

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：注意－医師等の処方箋により使用すること

## 日本薬局方 チクロピジン塩酸塩錠 パナルジン®錠100mg

### 抗血小板剤

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% 〈1g分包品〉

劇薬  
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% 〈100g包装品〉

チクロピジン塩酸塩製剤

	パナルジン錠100mg	パナルジン細粒10%
承認番号	22100AMX01370	20100AMZ00122
薬価収載	2009年9月	1990年7月
販売開始	1981年9月	1990年7月
再審査結果	1989年1月	－
効能追加	1984年8月	－

0616-00910 D0286810

Panaldine®

SANOFI 

#### 【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、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。
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	パナルジン錠100mg	パナルジン細粒10%
有効成分	日局チクロピジン塩酸塩100mg（1錠中）	日局チクロピジン塩酸塩100mg（1g中）
添加物	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
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	sa pn	－

#### 【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

## 【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。

### 〈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]

## 【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〔**〈用法及び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

### 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1)</sup>

- 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。
- 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。
- 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。

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
- 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、ALP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
* その他	頭痛、鼻出血、皮下出血、肉肉出血	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。

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。]
- (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

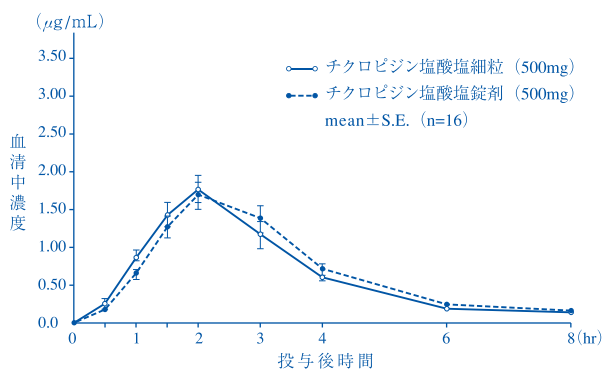
- (1)服用時:細粒剤の服用にあたっては速やかに飲み下すよう注意させること。[長く口中に含むと舌に苦味が残ることがある。]
- (2)薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

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にそれぞれ500mg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 <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. 分布<sup>1)</sup>

参考(動物実験)

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、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。

3. 排泄

健康成人にチクロピジン塩酸塩250mg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4.1mol%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。

【臨床成績】

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>2)</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。

## 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>3)</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>4)</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>5)</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。

## 【薬効薬理】

### 1. 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および血小板粘着能を抑制する<sup>6)</sup>。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。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>7)</sup>、トロンボキサンA<sub>2</sub>産生・放出の抑制<sup>8)</sup>、 $\beta$ -トロンボグロブリン放出の抑制作用を有する。

### 2. 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）<sup>9)</sup>に対しても効果を示す。

### 3. 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>10)</sup>。

### 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<sup>11)</sup>、その作用が消失するには8～10日間（血小板の寿命）<sup>12)</sup> かかると考えられている。

### 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<sup>6)</sup>。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<sup>13)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

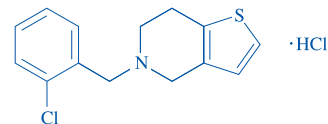
一般名：Ticlopidine Hydrochloride（チクロピジン塩酸塩）

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

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>2</sub>S·HCl

分子量：300.25

構造式：



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。

## 【包装】

パナルジン錠100mg：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（バラ）

パナルジン細粒10%：1g×120包  
100g

## 【主要文献】

- 1) 竹越敏夫 他：応用薬理，19(3)，349，1980 [PAN0031]
- 2) 小林快三 他：医学のあゆみ，112(5)，294，1980 [PAN0016]
- 3) 勝村達喜 他：循環器科，7(5)，396，1980 [PAN0017]

- 4) 村上元孝 他：医学のあゆみ, 127(9), 950, 1983  
[PAN0018]
- 5) 水上公宏 他：外科診療, 25(9), 1189, 1983  
[PAN0019]
- 6) 安部 英 他：血液と脈管, 11(1), 142, 1980  
[PAN0025]
- 7) Ashida, S., et al. : Thromb. Res., 13(5), 901, 1978  
[PAN0022]
- 8) 長東一行 他：脈管学, 23(6), 465, 1983  
[PAN0023]
- 9) 小池順平 他：脳卒中, 5(1), 28, 1983 [PAN0009]
- 10) Ashida, S., et al. : Thromb. Haemost., 41(2), 436, 1979  
[PAN0021]
- 11) Ashida, S., et al. : Thromb. Haemost., 40(3), 542, 1978  
[PAN0001]
- 12) Harker, L. A., et al. : J. Clin. Invest., 48(6), 963, 1969  
[PAN0010]
- 13) Ono, S., et al. : Thromb. Res., 31(4), 549, 1983  
[PAN0026]

**【 文献請求先 】**

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX(03)6301-3010

---

製造販売：

**サノフィ株式会社**

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号