

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

抗血小板剤

ロレアス[®]配合錠「NS」LoreAce[®] Combination Tablets “NS”

（クロピドグレル硫酸塩／アスピリン配合剤）

剤形	錠剤（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	1錠中に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）、日本薬局方アスピリン100mgを含有
一般名	和名：クロピドグレル硫酸塩 洋名：Clopidogrel Sulfate アスピリン Aspirin
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：日新製薬株式会社 販売元：日本ケミファ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL. 0120-47-9321 03-3863-1225/FAX. 03-3861-9567 受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/

本I Fは2023年1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。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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受けて、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-I Fは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.info.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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用上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、I F記載要領の一部改訂を行いI F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版、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]

- ①I 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。
- ②I 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（PDF）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、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、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もあり、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ない。

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)

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	2 3
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	2 3
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	2 3
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	2 3
5. 慎重投与内容とその理由	2 3
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	2 4
7. 相互作用	2 5
8. 副作用	2 9
9. 高齢者への投与	3 1
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	3 1
11. 小児等への投与	3 1
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	3 1
13. 過量投与	3 2
14. 適用上の注意	3 2
15. その他の注意	3 2
16. その他	3 2

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	3 3
2. 毒性試験	3 3

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	3 4
2. 有効期間又は使用期限	3 4
3. 貯法・保存条件	3 4
4. 薬剤取扱い上の注意点	3 4
5. 承認条件等	3 4
6. 包装	3 4
7. 容器の材質	3 4
8. 同一成分・同効薬	3 4
9. 国際誕生年月日	3 4
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	3 4
11. 薬価基準収載年月日	3 4
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	3 5
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	3 5
14. 再審査期間	3 5
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	3 5
16. 各種コード	3 5
17. 保険給付上の注意	3 5

XI. 文献

1. 引用文献	3 6
2. その他の参考文献	3 6

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	3 6
2. 海外における臨床支援情報	3 6

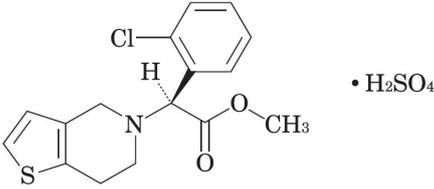
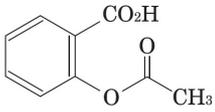
XIII. 備考

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	3 6
2. その他の関連資料	3 6

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>ロレアス配合錠「NS」は、外層にクロピドグレル硫酸塩、腸溶性の内核にアスピリンを含有する配合錠（有核錠）である。</p> <p>日新製薬㈱は『ロレアス配合錠「NS」』を後発医薬品として企画・開発し、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、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2020 年 8 月に承認を取得し、同年 12 月に販売を開始した。</p> <p>なお、本剤は後発医薬品として、日新製薬株式会社、キョーリンリメディオ株式会社の 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、承認を得た。</p>
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<p>クロピドグレル硫酸塩</p> <p>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 P2Y₁₂¹⁾ 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²⁾。</p> <p>アスピリン</p> <p>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 A₂ (TXA₂) の合成を阻害し、血小板凝集抑制作用を示す³⁾。</p> <p>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、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らわれることがある。</p>

II. 名称に関する項目

<p>1. 販売名 (1) 和名 (2) 洋名 (3) 名称の由来</p>	<p>ロレアス配合錠「NS」 LoreAce Combination Tablets “NS” 「統一ブランド名」 + 「剤形」 + 「屋号」より命名</p>
<p>2. 一般名 (1) 和名 (命名法) (2) 洋名 (命名法) (3) ステム</p>	<p>クロピドグレル硫酸塩 (JAN) アスピリン (JAN) Clopidogrel Sulfate (JAN)、Clopidogrel (INN) Aspirin (JAN) クロピドグレル硫酸塩 抗血小板・抗凝固薬：-grel アスピリン 不明</p>
<p>3. 構造式又は示性式</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>クロピドグレル硫酸塩</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>アスピリン</p> </div> </div>
<p>4. 分子式及び分子量</p>	<p>クロピドグレル硫酸塩 分子式：C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄ 分子量：419.90 アスピリン 分子式：C₉H₈O₄ 分子量：180.16</p>
<p>5. 化学名 (命名法)</p>	<p>クロピドグレル硫酸塩 Methyl (2<i>S</i>)-2-(2-chlorophenyl)-2-[6,7-dihydrothieno[3,2-<i>c</i>]pyridin-5(4<i>H</i>)-yl]acetate monosulfate (IUPAC) アスピリン 2-Acetoxybenzoic acid (IUPAC)</p>
<p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号</p>	<p>クロピドグレル硫酸塩 該当資料なし アスピリン 別名：アセチルサリチル酸</p>
<p>7. CAS登録番号</p>	<p>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</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目

<p>1. 物理化学的性質</p> <p>(1) 外観・性状</p> <p>(2) 溶解性</p> <p>(3) 吸湿性</p> <p>(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点</p> <p>(5) 酸塩基解離定数</p> <p>(6) 分配係数</p> <p>(7) その他の主な示性値</p>	<p>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。 結晶多形が認められる。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>該当資料なし</p> <p>アスピリン 融点：約 136℃</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>2. 有効成分の各種条件下における安定性</p>	<p>クロピドグレル硫酸塩 光によって徐々に褐色となる。</p>
<p>3. 有効成分の確認試験法</p>	<p>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法による。 (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)</p> <p>自社規格による。 (5) 粉末 X 線回析測定法</p> <p>アスピリン 日本薬局方アスピリンの確認試験法による。 (1) 塩化鉄(Ⅲ)試液による呈色反応 (2) 酢酸塩の定性反応</p>
<p>4. 有効成分の定量法</p>	<p>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</p> <p>アスピリン 日本薬局方アスピリンの定量法による。 0.25mol/L 硫酸による滴定(指示薬：フェノールフタレイン試液)</p>

IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形 (1) 剤形の区別、外観及び性状</p> <p>(2) 製剤の物性 (3) 識別コード (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等</p>	<table border="1" data-bbox="512 257 1385 622"> <tr> <td>区 別</td> <td>腸溶性の内核を含む有核錠（フィルムコーティング錠）</td> </tr> <tr> <td>性 状</td> <td>白色～微黄白色のフィルムコーティング錠</td> </tr> <tr> <td>外 形</td> <td>  </td> </tr> <tr> <td>大きさ</td> <td>錠径：10.7mm 錠厚：5.7mm 重量：466mg</td> </tr> </table> <p>該当資料なし 本体表示：ロレアス 配合錠 NS 該当しない</p>	区 別	腸溶性の内核を含む有核錠（フィルムコーティング錠）	性 状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠	外 形		大きさ	錠径：10.7mm 錠厚：5.7mm 重量：466mg
区 別	腸溶性の内核を含む有核錠（フィルムコーティング錠）								
性 状	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠								
外 形									
大きさ	錠径：10.7mm 錠厚：5.7mm 重量：466mg								
<p>2. 製剤の組成 (1) 有効成分（活性成分）の含量 (2) 添加物 (3) その他</p>	<p>1 錠中に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）、日本薬局方アスピリン 100mg を含有</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>該当しない</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>								

4. 製剤の各種条件下における安定性^{4) 5)}

ロレアス配合錠「NS」は、最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。

加速試験

試験条件：最終包装製品（PTP包装（PTP包装し、乾燥剤と共に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し、紙箱に入れたもの）の状態、40±1℃、75±5%RH

項目及び規格		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後	
性状 白色～微黄白色のフィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	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		適合	適合	適合	適合	
純度試験 類縁物質(i) (クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約2.0のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.2倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1/10(0.1%)より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.7倍(1.7%)より大きくない。		適合	適合	適合	適合	
純度試験 類縁物質(ii) (アスピリン) ・相対保持時間約1.7:3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々:0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和:1.0%以下		適合	適合	適合	適合	
試験(%) 製剤均一性 (含量均一性)	クロピドグレル 判定値:15.0%を超えない	2.1	2.5	2.2	2.4	
	アスピリン 判定値:15.0%を超えない	2.9	4.1	2.3	3.2	
溶出性(%)	(1)クロピドグレル硫酸塩水、50回転、30分、85%以上	91~97	88~95	88~95	86~91	
	(2)アスピリン 第1液(pH1.2)、50回転、120分、10%以下	0	0	0	0	
	(2)アスピリン 第2液(pH6.8)、75回転、75分間の平均溶出率は50%以上、かつ個々の溶出率は6個中4個以上が50%以上。 また、150分間の個々の溶出率は80%以上。	75分 150分	—	—	—	平均:90 個々:81~100 91~97
定量法(%)	クロピドグレル 95.0~105.0	PTP	99.0	98.3	98.4	99.6
	アスピリン 95.0~105.0	PTP	101.2	100.5	100.2	100.8

無包装状態における安定性試験（参考情報）

温度（40℃ 遮光・密栓）

項目及び規格		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
<p>外観 白色～微黄白色の フィルムコーティング錠</p>		白色のフィルムコーティング錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった
含量 (%)	クロピドグレル 95.0～105.0	99.6	99.3	98.9	98.8
	アスピリン 95.0～105.0	99.4	98.3	99.2	98.5
溶出性 (%)	(1)クロピドグレル硫酸塩水、50回転、30分、85%以上	94～100	95～98	94～98	90～96
	(2)アスピリン 第1液(pH1.2)、50回転、120分、10%以下	0	0～6	0	0
	(2)アスピリン 第2液(pH6.8)、75回転、75分間の平均溶出率は50%以上、かつ個々の溶出率は6個中4個以上が50%以上。 また、150分間の個々の溶出率は80%以上。	75分 150分	—	—	—
<p>純度試験 類縁物質(i) (クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約2.0のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.2倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1/10(0.1%)より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピーク合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.7倍(1.7%)より大きくない。</p>		適合	適合	適合	適合
<p>純度試験 類縁物質(ii) (アスピリン) ・相対保持時間約1.7：3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下</p>		適合	適合	適合	適合
硬度(N)		98	104	97	88

湿度 (25°C75%RH 遮光・開栓)

項目及び規格		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月
外観 白色～微黄白色の フィルムコーティング錠		白色の フィルム コー ティ ング錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった
含量 (%)	クロピドグレル 95.0～105.0	99.6	98.6	97.3
	アスピリン 95.0～105.0	99.4	98.4	98.7
溶出 性 (%)	(1)クロピドグレル硫酸塩 水、50回転、30分、85%以上	94～ 100	94～98	93～99
	(2)アスピリン 第1液(pH1.2)、50回転、120分、10% 以下	0	0	0
	(2)アスピリン 第2液(pH6.8)、75回転、 75分間の平均溶出率は 50%以上、かつ個々の溶 出率は6個中4個以上が 50%以上。 また、150分間の個々の 溶出率は80%以上。	75分 150分	— —	平均：65 個々：49～82 適合数：4個 88～96
純度試験 類縁物質(i)(クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積は、標準溶液の クロピドグレルのピーク面積の3/10(0.3%)より大 きくなく、試料溶液の相対保持時間約2.0のピーク 面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピド グレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液の クロピドグレルのピーク面積の1/10(0.1%)より大 きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外の ピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルの ピーク面積の1.7倍(1.7%)より大きくない。		適合	適合	不適合
純度試験 類縁物質(ii)(アスピリン) ・相対保持時間約1.7：3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下		適合	適合	適合
硬度(N)		98	82	85

光 (D65 ランプ 約 1000lx 開放)				
項目及び規格		開始時	約 60 万 lx・hr (約 25 日)	約 120 万 lx・hr (約 50 日)
外観 白色～微黄白色の フィルムコーティング錠		白色の フィルム コー ティ ン グ錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった
含量 (%)	クロピドグレル 95.0～105.0	99.6	98.7	99.2
	アスピリン 95.0～105.0	99.4	98.2	98.6
溶出性 (%)	(1)クロピドグレル硫酸塩 水、50 回転、30 分、85%以上	94～ 100	95～99	95～99
	(2)アスピリン 第 1 液 (pH1.2)、50 回転、120 分、10% 以下	0	0～1	0
	(2)アスピリン 第 2 液 (pH6.8)、75 回転、 75 分間の平均溶出率は 50%以上、かつ個々の溶 出率は 6 個中 4 個以上が 50%以上。 また、150 分間の個々の 溶出率は 80%以上。	75 分 150 分	— —	平均：96 個々：94～98 適合数：6 個 91～97
純度試験 類縁物質 (i) (クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 のピーク面積は、標準溶液の クロピドグレルのピーク面積の 3/10 (0.3%) より大 きくなく、試料溶液の相対保持時間約 2.0 のピーク 面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2 倍 (1.2%) より大きくなく、試料溶液のクロピド グレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液の クロピドグレルのピーク面積の 1/10 (0.1%) より大 きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外の ピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルの ピーク面積の 1.7 倍 (1.7%) より大きくない。		適合	適合	適合
純度試験 類縁物質 (ii) (アスピリン) ・相対保持時間約 1.7：3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下		適合	適合	適合
硬度 (N)		98	61	46

温度・湿度 成り行き (遮光・開放) 温度 : 19.4~23.4°C、湿度 : 25~33%RH			
項目及び規格		開始時	約 50 日
外観 白色~微黄白色の フィルムコーティング錠		白色のフィルム コーティング 錠	白色のフィルム コーティング 錠
含量 (%)	クロピドグレル 95.0~105.0	99.6	98.9
	アスピリン 95.0~105.0	99.4	98.8
溶出性 (%)	(1)クロピドグレル硫酸塩 水、50 回転、30 分、85%以上	94~100	94~98
	(2)アスピリン 第 1 液 (pH1.2)、50 回転、120 分、10%以下	0	0
	(2)アスピリン 第 2 液 (pH6.8)、75 回転、75 分間 の平均溶出率は 50%以上、かつ 個々の溶出率は 6 個中 4 個以上 が 50%以上。 また、150 分間の個々の溶出率 は 80%以上。	75 分 150 分	— 平均 : 93 個々 : 88~97 適合数 : 6 個 90~95
純度試験 類縁物質 (i) (クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び 約 0.9 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積 の 3/10 (0.3%) より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約 2.0 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2 倍 (1.2%) より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以 外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1/10 (0.1%) より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以 外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面 積の 1.7 倍 (1.7%) より大きくない。		適合	適合
純度試験 類縁物質 (ii) (アスピリン) ・相対保持時間約 1.7 : 3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々 : 0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和 : 1.0%以下		適合	適合
硬度 (N)		98	91

室内散乱光下（開放） 光（照度）：280～313lx、温度：19.4～23.4℃、湿度：25～33%RH

項目及び規格		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
<p>外観 白色～微黄白色の フィルムコーティング錠</p>		<p>白色の フィルム コー ティング 錠</p>	<p>開始時と 比較して わずかに 黄色味を 帯びてい たが白色 の範疇で あった</p>	<p>開始時と 比較して わずかに 黄色味を 帯びてい たが白色 の範疇で あった</p>	<p>開始時と 比較して わずかに 黄色味を 帯びてい たが白色 の範疇で あった</p>	<p>開始時と 比較して わずかに 黄色味を 帯びてい たが白色 の範疇で あった</p>
含 量 (%)	クロピドグレル 95.0～105.0	99.6	99.8	98.4	99.0	99.4
	アスピリン 95.0～105.0	99.4	98.0	98.9	98.5	100.4
溶 出 性 (%)	(1)クロピドグレル硫酸塩 水、50回転、30分、85%以上	94～ 100	96～100	95～97	90～98	95～99
	(2)アスピリン 第1液 (pH1.2)、50回 転、120分、10%以下	0	0	0～4	0	0
	(2)アスピリン 第2液 (pH6.8)、75回 転、75分間の 平均溶出率は 50%以上、かつ 個々の溶出率 は6個中4個以 上が50%以 上。また、150分 間の個々の溶出 率は80%以 上。	75分	—	—	—	平均：86 個々：56～100 適合数：6個
		150分	—	—	—	94～97
<p>純度試験 類縁物質 (i) (クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相 対保持時間約0.3、約0.5及び約0.9 のピーク面積は、標準溶液のクロピ ドグレルのピーク面積の 3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶 液の相対保持時間約2.0のピーク面 積は、標準溶液のクロピドグレルの ピーク面積の1.2倍(1.2%)より大き くなく、試料溶液のクロピドグレル 及び上記以外のピークの面積は、標 準溶液のクロピドグレルのピーク面 積の1/10(0.1%)より大きくない。ま た、試料溶液のクロピドグレル以外 のピークの合計面積は、標準溶液の クロピドグレルのピーク面積の1.7 倍(1.7%)より大きくない。</p>		適合	適合	適合	適合	適合
<p>純度試験 類縁物質 (ii) (アスピリン) ・相対保持時間約1.7：3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々： 0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和： 1.0%以下</p>		適合	適合	適合	適合	適合
硬度 (N)		98	95	95	85	44

一次包装状態 (PTP シート) の安定性試験 (参考情報)

湿度 (25°C75%RH 遮光 PTP シート)

項目及び規格		開始時	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観 白色～微黄白色の フィルムコーティング錠		白色の フィルム コー ティ ン グ 錠	白色のフィルム コー ティ ン グ 錠	白色のフィルム コー ティ ン グ 錠	開始時と比較 してわずかに 黄色味を帯び ていたが微黄 白色の範疇で あった
含 量 (%)	クロピドグレル 95.0～105.0	99.6	99.2	98.8	99.5
	アスピリン 95.0～105.0	99.4	98.1	99.0	99.9
溶 出 性 (%)	(1)クロピドグレル硫酸塩 水、50回転、30分、85%以上	94～ 100	95～97	93～97	96～100
	(2)アスピリン 第1液 (pH1.2)、50 回転、120 分、10%以下	0	0～6	0	0～3
	(2)アスピリン 第2液 (pH6.8)、75 回転、75 分間の平均 溶出率は50%以上、 かつ個々の溶出率 は6個中4個以上が 50%以上。 また、150 分間の 個々の溶出率は 80%以上。	75 分 150 分	— —	— —	平均：90 個々：78～97 適合数：6 個 95～97
純度試験 類縁物質 (i) (クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持 時間約0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積 は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面 積の3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液 の相対保持時間約2.0のピーク面積は、標 準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液の クロピドグレル及び上記以外のピークの面 積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク 面積の1/10(0.1%)より大きくない。また、 試料溶液のクロピドグレル以外のピークの 合計面積は、標準溶液のクロピドグレルの ピーク面積の1.7倍(1.7%)より大きくない。		適合	適合	適合	適合
純度試験 類縁物質 (ii) (アスピリン) ・相対保持時間約1.7：3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下		適合	適合	適合	適合
硬度 (N)		98	103	106	93

光 (D65 ランプ 約 1000lx PTP シート)			
項目及び規格		開始時	約120万 lx・hr (約 50 日)
外観 白色～微黄白色の フィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが微黄白色の範疇であった
含量 (%)	クロピドグレル 95.0～105.0	99.6	98.9
	アスピリン 95.0～105.0	99.4	97.7
溶出性 (%)	(1)クロピドグレル硫酸塩水、50回転、30分、85%以上	94～100	95～99
	(2)アスピリン 第1液 (pH1.2)、50回転、120分、10%以下	0	0～9
	(2)アスピリン 第2液 (pH6.8)、75回転、75分間の平均溶出率は50%以上、かつ個々の溶出率は6個中4個以上が50%以上。 また、150分間の個々の溶出率は80%以上。	75分 150分	—
純度試験 類縁物質 (i) (クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約0.3、約0.5及び約0.9のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の3/10(0.3%)より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約2.0のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.2倍(1.2%)より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1/10(0.1%)より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の1.7倍(1.7%)より大きくない。		適合	適合
純度試験 類縁物質 (ii) (アスピリン) ・相対保持時間約1.7：3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々：0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和：1.0%以下		適合	適合
硬度 (N)		98	89

室内散乱光下 (PTP シート) 温度 : 17.8~27.0°C、湿度 : 11~89%RH			
項目及び規格		開始時	6 ヵ月
外観 白色~微黄白色の フィルムコーティング錠		白色のフィルムコーティング錠	開始時と比較してわずかに黄色味を帯びていたが白色の範疇であった
含量 (%)	クロピドグレル 95.0~105.0	99.6	99.5
	アスピリン 95.0~105.0	99.4	100.1
溶出性 (%)	(1)クロピドグレル硫酸塩 水、50 回転、30 分、85%以上	94~100	96~97
	(2)アスピリン 第 1 液 (pH1.2)、50 回転、120 分、10%以下	0	0
	(2)アスピリン 第 2 液 (pH6.8)、75 回転、75 分間の平均溶出率は 50%以上、かつ個々の溶出率は 6 個中 4 個以上が 50%以上。 また、150 分間の個々の溶出率は 80%以上。	75 分 150 分	- -
純度試験 類縁物質 (i) (クロピドグレル) 試料溶液のクロピドグレルに対する相対保持時間約 0.3、約 0.5 及び約 0.9 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 3/10 (0.3%) より大きくなく、試料溶液の相対保持時間約 2.0 のピーク面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.2 倍 (1.2%) より大きくなく、試料溶液のクロピドグレル及び上記以外のピークの面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1/10 (0.1%) より大きくない。また、試料溶液のクロピドグレル以外のピークの合計面積は、標準溶液のクロピドグレルのピーク面積の 1.7 倍 (1.7%) より大きくない。		適合	適合
純度試験 類縁物質 (ii) (アスピリン) ・相対保持時間約 1.7 : 3.0%以下 ・アスピリン及び上記以外の個々 : 0.2%以下 ・アスピリン及び上記以外の総和 : 1.0%以下		適合	適合
硬度 (N)		98	84
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		

7. 溶出性⁶⁾

ロレアス配合錠「NS」の溶出挙動における類似性

(1)クロピドグレル硫酸塩

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日付医薬審第487号（一部改正：平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液

pH4.0 薄めたMcIlvaineの緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

水 日本薬局方精製水

回転数：75rpm

試験回数：各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：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2(75rpm)、水(75rpm)】

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。

【pH4.0(75rpm)】

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。

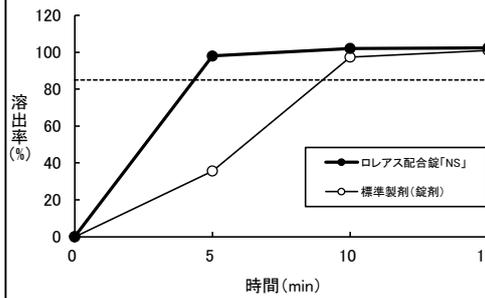
【pH6.8(75rpm)】

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

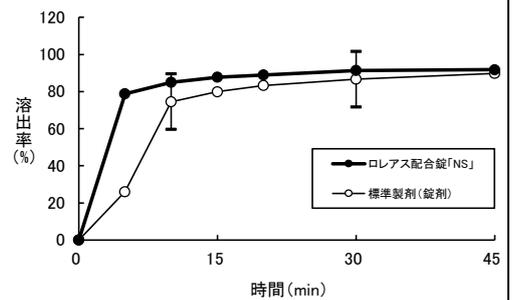
規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

結果：いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

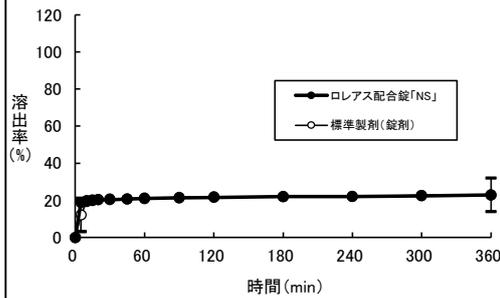
pH1.2 75rpm



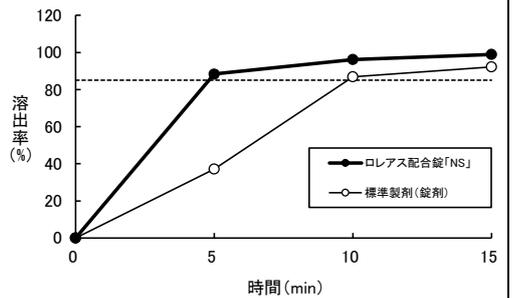
pH4.0 75rpm



pH6.8 75rpm



水 75rpm



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (錠剤)	ロレラス配合錠「NS」	判定
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
75rpm	pH1.2	15分	100.9	102.4	適合
	pH4.0	10分	74.5	84.9	適合
		30分	86.6	91.4	
	pH6.8	5分	12.1	18.7	適合
		360分	22.9	22.8	
水	15分	92.2	98.9	適合	

(n=12)

パドル法 100rpm での溶出試験について、実施すべき試験液性 (pH4.0) において、パドル法、75rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

(2) アスピリン

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日付医薬審第487号（一部改正：平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液

pH6.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

回転数：75rpm (pH1.2、pH6.0、pH6.8)、100rpm (pH6.0)

試験回数：各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：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2(75rpm)】

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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±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(75rpm)、pH6.0(100rpm)】

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

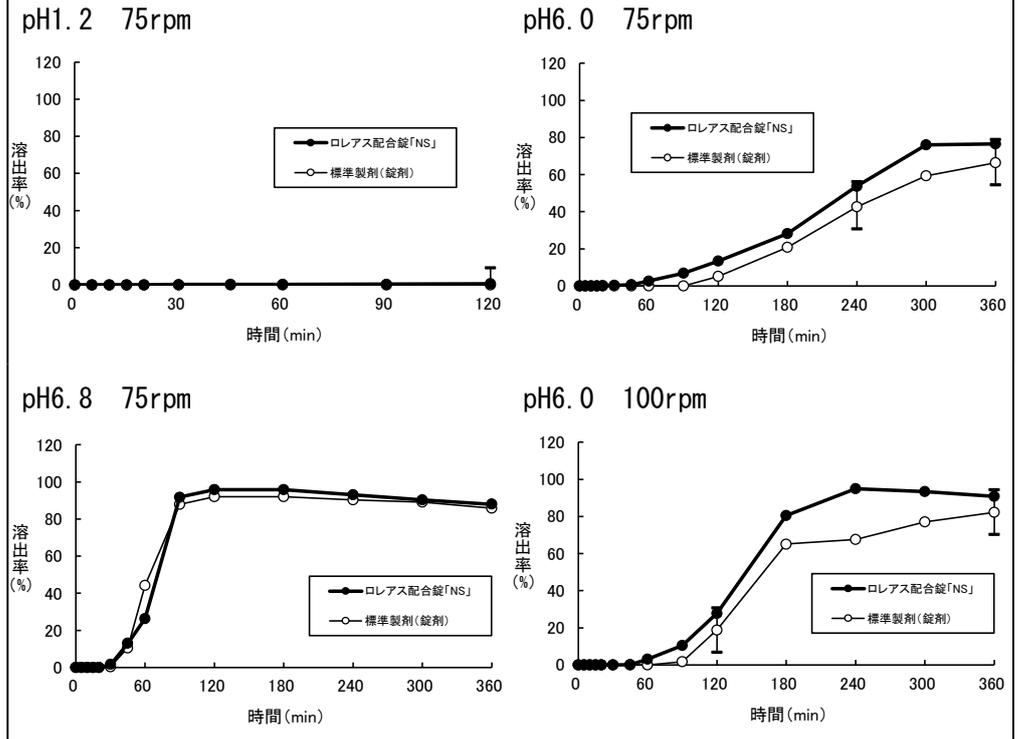
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

【pH6.8(75rpm)】

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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%以上となる時、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。

結果：いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (錠剤)	ロレアス配合錠(NS)	判定
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
75rpm	pH1.2	120分	0.0	0.5	適合
		240分	42.7	53.7	
	pH6.8	360分	66.4	76.5	適合
		20分	0.0	0.0	
		45分	10.5	13.0	
		60分	44.2	26.3	
90分	87.9	91.8			
f2 関数 51.6					
100rpm	pH6.0	120分	18.8	27.8	適合
		360分	82.3	90.9	

(n=12)

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
10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー（内標準法）
11. 力価	本剤は力価表示に該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<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 style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <効能・効果に関連する使用上の注意> 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。 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。 </p>
<p>2. 用法及び用量</p>	<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 style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <用法・用量に関連する使用上の注意> 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。 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。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。 3. 空腹時の投与は避けることが望ましい。 </p>
<p>3. 臨床成績</p> <p>(1) 臨床データパッケージ</p> <p>(2) 臨床効果</p> <p>(3) 臨床薬理試験</p> <p>(4) 探索的試験</p> <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>(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>

VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>チエノピリジン系抗血小板薬（チクロピジン塩酸塩、チカグレロル、プラスグレル塩酸塩） サルポグレラート塩酸塩、ジピリダモール、シロスタゾール等</p>
<p>2. 薬理作用</p> <p>(1) 作用部位・作用機序</p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>(3) 作用発現時間・持続時間</p>	<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P2Y₁₂¹⁾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²⁾。</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A₂(TXA₂)の合成を阻害し、血小板凝集抑制作用を示す³⁾。</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>

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

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾

該当資料なし

「VII. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

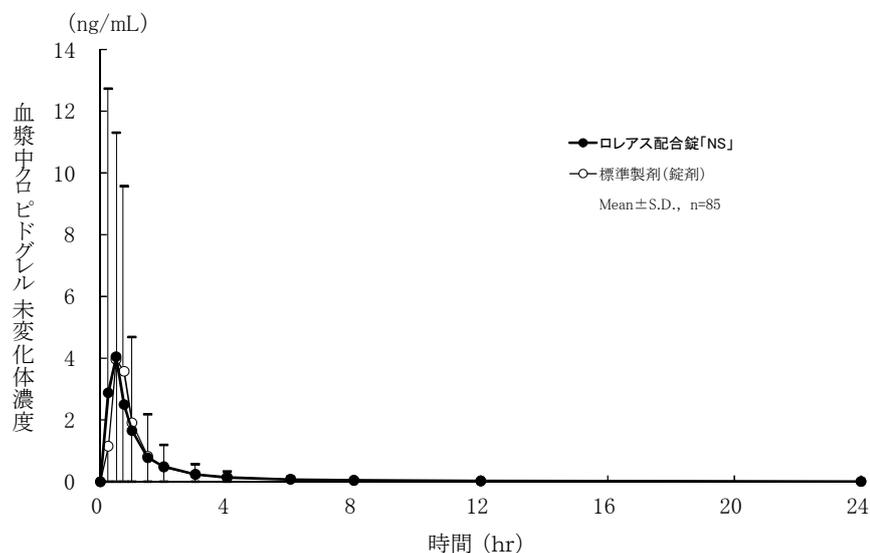
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日付医薬審第487号(一部改正:平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号)

ロレアス配合錠「NS」と標準製剤(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、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)~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

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ロレアス配合錠「NS」	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

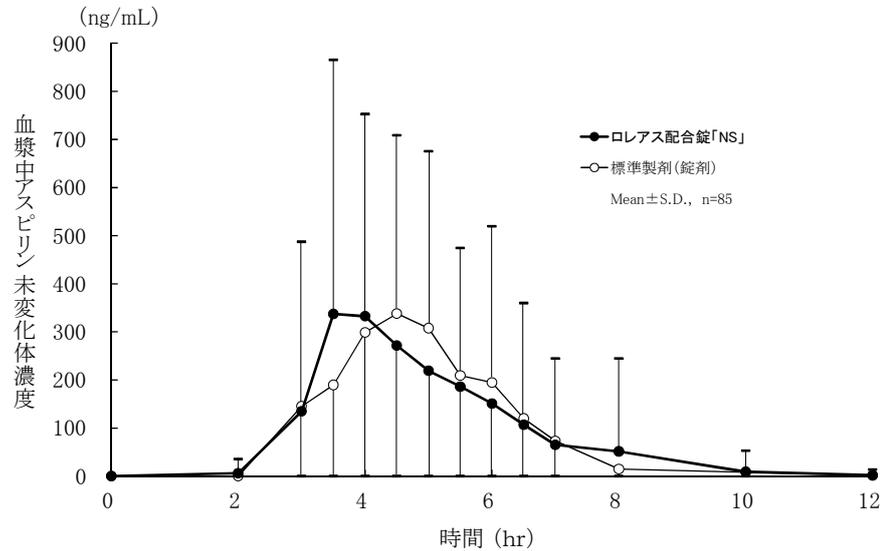
(Mean±S.D., n=85)



(2) アスピリン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ロレアス配合錠「NS」	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。

- (4) 中毒域
- (5) 食事・併用薬の影響
- (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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」を参照

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
- (2) 吸収速度定数
- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積
- (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

該当資料なし

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

該当資料なし

3. 吸収

クロピドグレル硫酸塩

該当資料なし

アスピリン

吸収部位：主として小腸上部⁷⁾

<p>4. 分布</p> <p>(1) 血液－脳関門通過性</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性</p> <p>(3) 乳汁への移行性</p> <p>(4) 髄液への移行性</p> <p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>該当資料なし</p> <p>「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)」を参照</p> <p>「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)」を参照</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>
<p>5. 代謝</p> <p>(1) 代謝部位及び代謝経路</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ</p>	<p>クロピドグレル硫酸塩は吸収された後、肝臓でエステラーゼにより非活性代謝物である SR26334（主代謝物）と、チトクローム P450 により活性代謝物 H4 が生成される。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⁸⁾。</p> <p>アスピリンは体内の各種組織（血清、肝、腎）で加水分解されてサリチル酸と酢酸を生じる。代謝産物はサリチル酸ナトリウムの場合と同様で、グリシン抱合体、グルクロン酸抱合体、水酸化体のゲンチジン酸、2,3-ジヒドロキシ安息香酸、2,3,5-トリヒドロキシ安息香酸などである⁷⁾。</p> <p>クロピドグレルの肝酸化代謝に関与するチトクローム P450 分子種は、主に CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6 であり、また、SR26334 は CYP2C9 を阻害する⁸⁾。</p> <p>該当資料なし</p> <p>「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. (1)」を参照</p> <p>該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p> <p>(1) 排泄部位及び経路</p> <p>(2) 排泄率</p> <p>(3) 排泄速度</p>	<p>「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 6. (2)」を参照</p> <p>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時、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⁸⁾。</p> <p>該当資料なし</p>
<p>7. トランスポーターに関する情報</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>8. 透析等による除去率</p>	<p>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。</p> <p>（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 13. 過量投与」を参照）</p>

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	該当記載事項なし
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p>次の患者には投与しないこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 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。〕 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 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。（ただし、「慎重投与」の項参照）〕 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。〕 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）
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
5. 慎重投与内容とその理由	<p>次の患者には慎重に投与すること</p> <ol style="list-style-type: none"> (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) 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。〕 (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。〕 (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。〕 (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。〕 (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

<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法</p>	<p>(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（「副作用」の項参照）。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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（「慎重投与」、「相互作用」の項参照）。</p> <p>(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）。</p> <p>(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）。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p>
-------------------------------	---

<p>7. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>(2) 併用注意とその理由</p>	<p>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ン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。</p>																					
	<p>該当記載事項なし</p>																					
<p>併用に注意すること</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="486 389 801 423">薬剤名等</th> <th data-bbox="807 389 1114 423">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1120 389 1426 423">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="486 432 801 571">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）</td> <td data-bbox="807 432 1114 571">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。</td> <td data-bbox="1120 432 1426 571">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 580 801 712"></td> <td data-bbox="807 580 1114 712">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。</td> <td data-bbox="1120 580 1426 712">機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 721 801 1182">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E₁製剤、E₁及びI₂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（アルテプラナーゼ等）等）</td> <td data-bbox="807 721 1114 1182">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。</td> <td data-bbox="1120 721 1426 1182">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1191 801 1512">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）</td> <td data-bbox="807 1191 1114 1512">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。</td> <td data-bbox="1120 1191 1426 1512">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1520 801 1841">クマリン系抗凝固剤（ワルファリンカリウム）</td> <td data-bbox="807 1520 1114 1841">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。</td> <td data-bbox="1120 1520 1426 1841">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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1850 801 1982">薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール</td> <td data-bbox="807 1850 1114 1982">クロピドグレルの作用が減弱するおそれがある。</td> <td data-bbox="1120 1850 1426 1982">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。</td> </tr> </tbody> </table>	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 ₁ 製剤、E ₁ 及びI ₂ 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（アルテプラナーゼ等）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スルホン酸塩等）、トロンボモデュリン アルファ等）	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。	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。
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 ₁ 製剤、E ₁ 及びI ₂ 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（アルテプラナーゼ等）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スルホン酸塩等）、トロンボモデュリン アルファ等）	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。																				
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。																				

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、プレドニゾン、メチルプレドニゾン等）	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ₂ 、トロンボキサンA ₂ 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	
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 _{max} 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。

<p>8. 副作用</p> <p>(1) 副作用の概要</p> <p>(2) 重大な副作用と初期症状</p>	<p>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。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）</p> <p>1) 出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）</p> <p>〔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。</p> <p>〔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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
---	---

(3) その他の副作用

- 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。

	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、好酸球増多、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	ALP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>(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧</p> <p>(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</p> <p>(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>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には投与しないこと。 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には投与しないこと。 気管支喘息のある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には慎重に投与すること。 薬剤性過敏症症候群、ショック、アナフィラキシー、喘息発作があらわれることがある。（Ⅷ. 8. (2)参照）</p>
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>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。</p>
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>(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。〕</p> <p>(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。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。〕</p> <p>(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。〕</p>
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>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。〕</p>
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>該当記載事項なし</p>

13. 過量投与	<p>徴候と症状：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。</p> <p>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。</p>
14. 適用上の注意	<p>(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、そのままかまわずに服用させること。</p> <p>(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）。</p>
15. その他の注意	<p>(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 μM 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\pm6.82、47.17\pm5.71、54.11\pm4.34 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\pm5.10、39.41\pm6.34、47.48\pm3.60 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⁹⁾。</p> <p>(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¹⁰⁾及び複数の観察研究^{11~14)}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。</p> <p>(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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。</p> <p>(4) <i>In vitro</i> 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。</p> <p>(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。</p>
16. その他	該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<p>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 (3) 安全性薬理試験 (4) その他の薬理試験</p>	該当資料なし
<p>2. 毒性試験 (1) 単回投与毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験 (4) その他の特殊毒性</p>	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. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）								
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 (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） (3) 調剤時の留意点について	保管方法 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(7)(8)、14. 適用上の注意」を参照 「X. 管理的事項に関する項目 4. (1)」を参照 患者向け医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り 特になし								
5. 承認条件等	該当しない								
6. 包装	PTP 包装 : 100錠								
7. 容器の材質	【PTP 包装】 PTP 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミニウム ピロー包装 : ポリエチレンラミネートアルミニウム 化粧箱 : 紙								
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、チカグレロル、プラスグレル塩酸塩等								
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ロレアス配合錠「NS」</td> <td>2020年8月17日</td> <td>30200AMX00766000</td> </tr> </tbody> </table>			販売名	製造販売承認年月日	承認番号	ロレアス配合錠「NS」	2020年8月17日	30200AMX00766000
販売名	製造販売承認年月日	承認番号							
ロレアス配合錠「NS」	2020年8月17日	30200AMX00766000							
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								
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。								
16. 各種コード	<table border="1" data-bbox="499 689 1425 857"> <thead> <tr> <th data-bbox="499 689 762 790">販売名</th> <th data-bbox="762 689 978 790">HOT 番号 (9 桁)</th> <th data-bbox="978 689 1201 790">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th data-bbox="1201 689 1425 790">レセプト 電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="499 790 762 857">ロレアス配合錠「NS」</td> <td data-bbox="762 790 978 857">128289402</td> <td data-bbox="978 790 1201 857">3399101F1030</td> <td data-bbox="1201 790 1425 857">622828901</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT 番号 (9 桁)	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	ロレアス配合錠「NS」	128289402	3399101F1030	622828901
販売名	HOT 番号 (9 桁)	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						
ロレアス配合錠「NS」	128289402	3399101F1030	622828901						
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	1) Hollopeter, G., et al. :Nature, 409(6817), 202, 2001 2) Savi, P., et al. :Biochem. Biophys. Res. Commun., 283(2), 379, 2001 3) 第十八改正日本薬局方医薬品情報, JPDI, 15, じほう(2021) 4) 日新製薬株式会社 社内資料(安定性) 5) 日新製薬株式会社 社内資料(無包装安定性) 6) 日新製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性) 7) 第十八改正日本薬局方解説書, C-119, 廣川書店(2021)(アスピリン) 8) 第十八改正日本薬局方解説書, C-1748, 廣川書店(2021)(クロピドグレル硫酸塩) 9) Kobayashi, M., et al. :J. Atheroscler. Thromb., 22(11), 1186, 2015 10) Mega, J. L., et al. :N. Engl. J. Med., 360(4), 354, 2009 11) Collet, J. P., et al. :Lancet, 373(9660), 309, 2009 12) Sibbing, D., et al. :Eur. Heart J., 30(8), 916, 2009 13) Giusti, B., et al. :Am. J. Cardiol., 103(6), 806, 2009 14) Simon, T., et al. :N. Engl. J. Med., 360(4), 363, 2009 15) Uchigata, Y., et al. :Diabetes, 1995; 44(10): 1227-1232 16) 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	該当資料なし
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 (1) 粉碎 (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 該当資料なし
2. その他の関連資料	

