

医薬品インタビューフォーム

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

プラビックス[®]錠25mg

プラビックス[®]錠75mg

Plavix[®] 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：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中クロピドグレル25mg （日局クロピドグレル硫酸塩として32.63mg）含有 1錠中クロピドグレル75mg （日局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	製造販売承認年月日：2006年1月23日 薬価基準収載年月日：2006年4月28日 販売開始年月日：2006年5月8日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2022年5月改訂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

— 日本病院薬剤師会 —

(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、I F 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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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（<http://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I F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I F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て、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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、随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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 3
 - (1) 承認条件…………… 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名(命名法)…………… 4
 - (2) 洋名(命名法)…………… 4
 - (3) ステム…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
 - (1) 剤形の区別…………… 8
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
 - (3) 識別コード…………… 8
 - (4) 製剤の物性…………… 8
 - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 8
 - (2) 電解質等の濃度…………… 8
 - (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 9
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 10
9. 溶出性…………… 10
10. 容器・包装…………… 10
 - (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…………… 10
 - (2) 包装…………… 10
 - (3) 予備容量…………… 10
 - (4) 容器の材質…………… 10
11. 別途提供される資材類…………… 11
12. その他…………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 12
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 12
3. 用法及び用量…………… 12
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 12
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 14
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
 - (2) 臨床薬理試験…………… 14
 - (3) 用量反応探索試験…………… 15
 - (4) 検証的試験…………… 16
 - 1) 有効性検証試験…………… 16
 - 2) 安全性試験…………… 25
 - (5) 患者・病態別試験…………… 26
 - (6) 治療的使用…………… 26
 - 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…………… 26
 - 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…………… 28
 - (7) その他…………… 29

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 30
2. 薬理作用…………… 30
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 30
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 31
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 44

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 45
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 45
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 45
 - (3) 中毒域…………… 49
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 49
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 54
 - (1) 解析方法…………… 54

(2) 吸収速度定数	54
(3) 消失速度定数	54
(4) クリアランス	54
(5) 分布容積	54
(6) その他	54
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	54
(1) 解析方法	54
(2) パラメータ変動要因	54
4. 吸収	55
5. 分布	55
(1) 血液-脳関門通過性	55
(2) 血液-胎盤関門通過性	55
(3) 乳汁への移行性	55
(4) 髄液への移行性	56
(5) その他の組織への移行性	56
(6) 血漿蛋白結合率	56
6. 代謝	57
(1) 代謝部位及び代謝経路	57
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	57
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	57
7. 排泄	58
8. トランスポーターに関する情報	59
9. 透析等による除去率	59
10. 特定の背景を有する患者	59
11. その他	60

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	61
2. 禁忌内容とその理由	61
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	61
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	61
5. 重要な基本的注意とその理由	61
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63
(1) 合併症・既往歴等のある患者	63
(2) 腎機能障害患者	64
(3) 肝機能障害患者	64
(4) 生殖能を有する者	64
(5) 妊婦	64
(6) 授乳婦	64
(7) 小児等	65
(8) 高齢者	65
7. 相互作用	65
(1) 併用禁忌とその理由	65
(2) 併用注意とその理由	65
8. 副作用	67
(1) 重大な副作用と初期症状	67
(2) その他の副作用	70
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	91
10. 過量投与	92

11. 適用上の注意	92
12. その他の注意	92
(1) 臨床使用に基づく情報	92
(2) 非臨床試験に基づく情報	93

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	94
(1) 薬効薬理試験	94
(2) 安全性薬理試験	94
(3) その他の薬理試験	95
2. 毒性試験	95
(1) 単回投与毒性試験	95
(2) 反復投与毒性試験	95
(3) 遺伝毒性試験	96
(4) がん原性試験	96
(5) 生殖発生毒性試験	96
(6) 局所刺激性試験	97
(7) その他の特殊毒性	97

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	98
2. 有効期間	98
3. 包装状態での貯法	98
4. 取扱い上の注意	98
5. 患者向け資材	98
6. 同一成分・同効薬	98
7. 国際誕生年月日	98
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	98
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	99
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	100
11. 再審査期間	100
12. 投薬期間制限に関する情報	100
13. 各種コード	100
14. 保険給付上の注意	100

XI. 文献

1. 引用文献	101
2. その他の参考文献	106

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	107
2. 海外における臨床支援情報	109

XIII. 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	112
(1) 粉碎	112
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	112
2. その他の関連資料	112

略語表

なし（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

プラビックス（クロピドグレル硫酸塩）は、フランスのサノフィ社で創製されたチエノピリジン骨格を有しADP受容体（P2Y₁₂）に不可逆的に結合することでADPによる血小板の活性化を特異的に阻害する経口の抗血小板薬である。

海外では、脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患におけるアテローム血栓性イベントの抑制を効能・効果として、1997年に米国で初めて承認された。2015年11月時点で、欧米をはじめとする世界130以上の国と地域で承認されている。

プラビックスは、国内ではパナルジン（チクロピジン塩酸塩）が適応を有する虚血性脳血管障害に対する血管性イベント抑制効果を評価するための臨床試験を実施し、2006年1月に「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」を効能・効果として承認され、その後、虚血性心疾患に対する血管性イベントの抑制効果及びチクロピジンに優る安全性を評価するための臨床試験を行い、2007年10月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）」、2011年12月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」を追加効能・効果として承認された。さらに国内外のガイドライン、教科書、海外臨床試験論文、国内医療実態調査（J-AMI）及び使用成績調査の結果を検討し、2012年8月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用されるST上昇心筋梗塞」を追加効能・効果として承認された。

また、プラビックスは末梢動脈疾患患者を対象とした安全性及び有効性をパナルジンと比較評価する国内第Ⅲ相臨床試験を実施し、プラビックスのパナルジンに優る安全性が検証されたこと、パナルジンと同程度の有効性が示唆されたこと、さらにプラビックスの安全性及び有効性が長期間にわたって保たれていると考えられたことに基づき、プラビックスの薬理作用、非臨床試験成績、及びその他の国内外における臨床試験成績も踏まえ、2012年9月に「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果の追加が承認された。

なお、「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制および経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患」の再審査結果、および「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の再審査結果は、いずれも医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しないと判断された。各再審査結果は2015年9月および2018年12月に公表されている。

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、プラビックス（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）

I. 概要に関する項目

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 プラビックスは 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）II b/III a 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 プラビックスは 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 プラビックスは銅線留置動静脈シャントモデル（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 プラビックス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tent血栓症に対する効果（ウサギ）

プラビックスはコレステロール負荷内皮傷害stent留置モデル（ウサギ）において、stent周辺部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. 安全性

○国内臨床試験（基礎治療としてアスピリンを使用しない場合）

2,268例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は29.1%（660例）で、主な症状は、皮下出血2.0%（46例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT（GPT）上昇5.1%（115例）、 γ -GTP 上昇4.6%（104例）、AST（GOT）上昇4.1%（93例）等の肝機能障害、ヘモグロビン減少1.9%（44例）、白血球減少1.7%（39例）等の血液障害であった（効能追加承認時）。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

○国内臨床試験（基礎治療としてアスピリンを使用した場合）

1,243例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は35.6%（443例）で、主な症状は、皮下出血5.7%（71例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT（GPT）上昇7.9%（98例）、AST（GOT）上昇5.6%（69例）、 γ -GTP 上昇5.1%（64例）等の肝機能障害、好中球減少0.9%（11例）等の血液障害であった（効能追加承認時）。

（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

○使用成績調査及び特定使用成績調査、製造販売後臨床試験

13,078例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は13.1%（1,710例）で、主な症状は肝機能障害1.7%（225例）、貧血0.8%（103例）、発疹0.8%（101例）、胃腸出血0.5%（65例）等であった。主な臨床検査値異常は γ -GTP 上昇0.9%（113例）、ALT（GPT）上昇0.8%（103例）、AST（GOT）上昇0.5%（67例）等であった。（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）が適用される虚血性心疾患の再審査終了時）

海外においては、17,500例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副

I. 概要に関する項目

作用（頻度1%以上）は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

重大な副作用として、出血（脳出血等の頭蓋内出血、硬膜下血腫、吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫、後腹膜出血等）、胃・十二指腸潰瘍、肝機能障害、黄疸、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、間質性肺炎、好酸球性肺炎、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、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、薬剤性過敏症症候群、後天性血友病、横紋筋融解症が報告されている。（「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. フィルムコーティングされた錠剤である。（「Ⅳ. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）
2. 製品名が錠剤に直接印字されている。（「Ⅳ. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

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
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

プラビックス®錠 25mg

プラビックス®錠 75mg

(2) 洋名

Plavix® Tablets

(3) 名称の由来

特になし

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）

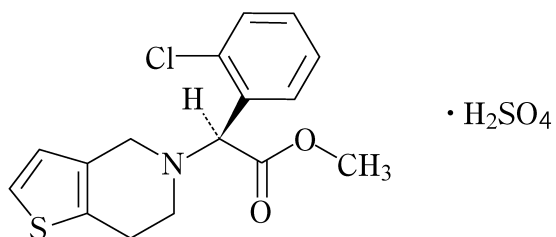
Clopidogrel Sulfate（JAN）

Clopidogrel（INN）

(3) ステム

不明

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

Ⅱ. 名称に関する項目

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

DV-7314

SR25990C

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。光によって徐々に褐色となる。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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。

各種溶媒に対する溶解性（20℃）

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。

各種 pH による溶解度

溶解後 pH	溶解度（mg/mL）
0.7	259
2.2	6.8
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：177℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

p*K*_a：4.5～4.6

(6) 分配係数

Log P'=3.8～4.0（1-オクタノール／水系）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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

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ヵ月	安定	
加速試験	40°C/75%RH	外：ポリエチレン製ドラム	6ヵ月	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

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。

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	外形	剤形	色	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	本体表示
プラビックス錠25mg		フィルムコーティング錠	白色～ 微黄白色	6.8	3.7	約120	プラビックス25
プラビックス錠75mg		フィルムコーティング錠	白色～ 微黄白色	8.7	4.9	約269	プラビックス75

(3) 識別コード

「(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	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
有効成分 (1錠中)	クロピドグレル25mg (日局クロピドグレル硫酸塩として 32.63mg)	クロピドグレル75mg (日局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、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

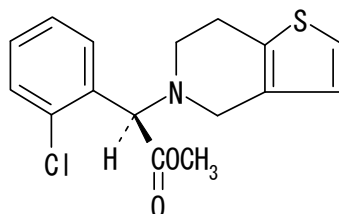
該当しない

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-d] pyridin-5-yl) acetate



6. 製剤の各種条件下における安定性

プラビックス錠 25mg の各種条件下における安定性

		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 ヶ月	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 ヶ月	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	溶出遅延
		50°C	3 ヶ月	シャーレ開放	規格内
	温湿度	40°C/75%RH	14 日	シャーレ開放	溶出遅延
			3 ヶ月	PTP	溶出遅延、類縁物質増加
	光	D65 ランプ	30,60,120万 lx・hr	シャーレ開放	規格内

プラビックス錠 75mg の各種条件下における安定性

		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 ヶ月	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 ヶ月	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	溶出遅延
		50°C	3 ヶ月	シャーレ開放	規格内
	温湿度	40°C/75%RH	14 日	シャーレ開放	溶出遅延
			3 ヶ月	PTP	類縁物質増加
	光	D65 ランプ	30,60,120万 lx・hr	シャーレ開放	規格内

IV. 製剤に関する項目

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

プラビックス錠25mg：

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]、500錠 [瓶、バラ]

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

プラビックス錠75mg：

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]、500錠 [瓶、バラ]

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

(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

[プラスチックボトル包装]

ボトル：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

特になし

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

6. 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。

(1) 用法及び用量の解説

「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

V. 治療に関する項目

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tent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。

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」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stent留置患者に投与する場合には、stent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照すること。

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。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(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。

注) 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、心窩部圧痛が各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。

注) 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。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

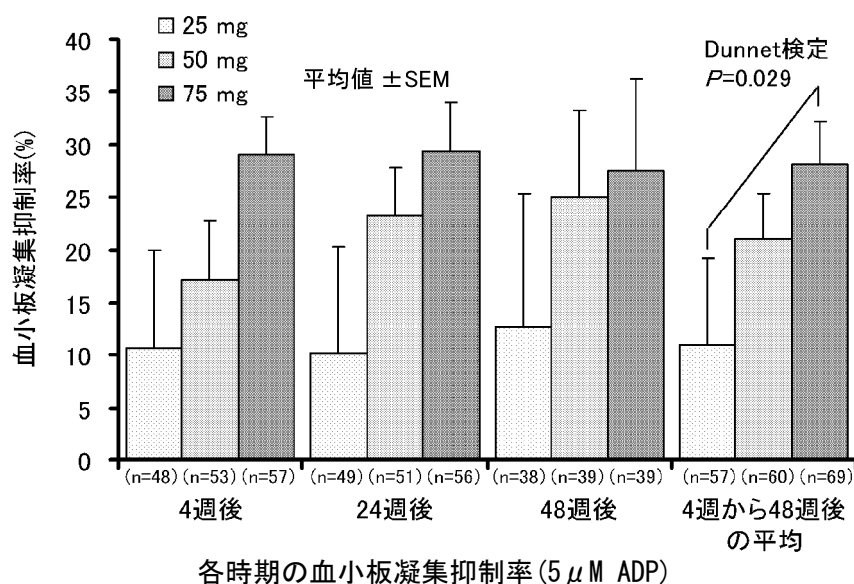
1. 前期第Ⅱ相試験³⁾

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増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、安全性においても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。



注) 本剤の承認されている用法及び用量

- 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを1日1回経口投与する。
- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。
- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与する。

V. 治療に関する項目

(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。

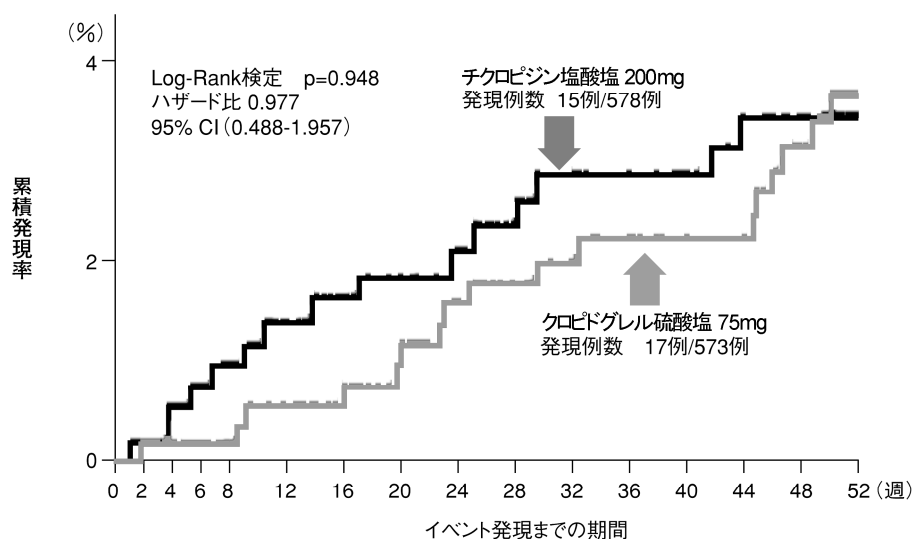
注) 本剤の承認されている用法及び用量

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。



群	投与前	2週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	44週	48週	52週
クロピドグレル硫酸塩	573	562	552	544	529	518	505	489	474	458	453	446	439	438	426	16
チクロピジン塩酸塩	578	553	523	492	464	440	423	412	401	386	379	373	366	357	349	7

patients at risk

血管性イベント累積発現率

V. 治療に関する項目

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日以上の上脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）

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。

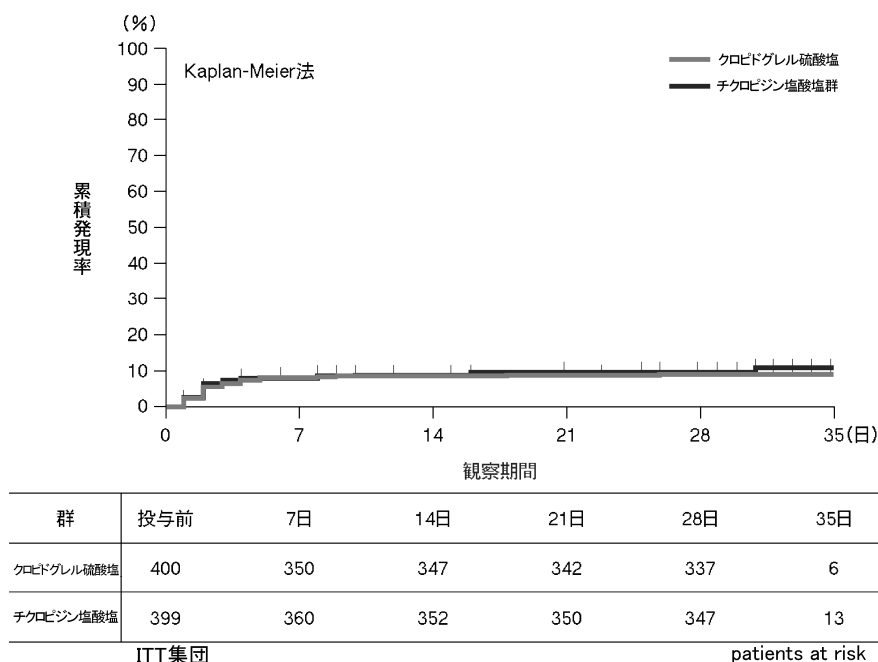
安全性：主要評価項目である血液検査所見（白血球減少、好中球減少、血小板減少）、肝機能障害、非外傷性の出血及びその他の重篤な副作用の総計の発現率は、クロピドグレル硫酸塩群7.0%（40/573例）で、チクロピジン塩酸塩群15.1%（87/578例）に比べ有意に低かった（ $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）。

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。

V. 治療に関する項目



有効性イベントの累積発現率 (Kaplan-Meier 曲線)

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。

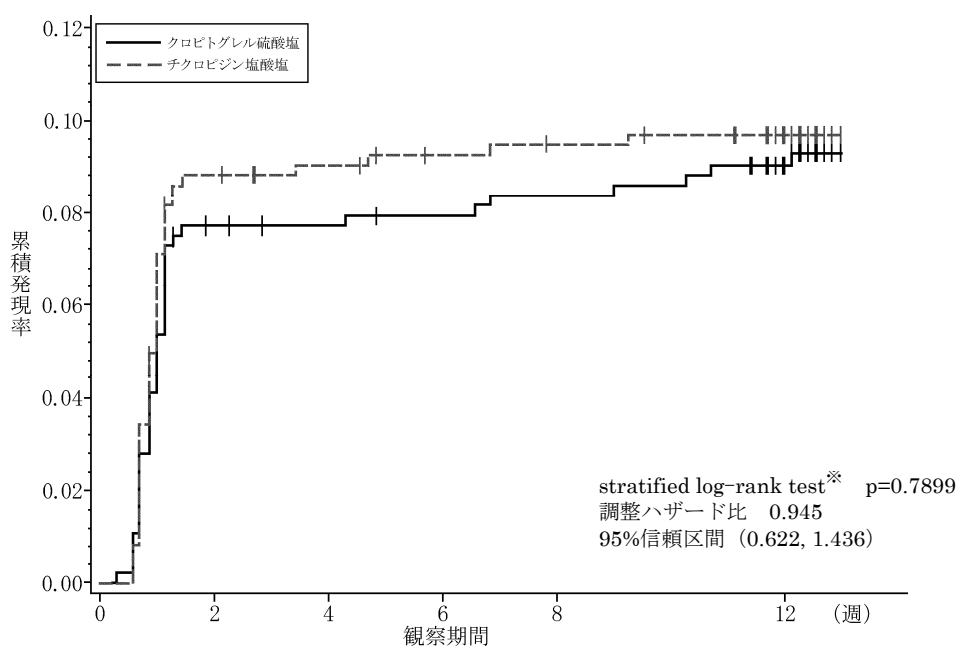
V. 治療に関する項目

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)、AST11.6% (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）。



群	投与前	2週	4週	6週	8週	12週
クロピドグレル硫酸塩	466	428	426	424	422	408
チクロピジン塩酸塩	465	422	419	415	412	403

Patients at risk

主要心イベント累積発現率（第1期）

V. 治療に関する項目

12週目までの主要心イベントの発現状況

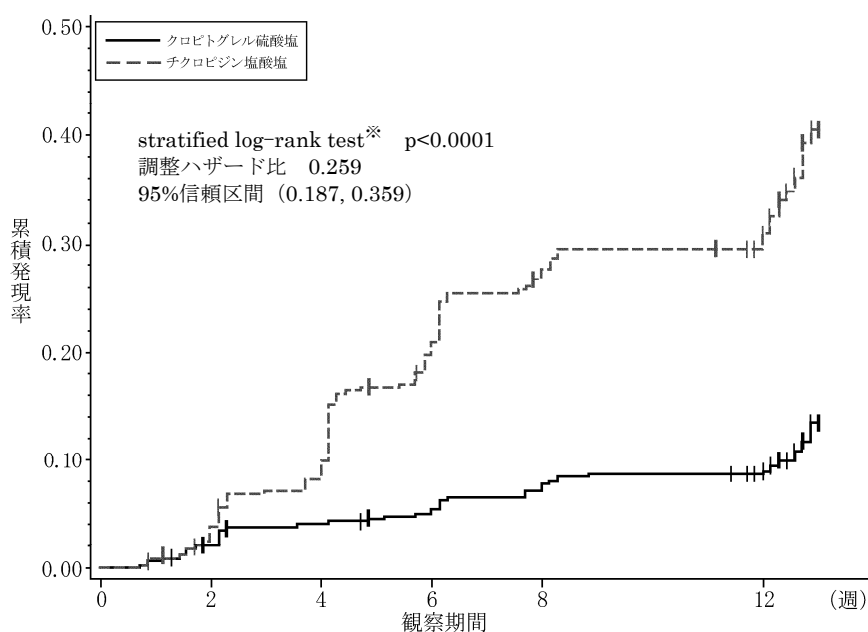
群	評価例数	発現例数 (%)	累積発現率 (95%信頼区間)			調整ハザード比 (95%信頼区間)	stratified log-rank test [※]
			4週	8週	12週		
クロピドグレル硫酸塩	466	43 (9.2)	0.077 (0.053, 0.102)	0.084 (0.059, 0.109)	0.090 (0.064, 0.116)	0.945 (0.622, 1.436)	p=0.7899
チクロピジン塩酸塩	465	45 (9.7)	0.090 (0.064, 0.117)	0.095 (0.068, 0.121)	0.097 (0.070, 0.124)		

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

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)	0.093 (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



群	投与前	2週	4週	6週	8週	12週
クロピドグレル硫酸塩	466	454	444	438	428	409
チクロピジン塩酸塩	465	451	422	368	334	316

Patients at risk

安全性イベント累積発現率 (第1期)

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)		

V. 治療に関する項目

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）

長期解析対象例：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。

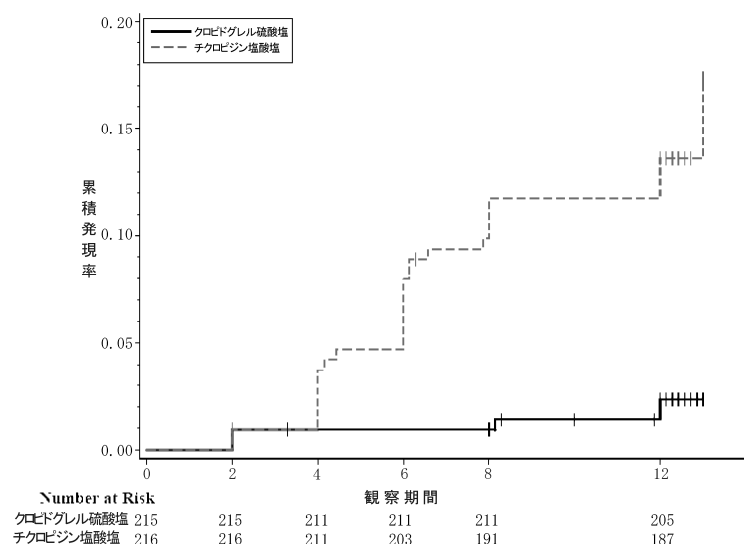
有効性：主要心イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症）ならびに、主要心・脳血管イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、虚血性脳卒中）を指標に有効性を評価した。第1期（12週間投与）での初発の主要心イベントの累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群9.0%、チクロピジン塩酸塩群9.7%であり（調整ハザード比：0.945 [95%信頼区間:0.622, 1.436]）、主要心・脳血管イベント累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩群9.0%、チクロピジン塩酸塩群10.4%であった（調整ハザード比：0.886 [95%信頼区間:0.587,1.337]）。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

V. 治療に関する項目

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）。



安全性イベント累積発現率（第1期）

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未満の间歇性跛行
- ・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）の経験を伴う间歇性跛行の既往

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

V. 治療に関する項目

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：クロピドグレルー第2期クロピドグレル）4.8%、チクロピジン塩酸塩群（第1期チクロピジンー第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：クロピドグレルー第2期：クロピドグレル）19.1%、チクロピジン塩酸塩群（第1期：チクロピジンー第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

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>

年齢	クロピドグレル硫酸塩群 (クロピドグレルークロピドグレル) (n=215)		チクロピジン塩酸塩群 (チクロピジンークロピドグレル) (n=216)	
	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

V. 治療に関する項目

年齢別の消化管出血及び頭蓋内出血の発現割合<52週間>

	クロピドグレル硫酸塩群 (第1期クロピドグレルー第2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

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%)	103 (47.7%)
	サルボグレラート塩酸塩	25 (11.6%)	22 (10.2%)
	イコサペント酸エチル	12 (5.6%)	10 (4.6%)
	ジラゼブ塩酸塩	1 (0.5%)	0
	ジピリダモール	1 (0.5%)	0

※ランダム化時の併用可能な抗血小板薬の使用

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（プラビックス）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。

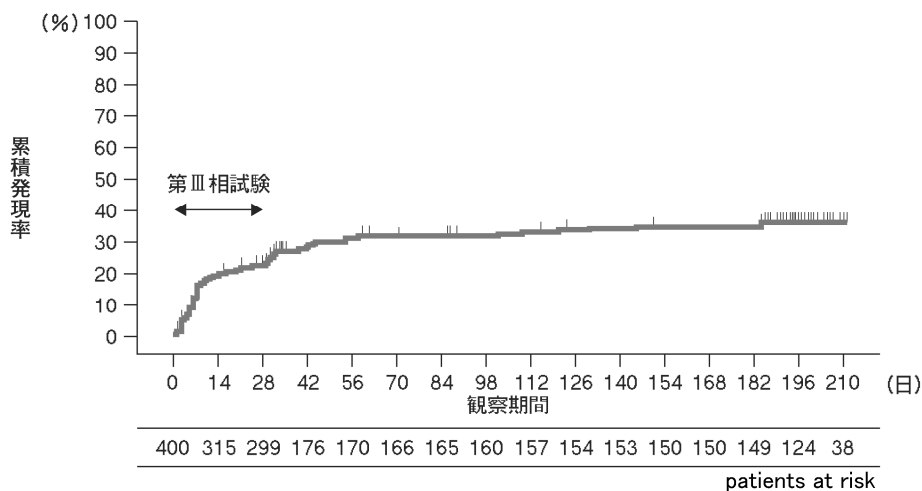
一般名	末梢動脈疾患に関する効能又は効果
クロピドグレル硫酸塩	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制
イコサペント酸エチル	閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
サルボグレラート塩酸塩	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
ベラプロストナトリウム	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善
シロスタゾール	慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
リマプロストアルファデクス	閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
チクロピジン塩酸塩	慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感などの阻血性諸症状の改善
アスピリン※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

V. 治療に関する項目

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。



安全性イベントの累積発現率 (Kaplan-Meier 曲線)

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移（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

V. 治療に関する項目

(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

(1) 使用成績調査

① 脳領域

<安全性>：収集された7,019例のうち、6,719例が安全性解析対象症例とされた。本剤の初期投与量毎の症例数は、75mg が5,217例(77.6%)、50mg が1,446例(21.5%)、50mg 未満が56例(0.8%)であった。50mg 投与集団において減量投与された主な理由は、高齢(73.9%)であった。副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」)は13.3%(894/6,719例)であり、承認時までの臨床試験成績に基づく副作用発現率30.4%(571/1,881例)に比べて高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、臨床検査4.5%(アラニン・アミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加50件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(以下、「 γ -GTP」)増加45件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加43件等)、皮膚および皮下組織障害2.1%(皮下出血36件等)、胃腸障害1.9%(便秘11件等)、肝胆道系障害1.6%(肝機能異常79件等)であり、副作用発現率が1%以上の副作用は肝機能異常(1.2%)であった。承認時までの臨床試験の結果と比べて、副作用の種類や発現傾向に大きな違いは認められなかった。

<有効性>：6,182例が有効性解析対象症例とされ、血管性事故(脳梗塞症、心筋梗塞症、TIA、狭心症、末梢動脈硬化性疾患等の動脈硬化性疾患における血管閉塞性事故)の発現を指標として有効性が評価された。血管性事故発現症例率(以下、「血管性事故発現率」)は3.3%(205/6,182例)であった。主な血管性事故は、虚血性脳梗塞1.1%(68/6,182例)、ラクナ梗塞0.9%(57/6,182例)及びTIA 0.4%(23/6,182例)であった。国内の脳梗塞患者を対象とした第Ⅲ相試験Bにおいて、本剤75mgを1日1回52週間投与した際の血管性事故発現率は4.4%(25/573例)であり、本調査の血管性事故発現率は承認時までの臨床試験の結果を上回らなかった。

② 心臓領域

<安全性>：収集された4,440例のうち、4,205例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は10.7%(451/4,205例)であり、承認時までの臨床試験成績に基づく副作用発現率35.6%(443/1,243例)に比べて高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、臨床検査2.4%(γ -GTP 増加18件、ALT 増加15件、血小板数減少14件等)、胃腸障害1.9%(便秘10件等)、肝胆道系障害1.9%(肝機能異常54件等)、皮膚および皮下組織障害1.3%(発疹19件等)であり、副作用発現率が1%以上の副作用は肝機能異常(1.3%)であった。承認時までの臨床試験の結果と比べて、副作用の種類や発現傾向に大きな違いは認められなかった。なお、入院時診断名ACS症例、SA又はOMI症例、STEMI症例ごとの副作用発現率は、それぞれ10.1%(286/2,821例)、11.5%(57/495例)、12.3%(99/802例)であった。

V. 治療に関する項目

<有効性>：4,045例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、心血管性事故（心臓死、新たな Q 波異常を伴う非致死性急性心筋梗塞、標的血管に対する血行再建術の施行およびステント血栓症）の発現を指標として評価された。心血管性事故発現症例率（以下、「心血管性事故発現率」）は9.1%（368/4045例）であった。主な心血管性事故は、PCI 実施7.5%（305例）、ステント血栓症1.0%（42例）及び心臓死0.9%（38例）であった。入院時診断名 ACS 症例、SA 又は OMI 症例及び STEMI 症例ごとの心血管性事故発現率は8.5%（236/2767例）、7.3%（36/490例）及び12.3%（96/783例）であり、本調査の心血管性事故発現率は承認時までの臨床試験の結果を上回る傾向は認められなかった（STEMI 症例については、承認時までの国内臨床試験は実施されていない）。

③末梢動脈

<安全性>：安全性解析対象1,225例のうち、59例に73件の副作用がみられ、副作用発現割合は4.8%（59/1,225例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合23.0%（89/387例）に比べて高くなかった。

また、出血性有害事象の発現割合は2.6%（32例/1,225例）であり、主な発現事象は、皮下出血6例、胃腸出血5例、鼻出血4例であった。本調査での発現割合は、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）で全期間（最長52週間）本剤を投与された症例における出血性有害事象の発現割合18.1%（39例/215例）に比べて高くなかった。

<有効性>：有効性解析対象1,195例について、本剤の有効性は、①脳梗塞、②心筋梗塞、③その他の心血管死、④虚血性イベントによる入院（疾患・症状の悪化を伴わないものを除く）の発現状況により、血管性イベント（①～③）及び血管性イベント（①～④）の複合エンドポイントで評価した。

本剤投与開始から4週間、12週間、36週間及び52週間の初発の血管性イベント（①～③）の累積発現率はそれぞれ0.4% [95%信頼区間：0.18-1.01%]、0.6% [95%信頼区間：0.29-1.25%]、1.3% [95%信頼区間：0.76-2.15%]、1.6% [95%信頼区間：0.99-2.55%] であった。

また、本剤投与開始から4週間、12週間、36週間及び52週間の初発の血管性イベント（①～④）の累積発現率はそれぞれ1.0% [95%信頼区間：0.58-1.79%]、1.8% [95%信頼区間：1.20-2.79%]、4.5% [95%信頼区間：3.45-5.97%]、6.4% [95%信頼区間：5.06-8.06%] であった。

(2) 特定使用成績調査（急性期虚血性脳血管障害患者）

急性期（発症7日以内）虚血性脳血管障害患者において、使用実態下での本剤の安全性プロファイル並びに安全性及び有効性に影響を与える因子を検討することを目的として、特定使用成績調査が実施された。

<安全性>：収集された1,074例のうち、1,046例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は3.3%（35/1,046例）であり、使用成績調査（脳領域）の副作用発現率13.3%と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、皮膚および皮下組織障害1.2%（発疹8件等）及び肝胆道系障害0.7%（肝機能異常7件）であり、使用成績調査で発現した副作用の種類と大きく異ならなかった。

V. 治療に関する項目

<有効性>：1,032例が有効性解析対象症例とされた。有効性は、虚血性有害事象（脳梗塞、TIA、心筋梗塞、末梢動脈疾患及びその他の虚血性有害事象）の発現を指標として評価された。虚血性有害事象発現症例率は4.4%（45/1032例）であった。主な虚血性有害事象は、脳梗塞3.6%（37例）、TIA 0.4%（4例）、狭心症0.3%（3例）及びラクナ梗塞0.2%（2例）であった。

投与開始から14日後まで、28日後まで、56日後まで及び90日後までの虚血性有害事象の累積発現率（95%信頼区間）は、1.9%（1.03～2.69）、2.5%（1.53～3.46）、3.8%（2.54～4.95）及び4.7%（3.34～6.07）であり、虚血性有害事象の発現が経時的に増加する傾向は認められなかった。

(3) 製造販売後臨床試験

①脳梗塞患者

日本人脳梗塞症患者（心原性脳塞栓症は除く）を対象に、本剤50mg 又は75mg を1日1回52週間経口投与したときの安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化並行群間比較試験（50mg 群558例、75mg 群552例、計1,110例）を国内118施設にて実施した。無作為化された1,110例を有効性及び安全性主要評価項目の解析対象症例とし、1,110例のうち本剤投与された1,108例を安全性主要評価項目以外の安全性解析対象症例とした。安全性の主要評価項目である出血性有害事象の累積発現率は、投与開始52週目時点で50mg 群14.0%、75mg 群16.5%であり、75mg 群に対する50mg 群のハザード比[95%信頼区間]は0.831[0.615～1.124]であった。また、安全性の副次評価項目である重篤な有害事象、重篤な出血性有害事象及び有害事象（白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、肝機能障害）のいずれについても、50mg 群と75mg 群の累積発現率に有意差は認められなかった。

有効性の副次評価項目である血管性有害事象の累積発現率は、投与開始52週目時点で50mg 群3.8%、75mg 群2.6%であり、75mg 群に対する50mg 群の出血性有害事象のハザード比[95%信頼区間]は1.312[0.685～2.514]であった。

②健康成人男性

日本人健康成人男性19例（本剤群15例、プラセボ群4例）を対象に、本剤75mg を1日1回10日間投与した場合のADP（5 μ M）惹起血小板凝集能の回復期間を投与終了15日後まで評価することを目的とした二重盲検無作為化プラセボ対照試験を国内1施設にて実施した。

本剤75mg を1日1回10日間投与終了後、ベースラインからの5 μ M ADP 惹起血小板凝集における最大血小板凝集能（以下、「MAI」）変化量（%）は、 -32.4 ± 12.5 （平均値 \pm 標準偏差）であった。MAI 平均変化量の90%信頼区間は投与7日目でベースラインの $\pm 15\%$ の範囲内になり、それ以降もその範囲内で持続したことから、血小板凝集能回復日は投与終了7日後と判断した。

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

V. 治療に関する項目

(7) その他

1) 海外での臨床成績

①CAPRIE 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（ $p=0.640$ ）。

②CURE 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（87/6,259例）1.4%、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

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、フォンウィルブランド因子(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。

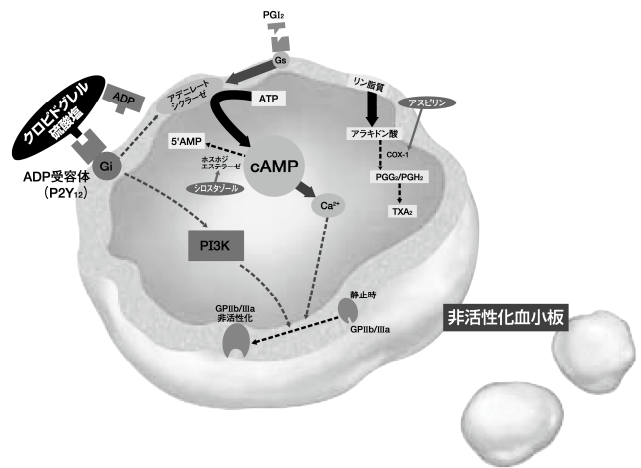
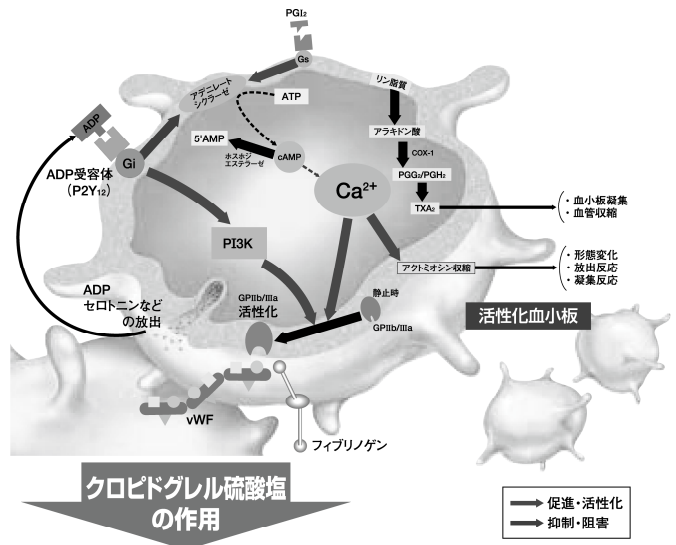
これらの作用により血小板が凝集し、血小板血栓が形成される。

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。



ADP	: アデニン2リン酸	GPII b/Ⅲa	: 血小板膜糖蛋白
PI3K	: ホスファチジル イノシトール 3キナーゼ	vWF	: フォンウィルブランド因子
5'AMP	: 5'アデニン1リン酸	COX	: シクロオキシゲナーゼ
ATP	: アデニン3リン酸	PGG ₂ /PGH ₂	: プロスタグランジンエンドパーオキシド
cAMP	: 環状アデニン1リン酸	PGI ₂	: プロスタグランジン ₂
Gi	: 抑制性GTP蛋白質	TXA ₂	: トロンボキサン ₂
Gs	: 促進性GTP蛋白質	P2Y ₁₂	: ADP受容体サブタイプの一つ

血小板凝集に対するクロピドグレル硫酸塩の作用

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

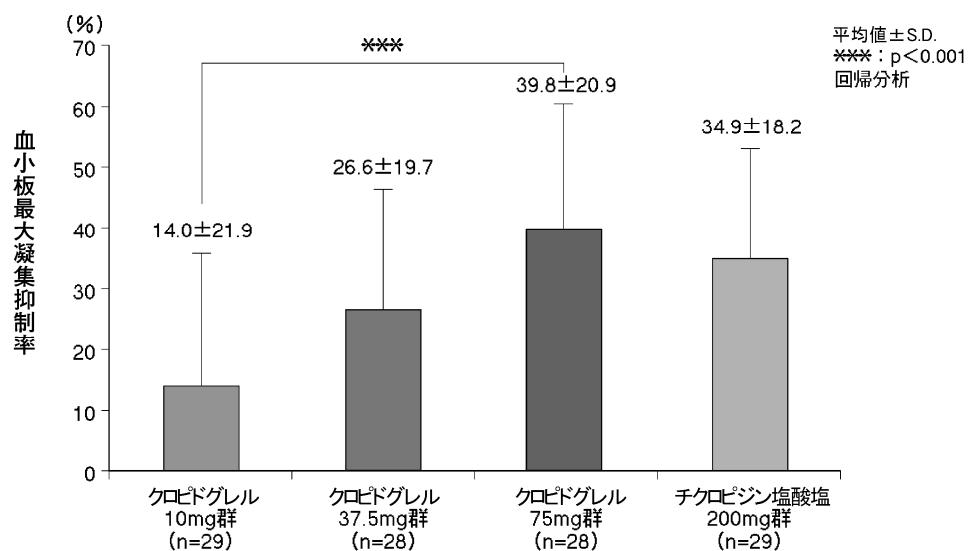
1. 血小板凝集抑制作用

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。



クロピドグレル及びチクロピジン塩酸塩の血小板最大凝集抑制率 (5 μ M ADP)

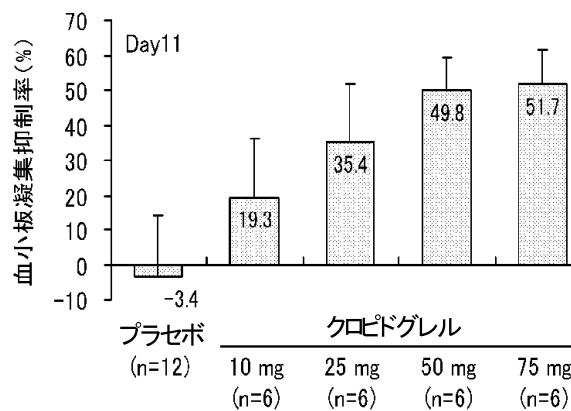
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 健康成人男性²⁾

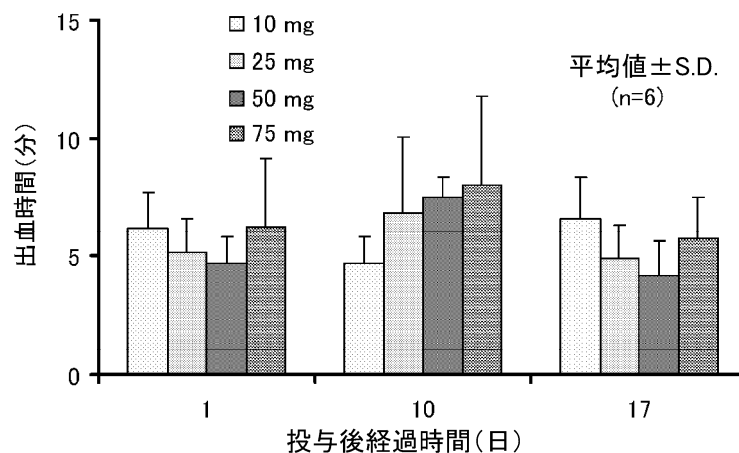
健康成人男性24例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして10mg、25mg、50mg 及び75mg/日）を1日1回空腹時に10日間反復投与し、血小板凝集能及び出血時間を測定した。

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日目では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5 μ M 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。



反復投与における血小板凝集抑制率 (5 μ M ADP)

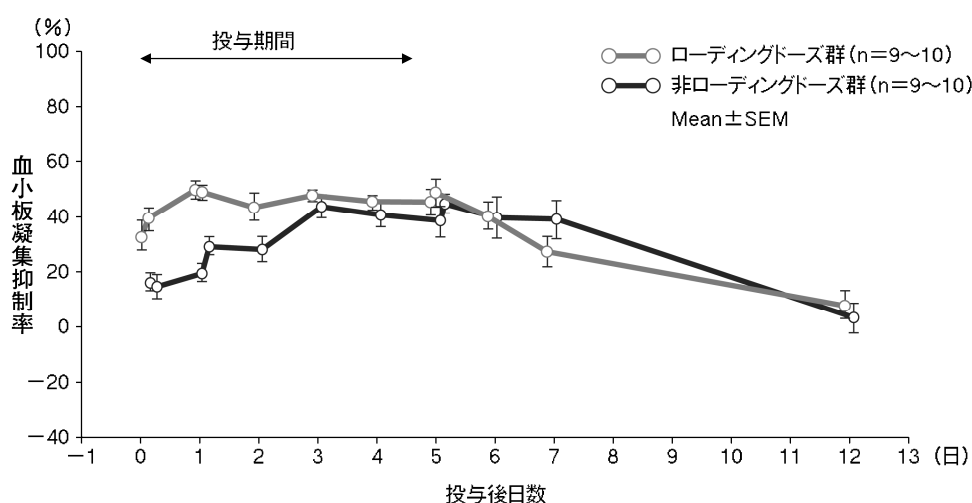


反復投与試験における出血時間 (Ivy 法)

VI. 薬効薬理に関する項目

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。

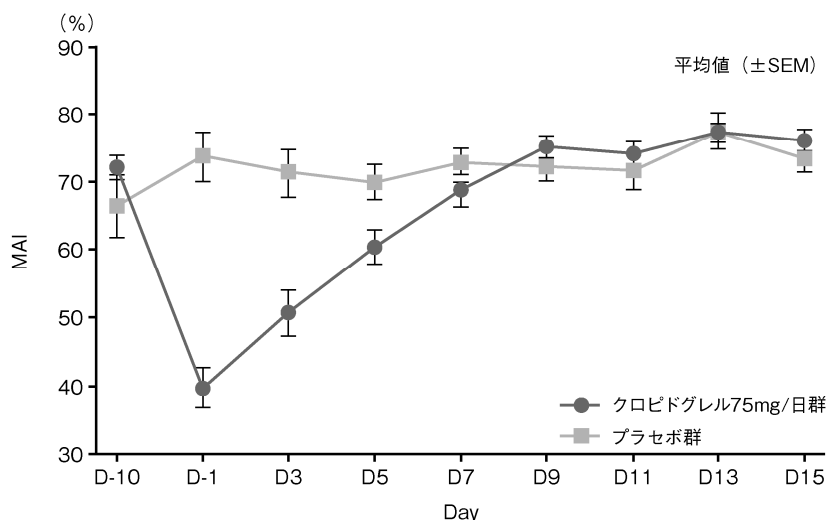


健康成人におけるクロピドグレル硫酸塩のローディングドーズを用いる
用法・用量の違いによるADP 5 μ M惹起血小板凝集の抑制率の推移
(%、平均値±標準誤差)

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 μ M ADP惹起 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。

VI. 薬効薬理に関する項目



Day - 10 : 試験薬初回投与日の投与前値

Day - 1 : 試験薬最終投与日

Day X : 試験薬最終投与後 X 日目

n = 19 (クロピドグレル群15名, プラセボ群4名)

健康成人におけるクロピドグレル硫酸塩の反復投与後の 最大血小板凝集能 (5 μ M ADP 惹起 MAI) の推移

(%, 平均値 \pm 標準誤差)

(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 惹起血小板凝集を抑制した²³⁾。

ADP 惹起血小板凝集率・凝集抑制率

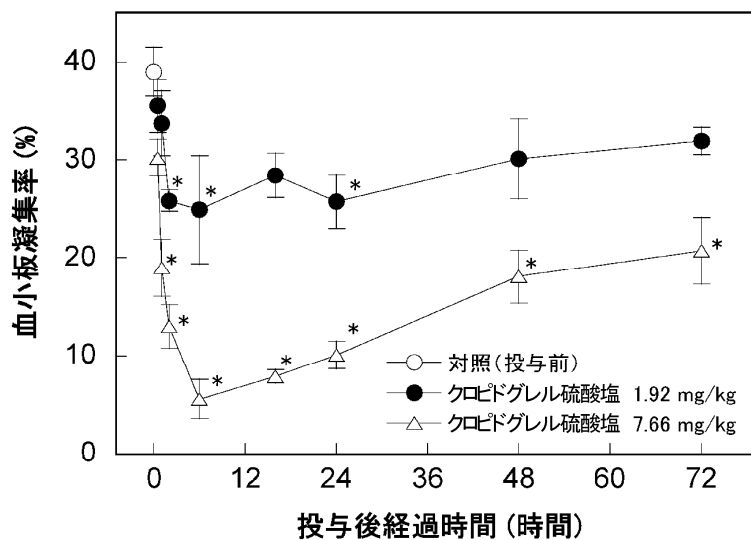
群	用量 (mg/kg、経口)	雌雄	凝集率 (%) (Mean \pm SE、n=5)	抑制率 (%)
対照群	—	雄	35.0 \pm 1.0	—
		雌	42.4 \pm 1.5	
クロピドグレル硫酸塩群 <ED ₅₀ > 雄 : 10.3mg/kg 95%信頼区間 7.36-18.0 雌 : 3.07mg/kg 95%信頼区間 2.68-3.45	0.96	雌	39.4 \pm 1.3	7
		雄	34.0 \pm 2.9	3
	1.92	雌	28.4 \pm 2.3*	33
		雄	24.6 \pm 2.8*	30
	3.83	雌	14.0 \pm 1.6*	67
		雄	27.1 \pm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

VI. 薬効薬理に関する項目

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⁾。



単回経口投与後の血小板凝集率の時間的推移

平均値±S.D.、各群 n=5

* : p < 0.05 (Dunnett 検定、対照群と比較)

VI. 薬効薬理に関する項目

- 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⁾。

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 (μg/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

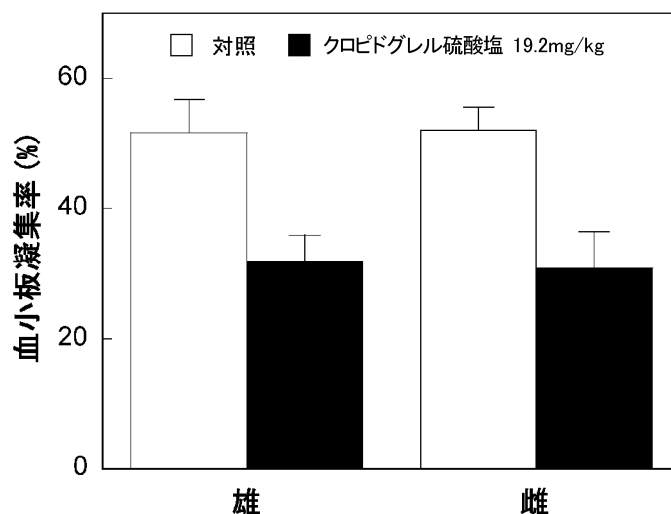
投与及び処置	凝集率 (%) トロンビン (U/mL)			
	0.1	0.2	0.5	1.0
対照	52.6±3.2	53.2±0.9	53.0±0.9	51.8±1.6
クロピドグレル硫酸塩	14.0±5.4	24.8±8.0	36.8±7.7	47.1±2.6
クロピドグレル硫酸塩+ CP/CPK <i>in vitro</i>	1.0±0.1	5.5±1.2	26.4±4.4	43.0±3.9

平均値±S.D.、各群 n=5

CP/CPK：クレアチンリン酸/クレアチンホスホキナーゼ

- (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。



ADP 惹起血小板凝集抑制作用

平均値±S.D.、各群 n=8

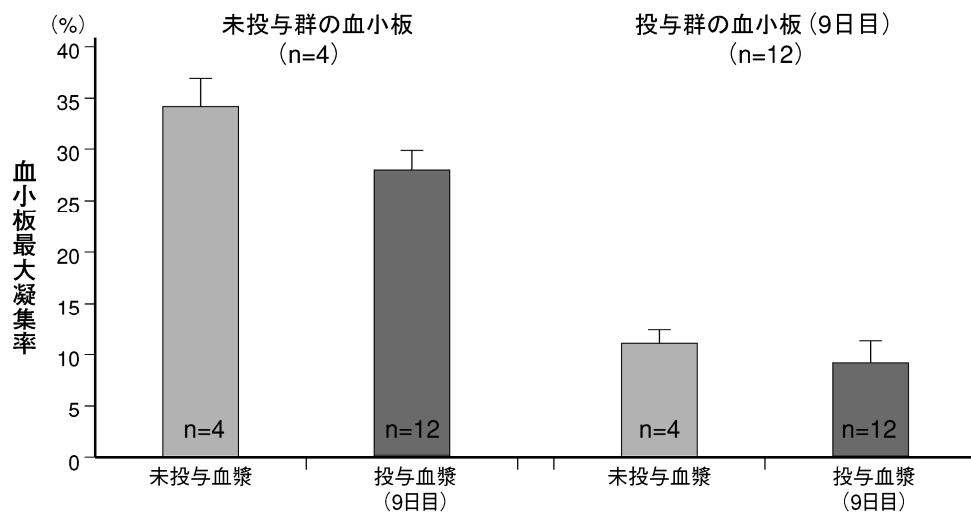
* : p<0.05 (t 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

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'ニリン酸）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るのではなく、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。

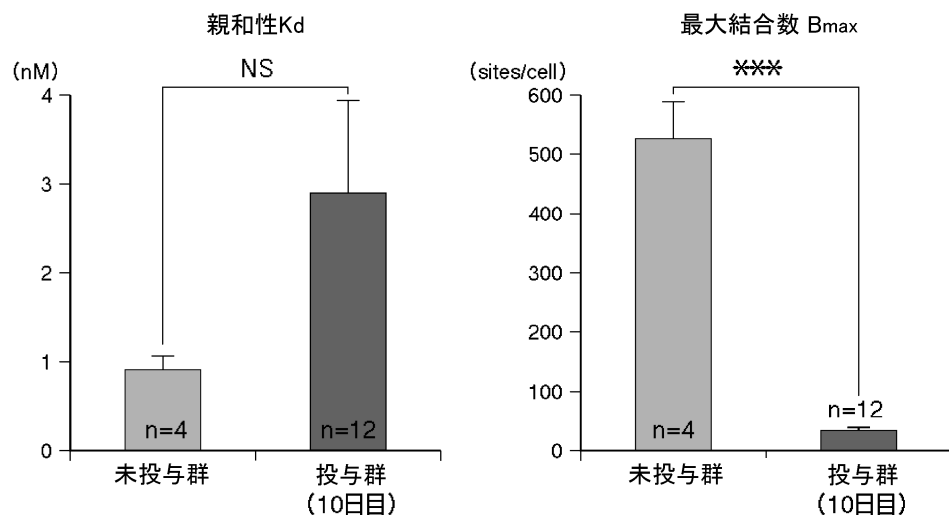


血小板凝集抑制作用に対する血漿と血小板の作用

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.)



³H-2-MeS-ADP^{*}の血小板ADP受容体への結合に対する影響

VI. 薬効薬理に関する項目

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 B _{max} (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)

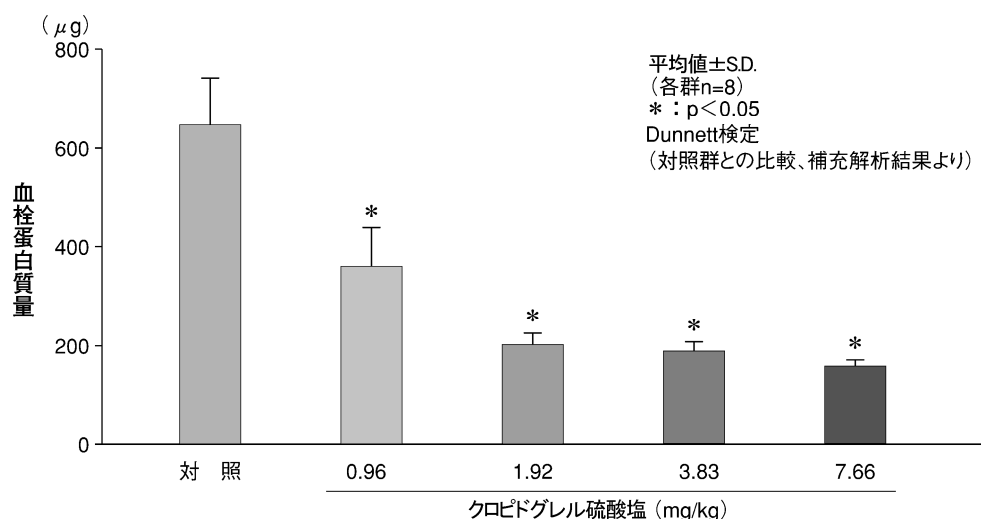
(2) ラットでの試験 (*in vivo*)²⁷⁾

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) ラット銅線留置動静脈 (AV) シヤントモデル (*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0.96、1.92、3.83、7.66mg/kg) を単回経口投与し、銅線留置 AV シヤントモデル*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。



ラット銅線留置 AV シヤントモデルにおける血栓形成抑制作用

※銅線留置 AV シヤントモデル

長さ20cmの銅線を留置したポリエチレンチューブ (シヤント) を頸動脈と頸静脈の間に接続し、投与2時間後にシヤ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 シヤント内に形成された血栓の蛋白質量を測定。

VI. 薬効薬理に関する項目

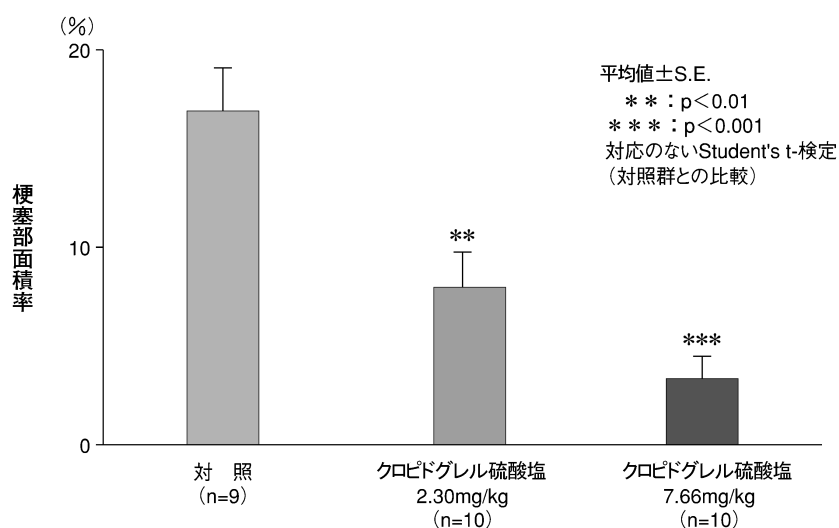
(2) ラット中大脳動脈血栓モデル (*in vivo*)²⁹⁾

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。

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)
対照	—	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)



ラット中大脳動脈血栓モデルにおける脳梗塞抑制作用

(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。

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)

VI. 薬効薬理に関する項目

(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。

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

群	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)	エピネフリン静脈内 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⁾

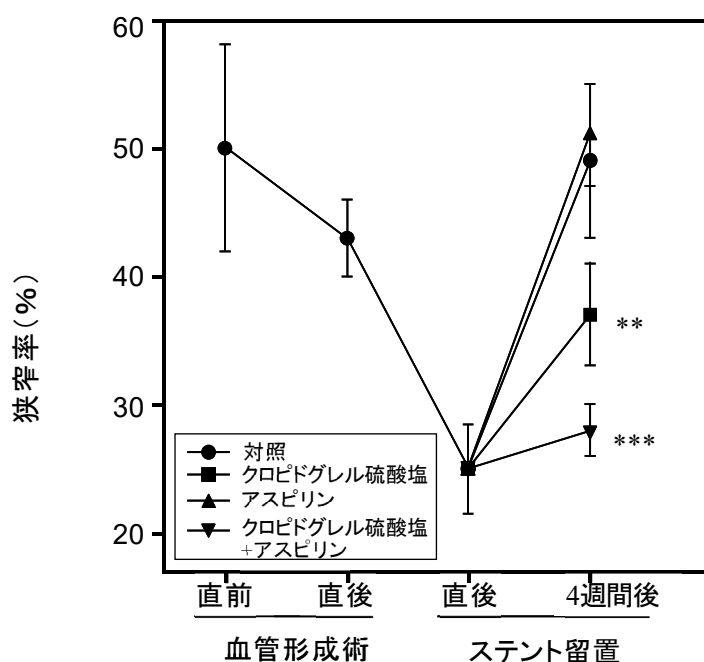
健康成人男性12例にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）を8日間反復投与して得た血液で血小板凝集能を測定するとともに、灌流チャンバーを用いて、血栓形成への影響を検討した。その結果、血小板凝集能は投与後2日目に有意に抑制され、それに伴い血小板被覆表面の割合（血小板付着率）は5日目に有意に低下し、血栓容積/面積は8日目に有意に低下した。また、付着血小板の質的（形態学的）形状変化は2日目に有意に抑制された。

VI. 薬効薬理に関する項目

4. ステンツ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。



平均値 ± 標準偏差、n=10

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

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

コレステロール負荷ウサギ内皮傷害ステント留置モデルにおける血管再狭窄に対する抑制効果

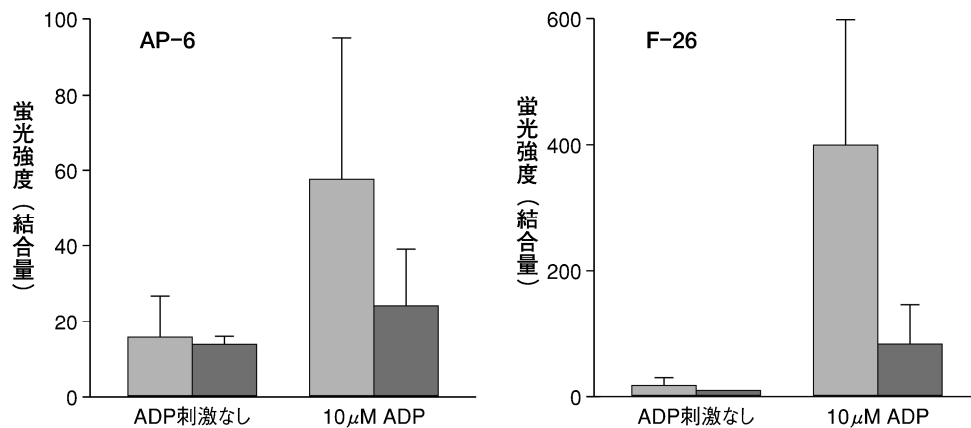
VI. 薬効薬理に関する項目

5. GPIIb/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 μ 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 GPIIb/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：GPIIb/IIIa 複合体の活性化：GPIIb/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。

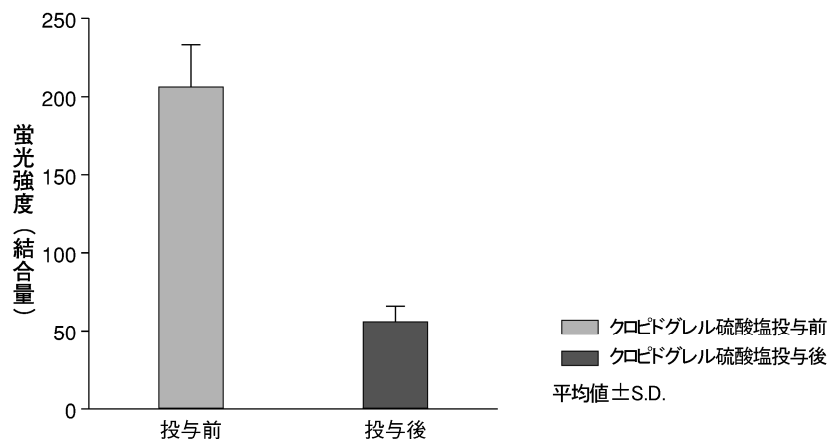
※2：フィブリノゲンの血小板への結合：蛍光（FITC）標識フィブリノゲンを用いて血小板のフィブリノゲン結合量をフローサイトメトリーにて測定。



GPIIb/IIIa モノクローナル抗体：GPIIb/IIIa 複合体の活性化に伴って発現するエピトープに対するモノクローナル抗体。蛍光強度が低いほど GPIIb/IIIa 複合体の活性化が低いことを示す。

■ クロピドグレル硫酸塩投与前
■ クロピドグレル硫酸塩投与後
平均値 \pm S.D.

GPIIb/IIIa モノクローナル抗体



フィブリノゲンの血小板への結合に対する影響

VI. 薬効薬理に関する項目

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。

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

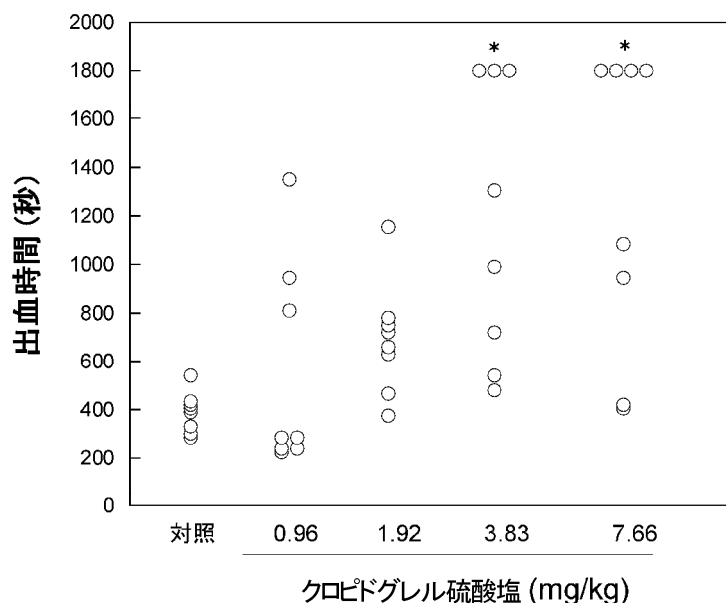
* : p<0.05 (ノンパラメトリック Tukey 検定、対照群と比較)

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。



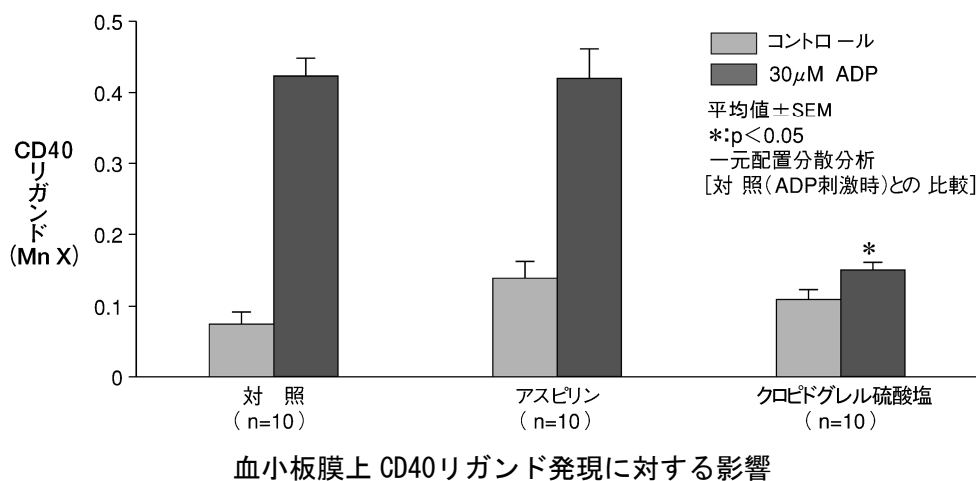
ラット出血時間延長作用

各群 n=8、* : p<0.05 (ノンパラメトリック Dunnett 検定、対照群と比較)

VI. 薬効薬理に関する項目

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

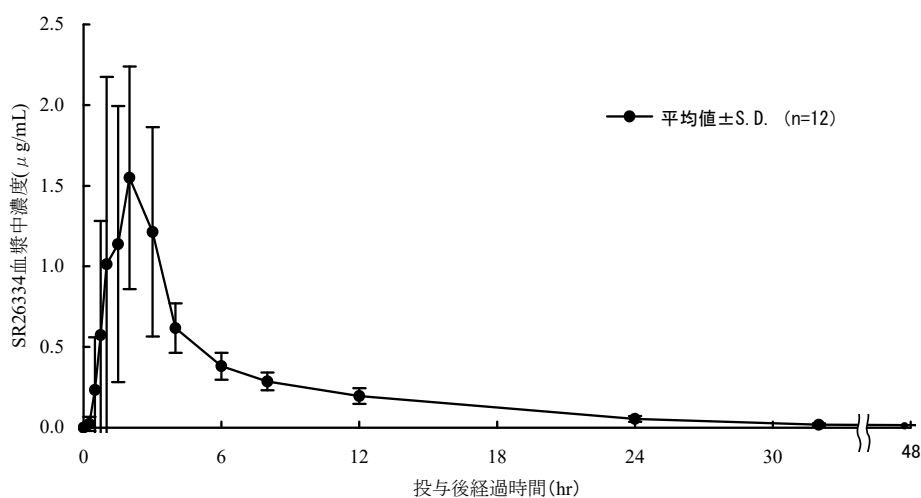
1. 健康成人男性における検討

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³⁸⁾

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。



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

クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時の SR26334 の薬物動態パラメータ

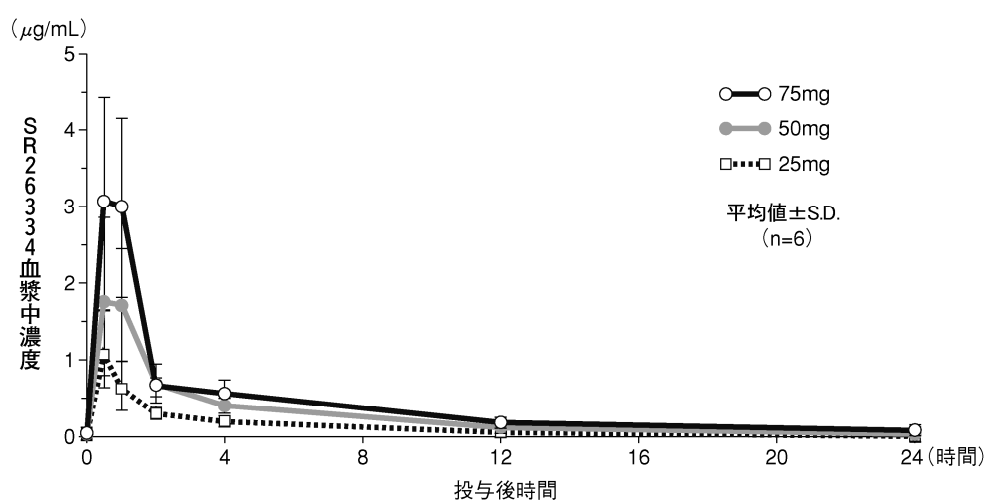
t_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-48} (μg · hr/mL)
1.9 ± 0.8	2.29 ± 0.46	6.9 ± 0.9	8.46 ± 1.36

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$: 半減期 平均値 ± S.D., n = 12
 AUC_{0-48} : 血漿中濃度時間曲線下面積 (0~48 時間)

VII. 薬物動態に関する項目

(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。



投与10日目のSR26334血漿中濃度の推移

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	C _{max} (µg/mL)	1.13±0.31	1.35±0.39	1.18±0.34	NS	NS
	t _{max} (h)	0.58±0.20	0.75±0.27	0.67±0.26	NS	NS
	AUC (µg·h/mL)	2.69±0.54	3.05±0.40	2.87±0.47	*	NS
50mg	C _{max} (µg/mL)	1.62±0.11	2.96±1.94	2.28±0.78	NS	NS
	t _{max} (h)	0.83±0.26	0.67±0.26	0.83±0.26	NS	NS
	AUC (µg·h/mL)	5.35±1.65	7.01±2.60	6.57±1.99	*	**
75mg	C _{max} (µg/mL)	4.02±1.75	3.76±0.73	3.94±0.61	NS	NS
	t _{max} (h)	0.75±0.27	0.83±0.26	0.67±0.26	NS	NS
	AUC (µg·h/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

VII. 薬物動態に関する項目

(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 AUC_{0-24} 及び C_{max} が、野生型ホモ接合体群 (EM 群: *CYP2C19*1*1*) と比較して低下した³⁹⁾。なお、日本人における PM の頻度は、18~22.5%との報告がある⁴⁰⁾。

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
C_{max} (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*

VII. 薬物動態に関する項目

(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 C_{max} が、野生型ホモ接合体群（EM 群：*CYP2C19**1/*1）と比較して低下した。なお、日本人における PM の頻度は、18～22.5%との報告がある⁴⁰⁾。

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（300mg/75mg）

	投与量	CYP2C19 遺伝子型 ^{注2)}			
		UM	EM	IM	PM
C_{max} (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-T1ast} (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 C_{max} は初日300mg、その後75mg/日投与した場合に比べ高かった。

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（600mg/150mg）

	投与量	CYP2C19 遺伝子型 ^{注2)}			
		UM	EM	IM	PM
C_{max} (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-T1ast} (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

注) 本剤の承認されている用法及び用量

- 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを1日1回経口投与する。
- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。
- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与する。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

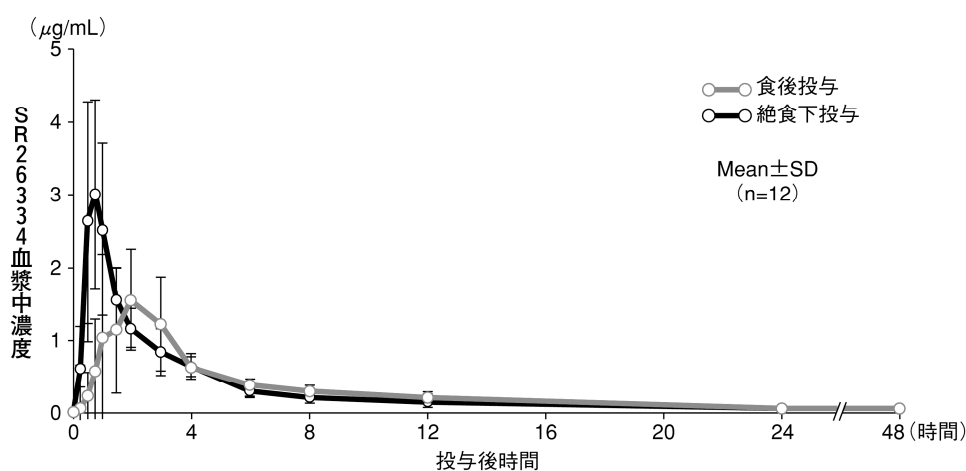
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁸⁾

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} 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ に影響は認められなかった。



SR26334 血漿中濃度推移

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*
C_{max} (µg/mL)	3.62 ± 1.25	2.29 ± 0.046	(0.536, 0.822)
t_{max} (h)	1.00 ± 0.69	1.88 ± 0.80	(0.331, 1.419)**
AUC_{0-t} (µg · h/mL)	8.78 ± 1.66	8.46 ± 1.36	(0.917, 1.019)
MRT (h)	5.85 ± 1.07	7.88 ± 1.18	(1.234, 1.489)
k_{el} (h ⁻¹)	0.099 ± 0.022	0.102 ± 0.012	(0.971, 1.138)
$t_{1/2}$ (h)	7.30 ± 1.44	6.86 ± 0.86	(0.878, 1.030)

n = 12, 平均値 ± S.D.

MRT : 平均体内に滞留時間

k_{el} : 終末相における消失速度定数

* : 対数値の平均値の差の90%信頼区間

** : 平均値の差の90%信頼区間

VII. 薬物動態に関する項目

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ヵ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 μ M ADP 惹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、アラキドン酸惹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徴候はなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

(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 μ M ADP 惹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、クロピドグレル硫酸塩単独投与で通常予想される値を超えていた。このとき、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なかった。5 μ M ADP 惹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) ジゴキシシンへの影響⁴⁶⁾

対象：健康成人男性12例

方法：ジゴキシシン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、ジゴキシシン血漿中濃度の C_{max} 、 t_{max} 及び AUC に有意な変化は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

(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 μ M ADP 惹起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%に対し35.6%）、血小板凝集抑制率は上昇した（41.6%に対し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 μ M ADP 惹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惹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 C_{max} 及び t_{max} 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 μ 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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 μ M ADP 惹起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ヵ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 μ 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（ $p < 0.0001$ ）。

VII. 薬物動態に関する項目

(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 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 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 C_{max} 及び AUC_{0-12} 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 C_{max} 及び AUC_{0-12} 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

VII. 薬物動態に関する項目

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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。

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.
膵臓	4.03±2.70	1.67±0.94	0.65±0.08	0.34±0.09	0.05±0.01	N.D.	N.D.
精巣	0.15±0.07	0.18±0.06	0.27±0.09	0.25±0.05	0.03±0.01	N.D.	N.D.
精囊	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

(µg eq./g)

N.D. : 検出限界以下

(6) 血漿蛋白結合率⁶¹⁾

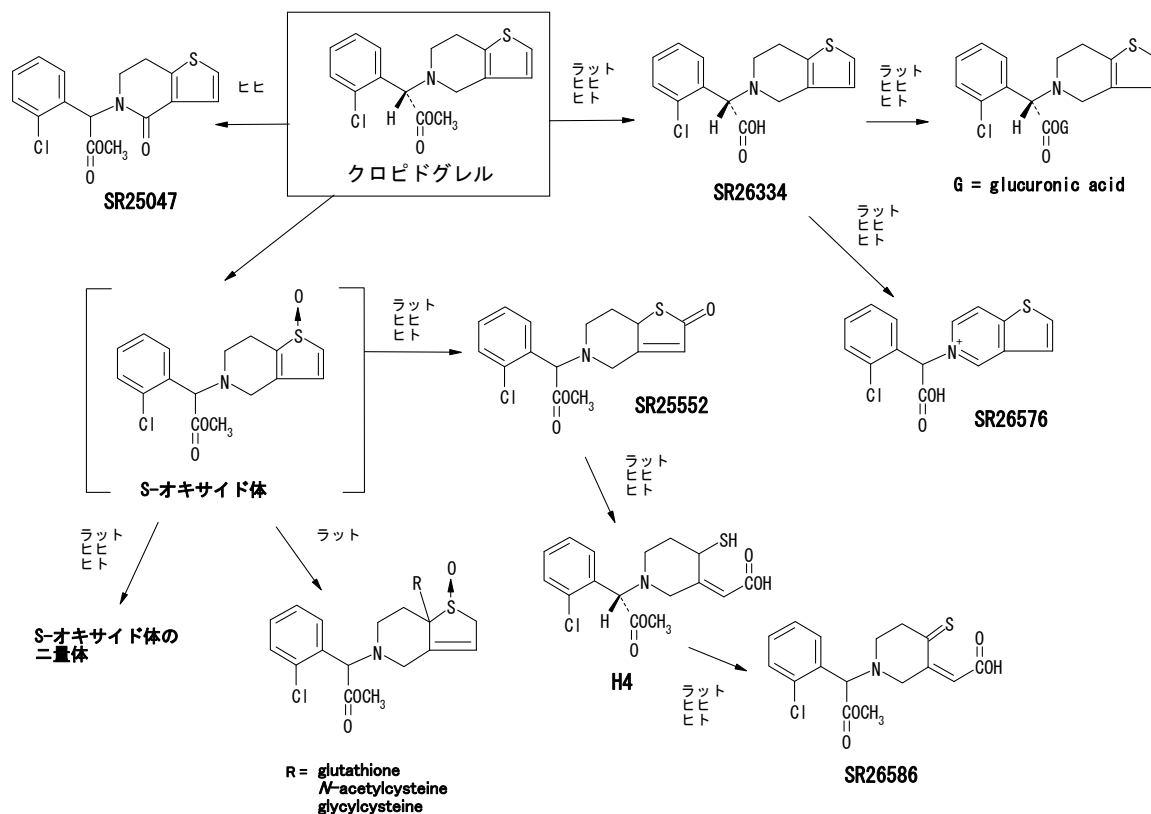
平衡透析法により測定したクロピドグレルのヒト血漿蛋白結合率は96～99%であり、ヒト血清アルブミンに対しては約85%であった。主代謝物SR26334のヒト血漿蛋白結合率は92～95%であり、ヒト血清アルブミンに対しては約90%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

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。



クロピドグレルの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(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与するチトクローム 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

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 vivo* 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。SR25552は *in vitro* 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

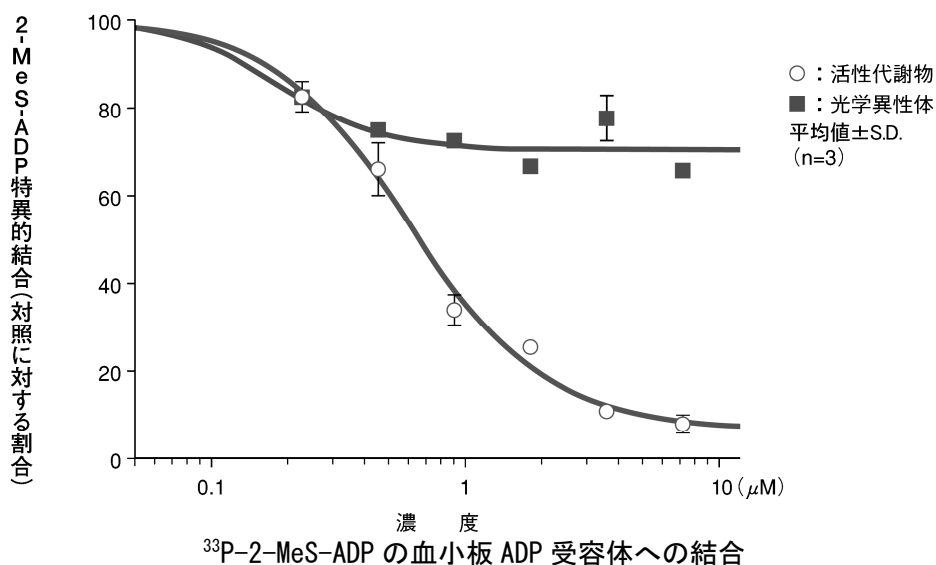
VII. 薬物動態に関する項目

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。

活性代謝物 H4の作用

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

H4は、ヒト血小板 ADP 受容体への³³P-2-MeS-ADP の特異的結合量を濃度依存的に減少させ、IC₅₀は0.53μMであった。



2. ADP 惹起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。IC₅₀は1.8μM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。

2-MeS-ADP による P2Y₁₂発現 CHO 細胞の cAMP 濃度減少に対する活性代謝物 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 10μM 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

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人に¹⁴C-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C_{max}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。

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)
C _{max} (µg/mL)	2.65±1.02	3.47±0.55	3.39±0.71
t _{max} (h)**	1	1	1
AUC _{0-24h} (mg·h/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.、**：中央値

(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。

VII. 薬物動態に関する項目

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
C _{max} (µg/mL)	2.21 ± 1.04	2.59 ± 0.95	p=0.399 ^{t)}
t _{max} (h)	0.56 ± 0.18	0.94 ± 0.56	p=0.183 ^{k)}
AUC _{0-24h} (mg · h/L)	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) 肝機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 C_{max} が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。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。

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	C _{max} (ng/mL)	111.6 ± 157.5	99.7 ± 147.7*	1.72 ± 2.0*	1.9 ± 1.5
SR26334	C _{max} (µg/mL)	1.98 ± 0.94	2.45 ± 0.84	2.19 ± 0.68	2.67 ± 1.02
	t _{max} (h)**	1.0(0.5-2.5)	0.75(0.5-1.5)	1.0(0.5-2.0)	1.0(0.5-1.5)
	AUC _{tau} (ng · h/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

該当しない

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。[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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。（「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ため、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」、 「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。（「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⁾。
（「7.（2）併用注意とその理由」、 「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。（「8.（1）重大な

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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^{74~76)}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。（「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」、「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」、「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る。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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

該当しない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦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、妊婦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¹⁴C-4-硫酸クロピドグレール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 C_{max} (2.61μg eq./g) に達した後に減衰し、

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

投与後48時間では0.23 μ 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を実施していない。

(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	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	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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等） [8.4、8.8、11.1.1 参照]	の副作用に注意すること。	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ている。
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 C _{max} 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。	
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。
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）

- 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）
- 抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等）
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機会が多いので、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。
- 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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、記載した。海外の副作用発現状況については、クロピドグレル硫酸塩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、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等があらわれることがある。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れることがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、好酸球増多、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すること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]

11.1.10 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・ 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、全身の違和感
- ・ 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。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	副作用発現頻度		
	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、好酸球増多	月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少	血清病
肝臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇	胆嚢炎、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、口渇、耳下腺痛、歯肉（齦）炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血	大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、膵炎
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、斑状丘疹性皮膚疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮膚		脱毛、皮膚乾燥	水疱性皮膚疹、扁平苔癬
感覚器		眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常	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、皮膚感覚過敏、流涙、気分変動、	
循環器	浮腫、頻脈、不整脈	動悸、心電図異常、胸痛、脈拍数低下、徐脈	血管炎
腎臓	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性、腎機能障害	急性腎障害、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度一覧

		基礎治療としてアスピリンを使用した場合	基礎治療としてアスピリンを使用しない場合	合計
例数		1243	2268	3511
副作用発現例数(%)		443(35.64)	660(29.10)	1103(31.42)
分類	発現症状	発現例数(%)		
血液	小計	216 (17.38)	312 (13.76)	528 (15.04)
	皮下出血	71 (5.71)	46 (2.03)	117 (3.33)
	鼻出血	29 (2.33)	39 (1.72)	68 (1.94)
	ヘモグロビン減少	9 (0.72)	44 (1.94)	53 (1.51)
	白血球減少	8 (0.64)	39 (1.72)	47 (1.34)
	赤血球減少	3 (0.24)	37 (1.63)	40 (1.14)
	ヘマトクリット減少	3 (0.24)	35 (1.54)	38 (1.08)
	好酸球増多	14 (1.13)	18 (0.79)	32 (0.91)
	血小板減少	10 (0.80)	17 (0.75)	27 (0.77)
	止血延長	8 (0.64)	17 (0.75)	25 (0.71)
	好中球減少	11 (0.88)	12 (0.53)	23 (0.66)
	眼出血	7 (0.56)	14 (0.62)	21 (0.60)
	穿刺部位出血	19 (1.53)	0	19 (0.54)
	下血	6 (0.48)	12 (0.53)	18 (0.51)
	紫斑（病）	10 (0.80)	6 (0.26)	16 (0.46)
	歯肉出血	7 (0.56)	9 (0.40)	16 (0.46)
	眼底出血	5 (0.40)	10 (0.44)	15 (0.43)
	胃腸出血	8 (0.64)	5 (0.22)	13 (0.37)
	頭蓋内出血	3 (0.24)	9 (0.40)	12 (0.34)
	血痰	5 (0.40)	5 (0.22)	10 (0.28)
	痔出血	4 (0.32)	6 (0.26)	10 (0.28)
	貧血	4 (0.32)	3 (0.13)	7 (0.20)
	処置後出血	3 (0.24)	1 (0.04)	4 (0.11)
	口腔内出血	2 (0.16)	1 (0.04)	3 (0.09)
	硬膜下血腫	0	3 (0.13)	3 (0.09)
	好酸球減少	0	2 (0.09)	2 (0.06)
	月経過多	1 (0.08)	1 (0.04)	2 (0.06)
	術中出血	2 (0.16)	0	2 (0.06)
	尿道出血	1 (0.08)	1 (0.04)	2 (0.06)
	カテーテル留置部位血腫	2 (0.16)	0	2 (0.06)
	関節血腫	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	陰茎出血	1 (0.08)	0	1 (0.03)
	口唇出血	1 (0.08)	0	1 (0.03)
	腹部血腫	1 (0.08)	0	1 (0.03)
肝臓	小計	157 (12.63)	236 (10.41)	393 (11.19)
	ALT(GPT)上昇	98 (7.88)	115 (5.07)	213 (6.07)
	γ-GTP上昇	64 (5.15)	104 (4.59)	168 (4.78)
	AST(GOT)上昇	69 (5.55)	93 (4.10)	162 (4.61)
	Al-P上昇	41 (3.30)	65 (2.87)	106 (3.02)
	LDH上昇	19 (1.53)	53 (2.34)	72 (2.05)
	血清ビリルビン上昇	21 (1.69)	17 (0.75)	38 (1.08)
	胆嚢炎	0	2 (0.09)	2 (0.06)
	胆石症	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	黄疸	0	1 (0.04)	1 (0.03)
消化器	小計	46 (3.70)	58 (2.56)	104 (2.96)
	消化器不快感	5 (0.40)	14 (0.62)	19 (0.54)
	胃腸炎	7 (0.56)	9 (0.40)	16 (0.46)
	口内炎	9 (0.72)	3 (0.13)	12 (0.34)
	腹痛	2 (0.16)	9 (0.40)	11 (0.31)
	出血性胃潰瘍	8 (0.64)	1 (0.04)	9 (0.26)
	嘔気	2 (0.16)	6 (0.26)	8 (0.23)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度一覧（つづき）

		基礎治療としてアスピリンを使用した場合	基礎治療としてアスピリンを使用しない場合	合計
分類	発現症状	発現例数(%)		
	下痢	4 (0.32)	4 (0.18)	8 (0.23)
	食欲不振	1 (0.08)	7 (0.31)	8 (0.23)
	便秘	2 (0.16)	4 (0.18)	6 (0.17)
	食道炎	3 (0.24)	2 (0.09)	5 (0.14)
	十二指腸潰瘍	3 (0.24)	1 (0.04)	4 (0.11)
	嘔吐	1 (0.08)	3 (0.13)	4 (0.11)
	腹部膨満	1 (0.08)	1 (0.04)	2 (0.06)
	消化不良	1 (0.08)	1 (0.04)	2 (0.06)
	口渇	0	2 (0.09)	2 (0.06)
	歯肉腫脹	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	歯肉（齦）炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	腸管虚血	1 (0.08)	0	1 (0.03)
	耳下腺痛	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	唾液分泌過多	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	粘膜出血	0	1 (0.04)	1 (0.03)
代謝異常	小計	27 (2.17)	95 (4.19)	122 (3.47)
	中性脂肪上昇	7 (0.56)	33 (1.46)	40 (1.14)
	CK(CPK)上昇	12 (0.97)	27 (1.19)	39 (1.11)
	総コレステロール上昇	1 (0.08)	16 (0.71)	17 (0.48)
	総蛋白低下	1 (0.08)	9 (0.40)	10 (0.28)
	K上昇	2 (0.16)	6 (0.26)	8 (0.23)
	アルブミン低下	0	6 (0.26)	6 (0.17)
	血糖上昇	2 (0.16)	1 (0.04)	3 (0.09)
	K下降	0	2 (0.09)	2 (0.06)
	血中尿酸上昇	2 (0.16)	0	2 (0.06)
	アミラーゼ上昇	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	Cl下降	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	Na下降	1 (0.08)	0	1 (0.03)
	Na上昇	0	1 (0.04)	1 (0.03)
過敏症	小計	41 (3.30)	44 (1.94)	85 (2.42)
	発疹	22 (1.77)	21 (0.93)	43 (1.22)
	湿疹	7 (0.56)	8 (0.35)	15 (0.43)
	そう痒感	4 (0.32)	8 (0.35)	12 (0.34)
	蕁麻疹	4 (0.32)	5 (0.22)	9 (0.26)
	紅斑	4 (0.32)	3 (0.13)	7 (0.20)
	眼瞼浮腫	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	光線過敏性皮膚炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)
皮膚	小計	3 (0.24)	0	3 (0.09)
	脱毛	2 (0.16)	0	2 (0.06)
	皮膚乾燥	1 (0.08)	0	1 (0.03)
感覚器	小計	4 (0.32)	6 (0.26)	10 (0.28)
	眼充血	2 (0.16)	1 (0.04)	3 (0.09)
	味覚異常	1 (0.08)	1 (0.04)	2 (0.06)
	眼精疲労	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	眼瞼炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	結膜炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	複視	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	嗅覚障害	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	視力低下	0	1 (0.04)	1 (0.03)
精神神経系	小計	11 (0.88)	36 (1.59)	47 (1.34)
	頭痛	4 (0.32)	7 (0.31)	11 (0.31)
	高血圧	3 (0.24)	7 (0.31)	10 (0.28)
	めまい	2 (0.16)	7 (0.31)	9 (0.26)
	しびれ	0	3 (0.13)	3 (0.09)
	筋骨格硬直（肩こり、手指硬直）	0	3 (0.13)	3 (0.09)
	意識障害	1 (0.08)	1 (0.04)	2 (0.06)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度一覧（つづき）

		基礎治療としてアスピリンを使用した場合	基礎治療としてアスピリンを使用しない場合	合計
分類	発現症状	発現例数(%)		
	不眠症	1 (0.08)	1 (0.04)	2 (0.06)
	てんかん	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	皮膚感覚過敏	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	低血圧	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	流涙	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	意識喪失	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	気分変動	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	眠気	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	音声変調	0	1 (0.04)	1 (0.03)
循環器	小計	15 (1.21)	14 (0.62)	29 (0.83)
	浮腫	3 (0.24)	3 (0.13)	6 (0.17)
	頻脈	0	4 (0.18)	4 (0.11)
	不整脈	2 (0.16)	2 (0.09)	4 (0.11)
	心電図異常	0	3 (0.13)	3 (0.09)
	動悸	0	3 (0.13)	3 (0.09)
	胸痛	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	徐脈	1 (0.08)	0	1 (0.03)
	脈拍数低下	0	1 (0.04)	1 (0.03)
腎臓	小計	53 (4.26)	67 (2.95)	120 (3.42)
	血尿	39 (3.14)	8 (0.35)	47 (1.34)
	尿沈渣異常	2 (0.16)	21 (0.93)	23 (0.66)
	BUN上昇	3 (0.24)	18 (0.79)	21 (0.60)
	血中クレアチニン上昇	1 (0.08)	15 (0.66)	16 (0.46)
	尿蛋白増加	4 (0.32)	11 (0.49)	15 (0.43)
	尿糖陽性	1 (0.08)	6 (0.26)	7 (0.20)
	腎機能障害	3 (0.24)	1 (0.04)	4 (0.11)
	頻尿	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	急性腎不全	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	尿閉	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	尿路感染	1 (0.08)	0	1 (0.03)
呼吸器	小計	2 (0.16)	7 (0.31)	9 (0.26)
	気管支肺炎	1 (0.08)	2 (0.09)	3 (0.09)
	咳	1 (0.08)	2 (0.09)	3 (0.09)
	間質性肺炎	0	2 (0.09)	2 (0.06)
	胸水	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	痰	0	1 (0.04)	1 (0.03)
その他	小計	18 (1.45)	18 (0.79)	36 (1.03)
	ほてり	0	4 (0.18)	4 (0.11)
	関節炎	2 (0.16)	2 (0.09)	4 (0.11)
	異常感（浮遊感、気分不良）	1 (0.08)	3 (0.13)	4 (0.11)
	発熱	4 (0.32)	0	4 (0.11)
	腰痛	0	2 (0.09)	2 (0.06)
	CRP上昇	2 (0.16)	0	2 (0.06)
	男性乳房痛	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	滑液包炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	乳汁分泌過多	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	倦怠感	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	乳腺炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	多発性関節炎	1 (0.08)	0	1 (0.03)
	多発性筋炎	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	横紋筋融解症	0	1 (0.04)	1 (0.03)
	肩痛	1 (0.08)	0	1 (0.03)
	腱鞘炎	1 (0.08)	0	1 (0.03)
	注射部位腫脹	1 (0.08)	0	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景別副作用発現頻度一覧〔虚血性脳血管障害（第Ⅲ相及び臨床薬理試験）〕

		副作用発現率 (随伴症状及び臨床検査値異常変動) (1036例)		随伴症状発現率 (1036例)		臨床検査値異常変動発現率 (1031例)		
		評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	評価例数	発現例数(%)	
性	男	730	224 (30.7)	730	118 (16.2)	725	146 (20.1)	
	女	306	118 (38.6)	306	70 (22.9)	306	60 (19.6)	
年齢 (歳)	～64	441	144 (32.7)	441	71 (16.1)	439	94 (21.4)	
	65～	595	198 (33.3)	595	117 (19.7)	592	112 (18.9)	
	～39	14	6 (42.9)	14	3 (21.4)	14	4 (28.6)	
	40～64	427	138 (32.3)	427	68 (15.9)	425	90 (21.2)	
	65～74	461	146 (31.7)	461	87 (18.9)	458	80 (17.5)	
	75～	134	52 (38.8)	134	30 (22.4)	134	32 (23.9)	
体重 (kg)	～50以下	160	61 (38.1)	160	34 (21.3)	159	35 (22.0)	
	50超～70以下	723	232 (32.1)	723	130 (18.0)	721	137 (19.0)	
	70超	133	42 (31.6)	133	20 (15.0)	133	30 (22.6)	
	不明	20	7 (35.0)	20	4 (20.0)	18	4 (22.2)	
喫煙	あり	292	87 (29.8)	292	35 (12.0)	289	59 (20.4)	
	なし	739	254 (34.4)	739	153 (20.7)	737	146 (19.8)	
	不明	5	1 (20.0)	5	0 (0.0)	5	1 (20.0)	
脳血管障害 の既往歴	あり	205	74 (36.1)	205	40 (19.5)	204	48 (23.5)	
	なし	831	268 (32.3)	831	148 (17.8)	827	158 (19.1)	
	不明	0	0	0	0	0	0	
既往歴・合併症	高血圧症	あり	739	248 (33.6)	739	132 (17.9)	738	155 (21.0)
		なし	297	94 (31.6)	297	56 (18.9)	293	51 (17.4)
	糖尿病	あり	229	75 (32.8)	229	35 (15.3)	229	46 (20.1)
		なし	807	267 (33.1)	807	153 (19.0)	802	160 (20.0)
	高脂血症	あり	375	114 (30.4)	375	58 (15.5)	374	67 (17.9)
		なし	661	228 (34.5)	661	130 (19.7)	657	139 (21.2)
併用薬	血圧降下剤	あり	599	199 (33.2)	599	107 (17.9)	597	122 (20.4)
		なし	258	76 (29.5)	258	52 (20.2)	257	39 (15.2)
	糖尿病用剤	あり	134	46 (34.3)	134	20 (14.9)	134	29 (21.6)
		なし	587	184 (31.3)	587	119 (20.3)	586	98 (16.7)
	高脂血症用剤	あり	223	77 (34.5)	223	46 (20.6)	222	39 (17.6)
		なし	504	159 (31.5)	504	99 (19.6)	504	89 (17.7)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	733	910
調査症例数	1,881	6,719	8,600
副作用等の発現症例数	571	894	1,465
副作用等の発現件数	1,201	1,338	2,539
副作用等の発現症例率	30.36%	13.31%	17.03%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫	4 (0.21)	6 (0.09)	10 (0.12)
気管支炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
気管支肺炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 慢性副鼻腔炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 憩室炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
歯肉炎	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
* 帯状疱疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 鼻咽頭炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 鼻炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* β溶血性レンサ球菌感染	—	1 (0.01)	1 (0.01)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	—	4 (0.06)	4 (0.05)
* 食道癌	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* 腎癌	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 小腸癌	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血液およびリンパ系障害	4 (0.21)	75 (1.12)	79 (0.92)
貧血	1 (0.05)	59 (0.88)	60 (0.70)
* 凝血異常	1 (0.05)	—	1 (0.01)
好酸球増加症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
低色素性貧血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鉄欠乏性貧血	—	4 (0.06)	4 (0.05)
白血球減少症	—	3 (0.04)	3 (0.03)
正色素性正球形貧血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
汎血球減少症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血小板減少症	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
* 血小板増加症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 血栓性血小板減少性紫斑病	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血液障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
出血性素因	1 (0.05)	—	1 (0.01)
代謝および栄養障害	7 (0.37)	36 (0.54)	43 (0.50)
* 糖尿病	—	4 (0.06)	4 (0.05)
糖尿病	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 耐糖能障害	—	2 (0.03)	2 (0.02)
高血糖	—	6 (0.09)	6 (0.07)
高カリウム血症	—	2 (0.03)	2 (0.02)
高トリグリセリド血症	—	4 (0.06)	4 (0.05)
高尿酸血症	—	2 (0.03)	2 (0.02)
低クロール血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 低血糖症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
低ナトリウム血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 代謝性アシドーシス	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脂質異常症	—	2 (0.03)	2 (0.02)
高アルカリホスファターゼ血症	—	6 (0.09)	6 (0.07)
食欲減退	7 (0.37)	6 (0.09)	13 (0.15)
高脂血症	—	4 (0.06)	4 (0.05)
精神障害	1 (0.05)	7 (0.10)	8 (0.09)
* 抑うつ気分	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不快気分	—	3 (0.04)	3 (0.03)
不眠症	1 (0.05)	3 (0.04)	4 (0.05)
神経系障害	29 (1.54)	69 (1.03)	98 (1.14)
* 脳幹出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脳幹出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
小脳出血	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* 脳循環不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 脳出血	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
脳出血	6 (0.32)	8 (0.12)	14 (0.16)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	733	910
調査症例数	1,881	6,719	8,600
副作用等の発現症例数	571	894	1,465
副作用等の発現件数	1,201	1,338	2,539
副作用等の発現症例率	30.36%	13.31%	17.03%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
* 脳梗塞	—	3 (0.04)	3 (0.03)
意識レベルの低下	1 (0.05)	—	1 (0.01)
浮動性めまい	3 (0.16)	8 (0.12)	11 (0.13)
体位性めまい	3 (0.16)	—	3 (0.03)
味覚異常	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* てんかん	—	1 (0.01)	1 (0.01)
てんかん	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
* 頭蓋内出血	1 (0.05)	—	1 (0.01)
頭蓋内出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 出血性脳梗塞	—	1 (0.01)	1 (0.01)
出血性脳梗塞	—	2 (0.03)	2 (0.02)
頭痛	7 (0.37)	13 (0.19)	20 (0.23)
感覚鈍麻	1 (0.05)	3 (0.04)	4 (0.05)
* 味覚減退	1 (0.05)	—	1 (0.01)
意識消失	1 (0.05)	—	1 (0.01)
錯感覚	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
* パーキンソニズム	—	1 (0.01)	1 (0.01)
嗅覚錯誤	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 破裂性脳動脈瘤	—	1 (0.01)	1 (0.01)
傾眠	1 (0.05)	3 (0.04)	4 (0.05)
* くも膜下出血	—	2 (0.03)	2 (0.02)
くも膜下出血	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* 一過性脳虚血発作	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* ラクナ梗塞	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 視床出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
視床出血	1 (0.05)	4 (0.06)	5 (0.06)
被殻出血	—	4 (0.06)	4 (0.05)
* 虚血性脳梗塞	—	2 (0.03)	2 (0.02)
眼障害	26 (1.38)	15 (0.22)	41 (0.48)
眼精疲労	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
眼瞼炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
結膜出血	12 (0.64)	5 (0.07)	17 (0.20)
アレルギー性結膜炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
複視	1 (0.05)	—	1 (0.01)
眼出血	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
眼瞼浮腫	1 (0.05)	—	1 (0.01)
流涙増加	1 (0.05)	—	1 (0.01)
眼充血	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
網膜出血	5 (0.27)	3 (0.04)	8 (0.09)
* 網膜静脈血栓症	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 閃輝暗点	—	1 (0.01)	1 (0.01)
視力低下	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
硝子体出血	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
結膜充血	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
眼そう痒症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
耳および迷路障害	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* 耳鳴	—	1 (0.01)	1 (0.01)
回転性めまい	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心臓障害	5 (0.27)	13 (0.19)	18 (0.21)
* 狭心症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不整脈	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
* 心房細動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* うっ血性心不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 心筋梗塞	—	1 (0.01)	1 (0.01)
動悸	2 (0.11)	5 (0.07)	7 (0.08)
洞性頻脈	1 (0.05)	—	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	733	910
調査症例数	1,881	6,719	8,600
副作用等の発現症例数	571	894	1,465
副作用等の発現件数	1,201	1,338	2,539
副作用等の発現症例率	30.36%	13.31%	17.03%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
上室性頻脈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発作性頻脈	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 心室性期外収縮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 心室性頻脈	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血管障害	6 (0.32)	30 (0.45)	36 (0.42)
大動脈瘤破裂	—	1 (0.01)	1 (0.01)
潮紅	2 (0.11)	—	2 (0.02)
血腫	1 (0.05)	—	1 (0.01)
高血圧	1 (0.05)	12 (0.18)	13 (0.15)
低血圧	—	1 (0.01)	1 (0.01)
出血	—	15 (0.22)	15 (0.17)
ほてり	2 (0.11)	1 (0.01)	3 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40 (2.13)	31 (0.46)	71 (0.83)
* 急性呼吸不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 喘息	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咳嗽	2 (0.11)	1 (0.01)	3 (0.03)
* 発声障害	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
鼻出血	34 (1.81)	20 (0.30)	54 (0.63)
喀血	2 (0.11)	2 (0.03)	4 (0.05)
間質性肺疾患	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
* 鼻閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸水	1 (0.05)	—	1 (0.01)
湿性咳嗽	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
肺出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* アレルギー性鼻炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
喀痰増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 口腔咽頭痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	72 (3.83)	127 (1.89)	199 (2.31)
腹部不快感	14 (0.74)	9 (0.13)	23 (0.27)
腹部膨満	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
腹痛	2 (0.11)	1 (0.01)	3 (0.03)
上腹部痛	7 (0.37)	8 (0.12)	15 (0.17)
アフタ性口内炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 呼気臭	—	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘	4 (0.21)	11 (0.16)	15 (0.17)
下痢	4 (0.21)	7 (0.10)	11 (0.13)
十二指腸潰瘍	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
出血性十二指腸潰瘍	—	2 (0.03)	2 (0.02)
十二指腸炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化不良	1 (0.05)	3 (0.04)	4 (0.05)
腸炎	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
* 変色便	1 (0.05)	—	1 (0.01)
変色便	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃出血	2 (0.11)	4 (0.06)	6 (0.07)
胃潰瘍	—	2 (0.03)	2 (0.02)
出血性胃潰瘍	1 (0.05)	8 (0.12)	9 (0.10)
胃炎	3 (0.16)	5 (0.07)	8 (0.09)
萎縮性胃炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
びらん性胃炎	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
出血性胃炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
胃食道逆流性疾患	1 (0.05)	5 (0.07)	6 (0.07)
* 胃腸障害	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
胃腸障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 胃腸出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸出血	1 (0.05)	8 (0.12)	9 (0.10)
歯肉出血	8 (0.43)	4 (0.06)	12 (0.14)

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	733	910
調査症例数	1,881	6,719	8,600
副作用等の発現症例数	571	894	1,465
副作用等の発現件数	1,201	1,338	2,539
副作用等の発現症例率	30.36%	13.31%	17.03%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
歯肉痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
歯肉腫脹	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 舌痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
吐血	—	2 (0.03)	2 (0.02)
血便排泄	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 裂孔ヘルニア	—	1 (0.01)	1 (0.01)
メレナ	5 (0.27)	2 (0.03)	7 (0.08)
口腔内出血	1 (0.05)	3 (0.04)	4 (0.05)
悪心	5 (0.27)	5 (0.07)	10 (0.12)
* 食道潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食道炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 口腔内不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
直腸出血	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* 直腸潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
出血性直腸潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
レッチング	1 (0.05)	—	1 (0.01)
唾液腺痛	1 (0.05)	—	1 (0.01)
流涎過多	1 (0.05)	—	1 (0.01)
口内炎	2 (0.11)	3 (0.04)	5 (0.06)
* 舌潰瘍	1 (0.05)	—	1 (0.01)
上部消化管出血	—	4 (0.06)	4 (0.05)
嘔吐	3 (0.16)	3 (0.04)	6 (0.07)
胃十二指腸炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
口唇出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肛門出血	—	6 (0.09)	6 (0.07)
下部消化管出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 機械的イレウス	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 消化管運動過剰	—	1 (0.01)	1 (0.01)
大腸出血	—	3 (0.04)	3 (0.03)
小腸出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
痔出血	5 (0.27)	3 (0.04)	8 (0.09)
糞塊	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口の感覚鈍麻	2 (0.11)	—	2 (0.02)
肝胆道系障害	3 (0.16)	110 (1.64)	113 (1.31)
胆嚢炎	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
急性胆嚢炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胆石症	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
肝機能異常	1 (0.05)	79 (1.18)	80 (0.93)
* 脂肪肝	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胆汁うっ滞性肝炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
黄疸	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
肝障害	—	26 (0.39)	26 (0.30)
皮膚および皮下組織障害	76 (4.04)	139 (2.07)	215 (2.50)
薬疹	1 (0.05)	11 (0.16)	12 (0.14)
皮膚乾燥	—	2 (0.03)	2 (0.02)
斑状出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
湿疹	6 (0.32)	7 (0.10)	13 (0.15)
紅斑	3 (0.16)	2 (0.03)	5 (0.06)
皮下出血	40 (2.13)	36 (0.54)	76 (0.88)
* 爪変色	—	1 (0.01)	1 (0.01)
光線過敏性反応	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
痒疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
そう痒症	8 (0.43)	23 (0.34)	31 (0.36)
紫斑	4 (0.21)	5 (0.07)	9 (0.10)
* 発疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発疹	15 (0.80)	33 (0.49)	48 (0.56)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	733	910
調査症例数	1,881	6,719	8,600
副作用等の発現症例数	571	894	1,465
副作用等の発現件数	1,201	1,338	2,539
副作用等の発現症例率	30.36%	13.31%	17.03%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
全身性皮疹	—	2 (0.03)	2 (0.02)
そう痒性皮疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 皮膚びらん	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 皮膚剥脱	—	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚熱感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蕁麻疹	3 (0.16)	8 (0.12)	11 (0.13)
全身紅斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)
全身性そう痒症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚粘膜発疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
中毒性皮疹	—	2 (0.03)	2 (0.02)
皮膚出血	—	2 (0.03)	2 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害	9 (0.48)	17 (0.25)	26 (0.30)
関節炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
背部痛	2 (0.11)	2 (0.03)	4 (0.05)
滑液包炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
出血性関節症	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 筋痙縮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 筋力低下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋骨格痛	—	2 (0.03)	2 (0.02)
筋肉痛	—	4 (0.06)	4 (0.05)
* 四肢痛	—	2 (0.03)	2 (0.02)
関節周囲炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
多発性筋炎	1 (0.05)	—	1 (0.01)
横紋筋融解症	—	2 (0.03)	2 (0.02)
筋骨格硬直	2 (0.11)	2 (0.03)	4 (0.05)
* リウマチ性障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腎および尿路障害	7 (0.37)	38 (0.57)	45 (0.52)
高窒素血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 着色尿	—	2 (0.03)	2 (0.02)
出血性膀胱炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血尿	4 (0.21)	4 (0.06)	8 (0.09)
* 緊張性膀胱	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 神経因性膀胱	—	1 (0.01)	1 (0.01)
夜間頻尿	—	2 (0.03)	2 (0.02)
頻尿	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
腎障害	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* 腎不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 急性腎不全	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 慢性腎不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
膀胱出血	—	3 (0.04)	3 (0.03)
* 尿閉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 尿閉	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
* 腎機能障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腎機能障害	—	16 (0.24)	16 (0.19)
* 非感染性膀胱炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
生殖系および乳房障害	4 (0.21)	5 (0.07)	9 (0.10)
* 乳房腫脹	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.05)	—	1 (0.01)
血精液症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
月経過多	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 前立腺炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
膣出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
性器出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 乳汁分泌障害	1 (0.05)	—	1 (0.01)
陰嚢血瘤	—	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	733	910
調査症例数	1,881	6,719	8,600
副作用等の発現症例数	571	894	1,465
副作用等の発現件数	1,201	1,338	2,539
副作用等の発現症例率	30.36%	13.31%	17.03%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (0.48)	34 (0.51)	43 (0.50)
胸部不快感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸痛	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
* 死亡	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 溺死	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
疲労	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* 異常感	—	2 (0.03)	2 (0.02)
異常感	3 (0.16)	3 (0.04)	6 (0.07)
* 易刺激性	1 (0.05)	—	1 (0.01)
倦怠感	1 (0.05)	11 (0.16)	12 (0.14)
浮腫	1 (0.05)	3 (0.04)	4 (0.05)
末梢性浮腫	—	4 (0.06)	4 (0.05)
発熱	—	2 (0.03)	2 (0.02)
口渇	2 (0.11)	1 (0.01)	3 (0.03)
粘膜出血	1 (0.05)	—	1 (0.01)
潰瘍性出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
臨床検査	405 (21.53)	305 (4.54)	710 (8.26)
* 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	2 (0.11)	—	2 (0.02)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	106 (5.64)	50 (0.74)	156 (1.81)
アミラーゼ増加	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	84 (4.47)	43 (0.64)	127 (1.48)
* 好塩基球数増加	1 (0.05)	2 (0.03)	3 (0.03)
* 出血時間延長	1 (0.05)	—	1 (0.01)
出血時間延長	13 (0.69)	1 (0.01)	14 (0.16)
血中アルブミン減少	6 (0.32)	—	6 (0.07)
血中ビリルビン増加	16 (0.85)	9 (0.13)	25 (0.29)
血中クロール減少	1 (0.05)	—	1 (0.01)
* 血中コレステロール減少	1 (0.05)	6 (0.09)	7 (0.08)
血中コレステロール増加	15 (0.80)	16 (0.24)	31 (0.36)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	27 (1.44)	2 (0.03)	29 (0.34)
* 血中クレアチニン減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血中クレアチニン増加	12 (0.64)	17 (0.25)	29 (0.34)
血中ブドウ糖増加	1 (0.05)	13 (0.19)	14 (0.16)
* 血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	52 (2.76)	37 (0.55)	89 (1.03)
血中カリウム減少	2 (0.11)	—	2 (0.02)
血中カリウム増加	4 (0.21)	—	4 (0.05)
血圧低下	1 (0.05)	4 (0.06)	5 (0.06)
血圧上昇	3 (0.16)	19 (0.28)	22 (0.26)
血中ナトリウム増加	1 (0.05)	—	1 (0.01)
血中トリグリセリド増加	30 (1.59)	29 (0.43)	59 (0.69)
血中尿素増加	18 (0.96)	33 (0.49)	51 (0.59)
* 白血球百分率数異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心電図異常	3 (0.16)	—	3 (0.03)
好酸球数減少	2 (0.11)	—	2 (0.02)
好酸球数増加	14 (0.74)	25 (0.37)	39 (0.45)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	96 (5.10)	45 (0.67)	141 (1.64)
* 耐糖能低下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
尿中ブドウ糖陽性	4 (0.21)	—	4 (0.05)
グリコヘモグロビン増加	—	7 (0.10)	7 (0.08)
ヘマトクリット減少	35 (1.86)	18 (0.27)	53 (0.62)
* ヘマトクリット増加	1 (0.05)	—	1 (0.01)
尿中血陽性	2 (0.11)	—	2 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	733	910
調査症例数	1,881	6,719	8,600
副作用等の発現症例数	571	894	1,465
副作用等の発現件数	1,201	1,338	2,539
副作用等の発現症例率	30.36%	13.31%	17.03%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
ヘモグロビン減少	44 (2.34)	19 (0.28)	63 (0.73)
* ヘモグロビン増加	1 (0.05)	—	1 (0.01)
心拍数減少	1 (0.05)	—	1 (0.01)
心拍数増加	2 (0.11)	—	2 (0.02)
* 高比重リポ蛋白減少	—	5 (0.07)	5 (0.06)
* 国際標準比増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脂質異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能検査異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* リンパ球数減少	9 (0.48)	1 (0.01)	10 (0.12)
* リンパ球数増加	2 (0.11)	—	2 (0.02)
* 単球数減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 単球数増加	9 (0.48)	3 (0.04)	12 (0.14)
好中球数減少	11 (0.58)	1 (0.01)	12 (0.14)
* 好中球数増加	8 (0.43)	1 (0.01)	9 (0.10)
血小板凝集低下	1 (0.05)	—	1 (0.01)
血小板数減少	14 (0.74)	19 (0.28)	33 (0.38)
総蛋白減少	9 (0.48)	—	9 (0.10)
赤血球数減少	37 (1.97)	19 (0.28)	56 (0.65)
* 赤血球数増加	2 (0.11)	—	2 (0.02)
尿中赤血球陽性	13 (0.69)	—	13 (0.15)
尿円柱	5 (0.27)	—	5 (0.06)
白血球数減少	38 (2.02)	26 (0.39)	64 (0.74)
* 白血球数増加	13 (0.69)	14 (0.21)	27 (0.31)
尿中白血球陽性	6 (0.32)	—	6 (0.07)
* 血小板数増加	6 (0.32)	6 (0.09)	12 (0.14)
* 好塩基球百分率増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
好酸球百分率増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 単球百分率増加	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
尿中蛋白陽性	9 (0.48)	—	9 (0.10)
トランスアミナーゼ上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
* 血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.05)	1 (0.01)	2 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	64 (3.40)	23 (0.34)	87 (1.01)
肝酵素上昇	—	3 (0.04)	3 (0.03)
便潜血陽性	5 (0.27)	—	5 (0.06)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.05)	—	1 (0.01)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.11)	11 (0.16)	13 (0.15)
硬膜外血腫	—	2 (0.03)	2 (0.02)
* 裂傷	1 (0.05)	—	1 (0.01)
硬膜下血腫	1 (0.05)	5 (0.07)	6 (0.07)
* 血管偽動脈瘤	—	1 (0.01)	1 (0.01)
外傷性出血	—	3 (0.04)	3 (0.03)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（重篤性に基づき未知と判断した事象を含む）
副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） Ver.16.1」に基づき分類した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	152	323	428
調査症例数	1,243	4,205	5,448
副作用等の発現症例数	443	451	894
副作用等の発現件数	841	656	1,497
副作用等の発現症例率	35.64%	10.73%	16.41%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	2 (0.16)	6 (0.14)	8 (0.15)
気管支炎	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
* 糖尿病性壊疽	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 憩室炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 感染	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 肺炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
尿路感染	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
* 穿刺部位膿瘍	—	1 (0.02)	1 (0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.08)	3 (0.07)	4 (0.07)
腫瘍出血	—	2 (0.05)	2 (0.04)
* 小腸癌	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 肺の悪性新生物	1 (0.08)	—	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	6 (0.48)	37 (0.88)	43 (0.79)
無顆粒球症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
貧血	4 (0.32)	28 (0.67)	32 (0.59)
* 播種性血管内凝固	—	1 (0.02)	1 (0.02)
顆粒球減少症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
鉄欠乏性貧血	—	4 (0.10)	4 (0.07)
白血球減少症	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
好中球減少症	1 (0.08)	—	1 (0.02)
汎血球減少症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
内分泌障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 甲状腺機能低下症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
代謝および栄養障害	5 (0.40)	16 (0.38)	21 (0.39)
* 糖尿病	—	7 (0.17)	7 (0.13)
高コレステロール血症	—	2 (0.05)	2 (0.04)
高血糖	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 高カリウム血症	1 (0.08)	—	1 (0.02)
高カリウム血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高トリグリセリド血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高尿酸血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
低ナトリウム血症	1 (0.08)	—	1 (0.02)
低蛋白血症	1 (0.08)	—	1 (0.02)
食欲減退	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
高脂血症	—	4 (0.10)	4 (0.07)
* 低HDLコレステロール血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	1 (0.08)	5 (0.12)	6 (0.11)
不快気分	—	1 (0.02)	1 (0.02)
不眠症	1 (0.08)	3 (0.07)	4 (0.07)
* 不安障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
神経系障害	10 (0.80)	24 (0.57)	34 (0.62)
* 脳幹出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
脳幹出血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 脳出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
脳出血	1 (0.08)	3 (0.07)	4 (0.07)
意識レベルの低下	1 (0.08)	—	1 (0.02)
浮動性めまい	—	3 (0.07)	3 (0.06)
体位性めまい	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
味覚異常	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
出血性脳梗塞	1 (0.08)	—	1 (0.02)
頭痛	4 (0.32)	1 (0.02)	5 (0.09)
* 肝性脳症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
感覚鈍麻	—	5 (0.12)	5 (0.09)
* 末梢性ニューロパチー	—	1 (0.02)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	152	323	428
調査症例数	1,243	4,205	5,448
副作用等の発現症例数	443	451	894
副作用等の発現件数	841	656	1,497
副作用等の発現症例率	35.64%	10.73%	16.41%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
傾眠	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* くも膜下出血	—	2 (0.05)	2 (0.04)
くも膜下出血	—	2 (0.05)	2 (0.04)
視床出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 被殻出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 虚血性脳梗塞	—	1 (0.02)	1 (0.02)
眼障害	14 (1.13)	4 (0.10)	18 (0.33)
結膜出血	6 (0.48)	—	6 (0.11)
* 糖尿病網膜症	2 (0.16)	—	2 (0.04)
* 眼瞼下垂	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 網膜動脈塞栓症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
網膜出血	3 (0.24)	—	3 (0.06)
* 網膜静脈閉塞	1 (0.08)	—	1 (0.02)
硝子体出血	—	2 (0.05)	2 (0.04)
結膜充血	2 (0.16)	—	2 (0.04)
耳および迷路障害	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
回転性めまい	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 突発難聴	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心臓障害	10 (0.80)	28 (0.67)	38 (0.70)
* 急性心筋梗塞	1 (0.08)	6 (0.14)	7 (0.13)
* 狭心症	—	9 (0.21)	9 (0.17)
* 心房細動	2 (0.16)	2 (0.05)	4 (0.07)
* 房室ブロック	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 徐脈	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 心停止	—	2 (0.05)	2 (0.04)
* 心不全	2 (0.16)	3 (0.07)	5 (0.09)
* 心原性ショック	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 心室中隔破裂	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 心筋梗塞	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 心嚢液貯留	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 洞停止	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 心室性期外収縮	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 心室性頻脈	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心室性頻脈	1 (0.08)	2 (0.05)	3 (0.06)
* 心臓内血栓	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 徐脈性不整脈	—	1 (0.02)	1 (0.02)
冠動脈出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 急性左室不全	1 (0.08)	—	1 (0.02)
血管障害	15 (1.21)	20 (0.48)	35 (0.64)
* 大動脈解離	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血腫	8 (0.64)	2 (0.05)	10 (0.18)
高血圧	—	10 (0.24)	10 (0.18)
起立性低血圧	—	1 (0.02)	1 (0.02)
出血	2 (0.16)	3 (0.07)	5 (0.09)
腹腔内血腫	1 (0.08)	—	1 (0.02)
動脈出血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.08)	3 (0.07)	4 (0.07)
* 下大静脈拡張	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 末梢動脈血栓症	1 (0.08)	—	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (2.82)	20 (0.48)	55 (1.01)
咳嗽	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
鼻出血	29 (2.33)	8 (0.19)	37 (0.68)
喀血	5 (0.40)	4 (0.10)	9 (0.17)
* 間質性肺疾患	—	2 (0.05)	2 (0.04)
間質性肺疾患	—	1 (0.02)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	152	323	428
調査症例数	1,243	4,205	5,448
副作用等の発現症例数	443	451	894
副作用等の発現件数	841	656	1,497
副作用等の発現症例率	35.64%	10.73%	16.41%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
肺胞出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 肺塞栓症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
気道出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
気管支出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃腸障害	66 (5.31)	86 (2.05)	152 (2.79)
腹部不快感	5 (0.40)	—	5 (0.09)
上腹部痛	2 (0.16)	—	2 (0.04)
虚血性大腸炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	1 (0.08)	10 (0.24)	11 (0.20)
下痢	4 (0.32)	4 (0.10)	8 (0.15)
* 腸憩室	1 (0.08)	—	1 (0.02)
出血性腸憩室	2 (0.16)	6 (0.14)	8 (0.15)
十二指腸潰瘍	2 (0.16)	1 (0.02)	3 (0.06)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
消化不良	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
* おくび	—	1 (0.02)	1 (0.02)
硬便	1 (0.08)	—	1 (0.02)
鼓腸	1 (0.08)	—	1 (0.02)
胃出血	—	7 (0.17)	7 (0.13)
胃潰瘍	3 (0.24)	—	3 (0.06)
出血性胃潰瘍	5 (0.40)	9 (0.21)	14 (0.26)
胃炎	2 (0.16)	3 (0.07)	5 (0.09)
萎縮性胃炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
びらん性胃炎	2 (0.16)	—	2 (0.04)
出血性胃炎	2 (0.16)	—	2 (0.04)
胃食道逆流性疾患	3 (0.24)	1 (0.02)	4 (0.07)
* 胃腸出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃腸出血	1 (0.08)	8 (0.19)	9 (0.17)
歯肉出血	7 (0.56)	4 (0.10)	11 (0.20)
* 歯肉増殖	—	1 (0.02)	1 (0.02)
吐血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
血便排泄	2 (0.16)	—	2 (0.04)
* 回腸潰瘍	1 (0.08)	—	1 (0.02)
腸管虚血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
メレナ	3 (0.24)	1 (0.02)	4 (0.07)
口腔内出血	2 (0.16)	2 (0.05)	4 (0.07)
* 悪心	—	1 (0.02)	1 (0.02)
悪心	2 (0.16)	4 (0.10)	6 (0.11)
食道出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 食道潰瘍出血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
消化性潰瘍	—	1 (0.02)	1 (0.02)
直腸出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 出血性直腸潰瘍	—	1 (0.02)	1 (0.02)
後腹膜出血	—	2 (0.05)	2 (0.04)
口内炎	9 (0.72)	1 (0.02)	10 (0.18)
上部消化管出血	2 (0.16)	—	2 (0.04)
* 嘔吐	—	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔吐	1 (0.08)	2 (0.05)	3 (0.06)
口唇出血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
下部消化管出血	—	2 (0.05)	2 (0.04)
大腸出血	2 (0.16)	4 (0.10)	6 (0.11)
小腸出血	—	3 (0.07)	3 (0.06)
痔出血	4 (0.32)	3 (0.07)	7 (0.13)
後腹膜血腫	—	2 (0.05)	2 (0.04)
胃粘膜病変	1 (0.08)	—	1 (0.02)
腹壁血腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	152	323	428
調査症例数	1,243	4,205	5,448
副作用等の発現症例数	443	451	894
副作用等の発現件数	841	656	1,497
副作用等の発現症例率	35.64%	10.73%	16.41%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
血性腹膜透析排液	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腸管ポリープ出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
肝胆道系障害	5 (0.40)	81 (1.93)	86 (1.58)
* 胆管炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 肝硬変	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 肝臓うっ血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 肝機能異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能異常	3 (0.24)	54 (1.28)	57 (1.05)
肝障害	—	24 (0.57)	24 (0.44)
薬物性肝障害	2 (0.16)	—	2 (0.04)
皮膚および皮下組織障害	114 (9.17)	55 (1.31)	169 (3.10)
脱毛症	2 (0.16)	1 (0.02)	3 (0.06)
薬疹	6 (0.48)	6 (0.14)	12 (0.22)
皮膚乾燥	1 (0.08)	—	1 (0.02)
斑状出血	2 (0.16)	—	2 (0.04)
湿疹	6 (0.48)	3 (0.07)	9 (0.17)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.08)	—	1 (0.02)
紅斑	4 (0.32)	2 (0.05)	6 (0.11)
多形紅斑	—	1 (0.02)	1 (0.02)
皮下出血	59 (4.75)	5 (0.12)	64 (1.17)
点状出血	2 (0.16)	—	2 (0.04)
そう痒症	3 (0.24)	5 (0.12)	8 (0.15)
紫斑	10 (0.80)	2 (0.05)	12 (0.22)
* 膿疱性乾癬	—	2 (0.05)	2 (0.04)
発疹	14 (1.13)	19 (0.45)	33 (0.61)
全身性皮疹	—	2 (0.05)	2 (0.04)
斑状丘疹状皮疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
丘疹性皮疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
蕁麻疹	4 (0.32)	7 (0.17)	11 (0.20)
爪床出血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
全身性そう痒症	1 (0.08)	—	1 (0.02)
中毒性皮疹	2 (0.16)	—	2 (0.04)
皮膚出血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.48)	3 (0.07)	9 (0.17)
関節炎	2 (0.16)	1 (0.02)	3 (0.06)
背部痛	—	2 (0.05)	2 (0.04)
* 腰部脊柱管狭窄症	1 (0.08)	—	1 (0.02)
筋骨格痛	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 四肢痛	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
多発性関節炎	1 (0.08)	—	1 (0.02)
腱鞘炎	1 (0.08)	—	1 (0.02)
腎および尿路障害	16 (1.29)	11 (0.26)	27 (0.50)
出血性膀胱炎	1 (0.08)	—	1 (0.02)
血尿	10 (0.80)	3 (0.07)	13 (0.24)
腎障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 腎不全	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腎不全	—	1 (0.02)	1 (0.02)
膀胱出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
尿道出血	1 (0.08)	2 (0.05)	3 (0.06)
* 腎機能障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腎機能障害	3 (0.24)	—	3 (0.06)
* 膀胱タンポナーデ	1 (0.08)	—	1 (0.02)
腎前性腎不全	—	1 (0.02)	1 (0.02)
生殖系および乳房障害	2 (0.16)	1 (0.02)	3 (0.06)
月経過多	1 (0.08)	—	1 (0.02)
陰茎出血	1 (0.08)	—	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	152	323	428
調査症例数	1,243	4,205	5,448
副作用等の発現症例数	443	451	894
副作用等の発現件数	841	656	1,497
副作用等の発現症例率	35.64%	10.73%	16.41%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
前立腺出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (2.65)	41 (0.98)	74 (1.36)
胸部不快感	1 (0.08)	—	1 (0.02)
胸痛	—	2 (0.05)	2 (0.04)
* 死亡	—	4 (0.10)	4 (0.07)
* 溺死	—	1 (0.02)	1 (0.02)
異常感	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 多臓器不全	—	1 (0.02)	1 (0.02)
末梢性浮腫	3 (0.24)	1 (0.02)	4 (0.07)
発熱	4 (0.32)	4 (0.10)	8 (0.15)
* 突然死	—	5 (0.12)	5 (0.09)
* 心臓死	—	1 (0.02)	1 (0.02)
カテーテル留置部位出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
穿刺部位出血	12 (0.97)	13 (0.31)	25 (0.46)
注射部位腫脹	1 (0.08)	—	1 (0.02)
血管穿刺部位出血	2 (0.16)	1 (0.02)	3 (0.06)
カテーテル留置部位血腫	2 (0.16)	—	2 (0.04)
* 医療機器関連の血栓症	1 (0.08)	4 (0.10)	5 (0.09)
埋込み部位血腫	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 医療機器閉塞	1 (0.08)	—	1 (0.02)
血管穿刺部位血腫	5 (0.40)	4 (0.10)	9 (0.17)
* 血管穿刺部位腫脹	1 (0.08)	—	1 (0.02)
臨床検査	228 (18.34)	99 (2.35)	327 (6.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	98 (7.88)	15 (0.36)	113 (2.07)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	69 (5.55)	10 (0.24)	79 (1.45)
出血時間延長	1 (0.08)	—	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	21 (1.69)	3 (0.07)	24 (0.44)
血中コレステロール増加	1 (0.08)	2 (0.05)	3 (0.06)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (0.88)	1 (0.02)	12 (0.22)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	4 (0.32)	—	4 (0.07)
血中クレアチニン増加	1 (0.08)	9 (0.21)	10 (0.18)
血中ブドウ糖増加	1 (0.08)	2 (0.05)	3 (0.06)
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (1.53)	—	19 (0.35)
血中カリウム増加	1 (0.08)	—	1 (0.02)
血圧上昇	3 (0.24)	5 (0.12)	8 (0.15)
血中トリグリセリド増加	7 (0.56)	11 (0.26)	18 (0.33)
* 血中尿素減少	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血中尿素増加	3 (0.24)	6 (0.14)	9 (0.17)
血中尿酸増加	2 (0.16)	—	2 (0.04)
C-反応性蛋白増加	2 (0.16)	—	2 (0.04)
好酸球数増加	14 (1.13)	—	14 (0.26)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	64 (5.15)	18 (0.43)	82 (1.51)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.08)	—	1 (0.02)
グリコヘモグロビン増加	—	7 (0.17)	7 (0.13)
ヘマトクリット減少	3 (0.24)	5 (0.12)	8 (0.15)
尿中血陽性	30 (2.41)	—	30 (0.55)
ヘモグロビン減少	9 (0.72)	8 (0.19)	17 (0.31)
* 高比重リポ蛋白減少	—	5 (0.12)	5 (0.09)
肝機能検査異常	—	6 (0.14)	6 (0.11)
低比重リポ蛋白増加	—	2 (0.05)	2 (0.04)
* リンパ球数減少	5 (0.40)	—	5 (0.09)
* リンパ球数増加	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 単球数増加	3 (0.24)	—	3 (0.06)
好中球数減少	10 (0.80)	4 (0.10)	14 (0.26)
* 好中球数増加	2 (0.16)	—	2 (0.04)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	152	323	428
調査症例数	1,243	4,205	5,448
副作用等の発現症例数	443	451	894
副作用等の発現件数	841	656	1,497
副作用等の発現症例率	35.64%	10.73%	16.41%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
血小板数減少	10 (0.80)	14 (0.33)	24 (0.44)
赤血球数減少	3 (0.24)	3 (0.07)	6 (0.11)
白血球数減少	7 (0.56)	12 (0.29)	19 (0.35)
* 白血球数増加	4 (0.32)	2 (0.05)	6 (0.11)
尿中白血球陽性	2 (0.16)	—	2 (0.04)
* 血小板数増加	2 (0.16)	1 (0.02)	3 (0.06)
尿中蛋白陽性	4 (0.32)	—	4 (0.07)
血中アルカリホスファターゼ増加	41 (3.30)	11 (0.26)	52 (0.95)
肝酵素上昇	—	4 (0.10)	4 (0.07)
腎機能検査異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
便潜血陽性	1 (0.08)	—	1 (0.02)
肝酵素異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
傷害、中毒および処置合併症	10 (0.80)	23 (0.55)	33 (0.61)
* 眼の貫通性外傷	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 転倒	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 裂傷	1 (0.08)	—	1 (0.02)
眼窩周囲血腫	1 (0.08)	—	1 (0.02)
皮下血腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 硬膜下血腫	—	3 (0.07)	3 (0.06)
硬膜下血腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 硬膜下出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
外傷性血腫	1 (0.08)	1 (0.02)	2 (0.04)
血管偽動脈瘤	—	2 (0.05)	2 (0.04)
処置後出血	3 (0.24)	1 (0.02)	4 (0.07)
創傷出血	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 外傷性出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
外傷性出血	2 (0.16)	1 (0.02)	3 (0.06)
血管偽動脈瘤破裂	—	1 (0.02)	1 (0.02)
* 口唇損傷	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 冠動脈再狭窄	1 (0.08)	5 (0.12)	6 (0.11)
* 白内障手術合併症	1 (0.08)	—	1 (0.02)
* 外傷性頭蓋内出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
外傷性頭蓋内出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
気管出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
処置による出血	2 (0.16)	1 (0.02)	3 (0.06)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（重篤性に基づき未知と判断した事象を含む）

副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.16.1」に基づき分類した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特定使用成績調査（急性期脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	174	403
調査症例数	1,881	1,046	2,927
副作用等の発現症例数	571	35	606
副作用等の発現件数	1,201	35	1,236
副作用等の発現症例率	30.36%	3.35%	20.70%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	4 (0.21)	—	4 (0.14)
気管支炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
気管支肺炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 憩室炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
歯肉炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	4 (0.21)	1 (0.10)	5 (0.17)
貧血	1 (0.05)	1 (0.10)	2 (0.07)
* 凝血異常	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血小板減少症	1 (0.05)	—	1 (0.03)
出血性素因	1 (0.05)	—	1 (0.03)
代謝および栄養障害	7 (0.37)	1 (0.10)	8 (0.27)
食欲減退	7 (0.37)	1 (0.10)	8 (0.27)
精神障害	1 (0.05)	—	1 (0.03)
不眠症	1 (0.05)	—	1 (0.03)
神経系障害	29 (1.54)	3 (0.29)	32 (1.09)
* 脳出血	1 (0.05)	1 (0.10)	2 (0.07)
脳出血	6 (0.32)	1 (0.10)	7 (0.24)
意識レベルの低下	1 (0.05)	—	1 (0.03)
浮動性めまい	3 (0.16)	—	3 (0.10)
体位性めまい	3 (0.16)	—	3 (0.10)
味覚異常	—	1 (0.10)	1 (0.03)
てんかん	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 頭蓋内出血	1 (0.05)	—	1 (0.03)
頭痛	7 (0.37)	—	7 (0.24)
感覚鈍麻	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 味覚減退	1 (0.05)	—	1 (0.03)
意識消失	1 (0.05)	—	1 (0.03)
錯感覚	1 (0.05)	—	1 (0.03)
嗅覚錯誤	1 (0.05)	—	1 (0.03)
傾眠	1 (0.05)	—	1 (0.03)
視床出血	1 (0.05)	—	1 (0.03)
眼障害	26 (1.38)	—	26 (0.89)
眼精疲労	1 (0.05)	—	1 (0.03)
眼瞼炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
結膜出血	12 (0.64)	—	12 (0.41)
アレルギー性結膜炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
複視	1 (0.05)	—	1 (0.03)
眼出血	1 (0.05)	—	1 (0.03)
眼瞼浮腫	1 (0.05)	—	1 (0.03)
流涙増加	1 (0.05)	—	1 (0.03)
眼充血	1 (0.05)	—	1 (0.03)
網膜出血	5 (0.27)	—	5 (0.17)
* 網膜静脈血栓症	1 (0.05)	—	1 (0.03)
視力低下	1 (0.05)	—	1 (0.03)
硝子体出血	1 (0.05)	—	1 (0.03)
結膜充血	1 (0.05)	—	1 (0.03)
心臓障害	5 (0.27)	—	5 (0.17)
不整脈	1 (0.05)	—	1 (0.03)
動悸	2 (0.11)	—	2 (0.07)
洞性頻脈	1 (0.05)	—	1 (0.03)
発作性頻脈	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血管障害	6 (0.32)	1 (0.10)	7 (0.24)
潮紅	2 (0.11)	—	2 (0.07)
血腫	1 (0.05)	—	1 (0.03)
高血圧	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 深部静脈血栓症	—	1 (0.10)	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特定使用成績調査（急性期脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	174	403
調査症例数	1,881	1,046	2,927
副作用等の発現症例数	571	35	606
副作用等の発現件数	1,201	35	1,236
副作用等の発現症例率	30.36%	3.35%	20.70%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
ほてり	2 (0.11)	—	2 (0.07)
呼吸器、胸部および縦隔障害	40 (2.13)	1 (0.10)	41 (1.40)
咳嗽	2 (0.11)	—	2 (0.07)
* 発声障害	1 (0.05)	—	1 (0.03)
鼻出血	34 (1.81)	1 (0.10)	35 (1.20)
喀血	2 (0.11)	—	2 (0.07)
間質性肺疾患	1 (0.05)	—	1 (0.03)
胸水	1 (0.05)	—	1 (0.03)
湿性咳嗽	1 (0.05)	—	1 (0.03)
胃腸障害	72 (3.83)	3 (0.29)	75 (2.56)
腹部不快感	14 (0.74)	—	14 (0.48)
腹部膨満	1 (0.05)	—	1 (0.03)
腹痛	2 (0.11)	—	2 (0.07)
上腹部痛	7 (0.37)	—	7 (0.24)
便秘	4 (0.21)	—	4 (0.14)
下痢	4 (0.21)	—	4 (0.14)
十二指腸潰瘍	1 (0.05)	—	1 (0.03)
消化不良	1 (0.05)	—	1 (0.03)
腸炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 変色便	1 (0.05)	—	1 (0.03)
胃出血	2 (0.11)	—	2 (0.07)
出血性胃潰瘍	1 (0.05)	—	1 (0.03)
胃炎	3 (0.16)	—	3 (0.10)
びらん性胃炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
出血性胃炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
胃食道逆流性疾患	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 胃腸障害	1 (0.05)	—	1 (0.03)
胃腸出血	1 (0.05)	1 (0.10)	2 (0.07)
歯肉出血	8 (0.43)	—	8 (0.27)
歯肉腫脹	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血便排泄	1 (0.05)	—	1 (0.03)
メレナ	5 (0.27)	1 (0.10)	6 (0.20)
口腔内出血	1 (0.05)	—	1 (0.03)
悪心	5 (0.27)	—	5 (0.17)
食道炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
レッチング	1 (0.05)	—	1 (0.03)
唾液腺痛	1 (0.05)	—	1 (0.03)
流涎過多	1 (0.05)	—	1 (0.03)
口内炎	2 (0.11)	—	2 (0.07)
* 舌潰瘍	1 (0.05)	—	1 (0.03)
嘔吐	3 (0.16)	—	3 (0.10)
胃十二指腸炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
大腸出血	—	1 (0.10)	1 (0.03)
痔出血	5 (0.27)	—	5 (0.17)
口の感覚鈍麻	2 (0.11)	—	2 (0.07)
肝胆道系障害	3 (0.16)	7 (0.67)	10 (0.34)
胆嚢炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
胆石症	1 (0.05)	—	1 (0.03)
肝機能異常	1 (0.05)	7 (0.67)	8 (0.27)
黄疸	1 (0.05)	—	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	76 (4.04)	13 (1.24)	89 (3.04)
薬疹	1 (0.05)	1 (0.10)	2 (0.07)
湿疹	6 (0.32)	1 (0.10)	7 (0.24)
紅斑	3 (0.16)	—	3 (0.10)
皮下出血	40 (2.13)	1 (0.10)	41 (1.40)
光線過敏性反応	1 (0.05)	—	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特定使用成績調査（急性期脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	174	403
調査症例数	1,881	1,046	2,927
副作用等の発現症例数	571	35	606
副作用等の発現件数	1,201	35	1,236
副作用等の発現症例率	30.36%	3.35%	20.70%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
そう痒症	8 (0.43)	1 (0.10)	9 (0.31)
紫斑	4 (0.21)	—	4 (0.14)
発疹	15 (0.80)	8 (0.76)	23 (0.79)
* 皮膚びらん	1 (0.05)	—	1 (0.03)
蕁麻疹	3 (0.16)	1 (0.10)	4 (0.14)
筋骨格系および結合組織障害	9 (0.48)	—	9 (0.31)
関節炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
背部痛	2 (0.11)	—	2 (0.07)
滑液包炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
出血性関節症	1 (0.05)	—	1 (0.03)
関節周囲炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
多発性筋炎	1 (0.05)	—	1 (0.03)
筋骨格硬直	2 (0.11)	—	2 (0.07)
腎および尿路障害	7 (0.37)	2 (0.19)	9 (0.31)
血尿	4 (0.21)	2 (0.19)	6 (0.20)
頻尿	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 急性腎不全	1 (0.05)	—	1 (0.03)
尿閉	1 (0.05)	—	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	4 (0.21)	—	4 (0.14)
* 乳房腫脹	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.05)	—	1 (0.03)
月経過多	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 乳汁分泌障害	1 (0.05)	—	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (0.48)	1 (0.10)	10 (0.34)
胸痛	1 (0.05)	—	1 (0.03)
異常感	3 (0.16)	—	3 (0.10)
* 易刺激性	1 (0.05)	—	1 (0.03)
倦怠感	1 (0.05)	—	1 (0.03)
浮腫	1 (0.05)	—	1 (0.03)
発熱	—	1 (0.10)	1 (0.03)
口渇	2 (0.11)	—	2 (0.07)
粘膜出血	1 (0.05)	—	1 (0.03)
臨床検査	405 (21.53)	2 (0.19)	407 (13.91)
* 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	2 (0.11)	—	2 (0.07)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	106 (5.64)	1 (0.10)	107 (3.66)
アミラーゼ増加	1 (0.05)	—	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	84 (4.47)	—	84 (2.87)
* 好塩基球数増加	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 出血時間延長	1 (0.05)	—	1 (0.03)
出血時間延長	13 (0.69)	—	13 (0.44)
血中アルブミン減少	6 (0.32)	—	6 (0.20)
血中ビリルビン増加	16 (0.85)	—	16 (0.55)
血中クロール減少	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 血中コレステロール減少	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血中コレステロール増加	15 (0.80)	—	15 (0.51)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	27 (1.44)	—	27 (0.92)
血中クレアチニン増加	12 (0.64)	—	12 (0.41)
血中ブドウ糖増加	1 (0.05)	—	1 (0.03)
* 血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血中乳酸脱水素酵素増加	52 (2.76)	—	52 (1.78)
血中カリウム減少	2 (0.11)	—	2 (0.07)
血中カリウム増加	4 (0.21)	—	4 (0.14)
血圧低下	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血圧上昇	3 (0.16)	—	3 (0.10)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

特定使用成績調査（急性期脳領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（つづき）

	承認時迄 の状況	使用成績調査 の累計	合 計
調査施設数	265	174	403
調査症例数	1,881	1,046	2,927
副作用等の発現症例数	571	35	606
副作用等の発現件数	1,201	35	1,236
副作用等の発現症例率	30.36%	3.35%	20.70%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
血中ナトリウム増加	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血中トリグリセリド増加	30 (1.59)	—	30 (1.02)
血中尿素増加	18 (0.96)	—	18 (0.61)
心電図異常	3 (0.16)	—	3 (0.10)
好酸球数減少	2 (0.11)	—	2 (0.07)
好酸球数増加	14 (0.74)	—	14 (0.48)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	96 (5.10)	1 (0.10)	97 (3.31)
尿中ブドウ糖陽性	4 (0.21)	—	4 (0.14)
ヘマトクリット減少	35 (1.86)	—	35 (1.20)
* ヘマトクリット増加	1 (0.05)	—	1 (0.03)
尿中血陽性	2 (0.11)	—	2 (0.07)
ヘモグロビン減少	44 (2.34)	—	44 (1.50)
* ヘモグロビン増加	1 (0.05)	—	1 (0.03)
心拍数減少	1 (0.05)	—	1 (0.03)
心拍数増加	2 (0.11)	—	2 (0.07)
* リンパ球数減少	9 (0.48)	—	9 (0.31)
* リンパ球数増加	2 (0.11)	—	2 (0.07)
* 単球数増加	9 (0.48)	—	9 (0.31)
好中球数減少	11 (0.58)	—	11 (0.38)
* 好中球数増加	8 (0.43)	—	8 (0.27)
血小板凝集低下	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血小板数減少	14 (0.74)	—	14 (0.48)
総蛋白減少	9 (0.48)	—	9 (0.31)
赤血球数減少	37 (1.97)	—	37 (1.26)
* 赤血球数増加	2 (0.11)	—	2 (0.07)
尿中赤血球陽性	13 (0.69)	—	13 (0.44)
尿円柱	5 (0.27)	—	5 (0.17)
白血球数減少	38 (2.02)	—	38 (1.30)
* 白血球数増加	13 (0.69)	—	13 (0.44)
尿中白血球陽性	6 (0.32)	—	6 (0.20)
* 血小板数増加	6 (0.32)	—	6 (0.20)
* 単球百分率増加	1 (0.05)	—	1 (0.03)
尿中蛋白陽性	9 (0.48)	—	9 (0.31)
* 血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.05)	—	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	64 (3.40)	—	64 (2.19)
便潜血陽性	5 (0.27)	—	5 (0.17)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.05)	—	1 (0.03)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.11)	—	2 (0.07)
* 裂傷	1 (0.05)	—	1 (0.03)
硬膜下血腫	1 (0.05)	—	1 (0.03)

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（重篤性に基づき未知と判断した事象を含む）
副作用は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.16.1」に基づき分類した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 μ 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 \pm 6.82、47.17 \pm 5.71、54.11 \pm 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 \pm 5.10、39.41 \pm 6.34、47.48 \pm 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³⁹⁾。 [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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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）の血中濃度、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

該当資料なし

Ⅹ. 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

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、最大呼吸速度の減少、心電図変化（P、T 波の減高、ST 一過性増高）	
		ラット	15.3mg/kg で徐脈	
心筋活動電位	<i>in vitro</i>	ウサギ Purkinje 線維	$3 \times 10^{-5}M$ 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	十二指腸内	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
	摘出臓器	<i>in vitro</i>	ウサギ摘出大動脈	$6 \times 10^{-6}M$ 以上で KCl 収縮抑制 $6 \times 10^{-5}M$ 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	$6 \times 10^{-6}M$ 以上でニコチン、ヒスタミン、セロトニン収縮抑制 $6 \times 10^{-5}M$ でアセチルコリン、BaCl ₂ 収縮抑制
			モルモット摘出輸精管	$6 \times 10^{-5}M$ 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	$6 \times 10^{-6}M$ 以上でヒスタミン収縮抑制 $6 \times 10^{-5}M$ でアセチルコリン収縮抑制
			モルモット摘出心房	$6 \times 10^{-6}M$ 以上で自発収縮力の抑制 $6 \times 10^{-5}M$ 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	$6 \times 10^{-6}M$ 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) $6 \times 10^{-5}M$ 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)			
消化器系	輸送能	経口	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
	胃酸分泌	十二指腸内	ラット	192mg/kg で自発性あるいはペンタガストリ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	

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(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)}

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

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か月間経口投与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か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か月間経口投与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か月間経

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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 低下と比重増加、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/日以上において流産、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/日以上において流産が、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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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/日以上において流産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. 免疫毒性試験

(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、免疫毒性を評価した。その結果、これら免疫機能に変化は認められなかった⁹⁷⁾。

(2)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、免疫毒性を評価した。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：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：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

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

くすりのしおり：あり

患者向け医薬品ガイド：あり

その他の患者向け資材：あり

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：クロピドグレル硫酸塩75mg 含有：クロピドグレル錠75mg「SANIK」、等

クロピドグレル硫酸塩25mg 含有：クロピドグレル錠25mg「SANIK」、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、

サルポグレラート塩酸塩、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

販売名	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
プラビックス錠25mg	2006年1月23日	21800AMZ10009000	2006年4月28日	2006年5月8日
プラビックス錠75mg	2006年1月23日	21800AMZ10008000	2006年4月28日	2006年5月8日

X. 管理的事項に関する項目

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・効果、用法・用量追加承認年月日：2007年10月19日

効能又は効果

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）

効能又は効果に関連する使用上の注意

PCIが適用予定の急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞）患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与は控えること。

用法及び用量

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。

用法及び用量に関連する使用上の注意

1. アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。
2. ステン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。

効能・効果、用法・用量追加承認年月日：2011年12月22日

効能又は効果

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）

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

効能又は効果に関連する使用上の注意

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合

PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により、保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され、PCIを適用しない場合には、以後の投与は控えること。

用法及び用量

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。

用法及び用量に関連する使用上の注意

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合

1. アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。
2. ステン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。
3. PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）は必須ではない。

効能・効果追加承認年月日：2012年8月24日

効能又は効果

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

X. 管理的事項に関する項目

効能・効果、用法・用量追加承認年月日：2012年9月28日

効能又は効果

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

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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2015年9月17日 【虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制および経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患】

再審査結果内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

再審査結果公表年月日：2018年12月5日 【末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制】

再審査結果内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年間：2006年1月23日～2014年1月22日（終了）

- ・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

4年間：2012年9月28日～2016年9月27日（終了）

- ・末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

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
プラビックス錠25mg	3399008F1025	3399008F1025	117180801	620003468
プラビックス錠75mg	3399008F2021	3399008F2021	117181501	620003469

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

資料請求番号

- 1) 社内資料：SR25990C 第 I 相臨床試験－単回投与試験－ < DV7314-01試験 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.4) [PLV-04]
- 2) 社内資料：SR25990C 第 I 相臨床試験－連続投与試験－ < DV7314-01 試験 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-05]
- 3) 社内資料：SR25990C 前期第 II 相臨床試験－脳血栓症－ < DV7314-02試験 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.3) [PLV-06]
- 4) 社内資料：SR25990C 後期第 II 相臨床試験－虚血性脳血管障害－ < DV7314-06試験 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.3) [PLV-07]
- 5) 池田康夫 他：脳卒中 2002;24(4):381-392 [PLV0002]
- 6) Fukuuchi Y., et al.:Cerebrovasc. Dis. 2008;25(1-2):40-49 (PMID : 18033957)
[PLV1501]
- 7) 社内資料：SR25990C 第 III 相臨床試験－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 > (2007年10月19日承認, CTD 2.7.6) [PLV-01]
- 8) Isshiki T., et al.:Int. Heart J. 2012;53(2):91-101 (PMID : 22688312) [PLV4011]
- 9) Shigematsu, H., et al.:Ann. Vasc. Dis. 2012;5(3):364-375 (PMID : 23555538)
[PLV4133]
- 10) 社内資料：SR25990C 長期投与試験－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 > (2007年10月19日承認, CTD2.7.6) [PLV-08]
- 11) 社内資料：Clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE)
<P1633試験 > (2006年1月23日承認, CTD 2.7.6) [PLV-02]
- 12) CAPRIE Steering Committee:Lancet 1996;348(9038):1329-1339 (PMID: 8918275)
[PLV0051]
- 13) 社内資料：Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE)
(2007年10月19日承認, CTD2.7.6) [PLV-03]
- 14) Yusuf S., et al.:N. Engl. J. Med. 2001;345(7):494-502 (PMID: 11519503) [PLV0060]
- 15) Kunapuli S. P., et al.:Curr. Opin. Pharmacol. 2003;3(2):175-180 (PMID : 12681240)
[PLV0013]
- 16) Foster C. J., et al.:J. Clin. Invest. 2001;107(12):1591-1598 (PMID : 11413167)
[PLV0014]
- 17) Kunapuli S. P., et al.:Curr. Pharm. Des. 2003;9(28):2303-2316 (PMID : 14529392)
[PLV0011]
- 18) Hollopeter G., et al.:Nature 2001;409(6817):202-207 (PMID : 11196645) [PLV0015]
- 19) Savi P., et al.:Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001;283(2):379-383
(PMID : 11327712) [PLV0004]
- 20) Holmsen H.:Eur. J. Clin. Invest. 1994;24(Suppl.1):3-8 (PMID : 8013528) [PLV0005]
- 21) 社内資料：SR25990C 臨床薬理試験－健康成人におけるローディングドーズの検討－
< DV7314-15試験 > (2007年10月19日承認, CTD 2.7.6) [PLV-09]

XI. 文献

- 22) 佐藤志樹 他:薬理と臨床 2012;22(1):7-20 [PLV3912]
- 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(2006年1月23日承認, CTD2.6.2) [PLV-10]
- 24) 社内資料: Effect of SR25990C on aggregation of platelets from Sprague-Dawley or Fawn-Hooded rats induced by various agonists(2006年1月23日承認, CTD2.6.2) [PLV-11]
- 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(2006年1月23日承認, CTD2.6.2) [PLV-12]
- 26) 社内資料: Effect of Clopidogrel (SR25990C) on the ADPreceptor in healthy volunteers < PDY1981 試験 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-13]
- 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 (2006年1月23日承認, CTD2.6.2) [PLV-14]
- 28) 社内資料: DV-7314の主薬理-ラット銅線留置AVシャントモデルにおけるDV-7314(経口投与)の抗血栓作用の検討(2006年1月23日承認, CTD2.6.2) [PLV-15]
- 29) Umemura K., et al.:Thromb. Res. 1995;80(3):209-216 (PMID : 8578547) [PLV0006]
- 30) Herbert J. M., et al.:Thromb. Haemost. 1998;80(3):512-518 (PMID : 9759636) [PLV0321]
- 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 (2006年1月23日承認, CTD2.6.2) [PLV-16]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-17]
- 33) 社内資料: Assessment of the mechanism of action of clopidogrel on platelet receptors < PDY2263試験 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-18]
- 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(2006年1月23日承認, CTD 2.6.2) [PLV-19]
- 35) DV-7314の主薬理-DV-7314のラット出血時間に対する作用(2006年1月23日承認, CTD2.6.2) [PLV-20]
- 36) Hermann A., et al.:Platelets 2001;12(2):74-82 (PMID : 11297035) [PLV0012]
- 37) 社内資料: クロピドグレルの推定代謝経路(2006年1月23日承認, CTD2.6.4) [PLV-21]
- 38) 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-22]
- 39) Kobayashi, M., et al.:J. Atheroscler. Thromb. 2015;22(11):1186-1196 (PMID : 26063503) [PLV5175]
- 40) Furuta T., et al.:Pharmacogenomics 2007;8(9):1199-1210 (PMID : 17924835) [PLV2794]

XI. 文献

- 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 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-24]
- 42) 社内資料 : Interaction study between Clopidogrel after multiple oral dosing and prolonged intravenous heparin in young healthy volunteers < INT2193試験 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-25]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-26]
- 44) 社内資料 : A double blind comparison of gastrointestinal effects of Naproxen + Clopidogrel versus Naproxen + Placebo assessed by means of ⁵¹Cr-labelled erythrocytes in healthy volunteers < INT2448試験 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-27]
- 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 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-28]
- 46) 社内資料 : Evaluation of the influence of clopidogrel on plasma concentrations of digoxin after repeated administration < P1722試験 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2)
[PLV-29]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-30]
- 48) 社内資料 : Interaction study of cimetidine on the metabolism and pharmacodynamic activity of SR25990C after repeated oral administration in healthy subjects < P1716試験 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-31]
- 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 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-32]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-33]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2)
[PLV-34]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-35]

XI. 文献

- 53) Gilard M., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51(3):256-260 (PMID : 18206732) [PLV1555]
- 54) Tornio A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2014;90(4):498-507 (PMID : 24971633) [PLV5148]
- 55) 社内資料 : Pharmacokinetics of SR25990C and SR26334A following single 25 mg/kg intravenous administration in male and female rats (2006年1月23日承認, CTD2.6.4) [PLV-36]
- 56) 社内資料 : Absorption site of SR25990C from gastro-intestinal tract in the rat (2006年1月23日承認, CTD 2.6.4) [PLV-38]
- 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 (2006年1月23日承認, CTD2.6.4) [PLV-39]
- 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 (2006年1月23日承認, CTD2.6.4) [PLV-40]
- 59) 社内資料 : Milk excretion of SR25990C after a single 5 mg/kg oral administration to the lactating female Sprague Dawley rat (2006年1月23日承認, CTD2.6.4) [PLV-41]
- 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 (2006年1月23日承認, CTD2.6.4) [PLV-42]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-37]
- 62) Savi P., et al.: Thromb. Haemost. 1994;72(2):313-317 (PMID : 7831671) [PLV0010]
- 63) Simon T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2011;90(2):287-295 (PMID : 21716274) [PLV3745]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-43]
- 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 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-44]
- 66) 社内資料 : クロピドグレルの代謝物の活性 (2006年1月23日承認, CTD2.6.2) [PLV-45]
- 67) Savi P., et al.: Thromb. Haemost. 2000;84(5):891-896 (PMID : 11127873) [PLV0043]
- 68) 社内資料 : Comparison of the pharmacokinetic properties of radiocarbon when ¹⁴C-labelled clopidogrel is given during steady-state and in clopidogrel-free healthy volunteers
< PKS2449試験 > (2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-46]

XI. 文献

- 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 (2006年1月23日承認, CTD2.6.4) [PLV-47]
- 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 >
(2006年1月23日承認, CTD2.7.2) [PLV-23]
- 71) Deray G., et al.: Clin. Drug. Investig. 1998;16(4):319-328 (PMID : 18370553) [PLV0009]
- 72) Slugg P. H., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2000;40(4):396-401 (PMID : 10761167) [PLV0008]
- 73) Diener H. C., et al.: Lancet 2004;364(9431):331-337 (PMID : 15276392) [PLV0057]
- 74) Haj M. et al.: BMJ 2004;329(7461):323 (PMID : 15297338) [PLV4415]
- 75) Hwang H.W. et al.: Korean J. Hematol. 2012;47(1):80-82 (PMID : 22479283) [PLV3972]
- 76) Tufano A. et al.: Curr. Gerontol. Geriatr. Res. 2010;2010:1-5 (PMID : 20204184) [PLV4410]
- 77) Noris M., et al.: Blood 1999;94(8):2569-2574 (PMID : 10515859) [PLV0016]
- 78) Mega J. L., et al.: N. Engl. J. Med. 2009;360(4):354-362 (PMID : 19106084) [PLV1929]
- 79) Collet J. P., et al.: Lancet 2009;373(9660):309-317 (PMID : 19108880) [PLV1931]
- 80) Sibbing D., et al.: Eur. Heart J. 2009;30(8):916-922 (PMID : 19193675) [PLV2082]
- 81) Giusti B., et al.: Am. J. Cardiol. 2009;103(6):806-811 (PMID : 19268736) [PLV2122]
- 82) Simon T., et al.: N. Engl. J. Med. 2009;360(4):363-375 (PMID : 19106083) [PLV1930]
- 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 (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-48]
- 84) 社内資料 : Acute intravenous toxicity study of SR 26334A in rats and mice of both sexes
(2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-49]
- 85) 社内資料 : Three-month oral toxicity of SR 25990C in the rat (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-50]
- 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)
(2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-51]
- 87) 社内資料 : Three-month oral toxicity in the baboon (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-52]

XI. 文献

- 88) 社内資料：1-year chronic toxicity study in the baboon by the oral route
(2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-53]
- 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 fibroblasts
(2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-61]
- 90) 社内資料：Ames test - reverse mutation assay on *Salmonella typhimurium* using metabolite SR 26334A (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-62]
- 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 (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-63]
- 92) 社内資料：Effect of oral administration upon reproductive function and fertility in the rat
(2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-54]
- 93) 社内資料：Teratology study in the rat (segment II) (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-55]
- 94) 社内資料：Teratology study in the rabbit (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-56]
- 95) 社内資料：Peri- and postnatal development study in the rat (segment III)
(2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-57]
- 96) 社内資料：Antigenicity study with DV-7314; Determination of the active systemic anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-58]
- 97) 社内資料：4-week oral immunotoxicity study in the rat (2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-59]
- 98) 社内資料：1-year oral toxicity study in the baboon Immunotoxicity assessment
(2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-60]
- 99) 社内資料：Evaluation of phototoxicity and/or photoallergy in the guinea pig
(2006年1月23日承認, CTD2.6.6) [PLV-64]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 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、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	1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Acute Coronary Syndrome (ACS) · 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. 1.2 Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease 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.
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Acute Coronary Syndrome 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. 2.2 Recent MI, Recent Stroke, or Established Peripheral Arterial Disease 75 mg once daily orally without a loading dose.

(2019年5月)

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. <u>Plavix 75 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains 75 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate). <u>Plavix 300 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains 300 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate).
会社名	sanofi-aventis groupe
効能又は効果	<i>Secondary prevention of atherothrombotic events</i> Clopidogrel is indicated in: · Adult patients suffering from myocardial infarction (from a few days until less than 35 days), ischaemic stroke (from 7 days until less than 6 months) or established peripheral arterial disease. · Adult patients suffering from acute coronary syndrome: - Non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction), including patients undergoing a stent placement following percutaneous coronary intervention, in combination with acetylsalicylic acid (ASA). - ST segment elevation acute myocardial infarction, in combination with ASA in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy. <i>Prevention of atherothrombotic and thromboembolic events in atrial fibrillation</i> 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.
用法及び用量	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> · Adults and elderly <u>Plavix 75 mg film-coated tablets</u> Clopidogrel should be given as a single daily dose of 75 mg.

XII. 参考資料

	<p><u>Plavix 300 mg film-coated tablets</u></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. 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	<ul style="list-style-type: none"> ○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 <ul style="list-style-type: none"> 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	<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>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。</p> <p><経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患></p> <p>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。</p> <p><末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制></p> <p>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。</p>

XII. 参考資料

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（FDA、オーストラリア分類）

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

<参考>

オーストラリア分類：

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.

(2019年5月)

XII. 参考資料

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.5 妊婦

妊婦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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年5月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use 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 4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> ・ Paediatric population Clopidogrel should not be used in children because of efficacy concerns (see section 5.1).</p> <p>5. Pharmacological properties 5.1 Pharmacodynamic properties <u>Paediatric population</u> 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</p>

XII. 参考資料

	<p>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>
--	--

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

XII. 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

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：サノフィ株式会社 くすり相談室

なお、錠剤が粉碎された状態での薬物動態試験、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料については、患者向け資料と同様、医療関係者向け情報サイト：

サノフィ e-MR : <https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

