



**2020年1月改訂（第10版）
*2018年3月改訂

令和2年度第1回
医薬品等安全対策調査会
資料2-3-2

承認番号	22500AMX01824
薬価収載	2013年11月
販売開始	2013年12月
国際誕生	2008年8月
再審査結果	2015年9月

貯法：室温保存（アルミビロー開封後は湿気を避けて保存のこと）

使用期限：外箱に記載

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

抗血小板剤

コンプラビン®配合錠

ComPlavin®

クロピドグレル硫酸塩/アスピリン配合錠

D0365412

SANOFI

【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生合成抑制作用により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。（ただし、「1. 慎重投与」の項参照）]
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 [[6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照]
- * 7. セレキシパグを投与中の患者 [[3. 相互作用]の項参照]

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。

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

【組成・性状】

販売名	コンプラビン配合錠
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、シヨ糖脂肪酸エステル、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
色・剤形	白色～微黄白色・フィルムコーティング錠
外形	
直径 (mm)	11
厚さ (mm)	6
重量 (mg)	約540
本体表示	コンプラビン

【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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)消化性潰瘍の既往歴のある患者 [消化性潰瘍を再発させることがある。]
- (2)血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (3)出血傾向の素因のある患者 [出血を増強させるおそれがある。]
- (4)肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。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。(「3. 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。〕
- (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〔「6. 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

2. 重要な基本的注意

- (1)血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。〔「4. 副作用」の項参照〕
- (2)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】の項参照〕
- (4)他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。〔「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」の項参照〕
- (5)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。〔「4. 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。〔「4. 副作用」の項参照〕

- (7)患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。〔【薬効薬理】の項参照〕
- (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。〔「3. 相互作用」の項参照〕

3. 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】の項参照〕

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* セレキシバグ ウブトラビ	セレキシバグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。	クロピドグレルのグルクロン酸抱合体がCYP2C8を阻害することにより、セレキシバグの活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤（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、出血の危険性が增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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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（リバーロキサパン等）、抗トロンピン剤（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）	これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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。
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。
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、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等）	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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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（エナブラ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	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。
ドネベジル塩酸塩	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。

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 レバグリニド	レバ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、レバグリニドの血中濃度が増加すると考えられる。【薬物動態】の項参照]

4. 副作用

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。(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。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用 (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。

(2) 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、好中球減少、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		ALT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、口渇、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		斑状丘疹性皮膚疹、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	膨疹、発汗、水疱性皮膚疹、扁平苔癬

	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)}
* 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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 出産予定日12週以内の妊婦には投与しないこと。[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。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

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、適切な処置を取ること。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。

9. 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、そのままままに服用させること。

(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。]

10. 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 μ M ADP惹起maximum platelet aggregation intensity(MAI):%)は、CYP2C19の代謝能に応じて、Extensive metabolizer(EM)群、Intermediate metabolizer(IM)群、Poor metabolizer(PM)群の順に、43.67 \pm 6.82、47.17 \pm 5.71、54.11 \pm 4.34であり、その後6日間にわたってクロピドグレル75mg/日を投与した後のMAI(%)は、それぞれ32.87 \pm 5.10、39.41 \pm 6.34、47.48 \pm 3.60と、PM群においてクロピドグレルの血小板凝集抑制作用が低下した¹⁾。【【薬物動態】の項参照】

(2)海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象としたクロピドグレルの臨床試験²⁾及び複数の観察研究³⁻⁶⁾において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、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)本剤投与中に、重度の低血糖を引き起こす可能性が

あるインスリン自己免疫症候群が発症したとの報告があり、HLA型を解析した症例の中には、インスリン自己免疫症候群の発現と強く相関するとの報告があるHLA-DR4(DRB1*0406)を有する症例があった。なお、日本人はHLA-DR4(DRB1*0406)を保有する頻度が高いとの報告がある。

(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。

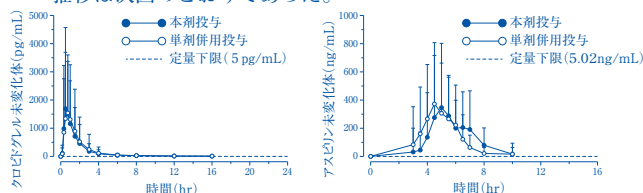
(5)非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 吸収

(1)生物学的同等性

健康成人男性(55名)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は次図のとおりであった。



本剤1錠又はクロピドグレル硫酸塩錠75mg1錠とアスピリン腸溶錠100mg1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

また、その時のクロピドグレル、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次表のとおりであった。

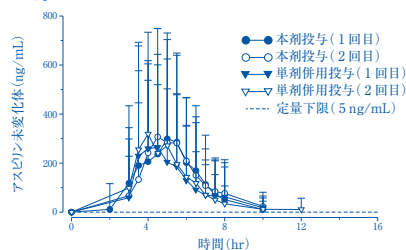
クロピドグレル、アスピリン及びそれぞれの代謝物の薬物動態パラメータ

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

※中央値 (平均値 \pm 標準偏差)

※※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

さらに、健康成人男性(96名)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は次図のとおりであった。



本剤1錠又はクロピドグレル硫酸塩錠75mg1錠とアスピリン腸溶錠100mg1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

また、その時のアスピリン未変化体の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

アスピリン未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	AUC ₀₋₁₆ (ng·h/mL)	t _{1/2z} (h)
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 ± 標準偏差)

(2) 食事の影響

健康成人男性 (18名) に本剤 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次表のとおりであった。

本剤を絶食下又は食後に単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	AUC (ng·h/mL)
クロピドグレル	絶食下	1.39 ± 1.66	0.75	1.84 ± 2.09
	食後	1.08 ± 0.54	2.50	2.62 ± 1.31
アスピリン	絶食下	727 ± 483	4.50	809 ± 411
	食後	1010 ± 372	5.50	1050 ± 275

※中央値 (平均値 ± 標準偏差)

2. 代謝

(1) クロピドグレル

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に2つの経路で代謝される。すなわち、1) エステラーゼにより非活性代謝物であるSR26334 (主代謝物) を生成する経路と、2) 薬物代謝酵素チトクロームP450 (CYP) による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物H4が生成される⁷⁾。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^{8,9,10)}。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^{11,12)} (*in vitro*)。

(2) 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。

3. 分布

(1) クロピドグレル：参考 (動物実験)

ラットに¹⁴C-4-クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして5.0mg/kg) を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与0.25～2時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった¹³⁾。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¹⁴⁾。

(2) アスピリン

アスピリンの代謝物であるサリチル酸は、全身の組織及び体液中に広く分布する。

4. 排泄

(1) クロピドグレル：参考 (海外データ)

健康成人に¹⁴C-4-クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして75mg) を単回経口投与した場合、投与5日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約92%に達し、尿中には約41%、糞中には約51%が排泄された¹⁵⁾。

(2) アスピリン

経口投与後、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る。

5. 肝機能障害患者での体内動態

クロピドグレル：参考 (海外データ)

肝硬変患者と健康成人にクロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして75mg/日) を10日間反復経口投与した結果、未変化体のC_{max}が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334の薬物動態パラメータには差が認められなかった¹⁶⁾。

6. 腎機能障害患者での体内動態

クロピドグレル：参考 (海外データ)

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度 (5～15mL/分) と中等度 (30～60mL/分) の2グループに分け、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして75mg/日) を8日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べSR26334のAUCは低かった¹⁷⁾。

7. CYP2C19遺伝子多型がクロピドグレルの薬物動態に及ぼす影響

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

健康成人におけるCYP2C19遺伝子多型がクロピドグレル活性代謝物H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響

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

(mean ± S.D.)

注1) EM：CYP2C19*/1*

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

8. 薬物相互作用

クロピドグレル：参考 (海外データ)

レバグリニド

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日目にレバグリニド (0.25mg) を併用した結果、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、レバ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¹²⁾。

【臨床成績】

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)

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業期間が7日以上 の症例では3/7例 (42.9%) であったのに対し、同7日未満の症例では13/20例 (65.0%) であった¹⁹⁾。

(2) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験 (931例) において12週目までの主要イベント (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・脳血管イベント (全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒中) の累積発現率も同様に、チクロピジン塩酸塩10.4% (発現割合：48/465例) に対し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、チクロピジン硫酸塩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)、チクロピジン硫酸塩0.9% (発現割合: 4/465例)で有意な差は認められなかった (stratified log-rank test^{*}: p=0.5292、ハザード比1.497 [両側95%信頼区間: 0.422, 5.306])²⁰⁾。

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

2. 海外での臨床成績

CURE試験

非ST上昇急性冠症候群患者12,562例を対象とした二重盲検比較試験 (CURE) で、アスピリン75~325mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてプラセボを対照に、血管性事故 (心血管死、心筋梗塞及び脳卒中) 発症のリスク減少効果を検討し、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、血管性事故 (心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び治療抵抗性虚血) 発症のリスク減少効果についても、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)²¹⁾。

【 薬効薬理 】

1. 薬理作用

(1)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²²⁾。ラットではコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集の抑制も認められている。

(2)クロピドグレル硫酸塩は、中大脳動脈血栓モデル (ラット)²³⁾、動静脈シャントモデル (ラット)²⁴⁾、冠状動脈周期的血流減少モデル (イヌ)²⁵⁾、頸動脈バルーン内皮傷害モデル (ウサギ)²⁶⁾、ステント留置動静脈シャントモデル (ウサギ)²⁶⁾ において血栓形成を抑制し、中大脳動脈血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動静脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

2. 作用機序

(1)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P2Y₁₂²⁷⁾ に作用し、ADPの結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する²⁸⁾。

(2)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の合成を阻害し、血小板凝集を抑制する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

(1)クロピドグレル硫酸塩

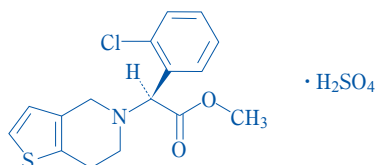
一般名: クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel Sulfate)

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

分子式: C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量: 419.90

構造式:



融点: 約177°C (分解)

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

(2)アスピリン

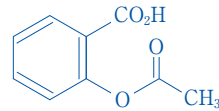
一般名: アスピリン (Aspirin)

化学名: 2-Acetoxybenzoic acid

分子式: C₉H₈O₄

分子量: 180.16

構造式:



融点: 約136°C

性状: 本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、わずかに酸味がある。本品はエタノール (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。本品は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。本品は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。

【 包装 】

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

【 主要文献 】

- 1) Kobayashi, M., et al.: J. Atheroscler. Thromb., **22**(11), 1186, 2015 [PLV5175]
- 2) Mega, J. L., et al.: N. Engl. J. Med., **360**(4), 354, 2009 [PLV1929]
- 3) Collet, J.P., et al.: Lancet, **373**(9660), 309, 2009 [PLV1931]
- 4) Sibbing, D., et al.: Eur. Heart J., **30**(8), 916, 2009 [PLV2082]
- 5) Giusti, B., et al.: Am. J. Cardiol., **103**(6), 806, 2009 [PLV2122]
- 6) Simon, T., et al.: N. Engl. J. Med., **360**(4), 363, 2009 [PLV1930]
- 7) 社内資料: クロピドグレルの推定代謝経路 [PLV-21]
- 8) Savi, P., et al.: Thromb. Haemost., **72**(2), 313, 1994 [PLV0010]
- 9) 社内資料: 代謝に関する薬物代謝酵素 [PLV-43]
- 10) Simon, T., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **90**(2), 287, 2011 [PLV3745]
- 11) 社内資料: 薬物代謝酵素に及ぼす影響 [PLV-44]
- 12) Tornio, A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., **96**(4), 498, 2014 [PLV5148]
- 13) 社内資料: ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度 [PLV-42]
- 14) 社内資料: ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度 [PLV-65]
- 15) 社内資料: 健康成人における薬物動態 [PLV-46]
- 16) Slugg, P. H., et al.: J. Clin. Pharmacol., **40**(4), 396, 2000 [PLV0008]
- 17) Deray, G., et al.: Clin. Drug Invest., **16**(4), 319, 1998 [PLV0009]
- 18) Furuta, T., et al.: Pharmacogenomics, **8**(9), 1199, 2007 [PLV2794]
- 19) 社内資料: 非ST上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験 [PLV-01]
- 20) Isshiki, T., et al.: Int. Heart J., **53**(2), 91, 2012 [PLV4011]
- 21) 社内資料: 非ST上昇急性冠症候群に対する海外第Ⅲ相臨床試験 [PLV-03]
- 22) Holmsen, H.: Eur. J. Clin. Invest., **24**(Suppl 1), 3, 1994 [PLV0005]
- 23) Umemura, K., et al.: Thromb. Res., **80**(3), 209, 1995 [PLV0006]
- 24) 社内資料: ラットにおける抗血栓作用 [PLV-15]
- 25) Yao, S. K., et al.: Circ. Res., **70**(1), 39, 1992 [PLV0007]
- 26) Herbert, J. M., et al.: Thromb. Haemost., **80**(3), 512, 1998 [PLV0321]
- 27) Hollopeter, G., et al.: Nature, **409**(6817), 202, 2001 [PLV0015]
- 28) Savi, P., et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., **283**(2), 379, 2001 [PLV0004]

【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売:

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



*2020年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号

873399

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗血小板剤

日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩錠

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

プラビックス[®]錠25mg

プラビックス[®]錠75mg

Plavix[®] Tablets

	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
承認番号	21800AMZ10009	21800AMZ10008
販売開始	2006年5月	2006年5月

D0285818

Plavix[®]
SANOFI

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、咯血、硝子体出血等）〔出血を助長するおそれがある。〕
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 セレキシパグを投与中の患者〔10.1 参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プラビックス錠25mg	プラビックス錠75mg
有効成分（1錠中）	クロピドグレル25mg （日局クロピドグレル硫酸塩として32.63mg）	クロピドグレル75mg （日局クロピドグレル硫酸塩として97.88mg）
添加剤	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、トコフェロール、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、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	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
- 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患
 - 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）
 - 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
- 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

（経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患）

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

6. 用法及び用量

（虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制）

通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与するが、年齢、体重、症状によりクロピドグレルとして50mgを1日1回経口投与する。

（経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患）

通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75mgを経口投与する。

（末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制）

通常、成人には、クロピドグレルとして75mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

（効能共通）

7.1 空腹時の投与は避けることが望ましい。国内第1相臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている。

（虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制）

7.2 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1日1回から投与すること。〔9.1.1 参照〕

（経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患）

- 7.3 アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。
- 7.4 ステント留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
- 7.5 PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）は必須ではない。

8. 重要な基本的注意

（効能共通）

- 8.1 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。〔11.1.3、11.1.4、11.1.6 参照〕
- 8.2 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には、14日以上前に投与を中止することが望ましい。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じる。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。〔11.1.1、17.1.2、18.2 参照〕
- 8.3 高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。〔9.1.1 参照〕
- 8.4 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されている¹⁾。〔10.2、11.1.1 参照〕
- 8.5 出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。〔11.1.1 参照〕
- 8.6 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長、第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTTの延長等が認められた場合には、出血の有無にかかわらず、後天性血友病の可能性を考慮し、専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。〔11.1.9 参照〕
- 8.7 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。

また、他院（他科）を受診する際には、本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。[11.1.1、18.1 参照]

〈経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患〉

8.8 ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。[10.2、17.1.2、17.1.3 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがある。

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

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セレキシバグ ウプトラビ [2.3 参照]	セレキシバグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP2C8を阻害することにより、セレキシバグの活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等） [11.1.1 参照]	本剤との併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられる。
抗凝固薬（ワルファリン、ヘパリン等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）、血栓溶解薬（ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等） [8.4、8.8、11.1.1 参照]	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）（フルボキサミン、レイン酸塩、塩酸セルトラリン等） [11.1.1 参照]	出血を助長するおそれがある。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。
薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レバグリニド [16.7.1 参照]	レバグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、レバグリニドの血中濃度が増加すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）、吐血（頻度不明）、下血、胃腸出血、眼底出血（いずれも1%未満）、関節血腫（0.1%未満）、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血（頻度不明）等）

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

11.1.2 胃・十二指腸潰瘍（頻度不明）

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

11.1.3 肝機能障害、黄疸

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

11.1.4 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）

TTPの初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。[8.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%未満）、好酸球性肺炎（頻度不明）

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

11.1.6 血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症（頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.8 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.9 後天性血友病（頻度不明）

[8.6 参照]

11. 1. 10 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。

11. 2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13. 1 処置

特異的な解毒剤は知られていない。

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤300mgを初回投与後24時間の最大血小板凝集能(5 μM ADP惹起maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %) は、CYP2C19の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、43.67±6.82、47.17±5.71、54.11±4.34であり、その後6日間にわたって本剤75mg/日を投与した後のMAI (%) は、それぞれ32.87±5.10、39.41±6.34、47.48±3.60と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した²⁾。[16. 4 参照]

15. 1. 2 海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験³⁾及び複数の観察研究⁴⁻⁷⁾において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

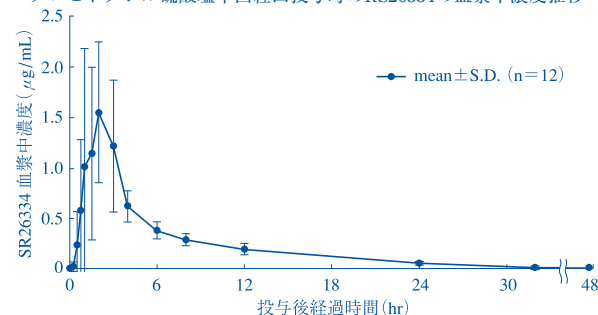
* 15. 1. 3 本剤投与中に、重度の低血糖を引き起こす可能性があるインスリン自己免疫症候群が発症したとの報告があり、HLA型を解析した症例の中には、インスリン自己免疫症候群の発現と強く相関するとの報告があるHLA-DR4 (DRB1*0406)を有する症例があった。なお、日本人はHLA-DR4 (DRB1*0406)を保有する頻度が高いとの報告がある。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

健康成人にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg)を食後に単回経口投与した場合のSR26334(主代謝物)の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである⁸⁾。

クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の血漿中濃度推移



クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の薬物動態パラメータ

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

(mean±S.D., n=12)

t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、C_{max}: 最高血漿中濃度、t_{1/2}: 半減期
AUC₀₋₄₈: 血漿中濃度時間曲線下面積(0～48時間)

16. 3 分布

ラットに¹⁴C-4-クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして5.0mg/kg)を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与0.25～2時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった⁹⁾。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¹⁰⁾。

16. 4 代謝

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に2つの経路で代謝される。すなわち、(1) エステラーゼにより非活性代謝物であるSR26334(主代謝物)を生成する経路と、(2) 薬

物代謝酵素チトクロームP450 (CYP) による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を經由して、活性代謝物H4が生成される¹¹⁾。

血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低くSR26334が主に存在した。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^{12, 13, 14)}。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^{15, 16)} (*in vitro*)。[10.、15. 1.1 参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-4クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして75mg) を単回経口投与した場合、投与5日後までの放射能の累積排泄率は投与放射能の約92%に達し、尿中には約41%、糞中には約51%が排泄された¹⁷⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度 (5~15mL/分) と中等度 (30~60mL/分) の2グループに分け、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして75mg/日) を8日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べSR26334のAUCは低かった¹⁸⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝硬変患者と健康成人にクロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして75mg/日) を10日間反復経口投与した結果、未変化体のC_{max}が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334の薬物動態パラメータには差が認められなかった¹⁹⁾ (外国人データ)。

16.6.3 CYP2C19遺伝子多型を有する患者

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C_{max}が、野生型ホモ接合体群 (EM群: CYP2C19*/1) と比較して低下した²⁾。なお、日本人におけるPMの頻度は、18~22.5%との報告がある²⁰⁾。

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

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

(mean±S.D.)

注1)

EM: CYP2C19*/1

IM: CYP2C19*/2あるいはCYP2C19*/3

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 レパグリニド

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¹⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

虚血性脳血管障害患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして75mg/日) についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行なわれた二重盲検比較試験 (1,151例) における血管性事故の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩2.6% (15/578例) に対し本剤3.0% (17/573例) であり、本剤がチクロピジン塩酸塩と同等の血管性事故のリスク低減効果を有することが示された (ハザード比0.977)。また、血液検査所見 (白血球減少、好中球減少、血小板減少)、肝機能障害、非外傷性の出血及びその他の重篤な副作用の総計の発現率は、チクロピジン塩酸塩15.1% (87/578例) に対し本剤7.0% (40/573例) であり、本剤において有意に低かった (p<0.001)²¹⁾。

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

〈経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患)

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (急性冠症候群 (不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞))

非ST上昇急性冠症候群患者を対象に、アスピリン81~100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験 (799例) における有効性イベント (死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行) の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.52% (38/399例) に対し本剤10.25% (41/400例) であり、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された (群間差点推定値-0.73% [両側95%信頼区間: -4.87, 3.41])。

一方、副作用発現率は、チクロピジン塩酸塩55.3% (219/396例) に対し本剤44.9% (178/396例) と本剤で低かった (群間差点推定値10.35% [両側95%信頼区間: 3.43, 17.28])。

本剤の主な副作用は、ALT増加15.2% (60/396例)、AST増加11.6% (46/396例)、γ-GPT増加9.3% (37/396例)、血中ALP増加6.1% (24/396例) であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用の発現率の総計は、チクロピジン塩酸塩29.57% (118/399例) に対し本剤が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本剤が有意に低かった (p=0.0358)。出血性イベント (有害事象) の発現率は本剤で7.75% (31/400例)、チクロピジン塩酸塩で5.01% (20/399例) (Pearson's χ^2 検定: p=0.1135) であり、出血性イベント (副作用) の発現率は本剤で2.00% (8/400例)、チクロピジン塩酸塩で2.01% (8/399例) (Pearson's χ^2 検定: p=0.9960) であった。また、投与開始1~7日目に発現した出血性イベント (有害事象) は本剤で3.50% (14/400例)、チクロピジン塩酸塩で3.01% (12/399例) であった。重大な出血の発現率は、チクロピジン塩酸塩における冠動脈バイパス術非施行例では2.62% (10/382例)、冠動脈バイパス術施行例では70.59% (12/17例) であったのに対し、本剤ではそれぞれ1.88% (7/373例)、59.26% (16/27例) であった。また、本剤の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は、冠動脈バイパス術施行前の休業期間が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²²⁾。[8.2、8.8 参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験 (安定狭心症、陳旧性心筋梗塞)

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81~100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験 (931例) において12週目

までの主要心イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.7%（発現割合：45/465例）に対し本剤9.0%（発現割合：43/466例）であった（ハザード比0.945 [両側95%信頼区間：0.622, 1.436]）。また、主要心・脳血管イベント（全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒中）の累積発現率も同様に、チクロピジン塩酸塩10.4%（発現割合：48/465例）に対し本剤9.0%（発現割合：43/466例）であり（ハザード比0.886 [両側95%信頼区間：0.587, 1.337]）、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用発現割合は、チクロピジン塩酸塩39.8%（199/500例）に対し本剤20.2%（101/499例）と本剤で低かった。比較的多く認められた本剤の副作用は、皮下出血3.4%（17/499例）、 γ -GTP増加2.6%（13/499例）、ALT増加2.8%（14/499例）、血中ALP増加1.0%（5/499例）並びに肝機能異常0.6%（3/499例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩30.9%（発現割合：159/465例）に対し本剤が8.9%（発現割合：47/466例）であり、本剤が有意に低かった（stratified log-rank test^{†1)}： $p<0.0001$ 、ハザード比0.259 [両側95%信頼区間：0.187, 0.359]）。出血性イベントの12週目までの累積発現率は本剤1.3%（発現割合：6/466例）、チクロピジン塩酸塩0.9%（発現割合：4/465例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test^{†1)}： $p=0.5292$ 、ハザード比1.497 [両側95%信頼区間：0.422, 5.306]）²³⁾。[8.8 参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

非ST上昇急性冠症候群患者12,562例を対象とした二重盲検比較試験（CURE）で、アスピリン75～325mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日）についてプラセボを対照に、血管性事故（心臓死、心筋梗塞及び脳卒中）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は19.6%の相対リスク減少効果を有することが示された（ $p<0.001$ ）。また、血管性事故（心臓死、心筋梗塞、脳卒中及び治療抵抗性虚血）発症のリスク減少効果についても、本剤は13.7%の相対リスク減少効果を有することが示された（ $p<0.001$ ）。なお、生命を脅かす出血の発現率には両群間に差は認められなかった（ $p=0.1251$ ）²⁴⁾。

有害事象の発現率は、本剤群41.7%（2,612/6,259例）、プラセボ群40.1%（2,530/6,303例）であり、両群でほぼ同等であった。プラセボ群よりも本剤群の発現率が0.3%以上高かった有害事象は、浮動性めまい2.4%（148/6,259例）、疲労1.5%（93/6,259例）、挫傷1.4%（87/6,259例）、発疹1.1%（70/6,259例）であった。

〈末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験（431例）において12週目までの血管性イベント（脳梗塞、心筋梗塞、その他の心臓死、虚血性イベントによる入院）の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩0.9%（発現割合：2/216例）に対し本剤0.9%（発現割合：2/215例）であり、本剤の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩35.6%（発現割合：77/216例）に対し本剤15.5%（発現割合：35/215例）と本剤が有意に低かった（stratified log-rank test^{†2)}： $p<0.0001$ 、ハザード比0.403 [両側95%信頼区間：0.270, 0.603]）。本剤の主な副作用（発現率2%以上）は、 γ -GTP増加及びALT増加がそれぞれ2.3%（5/215例）であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び重篤な副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩13.6%

（発現割合：30/216例）に対し本剤が2.4%（発現割合：5/215例）であり、本剤が有意に低かった（stratified log-rank test^{†2)}： $p<0.0001$ 、ハザード比0.161 [両側95%信頼区間：0.062, 0.416]）。出血性有害事象の12週目までの累積発現率は本剤8.4%（発現割合：19/215例）、チクロピジン塩酸塩7.0%（発現割合：15/216例）で有意な差は認められなかった（stratified log-rank test^{†2)}： $p=0.4478$ 、ハザード比1.300 [両側95%信頼区間：0.659, 2.561]）²⁵⁾。

〈虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制及び末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害、末梢動脈疾患等）19,185例を対象とした二重盲検比較試験（CAPRIE）で、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg/日）についてアスピリン325mg/日を対照に、血管性事故（虚血性脳血管障害、心筋梗塞症及び血管死）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は8.7%の相対的リスク減少効果を有することが示された（ $p=0.045$ ）。また、両群の有害事象発現率（本剤群86.25%、アスピリン群86.48%）に差は認められなかった（ $p=0.640$ ）²⁶⁾。

注1) アスピリンの前治療状況を因子としたstratified log-rank test

注2) その他の抗血小板薬の併用の有無、心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併症の有無、糖尿病の合併の有無を因子としたstratified log-rank test

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプP2Y₁₂²⁷⁾に作用し、ADPの結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する²⁸⁾。また、ラットにおいて認められたコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集に対する本薬の抑制作用は、これらの刺激によって血小板から放出されたADPによる血小板凝集²⁹⁾を抑制することに基づくと考えられる。[8.7 参照]

18.2 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²⁹⁾。

ラットではコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集の抑制も認められている。

健康成人男子24例にクロピドグレル10～75mg/日を10日間反復経口投与した時、血小板凝集抑制率の増加及び出血時間の延長が認められている³⁰⁾。

健康成人10例を対象に、クロピドグレルのローディングドーズ（初回投与300mg、翌日以降は75mgを1日1回5日間反復経口投与）と非ローディングドーズ（75mgを1日1回6日間反復経口投与）の用法・用量でのクロスオーバー法による投与を行い、血小板凝集抑制作用について検討した。その結果、ローディングドーズ群は、非ローディングドーズ群に比べ、初回投与後2時間から血小板凝集抑制作用（血小板活性化の抑制）を示した。300mgのローディングドーズにより、投与初日の血小板凝集抑制率は約30～40%を示し、薬力学/薬理作用的に定常状態と考えられる血小板凝集抑制率のレベルに投与初日より達していたが、ローディングドーズをしない場合は投与初日の血小板凝集抑制率は約15%であった³¹⁾。

健康成人男子15例を対象にクロピドグレル（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、クロピドグレルの最終投与後7日目にはMAIは投与前値（クロピドグレル投与前MAI \pm 15%以内）に回復した³²⁾。[8.2 参照]

18.3 抗血栓効果

クロピドグレル硫酸塩は、経口投与により、血小板の活性化に基づく血栓形成を抑制する。本薬は中大脳動脈血栓モデル

(ラット)³³⁾、動静脈シャントモデル(ラット)³⁴⁾、冠状動脈周期的血流減少モデル(イス)³⁵⁾、頸動脈バルーン内皮傷害モデル(ウサギ)³⁶⁾、ステント留置動静脈シャントモデル(ウサギ)³⁶⁾において血栓形成を抑制し、中大脳動脈脳血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動静脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel Sulfate)

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

分子式：C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量：419.90

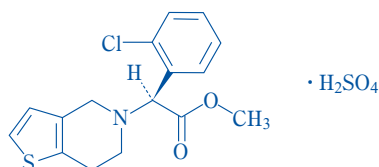
性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。

本品は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。

本品は光によって徐々に褐色となる。

本品は結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：約177℃ (分解)

*20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プラビックス錠25mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

500錠 [瓶、バラ]

〈プラビックス錠75mg〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

140錠 [14錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

700錠 [14錠 (PTP) × 50]

500錠 [瓶、バラ]

23. 主要文献

- Diener H. C., et al. : Lancet 2004 ; 364(9431) : 331-337 [PLV0057]
- Kobayashi M., et al. : J. Atheroscler. Thromb. 2015 ; 22(11) : 1186-1196 [PLV5175]
- Mega J. L., et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360(4) : 354-362 [PLV1929]
- Collet J. P., et al. : Lancet 2009 ; 373(9660) : 309-317 [PLV1931]
- Sibbing D., et al. : Eur. Heart J. 2009 ; 30(8) : 916-922 [PLV2082]
- Giusti B., et al. : Am. J. Cardiol. 2009 ; 103(6) : 806-811 [PLV2122]
- Simon T., et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360(4) : 363-375 [PLV1930]
- 社内資料：生物学的同等性試験 (2006年1月31日承認、CTD2.7.2.3)

- 社内資料：ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度 (2006年1月31日承認、CTD2.6.4.4)
- 社内資料：ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度 (2006年1月31日承認、CTD2.6.4.2)
- 社内資料：クロピドグレルの推定代謝経路 (2006年1月31日承認、CTD2.6.4.6)
- Savi P., et al. : Thromb. Haemost. 1994 ; 72(2) : 313-317 [PLV0010]
- 社内資料：代謝に関与する薬物代謝酵素 (2006年1月31日承認、CTD2.7.2.1)
- Simon T., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2011 ; 90(2) : 287-295 [PLV3745]
- 社内資料：薬物代謝酵素に及ぼす影響 (2006年1月31日承認、CTD2.7.2.1)
- Tornio A., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2014 ; 96(4) : 498-507 [PLV5148]
- 社内資料：健康成人における薬物動態 (2006年1月31日承認、CTD2.7.2.3)
- Deray G., et al. : Clin. Drug. Invest. 1998 ; 16(4) : 319-328 [PLV0009]
- Slugg P. H., et al. : J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 40(4) : 396-401 [PLV0008]
- Furuta T., et al. : Pharmacogenomics 2007 ; 8(9) : 1199-1210 [PLV2794]
- Fukuuchi Y., et al. : Cerebrovasc. Dis. 2008 ; 25(1-2) : 40-49 [PLV1501]
- 社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する第3相臨床試験 (2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2)
- Isshiki T., et al. : Int. Heart J. 2012 ; 53(2) : 91-101 [PLV4011]
- 社内資料：非ST上昇急性冠症候群に対する海外第3相臨床試験 (2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2)
- Shigematsu H., et al. : Ann. Vasc. Dis. 2012 ; 5(3) : 364-375 [PLV4133]
- 社内資料：動脈硬化性疾患に対する海外第3相臨床試験 (2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2)
- Hollopeter G., et al. : Nature 2001 ; 409(6817) : 202-207 [PLV0015]
- Savi P., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001 ; 283(2) : 379-383 [PLV0004]
- Holmsen H. : Eur. J. Clin. Invest. 1994 ; 24(Suppl1) : 3-8 [PLV0005]
- 社内資料：健康成人における連続投与試験 (2006年1月31日承認、CTD2.7.2.4)
- 社内資料：健康成人における臨床薬理試験 (2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2)
- 佐藤志樹 他：薬理と臨床. 2012 ; 22(1) : 7-20 [PLV3912]
- Umemura K., et al. : Thromb. Res. 1995 ; 80(3) : 209-216 [PLV0006]
- 社内資料：ラットにおける抗血栓作用 (2006年1月31日承認、CTD2.6.2.2)
- Yao S. K., et al. : Circ. Res. 1992 ; 70(1) : 39-48 [PLV0007]
- Herbert J. M., et al. : Thromb. Haemost. 1998 ; 80(3) : 512-518 [PLV0321]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号