

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

抗血小板剤

シロシナミン[®]錠50mg
シロシナミン[®]錠100mg

Cilosinamin Tablets 50mg
Cilosinamin Tablets 100mg

〈日本薬局方 シロスタゾール錠〉

剤形	錠剤
規格・含量	1錠中に日局シロスタゾール50mg・100mgを含有する。
一般名	和名：シロスタゾール 洋名：Cilostazol
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2000年2月18日 薬価基準収載年月日：2000年7月7日 発売年月日：2010年12月8日
開発・製造・ 輸入・発売・提供・ 販売会社名	販売元：ニプロ株式会社 製造販売元：サンド株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

本IFは2013年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

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

4. IFの利用にあたって

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

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

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
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	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
7. 混入する可能性のある夾雑物	6
8. 溶出試験	6
9. 生物学的試験法	7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
11. 製剤中の有効成分の定量法	7
12. 力価	8

13. 容器の材質	8
14. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	14
6. 排泄	14
7. 透析等による除去率	14

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	15
2. 禁忌内容とその理由	15
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	16
8. 副作用	17
9. 高齢者への投与	18
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19
13. 過量投与	19
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	19
15. その他の注意	19

16. その他	19
---------	----

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	20
2. 毒性	20

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	21
2. 貯法・保存条件	21
3. 薬剤取扱い上の注意点	21
4. 承認条件	21
5. 包装	21
6. 同一成分・同効薬	21
7. 国際誕生年月日	21
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	21
9. 薬価基準収載年月日	21
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	22
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
12. 再審査期間	22
13. 長期投与の可否	22
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	22
15. 保険給付上の注意	22

ⅩⅠ. 文献

1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23
3. 文献請求先	23

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	24
---------------	----

ⅩⅢ. 備考

1. その他の関連資料	25
-------------	----

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾールはわが国において開発された抗血小板剤である。

2(1*H*)-quinolinone骨格を基本にいろいろな誘導体を開発するなかで、血液をより固まりにくくし、さらに血管を拡張し血液の流れをよくする作用を持つ化合物として選ばれた。

2. 製品の特徴及び有用性

シロスタゾールは血小板の凝集を強く抑制し、また、直接血管に対して作用し拡張効果が認められた。

Ⅱ 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シロシナミン錠50mg・シロシナミン錠100mg

(2) 洋名

Cilosinamin Tablets 50mg・100mg

(3) 名称の由来

2. 一般名

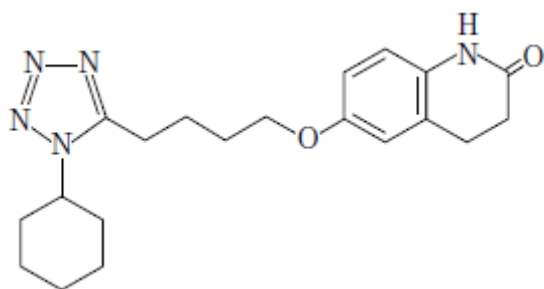
(1) 和名(命名法)

シロスタゾール (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Cilostazol (JAN)

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)

化学名：6-[4-(1-Cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl)butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one (IUPAC命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

7. CAS登録番号

73963-72-1

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

「該当しない」

2. 化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

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。

(3) 吸湿性

「該当資料なし」

(4) 融点（分解点）・沸点・凝固点¹⁾

融点：158～162℃

(5) 酸塩基解離定数

「該当資料なし」

(6) 分配係数

「該当資料なし」

(7) その他の主な示性値

「該当資料なし」

(8) 分配係数

「該当資料なし」

3. 有効成分の各種条件下における安定性

「該当資料なし」

4. 有効成分の確認試験¹⁾

- (1) 本品のメタノール溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシロスタゾール標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

Ⅲ 有効成分に関する項目

- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はシロスタゾール標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

5. 有効成分の定量法¹⁾

本品及びシロスタゾール標準品を乾燥し、その約50mgずつを精密に量り、それぞれにメタノールを加えて溶かし、内標準液 5 mLを正確に加えた後、メタノールを加えて50mLとする。この液 1 mLずつをとり、それぞれにメタノールを加えて10mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するシロスタゾールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\begin{aligned} & \text{シロスタゾール (C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{) の量 (mg)} \\ &= \text{シロスタゾール標準品の秤取量 (mg)} \times Q_T / Q_S \end{aligned}$$

内標準溶液 ベンゾフェノンのメタノール溶液 (1→250)

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別および性状

＜製剤の性状＞

白色の素錠

	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	識別 コード (PTP)
	表	裏	側面				
シロシナミン錠 50mg				7.1	2.4	115	CS50
シロシナミン錠 100mg				8.1	2.9	170	CS100

(2) 製剤の物性

本品は日本薬局方一般試験法質量偏差試験法により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

シロシナミン錠50mg 本体コード：CS50 包装コード：CS50

シロシナミン錠100mg 本体コード：CS100 包装コード：CS100

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

「該当しない」

(5) 酸価、ヨウ素価等

「該当資料なし」

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

シロシナミン錠50mgは、1錠中に日局シロスタゾール50mgを含有する。

シロシナミン錠100mgは、1錠中日局シロスタゾール100mgを含有する。

(2) 添加物

添加物としてトウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

IV 製剤に関する項目

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

加速試験^{2)、3)}

保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度 $40\pm 1^{\circ}\text{C}$ 湿度 $75\pm 5\%\text{R. H.}$	6ヵ月	PTP－紙箱	変化なし
		白色ポリエチレン容器－紙箱	変化なし

最終包装製品を用いた加速試験($40\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $75\pm 5\%$ 、6ヵ月)の結果、シロシナミン錠50mg及びシロシナミン錠100mgは通常の流通下において3年間安定であることが推測された。

5. 調製法及び溶解後の安定性

「該当しない」

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は錠剤のため配合変化試験を実施していない。

7. 混入する可能性のある夾雑物

「該当資料なし」

8. 溶出試験

シロシナミン錠50mg・100mgは、日本薬局方医薬品各条に定められたシロスタゾール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。^{4)、5)}

本品1個をとり、試験液にラウリル硫酸ナトリウム溶液（3→1000）900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験を開始し、規定時間後、溶出液20mL以上をとり、孔径 $0.45\mu\text{m}$ 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液10mLを除き、次のろ液V mLを正確に量り、表示量に従い1mL中にシロスタゾール($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$) 約 $5.6\mu\text{g}$ を含む液となるように試験液を加えて正確にV' mLとし、試料溶液とする。別にシロスタゾール標準品を 105°C で2時間乾燥し、その約28mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100mLとする。この液4mLを正確に量り、試験液を加えて正確に200mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、試験液を対照とし、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長257nmにおける吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

50mg錠：45分間の溶出率は75%以上、100mg錠：60分間の溶出率は70%以上。

IV 製剤に関する項目

$$\begin{aligned} & \text{シロスタゾール (C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{) の表示量に対する溶出率 (\%)} \\ & = W_s \times A_T / A_s \times V' / V \times 1 / C \times 18 \end{aligned}$$

W_s : シロスタゾール標準品の秤取量(mg)

C : 1錠中のシロスタゾール (C₂₀H₂₇N₅O₂) の表示量(mg)

9. 生物学的試験法

「該当しない」

10. 製剤中の有効成分の確認試験⁶⁾

本品を粉末とし、表示量に従い「シロスタゾール」50mgに対応する量を取り、アセトン10mLを加えてよくかき混ぜた後、遠心分離し、上澄液を試料溶液とする。別にシロスタゾール標準品25mgをアセトン5mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル／アセトニトリル／メタノール／ギ酸混液(75 : 25 : 5 : 1)を展開溶媒として約12cm展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を噴霧するとき、スポットはだいたい色を呈し、試料溶液から得た主スポット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。

11. 製剤中の有効成分の定量法⁶⁾

本品20個以上を取り、その質量を精密に量り、粉末とする。シロスタゾール (C₂₀H₂₇N₅O₂) 約50mgに対応する量を精密に量り、内標準溶液5mLを正確に加え、メタノールを加えて50mLとし、10分間よく振り混ぜる。この液1mLを取り、メタノールを加えて10mLとした後、孔径0.5μm以下のメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にシロスタゾール標準品約50mgを精密に量り、メタノールに溶かし、内標準溶液5mLを正確に加え、メタノールを加えて50mLとする。この液1mLを取り、メタノールを加えて10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するシロスタゾールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\begin{aligned} & \text{シロスタゾール (C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{シロスタゾール標準品の秤取量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S} \end{aligned}$$

内標準溶液 ベンゾフェノンのメタノール溶液 (1→250)

Ⅳ 製剤に関する項目

12. カ価

「該当しない」

13. 容器の材質

P T P : ポリ塩化ビニルフィルム・アルミ箔

バ ラ : ポリエチレン容器

外 箱 : 紙箱

14. その他

「資料なし」

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（心原性脳梗塞症を除く）発症後の再発抑制

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

2. 用法及び用量

通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

「該当資料なし」

VI 薬物薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

(1) 抗血小板剤

チクロピジン塩酸塩、ジピリダモール、アスピリン

(2) 血管拡張剤

イフェンプロジル酒石酸塩、トラピジル、ジラゼブ塩酸塩水和物、ビンボセチン、ニカルジピン塩酸塩、アルプロスタジル、パパベリン塩酸塩、ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、イソクスブリン塩酸塩など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗血小板薬。サイクリックAMP (cAMP) ホスホジエステラーゼIII (PDEIII) 阻害薬であり、細胞内cAMPを増加させる。血小板でcAMPが上昇すると血小板凝集が抑制され、末梢血管平滑筋でのcAMP増加は血管拡張をもたらす。これらの作用が臨床的に利用され、慢性動脈閉塞症などに用いられる。¹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

「該当資料なし」

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

「該当資料なし」

(2) 最高血中濃度到達時間

1) シロシナミン錠50mg ⁷⁾

健康成人20名に2錠（シロスタゾールとして100mg）を単回経口投与した場合の最高血中濃度到達時間は約3.6時間であった。

2) シロシナミン錠100mg ⁸⁾

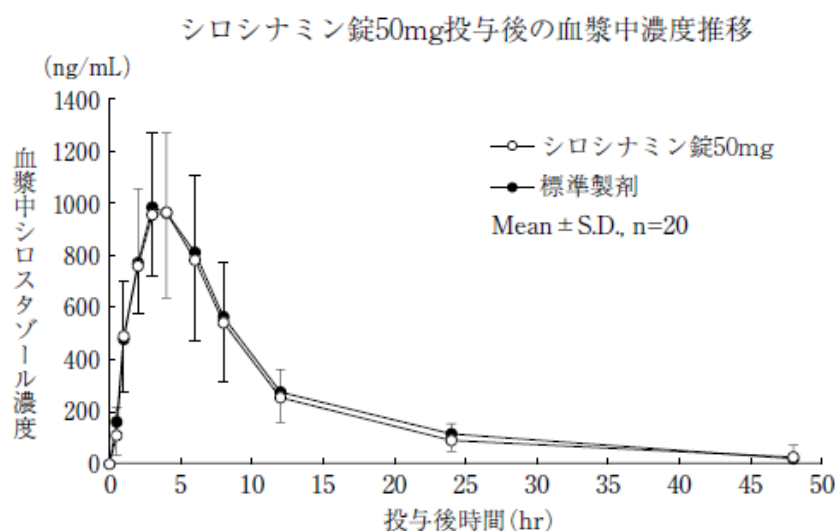
健康成人20名に1錠（シロスタゾールとして100mg）を単回経口投与した場合の最高血中濃度到達時間は約3.7時間であった。

VII 薬物動態に関する項目

(3) 通常用量での血中濃度

シロシナミン錠50mg

シロシナミン錠50mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（シロスタゾール100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁷⁾



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	MRT (hr)	T _{max} (hr)
シロシナミン錠 50mg	10780 ±3691.4	1051 ±296.2	10785 ±3692.9	10.0 ±2.8	3.6 ±0.9
標準製剤 (錠剤、50mg)	11497 ±3578.1	1076 ±301.4	11503 ±3581	10.3 ±2.4	3.6 ±1.4

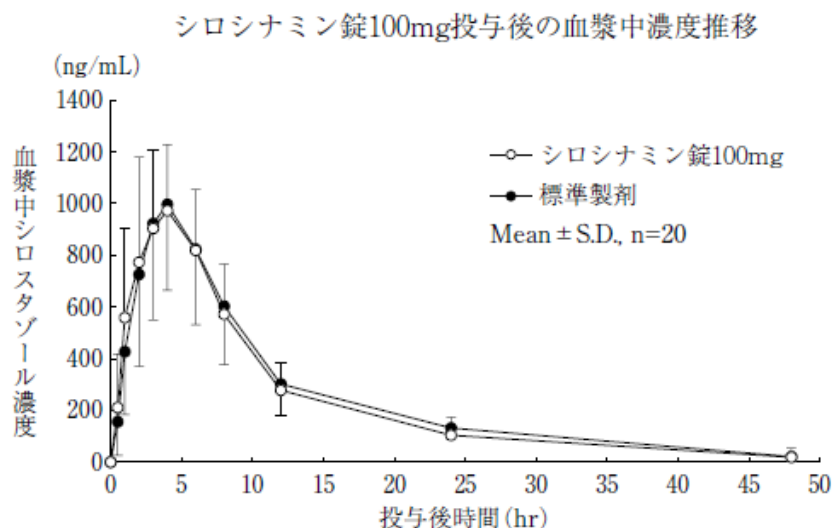
(平均値 ± S. D., n=20)

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

VII 薬物動態に関する項目

シロシナミン錠100mg

シロシナミン錠100mgと標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シロスタゾール100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁸⁾



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	MRT (hr)	Tmax (hr)
シロシナミン錠 100mg	11332 ± 3518.3	1058 ± 284.7	11353 ± 3533.5	9.88 ± 2.6	3.7 ± 1.7
標準製剤 (錠剤、100mg)	12044 ± 3721.9	1056 ± 326.3	12058 ± 3726	11.06 ± 1.9	3.7 ± 1.1

(平均値 ± S. D., n=20)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

「該当資料なし」

VII 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

「該当資料なし」

(2) バイオアベイラビリティ

「該当資料なし」

(3) 消失速度定数

「該当資料なし」

(4) クリアランス

「該当資料なし」

(5) 分布容積

「該当資料なし」

(6) 血漿蛋白結合率¹⁾

健常成人に100mgを単回経口投与したとき、血漿たん白結合率は95%以上である。

3. 吸収

経口投与により腸管より吸収される。

4. 分布

「該当資料なし」

5. 代謝¹⁾

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

6. 排泄¹⁾

健常成人に50mgを単回経口投与したとき、投与後72時間までに投与量の約30%が代謝物として尿中に排泄される。

7. 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。〔他社が実施した脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたりPRP（pressure rate product）を有意に上昇させる作用が認められた。また、シロスタゾール投与群に狭心症を発現した症例がみられた。〕（「慎重投与(4)」の項、「重要な基本的注意(1)」の項、「副作用 重大な副作用 i）うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）〔出血を助長するおそれがある。〕
- (2) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意(2)」の項参照）
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

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。

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「該当しない」

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 抗凝固剤（ワルファリン等）、血小板凝集を抑制する薬剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等）、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）
- (2) 月経期間中の患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (3) 出血傾向並びにその素因のある患者〔出血した時、それを助長するおそれがある。〕
- (4) 冠動脈狭窄を合併する患者〔本剤投与による脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。〕（「警告」の項、「重要な基本的注意(1)」の項、「副作用 (1) 重大な副作用 うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照）

VIII 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者〔出血性有害事象が発現しやすい。〕
- (6) 重篤な肝障害のある患者〔シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (7) 腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。（「副作用 重大な副作用 vi）急性腎不全の項参照）〕
- (8) 持続して血圧が上昇している高血圧の患者（悪性高血圧等）（「その他の注意(2)」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。
- (2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。（「慎重投与(1)」の項及び「相互作用」の項参照）
- (3) 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるため、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。（「警告」の項、「慎重投与(4)」の項、「副作用 重大な副作用 うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照）
- (4) 本剤はPDE3阻害作用を有する薬剤である。海外においてPDE3阻害作用を有する薬剤（ミルリノン、ベスナリノン）に関しては、うっ血性心不全（NYHA分類III～IV）患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボより低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含むPDE3阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

「該当しない」

(2) 併用注意とその理由

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 アルテプラザーゼ 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。

VIII 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル 等 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ミコナゾール 等 シメチジン ジルチアゼム塩酸塩 等 グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。	これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール 等	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- i) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍：うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ii) 出血：
 - ＜脳出血等の頭蓋内出血＞
 - 脳出血等の頭蓋内出血（初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等）があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - ＜肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等＞
 - 肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- iii) 胃・十二指腸潰瘍：出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- iv) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- v) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

VIII 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- vi) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、A1-P、LDH等の上昇や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- vii) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種 類	頻度不明
過 敏 症 ^{注1)}	発疹、皮疹、瘙痒感、蕁麻疹、光線過敏症、紅斑等
循 環 器 ^{注2)}	動悸、頻脈、ほてり、血圧上昇、心房細動・上室性頻拍・上室性期外収縮・心室性期外収縮等の不整脈等
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)、A1-P、LDHの上昇等
腎 臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸値上昇、頻尿、排尿障害等
そ の 他	発汗、浮腫、胸痛、血糖上昇、耳鳴、倦怠感、結膜炎、発熱、脱毛、疼痛、筋痛、脱力感

注1)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。

(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

「該当資料なし」

(4) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

「該当資料なし」

(5) 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しないこと。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で異常胎児の増加並びに出生児の低体重及び死亡児の増加が報告されている。〕

VIII 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「該当資料なし」

13. 過量投与

「該当資料なし」

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：

P T P 包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。〔P T Pシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

- (1) イヌを用いた13週間経口投与毒性試験及び52週間経口投与毒性試験において、高用量で左心室心内膜の肥厚及び冠状動脈病変が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、12mg/kg/dayであった。ラット及びサルでは心臓の変化は認められなかった。1週間静脈内投与心臓毒性試験では、イヌに左心室心内膜、右心房心外膜及び冠状動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室心内膜の出血性変化が認められた。他のPDE阻害剤や血管拡張剤においても動物に心臓毒性が認められており、特にイヌは発現しやすい動物種であると報告されている。
- (2) 遺伝的に著しく高い血圧が持続し脳卒中が発症するとされているSHR-SP（脳卒中易発症高血圧自然発症ラット）において、シロスタゾール0.3%混餌投与群は対照群に比較して生存期間の短縮が認められた（平均寿命：シロスタゾール群40.2週、対照群43.5週）。
- (3) 他社が実施した脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、シロスタゾール群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた。
- (4) シロスタゾール100mgとHMG-CoA還元酵素阻害薬ロバスタチン（国内未承認）80mgを併用投与したところ、ロバスタチン単独投与に比べてロバスタチンのAUCが64%増加したとの海外報告がある。

16. その他

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

「該当資料なし」

2. 毒性

「該当資料なし」

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期限又は使用期限

使用期限：包装に表示（3年）

2. 貯法・保存方法

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）」を参照すること。

4. 承認条件

脳梗塞発症後の再発抑制療法における本薬の臨床的位置づけを明確にするため、脳梗塞再発予防効果の評価が可能なアスピリン対照の市販後臨床試験を実施すること。なお、適切な時期に中間解析を実施し、その結果を規制当局に報告すること。

5. 包装

シロシナミン錠 50mg：100錠（PTP）、500錠（PTP、バラ）

シロシナミン錠100mg：100錠（PTP）、500錠（バラ）、1000錠（PTP）

6. 同一成分・同効薬

プレタール錠50mg・100mg（大塚製薬）

7. 国際誕生年月日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

シロシナミン錠 50mg

製造販売承認年月日：2000年2月18日

承認番号：21200AMZ00083000

シロシナミン錠100mg

製造販売承認年月日：2000年2月18日

承認番号：21200AMZ00084000

9. 薬価基準収載年月日

2000年7月7日

X 取扱い上の注意等に関する項目

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

承認年月日：2010年10月13日

効能・効果内容：「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」の効能・効果を追加した。

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

品質再評価結果通知年月日：2002年7月10日（平成14年度（その1））

12. 再審査期間

「該当しない」

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）による「投与期間に上限の設けられている医薬品」に該当しない。

14. 厚生省薬価基準収載医薬品コード

シロシナミン錠 50mg：3399002F1079

シロシナミン錠100mg：3399002F2083

15. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I 文献

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書（廣川書店） C-2097（2011）
- 2) シロシナミン錠50mgの安定性試験に関する資料（サンド株式会社社内資料）
- 3) シロシナミン錠100mgの安定性試験に関する資料（サンド株式会社社内資料）
- 4) シロシナミン錠50mgの溶出試験に関する資料（サンド株式会社社内資料）
- 5) シロシナミン錠100mgの溶出試験に関する資料（サンド株式会社社内資料）
- 6) 第十六改正日本薬局方解説書（廣川書店） C-2102（2011）
- 7) シロシナミン錠50mgの生物学的同等性試験に関する資料（サンド株式会社社内資料）
- 8) シロシナミン錠100mgの生物学的同等性試験に関する資料（サンド株式会社社内資料）

2. その他の参考資料

「特になし」

3. 文献請求先

ニプロ株式会社

医薬品情報室

〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

TEL 0120-226-898

FAX 06-6375-0177

XⅡ 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アメリカ

XⅢ 備考

1. その他の関連資料

「特になし」

ニフ。ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号

サンド株式会社
本社：東京都港区虎ノ門1-23-1
製造販売：山形県上山市新金谷827-7