

医薬品インタビューム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗血小板剤

日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩錠 クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」 クロピドグレル錠 75mg 「SANIK」 Clopidogrel Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 25mg : 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) 含有 錠 75mg : 1錠中クロピドグレル 75mg (クロピドグレル硫酸塩として 97.88mg) 含有
一般名	和名: クロピドグレル硫酸塩 (JAN) 洋名: Clopidogrel Sulfate (JAN), Clopidogrel (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認: 2015年2月16日 薬価基準収載: 2015年6月19日 販売開始: 2015年6月19日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL: 0120-517-215 FAX: 076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2022年5月改訂（第5版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 一日本病院薬剤師会一

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることになった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、隨時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	21
3. 製品の製剤学的特性	2		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		
6. RMP の概要	2		
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	28
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	36
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	37
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	37
5. 化学名（命名法）又は本質	3	5. 分布	37
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 代謝	39
III. 有効成分に関する項目	4	7. 排泄	40
1. 物理化学的性質	4	8. トランスポーターに関する情報	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	41
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	41
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	42
1. 剤形	6		
2. 製剤の組成	6		
3. 添付溶解液の組成及び容量	7		
4. 力価	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性	8		
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8		
9. 溶出性	8		
10. 容器・包装	8		
11. 別途提供される資材類	8		
12. その他	8		
V. 治療に関する項目	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43
1. 効能又は効果	9	1. 警告内容とその理由	43
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. 禁忌内容とその理由	43
3. 用法及び用量	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
4. 用法及び用量に関連する注意	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
5. 臨床成績	10	5. 重要な基本的注意とその理由	43
		6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45
		7. 相互作用	46
		8. 副作用	49
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
		10. 過量投与	52
		11. 適用上の注意	52
		12. その他の注意	52
		IX. 非臨床試験に関する項目	54
		1. 薬理試験	54
		2. 毒性試験	55
		X. 管理的事項に関する項目	58
		1. 規制区分	58
		2. 有効期間	58
		3. 包装状態での貯法	58
		4. 取扱い上の注意点	58
		5. 患者向け資材	58

略語表

6. 同一成分・同効薬	58
7. 国際誕生年月日	58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	58
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	59
11. 再審査期間	59
12. 投薬期間制限に関する情報	59
13. 各種コード	59
14. 保険給付上の注意	59
X I. 文献	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	60
X II. 参考資料	65
1. 主な外国での発売状況	65
2. 海外における臨床支援情報	67
X III. 備考	70
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	70
2. その他の関連資料	73

略語	略語内容
無	

※個別に各項目において解説する。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、クロピドグレル硫酸塩を有効成分とする抗血小板剤である。

「クロピドグレル錠 25mg/75mg「SANIK」」は、日本においてサノフィグループから特許権等の許諾を受けた唯一の製剤であり、オーソライズドジェネリックとして、サノフィ・ゼンティバ株式会社が2015年2月16日に承認を取得し、2015年6月19日から日医工株式会社が販売を開始した。

その後、2015年7月1日にサノフィ・ゼンティバ株式会社から日医工サノフィ株式会社へ製造販売承認が承継された。

2017年1月6日、「クロピドグレル錠 25mg/75mg「SANIK」」は、「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能又は効果が追加された。

2021年12月1日、日医工サノフィ株式会社から日医工株式会社へ製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制

虚血性脳血管障害患者において、パナルジンと同等の血管性イベント抑制効果が確認された。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(2) 経皮的冠動脈形成術が適用される下記の虚血性心疾患における血管性イベント抑制

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

経皮的冠動脈形成術施行予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者において、クロピドグレル硫酸塩（初回量300mg、維持量75mg/日）はパナルジンと同等の血管性イベント抑制効果が確認された。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(3) 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

末梢動脈疾患患者において、パナルジンに優る安全性が確認され、パナルジンと同程度の血管性イベント抑制効果が示唆された。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(4) 血小板凝集抑制作用（参考：海外データ含む）

1) クロピドグレル硫酸塩はADP受容体拮抗作用により、ずり応力惹起血小板凝集におけるvon Willebrand因子(vWF)との結合部位となる血小板膜糖蛋白(GP)IIb/IIIaの活性化を阻害し、血小板凝集能を抑制した。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

2) クロピドグレル硫酸塩はADP惹起血小板凝集を抑制した。また、その抑制効果は用量依存性を示した。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(5) 抗血栓作用（ラット、ウサギ）

1) クロピドグレル硫酸塩は銅線留置動脈シャントモデル（ラット）、中大脳動脈血栓モデル（ラット）に対し、抗血栓作用を示した。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

2) クロピドグレル硫酸塩はバルーン内皮傷害モデル（ウサギ）において、内皮傷害部位の血小板の粘着を抑制した。また、この作用はアスピリンとの併用で増強した。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(6) ステント血栓症に対する効果（ウサギ）

クロピドグレル硫酸塩はコレステロール負荷内皮傷害ステント留置モデル（ウサギ）において、ステント周辺の再狭窄を抑制した。また、この作用はアスピリンとの併用で増強した。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(7) 重大な副作用として、出血（脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）、吐血（頻度不明）、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）、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血（頻度不明）等）、胃・十二指腸潰瘍（頻度不明）、肝機能障害、黄疸、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）、間質性肺炎（0.1%未満）、好酸球性肺炎（頻度不明）、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）、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、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）、薬剤性過敏症候群（頻度不明）、後天性血友病（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）が報告されている。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤は、標準製剤と原薬、添加物、製造方法、製造所が同一のオーソライズドジェネリックである。
- (2) 識別性を高めるため、錠剤両面に成分名、含量、屋号をレーザー印字した。
- (3) PTPシートはピッチコントロールを行い、オモテ面は1錠ごとに成分名及び含量を表示し、ウラ面は「抗血小板剤」を表示した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」

クロピドグレル錠 75mg 「SANIK」

(2) 洋名

Clopidogrel Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

クロピドグレル硫酸塩 (JAN)

(2) 洋名（命名法）

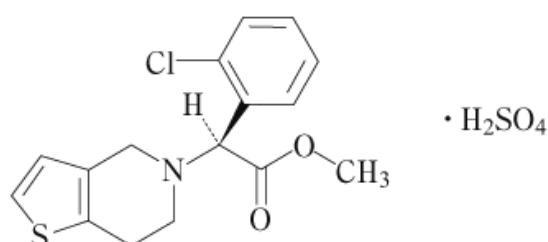
Clopidogrel Sulfate (JAN)

Clopidogrel (INN)

(3) ステム（stem）

血小板凝集阻害薬 : -grel(-)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量 : 419.90

5. 化学名（命名法）又は本質

Methyl (2*S*)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6,7-dihydrothieno [3,2-*c*] pyridin-5(4*H*)-yl] acetate monosulfate
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。

本品は光によって徐々に褐色となる。

本品は結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

本品は水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

表III-1. 各種溶媒に対する溶解性（20°C）

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性の表現
水	約 500	溶けやすい
メタノール	453	溶けやすい
エタノール (99.5)	59.1	やや溶けやすい

(日本薬局方 通則)

各種 pH に対しては pH2.2 及び pH2.5 では溶けにくく、pH4.1 では極めて溶けにくく、pH5.7 以上ではほとんど溶けず、pH 依存性を示した。

表III-2. 各種 pH による溶解度

溶解後 pH	溶解度 (mg/mL)
0.7	259
2.2	6.80
2.5	3.0
4.1	0.05
5.7	0.01
7.8	0.01

(3) 吸湿性

吸湿性はなかった。（室温、9%RH～96%RH）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融 点：約 177°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 4.5～4.6

(6) 分配係数

LogP=3.8～4.0 (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値

pH : 1.9 (1%水溶液)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +56.0° ~ +56.4° (10mg/mL、脱水物換算、メタノール)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表III-3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験法	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C・60%RH	内：ポリエチレン袋二重	36カ月	安定	
加速試験	40°C・75%RH	外：ポリエチレン製ドラム	6カ月	安定	
苛 酷 試 験	温度	80°C	シャーレ開放	15日	類縁物質増加
	温湿度	80°C・80%RH	シャーレ開放	15日	着色、類縁物質増加、 含量低下
	光	Intense Light*	シャーレ (石英ガラス天板)	7日	着色、類縁物質増加

* : ICH Q1B に従って実施した。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩」の確認試験による。

(2) 定量法

日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」	クロピドグレル錠 75mg 「SANIK」
剤形		フィルムコーティング錠	
色調		白色～微黄白色	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		6.8	8.7
厚さ (mm)		3.7	4.9
質量 (mg)		約 120	約 269
本体表示		クロピドグレル 25 SANIK	クロピドグレル 75 SANIK

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

本剤は、日本薬局方「一般試験法 崩壊試験法 適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤」の規定に適合した。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」	クロピドグレル錠 75mg 「SANIK」
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)	1錠中 クロピドグレル 75mg (クロピドグレル硫酸塩として 97.88mg)
添加剤	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、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	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 热量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

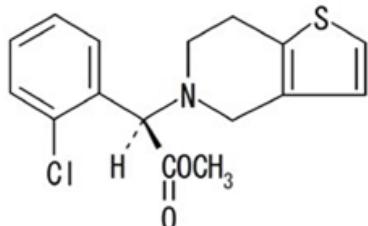
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

(-)-(R)-methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno [3,2-c] pyridin-5-yl) acetate



6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」 の各種条件下における安定性

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C・60%RH	36 カ月	PTP+アルミラップ包装	規格内
			プラスチックボトル包装	
加速試験	40°C・75%RH	6 カ月	PTP+アルミラップ包装	規格内
			プラスチックボトル包装	
苛 酷 試 験	温度	60°C	7 日	シャーレ開放
		50°C	3 カ月	シャーレ開放
	温湿度	40°C・75%RH	14 日	シャーレ開放
			3 カ月	PTP
	光	D65 ランプ	30、60、120 万 Lx·hr	シャーレ開放
	無包装状態の 安定性試験	25°C・75%RH	3 カ月	無包装（遮光、開放） 純度試験が規格外

表IV-2. クロピドグレル錠 75mg 「SANIK」 の各種条件下における安定性

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C・60%RH	36 カ月	PTP+アルミラップ包装	規格内
			プラスチックボトル包装	
加速試験	40°C・75%RH	6 カ月	PTP+アルミラップ包装	規格内
			プラスチックボトル包装	
苛 酷 試 験	温度	60°C	7 日	シャーレ開放
		50°C	3 カ月	シャーレ開放
	温湿度	40°C・75%RH	14 日	シャーレ開放
			3 カ月	PTP
	光	D65 ランプ	30、60、120 万 Lx·hr	シャーレ開放
	無包装状態の 安定性試験	25°C・75%RH	3 カ月	無包装（遮光、開放） 規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩錠」の溶出性に従って試験を行うとき、これに適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」〉

100錠 [10錠×10 ; PTP]

140錠 [14錠×10 ; PTP]

140錠 [(14錠×2 ; PTP) ×5袋<パッケージ調剤用>]

500錠 [プラスチックボトル ; バラ]

〈クロピドグレル錠 75mg 「SANIK」〉

100錠 [10錠×10 ; PTP]

140錠 [14錠×10 ; PTP]

140錠 [(14錠×2 ; PTP) ×5袋<パッケージ調剤用>]

500錠 [10錠×50 ; PTP]

700錠 [14錠×50 ; PTP]

500錠 [プラスチックボトル ; バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP包装]

PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

アルミラップ : アルミラミネートフィルム

[バラ包装]

ボトル : 高密度ポリエチレン

キヤップ : ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制〉

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〉

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〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 空腹時の投与は避けることが望ましい。国内第1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〉

7.2 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、50mg1日1回から投与すること。[9.1.1 参照]

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

7.3 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

7.4 ステント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。

7.5 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。

(解説)

<効能共通>

7.1 国内での第1相臨床試験において食事の影響を単回及び反復経口投与により検討したところ、空腹時と食後投与のAUCに有意差は認められなかった。また、反復投与後の血小板凝集率に空腹時と食後投与による差は認められなかった。しかしながら空腹時投与では消化器系の副作用が認められたことから空腹時の投与は避けることが望ましい。

<虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制>

7.2 本剤は血小板凝集抑制作用をもつため、特に出血傾向、その素因のある患者に投与する場合、出血を増強するおそれがあるため、50mg 1日1回から投与すること（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」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>

7.3 虚血性心疾患患者を対象とした臨床試験においては、アスピリン 81～100mg/日を基礎薬としている（「V. 5. (4) 検証的試験」、「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」）の項参照）。

国内ガイドラインが改訂されたことを踏まえ、2020年12月8日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき改訂した。

7.4 本剤をステント留置患者に投与する場合には、ステントの添付文書に記載されている併用薬剤の適正使用に関する情報を必ず参考すること。

7.5 PCI 施行前にクロピドグレル維持用量を少なくとも 4 日間投与されている患者においては、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）を行った場合と同様のクロピドグレルの血小板凝集抑制効果が得られており、ローディングドーズ投与による速やかな血小板凝集抑制は必須ではないことから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験¹⁾

健康成人男性 6 例を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 25mg、50mg、100mg、200mg、400mg）を空腹時に単回経口投与した。

その結果、本剤投与と因果関係が否定できない自他覚症候は認められなかった。本剤投与との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、50mg 投与群に尿潜血 1 例、200mg 投与群に白血球数減少 1 例及び 400mg 投与群に脳波の異常所見 1 例が認められた。いずれも重症度は軽度であり無処置のまま消失した。以上の結果より、クロピドグレル 25～400mg を単回投与したときの忍容性は良好であった。

本剤の承認されている用法及び用量

1. 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。

2. 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。

3. 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。

2) 反復投与試験²⁾

健康成人男性各6例を対象にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして1回10mg、25mg、50mg、75mg)を空腹時に1日1回10日間反復経口投与した。

その結果、本剤投与との因果関係が否定できない自他覚症候(副作用)は、50mg及び75mg投与群の5及び3例にそれぞれ認められた。副作用のうち2件以上発現した事象は、軟便5件(50mg投与群2件、75mg投与群3件)、下痢4件(50mg投与群1件、75mg投与群2件)、腹痛3件(50mg投与群1件、75mg投与群2件)、頭痛4件(50mg投与群3件、75mg投与群1件)、左下腹部痛、左下腹部圧痛、心窓部圧痛が各2件(いずれも75mg投与群)、嘔気1件(50mg投与群1件)であった。

本剤投与との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、総ビリルビン上昇2例(10mg投与群及び50mg投与群で各1例)、ALT(GPT)上昇1例(25mg投与群)、中性脂肪上昇1例(25mg投与群)であった。

出血時間の基準外値への延長は、25mg及び50mg投与群で各1例、75mg投与群5例に認められた。副作用は75mg投与群で認められた腹痛(中等度)1例を除き全て軽度であった。以上の結果より、クロピドグレル10~75mgを反復経口投与した時の忍容性は良好であった。

本剤の承認されている用法及び用量

1. 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。

2. 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。

3. 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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

1. 前期第II相試験³⁾

脳血栓症患者46例を対象に、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして1回10mg、25mg、50mg、75mg)を1日1回朝食後に投与し、2週間後にそれぞれ暫時增量して投与したところ、用量増加に伴って血小板凝集抑制率が上昇した。

なお、血管性事故の発現はいずれの患者においても認められず、安全性において特に問題は認められなかった。

2. 後期第II相試験⁴⁾

虚血性脳血管障害患者333例を対象に、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして1回25mg、50mg、75mg)を1日1回24週間から48週間まで朝食後に投与し、有効性判定、血小板凝集抑制作用、出血時間延長作用ならびに安全性について検討した。血小板凝集抑制率は用量の増加に伴って上昇し、75mg投与群において最も強力な血小板凝集抑制作用が認められた。また、同群において虚血性事故(脳梗塞)又は臨床症候の悪化の発現率が最も低かった。安全性判定による安全率には、3群間に差は認められなかった。

本剤の承認されている用法及び用量

1. 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。

2. 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。

3. 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。

（4）検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 無作為化並行用量反応試験⁵⁾

急性期の治療から離脱した、症状の安定した脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）124 例を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 1 回 10mg、37.5mg、75mg）及びチクロピジン塩酸塩 1 回 200mg を 1 日 1 回 2 週間朝食後に投与した二重盲検比較試験でクロピドグレル硫酸塩の臨床推奨用量を検討した。その結果、血小板凝集抑制率は用量依存的に上昇し、チクロピジン塩酸塩 200mg 投与群とほぼ同等の血小板凝集抑制作用を示したのは 75mg 投与群であった。クロピドグレルの推奨用量は 75mg/日が妥当である。

本剤の承認されている用法及び用量

1. 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。

2. 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。

3. 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。

2. 比較試験

①虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）⁶⁾

脳梗塞患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）又はチクロピジン塩酸塩 200mg（パナルジン 200mg）/日を食後に 52 週間経口投与したときの有効性と安全性を比較した。

表V-1. 血管性イベントの生存時間解析

群	評価例数	血管性イベント 症例数 (%)	総観察期間 (人×年)	ハザード比 (95%信頼区間)	log-rank 検定
クロピドグレル硫酸塩	573	17 (3.0)	476.6	0.977 (0.488、1.957)	p=0.948
チクロピジン塩酸塩	578	15 (2.6)	410.0		

対象：発症後 8 日以上の脳梗塞患者（心原性脳梗塞栓症を除く）

総症例；1,172 例（クロピドグレル硫酸塩群 584 例、チクロピジン塩酸塩群 588 例）

主要評価項目（有効性・安全性）解析対象例；1,151 例（クロピドグレル硫酸塩群 573 例、チクロピジン塩酸塩群 578 例）

安全性評価対象例；1,155 例（クロピドグレル硫酸塩群 575 例、チクロピジン塩酸塩群 580 例）

方法：クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg）又はチクロピジン塩酸塩 200mg を二重盲検法により 1 日 1 回食後に投与した。投与期間は 52 週とした。

有効性：血管性イベントの発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 3.0% (17/573 例)、塩酸チクロピジン群 2.6% (15/578 例) で、いずれも脳梗塞であった。また、クロピドグレル硫酸塩群のチクロピジン塩酸塩群に対するハザード比は 0.977 でチクロピジン塩酸塩と同等の血管性イベントのリスク低減効果を示した。

安全性：主要評価項目である血液検査所見（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、クロピドグレル硫酸塩群 7.0% (40/573 例) で、チクロピジン塩酸塩群 15.1% (87/578 例) に比べ有意に低かった ($p < 0.001$ 、 χ^2 検定)。

また、本剤の主な副作用は γ -GTP 上昇 8.2% (47/575 例)、ALT 上昇 7.5% (43/575 例)、AST 上昇 5.9% (34/575 例)、皮下出血 4.9% (28/575 例)、Al-P 上昇 4.2% (24/575 例)、鼻出血 3.0% (17/575 例) であった。

②急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）⁷⁾

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）又はチクロピジン塩酸塩 200mg（パナルジン 200mg）/日を食後 28 日間経口投与したときの有効性と安全性を比較した。

表 V-2. 有効性イベントの発現率

解析対象集団	投与群	例数	有効性イベント発現症例数	発現率 [両側 95%信頼区間] ⁴⁾	群間差点推定値 [両側 95%信頼区間] ⁴⁾
ITT ¹⁾	クロピドグレル硫酸塩	400	41	10.25 [7.28、13.22]	-0.73 [-4.87、3.41]
	チクロピジン塩酸塩	399	38	9.52 [6.64、12.40]	
mPPS ²⁾	クロピドグレル硫酸塩	371	37	9.97 [6.92、13.02]	-0.59 [-4.84、3.66]
	チクロピジン塩酸塩	373	35	9.38 [6.42、12.34]	
PPS ³⁾	クロピドグレル硫酸塩	328	32	9.76 [6.54、12.97]	-1.05 [-5.46、3.37]
	チクロピジン塩酸塩	333	29	8.71 [5.68、11.74]	

1) ITT (intention-to-treat) 集団：主要解析対象集団

2) mPPS (modified per protocol set) 集団：最大の解析対象集団から、選択・除外基準違反服薬不良、経皮的冠動脈形成術施行に関する違反に該当する被験者を除外した集団

3) PPS (per protocol set) 集団：最大の解析対象集団から選択・除外基準違反、併用禁止薬違反、服薬不良、基礎治療薬違反、経皮的冠動脈形成術施行に関する違反、早期中止・脱落、検査未実施に該当する被験者を除外した集団

4) 正規近似法による両側 95%信頼区間

対象：経皮的冠動脈形成術（冠動脈内ステント留置術を含む）を施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群（不安定狭心症及び非 ST 上昇心筋梗塞）患者

総症例；806 例（クロピドグレル硫酸塩群 403 例、チクロピジン塩酸塩群 403 例）

主要解析対象集団；799 例（クロピドグレル硫酸塩群 400 例、チクロピジン塩酸塩群 399 例）

副次解析対象集団；744 例（クロピドグレル硫酸塩群 371 例、チクロピジン塩酸塩群 373 例）

安全性解析対象集団；792 例（クロピドグレル硫酸塩群 396 例、チクロピジン塩酸塩群 396 例）

方法：クロピドグレル硫酸塩をローディングドーズとして初回 300mg を投与し、投与開始 2 日目から 28 日目まで 75mg/日を、又はチクロピジン塩酸塩を初回 100mg を投与（本投与が午前中に行われた場合には原則として夕食後に 100mg 追加投与）し、投与開始 2 日目から 28 日目まで 200mg/日を投与した。なお、両群とも基礎治療としてアスピリン 81～100mg/日を投与した。

有効性：主要解析対象集団における有効性イベント発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 10.25% (41/400 例)、チクロピジン塩酸塩群 9.52% (38/399 例) と同程度の有効性イベントの低減効果を有することが示された。

安全性：安全性解析対象集団における副作用発現率はクロピドグレル硫酸塩群 44.9% (178/396 例)、チクロピジン塩酸塩群 55.3% (219/396 例) であり、クロピドグレル硫酸塩群で低いことが示唆された。クロピドグレル硫酸塩群の主な副作用（発現率 5%以上）は、ALT 増加 15.2% (60/396 例)、AST 11.6% (46/396 例)、 γ -GPT 増加 9.3% (37/396 例)、血中 ALP 増加 6.1% (24/396 例) であった。また、主要解析対象集団における安全性イベント発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 24.25% (97/400 例)、チクロピジン塩酸塩群 29.57% (118/399 例) で両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.0898$) が、冠動脈バイパス術の施行/非施行を考慮した層別解析では、主要解析対象集団におけるクロピドグレル硫酸塩群の安全性イベント発現率は、チクロピジン塩酸塩群に比べ有意に低かった ($p=0.0358$)。

同様に実施した mPPS 及び PPS を対象とした解析でも両群間の安全性イベント発現率に有意な差が見られた ($p=0.0171$ 及び $p=0.0287$)。さらに、出血性イベント（副作用）発現率はクロピドグレル硫酸塩群 2.00% (8/400 例)、チクロピジン塩酸塩群 2.01% (8/399 例) と同等であった ($p=0.9960$)。

③安定狭心症、陳旧性心筋梗塞⁸⁾

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）又はチクロピジン塩酸塩 200mg（パナルジン 200mg）/日を食後 12 週間経口投与したときの有効性と安全性を比較した（第 1 期）。また、さらにクロピドグレル硫酸塩（75mg/日）を 40 週間継続投与した場合の長期有効性と安全性を検討した（第 2 期）。

表V-3. 12週目までの主要心イベントの発現状況

群	評価 例数	発現 例数 (%)	累積発現率 (95%信頼区間)			調整ハザード比 (95%信頼区間)	stratified log-rank test*
			4週	8週	12週		
クロピドグレル 硫酸塩	466	43 (9.2)	0.077 (0.053、0.102)	0.084 (0.059、0.109)	0.090 (0.064、0.116)	0.945 (0.622、1.436)	p=0.7899
チクロピジン 塩酸塩	465	45 (9.7)	0.090 (0.064、0.117)	0.095 (0.068、0.121)	0.097 (0.070、0.124)		

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

表V-4. 12週目までの主要心・脳血管イベントの発現状況

群	評価 例数	発現 例数 (%)	累積発現率 (95%信頼区間)			調整ハザード比 (95%信頼区間)	stratified log-rank test*
			4週	8週	12週		
クロピドグレル 硫酸塩	466	43 (9.2)	0.079 (0.055、0.104)	0.086 (0.060、0.111)	0.090 (0.064、0.116)	0.886 (0.587、1.337)	p=0.5611
チクロピジン 塩酸塩	465	48 (10.3)	0.090 (0.066、0.119)	0.101 (0.074、0.129)	0.104 (0.076、0.131)		

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、虚血性脳卒中

表V-5. 12週目までの安全性イベントの累積発現状況（第1期）

群	評価 例数	発現 例数 (%)	累積発現率 (95%信頼区間)			調整ハザード比 (95%信頼区間)	stratified log-rank test*
			4週	8週	12週		
クロピドグレル 硫酸塩	466	47 (10.1)	0.041 (0.023、0.059)	0.078 (0.053、0.102)	0.089 (0.063、0.115)	0.259 (0.187、0.359)	p<0.0001
チクロピジン 塩酸塩	465	159 (34.2)	0.100 (0.072、0.127)	0.276 (0.235、0.317)	0.309 (0.267、0.351)		

対象：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

総症例：1003例（クロピドグレル硫酸塩群502例、チクロピジン塩酸塩群501例）

安全性解析対象例；999例（クロピドグレル硫酸塩群499例、チクロピジン塩酸塩群500例）

主要解析対象例；931例（クロピドグレル硫酸塩群466例、チクロピジン塩酸塩群465例）

副次解析対象例；301例（クロピドグレル硫酸塩群158例、チクロピジン塩酸塩群143例）

方法：クロピドグレル硫酸塩をローディングドーズとして初回300mgを3日目に投与し、4日目から12週時まで75mg/日を、又はチクロピジン塩酸塩200mg（パナルジン200mg）/日を1日目から食後に投与した（第1期）。また、第1期完了例（301例）を対象にクロピドグレル硫酸塩（75mg/日）をさらに40週間投与した（第2期）。なお、両群とも基礎治療としてアスピリン81～100mg/日を投与した。

安全性：副作用発現割合は、チクロピジン塩酸塩群 39.8%（199/500 例）に対しクロピドグレル硫酸塩群 20.2%（101/499 例）とクロピドグレル硫酸塩群で低かった。比較的多く認められた本剤の副作用は、皮下出血 3.4%（17/499 例）、 γ -GTP 増加 2.6%（13/499 例）、ALT 増加 2.8%（14/499 例）、血中 ALP 増加 1.0%（5/499 例）並びに肝機能異常 0.6%（3/499 例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能検査値上昇、投与中止に至った副作用を複合した 12 週目までの安全性イベント累積発現率（主要評価項目）は、クロピドグレル硫酸塩群 8.9%、チクロピジン塩酸塩群 30.9% であり、両群間に統計学的有意差が認められた（stratified log-rank test* : p < 0.0001）。また、クロピドグレル硫酸塩群のチクロピジン塩酸塩群に対する調整ハザード比は 0.259（95%信頼区間：0.187、0.359）であった。12 週目までの出血性イベント累積発現率（CURE 基準）はクロピドグレル硫酸塩群 1.3%、チクロピジン塩酸塩群 0.9% であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった（stratified log-rank test* : p=0.5292）。

また、12 週間投与後の両群に、さらに 40 週間クロピドグレル硫酸塩を継続投与（チクロピジン塩酸塩群は、チクロピジン塩酸塩を 12 週間投与後にクロピドグレル硫酸塩を 40 週間投与）した際の安全性イベント累積発現率（副次評価項目）は、クロピドグレル硫酸塩群 11.5%、チクロピジン塩酸塩群 37.9% であった。

有効性：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）ならびに、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、虚血性脳卒中）を指標に有効性を評価した。第 1 期（12 週間投与）での初発の主要心イベントの累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 9.0%、チクロピジン塩酸塩群 9.7% であり（調整ハザード比 : 0.945 [95%信頼区間 : 0.622、1.436]）、主要心・脳血管イベント累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 9.0%、チクロピジン塩酸塩群 10.4% であった（調整ハザード比 : 0.886 [95%信頼区間 : 0.587、1.337]）。また、12 週間投与後の両群に、さらに 40 週間クロピドグレル硫酸塩を継続投与（チクロピジン塩酸塩群は、チクロピジン塩酸塩を 12 週間投与後にクロピドグレル硫酸塩を 40 週間投与）した際の主要心イベント累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 16.7%、チクロピジン塩酸塩群 23.5% であり、主要心・脳血管イベント累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 17.4%、チクロピジン塩酸塩群 24.2% であった。

※：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⁹⁾

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）又はチクロピジン塩酸塩（パナルジン 200mg/日）を食後 12 週間経口投与したときの有効性と安全性を比較した（第 1 期）。また、さらにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を 40 週間継続投与した場合の長期有効性と安全性を検討した（第 2 期）。

表 V-6. 12 週目安全性イベントの累積発現状況（第 1 期）

群	評価 例数	発現 例数 (%)	累積発現率 (95%信頼区間)			調整ハザード比 (95%信頼区間)	stratified log-rank test*
			4 週	8 週	12 週		
クロピドグレル 硫酸塩	215	5 (2.3)	0.009 (0.000、0.022)	0.009 (0.000、0.022)	0.024 (0.003、0.044)	0.161 (0.062、0.416)	p<0.0001
チクロピジン 塩酸塩	216	30 (13.9)	0.037 (0.012、0.063)	0.117 (0.074、0.161)	0.136 (0.090、0.182)		

対象：以下の 2 つの基準のいずれか一方又は両方に合致する立証された症候性末梢動脈疾患患者

- ・現在、足関節・上腕血圧比（ABI）が 0.9 未満の間歇性跛行
- ・下肢に対する血管介入術（血管形成術、アテローム切除術、バイパス術、切断を含むその他血管介入術）の経験を伴う間歇性跛行の既往

総症例：431 例（クロピドグレル硫酸塩群 215 例、チクロピジン塩酸塩群 216 例）

方法：クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）1 日 1 回（朝食後）又はチクロピジン塩酸塩 200mg 1 日 1 回（朝食後）を二重盲検法により 12 週間投与した（第 1 期）。また、第 1 期に引き続きクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）をオープン投与法により 40 週間継続投与した（第 2 期）。

安全性：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群 35.6%（発現割合：77/216 例）に対しクロピドグレル硫酸塩群 15.5%（発現割合：35/215 例）とクロピドグレル硫酸塩群が有意に低かった（stratified log-rank 検定^{*}：p<0.0001、ハザード比 0.403 [両側 95%信頼区間：0.270、0.603]）。クロピドグレル硫酸塩群の主な副作用（発現率 2%以上）は、γ-GTP 増加及び ALT 増加がそれぞれ 2.3%（5/215 例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害、その他の重篤な副作用を複合した 12 週時点における安全性イベント累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 2.4%、チクロピジン塩酸塩群 13.6%であり、クロピドグレル硫酸塩群の方が統計学的に有意に低かった（stratified log-rank 検定^{*}：p<0.0001）。クロピドグレル硫酸塩群のチクロピジン塩酸塩群に対する調整ハザード比は 0.161（95%信頼区間：0.062、0.416）であった。また、52 週時点における安全性イベント累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群（第 1 期：クロピドグレル-第 2 期クロピドグレル）4.8%、チクロピジン塩酸塩群（第 1 期チクロピジン-第 2 期クロピドグレル）17.5%であった。12 週時点でクロピドグレル硫酸塩のオープン投与に切り替えた後の累積発現率の推移は両群でほぼ同様かつ一定であった。

また、出血性有害事象の 12 週目までの累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 8.4%、チクロピジン塩酸塩群 7.0%有意な差は認められなかった（stratified log-rank 検定^{*}：p=0.4478、調整ハザード比 1.300 [両側 95%信頼区間：0.659、2.561]）。52 週時点における出血性有害事象累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群（第 1 期：クロピドグレル-第 2 期：クロピドグレル）19.1%、チクロピジン塩酸塩群（第 1 期：チクロピジン-第 2 期：クロピドグレル）19.8%であり、クロピドグレル硫酸塩 52 週間投与時の出血性有害事象の累積発現率の推移は一定していた。なお、治験薬投与下で認められた出血性有害事象発現に対する背景因子の影響を検討したところ、年齢が出血性有害事象の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

なお、本治験では、症状を改善するために用いられる一部の抗血小板薬は併用可能とした。その結果、治療目的は異なるが、その他の抗血小板薬の併用割合は約 60%であった。

有効性：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）のリスク低減効果を評価した。12 週時点での血管性イベントの累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 0.9%、チクロピジン塩酸塩群 0.9%と同程度であり、クロピドグレル硫酸塩群のチクロピジン塩酸塩群に対する調整ハザード比は 1.058（95%信頼区間：0.148、7.581）と推定された（stratified log-rank 検定^{*}：p=0.9553）。また、52 週間の投与期間を通じて血管性イベント累積発現率の推移はほぼ一定していた。

※：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 検定

表V-7. 年齢別の出血性 TEAE (治験薬投与下で認められた有害事象) の発現頻度<52週間>

	クロピドグレル硫酸塩群 (クロピドグレルーカロピドグレル) (n=215)	チクロピジン塩酸塩群 (チクロピジンーカロピドグレル) (n=216)		
年齢	発現例数/評価例数 (%)	p 値*	発現例数/評価例数 (%)	p 値*
<65	4/47 (8.5%)	0.0325	6/45 (13.3%)	0.4406
65≤、<75	14/89 (15.7%)		16/102 (15.7%)	
≥75	21/79 (26.6%)		15/69 (21.7%)	

※層間の一様性の検定

表V-8. 年齢別の消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合<52週間>

	クロピドグレル塩酸塩群 (第1期クロピドグレルー第1期クロピドグレル)		
	65歳未満	65歳以上、75歳未満	75歳以上
消化管出血	0% (0/47例)	1.12% (1/89例) 内訳：便潜血陽性1例	5.06% (4/79例) 内訳：胃腸出血1例★、痔出血3例
頭蓋内出血	0% (0/47例)	1.12% (1/89例) 内訳：硬膜下血腫1例★	1.27% (1/79例) 内訳：硬膜下血腫1例★

★治験薬との因果関係あり

表V-9. 抗血小板薬の併用状況

	クロピドグレル硫酸塩群 (n=215)	チクロピジン塩酸塩群 (n=216)
抗血小板薬の使用*	133 (61.9%)	131 (60.6%)
内訳 (一般名)	シロスタゾール	104 (48.4%)
	サルポグレラート塩酸塩	25 (11.6%)
	イコサペント酸エチル	12 (5.6%)
	ジラゼブ塩酸塩	1 (0.5%)
	ジピリダモール	1 (0.5%)

※ランダム化時の併用可能な抗血小板薬の使用

表V-10. 末梢動脈疾患の適応を有し、かつ血小板凝集抑制作用を有する経口剤の一覧

下記の薬剤を末梢動脈疾患患者において併用する際には、いずれの薬剤も血小板凝集抑制作用を有することに留意すること。なお、血小板凝集抑制作用を有する薬剤とクロピドグレルの併用時の安全性データは現時点では十分に得られていない。

一般名	末梢動脈疾患に関する効能又は効果
クロピドグレル硫酸塩	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制
イコサペント酸エチル	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
サルポグレラート塩酸塩	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
ベラプロストナトリウム	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
シロスタゾール	慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
リマプロストアルファデクス	閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
チクロピジン塩酸塩	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感などの阻血性諸症状の改善
アスピリン*	(末梢動脈疾患に対する効能・効果なし)
アスピリン・ダイアルミネート*	(末梢動脈疾患に対する効能・効果なし)

※末梢動脈疾患に対する効能・効果を有していないが、実臨床での使用が想定されるため、本表に掲載した

2) 安全性試験¹⁰⁾

非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象に行われたチクロピジン塩酸塩（パナルジン）との比較試験において、4週間クロピドグレル硫酸塩を服用した患者を対象に、アスピリン 81～100mg/日を投与した上で、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を朝食後 24 週間経口投与したときの有効性と安全性を検討した。

対象：非 ST 上昇急性冠症候群患者で、比較試験においてクロピドグレル硫酸塩を 4 週間服用し、4 週後の検査を実施した患者

総症例；400 例（長期投与試験移行例 217 例）

主要解析対象集団（有効性イベント、安全性イベント、出血性イベント）；400 例

安全性解析対象集団（副作用発現率）；396 例

方法：オープン試験にてアスピリン 81～100mg/日を投与した上で、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg）を 1 日 1 回朝食後投与した。投与期間は 24 週とした。

有効性：第Ⅲ相臨床試験の投与開始から長期投与試験の終了までに認められた有効性イベント発現率は、12.25% (49/400 例) であった。また、Kaplan-Meier 法に基づく累積発現率は、第Ⅲ相臨床試験期間である 28 日目に 10.24%，210 日目に 15.01% であり投与開始 28 日目以降の増加は緩やかであった。

安全性：第Ⅲ相臨床試験の投与開始から長期投与試験の終了までに認められた副作用発現率は 53.50% (212/396 例) であり、主要解析集団における安全性イベント発現率は 30.50% (122/400 例) であった。また、長期投与試験開始日からの安全性イベント累積発現率の推（Kaplan-Meier 曲線）は、第Ⅲ相臨床試験の開始からの推移に比べ緩やかであることから、長期投与試験移行後の安全性イベント発現率は、第Ⅲ相臨床試験期間中よりも低いことが示唆された。なお、長期投与試験移行後の出血性イベント（副作用）発現率は 3.23% (7/217 例) であり、第Ⅲ相臨床試験期間中と同程度であった。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

（5）患者・病態別試験

（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

（6）治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

（7）その他

1) 海外での臨床成績

1. CAPRIE 試験^{11)、12)}

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（クロピドグレル硫酸塩群 86.25%、アスピリン群 86.48%）に差は認められなかった ($p=0.640$)。

2. CURE 試験^{13), 14)}

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）。有害事象の発現率は、クロピドグレル硫酸塩群 41.7%（2,612/6,259 例）、プラセボ群 40.1%（2,530/6,303 例）であり、両群ではほぼ同等であった。プラセボ群よりもクロピドグレル硫酸塩群の発現率が 0.3% 以上高かった有害事象は、浮動性めまい 2.4%（148/6,259 例）、疲労 1.5%（93/6,259 例）、挫傷 1.4%（87/6,259 例）、発疹 1.1%（70/6,259 例）であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

チエノピリジン系抗血小板薬

注意：関連のある化合物の效能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{15)~19)}

作用部位：血小板

作用機序

血小板凝集の形成機序：

血小板凝集は、動脈血流とそれがつくり出す高いずり応力下によって形成され、フォンヴィルブランド因子（vWF）やADPなどが重要な働きをする。高ずり応力によるvWFとGPⅠbとの相互作用によりGPⅡb/Ⅲaは活性化され、活性型GPⅡb/Ⅲaはフィブリノゲン、vWFなどの血漿蛋白質と高い結合能を発揮する。また、細胞内にあるADPなどの血小板凝集惹起物質が血小板外に放出され、ADPがADP受容体（P2Y₁₂）に作用することによって、さらに多くの血小板を活性化する。これらの作用により血小板が凝集し、血小板血栓が形成される。

クロピドグレル硫酸塩の作用：

クロピドグレル硫酸塩は肝臓で活性代謝物に変換されて、速やかに血小板膜上のADP受容体（P2Y₁₂）に選択的かつ不可逆的に結合し、PI3キナーゼの活性化を抑制することにより、GPⅡb/Ⅲaの活性化を阻害する。さらに、クロピドグレル硫酸塩はADP受容体（P2Y₁₂）刺激によって起こる抑制性蛋白質Giによるアデニレートシクラーゼの活性抑制を阻害し、cAMPを増加させCa²⁺流入を阻害する（血小板内のCa²⁺濃度を抑える）ことにより、各種血小板凝集因子による凝集反応を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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²⁰⁾。

(1) 臨床薬理試験

1) 脳梗塞患者⁵⁾

症状の安定した脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）124例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして10、37.5、75mg/日）及びチクロピジン塩酸塩200mg/日を1日1回14日間投与して得た多血小板血漿を用いてADP刺激による血小板凝集を測定した。その結果、クロピドグレル硫酸塩はADPによる血小板凝集を用量依存的に有意に抑制した。また、チクロピジン塩酸塩（200mg/日）群に対し、クロピドグレル硫酸塩（75mg/日）群が最も近い血小板凝集抑制率を示した。

2) 健康成人男性²⁾

健康成人男性24例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして10mg、25mg、50mg及び75mg/日）を1日1回空腹時に10日間反復投与し、血小板凝集能及び出血時間を測定した。

クロピドグレル硫酸塩投与による血小板凝集抑制作用は、投与5日目でほぼ定常状態に達した。最終投与翌日で比較すると、10mg、25mg、50mg及び75mg投与群の5μM ADP惹起血小板凝集抑制率の平均値はそれぞれ、19.3%、35.4%、49.8%及び51.7%と投与量の増加とともに上昇した。

出血時間については、25mg/日以上の投与量で延長傾向が認められ、投与終了1週間後には、投与前値に復した。出血時間の延長と投与量との相関は認められなかった。

3) 健康成人男性²¹⁾

健康成人男性 10 例にクロピドグレル硫酸塩のローディングドーズ（初回量 300mg、2 日目以降 1 回 75mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与）と非ローディングドーズ（1 回 75mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与）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。

4) 健康成人男性²²⁾

健康成人男性 15 例を対象にクロピドグレル硫酸塩（75mg を 1 日 1 回）を 10 日間反復投与後、最大血小板凝集能（ $5 \mu M$ ADP 起起 maximum platelet aggregation intensity (MAI)）の回復期間を検討した。その結果、クロピドグレル硫酸塩の最終投与後 7 日目には MAI は投与前値（クロピドグレル硫酸塩投与前 MAI \pm 15%以内）に回復した。[8.2 参照]

(2) ラットでの試験 (ex vivo)

1) 雄雌性 SD 系ラット各群 5 例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 0.96、1.92、3.83、7.66、15.3mg/kg）を単回経口投与し、投与 2 時間後に、採血して得た多血小板血漿を用いて ADP 刺激による血小板凝集を測定した。その結果、クロピドグレル硫酸塩は、用量依存的に ADP 起起血小板凝集を抑制した²³⁾。

表VI-1. ADP 起起血小板凝集率・凝集抑制率

群	用量 (mg/kg、経口)	雌雄	凝集率 (%) (Mean \pm SE、n=5)	抑制率 (%)
対象群	—	雄	35.0 \pm 1.0	—
		雌	42.4 \pm 1.5	
<ED ₅₀ > クロピドグレル硫酸塩群 雄 : 10.3mg/kg 95%信頼区間 7.36-18.0 雌 : 3.07mg/kg 95%信頼区間 2.68-3.45	0.96	雌	39.4 \pm 1.3	7
	1.92	雄	34.0 \pm 2.9	3
		雌	28.4 \pm 2.3*	33
		雄	24.6 \pm 2.8*	30
	3.83	雌	14.0 \pm 1.6*	67
		雄	27.1 \pm 1.8	23
		雌	8.5 \pm 1.6*	80
チクロピジン塩酸塩群	7.66	雄	10.2 \pm 3.1*	71
	15.3	雄	29.6 \pm 3.2	15
	87.9	雌	40.9 \pm 1.3	4

* : p < 0.05

Dunnett 検定（対照群との比較、補充解析結果より）

- 2) 雌性 SD 系ラット各群 5 例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 1.92mg/kg 又は 7.66mg/kg）を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、6、16、24、48 及び 72 時間後に採血して得た多血小板血漿を用いて、ADP 刺激による血小板凝集を測定した。その結果、血小板凝集抑制作用は、経口投与 6 時間後に最大となり、その作用は持続的であった²³⁾。
- 3) 雌性 SD 系ラット各群 5 例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 15.3mg/kg）を単回投与し、投与 2 時間の多血小板血漿又は、洗浄血小板を用いて ADP、コラーゲン及びトロンビン惹起血小板凝集抑制作用を測定した。その結果、ADP 及びコラーゲン惹起血小板凝集抑制作用は、ADP、コラーゲン、濃度にかかわらず消失したが、トロンビン惹起血小板凝集抑制作用は、トロンビン濃度が高くなるにしたがって減弱した²⁴⁾。

表VI-2. ADP、コラーゲン及びトロンビン惹起血小板凝集抑制作用

投与及び処置	凝集率 (%)			
	ADP (μM)			
	0.5	1	5	10
対照	3.5±0.9	12.1±1.4	28.5±2.3	32.6±1.1
クロピドグレル硫酸塩	0.0±0.0	0.2±0.2	1.1±0.9	2.0±1.3
クロピドグレル硫酸塩+CP/CPK <i>in vitro</i>	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

投与及び処置	凝集速度 (%/分×10)			
	コラーゲン ($\mu g/mL$)			
	1	2	5	10
対照	0.10±0.02	1.58±0.51	2.49±0.47	2.28±0.42
クロピドグレル硫酸塩	0.09±0.03	0.22±0.17	0.24±0.11	0.23±0.13
クロピドグレル硫酸塩+CP/CPK <i>in vitro</i>	0.00±0.00	0.00±0.00	0.03±0.02	0.04±0.02

投与及び処置	凝集率 (%)			
	トロンビン (U/mL)			
	0.1	0.2	0.5	1.0
対照	52.6±3.2	53.2±0.9	53.0±0.9	51.8±1.6
クロピドグレル硫酸塩	14.0±5.4	24.8±8.0	36.8±7.7	47.1±2.6
クロピドグレル硫酸塩+CP/CPK <i>in vitro</i>	1.0±0.1	5.5±1.2	26.4±4.4	43.0±3.9

平均値±S.D., 各群 n=5

CP/CPK : クレアチニン酸/クレアチノスホキナーゼ

(3) ウサギでの試験 (*in vivo*)²⁵⁾

雌雄 NZW 系ウサギ各群 8 例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 19.2mg/kg を単回経口投与し、投与 2 時間後に採血して得た多血小板血漿を用いて ADP 刺激による血小板凝集を測定した。クロピドグレル硫酸塩は単回投与により ADP 惹起血小板凝集を抑制し、性差は認められなかった。

2. ADP受容体結合阻害作用

(1) 臨床薬理試験 (*ex vivo*、外国人データ)²⁶⁾

健康成人男性12例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日間反復投与し、投与前、9日目の投与2時間後、10日目の投与2時間後に採血して得た血小板を用い、血小板凝集抑制作用と[³H]-2-MeS-ADP(2-メチルチオアデノシン5'二リン酸)の血小板への結合について検討した。血小板凝集抑制作用はクロピドグレル硫酸塩が投与群の血小板で認められたが未投与群の血小板では認められなかった。その結果、クロピドグレル硫酸塩は、血小板のADP結合の親和性を変化させのではなく、血小板あたりのADP結合可能部位数を減少させることにより、非競合的な阻害作用を示すことが示唆された。

表VI-3. 血小板凝集抑制作用に対する血漿と血小板の作用

	未投与群の血小板 (n=4)	投与群の血小板 (9日目) (n=12)
未投与群の血漿 (n=4)	凝集抑制なし [34.2±2.73]	凝集抑制あり [11.1±1.32]
投与群の血漿 (9日目) (n=12)	凝集抑制なし [28.0±1.88]	凝集抑制あり [9.2±2.14]

[] : ADP惹起血小板最大凝集率 (%、平均値±S.D.)

表VI-4. ³H-2-MeS-ADP*の血小板ADP受容体への結合に対する影響

	血小板	
	未投与群 (n=4)	投与群 (9日目) (n=12)
親和性 Kd (nM)	0.90±0.15	2.89±1.04 (NS)
最大結合数 Bmax (sites/cell)	525±62	32±5***

*³H-2-MeS-ADP : ADPの安定アゴニスト

平均値±S.D.

*** : p<0.001 NS : Not significant

Student's t-検定 (未投与群との比較)

(2) ラットでの試験 (*in vivo*)²⁷⁾

雌性SD系ラット各群6例にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして0.77、3.83、7.66mg/kg)を単回経口投与して得た血小板を用い、[³H]-2-MeS-ADP(2-メチルチオアデノシン5'二リン酸)の血小板への特異的結合等を測定した。その結果、クロピドグレル硫酸塩0.77、3.83、7.66mg/kgの単回投与は、血小板ADP受容体への2-MeS-ADP結合を非競合的に阻害した。

3. 抗血栓作用

(1) ラット銅線留置動脈(AV)シャントモデル (*in vivo*)²⁸⁾

雌性SD系ラット各群8例にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして0.961.92、3.83、7.66mg/kg)を単回経口投与し、銅線留置AVシャントモデル*における抗血栓作用を検討した。その結果、血栓形成を用量依存的に抑制した。

*銅線留置AVシャントモデル

長さ20cmの銅線を留置したポリエチレンチューブ(シャント)を頸動脈と頸静脈の間に接続し、投与2時間後にシャント内に血流を通し、12分間血流を維持した後に、銅線留置AVシャント内に形成された血栓の蛋白質量を測定。

(2) ラット中大脳動脈血栓モデル (*in vivo*) ²⁹⁾

雄性のラット各群 10 例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 2.30、7.66mg/kg を経口投与（1日 2 回 2 日間、計 4 回）した。クロピドグレル硫酸塩は、ローズベンガル及び緑色光照射により誘発した中大脳動脈血栓モデルにおいて中大脳動脈の血栓による閉塞を抑制して脳梗塞領域を縮小させた。

表VI-5. ラット中大脳動脈血栓モデルにおける血管閉塞抑制作用

群	用量 (mg/kg、経口)	閉塞抑制率 (%) (閉塞例/全例)
対象	—	0 (9/9)
クロピドグレル硫酸塩	2.30	70 (3/10) *
	7.66	90 (1/10) *

* : p<0.05 (Fisher の直接確率計算法、対照群と比較)

(3) ウサギバルーン内皮傷害モデル (*in vivo*) ³⁰⁾

雄性 NZW 系ウサギ各群 10 例に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 7.66mg/kg）、アスピリン 10mg/kg のそれぞれ単独又はクロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用して単回経口投与した。投与 2 時間後にバルーンカテーテルで総頸動脈内皮を剥離し、1 時間後 ¹¹¹Indium で標識化した血小板を投与して内皮傷害部位の血小板粘着数を測定した。その結果、クロピドグレル硫酸塩は内皮傷害部位の血小板粘着を抑制し、この作用はアスピリン併用により増強された。

表VI-6. ウサギバルーン内皮傷害モデルにおける血小板粘着抑制作用

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

平均値±標準偏差、n=10

* : p<0.05 (Kruskal-Wallis U 検定、対照群と比較)

: p<0.001 (Kruskal-Wallis U 検定、クロピドグレル硫酸塩群と比較)

(4) イヌ冠動脈周期的血流減少モデル ³¹⁾

雌雄雑種イヌ各群 6 例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 1.92、3.83mg/kg）を静脈内投与したところ、内皮細胞を血管クランプで傷害するとともに血管を狭窄して生じさせた冠動脈での周期的血流減少発生を抑制した。また、エピネフリンの静脈内注入により周期的血流減少はアスピリン投与群で再誘発されたが、3.83mg/kg 投与群では再誘発されなかった。

表VI-7. 周期的血流減少発生抑制作用

群	薬剤投与前の冠血流量		
	試験開始前 ¹⁾ (mL/min)	傷害及び狭窄後 ¹⁾ (mL/min)	血流減少率 (%)
I群：対照	27±3	15±2	43±6
II群：クロピドグレル硫酸塩 1.92mg/kg	25±3	15±2	38±3
III群：クロピドグレル硫酸塩 3.83mg/kg	26±3	17±2	36±4
IV群：アスピリン 5mg/kg	22±2	14±1	35±5

	周期的血流減少		
	薬剤投与前の 頻度 ¹⁾ (回/時間)	薬剤投与後 2時間の発生 (発生動物数/ 総動物数)	エビネフリン静脈内 注入による再誘発 (発生動物数/ 総動物数) ²⁾
I群：対照	7±1	9±9	— ³⁾
II群：クロピドグレル硫酸塩 1.92mg/kg	10±2	3±6 ⁴⁾	1/3
III群：クロピドグレル硫酸塩 3.83mg/kg	10±2	0±6 ⁴⁾	0/6
IV群：アスピリン 5mg/kg	11±2	0±6 ⁴⁾	5/6 ⁵⁾

平均値±S.D.、各群 n=6 (ただし対照群は n=9)

- 1) 一元配置分散分析で群間に有意差なし
- 2) 周期的血流減少再誘発動物数/周期的血流減少完全消失動物数
- 3) 試験対象動物（完全消失動物）なし
- 4) p<0.05 (Fisher の直接確率計算法、対照群と比較)
- 5) p<0.05 (Fisher の直接確率計算法、III群と比較)

(5) 動脈血栓モデル (*ex vivo*、外国人データ)³²⁾

健康成人男性 12 例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を 8 日間反復投与して得た血液で血小板凝集能を測定するとともに、灌流チャンバーを用いて、血栓形成への影響を検討した。その結果、血小板凝集能は投与後 2 日目に有意に抑制され、それに伴い血小板被覆表面の割合（血小板付着率）は 5 日目に有意に低下し、血栓容積/面積は 8 日目に有意に低下した。また、付着血小板の質的（形態学的）形状変化は 2 日目に有意に抑制された。

4. ステント再狭窄に対する効果（ウサギ）

(1) ウサギコレステロール負荷内皮障害ステント留置モデル (*in vivo*)³⁰⁾

雄性 NZW 系ウサギ各群 10 例に、大腿動脈内皮を傷害し 4 週間コレステロールを含む食餌を与えた後、狭窄部にバルーン血管形成術を行い、ステントを留置した。ステント留置後、正常食餌に変更しクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 7.66mg/kg）、アスピリン 10mg/kg それぞれ単独及びクロピドグレル硫酸塩とアスピリン併用し 4 週間反復経口投与したところ、対照群に比べクロピドグレル硫酸塩は再狭窄を 50% 抑制した。また、この作用はアスピリン併用により増強された。

5. GP IIb/IIIa 及びフィブリノゲンに対する作用 (*ex vivo*、外国人データ)³³⁾

健康成人男性 11 例にクロピドグレル硫酸塩 75mg/日を 8 日間反復経口投与後、血小板（投与前後）を採取し、 $10 \mu M$ ADP 刺激下における血小板機能を検討した。クロピドグレル硫酸塩は、ADP 刺激下で GP IIb/IIIa 複合体の活性化^{*1}を阻害し、血小板へのフィブリノゲンの結合量^{*2}を減少させた。

※1 : GP IIb/IIIa 複合体の活性化；GP IIb/IIIa 複合体活性化に伴い発現するエピトープに対するモノクローナル抗体 (AP-6、F-26) をフローサイトメトリーにて測定。

※2 : フィブリノゲンの血小板への結合；蛍光 (FITC) 標識フィブリノゲンを用いて血小板のフィブリノゲン結合量をフローサイトメトリーにて測定。

6. 凝固・止血に対する作用

(1) ラット血漿凝固時間 (*in vivo*)³⁴⁾

雌性 SD 系ラット各群 10 例にクロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 7.66mg/kg) [ラット銅線留置 AV シヤントモデルで血栓形成を有意に抑制した用量] を単回経口投与しても、内因系及び外因系いずれの血液凝固系にも影響しなかった。

表VI-8. ラット血漿凝固時間に対する作用

群	用量 (mg/kg)	凝固時間 (秒)		
		APTT	PT	TT
対照	—	15.2±0.2	11.7±0.1	23.7±0.3
クロピドグレル硫酸塩	7.66 (p.o.)	15.2±0.2	11.7±0.1	24.2±0.2
ヘパリン (陽性対照)	4 (s.c.)	257.0±37.5*	14.6±0.2*	>400*

平均値±S.D.、各群 n=10

* : p<0.05 (ノンパラメトリック Tukey 検定、対照群と比較)

APTT : 活性化部分トロンボプラスチン時間

PT : プロトロンビン時間

TT : トロンビン時間

(2) ラット出血時間 (*in vivo*)³⁵⁾

雌性 SD 系ラット各群 8 例にクロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 0.96、1.92、3.83、7.66mg/kg) を単回経口投与したとき、3.83mg/kg 以上の用量でテンプレート法による尾端出血時間を延長した。

7. 血小板膜上 CD40 リガンドへの作用 (*ex vivo*、外国人データ)³⁶⁾

健康成人男性 10 例にクロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 75mg/日) を 7 日間反復経口投与し血小板（投与前後）を採取し、ADP 刺激により血小板膜上に発現する CD40 リガンドに対する作用を検討したところ、クロピドグレル硫酸塩は CD40 リガンドの発現量を有意に抑制した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

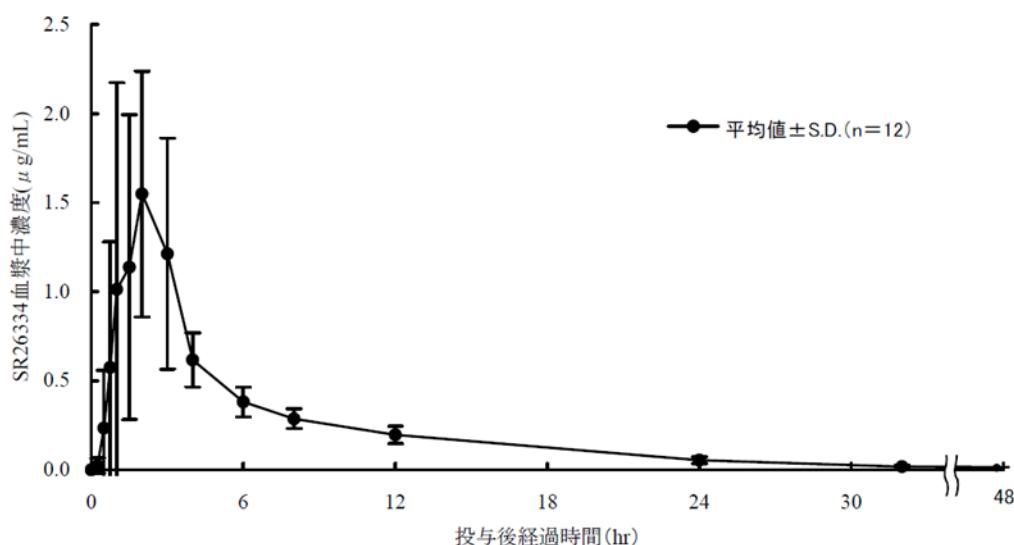
1. 健康成人男性における検討

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³⁷⁾。

血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低くSR26334が主に存在する。また、活性代謝物H4は、不安定な化合物であり、クロピドグレル硫酸塩錠の開発時には定量法が確立されていなかったため、初回承認申請時の薬物動態試験については、SR26334を用いて検討した。

(1) 単回投与³⁷⁾

健康成人男性12例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（主代謝物）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。



図VII-1. クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の血漿中濃度推移

表VII-1. 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

tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL)
1.9±0.8	2.29±0.46	6.9±0.9	8.46±1.36

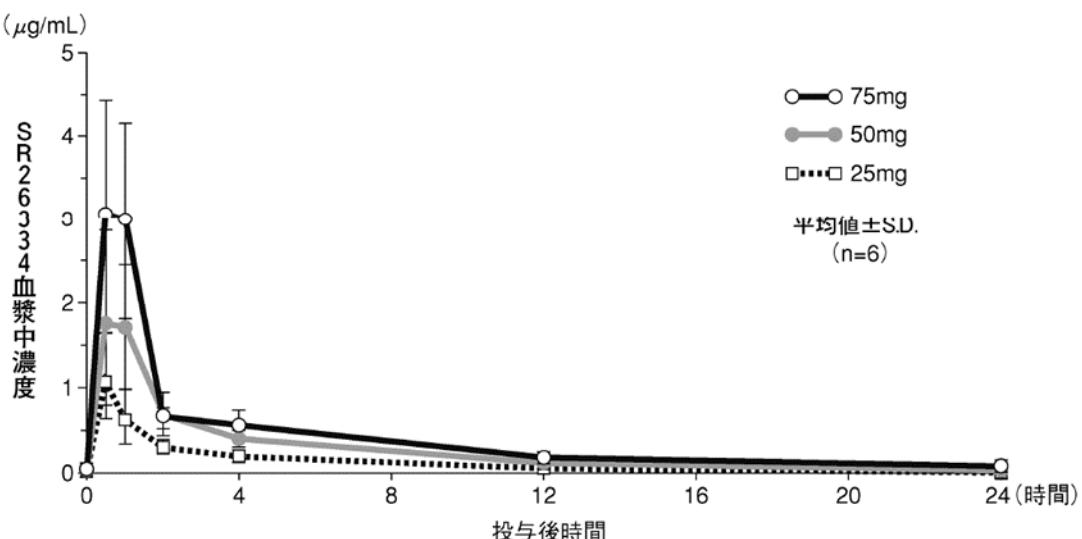
(平均値±S.D.、n=12)

tmax：最高血漿中濃度到達時間、Cmax：最高血漿中濃度、t_{1/2}：半減期

AUC₀₋₄₈：血漿中濃度時間曲線下面積（0～48時間）

(2) 反復投与²⁾

健康成人男性6例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして25、50及び75mg/日）を1日1回空腹時に10日間反復経口投与し、血漿中薬物濃度を測定した。その結果、未変化体の血漿中濃度は極めて低く、代謝物のSR26334が血漿中に主として存在した。血漿中SR26334濃度の薬物動態パラメータは、AUCで25mg群の1日目と6日目の間及び50mg群の1日目と6日目、10日目の間に有意な差が認められた以外は各群においてほぼ一定の値を示し、測定日間（1日目、6日目及び10日目）に有意な差は認められなかった。したがって、反復投与を行っても血漿中SR26334体内動態に蓄積などの影響はないと考えられた。



図VII-2. 投与10日のSR26334の血漿中濃度の推移

表VII-2. SR26334 血漿中濃度の薬物動態パラメータ

投与量	薬物動態パラメータ	1日目	6日目	10日目	対応のあるt検定	
					1日目 vs 6日目	1日目 vs 10日目
25mg	Cmax (μg/mL)	1.13±0.31	1.35±0.39	1.18±0.34	NS	NS
	tmax (hr)	0.58±0.20	0.75±0.27	0.67±0.26	NS	NS
	AUC (μg·hr/mL)	2.69±0.54	3.05±0.40	2.87±0.47	*	NS
50mg	Cmax (μg/mL)	1.62±0.11	2.96±1.94	2.28±0.78	NS	NS
	tmax (hr)	0.83±0.26	0.67±0.26	0.83±0.26	NS	NS
	AUC (μg·hr/mL)	5.35±1.65	7.01±2.60	6.57±1.99	*	**
75mg	Cmax (μg/mL)	4.02±1.75	3.76±0.73	3.94±0.61	NS	NS
	tmax (hr)	0.75±0.27	0.83±0.26	0.67±0.26	NS	NS
	AUC (μg·hr/mL)	8.22±2.14	9.26±1.19	9.66±1.96	NS	NS

平均値±S.D.、** : p<0.01、* : p<0.05、NS : Not significant

(3) CYP2C19 遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響（国内データ）

健康成人を CYP2C19 の代謝能に応じて 3 群(各群9 例)に分け、クロピドグレルとして初日に 300mg、その後 75mg/日を 6 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又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AUC₀₋₂₄ 及び Cmax が、野生型ホモ接合体群 (EM 群: *CYP2C19*1/*1*) と比較して低下した。³⁸⁾

なお、日本人における PM の頻度は、18~22.5%との報告がある。³⁹⁾

表VII-3. 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)}		
		EM	IM	PM
Cmax (ng/mL)	300mg (1 日目)	29.8±9.88	19.6±4.73	11.4±4.25
	75mg (7 日目)	11.1±4.67	7.00±3.81	3.90±1.36
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	300mg (1 日目)	39.9±16.8	25.7±6.06	15.9±4.73
	75mg (7 日目)	11.1±3.79	7.20±1.93	4.58±1.61

(mean±S.D.)

注 1) EM : *CYP2C19*1/*1*

IM : *CYP2C19*1/*2*あるいは *CYP2C19*1/*3*

PM : *CYP2C19*2/*2*, *CYP2C19*2/*3*あるいは *CYP2C19*3/*3*

(4) CYP2C19 遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響（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又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Cmax 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³⁹⁾。

表VII-4. 健康成人における CYP2C19 遺伝子多型が活性代謝物 H4 の薬動態パラメータに及ぼす影響 (300mg/75mg)

	投与量	CYP2C19 遺伝子型 ^{注2)}			
		UM	EM	IM	PM
Cmax (ng/mL)	300mg (1 日目)	24±10	32±21	23±11	11±4
	75mg (5 日目)	12± 6	13± 7	12± 5	4±1
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	300mg (1 日目)	33±11	39±24	31±14	14±6
	75mg (5 日目)	11± 5	12± 6	10± 4	3±1

(mean±S.D.)

また、同試験において初日 600mg、その後 150mg/日を 4 日間投与した場合、活性代謝物 H4 の AUC 及び Cmax は初日 300mg、その後 75mg/日投与した場合に比べ高かった。

表VII-5. 健康成人における CYP2C19 遺伝子多型が活性代謝物 H4 の薬動態パラメータに及ぼす影響 (600mg/150mg)

	投与量	CYP2C19 遺伝子型 ^{注2)}			
		UM	EM	IM	PM
Cmax (ng/mL)	600mg (1 日目)	36±13	44±27	39±23	17±6
	150mg (5 日目)	16± 9	19± 5	18± 7	7±2
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	600mg (1 日目)	56±22	70±46	56±27	23±7
	150mg (5 日目)	18± 8	19± 8	16± 7	7±2

(mean±S.D.)

注 2) 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*

本剤の承認されている用法及び用量

1. 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。

2. 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。

3. 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。

(3) 中毒域

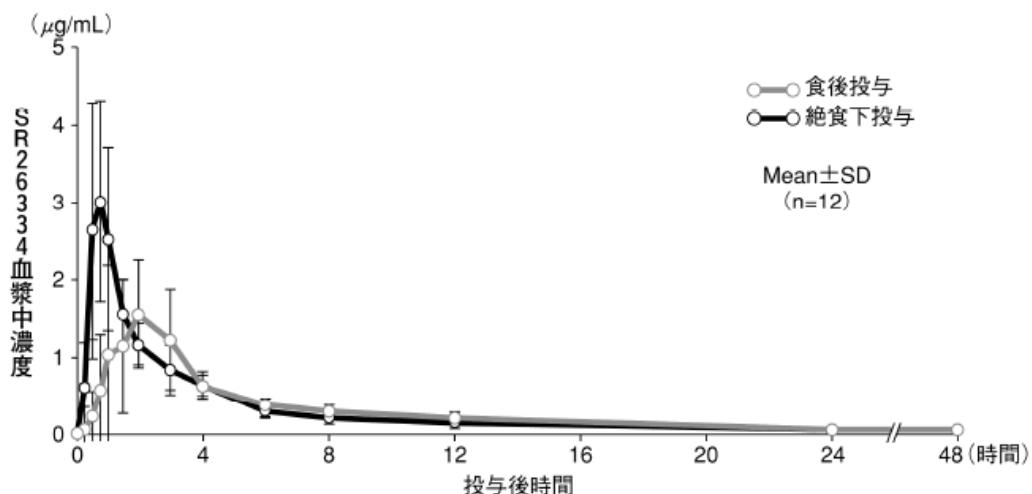
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁴⁰⁾

健常成人男性 12 例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を空腹時あるいは食後に単回経口投与し、投与 48 時間後まで経時的に血漿中 SR26334 濃度を測定し、食事の影響を検討した。薬物動態パラメータを以下に示した。

食後投与では、吸収の遅延(C_{max} の低下、 t_{max} の延長及び MRT の増加)が認められたが、 AUC_{0-t} 、 kel 、 $t_{1/2}$ に影響は認められなかった



図VII-3. SR26334 血漿中濃度推移

表VII-4. SR26334 血漿中濃度の薬物動態パラメータ

	空腹時投与	食後投与	90%CI*
Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.62 ± 1.25	2.29 ± 0.046	(0.536、0.822)
tmax (hr)	1.00 ± 0.69	1.88 ± 0.80	(0.331、1.419) **
AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	8.78 ± 1.66	8.46 ± 1.36	(0.917、1.019)
MRT (hr)	5.85 ± 1.07	7.88 ± 1.18	(1.234、1.489)
kel (hr ⁻¹)	0.099 ± 0.022	0.102 ± 0.012	(0.971、1.138)
t _{1/2} (hr)	7.30 ± 1.44	6.86 ± 0.86	(0.878、1.030)

n=12、平均値±S.D.

* : 対数値の平均値の差の 90%信頼区間

MRT : 平均体内滞留時間

** : 平均値の差の 90%信頼区間

kel : 終末相における消失速度定数

2) 併用薬の影響（外国人データ）

1. ワルファリン⁴¹⁾

対象：少なくとも 2 カ月以上ワルファリン維持療法を受けている非弁膜症性心房細動患者 43 例

方法：クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）又はプラセボを 8 日間反復投与し、その間、ワルファリンは試験開始時の用法用量を維持した。投与開始前日、投与 3 日目、6 日目、9 日目、13 日目、22 日目に PT-INR (Prothrombin Time-International Normalized Ratio) を測定した。

結果：非弁膜症性心房細動患者に対するクロピドグレル硫酸塩の投与は、ワルファリンの抗凝固作用に影響を与えるなかった。また、ワルファリンの血中薬物濃度にもクロピドグレル硫酸塩併用の影響はなかった。

2. ヘパリン⁴²⁾

対象：健康成人男性 12 例

方法：クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）又はプラセボを 12 日間反復経口投与し、9 日目から 13 日目の 4 日間にかけてヘパリン 300IU/kg/日を持続的に静脈内投与した。ただし、ヘパリン投与量は APTT 値が 1.7～2.3 を維持するように調節し、ヘパリン消費量を記録した。

結果：クロピドグレル硫酸塩とプラセボのいずれの併用群でも 4 日間のヘパリン投与中 APTT は規定どおり維持された。総ヘパリン消費量ならびにプロトロンビン時間は両群間で差は認められなかった。トロンビン時間はクロピドグレル硫酸塩単独投与では変化しなかったが、ヘパリン投与により有意に延長し ($p < 0.001$)、この延長はプラセボ投与群の方が有意に長かった ($p < 0.04$)。これはプラセボ投与群の 3 例の高値 (>100 秒) によるものであると考えられた。

また、血小板凝集能に及ぼすクロピドグレル硫酸塩の作用に対してヘパリン併用の影響は認められなかった。

3. アスピリン⁴³⁾

対象：健康成人男性 12 例

方法：クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を 20 日間反復経口投与中、10 日目に 1000mg のアスピリンあるいはプラセボを 1 日 2 回（朝、夕）に分けて投与した。被験者を 2 群に分け、20 日間の休薬期間を置き、アスピリン投与とプラセボ投与のクロスオーバー試験を行った。

結果： $5 \mu M$ ADP 蒼起による血小板凝集抑制率では、試験を通してプラセボ投与群とアスピリン投与群との間に有意差は認められなかったが、アラキドン酸蒼起による血小板凝集抑制率では、アスピリン投与群においてプラセボ投与群と比較し強力な抑制作用が認められた。併用により出血を示す臨床的徵候はなかった。

4. ナプロキセン⁴⁴⁾

対象：健康成人男性 30 例

方法：ナプロキセン 500mg/日を 18 日間反復経口投与し、8～18 日目にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）あるいはプラセボを併用した。

結果： $5 \mu M$ ADP 蒼起による血小板凝集抑制率は、クロピドグレル硫酸塩 10 日目においてプラセボ併用群が 9.88% であったのに対し、クロピドグレル硫酸塩併用群では 67.88% であった。また、出血時間は、クロピドグレル硫酸塩併用群で 557 秒であり、15 例中 6 例で投与前値の 5 倍を超えた。クロピドグレル硫酸塩併用群の 4 例では、1 日の消化管出血量が 13mL を超えていた。ナプロキセンと本剤の併用療法は、消化管出血を増加させることから慎重に投与されるべきであると考えられた。

5. テオフィリン⁴⁵⁾

対象：健康成人男性 15 例

方法：テオフィリン 300mg を 1 日 2 回、14 日間反復投与し、そのうち 5 日目からクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を 10 日間併用した。

結果：定常状態でのテオフィリンの薬物動態パラメータは、クロピドグレル硫酸塩単回投与あるいは 10 日間反復投与により変化せず、テオフィリンの薬物動態にクロピドグレル硫酸塩投与は影響を与えるなかった。5 μM ADP 起による血小板凝集抑制率は、クロピドグレル硫酸塩併用開始 3 日目から上昇した。同様に、出血時間（Ivy Nelson 法）延長係数（投与前値からの倍率）は、クロピドグレル硫酸塩投与第 3 日及び第 5 日において 1.5、投与第 7 及び 10 日において約 2 となり、クロピドグレル硫酸塩を単独で用いたとき通常見られる結果と同様であった。投与終了 7 日後には、血小板凝集抑制率と出血時間の値は投与前値に回復した。

6. ジゴキシンへの影響⁴⁶⁾

対象：健康成人男性 12 例

方法：ジゴキシン 0.25mg/日を 20 日間反復経口投与し、11～20 日目にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を併用して、ジゴキシン単独投与時の 10 日目及びクロピドグレル硫酸塩併用時の 20 日目に 24 時間ジゴキシン薬物動態を検討した。

結果：クロピドグレル硫酸塩の併用によって、ジゴキシン血漿中濃度の Cmax、tmax 及び AUC に有意な変化は認められなかった。

7. フェノバルビタール⁴⁷⁾

対象：健康成人男性 13 例

方法：フェノバルビタール併用群は、フェノバルビタール 100mg/日を 20 日間反復経口投与し、15 日目よりクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を 7 日間反復経口投与した。クロピドグレル硫酸塩単独投与群はクロピドグレル硫酸塩 75mg/日を 7 日間反復経口投与した。

結果：5 μM ADP 起による血小板最大凝集率は、フェノバルビタール+クロピドグレル硫酸塩の併用投与群において、クロピドグレル硫酸塩単独投与群に対し中等度ではあるが有意に低下し（クロピドグレル硫酸塩単独の場合 42.2% 対し 35.6%）、血小板凝集抑制率は上昇した（41.6% 対し 49.1%）。しかし、出血時間（Ivy Nelson 法）に対する影響は認められなかった。

8. シメチジン⁴⁸⁾

対象：健康成人男性 18 例

方法：クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を 28 日間反復経口投与し、15～28 日目にシメチジン 800mg/日を併用した。

方法：クロピドグレル硫酸塩とシメチジン併用時において、5 μM ADP 起による血小板最大凝集率に有意な上昇が認められた。同じ条件下でコラーゲン起による血小板最大凝集率の有意な変動は認められず、一方、出血時間（Ivy Nelson 法）にも影響が認められなかった。

9. 制酸剤の影響⁴⁹⁾

対象：健康成人男性 12 例

方法：クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を単回経口投与し、その際アルミニウム・マグネシウム制酸剤 (Maalox®) 800mg を併用した群と併用しなかった群で SR26334 (主代謝物) の薬物動態パラメータを比較した。

結果：制酸剤の併用によって、SR26334 血漿中濃度の Cmax 及び tmax には有意な変化は認められなかった。AUC の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間が (0.89、0.97) で同等の範囲にあることから、併用による大きな変化はなかったと考えられる。以上より、制酸剤との併用は、クロピドグレル硫酸塩の吸収に影響を与えないと考えられる。

10. アテノロール/ニフェジピン⁵⁰⁾

対象：末梢動脈疾患又は冠動脈疾患患者で 35 歳以上の成人男性、閉経後あるいは不妊術を受けた女性計 24 例

方法：アテノロール及び、又はニフェジピンを投与している被験者に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）又はプラセボを 7 日間反復経口投与した。

結果：いずれのクロピドグレル硫酸塩投与群においても、血小板凝集能 ($5 \mu M$ ADP) は抑制された。抑制の程度は、アテノロール投与群、ニフェジピン投与群あるいはアテノロール及びニフェジピン併用群で同程度であった。

11. エナラプリル⁵¹⁾

対象：健康成人男性 18 例

方法：健康成人男性 18 例を 3 例ずつ 6 群に分け、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）又はアスピリン 325mg/日もしくはプラセボを 7 日間反復投与し、7 日目にエナラプリル 10mg を単回投与する試験を、3 期クロスオーバーで 14 日間以上の休薬期間を設けて実施した。なお、4 日目にフロセミド 40mg を投与するとともに、4 日目以降、減塩食を与え、エナラプリルに対する反応性を高めた。エナラプリル投与後、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧を測定した。また、 $5 \mu M$ ADP 起き血小板凝集能を測定した。

結果：血小板凝集抑制作用はクロピドグレル硫酸塩併用群ではアスピリン併用群より大きかった。クロピドグレル硫酸塩併用群又はアスピリン併用群もしくはプラセボ投与群で投与 7 日目のエナラプリル投与の効果に差はなかった。

12. エストロゲン補充療法の影響⁵²⁾

対象：男性及び女性（閉経後） 健康成人各 10 例計 20 例

方法：第 I 期において、男性及び女性ともクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を 14 日間反復経口投与した。その後 1 ヶ月の休薬期間を設け、第 II 期として、女性にのみ 17-β-吉草酸エストラジオール 12mg/日を 29 日間反復経口投与し、17-β-吉草酸エストラジオール投与 16 日目からクロピドグレル硫酸塩（75mg/日）を 14 日間併用した。クロピドグレル硫酸塩投与 7 日目、9 日目、11 日目、14 日目の血小板凝集能の平均値を定常状態の血小板凝集能として評価した。

結果：第Ⅰ期（クロピドグレル硫酸塩単独投与期）と第Ⅱ期（エストロゲン併用期）の $5\mu M$ ADP 惹起血小板凝集能に差はなかった。また、出血時間の延長についても、エストロゲン併用の影響は認められず、クロピドグレル硫酸塩投与終了後 7 日目には投与前値に復した。エストロゲン補充療法は、ADP により惹起される血小板凝集及び出血時間に影響を及ぼさなかった。血中薬物濃度は、各測定日の投与前に採血し測定した。クロピドグレル硫酸塩単独投与時の SR26334（主代謝物）血漿中濃度に男女間で差は認められなかった。また、エストロゲン補充療法の有無で SR26334 の血漿中濃度に有意差は認められなかった。

13. オメプラゾール⁵³⁾

対象：冠動脈ステント留置術施行患者 124 例

方法：クロピドグレル初回 300mg その後、75mg/日及びアスピリン 75mg/日を投与されている患者にオメプラゾール 20mg/日又はプラセボを 7 日間投与し、1 日目及び 7 日目に VASP リン酸化反応を測定し、血小板反応性インデックス（PRI）で示した。

結果：平均 PRI 値は、オメプラゾール群、プラセボ群で 1 日目はそれぞれ 83.9% (SD : 4.6) と 83.2% (SD : 5.6) であったが、7 日目はそれぞれ 51.4% (SD : 16.4) と 39.8% (SD : 15.4) であった ($p < 0.0001$)。

14. レパグリニド⁵⁴⁾

健康成人にクロピドグレル硫酸塩（1 日 1 回 3 日間、クロピドグレルとして 1 日目 300mg、2~3 日目 75mg）を投与し、1 日目と 3 日目にレパグリニド（0.25mg）を併用した結果、レパグリニドの Cmax 及び AUC_{0~∞} は、レパグリニドを単独投与したときと比較して 1 日目は 2.5 及び 5.1 倍、3 日目は 2.0 及び 3.9 倍に増加した。また、t_{1/2} は 1.4 及び 1.2 倍であった。（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

15. セレキシパグ

健康成人男性 22 例にセレキシパグ 0.2mg を 1 日 2 回 10 日間経口投与し、クロピドグレルを投与 4 日目に 300mg (n=21)、投与 5 日目から 10 日目に 75mg (n=20) を経口投与した。単独投与と比較して、セレキシパグの Cmax 及び AUC₀₋₁₂ は、投与 4 日目では 1.3 倍及び 1.4 倍に増加し、投与 10 日目は 0.98 倍及び 1.1 倍であった。同様に、セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）の Cmax 及び AUC₀₋₁₂ は、投与 4 日目では 1.7 倍及び 2.2 倍、投与 10 日目では 1.9 倍及び 2.7 倍に増加した。（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

$kel (h^{-1}) = 0.102$ (健康成人男性、食後投与時の主代謝物 SR26334 における終末相の消失速度定数)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

<参考> [ラット]⁵⁵⁾

未変化体として約 1~3%

(2) 吸収部位及び吸収率⁵⁶⁾

該当資料なし

<参考> [ラット]

¹⁴C-クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 5mg/kg）をラットの消化管ループ（胃、十二指腸、空腸あるいは回腸）内に注入したところ、投与後 60 分における放射能の吸収率は胃で約 10%、十二指腸、空腸あるいは回腸で約 60%であった。

(3) 腸肝循環⁵⁷⁾

<参考> [ラット]

胆管カニューレを施したラットに ¹⁴C-クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 5mg/kg）を十二指腸内投与した。採取した胆汁を別のラットに十二指腸内投与したときの胆汁中への放射能の排泄率は、投与後 48 時間までに、雄及び雌で、それぞれ投与量の 20 及び 33%であった。したがって、胆汁中へ排泄された放射能の約 20%以上が腸管から再吸収された。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

（「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット]⁵⁸⁾

¹⁴C-クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 5mg/kg）を妊娠ラットに経口投与した結果、放射能の胎盤への通過、胎児への移行が認められた。母動物血漿中放射能濃度に対する胎児組織放射能濃度の比は 0.4 以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> [ラット]⁵⁹⁾

¹⁴C-クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 5mg/kg）を授乳中のラットに経口投与し、乳汁への放射能の移行性を検討した。乳汁中の放射能濃度は投与後 2 時間に最高となり、乳汁中濃度は血漿中濃度の 0.3~3.1 倍であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考> [ラット] ⁶⁰⁾

ラットに ¹⁴C-クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 5mg/kg）を単回経口投与し、各組織への移行性を検討した。その結果、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、また中枢移行性は低かった。

表VI-5. 雄性ラットにおける単回経口投与時の組織内放射能濃度

組織	0.25時間	0.50時間	2時間	4時間	24時間	48時間	96時間
血漿	2.38±1.47	2.46±1.38	1.82±1.03	1.78±0.60	0.21±0.06	0.08±0.04	0.02±0.00
全血液	1.58±0.73	1.47±0.76	0.90±0.33	1.09±0.35	0.16±0.04	0.08±0.03	0.04±0.00
肝臓	20.50±9.00	11.07±1.38	4.91±0.60	3.37±0.17	0.57±0.08	0.35±0.13	0.20±0.07
腎臓	2.30±0.95	2.32±0.48	2.23±0.44	1.38±0.18	0.34±0.04	0.15±0.04	0.07±0.01
肺臓	1.33 ^{a)}	0.84±0.26	0.83±0.32	0.62±0.07	0.13±0.03	0.05±0.01	0.03±0.00
心臓	0.79±0.36	0.63±0.25	0.34±0.14	0.37±0.12	0.07±0.01	0.03±0.01	N.D.
脾臓	0.46±0.30	0.41±0.13	0.29±0.07	0.24±0.04	0.05±0.01	0.03±0.01	0.02±0.00
骨髄	0.43±0.22	0.45±0.16	0.32±0.09	0.27±0.07	0.05±0.00	N.D.	N.D.
胸腺	0.26±0.11	0.28±0.06	0.20±0.09	0.14±0.04	0.03±0.00	0.02±0.01	N.D.
脳	0.28±0.19	0.17±0.02	0.13±0.03	0.08±0.01	0.01±0.00	N.D.	N.D.
甲状腺	0.93±0.46	0.70±0.12	0.63±0.27	0.47±0.09	0.23±0.11	0.10±0.00	N.D.
副腎	0.69 ^{a)}	0.71±0.17	0.60±0.19	0.36±0.07	0.06±0.01	N.D.	N.D.
膀胱	4.03±2.70	1.67±0.94	0.65±0.08	0.34±0.09	0.05±0.01	N.D.	N.D.
精巢	0.15±0.07	0.18±0.06	0.27±0.09	0.25±0.05	0.03±0.01	N.D.	N.D.
精嚢	0.26±0.15	0.27±0.11	0.58±0.50	0.28±0.05	0.04±0.01	N.D.	N.D.
唾液腺	0.68±0.41	0.70±0.31	0.39±0.11	0.37±0.06	0.05±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00
ハーダー腺	0.53±0.32	0.50±0.10	0.56±0.19	0.38±0.07	0.06±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00
筋肉	0.27±0.14	0.23±0.07	0.18±0.05	0.15±0.05	0.01±0.00	N.D.	N.D.
脂肪	0.38±0.23	0.34±0.16	0.78±0.72	0.26±0.14	0.04±0.00	0.02±0.01	N.D.
皮膚	0.26±0.12	0.31±0.11	0.33±0.13	0.26±0.08	0.05±0.01	0.03±0.01	N.D.
軟骨	0.20±0.10	0.23±0.07	0.28±0.09	0.19±0.01	0.04±0.01	0.04±0.02	N.D.
眼	0.12±0.07	0.12±0.03	0.13±0.02	0.12±0.02	0.02±0.01	N.D.	N.D.
大動脈壁	0.64±0.09	0.23±0.02	0.29±0.15	0.17±0.02	0.09±0.01	0.06±0.01	0.04±0.01
膀胱壁	0.51±0.35	0.65±0.21	1.50±0.31	0.87±0.62	0.08±0.05	0.04±0.02	N.D.
十二指腸壁	46.69±19.87	18.21±4.44	3.56±3.07	2.08±0.79	0.15±0.07	0.05±0.03	0.01±0.00
空腸壁	41.01±14.07	17.82±5.54	2.14±0.87	2.09±1.22	0.15±0.06	0.05±0.02	N.D.
回腸壁	25.11±16.00	27.53±3.81	1.65±0.42	1.20±0.17	0.13±0.03	0.04±0.02	N.D.
静脈壁	0.43 ^{b)}	0.34 ^{a)}	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

平均値±S.D., 各群 n=3 (a) : n=2, b) : n=1)

(μ g eq./g)

N.D. : 検出限界以下

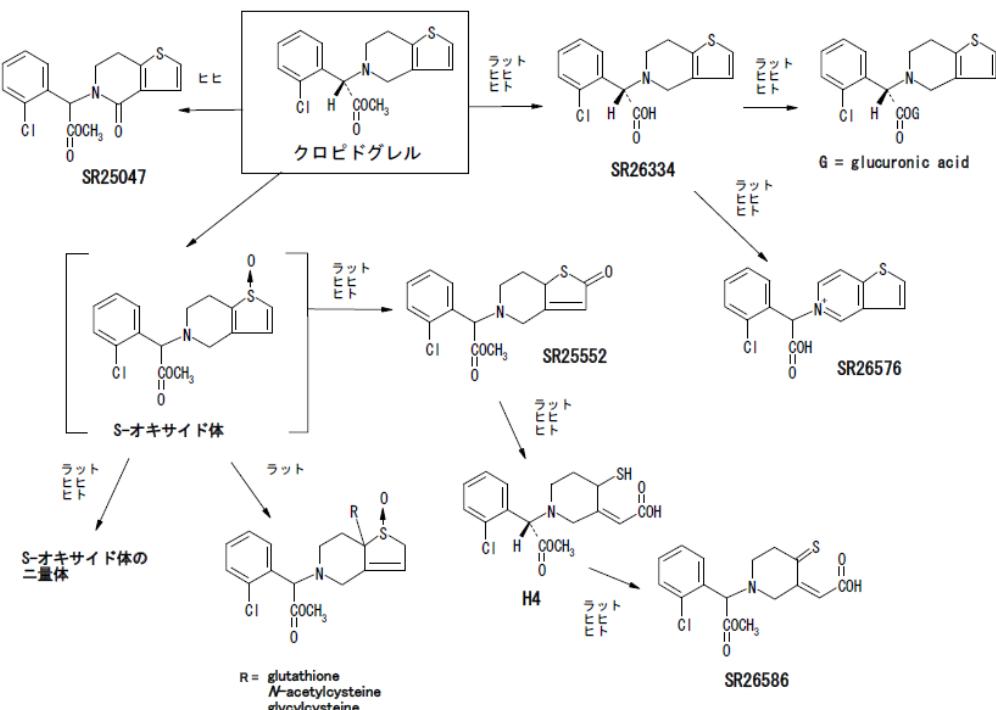
(6) 血漿蛋白結合率

平衡透析法により測定したクロピドグレルのヒト血漿蛋白結合率は 96~99%であり、ヒト血清アルブミンに対しては約 85%であった。主代謝物 SR26334 のヒト血漿蛋白結合率は 92~95%であり、ヒト血清アルブミンに対しては約 90%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁷⁾

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が推定されている。薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) による経路を経由して、活性代謝物 H4 が生成される。



図VII-4. クロピドグレルの推定代謝経路

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

クロピドグレルの肝酸化型代謝に関するチトクローム P450 分子種は主に CYP2C19 であり、その他に CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 等が関与する^{62)、63)、64)}。また、SR26334 は CYP2C9 を阻害し、グルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する^{54)、65)} (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

クロピドグレルを経口投与した時に未変化体が血漿中にはほとんど検出されなかったことから、初回通過効果は大きいと考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

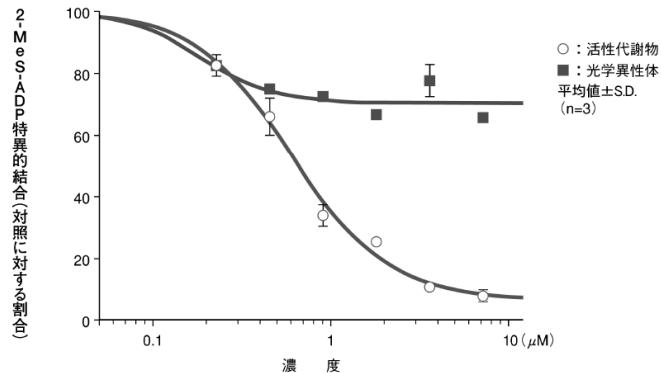
1) 代謝物の活性の有無⁶⁶⁾

クロピドグレル硫酸塩は血小板凝集に対して *in vitro* では薬理活性を示さず、*in vitro* で薬理活性を示すことより、代謝物が薬効を発現する可能性が推定された。主代謝物である SR26334 は *in vitro* 及び *in vivo* で血小板凝集抑制作用を示さなかったが、*in vivo* で血小板凝集抑制作用を示したことから SR25552 がさらに代謝を受けて活性代謝物が生成されると推定された。H4 のヒト血小板 ADP 受容体結合、ADP 惹起によるヒト血小板凝集抑制作用ならびに P2Y₁₂ 発現 CHO 細胞の cAMP への影響より、活性本体は H4 と推定された。

2) 活性代謝物 H4 の作用

1. ADP 受容体への ^{33}P -2-MeS-ADP 結合試験 (*in vitro*)⁶⁷⁾

H4 は、ヒト血小板 ADP 受容体への ^{33}P -2-MeS-ADP の特異的結合量を濃度依存的に減少させ、 IC_{50} は $0.53 \mu\text{M}$ であった。



図VII-5. ^{33}P -2-MeS-ADP の血小板 ADP 受容体への結合

2. ADP 起き血小板凝集抑制試験 (*in vitro*)⁶⁷⁾

H4 は、濃度依存的にヒト血小板凝集を抑制した。 IC_{50} は $1.8 \mu\text{M}$ であった。

H4 の光学異性体は、血小板凝集を抑制しなかった。

3. P2Y₁₂ 発現チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞の cAMP 濃度変化に対する作用¹⁷⁾

H4 は、2-MeS-ADP 刺激による P2Y₁₂受容体を介する細胞内 cAMP 濃度減少を抑制した。

表VII-6. 2-MeS-ADP による P2Y₁₂ 発現 CHO 細胞の cAMP 濃度減少に対する H4 の作用

cAMP 濃度 (pmol/血小板 10^6 個)	初期値	2-MeS-ADP (nM) (フォルスコリン $10 \mu\text{M}$ 刺激下)		
		0	0.1	1
CHO+溶媒	0.26 ± 0.06	2.63 ± 0.17	2.81 ± 0.24	2.50 ± 0.19
P2Y ₁₂ -CHO+溶媒	0.19 ± 0.05	1.57 ± 0.51	0.85 ± 0.21	0.62 ± 0.11
P2Y ₁₂ -CHO+H4	0.44 ± 0.05	1.25 ± 0.31	2.55 ± 0.28	2.13 ± 0.54

平均値±S.D.、各群 n=9 (統計解析実施せず)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人に ^{14}C -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。⁶⁸⁾

<参考> [ラット、ヒヒ]⁶⁹⁾

- 1) ラットに ^{14}C -クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 5mg/kg) を単回経口投与した時、尿中及び糞中への排泄率は、投与後 48 時間までで、それぞれ投与量の約 14% 及び約 78%、144 時間までで、それぞれ投与量の約 14% 及び約 79% であった。
- 2) ヒヒに ^{14}C -クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 5mg/kg) を単回経口投与した時、144 時間までの尿中及び糞中への排泄率は、それぞれ投与量の約 37% 及び約 54% であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における検討（外国人データ）⁷⁰⁾

健康成人男性 12 例、動脈硬化性疾患合併高齢者、動脈硬化性疾患非合併高齢者各 10 例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、薬物動態を比較検討した。その結果、SR26334 の血漿中の Cmax 及び AUC は高齢者の方が健康成人よりも有意に高かった。しかし血小板凝集抑制率、出血時間についても 3 群間で差はなかった。

表VII-7. 投与 10 日目の SR26334 血漿中濃度の薬物動態パラメータ

	健康成人男性 (24±3 歳) (n=10)	動脈硬化性疾患 合併高齢者 (76±3 歳) (n=9)*	動脈硬化性疾患 非合併高齢者 (76±6 歳) (n=10)
Cmax (μ g/mL)	2.65±1.02	3.47±0.55	3.39±0.71
tmax (hr) **	1	1	1
AUC _{0-24h} (mg·hr/L)	8.33±1.94	16.97±3.16	14.45±4.86

* : 投与患者数は n=10

平均値±S.D.

(2) 腎機能障害患者における検討（外国人データ）⁷¹⁾

慢性腎機能障害患者 16 例をクレアチニンクリアランスにより重度（8 例）と中等度（8 例）の 2 群に分け、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。その結果、重度腎機能障害患者における SR26334 の AUC は中等度腎機能障害患者に比べ低かった。血小板凝集抑制率及び出血時間は両群間で差はなかった。

表VII-8. 投与 8 日目の SR26334 血漿中濃度の薬物動態パラメータ

腎機能障害重症度 クレアチニンクリアランス	重度 (n=8) 5~15mL/min	中等度 (n=8) 30~60mL/min	検定
Cmax (μ g/mL)	2.21±1.04	2.59±0.95	p=0.399 ^{t)}
tmax (hr)	0.56±0.18	0.94±0.56	p=0.183 ^{k)}
AUC _{0-24h} (mg·hr/mL)	6.19±2.37	11.03±2.86	p=0.005 ^{t)}
Ae _{0-24h} (mg)	0.36±0.42*	2.29±1.16	p=0.002 ^{t)}
CL _{R0-24h} (mL/min)	0.75±0.74*	3.49±1.38	p=0.005 ^{t)}

Ae : 尿中排泄量

平均値±S.D.

t) : Student's t-検定

CL_R : SR24336 の腎クリアランス

* : n=7

k) : Kruskal-Wallis 検定

(3) 肝能障害患者における検討（外国人データ）⁷²⁾

肝硬変患者 12 例と健康成人 12 例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 Cmax 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。しかし、血小板凝集率及び出血時間で両群間に差はなかった。又、SR26334 の薬物動態パラメータに差は認められなかった。

表VII-9. 未変化体及び SR26334 血漿中濃度の薬物動態パラメータ

		肝硬変患者 (n=12)		健康成人 (n=12)	
		1 日目	10 日目	1 日目	10 日目
未変化体	Cmax (μ g/mL)	111.6±157.5	99.7±147.7*	1.72±2.0*	1.9±1.5
SR26334	Cmax (μ g/mL)	1.98±0.94	2.45±0.84	2.19±0.68	2.67±1.02
	tmax (hr) **	1.0 (0.5-2.5)	0.75 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-1.5)
	AUCtau (ng·hr/mL)	6584.8 ±1996.8	8278.5 ±2658.7	5128.6 ±732.1	6385.8 ±1916.5

* : n=11、** : 中央値 (範囲)

平均値±S.D.

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〕

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 本剤は血小板凝集抑制作用をもつので、出血している患者に投与した場合、止血が困難となる。

2.2 国内の承認までの臨床試験では、ショック等の重篤な過敏症は報告されていないが、海外の市販後においてアナフィラキシーの発現が認められている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。）

5. 重要な基本的注意とその理由

8.重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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 カ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。
[11.1.3、11.1.4、11.1.6 参照]

8.2 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。
[11.1.1、17.1.2、18.2 参照]

8.3 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。
[9.1.1 参照]

8.4 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⁷³⁾。
[10.2、11.1.1 参照]

8.5 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。
[11.1.1 参照]

8.6 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチノン時間（aPTT）の延長、第VIII因子活性低下等）があらわれることがある。aPTT の延長等が認められた場合には、出血の有無にかかわらず、後天性血友病の可能性を考慮し、専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。
[11.1.9 参照]

8.7 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。
[11.1.1、18.1 参照]

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

8.8 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。
[10.2、17.1.2、17.1.3 参照]

(解説)

<効能共通>

- 8.1 国内市販後に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報告された。なお、本剤では発現時期は不明であるが、類薬であるチクロピジン製剤で主に投与開始2ヵ月以内に発現していることから、本剤についても、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。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.2 本剤の血小板凝集抑制作用は不可逆的であるため、投与中止後、作用が消失するのに8～10日（血小板寿命）かかると考えられる。したがって、血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合、14日以上前に投与を中止すること。しかし、急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）を対象とした場合、冠動脈造影後の比較的早い時期にCABGが施行される場合があり、14日以上の休薬期間が臨床的に困難な場合も多いと予想されるので「望ましい」とした。ただし、十分な休薬期間がとれない場合、重大な出血の危険性が高まる可能性があるので、十分考慮すること。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、他の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は、手術部位の止血を確認後に再開すること。（「V. 5. (4) 検証的試験および(7)その他」の項参照）、「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.3 本剤は血小板凝集抑制作用を持つことから、本剤投与中に他の血小板凝集抑制作用をもつ薬剤等と併用すると血小板凝集抑制作用が増強し、出血を助長するおそれがある。また、脳梗塞患者では高血圧は最大の危険因子であるため、血圧のコントロールを十分行い、慎重に投与すること。（「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）
- 8.4 海外で再発の危険性が高い虚血性脳血管障害患者へのクロピドグレルとアスピリンの併用は、クロピドグレル単剤投与に比べ重大な出血の発現率の増加が報告されている⁷³⁾。（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.5 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合は、中止・減量を考慮する。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。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.6 市販後において本剤との因果関係が否定できない副作用が報告されている^{74)、75)、76)}ことから、aPTTの延長などが認められた場合には後天性血友病の可能性を考慮して、専門医と連携して対応すること。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.7 患者に本剤が血液をかたまりにくくする薬剤であるため出血しやすくなることを説明し、鼻や歯ぐきからの出血など異常な出血が認められた場合は医師に連絡すること、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を必ず医師に伝えるよう指導する。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」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>
- 8.8 虚血性心疾患を対象とした場合には、ローディングドーズ投与が行われること及びアスピリンと併用されることから血小板凝集抑制作用が増強されて出血のリスクが高まる可能性があるため、本剤の可否を判断する際にこれらのリスクを十分考慮すること。（「V. 5. (4) 検証的試験」、「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがある。

- ・出血傾向及びその素因のある患者 [7.2 参照]
- ・高血圧が持続している患者 [8.3 参照]
- ・低体重の患者

9.1.2 他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

9.1.1

- ・本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、出血傾向及びその素因のある患者に投与する場合、出血を増強するおそれがある。
- ・高血圧患者では脳出血のリスクが高くなっています。また、脳梗塞患者では高血圧が最大の危険因子となっている。
- ・虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）患者を対象とした国内臨床試験における安全性の層別検討で低体重（50kg 以下）患者において、本剤 75mg 群の出血性副作用発現率が高い傾向が示された。

9.1.2

- ・交差過敏症が起こるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

(解説)

腎機能が低下している患者において、血小板機能障害が惹起されることが報告されている⁷⁷⁾。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

(解説)

一般的に、重篤な肝機能障害のある患者において、凝固因子の産生低下および血小板減少などにより出血傾向を呈することが知られている。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

国内で実施された臨床試験では、妊娠している患者は対象から除外されており、妊娠および産婦に投与された経験はない。従って、妊娠中および妊娠の可能性のある時には、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。

なお、動物を用いた生殖発生毒性試験では、ラットの生殖機能に対する無毒性量は 400mg/kg/日であった。また、ラットおよびウサギの胚・胎児発生に関する試験では、胎児に対する無毒性量は 300～500mg/kg/日であり、受胎能低下および催奇形性は認められていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

国内で実施された臨床試験では、授乳中の患者は対象から除外されており、授乳婦に投与された経験はない。

授乳ラットにおける薬物動態試験では、授乳ラットに ^{14}C -4-硫酸クロピドグレル 5mg/kg を単回経口投与した場合、乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に Cmax ($2.61 \mu\text{g eq./g}$) に達した後に減衰し、投与後 48 時間では $0.23 \mu\text{g eq./g}$ になることが認められ、乳汁中への移行性が示されている。

従って、授乳中の患者については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して、授乳を継続するのか、あるいは中止するのかを検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

これまでに国内では、小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。

(解説)

国内で実施された臨床試験において、高齢者（65 歳以上）で出血性副作用発現率が高い傾向が示されている。

また、一般に、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る。従って、高齢者に投与する場合には、減量などを考慮し、患者さんの状態を観察しながら、慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に CYP2C19 により活性代謝物に代謝される。また、本剤のグルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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） [11.1.1 参照]	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） [8.4、8.8、11.1.1 参照]	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。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）（フルボキサミンマレイン酸塩、セルトラリン塩酸塩等） [11.1.1 参照]	出血を助長するおそれがある。	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を助長すると考えられる。
薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レパグリニド [16.7.1 参照]	レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
セレキシパグ [16.7.2 参照]	セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）の Cmax 及び AUC が増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。	本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
強力な CYP2C19 誘導薬 リファンピシン	本剤の血小板阻害作用が増強されることにより出血リスクが高まるおそれがある。 リファンピシン等の強力な CYP2C19 誘導薬との併用は避けることが望ましい。	クロピドグレルは主に CYP2C19 によって活性代謝物に代謝されるため、CYP2C19 酵素を誘導する薬剤との併用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が増加する。
モルヒネ	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	モルヒネの消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）（続き）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン	本剤 300mg の投与後、ロスバスタチンの C_{max} が 1.3 倍、AUC が 2 倍上昇し、本剤 75mg の反復投与後、ロスバスタチンの C_{max} には影響せず、AUC が 1.4 倍上昇したとの報告がある。	本剤により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。

（解説）

1. 非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）との併用（外国人データ）⁴⁴⁾
プラセボ投与群に比べ、本剤投与群で消化管出血量の増加が認められた。（薬物動態については「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）
2. 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）
本剤は、血小板凝集抑制作用をもつことから、本剤投与中に他の抗凝固薬、血小板凝集を抑制する薬剤及び血栓溶解薬と併用すると出血を助長するおそれがある。また、末梢動脈疾患患者では、潰瘍、疼痛及び冷感の症状改善を目的に、血小板凝集抑制作用を有する薬剤を併用する場合が多いので、出血等に留意する。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）なお、血小板凝集抑制作用を有する薬剤と本剤との併用時の安全性データは現時点では十分に得られていない。
3. 薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤：オメプラゾール⁵³⁾
クロピドグレルの血小板凝集抑制作用を VASP リン酸化反応により評価したところ、オメプラゾールが投与されている患者においてクロピドグレルの作用が減弱した。
(薬物動態については「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)
4. 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）（フルボキサミンマレイイン酸塩、セルトラリン塩酸塩等）
血小板凝集を阻害する SSRI を本剤と併用することにより出血を助長するおそれがある。
5. 薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤：レパグリニド⁵⁴⁾
本剤とレパグリニドとの併用により、レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。（薬物動態については「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）
6. セレキシパグ
海外におけるセレキシパグとクロピドグレルとの薬物相互作用試験結果が得られたことを受けて発出された薬生安通知（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）に基づき、禁忌、併用禁忌、併用注意及び薬物動態の項を改訂した。
(薬物動態については「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)
7. 強力な CYP2C19 誘導薬：リファンピシン
企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）が改訂されたことに伴い、追記した。
8. モルヒネ
企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）及び海外添付文書の記載状況を踏まえ、追記した。
9. ロスバスタチン
企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）が改訂されたことに伴い、追記した。

8. 副作用

11.副作用

次の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するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

国内で実施された臨床試験、使用成績調査、特定使用成績調査および製造販売後臨床試験において発現した副作用を集計し、記載しました。海外の副作用発現状況については、硫酸クロピドグレル製剤の企業中核安全性情報をもとに記載している。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）、吐血（頻度不明）、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）、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血（頻度不明）等）

脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、恶心・嘔吐、意識障害、片麻痺等があらわされることがある。出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、投与を中止し、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[8.2、8.4、8.5、8.7、10.2 参照]

11.1.2 胃・十二指腸潰瘍（頻度不明）

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわされることがある。

11.1.3 肝機能障害、黄疸

ALT 上昇、γ-GTP 上昇、AST 上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明）、肝炎（頻度不明）等があらわされることがある。[8.1 参照]

11.1.4 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）

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。[8.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%未満）、好酸球性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 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）

[8.1 参照]

11.1.7 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、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.8 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球增多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわされることがある。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。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化があるので注意すること。

11.1.9 後天性血友病（頻度不明）

[8.6 参照]

11.1 重大な副作用（続き）

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

<初期症状>

- ・出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）
頭蓋内出血：突然の激しい頭痛、嘔気、嘔吐、顔や手足の片側がしびれる、立位不能、もうろう傾向など
胃腸出血：急にお腹が痛む、お腹がはる感じ、嘔吐、吐いたものに血が混じる、便が黒くなるなど
- ・肝機能障害、黄疸：発熱、発疹、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、下痢、皮膚・白目の黄色化、食欲不振、そう痒感、褐色尿など
- ・血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）：倦怠感、食欲不振、手足、特に足に赤い小さな斑点がたくさんできる、青いあざができる、出血しやすい（歯ぐきの出血・鼻血など）、皮膚・白目の黄色化、赤色尿、褐色尿、顔がいつもより青白い、睡眠時間を十分にとっているのにとても眠い、物忘れが以前より多くなった、ことばがしゃべれない、発熱など
- ・間質性肺炎：呼吸困難、発熱、乾性咳嗽、息切れなど
- ・好酸球性肺炎：呼吸困難、発熱、乾性咳嗽、息切れなど
- ・血小板減少：点状出血、紫斑、鼻血、歯肉出血
- ・無顆粒球症：発熱、悪寒、咽頭痛、全身の異和感
- ・再生不良性貧血を含む汎血球減少症：発熱、咽頭痛、倦怠感、点状・紫斑出血、鼻出血、歯肉出血、貧血症状
- ・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）：皮膚の緊張感、灼熱感、疼痛、口腔粘膜や結膜のびらん
- ・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：発熱、頭痛、多発性関節痛、粘膜疹
- ・多形滲出性紅斑：全身や皮膚に痒みや部分的に痛み・熱感を伴った赤いまだらのいろいろな形の発疹や水疱ができる。
- ・急性汎発性発疹性膿疱症：高熱とともに急速に全身性に5mm大以下の小膿疱が浮腫性紅斑やびまん性紅斑上に多発、全身倦怠感、食欲不振など
- ・薬剤性過敏症症候群：発疹、発熱、肝機能障害、リンパ節腫脹など
- ・後天性血友病：皮下出血、筋肉内出血など
- ・横紋筋融解症：四肢の脱力、腫脹、しびれ、痛み、赤褐色尿（ミオグロビン尿）、無尿、乏尿（解説）

国内あるいは海外の臨床試験ならびに、海外あるいは国内市販後において認められた副作用情報をもとに設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、好酸球增多	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	胆囊炎、胆石症、黄疸	
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、口渴、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）、脾炎
代謝異常	中性脂肪上昇、CK 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	
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、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	味覚消失
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、皮膚感覺過敏、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、尿蛋白增加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性、腎機能障害	急性腎障害、尿閉、頻尿、尿路感染	糸球体症
呼吸器		咳、気管支肺炎、胸水、痰	
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、女性化乳房

(解説)

効能追加承認時までの国内臨床試験結果および海外あるいは国内市販後において認められた副作用をもとに記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

(解説)

本剤は血小板凝集抑制剤であるため、過量投与により凝固時間が延長したり、出血がおこるおそれがある。出血が認められた場合には適切な処置を講じること。本剤過量投与時の血小板輸血による影響を検討した臨床試験は実施されていないが、本剤の薬理作用を直ちに中和させる必要がある場合には、血小板輸血が妥当であると考えられる。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

本剤の包装には、PTP (Press Through Package) を使用しているため、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内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 時間の最大血小板凝集能 ($5 \mu M$ ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %) は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、 43.67 ± 6.82 、 47.17 ± 5.71 、 54.11 ± 4.34 であり、その後 6 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の MAI (%) は、それぞれ 32.87 ± 5.10 、 39.41 ± 6.34 、 47.48 ± 3.60 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した³⁸⁾。[16.4 参照]

15.1.2 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⁷⁸⁾及び複数の観察研究⁷⁹⁾⁻⁸²⁾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。

15.1.3 本剤投与中に、重度の低血糖を引き起こす可能性があるインスリン自己免疫症候群が発症したとの報告があり、HLA 型を解析した症例の中には、インスリン自己免疫症候群の発現と強く相関するとの報告がある HLA-DR4 (DRB1*0406) を有する症例があった。なお、日本人は HLA-DR4 (DRB1*0406) を保有する頻度が高いとの報告がある。

(解説)

15.1.1、15.1.2

CYP2C19 の代謝能に応じて [Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群]、血小板凝集抑制作用やクロピドグレル及び活性代謝物 (H4) の血中濃、ならびに臨床効果への影響が報告されているため記載した。

15.1.3

本剤投与中に、重度の低血糖を引き起こす可能性があるインスリン自己免疫症候群が発症したとの報告があるため記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

表IX-1. クロピドグレル硫酸塩の安全性薬理試験

試験項目	投与経路	動物種	試験結果
中枢神経系	経口	マウス	47.9mg/kg以上でペントバルビタール麻酔時間を延長
		ラット	95.8mg/kg以上で脳波α波成分の減少、β波成分の増加
		マウス	192mg/kgで酢酸ライジングの抑制
		マウス	192mg/kgで一般症状、自発運動量、協調運動、筋力、誘発痙攣、ホットプレート法による痛覚閾値、体温に影響なし
		ラット マウス	192mg/kgで中枢神経作動薬による行動・症状変化に影響なし
呼吸・循環器系	十二指腸内	イヌ	47.9mg/kg以上で呼吸数及び呼吸流量の増加 95.8、192mg/kgで心拍出量の増加後減少又は減少
	静脈内	イヌ	4.60mg/kg以上で呼吸数増加、大腿動脈収縮 15.3mg/kgで血圧低下、最大呼気速度の減少、心電図変化(P、T波の減高、ST一過性增高)
	静脈内	ラット	15.3mg/kgで徐脈
心筋活動電位	in vitro	ウサギ Purkinje線維	3×10 ⁻⁵ Mで静止膜電位及び活動電位振幅の減少、活動電位持続時間の短縮
自律神経系	気管収縮	モルモット	192mgでセロトニン誘発気管収縮を抑制。静止時気管緊張度、アセチルコリン及びヒスタミン収縮に影響なし
	血圧反応	イヌ	95.8mg/kgでノルエピネフリン、アセチルコリン、イソプレナリン、ヒスタミン、頸動脈閉塞及び迷走神経刺激による血圧反応に影響なし
自律神経系	摘出臓器	ウサギ摘出大動脈	6×10 ⁻⁶ M以上でKCl収縮抑制 6×10 ⁻⁵ Mでノルエピネフリン収縮に影響なし
		モルモット摘出回腸	6×10 ⁻⁶ M以上でニコチン、ヒスタミン、セロトニン収縮抑制 6×10 ⁻⁵ Mでアセチルコリン、BaCl ₂ 収縮抑制
		モルモット摘出輸精管	6×10 ⁻⁵ Mで自発性収縮惹起。ノルエピネフリン収縮に影響なし
		モルモット摘出気管	6×10 ⁻⁶ M以上でヒスタミン収縮抑制 6×10 ⁻⁵ Mでアセチルコリン収縮抑制
		モルモット摘出心房	6×10 ⁻⁶ M以上で自発収縮力の抑制 6×10 ⁻⁵ Mで拍動数抑制。イソプレナリン収縮に影響なし
		ラット摘出子宮	6×10 ⁻⁶ Mで自発収縮頻度増加(発情期、発情間期、妊娠期)，オキシトシン律動の抑制(妊娠期) 6×10 ⁻⁵ Mで自発性収縮の抑制/消失(発情期、発情間期、妊娠期)，オキシトシン律動の抑制/消失(妊娠期)
		ラット	153mg/kgで胃内容物排出能の抑制
		マウス	192mg/kgで胃腸管輸送能に影響なし
消化器系	胃酸分泌	十二指腸内	192mg/kgで自発性あるいはペントガストリノン誘発胃液分泌に影響なし
胃粘膜障害	経口	ラット	230mg/kg以上で胃体部に傷害 766mg/kgで幽門部、十二指腸部に傷害
腎機能	経口	ラット	383mg/kgで尿量減少、尿中クレアチニン濃度増加
骨格筋	静脈内	ウサギ	15.3mg/kgで腓骨神経刺激による前脛骨筋収縮増強

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{83), 84)}

表IX-2. クロピドグレル硫酸塩の単回投与毒性試験

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	経口投与	雄	2603
		雌	2379
	静脈内投与	雄	161
		雌	155
ラット	経口投与	雄	2423
		雌	1914
	静脈内投与	雄	113
		雌	108
ヒヒ	経口投与	雄	>3000*
		雌	>3000*

* : 概略の致死量

表IX-3. SR26334 (主代謝物) の単回投与毒性試験

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	静脈内投与	雄	>400
		雌	336
ラット	静脈内投与	雄	>400
		雌	454

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 3 カ月間経口投与⁸⁵⁾

ラットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 25、100、400mg/kg）を 3 カ月間経口投与したところ、100mg/kg/日以上では投薬に関連すると思われる死亡、ナトリウムとクロールの増加、肝重量の増加（雌）及び肝細胞の軽度肥大が、400mg/kg/日ではさらに流涎、体重増加の軽度抑制、摂餌量の軽度減少（雌）、ヘモグロビンの減少、カリウム、血漿コレステロール、ALP（雄）及びGGT の増加（雄）、尿 pH の低下、肝重量の増加ならびに肝細胞滑面小胞体の増加が認められた。なお、これらの変化はいずれも 6 週間の休薬後回復した。無毒性量は 25mg/kg/日であった。

2) ラット 1 年間経口投与⁸⁶⁾

ラットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 7.66、26.8、123mg/kg）を 1 年（52 週）間混餌投与したところ、123mg/kg/日で体重増加抑制（雌）、血漿コレステロールの増加、肝相対重量増加、肝細胞肥大（雌の一部）あるいは肝細胞質内小体（雄の一部）形成が認められた。無毒性量は 26.8mg/kg/日であった。

3) ヒヒ 3 カ月間経口投与⁸⁷⁾

ヒヒにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 25、100、400mg/kg）を 3 カ月間経口投与したところ、100mg/kg/日の雌で一過性の心拍数減少、400mg/kg/日で嘔吐、軽度の体重増加抑制（雄）、一過性の心拍数の減少、QT 時間の延長（QTc には変化なし）、BSP クリアランスの一時的な低下、尿の pH 低下と比重增加、胃噴門部のびらん（雌雄各 1 例）及び肝重量増加傾向が認められた。なお、これらの変化はいずれも 6 週間の休薬後回復した。無毒性量は雄で 100mg/kg/日、雌で 25mg/kg/日であった。

4) ヒヒ 1年間経口投与⁸⁸⁾

ヒヒにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 25、65、200mg/kg）を 1 年間経口投与したところ、65mg/kg/日以上でナトリウムの増加（雌）がみられ、200mg/kg/日ではさらにヘモグロビンの減少、アルブミンの増加、ナトリウムの増加、BSP クリアランスの増加、尿の pH 低下とナトリウム排泄減少（雄）及び肝重量の増加が認められた。なお、これらの変化はいずれも 5 週間の休薬後回復した。無毒性量は 65mg/kg/日であった。

（3）遺伝毒性試験

クロピドグレル硫酸塩は細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター由来株化細胞（CHL）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、V-79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウス経口単回投与小核試験において遺伝毒性作用を示さなかった⁸⁹⁾。

また、SR26334（主代謝物）の復帰突然変異試験は陰性であった⁹⁰⁾。

（4）がん原性試験⁹¹⁾

マウス及びラットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 7.66、26.8、76.6mg/kg/日）をそれぞれ 78 週間及び 104 週間混餌投与してがん原性を検討した結果、いずれの試験でもがん原性は認められなかった。

（5）生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験⁹²⁾

ラットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 25、100、400mg/kg/日）（雄：交配前 71 日～雌の分娩、雌：交配前 15 日～妊娠 20 日あるいは分娩後 25 日）を経口投与した試験において、親動物では、100mg/kg/日以上において流涎、400mg/kg/日において蒼白化、体重増加量減少、妊娠から授乳期の摂餌量減少及び交配前から授乳期にかけての摂水量増加が認められた。生殖機能に影響は認められず、親動物の一般毒性学的無毒性量は 25mg/kg/日、生殖機能に対する無毒性量は 400mg/kg/日であった。F1 出生児においては 100mg/kg/日以上において離乳前後の体重減少及び 400mg/kg/日において性周期異常が認められた。F1 出生児に対する無毒性量は 25mg/kg/日であり、F1 胎児、F2 胎児及び F2 出生児に対する無毒性量は 400mg/kg/日であった。

2) 器官形成期投与試験

1. ラットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 25、120、500mg/kg/日）（妊娠 6～17 日）を経口投与した試験において、母動物では 120mg/kg/日以上において流涎が、500mg/kg/日において体重増加量と摂餌量の減少及び摂水量の増加が認められ、母動物の無毒性量は 25mg/kg/日であった。F1 出生児では 500mg/kg/日において離乳後の体重減少が認められた。F1 及び F2 胎児に対する無毒性量は 500mg/kg/日であり、F1 出生児に対する無毒性量は 120mg/kg/日であった⁹³⁾。

2. ウサギにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 30、100、300mg/kg/日）（妊娠 6～18 日）を経口投与した試験において、母動物では 300mg/kg/日において体重減少が認められ、母動物の無毒性量は 100mg/kg/日であった。胎児では投薬の影響は認められず、無毒性量は 300mg/kg/日であった⁹⁴⁾。

3) 周産期・授乳期⁹⁵⁾

ラットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 25、100、400mg/kg/日）（妊娠 15 日～分娩 25 日）を経口投与した試験において、母動物では 100mg/kg/日以上において流涎及び授乳期中の体重、摂餌量と摂水量の減少（400mg/kg/日の摂水量は増加）が認められ、母動物の無毒性量は 25mg/kg/日であった。F1 出生児では 400mg/kg/日で離乳後に体重減少が認められ、無毒性量は F1 出生児で 100mg/kg/日、F2 胎児で 400mg/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験⁹⁶⁾

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応誘発性及び受身皮膚アナフィラキシー反応誘発性試験の結果、抗原性は認められなかった。

2) 免疫otoxic性試験

- ラットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 5、10、100mg/kg/日）を 4 週間反復経口投与し、血清免疫グロブリン濃度、リンパ球サブセット解析、リンパ球増殖反応、混合リンパ球反応及びナチュラルキラー活性を測定し、免疫otoxic性を評価した。その結果、これら免疫機能に変化は認められなかった⁹⁷⁾。
- ヒヒにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 20、60、200mg/kg/日）を 1 年間反復経口投与し、血清免疫グロブリン濃度、リンパ球サブセット解析、リンパ球増殖反応、混合リンパ球反応及びナチュラルキラー活性を測定し、免疫otoxic性を評価した。その結果、これら免疫機能に変化は認められなかった⁹⁸⁾。

3) 光毒性・光アレルギー試験⁹⁹⁾

モルモットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 153mg/kg/日）を 3 日間反復経口投与、2 日おいてさらに 3 日間反復経口投与し、3 週間後単回経口投与した。なお、それぞれの投与 1 時間後に UVA 及び UVB を照射した。光毒性評価は初回光照射後 24 時間に、光アレルギー評価は最終投与日の光照射後 24 時間に行なったが、いずれの試験でも光毒性・光アレルギー誘発作用は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	クロピドグレル錠 25mg「SANIK」 クロピドグレル錠 75mg「SANIK」	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分	クロピドグレル硫酸塩	劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

外箱開封後は、湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「X III. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：プラビックス錠 25mg、プラビックス錠 75mg 等

同効薬：チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩、アスピリン、シロスタゾール、
サルボグレラート塩酸塩、チカグレロル等

7. 国際誕生年月日

1997年11月17日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クロピドグレル錠 25mg「SANIK」	2015年2月16日	22700AMX00338000	2015年6月19日	2015年6月19日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2021年12月1日

クロピドグレル錠 75mg 「SANIK」

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クロピドグレル錠 75mg「SANIK」	2015年2月16日	22700AMX00339000	2015年6月19日	2015年6月19日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2021年12月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

<効能又は効果追加>

効能又は効果追加年月日：2017年1月6日

販売名：クロピドグレル錠 25mg「SANIK」、クロピドグレル錠 75mg「SANIK」

内 容：

	新	旧
効能 又は 効果	<p>○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く） 後の再発抑制</p> <p>○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</p> <p>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）</p> <p>安定狭心症、陳旧性心筋梗塞</p> <p><u>○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑 制</u></p>	<p>○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く） 後の再発抑制</p> <p>○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</p> <p>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）</p> <p>安定狭心症、陳旧性心筋梗塞</p> <p>←記載なし</p>
用法 及び 用量	<p>○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：現行どおり</p> <p>○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：現行どおり</p> <p><u>○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑 制の場合</u></p> <p><u>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。</u></p>	<p>○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：現行どおり</p> <p>○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：現行どおり</p> <p>←記載なし</p>

（下線部：効能又は効果追加に伴う追加箇所）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
クロピドグレル錠 25mg「SANIK」	3399008F1114	3399008F1114	124345101	622434501
クロピドグレル錠 75mg「SANIK」	3399008F2110	3399008F2110	124346801	622434601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 : SR25990C 第I相臨床試験 一単回投与試験－
 <DV7314-01 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.4)
- 2) 社内資料 : SR25990C 第I相臨床試験 一連続投与試験－
 <DV7314-01 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.4)
- 3) 社内資料 : SR25990C 前期第II相臨床試験 一脳血栓症－
 <DV7314-02 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.3)
- 4) 社内資料 : SR25990C 後期第II相臨床試験 一虚血性脳血管障害－
 <DV7314-06 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.3)
- 5) 池田康夫他 : 脳卒中 2002 ; 24(4) : 381-392 (PMID : PubMed 未掲載)
- 6) Fukuuchi Y., et al. : Cerebrovasc. Dis. 2008 ; 25(1-2) : 40-49 (PMID : 18033957)
- 7) 社内資料 : SR25990C 第III相臨床試験 一経皮的冠動脈形成術を施行予定の非ST上昇急性冠症候群－ <DV7314-26 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.6)
- 8) Isshiki T., et al. : Int. Heart J. 2012 ; 53(2) : 91-101 (PMID : 22688312)
- 9) Shigematsu, H., et al. : Ann. Vasc. Dis. 2012 ; 5(3) : 364-375 (PMID : 23555538)
- 10) 社内資料 : SR25990C 長期投与試験 一経皮的冠動脈形成術を施行予定の非ST上昇急性冠症候群における第III相臨床試験完了例－
 <DV7314-27 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.6)
- 11) 社内資料 : Clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE)
 <P1633 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.3)
- 12) CAPRIE Steering Committee. : Lancet. 1996 ; 348(9038) : 1329-1339 (PMID : 8918275)
- 13) 社内資料 : Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE)
 (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.6)
- 14) Yusuf S., et al. : N Engl J Med. 2001 ; 345(7) : 494-502 (PMID : 11519503)
- 15) Kunapuli S. P., et al. : Curr. Opin. Pharmacol. 2003 ; 3(2) : 175-180 (PMID : 12681240)
- 16) Foster C. J., et al. : J. Clin. Invest. 2001 ; 107(12) : 1591-1598 (PMID : 11413167)
- 17) Kunapuli S. P., et al. : Curr. Pharm. Des. 2003 ; 9(28) : 2303-2316 (PMID : 14529392)
- 18) Hollopeter G., et al. : Nature. 2001 ; 409(6817) : 202-207 (PMID : 11196645)
- 19) Savi P et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001 ; 283(2) : 379-383 (PMID : 11327712)
- 20) Holmsen H. : Eur. J. Clin. Invest. 1994 ; 24(Suppl.1) : 3-8 (PMID : 8013528)
- 21) 社内資料 : SR25990C 臨床薬理試験 一健康成人におけるローディングドーズの検討－
 <DV7314-15 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.6)
- 22) 佐藤志樹 他 : 薬理と臨床 2012 ; 22(1) : 7-20 (PMID : PubMed 未掲載)
- 23) 社内資料 : DV-7314 のラット単回経口投与におけるADP惹起血小板凝集抑制作用及び血小板凝集率の時間的推移 (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 24) 社内資料 : Effect of SR25990C on aggregation of platelets from Sprague-Dawley or Fawn-Hooded rats induced by various agonists
 (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 25) 社内資料 : DV-7314 の主薬理－ウサギ多血小板血漿におけるADP誘起血小板凝集に対するDV-7314 (経口投与) の血小板凝集作用の検討
 (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 26) 社内資料 : Effect of Clopidogrel (SR25990C) on the ADP receptor in healthy volunteers
 <PDY1981 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)

- 27) 社内資料 : Effect of SR25990C on the binding of [³H]-2-Methylthio ADP to rat platelets : *in vitro* and *ex vivo* study (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 28) 社内資料 : DV-7314 の主薬理-ラット銅線留置 AV シヤントモデルにおける DV-7314 (経口投与) の抗血栓作用の検討 (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 29) Umemura K., et al. : Thromb. Res. 1995 ; 80(3) : 209-216 (PMID : 8578547)
- 30) Herbert J. M., et al. : Thromb. Haemost. 1998 ; 80(3) : 512-518 (PMID : 9759636)
- 31) 社内資料 : Comparative effects of SR25990C and aspirin on cyclic flow variations (CFV) in a stenosed and injured coronary artery in the dog
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 32) 社内資料 : Antithrombotic activity of oral administration of 75mg of clopidogrel (SR25990C) in an experimental human *ex vivo* arterial thrombosis model in healthy volunteers
<PDY3095 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 33) 社内資料 : Assessment of the mechanism of action of clopidogrel on platelet receptors
<PDY2263 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 34) 社内資料 : DV-7314 の主薬理-DV-7314 経口投与のラット血漿凝固時間に対する作用
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 35) 社内資料 : DV-7314 の主薬理-DV-7314 のラット出血時間に対する作用
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 36) Hermann A., et al. : Platelets 2001 ; 12(2) : 74-82 (PMID : 11297035)
- 37) 社内資料 : SR25990C 生物学的同等性試験 –Form II 製剤と Form I 製剤の生物学的同等性及び Form II 製剤を用いた食事の影響の検討–
<DV7314-25 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 38) Kobayashi, M., et al. : J. Atheroscler. Thromb. 2015 ; 22(11) : 1186-1196 (PMID : 26063503)
- 39) Furuta T., et al. : Pharmacogenomics 2007 ; 8(9) : 1199-1210 (PMID : 17924835)
- 40) 社内資料 : クロピドグレルの推定代謝経路
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.4)
- 41) 社内資料 : Interaction study of clopidogrel and warfarin in patients on long-term anticoagulation for non valvular atrial fibrillation
<INT7089 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 42) 社内資料 : Interaction study between Clopidogrel after multiple oral dosing and prolonged intravenous heparin in young healthy volunteers
<INT2193 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 43) 社内資料 : Tolerance of co-administration of 1000 mg of acetylsalicylic acid versus placebo at the pharmacological steady state of treatment with a 75mg daily dose of SR25990C
<INT2267 試験> (プラビックス錠 2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 44) 社内資料 : double blind comparison of gastrointestinal effects of Naproxen + Clopidogrel versus Naproxen + Placebo assessed by means of 51 Cr-labelled erythrocytes in healthy volunteers
<INT2448 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 45) 社内資料 : Study of the effect of SR25990C after a single intake and at the steady state on theophylline at the steady state in young healthy volunteers
<INT1980 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 46) 社内資料 : Evaluation of the influence of clopidogrel on plasma concentrations of digoxin after repeated administration
<P1722 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)

- 47) 社内資料 : Effect of phenobarbital (inducer of metabolism) on the pharmacokinetics and the pharmacological activity of SR25990C after repeated oral administration in healthy volunteers <ENZ2556 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 48) 社内資料 : Interaction study of cimetidine on the metabolism and pharmacodynamics activity of SR25990C after repeated oral administration in healthy subjects <P1716 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 49) 社内資料 : Study of the influence of antacid intake on the bioavailability of a single 75 mg dose of SR25990C (Clopidogrel) in healthy volunteers <INT1978 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 50) 社内資料 : Double blind study of pharmacodynamic interactions between SR25990C and Atenolol/Nifedipine in patients with peripheral arterial disease or coronary artery disease <P1512 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 51) 社内資料 : Double-blind, three-period crossover study to evaluate the pharmacological effect and tolerability of a single dose of 10 mg Enalapril given in combination on the seventh day with Clopidogrel (75mg o.d.) or Aspirin (325 mg o.d.) or placebo treatment in salt-depleted healthy volunteers <INT2558 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 52) 社内資料 : Comparative study of the antiplatelet effect of repeated administrations of SR25990C (75mg/day) during 14 days : in postmenopausal women without estrogen replacement therapy versus men of same age group、and in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy <P1435 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 53) Gilard M., et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 2008 ; 51(3) : 256-260 (PMID : 18206732)
- 54) Tornio A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2014 ; 90(4) : 498-507 (PMID : 24971633)
- 55) 社内資料 : Pharmacokinetics of SR25990C and SR26334A following single 25 mg/kg intravenous administration in male and female rats (プラビックス錠 2006年1月23日承認、CTD 2.6.4)
- 56) 社内資料 : Absorption site of SR25990C from gastro-intestinal tract in the rat (プラビックス錠 006年1月23日承認、CTD 2.6.4)
- 57) 社内資料 : Enterohepatic recirculation following a single intraduodenal administration (5 mg/kg) of [4-¹⁴C] labeled SR25990C to male and female rats (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.4)
- 58) 社内資料 : Qualitative and quantitative tissue distribution of SR25990C following a single (5 mg/kg) oral administration to the pregnant Sprague Dawley rat (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.4)
- 59) 社内資料 : Milk excretion of SR25990C after a single 5 mg/kg oral administration to the lactating female Sprague Dawley rat (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.4)
- 60) 社内資料 : Quantitative tissular distribution of SR25990C after a single 5 mg/kg oral administration to the male and female Sprague Dawley rat (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.4)

- 61) 社内資料 : *In vitro* binding of SR25990C and SR26334A to plasma proteins and to erythrocytes in male Caucasian-type humans
 Human serum protein binding of the carboxylic acid derivative of Clopidogrel (SR26334) - "In vitro" study-
 <LPR201 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 62) Savi P., et al. : Thromb. Haemost. 1994 ; 72(2) : 313-317 (PMID : 7831671)
- 63) Simon T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2011 ; 90(2) : 287-295 (PMID : 21716274)
- 64) 社内資料 : Determination of the cytochrome P450 (CYP) isoforms involved in the oxidative metabolism of SR25990C and SR26334A in human liver microsomes *in vitro*
 <MIH0012 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 65) 社内資料 : Investigating the potential for SR25990C and SR26334A to inhibit the oxidative metabolism of glybenclamide (glyburide) in human liver microsomes
 <MIH0009 試験> (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 66) 社内資料 : クロピドグレルの代謝物の活性
 (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.2)
- 67) Savi P., et al. : Thromb. Haemost. 2000 ; 84(5) : 891-896 (PMID : 11127873)
- 68) 第十七改正日本薬局方解説書 C-1658、廣川書店、東京(2016)
- 69) 社内資料 : Urinary and fecal excretion of [4-¹⁴C] labelled SR25990C following a single oral (5 mg/kg) administration to male and female rats
 Urinary and fecal excretion of [4-¹⁴C] labelled SR25990C following a single oral administration (5 or 25 mg/kg) to male baboons
 (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.4)
- 70) 社内資料 : Study of the antiplatelet activity and pharmacokinetics of SR25990C in three different populations : healthy volunteers; elderly subjects with arteriopathy; elderly subjects without arteriopathy
 <P1331 (Pharmacokinetic data) 試験> (プラビックス錠 2006年1月23日承認、CTD 2.7.2)
- 71) Deray G., et al. : Clin. Drug. Investig. 1998 ; 16(4) : 319-328 (PMID : 18370553)
- 72) Slugg P. H., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 40(4) : 396-401 (PMID : 10761167)
- 73) Diener H. C., et al. : Lancet 2004 ; 364(9431) : 331-337 (PMID : 15276392)
- 74) Haj M., et al. : BMJ 2004 ; 329(7461) : 323 (PMID : 15297338)
- 75) Hwang H. W., et al. : Korean J. Hematol. 2012 ; 47(1) : 80-82 (PMID : 22479283)
- 76) Tufano A., et al. : Curr Gerontol Geriatr Res. : 2010 ; 1-5 (PMID : 20204184)
- 77) Noris M., et al. : Blood. 1999 ; 94(8) : 2569-2574 (PMID : 10515859)
- 78) Mega J. L., et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360(4) : 354-362 (PMID : 19106084)
- 79) Collet J. P., et al. : Lancet 2009 ; 373(9660) : 309-317 (PMID : 19108880)
- 80) Sibbing D., et al. : Eur. Heart J. 2009 ; 30(8) : 916-922 (PMID : 19193675)
- 81) Giusti B., et al. : Am. J. Cardiol. 2009 ; 103(6) : 806-811 (PMID : 19268736)
- 82) Simon T., et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360(4) : 363-375 (PMID : 19106083)
- 83) 社内資料 : Acute toxicity of SR 25990C by the oral route in fasted rats and mice of both sexes
 Acute toxicity of SR 25990C by the intravenous route in rats and mice of both sexes Acute oral toxicity study in fasted baboon
 (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)

- 84) 社内資料 : Acute intravenous toxicity study of SR 26334A in rats and mice of both sexes (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 85) 社内資料 : Three-month oral toxicity of SR 25990C in the rat
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 86) 社内資料 : Combined chronic toxicity/oncogenicity study by long term administration (dietary admixture) to rats for 104 weeks (52-weeks intermediate report)
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 87) 社内資料 : Three-month oral toxicity in the baboon
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 88) 社内資料 : 1-year chronic toxicity study in the baboon by the oral route
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 89) 社内資料 : DV-7314 の変異原性に関する追加検討 (1) 細菌を用いる復帰突然変異試験 DV-7314 の変異原性に関する追加検討 (2) チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 Metaphase chromosome analysis of human lymphocytes cultured *in vitro* with SR 25990C
In vitro DNA repair assay on rat hepatocytes in primary culture
In vitro gene mutation assay at the locus HPRT in chinese hamster V-79 fibroblastss
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 90) 社内資料 : Ames test - reverse mutation assay on Salmonella typhimurium using metabolite SR 26334A (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 91) 社内資料 : Potential tumorigenic effects in long-term administration (admixture with the diet) to mice for 78 weeks.
Combined chronic toxicity/oncogenicity study in longterm administration (admixture with the diet) to rats for 104 weeks (プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 92) 社内資料 : Effect of oral administration upon reproductive function and fertility in the rat
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 93) 社内資料 : Teratology study in the rat (segment II)
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 94) 社内資料 : Teratology study in the rabbit
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 95) 社内資料 : Peri-and postnatal development study in the rat (segment III)
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 96) 社内資料 : Antigenicity study with DV-7314; Determination of the active systemic anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 97) 社内資料 : 4-week oral immunotoxicity study in the rat
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 98) 社内資料 : 1-year oral toxicity study in the baboon Immunotoxicity assessment
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)
- 99) 社内資料 : Evaluation of phototoxicity and/or photoallergy in the guinea pig
(プラビックス錠、2006年1月23日承認、CTD 2.6.6)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

クロピドグレル硫酸塩は、1997年11月に米国で承認され、2015年11月時点では、米国、欧州各国を含む世界130以上の国と地域で承認されている。

米国における添付文書の概要

販売名・剤形	PLAVIX (clopidogrel bisulfate) tablets, for oral use film-coated tablets: 75mg, 300mg
会社名	sanofi/Bristol-Myers Squibb
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Acute Coronary Syndrome (ACS)</p> <ul style="list-style-type: none"> Plavix is indicated to reduce the rate of myocardial infarction (MI) and stroke in 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 should be administered in conjunction with aspirin. Plavix is indicated to reduce the rate of myocardial infarction and stroke in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) who are to be managed medically. Plavix should be administered in conjunction with aspirin. <p>1.2 Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease</p> <p>In patients with established peripheral arterial disease or with a history of recent myocardial infarction (MI) or recent stroke Plavix is indicated to reduce the rate of MI and stroke.</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Acute Coronary Syndrome</p> <p>In patients who need an antiplatelet effect within hours, initiate Plavix with a single 300 mg oral loading dose and then continue at 75 mg once daily. Initiating Plavix without a loading dose will delay establishment of an antiplatelet effect by several days.</p> <p>2.2 Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease</p> <p>75 mg once daily orally without a loading dose.</p>

(2019年5月現在)

欧州における添付文書の概要

販売名・剤形	Plavix 75 mg film-coated tablets / Plavix 300 mg film-coated tablets Film-coated tablet. Plavix 75 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 75 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate). Plavix 300 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 300 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate).
会社名	sanofi-aventis groupe
効能又は効果	<p>Secondary prevention of atherothrombotic events</p> <p>Clopidogrel is indicated in:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> -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. <p>Prevention of atherothrombotic and thromboembolic events in atrial fibrillation</p> <p>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.</p>

用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology</p> <ul style="list-style-type: none"> · Adults and elderly <p>Plavix 75 mg film-coated tablets</p> <p>Clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg.</p> <p>Plavix 300 mg film-coated tablets</p> <p>This 300 mg tablet of clopidogrel is intended for use as a loading dose.</p> <p>In patients suffering from acute coronary syndrome:</p> <ul style="list-style-type: none"> -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. -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. <p>In patients with atrial fibrillation, clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg.</p> <p>ASA (75-100 mg daily) should be initiated and continued in combination with clopidogrel.</p> <p>If a dose is missed:</p> <ul style="list-style-type: none"> -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.
--------	---

(2020年8月現在)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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
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> 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> 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> 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2020年7月添付文書)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from cases reported in published literature and postmarketing surveillance with clopidogrel use in pregnant women have not identified any drug-associated risks for major birth defects or miscarriage [*see Data*]. There are risks to the pregnant woman and fetus associated with myocardial infarction and stroke [*see Clinical Considerations*]. No evidence of fetotoxicity was observed when clopidogrel was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses corresponding to 65 and 78 times the recommended daily human dose [*see Data*].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo-fetal risk

Myocardial infarction and stroke are medical emergencies. Therapy for the pregnant woman should not be withheld because of potential concerns regarding the effects of clopidogrel on the fetus.

Labor or delivery

Clopidogrel use during labor or delivery will increase the risk of maternal bleeding and hemorrhage.

Avoid neuraxial blockade during clopidogrel use because of the risk of spinal hematoma. When possible, discontinue clopidogrel 5 to 7 days prior to labor, delivery, or neuraxial blockade.

Data

Human data

The available data from published case reports over two decades of postmarketing use have not identified an association with clopidogrel use in pregnancy and major birth defects, miscarriage, or adverse fetal outcomes.

Animal data

Embryo-fetal developmental toxicology studies were performed in pregnant rats and rabbits with doses up to 500 and 300 mg/kg/day, respectively, administered during organogenesis. These doses, corresponding to 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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of clopidogrel in human milk or the effects on milk production. No adverse effects on breastfed infants have been observed with maternal clopidogrel use during lactation in a small number of postmarketing cases. Studies in rats have shown that clopidogrel and/or its metabolites are present in the milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with mother's clinical need for PLAVIX and any potential adverse effects on the breastfed infant from PLAVIX or from underlying maternal condition.

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

【特定の背景を有する患者に関する注意】抜粋

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国の添付文書、英国の SPC の小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

出展	記載内容
米国の添付文書 (2019年5月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in pediatric populations have not been established.</p> <p>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.</p>
英国の SPC (2020年8月)	<p>4. Clinical particulars</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · Paediatric population <p>Clopidogrel should not be used in children because of efficacy concerns (see section 5.1).</p> <p>5. Pharmacological properties</p> <p>5.1 Pharmacodynamic properties</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>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 µM ADP-induced platelet aggregation) which was comparable to that of adults taking Plavix 75 mg/day.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

【特定の背景を有する患者に関する注意】抜粋

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」

粉碎物の安定性を 30°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2006/2/10～2006/4/27

● 粉碎物 30°C・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	3日	1週	2週	4週
性状 n=1	Xu-CA 01	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 n=1 (HPLC) <※1>	Xu-CA 01	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	Xu-CA 01	99.7	101.3	100.1	99.1	99.4

※1：酸化分解物の合計：0.2%以下、SR26334：0.3%以下、SR24726：0.3%以下、SR25989：1.2%以下、上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：1.6%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

クロピドグレル錠 75mg 「SANIK」

粉碎物の安定性を 30°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

検体作成方法：試験製剤を乳鉢で粉碎した。

試験実施期間：2006/2/10～2006/4/27

● 粉碎物 30°C・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	3日	1週	2週	4週
性状 n=1	XN-BK 01	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 n=1 (HPLC) <※1>	XN-BK 01	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=1 <95.0～105.0%>	XN-BK 01	99.5	100.6	99.7	97.9	98.9

※1：酸化分解物の合計：0.2%以下、SR26334：0.3%以下、SR24726：0.3%以下、SR25989：1.2%以下、上記以外の個々の類縁物質：0.1%以下、総類縁物質：1.6%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

クロピドグレル錠 25mg 「SANIK」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を灌ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間 : 2021/11/9~2021/11/10

ロット番号 : 1K078A

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
クロピドグレル錠 25mg「SANIK」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分 以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

クロピドグレル錠 75mg「SANIK」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を灌ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間 : 2021/11/9~2021/11/10

ロット番号 : 1K439A

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
クロピドグレル錠 75mg「SANIK」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分 で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

患者向け資材

服薬指導箋：クロピドグレル錠「SANIK」を服用される方へ（表面）



小冊子：クロピドグレル錠「SANIK」を服用されている方へ（表紙）

