

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 「クニヒロ」

クロピドグレル錠 75mg 「クニヒロ」

Clopidogrel Tablets 25mg 「KUNIHIRO」

Clopidogrel Tablets 75mg 「KUNIHIRO」

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	錠 25mg:1 錠中 クロピドグレル硫酸塩(日局)32.63mg 含有 (クロピドグレルとして 25mg) 錠 75mg:1 錠中 クロピドグレル硫酸塩(日局)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 洋名 : Clopidogrel Sulfate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2015年2月16日 薬価基準収載年月日 : 2019年6月14日 発売年月日 : 2019年6月14日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元 : 皇漢堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL:
問い合わせ窓口	皇漢堂製薬株式会社 学術担当 TEL:0120-023-706 FAX:06-6482-7492 受付時間 平日9:00~17:00(土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.kokando.co.jp/medical_personnel.html

本 IF は 2024 年 3 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、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。

目 次

I. 概要に関する項目1	8. トランスポーターに関する情報
1. 開発の経緯	9. 透析等による除去率
2. 製品の治療学的特性	10. 特定の背景を有する患者
3. 製品の製剤学的特性	11. その他
4. 適正使用に関して周知すべき特性	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	
6. RMP の概要	
II. 名称に関する項目2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目17
1. 販売名	1. 警告内容とその理由
2. 一般名	2. 禁忌内容とその理由
3. 構造式又は示性式	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
4. 分子式及び分子量	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
5. 化学名(命名法)又は本質	5. 重要な基本的注意とその理由
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6. 特定の背景を有する患者に関する注意
III. 有効成分に関する項目3	7. 相互作用
1. 物理化学的性質	8. 副作用
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9. 臨床検査結果に及ぼす影響
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10. 過量投与
IV. 製剤に関する項目4	11. 適用上の注意
1. 剤形	12. その他の注意
2. 製剤の組成	
3. 添付溶解液の組成及び容量	IX. 非臨床試験に関する項目21
4. 力価	1. 薬理試験
5. 混入する可能性のある夾雑物	2. 毒性試験
6. 製剤の各種条件下における安定性	
7. 調製法及び溶解後の安定性	X. 管理的事項に関する項目22
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	1. 規制区分
9. 溶出性	2. 有効期間
10. 容器・包装	3. 包装状態での貯法
11. 別途提供される資材類	4. 取扱い上の注意点
12. その他	5. 患者向け資材
V. 治療に関する項目10	6. 同一成分・同効薬
1. 効能又は効果	7. 国際誕生年月日
2. 効能又は効果に関連する注意	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
3. 用法及び用量	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
4. 用法及び用量に関連する注意	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
5. 臨床成績	11. 再審査期間
VI. 薬効薬理に関する項目13	12. 投薬期間制限に関する情報
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	13. 各種コード
2. 薬理作用	14. 保険給付上の注意
VII. 薬物動態に関する項目14	XI. 文献24
1. 血中濃度の推移	1. 引用文献
2. 薬物速度論的パラメータ	2. その他の参考文献
3. 母集団(ポピュレーション)解析	XII. 参考資料26
4. 吸収	1. 主な外国での発売状況
5. 分布	2. 海外における臨床支援情報
6. 代謝	XIII. 備考27
7. 排泄	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
	2. その他の関連資料

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロピドグレル硫酸塩は、抗血小板剤であり、本邦では 2006 年に上市されている。クロピドグレル錠 25mg「KOG」及びクロピドグレル錠 75mg「KOG」は、後発医薬品として開発が企画され、薬食発第 0331015 号(2005 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2015 年 2 月に承認を得た。

その後、2015 年 10 月にクロピドグレル錠 25mg「KOG」及びクロピドグレル錠 75mg「KOG」において「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」の効能又は効果が、2017 年 4 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。2019 年 6 月に興和株式会社から皇漢堂製薬株式会社に製造販売承認が承継され、販売名を変更(「KOG」→「クニヒロ」)した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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」に適応を有する。
- (2) 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。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、横紋筋融解症があらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) クロピドグレル錠75mg「クニヒロ」は、「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)」に基づき、健康成人男子を対象に、薬物動態パラメータ(AUC及びCmax)を評価した試験により、クロピドグレル硫酸塩標準製剤との生物学的同等性が確認された後発医薬品である。
- (2) クロピドグレル錠25mg「クニヒロ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)」に基づき、クロピドグレル錠75mg「クニヒロ」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後発医薬品である。

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料、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

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「クニヒロ」

クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」

(2) 洋名

Clopidogrel Tablets 25mg 「KUNIHIRO」

Clopidogrel Tablets 75mg 「KUNIHIRO」

(3) 名称の由来

「有効成分の一般的名称」+「剤形」+「含量」+「屋号」

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）

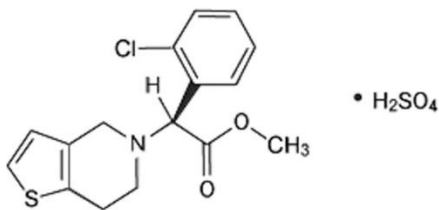
Clopidogrel Sulfate (JAN)

Clopidogrel (INN)

(3) ステム

血小板凝集抑制薬：-grel

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

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

該当資料なし

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。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 177°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に褐色となる。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

日本薬局方「クロピドグレル硫酸塩」の確認試験による。

(2) 定量法

日本薬局方「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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	色調・性状	外形		
		直径	厚さ	重量
クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」	白色～微黄白色の フィルムコーティング錠	 6.7mm	 3.7mm	 120mg
クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」	白色～微黄白色の フィルムコーティング錠	 8.7mm	 4.9mm	 269mg

(3) 識別コード

販売名	識別コード	記載場所
クロピドグレル錠25mg「クニヒロ」	クロピドグレル 25 クニヒロ(識別表示)	錠剤、PTPシート
クロピドグレル錠75mg「クニヒロ」	クロピドグレル 75 クニヒロ(識別表示)	錠剤、PTPシート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量および添加剤

3. 組成・性状		
3.1 組成		
販売名	クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」	クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」
有効成分 (1錠中)	日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩 32.63mg (クロピドグレルとして 25mg)	日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩 97.88mg (クロピドグレルとして 75mg)
添加物	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール 6000、軽質無水ケイ酸、 <i>d</i> - α -トコフェロール、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

	試験条件	保存形態	試験項目	結果
加速試験	40°C 75%RH 6ヵ月	・PTP 包装品 PTP シート、乾燥剤、アルミピロー、紙箱 ・バラ包装品 ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ(乾燥剤付き)、紙箱	・性状 ・確認試験 ・純度試験 ・製剤均一性 ・溶出性 ・含量	いずれの試験項目とも規格に適合し、変化は認められなかった。

クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」及びクロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」について最終包装製品につき加速試験(40°C、相対湿度 75%、6ヵ月)を行った結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された¹⁾。

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

9. 溶出性

(1) 公的溶出試験への適合性

クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」及びクロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたクロピドグレル錠の溶出規格に適合していることが確認されている²⁾。

(2) 溶出挙動における同等性及び類似性

1)クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」

「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)」に基づき、試験製剤(クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」)と標準製剤(錠剤、75mg)の溶出試験を行った結果、溶出挙動は類似しており、生物学的に同等とみなされた²⁾。

試験方法	バドル法	
試験条件	試験液量	900mL
	試験液温	37 °C ± 0.5 °C
	試験液	pH1.2=溶出試験第 1 液 pH4.0=薄めた McIlvaine 緩衝液 pH6.8=溶出試験第 2 液 水
	回転数	50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)
試験回数	12 ベッセル	
試験時間	pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で、試験を終了することができる。	
分析法	液体クロマトグラフィー	

判定基準

【pH1.2(50rpm)、水(50rpm)】

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。

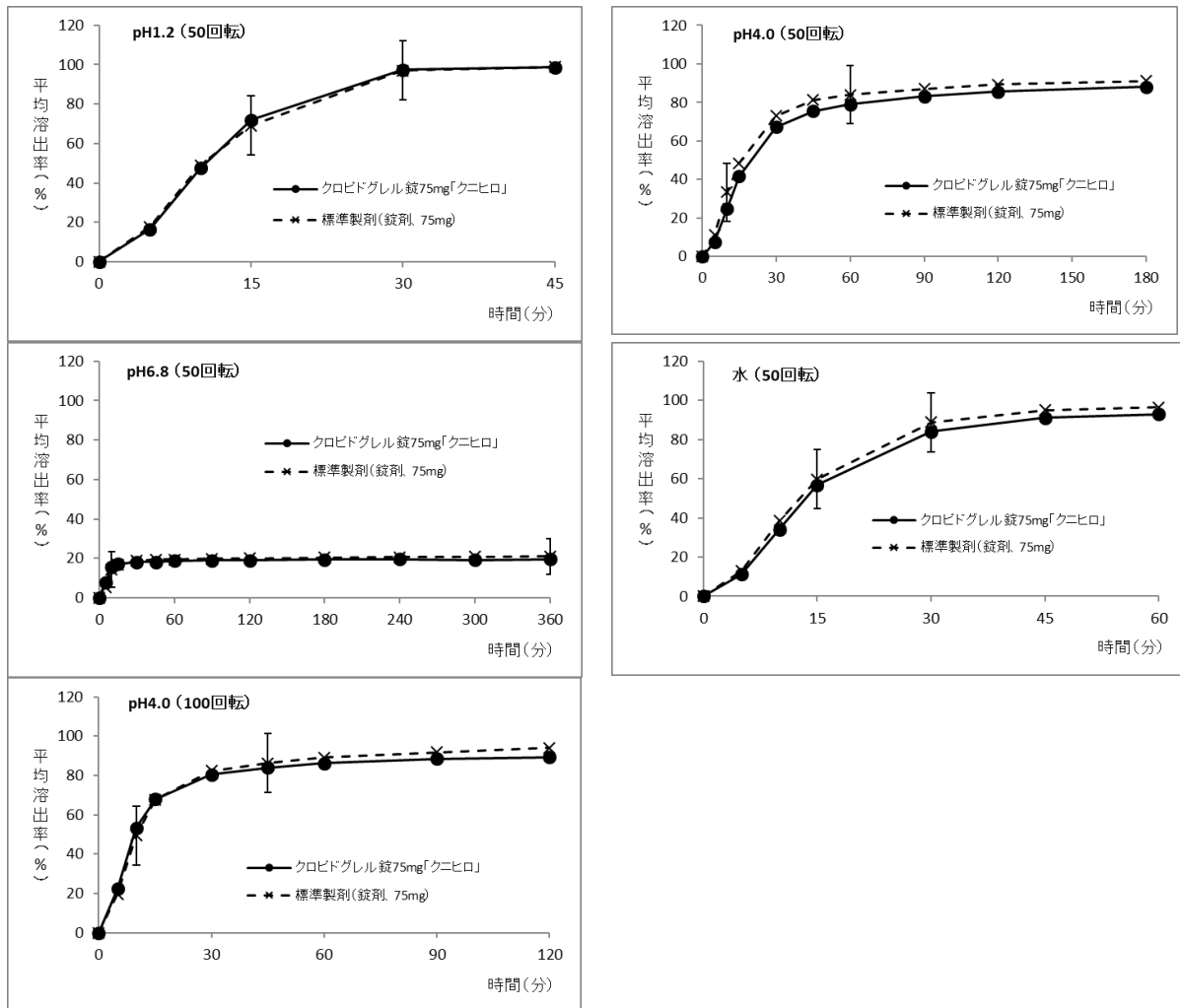
【pH4.0(50rpm)、pH4.0(100rpm)】

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。

【pH6.8(50rpm)】

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。

クロピドグレル錠 25mg/75mg 「クニヒロ」



溶出挙動の同等性の判定

試験条件			平均溶出率(%)			f ₂ 値	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤	差		
50	pH1.2	15	71.9	69.1	2.8	85.9	適合
		30	97.4	97.0	0.4		
	pH4.0	10	24.9	33.3	-8.4	61.1	適合
		60	79.0	84.0	-5.0		
	pH6.8	10	15.6	14.3	1.3	89.0	適合
360		19.5	21.0	-1.5			
水	15	56.8	59.7	-2.9	69.7	適合	
	30	84.0	88.8	-4.8			
100	pH4.0	10	53.4	49.4	4.0	81.6	適合
		45	84.0	86.3	-2.3		

2)クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」

クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」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²⁾。

試験方法	パドル法	
試験条件	試験液量	900mL
	試験液温	37 °C ± 0.5 °C
	試験液	pH1.2=溶出試験第 1 液 pH4.0=薄めた McIlvaine 緩衝液 pH6.8=溶出試験第 2 液 水
	回転数	50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)
試験回数	12 ベッセル	
試験時間	pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85%を越えた時点で、試験を終了することができる。	
分析法	液体クロマトグラフィー	

判定基準

【pH1.2(50rpm)】

(1)平均溶出率

標準製剤の平均溶出率が約 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±10 %の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

(2)個々の溶出率

最終比較時点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い。

【pH4.0(50rpm)、水(50rpm)、pH4.0(100rpm)】

(1)平均溶出率

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。

(2)個々の溶出率

最終比較時点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い。

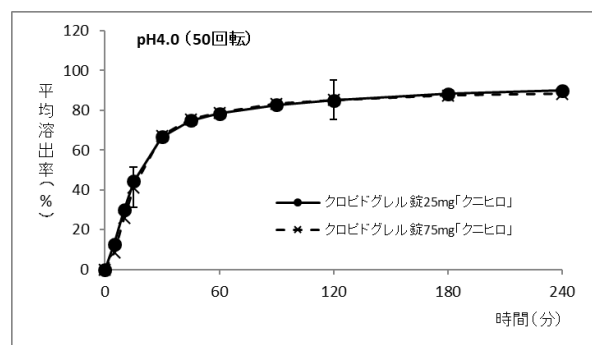
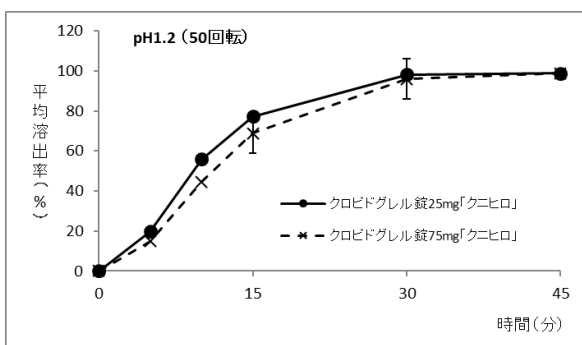
【pH6.8(50rpm)】

(1)平均溶出率

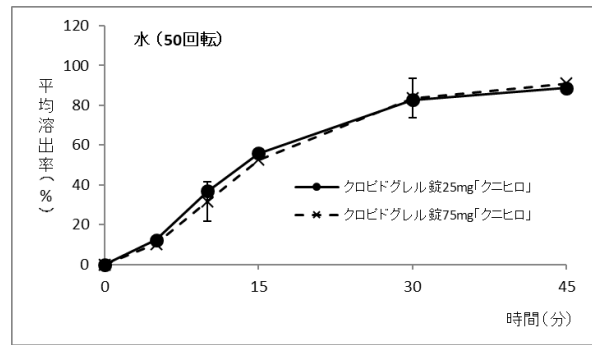
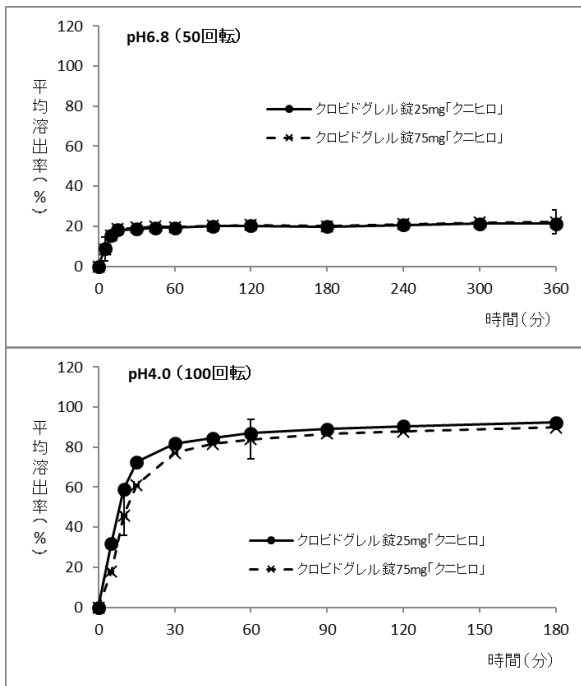
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。

(2)個々の溶出率

最終比較時点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い。



クロピドグレル錠 25mg/75mg 「クニヒロ」



溶出挙動の同等性の判定

回転数 (rpm)	試験条件		平均溶出率 (%)			f ₂ 値	判定
	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤	差		
50	pH1.2	15	77.3	68.9	8.4	64.6	適合
		30	98.2	96.0	2.2		
	pH4.0	15	44.3	41.3	3.0	97.8	適合
		120	85.1	85.3	-0.2		
pH6.8	5	8.7	8.6	0.1	98.0	適合	
	360	21.3	22.2	-0.9			
水	10	36.8	31.7	5.1	73.5	適合	
	30	82.8	83.6	-0.8			
100	pH4.0	10	59.1	45.9	13.2	59.0	適合
		60	86.9	84.0	2.9		

個々の溶出率

回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤の溶出率 (%)			平均溶出率との差が下記の範囲を超えた数			判定
			平均値	最小値	最大値	±9%	±15%	±25%	
50	pH1.2	30	98.2	96.9	99.8	—	0	0	適合
	pH4.0	120	85.1	84.0	86.3	—	0	0	適合
	pH6.8	360	21.3	19.7	23.1	0	0	—	適合
	水	30	82.8	81.0	84.7	—	0	0	適合
100	pH4.0	60	86.9	85.1	88.5	—	0	0	適合

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

該当しない

(2) 包装

22. 包装

クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」:

100錠 (PTP: 10錠×10)、140錠 (PTP: 14錠×10)

500錠 (PTP: 10錠×50)、500錠 (バラ)

クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」:

100錠 (PTP: 10錠×10)、140錠 (PTP: 14錠×10)

500錠 (PTP: 10錠×50)、500錠 (バラ)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 製品: ポリプロピレン/アルミニウム箔 (PTP)、ポリエチレン/アルミニウム (ピロー)

バラ製品: ポリエチレン (ボトル)、ポリプロピレン (キャップ)

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。

7.4 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。

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. 薬理作用」の項参照

(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. 臨床成績

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($p < 0.001$)³⁾。

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%(34/575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⁴⁾。

〈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 Al-P 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 日以上の症例では 3/7 例(42.9%)であったのに対し、同 7 日未満の症例では 13/20 例(65.0%)であった⁵⁾。[8.2, 8.8 参照]

17.1.3 国内第Ⅲ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 注 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 注 1): $p = 0.5292$ 、ハザード比 1.497 [両側 95%信頼区間:0.422,5.306]^{6),7)}。[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^{注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: 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]^{8),9)}。

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

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 (心臓死、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 (心臓死、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 ($p = 0.1251$)。

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、両群ではほぼ同等であった。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¹⁰⁾。

〈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 ($p = 0.640$)¹¹⁾。

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

チェノピリジン系抗血小板薬

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

(1) 作用部位・作用機序

18. 薬効薬理

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P2Y₁₂¹²⁾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¹³⁾。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¹⁴⁾を抑制することに基づくと考えられる。[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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。

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(5μM 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¹⁸⁾。[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)¹⁹⁾、動静脈シャントモデル(ラット)²⁰⁾、冠状動脈周期的血流減少モデル(イヌ)²¹⁾、頸動脈バルーン内皮傷害モデル(ウサギ)²²⁾、ステント留置動静脈シャントモデル(ウサギ)²²⁾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。

(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

(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. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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²³⁾。

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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-48hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
1.9 \pm 0.8	2.29 \pm 0.46	6.9 \pm 0.9	8.46 \pm 1.36

(mean \pm S.D., n=12)

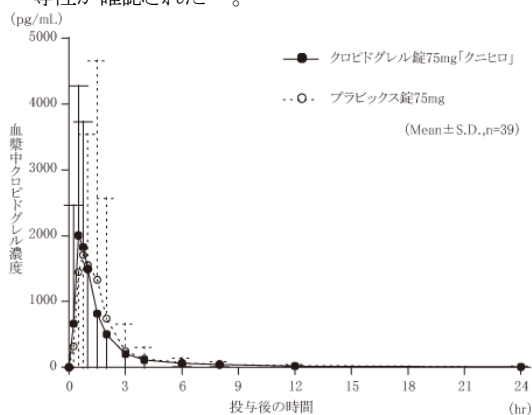
t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 $t_{1/2}$: 半減期

AUC_{0-48hr} : 血漿中濃度時間曲線下面積(0~48 時間)

16.1.2 生物学的同等性試験

(クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」)

クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」とプラビックス錠 75mg 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 75mg)健康成人男子に絶食下单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、 C_{max})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²⁴⁾。



血漿中クロピドグレル濃度の推移

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow 24hr}$ ($\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」	3274.55 \pm 3330.72	2452 \pm 2683	0.78 \pm 0.28	5.51 \pm 1.91
プラビックス錠 75mg	3623.52 \pm 5046.86	2425 \pm 3523	0.81 \pm 0.30	5.91 \pm 2.02

(Mean \pm S.D., n=39)

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。

16.8 その他

16.8.1 生物学的同等性

(クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」)

クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」は、「含量が異なる経口固形 製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」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²⁴⁾。

(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 $AUC_{0-\infty}$ 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(外国人データ)²⁵⁾。[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 AUC_{0-12hr} 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 AUC_{0-12hr} 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²⁶⁾。[10.2 参照]

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(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) 授乳婦」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

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5mg/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²⁷⁾。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²⁸⁾。

(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²⁹⁾。

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³⁰⁾⁻³²⁾。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^{33),34)} (*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) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(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) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

16.5 排泄

16.5.1 成人

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³⁵⁾ (外国人データ)。

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³⁶⁾ (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³⁷⁾ (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 AUC_{0-24hr} 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³⁸⁾。なお、日本人における PM の頻度は、18~22.5%との報告がある³⁹⁾。

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 1)}		
		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 _{0-24hr} (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

該当しない

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

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

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⁴⁰⁾。[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]

〈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。	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。
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 C _{max} 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 C _{max} 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。

11.1.9 後天性血友病(頻度不明)
 [8.6 参照]

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。

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]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	副作用発現頻度		
	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
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. その他の注意

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 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 75mg/日を投与した後の MAI (%) は、それぞれ 32.87 \pm 5.10、39.41 \pm 6.34、47.48 \pm 3.60 と、PM 群においてクロピドグレル硫酸塩の血小板凝集抑制作用が低下した³⁸⁾。 [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⁴¹⁾及び複数の観察研究⁴²⁾⁻⁴⁵⁾において、CYP2C19 の PM もしくは IM では、CYP2C19 の EM と比較して、クロピドグレル硫酸塩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⁴⁶⁾。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⁴⁷⁾。 [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」の項参照
- (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

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

3 年

3. 包装状態での貯法

気密容器、室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、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： なし

くすりのしおり： あり

6. 同一成分・同効薬

〔同一成分薬〕 プラビックス錠

〔同 効 薬〕 アスピリン、シロスタゾール、チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩 等

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

販売名	製造販売承認年月日	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 「クニヒロ」	2015 年 2 月 16 日	22700AMX00475000	2019 年 6 月 14 日	2019 年 6 月 14 日
クロピドグレル錠 75mg 「クニヒロ」	2015 年 2 月 16 日	22700AMX00476000	2019 年 6 月 14 日	2019 年 6 月 14 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

2015 年 10 月 28 日

効能・効果

- ・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

- ・経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患の場合
通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与する。

2017 年 4 月 19 日

効能・効果

- ・末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

用法・用量

- ・末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制の場合
通常、成人には、クロピドグレルとして 75mg を 1 日 1 回経口投与する。

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	容量	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(13桁)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「クニヒロ」	PTP100錠	3399008F1017	3399008F1343	1242058020101	622420502
	PTP 500錠			1242058020102	
	PTP140錠			1242058020301	
	バラ 500錠			1242058020201	
クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」	PTP100錠	3399008F2013	3399008F2340	1242065020101	622420602
	PTP 500錠			1242065020102	
	PTP140錠			1242065020301	
	バラ 500錠			1242065020201	

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI 文献

1. 引用文献

- 1) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 3) Fukuuchi Y, et al.: *Cerebrovasc Dis*, 2008; 25(1-2): 40-49
- 4) 第Ⅲ相試験 B(プラビックス錠:2006年1月23日承認、CTD2.7.4.1)
- 5) 非 ST 上昇急性冠症候群に対する第Ⅲ相臨床試験(プラビックス錠:2007年10月19日承認、CTD2.7.4.2、2.7.4.5、2.7.6.2、)
- 6) Isshiki T, et al.: *Int Heart J*, 2012; 53(2): 91-101
- 7) 国内第Ⅲ相試験(安定狭心症、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)
- 8) Shigematsu H, et al.: *Ann Vasc Dis*, 2012; 5(3): 364-375
- 9) 国内第Ⅲ相試験(プラビックス錠:2012年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 10) 非 ST 上昇急性冠症候群に対する海外第Ⅲ相臨床試験:(プラビックス錠:2007年10月19日承認、CTD2.7.6.2)
- 11) 動脈硬化性疾患に対する海外第Ⅲ相臨床試験(プラビックス錠:2012年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 12) Hollopeter G, et al.: *Nature*, 2001; 409(6817): 202-207
- 13) Savi P, et al.: *Biochem Biophys Res Commun*, 2001; 283(2): 379-383
- 14) Holmsen H.: *Eur J Clin Invest*, 1994; 24(Suppl1): 3-8
- 15) 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、CTD2.6.2.2)
- 16) 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、CTD2.7.2.2)
- 17) 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、CTD2.7.6.2)
- 18) 佐藤志樹 他: *薬理と臨床*, 2012; 22(1): 7-20
- 19) Umemura K, et al.: *Thromb Res*, 1995; 80(3): 209-216
- 20) 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、CTD2.6.2.2)
- 21) Yao S K, et al.: *Circ Res*, 1992; 70(1): 39-48
- 22) Herbert J M, et al.: *Thromb Haemost*, 1998; 80(3): 512-518
- 23) 生物学的同等性試験(プラビックス錠:2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2)
- 24) 皇漢堂製薬株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 25) Tornio A, et al.: *Clin Pharmacol Ther*, 2014; 96(4): 498-507
- 26) Axelsen L, et al.: *Br J Clin Pharmacol*, 2021; 87(1): 119-128
- 27) 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、CTD2.6.4.4)
- 28) 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、CTD2.6.4.4)
- 29) 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、CTD2.6.4.5)
- 30) Savi P, et al.: *Thromb Haemost*, 1994; 72(2): 313-317
- 31) 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、CTD2.7.2.2)
- 32) Simon T, et al.: *Clin Pharmacol Ther*, 2011; 90(2): 287-295
- 33) 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、CTD2.7.2.2)
- 34) Tornio A, et al.: *Clin Pharmacol Ther*, 2014; 96(4): 498-507
- 35) 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、CTD2.7.2.3)
- 36) Deray G, et al.: *Clin Drug Invest*, 1998; 16(4): 319-328
- 37) Slugg P H, et al.: *J Clin Pharmacol*, 2000; 40(4): 396-401
- 38) Kobayashi M, et al.: *J Atheroscler Thromb*, 2015; 22(11): 1186-1196
- 39) Furuta T, et al.: *Pharmacogenomics*, 2007; 8(9): 1199-1210
- 40) Diener H C, et al.: *Lancet*, 2004; 364(9431): 331-337
- 41) Mega J L, et al.: *N Engl J Med*, 2009; 360(4): 354-362
- 42) Collet J P, et al.: *Lancet*, 2009; 373(9660): 309-317
- 43) Sibbing D, et al.: *Eur Heart J*, 2009; 30(8): 916-922
- 44) Giusti B, et al.: *Am J Cardiol*, 2009; 103(6): 806-811

- 45) Simon T,et al.:N Engl J Med,2009;360(4):363-375
- 46) Uchigata Y,et al.:Diabetes,1995;44(10):1227-1232
- 47) Uchigata Y,et al.:Human Immunol,2000;61:154-157

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

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。

注)「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) 無包装状態での製剤安定性

〈クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」〉

湿度条件下では類縁物質が増加し、規格を満たさなかった。光の条件下では硬度の減少(規格内)が認められた。

保存条件		性状(外観)	純度試験	溶出性	含量	硬度
温度	遮光、40±1°C、3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光、25±2°C / 75±5 %RH、3ヵ月	変化なし	変化あり(規格外)	変化なし	変化なし	変化なし
光	120万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり(規格内)

〈クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」〉

湿度条件下で規格内の変色が認められた。また、類縁物質が増加し、規格を満たさなかった。

保存条件		性状(外観)	純度試験	溶出性	含量	硬度
温度	遮光、40±1°C、3ヵ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	遮光、25±2°C / 75±5 %RH、3ヵ月	変化あり(規格内)	変化あり(規格外)	変化なし	変化なし	変化なし
光	120万 lux・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

(2) 粉碎後の安定性

〈クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」〉

クロピドグレル錠 25mg「クニヒロ」の粉碎後の安定性試験を実施した。その結果、光の条件下で変色が認められた。また、類縁物質が増加し、規格を満たさなかった。

保存条件		性状(外観)		純度試験・総量(%)			含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	14日後	終了時	開始時	終了時
温度	遮光、40±1°C、30日	白色の粉末	変化なし	0.08	0.15	0.25	100.8	98.3
湿度	遮光、25±2°C / 75±5 %RH、30日	白色の粉末	変化なし	0.08	0.21	0.35	100.8	97.8
光	60万 lux・hr	白色の粉末	微黄白色の粉末	0.08	—	0.67	100.8	98.4
	120万 lux・hr	白色の粉末	淡黄白色の粉末	0.08	—	0.85	100.8	98.3

〈クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」〉

クロピドグレル錠 75mg「クニヒロ」の粉碎後の安定性試験を実施した。その結果、光の条件下で変色が認められた。

保存条件		性状(外観)		純度試験・総量(%)			含量(%)	
		開始時	終了時	開始時	14日後	終了時	開始時	終了時
温度	遮光、40±1°C、30日	白色の粉末	変化なし	0.07	0.14	0.20	101.0	99.2
湿度	遮光、25±2°C / 75±5 %RH、30日	白色の粉末	変化なし	0.07	0.15	0.27	101.0	97.7
光	60万 lux・hr	白色の粉末	微黄白色の粉末	0.07	—	0.38	101.0	100.6
	120万 lux・hr	白色の粉末	淡黄白色の粉末	0.07	—	0.44	101.0	99.4

(3)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は「内服薬経管投与ハンドブック第3版」(株じほう;監修 藤島一郎、執筆 倉田なおみ)を参考にして実施した。

1) 崩壊懸濁試験

- ① シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてピストンを戻す。
- ② 約 55 °Cに設定した温湯を約 20 mL 採取し、シリンジの筒先をキャップで閉じ、横にした状態で 5 分間放置する。
- ③ シリンジを手で 水平状態から 90 度 15 往復横転させ、崩壊・懸濁の状況を目視で確認する。
- ④ 崩壊していることが確認されれば 2) 通過性試験の手順へ進む。

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 2) 通過性試験の手順へ進む。

崩壊しない場合は、⑤の操作へ進む。

- ⑤ 錠剤の場合、1 錠を乳鉢で細かく破壊したものについて①～ ④ の作業を行う。

この時点にて崩壊・懸濁しない場合、本試験を中止し、簡易懸濁不適とする。

○:投与可能

△:チューブを閉塞する危険性のある崩壊状況

×:投与困難

2) 通過性試験

- ① シリンジからキャップを取り外し、経管チューブに取りつけ、1) の試験で得られた懸濁液を流速約 2～3 mL/ 秒で注入し、その通過性を確認する。
- ② 懸濁液を経管チューブ内に全て押し込んだ後、さらに水 40 mL を同じシリンジで採取し、経管チューブ内を洗いこむ。
- ③ 洗いこみ後のチューブ注入口、内部及び先端部について、詰まりや残留物がなければ通過性に問題なしとする。

○:残存物なくチューブ通過

△:残存物がわずかにあるがチューブを通過

×:閉塞してチューブを通過しない

3) 試験結果

製品名	規格	簡易懸濁試験				通過性試験 使用経管チューブ:8Fr.
		未粉砕		粉砕		
		5分	10分	5分	10分	
クロピドグレル錠「クニヒロ」	25 mg	×	×	△	△	○ ¹
	75 mg	×	×	×	△	○ ^{*1}

*1 シリンジ内壁にフィルム残渣が付着し、水 40 mL で洗い込み後も若干の残留物が認められた。

上記内容は、本剤の懸濁性及び経管チューブ通過性を検討した結果を示した資料であり、

簡易懸濁法により調製された本剤の臨床上の有効性・安全性の評価は行っておりません。

本剤を簡易懸濁して経管投与される場合は、医療機関の先生方の責任のもとに実施して頂きますようお願いいたします。

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

皇漢堂製薬株式会社

兵庫県尼崎市長洲本通 2 丁目 8 番 27 号