

◎プラビックス錠、○クロピドグレル錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】クロピドグレル硫酸塩 (U) Clopidogrel Sulfate 【分類】抗血小板剤

【単位】△25mg・◎75mg/錠

【常用量】■虚血性脳血管障害後の再発抑制：75mg/日 [年齢・体重・症状により 50mg/日]

■ACSのPCI時の初日は300mg、以後75mg/日

■PADにおける血栓・塞栓形成の抑制：75mg/日

【用法】1日1回 [空腹時投与は避けるのが望ましい]

【透析患者への投与方法】減量の必要なし (1)

【その他の報告】出血しやすい例には50mg/日であるが、透析患者全員がそれに含まれるわけではないと思われ減量の必要なし (5)

【保存期CKD患者への投与方法】減量の必要なし (1) 非活性体SR26344のAUCは重度腎障害患者で低くなる (1)

【特徴】チエノピリジン系抗血小板薬。代謝物が活性体。ADP受容体結合に拮抗して、血小板凝集を抑制する (1)

【主な副作用・毒性】血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) [投与開始2ヶ月以内に発現することが多い]、出血、無顆粒球症、SJS・TEN、肝障害、消化器障害、間質性肺炎、好酸球性肺炎、横紋筋融解症、薬剤性過敏症候群、女性化乳房など

【安全性に関する情報】PPI併用によっても血栓症、全緊急入院、全死亡のリスクを増大させていなかった (田中雅幸, 他: 臨床薬理 43: 393-8, 2012)

PPI併用で抗血小板作用が減弱し再梗塞リスクが増大する可能性 (Juurlink DN, et al: CMAJ 2009 PMID: 19176635)

N Eng J Med 360: 354-362, 2009

【吸収】未変化体ほとんど血中に移行せず初回通過効果は大きい (1) P-gpの基質であるため吸収が制限されている (Taubert D, et al: Clin Pharmacol Ther 80: 486-501, 2006)

【F】未変化体として1~3% (1) 約50%が吸収される (U)

【tmax】2hr (1) 【Cmax】カルボン酸体として3mg/L (U) 75mg投与時SR26344として2.29±0.46mg/L (1)

【代謝】エステラーゼにより主代謝物SR26334 (活性を有しない) を生成する経路と、CYP2C19により酸化型となり活性代謝物H4になる経路がある (1) 血中では主にSR26334が存在し未変化体はごくわずか (1) 活性代謝物H4は不安定化合物であるため定量できなかった (1) が、定量法が確立されてきている (Mullangi R and Srinivas NR: Biomed Chromatogr 23: 26-41, 2009) CYP2C19の多型がPKとPDに関連 (Kim KA, et al: Clin Pharmacol Ther 84: 236-42, 2008) CYP2C19*2の保有が血小板凝集阻害能低下に関与する因子である (Geisler T, et al: Pharmacogenomics. 9: 1251-9, 2008) CYP2C19のPMでは活性代謝物H4のCmaxとAUCがEM, IMの50%程度に低下し、血小板凝集の抑制率が60%程度に低下する (1) 活性代謝物への変換にはCYP3A4, 1A2, 2C19, 2B6が関与する (1) ABCB1の遺伝的多型により再虚血イベントのリスク上昇 (Mega JL, et al: Lancet 376: 1312-9, 2010)

【排泄】尿中回収率41% (1) 糞中に51%回収 (1)

【t1/2】活性代謝物のパラメータなし (1) SR26344として7hr (1) カルボン酸体として約8hr (U) 血小板結合体の生体内半減期は約11日 (U) 【ke】0.102/hr [非活性の主代謝物として] (1)

【蛋白結合率】未変化体96~99% (1) SR26334として92~95% (1) 未変化体98%, 主代謝物94% (U)

【Vd】

【MW】419.9

【透析性】資料なし (1) 透析されないと思われる (5)

【O/W係数】LogP=3.8~4.0 [1-オクタノール/水系] (1) 【pKa】4.5~4.6

【相互作用】CYP2C19の遺伝子変異はクロピドグレルの効果を減弱し、血管イベントを増加させる (Simon T, et al: N Engl J Med 360: 363-75, 2009) オメプラゾールなどのCYP2C19を阻害する薬剤との併用により活性体の血中濃度が低下し抗血小板作用が減弱するおそれ (1) 日本人のCYP2C19遺伝的多型からみたPPIの影響は小さい (前田章光, 他: 医療薬学 37: 481-5, 2011) PPIの中でもランプラゾールは相互作用が弱い (Frelinger AL, et al: J Am Coll Cardiol 59: 1304-11, 2012) SSRIにより血小板凝集が阻害されるため併用注意 (1) CYP2B6を阻害する (Turpeinen M, et al: Clin Pharmacol Ther 77: 553-9, 2005) ケトコナゾールにより活性体のAUCが20~30%低下 (Farid NA, et al: Clin Pharmacol Ther 81: 735-41, 2007) クロピドグレル代謝物のアシル-β-グルクロニドがCYP2C8を阻害するためCYP2C8の基質薬物との併用に注意 (Tornio A, et al: Clin Pharmacol Ther 2014 PMID: 24971633) ロスバスタチンのAUC増大 (1)

相互作用試験からのPK/PDレビュー (Mullangi R, et al: Biomed Chromatogr 2009 PMID: 18937301)

【効果発現時間】服用後2時間後に効果が発現し、薬効の定常状態まで3~7日 (U)

【備考】脳梗塞、心筋梗塞、血管死の予防効果 (CAPRIE: Lancet 348: 1329-39, 1996) CYP2C19のPMはクロピドグレルの効果が減弱するnonresponderである (Kim KA, et al: Clin Pharmacol Ther 84: 236-42, 2008) 喫煙によりAUC, T1/2低下が発現する可能性あり (Yousef AM, et al: J Clin Pharm Ther 33: 439-49, 2008) ワルファリンが適用できない患者の心房細動に対してアスピリンと併用して用いることで心血管イベント、脳卒中の低下が得られるが、出血のリスクは増加 (N Eng J Med 360: 2066-78, 2009)

【更新日】20240715