

使用上の注意改訂のお知らせ

2009年8月

東和薬品株式会社

抗血小板剤

日本薬局方

シロスタゾール錠 アイタント[®]錠50 アイタント[®]錠100

このたび、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記内容にご留意くださいますようお願い申し上げます。なお、今回改訂の新添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、あらかじめご承知おきください。

1. 改訂内容（4ページ以降に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。）

厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（_____：実線部）

自主改訂（_____：点線部）

改訂後	改訂前
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 抗凝固剤（ワルファリン等）、血小板凝集を抑制する薬剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩、 <u>クロピドグレル硫酸塩</u> 等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラザーゼ等）、プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体（アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 抗凝固剤（ワルファリン等）、血小板凝集を抑制する薬剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラザーゼ等）、プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体（アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
2)～6)（省略：現行のとおり）	2)～6)（省略）
7) <u>腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。〕</u> （「副作用」の項参照）	7) 重篤な腎障害のある患者〔シロスタゾールの代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。〕
8)（省略：現行のとおり）	8)（省略）

改訂後		改訂前																	
<p>3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6、CYP2C19で代謝される。 併用注意（併用に注意すること）</p>		<p>3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及び一部CYP2D6、CYP2C19で代謝される。 併用注意（併用に注意すること）</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>抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 <u>クロピドグレル硫酸塩等</u> 血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE₁製剤及びその誘導体 アルプロスタジル リマプロスト アルファデクス等</td> <td>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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(他の項：省略：現行のとおり)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 <u>クロピドグレル硫酸塩等</u> 血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体 アルプロスタジル リマプロスト アルファデクス等	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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	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。	(他の項：省略：現行のとおり)			<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>抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE₁製剤及びその誘導体 アルプロスタジル リマプロスト アルファデクス等</td> <td>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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(他の項：省略)</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体 アルプロスタジル リマプロスト アルファデクス等	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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	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。	(他の項：省略)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 <u>クロピドグレル硫酸塩等</u> 血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体 アルプロスタジル リマプロスト アルファデクス等	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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	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。																	
(他の項：省略：現行のとおり)																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体 アルプロスタジル リマプロスト アルファデクス等	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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	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。																	
(他の項：省略)																			
<p>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)～(5) (省略：現行のとおり) <u>(6)急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。</u> 2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(他の項 省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td>精神神経系^{注2)}</td> <td>頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、<u>肩こり</u>等</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(他の項 省略：現行のとおり)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)このような場合には投与を中止すること。 注2)このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>			頻度不明	(他の項 省略：現行のとおり)		精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、 <u>肩こり</u> 等	(他の項 省略：現行のとおり)		<p>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)～(5) (省略) (記載なし) 2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(他の項 省略)</td> </tr> <tr> <td>精神神経系^{注2)}</td> <td>頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦等</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">(他の項 省略)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1)このような場合には投与を中止すること。 注2)このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>			頻度不明	(他の項 省略)		精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦等	(他の項 省略)	
	頻度不明																		
(他の項 省略：現行のとおり)																			
精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、 <u>肩こり</u> 等																		
(他の項 省略：現行のとおり)																			
	頻度不明																		
(他の項 省略)																			
精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦等																		
(他の項 省略)																			

2. 改訂理由

1) 「慎重投与」および「重大な副作用」の項：

従来より「慎重投与」の項には「重篤な腎障害のある患者」を記載し、注意喚起しておりましたが、シロスタゾール製剤において腎障害の重篤・非重篤にかかわらず、症例の集積があることから「腎障害のある患者」に記載を変更するとともに、腎機能が悪化する旨を追記し注意喚起することといたしました。

また、「重大な副作用」に「急性腎不全」を記載し、注意喚起することといたしました。

なお、弊社製品アイタント錠 50/100 におきましては、当該症例の集積はありません。

2) 「慎重投与」および「併用注意」の項：

クロピドグレル硫酸塩の販売量が増加していることから、「慎重投与」および「併用注意」の項に記載の抗血小板剤の代表薬剤のひとつとしてクロピドグレル硫酸塩を追加することといたしました。

3) 「その他の副作用」の項：

シロスタゾール製剤において「肩こり」の症例が集積されたため「肩こり」を追記し、注意喚起することといたしました。

なお、弊社製品アイタント錠 50/100 におきましては、当該症例の集積はありません。

今回の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会の医薬品安全対策情報（DSU）No. 182（2009年8月）に掲載される予定です。

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

【警告】

現行のとおり

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

現行のとおり

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 抗凝固剤（ワルファリン等）、血小板凝集を抑制する薬剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプララーゼ等）、プロスタグランジンE₁製剤及びその誘導体（アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- 2) 月経期間中の患者[出血を助長するおそれがある。]
- 3) 出血傾向並びにその素因のある患者[出血した時、それを助長するおそれがある。]
- 4) 冠動脈狭窄を合併する患者[本剤投与による脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。]（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照）
- 5) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者[出血性有害事象が発現しやすい。]
- 6) 重篤な肝障害のある患者[シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。]
- 7) 腎障害のある患者 [腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。]（「副作用」の項参照）
- 8) 持続して血圧が上昇している高血圧の患者（悪性高血圧等）（「その他の注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

現行のとおり

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6、CYP2C19 で代謝される。

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
抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン チクロピジン塩酸塩 <u>クロピドグレル硫酸塩</u> 等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ アルテプララーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体	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を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルプロスタジル リマプロスト アルファデクス等		
薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ミコナゾール等 シメチジン ジルチアゼム塩酸塩等 グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。	これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール等	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。

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) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍：
うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 出血：

<脳出血等の頭蓋内出血>

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）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。

<肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等>

肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底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。

- (3) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少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。
- (4) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異

■使用上の注意（下線部改訂箇所）（改訂項目のみ記載）

常、好酸球増多を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(5) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P、LDH等の上昇や黄疸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。

(6) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。

2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、皮疹、蕁麻疹、そう痒感、光線過敏症等
循環器 ^{注2)}	動悸、頻脈、ほてり、血圧上昇、心房細動、上室性頻拍、上室性期外収縮、心室性期外収縮等の不整脈、血圧低下等
精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、 <u>肩こり</u> 等
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常、口渴等
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多等
出血傾向	皮下出血、血尿等
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇等
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン 上昇、尿酸値 上昇、頻尿、排尿障害等
その他	発汗、浮腫、胸痛、血糖上昇、耳鳴、疼痛、けん怠感、脱力感、結膜炎、発熱、脱毛、筋痛

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

現行のとおり

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現行のとおり

7. 小児等への投与

現行のとおり

8. 適用上の注意

現行のとおり

9. その他の注意

現行のとおり

—MEMO—

—MEMO—

—MEMO—