

◎パナルベン錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】 チクロピジン塩酸塩 (U) ticlopidine hydrochloride 【分類】 抗血小板剤

【単位】 ◎100mg/錠

【常用量】 ■血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療、血流障害の改善：200～300mg/日

■PAD：300～600mg/日

■虚血性脳血管障害に伴う血栓・塞栓：200～300mg/日 [200mg 分1も可]

■クモ膜下出血術後の脳血管攣縮に伴う血流障害の改善：300mg/日

【用法】 1日2～3回

【透析患者への投与方法】 減量の必要なし (1,3, J Clin Pharmacol 37: 108-15, 1997)

【保存期 CKD 患者への投与方法】 減量の必要なし (1,3,12)

【特徴】 血小板 adenylyate cyclase 活性増強による血小板凝集抑制作用を持ち、血液粘度を低下させ血流改善効果を示す。血小板凝集抑制作用は血小板の adenylyate cyclase を増強することによって現れるがこの作用は不可逆的なため、服用中止後も数日間持続する (wash out には血小板の寿命である8～10日間必要)。

【主な副作用・毒性】 TTP, 無顆粒球症, 肝障害, 汎血球減少症, 血小板減少症, 出血, SJS・TEN, 消化性潰瘍, 急性腎不全, 間質性肺炎, 発疹, 発赤, 口内炎, 食欲不振, 味覚障害, 出血, めまい, 倦怠感など

【安全性に関する情報】 無顆粒球症, 重篤な肝障害 (黄疸), 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 等の重大な副作用が主に投与開始2か月以内に発現し, 死亡に至る例も報告されている。投与開始後2か月間は特に上記副作用について注意が必要であるため, 原則として2週間に1回, CBC (像), 肝機能検査を行う。処方1回2週間分以下にし患者にも上記説明する (1)

【モニターすべき項目】 出血時間, 血小板数, CBC (像), 肝機能検査

【吸収】 急速に吸収され, 吸収率80% (U,11) 吸収は食後の投与で上昇する (U,11)

【tmax】 250mg 単回投与約2hr (U,11) 2～3hr (1) 単回投与時2hr 連続投与時1hr (13) 【Cmax】 250mg を単回投与時のCmaxは0.41 μg/mL, 250mgを1日2回21日間連続投与した時のCmaxは0.89 μg/mL (13)

【代謝】 肝でCYP2C9, 2C19, 3A4で代謝 (1) 活性体は不安定であり同定が困難 (1) 少なくとも20種類の代謝物が同定されており, そのうち1種, あるいは複数の活性代謝物が in vivo で到達する濃度において in vitro でごく弱い血小板凝集阻害作用を持つが, 活性代謝物は同定されていない。チクロピジンの代謝は飽和されるかもしれない (U) 肝でN-脱アルキル化や酸化されチオフェン環を開く (11) 親化合物に活性はない (13)

【排泄】 尿中未変化体排泄率0.02% [po] (1) 微量 (U) 1%以下 (11) 2% (12) 無視できるくらい低い (13) 尿中回収率60% (U) 50～60% (11) 糞便中排泄約33% (U) 糞中25～30% (11) ほとんど胆汁排泄 (12) 【CL】 単回投与時34mL/min/kg, 連続投与時13.2mL/min/kg, 加齢・肝硬変により低下 (13) 若年者1.52L/min, 高齢者0.56L/min (1) 血漿CLは mild な腎機能障害患者 (Ccr 50～80mL/min) では約37%減少, 中等度の腎機能障害患者 (Ccr 20～50mL/min) では約52%減少 (U)

【t1/2】 定常状態で96hr (10) 250mg 単回投与時: 20～43才で約7.9hr, 65～76才で約12.6hr. 250mg 1日2回連続投与時: 20～43才で約4日, 65～76才で約5日 (U) 8～25日 (11) 24～33hr (12) 1.6～1.8hr (腎と透析-臨時増刊 624-6,1989) 単回投与時7.9hr, 連続投与時98hr (13) 【透析患者のt1/2】 2.8hr (α相かも? ; 腎と透析-臨時増刊 624-6,1989)

【蛋白結合率】 98%, 主に血清アルブミンとリポ蛋白と結合, 15%がそれ以下はα1-酸性糖蛋白と結合する。代謝物の蛋白結合率は約40～50% (U,12) 97.8% (1,6) 98% (13)

【分布】 単回投与量の40～50%はアシル化して血小板と結合する (13)

【MW】 300.25

【透析性】 蛋白結合率が高いため, 透析では除去されにくいと思われる (5)

【TDMのポイント】 TDMの対象にはならない 【pKa】 6.93 【O/W係数】 資料なし (1)

【相互作用】 CYP2C19を阻害することによりフェニトインの血漿濃度を上昇させることがある (Clin Pharmacol Ther 62: 572-5, 1997) テオフィリンの代謝を阻害する (11) CYP2B6を阻害する (Turpeinen M, et al: Clin Pharmacol Ther 77: 553-9, 2005)

【効果発現時間】 250mg 1日2回連続投与一血小板凝集の阻害作用は2日以内に認められる; 臨床的に明らか阻害作用 (50%以上) は4日以内に現れる (U) 【最大効果発現時間】 250mg 1日2回連続投与一血小板凝集の最大阻害作用 (60～70%) は8～11日で到達する (U)

【効果持続時間】 投与中止後, 血小板機能の回復はさらされた血小板が置き換わることにより現れる。大半の患者は, 出血時間および血小板機能試験が1～2weeks以内に治療前のレベルに戻る (U)

【更新日】 20180515