

貯法：気密容器で室温保存
使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること
規制区分：劇薬（細粒のみ；分包品は除く），処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

	錠	細粒
承認番号	22500AMX01367000	22700AMX00013000
薬価収載	2015年6月	2015年6月
販売開始	2015年6月	2015年6月

抗血小板剤

*日本薬局方 チクロピジン塩酸塩錠

チクロピジン塩酸塩錠100mg「日医工」

Ticlopidine Hydrochloride

チクロピジン塩酸塩細粒10%「日医工」

Ticlopidine Hydrochloride

チクロピジン塩酸塩細粒

【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。（「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，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。本剤投与中は，定期的に血液検査を行い，上記副作用の発現に注意すること。
2. 本剤投与中，患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病，顆粒球減少，肝障害の発現等が疑われた場合には，投与を中止し，必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し，適切な処置を行うこと。
3. 本剤の投与にあたっては，あらかじめ上記副作用が発生する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，直ちに医師等に連絡し，指示に従うこと。
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。

【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，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. 重篤な肝障害のある患者 [肝障害がさらに悪化するおそれがある。]
3. 白血球減少症の患者 [本剤の副作用として白血球減少症が報告されているので，より重篤な症状になるおそれがある。]
4. チクロピジン塩酸塩による白血球減少症の既往歴のある患者 [再投与により白血球減少症を起こすおそれがある。]
5. チクロピジン塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

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

肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	チクロピジン塩酸塩錠 100mg「日医工」	チクロピジン塩酸塩細粒 10%「日医工」
剤形・色調	白色～淡黄白色のフィルムコーティング錠	白色～微帯黄白色のコーティング細粒
有効成分の名称	チクロピジン塩酸塩	
含量	1錠中 100mg	1g中 100mg
添加物	乳糖，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，酒石酸，ステアリン酸グリセリン，ヒプロメロース，タルク，酸化チタン，マクロゴール	乳糖，トウモロコシデンプン，セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，酒石酸，エチルセルロース，セタノール，ラウリル硫酸ナトリウム，グリセリン脂肪酸エステル，タルク，二酸化ケイ素
外形	表面	 質量：200mg
	裏面	 直径：8.1mm
	側面	 厚さ：4.3mm
本体コード	n 530	
包装コード	㊦ 530	

【効能・効果】

- 血管手術及び血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療並びに血流障害の改善
- 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍，疼痛及び冷感などの阻血性諸症状の改善
- 虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA），脳梗塞）に伴う血栓・塞栓の治療
- クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善

【用法・用量】

- 血管手術及び血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療並びに血流障害の改善の場合
チクロピジン塩酸塩として，通常成人1日200～300mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。

- 慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感などの阻血性諸症状の改善の場合
チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日300～600mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。
- 虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓の治療の場合
チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日200～300mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。
なお、1日200mgの場合には1回に経口投与することもできる。
- クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善の場合
チクロピジン塩酸塩として、通常成人1日300mgを3回に分けて食後に経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

**

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。

- <用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 月経期間中の患者 [月経血が増加するおそれがある。]
- (2) 出血傾向ならびにその素因のある患者 [出血を増強するおそれがある。]
- (3) 肝障害の既往歴のある患者 [肝障害を起こすおそれがある。]
- (4) 白血球減少症の既往歴のある患者 [白血球減少症を起こすおそれがある。]
- (5) 高血圧の患者 [出血を起こすおそれがある。]
- (6) 手術を予定している患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (8) 他のチクロピジン系薬剤（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

2. 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）

3. 相互作用

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	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。

4. 副作用

(1) **重大な副作用（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、直ちに投与を中止し、血液検査（網赤血球、破碎赤血球の同定を含む）を実施し、必要に応じ血漿交換等の適切な処置を行うこと。
- 2) **無顆粒球症**（初期症状：発熱、咽頭痛、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、直ちに投与を中止し、血液検査（血球算定等）及び適切な処置を行うこと。
- 3) **重篤な肝障害**（劇症肝炎、胆汁う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、痒痒感、眼球黄染、皮膚の黄染、褐色尿等）
著しいAST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン、総コレステロールの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある（特に投与開始後2ヵ月以内）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、肝機能検査を実施し、必要に応じ適切な処置を行うこと。
- 4) 下記の重大な副作用があらわれることがあるので、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）、多形渗出性紅斑、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。

種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液	白血球減少、貧血	好酸球増多	
過敏症	発疹、痒痒感、蕁麻疹、発熱等	発赤、紅斑、浮腫等	
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、Al-P上昇等		LDH上昇、ビリルビン上昇、総コレステロール上昇等
腎臓		クレアチニン上昇、BUN上昇等	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢	口内炎、腹痛	味覚障害、腓醇素上昇

種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 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。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

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

(2) 薬剤交付時

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

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

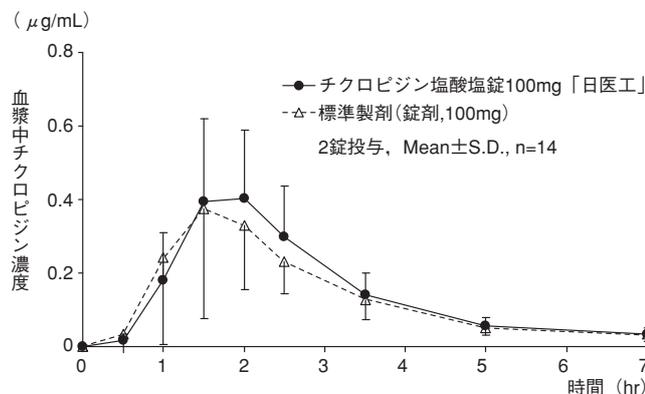
(1) チクロピジン塩酸塩錠100mg「日医工」

チクロピジン塩酸塩錠100mg「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(チクロピジン塩酸塩として200mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中チクロピジン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

<チクロピジン塩酸塩錠100mg「日医工」>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
チクロピジン塩酸塩錠100mg「日医工」	1.092±0.438	0.477±0.202	1.82±0.37	1.48±0.31
標準製剤(錠剤, 100mg)	1.022±0.498	0.439±0.273	1.79±0.43	1.75±0.37

(2錠投与, Mean±S.D., n=14)



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

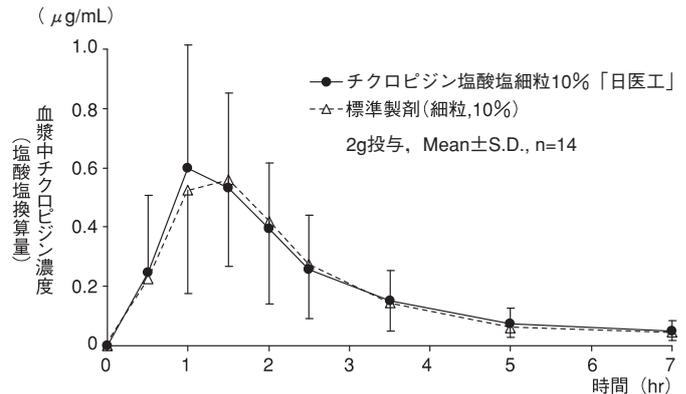
(2) チクロピジン塩酸塩細粒10%「日医工」

チクロピジン塩酸塩細粒10%「日医工」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2g(チクロピジン塩酸塩として200mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中チクロピジン濃度(塩酸塩換算量)を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

<チクロピジン塩酸塩細粒10%「日医工」>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₇ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
チクロピジン塩酸塩細粒10%「日医工」	1.448±0.793	0.715±0.349	1.36±0.41	1.52±0.26
標準製剤(細粒, 10%)	1.399±0.715	0.686±0.358	1.36±0.50	1.47±0.21

(2g投与, Mean±S.D., n=14)



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

* 2. 溶出挙動

チクロピジン塩酸塩錠100mg「日医工」は、日本薬局方医薬品各条に定められたチクロピジン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾

チクロピジン塩酸塩細粒10%「日医工」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたチクロピジン塩酸塩細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。⁴⁾

【薬効薬理】

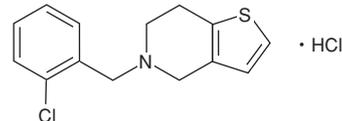
アデニル酸シクラーゼを活性化して血小板内のcAMPを増加させることにより血小板凝集を抑制する。アデニル酸シクラーゼの活性化は、本薬の代謝物が抑制性Gタンパク質(Gi)と共役するADP受容体を阻害してアデニル酸シクラーゼに対する抑制を解除することによる。⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

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

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

構造式：



分子式：C₁₄H₁₄ClNS · HCl

分子量：300.25

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

安定性試験

本品につき加速試験(40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月)を行った結果、チクロピジン塩酸塩錠100mg「日医工」及びチクロピジン塩酸塩細粒10%「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。⁶⁾

【包装】

チクロピジン塩酸塩錠100mg「日医工」
100錠(10錠×10; PTP)
1000錠(10錠×100; PTP)
1000錠(バラ)
チクロピジン塩酸塩細粒10%「日医工」
100g(バラ)

【主要文献】

- 1) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠100mg)
- 2) 日医工株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(細粒10%)
- 3) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験(錠100mg)
- 4) 日医工株式会社 社内資料：溶出試験(細粒10%)
- 5) 第十七改正日本薬局方解説書 C-3094, 廣川書店, 東京(2016)
- 6) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
☎ (0120)517-215
Fax (076)442-8948