

Cypherステントと塩酸チクロピジン製剤の
市販後安全対策の結果について

1

Cypherステントと塩酸チクロピジン製剤の 市販後安全対策の結果について

(1) はじめに

これまで、Cypherステント^{注1)}の適正使用推進及びCypherステントと併用される塩酸チクロピジン製剤による重篤な副作用の発現防止を目的に、「塩酸チクロピジン製剤及びCypherステントの適正使用について（平成16年7月30日付薬食審査発第0730005号・薬食安発第0730005号）」等により、関連製造販売業者に対し適正使用に必要な安全対策の徹底を通知するとともに、都道府県、関係学会及び団体に対し適正使用の周知等について通知した。（本件については、医薬品・医療用具等安全性情報No.205（平成16年9月号）に掲載している。）

さらに、Cypherステントを冠動脈に留置（以下単に「Cypherステント留置」という。）した後の患者フォローアップを確実にするため、Cypherステント留置を受けた医療機関から転院した患者について、転院先にCypherステント留置及び塩酸チクロピジン製剤投与に関する情報が確実に伝わるよう、「塩酸チクロピジン製剤及びCypherステントの安全対策に係る協力依頼について（平成17年1月14日付薬食安発第0114003号）」等により、Cypherステントの製造販売業者は、Cypherステント留置患者の転院先¹⁾に関する情報を医療関係者より受け、これを塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者へ情報提供し、当該塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者が患者の転院先の医療機関において、塩酸チクロピジン製剤が適正に使用されるよう必要な安全対策を実施することとした。

Cypherステントの製造販売の開始からほぼ1年間を経過したことなどから、これまでに行われた安全対策に関する状況（平成17年6月30日現在）について紹介する。

注1) ジョンソン・エンド・ジョンソン（株）が製造販売する薬剤溶出型冠動脈ステント

(2) Cypherステント、塩酸チクロピジン製剤の特徴

Cypherステントは、平成16年3月に承認され、同年8月16日より製造販売されている。

Cypherステントは、国内初の薬剤溶出型冠動脈ステントであり、従来型冠動脈ステントと比較すると、①冠動脈ステント表面にコーティングされた薬剤の薬理作用により冠動脈の内膜の再狭窄を低減すること、②細い血管（2.5mmクラス）についてもステントによる治療が可能となったことなどの特徴を有する。一般的に、ステント治療には血栓予防のために抗血小板療法を行うことが必須であるが、

Cypherステントに係る標準的な抗血小板療法の期間は、従来型の冠動脈ステント治療における標準的な抗血小板療法期間（1ヵ月程度）より長い3ヵ月と設定され、特に塩酸チクロピジン製剤の使用が推奨されている。

また、塩酸チクロピジン製剤については、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篤な副作用が知られており、これらの重篤な副作用の発現防止のため、添付文書の警告欄に以下の内容等について記載し、注意喚起している。

- ・投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分の処方とすること
- ・投与開始後2ヵ月間は、2週に1回の定期的検査（血液、肝機能）を行うこと

なお、これまでに塩酸チクロピジン製剤に関連した緊急安全性情報を2回（平成11年6月30日、平成14年7月23日）発出している。

（3）Cypherステントの安全対策の実施状況等について

Cypherステントの製造販売（平成16年8月16日）から平成17年6月30日までのCypherステントに関する使用状況等について、表1～3にまとめた。

- ・推定使用本数は約128,700本で、患者一人当たりの平均留置本数を1.5本と仮定した場合の推定使用患者数は約85,800人であった（表1）。
- ・Cypherステントを納入した医療機関は1,243施設であり、このうち、Cypherステントの製造販売業者に患者情報等を提供した医療機関は319施設であった（表2）。
- ・Cypherステントの製造販売業者が上記の319施設の医療機関より入手した患者情報は4,696症例であり、うち、転院先情報を塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に提供した症例は354症例であった（表3）。

表1 Cypherステントの使用状況

推定使用本数	約128,700本
推定留置患者数 ^{注)}	約85,800人

注) 患者一人当たりの平均留置本数を1.5本と仮定

表2 Cypherステント留置を行う医療機関の協力状況

Cypherステント納入施設数	1,243施設
患者情報をCypherステントの製造販売業者に情報提供した医療機関数	319施設
うち、転院先情報をCypherステントの製造販売業者を通して塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に情報提供した医療機関数	319施設

表3 収集した全症例の内訳

Cypherステントの製造販売業者が患者情報を収集した全症例数	4,696症例
転院先情報をCypherステントの製造販売業者を通して塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に情報提供した症例数	354症例（7.5%）
Cypherステント留置病院で通院治療している症例（転院なし）	2,310症例（49.2%）
Cypherステント留置病院に入院中の症例（転院なし）	764症例（16.3%）
転院したが、患者の同意が得られなかった症例	667症例（14.2%）
その他	601症例（12.8%）

(4) Cypherステント留置患者における塩酸チクロピジン製剤の副作用発現状況について

平成17年6月30日までにCypherステント留置患者に投与された塩酸チクロピジン製剤について、重篤な副作用報告は、重篤な肝障害38件（うち死亡1件）、顆粒球減少症（無顆粒球症を含む）29件（うち死亡1件）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）3件、その他24件（うち死亡1件）であった。

また、塩酸チクロピジン製剤の先発品が投与された全患者における重篤な肝障害、顆粒球減少症、TTP等の副作用報告件数の年次推移は表4のとおりであるが、Cypherステントが発売された平成16年8月の前と後と比較しても、副作用発現状況に大きな変化は見られなかった。

表4 塩酸チクロピジン製剤の先発品における重篤な副作用報告件数の推移（投与開始日で集計）

	平成15年7月～平成16年6月	平成16年7月～平成17年6月
肝障害	85件（うち死亡3件）	89件（うち死亡4件）
顆粒球減少症	33件（うち死亡5件）	46件（うち死亡1件）
TTP	7件（うち死亡4件）	8件（うち死亡0件）
その他	47件（うち死亡0件）	46件（うち死亡3件）

注) 専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む。
報告件数については、重複に報告されている場合もある。

(5) 今後の安全対策等について

Cypherステントは、従来のステントと比較して再狭窄が起こりにくいなどの利点がある一方、併用される塩酸チクロピジン製剤とともに適正使用を徹底することが重要である。Cypherステント及び塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者等においては、医療機関における適正使用のために必要な安全対策を今後とも講じるとともに、医療関係者においては、次の事項にご配慮方お願いしたい。

- ①塩酸チクロピジン製剤による重篤な副作用防止のため、投与開始後2ヵ月間は、1回2週間分の処方とするとともに、2週に1回の定期的検査（血液、肝機能）を実施すること
- ②塩酸チクロピジン製剤服用患者に対して、患者自身の判断で服薬を中止しないよう指導するとともに、重篤な副作用に関する自覚症状^{注2)}を説明し、自覚症状を認めた際には主治医等へ相談するよう適正な服薬指導等を行うこと
- ③塩酸チクロピジン製剤の副作用又はCypherステントの不具合が発生したことを知ったときには、薬事法77条の4の2第2項の規定に基づき副作用報告を行うこと

注2) 主な自覚症状

- | | |
|------------------|---------------|
| a) 発熱 | f) 皮膚や目が黄色くなる |
| b) のどの痛み | g) 湿疹 |
| c) 鼻や歯ぐきからの出血 | h) 食欲不振 |
| d) 血尿又は尿の着色（茶色） | i) 意識低下 |
| e) あざができる（紫色、赤色） | j) 重篤な疲労感 |