

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2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗血小板剤

日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩錠

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

CLOPIDOGREL Tablets [SAWAI]

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－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠25mg：1錠中日局クロピドグレル硫酸塩32.63mg(クロピドグレルとして25mg)含有 錠50mg：1錠中日局クロピドグレル硫酸塩65.24mg(クロピドグレルとして50mg)含有 錠75mg：1錠中日局クロピドグレル硫酸塩97.88mg(クロピドグレルとして75mg)含有
一般名	和名：クロピドグレル硫酸塩(JAN) 洋名：Clopidogrel Sulfate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年2月16日 薬価基準収載年月日：2015年6月19日 販売開始年月日：2015年6月19日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2023年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	31
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	31
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	31
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	33
1. 販売名	3	8. 副作用	34
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	36
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	36
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	38
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	38
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	39
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	39
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	39
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	39
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	39
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	39
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	39
7. 調製法及び溶解後の安定性	13	9. 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	40
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	40
9. 溶出性	14	11. 再審査期間	40
10. 容器・包装	17	12. 投薬期間制限に関する情報	40
11. 別途提供される資材類	18	13. 各種コード	40
12. その他	18	14. 保険給付上の注意	41
V. 治療に関する項目	19	XI. 文献	42
1. 効能又は効果	19	1. 引用文献	42
2. 効能又は効果に関連する注意	19	2. その他の参考文献	43
3. 用法及び用量	19	XII. 参考資料	44
4. 用法及び用量に関連する注意	19	1. 主な外国での発売状況	44
5. 臨床成績	20	2. 海外における臨床支援情報	44
VI. 薬効薬理に関する項目	23	XIII. 備考	45
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	45
2. 薬理作用	23	2. その他の関連資料	47
VII. 薬物動態に関する項目	25		
1. 血中濃度の推移	25		
2. 薬物速度論的パラメータ	27		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	28		
4. 吸収	28		
5. 分布	28		
6. 代謝	29		
7. 排泄	29		
8. トランスポーターに関する情報	30		
9. 透析等による除去率	30		
10. 特定の背景を有する患者	30		
11. その他	30		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

2015年10月に「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能又は効果が追加承認された。また、2017年1月に「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」の効能又は効果が追加承認された。(X. -9. 参照)

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤の用法は、「1日1回投与」である。(V. -3. 参照)
- 2) クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプ P2Y₁₂¹⁾に作用し、ADPの結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する。²⁾(VI. -2. 参照)
- 3) 重大な副作用として、出血(脳出血等の頭蓋内出血、硬膜下血腫、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)、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報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 用法及び用量を考慮し、50mg錠を用意している。(IV. -1. 参照)
- 2) 錠剤に成分名と含量を両面印字している。(IV. -1. 参照)
- 3) PTPシートに「抗血小板剤」と記載している。(裏面)
- 4) 個装箱はSカード仕様(1枚の切り取り両面カード)で、使用期限の管理あるいは調剤棚カードとして利用可能である。(表面: 製造番号、使用期限、変動情報付GS1コード、裏面: 製品名)[登録新案第3189942号]

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年9月14日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

該当しない

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

クロピドグレル錠25mg「サワイ」

クロピドグレル錠50mg「サワイ」

クロピドグレル錠75mg「サワイ」

2) 洋名

CLOPIDOGREL Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

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

2. 一般名

1) 和名(命名法)

クロピドグレル硫酸塩(JAN)

2) 洋名(命名法)

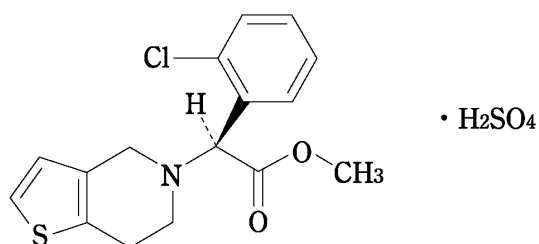
Clopidogrel Sulfate(JAN)

Clopidogrel(INN)

3) ステム(stem)

-grel : platelet aggregation inhibitors

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₆H₁₆ClNO₂S•H₂SO₄

分子量 : 419.90

II. 名称に関する項目

5. 化学名(命名法)又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
- 1) 外観・性状
 白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。
 結晶多形が認められる。
- 2) 溶解性
 水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。
- 3) 吸湿性
 水分：0.5%以下(1g、電量滴定法)
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
 融点：約177°C(分解)
- 5) 酸塩基解離定数
 該当資料なし
- 6) 分配係数
 該当資料なし
- 7) その他の主な示性値
 該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性
- 光によって徐々に褐色となる。
 保存条件：遮光して保存する。
 容器：気密容器
3. 有効成分の確認試験法、定量法
- <確認試験法>
 日局「クロピドグレル硫酸塩」の確認試験に準ずる。
 1) 紫外可視吸光度測定法
 2) 赤外吸収スペクトル測定法
 3) 炎色反応試験
 4) 硫酸塩の定性反応(1)
- <定量法>
 日局「クロピドグレル硫酸塩」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

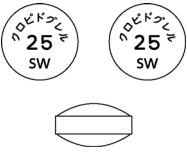
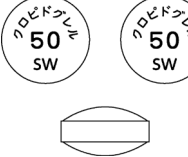
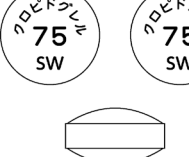
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

2) 製剤の外観及び性状

品名	クロピドグレル錠 25mg「サワイ」	クロピドグレル錠 50mg「サワイ」	クロピドグレル錠 75mg「サワイ」
外形			
性状	白色～微黄白色		
直径(mm)	6.7	7.7	8.7
厚さ(mm)	3.8	4.2	4.9
重量(mg)	約120	約180	約270

3) 識別コード

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：クロピドグレル 25 SW

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：クロピドグレル 50 SW

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：クロピドグレル 75 SW

4) 製剤の物性

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

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

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名	クロピドグレル錠 25mg「サワイ」	クロピドグレル錠 50mg「サワイ」	クロピドグレル錠 75mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして)		
	32.63mg (25mg)	65.24mg (50mg)	97.88mg (75mg)
添加剤	カルナウバロウ、酸化チタン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸、タルク、トコフェロール、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、マクロゴール6000		

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)³⁾

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

その結果、規格に適合した。

IV. 製剤に関する項目

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

※：表示量に対する含有率(%)

2)バラ包装品の安定性(加速試験)³⁾

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

その結果、規格に適合した。

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

※：表示量に対する含有率(%)

3)無包装下の安定性試験⁴⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
649T1S4507	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	1000lx(25日)、開放

結果

試験項目		性状	硬度(kgf)*	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
保存条件・期間						
イニシャル		(a)	10.1	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)		変化なし	変化なし 9.6	変化なし	変化なし	変化なし 99.9
湿度	1ヵ月	変化なし	変化なし 7.3	変化なし	変化なし	変化なし 99.4
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 7.0	変化なし	変化なし	変化なし 99.2
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし 8.1	変化なし	変化なし	変化なし 99.0
光(60万lx・hr)		変化なし	変化あり (規格内) 6.5	変化なし†	変化なし	変化なし 99.3

- *：本製剤の未設定規格のため参考値
 ※：イニシャルを100としたときの含有率(%)
 (a)：白色のフィルムコーティング錠
 †：規格値付近まで類縁物質が増加した

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁵⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
649T1S4507	室温	25°C/60%RH、遮光

結果

試験項目		性状	硬度(kgf)*	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
保存条件・期間						
イニシャル		(a)	10.1	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)		変化なし	変化なし 8.2	変化なし	変化なし	変化なし 100.1

- *：本製剤の未設定規格のため参考値
 ※：イニシャルを100としたときの含有率(%)
 (a)：白色のフィルムコーティング錠

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁶⁾

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

その結果、規格に適合した。

IV. 製剤に関する項目

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

※：表示量に対する含有率(%)

2) 無包装下の安定性試験⁷⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
649T3S0503	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	1000lx(25日)、開放

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(kgf)*	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	12.7	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 13.4	変化なし	変化なし	変化なし 98.3
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 9.2	変化なし	変化なし	変化なし 98.1
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 11.2	変化なし	変化なし	変化なし 98.5
光(60万lx・hr)	変化なし	変化なし 9.7	変化なし	変化なし	変化なし 99.9

*：本製剤の未設定規格のため参考値

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色のフィルムコーティング錠

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁸⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
649T3S0503	室温	25°C/60%RH、遮光

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度(kgf)*	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	12.7	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 10.2	変化なし	変化なし	変化なし 98.8

*：本製剤の未設定規格のため参考値

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色のフィルムコーティング錠

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁹⁾

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

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.9	100.8

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁹⁾

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

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	101.9	101.0

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

3) 無包装下の安定性試験¹⁰⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
649T2S2208	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	1000lx(25日)、開放

結果

試験項目		性状	硬度(kgf)*	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験 [※]
保存条件・期間						
イニシャル		(a)	19.2	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)		変化なし	変化なし 18.0	変化なし	変化なし	変化なし 97.5
湿度	1ヵ月	変化なし	変化なし 13.7	変化なし	変化なし	変化なし 98.0
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 13.1	変化なし	変化なし	変化なし 97.6
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし 16.0	変化なし	変化なし	変化なし 97.4
光(60万lx・hr)		変化なし	変化なし 13.8	変化なし	変化なし	変化なし 98.0

* : 本製剤の未設定規格のため参考値

※ : イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a) : 白色のフィルムコーティング錠

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹¹⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
649T2S2208	室温	25℃/60%RH、遮光

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 (kgf) *	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	19.2	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 15.2	変化なし	変化なし	変化なし 97.8

* : 本製剤の未設定規格のため参考値

※ : イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a) : 白色のフィルムコーティング錠

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

参考文献

(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” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

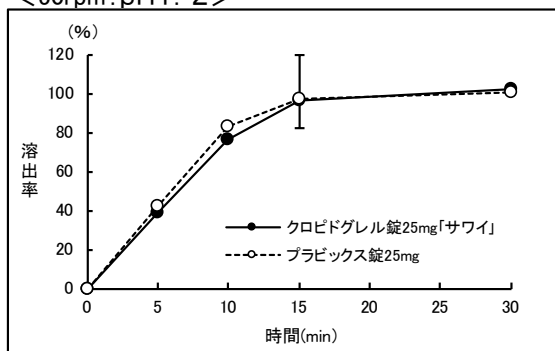
＜溶出挙動における同等性及び類似性＞

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」¹²⁾

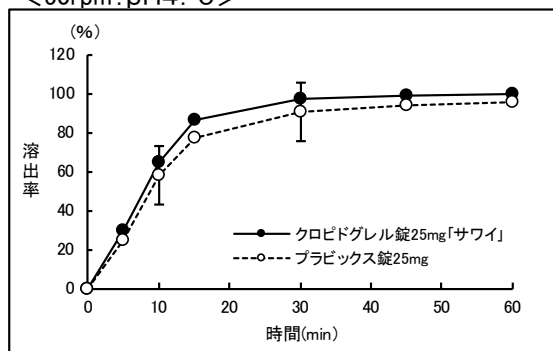
本剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH4.0)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	クロピドグレル錠 25mg「サワイ」	
標準製剤	プラビックス錠 25mg	
結果及び考察	<p>＜50rpm：pH1.2＞ 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。</p> <p>＜50rpm：pH4.0＞ 標準製剤の平均溶出率が 60% (10 分) 及び 85% (30 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>＜50rpm：pH6.8＞ 標準製剤が規定された試験時間(360 分)における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点(5 分)及び規定された試験時間(360 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。</p> <p>＜50rpm：水＞ 標準製剤の平均溶出率が 60% (10 分) 及び 85% (15 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>＜100rpm：pH4.0＞ 標準製剤の平均溶出率が 60% (10 分) 及び 85% (15 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>	

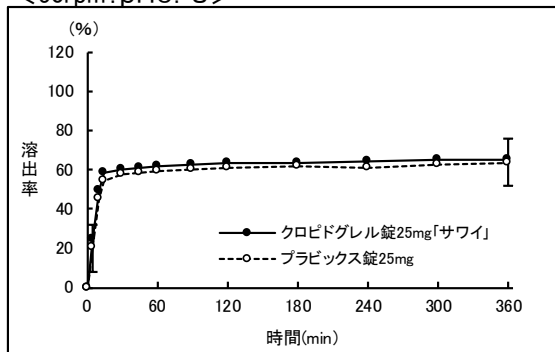
＜50rpm:pH1.2＞



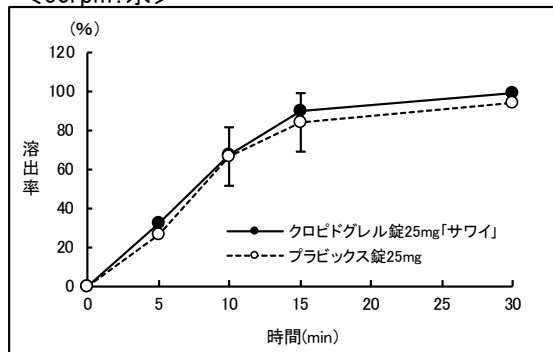
＜50rpm:pH4.0＞



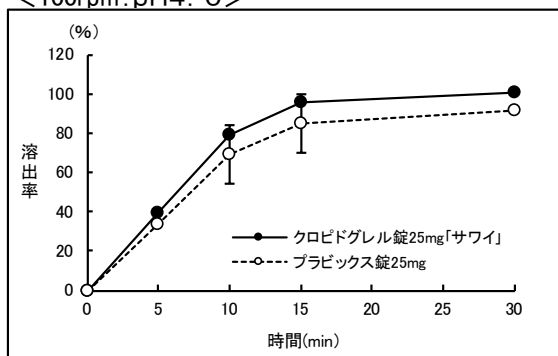
＜50rpm:pH6.8＞



＜50rpm:水＞



<100rpm: pH4. 0>



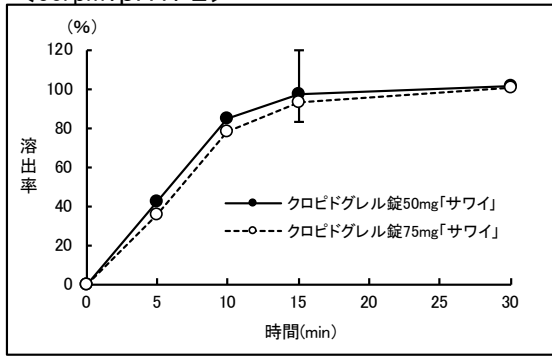
([] : 判定基準の適合範囲)

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」¹³⁾

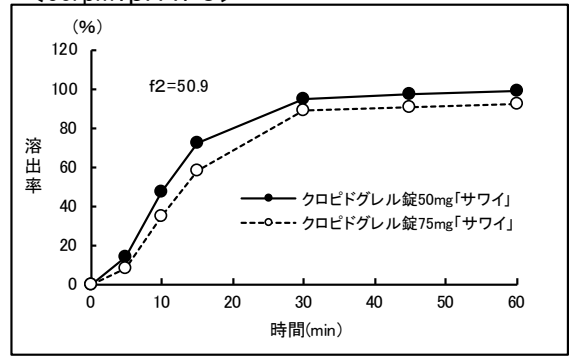
通知等	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、4. 0、6. 8、水)、100rpm (pH4. 0)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	クロピドグレル錠 50mg「サワイ」	
標準製剤	クロピドグレル錠 75mg「サワイ」	
結果及び考察	<p><50rpm : pH1. 2> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 最終比較時点(15 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH4. 0> f 2 関数の値が 50 以上であった。 最終比較時点(45 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6. 8> 標準製剤が規定された試験時間(360 分)における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点(5 分)及び規定された試験時間(360 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(360 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> f 2 関数の値が 50 以上であった。 最終比較時点(45 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH4. 0> 標準製剤の平均溶出率が 60%(10 分)及び 85%(30 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(30 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>	

IV. 製剤に関する項目

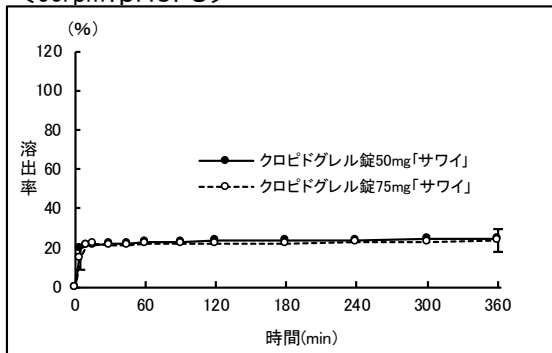
<50rpm:pH1.2>



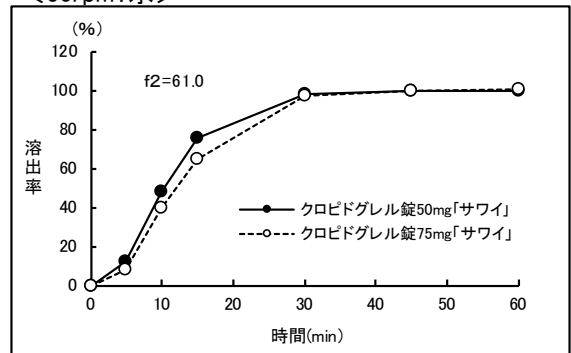
<50rpm:pH4.0>



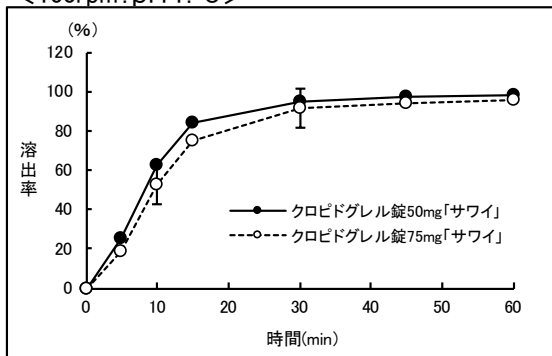
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH4.0>



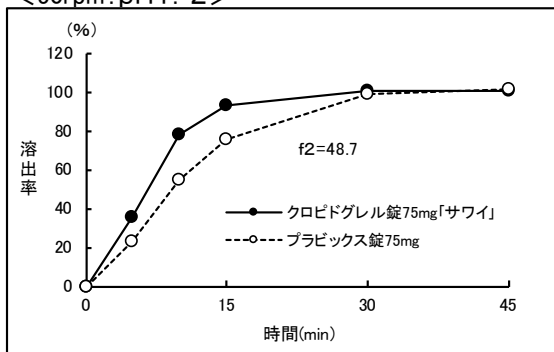
([] : 判定基準の適合範囲)

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」¹⁴⁾

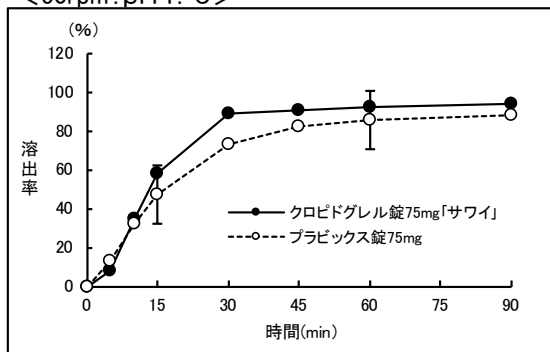
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水)、100rpm(pH4.0)
試験回数	12 ベッセル	
試験製剤	クロピドグレル錠 75mg「サワイ」	
標準製剤	プラビックス錠 75mg	
結果及び考察	<p><50rpm : pH1.2> f2 関数の値が 42 以上であった。</p> <p><50rpm : pH4.0> 標準製剤の平均溶出率が 40% (15 分) 及び 85% (60 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤が規定された試験時間 (360 分) における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点 (5 分) 及び規定された試験時間 (360 分) において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。</p>	

結果及び考察	<p><50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が 60% (15 分) 及び 85% (30 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p><100rpm : pH4. 0> 標準製剤の平均溶出率が 40% (10 分) 及び 85% (30 分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>
--------	--

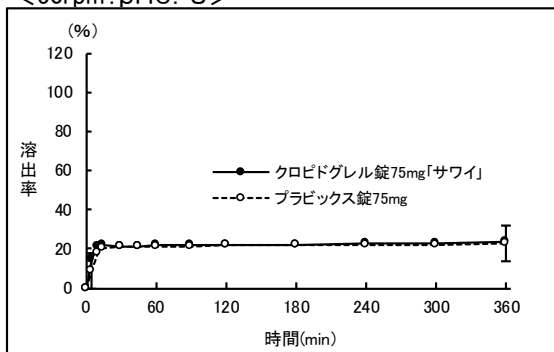
<50rpm:pH1. 2>



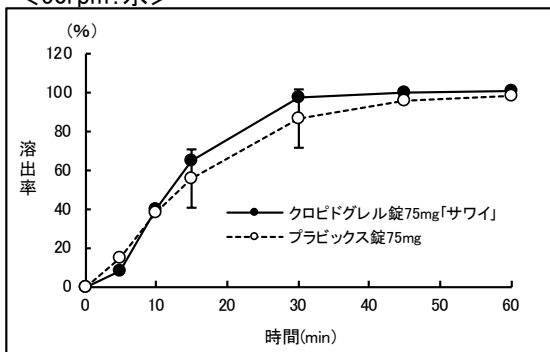
<50rpm:pH4. 0>



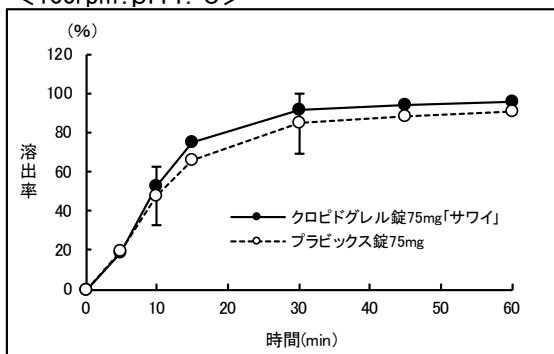
<50rpm:pH6. 8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH4. 0>



([] : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2) 包装

22. 包装

〈クロピドグレル錠25mg「サワイ」〉

PTP : 100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

バラ[乾燥剤入り] : 100錠

〈クロピドグレル錠50mg「サワイ」〉

PTP : 100錠(10錠×10)

〈クロピドグレル錠75mg「サワイ」〉

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

バラ[乾燥剤入り] : 100錠、500錠

3) 予備容量

該当資料なし

4) 容器の材質

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ : [本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

4. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉

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。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 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〉

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〉

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〉

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。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制〉

7.2 出血を増強するおそれがあるので、特に出血傾向、その素因のある患者等については、50mg 1日1回から投与すること。[9.1.1 参照]

〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉

7.3 抗血小板薬二剤併用療法期間は、アスピリン(81~100mg/日)と併用すること。抗血小板薬二剤併用療法期間終了後の投与方法については、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。

V. 治療に関する項目

- 7.4 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。
7.5 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。

5. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

VI. -2. -2) 参照

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

虚血性脳血管障害患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg/日)についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行なわれた二重盲検比較試験(1,151例)における血管性事故の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩2.6%(15/578例)に対しクロピドグレル硫酸塩3.0%(17/573例)であり、クロピドグレル硫酸塩がチクロピジン塩酸塩と同等の血管性事故のリスク低減効果を有することが示された(ハザード比0.977)。また、血液検査所見(白血球減少、好中球減少、血小板減少)、肝機能障害、非外傷性の出血及びその他の重篤な副作用の総計の発現率は、チクロピジン塩酸塩15.1%(87/578例)に対しクロピドグレル硫酸塩7.0%(40/573例)であり、クロピドグレル硫酸塩において有意に低かった($p < 0.001$)¹⁵⁾。

クロピドグレル硫酸塩の主な副作用は γ -GTP上昇8.2%(47/575例)、ALT上昇7.5%(43/575例)、AST上昇5.9%(34例)、皮下出血4.9%(28/575例)、Al-P上昇4.2%(24/575例)、鼻出血3.0%(17/575例)であった¹⁶⁾。

〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞))

非ST上昇急性冠症候群患者を対象に、アスピリン81~100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日)についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験(799例)における有効性イベント(死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行)の発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.52%(38/399例)に対しクロピドグレル硫酸塩10.25%(41/400例)であり、クロピドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された(群間差点推定値-0.73%[両側95%信頼区間:-4.87, 3.41])。

一方、副作用発現率は、チクロピジン塩酸塩55.3%(219/396例)に対しクロピドグレル硫酸塩44.9%(178/396例)とクロピドグレル硫酸塩で低かった(群間差点推定値10.35%[両側95%信頼区間:3.43, 17.28])。

クロピドグレル硫酸塩の主な副作用は、ALT増加15.2%(60/396例)、AST増加11.6%(46/396例)、 γ -GTP増加9.3%(37/396例)、血中ALP増加6.1%(24/396例)であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用の発現率の総計は、チクロピジン塩酸塩29.57%(118/399例)に対しクロピドグレル硫酸塩が24.25%(97/400

例)であり、冠動脈バイパス術施行の有無を考慮した検定ではクロピドグレル硫酸塩が有意に低かった($p=0.0358$)。出血性イベント(有害事象)の発現率はクロピドグレル硫酸塩で7.75%(31/400例)、チクロピジン塩酸塩で5.01%(20/399例)(Pearson's χ^2 検定: $p=0.1135$)であり、出血性イベント(副作用)の発現率はクロピドグレル硫酸塩で2.00%(8/400例)、チクロピジン塩酸塩で2.01%(8/399例)(Pearson's χ^2 検定: $p=0.9960$)であった。また、投与開始1～7日目に発現した出血性イベント(有害事象)はクロピドグレル硫酸塩で3.50%(14/400例)、チクロピジン塩酸塩で3.01%(12/399例)であった。重大な出血の発現率は、チクロピジン塩酸塩における冠動脈バイパス術非施行例では2.62%(10/382例)、冠動脈バイパス術施行例では70.59%(12/17例)であったのに対し、クロピドグレル硫酸塩ではそれぞれ1.88%(7/373例)、59.26%(16/27例)であった。また、クロピドグレル硫酸塩の冠動脈バイパス術施行例における重大な出血の発現率は、冠動脈バイパス術施行前の休薬期間が7日以上(症例)では3/7例(42.9%)であったのに対し、同7日未満(症例)では13/20例(65.0%)であった¹⁷⁾。[8.2、8.8 参照]

17.1.3 国内第1相試験(安定狭心症、陳旧性心筋梗塞)

経皮的冠動脈形成術が適用される安定狭心症/陳旧性心筋梗塞患者を対象に、アスピリン81～100mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日)についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験(931例)において12週目までの主要心イベント(全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症)の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩9.7%(発現割合:45/465例)に対しクロピドグレル硫酸塩9.0%(発現割合:43/466例)であった(ハザード比0.945[両側95%信頼区間:0.622, 1.436])。また、主要心・脳血管イベント(全ての死亡、急性心筋梗塞、血行再建術の施行、ステント血栓症、脳卒中)の累積発現率も同様に、チクロピジン塩酸塩10.4%(発現割合:48/465例)に対しクロピドグレル硫酸塩9.0%(発現割合:43/466例)であり(ハザード比0.886[両側95%信頼区間:0.587, 1.337])、クロピドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用発現割合は、チクロピジン塩酸塩39.8%(199/500例)に対しクロピドグレル硫酸塩20.2%(101/499例)とクロピドグレル硫酸塩で低かった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び投与中止に至った副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩30.9%(発現割合:159/465例)に対しクロピドグレル硫酸塩が8.9%(発現割合:47/466例)であり、クロピドグレル硫酸塩が有意に低かった(stratified log-rank test^{註1)}: $p<0.0001$ 、ハザード比0.259[両側95%信頼区間:0.187, 0.359])。出血性イベントの12週目までの累積発現率はクロピドグレル硫酸塩1.3%(発現割合:6/466例)、チクロピジン塩酸塩0.9%(発現割合:4/465例)で有意な差は認められなかった(stratified log-rank test^{註1)}: $p=0.5292$ 、ハザード比1.497[両側95%信頼区間:0.422, 5.306])^{18), 19)}。[8.8 参照]

〈末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

末梢動脈疾患患者を対象に、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg/日)についてチクロピジン塩酸塩200mg/日を対照薬として行われた二重盲検比較試験(431例)において12週目までの血管性イベント(脳梗塞、心筋梗塞、その他の心血管死、虚血性イベントによる入院)の累積発現率を解析したところ、チクロピジン塩酸塩0.9%(発現割合:2/216例)に対しクロピドグレル硫酸塩0.9%(発現割合:2/215例)であり、クロピドグレル硫酸塩の有効性はチクロピジン塩酸塩と同程度であることが示唆された。

一方、副作用の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩35.6%(発現割合:77/216例)に対しクロピドグレル硫酸塩15.5%(発現割合:35/215例)とクロピドグレル硫酸塩が有意に低かった(stratified log-rank test^{註2)}: $p<0.0001$ 、ハザード比0.403[両側95%信頼区間:0.270, 0.603])。クロピドグレル硫酸塩の主な副作用(発現率2%以上)は、 γ -GTP増加及びALT増加がそれぞれ2.3%(5/215例)であった。また、重大な出血、血液障害、肝機能障害及び重篤な副作用を複合した指標の12週目までの累積発現率は、チクロピジン塩酸塩13.6%(発現割合:30/216例)に対しクロピドグレル硫酸塩が2.4%(発現割合:6/215例)であった。

V. 治療に関する項目

合：5/215例)であり、クロピドグレル硫酸塩が有意に低かった (stratified log-rank test^{注2)} : $p < 0.0001$ 、ハザード比0.161 [両側95%信頼区間 : 0.062, 0.416])。出血性有害事象の12週目までの累積発現率はクロピドグレル硫酸塩8.4% (発現割合 : 19/215例)、チクロピジン塩酸塩7.0% (発現割合 : 15/216例) で有意な差は認められなかった (stratified log-rank test^{注2)} : $p = 0.4478$ 、ハザード比1.300 [両側95%信頼区間 : 0.659, 2.561]^{20), 21)}。
注1) アスピリンの前治療状況を因子としたstratified log-rank test
注2) その他の抗血小板薬の併用の有無、心筋梗塞あるいは虚血性脳血管障害の既往又は合併症の有無、糖尿病の合併の有無を因子としたstratified log-rank test

(2) 安全性試験

該当資料なし

5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

7) その他

〈経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患〉

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

非ST上昇急性冠症候群患者12,562例を対象とした二重盲検比較試験 (CURE) で、アスピリン75~325mg/日を基礎薬とし、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして初回量300mg、維持量75mg/日) についてプラセボを対照に、血管性事故 (心血管死、心筋梗塞及び脳卒中) 発症のリスク減少効果を検討し、クロピドグレル硫酸塩は19.6%の相対リスク減少効果を有することが示された ($p < 0.001$)。また、血管性事故 (心血管死、心筋梗塞、脳卒中及び治療抵抗性虚血) 発症のリスク減少効果についても、クロピドグレル硫酸塩は13.7%の相対リスク減少効果を有することが示された ($p < 0.001$)。なお、生命を脅かす出血の発現率には両群間に差は認められなかった ($p = 0.1251$)²²⁾。

有害事象の発現率は、クロピドグレル硫酸塩群41.7% (2,612/6,259例)、プラセボ群40.1% (2,530/6,303例) であり、両群でほぼ同等であった。プラセボ群よりもクロピドグレル硫酸塩群の発現率が0.3%以上高かった有害事象は、浮動性めまい2.4% (148/6,259例)、疲労1.5% (93/6,259例)、挫傷1.4% (87/6,259例)、発疹1.1% (70/6,259例) であった。

〈虚血性脳血管障害 (心原性脳塞栓症を除く) 後の再発抑制及び末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制〉

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

動脈硬化性疾患 (虚血性脳血管障害、末梢動脈疾患等) 19,185例を対象とした二重盲検比較試験 (CAPRIE) で、クロピドグレル硫酸塩 (クロピドグレルとして75mg/日) についてアスピリン325mg/日を対照に、血管性事故 (虚血性脳血管障害、心筋梗塞症及び血管死) 発症のリスク減少効果を検討し、クロピドグレル硫酸塩は8.7%の相対的リスク減少効果を有することが示された ($p = 0.045$)。また、両群の有害事象発現率 (クロピドグレル硫酸塩群86.25%、アスピリン群86.48%) に差は認められなかった ($p = 0.640$)²³⁾。

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

血小板凝集抑制作用：チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩、チカグレロル²⁴⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

クロピドグレル硫酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物が、不可逆的に血小板のADP受容体サブタイプ P₂Y₁₂¹⁾に作用し、ADPの結合を阻害することにより、血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する²⁾。また、ラットにおいて認められたコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集に対するクロピドグレル硫酸塩の抑制作用は、これらの刺激によって血小板から放出されたADPによる血小板凝集²⁵⁾を抑制することに基づくと考えられる²⁶⁾。
[8.7参照]

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 血小板凝集抑制作用

クロピドグレル硫酸塩は*in vitro*では血小板凝集抑制作用を発現せず、経口投与後、肝で代謝を受けて活性代謝物となり、ADP刺激による血小板の活性化に基づく血小板凝集を抑制する²⁾。

ラットではコラーゲン及び低濃度トロンビンによる血小板凝集の抑制も認められている²⁵⁾²⁶⁾。

健康成人男子24例にクロピドグレル10～75mg/日を10日間反復経口投与した時、血小板凝集抑制率の増加及び出血時間の延長が認められている²⁷⁾。

健康成人10例を対象に、クロピドグレルのローディングドーズ(初回投与300mg、翌日以降は75mgを1日1回5日間反復経口投与)と非ローディングドーズ(75mgを1日1回6日間反復経口投与)の用法・用量でのクロスオーバー法による投与を行い、血小板凝集抑制作用について検討した。その結果、ローディングドーズ群は、非ローディングドーズ群に比べ、初回投与後2時間から血小板凝集抑制作用(血小板活性化の抑制)を示した。300mgのローディングドーズにより、投与初日の血小板凝集抑制率は約30～40%を示し、薬力学/薬理作用的に定常状態と考えられる血小板凝集抑制率のレベルに投与初日より達していたが、ローディングドーズをしない場合では投与初日の血小板凝集抑制率は約15%であった²⁸⁾。

健康成人男子15例を対象にクロピドグレル(75mgを1日1回)を10日間反復投与後、最大血小板凝集能(5 μM ADP惹起maximum platelet aggregation intensity(MAI))の回復期間を検討した。その結果、クロピドグレルの最終投与後7日目にはMAIは投与前値(クロピドグレル投与前MAI±15%以内)に回復した²⁹⁾。[8.2参照]

18.3 抗血栓効果

クロピドグレル硫酸塩は、経口投与により、血小板の活性化に基づく血栓形成を抑制する。クロピドグレル硫酸塩は中大脳動脈血栓モデル(ラット)³⁰⁾、動静脈シャントモデル(ラット)³¹⁾、冠状動脈周期的血流減少モデル(イヌ)³²⁾、頸動脈バルーン内皮傷害モデル(ウサギ)³³⁾、ステント留置動静脈シャントモデル(ウサギ)³³⁾において血栓形成を抑制し、中大脳動脈脳血栓モデルでは血栓形成抑制に基づいて梗塞サイズを縮小した。頸動脈バルーン内皮傷害モデル、ステント留置動静脈シャントモデルにおける血栓形成抑制効果はアスピリンと併用したとき増強した。

VI. 薬効薬理に関する項目

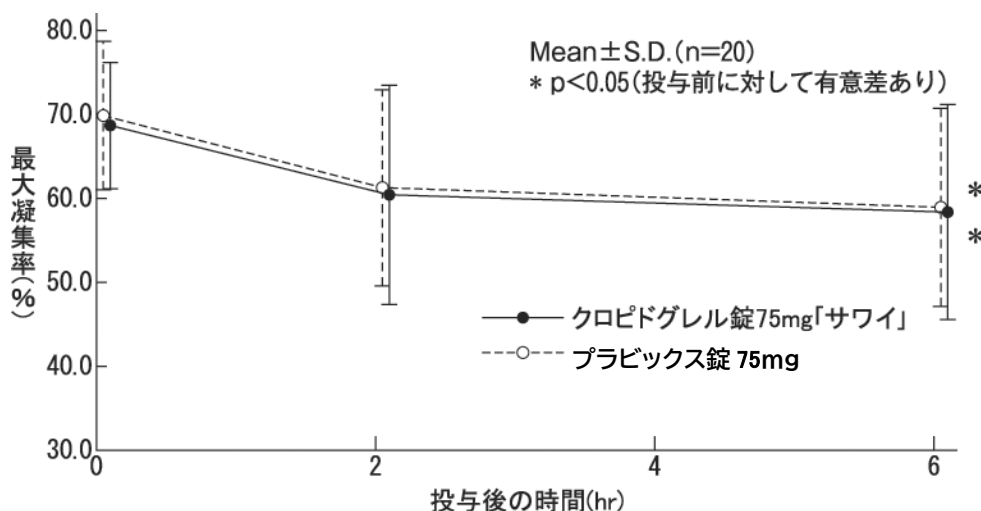
●血小坂凝集率測定試験^{34, 35)}

通知等 (参考)	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、2、6 hr
休薬期間	3日間
測定方法	光透過法
試験製剤	クロピドグレル錠75mg「サワイ」
標準製剤	プラビックス錠75mg

クロピドグレル錠75mg「サワイ」とプラビックス錠75mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(クロピドグレルとして75mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、投与前、投与後2、6時間に、 $4.0\mu\text{M}$ ADP惹起血小坂凝集率を測定し、最大凝集率の薬剤間差の90%信頼区間を算出した。また、投与前と投与後6時間の最大凝集率についてt検定を行った。その結果、両製剤投与後の血小坂凝集率は同様に低下し、投与後6時間の最大凝集率は投与前に比べて有意に低かった。また、各時点の最大凝集率の薬剤間差の90%信頼区間は、いずれも-0.20~0.20の範囲内であることが確認された。

		血小坂最大凝集率(%)	薬剤間差	90%信頼区間
投与前	クロピドグレル錠75mg「サワイ」	68.7 ± 7.5	-0.02	-0.08~0.04
	プラビックス錠75mg	69.9 ± 8.8		
投与後 2時間	クロピドグレル錠75mg「サワイ」	60.4 ± 13.1	-0.01	-0.13~0.10
	プラビックス錠75mg	61.3 ± 11.7		
投与後 6時間	クロピドグレル錠75mg「サワイ」	58.4 ± 12.8	-0.01	-0.13~0.11
	プラビックス錠75mg	58.9 ± 11.8		

(n=20, Mean ± S.D.)



3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

クロピドグレル硫酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度			
16.1.1 健康成人にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg)を食後に単回経口投与した場合のSR26334(主代謝物)の薬物動態パラメータは以下のとおりである ³⁶⁾ 。 クロピドグレル硫酸塩単回経口投与時のSR26334の薬物動態パラメータ			
t_{max} (hr)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-48} (μ g·hr/mL)
1.9±0.8	2.29±0.46	6.9±0.9	8.46±1.36
(mean±S.D., n=12)			
t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$: 半減期 AUC_{0-48} : 血漿中濃度時間曲線下面積(0~48時間)			

<生物学的同等性試験>

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」^{34, 37)}

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.33、1.67、2、3、4、6hr
休薬期間	3日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	クロピドグレル錠25mg「サワイ」
標準製剤	プラビックス錠25mg

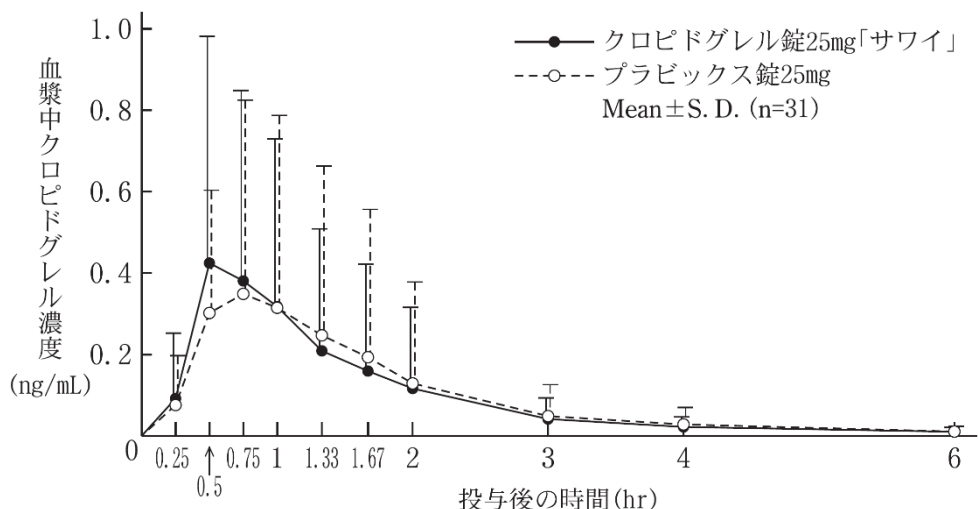
クロピドグレル錠25mg「サワイ」とプラビックス錠25mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(クロピドグレルとして25mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中クロピドグレル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-6hr} (ng·hr/mL)
クロピドグレル錠25mg「サワイ」	0.49±0.58	0.7±0.2	1.4±0.6	0.60±0.74
プラビックス錠25mg	0.42±0.48	0.7±0.3	1.3±0.4	0.61±0.87

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



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

血漿中濃度ならびにAUCt、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」¹³⁾

16.8 その他

〈クロピドグレル錠50mg「サワイ」〉

クロピドグレル錠50mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、クロピドグレル錠75mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた。

IV. -9. 参照

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」^{34, 35)}

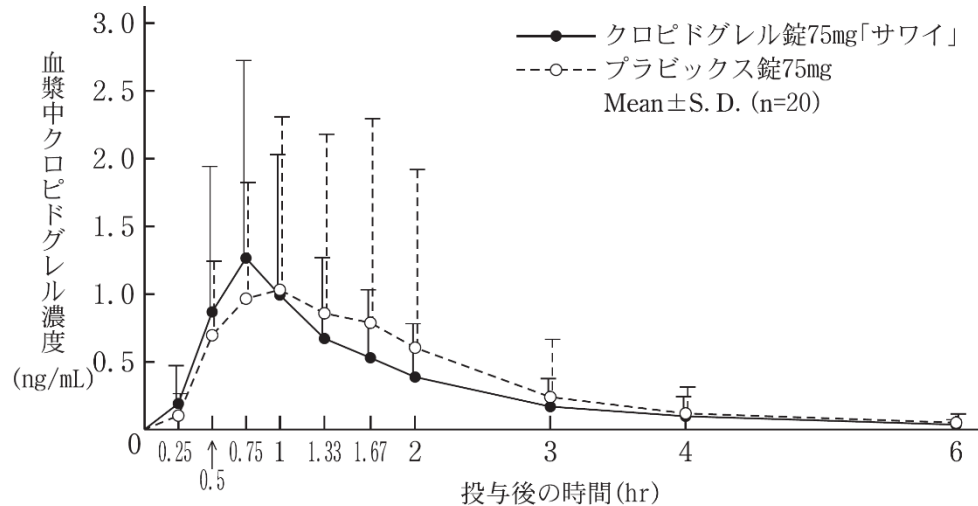
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号
採血時点	0、0.25、0.5、0.75、1、1.33、1.67、2、3、4、6hr
休薬期間	3日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	クロピドグレル錠75mg「サワイ」
標準製剤	プラビックス錠75mg

クロピドグレル錠75mg「サワイ」とプラビックス錠75mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(クロピドグレルとして75mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中クロピドグレル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUCt、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-6hr} (ng・hr/mL)
クロピドグレル錠75mg 「サワイ」	1.36±1.43	0.9±0.3	1.6±0.8	1.88±1.99
プラビックス錠75mg	1.29±1.53	0.9±0.4	1.5±0.6	2.16±3.18

(Mean±S.D.)



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

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 レパグリニド
 健康成人にクロピドグレル硫酸塩(1日1回3日間、クロピドグレルとして1日目300mg、2~3日目75mg)を投与し、1日目と3日目にレパグリニド(0.25mg)を併用した結果、レパグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、レパグリニドを単独投与したときと比較して1日目は2.5及び5.1倍、3日目は2.0及び3.9倍に増加した。また、t_{1/2}は1.4及び1.2倍であった³⁸⁾(外国人データ)。^[10.2 参照]

16.7.2 セレキシパグ
 健康成人男性22例にセレキシパグ0.2mgを1日2回10日間経口投与し、クロピドグレルを投与4日目に300mg(n=21)、投与5日目から10日目に75mg(n=20)を経口投与した。単独投与と比較して、セレキシパグのC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、投与4日目では1.3倍及び1.4倍に増加し、投与10日目は0.98倍及び1.1倍であった。同様に、セレキシパグの活性代謝物(MRE-269)のC_{max}及びAUC₀₋₁₂は、投与4日目では1.7倍及び2.2倍、投与10日目では1.9倍及び2.7倍に増加した³⁹⁾。^[10.2 参照]

VIII. -7. 参照

2. 薬物速度論的パラメータ.....

1) 解析方法

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(クロピドグレルとして25mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数³⁴⁾

$0.552 \pm 0.185 \text{hr}^{-1}$

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(クロピドグレルとして75mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数³⁴⁾

$0.504 \pm 0.166 \text{hr}^{-1}$

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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. -6. -6) 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

16.3 分布

ラットに¹⁴C-4-クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして5.0mg/kg)を単回経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与0.25～2時間後に最高値に達した。放射能濃度は、消化管壁・肝臓の順に高く、また脳、脊髄及び骨格筋では低かった⁴⁰⁾。また、反復投与による各臓器への蓄積性は認められていない⁴¹⁾。

6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓で主に2つの経路で代謝される。すなわち、(1)エステラーゼにより非活性代謝物であるSR26334(主代謝物)を生成する経路と、(2)薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)による酸化型代謝物を生成する経路である。後者の経路を経由して、活性代謝物H4が生成される⁴²⁾。血漿中においては、未変化体の濃度は極めて低くSR26334が主に存在した。クロピドグレルの肝酸化型代謝に関与するチトクロームP450分子種は主にCYP2C19であり、その他にCYP1A2、CYP2B6、CYP3A4等が関与する^{43～45)}。また、SR26334はCYP2C9を阻害し、グルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する^{46), 38)} (*in vitro*)。[10.、15.1.1 参照]

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 参照

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活性比、存在比率

VII. -6. -1) 参照

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-4-クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg)を単回経口投与した場合、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⁴⁷⁾(外国人データ)。

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

慢性腎不全患者をクレアチニンクリアランスにより重度(5~15mL/分)と中等度(30~60mL/分)の2グループに分け、クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg/日)を8日間反復経口投与した結果、重度慢性腎不全患者において中等度慢性腎不全患者に比べSR26334のAUCは低かった⁴⁸⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝硬変患者と健康成人にクロピドグレル硫酸塩(クロピドグレルとして75mg/日)を10日間反復経口投与した結果、未変化体のC_{max}が肝硬変患者において健康成人に比較して大きく上昇し、肝機能の低下によるクロピドグレル硫酸塩の代謝への影響が示唆された。SR26334の薬物動態パラメータには差が認められなかった⁴⁹⁾(外国人データ)。

16.6.3 CYP2C19遺伝子多型を有する患者

健康成人をCYP2C19の代謝能に応じて3群(各群9例)に分け、クロピドグレルとして初日に300mg、その後75mg/日を6日間投与する試験を実施した。CYP2C19の2つの遺伝子多型(CYP2C19*2, CYP2C19*3)についていずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者群(PM群)では、活性代謝物H4のAUC₀₋₂₄及びC_{max}が、野生型ホモ接合体群(EM群: CYP2C19*1/*1)と比較して低下した⁵⁰⁾。なお、日本人におけるPMの頻度は、18~22.5%との報告がある⁵¹⁾。

健康成人におけるCYP2C19遺伝子多型が活性代謝物H4の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	投与量	CYP2C19遺伝子型 ^{注)}		
		EM	IM	PM
C _{max} (ng/mL)	300mg (1日目)	29.8±9.88	19.6±4.73	11.4±4.25
	75mg (7日目)	11.1±4.67	7.00±3.81	3.90±1.36
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	300mg (1日目)	39.9±16.8	25.7±6.06	15.9±4.73
	75mg (7日目)	11.1±3.79	7.20±1.93	4.58±1.61

(mean±S. D.)

注1)

EM: CYP2C19*1/*1

IM: CYP2C19*1/*2あるいはCYP2C19*1/*3

PM: CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3あるいはCYP2C19*3/*3

11. その他

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……………
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由……………

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 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。]

2.2 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注意とその理由……………
設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………
設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由……………

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[11.1.3、11.1.4、11.1.6 参照]

8.2 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。[11.1.1、17.1.2、18.2 参照]

8.3 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。[9.1.1 参照]

8.4 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⁵²⁾。[10.2、11.1.1 参照]

8.5 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。[11.1.1 参照]

8.6 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。[11.1.9 参照]

8.7 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。[11.1.1、18.1 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患〉

8.8 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。[10.2、17.1.2、17.1.3 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがある。

- ・出血傾向及びその素因のある患者[7.2 参照]
- ・高血圧が持続している患者[8.3 参照]
- ・低体重の患者

9.1.2 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

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

8) 高齢者

9.8 高齢者

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。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。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主にCYP2C19により活性代謝物に代謝される。また、本剤のグルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。[16.4 参照]

1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

2) 併用注意とその理由

10.2 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) [11.1.1 参照]	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、アルテプラザーゼ等) [8.4、8.8、11.1.1 参照]	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) [11.1.1 参照]	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 [16.7.1 参照]	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 [16.7.2 参照]	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。	
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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

11. 副作用

次の副作用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。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血(脳出血等の頭蓋内出血(1%未満)、硬膜下血腫(0.1%未満)、吐血(頻度不明)、下血、胃腸出血、眼底出血(いずれも1%未満)、関節血腫(0.1%未満)、腹部血腫(0.1%未満)、後腹膜出血(頻度不明)等)

脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等があらわれることがある。出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は、投与を中止し、直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。[8.2、8.4、8.5、8.7、10.2 参照]

11.1.2 胃・十二指腸潰瘍(頻度不明)

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

11.1.3 肝機能障害、黄疸

ALT上昇、 γ -GTP上昇、AST上昇、黄疸、急性肝不全(頻度不明)、肝炎(頻度不明)等があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.4 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明)

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。[8.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎(0.1%未満)、好酸球性肺炎(頻度不明)

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。

11.1.6 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(頻度不明)

[8.1 参照]

11.1.7 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(頻度不明)

11.1.8 薬剤性過敏症症候群(頻度不明)

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。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。

<p>11.1.9 後天性血友病(頻度不明) [8.6 参照]</p> <p>11.1.10 横紋筋融解症(頻度不明) 筋肉痛、脱力感、CK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。</p> <p>11.1.11 インスリン自己免疫症候群(頻度不明) 重度の低血糖を引き起こすことがある。[15.1.3 参照]</p>
--

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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、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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
 設定されていない

10. 過量投与
 13. 過量投与
 13.1 処置
 特異的な解毒剤は知られていない。

11. 適用上の注意
 14. 適用上の注意
 14.1 薬剤交付時の注意
 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ある。

12. その他の注意
 1) 臨床使用に基づく情報
 15.1 臨床使用に基づく情報
 15.1.1 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 μM ADP惹起maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %)は、CYP2C19の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、43.67±6.82、47.17±5.71、54.11±4.34であり、その後6日間にわたって本剤75mg/日を投与した後のMAI (%)は、それぞれ32.87±5.10、39.41±6.34、47.48±3.60と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した⁵⁰⁾。[16.4 参照]
 15.1.2 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⁵³⁾及び複数の観察研究^{54~57)}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。
 15.1.3 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⁵⁸⁾。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⁵⁹⁾。[11.1.11 参照]

2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

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) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) 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) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) 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

規制区分	
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：プラビックス錠25mg/錠75mg

同効薬：血小板凝集抑制作用

チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩、チカグレロル²⁴⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」

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

薬価基準収載年月日：2015年6月19日

販売開始年月日：2015年6月19日

X. 管理的事項に関する項目

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」

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

薬価基準収載年月日：2015年6月19日

販売開始年月日：2015年6月19日

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」

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

薬価基準収載年月日：2015年6月19日

販売開始年月日：2015年6月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

・承認年月日：2015年10月28日

効能又は効果内容：「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患
急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)
安定狭心症、陳旧性心筋梗塞」の効能又は効果を追加した。

用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

・承認年月日：2017年1月10日

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

用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
クロピドグレル錠 25mg「サワイ」	3399008F1203	3399008F1203	124305501	622430501
クロピドグレル錠 50mg「サワイ」	3399008F3052	3399008F3052	124306201	622430601
クロピドグレル錠 75mg「サワイ」	3399008F2200	3399008F2200	124307901	622430701

14. 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) Hollopeter, G. et al. : Nature, 2001 ; 409 (6817) : 202-207
- 2) Savi, P. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. , 2001 ; 283 (2) : 379-383
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 15) Fukuuchi, Y. et al. : Cerebrovasc. Dis. , 2008 ; 25 (1 - 2) ; 40-49
- 16) 国内第Ⅲ相試験(プラビックス錠 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.4.1.1)
- 17) 非ST上昇急性冠症候群に対する第3相臨床試験(プラビックス錠 : 2007年10月19日承認、申請資料概要2.7.4.2, 2.7.4.5, 2.7.6.2)
- 18) Isshiki, T. et al. : Int. Heart J. , 2012 ; 53 (2) : 91-101
- 19) 国内第Ⅲ相試験(安定性狭心症、陳旧性心筋梗塞)(プラビックス錠 : 2011年12月22日承認、審査報告書)
- 20) Shigematsu, H. et al. : Ann. Vasc. Dis. , 2012 ; 5 (3) : 364-375
- 21) 国内第Ⅲ相試験(プラビックス錠 : 2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 22) 非ST上昇急性冠症候群に対する海外第3相臨床試験(プラビックス錠 : 2007年10月19日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 23) アテローム血栓症患者を対象とした海外第3相臨床試験(プラビックス錠 : 2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 24) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2023/9/14 アクセス)
- 25) Holmsen, H. : Eur. J. Clin. Invest. , 1994 ; 24 (Suppl 1) : 3-8
- 26) CP/CPK存在下での血小板凝集に対する作用(プラビックス錠 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 27) 健康成人における連続投与試験(プラビックス錠 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 28) 健康成人における臨床薬理試験(プラビックス錠 : 2007年10月19日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 29) 佐藤志樹他 : 薬理と臨床, 2012 ; 22 (1) : 7-20
- 30) Umemura, K. et al. : Thromb. Res. , 1995 ; 80 (3) : 209-216

- 31) ラットにおける抗血栓作用(プラビックス錠：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 32) Yao, S. K. et al. : *Circ. Res.* , 1992 ; 70(1) : 39-48
- 33) Herbert, J. M. et al. : *Thromb. Haemost.* , 1998 ; 80(3) : 512-518
- 34) 竹内譲他：新薬と臨床, 2015 ; 64(5) : 552-563
- 35) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 36) 生物学的同等性試験(プラビックス錠：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 37) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 38) Tornio, A. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* , 2014 ; 96(4) : 498-507
- 39) Axelsen, L. N. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* , 2021 ; 87(1) : 119-128
- 40) ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度(プラビックス錠：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 41) ラットにおける反復経口投与時の組織内濃度(プラビックス錠：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 42) クロピドグレルの推定代謝経路(プラビックス錠：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.4.5)
- 43) Savi, P. et al. : *Thromb. Haemost.* , 1994 ; 72(2) : 313-317
- 44) 代謝に関与する薬物代謝酵素(プラビックス錠：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.1)
- 45) Simon, T. et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* , 2011 ; 90(2) : 287-295
- 46) 薬物代謝酵素に及ぼす影響(プラビックス錠：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.1)
- 47) 健康成人における薬物動態(プラビックス錠：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 48) Deray, G. et al. : *Clin. Drug. Invest.* , 1998 ; 16(4) : 319-328
- 49) Slugg, P. H. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* , 2000 ; 40(4) : 396-401
- 50) Kobayashi, M. et al. : *J. Atheroscler. Thromb.* , 2015 ; 22(11) : 1186-1196
- 51) Furuta, T. et al. : *Pharmacogenomics*, 2007 ; 8(9) : 1199-1210
- 52) Diener, H. C. et al. : *Lancet*, 2004 ; 364(9431) : 331-337
- 53) Mega, J. L. et al. : *N. Engl. J. Med.* , 2009 ; 360(4) : 354-362
- 54) Collet, J. P. et al. : *Lancet*, 2009 ; 373(9660) : 309-317
- 55) Sibbing, D. et al. : *Eur. HeartJ.* , 2009 ; 30(8) : 916-922
- 56) Giusti, B. et al. : *Am. J. Cardiol.* , 2009 ; 103(6) : 806-811
- 57) Simon, T. et al. : *N. Engl. J. Med.* , 2009 ; 360(4) : 363-375
- 58) Uchigata, Y. et al. : *Diabetes* , 1995 ; 44(10) : 1227-1232
- 59) Uchigata, Y. et al. : *Human Immunol.* , 2000 ; 61 : 154-157
- 60) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 61) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 62) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」
- 63) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] クロピドグレル錠25mg「サワイ」
- 64) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] クロピドグレル錠50mg「サワイ」
- 65) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] クロピドグレル錠75mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

XIII. 備考

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) 粉砕

粉砕後の安定性試験

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」⁽⁶⁰⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ
419801	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目		性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験 [*]
保存条件・期間				
イニシャル		(a)	適合	100.0
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし	変化なし 99.9
光	10万lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし 99.1
	30万lx・hr	変化なし	変化あり (規格外)	変化なし 98.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色のフィルム片を含む粉末

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」⁽⁶¹⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
419701	室温	25℃/60%RH、遮光、開放シャーレ
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目		性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験*
保存条件・期間				
イニシャル		(a)	適合	100.0
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし	変化なし 99.4
光	30万lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし 99.5
	60万lx・hr	変化あり (b)	変化なし	変化なし 99.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色のフィルム片を含む粉末

(b)：薄い黄色味を帯びた白色のフィルム片を含む薄い黄色味を帯びた白色の粉末

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」⁽⁶²⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「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(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
419801	室温	25℃/60%RH、遮光、開放シャーレ
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目		性状	純度試験 (類縁物質)	定量試験*
保存条件・期間				
イニシャル		(a)	適合	100.0
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし	変化なし 100.3

光	30万lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし 99.5
	60万lx・hr	変化あり (b)	変化なし	変化なし 99.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色のフィルム片を含む粉末

(b)：薄い黄色味を帯びた白色のフィルム片を含む薄い黄色味を帯びた白色の粉末

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

●クロピドグレル錠25mg「サワイ」⁶³⁾

試験方法

1. クロピドグレル錠25mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して放置した。
2. 5分後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行った。
3. シリンジ内の液を8Fr. (外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は完全には崩壊しなかった
チューブ通過性	—

備考

- ・上記の状態から更に10分間(合計20分間)放置したところ、錠剤は完全には崩壊していなかったが、その状態で8Fr. チューブに注入すると水圧で崩壊し、通過した。
- ・コーティングを破壊して試験を行った。錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。シリンジ内の液は8Fr. チューブを通過した。

●クロピドグレル錠50mg「サワイ」⁶⁴⁾

試験方法

1. クロピドグレル錠50mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して放置した。
2. 5分後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行った。
3. シリンジ内の液を8Fr. (外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は完全には崩壊しなかった
チューブ通過性	—

備考

- ・上記の状態から更に10分間(合計20分間)放置したところ、錠剤は完全には崩壊していなかったが、その状態で8Fr. チューブに注入すると水圧で崩壊し、通過した。
- ・コーティングを破壊して試験を行った。錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。シリンジ内の液は8Fr. チューブを通過した。

●クロピドグレル錠75mg「サワイ」⁶⁵⁾

試験方法

1. クロピドグレル錠75mg「サワイ」を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取して放置した。
2. 5分後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。5分後に崩壊しない場合、更に5分間放置後、同様の操作を行った。
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、通過状態を観察した。

結 果

懸濁状態	錠剤は完全には崩壊しなかった
チューブ通過性	—

備考

- ・上記の状態から更に10分間(合計20分間)放置したところ、錠剤は完全には崩壊していなかったが、その状態で8Fr.チューブに注入すると水圧で崩壊し、通過した。
- ・コーティングを破壊して試験を行った。錠剤は5分間放置後に転倒混和したところ崩壊したがフィルム片の一部が残っていた。さらに5分間(合計10分間)放置後に転倒混和したところわずかにフィルム片の一部が残っていた。さらに5分間(合計15分間)放置後に転倒混和したところ、フィルム片を含め完全に崩壊し、懸濁液となった。シリンジ内の液は8Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

患者向け資材

- ・クロピドグレル錠「サワイ」を服用される患者さんへ
- ・知っておきたい!!足の動脈硬化
- ・脳梗塞を再び起こさないために

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

