

使用上の注意改訂のお知らせ

抗血小板剤

日本薬局方 クロピドグレル硫酸塩錠
クロピドグレル錠25mg「SANIK」
クロピドグレル錠75mg「SANIK」

製造販売元 日医工サノフィ株式会社
 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
 販売元 日医工株式会社
 富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

この度、上記製品につきまして「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂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数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容> (_____ : 自主改訂、 _____ : 削除)

改 訂 後			現 行																	
<p>【使用上の注意】 3. 相互作用 本剤は、主に CYP2C19 により活性代謝物に代謝され、<u>CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 等も活性代謝物の生成に寄与する。また、本剤のグルクロン酸抱合体は CYP2C8 を阻害する。[【薬物動態】の項参照]</u> 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 colspan="3" style="text-align: center;">(変更なし)</td> </tr> <tr> <td>薬物代謝酵素 (CYP2C8) の基質となる薬剤 <u>レパグリニド</u></td> <td><u>レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。</u></td> <td><u>本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、レパグリニドの血中濃度が増加すると考えられる。[【薬物動態】の項参照]</u></td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(変更なし)			薬物代謝酵素 (CYP2C8) の基質となる薬剤 <u>レパグリニド</u>	<u>レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。</u>	<u>本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、レパグリニドの血中濃度が増加すると考えられる。[【薬物動態】の項参照]</u>	<p>【使用上の注意】 3. 相互作用 本剤は、主に <u>CYP3A4、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP2B6 により活性代謝物に代謝される。</u> 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 colspan="3" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(省略)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
(変更なし)																				
薬物代謝酵素 (CYP2C8) の基質となる薬剤 <u>レパグリニド</u>	<u>レパグリニドの血中濃度が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある。</u>	<u>本剤のグルクロン酸抱合体による CYP2C8 阻害作用により、レパグリニドの血中濃度が増加すると考えられる。[【薬物動態】の項参照]</u>																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
(省略)																				
<p>10. その他の注意 (1) <u>国内で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の最大血小板凝集能 (5 μM ADP 惹起 maximum platelet aggregation intensity (MAI) : %) は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、43.67 ± 6.82、47.17 ± 5.71、54.11 ± 4.34 であり、その後 6 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の MAI (%) は、それぞれ 32.87 ± 5.10、39.41 ± 6.34、47.48 ± 3.60 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。[【薬物動態】の項参照]</u> (2) (変更なし)</p>			<p>10. その他の注意 (1) <u>海外で実施された健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤 300mg を初回投与後 24 時間の 5 μM ADP 惹起血小板凝集に対する抑制率 (血小板凝集抑制率 : %) は、CYP2C19 の代謝能に応じて、Ultrarapid metabolizer (UM) 群、Extensive metabolizer (EM) 群、Intermediate metabolizer (IM) 群、Poor metabolizer (PM) 群の順に、40 ± 21、39 ± 28、37 ± 21、24 ± 26 であり、その後 4 日間にわたって本剤 75mg/日を投与した後の血小板凝集抑制率 (%) は、それぞれ 56 ± 13、58 ± 19、60 ± 18、37 ± 23 と、PM 群において本剤の血小板凝集抑制作用が低下した。[【薬物動態】の項参照]</u> (2) (省略)</p>																	

<改訂理由>

1. 「相互作用」の項（自主改訂）

1) CYPによる代謝に関する記載を変更

2) 「併用注意」の項に「薬物代謝酵素（CYP2C8）の基質となる薬剤（レパグリニド）」を追記

企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）*において、クロピドグレルのCYPによる代謝の記述が、「クロピドグレルは主にCYP2C19により活性代謝物に代謝される」旨に変更されました。さらに、「CYP2C8の基質となる薬剤」が追記され、また、クロピドグレルのグルクロン酸抱合体がCYP2C8を阻害する旨が記載されたことから、「相互作用」の項に追記することと致しました。

★：企業中核データシート（CCDS）

医薬品市販承認取得者（MAH：Marketing Authorization Holder）によって作成される製品情報文書で、安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学および製品に関するその他の情報が含まれています。

<参考文献>

- Genetic Polymorphisms and the Impact of a Higher Clopidogrel Dose Regimen on Active Metabolite Exposure and Antiplatelet Response in Healthy Subjects
Clin. Pharmacol. Ther. 2011; 90(2), 287-295.
- Glucuronidation Converts Clopidogrel to a Strong Time-Dependent Inhibitor of CYP2C8: A Phase II Metabolite as a Perpetrator of Drug-Drug Interactions.
Clin. Pharmacol. Ther. 2014; 96(4):498-507.

2. 「その他の注意」の項（自主改訂）

CYP2C19 遺伝子多型別の血小板凝集作用に関する記載を変更

CYP2C19 遺伝子多型別の日本人データの論文が公表されたため、外国人におけるCYP2C19 遺伝子多型別の血小板凝集作用に関する「その他の注意」の項の記載を日本人データへ差し替えることと致しました。

<参考文献>

- A Randomized Study of the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Clopidogrel in Three Different CYP2C19 Genotype Groups of Healthy Japanese Subjects
J. Atheroscler. Thromb. 2015; 22(11): 1186-1196.

* 改訂内容につきましてはDSU No.248に掲載の予定です。

なお、改訂後の添付文書は日医工ホームページ

http://www.nichiiko.co.jp/medicine/medicine_m_seihin.html

及び医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> に掲載致します。