sizofiranum sizofiran	Schizophyllan or Poly[3→(O-β-D-glucopyranosyl)-(1→3)-O-[β-D-glucopyranosyl-(1→6)]-O-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-O-β-D-glucopyranosyl]→1] (C ₂₄ H ₄₀ O ₂₀) _n
somatorelinum somatorelin	growth hormone-releasing factor (human) C ₂₁₅ H ₃₅₈ N ₇₂ O ₆₆ S
somatropinum somatropin	growth hormone (human) or somatotropin (human) C ₉₉₀ H ₁₅₂₈ N ₂₅₂ O ₃₀₀ S ₇
spiraprilum spirapril	(8 <i>S</i>)-7-[(<i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-carboxy-3-phenylpropyl]alanyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4,4]nonane-8-carboxylic acid, 1-ethyl ester C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₅ S ₂
talipexolum talipexole	6-allyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4 <i>H</i> -thiazolo[4,5- <i>d</i>]azepine C ₁₀ H ₁₃ N ₃ S
tamerdonum tameridone	7-[2-(4-indol-3-ylpiperidino)ethyl]theophylline C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O ₂
temozolomidum temozolomide	3,4-dihydro-3-methyl-4-oxoimidazo[5,1- <i>d</i>]-as-tetrazine-8-carboxamide C ₈ H ₈ N ₆ O ₂
teniloxazinum teniloxazine	(±)-2-[[<i>α</i> -(2-thienyl- <i>o</i> -tolyl)oxy]methyl]morpholine C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S
tetronasinum tetronasin	4-hydroxy-3-[(2 <i>S</i>)-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[(1 <i>E</i>)-3-hydroxy-2-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-tetrahydro-3-methyl-6-[(1 <i>E</i> ,3 <i>S</i>)-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-tetrahydro-5-[(1 <i>S</i>)-1-methoxyethyl]-3-methyl-2-furyl]-1-butenyl]-2 <i>H</i> -pyran-2-yl]propenyl]-6-methylcyclohexyl]-propionyl]-2(5 <i>H</i>)-furanone C ₃₅ H ₅₄ O ₈
tenoxololum tenoxolol	(±)-ethyl 2-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]-5-(2-thiophenecarboxamido)benzoate C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₅ S
tifuracum tifurac	7-[<i>p</i> -(methylthio)benzoyl]-5-benzofuranacetic acid C ₁₈ H ₁₄ O ₄ S
tigemonamum tigemonam	[[[(<i>Z</i>)-(2-amino-4-thiazolyl)][(3 <i>S</i>)-1-hydroxy-2,2-dimethyl-4-oxo-3-azetidiny]carbamoyl]methylene]amino]oxy]acetic acid hydrogen sulfate (ester) C ₁₂ H ₁₅ N ₅ O ₉ S ₂
tilisololum tilisolol	(±)-4-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]-2-methylisocarbostyrl C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃
tilmicosinum tilmicosin	4 <i>A</i> - <i>O</i> -de(2,6-dideoxy-3- <i>C</i> -methyl- <i>α</i> - <i>L</i> -ribo-hexopyranosyl)-20-deoxo-20-(<i>cis</i> -3-dimethylpiperidino)tylosin C ₄₈ H ₈₀ N ₂ O ₁₃
tiospironum tiospirone	<i>N</i> -[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-1,1-cyclopentanediacet-imide C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S
tiprotimodum tiprotimod	2-[(3-carboxypropyl)thio]-4-methyl-5-thiazoleacetic acid C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S ₂

tomoglumidum tomoglumide	(±)-4-(3,4-dimethylbenzamido)-N,N-dipentylglutaramic acid $C_{24}H_{38}N_2O_4$
topiramatum topiramate	2,3:4,5-di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose sulfamate $C_{12}H_{21}NO_8S$
torbafyllinum torbafylline	7-(ethoxymethyl)-1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthine $C_{16}H_{26}N_4O_4$
trigevololum trigevolol	(±)-5-[2-[[2-hydroxy-3-[p-(2-methoxyethoxy)phenoxy]propyl]amino]ethoxy]-salicylamide $C_{21}H_{28}N_2O_7$
triptorelinum triptorelin	5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolylglycinamide $C_{64}H_{82}N_{18}O_{13}$
ubenimexum ubenimex	(-)-N-[(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutyryl]-L-leucine $C_{16}H_{24}N_2O_4$
ulinastatinum ulinastatin	a glycoprotein of molecular weight about 67,000 isolated from human urine, inhibiting mainly proteolytic enzymes
urofolilitropinum urofolilitropin	a preparation of menopausal gonadotrophin extracted from human urine, but possessing negligible luteinising hormone (LH) activity
vadocainum vadocaine	(±)-6'-methoxy-2-methyl-1-piperidinepropiono-2',4'-xylidide $C_{18}H_{28}N_2O_2$
vesnarinonum vesnarinone	1-(1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-6-quinolyl)-4-veratroylpiperazine $C_{22}H_{25}N_3O_4$
vinorelbinum vinorelbine	3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvincal leukoblastine $C_{45}H_{54}N_4O_8$
zidovudinum zidovudine	3'-azido-3'-deoxythymidine $C_{10}H_{13}N_5O_4$

**AMENDMENTS
TO PREVIOUS LISTS**

WHO Chronicle, Supplement to Vol. 35, N. 5, 1984

International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 21

- | | | |
|------|-----------------------------|---|
| p. 4 | defibrotidum
defibrotide | <i>the description should be replaced by:</i>
Polydeoxyribonucleotides from bovine lung or other mammalian organs with
molecular weight between 15,000 and 30,000 |
| p. 8 | omoconazolum
omoconazole | <i>in the chemical name replace "(E)" by "(Z)"</i> |

WHO Chronicle, Supplement to Vol. 38, N. 6, 1984

International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 24

- | | | |
|------|-------------------------------|--|
| p. 1 | ademetioninum
ademetionine | <i>the amendment in List 24 rec. is superseded and the chemical name should
be replaced by:</i>
(±)-5'-[(<i>R</i> *)-[(<i>R</i> *)-3-amino-3-carboxypropyl]methylsulfonio]-5'-deoxy-
adenosine hydroxide, inner salt |
|------|-------------------------------|--|

サノフィ・アベンティス株式会社

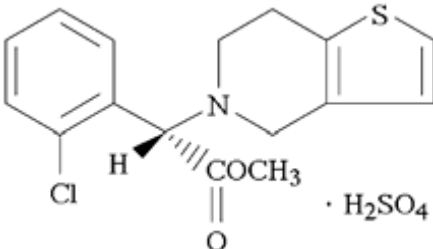
プラビックス錠

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 6

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（別名 クロピドグレル）、その塩類及びそれらの製剤					
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 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞					
用法・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）が適用される虚血性心疾患の場合 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。					
劇薬等の指定	毒劇	原体：劇薬	指定	原体・製剤	処方せん	原体・製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：クロピドグレル硫酸塩 製剤：プラビックス錠 25mg（1 錠中クロピドグレルとして 25mg 含有） プラビックス錠 75mg（1 錠中クロピドグレルとして 75mg 含有）					

毒性

急性毒性 LD ₅₀					
動物種	投与方法	投与期間	LD ₅₀ 値(mg/kg)		
マウス	経口	単回、14 日間観察	♂2603, ♀2379		
	静脈		♂ 161, ♀ 155		
ラット	経口	単回、14 日間観察	♂2423, ♀1914		
	静脈		♂ 113, ♀ 108		
亜急性					
動物種	投与方法	投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
(mg/kg/day) (mg/kg/day)					
ラット	経口	3 ヶ月	25	25	血小板増加、Na 増加、Cl 増加、軽度肝細胞肥大
			100		
			400		
ヒヒ	経口	3 ヶ月	25	100 (雄)	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
			100	25 (雌)	
			400		
慢性					
動物種	投与方法	投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
(mg/kg/day) (mg/kg/day)					
ラット	経口	52 週間	7.66	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
			26.8		
			123		
ヒヒ	経口	1 年間	20	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
			65		
			200		

副作用	基礎治療としてアスピリンを使用しない場合 初回承認時までの国内臨床試験 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）、γ - 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 国内臨床試験 1,243 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 35.6%（443 例）で、主な症状は、皮下出血 5.7%（71 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 7.9%（98 例）、AST(GOT)上昇 5.6%（69 例）、γ - GTP 上昇 5.1%（64 例）等の肝機能障害、好中球減少 0.9%（11 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。
会社	サノフィ・アベンティス株式会社

[変更]

化学名・別名	
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 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制
用法・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）が適用される虚血性心疾患の場合 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。 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合 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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	基礎治療としてアスピリンを使用しない場合 国内臨床試験 2,268 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 29.1%（660 例）で、主な症状は、皮下出血 2.0%（46 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 5.1%（115 例）、γ-GTP 上昇 4.6%（104 例）、AST(GOT)上昇 4.1%（93 例）等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 1.9%（44 例）、白血球減少 1.7%（39 例）等の血液障害であった。（効能追加承認時） 基礎治療としてアスピリンを使用した場合 国内臨床試験 1,243 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 35.6%（443 例）で、主な症状は、皮下出血 5.7%（71 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 7.9%（98 例）、AST(GOT)上昇 5.6%（69 例）、γ-GTP 上昇 5.1%（64 例）等の肝機能障害、好中球減少 0.9%（11 例）等の血液障害であった。（効能追加承認時）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

	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。
会社	



サノフィ・アベンティス株式会社

プラビックス錠

1.12 添付資料一覧

第5部の添付資料

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書（該当無し）

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書（該当無し）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書（該当無し）

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書（該当無し）

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

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
5.3.4.2-1	SR25990C前期第Ⅱ相臨床試験 -脳血栓症- <Study No. DV7314-02>		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	日本 20施設	社内資料	参考
5.3.4.2-2	SR25990C前期第Ⅱ相臨床試験 -血行再建- <Study No. DV7314-04>		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	日本 16施設	社内資料	参考
5.3.4.2-3	SR25990C後期第Ⅱ相臨床試験 -虚血性脳血管障害- <Study No. DV7314-06>		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	日本 94施設	社内資料	参考
5.3.4.2-4	SR25990C臨床薬理試験 -心臓血管外科患者における至適用量の検討- <Study No. DV7314-12>		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日		社内資料	参考
5.3.4.2-5	SR25990C臨床薬理試験 -脳梗塞症- <Study No. DV7314-24>		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	日本 17施設	社内資料	参考
5.3.4.2-6	Study of the pharmacological activity and tolerability of 5 dose levels of SR25990C compared with Ticlopidine in patients suffering from atheromatosis with a thrombotic risk necessitating platelet anti-aggregation therapy. <Study No. P1404>		19 年 月 日 ~ 19 年 月 日	ベルギー、フランス、スイス 26施設	社内資料	参考

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

1.12 添付資料一覧
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

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
5.3.5.1-1	A randomized, double blind, parallel group study to investigate the safety of 12 weeks of clopidogrel 75 mg/day versus ticlopidine 200 mg/day in patients with peripheral arterial disease - with extended treatment of clopidogrel 75 mg/day for 40 weeks <Study No. SFY10810>		2009年2月 日～2011年5月 日	日本 52施設	社内資料	評価
5.3.5.1-2	SR25990C第Ⅲ相臨床試験-脳梗塞症- <Study No. DV7314-23>		2001年9月 日～2003年11月 日	日本 129施設	社内資料	参考
5.3.5.1-3	Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) <Study No. P1633>		1992年3月20日～1996年2月29日	欧州、オーストラリア、ニュージーランド、北米 304施設	社内資料	参考

5.3.5.2 非対照試験報告書（該当無し）

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書（該当無し）

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書（該当無し）

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

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
5.3.6-1	Summary Safety Update Report Postmarketing Data		1997年11月17日～2009年10月31日	—	社内資料	参考
5.3.6-2	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(第 回)	サノフィ・アベンティス(株)	20 年 月 日～20 年 月 日	—	社内資料	参考

5.3.6-3	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.23		2009年11 月1日～2 010年11 月30日	—	社内資料	参考
---------	--	---	------------------------------------	---	------	----

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	標題
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表
5.3.7-5	臨床検査値変動図

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	高橋 健三. 慢性動脈閉塞症治療薬の基礎. 日薬理誌. 2007;130:393-7.
5.4-2	Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
5.4-3	Uchiyama S, Goto S, Matsumoto M, Nagai R, Origasa H, Yamazaki T, et al; REACH Registry Investigators. Cardiovascular event rates in patients with cerebrovascular disease and atherothrombosis at other vascular locations: results from 1-year outcomes in the Japanese REACH Registry. J Neurol Sci. 2009;287:45-51.
5.4-4	Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197-206.
5.4-5	TASC II Working Group. Section B: 心血管系のリスクファクターの管理と合併疾患. In: 日本脈管学会, 編集. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II. 第1版. 東京: メディカルトリビューン;2007. p. 25-36.
5.4-6	循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005-2008年度合同研究班報告) 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン. Circ J. 2009;73 Suppl III:1507-69.
5.4-7	循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版). 2009;1-91.
5.4-8	Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? Thromb Haemost. 1989;62(2):681-5.
5.4-9	Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, Boberg M, Eriksson I, Lindgärde F, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. J Intern Med. 1990;227(5):301-8. Erratum in: J Intern Med. 1990;228(6):659.
5.4-10	Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Erratum in: BMJ. 2002;324(7330):141.

1.12 添付資料一覧
SR25990C - クロピドグレル硫酸塩 PAD

5.4-11	Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126 Suppl 3:S609-26.
5.4-12	松原 純一, 椎谷 紀彦, 石田 厚, 宮田 哲郎, 重松 宏, 小櫃 由樹生, 他. 日本における閉塞性動脈硬化症 (ASO) 薬物治療の現状調査—11施設の血管外科で実施したアンケート調査の集計より—. 脈管学. 2007;47:153-62.
5.4-13	中島 豊. アテローム性動脈硬化 (粥状動脈硬化) の進展と退縮. 日内会誌. 2008;97(2): 277-83.
5.4-14	北川 剛, 兼高 武仁, 斎藤 健人, 石井 誠之, 西蔭 誠二, 中島 亨, 他. 閉塞性動脈硬化症ならびに腹部大動脈瘤患者における頸動脈狭窄病変に関する検討. 脈管学. 2002;42(10):791-5.
5.4-15	矢尾 善英, 石丸 新. 凝固・線溶系はどのように関与するか. Prog Med. 2002;22(12):3017-9.
5.4-16	van der Zee PM, Biró E, Ko Y, de Winter RJ, Hack CE, Sturk A, et al. P-selectin- and CD63-exposing platelet microparticles reflect platelet activation in peripheral arterial disease and myocardial infarction. Clin Chem. 2006;52(4):657-64.
5.4-17	Bal dit Sollier C, Mahé I, Berge N, Simoneau G, Bergmann JF, Drouet L. Reduced thrombus cohesion in an ex vivo human model of arterial thrombosis induced by clopidogrel treatment: kinetics of the effect and influence of single and double loading-dose regimens. Thromb Res. 2003;111(1-2):19-27.
5.4-18	Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, et al; REACH Registry Investigators. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: An international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. Am Heart J. 2006;151(4):786.e1-10.
5.4-19	Cacoub PP, Abola MT, Baumgartner I, Bhatt DL, Creager MA, Liao CS, et al; REACH Registry Investigators. Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. Atherosclerosis. 2009;204(2):e86-92.
5.4-20	TASC II Working Group. Section C: 間歇性跛行. In: 日本脈管学会, 編集. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II. 第1版. 東京: メディカルトリビューン;2007. p. 37-49.
5.4-21	Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). J Vasc Surg. 2008;47(2):330-336.e2.
5.4-22	循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2002-2003年度合同研究班報告) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. Circ J. 2004; 68 Suppl IV: 1153-219.
5.4-23	Yamazaki T, Goto S, Shigematsu H, Shimada K, Uchiyama S, Nagai R, et al; REACH Registry Investigators. Prevalence, awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan. Circ J. 2007;71(7):995-1003.
5.4-24	Shigematsu H, Nishibe T, Obitsu Y, Matsuzaki K, Ishida A, Miyata T, et al. Three-year cardiovascular events and disease progress in patients with peripheral arterial disease: results from the Japan Medication Therapy for Peripheral Arterial Disease (J-METHOD). Int Angiol. 2010;29(2 Suppl):2-13.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部 CTDの概要（サマリー）

CTD番号	項目名
2.3	品質に関する概括評価
2.6	非臨床試験の概要文及び概要表

第3部 品質に関する文書

CTD番号	項目名
3	品質に関する文書

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4	非臨床試験報告書

第5部 臨床試験報告書

CTD番号	項目名
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書