

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗血小板剤

日本薬局方 チクロピジン塩酸塩錠

処方箋医薬品^(注)

チクロピジン塩酸塩錠100mg「サワイ」

TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE Tablets [SAWAI]

承認番号 22400AMX00081000

販売開始 1990年7月

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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大な副作用が主に投与開始後2ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。[11.1.1-11.1.3参照]

1.1 投与開始後2ヵ月間は、特に上記副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週に1回、血球算定(白血球分画を含む)、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。[7.、8.1参照]

1.2 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、投与を中止し、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。[7.、8.1参照]

1.3 本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する可能性があることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。[7.、8.1参照]

・投与開始後2ヵ月間は定期的に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。

・副作用を示唆する症状があらわれた場合には、ただちに医師等に連絡し、指示に従うこと。

1.4 投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。[7.、8.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等)[止血が困難になることが予想される。]

2.2 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]

2.3 白血球減少症の患者[本剤の副作用として白血球減少症が報告されているので、より重篤な症状になるおそれがある。]

2.4 チクロピジン塩酸塩による白血球減少症の既往歴のある患者[再投与により白血球減少症を起こすおそれがある。]

2.5 チクロピジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

有効成分 [1錠中]	日局チクロピジン塩酸塩 100mg
添加剤	カルナウバロウ、カルメロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000

3.2 製剤の性状

外形	
剤形	フィルムコーティング錠
性状	白色～淡黄白色
直径(mm)	8.2
厚さ(mm)	4.3
重量(mg)	約191
識別コード	SW 362

4. 効能又は効果

○血管手術及び血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療並びに血流障害の改善

○慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感などの阻血性諸症状の改善

○虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞)に伴う血栓・塞栓の治療

○クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善

6. 用法及び用量

〈血管手術及び血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療並びに血流障害の改善〉

チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日200～300mg(2～3錠)を2～3回に分けて食後に経口投与する。

〈慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感などの阻血性諸症状の改善〉

チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日300～600mg(3～6錠)を2～3回に分けて食後に経口投与する。

〈虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療〉

チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日200～300mg(2～3錠)を2～3回に分けて食後に経口投与する。なお、1日200mg(2錠)の場合には1回に経口投与することもできる。

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善〉

チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日300mg(3錠)を3回に分けて食後に経口投与する。

〈効能共通〉

年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

投与開始後2ヵ月間は、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。[1.1-1.4、8.1、11.1.1-11.1.3参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を新たに投与開始する場合には、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大な副作用が主に投与開始後2ヵ月以内にあらわれることがあるので、本剤の有効性と安全性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。[1.1-1.4、7.、11.1.1-11.1.3参照]

8.2 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。[9.1.4、10.2参照]

8.3 手術の場合には、出血を増強するおそれがあるため、10～14日前に投与を中止すること。ただし、血小板機能の抑制作用が求められる場合を除く。[9.1.5、18.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 月経期間中の患者

月経血が増加するおそれがある。

9.1.2 出血傾向ならびにその素因のある患者

出血を増強するおそれがある。

9.1.3 白血球減少症の既往歴のある患者

白血球減少症を起こすおそれがある。

9.1.4 高血圧の患者

出血を起こすおそれがある。[8.2参照]

9.1.5 手術を予定している患者

[8.3参照]

9.1.6 他のチエノピリジン系薬剤(クロピドグレル硫酸塩)に対し過敏症の既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.2参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者

肝障害が悪化又はあられるおそれがある。[11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。妊娠動物(ラット)による実験で母体に出血傾向が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では造血機能、代謝機能が低下していることが多く、また体重が少ない傾向があり、無顆粒球症等の副作用が起こりやすいとの報告がある。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸誘導体 テオフィリン チザニジン塩酸塩	これらの薬剤の作用を増強することがある。	本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を阻害して、血中濃度を上昇させると考えられている。
フェニトイン	フェニトイン中毒症状(運動失調等)があらわれるおそれがある。	本剤がフェニトインの血中濃度を上昇させるとの報告がある。
抗凝固薬 ワルファリン等 血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン等 血栓溶解薬 ウロキナーゼ アルテプラナーゼ等 [8.2参照]	出血傾向が増強することがある。	相互に作用を増強すると考えられている。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が減弱することがある。	本剤がシクロスポリンの血中濃度を低下させるとの報告がある。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) フルボキサミンマレイン酸塩 塩酸セルトラリン等	出血を助長するおそれがある。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明)

特に投与開始2ヵ月以内に血小板減少、破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血、動揺する精神・神経症状、発熱、腎機能障害を主徴とするTTPがあらわれることがある。初期症状である倦怠感、食欲不振、紫斑等の出血症状、意識障害等の精神・神経症状等が出現した場合には、ただちに投与を中止し、血液検査(網赤血球、破碎赤血球の同定を含む)を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。[1.、7.、8.1参照]

11.1.2 無顆粒球症(頻度不明)

特に投与開始後2ヵ月以内に発熱、咽頭痛、倦怠感等を初期症状とする無顆粒球症があらわれることがある。初期症状が認められた場合には、ただちに投与を中止し、血液検査(血球算定

等)及び適切な処置を行うこと。[1.、7.、8.1参照]

11.1.3 重篤な肝障害(頻度不明)

特に投与開始後2ヵ月以内に悪心・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒感、眼球黄染、皮膚の黄染、褐色尿等を初期症状とする著しいAST、ALT、ビリルビン、総コレステロールの上昇を伴う肝機能障害(劇症肝炎、胆汁うっ滞型肝障害)があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、肝機能検査を実施すること。[1.、7.、8.1、9.3.2参照]

11.1.4 再生不良性貧血を含む汎血球減少症(頻度不明)

11.1.5 赤芽球癆(頻度不明)

11.1.6 血小板減少症(頻度不明)

11.1.7 出血(脳出血等の頭蓋内出血(頻度不明)、消化管出血等の重篤な出血(頻度不明))

頭蓋内出血の初期症状として頭痛、意識障害、片麻痺等があらわれることがある。

11.1.8 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑、紅皮症(剥脱性皮膚炎)(頻度不明)

11.1.9 消化性潰瘍(頻度不明)

11.1.10 急性腎障害(頻度不明)

11.1.11 間質性肺炎(頻度不明)

11.1.12 SLE様症状(頻度不明)

発熱、関節痛、胸部痛、胸水貯留、抗核抗体陽性等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^(注)
血液	白血球減少、貧血、顆粒球減少	好酸球増多	
過敏症	発疹、そう痒感、じん麻疹、発熱等	発赤、紅斑、浮腫等	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、黄疸等		LDH上昇、ビリルビン上昇、総コレステロール上昇等
腎臓		クレアチニン上昇、BUN上昇等	
消化器	悪心、嘔吐、嘔気、食欲不振、胃不快感、下痢	口内炎、腹痛	味覚障害、酢酵素上昇
その他	頭痛、鼻出血、皮下出血、歯肉出血	めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感、血尿	眼底出血、結膜出血

注)使用成績調査を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

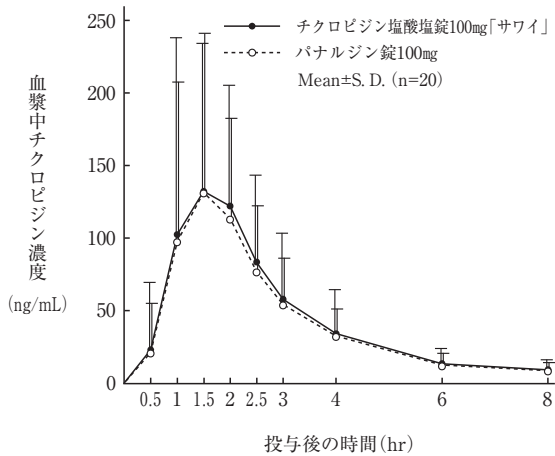
16.1.1 生物学的同等性試験

チクロピジン塩酸塩錠100mg「サワイ」とパナルジン錠100mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(チクロピジン塩酸塩として100mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中チクロピジン濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng・hr/mL)
チクロピジン塩酸塩錠100mg「サワイ」	177.1±125.7	1.7±0.5	1.9±0.5	362.1±253.8
パナルジン錠100mg	161.9±106.9	1.8±0.6	1.9±0.5	343.0±219.2

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.3 分布

ラットに¹⁴C-チクロピジン塩酸塩を経口投与した場合、放射能濃度は、大部分の臓器において投与後1時間に最高値を示し、消化管・肝・腎の順に高く、時間的推移は血中濃度とほぼ同様の傾向にあった。また、連続投与による各臓器への蓄積性は認められていない²⁾。

16.4 代謝

本剤は肝で代謝される³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血小板のアデニレートシクラーゼ活性を増強して血小板内cAMP産生を高め血小板凝集能・放出能を抑制する⁴⁾。

18.2 血小板凝集抑制作用

血小板機能亢進のある患者への経口投与でADP、コラーゲンあるいはアドレナリン誘導等による血小板凝集を抑制する⁵⁾。

ラットへの経口投与で各種の凝集誘導薬(ADP、コラーゲン、トロンボキサンA₂、アラキドン酸、トロンビン)による血小板の凝集及び血小板粘着能を強力に抑制し、しかもその作用は持続的である。血小板に対する*in vitro*の作用は弱く、体内で代謝されて血小板に持続的に作用する⁶⁾。また生体の持つ重要な抗血栓機構である血管壁のプロスタグランジンI₂(プロスタサイクリン)の生成には影響を与えず⁷⁾、トロンボキサンA₂産生・放出の抑制作用を有する⁸⁾。

18.3 抗血栓効果

経口投与により、乳酸アシドーシスによる肺血栓・塞栓形成(ラット)⁹⁾、大腿動脈移植血管の血栓性閉塞(イヌ)¹⁰⁾、股動脈狭窄による血栓形成(ウサギ)¹¹⁾、動静脈シャントの血栓性閉塞(ラット)¹²⁾、静脈血栓(ラット)¹³⁾に対し、すぐれた抗血栓効果を示す。また、血管炎に基づく血栓性末梢動脈閉塞(ラット)¹⁴⁾、脳虚血後の脳微小循環障害(ラット)¹⁵⁾に対しても効果を示す。

18.4 作用持続時間

チクロピジン塩酸塩の抗血小板作用は非可逆的であるので⁶⁾、その作用が消失するには8~10日間(血小板の寿命)¹⁶⁾かかると考えられている。[8.3参照]

18.5 血液レオロジー的性状の改善作用

血小板機能亢進のある患者への経口投与で血液のマイクロポア通過能が改善する⁵⁾。ラットへの経口投与により赤血球の変形能が増大し、血液粘度の低下、血液のマイクロポア通過能の亢進等血液レオロジー的性状を改善する¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

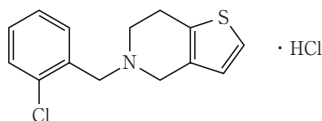
一般名：チクロピジン塩酸塩(Ticlopidine Hydrochloride)

化学名：5-(2-Chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine monohydrochloride

分子式：C₁₄H₁₄ClNS · HCl

分子量：300.25

構造式：



性状：白色~微黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

*22. 包装

PTP：100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同毒性試験
- 竹越敏夫他：応用薬理, 1980; 19(3) : 349-361
- 高折修二他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013 : 1103-1104
- Ashida, S. et al. : Thromb. Haemost., 1979; 41(2) : 436-449
- 安部英他：血液と脈管, 1980; 11(1) : 142-151
- Ashida, S. et al. : Thromb. Haemost., 1978; 40(3) : 542-550
- Ashida, S. et al. : Thromb. Res., 1978; 13(5) : 901-908
- 長東一行他：脈管学, 1983; 23(6) : 465-471
- Tomikawa, M. et al. : Thromb. Res., 1978; 12(6) : 1157-1164
- 橋本正人他：血液と脈管, 1980; 11(1) : 170-178
- 小林紀夫他：血液と脈管, 1980; 11(1) : 164-169
- Ashida, S. et al. : Thromb. Res., 1980; 17(5) : 663-671
- Kumada, T. et al. : Thromb. Res., 1980; 18(1-2) : 189-203
- Ashida, S. et al. : Thromb. Res., 1980; 18(1-2) : 55-67
- 小池順平他：脳卒中, 1983; 5(1) : 28-37
- Harker, L. A. et al. : J. Clin. Invest., 1969; 48(6) : 963-974
- Ono, S. et al. : Thromb. Res., 1983; 31(4) : 549-556

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL : 0120-381-999 FAX : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

メディサ新薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-27

26.2 発売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30