

## 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

クロピドグレル硫酸塩／アスピリン配合錠

ロレアス<sup>®</sup> 配合錠「杏林」LoreAce<sup>®</sup> Combination Tablets

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 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中、クロピドグレルとして75mg(日局クロピドグレル硫酸塩97.88mg)、 日局アスピリン100mg
一般名	和名：クロピドグレル硫酸塩 (JAN) /アスピリン (JAN) 洋名：Clopidogrel Sulfate (JAN) /Aspirin (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年8月17日 薬価基準収載年月日：2020年12月11日 販売開始年月日：2020年12月11日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社 販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キョーリンリメディオ株式会社 学術部 TEL：0120-960189 FAX：0120-189099 受付時間：8時～22時(日、祝日、その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.kyorin-rmd.com/">https://www.med.kyorin-rmd.com/</a>

本 IF は 2023 年 12 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。



(01)14987060309997

## 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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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	9. 透析等による除去率	21
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	21
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	21
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	22
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	22
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	22
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	24
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	27
5. 化学名(命名法)又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 過量投与	30
		11. 適用上の注意	30
III. 有効成分に関する項目	4	12. その他の注意	30
1. 物理化学的性質	4		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	IX. 非臨床試験に関する項目	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 薬理試験	31
		2. 毒性試験	31
IV. 製剤に関する項目	6		
1. 剤形	6	X. 管理的事項に関する項目	32
2. 製剤の組成	6	1. 規制区分	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	2. 有効期間	32
4. 力価	6	3. 包装状態での貯法	32
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	4. 取扱い上の注意	32
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 患者向け資料	32
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	6. 同一成分・同効薬	32
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	7. 国際誕生年月日	32
9. 溶出性	11	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	32
10. 容器・包装	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	32
11. 別途提供される資料類	13	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
12. その他	14	11. 再審査期間	33
		12. 投薬期間制限に関する情報	33
V. 治療に関する項目	15	13. 各種コード	33
1. 効能又は効果	15	14. 保険給付上の注意	33
2. 効能又は効果に関連する注意	15		
3. 用法及び用量	15	XI. 文献	34
4. 用法及び用量に関連する注意	15	1. 引用文献	34
5. 臨床成績	15	2. その他の参考文献	34
VI. 薬効薬理に関する項目	17	XII. 参考資料	35
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	1. 主な外国での発売状況	35
2. 薬理作用	17	2. 海外における臨床支援情報	35
VII. 薬物動態に関する項目	18	XIII. 備考	36
1. 血中濃度の推移	18	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
2. 薬物速度論的パラメータ	19	2. その他の関連資料	36
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20		
4. 吸収	20		
5. 分布	20		
6. 代謝	20		
7. 排泄	21		
8. トランスポーターに関する情報	21		

## 略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CRP	C反応性タンパク
CYP	チトクロム P450
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
S. D.	標準偏差
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ロレアス配合錠「杏林」は、後発医薬品として薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、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行い承認申請し、2020 年 8 月に承認を取得、2020 年 12 月に薬価収載した。

なお、本剤は、後発医薬品として、キョーリン リメディオ株式会社、日新製薬株式会社の 2 社と共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

## 2. 製品の治療学的特性

- 本剤はクロピドグレル硫酸塩とアスピリンを配合した抗血小板剤である。
- 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、肺出血、胃・十二指腸潰瘍、小腸・大腸潰瘍、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、白血球減少、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、剥脱性皮膚炎、薬剤性過敏症症候群、後天性血友病、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー、喘息発作、インスリン自己免疫症候群がある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は、外層にクロピドグレル 75mg（日局クロピドグレル硫酸塩として 97.88mg）、腸溶性の内核に日局アスピリン 100mg を含むフィルムコーティング錠（有核錠）である。
- 錠剤に「ロレアス」、「杏林」を両面印字している。

## 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、最適使用推進ガイドライン等	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

ロレアス®配合錠「杏林」

(2) 洋名

LoreAce® Combination Tablets “KYORIN”

(3) 名称の由来

ロレアス：配合剤の統一ブランド名（日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の登録商標）

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

クロピドグレル硫酸塩（JAN）

アスピリン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Clopidogrel Sulfate（JAN）、Clopidogrel（INN）

Aspirin（JAN）

(3) ステム

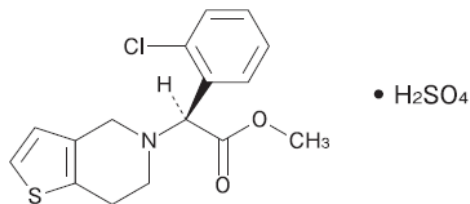
〈クロピドグレル硫酸塩〉 血小板凝集抑制剤：-grel-/grel

〈アスピリン〉 不明

### 3. 構造式又は示性式

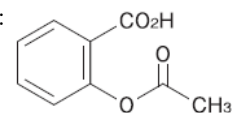
〈クロピドグレル硫酸塩〉

化学構造式：



〈アスピリン〉

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

〈クロピドグレル硫酸塩〉

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S • H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

分子量：419.90

〈アスピリン〉

分子式：C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

分子量：180.16

### 5. 化学名（命名法）又は本質

〈クロピドグレル硫酸塩〉

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

〈アスピリン〉

化学名 : 2-Acetoxybenzoic acid (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

###### 〈クロピドグレル硫酸塩〉

白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。

光によって徐々に褐色となる。

結晶多形が認められる。

###### 〈アスピリン〉

白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。

湿った空气中で徐々に加水分解してサリチル酸及び酢酸になる。

##### (2) 溶解性

###### 〈クロピドグレル硫酸塩〉

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。

###### 〈アスピリン〉

エタノール（95）又はアセトンに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

水酸化ナトリウム試液又は炭酸ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

###### 〈クロピドグレル硫酸塩〉

融点：約 177°C（分解）

###### 〈アスピリン〉

融点：約 136°C

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 〈クロピドグレル硫酸塩〉

###### ● 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。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

(3) 炎色反応試験(2)

(4) 硫酸塩の定性反応(1)

- 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。

液体クロマトグラフィー

#### 〈アスピリン〉

- 確認試験法

日本薬局方「アスピリン」の確認試験による。

(1) 呈色反応

(2) 酢酸塩の定性反応

- 定量法

日本薬局方「アスピリン」の定量法による。

滴定終点検出法

## 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

剤形	フィルムコーティング錠
色調	白色～微黄白色
外形	
直径(mm)	10.7
厚さ(mm)	5.7
質量(mg)	466

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (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

有効成分 (1錠中)	クロピドグレルとして 75mg (日局クロピドグレル硫酸塩 97.88mg) 日局アスピリン 100mg
添加剤	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、タルク、クエン酸トリエチル、ヒプロメロース、無水乳糖、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、酸化チタン、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

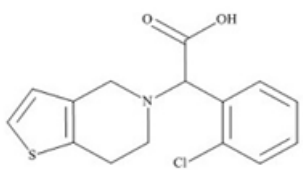
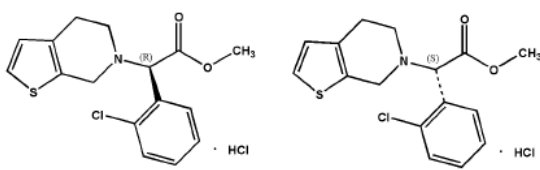
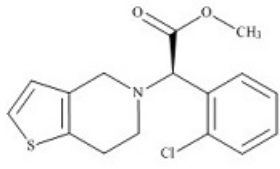
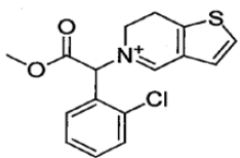
該当しない

### 4. 力価

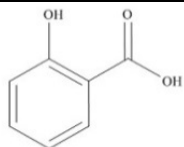
該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

クロピドグレル由来

構造式 類縁物質名	クロピドグレルに 対する相対保持時間	由来
 <p>(+)-(S)-(o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetic acid</p>	0.5	原薬由来：副生成物 湿度により増加
 <p>methyl(±)-(o-chlorophenyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridine-6(7H)-acetate</p>	0.9	原薬由来：副生成
 <p>methyl(-)-(R)-(o-chlorophenyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridine-5(4H)-acetate</p>	2.0	原薬由来：副生成物 熱及び湿度により増加
 <p>5-(1-(2-chlorophenyl)-2-methoxy-2-oxoethyl)-6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5-um)</p>	0.3	熱及び湿度により増加

アスピリン由来

構造式 類縁物質名	アスピリンに 対する相対保持時間	由来
 <p>2-hydroxybenzenecarboxylic acid</p>	1.7	原薬由来：副生成物 熱及び湿度により増加

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

### 1) 加速試験<sup>1)</sup>

[保存条件]

40°C±1°C、75%RH±5%RH

[試験検体]

PTP 包装品：PTP 包装(ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルムとアルミニウム箔)、乾燥剤(ゼオライト系)、ピロー包装(ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルム)、紙箱  
 パラ包装品：ポリエチレン製容器、乾燥剤(ゼオライト系)、ポリプロピレン製の栓、紙箱

[試験項目及び規格]

試験項目	規 格
性状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠
確認試験	液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液のクロピドグレル及びアスピリンのピークの保持時間は、それぞれ等しい。また、クロピドグレル及びアスピリンのピークの吸収スペクトルは、それぞれ同一波長のところに同様のスペクトル形状を認める。
純度試験	(i)クロピドグレル硫酸塩 相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 の類縁物質：0.3%未満 相対保持時間約 2.0 の類縁物質：1.2%未満 上記以外の類縁物質：0.1%未満 総類縁物質：1.7%未満 (ii)アスピリン 相対保持時間約 1.7 の類縁物質 C：3.0%以下 上記以外の個々の類縁物質：0.2%以下 類縁物質 C 以外の総類縁物質：1.0%以下
製剤均一性	<クロピドグレル硫酸塩> 判定値:15.0%以下 <アスピリン> 判定値:15.0%以下
溶出性	<クロピドグレル硫酸塩> 水/900mL/パドル法/毎分 50 回転/30 分間/85%以上 <アスピリン> 溶出試験第 1 液/900mL/パドル法/毎分 50 回転/120 分間/10%以下 溶出試験第 2 液/900mL/パドル法(ハンギングシンカー使用)/毎分 75 回転/75 分間及び 150 分間/75 分間の平均溶出率は 50%以上で、かつ個々の溶出率は 6 個中 4 個以上が規定する値に適合する。平均溶出率が規定する値から外れたときは、新たに試料 6 個をとって試験を繰り返す。12 個中、10 個以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする。また、150 分間の個々の平均溶出率は 80%以上で、規定する値から外れたときは、新たに試料 6 個をとって試験を繰り返す。12 個中、10 個以上の試料の個々の溶出率が規定する値のとき適合とする。
定量法	<クロピドグレル硫酸塩> 含量:95.0～105.0% <アスピリン> 含量:95.0～105.0%

[結果]

PTP 包装品

試験項目		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
性状		適	適	適	適	
確認試験	(1)	適	適	適	適	
	(2)	適	適	適	適	
製剤均一性	(i)	適	適	適	適	
	(ii)	適	適	適	適	
製剤均一性	(1)	適	適	適	適	
	(2)	適	適	適	適	
溶出性	(1)	適	適	適	適	
	(2)	1液	適	適	適	適
		2液	※2	※2	※2	適
定量法(含量)※1	(1)	98.59%	98.15%	98.22%	99.01%	
	(2)	100.62%	100.10%	99.91%	100.13%	

(1)クロピドグレル硫酸塩、(2)アスピリン

※1 1ロット n=3 の3ロットの平均値

※2 申請後の同一性調査で規格及び試験方法が変更されたため記載せず

バラ包装品

試験項目		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
性状		適	適	適	適	
確認試験	(1)	適	適	適	適	
	(2)	適	適	適	適	
製剤均一性	(i)	適	適	適	適	
	(ii)	適	適	適	適	
製剤均一性	(1)	適	適	適	適	
	(2)	適	適	適	適	
溶出性	(1)	適	適	適	適	
	(2)	1液	適	適	適	適
		2液	※2	※2	※2	適
定量法(含量)※1	(1)	98.59%	98.50%	98.55%	99.32%	
	(2)	100.62%	99.97%	99.79%	100.22%	

(1)クロピドグレル硫酸塩、(2)アスピリン

※1 1ロット n=3 の3ロットの平均値

※2 申請後の同一性調査で規格及び試験方法が変更されたため記載せず

2) 無包装状態での安定性<sup>2)</sup>

保存条件	結 果				
	性状	純度試験	溶出性	定量法	硬度
温度 [40℃、3 ヶ月、褐色ガラス瓶(密栓)]	変化あり (規格内) <sup>※1</sup>	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 [25℃、75%RH、2 ヶ月、褐色ガラス瓶 (開栓)]	変化あり (規格内) <sup>※2</sup>	変化あり (規格外) <sup>※3</sup>	変化なし	変化なし	変化なし
光 [総照射量 120 万 lx・hr、成り行き温 度・湿度、シャーレ(開放)]	変化あり (規格内) <sup>※4</sup>	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) <sup>※5</sup>
光 [総照射量 120 万 lx・hr、成り行き温 度・湿度、シャーレ(開放・遮光)]	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
通常的环境下 [成り行き温度・湿度、室内散乱光下、 6 ヶ月、シャーレ(開放)]	変化あり (規格内) <sup>※6</sup>	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内) <sup>※7</sup>

[規格] 硬度：参考値、他の試験項目は加速試験の項参照

※1 白色(開始時)→白色(1 ヶ月)、微黄白色(2 ヶ月)、微黄白色(3 ヶ月)

※2 白色(開始時)→微黄白色(1 ヶ月)、微黄白色(2 ヶ月)

※3 1 ヶ月(規格内)、2 ヶ月(規格外)

※4 白色(開始時)→微黄白色(60 万 lx・hr)、微黄白色(120 万 lx・hr)

※5 97.5N(開始時)→60.8N(60 万 lx・hr)、45.6N(120 万 lx・hr)

※6 白色(開始時)→白色(1 ヶ月)、白色(2 ヶ月)、白色(3 ヶ月)、微黄白色(6 ヶ月)

※7 97.5N(開始時)→95.3N(1 ヶ月)、95.0N(2 ヶ月)、85.3N(3 ヶ月)、44.2N(6 ヶ月)

<参考>評価基準

分類	性状	純度試験 溶出性	定量法	硬度
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	規格値内の 場合	含量低下が 3%未 満の場合	硬度変化が 30%未 満の場合
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		含量低下が 3%以 上で、規格値内の 場合	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)	形状変化や著しい色調変 化等を認め、規格を逸脱し ている場合	規格値外の 場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以 上で、硬度が 2.0kgf(≒ 19.6N)未満の場合

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価しました。本剤の安定性に関する結果であり、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。

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) 溶出挙動における類似性<sup>3)</sup>

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)及び医療用配合剤の後発医薬品の生物学的同等性試験について Q & A (平成 24 年 2 月 29 日付事務連絡) に準じて試験を実施した。

標準製剤	コンプラビン配合錠				
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)				
試験条件	試験液量：900mL 試験液の温度：37°C ± 0.5°C				
	回転数 試験液	クロピドグレル 硫酸塩	75rpm	pH1.2	溶出試験第 1 液
				pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
				pH6.8	溶出試験第 2 液
				水	水
		アスピリン	75rpm	pH1.2	溶出試験第 1 液
				pH6.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
				pH6.8	溶出試験第 2 液
100rpm			pH6.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	

#### ●クロピドグレル硫酸塩

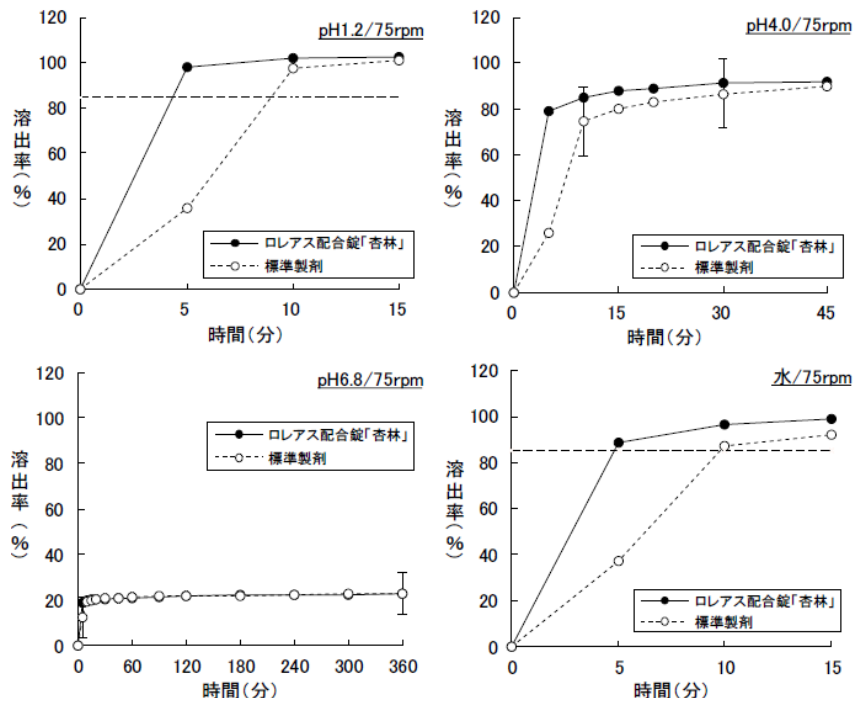
[判定基準]

回転数	試験液	判定基準
75rpm	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。
	pH4.0	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。
	pH6.8	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。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、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。
	水	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における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。

[結果]

回転数	試験液	判定時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率 (%)			判定
			ロレアス配合錠 「杏林」	標準製剤	差 (絶対値)	
75rpm	pH1.2	15	102.4	100.9	-	適合
	pH4.0	10	84.9	74.5	10.4	適合
		30	91.4	86.6	4.8	
	pH6.8	5	18.7	12.1	6.6	適合
		360	22.8	22.9	0.1	
水	15	98.9	92.2	-	適合	





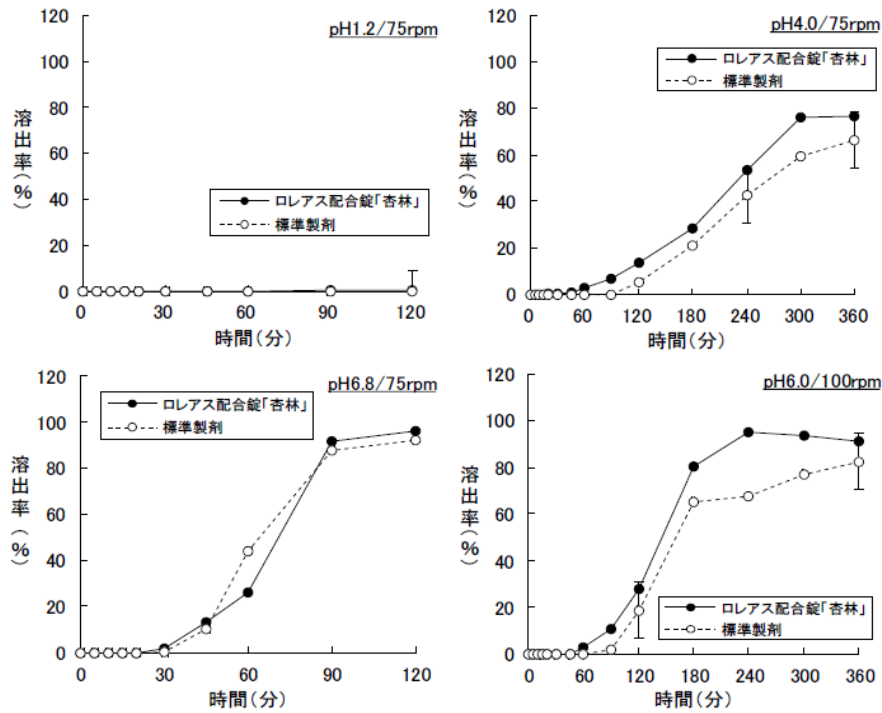
●アスピリン

[判定基準]

回転数	試験液	判定基準
75rpm	pH1.2	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。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、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。
	pH6.0	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±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。
	pH6.8	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。
100rpm	pH6.0	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±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

[結果]

回転数	試験液	判定時点(分)	12ベッセルの平均溶出率(%)			f2関数の値	判定
			ロレアス配合錠「杏林」	標準製剤	差(絶対値)		
75rpm	pH1.2	120	0.5	0.0	0.5	/	適合
		pH6.0	240	53.7	42.7		
	pH6.8		360	76.5	66.4	10.1	
		pH6.8	20	0.0	0.0	/	51.6
	45		13.0	10.5			
	60		26.3	44.2			
100rpm	pH6.0	90	91.8	87.9	/	/	適合
		120	27.8	18.8			
		360	90.9	82.3	8.6		



以上の結果より、有効成分であるクロピドグレル硫酸塩及びアスピリンともに、すべての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したため、ロレアス配合錠「杏林」は標準製剤と溶出挙動が類似していると判定された。

## 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

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

100錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

[PTP包装品]

PTP包装：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン多層フィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルム

箱：紙

[バラ包装品]

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

箱：紙

## 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

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

### 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

- 5.1 クロピドグレル 75mg（維持量）とアスピリン 100mg の併用による治療が適切と判断される場合に、本剤を使用することができる。なお、患者の状態を十分に考慮した上で、本剤の投与が適切であるか慎重に判断すること。
- 5.2 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降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

通常、成人には、1日1回1錠（クロピドグレルとして75mg及びアスピリンとして100mg）を経口投与する。

#### (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

- 7.1 クロピドグレルの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）には本剤を用いず、クロピドグレル硫酸塩（クロピドグレルとして75mg）単剤を用いること。なお、PCI施行の4日以上前からクロピドグレルを投与されている場合、ローディングドーズ投与は必須ではない。
- 7.2 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。なお、原則として本剤の投与終了後は単剤の抗血小板剤に切り替えること。
- 7.3 空腹時の投与は避けることが望ましい。

### 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

該当資料なし

#### (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

##### 17.1.1 国内第 III 相臨床試験（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<sup>注</sup>：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<sup>注</sup>：p=0.5292、ハザード比 1.497 [両側 95%信頼区間：0.422, 5.306]）<sup>4)、5)</sup>。[8.3 参照]

注)アスピリンの前治療状況を因子とした 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

該当資料なし

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チエノピリジン系抗血小板薬：プラスグレル塩酸塩、チクロピジン塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・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

##### 18.1 作用機序

18.1.1 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P2Y<sub>12</sub><sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。[8.7参照]

18.1.2 アスピリンはシクロオキシゲナーゼ1(COX-1)を阻害することにより、トロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)の合成を阻害し、血小板凝集を抑制する<sup>8)</sup>。[8.7参照]

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 薬理作用

18.2.1 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<sup>7)</sup>。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<sup>9)、10)</sup>。[8.3参照]

#### (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

##### 生物学的同等性試験<sup>11)</sup>

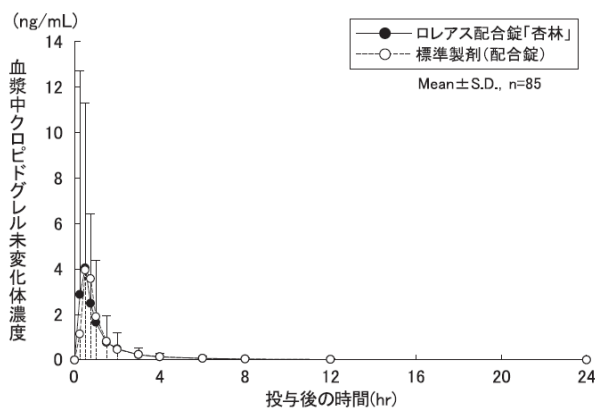
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

ロレラス配合錠「杏林」とコンプラビン配合錠を、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 及びアスピリンとして 100mg) 健康成人男子に絶食時単回経口投与して、クロピドグレル及びアスピリンの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、クロピドグレル及びアスピリンとも  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

##### 1) クロピドグレル

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロレラス配合錠「杏林」	4.69±7.19	5.28±11.33	0.59±0.29	6.32±2.46
コンプラビン配合錠	4.63±6.36	4.52±7.17	0.65±0.28	6.95±3.53

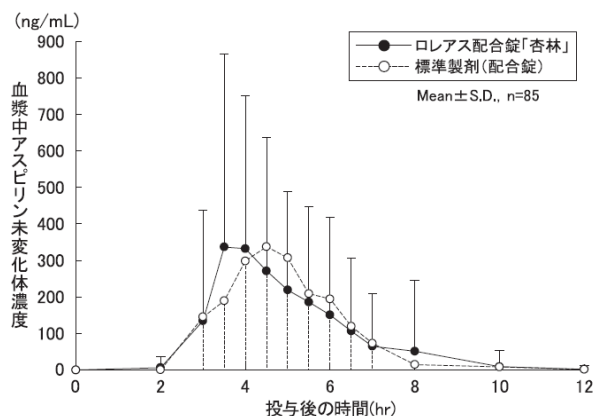
(Mean±S.D., n=85)



##### 2) アスピリン

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ロレラス配合錠「杏林」	1059±435	880±433	4.8±1.5	0.50±0.78
コンプラビン配合錠	1034±310	908±337	4.8±1.4	0.35±0.09

(Mean±S.D., n=85)



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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 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<sup>12)</sup>（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 $AUC_{0-12}$ は、投与4日目では1.35倍及び1.44倍に増加し、投与10日目は0.98倍及び1.14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 $AUC_{0-12}$ は、投与4日目では1.69倍及び2.25倍、投与10日目では1.90倍及び2.70倍に増加した<sup>13)</sup>。[10.2参照]

**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  
「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照
- (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  
該当資料なし
- (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

##### 16.4.1 クロピドグレル

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<sup>14)</sup>。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<sup>15)~17)</sup>。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<sup>12)、18)</sup> (*in vitro*)。[10. 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

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

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 CYP2C19 遺伝子多型がクロピドグレルの薬物動態に及ぼす影響**

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<sub>0-24</sub> 及び C<sub>max</sub> が、野生型ホモ接合体群 (EM 群: CYP2C19 \*1/\*1) と比較して低下した<sup>19)</sup>。なお、日本人における PM の頻度は、18~22.5%との報告がある<sup>20)</sup>。[15.1.1 参照]

健康成人における CYP2C19 遺伝子多型がクロピドグレル活性代謝物 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 <sup>注)</sup>		
		EM	IM	PM
C <sub>max</sub> (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 <sub>0-24</sub> (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) 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。] [9. 1. 3、11. 1. 1 参照]
- 2.2 出血傾向のある患者[血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。] [9. 1. 3、11. 1. 1 参照]
- 2.3 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 消化性潰瘍のある患者 [プロスタグランジン生合成抑制作用により、胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させることがある。] [9. 1. 1、11. 1. 2 参照]
- 2.5 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [重篤なアスピリン喘息発作を誘発させることがある。] [9. 1. 4、11. 1. 12 参照]
- 2.6 出産予定日 12 週以内の妊婦 [9. 5. 1 参照]

### 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」を参照すること。

### 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」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

- 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 ヶ月間は、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 本剤を適用するにあたっては、クロピドグレル硫酸塩又はアスピリン単独投与に比べ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 参照]
- 8.3 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。投与中止期間中は必要に応じて単剤の抗血小板剤の使用も検討すること。また、血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では、適切な血栓塞栓症の発症抑制策を講じること。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。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. 1、18. 2. 1 参照]
- 8.4 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. 6 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、18.1.1、18.1.2 参照]

8.8 治療中に本剤の投与を中止あるいは休薬すると、血栓塞栓症の発現リスクが高まることのあるため、単剤の抗血小板剤へ切り替えを検討すること。また、本剤を飲み忘れた場合には気づいた時に1錠服用するよう指導すること。ただし、次の服用時間に近い場合には飲み忘れた分は服用せずに次回服用時に1錠を服用することとし、倍量を服用しないよう患者に指導すること。

8.9 本剤とワルファリン等の抗凝固薬との併用は、抗血栓作用のある薬剤を3成分同時に服用することになり、出血リスクを高めるおそれがあるため、ワルファリン等の抗凝固薬を併用するベネフィットがリスクを上回ると判断される場合にのみ投与すること。[10.2、11.1.1 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 消化性潰瘍の既往歴のある患者

消化性潰瘍を再発させることがある。[2.4、11.1.2 参照]

##### 9.1.2 血液の異常又はその既往歴のある患者

血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。

##### 9.1.3 出血傾向の素因のある患者

出血を増強させるおそれがある。[2.1、2.2、11.1.1 参照]

##### 9.1.4 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息を有する場合を除く）

アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。[2.5、11.1.12 参照]

##### 9.1.5 アルコールを常飲している患者

アルコールと同時に服用すると、消化管出血を誘発又は増強することがある。[10.2、11.1.2 参照]

##### 9.1.6 高血圧が持続している患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。[8.4 参照]

##### 9.1.7 低体重の患者

出血の危険性が高くなるおそれがある。

##### 9.1.8 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者

本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。

##### 9.1.9 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 重篤な腎障害患者

本剤の投与は控えること。出血の危険性が高くなるおそれがある。

##### 9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者

腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝障害患者

本剤の投与は控えること。出血の危険性が高くなるおそれがある。[11.1.3 参照]

### 9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者

肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。[11. 1. 3 参照]

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

#### 9.5.1 出産予定日 12 週以内の妊婦

投与しないこと。アスピリンにより妊娠期間の延長、動脈管の早期閉鎖、子宮収縮の抑制、分娩時出血の増加につながるおそれがある。海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できないとの報告がある。また、ヒトで妊娠末期にアスピリンを投与された患者及びその新生児に出血異常があらわれたとの報告がある。さらに、妊娠末期のラットにアスピリンを投与した実験で、弱い胎児の動脈管収縮が報告されている。[2.6 参照]

#### 9.5.2 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は除く）又は妊娠している可能性のある女性

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。アスピリンの動物実験（ラット）で催奇形性作用があらわれたとの報告がある。妊娠期間の延長、過期産につながるおそれがある。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。クロピドグレルにおいて動物実験（ラット）で乳汁中に移行すること及びアスピリンにおいてヒト乳汁中へ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

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。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

クロピドグレルは、主に CYP2C19 により活性代謝物に代謝される。また、クロピドグレルのグルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。[16. 4. 1 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剤（ナプロキセン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム等） [11.1.1 参照]	クロピドグレルとの併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	クロピドグレル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。
	アスピリンとの併用により、出血及び腎機能の低下を起こすことがある。	機序不明
血小板凝集抑制作用を有する薬剤（シロスタゾール、トロンボキササン合成酵素阻害剤（オザグレルナトリウム）、プロスタグランジン E <sub>1</sub> 製剤、E <sub>1</sub> 及び I <sub>2</sub> 誘導体（ベラプロストナトリウム等）、サルボグレラート塩酸塩、イコサペント酸エチル等）血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA 製剤（アルテプラザーゼ等）等） [8.2、11.1.1 参照]	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血液凝固阻止剤（ヘパリン製剤、ダナパロイドナトリウム、第 Xa 因子阻害剤（リバーロキサバン等）、抗トロンビン剤（ダビガトランエテキシラートメタンシルホン酸塩等）、トロンボモデュリン アルファ等） [8.2、11.1.1 参照]		
クマリン系抗凝固剤（ワルファリンカリウム） [8.9、11.1.1 参照]	出血した時、それを助長するおそれがある。また、アスピリンはクマリン系抗凝固剤の作用を増強し、出血時間の延長、消化管出血等を起こすことがあるので、クマリン系抗凝固剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリンは血漿蛋白に結合したクマリン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。また、本剤は血小板凝集抑制作用、アスピリンは消化管刺激による出血作用を有する。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール	クロピドグレル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、クロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下する。
糖尿病用剤（ヒトインスリン、トルブタミド等）	アスピリンは糖尿病用剤の作用を増強し、低血糖を起こすことがあるので、糖尿病用剤を減量するなど慎重に投与すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合した糖尿病用剤と置換し、遊離させる。また、アスピリンは大量で血糖降下作用を有する。
メトトレキサート	アスピリンとの併用により、メトトレキサートの副作用（骨髄抑制、肝・腎・消化器障害等）が増強されることがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したメトトレキサートと置換し、遊離させる。また、アスピリンはメトトレキサートの腎排泄を阻害すると考えられている。
バルプロ酸ナトリウム	アスピリンはバルプロ酸ナトリウムの作用を増強し、振戦等を起こすこ	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したバルプロ酸ナトリウ

	とがある。	ムと置換し、遊離させる。
フェニトイン	アスピリンは総フェニトイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイン濃度に基づいて増量する際には臨床症状等を慎重に観察すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白に結合したフェニトインと置換し、遊離させる。
副腎皮質ホルモン剤（ベタメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等）	アスピリン（高用量投与時）との併用時に副腎皮質ホルモン剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。また、消化管出血を増強させることが考えられる。	機序不明
リチウム製剤	アスピリンとの併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されている。	アスピリン（高用量投与時）は腎のプロスタグランジンの生合成を抑制し、腎血流量を減少させることにより、リチウムの腎排泄を低下させることが考えられる。
チアジド系利尿剤（ヒドロクロロチアジド等）ループ利尿剤（フロセミド）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられる。
β遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール等） ACE阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩等）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられる。
ニトログリセリン製剤	アスピリンはニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	アスピリンはプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられる。
尿酸排泄促進剤（プロベネシド、ベンズブロマロン）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることがある。	アスピリン（高用量投与時）はこれらの薬剤の尿酸排泄に拮抗する。
イブプロフェン ナプロキセン ピロキシカム スルピリン	アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	血小板のシクロオキシゲナーゼ-1（COX-1）とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。
炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド等）	アスピリンはアセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中枢神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
ドネペジル塩酸塩 [11.1.2 参照]	アスピリンとの併用により、消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
タクロリムス水和物、シクロスポリン	アスピリンとの併用により、腎障害が発現することがある。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
ザフィルルカスト	アスピリンとの併用により、ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序不明
プロスタグランジン D <sub>2</sub> 、トロンボキ	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用	これら薬剤がアスピリンと血漿蛋白

サンA <sub>2</sub> 受容体拮抗剤(ラマトロバン、セラトロダスト)	の検討 ( <i>in vitro</i> ) において、アスピリンによりこれらの薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。
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。また、アスピリンとの併用により、皮膚の異常出血 (斑状出血、紫斑等)、出血症状 (胃腸出血等) が報告されている。	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。
アルコール [9.1.5、11.1.1 参照]	アスピリンとの併用により、消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害とアスピリンのプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。
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。	クロピドグレル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 <sub>max</sub> 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	クロピドグレル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クロピドグレルの活性代謝物の血漿中濃度が増加する。
モルヒネ	クロピドグレル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、クロピドグレルの吸収が遅延すると考えられる。
ロスバスタチン	クロピドグレル 75mg の反復投与後、ロスバスタチンの C <sub>max</sub> には影響せず、AUC が 1.4 倍上昇したとの報告がある。	クロピドグレルにより、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の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 (頻度不明)、吐血 (頻度不明)、下血 (1%未満)、胃腸出血 (1%未満)、眼底出血 (1%未満)、関節血腫 (頻度不明)、腹部血腫 (0.1%未満)、後腹膜出血 (頻度不明)、肺出血 (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。

[2.1、2.2、8.3、8.5、8.7、8.9、9.1.3、10.2 参照]

**11.1.2 胃・十二指腸潰瘍 (1%未満)、小腸・大腸潰瘍 (頻度不明)**

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍、小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。また、狭窄・閉塞を伴う小腸・大腸潰瘍があらわれることがある。[2.4、9.1.1、9.1.5、10.2 参照]

**11.1.3 肝機能障害、黄疸**

ALT 上昇 (7.9%)、 $\gamma$ -GTP 上昇 (5.1%)、AST 上昇 (5.6%)、黄疸 (頻度不明)、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、9.3.1、9.3.2 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 (頻度不明)、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 (1%未満)、白血球減少 (1%未満)、無顆粒球症 (頻度不明)、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、剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明)**

**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 (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。

**11.1.11 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)**

ショックやアナフィラキシー (呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) があらわれることがある。

**11.1.12 喘息発作 (頻度不明)**

[2.5、9.1.4 参照]

**11.1.13 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**

<b>11.2 その他の副作用</b>				
	5%以上	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、口腔内出血、術中出血、カテーテル留置部位血腫、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、好中	月経過多、口唇出血、陰茎出血、尿道出血	好酸球減少、血清病

		球減少、好酸球增多		
肝臓		Al-P 上昇、LDH 上昇、血清ビリルビン上昇		胆石症、胆嚢炎
消化器		消化器不快感、腹痛、胃腸炎、食道炎、下痢、便秘、嘔気、口内炎	腹部膨満、腸管虚血、消化不良、嘔吐、食欲不振	耳下腺痛、歯肉腫脹、歯肉（齦）炎、唾液分泌過多、粘膜出血、口渇、胃腸障害、胸やけ、口唇腫脹、大腸炎（潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎）、膵炎
代謝異常		中性脂肪上昇、CK (CPK) 上昇、K 上昇、血糖上昇、血中尿酸上昇	Na 下降、総コレステロール上昇、総蛋白低下	アルブミン低下、アミラーゼ上昇、Cl 下降、Na 上昇、K 下降、代謝性アシドーシス、低血糖
過敏症		発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑		斑状丘疹性皮膚疹、血管浮腫、気管支痙攣、光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫
皮膚		脱毛	皮膚乾燥	膨疹、発汗、水疱性皮膚疹、扁平苔癬
感覚器		眼充血	味覚異常	眼精疲労、眼瞼炎、結膜炎、複視、嗅覚障害、視力低下、角膜炎、耳鳴、難聴、味覚消失
精神神経系		頭痛、めまい、高血圧	不眠症、意識障害	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、筋骨格硬直（肩こり、手指硬直）、気分変動、しびれ
循環器		浮腫、不整脈	徐脈	胸痛、血管炎、心電図異常、脈拍数低下、頻脈、動悸、心窩部痛
腎臓		BUN 上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、腎機能障害	尿路感染、血中クレアチニン上昇、尿糖陽性	急性腎障害、尿閉、頻尿、糸球体症
呼吸器			気管支肺炎、咳	胸水、痰、気管支炎、鼻炎、過呼吸
その他		関節炎、発熱、CRP 上昇	多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、異常感（浮遊感、気分不良）	ほてり、多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、女性化乳房、倦怠感、腰痛、筋痛、関節痛
<p>頻度 (%) はクロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験で認められたものを示した。また、それ以外にクロピドグレル硫酸塩又はアスピリンの服用時に認められる副作用を頻度不明として示した。</p>				

## 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 症状

アスピリンの過量投与により、耳鳴、めまい、頭痛、嘔吐、難聴、軽度の頻呼吸等の初期症状から血中濃度の上昇に伴い、重度の過呼吸、呼吸性アルカローシス、代謝性アシドーシス、痙攣、昏睡、呼吸不全等が認められる。

#### 13.2 処置

催吐、胃洗浄、活性炭投与（ただし、催吐及び胃洗浄後）、輸液注入によるアシドーシス是正、アルカリ尿促進（ただし、腎機能が正常の場合）、血液透析、腹膜透析を必要に応じて行う。クロピドグレル又はアスピリンの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

14.1.1 本剤は腸溶性の内核を含む有核錠であるので、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままかまわずに服用させること。

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 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クロピドグレルの臨床薬理試験において、クロピドグレル 300mg を初回投与後 24 時間の最大血小板凝集能（ $5\mu\text{M}$  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 日間にわたってクロピドグレル 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の血小板凝集抑制作用が低下した<sup>19)</sup>。[16. 6. 1 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クロピドグレルの臨床試験<sup>21)</sup>及び複数の観察研究<sup>22)~25)</sup>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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。[11. 1. 13 参照]

15.1.4 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 *In vitro* の試験において、アスピリン等のグルクロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブジン）のグルクロン酸抱合を阻害したとの報告がある。

## 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：ロレアス配合錠「杏林」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：クロピドグレル硫酸塩 劇薬  
アスピリン 該当しない

### 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：

ロレアス配合錠「杏林」を服用される患者さんへ

(キョーリンリメディオ株式会社 医療関係者向けサイト <https://www.med.kyorin-rmd.com/> に掲載)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コンプラビン配合錠

同 効 薬：チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩、シロスタゾール、サルボグレラート塩酸塩 等

### 7. 国際誕生年月日

2008年8月8日

### 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
ロレアス配合錠 「杏林」	2020年8月17日	30200AMX00775000	2020年12月11日	2020年12月11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

該当しない

## 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	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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロレアス配合錠 「杏林」	3399101F1056	3399101F1056	128297901	622829701

## 14. 保険給付上の注意

後発医薬品として承認された医薬品であっても、先発医薬品と薬価が同額又は高いものについては、診療報酬における加算等の算定対象とならない後発医薬品

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
ロレラス配合錠「杏林」の安定性試験に関する資料（加速試験）
- 2) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
ロレラス配合錠「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性）
- 3) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
ロレラス配合錠「杏林」の溶出性に関する資料
- 4) Isshiki T, et al. : Int Heart J. 2012 ; 53 (2) : 91-101
- 5) 国内第Ⅲ相臨床試験（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）
- 6) Hollopeter G, et al. : Nature. 2001 ; 409 (6817) : 202-207
- 7) Savi P, et al. : Biochem Biophys Res Commun. 2001 ; 283 (2) : 379-383
- 8) Brunton, L. L. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第13版上巻（橋本敬太郎ほか監訳）. 東京：廣川書店；2022. p972
- 9) Holmsen H : Eur J Clin Invest. 1994 ; 24 (Suppl 1) : 3-8
- 10) 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）
- 11) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：  
ロレラス配合錠「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 12) Tornio A, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2014 ; 96 (4) : 498-507
- 13) Axelsen, L. N. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2021 ; 87 (1) : 119-128
- 14) 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）
- 15) Savi P, et al. : Thromb Haemost. 1994 ; 72 (2) : 313-317
- 16) 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）
- 17) Simon T, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 90 (2) : 287-295
- 18) 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）
- 19) Kobayashi M, et al. : J Atheroscler Thromb. 2015 ; 22 (11) : 1186-1196
- 20) Furuta T, et al. : Pharmacogenomics. 2007 ; 8 (9) : 1199-1210
- 21) Mega J L, et al. : N Engl J Med. 2009 ; 360 (4) : 354-362
- 22) Collet J P, et al. : Lancet. 2009 ; 373 (9660) : 309-317
- 23) Sibbing D, et al. : Eur Heart J. 2009 ; 30 (8) : 916-922
- 24) Giusti B, et al. : Am J Cardiol. 2009 ; 103 (6) : 806-811
- 25) Simon T, et al. : N Engl J Med. 2009 ; 360 (4) : 363-375
- 26) Uchigata Y, et al. : Diabetes. 1995 ; 44 (10) : 1227-1232
- 27) 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



## XII. 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

#### (1) 粉碎

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし