

## 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 2013 に準拠して作成

### 抗血小板剤

# ロレアス<sup>®</sup> 配合錠「杏林」

LoreAce<sup>®</sup> Combination Tablets

(クロピドグレル硫酸塩／アスピリン配合錠)

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 含有
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・発売年月日	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 発 売 年 月 日：2020年12月11日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：キヨ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	キヨ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://med.kyorin-rmd.com/">https://med.kyorin-rmd.com/</a>

本 IF は 2023年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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 <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

## I-F 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、 I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを見て、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領 2008 が策定された。

I F記載要領2008では、I Fを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-I F)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構のホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行い IF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式 ]

- ①規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
  - ②I F記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
  - ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

## [ I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## [ I F の発行]

- ①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、隨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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならぬ。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

# 目 次

I. 概要に関する項目 .....	1	2. 薬物速度論的パラメータ .....	20
1. 開発の経緯 .....	1	3. 吸収 .....	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	4. 分布 .....	21
II. 名称に関する項目 .....	2	5. 代謝 .....	21
1. 販売名 .....	2	6. 排泄 .....	22
2. 一般名 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	22
3. 構造式又は示性式 .....	2	8. 透析等による除去率 .....	22
4. 分子式及び分子量 .....	2		
5. 化学名(命名法) .....	3		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3		
7. CAS 登録番号 .....	3		
III. 有効成分に関する項目 .....	4		
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		
3. 有効成分の確認試験法 .....	5		
4. 有効成分の定量法 .....	5		
IV. 製剤に関する項目 .....	6		
1. 剤形 .....	6		
2. 製剤の組成 .....	6		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	6		
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7		
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10		
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	10		
7. 溶出性 .....	11		
8. 生物学的試験法 .....	13		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	13		
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	14		
11. 力価 .....	14		
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	14		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	15		
14. その他 .....	15		
V. 治療に関する項目 .....	16		
1. 効能又は効果 .....	16		
2. 用法及び用量 .....	16		
3. 臨床成績 .....	16		
VI. 薬効薬理に関する項目 .....	18		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	18		
2. 薬理作用 .....	18		
VII. 薬物動態に関する項目 .....	19		
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	19		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....	23		
1. 警告内容とその理由 .....	23		
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) .....	23		
3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由 .....	23		
4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由 .....	23		
5. 慎重投与内容とその理由 .....	23		
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	24		
7. 相互作用 .....	25		
8. 副作用 .....	31		
9. 高齢者への投与 .....	34		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	34		
11. 小児等への投与 .....	35		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	35		
13. 過量投与 .....	35		
14. 適用上の注意 .....	36		
15. その他の注意 .....	36		
16. その他 .....	36		
IX. 非臨床試験に関する項目 .....	37		
1. 薬理試験 .....	37		
2. 毒性試験 .....	37		
X. 管理的事項に関する項目 .....	38		
1. 規制区分 .....	38		
2. 有効期間又は使用期限 .....	38		
3. 貯法・保存条件 .....	38		
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	38		
5. 承認条件等 .....	39		
6. 包装 .....	39		
7. 容器の材質 .....	39		
8. 同一成分・同効薬 .....	39		
9. 国際誕生年月日 .....	39		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	39		
11. 薬価基準収載年月日 .....	39		
12. 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 .....	39		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	39		

14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
<b>X 文献</b>	<b>41</b>
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
<b>XI. 参考資料</b>	<b>42</b>
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
<b>XII. 備考</b>	<b>43</b>
1. その他の関連資料	43

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

本剤は、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 月に発売に至った。

なお、本剤は、後発医薬品として、キヨーリン 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・製剤学的特性

1) ロレアス配合錠「杏林」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。

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（クロピドグレル硫酸塩あるいはアスピリンで報告されているもの）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、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報告されている。

(VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、8. 副作用(2)重大な副作用と初期症状の項を参照)

## 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

#### (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]

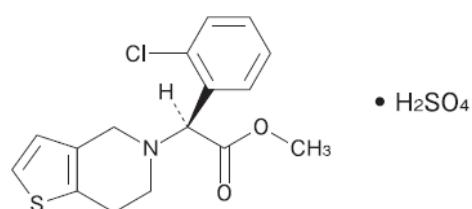
血小板凝集抑制剤 : -grel- / grel

[アスピリン]

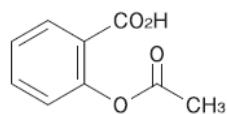
不明

### 3. 構造式又は示性式

[クロピドグレル硫酸塩]



[アスピリン]



### 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

## II. 名称に関する項目

### 5. 化学名（命名法）

[クロピドグレル硫酸塩]  
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]  
2-Acetoxybenzoic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

[クロピドグレル硫酸塩]  
特になし  
[アスピリン]  
別名：アセチルサリチル酸

### 7. CAS 登録番号

[クロピドグレル硫酸塩]  
120202-66-6 (Clopidogrel Sulfate)  
113665-84-2 (Clopidogrel)  
[アスピリン]  
50-78-2

### 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。

湿った空気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

### III. 有効成分に関する項目

#### 3. 有効成分の確認試験 法

##### [クロピドグレル硫酸塩]

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)

##### [アスピリン]

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

#### 4. 有効成分の定量法

##### [クロピドグレル硫酸塩]

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]

日本薬局方「アスピリン」の定量法による。

中和滴定法（指示薬：フェノールフタレイン試液）

## IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p> <p>(1) 剤形の区別、外観及び性状</p>	<p>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。</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>剤形</td><td>フィルムコーティング錠</td></tr> <tr> <td>色調</td><td>白色～微黄白色</td></tr> <tr> <td>外観</td><td></td></tr> <tr> <td>本体表示</td><td>ロレアス 杏林</td></tr> <tr> <td>直径 (mm)</td><td>10.7</td></tr> <tr> <td>厚さ (mm)</td><td>5.7</td></tr> <tr> <td>重量 (mg)</td><td>466</td></tr> </tbody> </table>	剤形	フィルムコーティング錠	色調	白色～微黄白色	外観		本体表示	ロレアス 杏林	直径 (mm)	10.7	厚さ (mm)	5.7	重量 (mg)	466
剤形	フィルムコーティング錠														
色調	白色～微黄白色														
外観															
本体表示	ロレアス 杏林														
直径 (mm)	10.7														
厚さ (mm)	5.7														
重量 (mg)	466														
<p>(2) 製剤の物性</p> <p>(3) 識別コード</p> <p>(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当しない</p> <p>該当資料なし</p>														
<p>2. 製剤の組成</p> <p>(1) 有効成分 (活性成分) の含量</p> <p>(2) 添加物</p> <p>(3) その他</p>	<p>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 含有</p> <p>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、ショ糖脂肪酸エステル、酸化チタン、カルナウバロウ</p> <p>特になし</p>														
<p>3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>														

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

#### 【加速試験】<sup>1)</sup>

＜保存条件＞

40±1°C、75±5%RH

＜試験検体＞

PTP包装：PTP（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）、ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装、紙箱

バラ包装：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により試験を行うとき、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 (類縁物質)	(i) クロピドグレル硫酸塩 RRT 約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 の類縁物質：0.3%未満 RRT 約 2.0 の類縁物質：1.2%未満 上記以外の個々の類縁物質：0.1%未満 総類縁物質：1.7%未満 (ii) アスピリン RRT 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	判定値：15.0%以下 (クロピドグレル硫酸塩、アスピリン共通)
溶出性	(1) 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 (2) 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

## IV. 製剤に関する項目

	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	含量：95.0～105.0% (クロピドグレル硫酸塩、アスピリン共通)

RRT:相対保持時間

<試験結果>

PTP 包装

試験項目		開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状		適	適	適	適
確認試験	(1)	適	適	適	適
	(2)	適	適	適	適
純度試験	(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 <sup>※1</sup> (含量)	(1)	98.59%	98.15%	98.22%	99.01%
	(2)	100.62%	100.10%	99.91%	100.13%

3 ロット、各ロット n=3 (ただし、確認試験、製剤均一性の 1 カ月と 3 カ月は n=1)

(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

## IV. 製剤に関する項目

### バラ包装

試験項目		開始時	1カ月	3カ月	6カ月
性状		適	適	適	適
確認試験	(1)	適	適	適	適
	(2)	適	適	適	適
純度試験	(i)	適	適	適	適
	(ii)	適	適	適	適
製剤	(1)	適	適	適	適
	(2)	適	適	適	適
溶出性		(1)	適	適	適
溶出性	(2)	1液	適	適	適
		2液	※2	※2	※2
定量法 <sup>※1</sup> (含量)	(1)	98.59%	98.50%	98.55%	99.32%
	(2)	100.62%	99.97%	99.79%	100.22%

3ロット、各ロットn=3 (ただし、確認試験、製剤均一性の1カ月と3カ月はn=1)

(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

### 【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カ月、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カ月 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
通常の環境下 [成り行き温度・湿度、室内散乱光下、6 カ月、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カ月)、微黄白色(2カ月)、微黄白色(3カ月)

※2 白色(開始時)→微黄白色(1カ月)、微黄白色(2カ月)

※3 1カ月(規格内)、2カ月(規格外)

## IV. 製剤に関する項目

- ※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ヵ月)、白色(2ヵ月)、白色(3ヵ月)、微黄白色(6ヵ月)  
※7 97.5N(開始時)→95.3N(1ヵ月)、95.0N(2ヵ月)、85.3N(3ヵ月)、44.2N(6ヵ月)

### <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。本資料は本剤の安定性に関する資料であり、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。

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 7. 溶出性

#### 【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（薬食審査発 0229 第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日）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）に従って溶出挙動の検討を行った。

＜試験方法＞

試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液：以下の試験液 900mL

試験液の温度：37°C±0.5°C

#### [クロピドグレル硫酸塩]

試験液		回転数
pH1.2	溶出試験第 1 液	75 回転/分
pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	75 回転/分
pH6.8	溶出試験第 2 液	75 回転/分
水	水	75 回転/分

#### [アスピリン]

試験液		回転数
pH1.2	溶出試験第 1 液	75 回転/分
pH6.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	75 回転/分
pH6.8	溶出試験第 2 液	75 回転/分
pH6.0	薄めた McIlvaine の緩衝液	100 回転/分

＜判定基準＞

- ①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：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。
- ②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：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。
- ③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 以下のいずれかの基準に適合する。
  - a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、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。
  - b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出

## IV. 製剤に関する項目

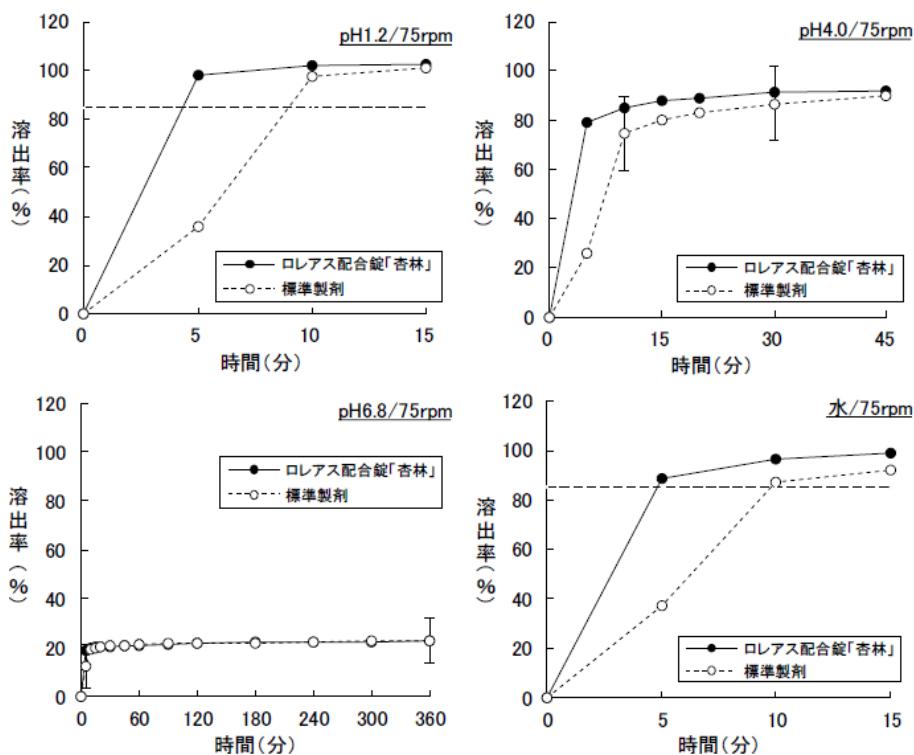
率の  $1/2$  の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率  $\pm 12\%$  の範囲にあるか、又は  $f_2$  関数の値が 46 以上である。

c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、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  $\pm 9\%$  の範囲にあるか、又は  $f_2$  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  $\pm 9\%$  の範囲にある。

### ＜結果＞

#### [クロピドグレル硫酸塩]

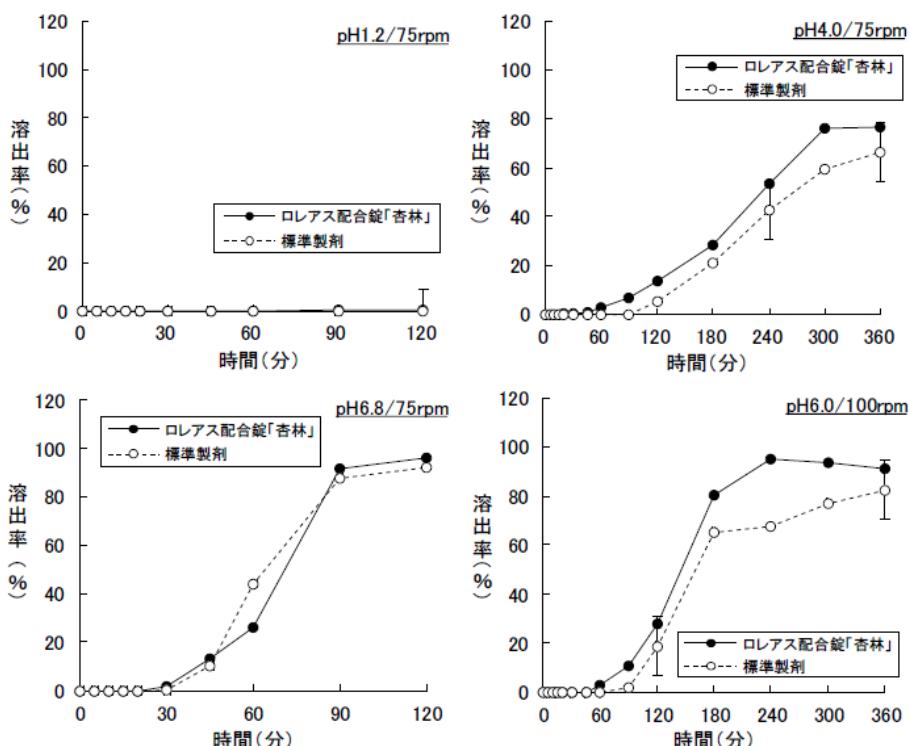
溶出試験条件	判定時点(分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			判定基準	判定
		ロレアス配合錠「杏林」	標準製剤(配合錠)	差(絶対値)		
pH1.2/75rpm	15	102.4	100.9	-	①	適合
pH4.0/75rpm	10	84.9	74.5	10.4	②	適合
	30	91.4	86.6	4.8		
pH6.8/75rpm	5	18.7	12.1	6.6	③-c	適合
	360	22.8	22.9	0.1		
水/75rpm	15	98.9	92.2	-	①	適合



## IV. 製剤に関する項目

### [アスピリン]

溶出試験条件	判定時点(分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)				判定基準	判定
		ロレアス配合錠「杏林」	標準製剤(配合錠)	差(絶対値)	f2 関数の値		
pH1.2/75rpm	120	0.5	0.0	0.5		③-c	適合
	240	53.7	42.7	11.0			
pH6.0/75rpm	360	76.5	66.4	10.1		③-b	適合
	20	0.0	0.0				
	45	13.0	10.5			③-a	適合
	60	26.3	44.2				
pH6.8/75rpm	90	91.8	87.9			③-b	適合
	120	27.8	18.8	9.0			
	360	90.9	82.3	8.6			
pH6.0/100rpm	120					③-b	適合
	360						



クロピドグレル硫酸塩及びアスピリンのいずれにおいても、すべての溶出試験条件において後発医薬品ガイドラインの判定基準に適合しており、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断した。

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

10. 製剤中の有効成分の  
定量法

11. 力価

12. 混入する可能性のあ  
る夾雜物

液体クロマトグラフィー

該当しない

クロピドグレル由来

構造式 類縁物質名	RRT*	由来
	0.5	原薬由来：副生成物 湿度により増加
 methyl(±)-(o-chlorophenyl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridine-6(7H)-acetate	0.9	原薬由来：副生成
	2.0	原薬由来：副生成物 熱及び湿度により増加
	0.3	熱及び湿度により増加

\*クロピドグレルに対する相対保持時間

アスピリン由来

構造式 類縁物質名	RRT*	由来
	1.7	原薬由来：副生成物 熱及び湿度により増加

\*アスピリンに対する相対保持時間

## IV. 製剤に関する項目

13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報	特になし
14. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	<p>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</p> <p><b>＜効能・効果に関する使用上の注意＞</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>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。</li><li>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。</li></ol>
2. 用法及び用量	<p>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。</p> <p><b>＜用法・用量に関する使用上の注意＞</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>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。</li><li>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。</li><li>空腹時の投与は避けることが望ましい。</li></ol>
3. 臨床成績 (1) 臨床データパッケージ	該当資料なし
(2) 臨床効果	該当資料なし
(3) 臨床薬理試験	該当資料なし
(4) 探索的試験	該当資料なし

## V. 治療に関する項目

<p>(5) 検証的試験</p> <p>1) 無作為化並行用量 反応試験</p> <p>2) 比較試験</p> <p>3) 安全性試験</p> <p>4) 患者・病態別試験</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>
<p>(6) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特定 使用成績調査(特別 調査)・製造販売後 臨床試験(市販後臨 床試験)</p> <p>2) 承認条件として実 施予定の内容又は 実施した試験の概 要</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当しない</p>

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある 化合物又は化合物群	チエノピリジン系抗血小板薬
2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序	<p>○クロピドグレル硫酸塩 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>4)</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>5)</sup>。</p> <p>○アスピリン 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、血小板凝集抑制作用を示す<sup>6)</sup>。</p>
(2) 薬効を裏付ける試 験成績	該当資料なし
(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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

VII. 薬物動態に関する項目、1. 血中濃度の推移・測定法(3)臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 【生物学的同等性試験】<sup>7)</sup>

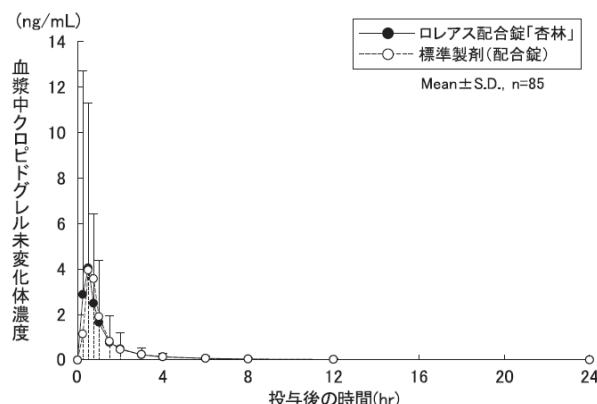
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(薬食審査発 0229 第 10 号 平成 24 年 2 月 29 日)」に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

ロレアス配合錠「杏林」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、Cmax) 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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロレアス配合錠 「杏林」	4.69±7.19	5.28±11.33	0.59±0.29	6.32±2.46
標準製剤 (配合錠)	4.63±6.36	4.52±7.17	0.65±0.28	6.95±3.53

(Mean±S. D. , n=85)

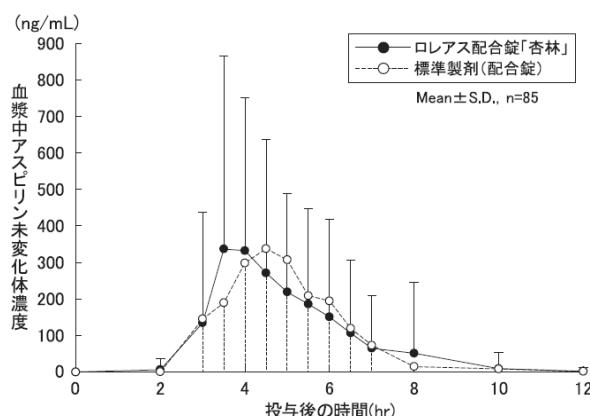


## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) アスピリン

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→12</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ロレス配合錠 「杏林」	1059±435	880±433	4.8±1.5	0.50±0.78
標準製剤 (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<sub>max</sub> 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、7. 相互作用の項を参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

## VII. 薬物動態に関する項目

(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	クロピドグレル硫酸塩 : $0.13002 \pm 0.05722 \text{ hr}^{-1}$ (n=85) アスピリン : $1.95159 \pm 0.51735 \text{ hr}^{-1}$ (n=85)
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
3. 吸收	該当資料なし
4. 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. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)、(2)の項を参照
(3) 乳汁への移行性	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(3)の項を参照
(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
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種	クロピドグレルは、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。

## VII. 薬物動態に関する項目

(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比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
(2) 排泄率	該当資料なし
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	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 (原則禁忌を含む)	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>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。】</li><li>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。】</li><li>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</li><li>4. 消化性潰瘍のある患者【プロスタグラ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ことがある。（ただし、「慎重投与」の項参照）】</li><li>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。】</li><li>6. 出産予定日 12 週以内の妊婦（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li></ul>
3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由	V. 治療に関する項目、1. 効能又は効果＜効能・効果に関する使用上の注意＞の項を参照
4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由	V. 治療に関する項目、2. 用法及び用量＜用法・用量に関する使用上の注意＞の項を参照
5. 慎重投与内容とその理由	<p><b>【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>(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。】</li><li>(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。】</li><li>(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。】</li><li>(4) 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。重篤な肝障害患者では本剤の投与は控えること。】</li><li>(5) 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。重篤な腎障害患者では本剤の投与は控えること。】</li><li>(6) 気管支喘息のある患者【気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患</li></ul>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

者も含まれており、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。】

- (7) 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。（「相互作用」の項参照）]
- (8) 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。]
- (9) 高齢者 [出血の危険性が高くなるおそれがある。]
- (10) 低体重の患者 [出血の危険性が高くなるおそれがある。]
- (11) 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 [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效能・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ので、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。]
- (12) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊婦は禁忌）又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (13) 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

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 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があるので、投与開始後 2 カ月間は、2 週間に 1 回程度の血液検査等の実施を考慮すること。（「副作用」の項参照）
- (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。
- (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。
- (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。（「慎重投与」、「相互作用」の項参照）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 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。（「副作用」の項参照）
- (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。（「副作用」の項参照）
- (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。（【薬効薬理】の項参照）
- (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があるため、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。
- (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。（「相互作用」の項参照）

### 7. 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、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4等も活性代謝物の生成に寄与する。また、クロピドグレルのグルクロロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

#### [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）	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）、サルポグレラート塩酸塩、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（アルテプラーゼ等）等）	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を考慮して、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スルホン酸塩等）、トロンボモデュリン アルファ等）		
クマリン系抗凝固剤（ワルファリンカリウム）	出血した時、それを助長するおそれがある。また	アスピリンは血漿蛋白に結合したクマリン系

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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。	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（ヒトイヌスリン、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低下作用を有する。
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バルプロ酸ナトリウムと置換し、遊離させる。
フェニトイイン	アスピリンは総フェニトイイン濃度を低下させるが、非結合型フェニトイイン濃度を低下させないとの報告があるので、総フェニトイイン濃度に	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インと置換し、遊離させる。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	基づいて增量する際に は臨床症状等を慎重に 観察すること。	
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 スタグラニンの生合 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（エナラブリ 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 タグラニンの生合成、 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 グラニンの生合成を 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		れる。
尿酸排泄促進剤（プロベネシド、ベンズプロマロン）	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 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	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、シクロスボリン	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
プロスタグラジン D <sub>2</sub> 、トロンボキサン A <sub>2</sub> 受容体拮抗剤（ラマトロバン、セラトロダスト）	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討 ( <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。	これら薬剤がアスピリンと血漿蛋白結合部位で置換し、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)	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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

アルコール	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	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	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 Cmax 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### （1）副作用の概要

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。

#### （2）重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（クロピドグレル硫酸塩あるいはアスピリンで報告されているもの）（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、恶心・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、肺出血等〕

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、肺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、小腸・大腸潰瘍：

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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 6) 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：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、剥脱性皮膚炎：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、剥脱性皮膚炎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、好酸球增多、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) ショック、アナフィラキシー：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。
- 12) 喘息発作：喘息発作を誘発することがある。
- 13) 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) その他の副作用

その他の副作用	
分類	副作用（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、好中球減少、好酸球增多、月経過多、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、胆石症、胆囊炎
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、口渴、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）、膀胱炎
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、尿蛋白增加、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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現 頻度及び臨床検査 値異常一覧	該当資料なし
(5) 基礎疾患、合併症、 重症度及び手術の 有無等背景別の副 作用発現頻度	該当資料なし
(6) 薬物アレルギーに 対する注意及び試 験法	<p>(1) 禁忌（次の患者には投与しないこと） 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</p> <p>(2) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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</p> <p>(3) 重大な副作用（頻度不明） 薬剤性過敏症症候群：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、好酸球增多、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があるので注意すること。 ショック、アナフィラキシー：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。</p> <p>(4) その他の副作用（頻度不明） 過敏症：発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣、光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫</p>
9. 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、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
10. 妊婦、産婦、授乳婦 等への投与	(1) 出産予定日 12 週以内の妊婦には投与しないこと。[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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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) 妊婦（ただし、出産予定日 12 週以内の妊娠は除く）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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊娠に使用し、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。また、クロピドグレルにおいては妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (3) 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。]

### 11. 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。]

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

### 13. 過量投与

**徵候と症状**：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。アスピリン及びクロピドグレル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。

**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。また、出血が認められた場合、適切な処置を取ること。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ので、緊急措置が必要な出血の場合は血小板輸血を考慮すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 14. 適用上の注意

- (1) **服用時**：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、そのままかまづに服用させること。
- (2) **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、更には穿孔を起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]

### 15. 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 ( $5 \mu M$  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>8)</sup>。
- (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>9)</sup>及び複数の観察研究<sup>10~13)</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。
- (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>14)</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>15)</sup>。
- (4) *In vitro* の試験において、アスピリン等のグルクロロン酸抱合により代謝される薬剤が抗ウイルス剤（ジドブシン）のグルクロロン酸抱合を阻害したとの報告がある。
- (5) 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。

### 16. その他

特になし

## 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) 副次的薬理試験	該当資料なし
(3) 安全性薬理試験	該当資料なし
(4) 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) 生殖発生毒性試験	該当資料なし
(4) 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>
有効成分	クロビドグレル硫酸塩 アスピリン	劇薬 該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年 (安定性試験結果に基づく<sup>1)</sup>)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

##### 【取扱い上の注意】

###### 保管方法

アルミピロー包装又は容器開封後は湿気を避けて保存すること。

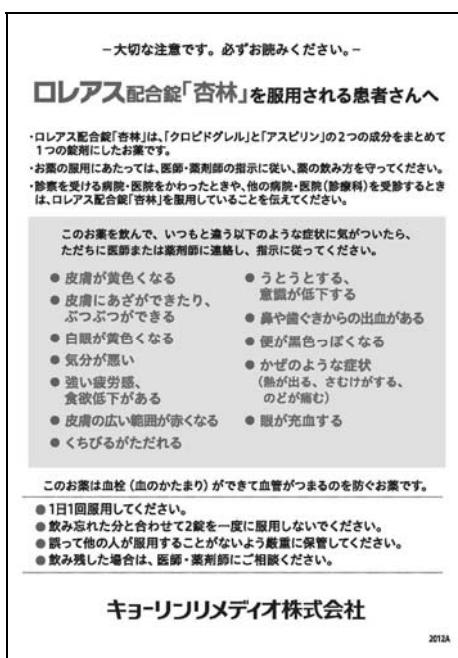
#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目、14. 適用上の注意の項を参照

患者向医薬品ガイド: 有り

くすりのしおり: 有り

患者用指導箋:



#### (3) 調剤時の留意点について

特になし

## X. 管理的事項に関する項目

5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	P T P : 100 錠 バラ : 100 錠
7. 容器の材質	<p>[PTP 包装品]</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>箱 : 紙</p> <p>[バラ包装品]</p> <p>容器 : ポリエチレン</p> <p>蓋 : ポリプロピレン</p> <p>箱 : 紙</p>
8. 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、 サルポグレラート塩酸塩 等
9. 国際誕生年月日	不明
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	製造販売承認年月日 : 2020 年 8 月 17 日 承認番号 : 30200AMX00775000
11. 薬価基準収載年月日	2020 年 12 月 11 日
12. 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
13. 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
14. 再審査期間	該当しない

## X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品  
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。

### 16. 各種コード

HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
128297901	3399101F1056	622829701

### 17. 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。

## XI. 文献

- |             |  |
|-------------|--|
| 1. 引用文献     | <ol style="list-style-type: none"><li>1) キヨーリンリメディオ株式会社社内資料：<br/>ロレアス配合錠「杏林」の安定性試験に関する資料</li><li>2) キヨーリンリメディオ株式会社社内資料：<br/>ロレアス配合錠「杏林」の無包装状態での安定性に関する資料</li><li>3) キヨーリンリメディオ株式会社社内資料：<br/>ロレアス配合錠「杏林」の溶出性に関する資料</li><li>4) Hollopeter, G., et al. : Nature, 409 (6817), 202 (2001)</li><li>5) Savi, P., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 283 (2), 379 (2001)</li><li>6) 高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（上）薬物治療の基礎と臨床第12版，廣川書店，1102，2013</li><li>7) キヨーリンリメディオ株式会社社内資料：<br/>ロレアス配合錠「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料</li><li>8) Kobayashi, M., et al. : J. Atheroscler. Thromb., 22 (11), 1186 (2015)</li><li>9) Mega, J. L., et al. : N. Engl. J. Med., 360 (4), 354 (2009)</li><li>10) Collet, J.P., et al. : Lancet, 373 (9660), 309 (2009)</li><li>11) Sibbing, D., et al. : Eur. Heart J., 30 (8), 916 (2009)</li><li>12) Giusti, B., et al. : Am. J. Cardiol., 103 (6), 806 (2009)</li><li>13) Simon, T., et al. : N. Engl. J. Med., 360 (4), 363 (2009)</li><li>14) Uchigata, Y., et al. : Diabetes, 44 (10), 1227 (1995)</li><li>15) Uchigata, Y., et al. : Human Immunol., 61, 154 (2000)</li></ol> |
| 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. その他の関連資料

該当資料なし