

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2013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 シロスタゾール錠 50mg「JG」 シロスタゾール錠 100mg「JG」 Cilostazol Tablets

| | |
|-------------------------------|--|
| 剤形 | 錠剤（素錠） |
| 製剤の規制区分 | 該当しない |
| 規格・含量 | 錠 50mg：1錠中 シロスタゾール 50.0mg 含有 錠 100mg：1錠中 シロスタゾール 100.0mg 含有 |
| 一般名 | 和名：シロスタゾール（JAN） 洋名：Cilostazol（JAN、INN、USP） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 錠 50mg 錠 100mg 製造販売承認年月日：2010年 7月 15日 2010年 3月 19日 薬価基準収載年月日：2010年 11月 19日 2010年 11月 19日 発売年月日：2010年 11月 19日 2010年 11月 19日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日本ジェネリック株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html |

本IFは2014年6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)医薬品医療機器総合機構(PMDA)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 ー日本病院薬剤師会ー

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。この変更に合わせて、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(PMDA)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>) 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 PMDA 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 | 11. 力価 | 14 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 14 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 14 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 14. その他 | 14 |
| 1. 販売名 | 2 | V. 治療に関する項目 | 15 |
| (1)和名 | 2 | 1. 効能又は効果 | 15 |
| (2)洋名 | 2 | 2. 用法及び用量 | 15 |
| (3)名称の由来 | 2 | 3. 臨床成績 | 15 |
| 2. 一般名 | 2 | (1)臨床データパッケージ | 15 |
| (1)和名(命名法) | 2 | (2)臨床効果 | 15 |
| (2)洋名(命名法) | 2 | (3)臨床薬理試験 | 15 |
| (3)ステム | 2 | (4)探索的試験 | 15 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (5)検証的試験 | 15 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 1)無作為化並行用量反応試験 | 15 |
| 5. 化学名(命名法) | 2 | 2)比較試験 | 15 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 3)安全性試験 | 15 |
| 7. CAS登録番号 | 2 | 4)患者・病態別試験 | 15 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | (6)治療の使用 | 15 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | 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) | 15 |
| (1)外観・性状 | 3 | 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 | 15 |
| (2)溶解性 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 16 |
| (3)吸湿性 | 3 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 16 |
| (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 | 3 | 2. 薬理作用 | 16 |
| (5)酸塩基解離定数 | 3 | (1)作用部位・作用機序 | 16 |
| (6)分配係数 | 3 | (2)薬効を裏付ける試験成績 | 16 |
| (7)その他の主な示性値 | 3 | (3)作用発現時間・持続時間 | 16 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | 17 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 17 |
| 4. 有効成分の定量法 | 3 | (1)治療上有効な血中濃度 | 17 |
| IV. 製剤に関する項目 | 4 | (2)最高血中濃度到達時間 | 17 |
| 1. 剤形 | 4 | (3)臨床試験で確認された血中濃度 | 17 |
| (1)剤形の区別、外観及び性状 | 4 | (4)中毒域 | 18 |
| (2)製剤の物性 | 4 | (5)食事・併用薬の影響 | 18 |
| (3)識別コード | 4 | (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 | 18 |
| (4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 | 4 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 18 |
| 2. 製剤の組成 | 4 | (1)解析方法 | 18 |
| (1)有効成分(活性成分)の含量 | 4 | (2)吸収速度定数 | 18 |
| (2)添加物 | 4 | (3)バイオアベイラビリティ | 18 |
| (3)その他 | 4 | (4)消失速度定数 | 18 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 4 | (5)クリアランス | 18 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 5 | (6)分布容積 | 18 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 9 | (7)血漿蛋白結合率 | 18 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 9 | 3. 吸収 | 19 |
| 7. 溶出性 | 9 | | |
| 8. 生物学的試験法 | 13 | | |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 13 | | |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 14 | | |

| | | | |
|------------------------------------|----|------------------------------------|----|
| 4. 分布 | 19 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 25 |
| (1)血液－脳関門通過性 | 19 | 1. 薬理試験 | 25 |
| (2)血液－胎盤関門通過性 | 19 | (1)薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照） | 25 |
| (3)乳汁への移行性 | 19 | (2)副次的薬理試験 | 25 |
| (4)髄液への移行性 | 19 | (3)安全性薬理試験 | 25 |
| (5)その他の組織への移行性 | 19 | (4)その他の薬理試験 | 25 |
| 5. 代謝 | 19 | 2. 毒性試験 | 25 |
| (1)代謝部位及び代謝経路 | 19 | (1)単回投与毒性試験 | 25 |
| (2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 | 19 | (2)反復投与毒性試験 | 25 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 19 | (3)生殖発生毒性試験 | 25 |
| (4)代謝物の活性の有無及び比率 | 19 | (4)その他の特殊毒性 | 25 |
| (5)活性代謝物の速度論的パラメータ | 19 | X. 管理的事項に関する項目 | 26 |
| 6. 排泄 | 19 | 1. 規制区分 | 26 |
| (1)排泄部位及び経路 | 19 | 2. 有効期間又は使用期限 | 26 |
| (2)排泄率 | 19 | 3. 貯法・保存条件 | 26 |
| (3)排泄速度 | 19 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 26 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 19 | (1)薬局での取扱い上の留意点について | 26 |
| 8. 透析等による除去率 | 19 | (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） | 26 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 20 | (3)調剤時の留意点について | 26 |
| 1. 警告内容とその理由 | 20 | 5. 承認条件等 | 26 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 20 | 6. 包装 | 26 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 20 | 7. 容器の材質 | 26 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 20 | 8. 同一成分・同効薬 | 27 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 20 | 9. 国際誕生年月日 | 27 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 21 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 27 |
| 7. 相互作用 | 21 | 11. 薬価基準収載年月日 | 27 |
| (1)併用禁忌とその理由 | 21 | 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 | 27 |
| (2)併用注意とその理由 | 21 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 27 |
| 8. 副作用 | 22 | 14. 再審査期間 | 27 |
| (1)副作用の概要 | 22 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 27 |
| (2)重大な副作用と初期症状 | 22 | 16. 各種コード | 27 |
| (3)その他の副作用 | 23 | 17. 保険給付上の注意 | 28 |
| (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 23 | XI. 文献 | 29 |
| (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 | 23 | 1. 引用文献 | 29 |
| (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 23 | 2. その他の参考文献 | 29 |
| 9. 高齢者への投与 | 23 | XII. 参考資料 | 30 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 23 | 1. 主な外国での発売状況 | 30 |
| 11. 小児等への投与 | 24 | 2. 海外における臨床支援情報 | 30 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 24 | XIII. 備考 | 32 |
| 13. 過量投与 | 24 | その他の関連資料 | 32 |
| 14. 適用上の注意 | 24 | | |
| 15. その他の注意 | 24 | | |
| 16. その他 | 24 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾール錠 50mg「JG」及びシロスタゾール錠 100mg「JG」は、シロスタゾールを含有する抗血小板剤である。

シロスタゾールは、3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone を基本骨格とする種々の誘導体の中から血小板凝集阻害作用と同時に血栓による血管の狭窄・血管の閉塞部位の循環を改善する化合物として開発された。¹⁾ 本邦ではシロスタゾール製剤は、1988年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成17年3月31日 薬食発第0331015号)」に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、製造販売承認申請し、100mg錠は2010年3月に、50mg錠は2010年7月に製造販売承認を得て、2010年11月に販売開始した。

また、先発品の効能・効果に合致させるための製造販売承認事項一部変更承認申請し、シロスタゾール錠 100mg「JG」は2010年9月に、シロスタゾール錠 50mg「JG」は2010年11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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ホスホジエステラーゼ3 (phosphodiesterase3,PDE3) の選択的阻害薬であり、血小板および血管平滑筋でcAMPの分解を抑制してcAMP濃度を増加させることにより、血管拡張作用および抗血小板作用を現す。²⁾
- (2) 100mg錠は分割性を考慮した割線入りの錠剤である。
- (3) 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、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(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

- ・シロスタゾール錠 50mg 「JG」
- ・シロスタゾール錠 100mg 「JG」

(2) 洋名

- ・Cilostazol Tablets 50mg “JG”
- ・Cilostazol Tablets 100mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シロスタゾール (JAN)

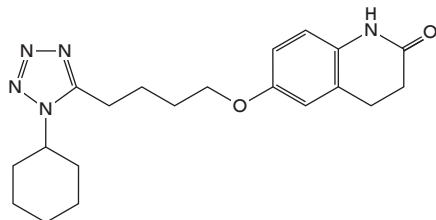
(2) 洋名 (命名法)

Cilostazol (JAN, INN, USP)

(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。

| | 界面活性剤なし | 0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加 |
|-----------------------------|--|--|
| 溶解度 (37°C) ³⁾ | pH1.2 : 4.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pH4.0 : 3.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pH6.8 : 3.88 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 水 : 4.83 $\mu\text{g}/\text{mL}$ | pH1.2 : 195.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pH4.0 : 176.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pH6.8 : 204.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 水 : 111.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ |

(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°C

(5) 酸塩基解離定数

解離基を持たない。³⁾

(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

日局「シロスタゾール」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法 (257nm における $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ は約 415 である)

(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



日局「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、外観及び性状

| | | |
|----------|---|---|
| 販 売 名 | シロスタゾール錠 50mg 「JG」 | シロスタゾール錠 100mg 「JG」 |
| 色 ・ 剤 形 | 白色の素錠 | 白色の割線入りの素錠 |
| 外 形 |  |  |
| 大きさ (mm) | 直径：6.5 厚さ：2.2 | 直径：8.0 厚さ：2.8 |
| 重 量 (mg) | 85.0 | 170.0 |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

- ・シロスタゾール錠 50mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG F12
- ・シロスタゾール錠 100mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG F13

(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

- ・シロスタゾール錠 50mg 「JG」
1 錠中 シロスタゾール 50.0mg 含有
- ・シロスタゾール錠 100mg 「JG」
1 錠中 シロスタゾール 100.0mg 含有

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(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

シロスタゾール錠 50mg 「JG」

◎長期保存試験⁴⁾

包装形態：①PTP包装

②バラ包装

保存条件：室温

保存期間：36 ヶ月

試験項目：性状、溶出試験、定量試験

①PTP包装

| 試験項目 | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|--------|-----|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) |
| 試験開始時 | 適合 | 89 | 99.4 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 90 | 99.2 |
| 12 ヶ月後 | 適合 | 92 | 100.2 |
| 24 ヶ月後 | 適合 | 95 | 98.1 |
| 36 ヶ月後 | 適合 | 91 | 100.2 |

②バラ包装

| 試験項目 | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|--------|-----|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) |
| 試験開始時 | 適合 | 91 | 99.5 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 92 | 98.5 |
| 12 ヶ月後 | 適合 | 93 | 99.4 |
| 24 ヶ月後 | 適合 | 95 | 97.8 |
| 36 ヶ月後 | 適合 | 91 | 99.0 |

(1) 白色の素錠である

(2) 45 分間、75%以上 (ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) 900mL、パドル法、50rpm)

(3) 表示量の 95.0~105.0%

◎加速試験⁵⁾

包装形態：①PTP包装

②バラ包装

保存条件：40±1°C/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、溶出試験、定量試験

① PTP 包装

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 96 | 100.8 |
| 1 ヶ月後 | 適合 | — | 93 | 101.1 |
| 3 ヶ月後 | 適合 | — | 87 | 101.8 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 83 | 102.3 |

② バラ包装

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 96 | 100.8 |
| 1 ヶ月後 | 適合 | — | 98 | 100.8 |
| 3 ヶ月後 | 適合 | — | 88 | 101.4 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 87 | 101.8 |

(1) 白色の素錠である

(2) 薄層クロマトグラフィー：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橙色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

(3) 45 分間、75%以上(ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) 900mL、パドル法、50rpm)

(4) 表示量の 95.0~105.0%

最終包装製品を用いた加速試験 (40°C、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、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。

◎ 無包装状態での安定性試験⁶⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40°C、3 ヶ月

②湿度に対する安定性試験：25°C/75%RH、3 ヶ月

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目 | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) | 硬度 (N) |
|-------|-------------|----------|----------|------------------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | 適合 | 87~93 | 99.2 | 44 |
| ①温度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| ②湿度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 変化なし | 変化あり (規格外：18) |
| ③光 | 60 万 lux・hr | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

(1) 白色の素錠であった

(2) 45 分間、75%以上(ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) 900mL、パドル法、50rpm)

(3) 表示量の 95.0~105.0%

(4) 参考値：下記答申では、硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重（19.6N）未満の場合、変化あり（規格外）とされている。

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成11年8月20日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

シロスタゾール錠100mg「JG」

◎長期保存試験⁷⁾

包装形態：①PTP包装

②バラ包装

保存条件：室温

保存期間：36ヵ月

試験項目：性状、溶出試験、定量試験

①PTP包装

| 試験項目 | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) |
| 試験開始時 | 適合 | 92 | 100.6 |
| 6ヵ月後 | 適合 | 91 | 100.3 |
| 12ヵ月後 | 適合 | 90 | 102.8 |
| 24ヵ月後 | 適合 | 95 | 102.0 |
| 36ヵ月後 | 適合 | 91 | 101.0 |

②バラ包装

| 試験項目 | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) |
| 試験開始時 | 適合 | 91 | 101.2 |
| 6ヵ月後 | 適合 | 92 | 99.5 |
| 12ヵ月後 | 適合 | 91 | 102.4 |
| 24ヵ月後 | 適合 | 91 | 100.8 |
| 36ヵ月後 | 適合 | 92 | 99.9 |

(1) 白色の割線入りの素錠である

(2) 60分間、70%以上（ラウリル硫酸ナトリウム溶液（3→1000）900mL、パドル法、50rpm）

(3) 表示量の95.0～105.0%

◎加速試験⁸⁾

包装形態：①PTP包装

②バラ包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6ヵ月

試験項目：性状、確認試験、溶出試験、定量試験

① PTP 包装

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 92 | 99.2 |
| 1 ヶ月後 | 適合 | — | 89 | 99.5 |
| 3 ヶ月後 | 適合 | — | 85 | 100.3 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 86 | 100.7 |

② バラ包装

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 92 | 99.2 |
| 1 ヶ月後 | 適合 | — | 90 | 99.6 |
| 3 ヶ月後 | 適合 | — | 89 | 99.8 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 88 | 100.0 |

(1) 白色の割線入りの素錠である

(2) 薄層クロマトグラフィー：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橙色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

(3) 60 分間、70%以上(ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) 900mL、パドル法、50rpm)

(4) 表示量の 95.0~105.0%

最終包装製品を用いた加速試験 (40°C、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、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。

◎ 無包装状態での安定性試験⁹⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40°C、3 ヶ月

②湿度に対する安定性試験：25°C/75%RH、3 ヶ月

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目 | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) | 硬度 (N) |
|-------|-------------|----------|----------|------------------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | 適合 | 93~96 | 99.7 | 69 |
| ①温度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| ②湿度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 変化なし | 変化あり (規格内：27) |
| ③光 | 60 万 lux・hr | 変化なし | 変化なし | 変化なし |

(1) 白色の割線入りの素錠である

(2) 60 分間、70%以上(ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) 900mL、パドル法、50rpm)

(3) 表示量の 95.0~105.0%

(4) 参考値

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成11年8月20日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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）

該当資料なし

7. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

シロスタゾール錠 50mg「JG」¹⁰⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙2 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号）」に従う。

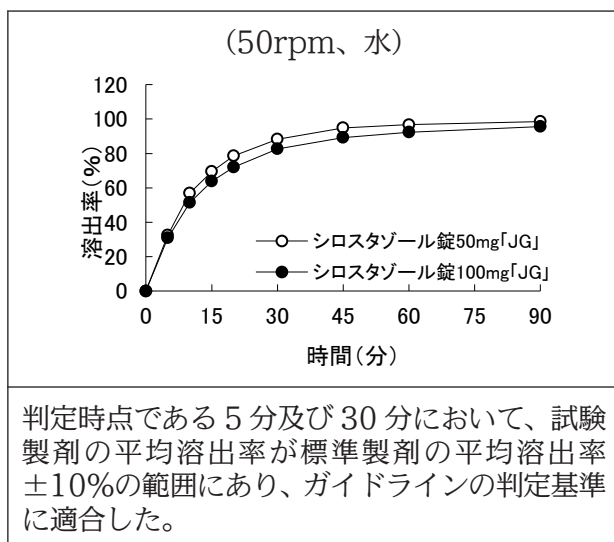
- 標準製剤：シロスタゾール錠 100mg「JG」
- 処方変更水準：A 水準

| | | | | |
|------|-------------------------|-------|---|----------------------------------|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法） | | | |
| 試験条件 | 回転数/試験液 | 50rpm | 水 | 日本薬局方 精製水 (0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加) |
| | 試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル | | | |
| 分析法 | 紫外可視吸光度測定法 | | | |

・ 判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定基準 |
|-----------|-----|--|
| 50 | 水 | (1) 平均溶出率 標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 標準製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。 |

・試験結果



溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (min) | 平均溶出率 (%) | | 判定 |
|-----------|-----|------------|---------------------------|--------------------------|----|
| | | | 標準製剤 (シロスタゾール錠 100mg「JG」) | 試験製剤 (シロスタゾール錠 50mg「JG」) | |
| 50 | 水 | 5 | 30.9 | 32.6 | 適合 |
| | | 30 | 82.7 | 88.3 | |

溶出挙動の同等性の判定 (個々の溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (min) | 個々の溶出率 (%) | 平均溶出率との差 | | 判定 |
|-----------|-----|------------|------------|----------|-------|----|
| | | | 最小値～最大値 | ±15%超 | ±25%超 | |
| 50 | 水 | 30 | 79.3～93.2 | 0個 | 0個 | 適合 |

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

シロスタゾール錠 100mg「JG」¹¹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)」に従う。

| | | | | |
|-------------------------|-------------------------|-------|--|---|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法 (パドル法) | | | |
| 試験条件 | 回転数/試験液 | 50rpm | pH1.2 | 日本薬局方 溶出試験第 1 液 (0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加) |
| | | | pH4.0 | 薄めた McIlvaine の緩衝液 (0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加) |
| | | | pH6.8 | 日本薬局方 溶出試験第 2 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) |
| | 100rpm | pH1.2 | 日本薬局方 溶出試験第 1 液 (0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加) | |
| 試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル | | | | |
| 分析法 | 紫外可視吸光度測定法 | | | |

・ 判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定基準 |
|-----------|-------|---|
| 50 | pH1.2 | 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が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。 |
| | pH4.0 | |
| | pH6.8 | 標準製剤の平均溶出率が 60%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が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。 |
| | 水 | 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が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。 |
| 100 | pH1.2 | 標準製剤の平均溶出率が 60%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が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。 |

・試験結果

| | |
|---|--|
| <p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>—○— シロスタゾール錠100mg「JG」 —●— 標準製剤(錠剤、100mg)</p> | <p>(50rpm、pH4.0)</p> <p>—○— シロスタゾール錠100mg「JG」 —●— 標準製剤(錠剤、100mg)</p> |
| <p>判定時点である5分及び45分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である5分及び30分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |
| <p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>—○— シロスタゾール錠100mg「JG」 —●— 標準製剤(錠剤、100mg)</p> | <p>(50rpm、水)</p> <p>—○— シロスタゾール錠100mg「JG」 —●— 標準製剤(錠剤、100mg)</p> |
| <p>判定時点である5分及び20分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲外であったが、f2関数が42以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である5分及び45分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |
| <p>(100rpm、pH1.2)</p> <p>—○— シロスタゾール錠100mg「JG」 —●— 標準製剤(錠剤、100mg)</p> | |
| <p>判定時点である10分及び20分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲外であったが、f2関数が42以上であり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | |

溶出挙動の類似性の判定（平均溶出率）

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定 時点 (min) | 平均溶出率 (%) | | 判定 |
|--------------|------------|-------------------|-----------------|--------------------------------|----|
| | | | 標準製剤 (錠剤、100mg) | 試験製剤 (シロスタゾール 錠 100mg 「JG」) | |
| 50 | pH1.2 | 5 | 37.3 | 26.6 | 適合 |
| | | 45 | 82.9 | 75.8 | |
| | pH4.0 | 5 | 41.4 | 31.5 | 適合 |
| | | 30 | 84.1 | 83.5 | |
| | pH6.8 | 5 | 51.0 | 27.0 | 適合 |
| | | 20 | 85.3 | 80.2 | |
| | | f2 関数 : 55 | | | |
| | 水 | 5 | 43.8 | 30.9 | 適合 |
| 45 | | 86.7 | 89.2 | | |
| 100 | pH1.2 | 10 | 64.6 | 90.1 | 適合 |
| | | 20 | 79.9 | 96.8 | |
| | f2 関数 : 43 | | | | |

・ 結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

【公的溶出規格への適合性】

シロスタゾール錠 50mg 「JG」 及びシロスタゾール錠 100mg 「JG」 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。

| | |
|------|--|
| 試験方法 | 日局 一般試験法溶出試験法（パドル法） |
| 試験条件 | 回転数：50rpm 試験液：日本薬局方 精製水（0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加）（3→1000） 試験液量：900mL |
| 分析法 | 紫外可視吸光度測定法 |
| 溶出規格 | 50mg 錠 : 45 分間、75%以上 100mg 錠 : 60 分間、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」の確認試験による。

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「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

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

該当しない

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

抗血小板薬：アスピリン、ベラプロストナトリウム、オザグレルナトリウム、クロピドグレル硫酸塩、チクロピジン塩酸塩、プラスグレル塩酸塩、ジピリダモール、サルポグレラート塩酸塩 等

末梢血管拡張薬：アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス、ベラプロストナトリウム、イソクズプリン塩酸塩、トコフェロールニコチン酸エステル 等

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。¹⁾

(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

健康成人男子

| 薬剤名 | 投与量 | 投与方法 | Tmax (hr) |
|---------------------|------------------------------|--------------|-----------|
| シロスタゾール錠 100mg 「JG」 | 1 錠 (シロスタゾール として100mg) | 絶食単回 経口投与 | 3.3±1.3 |

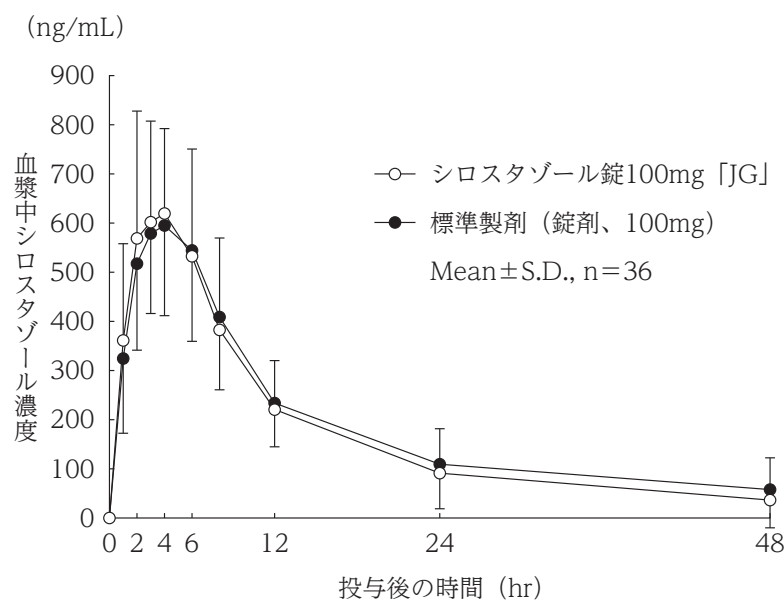
(Mean±S.D.,n=36)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

【生物学的同等性試験】¹²⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号 別紙 2）」に従う。

シロスタゾール錠 100mg 「JG」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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物動態パラメータ>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| シロスタゾール錠 100mg「JG」 | 8515.9±2579.0 | 710.8±191.8 | 3.3±1.3 | 13.0±11.8 |
| 標準製剤 (錠剤、100mg) | 9158.8±2953.0 | 667.3±176.5 | 3.6±1.6 | 16.1±12.7 |

(Mean±S.D.,n=36)

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。

<同等性の判定結果>

| | AUC ₀₋₄₈ | Cmax |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| 90%信頼区間 | log(0.8582)~log(1.0160) | log(0.9730)~log(1.1619) |

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

(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) 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

健康成人男子

| 薬剤名 | 投与量 | 投与方法 | kel (hr ⁻¹) |
|----------------|-------------------------------|--------------|-------------------------|
| シロスタゾール錠 100mg | 1 錠 (シロスタゾール として 100mg) | 絶食単回 経口投与 | 0.0983±0.0708 |

(Mean±S.D.,n=36)

(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

95%以上¹⁾

3. 吸収

該当資料なし

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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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

肝臓¹⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

(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

該当資料なし

(2) 排泄率

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。¹⁾

(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

該当資料なし

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。[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）

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、咯血、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）

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 - 1. 効能又は効果」の項参照

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

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、アルテプラナーゼ等）、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）
- (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 7）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（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。

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 アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE ₁ 製剤 及びその誘導體 アルプロスタジル リマプロスト アルファ デクス等 | 出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。 | 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。 |

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

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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

| | 頻度不明 |
|------------------------------|--|
| 過 敏 症 <small>注1)</small> | 光線過敏症、紅斑、発疹、皮疹、蕁麻疹、痒痒感等 |
| 循 環 器 <small>注2)</small> | 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、動悸、頻脈、ほてり、血圧上昇等 |
| 精 神 神 経 系 <small>注2)</small> | 失神・一過性の意識消失、頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、肩こり等 |
| 消 化 器 | 口渇、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常等 |
| 血 液 | 好酸球増多、貧血、白血球減少等 |
| 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 | 排尿障害、BUN 上昇、クレアチニン上昇、尿酸値上昇、頻尿等 |
| 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。

(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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）、8. 副作用（3）その他の副作用「過敏症」の項参照

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]

(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

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 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

- (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

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

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

(3) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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 | シロスタゾール錠 50mg 「JG」 シロスタゾール錠 100mg 「JG」 | 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

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) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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 - 6. 重要な基本的注意（5）、- 14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者様用指導箋：有り

「XⅢ. 備考 - その他の関連資料」の項参照

(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

- ・シロスタゾール錠 50mg 「JG」
PTP：100錠、500錠
バラ：500錠
- ・シロスタゾール錠 100mg 「JG」
PTP：100錠、500錠
バラ：500錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレンフィルム・アルミニウム箔（PTP）、紙箱

バラ包装：ポリエチレン（ボトル）、ポリプロピレン（キャップ）、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プレタール®OD錠 50mg/OD錠 100mg/散 20%（大塚製薬）、シロスタゾール OD錠 50mg/OD錠 100mg（ダイト＝日本ジェネリック）

同効薬：チクロピジン塩酸塩、サルポグレラート塩酸塩、ベラプロストナトリウム 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

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 |
|--------------------|------------|------------------|
| シロスタゾール錠 50mg「JG」 | 2010年7月15日 | 22200AMX00458000 |
| シロスタゾール錠 100mg「JG」 | 2010年3月19日 | 22200AMX00287000 |

11. 薬価基準収載年月日

2010年11月19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

| 販売名 | 内容 |
|--------------------|--|
| シロスタゾール錠 50mg「JG」 | 承認年月日 : 2010年11月19日 効能・効果の内容: 「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。 |
| シロスタゾール錠 100mg「JG」 | 承認年月日 : 2010年9月14日 効能・効果の内容: 「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。 |

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、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 |
|--------------------|-------------|-----------------------|---------------|
| シロスタゾール錠 50mg「JG」 | 117213301 | 3399002F1010 | 621721301 |
| シロスタゾール錠 100mg「JG」 | 117212601 | 3399002F2016 | 621721201 |

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1)第十七改正日本薬局方解説書；C-2355、(2016)、廣川書店
- 2)田中千賀子、加藤隆一、成宮周編集；NEW 薬理学（改訂第7版）、411（2017）、南江堂
- 3)日本版オレンジブック研究会；オレンジブック総合版 <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html>（アクセス 2018/5/14）
- 4)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 50mg「JG」の長期保存試験（2015）
- 5)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 50mg「JG」の加速試験（2010）
- 6)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 50mg「JG」の無包装状態の安定性試験（2011）
- 7)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 100mg「JG」の長期保存試験（2015）
- 8)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 100mg「JG」の加速試験（2010）
- 9)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 100mg「JG」の無包装状態の安定性試験（2011）
- 10)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 50mg「JG」の溶出試験（2010）
- 11)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 100mg「JG」の溶出試験（2010）
- 12)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
シロスタゾール錠 100mg「JG」の生物学的同等性試験（2010）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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]

| | 分類 |
|---|-------------|
| FDA : Pregnancy Category | C (2017年5月) |
| ADEC : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | B3 |

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, but there are no adequate and well-controlled studies of humans. The benefits from the use of the drug in pregnant women might be acceptable despite its potential risks. Or animal studies have not been conducted and there are no adequate and well-controlled studies of humans.

< https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020863s024lbl.pdf > (2018/6/5 アクセス)

ADEC : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

< <http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> > (2018/6/5 アクセス)

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項、米国の添付文書及び英国の SmPC の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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）。

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|---|
| 米国の添付文書 (2017年5月) ※1 | Safety and effectiveness of PLETAL in pediatric patients have not been established. |

※1 : < https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020863s024lbl.pdf > (2018/6/5 アクセス)

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------|--|
| 英国の添付文書 (2016年1月) ※2 | Safety and efficacy in children have not been established. |

※2 : < <https://www.medicines.org.uk/emc/product/165/smpc> > (2018/6/5 アクセス)

XIII. 備考

その他の関連資料

患者様用指導箋（A6 サイズ、帯留め 100 枚）

服用される患者さまへ

シロスタゾール錠 50mg 「JG」
シロスタゾール錠 100mg 「JG」

＝この薬の働き＝

- 血管の中に血のかたまり（血栓）ができるのを防いだり、血液の流れを良くする働きがあります。
- 脳梗塞の再発を防ぐためや、足（下肢）の血液の流れが悪い時（慢性動脈閉塞症）の症状を和らげるために使われます。

 日本ジェネリック株式会社

CILOS-PG-5JG
2015年10月作成

服用時の注意

この薬を飲んで、次のような症状があらわれたら、すぐに医師または薬剤師に相談してください。

- がまんできないほどの頭痛
- 気分が悪い、吐き気がする
- 意識がもうろうとする
- 苦しいほど動悸がする
- 熱が出たり、咳が出たりする
- 鼻血が出たり、あざがでやすくなる

次のような場合には、この薬を飲んでいることを医師または薬剤師にお伝えください。

- ◆ 歯を抜くなどの外科的な処置や、内視鏡検査の予定がある場合
- ◆ 新たにお薬を処方される場合

その他気になる症状がありましたら、医師または薬剤師に相談してください。

Memo

Memo



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号