



クロピドグレル錠「トーフ」 製造販売後調査の結果

東和薬品株式会社

林 訓子／打越 舞／逢坂幸祐／疋田夏子／長谷川寿一

The Results of Post-Marketing Surveys of CLOPIDOGREL TABLETS “TOWA”

Kuniko HAYASHI / Mai UCHIKOSHI / Kosuke OHSAKA / Natsuko HIKITA / Toshikazu HASEGAWA

TOWA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.

はじめに

クロピドグレル硫酸塩はチエノピリジン骨格を有し、ADP 受容体に不可逆的に結合することで ADP による血小板の活性化を特異的に阻害する経口の抗血小板薬である¹⁾。本邦では、2006 年 1 月に「虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制」を効能・効果として承認された¹⁾。東和薬品株式会社では、先発医薬品と同等の安全性・有効性を有するジェネリック医薬品を開発し、クロピドグレル錠 25 mg/75 mg「トーフ」（以下、合わせて「本剤」という）として 2015 年 6 月に発売した²⁾。

日本では 2016 年度の脳血管疾患に関する死亡率（人口 10 万対）は 87.4 で、悪性新生物、心疾患（高血圧性を除く）および肺炎に次ぐ死因である³⁾。また、脳血管障害は、要介護状態になる原因として認知症の次に多いと報告されており⁴⁾、超高齢社会である日本では今後も多くの患者の発生が推察され、再発防止も含め特に注意が必要な疾患である。

日本では少子高齢化の進展が著しくなっており、近年の国民医療費の支出は国民所得の伸びを上回る勢いで増え、2015 年度の国民医療費は 42 兆円を超え 10 年前と比較して約 1.3 倍に増加している⁵⁾。こ

の状況下、日本政府は 2017 年 6 月に「経済財政運営と改革の基本方針 2017～人材への投資を通じた生産性向上～」を策定した⁶⁾。その中で、2020 年（平成 32 年）9 月までに、後発医薬品の使用割合を 80% とし、できる限り早期に達成できるよう、さらなる使用促進策を検討する旨が記載されており、今後もジェネリック医薬品の果たす役割は重要であることが窺える。

そこで、東和薬品株式会社では、これらの国策推進およびジェネリック医薬品の信頼性向上に寄与することを目的とし、これまでにアムロジピン OD 錠 / 錠「トーフ」等の安全性・有効性に関する調査を実施し、結果を報告している^{7)~11)}。

このたび、脳血管障害の治療を取り巻く環境の変化に対応し、ジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献するとともに、医療従事者に適正使用情報を提供するため、企業が自主的に実施する調査として、クロピドグレル錠「トーフ」製造販売後調査を実施したので報告する。

I. 調査方法

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（GPSP）」¹²⁾、「医療用医薬



図1 症例の構成

品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて¹³⁾ および「公正競争規約」¹⁴⁾ に則り実施した。

1. 調査対象等

調査対象は虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制の患者で、治療薬剤の併用や前治療薬剤の有無は問わないが、本剤に限り初回投与例とした。

調査施設は本剤が採用された全国の医療機関であり、文書にて契約を締結し、症例登録には中央登録方式を採用した。対象症例は調査担当医師が本剤投与開始日より14日以内に、症例登録センターへ登録票をFAXするか、もしくは医薬情報担当者に登録票を提出することで症例登録完了とした。

登録期間は2015年7月～2016年12月、標準観察期間は12週間、調査目標症例数は600例とした。調査期間は2015年7月～2018年2月の予定であったが、調査目標症例数を確保できる例数の調査票が収集できたことより、より早く医療従事者へ本調査結果を情報提供するため、集計の対象となる調査票の収集期間を2015年7月～2017年9月とした。なお、本調査は使用実態下でのプロスペクティブな調査である。

2. 投与方法

使用実態下での調査であるため、添付文書の用法・用量に基づき、担当医師の裁量で投与量を選択できることとし、併用薬剤等の制限は設けなかつ

た。

3. 調査項目

1) 患者背景

性別、生年月日または年齢、虚血性脳血管障害病型、発症日、身長、体重、投与開始時点の受診区分、医薬品副作用歴、アレルギー歴、喫煙状況、飲酒状況。

2) 医薬品の使用状況

本剤および前治療薬剤（本剤投与開始前2週間以内に中止した薬剤とする。以下同）・併用薬剤の投与状況。

3) 臨床経過

投与前、投与中・後の収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球百分率（好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球）、プロトロンビン時間、PT-INR、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDH、その他診療において測定した項目。これらの検査項目は、本剤の添付文書に記載のある副作用に関連した検査値を中心に設定した。なお、「投与前」は本剤投与開始84日前から本剤投与開始日までの期間、「投与中・後」は本剤投与開始1日後から84日後までの期間と定義した。

また、使用実態下での調査であるため、本調査では検査の実施については規定せず、担当医師の裁量に委ねた。

表1 患者背景 (安全性評価対象症例, n = 707)

| 患者背景要因 | | 症例数 (構成比 %) | 患者背景要因 | | 症例数 (構成比 %) | |
|---------------------------|-----------------|-------------------|---|----------------------------|----------------|------------|
| 性別 | 男性 | 381 (53.9) | 合併症・既往歴 ^{※4} | なし | 30 (4.2) | |
| | 女性 | 326 (46.1) | | あり | 677 (95.8) | |
| 年齢 | 50歳未満 | 15 (2.1) | | 高血圧症 | 534 (75.5) | |
| | 50歳以上 60歳未満 | 44 (6.2) | | 脂質異常症 | 358 (50.6) | |
| | 60歳以上 70歳未満 | 102 (14.4) | | 糖尿病 | 196 (27.7) | |
| | 70歳以上 80歳未満 | 250 (35.4) | | 消化性潰瘍 | 68 (9.6) | |
| | 80歳以上 | 296 (41.9) | | 慢性動脈閉塞症 | 32 (4.5) | |
| 中央値 [最小～最大] | | 77 [38～95] | | 心疾患 | 112 (15.8) | |
| BMI ^{※1} | 25.0未満 | 316 (44.7) | | 腎疾患 | 34 (4.8) | |
| | 25.0以上 | 137 (19.4) | | 肝疾患 | 21 (3.0) | |
| | 不明 | 254 (35.9) | | その他 | 383 (54.2) | |
| 中央値 [最小～最大] | | 23.3 [14.2～35.1] | | 脳血管障害既往歴 | 229 (32.4) | |
| 体重 | ≤50 kg | 124 (17.5) | | 規格 | 錠 25 mg | 65 (9.2) |
| | 50 kg <, ≤70 kg | 297 (42.0) | | 錠 75 mg | 642 (90.8) | |
| | 70 kg < | 74 (10.5) | | 1日投与量 ^{※5} | 25 mg | 17 (2.4) |
| | 不明 | 212 (30.0) | | | 50 mg | 40 (5.7) |
| | 中央値 [最小～最大] | 56.6 [31.0～103.6] | | | 75 mg | 649 (91.8) |
| 最終の虚血性 脳血管障害病型 | アテローム血栓性 | 218 (30.8) | | その他 | 1 (0.1) | |
| | ラクナ梗塞 | 288 (40.7) | | 不明 | 1 (0.1) | |
| | 一過性脳虚血性発作 | 102 (14.4) | | 投与時期 | 朝食後 | 652 (92.2) |
| | その他 | 6 (0.8) | 夕食後 | | 45 (6.4) | |
| | 不明 | 93 (13.2) | 投与対象 | クロピドグレル製剤 (他社) からの切替え症例 | 436 (61.7) | |
| 発症日から 本剤投与開始日 までの期間 | ～7日 | 27 (3.8) | 上記以外 | 271 (38.3) | | |
| | 8日～28日 | 32 (4.5) | 併用薬剤 | なし | 47 (6.6) | |
| | 29日～91日 | 28 (4.0) | | あり | 660 (93.4) | |
| | 92日～182日 | 24 (3.4) | 原疾患に対する 併用薬剤 ^{※4} | なし | 643 (90.9) | |
| | 183日～364日 | 39 (5.5) | | あり | 64 (9.1) | |
| | 365日～ | 257 (36.4) | | 抗血小板薬 | 40 (5.7) | |
| 不明 | 300 (42.4) | 抗凝固薬 | | 2 (0.3) | | |
| 医薬品 副作用歴 | なし | 639 (90.4) | その他 | 25 (3.5) | | |
| | あり | 19 (2.7) | 高血圧症治療 薬剤の併用 | なし | 178 (25.2) | |
| | 不明 | 49 (6.9) | | あり | 529 (74.8) | |
| アレルギー歴 ^{※2} | なし | 635 (89.8) | 脂質異常症治療 薬剤の併用 | なし | 393 (55.6) | |
| | あり | 15 (2.1) | | あり | 314 (44.4) | |
| | 不明 | 57 (8.1) | 糖尿病治療 薬剤の併用 | なし | 544 (76.9) | |
| 喫煙 | なし | 516 (73.0) | | あり | 163 (23.1) | |
| | あり | 68 (9.6) | 原疾患に対する 前治療薬剤 (クロピド グレル製剤を除く) ^{※4,6} | なし | 612 (86.6) | |
| | 禁煙中 | 28 (4.0) | | あり | 95 (13.4) | |
| | 不明 | 95 (13.4) | | 抗血小板薬 | 90 (12.7) | |
| 飲酒 ^{※3} | なし | 422 (59.7) | | 抗凝固薬 | 2 (0.3) | |
| | あり | 160 (22.6) | その他 | 9 (1.3) | | |
| | <3合 | 130 (18.4) | | | | |
| | 3合≤ | 29 (4.1) | | | | |
| | 不明 | 1 (0.1) | | | | |
| | 不明 | 125 (17.7) | | | | |

※1 BMI：体格指数 (Body Mass Index)

※2 医薬品を除く

※3 日本酒換算量

※4 内訳は重複集計

※5 最終1日投与量

※6 本剤投与開始14日前～1日前まで投与していた原疾患に対する治療薬剤

表2 副作用発現状況

| | 全症例 | クロピドグレル製剤 (他社)からの切替え症例 | 左記以外 |
|----------------------------------|------------|---------------------------|-----------|
| 調査症例数 | 707例 | 436例 | 271例 |
| 副作用発現症例数(発現率) | 11例(1.56%) | 2例(0.46%) | 9例(3.32%) |
| 副作用発現件数 | 12件 | 2件 | 10件 |
| 副作用の種類 ^{※1} | | 発現症例 [件数(発現率)] | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) | | 2(0.28%) | |
| 結腸癌 ^{※2} | | 2(0.28%) | |
| 神経系障害 | | 3(0.42%) | |
| 脳梗塞 ^{※2,3} | | 1(0.14%) | |
| 浮動性めまい | | 1(0.14%) | |
| 頭部不快感 | | 1(0.14%) | |
| 眼障害 | | 1(0.14%) | |
| 結膜出血 | | 1(0.14%) | |
| 胃腸障害 | | 1(0.14%) | |
| 歯肉出血 | | 1(0.14%) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 4(0.57%) | |
| 紫斑 | | 1(0.14%) | |
| 発疹 | | 1(0.14%) | |
| 蕁麻疹 | | 1(0.14%) | |
| 爪床出血 | | 1(0.14%) | |
| 臨床検査 | | 1(0.14%) | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 ^{※3} | | 1(0.14%) | |

※1 副作用の用語は、MedDRA/J Ver.20.0の器官別大分類および基本語を使用した

※2 使用上の注意から予測できない副作用〔予測性は最新の添付文書(2016年12月改訂)に基づく〕

※3 クロピドグレル製剤(他社)からの切替え症例

4) 有害事象

有害事象の有無、有害事象名、発現日、重篤性、処置、転帰、本剤との因果関係、その他の被疑薬または要因、経過、コメント。

なお、有害事象は医薬品が投与された際に起こる医療上好ましくない、あるいは意図しないすべての事象(自他覚症状、疾患、臨床検査値異常変動等で因果関係の有無は問わない)とし、副作用は有害事象のうち本剤との因果関係が否定できない事象とした。

4. 解析方法

解析にはSAS(version 9.3 / SAS Institute Japan株式会社)を用いた。安全性に関する患者背景要因別の解析は、Fisherの直接確率法を用い、各種臨床検査値の推移は、対応のあるt検定を用いた。検

定の有意水準は両側5%、信頼係数は95%として95%信頼区間を用いた。

副作用名および有害事象名はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Version 20.0に基づき、器官別大分類(SOC)および基本語(PT)を用いた。

II. 結 果

1. 症例構成

全国の医療機関106施設から724例の調査票を収集した。症例構成図を図1に示した。

集計対象症例のうち、初回以降患者来院せず等の17例を除いた707例を安全性評価対象症例とした。なお、安全性評価除外症例のうち、契約・登録違反症例9例において副作用発現例はなかった。

表3 副作用発現症例

| No. | 性別 | 年齢 | 体重 | 投与量 | 副作用の種類 ^{※1} | 重篤性 | 本剤の処置 | 転帰 | 本剤との因果関係 ^{※2} |
|-----------------|----|------|---------|---------|----------------------------------|------------|----------|----------|------------------------|
| 1 ^{※3} | 男 | 80歳代 | 70.0 kg | 75 mg/日 | 結腸癌 ^{※4} | 重篤 | 不明 | 軽快 | おそらく関連なし |
| 2 ^{※3} | 男 | 80歳代 | 62.0 kg | 75 mg/日 | 結腸癌 ^{※4} | 重篤 | 不明 | 軽快 | おそらく関連なし |
| 3 | 男 | 80歳代 | 39.5 kg | 75 mg/日 | 脳梗塞 ^{※4,5} | 重篤 | 中止 | 不明 | おそらく関連なし |
| 4 ^{※6} | 女 | 80歳代 | 56.4 kg | 75 mg/日 | 浮動性めまい | 非重篤 | 中止 | 回復 | 関連がある かもしれない |
| 5 | 女 | 80歳代 | 56.3 kg | 75 mg/日 | 頭部不快感 蕁麻疹 | 非重篤 非重篤 | 中止 中止 | 軽快 軽快 | 関連あり 関連あり |
| 6 ^{※6} | 女 | 80歳代 | 54.0 kg | 75 mg/日 | 結膜出血 | 非重篤 | 中止 | 回復 | 関連がある かもしれない |
| 7 | 女 | 70歳代 | 42.2 kg | 75 mg/日 | 歯肉出血 | 非重篤 | 中止 | 軽快 | 関連がある かもしれない |
| 8 ^{※6} | 女 | 70歳代 | 53.0 kg | 75 mg/日 | 紫斑 | 非重篤 | 中止 | 回復 | 関連がある かもしれない |
| 9 | 男 | 70歳代 | 54.6 kg | 75 mg/日 | 発疹 | 非重篤 | 中止 | 回復 | おそらく関連なし |
| 10 | 男 | 60歳代 | 78.5 kg | 75 mg/日 | 爪床出血 | 非重篤 | なし | 軽快 | 関連がある かもしれない |
| 11 | 女 | 60歳代 | 65.5 kg | 75 mg/日 | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 ^{※5} | 非重篤 | なし | 未回復 | おそらく関連なし |

※1 副作用の用語は、MedDRA/J Ver.20.0の器官別大分類および基本語を使用した

※2 担当医師による評価

※3 同一の医療機関における症例

※4 使用上の注意から予測できない副作用〔予測性は最新の添付文書（2016年12月改訂）に基づく〕

※5 クロピドグレル製剤（他社）からの切替え症例

※6 同一の医療機関における症例

2. 安全性

1) 患者背景

安全性評価対象症例707例の患者背景は、表1のとおりであった。

性別は、男性が381例（53.9%）、女性が326例（46.1%）であった。年齢は、中央値が77歳、最高齢者が95歳であり、80歳以上が296例（41.9%）と最も多く、次いで70歳以上80歳未満の250例（35.4%）であった。

体重は、50 kg<、≤70 kgが297例（42.0%）と最も多く、中央値が56.6 kg、最大値が103.6 kg、最小値が31.0 kgであった。

喫煙状況は、喫煙なしが516例（73.0%）、喫煙ありが68例（9.6%）、禁煙中が28例（4.0%）であった。

最終の虚血性脳血管障害病型は、ラクナ梗塞が288例（40.7%）と最も多く、次いでアテローム血栓性の218例（30.8%）であった。

発症日から本剤投与開始日までの期間は、365日～が257例（36.4%）と最も多く、次いで183日～364日の39例（5.5%）であった。

合併症・既往歴を有した症例は677例（95.8%）であった。合併症の内訳は高血圧症が534例（75.5%）と最も多く、次いで脂質異常症358例（50.6%）、糖尿病196例（27.7%）等であった。また、過去に脳血管障害を発症していた症例は229例（32.4%）であった。

最終投与時の1日投与量は、75 mgが649例（91.8%）と最も多かった。

投与対象は、クロピドグレル製剤（他社）からの切替え症例が436例（61.7%）で、切替え症例以外が271例（38.3%）であった。

併用薬剤の有無別では、併用薬剤「あり」が660例（93.4%）、併用薬剤「なし」が47例（6.6%）であった。原疾患に対する治療薬剤が併用されていた症例は64例（9.1%）で、抗血小板薬が40例（5.7

| ＜症例1＞ | | | | | |
|--|------------------------|---|----|-------|----------|
| 性別・年齢 | 男性・80歳代 | | | | |
| 最終の虚血性脳血管障害病型 | ラクナ梗塞 | | | | |
| 合併症 | 本態性高血圧症, 便秘 | | | | |
| 投与量・投与期間 | 75 mg/日・不明 | | | | |
| 副作用等 | 副作用名 | 重篤性 | 転帰 | 処置 | 本剤との因果関係 |
| | 結腸癌 | 重篤 | 軽快 | 不明 | おそらく関連なし |
| 経過 | 投与 (日) | 内容 | | | |
| | － 1694 | 当院初診時より, 慢性便秘症あり。 | | | |
| | 0 | クロピドグレル錠 75 mg 「トーワ」, 投与開始。 | | | |
| | 350 | 頑固な便秘あり, 腹満著しく, 近医での大腸検査を勧めた。 | | | |
| － | 近医にて大腸検査で癌を認め, 手術となった。 | | | | |
| 403 | 大腸癌, 軽快。 | | | | |
| 併用薬剤: アムロジピンベシル酸塩, センノシド, 酸化マグネシウム | | | | | |
| ＜症例2＞ | | | | | |
| 性別・年齢 | 男性・80歳代 | | | | |
| 最終の虚血性脳血管障害病型 | ラクナ梗塞 | | | | |
| 合併症 | 動脈閉塞, アルツハイマー病, 不眠症 | | | | |
| 投与量・投与期間 | 75 mg/日・不明 | | | | |
| 副作用等 | 副作用名 | 重篤性 | 転帰 | 本剤の処置 | 本剤との因果関係 |
| | 結腸癌 | 重篤 | 軽快 | 不明 | おそらく関連なし |
| 経過 | 投与 (日) | 内容 | | | |
| | 0 | サルボグレラートより, クロピドグレル錠 75 mg 「トーワ」へ切替え。 | | | |
| | 391 | 全身倦怠感を訴え, 来院。採血検査にて貧血を認めたため, 近医へ紹介入院となった。 | | | |
| | － | 近医にて大腸検査で大腸癌を検出し, 手術後, リハビリ等目的で他院へ転院となった。 | | | |
| | 425 | 大腸癌, 軽快。 | | | |
| 併用薬剤: トコフェロールニコチン酸エステル, ドネベジル塩酸塩, プロチゾラム | | | | | |

図2 重篤な副作用の症例概要 (1)

%)で最も多かった。

クロピドグレル製剤を除く原疾患に対する前治療薬剤を投与していた症例は95例(13.4%)であり, 抗血小板薬が90例(12.7%)で最も多かった。

2) 副作用発現状況

本調査における安全性評価対象症例707例の副作用発現状況を表2に示した。

11例12件の副作用が発現し, 副作用発現率は1.56%であった。

使用上の注意から予測できない副作用は, 結腸癌

2例, 脳梗塞1例の3例3件であった。

クロピドグレル製剤(他社)からの切替え症例における副作用は, 436例中2例2件に認められ, 脳梗塞および γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

また, 副作用の発現状況を表3, 重篤な副作用の症例概要を図2に示した。医師あるいは企業が重篤と判断した副作用は3例3件認められた。結腸癌2例は同一の医療機関からの報告であった。また, 脳梗塞の症例は死亡に至ったが, 死亡と本剤および

< 症例 3 >

| | | | | | |
|---|--|--|----|----|----------|
| 性別・年齢 | 男性・80歳代 | | | | |
| 最終の虚血性脳血管障害病型 | その他 (小脳梗塞) | | | | |
| 合併症 | 本態性高血圧症, 慢性腎臓病, 高尿酸血症, 認知症, 鉄欠乏性貧血, てんかん | | | | |
| 投与量・投与期間 | 75 mg/日・不明 | | | | |
| 副作用等 | 副作用名 | 重篤性 | 転帰 | 処置 | 本剤との因果関係 |
| | 脳梗塞 | 重篤 | 不明 | 中止 | おそらく関連なし |
| 経過 | 投与 (日) | 内容 | | | |
| | -31 ~ -35 | 他社のクロピドグレル製剤投与開始。 | | | |
| | 0 | 他社のクロピドグレル製剤からクロピドグレル錠 75 mg 「トーフ」へ切替え。 | | | |
| | 12 | < 臨床検査値 > 収縮期血圧: 100 mmHg, 拡張期血圧: 53 mmHg, 血小板数: $24.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$ | | | |
| | 66 | 脳梗塞発症。A病院の紹介でB病院を受診。B病院の紹介でC病院を受診。そこでMRIを撮り左前頭葉の脳梗塞が認められた。 < 臨床検査値 > 収縮期血圧: 136 mmHg, 拡張期血圧: 70 mmHg, PT-INR: 0.98, PTT: 29.3 秒 | | | |
| | 68 | C病院よりD病院に送られる。朝から左上肢麻痺で受診。右前頭葉にも脳梗塞が認められた。以後, D病院へ入院し治療を行う。脳梗塞による嚥下障害を起しており, 感染症も頻繁に起こしていた。 | | | |
| | 75 ~ 82 | 誤嚥性肺炎発症。 | | | |
| | 86 ~ 104 | 敗血症発症。 | | | |
| | 111 ~ 120 | 肺炎発症。 | | | |
| | 126 ~ 141 | びまん性腸炎発症。 | | | |
| | 146 ~ 151 | 肺炎発症。 | | | |
| | 169 ~ 170 | 発熱による気管支炎発症。 | | | |
| | 194 ~ 204 | 右の気管支肺炎発症。 | | | |
| 222 ~ 231 | 菌血症発症。 | | | | |
| 235 ~ 243 | 肺炎発症。 | | | | |
| 263 | 敗血症発症。 | | | | |
| 273 | 死亡。 | | | | |
| 併用薬剤: アゼルニジピン, レベチラセタム, ドネペジル塩酸塩, 球形吸着炭, フェブキソスタット, トリパミド, クエン酸第一鉄ナトリウム, エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え), ランソプラゾール | | | | | |

図2 重篤な副作用の症例概要 (2)

脳梗塞の因果関係は関連なしと評価された。

3) 副作用発現時期

副作用発現時期について分析を行った結果, 投与開始後2週未満での発現件数が5件と最も多かった。(表4)。

クロピドグレル製剤 (他社) からの切替え症例436例において, 投与開始後4週以上8週未満で1

件, 投与開始後8週以上12週未満で1件, 副作用が発現し, 4週以上8週未満では γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 8週以上12週未満で脳梗塞が認められた。

一方, クロピドグレル製剤 (他社) からの切替え症例以外の271例において, 投与開始後4週未満で発現した副作用は7件であり, 2週未満では浮動

表4 発現時期別副作用発現状況

| 時期 | | 2週未満 | 2週以上 4週未満 | 4週以上 8週未満 | 8週以上 12週未満 | 12週以上 |
|--------------|---------------------------|-------|--------------|--------------|---------------|-------|
| 全症例 | ① 調査医療機関数 | 106 | 106 | 105 | 105 | 105 |
| | ② 安全性評価対象症例 | 707 | 699 | 694 | 687 | 680 |
| | ③ 副作用の発現症例数 | 4 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| | ④ 副作用の発現件数 | 5 | 2 | 2 | 1 | 2 |
| | ⑤ 副作用の発現症例率 (③ / ② × 100) | 0.57% | 0.29% | 0.29% | 0.15% | 0.29% |
| 切替え症例* | ① 調査医療機関数 | 89 | 89 | 88 | 87 | 87 |
| | ② 安全性評価対象症例 | 436 | 435 | 433 | 429 | 423 |
| | ③ 副作用の発現症例数 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | ④ 副作用の発現件数 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | ⑤ 副作用の発現症例率 (③ / ② × 100) | 0.00% | 0.00% | 0.23% | 0.23% | 0.00% |
| 切替え症例* 以外 | ① 調査医療機関数 | 59 | 58 | 57 | 57 | 57 |
| | ② 安全性評価対象症例 | 271 | 264 | 261 | 258 | 257 |
| | ③ 副作用の発現症例数 | 4 | 2 | 1 | 0 | 2 |
| | ④ 副作用の発現件数 | 5 | 2 | 1 | 0 | 2 |
| | ⑤ 副作用の発現症例率 (③ / ② × 100) | 1.48% | 0.76% | 0.38% | 0.00% | 0.78% |

※ 切替え症例：クロピドグレル製剤（他社）からの切替え症例

性めまい、頭部不快感、結膜出血、歯肉出血、蕁麻疹、2週以上4週未満では発疹、爪床出血が認められた。

4) 患者背景要因別の副作用発現状況

安全性評価対象症例の患者背景要因別の副作用発現状況を表5に示した。表5に示した項目のうち、最終の虚血性脳血管障害病型、医薬品副作用歴、投与対象および原疾患に対する前治療薬剤（クロピドグレル製剤を除く）で副作用発現率に有意差が認められた。

5) 各種臨床検査値の推移

安全性評価対象症例について、本剤投与前後の症例別の血圧値を表6に、臨床検査値の推移を図3～7に示した。表6および図3～7に示した項目のうち、収縮期血圧で本剤投与前後値で有意差が認められたが、出血に関連する検査値および他の検査値では本剤投与前後値で有意差は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

本調査はクロピドグレル錠「トーワ」の使用実態の把握と合わせて安全性を把握し、ジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献するとともに、医療従事者に適正使用情報を提供することを目的に実施した。

本調査において、クロピドグレル錠「トーワ」は、クロピドグレル製剤（他社）からの切替え症例およ

び切替え症例以外のいずれにおいても、臨床使用における安全性に特段の問題は認められなかった。

安全性について

本剤の全投与例における副作用は、707例中11例（1.56%）に認められ、クロピドグレル製剤（他社）からの切替え症例における副作用は、436例中2例（0.46%）に認められた。

発現時期別副作用発現状況は、投与2週未満、2週以上4週未満、4週以上8週未満、8週以上12週未満、12週以上の区分に分類し確認した。その結果、クロピドグレル製剤（他社）からの切替え症例における発現時期別副作用発現状況では、大きな特徴は認められなかった。また、クロピドグレル製剤（他社）からの切替え症例以外の症例では、2週未満での副作用発現率が最も大きくなっており、初めてクロピドグレル製剤を投与する場合は特に投与初期に注意が必要であると考えられた。

患者背景要因別の副作用発現状況では、最終の虚血性脳血管障害病型、医薬品副作用歴、投与対象、原疾患に対する前治療薬剤（クロピドグレル製剤を除く）の有無において有意差が認められた。これらの要因や他の要因についても副作用との関連を検討したが、副作用発現件数が少ないことや、患者背景の様々な要因が関係しているのではないかと考えられた。また、1日投与量別では副作用発現率に有意

表5 患者背景要因別の副作用発現状況

| 患者背景要因 | | 症例数 | 発現症例数 | 発現率 (%) | 検定※ (Fisher's p値) | 患者背景要因 | | 症例数 | 発現症例数 | 発現率 (%) | 検定※ (Fisher's p値) | | |
|-------------------|------------------|-----|-------|---------|-------------------|-----------------------------|------------------------|-------|-------|---------|-------------------|------|------|
| 性別 | 男性 | 381 | 5 | 1.31 | NS | 合併症・既往歴 | なし | 30 | 0 | 0.00 | NS | | |
| | 女性 | 326 | 6 | 1.84 | | | あり | 677 | 11 | 1.62 | | | |
| 年齢 | 50歳未満 | 15 | 0 | 0.00 | NS | 併症 | 高血圧症 | なし | 173 | 4 | 2.31 | NS | |
| | 50歳以上 60歳未満 | 44 | 0 | 0.00 | | | | あり | 534 | 7 | 1.31 | | |
| | 60歳以上 70歳未満 | 102 | 2 | 1.96 | | | 脂質異常症 | なし | 349 | 5 | 1.43 | NS | |
| | 70歳以上 80歳未満 | 250 | 3 | 1.20 | | | | あり | 358 | 6 | 1.68 | | |
| | 80歳以上 | 296 | 6 | 2.03 | | | | 糖尿病 | なし | 511 | 10 | | 1.96 |
| BMI | 25.0未満 | 316 | 8 | 2.53 | NS | 慢性動脈閉塞症 | あり | 196 | 1 | 0.51 | | | |
| | 25.0以上 | 137 | 3 | 2.19 | | | なし | 675 | 10 | 1.48 | NS | | |
| 体重 | 不明 | 254 | 0 | 0.00 | NS | 併症 | 消化性潰瘍 | あり | 32 | 1 | | 3.13 | NS |
| | ≤ 50 kg | 124 | 2 | 1.61 | | | | なし | 639 | 9 | 1.41 | | |
| | 50 kg <, ≤ 70 kg | 297 | 8 | 2.69 | | | あり | 68 | 2 | 2.94 | | | |
| | 70 kg < | 74 | 1 | 1.35 | | | 心疾患 | なし | 595 | 10 | 1.68 | NS | |
| 最終の虚血性脳血管障害病型 | 不明 | 212 | 0 | 0.00 | * | 併症 | 腎疾患 | あり | 112 | 1 | 0.89 | | NS |
| | アテローム血栓性 | 218 | 1 | 0.46 | | | | なし | 673 | 9 | 1.34 | | |
| | ラクナ梗塞 | 288 | 7 | 2.43 | | | あり | 34 | 2 | 5.88 | | | |
| | 一過性脳虚血性発作 | 102 | 2 | 1.96 | | | 肝疾患 | なし | 686 | 10 | 1.46 | NS | |
| | その他 | 6 | 1 | 16.67 | | | あり | 21 | 1 | 4.76 | | | |
| 発症日から本剤投与開始日までの期間 | 不明 | 93 | 0 | 0.00 | NS | 併症 | その他 | なし | 324 | 2 | 0.62 | NS | |
| | ～ 7日 | 27 | 1 | 3.70 | | | | あり | 383 | 9 | 2.35 | | |
| | 8日～ 28日 | 32 | 0 | 0.00 | | | 脳血管障害既往歴 | なし | 478 | 9 | 1.88 | NS | |
| | 29日～ 91日 | 28 | 1 | 3.57 | | | | あり | 229 | 2 | 0.87 | | |
| | 92日～ 182日 | 24 | 1 | 4.17 | | | 1日投与量 | 25 mg | 17 | 0 | 0.00 | NS | |
| | 183日～ 364日 | 39 | 1 | 2.56 | | | | 50 mg | 40 | 0 | 0.00 | | |
| | 365日～ | 257 | 3 | 1.17 | | | | 75 mg | 649 | 11 | 1.69 | | |
| 医薬品副作用歴 | 不明 | 300 | 4 | 1.33 | * | 投与対象 | その他 | 1 | 0 | 0.00 | ** | | |
| | なし | 639 | 9 | 1.41 | | | クロビドグレル製剤 (他社)からの切替え症例 | 436 | 2 | 0.46 | | | |
| | あり | 19 | 2 | 10.53 | | | | 上記以外 | 271 | 9 | | 3.32 | |
| アレルギー歴 | 不明 | 49 | 0 | 0.00 | NS | 併用薬剤 | なし | 47 | 0 | 0.00 | NS | | |
| | なし | 635 | 7 | 1.10 | | | あり | 660 | 11 | 1.67 | | | |
| | あり | 15 | 1 | 6.67 | | | 原疾患に対する併用薬剤 | なし | 643 | 11 | | 1.71 | NS |
| 不明 | 57 | 3 | 5.26 | あり | 64 | 0 | | 0.00 | | | | | |
| 喫煙 | なし | 516 | 10 | 1.94 | NS | 併用薬剤 | 高血圧症治療薬剤の併用 | なし | 178 | 4 | 2.25 | NS | |
| | あり | 68 | 0 | 0.00 | | | あり | 529 | 7 | 1.32 | | | |
| | 禁煙中 | 28 | 0 | 0.00 | | | 脂質異常症治療薬剤の併用 | なし | 393 | 5 | 1.27 | | NS |
| | 不明 | 95 | 1 | 1.05 | | | | あり | 314 | 6 | 1.91 | | |
| 飲酒 | なし | 422 | 8 | 1.90 | NS | 糖尿病治療薬剤の併用 | なし | 544 | 10 | 1.84 | NS | | |
| | あり | 160 | 1 | 0.63 | | | あり | 163 | 1 | 0.61 | | | |
| | < 3合 | 130 | 1 | 0.77 | | 原疾患に対する前治療薬剤 (クロビドグレル製剤を除く) | なし | 612 | 4 | 0.65 | ** | | |
| | 3合 ≤ | 29 | 0 | 0.00 | | | あり | 95 | 7 | 7.37 | | | |
| | 不明 | 1 | 0 | 0.00 | | | | | | | | | |
| 不明 | 125 | 2 | 1.60 | | | | | | | | | | |

※ NS : 有意差なし * : p < 0.05 ** : p < 0.01

表6 血圧の推移 (mmHg)

| | 項目 | 投与前 (平均値 ± 標準偏差) | 投与中・後 (平均値 ± 標準偏差) | 対応のある t 検定* (p 値) |
|---------------------------|-------|---------------------|-----------------------|----------------------|
| 全症例 (n = 305) | 収縮期血圧 | 134.5 ± 18.20 | 132.6 ± 17.13 | * |
| | 拡張期血圧 | 75.0 ± 12.06 | 73.9 ± 11.03 | NS |
| 切替え症例 (n = 203) | 収縮期血圧 | 135.0 ± 17.56 | 132.8 ± 18.52 | * |
| | 拡張期血圧 | 75.0 ± 11.61 | 73.8 ± 11.59 | NS |
| 切替え症例以外 (n = 102) | 収縮期血圧 | 133.5 ± 19.46 | 132.2 ± 14.02 | NS |
| | 拡張期血圧 | 75.0 ± 12.98 | 74.1 ± 9.86 | NS |
| 合併症に高血圧症あり (n = 241) | 収縮期血圧 | 136.3 ± 17.95 | 134.6 ± 17.59 | NS |
| | 拡張期血圧 | 75.9 ± 12.27 | 74.9 ± 11.39 | NS |
| 高齢者 (65 歳以上) (n = 267) | 収縮期血圧 | 134.2 ± 17.78 | 132.2 ± 16.20 | * |
| | 拡張期血圧 | 74.4 ± 11.75 | 73.5 ± 10.61 | NS |

※ NS : 有意差なし * : p < 0.05

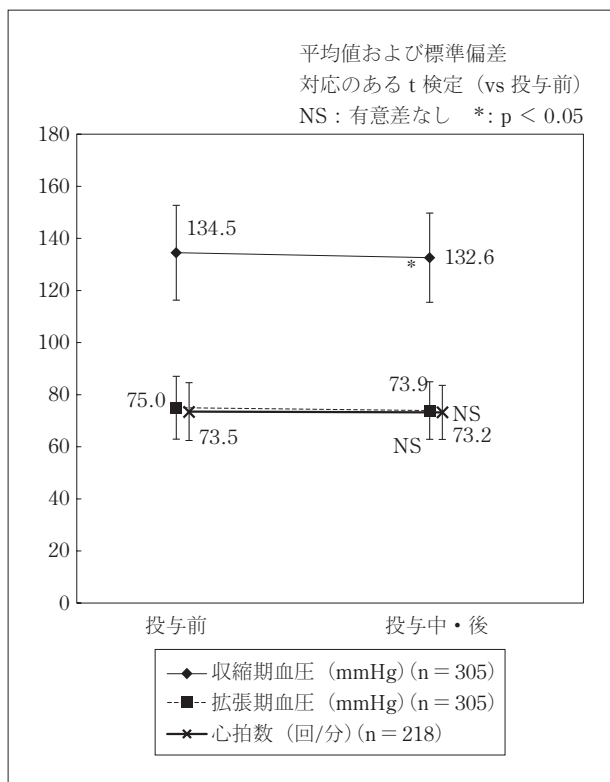


図3 血圧, 心拍数の推移 (全症例)

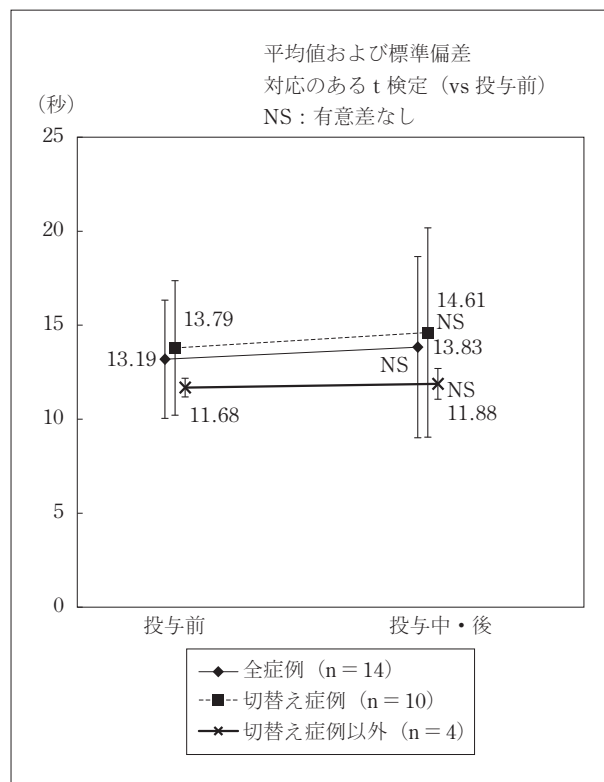


図4 プロトロンビン時間の推移 (全症例, 切替え症例, 切替え症例以外)

差は認められなかった。副作用が発現した症例はいずれも60歳以上の年齢であったが、すべての症例で本剤の1日投与量が75 mgであり、この様な要因も出血等の副作用が発現した要因の一つであることが推察された。

本調査において、使用上の注意から予測できない副作用として結腸癌、脳梗塞が認められた。結腸癌

の副作用は2例2件に認められ、同一の医療機関からの報告であった。結腸癌発現の要因として、担当医師は1例目の症例では便秘および高齢(80歳代)であること、また、2例目の症例では高齢(80歳代)であることを挙げており、いずれの症例も担当医師が評価した副作用と本剤との因果関係は「おそらく関連なし」であった。2018年3月13日現在、

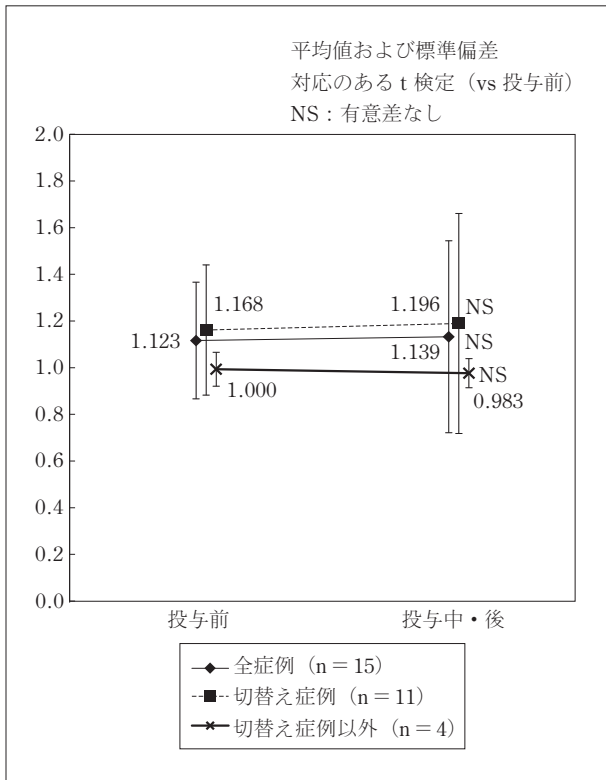


図5 PT-INRの推移 (全症例, 切替え症例, 切替え症例以外)

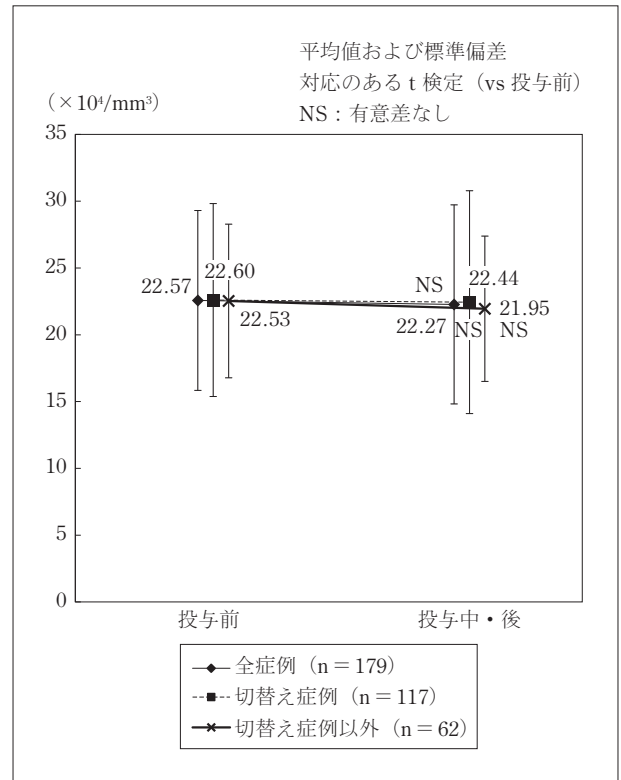


図6 血小板数の推移 (全症例, 切替え症例, 切替え症例以外)

PMDAの医薬品副作用データベースによると、PMDAにクロピドグレル製剤による重篤な副作用として他に4件報告されている副作用であった。また、クロピドグレル製剤投与により結腸癌が発現していることが他でも報告されているが（発現症例数：4例/6795例、発現率：0.1%）、他のチエノピリジン系薬剤でも発現しており（発現症例数：13例/6813例、発現率：0.2%）、患者要因の影響も除外できていない旨の記載があった¹⁵⁾。本症例も担当医師の評価にある通り、患者要因も影響した発現である可能性が考えられた。脳梗塞は添付文書¹⁶⁾に記載のない副作用であるが、先発医薬品の使用成績調査実施時にも認められた副作用であった¹⁷⁾。脳梗塞の危険因子として、高血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病等が知られているが¹⁸⁾、本症例は合併症として高血圧症、慢性腎臓病を有する高齢（80歳代）の症例であり、脳梗塞再発に関しては患者要因も影響していると考えられた。

抗血小板剤であるクロピドグレル製剤投与時に特に注意が必要な副作用として出血が挙げられる。本調査での出血に関連する副作用は、結膜出血、歯肉出血、紫斑、爪床出血の4件であったが、いずれも

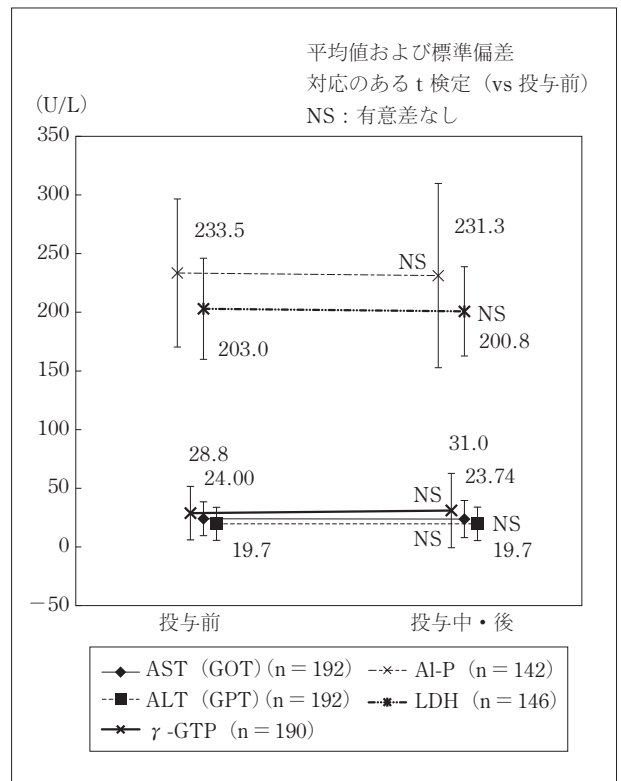


図7 肝機能検査値の推移 (全症例)

非重篤な副作用であり、転帰は回復または軽快であった。また、出血に関する副作用がすべて2ヵ月以内に発現していることは、出血等の血小板に関する副作用がクロピドグレルでは早期に発現すること¹⁹⁾と合致している。抗血小板剤服用時の出血に関する副作用は重大な副作用につながる可能性がある。本剤の添付文書¹⁶⁾の重要な基本的注意にも記載があるが、前述した通り投与初期は出血に関する副作用に注意するためにも定期的な血液検査等の実施が重要である。出血に関連する臨床検査値として、プロトロンビン時間、PT-INR、血小板数について全症例、クロピドグレル製剤(他社)からの切替え症例、切替え症例以外で確認した。いずれにおいても投与前後で有意差は認められず、また、いずれの検査値も一般的な基準値²⁰⁾との差はほとんどなく、大きな問題は認められなかった。

高血圧症は脳梗塞の最大の危険因子で、血圧値と脳梗塞発症率との関係は正の相関関係があり、血圧が高くなるほど脳梗塞の発症率は高くなると報告されている¹⁸⁾。本調査において、本剤投与前後の血圧を全症例、合併症に高血圧症のある症例、高齢者において確認したところ、収縮期血圧および拡張期血圧はいずれも「脳卒中治療ガイドライン2015」¹⁸⁾で脳梗塞の再発予防において推奨されている血圧レベル140/90 mmHg未満を満たしており、良好に血圧がコントロールされていることが推察された。

以上の内容は、これまでに報告されているクロピドグレル製剤の使用成績調査結果¹⁷⁾と比べて副作用発現状況および発現傾向が著しく異なるものではなく、新たな対応が必要となる特段の問題は認められなかった。

IV. ま と め

クロピドグレル錠「トーワ」は、ジェネリック医薬品として先発医薬品との生物学的同等性等を確認し、2015年6月に発売している。発売後に実施した約700例の本調査結果においても、安全性の面で新たな対応が必要となる問題点はなく有用であることが確認できた。

本調査結果が国策推進およびジェネリック医薬品の信頼性向上に貢献することができれば幸甚である。

利 益 相 反

本調査は、東和薬品株式会社が、調査票記入に伴う報酬の支払、実施計画書立案、データ収集と統計解析を実施した。医学アドバイザーの滋慶医療科学大学院大学学長、大阪大学名誉教授武田裕先生には、東和薬品株式会社からの委託に基づき、本調査全般に関して臨床の立場からの指導、助言を頂いた。林 訓子、打越 舞、逢坂幸祐、疋田夏子、長谷川寿一は、東和薬品株式会社の社員である。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、クロピドグレル錠「トーワ」製造販売後調査にご協力賜り、貴重なデータをご提供頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

引 用 文 献

- 1) サノフィ株式会社：プラビックス[®]錠 25 mg・75 mg 医薬品インタビューフォーム (第18版)。
- 2) 東和薬品株式会社：クロピドグレル錠「トーワ」25 mg・75 mg 医薬品インタビューフォーム (第5版)。
- 3) 厚生労働省：平成29年度厚生労働白書 資料編。 <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/17-2/>
- 4) 厚生労働省：平成28年国民生活基礎調査。 <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450061&tstat=000001031016>
- 5) 厚生労働省：平成27年度国民医療費の概況。 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/15/index.html>
- 6) 内閣府：経済財政運営と改革の基本方針2017～人材への投資を通じた生産性向上～。 <http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2017/decision0609.html>
- 7) 東和薬品株式会社信頼性保証本部安全管理部：アムロジピンOD錠「トーワ」/錠「トーワ」の使用成績調査の結果—安全性・有効性・OD錠「トーワ」の服薬感—。医学と薬学 **65**: 243-259, 2011。
- 8) 福井真理, 木村秀樹, 林 訓子, 他：アトルバスタチン錠「トーワ」の製造販売後調査の結果。医学と薬学 **70**: 79-100, 2013。
- 9) 林 訓子, 逢坂幸祐, 福井真理, 他：ピタバスタチンCa・OD錠/錠「トーワ」製造販売後調査の結果。診療と新薬 **52**: 769-784, 2015。
- 10) 打越 舞, 逢坂幸祐, 林 訓子, 他：タクロリムス錠「トーワ」製造販売後調査(関節リウマチ)の結果。診療と新薬 **53**: 981-1001, 2016。
- 11) 打越 舞, 逢坂幸祐, 林 訓子, 他：カンデサルタンOD錠/錠「トーワ」製造販売後調査の結果。診療と新薬 **53**: 1089-1105, 2016。
- 12) 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成16年12月20日厚生労働省令第171号)
- 13) 医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて：平成17年10月27日, 薬食審

査発第 1027001 号.

- 14) 医療用医薬品製造販売業における景品類の提供の制限に関する公正競争規約 (平成 28 年 4 月 1 日官報, 公正取引委員会・消費者庁告示第 1 号)
 - 15) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al : Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* **357**: 2001-15. 2007.
 - 16) クロピドグレル錠「トーワ」25 mg・75 mg 添付文書 (第 4 版, 東和薬品株式会社)
 - 17) 佐藤志樹, 宇佐美牧子, 横森淳二 : 非心原性脳梗塞患者を対象としたクロピドグレル硫酸塩 (プラビックス[®]錠) の使用実態下における安全性ならびに有効性の検討. *新薬と臨牀* **61** : 151-177, 2012.
 - 18) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会 編 : 脳卒中治療ガイドライン 2015. 株式会社協和企画, 2015.
 - 19) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル, 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (平成 22 年 3 月)
 - 20) 高久史磨, 監修 / 黒川 清, 春日雅人, 北村 聖, 編 : 臨床検査データブック 2013-2014. 医学書院, 東京, 2013.
-