2024 年 6 月改訂（第 4 版）

日本標準商品分類番号：873399

# 医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

## 抗血小板剤
## シロスタゾール内服ゼリー
# シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」
# シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」
# Cilostazol Oral Jelly

| | |
|---|---|
| 剤形 | 経口ゼリー剤（分包） |
| 製剤の規制区分 | なし |
| 規格・含量 | 50mg：1 包（1.5g）中シロスタゾール 50mg 含有<br>100mg：1 包（3g）中シロスタゾール 100mg 含有 |
| 一般名 | 和　名：シロスタゾール<br>洋　名：Cilostazol |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認：2020 年　6 月 25 日<br>薬価基準収載：2020 年 12 月 11 日<br>販 売 開 始：2003 年 11 月　7 日 |
| 開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名 | 製造販売元：日医工株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日医工株式会社　お客様サポートセンター<br>TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948<br>医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/ |

**本 IF は 2024 年 2 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。**

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

## １．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## ２．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## ３．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## ４．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次


**Ⅰ．概要に関する項目……1**

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
3．製品の製剤学的特性……1
4．適正使用に関して周知すべき特性……2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……3
6．RMP の概要……3

**Ⅱ．名称に関する項目……4**

1．販売名……4
2．一般名……4
3．構造式又は示性式……4
4．分子式及び分子量……4
5．化学名（命名法）又は本質……4
6．慣用名、別名、略号、記号番号……4

**Ⅲ．有効成分に関する項目……5**

1．物理化学的性質……5
2．有効成分の各種条件下における安定性……5
3．有効成分の確認試験法、定量法……5

**Ⅳ．製剤に関する項目……6**

1．剤形……6
2．製剤の組成……6
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……7
5．混入する可能性のある夾雑物……7
6．製剤の各種条件下における安定性……7
7．調製法及び溶解後の安定性……8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……8
9．溶出性……9
10．容器・包装……11
11．別途提供される資材類……11
12．その他……11

**Ⅴ．治療に関する項目……12**

1．効能又は効果……12
2．効能又は効果に関連する注意……12
3．用法及び用量……12
4．用法及び用量に関連する注意……12
5．臨床成績……12

**Ⅵ．薬効薬理に関する項目……14**

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……14
2．薬理作用……14

**Ⅶ．薬物動態に関する項目……16**

1．血中濃度の推移……16
2．薬物速度論的パラメータ……18
3．母集団（ポピュレーション）解析……18
4．吸収……18
5．分布……18
6．代謝……19
7．排泄……19
8．トランスポーターに関する情報……19
9．透析等による除去率……19
10．特定の背景を有する患者……19
11．その他……19

**Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……20**

1．警告内容とその理由……20
2．禁忌内容とその理由……20
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……20
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……20
5．重要な基本的注意とその理由……21
6．特定の背景を有する患者に関する注意……21
7．相互作用……23
8．副作用……24
9．臨床検査結果に及ぼす影響……26
10．過量投与……26
11．適用上の注意……26
12．その他の注意……26

**Ⅸ．非臨床試験に関する項目……27**

1．薬理試験……27
2．毒性試験……27

**Ⅹ．管理的事項に関する項目……28**

1．規制区分……28
2．有効期間……28
3．包装状態での貯法……28
4．取扱い上の注意点……28
5．患者向け資材……28

６．同一成分・同効薬 ..... 28
７．国際誕生年月日 ..... 28
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ..... 28
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ..... 28
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ..... 29
11．再審査期間 ..... 29
12．投薬期間制限に関する情報 ..... 29
13．各種コード ..... 29
14．保険給付上の注意 ..... 29

**ＸＩ．文献 ..... 30**

１．引用文献 ..... 30
２．その他の参考文献 ..... 31

**ＸⅡ．参考資料 ..... 32**

１．主な外国での発売状況 ..... 32
２．海外における臨床支援情報 ..... 32

**ＸⅢ．備考 ..... 33**

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ..... 33
２．その他の関連資料 ..... 33

## 略 語 表

| 略語 | 略語内容 |
|---|---|
| AUC | 血中濃度-時間曲線下面積 |
| Cmax | 最高血中濃度 |
| tmax | 最高血中濃度到達時間 |
| $t_{1/2}$ | 消失半減期 |
| S.D. | 標準偏差 |

# Ⅰ．概要に関する項目

## １．開発の経緯

1978 年に大塚製薬株式会社にて合成されたシロスタゾールは、2-(1*H*)キノリンを骨格とする抗血小板剤で、血小板凝集抑制作用と末梢血管拡張作用を併せ持つ新しいタイプの薬剤である。我が国では 1988 年に承認・発売され、その後、中国や東南アジアでも発売されている。臨床的には、1 日 2 回投与により慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍・疼痛・冷感等の虚血性諸症状に効果及び安全性が確認された。

本剤は、シロスタゾールを有効成分とする抗血小板剤である。

テイコクメディックス株式会社（旧 太田製薬株式会社）は、「シロスレット内服ゼリー50mg」及び「シロスレット内服ゼリー100mg」の開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2002 年 3 月 14 日に承認を取得し、2003 年 11 月 7 日に販売を開始した。（医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき承認申請）

2009 年 6 月 1 日に、テイコクメディックス株式会社は、社名を日医工ファーマ株式会社に変更した。

2010 年 10 月 13 日付で、「シロスレット内服ゼリー50mg」及び「シロスレット内服ゼリー100mg」は、「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」の効能又は効果が追加された。

2012 年 6 月 1 日に、日医工ファーマ株式会社は日医工株式会社に合併され、製造販売承認が日医工株式会社に承継された。
日医工株式会社は 2012 年 11 月 1 日から本剤の販売を開始した。

医療事故防止のため、2020 年 6 月 25 日に販売名を「シロスレット内服ゼリー50mg」から「シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」」及び「シロスレット内服ゼリー100mg」から「シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」」に変更の承認を取得し、販売を開始した。

## ２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、シロスタゾールを有効成分とする抗血小板剤である。
（２）重大な副作用として、うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍、出血（脳出血等の頭蓋内出血、消化管出血、眼底出血、肺出血、鼻出血）、胃・十二指腸潰瘍、血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、急性腎障害が報告されている。（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## ３．製品の製剤学的特性

（１）嚥下機能の低下及び障害を考慮した、半固形状のゼリー製剤である。
（２）香料として、アプリコットフレーバーを使用している。
（３）携帯性を考慮した 1 回飲みきりのスティック包装である。（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）
（４）本剤は、容器内に空気を充填し、その空気部分を押すことで、薬剤を取り出し服用できる包装（エアープッシュ®包装）である。（「Ⅳ．10．(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照）

**４．適正使用に関して周知すべき特性**

| 適正使用に関する資材、<br>最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|---|---|---|
| RMP | 無 | |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 | |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | |

## ５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

### （１）承認条件

該当しない

### （２）流通・使用上の制限事項

該当しない

## ６．RMP の概要

該当しない

## Ⅱ．名称に関する項目

### １．販売名

**（１）和名**

シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」

シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」

**（２）洋名**

Cilostazol Oral Jelly

**（３）名称の由来**

一般名より

### ２．一般名

**（１）和名（命名法）**

シロスタゾール（JAN）

**（２）洋名（命名法）**

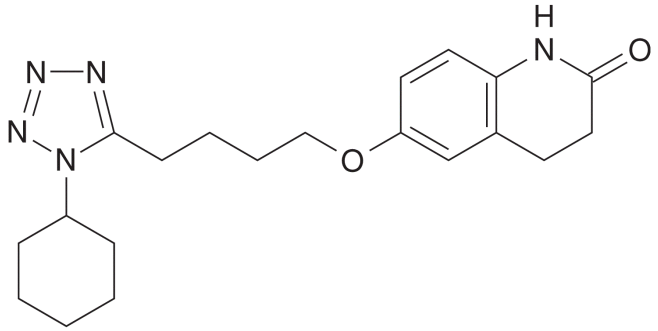
Cilostazol（JAN、INN）

**（３）ステム（stem）**

不明

### ３．構造式又は示性式

化学構造式：




### ４．分子式及び分子量

分子式：$C_{20}H_{27}N_5O_2$

分子量：369.46

### ５．化学名（命名法）又は本質

化学名：6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl)butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one（IUPAC）

### ６．慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

## Ⅲ．有効成分に関する項目

### １．物理化学的性質

**（１）外観・性状**

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。（においはない。）

**（２）溶解性**

メタノール、エタノール（99.5）又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

**（３）吸湿性**

該当資料なし

**（４）融点（分解点）、沸点、凝固点**

融点：158～162℃

**（５）酸塩基解離定数**

該当資料なし

**（６）分配係数**

該当資料なし

**（７）その他の主な示性値**

該当資料なし

### ２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### ３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシロスタゾール標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

２）赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシロスタゾール標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：水、アセトニトリル、メタノール混液

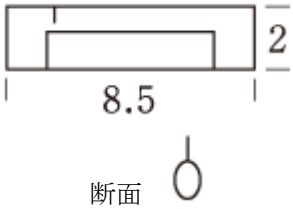
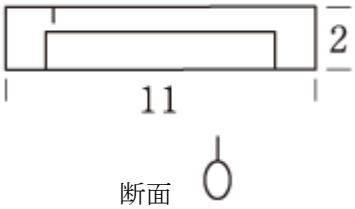
## Ⅳ．製剤に関する項目

### １．剤形

#### （１）剤形の区別

経口ゼリー剤（分包）

#### （２）製剤の外観及び性状

| 販売名 | シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」 | シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」 |
|---|---|---|
| 剤形・性状 | 経口ゼリー剤（分包）<br>白色～微黄白色で、芳香があり、味は甘い。 | |
| 容器の外形<br>（cm） |  <br>多層フィルム製 |  <br>多層フィルム製 |
| pH | 6.0～7.0 | |

#### （３）識別コード

該当しない

#### （４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

#### （５）その他

該当しない

### ２．製剤の組成

#### （１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名 | シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」 | シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」 |
|---|---|---|
| 有効成分 | 1包（1.5g）中<br>シロスタゾール 50mg | 1包（3g）中<br>シロスタゾール 100mg |
| 添加剤 | カラギーナン、カロブビーンガム、ポリアクリル酸ナトリウム、グリセリン、D-ソルビトール、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、パラオキシ安息香酸プロピル、香料、エタノール | |

#### （２）電解質等の濃度

該当資料なし

#### （３）熱量

50mg：2.4kcal／1包

100mg：4.7kcal／1包

### ３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## ４．力価

該当しない

## ５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## ６．製剤の各種条件下における安定性[1)]

（１）長期保存試験

◇シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」　長期保存試験　25℃・60%RH　［最終包装形態］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 12 ヵ月 | 24 ヵ月 | 36 ヵ月 |
| 性状<br>＜白色～微黄白色のゼリー剤で、芳香があり、味は甘い。＞ | K9F012<br>K9F022<br>K9F032 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験<br>（呈色反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー） | K9F012<br>K9F022<br>K9F032 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| pH<br>＜6.0～7.0＞ | K9F012<br>K9F022<br>K9F032 | 6.5<br>6.5<br>6.5 | 6.6<br>6.6<br>6.6 | 6.6<br>6.6<br>6.6 | 6.6<br>6.6<br>6.6 |
| 製剤均一性試験<br>（含量均一性試験）（%）<br>＜15.0%以下＞ | K9F012<br>K9F022<br>K9F032 | 6.0～6.4<br>5.2～5.9<br>5.4～6.6 | 5.8～6.5<br>3.6～4.8<br>3.7～4.4 | 4.6～6.9<br>5.0～5.5<br>4.6～7.7 | 4.4～5.5<br>3.2～4.8<br>4.9～5.8 |
| 微生物限度試験<br>＜細菌数：1,000 個/g 以下、真菌数：100 個/g 以下、特定微生物：認めない＞ | K9F012<br>K9F022<br>K9F032 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）<br>＜20 分、85%以上＞ | K9F012<br>K9F022<br>K9F032 | — | — | — | 88.9～89.1<br>90.7～90.9<br>90.6～91.6 |
| 含量（%）※<br>＜95～105%＞ | K9F012<br>K9F022<br>K9F032 | 99.3<br>98.9<br>100.2 | 97.9<br>98.9<br>99.0 | 99.7<br>99.6<br>98.8 | 100.5<br>99.9<br>99.7 |

※：表示量に対する含有率（%）

◇シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」　長期保存試験　25℃・60%RH　［最終包装形態］

| 試験項目<br>＜規格＞ | ロット<br>番号 | 保存期間 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 開始時 | 12 ヵ月 | 24 ヵ月 | 36 ヵ月 |
| 性状<br>＜白色～微黄白色のゼリー剤で、芳香があり、味は甘い。＞ | K9F011<br>K9F021<br>K9F031 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 確認試験<br>（呈色反応、紫外可視吸光度測定法、薄層クロマトグラフィー） | K9F011<br>K9F021<br>K9F031 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| pH<br>＜6.0～7.0＞ | K9F011<br>K9F021<br>K9F031 | 6.5<br>6.5<br>6.5 | 6.6<br>6.6<br>6.6 | 6.6<br>6.6<br>6.6 | 6.6<br>6.6<br>6.6 |
| 製剤均一性試験<br>（含量均一性試験）（%）<br>＜15.0%以下＞ | K9F011<br>K9F021<br>K9F031 | 5.0～5.8<br>6.3～7.5<br>4.5～6.0 | 4.2～4.9<br>3.7～4.8<br>4.0～5.2 | 4.0～5.5<br>3.5～7.2<br>3.4～4.5 | 4.1～5.4<br>3.2～4.9<br>3.6～5.6 |
| 微生物限度試験<br>＜細菌数：1,000 個/g 以下、真菌数：100 個/g 以下、特定微生物：認めない＞ | K9F011<br>K9F021<br>K9F031 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 |
| 溶出性（%）<br>＜20 分、85%以上＞ | K9F011<br>K9F021<br>K9F031 | — | — | — | 91.5～92.5<br>92.4～92.6<br>86.7～87.4 |
| 含量（%）※<br>＜95～105%＞ | K9F011<br>K9F021<br>K9F031 | 99.8<br>99.0<br>99.8 | 98.8<br>99.1<br>99.5 | 98.3<br>99.0<br>99.0 | 99.5<br>100.2<br>99.3 |

※：表示量に対する含有率（%）

## ７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## ８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## ９．溶出性

溶出試験[2)]

＜シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日　医薬審発第 487 号別添）

試験条件

装　置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

試験液：　50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8　ポリソルベート 80　1.0%（W/V）添加）

100rpm（pH6.8　ポリソルベート 80　1.0%（W/V）添加）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

・pH4.0（50rpm）では、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

・pH6.8（50rpm）では、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

・水（50rpm）では、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

・pH1.2（50rpm、ポリソルベート 80　1.0%添加）では、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

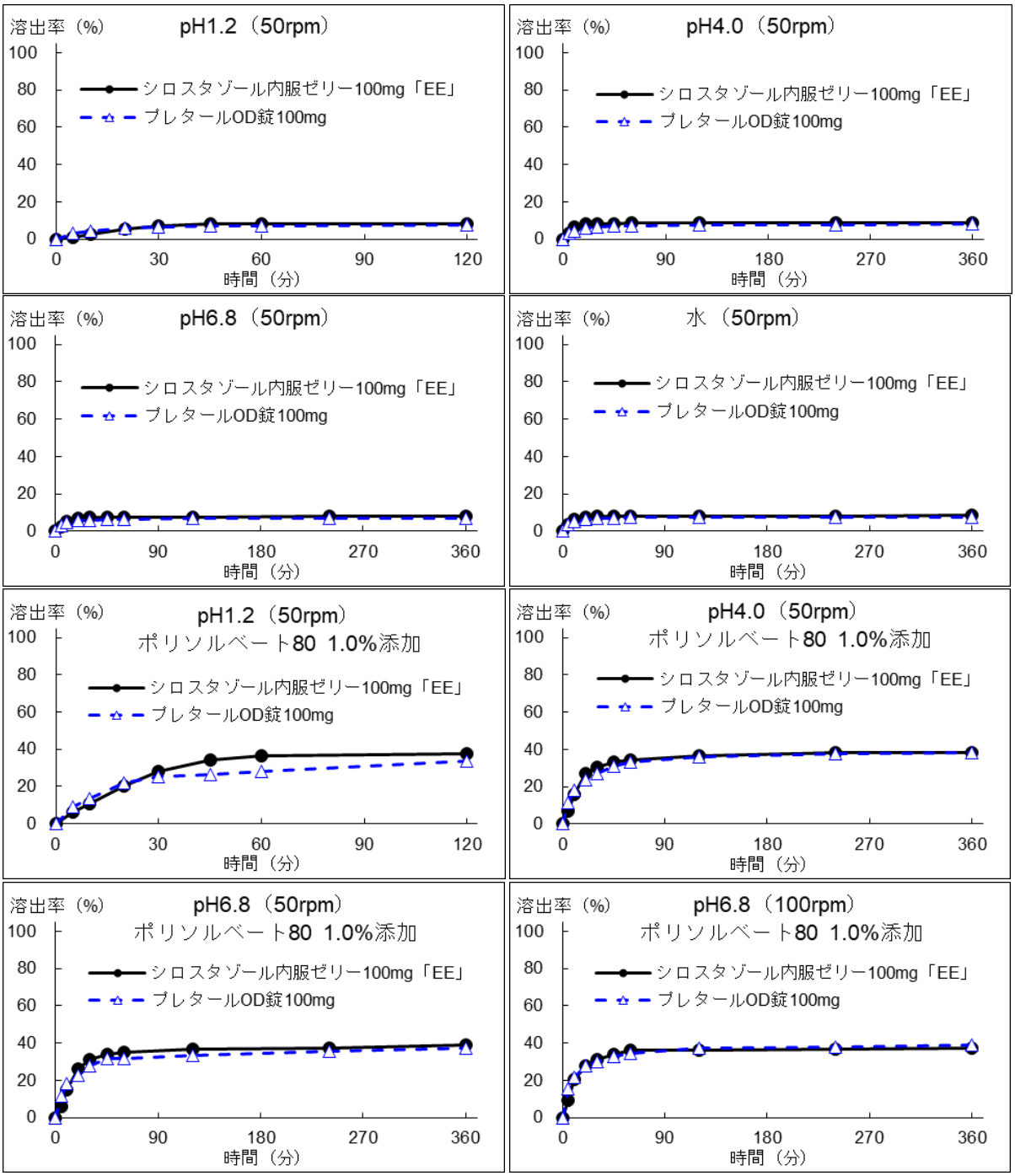
・pH4.0（50rpm、ポリソルベート 80　1.0%添加）では、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

・pH6.8（50rpm、ポリソルベート 80　1.0%添加）では、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

・pH6.8（100rpm、ポリソルベート 80　1.0%添加）では、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（プレタール OD 錠 100mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）

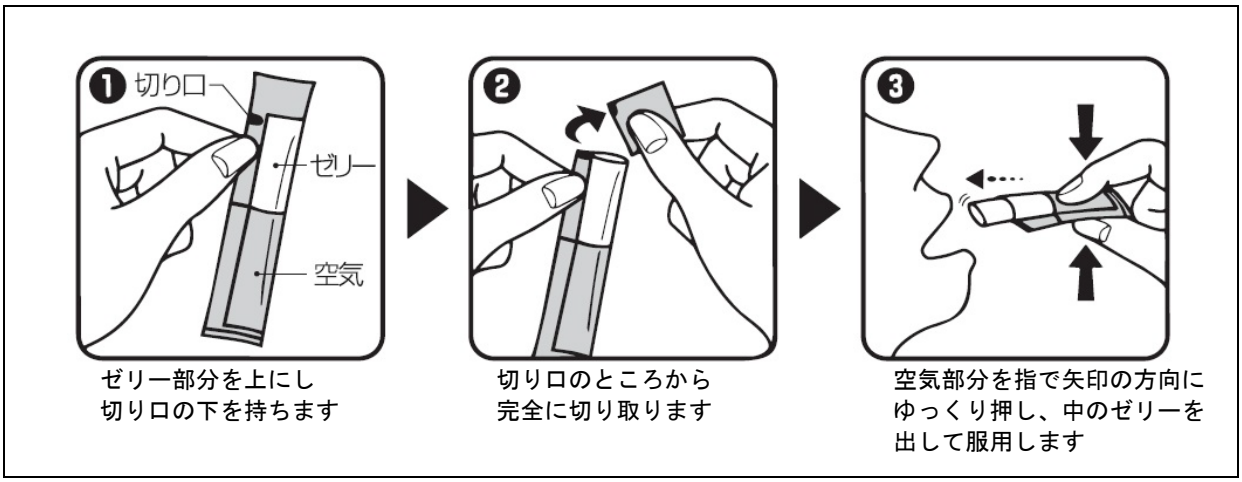

溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」
ブレタールOD錠100mg
時間（分）
pH4.0（50rpm）
pH6.8（50rpm）
水（50rpm）
pH1.2（50rpm）
ポリソルベート80 1.0%添加
pH4.0（50rpm）
ポリソルベート80 1.0%添加
pH6.8（50rpm）
ポリソルベート80 1.0%添加
pH6.8（100rpm）
ポリソルベート80 1.0%添加

（n=12）

## 10. 容器・包装

### （１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

服用方法




（「Ⅷ．11．適用上の注意」の項参照）

### （２）包装

**〈シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」〉**

1.5g×100 包

**〈シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」〉**

3g×100 包

### （３）予備容量

該当しない

### （４）容器の材質

容器（袋）：多層フィルム

（内面より、ポリエチレン・シリカ蒸着ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンテレフタレート）

ピロー：アルミ

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## Ⅴ．治療に関する項目

### １．効能又は効果

○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
○脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制

### ２．効能又は効果に関連する注意

**5.効能又は効果に関連する注意**
無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

### ３．用法及び用量

**（１）用法及び用量の解説**

通常、成人には、シロスタゾールとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

**（２）用法及び用量の設定経緯・根拠**

該当資料なし

### ４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

### ５．臨床成績

**（１）臨床データパッケージ**

該当資料なし

**（２）臨床薬理試験**

該当資料なし

**（３）用量反応探索試験**

該当資料なし

**（４）検証的試験**

**１）有効性検証試験**

シロスタゾール錠の成績を以下に示す。

**〈脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制〉**

**17.1.2 国内第Ⅲ相試験**

脳梗塞患者 1,069 例を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、シロスタゾール 100mg を 1 日 2 回、最短 1 年（最長 4 年）投与した。脳梗塞の年間再発率はプラセボ 5.75%（総観察期間（人×年）：973.7、脳梗塞再発例数：56）に対し、シロスタゾール 3.43%（総観察期間（人×年）：873.8、脳梗塞再発例数：30）であり、シロスタゾールは脳梗塞再発のリスクを 40.3%軽減させた。なお、二次評価項目である投薬期間における「理由を問わない死亡」では、シロスタゾール群及びプラセボ群の年間死亡率推定値は、それぞれ 0.92%及び 0.82%であり、年間死亡率の推定値に有意差は認められなかった。また、本試験において投薬期間中に狭心症を発症した症例は、プラセボ群（0/518 例）に対しシロスタゾール群（6/516 例）で多く認められた[3)]。［1.、8.3、9.1.3 参照］

副作用発現頻度は 520 例中 137 例（26.3%）であった。主な副作用は、頭痛 53 例（10.2%）、動悸 27 例（5.2%）、頭重（感）12 例（2.3%）、嘔気 7 例（1.3%）、食欲不振 5 例（1.0%）及び不眠（症）5 例（1.0%）であった。

**２）安全性試験**

該当資料なし

**（５）患者・病態別試験**

該当資料なし

**（６）治療的使用**

**１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

シロスタゾール錠の成績を以下に示す。

**〈脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制〉**

**17.2.1 国内製造販売後臨床試験**

脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）2,716 例を対象に実施したアスピリン対照二重盲検比較市販後臨床試験において、シロスタゾール 100mg1 日 2 回又はアスピリン 81mg1 日 1 回を投与した。主要評価項目である脳卒中（脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血）の年間発症率は、アスピリン 3.71%（総観察期間（人×年）：3,203.6、発症例数：119）に対し、シロスタゾール 2.76%（総観察期間（人×年）：2,965.9、発症例数：82）であり、アスピリンに対するシロスタゾールの非劣性が検証された（アスピリンに対するシロスタゾールのハザード比：0.743（95%信頼区間：0.564～0.981）、非劣性の許容限界値はハザード比 1.33）。副次的評価項目のアスピリンに対するシロスタゾールのハザード比は、脳梗塞の再発で 0.880（95%信頼区間：0.645～1.200）、虚血性脳血管障害（脳梗塞、TIA）の発症で 0.898（95%信頼区間：0.675～1.194）、全死亡で 1.072（95%信頼区間：0.497～2.313）、脳卒中（脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血）、TIA、狭心症、心筋梗塞、心不全又は入院を要する出血の発症で 0.799（95%信頼区間：0.643～0.994）であった[4)、5)]。

**２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

該当しない

**（７）その他**

シロスタゾール錠の成績を以下に示す。

**〈慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善〉**

**17.1.1 国内臨床試験**

慢性動脈閉塞症患者 205 例を対象に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験（100～200mg/日）[注)]において、四肢の末梢血流障害による潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性症状に対する全般改善度は、改善以上 66.1%（119/180 例）、やや改善以上 85.0%（153/180 例）であった[6)－8)]。

注）本剤の承認された用量は 1 回 100mg を 1 日 2 回である。

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### １．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

抗血小板剤、末梢血管拡張剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### ２．薬理作用

#### （１）作用部位・作用機序

**18.1.1** ウサギ血小板のセロトニン放出を抑制するが、アデノシンの血小板への取り込みには影響を与えない。また、トロンボキサン $A_2$ による血小板凝集を抑制する[9]。

**18.1.2** 血小板及び血管平滑筋 PDE3（cGMP-inhibited phosphodiesterase）活性を選択的に阻害することにより[10)、11]、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する。

**18.1.3** ヒト血小板での血小板凝集抑制作用は培養ヒト血管内皮細胞[12] 又は、プロスタグランジン $E_1$[13] の存在下で増強する。

**18.1.4** イヌ血小板での血小板凝集抑制作用はプロスタグランジン $I_2$ 或いはアデノシンの存在下で増強する[14]。

#### （２）薬効を裏付ける試験成績

**18.2 抗血小板作用**

**18.2.1** ヒト血小板において、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリン、トロンビンによる血小板凝集を抑制した[15)、16]。また、ずり応力によって誘発される血小板凝集を抑制した[13]（*in vitro*）。

**18.2.2** ヒト血小板において、ADP、アドレナリンによる血小板の一次凝集をも抑制し、また、凝集惹起物質により一旦凝集した血小板凝集塊を解離させた[15]（*in vitro*）。

**18.2.3** ヒト血小板において、トロンボキサン $A_2$ 産生を抑制した[12]（*in vitro*）。

**18.2.4** ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した[16]（*in vitro*）。

**18.2.5** ビーグル犬[15] 及びブタ[17] への経口投与で、ADP、コラーゲンによる血小板凝集を抑制した。

**18.2.6** ラットへの連続経口投与で、ADP による血小板凝集に対する抑制作用は減弱しなかった[18]。

**18.2.7** 慢性動脈閉塞症患者及び脳梗塞患者への経口投与で、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリンによる血小板凝集を抑制した[19)、20]。

**18.2.8** ヒトにおける血小板凝集抑制効果は投与後速やかに発現し、反復投与によってもその効果は減弱しなかった[20]。

**18.2.9** シロスタゾールの投与中止により、抑制された血小板凝集能はシロスタゾールの血漿中濃度の減衰とともに 48 時間後には投与前値に復し、リバウンド現象（凝集亢進）も認められなかった[20]。

**18.3 抗血栓作用**

**18.3.1** マウスに ADP、コラーゲンを静脈内投与することにより誘発される肺塞栓致死を抑制した[15]。

**18.3.2** イヌの大腿動脈にラウリン酸ナトリウムを投与することにより誘発される血栓性後肢循環不全の進展を抑制した[21]。

**18.3.3** イヌの大腿動脈を人工血管で置換した際に、その部位に誘発される血栓性閉塞を抑制した[22]。

**18.3.4** ブタの頸動脈での電気刺激により誘発される血栓形成を抑制した[17]。

**18.3.5** ウサギの内頸動脈にアラキドン酸を注入することにより出現する脳梗塞域を減少させた[23]。

**18.3.6** 一過性脳虚血発作患者において発作回数の減少が認められた[24]。

**18.4 血管拡張作用**

**18.4.1** KCl、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ により収縮させたイヌ摘出大腿動脈、中大脳動脈及び脳底動脈を弛緩させた[25]。

**18.4.2** 麻酔イヌの大腿動脈、椎骨動脈、総頸動脈及び内頸動脈血流量を増加させた[26)]。

**18.4.3** 麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させた[26)]。

**18.4.4** 無麻酔ラットの脳皮質あるいは視床下部の血流量を増加させた[27)]。

**18.4.5** 慢性動脈閉塞症患者において、足関節部、腓腹部の組織血流量を増加させることがプレチスモグラフィーにより認められた[28)、29)]。更に四肢の皮膚温度の上昇、皮膚血流量の増加がサーモグラフィーにより認められた[30)]。

**18.4.6** 虚血性脳血管障害患者において、脳血流量を増加させることがキセノン吸入法により認められた[31)]。

**18.5 血管平滑筋細胞に対する作用**

**18.5.1** ヒトの培養血管平滑筋において血管平滑筋細胞の増殖を抑制した[32)]（*in vitro*）。

**18.5.2** ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制した[33)]。

**18.6 血管内皮細胞に対する作用**

**18.6.1** ヒトの培養内皮細胞からの NO 産生を促進した[34)]（*in vitro*）。

**18.6.2** ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した[35)－37)]（*in vitro*）。

**18.6.3** ヒトの培養内皮細胞をホモシステインあるいはリポポリサッカライドにて刺激することによる乳酸脱水素酵素の漏出を抑制した[38)]（*in vitro*）。

**（３）作用発現時間・持続時間**

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### １．血中濃度の推移

#### （１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### （２）臨床試験で確認された血中濃度

**16.1.1 健康成人男性にシロスタゾールOD錠100mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータを表16-1に示す**[39]。

表 16-1 シロスタゾール OD 錠 100mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

| | $t_{max}$ (hr) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{1/2}$ (hr) | $AUC_{60h}$ (ng・hr/mL) |
|---|---|---|---|---|
| 水なし試験（n=20） | 3.65±1.53 | 587.33±174.93 | 10.13±4.73 | 7,134±2,039 |
| 水あり試験（n=18） | 3.50±1.04 | 515.45±152.73 | 13.46±6.90 | 8,344±2,843 |

水なしと水ありは別の被験者である。　（平均値±標準偏差）

**16.1.2 生物学的同等性試験**

＜シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」＞

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日　医薬審発第 487 号別添）

シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」1 包（シロスタゾールとして 100mg）とプレタール錠 100mg1 錠（シロスタゾールとして 100mg）を、クロスオーバー法によりそれぞれ健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中シロスタゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された[40]。

表 16-2 薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | $AUC_{0\to48}$ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | $T_{1/2}\alpha$ (hr) | $T_{1/2}\beta$ (hr) |
| シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」 | 7419.0±2811.4 | 636.5±259.1 | 4.0±1.3 | 2.1 | 13.6 |
| プレタール錠 100mg | 7654.5±2184.0 | 612.5±221.4 | 3.4±1.0 | 1.7 | 15.0 |

（100mg 投与、Mean±S.D.、n＝23）

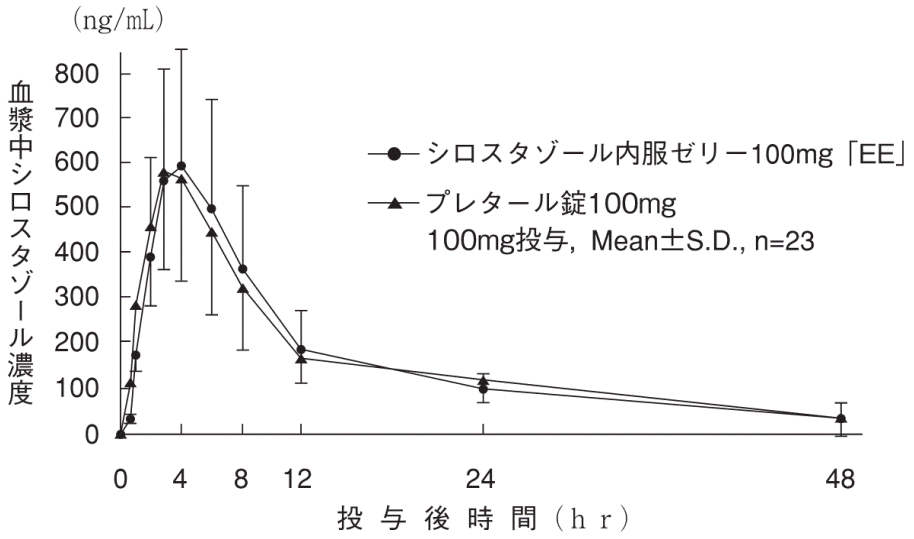



図 16-1 血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

**（３）中毒域**

該当資料なし

**（４）食事・併用薬の影響**

**16.7.1 ワルファリン**

シロスタゾール 100mg とワルファリン 25mg を併用投与したところ、シロスタゾールは R-、S-ワルファリンの代謝に影響を及ぼさなかった[41]（外国人データ）。

**16.7.2 エリスロマイシン**

エリスロマイシン 500mg（1 日 3 回）を 7 日間前投与後、シロスタゾール 100mg とエリスロマイシン 500mg（1 日 3 回）を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの $C_{max}$ は 47%、AUC は 87%増加した[42]（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.3 ケトコナゾール**

シロスタゾール 100mg とケトコナゾール 400mg（経口剤：国内未発売）を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの $C_{max}$ は 94%、AUC は 129%増加した[43]（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.4 ジルチアゼム塩酸塩**

シロスタゾール 100mg とジルチアゼム塩酸塩 180mg を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの $C_{max}$ は 34%、AUC は 44%増加した[44]（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.5 グレープフルーツジュース**

シロスタゾール 100mg とグレープフルーツジュース 240mL を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの $C_{max}$ は 46%、AUC は 14%増加した[43]（外国人データ）。［10.2 参照］

**16.7.6 オメプラゾール**

オメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 7 日間前投与後、シロスタゾール 100mg とオメプラゾール 40mg を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの $C_{max}$ は 18%、AUC は 26%増加した[45]（外国人データ）。［10.2 参照］

（「Ⅷ．12．その他の注意」の項参照）

## ２．薬物速度論的パラメータ

### （１）解析方法

該当資料なし

### （２）吸収速度定数

該当資料なし

### （３）消失速度定数

該当資料なし

### （４）クリアランス

該当資料なし

### （５）分布容積

該当資料なし

### （６）その他

該当資料なし

## ３．母集団（ポピュレーション）解析

### （１）解析方法

該当資料なし

### （２）パラメータ変動要因

該当資料なし

## ４．吸収

該当資料なし

## ５．分布

### （１）血液-脳関門通過性

該当資料なし

### （２）血液-胎盤関門通過性

（「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照）

### （３）乳汁への移行性

（「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照）

### （４）髄液への移行性

該当資料なし

### （５）その他の組織への移行性

該当資料なし

### （６）血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、シロスタゾールでは95%以上（*in vitro*、平衡透析法、0.1～6μg/mL）[46)、47)]。

## ６．代謝

### （１）代謝部位及び代謝経路

健康成人男性にシロスタゾール 100mg を経口投与した時、血漿中に活性代謝物としてシロスタゾールが脱水素化された OPC-13015 及び水酸化された OPC-13213 が検出された[48)]。

### （２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

シロスタゾールは肝ミクロゾーム中のチトクローム P450 のアイソザイムのうち主として CYP3A4、次いで CYP2D6、CYP2C19 により代謝される[49)]（*in vitro*）。［10. 参照］

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C19 で代謝される。［16.4 参照］

### （３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### （４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性代謝物 OPC-13015 及び OPC-13213 はそれぞれ 97.4%及び 66%であった[46)、47)]。

## ７．排泄

健康成人男性にシロスタゾール 50mg[注)] を経口投与した時、投与後 72 時間までに投与量の約 30%が代謝物として尿中に排泄された[48)]。

注）本剤の承認された用量は 1 回 100mg を 1 日 2 回である。

## ８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## ９．透析等による除去率

該当資料なし

## 10．特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者（クレアチニンクリアランス 5～25mL/min）にシロスタゾール 1 日 100mg を 8 日間連続経口投与した時、健康成人に比べシロスタゾールの $C_{max}$ は 29%、AUC は 39%減少したが、活性代謝物の OPC-13213 の $C_{max}$ は 173%、AUC は 209%増加した。軽度（クレアチニンクリアランス 50～89mL/min）及び中等度（クレアチニンクリアランス 26～49mL/min）の被験者において差は認められなかった[50)]（外国人データ）。［9.2 参照］

### 16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害被験者にシロスタゾール 100mg を単回経口投与した時、血漿中濃度は健康成人と差は認められなかった（シロスタゾールの $C_{max}$ は 7%減少し、AUC は 8%増加した）[51)]（外国人データ）。［9.3.1 参照］

## 11．その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1．警告内容とその理由

**1.警告**

**本剤の投与により脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、狭心症の症状（胸痛等）に対する問診を注意深く行うこと。脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたり PRP（pressure rate product）を有意に上昇させる作用が認められた。また、本剤投与群に狭心症を発現した症例がみられた。［8.3、9.1.3、11.1.1、17.1.2 参照］**

（解説）

脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、狭心症（因果関係を問わず）が認められた。シロスタゾールは麻酔イヌにおいて心拍数増加作用、心収縮力増強作用及び冠血流増加作用を有することが確認されている。[52)、53)]

以上のように狭心症の発症がシロスタゾール群で報告されたこと、ならびにシロスタゾールによる脈拍数の増加により狭心症を誘発する可能性が否定できないことから、本剤を使用する場合、狭心症の発症に十分注意を払う必要があると考えられた。（「Ⅴ．5.（4）検証的試験」の項参照）

### 2．禁忌内容とその理由

**2.禁忌（次の患者には投与しないこと）**

**2.1** 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）［出血を助長するおそれがある。］

**2.2** うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.4 参照］

**2.3** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**2.4** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）

2.1 出血している患者においては止血の処置が必要である。血小板の凝集能を抑制することは、止血を抑制し出血の状態を助長することになるので、出血している患者には投与をしないこと。

［参考］毛細血管脆弱症

血管壁あるいは周囲の支持組織が脆弱であるために出血する一群の疾患でヘノッホ・シェーンライン紫斑病、壊血病、クッシング病、老人性紫斑病などが含まれる。

2.2 本剤は PDE3 阻害作用を有している。米国で NYHA 分類Ⅲ～Ⅳのうっ血性心不全患者に対し、PDE3 阻害作用を有する経口強心剤を長期投与した試験において、生存率がプラセボ群に比し低かったとの報告がある[54)、55)]。

2.4 SD 系ラットの器官形成期投与試験において、1,000mg/kg/日で異常胎児の軽度増加が認められている。また、SD 系ラットの周産期及び授乳期投与試験において、150mg/kg/日以上で出生児の低体重及び死亡児の増加が認められている[56)、57)]。

### 3．効能又は効果に関連する注意とその理由

（「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。）

### 4．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## ５．重要な基本的注意とその理由

**8.重要な基本的注意**

**8.1** 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。

**8.2** 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。［10.2 参照］

**8.3** 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるので、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。［1.、9.1.3、11.1.1、17.1.2 参照］

**8.4** 本剤は PDE3 阻害作用を有する薬剤である。海外において PDE3 阻害作用を有する薬剤（ミルリノン[54)]、ベスナリノン[55)]）に関しては、うっ血性心不全（NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ）患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボより低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含む PDE3 阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。［2.2 参照］

（解説）

8.1 脳梗塞が発症した後、症状が安定していない時期での使用経験はない。

8.3 本剤の薬理作用から、冠動脈の狭窄等があり心筋への酸素供給が十分でない患者において、本剤の使用により脈拍数が増加し、心筋酸素消費量が上昇した場合、心筋における酸素の需給バランスが崩れ、狭心症発作が誘発される可能性がある。

8.4 ベスナリノンは、国内未承認医薬品である。

## ６．特定の背景を有する患者に関する注意

### （１）合併症・既往歴等のある患者

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 月経期間中の患者**

出血を助長するおそれがある。

**9.1.2 出血傾向並びにその素因のある患者**

出血した時、それを助長するおそれがある。

**9.1.3 冠動脈狭窄を合併する患者**

脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。［1.、8.3、11.1.1、17.1.2 参照］

**9.1.4 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者**

出血性有害事象が発現しやすい。

**9.1.5 持続して血圧が上昇している高血圧の患者（悪性高血圧等）**

遺伝的に著しく高い血圧が持続し脳卒中が発症するとされている SHR-SP（脳卒中易発症高血圧自然発症ラット）において、シロスタゾール 0.3%混餌投与群は対照群に比較して生存期間の短縮が認められた（平均寿命：シロスタゾール群 40.2 週、対照群 43.5 週）。

（解説）

9.1.1 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、月経期間中の患者に投与すると出血を助長するおそれがある。

9.1.2 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、出血傾向並びにその素因のある患者に投与すると出血を助長するおそれがある。

9.1.3 本剤の薬理作用から、冠動脈の狭窄等があり心筋への酸素供給が十分でない患者において、本剤の使用により脈拍数が増加し、心筋酸素消費量が上昇した場合、心筋における酸素の需給バランスが崩れ、狭心症発作が誘発される可能性が考えられる。

（「Ⅴ．5.（4）検証的試験」の項参照）

9.1.5 持続して血圧が上昇している高血圧の患者（悪性高血圧等）では、脳出血が起こったときに出血を助長する可能性がある。

**（２）腎機能障害患者**

**9.2 腎機能障害患者**

腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度の上昇が報告されている。［11.1.7、16.6.1 参照］

（解説）

腎機能が低下している患者（慢性腎不全、糖尿病性腎症、高齢者等）に投与した場合、一過性に腎機能を悪化させることがある。また、腎臓に重篤な障害があると、薬物代謝の遅延等で血中濃度が上昇し、作用の増強並びに副作用があらわれるおそれがある[50)]。

**（３）肝機能障害患者**

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 重篤な肝障害のある患者**

シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2 参照］

（解説）

肝臓に重篤な障害があると、薬物代謝の遅延等で血中濃度が上昇し、作用の増強並びに副作用があらわれるおそれがある[51)]。

**（４）生殖能を有する者**

設定されていない

**（５）妊婦**

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で異常胎児の増加[56)] 並びに出生児の低体重及び死亡児の増加[57)] が報告されている。［2.4 参照］

（解説）

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

SD 系ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、交尾及び受胎能力に影響はみられなかった。SD 系ラットの器官形成期投与試験において、1,000mg/kg/日で異常胎児の軽度増加がみられたが、日本白色種ウサギを用いた試験においては影響はみられなかった。SD 系ラットの周産期及び授乳期投与試験において、150mg/kg/日以上で出生児の低体重及び死亡率の増加がみられたが、生後の発育は良好であった。

以上より、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことと設定した。

**（６）授乳婦**

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[46)]。

（解説）

分娩後 14 日の哺乳中の SD 系雌性ラットに $^{14}$C-シロスタゾールを 3mg/kg 単回経口投与した時、乳汁中濃度は投与後 4 時間に最高濃度を示し、以後 24 時間まで 5.23 時間の半減期で消失した。同時に測定した血液中濃度と比較すると、乳汁中濃度はいずれの時点においても血液中濃度の 41～72%であった。このことから、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。」と設定した。

### （７）小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

本剤は小児等に対する臨床試験は実施していないため、小児等に対する安全性は確立していない。

### （８）高齢者

**9.8 高齢者**

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

## ７．相互作用

**10.相互作用**

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C19 で代謝される。［16.4 参照］

### （１）併用禁忌とその理由

設定されていない

### （２）併用注意とその理由

**10.2 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 |
|---|---|---|
| 抗凝固剤<br>ワルファリン等<br>血小板凝集を抑制する薬剤<br>アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等<br>血栓溶解剤<br>ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等<br>プロスタグランジン $E_1$ 製剤及びその誘導体<br>アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等<br>［8.2 参照］ | 出血した時、それを助長するおそれがある。<br>併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 |
| 薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤<br>マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）<br>HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）<br>アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ミコナゾール等）<br>シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等<br>グレープフルーツジュース<br>［16.7.2-16.7.5 参照］ | 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。<br>また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。 | これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤<br>オメプラゾール等<br>［16.7.6 参照］ | 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 | これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 |

（解説）

＜抗凝固剤、血小板凝集を抑制する薬剤、血栓溶解剤、プロスタグランジン $E_1$ 製剤及びその誘導体＞

ワルファリンとの併用[41)]（外国人データ）

米国において、健康成人男性 15 例を対象にワルファリン単独あるいはシロスタゾール併用投与の 2 群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施した。シロスタゾール 100mg もしくはプラセボを 1 日 2 回 13 日間連続投与し、その第 8 日目に各群にワルファリン 25mg を単回投与し、血漿中のワルファリン濃度を測定した。シロスタゾール投与群とプラセボ投与群との間で、R-ワルファリン及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータに差は認められなかった。

また、ワルファリン単独投与と比較して PT（プロトロンビン時間）、APTT（活性化トロンボプラスチン時間）には影響を及ぼさなかった。

アスピリンとの併用[58)]（外国人データ）

健康成人男性 12 例を対象に、シロスタゾール 100mg×2/日又はプラセボを 10 日間連続投与した。（二重盲検比較試験）。6 日目よりアスピリン 325mg/日を追加投与した。

その結果、出血時間に変化はなかった。

注意：本剤は血小板凝集を抑制する薬剤と併用すると出血を助長するおそれがあるので、慎重に投与すること。

＜薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤＞

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝されると考えられている。CYP3A4 阻害作用を有する薬剤等と本剤を併用した場合、本剤の代謝、更に活性代謝物の代謝が阻害され、本剤及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられるので、併用にあたっては注意すること。

＜薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤＞

本剤は、一部肝代謝酵素 CYP2C19 で代謝されると考えられている。CYP2C19 阻害作用を有する薬剤等と本剤を併用した場合、本剤の代謝、更に活性代謝物の代謝が阻害され、本剤及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられるので、併用にあたっては注意すること。

## ８．副作用

**11.副作用**

次の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するなど適切な処置を行うこと。

### （１）重大な副作用と初期症状

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 うっ血性心不全**（0.1%未満）**、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍**（いずれも頻度不明）

［1.、8.3、9.1.3 参照］

**11.1.2 出血（脳出血等の頭蓋内出血**（頻度不明）**、消化管出血**（0.1～5%未満）**、眼底出血**（0.1%未満）**、肺出血、鼻出血**（いずれも頻度不明）**）**

脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺があらわれることがある。

**11.1.3 胃・十二指腸潰瘍**（0.1～5%未満）

出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。

**11.1.4 血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症**（いずれも頻度不明）

**11.1.5 間質性肺炎**（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

**11.1.6 肝機能障害**（0.1%未満）**、黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、Al-P、LDH 等の上昇や黄疸があらわれることがある。

**11.1.7 急性腎障害**（頻度不明）

［9.2 参照］

（解説）

11.1.2 本剤は抗血小板剤であることから、出血傾向の副作用は薬理作用からもよく知られている副作用である。

11.1.4 本剤において、市販後（国内又は海外）で、汎血球減少、無顆粒球症、高度な血小板減少（50,000/mm$^3$未満）が報告されたため。

11.1.5 急性心筋梗塞の患者に本剤を投与したところ、約 70 日後に、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱が出現し、高度の低酸素血症と胸部 X 線、胸部 CT でびまん性スリガラス様濃度上昇を認めたという事例[59)]を含め市販後（国内又は海外）の報告があるため。

11.1.7 市販後（国内又は海外）において、腎機能が低下している患者（慢性腎障害、糖尿病性腎症、高齢者等）に投与した場合、一過性に腎機能を悪化させた症例があるため。

**（２）その他の副作用**

**11.2 その他の副作用**

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 過敏症 | | 発疹、皮疹、そう痒感 | 蕁麻疹 | 光線過敏症、紅斑 |
| 循環器 | | 動悸、頻脈、ほてり、心房細動・上室性頻拍・上室性期外収縮・心室性期外収縮等の不整脈 | 血圧上昇 | 血圧低下 |
| 精神神経系 | 頭痛・頭重感 | 眠気、めまい、不眠、しびれ感 | 振戦、肩こり | 失神・一過性の意識消失 |
| 消化器 | | 腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常 | | 口渇 |
| 血液 | | | | 貧血、白血球減少、好酸球増多 |
| 出血傾向 | | 皮下出血 | 血尿 | |
| 肝臓 | | | AST・ALT・Al-P・LDH の上昇 | |

| | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|---|---|---|---|---|
| 腎臓 | | 尿酸値上昇、頻尿 | | BUN 上昇、クレアチニン上昇、排尿障害 |
| その他 | | 浮腫、胸痛、耳鳴、倦怠感、発熱 | 発汗、疼痛、脱力感、血糖上昇、脱毛 | 結膜炎、筋痛 |

## ９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

**14.適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

**14.1.1** 包装のまま服用しないように指導すること。

**14.1.2** 開封後は速やかに服用し、残分は廃棄させること。

## 12. その他の注意

### （１）臨床使用に基づく情報

**15.1 臨床使用に基づく情報**

**15.1.1** 脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、本剤群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた（本剤群 11/520 例、プラセボ群 1/523 例）。

**15.1.2** シロスタゾール 100mg と HMG-CoA 還元酵素阻害薬ロバスタチン（国内未承認）80mg を併用投与したところ、ロバスタチン単独投与に比べてロバスタチンの AUC が 64%増加したとの海外報告がある[60]。

（解説）

15.1.2 米国において、男女健康成人 15 名を対象に投与初日にロバスタチン 80mg を投与、2 日目から 6 日目までシロスタゾール 100mg を 1 日 2 回投与、7 日目にロバスタチン 80mg とシロスタゾール 100mg を併用投与、9 日目にロバスタチン 80mg とシロスタゾール 150mg を併用投与し、血漿中のロバスタチン濃度を比較した。 ロバスタチン 80mg とシロスタゾール 100mg を併用投与した時、ロバスタチンの Cmax に変化は認められなかったが、AUCt は 64%増加した。

### （２）非臨床試験に基づく情報

**15.2 非臨床試験に基づく情報**

イヌを用いた 13 週間経口投与毒性試験[61] 及び 52 週間経口投与毒性試験[62] において、高用量で左心室心内膜の肥厚及び冠状動脈病変が認められ、無毒性量はそれぞれ 30mg/kg/day、12mg/kg/day であった。ラット及びサルでは心臓の変化は認められなかった。1 週間静脈内投与心臓毒性試験では、イヌに左心室心内膜、右心房心外膜及び冠状動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室心内膜の出血性変化が認められた。他の PDE 阻害剤や血管拡張剤においても動物に心臓毒性が認められており、特にイヌは発現しやすい動物種であると報告されている。

## Ⅸ．非臨床試験に関する項目

### １．薬理試験

#### （１）薬効薬理試験

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照）

#### （２）安全性薬理試験

該当資料なし

#### （３）その他の薬理試験

該当資料なし

### ２．毒性試験

#### （１）単回投与毒性試験

該当資料なし

#### （２）反復投与毒性試験

該当資料なし

#### （３）遺伝毒性試験

該当資料なし

#### （４）がん原性試験

該当資料なし

#### （５）生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### （６）局所刺激性試験

該当資料なし

#### （７）その他の特殊毒性

該当資料なし

## Ⅹ．管理的事項に関する項目

### １．規制区分

| | | |
|---|---|---|
| 製　剤 | シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」<br>シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」 | なし |
| 有効成分 | シロスタゾール | なし |

### ２．有効期間

**有効期間**：3 年

### ３．包装状態での貯法

室温保存

### ４．取扱い上の注意点

**20.取扱い上の注意**

**20.1** 誤用を避けるため、他の容器に移しかえて保存しないこと。

**20.2** 小児の手の届かないところに保存すること。

**20.3** 高温になる所には保管しないこと。

**20.4** 上に重いものをのせないこと。

**20.5** 携帯するときは、折り曲げないように注意すること。

### ５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）

### ６．同一成分・同効薬

同一成分：プレタール OD 錠 50mg/100mg、プレタール散 20%

### ７．国際誕生年月日

不明

### ８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

＜シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」＞

| 履歴 | 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|---|---|
| 販売開始 | シロスレット内服ゼリー50mg | 2002 年 3 月 14 日 | 21400AMZ00306000 | 2003 年 7 月 4 日 | 2003 年 11 月 7 日 |
| 販売名変更 | シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」 | 2020 年 6 月 25 日 | 30200AMX00480000 | 2020 年 12 月 11 日 | 2020 年 12 月 11 日 |

＜シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」＞

| 履歴 | 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---|---|---|---|---|---|
| 販売開始 | シロスレット内服ゼリー100mg | 2002 年 3 月 14 日 | 21400AMZ00305000 | 2003 年 7 月 4 日 | 2003 年 11 月 7 日 |
| 販売名変更 | シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」 | 2020 年 6 月 25 日 | 30200AMX00481000 | 2020 年 12 月 11 日 | 2020 年 12 月 11 日 |

## ９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

＜効能又は効果追加＞

追加年月日：2010 年 10 月 13 日

販売名：シロスレット内服ゼリー50mg、シロスレット内服ゼリー100mg

内容：

| | 新 | 旧 |
|---|---|---|
| 効能又は効果 | ○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善<br>○脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制 | ○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善 |

（__：効能又は効果追加に伴う変更箇所）

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 個別医薬品コード（YJ コード） | HOT（9 桁）番号 | レセプト電算処理システム用コード |
|---|---|---|---|---|
| シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」 | 3399002Q1037 | 3399002Q1037 | 115239502 | 621523902 |
| シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」 | 3399002Q2033 | 3399002Q2033 | 115240102 | 621524002 |

## 14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

## ＸＩ．文献

### １．引用文献


1）社内資料：安定性試験
2）社内資料：溶出試験
3）CSPS（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト.1.（3））
4）Shinohara Y., et al.：Lancet Neurol. 2010；9（10）：959-968（PMID: 20833591）
5）国内製造販売後臨床試験（プレタール錠/散/OD 錠：2012 年 3 月 26 日公表、再審査報告書）
6）三島好雄　他：臨床評価. 1986；14（1）：13-41
7）内田發三　他：循環器科. 1985；17（4）：421-432
8）三島好雄　他：医学のあゆみ. 1986；139（2）：133-157
9）血小板機能抑制作用機序（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.（1））
10）Sudo T., et al.：Biochem. Pharmacol. 2000；59（4）：347-356（PMID:10644042）
11）血管拡張作用（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.（2）.2））
12）Igawa T., et al.：Thromb. Res. 1990；57（4）：617-623（PMID:2158154）
13）Minami N., et al.：Life Sci. 1997；61（25）：383-389（PMID:9416770）
14）プロスタグランジン $I_2$ 及びアデノシン存在下での血小板凝集抑制作用（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.（1）.4））
15）Kimura Y., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1144-1149（PMID:4074426）
16）Matsumoto Y., et al.：Thromb. Res. 1999；95（1）：19-29（PMID:10403683）
17）Kohda N., et al.：Thromb. Res. 1999；96（4）：261-268（PMID:10593428）
18）ラットにおける連続投与での血小板凝集抑制作用（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.（1）.2））
19）勝村達喜　他：薬理と治療. 1986；14（3）：1531-1536
20）Yasunaga K., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1189-1192（PMID:4074432）
21）Kawamura K., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1154-1156（PMID:4074428）
22）安田慶秀　他：脈管学. 1988；28（2）：135-139
23）Watanabe K., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1986；36（II）：1022-1024（PMID:3094546）
24）後藤文男　他：臨床評価. 2000；27（3）：615-643
25）摘出血管における弛緩作用（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.（2）.2））
26）Kawamura K., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1149-1154（PMID:4074427）
27）無麻酔ラットにおける脳血流量増加作用（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.（2）.2））
28）Kamiya T., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1201-1203（PMID:4074435）
29）Yasuda K., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1198-1200（PMID:4074434）
30）Ohashi S., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1203-1208（PMID:4074436）
31）Kobayashi S., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1193-1197（PMID:4074433）
32）Hayashi S., et al.：Hypertension. 2000；35（1）：237-243（PMID: 10642304）
33）Ishizaka N., et al.：Atherosclerosis. 1999；142（1）：41-46（PMID:9920504）
34）Hashimoto A., et al.：Atherosclerosis. 2006；189（2）：350-357（PMID:16545819）
35）Omi H., et al.：Microvasc. Res. 2004；68（2）：119-125（PMID:15313121）
36）Otsuki M., et al.：Atherosclerosis. 2001；158（1）：121-128（PMID:11500182）
37）Nishio Y., et al.：Horm. Metab. Res. 1997；29（10）：491-495（PMID:9405974）
38）内皮細胞に対する保護作用（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.（2）.3））
39）長谷川節雄　他：薬理と治療. 2012；40（11）：955-964

40）社内資料：生物学的同等性試験（100mg）
41）Mallikaarjun S., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1999；37（Suppl.2）：79-86（PMID:10702890）
42）Suri A., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1999；37（Suppl.2）：61-68（PMID:10702888）
43）ヒトにおけるグレープフルーツジュース、ケトコナゾール併用薬物動態試験（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト.1.（5）.1））
44）ヒトにおけるジルチアゼムとの併用薬物動態試験（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト.1.（5）.1））
45）Suri A., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1999；37（Suppl.2）：53-59（PMID:10702887）
46）Akiyama H., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1124-1132
47）代謝産物のタンパク結合率（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要イ.3）
48）Akiyama H., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35（II）：1133-1140（PMID:4074424）
49）発現系 P450 による *in vitro* 代謝試験（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト.1.（5）.1））
50）Mallikaarjun S., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1999；37（Suppl.2）：33-40（PMID:10702885）
51）Bramer S. L., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1999；37（Suppl.2）：25-32　（PMID: 10702884）
52）Shintani S et al. Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985; 35（II）：1157-1162.　（PMID:4074429）
53）Shintani, S. et al. Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985; 35（II）：1163-1172.　（PMID:3000392）
54）Packer M., et al.：New Engl. J. Med. 1991；325（21）：1468-1475（PMID:1944425）
55）Cohn J. N., et al.：New Engl. J. Med. 1998；339（25）：1810-1816（PMID:9854116）
56）西大條亮一　他：医薬品研究. 1985；16（5）：1053-1072
57）江崎孝三郎　他：医薬品研究. 1985；16（5）：1073-1092
58）Mallikaarjun, S. et al.：Clin Pharmacokinet. 1999; 37(Suppl.2)：87-93. (PMID:10702891)
59）鈴木 和恵ほか：日胸疾会誌. 1995; 33(2)：156-159.
60）Bramer S. L., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1999；37（Suppl.2）：69-77（PMID:10702889）
61）永野耕一　他：医薬品研究. 1985；16（6）：1268-1284
62）永野耕一　他：医薬品研究. 1985；16（6）：1305-1324

## ２．その他の参考文献

該当資料なし

## ⅩⅡ．参考資料

### １．主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

| 効能又は効果 | 用法及び用量 |
|---|---|
| ○慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善<br>○脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制 | 通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 |

＜DailyMed（USA）、2024 年 6 月検索＞

| | |
|---|---|
| 国　名 | 米国 |
| 会社名 | Teva Pharmaceuticals USA, Inc. |
| 販売名 | CILOSTAZOL tablet※　　※剤形違いである（本剤は経口ゼリー剤） |
| 剤形・規格 | Tablet：50mg、100mg |

**INDICATIONS AND USAGE**

Cilostazol tablets are indicated for the reduction of symptoms of intermittent claudication, as demonstrated by an increased walking distance.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**2.1 Recommended Dosage**

The recommended dosage of cilostazol tablets is 100 mg twice daily taken at least half an hour before or two hours after breakfast and dinner.

Patients may respond as early as 2 to 4 weeks after the initiation of therapy, but treatment for up to 12 weeks may be needed before a beneficial effect is experienced. If symptoms are unimproved after 3 months, discontinue cilostazol tablets.

**2.2 Dose Reduction with CYP3A4 and CYP2C19 Inhibitors**

Reduce dose to 50 mg twice daily when coadministered with strong or moderate inhibitors of CYP3A4 (e.g.,ketoconazole, itraconazole, erythromycin, and diltiazem) or inhibitors of CYP2C19 (e.g., ticlopidine, fluconazole, and omeprazole).

### ２．海外における臨床支援情報

**妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）**

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

| | Drug Name | Category |
|---|---|---|
| オーストラリアの分類 | cilostazol | B3 |

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## ⅩⅢ．備考

### １．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### （１）粉砕

該当しない

#### （２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

該当資料なし

### ２．その他の関連資料

患者向け資材

シロスタゾール内服ゼリー「EE」を服用される方へ

シロスタゾール内服ゼリー「EE」
を服用される方へ

このお薬は、血液が固まるのを防ぎ、血管を拡げ、血液の流れをよくして、足の痛みや冷え等の症状を改善する働きがあります。
また、脳梗塞の症状が落ち着いたあとの再発を抑える働きがあります。

シロスタゾール内服ゼリー50mg「EE」　シロスタゾール内服ゼリー100mg「EE」

▶服用前の注意点

次の方はお薬を服用する前に医師または薬剤師に相談してください。
- 以前にお薬を服用して、かゆみや発疹等のアレルギー症状がでたことのある方
- 出血している方、出血しやすい方、月経期間中の方
- 心臓に病気のある方　●肝臓に病気のある方　●腎臓に病気のある方
- 糖尿病または糖尿病の疑いのある方　●持続して血圧が上昇している高血圧の方
- 妊娠または妊娠している可能性がある方、授乳中の方
- 手術や抜歯を予定している方　●他にお薬を服用中の方

▶服用時の注意点

- 服用するお薬の量は、あなたの症状などにあわせて医師が決めます。必ず医師の指示通りに服用してください。自分の判断で服用を止めたり、お薬の量を増やしたり減らしたりしないでください。
- 飲み忘れた場合は気がついた時に1回分を服用してください。ただし、次に服用する時間が近い場合は1回とばして、次の時間に1回分を服用してください。絶対に2回分を一度に服用しないでください。
- グレープフルーツジュースと一緒に飲まないでください。同時に飲むとお薬の作用が強くなる恐れがあります。

▶お薬の飲み方

1 切り口　ゼリー　空気
ゼリー部分を上にし
切り口の下を持ちます

2
切り口のところから
完全に切り取ります

3
空気部分を指で矢印の方向
にゆっくり押し、中のゼリー
を出して服用します