

塩酸チクロピジン製剤及びCypherステントの  
市販後安全対策について  
(医薬品・医療用具等安全性情報No. 205)

## 2

# 塩酸チクロピジン製剤とCypherステントの 市販後安全対策について

塩酸チクロピジンの安全対策については、医薬品等安全性情報No.156（平成11年8月号）及び緊急安全性情報（平成11年6月30日，平成14年7月23日）において適正使用をお願いしてきたところであるが，今般，Cypherステントの承認に伴い改めて注意喚起することとした。

塩酸チクロピジン製剤とCypherステントの適正使用については，平成16年7月30日付薬食審査発第0730001～5号，薬食安発第0730001～5号及び薬食総発第0730001号において，当該ステントを用いた冠動脈ステント治療の安全対策のため，関係企業に対して，適正使用の徹底を通知するとともに，都道府県，関係学会及び関係団体に対して協力依頼・周知をお願いしたので，当該通知の内容を紹介し，改めて医療関係者に注意喚起することとした。

### (1) 概要

2004年3月に薬剤溶出型冠動脈ステント「Cypherステント」（承認番号21600BZY00136）が承認された。当該ステントは，国内初の薬剤溶出型冠動脈ステントであり，従来型冠動脈ステントと比較すると次のような特徴がある。

- ①冠動脈ステント表面にコーティングされた薬剤の薬理作用により，冠動脈の内膜の再狭窄を低減。
- ②細い血管（2.5mmクラス）にまでステント治療が可能。

ステント治療には抗血小板療法を行うことが必須で，当該ステントに係る標準的な抗血小板療法の期間は，承認申請された試験データをもとに，従来型の冠動脈ステント治療における標準的な抗血小板療法期間（1ヶ月程度）より長い3ヶ月と設定され，当該療法に際しては，塩酸チクロピジン製剤の使用が推奨された。

従来から，医療関係者等に対しては塩酸チクロピジン製剤による血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）や無顆粒球症等の重篤な副作用の発現防止のための適正使用の徹底をお願いしてきたが，当該ステントの販売開始に当たって，関係企業に対して，適正使用の徹底について通知するとともに，都道府県，関係学会及び関係団体に対して適正使用の推進に係る協力依頼及び周知をお願いしている。

### (2) 塩酸チクロピジン製剤及びCypherステントの適正使用のお願い

塩酸チクロピジン製剤に係る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

大な副作用を防止するため、当該ステントの添付文書に次の警告を記載している。この点に御留意いただき、塩酸チクロピジン製剤及び当該ステントの適正使用をお願いする。

#### <警告>

- ①冠動脈造影法、PTCA、冠動脈用ステント留置術、抗血小板療法に十分な経験を持ち、本品に関する所要の講習を受けた医師が使用すること。
- ②留置から1年を超える長期予後は現在のところ十分な確認はされていないこと、留置後の抗血小板療法である塩酸チクロピジン製剤の投与が、薬剤塗布のないベアメタルステントに比べて長期にわたって必要であり、塩酸チクロピジン製剤による出血及び重篤な副作用の発現のリスクが高まること等を踏まえ、本品の使用に当たっては、各患者における利点とリスクを考慮し、使用患者を慎重に選定すること。患者の選定に当たっては、病変部（血管）の位置、対照血管径、病変長とその特徴、急性又は亜急性血栓症により危険にさらされる心筋領域の大きさを考慮すること。
- ③使用前に、本品の特性（利点とリスク）とともに、留置後の抗血小板療法に伴うリスク等について患者に十分に説明し、理解したことを確認した上で使用すること。留置後、胸痛等の虚血症状が見られる場合は、医師に連絡するよう十分指導するとともに、特に塩酸チクロピジン製剤の投与については、生命に関わる重篤な副作用が発生する可能性があることを説明し、以下について患者を指導すること。
  - ア) 投与開始後2ヶ月間は定期的に血液検査を行う必要があるため、原則として2週間に1回、来院すること。
  - イ) 副作用を示唆する症状が現れた場合にはただちに医師等に連絡すること。
- ④留置後は定期的なフォローアップを行うとともに、使用に当たっては、適切な抗血小板療法、抗凝固療法を行うこと。特に抗血小板療法については、留置時に十分に効果が期待できる状態になるよう、十分な前投与を行うこと。なお、塩酸チクロピジン製剤の投与においては、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、主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、以下の点に十分留意すること。
  - ア) 投与開始後2ヶ月間は、特に上記の副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週間に1回、血球算定（白血球分画を含む）、肝機能検査を行い、上記副作用の発現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。本剤投与期間中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。
  - イ) 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。
  - ウ) 投与開始後2ヶ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。
- ⑤患者の生命に関わる合併症が発生した場合のため、冠動脈ステント留置術は、緊急冠動脈バイパス手術が迅速に行える施設のみで行うこと。

### （3）塩酸チクロピジン製剤の服薬指導時のお願い

服薬指導時に次の点に御留意いただくようお願いする。

- ①塩酸チクロピジン製剤を処方された患者の薬剤服用歴の確認、以下のような自覚症状を認めた際の主治医への迅速な受診の勧奨等適切な服薬指導等を実施すること。
  - a) 発熱

- b) のどの痛み
- c) 鼻や歯ぐきからの出血
- d) 血尿又は尿の着色（茶色）
- e) あざができる（紫色，赤色）
- f) 皮膚や目が黄色くなる
- g) 湿疹
- h) 食欲不振
- i) 意識低下
- g) 重篤な疲労感

②塩酸チクロピジン製剤が新規に投与される患者の場合，必要に応じて，投与開始後2ヶ月間は，原則として2週間に1回受診し，血液検査を受けているかについて，患者への確認，疑義照会等を行うこと。

#### (4) 企業に対する指導の概要

当該ステントを用いた冠動脈ステント治療の安全対策のため，関係企業に対して，適正使用の徹底を通知している。

##### ①Cypherステントの適正使用について

- ア) (2) の<警告>を添付文書に記載すること。
- イ) 患者手帳及び説明同意文書を整備し，これらを用いて患者へのインフォームドコンセントが適切に行われるよう医療機関への情報提供を徹底すること。
- ウ) 当該ステント治療中に患者が転院する場合に，転院先の主治医に対して，当該患者が当該ステントを用いた治療中であること等の情報を的確に伝達することができるよう適正な情報提供文書等を作成し，当該ステントを販売する全ての医療機関に配布すること。
- エ) 当該ステントの適正使用のための講習会や医局説明会等を実施し，終了した医療機関のみに販売を限定すること。
- オ) 定期的に訪問し，患者手帳等が適切に管理されているか確認等すること。

##### ②塩酸チクロピジン製剤の適正使用について

塩酸チクロピジン製剤を使用，処方する全ての医療機関及び調剤薬局に対して，当該製剤の警告内容等について，周知徹底すること。

#### (5) 最後に

Cypherステント留置患者においては，従来型の冠動脈ステント留置患者より，塩酸チクロピジン製剤を長期間服用することが推奨されていることから，塩酸チクロピジン製剤の副作用発生リスクが増加する恐れがある。医薬関係者においては，より一層の適正使用に努めていただくとともに，塩酸チクロピジン製剤の副作用又はCypherステントの不具合を入手した際には，薬事法77条の4の2第2項の規定に基づき，厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告をお願いする。