

貯 法：室温保存

有効期間：3年

|      |               |               |
|------|---------------|---------------|
|      | 50mg          | 100mg         |
| 承認番号 | 22500AMX00248 | 22500AMX00249 |
| 販売開始 | 2013年6月       | 2013年6月       |

抗血小板剤  
シロスタゾール口腔内崩壊錠

# シロスタゾール OD錠 50mg「タカタ」

# シロスタゾール OD錠 100mg「タカタ」

Cilostazol OD Tablets "TAKATA"



## 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]

## 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]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

| 販売名                    | 有効成分                       | 添加剤   |
|------------------------|----------------------------|---|
| シロスタゾール OD錠 50mg「タカタ」  | 1錠中<br>「日局」シロスタゾール 50.0mg  | 乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム |
| シロスタゾール OD錠 100mg「タカタ」 | 1錠中<br>「日局」シロスタゾール 100.0mg | 乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム |

## 3.2 製剤の性状

| 販売名                    | 性状         | 外形   |   |  |
|------------------------|------------|--|---|--|
|                        |            | 表面直径   | 裏面重さ  | 側面厚さ   |
| シロスタゾール OD錠 50mg「タカタ」  | 白色の裸錠      | <br>約 7.0mm | <br>約 0.125g | <br>約 2.9mm |
| シロスタゾール OD錠 100mg「タカタ」 | 白色の割線入りの裸錠 | <br>約 9.1mm | <br>約 0.250g | <br>約 3.8mm |

## 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、17.1.2 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<sup>1)</sup>、ベスナリノン<sup>2)</sup>）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、17.1.2 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）。
- 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<sup>3)</sup>並びに出生児の低体重及び死亡児の増加<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>。

### 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<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、アルテプラゼ等<br>プロスタグランジン E <sub>1</sub> 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。<br>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。<br>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                   |
| 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 |                      |
| 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 薬剤調製時の注意

自動分包機を使用する場合には欠けることがあるため、カセットのカセット位置等に配慮すること。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.2.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

14.2.3 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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>及び 52 週間経口投与毒性試験<sup>8)</sup>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 週間静脈内投与と心臓毒性試験では、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。

16. 薬物動態

16.1 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<sup>9)</sup>。

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 <sub>max</sub><br>(hr) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>60h</sub><br>(ng・hr/mL) |
|-----------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 水なし試験<br>(n=20) | 3.65 ± 1.53              | 587.33 ± 174.93             | 10.13 ± 4.73             | 7,134 ± 2,039                    |
| 水あり試験<br>(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

〈水なしで服用〉

シロスタゾール OD 錠 100mg 「タカタ」とプレタール OD 錠 100mg をクロスオーバー法により、健康成人男子 20 名にそれぞれ 1 錠（シロスタゾールとして 100mg）を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36 及び 48 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したシロスタゾールの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90% 信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>10)</sup>。

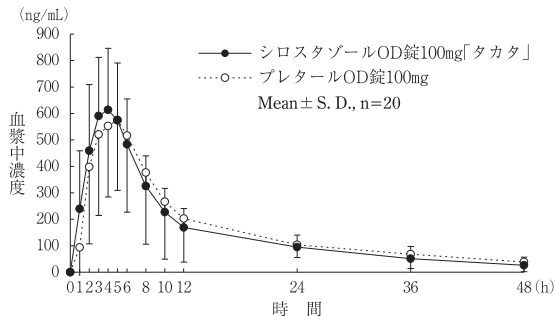


図 16-1 血漿中濃度 (OD 錠 100mg、水なしで服用)

表 16-2 薬物動態パラメータ (OD 錠 100mg、水なしで服用)

|                          | 判定パラメータ           |                             | 参考パラメータ                 |                         |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                          | AUCt<br>(ng・h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
| シロスタゾール OD 錠 100mg 「タカタ」 | 7394.3 ± 2488.3   | 645.04 ± 248.59             | 3.7 ± 1.1               | 17.2 ± 11.2             |
| プレタール OD 錠 100mg         | 7910.1 ± 3565.6   | 665.99 ± 338.15             | 3.8 ± 1.1               | 20.2 ± 11.3             |

(Mean ± S.D., n=20)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

〈水で服用〉

シロスタゾール OD 錠 100mg 「タカタ」とプレタール OD 錠 100mg をクロスオーバー法により、健康成人男子 20 名にそれぞれ 1 錠（シロスタゾールとして 100mg）を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36 及び 48 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したシロスタゾールの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90% 信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>10)</sup>。

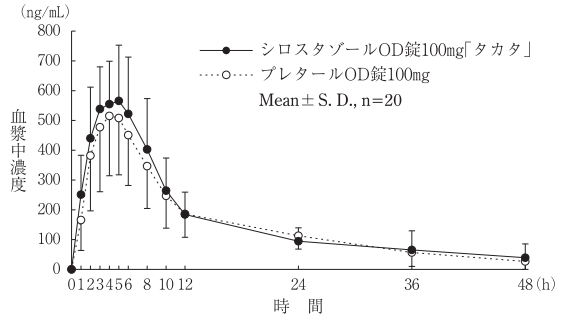


図 16-2 血漿中濃度 (OD 錠 100mg、水で服用)

表 16-3 薬物動態パラメータ (OD 錠 100mg、水で服用)

|                          | 判定パラメータ           |                             | 参考パラメータ                 |                         |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                          | AUCt<br>(ng・h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
| シロスタゾール OD 錠 100mg 「タカタ」 | 7910.1 ± 2142.2   | 619.94 ± 176.36             | 3.9 ± 1.3               | 18.9 ± 18.2             |
| プレタール OD 錠 100mg         | 7410.7 ± 1943.1   | 555.27 ± 190.90             | 3.8 ± 1.1               | 14.9 ± 10.6             |

(Mean ± S.D., n=20、なおシロスタゾール OD 錠 100mg 「タカタ」の t<sub>1/2</sub> は n = 19)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

16.3 分布

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 ~ 6 μg/mL)、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<sup>5)、11)</sup>。

16.4 代謝

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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup> (*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性にシロスタゾール 50mg<sup>注)</sup> 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<sup>12)</sup>。

注) 本剤の承認された用量は 1 回 100mg を 1 日 2 回である。

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<sub>max</sub> は 29%、AUC は 39% 減少したが、活性代謝物の OPC-13213 の C<sub>max</sub> 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<sup>14)</sup>（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<sub>max</sub> は 7% 減少し、AUC は 8% 増加した<sup>15)</sup>（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<sup>16)</sup>（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<sub>max</sub> は 47%、AUC は 87% 増加した<sup>17)</sup> (外国人データ)。<sup>[10.2 参照]</sup>

## 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<sub>max</sub> は 94%、AUC は 129% 増加した<sup>18)</sup> (外国人データ)。<sup>[10.2 参照]</sup>

## 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<sub>max</sub> は 34%、AUC は 44% 増加した<sup>19)</sup> (外国人データ)。<sup>[10.2 参照]</sup>

## 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<sub>max</sub> は 46%、AUC は 14% 増加した<sup>18)</sup> (外国人データ)。<sup>[10.2 参照]</sup>

## 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<sub>max</sub> は 18%、AUC は 26% 増加した<sup>20)</sup> (外国人データ)。<sup>[10.2 参照]</sup>

## 16.8 その他

シロスタゾール OD 錠 50mg 「タカタ」はシロスタゾール OD 錠 100mg 「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、シロスタゾール OD 錠 100mg 「タカタ」と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた<sup>21)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

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)<sup>注)</sup>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<sup>22)~24)</sup>。

注) 本剤の承認された用量は1回100mgを1日2回である。

#### 〈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<sup>25)</sup>。<sup>[1.、8.3、9.1.3 参照]</sup>

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。

##### 17.2 製造販売後調査等

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 100mg 1日2回又はアスピリン 81mg 1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<sup>26)、27)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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<sub>2</sub> による血小板凝集を抑制する<sup>28)</sup>。

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<sup>29)、30)</sup>、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<sup>31)</sup>又は、プロスタグランジン E<sub>1</sub><sup>32)</sup>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<sub>2</sub> 或いはアデノシンの存在下で増強する<sup>33)</sup>。

### 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<sup>34)、35)</sup>。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<sup>32)</sup> (*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<sup>34)</sup> (*in vitro*)。

18.2.3 ヒト血小板において、トロンボキサン A<sub>2</sub> 産生を抑制した<sup>31)</sup> (*in vitro*)。

18.2.4 ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した<sup>35)</sup> (*in vitro*)。

18.2.5 ビーグル犬<sup>34)</sup>及びブタ<sup>36)</sup>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<sup>37)</sup>。

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<sup>38)、39)</sup>。

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<sup>39)</sup>。

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<sup>39)</sup>。

### 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<sup>34)</sup>。

18.3.2 イヌの大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<sup>40)</sup>。

18.3.3 イヌの大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<sup>41)</sup>。

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<sup>36)</sup>。

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<sup>42)</sup>。

18.3.6 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<sup>43)</sup>。

### 18.4 血管拡張作用

18.4.1 KCl、プロスタグランジン F<sub>2α</sub> により収縮させたイヌ摘出大動脈、中大動脈及び脳底動脈を弛緩させた<sup>44)</sup>。

18.4.2 麻酔イヌの大動脈、椎骨動脈、総頸動脈及び内頸動脈血流量を増加させた<sup>45)</sup>。

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<sup>45)</sup>。

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<sup>46)</sup>。

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により認められた<sup>47)、48)</sup>。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により認められた<sup>49)</sup>。

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<sup>50)</sup>。

### 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<sup>51)</sup> (*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<sup>52)</sup>。

### 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<sup>53)</sup> (*in vitro*)。

18.6.2 ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した<sup>54)~56)</sup> (*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<sup>57)</sup> (*in vitro*)。

## 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)

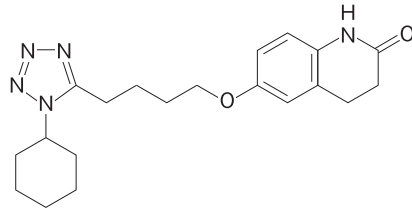
化学名：6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl)butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2 (1*H*)-one

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

分子量：369.46

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：



融点：158～162℃

## 20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は無包装状態で高湿度により影響を受けることが認められたため、無包装又は分包の場合には特に注意すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかりと締めること。

20.3 PTP包装品は、アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

〈シロスタゾール OD錠 50mg 「タカタ」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

280錠 [14錠 (PTP) × 20、乾燥剤入り]

500錠 [10錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

500錠 [プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈シロスタゾール OD錠 100mg 「タカタ」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

280錠 [14錠 (PTP) × 20、乾燥剤入り]

500錠 [10錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

500錠 [プラスチック瓶、バラ、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) 西大條亮一他 : 医薬品研究 1985 ; 16 (5) : 1053-1072
- 4) 江崎孝三郎他 : 医薬品研究 1985 ; 16 (5) : 1073-1092
- 5) Akiyama, H. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1124-1132
- 6) Bramer, S. L. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 69-77
- 7) 永野耕一他 : 医薬品研究 1985 ; 16 (6) : 1268-1284
- 8) 永野耕一他 : 医薬品研究 1985 ; 16 (6) : 1305-1324
- 9) 長谷川節雄他 : 薬理と治療. 2012 ; 40 (11) : 955-964
- 10) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (シロスタゾール OD錠 100mg 「タカタ」)
- 11) 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)
- 12) Akiyama, H. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1133-1140
- 13) 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))
- 14) Mallikaarjun, S. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 33-40
- 15) Bramer, S. L. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 25-32
- 16) Mallikaarjun, S. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 79-86
- 17) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 61-68
- 18) 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))
- 19) 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))
- 20) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37 (Suppl.2) : 53-59
- 21) 社内資料 : 生物学的同等性試験及び溶出性試験 (シロスタゾール OD錠 50mg 「タカタ」)
- 22) 三島好雄他 : 臨床評価 1986 ; 14 (1) : 13-41
- 23) 内田發三他 : 循環器科 1985 ; 17 (4) : 421-432
- 24) 三島好雄他 : 医学のあゆみ 1986 ; 139 (2) : 133-157

- 25) CSPS (国内第Ⅲ相試験) (プレタール錠 : 2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1. (3))
- 26) Shinohara, Y. et al. : Lancet Neurol. 2010 ; 9 (10) : 959-968
- 27) 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日承認、再審査報告書)
- 28) 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))
- 29) Sudo, T. et al. : Biochem Pharmacol. 2000 ; 59 (4) : 347-356
- 30) 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))
- 31) Igawa, T. et al. : Thromb Res. 1990 ; 57 (4) : 617-623
- 32) Minami, N. et al. : Life Sci. 1997 ; 61 (25) : 383-389
- 33) プロスタグランジン I<sub>2</sub> 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))
- 34) Kimura, Y. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1144-1149
- 35) Matsumoto, Y. et al. : Thromb Res. 1999 ; 95 (1) : 19-29
- 36) Kohda, N. et al. : Thromb Res. 1999 ; 96 (4) : 261-268
- 37) 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))
- 38) 勝村達喜他 : 薬理と治療 1986 ; 14 (3) : 1531-1536
- 39) Yasunaga, K. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1189-1192
- 40) Kawamura, K. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1154-1156
- 41) 安田慶秀他 : 脈管学 1988 ; 28 (2) : 135-139
- 42) Watanabe, K. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1986 ; 36 (II) : 1022-1024
- 43) 後藤文男他 : 臨床評価 2000 ; 27 (3) : 615-643
- 44) 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))
- 45) Kawamura, K. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1149-1154
- 46) 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))
- 47) Kamiya, T. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1201-1203
- 48) Yasuda, K. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1198-1200
- 49) Ohashi, S. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1203-1208
- 50) Kobayashi, S. et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35 (II) : 1193-1197
- 51) Hayashi, S. et al. : Hypertension. 2000 ; 35 (1) : 237-243
- 52) Ishizaka, N. et al. : Atherosclerosis. 1999 ; 142 (1) : 41-46
- 53) Hashimoto, A. et al. : Atherosclerosis. 2006 ; 189 (2) : 350-357
- 54) Omi, H. et al. : Microvasc Res. 2004 ; 68 (2) : 119-125
- 55) Otsuki, M. et al. : Atherosclerosis. 2001 ; 158 (1) : 121-128
- 56) Nishio, Y. et al. : Horm Metab Res. 1997 ; 29 (10) : 491-495
- 57) 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))

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター  
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町 35 番地  
TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**高田製薬株式会社**

さいたま市西区宮前町203番地1

### 26.2 販売元

 **株式会社 三和化学研究所**  
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631