

貯法：室温保存

有効期間：3年

	50mg	100mg
承認番号	22500AMX00459	22500AMX00460
販売開始	2000年7月	2000年7月

抗血小板剤

日本薬局方 シロスタゾール錠

シロスタゾール錠50mg「NIG」

シロスタゾール錠100mg「NIG」

Cilostazol Tablets

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、17.1.1 参照]

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、咯血、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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シロスタゾール錠 50mg「NIG」	シロスタゾール錠 100mg「NIG」
有効成分	1錠中： シロスタゾール 50mg	1錠中： シロスタゾール 100mg
添加剤	カルメロース、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース	

3.2 製剤の性状

販売名	シロスタゾール錠 50mg「NIG」	シロスタゾール錠 100mg「NIG」
色・剤形	白色～微黄白色の素錠	
外形	  	  
直径	7.0mm	8.0mm
厚さ	2.3mm	3.6mm
質量	100mg	200mg
識別コード (PTP)	t CZ 50mg	t CZ 100mg

4. 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

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。

6. 用法及び用量

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。

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ため、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、17.1.1 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¹⁾、ベスナリノン²⁾）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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、17.1.1 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）。

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]

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]

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³⁾並びに出生児の低体重及び死亡児の増加⁴⁾が報告されている。[2.4 参照]

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⁵⁾。

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。

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。

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]

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 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 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 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤及びその誘導体 アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等 [8.2 参照]	出血した時、それを助長するおそれがある。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 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ミコナゾール等） シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等 グレープフルーツジュース [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。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。
薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤 オメプラゾール等 [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。

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。

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]

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

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
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			A S T・ALT・Al-P・LDHの上昇	
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

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⁶⁾。

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⁷⁾及び52週間経口投与毒性試験⁸⁾において、高用量で左心室内膜の肥厚及び冠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、イヌに左心室内膜、右心房心外膜及び冠動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室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。

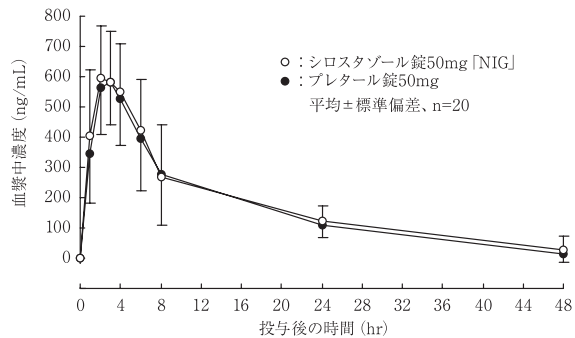
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

〈シロスタゾール錠50mg「NIG」〉

(1) シロスタゾール錠50mg「NIG」とプレタール錠50mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（シロスタゾールとして100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、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⁹⁾。



薬物動態パラメータ

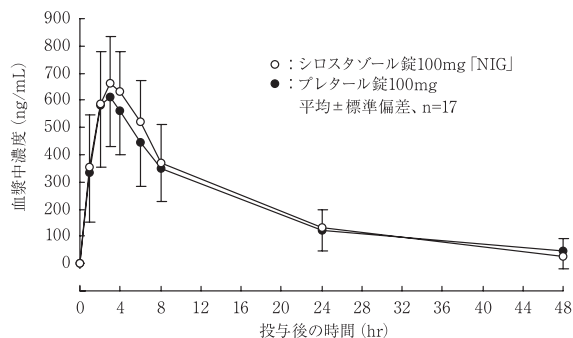
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
シロスタゾール錠50mg「NIG」	100	8436 ± 2999	663 ± 145	2.9 ± 1.1	14.6 ± 7.4
プレタール錠50mg	100	7879 ± 2726	637 ± 145	3.0 ± 1.2	12.8 ± 7.1

(平均±標準偏差、n=20)

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。

〈シロスタゾール錠100mg [NIG]〉

(2) シロスタゾール錠100mg [NIG] とプレタール錠100mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シロスタゾールとして100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）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⁹⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
シロスタゾール錠100mg [NIG]	100	9851±2649	692±158	3.1±0.7	11.7±6.8
プレタール錠100mg	100	9353±2493	654±198	2.9±0.8	14.7±10.0

(平均±標準偏差, n=17)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}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。

16.4 代謝

健康成人男性にシロスタゾール100mgを空腹時に経口投与した時、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¹⁰⁾、¹¹⁾。シロスタゾールは肝ミクロソ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¹²⁾ (*in vitro*)。[10. 参照]

16.6 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¹³⁾（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）¹⁴⁾（外国人データ）。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

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¹⁵⁾（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¹⁶⁾（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¹⁷⁾（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¹⁸⁾（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¹⁷⁾（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¹⁹⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制〉

17.1.1 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が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²⁰⁾。[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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

PDE3阻害薬であり、細胞内cAMPを増加させる。血小板でcAMPが上昇すると血小板凝集が抑制され、末梢血管平滑筋でのcAMP増加は血管拡張をもたらす²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シロスタゾール（Cilostazol）

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

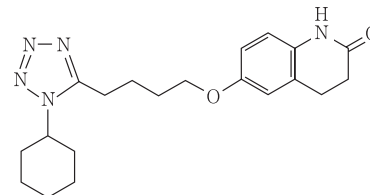
分子式：C₂₀H₂₇N₅O₂

分子量：369.46

融点：158～162℃

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

化学構造式：



22. 包装

〈シロスタゾール錠50mg [NIG]〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈シロスタゾール錠100mg [NIG]〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) Packer, M. et al. : New Engl J Med. 1991 ; 325 (21) : 1468-1475
- 2) Cohn, J. N. et al. : New Engl J Med. 1998 ; 339 (25) : 1810-1816
- 3) 西大條亮一 ほか：医薬品研究. 1985 ; 16 (5) : 1053-1072
- 4) 江崎孝三郎 ほか：医薬品研究. 1985 ; 16 (5) : 1073-1092
- 5) Akiyama, H. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1124-1132
- 6) Bramer, S. L. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 69-77
- 7) 永野耕一 ほか：医薬品研究. 1985 ; 16 (6) : 1268-1284
- 8) 永野耕一 ほか：医薬品研究. 1985 ; 16 (6) : 1305-1324
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験
- 10) Akiyama, H. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1133-1140
- 11) 第十八改正日本薬局方 医薬品情報 JPDI2021. じほう ; 2021 : 339-340
- 12) 臨床薬理試験成績（プレタール錠；2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1. (5) 1))
- 13) Mallikaarjun, S. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 33-40
- 14) Bramer, S. L. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 25-32
- 15) Mallikaarjun, S. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 79-86

- 16) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 61-68
- 17) ケトコナゾール及びグレープフルーツジュースとの併用投与試験（プレタール錠；2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1. (5) 1))
- 18) ジルチアゼムとの併用投与試験（プレタール錠；2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1. (5) 1))
- 19) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 53-59
- 20) 脳梗塞患者における再発のリスク軽減効果の検討（プレタール錠；2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1. (3))
- 21) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店；2021：C-2469-C-2474

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



26.2 発売元



26.3 販売

武田薬品工業株式会社
大阪府中央区道修町四丁目1番1号