

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「アメル」 クロピドグレル錠75mg「アメル」

CLOPIDOGREL Tab.25mg・Tab.75mg 「AMEL」

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	クロピドグレル錠25mg「アメル」： 1錠中、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）を含有する。 クロピドグレル錠75mg「アメル」： 1錠中、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）を含有する。
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	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

本IFは2022年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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、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。この変更に合わせて、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 が提供されることになった。

最新版の e-IF 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 (<http://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-IF 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-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]

- ① IF 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 IF 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

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ぬ。

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、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	V. 治療に関する項目
1. 開発の経緯.....1	1. 効能又は効果.....16
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....1	2. 用法及び用量.....16
	3. 臨床成績.....17
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目
1. 販売名.....2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は 化合物群.....18
2. 一般名.....2	2. 薬理作用.....18
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）.....3	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....3	
7. CAS 登録番号.....3	
III. 有効成分に関する項目	VII. 薬物動態に関する項目
1. 物理化学的性質.....4	1. 血中濃度の推移・測定法.....19
2. 有効成分の各種条件下における 安定性.....4	2. 薬物速度論的パラメータ.....20
3. 有効成分の確認試験法.....4	3. 吸收.....21
4. 有効成分の定量法.....5	4. 分布.....21
	5. 代謝.....22
	6. 排泄.....22
	7. トランスポーターに関する情報.....22
	8. 透析等による除去率.....22
IV. 製剤に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目
1. 剤形.....6	1. 警告内容とその理由.....23
2. 製剤の組成.....6	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌 を含む）.....23
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する 注意.....7	3. 効能又は効果に関連する使用上 の注意とその理由.....23
4. 製剤の各種条件下における安定性.....7	4. 用法及び用量に関連する使用上 の注意とその理由.....23
5. 調製法及び溶解後の安定性.....8	5. 慎重投与内容とその理由.....23
6. 他剤との配合変化（物理化学的 変化）.....8	6. 重要な基本的注意とその理由及 び処置方法.....24
7. 溶出性.....8	7. 相互作用.....24
8. 生物学的試験法.....15	8. 副作用.....26
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....15	9. 高齢者への投与.....29
10. 製剤中の有効成分の定量法.....15	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....29
11. 力価.....15	11. 小児等への投与.....29
12. 混入する可能性のある夾雑物.....15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....29
13. 注意が必要な容器・外観が特殊 な容器に関する情報.....15	13. 過量投与.....29
14. その他.....15	14. 適用上の注意.....29

15. その他の注意	30
16. その他	30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	32
5. 承認条件等	32
6. 包装	32
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33
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	33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
14. 再審査期間	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34

X I. 文献

1. 引用文献	35
2. 他の参考文献	35

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36

X III. 備考

その他の関連資料	37
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロピドグレル硫酸塩は、フランスのサノフィ社で創製されたチエノピリジン系の経口用抗血小板凝集薬である。フランス以外では 1997 年に米国で初めて承認され、現在では世界 120 以上の国と地域で承認されている。ADP 受容体に不可逆的に結合することで、ADP による血小板の活性化を阻害し、フィブリノーゲンの結合を抑制することで、血液凝固を防ぐ抗血小板薬である。心筋梗塞や脳梗塞の予防に利用され、脳動脈がコレステロールなどで狭くなるアテローム血栓性梗塞、頸動脈の硬化による一過性脳虚血発作に高い効果を有する。¹⁾本邦では平成 18 年に上市されている。

クロピドグレル錠 25mg 「アメル」、錠 75mg 「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成 17 年 3 月 31 日薬食発第 0331015 号)」に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、平成 27 年 2 月に承認を取得して同年 6 月に上市した。

また、平成 27 年 10 月 28 日に「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患」、平成 28 年 12 月 21 日に「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の適応及び用法・用量を追加取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 抗血小板薬。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)と共に 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。¹⁾
- (2) 重大な副作用として、脳出血等の頭蓋内出血、硬膜下血腫等、吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫等、胃・十二指腸潰瘍、肝機能障害、黄疸、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、間質性肺炎、好酸球性肺炎、血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形滲出性紅斑、急性汎発性癰瘍性膿疱症、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。

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 「アメル」
クロピドグレル錠 75mg 「アメル」

(2) 洋名 :

CLOPIDOGREL Tab. 25mg 「AMEL」
CLOPIDOGREL Tab. 75mg 「AMEL」

(3) 名称の由来 :

本剤の一般名「クロピドグレル硫酸塩」、共和薬品工業(株)の屋号「アメル」(AMEL)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

クロピドグレル硫酸塩(JAN)

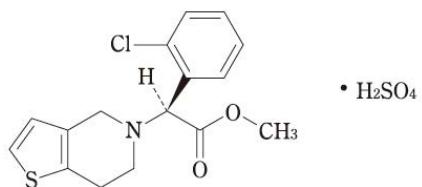
(2) 洋名(命名法) :

Clopidogrel Sulfate(JAN)
Clopidogrel(INN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量 : 419.90

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

特になし

7. CAS 登録番号

120202-66-6(Clopidogrel Sulfate)

113665-84-2(Clopidogrel)

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～微黃白色の結晶性の粉末又は粉末である。
結晶多形が認められる。

(2) 溶解性 :

溶 媒	日局表現
水 メタノール	溶けやすい
エタノール(99.5)	やや溶けやすい

(3) 吸湿性¹⁾ :

水分 : 0.5%以下(1 g、電量滴定法)

(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

光によって徐々に褐色となる。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩」による

- (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) 炎色反応による Cl の確認試験(2)
- (4) 硫酸塩の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩」による

液体クロマトグラフィー

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	剤 形	色	外形・大きさ等	識 別 コード
クロピドグ レル錠25mg 「アメル」	フィルム コーテイ ング錠	白色～ 微黄白 色	 	クロピドグ レル 25 アメル
			直径：約6.7mm 厚さ：約3.7mm 質量：約120mg	
クロピドグ レル錠75mg 「アメル」	フィルム コーテイ ング錠	白色～ 微黄白 色	 	クロピドグ レル 75 アメル
			直径：約8.7mm 厚さ：約4.8mm 質量：約269mg	

(2) 製剤の物性：

該当資料なし

(3) 識別コード：

IV-1-(1) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

クロピドグレル錠 25mg 「アメル」

1錠中、日局クロピドグレル硫酸塩 32.63 mg (クロピドグレルとして 25 mg)を含有する。

クロピドグレル錠 75mg 「アメル」

1錠中、日局クロピドグレル硫酸塩 97.88 mg (クロピドグレルとして 75 mg)を含有する。

(2) 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 6000、軽質無水ケイ酸、d- α -トコフェロール、フマル酸ステアリルナトリウム、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、カルナウバロウ

(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

(1) 加速試験での安定性²⁾

試験期間	6 カ月
試験条件	温度 : $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 : $75 \pm 5\%$ RH
包装形態	PTP 包装 : ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔、乾燥剤、アルミニウム袋 バラ包装 : ポリエチレン瓶、乾燥剤

販売名	保存形態	試験項目	試験結果
クロピドグレル錠 25mg 「アメル」	PTP 包装	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内
クロピドグレル錠 75mg 「アメル」	PTP 包装、バラ包装	性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、溶出性、定量法	規格内

(2) 無包装下での安定性

クロピドグレル錠 25mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25°C ± 2°C、 75 ± 5%RH (湿度)	遮光・開放	60 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	7 日目 : 規格内 14 日目に純度試験が規格外となつた以外、 60 日目まで規格内
	遮光・グラシンラミネート紙	60 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	
40 ± 2°C (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25°C、120 万 lx · hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	グラシンラミネート紙		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

クロピドグレル錠 75mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25°C±2°C、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30 日目：規格内 60 日目に純度試験が規格外となつた以外、 90 日目まで規格内
	遮光・グラシンラミネート紙	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	
40±2°C (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25°C、120 万 lx・hr (光)	気密容器	1000 lx、 50 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	グラシンラミネート紙		性状、溶出性、定量法、硬度	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)

該当資料なし

7. 溶出性³⁾

(1) 溶出挙動における類似性

クロピドグレル錠 25mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」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」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、クロピドグレル硫酸塩製剤であるクロピドグレル錠 25mg 「アメル」及びクロピドグレル錠 75mg 「アメル」(標準製剤)の溶出挙動の同等性を評価した。

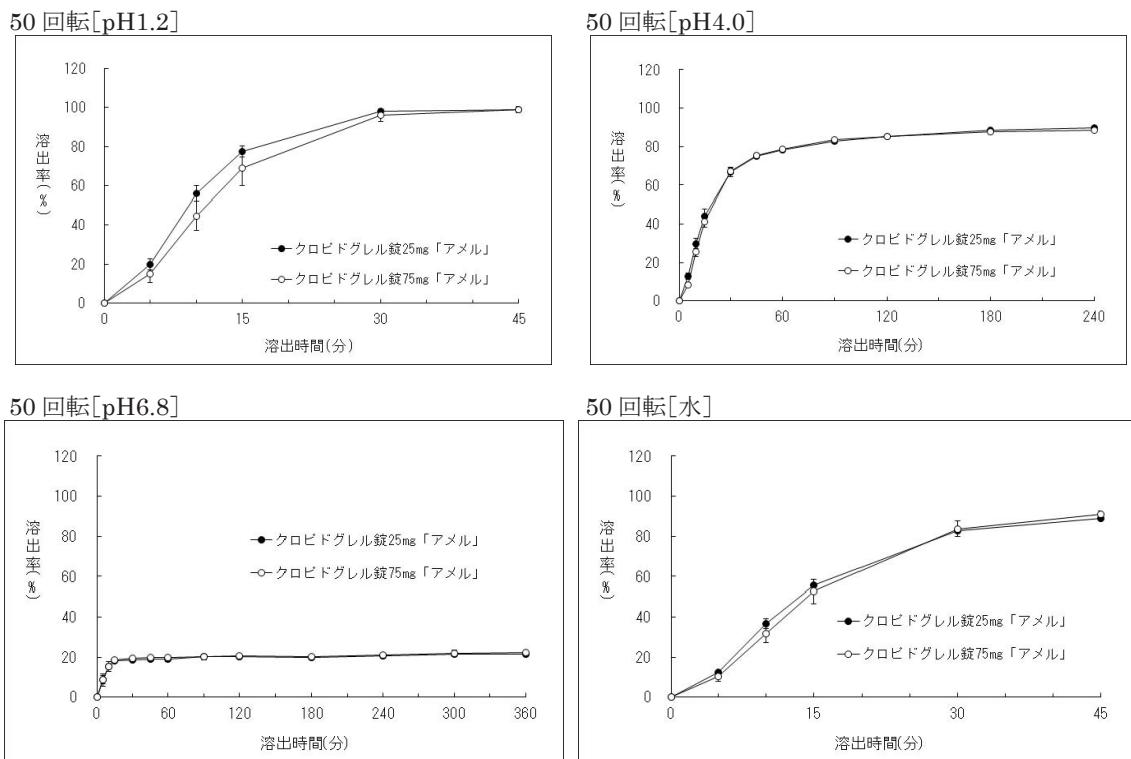
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量 : 900 mL、温度 : 37±0.5°C	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

判定基準	回転数	試験液	判定
	50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		pH4.0	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		pH6.8	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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%の範囲にある。
	100	水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		pH4.0	f2関数の値が50以上である。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は同等であると判定された。

図. 溶出曲線(n=12 ; mean±S.D.)



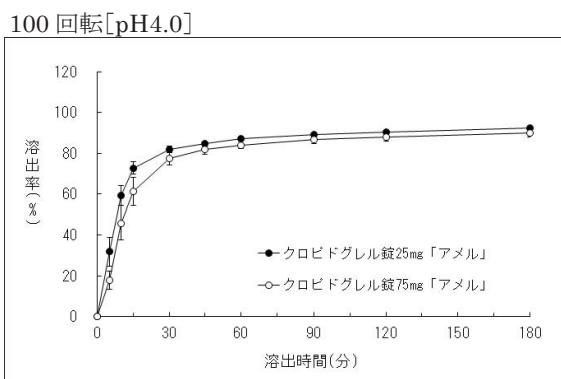


表 1. 溶出挙動における同等性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	60%付近	15 分	68.9	77.3	適合
			85%付近	30 分	96.0	98.2	適合
		pH4.0	40%付近	15 分	41.3	44.3	適合
			85%付近	120 分	85.3	85.1	適合
		pH6.8	1/2 の 平均溶出率	5 分	8.6	8.7	適合
			規定された 試験時間	360 分	22.2	21.3	適合
		水	40%付近	10 分	31.7	36.8	適合
			85%付近	30 分	83.6	82.8	適合
	100	pH4.0	f2 : 50 以上	15 分	61.2	72.7	適合
				30 分	77.2	81.9	
				45 分	81.7	84.5	
				60 分	84.0	86.9	

表 2. 溶出挙動の同等性判定(個々の溶出率)

50 rpm、pH1.2

判定時点	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
30 分	98.2%	98.0	-0.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
		98.6	0.4		
		99.8	1.6		
		96.9	-1.3		
		98.7	0.5		
		98.6	0.4		
		97.8	-0.4		
		98.8	0.6		
		98.8	0.6		
		97.8	-0.4		
		97.3	-0.9		
		97.2	-1.0		

50 rpm、pH4.0

判定時点	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
120 分	85.1%	84.9	-0.2	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1 個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
		84.1	-1.0		
		84.5	-0.6		
		84.0	-1.1		
		85.0	-0.1		
		84.7	-0.4		
		86.1	1.0		
		85.8	0.7		
		86.3	1.2		
		85.0	-0.1		
		85.9	0.8		
		85.2	0.1		

50 rpm、pH6.8

判定時点	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
360 分	21.3%	23.1	1.8	個々の溶出率が ±9%を超えるもの：1 個以下 ±15%を超えるもの：0 個	適合
		22.5	1.2		
		22.4	1.1		
		22.2	0.9		
		22.3	1.0		
		22.3	1.0		
		20.1	-1.2		
		20.5	-0.8		
		20.1	-1.2		
		19.7	-1.6		
		19.9	-1.4		
		20.5	-0.8		

50 rpm、水

判定時点	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
30 分	82.8%	83.3	0.5	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
		83.1	0.3		
		82.3	-0.5		
		81.8	-1.0		
		83.6	0.8		
		82.3	-0.5		
		81.0	-1.8		
		83.6	0.8		
		84.7	1.9		
		83.6	0.8		
		81.7	-1.1		
		82.7	-0.1		

100 rpm、pH4.0

判定時点	試験製剤		差(%)	判定基準	判定
	平均溶出率	個々の溶出率(%)			
60 分	86.9%	87.5	0.6	個々の溶出率が ±15%を超えるもの：1個以下 ±25%を超えるもの：0 個	適合
		87.5	0.6		
		88.4	1.5		
		87.5	0.6		
		88.5	1.6		
		88.0	1.1		
		86.4	-0.5		
		86.7	-0.2		
		85.1	-1.8		
		85.4	-1.5		
		86.0	-0.9		
		85.5	-1.4		

クロピドグレル錠 75mg 「アメル」

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、クロピドグレル硫酸塩製剤であるクロピドグレル錠 75mg 「アメル」及び標準製剤の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法		
試験条件	試験液量 : 900 mL、温度 : 37±0.5°C		
回転数	50 回転、100 回転		
試験液	pH1.2	日本薬局方溶出試験第 1 液	
	pH4.0	薄めた McIlvaine 緩衝液	
	pH6.8	日本薬局方溶出試験第 2 液	
	水	日本薬局方 精製水	

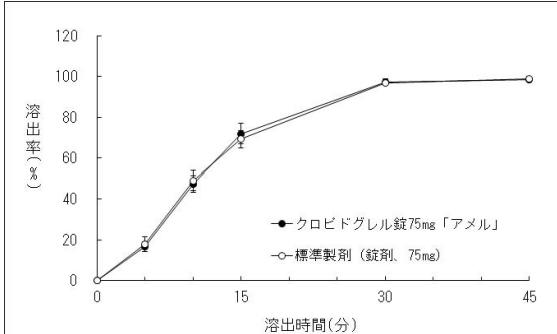
判定基準：

	回転数	試験液	判定
判定基準	50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		pH4.0	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
		pH6.8	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、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%の範囲にある。
	100	水	標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	100	pH4.0	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

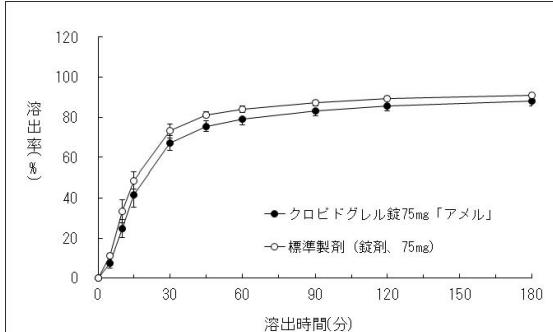
下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

図. 溶出曲線(n=12 ; mean±S.D.)

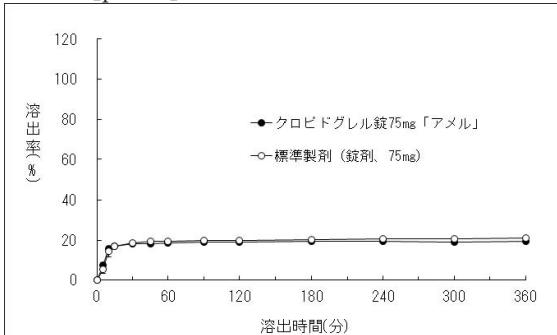
50回転[pH1.2]



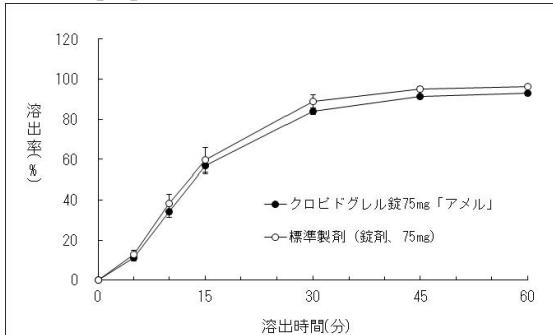
50回転[pH4.0]



50回転[pH6.8]



50回転[水]



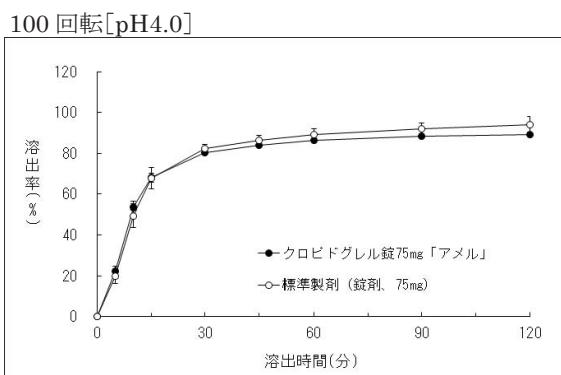


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数(rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	60%付近	15 分	69.1	71.9	適合
			85%付近	30 分	97.0	97.4	適合
		pH4.0	40%付近	10 分	33.3	24.9	適合
			85%付近	60 分	84.0	79.0	適合
		pH6.8	1/2 の平均溶出率	10 分	14.3	15.6	適合
			規定された試験時間	360 分	21.0	19.5	適合
		水	60%付近	15 分	59.7	56.8	適合
			85%付近	30 分	88.8	84.0	適合
	100	pH4.0	40%付近	10 分	49.4	53.4	適合
			85%付近	45 分	86.3	84.0	適合

(2) 溶出規格

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

販売名	表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
クロピドグレル錠 25mg 「アメル」	25 mg	50 rpm	水	30 分	70%以上
クロピドグレル錠 75mg 「アメル」	75 mg	50 rpm	水	45 分	80%以上

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

日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩錠」による
紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩錠」による
液体クロマトグラフィー

11. 力 値

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雜物

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

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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

2. 用法及び用量

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

〈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)。

- 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、50mg1日1回から投与すること。[「慎重投与」の項参照]
- 経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患の場合
 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。
 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 :

該当しない

(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) :

該当しない

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗血小板薬：

チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩、アスピリン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾：

抗血小板薬。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)と共に役する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。

(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⁴⁾ :

クロピドグレル錠 75mg 「アメル」

0.78±0.28 時間(健康成人男子にクロピドグレル錠 75mg 「アメル」を 1 錠を投与した場合)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾ :

クロピドグレル錠 75mg 「アメル」

クロピドグレル硫酸塩製剤であるクロピドグレル錠 75mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うにあたり、クロピドグレル錠 75mg 「アメル」又は標準製剤を健康成人男子 39 例(1 群 20 例、19 例)に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。

治験デザイン	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号)」に準じ、非盲検下における 2 劑 2 期のクロスオーバー法を用いる。 初めの 2 泊 3 日の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とする。なお、第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 5 日間以上とする。
投与条件	被験者に対して 10 時間以上の絶食下において、1 錠中にクロピドグレルとして 75 mg 含有するクロピドグレル錠 75mg 「アメル」 1 錠又は標準製剤 1 錠を、150 mL の水とともに単回経口投与する。 投与後 4 時間までは、絶食かつ、安静にさせた。飲水については、投与後より投与 4 時間後までは原則として絶飲水とした。
採血時点	第 I 期及び第 II 期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後 15 分、30 分、45 分、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後の 13 時点とした。 採血量は 1 回につき 5 mL (血漿として 2 mL 以上)とした。
分析法	LC/MS/MS 法

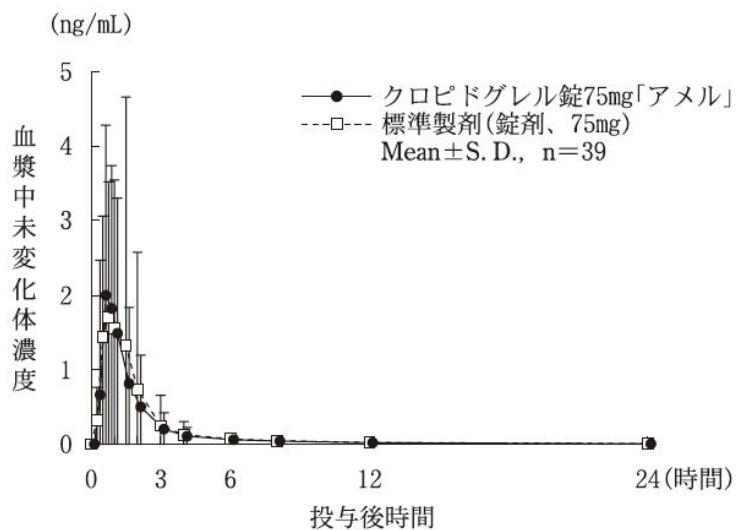
<薬物動態パラメータ>

	AUC _(0→24) (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
クロピドグレル錠 75mg 「アメル」	3.27±3.33	2.45±2.68	0.78±0.28	5.51±1.91
標準製剤 (錠剤、75mg)	3.62±5.05	2.43±3.52	0.81±0.30	5.91±2.02

(Mean±S.D.,n=39)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0→24)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(0.9893)$	$\log(1.0172)$
90%信頼区間	$\log(0.9010)\sim\log(1.0863)$	$\log(0.8978)\sim\log(1.1525)$



なお、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」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 :

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁴⁾ :

0.14107±0.04852hr⁻¹(健康成人男子にクロピドグレル錠 75mg 「アメル」を 1 錠を投与した場合)

(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) 血液一脳関門通過性 :

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性 :

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

〈参考：ラット〉

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。

(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¹⁾ :

肝臓でエステラーゼにより非活性代謝物である SR26334 (主代謝物) と、シトクロム P450 により活性代謝物 H4 が生成される。

(2) 代謝に関する酵素(CYP450 等)の分子種 :

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、本剤のグルクロロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。

(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¹⁾ :

SR26334 : 非活性代謝物

H4 : 活性代謝物

(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

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

「V.1.効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」の項参照

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) 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、50 mg 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

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。[「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⁵⁾、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

(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 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)	本剤の血小板阻害作用が増強されることにより出血リスクが高まるおそれがある。リファンピシン等の強力な CYP2C19 誘導薬との併用は避けることが望ましい。	クロピドグレルは主に CYP2C19 によって活性代謝物に代謝されるため、CYP2C19 酵素を誘導する薬剤との併用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が増加する。
モルヒネ	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	モルヒネの消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。
ロスバスタチン	本剤 300mg の投与後、ロスバスタチンの Cmax が 1.3 倍、AUC が 2 倍上昇し、本剤 75mg の反復投与後、ロスバスタチンの Cmax には影響せず、AUC が 1.4 倍上昇したとの報告がある。	本剤により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。

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、肝炎等があらわさ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 があらわさ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さ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さ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、好酸球增多、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 :

その他の副作用

下記の副作用があらわれがあるので、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。

	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、好酸球增多、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、胆囊炎、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、口渴、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)、膀胱炎
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、皮膚感覺過敏、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、尿蛋白增加、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)】

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(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

重大な副作用(頻度不明)

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、好酸球增多、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があるので注意すること。

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。

	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、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣
-----	---

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)妊娠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

該当しない

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、適切な処置を取ること。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 300 mg 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 日間にわたって本剤 75 mg/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。⁶⁾
- (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⁷⁾及び複数の観察研究^{8~11)}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) を有する症例があつた。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

該当資料なし

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 :

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. 管理的項目に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：クロピドグレル硫酸塩 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

気密容器、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：

〈安定性試験〉³⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、クロピドグレル錠25mg「アメル」・錠75mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

(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)：

くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：有り

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14.適用上の注意」参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 裝

クロピドグレル錠25mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)

クロピドグレル錠75mg「アメル」：PTP100錠(10錠×10)、PTP140錠(14錠×10)、
バラ500錠

7. 容器の材質

クロピドグレル錠 25mg 「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤

PTP サイズ：10 錠シート 31×83(mm)

クロピドグレル錠 75mg 「アメル」

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤

バラ包装：ポリエチレン瓶(乾燥剤付ポリプロピレンキャップ)

PTP サイズ：10 錠シート 38×99(mm)

14 錠シート 38×135(mm)

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プラビックス錠 25mg、錠 75mg (サノフィ(株))

同効薬：チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩、アスピリン等

9. 国際誕生年月日

1997 年 11 月 17 日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015 年 2 月 16 日

承認番号：

クロピドグレル錠 25mg 「アメル」：22700AMX00515

クロピドグレル錠 75mg 「アメル」：22700AMX00516

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

2015 年 10 月 28 日：「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患」の効能効果・用法用量の追加

2016 年 12 月 21 日：「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能効果・用法用量の追加

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 「アメル」	124182201	3399008F1017	622418201
クロピドグレル錠 75mg 「アメル」	124183901	3399008F2013	622418301

17.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-1748 (2021)
- 2) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 安定性試験
- 3) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 溶出試験
- 4) 共和薬品工業株式会社 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 5) Diener, H.C., et al. : Lancet, 364 (9431), 331 (2004)
- 6) Kobayashi, M., et al. : J.Atheroscler.Thromb., 22 (11), 1186 (2015)
- 7) Mega, J.L., et al. : N. Engl. J. Med., 360 (4), 354 (2009)
- 8) Collet, J.P., et al. : Lancet, 373 (9660), 309 (2009)
- 9) Sibbing, D., et al. : Eur. Heart J., 30 (8), 916 (2009)
- 10) Giusti, B., et al. : Am. J. Cardiol., 103 (6), 806 (2009)
- 11) Simon, T., et al. : N. Engl. J. Med., 360 (4), 363 (2009)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X III. 備考

その他の関連資料

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討するまでの参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

クロピドグレル錠 25mg 「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25°C 75%RH、60日)、光(33.6万lx・hr)の各条件下において、純度試験が規格外となった。また、光により経時的な外観変化(変色)が認められた。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	7日目	14日目	30日目	60日目
性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	—	—	変化なし	変化なし
純度試験	類縁物質 ^{*1}	適合	適合	適合	適合	不適 (規格外)
定量 ^{*2}	95.0～105.0%	101.2	—	—	99.7	98.7

*1 規格値：RRT0.3、0.5、0.9：0.3%以下、RRT2.0：1.2%以下、その他：0.1%以下、合計：1.7%以下

*2 3回の平均値(%)

光(25°C、120万lx・hr^{*1}、グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	16.8万lx・hr	33.6万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	微黄白色の粉末 (規格内)	帶黃白色の粉末 (規格外)	褐色の粉末 (規格外)	褐色の粉末 (規格外)
純度試験	類縁物質 ^{*2}	適合	適合	不適 (規格外)	不適 (規格外)	不適 (規格外)
定量 ^{*3}	95.0～105.0%	101.2	—	—	99.2	97.5

*1 1000lx、50日間

*2 規格値：RRT0.3、0.5、0.9：0.3%以下、RRT2.0：1.2%以下、その他：0.1%以下、合計：1.7%以下

*3 3回の平均値(%)

クロピドグレル錠 75mg「アメル」

粉碎状態における安定性は、湿度(25°C 75%RH、90日)、光(120万lx・hr)の各条件下において、純度試験が規格外となった。また、湿度及び光により経時的な外観変化(変色)が認められた。

湿度(25±2°C、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性 状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	微黄白色の粉末(褐色の点)(規格外)
純度試験	類縁物質 ^{*1}	適合	適合	適合	不適(規格外)
定 量 ^{*2}	95.0～105.0%	100.9	99.9	99.0	100.0

*1 規格値：RRT0.3、0.5、0.9：0.3%以下、RRT2.0：1.2%以下、その他：0.1%以下、合計：1.7%以下

*2 3回の平均値(%)

光(25°C、120万lx・hr^{*1}、グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	60万lx・hr	120万lx・hr
性 状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	白色の粉末	褐色の粉末(規格外)	褐色の粉末(規格外)
純度試験	類縁物質 ^{*2}	適合	適合	不適合(規格外)
定 量 ^{*3}	95.0～105.0%	100.9	100.2	98.6

*1 1000lx、50日間

*2 規格値：RRT0.3、0.5、0.9：0.3%以下、RRT2.0：1.2%以下、その他：0.1%以下、合計：1.7%以下

*3 3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第2版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部教育推進センター准教授)、株式会社日本薬学会編、2006)を参考にした。

使用器具：

ニプロシリンジ GA (20 mL) (ニプロ製)

ニューエンテラルフィーディングチューブ(8 Fr.、120 cm) (日本シャーウッド製)

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55°Cの湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。崩壊懸濁しない場合は、錠剤1個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて破壊後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

クロビドグレル錠25mg「アメル」：破壊後、水(約55°C)、5分、8Fr.チューブを通過した。

クロビドグレル錠75mg「アメル」：破壊後、水(約55°C)、5分、8Fr.チューブを通過した。