

# 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

## シロスタゾールOD錠50mg「ケミファ」 シロスタゾールOD錠100mg「ケミファ」 シロスタゾール口腔内崩壊錠 Cilostazol OD

剤形	素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」 ：1錠中（日局）シロスタゾール 50.0mg 含有 シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」 ：1錠中（日局）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）
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：2014年 2月 14日 薬価基準収載年月日：2014年 6月 20日 発売年月日：2014年 6月 20日
開発・製造販売（輸 入）・提携・販売会社名	製造販売元：日本薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本薬品工業株式会社 安全管理課 TEL. 03-5833-5011 / FAX. 03-5833-5100 受付時間：9:00 ～ 17:00（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.npi-inc.co.jp/medical.html">http://www.npi-inc.co.jp/medical.html</a>

本 IF は 2014 年 2 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。  
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/> にてご確認下さい。

# 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、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の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。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
<b>II. 名称に関する項目</b>		3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	15
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	16
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	18
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		11. 小児等への投与	18
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	18
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	18
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	18
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		16. その他	18
1. 剤形	4	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に関する注意	4	2. 毒性試験	19
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	1. 規制区分	20
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5	2. 有効期間又は使用期限	20
7. 溶出性	6	3. 貯法・保存条件	20
8. 生物学的試験法	7	4. 薬剤取扱い上の注意点	20
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	5. 承認条件等	20
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	6. 包装	20
11. 力価	7	7. 容器の材質	20
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	8. 同一成分・同効薬	20
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8	9. 国際誕生年月日	20
14. その他	8	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
<b>V. 治療に関する項目</b>		11. 薬価基準収載年月日	20
1. 効能又は効果	9	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	21
2. 用法及び用量	9	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	21
3. 臨床成績	9	14. 再審査期間	21
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	16. 各種コード	21
2. 薬理作用	10	17. 保険給付上の注意	21
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		<b>XI. 文献</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	11	1. 引用文献	22
2. 薬物速度論のパラメータ	12	2. その他の参考文献	22
3. 吸収	13	<b>XII. 参考資料</b>	
4. 分布	13	1. 主な外国での発売状況	22
5. 代謝	13	2. 海外における臨床支援情報	22
6. 排泄	13	<b>XIII. 備考</b>	
7. トランスポーターに関する情報	13	その他の関連資料	22
8. 透析等による除去率	13		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

シロスタゾール錠は抗血小板剤であり、本邦では 1988 年に承認され、その後口腔内崩壊錠 (OD 錠) が 2009 年に承認されている。

シロスタゾール OD 錠 50・100mg 「ケミファ」は、後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、生物学的同等性試験、加速試験を実施し、2014 年 2 月に承認を取得し、同年 6 月上市した。

### 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。
- 2) 抗血小板剤であるシロスタゾールの口腔内崩壊錠であり、甘みがある。
- 3) 「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」に対して、1 日 2 回の投与により効果を発揮する（9 頁参照）。
- 4) 重大な副作用（17 頁参照）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、急性腎不全があらわれることがある（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 OD 錠 50・100mg 「ケミファ」

#### (2) 洋名

Cilostazol OD

#### (3) 名称の由来

「有効成分」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」より命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

シロスタゾール (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

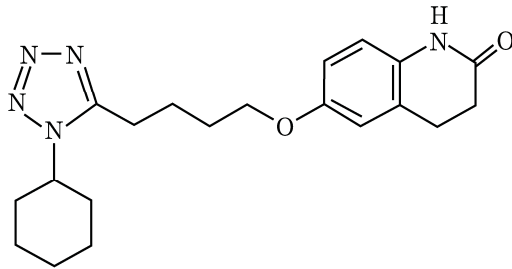
Cilostazol (JAN、INN)

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

分子量：369.46

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### 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

###### 1) 各種溶媒における溶解度

溶 媒	日局の溶解度表記
メタノール エタノール (99.5) アセトニトリル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

###### 2) 各種 pH 溶媒における溶解度 (37℃)

	界面活性剤なし	0.3%ラウリル硫酸 ナトリウム添加
pH1.2	4.29µg/mL	195.5µg/mL
pH4.0	3.81µg/mL	176.5µg/mL
pH6.8	3.88µg/mL	204.4µg/mL
水	4.83µg/mL	111.8µg/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℃

##### (5) 酸塩基解離定数

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

吸収スペクトル：257nm 付近に吸収の極大、285nm 付近に吸収の肩を示す。

(メタノール溶液 1→100,000)

比吸光度  $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  (257nm)：約 415 (メタノール溶液 1→100,000)

#### 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

##### (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

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

シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」 : 白色の素錠

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」 : 白色の割線入りの素錠

販売名	表面	裏面	側面	色調
シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」				白色
	直径:7.1mm、厚さ:2.8mm、重量:125mg			
シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」				白色
	直径:9.1mm、厚さ:3.5mm、重量:250mg			

#### (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 OD 錠 50mg 「ケミファ」 : NPI 134

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」 : NPI 135

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」 : 1 錠中（日局）シロスタゾールを 50.0mg 含有

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」 : 1 錠中（日局）シロスタゾールを 100.0mg 含有

#### (2) 添加物

D-マンニトール、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、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）、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸、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 <sup>1)2)</sup>

シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	最終包装製品 (PTP包装/バラ包装)	規格に適合
無包装 安定性試験	40℃	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	規格に適合
	25℃、75%RH	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (開放)	規格に適合
	曝光量120万Lux・hr (20℃)	50日	透明ガラスシャーレ (密封)	規格に適合

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、含量、純度試験、質量試験、錠高、硬度  
性状、崩壊性、溶出性、含量、純度試験、質量、サイズ、硬度 (無包装安定性試験)

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	最終包装製品 (PTP包装/バラ包装)	規格に適合
無包装 安定性試験	40℃	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	規格に適合
	25℃、75%RH	3ヵ月	褐色ガラス瓶 (開放)	規格に適合
	曝光量120万Lux・hr (20℃)	50日	透明ガラスシャーレ (密封)	規格に適合

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、含量、純度試験、質量試験、錠高、硬度  
性状、崩壊性、溶出性、含量、純度試験、質量、サイズ、硬度 (無包装安定性試験)

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)

該当資料なし

## 7. 溶出性

溶出挙動における類似性<sup>3)</sup>

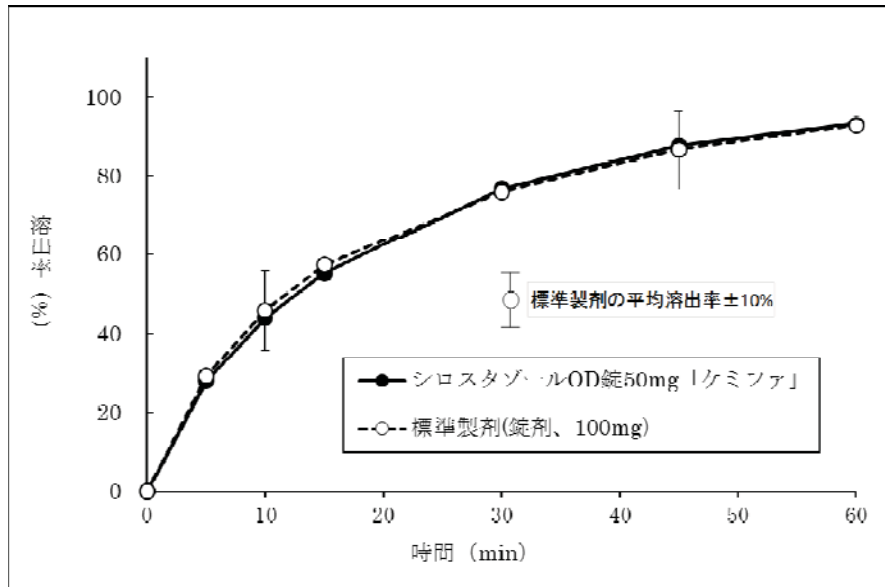
### 1) シロスタゾール OD錠 50mg 「ケミファ」

本製剤は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 号及び平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に準拠。

(方法) 日局溶出試験法パドル法

試験液：50rpm ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000)

判定基準：平均溶出率差±10%以内



(結果) 試験液において溶出挙動の類似性判定基準を満たし、両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

### 2) シロスタゾール OD錠 100 mg 「ケミファ」

本製剤は「後発医薬品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 号及び平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に準拠。

(方法) 日局溶出試験法パドル法

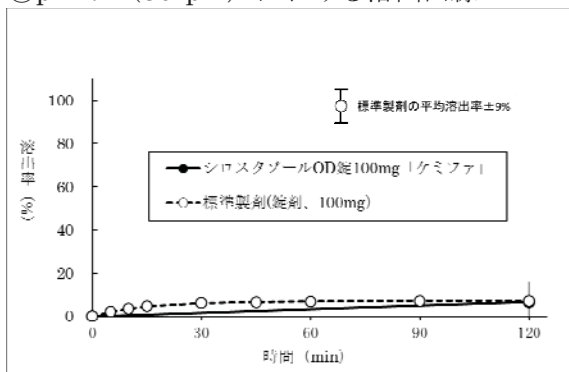
試験液：50rpm ①pH1.2 ②pH4.0 ③pH6.8 ④水

50rpm (ポリソルベート 80 添加) ⑤pH1.2 ⑥pH4.0 ⑦pH6.8

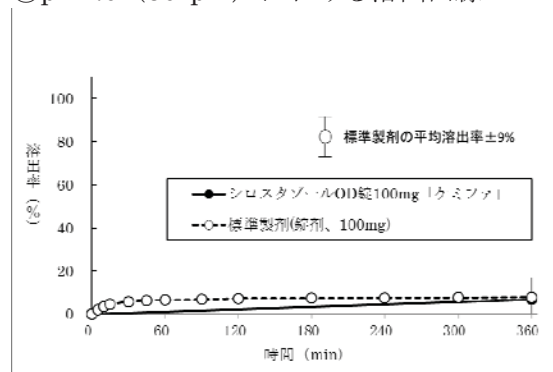
100rpm (ポリソルベート 80 添加) ⑧pH6.8

判定基準：平均溶出率差は±9%以内

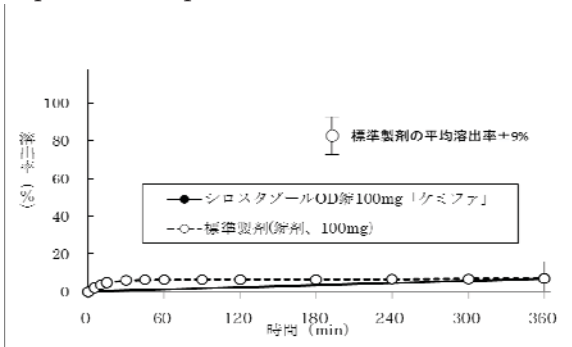
#### ①pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



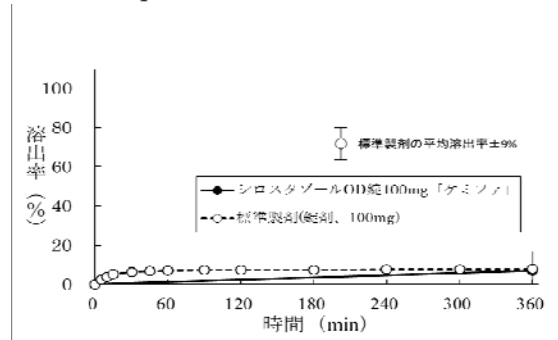
#### ②pH4.0 (50rpm) における溶出曲線



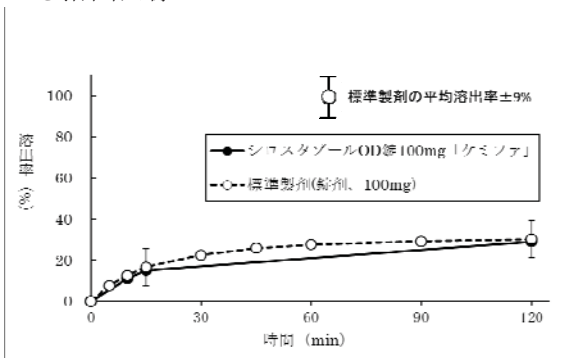
③pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



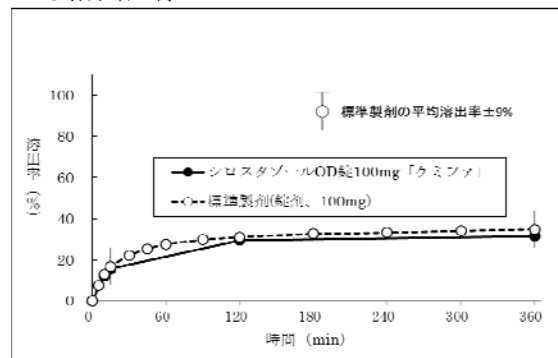
④水 (50rpm) における溶出曲線



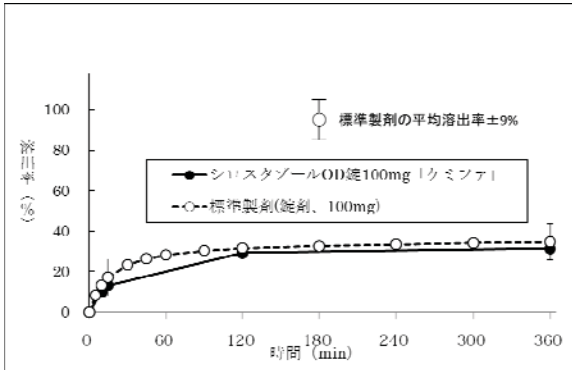
⑤pH1.2 (ホリソルベート 80 添加 : 50rpm) における溶出曲線



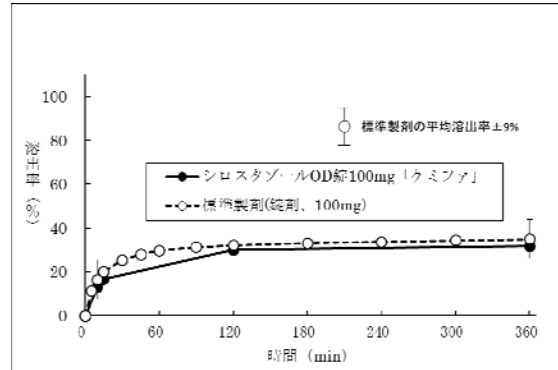
⑥pH4.0 (ホリソルベート 80 添加 : 50rpm) における溶出曲線



⑦pH6.8 (ホリソルベート 80 添加 : 50rpm) における溶出曲線



⑧pH6.8 (ホリソルベート 80 添加 : 100rpm) における溶出曲線



(結果) すべての試験液において溶出挙動の類似性判定基準を満たし、両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

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

薄層クロマトグラフィー

(試料溶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

液体クロマトグラフィー

11. カ価

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

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (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

- (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、サルポグレラート塩酸塩等
- (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、パパベリン塩酸塩等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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。

#### (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

「VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験<sup>4)</sup>

本製剤は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日付 医薬審第487号、及びその後の改正を含む)に準拠。

##### 1) シロスタゾール OD錠 50mg 「ケミファ」

シロスタゾール OD錠 50mg 「ケミファ」は、「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」に基づき、シロスタゾール OD錠 100mg 「ケミファ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

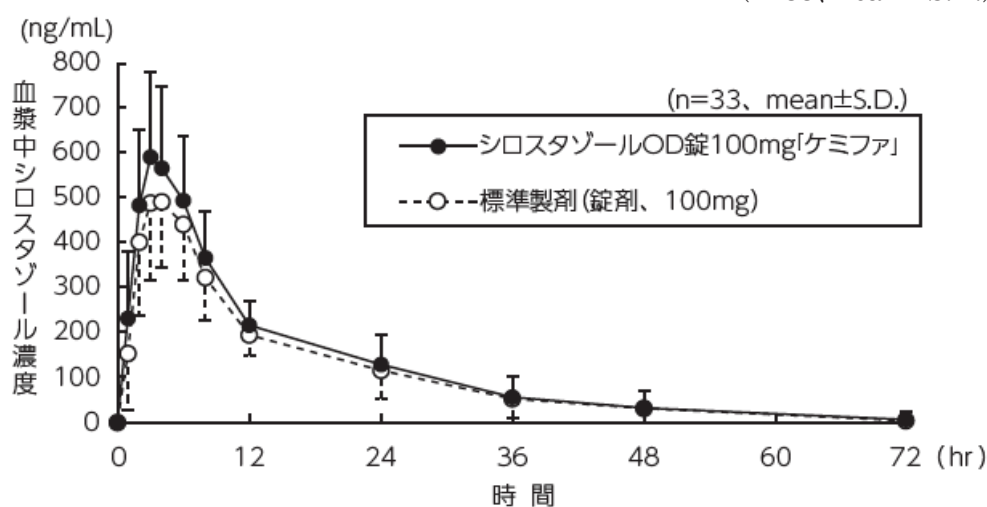
##### 2) シロスタゾール OD錠 100mg 「ケミファ」

シロスタゾール OD錠 100mg 「ケミファ」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(水なしで服用(n=33)及び水で服用(n=51))して血漿中シロスタゾール濃度を測定し、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。

#### ①水なしで服用

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→72</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
シロスタゾールOD錠 100mg 「ケミファ」	8943.3 ±2534.4	619.9 ±183.4	3.4 ±1.1	12.5 ±8.7
標準製剤 (錠剤、100mg)	7841.2 ±2333.6	546.3 ±145.6	3.7 ±1.3	12.9 ±9.0

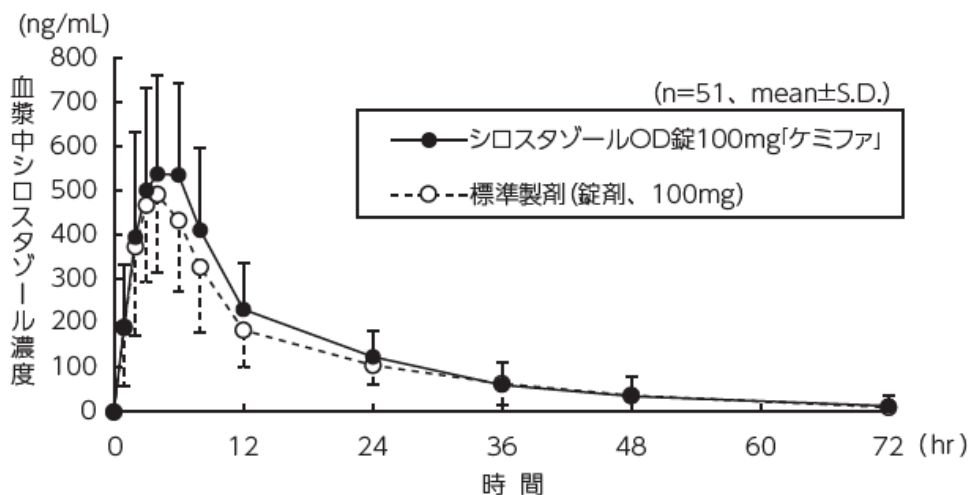
(n=33, mean ± S.D.)



②水で服用

製剤名	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→72</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
シロスタゾールOD錠 100mg「ケミファ」	9012.3 ±3237.8	620.4 ±222.9	4.2 ±1.4	15.8 ±29.2
標準製剤 (錠剤、100mg)	7779.6 ±2702.1	537.5 ±182.6	3.4 ±1.4	14.5 ±12.9

(n=51, mean±S.D.)



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) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

シロスタゾール OD 錠 50mg「ケミファ」：該当資料なし

シロスタゾール OD 錠 100mg「ケミファ」（水なし）：0.0757±0.0368hr<sup>-1</sup>

シロスタゾール OD 錠 100mg「ケミファ」（水あり）：0.0755±0.0402hr<sup>-1</sup>

(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

該当資料なし



### 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

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。

#### (3) 乳汁への移行性

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

#### (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

主として肝代謝

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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

#### (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

該当資料なし

#### (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

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。〕（「VIII-5.慎重投与内容とその理由（4）」の項、「VIII-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」の項、「VIII-8.副作用（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、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）

- (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。〕（「VIII-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法（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（「VIII-10.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-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

- (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E<sub>1</sub>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）を投与中の患者（「VIII-7.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。〕（「VIII-1.警告内容とその理由」の項、「VIII-6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」の項、「VIII-8.副作用（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、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。（「VIII-8.副作用（2）重大な副作用と初期症状 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）（「VIII-15.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

- (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。（「VIII-5.慎重投与内容とその理由（1）」の項及び「VIII-7.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。（「VIII-1.警告内容とその理由」の項、「VIII-5.慎重投与内容とその理由（4）」の項、「VIII-8.副作用（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、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。
- (5) 本剤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。（「VIII-14.適用上の注意」の項参照）

## 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

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 <sub>1</sub> 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

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（頻度不明）と初期症状

- 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。

### (3) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、皮疹、そう痒感、蕁麻疹、光線過敏症、紅斑等
循環器 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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。

### (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-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(3)」、「VIII-8-(3) その他の副作用の過敏症」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

該当資料なし

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。]

**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) 本剤は寝たまゝの状態での服用しないこと。

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

## Ⅷ. 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  
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：シロスタゾール OD 錠 50・100mg 「ケミファ」 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（「X-4.薬剤取扱い上の注意点(1)」の項参照）

### 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

PTP 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。

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と締めること。

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-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

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」：

100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、500錠（バラ）

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」：

100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、500錠（バラ）

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

内袋：アルミラミネートフィルム

バラ：ポリエチレン、ポリプロピレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プレタール OD 錠 50mg・100mg、プレタール散 20%

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

1988年1月20日

### 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 OD 錠 50mg 「ケミファ」	2014年2月14日	22600AMX00395000
シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」	2014年2月14日	22600AMX00396000

### 11. 薬価基準収載年月日

2014年6月20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

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 OD 錠 50mg 「ケミファ」	123341401	3399002F3063	622334101
シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」	123342101	3399002F4060	622334201

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。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日本薬品工業株式会社：安定性に関する資料（社内資料）
- 2) 日本薬品工業株式会社：苛酷試験に関する資料（社内資料）
- 3) 日本薬品工業株式会社：溶出に関する資料（社内資料）
- 4) 日本薬品工業株式会社：生物学的同等性に関する資料（社内資料）

### 2. その他の参考文献

第 16 改正日本薬局方 解説書  
医療用医薬品 品質情報集 No.13

## 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

## X III . 備考

その他の関連資料