

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「サワイ」
クロピドグレル錠50mg「サワイ」
クロピドグレル錠75mg「サワイ」

CLOPIDOGREL

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	錠25mg : 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)含有 錠50mg : 1錠中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
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 : 沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL : 0120-381-999、FAX : 06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト : https://med.sawai.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、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 ー日本病院薬剤師会ー

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。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の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]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

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

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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ない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由	24
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由	24
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	24
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	25
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	29
7. C A S 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	29
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	30
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	30
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	30
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	30
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	31
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	31
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	31
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	1. 規制区分	32
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	2. 有効期間又は使用期限	32
7. 溶出性	9	3. 貯法・保存条件	32
8. 生物学的試験法	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	5. 承認条件等	33
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	6. 包装	33
11. 力価	14	7. 容器の材質	33
12. 混入する可能性のある夾雜物	14	8. 同一成分・同効薬	33
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	9. 国際誕生年月日	33
14. その他	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
V. 治療に関する項目	15	11. 薬価基準収載年月日	34
1. 効能又は効果	15	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	34
2. 用法及び用量	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
3. 臨床成績	15	14. 再審査期間	34
VI. 薬効薬理に関する項目	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	16. 各種コード	34
2. 薬理作用	17	17. 保険給付上の注意	34
VII. 薬物動態に関する項目	19	XI. 文献	35
1. 血中濃度の推移・測定法	19	1. 引用文献	35
2. 薬物速度論的パラメータ	21	2. その他の参考文献	35
3. 吸収	22	XII. 参考資料	36
4. 分布	22	1. 主な外国での発売状況	36
5. 代謝	22	2. 海外における臨床支援情報	36
6. 排泄	23	XIII. 備考	36
7. トランスポーターに関する情報	23	その他の関連資料	36
8. 透析等による除去率	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロピドグレル錠25mg/錠50mg/錠75mg「サワイ」は、日局クロピドグレル硫酸塩を含有する抗血小板剤である。

クロピドグレル硫酸塩は、チエノピリジン系の経口用抗血小板凝集薬で、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。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成17年3月31日 薬食発第0331015号(平成21年3月4日 薬食発第0304004号により一部改正)
承認	2015年2月
上市	2015年6月

2015年10月に「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(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」の効能・効果が追加承認された。また、2017年1月に「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果が追加承認された。(X. -12. 参照)

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1)識別性を考慮し、錠剤の両面に成分名及び含量を印字している。
- 2)PTPシートに「抗血小板剤」の文字を記載している。
- 3)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。²⁾
- 4)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、薬剤性過敏症候群、後天性血友病、横紋筋融解症が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

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「サワイ」
クロピドグレル錠50mg「サワイ」
クロピドグレル錠75mg「サワイ」

2) 洋名

CLOPIDOGREL

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

クロピドグレル硫酸塩(JAN)

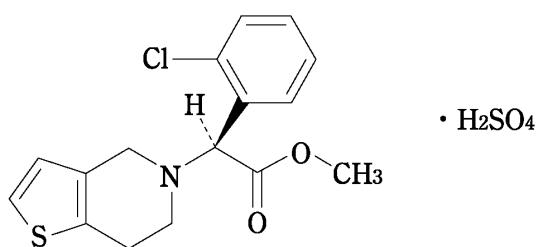
2) 洋名(命名法)

Clopidogrel Sulfate (JAN)
Clopidogrel (INN)

3) ステム

-grel: 血小板凝集阻害薬

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

II. 名称に関する項目

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
別名：硫酸クロピドグレル
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

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。

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

水分：0.5%以下(1g、電量滴定法)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約177°C(分解)

5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 4.5 \sim 4.6$ ³⁾

6) 分配係数

$Log P = 3.8 \sim 4.0$ (1-オクタノール/水系)³⁾

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

日局「クロピドグレル硫酸塩」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法

3) 灰色反応試験

4) 硫酸塩の定性反応

4. 有効成分の定量法

日局「クロピドグレル硫酸塩」の定量法に準ずる。(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

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
クロピドグレル 錠25mg「サワイ」	フィルム コーティング錠	 6.7	 約120	 3.8	白色～微黄白色
クロピドグレル 錠50mg「サワイ」	フィルム コーティング錠	 7.7	 約180	 4.2	白色～微黄白色
クロピドグレル 錠75mg「サワイ」	フィルム コーティング錠	 8.7	 約270	 4.9	白色～微黄白色

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局クロピドグレル硫酸塩錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局クロピドグレル硫酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。

3) 識別コード

- クロピドグレル錠25mg「サワイ」：クロピドグレル 25 SW
- クロピドグレル錠50mg「サワイ」：クロピドグレル 50 SW
- クロピドグレル錠75mg「サワイ」：クロピドグレル 75 SW

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「サワイ」

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)を含有する。

● クロピドグレル錠50mg「サワイ」

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)を含有する。

● クロピドグレル錠75mg「サワイ」

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)を含有する。

IV. 製剤に関する項目

2) 添加物

添加物として、カルナウバロウ、酸化チタン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、タルク、トコフェロール、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、マクロゴール6000を含有する。

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

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁴⁾

クロピドグレル錠25mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.0	101.3

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁴⁾

クロピドグレル錠25mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.0	101.4

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験⁵⁾

クロピドグレル錠25mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度及び光の条件下で硬度低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3カ月)	湿度(25°C75%RH)	
			1カ月	3カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	10.1	9.6	7.3	7.0
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	99.9	99.4	99.2

保存条件	イニシャル	光 (総照射量 60万lx·hr)	室温 (25°C60%RH 3カ月)
性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし
硬度(kg)	10.1	6.5	8.1
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	99.3	99.0

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

* : イニシャルを100としたときの含有率(%)

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁶⁾

クロピドグレル錠50mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験*	101.4	100.3

* : 表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁶⁾

クロピドグレル錠50mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験*	101.4	100.3

* : 表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

3) 無包装下の安定性試験⁷⁾

クロピドグレル錠50mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3カ月)	湿度 (25°C 75%RH 3カ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)	室温 (25°C 60%RH 3カ月)
性 状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度 (kg)	12.7	13.4	9.2	9.7	11.2
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	98.3	98.1	99.9	98.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

*: イニシャルを100としたときの含有率(%)

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁸⁾

クロピドグレル錠75mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C 75%RH・遮光 6カ月
性 状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験*	101.9	100.8

*: 表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁸⁾

クロピドグレル錠75mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C 75%RH・遮光 6カ月
性 状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験*	101.9	101.0

*: 表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験⁹⁾

クロピドグレル錠75mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件下で硬度低下が観察された。

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3カ月)	湿度(25°C75%RH)	
			1カ月	3カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	19.2	18.0	13.7	13.1
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	97.5	98.0	97.6

保存条件	イニシャル	光 (総照射量 60万lx·hr)	室温 (25°C60%RH 3カ月)
性状	白色のフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし
硬度(kg)	19.2	13.8	16.0
純度試験	問題なし	問題なし	問題なし
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	98.0	97.4

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

*:イニシャルを100としたときの含有率(%)

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

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」¹⁰⁾

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

通知等	「後発医薬品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	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH4.0)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : pH4.0>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、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。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm : pH6. 8>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360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±12%の範囲にあった。

<50rpm : 水>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2時点において、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。

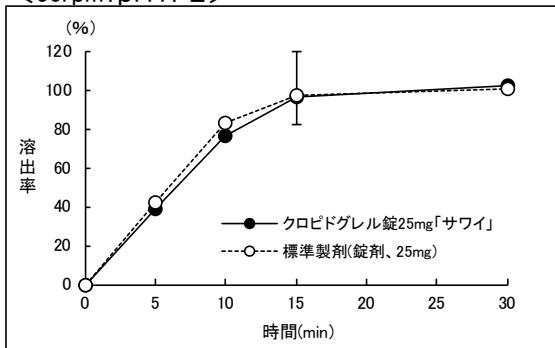
<100rpm : pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(15分)付近の2時点において、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。

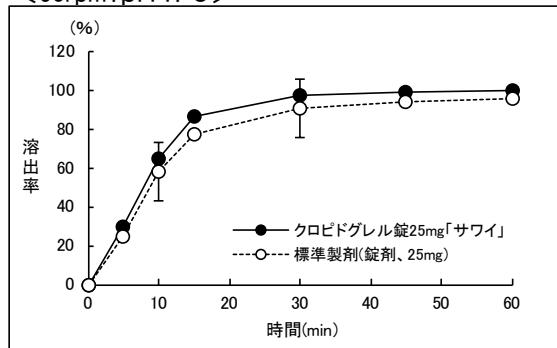
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

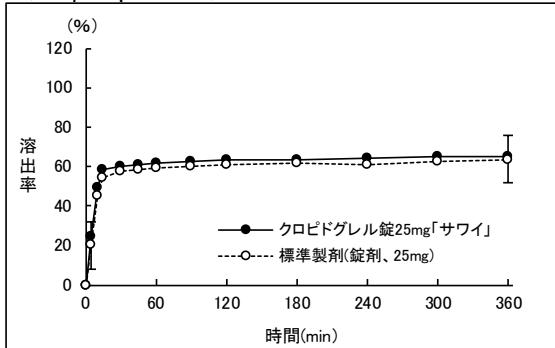
<50rpm:pH1. 2>



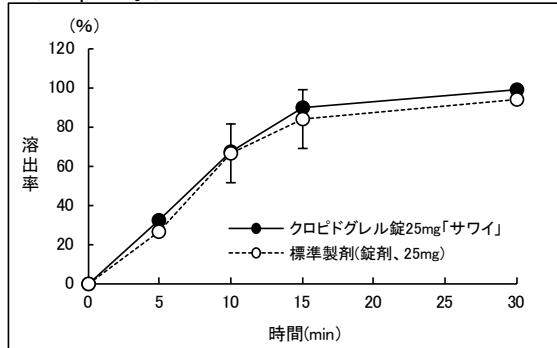
<50rpm:pH4. 0>



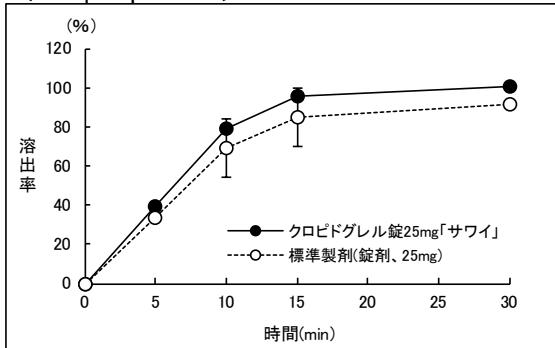
<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH4. 0>



([] : 判定基準の適合範囲)

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」¹¹⁾

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH4.0)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	クロピドグレル錠50mg「サワイ」	
標準製剤	クロピドグレル錠75mg「サワイ」	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)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12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH4.0>

f2関数の値が50以上であった。

最終比較時点(45分)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12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH6.8>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360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±6%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)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12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : 水>

f2関数の値が50以上であった。

最終比較時点(45分)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12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<100rpm : pH4.0>

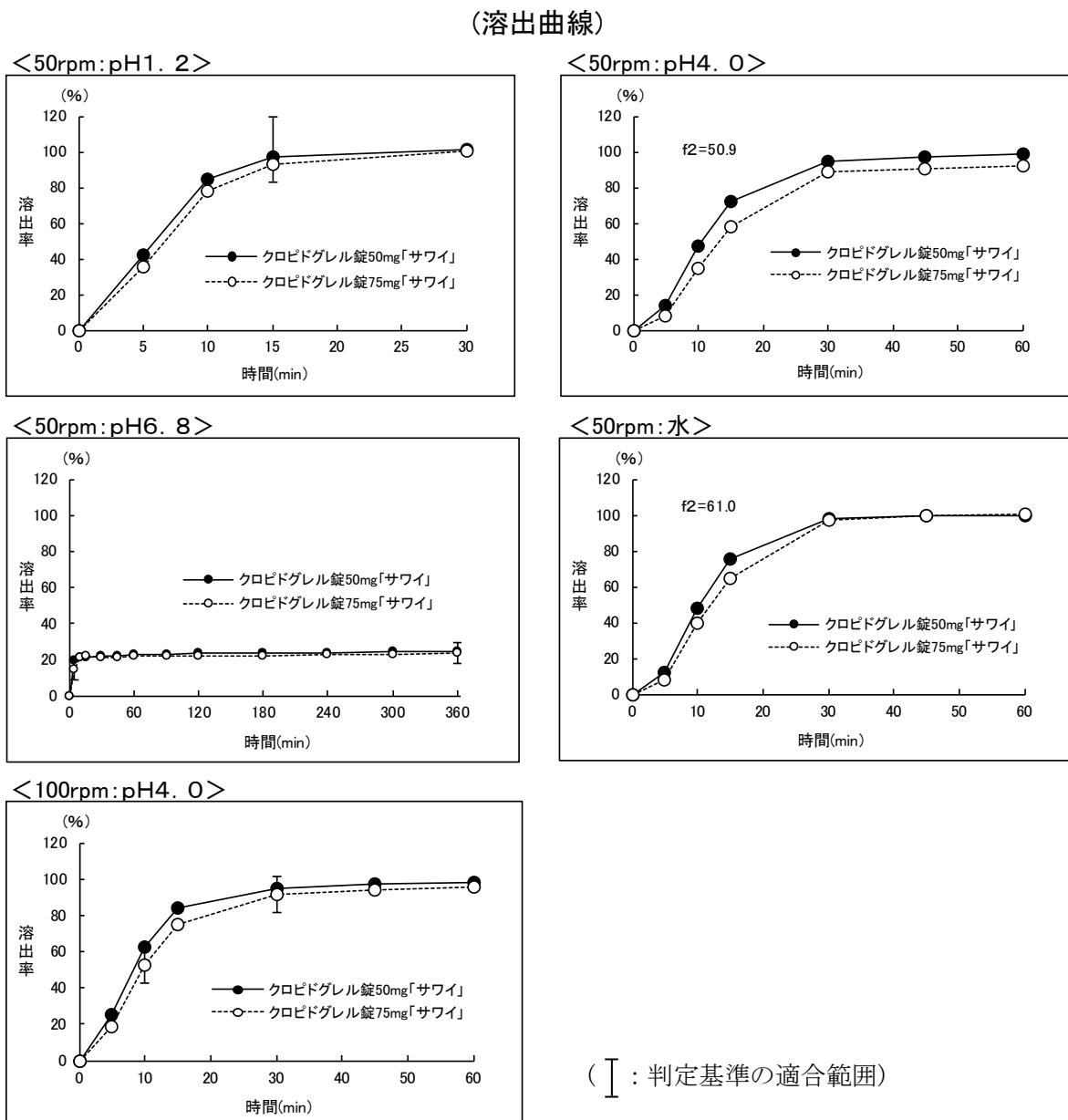
標準製剤の平均溶出率が60%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。

最終比較時点(30分)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12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

IV. 製剤に関する項目



●クロピドグレル錠75mg「サワイ」¹²⁾

本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

通知等	「後発医薬品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	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH4.0)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

f 2 関数の値が42以上であった。

<50rpm : pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、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。

<50rpm : pH6. 8>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360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±9%の範囲にあった。

<50rpm : 水>

標準製剤の平均溶出率が60%(15分)及び85%(30分)付近の2時点において、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。

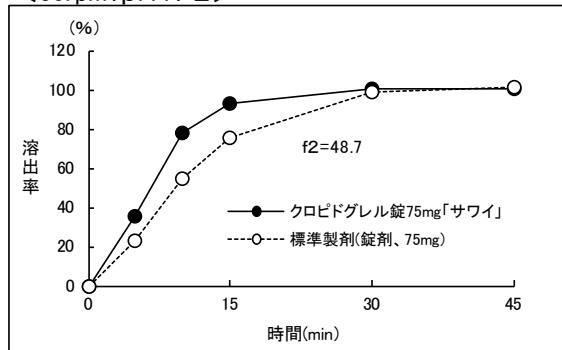
<100rpm : pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が40%(10分)及び85%(30分)付近の2時点において、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。

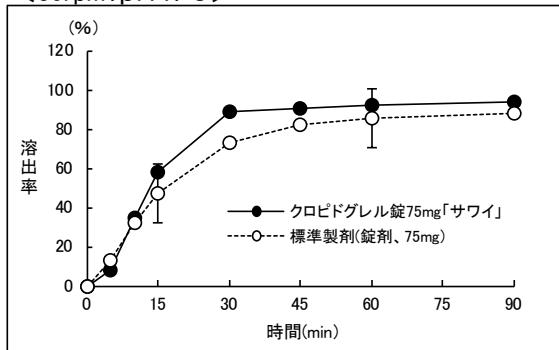
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

(溶出曲線)

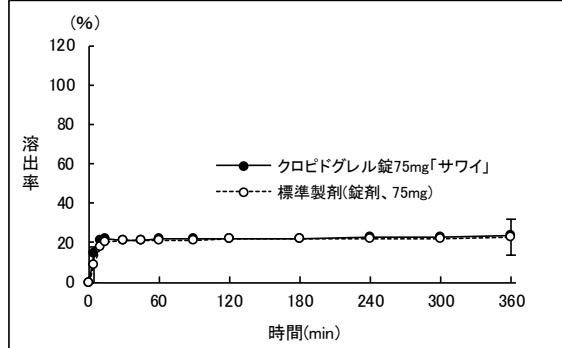
<50rpm:pH1. 2>



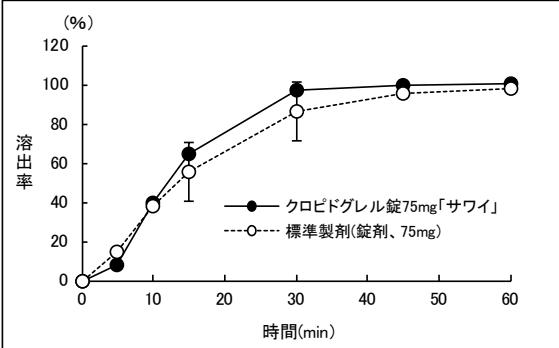
<50rpm:pH4. 0>



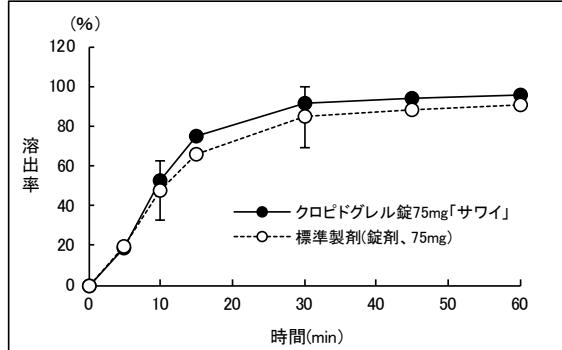
<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH4. 0>



(〔 〕: 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

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」の確認試験に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「クロピドグレル硫酸塩錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

11. 効価

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・塞栓形成の抑制

＜効能又は効果に関する使用上の注意＞

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。

＜用法及び用量に関する使用上の注意＞

- 1) 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)。
- 2) 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)
- 3) 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

V. 治療に関する項目

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩等

2. 薬理作用

クロピドグレル硫酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

クロピドグレル硫酸塩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、クロピドグレル硫酸塩の代謝物が抑制性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⁾

クロピドグレル75mg/日を投与した時、血小板凝集抑制作用は3～7日で定常状態に達し、抑制率は40～60%である。¹³⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

● 血小板凝集率測定試験^{14, 15)}

通知等 (参考)	「後発医薬品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
採血時点	0、 2、 6 hr
休薬期間	3日間
測定方法	光透過法

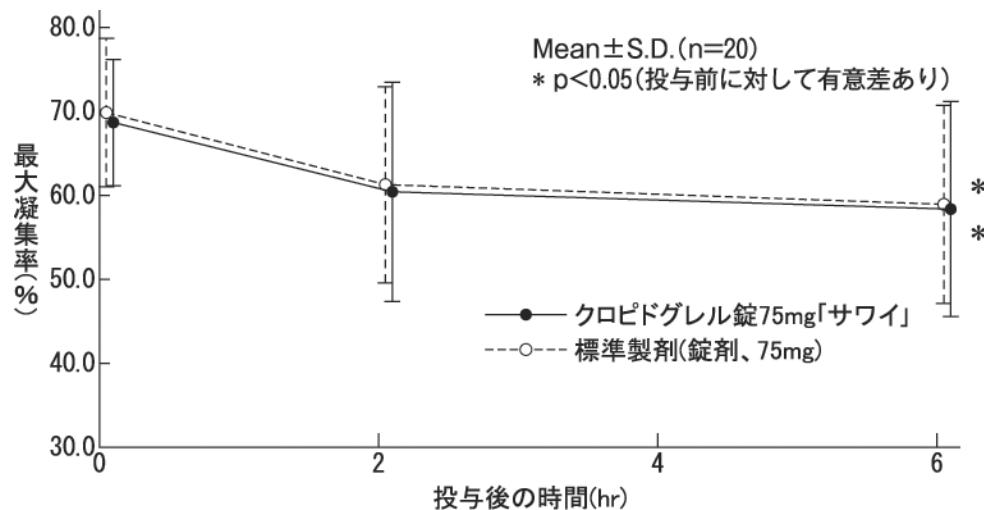
クロピドグレル錠75mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(クロピドグレルとして75mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、投与前、投与後2、6時間に、4.0 μ M ADP惹起血小板凝集率を測定し、最大凝集率の薬剤間差の90%信頼区間を算出した。また、投与前と投与後6時間の最大凝集率についてt検定を行った。

その結果、両製剤投与後の血小板凝集率は同様に低下し、投与後6時間の最大凝集率は投与前に比べて有意に低かった。また、各時点の最大凝集率の薬剤間差の90%信頼区間は、いずれも-0.20～0.20の範囲内であることが確認された。

		血小板最大凝集率(%)	薬剤間差	90%信頼区間
投与前	クロピドグレル錠75mg 「サワイ」	68.7 ± 7.5	-0.02	-0.08～0.04
	標準製剤(錠剤、75mg)	69.9 ± 8.8		
投与後 2時間	クロピドグレル錠75mg 「サワイ」	60.4 ± 13.1	-0.01	-0.13～0.10
	標準製剤(錠剤、75mg)	61.3 ± 11.7		
投与後 6時間	クロピドグレル錠75mg 「サワイ」	58.4 ± 12.8	-0.01	-0.13～0.11
	標準製剤(錠剤、75mg)	58.9 ± 11.8		

(n=20, Mean ± S.D.)

VI. 薬効薬理に関する項目



●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±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。

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

クロピドグレル硫酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

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

VII. - 1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」^{14, 16)}

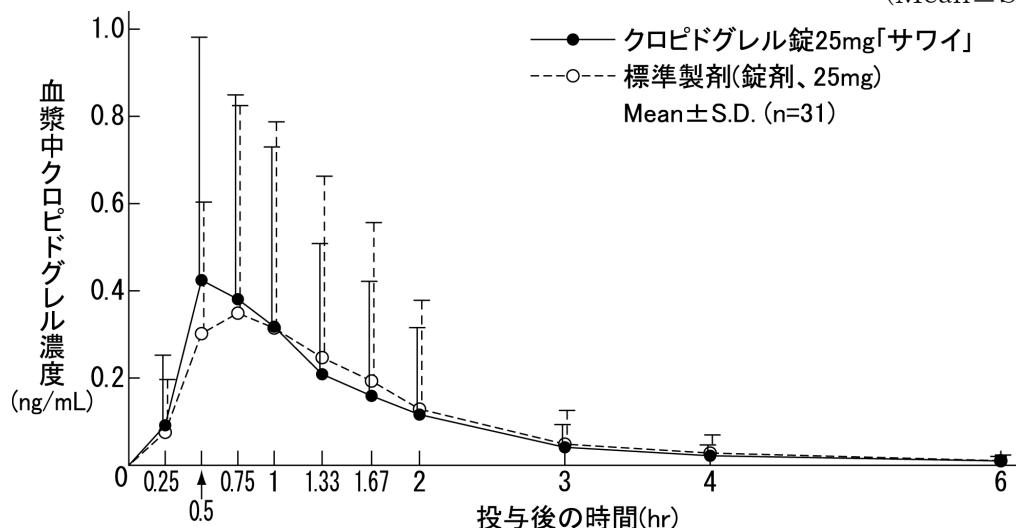
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」: 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.33、1.67、2、3、4、6 hr
休薬期間	3日間
測定方法	LC/MS法

クロピドグレル錠25mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(クロピドグレルとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中クロピドグレル濃度を測定した。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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL)
クロピドグレル錠25mg 「サワイ」	0.49±0.58	0.7±0.2	1.4±0.6	0.60±0.74
標準製剤 (錠剤、25mg)	0.42±0.48	0.7±0.3	1.3±0.4	0.61±0.87

(Mean±S.D.)



VII. 薬物動態に関する項目

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-6hr}	log(1.07)	log(0.98)～log(1.17)
Cmax	log(1.06)	log(0.93)～log(1.20)

血漿中濃度ならびに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。

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」¹¹⁾

クロピドグレル錠50mg「サワイ」は、「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日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、クロピドグレル錠75mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(IV. -7. 参照)

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」^{14, 15)}

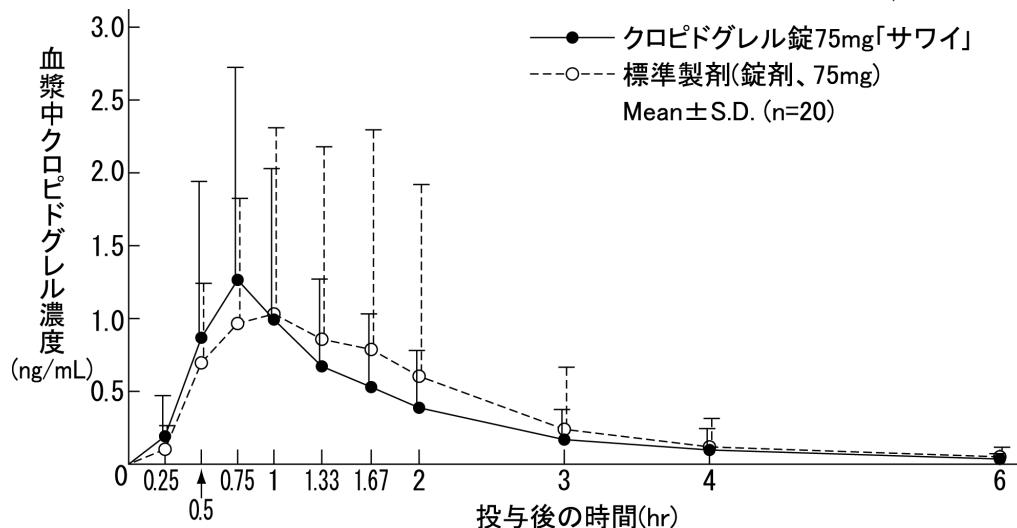
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.33、1.67、2、3、4、6 hr
休薬期間	3日間
測定方法	LC/MS法

クロピドグレル錠75mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(クロピドグレルとして75mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中クロピドグレル濃度を測定した。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)～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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL)
クロピドグレル錠75mg 「サワイ」	1.36±1.43	0.9±0.3	1.6±0.8	1.88±1.99
標準製剤 (錠剤、75mg)	1.29±1.53	0.9±0.4	1.5±0.6	2.16±3.18

(Mean±S.D.)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-6hr}	log(0.97)	log(0.80)～log(1.18)
Cmax	log(1.03)	log(0.89)～log(1.19)

血漿中濃度ならびに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. -7. 参照

バイオアベイラビリティは食事による影響を受けない。¹³⁾

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

未変化体として1～3%³⁾

4) 消失速度定数

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(クロピドグレルとして25mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{14, 16)}

0.552±0.185hr⁻¹

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(クロピドグレルとして75mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{14, 15)}

0.504±0.166hr⁻¹

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7) 血漿蛋白結合率

クロピドグレル : 98%¹³⁾

血中主代謝物 : 94%¹³⁾

3. 吸收

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

<参考>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

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、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。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。¹⁾

2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種

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。

SR26334(主代謝物)はCYP2C9を阻害する。¹⁾

3) 初回通過効果の有無及びその割合

未変化体はほとんど血中に移行せず、初回通過効果は大きい。³⁾

4) 代謝物の活性の有無及び比率

VII. - 5. -1) 参照

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

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時、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%、糞中に約51%が排泄された(海外データ)。¹⁾

2) 排泄率

VII. - 6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. - 6. -1) 参照

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. 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. 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、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

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所以があるので、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、クロビ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

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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

1) 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。

(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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) その他の副作用

2) 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
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

クロピドグレル硫酸塩製剤の副作用が以下のとおり報告されている。

副作用発現率は30.4% (571/1,881) であり、主な副作用はALT(GPT)上昇5.6%、γ-GTP上昇5.1%、ヘモグロビン減少2.3%、皮下出血2.2%等であった。²⁾

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

副作用

1) 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。

2) 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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300mgを初回投与後24時間の最大血小板凝集能($5 \mu M$ 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-DR 4 (DRB 1 * 0406)を有する症例があつた。なお、日本人はHLA-DR 4 (DRB 1 * 0406)を保有する頻度が高いとの報告がある。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

クロピドグレル硫酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

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

雌雄ラットに最大400mg/kg/dayを経口投与した試験において、受胎能に影響は認められなかつた。¹³⁾

ラット及びウサギにそれぞれ最大500mg/kg/day、300mg/kg/day投与した試験において、胎児毒性は認められなかつた。¹³⁾

4) その他の特殊毒性

1) がん原性

マウス及びラットに最大77mg/kg/dayをそれぞれ78週間、104週間投与した試験において、がん原性は認められなかつた。¹³⁾

2) 変異原性

4種の*in vitro*試験 (Ames試験、ラット肝細胞を用いたDNA修復試験、チャイニーズハムスター繊維芽細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験) 及び1種の*in vivo*試験 (マウス経口投与小核試験) で遺伝毒性を示さなかつた。¹³⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

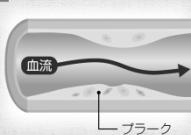
クロピドグレル錠「サワイ」を服用される患者さんへ

このお薬は、抗血小板薬とよばれるお薬です。

抗血小板薬のはたらき

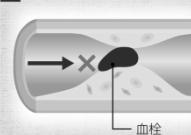
抗血小板薬は、血管の中で血栓(血のかたまり)ができるのを防いだり、血液を流れやすくして、脳梗塞などの再発を予防します。

▼ お薬を服用すると…



血栓

▼ ほうっておくと…



血栓

✓ 1日1回服用してください。
✓ 飲み忘れたときも、2回分をまとめて服用しないでください。
✓ 誤って他の人が飲まないように、厳重に保管してください。

服用中に、このような症状が出ていませんか？

いつもと違う下記のような症状に気づいたら、すぐに医師に連絡し、指示に従ってください。

皮膚や眼が黄色くなる	鼻や歯ぐきから出血する コーヒー色のものを吐く
強い疲労感を感じる 食欲がない	頭がズキズキ痛む かぜのような症状
気分が悪く、胃がムカムカする	赤～黒っぽい便ができる 尿が茶色っぽくなる
うとうとする 意識が低下する	皮膚にあざができる 赤みやぶつぶつが出る

血栓ができないようにするため、お薬を飲み続けることが大切です。
ご自身の判断で服用をやめたり、お薬の量を減らしたりせず、医師の指示を守ってきちんと服用してください。

GUCLP01PV01 2015年6月010

注)当説明書は変更・改訂される場合があります。

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「サワイ」

PTP : 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

バラ : 100錠

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」

PTP : 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

バラ : 100錠

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」

PTP : 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)

バラ : 100錠、500錠

7. 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ : [本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分 : プラビックス錠25mg/錠75mg

同効薬 : アスピリン、シロスタゾール等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」

製造販売承認年月日 : 2015年2月16日、承認番号 : 22700AMX00363000

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」

製造販売承認年月日 : 2015年2月16日、承認番号 : 22700AMX00364000

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」

製造販売承認年月日 : 2015年2月16日、承認番号 : 22700AMX00365000

X. 管理的事項に関する項目

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

・承認年月日：2015年10月28日

効能・効果内容：「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」の効能・効果を追加した。

用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

・承認年月日：2017年1月10日

効能・効果内容：「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能・効果を追加した。

用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

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

品名	HOT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「サワイ」	124305501	3399008F1203	622430501
クロピドグレル錠50mg「サワイ」	124306201	3399008F3052	622430601
クロピドグレル錠75mg「サワイ」	124307901	3399008F2200	622430701

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。

XI . 文獻

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-1653
-C-1659.
- 2) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版,
メディカルレビュー社, 2008, p. 622-623.
- 3) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版,
じほう, 2017, p. 703-704.
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 13) USP DI : Vol. 1, Drug Information for the Health Care Professional, 27th ed.,
2007, p. 858-860.
- 14) 竹内譲他, 新薬と臨牀, 64(5), 552(2015).
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] クロピドグレル錠50mg/錠75mg「サワイ」
- 16) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

XIII. 備考

- その他の関連資料

