

# 1

## チクロピジン塩酸塩製剤とTAXUSエクスプレス2 ステントの市販後安全対策について

チクロピジン塩酸塩（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、TAXUSエクスプレス2ステント（会社名：ボストン・サイエンティフィック ジャパン）の承認に伴い改めて注意喚起することとした。

チクロピジン塩酸塩製剤とTAXUSエクスプレス2ステントの適正使用については、平成19年4月20日付薬食審査発第0420003～7号及び薬食安発第0420001～5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、当該通知の内容等について紹介する。

### 1. 概要

平成19年3月に薬剤溶出型冠動脈ステント「TAXUSエクスプレス2ステント」（承認番号21900BZX00340000）が承認された。当該ステントは、国内2例目の薬剤溶出型冠動脈ステントであり、ステント治療には抗血小板療法を行うことが必須である。

当該ステントに係る標準的な抗血小板療法に用いられる薬剤は、アスピリン製剤及びチクロピジン塩酸塩製剤であり、チクロピジン塩酸塩製剤については、臨床試験等の結果から術後少なくとも6ヶ月間の投与が推奨された。

従来より、医療関係者等に対しては、薬剤溶出型冠動脈ステント留置術と併用されるチクロピジン塩酸塩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に合わせて、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. チクロピジン塩酸塩製剤及びTAXUSエクスプレス2ステントの適正使用のお願い

チクロピジン塩酸塩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

ただし、チクロピジン塩酸塩製剤及び当該ステントの適正使用をお願いする。

## <警告>

### 1. リスク低減措置

- (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，現在のところ日本の医療環境下において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チクロピジン塩酸塩製剤の投与が，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，チクロピジン塩酸塩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，特にチクロピジン塩酸塩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。
  - ①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。
  - ②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。
  - ①本品を留置した患者への無期限のアスピリンの投与と，術後少なくとも6ヶ月間のチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨する。ただし，患者の状態に応じて適宜延長又は他の抗血小板療法を検討すること。さらに，投与期間終了後も経過観察を継続し，必要に応じて再投与を検討すること。
  - ②6ヶ月未満の抗血小板療法における本品の安全性は確認されていない。また，本品を使用した日本の患者にチクロピジン塩酸塩製剤を投与した際の血栓症の発生頻度や発現時期は，大規模臨床試験では確認されていない。
  - ③本品留置後の抗血小板療法，抗凝固療法により，出血，血腫が現れることがある。
  - ④併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。

なお，チクロピジン塩酸塩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。

- ①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。

②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。

③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。

## 2. 適用対象（患者）

TAXUSエクスプレス2ステント（以下、本品という）の使用には、血栓症（急性、亜急性、遅発性）、血管合併症、出血事象などの冠動脈ステント留置に関連するリスクが伴うので患者の選別は慎重に行うこと。

## 3. 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。

### (1) TAXUSエクスプレス2ステントの適正使用について

- ア) 当該ステントの適正使用のための講習会又は医局説明会を開催し、講習会等へ参加した医療機関のみに販売を限定すること。
- イ) 患者に対する重要な説明事項を記載した文書、患者手帳等を整備し、これらを用いて患者への説明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。また、ステント留置後の血液検査の徹底及びチクロピジン塩酸塩製剤の副作用の発生に関し医療機関への定期的な注意喚起を行うこと。

### (2) チクロピジン塩酸塩製剤の適正使用について

チクロピジン塩酸塩製剤製造販売業者と連携し、以下の事項を含むステント留置後のチクロピジン塩酸塩製剤の適正使用について、医療機関への情報提供等に努めること。

- ①当該ステント留置後少なくとも6ヶ月間の投与が推奨されたこと。
- ②投与開始後2ヶ月間は、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、血球算定等の臨床検査を実施すること。
- ③本剤投与中、患者の状態から上記副作用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。

### (3) 患者転院時における安全対策の実施について

- ア) 患者が転院する際、転院先医療機関の主治医に対し、必要な情報提供がなされるよう、医療機関への協力依頼を行うこと。
- イ) 患者の同意が得られた場合には、患者情報の入手に努めること。また、患者同意の取得につき、

医療機関への定期的な協力依頼を行うこと。患者が転院した場合には、チクロピジン塩酸塩製剤製造販売業者に対し患者情報を提供し、転院先医療機関に対し、チクロピジン塩酸塩製剤の適正使用に関する情報提供を行うこと。

## 4. おわりに

TAXUSエクスプレス2ステント留置患者においては、チクロピジン塩酸塩製剤を長期間服用することが推奨されていることから、チクロピジン塩酸塩製剤の副作用発現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、チクロピジン塩酸塩製剤の副作用又はTAXUSエクスプレス2ステントの不具合に関する情報を入手した際には、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。