

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2018（2019年更新版）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

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

パナルジン[®]細粒10%**Panaldine[®] Fine Granule**

剤形	フィルムコーティング錠、コーティング細粒		
製剤の規制区分	パナルジン錠 100mg： 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 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)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
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 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		
一般名	和名：チクロピジン塩酸塩（JAN） 洋名：Ticlopidine Hydrochloride（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日		パナルジン錠 100mg	パナルジン細粒 10%
	製造販売承認年月日	2009年6月26日 （販売名変更による）	1989年2月23日
	薬価基準収載年月日	2009年9月25日 （販売名変更による）	1990年7月13日
	販売開始年月日	1981年9月16日	1990年7月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：チェプラファーム株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	チェプラファーム株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-772-073 医療関係者向けホームページ https://www.cheplapharm.jp/		

本 I F は 2024 年 7 月 改 訂 の 電 子 添 文 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	36
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	37
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	40
1. 販売名	3	8. 副作用	41
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	47
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	47
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	48
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	48
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	48
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	50
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	50
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	50
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	50
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	50
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	50
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	50
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	50
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	51
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	9. 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	51
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	51
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	51
10. 容器・包装	12	12. 投薬期間制限に関する情報	51
11. 別途提供される資材類	12	13. 各種コード	52
12. その他	12	14. 保険給付上の注意	52
V. 治療に関する項目	13	XI. 文献	53
1. 効能又は効果	13	1. 引用文献	53
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. その他の参考文献	54
3. 用法及び用量	13	XII. 参考資料	55
4. 用法及び用量に関連する注意	14	1. 主な外国での発売状況	55
5. 臨床成績	15	2. 海外における臨床支援情報	55
VI. 薬効薬理に関する項目	23	XIII. 備考	56
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23	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	56
2. 薬理作用	23	2. その他の関連資料	56
VII. 薬物動態に関する項目	28		
1. 血中濃度の推移	28		
2. 薬物速度論的パラメータ	29		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29		
4. 吸収	30		
5. 分布	30		
6. 代謝	32		
7. 排泄	33		
8. トランスポーターに関する情報	35		
9. 透析等による除去率	35		
10. 特定の背景を有する患者	35		
11. その他	35		

略語表

略語	英語	日本語
5'AMP	adenosine 5'-monophosphate	5'アデノシン 1 リン酸
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン 2 リン酸
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine 5'-triphosphate	アデノシン 3 リン酸
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CaM	calmodulin	カルモジュリン
cAMP	cyclic adenosine 3',5'-monophosphate	環状 AMP
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DG	diacylglycerol	ジアシルグリセロール
DTS	dense tubular system	暗調小管系
G	—	GTP 蛋白質
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析
HAS	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IP ₃	inositol 1,4,5-trisphosphate	イノシトール 3 リン酸
LAP	leucine aminopeptidase	ロイシンアミノペプチダーゼ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MLCK	myosin light chain kinase	ミオシン軽鎖キナーゼ
NIH	National Institute of Health	米国国立衛生研究所
NS	not significant	有意ではない
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受動皮膚アナフィラキシー
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PG	prostaglandin	プロスタグランディン
PIP ₂	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	ホスファチジルイノシトール 2 リン酸
PKC	protein kinase C	プロテインキナーゼ C
PLA ₂	phospholipase A ₂	ホスホリパーゼ A ₂
PLC	phospholipase C	ホスホリパーゼ C
PRP	platelet-rich plasma	多血小板血漿
RIND	reversible ischemic neurological deficit	回復性脳虚血性神経症状
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
t _{1/2}	terminal half-life	消失半減期
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TIA	transient cerebral ischemic attack	一過性脳虚血発作
TLC	thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
t _{max}	time at maximum concentration	最高濃度到達時間
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
TXA ₂	thromboxane A ₂	トロンボキサン A ₂

略語	英語	日本語
TXS	thromboxane synthase	トロンボキサン合成酵素
vWF	von Willebrand Factor	フォンウィルブランド因子
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

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。

また、医療事故防止対策に基づき、2009年6月にパナルジン錠の販売名をパナルジン錠100mgに変更した。

2024年7月、本邦における製造販売承認がクリニジェン株式会社からチェプラファーム株式会社へ承継された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 薬理作用

1) 血小板凝集抑制作用¹⁾

- ①ADP、コラーゲン、アラキドン酸、トロンボキサン A₂、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学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²⁾。

2) 血液レオロジー的性状の改善作用*¹⁾

- ①赤血球変形能を増強する。
- ②血液のマイ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）³⁾、大腿動脈移植血管の血栓性閉塞（イヌ）⁴⁾、腹部大動脈狭窄による血栓形成（ウサギ）⁵⁾、動静脈シャントの血栓性閉塞（ラット）⁶⁾、静脈血栓（ラット）⁷⁾ 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）⁸⁾、脳虚血後の脳微小循環障害（ラット）⁹⁾ 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。

（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照）

(2) 有効性

- 1) 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) 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。

（「V. 5. 臨床成績」参照）

(3) 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 ヶ月以内に発現した（副作用症例より）ので、特に投与開始 2 ヶ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）。

（「VIII. 8. 副作用」参照）

3. 製品の製剤学的特性

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おり、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. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

パナルジン® 錠 100mg

パナルジン® 細粒 10%

(2) 洋名

Panaldine® 100mg Tablets

Panaldine® 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）

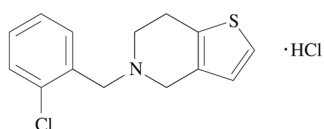
Ticlopidine Hydrochloride（JAN）

Ticlopidine（INN）

(3) 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）又は本質

化学名：

5-(2-Chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]-pyridine monohydrochloride（IUPAC 命名法による）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：DE-4160

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. 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 (目局による表現)
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： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （233nm）、230～250（乾燥後、20mg、H₂O、1000mL）

紫外外部吸収： λ_{max}

213nm ($\epsilon 1.3 \times 10^4$)、233nm ($\epsilon 7.5 \times 10^3$)（メタノール）

213.5nm ($\epsilon 1.3 \times 10^4$)、233nm ($\epsilon 7.2 \times 10^3$)（0.1mol/L 塩酸）

213.5nm ($\epsilon 1.3 \times 10^4$)、233nm ($\epsilon 7.2 \times 10^3$)（水）

本品の水溶液（1→50）における pH 域：3.5～4.5

2. 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、光に対する試験結果は規格内であった。

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

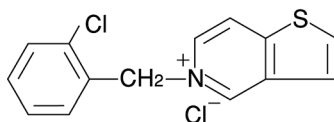
試験法	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
室温試験	室温	30日	無色透明アンプル	外観、pH、含量、紫外部吸収スペクトル、薄層クロマトグラフィー	各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
			褐色アンプル		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
温度試験	40℃	30日	無色透明アンプル、遮光		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
光安定性試験	室内散光	30日	無色透明アンプル		各試験項目は開始時と比較し変化が認められず安定であった。
			褐色アンプル	外観変化として照射表面がわずかに黄色味を帯びたが、その他の試験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

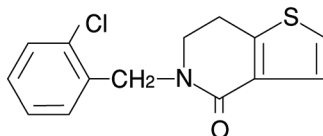
本品 250mg を 10mL の水に溶解し、経時的に薄層クロマトグラフィー (TLC) で観測しつつ 7 時間煮沸還流したが、TLC では何ら分解物のスポットを認めず、本品は水溶液中で安定であった。そこで強制分解させるため 72 時間煮沸還流したところ、TLC 上にわずかに分解物のスポットが認められた。この分解物 (A) は、5-(*o*-chlorobenzyl)-thieno[3,2-*c*]pyridinium chloride と推定された。



分解物 (A)

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。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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。

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

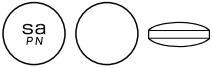
1. 剤形

(1) 剤形の区別

パナルジン錠 100mg : フィルムコーティング錠

パナルジン細粒 10% : コーティング細粒

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	パナルジン錠 100mg	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	—

(3) 識別コード

パナルジン錠 100mg : **sa PN**

パナルジン細粒 10% : 該当しない

(4) 製剤の物性

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)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	パナルジン錠 100mg	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 100mg	1g 中 日局チクロピジン塩酸塩 100mg
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

(2) 電解質の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 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		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	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		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		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		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。

試験法	保存条件	保存期間	保存形態	試験項目	結果
光安定性試験	室内散光	3 ヶ月	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	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	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。

・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 ヶ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 ヶ月	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 ヶ月	最終包装：ポリエチレン袋	外観、含量、乾燥減量	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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 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品目は通常の実験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。

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	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		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アプレゾリン 散 10%		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	± ±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	++
アポプロン 散 0.1%		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	± 固	± 固	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アルサルミン 細粒 90%		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	± 固	± 固	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アンギナル 散 12.5%		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	
イサロン 顆粒 25%		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
S・M 散		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	+	
MDS 顆粒 60%		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	± 湿	± 湿	++ 固	++ 固	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
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	-	-	-	-	± ±	-	-	-	-	-	-	-	± 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	-	-	-	-	± ±	-	± 固	± 固	++ 固	++ 固	++ 固	++ 固	(風湿)	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	
シンレスタール 細粒 50%		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
セパミット 細粒 1%		-	-	± 湿	± 湿	± 湿	++ 固	-	-	-	-	-	-	-	+	+	++ 固	++ 固	++ 固	++ 固	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

※) 試験時の製品名

表Ⅳ-4. パナルジン細粒 10%の配合変化 (つづき)

配合薬剤 ^(※)	25°C 75%RH												30°C 92%RH																				
	変化 日数						固 化、湿 潤						着 色						固 化、湿 潤						着 色								
	1	4	7	10	14	20	30	1	4	7	10	14	20	30	1	4	7	10	14	20	30	1	4	7	10	14	20	30					
セルシン散 1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	
セレナール散 10%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	
セロクラール細粒 4%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
炭酸マグネシウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	
デパケン細粒 40%	-	-	±	+	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	-	-	++	++	++	++	++	
ドグマチール細粒	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ノイエル細粒 40%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ノイキノン顆粒 1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	(湿潤)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
パントシン散 20%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	++	(固化)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ビオフェルミン R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	(固化)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ビスコリン散	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	(固化)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ブテラジン細粒 10%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+	+	++		
ベルジピン散 10%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
メサフィリン末	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	固	-	-	-	-	-	-	-	±	+	-	
リーゼ顆粒 10%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	+		
ロコルナール細粒 10%	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	±	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-		
ユベラ N 細粒	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

※) 試験時の製品名

9. 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。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈パナルジン錠 100mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP)×10]

500 錠 [10 錠 (PTP)×50]

〈パナルジン細粒 10%〉

1g×120 包 [乾燥剤入り]

100g [缶、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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

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

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当資料なし

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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200～300mg（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〉

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〉

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〉

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。

〈効能共通〉

年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

以下の根拠により、各効能における用法及び用量を設定した。

〈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〉

1. 1日量100mg、200mg、300mgで透析患者における用量検討のための第Ⅱ相臨床試験を実施した。有用性を総合的に判定した結果、200mgの有用性が最も高く、次いで300mgが高く、100mgは低かった。
2. 動静脈シャント血管に血栓閉塞性トラブルを有する血液透析患者を対象として1日量200mgでプラセボとの二重盲検群間比較試験を実施した結果、本剤投与群は有意（ $P<0.001$ ）な血栓・塞栓の治療効果ならびに有用性を示した。
3. 血液透析患者、ならびに四肢血行再建、人工弁置換、腎移植など血管手術実施の患者全症例の集計において、血栓・塞栓の治療効果には全体として用量依存的傾向が認められ（100mg/日～600mg/日）、1日量200～300mgで70～100%の有効率が得られた。
4. チクロピジンの副作用と考えられる出血傾向について、出血時間と用量との関係を検討した結果、1日量300mg以下では出血時間の延長はなかったため、1日の最高用量を300mgとした。

〈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〉

1. 1日量 300mg と 500mg で用量検討のための第Ⅱ相臨床試験を実施した結果、有効率は 500mg 投与群において優れていた。
2. 慢性動脈閉塞症の患者で四肢に阻血性潰瘍を有する重症例を対象として 1日量 500mg でプラセボとの二重盲検群間比較試験を実施した結果、本剤投与群では阻血性症状が有意 ($P<0.01$) に改善された。
3. 慢性動脈閉塞症に対して 1日量 600mg の試験を追加し、全試験を集計した結果、有効率は 300、500、600mg の 3 用量間で有意差はなかったが、用量依存的傾向が認められ 600mg 投与群は 500mg 投与群よりも優れていると考えられた。また、600mg 投与群と、500mg 投与群の間で副作用発生率に大差はみられなかったため、上限を 1日 600mg とした。
4. 第Ⅱ相臨床試験において 1日量 300mg での有効性は 48%であったが、二重盲検試験においてプラセボ投与群の有効性は 37%であり、本剤は 300mg においても阻血性症状の改善効果を有するものと考えられたため、1日量の下限を 300mg とした。

〈虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療〉

1日量 200mg 分服で実施された第Ⅱ相臨床試験、1日量 200mg 1日 1回投与で実施された第Ⅲ相臨床試験の有効率はそれぞれ 83.9%、80.9%と差がみられず副作用発生率も同等であった。
また、その他の一般臨床試験では、1日量 200~300mg 2~3 回分服で実施された。

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善〉

1日量 400mg を 2 分服で実施した第Ⅱ相臨床試験において、出血性の副作用および合併症が見られたことから第Ⅲ相臨床試験では 1日量 300mg を 3 分服で実施し、有効率、安全性ともに優れた結果であった。

用法について

本剤は血中濃度とは相関せず持続的な血小板凝集抑制作用を示すため、1日 2回~3 回分服を可能とし、実際に本剤が投与された約 80%の症例では 1日 2回~3 回の分服であった。

また、本剤の副作用としてチクロピジンの強い辛味による消化管刺激と推定される消化器症状の頻度が最も高いため、食後投与とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

投与開始後 2 ヶ月間は、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]

(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 ヶ月以内に発現する。「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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

第 I 相臨床試験¹⁰⁾

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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」参照)。

(3) 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¹¹⁾

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。

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及び用量は 1 日 200~300mg、2~3 回に分服である。

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¹²⁾ 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。

3) 虚血性脳血管障害 (TIA、RIND)¹³⁾

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 ヶ月判定では 86.7%、12 ヶ月判定では 82.8%であった。

4) クモ膜下出血後の症例*²⁾

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。

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及び用量は 1 日 300mg を 3 回に分服である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 血液透析患者における血栓・塞栓の治療効果¹⁴⁾

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。

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		
調 査 期 日	調 査 項 目	シヤント血管	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）		
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 (χ^2)	
	男	17	23		
	女	33	34		
シヤント血管	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 (χ^2)	
	全般改善率	62% (29/47)	17% (9/53)	p<0.001 (χ^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 (χ^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 (χ^2)	
	肺 機 能	動脈血酸素分圧の上昇	不変	p<0.05 (χ^2)	
有 用 率		62% (29/47)	16% (9/55)	p<0.001 (χ^2)	
副 作 用 発 現 率		18% (9/50)	18% (10/57)	NS (χ^2)	
臨 床 検 査 値 異 常 発 現 率		8% (4 件/50 例)	5% (3 件/57 例)	NS (χ^2)	

* : (χ^2) : χ^2 検定、(t) : t検定、(NS) : not significant

②慢性動脈閉塞症における末梢循環障害の治療効果¹⁵⁾

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。

表V-2. 慢性動脈閉塞症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	四肢に虚血性潰瘍を有する重篤な慢性動脈閉塞症の患者		
		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
	女	10	11		(χ^2)
	閉塞性動脈硬化症 バージャー病	20 73	23 77		NS (χ^2)
成 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 (χ^2)
臨 床 検 査 値 異 常 発 現 率		28% (28件/100例)	34% (35件/102例)	NS (χ^2)	

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

③一過性脳虚血発作 (TIA) に対する二重盲検試験¹⁶⁾

NIH 診断基準に適合する TIA が 3 ヶ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。

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				
		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	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)				
成	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		
	総投与例数 (除外例数 ^{注1)})		170 (5)	170 (1)			
安全性	NIH 診断基準適合例数 (非適合例数 ^{注2)})		144 (21)	151 (18)			
	解析対象例		165	169			
績	有効性・有用性	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	
		解析対象例 (除外例数 ^{注3)})		136 (34)	145 (25)		
	有効率	男		95	96	NS	
		女		41	49		
		有効率	(1) 投薬 3 ヶ月完了例の判定 ^{注4)}		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 (χ^2 , W)			
(5) 全例の最終判定 ((3)+(4))		81% (110/136)	70% (102/145)	p<0.05 (χ^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： χ^2 χ^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 ヶ月間に 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¹⁷⁾

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 ヶ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。

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 _b (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 ヶ月後の転帰。副作用。合併症。臨床検査値。									
	投 薬 期 間		術後から 4 週間									
成 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					
	主 治 医	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		14% (8/57)		29% (16/55)		T>P : p<0.05 (W)			
			脳血管攣縮の有・無による層別* ²	無		0% (0/12)		0% (0/15)		NS		
				有		18% (8/45)		40% (16/40)		T>P : p<0.05 (χ ²) 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	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	48	6	5	0	T>P : p<0.05 (F)
				死亡	計	(除外)		死亡	計	(除外)		
			3	65	(1)		9	68	(1)			
	判 定 率	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 ²) 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 ²) 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 ²) T>P : p<0.01 (W)		
		有 用 率		65% (43/66)		26% (18/68)		(除外 1)		T>P : p<0.001 (χ ²) 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 (χ²) : χ² 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。

2) 安全性試験

長期投与試験

虚血性脳血管障害¹⁸⁾

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¹⁸⁾ 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。

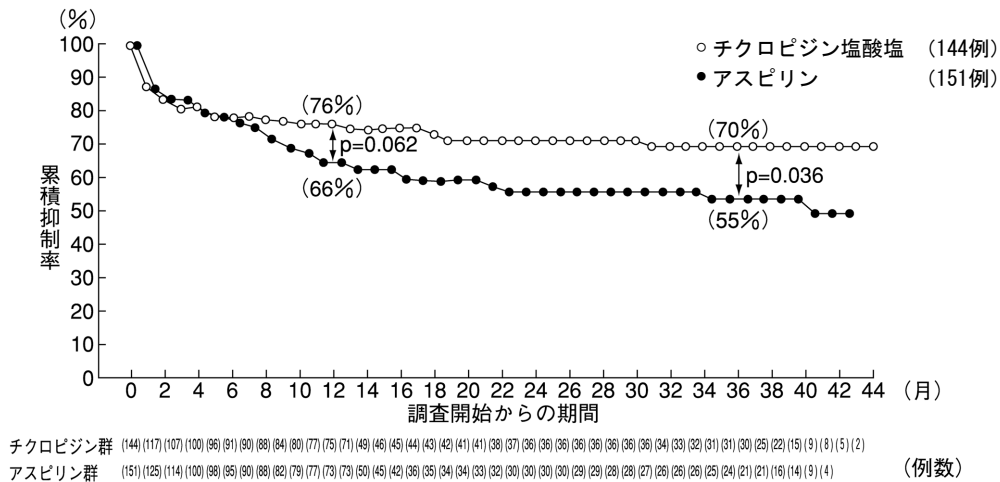


図 V-1. 脳血管障害 (TIA、RIND、脳梗塞、脳出血) および心筋梗塞の発生頻度の累積抑制率の経時的変化

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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%)
バージャー病	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	バージャー病	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。

③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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 〈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〉

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¹⁴⁾。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。

2) 〈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〉

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¹⁵⁾。

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〉

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¹⁶⁾。

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〉

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¹⁷⁾。

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 PGE₁ PGE₂ PGI₂

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

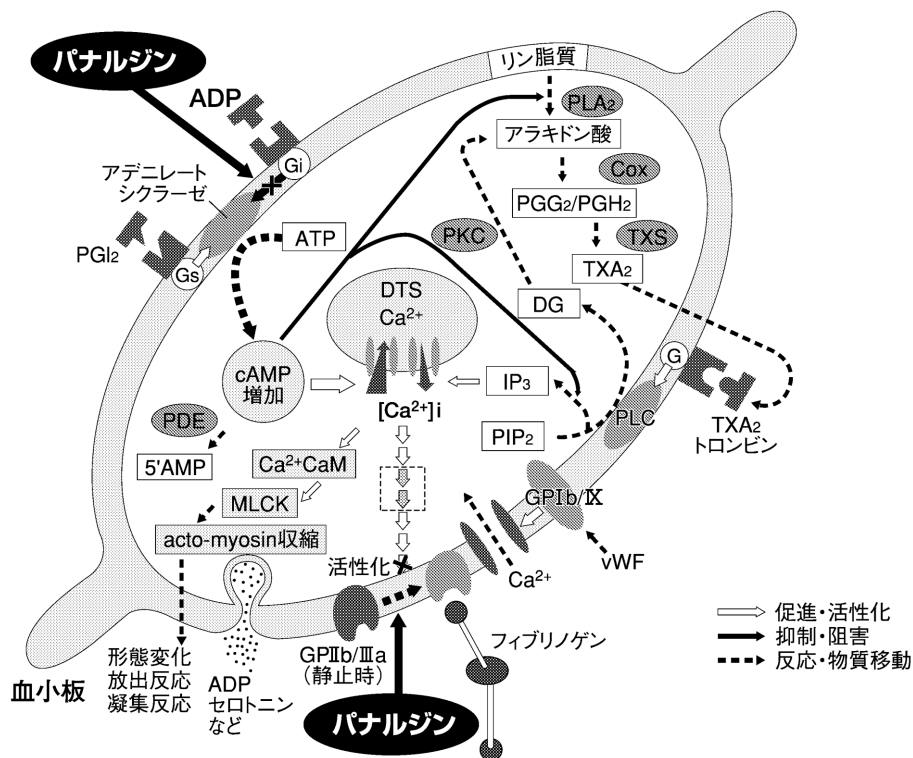
血小板のアデニレートシクラーゼ活性を増強して血小板内 cAMP 産生を高め血小板凝集能・放出能を抑制する¹⁹⁾。

本剤の抗血小板作用は非可逆的であるので¹⁾、その作用が消失するには8～10日間（血小板の寿命）²⁰⁾ 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^{19), 21)}

- 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P2Y₁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P2Y₁₂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P2Y₁₂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Ca²⁺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(PGI₂)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PGI₂合成を抑える。



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 ₃	: 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 ²⁺ CaM	: Ca ²⁺ カルモジュリン	PGG ₂ /PGH ₂	: 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 ₂	: プロスタグランジン I ₂
Cox	: シクロオキシゲナーゼ	PIP ₂	: 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 ²⁺ 貯蔵部位)	PLA ₂	: ホスホリパーゼ A ₂
G	: GTP 蛋白質	PLC	: ホスホリパーゼ C
Gi	: 抑制性 GTP 蛋白質	TXA ₂	: トロンボキサン A ₂
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

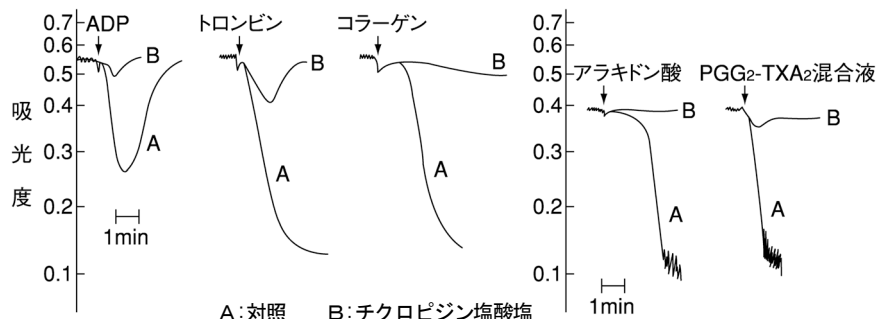
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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 A₂、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¹⁾。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²²⁾、トロンボキサン A₂ 産生・放出の抑制作用²³⁾、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。



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ずり応力惹起血小板凝集（SIPA）抑制作用²⁾

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/cm² 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。

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²⁴⁾。ラットへの経口投与により赤血球の変形能が増大し^{*1)}、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²⁵⁾。

①血液のマイクロポア通過能（ヒト）²⁴⁾

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 5μm 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

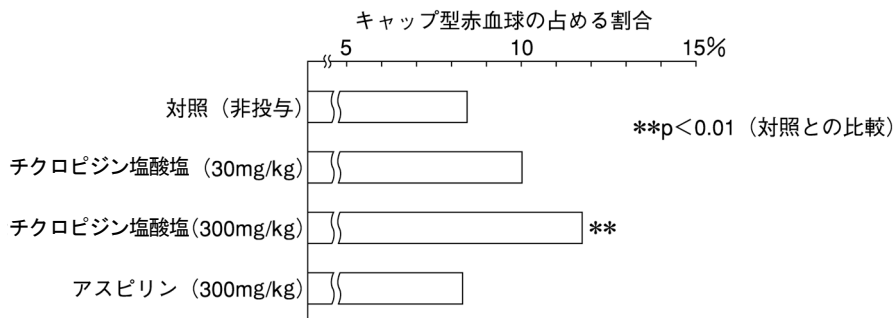
	症例数	投 与 前	投 与 後
チクロピジン塩酸塩	9	110.8±112.0	61.8±82.5*
アスピリン	7	164.6±141.9	205.1±157.7

単位：秒（0.5mL の血液が 5μm 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）*¹⁾

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の中で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の中では変形赤血球は認められなかった。



図VI-3. 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、血液のミクロポア通過能（ラット）²⁵⁾

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、血液のミ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 ⁻¹	11.9±0.4	10.4±0.3*
76.8	7.7±0.2	7.0±0.2*
Blood filtrability (mL/min)	0.40±0.02	0.54±0.01**

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

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）³⁾

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）⁴⁾

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）⁵⁾

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）⁶⁾

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）⁷⁾

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。

⑧血管炎に伴う血栓性末梢動脈閉塞（ラット）⁸⁾

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）⁹⁾

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。

(3)作用発現時間・持続時間

1)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²⁶⁾。

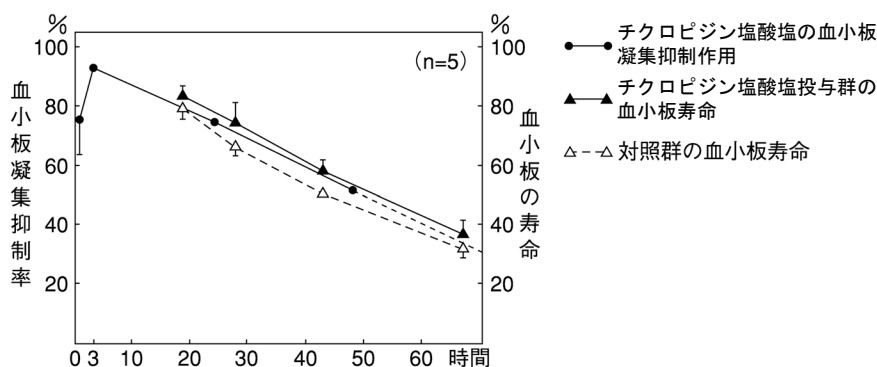
2)血小板凝集抑制作用の持続性

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るため、血小板寿命（8～10日間）²⁰⁾の期間にわたり、作用が持続するものと考えられる。



図VI-4. 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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

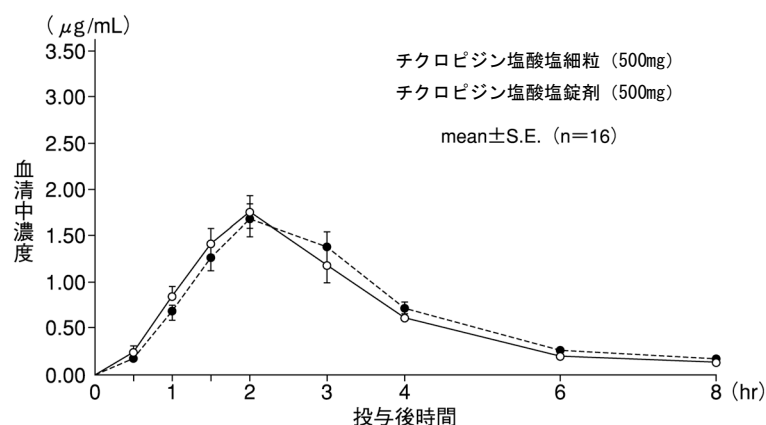
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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（16名）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

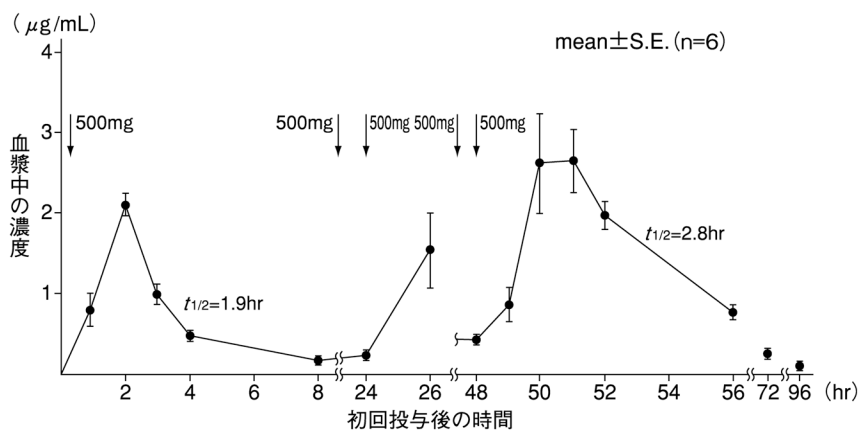
表VII-1. 単回経口投与時におけるチクロピジン塩酸塩の薬物動態パラメータ
(mean ± S.E.)

剤形	投与量	t_{max} (hr)	C_{max} (µg/mL)	$t_{1/2}$ (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

健康成人男子における検討¹⁰⁾

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。



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

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VII. 4. 吸収」参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(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) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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²⁷⁾

(4) 腸肝循環

該当資料なし

<参考> [ラット]²⁸⁾

胆管カニューレションラット（胆汁採取ラット）に ¹⁴C-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。

(5) 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²⁹⁾。

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 ≤ 0.05（空腹時との比較）

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット]²⁸⁾

ラットでは通過する。

（「Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性」参照）

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> [ラット]²⁸⁾

¹⁴C-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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> [ラット]²⁸⁾

¹⁴C-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

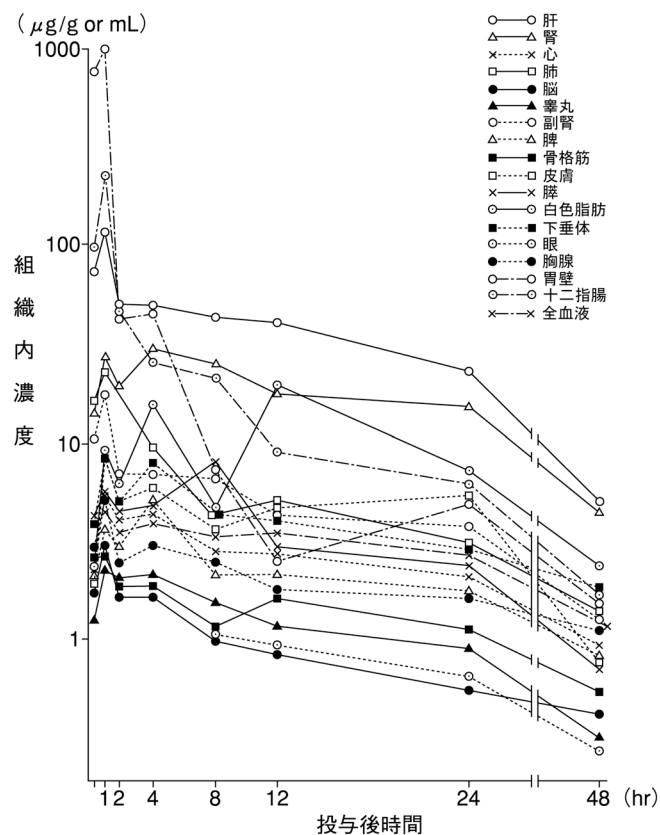
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考> [ラット]²⁸⁾

ラットに ¹⁴C-チクロピジン塩酸塩 25mg/kg を単回経口投与したところ、放射能濃度は、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
(¹⁴C-チクロピジン塩酸塩 25mg/kg 単回経口投与/ラット)

ラットに ¹⁴C-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²⁸⁾。

(6) 血漿蛋白結合率 (外国人データ)³⁰⁾

<参考>

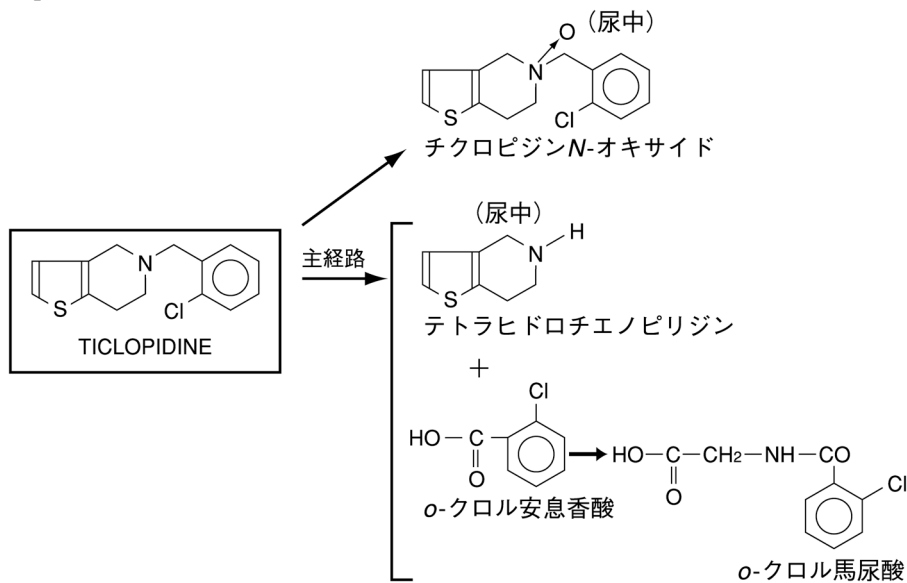
平衡透析法 (pH7.4、37°C) におけるチクロピジン塩酸塩と血漿蛋白の結合率はヒト血清アルブミン (HSA) で 86.7%、ヒト血清で 97.8%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は肝で代謝される。

<参考> [ラット]²⁷⁾



図VII-4

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率^{31~33)}

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活性比、存在比率

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

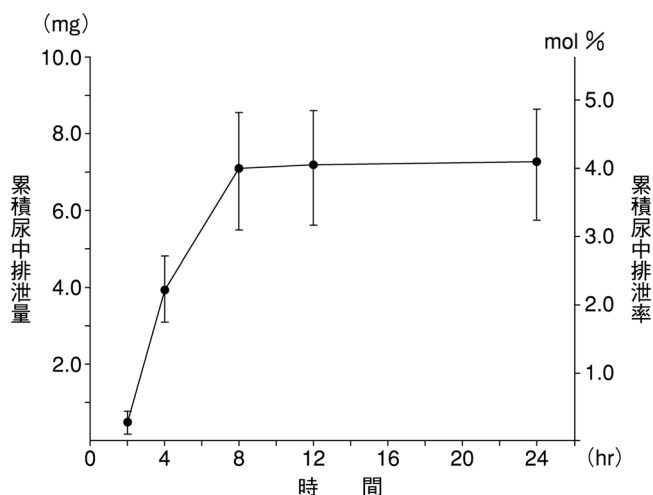
チクロピジン塩酸塩は血小板凝集に対して *in vitro* では薬理活性を示さず、*in vivo* で薬理活性を示すことより、代謝物が薬効を発現する可能性が推定されたので、前記 4 つの代謝物について血小板凝集抑制作用を検討したが、いずれも活性は認められなかった。活性代謝物は非常に不安定であり、生体内寿命が短いために単離されず化学構造は決定されていない。

7. 排泄

(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。

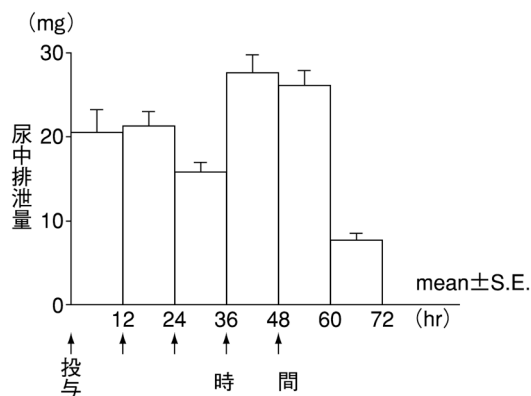
主要代謝物 *o*-クロル馬尿酸は 2~4 時間に最も多く排泄され、尿中排泄率は投与後 24 時間までで投与量の 4.1mol%であった。なお、チクロピジン *N*-オキサイドの排泄は極めて少なく、投与後 24 時間までの排泄率は投与量の 0.1mol%以下であった。



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

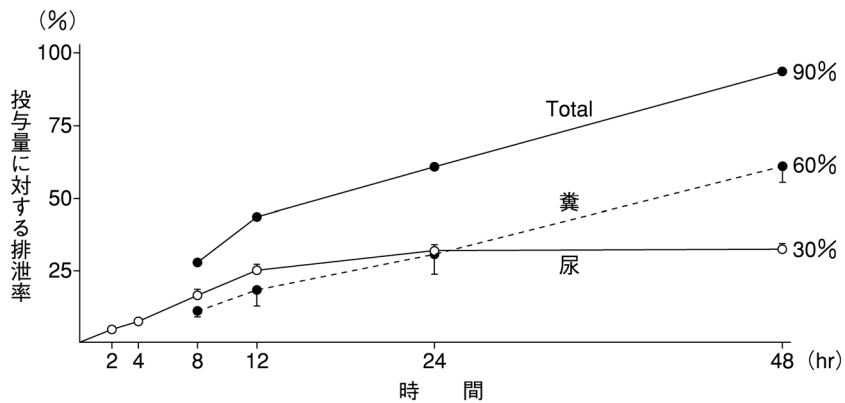
注) 本剤の承認されている用法及び用量は「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」参照。

<参考> [ラット]²⁸⁾

(1) 単回投与

1) 尿、糞中排泄

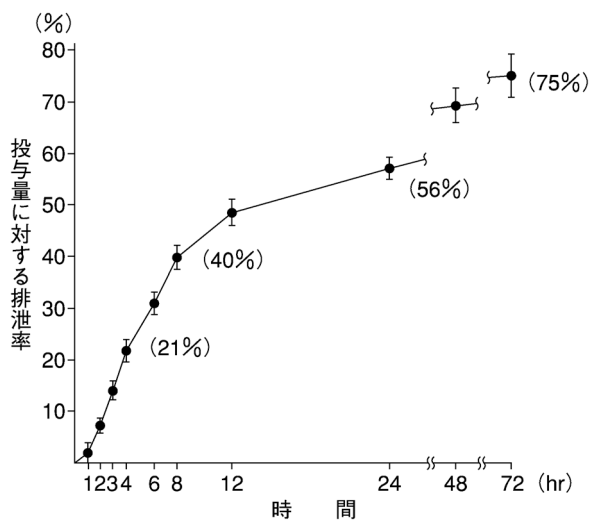
ラットに ¹⁴C-チクロピジン塩酸塩を経口投与した場合、尿中への排泄は投与後 24 時間で投与量の 30%、糞中へは 24 時間で 29%、48 時間で 60%に達した。



図VII-7. 尿、糞中排泄

2) 胆汁中排泄

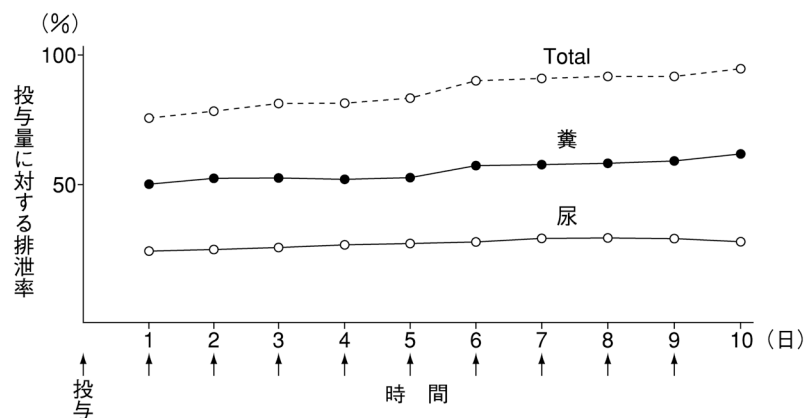
胆汁中排泄は 24 時間で 56%と多く、糞中への排泄は胆汁を経由して行われる。



図VII-8. 胆汁中排泄

(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. 6. (1) 代謝部位および代謝経路」参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析

<参考>

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」参照

10. 特定の背景を有する患者

(1) 慢性血液透析患者における血中濃度の検討³⁴⁾

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。

(2) 慢性血液透析患者における代謝、排泄の検討³⁴⁾

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。

11. その他

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

1. 警告

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

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

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

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

- ・投与開始後2ヵ月間は定期的に血液検査を行う必要があるため、原則として2週に1回、来院すること。
- ・副作用を示唆する症状があらわれた場合には、ただちに医師等に連絡し、指示に従うこと。

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

（解説）

警告全般、1.1

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。

1.2 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

1.3 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。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。

- 1.4 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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）[止血が困難になることが予想される。]
- 2.2 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.3 白血球減少症の患者 [本剤の副作用として白血球減少症が報告されているので、より重篤な症状になるおそれがある。]
- 2.4 チクロピジン塩酸塩による白血球減少症の既往歴のある患者 [再投与により白血球減少症を起こすおそれがある。]
- 2.5 チクロピジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 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。
- 2.2 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。
- 2.3 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。
- 2.4 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。
- 2.5 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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

(解説)

- 8.1、8.2 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. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」参照
- 8.3 本剤の抗血小板作用は非可逆的であるので¹⁾、その作用が消失するには8～10日間(血小板の寿命)²⁰⁾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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

(解説)

- 9.1.1 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。
- 9.1.2 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」参照
- 9.1.3 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。
- 9.1.4 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。
- 9.1.5 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」参照

9.1.6 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(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³⁵⁾。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^{36), 37)}。

（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」参照）

(6) 授乳婦

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。

(解説)

ラットに ¹⁴C-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²⁸⁾。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」参照）

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

(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³⁸⁾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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

(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³⁹⁾。チクロピジンには主に CYP2C19 および CYP2D6 を阻害するが、CYP1A2 も阻害されるとの報告⁴⁰⁾により追加された。

[フェニトイン]

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³¹⁾。

[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、アルテプララーゼ等)]

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。

[シクロスポリン]

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³²⁾。

[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)]

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

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (頻度不明)

特に投与開始 2 ヶ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 ヶ月以内に発熱、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 ヶ月以内に悪心・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。

（解説）

- 11.1.1 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どうかは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。
- 11.1.2 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。
- 11.1.3 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。

(2) その他の副作用

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、膵酵素上昇
その他	頭痛、鼻出血、皮下出血、歯肉出血	めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感、血尿	眼底出血、結膜出血

注) 使用成績調査を含む

◆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)
血漿フィブリンノーゲン増加		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)

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)
口渇			1 (0.01)	1 (0.01)
便秘			3 (0.04)	3 (0.04)
軟便		2 (0.18)		2 (0.03)

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)
頭痛重(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)
A I - 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

◆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	14	0	0	0.0
	年 齢 不 明	82	9	12	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
ギ ー 薬 物 ア レ ル 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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈パナルジン錠 100mg〉

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。

(解説)

14.1 〈パナルジン錠 100mg〉

PTP 包装の薬剤共通の注意である。PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴¹⁾

- 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) その他の中樞神経系、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。

(3) 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

表Ⅸ-1. 単回投与毒性試験

LD ₅₀ 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 ヶ月投与 (ラット)

ラットに 40、150、600、1000mg/kg を 1 ヶ月間経口投与して、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⁴²⁾。

2) 6 ヶ月投与 (ラット)

ラットに 10、30、150、300mg/kg を 6 ヶ月間経口投与して、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 ヶ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⁴³⁾。

3) 12 ヶ月投与 (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。

(3) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 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³⁶⁾。

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³⁵⁾。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⁴⁴⁾。

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³⁷⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

有効成分：チクロピジン塩酸塩：劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：パナルジンを飲まれる方へ（「XⅢ. 2. その他の関連資料」参照）

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

7. 国際誕生年月日

1978年5月8日（フランス）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

パナルジン錠 100mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 パナルジン錠	1981年6月4日	15600AMZ00679000	1981年9月1日	1981年9月16日
販売名変更 パナルジン錠 100mg	2009年6月26日	22100AMX01370000	2009年9月25日	2009年9月

パナルジン細粒 10%

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
パナルジン細粒 10%	1989年2月23日	20100AMZ00122000	1990年7月13日	1990年7月13日

9. 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

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。

10. 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

11. 再審査期間

1981年6月4日～1987年6月3日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

なお、添付文書に下記の事項が設定されている。

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]

1. 警告

- 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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
パナルジン錠 100mg	3399001F1384	3399001F1384	108146605	620814601
パナルジン細粒 10%	3399001C1027	3399001C1027	108142805	613390007

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) Ashida S., et al. : *Thromb. Haemost.* 1978 ; 40 (3) : 542-550 (PMID:425067)
- 2) Uchiyama S., et al. : *Stroke.* 1994 ; 25 (8) : 1547-1551 (PMID:8042205)
- 3) Tomikawa M., et al. : *Thromb. Res.* 1978 ; 12 (6) : 1157-1164 (PMID:694822)
- 4) 橋本正人 他 : 血液と脈管. 1980 ; 11 (1) : 170-178
- 5) 小林紀夫 他 : 血液と脈管. 1980 ; 11 (1) : 164-169
- 6) Ashida S., et al. : *Thromb. Res.* 1980 ; 17 (5) : 663-671 (PMID:7385100)
- 7) Kumada T., et al. : *Thromb. Res.* 1980 ; 18 (1-2) : 189-203 (PMID:7404498)
- 8) Ashida S., et al. : *Thromb. Res.* 1980 ; 18 (1-2) : 55-67 (PMID:7404505)
- 9) 小池順平 他 : 脳卒中. 1983 ; 5 (1) : 28-37
- 10) Ebihara A., et al. : *臨床薬理.* 1978 ; 9 (4) : 395-402
- 11) 小林快三 他 : 新薬と臨床. 1979 ; 28 (6) : 1032-1049
- 12) 勝村達喜 他 : 血液と脈管. 1980 ; 11 (1) : 152-157
- 13) 丸山勝一 他 : 臨牀と研究. 1981 ; 58 (11) : 3617-3626
- 14) 小林快三 他 : 医学のあゆみ. 1980 ; 112 (5) : 294-308
- 15) 勝村達喜 他 : 循環器科. 1980 ; 7 (5) : 396-406
- 16) 村上元孝 他 : 医学のあゆみ. 1983 ; 127 (9) : 950-971
- 17) 水上公宏 他 : 外科診療. 1983 ; 25 (9) : 1189-1202
- 18) 村上元孝 他 : 診断と治療. 1986 ; 74 (10) : 2255-2274
- 19) Ashida S., et al. : *Thromb. Haemost.* 1979 ; 41 (2) : 436-449 (PMID:224522)
- 20) Harker L. A., et al. : *J. Clin. Invest.* 1969 ; 48 (6) : 963-974 (PMID:5814231)
- 21) Foster C. J., et al. : *J. Clin. Invest.* 2001 ; 107 (12) : 1591-1598 (PMID:11413167)
- 22) Ashida S., et al. : *Thromb. Res.* 1978 ; 13 (5) : 901-908 (PMID:369031)
- 23) 長束一行 他 : 脈管学. 1983 ; 23 (6) : 465-471
- 24) 安部 英 他 : 血液と脈管. 1980 ; 11 (1) : 142-15
- 25) Ono S., et al. : *Thromb. Res.* 1983 ; 31 (4) : 549-556
- 26) 青崎正彦 他 : 血液と脈管. 1979 ; 10 (3) : 478-483
- 27) Panak E., et al. : *Haemostasis.* 1983 ; 13 (suppl.1) : 1-54 (PMID:6642292)
- 28) 竹越敏夫 他 : 応用薬理. 1980 ; 19 (3) : 349-361
- 29) Shah J., et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 1990 ; 30 (8) : 733-736 (PMID:2401752)
- 30) Glasson S., et al. : *Biochem. Pharmacol.* 1982 ; 31 (5) : 831-835 (PMID:7082352)
- 31) Donahue S. R., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997 ; 62 (5) : 572-577 (PMID:9390115)
- 32) Boissonnat P., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997 ; 53 (1) : 39-45, (PMID:9349928)
- 33) Gidal B. E., et al. : *Ther. Drug Monit.* 1995 ; 17 (1) : 33-38 (PMID:7725374)
- 34) 吉田政彦 他 : 腎と透析. 1981 ; 10 (5) : 741-743
- 35) 渡辺敏樹 他 : 医薬品研究. 1980 ; 11 (2) : 265-275
- 36) 渡辺敏樹 他 : 医薬品研究. 1980 ; 11 (2) : 255-264
- 37) 渡辺敏樹 他 : 医薬品研究. 1980 ; 11 (2) : 276-286
- 38) 石崎高志 : 日本老年医学会雑誌. 1992 ; 29 (1) : 10-16
- 39) Granfors M. T., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004 ; 75 (4) : 331-341 (PMID:15060511)
- 40) Ko, J-W., et al. : *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000 ; 49 (4) : 343-351 (PMID:10759690)
- 41) Akashi A., et al. : *Arzneimittelforschung.* 1980 ; 30 (3) : 415-419 (PMID:7387751)
- 42) 山田明甫 他 : 応用薬理. 1979 ; 18 (5) : 781-795

43) 山田明甫 他：応用薬理. 1979 ; 18 (5) : 797-813

44) 渡辺敏樹 他：医薬品研究. 1980 ; 11 (2) : 287-293

2. その他の参考文献

*1) 社内資料

*2) 社内資料

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 授乳婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、アメリカ FDA、オーストラリア分類とは異なる。

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。

出典	薬剤	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	Ticlopidine	B1（2021年4月）

【参考】分類の概要

アメリカ FDA：Pregnancy Category

Category B

Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

Category B1

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012年2月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

XⅢ. 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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(チェブラファーム株式会社ホームページ <https://www.cheplapharm.jp/> 参照)

