

## 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2013に準拠して作成

抗血小板剤

**ホルダゾール錠 50**

**ホルダゾール錠 100**

**HORDAZOL<sup>®</sup> Tab.50、Tab.100**  
(日本薬局方 シロスタゾール錠)

剤形	素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	ホルダゾール錠 50 : 1錠中「日局」シロスタゾール 50mg を含有 ホルダゾール錠 100 : 1錠中「日局」シロスタゾール 100mg を含有
一般名	和名 : シロスタゾール (JAN) 洋名 : Cilostazol (JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 2000年3月13日 薬価基準収載年月日 : 2000年7月7日 発売年月日 : 2000年7月10日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 武田テバ薬品株式会社 販売元 : 株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ <a href="http://med.skk-net.com/">http://med.skk-net.com/</a>

本IFは2016年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。



② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [ I F の作成 ]

① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [ I F の発行 ]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホーム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」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

I F を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 薬物速度論的パラメータ	14



16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24
X I. 文献	
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
X III. 備考	
その他の関連資料	27

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ホルダゾール<sup>®</sup>錠 50 及びホルダゾール<sup>®</sup>錠 100 は、抗血小板作用と血管拡張作用を併せもつシロスタゾールを主成分とする抗血小板剤である。

ホルダゾール<sup>®</sup>錠 50 及びホルダゾール<sup>®</sup>錠 100 は、後発医薬品として武田テバ薬品株式会社(旧大正薬品工業株式会社)が開発し薬発第 698 号(1980 年 5 月 30 日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2000 年 3 月に承認され、2000 年 7 月に発売に至った。

なお、シロスタゾールの錠剤として 2001 年 1 月に品質再評価指定を受け、2002 年 7 月に品質再評価が終了し、製造販売一部変更承認を得た。

また、2010 年 9 月 14 日には「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」の効能・効果が追加承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)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）発症後の再発抑制の適応を有している。（「V.1. 効能又は効果」の項参照）
- (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、胃・十二指腸潰瘍、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、急性腎不全があらわれることがある。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## II. 名称に関する項目

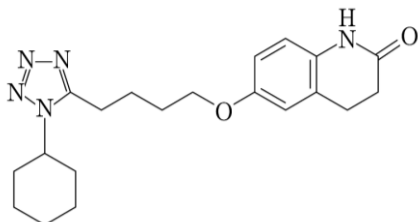
### 1. 販売名

- (1) 和名：ホルダゾール<sup>®</sup>錠 50  
ホルダゾール<sup>®</sup>錠 100
- (2) 洋名：HORDAZOL<sup>®</sup> Tab. 50  
HORDAZOL<sup>®</sup> Tab. 100
- (3) 名称の由来：一般名に由来している。

### 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：不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：369.46

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当しない

### 7. CAS 登録番号

73963-72-1



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状<sup>1)</sup>

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

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
メタノール	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
アセトニトリル	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 以上	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

「日局」シロスタゾールの確認試験法に準拠する。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

#### 4. 有効成分の定量法

「日局」シロスタゾールの定量法に準拠する。

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形




#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別: 素錠

2) 外観: ホルダゾール錠 50

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	質量(mg)
Ⓜ 311	7.0	2.5	約110

ホルダゾール錠 100

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	質量(mg)
Ⓜ 312	8.0	3.1	約170

3) 性状: ホルダゾール錠 50 は白色の素錠である。

ホルダゾール錠 100 は白色の素錠である。

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

ホルダゾール錠 50 : Ⓜ 311 (錠本体)、TYK311 (PTP シート)

ホルダゾール錠 100 : Ⓜ 312 (錠本体)、TYK312 (PTP シート)

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

ホルダゾール錠 50 は、1 錠中に「日局」シロスタゾール 50mg を含有する。

ホルダゾール錠 100 は、1 錠中に「日局」シロスタゾール 100mg を含有する。

#### (2) 添加物

セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 加速試験<sup>2,3)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				50mg	100mg
加速試験	40±1℃、 75±5%RH	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし	変化なし
			バラ包装	変化なし	変化なし

測定項目：性状、確認試験、崩壊性、含量均一性、溶出性、定量

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、ホルダゾール錠 50 及びホルダゾール錠 100 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

#### (2) 無包装安定性試験<sup>4,5)</sup>

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
					50mg	100mg
無包装 安定性試験	温度	40℃	3 ヶ月	遮光・気密容器 (褐色瓶)	変化なし	変化なし
	湿度	25℃、75%RH	3 ヶ月	遮光・開放 (褐色瓶)	変化なし	変化なし
	光	120 万 lx・h	25 日	気密容器 (白色瓶)	変化なし	変化なし

測定項目：性状、崩壊性、溶出性、定量

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 7. 溶出性

#### (1) ホルダゾール錠 50<sup>6)</sup>

○溶出挙動の同等性

平成10年7月15日付医薬発第634号厚生省医薬安全局長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50rpm

試験液：pH1.2＝「日局」崩壊試験の第1液

pH4.0＝酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8＝pH6.8に調整した薄めたMcIlvaineの緩衝液

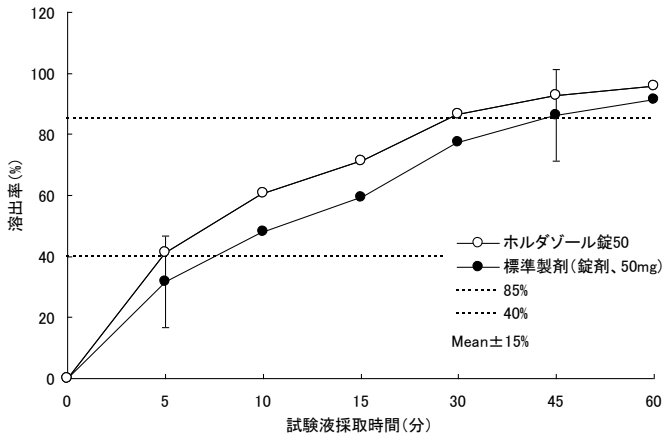
水＝「日局」精製水

界面活性剤：0.3%ラウリル硫酸ナトリウム

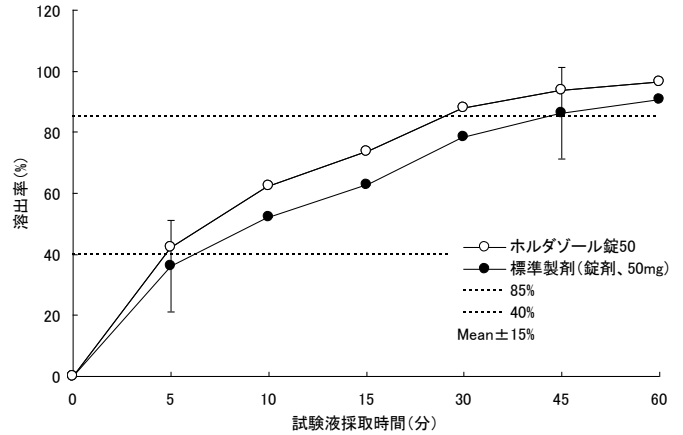
判定基準：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：溶出性は判定基準に適合する。

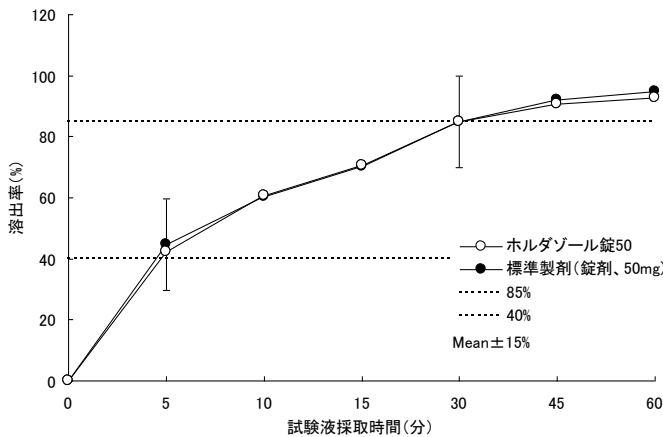
試験液：pH1.2



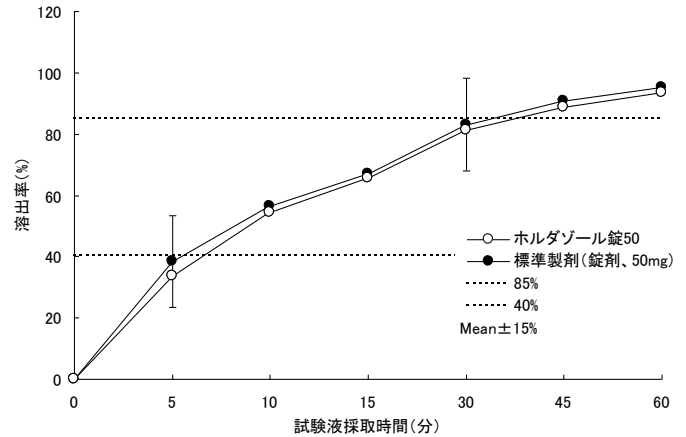
試験液：pH4.0



試験液：pH6.8



試験液：水



### ○溶出挙動

ホルダゾール錠50は、日本薬局方医薬品各条に定められたシロスタゾール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

## (2)ホルダゾール錠100<sup>7)</sup>

### ○溶出挙動の同等性

平成10年7月15日付医薬発第634号厚生省医薬安全局長通知「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

試験液の温度：37±0.5℃

回転数：50rpm

試験液：pH1.2＝「日局」崩壊試験の第1液

pH4.0＝酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）

pH6.8＝pH6.8に調整した薄めたMcIlvaineの緩衝液

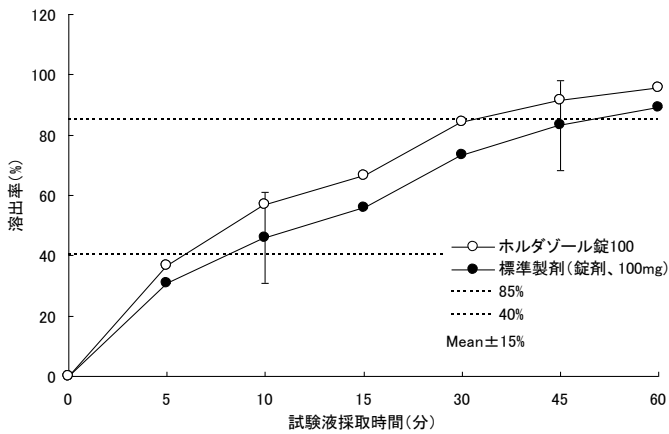
水＝「日局」精製水

界面活性剤：0.3%ラウリル硫酸ナトリウム

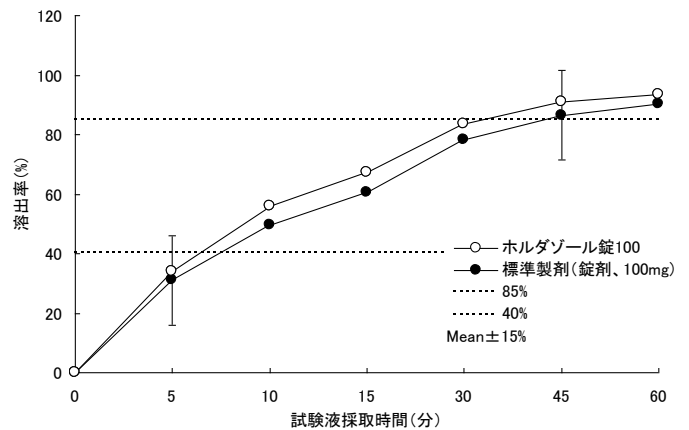
判定基準：標準剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験剤の平均溶出率は標準剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：溶出性は判定基準に適合する。

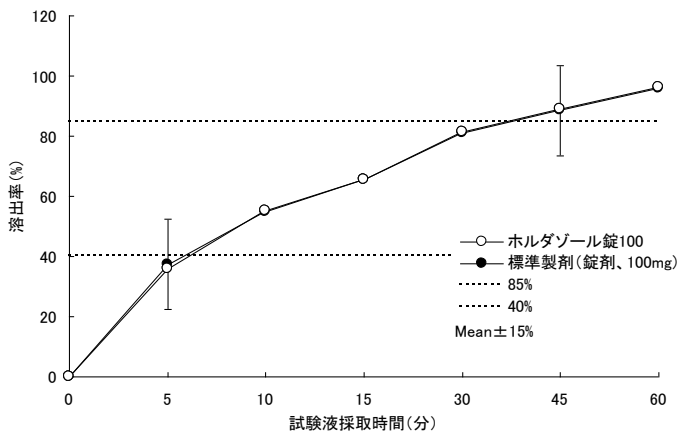
試験液：pH1.2



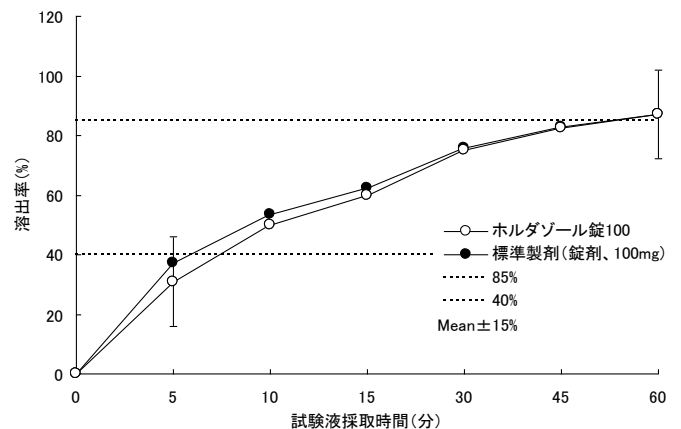
試験液：pH4.0



試験液：pH6.8



試験液：水



### ○溶出挙動

ホルダゾール錠100は、日本薬局方医薬品各条に定められたシロスタゾール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 剤中の有効成分の確認試験法

「日局」シロスタゾール錠の確認試験法に準拠する。

薄層クロマトグラフィー

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

「日局」シロスタゾール錠の定量法に準拠する。  
液体クロマトグラフィー

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

該当しない

## 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

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

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。

### 2. 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当資料なし



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

抗血小板剤（アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等）  
末梢血管拡張剤（リマプロスト アルファデクス、トコフェロールニコチン酸エステル等）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

シロスタゾールは、ADP、アドレナリン、コラーゲン、アラキドン酸、トロンボキサン A<sub>2</sub> 等による血小板凝集を抑制、更に凝集惹起物質によりいったん凝集した血小板凝集塊も解離させる。活性化血小板ではトロンボキサン A<sub>2</sub> 産生を抑制する。また、血管拡張作用も示す。このような抗血小板作用及び血管拡張作用は、主として本薬の血小板及び血管平滑筋のサイクリックヌクレオチド分解酵素、ホスホジエステラーゼⅢ（PDEⅢ）活性の選択的阻害による細胞内 cAMP 上昇によると考えられている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>8,9)</sup>

ホルダゾール錠 50<sup>\*</sup> : 2.71±0.47 (h) (Mean±S.D., n=14)

ホルダゾール錠 100 : 2.71±0.47 (h) (Mean±S.D., n=14)

※1回2錠 (シロスタゾール 100mg) 服用時

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

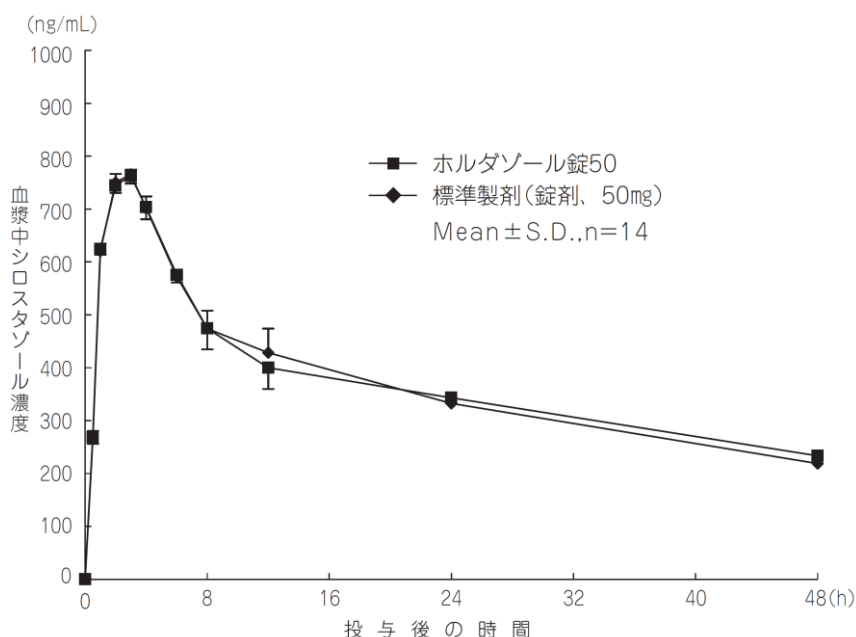
##### 1) ホルダゾール錠 50<sup>8)</sup>

平成9年12月22日付医薬審第487号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」に基づき実施した。

ホルダゾール錠 50 と標準製剤 (錠剤、50mg) を 2 剤×2 期の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) を 14 名の健康成人に空腹時単回経口投与した。採血は投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48 時間に行い、HPLC 法にて血漿中未変化体濃度を測定した。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、両剤の AUC 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、それぞれ  $\log(0.9682) \sim \log(1.0476)$  及び  $\log(0.9866) \sim \log(1.0045)$  であり、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$  の範囲内であることから両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>0-48</sub> (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ホルダゾール錠 50、2 錠	17918.0±1308.5	765.58±11.96	2.71±0.47	51.22±26.10
標準製剤 (錠剤、50mg)、2 錠	17776.6±1049.7	768.98±8.28	2.79±0.43	38.86±9.53

(Mean±S.D. n=14)



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。

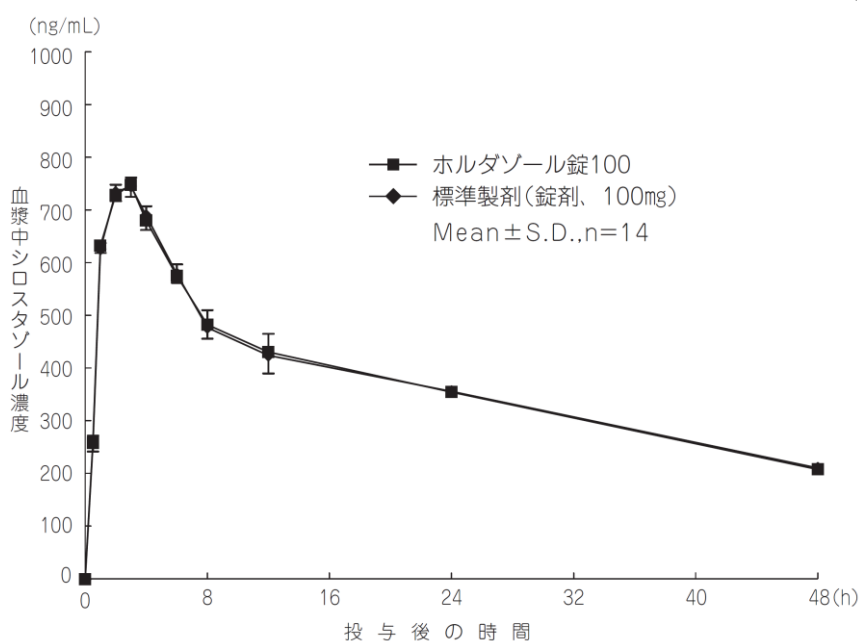
## 2)ホルダゾール錠 100<sup>9)</sup>

平成9年12月22日付医薬審第487号厚生省医薬安全局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」に基づき実施した。

ホルダゾール錠100と標準製剤（錠剤、100mg）を2剤×2期の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）を14名の健康成人に空腹時単回経口投与した。採血は投与前、投与後0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48時間に行い、HPLC法にて血漿中未変化体濃度を測定した。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、両剤のAUC及びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、それぞれ $\log(0.9496) \sim \log(1.0511)$ 及び $\log(0.9893) \sim \log(1.0140)$ であり、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であることから両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>0-48</sub> (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
ホルダゾール錠 100	18059.2 ± 1263.9	753.39 ± 16.87	2.71 ± 0.47	35.24 ± 7.23
標準製剤（錠剤、100mg）	18073.4 ± 1225.9	752.19 ± 14.09	2.71 ± 0.47	35.93 ± 5.60

(Mean ± S. D. n=14)



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。

### (4)中毒域

該当資料なし

### (5)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

### (6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数<sup>8,9)</sup>

ホルダゾール錠 50<sup>\*\*</sup> :  $0.012 \pm 0.005$  ( $h^{-1}$ ) (Mean  $\pm$  S. D., n=14)

ホルダゾール錠 100 :  $0.021 \pm 0.004$  ( $h^{-1}$ ) (Mean  $\pm$  S. D., n=14)

※1回2錠 (シロスタゾール 100mg) 服用時

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>1)</sup>

95%以上 (健康成人に 100mg を単回経口投与したとき)

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 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. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」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

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>1)</sup>

肝臓

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>1)</sup>

肝において主として CYP3A4、次いで CYP2D6、CYP2C19 により代謝される。

### (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比率<sup>1)</sup>

主要代謝物は 6-[4-(1-cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl)butoxy]-2(1*H*)-quinolinone 及び 3,4-dihydro-6-{4-[1-(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)-1*H*-tetrazol-5-yl]butoxy}-2(1*H*)-quinolinone である。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路<sup>1)</sup>

尿中

### (2) 排泄率<sup>1)</sup>

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る。(健康成人に 50mg を単回経口投与したとき)

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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

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。〔他社が実施した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、シロスタゾール投与群に狭心症を発現した症例がみられた。〕（「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由(4)」の項、「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(3)」の項、「VIII. 8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状 1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照）

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (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) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(4)」の項参照）
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 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<sub>1</sub> 製剤及びその誘導體(アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等)を投与中の患者〔「VIII. 7. 相互作用」の項参照〕
- (2) 月経期間中の患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (3) 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。〕
- (4) 冠動脈狭窄を合併する患者〔本剤投与による脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。〕（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項、「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(3)」の項、「VIII. 8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状 1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照）
- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 腎障害のある患者〔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が上昇するおそれがある。（「VIII. 8. 副作用(2) 重大な副作用と初期症状 7) 急性腎不全」の項参照）〕
- (8) 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）〔「VIII. 15. その他の注意(2)」の項参照〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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。（「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由(1)」の項及び「VIII. 7. 相互作用」の項参照）
- (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。〔「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項、「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由(4)」の項、「VIII. 8. 副作用(2) 重大な副作用とその初期症状 1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照〕
- (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、ベスナリノン）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。

## 7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6、CYP2C19 で代謝される。

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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	出血した時、それを助長するおそれがある。	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。
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	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。	
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 <sub>1</sub> 製剤及びその誘導體 アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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	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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状 (頻度不明)

- 1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍：うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍があらわれることがあるので、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。
- 2) 出血：
  - <脳出血等の頭蓋内出血>  
 脳出血等の頭蓋内出血(初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)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、適切な処置を行うこと。
  - <肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等>  
 肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等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、適切な処置を行うこと。
- 3) 胃・十二指腸潰瘍：出血を伴う胃・十二指腸潰瘍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。
- 4) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少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。
- 5) 間質性肺炎：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。



- 6) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-P、LDH 等の上昇や黄疸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。
- 7) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。

### (3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、皮疹、痒痒感、蕁麻疹、光線過敏症、紅斑等
循環器 <sup>注2)</sup>	動悸、頻脈、ほてり、血圧上昇、血圧低下、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等
精神神経系 <sup>注2)</sup>	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、肩こり、失神・一過性の意識消失等
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、口渇等
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多等
出血傾向	皮下出血、血尿等
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-P、LDH の上昇等
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸値上昇、頻尿、排尿障害等
その他	発汗、浮腫、胸痛、血糖上昇、耳鳴、倦怠感、結膜炎、発熱、脱毛、疼痛、筋痛、脱力感

注1) 投与を中止すること。

注2) 減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**禁忌** (次の患者には投与しないこと)

(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**その他の副作用** (頻度不明)

過敏症<sup>注1)</sup>：発疹、皮疹、痒痒感、蕁麻疹、光線過敏症、紅斑等

注1) 投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で異常胎児の増加並びに出生児の低体重及び死亡児の増加が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

**薬剤交付時：**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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

## 15. その他の注意

- (1) イヌを用いた13週間経口投与毒性試験及び52週間経口投与毒性試験において、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。
- (2) 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)。
- (3) 他社が実施した脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、シロスタゾール群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた。
- (4) 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。

## 16. その他

該当資料なし

## 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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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：ホルダゾール錠 50、ホルダゾール錠 100 該当しない  
有効成分：シロスタゾール 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外装及び容器に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

患者向け医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ホルダゾール錠 50 : 100 錠 (PTP10 錠×10)  
500 錠 (PTP10 錠×50、バラ)  
ホルダゾール錠 100 : 100 錠 (PTP10 錠×10)  
500 錠 (PTP10 錠×50、バラ)

### 7. 容器の材質

PTP 包装	バラ包装
PTP：塩化ビニルフィルム、アルミ箔	ボトル：ポリエチレン
ピロー：ポリエチレン、セロハン	キャップ：ポリエチレン
個装箱：紙	パッキン：ポリエチレン
	詰め物：ポリエチレン
	個装箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プレタール OD錠 50mg、プレタール OD錠 100mg

同 効 薬：チクロピジン塩酸塩、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2000年3月13日

製造販売一部変更承認年月日：2002年7月10日（品質再評価による）

2010年9月14日（効能又は効果追加による）

承認番号

ホルダゾール錠 50：21200AMZ00213000

ホルダゾール錠 100：21200AMZ00214000

11. 薬価基準収載年月日

2000年7月7日

12. 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

2010年9月14日

	新	旧
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"><li>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</li><li><u>脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制</u></li></ul>	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

※下線部の変更

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

#### 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ホルダゾール錠 50	113139001	3399002F1010	610444140
ホルダゾール錠 100	113153601	3399002F2016	610444141

#### 17. 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。

## X I . 文献

### 1 . 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書（廣川書店）：C-1843, 2006
- 2) 武田テバ薬品株式会社 社内資料（ホルダゾール錠 50 加速試験）
- 3) 武田テバ薬品株式会社 社内資料（ホルダゾール錠 100 加速試験）
- 4) 武田テバ薬品株式会社 社内資料（ホルダゾール錠 50 無包装安定性試験）
- 5) 武田テバ薬品株式会社 社内資料（ホルダゾール錠 100 無包装安定性試験）
- 6) 武田テバ薬品株式会社 社内資料（ホルダゾール錠 50 溶出試験）
- 7) 武田テバ薬品株式会社 社内資料（ホルダゾール錠 100 溶出試験）
- 8) 武田テバ薬品株式会社 社内資料（ホルダゾール錠 50 生物学的同等性試験）
- 9) 武田テバ薬品株式会社 社内資料（ホルダゾール錠 100 生物学的同等性試験）
- 10) Gerald GB, et al : Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. , 353, Lippincott Williams & Wilkins, 2008

### 2 . その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) シロスタゾール製剤としては、各国で販売されている。

### 2. 海外における臨床支援情報<sup>10)</sup>

妊婦に関する海外情報 (FDA分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA分類とは異なる。

<使用上の注意> 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で異常胎児の増加並びに出生児の低体重及び死亡児の増加が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2008年)

参考：分類の概要

<FDA : Pregnancy Category>

C : Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

[動物を用いた研究では、薬物に催奇形性、または胎児(芽)致死作用が証明されており、ヒト妊婦での対照比較研究は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物ともに研究が入手できないもの。]



### XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし