

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

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

チクロピジン塩酸塩錠100mg「KN」

TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE Tablets 100mg「KN」

承認番号	22400AMX01450000
薬価収載	2013年6月
販売開始	1995年7月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【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か月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。[「重大な副作用」の項参照]

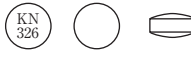
1. 投与開始後2か月間は、特に上記副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週に1回、血球算定(白血球分画を含む)、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。
2. 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、投与を中止し、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。
3. 本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する可能性があることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。
 - 1) 投与開始後2か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。
4. 投与開始後2か月間は、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】

品名	チクロピジン塩酸塩錠100mg「KN」
成分・含量	1錠中、日局チクロピジン塩酸塩100mg含有
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン
性状	白色のフィルムコート錠
大きさ	直径：約8.1mm 厚さ：約4.6mm 重量：約205mg
外形	
識別コード	KN326

【効能・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

【用法・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(2～3錠)を2～3回に分けて食後に経口投与します。
- 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(3～6錠)を2～3回に分けて食後に経口投与します。
- 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(2～3錠)を2～3回に分けて食後に経口投与します。なお、1日200mg(2錠)の場合には1回に経口投与することもできます。
- 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(3錠)を3回に分けて食後に経口投与します。
なお、年齢、症状により適宜増減してください。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 投与開始後2か月間は、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ります。]「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ため、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

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か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、アルテプラザーゼ等	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。
** 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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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か月以内)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。
- 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か月以内)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。
- 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か月以内)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)、多形滲出性紅斑、紅皮症(剥脱性皮膚炎)
 - ⑥ 消化性潰瘍
 - ⑦ 急性腎不全
 - ⑧ 間質性肺炎
 - ⑨ SLE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。

	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、じん麻疹、発熱、発赤、紅斑、浮腫等
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇、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、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

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

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。]

【薬物動態】

<生物学的同等性試験>

チクロピジン塩酸塩錠100mg「KN」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(チクロピジン塩酸塩錠100mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})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(図、表)。¹⁾

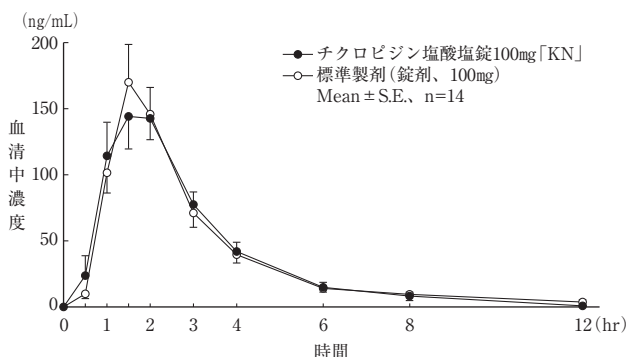


図 チクロピジン塩酸塩の血清中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→12hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
チクロピジン塩酸塩錠100mg「KN」	443.9±52.8	189.4±21.6	1.8±0.2	1.3±0.2
標準製剤 (錠剤、100mg)	442.4±56.2	196.2±25.1	1.6±0.1	1.8±0.4

(Mean ± S.E., n = 14)

血清中濃度並びにAUC、C_{max}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。

* <溶出挙動>

チクロピジン塩酸塩錠100mg「KN」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。²⁾

【薬効薬理】

抗血小板薬。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。³⁾

【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

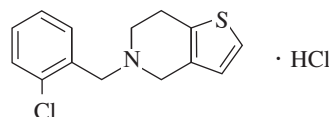
分子式: C₁₄H₁₄ClNS · HCl

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。

構造式:



【取扱い上の注意】

<安定性試験>

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、チクロピジン塩酸塩錠100mg「KN」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。⁴⁾

【包装】

PTP: 100錠 1000錠

【主要文献】

- 1) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- * 2) 小林化工株式会社・社内資料(日本薬局方規格溶出試験)
- * 3) 第十七改正日本薬局方解説書
- 4) 小林化工株式会社・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。

小林化工株式会社 安全管理部

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15

☎ 0120-37-0690 TEL 0776-73-0911

FAX 0776-73-0821

製造販売元

 **小林化工株式会社**

福井県あわら市矢地5-15

(B.8.0)002