

# 緊急安全性情報

## 塩酸チクロピジン製剤( パナルジン®錠・細粒 ) による血栓性血小板減少性紫斑病( TTP )について

平成7年に、本邦において本剤との因果関係が否定できない血栓性血小板減少性紫斑病( TTP ) 症例が初めて報告されて以降、使用上の注意への記載および「塩酸チクロピジン製剤安全性情報」により継続的に適正使用をお願いしてまいりましたが、現在までに塩酸チクロピジン製剤として計22例(うち死亡例が6例)のTTP症例が報告されております。

このため、従来の「禁忌」および「使用上の注意」に加えて、新たに「警告」の項を設けました。あわせて本剤の重大な副作用である無顆粒球症、重篤な肝障害も「警告」の項に記載いたしました。

本剤の使用にあたっては、下記の点に十分ご注意ください。

**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。**

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、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、副作用を示唆する症状があらわれた場合には、服用を中止し、ただちに医師等に連絡するよう患者を指導すること。

「警告」および「使用上の注意」を裏面のとおり改訂いたしましたので、あわせてご連絡いたします。

お問い合わせ先： 第一製薬株式会社 安全性管理部  
Tel 03 (3272) 0611 (大代表)

# 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）はまれな疾患ですが、重篤な転帰をたどる場合が多く、適切な処置をとらない場合は致死率が50%以上に上ると報告されています。臨床上的特徴として、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・神経症状の3主徴に、発熱、腎機能障害をあわせて5つ（5主徴）が挙げられます。その発現機序は現時点では不明です。TTPの発現が疑われた場合は、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）によりTTPの確定診断がなされた場合には、早急に血漿交換等の処置を行うことが重要と考えられます。

〔症例1<sup>1)</sup>〕女性 70歳代 使用理由：一過性脳虚血発作疑い 合併症：神経因性膀胱

投与開始	1日目	18日目頃	25日目	26日目	27日目	28~29日目	30日目	31日目	32日目	49日目
	投与開始 回転性のめまいのため	倦怠感が増強 上腹部痛、嘔気、嘔吐(+) 止瀉剤追加でも軽快せず 頻回の下痢(+)	軽快せず 近医でニ剤*(追加)	夜間、頸部痙攣が出現 倦怠感著明	凍結血漿 10 U)投与 早期、救急外来受診	凍結血漿 40 U)にて血漿交換 呼名への反応(+)、開眼(発語) 意識レベル低下	凍結血漿 40 U)にて血漿交換 呼名への反応、開眼(+)	凍結血漿 30 U)にて血漿交換	倦怠感著明であるが、会話可能 意識レベルほぼ正常化	回復
		塩酸テクロピジン 200mg/日								
		メシル酸ベタヒスチン 18mg/日								
	約3年前~	塩酸オキシブチニン 6mg/日								
							← 血漿交換 →			
							(*:ジアスターゼ配合剤 アズレンスルホン酸ナトリウム製剤 耐性乳酸菌配合剤)			
		18日目頃		27日目	28日目	30日目	32日目	35日目	49日目	
体温 ( )				36.9	37.8	37.4	37.1	38.5	37.4	
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )				343	285	256	281	288	272	
Hb (g/dL)		14.4		11.7	9.6	8.6	9.3	9.3	9.3	
PLT (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		13.6		<1.0	<1.0	1.1	4.8	10.3	18.1	
破碎赤血球				+	+	+	+	+	+	
LDH (IU/L)		492		3059	3267	1235	573	494	404	
t - Bil (mg/dL)		0.39		4.7	4.2	2.1	0.9	0.6	0.4	
BUN (mg/dL)				71.6	67.6	30.6	24.9	35.3	19.3	
s - Cr (mg/dL)				2.1	1.8	1.2	1.2	1.2	0.9	

〔症例2<sup>2)</sup>〕女性 50歳代 使用理由：一過性脳虚血発作 合併症：なし

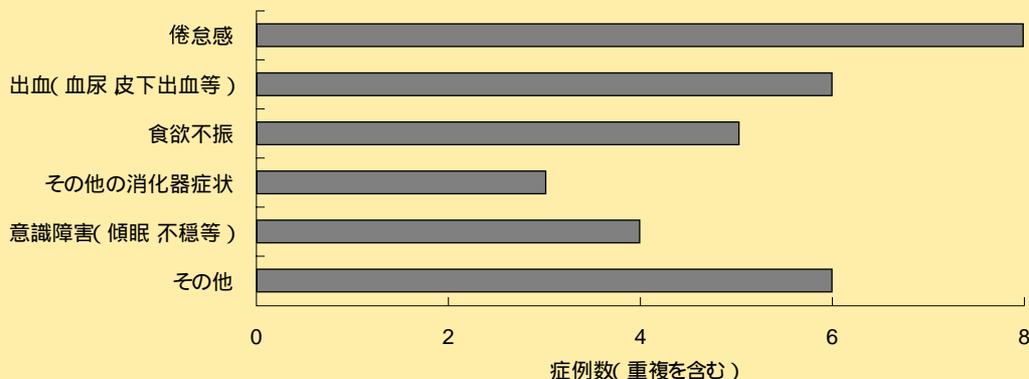
投与開始	1日目	20日目	22日目	23日目	24日目	25日目
	知覚鈍麻と構語障害のため	塩酸テクロピジン他 1剤投与開始	全内服薬を中止 全身に皮下出血斑出現 神経症状は一時的に改善 入院後、脳梗塞に対し点滴開始 脳梗塞症状の増強により入院	37 台の発熱 血小板減少、LDHの上昇を認める	便潜血(+) 右季肋部、側腹部痛(+)	血尿(+) 腹部痛および意識障害が増強
		塩酸テクロピジン 200mg/日				
		酒石酸イフェンプロシル 60mg/日 ロキソプロフェンナトリウム 180mg/日	乳酸リンゲル液 (デキストラン40添加) 500mL/日 オザグレルナトリウム 160mg/日			
						朝 全身性痙攣出現 昼 ICU入室 午後 人工呼吸開始 大声を発生、血圧低下 血漿輸注、プロトロン投与 血漿交換(20 U) 血圧低下著明 死亡
						← 血漿交換 →
	1日目		22日目	23日目	25日目	
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	424		424		250	224
Hb (g/dL)	12.5		12.6		7.4	6.6
PLT (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	14.8		1.4		1.0	1.0
破碎赤血球					+	
LDH (IU/L)	338		1567	3128		
t - Bil (mg/dL)	0.4		3.0	3.8	4.3	4.8
BUN (mg/dL)	9.9		20.7		64.1	65.9
s - Cr (mg/dL)	0.7		0.8		1.6	1.6

# 【塩酸チクロピジン投与後に認められた血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)症例】

臨床症状等〔第一製薬データ(19例)による〕

## 〔初期症状〕

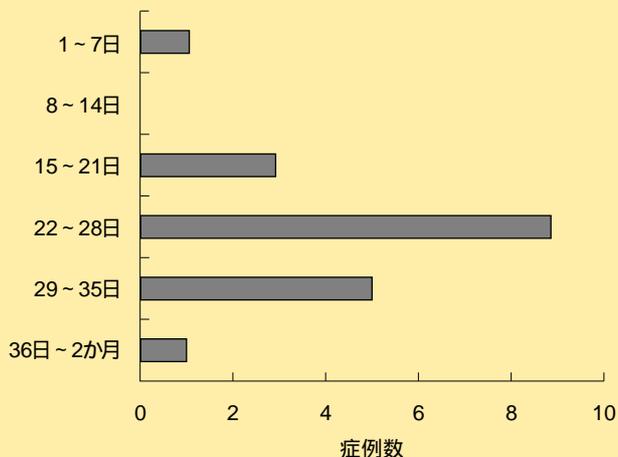
TTPの初期症状として、倦怠感、紫斑等の出血症状、食欲不振や意識障害等が多くみられました。



## 〔初期症状の出現時期〕

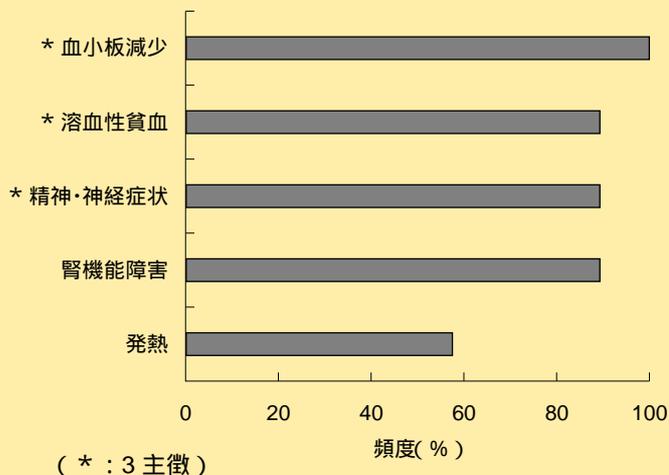
(本剤投与開始からの日数)

TTPの初期症状は、全例2か月以内に出現しております。



## 〔TTP 5 主徴の出現頻度〕

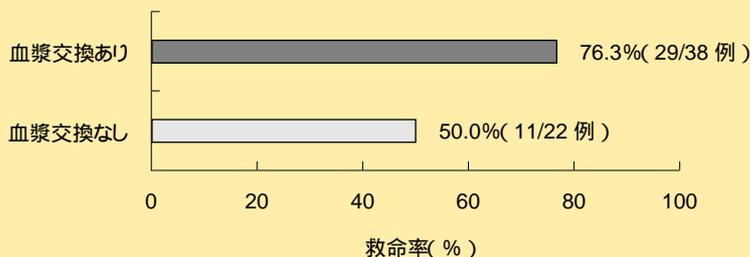
TTPの5主徴のうち、特に3主徴は高率に出現しました。



治療〔Bennet, C. L.<sup>3)</sup>(60例)による〕

## 〔血漿交換施行有無別の救命率〕

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出る事が報告されています。



1) Ariyoshi, K. et al. : American Journal Hematology, 54(2) 175 - 176(1997)  
 2) 中島千也 他 : 脳卒中, 18(3) 236 - 240(1996)  
 3) Bennet, C. L. et al. : Annals of Internal Medicine, 128(7) 541 - 544(1998)

# 緊急安全性情報

## 警告，禁忌および使用上の注意

「警告」および「使用上の注意」を下記のとおり改訂いたしました。なお、改訂理由は市販後に収集された重篤な副作用発現症例の解析結果に基づくものです。〔下線部：改訂箇所〕

### 〔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，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，副作用を示唆する症状があらわれた場合には，服用を中止し，ただちに医師等に連絡するよう患者を指導すること。

### 〔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，喀血，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. 塩酸チクロピジン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. 塩酸チクロピジンに対し過敏症の既往歴のある患者

### 〔使用上の注意〕

（中略）

（重要な基本的注意 削除）

（中略）

#### 3. 副作用

（中略）

##### 1) 重大な副作用（頻度不明<sup>※</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（初期症状：悪心・嘔吐，食欲不振，倦怠感，掻痒感，眼球黄染，皮膚の黄染，褐色尿等）  
著しいGOT，GPT等の上昇，黄疸等の所見を伴う肝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。  
再生不良性貧血を含む汎血球減少症  
赤芽球癆  
血小板減少症  
出血（脳出血，消化管出血等の重篤な出血）  
紅皮症

（中略）

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。

（以下変更なし。省略）

なお，本剤投与中に本剤との因果関係が疑われる副作用症例をご経験された場合には，弊社医薬情報担当者にご連絡ください。