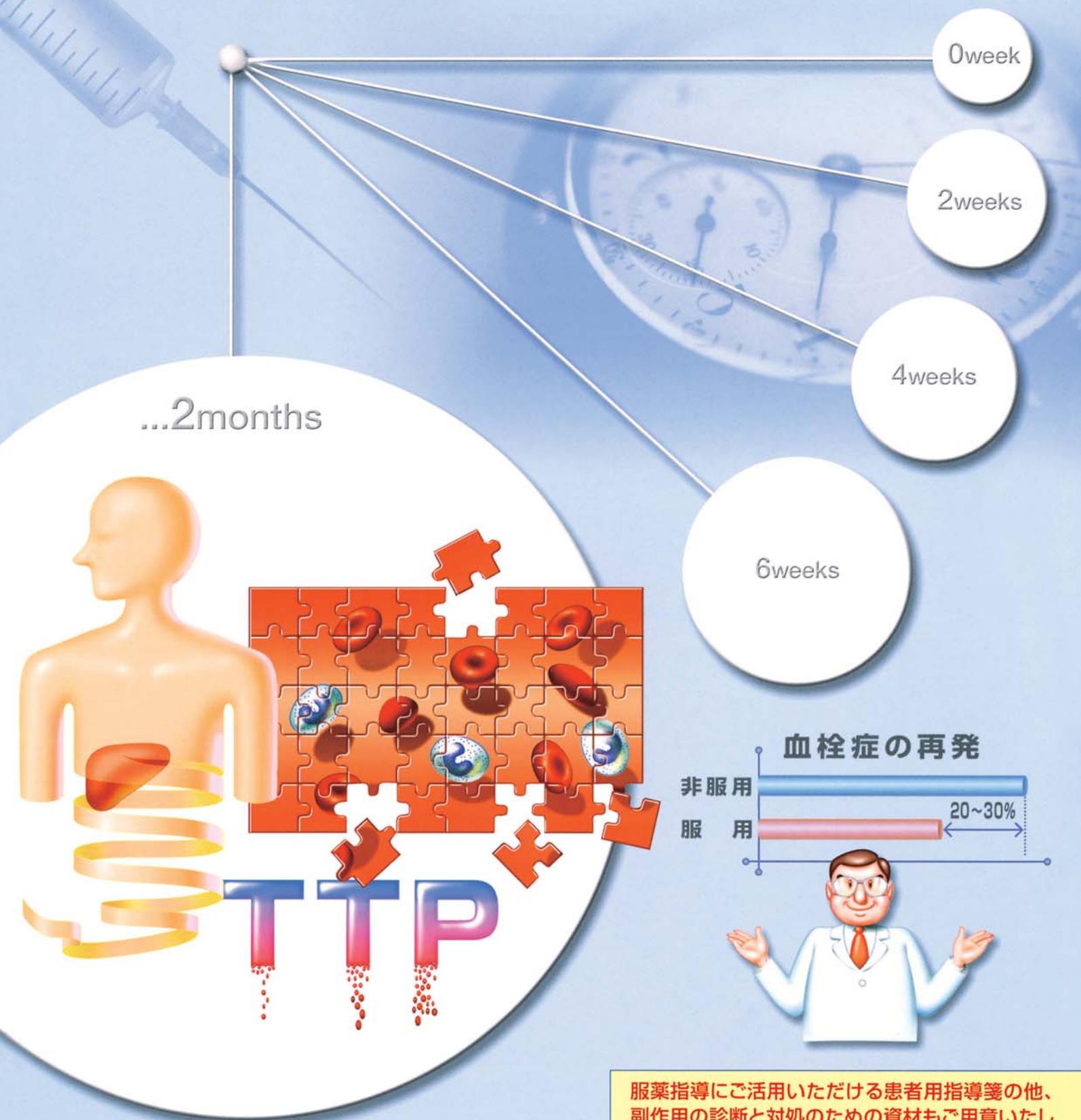


もっと知って欲しい

チクロピジン塩酸塩錠100mg「YD」のこと



服薬指導にご活用いただける患者用指導箋の他、副作用の診断と対処のための資材もご用意いたしておりますので、弊社MRにご用命ください。

チクロピジン塩酸塩の重大な副作用その① 重篤な肝障害

Liver- Dysfunction



特徴 報告された重篤症例のうち、**約9割が2ヵ月以内に発症**しています。

特にチクロピジン塩酸塩の投与開始後2ヵ月間は

- ① **2週に1回の血液検査**を実施してください。
- ② 特にこの時期は**初期症状**に注意してください。

黄疸、発疹、倦怠感、
食欲不振、悪心・嘔吐 等

《重篤な肝障害の発現時期》



(発現時期不明の22例を除いた集計)
集計対象：1999年7月～2002年6月に
第一製薬へ報告された重篤副作用症例

臨床所見

チクロピジン塩酸塩による肝障害に特徴的な検査所見は見出されていませんが、AST (GOT) ALT (GPT) の上昇は比較的軽度でも、血清総ビリルビン (特に直接ビリルビン)、ALP、 γ -GTPが著明に上昇する場合があります。

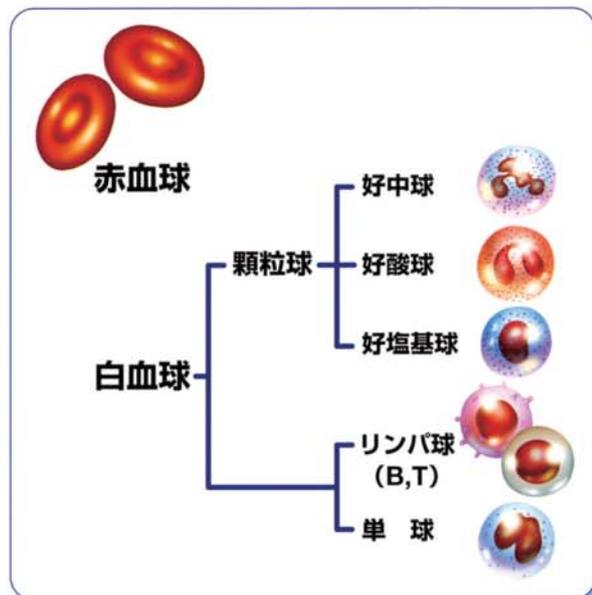
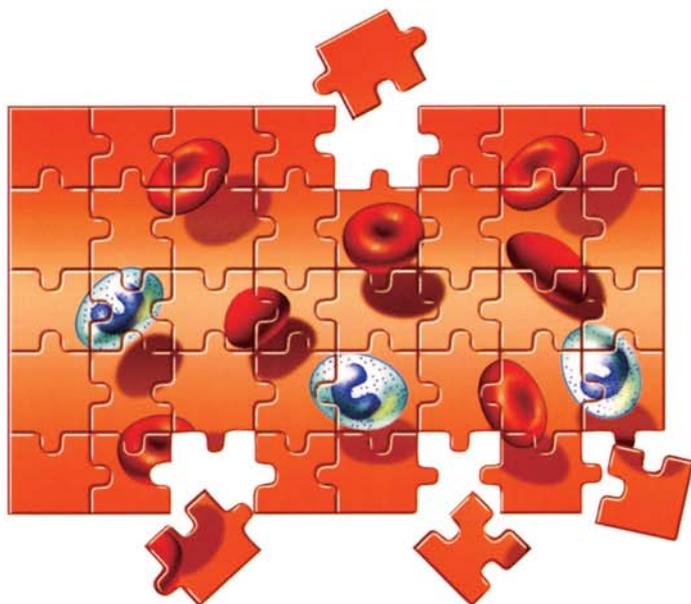


対処法

- ・異常が認められたら直ちに投与を中止してください。
- ・重症化が疑われる場合 (黄疸の出現など) は専門医にご相談ください。

チクロピジン塩酸塩の重大な副作用その②

顆粒球減少症



特徴 報告された重篤症例のうち、**約9割が2ヵ月以内に発症**しています。

特にチクロピジン塩酸塩の投与開始後2ヵ月間は

- ① **2週に1回の血液検査**を実施してください。
- ② 特にこの時期は**初期症状**に注意してください。

発熱、悪寒、咽頭痛、頭痛
筋肉痛 等の風邪様症状

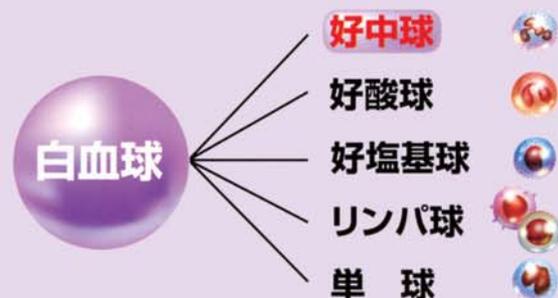
《顆粒球減少症(無顆粒球症を含む)の発現時期》



(発現時期不明の9例を除いた集計)
集計対象:1999年7月~2002年6月に
第一製薬へ報告された重篤副作用症例

臨床所見

チクロピジン塩酸塩による顆粒球減少に特徴的な臨床所見は見出されていません。
白血球、特に好中球数の減少が現れます。



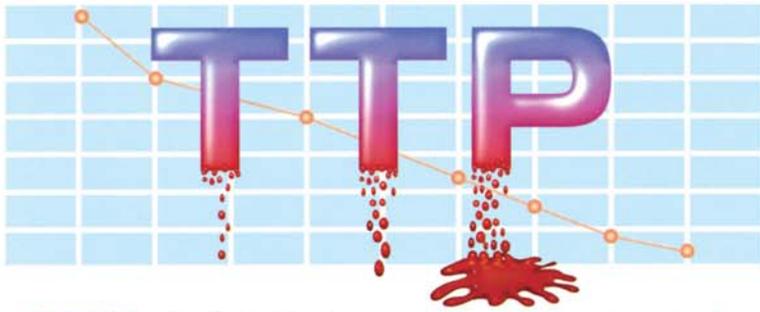
白血球数は正常であっても、好中球数の減少が認められる場合があります。

**白血球分画も
チェックすることが
大切!**

対処法

- ・異常が認められたら直ちに投与を中止してください。
- ・重症化が疑われる場合は専門医にご相談ください。
- ・感染症に対する予防と治療も大切です。

チクロピジン塩酸塩の重大な副作用その③ 血栓性血小板減少性紫斑病



特徴 報告された重篤症例のうち、**約9割が2カ月以内に発症**しています。

特にチクロピジン塩酸塩の投与開始後2カ月間は

- ① **2週に1回の血液検査**を実施してください。
- ② 特にこの時期は**初期症状**に注意してください。

倦怠感、痙攣等の精神・神経症状、紫斑等の出血症状、意識障害（傾眠、意識レベル低下等）等

《TTPの発現時期》



(発現時期不明の2例を除いた集計)
集計対象：1999年7月～2002年6月に
第一製薬へ報告された重篤副作用症例

臨床所見

チクロピジン塩酸塩によるTTPに特徴的な臨床症状は見出されていません。

TTPの5主徴 (これらの総合診断です)

血小板減少

破碎赤血球を認める溶血性貧血

動揺する精神・神経症状

腎機能障害

発熱

検査所見

- ・血小板減少
 - ・溶血性貧血 (貧血、LDH上昇)
 - ・腎機能障害 (BUN、クレアチニン上昇)
- 末梢血液像：破碎赤血球の出現

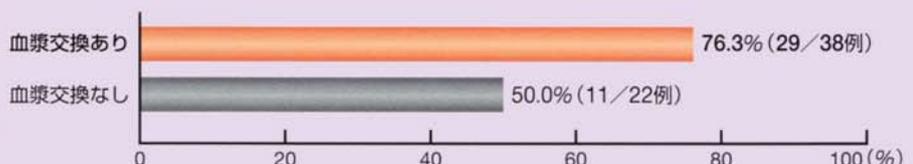
対処法

- ・異常が認められたら直ちに投与を中止してください。
- ・専門医に相談し、血漿交換を施行してください。

TTPの急性期における血小板減少を懸念した**血小板輸血**は、むしろ血小板血栓の形成を助長し、急激な症状増悪を招くことがあるため、原則として**禁忌**とされています。

TTPの治療として**血漿交換**が有効です！

【参考】血漿交換施行有無別の救命率
(Bennett C.L. et al. : Ann. Intern. Med. 128 (7) 541-544, 1998)
TTPの治療において、血漿交換の施行有無により救命率に大きな差がでることが報告されています



チクロピジン塩酸塩の有用性

チクロピジン塩酸塩の臨床成績

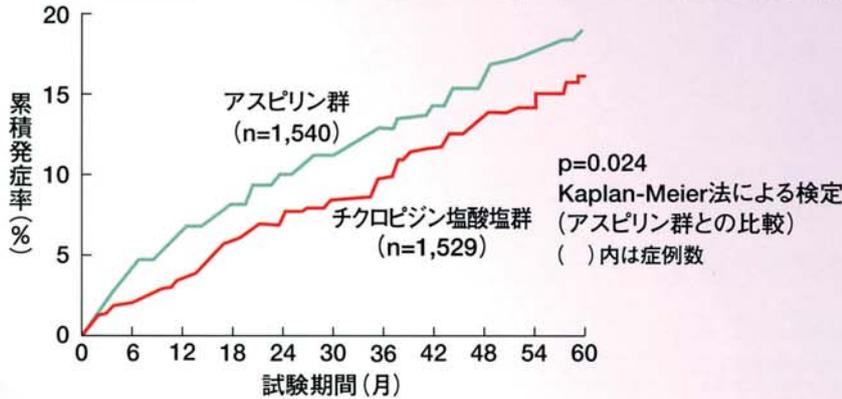
虚血性脳血管障害

脳梗塞再発防止に関するチクロピジン塩酸塩およびアスピリンの無作為化二重盲検比較試験～アスピリンとの比較～

TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study) [参考:海外データ]

脳梗塞の累積発症率

チクロピジン塩酸塩群のアスピリン群に対するリスク減少率は21%であり、その差は有意でした。



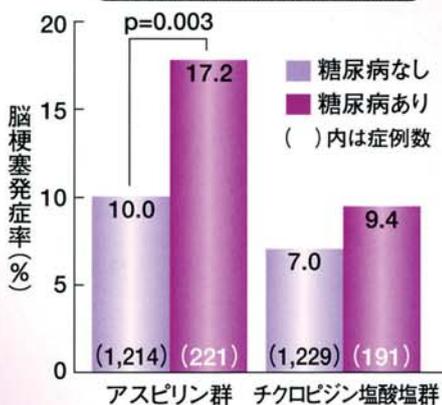
対象：カナダ・アメリカの56施設よりエントリーされた一過性脳虚血発作 (TIA)、RIND、軽症脳梗塞、一過性黒内障の発症後3ヵ月以内の患者 3,069例
方法：チクロピジン塩酸塩500mg/日、アスピリン1,300mg/日を継続投与し、2～6年間の追跡調査を実施。致死性的および非致死性的脳梗塞の3年間累積発症率を二重盲検試験にて比較検討した。

Hass W K, et al : N Engl J Med 321, 501-507, 1989

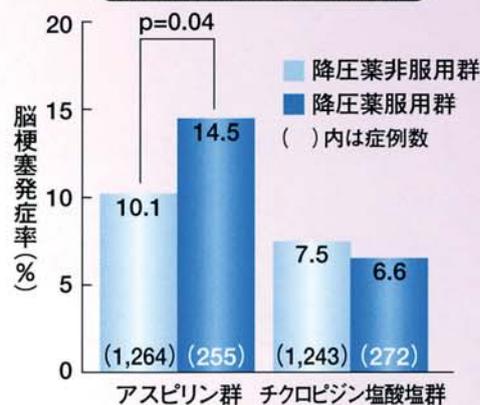
糖尿病合併患者・降圧薬服用患者における脳梗塞発症率 (層別解析)

TASSの層別解析によると、アスピリン投与群では糖尿病合併患者、降圧薬服用患者において、脳梗塞の再発率が有意に高いことが認められました。一方、チクロピジン塩酸塩投与群では、これらの患者群において、脳梗塞の再発率に有意な差は認められませんでした。

糖尿病合併の有無による比較



降圧薬服用の有無による比較



対象・方法：TASSにエントリーした患者を非糖尿病群と糖尿病群 (インスリンまたは経口血糖降下剤を投与中)、降圧薬服用群と非服用群のサブグループに分け、チクロピジン塩酸塩投与群とアスピリン投与群における致死性的および非致死性的脳梗塞の発症率を比較した。

Grotta JC, et al : Neurology 42, 111-115, 1992より作成

※本邦における用法・用量 (虚血性脳血管障害)

チクロピジン塩酸塩：200～300mg/日、2～3回に分けて投与 (200mg/日の場合は1回投与可)。制酸緩衝アスピリン錠剤：アスピリンとして81mgを1日1回投与。なお、症状により1回324mgまで増量可。アスピリン腸溶錠：アスピリンとして100mgを1日1回投与。なお、症状により1回300mgまで増量可。

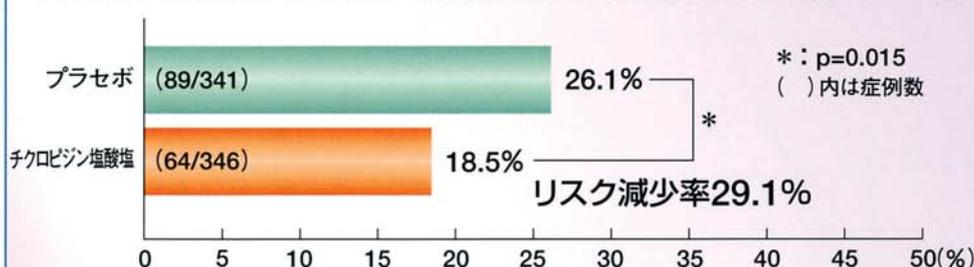
慢性動脈閉塞症

間歇性跛行患者を対象とした長期臨床試験成績

STIMS (The Swedish Ticlopidine Multicentre Study) [参考:海外データ]

間歇性跛行患者における総死亡率

チクロピジン塩酸塩はプラセボに比べ、間歇性跛行患者の死亡のリスクを29.1%減少させました。



対象：末梢動脈疾患に起因する間歇性跛行患者 687例
方法：チクロピジン塩酸塩500mg/日、プラセボ、7年間投与

Janzon L, et al : J Intern Med 227, 301-308, 1990より作成

警告	<p>【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）</p> <p>(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、定期的な血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(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。</p>																													
禁忌	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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</p>																													
原則禁忌	<p>【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）</p> <p>肝障害のある患者 [肝障害が悪化するおそれがある。]</p>																													
効能・効果	<p>○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</p> <p>○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</p> <p>○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</p> <p>○クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善</p>																													
用法・用量	<p>○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を2～3回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>○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を2～3回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>○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。</p> <p>○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を3回に分けて食後に経口投与する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>（用法・用量に関連する使用上の注意）</p> <p>(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）</p> <p>(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。</p>																													
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)月経期間中の患者 [月経血が増加するおそれがある。]</p> <p>(2)出血傾向ならびにその原因のある患者 [出血を増強するおそれがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(5)高血圧の患者 [出血を起こすおそれがある。]</p> <p>(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）</p> <p>(7)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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ため、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。</p> <p>(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）</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バルビツール酸誘導体 テオフィリン チザニジン塩酸塩</td> <td>これらの薬剤の作用を増強することがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>出血傾向が増強することがある。</td> <td>相互に作用を増強すると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>シクロスポリン</td> <td>シクロスポリンの作用が減弱することがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>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）（頻度不明） 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。</p> <p>2)無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）（頻度不明） 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、</p> <p>血液検査（血球算定等）および適切な処置を行うこと。</p> <p>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、そう痒症、眼珠黄染、皮膚の黄染、褐色尿等）（頻度不明） 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。</p> <p>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。（いずれも頻度不明）</p> <p>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中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅皮症、多形滲出性紅斑 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、胸痛、胸水貯留、抗核抗体陽性等）</p> <p>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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">血液</td> <td>白血球減少、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、貧血、好酸球増多、血尿</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">過敏症</td> <td>発疹、そう痒症、じん麻疹、発熱、発赤、紅斑、浮腫等</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">肝臓</td> <td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AI-P上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇、総コレステロール上昇等</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腎臓</td> <td>クレアチニン上昇、BUN上昇等</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">消化器</td> <td>悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、味覚障害、膵酵素上昇</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">その他</td> <td>頭痛、めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。]</p> <p>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）による実験で母体出血傾向が報告されている。]</p> <p>(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。]</p> <p>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。</p> <p>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）</p>	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。	頻度不明		血液	白血球減少、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、貧血、好酸球増多、血尿	過敏症	発疹、そう痒症、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、AI-P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、膵酵素上昇	その他	頭痛、めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感
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。																												
頻度不明																														
血液	白血球減少、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、貧血、好酸球増多、血尿																													
過敏症	発疹、そう痒症、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、AI-P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、膵酵素上昇																													
その他	頭痛、めまい、易疲労感、心悸亢進、全身倦怠感																													

医薬品添付文書改訂情報として、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に最新添付文書が掲載されます。