

2002年11月14日

厚生労働大臣 坂 口 力 殿

塩酸チクロピジン製剤について副作用事例の報告命令， 適応の限定，患者用説明書の配付を求める要望書

薬害オンブズパースン会議
代表 鈴木利廣

〒160-0004 東京都新宿区四谷 1-2 伊藤ビル 3階
電話 03(3350)0607 FAX03(5363)7080
<http://www.yakugai.gr.jp>
e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

第1 要望の趣旨

- 1 塩酸チクロピジン製剤を製造・販売する製薬会社に対して，同製剤による副作用事例につき報告命令を出して，副作用症例の詳細とその分析結果，被害実態につき国民に明らかにすること
- 2 塩酸チクロピジン製剤の適応は，アスピリンが使えない場合に限定すること
- 3 塩酸チクロピジン製剤の「患者用説明書」の作成を販売会社に義務づけに，2項の内容の他，添付文書に記載されている「警告」や「使用上の注意」と同一内容の記載をし，患者に対して副作用情報が周知徹底されるようにすること

第2 要望の理由

塩酸チクロピジン製剤は，抗血小板剤として，主に虚血性脳血管障害の予防を目的として使用されている。このほか，慢性動脈閉塞症，くも膜下出血後の脳血管撃縮における血流改善，血管手術・血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療にも適応がある。そして，日本国内では，第一製薬株式会社（パナルジン）をはじめ 20 社が製造販売し，約 100 万人が使用していると推定されている。

なお，塩酸チクロピジン製剤と同様の抗血小板剤としては，アスピリンがある。そして，後述のように塩酸チクロピジン製剤と比較して効果がほぼ同等であり，副作用が少なく，はるかに安価である。

1 重篤な副作用

塩酸チクロピジン製剤については，かなり以前からの各種の調査，研究により重篤な副作用が高率に発現すると指摘されている。特に，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という重症の副作用の発現が知られている。

(1) 海外での調査，研究

STIMSの調査（5年間）では，副作用のために服薬を中止した事例がプラシーボ群では7.6%であったのに対して，チクロピジン群では21.1%もあった。その副作

用の主たる内容は下痢（21.7%）と血小板減少症（0.9%）[なお、プラシーボ群ではそれぞれ8.8%、0%]であった。<文献1>

CATSの調査（2年間）でも、チクロピジン服用した患者の11.8%が副作用のため服薬を中止した[プラシーボ群では2.8%]。そのうち重篤な副作用は8.2%に出現し、下痢（2%）、薬疹（2%）の他、重度の好中球減少症（450/mm³未満）が約1%に出現した。<文献2>

フランス薬物モニター資料（1982年から1988年に集積した資料）では通常のチクロピジンの使用で副作用が発現し、1034件が報告された。頻度の高い重篤な副作用は血液学的障害と出血でそれぞれ4分の1程度あった。血液学的障害では好中球減少と無顆粒球症（多核白血球300/mm³未満）の報告が多い。全体として50例が死亡した。致死的な副作用は、6か月以上服用した患者で約2万分の1の確率と推定されている。<文献3>

(2) 国内での報告例

厚生労働省によれば、以前からTTP発症等の重篤な副作用の症例報告がなされていた。しかも、1999年6月に「緊急安全性情報」を発表してからも、重篤な副作用事例は減少していない。

この一年間（2001年7月から2002年6月）でも、TTP 13例（うち死亡5例）、顆粒球減少（無顆粒球症を含む）35例（うち死亡6例）、重篤な肝障害 97例（うち死亡6例）の重篤な副作用事例の報告がある。

そして、1999年6月の「緊急安全性情報」発表以降も、重篤な副作用事例は減少せず、これまでに49名もの方が亡くなっている（2002年7月24日時点）。[同日付「緊急安全性情報」]

2 アスピリンとの比較

塩酸チクロピジン製剤と同様の抗血小板剤であるアスピリンの方が、塩酸チクロピジン製剤に比べて、有効性は変わらず、副作用の発生が少ないことは、以前より知られていた。例えば、チクロピジンとアスピリンの比較論文等において、安全性や有効性等に関して、以下のような指摘がなされている。<文献4, 5>

安全性の比較

今回問題となった血液学的障害による死亡の関連では、好中球減少での比較データがあるが、チクロピジンに対するアスピリンのオッズ比は、重症例では7.50、全症例でも2.72で信頼区間も狭く、アスピリンがはるかに優れていた。

なお、当時のアスピリン投与群の投与量は現在の至適用量に比べてかなりの大量であったことから、低用量の投与であればより副作用が発生しなかったものと言える。

有効性の比較

脳血管障害再発のリスク予防でチエノピリジン系薬のアスピリンに対するオッズ比は限りなく1に近く、実力に大きな差がない。

なお、アスピリン用量による違いを検討した最近のレビュー論文によれば現在の至適用量のアスピリンでは効果に全く差がない。<文献6>

薬価

アスピリンは6.40円/日であるが、チクロピジンは35.40 - 516.00円/日であり、5.5 - 80.6倍もする。

このように、チクロピジンと同様の効能・効果があるアスピリンの方が副作用の発生が

少なく、しかも安価であることは明らかで、塩酸チクロピジン製剤は、アスピリンが使用できない場合に適応を限定することが妥当である。

3 厚生労働省の対策

このような塩酸チクロピジン製剤投与による重篤な副作用は以前から知られるところであった。

- (1) これに対する厚生省（当時）の対策は、

1995年6月、「海外での重大な副作用」として注意喚起

1996年9月、国内での症例報告を受けて、「重大な副作用」の項に記載

1998年9月、使用上の注意を改訂

ところが、その後も報告数が増加し、発売以来22例（うち死亡例が6例）のTTPが報告されるに至った。それを受けた厚生省の対策は、

1999年6月、緊急安全性情報を出し、「警告」の項に記載

2001年2月、使用上の注意の改訂

をするのみであった。

ところが、上記のように2001年7月から2002年6月までの1年間に17例もの死亡例が報告されるに至った。

- (2) それにもかかわらず、厚生労働省が2002年7月に採った対策は、

塩酸チクロピジン製造業者に対し、使用上の注意（警告欄も含む）の改訂、「緊急安全性情報」の作成及び医療機関等への配布を指示

だけであった。その具体的内容は、

(a) 「緊急安全性情報」を配布し、以下の使用上の注意の改訂内容を医療機関等に対して、速やかに伝達する。

(b) 使用上の注意の改訂内容

ア) 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。

（「警告」に追加。）

イ) 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。〔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）

（「用法・用量に関連する使用上の注意」に追加）

(c) 本剤の投与開始2か月間は2週に1回の定期的検査の徹底が図られるよう継続的な情報提供を行う。

ということであった。

- (3) このように、これまでの厚生労働省の対策は、いずれも医療機関への注意喚起だけに過ぎなかった。内容的にも処方期間の限定と定期的検査を行うこと等で、副作用被害の防止の見地から極めて不十分である。

同製剤の適応制限という根本的対策はもちろんのこと、厚生労働省自身が自ら同製剤の副作用被害の実態を調査・研究したり、患者に対する直接の情報提供をすることなどは全く行わなかった。

4 問題点

このような厚生労働省の対策は、以下の2点において、副作用防止策として不十分である。

(1) 適応制限等の根本的対策の欠如

塩酸チクロピジン製剤に関しては、上記のように海外での調査・研究で高率の副作用の発生、副作用の重篤性が指摘されており、国内でも重篤な副作用例が多く報告され続けている。

ところが、厚生労働省の対策は、単に医療機関に対する情報提供や処方上の注意を促すなどに過ぎなかった。

同製剤は、日本国内で約100万人もの人々が使用する医薬品である。上記のように高率の副作用の発生、その重篤性が指摘されている。しかも代替薬としてより安全なアスピリンがある。それにも関わらず、単に医療機関に注意喚起するだけで根本的対策を採らず、これを放置することはさらなる副作用被害拡大をもたらすだけである。

従って、国民の健康、安全を確保すべき厚生労働省は、塩酸チクロピジン製剤の適応制限など副作用発生防止の根本的対策を行う必要がある。

(2) 患者への情報提供の欠如

こうした重篤な副作用が再三指摘され、改善される状況がないにもかかわらず、今回の厚生労働省の対応は販売業者による医療機関に対しての注意喚起という従前と同様のものでしか過ぎなかった。ここには実際に投与を受ける患者の立場への配慮が欠けている。

患者自身が同製剤の副作用の重篤性、代替薬の存在などを正確に知ること、患者自身が薬剤の選択に関与出来る。また、同製剤をやむなく使用する場合でも、常に自ら体調を管理し、自分の身体の異変を察知した際に担当医師に相談して使用中止等の適切な指示を受けることで副作用の早期発見、重篤化を極力防止出来る。

従って、単に医療機関に対する説明だけでなく、同製剤の必要性が限られたものである事や添付文書に記載されている「警告」や「使用上の注意」を患者用説明書にも記載し、患者に周知徹底させる必要がある。

第3 結論

以上により、厚生労働省におかれては直ちに

- 1 報告命令等を通じて、塩酸チクロピジン製剤による副作用症例の詳細とその分析結果、被害実態につき調査し、広く国民に明らかにすること
- 2 塩酸チクロピジン製剤の適応は、アスピリンが使えない場合に限定すること
- 3 「患者用説明書」を作成させ、同製剤の必要性が限られたものである事や添付文書記載の「警告」や「使用上の注意」と同様の内容を患者用説明書にも記載し、患者に周知徹底させることを要望する。

<参考文献>

- 1 Janzon L et al. J.Intern.Med. 227 :301,1990
- 2 Gent M et al. Lancet 1: 1215,1989
- 3 Enquete officielle sur les affects indesirable de la ticlopidine,July,1990 (Rev.Prescr.11:62,1991 から引用)
- 4 Hankey GJ et al. Cochrane Library,Issue1,2002,Oxford:Update Software
- 5 判断根拠の詳細は TIP(正しい治療と薬の情報)17:81,2002 参照
- 6 Antithrombotic trialists collaboration. Brit.Med.J 324:71,2002