

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

抗血小板剤
シロスタゾール口腔内崩壊錠

プレタール® OD錠50mg
プレタール® OD錠100mg
Pletaal® OD tablets 50mg・100mg

抗血小板剤
シロスタゾール散

プレタール® 散20%
Pletaal® powder 20%

| | |
|--------------------------|---|
| 剤 形 | プレタール OD 錠 50mg : 口腔内崩壊錠 プレタール OD 錠 100mg : 口腔内崩壊錠 プレタール散 20% : 散剤 |
| 規 制 区 分 | 該当しない |
| 規 格 ・ 含 量 | プレタール OD 錠 50mg : 1錠中 シロスタゾール 50mg プレタール OD 錠 100mg : 1錠中 シロスタゾール 100mg プレタール散 20% : 1g中 シロスタゾール 200mg |
| 一 般 名 | 和名 : シロスタゾール (JAN) 洋名 : Cilostazol (JAN) |
| 製造販売承認年月日 | プレタール OD 錠 50mg : 2009年10月28日 プレタール OD 錠 100mg : 2009年10月28日 プレタール散 20% : 2007年3月15日 |
| 薬価基準収載・ 発売年月日 | プレタール OD 錠 50mg : 2010年4月23日 プレタール OD 錠 100mg : 2010年4月23日 プレタール散 20% : 2007年6月15日 |
| 発売年月日 | プレタール OD 錠 50mg : 2010年4月26日 プレタール OD 錠 100mg : 2010年4月26日 プレタール散 20% : 2007年7月3日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元 : 大塚製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL : 0120-189-840 FAX : 03-6717-1414 http://www.otsuka.co.jp/medical/ |

本 I F は、2017年7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「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、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。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。

ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF 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（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 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、「IF 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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF 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 IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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、IF 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、IF 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、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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

IF 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。IF 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、IF 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..... 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 3
2. 一般名..... 3
3. 構造式又は示性式..... 3
4. 分子式及び分子量..... 3
5. 化学名（命名法）..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3
7. CAS 登録番号..... 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4
3. 有効成分の確認試験法..... 5
4. 有効成分の定量法..... 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 6
2. 製剤の組成..... 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 7
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 8
7. 溶出性..... 8
8. 生物学的試験法..... 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 8
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..... 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... 9
14. その他..... 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 10
2. 用法及び用量..... 10
3. 臨床成績..... 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 17

| | |
|---------|----|
| 2. 薬理作用 | 17 |
|---------|----|

VII. 薬物動態に関する項目

| | |
|-------------------|----|
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 47 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 53 |
| 3. 吸収 | 53 |
| 4. 分布 | 53 |
| 5. 代謝 | 54 |
| 6. 排泄 | 55 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 55 |
| 8. 透析等による除去率 | 55 |

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 | 56 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 56 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 57 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 57 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 57 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 58 |
| 7. 相互作用 | 59 |
| 8. 副作用 | 62 |
| 9. 高齢者への投与 | 78 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 78 |
| 11. 小児等への投与 | 79 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 79 |
| 13. 過量投与 | 79 |
| 14. 適用上の注意 | 79 |
| 15. その他の注意 | 80 |
| 16. その他 | 80 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|----|
| 1. 薬理試験 | 81 |
| 2. 毒性試験 | 84 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|---------------|----|
| 1. 規制区分 | 85 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 85 |
| 3. 貯法・保存条件 | 85 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 85 |
| 5. 承認条件等 | 85 |
| 6. 包装 | 85 |
| 7. 容器の材質 | 86 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 86 |
| 9. 国際誕生年月日 | 86 |

| | |
|------------------------------------|----|
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 86 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 86 |
| 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 | 86 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 87 |
| 14. 再審査期間 | 87 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 87 |
| 16. 各種コード | 87 |
| 17. 保険給付上の注意 | 87 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 88 |
| 2. その他の参考文献 | 90 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 91 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 93 |

XIII. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 95 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

プレタールの有効成分であるシロスタゾールは、1978年大塚製薬(株)により、2-(1*H*)キノリノン骨格とする種々の誘導体の1つとして合成された血小板凝集抑制作用と末梢血管拡張作用を併せ持つ新しいタイプの抗血小板剤である。慢性動脈閉塞症患者の虚血性諸症状の治療薬*として開発がすすめられ、1988年1月にプレタール錠が承認された。その後、本剤の血小板凝集抑制作用に着目して脳梗塞再発抑制への効能追加が検討され、2003年4月に「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」の効能・効果が追加された。

プレタールはその効能・効果から高齢者や嚥下障害を呈する患者に投与されることが多い。そこで、嚥下機能の低下した高齢の患者や脳梗塞後遺症として軽度から中等度の嚥下障害を呈する患者が水なしでも服用可能な散剤であるプレタール散20%が2007年3月に承認された。続いて、プレタール散20%同様、嚥下機能の低下した高齢の患者や脳梗塞後遺症として軽度から中等度の嚥下障害を呈する患者が、水なしでも服用可能な製剤であり、片手しか使えない片麻痺の患者等にとっても容易に服用できる製剤であるプレタールOD錠が2009年10月に承認された。

現在、プレタールの錠剤についてはイギリスをはじめ世界15カ国以上で販売されている。

| | |
|-----------|---|
| 1978年 | シロスタゾール合成 |
| 1988年 1月 | プレタール錠 50・100 承認（慢性動脈閉塞症患者の虚血性諸症状の改善*） |
| 1996年 3月 | プレタール錠 50・100 再審査結果通知（慢性動脈閉塞症患者の虚血性諸症状の改善*） |
| 2003年 4月 | 効能追加（脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制） |
| 2006年 1月 | プレタール錠 50 の販売名をプレタール錠 50mg に変更** |
| 2006年 1月 | プレタール錠 100 の販売名をプレタール錠 100mg に変更** |
| 2006年 4月 | シロスタゾール錠（錠剤：プレタール錠）とシロスタゾール（原体）が第十五改正薬局方に収載 |
| 2007年 3月 | プレタール散 20%承認 |
| 2009年 10月 | プレタール OD 錠 50mg・100mg 承認 |
| 2012年 3月 | プレタール錠 50mg・100mg、プレタール OD 錠 50mg・100mg、プレタール散 20% 再審査結果通知（脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制） |
| 2012年 3月 | プレタール錠 50mg・100mg 経過措置期間終了 |
| 2013年 2月 | プレタール OD 錠 50mg・100mg の処方変更による一部変更承認 |
| 2017年 7月 | プレタール OD 錠 100mg のプラスチックケース包装追加一変承認 |

*：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

**：平成12年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更の承認

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 血小板凝集を抑制し、抗血栓作用を示す。(20～32 頁参照)
- ② 血管拡張作用を有し、脳梗塞慢性期患者の血流量を増加させる。(38～39 頁参照)
- ③ 下肢血流量を増加させ、末梢の血行動態を改善する。(36～37 頁参照)
- ④ 二重盲験比較試験において脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発を抑制することが確認されている。(10～16 頁参照)
- ⑤ 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を改善する。(10～16 頁参照)
- ⑥ 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）

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<脳出血等の頭蓋内出血><肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等>、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。

プレタール OD 錠 50mg、プレタール OD 錠 100mg の製剤学的特性

- ① 水なしでも服用可能な製剤である。
- ② 高齢者や嚥下機能の低下した患者でも服用が可能である。
- ③ わずかな甘みがあり、服用しやすい製剤である。

プレタール散 20%の製剤学的特性

- ① 水なしでも服用可能な製剤である。
- ② 高齢者や嚥下機能の低下した患者でも服用が可能である。
- ③ わずかな芳香と甘みがあり、服用しやすい製剤である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

プレタールOD錠50mg
 プレタールOD錠100mg
 プレタール散20%

(2) 洋名

Pletaal OD tablets 50mg
 Pletaal OD tablets 100mg
 Pletaal powder 20%

(3) 名称の由来

platelet (血小板) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シロスタゾール (JAN)

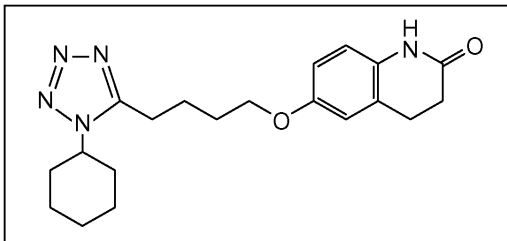
(2) 洋名 (命名法)

Cilostazol (JAN, INN)

(3) ステム

該当しない

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

OPC-13013 (治験番号)

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

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末。

(2) 溶解性

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。

| 溶 媒 | 試料1gを溶解するのに要する溶媒量 (mL) |
|-------------|------------------------|
| メ タ ノ ー ル | 225 |
| エタノール（99.5） | 540 |
| アセトニトリル | 200 |
| 水 | 10,000以上 |

(3) 吸湿性

臨界相対湿度はほぼ 100%と推定される。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：158～162℃

(5) 酸塩基解離定数

通常の pH の範囲では解離する官能基を持たない。

(6) 分配係数

クロロホルム／緩衝液（pH3～11）：1,000 以上

オクチルアルコール／緩衝液（pH3～11）：約 500

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性はない

比吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ （257nm）：400～420（乾燥後、10mg、メタノール、1,000mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験の種類 | 保 存 条 件 | 保 存 形 態 | 保存期間 | 結 果 | |
|--------|-----------------------|---------------------------|-----------------|------|-------|
| 長期保存試験 | 室温 | ガラス容器 (気密) | 40箇月 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40℃/75%RH | ガラス容器(気密) | 12箇月 | | |
| | | ガラス容器(開放) | | | |
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃ | ガラス容器(気密) | | 6箇月 |
| | 湿度 | 25℃/75%RH | ガラス容器(開放) | | 12箇月 |
| | 光 | 室内散光下 600～1,200 lx | ガラスシャーレ (開放) | | 12箇月 |
| | | キセノン光照射下 約12,000ラングラー* | ガラス容器(気密) | | 400時間 |
| | 日光照射下 約9,200ラングラー* | ガラスシャーレ (開放) | 4週間 | | |

*：積算光量

測定項目：性状、確認試験、乾燥減量、含量、類縁物質等

3. 有効成分の確認試験法

- ① 紫外吸収スペクトル
メタノール溶液（1→100,000）、シロスタゾール標準品と同様なスペクトルを示す。
- ② 赤外吸収スペクトル
臭化カリウム錠剤法、シロスタゾール標準品と同様なスペクトルを示す。



4. 有効成分の定量法

方 法：液体クロマトグラフィー
充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（5 μ m）
移動相：水・アセトニトリル・メタノール混液（10：7：3）
検出器：紫外吸光光度計（測定波長254nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 販売名 | 区別 | 外形 | 色調 |
|---------------|-----------------------------|--|----|
| プレタールOD錠50mg | 錠 (素錠) |  | 白色 |
| | | 直径：7mm、厚さ：3.0mm、重量：約125mg | |
| プレタールOD錠100mg | 錠 (素錠) |  | 白色 |
| | | 直径：9mm、厚さ：3.9mm、重量：約250mg | |
| プレタール散20% | 白色の散剤で、においはないか、又はわずかに芳香がある。 | | |

(2) 製剤の物性

| 販売名 | 物性 |
|---------------|--|
| プレタールOD錠50mg | 「7. 溶出性」の項参照。 |
| プレタールOD錠100mg | |
| プレタール散20% | 粒度：製剤の粒度の試験法(2)散剤により試験を行うとき、製剤総則 散剤に適合する。 「7. 溶出性」の項参照。 |

(3) 識別コード

- プレタール OD 錠 50mg : なし (両面に「プレタール 50」の印字)
 プレタール OD 錠 100mg : OG18 (片面に「OG18」、片面に「プレタール 100」の印字)
 プレタール散 20% : 該当しない

(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

(2) 添加物

| 販売名 | 有効成分 | 添加物 |
|---------------|------------------|---|
| プレタールOD錠50mg | 1錠中シロスタゾール50mg | D-マンニトール、クロスポビドン、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム |
| プレタールOD錠100mg | 1錠中シロスタゾール100mg | |
| プレタール散20% | 1g中シロスタゾール200 mg | 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 |

(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

〔プレタール OD 錠 50mg の安定性〕

処方変更品（服用感改善を目的とした処方変更：2013年2月4日 一部変更承認）

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|--|----------------|-------|------|--------------|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | PTP+アルミピロー | 36箇月 | 変化なし | |
| | | ポリエチレン瓶(乾燥剤入り) | | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | PTP+アルミピロー | 6箇月 | 変化なし | |
| | | ポリエチレン瓶(乾燥剤入り) | | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | 3箇月 | 変化なし | |
| | | | | 変化なし | |
| | 湿度 | 25°C/75%RH | 無包装 | 6箇月 | 硬度低下*、水分増加 |
| | | 25°C/90%RH | | 3日** | 硬度低下 (2kp未満) |
| 光 | 白色蛍光ランプ (3,000 lx) 及び近紫外蛍光ランプ (50 μW/cm ²) | 無包装 | 600時間 | 変化なし | |

処方変更品は、相対比較試験（40°C75%RH、3箇月）の結果、旧処方品と同様に安定であった。

*：3箇月値が30%以上の硬度低下を示したため、「硬度低下」と記載した。低下したが、保存期間中は2.0kg重以上を維持した。

**：品質に影響がでた時点を保存期間として示した。

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量、水分、硬度

- ・使用の都度キャップをしっかり締めること（プラスチックボトル包装品）
- ・アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること（PTP包装品）

〔プレタール OD 錠 100mg の安定性〕

処方変更品（服用感改善を目的とした処方変更：2013年2月4日 一部変更承認）

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|--|------------------|-------|------|--------------|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | PTP+アルミピロー | 36箇月 | 変化なし | |
| | | ポリエチレン瓶(乾燥剤入り) | | 変化なし | |
| | | プラスチックケース+アルミピロー | 18箇月 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | PTP+アルミピロー | 6箇月 | 変化なし | |
| | | ポリエチレン瓶(乾燥剤入り) | | 変化なし | |
| | | プラスチックケース+アルミピロー | | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | 3箇月 | 変化なし | |
| | | | | 変化なし | |
| | 湿度 | 25°C/75%RH | 無包装 | 6箇月 | 硬度低下*、水分増加 |
| | | 25°C/90%RH | | 3日** | 硬度低下 (2kp未満) |
| 光 | 白色蛍光ランプ (3,000lx) 及び近紫外蛍光ランプ (50μW/cm ²) | 無包装 | 600時間 | 変化なし | |

処方変更品は、相対比較試験（40°C75%RH、3箇月）の結果、旧処方品と同様に安定であった。

*：3箇月値が30%以上の硬度低下を示したため、「硬度低下」と記載した。低下したが、保存期間中は2.0kg重以上を維持した。

**：品質に影響がでた時点を保存期間として示した。

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量、水分、硬度

- ・使用の都度キャップをしっかり締めること（プラスチックボトル包装品）
- ・アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること（PTP包装品、プラスチックケース包装品）

〔プレタール散 20%の安定性〕

| 試験の種類 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|----------------|------------|------------------------------------|----------------|-------|------|
| 長期保存試験 | 25°C/60%RH | アルミ分包品、ポリエチレン瓶 | 36箇月 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | アルミ分包品、ポリエチレン瓶 | 6箇月 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | アルミ分包品、ポリエチレン瓶 | 3箇月 | 変化なし |
| | 温湿度 | 40°C/75%RH | ガラスシャーレ（開放） | 3箇月 | 変化なし |
| | 湿度 | 25°C/90%RH | ガラスシャーレ（開放） | 3箇月 | 変化なし |
| | 光 | 白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ 約3,000 lx | ガラスシャーレ（開放） | 600時間 | 変化なし |
| アルミ分包品、ポリエチレン瓶 | | | 600時間 | 変化なし | |

測定項目：性状、確認試験、粒度、溶出性、類縁物質、水分、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

プレタール散20%との併用が予想される薬剤との配合変化の詳細を「XIII. 備考 その他の関連資料」の項に記載。

7. 溶出性

条件：パドル法，50 rpm

試験液：0.3%ラウリル硫酸ナトリウム（900mL，37°C）

規格：プレタールOD錠50mg：45分間の溶出率は75%以上

プレタールOD錠100mg：60分間の溶出率は70%以上

プレタール散20%：60分間の溶出率は70%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「シロスタゾール錠」に準じる。

日局一般試験法「薄層クロマトグラフィー」により確認する。

展開溶媒：酢酸エチル／アセトニトリル／メタノール／ギ酸混液（75：25：5：1）

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

展開距離：約 12cm

判定：展開した薄層板を風乾し、噴霧用ドラーゲンドルフ試液を噴霧するとき、試料液及び標準溶液から得たスポットはだいたい色を呈し、それらの Rf 値は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「シロスタゾール錠」に準じる。

液体クロマトグラフィーにより定量する。

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（5 μm）

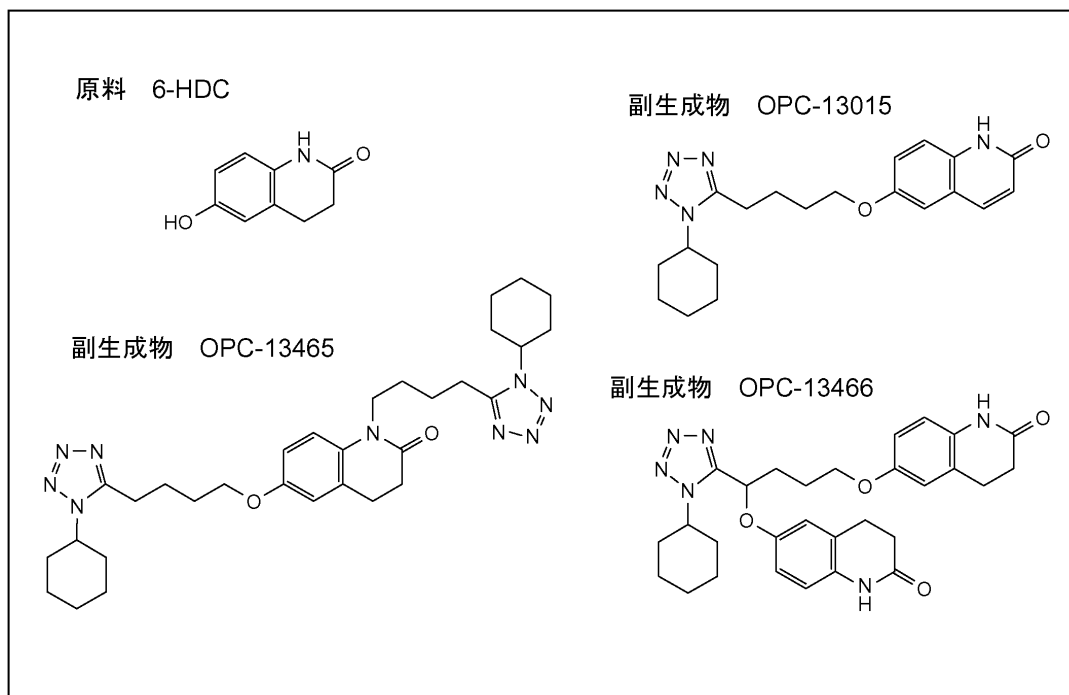
移動相：水／アセトニトリル／メタノール混液（10：7：3）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物



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・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

該当しない

(2) 臨床効果

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¹⁾。

三島好雄ほか：臨床評価, **14**(1), 13-41, 1986

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²⁾。

- 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³⁾。

前川達郎ほか：社内資料(CSPS), 2003

Shinohara, Y. et al. : Lancet Neurol., **9**, 959-968, 2010

(3) 臨床薬理試験

健康成人男子を対象に、25～300mg の用量でシロスタゾールの単回投与を行った。その結果、75mg 以上の用量で頭痛又は頭重感が認められたが、臨床検査所見、血圧、心拍数に異常は認められなかった⁴⁾。

健康成人男子を対象に、50mg、100mg、150mg の用量でシロスタゾールの単回投与を行った後、50mg、

100mg の 1 日 1 回、4 日間連続投与、50mg、100mg の 1 日 2 回 4 日間連続投与、100mg 1 日 3 回 4 日間連続投与を行った。その結果、50mg 単回投与群では自覚症状の出現はみられなかったが、その他の群では頭痛・頭重感、体温の異常上昇を伴わない発熱感、消化器症状の訴え等がみられた。これらの症状はいずれも重篤なものではなく、また他覚症状、臨床検査においても特別な異常変化は認められなかった⁵⁾。

Niki, T. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **35**(II), 1173-1185, 1985
安部 英ほか：臨床評価, **13**(1), 257-280, 1985

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

(4) 探索的試験

虚血性潰瘍を有する四肢慢性動脈閉塞症に対してシロスタゾールを1日量として100mg、200mg、300mgを6週間経口投与した結果、有効性については1日量として200mg、300mgがほぼ同等の改善率を示し、安全性については300mgでやや劣る成績であった。有用性については200mgで最も高い有用率を示した⁶⁾。

内田 發三ほか：循環器科, **17**(4), 421-432, 1985

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

四肢に虚血性潰瘍を有する慢性動脈閉塞症に対してシロスタゾールを1日量として100mg、150mg、200mgを6週間経口投与した結果、本剤の至適用量は1日量として200mgと結論された¹⁾。

三島好雄ほか：臨床評価, **14**(1), 13-41, 1986

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

2) 比較試験

①四肢に虚血性潰瘍を有する慢性動脈閉塞症を対象にシロスタゾールを1日量として200mgとし、治療期を6週間として二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

②脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制効果を検討する試験²⁾

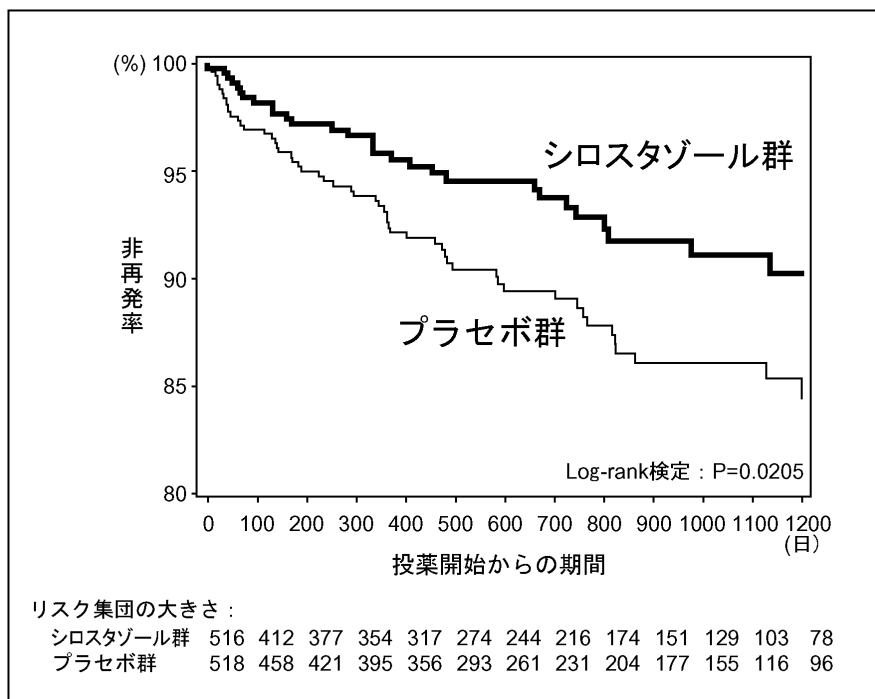
対象：試験開始前1箇月から6箇月の間に脳梗塞（ただし心原性脳塞栓症を除く）を発症した患者（1,034例）

方法：脳梗塞患者をシロスタゾール群とプラセボ群の2群に割り付けた。シロスタゾール群にはシロスタゾール錠50mgを1回2錠、1日2回経口投与し、またプラセボ群は、プラセボ錠を1回2錠、1日2回経口投与し、脳梗塞発症後の再発のリスク軽減効果と長期服用に伴う安全性を比較検討した。投与期間は投与開始後は可能な限り試験終了まで投与を継続した。

結果：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。

〔脳梗塞の部分集団における主たる評価対象事象（脳梗塞再発）〕

| | 発現 例数 | 人・年当 りの再発率(%) | リスク軽減率(%) (95%CI) | Log-rank検定 P値 |
|-------------------------|----------|------------------|-------------------------|------------------|
| ラクナ梗塞 | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間: 659.8) | 20 | 3.03 | 41.30 (-0.88~65.84) | 0.0533 |
| プラセボ群 (総観察期間: 735.9) | 38 | 5.16 | | |
| アテローム血栓性梗塞 | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間: 108.1) | 7 | 6.48 | 39.53 (-55.99~76.56) | 0.2660 |
| プラセボ群 (総観察期間: 102.7) | 11 | 10.71 | | |
| 混合型 | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間: 90.7) | 3 | 3.31 | 46.17 (-108.2~86.08) | 0.4009 |
| プラセボ群 (総観察期間: 113.9) | 7 | 6.14 | | |



〔脳梗塞再発についてのKaplan-Meierプロット〕

〔主たる評価対象事象の発現状況〕

| | 発現例数 | | | 人・年当 りの発現率 (%) | リスク軽減率(%) (95%信頼区間) | Log-rank 検定 P値 |
|-------------------------------|------|-----|----|----------------------|------------------------|----------------------|
| | 非致死性 | 致死性 | 合計 | | | |
| 脳梗塞再発 | | | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間 [人×年]: 873.8) | 30 | 0 | 30 | 3.43 | 40.31 (6.99~61.69) | 0.0205 |
| プラセボ群 (総観察期間 [人×年]: 973.7) | 53 | 3 | 56 | 5.75 | | |

〔二次的評価対象事象の発現状況〕

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|----|---|----|------|-----------------------|--------|--|
| 脳梗塞再発+心筋梗塞 | | | | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間 [人×年] : 873.8) | 33 | 0 | 33 | 3.78 | 37.68 (4.57~59.30) | 0.0272 | |
| プラセボ群 (総観察期間 [人×年] : 973.7) | 56 | 3 | 59 | 6.06 | | | |
| 脳梗塞再発+頭蓋内出血+ TIA | | | | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間 [人×年] : 871.3) | 37 | 0 | 37 | 4.25 | 38.83 (8.62~59.06) | 0.0154 | |
| プラセボ群 (総観察期間 [人×年] : 965.0) | 63 | 4 | 67 | 6.94 | | | |
| 脳梗塞再発+頭蓋内出血+心筋梗塞+調査対象である致死性のその他の血管性事故 | | | | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間 [人×年] : 873.8) | 37 | 0 | 37 | 4.23 | 36.57 (5.03~57.64) | 0.0253 | |
| プラセボ群 (総観察期間 [人×年] : 973.7) | 61 | 4 | 65 | 6.68 | | | |
| すべての調査対象血管性事故 | | | | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間 [人×年] : 865.6) | 48 | 0 | 48 | 5.55 | 24.63 (-8.71~47.74) | 0.1264 | |
| プラセボ群 (総観察期間 [人×年] : 965.0) | 67 | 4 | 71 | 7.36 | | | |
| 調査対象血管性事故による死亡 | | | | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間 [人×年] : 873.8) | | 0 | 0 | 0.00 | 100.00 | 0.0607 | |
| プラセボ群 (総観察期間 [人×年] : 973.8) | | 4 | 4 | 0.41 | | | |
| 理由を問わない死亡 | | | | | | | |
| シロスタゾール群 (総観察期間 [人×年] : 873.9) | | 8 | 8 | 0.92 | -11.44 (-196.9~58.18) | 0.8355 | |
| プラセボ群 (総観察期間 [人×年] : 973.8) | | 8 | 8 | 0.82 | | | |

頭蓋内出血=脳出血+クモ膜下出血

前川達郎ほか：社内資料(CSPS), 2003

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)

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

昭和63年1月より平成6年1月までに実施されたプレタール錠50mg・100mgの使用成績調査における有効性評価症例は2,918例であった。その内訳を下記に記す。

| | 著明改善 | 改善 | やや改善 | 不変 | 悪化 | 判定不能 | 計 |
|--------------------------------------|--------|--------|------|-----|----|------|-------|
| 閉塞性動脈硬化症 | 356 | 1,234 | 629 | 238 | 14 | 82 | 2,553 |
| | 14.41% | 64.35% | | | | | |
| 閉塞性血栓性血管炎 (buerger病) | 76 | 160 | 78 | 25 | 1 | 13 | 353 |
| | 22.35% | 69.41% | | | | | |
| 閉塞性動脈硬化症+ 閉塞性血栓性血管炎 (buerger病) | 1 | 6 | 4 | 1 | 0 | 0 | 12 |
| | 8.33% | 58.33% | | | | | |
| 合計 | 433 | 1,400 | 711 | 264 | 15 | 95 | 2,918 |
| | 15.34% | 64.93% | | | | | |

(社内集計)

副作用については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (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」をご参照ください。

②脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制

長期特別調査は、「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」を目的にプレタール錠 50mg・100mg、プレタール散 20%を長期に使用した患者について、有効性、安全性を検討することを目的に、平成 15 年 9 月より調査を開始し、平成 21 年 5 月に調査を終了した。

本調査の有効性については、本剤投与中の脳梗塞再発の有無を指標として有効性の評価を行った。脳梗塞再発の有無は患者の臨床症状より主治医が判断を行い、無症候性脳梗塞や再発した脳梗塞が一過性脳虚血発作（TIA）であった場合は、脳梗塞再発「無」の症例として扱った。また、本剤投与中止後 1 箇月以上経過してから発現した脳梗塞再発も有効性解析対象から除外した。

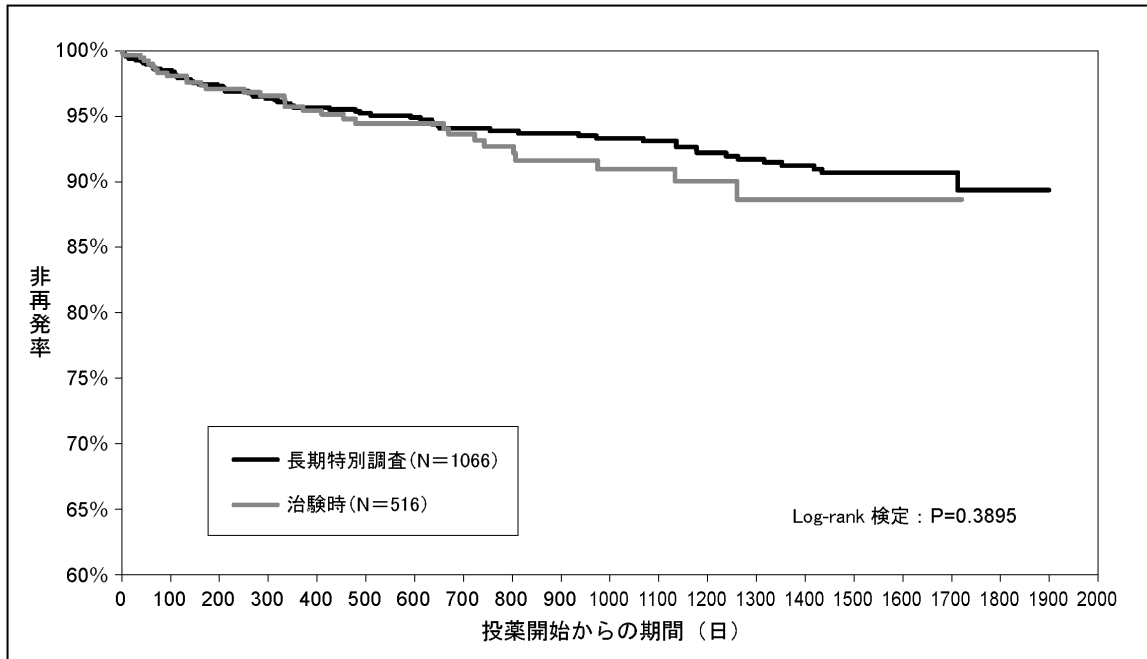
その結果、有効性解析対象症例 1,066 例中、脳梗塞再発「有」としたのは 61 例であり、症例あたりの脳梗塞再発率は 5.72%（61 例/1,066 例）であった。これは、症例の評価方法が異なるために単純に比較できないが、承認時迄の試験の症例あたりの脳梗塞再発率 5.81%（30 例/516 例）と有意差はなかった。

また、有効性解析対象症例の総観察期間より算出した人年あたりの再発率は 2.57%（脳梗塞再発例数：61、総観察期間 [人×年]：2370.6）であり、これは承認時迄の試験の人年あたりの再発率 3.43%（脳梗塞再発例数：30、総観察期間 [人×年]：873.8）と比較して、有意差は認められず、承認時迄の試験と同様の脳梗塞再発率であった。

長期特別調査と承認時迄の試験における人年あたりの再発率の比較

| 項目 | 対象例数 | 脳梗塞再発例数 | 総観察期間 (人×年) | 再発率 (%) | 再発率の 95%信頼区間 | |
|---------|-------|---------|----------------|------------|--------------|------|
| | | | | | 下限 | 上限 |
| 長期特別調査 | 1,066 | 61 | 2,370.6 | 2.57 | 1.97 | 3.29 |
| 承認時迄の試験 | 516 | 30 | 873.8 | 3.43 | 2.33 | 4.86 |

※：再発率＝脳梗塞再発例数/総観察期間（1 年を 365.25 日で算出）で計算



〔脳梗塞再発についてのKaplan-Meierプロット「長期特別調査と承認時迄の試験」〕

| 投薬開始からの期間(日) | 100 | 200 | 300 | 400 | 500 | 600 | 700 | 800 | 900 | 1000 |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 累積脳梗塞再発症例数 | 13 | 23 | 30 | 35 | 38 | 40 | 45 | 46 | 47 | 49 |
| 脳梗塞再発症例数 | 13 | 10 | 7 | 5 | 3 | 2 | 5 | 1 | 1 | 2 |
| At.Risk 症例数 | 834 | 754 | 700 | 648 | 605 | 573 | 544 | 514 | 493 | 474 |

| 投薬開始からの期間 (日) | 1100 | 1200 | 1300 | 1400 | 1500 | 1600 | 1700 | 1800 | 1900 |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 累積脳梗塞再発症例数 | 50 | 54 | 56 | 58 | 60 | 60 | 60 | 61 | 61 |
| 脳梗塞再発症例数 | 1 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| At.Risk 症例数 | 425 | 395 | 381 | 346 | 231 | 149 | 78 | 17 | 0 |

累積脳梗塞再発症例数：該時点までに脳梗塞再発が観察された症例の累積数

脳梗塞再発症例数：該当の期間中に脳梗塞再発が観察された症例数

At.Risk 症例数：該時点で脱落しておらず脳梗塞再発もしていない症例数

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

①承認条件：プレタール錠

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。

②実施した試験の概要³⁾

方法：脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）を対象とし、プレタール 100mg1 日 2 回またはアスピリン 81mg1 日 1 回長期投与の脳卒中発症リスクに対する効果及び安全性を多施設二重盲検群間比較法にて比較検討した。

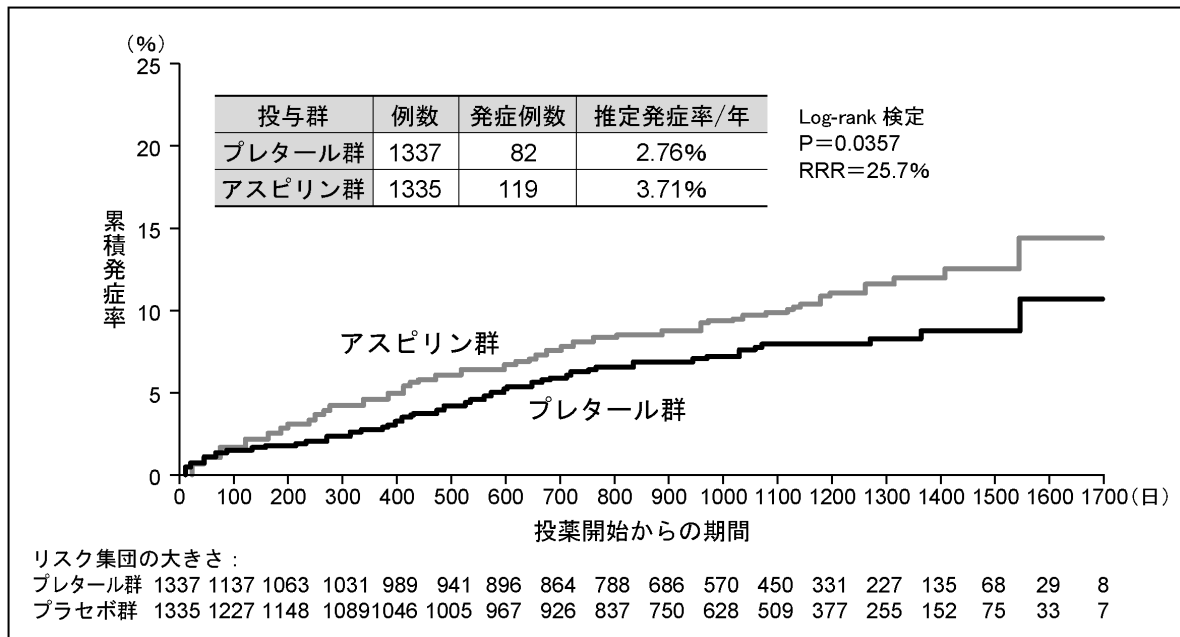
試験実施期間：平成 15 年 12 月～平成 20 年 12 月

結果：

〔有効性〕

- ・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。



〔脳卒中発症についての Kaplan-Meier プロット〕

〔安全性〕

- プレタールの主な副作用は頭痛、下痢、動悸、めまい、頻脈等であり市販後の副作用情報と比較して特に問題となるものはなかった(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」をご参照ください)。
- 出血を伴う評価事象(脳出血、クモ膜下出血、入院を要する出血)の発症のアスピリンに対する本剤のハザード比は 0.458 (95%信頼区間：0.296～0.711)であり、両群間に差が認められた(Log-rank 検定 p= 0.0004)。

Shinohara, Y. et al. : Lancet Neurol., 9, 959-968, 2010

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、クロピドグレル硫酸塩、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など

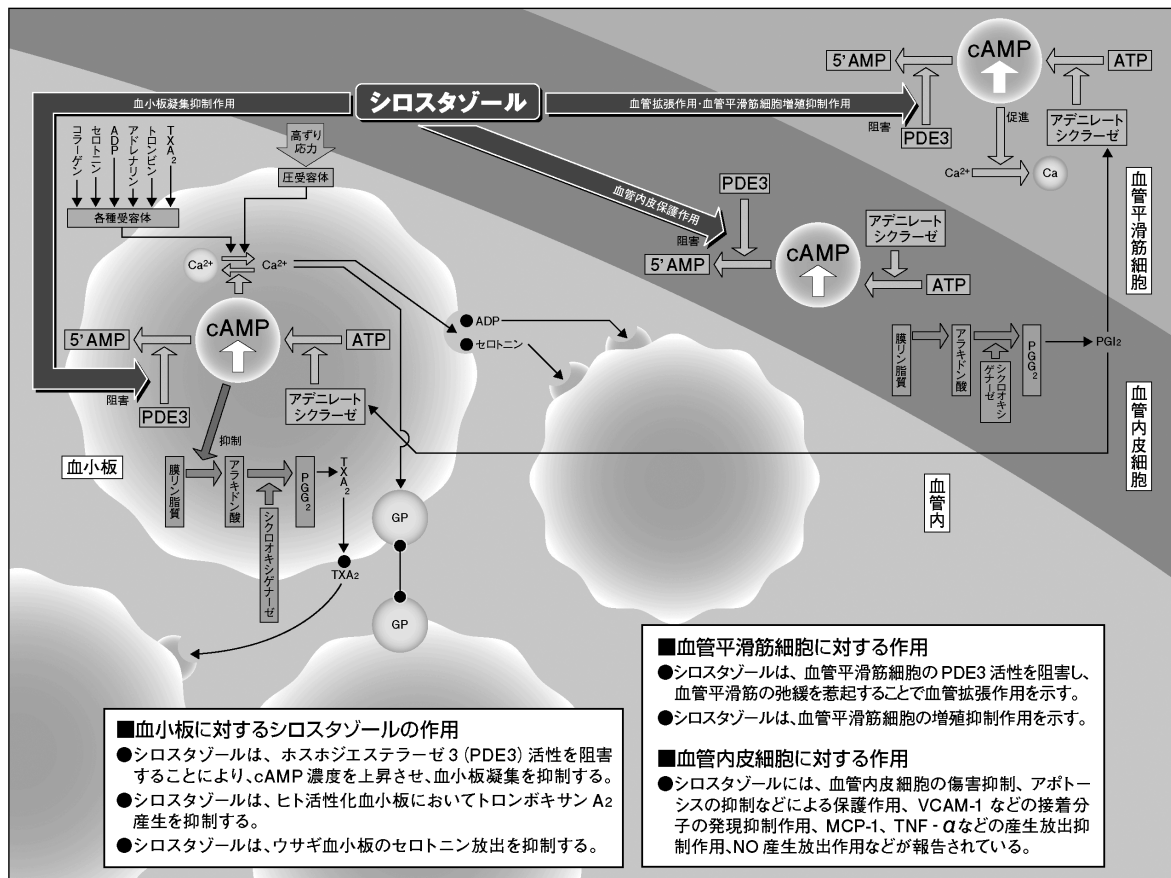
② 末梢血管拡張剤

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、ジラゼプ塩酸塩水和物、パパペリン塩酸塩など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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⁷⁾。
- ・ 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、抗血小板作用及び血管拡張作用を發揮する⁸⁾。
- ・ 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⁹⁾又は、プロスタグランジンE₁¹⁰⁾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I₂あるいはアデノシンの存在下で増強する¹¹⁾。



〔ウサギ血小板からのセロトニン放出抑制 (*in vitro*)〕⁷⁾

シロスタゾールは濃度依存的にウサギ血小板からのセロトニンの放出を抑制した。

| | シロスタゾール ($\mu\text{mol/L}$) | | | アスピリン ($\mu\text{mol/L}$) | |
|---------|-------------------------------|------|------|-----------------------------|-------|
| | 1 | 10 | 100 | 100 | 1,000 |
| 抑制率 (%) | 17.9 | 64.5 | 78.4 | 29.2 | 92.8 |

〔シロスタゾールによるPDE3活性の選択的阻害 (*in vitro*)〕⁸⁾

シロスタゾールはホスホジエステラーゼ 3 (PDE 3 : cGMP-inhibited phosphodiesterase) 活性を選択的に阻害した。

| 名称 | 主な存在部位 | IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$) |
|-------|------------------|--|
| PDE1 | 脳・心筋・平滑筋細胞・肺 | >100 |
| PDE2 | 心筋・副腎・脳・肝 | 45.2 |
| PDE3a | 心筋・血小板・血管平滑筋 | 0.20 |
| PDE3b | 脂肪組織 | 0.38 |
| PDE4 | 脳・精巣・血管内皮細胞・リンパ球 | 88.0 |
| PDE5 | 肺・血小板 | 4.4 |
| PDE6 | 網膜 | — |
| PDE7 | 骨格筋・T細胞 | 21.4 |

IC₅₀ : 酵素活性を 50%阻害するのに要する濃度

〔ヒト血小板とヒト臍帯静脈内皮細胞のPDE活性に対する阻害作用(IC₅₀値($\mu\text{mol/L}$)) (*in vitro*)〕¹²⁾

シロスタゾールは血小板の PDE 活性を強く阻害した。

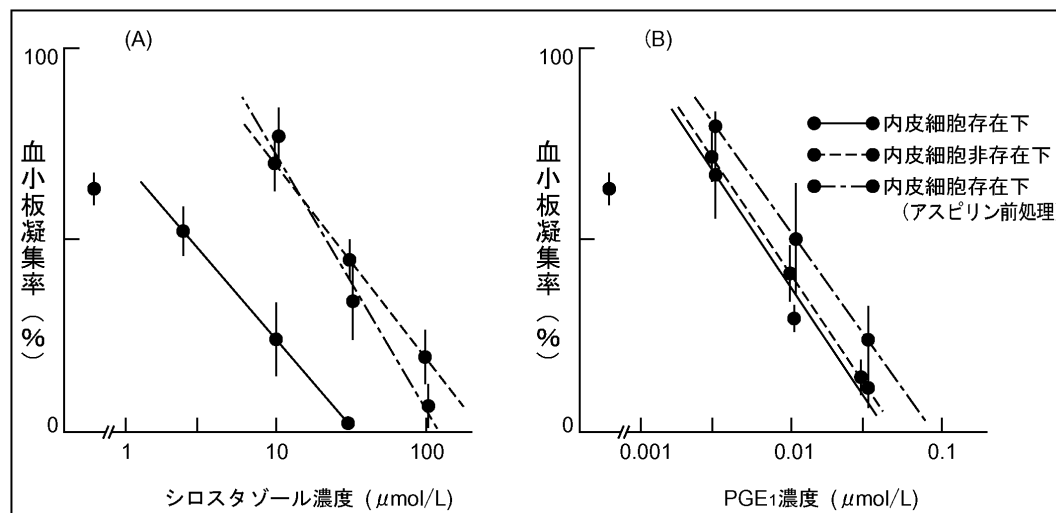
| | 血小板 PDE | 内皮細胞 PDE |
|---------|---------|----------|
| シロスタゾール | 0.19 | 55 |
| IBMX | 6.2 | 14 |

IBMX : 非特異的 PDE 阻害剤 : 3-isobutyl-1-methylxanthine

IC₅₀ : 酵素活性を 50%阻害するのに要する濃度

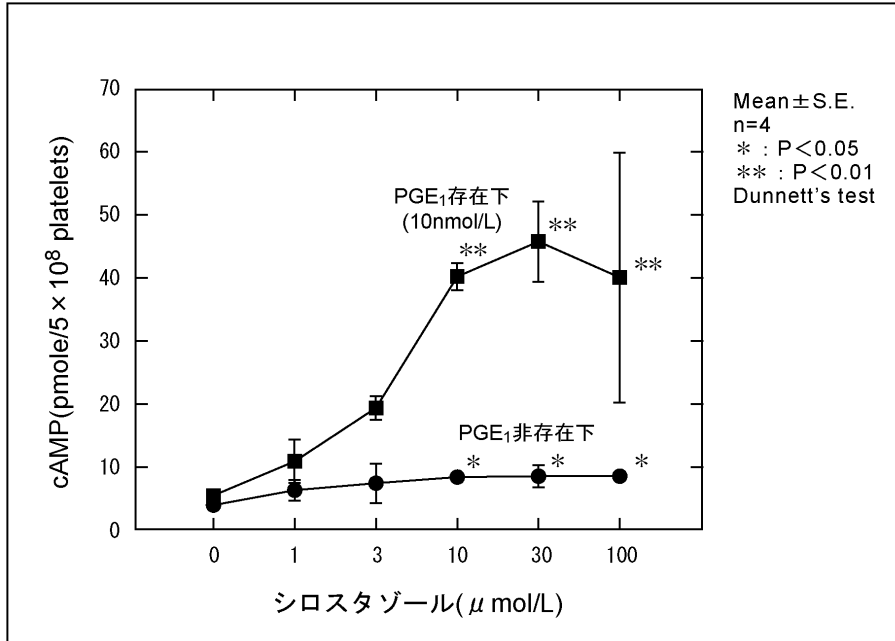
ヒト血小板凝集抑制作用の血管内皮細胞による増強 (*in vitro*)⁹⁾

ヒト臍帯静脈内皮細胞を培養した血小板凝集用キュベットを使用して、ADPによって惹起したヒト血小板凝集に対するシロスタゾール及びPGE₁の抑制作用を検討した。シロスタゾールの血小板凝集抑制作用は、内皮細胞のない条件に比べ内皮細胞存在下で相乗的に増強された。この内皮細胞による増強作用は、内皮細胞をアスピリンで処理することにより大部分消失した。以上のことから、シロスタゾールの血小板凝集抑制作用は内皮細胞で産生されるPGI₂により増強されたものと考えられた(A)。一方、PGE₁の血小板凝集抑制は血管内皮細胞により影響を受けなかった(B)。



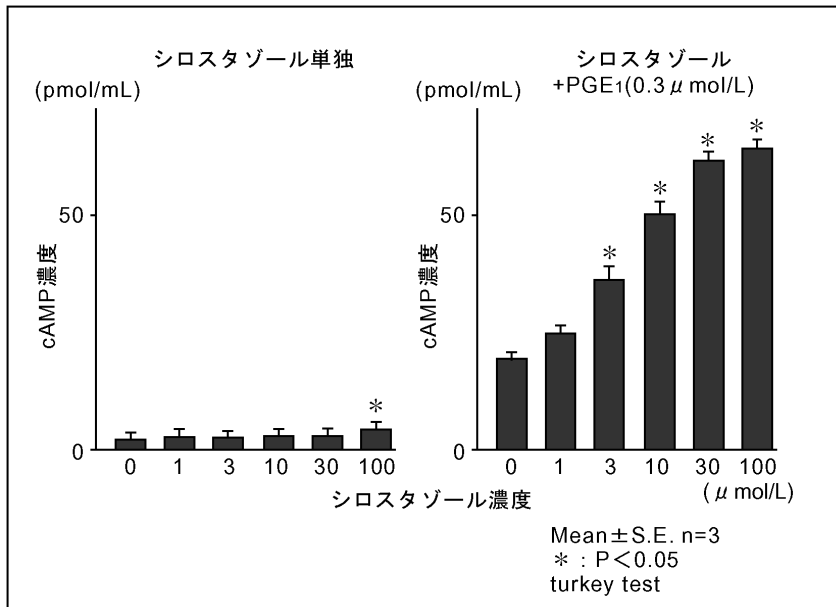
ヒト血小板凝集抑制作用のプロスタグランジン E₁による増強(*in vitro*)¹⁰⁾

高ずり応力により惹起したヒト血小板凝集においてシロスタゾールは 10 μmol/L の濃度から cAMP を増加させた。この作用はアデニレートシクラーゼを活性化させる PGE₁ によって相乗的に増強された。



ウサギ血小板における cAMP 含量増加と PGE₁ による増強(*in vitro*)⁷⁾

ウサギ血小板において、シロスタゾールは 30 μmol/L の濃度から cAMP 含量を微増させた。この作用はアデニレートシクラーゼを活性化させる PGE₁ によって相乗的に増強された。



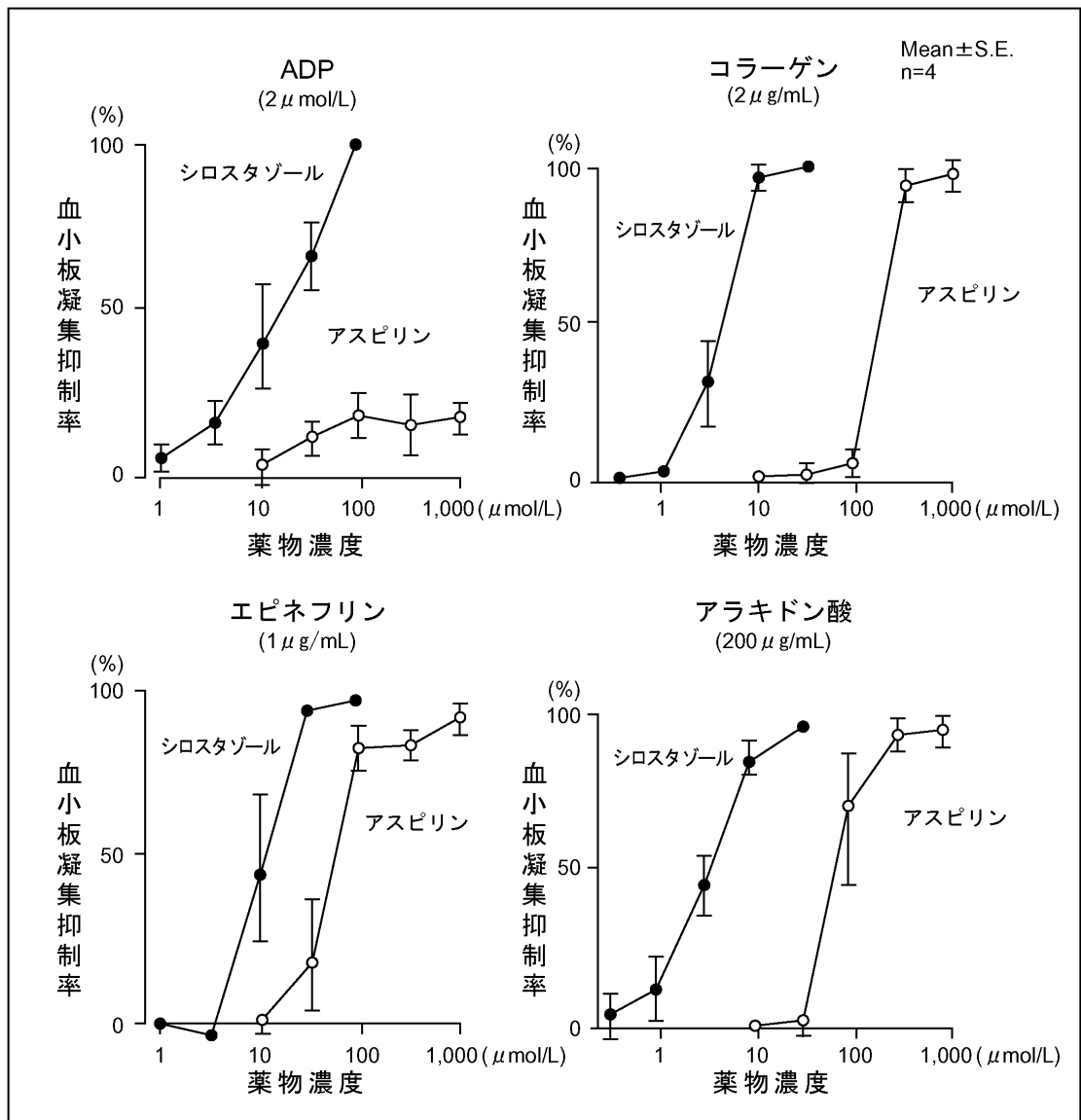
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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、トロンビンによる血小板凝集を抑制する^{13,14}。また、ずり応力によって誘発される血小板凝集を抑制する¹⁰。
- ・ 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¹³。
- ・ ヒト血小板において、トロンボキサン A₂ 産生を抑制する⁹。
- ・ ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制する¹⁴。

i) 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に対する抑制作用(*in vitro*)¹³

- ・ シロスタゾールはすべての凝集惹起物質に対して濃度依存的にヒト血小板の凝集を抑制した。



[ADP、コラーゲン、アドレナリン、アラキドン酸による血小板凝集に対する抑制率]

- ・ シロスタゾールはADP、コラーゲン又はアラキドン酸によって惹起したウサギ血小板の凝集を用量依存的に抑制した。また、イヌ、ラット、マウスの血小板凝集に対してもラットのADPによって惹起した凝集を除きADP又はコラーゲンによって惹起した凝集をウサギ血小板凝集に対する場合とほぼ同様に抑制した。

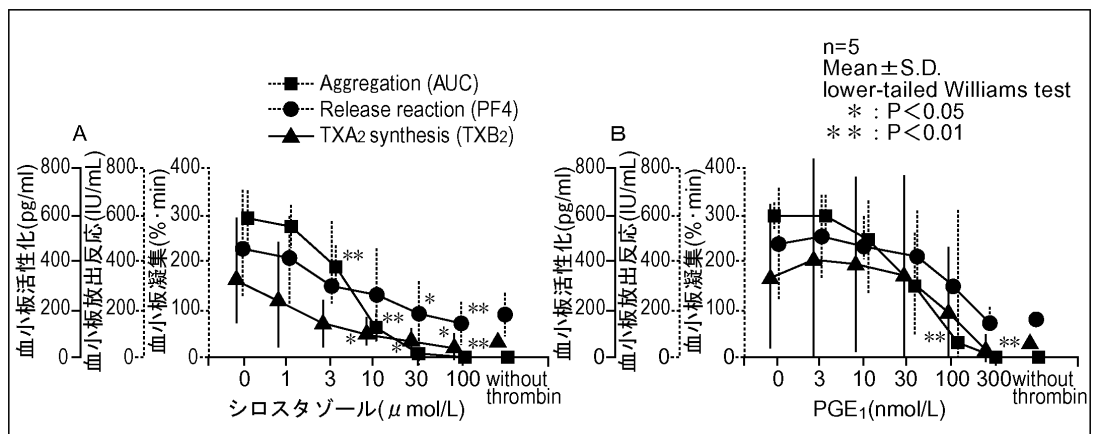
[実験動物の血小板凝集を50%抑制するのに要するシロスタゾール及びアスピリンの用量 (IC₅₀、 μ mol/L)]

| 動物 | 凝集惹起剤 | シロスタゾール | アスピリン |
|--------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| イヌ (n=3) | ADP (7.5 μ mol/L) | 17.9 (12.5-27.3) | 1,065 (413-8,394) |
| | コラーゲン (20 μ g/mL) | 8.87 (5.10-18.6) | 163 (100-294) |
| ウサギ (n=3) | ADP (7.5 μ mol/L) | 19.8 (14-29) | >1,000 (-) |
| | コラーゲン (20 μ g/mL) | 11.8 (8.0-18) | 421 (160-4,900) |
| | アラキドン酸 (20 μ g/mL) | 4.14 (2.2-7.5) | 416 (270-2,400) |
| ラット (n=3) | ADP (7.5 μ mol/L) | >100 (-) | - |
| | コラーゲン (20 μ g/mL) | 26.2 (15-61) | - |
| マウス | ADP (7.5 μ mol/L) | 39.8 | - |
| | コラーゲン (20 μ g/mL) | 18.2 | - |

数値は、3例の実験値からプロビット法により計算した中心値と95%信頼区間 [() 内に表示] を示す。ただし、マウスの場合は数匹から採取した血液を混合して実験に供したため、単回実験である。

ii) トロンビンによる血小板凝集抑制作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

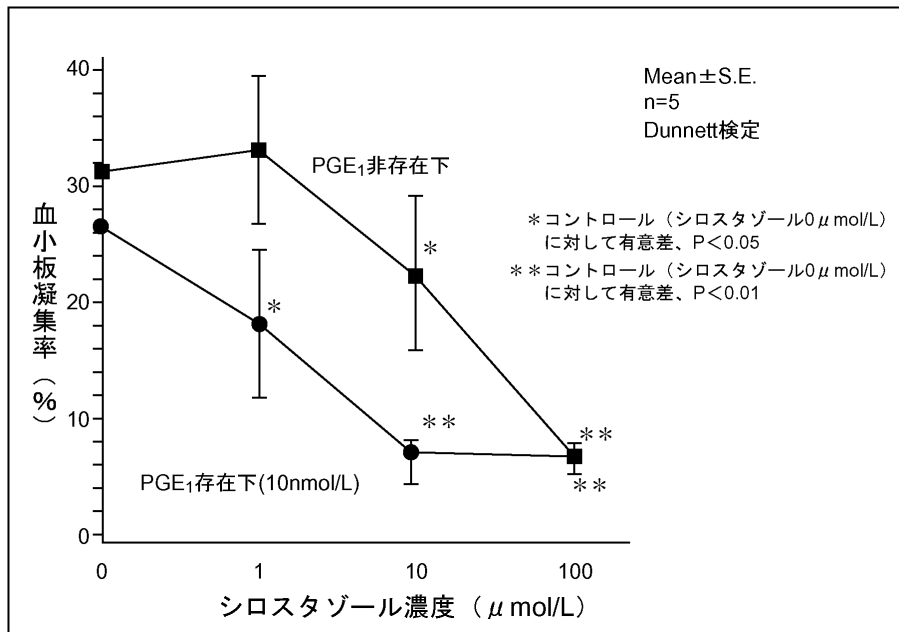
ヒト洗浄血小板にトロンビンを添加し、シロスタゾールとPGE₁の血小板凝集 (AUC)、血小板放出反応 (PF4)、血小板活性化 (TXB₂) に対する作用を比較検討した。シロスタゾールは血小板凝集、血小板放出反応、血小板活性化ともに用量依存的に抑制した。



[トロンビンによる血小板凝集、血小板放出反応、血小板活性化に対するシロスタゾールの作用]

iii) ずり応力により誘発される血小板凝集に対する抑制作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

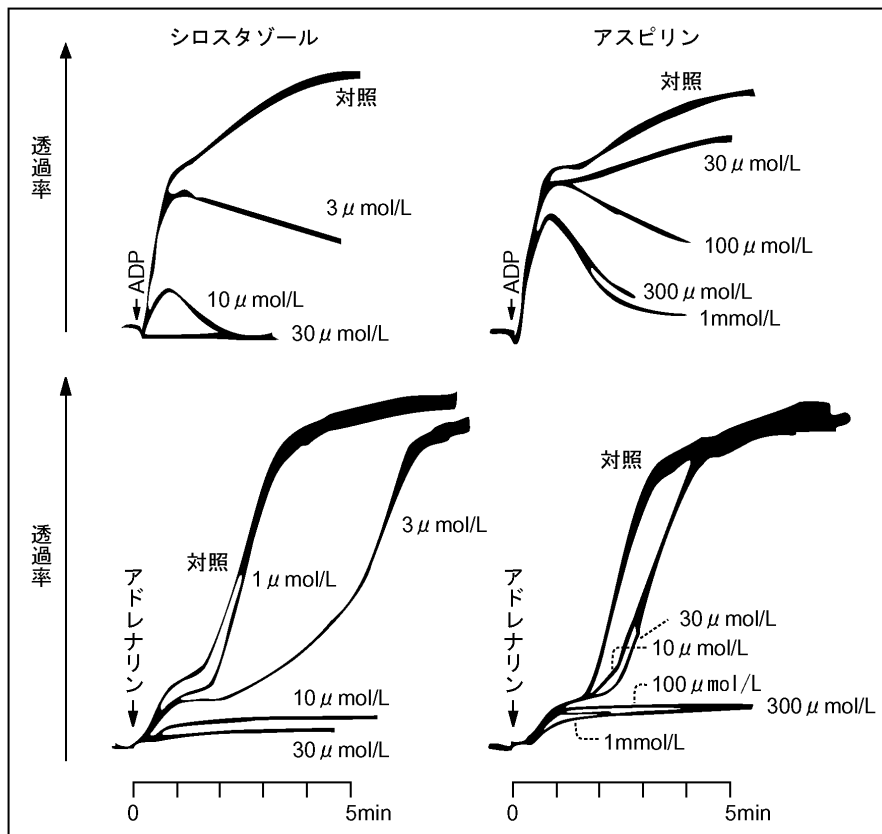
ヒト血小板を用い、ずり応力による血小板凝集に対する作用を検討した。その結果、シロスタゾールは濃度依存的に血小板凝集を抑制したが、PGE₁添加によってその作用は増強された。



〔高ずり応力により惹起される血小板凝集に対するシロスタゾールの作用〕

iv) ADP、アドレナリンによる血小板の一次凝集に対する抑制作用 (*in vitro*)¹³⁾

ADPあるいはアドレナリンによって惹起されたヒト血小板凝集に対して、シロスタゾールは二次凝集のみならず一次凝集をも抑制した。



v) ヒト血小板からの TXA₂ 産生抑制作用 (*in vitro*)⁹⁾

〔血管内皮細胞非存在下、存在下におけるADP刺激による6-k-PGF_{1α}及びTXB₂産生抑制作用〕

| シロスタゾール濃度 (mol/L) | 産生物質 | PRP ^{注1)} (pg/mL) | HUVEC ^{注2)} (pg/mL) | A-HUVEC ^{注3)} (pg/mL) |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 0 | 6-k-PGF _{1α} | 23 ± 1 | 254 ± 40 | 118 ± 30 |
| | TXB ₂ | 465 ± 55 | 104 ± 14 | 180 ± 35 |
| 3 × 10 ⁻⁶ | 6-k-PGF _{1α} | 18 ± 2 | 260 ± 83 | 101 ± 12 |
| | TXB ₂ | 620 ± 145 | 67 ± 28 | 122 ± 9 |
| 1 × 10 ⁻⁵ | 6-k-PGF _{1α} | 16 ± 2 | 271 ± 109 | 110 ± 9 |
| | TXB ₂ | 529 ± 133 | 66 ± 13 | 93 ± 4 |
| 3 × 10 ⁻⁵ | 6-k-PGF _{1α} | 21 ± 4 | 255 ± 19 | 90 ± 3 |
| | TXB ₂ | 171 ± 21 | 71 ± 3 | 66 ± 7 |
| 1 × 10 ⁻⁴ | 6-k-PGF _{1α} | 21 ± 1 | 280 ± 66 | 100 ± 6 |
| | TXB ₂ | 32 ± 4 | 60 ± 5 | 62 ± 35 |

数値は6-k-PGF_{1α}及びTXB₂産生量を示す

HUVEC: Human umbilical vein endothelial cells

注1) 血小板のみ

注2) 血小板+内皮細胞

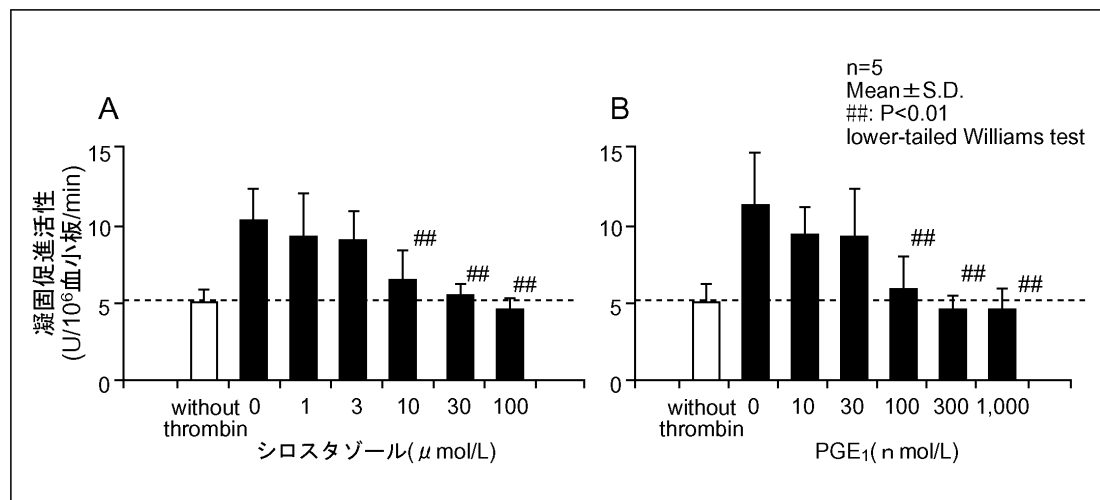
注3) 血小板+アスピリン処理内皮細胞

※6-k-PGF_{1α}及びTXB₂はそれぞれPGI₂及びTXA₂の安定代謝産物

※※6-k-PGF_{1α}及びTXB₂値はADP刺激下で5分間に蓄積された血小板中の総量を示す。

vi) ヒト血小板の血液凝固促進活性抑制作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

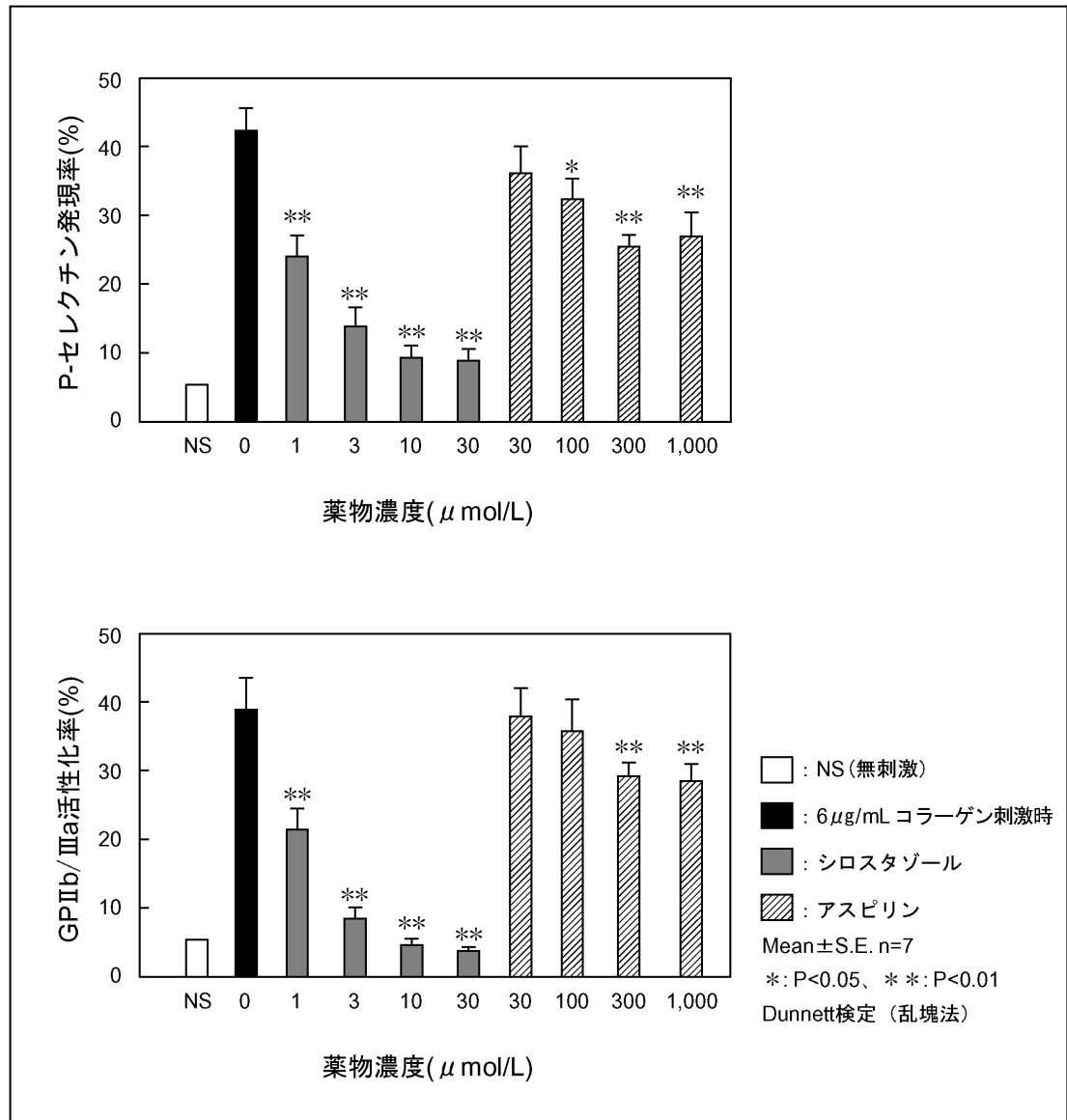
活性化した血小板は活性化凝固第V因子とともに、活性化凝固第X因子のもつプロトロンビン分解酵素活性を促進しトロンビンを生成する。これを凝固促進活性 (procoagulant活性) という。シロスタゾールは血小板の活性化を抑制することで、この血小板による凝固促進活性を抑制した。



〔凝固促進活性抑制作用〕

vii) コラーゲン刺激時の血小板膜表面接着分子発現抑制 (*in vitro*)¹⁵⁾

ヒト血小板をコラーゲン (6 $\mu\text{g/mL}$) で刺激したときの血小板膜上P-セレクチンの発現及び GPIIb/IIIaの活性化に対するシロスタゾールの抑制作用をフローサイトメトリーにより検討した。シロスタゾールはP-セレクチンの発現及びGPIIb/IIIaの活性化を用量依存的に抑制した。



〔血小板の活性化〕

② 抗血小板作用 *in vivo*

- ・ ビーグル犬¹³⁾ 及びブタ¹⁶⁾ 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¹⁷⁾。
- ・ 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^{18,19)}。
- ・ 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²⁰⁾。
- ・ 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²⁰⁾。

i) ADP、コラーゲンによる血小板凝集に対する抑制作用 (イヌ)¹³⁾

シロスタゾールをイヌに経口投与し経時的に血小板凝集能を測定した。シロスタゾールは3 mg/kgの用量でADP又はコラーゲンによる凝集を有意に抑制した。

〔単回経口投与によるシロスタゾールのビーグル犬血小板凝集抑制作用〕

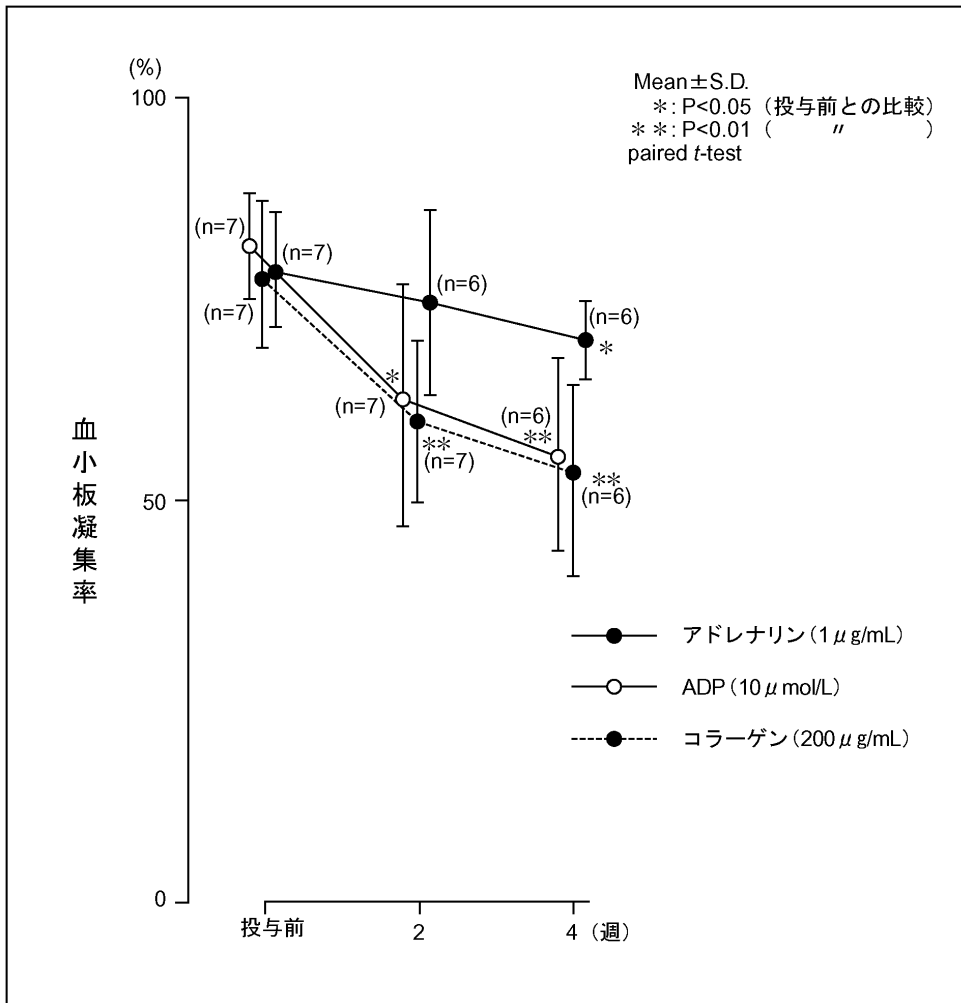
| 投与量 | | 3mg/kg | | 30mg/kg | |
|-----------------------|-----|---------------|---------------|--------------|--------------|
| 採血時間 | | 対照群 (n=7) | 投与群 (n=7) | 対照群 (n=4) | 投与群 (n=3) |
| A D P | 30分 | 8.4 ± 28.4 | 50.8** ± 18.4 | 12.8 ± 38.0 | 48.6* ± 6.3 |
| | 1時間 | 22.4** ± 12.4 | 48.0** ± 31.4 | 4.7 ± 12.6 | 28.0 ± 55.0 |
| | 2時間 | 22.5 ± 20.6 | 46.1** ± 22.8 | 20.5 ± 35.1 | 44.9 ± 46.0 |
| | 4時間 | 5.4 ± 16.3 | 17.4 ± 25.9 | -1.9 ± 16.2 | 17.4 ± 11.9 |
| コ ラ ー ゲ ン | 30分 | -1.2 ± 13.1 | 29.3 ± 34.1 | 13.8 ± 18.4 | 100** |
| | 1時間 | 3.8 ± 13.3 | 44.1* ± 39.8 | 4.4 ± 7.3 | 100** |
| | 2時間 | 4.6 ± 8.4 | 44.9* ± 42.0 | 41.2 ± 45.1 | 100** |
| | 4時間 | -4.6 ± 9.3 | 29.1 ± 45.3 | 10.2* ± 5.3 | 100** |

投与前値に対する各時点での抑制% (Mean±S.D.) を表示した。

投与前値との対応のある *t* 検定: * ; P<0.05、** ; P<0.01

ii) 慢性動脈閉塞症患者、脳梗塞患者における ADP、コラーゲン、アドレナリンによる血小板凝集抑制作用¹⁸⁾

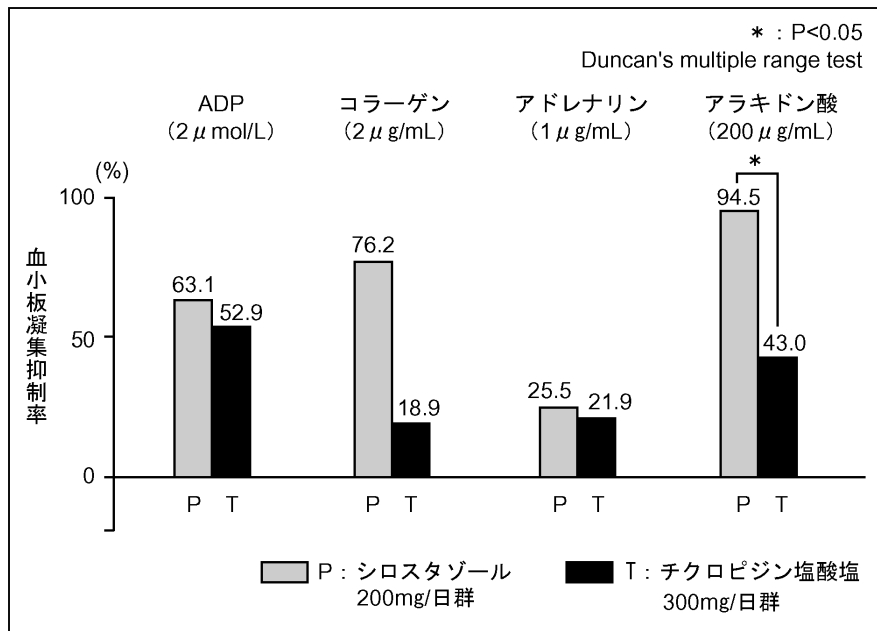
- 閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者 (7例: 男性、平均年齢67.4歳) を対象に、シロスタゾールとして200mg/日を4週間経口投与し、血小板凝集能に及ぼす影響を検討した結果、シロスタゾールはADP、コラーゲン、アドレナリンによる血小板凝集をすべて有意に抑制した。



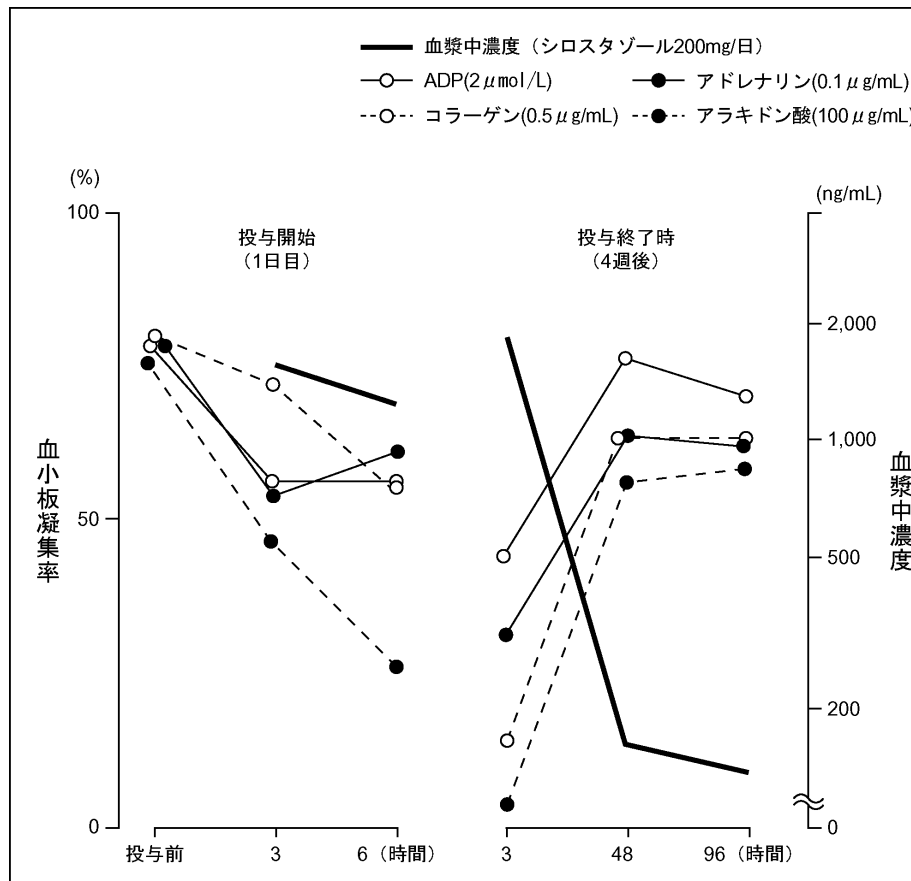
〔慢性動脈閉塞症患者における血小板凝集抑制作用〕

注意：一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤の使用にあたっては減量するなどご注意ください。

- ・脳梗塞患者（9例：男性7例、女性2例、平均年齢61.6歳）を対象に、シロスタゾールとして200mg/日、又はチクロピジン塩酸塩（300mg/日）を1週間投与し、血小板凝集能を測定した結果、シロスタゾールは全ての凝集惹起物質による血小板凝集を抑制した¹⁹⁾。

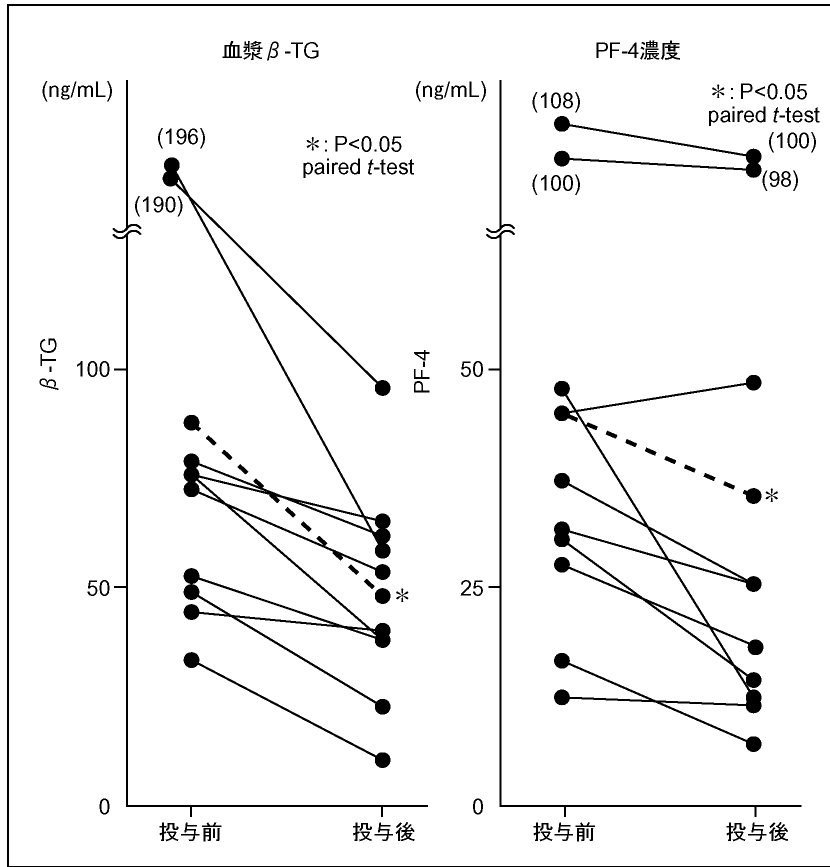


- ・脳血栓症患者（6例：男性2例、女性4例、平均年齢56.3歳）を対象に、シロスタゾールとして200mgを4週間経口投与し、投与終了後の血漿中濃度及び血小板凝集能の推移を経時的に測定した結果、シロスタゾール投与終了後、シロスタゾール血漿中濃度の低下とともに血小板凝集能は回復し、また、終了後の血小板凝集能の亢進（リバウンド）は認められなかった²⁰⁾。



〔血漿中濃度と血小板凝集抑制作用の相関〕

- ・脳血栓症及び脳動脈硬化症患者（10例：男性4例、女性6例、平均年齢65.3歳）を対象に、シロスタゾールとして100mg/日4週間経口投与による血小板放出反応に及ぼす影響を検討した結果、血小板特異蛋白である血漿β-トロンボグロブリン（β-TG）及び血小板第4因子（PF-4）の有意な低下を認めた²¹⁾。



〔血小板の放出反応に対する抑制作用〕

注意 1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤の使用にあたっては減量するなどご注意ください。

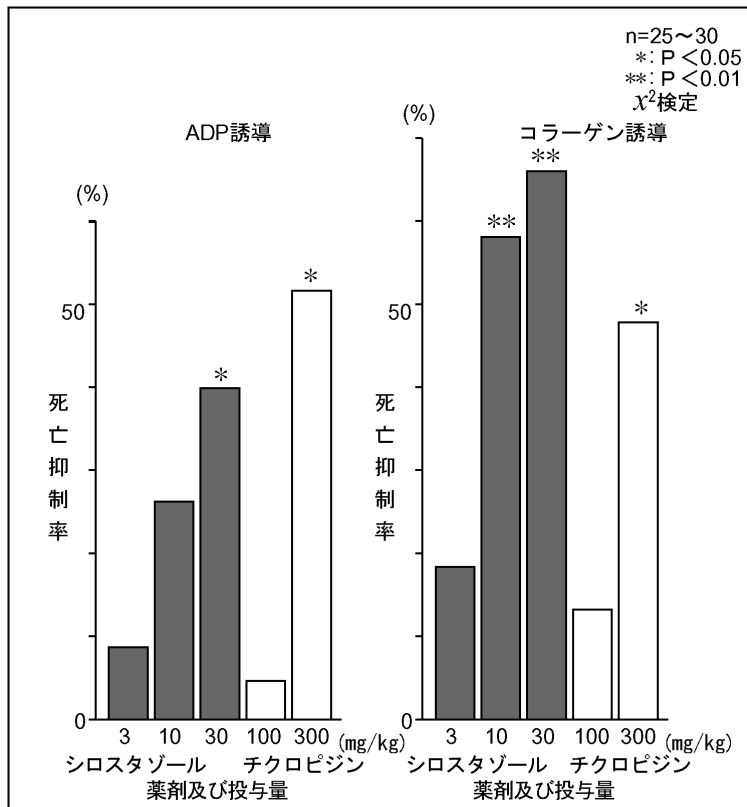
2) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。

③ 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塞栓致死を抑制する²²⁾。
- ・ 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²³⁾。
- ・ 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²⁴⁾。
- ・ 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¹⁶⁾。
- ・ 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²⁵⁾。
- ・ 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²⁶⁾。

i) マウスにおける肺塞栓致死の抑制 (マウス)²²⁾

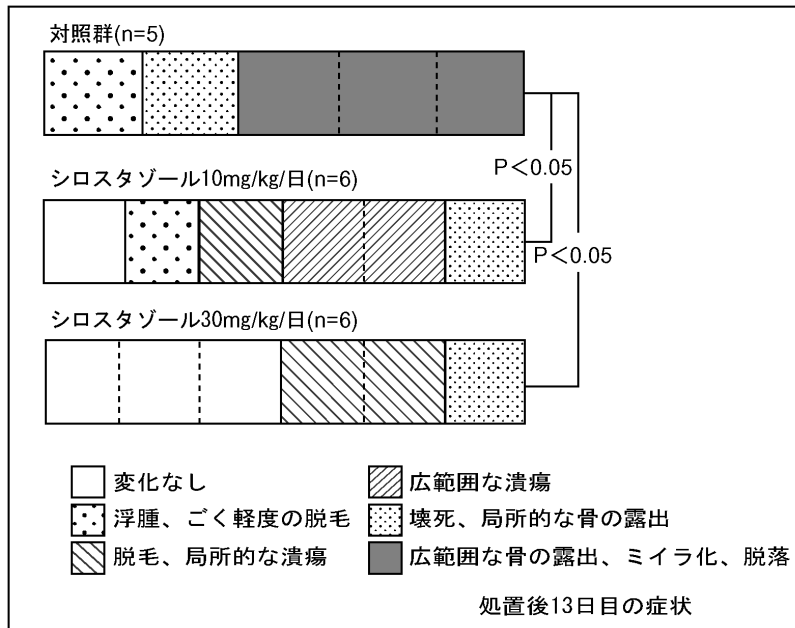
ADPあるいはコラーゲン注入により誘導されるマウス肺塞栓モデルにおいて、シロスタゾールはADPに対しては30mg/kg、コラーゲンに対しては10mg/kgの前投与(経口)により有意に肺塞栓死を抑制した。



[マウス肺塞栓死の抑制率]

ii) 血栓性後肢循環不全進展の抑制 (イヌ)²³⁾

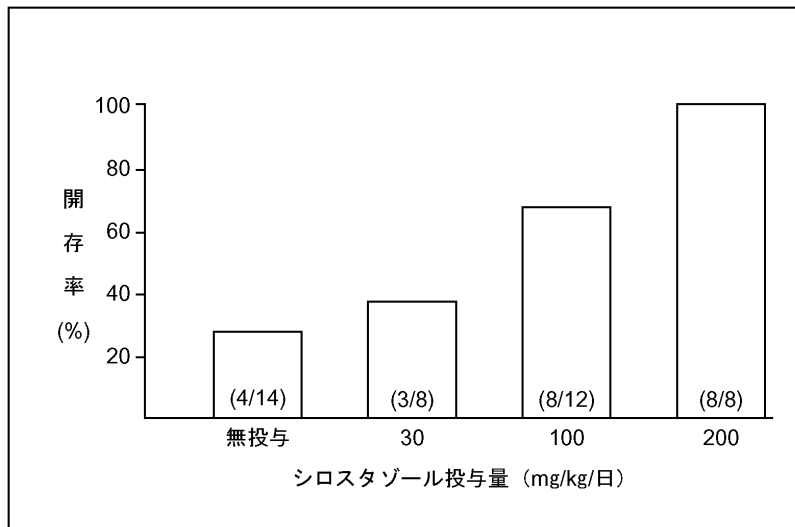
麻酔イヌの左大腿動脈を結紮後、末梢側へラウリン酸ナトリウムを注入して作製した血栓性後肢循環不全モデルに対するシロスタゾールの改善効果を検討した。シロスタゾールは10及び30mg/kg/日投与により、有意に虚血性潰瘍の発症又はその進展を抑制した。



〔イヌ血栓性後肢循環不全モデルに対するシロスタゾールの症状改善作用〕

iii) 移植人工血管での血栓性閉塞の抑制 (イヌ)²⁴⁾

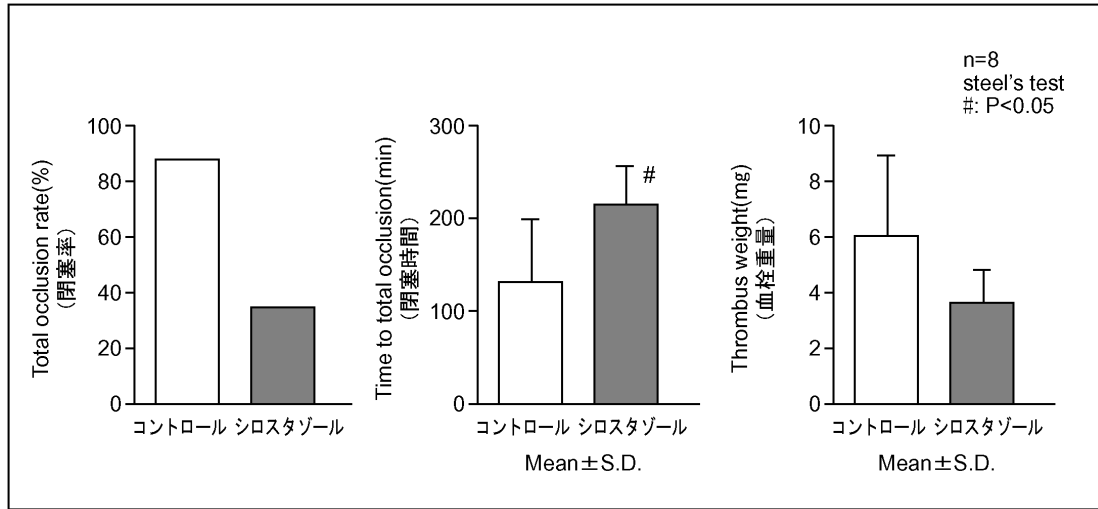
イヌ大腿動脈に置換移植した人工血管 (内径3mm、ゴアテックス) の血栓性閉塞に対する作用を検討した。シロスタゾール30~200mg/kg/日経口投与により、用量依存的に人工血管の開存率 (開存例数/全例数) の上昇が認められ、200mg/kg/日投与群での開存率は100%であった。



〔イヌ大腿動脈への移植人工血管での開存率 (置換後6週)〕

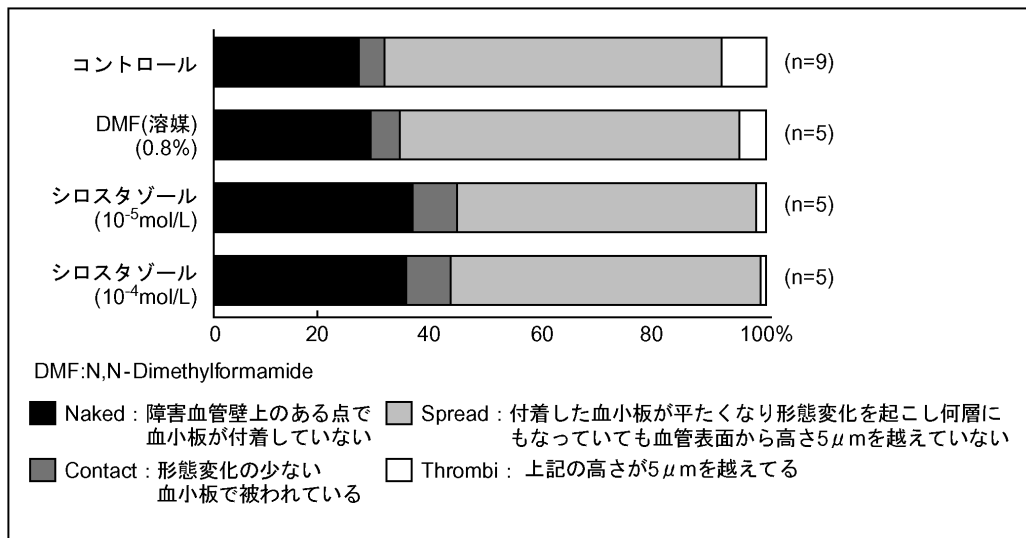
iv) 頸動脈での電気刺激による血栓形成の抑制 (ブタ) ¹⁶⁾

麻酔下のブタ総頸動脈に電極を留置後電気刺激し、内膜の損傷を起こすことにより血栓を形成するモデルに対するシロスタゾールの作用を検討した。電気刺激は閉塞性血栓が形成されるまで行ない、血栓が形成されない場合には240分間行なった。シロスタゾールは30mg/kgを試験前日の夕方及び試験当日朝の計2回経口投与した。その結果、シロスタゾール投与群では血栓による血管閉塞までの時間が有意に延長した。



v) 障害血管壁上での血小板動態に対する作用 (*in vitro*) ²⁷⁾

ウサギ大動脈片を反転し、内皮を剥離し、この組織片に1/10容クエン酸加正常人全血を接触、灌流させた後、光顕的に10 μm間隔ごとの付着血小板数及びその内容を観察し、定量化した。また、走査電顕的検討も行ったところ、シロスタゾール添加群は、用量依存的にThrombi (血栓) の割合を有意に抑制した。Spread (粘着) は抑制しなかった。Thrombiの減少は電顕的に血管壁上での凝集塊の減少として確認された。



vi) 実験的脳梗塞に対する作用 (ウサギ)²⁵⁾

ウサギの片側内頸動脈にアラキドン酸 (0.5mg/kg) のナトリウム塩溶液を注入し、血小板血栓を脳内に形成させ脳梗塞モデルを作成した。アラキドン酸注入前に薬物を静脈内投与して脳梗塞に対する作用を検討した。シロスタゾールは1mg/kgの静脈内投与により梗塞域の出現を有意に減少させた。アスピリン1mg/kgも同様の作用を示した。

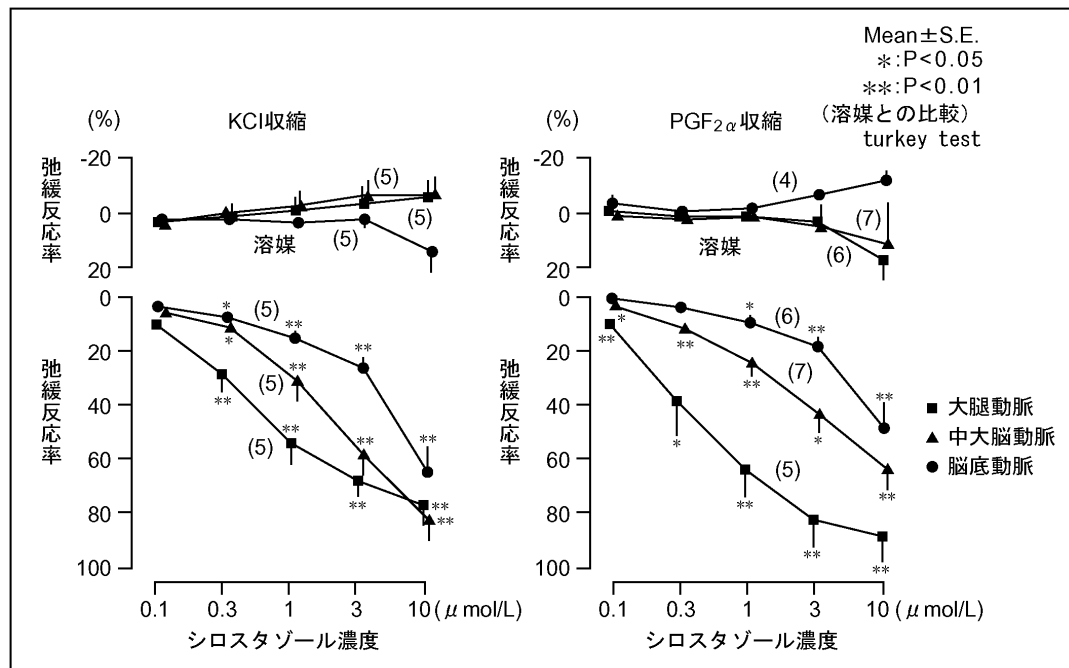
| 投与薬物 | 投与量 | 例数 | 梗塞域面積/全脳面積 (%) | | |
|------------------|----------|----|----------------|---------|---------|
| | | | 注入側 | 非注入側 | 全脳 |
| DMF (ジメチルホルムアミド) | | 6 | 75 ± 6 | 28 ± 13 | 51 ± 9 |
| シロスタゾール | 0.1mg/kg | 6 | 59 ± 19 | 43 ± 15 | 51 ± 16 |
| シロスタゾール | 1mg/kg | 6 | 38 ± 14* | 10 ± 6 | 23 ± 9* |
| 生理食塩水 | | 6 | 84 ± 8 | 41 ± 14 | 63 ± 11 |
| アスピリン | 1mg/kg | 5 | 34 ± 17* | 16 ± 14 | 24 ± 14 |

Mean ± S.E. * : P < 0.05 [Pitman検定(両側)]

④ 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²⁸⁾。
- 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²⁹⁾。
- 麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させる²⁹⁾。
- 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³⁰⁾。
- 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^{31,32)}。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³³⁾。
- 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ている³⁴⁾。

i) 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に対する弛緩作用 (in vitro)²⁸⁾

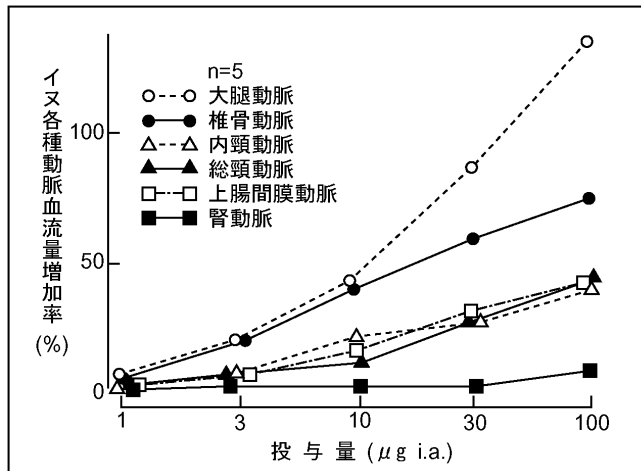


〔摘出動脈標本におけるシロスタゾールの弛緩作用〕

弛緩反応率：KCl及びPGF_{2α}を処理した標本の弛緩反応を0%、パパペリンを加えた場合の弛緩反応を100%とした。

ii) 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増加作用 (イヌ)²⁹⁾

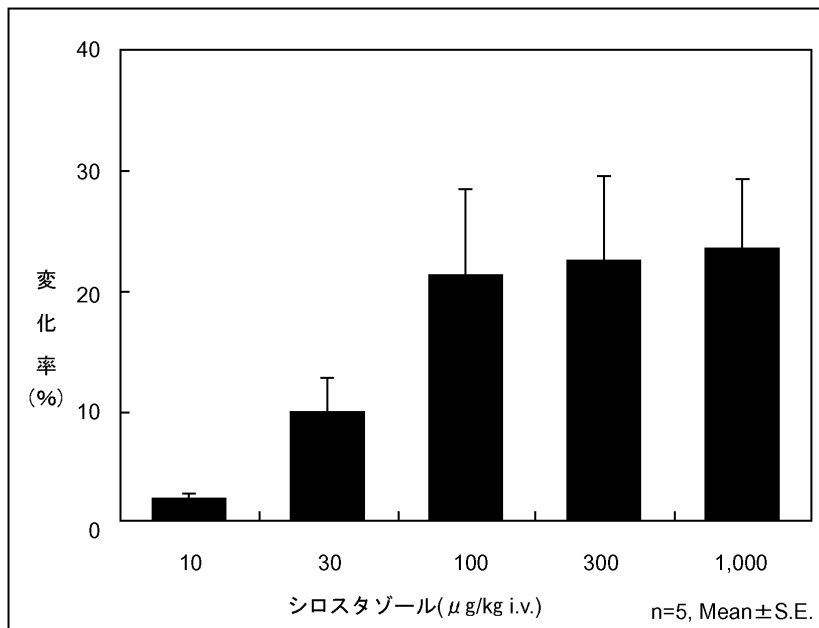
麻酔イヌの大腿動脈あるいは総頸動脈より各動脈へ体外循環路を作製し、定圧灌流下にシロスタゾールを各動脈内に投与し血流量に及ぼす影響を検討した。シロスタゾールは用量依存的に総頸動脈、内頸動脈、椎骨動脈、上腸間膜動脈及び大腿動脈血流量を増加させ、その作用は大腿動脈及び椎骨動脈に対して特に強いものであった。



〔イヌの各動脈に対するシロスタゾールの血流量増加作用〕

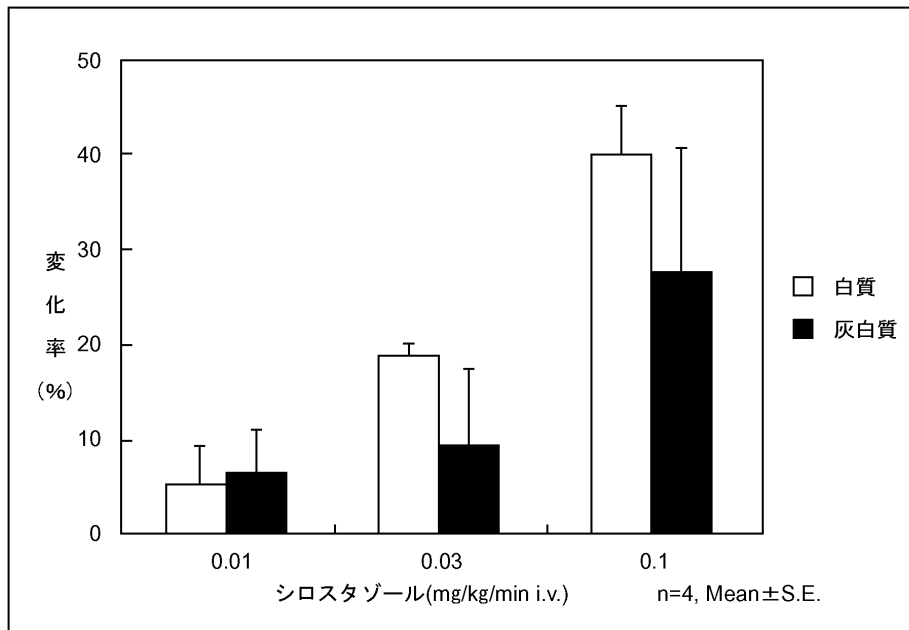
iii) 麻酔イヌ及び麻酔ネコにおける脳皮質血流量増加作用 (イヌ、ネコ)²⁹⁾

・麻酔イヌを用いた脳血流量の測定 (静脈還流血流量) において、静脈内投与されたシロスタゾールは用量依存的に脳血流量を増加させた。



〔イヌの脳血流量増加作用〕

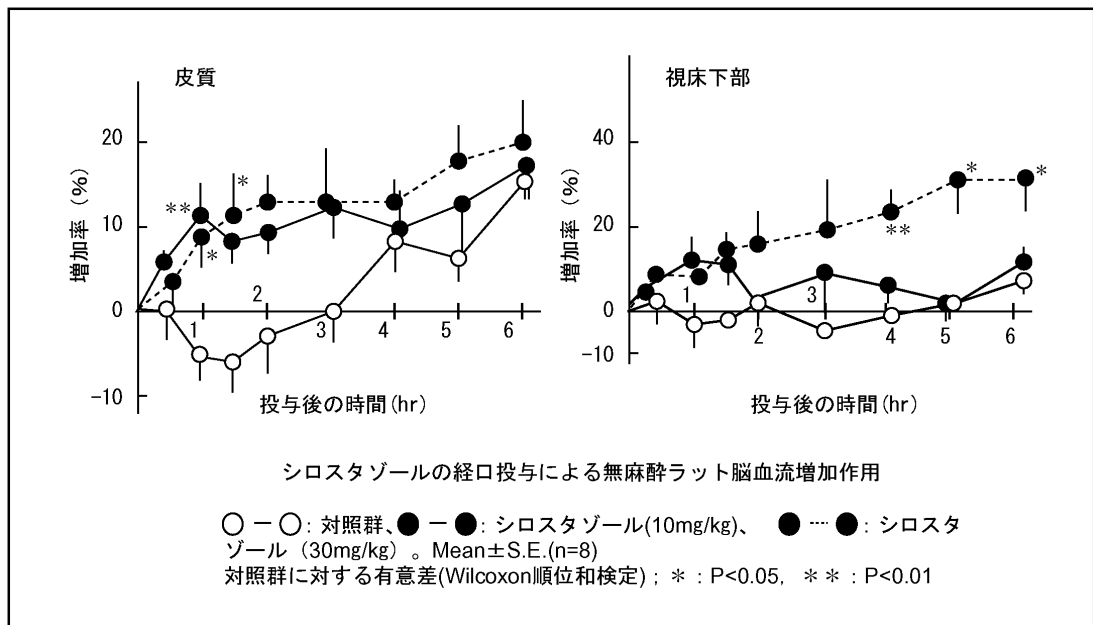
- ・麻酔ネコを用いた脳白質および灰白質の血流量を、静脈内持続投与されたシロスタゾールは用量依存的に増加させた。血流量は、水素ガスを吸入させた後に脳白質および灰白質に穿刺した針からサンプリングした血液の水素濃度クリアランスより算出した。



〔シロスタゾールのネコ脳血流増加作用〕

iv) 無麻酔ラットにおける脳皮質、視床下部の血流増加作用 (ラット) ³⁰⁾

- ・水素電極を脳内 (皮質及び視床下部) に慢性的に埋め込んだラット (Wistar系) を用い、無麻酔無拘束下にて水素ガスクリアランス法により薬物の経口投与における脳血流量増加作用を検討した。シロスタゾールは10及び30mg/kgの経口投与で用量依存的に皮質及び視床下部血流量を増加させた。投薬前値に対する変化率で対照群と比較するとシロスタゾール投与群の方が皮質で最大18%、視床下部で最大27%と有意に高かった。



〔シロスタゾールの経口投与による無麻酔ラット脳血流増加作用〕

• ^{14}C -iodoantipyrineを用いたオートラジオグラフィ法³⁵⁾

ラットにケタラル麻酔下に ^{14}C -iodoantipyrine注入用及び採血用に大腿静脈及び大腿動脈へカニューレーションを行い、覚醒後シロスタゾール30mg/kgを経口投与した。投与2時間後 ^{14}C -iodoantipyrineを注入し、脳組織でのトレーサー量を定量した。その結果、シロスタゾールは知覚、聴覚系の大脳皮質及び大脳深部領域の尾状核—被殻などでコントロール群に比し有意な血流量の増加を示した。

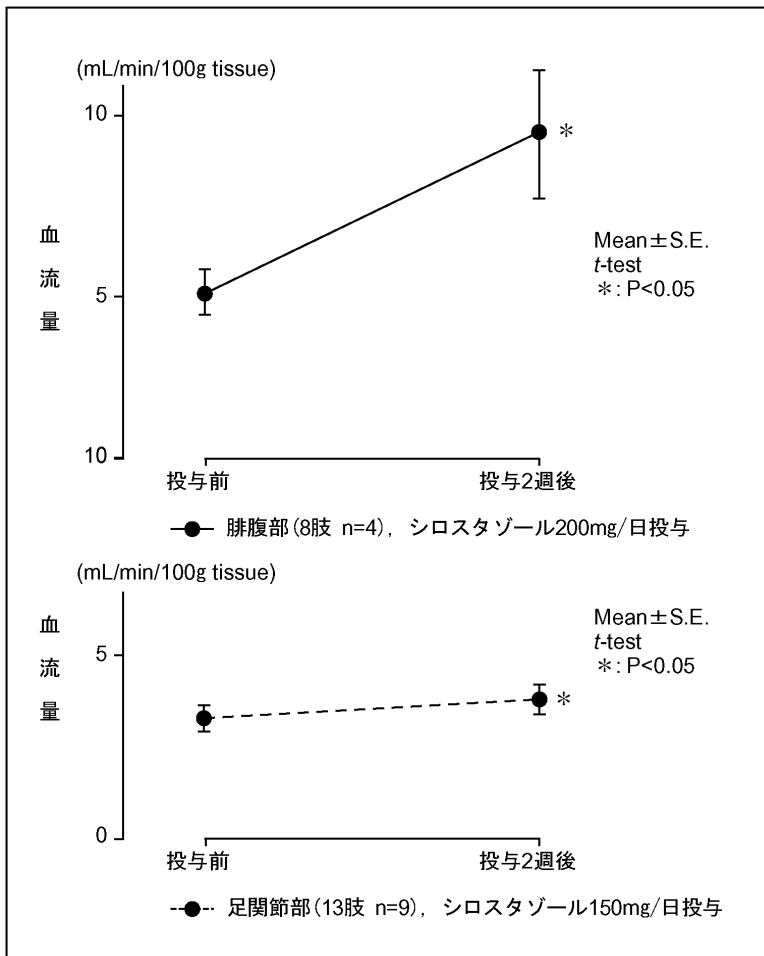
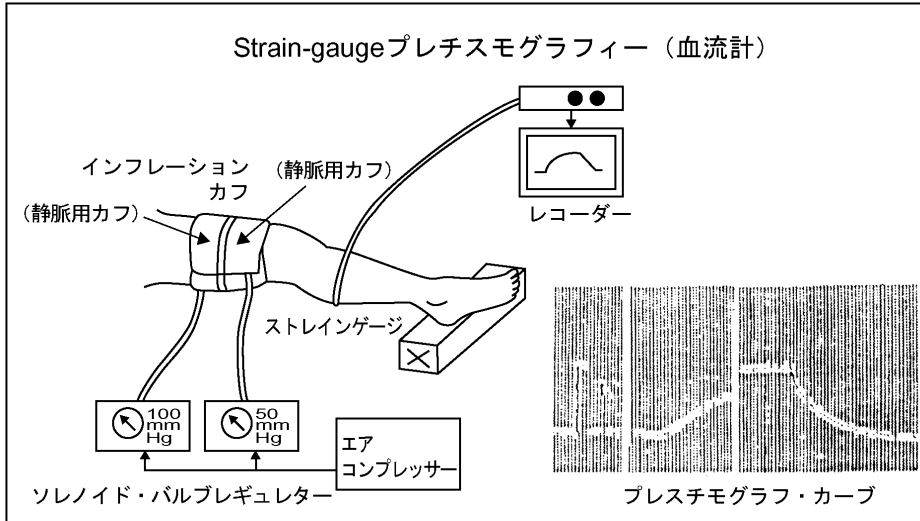
シロスタゾール (30mg/kg) 経口投与による無麻酔ラットの脳血流増加作用

| 脳内領域 | コントロール | シロスタゾール | 検定 | 増加率 (%) |
|---------------|---------|---------|--------|---------|
| 大 脳 皮 質 | | | | |
| 視 覚 皮 質 | 146± 29 | 198± 41 | N.S. | |
| 聴 覚 皮 質 | 137± 23 | 207± 21 | P<0.05 | 51% |
| 頭 頂 皮 質 | 106± 14 | 140± 21 | N.S. | |
| 知覚—運動皮質 | 91± 5 | 170± 34 | P<0.05 | 87% |
| 嗅 皮 質 | 117± 12 | 154± 72 | N.S. | |
| 前 頭 皮 質 | 98± 5 | 115± 29 | N.S. | |
| 大 脳 深 部 領 域 | | | | |
| 内 側 膝 状 体 | 122± 27 | 124± 12 | N.S. | |
| 外 側 膝 状 体 | 107± 25 | 112± 7 | N.S. | |
| 視 床 外 側 | 106± 30 | 141± 45 | N.S. | |
| 視 床 内 側 | 112± 20 | 154± 45 | N.S. | |
| 視 床 下 部 | 90± 9 | 89± 7 | N.S. | |
| 海 馬 ; C A 1 | 74± 18 | 96± 18 | N.S. | |
| 尾 状 核 — 被 殻 | 90± 10 | 164± 44 | P<0.05 | 82% |
| 脳 幹 部 及 び 小 脳 | | | | |
| 上 丘 | 110± 23 | 118± 30 | N.S. | |
| 下 丘 | 145± 37 | 168± 39 | N.S. | |
| 前 庭 核 | 103± 29 | 137± 61 | N.S. | |
| 小 脳 皮 質 | 82± 9 | 84± 3 | N.S. | |

数値はコントロール群、シロスタゾール群とも3匹のラットの左右両側の平均値より得た値 (n=3) の平均値とS.D.を示す。有意差検定はt検定 (両側) による。

v) 慢性動脈閉塞症患者における、足関節部、腓腹部の組織血流量増加作用（プレチスモグラフィ）^{31, 32)}

慢性動脈閉塞症患者を対象に、シロスタゾールとして150mgあるいは200mg/日を2週間投与し、ストレインゲージプレチスモグラフィを用いて、静脈閉塞法により反応充血時組織血流量を測定した。その結果、シロスタゾール投与により、足関節部及び腓腹部ともに有意な血流量の増加が認められた。

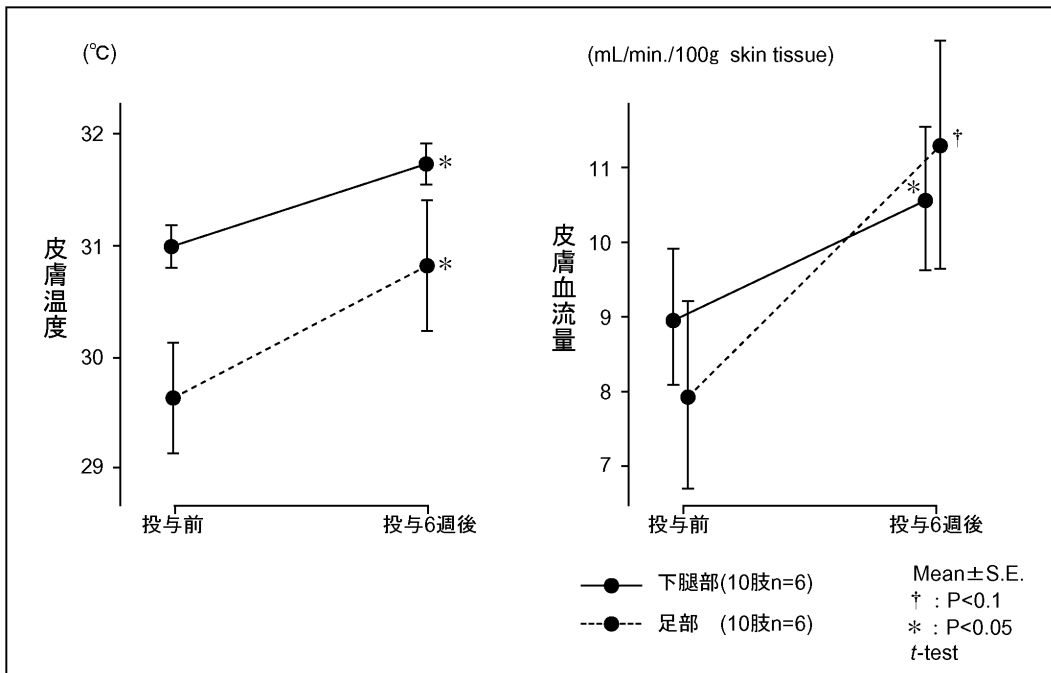


〔下肢血流量に対する作用〕

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

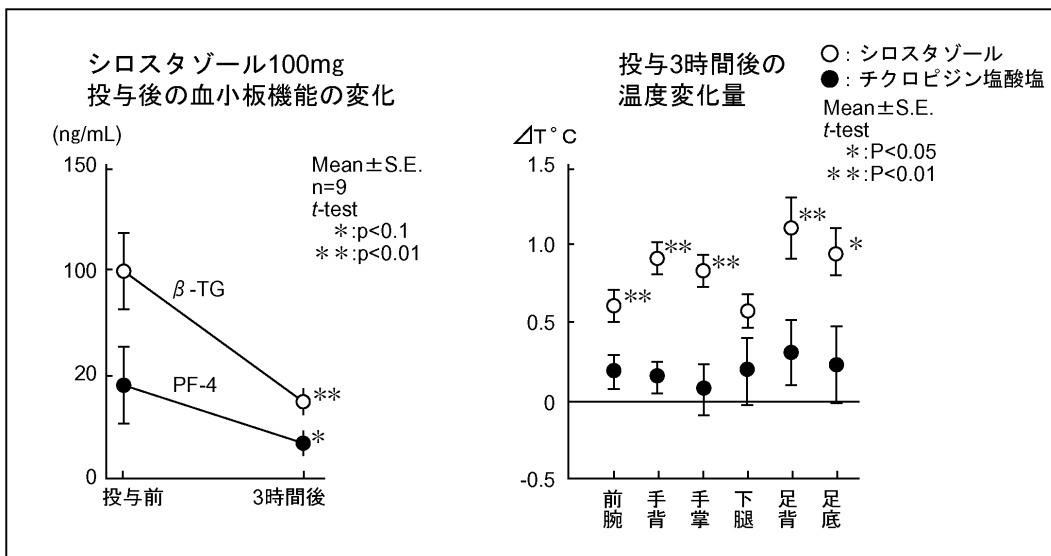
vi) 慢性動脈閉塞症患者における、四肢の皮膚温度の上昇、皮膚血流量の増加作用（サーモグラフィー）³³⁾

- 閉塞性動脈硬化症及びバージャー病患者（6例、平均年齢54.5歳）を対象に、シロスタゾールとして200mg/日6週間投与による下肢末梢血行動態に及ぼす影響をサーモグラフィーを用いて検討した。その結果、シロスタゾール投与6週間後の下肢皮膚温度及び皮膚血流量は投与前に比して有意な上昇、増加が認められた。



〔下肢皮膚温度及び皮膚血流量に対する作用〕

- 慢性動脈閉塞症患者（TAO）（13例：男性、シロスタゾール群52.0（37～65）歳、チクロピジン塩酸塩群51.1（31～65）歳）を対象に、シロスタゾール100mg/日、チクロピジン塩酸塩100mg/日をそれぞれ経口投与し、投与3時間後に四肢サーモグラフィーを行った。その結果、シロスタゾール100mg投与3時間後に、血管拡張作用による皮膚温の有意な上昇と血小板機能の抑制を認めた³⁶⁾。



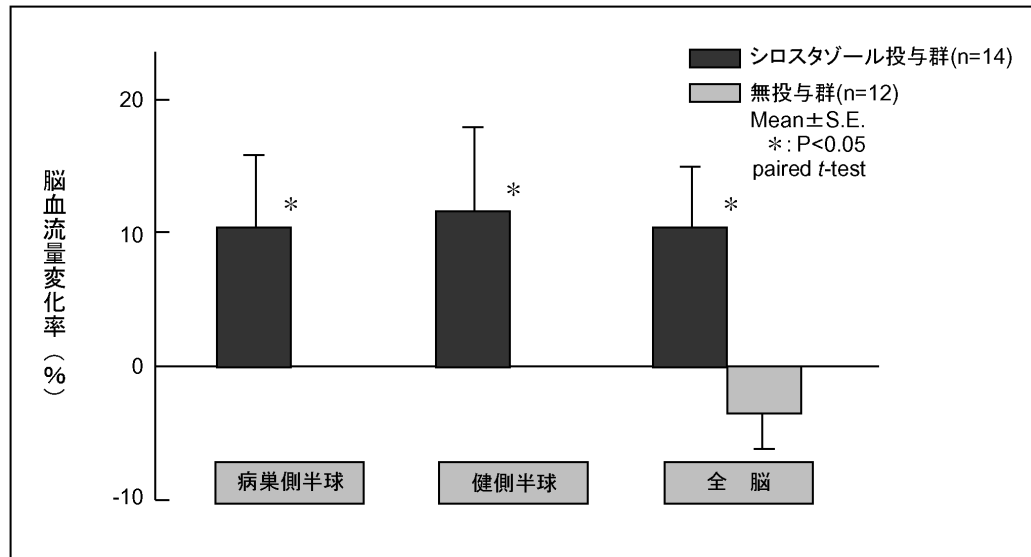
〔慢性動脈閉塞症患者における血管拡張作用〕

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

vii) 虚血性脳血管障害患者における脳血流量増加作用

・ キセノン吸入法³⁴⁾

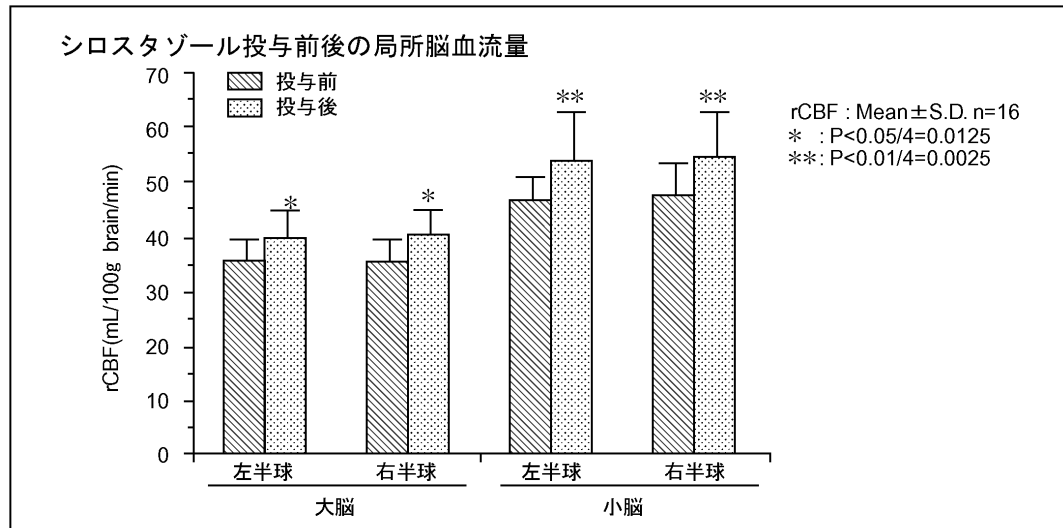
脳梗塞慢性期患者14例を対象に、シロスタゾールとして200mg/日(分2)を2週間経口投与し、投与前後の脳血流量をキセノン吸入法 (¹³³Xe吸入法) により測定した。その結果、病巣側半球、健側半球及び全脳のいずれも無投与群と比べ有意に増加した。



〔脳血流量増加作用 (¹³³Xe吸入法)〕

・ SPECT (^{99m}Te-HM-PAO)³⁷⁾

慢性脳循環不全患者24例(男性12例、女性12例)を対象に、シロスタゾールとして200mgを原則24週間以上投与(脳血流量に影響を及ぼすと考えられる薬剤の使用禁止)、投与前後の脳血流量を^{99m}Te-HM-PAOをトレーサーに用いたSPECTにより測定した。その結果シロスタゾールを投与した24例のうち投与前後の比較が可能であった16例では、その左右大脳半球及び小脳における脳血流量は投与前に比べ有意な血流増加を示した。



〔脳血流量増加作用〕

・ SPECT (^{99m}Te-HM-ECD)³⁸⁾

脳梗塞慢性期患者20例(男性12例、女性8例、平均年齢67±11歳)を対象に、SPECTを用いたPatlak plot法によりシロスタゾール投与前後及び投与後3箇月の脳血流量を測定、比較した。なお、試験開始前に服用中の抗血小板剤は、シロスタゾールとして200mg/日、1日2回経口投与に変更し、その他の薬物療法はそのまま継続された。その結果、シロスタゾール投与後、前頭白質、側頭皮質及び後頭皮質の血流量が投与前に比べ有意に増大した。

〔脳血流に対するシロスタゾールの作用 (SPECT)〕

| | SPECT (mL/100g/min) (Mean±S.D.) | |
|--|---------------------------------|----------------|
| | シロスタゾール 投与前 | シロスタゾール 投与後 |
| Frontal cortex blood flow (前頭大脳皮質) | 39.2± 7.3 | 41.8± 7.5 |
| Frontal white matter blood flow (前頭大脳白質) | 37.8± 6.9 | 40.7± 7.2* |
| Parietal cortex blood flow (頭頂大脳皮質) | 36.1± 6.4 | 38.4± 6.7 |
| Temporal cortex blood flow (側頭大脳皮質) | 41.4± 7.1 | 44.6± 7.7† |
| Occipital coriex blood flow (後頭大脳皮質) | 39.3± 6.8 | 43.8± 7.4* |

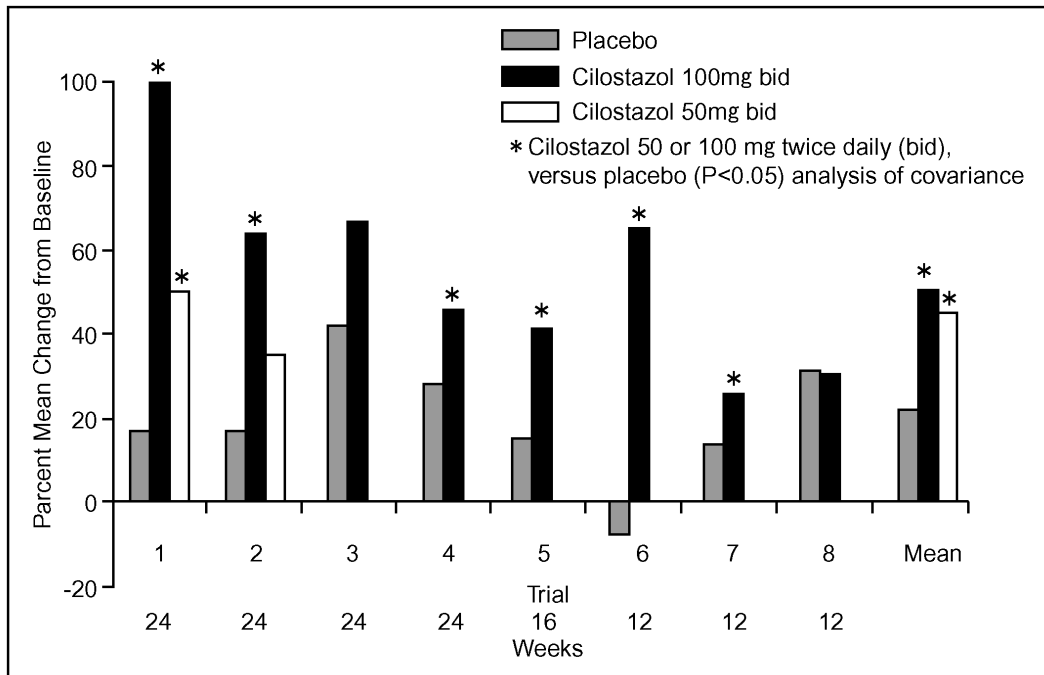
*P < 0.05, †P < 0.01 : both compared with before cilostazol category. Wilcoxon signed-rank test

注意：一般に高齢者では生理機能が低下しているので、本剤の使用にあたっては減量するなどご注意ください。

viii) 間歇性跛行に対する作用 (海外データ)

- 最大歩行距離の改善率³⁹⁾

中程度から重症の間歇性跛行の患者 (2,274例、年齢40歳以上) を対象に、シロスタゾール 50、100mgの用量で1日2回、またはプラセボを投与し、最大歩行距離等を測定した。投与期間は、12週間から24週間の範囲であった。その結果、シロスタゾールは、8つの臨床試験のうち6試験において最大歩行距離をプラセボと比較して改善した。

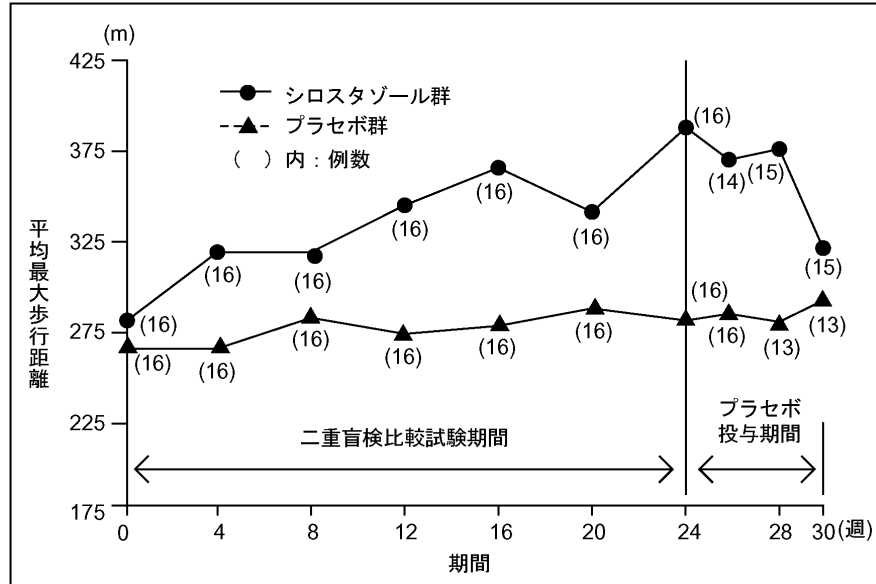


〔最大歩行距離の改善率〕

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

・ 最大歩行距離の変化⁴⁰⁾

間歇性跛行を伴う下肢動脈閉塞性疾患患者（45例、年齢40歳以上）を対象に、シロスタゾールとして100mg又はプラセボを1日2回、24週間連続経口投与し、また、24週以降30週まではプラセボのみ投与し、トレッドミルを用いて最大歩行距離（MWD）を測定した。その結果、シロスタゾール群は24週までMWDを延長したが、実薬を中止した24週以降はMWDが短縮した。したがって、24週までのMWDの延長はシロスタゾールの薬剤の効果によるものと考えられた。



〔平均最大歩行距離の変化〕

[参考]

慢性動脈閉塞症の症状（Fontaine分類）

| Fontaine 症状分類 | |
|---------------|-------------|
| I 度 | 冷感、しびれ感、無症状 |
| II 度 | 間歇性跛行 |
| III 度 | 安静時疼痛 |
| IV 度 | 潰瘍、壊死 |

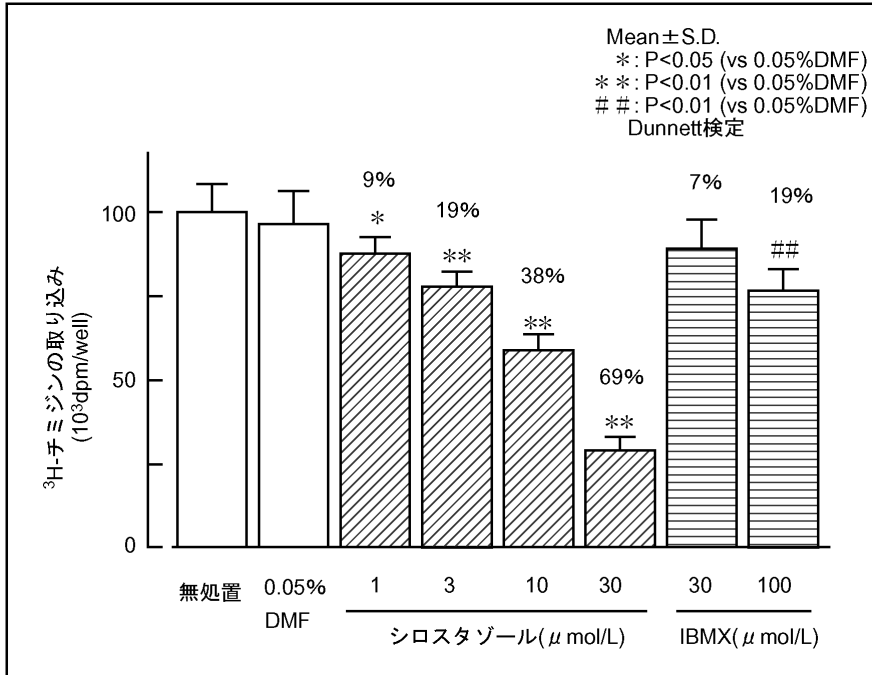
⑤ 血管平滑筋細胞に対する作用

- ・ 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⁴¹⁾。
- ・ 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⁴²⁾。

i) 血管平滑筋細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)

- ・ ヒト臍帯動脈由来血管平滑筋細胞の増殖抑制作用⁴¹⁾

シロスタゾールは、臍帯動脈由来の培養ヒト平滑筋細胞の増殖を用量依存的に抑制した。細胞増殖は、24時間の³H-チミジンの取込み量で評価した。[数字 (%) は抑制率を示す]。

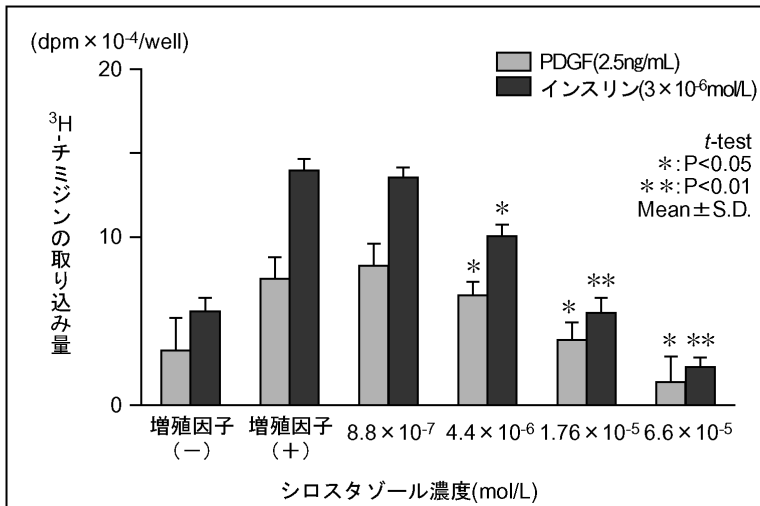


[シロスタゾール及び IBMX の培養ヒト臍帯動脈平滑筋細胞の³H-チミジンの取り込みに対する作用]

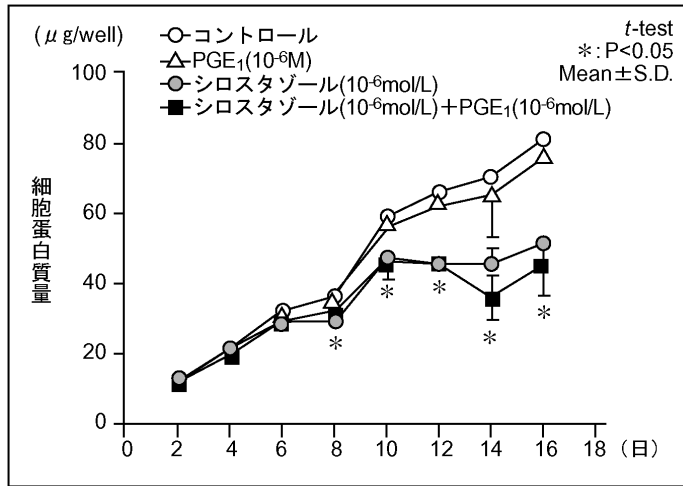
IBMX : 3-isobutyl-1-methylxanthine

- ・ ラット培養血管平滑筋細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)⁴³⁾

シロスタゾールは大動脈平滑筋細胞において、インスリン、PDGF及び10%牛胎仔血清による細胞増殖を抑制した。PGE₁は10%牛胎仔血清による細胞増殖を抑制しなかった。また、PGE₁は平滑筋細胞内cAMP濃度を強力に上昇させたが、一過性であった。シロスタゾールは弱いが持続的に上昇させた。



[インスリン、PDGF による血管平滑筋細胞の増殖に及ぼす影響]



〔10%牛胎仔血清による血管平滑筋細胞増殖に及ぼす影響〕

〔血管平滑筋細胞内cAMP濃度に及ぼす影響〕 (pmol/mg protein)

| | 1hr | 24hr |
|--|-----------|------------|
| コントロール群 | 42.8±4.8 | 22.2±1.7 |
| シロスタゾール群 (10 ⁻⁵ mol/L) | 67.4±7.1* | 32.1±1.5** |
| PGE ₁ 群 (10 ⁻⁵ mol/L) | 486.4±0** | 22.3±1.8 |

Mean±S.D. t-test

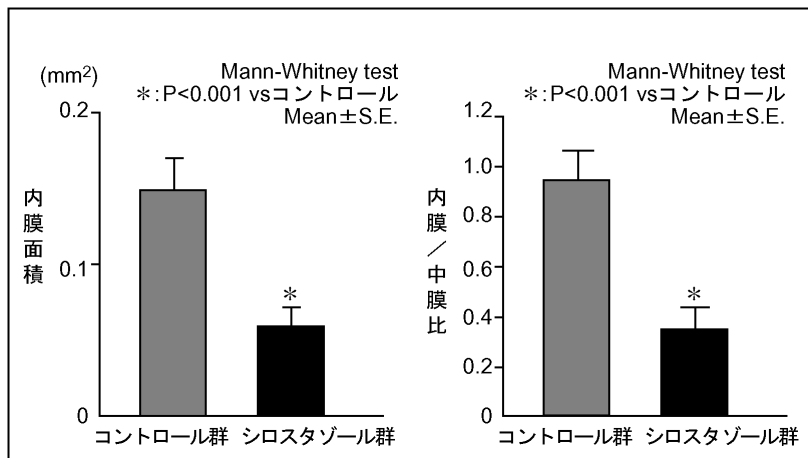
* : P<0.005 vsコントロール ** : P<0.001 vsコントロール

ii) 頸動脈内膜剥離後内膜肥厚に対する影響

- ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚に対する作用 (ラット)⁴²⁾

ラットにおける頸動脈内膜剥離後内膜肥厚に対して、シロスタゾール (局所投与) の影響を検討した結果、有意に内膜肥厚を抑制した。

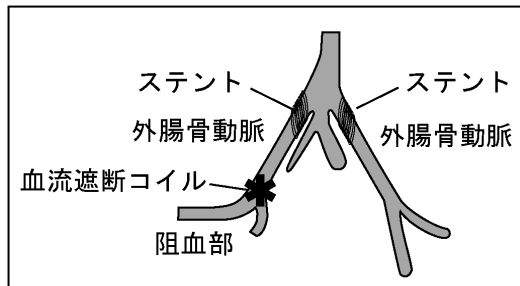
実験方法：ラット頸動脈をバルーンにて擦過傷害後、20mgシロスタゾール混入ゲルを頸動脈に塗布し、14日目の内膜肥厚を検討した。



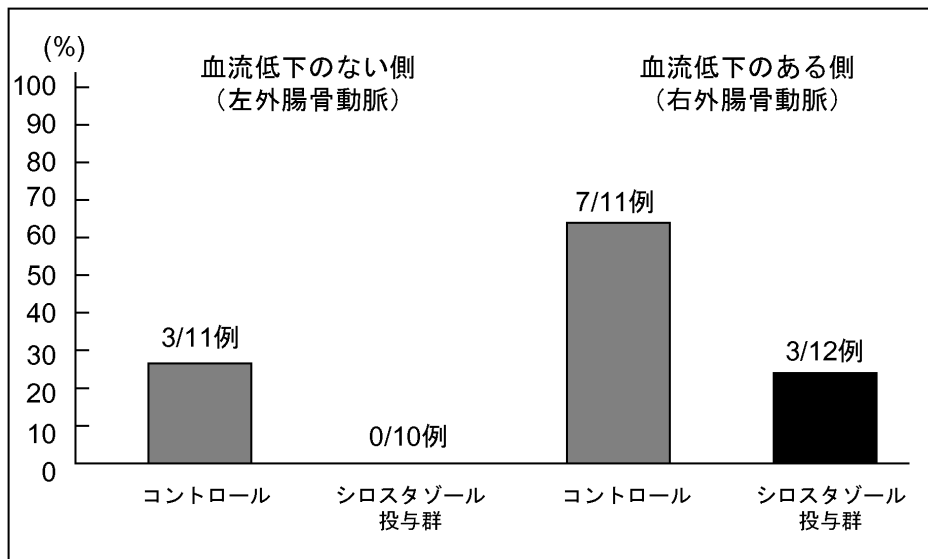
〔ラット頸動脈内膜肥厚に対する影響〕

- 動脈内ステント留置後の新生内膜増生に対する抑制作用 (イヌ)⁴⁴⁾

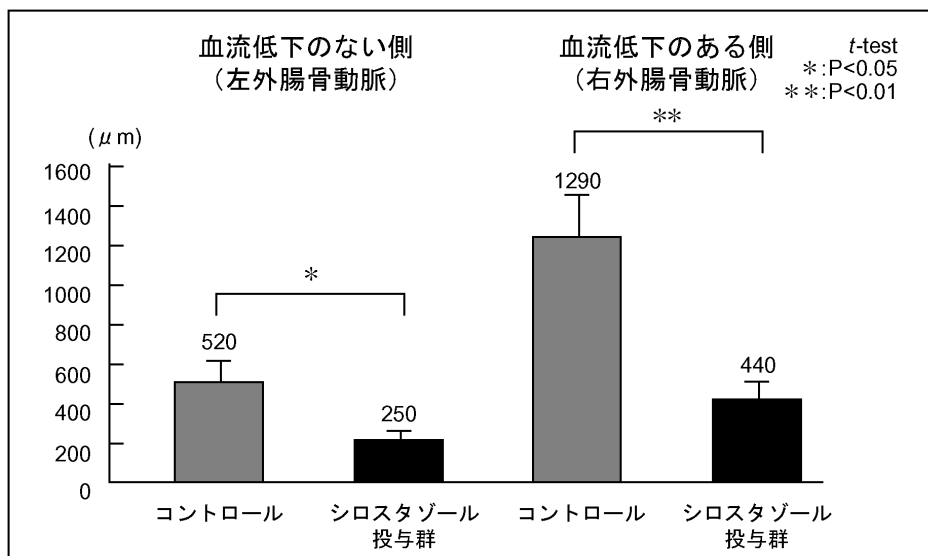
雑種犬においてシロスタゾール (60mg/kg/日、ステント留置3日前より24週間連日経口投与) 投与によるExpandable metallic stent (EMS) 動脈内留置後の新生内膜増生に対する効果を検討した結果、血流の低下のあるなしにかかわらず、血栓形成並びに新生内膜肥厚を抑制した。



〔EMS (動脈内ステント) 留置部位〕



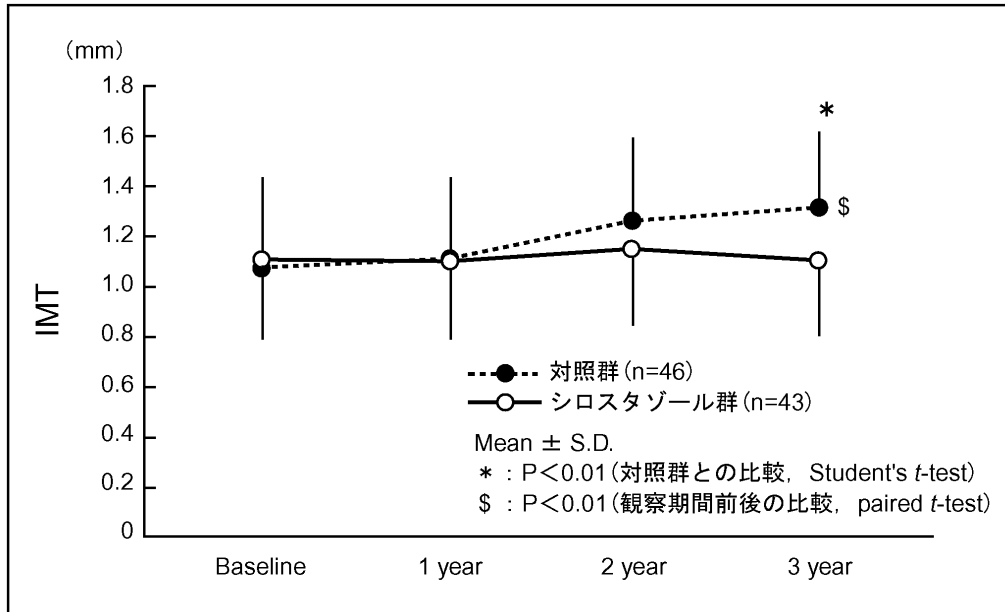
〔血栓形成が認められた例の割合〕



〔ステント部分にできた新生内膜の厚さ (24週後)〕

・ 頸動脈における内膜中膜肥厚進展抑制作用（Ⅱ型糖尿病患者）⁴⁵⁾

Ⅱ型糖尿病患者89例を対象に、被験者をシロスタゾール投与群および対照群に無作為に分け、投与群にはシロスタゾールとして100～200mg/日を投与し、対照群には抗血小板剤は投与しなかった。頸動脈のIMTを1年ごとに測定した。その結果、対照群は、IMTが有意に増加した。また、期間終了後におけるシロスタゾール投与群の頸動脈のIMTは、対照群に比べ有意に小さかった。



〔頸動脈における内膜中膜肥厚進展抑制作用〕

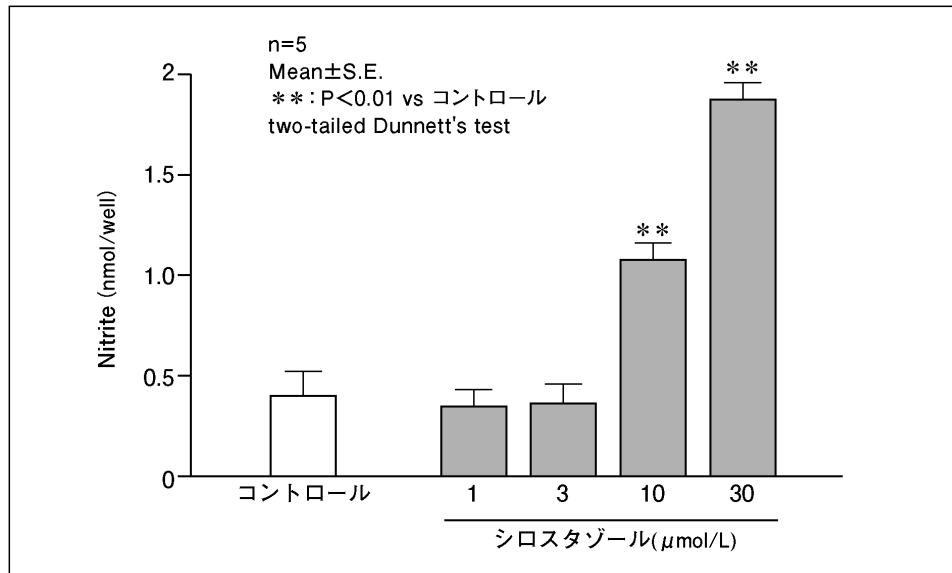
注意 1) 本剤の承認されている効能・効果は、「慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善」及び「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」です。
 2) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者では出血性有害事象が発現しやすいので、本剤の使用にあたっては慎重に投与してください。
 3) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。

⑥ 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⁴⁶⁾。
- ・ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制する^{47~49)}。
- ・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⁵⁰⁾。

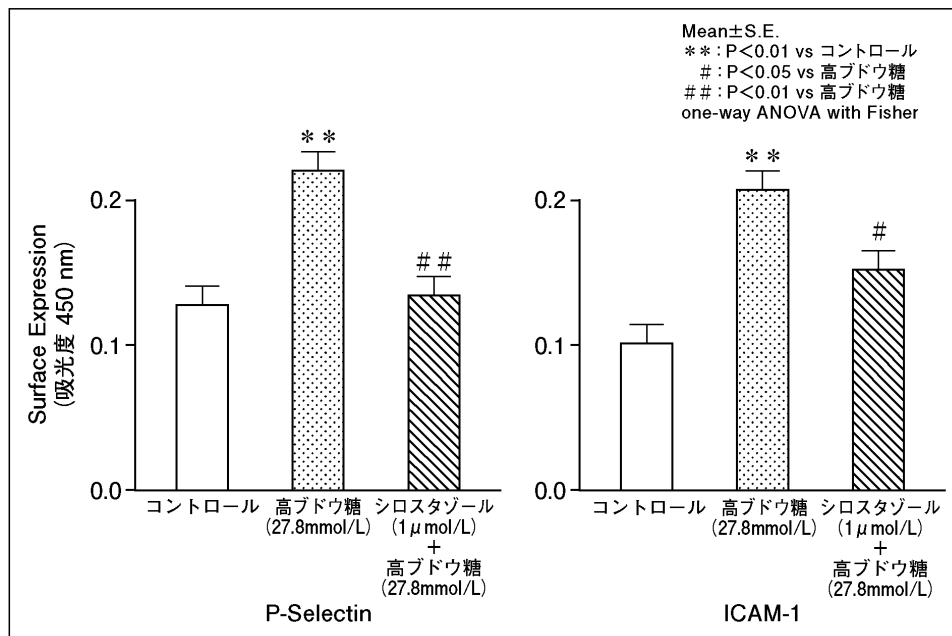
i) ヒト培養内皮細胞からの NO 産生に対する抑制作用 (*in vitro*)⁴⁶⁾

ヒト大動脈由来内皮細胞 (HAEC) からの NO 産生に対するシロスタゾールの作用を NO の酸化物である Nitrite (NO₂⁻) 放出量を指標に測定した。その結果、Nitrite 産生量はシロスタゾール濃度に依存して上昇した。



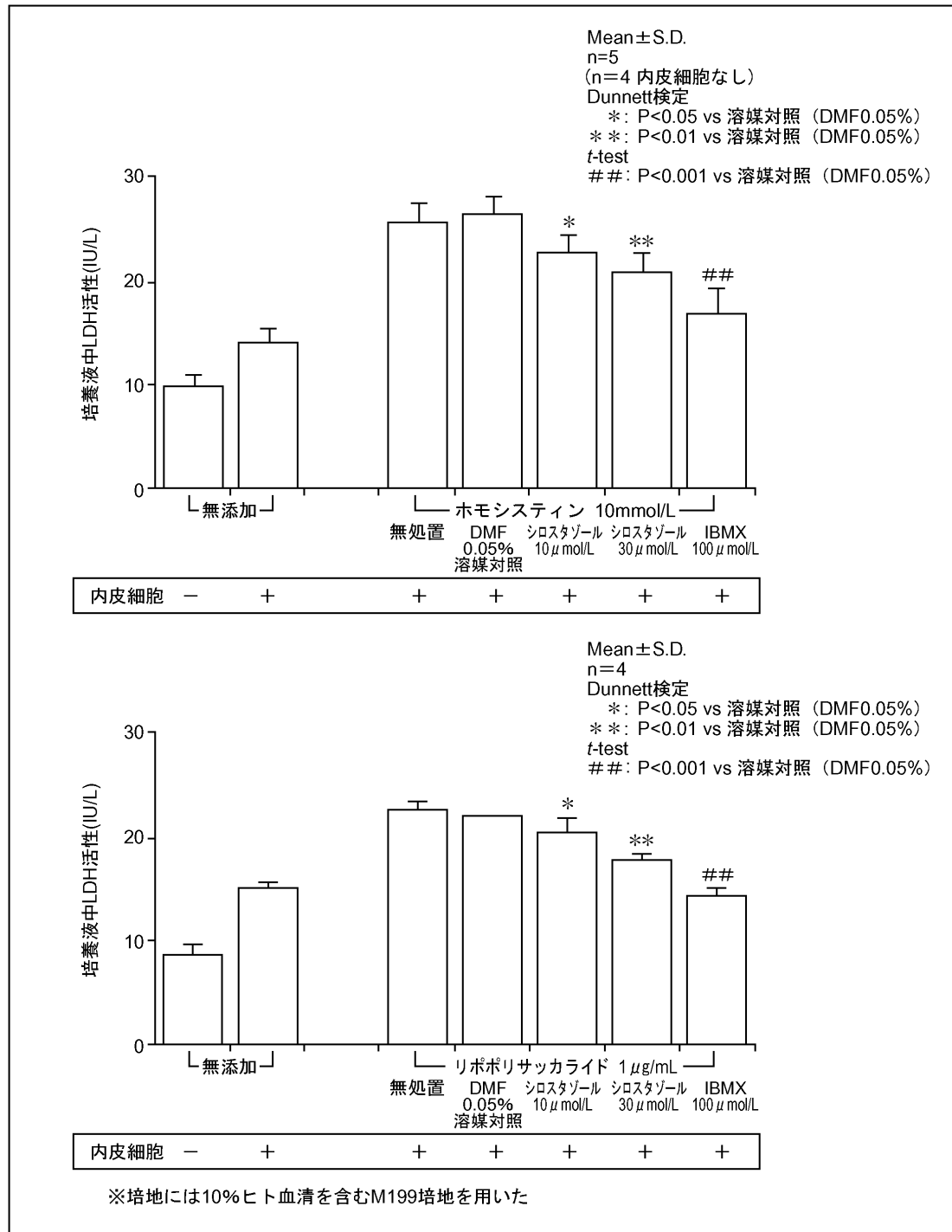
ii) ヒト培養内皮細胞の障害を抑制する (*in vitro*)⁴⁷⁾

高ブドウ糖存在下にて、ヒト臍帯静脈内皮細胞を 48 時間培養し、シロスタゾール 1mol/L の血管内皮細胞に対する作用を検討した。その結果、血管内皮細胞の接着分子である P-selectin、ICAM-1 の発現を抑制した。



iii) 培養血管内皮細胞障害に対するシロスタゾールの防御作用 (*in vitro*)⁵⁰⁾

ホモシステイン、リポポリサッカライドによる血管内皮細胞障害に対するシロスタゾールの作用をヒト臍帯静脈由来培養内皮細胞を用いて検討した。その結果、細胞障害の指標である乳酸脱水素酵素(LDH)の漏出を抑制した。



〔培養血管内皮細胞障害に対するシロスタゾールの防御作用〕

(3) 作用発現時間・持続時間

脳血栓患者に1日100mgを単回投与後3時間で血小板凝集の抑制作用が認められている。

脳血栓患者に1回100mg1日2回、4週間投与した場合、最終投与48時間後には、血漿中濃度は低下し、血小板凝集抑制効果は消失する²⁰⁾。「(2)薬効を裏付ける試験成績 ②抗血小板作用 *in vivo*」の項参照

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

血漿中濃度500~1,000ng/mLで血小板凝集の抑制が認められている⁵⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

投与後3時間⁵¹⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

① 100mg単回投与での C_{max} は763.9ng/mLであった。また、1日2回4日間投与した際、血漿中濃度のわずかな累積的上昇がみられた^{5, 51, 52)}。

② 健康成人男子を対象にプレタールOD錠100mgを空腹時単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを以下に示す⁵³⁾。

〔製剤・用法別の薬物動態パラメータの記述統計量〕

| 製剤・用法 | 記述統計量 | AUC _{60hr} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | MRT _∞ (hr) | λ _z (hr ⁻¹) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------------|---------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 例数 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| 口腔内崩壊錠 水なし試験 | 平均値± | 7,134± | 587.33± | 15.14± | 0.08317± | 3.65± | 10.13± |
| | 標準偏差 | 2,039 | 174.93 | 6.11 | 0.03553 | 1.53 | 4.731 |
| | 中央値 | 7,275 | 592.30 | 12.40 | 0.08015 | 3.50 | 8.65 |
| | 最小値~最大値 | 3,270~10,800 | 301.5~912.3 | 8.6~32.6 | 0.0371~0.142 | 1.0~8.0 | 4.89~18.7 |
| | 例数 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 口腔内崩壊錠 水あり試験 | 平均値± | 8,344± | 515.45± | 22.89± | 0.06592± | 3.50± | 13.46± |
| | 標準偏差 | 2,843 | 152.73 | 8.63 | 0.03208 | 1.04 | 6.904 |
| | 中央値 | 7,870 | 487.50 | 23.30 | 0.06580 | 3.00 | 10.55 |
| | 最小値~最大値 | 4,220~15,500 | 248.3~781.8 | 10.5~38.4 | 0.0270~0.128 | 2.0~5.0 | 5.42~25.7 |

定量下限 (5.0ng/mL) 未満の血漿中薬物濃度は0ng/mLとして計算、水なしと水ありは別の被験者である。

注) 処方変更品は旧処方品と生物学的同等性が確認されている。

- ③ 健康成人男子を対象にプレタール散20%（水なしで服用）、プレタール散20%（水で服用）あるいはプレタール錠100mg（水で服用）をそれぞれクロスオーバー法にて、空腹時単回経口投与した場合の薬物動態パラメータを以下に示す。プレタール散20%はいずれの服用方法でもプレタール錠100mgと生物学的に同等であった⁵⁴。

〔製剤・用法別の薬物動態パラメータの記述統計量〕

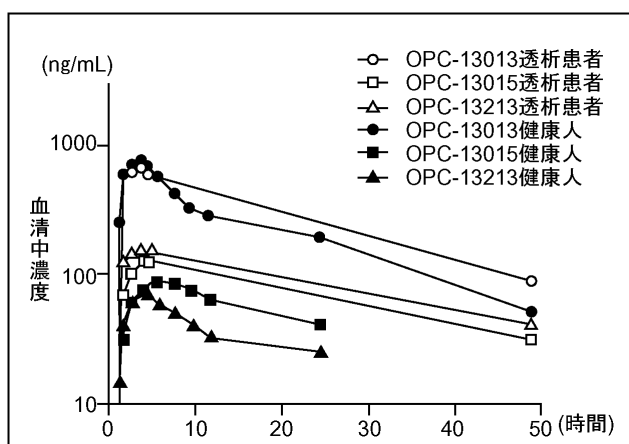
| 製剤・用法 | 記述統計量 | AUC _{60hr} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | MRT _{60hr} (hr) | λ _z (hr ⁻¹) | t _{max} (hr) |
|-------------|---------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 散剤 水なし投与 | 例数 | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 |
| | 平均値± | 8,932.8± | 734.8± | 14.96± | 0.07133± | 3.13± |
| | 標準偏差 | 2,195.0 | 198.9 | 4.80 | 0.03821 | 0.92 |
| | 中央値 | 8,298.0 | 716.0 | 15.20 | 0.06000 | 3.00 |
| | 最小値～最大値 | 5,428～13,313 | 387～1,200 | 6.0～24.9 | 0.0239～0.1863 | 2.0～5.0 |
| 散剤 水投与 | 例数 | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 |
| | 平均値± | 8,369.1± | 710.8± | 13.50± | 0.07062± | 2.87± |
| | 標準偏差 | 1,985.4 | 178.7 | 4.46 | 0.03307 | 1.02 |
| | 中央値 | 8,319.0 | 694.0 | 12.80 | 0.06890 | 3.00 |
| | 最小値～最大値 | 5,159～12,307 | 448～1,120 | 7.2～23.0 | 0.0176～0.1347 | 1.0～5.0 |
| 錠剤投与 | 例数 | 31 | 31 | 31 | 31 | 31 |
| | 平均値± | 9,755.0± | 708.3± | 15.04± | 0.07651± | 3.10± |
| | 標準偏差 | 2,681.7 | 219.0 | 4.97 | 0.02987 | 1.04 |
| | 中央値 | 9,473.0 | 673.0 | 13.40 | 0.07580 | 3.00 |
| | 最小値～最大値 | 5,230～14,697 | 348～1,135 | 8.9～25.9 | 0.0197～0.1459 | 2.0～6.0 |

定量下限（5ng/mL）未満の血漿中薬物濃度は0ng/mLとして計算

- ④ シロスタゾール50mgを腎不全患者及び血液透析患者に単回投与した結果、シロスタゾールの薬物動態は腎障害の程度に関係なくほぼ同じで健康人と差は認められなかった。しかし、代謝産物のOPC-13015、OPC-13213は腎機能の低下とともに排泄の遅延傾向が認められ、OPC-13213でより顕著であった⁵⁵。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

- ⑤ 安定維持透析中の10例を対象にシロスタゾールとして100mgを単回投与した結果、シロスタゾールの最高血清中濃度は健康人とほぼ同等であった。しかし、その代謝産物であるOPC-13015、OPC-13213等は健康人に比し高値であった⁵⁶。



〔シロスタゾールの血清中濃度（透析患者と健康人）〕

以上のことから、透析患者に本剤を投与する場合は、低用量から開始することが望ましいと考えられる。

⑥ 腎機能障害患者での体内動態（海外データ）⁵⁷⁾

重症の腎機能障害患者にシロスタゾール100mg/日を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。

注意：腎障害のある患者では、腎機能が悪化するおそれや、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りますので、本剤の使用にあたっては慎重に投与してください。

⑦ 肝機能障害患者での体内動態（海外データ）⁵⁸⁾

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。（シロスタゾールのC_{max}は7%減少し、AUCは8%増加した。）

注意：重篤な肝障害のある患者では、シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがありますので、本剤の使用にあたっては慎重に投与してください。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

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⁵⁹⁾。

② 併用薬の影響

i) ワルファリンとの併用（海外データ）⁶⁰⁾

米国において、男子健康成人15名を対象にワルファリン単独あるいはシロスタゾール併用投与の2群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施した。シロスタゾール100mgもしくはプラセボを1日2回13日間連続投与し、その第8日目に各群にワルファリン25mgを単回投与し、血漿中のワルファリン濃度を測定した。シロスタゾール投与群とプラセボ投与群との間で、R-ワルファリン及びS-ワルファリンの薬物動態パラメータに差は認められなかった。

また、ワルファリン単独投与と比較してPT（プロトロンビン時間）、APTT（活性化トロンボプラスチン時間）には影響を及ぼさなかった。

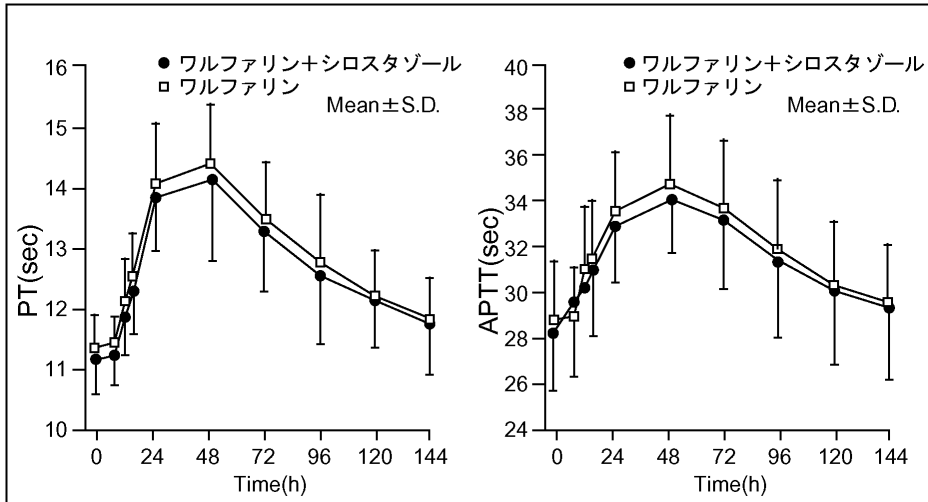
〔ワルファリン併用時の薬物動態〕

| | 併用薬 | C _{max} (μg/L) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | AUC _t (μg/L·hr) |
|----------|---------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| R-ワルファリン | プラセボ | 1,384±248 | 4.0±0.0 | 38.0±9.4 | 61,640±13,640 |
| | シロスタゾール | 1,321±281 | 4.3±1.0 | 38.7±8.0 | 60,113±13,517 |
| S-ワルファリン | プラセボ | 1,346±246 | 4.0±0.0 | 31.4±8.8 | 48,020±14,136 |
| | シロスタゾール | 1,272±273 | 4.3±1.0 | 31.9±9.6 | 46,333±13,932 |

Mean±S.D.

C_{max}：最高血漿中濃度 t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 t_{1/2}：血漿中濃度半減期

AUC_t：血漿中濃度・時間曲線下面積(0-t)



〔ワルファリン併用時の PT と APTT に及ぼす影響〕

注意：本剤は抗凝固剤（ワルファリン等）と併用すると出血を助長するおそれがありますので、慎重に投与してください。

ii) ジルチアゼム塩酸塩との併用⁶¹⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人16名を対象にシロスタゾール単独群とジルチアゼム塩酸塩併用群の2群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施した。

シロスタゾール100mgを単独投与、あるいはシロスタゾール50mgまたは100mg及びジルチアゼム塩酸塩180mgを併用投与した時の血漿中シロスタゾール濃度を比較した。シロスタゾール100mgにおける併用投与ではシロスタゾールのC_{max}及びAUC_tの平均値はそれぞれ34%及び44%増加した。

ジルチアゼム塩酸塩併用時の薬物動態

| パラメータ | シロスタゾール100mg 単独投与 | シロスタゾール50mg ジルチアゼム塩酸塩 180mg 併用投与 | シロスタゾール100mg ジルチアゼム塩酸塩 180mg 併用投与 |
|-----------------------------|----------------------|---|--|
| N | 16 | 15 | 15 |
| t _{max} (hr) | 3.6 ± 1.6 | 3.8 ± 2.2 | 4.1 ± 1.9 |
| C _{max} (ng/mL) | 1,634.0 ± 345.4 | 1,406.9 ± 302.9 | 2,186.4 ± 581.2 |
| AUC _t (ng·hr/mL) | 13,341.0 ± 3,583.5 | 12,526.0 ± 3,527.3 | 19,156.3 ± 6,252.3 |

Mean ± S.D.

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 C_{max}：最高血漿中濃度

AUC_t：血漿中濃度・時間曲線下面積 (0-t)

注意：薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤（ジルチアゼム塩酸塩等）と本剤の併用にはご注意ください。

iii) オメプラゾールとの併用⁶²⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人20名を対象にシロスタゾール単独群とオメプラゾール併用群の2群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施した。

シロスタゾール100mgを単独投与、あるいはオメプラゾール40mgを1日1回7日間前投与し、当日シロスタゾール100mgとオメプラゾール40mgを併用投与し、血漿中のシロスタゾール濃度を比較した。併用投与ではシロスタゾールのC_{max}及びAUC_tはそれぞれ18%及び26%増加した。

【オメプラゾール併用時の薬物動態】

| パラメータ | シロスタゾール単独投与 | シロスタゾール オメプラゾール 併用投与 |
|----------------------------|----------------|----------------------------|
| $t_{max}(hr)$ | 3 ± 1 | 3 ± 1 |
| $C_{max}(\mu g/L)$ | 782 ± 281 | 921 ± 326 |
| $t_{1/2}(hr)$ | 18 ± 9 | 16 ± 7 |
| $AUC_t (\mu g/L \cdot hr)$ | 10,287 ± 2,186 | 13,033 ± 4,169 |

Mean ± S.D.

 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間 C_{max} : 最高血漿中濃度 $t_{1/2}$: 血漿中濃度半減期 AUC_t : 血漿中濃度・時間曲線下面積(0-t)

注意：薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤（オメプラゾール等）と本剤との併用にはご注意ください。

iv) エリスロマイシンとの併用⁶³⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人16名を対象に、シロスタゾール単独群とエリスロマイシン併用群の2群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施した。

シロスタゾール100mgを単独投与、あるいはエリスロマイシン500mg（1日3回）を7日間前投与し、当日シロスタゾール100mg及びエリスロマイシン500mg（1日3回）を併用投与した時の血漿中シロスタゾール濃度を比較した。併用投与ではシロスタゾールの C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ47%及び87%増加した。

【エリスロマイシン併用時の薬物動態】

| パラメータ | シロスタゾール 単独投与 | シロスタゾール エリスロマイシン 併用投与 |
|----------------------------|-----------------|-----------------------------|
| $t_{max}(hr)$ | 4 ± 2 | 5 ± 3 |
| $C_{max}(\mu g/L)$ | 621 ± 172 | 886 ± 198 |
| $t_{1/2}(hr)$ | 21 ± 12 | 14 ± 4 |
| $AUC_t (\mu g/L \cdot hr)$ | 8,917 ± 3,252 | 16,770 ± 9,475 |

Mean ± S.D.

 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間 C_{max} : 最高血漿中濃度 $t_{1/2}$: 血漿中濃度半減期 AUC_t : 血漿中濃度・時間曲線下面積(0-t)

注意：薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤等（エリスロマイシン等）と本剤との併用にはご注意ください。

v) ケトコナゾールとの併用⁶⁴⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人12名を対象にシロスタゾール単独投与群、ケトコナゾール併用群及びグレープフルーツジュース併用群の3群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施した。

シロスタゾール100mgを単独投与、ケトコナゾール400mgを前日に投与後、当日にシロスタゾール100mgとケトコナゾール400mgを併用投与、あるいはシロスタゾール100mgとグレープフルーツジュース240mLを併用投与後の血漿中シロスタゾール濃度を比較した。

シロスタゾールの単独投与とケトコナゾールとの併用投与の結果を比較すると、併用投与ではシロスタゾールの C_{max} の平均値は94%、 AUC_t の平均値は129%増加した。

〔ケトコナゾール併用時の薬物動態〕

| パラメータ | シロスタゾール 単独投与 | シロスタゾール ケトコナゾール 併用投与 |
|---------------------|-----------------|----------------------------|
| t_{\max} (hr) | 3.21 ± 1.43 | 5.56 ± 2.48 |
| C_{\max} (ng/mL) | 517 ± 181 | 1,005 ± 254 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 17.40 ± 6.06 | 14.59 ± 8.39 |
| AUC_t (ng·hr /mL) | 8,562 ± 2,801 | 19,584 ± 4,922 |

Mean ± S.D.

 t_{\max} : 最高血漿中濃度到達時間 C_{\max} : 最高血漿中濃度 $t_{1/2}$: 血漿中濃度半減期 AUC_t : 血漿中濃度・時間曲線下面積(0-t)

注意 1) 薬物代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する薬剤 (ケトコナゾール等) と本剤との併用にはご注意ください。
2) ケトコナゾールの経口剤は本邦では未承認です。

vi) グレープフルーツジュースとの併用⁶⁴⁾ (海外データ)

米国において、男女健康成人12名を対象にシロスタゾール単独投与群、ケトコナゾール併用群及びグレープフルーツジュース併用群の3群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施した。

シロスタゾール100mgを単独投与、ケトコナゾール400mgを前日に投与後、当日にシロスタゾール100mgとケトコナゾール400mgを併用投与、あるいはシロスタゾール100mgとグレープフルーツジュース240mLを併用投与後の血漿中シロスタゾール濃度を比較した。

シロスタゾールの単独投与とグレープフルーツジュースとの併用投与の結果を比較すると、併用投与ではシロスタゾールの C_{\max} の平均値は46%増加したが、 AUC_t (14%増加) 及び $t_{1/2}$ には差はなかった。

〔グレープフルーツ併用時の薬物動態〕

| パラメータ | シロスタゾール 単独投与 | シロスタゾール グレープフルーツジュース 併用投与 |
|---------------------|-----------------|---------------------------------|
| t_{\max} (hr) | 3.21 ± 1.43 | 3.03 ± 1.23 |
| C_{\max} (ng/mL) | 517 ± 181 | 754 ± 229 |
| $t_{1/2}$ (hr) | 17.40 ± 6.06 | 16.43 ± 9.67 |
| AUC_t (ng·hr /mL) | 8,562 ± 2,801 | 9,745 ± 3,635 |

Mean ± S.D.

 t_{\max} : 最高血漿中濃度到達時間 C_{\max} : 最高血漿中濃度 $t_{1/2}$: 血漿中濃度半減期 AUC_t : 血漿中濃度・時間曲線下面積(0-t)

注意 : 薬物代謝酵素 (CYP3A4) を阻害するグレープフルーツジュースと本剤との同時服用にはご注意ください。

vii) ロバスタチンとの併用⁶⁵⁾ (海外データ)

米国において、男女健康成人15名を対象に投与初日にロバスタチン80mgを投与、2日から6日までシロスタゾール100mgを1日2回投与、7日目にロバスタチン80mgとシロスタゾール100mgを併用投与、9日目にロバスタチン80mgとシロスタゾール150mgを併用投与し、血漿中のロバスタチン濃度を比較した。

ロバスタチン80mgとシロスタゾール100mgを併用投与した時、ロバスタチンの C_{\max} に変化は認められなかったが、 AUC_t は64%増加した。

〔ロバスタチン併用時の薬物動態〕

| パラメータ | ロバスタチン単独投与 | シロスタゾール+ロバスタチン併用投与 |
|---------------------------------------|-------------|--------------------|
| $t_{\max}(\text{hr})$ | 1.5 ± 0.7 | 1.6 ± 0.5 |
| $C_{\max}(\mu\text{g/L})$ | 10.7 ± 4.1 | 8.6 ± 5.8 |
| $t_{1/2}(\text{hr})$ | 23.5 ± 16.1 | 21.7 ± 8.1 |
| $AUC_t (\mu\text{g/L}\cdot\text{hr})$ | 55.6 ± 32.4 | 86.6 ± 49.1 |

Mean ± S.D.

t_{\max} : 最高血漿中濃度到達時間 C_{\max} : 最高血漿中濃度 $t_{1/2}$: 血漿中濃度半減期
 AUC_t : 血漿中濃度・時間曲線下面積(0-t)

注意 1) 本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (ロバスタチン) との併用にはご注意ください。
 2) ロバスタチンは本邦では未承認です。

(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

該当資料なし

(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

シロスタゾール : 95%以上 (*in vitro*、平衡透析法、0.1~6 $\mu\text{g/mL}$)⁵¹⁾活性代謝物 OPC-13015 : 97.4% (*in vitro*、限外ろ過法、1 $\mu\text{g/mL}$)⁶⁶⁾活性代謝物 OPC-13213 : 53.7% (*in vitro*、限外ろ過法、1 $\mu\text{g/mL}$)⁶⁶⁾

3. 吸収

腸管から速やかに吸収される。

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 14 日の哺乳中の SD 系雌性ラットに ^{14}C -シロスタゾールを 3mg/kg の用量で単回経口投与した時、乳汁中濃度は投与後 4 時間に最高濃度を示し、以後 24 時間まで 5.23 時間の半減期で消失した。同時に測定した血液中濃度と比較すると、乳汁中濃度はいずれの時点においても血液中濃度の 41~72%であった⁵¹⁾。

(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

<参考>

SD系雄性ラットに ^{14}C -シロスタゾール 3mg/kg 単回経口投与した際の組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与1~4時間後で最高となり、以後血漿中濃度の減衰とともに速やかに減少した。ピーク時の各組織中濃度は胃、肝臓、腎臓で比較的高く、中枢神経系への分布は他の組織に比べ、極めて低い値を示した。また、1日1回 3mg/kg の用量で21日間連続経口投与後に組織放射活性濃度を測定した結果、各組織への蓄積性は認められなかった⁶⁷⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝⁶⁸⁾

(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*)^{69,70)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

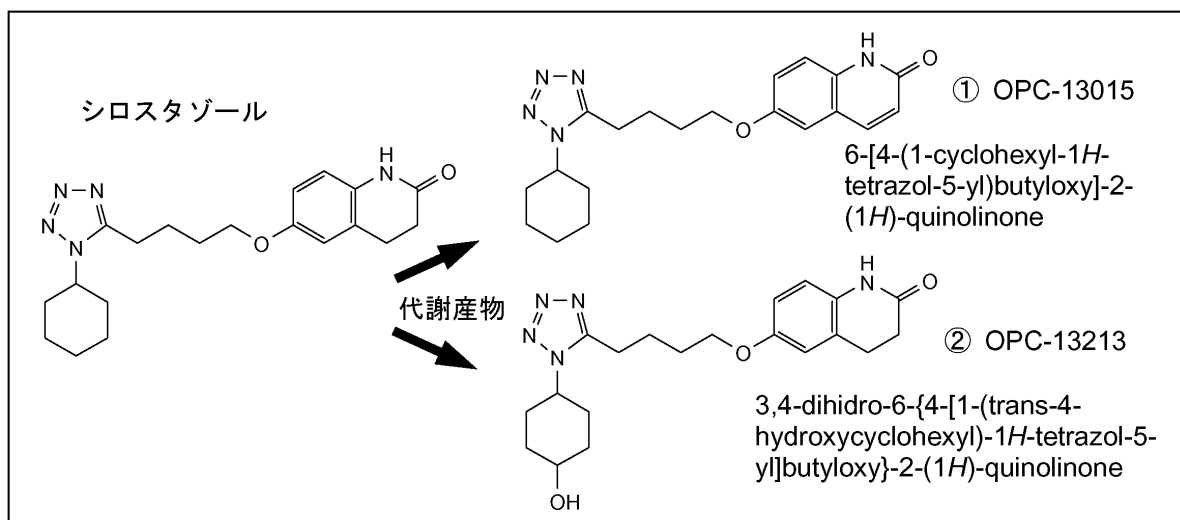
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主要代謝物はOPC-13015及びOPC-13213で、ヒトにおける血小板凝集抑制作用はそれぞれシロスタゾールの3.9倍及び0.4倍であった⁷¹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男子にシロスタゾールを 100mg/body の用量で経口投与した場合の、主要血漿中代謝物は下図の①OPC-13015と、②OPC-13213であり、それぞれの最高血漿中濃度はシロスタゾールの11.7%及び9.1%であった⁷²⁾。



〔シロスタゾールの主な代謝物〕

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎、胆汁

(2) 排泄率

健康成人男子にシロスタゾールを50mg/bodyの用量で経口投与した時、投与後72時間までに投与量の約30%が代謝産物として尿中に排泄される⁷¹⁾。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

(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

In vitro 試験の結果、シロスタゾールはOAT3 (Organic Anion Transporter 3) トランスポーターで輸送されることが示された⁷³⁾。

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

〔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。〕（「慎重投与(4)」の項、「重要な基本的注意(3)」の項、「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）

（解説）

脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、狭心症（因果関係を問わず）が6/516例（1.16%）に認められました。シロスタゾールは麻酔イヌにおいて心拍数増加作用、心収縮力増強作用及び冠血流増加作用を有することが確認されています。このうち冠血流増加作用は心筋の酸素供給量を増加させ、狭心症の発症に抑制的に働くと考えられています。一方、心拍数増加作用と心収縮力増強作用は心筋酸素消費量を増加させ、狭心症の発症に促進的に働くと考えられました。

心筋酸素消費量は日常臨床では大動脈収縮期圧（pressure）×心拍数（heart rate）の積、すなわち圧心拍数積（pressure rate product 以下PRPと略）をもって代用されています。本試験で実施されていた収縮期血圧と脈拍数の積を算出し、これをPRPを代用するものとして評価を行いました。その結果、PRPは24週、48週、96週および144週においてプラセボ群と比較して有意に上昇していました。一方、収縮期血圧は両群間に有意な差は認められず、脈拍数はプラセボ群と比較して有意に増加していました。シロスタゾールの薬理作用とこれらの結果から、シロスタゾールのPRPの上昇は脈拍数の増加によるものであることが推測できます。

以上のように狭心症の発症がシロスタゾール群で6例報告されたこと、ならびに本剤による脈拍数の増加により狭心症を誘発する可能性が否定できないことから、本剤を使用する場合、狭心症の発症に十分注意を払う必要があると考えられました。

「慎重投与(4)」の項、「重要な基本的注意(3)」の項、「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」の項の解説もご参照ください。

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）

出血している患者においては止血の処置が必要です。血小板の凝集能を抑制することは、止血を抑制し出血の状態を助長することになるので、出血している患者には投与をしないでください。

〔参考〕 毛細血管脆弱症

血管壁あるいは周囲の支持組織が脆弱であるために出血する一群の疾患でヘノッホ・シェーンライン紫斑病、壊血病、クッシング病、老人性紫斑病などが含まれます。

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。〕（「重要な基本的注意(4)」の項参照）

（解説）

本剤はPDE3阻害作用を有しています。米国でNYHA分類Ⅲ～Ⅳのうっ血性心不全患者に対し、PDE3阻害作用を有する経口強心剤を長期投与した試験において、生存率がプラセボ群に比し低かったとの報告があります^{74, 75)}。

「重要な基本的注意(4)」の項の解説もご参照ください。

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

SD系ラットの器官形成期投与試験において、1,000mg/kg/日で異常胎児の軽度増加が認められています。また、SD系ラットの周産期及び授乳期投与試験において、150mg/kg/日以上で出生児の低体重及び死亡児の増加が認められています^{76, 77)}。

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の解説もご参照ください。

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」を参照すること。

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、アルテプラザーゼ等）、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（「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ため、上記の薬剤と併用すると出血を助長するおそれがあります。したがって、上記の患者において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いながら使用することが必要です。

「相互作用」の項の解説もご参照ください。

(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）

本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、(2)及び(3)の患者に投与すると出血を助長するおそれがあります。

(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、「重要な基本的注意(3)」の項、「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）

（解説）

本剤の薬理作用から、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において、本剤の使用により脈拍数が増加し、心筋酸素消費量が上昇した場合、心筋における酸素の需給バランスが崩れ、狭心症発作が誘発される可能性が考えられます。

【警告】の項、「重要な基本的注意(3)」の項、「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」の項の解説もご参照ください。

(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。]

（解説）

脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者において、本剤投与群141例中5例（3.5%）に出血性有害事象が認められました。

(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）]

（解説）

肝臓に重篤な障害があると、薬物代謝の遅延等で血中濃度が上昇し、作用の増強並びに副作用があらわれるおそれがあります⁵⁸⁾。

(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。（「副作用(1) 重大な副作用 6) 急性腎不全」の項及び「薬物動態」の項参照）

(解説)

腎機能が低下している患者（慢性腎不全、糖尿病性腎症、高齢者等）に投与した場合、一過性に腎機能を悪化させることがあります。

また、腎臓に重篤な障害があると、薬物代謝の遅延等で血中濃度が上昇し、作用の増強並びに副作用があらわれるおそれがあります⁵⁷⁾。

「副作用(1) 重大な副作用 6) 急性腎不全」の項の解説もご参照ください。

(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）（「その他の注意(2)」の項参照）

(解説)

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）を用いた動物実験において、本剤投与群の一部に生存期間の短縮が認められました。また、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ります。

「その他の注意(2)」の項の解説もご参照ください。

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。

(解説)

脳梗塞が発症した後、症状が安定していない時期での使用経験はありません。

(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。（「慎重投与(1)」の項及び「相互作用」の項参照）

(解説)

脳梗塞患者への投与にあたり、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用及び血圧の管理に関する注意を記載しました。

「慎重投与(1)」の項及び「相互作用」の項の解説もご参照ください。

(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、「慎重投与(4)」の項、「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）

(解説)

本剤の薬理作用から、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において、本剤の使用により脈拍数が増加し、心筋酸素消費量が上昇した場合、心筋における酸素の需給バランスが崩れ、狭心症発作が誘発される可能性があります。

「警告」、「慎重投与(4)」の項、「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」の項の解説もご参照ください。

(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⁷⁴⁾、ベスナリノン⁷⁵⁾）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。

(解説)

PDE3阻害作用を有する薬剤（ミルリノン、ベスナリノン（国内未承認））における海外の長期比較試験で生存率がプラセボ群に比し低かったとの報告があります。

(5) プレタールOD錠50mg・100mgは口腔内で崩壊するが、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。（「適用上の注意」の項参照）

（解説）

プレタールOD錠を直ちに嚥下した時（嚥下時）と、口腔内に滞留させた後薬剤を回収した時（非嚥下時）との比較試験より、シロスタゾールは口腔粘膜から吸収されないことが示されました⁷⁸⁾。

「適用上の注意」の項の解説もご参照ください。

(6) 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。（「適用上の注意」の項参照）

（解説）

プレタール散20% 0.5gを直ちに嚥下した時（嚥下時）と、口腔内に滞留させた後薬剤を回収した時（非嚥下時）との比較試験より、シロスタゾールは口腔粘膜から吸収されないことが示されました⁷⁹⁾。

「適用上の注意」の項の解説もご参照ください。

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。（〔薬物動態〕の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

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、アルテプラナーゼ等 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 | 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。 |

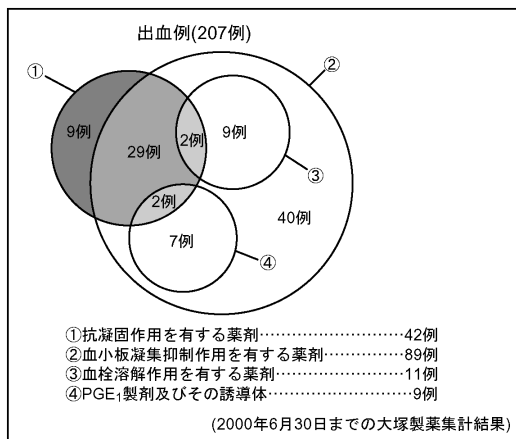
（解説）

本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、他の血小板凝集を抑制する薬剤等と併用した場合、出血を助長する可能性があります。

したがって、他の血小板凝集を抑制する薬剤等を併用している患者においては、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いながら使用することが必要です。

〔参考〕 出血と併用薬

承認時までの調査と2000年6月30日までの市販後調査において報告された出血副作用発現症例207例では、98例に下記薬剤の併用が行われていました。



〔プレタール投与による出血例〕

ワルファリンとの併用（海外データ）⁶⁰⁾

米国において、男子健康成人15名を対象にワルファリン単独あるいはシロスタゾール併用投与の2群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施しました。シロスタゾール100mgもしくはプラセボを1日2回13日間連続投与し、その第8日目に各群にワルファリン25mgを単回投与し、血漿中のワルファリン濃度を測定しました。シロスタゾール投与群とプラセボ投与群との間で、R-ワルファリン及びS-ワルファリンの薬物動態パラメータに差は認められませんでした。

また、ワルファリン単独投与と比較してPT（プロトロンビン時間）、APTT（活性化トロンボプラスチン時間）には影響を及ぼしませんでした。

アスピリンとの併用（海外データ）⁸⁰⁾

米国あるいは英国で末梢動脈閉塞性疾患に起因する間歇性跛行患者を対象に行われたシロスタゾールとプラセボとの二重盲検比較試験8試験の結果を集計しました。シロスタゾール投与例は1,374例、プラセボ投与例は973例。このうちアスピリンが併用されていた症例は、それぞれ201例、190例。シロスタゾールあるいはプラセボにアスピリンが併用された症例と併用されていない症例における出血性有害事象の発生率は以下のとおりでした。

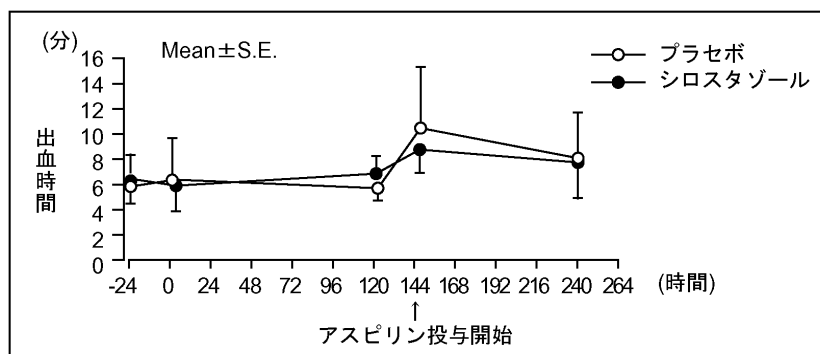
〔アスピリン併用時の出血性有害事象の発生率〕

| | シロスタゾール (n=1,374) | プラセボ (n=973) |
|---------|-------------------|----------------|
| 単独投与 | 82/1,173例(7.0%) | 38/783例(4.9%) |
| アスピリン併用 | 16/201例(8.0%) | 23/190例(12.1%) |

アスピリンとの併用⁸¹⁾（海外データ）

健康成人男子12名を対象に、シロスタゾール100mg×2/日又はプラセボを10日間連続投与しました（二重盲検比較試験）。6日目よりアスピリン325mg/日を追加投与しました。

その結果、出血時間に変化はありませんでした。



〔アスピリン併用時の出血時間におよぼす影響〕

注意：本剤は血小板凝集を抑制する薬剤と併用すると出血を助長するおそれがありますので、慎重に投与してください。

| 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。 |

（解説）

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝されることが考えられています。CYP3A4阻害作用を有する薬剤等と本剤を併用した場合、本剤の代謝、更に活性代謝物の代謝が阻害され、本剤及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

エリスロマイシンとの併用⁶³⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人16名を対象に、シロスタゾール単独群とエリスロマイシン併用群の2群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施しました。

シロスタゾール100mgを単独投与、あるいはエリスロマイシン500mg（1日3回）を7日間前投与し、当日シロスタゾール100mg及びエリスロマイシン500mg（1日3回）を併用投与した時の血漿中シロスタゾール濃度を比較しました。併用投与ではシロスタゾールのC_{max}及びAUC_tはそれぞれ47%及び87%増加しました。

ケトコナゾールとの併用⁶⁴⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人12名を対象にシロスタゾール単独投与群、ケトコナゾール併用群及びグレープフルーツジュース併用群の3群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施しました。

シロスタゾール100mgを単独投与、ケトコナゾール400mgを前日に投与後、当日にシロスタゾール100mgとケトコナゾール400mgを併用投与、あるいはシロスタゾール100mgとグレープフルーツジュース240mLを併用投与後の血漿中シロスタゾール濃度を比較しました。

シロスタゾールの単独投与とケトコナゾールとの併用投与の結果を比較すると、併用投与ではシロスタゾールのC_{max}の平均値は94%、AUC_tの平均値は129%増加しました。

ジルチアゼム塩酸塩との併用⁶¹⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人16名を対象にシロスタゾール単独群とジルチアゼム塩酸塩併用群の2群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施しました。

シロスタゾール100mgを単独投与、あるいはシロスタゾール50mgまたは100mg及びジルチアゼム塩酸塩180mgを併用投与した時の血漿中シロスタゾール濃度を比較しました。シロスタゾール100mgにおける併用投与ではシロスタゾールのC_{max}及びAUC_tの平均値はそれぞれ34%及び44%増加しました。

グレープフルーツジュースとの併用⁶⁴⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人12名を対象にシロスタゾール単独投与群、ケトコナゾール併用群及びグレープフルーツジュース併用群の3群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施しました。

シロスタゾール100mgを単独投与、ケトコナゾール400mgを前日に投与後、当日にシロスタゾール100mgとケトコナゾール400mgを併用投与、あるいはシロスタゾール100mgとグレープフルーツジュース240mLを併用投与後の血漿中シロスタゾール濃度を比較しました。

シロスタゾールの単独投与とグレープフルーツジュースとの併用投与の結果を比較すると、併用投与ではシロスタゾールのC_{max}の平均値は46%増加したが、AUC_t（14%増加）及びt_{1/2}には差はありませんでした。

| 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）

本剤は、一部肝代謝酵素CYP2C19で代謝されると考えられています。CYP2C19阻害作用を有する薬剤等と本剤を併用した場合、本剤の代謝、更に活性代謝物の代謝が阻害され、本剤及び活性代謝物の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

オメプラゾールとの併用⁶²⁾（海外データ）

米国において、男女健康成人20名を対象にシロスタゾール単独群とオメプラゾール併用群の2群によるクロスオーバー法で臨床試験を実施しました。

シロスタゾール100mgを単独投与、あるいはオメプラゾール40mgを1日1回7日間前投与し、当日シロスタゾール100mgとオメプラゾール40mgを併用投与し、血漿中のシロスタゾール濃度を比較しました。併用投与ではシロスタゾールのC_{max}及びAUC_tはそれぞれ18%及び26%増加しました。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

（解説）

国内臨床試験、使用成績調査、長期特別調査、市販後臨床試験及び市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。

臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項をご参照ください。

(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（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。

*：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。

(解説)

本剤において、慢性動脈閉塞症*での市販後（国内又は海外）にうっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍の報告があることから重大な副作用に記載しました。また、狭心症については「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」の効能追加時、脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において認められた狭心症の発現頻度を欄外に注意書きで記載しました。

※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

〔心筋梗塞、狭心症、心室頻拍：症例報告（市販後調査）〕

| 副作用名 | 経過 | 転帰 | 処置 |
|-----------------|---|----|--|
| 心筋梗塞 | 末梢血管疾患患者に本剤を投与したところ、約200日後に胸痛のため入院。 | 不明 | 本剤の投与中止 モルヒネ（必要時） ニトログリセリン点滴静注 ヘパリン点滴静注 心カテーテル |
| 狭心症 | 間歇性跛行の患者に本剤を投与したところ、約87日目に狭心症を発症した。 | 軽快 | 本剤の投与中止 |
| 心室頻拍 心室性期外収縮 | 閉塞性動脈硬化症の患者に本剤を投与したところ、14日目より胸苦発作、動悸が出現し、心電図にて心室性期外収縮の多発、非持続性心室頻拍の反復を認めた。 | 回復 | 本剤の投与中止 メキシレチン塩酸塩 プロプラノロール塩酸塩 |

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。

(解説)

本剤は抗血小板剤であることから、出血傾向の副作用は薬理作用からもよく知られている副作用です。本剤において、市販後（国内又は海外）に報告があることから重大な副作用に記載しました。2004年5月に出血の項を、脳出血等の頭蓋内出血とそれ以外の出血に分けた記載に変更するとともに、初期症状を併記しました。

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。

(解説)

本剤において、国内市販後で「出血を伴う胃・十二指腸潰瘍」関連の副作用が報告されたため。

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。

*：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。

(解説)

本剤において、市販後(国内又は海外)で、汎血球減少、無顆粒球症、高度な血小板減少(50,000/mm³未満)が報告されたため。

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。

(解説)

急性心筋梗塞の患者に本剤を投与したところ、約70日後に、呼吸困難、乾性咳嗽、発熱が出現し、高度の低酸素血症と胸部X線、胸部CTでびまん性スリガラス様濃度上昇を認めたという報告があります⁸²⁾。

注意：本剤の承認されている効能・効果は、「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」及び「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」です。

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。

*：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。

(解説)

本剤の投与症例で肝機能障害、黄疸の発現が報告されているが、その中にAST (GOT) 500U/L以上、ALT(GPT)500U/L以上やビリルビン高値の症例があるため。

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。

(解説)

腎機能が低下している患者（慢性腎不全、糖尿病性腎症、高齢者等）に投与した場合、一過性に腎機能を悪化させた症例があるため。

(3) 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、そう痒感 | 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

| | 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 | | | 合計 |
|--------------------------------|---|----------|-----------------------------|----------|----------------------|-----------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 調査症例数 | 1,035 | 3,335 | 520 | 1,075 | 1,337 | 7,302 |
| 副作用等の発現症例数 | 90 | 209 | 137 | 239 | 702 | 1,377 |
| 副作用等の発現件数 | 112 | 267 | 219 | 369 | 1,384 | 2,351 |
| 副作用等の発現症例率 | 8.70% | 6.27% | 26.35% | 22.23% | 52.51% | 18.86% |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | |
| 虫垂炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 慢性副鼻腔炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 膀胱炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 憩室炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 胃腸炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 帯状疱疹 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.22) | 3 (0.04) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 4 (0.30) | 5 (0.07) |
| 咽頭炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 肺炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 股部白癬 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 足部白癬 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 尿道炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 尿路感染 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | |
| 胃癌 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| メラノサイト性母斑 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 骨髄異形成症候群 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 皮膚の新生物 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 食道癌 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 脂漏性角化症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 大腸腺腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 肺の悪性新生物 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 大腸癌 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 4 (0.05) |
| 胃腺腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | |
| 貧血 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 6 (0.56) | 8 (0.60) | 15 (0.21) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.30) | 4 (0.05) |
| 白血球減少症 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 血小板障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血小板減少症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 免疫系障害 | | | | | | |
| 過敏症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.03) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 糖尿病 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.28) | 8 (0.60) | 12 (0.16) |
| 耐糖能障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 4 (0.05) |
| 痛風 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 高コレステロール血症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 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 | | | 合計 |
|----------------|---|------------|-----------------------------|-----------|----------------------|------------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 代謝および栄養障害（つづき） | | | | | | |
| 高血糖 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 4 (0.05) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 高尿酸血症 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 1 (0.19) | 4 (0.37) | 3 (0.22) | 9 (0.12) |
| 低カリウム血症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 低蛋白血症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 食欲減退 | 4 (0.39) | 5 (0.15) | 6 (1.15) | 2 (0.19) | 3 (0.22) | 20 (0.27) |
| 高脂血症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 5 (0.37) | 6 (0.08) |
| 精神障害 | | | | | | |
| 不安 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 譫妄 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| うつ病 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.03) |
| 不眠症 | 2 (0.19) | 1 (0.03) | 5 (0.96) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 12 (0.16) |
| 気力低下 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 落ち着きのなさ | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 睡眠障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 意識変容状態 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 健忘 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 脳幹出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 頸動脈狭窄 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 脳出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 7 (0.65) | 7 (0.52) | 14 (0.19) |
| 脳梗塞 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 痙攣 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 認知症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 浮動性めまい | 7 (0.68) | 14 (0.42) | 8 (1.54) | 3 (0.28) | 22 (1.65) | 54 (0.74) |
| 体位性めまい | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 2 (0.15) | 5 (0.07) |
| 味覚異常 | 1 (0.10) | 2 (0.06) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 4 (0.30) | 9 (0.12) |
| てんかん | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 本態性振戦 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 顔面神経麻痺 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 頭部不快感 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.77) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 6 (0.08) |
| 頭痛 | 33 (3.19) | 112 (3.36) | 63 (12.12) | 49 (4.56) | 232 (17.35) | 489 (6.70) |
| 感覚鈍麻 | 0 (0.00) | 3 (0.09) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 6 (0.45) | 10 (0.14) |
| 味覚減退 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 脳室内出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 意識消失 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 4 (0.05) |
| 記憶障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 片頭痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 運動障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 神経痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 錯感覚 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 嗅覚錯誤 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 破裂性脳動脈瘤 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 傾眠 | 2 (0.19) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 5 (0.07) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 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 | | | 合計 |
|------------|---|----------|-----------------------------|----------|----------------------|-----------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 神経系障害（つづき） | | | | | | |
| 会話障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| くも膜下出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 失神 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 一過性全健忘 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 振戦 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 3 (0.04) |
| 視野欠損 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 視床出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 被殻出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 片側頭痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 眼障害 | | | | | | |
| 眼の異常感 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 眼瞼炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 白内障 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 結膜出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 20 (1.50) | 20 (0.27) |
| 結膜炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 糖尿病性網膜症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 複視 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 眼乾燥 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 眼脂 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 眼痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 緑内障 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 角膜炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 流涙増加 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 黄斑浮腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 瞼板腺炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 網膜出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 14 (1.05) | 16 (0.22) |
| 網膜浮腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 霧視 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 視力障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 硝子体出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 眼瞼そう痒症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 眼そう痒症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 耳および迷路障害 | | | | | | |
| 耳鳴 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 2 (0.38) | 0 (0.00) | 5 (0.37) | 8 (0.11) |
| 回転性めまい | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 6 (0.45) | 8 (0.11) |
| 頭位性回転性めまい | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 突発難聴 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 心臓障害 | | | | | | |
| 急性心筋梗塞 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 狭心症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 7 (0.52) | 8 (0.11) |
| 不安定狭心症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 不整脈 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.58) | 0 (0.00) | 9 (0.67) | 12 (0.16) |
| 心房細動 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.28) | 13 (0.97) | 16 (0.22) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 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 | | | 合計 |
|-------------------------|---|-----------|-----------------------------|-----------|----------------------|------------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 心臓障害（つづき） | | | | | | |
| 房室ブロック | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 第一度房室ブロック | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 右脚ブロック | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 心不全 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 3 (0.28) | 2 (0.15) | 6 (0.08) |
| 急性心不全 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 2 (0.03) |
| うっ血性心不全 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.22) | 3 (0.04) |
| 期外収縮 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 心筋梗塞 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 6 (0.45) | 6 (0.08) |
| 心筋虚血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 動悸 | 2 (0.19) | 25 (0.75) | 26 (5.00) | 31 (2.88) | 140 (10.47) | 224 (3.07) |
| 洞停止 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 洞性頻脈 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 41 (3.07) | 43 (0.59) |
| 上室性期外収縮 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.37) | 10 (0.75) | 14 (0.19) |
| 上室性頻脈 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 頻脈 | 10 (0.97) | 6 (0.18) | 4 (0.77) | 21 (1.95) | 78 (5.83) | 119 (1.63) |
| 心室性期外収縮 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.28) | 15 (1.12) | 18 (0.25) |
| ウォルフ・パーキンソン・ホ ワイト症候群 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 左室肥大 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 二束ブロック | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 左房拡張 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血管障害 | | | | | | |
| 大動脈瘤 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 大動脈瘤破裂 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 大動脈解離 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 潮紅 | 0 (0.00) | 3 (0.09) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 3 (0.22) | 8 (0.11) |
| 血腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 出血性梗塞 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 高血圧 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 10 (0.93) | 14 (1.05) | 24 (0.33) |
| 低血圧 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 間欠性跛行 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.03) |
| 起立性低血圧 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 静脈炎 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| レイノー現象 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 血管拡張 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 出血性ショック | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| コントロール不良の血圧 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| ほてり | 3 (0.29) | 2 (0.06) | 1 (0.19) | 2 (0.19) | 7 (0.52) | 15 (0.21) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 咳嗽 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 4 (0.05) |
| 発声障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 呼吸困難 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 3 (0.04) |
| 肺気腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 鼻出血 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 17 (1.27) | 20 (0.27) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 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 | | | 合計 |
|--------------------|---|-----------|-----------------------------|----------|----------------------|-----------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害（つづき） | | | | | | |
| 咯血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 5 (0.07) |
| しゃっくり | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.22) | 3 (0.04) |
| 間質性肺疾患 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.22) | 3 (0.04) |
| 鼻閉 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 肺胞出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 肺塞栓症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| あくび | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 痰貯留 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 腹部不快感 | 5 (0.48) | 7 (0.21) | 2 (0.38) | 1 (0.09) | 20 (1.50) | 35 (0.48) |
| 腹部膨満 | 2 (0.19) | 1 (0.03) | 2 (0.38) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 9 (0.12) |
| 腹痛 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 4 (0.05) |
| 上腹部痛 | 2 (0.19) | 3 (0.09) | 3 (0.58) | 2 (0.19) | 18 (1.35) | 28 (0.38) |
| 口唇炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 結腸ポリープ | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.22) | 3 (0.04) |
| 便秘 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.58) | 0 (0.00) | 7 (0.52) | 10 (0.14) |
| 齲歯 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 下痢 | 6 (0.58) | 11 (0.33) | 4 (0.77) | 8 (0.74) | 22 (1.65) | 51 (0.70) |
| 出血性腸憩室 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 十二指腸ポリープ | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 十二指腸潰瘍 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 4 (0.05) |
| 出血性十二指腸潰瘍 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 十二指腸炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 消化不良 | 1 (0.10) | 2 (0.06) | 1 (0.19) | 4 (0.37) | 9 (0.67) | 17 (0.23) |
| 嚥下障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| おくび | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 胃ポリープ | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.22) | 3 (0.04) |
| 胃潰瘍 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.58) | 2 (0.19) | 11 (0.82) | 16 (0.22) |
| 出血性胃潰瘍 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.37) | 1 (0.07) | 5 (0.07) |
| 胃炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 2 (0.19) | 24 (1.80) | 27 (0.37) |
| 萎縮性胃炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.30) | 4 (0.05) |
| びらん性胃炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 7 (0.52) | 7 (0.10) |
| 胃腸障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 胃腸出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 歯肉出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 歯肉炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 舌炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 吐血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 2 (0.03) |
| 痔核 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 5 (0.37) | 5 (0.07) |
| 過敏性腸症候群 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| メレナ | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.38) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 4 (0.05) |
| 悪心 | 5 (0.48) | 11 (0.33) | 12 (2.31) | 5 (0.47) | 9 (0.67) | 42 (0.58) |
| 食道潰瘍 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 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 | | | 合計 |
|-------------|---|----------|-----------------------------|----------|----------------------|-----------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 胃腸障害（つづき） | | | | | | |
| 食道静脈瘤出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 出血性食道炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 口腔内不快感 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 消化性潰瘍 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 歯周炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 逆流性食道炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 10 (0.75) | 11 (0.15) |
| 口内炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 6 (0.45) | 6 (0.08) |
| 歯の障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 歯痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 上部消化管出血 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 嘔吐 | 3 (0.29) | 0 (0.00) | 2 (0.38) | 0 (0.00) | 6 (0.45) | 11 (0.15) |
| 肛門出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 大腸出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 痔出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 食道静脈瘤 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 口の感覚鈍麻 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | |
| 胆石症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 肝機能異常 | 1 (0.10) | 5 (0.15) | 0 (0.00) | 5 (0.47) | 17 (1.27) | 28 (0.38) |
| 脂肪肝 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 肝炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 肝障害 | 0 (0.00) | 3 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 5 (0.07) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 脱毛症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 9 (0.67) | 10 (0.14) |
| 冷汗 | 0 (0.00) | 3 (0.09) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.05) |
| 皮膚囊腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 皮膚炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 薬疹 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 2 (0.15) | 5 (0.07) |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 湿疹 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.38) | 1 (0.09) | 12 (0.90) | 15 (0.21) |
| 貨幣状湿疹 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 皮下出血 | 2 (0.19) | 3 (0.09) | 2 (0.38) | 2 (0.19) | 11 (0.82) | 20 (0.27) |
| 多汗症 | 0 (0.00) | 2 (0.06) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 4 (0.05) |
| 寝汗 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| そう痒症 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 2 (0.38) | 2 (0.19) | 5 (0.37) | 10 (0.14) |
| 紫斑 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 発疹 | 5 (0.48) | 4 (0.12) | 4 (0.77) | 8 (0.74) | 7 (0.52) | 28 (0.38) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.10) | 2 (0.06) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 5 (0.07) |
| 乾皮症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 爪床出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 全身性そう痒症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 中毒性皮疹 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 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 | | | 合計 |
|---------------|---|----------|-----------------------------|----------|----------------------|-----------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 関節炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 背部痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 外骨腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 出血性関節症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 筋痙縮 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 筋力低下 | 1 (0.10) | 1 (0.03) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.04) |
| 筋骨格痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.22) | 3 (0.04) |
| 筋肉痛 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 5 (0.37) | 6 (0.08) |
| 頸部痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 骨関節炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 骨粗鬆症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 四肢痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 関節リウマチ | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 滑液嚢腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 頸部腫瘍 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 筋骨格不快感 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 四肢不快感 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | |
| 尿管結石 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 出血性膀胱炎 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 排尿困難 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血尿 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.30) | 5 (0.07) |
| 尿意切迫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 腎結石症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 夜間頻尿 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 頻尿 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 2 (0.38) | 1 (0.09) | 6 (0.45) | 10 (0.14) |
| 蛋白尿 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 腎障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 0 (0.00) | 2 (0.03) |
| 急性腎不全 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 尿失禁 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 腎機能障害 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 1 (0.07) | 3 (0.04) |
| 生殖系および乳房障害 | | | | | | |
| 月経過多 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 子宮出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 2 (0.03) |
| 全身障害および投与局所様態 | | | | | | |
| 無力症 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.19) | 1 (0.09) | 2 (0.15) | 4 (0.05) |
| 胸部不快感 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.77) | 0 (0.00) | 10 (0.75) | 14 (0.19) |
| 胸痛 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 2 (0.38) | 0 (0.00) | 5 (0.37) | 8 (0.11) |
| 顔面浮腫 | 0 (0.00) | 3 (0.09) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.15) | 5 (0.07) |
| 異常感 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 3 (0.58) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 8 (0.11) |
| 熱感 | 0 (0.00) | 3 (0.09) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 4 (0.05) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 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 | | | 合計 |
|-----------------------|---|----------|-----------------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 全身障害および投与局所様態（つづき） | | | | | | |
| 全身性浮腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 肉芽腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 倦怠感 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 1 (0.19) | 0 (0.00) | 7 (0.52) | 9 (0.12) |
| 腫瘍 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 浮腫 | 1 (0.10) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.30) | 6 (0.08) |
| 末梢性浮腫 | 0 (0.00) | 2 (0.06) | 3 (0.58) | 1 (0.09) | 10 (0.75) | 16 (0.22) |
| 疼痛 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 発熱 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.38) | 2 (0.19) | 6 (0.45) | 10 (0.14) |
| 突然死 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.28) | 1 (0.07) | 4 (0.05) |
| 口渇 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 4 (0.30) | 5 (0.07) |
| 心臓死 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 臨床検査 | | | | | | |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 10 (0.93) | 4 (0.30) | 15 (0.21) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 8 (0.74) | 0 (0.00) | 9 (0.12) |
| 出血時間延長 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 血中アミラーゼ増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.22) | 3 (0.04) |
| 血中コレステロール減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 血中コレステロール増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 1 (0.07) | 3 (0.04) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 10 (0.75) | 10 (0.14) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 6 (0.56) | 1 (0.07) | 7 (0.10) |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 7 (0.52) | 7 (0.10) |
| 血中カリウム減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血中カリウム増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 4 (0.30) | 4 (0.05) |
| 血圧低下 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 5 (0.37) | 5 (0.07) |
| 血圧上昇 | 1 (0.10) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 16 (1.20) | 17 (0.23) |
| 血中ナトリウム減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.28) | 2 (0.15) | 5 (0.07) |
| 血中尿素増加 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 5 (0.47) | 17 (1.27) | 23 (0.31) |
| 血中尿酸増加 | 2 (0.19) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 3 (0.22) | 7 (0.10) |
| 心電図異常 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 心電図QT延長 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 心電図ST部分下降 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 心電図T波逆転 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 好酸球数増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 5 (0.47) | 3 (0.22) | 8 (0.11) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 3 (0.22) | 4 (0.05) |
| ヘマトクリット減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 2 (0.15) | 4 (0.05) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| | 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 | | | 合計 |
|---------------------|---|----------|-----------------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | 承認時 | 使用成績調査 | 承認時 【CSPS】 | 長期特別調査 | 市販後臨床試験 【CSPS II】 | |
| 臨床検査（つづき） | | | | | | |
| 尿中血陽性 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 2 (0.19) | 9 (0.67) | 11 (0.15) |
| ヘモグロビン減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 心拍数増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 7 (0.52) | 8 (0.11) |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 血小板数減少 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 3 (0.28) | 2 (0.15) | 6 (0.08) |
| 総蛋白異常 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 尿蛋白 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 赤血球数減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 3 (0.28) | 1 (0.07) | 4 (0.05) |
| 白血球数減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 11 (1.02) | 9 (0.67) | 20 (0.27) |
| 白血球数増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 心電図異常T波 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 心電図異常Q波 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血小板数増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 好酸球百分率増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 好中球百分率減少 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| リンパ球百分率増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 尿中蛋白陽性 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 頸動脈脈拍異常 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 血中アルカリホスファターゼ 増加 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 9 (0.84) | 2 (0.15) | 11 (0.15) |
| 血中尿酸異常 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 便潜血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 1 (0.07) | 2 (0.03) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | |
| 大腿骨骨折 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 皮下血腫 | 0 (0.00) | 1 (0.03) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.01) |
| 硬膜下血腫 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.09) | 2 (0.15) | 3 (0.04) |
| 処置後出血 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |
| 皮膚裂傷 | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 0 (0.00) | 1 (0.07) | 1 (0.01) |

副作用発現件数（%）は、（副作用発現件数／調査症例数）×100

（社内集計）

MedDRA 基本語による集計（MedDRA Ver 12.1）

☆上記の副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されていますので、添付文書の使用上の注意をご参照ください。

脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制効果の国内臨床試験における
臨床検査値異常変動発現頻度一覧表

| 安全性評価対象例数 520 例 | | |
|--------------------------------------|---------------|---------------|
| | 臨床検査値異常の種類 | 異常件数/評価例数 (%) |
| 理 学 的 検 査 | 血圧上昇 | 24/471 (5.10) |
| | 血圧低下 | 4/469 (0.85) |
| | 脈拍数増加 | 29/395 (7.34) |
| | 心電図異常 | 22/246 (8.94) |
| 血 液 学 的 検 査 | 赤血球増加 | 4/443 (0.90) |
| | 赤血球減少 | 20/443 (4.51) |
| | MCV 上昇 | 12/440 (2.73) |
| | MCV 低下 | 7/439 (1.59) |
| | MCHC 上昇 | 4/439 (0.91) |
| | MCHC 低下 | 10/439 (2.28) |
| | 白血球増加 | 12/444 (2.70) |
| | 白血球減少 | 22/444 (4.95) |
| | 血小板増加 | 7/442 (1.58) |
| | 血小板減少 | 6/442 (1.36) |
| | ヘモグロビン上昇 | 3/443 (0.68) |
| | ヘモグロビン低下 | 20/444 (4.50) |
| | ヘマトクリット上昇 | 4/443 (0.90) |
| | ヘマトクリット低下 | 19/443 (4.29) |
| 血 液 生 化 学 的 検 査 | 総蛋白上昇 | 3/425 (0.71) |
| | 総蛋白低下 | 9/425 (2.12) |
| | 総ビリルビン上昇 | 15/414 (3.62) |
| | AST (GOT) 上昇 | 24/443 (5.42) |
| | ALT (GPT) 上昇 | 24/443 (5.42) |
| | ALT (GPT) 低下 | 1/443 (0.23) |
| | Al-P 上昇 | 23/425 (5.41) |
| | Al-P 低下 | 1/422 (0.24) |
| | LDH 上昇 | 29/427 (6.79) |
| | LDH 低下 | 2/427 (0.47) |
| | γ-GTP 上昇 | 18/426 (4.23) |
| | BUN 上昇 | 19/438 (4.34) |
| | BUN 低下 | 1/438 (0.23) |
| | クレアチニン上昇 | 8/438 (1.83) |
| | クレアチニン低下 | 3/436 (0.69) |
| | 尿酸上昇 | 16/419 (3.82) |
| | 尿酸低下 | 3/416 (0.72) |
| | CK 上昇 | 18/334 (5.39) |
| | CK 低下 | 4/334 (1.20) |
| | 総コレステロール上昇 | 20/438 (4.57) |
| | 総コレステロール低下 | 5/434 (1.15) |
| | トリグリセライド上昇 | 15/415 (3.61) |
| | トリグリセライド低下 | 8/415 (1.93) |
| | HDL-コレステロール上昇 | 21/367 (5.72) |
| HDL-コレステロール低下 | 8/368 (2.17) | |
| 血糖上昇 | 16/397 (4.03) | |
| 血糖低下 | 2/394 (0.51) | |
| CRP 上昇* | 1/ — | |
| 尿 検 査 | 尿糖異常 | 14/361 (3.88) |
| | 尿蛋白異常 | 25/361 (6.93) |
| | ウロビリノーゲン異常 | 4/355 (1.13) |
| | 尿沈渣異常 | 17/310 (5.48) |

*検査項目に該当せず

(社内集計)

(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

〔基礎疾患別副作用発現率〕

閉塞性血栓血管炎の副作用発現率が、閉塞性動脈硬化症より高かった。

(Fisherの直接確率法、 $P < 0.01$)

| 対象 | 疾患名 | 閉塞性動脈硬化症 | 閉塞性血栓血管炎 | 閉塞性動脈硬化症 + 閉塞性血栓血管炎 | 合計 |
|-------------|-----|----------|----------|---------------------------|-------|
| 調査症例数 | | 2,554 | 353 | 12 | 2,919 |
| 副作用発現症例数 | | 130 | 45 | 2 | 177 |
| 副作用発現症例率(%) | | 5.09 | 12.75 | 16.67 | 6.06 |

(社内集計)

〔合併症有無別副作用発現率〕

合併症の有無及び肝疾患、腎疾患別の副作用発現率はいずれも差がなかった。

| 対象 | 合併症 | 合併症 | | | 合計 |
|-----------|------|-------|------|------|-------|
| | 無 | 有 | 肝疾患 | 腎疾患 | |
| 調査症例数 | 792 | 2,543 | 128 | 111 | 3,335 |
| 副作用発現症例数 | 59 | 150 | 6 | 5 | 209 |
| 副作用発現率(%) | 7.45 | 5.90 | 4.69 | 4.50 | 6.27 |

(社内集計)

注意 1) 重篤な肝障害のある患者では、シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがありますので、本剤の使用にあたっては慎重に投与してください。
2) 腎障害のある患者では、腎機能が悪化するおそれや、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りますので、本剤の使用にあたっては慎重に投与してください。

〔副作用発現までの日数〕

※頭重感、頭部圧迫感を含む。

| 本剤投与 日数 | 症例数* | 副作用発現 までの日数** | 副作用 発現 件数 | 副作用発現件数率 (%) | | | | | 副作用の種類(件数) | | |
|------------|-------|----------------------|-----------------|--------------|---|---|---|---|------------|----------|-----------------------|
| | | | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 頭痛※ | 動悸 頻脈 | 頭痛※ 動悸 頻脈 以外 |
| 1日以上 | 3,327 | 3日以内 | 117 | 3.52 | | | | | 68 | 15 | 34 |
| 4日以上 | 3,307 | 4日以上 1週未満 | 23 | 0.7 | | | | | 13 | 1 | 9 |
| 1週以上 | 3,290 | 1週以上 2週未満 | 26 | 0.79 | | | | | 9 | 6 | 11 |
| 2週以上 | 3,230 | 2週以上 4週未満 | 24 | 0.74 | | | | | 10 | 2 | 12 |
| 4週以上 | 3,058 | 4週以上 8週未満 | 23 | 0.75 | | | | | 4 | 1 | 18 |
| 8週以上 | 2,614 | 8週以上 12週未満 | 10 | 0.38 | | | | | 3 | 2 | 5 |
| 12週以上 | 2,103 | 12週以上24週未満 (~約半年) | 17 | 0.81 | | | | | — | — | 17 |
| 24週以上 | 1,072 | 24週以上48週未満 (~約1年) | 9 | 0.84 | | | | | 1 | 2 | 6 |
| 48週以上 | 349 | 48週以上96週未満 (~約2年) | 3 | 0.86 | | | | | 1 | — | 2 |
| 96週以上 | 63 | 96週以上 (約2年~) | 0 | 0.00 | | | | | — | — | 0 |
| 不明*** | 8 | 不明 | 15 | | | | | | 3 | 2 | 10 |

*累積症例数、**副作用1件ごとに本剤投与開始日から当該副作用の発現日までとした。(社内集計)

***本剤を途中で休薬している症例については、本剤再投与後に発現した副作用は発現日までの日数を不明とした。

〔用量別副作用発現率〕

| 1日平均投与量 | 症例数 | 副作用発現症例数 | 副作用発現件数 | 副作用発現症例率 (%) | 副作用の種類(件数) | | |
|----------------|-------|----------|---------|--------------|------------|------|---------------|
| | | | | | 頭痛※ | 動悸頻脈 | 頭痛※ 動悸頻脈以外 |
| 100mg未満 | 42 | 6 | 8 | 14.29 | 3 | 1 | 4 |
| 100mg以上150mg未満 | 543 | 34 | 45 | 6.26 | 16 | 2 | 27 |
| 150mg以上200mg未満 | 521 | 17 | 23 | 3.26 | 13 | 2 | 8 |
| 200mg | 2,071 | 141 | 177 | 6.81 | 75 | 23 | 79 |
| 200mg超 | 149 | 11 | 14 | 7.38 | 5 | 3 | 6 |
| 不明 | 9 | 0 | 0 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |

※頭重感、頭部圧迫感を含む。

(社内集計)

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

〔年齢別副作用発現率〕

若い年齢層の患者ほど副作用発現率が高かったが、これは、頭痛の発現頻度が影響しているものと考えられる。

| 年 齢 | 症例数 | 副作用発現症例数 | | | 副作用発現症例率 (%) |
|------------|-------|----------|------|----|--------------|
| | | 頭痛※ | 頭痛以外 | 計 | |
| 50歳未満 | 346 | 28 | 14 | 42 | 12.14 |
| 50歳以上60歳未満 | 556 | 32 | 13 | 45 | 8.09 |
| 60歳以上70歳未満 | 1,014 | 28 | 32 | 60 | 5.92 |
| 70歳以上80歳未満 | 1,060 | 20 | 34 | 54 | 5.09 |
| 80歳以上 | 351 | 4 | 9 | 13 | 3.70 |
| 年齢不明 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0.00 |

※頭重感、頭部圧迫感を含む。

(社内集計)

■：頭痛を伴っている副作用症例

■：頭痛以外の副作用症例

注意：一般に高齢者では生理機能が低下していますので、本剤の使用にあたっては減量するなどご注意ください。

〔凝固線溶系に及ぼす影響〕

シロスタゾールの凝固線溶系に及ぼす影響については、アンチトロンビンⅢが減少する傾向を示したが、変動幅は小さく、異常に低値を示した症例はなかった。また、その他の検査項目についてもほとんど変動を示さなかった。

| 項目 (単位) | 症例数 | 検査値 (Mean±S.D.) | | paired t-test |
|----------------------|-----|-----------------|-------------|------------------|
| | | 投与前 | 投与後 | |
| 出血時間 (Duke法) (秒) | 100 | 146.0± 67.8 | 146.4± 61.2 | N.S. |
| フィブリノーゲン (mg/dL) | 452 | 298.9± 85.2 | 304.8± 86.9 | N.S. |
| PT (秒) | 395 | 12.2± 4.7 | 12.1± 1.7 | N.S. |
| アンチトロンビンⅢ (mg/dL) | 159 | 27.7± 10.3 | 26.8± 6.1 | N.S. |
| APTT (秒) | 409 | 31.8± 7.2 | 32.0± 7.5 | N.S. |
| プラスミノーゲン (mg/dL) | 95 | 12.5± 3.5 | 12.7± 3.7 | N.S. |
| FDP (μ g/mL) | 290 | 8.4± 14.2 | 8.4± 12.1 | N.S. |

N.S. : 有意差なし

(社内集計)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌のため、あらかじめ十分な問診を行うこと。副作用として発疹、薬疹等の過敏症状が報告されている。

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)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では減量するなど、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。

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⁷⁶⁾ 並びに出生児の低体重及び死亡児の増加⁷⁷⁾ が報告されている。〕

(解説)

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

SD系ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、交尾及び受胎能力に影響はみられませんでした。SD系ラットの器官形成期投与試験において、1,000mg/kg/日で異常胎児の軽度増加がみられましたが、日本白色種ウサギを用いた試験においては影響はみられませんでした。SD系ラットの周産期及び授乳期投与試験において、150mg/kg/日以上で出生児の低体重及び死亡率の増加がみられましたが、生後の発育は良好でした。

(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⁵¹⁾。〕

(解説)

分娩後14日の哺乳中のSD系雌性ラットに¹⁴C-シロスタゾールを3mg/kg単回経口投与した時、乳汁中濃度は投与後4時間に最高濃度を示し、以後24時間まで5.23時間の半減期で消失しました。同時に測定した血液中濃度と比較すると、乳汁中濃度はいずれの時点においても血液中濃度の41～72%でした。

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。）

（解説）

本剤は小児等に対する臨床試験は実施しておりませんので、小児等に対する安全性は確立していません。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

プレタールOD錠50mg・100mg

(1) 薬剤交付時

- 1) 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。〕
- 2) プラスチックケース包装品のみの注意事項（プレタールOD錠100mg錠）
 - ・プラスチックケース包装品専用モジュール（別売：服薬アシストモジュール）を装着して使用すること。
 - ・患者へ交付する際には、使用方法を指導すること。

(2) 薬剤服用時

- 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) 本剤は寝たままの状態での服用しないこと。

（解説）

(1) 薬剤交付時

本剤の包装には一部 PTP (Press Through Package) を使用しているものがあるため、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

(2) 薬剤服用時

- 2) 本剤を寝たままの状態での服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられます。

プレタール散20%

(2) 薬剤服用時

- 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) 本剤は寝たままの状態での服用しないこと。

（解説）

- 2) 本剤を寝たままの状態での服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられます。

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⁸³⁾及び52週間経口投与毒性試験⁸⁴⁾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）。

(解説)

非臨床試験における経口投与毒性試験の結果を記載しました。

- (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）。

(解説)

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ため記載しました（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⁶⁵⁾。

(解説) <参考>海外データ

米国において、男女健康成人15名を対象に投与初日にロバスタチン80mgを投与、2日から6日までシロスタゾール100mgを1日2回投与、7日目にロバスタチン80mgとシロスタゾール100mgを併用投与、9日目にロバスタチン80mgとシロスタゾール150mgを併用投与し、血漿中のロバスタチン濃度を比較しました。

ロバスタチン80mgとシロスタゾール100mgを併用投与した時、ロバスタチンのC_{max}に変化は認められなかったが、AUC_tは64%増加しました⁶⁵⁾。

16. その他

該当しない

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

経口投与によるシロスタゾールの血流量増加作用（ラット）⁸⁵⁾

シロスタゾールはストレプトゾトシンモデルラットの坐骨神経栄養血管の血流量を増加させた。

(3) 安全性薬理試験

シロスタゾールの一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びビヌを用いて検討した^{86,87)}。その結果、中枢神経系に関してはマウスにおいて酢酸によるライシングをわずかに抑制した以外にはほとんど影響を及ぼさなかった。

循環器系に関しては摘出心房及び乳頭筋で軽度の拍動数増加作用及び収縮力増強作用を示し、麻酔イヌでは血流量、心拍数、心拍出量、心筋酸素消費量及び呼吸数の増加作用、心筋収縮力の増強作用を示し、無麻酔ラット及び無麻酔イヌでは軽度の心拍数増加作用を示した。

平滑筋に関しては種々の摘出臓器で弱いながら非特異的な抑制作用を示したが、自律神経系にはほとんど影響を及ぼさなかった。ラットにおいてカラゲニン浮腫抑制作用を示したが、神経筋伝達、腎機能、血液凝固能等にはほとんど影響を及ぼさなかった。

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験結果 |
|-----------------|-----|------|----------------|--|
| (1) 中枢神経系に及ぼす影響 | | | | |
| ① 一般行動 | マウス | 経口 | 100～1,000 | いずれの用量でも薬物の影響とみられる症状は観察されなかった。 |
| | ラット | 経口 | 100～1,000 | 100及び300mg/kgの用量では変化は認められなかった。1,000mg/kgの用量でもほとんど変化は認められなかったが、6匹中1匹のみに耳介反射、警戒性及び驚き反応の消失、軽度の眼瞼下垂が認められた。 |
| ② 自発運動 | マウス | 経口 | 100～1,000 | 自発運動量にほとんど影響を及ぼさなかった。 |
| ③ 睡眠増強作用 | マウス | 経口 | 100～1,000 | ヘキソバルビタール睡眠に影響を及ぼさなかった。 |
| ④ 協調運動 | マウス | 経口 | 100～1,000 | 協調運動に影響を及ぼさなかった。 |
| ⑤ 筋弛緩作用 | マウス | 経口 | 100～1,000 | 筋弛緩作用を示さなかった。 |
| ⑥ 抗メタンフェタミン作用 | マウス | 経口 | 100～1,000 | メタンフェタミンによる運動量増加に対して影響を及ぼさなかった。 |
| ⑦ 抗レセルピン作用 | マウス | 経口 | 100～1,000 | 明らかな抗レセルピン作用を示さなかった。 |
| ⑧ 体温 | マウス | 経口 | 100～1,000 | 体温に影響を及ぼさなかった。 |
| ⑨ 抗痙攣作用 | マウス | 経口 | 100～1,000 | 最大電撃、ペンテトラゾール及びストリキニン痙攣を抑制しなかった。 |
| ⑩ 鎮痛作用 | マウス | 経口 | 100～1,000 | 300mg/kg以上で酢酸ライシングを抑制したが、ハフナー法では鎮痛作用を示さなかった。 |
| ⑪ 弁別回避学習 | ラット | 経口 | 300, 1,000 | 回避率及び回避潜時に影響を及ぼさなかった。 |
| ⑫ 脳波及び睡眠覚醒周期 | ウサギ | 経口 | 100～1,000 | 自発脳波に対して1,000mg/kgでのみわずかな低周波成分の増加傾向が認められた。睡眠覚醒周期には影響を及ぼさなかった。 |

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験結果 |
|--|--------------|-----------------|--|---|
| ⑬ 脳波覚醒反応 | ウサギ | 経口 | 100～1,000 | 中脳網様体、音刺激による脳波覚醒反応に影響しなかった。 |
| ⑭ 脊髄反射 | ネコ | 静脈内 | 0.01～1 | 膝蓋腱及び屈曲反射に影響を及ぼさなかった。 |
| (2) 呼吸及び循環器系に及ぼす影響 | | | | |
| ① 摘出右心房 i 拍動数に対する作用 ii イソプレナリンとの相互作用 | モルモット | <i>in vitro</i> | $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L | $3 \times 10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/Lで用量依存的な拍動数増加作用を示したが、 10^{-5} mol/Lでもイソプレナリンの最大作用の約30%しか増加しなかった。この作用はプロプラノロールではほとんど拮抗されなかった。 |
| | モルモット | <i>in vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-5}$ mol/L | イソプレナリンの拍動数増加作用を 10^{-6} 、 10^{-5} mol/Lでわずかに増強した。 |
| ② 摘出乳頭筋 i 収縮力に対する作用 ii イソプレナリンとの相互作用 | モルモット | <i>in vitro</i> | $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L | 濃度依存的な収縮力増強作用を示したが、 10^{-4} mol/Lでもイソプレナリンの最大作用の約32%しか増加しなかった。 |
| | モルモット | <i>in vitro</i> | $3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-6}$ mol/L | イソプレナリンの収縮作用を増強した。 |
| ③ 麻酔イヌの呼吸、 血圧及び心拍数に 対する作用 | イヌ | 静脈内 | 0.03～1 | 呼吸に対しては1mg/kgで一過性の促進作用を示した。拡張期血圧に対しては0.1mg/kg以上で用量依存的に血圧下降作用を示し、1mg/kgでは約37mmHgの下降がみられた。心拍数に対しては0.1mg/kg以上で用量依存的な増加作用を示し、1mg/kgでは約36beats/minの増加がみられた。 |
| ④ 心筋収縮力、冠血 管血流量及び心筋 酸素消費量に対す る作用 | イヌ | 静脈内 | 0.01～1 | 心筋収縮力に対して0.03mg/kg以上で用量依存的な増強作用を示し、1mg/kgで約48%の増強がみられた。冠血管血流量に対して0.03mg/kg以上で用量依存的な増加作用を示し、0.3mg/kgで約49%の増加がみられた。心筋酸素消費量に対して0.03mg/kg以上で用量依存的な増加作用を示し、1mg/kgで約81%の増加がみられた。 |
| | イヌ | 動脈内 | 0.3～100 μ g | 冠動脈で用量依存的な血流量の増加作用が認められた。 |
| ⑤ 内頸、椎骨大腿、 腎及び上腸間膜動 脈血流量に対する 作用 | イヌ | 静脈内 | 0.01～1 | 内頸及び椎骨動脈血流量に対して0.03mg/kg以上で用量依存的な増加作用を示し、1mg/kgでそれぞれ約15及び25%の増加がみられた。大腿動脈血流量に対しては0.03mg/kg以上で用量依存的な一過性の減少後増加作用を示し、0.3mg/kgで約41%の増加がみられた。腎及び上腸間膜動脈血流量に対して0.1mg/kg以上で用量依存的な減少作用を示し、1mg/kgでそれぞれ約59及び42%の減少がみられた。 |
| ⑥ 無麻酔ラットの心 拍数に対する作用 | ラット | 経口 | 3～300 | 10mg/kg以上で投与後30分から心拍数の増加作用を示したが、用量依存的ではなく、最大約16%の増加しか認められなかった。投与5時間後から回復しはじめた。 |
| ⑦ 無麻酔イヌの循環 器系に対する作用 | イヌ (ビーグル) | 静脈内 | 0.3, 1 | 血圧に対して一過性の下降の後上昇、その後1mg/kgで約10mmHgの下降作用を示した。心拍数に対して一過性の増加の後わずかな増加作用を示し、左心室のdP/dt及び心拍出量の増大、末梢血管抵抗の減少作用を示した。 |
| | | 経口 | 10, 30 | 血圧に対して10及び30mg/kgで軽度な下降傾向を示した。心拍数、心収縮力、心拍出量に対して10mg/kgでは影響を及ぼさなかったが、30mg/kgではそれぞれ23beats/min、49%、32%の増加作用を示したが、いずれも投与24時間後にはほぼ回復した。 |

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験結果 |
|-----------------|-------|-----------------|-----------------------------|--|
| (3) 消化器系に及ぼす影響 | | | | |
| ① 腸管輸送能 | マウス | 経口 | 100~1,000 | 腸管輸送能に影響を及ぼさなかった。 |
| ② 胃運動 | ラット | 静脈内 | 0.1~10 | 薬物によると考えられる影響を及ぼさなかった。 |
| ③ 胃液分泌 | ラット | 経口 | 30~300 | 分泌量、pH及び総酸度に影響を及ぼさなかった。 |
| ④ 胆汁分泌 | イヌ | 静脈内 | 0.01~1 | 胆汁分泌にほとんど影響を及ぼさなかった。 |
| ⑤ 膵液分泌 | イヌ | 静脈内 | 0.01~1 | 膵液分泌にほとんど影響を及ぼさなかった。 |
| (4) 摘出平滑筋に及ぼす影響 | | | | |
| ① 摘出気管 | モルモット | <i>in vitro</i> | 10^{-7} ~ 10^{-4} mol/L | カルバコールで収縮させた気管において 3×10^{-6} mol/L以上の濃度でわずかな弛緩作用を示した。 |
| ② 摘出大動脈 | ウサギ | <i>in vitro</i> | 10^{-6} ~ 10^{-4} mol/L | 10^{-5} mol/L以上で大動脈の張力をわずかに減弱させた。 10^{-4} mol/Lでのみノルアドレナリンの収縮作用をわずかに抑制、 10^{-6} mol/L以上でセロトニンの収縮を抑制した。 |
| ③ 摘出胃 | ラット | <i>in vitro</i> | 10^{-7} ~ 10^{-4} mol/L | 摘出胃の張力に対してほとんど影響を及ぼさなかった。PGF ₂ αによる摘出胃の収縮に対して影響しなかった。 |
| ④ 摘出回腸 | モルモット | <i>in vitro</i> | 10^{-7} ~ 10^{-4} mol/L | 回腸の張力に対してほとんど影響を及ぼさなかった。 10^{-5} mol/L以上でわずかな抗アセチルコリン及び抗ヒスタミン作用を示し、 3×10^{-5} mol/L以上で拮抗作用を示した。 |
| ⑤ 摘出輸精管 | モルモット | <i>in vitro</i> | 10^{-6} ~ 10^{-4} mol/L | 輸精管の張力にほとんど影響を及ぼさなかった。 10^{-4} mol/Lのみでノルアドレナリンによる収縮の増強作用を示した。 |
| ⑥ 摘出非妊娠子宮 | ラット | <i>in vitro</i> | 10^{-7} ~ 10^{-4} mol/L | 子宮の張力に影響を及ぼさなかった。 10^{-6} mol/L以上でオキシトシンの濃度作用曲線を右方へ移動させた。 |
| ⑦ 摘出妊娠子宮 | ラット | <i>in vitro</i> | 10^{-7} ~ 10^{-4} mol/L | 妊娠9-10日及び17-20日の子宮の自動運動をそれぞれ 10^{-7} 及び 3×10^{-7} mol/L以上で抑制した。 |
| (5) その他の作用 | | | | |
| ① 神経節 | ネコ | 静脈内 | 0.03~3 | 交感神経節伝達に対して影響を及ぼさなかった。 |
| ② 神経筋伝達 | ネコ | 静脈内 | 0.03~3 | 神経筋伝達に対して影響を及ぼさなかった。 |
| ③ 尿量及び尿中電解質排泄 | ラット | 経口 | 0.03~3 | 尿量及び尿中Na ⁺ 、K ⁺ 及びCl ⁻ 排泄量にほとんど影響を及ぼさなかった。 |
| ④ 局所麻酔作用 | モルモット | 点眼皮内 | 1, 3% | 表面及び浸潤麻酔法で局所麻酔作用を示さなかった。 |
| ⑤ 血液凝固 | ヒト | <i>in vitro</i> | 10^{-6} ~ 10^{-4} mol/L | 活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間にほとんど影響を及ぼさなかった。 |
| ⑥ 抗炎症作用 | ラット | 経口 | 10~300 | 300mg/kgで弱いカラゲニン浮腫抑制作用を示した。 |

(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

LD₅₀値 (mg/kg⁸⁸⁾)

| 動物 (系統) | 性 | 経口 | 筋肉内 | 腹腔内 |
|---------------|-----|--------|--------|--------|
| マウス (ICR系) | 雄 雌 | >5,000 | >1,000 | >2,000 |
| ラット (SD系) | 雄 雌 | >5,000 | >1,000 | >2,000 |
| イヌ (ビーグル犬) | 雄 雌 | >2,000 | — | — |

(2) 反復投与毒性試験

SD系ラットを用いた13週間及び52週間反復経口投与試験において、高用量で肝重量の増加が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、6mg/kg/dayであった。ビーグル犬を用いた13週間及び52週間反復経口投与試験において、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。これらの心臓の変化はラット及びサルでは認められなかった。1週間の反復静脈内投与によるイヌ及びサルを用いた心臓毒性の比較検討において、ビーグル犬では左心室心内膜、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のみが認められた。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^{83, 84, 89~93)}。

(3) 生殖発生毒性試験

SD系ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、交尾及び受胎能力に影響はみられなかった。SD系ラットの器官形成期投与試験において、1,000mg/kg/dayで異常胎児の軽度増加がみられたが、日本白色種ウサギを用いた試験においては影響はみられなかった。SD系ラットの周産期及び授乳期投与試験において、150mg/kg/day以上で出生時の低体重及び死亡率の増加がみられたが、生後の発育は良好であった^{76, 77, 94, 95)}。

(4) その他の特殊毒性

① 遺伝毒性試験^{96~100)}

シロスタゾールは細菌を用いた試験において、DNA損傷及び遺伝子変異を誘発しなかった。哺乳類培養細胞を用いた試験において、シロスタゾールは遺伝子変異を誘発しなかったが、染色体異常を誘発した。シロスタゾールは6,000mg/kgを単回経口投与したマウスの骨髄細胞において染色体異常を誘発しなかった。

② 抗原性試験¹⁰¹⁾

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー試験、Schultz-Dale反応試験及び受け身皮膚アナフィラキシー試験において、いずれも陰性であった。

③ がん原性試験^{102, 103)}

B6C3F1マウス及びFischer344ラットにおいて、がん原性は認められなかった。

④ 細胞間代謝協同阻害試験⁹⁶⁾

哺乳類培養細胞を用いた試験において、細胞間代謝協同阻害作用を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：プレタール OD 錠 50mg・100mg、プレタール散 20%
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

プレタールOD錠50mg・OD錠100mg
使用期限：製造後3年（外箱等に表示）
プレタール散20%
使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

プレタール OD 錠 50mg・OD 錠 100mg

- ・自動分包機を使用する場合には欠けることがあるため、カセットのセット位置等に配慮すること。
- ・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。
- ・プラスチックボトル包装品：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締めること。
- ・PTP 包装品、プラスチックケース包装品：アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

(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）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
くすりのしおり：有り、患者向医薬品ガイド：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

プレタールOD錠50mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)、
700錠(14錠×50)
[プラスチックボトル]500錠
プレタールOD錠100mg：[PTP] 100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)、
700錠(14錠×50)
[プラスチックボトル]500錠
[プラスチックケース]56錠
プレタール散20%：[HS]0.25g×140包(2包×70)
[HS]0.5g ×140包(2包×70)
[プラスチックボトル]100g

7. 容器の材質

| 販売名 | 容 器 | | 材 質 |
|-------------------------------|------------|--------|---------------------------------|
| プレタールOD錠50mg プレタールOD錠100mg | アルミピロー | | ポリエチレン、アルミ箔 |
| | PTP | | ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | プラスチックボトル | キャップ | ポリプロピレン |
| | | パッキン | ポリエチレン、ポリプロピレン |
| | | 詰め物 | ポリエチレン |
| | ボトル | ポリエチレン | |
| プレタールOD錠100mg | アルミピロー | | ポリエチレン、アルミ箔 |
| | プラスチックケース | | ポリプロピレン、ポリカーボネート |
| プレタール散 20% | アルミ分包 (HS) | | ポリエチレンテレフタレート、 アルミニウム、ポリエチレン |
| | プラスチックボトル | キャップ | ポリプロピレン |
| | | パッキン | ポリエチレン、ポリプロピレン |
| | | ボトル | ポリエチレン |

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：シロスタゾール錠50mg・100mg「サワイ」、シロスレットゼリー50mg・100mg 等
同 効 薬：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

9. 国際誕生年月日

1988年1月20日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 販 売 名 | 製造販売承認年月日 | 承 認 番 号 |
|---------------|-------------|------------------|
| プレタールOD錠50mg | 2009年10月28日 | 22100AMX02276000 |
| プレタールOD錠100mg | | 22100AMX02275000 |
| プレタール散20% | 2007年3月15日 | 21900AMX00602000 |

11. 薬価基準収載年月日

| 販 売 名 | 薬価基準収載年月日 |
|---------------|------------|
| プレタールOD錠50mg | 2010年4月23日 |
| プレタールOD錠100mg | |
| プレタール散20% | 2007年6月15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

該当しない

<備考>

「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」の効能・効果はプレタール錠に追加されたものである（2003年4月16日）。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

| 販売名 | 効能・効果 | 再審査結果 公表年月日 | 再審査結果の内容 |
|---------------|-------------------------|----------------|--|
| プレタールOD錠50mg | 脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制 | 2012年3月26日 | 薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕* |
| プレタールOD錠100mg | | | |
| プレタール散20% | | | |

*：プレタール錠も同様の結果通知

<備考>

「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」についての再審査はプレタール錠に付されたもので、1996年3月7日再審査結果が通知された（薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない）。

14. 再審査期間

| 販売名 | 効能・効果 | 再審査期間 |
|------------------|-----------------------------|-------------------------|
| プレタール OD 錠 50mg | 脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く） 発症後の再発抑制 | 2009年10月28日～2010年4月15日* |
| プレタール OD 錠 100mg | | 2009年10月28日～2010年4月15日* |
| プレタール散 20% | | 2007年3月15日～2010年4月15日* |

*：プレタール錠の再審査期間7年間（2003年4月16日～2010年4月15日）の残余期間。

<備考>

「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」についての再審査はプレタール錠に付されたものである。再審査期間は6年間（1988年1月20日～1994年1月19日）。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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 |
|------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| プレタール OD 錠 50mg | 119712901 | 3399002F3020 | 621971201 |
| プレタール OD 錠 100mg | 119713601 | 3399002F4027 | 621971301 |
| プレタール散 20% | 117763301 | 3399002B1026 | 620005094 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 三島好雄ほか：臨床評価, **14**(1), 13-41, 1986
- 2) 前川達郎ほか：社内資料(CSPS), 2003
- 3) Shinohara, Y. et al. : Lancet Neurol., **9**, 959-968, 2010
- 4) Niki, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1173-1185, 1985
- 5) 安部 英ほか：臨床評価, **13**(1), 257-280, 1985
- 6) 内田 發三ほか：循環器科, **17**(4), 421-432, 1985
- 7) Kimura, Y. et al. : 社内資料(血小板機能抑制作用機序), 1986
- 8) Sudo, T. et al. : Biochem. Pharmacol., **59**(4), 347-356, 2000
- 9) Igawa, T. et al. : Thromb. Res., **57**(4), 617-623, 1990
- 10) Minami, N. et al. : Life Sci., **61**(25), 383-389, 1997
- 11) 谷 武司ほか：社内資料(イヌにおける血小板凝集抑制作用), 1990
- 12) Tani, T. et al. : Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research., **25**, 215-227, 1992
- 13) Kimura, Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1144-1149, 1985
- 14) Matsumoto, Y. et al. : Thromb. Res., **95**, 19-29, 1999
- 15) Ito, H. et al. : Platelets, **15**(5), 293-301, 2004
- 16) Kohda, N. et al. : Thromb. Res., **96**(4), 261-268, 1999
- 17) 谷 武司ほか：社内資料(ラットにおける連続投与による血小板凝集抑制作用の変化), 1993
- 18) 勝村 達喜ほか：薬理と治療, **14**(3), 1531-1536, 1986
- 19) Ikeda, Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **37**(I), 563-566, 1987
- 20) Yasunaga, K. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1189-1192, 1985
- 21) 上原総一郎ほか：薬理と治療, **14**(3), 1537-1544, 1986
- 22) 谷 武司ほか：社内資料(マウスにおけるADP及びコラーゲン誘発肺塞栓抑制作用), 1985
- 23) Kawamura, K. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1154-1156, 1985
- 24) 安田 慶秀ほか：脈管学, **28**(2), 135-139, 1988
- 25) Watanabe, K. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **36**(II), 1022-1024, 1986
- 26) 後藤文男ほか：臨床評価, **27**(3), 615-643, 2000
- 27) 大賀 成敏ほか：血液と脈管, **20**(2), 131-136, 1989
- 28) 石川智彦ほか：社内資料(イヌにおける摘出動脈に対する弛緩作用), 1987
- 29) Kawamura, K. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1149-1154, 1985
- 30) 河村公太郎：社内資料(ラット脳血流に対する作用), 1981
- 31) Kamiya, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1201-1203, 1985
- 32) Yasuda, K. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1198-1200, 1985
- 33) Ohashi, S. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1203-1208, 1985
- 34) Kobayashi, S. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., **35**(II), 1193-1197, 1985
- 35) 山田和雄ほか：社内資料(ラットにおける経口投与による脳血流増加作用), 1987
- 36) 木谷 泰治ほか：Biomed. Thermol., **9**(1), 49-51, 1989
- 37) 鳥越隆一郎：脳と神経, **50**(9), 829-839, 1998
- 38) Oishi, M. et al. : Keio, J. Med., **49**(Suppl.1), A145-A147, 2000
- 39) Thompson, P. D. et al. : Am. J. Cardiol., **90**, 1314-1319, 2002
- 40) Dawson, D. L. et al. : Am. Heart J., **178**(2), 141-146, 1999
- 41) 松本 豊ほか：社内資料(ヒト培養内皮細胞及び平滑筋細胞の増殖能に対する作用), 1992
- 42) Ishizaka, N. et al. : Atherosclerosis, **142**, 41-46, 1999
- 43) 高橋 貞夫ほか：脈管学, **32**(7), 651-655, 1992
- 44) Kubota, Y. et al. : Invest. Radiol., **30**(9), 532-537, 1995
- 45) Shinoda-Tagawa, T. et al. : Diabetologia, **45**, 188-194, 2002
- 46) Hashimoto, A. et al. : Atherosclerosis, **189**, 350-357, 2006

- 47) Omi, H. et al. : *Microvasc. Res.*, **68**, 119-125, 2004
- 48) Otsuki, M. et al. : *Atherosclerosis*, **158**, 121-128, 2001
- 49) Nishio, Y. et al. : *Horm. Metab. Res.*, **29**, 491-495, 1997
- 50) 松本 豊ほか：社内資料(化学物質による内皮細胞障害に対する防御作用), 1993
- 51) Akiyama, H. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **35(II)**, 1124-1132, 1985
- 52) Akiyama, H. et al. : *J. Chromatogr.*, **338(2)**, 456-459, 1985
- 53) 長谷川節雄ほか：薬理と治療, **40(11)**, 955-964, 2012
- 54) 長谷川節雄ほか：薬理と治療, **35(1)**, 81-88, 2007
- 55) 大倉 誉暢ほか：腎と透析, **34(5)**, 787-792, 1993
- 56) 蓬田 茂ほか：基礎と臨床, **30(1)**, 103-109, 1996
- 57) Mallikaarjun, S. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, **37(Suppl.2)**, 33-40, 1999
- 58) Bramer, S. L. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, **37(Suppl.2)**, 25-32, 1999
- 59) 藤尾直希ほか：社内資料(食事の影響), 1999
- 60) Mallikaarjun, S. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, **37(Suppl.2)**, 79-86, 1999
- 61) 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
- 62) Suri, A. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, **37(Suppl.2)**, 53-59, 1999
- 63) Suri, A. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, **37(Suppl.2)**, 61-68, 1999
- 64) Kisicki, 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
- 65) Bramer, S. L. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, **37(Suppl.2)**, 69-77, 1999
- 66) 藤尾直希：社内資料(代謝産物のin vitroタンパク結合率), 1997
- 67) 長谷川賢ほか：社内資料(ラットにおける吸収、分布、排泄), 1981
- 68) 秋山 仁ほか：社内資料(ラットにおける代謝物の検索), 1983
- 69) 工藤庄次：社内資料(発現系P450によるin vitro代謝試験), 1994
- 70) 藤尾直希：社内資料(発現系P450によるin vitro代謝試験(2)), 1995
- 71) Akiyama, H. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **35(II)**, 1133-1140, 1985
- 72) 秋山 仁ほか：社内資料(ヒトにおける代謝物の分析), 1984
- 73) Wang, C. et al., : *Drug. Metab. Dispos.* **42(6)**, 996-1007, 2014
- 74) Packer, M. et al. : *N. Eng. J. Med.*, **325(21)**, 1468-1475, 1991
- 75) Cohn, J. N. et al. : *N. Eng. J. Med.*, **339(25)**, 1810-1816, 1998
- 76) 西大條亮一ほか：医薬品研究, **16(5)**, 1053-1072, 1985
- 77) 江崎孝三郎ほか：医薬品研究, **16(5)**, 1073-1092, 1985
- 78) 長谷川節雄ほか：薬理と治療, **37(10)**, 813-819, 2009
- 79) 長谷川節雄ほか：薬理と治療, **35(1)**, 73-79, 2007
- 80) PLETAL®米国添付文書
- 81) Mallikaarjun, S. et al. : *Clin. Pharmacokinet.*, **37(Suppl.2)**, 87-93, 1999
- 82) 鈴木 和恵ほか：日胸疾会誌, **33(2)**, 156-159, 1995
- 83) 永野 耕一ほか：医薬品研究, **16(6)**, 1268-1284, 1985
- 84) 永野 耕一ほか：医薬品研究, **16(6)**, 1305-1324, 1985
- 85) Kihara, M. et al. : *Diabetologia.*, **38**, 914-918, 1995
- 86) Shintani, S. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **35(II)**, 1157-1162, 1985
- 87) Shintani, S. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **35(II)**, 1163-1172, 1985
- 88) 野村岳之ほか：医薬品研究, **16(6)**, 1200-1203, 1985
- 89) 渡辺満利ほか：医薬品研究, **16(6)**, 1245-1267, 1985
- 90) 渡辺満利ほか：医薬品研究, **16(6)**, 1285-1304, 1985
- 91) 北浦敬介：社内資料(イヌにおける静脈内反復投与心臓毒性試験), 1991
- 92) 大瀧サチ：社内資料(サルにおける静脈内反復投与心臓毒性試験), 1991
- 93) Dogterom, P. et al. : *Crit. Rev. Toxicol.*, **22(3,4)**, 203-241, 1992
- 94) 江崎孝三郎ほか：医薬品研究, **16(5)**, 1033-1052, 1985
- 95) 江崎孝三郎ほか：医薬品研究, **16(5)**, 1023-1032, 1985

- 96) 柴原俊一ほか：医薬品研究, **16**(5), 1093-1099, 1985
- 97) Clements, J.：社内資料(*in vitro* マウスリンフォーマ試験), 1996
- 98) Marshall, R.：社内資料(*in vitro* 染色体異常試験), 1997
- 99) 田中憲穂ほか：薬理と治療, **13**(7), 4129-4132, 1985
- 100) 高橋伸夫：社内資料(マウスにおける単回経口投与血中濃度測定試験), 1997
- 101) 中桐直人ほか：社内資料(抗原性試験), 1982
- 102) Holmes, P. et al.：社内資料(マウスにおけるがん原性試験), 1986
- 103) Holmes, P. et al.：社内資料(ラットにおけるがん原性試験), 1986

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

プレタール（錠剤、散剤、カプセル剤）はイギリスをはじめ世界 15 カ国以上で販売されている。主な外国での販売状況は以下のとおりである。

(2017 年 6 月現在)

| 発売国 | 販売名 | 会社名 | 剤形 (規格) | 発売年月 | 効能効果 |
|---------|---------|--|--|-------------|-------|
| 中国 | PLETAAL | Zhejiang Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 錠剤 (50mg) | 1997 年 3 月 | < A > |
| アルゼンチン | PLETAAL | Janssen Cilag Farmaceutica SA | 錠剤 (100mg, 50mg) | 1997 年 5 月 | < B > |
| オーストラリア | PLETAL | Otsuka Australia Pharmaceutical Pty Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2009 年 6 月 | < C > |
| ドイツ | PLETAL | Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2007 年 1 月 | < C > |
| エジプト | PLETAAL | Egypt Otsuka Pharmaceutical Co., S.A.E | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2004 年 6 月 | < A > |
| スペイン | PLETAL | Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2009 年 5 月 | < C > |
| 香港 | PLETAAL | Otsuka Pharmaceutical (H.K.) Ltd. | 錠剤 (50mg) | 2001 年 7 月 | < D > |
| インドネシア | PLETAAL | P.T. Otsuka Indonesia | 錠剤 (100mg, 50mg) 散剤 (20%) | 1997 年 7 月 | < A > |
| イタリア | PLETAL | Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2009 年 1 月 | < C > |
| カンボジア | PLETAAL | Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 錠剤 (100mg) | 2005 年 10 月 | < A > |
| 韓国 | PLETAAL | Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) 散剤 (20%) カプセル剤 (100mg) | 1991 年 7 月 | < E > |
| マレーシア | PLETAAL | A Menarini Singapore Pte Ltd. | 錠剤 (50mg) | 2006 年 8 月 | < F > |

下線部：日本と異なる効能・効果

- < A > Treatment of ischemic symptoms including ulceration, pain and coldness of the extremities, in chronic arterial occlusion. Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).
- < B > Chronic arterial occlusion: Treatment of ischemic symptoms, including ulceration, pain, and coldness of the extremities, in chronic arterial occlusion. Intermittent claudication Reduction: of symptoms of intermittent claudication, as indicated by an increased walking distance. Prevention of recurrence of cerebral infarction excluding cardiogenic cerebral embolism.
- < C > Pletal is indicated for the symptomatic improvement of intermittent claudication as indicated by increased maximal and pain-free walking distances in patients who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis. Pletal is for second-line use, in patients in whom lifestyle modifications (including stopping smoking and [supervised] exercise programs) and other appropriate interventions have failed to sufficiently improve their intermittent claudication symptoms.
- < D > Pletal is indicated for the improvement of the maximal and pain-free walking distances in patients with intermittent claudication, who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis (peripheral arterial disease Fontaine stage II). Pletal is for second-line use, in patients in whom lifestyle modifications (including stopping smoking and [supervised] exercise programs) and other appropriate interventions have failed to sufficiently improve their intermittent claudication symptoms. Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).
- < E > Treatment of ischemic symptoms including ulceration, pain and coldness in chronic arterial occlusion (Berger's disease, arteriosclerosis obliterans, diabetic peripheral angiopathy). Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).
- < F > Pletal is indicated for the improvement of the maximal and pain-free walking distances in patients with intermittent claudication, who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis. Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).

| 発売国 | 販売名 | 会社名 | 剤形 (規格) | 発売年月 | 効能効果 |
|--------|---------|---|--|----------|-------|
| フィリピン | PLETAAL | Otsuka (Philippines) Pharmaceutical, Inc. | 錠剤 (100mg, 50mg) 散剤 (20%) | 1995年5月 | < E > |
| パキスタン | PLETAAL | Otsuka Pakistan Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2003年4月 | < G > |
| スウェーデン | PLETAL | Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2008年3月 | < C > |
| タイ | PLETAAL | Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) 散剤 (20%) カプセル剤 (100mg) | 1993年4月 | < A > |
| トルコ | PLETAL | Abi Ibrahim Otsuka Pharmaceutical Company | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2006年12月 | < H > |
| 台湾 | PLETAAL | Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2001年6月 | < D > |
| イギリス | PLETAL | Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2002年6月 | < C > |
| ベトナム | PLETAAL | Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 錠剤 (100mg, 50mg) | 2006年1月 | < K > |

下線部：日本と異なる効能・効果

- < A > Treatment of ischemic symptoms including ulceration, pain and coldness of the extremities, in chronic arterial occlusion. Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).
- < C > Pletal is indicated for the symptomatic improvement of intermittent claudication as indicated by increased maximal and pain-free walking distances in patients who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis.
- < D > Pletaal is indicated for the improvement of the maximal and pain-free walking distances in patients with intermittent claudication, who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis (peripheral arterial disease Fontaine stage II). Pletaal is for second-line use, in patients in whom lifestyle modifications (including stopping smoking and [supervised] exercise programs) and other appropriate interventions have failed to sufficiently improve their intermittent claudication symptoms. Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).
- < E > Treatment of ischemic symptoms including ulceration, pain and coldness in chronic arterial occlusion (Berger's disease, arteriosclerosis obliterans, diabetic peripheral angiopathy). Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).
- < F > Pletaal is indicated for the improvement of the maximal and pain-free walking distances in patients with intermittent claudication, who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis. Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).
- < G > Treatment of ischemic symptoms including ulceration, pain, and coldness of the extremities in chronic arterial occlusion and for the reduction of symptoms of intermittent claudication, as indicated by an increased walking distance. Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism).
- < H > Treatment of symptoms of intermittent claudication, as indicated by an increased painfree walking distance Treatment of ischemic symptoms including ulceration, pain, and coldness of the extremities in chronic arterial occlusion. Treatment of recurrent cerebral stroke where medical therapy is contraindicated or fails despite the use of other conventional medicines. (excluding cardiogenic cerebral embolism)
- < I > It is indicated for the reduction of symptoms of intermittent claudication, as indicated by an increased walking distance.
- < J > Pletal is indicated for the reduction of symptoms of intermittent claudication, as indicated by an increased walking distance.
- < K > Treatment of ischemic symptoms including ulceration, pain, and coldness of the extremities in chronic arterial occlusion (Berger's disease, arteriosclerosis obliterans, diabetic peripheral angiopathy). Prevention of recurrence of cerebral infarction (excluding cardiogenic cerebral embolism). mprovement of the maximal and pain-free walking distances in patients with intermittent claudication, who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis (peripheral arterial disease Fontaine stage II)

2. 海外における臨床支援情報

| | | |
|-----|-----|---|
| 妊産婦 | FDA | <p>C (2017年5月17日)</p> <p><i>Pregnancy Category C.</i></p> <p>PLETAL has been shown to be teratogenic in rats at doses that are greater than 5-times the human MRHD on a body surface area basis. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.</p> <p>In a rat developmental toxicity study, oral administration of 1000 mg cilostazol/kg/day was associated with decreased fetal weights, and increased incidences of cardiovascular, renal, and skeletal anomalies (ventricular septal, aortic arch and subclavian artery abnormalities, renal pelvic dilation, 14th rib, and retarded ossification). At this dose, systemic exposure to unbound cilostazol in nonpregnant rats was about 5 times the exposure in humans given the MRHD. Increased incidences of ventricular septal defect and retarded ossification were also noted at 150 mg/kg/day (5 times the MRHD on a systemic exposure basis). In a rabbit developmental toxicity study, an increased incidence of retardation of ossification of the sternum was seen at doses as low as 150 mg/kg/day. In nonpregnant rabbits given 150 mg/kg/day, exposure to unbound cilostazol was considerably lower than that seen in humans given the MRHD, and exposure to 3,4-dehydrocilostazol was barely detectable.</p> <p>When cilostazol was administered to rats during late pregnancy and lactation, an increased incidence of stillborn and decreased birth weights of offspring was seen at doses of 150 mg/kg/day (5 times the MRHD on a systemic exposure basis).</p> <p><参考：分類の概要></p> <p>C: Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.</p> |
|-----|-----|---|

| | | |
|----|-------------------------|---|
| | オーストラリアの分類 | <p>Pregnancy Category B3 Studies in animals have shown reproductive toxicity. In rats dosed during pregnancy, an increase in foetuses with external, visceral and skeletal abnormalities (retarded ossification, wavy or extra ribs, ventricular septal defects, unilateral anophthalmia and dilated renal pelvis) were noted at doses >150 mg/kg/day (equivalent to 5 times the clinical exposure based on AUC). Exposure in late pregnancy resulted in an increased incidence of stillbirths and lower offspring weights at the same doses. An increased incidence of retardation of ossification of the sternum was observed in rabbits at doses greater than 150 mg/kg/day (equivalent to 5 times the recommended daily dose based on AUC).</p> <p>Use in Pregnancy: There is no experience of the use of Pletal in human pregnancy. Pletal should not be used by pregnant women.</p> <p><参考：分類の概要> B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p> |
| 小児 | 米国の添付文書 (2017年5月17日) | <p>PRECAUTIONS Safety and effectiveness of PLETAL in pediatric patients have not been established.</p> |
| | 英国のSPC (2016年2月5日) | <p>4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> Safety and efficacy in children have not been established.</p> |

XIII. 備考

その他の関連資料

【プレタール散 20%の配合変化試験結果】

この配合変化試験は、プレタール散 20%が医療機関で分包包装されることが予想されるため、予想される処方について社内で実施された配合変化試験結果をまとめたものです。他剤との同時投与については各薬剤の添付文書をご確認ください。

プレタール散 20%の配合変化試験結果を下表に示す。

保存形態：グラシン紙分包品

保存状態：①25℃ 75%RH、②25℃ 90%RH

試験期間：配合直後、1週間、2週間、3週間、4週間

試験項目：色及び形状、分包品質量変動率（%）

配合量：プレタール酸 20% 0.5g に対する量

試験実施：2006年、2008年（製品の販売名及び会社名は試験実施時点の名称です。）

【①25℃ 75%RH】

| | 薬剤名 製造販売・ 販売元 | 性状 | 一般名 | 配合量 (g) | 試験 項目 | 配合直後 | 1週間 | 2週間 | 3週間 | 4週間 |
|---|---|-------------------------------------|---------------------|------------|--------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | プレタール散 20% 大塚製薬(株) | 白色の散剤 においはない か又はわずかに 芳香がある | シロスタゾ ール | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.02 | 0.61 | 0.54 | 0.87 |
| 2 | アルダクトン A 細粒 10% ファイザー(株) | 白色の細粒で 特異なにおい 及び味がある | スピロノラ クトン | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.21 | 0.23 | 0.43 | 0.22 |
| 3 | アローゼン ファーマ・シュ ベラー社(株)科 薬 | 茶褐色の顆粒 わずかに特異 なにおい及び 味がある | センナ・セン ナジツ | 0.500 | 外観・色 | 茶褐色顆粒と 白色散剤の 混在 | 茶褐色顆粒 と微黄白色 散剤の混在 | 茶褐色顆粒 と微黄白色 散剤の混在 | 茶褐色顆粒 と微黄白色 散剤の混在 | 茶褐色顆粒と 微黄白色散 剤の混在 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 3.39 | 4.26 | 4.24 | 4.49 |
| 4 | アンギナル散 12.5% 長生堂製薬(株) | 黄色の散剤 | ジピリダモ ール | 0.200 | 外観・色 | 黄色と白色の 混在した散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.11 | 0.14 | 0.34 | 0.05 |
| 5 | ウルソ顆粒 5% 田辺三菱製薬(株) | 白色の顆粒に おいはなく味 は苦い | ウルソデオ キシコール 酸 | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | やや黄色の 顆粒が混在し た粉剤 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | — | — | 0.08 | — |
| 6 | ガスター散 10% アステラス製薬 (株) | 白色～微黄白 色の散剤 | ファモチジ ン | 0.040 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.15 | 0.80 | 0.70 | 1.02 |
| 7 | ガスマチン散 1% 大日本住友製薬 (株) | 白色の散剤で においはなく 味は甘い | モサブリド クエン酸塩 | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.06 | 0.07 | 0.28 | 0.06 |
| 8 | 「重質」カマグ G 「ヒシヤマ」 日局酸化マグネ シウム ニプロファーマ(株) | 白色の散剤 | 酸化マグネ シウム | 1.000 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.79 | 3.79 | 4.95 | 5.90 |

【①25°C 75%RH】

| | 薬剤名 製造販売・ 販売元 | 性状 | 一般名 | 配合量 (g) | 試験 項目 | 配合直後 | 1週間 | 2週間 | 3週間 | 4週間 |
|----|---------------------------------------|---|---------------------|------------|--------------|------------------------|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9 | グラマリール 細粒 10% アステラス製薬 (株) | 白色～微帯黄 白色の細粒 | チアプリド 塩酸塩 | 0.250 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 黄色の細粒が 混在する散剤 | 黄色の細粒が 混在する散剤 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.01 | 0.00 | 0.21 | 0.00 |
| 10 | サアミオン散 1% 田辺製薬(株) | 白色の散剤 | ニセルゴリ ン | 0.050 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.02 | 0.64 | 0.53 | 0.81 |
| 11 | セファドール 顆粒 10% 日本新薬(株) | 白色～類白色 の剤皮を施し た顆粒剤で、 においはなく、 味は初めなが ら、後に苦い | ジフェニド ール塩酸塩 | 0.500 | 外観・色 | 類白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.39 | 0.68 | 0.71 | 0.89 |
| 12 | セルシン散 1% 武田薬品工業(株) | 白色の細粒を 含む粉末 | ジアゼパム | 0.200 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.04 | 0.09 | 0.36 | 0.07 |
| 13 | セルベックス 細粒 10% エーザイ(株) | 白色～帯黄白 色の細粒 | テプレノン | 0.500 | 外観・色 | 白色に近い帯 黄白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.17 | 0.68 | 0.59 | 0.84 |
| 14 | セロクラール 細粒 4% サノフィ・アベ ンティス(株) | 白色細粒剤 | 酒石酸イフ エンプロジ ル | 0.500 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.18 | 0.60 | 0.55 | 0.77 |
| 15 | ダーゼン顆粒 1% 武田薬品工業(株) | 淡黄色の腸溶 性の顆粒剤 | セラペプタ ーゼ | 1.000 | 外観・色 | 淡黄色顆粒と 白色の散剤の 混在 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.86 | 2.18 | 2.08 | 2.27 |
| 16 | テオドール ドライシロップ 20% 田辺三菱製薬(株) | 白色の粉末状 又は粒状特異 な芳香があり 味は甘い | テオフィリ ン | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.21 | 0.20 | 0.37 | 0.19 |
| 17 | デパケン細粒 40% 協和発酵(株) | 白色細粒 メントール様 の特異な味で 無臭 | バルプロ酸 ナトリウム | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 微褐色の細粒 が混在する白 色の散剤 | 微褐色の細粒 が混在する白 色の散剤 | 微褐色の細粒 が混在する白 色の散剤 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 4.60 | 5.50 | 5.87 | 5.73 |
| 18 | デパス細粒 1% 三菱ウェルファ ーマ(株) | 白色の細粒 | エチゾラム | 0.010 | 外観・色 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.22 | 0.86 | 0.75 | 0.97 |
| 19 | テルネリン顆粒 0.2% ノバルティスフ ァーマ(株) | 白色の顆粒剤 で、においは ない | チザニジン 塩酸塩 | 0.500 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.14 | 0.47 | 0.46 | 0.62 |
| 20 | ドブス細粒 20% 大日本住友製薬 (株) | 白色～淡褐色 の細粒剤 | ドロキシド バ | 1.000 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 黄色の細粒が 混在する散剤 | 黄色の細粒が 混在する散剤 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.87 | 0.92 | 1.02 | 0.89 |
| 21 | ナウゼリン細粒 1% 協和発酵工業(株) | 白色の細粒 無臭、無味 | ドンベリド ン | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.86 | 2.18 | 2.14 | 2.28 |

【①25°C 75%RH】

| | 薬剤名 製造販売・ 販売元 | 性状 | 一般名 | 配合量 (g) | 試験 項目 | 配合直後 | 1週間 | 2週間 | 3週間 | 4週間 |
|----|---------------------------------------|---|---|------------|--------------|---------------------------------|------|------|------|------|
| 22 | PL 顆粒 塩野義製薬(株) | 白色の顆粒 味はやや甘 く、わずかに 苦みがある | サリチルアミ ド・アセトアミ ノフェン・無水 カフェイン・ブ ロメタジンメチ レンジサリチ ル酸塩 | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.74 | 0.65 | 0.73 | 0.66 |
| 23 | ビオフェルミン 武田薬品工業(株) | 白色の粉末で においはない か又はわずか に特異なにお いがあり、味は やや甘い | ラクトミン ・糖化菌 | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 2.38 | 2.81 | 3.04 | 2.88 |
| 24 | ベルジピン散 10% アステラス製薬 (株) | 淡黄色の散剤 | ニカルジピ ン塩酸塩 | 0.200 | 外観・色 | 淡黄色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.25 | 0.74 | 0.72 | 0.88 |
| 25 | マーブレン・S 顆粒 ゼリア新薬工業 (株)寿製薬(株) | 青みを帯びた 顆粒 | アズレンスル ホン酸ナトリウ ム・L-グルタ ミン | 0.500 | 外観・色 | 青みを帯びた 顆粒と白色散 剤の混在 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.18 | 0.50 | 0.48 | 0.69 |
| 26 | ミオナール 顆粒 10% エーザイ(株) | 白色～帯黄白 色の顆粒剤、 剤皮を施して いる。わずかに 特異な臭いあ り。 | エペリゾン 塩酸塩 | 0.500 | 外観・色 | 帯黄白色の 顆粒と白色の 散剤の混在 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.80 | 1.28 | 1.26 | 1.46 |
| 27 | ムコスタ 顆粒 20% 大塚製薬(株) | 白色のフィルム コート顆粒で においはないか 又はわずかに 特異なにおい がある | レバミピド | 0.500 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.17 | 1.77 | 1.66 | 1.87 |
| 28 | ムコダイン細粒 杏林製薬(株) | 白色の細粒剤 | L-カルボシ ステイン | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.21 | 1.47 | 1.48 | 1.60 |
| 29 | ムコダイン ドライシロップ 33.3% 杏林製薬(株) | 微赤白色～淡 赤白色の微粒 状で甘く酸味 がありにおい はないか又は わずかに特異 なにおいがある | L-カルボシ ステイン | 1.500 | 外観・色 | 微赤白色～ 淡赤白色粉剤 と白色散剤の 混在 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.53 | 0.57 | 0.61 | 0.43 |
| 30 | メチコパール 細粒 エーザイ(株) | 桃赤色の細粒 | メコバラミ ン | 0.500 | 外観・色 | 桃赤色と白色 の混在した粉 剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.41 | 0.86 | 0.78 | 1.01 |
| 31 | メバロチン 細粒 1% 三共(株) | 微紅色の細粒 | プラバスタ チンナトリウ ム | 0.010 | 外観・色 | 白色に近い微 紅色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.12 | 0.79 | 0.69 | 1.01 |
| 32 | ユベラ N 細粒 エーザイ(株) | 白色～淡黄白 色の細粒 | トコフェロー ルニコチン酸 エステル | 0.500 | 外観・色 | 淡黄白色の 粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.59 | 0.99 | 0.97 | 1.13 |

【①25°C 75%RH】

| | 薬剤名 製造販売・ 販売元 | 性 状 | 一般名 | 配合量 (g) | 試験 項目 | 配合直後 | 1 週間 | 2 週間 | 3 週間 | 4 週間 |
|----|-------------------------------------|-----------------|------------------------------|------------|--------------|---------------|------|------|------|------|
| 33 | ラシックス細粒 4% サノフィ・アベ ンティス(株) | 白色の散剤 | フロセミド | 1.000 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.82 | 1.99 | 2.19 | 1.99 |
| 34 | リボール細粒 20% 化研生薬(株) | 白色の細粒剤 | アロプリノ ール | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.04 | 0.09 | 0.21 | 0.00 |
| 35 | ロキソニン細粒 三共(株) | ごくうすい紅 色の細粒剤 | ロキソプロ フェンナト リウム水和 物 | 0.120 | 外観・色 | 極薄い紅白 色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.44 | 1.05 | 0.89 | 1.17 |
| | グラシン紙のみ | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.0 | 0.51 | 0.41 | 1.11 |

【②25°C 90%RH】

| | 薬剤名 製造販売・ 販売元 | 性状 | 一般名 | 配合量 (g) | 試験 項目 | 配合直後 | 1週間 | 2週間 | 3週間 | 4週間 |
|----|---|---|---------------------|------------|--------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 1 | プレタール散 20% 大塚製薬(株) | 白色の散剤 においはない か又はわずかに 芳香がある | シロスタゾ ール | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.63 | 2.46 | 2.26 | 2.38 |
| 2 | アルダクトン A 細粒 10% ファイザー(株) | 白色の細粒で 特異なにおい 及び味がある | スピロノラ クトン | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.37 | 1.52 | 2.02 | 1.56 |
| 3 | アローゼン ファーマ・シュ ベラー社(株)科 薬 | 茶褐色の顆粒 わずかに特異 なにおい及び 味がある | センナ・セン ナジツ | 0.500 | 外観・色 | 茶褐色顆粒と 白色散剤の混 在 | 茶褐色顆粒と 微黄白色散 剤の混在 | 茶褐色顆粒と 微黄白色散 剤の混在で一 部凝集あり | 茶褐色顆粒と 微黄白色散 剤の混在で凝 集していた*1) | 茶褐色顆粒と 微黄白色散 剤の混在で凝 集していた*1) |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 6.64 | 9.81 | 9.38 | 7.63 |
| 4 | アンギナル散 12.5% 長生堂製薬(株) | 黄色の散剤 | ジピリダモ ール | 0.200 | 外観・色 | 黄色と白色の 混在した散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 黄色と白色の 混在した散剤 やや微褐色の 細粒が見受け られた |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.59 | 0.92 | 1.74 | 0.66 |
| 5 | ウルソ顆粒 5% 田辺三菱製薬(株) | 白色の顆粒 においはなく 味は苦い | ウルソデオ キシコール 酸 | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 白色の粉剤で やや黄色い細 粒が見受けら れる |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.93 | 1.11 | 1.57 | 0.91 |
| 6 | ガスター散 10% アステラス製薬 (株) | 白色～微黄白 色の散剤 | ファモチジ ン | 0.040 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.79 | 2.85 | 2.73 | 2.89 |
| 7 | ガスマチン散 1% 大日本住友製薬 (株) | 白色の散剤で においはなく 味は甘い | モサブリド クエン酸塩 | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.00 | 1.17 | 1.60 | 0.89 |
| 8 | 「重質」カマグ G 「ヒシヤマ」 日局酸化マグネ シウム ニプロファーマ(株) | 白色の散剤 | 酸化マグネ シウム | 1.000 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 白色の散剤で 小さな凝集あり |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 5.47 | 9.58 | 11.10 | 12.32 |
| 9 | グラマリール 細粒 10% アステラス製薬 (株) | 白色～微帯黄 白色の細粒 | チアブリド 塩酸塩 | 0.250 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 白色の散剤に 微褐色の細粒 が混在 | 白色の散剤に 黒色の細粒が 混在 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.26 | 1.97 | 3.21 | 3.04 |
| 10 | サアミオン散 1% 田辺製薬(株) | 白色の散剤 | ニセルゴリ ン | 0.050 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 白色の散剤 で一部凝集 あり | 白色の散剤 で一部凝集 あり | 白色の散剤 で小さな凝集 あり |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.79 | 2.41 | 2.27 | 2.65 |
| 11 | セファドール 顆粒 10% 日本新薬(株) | 白色～類白色 の剤皮を施し た顆粒剤で、 においはなく、 味は初めない が、後に苦い | ジフェニド ール塩酸塩 | 0.500 | 外観・色 | 類白色の粉剤 | 変化なし | 類白色の粉 剤で一部凝 集あり | 類白色の粉 剤で一部凝 集あり | 類白色の粉 剤で一部凝 集あり |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.94 | 3.65 | 3.46 | 3.83 |

*1) グラシン紙に黄色の色がついて薬剤全体が固まっていた。

【②25°C 90%RH】

| | 薬剤名 製造販売・ 販売元 | 性状 | 一般名 | 配合量 (g) | 試験 項目 | 配合直後 | 1週間 | 2週間 | 3週間 | 4週間 |
|----|---------------------------------------|------------------------------------|---|------------|--------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|--|--|
| 12 | セルシン散 1% 武田薬品工業(株) | 白色の細粒を 含む粉末 | ジアゼパム | 0.200 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.30 | 1.40 | 2.30 | 1.35 |
| 13 | セルベックス 細粒 10% エーザイ(株) | 白色～帯黄白 色の細粒 | テブレノン | 0.500 | 外観・色 | 白色に近い帯 黄白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.01 | 2.51 | 2.31 | 2.50 |
| 14 | セロクラール 細粒 4% サノフィ・アベ ンティス(株) | 白色細粒剤 | 酒石酸イフ エンプロジ ル | 0.500 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 白色の粉剤で 一部凝集あり | 白色の粉剤で 小さな凝集あ り | 白色の粉剤で 小さな凝集あ り |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.59 | 1.94 | 1.77 | 2.16 |
| 15 | ダーゼン顆粒 1% 武田薬品工業(株) | 淡黄色の腸溶 性の顆粒剤 | セラペプタ ーゼ | 1.000 | 外観・色 | 淡黄色顆粒 と白色の散 剤の混在 | 変化なし | 淡黄色顆粒と 白色の散剤の 混在で一部凝 集あり | 帯黄色顆粒と 白色の散剤の 混在で一部凝 集あり | 帯黄色顆粒と 白色の散剤の 混在で凝集し ていた |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 4.05 | 6.92 | 8.73 | 10.76 |
| 16 | テオドール ドライシロップ 20% 田辺三菱製薬(株) | 白色の粉末状 又は粒状 特異な芳香が あり味は甘い | テオフィリン | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.24 | 1.55 | 1.92 | 1.48 |
| 17 | デバケン細粒 40% 協和発酵工業(株) | 白色細粒メン トール様の特 異な味で 無臭 | バルプロ酸 ナトリウム | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 白色の散剤で 微褐色の細粒 がごくわずか にあった | やや加湿して おり白色の散 剤に微褐色の 細粒がごくわ ずかにあった | やや加湿して おり白色の散 剤に微褐色の 細粒がごくわ ずかにあった |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 8.66 | 11.48 | 14.07 | 15.03 |
| 18 | デバス細粒 1% 三菱ウェルファ ーマ(株) | 白色の細粒 | エチゾラム | 0.010 | 外観・色 | 白色の粉末 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.75 | 2.97 | 2.56 | 2.85 |
| 19 | テルネリン顆粒 0.2% ノバルティスフ ァーマ(株) | 白色の顆粒剤 で、においは ない | チザニジン 塩酸塩 | 0.500 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 白色の粉剤 で一部小さ な凝集あり |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.57 | 1.73 | 1.42 | 1.80 |
| 20 | ドプス細粒 20% 大日本住友製薬 (株) | 白色～淡褐色 の細粒剤 | ドロキシド バ | 1.000 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 白色の散剤に 微褐色の細粒 が混在 | 白色の散剤に 微褐色の細粒 が混在 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 3.18 | 3.70 | 4.29 | 3.91 |
| 21 | ナウゼリン細粒 1% 協和発酵工業(株) | 白色の細粒 無臭、無味 | ドンペリド ン | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 白色の粉剤 で一部小さ な凝集あり |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 3.51 | 4.83 | 4.81 | 4.95 |
| 22 | PL 顆粒 塩野義製薬(株) | 白色の顆粒 味はやや甘 く、わずかに 苦みがある | サリチルア ミド・アセト アミノフェ ン・無水カフ ェイン・プロ メタジンメ チレンジサ リチル酸塩 | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 白色の粉剤 で小さな凝集 あり | 白色の粉剤で 凝集あり | 白色の粉剤で 凝集あり | 白色の粉剤で 凝集あり |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 3.99 | 5.99 | 8.07 | 9.84 |

【②25°C 90%RH】

| | 薬剤名 製造販売・ 販売元 | 性状 | 一般名 | 配合量 (g) | 試験 項目 | 配合直後 | 1週間 | 2週間 | 3週間 | 4週間 |
|----|---|---|------------------------------------|------------|--------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| 23 | ビオフェルミン 武田薬品工業(株) | 白色の粉末で においはない か又はわずか に特異なにお いがあり、味 はやや甘い | ラクトミン ・糖化菌 | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 5.08 | 6.05 | 4.13 | 7.33 |
| 24 | ペルジピン散 10% アステラス製薬 (株) | 淡黄色の散剤 | ニカルジピ ン塩酸塩 | 0.200 | 外観・色 | 淡黄色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.85 | 2.37 | 2.14 | 2.49 |
| 25 | マーズレン・S 顆粒 ゼリア新薬工業 (株) 寿製薬(株) | 青みを帯びた 顆粒 | アズレンスル ホン酸ナトリ ウム・L-グル タミン | 0.500 | 外観・色 | 青みを帯び た顆粒と白色 散剤の混在 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.54 | 1.88 | 1.67 | 1.83 |
| 26 | ミオナール顆粒 10% エーザイ(株) | 白色～帯黄白 色の顆粒剤、 剤皮を施して いる。わずかに 特異な臭いあ り。 | エペリゾン 塩酸塩 | 0.500 | 外観・色 | 帯黄白色の顆 粒と白色の散 剤の混在 | 帯黄白色の顆 粒と白色の散 剤の混在で一 部凝集あり | 帯黄白色の顆 粒と白色の散 剤の混在で一 部凝集あり | 帯黄白色の顆 粒と白色の散 剤の混在で一 部凝集あり | 帯黄白色の顆 粒と白色の散 剤の混在で一 部凝集あり |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 2.97 | 5.12 | 5.35 | 5.85 |
| 27 | ムコスタ顆粒 20% 大塚製薬(株) | 白色のフィル ムコート顆粒 でにおいはな いか又はわず かに特異なにお いがある | レバミピド | 0.500 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 3.32 | 5.46 | 5.57 | 5.68 |
| 28 | ムコダイン細粒 杏林製薬(株) | 白色の細粒剤 | L-カルボシ ステイン | 1.000 | 外観・色 | 白色の粉剤 | 変化なし | 白色の粉剤 で一部凝集 あり | 白色の粉剤 で一部軽く 凝集あり | 白色の粉剤 で凝集あり |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 3.47 | 5.32 | 5.58 | 6.06 |
| 29 | ムコダイン ドライシロップ 33.3% 杏林製薬(株) | 微赤白色～淡 赤白色の微粒 状で甘く酸味 がありにおい はないか又は わずかに特異 なにおいがある | L-カルボシ ステイン | 1.500 | 外観・色 | 微赤白色～ 淡赤白色粉 剤と白色散 剤の混在 | 変化なし | 変化なし | やや加湿した 微赤白色～ 淡赤白色粉 剤と白色散 剤の混在 | やや加湿した 微赤白色～ 淡赤白色粉 剤と白色散 剤の混在 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 3.08 | 5.15 | 6.66 | 8.10 |
| 30 | メチコパール 細粒 エーザイ(株) | 桃赤色の細粒 | メコバラミ ン | 0.500 | 外観・色 | 桃赤色と白色 の混在した粉 剤 | 桃赤色と白色 の混在した粉 剤で一部に凝 集あり | 桃赤色と白色 の混在した粉 剤 | 桃赤色と白色 の混在した粉 剤 | 桃赤色と白色 の混在した粉 剤 |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.34 | 2.86 | 2.57 | 2.75 |
| 31 | メバロチン細粒 1% 三共(株) | 微紅色の細粒 | プラバスタ チンナトリ ウム | 0.010 | 外観・色 | 白色に近い微 紅色の粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 0.66 | 2.76 | 2.36 | 2.72 |
| 32 | ユベラ N 細粒 エーザイ(株) | 白色～淡黄白 色の細粒 | ニコチン酸 トコフェロ ール | 0.500 | 外観・色 | 淡黄白色の 粉剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 1.83 | 3.08 | 2.98 | 3.29 |
| 33 | ラシックス細粒 4% サノフィ・アベ ンティス(株) | 白色の散剤 | フロセミド | 1.000 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動 率(%) | — | 4.06 | 4.89 | 5.51 | 5.42 |

【②25℃ 90%RH】

| | 薬剤名 製造販売・ 販売元 | 性 状 | 一般名 | 配合量 (g) | 試験 項目 | 配合直後 | 1 週間 | 2 週間 | 3 週間 | 4 週間 |
|----|--------------------------|-----------------|------------------------------|------------|----------|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| 34 | リボール細粒 20% 化研生薬(株) | 白色の細粒剤 | アロプリノール | 0.500 | 外観・色 | 白色の散剤 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| | | | | | 質量変動率(%) | — | 0.68 | 0.98 | 1.56 | 1.60 |
| 35 | ロキソニン細粒 三共(株) | ごくうすい紅 色の細粒剤 | ロキソプロ フェンナト リウム水和 物 | 0.120 | 外観・色 | 極薄い紅白色 の粉剤 | 極薄い紅白色 の粉剤で一部 に凝集あり | 極薄い紅白色 の粉剤で一部 に凝集あり | 極薄い紅白色 の粉剤で一部 に凝集あり | 極薄い紅白色 の粉剤で凝集 あり |
| | | | | | 質量変動率(%) | — | 2.06 | 4.25 | 3.97 | 4.31 |
| | グラシン紙のみ | | | | 質量変動率(%) | — | 0.0 | 3.17 | 2.07 | 3.08 |

プレタールOD錠100mgプラスチックケース包装品の使い方

※プレタールOD錠100mgプラスチックケース包装品（以下 プラスチックケース包装品）は別売の服薬アシストモジュール（以下 モジュール）を装着して使用してください。
 ※モジュールの機能はBluetooth通信を使用しています。ペースメーカーをご使用中の方は、できるだけ体から離してご使用ください。

①プラスチックケース包装品はモジュールをセットして使用します。



プラスチックケース包装品

+



モジュール

※モジュールは別売です。

②服薬お知らせランプは、毎日下記の時間帯に点滅して、服薬時間をお知らせします。

朝 6:00~10:00
 夕 18:00~23:00

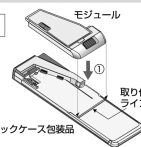
③お薬が無くなったプラスチックケース包装品は、再利用せず廃棄してください。引き続きプラスチックケース包装品を処方された場合は、お使いのモジュールを付け替えてご使用ください。（下記の付け替え方を参照）

④モジュールは電池交換ができません。モジュールの使用期間は、使用開始日から約6ヶ月です。約6ヶ月経ちましたら新しいモジュールに交換してください。

※毎日の服薬お知らせランプの点滅速度が遅くなり、モジュールの交換時期をお知らせします。

モジュールの付け替え方

取り付け方

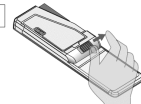


①図のように取り付けラインにモジュールの下部を合わせて、置いてください。



②モジュールを矢印の方向にスライドさせてください。ケースにきちんと装着されると、カチッと音がしてランプが1回点滅します。

取り外し方



①モジュール下部のオレンジ色のレバーを右に押したまま



②モジュール全体を矢印の方向に、取り付けラインまでスライドさせてください。

お薬の取り出し方

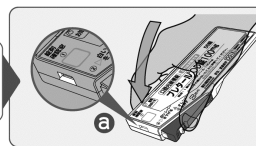


プラスチックケース包装品

ケース操作手順

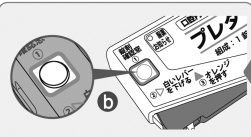
手順 1

錠剤取り出し口 **a** が下になるようにプラスチックケースを傾けてください。



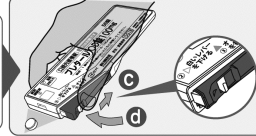
手順 2

錠剤確認窓 **b** にお薬が入っていることを確認してください。



手順 3

プラスチックケースを傾けたままロックレバー (白いレバー) **c** を下げながら、取り出しボタン (オレンジのボタン) **d** を押しとお薬が出ます。



※お薬が確実に取り出されたことを確認してください。

一般的な注意事項

- 服薬お知らせランプが見える場所で、小児の手の届かない所に保管してください。
- 湿度の影響を受けやすいので湿気をさけて保管してください。
- 分解しないでください。
- 水に濡らさないでください。
- 落下などの衝撃、無理な力を与えないでください。
- 廃棄する場合は、各自治体の条例に従って廃棄してください。
- 不明な点があれば、医療機関へご相談ください。

大塚製薬株式会社

HD89G2S01

