

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

抗血小板剤

日本薬局方 クロピドグレル 硫酸塩錠

クロピドグレル錠 25mg「タナベ」

クロピドグレル錠 50mg「タナベ」

クロピドグレル錠 75mg「タナベ」

CLOPIDOGREL Tablets 25mg・Tablets 50mg・Tablets 75mg

2016年3月

田辺製薬販売株式会社

〔製造販売元 田辺三菱製薬株式会社〕

このたび、標記製品につきまして、【使用上の注意】を改訂しましたのでお知らせ致します。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い致します。

■改訂概要

改訂項目	改 訂 内 容
「相互作用（概要）」	本剤のグルクロン酸抱合体がCYP2C8を阻害することを追記し、薬物代謝酵素について記載整備しました。
「相互作用（併用注意）」	本剤の薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤としてレパグリニドを追記しました。
「その他の注意」	国内で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験における本剤投与後の最大血小板凝集能（MAI）を、CYP2C19の代謝能別に記載しました。

■使用上の注意改訂内容 (3～5頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。)

改訂後（下線部：追記改訂箇所）

【使用上の注意】

3. 相互作用〈抜粋〉

本剤は、主にCYP2C19により活性代謝物に代謝され、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4等も活性代謝物の生成に寄与する。また、本剤のグルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
省略(変更なし)	省略(変更なし)	省略(変更なし)
薬物代謝酵素(CYP2C8)の基質となる薬剤 レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、レパグリニドの血中濃度が増加すると考えられる。

10. その他の注意

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

(2)省略（変更なし）

改訂前（下線部：削除箇所）

【使用上の注意】

3. 相互作用〈抜粋〉

本剤は、主にCYP3A4、CYP1A2、CYP2C19及びCYP2B6により活性代謝物に代謝される。

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
省略	省略	省略

10. その他の注意

(1)海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤300mgを初回投与後24時間の5μM ADP惹起血小板凝集に対する抑制率(血小板凝集抑制率:%)は、CYP2C19の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer(UM)群、Extensive metabolizer(EM)群、Intermediate metabolizer(IM)群、Poor metabolizer(PM)群の順に、40±21, 39±28, 37±21, 24±26であり、その後4日間にわたって本剤75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率(%)は、それぞれ56±13, 58±19, 60±18, 37±23と、PM群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。

(2)省略

■使用上の注意の改訂理由

「相互作用 (概要、併用注意)」、「その他の注意」の項の改訂について (薬生安通知によらない改訂)

先発医薬品の改訂に伴い、同様の改訂を行い注意をお願いすることとしました。

- ここでお知らせした内容は、田辺製薬販売株式会社ホームページ (<http://www.tanabe.co.jp/product/di/top.php>)「医療機関向け情報」でもご覧いただけます。
- 「使用上の注意」改訂の内容は、医薬品安全対策情報 (DSU) No. 248 (2016年4月発行)に掲載されます。

【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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合

PCIが適用予定の虚血性心疾患患者への投与は可能である。冠動脈造影により，保存的治療あるいは冠動脈バイパス術が選択され，PCIを適用しない場合には，以後の投与は控えること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

空腹時の投与は避けることが望ましい（国内第Ⅰ相臨床試験において絶食投与時に消化器症状がみられている）。

虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合

出血を増強するおそれがあるので，特に出血傾向，その素因のある患者等については，50mg 1日1回から投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照）

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される虚血性心疾患の場合

1. アスピリン（81～100mg/日）と併用すること。
2. スtent留置患者への本剤投与時には該当医療機器の添付文書を必ず参照すること。
3. PCI施行前にクロピドグレル75mgを少なくとも4日間投与されている場合，ローディングドーズ投与（投与開始日に300mgを投与すること）は必須ではない。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 次の患者では出血の危険性が高くなるおそれがあるので慎重に投与すること。なお，虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の場合は，50mg 1日1回投与などを考慮すること。
 - 1) 出血傾向及びその素因のある患者
 - 2) 重篤な肝障害のある患者
 - 3) 重篤な腎障害のある患者
 - 4) 高血圧が持続している患者
 - 5) 高齢者
 - 6) 低体重の患者
- (2) 他のチエノピリジン系薬剤（チクロピジン塩酸塩等）に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

- (1) 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP），無顆粒球症，重篤な肝障害等の重大な副作用が発現することがあるので，投与開始後2ヵ月間は，2週間に1回程度の血液検査等の実施を考慮すること。（「4. 副作用」の項参照）
- (2) 虚血性心疾患を対象として本剤を適用するにあたっては，ローディングドーズ投与（投与開始日

に300mgを投与すること）及びアスピリンとの併用によって出血のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。

- (3) 本剤による血小板凝集抑制が問題となるような手術の場合には，14日以上前に投与を中止することが望ましい。なお，十分な休薬期間を設けることが出来ない場合は重大な出血のリスクが高まることが報告されているので十分に観察すること。また，投与中止期間中の血栓症や塞栓症のリスクの高い症例では，適切な発症抑制策を講じること。手術後に本剤の再投与が必要な場合には，手術部位の止血を確認してから再開すること。
- (4) 他の出血の危険性を増加させる薬剤等との相互作用に注意するとともに，高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い，本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。（「1. 慎重投与」，「3. 相互作用」の項参照）
- (5) 再発の危険性の高い虚血性脳血管障害患者において，アスピリンと併用した時，クロピドグレル単剤に比べ重大な出血の発現率の増加が海外で報告されているので，併用する場合は十分注意すること。
- (6) 出血の危険性及び血液学的副作用のおそれがあることから，出血を起こす危険性が高いと考えられる場合には，中止・減量等を考慮すること。また，出血を示唆する臨床症状が疑われた場合は，直ちに血球算定等の適切な検査を実施すること。（「4. 副作用」の項参照）
- (7) 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長，第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTTの延長等が認められた場合には，出血の有無にかかわらず，後天性血友病の可能性を考慮し，専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。（「4. 副作用」の項参照）
- (8) 患者には通常よりも出血しやすくなることを説明し，異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また，他院（他科）を受診する際には，本剤を服用している旨を医師に必ず伝えるよう患者に注意を促すこと。

3. 相互作用

本剤は，主にCYP2C19により活性代謝物に代謝され，CYP1A2，CYP2B6，CYP3A4等も活性代謝物の生成に寄与する。また，本剤のグルクロン酸抱合体はCYP2C8を阻害する。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬（ナプロキセン等）	本剤との併用により，消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため，これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。

抗凝固薬(ワルファリン,ヘパリン等), 血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン等), 血栓溶解薬(ウロキナーゼ,アルテプラザー等)	出血した時,それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用に注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため,これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤 オメプラゾール	本剤の作用が減弱するおそれがある。	CYP2C19を阻害することにより,本剤の活性代謝物の血中濃度が低下する。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)(フルボキサミンマレイン酸塩,塩酸セルトラリン等)	出血を助長するおそれがある。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され,本剤との併用により出血を助長すると考えられる。
薬物代謝酵素(CYP2C8)の基質となる薬剤 レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が増加し,血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により,レパグリニドの血中濃度が増加すると考えられる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 出血(頭蓋内出血, 胃腸出血等の出血)

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

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

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

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

4) **血栓性血小板減少性紫斑病(TTP):** TTPがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, TTPの初期症状である倦怠感, 食欲不振, 紫斑等の出血症状, 意識障害等の精神・神経症状, 血小板減少, 破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血, 発熱, 腎機能障害等が発現した場合には, 直ちに投与を中止し, 血液検査(網赤血球, 破碎赤血球の同定を含む)を実施し, 必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。

5) **間質性肺炎, 好酸球性肺炎:** 間質性肺炎, 好酸球性肺炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 咳嗽, 呼吸困難, 発熱, 肺音の異常等が認められた場合には, 速やかに胸部X線, 胸部CT等の検査を実施すること。異常が認められた場合には, 投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) **血小板減少, 無顆粒球症, 再生不良性貧血を含む汎血球減少症:** 血小板減少, 無顆粒球症, 再生不良性貧血を含む汎血球減少症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

7) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群), 多形滲出性紅斑, 急性汎発性発疹性膿疱症:** 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 多形滲出性紅斑, 急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

8) **薬剤性過敏症症候群:** 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不全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。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
血液		皮下出血, 貧血, 紫斑(病), 鼻出血, 止血延長, 眼出血, 歯肉出血, 痔出血, 血痰, 穿刺部位出血, 処置後出血, ヘモグロビン減少, 赤血球減少, ヘマトクリット減少, 白血球減少, 好中球減少, 好酸球増多, 月経過多, 口腔内出血, 術中出血, カテーテル留置部位血腫, 口唇出血, 陰茎出血, 尿道出血, 好酸球減少, 血清病
肝臓		Al-P上昇, LDH上昇, 血清ビリルビン上昇, 胆嚢炎, 胆石症, 黄疸

消化器	消化器不快感、胃腸炎、口内炎、腹痛、嘔気、下痢、食欲不振、便秘、食道炎、嘔吐、腹部膨満、消化不良、口渇、耳下腺痛、歯肉(齦)炎、歯肉腫脹、唾液分泌過多、粘膜出血、腸管虚血、大腸炎(潰瘍性大腸炎、リンパ球性大腸炎)、痔炎
代謝異常	中性脂肪上昇、CK(CPK)上昇、総コレステロール上昇、総蛋白低下、K上昇、アルブミン低下、血糖上昇、K下降、血中尿酸上昇、アミラーゼ上昇、Cl下降、Na上昇、Na下降
過敏症	発疹、そう痒感、湿疹、蕁麻疹、紅斑、光線過敏性皮膚炎、眼瞼浮腫、アナフィラキシー、斑状丘疹性皮疹、血管浮腫、気管支痙攣
皮膚	脱毛、皮膚乾燥、水疱性皮疹、扁平苔癬
感覚器	眼充血、眼瞼炎、眼精疲労、視力低下、複視、嗅覚障害、結膜炎、味覚異常
精神神経系	頭痛、高血圧、めまい、しびれ、筋骨格硬直(肩こり、手指硬直)、意識障害、不眠症、意識喪失、音声変調、低血圧、てんかん、眠気、皮膚感覚過敏、流涙、気分変動
循環器	浮腫、頻脈、不整脈、動悸、心電図異常、胸痛、脈拍数低下、徐脈、血管炎
腎臓	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、尿糖陽性、腎機能障害、急性腎不全、尿閉、頻尿、尿路感染、糸球体症
呼吸器	咳、気管支肺炎、胸水、痰
その他	ほてり、関節炎、発熱、異常感(浮遊感、気分不良)、多発性筋炎、滑液包炎、男性乳房痛、乳汁分泌過多、乳腺炎、倦怠感、腰痛、多発性関節炎、肩痛、腱鞘炎、注射部位腫脹、CRP上昇、筋痛、関節痛、女性化乳房

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

本剤の過量投与により凝固時間の延長及び出血が生じるおそれがある。出血が認められた場合、適切な処置をとること。なお、特異的な解毒剤は知られていないので、緊急措置が必要な場合は血小板輸血を考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

10. その他の注意

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

(2)海外における経皮的冠動脈形成術施行を予定した患者を対象とした臨床試験及び複数の観察研究において、CYP2C19のPMもしくはIMでは、CYP2C19のEMと比較して、本剤投与後の心血管系イベント発症率の増加が報告されている。

お問い合わせ先
田辺三菱製薬株式会社
くすり相談センター
専用ダイヤル 0120-507-319
(田辺製薬販売株式会社取扱い品窓口)
(弊社営業日の 9:00～17:30)

販売
田辺製薬販売株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

T15A-22
2016年3月