

— 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

2018年3月

抗血小板剤
日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩錠
プラビックス[®]錠25mg
プラビックス[®]錠75mg

抗血小板剤
コンプラビン[®]配合錠
クロピドグレル硫酸塩/アスピリン配合錠

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、薬生安通知（厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）及び自主改訂により標記製品の【使用上の注意】を改訂致しましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、この改訂内容は医薬品安全対策情報（Drug Safety Update）268号にも掲載される予定です（4月中旬発行予定）。

謹白

I. 改訂内容

プラビックス錠25mg、プラビックス錠75mg

改訂後（下記_____線部追記又は改訂）	改訂前						
【禁忌】 1.～2.（変更なし） 3. <u>セレキシパグを投与中の患者</u> [「3. 相互作用」の項参照]	【禁忌】 1.～2.（省略）						
【使用上の注意】 3. 相互作用 （変更なし） (1)併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>セレキシパグ ウブトラビ</td><td>セレキシパグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>CYP2C8 を阻害することにより、セレキシパグの活性代謝物の代謝が抑制されることが考えられる。</td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	セレキシパグ ウブトラビ	セレキシパグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP2C8 を阻害することにより、セレキシパグの活性代謝物の代謝が抑制されることが考えられる。	【使用上の注意】 3. 相互作用 （省略）
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
セレキシパグ ウブトラビ	セレキシパグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP2C8 を阻害することにより、セレキシパグの活性代謝物の代謝が抑制されることが考えられる。					

改訂後（下記_____線部追記又は改訂）	改訂前（下記_____線部削除）																																																														
<p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)～9)（変更なし）</p> <p>10) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}…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> <p>(2)その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: center;">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">0.1～5%未満^{注2)}</th> <th style="text-align: center;">0.1%未満^{注2)}</th> <th style="text-align: center;">頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（変更なし）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">感覚器</td> <td></td> <td>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</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">味覚消失</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（変更なし）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腎臓</td> <td>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</td> <td>急性腎障害、尿閉、頻尿、尿路感染</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">糸球体症</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（変更なし）</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1）海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため頻度不明。 注2）効能追加承認時までの国内臨床試験結果。</p>	副作用発現頻度						0.1～5%未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}	（変更なし）				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	味覚消失		（変更なし）				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	急性腎障害、尿閉、頻尿、尿路感染	糸球体症		（変更なし）				<p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>1)～9)（省略）</p> <p>10) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}…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。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="text-align: center;">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th style="text-align: center;">0.1～5%未満^{注2)}</th> <th style="text-align: center;">0.1%未満^{注2)}</th> <th style="text-align: center;">頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（省略）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">感覚器</td> <td></td> <td>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</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（省略）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腎臓</td> <td>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</td> <td>急性腎不全、尿閉、頻尿、尿路感染</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">糸球体症</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">（省略）</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1）海外あるいは国内市販後において認められた副作用のため頻度不明。 注2）効能追加承認時までの国内臨床試験結果。</p>	副作用発現頻度						0.1～5%未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}	（省略）				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			（省略）				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		（省略）			
副作用発現頻度																																																															
		0.1～5%未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}																																																											
（変更なし）																																																															
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	味覚消失																																																												
（変更なし）																																																															
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	急性腎障害、尿閉、頻尿、尿路感染	糸球体症																																																												
（変更なし）																																																															
副作用発現頻度																																																															
		0.1～5%未満 ^{注2)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}																																																											
（省略）																																																															
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																																																													
（省略）																																																															
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																																																												
（省略）																																																															

コンプラビン配合錠

改訂後（下記_____線部追記又は改訂）	改訂前
<p>【禁忌】</p> <p>1.～6.（変更なし）</p> <p>7. <u>セレキシパグを投与中の患者</u> 「[3. 相互作用]」の項参照</p>	<p>【禁忌】</p> <p>1.～6.（省略）</p>

改訂後（下記_____線部追記又は改訂）	改訂前（下記_____線部削除）																																																																				
<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用 (変更なし)</p> <p>(1)併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>セレキシバグ ウブトラビ</td> <td>セレキシバグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。</td> <td>CYP2C8 を阻害することにより、セレキシバグの活性代謝物の代謝が抑制されることが考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	セレキシバグ ウブトラビ	セレキシバグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP2C8 を阻害することにより、セレキシバグの活性代謝物の代謝が抑制されることが考えられる。	<p>【使用上の注意】</p> <p>3. 相互作用 (省略)</p>																																																														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																																			
セレキシバグ ウブトラビ	セレキシバグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP2C8 を阻害することにより、セレキシバグの活性代謝物の代謝が抑制されることが考えられる。																																																																			
<p>4. 副作用</p> <p>(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）</p> <p>1)～9) (変更なし)</p> <p>10) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）…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> <p>11)、12) (変更なし)</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>5%以上^{注1)}</th> <th>0.1～5%未満^{注1)}</th> <th>0.1%未満^{注1)}</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(変更なし)</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>眼充血</td> <td>味覚異常</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(変更なし)</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN 上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、腎機能障害</td> <td>尿路感染、血中クレアチニン上昇、尿糖陽性</td> <td>急性腎障害、尿閉、頻尿、糸球体症</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(変更なし)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験から算出した発現頻度 注2) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験以外で認められている副作用のため頻度不明</p>		副作用発現頻度				5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}	(変更なし)					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	(変更なし)					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	(変更なし)					<p>4. 副作用</p> <p>(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）</p> <p>1)～9) (省略)</p> <p>10) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）…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。</p> <p>11)、12) (省略)</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">副作用発現頻度</th> </tr> <tr> <th>5%以上^{注1)}</th> <th>0.1～5%未満^{注1)}</th> <th>0.1%未満^{注1)}</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>眼充血</td> <td>味覚異常</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN 上昇、尿蛋白増加、血尿、尿沈渣異常、腎機能障害</td> <td>尿路感染、血中クレアチニン上昇、尿糖陽性</td> <td>急性腎不全、尿閉、頻尿、糸球体症</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験から算出した発現頻度 注2) クロピドグレル硫酸塩とアスピリンを併用した国内臨床試験以外で認められている副作用のため頻度不明</p>		副作用発現頻度				5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}	(省略)					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	(省略)					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	急性腎不全、尿閉、頻尿、糸球体症	(省略)				
		副作用発現頻度																																																																			
	5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}																																																																	
(変更なし)																																																																					
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																																																																	
(変更なし)																																																																					
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																																																																	
(変更なし)																																																																					
	副作用発現頻度																																																																				
	5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}																																																																	
(省略)																																																																					
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																																																																	
(省略)																																																																					
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	急性腎不全、尿閉、頻尿、糸球体症																																																																	
(省略)																																																																					

II. 改訂理由

1. 「禁忌」の項及び「相互作用」の「併用禁忌」の項（薬生安通知）

海外で実施された臨床試験において、セレキシパグと強いCYP2C8阻害剤であるゲムフィブロジルとの薬物相互作用が検討された結果、ゲムフィブロジル併用によりセレキシパグの活性代謝物であるMRE-269のAUCが11倍に増加しました。この結果に基づき、セレキシパグのCCDSが改訂され、「強いCYP2C8阻害剤との併用」が「禁忌」として追記されました。また、ウプトラビ錠の米国の添付文書及び欧州の製品概要において、強いCYP2C8阻害剤との併用が「禁忌」に設定されました。

国内の薬物相互作用ガイドライン案においては、強いCYP2C8阻害剤として、ゲムフィブロジル（国内未承認）及びクロピドグレルが指定されています。

ゲムフィブロジル併用時と同様、ウプトラビ錠とクロピドグレル含有製剤（プラビックス、コンプラビン）を併用した場合にも、クロピドグレルのCYP2C8阻害作用により、ウプトラビ錠の活性代謝物の代謝が抑制され、血中濃度が上昇するおそれがあることから、予防的安全対策として海外に準じた安全対策を実施するため、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により、セレキシパグを投与中の患者を「禁忌」とし、セレキシパグを「併用禁忌」に設定して、注意喚起を行うこととしました。

2. 「その他の副作用」の項（自主改訂）

「味覚消失」を追記

企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に、クロピドグレルの副作用として「味覚消失」が追記されたことに伴い、「その他の副作用」の項に「味覚消失」を追記することと致しました。

3. 「重大な副作用」の項及び「その他の副作用」の項（自主改訂）

「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更

事務連絡（平成29年3月14日付、「使用上の注意」における「急性腎障害」の用語について）に基づき、「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更する記載整備を行いました¹⁾。

【参考資料】

- 1) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.341, p16, 2017

<https://www.pmda.go.jp/files/000216852.pdf>

この内容を反映した改訂添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) ならびに弊社ホームページ医療関係者様向けサイト (<http://e-mr.sanofi.co.jp/>) でご覧いただくことができます。

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。