

Column

薬
事

温
故
知
新

チクロピジン塩酸塩の副作用問題

第 57 回

チクロピジン塩酸塩は、虚血性脳血管障害などに伴う血栓・塞栓の治療や慢性動脈閉塞症に伴う症状の改善等に使用される抗血小板剤であり、欧米等でも販売されている。一方、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症及び重篤な肝障害という重大な副作用が発現することが知られている。このため、これら副作用の早期発見、未然の防止のため、医療関係者への情報提供の徹底が従来から行われてきた。

■ 多くの副作用防止のための対策

これらの重い副作用はその約9割が投与開始後2か月以内に発現しており、本医薬品投与開始2か月間、2週に1回の定期的検査(血液、肝機能)を行うことで、これら副作用の早期発見、重篤化の防止が可能である。そのため、この点について繰り返し、医療関係者への注意喚起が図られてきている。

すなわち、使用上の注意の改訂、警告欄の設置、「医薬品副作用情報」(旧厚生省発行)への記事掲載などが行われてきている。平成11年6月には「緊急安全性情報」を発出、平成13年2月には、改めて使用上の注意の改訂が行われた。しかし、これらの副作用報告数は明確には減少せず、平成13年7月には再度「緊急安全性情報」を発出して、投与開始後2か月の間、2週に1回の検査実施が一層徹底されるように、周知を図ることとした注意喚起を行っている。

このチクロピジン塩酸塩の副作用問題は、医薬品適正使用のあり方、製薬企業から医療関係者への情報提供の重要性、多くの後発医薬品の存在、それにもかかわらず適正に使用しない一部の医療関係者の存在、重篤な副作用の発生の可能性、医薬品副作用被害救済制度による救済の可能性、

そして不適正使用に対する救済の対応等、事例としては古いものではあるが、現在においても同様な問題が、他の多くの医薬品でおきていることより、適正使用の重要性の観点から教訓的な事例の一つである。

■ 使い慣れた医薬品における適正使用徹底の難しさ

チクロピジン塩酸塩は、不適正使用が大きな問題となった平成13年当時、すでに、医療の現場で使い慣れている長期収載品といわれる医薬品の一つであった。現在は同様の効果を持つ新薬が医療の現場に導入されているが、現場の医師にとっては、使い慣れた医薬品に対する安心感は大きいものがある。

使い慣れているということは、適正使用が徹底すれば安全面でも問題はないが、一部の医師は適正使用にはあまり関心がなく、また、医療の世界には、常に新人医師が入ってくることによる不適正使用の可能性が潜在的に存在する。

チクロピジン塩酸塩についていえば、適正使用の要は、使用開始後の頻回の血液検査とその後の定期的な血液検査で、重篤な副作用の発生の兆候を早期に発見し、投薬を中止することである。

すなわち、重要なことは、

- 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。
- ② 投与開始後2か月間は、本剤による重大な副作用を回避するため、定期的な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。
- ③ 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 本剤の投与開始2か月の2週に1回の定期的検査

の徹底が図られるように、医療関係者に対して継続的な情報提供を行うことである。

このように、添付文書には定期的な血液検査が義務付けられており、先発企業が医療関係者にその実施を繰り返し徹底していることもあり、定期的な血液検査の実施率は高かったが、それにもかかわらず、ごく一部の医師は検査を行わずに投薬を続けるため、頻度は低いものの重篤な副作用が発生していた。

■ 不適正使用が要因でソリブジン事件が発生

場合によっては死にいたる可能性のある重篤な副作用は、それが適正使用の結果であればもちろん医薬品副作用被害救済制度により救済される。しかし、その原因が不適正使用であることが明らかな場合には、救済給付の対象にはならず、「不支給」の判定が下される。現在は不支給の原因が、不適正使用であることも申請者には伝えられる。

現在はこのような厳しい運用になっているが、1990年代までは、不適正使用によることが明らか、すなわち、添付文書が指示した通りの定期的な血液検査が行われていないために、重篤な副作用の発見が遅れたことが明らかな場合でも、支給の決定がされる場合が多かったようである。

その理由は、スモン事件を教訓として1980年に医薬品副作用救済制度が発足したが救済申請件数は非常に低く、救済制度を厳しく運用できるような状態ではなかったことと、また医薬品適正使用の徹底の重要性が行政や医療関係者に認識されたのが、1993年に出された「21世紀の医薬品のあり方懇談会」の報告が出されてからのことである。

この報告を受けて当時の厚生省は「医薬品適正使用推進室」を設けて、適正使用の徹底に力を入れはじめた。この報告が出されるまでは、「医薬品の適正使用」を行政が言い出すことさえはばかられるような医療界の状況であった。すなわち、「適正使用推進」ということは、「不適正使用」されていることを暗に指摘することになるからである。1993年に発生したソリブジン事件は、不適正使用が如何に恐ろしい副作用の発生につながるかを医療関係者にも知らしめた。

帯状疱疹の治療薬であるソリブジンはフルオロウラシル系抗がん剤と併用すれば、例外なく重篤な造血器障害が

起き、対応が遅れば死に至るため、不適正使用が即、重篤な副作用につながっている。しかしながら、クロロピジン塩酸塩については、重篤な副作用が起きる患者はごく限られており、大部分の患者には副作用は起こらない。そのため、たとえ定期的な血液検査を行わなかったとしても、大部分の患者には問題がない。しかし、ごく一部の患者にだけは、致命的な副作用が発生する。

■ 適正使用のための情報提供と医療現場での徹底

ソリブジンのような例はむしろまれであり、大部分の医薬品は、クロロピジン塩酸塩型の重篤な副作用の発生パターンをたどる。クロロピジン塩酸塩の場合には、重篤な副作用につながる患者を投与開始後早期に血液検査により探し出すことができる、ある意味で、副作用のリスク最小化が可能な医薬品である。そのような手段があるにもかかわらず、それが無視されて、患者が重篤な副作用の被害あうというのが不適正使用の現状である。

先に述べたとおり、厚生省は、クロロピジン塩酸塩の不適正使用による重篤な副作用の報告が続くため、繰り返し緊急安全性情報の発出等の安全対策の強化を行っている。後発医薬品もたくさん出ていたが、医療機関への安全策の徹底を行っていたのは先発企業である。

2000年代に入り、不適正使用による重篤な副作用に対する救済申請が当時の医薬品機構に続いたため、医薬品機構は医薬品副作用被害救済基金法の規定に戻り、基本的には不適正使用が明らかな救済申請に対しては不支給とすることに改めた。更に、不支給と判定した場合には、不適正使用と判断したことも明記することとした。医療関係者の一部からは、不適正使用についても救済対象とすべきであるとの声もあるが、救済基金法の趣旨から考えて、そのような運用は現在では不可能であろう。

このように、医薬品適正使用の重要性を繰り返し示しているクロロピジン塩酸塩は、情報提供の徹底によるリスク最小化の重要性と、それがなかなか浸透しない医療現場の実情、医療関係者の責任を示した教訓とすべき医薬品である。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)