

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

抗血小板剤

日本薬局方 シロスタゾール錠

エクバルル[®]錠50エクバルル[®]錠100Ecbarl[®]

剤 形	素錠			
製 剤 の 規 制 区 分				
規 格 ・ 含 量	エクバルル錠 50 : 1 錠中 シロスタゾール 50 mg エクバルル錠 100 : 1 錠中 シロスタゾール 100 mg			
一 般 名	和 名 : シロスタゾール 洋 名 : Cilostazol			
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠 50	2000 年 3 月 13 日	2000 年 7 月 7 日	2000 年 7 月 13 日
	錠 100	2001 年 1 月 19 日	2001 年 7 月 6 日	2001 年 7 月 16 日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	発 売 : 塩野義製薬株式会社 製造販売元 : 高田製薬株式会社			
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先				
問 い 合 わ せ 窓 口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/			

本 IF は 2010 年 9 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 排泄.....	18
1. 開発の経緯.....	1	7. 透析等による除去率.....	18
2. 製品の特徴及び有用性.....	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
II. 名称に関する項目	2	1. 警告内容とその理由.....	19
1. 販売名	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
2. 一般名	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由..	19
3. 構造式又は示性式.....	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由..	19
4. 分子式及び分子量.....	2	5. 慎重投与内容とその理由	20
5. 化学名（命名法）	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	21
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	2	7. 相互作用	22
7. CAS 登録番号.....	2	8. 副作用	23
III. 有効成分に関する項目	3	9. 高齢者への投与.....	25
1. 有効成分の規制区分	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	25
2. 物理化学的性質.....	3	11. 小児等への投与.....	25
3. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	25
3. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	13. 過量投与	25
4. 有効成分の確認試験法.....	4	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	26
5. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	26
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	26
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	27
2. 製剤の組成.....	6	1. 一般薬理	27
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性.....	27
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	X. 取扱い上の注意等に関する項目	28
5. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	1. 有効期間又は使用期限.....	28
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	2. 貯法・保存条件.....	28
7. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 薬剤取扱い上の注意点.....	28
8. 溶出試験	8	4. 承認条件	28
9. 生物学的試験法.....	8	5. 包装.....	28
10. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	8	6. 同一成分・同効薬	28
11. 製剤中の有効成分の定量法.....	8	7. 国際誕生年月日	28
12. 力価	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	28
13. 容器の材質.....	9	9. 薬価基準収載年月日.....	29
14. その他.....	9	10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	29
V. 治療に関する項目	10	11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容.....	29
1. 効能又は効果	10	12. 再審査期間.....	29
2. 用法及び用量	10	13. 長期投与の可否.....	29
3. 臨床成績	10	14. 薬価基準収載医薬品コード	29
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 保険給付上の注意	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	XI. 文献	30
2. 薬理作用	12	1. 引用文献（文献請求番号）	30
VII. 薬物動態に関する項目	15	2. その他の参考文献	30
1. 血中濃度の推移・測定法	15	XII. 参考資料	31
2. 薬物速度論的パラメータ	17	XIII. 備考	31
3. 吸収	17		
4. 分布	17		
5. 代謝	18		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾール錠は、血小板凝集抑制作用と末梢血管拡張作用を併せ持つキノリン誘導体の抗血小板剤であり、本邦では 1988 年に上市されている。本剤は、高田製薬（株）が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第 481 号（1999 年 4 月 8 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験を実施し、2000 年 3 月に製造承認を取得して、同年 7 月に塩野義製薬が「エクバール錠 50」、2001 年 7 月に「エクバール錠 100」の販売名で発売した。

また、2010 年 9 月に「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」が効能・効果に追加された。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 血小板凝集を抑制し、抗血栓効果を示す。〔*in vitro*〕（12 ～ 13 頁）
- (2) 抗血小板作用に加え、血管拡張作用あるいは赤血球変形能の改善による微小循環改善作用がある。（12 頁）
- (3) 1 回 100 mg を 1 日 2 回投与することにより、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の改善、及び、脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制に効果が期待できる。（10 頁）
- (4) 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が、副作用として、発疹、動悸、頭痛・頭重感等があらわれることがある。（23 ～ 24 頁）
- (5) 重大な副作用：うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍、出血、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、黄疸があらわれることがある。（23 ～ 24 頁）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エクバール®錠50

エクバール®錠100

(2) 洋名

Ecbarl®

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

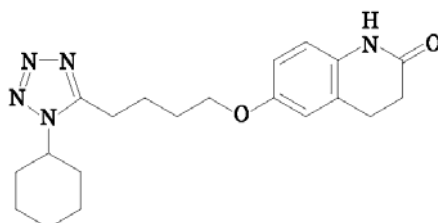
(1) 和名（命名法）

シロスタゾール（JAN） [日局]

(2) 洋名（命名法）

Cilostazol（JAN, INN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₇N₅O₂

分子量：369.46

5. 化学名（命名法）

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

7. CAS登録番号

73963-72-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 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¹⁾。

(2) 溶解性¹⁾

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する 溶媒量*		日本薬局方による 溶解性の用語
メタノール	100 mL以上	1000 mL未満	溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL以上	1000 mL未満	溶けにくい
アセトニトリル	100 mL以上	1000 mL未満	溶けにくい
水	10000 mL以上		ほとんど溶けない

* 日局 15 通則 29 による

(3) 吸湿性

当社に該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：158 ～ 162℃¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

当社に該当資料なし

(6) 分配係数

575 [pH 7.0, 1-オクタノール/緩衝液]²⁾

(7) その他の主な示性値

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (257 nm) : 約 415 (乾燥後, 10 mg, メタノール, 1000 mL)¹⁾

3. 有効成分の各種条件下における安定性

苛酷試験（曝光及び加温・加湿）及び加速試験（40℃・75%RH，3 ヶ月）の結果，性状の変化，類縁物質の増加及び含量の低下はほとんど認められず，安定であることが確認された。

(1) 苛酷試験

表Ⅲ－2 有効成分の安定性（苛酷試験）

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	120 万 lx・hr
25℃ D65 ランプ	シャーレ開放	性状	白色の粉末で，におい及び味はなかった。	白色の粉末で，におい及び味はなかった。
		類縁物質（%）	0.10	0.11
		含量*（%）	100	99.1

*：初期値に対する残存率（%）で表示，測定法；紫外可視吸光度測定法

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	3 ヶ月
40℃ 75%RH	シャーレ開放	性状	白色の粉末で，におい及び味はなかった。	白色の粉末で，におい及び味はなかった。
		類縁物質（%）	0.10	0.13
		含量*（%）	100	98.3

*：初期値に対する残存率（%）で表示，測定法；紫外可視吸光度測定法

高田製薬社内資料（2000）

(2) 加速試験

表Ⅲ－3 有効成分の安定性（加速試験）

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	3 ヶ月
40℃ 75%RH	気密容器	性状	白色の粉末で，におい及び味はなかった。	白色の粉末で，におい及び味はなかった。
		類縁物質（%）	0.10	0.13
		含量*（%）	100	98.5

*：初期値に対する残存率（%）で表示，測定法；紫外可視吸光度測定法

高田製薬社内資料（2000）

4. 有効成分の確認試験法

日局「シロスタゾール」の確認試験による。

5. 有効成分の定量法

日局「シロスタゾール」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

表IV－1 組成・性状

販売名	エクパール錠50	エクパール錠100
成分・含量 (1錠中)	シロスタゾール 50 mg	シロスタゾール 100 mg
添加物	結晶セルロース，トウモロコシデンプン，ヒプロメロース，カルメロースカルシウム，ステアリン酸マグネシウム	結晶セルロース，ヒプロメロース，カルメロースカルシウム，ステアリン酸マグネシウム
性状・剤形	白色の素錠である。	白色の素錠である。
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ	直径 約 7.0 mm 厚さ 約 2.4 mm	直径 約 8.0 mm 厚さ 約 2.8 mm
重量	約 0.115 g	約 0.170 g
識別コード	TTS321	TTS322

(2) 製剤の物性

崩壊時間：1.31 ～ 2.11 分〔日局「崩壊試験法（1）即放性製剤」による〕

硬 度：平均硬度 5.11 kg/cm²

含 量：平均含量 100.4%

高田製薬社内資料（2000）

(3) 識別コード

上記「表IV－1 組成・性状」参照

(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

(5) 酸価，ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

5 頁「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(2) 添加物

5 頁「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

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) 苛酷試験

苛酷試験（曝光，加湿及び加温）の結果，外観及び崩壊性の変化，含量の低下はほとんど認められず，安定であることが確認された。

表Ⅳ－2 製剤の安定性（エクパール錠 50，苛酷試験）

曝光

(3 ロットの成績)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	120 万 lx・hr
25℃ D65 ランプ	シャーレ開放 (無包装)	外観	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。
		崩壊性 (分)	1.3 ～ 2.1	1.4 ～ 2.2
		含量* (%)	99.8 ～ 100.9	100.2 ～ 101.4

*：表示含量に対する含量（％），測定法；紫外可視吸光度測定法

加湿

(3 ロットの成績)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	3 ヶ月
25℃ 75%RH 遮光	開放 (無包装)	外観	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。
		崩壊性 (分)	1.3 ～ 2.1	0.8 ～ 1.6
		含量* (%)	99.8 ～ 100.9	97.6 ～ 97.7

*：表示含量に対する含量（％），測定法；紫外可視吸光度測定法

加温

(3 ロットの成績)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間	
			試験開始時	3 ヶ月
40℃ 遮光	気密容器 ポリ瓶 紙箱入り	外観	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。
		崩壊性 (分)	1.3 ～ 2.1	1.2 ～ 2.3
		含量* (%)	99.8 ～ 100.9	98.5 ～ 99.6

*：表示含量に対する含量（％），測定法；紫外可視吸光度測定法

高田製薬社内資料（2000）

(2) 長期保存試験

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温，36 ヲ月）の結果，外觀及び含量等は規格の範囲内であり，エクバール錠 50 及びエクバール錠 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確認された。

表Ⅳ－3 製剤の安定性（エクバール錠 50，長期保存試験）

（2 ロットの平均）

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	12 ヲ月	24 ヲ月	36 ヲ月
室温	ピロー包装 紙箱入り	外觀	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。
		崩壊性（分）	1.7	1.5	1.7	2.4
		含量*（％）	99.6	97.4	99.3	102.3

*：表示含量に対する含量（％），測定法；紫外可視吸光度測定法

高田製薬社内資料（2003）

表Ⅳ－4 製剤の安定性（エクバール錠 100，長期保存試験）

（2 ロットの平均）

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	12 ヲ月	24 ヲ月	36 ヲ月
室温	ピロー包装 紙箱入り	外觀	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。
		崩壊性（分）	1.1	1.4	1.3	1.4
		含量*（％）	99.2	98.9	99.3	99.5

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

高田製薬社内資料（2005）

(3) 加速試験

加速試験（40℃・75%RH，6 ヲ月）の結果，外觀及び崩壊性の変化，含量の低下はほとんど認められず，安定であることが確認された。

表Ⅳ－5 製剤の安定性（エクバール錠 50，加速試験）

（3 ロットの成績）

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	1 ヲ月	3 ヲ月	6 ヲ月
40℃ 75%RH	PTP 包装 プロピレン製袋 ヒートシール 紙箱入り	外觀	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。
		崩壊性（分）	0.9 ～ 1.7	0.6 ～ 1.5	0.7 ～ 1.4	0.7 ～ 1.4
		含量*（％）	98.5 ～ 100.2	100.3 ～ 101.1	100.7 ～ 101.2	99.8 ～ 102.1
	ポリ瓶 密栓 紙箱入り	外觀	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。	白色の素錠であった。
		崩壊性（分）	0.9 ～ 1.7	1.1 ～ 1.9	0.9 ～ 2.0	0.9 ～ 1.8
		含量*（％）	98.5 ～ 100.2	98.3 ～ 99.7	98.3 ～ 99.4	99.2 ～ 99.5

*：表示含量に対する含量（％），測定法；紫外可視吸光度測定法

高田製薬社内資料（2000）

表Ⅳ－6 製剤の安定性（エクバル錠 100，加速試験）

（3 ロットの成績）

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間			
			試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
40℃ 75%RH	PTP 包装 プロピレン製袋 ヒートシール 紙箱入り	外観	白色の素錠 であった。	白色の素錠 であった。	白色の素錠 であった。	白色の素錠 であった。
		崩壊性（分）	1.9 ～ 2.1	1.5 ～ 2.3	1.4 ～ 2.1	1.5 ～ 2.7
		含量*（％）	98.7 ～ 99.8	98.1 ～ 100.5	99.4 ～ 101.0	99.2 ～ 99.8
	ポリ瓶 密栓 紙箱入り	外観	白色の素錠 であった。	白色の素錠 であった。	白色の素錠 であった。	白色の素錠 であった。
		崩壊性（分）	1.9 ～ 2.1	1.4 ～ 1.7	1.5 ～ 1.9	1.2 ～ 1.8
		含量*（％）	98.7 ～ 99.8	98.7 ～ 99.7	99.7 ～ 101.6	99.1 ～ 100.6

*：表示含量に対する含量（％），測定法；紫外可視吸光度測定法

高田製薬社内資料（2000）

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）

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

当社に該当資料なし

8. 溶出試験

日局「シロスタゾール錠」の溶出性による。

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する。（錠 50 の 45 分間の溶出率は 75%以上及び錠 100 の 60 分間の溶出率は 70%以上である。）

〔参 考〕

エクバル錠 50 を試験液に pH 6.8（1%ポリソルベート 80 添加）を用い、日局「溶出試験法のパドル法」により、回転数 50 及び 100 rpm で試験を行うとき、360 分間の溶出率は 60%以上である³⁾。

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「シロスタゾール錠」の確認試験による。

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「シロスタゾール錠」の定量法による。

12. 力価

本品は力価表示に該当しない。

13. 容器の材質

PTP 包装

PTP シート 表面：ポリ塩化ビニル

裏面：アルミ箔

14. その他

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⁴⁾

＜効能・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。

（_____印：2010 年 9 月改訂）

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 100 mg 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) 臨床効果

当社に該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

当社に該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

当社に該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

当社に該当資料なし

2) 比較試験

当社に該当資料なし

3) 安全性試験

当社に該当資料なし

4) 患者・病態別試験

当社に該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

当社に該当資料なし

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

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

(1) 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、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩等

(2) 末梢血管拡張剤

リマプロスト アルファデクス、アルプロスタジル、トコフェロールニコチン酸エステル、カリジノゲナーゼ、ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、トラピジル、ジラゼブ塩酸塩水和物、パパベリン塩酸塩等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

シロスタゾールは、ホスホジエステラーゼⅢ (cGMP-inhibited PDE) 活性を選択的に阻害し、血小板及び血管平滑筋細胞内の cAMP を上昇させる⁵⁾。この cAMP の上昇が血小板の凝集抑制や血管平滑筋の弛緩に作用する。

血小板内での機序は、cAMP の上昇により細胞内 Ca^{2+} の貯蔵部位への再取り込みを促進させ細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下をもたらし、凝集作用を抑制する。同時に、cAMP の上昇により膜リン脂質からのアラキドン酸の遊離を抑制することにより、トロンボキサン A_2 (TXA_2) 産生を阻害し、その結果 TXA_2 による凝集作用も抑制する。このような経路で抗血小板作用を発揮すると考えられている。

血管平滑筋細胞内においても、同様の機序で、cAMP の上昇により Ca^{2+} 濃度が低下し、その結果、血管を拡張させて血流量を増加させると考えられている^{6,7)}。

抗血小板作用に加え、血管拡張作用あるいは赤血球変形能の改善による微小循環改善作用があり、API (患肢健側上肢血圧比) の改善の有無にかかわらず、症状は改善する⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) シロスタゾールのウサギ血小板凝集に及ぼす影響 (*in vitro*)

コラーゲン、アデノシン二リン酸 (ADP)、アラキドン酸及び血小板活性化因子 (PAF) により惹起した血小板凝集に及ぼすシロスタゾールの影響を、ウサギ (日本白色種) の多血小板血漿を用いて *in vitro* で評価した。更に、アドレナリンあるいはセロトニン (5-HT) により増強したコラーゲン並びに ADP 凝集に及ぼす影響についても併せて検討した。その結果、シロスタゾールはこれらの凝集剤により惹起した血小板凝集のすべてに対して、濃度依存的な凝集抑制作用を示した⁹⁾。

**表VI-1 ウサギ血小板におけるシロスタゾール及びアスピリンの各種
凝集惹起剤に対する 50%凝集阻害濃度 (IC₅₀, μmol/L)**

凝集惹起剤	シロスタゾール	アスピリン
コラーゲン (5 μg/mL)	4.38 (3.66 – 5.32)	49.05 (46.35 – 51.98)
ADP (20 μmol/L)	4.93 (4.16 – 5.82)	N.C.
アラキドン酸 (0.1 mmol/L)	3.56 (3.12 – 4.05)	29.39 (25.79 – 33.71)
PAF (5 ng/mL)	0.78 (0.43 – 1.14)	N.C.
アドレナリン (20 μmol/L) + コラーゲン (1 μg/mL)	3.29 (2.72 – 4.00)	N.C.
アドレナリン (20 μmol/L) + ADP (1 μmol/L)	2.01 (1.57 – 2.48)	N.C.
5-HT (2 μmol/L) + コラーゲン (1 μg/mL)	2.40 (1.90 – 2.97)	42.31 (38.65 – 46.54)
5-HT (2 μmol/L) + ADP (1 μmol/L)	2.56 (2.01 – 3.17)	N.C.

N.C. : Not calculated

() 内は 95%信頼限界

2) シロスタゾールのヒト血小板凝集に及ぼす影響 (*in vitro*)

シロスタゾールのアデノシン二リン酸 (ADP) , コラーゲン, アドレナリン及びアラキドン酸により惹起したヒト血小板凝集に及ぼす影響を *in vitro* で検討した。

その結果, シロスタゾールはこれらの凝集剤により惹起した血小板凝集のすべてに対して濃度依存的な凝集抑制作用を示し, その IC₅₀ 値は約 4 ~ 18 μmol/L であった¹⁰⁾。

**表VI-2 ヒト血小板におけるシロスタゾール及びアスピリンの各種
凝集惹起剤に対する 50%凝集阻害濃度 (IC₅₀, μmol/L)**

凝集惹起剤	シロスタゾール	アスピリン
ADP (3 μmol/L)	11.4 (9.46 – 13.8)	42.9 (32.9 – 58.9)
コラーゲン (1 μg/mL)	14.2 (11.6 – 17.6)	144 (92.5 – 272) *
アドレナリン (2 μmol/L)	17.8 (14.4 – 22.3)	31.4 (24.8 – 41.1)
アラキドン酸 (1 mmol/L)	3.91 (3.25 – 4.66)	19.4 (16.0 – 23.9)

() 内は 95%信頼限界

* : 最高濃度における凝集阻害率が 50%未満であるため参考値とする。

3) シロスタゾールのマウス肺塞栓に対する影響 (*in vivo*)

シロスタゾールのアデノシン二リン酸 (ADP) 並びにコラーゲン誘発肺塞栓に対する作用について、雄性マウス (ddY 系) を用いて検討した。

その結果、ADP 誘発肺塞栓に対して、シロスタゾールは 100 mg/kg の経口投与で肺塞栓死を抑制した。また、コラーゲン誘発肺塞栓に対し、シロスタゾールは 1, 10 及び 100 mg/kg の経口投与で肺塞栓死を抑制した¹¹⁾。

**表VI-3 ADP 及びコラーゲン誘発肺塞栓に対するシロスタゾール、
アスピリン及びイフェンプロジルの抑制効果**

薬物 \ 項目	経口投与量 (mg/kg)	ADP 誘発肺塞栓			コラーゲン誘発肺塞栓		
		死亡数/ 投与例数	死亡率 (%)	抑制率 (%)	死亡数/ 投与例数	死亡率 (%)	抑制率 (%)
溶媒	0	16/20	80	—	15/20	75	—
シロスタゾール	1	18/20	90	-12.5	8/20*	40	46.7
	10	14/20	70	12.5	4/20*	20	73.3
	100	9/20*	45	43.8	1/20*	5	93.3
アスピリン	100	18/20	90	-12.5	9/20	45	40.0
イフェンプロジル	1	17/20	85	-6.3	10/20	50	33.3
	10	15/20	75	6.3	6/20*	30	60.0
	100	11/20	55	31.0	3/20*	15	80.0

*：対照群（溶媒）との間に有意差あり， $p < 0.05$ (χ^2 検定)

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

当社に該当資料なし

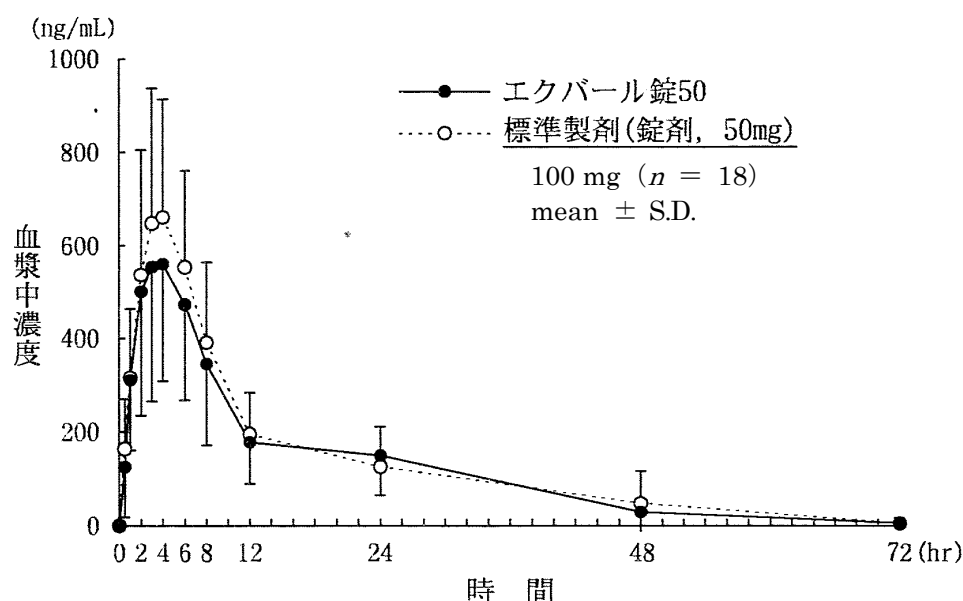
(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 通常用量での血中濃度

1) 生物学的同等性試験

① エクバール錠 50

本剤と標準製剤（錠剤，50 mg）をクロスオーバー法により，健康成人男性 18 名にそれぞれ 2 錠〔シロスタゾールとして 100 mg〕を空腹時に単回経口投与し，投与前，投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 及び 72 時間に前腕静脈から採血した。HPLC 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図Ⅶ-1 及び表Ⅶ-1 のとおりであり，統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果，判定パラメータの平均値の差は $\log 0.8 \sim \log 1.25$ の範囲にあり，両剤の生物学的同等性が確認された¹²⁾。



図Ⅶ-1 経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表Ⅶ-1 薬物速度論的パラメータ（単回経口投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0-72 hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	Kel (hr ⁻¹)
エクバール錠 50	9061.73 ± 3207.16	640.10 ± 185.10	3.1 ± 1.3	17.0 ± 11.5	0.057 ± 0.031
標準製剤 (錠剤, 50 mg)	9818.22 ± 3903.29	725.83 ± 255.79	3.6 ± 1.3	16.2 ± 8.6	0.057 ± 0.034

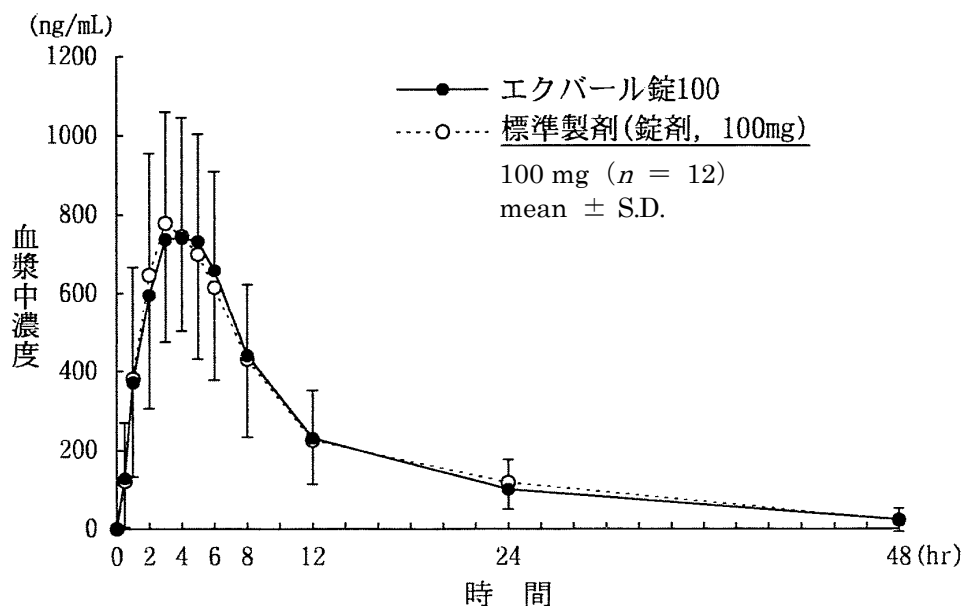
投与量：100 mg

(測定法：HPLC) (n = 18, mean ± S.D.)

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。

② エクバール錠 100

本剤と標準製剤（錠剤，100 mg）をクロスオーバー法により、健康成人男性 12 名にそれぞれ 1 錠〔シロスタゾールとして 100 mg〕を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24 及び 48 時間に前腕静脈から採血した。HPLC 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図Ⅶ-1 及び表Ⅶ-1 のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの平均値の差は $\log 0.8 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された¹³⁾。



図Ⅶ-2 経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表Ⅶ-2 薬物速度論的パラメータ（単回経口投与）

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC _{0-48 hr} (ng · hr/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	Kel (hr ⁻¹)
エクバール錠 50	9379.00 ± 2576.13	872.00 ± 244.29	3.7 ± 1.6	11.0 ± 8.1	0.086 ± 0.041
標準製剤 (錠剤, 100 mg)	9611.04 ± 3486.47	833.53 ± 267.17	3.4 ± 1.2	13.5 ± 12.4	0.078 ± 0.041

投与量：100 mg

(測定法：HPLC) ($n = 12$, mean ± S.D.)

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。

2) 溶出挙動

本剤は、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³⁾。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

当社に該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

当社に該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

当社に該当資料なし

(3) 消失速度定数

15 頁「表Ⅶ-1 薬物速度論的パラメータ（単回経口投与）」参照

16 頁「表Ⅶ-2 薬物速度論的パラメータ（単回経口投与）」参照

(4) クリアランス

当社に該当資料なし

(5) 分布容積

当社に該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

95 ～ 98% ¹⁴⁾

3. 吸収

当社に該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

当社に該当資料なし

(2) 胎児への移行性

当社に該当資料なし

〔参 考〕

動物試験（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。

(3) 乳汁中への移行性

当社に該当資料なし

〔参 考〕

出産後 14 日目の授乳ラット 3 匹に ¹⁴C-標識シロスタゾール 3 mg/kg を経口投与したところ、乳汁中濃度は投与後 4 時間で最大 (2175.7 ngEq/mL) となった。血中濃度半減期 (5.2 時間) の時点において乳汁中濃度と血中濃度を比較すると、乳汁中濃度の方が低く血中濃度の 41 ～ 72%であったと報告されている ¹⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

当社に該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

当社に該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

当社に該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

シロスタゾールは肝ミクロゾーム中のチトクローム P-450 のアイソザイムのうち、主として CYP3A4, CYP2D6, 次いで CYP2C19 により代謝される (*in vitro*)¹⁶⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

当社に該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率¹⁴⁾

3,4-dihydro-cilostazol : シロスタゾールの 4 ～ 7 倍の活性

4'-trans-hydroxy-cilostazol : シロスタゾールの 1/5 倍の活性

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

当社に該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

腎臓

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

¹⁴C-標識シロスタゾール 100 mg を単回経口投与後 24 時間で尿中に 74%, 糞便中に 20% 排泄された¹⁴⁾。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

当社に該当資料なし

(2) 血液透析

当社に該当資料なし

(3) 直接血液灌流

当社に該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（_____印：2010 年 9 月改訂）

1. 警告内容とその理由

【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。[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。（「5. 慎重投与内容とその理由（4）」の項、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」の項、「8. 副作用 1）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）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。]

（解 説）

本剤の有する血小板凝集抑制作用によって、上記疾患の出血が助長されるおそれがあるので本剤の投与を避けること。

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。（「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[「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

10 頁「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法・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、アルテプラゼ等）、プロスタグランジン E₁ 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）を投与中の患者〔「7. 相互作用」の項参照〕

（解 説）

本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、上記薬剤との併用によって本剤の血小板凝集抑制作用が増強され、出血が助長されるおそれがあるので、血液凝固能検査等を十分に行い、その検査結果にも十分に注意すること。

〔参 考〕

笠貫 宏ほか：Circulation Journal, 2004, **68** (Suppl, IV), 1221

西川政勝ほか：THROMBOSIS and Circulation, 2007, **15** (1), 109

富山佳昭：CLINICIAN, 2008, **567**, 288

Dominick, J. A., et al. : European Heart Journal, 2008, **29**, 2202

- (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。〕

（解 説）

上記 (2) 及び (3) の患者に対して、血小板凝集抑制作用を有する本剤を投与することにより出血が助長されるおそれがあるので注意すること。

- (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。（「1. 警告内容とその理由」の項，「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (3)」の項，「8. 副作用 1) 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）〕

（解 説）

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では、本剤の投与により、心拍数が増加し心筋酸素消費量が上昇した場合、狭心症発作が誘発される可能性が考えられるので注意すること。

- (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。（「8. 副作用 1）重大な副作用と初期症状 6）急性腎不全」の項参照）〕

（解 説）

上記（6）及び（7）の患者に本剤を投与することにより、肝における薬物代謝の遅延あるいは腎における排泄障害のため、本剤及びその代謝物の血中濃度が上昇し、副作用があらわれる可能性が高くなるので注意すること。

(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）〔「15. その他の注意（2）」の項参照〕

（解 説）

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ので注意すること。

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。〔「5. 慎重投与内容とその理由（1）」の項及び「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。〔「1. 警告内容とその理由」の項、「5. 慎重投与内容とその理由（4）」の項、「8. 副作用 1）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〕

（解 説）

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では、本剤の投与により、心拍数が増加し心筋酸素消費量が上昇した場合、狭心症発作が誘発される可能性が考えられるため、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

(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

併用禁忌に関する情報は、現在のところ得られていない。

(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 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、アルテプラザー等 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	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。

(解 説)

シロスタゾールは血小板凝集抑制作用を有するため、他の血小板凝集抑制剤と併用することにより血栓形成抑制作用が増強され、出血傾向を増大させるおそれがある¹⁷⁾。

約4日間シロスタゾールとアスピリンを併用すると、アスピリン単独投与時に比してADPにより惹起される血小板凝集抑制を23～35%増強したとの報告がある¹⁸⁾。

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) を阻害する薬剤等 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。

(解 説)

同じ分子種で代謝される薬剤を併用する場合、阻害が明らかな薬剤の併用を避けるか、あるいは、現実的な対処法として血漿中濃度の上昇を考慮した投与量の調節が行われている^{19,20)}。したがって、CYP3A4 を阻害することが明らかなエリスロマイシン、シメチジン、グレープフルーツジュース等と併用する場合は本剤の作用を増強するおそれがあるので、減量あるいは低用量から開始するなど注意する必要がある。

また、グレープフルーツジュースそのものに CYP3A4 を阻害する作用があるので同時服用は避けるべきであるとされているが、シロスタゾールとの併用による副作用症例は今のところ報告されていない。なお、他の柑橘類の果汁との同時服用では血中濃度に影響はみられない¹⁸⁾。

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 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。

(解 説)

同じ分子種で代謝される薬剤を併用する場合、阻害が明らかな薬剤の併用を避けるか、あるいは、現実的な対処法として血漿中濃度の上昇を考慮した投与量の調節が行われている^{19,20)}。したがって、CYP2C19 を阻害することが明らかなオメプラゾール等と併用する場合は本剤の作用を増強するおそれがあるので、減量あるいは低用量から開始するなど注意する必要がある。

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。

1) 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（頻度不明）**：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（頻度不明）**：
<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) **汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少（頻度不明）**：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。
- 4) **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。
- 5) **肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：AST（GOT），ALT（GPT），Al-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。
- 6) **急性腎不全（頻度不明）**：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。

2) その他の副作用

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1}	発疹，皮疹，蕁麻疹，そう痒感，光線過敏症等
循環器 ^{注2}	動悸，頻脈，ほてり，血圧上昇，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，血圧低下等
精神神経系 ^{注2}	頭痛・頭重感，めまい，不眠，しびれ感，眠気，振戦，肩こり等
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），Al-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，疼痛，倦怠感，脱力感，結膜炎，発熱，脱毛，筋痛
注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。	
注2：症状があらわれた場合には，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

当社に該当資料なし

(3) 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

当社に該当資料なし

(4) 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

副作用

(2) その他の副作用	
種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1}	発疹，皮疹，蕁麻疹，そう痒感，光線過敏症等
注1：症状があらわれた場合には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。

(解 説)

高齢者では体重，体内総水分量，アルブミンの減少等により血漿中濃度が上昇する傾向がある。したがって，初期投与量を減量し，徐々に増量する必要がある。

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。〔動物試験（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。〕

(解 説)

17 頁「Ⅶ. 4. (2) 胎児への移行性」の項参照

(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。〔動物試験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

(解 説)

17 頁「Ⅶ. 4. (3) 乳汁中への移行性」の項参照

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

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

相互作用

22 頁「7. (2) 併用注意とその理由（グレープフルーツジュース）」参照

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 30 mg/kg/day, 12 mg/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 100 mg と HMG-CoA 還元酵素阻害薬ロバスタチン（国内未承認）80 mg 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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

当社に該当資料なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

5000 mg/kg までの単回投与で雌雄共死亡例は認められず、体重推移においても雌雄で変化がみられなかった。また、剖検においても異常所見は観察されなかった。

一般状態では、5000 mg/kg 投与群の雌雄で被験物質が糞中より排泄されたと考えられる黄白色便が認められた²¹⁾。

表Ⅸ－1 急性毒性試験

		(LD ₅₀ , mg/kg)	
動物種	投与経路	<i>n</i>	経口
	雄	5	> 5000
ラット (SD 系)	雌	5	

(2) 反復投与毒性試験

当社に該当資料なし

〔参 考〕

26 頁「Ⅷ. 15. その他の注意 (1)」参照

(3) 生殖発生毒性試験

当社に該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

当社に該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

（7 頁「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

7 頁「IV. 4. (2) 長期保存試験」参照

26 頁「VIII. 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）」の項参照

4. 承認条件

脳梗塞発症後の再発抑制療法における本薬の臨床的位置づけを明確にするため、脳梗塞再発予防効果の評価が可能なアスピリン対照の市販後臨床試験を実施すること。

なお、適切な時期に中間解析を実施し、その結果を規制当局に報告すること。

（印：2010 年 9 月改訂）

5. 包装

エクバール錠 50：PTP 100 錠（10 錠× 10）,

PTP 500 錠（10 錠× 50）

エクバール錠 100：PTP 100 錠（10 錠× 10）,

PTP 500 錠（10 錠× 50）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プレタール錠・散・OD 錠（大塚製薬）

同 効 薬：チクロピジン塩酸塩，リマプロスト アルファデクス，オザグレルナトリウム，
サルボグレラート塩酸塩，イコサペント酸エチル

7. 国際誕生年月日

1988 年 1 月 20 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

	エクバール錠50	エクバール錠100
承認年月日	2000 年 3 月 13 日	2001 年 1 月 19 日
承認番号	21200AMZ00193000	21300AMZ00038000

9. 薬価基準収載年月日

エクバール錠 50 : 2000 年 7 月 7 日

エクバール錠 100 : 2001 年 7 月 6 日

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日 : 2010 年 9 月 14 日

追加承認された内容

「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」の効能・効果追加

10 頁「V. 1. 効能又は効果」の項参照

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

12. 再審査期間

13. 長期投与の可否

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 薬価基準収載医薬品コード

エクバール錠 50 : 3399002F1044

エクバール錠 100 : 3399002F2202

15. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

(文献請求番号)

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書, 2006, C-1843-1848, 廣川書店, 東京
- 2) Hansch, C. et al. : Exploring QSAR, 1995, p. 169,
American Chemical Society, Washington, DC
- 3) 皆川 靖ほか: 高田製薬社内資料 (1998)
- 4) 赫 洋美ほか: Med. Pract., 2008, **25** (12), 2263 201001402
- 5) 田中千賀子ほか: NEW 薬理学 改訂第3版, 1998, p. 397, 南江堂, 東京
- 6) 吉田哲矢ほか: 医薬ジャーナル, 1993, **29** (9), 1829 200002277
- 7) 大熊 稔: 現代医療, 1993, **25** (12), 3709 200002280
- 8) 都島基夫: 血栓と循環, 1999, **7** (1), 71 200000838
- 9) 阿部賢志ほか: 高田製薬社内資料 (2000)
- 10) 山口宏明ほか: 高田製薬社内資料 (2000)
- 11) 社内資料 (マウス肺塞栓に対する影響, 2000) 200801310
- 12) 社内資料 (50 mg 錠生物学的同等性, 1999) 200401701
- 13) 社内資料 (100 mg 錠生物学的同等性, 1999) 200401702
- 14) Physicians' Desk Reference, 61th ed., 2007, p. 2456, Thomson PDR,
Montvale, New Jersey
- 15) 菅原和信ほか: 薬剤の母乳への移行 第3版, 1997, p. 271, 南山堂, 東京
- 16) 藤尾直希ほか: BIO Clinica, 2000, **15** (7), 492 200002605
- 17) 仲川義人編: 医薬品相互作用 第2版, 1998, pp. 738-739,
医薬ジャーナル社, 東京
- 18) Stockley, I. H. : Drug Interactions, 5th ed., 1999, p. 783,
Pharmaceutical Press, London
- 19) 千葉 寛ほか: 薬局, 1998, **49** (1), 53 199801106
- 20) 千葉 寛: 医学のあゆみ, 1997, **182** (11), 803 199700400
- 21) 古川正敏ほか: 高田製薬社内資料 (2000)

2. その他の参考文献

文献請求先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<http://www.shionogi.co.jp/med/>

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

表 XII-1 主な外国での発売状況

販売名	会社名	国名	発売年
Pletal	Otsuka America ^{*1,*2}	アメリカ	1999 年
	Pfizer ^{*1}		
Pletaal	Otsuka ^{*1}	インドネシア, タイ	—
	Janssen ^{*1}	アルゼンチン	—
Aggravan	Ferron ^{*1}	インドネシア	—
Cebralat	Libbs ^{*1}	ブラジル	—

*1 : Index Nominum ; International Drug Directory, 18th ed., (Swiss Pharmaceutical Society ed.), 2004, p. 271, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart

*2 : Physicians' Desk Reference, 61th ed., 2007, pp. 2455-2458, Thomson PDR, Montvale, New Jersey

XIII. 備考

® : 登録商標

発売

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

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