2023年1月改訂(第13版)

日本標準商品分類番号
873399

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

CLOPIDOGREL Tablets 25mg·50mg·75mg「MEIJI」

剤形	フィルムコーティング錠				
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）				
規格・含量	クロピドグレル錠25mg「明治」：1錠中クロピドグレル25 mg(日局クロピドグレル硫酸塩として32.63 mg)含有 クロピドグレル錠50mg「明治」：1錠中クロピドグレル50 mg(日局クロピドグレル硫酸塩として65.24 mg)含有 クロピドグレル錠75mg「明治」：1錠中クロピドグレル75 mg(日局クロピドグレル硫酸塩として97.88 mg)含有				
一般名	和名：クロピドグレル硫酸塩（JAN） 洋名：Clopidogrel Sulfate（JAN） Clopidogrel（INN）				
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	製造販売一部変更承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠25mg	2015年2月16日	2016年12月21日 （効能・効果、用法・用量追加による）	2015年6月19日	2015年6月19日
	錠50mg				
	錠75mg				
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：高田製薬株式会社 販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539　FAX：(03)3272-2438 受付時間9時～17時　（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/				

本IFは2023年1月改訂（第13版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ「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。

IF 利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。
医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、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 判、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．開発の経緯 ･････････････････････････ 1
2．製品の治療学的・製剤学的特性 ･････････ 1

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名 ･････････････････････････････ 2
(1) 和名 ･････････････････････････････ 2
(2) 洋名 ･････････････････････････････ 2
(3) 名称の由来 ･････････････････････････ 2
2．一般名 ･････････････････････････････ 2
(1) 和名（命名法） ････････････････････ 2
(2) 洋名（命名法） ････････････････････ 2
(3) ステム･････････････････････････････ 2
3．構造式又は示性式 ････････････････････ 2
4．分子式及び分子量 ････････････････････ 2
5．化学名（命名法） ････････････････････ 2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ･････････ 2
7．CAS 登録番号 ････････････････････････ 3

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質 ･･････････････････････ 4
(1) 外観・性状 ･････････････････････････ 4
(2) 溶解性 ･････････････････････････････ 4
(3) 吸湿性 ･････････････････････････････ 4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 ･･････ 4
(5) 酸塩基解離定数 ････････････････････ 4
(6) 分配係数 ･･････････････････････････ 4
(7) その他の主な示性値 ････････････････ 4
2．有効成分の各種条件下における安定性 ････ 4
3．有効成分の確認試験法 ････････････････ 4
4．有効成分の定量法 ････････････････････ 4

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形 ･･････････････････････････････ 5
(1) 剤形の区別、外観及び性状 ･････････ 5
(2) 製剤の物性 ･････････････････････････ 5
(3) 識別コード ･････････････････････････ 5
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨
及び安定な pH 域等 ･･････････････････ 5
2．製剤の組成 ･････････････････････････ 5
(1) 有効成分（活性成分）の含量 ･･････ 5
(2) 添加物 ･････････････････････････････ 5
(3) その他･････････････････････････････ 5
3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ･････ 6
4．製剤の各種条件下における安定性 ･･････ 6
5．調製法及び溶解後の安定性 ････････････ 8
6．他剤との配合変化（物理化学的変化）････ 8
7．溶出性 ･････････････････････････････ 9
8．生物学的試験法 ･････････････････････ 16
9．製剤中の有効成分の確認試験法 ････････ 16
10．製剤中の有効成分の定量法 ････････････ 16
11．力価 ･･････････････････････････････ 16
12．混入する可能性のある夾雑物 ･･････････ 16
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に
関する情報 ･････････････････････････ 16
14．その他 ･････････････････････････････ 16

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果 ････････････････････････ 17
2．用法及び用量 ････････････････････････ 17
3．臨床成績 ････････････････････････････ 17
(1) 臨床データパッケージ ･････････････ 17
(2) 臨床効果 ･･････････････････････････ 17
(3) 臨床薬理試験･･････････････････････ 17
(4) 探索的試験･････････････････････････ 17
(5) 検証的試験 ････････････････････････ 18
1) 無作為化並行用量反応試験 ･････ 18
2) 比較試験 ･･････････････････････ 18
3) 安全性試験 ････････････････････ 18
4) 患者・病態別試験 ･･････････････ 18
(6) 治療的使用 ････････････････････････ 18
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） ･･････････････ 18
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 ･･････････ 18

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は
化合物群 ･･････････････････････････ 19
2．薬理作用 ････････････････････････････ 19
(1) 作用部位・作用機序 ････････････････ 19
(2) 薬効を裏付ける試験成績 ･･････････ 19
(3) 作用発現時間・持続時間 ･･････････ 20

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移・測定法 ･･････････････ 21
(1) 治療上有効な血中濃度 ･･････････････ 21
(2) 最高血中濃度到達時間 ･･････････････ 21
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 ･･･ 21
(4) 中毒域 ･･････････････････････････ 22
(5) 食事・併用薬の影響 ････････････････ 22
(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 ･ 22
2．薬物速度論的パラメータ ･･････････････ 22
(1) 解析方法 ･･････････････････････････ 22
(2) 吸収速度定数 ･･････････････････････ 22
(3) バイオアベイラビリティ ･･････････ 22
(4) 消失速度定数 ･･････････････････････ 22
(5) クリアランス ･･････････････････････ 22
(6) 分布容積 ･･････････････････････････ 22
(7) 血漿蛋白結合率 ････････････････････ 22
3．吸収 ･･････････････････････････････ 22
4．分布 ･･････････････････････････････ 22
(1) 血液－脳関門通過性 ････････････････ 22
(2) 血液－胎盤関門通過性 ･･････････････ 22

(3) 乳汁への移行性 …… 23
(4) 髄液への移行性 …… 23
(5) その他の組織への移行性 …… 23
5．代謝 …… 23
(1) 代謝部位及び代謝経路 …… 23
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 …… 23
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 …… 23
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 …… 23
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ …… 23
6．排泄 …… 23
(1) 排泄部位及び経路 …… 23
(2) 排泄率 …… 23
(3) 排泄速度 …… 23
7．トランスポーターに関する情報 …… 23
8．透析等による除去率 …… 23

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 …… 24
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）…… 24
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 24
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 24
5．慎重投与内容とその理由 …… 24
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 24
7．相互作用 …… 25
(1) 併用禁忌とその理由 …… 25
(2) 併用注意とその理由 …… 25
8．副作用 …… 26
(1) 副作用の概要 …… 26
(2) 重大な副作用と初期症状 …… 26
(3) その他の副作用 …… 27
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 …… 28
(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 …… 28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 …… 28
9．高齢者への投与 …… 28
10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 28
11．小児等への投与 …… 28
12．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 29
13．過量投与 …… 29
14．適用上の注意 …… 29
15．その他の注意 …… 29
16．その他 …… 29

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 …… 30
(1) 薬効薬理試験 …… 30
(2) 副次的薬理試験 …… 30
(3) 安全性薬理試験 …… 30
(4) その他の薬理試験 …… 30
2．毒性試験 …… 30
(1) 単回投与毒性試験 …… 30
(2) 反復投与毒性試験 …… 30
(3) 生殖発生毒性試験 …… 30
(4) その他の特殊毒性 …… 30

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 …… 31
2．有効期間又は使用期限 …… 31
3．貯法・保存条件 …… 31
4．薬剤取扱い上の注意点 …… 31
(1) 薬局での取扱い上の留意点について 31
(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）…… 31
(3) 調剤時の留意点について …… 31
5．承認条件等 …… 31
6．包装 …… 31
7．容器の材質 …… 32
8．同一成分・同効薬 …… 32
9．国際誕生年月日 …… 32
10．製造販売承認年月日及び承認番号 …… 32
11．薬価基準収載年月日 …… 32
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 …… 32
13．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 …… 33
14．再審査期間 …… 33
15．投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 33
16．各種コード …… 33
17．保険給付上の注意 …… 33

Ⅺ．文　献
1．引用文献 …… 34
2．その他の参考文献 …… 34

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況 …… 35
2．海外における臨床支援情報 …… 35

ⅩⅢ．備　考
その他の関連資料 …… 38

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

クロピドグレル硫酸塩はフランスで創製されたチエノピリジン系の経口用抗血小板凝集薬である。ADP受容体に不可逆的に結合することでADPによる血小板の活性化を阻害し、フィブリノーゲンの結合を抑制することで、血液凝固を防ぐ抗血小板薬である[1)]。

クロピドグレル錠25mg「明治」、クロピドグレル錠50mg「明治」及び**クロピドグレル錠75mg「明治」**は、高田製薬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（平成17年3月31日）に基づき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、2015年（平成27年）2月に承認を取得し、同年6月発売に至った。更に同年10月に、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］を追加する効能・効果の一部変更承認を取得し、同年10月に以下の効能・効果［経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患］に対する用法・用量の追加承認を取得した。その後、2016年（平成28年）12月に末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制を追加する効能・効果、用法・用量の一部変更承認を取得した。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

(1)25 mg錠、50 mg錠と75 mg錠の3規格がある。

(2)錠剤には、両面に成分名と含量の印刷がある。(5頁参照)

(3)動物(ラット)で有効性試験と安全性試験を実施している。(19～20頁及び30頁参照)

(4)副作用

重大な副作用（頻度不明）として出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）、胃・十二指腸潰瘍、肝機能障害、黄疸、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、間質性肺炎、好酸球性肺炎、血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、薬剤性過敏症症候群、後天性血友病、横紋筋融解症、インスリン自己免疫症候群があらわれることがある。(「**Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目**」参照)

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

クロピドグレル錠 25mg「明治」
クロピドグレル錠 50mg「明治」
クロピドグレル錠 75mg「明治」

(2) 洋名

CLOPIDOGREL Tablets 25mg「MEIJI」
CLOPIDOGREL Tablets 50mg「MEIJI」
CLOPIDOGREL Tablets 75mg「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「明治」

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）

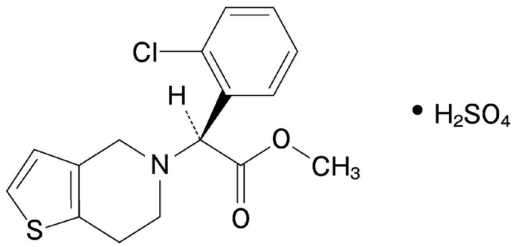
Clopidogrel Sulfate（JAN）
Clopidogrel（INN）

(3) ステム

platelet aggregation inhibitors：-grel-/-grel [2)]

３．構造式又は示性式

構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{16}H_{16}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$
分子量：419.90

５．化学名（命名法）

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

７．CAS 登録番号

120202-66-6 (Clopidogrel Sulfate)
113665-84-2 (Clopidogrel)

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～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

本品は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[3)]

吸湿性はなかった（室温、9%RH～96%RH）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 177℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数[3)]

pKa = 4.5～4.6

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法

（日局「クロピドグレル硫酸塩」の確認試験による）[1)]

(1) 紫外可視吸収度測定法
(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
(3) 炎色反応試験(2)
(4) 硫酸塩の定性反応(1)

４．有効成分の定量法

（日局「クロピドグレル硫酸塩」の定量法による）[1)]

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)
カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。
カラム温度：30℃付近の一定温度
移動相：1-ペンタンスルホン酸ナトリウム 0.87 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH2.5 に調整する。この液 950 mL にメタノール 50 mL を加える。この液 600 mL に液体クロマトグラフィー用アセトニトリル／メタノール混液(19：1)400 mL を加える。
流量：クロピドグレルの保持時間が約 8 分になるように調整する。

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形			重量	識別コードの表示部位
			表	裏	側面		
クロピドグレル錠 25mg「明治」	フィルムコーティング錠	白色～微黄白色				92 mg	PTP シート
			直径：6.2 mm　厚さ：2.9 mm				
クロピドグレル錠 50mg「明治」	フィルムコーティング錠	白色～微黄白色				146 mg	PTP シート
			直径：7.2 mm　厚さ：3.4 mm				
クロピドグレル錠 75mg「明治」	フィルムコーティング錠	白色～微黄白色				216 mg	PTP シート
			直径：8.2 mm　厚さ：3.8 mm				

(2) 製剤の物性

溶出性：「Ⅳ.7.溶出性」の項を参照のこと。

(3) 識別コード

クロピドグレル錠 25mg「明治」：MS087
クロピドグレル錠 50mg「明治」：MS088
クロピドグレル錠 75mg「明治」：MS089

(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「明治」：1 錠中クロピドグレル 25 mg(日局クロピドグレル硫酸塩として 32.63 mg)含有
クロピドグレル錠 50mg「明治」：1 錠中クロピドグレル 50 mg(日局クロピドグレル硫酸塩として 65.24 mg)含有
クロピドグレル錠 75mg「明治」：1 錠中クロピドグレル 75 mg(日局クロピドグレル硫酸塩として 97.88 mg)含有

(2) 添加物

販売名	添加物
クロピドグレル錠 25mg「明治」	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、グリセリン脂肪酸エステル、トコフェロール、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ
クロピドグレル錠 50mg「明治」	
クロピドグレル錠 75mg「明治」	

(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「明治」[4)、5)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃75%RH	PTP+ﾋﾟﾛｰ（100錠/袋）	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				純度試験・製剤均一性	*2・*2	*2・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	85.8～95.3	83.3～91.4
				定量試験（対表示量%）	98.82～100.19 *2	98.51～99.91 *2
		PTP+ﾋﾟﾛｰ（140錠/袋）	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				純度試験・製剤均一性	*2・*2	*2・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	85.8～95.3	85.1～92.8
				定量試験（対表示量%）	98.82～100.19 *2	98.52～100.29 *2
苛酷試験	40℃	無包装品	3ヵ月	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	92.9 *2	86.8 *2
				定量試験（対表示量%）	99.0 *2	100.0 *2
				硬度（N）（参考）	114.2	101.0
	25℃75%RH		3ヵ月	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	92.9 *2	83.1 *2
				定量試験（対表示量%）	99.0 *2	99.7 *2
				硬度（N）（参考）	114.2	76.2
	1000Lux（シャーレ・蓋付き）		120万Lux・hr	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	92.9 *2	95.4 *2
				定量試験（対表示量%）	99.0 *2	98.2 *2
				硬度（N）（参考）	114.2	89.9

*1：白色のフィルムコーティング錠であった。
*2：本品の「規格及び試験方法」に適合した。

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6 ヵ月）の結果、**クロピドグレル錠 25mg「明治」**は 3 年間安定であることが推測された。

クロピドグレル錠50mg「明治」[5)、6)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃75%RH	PTP+ﾋﾟﾛｰ（100錠/袋）	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				純度試験・製剤均一性	*2・*2	*2・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、45分)	87.4～100.9	85.5～98.4
				定量試験（対表示量%）	98.68～99.43 *2	99.21～101.07 *2
		PTP+ﾋﾟﾛｰ（140錠/袋）	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				純度試験・製剤均一性	*2・*2	*2・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、45分)	87.4～100.9	83.1～97.7
				定量試験（対表示量%）	98.68～99.43 *2	99.76～101.34 *2
苛酷試験	40℃	無包装品	3ヵ月	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	96.9 *2	94.4 *2
				定量試験（対表示量%）	100.1 *2	100.0 *2
				硬度（N）（参考）	130.4	120.1
	25℃75%RH		3ヵ月	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	96.9 *2	87.9 *2
				定量試験（対表示量%）	100.1 *2	99.5 *2
				硬度（N）（参考）	130.4	90.2
	1000Lux（シャーレ・蓋付き）		120万Lux・hr	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	96.9 *2	96.6 *2
				定量試験（対表示量%）	100.1 *2	98.5 *2
				硬度（N）（参考）	130.4	103.4

*1：白色のフィルムコーティング錠であった。
*2：本品の「規格及び試験方法」に適合した。

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果、**クロピドグレル錠50mg「明治」**は3年間安定であることが推測された。

クロピドグレル錠 75mg「明治」[5)、7)]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃75%RH	PTP+ﾋﾟﾛｰ（100錠/袋）	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				純度試験・製剤均一性	*2・*2	*2・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、45分)	84.8～100.6	82.1～95.4
				定量試験（対表示量%）	99.51～100.27 *2	99.49～100.64 *2
		PTP+ﾋﾟﾛｰ（140錠/袋）	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				純度試験・製剤均一性	*2・*2	*2・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、45分)	84.8～100.6	83.7～97.9
				定量試験（対表示量%）	99.51～100.27 *2	99.47～100.40 *2
		ポリエチレン瓶	6ヵ月	性状・確認試験	*1・*2	*1・*2
				純度試験・製剤均一性	*2・*2	*2・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、45分)	84.8～100.6	83.5～96.6
				定量試験（対表示量%）	99.51～100.27 *2	99.25～100.18 *2
苛酷試験	40℃	無包装品	3ヵ月	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	100.7 *2	96.4 *2
				定量試験（対表示量%）	100.4 *2	100.6 *2
				硬度（N）（参考）	155.0	143.1
	50℃		3ヵ月	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	100.7 *2	61.9 *3
				定量試験（対表示量%）	100.4 *2	100.5 *2
				硬度（N）（参考）	155.0	132.3
	25℃75%RH		3ヵ月	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	100.7 *2	91.4 *2
				定量試験（対表示量%）	100.4 *2	100.2 *2
				硬度（N）（参考）	155.0	107.0
	1000Lux（シャーレ・蓋付き）		120万Lux・hr	性状・純度試験	*1・*2	*1・*2
				溶出性(%)(50 rpm、水、30分)	100.7 *2	99.4 *2
				定量試験（対表示量%）	100.4 *2	99.9 *2
				硬度（N）（参考）	155.0	123.6

*1：白色のフィルムコーティング錠であった。
*2：本品の「規格及び試験方法」に適合した。
*3：12ベッセルでの成績

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果、**クロピドグレル錠 75mg「明治」**は3年間安定であることが推測された。

5．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7．溶出性

＜溶出挙動における同等性＞

クロピドグレル錠 25mg「明治」[8)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号、一部改正 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1)」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 64 号、一部改正 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 2)」

試験条件

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法　溶出試験法（パドル法）
試験製剤：**クロピドグレル錠 25mg「明治」**
標準製剤：**クロピドグレル錠 75mg「明治」**
試験液量：900 mL
温　　度：37±0.5℃
試 験 液：①pH1.2（日局溶出試験　第 1 液）
②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）
③pH6.8（日局溶出試験　第 2 液）
④水
回 転 数：　50 rpm　試験液①～④
100 rpm　試験液②

判定基準

(1)平均溶出率

①pH1.2(50 rpm)、②pH4.0(100 rpm)及び④水(50 rpm)
標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

②pH4.0(50 rpm)
標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

③pH6.8(50 rpm)
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。

(2)個々の溶出率

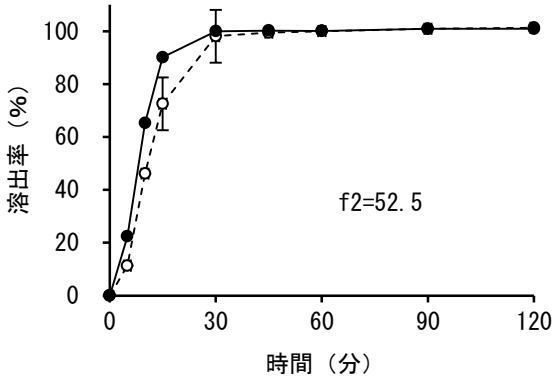
①pH1.2(50 rpm)、②pH4.0(50 rpm 及び 100 rpm)及び④水(50 rpm)
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

③pH6.8(50 rpm)
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±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い。

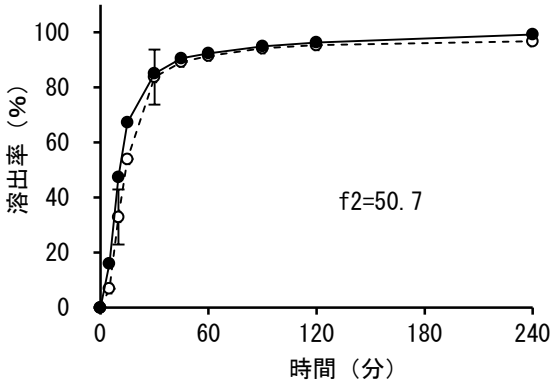
試験結果

試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、全ての試験条件において「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」の同等性の判定基準を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

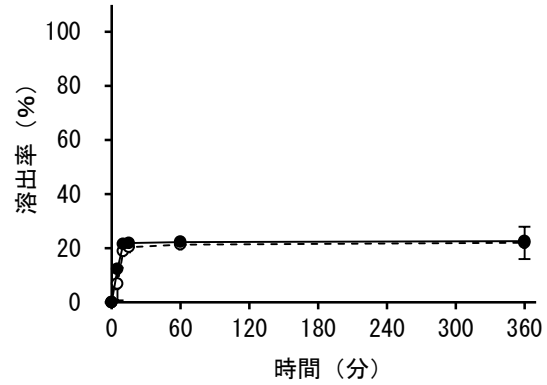
試験液①：pH1.2、50 rpm



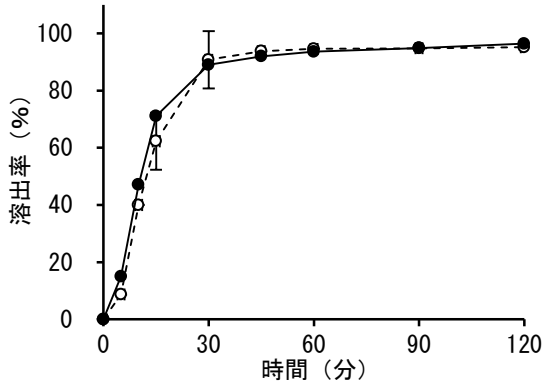
試験液②：pH4.0、50 rpm



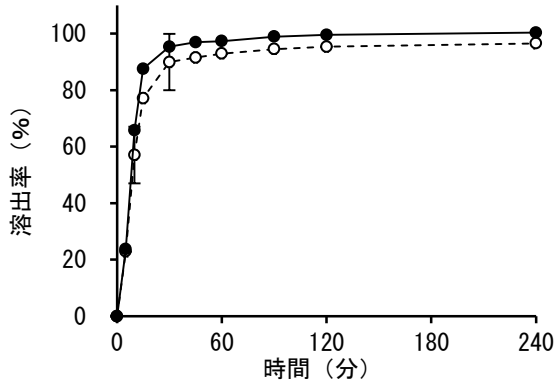
試験液③：pH6.8、50 rpm



試験液④：水、50 rpm



試験液②：pH4.0、100 rpm



●：試験製剤（クロピドグレル錠 25mg「明治」）×＊錠
○：標準製剤（クロピドグレル錠 75mg「明治」）×１錠
＊錠：1 錠（pH1.2、pH4.0 及び水）
3 錠（pH6.8）

：判定時点における同等性判定基準範囲

n=12

図　クロピドグレル錠 25mg「明治」の溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

表　クロピドグレル錠 25mg「明治」の溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				試験製剤（クロピドグレル錠 25mg「明治」）	標準製剤（クロピドグレル錠 75mg「明治」）	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法（パドル法）	50 rpm	①pH1.2	—	f2=52.5		適合
		②pH4.0	—	f2=50.7		適合
		③pH6.8	5 分	12.3	6.8	適合
			360 分	22.6	22.0	
		④水	15 分	71.1	62.3	適合
			30 分	89.0	90.8	
	100 rpm	②pH4.0	10 分	65.7	57.0	適合
			30 分	95.3	89.9	

(n=12)

（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件				クロピドグレル錠 25mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)±S.D.	
溶出試験法（パドル法）	50 rpm	①pH1.2	45 分	100.6、101.6、100.3、99.2、98.6、99.5、100.0、101.3、101.3、99.1、100.2、100.2	100.2±0.95	適合
		②pH4.0	30 分	84.0、87.1、82.9、87.5、82.9、85.0、88.3、81.2、85.3、82.4、86.5、86.9	85.0±2.31	適合
		③pH6.8	360 分	21.9、23.9、22.1、22.8、22.1、22.3、23.7、22.2、22.3、22.8、22.1、22.8	22.6±0.65	適合
		④水	30 分	82.9、89.7、91.0、88.7、89.8、92.0、87.3、88.2、88.0、90.3、90.7、89.6	89.0±2.35	適合
	100 rpm	②pH4.0	30 分	95.5、93.3、96.7、97.1、95.9、97.6、94.0、93.4、95.4、94.4、95.0、94.7	95.3±1.40	適合

(n=12)

＜溶出挙動における同等性＞

クロピドグレル錠 50mg「明治」[9)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日付医薬審第487号、一部改正 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号 別紙1)」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日付医薬審第64号、一部改正 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号 別紙2)」

試験条件

試験方法：日本薬局方（JP16）一般試験法　溶出試験法（パドル法）
試験製剤：**クロピドグレル錠 50mg「明治」**
標準製剤：**クロピドグレル錠 75mg「明治」**
試験液量：900 mL（ただし③pH6.8における試験製剤においては600 mL）
温　　度：37±0.5℃
試 験 液：①pH1.2（日局溶出試験　第1液）
②pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）
③pH6.8（日局溶出試験　第2液）
④水
回 転 数：50 rpm　試験液①～④
100 rpm　試験液②

判定基準

(1)平均溶出率

①pH1.2(50 rpm)、②pH4.0(100 rpm)及び④水(50 rpm)
標準製剤の平均溶出率が約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

②pH4.0(50 rpm)

標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

③pH6.8(50 rpm)

標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。

(2)個々の溶出率

①pH1.2(50 rpm)、②pH4.0(50 rpm 及び 100 rpm)及び④水(50 rpm)

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。

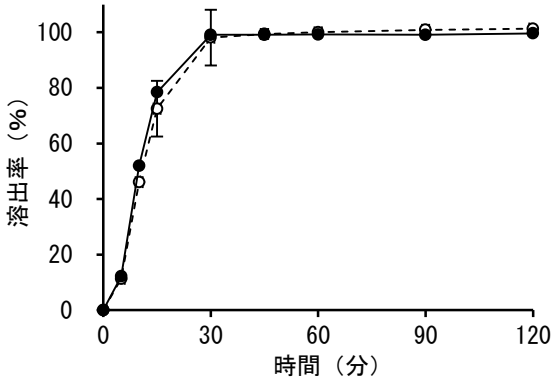
③pH6.8(50 rpm)

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±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い。

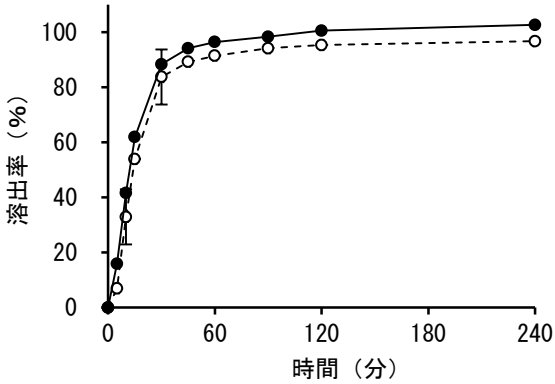
試験結果

試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、全ての試験条件において「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」の同等性の判定基準を満たしたことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

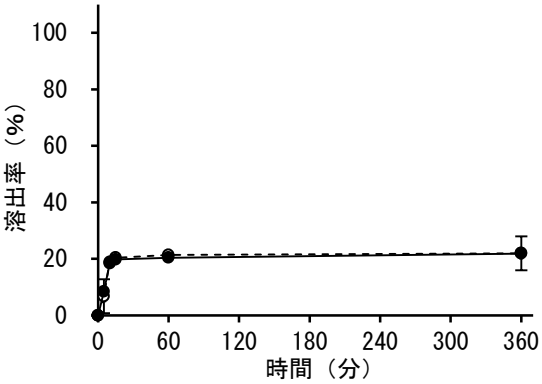
試験液①：pH1.2、50 rpm



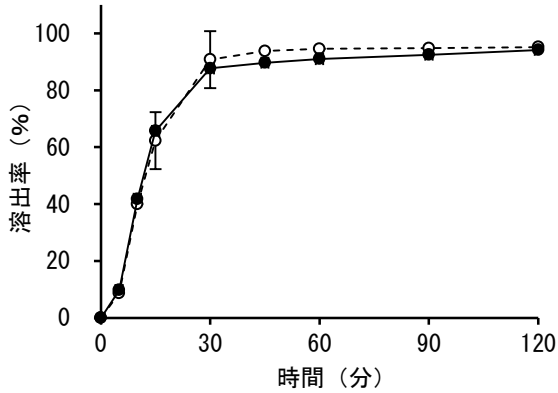
試験液②：pH4.0、50 rpm



試験液③：pH6.8、50 rpm



試験液④：水、50 rpm



試験液①：pH4.0、100 rpm

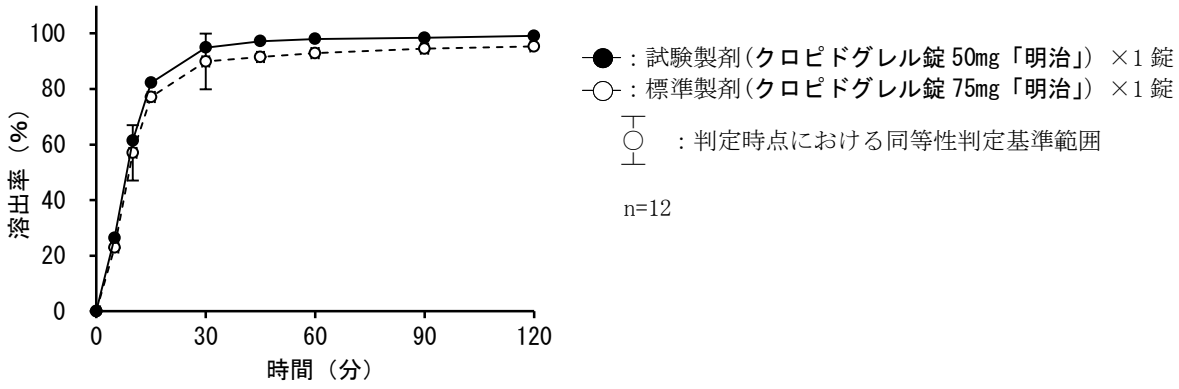


図　クロピドグレル錠 50mg「明治」の溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

表　クロピドグレル錠 50mg「明治」の溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				試験製剤（クロピドグレル錠 50mg「明治」）	標準製剤（クロピドグレル錠 75mg「明治」）	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法（パドル法）	50 rpm	①pH1.2	15 分	78.4	72.5	適合
			30 分	99.1	98.1	
		②pH4.0	10 分	41.6	32.9	適合
			30 分	88.3	83.7	
		③pH6.8	5 分	8.5	6.8	適合
			360 分	21.9	22.0	
		④水	15 分	65.7	62.3	適合
			30 分	87.7	90.8	
	100 rpm	②pH4.0	10 分	61.4	57.0	適合
			30 分	94.9	89.9	

(n=12)

（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件				クロピドグレル錠 50mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)±S.D.	
溶出試験法（パドル法）	50 rpm	①pH1.2	30 分	100.5、99.5、100.8、99.4、97.9、100.1、97.9、99.3、99.3、98.9、98.4、96.7	99.1±1.18	適合
		②pH4.0	30 分	91.8、88.6、93.2、83.3、83.8、92.3、78.1、83.8、90.3、90.1、91.9、92.5	88.3±4.86	適合
		③pH6.8	360 分	21.7、21.8、22.1、21.9、21.9、22.0、21.9、22.1、21.9、21.9、21.5、21.7	21.9±0.17	適合
		④水	30 分	87.8、87.6、87.5、88.3、88.4、84.7、86.1、88.9、86.3、88.0、88.4、89.9	87.7±1.39	適合
	100 rpm	②pH4.0	30 分	93.6、94.7、93.9、94.8、94.7、93.3、94.4、97.7、96.1、94.7、95.5、94.9	94.9±1.18	適合

(n=12)

＜溶出挙動における類似性＞

クロピドグレル錠 75mg「明治」[10)]

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号、一部改正 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1)」

試験条件

試験方法：日本薬局方(JP16)一般試験法　溶出試験法(パドル法)
試験液量：900 mL
温　　度：37±0.5℃
試 験 液：①pH1.2（日局溶出試験　第1液）
②pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）
③pH6.8（日局溶出試験　第2液）
④水
回 転 数： 50 rpm　試験液①～④
100 rpm　試験液②

判定基準

①pH1.2(50 rpm)
標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

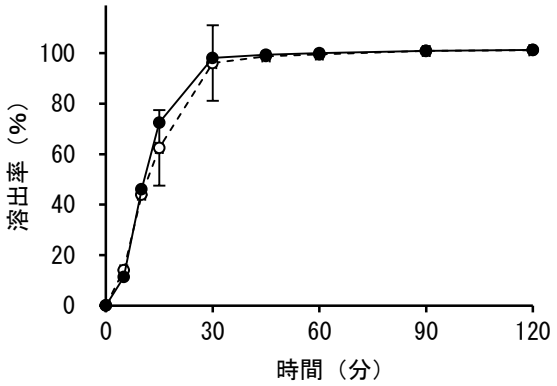
②pH4.0(50 rpm 及び 100 rpm)及び④水(50 rpm)
標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

③pH6.8(50 rpm)
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

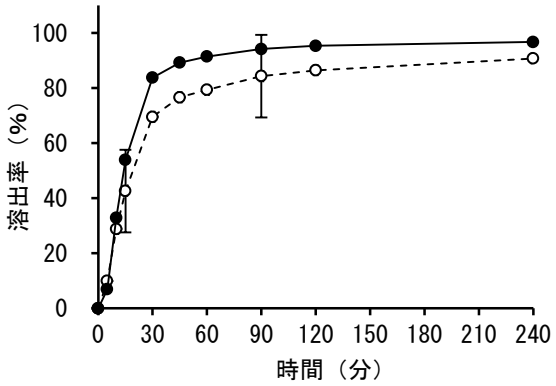
試験結果

試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、全ての試験条件において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の類似性の判定基準を満たし、溶出挙動の類似性が確認された。

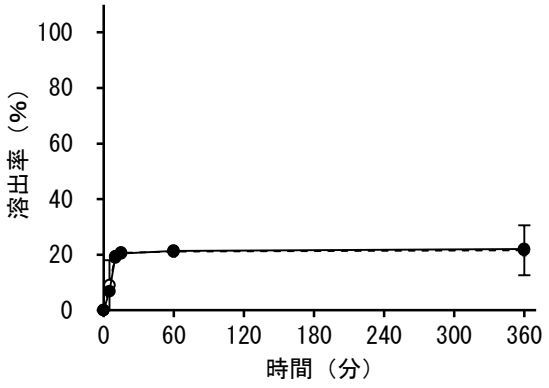
試験液①：pH1.2、50 rpm



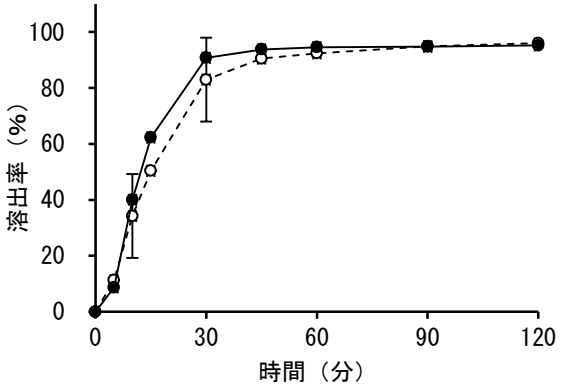
試験液②：pH4.0、50 rpm



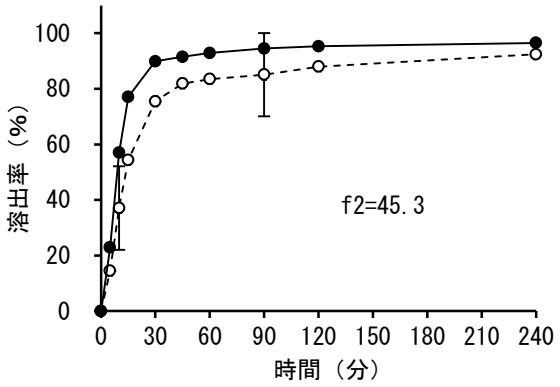
試験液③：pH6.8、50 rpm



試験液④：水、50 rpm



試験液②：pH4.0、100 rpm



●：試験製剤（クロピドグレル錠 75mg「明治」）
○：標準製剤（錠剤、75 mg）
：判定時点における同等性判定基準範囲
n=12

図　クロピドグレル錠75mg「明治」の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）

表　クロピドグレル錠75mg「明治」の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				試験製剤（クロピドグレル錠 75mg「明治」）	標準製剤（錠剤、75 mg）	判定
方法	回転数	試験液	判定時点	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法（パドル法）	50 rpm	①pH1.2	15 分	72.5	62.5	適合
			30 分	98.1	96.1	
		②pH4.0	15 分	53.9	42.6	適合
			90 分	94.1	84.3	
		③pH6.8	5 分	6.8	9.0	適合
			360 分	22.0	21.6	
		④水	10 分	40.0	34.2	適合
			30 分	90.8	83.0	
	100 rpm	②pH4.0	—	f2=45.3		適合

(n=12)

＜日局溶出規格への適合性＞

クロピドグレル錠25mg「明治」[11)]

日本薬局方医薬品各条に定められた**クロピドグレル硫酸塩錠**の溶出規格に適合していることが確認されている。

試験条件

日局溶出試験法（パドル法）
回転数：50 rpm
試験液：水、900 mL
溶出規格：30分間の溶出率は70%以上である。

試験結果
30分間の溶出率は85.8～95.3%であり、規格に適合した。(n＝18)

クロピドグレル錠75mg「明治」[12)]
日本薬局方医薬品各条に定められた**クロピドグレル硫酸塩錠**の溶出規格に適合していることが確認されている。
試験条件
日局溶出試験法（パドル法）
回転数：50 rpm
試験液：水、900 mL
溶出規格：45分間の溶出率は80%以上である。
試験結果
45分間の溶出率は84.8～100.6%であり、規格に適合した。(n＝18)

８．生物学的試験法
該当しない

９．製剤中の有効成分の確認試験法
(日局「クロピドグレル硫酸塩錠」の確認試験による)[1)]
紫外可視吸収度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法
(日局「クロピドグレル硫酸塩錠」の定量法による)[1)]
液体クロマトグラフィー
内標準溶液：パラオキシ安息香酸イソプロピルの移動相溶液(1→1500)
検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220 nm)
カラム：内径 3.9 mm、長さ 15 cm のステンレス管に 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。
カラム温度：30℃付近の一定温度
移動相：1-ペンタンスルホン酸ナトリウム 0.87 g を水 1000 mL に溶かし、リン酸を加えて pH2.5 に調整する。この液 950 mL にメタノール 50 mL を加える。この液 600 mL に液体クロマトグラフィー用アセトニトリル／メタノール混液(19：1)400 mL を加える。
流量：クロピドグレルの保持時間が約 8 分になるように調整する。

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物[1)]
相対保持時間 2.0 の類縁物質の許容限度値は 1.2%以下。相対保持時間 1.3、0.5 及び 0.9 の類縁物質の許容限度値は 0.3%以下。それ以外のものは 0.1%以下であり、不純物総量は 1.7%以下である。クロピドグレル硫酸塩は、水分により容易に分解することが確認されており、溶液は 5℃以下に保存する。

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

２．用法及び用量

○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして75 mg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50 mg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300 mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75 mg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75 mgを1日1回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意
空腹時の投与は避けることが望ましい（クロピドグレル製剤の国内第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、50 mg 1 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（81～100 mg/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電子添文を必ず参照すること。
3. PCI 施行前にクロピドグレル 75 mg 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 300 mg を投与すること）は必須ではない。

３．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

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[13)]

チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩等

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

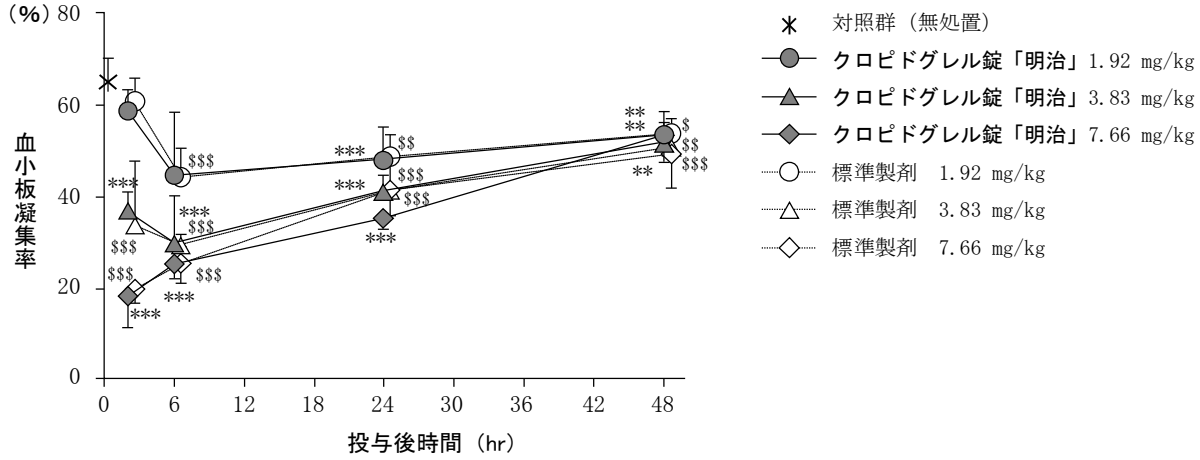
クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物がアデニル酸シクラーゼを活性化して血小板内のサイクリック AMP を増加させることにより血小板凝集を抑制する。アデニル酸シクラーゼの活性化は、クロピドグレル硫酸塩の代謝物が抑制性 G タンパク質（Gi）と共役する ADP 受容体を阻害してアデニル酸シクラーゼに対する抑制を解除することによる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）ラットにおける血小板凝集抑制作用[14)]

①血小板凝集率

クロピドグレル錠「明治」（試験製剤）をクロピドグレルとして 1.92、3.83 及び 7.66 mg/kg の用量でラットに単回経口投与し、投与 2、6、24 及び 48 時間後に血小板凝集能を測定した。その結果、試験製剤は対照群（無処置）と比較して用量依存的に血小板凝集を抑制した。1.92、3.83 及び 7.66 mg/kg 投与による血小板凝集の抑制は投与 2 または 6 時間後に最大となり、このときの抑制率はそれぞれ約 30、55 及び 70%であった。その後、血小板凝集の抑制は徐々に回復する傾向を示しながら投与 48 時間後まで持続した。



平均値±標準偏差(n=4～5)

クロピドグレル錠「明治」と対照群との有意差(Dunnett の多重比較検定)；**:p<0.01, ***:p<0.001

標準製剤と対照群との有意差(Dunnett の多重比較検定)；$:p<0.05, $$:p<0.01, $$$:p<0.001

クロピドグレル錠「明治」と標準製剤の各用量各測定時点間に有意差なし(Student の t 検定)

図　ラットにおける血小板凝集抑制率作用(血小板凝集率)

②プロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

クロピドグレル錠「明治」(試験製剤)をクロピドグレルとして 1.92、3.83 及び 7.66 mg/kg の用量でラットに単回経口投与し、投与 2 及び 6 時間後に PT 及び APTT を測定した。その結果、いずれの用量群においても対照群（無処置）と比較して PT 及び APTT の延長は認められなかった。

表　ラットにおけるプロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

群		PT(秒)			APTT(秒)		
		0 時間	投与 2 時間後	投与 6 時間後	0 時間	投与 2 時間後	投与 6 時間後
対照群(無処置)		9.9±0.3	－	－	15.4±0.4	－	－
クロピドグレル錠「明治」投与群	1.92 mg/kg	－	10.0±0.4	10.0±0.1	－	12.4±1.5***	14.5±0.8
	3.83 mg/kg	－	9.8±0.2	10.0±0.4	－	15.6±0.6	16.1±0.6
	7.66 mg/kg	－	10.0±0.3	10.0±0.6	－	14.5±1.2	14.1±1.1
標準製剤投与群	1.92 mg/kg	－	10.1±0.4	10.0±0.3	－	14.6±0.8	14.2±0.9$$
	3.83 mg/kg	－	9.7±0.2	10.0±0.2	－	16.3±0.4	16.5±0.3$
	7.66 mg/kg	－	10.2±0.1	10.0±0.2	－	15.5±0.6	14.4±0.4$

平均値±標準偏差(n=5)

－：試験未実施

クロピドグレル錠「明治」と対照群との有意差(Dunnett の多重比較検定);***:p<0.001

標準製剤と対照群との有意差(Dunnett の多重比較検定); $:p<0.05, $$:p<0.01

2) ウサギにおける血小板凝集抑制作用[14)]

クロピドグレル錠「明治」(試験製剤)をクロピドグレルとして 19.2 mg/kg の用量でウサギに単回経口投与し、投与 2 時間後に血小板凝集能を測定した。その結果、試験製剤は血小板凝集を投与前値と比較して約 40%抑制した。

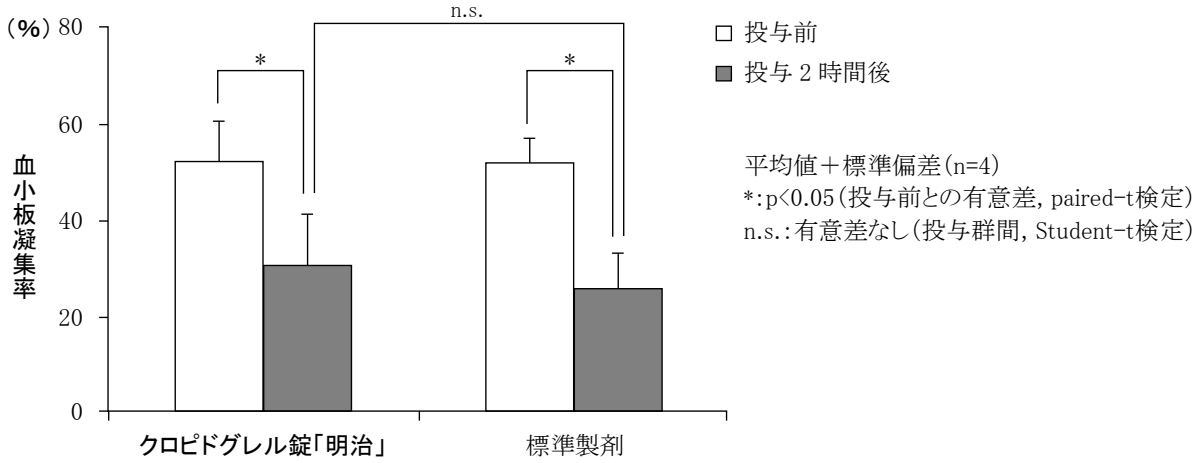


図　ウサギにおける血小板凝集抑制作用

(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

「Ⅶ.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

＜生物学的同等性試験＞

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日付医薬審第487号、一部改正 平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号 別紙1)」

クロピドグレル錠75mg「明治」[15)]

クロピドグレル錠75mg「明治」と標準製剤（錠剤、75 mg）それぞれ1錠を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食下、水150 mLとともに単回経口投与した。第Ⅰ期と第Ⅱ期の休薬期間は7日間以上とした。投与前、投与0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、6、8及び12時間後の計15時点に採血を行い、LC/MS/MS法にて血漿中クロピドグレル濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC_t、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った。

その結果、AUC_t、C_{max}ともに試験製剤と標準製剤の対数値の平均値の差の90%信頼区間は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。

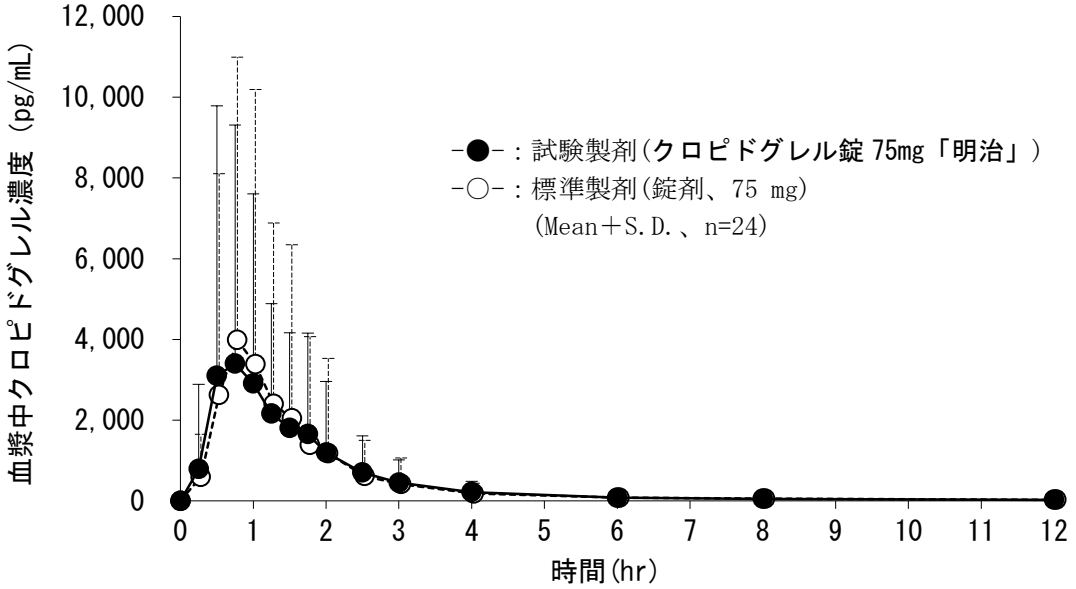


図　75mg錠投与時の血漿中クロピドグレル濃度推移

表　75 mg錠投与時の血漿中クロピドグレルの薬物動態パラメータ

薬　剤	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC_t (pg・hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
クロピドグレル錠75mg「明治」	24	5785.01±8280.56	4258.12±6657.06	1.0±0.5	3.8±1.4
標準製剤(錠剤、75 mg)	24	5812.94±9671.41	4477.00±7853.03	0.8±0.2	4.0±1.9

Mean±S.D.

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等の薬物動態パラメータは、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25mg「明治」[8)]
クロピドグレル錠50mg「明治」[9)]
クロピドグレル錠25mg「明治」及び**クロピドグレル錠50mg「明治」**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」に基づき、**クロピドグレル錠 75mg「明治」**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.溶出性**」の項参照)

(4) 中毒域
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響
(「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」参照)

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし

(4) 消失速度定数[15)]
0.2172±0.1225(hr^{-1})（錠 75 mg、健康成人男子単回経口投与）(mean±S.D.)

(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収
該当資料なし

4. 分布
(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

「Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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

以下の報告がある。

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[1)]。

(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

「Ⅶ.5.(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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

該当資料なし

以下の報告がある。

健康成人に^{14}C-4-クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75 mg)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%、糞中には約51%が排泄された(海外データ)[1)]。

(2) 排泄率

「Ⅶ.6.(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(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、50 mg 1日1回投与などを考慮すること。
①出血傾向及びその素因のある患者
②重篤な肝障害のある患者
③重篤な腎障害のある患者
④高血圧が持続している患者
⑤高齢者
⑥低体重の患者
2)他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意
1)血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後 2 ヵ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。[「副作用」の項参照]
2)虚血性心疾患を対象として本剤を適用するにあたっては、ローディングドーズ投与（投与開始日に300 mg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 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） フルボキサミンマレイン酸塩、セルトラリン塩酸塩等	出血を助長するおそれがある。	SSRI の投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。
薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤 レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
セレキシパグ	セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）の 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。	

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

８．副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

① **出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）**
[脳出血等の頭蓋内出血、硬膜下血腫等]：脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
[吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫等]：吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫、後腹膜出血等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

② **胃・十二指腸潰瘍**：出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

③ **肝機能障害、黄疸**：ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、AST（GOT）上昇、黄疸、急性肝不全、肝炎等があらわ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、破砕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、破砕赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。

⑤ **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

⑥ **血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症**：血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑦ **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれるこ

とがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑧ **薬剤性過敏症症候群**：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

⑨ **後天性血友病**：後天性血友病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑩ **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑪ **インスリン自己免疫症候群**：重度の低血糖を引き起こすことがあるので、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) その他の副作用

その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	頻 度 不 明
血　　液	皮下出血、貧血、紫斑（病）、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多、月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少、血清病
肝　　臓	Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇、胆嚢炎、胆石症、黄疸
消 化 器	消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐、腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉（齦）炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血、大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、膵炎
代 謝 異 常	中性脂肪上昇、CK（CPK）上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K 上昇、アルブミン低下、血糖上昇、K 下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降
過 敏 症	発疹、瘙痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑、光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫、アナフィラキシー、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮　　膚	脱毛、皮膚乾燥、水疱性皮疹、扁平苔癬
感 覚 器	眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常、味覚消失
精神神経系	頭痛、高血圧、めまい、しびれ、筋骨格硬直（肩こり、手指硬直）、意識障害、不眠症、意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、流涙、気分変動
循 環 器	浮腫、頻脈、不整脈、動悸、心電図異常、胸痛、脈拍数低下、徐脈、血管炎
腎　　臓	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性、腎機能障害、急性腎障害、尿閉、頻尿、尿路感染、糸球体症
呼　　吸	咳、気管支肺炎、胸水、痰
そ の 他	ほてり、関節炎、発熱、異常感（浮遊感、気分不良）、多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP 上昇、筋痛、関節痛、女性化乳房

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）
(2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
2)他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用（頻度不明）
⑧ **薬剤性過敏症症候群**：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

その他の副作用

種類＼頻度	頻 度 不 明
過　敏　症	発疹、瘙痒感、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

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

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

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、更には穿孔を起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

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クロピドグレル製剤の臨床薬理試験において、本剤 300 mg を初回投与後 24 時間の最大血小板凝集能（5μM ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI)：%）は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM)群、Intermediate metabolizer (IM)群、Poor metabolizer (PM)群の順に、43.67±6.82、47.17±5.71、54.11±4.34 であり、その後 6 日間にわたって本剤 75 mg/日を投与した後のMAI（%）は、それぞれ 32.87±5.10、39.41±6.34、47.48±3.60 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。

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)インスリン自己免疫症候群の発現はHLA-DR4(DRB1＊0406)と強く相関するとの報告がある[16]。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[17]。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラットを用いた急性毒性試験[18)]

クロピドグレル錠「明治」を雌性ラット(1 群 3 匹）にクロピドグレルとして 50 mg/kg の用量で単回経口投与し、急性毒性を確認した。

その結果、投与日から観察期間終了日（投与後 7 日）まで死亡例はみられず、一般状態及び体重に毒性を示唆する変化はみられなかった。また、剖検においても、異常はみられなかった。

(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「明治」**　処方箋医薬品[注)]
　　クロピドグレル錠 50mg「明治」　処方箋医薬品[注)]
　　クロピドグレル錠 75mg「明治」　処方箋医薬品[注)]
　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：クロピドグレル硫酸塩
　　劇薬

２．有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱等に最終年月表示）（安定性試験結果に基づく）

３．貯法・保存条件

貯法：気密容器・室温保存

４．薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取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.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法 7)**」
「**Ⅷ.14.適用上の注意**」の項参照
・くすりのしおり：有り
・患者向け医薬品ガイド：有り
・患者指導箋：有り（「**Ⅻ.備考 その他の関連資料**」の項参照）

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

５．承認条件等

該当しない

６．包装

クロピドグレル錠 25mg「明治」
PTP 包装：100 錠(10 錠×10 シート)
クロピドグレル錠 50mg「明治」
PTP 包装：100 錠(10 錠×10 シート)
クロピドグレル錠 75mg「明治」
PTP 包装： 100 錠(10 錠×10 シート)
バラ包装(ボトル入り)：500 錠

７．容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル(PVC)、金属

バンド：ポリプロピレン(PP)

ピロー：ポリエチレン(PE)、金属

箱：紙

バラ包装

ボトル：ポリエチレン(PE)

キャップ：ポリプロピレン(PP)

パッキン：ポリエチレン(PE)

詰め物：ポリエチレン(PE)

箱：紙

８．同一成分・同効薬[13)]

同一成分薬：プラビックス®錠 25mg、プラビックス®錠 75mg

同　効　薬：チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩等

９．国際誕生年月日

不明

10．製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
クロピドグレル錠25mg「明治」	2015年2月16日	22700AMX00483000
クロピドグレル錠50mg「明治」	2015年2月16日	22700AMX00484000
クロピドグレル錠75mg「明治」	2015年2月16日	22700AMX00485000

11．薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
クロピドグレル錠25mg「明治」	2015年6月19日
クロピドグレル錠50mg「明治」	2015年6月19日
クロピドグレル錠75mg「明治」	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

効能・効果追加（2015 年 10 月 28 日付承認）

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

用法・用量追加（2015 年 10 月 28 日付承認）

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患：

通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして300 mgを1日1回経口投与し、その後、維持量として1日1回75 mgを経口投与する。

効能・効果追加（2016 年 12 月 21 日付承認）

末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

用法・用量追加（2016 年 12 月 21 日付承認）

末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

通常、成人には、クロピドグレルとして75 mgを1日1回経口投与する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
クロピドグレル錠25mg「明治」	124201001	3399008F1319	622420101
クロピドグレル錠50mg「明治」	124202701	3399008F3079	622420201
クロピドグレル錠75mg「明治」	124203401	3399008F2315	622420301

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　献

１．引用文献

1)第十八改正日本薬局方解説書 C-1752 頁～C-1758 頁（廣川書店）
2)The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (World Health Organization)
3)第 18 改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2021 232 頁～233 頁(株式会社じほう)
4)クロピドグレル錠 25mg「明治」の安定性に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D001268】
5)クロピドグレル錠 25mg、50mg 及び 75mg 錠「明治」の無包装状態の安定性試験（高田製薬㈱：社内資料）【D001280】
6)クロピドグレル錠 50mg「明治」の安定性に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D001272】
7)クロピドグレル錠 75mg「明治」の安定性に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D001275】
8)クロピドグレル錠 25mg「明治」の溶出性（生物学的同等性試験）に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D000189】
9)クロピドグレル錠 50mg「明治」の溶出性（生物学的同等性試験）に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D000190】
10)クロピドグレル錠 75mg「明治」の溶出性に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D001276】
11)クロピドグレル錠 25mg「明治」の溶出性（日本薬局方溶出試験）に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D000191】
12)クロピドグレル錠 75mg「明治」の溶出性（日本薬局方溶出試験）に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D001278】
13)薬剤分類情報閲覧システム＜https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/＞(2022/12/20 アクセス)
14)伊藤富美 他:クロピドグレル硫酸塩製剤のラット及びウサギを用いた血小板凝集抑制作用の検討、診療と新薬,52(1)8-13(2015)
15)クロピドグレル錠 75mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（高田製薬㈱：社内資料）【D000188】
16)Uchigata Y, et al. : Diabetes.1995;44(10) : 1227-1232 (PMID : 7556962)
17)Uchigata Y, et al. : Human Immunol.2000;61(2) : 154-157 (PMID : 10717808)
18)クロピドグレル錠「明治」の雌性ラットを用いた単回経口投与毒性試験に関する資料（Meiji Seika ファルマ㈱：社内資料）【D001279】

２．その他の参考文献

承認申請に際し、準拠または参考とした通知名

・医薬品の承認申請について　薬食発第0331015号(平成17年3月31日)
・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について　薬食審査発0229第10号(平成24年2月29日)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2022年12月時点）

国名	販売名
米国	PLAVIX®他
欧州	Plavix他

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

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

【使用上の注意】**「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」**

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。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年9月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from cases reported in published literature and postmarketing surveillance with clopidogrel use in pregnant women have not identified any drug-associated risks for major birth defects or miscarriage. There are risks to the pregnant woman and fetus associated with myocardial infarction and stroke. No evidence of fetotoxicity was observed when clopidogrel was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses corresponding to 65 and 78 times the recommended daily human dose. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk Myocardial infarction and stroke are medical emergencies. Therapy for the pregnant woman should not be withheld because of potential concerns regarding the effects of clopidogrel on the fetus. Labor or delivery Clopidogrel use during labor or delivery will increase the risk of maternal bleeding and hemorrhage. Avoid neuraxial blockade during clopidogrel use because of the risk of spinal hematoma. When possible, discontinue clopidogrel 5 to 7 days prior to labor, delivery, or neuraxial blockade. <u>Data</u> Human data

	The available data from published case reports over two decades of postmarketing use have not identified an association with clopidogrel use in pregnancy and major birth defects, miscarriage, or adverse fetal outcomes. **Animal data** Embryo-fetal developmental toxicology studies were performed in pregnant rats and rabbits with doses up to 500 and 300 mg/kg/day, respectively, administered during organogenesis. These doses, corresponding to 65 and 78 times the recommended daily human dose, respectively, on a mg/m^2 basis, revealed no evidence of impaired fertility or fetotoxicity due to clopidogrel. **8.2 Lactation** **Risk Summary** There are no data on the presence of clopidogrel in human milk or the effects on milk production. No adverse effects on breastfed infants have been observed with maternal clopidogrel use during lactation in a small number of postmarketing cases. Studies in rats have shown that clopidogrel and/or its metabolites are present in the milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with mother's clinical need for PLAVIX and any potential adverse effects on the breastfed infant from PLAVIX or from underlying maternal condition.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1：2022 年 5 月

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）：Category B1

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

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

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

【使用上の注意】

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。］

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年9月)	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness in pediatric populations have not been established. A randomized, placebo-controlled trial (CLARINET) did not demonstrate a clinical benefit of clopidogrel in neonates and infants with cyanotic congenital heart disease palliated with a systemic-to-pulmonary arterial shunt. Possible factors contributing to this outcome were the dose of clopidogrel, the concomitant administration of aspirin and the late initiation of therapy following shunt palliation. It cannot be ruled out that a trial with a different design would demonstrate a clinical benefit in this patient population.
英国のSmPC (2022年6月)	**4. Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** ・Paediatric population Clopidogrel should not be used in children because of efficacy concerns. **5. Pharmacological properties** **5.1 Pharmacodynamic properties** *Paediatric population* In a dose escalation study of 86 neonates or infants up to 24 months of age at risk for thrombosis (PICOLO), clopidogrel was evaluated at consecutive doses of 0.01, 0.1 and 0.2 mg/kg in neonates and infants and 0.15 mg/kg only in neonates. The dose of 0.2 mg/kg achieved the mean percent inhibition of 49.3% (5 µM ADP-induced platelet aggregation) which was comparable to that of adults taking Plavix 75 mg/day. In a randomised, double-blind, parallel-group study (CLARINET), 906 paediatric patients (neonates and infants) with cyanotic congenital heart disease palliated with a systemic-to-pulmonary arterial shunt were randomised to receive clopidogrel 0.2 mg/kg (n=467) or placebo (n=439) along with concomitant background therapy up to the time of second stage surgery. The mean time between shunt palliation and first administration of study medicinal product was 20 days. Approximately 88% of patients received concomitant ASA (range of 1 to 23 mg/kg/day). There was no significant difference between groups in the primary composite endpoint of death, shunt thrombosis or cardiac-related intervention prior to 120 days of age following an event considered of thrombotic nature (89 [19.1%] for the clopidogrel group and 90 [20.5%] for the placebo group) (see section 4.2). Bleeding was the most frequently reported adverse reaction in both clopidogrel and placebo groups; however, there was no significant difference in the bleeding rate between groups. In the long-term safety follow-up of this study, 26 patients with the shunt still in place at one year of age received clopidogrel up to 18 months of age. No new safety concerns were noted during this long-term follow-up.

XIII. 備　考

その他の関連資料

＜患者向け資材＞

・クロピドグレル錠「明治」患者指導箋（表紙）

販売元（資料請求先）
Meiji Seika ファルマ株式会社
東 京 都 中 央 区 京 橋 2 - 4 - 16

製造販売元
高田製薬株式会社
さいたま市西区宮前町203番地1

IFCG016513