2024年１月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
873399

貯法：室温保存
有効期間：３年

	承認番号	販売開始
錠50mg	22200AMX00458000	2010年11月
錠100mg	22200AMX00287000	2010年11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「JG」
シロスタゾール錠 100mg「JG」

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、17.1.2 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（１錠中）	添加剤
シロスタゾール錠50mg「JG」	日局　シロスタゾール 50.0mg	トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
シロスタゾール錠100mg「JG」	日局　シロスタゾール 100.0mg	トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	色・剤形	外形・大きさ・重量			識別コード
		表面	裏面	側面	
シロスタゾール錠50mg「JG」	白色の素錠				JG F12
		直径 6.5mm	厚さ 2.2mm	重量 85mg	
シロスタゾール錠100mg「JG」	白色の割線入りの素錠				JG F13
		直径 8.0mm	厚さ 2.8mm	重量 170mg	

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[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、17.1.2 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[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
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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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薬物動態パラメータを表16-1に示す[9]。

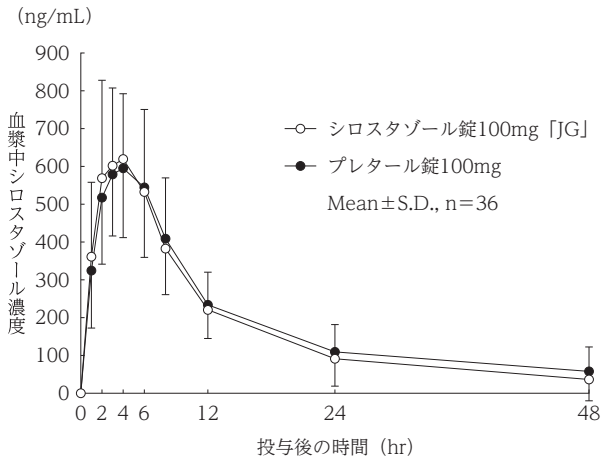
表16-1　シロスタゾールOD錠100mg単回投与時の薬物動態パラメータ

	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

シロスタゾール錠100mg「JG」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）健康成人男性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[10]。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
シロスタゾール錠100mg「JG」	8515.9±2579.0	710.8±191.8	3.3±1.3	13.0±11.8
プレタール錠100mg	9158.8±2953.0	667.3±176.5	3.6±1.6	16.1±12.7

(Mean±S.D., n=36)

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。

16.3 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[5), 11)]。

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[12)]。

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[13)]（*in vitro*）。[10. 参照]

16.5 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[12)]。

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_{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[14)]（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）[15)]（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[16)]（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[17)]（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[18)]（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[19)]（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[18)]（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[20)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.8 その他

シロスタゾール錠50mg「JG」は「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（平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号 別紙2）」に基づき、シロスタゾール錠100mg「JG」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた[21)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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[22)-24)]。

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[25)]。[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。

17.2 製造販売後調査等

〈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[26), 27)]。

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、セロトニン、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[28)]。

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[29]、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する[28),30]。

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[31] 又は、プロスタグランジンE_1[32] 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[28]。

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[33), 34]。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[32]（*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[33]（*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[31]（*in vitro*）。

18.2.4 ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した[34]（*in vitro*）。

18.2.5 ビーグル犬[33] 及びブタ[35] 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[28]。

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[36), 37]。

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[37]。

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[37]。

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[33]。

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[38]。

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[39]。

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[35]。

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[40]。

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[41]。

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[30]。

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[42]。

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[42]。

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[30]。

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[43), 44]。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[45]。

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[46]。

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[47]（*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[48]。

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[49]（*in vitro*）。

18.6.2 ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した[50)-52]（*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[53]（*in vitro*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：シロスタゾール（Cilostazol）

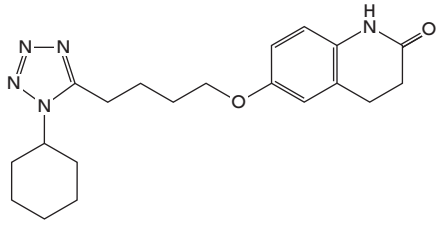
化学名：6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl)butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one

分子式：$C_{20}H_{27}N_5O_2$

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。

構造式：



融　点：158～162℃

22．包装

〈シロスタゾール錠50mg「JG」〉

100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［プラスチック容器、バラ］

〈シロスタゾール錠100mg「JG」〉

100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［プラスチック容器、バラ］

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.：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　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（錠100mg）
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.：Arzneim.-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）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)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（錠50mg）
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）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)）
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 再審査報告書）
28）抗血小板・抗血栓作用（プレタール錠：2003年４月16日承認、申請資料概要 ホ.1.(1)）
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）Kimura, Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35(Ⅱ)：1144-1149
34）Matsumoto, Y. et al.：Thromb. Res. 1999；95(1)：19-29
35）Kohda, N. et al.：Thromb. Res. 1999；96(4)：261-268
36）勝村達喜　他：薬理と治療 1986；14(3)：1531-1536
37）Yasunaga, K. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35(Ⅱ)：1189-1192
38）Kawamura, K. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35(Ⅱ)：1154-1156
39）安田慶秀　他：脈管学 1988；28(2)：135-139
40）Watanabe, K. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1986；36(Ⅱ)：1022-1024
41）後藤文男　他：臨床評価 2000；27(3)：615-643
42）Kawamura, K. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35(Ⅱ)：1149-1154
43）Kamiya, T. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35(Ⅱ)：1201-1203
44）Yasuda, K. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35(Ⅱ)：1198-1200
45）Ohashi, S. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35(Ⅱ)：1203-1208
46）Kobayashi, S. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1985；35(Ⅱ)：1193-1197
47）Hayashi, S. et al.：Hypertension. 2000；35(1)：237-243
48）Ishizaka, N. et al.：Atherosclerosis. 1999；142(1)：41-46
49）Hashimoto, A. et al.：Atherosclerosis. 2006；189(2)：350-357
50）Omi, H. et al.：Microvasc. Res. 2004；68(2)：119-125
51）Otsuki, M. et al.：Atherosclerosis. 2001；158(1)：121-128
52）Nishio, Y. et al.：Horm. Metab. Res. 1997；29(10)：491-495
53）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

日本ジェネリック株式会社　お客さま相談室
〒100-6739　東京都千代田区丸の内一丁目９番１号
TEL 0120-893-170　FAX 0120-893-172

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ジェネリック株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目９番１号

3030002-004