塩酸チクロピジン服用患者に対する リスクマネジメントとその評価 —冠動脈インターベンション(PCI)施行患者への適正使用—

川本由加里^{*1}, 大下直宏¹, 後藤仁和¹, 岩井新治¹,
伊藤勝美¹, 唯野貢司¹, 加藤法喜²
市立札幌病院薬剤部¹, 同循環器科²

Risk Management for Patients Receiving Ticlopidine Hydrochloride and its Evaluation —Proper Use of Ticlopidine in Patients after Percutaneous Coronary Intervention (PCI)—

Yukari Kawamoto^{*1}, Naohiro Ohshita¹, Yoshikazu Gotoh¹, Shinzi Iwai¹,
Katsumi Itoh¹, Kohji Tadano¹ and Noriyoshi Katoh²

Department of Pharmacy, Sapporo City General Hospital¹

Department of Cardiovascular Medicine, Sapporo City General Hospital²

[Received January 31, 2005
Accepted September 24, 2005]

The usefulness of ticlopidine in preventing re-stenosis (stent thrombosis) after percutaneous coronary intervention (PCI) is being evaluated but it has been reported that ticlopidine causes adverse effects, such as thrombotic thrombocytopenic purpura, granulocytopenia and liver failure. In July 2002, the 2nd Emergency Safety Information Notice (Dear Dr. Letter), which gives prescribing rules and stresses the importance of blood tests, was distributed. However, since the stipulations in it have not been fully observed, in consultation with doctors, we made our own rules for patients taking ticlopidine PCI which are: 1. Ensure that blood tests are carried out during hospitalization, 2. Reduce administration period after PCI from four weeks to two weeks, 3. Have pharmacists provide information on adverse effects and drug information on ticlopidine. We investigated the number of prescription days, extent of conducting blood tests and manifestation of adverse effects at the time of discharge from hospital for before (n=27) and after (n=42) implementing the rules and compared the findings. We also investigated re-stenosis rates and from this determined whether there was any disadvantage in treatment with ticlopidine for before and after implementing the rules (n=23) and after (n=20).

As our findings, the frequency of carrying out blood tests improved and there was no significant rise in re-stenosis rates. These results suggest that there are no problems with treatment using ticlopidine. Furthermore, we consider our efforts to have ticlopidine used properly have been useful from the points of both safety and efficacy.

Key words — ticlopidine hydrochloride, proper use, adverse reactions, PCI, stent thrombosis, blood test

緒 言

塩酸チクロピジン(以下、チクロピジンと略す)は、冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention: PCI)におけるステント留置後の再狭窄、すなわち亜急性血栓閉塞(SAT)の予防効果について、アスピリン

と併用による有用性が評価されている^{1,2)}。一方、「重大な副作用」として、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等が知られており、厚生労働省により副作用に対する注意喚起が行われてきた。これらの重篤な副作用症例の多くは、投与開始から2カ月以内に発現している^{*}。このため副作用を早期に軽度なレベルで発見することを目的として、投与開始後

^{1,2} 北海道札幌市中央区北11条西13丁目; Nishi-13-chome, Kita-11-jo, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 060-8604 Japan

2カ月間は2週間毎に血液検査を実施する必要性が示されていた。しかしながら、2週間毎の検査実施等の安全管理は十分徹底されておらず、その実態調査や適正使用に対する取り組みが報告されている³⁻⁵⁾。

当院循環器科においては、従来PCI後のチクロピジンは入院中の服用に加え、退院時に1カ月程度が処方される症例が一般的であった。また、投与期間については、退院後の初回外来受診時より投与を中止する症例が多いが、その他に一定期間の経過観察後あるいは確認造影検査を終了後に投与を中止する等、病態に応じ数カ月間の投与継続も行われていた。投与期間に規則性がなく、担当医の判断に依存していたことも、長期間投与が継続される要因として考えられた。

従来から入院患者に対するリスク管理として、病棟担当薬剤師が個々の症例について、検査実施の依頼や2週間を超える処方日数について確認を行う等の対応を行ってきた。しかし、外来での投与継続期間において、定期的な血液検査の実施等の副作用モニタリングが十分徹底されてはいないことが推測されたため、2002年7月に緊急安全性情報が配布され、警告欄への追加記載を含む添付文書改訂が行われた⁶⁾ことを契機に、退院後も含めた安全管理について検討を行った。今回、副作用発現防止を目的としたチクロピジンの医薬品適正使用についての取り組みを実施し、有用な知見が得られたので報告する。

方 法

1. チクロピジン投与患者の管理化

循環器科医師と協議の上、PCI施行に伴うチクロピジン投与に関する統一ルールを作成し、2002年8月より運用を開始した。

1) 血液検査実施の徹底

チクロピジン服用を開始した入院患者について、2週間毎の血液検査実施の徹底をはかり、未実施症例については病棟担当薬剤師が直接担当医師へ検査指示を依頼した。

2) チクロピジン投与期間の統一

PCI・ステント留置症例に対するチクロピジン2週間投与の有用性を示す報告^{7,8)}を基に、医師らと協議し当科におけるチクロピジン投与期間に関する統一ルールを作成した。すなわち、1)ステント未留置症例は、PCI終了後早期に中止する、2)ステント(Bare Metal Stent: BMS)留置症例はPCI終了後2週間程度とし、以後継続する場合においても退院時の処方日数は2週間以内とする、3)退院後2週間以上の服用期間がある場合には、

投与開始後2カ月間は2週間毎の外来受診および血液検査を実施する等、2週間投与および血液検査実施の徹底を図った。また、ルール逸脱例については、薬剤師から医師に指示の確認を行うこととした。

3) チクロピジン指導せんの配付

“チクロピジン指導せん(第一製薬株提供)”を用い、副作用に対する患者への啓蒙および注意喚起を行った。指導せんには副作用の自覚症状および2週間毎の血液検査実施の必要性について記載されており、医師の同意を得た後、原則チクロピジン服用中の全症例に配付した。また、患者が自覚症状によって副作用を疑った際には、外来診察のうえ血液検査等適切な対応をとり、主治医が不在の場合には診察可能な他の循環器科医師が対応にあたることとした。

患者に対しては、副作用の初期症状についての指導を行い、副作用が疑われる場合の対応策(循環器科医師による診療体制、血液検査の必要性)についても説明した。また、不安や誤解に起因する服薬中断が生じないように、服薬の目的および継続の必要性についても十分な説明を行った。

2. 管理化実施後の有用性に関する調査

1) 調査対象

2002年4月以降にPCIを施行した症例中、新規にチクロピジンの投与を開始した患者(過去に服用経験のある患者を含む)を対象とし、転院または当院他病棟への転科患者は除外した。同年7月31日までの退院患者を「A群:管理化実施前群」(n=27)、8月1日から11月30日までの退院患者を「B群:管理化実施後群」(n=42)とした。両群の平均年齢、平均入院日数はそれぞれA群62.7歳(42-84)、18.3日(4-91)、B群66.8歳(42-87)、17.8日(3-42)であった。

なお、患者情報の使用に関しては、当院倫理委員会の規定に即して行った。

2) 調査内容

①退院時の処方日数

対象患者のうち、添付文書に“2週間分を処方すること(警告)”と記載のあるチクロピジン投与開始後2カ月以内の患者について、退院時の処方日数の調査を行った。

②血液検査実施状況

投与開始前および開始後の定期的な血液検査の実施状況について、カルテ調査を行った。調査項目は肝機能検査値(AST, ALT, ALP, γ -GTP, 血清ビリルビン)、腎機能検査値(血清クレアチニン, BUN)および血球数(白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン値, 血小板数)とした。また、「開始前」は服用開始前1カ月以内、「投与開始後8週以降」は6カ月に1回程度の実施を「検査あり」と

* パナルジン®を安心してお使いいただくために第2版、第一製薬

した。

③血液検査値異常および副作用発現の有無

血液検査値の変動およびカルテ記載事項(患者の訴え, 診察時の所見)より, 副作用発現について調査を行った。血液検査値による副作用の評価は副作用重篤度分類基準(厚生省薬務局安全課長通知, 第80号, 1992)に基づき判定を行った。

④管理化実施後の不利益に関する調査

管理化実施により PCI 後のチクロピジン服用期間が短縮されたことから, 治療上の不利益が生じていないことを確認する目的で, 再狭窄発現率に関する調査を行った。

対象患者のうち, 過去の治療病変の再狭窄に対する再 PCI の症例は除外し, 2002年11月30日までに確認造影検査を実施した患者を対象とし, それぞれ A' 群, B' 群として患者背景の概要を Table 1 に示した(A': n=23, B': n=20)。なお, 両群で PCI 施行に関わる医師の変更はなかった。

確認造影検査の結果, 治療部位が75%以上の狭窄を認めた場合を“再狭窄”とし, 再狭窄発現率の調査を行った。両群比較には, χ^2 検定を使用した。

結 果

1. 退院時のチクロピジン処方日数の比較

A 群(管理化実施前群)中1名が入院中に2カ月以上の

チクロピジン服用期間があったため, 調査対象から除外した(A: n=26, B: n=42)。A 群は, スtent未留置の患者を含め退院時の処方日数は15~30日の処方が多数であり, 15日以上での処方が全体で21名(80.8%)であった。なお, 「(退院時処方)なし」のうちスtent留置例1名は PCI 後退院までの期間が45日間であり, 退院時より服用中止となった症例であった。

B 群(管理化実施後群)は, 全症例が退院時チクロピジン服用開始後2カ月以内であった。大部分が退院時の処方日数は14日以内であり(26名, 61.9%), 退院時に処方が必要としない症例も多かった(14名, 33.3%)。2名が28日の処方であったが, これらは既往歴から再狭窄のリスクが高く, 抗血栓療法強化を目的とした症例であった(Fig. 1)。

2. 血液検査実施状況の比較

管理化実施前後におけるチクロピジン服用総日数(投与開始から終了まで日数)の比較を Fig. 2 に示した。服用開始後の血液検査実施状況の比較を Fig. 3 に示した。

A 群(管理化実施前群)では, チクロピジンの服用総日数は症例間で大きく異なっていた。4週間以上服薬を継続している症例が多かったが(83%), 定期的な血液検査が必要である服用開始後2カ月間の検査実施は, 徹底されていなかった。投与開始後2週間以内ではほぼ実施されているが, 以後は検査未実施の割合が多くなった。B

Table 1. 患者背景(再狭窄発現率に関する調査)

[患者背景]		
	A)管理化実施前	B)管理化実施後
退院時期	02/4/1~7/31	02/8/1~11/31
症例数(性別:M/F)	23名(21/2*)	20名(13/7*)
年 齢	平均62.5歳 (42~84歳)	平均65.9歳 (48~87歳)
治療病変総数	29病変	26病変
PCI既往歴	4名(17.4%)	6名(30.0%)
DM治療患者 ¹⁾	3名(13.0%)	6名(30.0%)
HL治療患者 ²⁾	9名(39.1%)	8名(40.0%)
病変数 1枝/2枝/3枝	9名/9名/5名	11名/5名/4名
入院日数	平均19.0日 (5~91日)	平均16.3日 (3~42日)
* p < 0.05		
¹⁾ DM治療患者: 糖尿病治療薬使用患者		
²⁾ HL治療患者: 高脂血症治療薬使用患者		
[PCI後チクロピジン服用期間]		
全 体	66.2日*(2-242) 20名 ³⁾	22.4日*(3-51) 20名
スtent留置有り	71.1日*(22-242) 16名	24.1日*(10-51) 16名
スtent留置無し	46.8日(2-172) 4名	15.5日(3-28) 4名
* p < 0.05 ³⁾ 服用継続1名及び中止時期不明2名を除く		
[確認造影実施までの期間]		
全 体	172.0日(56-261) 23名	167.2日(58-380) 20名
スtent留置有り	180.2日(86-261) 19名	177.0日(58-380) 16名
スtent留置無し	133.3日(56-235) 4名	156.0日(112-203) 4名

群(管理化実施後群)では、PCI 終了後の投与期間を短縮し、退院時の長期投与が減少したため、服薬開始後4週間以内に服薬を終了した症例が多数であった(74%)。また、服用継続期間においても、血液検査の実施率が改善し、未実施症例の大幅な減少が認められた。

Fig. 1. 管理化実施前後における退院時チクロピジン処方日数の比較
(服用開始後2カ月以上経過した患者を除く)

3. 副作用発生状況の比較

血液検査値の異常(増悪を含む)により、副作用発現が疑われた症例は、A群(管理化実施前群)27名中12名(15項目)、B群(管理化実施後群)42名中19名(27項目)であった。また、検査値異常が認められた症例について異常値発現前2週間(投与開始後2週間以内の症例については投与開始前)および異常値発現後2週間での血液検査実施状況を Table 2 に示した。A群では検査値異常発現後も検査間隔が2週間以上であった症例がみられたが、B群では大多数の症例が服薬終了または2週間後の血液検査が実施されており、未実施症例の減少が認められた。

当院外来に継続して受診している患者においては、両群ともに投与中止にいたる重篤な副作用の発現は認められなかった。他院にて投与が継続されていたB群中1名が、約4カ月後に発疹のため当院を受診し、チクロピジンによる薬疹疑いにより投与中止となっていた。当該患者の当院受診時の血液検査では、赤血球数およびヘモグロビン値の低下が認められた。

その他、カルテ調査の結果により副作用が疑われる症例は、両群において認められなかった。

4. 再狭窄発現率の比較

ステント留置症例、未留置症例および全症例について、管理化実施前後で再狭窄発現率を比較した結果、いずれも有意な差は認められなかった(Table 3)。なお、両群の患者背景では、男女比を除き有意差は認められなかった。

Fig. 2. 管理化実施前後におけるチクロピジン服用総日数の比較
(他院通院患者を除く)

Fig. 3. 管理化実施前後における血液検査実施状況の比較
(*不明：退院後は他院通院により追跡不能な症例)

Table 2. 検査値異常発現症例数と前後2週間の検査実施状況
(*不明：他院通院により検査状況が確認できない症例)

	A) 管理化実施前 (n=27)	B) 管理化実施後 (n=42)
検査異常発現人数	12 (44.4%)	19 (45.2%)
検査異常発現件数	15	27
〔検査項目〕		
γGT	1	1
ALT	1	2
WBC	1	3
RBC	2	7
Hgb	2	5
SCr	4	5
BUN	4	4

T-Bil, ALP, AST, PLT: 両群で検査値異常発現例なし

異常値発現前後での検査実施状況

〔前2週間〕	実施	11 (73.3%)	27 (100%)
	未実施	3 (20.0%)	0 (0.0%)
	不明*	1 (6.7%)	0 (0.0%)
〔後2週間〕	実施	4 (26.7%)	6 (22.2%)
	未実施	9 (60.0%)	2 (7.4%)
	服用終了	1 (6.7%)	17 (63.0%)
	不明*	1 (6.7%)	2 (7.4%)

Table 3. 再狭窄発現状況

	病変数		再狭窄数		再狭窄率		有意差
	A')	B')	A')	B')	A')	B')	
ステント有	24	19	5	2	20.8%	10.5%	N.S*
ステント無	5	7	3	3	60.0%	42.9%	N.S*
合計	29	26	8	5	27.6%	19.2%	N.S*

*P>0.05

A') 管理化実施前

B') 管理化実施後

考 察

チクロピジンとは、多くの大規模臨床試験により PCI・ステント留置後の心血管系イベントの抑制効果に対する有用性が示されている。その多くは PCI 後 4 週間以上の投与継続において評価がなされており、当院循環器科においても、従来退院時には 4 週間程度が処方され、以後症例毎に継続または中止の指示が行われていた。しかしながら、長期に投与を継続する症例に対し、投与開始後 2 カ月間の 2 週間毎の受診および血液検査の実施は徹底されていない状況にあった。このため、今回チクロピジンに関する医薬品適正使用と、患者に対する安全管理についての対応を検討した。医師らと協議の上、血液検査実施の徹底を図ると同時に、服薬継続期間を短縮し退院時の処方日数を 2 週間以内とする等のチクロピジン服用患者に関する統一ルールを作成した。また、これに伴い、治療上の不利益が生じていないことの確認を目的とした調査を実施した。

チクロピジン服用開始後 2 カ月以内の患者について、退院時の処方日数は管理化実施前では 2 週間を超える処方大多數であったが、管理化実施後は一部の症例を除き 2 週間以内の処方となった。管理化実施後においても、血栓発現のリスクが高いと判断された症例では、2 週間以上の投与が行われていた。血栓発現のリスクが低いステント未留置の症例では、PCI 後早期に投与が中止となり、2 週間を超える処方はなく、退院時には処方を必要としない症例も多かった。

血液検査の実施状況に関する調査により、管理化実施後の検査実施率の改善が示された。管理化実施後も 2 週間毎の検査に関しては一部未実施の症例が認められたが、服用開始後 8 週間の時点およびその後の定期的な検査は全症例実施されており、安全管理に対する有用性が得られたものと思われる。

副作用発現に関する調査により、両群において血液検査値の変動した症例が認められたが、PCI 施行に伴う造影剤使用による腎機能の一時的な悪化や、ヘパリン等他の抗血栓薬の使用や出血による貧血傾向等、他の要因も考えられチクロピジン服用との因果関係は確定できな

い。今回の調査期間では、当院外来に通院中の患者においては重篤な副作用に至る症例は認められなかった。しかし、管理化実施前では、検査未実施症例が多く、また検査値異常発現の前後で 4 週間以上の検査間隔であった症例も多く、副作用の早期発見や重篤化防止に対する対応が十分ではなかったと考えられる。管理化実施後では検査値異常がみられた項目の割合が多かったが、これは検査実施頻度の増加により、検査値変動が発見されやすい状況になったためと考えられる。特に全症例が投与開始前に検査を実施しており、投与後の検査値異常の早期発見が可能となった。

管理化実施による治療上の不利益の検討を目的として、再狭窄発現率の比較調査を行った。治療予後へ影響を及ぼすと考えられる患者背景のうち、男女比に有意差が認められたが、B' 群(管理化実施後群)では全症例が虚血性心疾患の危険因子である“男性 45 歳以上、女性 55 歳以上”⁹⁾であり、B' 群に有利な影響を及ぼすものではないと判断した。管理化実施前後において再狭窄発現率に有意な差は認められなかった。むしろ B' 群で再狭窄率が少ない傾向が示された。これは近年虚血性心疾患の二次予防に対するエビデンスに基づき、スタチン系薬剤が投与開始となる症例が増加しており、両群の合併症治療患者の割合に有意差はなかったが、B' 群の方が早期に治療介入が行われたことが要因として推測された。

チクロピジン適正使用に関する調査結果として、投与開始後の定期的な血液検査の実施率は約 6 割と報告されている¹⁰⁾。しかし、心筋梗塞・狭心症など循環器科領域においては入院期間が短縮傾向にあり、入院中に血液検査を含め経過観察を行う期間が短い。さらに、外来診療での長期投与が進む医療状況を背景として、2 週間毎の来院および血液検査実施は困難な現状にある。当院循環器科においても今回の調査では平均入院期間が 17~18 日であり、多くの症例が外来通院期間での安全管理が重要となると考えられた。投与期間に関する統一ルールを作成することにより、副作用発現のリスクを回避することができ、さらに薬剤師の介入により、医師らに継続的に注意を喚起する効果が得られた。今回の薬剤適正使用への取り組みは、安全性・有効性の点から、有用であった

と考える。

今回患者に対する情報提供として、副作用について記載した指導せんを配付した。調査期間では当院通院中の患者において、患者の自覚症状から副作用が疑われた症例は認められなかった。一方、指導せんを配付することにより、患者の不安に起因する服薬中断や予約外での診察患者の増加が懸念されたが、管理化実施前後における変化は認められなかった。薬剤師が直接指導せんの配付を行い、服薬の目的や必要性について指導し、また患者の理解度に応じて補足説明を行い不安や誤解がないよう対応したことにより、患者の正しい理解が得られたものとする。さらに、服用期間を明確にし、入院中および外来診療時に医師と薬剤師により統一した説明がなされたことも、患者の不安解消に効果的であったと推測される。

PCIに関する new devise の発展は著しく、今後も治療成績の向上が期待される。特に再狭窄に対する有効な手段として、副作用発現頻度の低い抗血小板薬や、免疫抑制剤等をコーティングした薬剤溶出ステント (Drug Eluting Stent : DES)¹¹⁾ の臨床使用が可能となってきた。しかし、適応症の問題や、DES 使用時にはステント留置後の密着不全や血管内皮増殖の遅延により従来以上に抗血小板薬の重要性が指摘されており、今後も臨床でチクロピジンの使用は必要とされている。その他、患者側の要因として、脳梗塞、動脈硬化疾患等の合併症や、再狭窄再発例での抗血小板療法の強化目的などにより、チクロピジンの継続投与が必要な症例も想定される。安全で有効な薬物療法を行うために、個々の患者に応じた治療計画の把握と、患者への情報提供を含めたりスクマネジメントが重要と考える。

引用文献

- 1) A. Schomig, F.J. Neumann, A. Kastrati, H. Schuhlen, R. Blasini, M. Hadamitzky, H. Walter, E.M. Zitzmann-Roth, G. Richardt, E. Alt, C. Schmitt, K. Ulm, A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 1084-1089 (1996).
- 2) 上松瀬勝男編, “急性心筋梗塞診療ガイドライン”, じほう, 東京, 2002, pp.84-87.
- 3) 藤井友和, 大須賀俊裕, 藤目光良, 水藤博章, 鈴木宏, 渥美病院における定期的に検査を要する薬剤の臨床検査実施状況について, *医療薬学*, **29**, 628-633 (2003).
- 4) 後藤伸之, 萱野勇一郎, 白波瀬正樹, 八田壽夫, 脇屋義文, 政田幹夫, 薬剤疫学(45)塩酸チクロピジンの副作用モニタリング, *臨床薬理*, **33**, 419 S-420 S (2002).
- 5) 堀越健一, 富岡雅樹, 飯村佐智子, 内藤裕美, 高橋朝樹, 大串和子, 塩酸チクロピジン服用患者の臨床検査実施状況とリスクマネジメント, *医薬ジャーナル*, **39**, 1295-1298 (2003).
- 6) 医薬品緊急安全性情報 No. 02-2
- 7) P.B. Berger, M.R. Bell, D. Hasdai, D.E. Grill, S. Melby S, D.R. Holmes Jr., Safety and Efficacy of Ticlopidine for Only 2 Weeks After Successful Intracoronary Stent Placement, *Circulation*, **99**, 248-253 (1999).
- 8) 藤原里美, 大友達志, 目黒泰一郎, ステント留置後2週間チクロピジン投与の有効性と安全性; ≥ 4 週間投与との比較, *J. Cardiology*, **38**, 151 (2001).
- 9) 佐久間一郎, 北畠顕, 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン, EBM 診療ガイドライン解説集, からだの科学増刊, 122-126 (2003).
- 10) 山田明甫, 医薬品の適正使用の普及・確立—製薬企業の役割—, *薬局*, **54**, 2443-2448 (2003).
- 11) 上妻謙, 新しい治療 Drug Eluting Stent, *治療学*, **36**, 399-400 (2002).