

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2010年12月

抗血小板剤
日本薬局方 シロスタゾール錠

製造販売元 大正薬品工業株式会社
滋賀県甲賀市甲賀町大原市場3番地
販売元 興和テバ株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-10

ホルダゾール[®]錠50 ホルダゾール[®]錠100

この度、標記製品の「使用上の注意」を厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（平成22年11月30日付）及び自主改訂により改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品をお届けするまでに若干の日時を要します。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいませようお願い申し上げます。

■ 改訂内容（ _____ 事務連絡、及び _____ 自主改訂）

改訂後	改訂前																				
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>1)、2) 略:現行どおり</p> <p>3) <u>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。</u></p> <p>4)~7) 略:現行の3)~6)を順次繰り下げ</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td>発疹、皮疹、蕁麻疹、痒痒感、光線過敏症、紅斑等</td> </tr> <tr> <td colspan="2">略:現行どおり</td> </tr> <tr> <td>精神神経系^{注2)}</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td colspan="2">略:現行どおり</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		頻度不明	過敏症 ^{注1)}	発疹、皮疹、蕁麻疹、痒痒感、光線過敏症、紅斑等	略:現行どおり		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	略:現行どおり		<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>1)~6) 略</p> <p>← 追記</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td>発疹、皮疹、蕁麻疹、痒痒感、光線過敏症等</td> </tr> <tr> <td colspan="2">略</td> </tr> <tr> <td>精神神経系^{注2)}</td> <td>頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、肩こり等</td> </tr> <tr> <td colspan="2">略</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>		頻度不明	過敏症 ^{注1)}	発疹、皮疹、蕁麻疹、痒痒感、光線過敏症等	略		精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、肩こり等	略	
	頻度不明																				
過敏症 ^{注1)}	発疹、皮疹、蕁麻疹、痒痒感、光線過敏症、紅斑等																				
略:現行どおり																					
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																				
略:現行どおり																					
	頻度不明																				
過敏症 ^{注1)}	発疹、皮疹、蕁麻疹、痒痒感、光線過敏症等																				
略																					
精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、肩こり等																				
略																					

■ 改訂理由

先発製品〔プレタール錠・OD錠・散（大塚製薬）〕における症例の集積に基づき、「重大な副作用（頻度不明）」に「胃・十二指腸潰瘍」を（事務連絡に基づく改訂）、また「その他の副作用」の「過敏症^{注1)}」に「紅斑」、
「精神神経系^{注2)}」に「失神・一過性の意識消失」を（いずれも自主改訂）追記致しました。

■ 製品情報お問い合わせ先：興和テバ株式会社 医薬情報センター

HP アドレス：<http://www.teva-kowa.co.jp/>
フリーダイヤル 0800-919-0189 FAX 03-5299-9119
受付時間 9：00～17：00（土・日・祝日を除く）

■ 最新添付文書は医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）に掲載されます。次ページ以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので併せてご参照下さい。

(_____ 事務連絡、 _____ 自主改訂)

【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（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」の項参照）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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

＜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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 抗凝固剤（ワルファリン等）、血小板凝集を抑制する薬剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラゼ等）、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（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（1） 重大な副作用 6）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）

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（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（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。

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。

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 E ₁ 製剤及びその誘導体 アルプロスタジル リマプロスト アルファデクス 等	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
薬物代謝酵素（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（オナビル 等） アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ミコナゾール 等） シメチジン ジルチアゼム塩酸塩 等 グレープフルーツジュース	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。	これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する薬剤 オメプラゾール 等	本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。	これらの薬剤が CYP2C19 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。

4. 副作用

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 (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)、Al-P、LDH 等の上昇や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) **急性腎不全**：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

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、皮疹、蕁麻疹、痒痒感、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、血圧低下等
精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、肩こり、失神・一過性の意識喪失等
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

	頻度不明
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸値上昇、頻尿、排尿障害等
その他	発汗、浮腫、胸痛、血糖上昇、耳鳴、疼痛、倦怠感、脱力感、結膜炎、発熱、脱毛、筋痛

注1) 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。

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。

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。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

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。