

※※印：2023年1月改訂(第12版)

※印：2022年5月改訂

日本標準商品分類番号

873399

貯法：室温保存
使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。
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)

	25mg	75mg
承認番号	22700AMX00370000	22700AMX00371000
薬価収載	2015年6月	2015年6月
販売開始	2015年6月	2015年6月
効能追加	2017年1月	2017年1月

日本薬局方

クロピドグレル硫酸塩錠

抗血小板剤

クロピドグレル錠 25mg「テバ」







クロピドグレル錠 75mg「テバ」

Clopidogrel Tab. 25mg・75mg “TEVA”

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

		クロピドグレル錠25mg「テバ」	クロピドグレル錠75mg「テバ」
組成	1錠中：	クロピドグレル硫酸塩 ……………32.63mg (クロピドグレルとして 25mg)	1錠中： 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〉	カルナウバロウ、カルメロース、酸化チタン、 シヨ糖脂肪酸エステル、タルク、トコフェ ロール、ヒプロメロース、マクロゴール6000、 無水乳糖、その他1成分	
性状		白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	
外形(サイズ)	表 (直径mm)	 6.7	 8.7
	裏 (重量mg)	 116	 262
	側面 (厚さmm)	 3.7	 4.9

【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。

【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。
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。

【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1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、50mg1日1回から投与す
ること。([1. 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期間中は、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。
- ※※ (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。

【使用上の注意】

1. 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、50mg1日1回投与な
どを考慮すること。
- 出血傾向及びその素因のある患者
 - 重篤な肝障害のある患者
 - 重篤な腎障害のある患者
 - 高血圧が持続している患者
 - 高齢者
 - 低体重の患者
- (2) 他のチエノピリジン系薬剤(チクロピジン塩酸塩等)に対し
過敏症の既往歴のある患者
2. 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([4. 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。

- (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（「1. 慎重投与」、「3. 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（「4. 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（「4. 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。

3. 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。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤：レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。
セレキシパグ	セレキシパグの活性代謝物（MRE-269）のCmax及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。	
強力なCYP2C19誘導薬：リファンピシン	本剤の血小板阻害作用が増強されることにより出血リスクが高まるおそれがある。リファンピシン等の強力なCYP2C19誘導薬との併用は避けることが望ましい。	クロピドグレルは主にCYP2C19によって活性代謝物に代謝されるため、CYP2C19酵素を誘導する薬剤との併用により本剤の活性代謝物の血漿中濃度が増加する。
モルヒネ	本剤の血漿中濃度が低下するおそれがある。	モルヒネの消化管運動抑制により、本剤の吸収が遅延すると考えられる。
※ ロスバスタチン	本剤300mgの投与後、ロスバスタチンのCmaxが1.3倍、AUCが2倍上昇し、本剤75mgの反復投与後、ロスバスタチンのCmaxには影響せず、AUCが1.4倍上昇したとの報告がある。	本剤により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する。

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) 出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）

【脳出血等の頭蓋内出血、硬膜下血腫等】：脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫等】：吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、腹部血腫、後腹膜出血等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

3) 肝機能障害、黄疸 ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、黄疸、急性肝不全、肝炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、必要に応じ適切な処置を行うこと。

4) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP） TTPがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、TTPの初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状、血小板減少、破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。

2) **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)、脾炎
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、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

5. **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。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. **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。]

8. **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。

9. **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、更には穿孔をお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)。

10. **その他の注意**

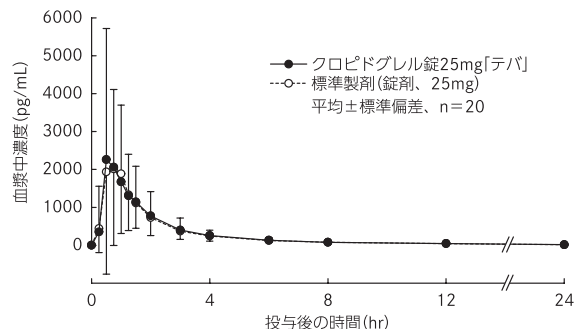
- (1) 国内で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤300mgを初回投与後24時間の最大血小板凝集能(5μM ADP惹起maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %)は、CYP2C19の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM)群、Intermediate metabolizer (IM)群、Poor metabolizer (PM)群の順に、43.67±6.82、47.17±5.71、54.11±4.34であり、その後6日間にわたって本剤75mg/日を投与した後のMAI (%)は、それぞれ32.87±5.10、39.41±6.34、47.48±3.60と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。
- (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。¹⁾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。²⁾

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験³⁾

●クロピドグレル錠25mg「テバ」
 ●クロピドグレル錠25mg「テバ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ3錠[クロピドグレル硫酸塩として97.88mg(クロピドグレルとして75mg)]健康成人男子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)~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。



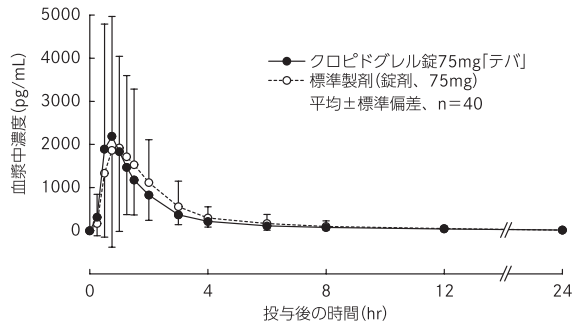
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=20)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
クロピドグレル錠25mg「テバ」	75	4657 ±3263	2748 ±3295	0.9 ±0.4	7.0 ±2.0
標準製剤(錠剤、25mg)	75	4485 ±3152	2501 ±2694	0.9 ±0.4	6.7 ±2.2

血漿中濃度並びにAUC、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75mg「テバ」

クロピドグレル錠75mg「テバ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠[クロピドグレル硫酸塩として97.88mg(クロピドグレルとして75mg)]健康成人男子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)~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 (平均±標準偏差、n=40)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
クロピドグレル錠75mg「テバ」	75	4561 ±3439	2616 ±2903	0.9 ±0.3	7.2 ±2.0
標準製剤 (錠剤、75mg)	75	5288 ±4161	2379 ±2264	1.3 ±0.9	6.7 ±2.2

血漿中濃度並びにAUC、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。

2. 溶出性⁴⁾

クロピドグレル錠25mg「テバ」及びクロピドグレル錠75mg「テバ」の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】⁵⁾

抗血小板薬。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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel Sulfate)

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

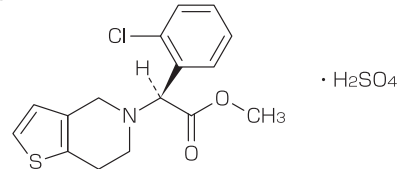
分子式：C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量：419.90

融点：約198℃(分解)

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

構造式：



【取扱い上の注意】⁶⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、クロピドグレル錠25mg「テバ」及びクロピドグレル錠75mg「テバ」は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。

【包装】

- クロピドグレル錠25mg「テバ」
PTP包装：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、140錠(14錠×10)
バラ包装：500錠
- クロピドグレル錠75mg「テバ」
PTP包装：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、140錠(14錠×10)
バラ包装：500錠

【主要文献】

- ※※1) Uchigata Y. et al. : Diabetes. 1995 ; 44 : 1227-1232
- ※※2) Uchigata Y. et al. : Human Immunol. 2000 ; 61 : 154-157
- 3) 武田テバファーマ株式会社社内資料(生物学的同等性試験)
- 4) 武田テバファーマ株式会社社内資料(溶出試験)
- ※5) 第十八改正日本薬局方解説書
- 6) 武田テバファーマ株式会社社内資料(安定性試験)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。
 武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター
 〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
 TEL 0120-923-093
 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

販売

武田薬品工業株式会社
 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

製造販売元

武田テバファーマ株式会社
 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

PQU21708
 PQU21808
 PQU22008
 08