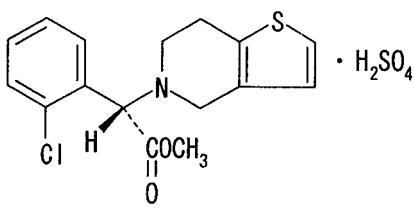


(新聞発表用)

[原体：輸入，製剤：製造]

1	販売名	原体：硫酸クロピドグレル 製剤：プラビックス錠 75mg プラビックス錠 25mg
2	一般名	硫酸クロピドグレル
	本質・構造式	 <p>分子式：C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 分子量：419.90</p>
3	申請者名	原体：サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社 製剤：第一製薬株式会社
4	成分・分量	プラビックス錠 75mg (1錠中クロピドグレルとして 75mg 含有) プラビックス錠 25mg (1錠中クロピドグレルとして 25mg 含有)
5	用法・用量	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。
6	効能・効果	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制
7	備考	取扱い区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）は別紙として添付 原体の輸入先国名：フランス 原体の製造業者：sanofi-aventis 本剤は、チエノピリジン系の抗血小板薬である。  〔特記事項〕 原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬または劇薬に該当しない。

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.1 添付文書（案）

2005年11月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
873399

貯法	室温保存, 吸湿注意
使用期限	外装に記載

	錠 25mg	錠 75mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
再審査結果	再審査期間中	
国際誕生	1997年11月	

抗血小板剤

処方せん医薬品

プラビックス®錠 25mg

プラビックス®錠 75mg

硫酸クロピドグレル錠

PLAVIX®

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

1. 出血している患者（血友病，頭蓋内出血，消化管出血，尿路出血，喀血，硝子体出血等）  
〔出血を助長するおそれがある。〕
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販売名	1錠中クロピドグレル含量	剤形	色	外形			識別コード
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	
プラビックス錠 25mg	25mg 〔硫酸クロピドグレルとして 32.63mg〕	フィルムコーティング錠	白色～微黄 白色				D614
				6.8	3.7	約 120	
プラビックス錠 75mg	75mg 〔硫酸クロピドグレルとして 97.88mg〕	フィルムコーティング錠	白色～微黄 白色				D615
				8.7	4.8	約 269	

添加物として，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，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，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，カルナウバロウを含有する。

〔効能・効果〕

虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制

## 〔用法・用量〕

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。

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 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。（「慎重投与」の項参照）
2. 空腹時の投与は避けることが望ましい（国内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）。

## 〔使用上の注意〕

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので、投与量を50mg 1日1回とするなど慎重に投与すること。

- 1) 出血傾向およびその素因のある患者
- 2) 重篤な肝障害のある患者
- 3) 重篤な腎障害のある患者
- 4) 高血圧が持続している患者
- 5) 高齢者
- 6) 低体重の患者

### 2. 重要な基本的注意

- 1) 類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始2ヵ月以内に発現していることから、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。（「副作用」の項参照）
- 2) 本薬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。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本薬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。（「薬効薬理」の項参照）
- 3) 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、本薬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）
- 4) 出血の危険性および血液学的副作用のおそれがあることから、出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には、中止・減量等を考慮すること。また、出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。（「副作用」の項参照）
- 5) 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）
- 6) 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において、アスピリンと併用した時、クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので、併用する場合は十分注意すること。

### 3. 相互作用

#### 併用注意（併用に注意すること）

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

### 4. 副作用

#### 副作用発生状況の概要

承認時までの調査 1,881 例中報告された副作用（臨床検査値異常を含む）は 30.4%（571 例）で、主な症状は、皮下出血 2.2%（41 例）等の出血傾向であった。主な臨床検査値異常は ALT（GPT）上昇 5.6%（106 例）、 $\gamma$ -GTP 上昇 5.1%（96 例）等の肝機能障害、ヘモグロビン減少 2.3%（44 例）、白血球減少 2.0%（38 例）等の血液障害であった。

海外においては、17,500 例以上の患者を対象として複数の臨床試験が実施された。主な副作用（頻度 1%以上）は、紫斑、鼻出血等の出血傾向、消化不良、腹痛、下痢等の消化管障害等であった。

#### 1) 重大な副作用

##### (1) 出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）

<脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫（0.1%未満）等>

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

<下血、胃腸出血、眼底出血（いずれも 1%未満）、関節血腫（0.1%未満）等>

下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、後腹膜出血（頻度不明<sup>注1</sup>）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) 肝機能障害、黄疸

ALT（GPT）上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、AST（GOT）上昇、黄疸、急性肝不全（頻度不明<sup>注1</sup>）、肝炎（頻度不明<sup>注1</sup>）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。

##### (3) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

TTP（頻度不明<sup>注1</sup>）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、ただちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。

##### (4) 下記の重大な副作用（頻度不明<sup>注1</sup>）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ① 無顆粒球症
- ② 再生不良性貧血を含む汎血球減少症
- ③ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、中毒性表皮壊死融解症

#### 2) 重大な副作用（類薬）

類薬で血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始 2 ヶ月以内に発現していることから、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。

### 3) 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。

種類	国内の副作用発現頻度 〔承認時までの調査の結果〕		海外の副作用発現頻度 〔市販後調査の結果〕
	0.1～5%未満	0.1%未満	不明 <sup>注)</sup>
血液	皮下出血，紫斑（病），鼻出血，止血延長，眼出血，歯肉出血，痔出血，血痰，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，好酸球減少，好酸球増多，血小板減少	月経過多，貧血，口腔内出血	血清病
肝臓	AST (GOT) 上昇，ALP 上昇，LDH 上昇，血清ビリルビン上昇	黄疸，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，嘔吐，口内炎，口渇	耳下腺痛，歯肉（齦）炎，歯肉腫脹，十二指腸潰瘍，出血性胃潰瘍，唾液分泌過多，粘膜出血，腹部膨満	大腸炎（潰瘍性大腸炎，リンパ球性大腸炎），膵炎
代謝異常	中性脂肪上昇，総コレステロール上昇，CK (CPK) 上昇，総蛋白低下，アルブミン低下，K 上昇，K 下降	血糖上昇，アミラーゼ上昇，Cl 下降，Na 上昇	
過敏症	発疹，そう痒感，湿疹，蕁麻疹，紅斑	光線過敏性皮膚炎，眼瞼浮腫	アナフィラキシー様反応，斑状丘疹性皮膚疹，血管浮腫，気管支痙攣
皮膚			水疱性皮膚疹，扁平苔癬
感覚器	結膜炎	眼瞼炎，眼精疲労，視力低下，複視，嗅覚障害，味覚低下	
精神神経系	頭痛，めまい，高血圧，しびれ，浮遊感，意識障害	意識喪失，音声変調，肩こり，顔面発赤，低血圧，手指硬直，てんかん，眠気，皮膚感覚過敏，不眠症，流涙	
循環器	動悸，頻脈，心電図異常	胸痛，浮腫，不整脈，脈拍数低下	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	急性腎不全，尿閉，頻尿	糸球体症
呼吸器	咳，気管支肺炎	間質性肺炎，胸水，痰	
その他	ほてり，腰痛，関節炎	多発性筋炎，滑液包炎，男性乳房痛，乳汁分泌過多，乳腺炎，気分不良，倦怠感	発熱，筋痛，関節痛

注) 海外において認められた副作用のため頻度不明。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

## 7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

## 8. 過量投与

本剤の過量投与により凝固時間の延長および出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置をとること。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

## 9. 適用上の注意

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

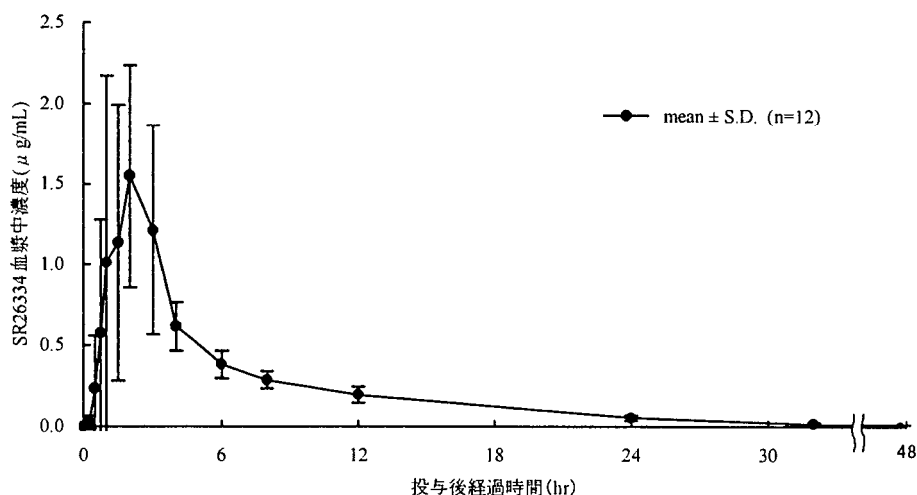
## 〔薬物動態〕

### 1. 吸収・代謝

硫酸クロピドグレルは吸収された後、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<sup>2)</sup>。

血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低く SR26334 が主に存在した。健康成人に硫酸クロピドグレル（クロピドグレルとして 75mg）を食後に単回経口投与した場合の SR26334 の血漿中濃度推移および薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>3)</sup>。

硫酸クロピドグレル単回経口投与時の主代謝物(SR26334)の血漿中濃度推移



硫酸クロピドグレル単回経口投与時の主代謝物 (SR26334) の薬物動態パラメータ

$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (hr)	$\text{AUC}_{0-48}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )
1.9 $\pm$ 0.8	2.29 $\pm$ 0.46	6.9 $\pm$ 0.9	8.46 $\pm$ 1.36

(mean $\pm$ S.D., n=12)

$t_{\max}$  : 最高血漿中濃度到達時間,  $C_{\max}$  : 最高血漿中濃度,  $t_{1/2}$  : 半減期

$\text{AUC}_{0-48}$  : 血漿中濃度時間曲線下面積 (0~48時間)

クロピドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクローム P450 分子種は, 主に CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6 である<sup>4)5)</sup>。(in vitro)

また, SR26334 は CYP2C9 を阻害する<sup>6)</sup>。(in vitro)

## 2. 分布

### 参考 (動物実験)

ラットに <sup>14</sup>C-4-硫酸クロピドグレル (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, 脊髄および骨格筋では低かった<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

## 3. 排泄

### 参考 (海外データ)

健康成人に <sup>14</sup>C-4-硫酸クロピドグレル (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<sup>9)</sup>。

## 4. 肝機能障害患者での体内動態

### 参考 (海外データ)

肝硬変患者と健康成人に硫酸クロピドグレル (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硫酸クロピドグレル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<sup>10)</sup>。

## 5. 腎機能障害患者での体内動態

### 参考 (海外データ)

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度 (5~15 mL/分) と中等度 (30~60 mL/分) の 2 グループに分け, 硫酸クロピドグレル (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<sup>11)</sup>。

## [臨床成績]

### 1. 国内での臨床成績

虚血性脳血管障害患者を対象に, 硫酸クロピドグレル (クロピドグレルとして 75mg/日) について塩酸チクロピジン 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, 塩酸チクロピジン 2.6% (15/578 例) に対し本剤 3.0% (17/573 例) であり, 本剤が塩酸チクロピジン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, 非外傷性の出血およびその他の重篤な副作用の総計の発現率は, 塩酸チクロピジン 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 ( $P < 0.001$ )<sup>12)</sup>。



## 2. 海外での臨床成績

動脈硬化性疾患（虚血性脳血管障害等）19,185 例を対象とした二重盲検比較試験（CAPRIE）<sup>13)</sup>で、硫酸クロピドグレル（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、心筋梗塞症および血管死）発症のリスク減少効果を検討し、本剤は8.7%の相対的リスク減少効果を有することが示された（ $P=0.045$ ）。また、両群の有害事象発現率に差は認められなかった（ $P=0.640$ ）。

### 〔薬効薬理〕

#### 1. 血小板凝集抑制作用

硫酸クロピドグレルは *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<sup>14)</sup>。

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および出血時間の延長が認められている<sup>15)</sup>。

ラットではコラーゲンおよ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. 抗血栓効果

硫酸クロピドグレルは、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）<sup>16)</sup>、動静脈シャントモデル（ラット）<sup>17)</sup>、冠状動脈周期的血流減少モデル（イヌ）<sup>18)</sup>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。

#### 3. 作用機序

硫酸クロピドグレルの活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプP2Y<sub>12</sub><sup>19)</sup>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<sup>20)</sup>。また、ラットにおいて認められたコラーゲンおよ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<sup>14)</sup>を抑制することに基づくと考えられる。

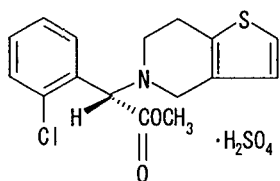
### 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：clopidogrel sulfate [硫酸クロピドグレル(JAN)]

化学名：

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

構造式：



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：419.90

性状：白色～微黄白色の粉末である。

水またはメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）またはジエチレングリコールにやや溶けやすく、アセトンに溶けにくい。

光によって徐々に褐色となる。

## 〔包装〕

プラビックス錠 25mg (1錠中クロピドグレルとして 25mg 含有)  
(バラ) 500錠  
(PTP) 140錠 500錠 700錠

プラビックス錠 75mg (1錠中クロピドグレルとして 75mg 含有)  
(バラ) 500錠  
(PTP) 140錠 500錠 700錠

## 〔主要文献〕

- 1) Hans-Christoph Diener, et al. : Lancet, 364 : 331(2004)
- 2) 社内資料
- 3) 社内資料
- 4) Savi. P., et al. : Thromb. Haemost., 72 : 313 (1994)
- 5) 社内資料
- 6) 社内資料
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) Slugg. P. H., et al. : J. Clin. Pharmacol., 40 : 396 (2000)
- 11) Deray. G., et al. : Clin. Drug. Invest., 16 : 319 (1998)
- 12) 社内資料
- 13) 社内資料
- 14) Holmsen. H. : Eur. J. Clin. Invest., 24 Suppl 1 : 3 (1994)
- 15) 社内資料
- 16) Umemura. K., et al. : Thromb. Res., 80 : 209 (1995)
- 17) 社内資料
- 18) Yao. S.K., et al. : Circ. Res., 70 : 39 (1992)
- 19) Hollopeter. G., et al. : Nature, 409 : 202 (2001)
- 20) Savi. P., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 283 : 379 (2001)

## 〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕

第一製薬株式会社 製品情報センター  
〒103-8541 東京都中央区日本橋小網町1番8号  
本社別館  
電話：0120-189-861

製造販売元



第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号

輸入元

サノフィ・サンテラボ第一製薬株式会社  
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

提携

**sanofi~synthelabo**

Sanofi-Synthelabo Inc. フランス (®商標権者)