

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/75mg 「トローワ」

CLOPIDOGREL TABLETS 25 mg “TOWA” / TABLETS 75 mg “TOWA”

| | | |
|--|--|--|
| 製 品 名 | クロピドグレル錠 25mg 「トローワ」 | クロピドグレル錠 75mg 「トローワ」 |
| 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 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること | |
| 規 格 ・ 含 量 | 1錠中 日局 クロピドグレル 硫酸塩 32.63mg 含有 (クロピドグレルとして 25mg) | 1錠中 日局 クロピドグレル 硫酸塩 97.88mg 含有 (クロピドグレルとして 75mg) |
| 一 般 名 | 和 名：クロピドグレル硫酸塩 (JAN) 洋 名：Clopidogrel Sulfate (JAN) | |
| 製 造 販 売 承 認 年 月 日 | 2015年 2月 16日 | |
| 薬 価 基 準 収 載 年 月 日 | 2015年 6月 19日 | |
| 発 売 年 月 日 | 2015年 6月 19日 | |
| 開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名 | 製造販売元：東和薬品株式会社 販売元：共創未来ファーマ株式会社 | |
| 医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先 | 電話番号： FAX： | |
| 問 い 合 わ せ 窓 口 | 共創未来ファーマ株式会社 お客様相談室 TEL 050-3383-3846 受付時間：9時～17時（土、日、祝祭日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/ | |

本IFは2023年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

<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.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 が添付文書を保管する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・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もあり、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、今後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)

目 次

| | | | |
|-----------------------------|----|----------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) | 22 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 22 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 22 |
| 1. 販売名 | 2 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 23 |
| 2. 一般名 | 2 | 7. 相互作用 | 23 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 8. 副作用 | 26 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 9. 高齢者への投与 | 28 |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 28 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 11. 小児等への投与 | 29 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 29 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 13. 過量投与 | 29 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 14. 適用上の注意 | 29 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 15. その他の注意 | 29 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 | 16. その他 | 29 |
| 4. 有効成分の定量法 | 4 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 30 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | 1. 薬理試験 | 30 |
| 1. 剤形 | 5 | 2. 毒性試験 | 30 |
| 2. 製剤の組成 | 5 | X. 管理的事項に関する項目 | 31 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 6 | 1. 規制区分 | 31 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 | 2. 有効期間又は使用期限 | 31 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | 3. 貯法・保存条件 | 31 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 8 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 31 |
| 7. 溶出性 | 9 | 5. 承認条件等 | 31 |
| 8. 生物学的試験法 | 14 | 6. 包装 | 31 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 14 | 7. 容器の材質 | 32 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 14 | 8. 同一成分・同効薬 | 32 |
| 11. 力価 | 14 | 9. 国際誕生年月日 | 32 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 14 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 32 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 14 | 11. 薬価基準収載年月日 | 32 |
| 14. その他 | 14 | 12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 33 |
| V. 治療に関する項目 | 15 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 34 |
| 1. 効能・効果 | 15 | 14. 再審査期間 | 34 |
| 2. 用法・用量 | 15 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 34 |
| 3. 臨床成績 | 15 | 16. 各種コード | 34 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 17 | 17. 保険給付上の注意 | 34 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 17 | XI. 文 献 | 35 |
| 2. 薬理作用 | 17 | 1. 引用文献 | 35 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 18 | 2. その他の参考文献 | 35 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 18 | XII. 参考資料 | 35 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 19 | 1. 主な外国での発売状況 | 35 |
| 3. 吸収 | 20 | 2. 海外における臨床支援情報 | 35 |
| 4. 分布 | 20 | XIII. 備 考 | 36 |
| 5. 代謝 | 20 | 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 | 36 |
| 6. 排泄 | 21 | 2. その他の関連資料 | 38 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 21 | | |
| 8. 透析等による除去率 | 21 | | |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 22 | | |
| 1. 警告内容とその理由 | 22 | | |

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錠は抗血小板剤であり、本邦では 2006 年に上市されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、クロピドグレル錠 25mg「トーワ」及びクロピドグレル錠 75mg「トーワ」の開発を企画し、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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 2 月にそれぞれ承認を取得、2015 年 6 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：クロピドグレル錠 25mg「トーワ」及びクロピドグレル錠 75mg「トーワ」は、虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制、経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〔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〕、抹消動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制に対して、通常、成人にはクロピドグレルとして 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、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、Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇、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、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、発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑、頭痛、高血圧、めまい、浮腫、頻脈、不整脈、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、ほてり、関節炎、発熱、異常感（浮遊感、気分不良）等が報告されている。〔Ⅷ. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕

重大な副作用として、出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）、胃・十二指腸潰瘍、肝機能障害、黄疸、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、間質性肺炎、好酸球性肺炎、血小板減少、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、薬剤性過敏症症候群、後天性血友病、横紋筋融解症、インスリン自己免疫症候群があらわれることがある。〔Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

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 「トーフ」

クロピドグレル錠 75mg 「トーフ」

(2) 洋名

CLOPIDOGREL TABLETS 25mg “TOWA”

CLOPIDOGREL TABLETS 75mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーフ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

クロピドグレル硫酸塩 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

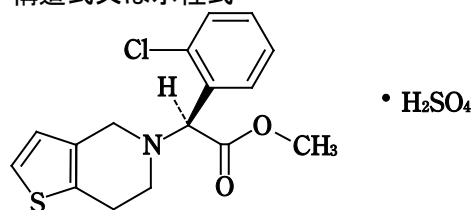
Clopidogrel Sulfate (JAN)

Clopidogrel (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$

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

別名：硫酸クロピドグレル

7. CAS登録番号

113665-84-2 (クロピドグレル)

120202-66-6 (クロピドグレル硫酸塩)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。光によって徐々に褐色となる。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

| 溶 媒 | 1g を溶かすのに要する溶媒量 | | 溶 解 性 |
|--------------|-----------------|---------|---------|
| 水 | 1mL 以上 | 10mL 未満 | 溶けやすい |
| メタノール | 1mL 以上 | 10mL 未満 | 溶けやすい |
| エタノール (99.5) | 10mL 以上 | 30mL 未満 | 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

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「クロピドグレル硫酸塩」の確認試験による

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

| | | | | | | | |
|--------|---|------------------------|-------|--------|------------------------|-------|--------|
| 製品名 | | クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」 | | | クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 | | |
| 剤形の区別 | | フィルムコーティング錠 | | | | | |
| 性状 | | 白色のフィルムコーティング錠 | | | | | |
| 本体表示 | 表 | クロピドグレル 25 トーワ | | | クロピドグレル 75 トーワ | | |
| | 裏 | | | | | | |
| 外形 | | 表 | 裏 | 側面 | 表 | 裏 | 側面 |
| 錠径(mm) | | 5.7 | | | 8.2 | | |
| 厚さ(mm) | | 2.8 | | | 3.6 | | |
| 質量(mg) | | 78 | | | 196 | | |

(2) 製剤の物性

| | | |
|-----|------------------------|------------------------|
| 製品名 | クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」 | クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 |
| 硬度 | 142N(14.5kg 重) | 185N(18.9kg 重) |

(3) 識別コード

該当しない

(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「トーワ」

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

クロピドグレル錠 75mg「トーワ」

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

(2) 添加物

クロピドグレル錠 25mg/75mg「トーワ」

| 使用目的 | 添加物 |
|---------|----------------------------------|
| 賦形剤 | 乳糖水和物 |
| 結合剤 | ヒドロキシプロピルセルロース |
| 崩壊剤 | 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース |
| 滑沢剤 | 硬化油 |
| コーティング剤 | ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、酸化チタン |

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

クロピドグレル錠 25mg「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|--------|----------------|-------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 75.6~92.5 | 66.1~98.2* |
| 含量(%) | 100.7~101.6 | 100.0~102.3 |

*：12錠中10錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(2ロット、n=1)

クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

| 試験項目 | 開始時 | 6 箇月 |
|--------|--------------------------|--------------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 同左 |
| 確認試験 | 適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格内 | 同左 |
| 製剤均一性 | 適合 | 同左 |
| 溶出率(%) | 71.3~100.8* ¹ | 72.6~102.2* ² |
| 含量(%) | 100.5~101.5 | 101.6~102.9 |

*1：12錠中10錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(1ロット、n=2、1ロット、n=1)

*2：12錠中10錠以上の個々の溶出率が規定する値であり、適合した。(2ロット、n=2)

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」及びクロピドグレル錠 75mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性

クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」³⁾

| 試験項目 | 外観 | 含量 | 硬度 | 溶出性 |
|------------------------|------|------|------|------|
| 温度 (40℃、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度 (25℃、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 光 (60 万 lx・hr) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」⁴⁾

| 試験項目 | 外観 | 含量 | 硬度 | 溶出性 |
|------------------------|------|------|------|------|
| 温度 (40℃、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 湿度 (25℃、75%RH、3 箇月) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 光 (60 万 lx・hr) | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

注) 評価は「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」の評価基準による。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

■目的

クロピドグレル錠 75mg「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

クロピドグレル錠 75mg「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

(3) 試験項目

外観、におい及び定量

(4) 試験方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）

2) におい：においを確認

3) 定量：液体クロマトグラフィー

(5) 測定時点

配合直後、3 時間後

(6) 測定回数

各試験 1 回(n=1)とした（定量のみ 1 回(n=3)）。

(7) 配合割合

クロピドグレル錠 75mg「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL）

■結果

| 試験製剤 | 服薬補助ゼリー (メーカー名) | 測定項目 | 測定時点 | | |
|----------------------------|------------------------|---------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | 配合前 | 配合直後 | 3時間後 |
| クロピド グレル錠 75mg 「トーワ」 | らくらく服薬 ゼリー (龍角散) | 外観 | 試験製剤： 白色のフィルムコーテ ィング錠であった | 微黄白色のゼリー剤に 錠剤が包まれていた | 微黄白色のゼリー剤に 膨潤し、一部崩壊した 錠剤が包まれていた |
| | | におい | | レモン様のにおいであ った | 同左 |
| | | 含量 (%) | 試験製剤：99.5 | 99.8 | 98.9 |
| | | 残存率 (%) | | 100.0 | 99.1 |

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法⁵⁾⁶⁾

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

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：水 900mL

回転数：50rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規 格：錠 25mg；30 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

錠 75mg；45 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

[出典：日本薬局方医薬品各条]

(2) 生物学的同等性試験

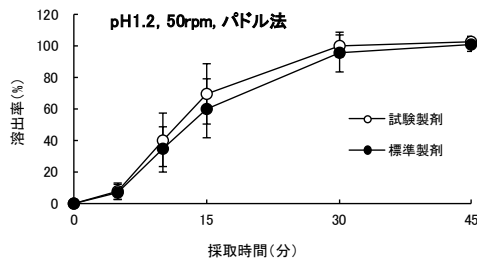
クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」⁷⁾

クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」について、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号) (以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたクロピドグレル錠 75mg 「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより C 水準に該当した。

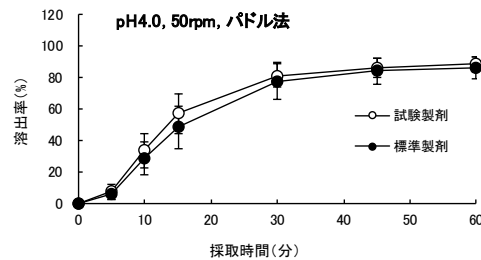
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : クロピドグレル錠25mg「トーワ」

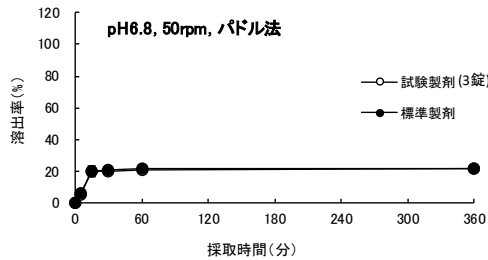
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : クロピドグレル錠75mg「トーワ」



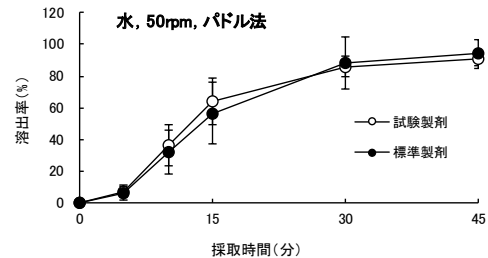
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 |
|-------|---|-----|------|------|------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 7.7 | 40.6 | 69.9 | 99.9 | 103.1 |
| 標準偏差 | 0 | 5.2 | 17.2 | 19.1 | 7.1 | 2.1 |
| 標準製剤 | 0 | 7.4 | 34.7 | 60.5 | 96.1 | 101.3 |
| 標準偏差 | 0 | 4.8 | 14.4 | 18.7 | 12.4 | 4.7 |



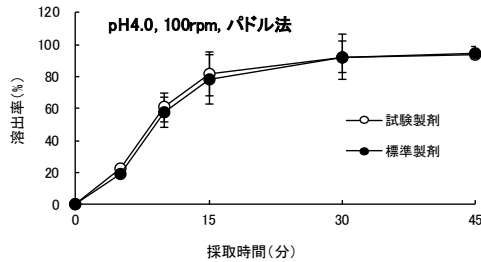
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|-----|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 7.8 | 33.8 | 57.5 | 61.5 | 86.3 | 88.6 |
| 標準偏差 | 0 | 4.6 | 10.6 | 12.6 | 7.6 | 5.7 | 5.0 |
| 標準製剤 | 0 | 6.3 | 28.8 | 48.7 | 78.0 | 84.3 | 86.2 |
| 標準偏差 | 0 | 3.7 | 10.2 | 13.6 | 12.0 | 8.1 | 7.0 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 30 | 60 | 360 |
|-------|---|-----|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 5.7 | 19.9 | 20.5 | 21.1 | 21.5 |
| 標準偏差 | 0 | 2.0 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 標準製剤 | 0 | 5.9 | 19.8 | 20.9 | 21.4 | 21.5 |
| 標準偏差 | 0 | 3.4 | 1.4 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 |
|-------|---|-----|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 7.2 | 36.7 | 63.9 | 86.1 | 90.5 |
| 標準偏差 | 0 | 3.9 | 12.9 | 14.7 | 6.5 | 4.1 |
| 標準製剤 | 0 | 6.4 | 32.0 | 56.7 | 88.4 | 93.9 |
| 標準偏差 | 0 | 4.1 | 14.0 | 19.4 | 16.3 | 9.3 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 |
|-------|---|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 22.5 | 61.0 | 81.7 | 92.2 | 93.8 |
| 標準偏差 | 0 | 9.0 | 13.4 | 9.7 | 2.6 | 1.6 |
| 標準製剤 | 0 | 19.4 | 57.6 | 78.4 | 92.1 | 94.9 |
| 標準偏差 | 0 | 9.2 | 15.2 | 14.1 | 3.8 | 2.2 |

①試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 平均溶出率の差(%) | f ₂ 値 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|-----------|-------|----------|----------|-------|------------|------------------|-------------------------|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 試験製剤 | 標準製剤 | | | | |
| 50 | pH1.2 | 15 | 69.9 | 60.5 | / | 61.0 | f ₂ 値が 50 以上 | 適 |
| | | 30 | 99.9 | 96.1 | | | | |
| | | 45 | 103.1 | 101.3 | | | | |
| | pH4.0 | 15 | 57.5 | 48.7 | 8.8 | / | 標準製剤の平均溶出率の±10%以内 | 適 |
| | | 45 | 86.3 | 84.3 | 2.0 | | | |
| | pH6.8 | 15 | 19.9 | 19.8 | 0.1 | / | 標準製剤の平均溶出率の±6%以内 | 適 |
| | | 360 | 21.5 | 21.5 | 0.0 | | | |
| | 水 | 15 | 63.9 | 56.7 | 7.2 | / | 標準製剤の平均溶出率の±10%以内 | 適 |
| | | 30 | 86.1 | 88.4 | -2.3 | | | |
| 100 | pH4.0 | 15 | 81.7 | 78.4 | / | 82.4 | f ₂ 値が 50 以上 | 適 |
| | | 30 | 92.2 | 92.1 | | | | |
| | | 45 | 93.8 | 94.9 | | | | |

(n=12)

②最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率(パドル法)

| 試験条件 | | | (a) | (b) | (c) | (a)が(b)を 超えた数 | (a)が(c)を 超えた数 | 同等性の判定基準 | 判定 |
|-----------|-------|----------|-----------------|-------------------------|-------------------------|------------------|------------------|--|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 最小値～ 最大値 (%) | 平均溶出率 ±15%の 範囲(%) | 平均溶出率 ±25%の 範囲(%) | | | | |
| 50 | pH1.2 | 45 | 98.4 ～105.2 | 88.1 ～118.1 | 78.1 ～128.1 | 0 | 0 | 最終比較時点における個々の溶出率について、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 | 適 |
| | pH4.0 | 45 | 75.1 ～91.3 | 71.3 ～101.3 | 61.3 ～111.3 | 0 | 0 | | 適 |
| | 水 | 30 | 67.5 ～90.4 | 71.1 ～101.1 | 61.1 ～111.1 | 1 | 0 | | 適 |
| 100 | pH4.0 | 45 | 90.8 ～96.4 | 78.8 ～108.8 | 68.8 ～118.8 | 0 | 0 | 適 | |

(n=12)

| 試験条件 | | | (a) | (b) | (c) | (a)が(b) | (a)が(c) | 同等性の 判定基準 | 判定 |
|--------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------|-------------------------|-----------|-----------|--|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取 時間 (分) | 最小値～ 最大値 (%) | 平均溶出率 ±9%の 範囲(%) | 平均溶出率 ±15%の 範囲(%) | を 超えた数 | を 超えた数 | | |
| 50 | pH 6.8 | 360 | 21.1 ～21.8 | 12.5 ～30.5 | 6.5 ～36.5 | 0 | 0 | 最終比較時 点における 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 | 適 |

①②の結果より、試験条件それぞれについて、溶出挙動が同等と判定された。

従って、クロピドグレル錠 25mg「トーワ」と、標準製剤(クロピドグレル錠 75mg「トーワ」)は、生物学的に同等であるとみなされた。

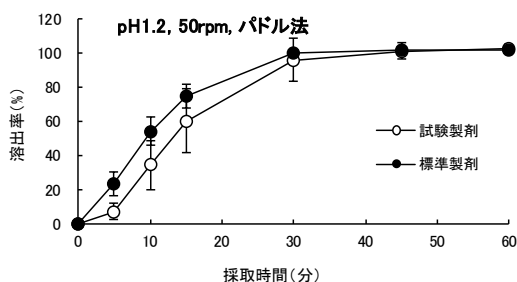
クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」⁸⁾

クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

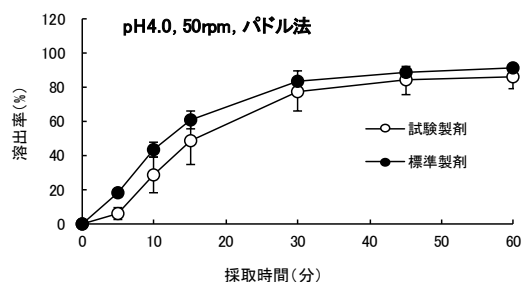
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : クロピドグレル錠75mg「トーワ」

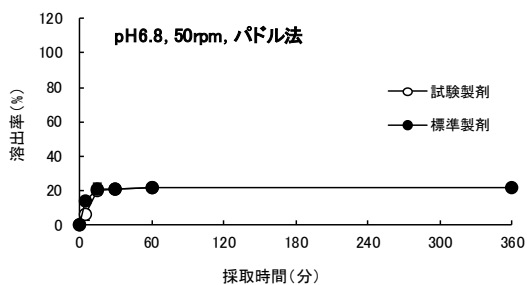
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : 錠剤、75mg



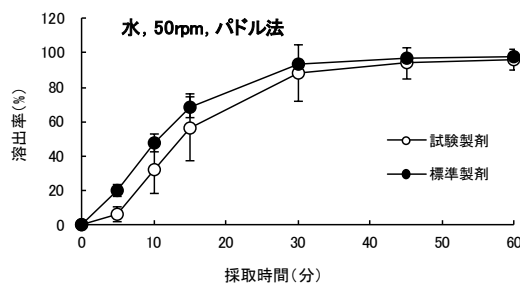
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|-------|-------|-------|
| 試験製剤 | 0 | 7.4 | 34.7 | 60.5 | 96.1 | 101.3 | 102.8 |
| 標準偏差 | 0 | 4.8 | 14.4 | 18.7 | 12.4 | 4.7 | 2.2 |
| 標準製剤 | 0 | 23.6 | 54.5 | 75.2 | 100.2 | 101.8 | 101.7 |
| 標準偏差 | 0 | 6.8 | 8.5 | 7.1 | 2.0 | 0.7 | 0.6 |



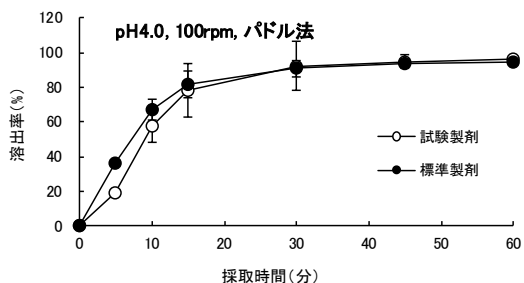
| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 6.3 | 28.8 | 48.7 | 78.0 | 84.3 | 86.2 |
| 標準偏差 | 0 | 3.7 | 10.2 | 13.6 | 12.0 | 8.1 | 7.0 |
| 標準製剤 | 0 | 18.1 | 43.8 | 61.1 | 83.7 | 89.2 | 91.3 |
| 標準偏差 | 0 | 2.5 | 4.4 | 4.8 | 2.0 | 1.1 | 1.1 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 15 | 30 | 60 | 360 |
|-------|---|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 5.9 | 19.8 | 20.9 | 21.4 | 21.5 |
| 標準偏差 | 0 | 3.4 | 1.4 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 標準製剤 | 0 | 13.8 | 20.7 | 21.2 | 21.6 | 21.8 |
| 標準偏差 | 0 | 3.6 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 6.4 | 32.0 | 56.7 | 88.4 | 93.9 | 96.0 |
| 標準偏差 | 0 | 4.1 | 14.0 | 19.4 | 16.3 | 9.3 | 6.1 |
| 標準製剤 | 0 | 20.3 | 47.7 | 68.3 | 93.1 | 96.8 | 97.4 |
| 標準偏差 | 0 | 3.3 | 5.4 | 6.0 | 3.0 | 0.7 | 0.5 |



| 時間(分) | 0 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 |
|-------|---|------|------|------|------|------|------|
| 試験製剤 | 0 | 19.4 | 57.6 | 78.4 | 92.1 | 94.9 | 96.1 |
| 標準偏差 | 0 | 9.2 | 15.2 | 14.1 | 3.8 | 2.2 | 1.8 |
| 標準製剤 | 0 | 36.6 | 67.2 | 81.8 | 90.7 | 93.6 | 94.9 |
| 標準偏差 | 0 | 5.9 | 7.8 | 4.4 | 1.3 | 1.0 | 1.2 |

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

| 試験条件 | | | 平均溶出率(%) | | 平均 溶出率 の差(%) | f ₂ 値 | 類似性の判定基準 | 判定 |
|--------------|-------|-------------|----------|----------|--------------------|------------------|-------------------------|----|
| 回転数 (rpm) | 試験液 | 採取時間 (分) | 試験 製剤 | 標準 製剤 | | | | |
| 50 | pH1.2 | 15 | 60.5 | 75.2 | / | 52.6 | f ₂ 値が 42 以上 | 適 |
| | | 30 | 96.1 | 100.2 | | | | |
| | | 45 | 101.3 | 101.8 | | | | |
| | pH4.0 | 15 | 48.7 | 61.1 | -12.4 | / | 標準製剤の平均溶 出率の±15%以内 | 適 |
| | | 30 | 78.0 | 83.7 | -5.7 | | | |
| | pH6.8 | 15 | 19.8 | 20.7 | -0.9 | / | 標準製剤の平均溶 出率の±9%以内 | 適 |
| | | 360 | 21.5 | 21.8 | -0.3 | | | |
| | 水 | 15 | 56.7 | 68.3 | -11.6 | / | 標準製剤の平均溶 出率の±15%以内 | 適 |
| 30 | | 88.4 | 93.1 | -4.7 | | | | |
| 100 | pH4.0 | 10 | 57.6 | 67.2 | -9.6 | / | 標準製剤の平均溶 出率の±15%以内 | 適 |
| | | 15 | 78.4 | 81.8 | -3.4 | | | |

(n=12)

上記の結果より、試験条件それぞれについて、ガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

従って、クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

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

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雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能・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・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。（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tent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

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チエノピリジン系抗血小板薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁹⁾

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

(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

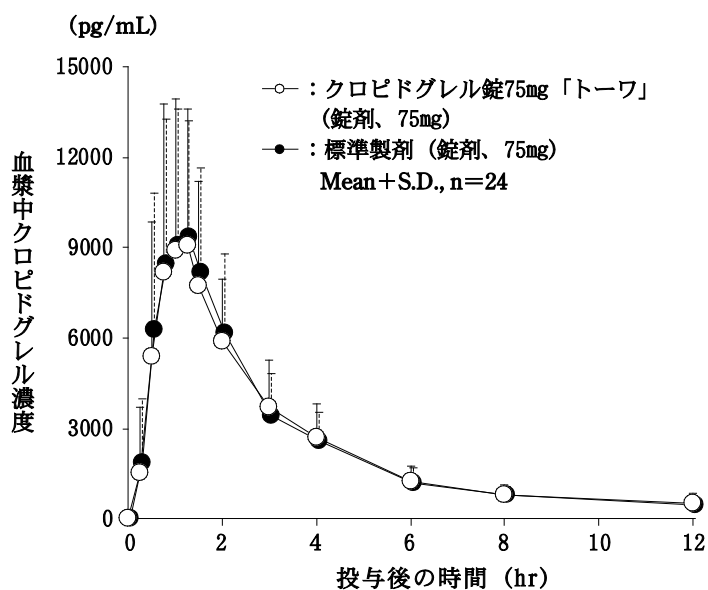
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

クロピドグレル錠 75 mg 「トーワ」¹⁰⁾

クロピドグレル錠 75 mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（クロピドグレルとして 75 mg）健康成人男子（n=24）に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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。



薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------|--------------------------|
| | AUC ₁₂ (pg·hr/mL) | Cmax (pg/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 (錠剤、75mg) | 29257 ± 10957 | 11089.2 ± 4941.9 | 1.271 ± 0.726 | 4.714 ± 1.415 |
| 標準製剤 (錠剤、75mg) | 29466 ± 10617 | 10921.5 ± 4716.4 | 1.104 ± 0.312 | 4.673 ± 0.981 |

(Mean ± S.D., n=24)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

| パラメータ | AUC ₃₆ | C _{max} |
|----------------|--------------------------|--------------------------|
| 平均値の差 | log(0.9842) | log(0.9921) |
| 平均値の差の 90%信頼区間 | log(0.8882)～ log(1.0906) | log(0.8785)～ log(1.1203) |

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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¹⁰⁾

クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」

kel : 0.1580 ± 0.0412hr⁻¹(健康成人男子、絶食経口投与)

(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

VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2)を参照

(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

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

主に CYP2C19 により活性代謝物に代謝され、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 等も活性代謝物の生成に寄与する。また、本剤のグルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

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・効果に関連する使用上の注意とその理由

【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。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

【用法・用量に関連する使用上の注意】

空腹時の投与は避けることが望ましい。(国内第Ⅰ相臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている。)

- 虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制の場合
出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、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。
 2. スtent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。

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症のある患者

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

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| <p>強力な CYP2C19 誘導薬 リファンピシン</p> | <p>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。</p> | <p>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。</p> |
| <p>モルヒネ</p> | <p>本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。</p> | <p>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。</p> |
| <p>ロスバスタチン</p> | <p>本剤 300 mg の投与後、ロスバスタチンの C_{max} が 1.3 倍、AUC が 2 倍上昇し、本剤 75 mg の反復投与後、ロスバスタチンの C_{max} には影響せず、AUC が 1.4 倍上昇したとの報告がある。</p> | <p>本剤により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。</p> |

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の初期症状であるけん怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、発熱、腎機能障害等が発現した場合には、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。

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

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

(7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

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

(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。 | |
| | 頻度不明 |
| 血液 | 皮下出血、貧血、紫斑（病）、鼻出血、止血延長、眼出血、歯肉出血、痔出血、血痰、穿刺部位出血、処置後出血、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、白血球減少、好中球減少、好酸球増多、月経過多、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、口唇出血、陰茎出血、尿道出血、好酸球減少、血清病 |
| 肝臓 | Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇、胆嚢炎、胆石症、黄疸 |
| 消化器 | 消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐、腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉（齦）炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血、大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、膵炎 |
| 代謝異常 | 中性脂肪上昇、CK (CPK) 上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K 上昇、アルブミン低下、血糖上昇、K 下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、Na 下降 |
| 過敏症 | 発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑、光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫、アナフィラキシー、斑状丘疹性皮膚疹、血管浮腫、気管支痙攣 |
| 皮膚 | 脱毛、皮膚乾燥、水疱性皮膚疹、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、けん怠感、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

添付文書より抜粋

【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症のある患者

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

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

| | 頻度不明 |
|-----|---|
| 過敏症 | 発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑、光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫、アナフィラキシー、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣 |

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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女性には、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) 授乳中の女性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

該当しない

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臨床薬理試験において、本剤 300 mgを初回投与後 24 時間の最大血小板凝集能 (5 μ M ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %) は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、43.67 \pm 6.82、47.17 \pm 5.71、54.11 \pm 4.34 であり、その後 6 日間にわたって本剤 75 mg/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) 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¹¹⁾。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¹²⁾。

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

該当資料なし

(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：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：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：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

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(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

| 製品名 | 包装形態 | 内容量(重量、容量又は個数等) |
|------------------------|--------|-----------------|
| クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」 | PTP 包装 | 100 錠 |
| クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 | PTP 包装 | 100 錠 |

7. 容器の材質

| 製品名 | 包装形態 | 材質 |
|------------------------|--------|-----------------------------|
| クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」 | PTP 包装 | PTP : ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | | ピロー(乾燥剤入り): アルミ・ポリエチレンラミネート |
| クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 | PTP 包装 | PTP : ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | | ピロー(乾燥剤入り): アルミ・ポリエチレンラミネート |

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プラビックス錠 25mg/75mg

同効薬：チクロピジン塩酸塩、アスピリン、シロスタゾール、サルボグレラート塩酸塩

9. 国際誕生年月日

1997年11月17日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 備考 |
|------------------------|------------|------------------|----|
| クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」 | 2015年2月16日 | 22700AMX00343000 | |
| クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 | 2015年2月16日 | 22700AMX00342000 | |

11. 薬価基準収載年月日

| 製品名 | 薬価基準収載年月日 | 備考 |
|------------------------|------------|----|
| クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」 | 2015年6月19日 | |
| クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 | 2015年6月19日 | |

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果、用法・用量追加年月日：2015年10月28日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

| | 旧 | 新 |
|-------|--|---|
| 効能・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 | 虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制 <u>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</u> 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 | 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。 | <u>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</u> 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。 <u>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</u> <u>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。</u> |

効能・効果、用法・用量追加年月日：2016年12月21日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

| | 旧 | 新 |
|-------|---|--|
| 効能・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 | 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 <u>末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制</u> |

| | 旧 | 新 |
|-------|---|--|
| 用法・用量 | <p>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</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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。</p> | <p>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</p> <p>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。</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p><u>末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合</u></p> <p><u>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。</u></p> |

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

| 製品名 | HOT 番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」 | 124136502 | 3399008F1262 | 622413601 |
| クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 | 124137202 | 3399008F2269 | 622413701 |

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) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 25mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 75mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 25mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 75mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 25mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 75mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 25mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 75mg)
- 9) 第十六改正日本薬局方第二追補解説書. 2014；C-77
- 10) 田中 孝典ほか：新薬と臨牀. 2015；64(3)：275-288
- 11) Uchigata Y,et al.：Diabetes. 1995；44(10)：1227-1232
- 12) Uchigata Y,et al.：Human Immunol. 2000；61：154-157
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：粉碎後の安定性試験
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ. 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。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕¹³⁾

クロピドグレル錠 25mg/75mg 「トーワ」

■ 試験製剤

クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」

クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」

■ 方法

◇ 検体作製方法

試験製剤をとり、乳鉢で粉砕する。(n=1)

◇ 保存条件

・散光

条件：25℃・60%RH, 1000 lux 散光下（3ヵ月後の時点で累計約 120 万 lux・hr），検体の層の厚さは 3 mm 以下とする。

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆う。

・遮光

条件：25℃・60%RH, 遮光, 検体の層の厚さは 3 mm 以下とする。

保存容器：開放したプラスチックシャーレをラップで覆い、恒温恒湿機に保存。

・遮光・防湿

条件：25℃・60%RH, 遮光, 検体の層の厚さは 3 mm 以下とする。

保存容器：ねじロガラス瓶（密栓）に入れ、恒温恒湿機に保存。

◇ 試験項目及び試験方法

・試験項目：外観、含量（残存率 [粉砕直後の含量を 100%として算出]）

・試験方法：各検体の試験方法は医薬品製造販売承認書の製剤の規格及び試験方法に準じる。(n=3)

■ 結果

| 製品名 | 保存条件 | 試験項目 | 粉碎直後 | 1 ヶ月後 | 3 ヶ月後 | |
|---------------------------|---------------------------|---------------|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| クロピドグレル錠 25mg 「トーフ」 | 散光 | 外観 | 白色の粉末 | 表層：微黄白色の粉末 内層：白色の粉末 | 表層：微黄白色の粉末 内層：白色の粉末 | |
| | | 含量(%)(残存率(%)) | 99.3 (100) | 96.4 (97.1) | 94.5 (95.2) | |
| | 遮光 | 外観 | 白色の粉末 | 表層：帯微黄白色の粉末 内層：白色の粉末 | 表層：微黄白色の粉末 内層：白色の粉末 | |
| | | 含量(%)(残存率(%)) | 99.3 (100) | 96.8 (97.5) | 95.3 (96.0) | |
| | 遮光・防湿 | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | |
| | | 含量(%)(残存率(%)) | 99.3 (100) | 98.3 (99.0) | 96.3 (97.0) | |
| | クロピドグレル錠 75mg 「トーフ」 | 散光 | 外観 | 白色の粉末 | 表層：微黄白色の粉末 内層：白色の粉末 | 表層：微黄白色の粉末 内層：白色の粉末 |
| | | | 含量(%)(残存率(%)) | 98.7 (100) | 95.7 (97.0) | 94.5 (95.7) |
| | | 遮光 | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 表層：微黄白色の粉末 内層：白色の粉末 |
| 含量(%)(残存率(%)) | | | 98.7 (100) | 96.9 (98.2) | 95.6 (96.9) | |
| 遮光・防湿 | | 外観 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | |
| | | 含量(%)(残存率(%)) | 98.7 (100) | 95.8 (97.1) | 96.1 (97.4) | |

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性¹⁴⁾

■ 試験製剤

クロピドグレル錠 25mg 「トーフ」

クロピドグレル錠 75mg 「トーフ」

■ 方法

- ①ディスペンサー (Exacta-Med オーラルディスペンサー) のピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ②水浴を用いて 55±1℃に設定したお湯をディスペンサー口から約 20mL 吸い取り、キャップ (Exacta-Med オーラルディスペンサーとセットで同封) で閉じ、ディスペンサーを横にした状態で 5 分間放置する。
- ③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。
- ④崩壊していることが確認されれば⑥の手順へ進む。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行い、崩壊が確認されれば⑥の手順へ進む。さらに崩壊しない場合は放置時間を 60

- 分とした懸濁液を調製した上で崩壊・懸濁の状況を確認し、別途⑤の操作へ進む。
- ⑤錠剤はペンチで軽くつぶしたもの、カプセル剤は脱カプセルしたものについて①～③の作業を行う。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し③の手順を行う。この時点にて崩壊・懸濁しない場合、試験を中止する。
 - ⑥ディスペンサーからキャップを取り外し、チューブ（予め挿入口から 2/3 を水平にし、ディスペンサー装着部を高さ 30cm の位置にセットしておく）に取りつけ、流速約 2～3mL/秒で懸濁液を押しこむ。
 - ⑦チューブを通過した懸濁液を回収し、室温まで冷ました後、pH を測定する。
 - ⑧懸濁液をチューブ内に全て押し込んだ後、さらに水道水 20mL をディスペンサーで注入し、洗いこむ。
 - ⑨洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物の有無を目視にて確認する。
 - ⑩通過性にて通過抵抗を感じた、あるいはチューブ閉塞が起きた場合、チューブ径を 12Fr に変更し、懸濁液を調製後、⑧～⑩の操作を行う。

■ 試験器具・機器

日本コヴィディエン（株） ニューエンテラルフィーディングチューブ （8 フレンチ長さ：120cm）

Baxa 社製 Exacta-Med オーラルディスペンサー（透明）60mL サイズ

Baxa 社製 経口用ストップコック付三方活栓

テルモ製 サフィードコネクター100

堀場製作所製 pH メーター LAQUA F72

■ 結果

| 製品名 | 試験項目 | 結果 |
|------------------------|--------|--|
| | | 水(約 55℃) |
| クロピドグレル錠 25mg 「トーワ」 | 崩壊性 | 水（約 55℃）では崩壊不良であり、製剤破壊後、水（約 55℃）・5 分で崩壊した |
| | 通過性 | 8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる） |
| | 残存 | 注入器にのみわずかに認められる（目視で残留物が確認できるが微量である） |
| | 崩壊後 pH | pH 2.7 |
| クロピドグレル錠 75mg 「トーワ」 | 崩壊性 | 水（約 55℃）では崩壊不良であり、製剤破壊後、水（約 55℃）・10 分で崩壊した |
| | 通過性 | 8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる） |
| | 残存 | ほとんどなし |
| | 崩壊後 pH | pH 2.2 |

2. その他の関連資料

共創未来ファーマ株式会社 医療関係者向けホームページ


<http://www.kyosomirai-p.co.jp/medical/>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号

販売元

 **共創未来ファーマ株式会社**

東京都品川区広町1-4-4