

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

<p>抗血小板剤 処方箋医薬品</p> <p>日本薬局方 チクロピジン塩酸塩錠</p> <p><b>パナルジン®錠100mg</b></p> <p><b>Panaldine®</b></p>	<p>抗血小板剤 処方箋医薬品</p> <p><b>パナルジン®細粒10%</b> &lt;1g分包品&gt;</p> <p>劇薬 処方箋医薬品</p> <p><b>パナルジン®細粒10%</b> &lt;100g包装品&gt;</p> <p>チクロピジン塩酸塩製剤</p>
--	---

剤形	フィルムコーティング錠、コーティング細粒
規格・含量	パナルジン錠 100mg : 1錠中 日本薬局方チクロピジン塩酸塩100mg 含有 パナルジン細粒 10% : 1g 中 日本薬局方チクロピジン塩酸塩100mg 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 薬価基準収載 ・発売年月日	承認年月日： パナルジン錠100mg：2009年（平成21年）6月26日 パナルジン細粒10%：1989年（平成元年）2月23日 薬価基準収載年月日： パナルジン錠100mg：2009年（平成21年）9月25日 パナルジン細粒10%：1990年（平成2年）7月13日 発売年月日： パナルジン錠100mg：1981年（昭和56年）9月16日 パナルジン細粒10%：1990年（平成2年）7月13日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：クリニジェン株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

# I F 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

## 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

## 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

## 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>			
1. 開発の経緯	1	8. 製剤中の有効成分の定量法	14
2. 製品の特徴及び有用性	1	9. 容器の材質	14
		10. その他	14
<b>II. 名称に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	15
(1) 和名	3	2. 用法及び用量	15
(2) 洋名	3	(1) 用法及び用量	15
(3) 名称の由来	3	(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	15
2. 一般名	3	3. 臨床成績	15
(1) 和名(命名法)	3	(1) 臨床効果	15
(2) 洋名(命名法)	3	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	16
3. 構造式又は示性式	3	(3) 探索的試験：用量反応検索試験	16
4. 分子式及び分子量	3	(4) 検証的試験	17
5. 化学名(命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2) 比較試験	17
7. CAS登録番号	4	3) 安全性試験	22
		4) 患者・病態別試験	22
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		(5) 治療的使用	23
1. 有効成分の規制区分	5	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	23
2. 物理化学的性質	5	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	23
(1) 外観・性状	5		
(2) 溶解性	5		
(3) 吸湿性	5		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5		
(5) 酸塩基解離定数	5		
(6) 分配係数	5		
(7) その他の主な示性値	5		
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
4. 有効成分の確認試験法	7	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
5. 有効成分の定量法	7	2. 薬理作用	24
		(1) 作用部位・作用機序	24
		(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 剤形	8	1. 血中濃度の推移・測定法	29
(1) 剤形の区別及び性状	8	(1) 治療上有効な血中濃度	29
(2) 製剤の物性	8	(2) 最高血中濃度到達時間	29
(3) 識別コード	8	(3) 通常用量での血中濃度	29
2. 製剤の組成	9	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	30
(1) 有効成分(活性成分)の含量	9	2. 薬物速度論的パラメータ	30
(2) 添加物	9	(1) 吸収速度定数	30
3. 製剤の各種条件下における安定性	9	(2) バイオアベイラビリティ	30
4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	10	(3) 消失速度定数	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	13	(4) クリアランス	31
6. 溶出性	13	(5) 分布容積	31
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	(6) 血漿蛋白結合率	31
		3. 吸収	31

4. 分布	31	9. 高齢者への投与	48
(1) 血液-脳関門通過性	31	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	48
(2) 胎児への移行性	31	11. 小児等への投与	48
(3) 乳汁中への移行性	32	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
(4) 髄液への移行性	32	13. 過量投与	48
(5) その他の組織への移行性	32	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	49
5. 代謝	33	15. その他の注意	49
(1) 代謝部位及び代謝経路	33	16. その他	49
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	33		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	33	1. 一般薬理	50
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	33	2. 毒性	50
6. 排泄	34	(1) 単回投与毒性試験	50
(1) 排泄部位	34	(2) 反復投与毒性試験	50
(2) 排泄率	34	(3) 生殖発生毒性試験	51
(3) 排泄速度	36	(4) その他の特殊毒性	51
7. 透析等による除去率	36	<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	
(1) 腹膜透析	36	1. 有効期間又は使用期限	52
(2) 血液透析	36	2. 貯法・保存条件	52
(3) 直接血液灌流	36	3. 薬剤取扱い上の注意点	52
		4. 承認条件	52
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		5. 包装	52
1. 警告内容とその理由	37	6. 同一成分・同効薬	52
2. 禁忌内容とその理由	38	7. 国際誕生年月日	53
3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	39	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	39	9. 薬価基準収載年月日	53
5. 慎重投与内容とその理由	39	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追 加等の年月日及びその内容	53
6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	40	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	54
7. 相互作用	40	12. 再審査期間	54
(1) 併用禁忌とその理由	40	13. 長期投与の可否	54
(2) 併用注意とその理由	41	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	54
8. 副作用	42	15. 保険給付上の注意	54
(1) 副作用の概要	42		
1) 重大な副作用と初期症状	42	<b>XI. 文 献</b>	
2) その他の副作用	43	1. 引用文献	55
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	44	2. その他の参考文献	56
(3) 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	47	<b>XII. 参考資料</b>	
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	47	主な外国での発売状況	57
		<b>XIII. 備 考</b>	
		その他の関連資料	58

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

チクロピジンとは、1973年フランス Parcor 社において新規に合成された経口抗血小板薬であり、本邦では1981年6月4日付けで第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）が製造承認を受け、製品名「パナルジン錠」（旧販売名）として1981年9月16日付けで発売された。この時の効能・効果は「血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善」および「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善」であった。つづいて追加効能として、1984年8月30日付けで「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」および「クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善」が承認された。また、1987年9月に再審査申請を行い、1989年1月に公示された。なお、1989年2月23日にパナルジン細粒10%の剤形追加が承認され1990年7月13日に発売された。

## 2. 製品の特徴及び有用性

### 1. 有効性

チクロピジン塩酸塩は、血小板機能抑制をターゲットとして開発された世界ではじめての抗血小板薬であり、その強力かつ持続的な血小板凝集抑制作用および赤血球の変形能増大等の血液レオロジー的性状を改善する作用により、脳および末梢の血管における血栓と塞栓の治療効果あるいは血流障害の改善効果を示す。

### 2. 安全性

次の副作用には特に注意が必要である。

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害。

<これらは多くの症例において投与開始後2ヵ月以内に発現した（副作用症例より）ので、特に投与開始2ヵ月間は初期症状に十分留意し、原則として2週に1回白血球分画を含む血球算定および肝機能検査を行う。これら副作用の発現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。>

再生不良性貧血を含む汎血球減少症、赤芽球癆、血小板減少症、出血（脳出血等の頭蓋内出血、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）。

### 3. 製剤

パナルジン錠100mg はチクロピジン塩酸塩の苦みおよび舌に対する刺激を緩和するため、水溶性フィルムコーティングを施してあり、また、パナルジン細粒10%も刺激を緩和するため、コーティング細粒とし、服用しやすい製剤としている。

### 4. 治療

血液透析患者のシャント血管の血流障害改善、慢性動脈閉塞症の末梢循環の改善、一過性脳虚血発作の虚血性発作の防止効果およびクモ膜下出血患者予後回復に有効性が確認されている。

# I. 概要に関する項目

---

## 5. 薬理学

### (1) 血小板凝集抑制作用<sup>1)</sup>

- 1) ADP、コラーゲン、アラキドン酸、トロンボキサン A<sub>2</sub>、トロンビンなどの凝集誘導剤による血小板凝集反応および血小板の粘着能を抑え、幅広い抗血小板スペクトルを持つ。
- 2) 本剤の血小板凝集抑制作用はアスピリンよりも4～30倍強く、しかもその作用は持続的である。
- 3) 健康成人あるいは血小板機能の亢進が予想される患者における臨床薬理的試験においても血小板機能抑制作用が認められており、投与中止後もリバウンド（凝集亢進現象）を示さない。
- 4) ずり応力により惹起される血小板凝集を抑制する<sup>2)</sup>。

### (2) 血液レオロジー的性状の改善作用<sup>\*1)</sup>

- 1) 赤血球変形能を増強する。
- 2) 血液のミクロポア通過能を増す。
- 3) 血液粘度を低下させる。

### (3) 抗血栓効果

- 1) 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）<sup>3)</sup>、大腿動脈移植血管の血栓性閉塞（イヌ）<sup>4)</sup>、腹部大動脈狭窄による血栓形成（ウサギ）<sup>5)</sup>、動静脈シャントの血栓性閉塞（ラット）<sup>6)</sup>、静脈血栓（ラット）<sup>7)</sup>に対し、すぐれた抗血栓効果を示す。
- 2) 血管炎に基づく血栓性末梢動脈閉塞（ラット）<sup>8)</sup>、脳虚血後の脳微小循環障害（ラット）<sup>9)</sup>に対しても効果を示す。

### (4) その他の薬理作用

- 1) 血管透過性亢進を増強しない。
- 2) 長期投与によって耐性を生じない。

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

パナルジン<sup>®</sup>錠100mg      パナルジン<sup>®</sup>細粒10%

(2) 洋名

Panaldine<sup>®</sup>100mg Tablets

Panaldine<sup>®</sup>10% Fine Granule

(3) 名称の由来

幅広いという意味のパンとチクロピジンのジンをとり、パナルジンと命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

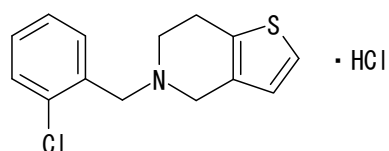
チクロピジン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Ticlopidine Hydrochloride（JAN）

Ticlopidine（INN）

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNS · 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 命名法による）

## II. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

DE-4160 (治験番号)

### 7. CAS 登録番号

53885-35-1 [Ticlopidine Hydrochloride]

55142-85-3 [Ticlopidine]



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### 2. 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、水また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。

表Ⅲ－1. 各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	溶 解 性 (日局による表現)
酢 酸 (100)	溶けやすい
メ タ ノ ー ル	やや溶けやすい
水	やや溶けやすい
エタノール (95)	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

測定温度20～22℃

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約205℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：6.93±0.02（溶解度法、室温）

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

吸光度：E<sub>1cm</sub><sup>1%</sup>（233nm）、230～250（乾燥後、20mg、H<sub>2</sub>O、1000mL）

紫外外部吸収：λ max

213nm（ε 1.3×10<sup>4</sup>）、233nm（ε 7.5×10<sup>3</sup>）（メタノール）

213.5nm（ε 1.3×10<sup>4</sup>）、233nm（ε 7.2×10<sup>3</sup>）（0.1mol/L 塩酸）

213.5nm（ε 1.3×10<sup>4</sup>）、233nm（ε 7.2×10<sup>3</sup>）（水）

本品の水溶液（1→50）における pH 域：3.5～4.5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

##### 1. 室温、温湿度、光に対する安定性

##### (1) 粉末状態における安定性

本品の27ヵ月室温保存、温湿度、光に対する試験では十分な安定性を示した。

表Ⅲ－2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	室温	27ヵ月	無色透明ガラス瓶	外観、吸光度、pH、乾燥減量、含量、紫外外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
温湿度試験	40℃、75%RH	3ヵ月	褐色ガラス瓶		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
	25℃、75%RH	1ヵ月	シャーレ、開放		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
光安定性試験	室内散光	3ヵ月	無色透明ガラス瓶		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
	紫外線ランプ	3日間	開放	外観変化として照射表面がわずかに黄色味を帯びたが、その他の試験項目については開始時と比較し変化が認められなかった。	

##### (2) 水溶液中における安定性(濃度2.5%)

2.5%水溶液の30日室温保存、温度、光に対する試験では十分な安定性を示した。

表Ⅲ－3. 2.5%水溶液の各種条件下における安定性

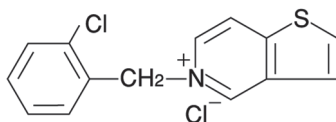
試験法	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
室温試験	室温	30日	無色透明アンプル	外観、pH、含量、紫外外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
			褐色アンプル		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
温度試験	40℃	30日	無色透明アンプル、遮光		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
光安定性試験	室内散光	30日	無色透明アンプル		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
			褐色アンプル	外観変化として照射表面がわずかに黄色味を帯びたが、その他の試験項目については開始時と比較し変化が認められなかった。	

##### 2. 苛酷試験による主な反応生成物

本品は非常に安定な化合物であるので強制分解させるため苛酷な条件を選定した。

##### (1) 水溶液中での安定性

本品250mg を10mL の水に溶解し、経時的に薄層クロマトグラフィー (TLC) で観測しつつ7時間煮沸還流したが、TLC では何ら分解物のスポットを認めず、本品は水溶液中で安定であった。そこで強制分解させるため72時間煮沸還流したところ、TLC 上にわずかに分解物のスポットが認められた。この分解物 (A) は、5-(*o*-chlorobenzyl)-thieno[3, 2-*c*]pyridinium chloride と推定された。



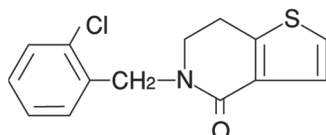
分解物 (A)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### (2) 1mol/L-NaOH 中での安定性

本品250mg を10mL の1mol/L-NaOH に懸濁し、経時的に TLC で観測しつつ7時間煮沸還流したが、TLC では何ら分解物のスポットを認めず、本品は1mol/L-NaOH 中で安定であった。そこで強制分解させるため63時間煮沸還流したところ、TLC 上にわずかに分解物 (B) のスポットが認められた。この分解物について、GC-MS 分析の結果、本分解物はその分解パターンから、4-oxo-5-(*o*-chlorobenzyl)- 4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine であった。



分解物 (B)

#### (3) 水溶液中での光に対する安定性

本品1g を100mL の水に溶解し、石英製反応管またはパイレックス製反応管に入れ、高圧水銀ランプにて4時間室温中で照射した。石英製反応管を用いた場合は、TLC で未変化体の他に極く少量のスポットが認められた。この物質は種々の展開溶媒による TLC の挙動から分解物 (A) と推定されたため、フィールド脱着質量スペクトルによってその構造を確認した。なお、パイレックス製反応管を用いた場合には分解は認められなかった。

### 4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「チクロピジン塩酸塩」の確認試験による。

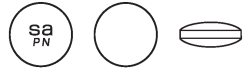
### 5. 有効成分の定量法

日本薬局方「チクロピジン塩酸塩」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	外形	色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
パナルジン錠 100mg		白色～淡黄白色・ フィルムコーティング錠	8.3	4.6	約208
パナルジン細粒 10%	—	白色～微黄白色・ コーティング細粒	—	—	—

#### (2) 製剤の物性

パナルジン錠100mg

溶出性

日本薬局方「チクロピジン塩酸塩錠」の溶出性に従って試験を行とき、これに適合する。

パナルジン細粒10%

粒度の試験

日局一般試験法製剤の粒度の試験法により試験を行うとき、これに適合する。

(日局11散剤の粒度の試験)

表IV-1. パナルジン細粒10%の粒度

ふるい (号)	重量 (%)
18 号上	0
18~30	0.93
30~200	97.8
200 号下	1.25

(n=5)

#### (3) 識別コード

パナルジン錠100mg : 識別コード **saPN**

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

パナルジン錠100mg : 1錠中日本薬局方チクロピジン塩酸塩を100mg 含有

パナルジン細粒10% : 1g 中日本薬局方チクロピジン塩酸塩を100mg 含有

#### (2) 添加物

パナルジン錠100mg : 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール6000、タルク、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素

パナルジン細粒10% : 乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、マクロゴール6000、タルク、ショ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

#### ・パナルジン錠100mg

長期保存（最終包装形態）試験および温湿度、光に対する試験の結果、温湿度条件下において、乾燥減量で0.5～1%程度の水分の増加が認められた他は、開始時と比較して変化が認められず安定であった。

表IV-2. パナルジン錠100mg の各種条件下における安定性

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	室温	5年	PTP+カートン (最終包装)	外観、含量、崩壊試験	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
	室温	5年	ポリエチレンびん (最終包装)		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
温湿度試験	40℃、75%RH	3ヵ月	PTP包装+ポリセロ ラップ包装	外観、含量、崩壊試験、乾燥減量、紫外外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー	各条件下において、乾燥減量で0.5～1%程度の水分の増加が認められたが、その他の試験項目は開始時と比較し変化は認められず安定であった。
	40℃、75%RH	6ヵ月	ポリエチレンびん	外観、含量、崩壊試験	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
	25℃、75%RH	3ヵ月	PTP包装	外観、含量、崩壊試験、乾燥減量、紫外外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー	各条件下において、乾燥減量で0.5～1%程度の水分の増加が認められたが、その他の試験項目は開始時と比較し変化は認められず安定であった。
	25℃、75%RH	1ヵ月	シャーレ、開放	外観、含量、崩壊試験、乾燥減量、紫外外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー	各条件下において、乾燥減量で0.5～1%程度の水分の増加が認められたが、その他の試験項目は開始時と比較し変化は認められず安定であった。
光安定性試験	室内散光	3ヵ月	PTP包装	外観、含量、崩壊試験、乾燥減量、紫外外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
	室内散光	60万 lx・hr	ポリエチレンびん	外観、含量、崩壊試験	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
	紫外線ランプ	3日間	シャーレ、開放	外観、含量、崩壊試験、乾燥減量、紫外外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。

## IV. 製剤に関する項目

### ・ パナルジン細粒10%

室温および40℃ 75%RH 条件下で保存した試料につき、試験を行った結果、40℃ 75%RH 6ヵ月間の安定性試験において、吸湿によるごくわずかな水分の増加およびそれに伴う見かけの含量低下が認められた以外は、いずれの保存条件下においても、開始時と比較して変化がほとんど認められなかった。

表IV-3. パナルジン細粒10%の各種条件下における安定性

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
長期保存試験	室温	4年	PF 分包+ポリエチレン袋+カートン(最終包装)	外観、含量、溶出試験、水分	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
	室温	4年	ポリエチレン袋+ブリキ缶(最終包装)		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
温湿度試験	40℃、75%RH	6ヵ月	最終包装：PF 分包	外観、含量、乾燥減量、重量偏差試験	吸湿によるごくわずかな水分の増加およびそれに伴う見かけの含量低下が認められたが、その他の試験項目は開始時と比較して変化がほとんど認められなかった。
	40℃、75%RH	6ヵ月	最終包装：ポリエチレン袋		吸湿によるごくわずかな水分の増加およびそれに伴う見かけの含量低下が認められたが、その他の試験項目は開始時と比較して変化がほとんど認められなかった。

### 4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

パナルジン細粒10%との配合が予想される37種類の薬剤について配合変化試験を実施した結果は下記の通りであった。

方 法：パナルジン細粒10%および他剤の各1回常用量ずつを混合し、グラシン紙に分包して保存試料とした。

保存条件：中間条件 25℃ 75%RH

最悪条件 30℃ 92%RH

判定基準：（－）：変化を認めない。

（±）：わずかに変化を認める。

（＋）：変化を認めるが、調剤投与上問題ないと考えられる。

（++）：明らかに変化を認め、調剤投与上問題があると考えられる。

結 果：37品目のうち、セパミット細粒1%、デパケン細粒40%、ロコルナル細粒10%の3品目は通常的环境条件下においても一定期間内の投与が望ましいと判断された。その他の34品目は、実際の調剤投与上問題ないと判断された。ただし、夏場の高温多湿条件下では、外観上の変化の認められたものが多かった。これらは吸湿性が高く、それ自身に変化の認められるものが多く、配合品に影響を及ぼしたものと考えられる。そのため、調剤分包後は出来るだけ低湿度に保存する必要がある。特に、MDS 顆粒60%、重曹、セパミット細粒1%、ブテラジン細粒10%、リーゼ顆粒10%、ロコルナル細粒10%との配合は保存に注意を要する。

#### IV. 製剤に関する項目

表IV-4. パナルジン細粒10%の配合変化

配合薬剤 ※)	変化 日数	25℃ 75%RH						30℃ 92%RH																	
		固化、湿潤			着色			固化、湿潤			着色														
		1日	4日	7日	10日	14日	20日	30日	1日	4日	7日	10日	14日	20日	30日	1日	4日	7日	10日	14日	20日	30日			
パナルジン 細粒 10 % 単品		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---			
アスピリン		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+	固	---	---	---	---	---	---	---			
アプレゾ リン散 10 %		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	±	±	---	---	---	---	---	±	+	+	++			
アポプロン散 0.1%		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	±	±	---	---	---	---	---	---	---			
アルサルミン 細粒 90 %		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	±	固	---	---	---	---	---	---	---			
アンギナール散 12.5%		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	±	+			
イサロン顆粒 25%		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---			
S・M散		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+	固	---	---	±	±	±	+				
MDS顆粒 60%		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	±	±	+	+	+	+	+	+	+			
乾燥水酸化 アルミニウム ゲル細粒		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---			
ケイ酸マグ ネシウム		---	---	---	---	---	±	固	---	---	---	---	±	±	---	---	---	---	---	+	+				
合成ケイ酸 アルミニウム		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---			
コランチル		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	±	固	---	---	---	---	---	---	---			
酸化マグネシウム		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+	---	---	---	---	---	±	固	---	---	---	+	++
重曹		---	---	---	---	---	±	固	---	---	---	---	±	+	±	+	++	++	++	++	++	++	++		
シンレスタール 細粒 50 %		---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---			
セパミット 細粒 1 %		---	---	±	±	±	+	++	---	---	---	---	---	---	---	±	+	++	++	++	++	++			

※) 試験時の製品名





## IV. 製剤に関する項目

---

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 6. 溶出性

パナルジン錠100mg :

日本薬局方「チクロピジン塩酸塩錠」の溶出性に従って試験を行うとき、これに適合する。

パナルジン細粒10% :

日本薬局方外医薬品規格第三部に規定されたチクロピジン塩酸塩細粒の溶出試験法により試験するとき、90分間で70%以上溶出する。

### 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

パナルジン錠 100mg :

日本薬局方「チクロピジン塩酸塩錠」の確認試験による。

パナルジン細粒 10% :

1. 呈色反応：本品を粉末とし、表示量に従いチクロピジン塩酸塩0.1g に対応する量を取り、クエン酸一水和物の無水酢酸溶液（1→50）5mL を加えてよく振り混ぜたのち、ろ過する。次にこのろ液を80℃で5分間加温するとき液は赤色を呈する。
2. 紫外吸収スペクトル：定量法で得た試料溶液につき紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長211～215nm および231～235nm に吸収の極大を示す。
3. 薄層クロマトグラフィー法：本品を粉末とし、表示量に従いチクロピジン塩酸塩0.1g に対応する量を取り、0.1mol/L 塩酸試液10mL を加えてよく振り混ぜた後、ろ過し、試料溶液とする。別に、定量用チクロピジン塩酸塩0.1g に0.1mol/L 塩酸試液10mL を加えて溶かし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液1 $\mu$ L ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（蛍光剤入り）を用いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノール/水/酢酸（100）混液（4：2：1）を展開溶媒として約5cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線（主波長254nm）を照射するとき、試料溶液及び標準溶液から得たスポットは青色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 8. 製剤中の有効成分の定量法

パナルジン錠 100mg :

日本薬局方「チクロピジン塩酸塩錠」の定量法による。

パナルジン細粒 10% :

本品約 10g をとり粉末とする。チクロピジン塩酸塩 ( $C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$ ) 約 0.05g に対応する量を精密に量り、0.1mol/L 塩酸試液 25mL を正確に加え、よく振り混ぜた後、ろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 2mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 200mL とし、試料溶液とする。

別に定量用チクロピジン塩酸塩 (別途「チクロピジン塩酸塩」と同様の方法で水分を測定しておく) 約 0.1g を精密に量り、0.1mol/L 塩酸試液 50mL を正確に加えて溶かす。この液 2mL を正確に量り、0.1mol/L 塩酸試液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、0.1mol/L 塩酸試液を対照とし、波長 233nm における吸光度  $A_T$  及び  $A_S$  を測定する。

$$\begin{aligned} & \text{チクロピジン塩酸塩 (} C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl \text{) の量 (mg)} \\ & = \text{脱水物に換算した定量用チクロピジン塩酸塩の量 (mg)} \times A_T/A_S \times 1/2^{**)} \\ & \text{※) } 1/2 : \text{希釈換算係数} \end{aligned}$$

[チクロピジン塩酸塩]

チクロピジン塩酸塩の規格および試験方法に適合し、さらに定量するとき、チクロピジン塩酸塩 ( $C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$ ) 99.0%以上を含むもの。

### 9. 容器の材質

パナルジン錠100mg

[PTP 包装]

ポリプロピレン、アルミニウム

[バラ包装]

ボトル : ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン

パナルジン細粒10%

[分包包装]

ポリエチレンテレフタレート、ポリ塩化ビニル

[バラ包装]

袋 : ポリエチレン

缶 : ブリキ

### 10. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善
- 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛およ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

#### (1) 用法及び用量

- 血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善には、**チクロピジン塩酸塩**として、通常成人1日200～300mg（錠：2～3錠または細粒：2～3g）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、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善には、**チクロピジン塩酸塩**として、通常成人1日300～600mg（錠：3～6錠または細粒：3～6g）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・塞栓の治療には、**チクロピジン塩酸塩**として、通常成人1日200～300mg（錠：2～3錠または細粒：2～3g）を2～3回に分けて食後に経口投与する。なお、1日200mg（錠：2錠または細粒：2g）の場合には1回に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には、**チクロピジン塩酸塩**として、通常成人1日300mg（錠：3錠または細粒：3g）を3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

1. 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。【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。[【薬効薬理】の項参照]

<解説>「Ⅷ-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」39頁参照

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

##### 1. 血管手術および血液体外循環に伴う術後の血栓と塞栓ならびに血流障害

国内の多くの研究機関で実施された287例の臨床試験において、血液透析患者のシャントの血栓性閉塞あるいは血流障害に対して64%（184例）の症例に明らかな効果が認められ、また透析後の残血量の低下、透析中の透析効率の改善あるいは肺機能障害の改善等の効果も認められている。なお以上の効果はプラセボとの二重盲検比較試験によっても立証されている<sup>10)</sup>。また、血行再建術、腎移植術、人工弁置換術等における術後の血栓と塞栓の防止効果も認められている。

## V. 治療に関する項目

### 2. 慢性動脈閉塞症に伴う阻血性諸症状

Buerger 病、閉塞性動脈硬化症、末梢動脈硬化症、SLE あるいは白ろう病等四肢動脈の閉塞あるいは狭窄に基づく末梢血流障害により潰瘍、疼痛および冷感等の阻血性症状のある246例において、53%（130例）の症例に明らかな症状の改善効果が認められている。また、以上の効果はプラセボとの二重盲検比較試験によっても立証されている<sup>11)</sup>。

### 3. 虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓

TIA あるいは脳梗塞等の虚血性脳血管障害患者257例の臨床試験において、78%（200例）の症例に虚血性脳血管障害等の発生防止あるいは虚血性症状の改善効果が認められた。なお、TIA における効果はアスピリンとの二重盲検比較試験によっても立証されている<sup>12)</sup>。

### 4. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害

脳血管攣縮の危険性が特に高いクモ膜下出血患者107例の臨床試験において、49%（52例）の症例で脳血管攣縮に基づく麻痺あるいは死亡等の脳虚血の発生防止効果が認められた。なお、以上の効果はプラセボとの二重盲検比較試験によっても立証されている<sup>13)</sup>。

### 5. 承認後に実施された臨床試験における副作用発現状況

本剤を対照薬とした臨床試験において、副作用は957例中221例（23.1%）に認められた。主な症状は皮下出血（3.9%）、鼻出血（3.0%）等の出血傾向、皮疹（1.3%）等の過敏症状、胃不快感（1.3%）等の消化器症状であった。また、臨床検査値の異常は $\gamma$ -GTP 上昇20.1%（189/942例）、ALT（GPT）上昇13.6%（129/948例）、AST（GOT）上昇10.6%（101/949例）、Al-P 上昇7.8%（74/944例）、白血球減少4.5%（43/950例）等であった。

## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

### 第 I 相臨床試験<sup>14)</sup>

健康成人男子（n=6、26～44歳）を対象として、安全性とともに血小板の機能および血液凝固に対する作用を検討する目的で第 I 相臨床試験を実施した。チクロピジン塩酸塩を、step1として250mg を単回経口投与、step2として500mg を12時間ごとに2回投与、step3として500mg を12時間ごとに3日間（5回）投与した。step1と2の間は3週間、step2と3の間は4週間の間隔をおいた。step1と2では、自覚症状は認められなかった。step3では、下痢と一過性の胸やけが各1例に見られた。臨床検査と心臓血管系のテストでは異常は認められなかった。

Ebihara A., et al. : 臨床薬理 9(4) : 395-402, 1978

## (3) 探索的試験：用量反応探索試験

### 1. 血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓<sup>15)</sup>

透析患者における用量検討のための第 II 相臨床試験をチクロピジン塩酸塩の100、200および300mg の3用量にて実施した。シャント血管閉塞および残血に対する効果あるいは副作用から本剤の有用性を総合的に判定した結果、用量200mg の有用性が最も高く、次いで300mg が高く100mg では低かった。また、この臨床試験の結果、本剤はとくにシャント血管に血栓閉塞性トラブルのある患者に対して極めて高い有用性を示した。

小林快三 他：新薬と臨床 28(6) : 1032-1049, 1979

注) 本剤の血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善に対する承認されている用法・用量は1日200～300mg、2～3回に分服である。

## V. 治療に関する項目

### 2. 慢性動脈閉塞症

パイロット臨床試験として、1日量500mg を慢性動脈閉塞症の患者に投与した結果、本剤の阻血性症状改善効果が推測された。次いで用量検討のための臨床試験<sup>16)</sup>を実施し300mg と500mg の用量における効果を比較した結果、有効率は500mg 投与群において優れていた。

勝村達喜 他：血管と脈管 11(1)：152-157, 1980

### 3. 虚血性脳血管障害 (TIA、RIND)<sup>17)</sup>

一過性脳虚血発作 (TIA)、回復性脳虚血性神経症状 (RIND) を対象として、第Ⅱ相臨床試験を実施した。用量は200mg とし、対照としたアスピリンは500mg とした。

評価症例数はチクロピジン塩酸塩群が62例、アスピリン群が45例であった。チクロピジン塩酸塩群の有効率は、3ヵ月判定では86.7%、12ヵ月判定では82.8%であった。

丸山勝一 他：臨牀と研究 58(11)：3617-3626, 1981

### 4. クモ膜下出血後の症例<sup>\*2)</sup>

クモ膜下出血後の症例に対する有効性を検討する目的で、第Ⅱ相臨床試験を実施した。チクロピジン塩酸塩の用量は1日400mg とし、非投薬群を対照とした。

対象患者はチクロピジン塩酸塩投与群が41例（手術施行例は37例（90.2%））、非投薬群が30例（手術施行例28例（93.3%））であった。

チクロピジン塩酸塩群の投薬開始日は Day3以内（発症日を Day0とする）が78%（32/41例）で、術前から投薬した例は8例であった。

脳血管攣縮の発生率は両群間で差は認められなかったが、脳血管攣縮発生後の神経脱落症状の出現率はチクロピジン塩酸塩群29%（4/14例）、非投薬群55%（6/11例）とチクロピジン塩酸塩群で低かった。

水上公宏 他：社内資料

注）本剤のクモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善に対する承認されている用法・用量は1日300mg を3回に分服する、である。

## (4) 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

#### 1. 血液透析患者における血栓・塞栓の治療効果<sup>10)</sup>

血液透析中の慢性腎不全患者における有効性・安全性をプラセボを対照として二重盲検試験により検討した。

チクロピジン塩酸塩投与群では、シャント血管の血栓性閉塞回数がプラセボ群と比較して有意に減少し、血管狭窄による血流障害も有意に改善された。

血液体外循環装置である透析器の凝血・残血は有意に改善され、これに伴って透析効率の低下も改善された。また、微小塞栓による肺機能の低下に基づくと考えられる動脈血酸素分圧を有意に改善させた。

小林快三 他：医学のあゆみ 112(5)：294-308, 1980

## V. 治療に関する項目

表 V-1. 血液透析患者における有効性・安全性

方法		試験デザイン	二重盲検群間比較試験		
		対象症例	血液透析中の慢性腎不全患者で試験開始前 1 ヶ月間に少なくとも 1 回は動静脈シャント血管に血栓閉塞のあった患者		
効果判定の調査項目	シャント血管	血管内血栓除去術回数、血管再建術回数、血管狭窄の程度			
	血液体外循環	透析器内凝血・残血の程度、透析効率（透析前血清脂質）、肺機能（透析終了直後の動脈血酸素分圧）			
調査期日		投与前および投与後 4 週、8 週、12 週			
投与方法		朝食、夕食後に 1 カプセルずつ（1 日 2 カプセル）12 週間投与			
投与薬剤		チクロピジン塩酸塩 1 日量 200mg	プラセボ（乳糖）	群間比較*	
患者	計	50	57	NS ( $\chi^2$ )	
	男	17	23		
	女	33	34		
シャント血管	血栓除去術平均減少回数	1.18 回/患者/4 週 (減少率 58.4%)	0.37 回/患者/4 週 (減少率 25.9%)	p<0.05 (t)	
	血管再建術平均減少回数	0.29 回/患者/4 週 (減少率 64.4%)	0.09 回/患者/4 週 (減少率 26.8%)	NS (t)	
	血流改善率	53% (25/47)	17% (9/53)	p<0.001 ( $\chi^2$ )	
	全般改善率	62% (29/47)	17% (9/53)	p<0.001 ( $\chi^2$ )	
血液体外循環	透析器内残血凝血の改善率	20% (10/50)	4% (2/57)	p<0.05 ( $\chi^2$ )	
	透析効率 (投与前との比較)	BUN、クレアチニン、 リン酸（低下）	なし	NS ( $\chi^2$ )	
	肺機能	動脈血酸素分圧の上昇	不変	p<0.05 ( $\chi^2$ )	
	有用率	62% (29/47)	16% (9/55)	p<0.001 ( $\chi^2$ )	
副作用発現率		18% (9/50)	18% (10/57)	NS ( $\chi^2$ )	
臨床検査値異常発現率		8% (4 件/50 例)	5% (3 件/57 例)	NS ( $\chi^2$ )	

\* : ( $\chi^2$ ) :  $\chi^2$  検定、(t) : t 検定、(NS) : not significant

## V. 治療に関する項目

### 2. 慢性動脈閉塞症における末梢循環障害の治療効果<sup>11)</sup>

慢性動脈閉塞症患者における有効性・安全性を、プラセボを対照として二重盲検試験により検討した。

潰瘍のカラーズライド写真による第三者判定および担当医による総合改善度判定、有用度判定のいずれにおいてもチクロピジン塩酸塩の効果は有意に優れていた。

潰瘍の平均直径は有意ではないがかなり縮小し、肉芽は有意に改善し、末梢側動脈閉塞のある患者で疼痛が有意に改善した。

勝村達喜 他：循環器科 7(5)：396-406, 1980

表V-2. 慢性動脈閉塞症患者における有効性・安全性

試験デザイン		二重盲検群間比較試験			
		対象症例			
方 法	効果判定のための調査項目	潰瘍患部のカラーズライド写真、潰瘍径、壊死の範囲、肉芽の性状、疼痛の程度、冷感の有無、感染の有無			
	調査期日	投与前および投与後2週、4週、6週			
	投与方法	朝、昼、夕の食後に2錠、1錠、2錠（1日5錠）6週間投与			
	投与薬剤	チクロピジン塩酸塩 1日量 500mg	プラセボ（乳糖）	群間比較*	
	患者	計	93	100	
	男	83	89	NS ( $\chi^2$ )	
	女	10	11		
	閉塞性動脈硬化症 バージャー病	20 73	23 77	NS ( $\chi^2$ )	
績	総合改善率（写真判定）	51% (47/93)	40% (40/100)	p<0.05 (W)	
	総合改善率（担当医）	54% (50/93)	37% (37/100)	p<0.01 (W)	
	潰瘍の 大きさ	縮小度率	52% (48/93)	37% (37/100)	NS (W)
		平均径縮小率	33%	7%	NS (t)
	肉芽改善率	51% (47/93)	38% (38/100)	p<0.05 (W)	
	疼痛	全患者	51% (47/93)	37% (37/100)	NS (W)
		末梢側閉塞の患者	58% (35/60)	36% (25/69)	p<0.05 (W)
	有用率	55% (51/93)	35% (35/100)	p<0.01 (W)	
	副作用発現率	10% (10/100)	11.8% (12/102)	NS ( $\chi^2$ )	
	臨床検査値異常発現率	28% (28件/100例)	34% (35件/102例)	NS ( $\chi^2$ )	

\* : ( $\chi^2$ ) :  $\chi^2$ 検定、(t) : t検定、(W) : Wilcoxon2-sample 検定、(NS) : not significant

## V. 治療に関する項目

### 3. 一過性脳虚血発作 (TIA) に対する二重盲検試験<sup>12)</sup>

NIH 診断基準に適合する TIA が3ヵ月以内にあった患者を対象とし、チクロピジン塩酸塩200mg を1日1回、あるいは、アスピリン500mg を1日1回投与し、虚血性発作の防止効果について、二重盲検試験により検討した。

村上元孝 他：医学のあゆみ 127(9)：950-971, 1983

表 V-3. 一過性脳虚血発症 (TIA) 患者における有効性・安全性

方法		試験デザイン	二重盲検群間比較試験 (ダブルダミー法)		
		対象症例	NIH の診断基準に適合する TIA が投薬前の 3 ヶ月間にあった患者		
調査項目		効果判定のための調査項目	投薬前 3 ヶ月間および投薬期間中の TIA の回数、症状、持続時間および転帰 (脳梗塞、脳出血、心筋梗塞、肺梗塞、四肢血栓症、死亡、その他)		
		調査期日	投薬前、投薬後 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月および投薬中止時		
投与方法・期間		投与方法・期間	チクロピジン塩酸塩 200mg またはアスピリン 500mg を 1 日 1 回朝食後服用、12 ヶ月間継続 (可能であれば、その後も投薬する)		
		投与薬剤	チクロピジン塩酸塩 1 日量 200mg	アスピリン 1 日量 500mg	群間比較
成績		総投与例数 (除外例数 <sup>注1)</sup>	170 (5)	170 (1)	
		NIH 診断基準適合例数 (非適合例数 <sup>注2)</sup>	144 (21)	151 (18)	
安全性	解析対象例	165	169		
	副作用 [ 投薬 12 ヶ月経過後の発現率 [ 副作用発現例を含む ] ]	15% (25/165)	18% (30/169)	NS	
有効性・有用性	解析対象例 (除外例数 <sup>注3)</sup>	136 (34)	145 (25)		
	男	95	96	NS	
	女	41	49		
	有効率	(1)投薬 3 ヶ月完了例の判定 <sup>注4</sup>	75% (94/125)	76% (98/129)	NS
		(2)投薬 6 ヶ月完了例の判定	83% (93/112)	83% (92/111)	NS
		(3)投薬 12 ヶ月完了例の判定	83% (64/77)	82% (67/82)	NS
(4)途中中止例の中止時の判定		78% (46/59)	56% (35/63)	p<0.05 ( $\chi^2$ , W)	
	(5)全例の最終判定((3)+(4))	81% (110/136)	70% (102/145)	p<0.05 ( $\chi^2$ ) NS (W)	
有用率 (全例の最終判定)		74% (101/136)	66% (96/145)	NS	

有効率：有効以上、有用率：かなり有用以上、群間比較：( $\chi^2$ )  $\chi^2$ 検定、(W) Wilcoxon の順位和検定 (NS)：not significant

注1) 誤服薬、誤投薬、併用薬違反、および対象外疾患などの完全除外例。

注2) 完全除外例、NIH 診断基準不適合例、調査前3ヵ月間に TIA のなかった例および短期投薬中止例。

注3) NIH 診断基準適合例中投薬期間が14日未満の症例。

注4) (完了例)：無効、梗塞発生などのために中止した症例を含む。

### 4. クモ膜下出血患者における二重盲検試験<sup>13)</sup>

クモ膜下出血の早期手術患者に対し、チクロピジン塩酸塩1日300mg あるいはプラセボを4週間投与し、術後の予後回復に対する効果について、二重盲検試験により検討した。その結果、脳血管攣縮の程度および発生率には両群間に有意差は認められなかったものの、発症3ヵ月後の転帰では高度神経症状を有する症例 (強度障害) および死亡例の合計はチクロピジン塩酸塩群5例 (7.7%) に対しプラセボ群14例 (20.6%) と、チクロピジン塩酸塩群が有意に優れていることが認められた。この傾向は、脳血管攣縮が発生した症例群により顕著であり、チクロピジン塩酸塩群3例 (6.4%) に対し、プラセボ群13例 (28.9%) と有意差が認められ、チクロピジン塩酸塩が、脳血管攣縮後の脳梗塞への進展を防止し、患者の予後改善に有用であることが認められた。

水上公宏 他：外科診療 25(9)：1189-1202, 1983



# V. 治療に関する項目

表V-4. クモ膜下患者における有効性・安全性

方 法	試験デザイン	二重盲検群間比較試験				
	対象症例	術前の神経学的状態がGrade I～IV <sub>b</sub> (Hunt&Hessの分類の変法) の早期動脈瘤手術例であって術後24時間以内のCTスキャンでクモ膜下腔に血腫の残存が認められ脳血管攣縮の危険性が高いと思われる患者				
	効果判定の調査項目 (調査期日)	術前、術後24時間以内および発症後3週以降あるいは退院時のCTスキャン。術前およびDay6～12の脳血管造影。退院時の神経脱落症状。発症3ヵ月後の転帰。副作用。合併症。臨床検査値。				
	投薬期間	術後から4週間				
成 治 医 判 定 効 率 績	投与薬剤	チクロピジン塩酸塩 1日量300mg		プラセボ (乳糖)	群間比較	
	対象症例	計	66	69	NS	
		男	30	29		
		女	36	40		
	脳血管攣縮による退院時神経脱落症状および死亡の発生率	全例*1	有	14% (8/57)	29% (16/55)	T>P: p<0.05 (W)
			無	0% (0/12)	0% (0/15)	NS
		脳血管攣縮の有・無による層別*2	有	18% (8/45)	40% (16/40)	T>P: p<0.05 (χ <sup>2</sup> ) T>P: p<0.05 (W)
	転帰 (除外例: T群投与5日間の中止例 : P群投与3日間の中止例)	回復良好	中等度障害	強度障害	植物状態	中等度障害以上 強度障害以下
		53	7	2	0	T>P: p<0.05 (F)
	有 効 率	脳血管攣縮に対して	32% (21/66)		23% (15/65) [除外1 判定なし3]	NS
神経脱落症状に対して		60% (30/50) [除外1 判定なし15]		30% (14/47) [除外1 判定なし21]	T>P: p<0.05 (χ <sup>2</sup> ) T>P: p<0.01 (W)	
CT上の低吸収域に対して		75% (33/44) [除外1 判定なし21]		43% (18/42) [除外1 判定なし26]	T>P: p<0.01 (χ <sup>2</sup> ) T>P: p<0.01 (W)	
脳梗塞に対して		76% (35/46) [除外1 判定なし19]		38% (16/42) [除外1 判定なし26]	T>P: p<0.01 (χ <sup>2</sup> ) T>P: p<0.01 (W)	
有用率		65% (43/66)		26% (18/68) (除外1)	T>P: p<0.001 (χ <sup>2</sup> ) T>P: p<0.001 (W)	
副作用発生率	0% (0/66)		6% (4/69)	NS		
幹 事 会 判 定	クモ膜下血腫陽性率 (CTスキャン上高吸収域)	術前	99% (65/66)	99% (67/68) (非施行1)	NS	
		術後 (24時間以内)	80% (51/64) (非施行2)	81% (50/62) (非施行7)	NS	
	脳血管攣縮発生率 (Day6～12の脳血管造影)	76% (48/63) (非施行3)		74% (45/61) [非施行7 除外1*3]	NS	
低吸収域陽性率*4 (発症後3週間以降あるいは退院時のCTスキャン)	29% (13/45)		46% (18/39) (不明1)	NS		

有効率: 有効以上、有用率: かなり有用以上

群間比較 (χ<sup>2</sup>): χ<sup>2</sup>検定、(F): Fisherの直接確率計算法。(NS): not significant

W: Wilcoxonの順位和検定、T: チクロピジン塩酸塩、P: プラセボ

\*1: 脳血管造影を実施しなかった症例、除外例および脳血管攣縮以外の原因による神経脱落症状の出現例と死亡例を除外した。

\*2: 脳血管攣縮の有無は幹事会判定結果を採用した。

\*3: 薬効判定除外例 (プラセボ群)

\*4: 判定対象例は「脳血管攣縮による退院時神経脱落症状および死亡の発生率」判定例中の脳血管攣縮発生例 (チクロピジン塩酸塩群 45 例、プラセボ群 40 例)。ただしプラセボ群の 1 例は脳血管攣縮によって Day14 に死亡したため CT スキャンを施行しえず判定は不能であった。

## V. 治療に関する項目

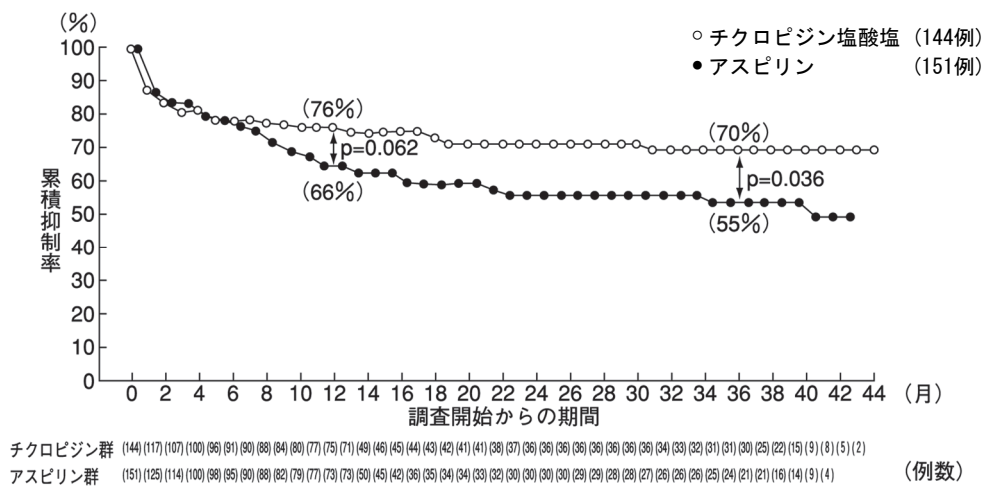
### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験

#### 虚血性脳血管障害<sup>18)</sup>

一過性脳虚血発作（TIA）の患者におけるチクロピジン塩酸塩（T）およびアスピリン（A）の虚血性発作の防止効果を二重盲検試験<sup>18)</sup>により比較した。薬剤は1日1回、Tは200mg、Aは500mgを12ヵ月間投与し、開票後さらに、12ヵ月経過後も可能な限り同一薬剤の投与を継続した。

追跡調査における虚血性発作の累積抑制率はチクロピジン塩酸塩群がアスピリン群に比べ高く、副作用発現率も追跡期間中はほぼ常にチクロピジン塩酸塩群の方がアスピリン群よりも低値を示した。



図V-1. 脳血管障害（TIA、RIND、脳梗塞、脳出血）および心筋梗塞の発生頻度の累積抑制率の経時的変化

村上元孝 他：診断と治療 74(10)：2255-2274, 1986

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (5) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

##### 1. 使用成績調査

1981年6月より1987年6月までに実施された使用成績調査における有効性評価対象例は5,363例であった。その内訳を下記に示す。

表V-5. 使用成績調査

有効性解析対象症例 5,363 例			
適応疾患名	症例数 (%)	適応疾患名	症例数 (%)
血管手術	589 (11.0%)	虚血性脳血管障害	2,937 (54.8%)
血液体外循環	528 (9.8%)	TIA	672 (12.5%)
慢性動脈閉塞症	1,176 (21.9%)	脳梗塞	2,227 (41.5%)
パージャージャー病	409 (7.6%)	TIA・脳梗塞	38 (0.7%)
閉塞性動脈硬化症	767 (14.3%)	脳血管攣縮	133 (2.5%)

判定未記載例を除外した判定例数5,184例における効果判定および有効率を疾患別に示した。効果判定の改善以上で算定した承認された効能効果に対する有効率は54.8%であった。有効率を疾患別にみると、血管手術（62.2%）、血液体外循環（48.3%）、慢性動脈閉塞症（51.7%）、虚血性脳血管障害（55.3%）、脳血管攣縮（67.6%）であった。

表V-6. 疾患別効果判定および有効率

疾患名	判定例数*	効果判定						有効率 (改善以上)	
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能		
血管手術	516	149	165	88	99	4	11	314/505** (62.2%)	
血液体外循環	503	92	150	141	115	3	2	242/501** (48.3%)	
慢性動脈閉塞症	パージャージャー病	393	78	130	115	59	11	0	208/393** (52.9%)
	閉塞性動脈硬化症	736	106	269	249	96	14	2	375/734** (51.1%)
	小計	1,129	184	399	364	155	25	2	583/1127** (51.7%)
虚血性脳血管障害	TIA	663	199	259	116	68	5	16	458/663 (69.1%)
	脳梗塞	2,204	338	795	664	360	21	26	1133/2204 (51.4%)
	脳梗塞、TIA	38	5	10	15	8	0	0	15/38 (39.5%)
	小計	2,905	542	1,064	795	436	26	42	1606/2905 (55.3%)
脳血管攣縮	131	30	43	18	12	5	23	73/108** (67.6%)	
計	5,184	997	1,821	1,406	817	63	80	2818/5146** (54.8%)	

\* 判定未記載は除外している。

\*\*血管手術、血液体外循環、慢性動脈閉塞症、脳血管攣縮の有効性評価例数（有効率の母数）は、判定不能例を除外している。

##### 2. その他の使用成績調査（長期投与症例調査）

使用成績調査とは別に1年以上の長期投与症例の症例調査を行った。血管手術、体外循環、慢性動脈閉塞症など141例の調査では、改善以上が63/128（49.2%）であった。虚血性脳血管障害141例の調査では、改善以上69/141（48.9%）であった。

#### 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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

クロピドグレル PGE<sub>1</sub> PGE<sub>2</sub> PGI<sub>2</sub>

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・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<sup>19)</sup>。

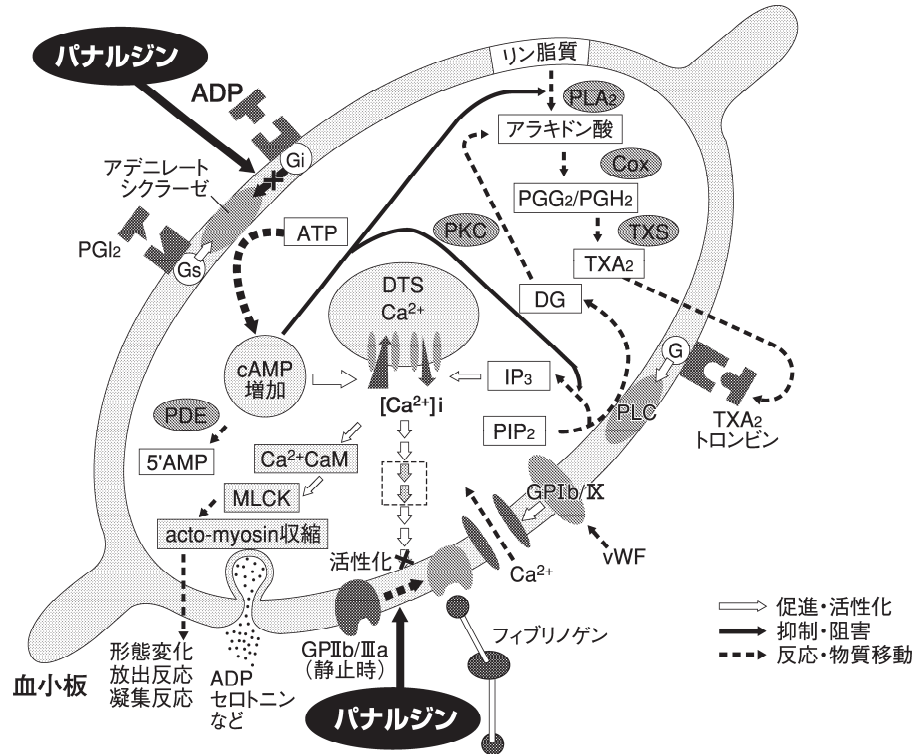
本剤の抗血小板作用は非可逆的であるので<sup>1)</sup>、その作用が消失するには8～10日間（血小板の寿命）<sup>20)</sup>かかると考えられている。

**作用部位：**血小板 赤血球

**作用機序**<sup>19),21),\*3)</sup>

1. 未変化体は直接血小板に作用せず、体内で生成した活性代謝物が血小板に非可逆的な変化を与える。
2. 血小板上には ADP を結合し、凝集反応に関与する受容体が2つある。ひとつが P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>受容体であり、血小板の変形に関与しており、もうひとつが P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>で血小板を最終的に凝集させる。
3. チクロピジン塩酸塩は ADP 受容体 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>と連動する抑制性蛋白質 Gi によるアデニレートシクラーゼの活性抑制を阻害し、cAMP を増加させる。さらに、血小板内の遊離 Ca<sup>2+</sup>濃度を抑えることにより、各種血小板凝集因子による凝集反応を抑制する。
4. 正常な血液循環の維持に関与する血管壁のプロスタグランジン (PGI<sub>2</sub>) 合成には影響しない。一方アスピリンの血小板凝集抑制作用は血小板プロスタグランジン合成の阻害によるものであり、血管壁にも働き PGI<sub>2</sub>合成を抑える。

## VI. 薬効薬理に関する項目



監修 慶應義塾大学医学部 内科 教授 池田 康夫先生

ADP	: アデノシン 2リン酸	IP <sub>3</sub>	: イノシトール 3リン酸
5'AMP	: 5' アデノシン 1リン酸	MLCK	: ミオシン 軽鎖キナーゼ
ATP	: アデノシン 3リン酸	PDE	: ホスホジエステラーゼ
Ca <sup>2+</sup> CaM	: Ca <sup>2+</sup> カルモジュリン	PGG <sub>2</sub> /PGH <sub>2</sub>	: プロスタグランジンエンドパーオキシド
cAMP	: 環状アデノシン 1リン酸	PGI <sub>2</sub>	: プロスタグランジン I <sub>2</sub>
Cox	: シクロオキシゲナーゼ	PIP <sub>2</sub>	: ホスファチジルイノシトール 2リン酸
DG	: ジアシルグリセロール	PKC	: プロテインキナーゼ C
DTS	: dense tubular system (Ca <sup>2+</sup> 貯蔵部位)	PLA <sub>2</sub>	: ホスホリパーゼ C
G	: GTP 蛋白質	PLC	: ホスホリパーゼ C
Gi	: 抑制性 GTP 蛋白質	TXA <sub>2</sub>	: トロンボキサン A <sub>2</sub>
Gs	: 促進性 GTP 蛋白質	TXS	: トロンボキサン合成酵素
GPIb/IX	: 血小板膜糖蛋白	vWF	: フォンウィルブランド因子
GPIIb/IIIa	: 血小板膜糖蛋白		

図VI-1. パナルジンの血小板凝集抑制作用部位

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

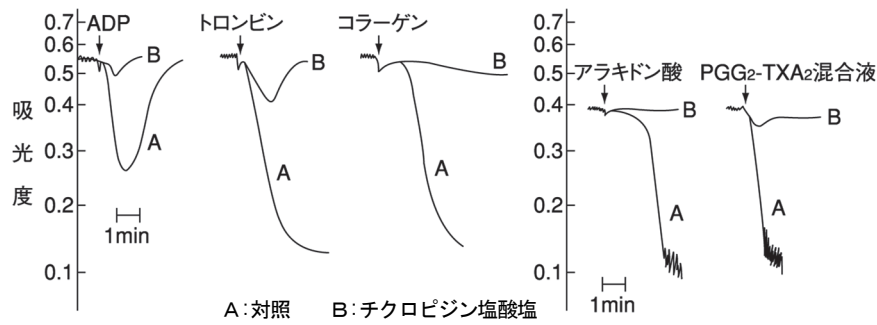
#### 1. 血小板凝集抑制作用

ラットへの経口投与で各種の凝集誘導薬（ADP、コラーゲン、アドレナリン、エピネフリン、トロンボキサン A<sub>2</sub>、アラキドン酸、トロンビン）による血小板の凝集およ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<sup>1)</sup>。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。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 I<sub>2</sub>（プロスタサイクリン）の生成には影響を与えず<sup>22)</sup>、トロンボキサン A<sub>2</sub> 産生・放出の抑制作用<sup>23)</sup>、β-トロンボグロブリン放出の抑制作用を有する。

#### (1) 各種の血小板凝集誘導薬による凝集

ラットにチクロピジン塩酸塩を100mg/kg 単回経口投与し、3時間後に採血して多血小板血漿（PRP）を調製し、各種凝集誘導薬による血小板凝集を測定した。いずれの血小板凝集に対しても強い抑制作用を示した。

## VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-2. チクロピジン塩酸塩の血小板凝集抑制効果

### (2) 血小板粘着能

ラットにチクロピジン塩酸塩を100mg/kg 単回経口投与したところ、血小板粘着能の低下傾向が認められた。

表VI-1

血小板粘着能	チクロピジン塩酸塩群	24.7 ± 7.2%
	対照群	40.0 ± 15.0%

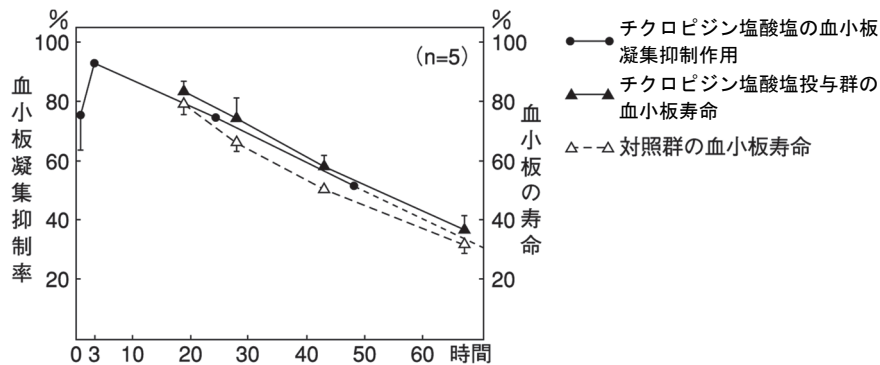
### (3) 血小板凝集抑制作用の持続性

ラットにチクロピジン塩酸塩を経口投与し、経時的に採血し ADP 凝集反応と血小板寿命を測定した。

チクロピジン塩酸塩の血小板凝集抑制作用は投与後3時間でピークに達し、作用の半減期は約48時間であった。

本剤は血小板寿命には影響を与えず、血小板寿命と同じ期間、作用が持続するものと考えられる。

本剤の作用の持続性は、血中半減期が長いだけでなく、血小板が非可逆的な変化を受けするため、血小板寿命 (8~10日間)<sup>20)</sup>の期間にわたり、作用が持続するものと考えられる。



図VI-3. チクロピジン塩酸塩の血小板凝集抑制作用の持続性と血小板寿命

### (4) 作用発現時間

人工弁置換患者にチクロピジン塩酸塩を1日200mg 投与したところ、3日後には、ADP 凝集能の低下が認められた<sup>24)</sup>。

### (5) ずり応力惹起血小板凝集 (SIPA) 抑制作用<sup>2)</sup>

虚血性脳血管障害患者6例にチクロピジン塩酸塩を200mg/日で7日間投与後、ずり応力惹起血小板凝集をコーンプレート型ずり応力惹起血小板凝集計を使用し、多血小板血漿 (PRP) を用いて、ずり応力108dynes/cm<sup>2</sup> で測定した。チクロピジン塩酸塩投与患者では凝集率が投与前の50%から7日間投与後は35%と有意に抑制された。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2. 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した<sup>25)</sup>。ラットへの経口投与により赤血球の変形能が増大し<sup>\*1)</sup>、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した<sup>26)</sup>。

#### (1) 血液のマイクロポア通過能 (ヒト) <sup>25)</sup>

血小板機能亢進のある患者16名に対し、本剤1日300mg またはアスピリン1日500mg を4週間経口投与し、Reid らの変法により、孔径5 $\mu\text{m}$  のマイクロポアを有する膜を血液が通過する時間 (血液のマイクロポア通過能) を測定した。

チクロピジン塩酸塩は、マイクロポア通過能を有意に改善したが、アスピリン群では不変であった。

表VI-2. 血液のマイクロポア通過能

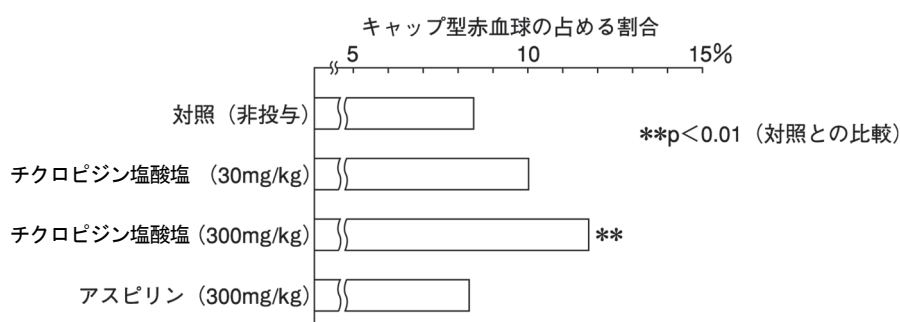
	症例数	投与前	投与後
チクロピジン塩酸塩	9	110.8 $\pm$ 112.0	61.8 $\pm$ 82.5*
アスピリン	7	164.6 $\pm$ 141.9	205.1 $\pm$ 157.7

単位：秒 (0.5mLの血液が5 $\mu\text{m}$ のマイクロポアを通過するのに要する時間)

\*p<0.05 (投与前との比較)

#### (2) 赤血球形態変化 (ラット) <sup>\*1)</sup>

血液を細い管を通して噴射し力学的なストレス (ずり応力) を与えると柔軟な赤血球はストレスに対応してキャップ型に変形する。チクロピジン塩酸塩を投与すると、ずり応力を負荷した血液中にはキャップ型赤血球の出現率が有意に増加し、その後は、すみやかに元の円盤状に回復した。なお、ずり応力を負荷しない血液中には変形赤血球は認められなかった。



図VI-4. 赤血球変形能に及ぼすチクロピジン塩酸塩およびアスピリンの効果

#### (3) 血液粘度の低下、血液のマイクロポア通過能 (ラット) <sup>26)</sup>

ラットにチクロピジン塩酸塩を100mg/kg 投与したところ、非投与群に比較しチクロピジン塩酸塩は血液粘度を有意に低下させ、血液のマイクロポア通過能を有意に増加させた。

表VI-3. Effect of ticlopidine on viscosity and micropore-filtrability of blood

	control	ticlopidine
Blood viscosity(cp)at		
19.2 sec <sup>-1</sup>	11.9 $\pm$ 0.4	10.4 $\pm$ 0.3*
76.8	7.7 $\pm$ 0.2	7.0 $\pm$ 0.2*
Blood filtrability(mL/min)	0.40 $\pm$ 0.02	0.54 $\pm$ 0.01**

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01(Student's t test, vs control) (n=5, mean $\pm$ S.E.)

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 3. 抗血栓効果

(1) 乳酸アシドーシスによる肺血栓・塞栓症（ラット）<sup>3)</sup>

乳酸血症による肺の微小血栓塞栓の形成を抑制する。

(2) 大腿動脈移植人工血管の閉塞（イヌ）<sup>4)</sup>

大腿動脈の置換ゴアテックスあるいはダクロン人工血管の閉塞を防止し、血管を長期開存する。

(3) 血管狭窄による血栓形成（ウサギ）<sup>5)</sup>

股動脈狭窄部位に形成される閉塞性血栓形成を抑制する。

(4) 動静脈シャントの血栓（ラット）<sup>6)</sup>

頸動脈と頸静脈間にポリエチレン管のシャントを設置すると閉塞性の白色血栓が生成するが、チクロピジン塩酸塩の経口投与はこの血栓形成を抑制する。

(5) 静脈血栓（ラット）<sup>7)</sup>

下大静脈内にステンレスコイル状針を挿入することにより形成される静脈血栓形成を抑制する。

(6) 血管炎に伴う血栓性末梢動脈閉塞（ラット）<sup>8)</sup>

大腿動脈にラウリル酸ナトリウムを注入すると血管の炎症性変化に伴う末梢動脈血栓性閉塞と、これに続発して足趾の阻血性病変が発生するが、チクロピジン塩酸塩の経口投与はこの病変の進展を抑える。

(7) 脳虚血後に発生する血栓形成の抑制（ラット）<sup>9)</sup>

ラットの脳虚血モデルにおいて、脳虚血後に、血小板は賦活化され、体内循環血液中に activated form 血小板および血小板凝集塊が多数出現し、これに伴って脳微小循環障害（no-reflow 現象）が高率に出現するが、チクロピジン塩酸塩の経口投与はこれらの現象の出現率を低下させ、さらに脳虚血後の生存率をも改善する。



## 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

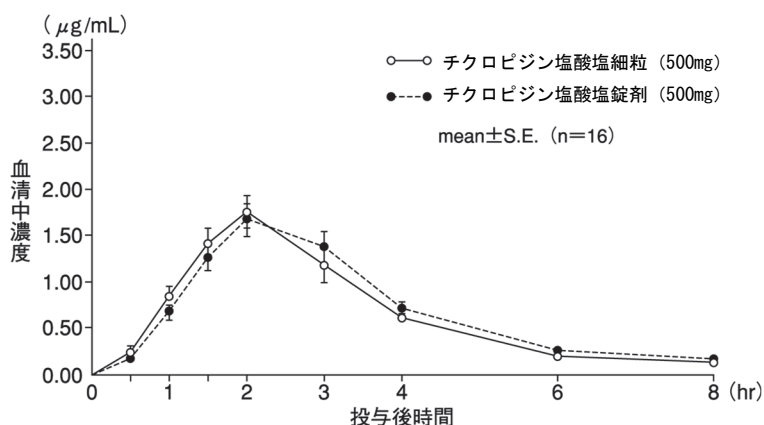
#### (2) 最高血中濃度到達時間

2～3時間

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1. 単回投与

チクロピジン塩酸塩細粒剤と錠剤を健康成人男子にそれぞれ500mg 単回経口投与した場合の未変化体血清中濃度推移は以下のとおりであり、細粒剤と錠剤で同様の血清中濃度推移を示した。



図VII-1. チクロピジン塩酸塩単回経口投与時の血清中濃度推移

表VII-1. 単回経口投与時におけるチクロピジン塩酸塩の薬物動態パラメータ  
(mean±S.E.)

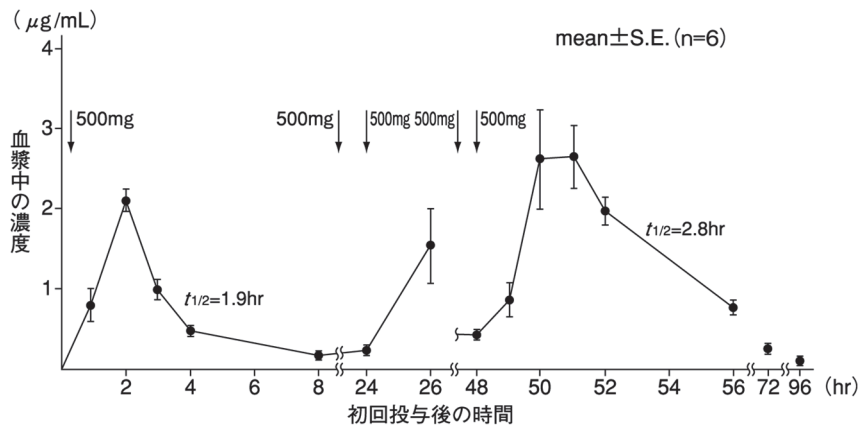
剤形	投与量	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
細粒	500mg	2.06±0.13	1.95±0.18	1.58±0.03
錠	500mg	2.03±0.14	1.99±0.19	1.61±0.04

##### 2. 連続投与

###### (1) 健康成人男子における検討<sup>14)</sup>

健康成人男子 (59～70kg、26～44歳) 6例にチクロピジン塩酸塩500mg を12時間間隔で5回、食後30分に経口投与した時、血漿中濃度が次第に上昇し、血中からの消失も遅延する傾向がみられ、5回の連投では steady state を観察するに至らなかった。

## VII. 薬物動態に関する項目



図VII-2. チクロピジン塩酸塩連続投与時の血漿中濃度推移

### (2) 慢性血液透析患者における検討<sup>27)</sup>

血液透析患者5例に1日200mg のチクロピジン塩酸塩を5日間連続投与したが、投与前および投与後の血中濃度は投与を重ねても殆んど変わらず一定であった。

### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

### (2) バイオアベイラビリティ (外国人データ)

健康成人 (27~37歳) 12例にチクロピジン塩酸塩250mg を空腹時、食後および制酸剤併用時に単回経口投与する無作為化クロスオーバー試験の結果、チクロピジン塩酸塩経口投与におけるバイオアベイラビリティは、食後投与で20%増加、制酸剤併用時で20%減少した<sup>28)</sup>。

表VII-2. チクロピジン塩酸塩250mg 単回投与における薬物速度論的パラメータ (n=12)

パラメータ	mean ± S.D.		
	空腹時	食後	制酸剤併用時
$t_{max}$ (hr)	1.917 ± 0.557	1.708 ± 0.334	2.000 ± 0.564
$C_{max}$ (μg/mL)	0.573 ± 0.344	0.695 ± 0.194	0.375 ± 0.245*
$t_{1/2}$ (hr)	6.938 ± 1.237	7.582 ± 1.662	6.873 ± 0.936
$AUC_{0-24}$ (μg × hr/mL)	1.719 ± 0.985	2.037 ± 0.743*	1.398 ± 0.797*
$AUC_{0-∞}$ (μg × hr/mL)	1.808 ± 1.052	2.164 ± 0.813*	1.484 ± 0.850*

\* $p \leq 0.05$  (空腹時との比較)

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率（外国人データ）<sup>29)</sup>

<参考>

平衡透析法（pH7.4、37℃）におけるチクロピジン塩酸塩と血漿蛋白の結合率はヒト血清アルブミン（HSA）で86.7%、ヒト血清で97.8%であった。

### 3. 吸収

1) 吸収部位

小腸上部

2) 経路

小腸上部で吸収され肝で代謝されて不安定な活性代謝物を生成し、肝を通過中の血小板の膜に非可逆的な変化を与える。

3) 吸収率

90%以上<sup>30)</sup>

4) 腸肝循環

該当資料なし

<参考> [ラット] <sup>31)</sup>

胆管カニュレーションラット（胆汁採取ラット）に<sup>14</sup>C-チクロピジン塩酸塩を投与し血中濃度、尿中排泄を検討した結果、胆汁非採取ラットに比べ、著明な血中濃度の低下および尿中排泄の減少を認めたことにより、かなりの腸肝循環がなされると推察された。

### 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット] <sup>31)</sup>

ラットでは通過する。

「VII-4-(5) その他の組織への移行性」32頁参照

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考> [ラット] <sup>31)</sup>

<sup>14</sup>C-チクロピジン塩酸塩25mg/kg を妊娠ラットに経口投与した結果、放射能の胎盤への通過、胎児への移行が認められた。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考> [ラット]<sup>31)</sup>

<sup>14</sup>C-チクロピジン塩酸塩25mg/kg をラットに経口投与し、乳汁への放射能の移行性を検討した結果、血中濃度の3～8倍程度の高い移行性が認められたが、その推移は血中濃度とほとんどパラレルであった。

### (4) 髄液への移行性

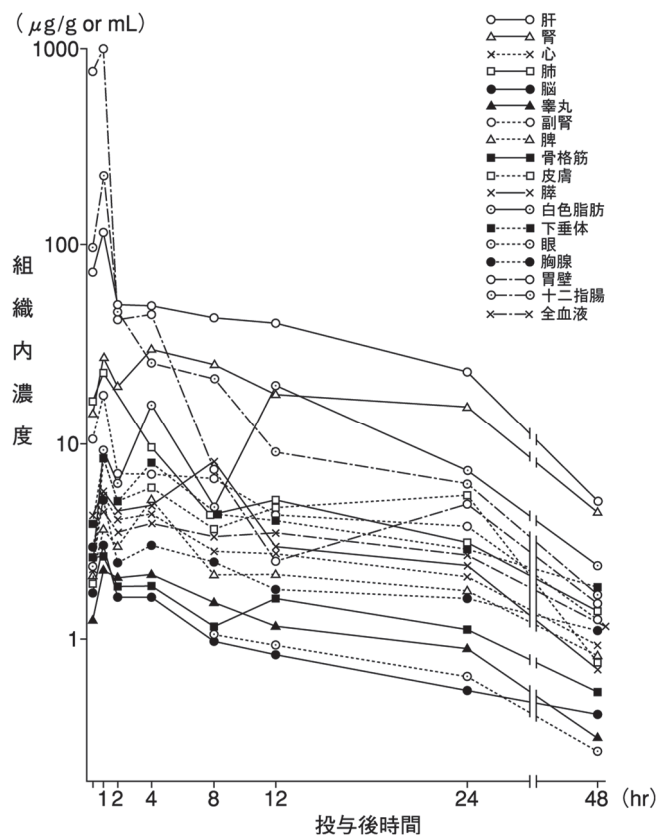
該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> [ラット]<sup>31)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-チクロピジン塩酸塩25mg/kg を単回経口投与したところ、大部分の臓器において全血中濃度と同様、投与1時間後に最高濃度を示し、消化管・肝・腎の順に高く、その時間的推移も全血中のそれとほぼ同様の傾向にあった。



図VII-3. チクロピジン塩酸塩組織内濃度  
(<sup>14</sup>C-チクロピジン塩酸塩25mg/kg 単回経口投与/ラット)

ラットに<sup>14</sup>C-チクロピジン塩酸塩25mg/kg を1日1回、10日間連続投与しても各臓器への蓄積性は認められない<sup>31)</sup>。

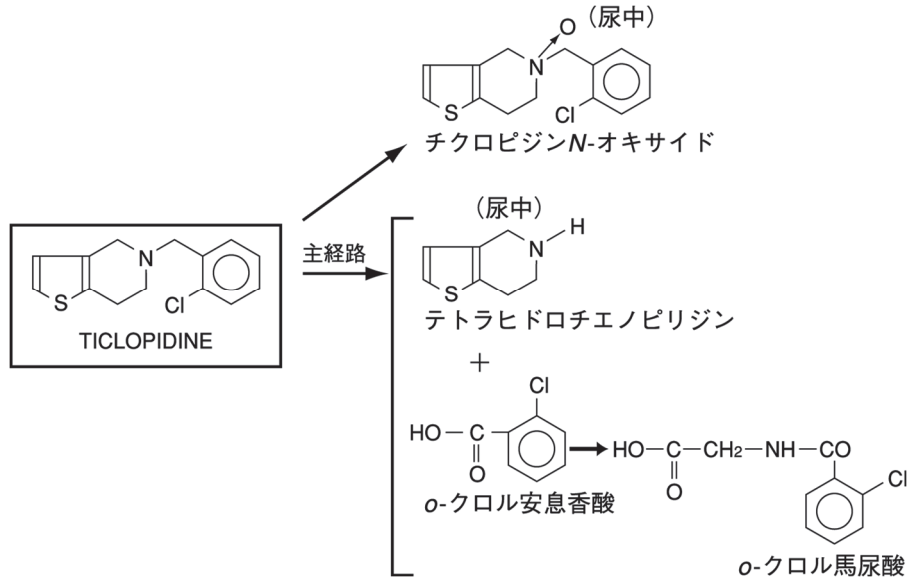
## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

肝、広範囲

<参考> [ラット]<sup>30)</sup>



図VII-4

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種<sup>32~34)</sup>

CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4

#### (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

ヒト該当資料なし

<参考> [ラット]

ラット尿中の代謝物としてチクロピジンN-オキシド、テトラヒドロチエノピリジン、o-クロル安息香酸、o-クロル馬尿酸の4種が確認されており、そのうちo-クロル馬尿酸が主たる代謝物であった。チクロピジン塩酸塩は投与後1時間で肝、血漿中に最も多く存在したが、8時間では著しく減少し、代わってテトラヒドロチエノピリジン、o-クロル安息香酸、チクロピジンN-オキシドの割合が増加した。

##### 代謝物の活性の有無

チクロピジン塩酸塩は血小板凝集に対して *in vitro* では薬理活性を示さず、*in vivo* で薬理活性を示すことより、代謝物が薬効を発現する可能性が推定されたので、前記4つの代謝物について血小板凝集抑制作用を検討したが、いずれも活性は認められなかった。活性代謝物は非常に不安定であり、生体内寿命が短いために単離されず化学構造は決定されていない。

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位

該当資料なし

<参考> [ラット]

ラットにおいては糞中に60%、尿中に30%排泄される<sup>31)</sup>。

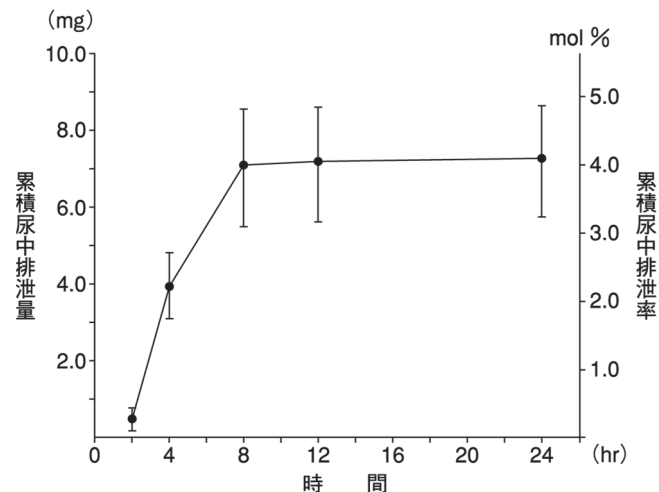
「VII-6-(2) 排泄率」34頁参照

#### (2) 排泄率

##### 1. 単回投与

健康成人男子において未変化体の尿中排泄は極めて少なく、チクロピジン塩酸塩250mg投与後24時間までの累積で投与量の0.01~0.02%が排泄されたに過ぎない。

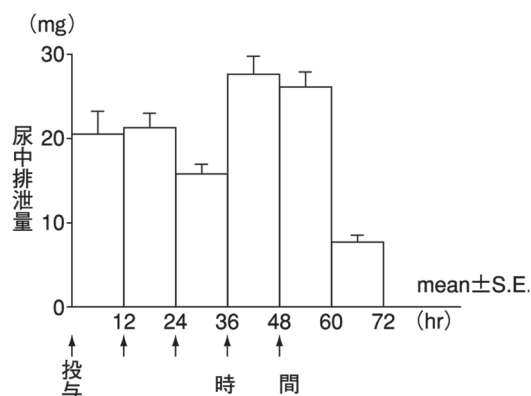
代謝物 *o*-クロル馬尿酸は2~4時間に最も多く排泄され、尿中排泄率は投与後24時間までで投与量の4.1mol%であった。なお、チクロピジン *N*-オキサイドの排泄は極めて少なく、投与後24時間までの排泄率は投与量の0.1mol%以下に過ぎなかった。



図VII-5. 250mg 単回投与時の *o*-クロル馬尿酸の尿中排泄

##### 2. 連続投与

健康成人男子において500mg を12時間間隔で連続5回投与した時の *o*-クロル馬尿酸の尿中排泄量は投与量の4.3~7.7%で、単回投与時に比較してやや増加した。未変化体はほとんど検出されなかった。



図VII-6. *o*-クロル馬尿酸の尿中排泄量

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3. 慢性血液透析患者における検討<sup>27)</sup>

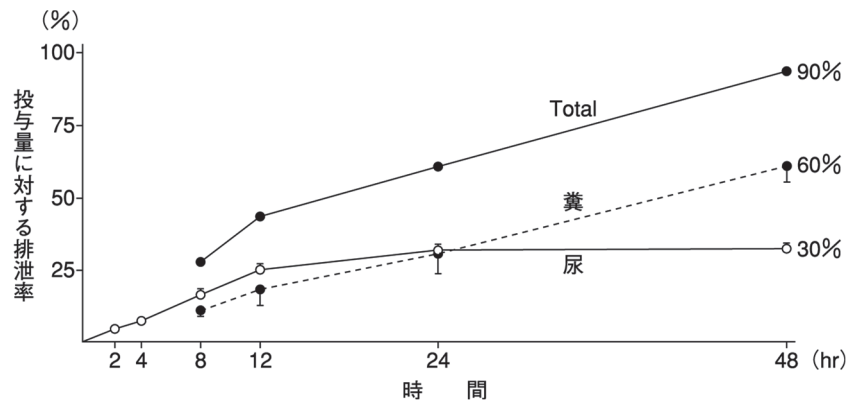
慢性血液透析患者の代謝、排泄も健康成人と大差なく、連続投与によっても体内への蓄積は認められなかった。

<参考> [ラット]<sup>31)</sup>

#### 1. 単回投与

##### (1) 尿、糞中排泄

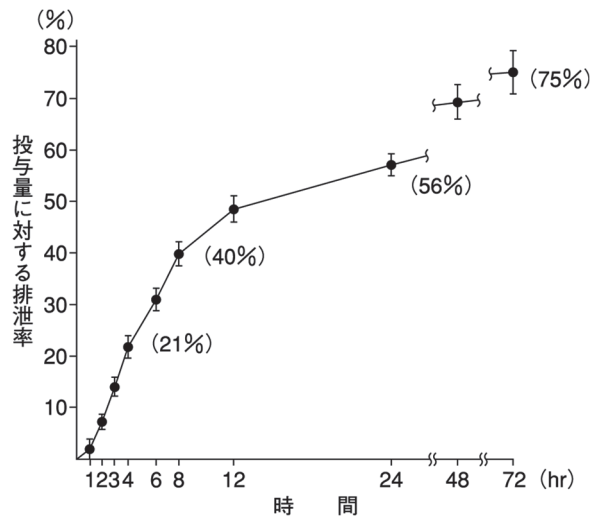
ラットに<sup>14</sup>C-チクロピジン塩酸塩を経口投与した場合、尿中への排泄は投与後24時間で投与量の30%、糞中へは24時間で29%、48時間で60%に達した。



図VII-7. 尿、糞中排泄

##### (2) 胆汁中排泄

胆汁中排泄は24時間で56%と多く、糞中への排泄は胆汁を経由して行われる。

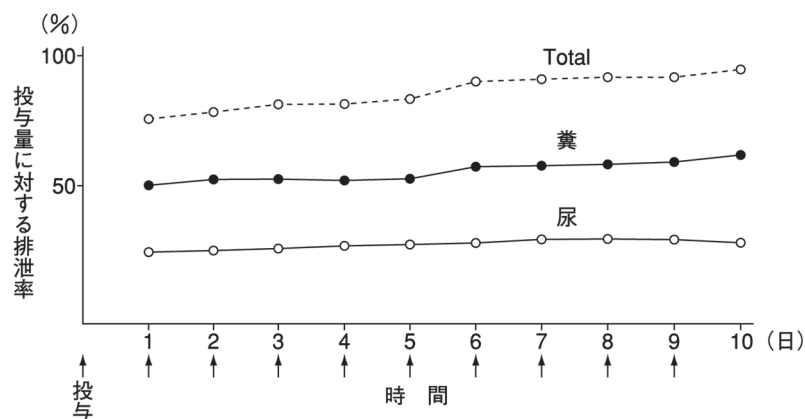


図VII-8. 胆汁中排泄

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2. 連続投与

25mg/kg を10日間連続経口投与した場合の尿、糞中排泄率は単回投与の場合とほとんど変わらず、連続投与終了後24時間までに総投与量の93%が回収された。



図VII-9. 尿、糞中排泄

「VII-5-(1) 代謝部位および代謝経路」33頁参照

### (3) 排泄速度

「VII-6-(1) 排泄部位」34頁参照

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

<参考>

「VII-1-(3) 通常用量での血中濃度」30頁、「VII-6-(2) 排泄率」35頁参照

### (3) 直接血液灌流

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

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。〔「重大な副作用」の項参照〕

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。

#### <解説>

本剤の重大な副作用である血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少および重篤な肝障害は、約90%の症例において本剤投与開始後2ヵ月以内に発現しているため、これらの副作用に対処するには、この時期が特に重要である。投与開始後2ヵ月間は、これら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、肝機能検査を行うことにより、副作用の早期発見に努めること、これらの副作用が発現した場合には直ちに投与を中止して適切に処置することにより、副作用の重篤化を防ぐことが必要である。

顆粒球減少症の発現例のなかには、白血球数は正常範囲内であっても、顆粒球数の減少が認められる場合がある。したがって、投与開始後2ヵ月間の定期的な血球算定は白血球分画(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)を含めて実施することが重要である。また、その後も本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、これら副作用の発現に注意していくことが必要である。

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。

#### <解説>

患者の状態に十分注意し、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る場合には、直ちに投与を中止し、必要に応じて検査を実施し、適切な処置により、副作用の重篤化を防ぐことが必要である。

#### 〔初期症状〕

TTP：幻覚、痙攣、錯乱等の動揺する精神・神経症状、紫斑等の出血症状、倦怠感、食欲不振、発熱等

顆粒球減少：発熱、咽頭痛、倦怠感等の風邪様症状

肝障害：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

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。

- (1) 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。

- (2) 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。

#### <解説>

本剤による副作用およびその初期症状について予め患者に説明し、患者自身が副作用の初期症状に気を付け、副作用の初期症状があらわれた場合にはただちに主治医等へ連絡し、その指示を受けるように指導することで、副作用を早期発見して対処することが可能となり、重篤化を防止できる。特にステントを留置した患者においては、投与中止によりステント血栓症を発現するおそれがあり、副作用を示唆する症状があらわれた場合には、患者の判断で服用を中止せず、ただちに医師等に連絡して適切な指示を受けるよう患者を指導することが重要である。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

さらに、投与開始後2ヵ月間において2週に1回の臨床検査が確実に実施されるためには、担当医から患者へ2週に1回来院するよう、その必要性も含めて説明することが重要である。

### 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。

<解説>

特に注意を要する副作用（TTP、無顆粒球症、重篤な肝障害）の約90%は投与開始後2ヵ月以内に発現する。「検査」「来院」に「処方」を記載することにより、2週間に1回の検査をより確実に実施し、これら副作用の早期発見と重篤化防止を図ることを目的に設定された。

## 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。]

<解説>

本剤は血小板凝集抑制作用をもつので、出血している患者に投与した場合、止血が困難となる。

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。]

<解説>

本剤はまれに重篤な肝障害をおこすことがあるので、このような患者に投与した場合、肝障害がさらに悪化するおそれがある。肝障害のある患者では本剤の血中濃度および薬理作用の強さが肝機能正常者と異なっている場合があると考えられるため重篤な肝障害のある患者には投与しない。

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。]

<解説>

本剤はまれに無顆粒球症をおこすことがあるので、このような患者に投与した場合、より重篤な症状に至るおそれがある。

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。]

<解説>

チクロピジン塩酸塩による白血球減少症の既往のある患者では、再投与により、前回よりさらに重症化した白血球減少症を発現するおそれがある。

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

<解説>

過去にチクロピジン塩酸塩に対する過敏症状を起こした患者は、重篤な症状に至る可能性がある。

### 【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）】

- 肝障害のある者 [肝障害が悪化するおそれがある。]

<解説>

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」38頁参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

1) 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。〕【警告】の項参照

<解説>

特に注意を要する副作用（TTP、無顆粒球症、重篤な肝障害）の約90%は投与開始後2ヵ月以内に発現する。「検査」「来院」に「処方」を記載することにより、2週間に1回の検査をより確実に実施し、これら副作用の早期発見と重篤化防止を図ることを目的に設定された。

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。

〔【薬効薬理】の項参照〕

<解説>

本剤の抗血小板作用は非可逆的であるので<sup>1)</sup>、その作用が消失するには8～10日間（血小板の寿命）<sup>20)</sup>かかると考えられている。また、投与対象患者の約7割を占める高齢者では、腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続する可能性が考えられること、米国の添付文書では「術前10～14日前に投与を中止すべき」の記載があることから設定した。

### 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。〕

<解説>

月経期間中の患者に使用した場合、月経血の増加する可能性があり、また本剤の承認時の副作用として月経血増加が3例報告されている。

(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。〕

<解説>

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」38頁参照

(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。〕

<解説>

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」38頁参照

(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。〕

<解説>

白血球減少症の既往歴のある患者は、それが薬剤により発症した可能性もある。過去に薬剤で白血球減少症をおこした患者は、体質的に薬剤に反応しやすい過敏症となっており、他の白血球減少症をおこしうる薬剤の服用によって再び白血球減少症になる可能性がある。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 高血圧の患者 [出血を起こすおそれがある。]

<解説>

高血圧は、脳出血の危険因子の一つである。なかでも血圧コントロールが不十分で高血圧が持続する患者は、出血のハイリスク群であるといわれている。

(6) 手術を予定している患者 [「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照]

<解説>

「VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」39頁参照

(7) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

<解説>

「VIII-9. 高齢者への投与」48頁参照

(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

<解説>

類似構造をもつクロピドグレル硫酸塩において、過敏症の既往歴があった患者は、本剤においても同様に過敏症を起こす可能性がある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

(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。**

(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]

<解説>

他の血小板機能を抑制する薬剤の併用は、止血機構を強く抑制し出血を助長するおそれがある。また、高血圧の持続は脳出血の危険因子である。

「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」39頁参照

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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。

#### <解説>

##### [バルビツール酸誘導体]

本剤の一般薬理試験（マウス）において、ヘキソバルビタール睡眠時間の延長が認められた。これは本剤の肝薬物代謝酵素との親和性が高いため、ヘキソバルビタールと薬物酵素レベルで競合的に拮抗し、バルビタール代謝を抑制するためと考えられている。

##### [テオフィリン]

本剤がテオフィリンの肝での代謝を阻害し、テオフィリンの消失半減期の延長およびクリアランス低下により、血中濃度が上昇する。

##### [チザニジン塩酸塩]

チザニジン塩酸塩は、主に CYP1A2で代謝される<sup>35)</sup>。チクロピジンは主に CYP2C19および CYP2D6を阻害するが、CYP1A2も阻害されるとの報告<sup>36)</sup>により追加された。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

#### <解説>

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、本剤がフェニトインの代謝に関与する P450アイソザイム（CYP2C19）を阻害し、フェニトインの血中濃度を上昇させることが示唆されている<sup>32)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。

#### <解説>

本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、凝固系に影響する薬剤（ワルファリン等）や線溶系に影響する薬剤（ウロキナーゼ等）との併用により、出血を増強する可能性がある。また、本剤および血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン等）は、アデニレートシクラーゼ活性の増強、シクロオキシゲナーゼ阻害とそれぞれ異なった作用機序により血小板凝集抑制作用を有しており、併用により出血を増強する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

#### <解説>

本剤がチトクローム P450の CYP3A4を誘導し、シクロスポリンの代謝を促進するか、または、吸収を低下させることが示唆されている<sup>33)</sup>。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

<解説>

血小板凝集を阻害する SSRI を本剤と併用することにより出血を助長するおそれがある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用発生状況の概要

承認前の調査1,120例中報告された副作用は13.7%（153例）で、主な副作用は食欲不振1.5%（17件）、胃不快感1.5%（17件）等の消化器症状、皮下出血1.1%（12件）等の出血傾向であった。

承認後における使用成績調査（6年間）6,813例中報告された副作用は6.8%（461例）で、主な副作用は鼻出血0.4%（30件）、皮下出血0.4%（27件）等の出血傾向、食欲不振0.3%（22件）、胃不快感0.3%（22件）、嘔気0.3%（22件）等の消化器症状、ALT（GPT）上昇0.4%（28件）、AST（GOT）上昇0.3%（23件）等の肝機能障害であった。また、顆粒球減少は0.1%（9件）、黄疸は0.1%（4件）であった。

### 1) 重大な副作用（頻度不明<sup>注)</sup>）と初期症状

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

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、動揺する精神・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。

<解説>

TTP は、発症は稀であるが経過が急激であり、予後不良であることが多い疾患である。TTP が発現した場合、早期診断および血漿交換等の適切な処置を行えるかが患者の生死を決定する。この点に注意して頂くため、本症の主徴、処置方法等についての詳細な記述を加えた。

2) **無顆粒球症**（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）…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、ただちに投与を中止し、血液検査（血球算定等）および適切な処置を行うこと。

<解説>

無顆粒球症になると感染を防ぐ働きのある顆粒球がほとんどなくなってしまうために感染が起こり易くなる。感染をひきおこした場合、発熱、咽頭痛等の風邪様症状が認められる。このような風邪様症状が発現した場合には、無顆粒球症に随伴する初期症状を疑い、投与を中止し、血液検査を実施し、すみやかに適切な処置を行うことが重要である。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 重篤な肝障害（劇症肝炎、胆汁うっ滞型肝障害があらわれることがある）（初期症状：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）…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。

### <解説>

肝障害は発現が遅れ、重篤化すると回復までに長期間要することから、定期的検査や初期症状に注意して早期発見と適切な処置が特に必要である。また劇症肝炎の救命率は近年の治療法の向上により徐々に上昇傾向をたどっているが、2000年時点でも20-30%と低率である。

4) 下記の重大な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赤芽球癆
- 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）

### 2) 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。

	副作用発現頻度〔承認時までの調査および市販後調査の結果〕		
	0.1～5%未満	0.1%未満	不明 <sup>注)</sup>
血液	白血球減少、貧血	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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 $\gamma$ -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、アミラーゼ上昇
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) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－１．項目別副作用頻度一覧

時期	承認時までの成績	再審査成績	計
調査施設数	172	1,124	1,296
調査症例数	1,120	6,813	7,933
副作用発現症例数	153	461	614
副作用発現件数	196	642	838
副作用発現症例率	13.7%	6.8%	7.7%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
血液	55例 (4.91)	203例 (2.98)	258例 (3.25)
紫斑 (病)	3 (0.27)	10 (0.15)	13 (0.16)
人工血管からの出血		1 (0.01)	1 (0.01)
抜歯後出血		1 (0.01)	1 (0.01)
出血傾向	1 (0.09)	12 (0.18)	13 (0.16)
止血困難	3 (0.27)	2 (0.03)	5 (0.06)
痔出血	2 (0.18)	2 (0.03)	4 (0.05)
穿刺部出血	3 (0.27)	9 (0.13)	12 (0.15)
シヤントよりの出血	1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.03)
耳出血		1 (0.01)	1 (0.01)
出血時間延長		13 (0.19)	13 (0.16)
鼻出血	4 (0.36)	30 (0.44)	34 (0.43)
皮下出血	12 (1.07)	27 (0.40)	39 (0.49)
胃腸出血	6 (0.54)	2 (0.03)	8 (0.10)
消化管出血		8 (0.12)	8 (0.10)
歯肉出血	6 (0.54)	4 (0.06)	10 (0.13)
下血		5 (0.07)	5 (0.06)
混血糞便		4 (0.06)	4 (0.05)
眼底出血		4 (0.06)	4 (0.05)
血尿	1 (0.09)	2 (0.03)	3 (0.04)
吐血		1 (0.01)	1 (0.01)
胃出血		2 (0.03)	2 (0.03)
食道出血		1 (0.01)	1 (0.01)
脳出血		1 (0.01)	1 (0.01)
出血性梗塞		1 (0.01)	1 (0.01)
硬膜外血腫	1 (0.09)		1 (0.01)
硬膜下血腫		1 (0.01)	1 (0.01)
月経過多	4 (0.36)	1 (0.01)	5 (0.06)
筋肉内出血		1 (0.01)	1 (0.01)
硝子体出血		2 (0.03)	2 (0.03)
結膜出血	2 (0.18)	2 (0.03)	4 (0.05)
血小板増加		2 (0.03)	2 (0.03)
血小板減少 (症)		7 (0.10)	7 (0.09)
血漿フィブリノーゲン増加		1 (0.01)	1 (0.01)
貧血		13 (0.19)	13 (0.16)
汎血球減少 (症)	1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.03)
白血球減少 (症)	1 (0.09)	14 (0.21)	15 (0.19)
好酸球增多 (症)		4 (0.06)	4 (0.05)
顆粒球減少 (症)		9 (0.13)	9 (0.11)
リンパ節腫大		1 (0.01)	1 (0.01)
関節内出血	2 (0.18)		2 (0.03)
口腔内血腫	1 (0.09)		1 (0.01)
剃刀後止血困難	1 (0.09)		1 (0.01)



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-1. 項目別副作用頻度一覧(つづき)

副作用の種類	時期	承認時までの成績	再審査成績	計
過敏症		25例 (2.23)	110例 (1.61)	135例 (1.70)
じん麻疹		1 (0.09)	12 (0.18)	13 (0.16)
そう痒感		8 (0.71)	22 (0.32)	30 (0.38)
発疹		13 (1.16)	70 (1.03)	83 (1.05)
紅斑			4 (0.06)	4 (0.05)
紅皮症型薬疹			1 (0.01)	1 (0.01)
潮紅(フラッシング)			2 (0.03)	2 (0.03)
発赤		3 (0.27)	3 (0.04)	6 (0.08)
肝臓		15例 (1.34)	122例 (1.79)	137例 (1.73)
肝機能障害		6 (0.54)	32 (0.47)	38 (0.48)
γ-GTP上昇		1 (0.09)	12 (0.18)	13 (0.16)
AST(GOT)上昇		2 (0.18)	23 (0.34)	25 (0.32)
ALT(GPT)上昇		2 (0.18)	28 (0.41)	30 (0.38)
血清トランスアミナーゼ上昇		2 (0.18)	1 (0.01)	3 (0.04)
黄疸			4 (0.06)	4 (0.05)
LAP上昇			2 (0.03)	2 (0.03)
肝炎		2 (0.18)	2 (0.03)	4 (0.05)
肝障害			14 (0.21)	14 (0.18)
消化器		84例 (7.5)	127例 (1.86)	211例 (2.66)
胃腸系障害		11 (0.98)	5 (0.07)	16 (0.20)
胃潰瘍			1 (0.01)	1 (0.01)
食道異物感			1 (0.01)	1 (0.01)
嘔気		15 (1.34)	22 (0.32)	37 (0.47)
悪心		3 (0.27)	7 (0.10)	10 (0.13)
口角炎			1 (0.01)	1 (0.01)
下痢		5 (0.45)	6 (0.09)	11 (0.14)
口内炎			2 (0.03)	2 (0.03)
胃もたれ感			3 (0.04)	3 (0.04)
胸やけ		3 (0.27)	1 (0.01)	4 (0.05)
食欲不振		17 (1.52)	22 (0.32)	39 (0.49)
胃不快感		17 (1.52)	22 (0.32)	39 (0.49)
胃痛			4 (0.06)	4 (0.05)
腹部膨満感		2 (0.18)	2 (0.03)	4 (0.05)
非食餌性心窩部痛		2 (0.18)	8 (0.12)	10 (0.13)
腹痛		1 (0.09)	4 (0.06)	5 (0.06)
嘔吐		6 (0.54)	8 (0.12)	14 (0.18)
口腔内潰瘍形成			1 (0.01)	1 (0.01)
舌炎			2 (0.03)	2 (0.03)
胃部症状			1 (0.01)	1 (0.01)
口渴			1 (0.01)	1 (0.01)
便秘			3 (0.04)	3 (0.04)
軟便		2 (0.18)		2 (0.03)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ-1. 項目別副作用頻度一覧(つづき)

副作用の種類	時期	承認時までの成績	再審査成績	計
その他		17例 (1.52)	80例 (1.17)	97例 (1.22)
頭痛		1 (0.09)	8 (0.12)	9 (0.11)
頭痛 (感)			4 (0.06)	4 (0.05)
めまい			3 (0.04)	3 (0.04)
ふらつき (感)			3 (0.04)	3 (0.04)
口角部しびれ			1 (0.01)	1 (0.01)
冷感			1 (0.01)	1 (0.01)
痛覚過敏			1 (0.01)	1 (0.01)
四肢しびれ感			1 (0.01)	1 (0.01)
眼球乾燥			1 (0.01)	1 (0.01)
耳痛			1 (0.01)	1 (0.01)
にがみ		1 (0.09)	3 (0.04)	4 (0.05)
不眠 (症)			2 (0.03)	2 (0.03)
Al-P 上昇		1 (0.09)	11 (0.16)	12 (0.15)
尿素窒素上昇		1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.03)
心悸亢進		2 (0.18)	2 (0.03)	4 (0.05)
動悸			2 (0.03)	2 (0.03)
息切れ			1 (0.01)	1 (0.01)
鼻粘膜びらん			1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭不快感			1 (0.01)	1 (0.01)
全身熱感			2 (0.03)	2 (0.03)
背部ピクピク感			1 (0.01)	1 (0.01)
発熱		1 (0.09)	7 (0.10)	8 (0.10)
むくみ		1 (0.09)	2 (0.03)	3 (0.04)
脱力感		2 (0.18)	1 (0.01)	3 (0.04)
気分不良			4 (0.06)	4 (0.05)
全身倦怠感			4 (0.06)	4 (0.05)
顔面熱感			1 (0.01)	1 (0.01)
四肢が重い			1 (0.01)	1 (0.01)
熱感			1 (0.01)	1 (0.01)
のう胞状室形成			1 (0.01)	1 (0.01)
月経周期異常			1 (0.01)	1 (0.01)
尿臭			1 (0.01)	1 (0.01)
頻尿			1 (0.01)	1 (0.01)
血圧上昇		1 (0.09)		1 (0.01)
易疲労感		2 (0.18)		2 (0.03)
頻脈		1 (0.09)		1 (0.01)
血糖上昇		1 (0.09)		1 (0.01)
血中クレアチニン上昇		1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.03)
心房細動		1 (0.09)		1 (0.01)
胸部不快感			1 (0.01)	1 (0.01)
頭がボーとする			1 (0.01)	1 (0.01)
るいそう			1 (0.01)	1 (0.01)

再審査症例調査の調査期間1981年6月4日～1987年6月3日

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) 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

表Ⅷ－２．再審査症例調査における副作用発現状況

要 因		症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 件 数	副作用発現 症例率 (%)
性	男	4,665	275	372	5.9
	女	2,137	186	270	8.7
	性 別 不 明	11	0	0	0.0
患 者 年 齢	20 歳 未 満	25	2	2	8.0
	20 歳 代	101	6	11	5.9
	30 歳 代	326	27	34	8.3
	40 歳 代	800	88	127	11.0
	50 歳 代	1,666	119	163	7.1
	60 歳 代	1,894	116	160	6.1
	70 歳 代	1,563	85	118	5.4
	80 歳 代	342	9	15	2.6
	90 歳 以 上 年 齢 不 明	14 82	0 9	0 12	0.0 11.0
用 量 (1日投与量)	100mg 以下	270	31	38	11.5
	200mg	1,444	111	152	7.7
	300mg	4,406	261	374	5.9
	400mg	83	9	11	10.8
	500mg	39	5	6	12.8
	600mg	308	29	37	9.4
	700mg	3	0	0	0.0
	用 量 不 明	260	15	24	5.8
併用薬有無	な し	637	41	55	6.4
	あ り	6,094	415	582	6.8
	不 明	82	5	5	6.1
合併症有無	な し	2,554	170	241	6.7
	あ り	4,091	273	379	6.7
	不 明	168	18	22	10.7
薬物アレルギー歴有無	な し	2,986	139	204	4.7
	あ り	59	8	16	13.6
	不 明	3,768	314	422	8.3
総 症 例		6,813	461	642	6.8

### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）  
チクロピジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）  
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
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。  
過敏症（0.1～5%未満）：発疹、そう痒感、じん麻疹、発熱等  
（0.1%未満）：発赤、紅斑、浮腫等  
試験法：特別な方法は定められていない。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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りやすいとの報告がある。〕

#### <解説>

一般に、高齢者では60歳以下の成人に比べ薬物反応に敏感で、それに伴う副作用発現率も高いことが知られている<sup>37)</sup>ので、チクロピジン塩酸塩が投与されることの多い高齢者に対する一層の注意が必要である。特に長期投与の場合は1～2錠/日の投与が望ましい。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦また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。〕

#### <解説>

器官形成期投与試験（ラット）において、母動物に膣出血および摘出時の子宮内出血が各1例認められた<sup>38)</sup>。出血傾向は妊娠前・妊娠初期および周産期・授乳期の各投与試験では認められていない<sup>39),40)</sup>。

(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。〕

#### <解説>

ラットに<sup>14</sup>C-チクロピジン塩酸塩を経口投与して体内動態を検討した結果、投与後早期より高い乳汁移行性が認められた<sup>31)</sup>。

### 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

該当しない

### 13. 過量投与

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

#### 適用上の注意

- |   |
|---|
| <p>(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。[長く口の中に含むと舌に苦味が残ることがある。]</p> <p>(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。<br/>[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報告されている。]</p> |
|---|

### 15. その他の注意

なし

### 16. その他

特になし

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理<sup>41)</sup>

1. ペントバルビタール麻酔時間を延長させる。
2. 腎動脈、冠動脈、頸動脈、股動脈の血流を増加させるが、その作用は弱く、しかも一過性である。
3. 抗炎症作用は弱く、その強さはアスピリンの1/2.4、インドメタシンの1/50である。
4. その他の中枢神経系、呼吸循環系、自律神経系、平滑筋系、骨格筋系に対して作用が無い。
5. 主要代謝物による作用も殆んどみられない。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-1. 単回投与毒性試験

LD <sub>50</sub> 値		(mg/kg)			
		マウス		ラット	
投与経路	動物性	雄	雌	雄	雌
	経口		850	600	1780
皮下		>3000	2690	>3000	>3000
静脈内		88	91	70	79

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1. 1ヵ月投与（ラット）

ラットに40、150、600、1000mg/kgを1ヵ月間経口投与して、一般状態、血液、尿、臓器などを調べると、40mg/kgでは何ら異常が認められなかったが、150mg/kg以上では軽度の流涙、流涎、黄色尿、薬物代謝酵素の誘導に基づく肝重量増加がみられ、600mg/kg以上ではほかに体重増加抑制、中枢抑制、溶血性貧血等の変化が認められた。これらはいずれも休薬により回復する変化であった<sup>42)</sup>。

##### 2. 6ヵ月投与（ラット）

ラットに10、30、150、300mg/kgを6ヵ月間経口投与して、一般状態、血液、尿、臓器などを調べると、10mg/kgでは何ら異常が認められなかったが、30mg/kgでは上記ラットにおける1ヵ月投与試験において認められた変化と同質の変化が軽度に認められた<sup>43)</sup>。

##### 3. 12ヵ月投与（サル）

サルに30、75、125mg/kgを1年間経口投与したところ、30mg/kgでは何ら異常は認められなかったが、75mg/kgでは肝重量の増加が、また125mg/kgではほかに流涎、嘔吐、体重増加抑制などの変化が認められた。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1. 妊娠前・妊娠初期

ラットでは320mg/kg 経口投与で、雌雄の生殖能力および胚・胎児への影響は認められなかった<sup>39)</sup>。

#### 2. 器官形成期

ラットの400mg/kg 経口投与で、母動物2例に出血傾向が認められたが、催奇形作用および哺育児の生後発育に対する影響は認められなかった<sup>38)</sup>。またウサギでは200mg/kg の経口投与で催奇形作用は認められなかった<sup>44)</sup>。

#### 3. 周産期・授乳期

ラットでは190mg/kg 経口投与で母動物および児の生後発育に対して影響は認められなかった<sup>40)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1. 抗原性試験

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応および PCA 反応において免疫原性・アレルギー原性を示さなかった。

#### 2. 依存性試験

ラットにおける身体依存性試験において、直接身体依存性およびバルビタール交差依存性はともに認められなかった。

#### 3. 変異原性試験

チクロピジン塩酸塩は Rec-assay、ラット肝ミクロゾームを併用した復帰突然変異試験、培養細胞の染色体異常試験のいずれにおいても突然変異誘発作用を示さなかった。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

### 1. 有効期間又は使用期限

有効期間

3年間（長期保存試験結果に基づく）

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

パナルジン錠100mg : 処方箋医薬品 : 注意－医師等の処方箋により使用すること

パナルジン細粒10% : 劇薬（100g 包装品のみ）

処方箋医薬品 : 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 4. 承認条件

なし

### 5. 包装

パナルジン錠100mg :

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

1,000錠 [10錠 (PTP) × 100]

1,400錠 [14錠 (PTP) × 100]

1,000錠 (バラ)

パナルジン細粒10% :

1g × 120包

100g

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : 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「サワイ」  
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%「サワイ」  
等

同効薬 : クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、ジピリダモール、アルガトロバン、  
アルプロスタジル、シロスタゾール、サルポグレラート塩酸塩、  
リマプロストアルファデクス、ベラプロストナトリウム



## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

### 7. 国際誕生年月日

1978年5月8日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：パナルジン錠100mg : 2009年（平成21年）6月26日

パナルジン細粒10% : 1989年（平成元年）2月23日

承認番号：パナルジン錠100mg : 22100AMX01370000

パナルジン細粒10% : 20100AMZ00122000

<参考：旧販売名>

パナルジン錠

承認年月日：1981年（昭和56年）6月4日

承認番号：15600AMZ00679000

### 9. 薬価基準収載年月日

パナルジン錠100mg : 2009年（平成21年）9月25日

パナルジン細粒10% : 1990年（平成2年）7月13日

<参考：旧販売名>

パナルジン錠：1981年（昭和56年）9月1日

### 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

パナルジン錠（旧販売名）

効能・効果、用法・用量追加承認年月日：1984年（昭和59年）8月30日

効能又は効果

- ・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

用法及び用量

- ・虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療には、チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日200～300mg（錠：2～3錠または細粒：2～3g）を2～3回に分けて食後に経口投与する。なお、1日200mg（錠：2錠または細粒：2g）の場合には1回に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には、チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日300mg（錠：3錠または細粒：3g）を3回に分けて食後に経口投与する。

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

### 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

パナルジン錠（旧販売名）：再審査結果通知年月日 1989年1月4日（薬発第3号）  
薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

### 12. 再審査期間

1981年6月4日～1987年6月3日（終了）

### 13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

なお、使用上の注意に下記の事項が設定されている。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 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。【警告】の項参照]

【警告】

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。

### 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

パナルジン錠100mg : 3399001F1384

パナルジン細粒10% : 3399001C1027

＜参考：旧販売名＞

パナルジン錠 : 3399001F1082

### 15. 保険給付上の注意

特になし

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) Ashida S., et al. : *Thromb. Haemost.* **40**(3) : 542-550, 1978
- 2) Uchiyama S., et al. : *Stroke* **25**(8) : 1547-1551, 1994
- 3) Tomikawa M., et al. : *Thromb. Res.* **12**(6) : 1157-1164, 1978
- 4) 橋本正人 他 : 血液と脈管 **11**(1) : 170-178, 1980
- 5) 小林紀夫 他 : 血液と脈管 **11**(1) : 164-169, 1980
- 6) Ashida S., et al. : *Thromb. Res.* **17**(5) : 663-671, 1980
- 7) Kumada T., et al. : *Thromb. Res.* **18**(1-2) : 189-203, 1980
- 8) Ashida S., et al. : *Thromb. Res.* **18**(1-2) : 55-67, 1980
- 9) 小池順平 他 : 脳卒中 **5**(1) : 28-37, 1983
- 10) 小林快三 他 : 医学のあゆみ **112**(5) : 294-308, 1980
- 11) 勝村達喜 他 : 循環器科 **7**(5) : 396-406, 1980
- 12) 村上元孝 他 : 医学のあゆみ **127**(9) : 950-971, 1983
- 13) 水上公宏 他 : 外科診療 **25**(9) : 1189-1202, 1983
- 14) Ebihara A., et al. : *臨床薬理* **9**(4) : 395-402, 1978
- 15) 小林快三 他 : 新薬と臨床 **28**(6) : 1032-1049, 1979
- 16) 勝村達喜 他 : 血管と脈管 **11**(1) : 152-157, 1980
- 17) 丸山勝一 他 : 臨床と研究 **58**(11) : 3617-3626, 1981
- 18) 村上元孝 他 : 診断と治療 **74**(10) : 2255-2274, 1986
- 19) Ashida S., et al. : *Thromb. Haemost.* **41**(2) : 436-449, 1979
- 20) Harker L. A., et al. : *J. Clin. Invest.* **48**(6) : 963-974, 1969
- 21) Foster C. J., et al. : *J. Clin. Invest.* **107**(12) : 1591-1598, 2001
- 22) Ashida S., et al. : *Thromb. Res.* **13**(5) : 901-908, 1978
- 23) 長束一行 他 : 脈管学 **23**(6) : 465-471, 1983
- 24) 青崎正彦 他 : 血液と脈管 **10**(3) : 478-483, 1979
- 25) 安部 英 他 : 血液と脈管 **11**(1) : 142-151, 1980
- 26) Ono S., et al. : *Thromb. Res.* **31**(4) : 549-556, 1983
- 27) 吉田政彦 他 : 腎と透析 **10**(5) : 741-743, 1981
- 28) Shah J., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* **30**(8) : 733-736, 1990
- 29) Glasson S., et al. : *Biochem. Pharmacol.* **31**(5) : 831-835, 1982
- 30) Panak E. A. : *Haemostasis* **13**(suppl.1) : 1-52, 1983
- 31) 竹越敏夫 他 : 応用薬理 **19**(3) : 349-361, 1980
- 32) Donahue S. R., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **62**(5) : 572-577, 1997
- 33) Boissonnat P., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **53**(1) : 39-45, 1997
- 34) Gidal B. E., et al. : *Ther. Drug Monit.* **17**(1) : 33-38, 1995
- 35) Granfors M. T., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **75**(4) : 331-341, 2004
- 36) Ko, J-W. et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* **49**(4) : 343-351, 2000
- 37) 石崎高志 : 日本老年医学会雑誌 **29**(1) : 10-16, 1992
- 38) 渡辺敏樹 他 : 医薬品研究 **11**(2) : 265-275, 1980

## XI. 文 献

---

- 39) 渡辺敏樹 他：医薬品研究 **11**(2)：255-264, 1980
- 40) 渡辺敏樹 他：医薬品研究 **11**(2)：276-286, 1980
- 41) Akashi A., et al. : *Arzneim. Forsch.* **30**(1)：415-419, 1980
- 42) 山田明甫 他：応用薬理 **18**(5)：781-795, 1979
- 43) 山田明甫 他：応用薬理 **18**(5)：797-813, 1979
- 44) 渡辺敏樹 他：医薬品研究 **11**(2)：287-293, 1980

### 2. その他の参考文献

- \*1) 社内資料
- \*2) 社内資料
- \*3) パナルジン総合製品情報概要

## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

表XII-1. 主な外国での発売状況

商品名	国名	会社名	発売年月
Ticlid®	フランス	Sanofi Winthrop	1978.10
	ベルギー	Sanofi Winthrop	1979.10
Tiklid®	スペイン	Sanofi Winthrop	1980. 4
	イタリア	Sanofi Winthrop	1982. 2
Tiklyd®	ドイツ	Sanofi Winthrop	1980.10

表XII-2. TICLID錠の効能又は効果と用法及び用量（PDR2002年版）

国名	効能又は効果	用法及び用量
米国	<ul style="list-style-type: none"> <li>脳卒中前駆症状を経験した患者や血栓性脳卒中の既往のある患者において、血栓症発作（致命的あるいは非致命的）のリスクを減少させる。</li> <li>TICLID は血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、好中球減少症、無顆粒球症および再生不良性貧血などの生命を脅かす血液疾患を併発する危険性があるので、アスピリン治療に不耐容の患者あるいはアレルギーがある患者、あるいはアスピリンによる治療で効果が得られなかった患者に用いること。</li> <li>冠動脈ステント設置に成功した患者において、亜急性ステント血栓症の発現率を下げるため、アスピリンとの併用による補助療法。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>250mg を 1 日 2 回、食物と共に服用する。他の用量については比較臨床試験で検討されていない。</li> <li>250mg を 1 日 2 回、食物と共に、抗血小板用量のアスピリンと併用しながら、ステント設置後最高 30 日まで服用する。</li> </ul>

（注）上表は PDR（2002 年）に基づき作成した。

なお、本邦における「用法及び用量」は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

- 血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善には、**チクロピジン塩酸塩**として、通常成人1日200～300mg（錠：2～3錠または細粒：2～3g）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、疼痛および冷感などの阻血性諸症状の改善には、**チクロピジン塩酸塩**として、通常成人1日300～600mg（錠：3～6錠または細粒：3～6g）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・塞栓の治療には、**チクロピジン塩酸塩**として、通常成人1日200～300mg（錠：2～3錠または細粒：2～3g）を2～3回に分けて食後に経口投与する。なお、1日200mg（錠：2錠または細粒：2g）の場合には1回に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には、**チクロピジン塩酸塩**として、通常成人1日300mg（錠：3錠または細粒：3g）を3回に分けて食後に経口投与する。
- なお、年齢、症状により適宜増減する。

## XII. 備 考

---

その他の関連資料

なし



