

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗血小板剤

**日本薬局方 チクロピジン塩酸塩錠
チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」
Ticlopidine Hydrochloride**

**チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」
Ticlopidine Hydrochloride**

| | | |
|--------------------------|---|-------------|
| 剤形 | 錠 100mg : フィルムコーティング錠 細粒 10% : コーティング細粒 | |
| 製剤の規制区分 | 劇薬（細粒のみ；分包品は除く） 処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること） | |
| 規格・含量 | 錠 100mg : 1錠中チクロピジン塩酸塩 100mg を含有 細粒 10% : 1g 中チクロピジン塩酸塩 100mg を含有 | |
| 一般名 | 和名：チクロピジン塩酸塩 洋名：Ticlopidine Hydrochloride | |
| 製造販売承認年月日 | 錠 100mg | 細粒 10% |
| 薬価基準収載・発売年月日 | 承認年月日 2013年8月 5日 | 2015年1月 14日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日医工株式会社 | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | |
| 問い合わせ窓口 | 日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL : 0120-517-215 FAX : 076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/ | |

本IFは2018年8月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

I F利用の手引きの概要 一日本病院薬剤師会一

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受け、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることになった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならぬ。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

| | | | |
|-----------------------------------|----|---------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 15 |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 | 15 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 薬理作用 | 15 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | VII. 薬物動態に関する項目 | 16 |
| 1. 販売名 | 2 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 16 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 18 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 3. 吸収 | 18 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 4. 分布 | 18 |
| 5. 化学名（命名法） | 2 | 5. 代謝 | 18 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 6. 排泄 | 19 |
| 7. CAS 登録番号 | 2 | 7. トランスポーターに関する情報 | 19 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 8. 透析等による除去率 | 19 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 20 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | 1. 警告内容とその理由 | 20 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 20 |
| 4. 有効成分の定量法 | 3 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 20 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 20 |
| 1. 剤形 | 4 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 21 |
| 2. 製剤の組成 | 4 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 21 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 5 | 7. 相互作用 | 21 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | 8. 副作用 | 22 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | 9. 高齢者への投与 | 23 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 9 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 24 |
| 7. 溶出性 | 9 | 11. 小児等への投与 | 24 |
| 8. 生物学的試験法 | 12 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 24 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 12 | 13. 過量投与 | 24 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 12 | 14. 適用上の注意 | 24 |
| 11. 力価 | 12 | 15. その他の注意 | 24 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 12 | 16. その他 | 24 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 12 | | |
| 14. その他 | 12 | | |
| V. 治療に関する項目 | 13 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 25 |
| 1. 効能又は効果 | 13 | 1. 薬理試験 | 25 |
| 2. 用法及び用量 | 13 | 2. 毒性試験 | 25 |
| 3. 臨床成績 | 13 | X. 管理的事項に関する項目 | 26 |
| | | 1. 規制区分 | 26 |

| | |
|--|-----------|
| 2. 有効期間又は使用期限 | 26 |
| 3. 貯法・保存条件 | 26 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 26 |
| 5. 承認条件等 | 26 |
| 6. 包装 | 26 |
| 7. 容器の材質 | 26 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 26 |
| 9. 国際誕生年月日 | 26 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 27 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 27 |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容 | 27 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 | 27 |
| 14. 再審査期間 | 27 |
| 15. 投与期間制限医薬品に関する情報 | 27 |
| 16. 各種コード | 28 |
| 17. 保険給付上の注意 | 28 |
| X I. 文献 | 29 |
| 1. 引用文献 | 29 |
| 2. その他の参考文献 | 29 |
| X II. 参考資料 | 29 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 29 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 29 |
| X III. 備考 | 30 |
| 付表 1—1 | 34 |
| 付表 1—2 | 35 |
| 付表 1—3 | 36 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、チクロピジン塩酸塩を有効成分とする抗血小板剤である。

チクロピジン塩酸塩製剤の「ニチステート錠」及び「ニチステート細粒 10%」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施した。「ニチステート錠」は 1988 年 12 月 22 日に承認を取得し、1990 年 7 月 13 日に上市した。また、「ニチステート細粒 10%」は 1996 年 3 月 15 日に承認を取得し、1996 年 7 月 5 日に上市した。（薬食第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づき承認申請）

再評価（品質再評価）の結果、2000 年 2 月 16 日、両製剤は薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

また、医療事故防止のため以下の販売名変更を行った。

| 承認年月日 | 新販売名 | 旧販売名 |
|-----------------|------------------------|---------------|
| 2006 年 7 月 21 日 | ニチステート錠 100mg | ニチステート錠 |
| 2013 年 8 月 5 日 | チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 | ニチステート錠 100mg |
| 2015 年 1 月 14 日 | チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 | ニチステート細粒 10% |

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、チクロピジン塩酸塩を有効成分とする抗血小板剤である。
- (2) 錠 100mg の PTP シートはピッヂコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表示した。
- (3) 細粒 10% の分包は、両面に製品名を表記している。
- (4) 重大な副作用（頻度不明）として、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、赤芽球瘍、血小板減少症、出血（脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、意識障害、片麻痺等）、消化管出血等の重篤な出血）、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）、消化性潰瘍、急性腎障害、間質性肺炎、SLE 様症状（発熱、関節痛、胸部痛、胸水貯留、抗核抗体陽性等）が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」

チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」

(2) 洋名

Ticlopidine Hydrochloride

(3) 名称の由来

一般名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

チクロピジン塩酸塩 (JAN)

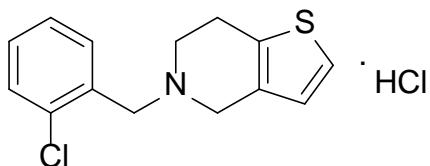
(2) 洋名（命名法）

Ticlopidine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₄ClNS · HCl

分子量 : 300.25

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : 塩酸チクロピジン

7. CAS 登録番号

53885-35-1

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：205°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定性反応

本品の水溶液は塩化物の定性反応（2）を呈する。

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

本品を酢酸に溶かし、無水酢酸を加え、過塩素酸で滴定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 販売名 | 色調 剤形 | 形 状 質量(mg) 直径(mm) 厚さ(mm) | 本体コード 包装コード |
|----------------------------|-----------------------------|--|----------------|
| チクロピジン塩酸塩 錠 100mg 「日医工」 | 白色～淡黄白色の フィルム コーティング錠 |  530 200 8.1 4.3 | n530 n530 |
| チクロピジン塩酸塩 細粒 10% 「日医工」 | 白色～微帶黃白色のコーティング細粒 | | — |

(2) 製剤の物性

(「IV-4.剤形の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別、外観及び性状」の項参照)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」：1錠中チクロピジン塩酸塩 100mg を含有する。

チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」：1g 中チクロピジン塩酸塩 100mg を含有する。

(2) 添加物

チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」

| 添加目的 | 添加物 |
|---------|--------------------------|
| 賦形剤 | 乳糖、トウモロコシデンプン |
| 結合剤 | ヒドロキシプロピルセルロース |
| 安定剤 | 酒石酸 |
| 崩壊剤 | ヒドロキシプロピルセルロース |
| 滑沢剤 | ステアリン酸グリセリン |
| コーティング剤 | ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、マクロゴール |

チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」

| 添加目的 | 添加物 |
|---------|---|
| 賦形剤 | 乳糖、トウモロコシデンプン、セルロース |
| 結合剤 | ヒドロキシプロピルセルロース |
| 安定剤 | 酒石酸 |
| コーティング剤 | エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン脂肪酸エステル、タルク |
| 滑沢剤 | タルク、二酸化ケイ素 |

(3) その他

該当記載事項なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

本品につき加速試験（40°C, 75%RH, 6カ月）を行った結果、チクロピジン塩酸塩錠 100mg

「日医工」及びチクロピジン塩酸塩細粒 10%「日医工」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◇チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 加速試験 [最終包装形態：PTP 包装]

| 測定項目 <規格> | ロット番号 | 保存期間 | | | |
|---|----------------------------|---|---|--|---|
| | | 開始時 | 1カ月 | 3カ月 | 6カ月 |
| 性状 <白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠> | SJD300 SKD200 SKD210 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 |
| 確認試験 (呈色反応、紫外可視吸光度測定法、 薄層クロマトグラフィー) | SJD300 SKD200 SKD210 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 |
| 溶出性 (%) <35分, 85%以上> | SJD300 SKD200 SKD210 | 92.9～105.1 102.3～104.3 91.4～105.5 | 95.1～105.7 95.1～105.7 102.2～106.5 | 96.3～102.1 88.4～101.0 99.0～101.7 | 96.5～105.6 101.2～105.2 94.9～107.5 |
| 含量 (%) * <93～107%> | SJD300 SKD200 SKD210 | 100.3 101.0 100.2 | 98.5 97.2 98.9 | 99.8 98.8 100.1 | 101.0 101.8 101.8 |

* : 表示量に対する含有率 (%)

◇チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 加速試験 [最終包装形態：バラ包装]

| 測定項目 <規格> | ロット番号 | 保存期間 | | | |
|---|----------------------------|---|---|--|--|
| | | 開始時 | 1カ月 | 3カ月 | 6カ月 |
| 性状 <白色～淡黄白色の フィルムコーティング錠> | SJD300 SKD200 SKD210 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 |
| 確認試験 (呈色反応、紫外可視吸光度測定法、 薄層クロマトグラフィー) | SJD300 SKD200 SKD210 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 |
| 溶出性 <35分, 85%以上> | SJD300 SKD200 SKD210 | 92.9～105.1 102.3～104.3 91.4～105.5 | 101.0～104.5 90.8～104.1 99.4～105.7 | 86.1～102.5 101.0～104.1 100.2～103.3 | 101.6～104.4 87.1～106.0 102.0～104.4 |
| 含量 (%) * <93～107%> | SJD300 SKD200 SKD210 | 100.3 101.0 100.2 | 99.9 98.8 98.6 | 97.3 97.6 98.3 | 101.5 99.4 100.0 |

* : 表示量に対する含有率 (%)

◇チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 加速試験 [最終包装形態：分包包装]

| 測定項目 <規格> | ロット番号 | 保存期間 | | | |
|---|----------------------------|--|---|---|---|
| | | 開始時 | 1カ月 | 3カ月 | 6カ月 |
| 性状 <白色～微帶黃白色の コーティング細粒> | HN0101 KI1501 HK0301 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 |
| 確認試験 (呈色反応、紫外可視吸光度測定法、 薄層クロマトグラフィー) | HN0101 KI1501 HK0301 | 適合 | — | — | 適合 |
| 粒度（篩） <18号:全量通過、30号残留:5%以下、 200号通過:10%以下> | HN0101 KI1501 HK0301 | 適合 適合 適合 | 同左 同左 — | 同左 同左 — | 同左 同左 適合 |
| 溶出性 (%) <90分、70%以上> | HN0101 KI1501 HK0301 | 98.7～100.2 95.6～ 97.3 83.2～ 90.0 | 103.0～104.0 102.8～103.2 100.3～102.8 | 103.5～104.2 102.4～103.2 103.3～104.0 | 96.5～ 97.3 96.5～ 97.3 101.2～102.0 |
| 含量 (%) * <93～107%> | HN0101 KI1501 HK0301 | 99.1 98.4 97.7 | 100.0 99.4 99.9 | 100.2 99.9 99.9 | 101.4 100.4 101.0 |

* : 表示量に対する含有率 (%)

◇チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 加速試験 [最終包装形態：バラ包装]

| 測定項目 <規格> | ロット番号 | 保存期間 | | | |
|---|----------------------------|--|--|--|--|
| | | 開始時 | 1カ月 | 3カ月 | 6カ月 |
| 性状 <白色～微帶黃白色の コーティング細粒> | HN0102 KI1502 HK0302 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 |
| 確認試験 (呈色反応、紫外可視吸光度測定法、 薄層クロマトグラフィー) | HN0102 KI1502 HK0302 | 適合 | — | — | 適合 |
| 粒度（篩） <18号:全量通過、30号残留:5%以下、 200号通過:10%以下> | HN0102 KI1502 HK0302 | 適合 適合 適合 | 同左 同左 — | 同左 同左 — | 同左 同左 適合 |
| 溶出性 <90分、70%以上> | HN0102 KI1502 HK0302 | 99.6～101.5 95.6～ 97.3 83.2～ 90.0 | 102.6～103.9 101.5～102.8 98.2～100.2 | 102.2～104.0 102.4～103.1 98.1～ 99.3 | 97.4～ 99.5 95.5～ 97.7 99.0～100.6 |
| 含量 (%) * <93～107%> | HN0102 KI1502 HK0302 | 100.0 98.4 97.7 | 102.7 101.3 98.6 | 101.9 102.1 100.3 | 104.2 102.5 99.4 |

* : 表示量に対する含有率 (%)

(2) 無包装の安定性試験

◇チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 無包装 40°C [遮光, 気密容器]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|---------------------------------------|-----------|------------|------------|-----------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | 開始時 | 2週 | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
| 性状 <白色～帶黃白色の フィルムコーティング錠> | FP24D1 | 適合 | 同左 | 同左 | やや黄変 (規格内) ^{*2} | やや黄変 (規格内) ^{*2} |
| 溶出性 (%) <35分, 85%以上> | FP24D1 | 93.7～101.4 | 90.8～103.9 | 95.0～98.7 | 94.4～101.5 | 95.4～101.1 |
| 含量 (%) ^{*1} <95.0～105.0%> | FP24D1 | 101.5 | 101.4 | 101.0 | 101.5 | 101.5 |
| (参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上> | FP24D1 | 72.5 | 73.5 | 76.4 | 76.4 | 76.4 |

*1 : 表示量に対する含有率 (%) *2 : 外観変化を認めたが、規格の範囲内であった。 変化あり : 太字

◇チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 無包装 25°C・75%RH [遮光, 開放]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|---------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|-----------------------------|
| | | 開始時 | 2週 | 1カ月 | 2カ月 | 3カ月 |
| 性状 <白色～帶黃白色の フィルムコーティング錠> | FP24D1 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 | やや黄変 (規格内) ^{*2} |
| 溶出性 (%) <35分, 85%以上> | FP24D1 | 93.7～101.4 | 91.3～100.7 | 92.3～100.2 | 86.1～101.9 | 93.6～100.9 |
| 含量 (%) ^{*1} <95.0～105.0%> | FP24D1 | 101.5 | 101.6 | 100.8 | 101.1 | 101.6 |
| (参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上> | FP24D1 | 72.5 | 57.8 | 78.4 | 70.6 | 72.5 |

*1 : 表示量に対する含有率 (%) *2 : 外観変化を認めたが、規格の範囲内であった。 変化あり : 太字

◇チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 無包装

25°C・曝光量 120 万 Lx・hr [D65 光源, シャーレをラップで覆う]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 総曝光量 | | |
|--------------------------------------|-----------|------------|------------|-------------|
| | | 開始時 | 60 万 Lx・hr | 120 万 Lx・hr |
| 性状 <白色～帶黃白色のフィルム コーティング錠> | FP24D1 | 適合 | 同左 | 同左 |
| 溶出性 (%) <35分, 85%以上> | FP24D1 | 93.7～101.4 | 93.5～99.7 | 97.2～101.9 |
| 含量 (%) [*] <95.0～105.0%> | FP24D1 | 101.5 | 101.6 | 101.6 |
| (参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上> | FP24D1 | 72.5 | 67.6 | 72.5 |

* : 表示量に対する含有率 (%)

◇チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 無包装 40°C [遮光, 気密容器]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| | | 開始時 | 2週 | 1カ月 | 3カ月 |
| 性状 <白色～微帶黃白色の コーティング細粒> | HN0102 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 |
| 溶出性 (%) <90分, 70%以上> | HN0102 | 97.3～99.6 | 98.1～99.1 | 98.8～100.1 | 97.6～98.8 |
| 含量 (%) * <93.0～107.0%> | HN0102 | 100.4 | 98.6 | 98.6 | 98.5 |

* : 表示量に対する含有率 (%)

◇チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 無包装 25°C・75%RH [遮光, 開放]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 開始時 | 2週 | 1カ月 | 3カ月 |
| 性状 <白色～微帶黃白色の コーティング細粒> | HN0102 | 適合 | 同左 | 同左 | 同左 |
| 溶出性 (%) <90分, 70%以上> | HN0102 | 97.3～99.6 | 88.5～91.0 | 90.8～95.0 | 93.8～95.4 |
| 含量 (%) * <93.0～107.0%> | HN0102 | 100.4 | 98.1 | 99.4 | 99.3 |

* : 表示量に対する含有率 (%)

◇チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 無包装

室温, 曝光量 120 万 Lx·hr [D65 光源, 気密容器]

| 測定項目 <規格> | ロット 番号 | 総曝光量 | | |
|-------------------------------|-----------|-----------|------------|------------|
| | | 開始時 | 40 万 Lx·hr | 80 万 Lx·hr |
| 性状 <白色～微帶黃白色の コーティング細粒> | HN0102 | 適合 | 同左 | 同左 |
| 溶出性 (%) <90分, 70%以上> | HN0102 | 97.3～99.6 | 95.8～97.3 | 92.7～94.2 |
| 含量 (%) * <93.0～107.0%> | HN0102 | 100.4 | 98.3 | 98.2 |
| | | | | 97.7 |

* : 表示量に対する含有率 (%)

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会:錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日」を参考に評価した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出規格

<チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」>

チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」は、日本薬局方医薬品各条に定められたチクロピジン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う)

溶出規格

| 表示量 | 規定時間 | 溶出率 |
|-------|------|-------|
| 100mg | 35 分 | 85%以上 |

<チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」>

チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたチクロピジン塩酸塩細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、50rpm で試験を行う)

溶出規格

| 表示量 | 規定時間 | 溶出率 |
|---------|------|-------|
| 100mg/g | 90 分 | 70%以上 |

(2) 溶出試験²⁾

<チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日 医薬審第487号別添）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

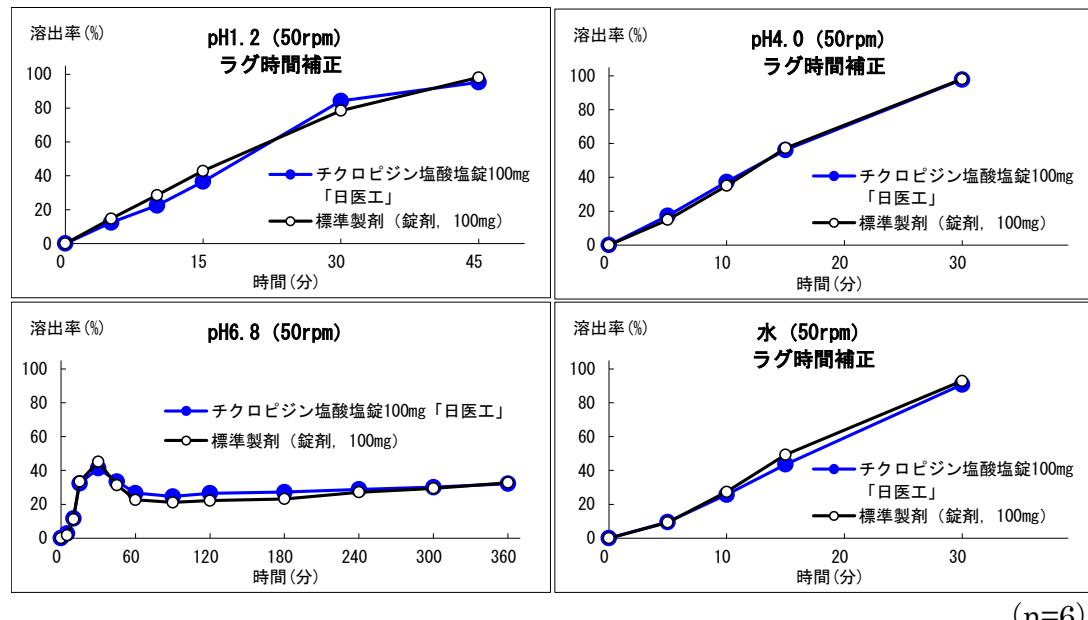
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が360分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点及び360分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、すべての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



<チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日 医薬審第487号別添）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

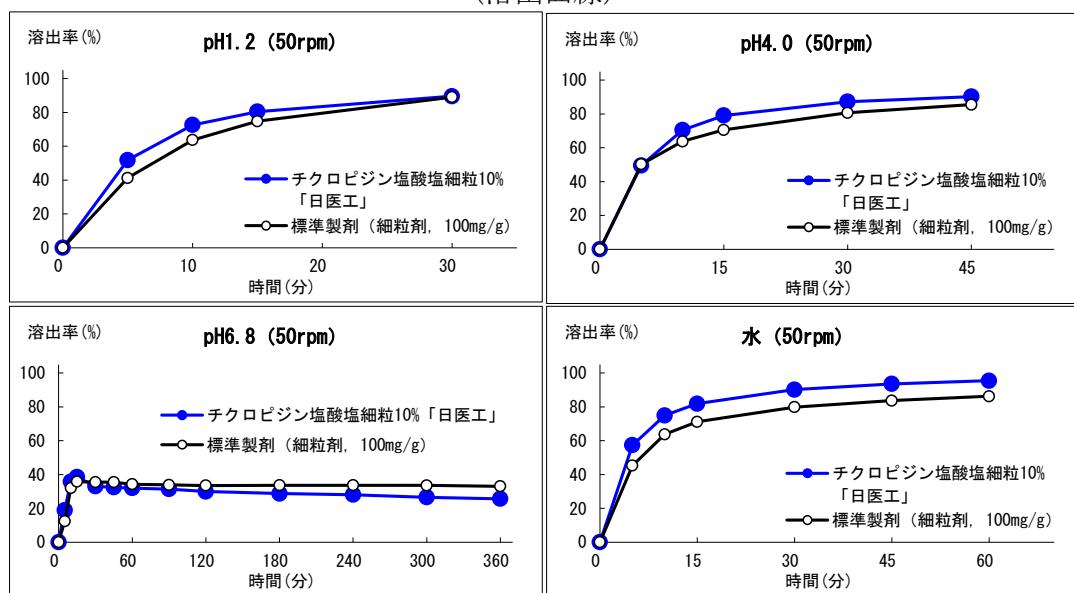
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が360分における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点及び360分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。
- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、すべての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

<チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 >

紫外可視吸光度測定法

本品に水を加えて錠剤が完全に崩壊するまでよく振り混ぜた後ろ過する。ろ液につき吸収スペクトルを測定するとき、波長 212～216nm 及び 231～235nm に吸収の極大を示す。

<チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 >

(1) 呈色反応

本品の粉末にクエン酸の無水酢酸溶液を加え遠心分離する。上澄液を加温するとき、液は赤色を呈する。

(2) 紫外可視吸光度測定法

本品の粉末に塩酸を加えて遠心分離する。上澄液の吸収スペクトルを測定するとき、波長 211～215nm 及び 231～235nm に吸収の極大を示す。

(3) 薄層クロマトグラフィー

試料溶液及び標準溶液から得たスポットの Rf 値は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

<チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 >

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計

移動相：メタノール、リン酸塩緩衝液混液

<チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 >

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計

移動相：メタノール、酢酸、1-オクタンスルホン酸ナトリウム混液

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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の場合
チクロピジン塩酸塩として、通常成人 1 日 200～300mg 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の場合
チクロピジン塩酸塩として、通常成人 1 日 300～600mg 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・塞栓の治療の場合
チクロピジン塩酸塩として、通常成人 1 日 200～300mg を 2～3 回に分けて食後に経口投与する。
なお、1 日 200mg 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の場合
チクロピジン塩酸塩として、通常成人 1 日 300mg を 3 回に分けて食後に経口投与する。
なお、年令・症状により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 投与開始後 2 カ月間は、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。〕
(「警告」の項参照)
- (2) 手術の場合には、出血を増強するおそれがあるので、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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群

クロピドグレル, プロスタグラジン E₁, プロスタグラジン E₂, プロスタグラジン I₂

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

アデニル酸シクラーゼを活性化して血小板内の cAMP を増加させることにより血小板凝集を抑制する。アデニル酸シクラーゼの活性化は、本薬の代謝物が抑制性 G タンパク質 (Gi) と共に役する ADP 受容体を阻害してアデニル酸シクラーゼに対する抑制を解除することによる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

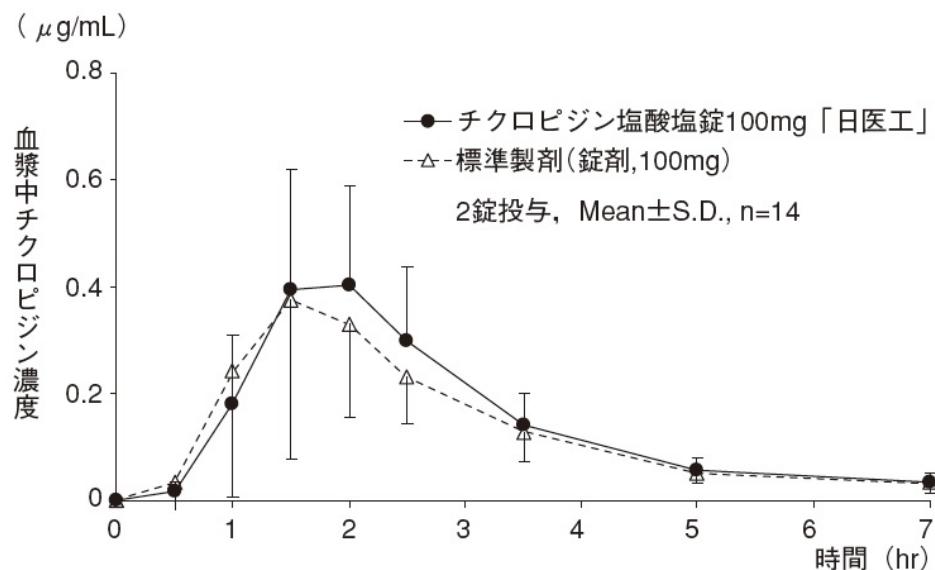
(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

<チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 >

生物学的同等性試験に関する試験基準（昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号）

チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠（チクロピジン塩酸塩として 200mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中チクロピジン濃度を測定し、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。



[薬物速度論的パラメータ]

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _∞ (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 | 1.092±0.438 | 0.477±0.202 | 1.82±0.37 | 1.48±0.31 |
| 標準製剤 (錠剤, 100mg) | 1.022±0.498 | 0.439±0.273 | 1.79±0.43 | 1.75±0.37 |

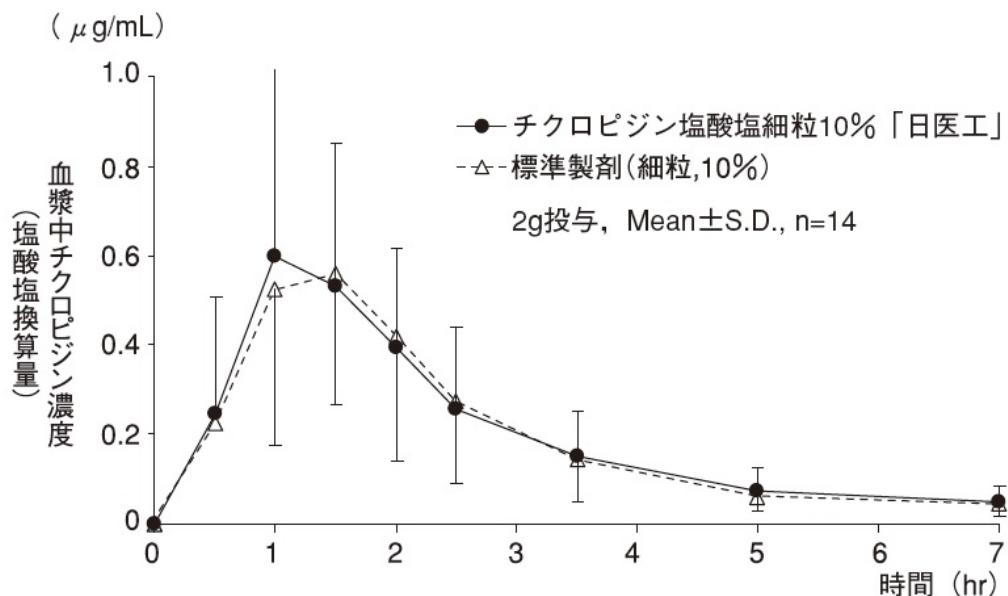
(2 錠投与, Mean±S.D., n=14)

血漿中濃度並びに 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。

<チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 >

生物学的同等性試験に関する試験基準（昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号）

チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2g（チクロピジン塩酸塩として 200mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中チクロピジン濃度（塩酸塩換算量）を測定し、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。



[薬物速度論的パラメータ]

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------------------------|---|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
| | AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) | Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| チクロピジン塩酸塩 細粒 10% 「日医工」 | 1.448±0.793 | 0.715±0.349 | 1.36±0.41 | 1.52±0.26 |
| 標準製剤 (細粒, 10%) | 1.399±0.715 | 0.686±0.358 | 1.36±0.50 | 1.47±0.21 |

(2g 投与, Mean±S.D., n=14)

血漿中濃度並びに 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII-10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「VIII-10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【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 カ月以内に発現し，死亡に至る例も報告されている。（「重大な副作用」の項参照）

- (1) 投与開始後 2 カ月間は，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，直ちに投与を中止し，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。
- (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。
- (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場合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。
 - 1) 投与開始後 2 カ月間は定期的に血液検査を行う必要があるので，原則として 2 週に 1 回，来院すること。
 - 2) 副作用を示唆する症状があらわれた場合には，直ちに医師等に連絡し，指示に従うこと。
- (4) 投与開始後 2 カ月間は，原則として 1 回 2 週間分を処方すること。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害がさらに悪化するおそれがある。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (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

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「V. 治療に関する項目」を参照）

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (1) 月経期間中の患者 [月経血が増加するおそれがある。]
- (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。]
- (3) 肝障害の既往歴のある患者 [肝障害を起こすおそれがある。]
- (4) 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。]
- (5) 高血圧の患者 [出血を起こすおそれがある。]
- (6) 手術を予定している患者（「用法・用量に関する使用上の注意」の項参照）
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 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

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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 カ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。**
- (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。（「慎重投与」、「相互作用」の項参照）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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。 |
| フェニトイイン | フェニトイイン中毒症状（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、アルテプラーゼ等 | 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。 |
| シクロスボリン | シクロスボリンの作用が減弱することがある。 | 本剤がシクロスボ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。 |

8. 副作用

(1) 副作用の概要

該当記載事項なし

(2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

- 1) **血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)** (主徴：血小板減少，破碎赤血球の出現を認める溶血性貧血，動搖する精神・神経症状，発熱，腎機能障害)
TTPがあらわれることがある（特に投与開始後2ヵ月以内）ので，観察を十分に行い，TTPの初期症状であるけん怠感，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，直ちに投与を中止し，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。
- 2) **無顆粒球症** (初期症状：発熱，咽頭痛，けん怠感等)
無顆粒球症があらわれることがある（特に投与開始後2ヵ月以内）ので，観察を十分に行い，初期症状が認められた場合には，直ちに投与を中止し，血液検査（血球算定等）及び適切な処置を行うこと。
- 3) **重篤な肝障害** (劇症肝炎，胆汁うつ滞型肝障害があらわれることがある)
(初期症状：悪心・嘔吐，食欲不振，けん怠感，そう痒感，眼球黄染，皮膚の黄染，褐色尿等)
著しいAST (GOT)，ALT (GPT)，ビリルビン，総コレステロールの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある（特に投与開始後2ヵ月以内）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し，肝機能検査を実施し，必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 4) 下記の重大な副作用があらわれがあるので，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し，適切な処置を行うこと。
 - ①再生不良性貧血を含む汎血球減少症
 - ②赤芽球病
 - ③血小板減少症
 - ④出血（脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛，意識障害，片麻痺等），消化管出血等の重篤な出血）
 - ⑤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）
 - ⑥消化性潰瘍
 - ⑦急性腎障害
 - ⑧間質性肺炎
 - ⑨SLE様症状（発熱，関節痛，胸部痛，胸水貯留，抗核抗体陽性等）

続き

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| 種類 | 0.1%～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|--------------|---|-------------------------|----------------------------|
| 血 液 | 白血球減少、貧血 | 好酸球增多 | |
| 過 敏 症 | 発疹、そう痒感、蕁麻疹、発熱等 | 発赤、紅斑、浮腫等 | |
| 肝 臓 | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇等 | | 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、食欲不振、下痢 | 口内炎、腹痛 | 味覚障害、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、全身けん怠感、血尿 | 眼底出血、結膜出血 |

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 禁忌**：チクロピジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 慎重投与**：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には慎重に投与すること。
- 重大な副作用**：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）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し、適切な処置を行うこと。
- その他の副作用**：過敏症（発疹、そう痒感、蕁麻疹、発熱、発赤、紅斑、浮腫等）が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

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るので、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. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

(1) 服用時

細粒剤の服用にあたっては速やかに飲み下すよう注意させること。〔長く口中に含むと舌に苦味が残ることがある。〕

(2) 薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

15. その他の注意

該当記載事項なし

16. その他

該当記載事項なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | | |
|------|-----------------------|---|
| 製 剤 | チクロピジン塩酸塩錠 100mg「日医工」 | 処方箋医薬品 ^{注1)} |
| | チクロピジン塩酸塩細粒 10%「日医工」 | 劇薬 ^{注2)} (分包品は除く), 処方箋医薬品 ^{注1)} |
| 有効成分 | チクロピジン塩酸塩 | 劇薬 ^{注2)} |

注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

注2) 1個中チクロピジンとして 100mg 以下を含有する内用剤は除かれる。

2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。 (3年: 安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

気密容器で室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「規制区分」及び「貯法・保存条件」の項参照)

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

患者向け医薬品ガイド: 有, くすりのしおり: 有

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」を参照)

(3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

| | PTP・分包 | バラ包装 |
|----------------------------|----------------------------------|------------|
| チクロピジン塩酸塩 錠 100mg 「日医工」 | 100錠 (10錠×10) 1000錠 (10錠×100) | 1000錠 (バラ) |
| チクロピジン塩酸塩 細粒 10% 「日医工」 | 1g×600包 | 100g (バラ) |

7. 容器の材質

| | |
|----------------------------|---|
| チクロピジン塩酸塩 錠 100mg 「日医工」 | PTP: ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔 バラ: ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム |
| チクロピジン塩酸塩 細粒 10% 「日医工」 | 分包: セロファン・ポリエチレンラミネートフィルム バラ: ポリエチレン瓶, ポリプロピレンキャップ |

8. 同一成分・同効薬

同一成分: パナルジン錠 100mg, パナルジン細粒 10%

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| | 製造承認年月日 | 承認番号 |
|------------------------|--------------|------------------|
| チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 | 2013年 8月 5日 | 22500AMX01367000 |
| チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 | 2015年 1月 14日 | 22700AMX00013000 |

| 旧販売名 | 製造承認年月日 | 承認番号 |
|---------------|--------------|------------------|
| ニチステート錠 100mg | 2006年 7月 21日 | 21800AMX10541000 |
| ニチステート細粒 10% | 1996年 3月 15日 | (8AM)600 |

| 旧販売名 | 製造承認年月日 | 承認番号 |
|---------|---------------|------------|
| ニチステート錠 | 1988年 12月 22日 | (63AM)1165 |

11. 薬価基準収載年月日

| | 薬価基準収載年月日 |
|------------------------|--------------|
| チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 | 2015年 6月 19日 |
| チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 | 2015年 6月 19日 |

| 旧販売名 | 薬価基準収載年月日 |
|---------------|--------------|
| ニチステート錠 100mg | 2006年 12月 8日 |
| ニチステート細粒 10% | 1996年 7月 5日 |

| 旧販売名 | 薬価基準収載年月日 |
|---------|--------------|
| ニチステート錠 | 1990年 7月 13日 |

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ニチステート錠 100mg

ニチステート細粒 10%

<再評価>

再評価結果：2000年 2月 16日

内容：品質再評価

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

(「V. 治療に関する項目<用法・用量に関連する使用上の注意>」の項参照)

16. 各種コード

| | 薬価基準収載 医薬品コード | レセプト 電算コード | HOT(9桁) コード |
|------------------------|----------------------------|---------------|----------------|
| チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 | 3399001F1015 (統一名収載コード) | 620814521 | 108145921 |
| チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」 | 3399001C1086 | 621374002 | 113740802 |

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料（安定性試験）
- 2) 日医工株式会社 社内資料（溶出試験）
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 C-3094, 廣川書店, 東京(2016)
- 4) 日医工株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）

2. その他の参考文献

なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

粉碎物の安定性試験

チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」

粉碎物の安定性を 25°C・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

試験実施期間：2004/10/1～2005/1/20

● 粉碎物 25°C・75%RH [遮光・開放]

| 試験項目 <規格> | ロット 番号 | 保存期間 | | | | |
|---------------------------|-----------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | | 開始時 | 0.5 カ月 | 1 カ月 | 2 カ月 | 3 カ月 |
| 性状 | FP24D1 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 | 白色の粉末 |
| 含量 (%) ※ <93.0～107.0%> | FP24D1 | 101.5 | 101.4 | 101.0 | 101.6 | 101.3 |
| (参考値) 重量変化 (%) | FP24D1 | — | 0.7 | 0.3 | 0.1 | 0.3 |

※：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

検体 1 個を約 55°C の温湯 20mL の入った容器に入れ、5~10 分間放置後攪拌し、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、これを別の容器に移した。この中に水 10mL を加え、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。

チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を灌ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間 : 2003/12/18

ロット番号 : GK10C1

2) 試験結果

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|------------------------|------------------------------------|----------------|
| チクロピジン塩酸塩錠 100mg 「日医工」 | 破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。 | 8Fr.チューブを通過した。 |

備考 : フィルムの破片が残りやすく経管チューブの閉塞を起こす可能性があるので、フィルムを細かく粉碎することが必要

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」を一部改変して実施しました。

チクロピジン塩酸塩細粒 10% 「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

検体 1g を容器にとり、水 10mL を加え、軽く振とうし、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1g を乳鉢で粉碎し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液を経管チューブに接続したシリンジ又はロートに注ぎ、容器内や経管チューブについての残留物を少量の水で洗った。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を灌ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2003/12/9～12/10

ロット番号：BK2702

2) 試験結果

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|---------------------------|----------------|------------------|
| チクロピジン塩酸塩 細粒 10% 「日医工」 | 5 分以内に溶解・懸濁した。 | 14Fr. チューブを通過した。 |

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」を一部改変して実施しました。

3) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

検体 1g を容器にとり、水 20mL を加え、軽く攪拌し、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1g を乳鉢で粉碎し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。

チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を灌ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号：GR1402

4) 試験結果

| | 崩壊懸濁試験 | 通過性試験 |
|---------------------------|-------------|------------------|
| チクロピジン塩酸塩 細粒 10% 「日医工」 | 溶解・懸濁しなかった。 | 12Fr. チューブを通過した。 |

備考：チューブへの僅かな付着、残留を認めたが、適量の水で洗浄可能。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」を一部改変して実施しました。

2. その他の関連資料

なし

付表1—1

薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表1及び別表2-（1）医療用医薬品より改変

| 添付資料の内容 | 新有効成分含有製剤（先発医薬品） | その他の医薬品（後発医薬品） | 剤形追加に係る医薬品（後発医薬品） |
|------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1 起源又は発見の経緯 | ○ | × |
| | 2 外国における使用状況 | ○ | × |
| | 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 | ○ | × |
| ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1 構造決定及び物理化学的性質等 | ○ | × |
| | 2 製造方法 | ○ | △ |
| | 3 規格及び試験方法 | ○ | ○ |
| ハ 安定性に関する資料 | 1 長期保存試験 | ○ | △ |
| | 2 苛酷試験 | ○ | △ |
| | 3 加速試験 | ○ | ○ |
| 二 薬理作用に関する資料 | 1 効力を裏付ける試験 | ○ | × |
| | 2 副次的薬理・安全性薬理 | ○ | × |
| | 3 その他の薬理 | △ | × |
| ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 1 吸収 | ○ | × |
| | 2 分布 | ○ | × |
| | 3 代謝 | ○ | × |
| | 4 排泄 | ○ | × |
| | 5 生物学的同等性 | × | ○ |
| | 6 その他の薬物動態 | △ | × |
| ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 | 1 単回投与毒性 | ○ | × |
| | 2 反復投与毒性 | ○ | × |
| | 3 遺伝毒性 | ○ | × |
| | 4 がん原性 | △ | × |
| | 5 生殖発生毒性 | ○ | × |
| | 6 局所刺激性 | △ | × |
| | 7 その他の毒性 | △ | × |
| ト 臨床試験の成績に関する資料 | 臨床試験成績 | ○ | × |

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

付表 1—2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

| 添付資料の内容 | 新有効成分含有製剤（先発医薬品） | その他の医薬品（後発医薬品） | 剤形追加に係る医薬品（後発医薬品） |
|------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1 起源又は発見の経緯 | ○ | × |
| | 2 外国における使用状況 | ○ | × |
| | 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 | ○ | × |
| ロ 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1 構造決定 | ○ | × |
| | 2 物理的科学的性質等 | ○ | × |
| | 3 規格及び試験方法 | ○ | ○ |
| ハ 安定性に関する資料 | 1 長期保存試験 | ○ | △ |
| | 2 苛酷試験 | ○ | △ |
| | 3 加速試験 | ○ | ○ |
| 二 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 | 1 単回投与毒性 | ○ | × |
| | 2 反復投与毒性 | ○ | × |
| | 3 生殖発生毒性 | ○ | × |
| | 4 変異原性 | ○ | × |
| | 5 がん原性 | △ | × |
| | 6 局所刺激性 | △ | × |
| | 7 その他の毒性 | △ | × |
| ホ 薬理作用に関する資料 | 1 効力を裏付ける試験 | ○ | × |
| | 2 一般薬理 | ○ | × |
| ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 1 吸収 | ○ | × |
| | 2 分布 | ○ | × |
| | 3 代謝 | ○ | × |
| | 4 排泄 | ○ | × |
| | 5 生物学的同等性 | × | ○ |
| ト 臨床試験の成績に関する資料 | 臨床試験成績 | ○ | × |

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

付表 1—3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

| 添付資料の内容 | 新有効成分含有製剤（先発医薬品） | その他の医薬品（後発医薬品） | 剤形追加に係る医薬品（後発医薬品） |
|------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 | 1 起源又は発見の経緯 | ○ | × |
| | 2 外国における使用状況 | ○ | × |
| | 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 | ○ | × |
| ロ 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料 | 1 構造決定 | ○ | × |
| | 2 物理的化学的性質等 | ○ | × |
| | 3 規格及び試験方法 | ○ | ○ |
| ハ 安定性に関する資料 | 1 長期保存試験 | ○ | × |
| | 2 苛酷試験 | ○ | × |
| | 3 加速試験 | × | ○ |
| 二 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 | 1 急性毒性 | ○ | × |
| | 2 亜急性毒性 | ○ | × |
| | 3 慢性毒性 | ○ | × |
| | 4 生殖に及ぼす影響 | ○ | × |
| | 5 依存性 | △ | × |
| | 6 抗原性 | △ | × |
| | 7 変異原性 | △ | × |
| | 8 がん原性 | △ | × |
| | 9 局所刺激 | △ | × |
| ホ 薬理作用に関する資料 | 1 効力を裏付ける試験 | ○ | × |
| | 2 一般薬理 | ○ | × |
| ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 | 1 吸収 | ○ | × |
| | 2 分布 | ○ | × |
| | 3 代謝 | ○ | × |
| | 4 排泄 | ○ | × |
| | 5 生物学的同等性 | × | ○ |
| ト 臨床試験の試験成績に関する資料 | 臨床試験の試験成績 | ○ | × |

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される