

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2013に準拠して作成

抗血小板剤

ロレアス®配合錠「SANIK」**LoreAce®**

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75mg（日局クロピドグレル硫酸塩として97.88mg）及び日局アスピリン100mg含有
一般名	和名：クロピドグレル硫酸塩，アスピリン 洋名：Clopidogrel Sulfate, Aspirin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日：2020年8月17日 薬価基準収載：2020年12月11日 発売年月日：2020年12月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年1月改訂（第6版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	20
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	20
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	34
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	34
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	45
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	46
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	48
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	51
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	51
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	51
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	52
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	52
3. 有効成分の確認試験法	4	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	52
4. 有効成分の定量法	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	52
IV. 製剤に関する項目	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	52
1. 剤形	5	5. 慎重投与内容とその理由	52
2. 製剤の組成	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..	54
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5	7. 相互作用	56
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 副作用	60
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	9. 高齢者への投与	73
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	74
7. 溶出性	6	11. 小児等への投与	74
8. 生物学的試験法	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	74
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	13. 過量投与	75
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	14. 適用上の注意	75
11. 力価	6	15. その他の注意	76
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	16. その他	76
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	IX. 非臨床試験に関する項目	77
14. その他	7	1. 薬理試験	77
V. 治療に関する項目	8	2. 毒性試験	78
1. 効能又は効果	8	X. 管理的事項に関する項目	83
2. 用法及び用量	8	1. 規制区分	83
3. 臨床成績	9		

2. 有効期間又は使用期限	83
3. 貯法・保存条件	83
4. 薬剤取扱い上の注意点	83
5. 承認条件等	83
6. 包装	83
7. 容器の材質	83
8. 同一成分・同効薬	83
9. 国際誕生年月日	83
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	83
11. 薬価基準収載年月日	83
12. 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	84
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	84
14. 再審査期間	84
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	84
16. 各種コード	84
17. 保険給付上の注意	84
X I. 文献	85
1. 引用文献	85
2. その他の参考文献	89
X II. 参考資料	90
1. 主な外国での発売状況	90
2. 海外における臨床支援情報	92
X III. 備考	93
その他の関連資料	93

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、クロピドグレル硫酸塩及びアスピリンを有効成分とする抗血小板剤である。

「ロレアス配合錠「SANIK」」は、日本においてサノフィグループから特許権等の許諾を受けた唯一の製剤であり、オーソライズドジェネリックとして日医工サノフィ株式会社が2020年8月17日に承認を取得し、2020年12月11日に日医工株式会社が販売を開始した。

本剤は、外殻層にクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg）、及び腸溶性の内核にアスピリン（100mg）を含むフィルムコーティング錠（有核錠）である。

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

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、標準製剤と原薬、添加物、製造方法、製造所が同一のオーソライズドジェネリックである。
- (2) 識別性を高めるため、錠剤は両面に販売名、屋号をインクジェット印字し、PTPシートは1錠ごとに販売名、薬効分類「抗血小板剤」、2錠ごとにGS1コードを表示した。
- (3) 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患患者に本配合錠を投与した臨床試験は実施されていないが、PCIが適用される虚血性心疾患患者に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）とアスピリン（81～100mg/日）を併用投与した国内臨床試験では、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。（先発医薬品の承認時）

再審査で検討対象となった、クロピドグレル硫酸塩の使用成績調査から得られたクロピドグレル硫酸塩と低用量アスピリンの長期併用時の安全性データにおける安全性解析対象症例3,459例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は9.8%（340例）で、主な症状は肝機能障害2.2%（76例）、胃腸出血0.8%（27例）、発疹0.5%（19例）、貧血0.5%（19例）等であった。主な臨床検査値異常は γ -GTP上昇0.4%（14例）、ALT（GPT）上昇0.3%（12例）、中性脂肪上昇0.3%（9例）、白血球減少0.3%（9例）等であった。（先発医薬品の再審査終了時）

重大な副作用として、出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）、胃・十二指腸潰瘍、小腸・大腸潰瘍、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、白血球減少、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、剥脱性皮膚炎、薬剤性過敏症症候群、後天性血友病、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー、喘息発作、インスリン自己免疫症候群が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロレアス®配合錠「SANIK」

(2) 洋名

LoreAce®

(3) 名称の由来

日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会により商標登録された配合剤の統一ブランド名称。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

クロピドグレル硫酸塩 (JAN), アスピリン (JAN)

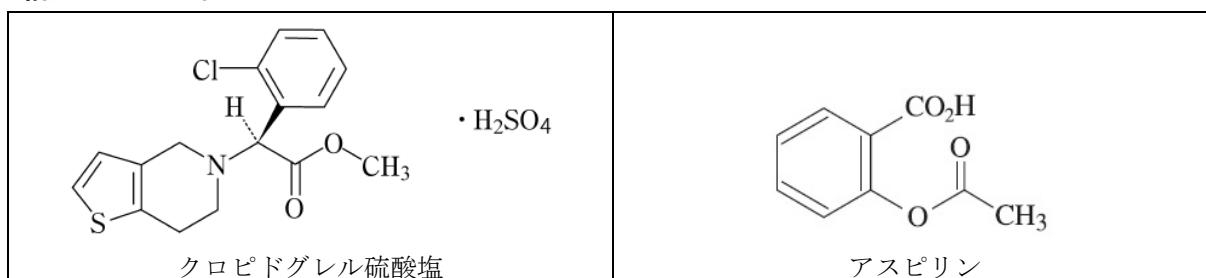
(2) 洋名 (命名法)

Clopidogrel Sulfate (JAN), Clopidogrel (INN), Aspirin (JAN)

(3) ステム

クロピドグレル硫酸塩	血小板凝集阻害剤：-grel-又は-grel
アスピリン	不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

クロピドグレル硫酸塩	分子式：C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₂ S · H ₂ SO ₄ , 分子量：419.90
アスピリン	分子式：C ₉ H ₈ O ₄ , 分子量：180.16

5. 化学名 (命名法)

クロピドグレル硫酸塩	Methyl(2 <i>S</i>)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6,7-dihydrothieno[3,2- <i>c</i>]pyridin-5(4 <i>H</i>)-yl]acetate monosulfate (IUPAC)
アスピリン	2-Acetoxybenzoic acid (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

クロピドグレル硫酸塩	120202-66-6
アスピリン	50-78-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

クロピドグレル硫酸塩	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。
アスピリン	白色の結晶，粒又は粉末で，においはなく，わずかに酸味がある。湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

(2) 溶解性

クロピドグレル硫酸塩	<p>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。</p> <p style="text-align: center;">表 各種溶媒に対する溶解性 (20℃)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>溶媒</th> <th>溶解度 (mg/mL)</th> <th>溶解性の表現</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>水</td> <td>約 500</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>メタノール</td> <td>453</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>エタノール (99.5)</td> <td>59.1</td> <td>やや溶けやすい</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(日本薬局方，通則)</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">表 各種 pH による溶解度</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>溶解後 pH</th> <th>溶解度 (mg/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.7</td> <td>259</td> </tr> <tr> <td>2.2</td> <td>6.8</td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>3.0</td> </tr> <tr> <td>4.1</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>5.7</td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>7.8</td> <td>0.01</td> </tr> </tbody> </table>	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	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
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																									
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																										
アスピリン	<p>エタノール (95) 又はアセトンに溶けやすく，ジエチルエーテルにやや溶けやすく，水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。</p> <p style="text-align: center;">表 各種溶媒に対する溶解性 (25℃)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>溶媒</th> <th>溶質 1 g を溶解するのに要する溶媒量(mL)</th> <th>溶解性の表現</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エタノール (99.5)</td> <td>—</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>アセトン</td> <td>—</td> <td>溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>ジエチルエーテル</td> <td>—</td> <td>やや溶けやすい</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>300</td> <td>溶けにくい</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(日本薬局方，通則)</p>	溶媒	溶質 1 g を溶解するのに要する溶媒量(mL)	溶解性の表現	エタノール (99.5)	—	溶けやすい	アセトン	—	溶けやすい	ジエチルエーテル	—	やや溶けやすい	水	300	溶けにくい											
溶媒	溶質 1 g を溶解するのに要する溶媒量(mL)	溶解性の表現																									
エタノール (99.5)	—	溶けやすい																									
アセトン	—	溶けやすい																									
ジエチルエーテル	—	やや溶けやすい																									
水	300	溶けにくい																									

(3) 吸湿性

クロピドグレル硫酸塩	吸湿性はなかった (室温，9%RH～96%RH)。
アスピリン	該当資料なし

(4) 融点 (分解点)，沸点，凝固点

クロピドグレル硫酸塩	融点：約 177℃ (分解)
アスピリン	融点：約 136℃ (あらかじめ溶液を 130℃ に加熱しておく)

(5) 酸塩基解離定数

クロピドグレル硫酸塩	pKa：4.5～4.6
アスピリン	該当資料なし

(6) 分配係数

クロピドグレル硫酸塩	Log P'=3.8~4.0 (1-オクタノール/水系)
アスピリン	該当資料なし

(7) その他の主な示性値

クロピドグレル硫酸塩	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)
アスピリン	該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<クロピドグレル硫酸塩>

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 外：ポリエチレン製ドラム	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし	
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。

<アスピリン>

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	ステンレス製容器	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

クロピドグレル硫酸塩	日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩」の確認試験による。
アスピリン	日本薬局方「アスピリン」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

クロピドグレル硫酸塩	日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩」の定量法による。
アスピリン	日本薬局方「アスピリン」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, 外観及び性状

販売名	ロレアス配合錠「SANIK」
色調・剤形	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠
外形	
直径 (mm)	11
厚さ (mm)	6
質量 (mg)	約 540
本体表示	ロレアス SANIK

(2) 製剤の物性

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV. 1. (1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

販売名	ロレアス配合錠「SANIK」
有効成分 (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) 日局アスピリン 100mg
添加物	無水乳糖, 部分アルファー化デンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, マクロゴール, トコフェロール, 結晶セルロース, 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, トウモロコシデンプン, ステアリン酸, 軽質無水ケイ酸, メタクリル酸コポリマーLD, ラウリル硫酸ナトリウム, ポリソルベート 80, クエン酸トリエチル

(2) 添加物

(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP/アルミピロー包装 (乾燥剤入り)	36 ヶ月	変化なし
中間的試験	30°C/65%RH	PTP/アルミピロー包装 (乾燥剤入り)	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	PTP/アルミピロー包装 (乾燥剤入り)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	120 万 Lx・hr 及び 200W・h/m ² 以上	無包装 (シャーレ)	—	変化なし
無包装状態の 安定性試験	25°C/60%RH	無包装 (遮光, 開放)	2 ヶ月	全て規格内

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

日本薬局方一般試験法 溶出試験法 (回転バスケット法) により試験を行うとき, 規格に適合した。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

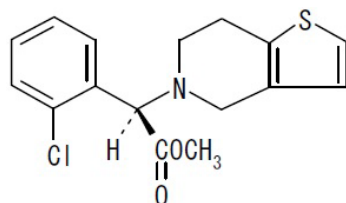
液体クロマトグラフィー

11. 力価

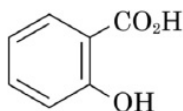
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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



サリチル酸



13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) クロピドグレル 75mg（維持量）とアスピリン 100mg の併用による治療が適切と判断される場合に，本剤を使用することができる。なお，患者の状態を十分に考慮した上で，本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
- (2) 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降の投与は控えること。

<解説>

- (1) 本配合剤はクロピドグレル 75mg とアスピリン 100mg を組み合わせた製剤であるため，出血のリスクが高まる可能性があることから，本配合剤の投与対象となる患者以外には使用されることのないよう設定した。また，本配合剤の投与対象となる場合でも患者の状態を注意深く観察して投与すること。
- (2) クロピドグレル硫酸塩製剤の「効能又は効果に関連する使用上の注意」に基づき設定した。

2. 用法及び用量

通常，成人には，1 日 1 回 1 錠（クロピドグレルとして 75mg 及びアスピリンとして 100mg）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) クロピドグレルの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）には本剤を用いず，クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg）単剤を用いること。なお，PCI 施行の 4 日以上前からクロピドグレルを投与されている場合，ローディングドーズ投与は必須ではない。
- (2) スtent 留置患者への本剤投与時には該当医療機器の電子添文を必ず参照すること。なお，原則として本剤の投与終了後は単剤の抗血小板剤に切り替えること。
- (3) 空腹時の投与は避けることが望ましい。

<解説>

- (1) 本配合剤はクロピドグレル 75mg とアスピリン 100mg を組み合わせた製剤であるため，本配合剤を用いてクロピドグレルのローディングドーズ投与量（300mg）を投与した場合，アスピリン 400mg が同時に投与されることとなる。400mg という投与量はアスピリンの抗血小板薬としての推奨投与量を超えるものであり，クロピドグレル 300mg との併用により，出血のリスクが非常に高まる可能性があることから，本配合剤はクロピドグレルのローディングドーズ投与には使用しないこと。
PCI 施行の 4 日以上前からクロピドグレルが投与されている場合についての記載はクロピドグレル硫酸塩製剤の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に基づき設定した。
- (2) クロピドグレル硫酸塩製剤の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に基づき設定した。なお，本配合剤はクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であることから，本配合剤の投与終了により 2 成分の抗血小板薬が同時に投与されなくなり，血栓塞栓症の発現リスクが高まることを考慮して，単剤の抗血小板薬への切り替えに関する注意喚起を設定した。
- (3) クロピドグレル硫酸塩製剤の「用法及び用量に関連する使用上の注意」及びアスピリン製剤の使用上の注意に基づき設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 臨床試験一覧

相	試験の種類 (試験番号)	デザイン	対象	有効性	安全性	薬物動態	試験の概要
国内第Ⅰ相	生物学的同等性試験 (BEQ10874)	無作為化, 非盲検, 2 期 クロスオーバー	健康成人男性 (55 例)	—	◎	◎	本剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル) 75mg/アスピリン 100mg) 1錠 標準製剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル 75mg) 及びアスピリン腸溶錠 100mg) 各 1 錠絶食下, 単回経口投与
	生物学的同等性試験 (BEQ13648)	無作為化, 非盲検, 4 期 クロスオーバー	健康成人男性 (96 例)	—	◎	◎	本剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル) 75mg/アスピリン 100mg) 1錠 標準製剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル 75mg) 及びアスピリン腸溶錠 100mg) 各 1 錠絶食下, 単回経口投与
	食事の影響試験 (FED11098)	無作為化, 非盲検, 2 期 クロスオーバー	健康成人男性 (18 例)	—	◎	◎	本剤(クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル) 75mg/アスピリン 100mg) 1錠 絶食下又は食後, 単回経口投与
国内第Ⅲ相	第Ⅲ相比較試験 (DV7314-26)	無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	PCI を施行予定の非 ST 上昇急性冠症候群(不安定狭心症, 非 ST 上昇心筋梗塞) (799 例)	○	○	—	クロピドグレル又はチクロピジンとアスピリンの併用投与 投与投与期間: 28 日間
	長期投与試験 (DV7314-27)	非盲検, 先行試験からの継続投与	非 ST 上昇急性冠症候群(不安定狭心症, 非 ST 上昇心筋梗塞) (400 例)	○	○	—	DV7314-26 試験に引き続き, クロピドグレルとアスピリンの併用投与 投与期間: 24 週間 (DV7314-26 試験から起算して 28 週間)
	第Ⅲ相比較試験 (EFC10675)	第 1 期: 無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	PCI が適用される安定狭心症及び陳旧性心筋梗塞 (1,003 例)	○	○	—	クロピドグレル又はチクロピジンとアスピリンの併用投与 投与投与期間: 12 週間
		第 2 期: 非盲検	第 1 期を完了した患者 (301 例)	○	○	—	第 1 期に引き続き, クロピドグレルとアスピリンの併用投与 投与期間: 40 週間 (第 1 期から起算して 52 週間)
海外第Ⅲ相	第Ⅲ相比較試験 (CURE)	無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	非 ST 上昇急性冠症候群(不安定狭心症, 非 ST 上昇心筋梗塞) (12,562 例)	○	○	—	クロピドグレルとアスピリンの併用投与又はアスピリン単独投与 投与期間: 3~12 ヶ月
	第Ⅲ相比較試験 (CLASSICS)	無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	冠動脈内ステント留置成功患者 (1,020 例)	○	○	—	クロピドグレル又はチクロピジンとアスピリンの併用投与 投与期間: 28 日間

◎: 評価資料 ○: 参考資料 —: 非検討

(2) 臨床効果

1) 国内での臨床成績

①急性冠症候群（不安定狭心症，非 ST 上昇心筋梗塞）¹⁾

非 ST 上昇急性冠症候群患者を対象に，アスピリン 81～100mg/日を基礎薬とし，クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量 300mg，維持量 75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩 200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（799 例）における有効性イベント（死亡，急性心筋梗塞，血行再建術の施行）の発現率を解析したところ，チクロピジン塩酸塩 9.52%（38/399 例）に対しクロピドグレル硫酸塩 10.25%（41/400 例）であり，クロピドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された（群間差点推定値-0.73% [両側 95%信頼区間：-4.87， 3.41]）。一方，副作用発現率は，チクロピジン塩酸塩 55.3%（219/396 例）に対しクロピドグレル硫酸塩 44.9%（178/396 例）とクロピドグレル硫酸塩で低かった（群間差点推定値 10.35% [両側 95%信頼区間：3.43， 17.28]）。また，重大な出血，血液障害，肝機能障害及び投与中止に至った副作用の発現率の総計は，チクロピジン塩酸塩 29.57%（118/399 例）に対しクロピドグレル硫酸塩が 24.25%（97/400 例）であり，冠動脈バイパス術施行の有無を考慮した検定ではクロピドグレル硫酸塩が有意に低かった（ $p=0.0358$ ）。出血性イベント（有害事象）の発現率はクロピドグレル硫酸塩で 7.75%（31/400 例），チクロピジン塩酸塩で 5.01%（20/399 例）（Pearson's χ^2 検定： $p=0.1135$ ）であり，出血性イベント（副作用）の発現率はクロピドグレル硫酸塩で 2.00%（8/400 例），チクロピジン塩酸塩で 2.01%（8/399 例）（Pearson's χ^2 検定： $p=0.9960$ ）であった。

また，投与開始 1～7 日目に発現した出血性イベント（有害事象）はクロピドグレル硫酸塩で 3.50%（14/400 例），チクロピジン塩酸塩で 3.01%（12/399 例）であった。重大な出血の発現率は，チクロピジン塩酸塩における冠動脈バイパス術非施行例では 2.62%（10/382 例），冠動脈バイパス術施行例では 70.59%（12/17 例）であったのに対し，クロピドグレル硫酸塩ではそれぞれ 1.88%（7/373 例），59.26%（16/27 例）であった。また，クロピドグレル硫酸塩の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は，冠動脈バイパス術施行前の休薬期間が 7 日以上 の症例では 3/7 例（42.9%）であったのに対し，同 7 日未満の症例では 13/20 例（65.0%）であった。

[社内資料：非 ST 上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験]

②安定狭心症，陳旧性心筋梗塞²⁾

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に，アスピリン 81～100mg/日を基礎薬とし，クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量 300mg，維持量 75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩 200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（931 例）において 12 週目までの主要心イベント（全ての死亡，急性心筋梗塞，血行再建術の施行，ステント血栓症）の累積発現率を解析したところ，チクロピジン塩酸塩 9.7%（発現割合：45/465 例）に対しクロピドグレル硫酸塩 9.0%（発現割合：43/466 例）であった（ハザード比 0.945 [両側 95%信頼区間：0.622， 1.436]）。また，主要心血管イベント（全ての死亡，急性心筋梗塞，血行再建術の施行，ステント血栓症，脳卒中）の累積発現率も同様に，チクロピジン塩酸塩 10.4%（発現割合：48/465 例）に対しクロ

ピドグレル硫酸塩 9.0% (発現割合：43/466 例) であり (ハザード比 0.886 [両側 95%信頼区間：0.587, 1.337]), クロピドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。一方, 副作用発現割合は, チクロピジン塩酸塩 39.8% (199/500 例) に対しクロピドグレル硫酸塩 20.2% (101/499 例) とクロピドグレル硫酸塩で低かった。また, 重大な出血, 血液障害, 肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の 12 週目までの累積発現率は, チクロピジン塩酸塩 30.9% (発現割合：159/465 例) に対しクロピドグレル硫酸塩が 8.9% (発現割合：47/466 例) であり, クロピドグレル硫酸塩が有意に低かった (stratified log-rank test^{*} : p<0.0001, ハザード比 0.259 [両側 95%信頼区間：0.187, 0.359])。出血性イベントの 12 週目までの累積発現率はクロピドグレル硫酸塩 1.3% (発現割合：6/466 例), チクロピジン塩酸塩 0.9% (発現割合：4/465 例) で有意な差は認められなかった (stratified log-rank test^{*} : p=0.5292, ハザード比 1.497 [両側 95%信頼区間：0.422, 5.306])。

※：アスピリンの前治療状況を因子とした stratified log-rank test [Isshiki T, et al. : Int. Heart J. 53(2) : 91-101, 2012]

2) 海外での臨床成績

CURE 試験³⁾

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, 心血管イベント (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, クロピドグレル硫酸塩は 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, 心血管イベント (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, クロピドグレル硫酸塩は 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)。

[社内資料：非 ST 上昇急性冠症候群に対する海外第Ⅲ相臨床試験]

(3) 臨床薬理試験

生物学的同等性試験⁴⁾⁵⁾

- 1) 健康成人男性 55 例を対象に, 本剤 (クロピドグレル 75mg/腸溶性アスピリン 100mg) 1錠又は市販錠を組み合わせ (クロピドグレル硫酸塩錠 75mg1 錠とアスピリン腸溶錠 100mg1 錠の併用) 絶食下で 2 期クロスオーバー法により単回経口投与した時, 本剤投与後に発現した有害事象 (TEAE) は 1 例 (1.8%) にみられた軽度の鼻出血で, 特に処置なく回復した。臨床検査値, バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図において, 臨床的に問題となる変動はなかった。(試験番号 BEQ10874)

[社内資料：第 I 相臨床試験—生物学的同等性試験—<BEQ10874 試験>]

- 2) 健康成人男性 96 例を対象に, 本剤 (クロピドグレル 75mg/腸溶性アスピリン 100mg) 1錠又は市販錠を組み合わせ (クロピドグレル硫酸塩錠 75mg1 錠とアスピリン腸溶錠 100mg1 錠の併用) 絶食下で 4 期クロスオーバー法により単回経口投与した時, 本剤投与後に発現した TEAE は 96 例中 1 例 (1.0%) にみられた軽度の頭痛で, 処置なく回復した。市販錠併用投与後では 95 例中 2 例 (2.1%) に TEAE (軽度の頭痛及び中等度の発熱各 1

例) が認められたが、処置せずに回復した。臨床検査値、バイタルサイン及び標準 12 誘導心電図において、臨床的に問題となる変動はなかった。(試験番号 BEQ13648)

[社内資料：第 I 相臨床試験－生物学的同等性試験－<BEQ13648 試験>]

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

①急性冠症候群（不安定狭心症，非 ST 上昇心筋梗塞）¹⁾ (DV7314-26 試験)

非 ST 上昇急性冠症候群患者 799 例を対象に、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）を食後 28 日間経口投与したときの有効性と安全性について、チクロピジン塩酸塩 200mg/日を対照薬とした無作為化，二重盲検，並行群間比較により評価した。

対象：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

<主な選択基準>

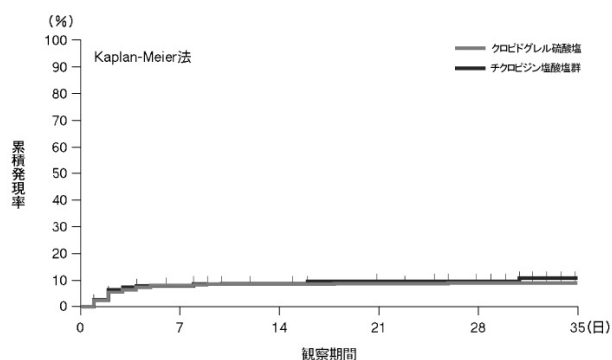
- ・既往歴や臨床経過より新規発症又は増悪型と考えられ，登録前 24 時間以内に，安静又は軽労作により誘発され 5 分以上継続する胸痛，又は症状緩和のためにニトログリセリン舌下投与が必要な胸痛を有す 20 歳以上の患者
- ・新たに認められた胸痛に一致する虚血性心電図変化(連続する 2 つの心電図誘導で，1mm 以上の ST 低下，2mm 以上の T 波の陰転又は冠性 T 波) を有する患者
- ・CK が施設基準値上限の 2 倍以上，又は CK-MB，トロポニン (T 又は I) のいずれかが施設基準値の上限以上である患者
- ・治験薬の初回投与後 96 時間以内に経皮的冠動脈形成術（冠動脈内ステント留置術を含む）の施行が予定される患者

方法：対象患者 799 例を無作為にクロピドグレル硫酸塩群（400 例）あるいはチクロピジン塩酸塩群（399 例）に割り付け，クロピドグレル硫酸塩群ではクロピドグレルとして初回 300mg，投与開始 2 日目から 28 日目まで 75mg/日を，チクロピジン塩酸塩群では初回 100mg（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），投与開始 2 日目から 28 日目まで 200mg/日を 28 日間投与した。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。

結果：有効性

主要解析対象集団 799 例 (ITT) における有効性イベント（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）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) であった。両群の発現割合の群間差点推定値は-0.73%[両側 95%信頼区間:-4.87,3.41]で，両側 95%信頼区間は 0 を含んでおり，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。

主要評価項目である有効性イベントの発現率について、以下の図表に示す。



群	観察期間					
	投与前	7日	14日	21日	28日	35日
クロピドグレル硫酸塩	400	350	347	342	337	6
チクロピジン塩酸塩	399	360	352	350	347	13
ITT集団			patients at risk			

図 有効性イベントの累積発現率 (Kaplan-Meier 曲線)

表 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] ²⁾	群間差点推定値 [両側 95%信頼区間] ²⁾
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]	

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

2)正規近似法による両側 95%信頼区間

安全性

主要解析対象集団 799 例 (ITT) における安全性イベント a)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, Pearson's χ^2 検定)。

副次解析対象集団である mPPSb)及び PPSc)を対象とした解析ではクロピドグレル硫酸塩群の安全性イベント発現率は低かった (p=0.0352 及び p=0.0602, Pearson's χ^2 検定)。

安全性評価解析対象集団 (792 例) における副作用発現率では、チクロピジン塩酸塩群の 55.3% (219/396 例) に対しクロピドグレル硫酸塩群では 44.9% (178/396 例) で、クロピドグレル硫酸塩群で低かった (群間差点推定値 10.35% [両側 95%信頼区間 : 3.43, 17.28])。クロピドグレル硫酸塩群で 5%以上に発現した副作用は臨床検査 (34.1%, 135 例) 及び、皮膚及び皮下組織障害 (5.6%, 22 例) に分類されるものであった。

a)重大な出血、副作用と判断された血液障害 (白血球の減少, 好中球の減少あるいは血小板の減少) 及び肝機能検査項目の上昇 (ALT(GPT), γ -GTP, ALP, 総ビリルビンのいずれかが投与前値に比べ 50%以上の上昇)

b)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

c)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

[社内資料：非 ST 上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験]

②安定狭心症，陳旧性心筋梗塞²⁾ (EFC10675)

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)を食後 12 週間経口投与したときの有効性と安全性について，チクロピジン塩酸塩 200mg/日を対照薬とした無作為化，二重盲検，並行群間比較により評価した。さらに，二重盲検投与期を終了した患者について，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。

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

<主な選択基準>

- ・無作為化割付前 2 ヶ月以内の負荷心電図，負荷心筋シンチグラフィ，負荷心エコー，負荷 MRI などいずれかの検査によって心筋虚血性所見が確認された患者
- ・無作為化割付前 2 ヶ月以内の CAG で 75%以上の狭窄又は MSCT アンギオグラフィで高度狭窄が確認された患者

方法：対象患者 1003 例をクロピドグレル硫酸塩群 (502 例) あるいはチクロピジン塩酸塩群 (501 例) に無作為に割り付け，クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして初回 300mg, その後 12 週時まで 75mg/日)，又はチクロピジン塩酸塩 (200mg/日を 1 日目から) を食後に投与した (第 1 期：二重盲検期)。さらに，第 1 期を完了した患者 (301 例) について，12 週目の翌日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 40 週間投与した (第 2 期：継続投与期)。なお，両群とも第 1 期及び第 2 期投与期間を通して基礎治療としてアスピリン 81～100mg/日を経口投与した。

結果：安全性

<第 1 期>

主要評価項目である 12 週目までの安全性イベント (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) 累積発現率は，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)。12 週目までの副作用累積発現率は，クロピドグレル硫酸塩群 19.2%，対照群 40.8%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)。

※：アスピリンの前治療状況を因子とした stratified log-rank test

<第2期>

12週間投与を終了後クロピドグレル硫酸塩を40週間継続投与した301例(第1期から継続でクロピドグレル硫酸塩計52週間投与:158例,第1期チクロピジン塩酸塩12週間投与→クロピドグレル硫酸塩40週間投与:143例)における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継続投与群11.5%,チクロピジン塩酸塩→クロピドグレル硫酸塩群37.9%であった。

主要評価項目である第12週までの安全性イベントについて概略を以下の図表に示す。

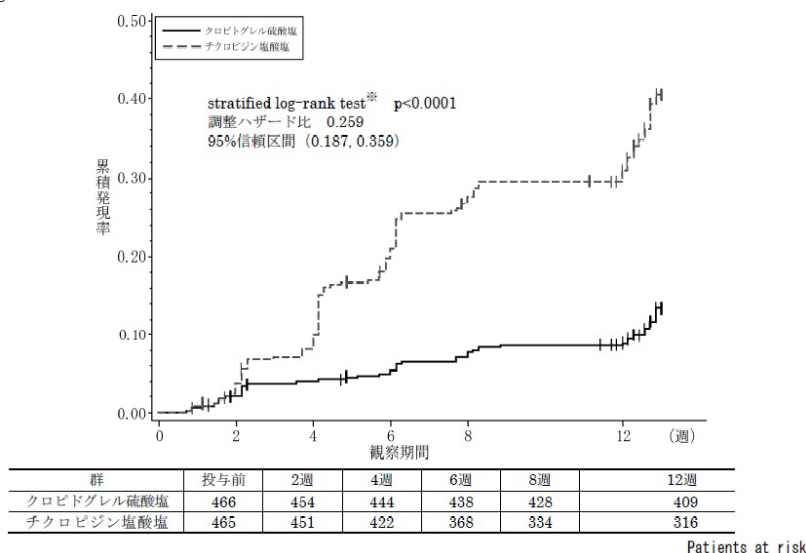


図 安全性イベント累積発現率(第1期)

表 12週目までの安全性イベントの累積発現状況(第1期)

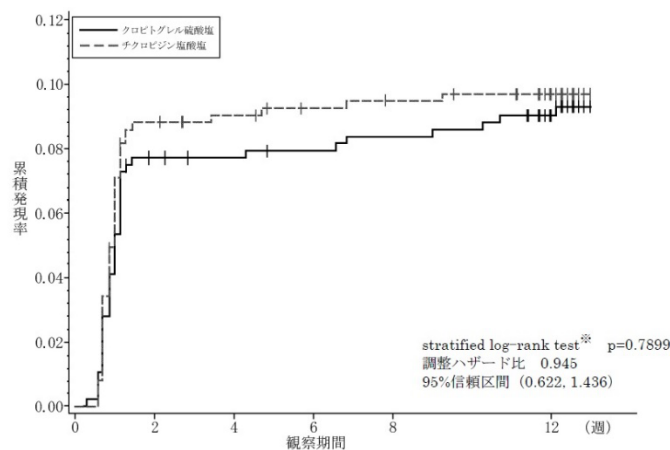
群	評価例数	発現例数(%)	累積発現率(95%信頼区間)			調整ハザード比(95%信頼区間)	stratified log-rank test [※]
			4週	8週	12週		
クロピドグレル硫酸塩	466	47(10.1)	0.041 (0.023,0.059)	0.078 (0.053,0.102)	0.089 (0.063,0.115)	0.259 (0.187,0.359)	P<0.0001
チクロピジン塩酸塩	465	159(34.2)	0.100 (0.072,0.127)	0.276 (0.235,0.317)	0.309 (0.267,0.351)		

有効性

<第1期>

主要解析対象集団931例(mITT)における第12週時点での主要心イベント(全ての死亡,急性心筋梗塞,血行再建術の施行,ステント血栓症)の累積発現率は,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,両群間に有意差は認められなかった(stratified log-rank test:p=0.7899,ハザード比:0.945[95%信頼区間:0.622,1.436])。初発の心イベントで最も多く認められた分類は両群とも急性心筋梗塞であったが,新たな異常Q波の出現により急性心筋梗塞と判定された患者は各群1例のみであった。

有効性の主要評価項目である第12週までの主要心イベント(二重盲検期)について,概略を以下の図表に示す。



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

図 主要心イベント累積発現率 (第1期)

表 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：すべての死亡，急性心筋梗塞，血行再建術の施行，ステント血栓症

表 12週目までの主要心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

<第2期>

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した結果、主要心イベント累積発現率は、クロピドグレル硫酸塩継続投与群 16.7%、チクロピジン塩酸塩→クロピドグレル硫酸塩群 23.5%であった。52週間投与期間における主要心イベント累積発現率の推移を図に示す。クロピドグレル硫酸塩継続投与群では、約1/3のイベントは無作為化後2週以内に集中していた。

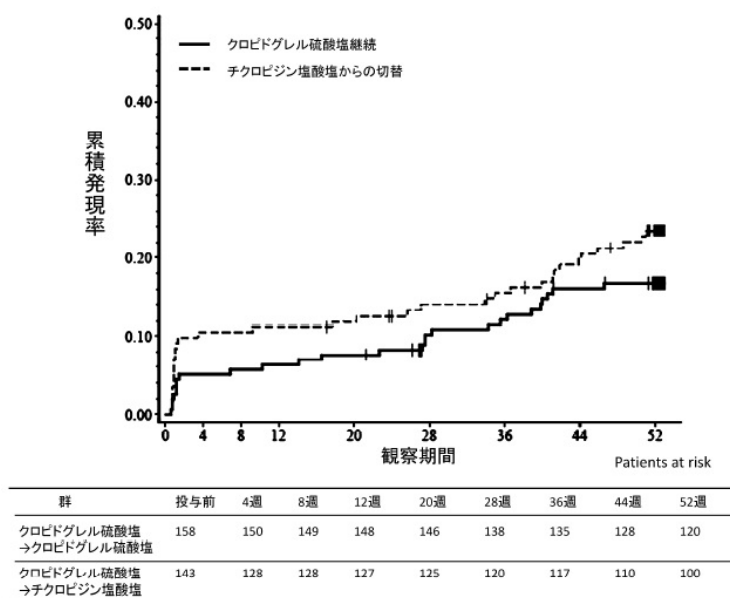


図 主要心イベント累積発現率 (第2期)

[Isshiki T, et al. : Int. Heart J. 53(2) : 91-101, 2012]

3) 安全性試験⁶⁾

非ST上昇急性冠症候群，長期投与試験（24週）（試験番号 DV7314-27）

チクロピジン塩酸塩を対照とした二重盲検比較試験（DV7314-26）を終了した非ST上昇急性冠症候群患者を対象に，アスピリン 81～100mg/日を基礎治療とし，クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 75mg/日）を朝食後 24週間経口投与したときの有効性と安全性を検討した。

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

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。

結果：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クロピドグレル硫酸塩投与による副作用発現率は 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。

主要評価項目である24週投与終了までの安全性イベント発現状況を以下に示す。

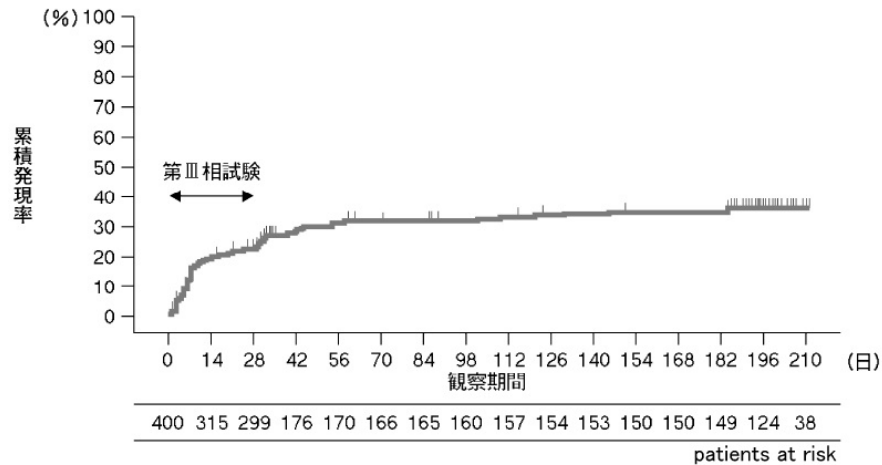


図 安全性イベントの累積発現率 (Kaplan-Meier 曲線)

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。

[社内資料：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>]

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

(i) プラビックス®錠使用成績調査

心臓領域(クロピドグレル硫酸塩とアスピリンの併用投与)

<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。

<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)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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^{7)~11)}

作用部位：血小板

<血小板凝集の形成>

血小板凝集は、動脈血流とそれが作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) やアデノシン 2 リン酸 (ADP) などが重要な働きをする。

高ずり応力による vWF と GP I b との相互作用により血小板膜糖蛋白 (GP II b/III a) は活性化され、活性型 GP II b/III a 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とアスピリンは、それぞれが独立した経路及び作用機序を介して血小板凝集を抑制する。

<クロピドグレル硫酸塩>

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板の ADP 受容体サブタイプ P2Y₁₂ に結合し、ADP と P2Y₁₂ の結合を阻害することにより、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。

<アスピリン>

アスピリンはシクロオキシゲナーゼ 1 を阻害することにより、トロンボキサン A₂(TXA₂) の合成を阻害し、血小板凝集を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<クロピドグレル硫酸塩>

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¹²⁾。

①臨床薬理試験

a.健康成人男性¹³⁾

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/日以上で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。

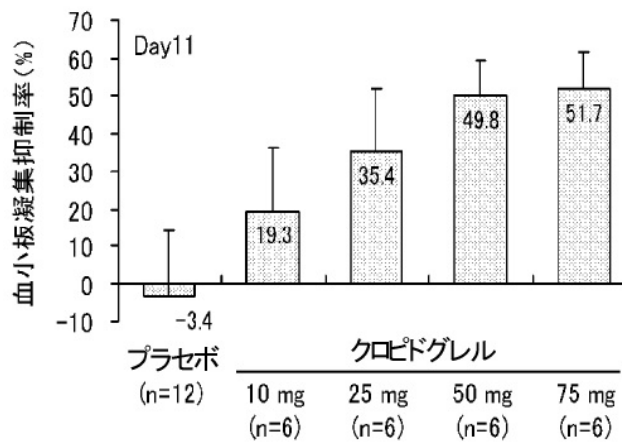


図 反復投与における血小板凝集抑制率 (5 μ M ADP)

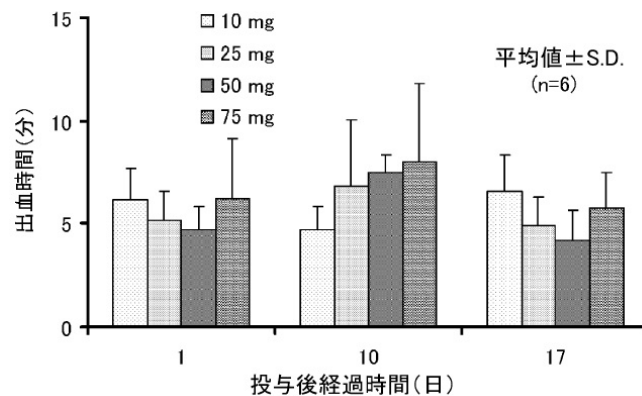


図 反復投与試験における出血時間 (Ivy 法)

b.健康成人男性¹⁴⁾

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 (クロピドグレルとして初回量 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 (クロピドグレルとして 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前より達していたが、ローディングドーズをしない場合では投与前の血小板凝集抑制率は約 15%であった。

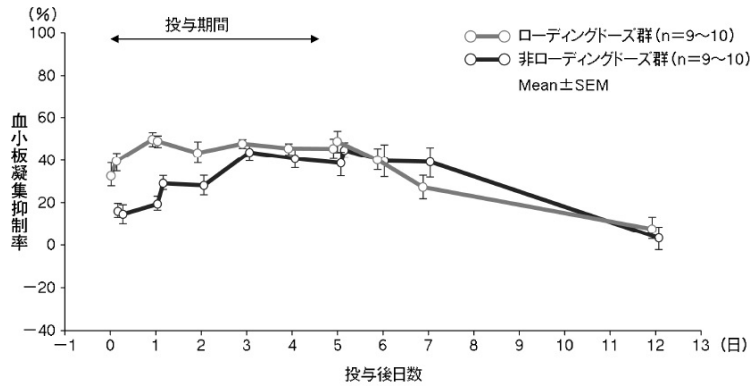


図 健康成人におけるクロピドグレル硫酸塩のローディングドーズを用いる用法・用量の違いによるADP 5 μ M 惹起血小板凝集の抑制率の推移 (% , 平均値 \pm S. E.)

c.健康成人男性¹⁵⁾

健康成人男性 15 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 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。

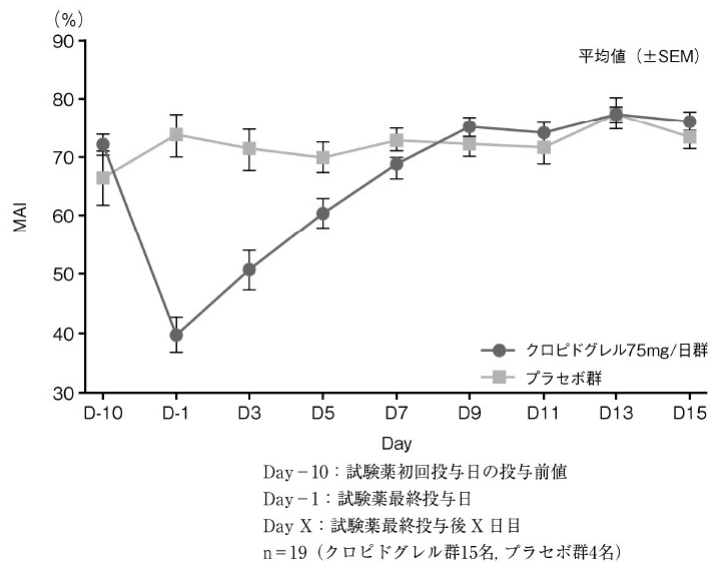


図 健康成人におけるクロピドグレル硫酸塩の反復投与後の最大血小板凝集能（5 μ M ADP 惹起 MAI）の推移 (% , 平均値 \pm S. E.)

②ラットでの試験 (*ex vivo*)

a.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¹⁶⁾。

表 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±S.E.n=5)	抑制率 (%)
対象群	—	雄	35.0±1.0	—
		雌	42.4±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±1.3	7
		雄	34.0±2.9	3
	1.92	雌	28.4±2.3*	33
		雄	24.6±2.8*	30
	7.66	雌	14.0±1.6*	67
		雄	27.1±1.8	23
	15.3	雌	8.5±1.6*	80
		雄	10.2±3.1*	71
チクロピジン塩酸塩群	87.9	雄	29.6±3.2	15
		雌	40.9±1.3	4

* : p<0.05

Dunnnett 検定 (対照群との比較, 補充解析結果より)

b.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¹⁶⁾。

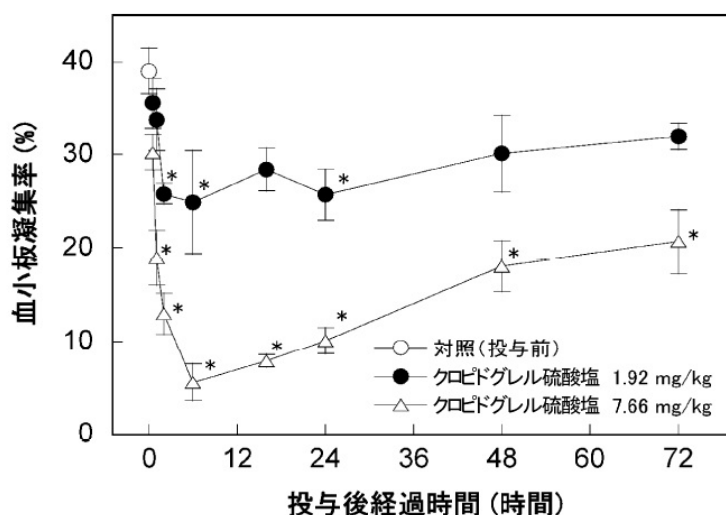


図 単回経口投与後の血小板凝集率の時間的推移

平均値±S.D., 各群 n=5 * : p<0.05 (Dunnnett 検定, 対照群と比較)

c. 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¹⁷⁾。

表 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(μ M)			
	0.5	1	5	10
対照	3.5 \pm 0.9	12.1 \pm 1.4	28.5 \pm 2.3	32.6 \pm 1.1
クロピドグレル硫酸塩	0.0 \pm 0.0	0.2 \pm 0.2	1.1 \pm 0.9	2.0 \pm 1.3
クロピドグレル硫酸塩+ CP/CPK <i>in vitro</i>	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0

投与及び処置	凝集速度(%/分 \times 10) コラーゲン(μ g/mL)			
	1	2	5	10
対照	0.10 \pm 0.02	1.58 \pm 0.51	2.49 \pm 0.47	2.28 \pm 0.42
クロピドグレル硫酸塩	0.09 \pm 0.03	0.22 \pm 0.17	0.24 \pm 0.11	0.23 \pm 0.13
クロピドグレル硫酸塩+ CP/CPK <i>in vitro</i>	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.03 \pm 0.02	0.04 \pm 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 \pm 3.2	53.2 \pm 0.9	53.0 \pm 0.9	51.8 \pm 1.6
クロピドグレル硫酸塩	14.0 \pm 5.4	24.8 \pm 8.0	36.8 \pm 7.7	47.1 \pm 2.6
クロピドグレル硫酸塩+ CP/CPK <i>in vitro</i>	1.0 \pm 0.1	5.5 \pm 1.2	26.4 \pm 4.4	43.0 \pm 3.9

平均値 \pm 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*)¹⁸⁾

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。

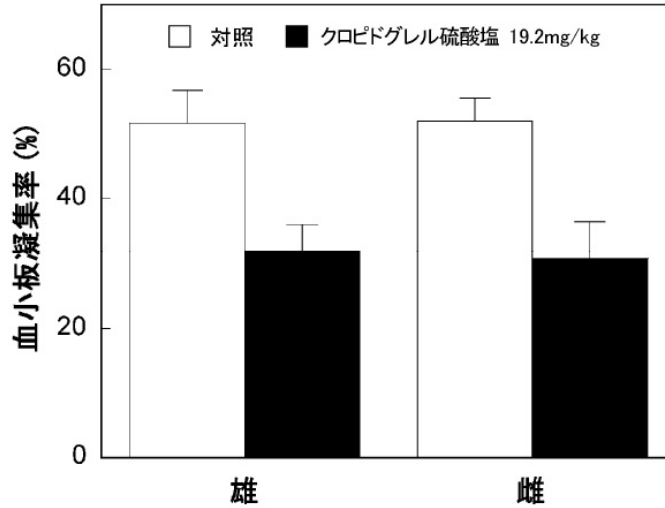


図 ADP 惹起血小板凝集抑制作用

平均値±S.D., 各群 n=8 * : p<0.05 (t 検定)

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)¹⁹⁾

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。

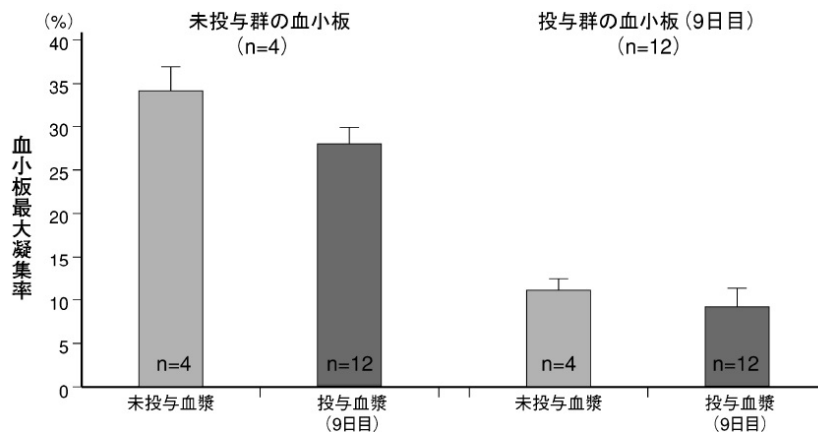


図 血小板凝集抑制作用に対する血漿と血小板の作用

表 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.)

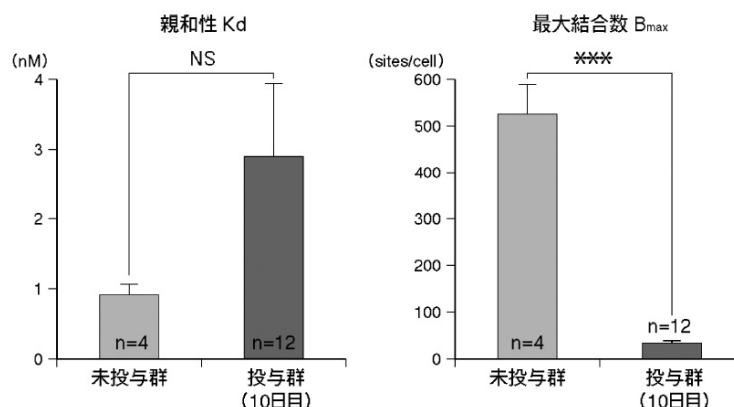


図 ³H-2-MeS-ADP*の血小板 ADP 受容体への結合に対する影響

表 ³H-2-MeS-ADP*の血小板 ADP 受容体への結合に対する影響

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

※³H-2-MeS-ADP : ADP の安定アゴニスト

平均値±S.D.

*** : p < 0.001

NS : Not significant

Student's t-検定(未投与群との比較)

②ラットでの試験 (*in vivo*)²⁰⁾

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(クロピドグレルとして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)シャントモデル (*in vivo*)²¹⁾

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シャントモデル*における抗血栓作用を検討した。その結果, 血栓形成を用量依存的に抑制した。

※銅線留置AVシャントモデル

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

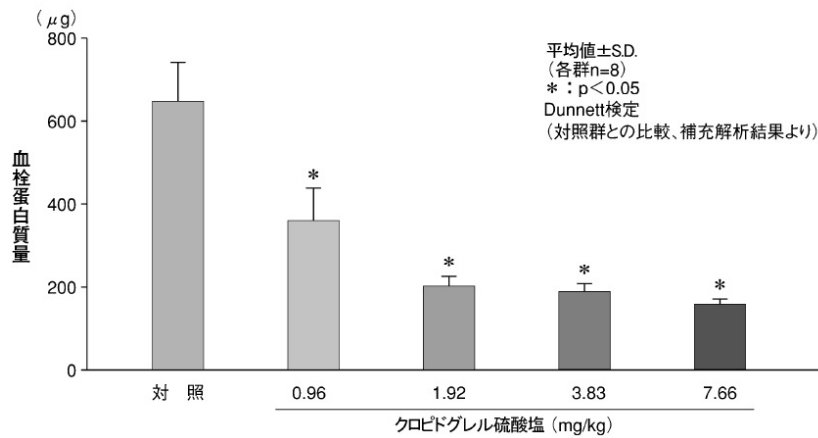


図 ラット銅線留置 AV シャントモデルにおける血栓形成抑制作用

②ラット中大脳動脈血栓モデル (*in vivo*)²²⁾

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

表 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)

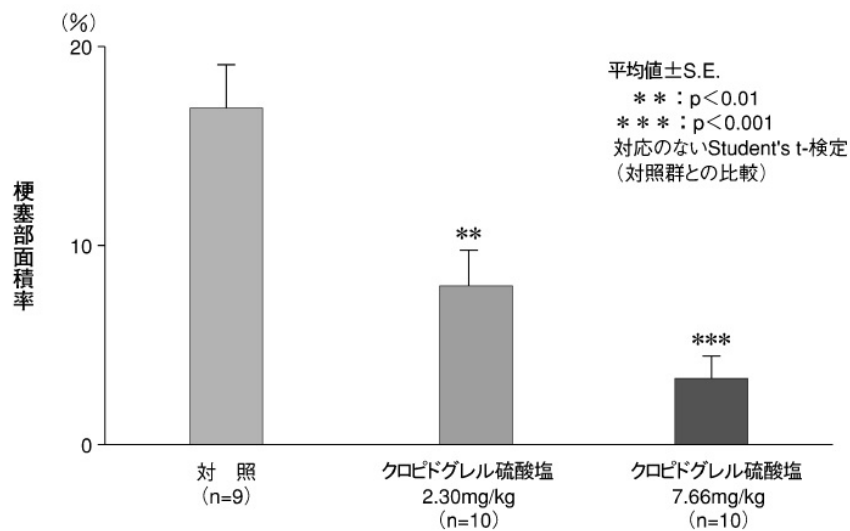


図 ラット中大脳動脈血栓モデルにおける脳梗塞抑制作用

③イヌ冠動脈周期的血流減少モデル²³⁾

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

表 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 (発生动物数/総動物数)	エピネフリン静脈内 注入による再誘発 (発生动物数/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)

④動脈血栓モデル (ex vivo, 外国人データ)²⁴⁾

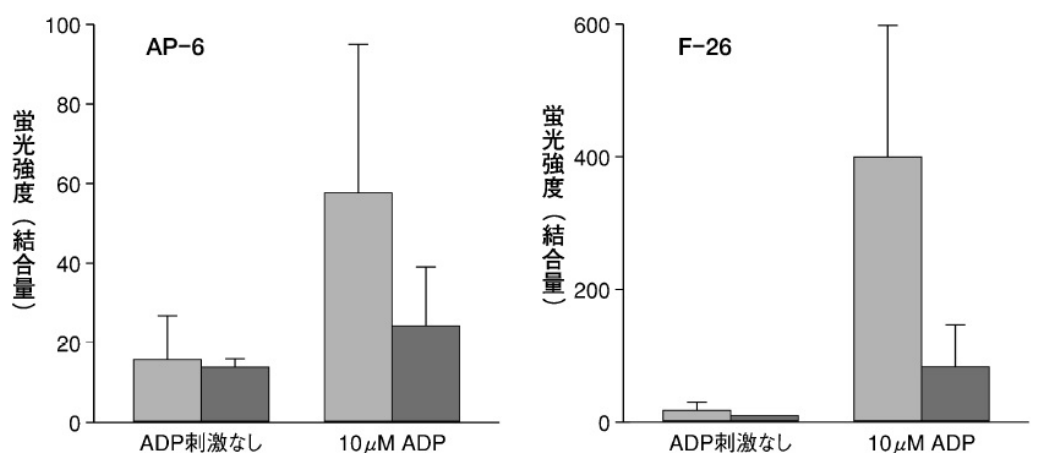
健康成人男性12例にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg/日)を8日間反復投与して得た血液で血小板凝集能を測定するとともに、灌流チャンバーを用いて、血栓形成への影響を検討した。その結果、血小板凝集能は投与後2日目に有意に抑制され、それに伴い血小板被覆表面の割合(血小板付着率)は5日目に有意に低下し、血栓容積/面積は8日目に有意に低下した。また、付着血小板の質的(形態学的)形状変化は2日目に有意に抑制された。

4) GP IIb/IIIa 及びフィブリノゲンに対する作用 (ex vivo, 外国人データ)²⁵⁾

健康成人男性 11 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 GP IIb/IIIa 複合体の活性化^{※1}を阻害し, 血小板へのフィブリノゲンの結合量^{※2}を減少させた。

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

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



GP IIb/IIIa モノクローナル抗体: GP IIb/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 GP IIb/IIIa 複合体の活性化が低いことを示す。

図 GP IIb/IIIa モノクローナル抗体

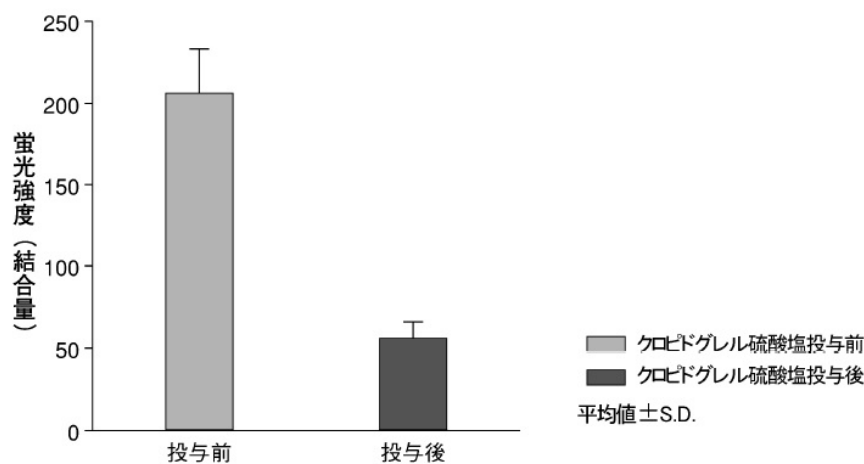


図 フィブリノゲンの血小板への結合に対する影響

5) 凝固・止血に対する作用

①ラット血漿凝固時間 (*in vivo*)²⁶⁾

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シャントモデルで血栓形成を有意に抑制した用量]を単回経口投与しても、内因系及び外因系いずれの血液凝固系にも影響しなかった。

表 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*)²⁷⁾

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。

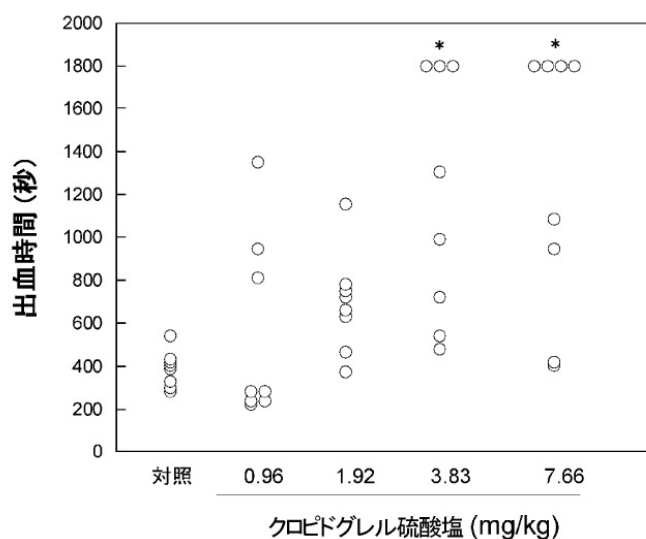


図 ラット出血時間延長作用

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)

6) 血小板膜上 CD40 リガンドへの作用 (ex vivo, 外国人データ) ²⁸⁾

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。

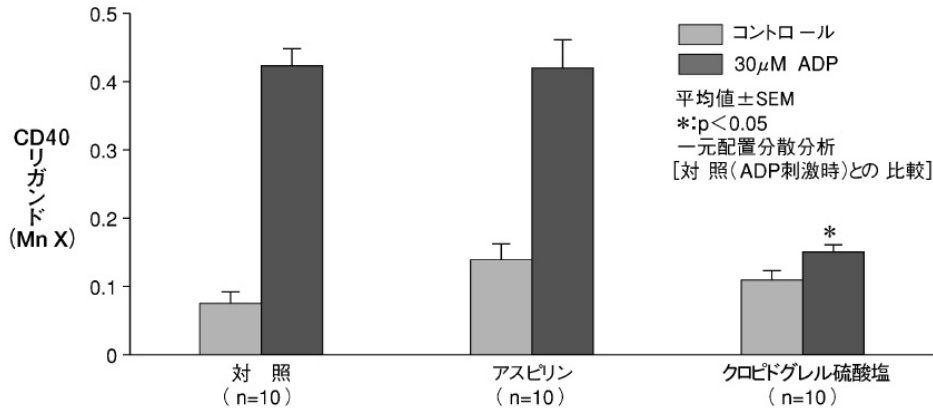


図 血小板膜上 CD40 リガンド発現に対する影響

<アスピリン>

アスピリンの薬理学的プロファイルはシクロオキシゲナーゼ-1 及び-2 (COX-1, COX-2) の阻害薬として確立されている。

アスピリンの抗血栓作用は, 血小板 COX-1 をアセチル化することにより阻害し, トロンボキサン A₂ (TXA₂) 産生を抑制することによる抗血小板作用及びフィブリノゲンを N-アセチル化することによる線溶作用に基づいている。

<クロピドグレルとアスピリンの併用>

1) ウサギを用いた各種病態モデル

① ウサギバルーン内皮傷害モデル (in vivo) ²⁹⁾

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

表 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*#

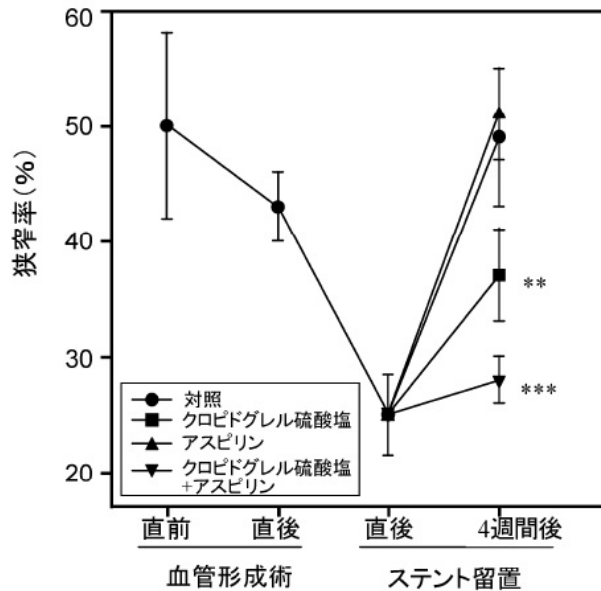
平均値±S.D., n=10

*: 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)

②ウサギコレステロール負荷大腿動脈内皮障害ステント留置モデル (*in vivo*)²⁹⁾

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)

図 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

その他、ウサギの血栓モデルに、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 1~20mg/kg) 単独、あるいはアスピリン (0.1~10mg/kg) との併用で経口投与し、クロピドグレルの抗血栓作用に対するアスピリンの増強作用を評価した。クロピドグレルとアスピリンの併用投与により、コラーゲン惹起血小板凝集抑制作用は、単剤投与に比べて増強された (*ex vivo*)。同様に、絹糸留置あるいはステント留置 AV シャントモデル、頸動脈の電気刺激誘発血栓モデルにおけるクロピドグレル硫酸塩の抗血栓作用をアスピリンは増強させた。また、併用により、ウサギ耳翼出血時間延長作用もそれぞれの単剤投与時より増強された。

2) ブタ冠動脈周期的血流減少モデル³⁰⁾

クロピドグレル硫酸塩とアスピリンの低用量の併用における抗血栓作用を *in vivo* ブタ冠動脈周期的血流減少モデルで評価した。血小板への作用は、*ex vivo* 血小板凝集と周期的血流減少を指標に評価した。周期的血流減少は左冠動脈前下行枝に内皮傷害を与え、さらに外部から部分的に狭窄を施すことで誘発させた。周期的血流減少が安定した 30 分後に、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 0.1, 5mg/kg)、アスピリン (1, 7mg/kg) あるいは

は低用量の両薬剤（クロピドグレル 0.1mg/kg とアスピリン 1mg/kg の併用）を経口投与した。周期的血流減少の頻度を 240 分間測定した。周期的血流減少頻度は、アスピリン 7mg/kg 投与群（-48%（60 分値）， $p<0.05$ ）及び、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 5mg/kg）投与群（-65%（120 分値）， $p<0.05$ ）で有意に減少したが、それぞれの低用量投与群では減少しなかった。対照的に、低用量の併用投与群（クロピドグレル 0.1mg/kg とアスピリン 1mg/kg）は周期的血流減少頻度を完全かつ急速に減少させた（-70%（90 分値）， $p<0.05$ ）。低用量の併用は、血小板凝集を有意に減少させる前に、周期的血流減少頻度を有意に減少させた。一方、それぞれ単剤の高用量群では、周期的血流減少頻度を有意に減少させる前に、血小板凝集を有意に減少させた。すなわち、低用量の併用は投与後早期に血栓形成（周期的血流減少頻度により評価）を有意に減少させ、強力な抗血栓作用を示した。この抗血栓作用は、血小板凝集阻害作用が検出される前に発現した。

3) ヒヒ動脈血栓症モデル³¹⁾

ヒヒの動脈血栓症モデルにおける血小板及びフィブリン沈着、血小板凝集（ADP、コラーゲン、トロンビン受容体アゴニストペプチド（TRAP）惹起）及びテンプレート出血時間に対するクロピドグレル硫酸塩とアスピリンの併用作用を評価した。

低用量のクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 0.2mg/kg/日）6 日間経口投与により以下のことが示された。

- ・人工血管、血管内ステント、動脈内膜切除による血小板沈着とフィブリン沈着の中等度の減少（全てにおいて $p<0.009$ ）
- ・ADP 惹起血小板凝集の抑制（ $p<0.001$ ）
- ・コラーゲン惹起血小板凝集の中等度抑制（ $p<0.01$ ）
- ・TRAP 惹起血小板凝集は抑制せず
- ・出血時間のわずかな延長（ $p=0.03$ ）

高用量のクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして $\geq 2\text{mg/kg}$ ）の単回経口投与により、投与 3 時間以内に同様の作用が認められた。これらの作用は 5~6 日後に消失した。アスピリン 10mg/kg/日では、人工血管の血小板とフィブリンの沈着は減少しなかった。しかし、ステント内の血小板とフィブリンの沈着は減少し（ $p<0.01$ ），ADP 及びコラーゲン惹起血小板凝集はわずかに減少（両方とも $p<0.05$ ），出血時間はわずかに延長した（ $p=0.004$ ）。アスピリンとの併用により、クロピドグレル硫酸塩の高用量（単回投与）あるいは低用量（6 日間投与）の抗血栓作用は増大し、TRAP 惹起血小板凝集を抑制することなく出血時間はわずかに延長した（ $p<0.001$ クロピドグレル硫酸塩単独投与群との比較）。

クロピドグレル硫酸塩は不可逆的、用量依存的に血栓を中等度減少させ、アスピリンと併用することで、その作用は増大した。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間^{4), 5)}

<クロピドグレル硫酸塩>

45分 (BEQ10874 試験)

<アスピリン>

5.00~5.50 時間 (BEQ10874 試験及び BEQ13648 試験)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性試験

①健康成人男性 55 例に本剤 [クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレル 75mg) /アスピリン 100mg] 1錠又はクロピドグレル硫酸塩錠 (クロピドグレル 75mg) 1錠とアスピリン腸溶錠 100mg1錠を絶食下でクロスオーバー法により単回経口投与した時のクロピドグレル未変化体及びアスピリン未変化体の血漿中濃度推移, クロピドグレル, アスピリン及びそれぞれの代謝物の薬物動態パラメータは以下のとおりである⁴⁾。

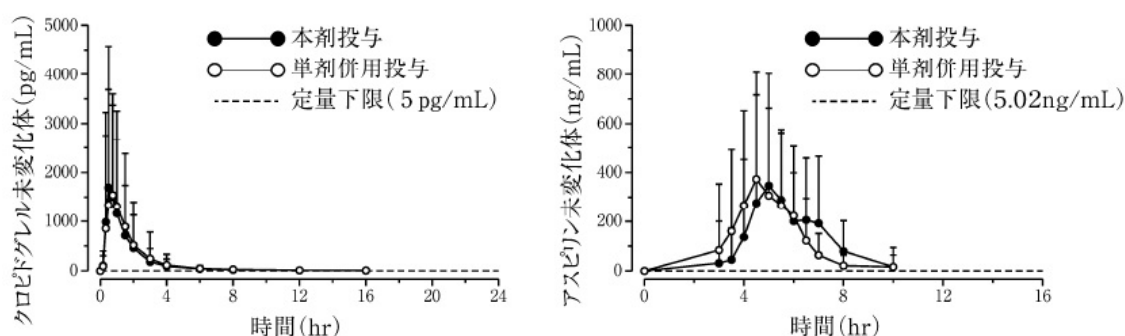


図 本剤1錠又はクロピドグレル硫酸塩錠 75mg 1錠とアスピリン腸溶錠 100mg 1錠を単回経口投与時のクロピドグレル未変化体及びアスピリン未変化体の血漿中濃度

表 クロピドグレル, アスピリン及びその代謝物の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax [*] (hr)	AUC _{0-t} ^{**} (ng・hr/mL)	t _{1/2z} (hr)	
本剤	クロピドグレル	未変化体	2.12±3.00	0.75	2.59±3.19	4.53±3.18
		活性代謝物 H4	8.92±5.11	0.75	8.83±4.69	0.460±0.219
本剤	アスピリン	未変化体	809±445	5.50	1070±357	0.437±0.152
		サリチル酸	4820±1410	6.50	24700±6540	2.25±0.625
単剤併用	クロピドグレル	未変化体	1.98±2.75	0.75	2.88±3.86	5.29±4.28
		活性代謝物 H4	8.93±4.52	0.75	9.22±4.54	0.438±0.159
単剤併用	アスピリン	未変化体	853±417	4.50	1040±366	0.391±0.0877
		サリチル酸	5150±1450	6.00	25300±6560	2.28±0.676

※中央値

(平均値±S. D.)

※※クロピドグレル : 0~24 時間, 活性代謝物 H4 : 0~4 時間, アスピリン及びサリチル酸 : 0~16 時間

②健康成人男性 96 例に本剤 [クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレル 75mg) / アスピリン 100mg] 1錠又はクロピドグレル硫酸塩錠 (クロピドグレル 75mg) 1錠とアスピリン腸溶錠 100mg1錠を絶食下で4期クロスオーバー法により単回経口投与した時のアスピリン未変化体の血漿中濃度推移, アスピリン未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりである⁵⁾。

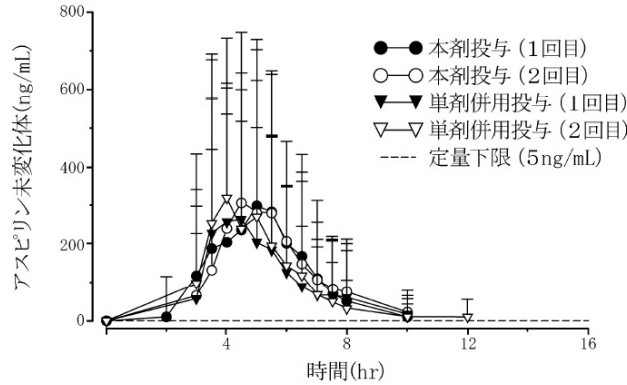


図 本剤 1錠又はクロピドグレル硫酸塩錠 75mg 1錠とアスピリン腸溶錠 100mg 1錠を単回経口投与時のアスピリン未変化体の血漿中濃度

表 アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{**} (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	t _{1/2z} (hr)
本剤	821±365	5.00	1090±352	0.495±0.236
単剤併用	750±355	4.75	961±304	0.471±0.496

※中央値

(平均値±S.D.)

2) 反復投与¹³⁾

<クロピドグレル硫酸塩>

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

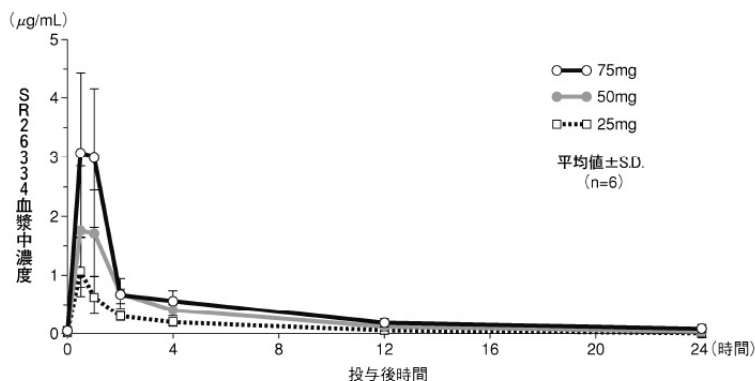


図 投与 10 日目の SR26334 血漿中濃度の推移

表 SR26334 血漿中濃度の薬物動態パラメータ

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

3) CYP2C19 遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響 (国内データ)

<クロピドグレル硫酸塩>

健康成人を CYP2C19 の代謝能に応じて 3 群 (各群 9 例) に分け、クロピドグレルとして初日に 300mg, その後 75mg/日を 6 日間投与する試験を実施した。CYP2C19 の 2 つの遺伝子多型 (CYP2C19*2, CYP2C19*3) についていずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群 (PM 群) では、活性代謝物 H4 の AUC₀₋₂₄ 及び Cmax が、野生型ホモ接合体群 (EM 群: CYP2C19*1*1) と比較して低下した³²⁾。なお、日本人における PM の頻度は、18~22.5%との報告がある³³⁾。

表 健康成人における CYP2C19 遺伝子多型が活性代謝物 H4 の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	投与量	CYP2C19 遺伝子型 ^{注1)}		
		EM	IM	PM
Cmax (ng・mL)	300mg (1日目)	29.8±9.88	19.6±4.73	11.4±4.25
	75mg (7日目)	11.1±4.67	7.00±3.81	3.90±1.36
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	300mg (1日目)	39.9±16.8	25.7±6.06	15.9±4.73
	75mg (7日目)	11.1±3.79	7.20±1.93	4.58±1.61

(mean±S.D.)

注 1)

EM : CYP2C19*1*1

IM : CYP2C19*1*2 あるいは CYP2C19*1*3

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

4) CYP2C19 遺伝子多型が薬物動態に及ぼす影響 (海外データ)

<クロピドグレル硫酸塩>

健康成人 40 例を CYP2C19 の代謝能に応じて 4 群 (各群 10 例) に分け、クロピドグレルとして初日に 300mg, その後 75mg/日を 4 日間投与する試験を実施した。CYP2C19 の 2 つの遺伝子多型 (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*) についていずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群 (PM 群) では, 活性代謝物 H4 の AUC 及び Cmax が, 野生型ホモ接合体群 (EM 群: *CYP2C19*1*1*) と比較して低下した。
 なお, 日本人における PM の頻度は, 18~22.5%との報告がある³³⁾。

表 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
Cmax (ng/mL)	300mg (1 日目)	24±10	32±21	23±11	11±4
	75mg (5 日目)	12±6	13±7	12±5	4±1
AUC _{0-Tlast} (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

(平均値±S.D.)

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

表 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
Cmax (ng/mL)	600mg (1 日目)	36±13	44±27	39±23	17±6
	150mg (5 日目)	16±9	19±5	18±7	7±2
AUC _{0-Tlast} (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

(平均値±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

通常, 成人には, 1日1回1錠 (クロピドグレルとして 75mg 及びアスピリンとして 100mg) を経口投与する。

5) 高齢者における検討 (外国人データ) ³⁴⁾

<クロピドグレル硫酸塩>

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。

表 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}	($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.65±1.02	3.47±0.55	3.39±0.71
T _{max}	(hr)**	1	1	1
AUC _{0-24h}	(mg · hr/L)	8.33±1.94	16.97±3.16	14.45±4.86

* : 投与患者数は n=10

平均値±S.D., **: 中央値

6) 腎機能障害患者における検討 (外国人データ) ³⁵⁾

<クロピドグレル硫酸塩>

慢性腎機能障害患者 16 例をクレアチニンクリアランスにより重度 (8 例) と中等度 (8 例) の 2 群に分け, クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 75mg/日) を 8 日間反復経口投与した。その結果, 重度腎機能障害患者における SR26334 の AUC は中等度腎機能障害患者に比べ低かった。血小板凝集抑制率及び出血時間は両群間で差はなかった。

表 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}	($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.21±1.04	2.59±0.95	p=0.399 ^{t)}
T _{max}	(hr)	0.56±0.18	0.94±0.56	p=0.183 ^{k)}
AUC _{0-24h}	(mg · hr/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

CLR : SR24336 の腎クリアランス

平均値±S.D. t) : Student's-検定

* : n=7

k) : Kruskal-Wallis 検定

7) 肝機能障害患者における検討 (外国人データ) ³⁶⁾

<クロピドグレル硫酸塩>

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。

表 未変化体及びSR26334 血漿中濃度の薬物動態パラメータ

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

* : n=11, ** : 中央値 (範囲)

平均値±S.D.

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁷⁾

健康成人男性 18 例に本剤 [クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレル 75mg) / アスピリン 100mg] 1錠を絶食下又は食後に単回経口投与し、クロピドグレル及びアスピリンの吸収に与える食事の影響をクロスオーバー法で検討した時の血漿中クロピドグレル濃度の推移、クロピドグレル及びアスピリンの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

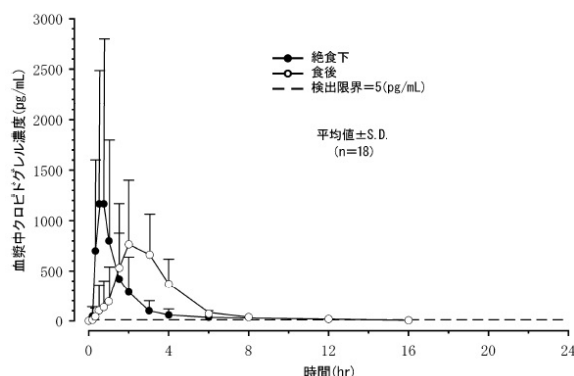


図 本剤を絶食下又は食後に単回投与した時の血漿中クロピドグレル濃度の推移

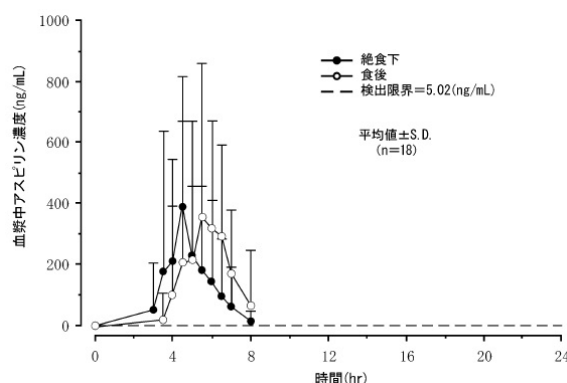


図 本剤を絶食下又は食後に単回投与した時の血漿中アスピリン濃度の推移

表 本剤を絶食下又は食後に単回投与した時の薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax ^{**} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	t _{1/2z} (hr)
クロピドグレル	絶食下	1.39±1.66	0.75	1.84±2.09	6.39±8.61
	食後	1.08±0.54	2.50	2.62±1.31	5.93±3.15
アスピリン	絶食下	727±483	4.50	809±411	0.405±0.232
	食後	1010±372	5.50	1050±275	0.414±0.0921

※中央値

(平均値±S.D.)

2) 併用薬の影響 (外国人データ)

<クロピドグレル硫酸塩>

①ワルファリン³⁸⁾

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³⁹⁾

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⁴⁰⁾

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。

④ナプロキセン⁴¹⁾

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⁴²⁾

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ジゴキシンへの影響⁴³⁾

対象：健康成人男性 12 例

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

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

⑦フェノバルビタール⁴⁴⁾

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⁴⁵⁾

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⁴⁶⁾

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⁴⁷⁾

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。

⑪ エナラプリル⁴⁸⁾

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⁴⁹⁾

対象：男性及び女性（閉経後）健康成人各 10 例 計 20 例

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

結果：第 I 期（クロピドグレル硫酸塩単独投与期）と第 II 期（エストロゲン併用期）の 5 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⁵⁰⁾

対象：冠動脈ステント留置術施行患者 124 例

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

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

⑭レパグリニド⁵¹⁾

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-∞}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AUC₀₋₁₂は,投与4日目では1.3倍及び1.4倍に増加し,投与10日目は0.98倍及び1.1倍であった。同様に,セレキシパグの活性代謝物(MRE-269)のC_{max}及びAUC₀₋₁₂は,投与4日目では1.7倍及び2.2倍,投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加した。「Ⅷ-7.(2)併用注意とその理由」の項参照

(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

<クロピドグレル硫酸塩>

該当資料なし

<参考> [ラット]⁵²⁾

未変化体として約 1~3%

<アスピリン>

該当資料なし

(4) 消失速度定数

<クロピドグレル硫酸塩>

$k_{el} (h^{-1}) = 0.102$ (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)

<アスピリン>

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

<クロピドグレル硫酸塩>⁵³⁾

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%である。

<アスピリン>

血漿蛋白結合率は 80%~90%である。高用量では, 血漿蛋白結合が減少し, 組織蛋白質への結合が増加する。

3. 吸収

<クロピドグレル硫酸塩>

該当資料なし

1. 吸収部位及び吸収率⁵⁴⁾

<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%である。

2. 腸肝循環⁵⁵⁾

<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る。

<アスピリン>

経口投与されたアスピリンは消化管から吸収され、全身循環する前の門脈循環を通る間に血小板シクロオキシゲナーゼ-1をアセチル化して血小板凝集抑制作用を発現する。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(「VII - 4(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

<クロピドグレル硫酸塩>

該当資料なし

<参考> [ラット]⁵⁶⁾

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。

<アスピリン>⁵⁷⁾

アスピリンの代謝物であるサリチル酸が胎盤を通過する。

(3) 乳汁への移行性

<クロピドグレル硫酸塩>

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。

<アスピリン>⁵⁹⁾

アスピリンはヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また、アスピリンの代謝物であるサリチル酸が乳汁中に認められた(血漿中濃度に対し0.05倍)。

(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

<クロピドグレル硫酸塩>

該当資料なし

<参考> [ラット]

ラットに ^{14}C -クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 5mg/kg ）を単回経口投与し、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 $0.25\sim 2$ 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、脳・脊髄・骨格筋では低かった⁶⁰⁾。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない⁶¹⁾。

表 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

($\mu\text{g eq./g}$)

N.D. : 検出限界以下

<アスピリン>

アスピリンを投与したとき、アスピリンの代謝物であるサリチル酸は中枢神経系、母乳、胎児組織を含む全身の組織及び体液中に広く分布し、高濃度の分布が認められるのは血漿、肝臓、腎皮質、心臓、肺である。サリチル酸の蛋白結合率は血中濃度依存性を示し、低濃度域 (< $100\mu\text{g/mL}$) では約 90%であるのに対し、高濃度域 (> $400\mu\text{g/mL}$) では約 75%である⁶²⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<クロピドグレル硫酸塩>

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⁶³⁾。

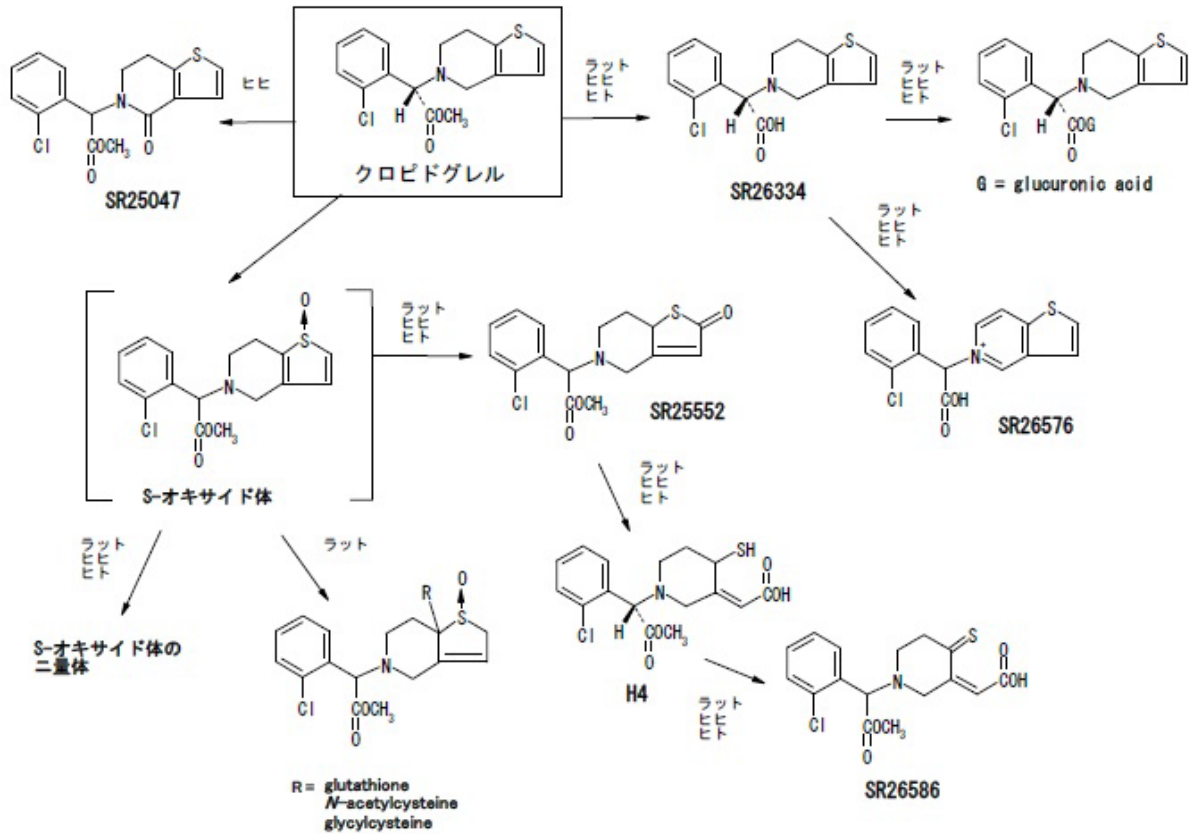


図 クロピドグレルの推定代謝経路

<アスピリン>

アスピリンは、腸管での吸収過程及び生体内（主として肝臓）でエステラーゼによりサリチル酸に加水分解される。サリチル酸は更に生体内でグリシン抱合及びグルクロン酸抱合を受け、また、ごく一部は水酸化を受けゲンチジン酸に代謝される。

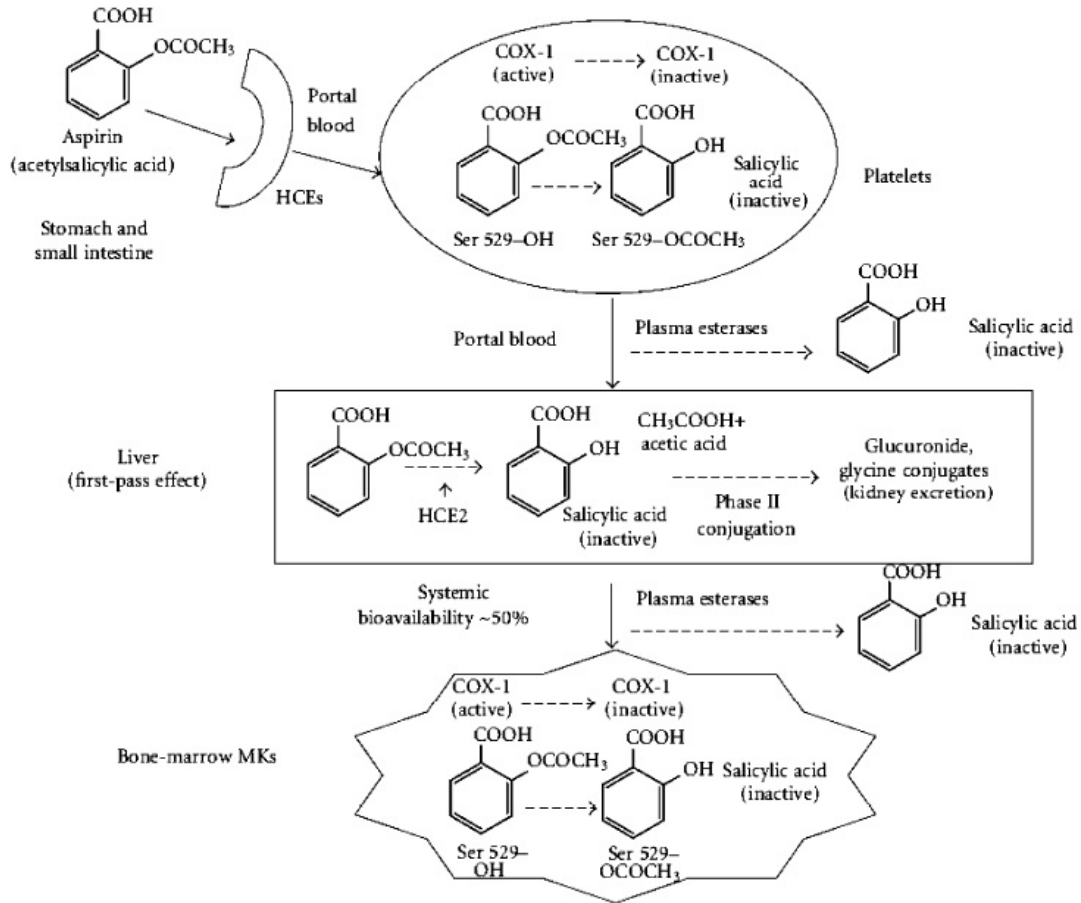


図 アスピリンの薬物動態

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

<クロピドグレル硫酸塩>

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⁶⁴⁻⁶⁶。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^{51, 67} (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<クロピドグレル硫酸塩>

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比率

<クロピドグレル硫酸塩>

代謝物の活性の有無⁶⁸⁾

クロピドグレル硫酸塩は血小板凝集に対して *in vitro* 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*)⁶⁹⁾

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 0.53 μ M であった。

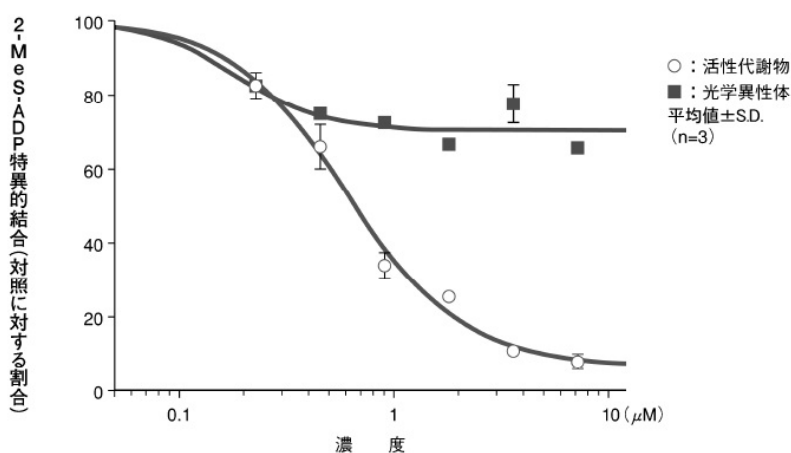


図 ³³P-2-MeS-ADP の血小板 ADP 受容体への結合

2) ADP 惹起血小板凝集抑制試験 (*in vitro*)⁶⁹⁾

H4 は, 濃度依存的にヒト血小板凝集を抑制した。IC₅₀ は 1.8 μ M であった。

H4 の光学異性体は, 血小板凝集を抑制しなかった。

3) P2Y₁₂ 発現チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞の cAMP 濃度変化に対する作用⁹⁾

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

表 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 10 μ M 刺激下)		
		0	0.1	1
CHO+溶媒	0.26 \pm 0.06	2.63 \pm 0.17	2.81 \pm 0.24	2.50 \pm 0.19
P2Y ₁₂ -CHO+溶媒	0.19 \pm 0.05	1.57 \pm 0.51	0.85 \pm 0.21	0.62 \pm 0.11
P2Y ₁₂ -CHO+H4	0.44 \pm 0.05	1.25 \pm 0.31	2.55 \pm 0.28	2.13 \pm 0.54

平均値 \pm S.D., 各群 n=9 (統計解析実施せず)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<クロピドグレル硫酸塩>

糞中及び尿中

<アスピリン>

尿中

(2) 排泄率

(「VII. 6. (3) 排泄速度」の項参照)

(3) 排泄速度

<クロピドグレル硫酸塩>

健康成人に ^{14}C -クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして 75mg) を単回経口投与した場合、投与 5 日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約 92%に達し、尿中には約 41%、糞中には約 51%が排泄された⁷⁰⁾。

<参考> [ラット, ヒヒ]⁷¹⁾

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

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

<アスピリン>

血漿中濃度の上昇に伴い、サリチル酸の代謝能は飽和に達し、全身クリアランスが低下する。アスピリン普通錠 100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の大部分がサリチル酸及びその抱合体として尿中に排泄され、投与 24 時間の尿中累積排泄率は約 90%であった。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 出血している患者（血友病，頭蓋内出血，消化管出血，尿路出血，喀血，硝子体出血等）[出血を助長するおそれがある。]
- (2) 出血傾向のある患者 [血小板機能異常が起こることがあるため，出血傾向を助長するおそれがある。]
- (3) 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 消化性潰瘍のある患者 [プロスタグランジン合成抑制作用により，胃の血流量が減少し，消化性潰瘍を悪化させることがある。（ただし，「**慎重投与**」の項参照）]
- (5) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。]
- (6) 出産予定日 12 週以内の妊婦 [「**妊婦，産婦，授乳婦等への投与**」の項参照]

<解説>

- (1) 及び (2) 本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であり，それぞれが単剤で投与された場合よりも出血のリスクが高まる可能性があるため，出血している患者及び出血傾向にある患者には投与しないこと。
- (3) クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「禁忌」の項に基づき設定した。
- (4) ～ (6) アスピリン製剤の「禁忌」の項に基づき設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者 [消化性潰瘍を再発させることがある。]
- (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (3) 出血傾向の素因のある患者 [出血を増強させるおそれがある。]
- (4) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。重篤な肝障害患者では本剤の投与は控えること。]
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者 [腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。重篤な腎障害患者では本剤の投与は控えること。]
- (6) 気管支喘息のある患者 [気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており，それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。]
- (7) アルコールを常飲している患者 [アルコールと同時に服用すると，消化管出血を誘発又は増強することがある。（「**相互作用**」の項参照）]
- (8) 高血圧が持続している患者 [出血の危険性が高くなるおそれがある。]
- (9) 高齢者 [出血の危険性が高くなるおそれがある。]

続き

- (10) 低体重の患者 [出血の危険性が高くなるおそれがある。]
- (11) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者 [ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]
- (12) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可能性のある婦人 [「**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照]
- (13) 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>

- (1) アスピリン製剤の「慎重投与」の項に基づき設定した。
- (2) アスピリン製剤の「慎重投与」の項に基づき設定した。
- (3) 本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であり、出血傾向の素因のある患者では出血を助長するおそれがあることから設定した。
- (4) 一般的に重篤な肝障害のある患者では、凝固因子の産生低下・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ことから設定した。
- (5) 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⁷²⁾。本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であり、血小板凝集能が低下し、出血の危険性が高くなるおそれがあることから設定した。
- (6) アスピリン製剤の「慎重投与」の項に基づき設定した。
- (7) アスピリン製剤の「慎重投与」の項に基づき設定した。
- (8) 高血圧症の患者では脳出血のリスクが高いことから設定した。（「重要な基本的注意」の項参照）
- (9) クロピドグレル硫酸塩製剤の脳梗塞症（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いて、高齢者（65 歳以上）で出血性副作用の発現率が高い傾向が示されたこと、及び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いことから設定した。（「高齢者」の項参照）
- (10) クロピドグレル硫酸塩製剤の脳梗塞症（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いて、低体重（50kg 以下）の患者で出血性副作用の発現率が高い傾向が示されていることから設定した。
- (11) アスピリン製剤の「慎重投与」の項に基づき設定した。
- (12) アスピリン製剤の「慎重投与」の項に基づき設定した。
- (13) 類似構造をもつチクロピジン塩酸塩等において、過敏症の既往歴があった患者は、本剤においても同様に過敏症を起こす可能性があることから設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヶ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。[「副作用」の項参照]
- (2) 本剤を適用するにあたっては、クロピドグレル硫酸塩又はアスピリン単独投与に比べ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。
- (3) 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14 日以上前に投与を中止することが望ましい。投与中止期間中は必要に応じて単剤の抗血小板剤の使用も検討すること。また、血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な血栓塞栓症の発症抑制策を講じること。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。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。[「臨床成績」、**「薬効薬理に関する項目」**の項参照]
- (4) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。[「慎重投与」、**「相互作用」**の項参照]
- (5) 出血の危険性及び血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[「副作用」の項参照]
- (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。[「副作用」の項参照]
- (7) 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院 (他科) を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。[**「薬効薬理に関する項目」**の項参照]
- (8) 治療中に本剤の投与を中止あるいは休薬すると、血栓塞栓症の発現リスクが高まることがあるため、単剤の抗血小板剤へ切り替えを検討すること。また、本剤を飲み忘れた場合には気づいた時に 1 錠服用するよう指導すること。ただし、次の服用時間に近い場合には飲み忘れた分は服用せずに次回服用時に 1 錠を服用することとし、倍量を服用しないよう患者に指導すること。
- (9) 本剤とワルファリン等の抗凝固薬との併用は、抗血栓作用のある薬剤を 3 成分同時に服用することになり、出血リスクを高めるおそれがあるため、ワルファリン等の抗凝固薬を併用するベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。[**「相互作用」**の項参照]

<解説>

- (1) クロピドグレル硫酸塩製剤での国内市販後において血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）と疑われた症例、無顆粒球症、重篤な肝障害（臨床試験も含む）等の重大な副作用症例が報告されている。また、本配合剤の成分の1つであるクロピドグレルの類薬であるチクロピジン塩酸塩製剤で主に投与開始2ヵ月以内にこれらの副作用が発現していると報告されていることから、本配合剤でも投与開始後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。
- (2) 本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であり、それぞれが単剤で投与された場合より出血リスクが高まる可能性があることから設定した。
- (3) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重要な基本的注意」の項に基づき設定した。また、本配合剤を中止した場合、2成分の抗血小板薬が同時に投与されなくなり、血栓塞栓症の発現リスクが高まることから本配合剤の投与を中止する場合には単剤の抗血小板薬の使用を検討することの注意喚起を設定した。
- (4) 本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であるため、本配合剤投与中に他の血小板凝集抑制作用を有する薬剤や抗凝固薬等と併用すると、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、高血圧が持続する患者については血圧の管理に注意して、慎重に投与すること。
- (5) 本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であるため、本配合剤投与中は患者の出血の危険性について注意し、あざができる、血尿がでる等の出血を示唆する臨床症状が観察された場合には、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。
- (6) クロピドグレル硫酸塩製剤の市販後において因果関係が否定できない副作用が報告されていることから、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（「副作用」の項参照）。
- (7) 本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であるため、本配合剤投与中は出血リスクが高まっていることから、頭蓋内出血（初期症状：頭痛、意識の低下等）、消化管出血（黒色便、血便等）、鼻や歯ぐきからの出血等の異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう患者を指導すること。また、他の医療機関（診療科；歯科を含む）にかかる場合には本配合剤を服用していることを医師に伝えるよう患者を指導すること。
- (8) 本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であることから、本配合剤の投与終了により2成分の抗血小板薬が同時に投与されなくなり、血栓塞栓症の発現リスクが高まることを考慮して、単剤の抗血小板薬への切り替えに関する注意喚起を設定した。本配合剤の飲み忘れにより血栓塞栓症の発現リスクが高まる可能性があることから、次の服用時間までに間がある場合には気づいた時に1錠服用するよう指導すること。ただし、本配合剤を飲み忘れた場合でも次の服用時間が近い場合には、本配合剤を服用することにより逆に出血リスクが高まることから、次回服用時に1錠のみを服用することとし、決して倍量となる2錠を一度に服用することのないよう指導すること。
- (9) 本配合剤は抗血小板薬であるクロピドグレルとアスピリンを組み合わせた製剤であり、さらに抗血栓作用を有するワルファリン等の抗凝固薬を併用することにより、出血リスクがより高まるおそれがあることから設定した。

7. 相互作用

クロピドグレルは、主に CYP2C19 により活性代謝物に代謝され、CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 等も活性代謝物の生成に寄与する。また、クロピドグレルのグルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。[「薬物動態に関する項目」の項参照]

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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剤（ナプロキセン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等）	クロピドグレルとの併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	クロピドグレル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。
	アスピリンとの併用により、出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序不明
血小板凝集抑制作用を有する薬剤（シロスタゾール、トロンボキササン合成酵素阻害剤（オザグレルナトリウム）、プロスタグランジン E ₁ 製剤、E ₁ 及び I ₂ 誘導体（ベラプロストナトリウム等）、サルボグレラート塩酸塩、イコサペント酸エチル等）血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラゼ等）等）	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血液凝固阻止剤（ヘパリン製剤、ダナバロイドナトリウム、第 Xa 因子阻害剤（リバーロキサバン等）、抗トロンビン剤（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等）、トロンボモデュリンアルファ等）		
クマリン系抗凝固剤（ワルファリンカリウム）	出血した時、それを助長するおそれがある。また、アスピリンはクマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリンは血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、アスピリンは消化管刺激による出血作用を有する。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤オメプラゾール	クロピドグレル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、クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下する。
糖尿病用剤（ヒトインスリン、トルブタミド等）	アスピリンは糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは大量で血糖降下作用を有する。
メトトレキサート	アスピリンとの併用により、メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等）が増強されることがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、アスピリンはメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	アスピリンはバルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすことがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。
フェニトイン	アスピリンは総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。
副腎皮質ホルモン剤（ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン等）	アスピリン（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。	機序不明
リチウム製剤	アスピリンとの併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されている。	アスピリン（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられる。
チアジド系利尿剤（ヒドロクロチアジド等）ループ利尿剤（フロセミド）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられる。
β遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール等）ACE阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩等）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられる。
ニトログリセリン製剤	アスピリンはニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	アスピリンはプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられる。
尿酸排泄促進剤（プロベネシド、ベンズブロマロン）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることがある。	アスピリン（高用量投与時）はこれらの薬剤の尿酸排泄に拮抗する。
イブプロフェンナプロキセンピロキシカムスルピリン	アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	血小板のシクロオキシゲナーゼ-1とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。
炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド等）	アスピリンはアセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
ドネペジル塩酸塩	アスピリンとの併用により、消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
タクロリムス水和物、シクロスポリン	アスピリンとの併用により、腎障害が発現することがある。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
ザフィルルカスト	アスピリンとの併用により、ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序不明
プロスタグランジンD ₂ 、トロンボキサンA ₂ 受容体拮抗剤（ラマトロバン、セラトロダスト）	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討（ <i>in vitro</i> ）において、アスピリンによりこれらの薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	これら薬剤がアスピリンと血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。

続き

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、塩酸セルトラリン等）	出血を助長するおそれがある。また、アスピリンとの併用により、皮膚の異常出血（斑状出血、紫斑等）、出血症状（胃腸出血等）が報告されている。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。
アルコール	アスピリンとの併用により、消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害とアスピリンのプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。
薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レパグリニド	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。	クロピドグレル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。[「薬物動態に関する項目」の項参照]
セレキシパグ	セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）のCmax及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。	
強力なCYP2C19誘導薬 リファンピシン	クロピドグレル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クロピドグレルの活性代謝物の血漿中濃度が増加する。
モルヒネ	クロピドグレル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、クロピドグレルの吸収が遅延すると考えられる。
ロスバスタチン	クロピドグレル75mgの反復投与後、ロスバスタチンのCmaxには影響せず、AUCが1.4倍上昇したとの報告がある。	クロピドグレルにより、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。

<解説>

No.	薬剤名等	設定理由等
(1)	非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等）	クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(2)	血小板凝集抑制作用を有する薬剤（シロスタゾール、トロンボキササン合成酵素阻害剤（オザグレルナトリウム）、プロスタグランジンE ₁ 製剤、E ₁ 及びI ₂ 誘導體（ベラプロストナトリウム等）、サルボグレラート塩酸塩、イコサペント酸エチル等）血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA製剤（アルテプラザーゼ等）等）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(3)	血液凝固阻止剤（ヘパリン製剤、ダナパロイドナトリウム、第Xa因子阻害剤（リバーロキサバン等）、抗トロンビン剤（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等）、トロンボモデュリンアルファ等）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。

続き

No.	薬剤名等	設定理由等
(4)	クマリン系抗凝固剤（ワルファリンカリウム）	クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(5)	薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	クロピドグレル硫酸塩製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(6)	糖尿病用剤（ヒトインスリン、トルブタミド等）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(7)	メトトレキサート	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(8)	バルプロ酸ナトリウム	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(9)	フェニトイン	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(10)	副腎皮質ホルモン剤（ベタメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(11)	リチウム製剤	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(12)	チアジド系利尿剤（ヒドロクロロチアジド等）ループ利尿剤（フロセミド）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(13)	β遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール等）ACE阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩等）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(14)	ニトログリセリン製剤	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(15)	尿酸排泄促進剤（プロベネシド、ベンズブロマロン）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(16)	イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、スルピリン	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(17)	炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド等）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(18)	ドネペジル塩酸塩	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(19)	タクロリムス水和物、シクロスポリン	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(20)	ザフィルルカスト	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(21)	プロスタグランジン D ₂ 、トロンボキサン A ₂ 受容体拮抗剤（ラマトロバン、セラトロダスト）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(22)	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、塩酸セルトラリン等）	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(23)	アルコール	アスピリン製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(24)	薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レパグリニド	クロピドグレル硫酸塩製剤の「相互作用」の項に基づき設定した。
(25)	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「食事・併用薬の影響」の項参照）
(26)	強力な CYP2C19 誘導薬 リファンピシン	本剤の有効成分の1つであるクロピドグレルの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。
(27)	モルヒネ	本剤の有効成分の1つであるクロピドグレルの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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患患者に本剤を投与した臨床試験は実施されていないが、これらの患者に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）とアスピリン（81～100mg/日）を併用投与した国内臨床試験 1,243 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 35.6%（443 例）で、主な症状は、皮下出血 5.7%（71 例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT（GPT）上昇 7.9%（98 例）、AST（GOT）上昇 5.6%（69 例）、 γ -GTP 上昇 5.1%（64 例）等の肝機能障害、好中球減少 0.9%（11 例）等の血液障害であった。（先発医薬品の承認時）再審査で検討対象となった、クロピドグレル硫酸塩の使用成績調査から得られたクロピドグレル硫酸塩と低用量アスピリンの長期併用時の安全性データにおける安全性解析対象症例 3,459 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 9.8%（340 例）で、主な症状は肝機能障害 2.2%（76 例）、胃腸出血 0.8%（27 例）、発疹 0.5%（19 例）、貧血 0.5%（19 例）等であった。主な臨床検査値異常は γ -GTP 上昇 0.4%（14 例）、ALT（GPT）上昇 0.3%（12 例）、中性脂肪上昇 0.3%（9 例）、白血球減少 0.3%（9 例）等であった。（先発医薬品の再審査終了時）。

(2) 重大な副作用と初期症状

（クロピドグレル硫酸塩あるいはアスピリンで報告されているもの）

以下、頻度（%）はクロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験で認められたものを示す。また、それ以外にクロピドグレル硫酸塩又はアスピリンの服用時に認められる副作用を頻度不明として示す。

1) 出血（頭蓋内出血，胃腸出血等の出血）

〔脳出血等の頭蓋内出血，硬膜下血腫等〕…脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛，悪心・嘔吐，意識障害，片麻痺等）（1%未満），硬膜下血腫（頻度不明）等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〔吐血，下血，胃腸出血，眼底出血，関節血腫，肺出血等〕…吐血（頻度不明），下血（1%未満），胃腸出血（1%未満），眼底出血（1%未満），関節血腫（頻度不明），腹部血腫（0.1%未満），後腹膜出血（頻度不明），肺出血（頻度不明）等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) 胃・十二指腸潰瘍（1%未満），小腸・大腸潰瘍（頻度不明）…出血を伴う胃・十二指腸潰瘍，小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。また，狭窄・閉塞を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害，黄疸…ALT（GPT）上昇（7.9%）， γ -GTP 上昇（5.1%），AST（GOT）上昇（5.6%），黄疸（頻度不明），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ので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，必要に応じ適切な処置を行うこと。

- 4) **血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明)** …TTP があらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTP の初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎 (頻度不明)、好酸球性肺炎 (頻度不明)** …間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 6) **血小板減少 (1%未満)、白血球減少 (1%未満)、無顆粒球症 (頻度不明)、再生不良性貧血を含む汎血球減少症 (頻度不明)** …血小板減少、白血球減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明)** …中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- 9) **後天性血友病 (頻度不明)** …後天性血友病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **横紋筋融解症 (頻度不明)** …筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **ショック、アナフィラキシー (頻度不明)** …ショックやアナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **喘息発作 (頻度不明)** …喘息発作を誘発することがある。
- 13) **インスリン自己免疫症候群 (頻度不明)** …重度の低血糖を引き起こすことがあるので、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>

- 1) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 2) クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 3) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 4) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 5) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 6) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 7) クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 8) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 9) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 10) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 11) アスピリン製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 12) アスピリン製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。
- 13) クロピドグレル硫酸塩製剤の「重大な副作用」の項に基づき設定した。

<初期症状>

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

- ・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
- ・ショック：顔面蒼白，冷汗，立ちくらみ，めまい，息切れ，意識消失
- ・アナフィラキシー：呼吸困難，蕁麻疹，全身の痒みを伴った発赤，目や口唇周囲の腫れ，ふらふら感，冷汗，意識障害，動悸，息切れ，全身倦怠感，紅潮，しゃがれ声
- ・喘息発作：発作的な息切れ，喘鳴（ヒューヒュー音）
- ・インスリン自己免疫症候群：空腹感，発汗，手の震え

(3) その他の副作用

	副作用発現頻度			
	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
血液	皮下出血	貧血, 紫斑(病), 鼻出血, 止血延長, 眼出血, 歯肉出血, 痔出血, 血痰, 穿刺部位出血, 処置後出血, 口腔内出血, 術中出血, カテーテル留置部位血腫, ヘモグロビン減少, 赤血球減少, ヘマトクリット減少, 好酸球増多	月経過多, 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		胆石症, 胆嚢炎
消化器		消化器不快感, 腹痛, 胃腸炎, 食道炎, 下痢, 便秘, 嘔気, 口内炎	腹部膨満, 腸管虚血, 消化不良, 嘔吐, 食欲不振	耳下腺痛, 歯肉腫脹, 歯肉(齦)炎, 唾液分泌過多, 粘膜出血, 口渴, 胃腸障害, 胸やけ, 口唇腫脹, 大腸炎(潰瘍性大腸炎, リンパ球性大腸炎), 痔炎
代謝異常		中性脂肪上昇, CK(CPK)上昇, K 上昇, 血糖上昇, 血中尿酸上昇	Na 下降, 総コレステロール上昇, 総蛋白低下	アルブミン低下, アミラーゼ上昇, Cl 下降, Na 上昇, K 下降, 代謝性アシドーシス, 低血糖
過敏症		発疹, そう痒感, 湿疹, 蕁麻疹, 紅斑		斑状丘疹性皮疹, 血管浮腫, 気管支痙攣, 光線過敏性皮膚炎, 眼瞼浮腫
皮膚		脱毛	皮膚乾燥	膿疹, 発汗, 水疱性皮疹, 扁平苔癬
感覚器		眼充血	味覚異常	眼精疲労, 眼瞼炎, 結膜炎, 複視, 嗅覚障害, 視力低下, 角膜炎, 耳鳴, 難聴, 味覚消失
精神神経系		頭痛, めまい, 高血圧	不眠症, 意識障害	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, 筋骨格硬直(肩こり, 手指硬直), 気分変動, しびれ
循環器		浮腫, 不整脈	徐脈	胸痛, 血管炎, 心電図異常, 脈拍数低下, 頻脈, 動悸, 心窩部痛
腎臓		BUN 上昇, 尿蛋白増加, 血尿, 尿沈渣異常, 腎機能障害	尿路感染, 血中クレアチニン上昇, 尿糖陽性	急性腎障害, 尿閉, 頻尿, 糸球体症
呼吸器			気管支肺炎, 咳	胸水, 痰, 気管支炎, 鼻炎, 過呼吸
その他		関節炎, 発熱, CRP 上昇	多発性関節炎, 肩痛, 腱鞘炎, 注射部位腫脹, 異常感(浮遊感, 気分不良)	ほてり, 多発性筋炎, 滑液包炎, 男性乳房痛, 乳汁分泌過多, 乳腺炎, 女性化乳房, 倦怠感, 腰痛, 筋痛, 関節痛

注1) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験から算出した発現頻度

注2) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験以外で認められている副作用のため頻度不明

<解説>

本配合剤を用いた患者を対象とした臨床試験は行われていないが、本配合剤はこれまでクロピドグレル硫酸塩製剤とアスピリン製剤の2剤各1錠(計2錠)を服用していたものを、本配合剤1錠の服用で済むように、それら2成分を組み合わせた製剤である。そのため、本配合剤の臨床試験成績は、PCIが適用される虚血性心疾患患者に対して、クロピドグレル硫酸塩製剤とアスピリン製剤の2剤併用により行われた臨床成績を参照して評価された。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」で記載された頻度(%)は、プラビックス錠の承認申請に用いられた国内臨床試験のうち、2剤を併用した臨床試験で認められた副作用の頻度をもとに示している。頻度不明として示した副作用はクロピドグレル硫酸塩製剤とアスピリン製剤の添付文書で単剤として認められている副作用で、上述の2剤を併用した臨床試験で認められた事象を除いたものを記載している。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験副作用一覧

例数		1243
副作用発現例数(%)		443(35.64)
分類	発現症状	発現例数 (%)
血液	小計	216 (17.38)
	皮下出血	71 (5.71)
	鼻出血	29 (2.33)
	ヘモグロビン減少	9 (0.72)
	白血球減少	8 (0.64)
	赤血球減少	3 (0.24)
	ヘマトクリット減少	3 (0.24)
	好酸球増多	14 (1.13)
	血小板減少	10 (0.80)
	止血延長	8 (0.64)
	好中球減少	11 (0.88)
	眼出血	7 (0.56)
	穿刺部位出血	19 (1.53)
	下血	6 (0.48)
	紫斑 (病)	10 (0.80)
	歯肉出血	7 (0.56)
	眼底出血	5 (0.40)
	胃腸出血	8 (0.64)
	頭蓋内出血	3 (0.24)
	血痰	5 (0.40)
	痔出血	4 (0.32)
	貧血	4 (0.32)
	処置後出血	3 (0.24)
	口腔内出血	2 (0.16)
	月経過多	1 (0.08)
	術中出血	2 (0.16)
	尿道出血	1 (0.08)
	カテーテル留置部位血腫	2 (0.16)
	陰茎出血	1 (0.08)
	口唇出血	1 (0.08)
	腹部血腫	1 (0.08)
肝臓	小計	157 (12.63)
	ALT(GPT)上昇	98 (7.88)
	γ-GTP 上昇	64 (5.15)
	AST(GOT)上昇	69 (5.55)
	Al-P 上昇	41 (3.30)
	LDH 上昇	19 (1.53)
	血清ビリルビン上昇	21 (1.69)
消化器	小計	46 (3.70)
	消化器不快感	5 (0.40)
	胃腸炎	7 (0.56)
	口内炎	9 (0.72)
	腹痛	2 (0.16)
	出血性胃潰瘍	8 (0.64)
	嘔気	2 (0.16)
	下痢	4 (0.32)
	食欲不振	1 (0.08)
	便秘	2 (0.16)
	食道炎	3 (0.24)
	十二指腸潰瘍	3 (0.24)
	嘔吐	1 (0.08)
	腹部膨満	1 (0.08)
	消化不良	1 (0.08)
	腸管虚血	1 (0.08)
代謝異常	小計	27 (2.17)
	中性脂肪上昇	7 (0.56)
	CK(CPK)上昇	12 (0.97)
	総コレステロール上昇	1 (0.08)
	総蛋白低下	1 (0.08)
	K 上昇	2 (0.16)
	血糖上昇	2 (0.16)
	血中尿酸上昇	2 (0.16)
	Na 下降	1 (0.08)

表 クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験副作用一覧（続き）

分類	発現症状	発現例数 (%)
過敏症	小計	41 (3.30)
	発疹	22 (1.77)
	湿疹	7 (0.56)
	そう痒感	4 (0.32)
	蕁麻疹	4 (0.32)
	紅斑	4 (0.32)
皮膚	小計	3 (0.24)
	脱毛	2 (0.16)
	皮膚乾燥	1 (0.08)
感覚器	小計	4 (0.32)
	眼充血	2 (0.16)
	味覚異常	1 (0.08)
精神神経系	小計	11 (0.88)
	頭痛	4 (0.32)
	高血圧	3 (0.24)
	めまい	2 (0.16)
	意識障害	1 (0.08)
	不眠症	1 (0.08)
循環器	小計	15 (1.21)
	浮腫	3 (0.24)
	不整脈	2 (0.16)
	徐脈	1 (0.08)
腎臓	小計	53 (4.26)
	血尿	39 (3.14)
	尿沈渣異常	2 (0.16)
	BUN 上昇	3 (0.24)
	血中クレアチニン上昇	1 (0.08)
	尿蛋白増加	4 (0.32)
	尿糖陽性	1 (0.08)
	腎機能障害	3 (0.24)
	尿路感染	1 (0.08)
呼吸器	小計	2 (0.16)
	気管支肺炎	1 (0.08)
	咳	1 (0.08)
その他	小計	18 (1.45)
	関節炎	2 (0.16)
	異常感（浮遊感、気分不良）	1 (0.08)
	発熱	4 (0.32)
	CRP 上昇	2 (0.16)
	多発性関節炎	1 (0.08)
	肩痛	1 (0.08)
	腱鞘炎	1 (0.08)
	注射部位腫脹	1 (0.08)

表 プラビックス®錠使用成績調査（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)

表 プラビックス®錠使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

	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（%）		
* 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)
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)
咯血	5 (0.40)	4 (0.10)	9 (0.17)

表 プラビックス®錠使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

	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（%）		
* 間質性肺疾患	—	2 (0.05)	2 (0.04)
間質性肺疾患	—	1 (0.02)	1 (0.02)
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)

表 プラビックス®錠使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

	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（%）		
胃粘膜病変	1 (0.08)	—	1 (0.02)
腹壁血腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
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)

表 プラビックス®錠使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

	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（%）		
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)
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)
* 高比重リボ蛋白減少	—	5 (0.12)	5 (0.09)
肝機能検査異常	—	6 (0.14)	6 (0.11)
低比重リボ蛋白増加	—	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)

表 プラビックス®錠使用成績調査（心臓領域）における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

	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（％）		
* 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)
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。

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌（次の患者には投与しないこと）**：本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**：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
- 3) **重大な副作用：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ので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。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。
ショック，アナフィラキシー（頻度不明）…ショックやアナフィラキシー（呼吸困難，全身潮紅，血管浮腫，蕁麻疹等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) **その他の副作用**：下記の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症	発疹，そう痒感，湿疹，蕁麻疹，紅斑	斑状丘疹性皮疹，血管浮腫，気管支痙攣，光線過敏性皮膚炎，眼瞼浮腫

注1) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験から算出した発現頻度

注2) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験以外で認められている副作用のため頻度不明

9. 高齢者への投与

高齢者では造血機能，腎機能，肝機能等の生理機能が低下していることが多く，また体重が少ない傾向があり，出血等の副作用があらわれやすいので，患者の状態を観察しながら，慎重に投与すること。

<解説>

クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「高齢者への投与」の項に基づき設定した。

なお，クロピドグレル硫酸塩製剤の脳梗塞症（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いて，高齢者（65歳以上）で出血性副作用の発現率が高い傾向が示されたことから慎重投与に設定されている。（「慎重投与」の項参照）

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 出産予定日 12 週以内の妊婦には投与しないこと。[アスピリンにより妊娠期間の延長，動脈管の早期閉鎖，子宮収縮の抑制，分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では，妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが，長期連用した場合は，母体の貧血，産前産後の出血，分娩時間の延長，難産，死産，新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また，ヒトで妊娠末期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに，妊娠末期のラットにアスピリンを投与した実験で，弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。]
- (2) 妊婦（ただし，出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性には，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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤，坐剤）を妊婦に使用し，胎児の腎機能障害及び尿量減少，それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。[アスピリンの動物実験（ラット）で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長，過期産につながるおそれがある。また，クロピドグレルにおいては妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (3) 授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。[クロピドグレルにおいて動物実験（ラット）で乳汁中に移行すること及びアスピリンにおいてヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

<解説>

- (1) アスピリン製剤の「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に基づき設定した。
- (2) クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に基づき設定した。
- (3) クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に基づき設定した。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

<解説>

本配合剤では小児を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 過量投与

徴候と症状：アスピリンの過量投与により，耳鳴，めまい，頭痛，嘔吐，難聴，軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い，重度の過呼吸，呼吸性アルカローシス，代謝性アシドーシス，痙攣，昏睡，呼吸不全等が認められる。アスピリン及びクロピドグレルの過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。

処置：催吐，胃洗浄，活性炭投与（ただし，催吐及び胃洗浄後），輸液注入によるアシドーシス是正，アルカリ尿促進（ただし，腎機能が正常の場合），血液透析，腹膜透析を必要に応じて行う。また，出血が認められた場合，適切な処置をとること。クロピドグレル又はアスピリンの特異的な解毒剤は知られていないので，緊急措置が必要な出血の場合は血小板輸血を考慮すること。

<解説>

クロピドグレル硫酸塩製剤及びアスピリン製剤の「過量投与」の項に基づき設定した。

14. 適用上の注意

- (1) **服用時**：本剤は腸溶性の内核を含む有核錠であるので，割ったり，砕いたり，すりつぶしたりしないで，そのままかまずに服用させること。
- (2) **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

<解説>

- (1) 本配合剤の成分のうちアスピリンについては，腸にて薬剤が溶出するように工夫した製剤になっており，本配合剤を割ったり，砕いたり，すりつぶしたりすることにより，その特性がなくなりアスピリンの体内動態に影響を及ぼし，有効性だけでなく安全性へも影響が出る可能性があることから設定した。
- (2) 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）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）に基づき，PTP 誤飲対策の一環として設定した。

15. その他の注意

- (1) 国内で実施された健康成人を対象としたクロピドグレルの臨床薬理試験において、クロピドグレル 300mg を初回投与後 24 時間の最大血小板凝集能 ($5\mu\text{M}$ ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %) は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、 43.67 ± 6.82 , 47.17 ± 5.71 , 54.11 ± 4.34 であり、その後 6 日間にわたってクロピドグレル 75mg/日を投与した後の MAI (%) は、それぞれ 32.87 ± 5.10 , 39.41 ± 6.34 , 47.48 ± 3.60 と、PM 群においてクロピドグレルの血小板凝集抑制作用が低下した³²⁾。[「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照]
- (2) 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象としたクロピドグレルの臨床試験⁷³⁾及び複数の観察研究⁷⁴⁻⁷⁷⁾において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、クロピドグレル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。
- (3) インスリン自己免疫症候群の発現は HLA-DR4 (DRB1*0406) と強く相関するとの報告がある⁷⁸⁾。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⁷⁹⁾。
- (4) *In vitro* の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤 (ジドブジン) のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。
- (5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

<解説>

- (1) クロピドグレル硫酸塩製剤の「その他の注意」の項に基づき設定した。
- (2) クロピドグレル硫酸塩製剤の「その他の注意」の項に基づき設定した。
- (3) クロピドグレル硫酸塩製剤の「その他の注意」の項に基づき設定した。
- (4) アスピリン製剤の「その他の注意」の項に基づき設定した。
- (5) アスピリン製剤の「その他の注意」の項に基づき設定した。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

<クロピドグレル硫酸塩>

試験項目	投与経路	動物種	試験結果	
中枢神経系	経口	マウス	47.9mg/kg 以上でペントバルビタール麻酔時間を延長	
		ラット	95.8mg/kg 以上で脳波 α 波成分の減少、 β 波成分の増加	
		マウス	192mg/kg で酢酸ライジングの抑制	
		マウス	192mg/kg で一般症状、自発運動量、協調運動、筋力、誘発痙攣、ホットプレート法による痛覚閾値、体温に影響なし	
		ラット マウス	192mg/kg で中枢神経作動薬による行動・症状変化に影響なし	
呼吸・循環器系	十二指腸内	イヌ	47.9mg/kg 以上で呼吸数及び呼吸流量の増加 95.8、192mg/kg で心拍出量の増加後減少又は減少	
	静脈内	イヌ	4.60mg/kg 以上で呼吸数増加、大腿動脈収縮 15.3mg/kg で血圧低下、最大呼気速度の減少、心電図変化（P、T 波の減高、ST 一過性増高）	
	静脈内	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
	胃酸分泌	十二指腸内	マウス	192mg/kg で胃腸管輸送能に影響なし
			ラット	192mg/kg で自発性あるいはペント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	

(4) 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^{80), 81)}

<クロピドグレル硫酸塩>

表 クロピドグレル硫酸塩の単回投与毒性試験

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

*: 概略の致死量

表 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

<アスピリン>

表 アスピリンの単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	経口投与	1100
ラット	経口投与	800~2000
ウサギ	経口投与	1000~1800
イヌ	経口投与	1400~4000

(2) 反復投与毒性試験

<クロピドグレル硫酸塩>

1. ラット 3 ヶ月間経口投与⁸²⁾

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 ヶ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⁸³⁾

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 ヶ月間経口投与⁸⁴⁾

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 ヶ月間経口投与したところ、100mg/kg/日の雌で一過性の心拍数減少、400mg/kg/日で嘔吐、軽度の体重増加抑制（雄）、一過性の心拍数の減少、QT 時間の延長（QTc には変化なし）、BSP クリアランスの一時的な低下、尿の pH 低下と比重増加、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⁸⁵⁾

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。

<アスピリン>

ラットでは 200mg/kg/日まで忍容性は良好であったが、イヌは感受性が高く、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）による潰瘍形成頻度が高いことが報告されている。

表 アスピリンの反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見*
ラット	経口投与	3 ヶ月	100, 200, 400	<u>100mg/kg/日以上</u> ：腎乳頭病変 <u>200mg/kg/日以上</u> ：胃病変，一般状態の変化及び血液学的変化はイヌでみられた変化よりも軽度
イヌ	経口投与	3 ヶ月	100, 200, 400	<u>100mg/kg/日以上</u> ：嘔吐，摂餌低下，貧血，血液学的変化，腎乳頭壊死，肝壊死，動脈炎，骨髄変化 <u>200mg/kg/日以上</u> ：心電図の変化 <u>400mg/kg/日</u> ：瀕死状態，下痢，摂餌低下，皮下膿瘍，眼病変，尿素窒素，クレアチニン，GOT，ALP，オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ，アルギニノコハク酸分解酵素，CPK の上昇，潰瘍性胃炎，退行性のミオパシー

*：無毒性量は不明

(3) 生殖発生毒性試験

<クロピドグレル硫酸塩>

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

2. 器官形成期投与試験

(1) ラットにクロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして 25, 120, 500mg/kg/日）（妊娠 6～17 日）を経口投与した試験において，母動物では 120mg/kg/日以上において流涎が，500mg/kg/日において体重増加量と摂餌量の減少及び摂水量の増加が認められ，母動物の無毒性量は 25mg/kg/日であった。F₁ 出生児では 500mg/kg/日において離乳後の体重減少が認められた。F₁ 及び F₂ 胎児に対する無毒性量は 500mg/kg/日であり，F₁ 出生児に対する無毒性量は 120mg/kg/日であった⁸⁷⁾。

(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⁸⁸⁾。

3. 周産期・授乳期⁸⁹⁾

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

<アスピリン>

アスピリンを含む多くのサリチル酸塩は動物で催奇形性作用を有することが示され、特に神経構造に影響を与え、結果的に行動に影響をもたらすことが報告されている。アスピリンとサリチル酸塩は高用量で、出産開始、陣痛を遅らせると共に動脈管を閉鎖させる。

- ・アスピリン（5mg/100g 体重）の 30 日間の投与によって、未成熟ラットの精巣重量の減少、精子細胞数の減少、精母細胞核サイズの増大が認められ、アスピリンは精子形成の後期に影響をもたらすことが示された⁹⁰⁾。
- ・妊娠の器官形成期にサリチル酸塩を投与したラットの出生児において、先天性心血管奇形が認められた。最も多く認められた奇形は大動脈の右側への転位であり、その程度は騎乗大動脈から右側への完全転位までであった。ラットでこれらの奇形が生じる用量は、ヒトでの治療や自殺目的に使用されている用量と同等である⁹¹⁾。
- ・妊娠 9～11 日目のラットにアスピリン 250, 500, 750, 1000mg/kg を投与すると用量依存的な催奇形性が認められ、投与日が後になるに従い胎児への影響は軽減した。この催奇形性は薬剤投与時の胎児の発生段階に概ね関連している⁹²⁾。
- ・アスピリンを妊娠ラットに投与し、胎児発生に対する影響を検討した結果、内臓と骨格の変異が認められた⁹³⁾。
- ・妊娠 8～10 日のマウスにアスピリン約 500mg/body/日を投与したとき、口唇裂が発現した⁹⁴⁾。

(4) その他の特殊毒性

<クロピドグレル硫酸塩>

1. 抗原性試験⁹⁵⁾

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⁹⁶⁾。

(2) ヒビ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⁹⁷⁾。

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⁹⁸⁾。

又、SR26334（主代謝物）の復帰突然変異試験は陰性であった⁹⁹⁾。

4. がん原性試験¹⁰⁰⁾

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. 光毒性・光アレルギー試験¹⁰¹⁾

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。

<アスピリン>

1. 遺伝毒性

遺伝毒性^{102), 103)}及び染色体異常¹⁰⁴⁾の危険性がほとんどないことが示唆されている。

2. がん原性

げっ歯類での長期がん原性試験は報告されていないが、多くの臨床経験から臨床用量ではがん原性の可能性はないことが示唆されている。又、2 段階胃発癌モデルで発がん促進作用はないとされている¹⁰⁵⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	ロレアス配合錠「SANIK」	処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
有効成分	クロピドグレル（クロピドグレル硫酸塩） アスピリン	劇薬 なし

2. 有効期間又は使用期限

外箱に記載（3年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存（アルミピロー開封後は湿気を避けて保存のこと）

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

（「貯法・保存条件」の項参照）

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の項参照）

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP包装：100錠（10錠×10），500錠（10錠×50）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル/ポリエチレン/ポリ塩化ビニリデンからなるフィルム，
アルミニウム箔

アルミピロー包装（乾燥剤入り）：アルミラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同効薬：チクロピジン塩酸塩，プラスグレル塩酸塩，シロスタゾール，
サルポグレラート塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

2008年8月8日（シンガポール）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
ロレアス配合錠「SANIK」	2020年8月17日	30200AMX00761

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ロレアス配合錠「SANIK」	2020年12月11日

12. 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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ロレアス配合錠「SANIK」	3399101F1048	622833001	128330301

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：非 ST 上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験
- 2) Isshiki T., et al. : Int. Heart J. 53(2) : 91-101, 2012
- 3) 社内資料：非 ST 上昇急性冠症候群に対する海外第Ⅲ相臨床試験
- 4) 社内資料：第Ⅰ相臨床試験－生物学的同等性試験－ <BEQ10874 試験>
- 5) 社内資料：第Ⅰ相臨床試験－生物学的同等性試験－ <BEQ13648 試験>
- 6) 社内資料：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>
- 7) Kunapuli S. P., et al. : Curr. Opin. Pharmacol. 3(2) : 175-180, 2003
- 8) Foster C. J., et al. : J. Clin. Invest. 107(12) : 1591-1598, 2001
- 9) Kunapuli S. P., et al. : Curr. Pharm. Des. 9(28) : 2303-2316, 2003
- 10) Hollopeter G., et al. : Nature 409(6817) : 202-207, 2001
- 11) Savi P., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 283(2) : 379-383, 2001
- 12) Holmsen H. : Eur. J. Clin. Invest. 24(Suppl.1) : 3-8, 1994
- 13) SR25990C 第Ⅰ相臨床試験－連続投与試験－<DV7314-01 試験>
- 14) 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>
- 15) 佐藤志樹 他：薬理と臨床 22(1):7-20, 2012
- 16) 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
- 17) Effect of SR25990C on aggregation of platelets from Sprague-Dawley or Fawn-Hooded rats induced by various agonists
- 18) 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
- 19) Effect of Clopidogrel (SR25990C) on the ADP receptor in healthy volunteers <PDY1981 試験>
- 20) Effect of SR25990C on the binding of [3H]-2-Methylthio ADP to rat platelets:in vitro and ex vivo study
- 21) DV-7314 の主薬理-ラット銅線留置 AV シェントモデルにおける DV-7314(経口投与)の抗血栓作用の検討
- 22) Umemura K., et al. : Thromb. Res. 80(3) : 209-216, 1995
- 23) Comparative effects of SR25990C and aspirin on cyclic flow variations (CFV) in a stenosed and injured coronary artery in the dog
- 24) 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>

- 25) Assessment of the mechanism of action of clopidogrel on platelet receptors
<PDY2263 試験>
- 26) 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
- 27) DV-7314 の主薬理-DV-7314 のラット出血時間に対する作用
- 28) Hermann A., et al. : Platelets 12(2) : 74-82, 2001
- 29) Herbert J. M., et al. : Thromb. Haemost. 80(3) : 512-518, 1998
- 30) Bierbach B., et al. : Thromb Haemost 95(2) : 354-361, 2006
- 31) Harker LA., et al. : Circulation 98(22):2461-2469, 1998
- 32) Kobayashi, M., et al.:J.Atheroscler.Thromb. 22(11):1186-1196, 2015
- 33) Furuta T., et al. : Pharmacogenomics 8(9) : 1199-1210, 2007
- 34) 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>
- 35) Deray G., et al. : Clin. Drug. Invest. 16(4) : 319-328, 1998
- 36) Slugg P. H., et al. : J. Clin. Pharmacol. 40(4) : 396-401, 2000
- 37) 社内資料 : 第 I 相臨床試験－食事の影響試験－ <ED11098 試験>
- 38) Interaction study of clopidogrel and warfarin in patients on long-term anticoagulation for non valvular atrial fibrillation <INT7089 試験>
- 39) Interaction study between Clopidogrel after multiple oral dosing and prolonged intravenous heparin in young healthy volunteers <INT2193 試験>
- 40) 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>
- 41) 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>
- 42) 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>
- 43) Evaluation of the influence of clopidogrel on plasma concentrations of digoxin after repeated administration <P1722 試験>
- 44) 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>
- 45) Interaction study of cimetidine on the metabolism and pharmacodynamic activity of SR25990C after repeated oral administration in healthy subjects <P1716 試験>
- 46) 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>
- 47) Double blind study of pharmacodynamic interactions between SR25990C and Atenolol/Nifedipine in patients with peripheral arterial disease or coronary Artery

- disease <P1512 試験>
- 48) 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 saltdepleted healthy volunteers <INT2558 試験>
 - 49) Comparative study of the antiplatelet effect of repeated administrations of R25990C (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>
 - 50) Gilard M., et al. : J. Am. Coll. Cardiol. 51(3) : 256-260, 2008
 - 51) Tornio A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 90(4):498-507, 2014
 - 52) Pharmacokinetics of SR25990C and SR26334A following single 25mg/kg intravenous administration in male and female rats
 - 53) 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>
 - 54) Absorption site of SR25990C from gastro-intestinal tract in the rat
 - 55) Enterohepatic recirculation following a single intraduodenal administration (5mg/kg) of [4-¹⁴C] labeled SR25990C to male and female rats
 - 56) Qualitative and quantitative tissue distribution of SR25990C following a single (5mg/kg) oral administration to the pregnant Sprague Dawley rat
 - 57) Garrettson LK., et al. : Clin Pharmacol Ther 17(1): 98-103,1975
 - 58) Milk excretion of SR25990C after a single 5 mg/kg oral administration to the lactating female Sprague Dawley rat
 - 59) Findlay JWA., et al. : Clin Pharmacol Ther 29(5): 625-633,1981
 - 60) 社内資料 : ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度
 - 61) 社内資料 : ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度
 - 62) Federal Register, 63(205): 56802-56819,1998
 - 63) 社内資料 : クロピドグレルの推定代謝経路
 - 64) Savi P., et al. : Thromb. Haemost. 72(2) : 313-317, 1994
 - 65) 社内資料 : 代謝に関与する薬物代謝酵素
 - 66) Simon T., et al.:Clin. Pharmacol. Ther. 90(2) :287-295, 2011
 - 67) 社内資料 : 薬物代謝酵素に及ぼす影響
 - 68) 社内資料 : クロピドグレルの代謝物の活性
 - 69) Savi P.,et al. : Thromb. Haemost. 84(5) : 891-896, 2000
 - 70) Comparison of the pharmacokinetic properties of radiocarbon when ¹⁴C-labelled clopidogrel is given during steady-state and in clopidogrel - free healthyvolunteers <PKS2449 試験>
 - 71) Urinary and fecal excretion of [4-¹⁴C] labelled SR25990C following a single oral

(5mg/kg) administration to male and female rats Urinary and fecal excretion of [4-¹⁴C] labelled SR25990C following a single oral administration (5or25mg/kg) to male baboons

- 72) Noris M., et al. : Blood 94(8) : 2569-2574, 1999
- 73) Mega J. L., et al. : N. Engl. J. Med. 360(4) : 354-362, 2009
- 74) Collet J.P., et al. : Lancet, 373(9660) : 309-317, 2009
- 75) Sibbing D., et al. : Eur. Heart J. 30(8) : 916-922, 2009
- 76) Giusti B., et al. : Am. J. Cardiol. 103(6) : 806-811, 2009
- 77) Simon T., et al. : N. Engl. J. Med. 360(4) : 363-375, 2009
- 78) Uchigata Y., et al. : Diabetes. 44(10) : 1227-1232, 1995
- 79) Uchigata Y., et al. : Human Immunol. 61 : 154-157, 2000
- 80) 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
- 81) Acute intravenous toxicity study of SR 26334A in rats and mice of both sexes
- 82) Three-month oral toxicity of SR 25990C in the rat
- 83) Combined chronic toxicity/oncogenicity study by long term administration (dietary admixture) to rats for 104 weeks (52-weeks intermediate report)
- 84) Three-month oral toxicity in the baboon
- 85) 1-year chronic toxicity study in the baboon by the oral route
- 86) Effect of oral administration upon reproductive function and fertility in the rat
- 87) Teratology study in the rat (segment II)
- 88) Teratology study in the rabbit
- 89) Peri-and postnatal development study in the rat (segment III)
- 90) Didolkar AK., et al. : Int J Androl 3(5) : 585-593,1980
- 91) Takacs E., et al. : Teratology 1(1) : 109-118,1968
- 92) Kimmel C.A., et al. : Teratology 4(1) : 15-24,1971
- 93) McColl J.D., et al. : Toxicol Appl Pharmacol 7 : 409-417,1965
- 94) Trasler D.G. : Lancet March 13;1(7385) : 606-607,1965
- 95) Antigenicity study with DV-7314; Determination of the active systemic anaphylaxis and passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs
- 96) 4-week oral immunotoxicity study in the rat
- 97) 1-year oral toxicity study in the baboon Immunotoxicity assessment

- 98) 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
- 99) Ames test - reverse mutation assay on *Salmonella typhimurium* using metabolite
SR 26334A
- 100) Potential tumorigenic effects in long-term administration (admixture with the diet)
to mice for 78 weeks. Combined chronic toxicity/oncogenicity study in long term
administration (admixture with the diet) to rats for 104 weeks
- 101) Evaluation of phototoxicity and/or photoallergy in the guinea pig
- 102) Giri A.K. The genetic toxicology of paracetamol and aspirin: a review. *Mutat Res.*
296(3):199-210, 1993
- 103) Giri A.K., et al. Comparative genotoxicity of six salicylic acid derivatives in bone
marrow cells of mice. *Mutat Res.* 370(1):1-9, 1996
- 104) Mauer I., et al. Acetylsalicylic acid: no chromosome damage in human leukocytes.
Science 169(941):198-201, 1970
- 105) Takahashi M., et al. Effects of sodium chloride, saccharin, phenobarbital and
aspirin on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N'-
nitrosoguanidine. *Gann* 75(6):494-501, 1984

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では、クロピドグレル硫酸塩（以下、クロピドグレル）とアスピリンの配合錠が、2008年8月にシンガポールで承認されて以来、2015年11月までに欧州を含む70カ国以上で承認を取得し、DuoPlavin/CoPlavix等の販売名で販売されている。

主な国における承認状況

地域	国	販売名	承認日
欧州	EU加盟国*	DUOPLAVIN 75 MG/100 MG DUOPLAVIN 75 MG/75 MG	2010年3月15日
	スイス	DUOPLAVIN 75 MG/100 MG	2010年9月29日
	ノルウェー	DUOPLAVIN 75 MG/75 MG DUOPLAVIN 75 MG/100 MG	2010年3月15日
	アイスランド	DUOPLAVIN 75 MG/75 MG DUOPLAVIN 75 MG/100 MG	2010年3月15日
アジア パシフィック	オーストラリア	COPLAVIX 75 /75 COPLAVIX 75 /100 CLOPIDOGREL WINTHROP PLUS ASPIRIN DUO PLAVIX	2009年9月14日
	ニュージーランド	CO-PLAVIX	2010年10月28日
	シンガポール	CO-PLAVIX	2008年8月8日

*：中央審査方式による承認

欧州における添付文書の概要

販売名	DuoPlavin 75 mg/75 mg film-coated tablets DuoPlavin 75 mg/100 mg film-coated tablets
剤形・含量 (クロピドグレル /アスピリン)	<u>DuoPlavin 75 mg/75 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains 75 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate) and 75 mg of acetylsalicylic acid (ASA). <u>DuoPlavin 75 mg/100 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains 75 mg of clopidogrel (as hydrogen sulphate) and 100 mg of acetylsalicylic acid (ASA).
効能又は効果	DuoPlavin is indicated for the secondary prevention of atherothrombotic events in adult patients already taking both clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA). DuoPlavin is a fixed-dose combination medicinal product for continuation of therapy in: ● 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 ● ST segment elevation acute myocardial infarction in medically treated patients eligible for thrombolytic therapy
用法及び用量*	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Adults and elderly <u>DuoPlavin 75 mg/75 mg film-coated tablets</u> DuoPlavin should be given as a single daily 75 mg/75 mg dose. <u>DuoPlavin 75 mg/100 mg film-coated tablets</u> DuoPlavin should be given as a single daily 75 mg/100 mg dose. DuoPlavin fixed-dose combination is used following initiation of therapy with clopidogrel and ASA given separately, and replaces the individual clopidogrel and ASA products. - In patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction): 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. If the use of DuoPlavin is discontinued, patients may benefit with continuation of one antiplatelet medicinal product. - In patients with ST segment elevation acute myocardial infarction: 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. If the use of DuoPlavin is discontinued, patients may benefit with continuation of one antiplatelet medicinal product. If a dose is missed: - Within less than 12 hours after regular scheduled time: patients should take the dose immediately and then take the next dose at the regular scheduled time. - For more than 12 hours: patients should take the next dose at the regular scheduled time and should not double the dose.

*: クロピドグレル 75mg 及びアスピリン 75mg を含む配合錠の用法・用量

(2013年5月現在)

本邦における効能又は効果, 用法及び容量

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
用法及び用量	通常, 成人には, 1日1回1錠 (クロピドグレルとして 75mg 及びアスピリンとして 100mg) を経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)

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

参考：分類の概要

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

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】抜粋

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 出産予定日 12 週以内の妊婦には投与しないこと。[アスピリンにより妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットにアスピリンを投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。]
- (2) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[アスピリンの動物実験（ラット）で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。また、クロピドグレルにおいては妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[クロピドグレルにおいて動物実験（ラット）で乳汁中に移行すること及びアスピリンにおいてヒト乳汁中へ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

欧州の添付文書における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
欧州添付文書 (2020年8月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> Paediatric population The safety and efficacy of DuoPlavin in children and adolescents under 18 years old have not been established. DuoPlavin is not recommended in this population.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

XIII. 備考

その他の関連資料

なし