



抗血小板剤

プレタール®散20%

シロスタゾール散

Pletaal® powder 20%

承認番号	21900AMX00602
薬価収載	2007年6月
販売開始	2007年7月
再審査結果	2012年3月

貯 法：室温保存
使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

HD2302B15

【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。]([1. 慎重投与(4)]の項、[2. 重要な基本的注意(3)]の項、[4. 副作用 (1)重大な副作用 1)うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍]の項及び[臨床成績]の項参照)

【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。]
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。]([2. 重要な基本的注意(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([6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与]の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
プレタール散20%	1g中 シロスタゾール200mg	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、香料

2. 製剤の性状

本剤は白色の散剤で、においはないか、又はわずかに芳香がある。

【効能・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・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。

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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、アルテプラールゼ等)、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([3. 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。]([警告]の項、[2. 重要な基本的注意(3)]の項、[4. 副作用 (1)重大な副作用 1)うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍]の項及び[臨床成績]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。]([薬物動態]の項参照)
- (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。]([4. 副作用 (1)重大な副作用 7)急性腎不全]の項及び[薬物動態]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) ([9. その他の注意(2)]の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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。([1. 慎重投与(1)]の項及び[3. 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。([警告]の項、[1. 慎重投与(4)]の項、[4. 副作用 (1)重大な副作用 1)うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍]の項及び[臨床成績]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。
- (5)プレタール散20%は口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。([8. 適用上の注意]の項参照)

3. 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。([薬物動態]の項参照)
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、アルテプラールゼ等 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	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。

4. 副作用

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

〈国内臨床試験〉

安全性解析の対象となった1,035例中、臨床検査値の異常を含む副作用が90例(8.7%)に認められた。主な副作用は、頭痛・頭重感(3.2%)、頻脈(1.0%)、腹痛(0.8%)、悪心・嘔吐(0.8%)、めまい(0.7%)であった。(プレタール錠承認時)

〈使用成績調査〉

安全性解析の対象となった3,335例中、臨床検査値の異常を含む副作用が209例(6.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛・頭重感(3.4%)、動悸(0.7%)、めまい(0.5%)、下痢(0.3%)、悪心・嘔吐(0.3%)であった。(プレタール錠再審査終了時)

脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制

〈国内臨床試験〉

安全性解析の対象となった520例中、臨床検査値の異常を含む副作用が137例(26.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛・頭重感(12.9%)、動悸(5.2%)、悪心・嘔吐(2.7%)、めまい(1.7%)、発疹(1.3%)であった。(プレタール錠効能追加時)

〈長期特別調査〉

安全性解析の対象となった1,075例中、臨床検査値の異常を含む副作用が239例(22.2%)に認められた。主な副作用は、頭痛・頭重感(4.6%)、AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・LDHの上昇等の肝機能障害(3.6%)、動悸(2.9%)、頻脈(2.2%)、貧血(1.1%)、白血球減少(1.1%)であった。(再審査終了時)

〈市販後臨床試験〉

安全性解析の対象となった1,337例中、臨床検査値の異常を含む副作用が702例(52.5%)に認められた。主な副作用は、頭痛・頭重感(17.7%)、動悸(10.5%)、頻脈(9.5%)、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(3.7%)、腹痛(3.0%)であった。(再審査終了時)

以下の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、承認時、効能追加時、使用成績調査、長期特別調査及び市販後臨床試験の集計に基づく。

また、別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

(1) 重大な副作用

1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症(各0.1~5%未満)、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：

〈脳出血等の頭蓋内出血(0.1~5%未満)〉

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(0.1%未満)、消化管出血、鼻出血、眼底出血(各0.1~5%未満)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(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(いずれも頻度不明*)、血小板減少(0.1~5%未満)：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(0.1%未満)：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(0.1~5%未満)、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。

7) 急性腎不全(0.1%未満)：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。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注1)}		発疹、皮疹、痒感	蕁麻疹等	光線過敏症、紅斑
循環器 ^{注2)}		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 ^{注2)}	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)・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、倦怠感、結膜炎、発熱、脱毛	疼痛、筋痛、脱力感	

注1)このような場合には投与を中止すること。

注2)このような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。

*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

5. 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ため、減量するなど注意すること。

6. 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)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⁵⁾。]

7. 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。)

8. 適用上の注意

服用時：

- (1)本剤を水なしで服用する場合には、舌の上で唾液を浸潤させ、唾液とともに飲み込むこと。
- (2)本剤は寝たまゝの状態でも服用しないこと。

9. その他の注意

- (1)イヌを用いた13週間経口投与毒性試験⁶⁾及び52週間経口投与毒性試験⁷⁾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)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)。
- (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⁸⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- (1)健康成人男子にシロスタゾール100mg(散剤又は錠剤)を空腹時単回経口投与した場合の血漿中濃度推移を以下に示す。散剤は水なしで服用または水で服用した場合のいずれにおいてもプレタール錠100mgと生物学的に同等であった⁹⁾(図1、表1)。

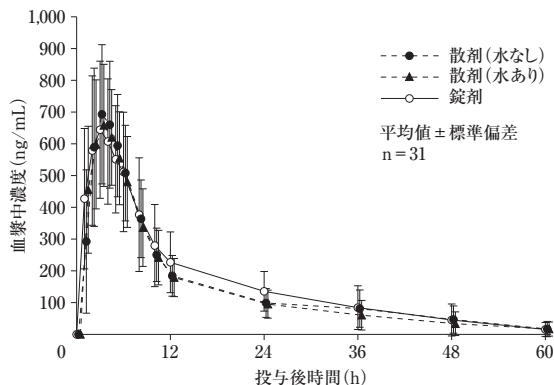


図1 シロスタゾール100mg単回経口投与時の血漿中濃度推移

表1 シロスタゾール100mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{60hr} (ng・hr/mL)
散剤(水なし)	3.13±0.92	734.8±198.9	12.75±6.76	8,932.8±2,195.0
散剤(水あり)	2.87±1.02	710.8±178.7	12.94±8.15	8,369.1±1,985.4
錠剤	3.10±1.04	708.3±219.0	10.95±6.20	9,755.0±2,681.7

(平均値±標準偏差、n=31)

- (2)健康成人男子にシロスタゾール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⁾。
- (3)健康成人男子にシロスタゾール50mgを空腹時及び食後に単回経口投与したところ、食後投与の方が空腹時投与の場合よりC_{max}で2.3倍、AUC_{inf}で1.4倍高かった。

2. 代謝酵素

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(*in vitro*)^{11,12)}。

3. タンパク結合率

シロスタゾール：95%以上(*in vitro*、平衡透析法、0.1～6μg/mL)⁵⁾

活性代謝物OPC-13015：97.4%(*in vitro*、限外ろ過法、1μg/mL)¹³⁾

活性代謝物OPC-13213：53.7%(*in vitro*、限外ろ過法、1μg/mL)¹³⁾

4. 腎機能障害患者での体内動態(参考：外国人による成績)
重症の腎機能障害患者にシロスタゾール1日100mgを8日間連続経口投与した場合、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。軽症及び中等症の患者において差は認められなかった¹⁴⁾。
5. 肝機能障害患者での体内動態(参考：外国人による成績)
軽症及び中等症の肝機能障害患者にシロスタゾール100mgを単回経口投与した場合、血漿中濃度は健康成人と差は認められなかった¹⁵⁾。(シロスタゾールのC_{max}は7%減少し、AUCは8%増加した。)
6. 薬物相互作用(参考：外国人による成績)
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⁾。
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⁾。
シロスタゾール100mgとケトコナゾール400mg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⁾。(但し、アゾール系抗真菌剤であるケトコナゾールの経口剤は日本では承認されていない。)
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⁾。
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⁾。
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⁾。

【臨床成績】

プレタール錠の成績を以下に示す。

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

慢性動脈閉塞症患者226例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、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²¹⁾。

2. 脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制

- 脳梗塞患者1,034例について実施されたプラセボを対照とする二重盲検比較試験において、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、本剤3.43%(総観察期間[人×年]：873.8、脳梗塞再発例数：30)であり、本剤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、本剤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)に対し本剤群(6/516例)で多く認められた²²⁾。

- 脳梗塞患者(心原性脳塞栓症を除く)2,672例について実施されたアスピリンを対照とする二重盲検比較市販後臨床試験において、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、本剤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本剤の非劣性が検証された(アスピリンに対する本剤のハザード比：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本剤のハザード比は、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、心不全また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²³⁾。

〔薬効薬理〕

1. 抗血小板作用

○In vitro

- ・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²⁴⁾、トロンピンによる血小板凝集を抑制する。また、わずらひ力によって誘発される血小板凝集を抑制する²⁵⁾。
- ・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る²⁴⁾。
- ・ヒト血小板において、トロンボキサンA₂産生を抑制する²⁶⁾。
- ・ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制する²⁷⁾。

○In vivo

- ・ビーグル犬²⁴⁾及びブタ²⁸⁾への経口投与で、ADP、コラーゲンによる血小板凝集を抑制する。
- ・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い。
- ・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する^{29, 30)}。
- ・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い³⁰⁾。
- ・本剤の投与中止により、抑制された血小板凝集能は本剤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)も認められていない³⁰⁾。

2. 抗血栓作用

- ・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血栓死を抑制する²⁴⁾。
- ・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する³¹⁾。
- ・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する³²⁾。
- ・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する²⁸⁾。
- ・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る³³⁾。
- ・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ている³⁴⁾。

3. 血管拡張作用

- ・KCl、プロスタグランジンF_{2α}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る。
- ・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る³⁵⁾。
- ・麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させる³⁵⁾。
- ・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る。
- ・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ている^{36, 37)}。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ている³⁸⁾。
- ・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シロン吸入法により認められている³⁹⁾。

4. 血管平滑筋細胞に対する作用

- ・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する⁴⁰⁾。
- ・ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制する⁴¹⁾。

5. 血管内皮細胞に対する作用

- ・ヒトの培養内皮細胞からのNO産生を促進する⁴²⁾。
- ・ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制する^{43~45)}。
- ・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する。

6. 作用機序

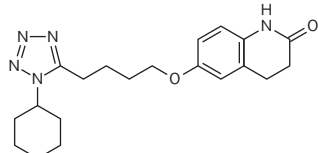
- ・本剤はウサギ血小板のセロトニン放出を抑制するが、セロトニン、アデノシンの血小板への取り込みには影響を与えない。また、トロンボキサンA₂による血小板凝集を抑制する⁴⁶⁾。
- ・本剤は血小板及び血管平滑筋のPDE3(cGMP-inhibited phosphodiesterase)活性を選択的に阻害することにより⁴⁷⁾、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する。
- ・本剤のヒト血小板での血小板凝集抑制作用は培養ヒト血管内皮細胞²⁶⁾又は、プロスタグランジンE₁²⁵⁾の存在下で増強する。
- ・本剤のイヌ血小板での血小板凝集抑制作用はプロスタグランジンE₂或いはアデノシンの存在下で増強する。

〔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(JAN)〕

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

構造式：



分子式：C₂₀H₂₇N₅O₂

分子量：369.46

融点：158~162°C

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品はメタノール、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。

※※〔包装〕

プレタール散20%：〔HS〕 0.25g×140包(2包×70)、
0.5g×140包(2包×70)
〔プラスチックボトル〕 100g

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Packer, M. et al. : New Engl. J. Med., **325**(21), 1468-1475, 1991
- 2) Cohn, J. N. et al. : New Engl. J. Med., **339**(25), 1810-1816, 1998
- 3) 西大條亮一ほか：医薬品研究, **16**(5), 1053-1072, 1985
- 4) 江崎孝三郎ほか：医薬品研究, **16**(5), 1073-1092, 1985
- 5) Akiyama, H. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1124-1132, 1985
- 6) 永野耕一ほか：医薬品研究, **16**(6), 1268-1284, 1985
- 7) 永野耕一ほか：医薬品研究, **16**(6), 1305-1324, 1985
- 8) Bramer, S. L. et al. : Clin. Pharmacokin., **37**(Suppl. 2), 69-77, 1999
- 9) 長谷川節雄ほか：薬理と治療, **35**(1), 81-88, 2007
- 10) Akiyama, H. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1133-1140, 1985
- 11) 工藤庄次：社内資料(発現系P450によるin vitro代謝試験), 1994
- 12) 藤尾直希：社内資料(発現系P450によるin vitro代謝試験(2)), 1995
- 13) 藤尾直希：社内資料(代謝産物のin vitroタンパク結合率), 1997
- 14) Mallikaarjun, S. et al. : Clin. Pharmacokin., **37**(Suppl. 2), 33-40, 1999
- 15) Bramer, S. L. et al. : Clin. Pharmacokin., **37**(Suppl. 2), 25-32, 1999
- 16) Mallikaarjun, S. et al. : Clin. Pharmacokin., **37**(Suppl. 2), 79-86, 1999
- 17) Suri, A. et al. : Clin. Pharmacokin., **37**(Suppl. 2), 61-68, 1999
- 18) Kisecki, J. C. et al. : 社内資料(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), 2001
- 19) Hunt, T. et al. : 社内資料(ヒトにおけるジルチアゼムとの併用薬物動態試験), 2000
- 20) Suri, A. et al. : Clin. Pharmacokin., **37**(Suppl. 2), 53-59, 1999
- 21) 三島好雄ほか：臨床評価, **14**(1), 13-41, 1986
- 22) 前川達郎ほか：社内資料(CSPS), 2003
- 23) Shinohara, Y. et al. : Lancet Neurol., **9**(10), 959-968, 2010
- 24) Kimura, Y. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1144-1149, 1985
- 25) Minami, N. et al. : Life Sci., **61**(25), 383-389, 1997
- 26) Igawa, T. et al. : Thromb. Res., **57**(4), 617-623, 1990
- 27) Matsumoto, Y. et al. : Thromb. Res., **95**(1), 19-29, 1999
- 28) Kohda, N. et al. : Thromb. Res., **96**(4), 261-268, 1999
- 29) 勝村達喜ほか：薬理と治療, **14**(3), 1531-1536, 1986
- 30) Yasunaga, K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1189-1192, 1985
- 31) Kawamura, K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1154-1156, 1985
- 32) 安田慶秀ほか：脈管学, **28**(2), 135-139, 1988
- 33) Watanabe, K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **36**(II), 1022-1024, 1986
- 34) 後藤文男ほか：臨床評価, **27**(3), 615-643, 2000
- 35) Kawamura, K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1149-1154, 1985
- 36) Kamiya, T. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1201-1203, 1985
- 37) Yasuda, K. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1198-1200, 1985
- 38) Ohashi, S. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1203-1208, 1985
- 39) Kobayashi, S. et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1193-1197, 1985
- 40) Hayashi, S. et al. : Hypertension, **35**(1), 237-243, 2000
- 41) Ishizaka, N. et al. : Atherosclerosis, **142**(1), 41-46, 1999
- 42) Hashimoto, A. et al. : Atherosclerosis, **189**(2), 350-357, 2006
- 43) Omi, H. et al. : Microvasc. Res., **68**(2), 119-125, 2004
- 44) Otsuki, M. et al. : Atherosclerosis, **158**(1), 121-128, 2001
- 45) Nishio, Y. et al. : Horm. Metab. Res., **29**(10), 491-495, 1997
- 46) Kimura, Y. et al. : 社内資料(血小板機能抑制作用機序), 1986
- 47) Sudo, T. et al. : Biochem. Pharmacol., **59**(4), 347-356, 2000

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414