

緊急安全性情報

塩酸チクロピジン製剤(ピエテネール錠)による 重大な副作用の防止について

本剤による血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症および重篤な肝障害の重大な副作用(死亡例を含む)は、主に投与開始後2か月以内に発現しています。

これら重大な副作用を防止するために、「警告」ならびに「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「投与開始後2か月間は、原則として1回2週間分を処方する」旨を追加記載し、2週に1回の血液検査を確実に実施していただくことにいたしました。

本剤の使用にあたっては、下記「警告」を含め「使用上の注意」に十分ご注意ください。また、本剤の使用にあたっては、下記「警告」を含め「使用上の注意」に十分ご注意ください。

改訂後の「警告」ならびに「用法・用量に関連する使用上の注意」

〔警告〕

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か月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。

1. 投与開始後2か月間は、特に上記副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週に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、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、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、投与を中止し、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. 本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する可能性があることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。
 - 1) 投与開始後2か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週に1回、来院すること。
 - 2) 副作用を示唆する症状があらわれた場合には、服用を中止し、ただちに医師等に連絡すること。
4. 投与開始後2か月間は、原則として1回2週間分を処方すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 投与開始後2か月間は、原則として1回2週間分を処方すること。
〔本剤による重大な副作用を回避するため、患者を来院させ、定期的な血液検査を実施する必要がある。〕(「警告」の項参照)
2. 手術の場合には、出血を増強するおそれがあるので、10~14日前に投与を中止すること。ただし、血小板機能の抑制作用が求められる場合を除く。

下線部：追加・改訂

なお、他の「使用上の注意」に変更はございません。

株式会社陽進堂

電話 076-465-7777

お問い合わせ先：学術情報部

本剤との因果関係を否定できない重篤な副作用症例のうち、2001年7月から2002年6月までの1年間に製薬企業が入手し厚生労働省に報告した血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、顆粒球減少（無顆粒球症を含む）および重篤な肝障害の症例数は、それぞれ13例（そのうち死亡症例は5例）、35例（同6例）、97例（同6例）でした。

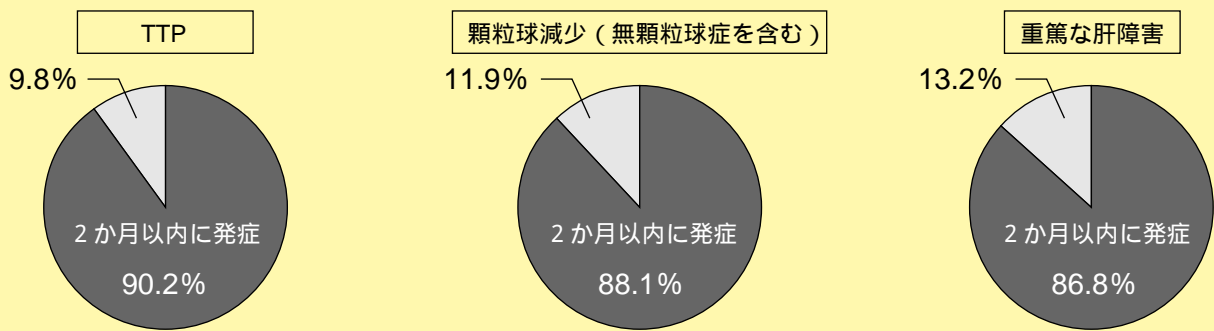
1999年6月に緊急安全性情報を伝達し、2001年2月に添付文書の改訂を行い、投与開始後2か月間の2週に1回の定期的検査および症状観察をお願いして参りました。しかし、死亡例を含む重篤症例報告数は明確には減少しておらず、定期的検査および症状観察が十分には実施されていないと考えられます。

そこで、今般、「警告」および「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、投与開始後2か月間の処方原則として1回2週間分に限る旨を追加記載し、定期的検査の実施を重ねてお願いすることにいたしました。

厚生労働省に報告された塩酸チクロピジン製剤との因果関係を否定できない重篤副作用症例のうち、1999年7月から2002年6月までの3年間に入手された症例の解析結果を以下に示します。

1. 重大な副作用の発現時期

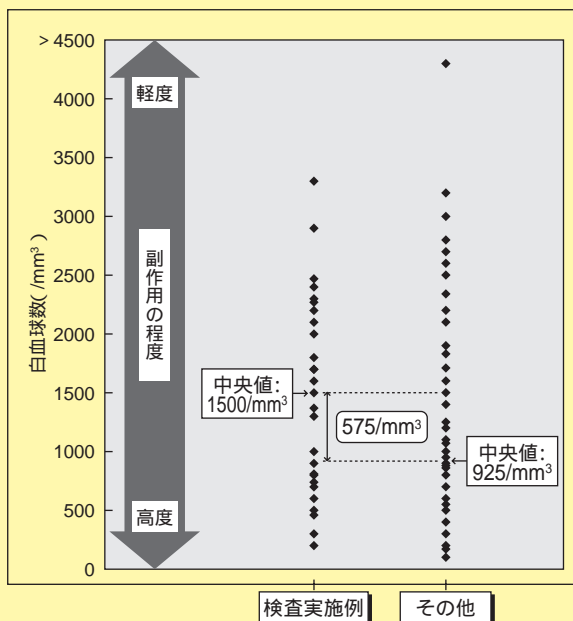
血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、顆粒球減少（無顆粒球症を含む）および重篤な肝障害は、その約9割の症例が本剤投与開始後2か月以内に発現しています。〔第一製薬データによる〕



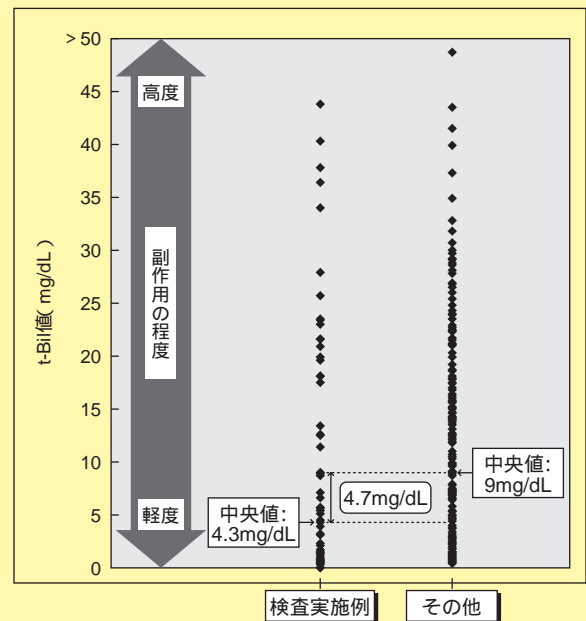
2. 2週毎の血液検査の有用性について

重大な副作用症例のうち、顆粒球減少（無顆粒球症を含む）および重篤な肝障害の症例について、2週毎またはそれ以上の頻度で定期的に検査が実施された症例とその他の症例に分け、発現した副作用の最も重症な時点の臨床検査値を集計しました。2週毎に検査を実施した症例では、より軽症で止まっていることがわかります。〔第一製薬データによる〕

顆粒球減少（無顆粒球症を含む）症例
経過中の白血球数最低値



重篤な肝障害症例
経過中の総ビリルビン最高値



以上の結果，2週毎の定期的検査を実施することにより，副作用の重篤化を防止できる可能性が示されました。また，2週毎の定期的検査の実施により，副作用を早期に軽症で発見することが可能であることもわかっています。

従って，副作用の早期発見，重篤化防止のために，本剤投与中，特に投与開始後2か月間は，2週に1回，定期的に血液検査を実施していただくようお願いいたします。

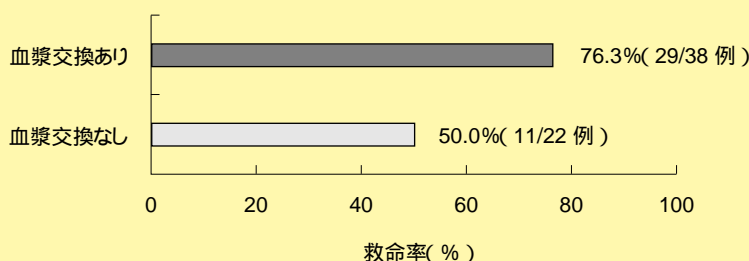
また，2週毎の検査の合間に副作用が発現し，初期症状によって発見される症例も報告されています。定期的検査のみならず，副作用の初期症状には十分ご注意くださいますようお願いいたします。

3. 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の治療

TTPに対しては，血漿交換を実施することにより救命率が大きく上昇することが報告されています。TTPが発現した場合には，血漿交換を含む適切な治療を速やかに行うことが重要です。

〔血漿交換による救命率〕

TTPの治療において，血漿交換により救命率が大きく改善されることが報告されています。



Bennet, C. L. et al. : Annals of Internal Medicine, 128(7) 541 - 544(1998)

〔症例1〕副作用名：血栓性血小板減少性紫斑病

女性 70歳代 使用理由：一過性脳虚血発作疑い 合併症：神経因性膀胱

投与開始	1日目	18日目頃	25日目	26日目	27日目	28~29日目	30日目	31日目	32日目	49日目	
	投与開始 回転性めまいのため	倦怠感が増強 上腹部痛、嘔気、嘔吐(+) 止瀉剤追加でも軽快せず 頻回の下痢(+)	軽快せず 近医で三割*(*)追加	夜間、頸部痙攣が出現 倦怠感著明	凍結血漿 10U 投与 早期救急外来受診	凍結血漿 40Uにて血漿交換 呼名への反応(+)、開眼、発語(-) 意識レベル低下	凍結血漿 40Uにて血漿交換 呼名への反応(開眼)(+)	凍結血漿 30Uにて血漿交換	倦怠感著明であるが会話可能 意識レベルほぼ正常化	回復	
		塩酸クロピジン 200mg/日				← 血漿輸注 →		← 血漿交換 →			
		メシル酸ベタヒスチン 18mg/日									
約3年前~		塩酸オキシブチニン 6mg/日									
		18日目頃			27日目	28日目	30日目		32日目	35日目	49日目
体温 ()					36.9	37.8	37.4		37.1	38.5	37.4
RBC (10 ⁴ /μL)					343	285	256		281	288	272
Hb (g/dL)		14.4			11.7	9.6	8.6		9.3	9.3	9.3
PLT (10 ⁴ /μL)		13.6			<1.0	<1.0	1.1		4.8	10.3	18.1
破碎赤血球					+	+	+		+	+	+
LDH (IU/L)		492			3059	3267	1235		573	494	404
t-Bil (mg/dL)		0.39			4.7	4.2	2.1		0.9	0.6	0.4
BUN (mg/dL)					71.6	67.6	30.6		24.9	35.3	19.3
s-Cr (mg/dL)					2.1	1.8	1.2		1.2	1.2	0.9

(*:ジアスターゼ配合剤 アズレンスルホン酸ナトリウム製剤 耐性乳酸菌配合剤)

緊急安全性情報

〔症例2〕副作用名：無顆粒球症

男性 60歳代 使用理由：血液体外循環時血栓形成防止 合併症：腎不全，狭心症

20日前	投与開始 1日目	16日目	18日目	19日目	22日目	30日目	33日目		
糖尿病性腎症、腎不全のため血液透析を開始 その後、週3回の割合で施行	その後の経過	減少を認めた白血球は300と血液検査で	中止となりチクロピジン（好中球28）白血球800	発熱	高値であった炎症所見はCRP22と認められた epidermidisを血液培養ではStaphylococcus	敗血症は回復	発熱は認めず それ以後の平熱となり		
<p>塩酸チクロピジン 100mg/日</p> <p>アスピリン・ダイアルミネート（小児用） 81mg/日</p> <p>塩酸ラニチジン 150mg/日</p> <p>エカベトナトリウム 2包/日、腎不全用必須アミノ酸製剤 7.5mg/日</p> <p>ニトログリセリン TTS 1枚/日</p> <p>センナ・センナ実 0.5g/日</p> <p>レボチロキシナトリウム 50μg/日</p> <p>重曹 2g/日</p> <p>炭酸カルシウム 1.5g/日</p> <p>レノグラスチム</p> <p>抗菌剤，抗真菌剤</p>									
	14日前	1日目	16日目	18日目	20日目	22日目	25日目	27日目	37日目
体温 ()	36	36.8	37	36	38.4	36.4	36.8	36.4	36.4
WBC (/μL)	7500	3200	1300	800	400	2700	10100	20700	20700
Neu. (%)	84	68		3.5		49.9		91.6	
Eos. (%)	4	8.4		13.1		4.8		1	
Bas. (%)	0.7	1.3		3.6		1.9		0	
Ly. (%)	6.4	17.2		76.2		35.6		4.1	
Mon. (%)	4	4.7		3.6		7.8		3.9	
RBC (10 ⁴ /μL)	318	238	302	301	289	306	299	262	
Hb (g/dL)	10	7.3	9.3	9.4	9.4	9.3	9.1	8.2	
Ht (%)	28.7	22	27.1	27.4	27.5	27.9	24		
PLT (10 ⁴ /μL)	16.9	12.2	13.6	12	11.6	11.6	12.6	9.6	
CRP (mg/dL)	1.5	2.1		0.4	3.1	22	10.5	4.6	0.8

〔症例3〕副作用名：肝機能障害

男性 60歳代 使用理由：脳梗塞 合併症：虚血性心疾患

投与開始 1日目	12日目	15日目	21日目	135日目			
	AST、ALT値の上昇より、肝障害を認めました	チクロピジンの投与を中止しグリチルリチン・グリシン配合剤の投与を開始	肝障害は軽快した	回復			
<p>塩酸チクロピジン 200mg/日</p> <p>ニトレンジピン 5mg/日</p> <p>ジンピラミド 200mg/日</p> <p>ジゴキシン 0.25mg/日</p> <p>アスピリン・ダイアルミネート小児用 81mg/日</p> <p>グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤 3A/日</p>							
2日前	1日目	7日目	12日目	15日目	18日目	21日目	
AST (GOT) (IU/L)	33	36	30	184	80	46	36
ALT (GPT) (IU/L)	37	26	42	346	222	119	81
ALP (IU/L)					237	174	189
LDH (IU/L)	199	211	389	569	441	314	336
t-Bil (mg/dL)					0.3	0.3	0.3
ChE (IU/L)					180	47	166
BUN (mg/dL)	13.8		19.6				