

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 2008 に準拠して作成

抗血小板剤

日本薬局方 シロスタゾール錠

EJENNU錠100

EJENNU TABLETS

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中シロスタゾール（日局）100mgを含有
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 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2000年3月15日 薬価基準収載年月日：2000年7月7日 発売年月日：2000年7月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社陽進堂 販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： http://www.daiichisankyo-ep.co.jp/

本 IF は 2012 年 11 月改訂（第 17 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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、添付文書で赤枠・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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	7
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 販売名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	9
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	9
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	9
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	9
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	9
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	9
(2) 溶解性	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・	
(3) 吸湿性	3	製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	2) 承認条件として実施予定の内容	
(5) 酸塩基解離定数	3	又は実施した試験の概要	9
(6) 分配係数	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(7) その他の主な示性値	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬理作用	10
3. 有効成分の確認試験法	3	(1) 作用部位・作用機序	10
4. 有効成分の定量法	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
IV. 製剤に関する項目	4	(3) 作用発現時間・持続時間	10
1. 剤 形	4	VII. 薬物動態に関する項目	11
(1) 剤形の区別、規格及び性状	4	1. 血中濃度の推移・測定法	11
(2) 製剤の物性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(3) 識別コード	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、		(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
無菌の旨及び安定なpH域等	4	(4) 中毒域	11
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	11
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により	
(2) 添加物	4	判明した薬物体内動態変動要因	11
(3) その他	4	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(1) コンパートメントモデル	12
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	(2) 吸収速度定数	12
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(3) バイオアベイラビリティ	12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	(4) 消失速度定数	12
7. 溶出性	6	(5) クリアランス	12
8. 生物学的試験法	7	(6) 分布容積	12

(7) 血漿蛋白結合率	12	13. 過量投与	18
3. 吸 収	12	14. 適用上の注意	18
4. 分 布	12	15. その他の注意	19
(1) 血液－脳関門通過性	12	16. その他	19
(2) 血液－胎盤関門通過性	12		
(3) 乳汁への移行性	12	IX. 非臨床試験に関する項目	20
(4) 髄液への移行性	12	1. 薬理試験	20
(5) その他の組織への移行性	12	(1) 薬効薬理試験	20
5. 代 謝	12	(2) 副次的薬理試験	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	12	(3) 安全性薬理試験	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	12	(4) その他の薬理試験	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13	2. 毒性試験	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13	(1) 単回投与毒性試験	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	13	(2) 反復投与毒性試験	20
6. 排 泄	13	(3) 生殖発生毒性試験	20
(1) 排泄部位及び経路	13	(4) その他の特殊毒性	20
(2) 排泄率	13		
(3) 排泄速度	13	X. 管理的事項に関する項目	21
7. 透析等による除去率	13	1. 規制区分	21
		2. 有効期間又は使用期限	21
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	14	3. 貯法・保存条件	21
1. 警告内容とその理由	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	21
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14	5. 承認条件等	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	14	6. 包 装	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	14	7. 容器の材質	21
5. 慎重投与内容とその理由	15	8. 同一成分・同効薬	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15	9. 国際誕生年月日	21
7. 相互作用	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
(1) 併用禁忌とその理由	15	11. 薬価基準収載年月日	22
(2) 併用注意とその理由	16	12. 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
8. 副作用	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	22
(1) 副作用の概要	16	14. 再審査期間	22
(2) 重大な副作用と初期症状	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
(3) その他の副作用	17	16. 各種コード	22
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	18	17. 保険給付上の注意	22
(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	18		
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	18	XI. 文 献	23
9. 高齢者への投与	18	1. 引用文献	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18	2. その他の参考文献	23
11. 小児等への投与	18	XII. 参考資料	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18	1. 主な外国での発売状況	24
		2. 海外における臨床支援情報	24
		XIII. 備 考	25
		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、トロンボキサン A₂による血液凝集を防ぎ、また、血小板と血管平滑筋の PDE III活性を阻害することにより抗血小板作用及び血管拡張作用を示し、血流を改善する働きを持つ抗血小板剤である。本邦では、1988年4月に上市されている。

エジェンヌ錠 100 は株式会社陽進堂が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づき、規格及び試験方法を設定して、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2000 年 3 月に承認を取得し、2000 年 7 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) シロスタゾールは、抗血小板薬である。サイクリック AMP (cAMP) ホスホジエステラーゼ III (PDE III) 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、慢性動脈閉塞症に基づく虚血性の諸症状に対して改善効果を示す。更に、脳梗塞発症後の再発抑制に効果がある。
- (2) 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）、胃・十二指腸潰瘍、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、急性腎不全が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

エジエンヌ錠 100

(2)洋名

EJENNU TABLETS 100

(3)名称の由来

特になし

2. 一般名

(1)和名(命名法)

シロスタゾール (JAN)

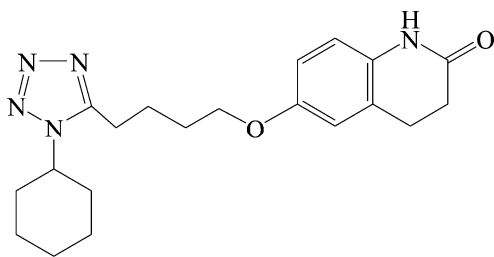
(2)洋名(命名法)

Cilostazol (JAN)

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{20}H_{27}N_5O_2$

分子量: 369.46

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

73963-72-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2)溶解性

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

融点：158～162℃

(5)酸塩基解離定数¹⁾

解離基を持たない

(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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方シロスタゾールの確認試験法による。

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法




日本薬局方シロスタゾールの定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形			識別コード (PTP)
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
エジェンヌ錠 100	1 錠中にシロスタゾール (日局) 100mg 含有	素錠 (割線入)	白色				YD 073
				約 8	約 2.9	170	

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

YD 073 (錠剤、PTP シート表面)

(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

1 錠中に日本薬局方シロスタゾール 100mg 含有

(2) 添加物

セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒプロメロース、カルメロース Ca、メタケイ酸アルミン酸 Mg、ステアリン酸 Mg

(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²⁾

(1) 加速条件下での安定性試験

最終包装製品 (PTP 包装) を用いた加速試験 (40°C、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、エジェンヌ錠 100 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		40±1℃、75±5%RH			
		開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状〔白色の片面割線入り素錠〕		適	適	適	適
確認試験	(1)呈色反応〔※1〕	適	適	適	適
	(2)紫外可視吸光度測定法〔※2〕	適	適	適	適
	(3)薄層クロマトグラフィー〔※3〕	適	適	適	適
定量(%)〔93~107%〕		99.4~99.5	99.0~99.6	99.2~99.3	99.2~100.1
溶出試験〔※4〕		適	適	適	適

※1：ドラーゲンドルフ試液によりだいたい色を呈する。

※2：吸収の極大 255~259nm。

※3：試料溶液及び標準溶液から得られたスポットのRf値は等しい。

※4：ラウリル硫酸ナトリウム溶液（3→1000）、50rpm、60分間、70%以上

(2)長期保存試験

エジェンヌ錠 100 の最終包装製品を用いた長期安定性試験の結果、3年間安定であることが確認された。

PTP 包装

試験項目〔規格値〕		25±2℃、60±5%RH				
		開始時	0.5年後	1年後	2年後	3年後
性状〔白色の片面割線入り素錠〕		適	適	適	適	適
確認試験		適				適
製剤均一性試験〔15%以内〕		適				適
溶出試験〔※1〕		適	適	適	適	適
定量(%)〔95.0~105.0%〕		98.6	99.0	98.3	97.5	96.8

※1：ラウリル硫酸ナトリウム溶液（3→1000）、50rpm、60分間、70%以上

(3)無包装状態での安定性試験

エジェンヌ錠 100 の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験〔性状、溶出性、定量、硬度〕を行った。

	試験条件	結果
通常	25℃、60%RH、遮光、3ヵ月	変化なし
温度・湿度	40℃、75%RH、遮光、3ヵ月	溶出性低下
光	総照射量 120 万 Lux・hr	光照射面にくすみあり（規格内）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶性性³⁾

(1) 溶出挙動における類似性

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施について（医薬発第 634 号、平成 10 年 7 月 15 日）」

試験方法：日局一般試験法溶出試験第 2 法（パドル法）

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方崩壊試験第 1 液（0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加）

pH4.0 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液（0.05mol/L）（0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加）

pH6.8 薄めた McIlvaine の緩衝液（0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加）

水 日本薬局方精製水（0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加）

回転数：50rpm

判定基準：【pH1.2】、【pH4.0】、【pH6.8】、【水】

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

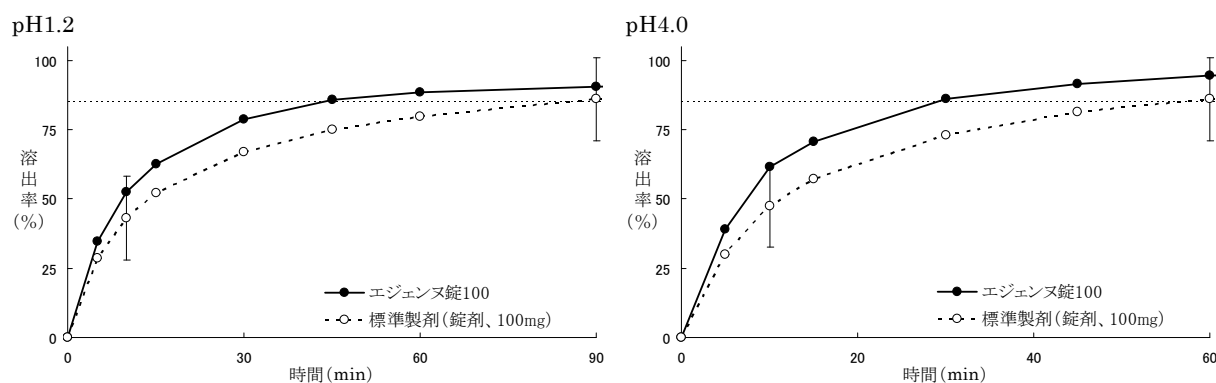
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

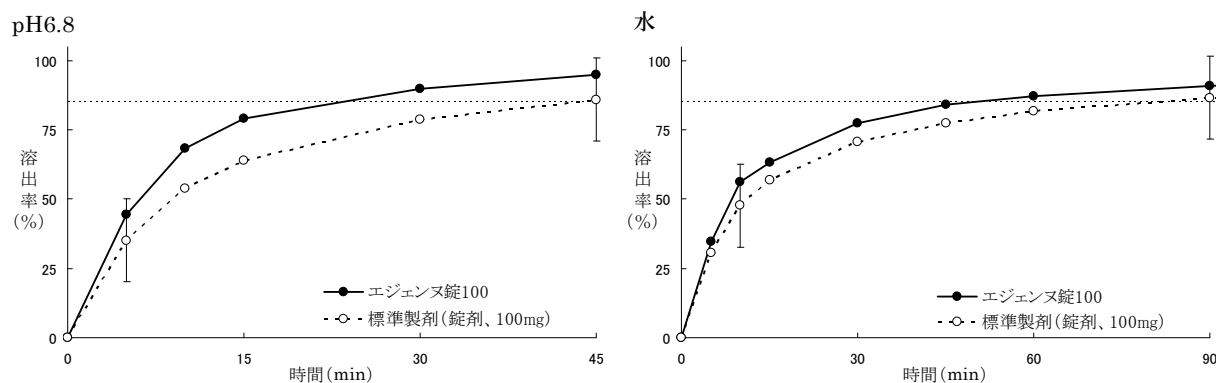
試験結果：すべての溶出試験条件において「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施について」において、定められた判定基準に適合した。

溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		溶出時間 (分)	平均溶出率 (%)			判定	判定基準 (エジェンヌ錠 100 の溶出条件)
回転数	試験液		エジェンヌ錠 100	標準製剤 (錠剤、100mg)	差 (絶対値)		
50rpm	pH1.2	10	52.6	43.1	9.5	適	±15%又は f2 関数 ≥ 42
		90	90.5	86.0	4.5		
	pH4.0	10	61.6	47.5	14.1	適	
		60	94.6	86.0	8.6		
	pH6.8	5	44.5	35.1	9.4	適	
		45	95.0	85.9	9.1		
水	10	56.1	47.7	8.4	適		
	90	90.8	86.6	4.2			

(溶出曲線)





(2)公的溶出試験への適合性

エジェンヌ錠 100 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。

溶出規格

表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
100mg	ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000)	50rpm	60分	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

日本薬局方シロスタゾール錠の確認試験法による。

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方シロスタゾール錠の定量法による。

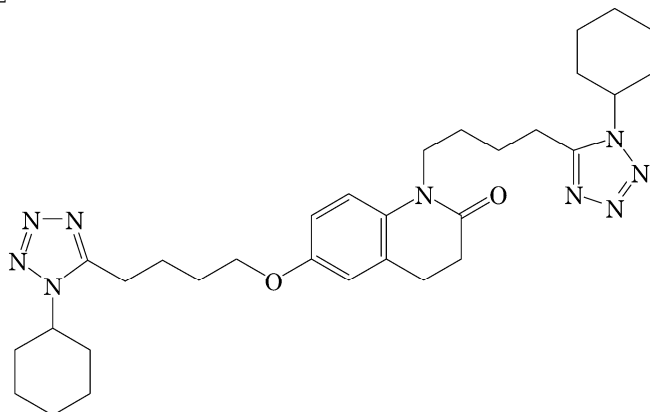
液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

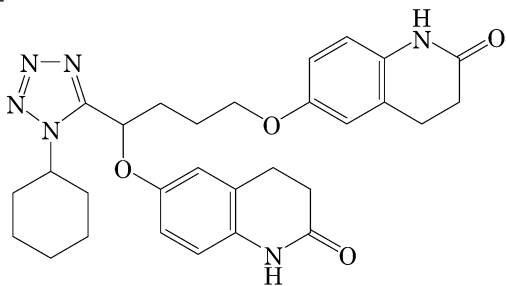
12. 混入する可能性のある夾雑物⁴⁾

[1]

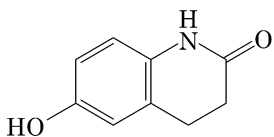


IV. 製剤に関する項目

[2]



[3]



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
- ・脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制

<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（2009年4月以降承認品目）

該当資料なし

(2)臨床効果

該当資料なし

(3)臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4)探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

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

- ・抗血小板剤（ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩、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等）
- ・末梢血管拡張剤（リマプロスト アルファデクス、アルプロスタジル、トコフェロールニコチン酸エステル、カリジノゲナーゼ、ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、トラピジル、ジラゼブ塩酸塩水和物、パパベリン塩酸塩等）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序⁴⁾

抗血小板薬。サイクリック AMP (cAMP) ホスホジエステラーゼⅢ (PDE Ⅲ) 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。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3)作用発現時間・持続時間

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⁵⁾

健康成人男子 1錠投与時

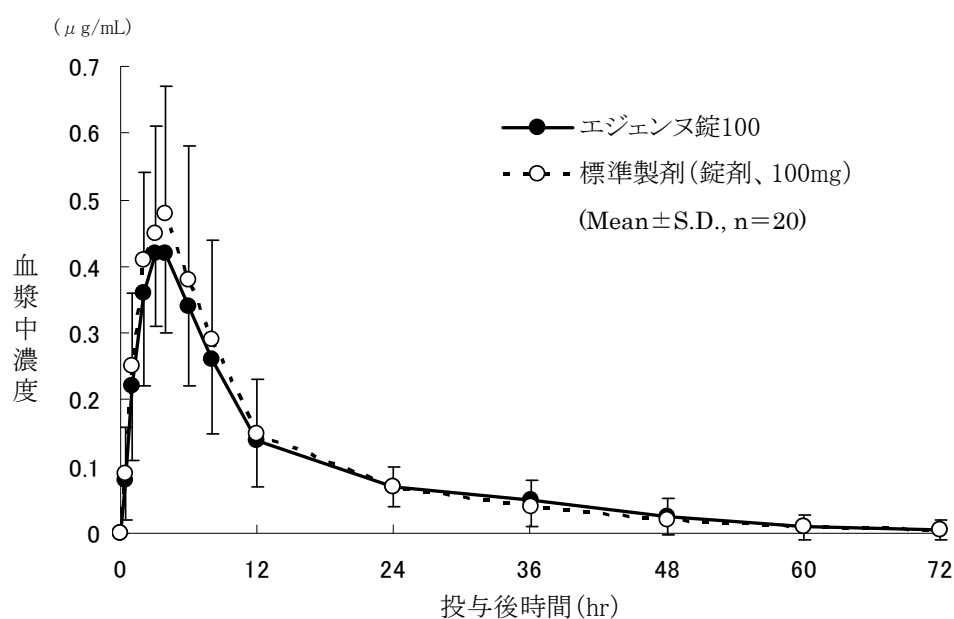
約 3.4 時間

(3)臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

エジェンヌ錠 100 と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ 1錠（シロスタゾールとして 100mg）、健康成人男子 20 名に絶食単回経口投与して、シロスタゾールの血漿中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エジェンヌ錠 100	5.97 ± 1.67	0.47 ± 0.12	3.4 ± 1.5	25.4 ± 18.6
標準製剤（錠剤、100mg）	6.36 ± 2.44	0.51 ± 0.20	3.8 ± 1.3	20.2 ± 11.3

(Mean \pm S.D., n=20)



血漿中シロスタゾール濃度推移

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。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項を参照

(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)コンパートメントモデル

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

健康成人男子単回投与（1錠）

0.049 (hr⁻¹)

(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⁶⁾

95%以上 (*in vitro*、平衡透析法、0.1~6 μg/mL)

3. 吸 収⁶⁾

吸収部位：腸管

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：動物>

「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」の項を参照

(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

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路⁴⁾

肝において主として CYP3A4、次いで CYP2D6、CYP2C19 により代謝される。主要代謝物は 6-[4-(1-cyclohexyl-1*H*-tetrazol-5-yl)butoxy]-2(1*H*)-quinolinone 及び

3,4-dihydro-6-{4-[1-(*trans*-4-hydroxycyclohexyl)-1*H*-tetrazol-5-yl]butoxy}-2(1*H*)-quinolinone である。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1)排泄部位及び経路⁴⁾

50mg を投与したとき、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。

(2)排泄率

「Ⅶ.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

「Ⅶ.6.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

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」の項、「重要な基本的注意」の項、「副作用」の「重大な副作用」の「うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）
〔出血を助長するおそれがある。〕
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」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. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

<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。

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. 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」の項、「副作用」の「重大な副作用」の「うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照）
- (5) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者 [出血性有害事象が発現しやすい。]
- (6) 重篤な肝障害のある患者 [シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (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」の「重大な副作用」の「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」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。
- (2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。（「慎重投与」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」の項、「副作用」の「重大な副作用」の「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

3. 相互作用

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

(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

3. 相互作用		
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	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
薬物代謝酵素（CYP3A4）を阻害する薬剤 マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン等） HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ミコナゾール等） シメチジン、ジルチアゼム塩酸塩等 グレープフルーツジュース	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

4. 副作用
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。

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1)重大な副作用（頻度不明）

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH 等の上昇や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 急性腎不全：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。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2)その他の副作用

	頻 度 不 明
過 敏 症 ^{注1)}	発疹、皮疹、そう痒感、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、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、口渴等
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) ・ ALP ・ 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4)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

(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

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、皮疹、そう痒感、蕁麻疹、光線過敏症、紅斑等

注1) このような場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で異常胎児の増加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。〕
- (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

7. 小児等への投与

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

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.適用上の注意

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をお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

9. その他の注意

- (1) イヌを用いた 13 週間経口投与毒性試験及び 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. 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

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

「VIII.15.その他の注意(1)、(2)」の項を参照

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

エジェンヌ錠 100 : (PTP) 100錠
1,000錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、ポリエチレン・ポリプロピレンラミネートフィルム
化粧箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プレタール OD 錠 50mg、プレタール OD 錠 100mg、プレタール散 20%（大塚製薬株式会社）

同 効 薬：抗血小板剤（ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩、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等）

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

9. 国際誕生年月日⁶⁾

1988年1月

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2000年3月15日
承認番号：21200AMZ00327000

11. 薬価基準収載年月日

2000年7月7日

12. 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

追加年月日：2010年10月13日

追加内容

	改訂前	改訂後
【効能・効果】	慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善	<ul style="list-style-type: none"> 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 <p><u>〈効能・効果に関する使用上の注意〉</u> 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。</p>
【用法・用量】	通常成人、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。	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。

(_____ : 追加部分)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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
エジェンヌ錠 100	113141303	3399002F2040	610444027

17. 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。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2002;13:143, 薬事日報社
- 2) 社内資料 (安定性)
- 3) 社内資料 (溶出性)
- 4) 第十六改正日本薬局方解説書 2011;C-2097, 廣川書店
- 5) 社内資料 (生物学的同等性)
- 6) 日本薬局方医薬品情報 2006 (日本薬剤師研修センター編) 2006;800, じほう

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601