

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

日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩錠

クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」

クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」

クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」

CLOPIDOGREL Tablets 25mg・Tablets 50mg・Tablets 75mg

処方箋医薬品

剤	形	白色～微黄白色・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	クロピドグレル錠 25mg：1錠中に日局クロピドグレル硫酸塩 32.63mg （クロピドグレルとして 25mg）を含有 クロピドグレル錠 50mg：1錠中に日局クロピドグレル硫酸塩 65.24mg （クロピドグレルとして 50mg）を含有 クロピドグレル錠 75mg：1錠中に日局クロピドグレル硫酸塩 97.88mg （クロピドグレルとして 75mg）を含有	
一般名	和名：クロピドグレル硫酸塩 洋名：Clopidogrel Sulfate	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 発売年月日：2015年6月19日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp	

本IFは2020年12月改訂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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.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-I Fを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、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。

[I F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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。

- ② I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領2013」と略す）により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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があり、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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 2
7. CAS 登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
7. 溶出性 7
8. 生物学的試験法 15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 15
10. 製剤中の有効成分の定量法 15
11. 力価 16
12. 混入する可能性のある夾雑物 16
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 16
14. その他 16

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 17
2. 用法及び用量 17
3. 臨床成績 18

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 19
2. 薬理作用 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 20
2. 薬物速度論的パラメータ 23
3. 吸収 23
4. 分布 23
5. 代謝 24
6. 排泄 24
7. トランスポーターに関する情報 24
8. 透析等による除去率 24

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 25
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 25
5. 慎重投与内容とその理由 25
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 26
7. 相互作用 26
8. 副作用 28
9. 高齢者への投与 32
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 32
11. 小児等への投与 32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 32
13. 過量投与 32
14. 適用上の注意 32
15. その他の注意 32
16. その他 33

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 34
2. 毒性試験 34

X. 管理的事項に関する項目		14. 再審査期間	36
1. 規制区分	35	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	37
2. 有効期間又は使用期限	35	16. 各種コード	37
3. 貯法・保存条件	35	17. 保険給付上の注意	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	35	X I. 文献	
5. 承認条件等	35	1. 引用文献	38
6. 包装	35	2. その他の参考文献	38
7. 容器の材質	36	X II. 参考資料	
8. 同一成分・同効薬	36	1. 主な外国での発売状況	39
9. 国際誕生年月日	36	2. 海外における臨床支援情報	39
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36	X III. 備考	
11. 薬価基準収載年月日	36	その他の関連資料	40
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	36		
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	36		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロピドグレル錠 25mg「タナベ」、クロピドグレル錠 50mg「タナベ」及びクロピドグレル錠 75mg「タナベ」は、クロピドグレル硫酸塩を有効成分とする抗血小板剤である。

本剤は後発医薬品として薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して加速試験及び生物学的同等性試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社が 2015 年 2 月に承認を取得した。

その後、先発医薬品との効能又は効果等の相違を是正するため、2016 年 12 月に末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の効能・効果及び用法・用量の追加が一部変更承認された。

2018 年 6 月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の効能・効果を有する。（「V. 治療に関する項目-1」参照）
- (2) 本剤は、経皮的冠動脈形成術が適用される下記の虚血性心疾患における血管性イベント抑制の効能・効果を有する。（「V. 治療に関する項目-1」参照）
 - 1) 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）
 - 2) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞
- (3) 本剤は、末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の効能・効果を有する。（「V. 治療に関する項目-1」参照）
- (4) 本剤は、1 日 1 回投与の錠剤である。（「V. 治療に関する項目-2」参照）
- (5) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

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、肝機能障害、黄疸、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、間質性肺炎、好酸球性肺炎、血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、薬剤性過敏症症候群、後天性血友病、横紋筋融解症があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8」参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

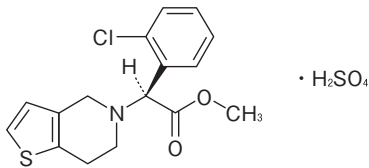
1. 販売名

- (1) 和 名 : クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」
クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」
クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」
- (2) 洋 名 : CLOPIDOGREL Tablets 25mg
CLOPIDOGREL Tablets 50mg
CLOPIDOGREL Tablets 75mg
- (3) 名称の由来 : 一般名 + 剤形 + 含量 + 「タナベ」

2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法) : クロピドグレル硫酸塩 (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法) : Clopidogrel Sulfate (JAN)
Clopidogrel (INN)
- (3) ステム : 血小板凝集阻害薬 : -grel

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量 : 419.90

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

113665-84-2 (クロピドグレル)

120202-66-6 (クロピドグレル硫酸塩)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。

光によって徐々に褐色となる。

結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 198°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「クロピドグレル硫酸塩」の確認試験による^{a)}。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

(3) 炎色反応試験 (2)

(4) 硫酸塩の定性反応 (1)

4. 有効成分の定量法

日局「クロピドグレル硫酸塩」の定量法による^{a)}。

液体クロマトグラフィー

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 220nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

	性状・剤形	外形	規格
錠 25mg	白色～微黄白色 フィルムコーティング錠	  	直径：6.6mm 厚さ：3.2mm 重量：112mg
錠 50mg	白色～微黄白色 フィルムコーティング錠	  	直径：8.1mm 厚さ：4.2mm 重量：220mg
錠 75mg	白色～微黄白色 フィルムコーティング錠	  	直径：8.7mm 厚さ：4.5mm 重量：262mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

錠 25mg：TS25 (PTP シートに表示)

錠 50mg：TS50 (PTP シートに表示)

錠 75mg：TS75 (PTP シートに表示)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

錠 25mg：1 錠中に日局クロピドグレル硫酸塩 32.63mg (クロピドグレルとして 25mg) 含有

錠 50mg：1 錠中に日局クロピドグレル硫酸塩 65.24mg (クロピドグレルとして 50mg) 含有

錠 75mg：1 錠中に日局クロピドグレル硫酸塩 97.88mg (クロピドグレルとして 75mg) 含有

(2) 添加物

	添加物
錠 25mg 錠 50mg 錠 75mg	D-マンニトール、バレイショデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルナウバロウ、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン、タルク

(3) その他

該当しない

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

(1) 加速試験

クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」¹⁾

PTP をアルミニウムに入れた包装品及びポリエチレン容器を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」は通常の商品流通下において 3 年間安定であることが推測された。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP + アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、含量

クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」¹⁾

PTP をアルミニウムに入れた包装品及びポリエチレン容器を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」は通常の商品流通下において 3 年間安定であることが推測された。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP + アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、含量

クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」¹⁾

PTP をアルミニウムに入れた包装品及びポリエチレン容器を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」は通常の商品流通下において 3 年間安定であることが推測された。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP + アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、含量

(2) 無包装状態での安定性

クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」²⁾

無包装状態について、温度、湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は、以下のとおりであった。

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40°C	遮光・気密ガラス瓶	2 ヶ月	変化なし (◎)
湿度*1	75%RH/25°C	遮光・開放	1 ヶ月	変化あり (△) 注1)
			2 ヶ月	変化あり (△) 注2)
			3 ヶ月	変化あり (△) 注1)
光*1	温湿度なりゆき・ 曝光	気密ガラス瓶 (無色)	60 万 lx・h	変化なし (◎)

クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」²⁾

無包装状態について、温度、湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は、以下のとおりであった。

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40°C	遮光・気密ガラス瓶	2 ヶ月	変化なし (◎)
湿度*1	75%RH/25°C	遮光・開放	1 ヶ月	変化あり (△) 注2)
			2 ヶ月	変化あり (△) 注2)
			3 ヶ月	変化あり (△) 注2)
光*1	温湿度なりゆき・ 曝光	気密ガラス瓶 (無色)	60 万 lx・h	変化なし (◎)

クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」²⁾

無包装状態について、温度、湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は、以下のとおりであった。

保存条件		保存形態	保存期間	結果*2
温度*1	40°C	遮光・気密ガラス瓶	2 ヶ月	変化なし (◎)
湿度*1	75%RH/25°C	遮光・開放	1 ヶ月	変化あり (○) 注3)
			2 ヶ月	変化あり (△) 注2)
			3 ヶ月	変化あり (△) 注2)
光*1	温湿度なりゆき・ 曝光	気密ガラス瓶 (無色)	60 万 lx・h	変化なし (◎)

注 1) 類縁物質の増加 (規格外)、硬度の低下 ($\geq 3.0\text{kgf}$: 実用上問題とならない程度の変化)

注 2) 類縁物質の増加 (規格外)

注 3) 類縁物質の増加 (規格内)、硬度の低下 ($\geq 3.0\text{kgf}$: 実用上問題とならない程度の変化)

*1. 試験項目: 性状、純度試験、溶出試験、含量、硬度

*2. 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申)」

(平成 11 年 8 月 20 日 (社) 日本病院薬剤師会) の評価分類 (下記) に準じる。

◎: すべての試験項目において変化を認めなかった。

外観: 変化をほとんど認めない。含量: 3%未満の低下。溶出性: 規格値内。硬度: 30%未満の変化。

○: いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。

外観: わずかな色調変化 (退色等) を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量: 3%以上の低下で、規格値内。溶出性: 規格値内。硬度: 30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf (19.6N) 以上。

△: いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。

外観: 形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。含量: 規格値外。溶出性: 規格値外。硬度: 30%以上の変化で、硬度が 2.0kgf (19.6N) 未満。

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」及びクロピドグレル錠 75mg 「タナベ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたクロピドグレル硫酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている³⁾。

すなわち、試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、25mg 錠の 30 分間の溶出率はそれぞれ 70%以上であり、75mg 錠の 45 分間の溶出率は 80%以上である。

〈参考〉

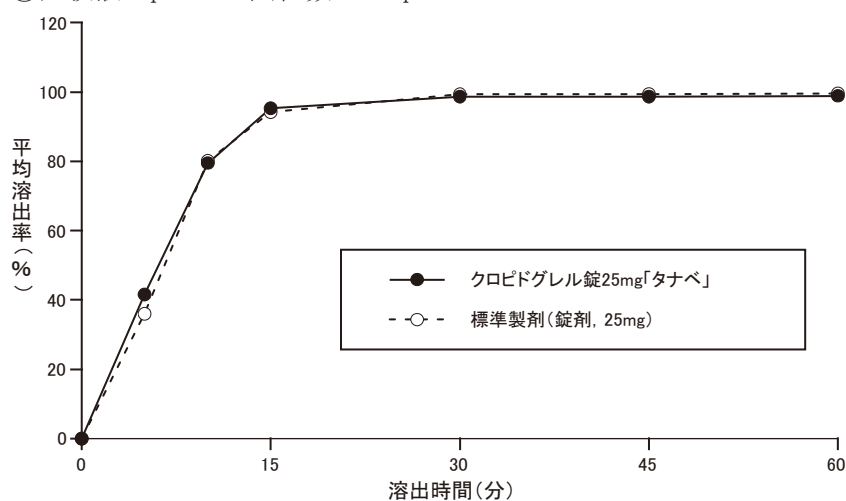
クロピドグレル錠の溶出挙動に関わる資料⁴⁾

クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」

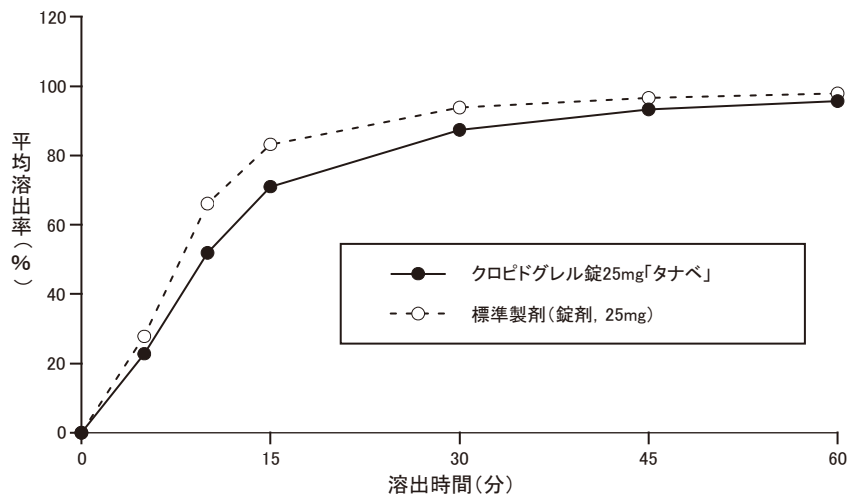
下記の4条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判定された。(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる)

検体	クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」 (Lot No. YGCA) 標準製剤：錠剤、25mg
試験法	パドル法
試験液(試験液量) ／回転数	①pH1.2：日本薬局方溶出試験第1液(900mL)／50rpm ②pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液(900mL)／50rpm ③pH6.8：日本薬局方溶出試験第2液(900mL)／50rpm ④ 水：日本薬局方精製水(900mL)／50rpm
判定結果	①試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出した。 ②標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%付近の2時点(10及び15分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 ③標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。 ④15分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

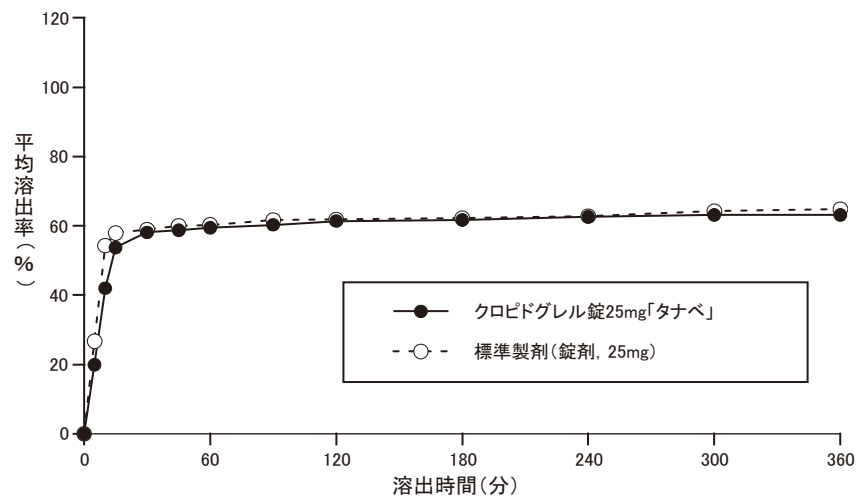
①試験液：pH1.2 回転数：50rpm



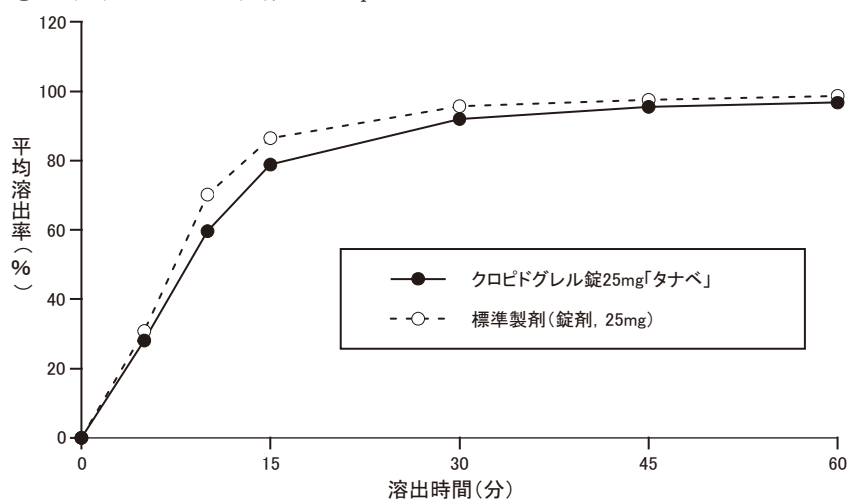
②試験液：pH4.0 回転数：50rpm



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④試験液：水 回転数：50rpm



クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」

クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」について、その処方を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正）「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているクロピドグレル錠 25mg 「タナベ」の処方と比較したところ、A 水準であった。

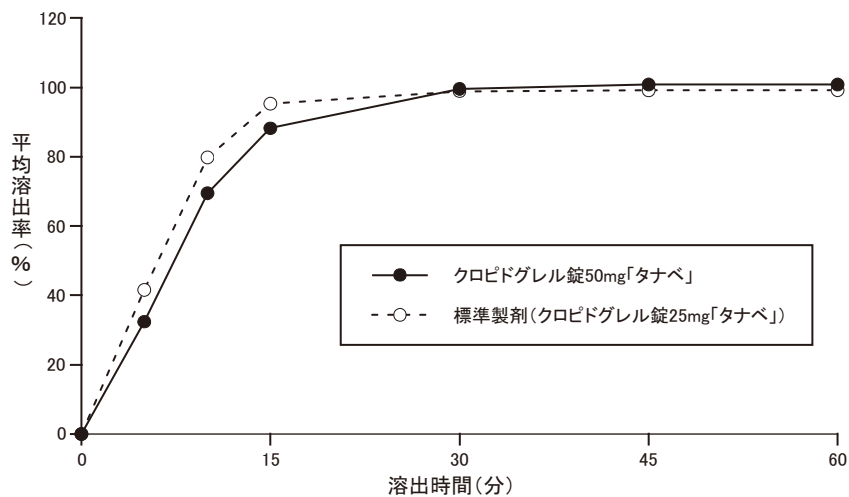
クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」を標準製剤として、「第 3 章. 2. 要求される試験 A 水準」に従い溶出試験を実施する場合、1 液性で検討することになるが、今回は 4 液性で溶出挙動の同等性を評価した。

下記の 5 条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン及び含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインによる）

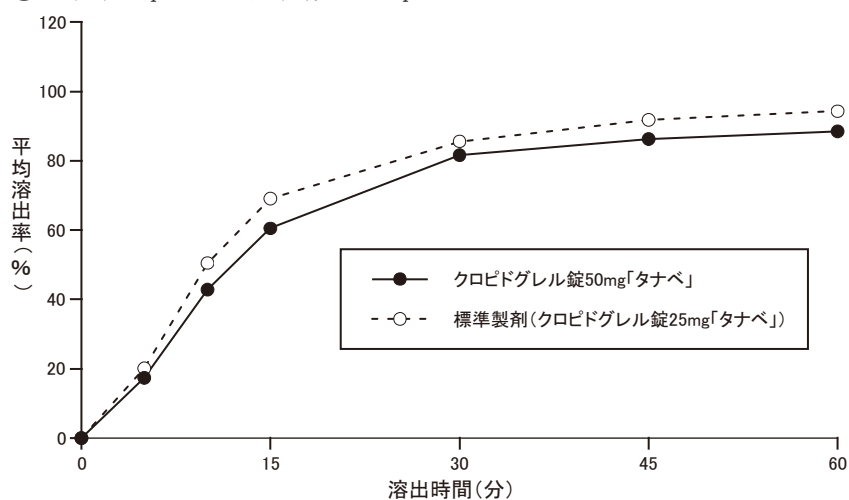
検体	クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」 (Lot No. YGDA) 標準製剤：クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」 (Lot No. YGCA)
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) / 回転数	①pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液 (900mL) / 50rpm ②pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液 (900mL) / 50rpm ③pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液 (900mL) / 50rpm ④ 水：日本薬局方精製水 (900mL) / 50rpm ⑤pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液 (900mL) / 100rpm
判定結果	(1) 平均溶出率 ①試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 ②標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%付近の 2 時点 (15 及び 30 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上であった。 ③最終比較時点での溶出率の差が 24.9%であり±8%の範囲に無かったため、標準製剤 2 錠と試験製剤 1 錠での溶出性の比較を行ったところ、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 ④標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%付近の 2 時点 (10 及び 15 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上であった。 ⑤標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%付近の 2 時点 (10 及び 15 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上であった。

判定結果	<p>(2) 個々の溶出率</p> <p>①最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>③標準製剤2錠と試験製剤1錠での溶出性の比較を行ったところ、最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>④最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>⑤最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものがなかった。</p>
------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

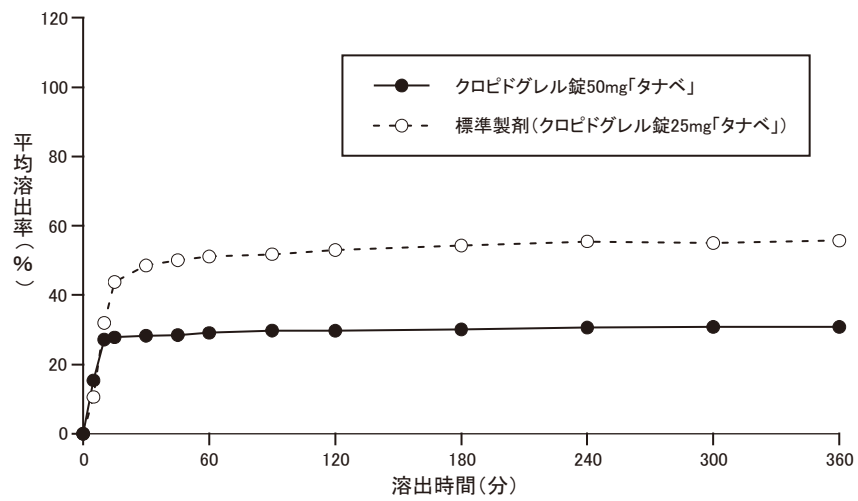
①試験液：pH1.2 回転数：50rpm



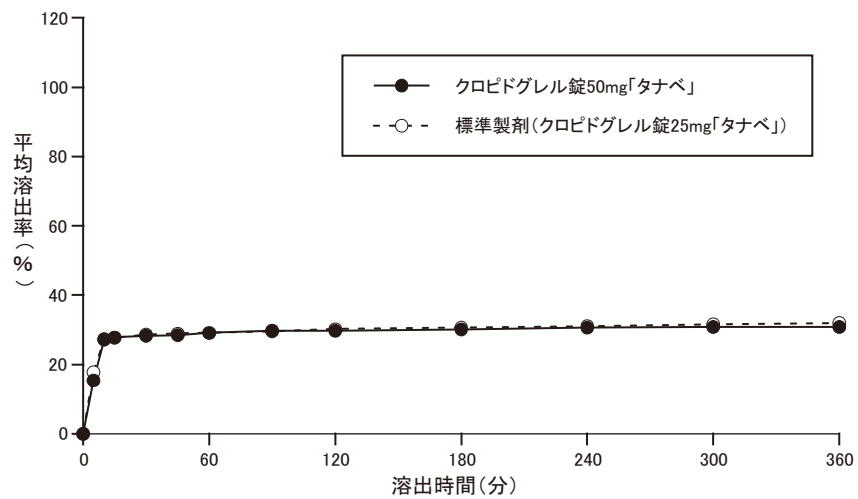
②試験液：pH4.0 回転数：50rpm



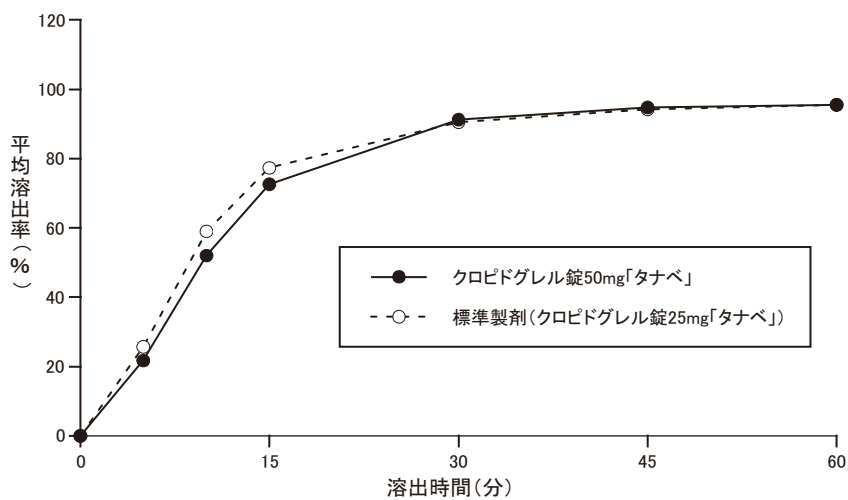
③試験液：pH6.8 回転数：50rpm (標準製剤1錠)



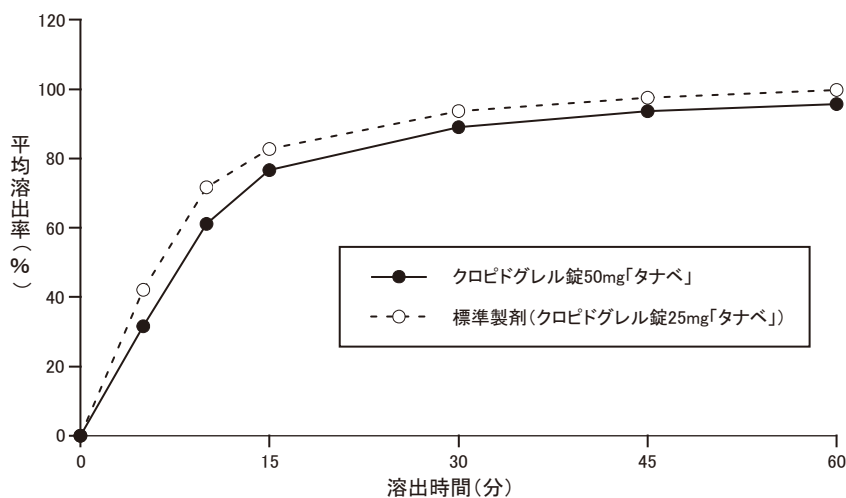
③試験液：pH6.8 回転数：50rpm (標準製剤2錠)



④試験液：水 回転数：50rpm



⑤試験液：pH4.0 回転数：100rpm

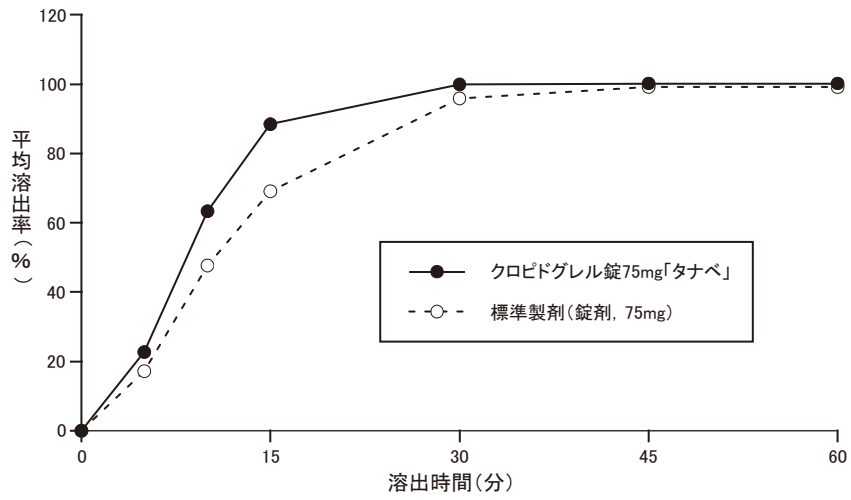


クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」

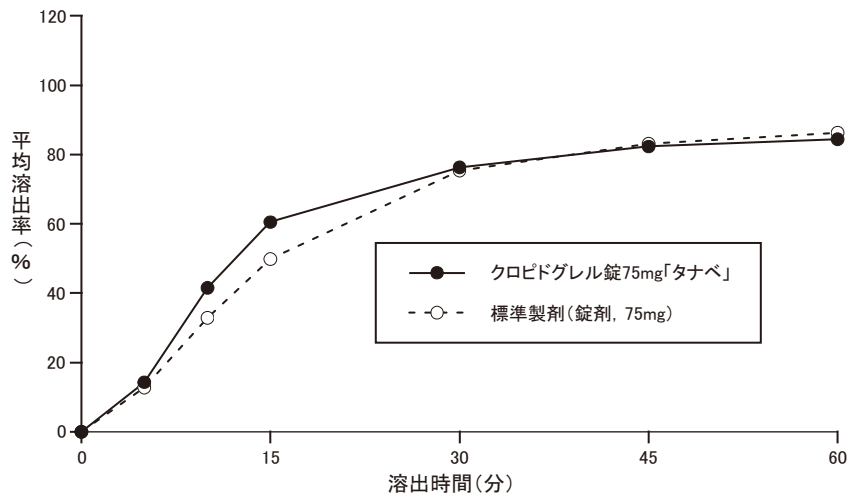
下記の5条件について溶出試験を実施した結果、それぞれが判定基準に適合し、クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判定された。(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる)

検体	クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」 (Lot No. YGEA) 標準製剤：錠剤、75mg
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) ／回転数	①pH1.2：日本薬局方溶出試験第1液(900mL)／50rpm ②pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液(900mL)／50rpm ③pH6.8：日本薬局方溶出試験第2液(900mL)／50rpm ④ 水：日本薬局方精製水(900mL)／50rpm ⑤pH4.0：薄めた McIlvaine の緩衝液(900mL)／100rpm
判定結果	①f2 関数の値が 42 以上であった。 ②標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%付近の 2 時点 (10 及び 60 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にあった。 ③標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。 ④f2 関数の値が 42 以上であった。 ⑤標準製剤の平均溶出率が約 40%及び 85%付近の 2 時点 (10 及び 30 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にあった。

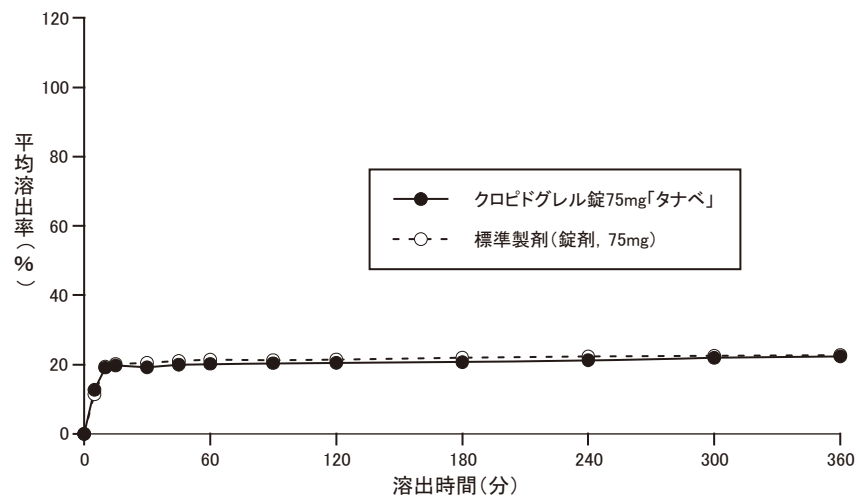
①試験液：pH1.2 回転数：50rpm



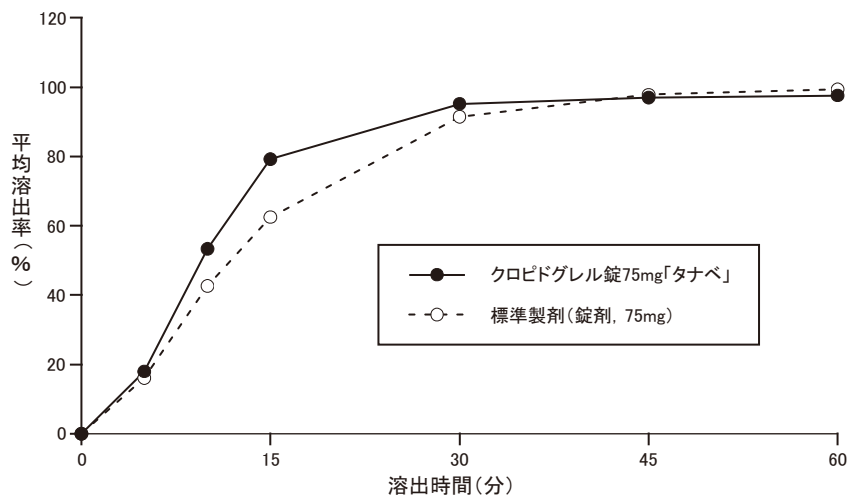
②試験液：pH4.0 回転数：50rpm



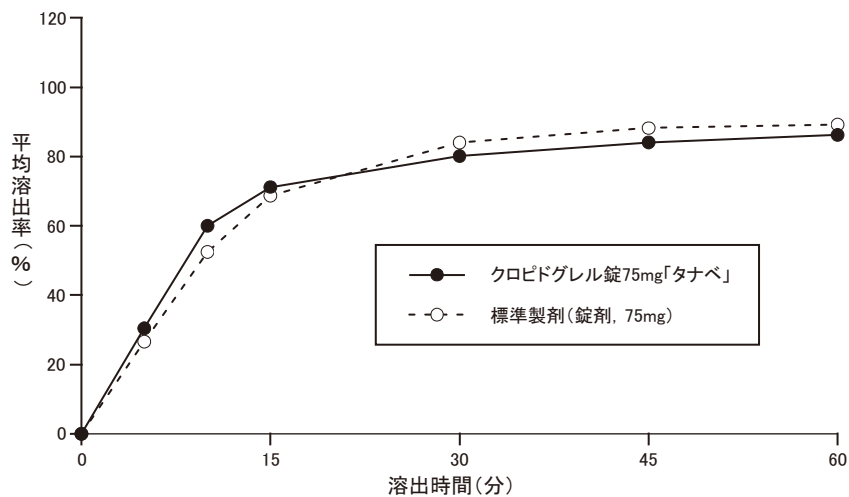
③試験液：pH6.8 回転数：50rpm



④試験液：水 回転数：50rpm



⑤試験液：pH4.0 回転数：100rpm



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

日局「クロピドグレル硫酸塩錠」の確認試験による^{a)}。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「クロピドグレル硫酸塩錠」の定量法による^{a)}。

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液（1→1500）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

2. 用法及び用量

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

空腹時の投与は避けることが望ましい（国内第 I 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）。

- 1) 虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合
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) 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合
 1. 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。
 2. スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
 3. PCI 施行前にクロピドグレル 75mg を少なくとも 4 日間投与されている場合、ローディングドーズ投与（投与開始日に 300mg を投与すること）は必須ではない。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

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）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

本薬の活性代謝物がアデニル酸シクラーゼを活性化して血小板内のサイクリック AMP を増加させることにより血小板凝集を抑制する。アデニル酸シクラーゼの活性化は、本薬の代謝物が抑制性 G タンパク質(Gi)と共役する ADP 受容体を阻害してアデニル酸シクラーゼに対する抑制を解除することによる^{a)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

健康成人男子に、クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」 3錠又はクロピドグレル錠 75mg 「タナベ」 1錠（それぞれクロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして 75mg）を絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した場合の Tmax は、クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」では 0.87 ± 0.43 時間 (Mean \pm S. D., n=38)、クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」では 0.74 ± 0.28 時間 (Mean \pm S. D., n=40) であった⁵⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

1) クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」⁵⁾

クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日、薬食審第 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤 (Lot No. YGCA) と標準製剤 (先発医薬品) をそれぞれ 3錠 (クロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして 75mg)、2 剤 2 期クロスオーバー法 (休薬期間：7 日間以上) により健康成人男子 (20 名/群、計 40 名；脱落者 2 名) に 10 時間以上の絶食後、180mL の水とともに単回経口投与して、血漿中クロピドグレル (未変化体) 濃度を測定した。なお、投与後 4 時間までは絶食とした。

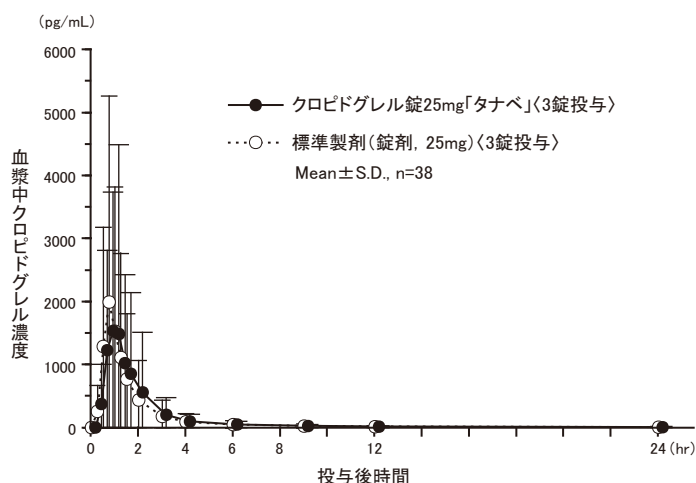
得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の Cmax 及び AUC₀₋₂₄ の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、それぞれ $\log(0.826) \sim \log(1.150)$ 及び $\log(0.978) \sim \log(1.221)$ であり、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」の薬物動態パラメータ>

	クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」	標準製剤 (錠剤, 25mg)
Cmax (pg/mL)	2089.19 ± 3395.76	2276.42 ± 3290.87
AUC ₀₋₂₄ (pg · hr/mL)	2812.4 ± 3543.6	2769.4 ± 3704.6
AUC _{0-∞} (pg · hr/mL)	2879.6 ± 3615.1	2820.4 ± 3790.5
Tmax (hr)	0.87 ± 0.43	0.74 ± 0.25
MRT (hr)	2.28 ± 0.96	2.09 ± 0.61
kel (hr ⁻¹)	0.212234 ± 0.138875	0.247799 ± 0.159996
t _{1/2} (hr)	4.89 ± 3.33	4.11 ± 2.60

(Mean ± S. D., n=38)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」⁴⁾

クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」について、その処方を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(薬食審査発 0229 第 10 号：平成 24 年 2 月 29 日一部改正)「第 3 章. 1. 製剤の処方変更水準」に基づき、ヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認されているクロピドグレル錠 25mg 「タナベ」の処方と比較したところ、A 水準であった。

クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」を標準製剤として、4 液性での溶出挙動の比較を行ったところ、クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」は標準製剤との間で溶出挙動が同等と判定されたため⁴⁾、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

3) クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」⁵⁾

クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」(試験製剤)について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：平成 9 年 12 月 22 日、薬食審第 0229

第10号：平成24年2月29日一部改正)に準拠して、生物学的同等性試験を実施した。

試験製剤(Lot No. YGEA)と標準製剤(先発医薬品)をそれぞれ1錠(クロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして75mg)、2剤2期クロスオーバー法(休薬期間：7日間以上)により健康成人男子(20名/群、計40名)に10時間以上の絶食後、150mLの水とともに単回経口投与して、血漿中クロピドグレル(未変化体)濃度を測定した。なお、投与後4時間までは絶食とした。

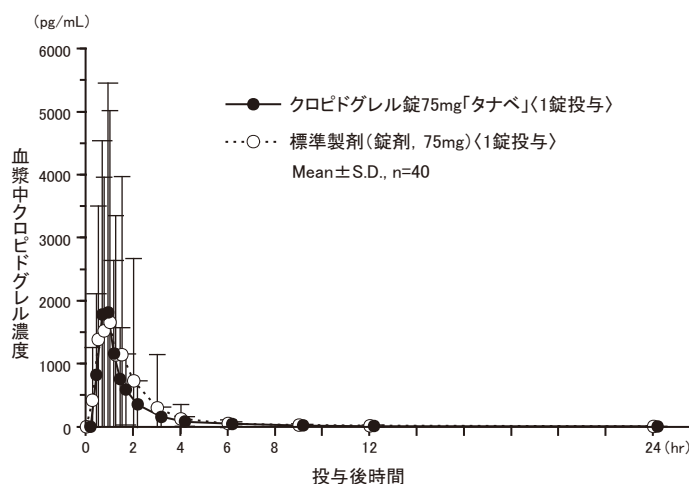
得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤のCmax及びAUC₀₋₂₄の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれlog(0.867)～log(1.109)及びlog(0.860)～log(1.079)であり、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であった。

以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<クロピドグレル錠75mg「タナベ」の薬物動態パラメータ>

	クロピドグレル錠75mg「タナベ」	標準製剤(錠剤、75mg)
Cmax (pg/mL)	2255.29±3829.46	2206.77±3453.10
AUC ₀₋₂₄ (pg・hr/mL)	2636.0±3098.0	3328.9±5929.0
AUC _{0-∞} (pg・hr/mL)	2681.7±3131.4	3379.1±5971.6
Tmax (hr)	0.74±0.28	0.88±0.49
MRT (hr)	2.42±0.97	2.51±0.84
kel (hr ⁻¹)	0.191824±0.108643	0.178213±0.102556
t _{1/2} (hr)	5.10±3.03	5.06±2.48

(Mean±S.D., n=40)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人男子に、クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」 3 錠又はクロピドグレル錠 75mg 「タナベ」 1 錠を絶食単回経口投与した場合の消失速度定数は、クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」では $0.212234 \pm 0.138875 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S. D., n=38)、クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」では $0.191824 \pm 0.108643 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm S. D., n=40)であった⁵⁾。

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉 動物でのデータ

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-10」より）

（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

該当資料なし

5. 代謝

（１） 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

（２） 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

〈参考〉

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、本剤のグルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-7. 相互作用」）

（３） 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（４） 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

（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

該当資料なし

（２） 排泄率

該当資料なし

（３） 排泄速度

該当資料なし

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

該当しない（現段階では定められていない）

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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

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」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 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慎重に投与すること。なお、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合は、50mg 1日1回投与などを考慮すること。

1) 出血傾向及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) 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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。(「副作用」の項参照)
- (2) 虚血性心疾患を対象として本剤を適用するにあたっては、ローディングドーズ投与(投与開始日に300mgを投与すること)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。
- (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。なお、十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また、投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には、手術部位の止血を確認してから再開すること。
- (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) 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。
- (6) 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・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)
- (7) 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)
- (8) 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。

7. 相互作用

本剤は、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、本剤のグルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由

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、アルテプラザーゼ等）	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。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） （フルボキサミンマレイン酸塩、セルトラリン塩酸塩等）	出血を助長するおそれがある。	SSRI の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。
薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
セレキシパグ	セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）の C _{max} 及び AUC が増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な CYP2C19 誘導薬 リファンピシン	本剤の血小板阻害作用が増強されることにより出血リスクが高まるおそれがある。リファンピシン等の強力な CYP2C19 誘導薬との併用は避けることが望ましい。	クロピドグレルは主に CYP2C19 によって活性代謝物に代謝されるため、CYP2C19 酵素を誘導する薬剤との併用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が増加する。
モルヒネ	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	モルヒネの消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

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）、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。

吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫等：吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫、後腹膜出血等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：**出血を伴う胃・十二指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、 γ -GTP 上昇、AST (GOT) 上昇、黄疸、急性肝不全、肝炎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)：**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、好酸球性肺炎**：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、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症**：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**：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**：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**：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**：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。

(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 \ 頻度	頻度不明
血液	皮下出血、貧血、紫斑（病）、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多、月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少、血清病
肝臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇、胆嚢炎、胆石症、黄疸
消化器	消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐、腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉（齦）炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血、大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、膵炎
代謝異常	中性脂肪上昇、CK(CPK) 上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K 上昇、アルブミン低下、血糖上昇、K 下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降
過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑、光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫、アナフィラキシー、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮膚	脱毛、皮膚乾燥、水疱性皮疹、扁平苔癬
感覚器	眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常、味覚消失
精神神経系	頭痛、高血圧、めまい、しびれ、筋骨格硬直（肩こり、手指硬直）、意識障害、不眠症、意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、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

種類 \ 頻度	頻度不明
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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞

(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用＜抜粋＞

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 \ 頻度	頻度不明
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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）＜抜粋＞

(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. 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。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦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。〔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。〕

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。）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

本剤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。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。

14. 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。〕

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臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の最大血小板凝集能（5 μ M ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %) は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、43.67 \pm 6.82、47.17 \pm 5.71、54.11 \pm 4.34 であり、その後 6 日間にわたって本剤 75mg/

日を投与した後の MAI (%) は、それぞれ 32.87 ± 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) 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及び複数の観察研究において、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。

(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. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

湿気を避けて室温保存。

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

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の（8）、10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与及び 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

2) 患者用の使用説明書

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

(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

クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（バラ）

クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）、140錠（14錠×10）、500錠（バラ）

クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、

140錠（14錠×10）、500錠（バラ）

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリプロピレン・ポリ塩化ビニリデン・環状ポリオレフィンラミネートフィルム、アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器、ポリプロピレンキャップ＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

プラビックス錠（サノフィ）

同効薬：

チクロピジン塩酸塩、アスピリン、シロスタゾール、サルポグレラート塩酸塩 等

9. 国際誕生年月日

1997年11月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」	2015年2月16日	22700AMX00597
クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」	2015年2月16日	22700AMX00598
クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」	2015年2月16日	22700AMX00599

11. 薬価基準収載年月日

2015年6月19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

一部変更承認年月日：2015年10月28日

内容：効能・効果に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患」を追加

一部変更承認年月日：2016年12月21日

内容：効能・効果に「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」を追加

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（あるいは投与）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	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
クロピドグレル錠 25mg 「タナベ」	124255301	3399008F1238	622425501
クロピドグレル錠 50mg 「タナベ」	124250801	3399008F3060	622425001
クロピドグレル錠 75mg 「タナベ」	124251501	3399008F2234	622425101

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) クロピドグレル錠の安定性に関する資料 (社内資料)
- 2) クロピドグレル錠の無包装状態での安定性に関する資料 (社内資料)
- 3) クロピドグレル錠の溶出性に関する資料 (社内資料)
- 4) クロピドグレル錠の溶出挙動に関する資料 (社内資料)
- 5) クロピドグレル錠の生物学的同等性に関する資料 (社内資料)

2. その他の参考文献

- a) 第十六改正日本薬局方第二追補解説書、廣川書店 2014 ; C-77-C-83

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

クロピドグレル硫酸塩として、CLOPIDOGREL tablet, film coated (Apotex Corp., アメリカ^{*1})、Plavix tablets (SANOFI., イギリス^{*2}) などが発売されている（2018年3月現在）。

*1. DailyMed <<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>>

*2. eMC <<https://www.medicines.org.uk/emc>>

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦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。〔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。〕

	分類
オーストラリアの分類	B1（2020年9月）*

*Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government)

<<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>>

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

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

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

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし