

## 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「TCK」**  
**クロピドグレル錠50mg「TCK」**  
**クロピドグレル錠75mg「TCK」**  
**CLOPIDOGREL**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| 剤 形                        | 錠剤(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錠中にクロピドグレル硫酸塩(日局)を32.63mg(クロピドグレルとして25mg)含有する。<br>錠50mg : 1錠中にクロピドグレル硫酸塩(日局)を65.24mg(クロピドグレルとして50mg)含有する。<br>錠75mg : 1錠中にクロピドグレル硫酸塩(日局)を97.88mg(クロピドグレルとして75mg)含有する。 |
| 一 般 名                      | 和名 : クロピドグレル硫酸塩<br>洋名 : Clopidogrel Sulfate   |
| 製 造 販 売 承 認 年 月 日          | 製造販売承認年月日 : 2015年 2月16日   |
| 薬 價 基 準 収 載<br>・ 発 売 年 月 日 | 薬価基準収載年月日 : 2015年 6月19日<br>発 売 年 月 日 : 2015年 6月19日  |
| 開発・製造販売(輸入)<br>提携・販売会社名    | 製造販売元 : 辰巳化学株式会社  |
| 医 薬 情 報 担 当 者 の<br>連 絡 先   |   |
| 問 い 合 わ せ 窓 口              | 辰巳化学株式会社 薬事学術・安全管理部<br>TEL:076-247-2132 FAX:076-247-5740<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.tatsumi-kagaku.com">https://www.tatsumi-kagaku.com</a>                      |

本IFは2022年5月改訂(第12版)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 一日本病院薬剤師会一

## 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、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（<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-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、表紙に統けて日病薬作成の「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。

②I 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（P D F）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、P D F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、隨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し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

|                                 |    |                                    |    |
|---------------------------------|----|------------------------------------|----|
| <b>I. 概要に関する項目</b>              | 1  | 1. 警告内容とその理由                       | 27 |
| 1. 開発の経緯                        | 1  | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）              | 27 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性               | 1  | 3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由           | 27 |
| <b>II. 名称に関する項目</b>             | 2  | 4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由           | 27 |
| 1. 販売名                          | 2  | 5. 慎重投与内容とその理由                     | 27 |
| 2. 一般名                          | 2  | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法             | 27 |
| 3. 構造式又は示式性                     | 2  | 7. 相互作用                            | 28 |
| 4. 分子式及び分子量                     | 2  | 8. 副作用                             | 29 |
| 5. 化学名（命名法）                     | 2  | 9. 高齢者への投与                         | 31 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号               | 2  | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                 | 31 |
| 7. CAS登録番号                      | 2  | 11. 小児等への投与                        | 32 |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b>          | 3  | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                   | 32 |
| 1. 物理化学的性質                      | 3  | 13. 過量投与                           | 32 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性            | 3  | 14. 適用上の注意                         | 32 |
| 3. 有効成分の確認試験法                   | 3  | 15. その他の注意                         | 32 |
| 4. 有効成分の定量法                     | 3  | 16. その他                            | 32 |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>             | 4  | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>             | 33 |
| 1. 剤形                           | 4  | 1. 薬理試験                            | 33 |
| 2. 製剤の組成                        | 4  | 2. 毒性試験                            | 33 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意             | 5  | <b>X. 管理的事項に関する項目</b>              | 34 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性              | 5  | 1. 規制区分                            | 34 |
| 5. 調製法及び溶解後の安全性                 | 11 | 2. 有効期間又は使用期限                      | 34 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的の変化)           | 11 | 3. 貯法・保存条件                         | 34 |
| 7. 溶出性                          | 11 | 4. 薬剤取扱い上の注意点                      | 34 |
| 8. 生物学的試験法                      | 17 | 5. 承認条件等                           | 34 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法               | 17 | 6. 包装                              | 34 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法                | 18 | 7. 容器の材質                           | 34 |
| 11. 力価                          | 18 | 8. 同一成分・同効薬                        | 34 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物               | 18 | 9. 國際誕生年月日                         | 35 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報     | 18 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                | 35 |
| 14. その他                         | 18 | 11. 薬価基準収載年月日                      | 35 |
| <b>V. 治療に関する項目</b>              | 19 | 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 | 35 |
| 1. 効能又は効果                       | 19 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容         | 35 |
| 2. 用法及び用量                       | 19 | 14. 再審査期間                          | 35 |
| 3. 臨床成績                         | 19 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                | 35 |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>           | 21 | 16. 各種コード                          | 35 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群           | 21 | 17. 保険給付上の注意                       | 35 |
| 2. 薬理作用                         | 21 | <b>X I. 文献</b>                     | 36 |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b>          | 22 | 1. 引用文献                            | 36 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法                  | 22 | 2. その他の参考文献                        | 36 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ                  | 25 | <b>X II. 参考資料</b>                  | 36 |
| 3. 吸収                           | 25 | 1. 主な外国での発売状況                      | 36 |
| 4. 分布                           | 25 | 2. 海外における臨床支援情報                    | 36 |
| 5. 代謝                           | 25 | <b>X III. 備考</b>                   | 37 |
| 6. 排泄                           | 26 |                                    |    |
| 7. トランスポーターに関する情報               | 26 |                                    |    |
| 8. 透析等による除去率                    | 26 |                                    |    |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> | 27 |                                    |    |

# 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、抗血小板剤であり、本邦では2006年に上市されている。クロピドグレル錠25mg「TCK」、同錠50mg「TCK」及び同錠75mg「TCK」は、辰巳化学株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号（2005年3月31日）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、2015年2月に承認を得て、2015年6月発売に至った。2015年10月に追加効能として「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患」が承認された。また、2016年12月に追加効能として「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」が承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○クロピドグレル錠25mg「TCK」、同錠50mg「TCK」及び同錠75mg「TCK」はクロピドグレル硫酸塩を有効成分とし、「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（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）の虚血性心疾患」及び「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」に効能を有する白色～微黄白色のフィルムコーティング錠である。

○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、急性汎発性癧疹性膿疱症、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

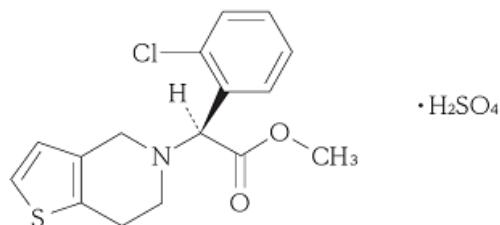
### 1. 販売名

- (1) 和名 : クロピドグレル錠25mg 「TCK」  
クロピドグレル錠50mg 「TCK」  
クロピドグレル錠75mg 「TCK」
- (2) 洋名 : CLOPIDOGREL Tablets 25mg 「TCK」  
CLOPIDOGREL Tablets 50mg 「TCK」  
CLOPIDOGREL Tablets 75mg 「TCK」
- (3) 名称の由来 : 一般名 + 剤形 + 含量 + 「TCK」

### 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 : platelet aggregation inhibitors : -grel

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
分子量 : 419. 90

### 5. 化学名(命名法)

Methyl(2S)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6, 7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-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 (Clopidogrel)  
120202-66-6 (Clopidogrel Sulfate)

### 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177°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」の確認試験法による。

#### 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。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

|                       | 外 形   |   |   | 色 調<br>剤 形                 | 識別コード<br>(包装材料) |
|-----------------------|---|---|---|----------------------------|-----------------|
|                       | 直径(mm)  | 厚さ(mm)  | 重量(mg)  |                            |                 |
| クロピドグレル錠<br>25mg「TCK」 |  |  |  | 白色～微黄白色<br>フィルム<br>コーティング錠 | TU<br>341       |
| クロピドグレル錠<br>50mg「TCK」 |  |  |  | 白色～微黄白色<br>フィルム<br>コーティング錠 | TU<br>342       |
| クロピドグレル錠<br>75mg「TCK」 |  |  |  | 白色～微黄白色<br>フィルム<br>コーティング錠 | TU<br>343       |

#### (2) 製剤の物性

#### (3) 識別コード

|                   | 本体 | 包装材料   |
|-------------------|----|--------|
| クロピドグレル錠25mg「TCK」 |    | TU 341 |
| クロピドグレル錠50mg「TCK」 |    | TU 342 |
| クロピドグレル錠75mg「TCK」 |    | TU 343 |

#### (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

#### ●クロピドグレル錠25mg「TCK」

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

#### ●クロピドグレル錠50mg「TCK」

1錠中にクロピドグレル硫酸塩(日局)を65.24mg(クロピドグレルとして50mg)含有する。

#### ●クロピドグレル錠75mg「TCK」

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

### (2) 添加物

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

#### ＜加速試験＞<sup>1)</sup>

##### ●クロピドグレル錠25mg 「TCK」

加速試験（40°C、相対湿度75%、6カ月）の結果、クロピドグレル錠25mg 「TCK」 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。

試験条件：40°C、相対湿度75%、6カ月、PTP包装

|           | 規格                          | 試験開始時                | 1カ月後                 | 3カ月後                 | 6カ月後                     |
|-----------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| 性状        | 白色～微黄白色の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠   | 変化なし                 | 変化なし                 | 微黄白色の<br>フィルム<br>コーティング錠 |
| 確認試験      | (1)                         | 適                    | 適                    | 適                    | 適                        |
| 純度試験      | (2)                         | 適                    | 適                    | 適                    | 適                        |
| 製剤<br>均一性 | 日局一般試験法<br>含量均一性試験          | 適                    |                      |                      | 適                        |
| 溶出試験      | 日局医薬品各条<br>溶出試験             | 適                    | 適                    | 適                    | 適                        |
| 定量<br>(%) | 表示量の<br>95.0～105.0%<br>を含む  | 99.9<br>99.4<br>99.3 | 99.7<br>99.9<br>99.1 | 99.0<br>99.1<br>99.8 | 99.0<br>98.8<br>99.4     |

(3ロット、各ロットn=3)

(1) 吸収極大：波長269～273nm及び276～280nmに吸収の極大を示す

(2) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3/10より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約2.0のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.2倍より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1/10より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.7倍より大きくない。

##### ●クロピドグレル錠50mg 「TCK」

加速試験（40°C、相対湿度75%、6カ月）の結果、クロピドグレル錠50mg 「TCK」 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。

試験条件：40°C、相対湿度75%、6カ月、PTP包装

|           | 規格                               | 試験開始時                      | 1カ月後                  | 3カ月後                  | 6カ月後                         |
|-----------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| 性状        | 白色～微黄白色の<br>割線入りフィルム<br>コーティング錠  | 白色の割線入り<br>フィルム<br>コーティング錠 | 変化なし                  | 変化なし                  | 微黄白色の割線<br>入りフィルム<br>コーティング錠 |
| 確認試験      | (1)                              | 適                          | 適                     | 適                     | 適                            |
| 純度試験      | (2)                              | 適                          | 適                     | 適                     | 適                            |
| 製剤<br>均一性 | 日局一般試験法<br>含量均一性試験               | 適                          |                       |                       | 適                            |
| 溶出試験      | 15分間の溶出率は<br>85%以上 <sup>注)</sup> | 適                          | 適                     | 適                     | 適                            |
| 定量<br>(%) | 表示量の<br>95.0～105.0%<br>を含む       | 99.7<br>99.9<br>99.2       | 99.4<br>99.4<br>100.2 | 99.5<br>99.7<br>100.0 | 98.3<br>98.3<br>99.9         |

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 吸収極大：波長269～273nm及び276～280nmに吸収の極大を示す
- (2) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3/10より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約2.0のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.2倍より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1/10より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.7倍より大きくない。
- 注) パドル法、50rpm、水

●クロピドグレル錠75mg「TCK」

加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、クロピドグレル錠75mg「TCK」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。

試験条件：40℃、相対湿度75%、6ヵ月、PTP包装

|           | 規格                          | 試験開始時                | 1ヵ月後                  | 3ヵ月後                  | 6ヵ月後                 |
|-----------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| 性状        | 白色～微黄白色の<br>フィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠   | 変化なし                  | 変化なし                  | 変化なし                 |
| 確認試験      | (1)                         | 適                    | 適                     | 適                     | 適                    |
| 純度試験      | (2)                         | 適                    | 適                     | 適                     | 適                    |
| 製剤<br>均一性 | 日局一般試験法<br>含量均一性試験          | 適                    |                       |                       | 適                    |
| 溶出試験      | 日局医薬品各条<br>溶出試験             | 適                    | 適                     | 適                     | 適                    |
| 定量<br>(%) | 表示量の<br>95.0～105.0%<br>を含む  | 99.6<br>99.5<br>99.7 | 99.6<br>100.2<br>99.9 | 99.4<br>99.6<br>100.3 | 98.4<br>98.9<br>98.4 |

(3ロット、各ロットn=3)

- (1) 吸収極大：波長269～273nm及び276～280nmに吸収の極大を示す
- (2) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3/10より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約2.0のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.2倍より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1/10より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.7倍より大きくない。

＜無包装状態での安定性試験＞

●クロピドグレル錠25mg「TCK」

クロピドグレル錠25mg「TCK」について、無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

| 保存条件                                | 試験項目                     | 規格                          | 結果                 |       |       |       |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|-------|-------|
|                                     |                          |                             | 開始時                | 1箇月   | 2箇月   | 3箇月   |
| 温度<br>40±2°C<br>遮光<br>気密容器          | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                                     | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg) | 2.0kg以上<br>(参考)             | 6.3                | 6.1   | 6.7   | 6.4   |
|                                     | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRT0.3 (<0.3%)              | 0.03               | 0.05  | 0.06  | 0.08  |
|                                     |                          | RRT0.5 (<0.3%)              | 検出せず               | 0.04  | 0.06  | 0.06  |
|                                     |                          | RRT0.9 (<0.3%)              | 0.01               | 0.00  | 0.01  | 0.01  |
|                                     |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 0.00               | 0.01  | 0.03  | 0.07  |
|                                     |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず               | 0.02  | 0.04  | 0.04  |
|                                     | 溶出性 <sup>*2</sup><br>(%) | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%)    | 0.05               | 0.14  | 0.22  | 0.29  |
|                                     |                          | 30分間、70%以上<br>(最小値～最大値)     | 87～90              | 88～94 | 90～95 | 87～92 |
|                                     | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 98.2               | 99.7  | 100.1 | 98.9  |
| 湿度<br>25±2°C<br>75±5%RH<br>遮光<br>開放 | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                                     | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg) | 2.0kg以上<br>(参考)             | 6.3                | 4.2   | 5.2   | 4.4   |
|                                     | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRT0.3 (<0.3%)              | 0.03               | 0.35  | 0.50  | 0.63  |
|                                     |                          | RRT0.5 (<0.3%)              | 検出せず               | 0.19  | 0.20  | 0.26  |
|                                     |                          | RRT0.9 (<0.3%)              | 0.01               | 検出せず  | 0.01  | 0.02  |
|                                     |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 0.00               | 0.03  | 0.06  | 0.08  |
|                                     |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず               | 0.15  | 0.30  | 0.53  |
|                                     | 溶出性 <sup>*2</sup><br>(%) | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%)    | 0.05               | 0.76  | 1.12  | 1.62  |
|                                     |                          | 30分間、70%以上<br>(最小値～最大値)     | 87～90              | 77～83 | 79～83 | 80～83 |
|                                     | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 98.2               | 99.3  | 98.3  | 97.7  |

| 保存条件                           | 試験項目                     | 規格                          | 結果                 |          |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|----------|
|                                |                          |                             | 開始時                | 60万lx・hr |
| 光<br>25°C<br>1000lx/hr<br>気密容器 | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 変化なし     |
|                                | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg) | 2.0kg以上<br>(参考)             | 6.3                | 6.3      |
|                                | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRT0.3 (<0.3%)              | 0.03               | 0.09     |
|                                |                          | RRT0.5 (<0.3%)              | 検出せず               | 0.05     |
|                                |                          | RRT0.9 (<0.3%)              | 0.01               | 0.01     |
|                                |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 0.00               | 0.01     |
|                                |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず               | 0.01     |
|                                |                          | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%)    | 0.05               | 0.18     |
|                                | 溶出性 <sup>*2</sup><br>(%) | 30分間、70%以上<br>(最小値～最大値)     | 87～90              | 89～93    |
|                                | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 98.2               | 98.4     |

\*1 n=10の平均値

\*2 n=6

\*3 n=3の平均値

### ●クロピドグレル錠50mg「TCK」

クロピドグレル錠50mg「TCK」について、無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

| 保存条件                       | 試験項目                     | 規格                          | 結果                 |       |        |                      |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|--------|----------------------|
|                            |                          |                             | 開始時                | 1箇月   | 2箇月    | 3箇月                  |
| 温度<br>40±2°C<br>遮光<br>気密容器 | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 変化なし  | 変化なし   | ごくうすい<br>帶茶白色に<br>変化 |
|                            | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg) | 2.0kg以上<br>(参考)             | 8.1                | 8.2   | 8.8    | 7.7                  |
|                            | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRT0.3 (<0.3%)              | 0.02               | 0.07  | 0.18   | 0.54                 |
|                            |                          | RRT0.5 (<0.3%)              | 0.00               | 0.03  | 0.13   | 0.32                 |
|                            |                          | RRT0.9 (<0.3%)              | 0.01               | 0.04  | 0.01   | 0.00                 |
|                            |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 0.01               | 0.01  | 0.11   | 0.40                 |
|                            |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず               | 0.01  | 0.07   | 0.48                 |
|                            |                          | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%)    | 0.06               | 0.19  | 0.56   | 2.02                 |
|                            | 溶出性 <sup>*2</sup><br>(%) | 45分間、80%以上<br>(最小値～最大値)     | 90～95              | 93～99 | 96～100 | 64～80                |
|                            | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 98.7               | 99.5  | 99.9   | 98.4                 |

| 保存条件                                | 試験項目                     | 規格                          | 結果                 |       |       |       |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|-------|-------|
|                                     |                          |                             | 開始時                | 1箇月   | 2箇月   | 3箇月   |
| 湿度<br>25±2°C<br>75±5%RH<br>遮光<br>開放 | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 変化なし  | 変化なし  | 変化なし  |
|                                     |                          | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg)    | 2.0kg以上<br>(参考)    | 8.1   | 5.9   | 6.7   |
|                                     | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRT0.3 (<0.3%)              | 0.02               | 0.33  | 0.48  | 0.59  |
|                                     |                          | RRT0.5 (<0.3%)              | 0.00               | 0.17  | 0.22  | 0.25  |
|                                     |                          | RRT0.9 (<0.3%)              | 0.01               | 0.01  | 0.02  | 0.02  |
|                                     |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 0.01               | 0.02  | 0.03  | 0.08  |
|                                     |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず               | 0.12  | 0.28  | 0.47  |
|                                     |                          | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%)    | 0.06               | 0.67  | 1.23  | 1.49  |
|                                     | 溶出性 <sup>*2</sup><br>(%) | 45分間、80%以上<br>(最小値～最大値)     | 90～95              | 88～91 | 90～93 | 84～90 |
|                                     | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 98.7               | 99.3  | 97.7  | 98.4  |

| 保存条件                           | 試験項目                     | 規格                          | 結果                 |          |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|----------|
|                                |                          |                             | 開始時                | 60万lx・hr |
| 光<br>25°C<br>1000lx/hr<br>気密容器 | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 変化なし     |
|                                |                          | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg)    | 2.0kg以上<br>(参考)    | 8.1      |
|                                | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRT0.3 (<0.3%)              | 0.02               | 0.07     |
|                                |                          | RRT0.5 (<0.3%)              | 0.00               | 0.05     |
|                                |                          | RRT0.9 (<0.3%)              | 0.01               | 0.01     |
|                                |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 0.01               | 0.02     |
|                                |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず               | 0.01     |
|                                |                          | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%)    | 0.06               | 0.18     |
|                                | 溶出性 <sup>*2</sup><br>(%) | 45分間、80%以上<br>(最小値～最大値)     | 90～95              | 95～99    |
|                                | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 98.7               | 98.3     |

\*1 n=10の平均値

\*2 n=6

\*3 n=3の平均値

●クロピドグレル錠75mg「TCK」

クロピドグレル錠75mg「TCK」について、無包装状態での安定性試験結果を以下に示す。

| 保存条件                                | 試験項目                     | 規格                          | 結果                          |                             |                             |                             |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                     |                          |                             | 開始時                         | 1箇月                         | 2箇月                         | 3箇月                         |
| 温度<br>40±2°C<br>遮光<br>気密容器          | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠          | 変化なし                        | 変化なし                        | 変化なし                        |
|                                     | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg) | 2.0kg以上<br>(参考)             | 7.6                         | 7.4                         | 8.3                         | 7.8                         |
|                                     | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRT0.3 (<0.3%)              | 0.02                        | 0.04                        | 0.16                        | 0.48                        |
|                                     |                          | RRT0.5 (<0.3%)              | 検出せず                        | 0.01                        | 0.13                        | 0.29                        |
|                                     |                          | RRT0.9 (<0.3%)              | 0.00                        | 0.01                        | 0.00                        | 0.00                        |
|                                     |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 検出せず                        | 0.00                        | 0.08                        | 0.36                        |
|                                     |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず                        | 0.01                        | 0.08                        | 0.35                        |
|                                     | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%) |                             | 0.02                        | 0.08                        | 0.51                        | 1.69                        |
|                                     | 溶出性<br>(%)               | 45分間、80%以上<br>(最小値～最大値)     | 適合 <sup>*2</sup><br>(95～98) | 適合 <sup>*2</sup><br>(95～98) | 適合 <sup>*4</sup><br>(79～92) | 適合 <sup>*2</sup><br>(90～98) |
|                                     | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 99.1                        | 99.8                        | 100.1                       | 98.5                        |
| 湿度<br>25±2°C<br>75±5%RH<br>遮光<br>開放 | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠          | 変化なし                        | 変化なし                        | 変化なし                        |
|                                     | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg) | 2.0kg以上<br>(参考)             | 7.6                         | 5.2                         | 5.9                         | 5.4                         |
|                                     | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRT0.3 (<0.3%)              | 0.02                        | 0.20                        | 0.31                        | 0.44                        |
|                                     |                          | RRT0.5 (<0.3%)              | 検出せず                        | 0.12                        | 0.16                        | 0.21                        |
|                                     |                          | RRT0.9 (<0.3%)              | 0.00                        | 0.00                        | 0.01                        | 0.01                        |
|                                     |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 検出せず                        | 0.00                        | 0.03                        | 0.06                        |
|                                     |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず                        | 0.09                        | 0.16                        | 0.27                        |
|                                     | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%) |                             | 0.02                        | 0.41                        | 0.72                        | 1.11                        |
|                                     | 溶出性<br>(%)               | 45分間、80%以上<br>(最小値～最大値)     | 95～98                       | 87～94                       | 81～93                       | 87～92                       |
|                                     | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 99.1                        | 100.4                       | 99.6                        | 98.7                        |

| 保存条件                           | 試験項目                     | 規格                          | 結果                 |          |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|----------|
|                                |                          |                             | 開始時                | 60万lx・hr |
| 光<br>25°C<br>1000lx/hr<br>気密容器 | 性状                       | 白色～微黄白色<br>のフィルム<br>コーティング錠 | 白色のフィルム<br>コーティング錠 | 変化なし     |
|                                | 硬度 <sup>*1</sup><br>(kg) | 2.0kg以上<br>(参考)             | 7.6                | 7.4      |
|                                | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%)    | RRTO.3 (<0.3%)              | 0.02               | 0.06     |
|                                |                          | RRTO.5 (<0.3%)              | 検出せず               | 0.03     |
|                                |                          | RRTO.9 (<0.3%)              | 0.00               | 0.01     |
|                                |                          | RRT2.0 (<1.2%)              | 検出せず               | 0.01     |
|                                |                          | 他最大 (<0.1%)                 | 検出せず               | 0.01     |
|                                |                          | クロピドグレル以外の<br>合計 (<1.7%)    | 0.02               | 0.14     |
|                                | 溶出性 <sup>*2</sup><br>(%) | 45分間、80%以上<br>(最小値～最大値)     | 95～98              | 93～99    |
|                                | 定量 <sup>*3</sup><br>(%)  | 95.0%～105.0%                | 99.1               | 98.7     |

\*1 n=10の平均値

\*2 n=6

\*3 n=3の平均値

\*4 試料12個中、10個以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする。

## 5. 調製法及び溶解後の安全性

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<sup>2)</sup>

【溶出挙動における類似性】

●クロピドグレル錠25mg「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 薬食審査発0229第10号」)

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 °C±0.5 °C

試験液 : pH1.2 =日本薬局方溶出試験第1液

pH4.0 =薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 =日本薬局方溶出試験第2液

水 =日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

## 判定基準

pH1. 2

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH4. 0

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（10分及び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%の範囲にある。

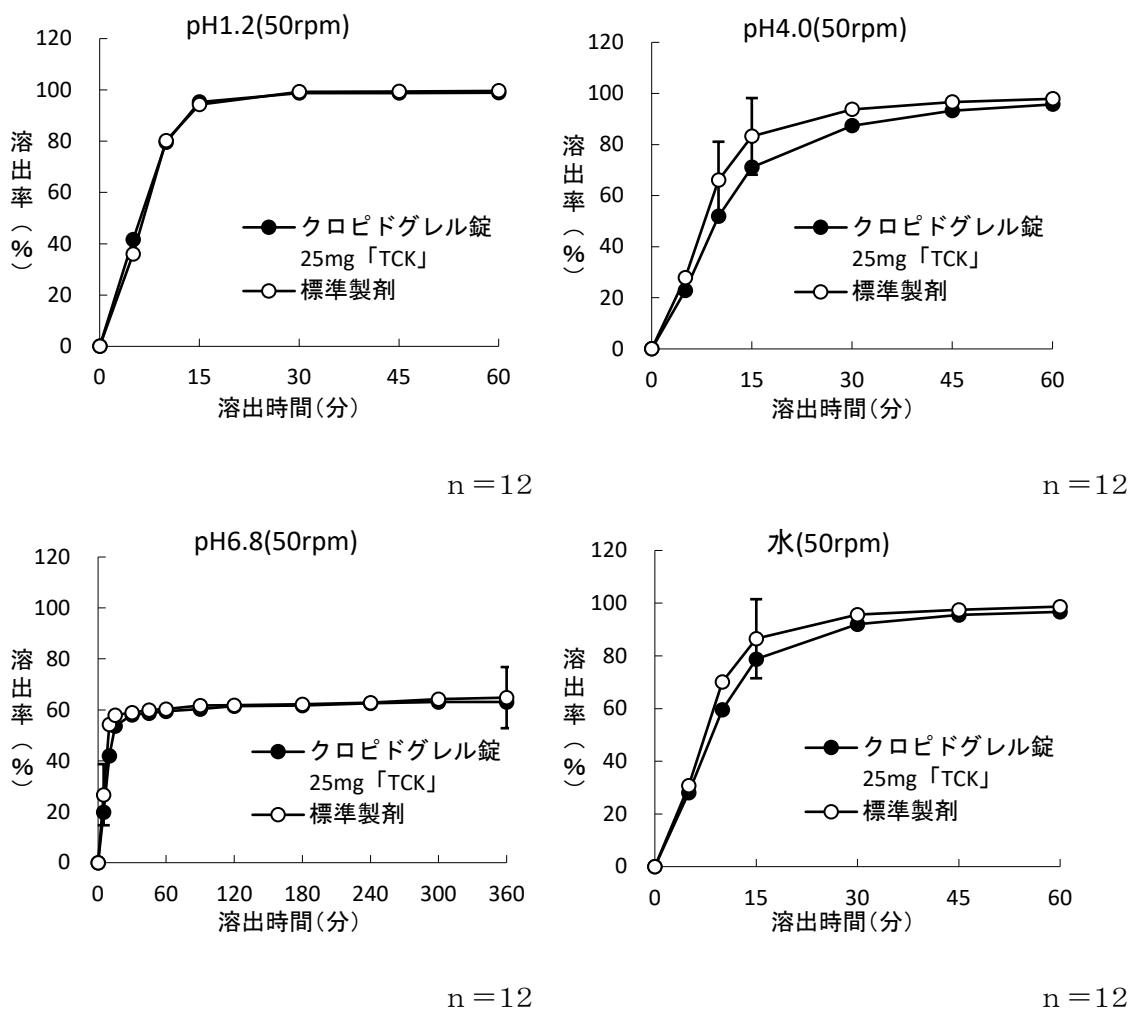
pH6. 8

標準製剤の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適当な時点（5分）及び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%の範囲にある。

水

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%の範囲にある。

なお、50rpmの試験において、100rpmで試験を実施すべき試験液（pH4. 0）で標準製剤、試験製剤ともに30分以内に平均85%以上溶出したことから、同等性試験ガイドラインに従い100rpmの試験を省略し、50rpmの試験結果につき類似性を評価した。



○ pH1. 2、4. 0、水：標準製剤の平均溶出率±15%  
 ▽ pH6. 8:標準製剤の平均溶出率±12%

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 |       |        |      | 標準製剤<br>(錠剤、25mg) | クロピドグレル錠<br>25mg「TCK」 | 判定  |
|------|-------|--------|------|-------------------|-----------------------|-----|
| 方法   | 回転数   | 試験液    | 採取時間 | 平均溶出率%            | 平均溶出率%                |     |
| パドル法 | 50rpm | pH1. 2 | 15分  | 94. 2             | 95. 3                 | 範囲内 |
|      |       | pH4. 0 | 10分  | 66. 1             | 51. 9                 | 範囲内 |
|      |       |        | 15分  | 83. 2             | 71. 0                 | 範囲内 |
|      |       | pH6. 8 | 5分   | 26. 7             | 19. 9                 | 範囲内 |
|      |       |        | 360分 | 64. 8             | 63. 1                 | 範囲内 |
|      |       | 水      | 15分  | 86. 5             | 78. 8                 | 範囲内 |

(n=12)

●クロピドグレル錠50mg「TCK」

(「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：2012年2月29日付  
薬食審査発0229第10号」)

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 °C±0. 5 °C

試験液 : pH1. 2 =日本薬局方溶出試験第1液

pH4. 0 =薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6. 8 =日本薬局方溶出試験第2液

水 =日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1. 2、pH4. 0、pH6. 8、水)、100rpm(pH4. 0)

注) pH6. 8の試験条件のみ、2錠を用いて試験を実施した。

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

判定基準

平均溶出率

pH1. 2

試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

pH4. 0

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(15分及び30分)

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

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(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%の範囲にある。

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(10分及び30分)

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(100rpm)

f2閾値の値が50以上である。

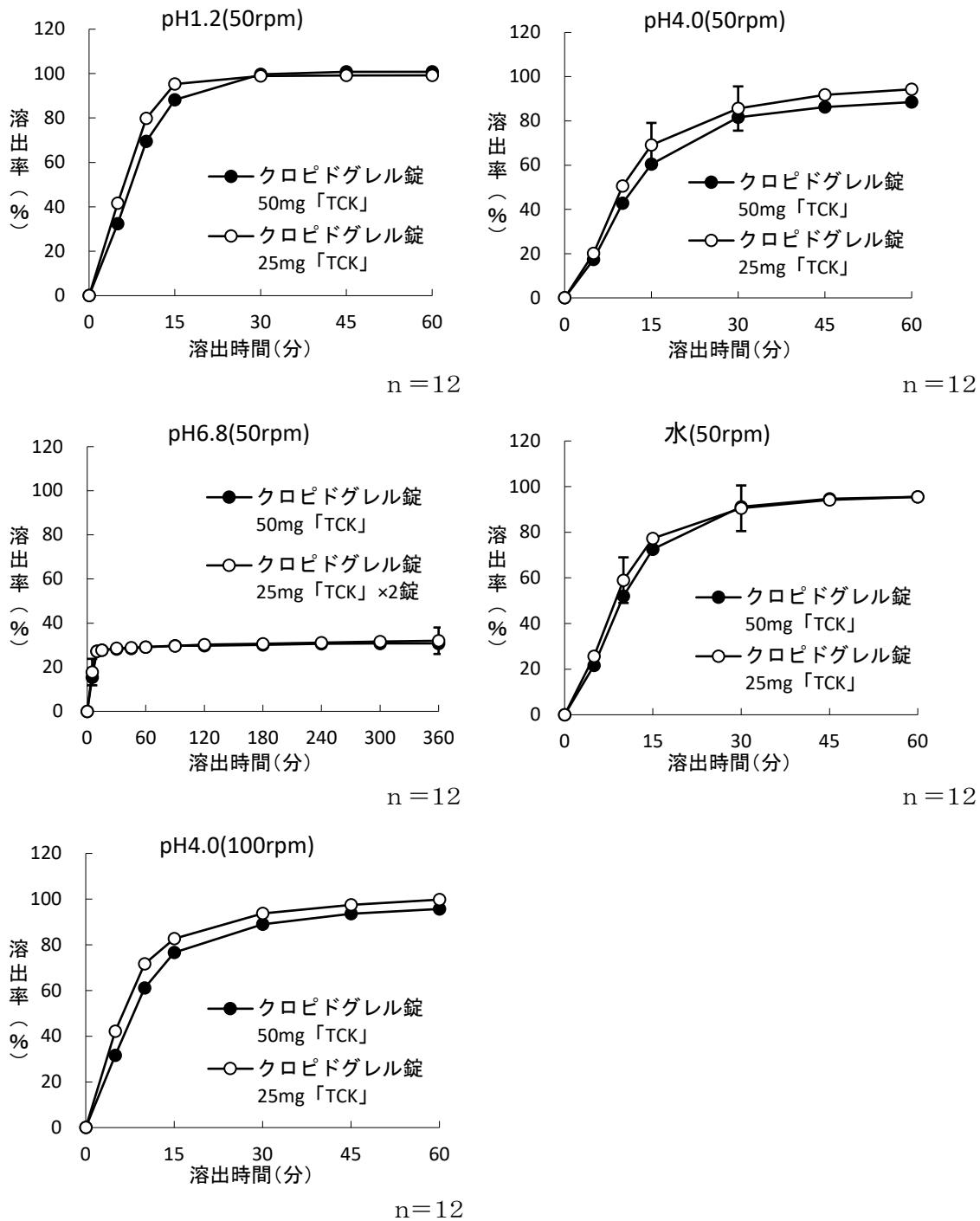
個々の溶出率

pH1. 2、pH4. 0(50rpm、100rpm)、水

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、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い。

pH6.8

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが12個中1個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。



□ pH4.0(50rpm)、水：標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$   
 □ pH6.8:標準製剤の平均溶出率 $\pm 6\%$

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   |        |        |                | 標準製剤 <sup>注)</sup> | クロピドグレル錠<br>50mg 「TCK」 | 結果  |
|--------|--------|--------|----------------|--------------------|------------------------|-----|
| 方法     | 回転数    | 試験液    | 採取時間           | 平均溶出率%             | 平均溶出率%                 |     |
| パドル法   | 50rpm  | pH1. 2 | 15分            | 95. 3              | 88. 2                  | 範囲内 |
|        |        | pH4. 0 | 15分            | 69. 1              | 60. 5                  | 範囲内 |
|        |        |        | 30分            | 85. 6              | 81. 6                  | 範囲内 |
|        |        | pH6. 8 | 5分             | 17. 8              | 15. 4                  | 範囲内 |
|        |        |        | 360分           | 32. 0              | 30. 8                  | 範囲内 |
|        |        | 水      | 10分            | 59. 0              | 52. 0                  | 範囲内 |
|        |        |        | 30分            | 90. 5              | 91. 2                  | 範囲内 |
|        | 100rpm | pH4. 0 | f2関数の値は65で50以上 |                    |                        | 適合  |
| (n=12) |        |        |                |                    |                        |     |

注) 標準製剤としてクロピドグレル錠25mg 「TCK」 を使用

表 溶出挙動における類似性(個々の溶出率の比較)

| 回転数    | 試験液    | 判定時間 | 試験製剤の<br>平均溶出率(%) | 個々の溶出率(%)   |            |            | 結果 |
|--------|--------|------|-------------------|-------------|------------|------------|----|
|        |        |      |                   | 最小～最大       | ±15%を超える個数 | ±25%を超える個数 |    |
| 50rpm  | pH1. 2 | 15分  | 88. 2             | 79. 6～95. 9 | 0          | 0          | 適合 |
|        | pH4. 0 | 30分  | 81. 6             | 77. 2～84. 7 | 0          | 0          | 適合 |
|        | 水      | 30分  | 91. 2             | 83. 3～96. 1 | 0          | 0          | 適合 |
| 100rpm | pH4. 0 | 45分  | 93. 6             | 88. 4～98. 7 | 0          | 0          | 適合 |

(n=12)

| 回転数   | 試験液    | 判定時間 | 試験製剤の<br>平均溶出率(%) | 個々の溶出率(%)   |           |            | 結果 |
|-------|--------|------|-------------------|-------------|-----------|------------|----|
|       |        |      |                   | 最小～最大       | ±9%を超える個数 | ±15%を超える個数 |    |
| 50rpm | pH6. 8 | 360分 | 30. 8             | 29. 9～32. 0 | 0         | 0          | 適合 |

(n=12)

●クロピドグレル錠75mg「TCK」

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：2012年2月29日付 薬食審査発0229第10号」)

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 °C±0.5 °C

試験液 : pH1.2 =日本薬局方溶出試験第1液

pH4.0 =薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 =日本薬局方溶出試験第2液

水 =日本薬局方精製水

回転数 : 50rpm(pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm(pH4.0)

標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

判定基準

pH1.2、水

f2関数の値が42以上である。

pH4.0(50rpm)

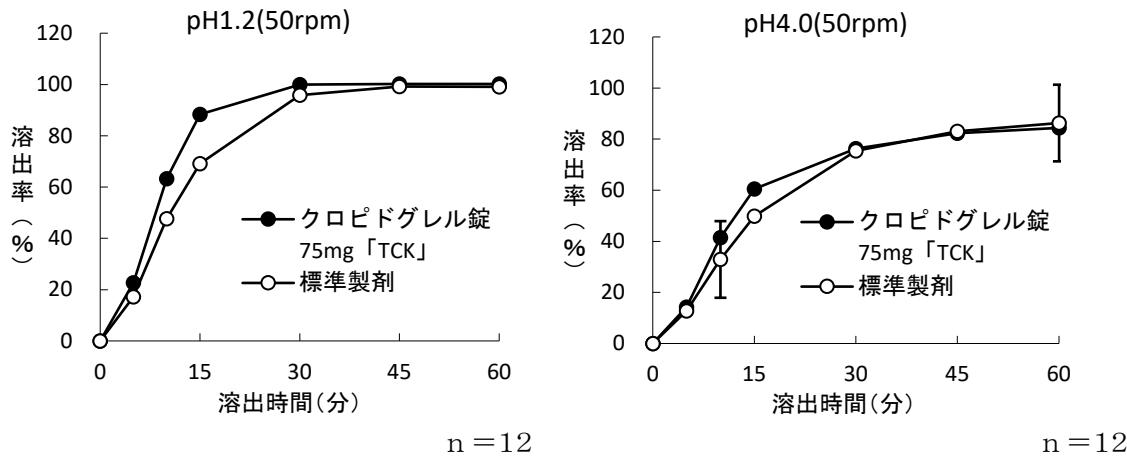
標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（10分及び60分）において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

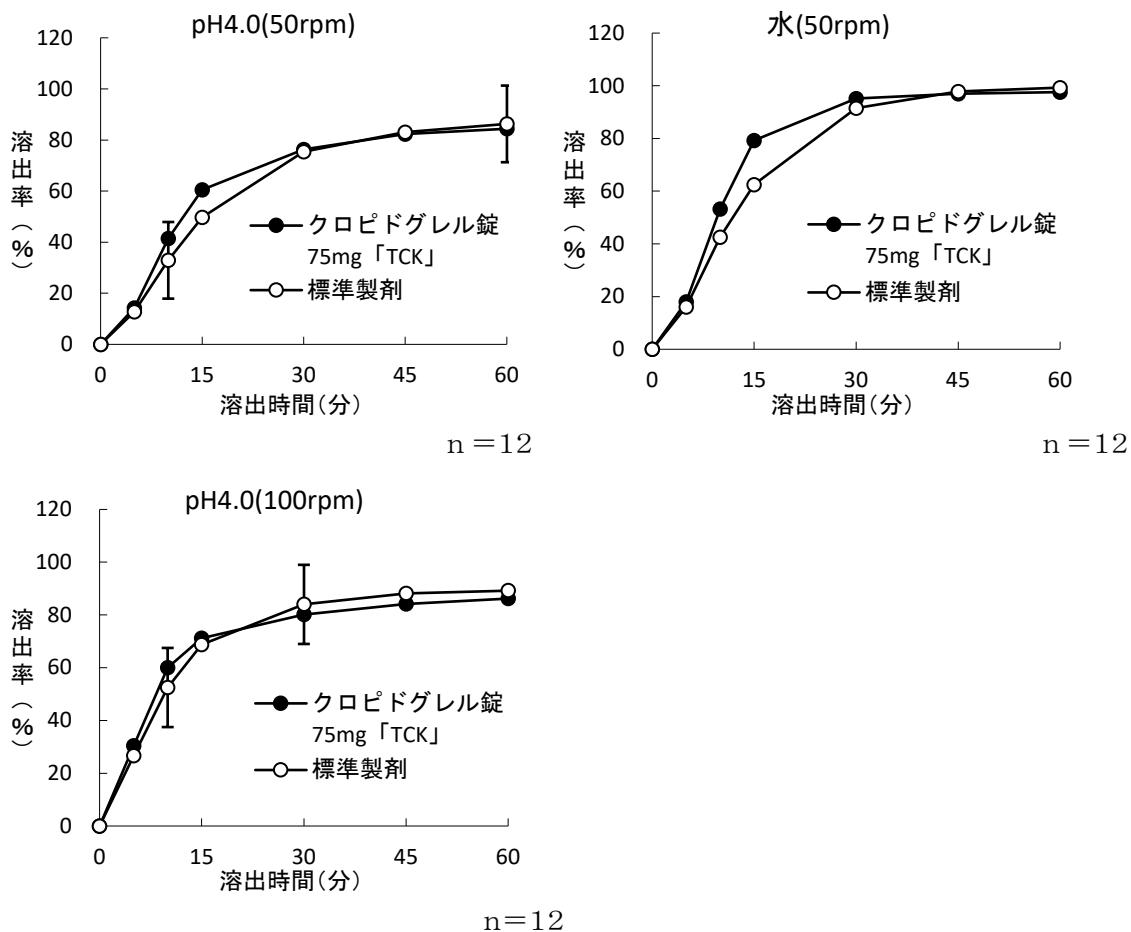
pH6.8

標準製剤の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適当な時点（5分）及び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%の範囲にある。

pH4.0(100rpm)

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近となる適当な2時点（10分及び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%の範囲にある。





○ pH4.0(50rpm, 100rpm) : 標準製剤の平均溶出率±15%  
 □ pH6.8: 標準製剤の平均溶出率±9%

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 |        |       |                | 標準製剤<br>(錠剤、75mg) | クロピドグレル錠<br>75mg 「TCK」 | 判定  |
|------|--------|-------|----------------|-------------------|------------------------|-----|
| 方法   | 回転数    | 試験液   | 採取時間           | 平均溶出率%            | 平均溶出率%                 |     |
| パドル法 | 50rpm  | pH1.2 | f2関数の値は47で42以上 |                   |                        | 適合  |
|      |        | pH4.0 | 10分            | 32.9              | 41.5                   | 範囲内 |
|      |        |       | 60分            | 86.3              | 84.4                   | 範囲内 |
|      |        | pH6.8 | 5分             | 11.4              | 12.7                   | 範囲内 |
|      |        |       | 360分           | 22.8              | 22.4                   | 範囲内 |
|      | 100rpm | 水     | f2関数の値は50で42以上 |                   |                        | 適合  |
|      |        | pH4.0 | 10分            | 52.5              | 60.0                   | 範囲内 |
|      |        |       | 30分            | 84.0              | 80.1                   | 範囲内 |

(n=12)

#### 【公的溶出規格への適合】

クロピドグレル錠25mg 「TCK」 及びクロピドグレル錠75mg 「TCK」 は、日本薬局方医薬品各条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。

#### 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」の確認試験法による。

**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。

**11. 力価**

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]

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

##### ●クロピドグレル錠25mg「TCK」、同錠75mg「TCK」

表中の◎：評価資料　－：非検討もしくは評価の対象とせず　を表す

| phase     | 対象        | 有効性 | 安全性 | 薬物動態 | 概要             |
|-----------|-----------|-----|-----|------|----------------|
| 生物学的同等性試験 | 日本人健康成人男子 | －   | ◎   | ◎    | 非盲検化<br>単回経口投与 |

##### ●クロピドグレル錠50mg「TCK」

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

## VII. 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

チエノピリジン系抗血小板剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>3)</sup>

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<sup>4)</sup>

|                   | Tmax (hr) |
|-------------------|-----------|
| クロピドグレル錠25mg「TCK」 | 0.87±0.43 |
| クロピドグレル錠75mg「TCK」 | 0.74±0.28 |

(Mean±S. D. ,n=38)

(Mean±S. D. ,n=40)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>4)</sup>

##### 【生物学的同等性試験】

###### ●クロピドグレル錠25mg「TCK」

クロピドグレル硫酸塩製剤であるクロピドグレル錠25mg「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はクロピドグレル錠25mg「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のクロピドグレル濃度を測定して、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(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第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7日間以上とする。

###### ・投与条件

被験者に対して10時間の絶食下において、1錠中にクロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして25mg含有するクロピドグレル錠25mg「TCK」3錠又は標準製剤3錠を180mLの水とともに経口投与する。投与後4時間までは絶食とする。

###### ・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、9、12及び24時間の14時点とする。採血量は1回につき7mLとする。

###### ・分析法：LC/MS/MS法

##### <薬物動態パラメータ>

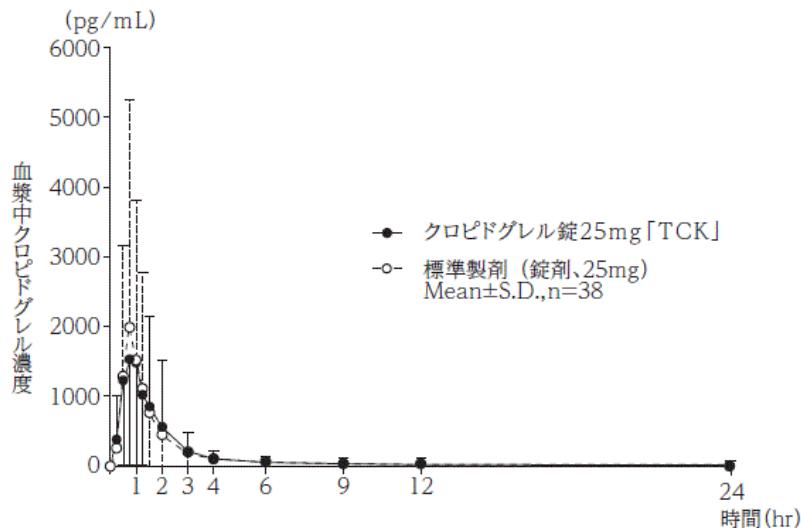
|                       | 判定パラメータ                             |                     | 参考パラメータ      |                          |
|-----------------------|-------------------------------------|---------------------|--------------|--------------------------|
|                       | AUC <sub>0→24hr</sub><br>(pg·hr/mL) | Cmax<br>(pg/mL)     | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| クロピドグレル錠<br>25mg「TCK」 | 2812.4±<br>3543.6                   | 2089.19±<br>3395.76 | 0.87±0.43    | 4.89±3.33                |
| 標準製剤<br>(錠剤、25mg)     | 2769.4±<br>3704.6                   | 2276.42±<br>3290.87 | 0.74±0.25    | 4.11±2.60                |

(Mean±S. D. ,n=38)

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。

表 クロピドグレル錠25mg「TCK」と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

|                            | 90%信頼区間             |
|----------------------------|---------------------|
|                            | log(0.80)～log(1.25) |
| $AUC_{0 \rightarrow 24hr}$ | log(0.98)～log(1.22) |
| Cmax                       | log(0.83)～log(1.15) |



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。

### ●クロピドグレル錠75mg「TCK」

クロピドグレル硫酸塩製剤であるクロピドグレル錠75mg「TCK」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はクロピドグレル錠75mg「TCK」を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中のクロピドグレル濃度を測定して、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(薬食審査発0229第10号 2012年2月29日)に準じ、非盲検下における2剤2期クロスオーバー法を用いる。

はじめの入院期間を第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7日間以上とする。

#### ・投与条件

被験者に対して10時間の絶食下において、1錠中にクロピドグレル硫酸塩をクロピドグレルとして75mg含有するクロピドグレル錠75mg「TCK」1錠又は標準製剤1錠を150mLの水とともに経口投与する。投与後4時間までは絶食とする。

#### ・採血時点

第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに投与前、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、9、12及び24時間の14時点とする。採血量は1回につき7mLとする。

#### ・分析法：LC/MS/MS法

<薬物動態パラメータ>

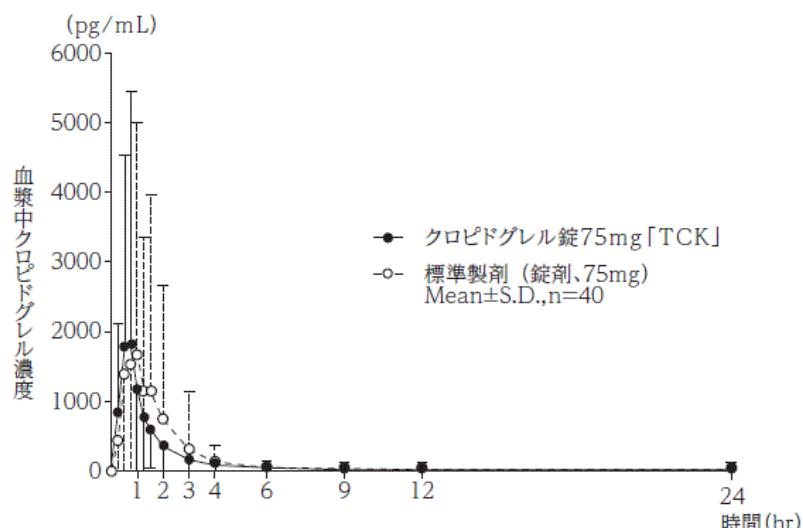
|                        | 判定パラメータ                             |                       | 参考パラメータ      |                          |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|
|                        | AUC <sub>0→24hr</sub><br>(pg·hr/mL) | Cmax<br>(pg/mL)       | Tmax<br>(hr) | T <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| クロピドグレル錠<br>75mg 「TCK」 | 2636. 0±<br>3098. 0                 | 2255. 29±<br>3829. 46 | 0. 74±0. 28  | 5. 10±3. 03              |
| 標準製剤<br>(錠剤、75mg)      | 3328. 9±<br>5929. 0                 | 2206. 77±<br>3453. 10 | 0. 88±0. 49  | 5. 06±2. 48              |

(Mean±S. D. ,n=40)

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。

表 クロピドグレル錠75mg 「TCK」 と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間

|                       | 90%信頼区間                      |
|-----------------------|------------------------------|
|                       | $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ |
| AUC <sub>0→24hr</sub> | $\log(0.86) \sim \log(1.08)$ |
| Cmax                  | $\log(0.87) \sim \log(1.11)$ |



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。

● クロピドグレル錠50mg 「TCK」

クロピドグレル錠50mg 「TCK」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（2012年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に基づき、クロピドグレル錠25mg 「TCK」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。

**(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」の項を参照すること。

**(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**

該当資料なし

**(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

**(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**

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**

代謝物は活性を有する。

**(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. 治療に関する項目」を参照すること。

### 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

【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、50mg1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

### (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<br>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<br>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。 |
| セレキシバグ  | セレキシバグの活性代謝物（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、セレキシバ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<br>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

#### (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、恶心・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。

### (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。

|                       |  | 頻度不明  |
|-----------------------|--|---|
| 血<br>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<br>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<br>化<br>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<br>謝<br>異<br>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<br>敏<br>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<br>膚                |  | 脱毛、皮膚乾燥、水疱性皮疹、扁平苔癬  |
| 感<br>覚<br>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<br>神<br>神<br>経<br>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  |

| 頻度不明 |   |
|------|---|
| 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

##### 1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

##### 2. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

##### 3. 重大な副作用

**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。

##### 4. 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。

**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、また体重が少ないので、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、 $43.67 \pm 6.82$ 、 $47.17 \pm 5.71$ 、 $54.11 \pm 4.34$ 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 $32.87 \pm 5.10$ 、 $39.41 \pm 6.34$ 、 $47.48 \pm 3.60$ 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關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

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| 製剤：クロピドグレル錠25mg「TCK」   | 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> |
| クロピドグレル錠50mg「TCK」      | 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> |
| クロピドグレル錠75mg「TCK」      | 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> |
| 注) 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、処方箋医薬品            |

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外装に表示（3年）

### 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

該当資料なし

#### （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）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照すること。  
くすりのしおり：有り

#### （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「TCK」  
PTP包装：100錠、140錠
- クロピドグレル錠50mg「TCK」  
PTP包装：100錠
- クロピドグレル錠75mg「TCK」  
PTP包装：100錠、140錠、500錠

### 7. 容器の材質

- クロピドグレル錠25mg「TCK」  
PTP包装：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、  
アルミ箔
- クロピドグレル錠50mg「TCK」  
PTP包装：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、  
アルミ箔
- クロピドグレル錠75mg「TCK」  
PTP包装：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、  
アルミ箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プラビックス錠25mg／同錠50mg／同錠75mg  
同 効 薬：チクロビジン塩酸塩、アスピリン、シロスタゾール

## 9. 國際誕生年月日

### 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「TCK」

製造販売承認年月日：2015年2月16日

承 認 番 号：22700AMX00610000

#### ●クロピドグレル錠50mg「TCK」

製造販売承認年月日：2015年2月16日

承 認 番 号：22700AMX00609000

#### ●クロピドグレル錠75mg「TCK」

製造販売承認年月日：2015年2月16日

承 認 番 号：22700AMX00608000

### 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」の効能又は効果、用法及び用量追加

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」の効能又は効果、用法及び用量追加

### 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番号     | 厚生労働省薬価基準<br>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「TCK」 | 124241601 | 3399008F1130          | 622424101 |
| クロピドグレル錠50mg「TCK」 | 124242301 | 3399008F3044          | 622424201 |
| クロピドグレル錠75mg「TCK」 | 124243001 | 3399008F2137          | 622424301 |

### 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) 辰巳化学株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 辰巳化学株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) 第十六改正 日本薬局方解説書
- 4) 辰巳化学株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)

### 2. その他の参考文献

なし

## X II. 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

## X III. 備考

### 1. 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上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

##### 粉碎時の安定性試験結果

###### ●クロピドグレル錠25mg 「TCK」

| 保存条件                          | 試験項目                  | 規格                   | 結果      |       |         |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|-------|---------|
|                               |                       |                      | 開始時     | 2週間   | 4週間     |
| 25±2°C<br>75±5%RH<br>遮光<br>開放 | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%) | 性状                   | (参考) *2 | 白色の粉末 | 微黄白色に変化 |
|                               |                       | RRT0.3 (<0.3%)       | 0.03    | 0.14  | 0.26    |
|                               |                       | RRT0.5 (<0.3%)       | 検出せず    | 0.09  | 0.09    |
|                               |                       | RRT0.9 (<0.3%)       | 0.01    | 0.01  | 0.01    |
|                               |                       | RRT2.0 (<1.2%)       | 0.00    | 0.01  | 0.01    |
|                               |                       | 他最大 (<0.1%)          | 検出せず    | 0.09  | 0.13    |
|                               |                       | クロピドグレル以外の合計 (<1.7%) | 0.05    | 0.37  | 0.56    |
|                               | 定量 *1<br>(%)          | 95.0%～105.0%         | 98.2    | 96.4  | 95.5    |

\*1 n=3の平均値

\*2 本製剤の規格は、白色～微黄白色のフィルムコーティング錠

###### ●クロピドグレル錠50mg 「TCK」

| 保存条件                          | 試験項目                  | 規格                   | 結果      |       |         |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|-------|---------|
|                               |                       |                      | 開始時     | 2週間   | 4週間     |
| 25±2°C<br>75±5%RH<br>遮光<br>開放 | 純度試験<br>(類縁物質)<br>(%) | 性状                   | (参考) *2 | 白色の粉末 | 微黄白色に変化 |
|                               |                       | RRT0.3 (<0.3%)       | 0.02    | 0.09  | 0.20    |
|                               |                       | RRT0.5 (<0.3%)       | 0.00    | 0.05  | 0.07    |
|                               |                       | RRT0.9 (<0.3%)       | 0.01    | 0.01  | 0.01    |
|                               |                       | RRT2.0 (<1.2%)       | 0.01    | 0.01  | 0.02    |
|                               |                       | 他最大 (<0.1%)          | 検出せず    | 0.04  | 0.10    |
|                               |                       | クロピドグレル以外の合計 (<1.7%) | 0.06    | 0.21  | 0.45    |
|                               | 定量 *1<br>(%)          | 95.0%～105.0%         | 98.7    | 96.3  | 95.7    |

\*1 n=3の平均値

\*2 本製剤の規格は、白色～微黄白色のフィルムコーティング錠

●クロピドグレル錠75mg「TCK」

| 保存条件                          | 試験項目                        | 規格                   | 結果    |         |         |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|-------|---------|---------|
|                               |                             |                      | 開始時   | 2週間     | 4週間     |
| 25±2°C<br>75±5%RH<br>遮光<br>開放 | 性状<br>純度試験<br>(類縁物質)<br>(%) | (参考) *2              | 白色の粉末 | 微黄白色に変化 | 微黄白色に変化 |
|                               |                             | RRT0.3 (<0.3%)       | 0.02  | 0.07    | 0.13    |
|                               |                             | RRT0.5 (<0.3%)       | 検出せず  | 0.05    | 0.08    |
|                               |                             | RRT0.9 (<0.3%)       | 0.00  | 0.01    | 0.00    |
|                               |                             | RRT2.0 (<1.2%)       | 検出せず  | 0.00    | 0.01    |
|                               |                             | 他最大 (<0.1%)          | 検出せず  | 0.04    | 0.07    |
|                               |                             | クロピドグレル以外の合計 (<1.7%) | 0.02  | 0.19    | 0.33    |
|                               | 定量 *1<br>(%)                | 95.0%~105.0%         | 99.1  | 96.4    | 95.8    |

\*1 n=3の平均値

\*2 本製剤の規格は、白色～微黄白色のフィルムコーティング錠

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管チューブの通過性

「内服薬 経管投与ハンドブック 第二版（監修：藤島一郎、執筆：倉田なおみ）、じほう」を参考に、製剤の崩壊・懸濁性および経管投与チューブの通過性の試験を行った。

### 試験方法

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55°Cの温湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。中止した製品は、破壊（乳棒で数回叩く）後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管チューブの注入端より、約2~3mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入して経管チューブ内を洗うとき、経管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。

### 判定方法

水（約55°C）

製剤を55°Cの温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

破壊→水

製剤を破壊した後に、55°Cの温湯20mLに入れ、5分または10分放置後に攪拌したときの通過性

○：経管チューブを通過

△：時間をかけば崩壊しそうな状況、または経管チューブを閉塞する危険性がある

×：通過困難

## 結果

### ●クロピドグレル錠25mg「TCK」

| 経管チューブサイズ | 水 (約55°C) |     | 破壊→水 |     |
|-----------|-----------|-----|------|-----|
|           | 5分        | 10分 | 5分   | 10分 |
| 8Fr.      | ×         | ○   | △    | △   |

### ●クロピドグレル錠50mg「TCK」

| 経管チューブサイズ | 水 (約55°C) |     | 破壊→水 |     |
|-----------|-----------|-----|------|-----|
|           | 5分        | 10分 | 5分   | 10分 |
| 8Fr.      | ×         | △   | ○    | △   |

### ●クロピドグレル錠75mg「TCK」

| 経管チューブサイズ | 水 (約55°C) |     | 破壊→水 |     |
|-----------|-----------|-----|------|-----|
|           | 5分        | 10分 | 5分   | 10分 |
| 8Fr.      | ×         | △   | ○    | △   |



〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地  
電話 (076) 247-1231番 代表