

貯 法：室温保存

有効期間：3年

抗血小板剤
処方箋医薬品^(注)日本薬局方 チクロピジン塩酸塩錠
パナルジン[®]錠100mg
Panaldine[®] Tablets抗血小板剤
チクロピジン塩酸塩製剤
処方箋医薬品^(注)**パナルジン[®]細粒10%**
<1g分包品>抗血小板剤
チクロピジン塩酸塩製剤
劇薬、処方箋医薬品^(注)**パナルジン[®]細粒10%**
<100g包装品>**Panaldine[®] Fine Granule**

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	パナルジン錠100 mg	パナルジン細粒10%
承認番号	22100AMX01370	20100AMZ00122
販売開始	1981年9月	1990年7月

1. 警告

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が主に投与開始後2ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。[11.1.1-11.1.3 参照]

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

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

1.3 本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する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。[7.、8.1 参照]

・投与開始後2ヵ月間は定期的に血液検査を行う必要があるため、原則として2週に1回、来院すること。

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

2.2 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

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

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

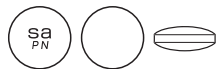
2.5 チクロピジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	パナルジン錠100 mg	パナルジン細粒10%
有効成分	1錠中 日局チクロピジン塩酸塩100 mg	1g中 日局チクロピジン塩酸塩100 mg
添加剤	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、シヨ糖脂肪酸エステル、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	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、シヨ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

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

4. 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

6. 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〉

チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日200～300 mg（錠：2～3錠または細粒：2～3 g）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〉

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

〈虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療〉

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

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

〈効能共通〉

年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。本剤による重大な副作用を回避するため、患者を来院させ、定期的な血液検査を実施する必要がある。[1.1-1.4、8.1、11.1.1-11.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤を新たに投与開始する場合には、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が主に投与開始後2ヵ月以内にあらわれることがあるので、本剤の有効性と安全性を十分に考慮し、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。[1.1-1.4、7.、11.1.1-11.1.3 参照]
- 8.2 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。[9.1.4、10.2 参照]
- 8.3 手術の場合には、出血を増強するおそれがあるので、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。[9.1.5、18.4 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 月経期間中の患者
月経血が増加するおそれがある。
 - 9.1.2 出血傾向ならびにその素因のある患者
出血を増強するおそれがある。
 - 9.1.3 白血球減少症の既往歴のある患者
白血球減少症を起こすおそれがある。
 - 9.1.4 高血圧の患者
出血を起こすおそれがある。[8.2 参照]
 - 9.1.5 手術を予定している患者
[8.3 参照]
 - 9.1.6 他のチエノピリジン系薬剤（クロピドグレル硫酸塩）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 9.3 肝機能障害患者
 - 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。[2.2 参照]
 - 9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者
肝障害が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.3 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（頻度不明）

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

11.1.2 無顆粒球症（頻度不明）

特に投与開始後2ヵ月以内に発熱、咽頭痛、倦怠感等を初期症状とする無顆粒球症があらわれることがある。初期症状が認められた場合には、ただちに投与を中止し、血液検査（血球算定等）及び適切な処置を行うこと。[1.、7.、8.1 参照]

11.1.3 重篤な肝障害（頻度不明）

特に投与開始後2ヵ月以内に悪心・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒感、眼球黄染、皮膚の黄染、褐色尿等を初期症状とする著しいAST、ALT、ビリルビン、総コレステロールの上昇を伴う肝機能障害（劇症肝炎、胆汁うっ滞

型肝障害) があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、肝機能検査を実施すること。[1、7、8.1、9.3.2 参照]

11.1.4 再生不良性貧血を含む汎血球減少症 (頻度不明)

11.1.5 赤芽球癆 (頻度不明)

11.1.6 血小板減少症 (頻度不明)

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

頭蓋内出血の初期症状として頭痛、意識障害、片麻痺等があらわれることがある。

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

11.1.9 消化性潰瘍 (頻度不明)

11.1.10 急性腎障害 (頻度不明)

11.1.11 間質性肺炎 (頻度不明)

11.1.12 SLE様症状 (頻度不明)

発熱、関節痛、胸部痛、胸水貯留、抗核抗体陽性等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

注) 使用成績調査を含む

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈パナルジン錠100 mg〉

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

〈パナルジン細粒10%〉

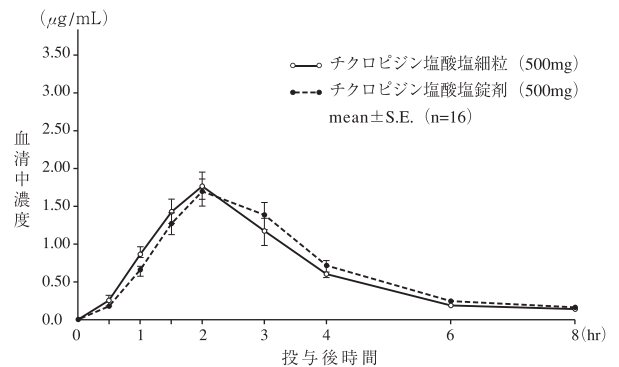
細粒剤の服用にあたっては速やかに飲み下すよう注意させること。長く口中に含むと舌に苦味が残ることがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

チクロピジン塩酸塩細粒剤と錠剤を健康成人 (16名) にそれぞれ500 mg単回経口投与した場合の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。

チクロピジン塩酸塩単回経口投与時の血清中濃度推移



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ー (mean±S.E.)

剤形	投与量	t_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (hr)
細粒	500 mg	2.06±0.13	1.95±0.18	1.58±0.03
錠	500 mg	2.03±0.14	1.99±0.19	1.61±0.04

16.3 分布

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

16.4 代謝

本剤は肝で代謝される。

16.5 排泄

健康成人にチクロピジン塩酸塩250 mgを単回経口投与した場合、主要代謝物の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4.1 mol%であった。また、未変化体の尿中排泄はきわめて少なく、投与量の0.01~0.02%であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内の多くの研究機関で実施された血管手術及び血液体外循環に伴う血栓・塞栓ならびに血流障害患者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。なお以上の効果は国内で血液透析中の慢性腎不全患者を対象に実施した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²⁾。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。

〈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〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

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、疼痛及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、以上の効果は国内で慢性動脈閉塞症を対象に実施した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³⁾。

〈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〉

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験

TIAあるいは脳梗塞等の虚血性脳血管障害患者257例の国内臨床試験において、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における効果は国内で実施したアスピリンとの二重盲検比較試験によっても立証された⁴⁾。

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善〉

17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験

脳血管攣縮の危険性が特に高いクモ膜下出血患者107例の国内臨床試験において、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、以上の効果は国内で実施したプラセボとの二重盲検比較試験によっても立証された⁵⁾。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 承認後に実施された臨床試験

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γ-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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血小板のアデニレートシクラーゼ活性を増強して血小板内cAMP産生を高め血小板凝集能・放出能を抑制する⁶⁾。

18.2 血小板凝集抑制作用

血小板機能亢進のある患者への経口投与でADP、コラーゲンあるいはアドレナリン誘導等による血小板凝集及び血小板粘着能を抑制する⁷⁾。血小板凝集能の低下は投与24時間後には発現し、その作用は継続投与によって減弱することなく維持され、投与中止後はリバウンド（凝集亢進現象）を示さず投与前の状態まで漸次回復する。

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、トロンボキサン_{A2}、アラキドン酸、トロンビン）による血小板の凝集及び血小板粘着能を強力に抑制し、しかもその作用は持続的である。血小板に対する*in vitro*の作用は弱く、体内で代謝されて血小板に持続的に作用する。また生体の持つ重要な抗血栓機構である血管壁のプロスタグランジン_{I₂}（プロスタサイクリン）の生成には影響を与えず⁸⁾、トロンボキサン_{A2}産生・放出の抑制⁹⁾、β-トロンボグロブリン放出の抑制作用を有する。

18.3 抗血栓効果

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

18.4 作用持続時間

本剤の抗血小板作用は非可逆的であるので¹¹⁾、その作用が消失するには8～10日間（血小板の寿命）¹²⁾ かかると考えられている。[8.3 参照]

18.5 血液レオロジー的性状の改善作用

血小板機能亢進のある患者への経口投与で血液のミクロポア通過能が改善する⁷⁾。ラットへの経口投与により赤血球の

変形能が増大し、血液粘度の低下、血液のミクロポア通過能の亢進等血液レオロジー的性状を改善する¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：Ticlopidine Hydrochloride（チクロピジン塩酸塩）

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

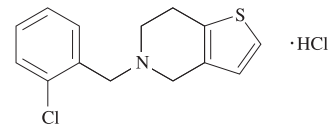
分子式：C₁₄H₁₄ClNS · HCl

分子量：300.25

性状：本品は白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸（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。

化学構造式：



22. 包装

〈パナルジン錠100 mg〉

100錠 [10錠(PTP)×10]、
500錠 [10錠(PTP)×50]、
1000錠 [10錠(PTP)×100]、
1400錠 [14錠(PTP)×100]、
1000錠 [瓶、バラ]

〈パナルジン細粒10%〉

1 g×120包 [乾燥剤入り]
100 g [缶、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 竹越敏夫 他：応用薬理. 1980；19(3)：349-361
- 2) 小林快三 他：医学のあゆみ. 1980；112(5)：294-308
- 3) 勝村達喜 他：循環器科. 1980；7(5)：396-406
- 4) 村上元孝 他：医学のあゆみ. 1983；127(9)：950-971
- 5) 水上公宏 他：外科診療. 1983；25(9)：1189-1202
- 6) Ashida, S. et al.：Thromb. Haemost. 1979；41(2)：436-449
- 7) 安部 英 他：血液と脈管. 1980；11(1)：142-151
- 8) Ashida, S. et al.：Thromb. Res. 1978；13(5)：901-908
- 9) 長束一行 他：脈管学. 1983；23(6)：465-471
- 10) 小池順平 他：脳卒中. 1983；5(1)：28-37
- 11) Ashida, S. et al.：Thromb. Haemost. 1978；40(3)：542-550
- 12) Harker, L.A. et al.：J. Clin. Invest. 1969；48(6)：963-974
- 13) Ono, S. et al.：Thromb. Res. 1983；31(4)：549-556

24. 文献請求先及び問い合わせ先

クリニジェン株式会社 カスタマーセンター
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-16-3
TEL 0120-192-109（フリーダイヤル）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

クリニジェン株式会社
東京都中央区日本橋1-16-3
www.clinigen.co.jp

CLINIGEN

製造販売元

クリニジェン株式会社

東京都中央区日本橋1-16-3