

処方箋医薬品（注意－医師等の
処方箋により使用すること）

抗血小板剤

ロレアス®配合錠「NS」

LoreAce® Combination Tablets「NS」

貯法：室温保存
使用期限：3年（外箱に記載）
注意：【取扱い上の注意】の項参照

（クロピドグレル硫酸塩／アスピリン配合剤）

承認番号	30200AMX00766000
薬価収載	2020年12月
販売開始	2020年12月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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、咯血、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、「1. 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（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ロレアス配合錠「NS」	
有効成分・含量 （1錠中）	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	
添加物	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、ヒドロメロース、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	
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
本体表示	ロレアス 配合錠 NS	

【効能・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、陈旧性心筋梗塞

【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。

【用法・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。

【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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 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させることがある。]（「3. 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。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので、投与開始後2ヵ月間は、2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること（「4. 副作用」の項参照）。
 - (2) 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。投与中止期間中に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するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」の項参照）。
- (5) 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（「4. 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（「4. 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のみ投与すること（「3. 相互作用」の項参照）。

3. 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ン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤（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 誘導體（ベラプロストナトリウム等）、サルボグレラート塩酸塩、イコサバント酸エチル等） 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）	これら薬剤との併用により、出血の危険性が增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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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（リバーロキサパン等）、抗トロンピン剤（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、出血の危険性が增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。
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

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ドネベジル塩酸塩	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（ラマトロパン、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。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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 レバグリニド	レバ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。
セレキシバグ	セレキシバグの活性代謝物（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、セレキシバ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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（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、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）、硬膜下血腫等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【吐血、下血、胃腸出血、眼底出血、関節血腫、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ることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) **血小板減少、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、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 9) **後天性血友病**：後天性血友病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **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。
- (2) **その他の副作用**

	頻度不明
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、筋肉腫脹、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）、痔炎
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

5. 高齢者への投与

高齢者では造血機能、腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、出血等の副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。]
- (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、クロビ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。]

**

	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



(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。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

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。

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。

9. 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、そのままかまらずに服用させること。

(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)。

10. その他の注意

(1) 国内で実施された健康成人を対象とした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 ± 6.82、47.17 ± 5.71、54.11 ± 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 ± 5.10、39.41 ± 6.34、47.48 ± 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²⁾及び複数の観察研究³⁻⁶⁾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⁷⁾。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⁸⁾。

(4) *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。

(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。

【薬物動態】

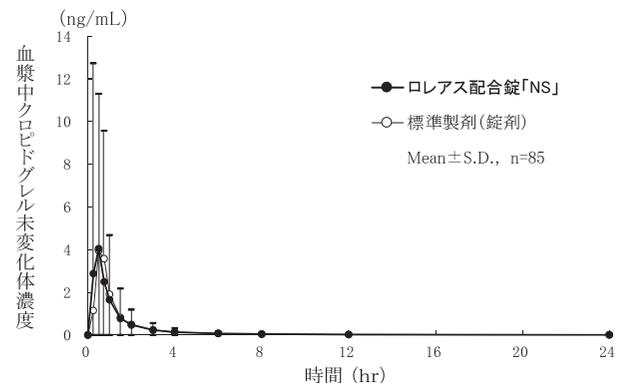
生物学的同等性試験⁹⁾

ロレアス配合錠「NS」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)~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
標準製剤(錠剤)	4.63 ± 6.36	4.52 ± 7.17	0.65 ± 0.28	6.95 ± 3.53

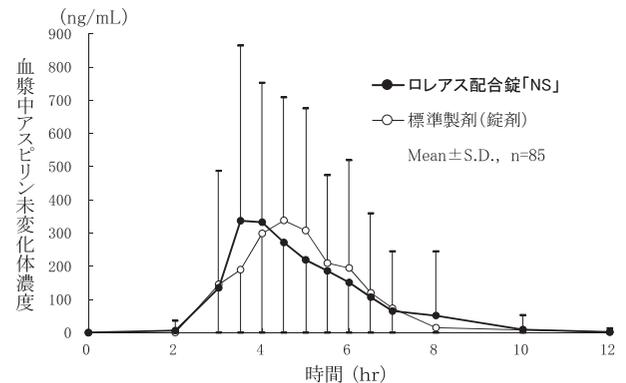
(Mean ± S.D., n=85)



(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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (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
標準製剤(錠剤)	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、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

ロレアス配合錠「NS」は、クロピドグレル硫酸塩及びアスピリンの配合剤である。

1. 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P2Y₁₂¹⁰⁾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¹¹⁾。

2. 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¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. クロピドグレル硫酸塩

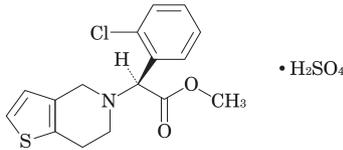
一般名：クロピドグレル硫酸塩 (Clopidogrel Sulfate)

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

分子式：C₁₆H₁₆ClNO₂S · H₂SO₄

分子量：419.90

構造式：



性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末又は粉末である。水又はメタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。本品は光によって徐々に褐色となる。本品は結晶多形が認められる。

2. アスピリン

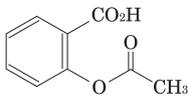
一般名：アスピリン (Aspirin)

化学名：2-Acetoxybenzoic acid

分子式：C₉H₈O₄

分子量：180.16

構造式：



性状：本品は白色の結晶、粒又は粉末で、においはなく、僅かに酸味がある。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。本品は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。本品は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。

融点：約136℃

【取扱い上の注意】

1. 保管方法

アルミビ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. 安定性試験¹³⁾

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。

【包装】

ロレアス配合錠「NS」

(PTP包装) 100錠 500錠

(バラ包装) 100錠

【主要文献】

- 1) Kobayashi, M., et al. : J. Atheroscler. Thromb. 2015 ; 22 (11) : 1186-1196
- 2) Mega, J.L., et al. : N. Engl. J. Med. 2009 ; 360(4) : 354-362
- 3) Collet, J.P., et al. : Lancet. 2009 ; 373(9660) : 309-317
- 4) Sibbing, D., et al. : Eur. Heart J., 2009 ; 30(8) : 916-922
- 5) Giusti, B., et al. : Am. J. Cardiol., 2009 ; 103(6) : 806-811
- 6) Simon, T., et al. : N. Engl. J. Med., 2009 ; 360(4) : 363-375
- * * 7) Uchigata, Y., et al. : Diabetes, 1995 ; 44(10) : 1227-1232
- * * 8) Uchigata, Y., et al. : Human Immunol. 2000 ; 61 : 154-157
- 9) 日新製薬株式会社 社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 10) Hollopeter, G., et al. : Nature, 2001 ; 409(6817) : 202-207
- 11) Savi, P., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 2001 ; 283(2) : 379-383
- * 12) 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2021 : じほう, 2021 ; 15-16
- 13) 日新製薬株式会社 社内資料：安定性に関する資料

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号