

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「タカタ」
シロスタゾールOD錠100mg「タカタ」

シロスタゾール口腔内崩壊錠

CILOSTAZOL OD

剤形	裸錠(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	なし
規格・含量	OD錠50mg :1錠中にシロスタゾール50mgを含む OD錠100mg :1錠中にシロスタゾール100mgを含む
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 : 2013年2月15日 薬価基準収載年月日 : 2013年6月21日 発売年月日 : 2013年6月21日
開発・製造販売(輸入) ・提携販売会社名	製造販売元: 高田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ http://www.takata-seiyaku.co.jp

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 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医療機器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 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て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)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	22
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）	22
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
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	22
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	22
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	23
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	24
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	26
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	27
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	27
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	27
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	27
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	27
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	28
2. 製剤の組成	5	1. 薬理試験	28
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	1. 規制区分	29
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9	2. 有効期間又は使用期限	29
7. 溶出性	10	3. 貯法・保存条件	29
8. 生物学的試験法	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	5. 承認条件等	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	6. 包装	29
11. 力価	13	7. 容器の材質	29
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	8. 同一成分・同効薬	30
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	9. 国際誕生年月日	30
14. その他	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
V. 治療に関する項目	14	11. 薬価基準収載年月日	30
1. 効能又は効果	14	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	30
2. 用法及び用量	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
3. 臨床成績	14	14. 再審査期間	30
VI. 薬効薬理に関する項目	15	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	30
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	16. 各種コード	30
2. 薬理作用	15	17. 保険給付上の注意	30
VII. 薬物動態に関する項目	18	XI. 文献	31
1. 血中濃度の推移・測定法	18	1. 引用文献	31
2. 薬物速度論的パラメータ	20	2. その他の参考文献	31
3. 吸収	20	XII. 参考資料	32
4. 分布	20	1. 主な外国での発売状況	32
5. 代謝	21	2. 海外における臨床支援情報	32
6. 排泄	21	XIII. 備考	33
7. トランスポーターに関する情報	21	1. その他の関連資料	33
8. 透析等による除去率	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾールは、血小板凝集抑制作用と末梢血管拡張作用を併せ持つキノリン誘導体の抗血小板剤であり、本邦では 1988 年に上市されている。

シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」およびシロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」は、高田製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)で求められている規格及び試験方法を設定し、加速試験、生物学的同等性試験に関する資料を添付して、2013 年 2 月製造承認を取得、同年 6 月より発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 血小板凝集を抑制し、抗血栓効果を示す。〔*in vitro*〕
- (2) 1 日 2 回投与により、慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛、冷感等の虚血性諸症状を改善する。
- (3) 本剤はわずかな甘味を有する口腔内崩壊錠である。
- (4) 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が、副作用として、発疹、動悸、頭痛・頭重感等があらわれることがある。
- (5) 重大な副作用: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。

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50mg「タカタ」

シロスタゾールOD錠100mg「タカタ」

(2) 洋名

CILOSTAZOL OD Tablets 50mg “TAKATA”

CILOSTAZOL OD Tablets 100mg “TAKATA”

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

シロスタゾール(JAN)[日局]

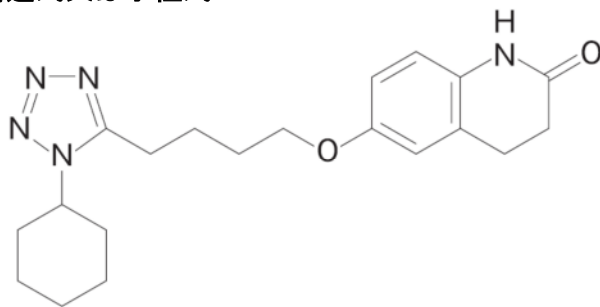
(2) 洋名（命名法）

Cilostazol(JAN, INN)

(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

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

該当資料なし

(6) 分配係数

575[pH 7.0、1-オクタノール/緩衝液]

(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。


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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」	シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」
性状	白色の裸錠	片面に二分割線のある白色の裸錠
表面 直径 (mm)	 約 7.0mm	 約 9.1mm
裏面 重さ (g)	 約 0.125g	 約 0.250g
側面 厚さ (mm)	 約 2.9mm	 約 3.8mm

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当資料なし

(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

販売名	シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」	シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」
成分・含量 (1 錠中)	シロスタゾール 50mg	シロスタゾール 100mg

(2) 添加物

販売名	シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」	シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、含水二酸化ケイ素、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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験(40±1℃ 75±5%RH)^{1,2)}

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6ヵ月)の結果、3年間安定であることが推測された。

●シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」

PTP 包装 100 錠/袋、3 ロットのまとめ

	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	白色の裸錠であった。			
確認試験	適合			
製剤均一性	1.44-2.26	-	-	1.56-2.10
崩壊時間(秒)	40-47	50-61	52-61	49-59
溶出率(%)	88.7-98.7	85.1-93.7	88.0-91.5	80.3-90.6
定量(%)	100.31-101.07	99.30-99.99	99.61-100.27	99.72-100.12
残存率(%)	100	98.9-99.0	99.0-100.0	99.1-99.6
純度試験 類縁物質(%)	0.07	0.07-0.08	0.08-0.09	0.08
水分(%)	3.42-3.47	3.08-3.29	3.43-3.60	3.03-3.14

PTP 包装 140 錠/袋、3 ロットのまとめ

	開始時	1 箇月後	3 箇月後	6 箇月後
性状	白色の裸錠であった。			
確認試験	適合			
製剤均一性	1.44-2.26	-	-	1.61-2.66
崩壊時間(秒)	40-47	47-60	48-60	45-60
溶出率(%)	88.7-98.7	84.2-93.9	89.5-93.3	87.5-93.0
定量(%)	100.31-101.07	100.65-101.47	100.04-100.24	99.58-100.04
残存率(%)	100	100.1-101.2	99.2-99.7	99.0-99.5
純度試験 類縁物質(%)	0.07	0.07	0.07-0.08	0.08
水分(%)	3.42-3.47	3.40-3.44	3.43-3.54	3.20-3.24

ポリエチレン瓶、3 ロットのまとめ

	開始時	1 箇月後	3 箇月後	6 箇月後
性状	白色の裸錠であった。			
確認試験	適合			
製剤均一性	1.44-2.26	-	-	1.82-2.54
崩壊時間(秒)	40-47	45-59	47-53	39-47
溶出率(%)	88.7-98.7	85.2-95.0	86.6-94.6	85.5-93.4
定量(%)	100.31-101.07	99.11-99.67	100.10-100.37	99.96-100.67
残存率(%)	100	98.1-99.4	99.3-99.8	99.6-99.7
純度試験 類縁物質(%)	0.07	0.07	0.07-0.08	0.08
水分(%)	3.42-3.47	3.40-3.45	3.34-3.48	3.26-3.41

●シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」

PTP 包装 100 錠/袋、3 ロットのまとめ

	開始時	1 箇月後	3 箇月後	6 箇月後
性状	白色の割線入りの裸錠であった。			
確認試験	適合			
製剤均一性	1.27-3.60	-	-	1.82-2.64
崩壊時間(秒)	49-56	53-63	52-58	50-59
溶出率(%)	94.0-97.8	89.5-96.9	89.7-94.6	92.8-96.7
定量(%)	100.05-101.05	100.60-101.04	99.78-100.38	99.87-100.26
残存率(%)	100	100.0-100.5	99.3-100.3	99.2-99.8
純度試験 類縁物質(%)	0.07	0.07-0.08	0.07-0.09	0.08
水分(%)	3.38-3.55	3.11-3.34	3.34-3.49	3.24-3.52

PTP 包装 140 錠/袋、3 ロットのまとめ

	開始時	1 箇月後	3 箇月後	6 箇月後
性状	白色の割線入りの裸錠であった。			
確認試験	適合			
製剤均一性	1.27-3.60	-	-	1.63-3.05
崩壊時間(秒)	49-56	49-62	53-59	50-59
溶出率(%)	94.0-97.8	90.5-97.1	90.1-94.4	90.0-94.2
定量(%)	100.05-101.05	100.11-100.52	100.02-100.18	100.10-100.45
残存率(%)	100	99.2-100.1	99.1-100.0	99.3-100.0
純度試験 類縁物質(%)	0.07	0.07	0.08	0.08
水分(%)	3.38-3.55	3.42-3.52	3.26-3.48	3.27-3.41

ポリエチレン瓶、3 ロットのまとめ

	開始時	1 箇月後	3 箇月後	6 箇月後
性状	白色の割線入りの裸錠であった。			
確認試験	適合			
製剤均一性	1.27-3.60	-	-	1.66-2.69
崩壊時間(秒)	49-56	49-63	53-61	49-60
溶出率(%)	94.0-97.8	90.4-95.4	92.2-95.9	91.8-94.8
定量(%)	100.05-101.05	99.66-99.91	99.10-100.64	100.38-100.69
残存率(%)	100	98.9-99.8	99.1-99.8	99.5-100.6
純度試験 類縁物質(%)	0.07	0.07	0.08	0.08
水分(%)	3.38-3.55	3.20-3.34	3.29-3.38	3.45-3.50

(2) 無包装状態での安定性(参考資料)^{1,2)}

●シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」

①温度:40°C±2°C(遮光、気密容器)

	開始時	1 箇月後	2 箇月後	3 箇月後
性状	白色の裸錠			
崩壊性(秒)	35-40	25-28	35-39	39-48
溶出性(%)	79.8-84.6	75.3-82.4	74.7-82.4	78.6-83.3
平均値	81.6	79.6	78.9	81.3
定量(%)	99.6	100.6	99.5	98.0
残存率(%)	100	101.0	99.9	98.4
硬度(N) [*]	70.4	63.5	57.1	60.1

※硬度は自主設定項目、n=10 の平均値

②湿度:25°C±2°C、75%RH±5%RH(遮光、開放)

	開始時	1 箇月後	2 箇月後	3 箇月後
性状	白色の裸錠			
崩壊性(秒)	35-40	26-31	26-30	25-37
溶出性(%)	79.8-84.6	76.5-82.9	80.0-84.6	78.3-84.2
平均値	81.6	79.4	82.8	81.7
定量(%)	99.6	101.5	99.6	99.5
残存率(%)	100	101.9	100.0	99.9
硬度(N) [*]	70.4	36.1	39.0	34.3

※硬度は自主設定項目、n=10 の平均値

③光:昼光色蛍光ランプ 1000lx(室温)

	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の裸錠		
崩壊性(秒)	35-40	35-38	28-31
溶出性(%)	79.8-84.6	78.5-84.2	80.3-82.9
平均値	81.6	82.6	81.6
定量(%)	99.6	98.6	100.2
残存率(%)	100	99.0	100.6
硬度(N) [*]	70.4	55.9	61.8

※硬度は自主設定項目、n=10 の平均値

●シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」

①温度:40°C±2°C(遮光、気密容器)

	開始時	1 箇月後	2 箇月後	3 箇月後
性状	白色の割線入りの裸錠			
崩壊性(秒)	43-49	32-35	39-42	40-49
溶出性(%)	77.4-81.5	77.8-82.4	77.2-80.9	79.0-86.7
平均値	79.1	79.3	78.6	81.6
定量(%)	101.5	100.8	100.0	98.6
残存率(%)	100	99.3	98.5	97.1
硬度(N) [*]	78.0	72.8	63.2	69.6

※硬度は自主設定項目、n=10の平均値

②湿度:25°C±2°C、75%RH±5%RH(遮光、開放)

	開始時	1 箇月後	2 箇月後	3 箇月後
性状	白色の割線入りの裸錠			
崩壊性(秒)	43-49	36-41	27-31	30-35
溶出性(%)	77.4-81.5	77.1-81.2	79.9-82.7	77.4-82.7
平均値	79.1	78.4	81.7	79.9
定量(%)	101.5	101.7	101.7	100.9
残存率(%)	100	100.2	100.2	99.4
硬度(N) [*]	78.0	39.8	40.5	37.0

※硬度は自主設定項目、n=10の平均値

③光:昼光色蛍光ランプ 1000lx(室温)

	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の割線入りの裸錠		
崩壊性(秒)	43-49	34-39	38-42
溶出性(%)	77.4-81.5	79.0-81.0	78.0-82.0
平均値	79.1	80.3	79.4
定量(%)	101.5	101.1	101.2
残存率(%)	100	99.6	99.7
硬度(N) [*]	78.0	62.9	67.2

※硬度は自主設定項目、n=10の平均値

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(物理化学的変化)

該当しない

7. 溶出性

生物学的同等性試験ガイドラインにおける標準製剤との溶出挙動の評価³⁾

●シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」

本剤はシロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」と含量が異なる製剤として開発されたことから、「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「タカタ」と溶出挙動を比較したところ同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた。

溶出試験法: 日局一般試験法の溶出試験法(パドル法)による

試験液: ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000)

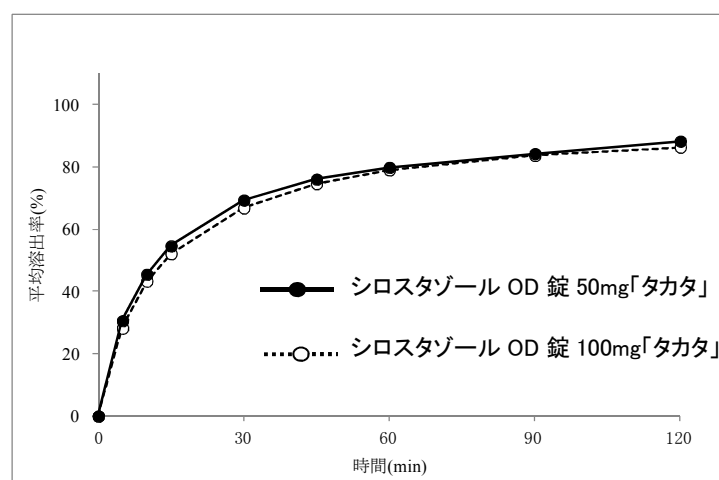
回転数: 毎分 50 回転

界面活性剤: あり

分析法: 紫外可視吸光度測定法

判定結果: 標準製剤が 120 分に平均 85%以上溶出したことから、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる適当な 2 時点 (10 分及び 120 分) において、試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲内であり、ガイドラインに示された溶出挙動の同等性の判定基準に適合した。
また、最終比較時点 (120 分) における試験製剤の個々の溶出率についても、試験製剤の平均溶出率の $\pm 15\%$ を越えるものはなく、ガイドラインに示された基準に適合した。
よって、両剤の溶出挙動は同等であると判定した。

判定基準		平均溶出率 (%)			判定結果
溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	差	
$\pm 10\%$ 以内	10 分	43.3	45.5	-2.2	適合
$\pm 10\%$ 以内	120 分	86.3	88.2	-1.9	適合



●シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」

溶出試験法:パドル法

試験液:水、pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8

回転数:毎分 50 回転、毎分 100 回転(pH6.8(1%ポリソルベート 80)のみ)

界面活性剤:あり(1%ポリソルベート 80)

分析法:紫外可視吸光度測定法

判定基準:

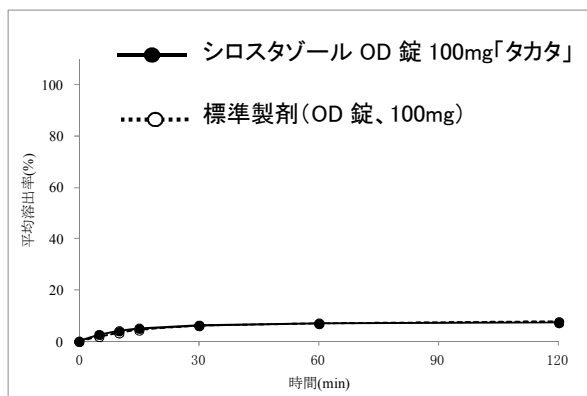
回転数	試験液	判定
50	水	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、および規定された試験時間(10 分及び 360 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9% の範囲内であった。
	pH1.2 溶出試験第 1 液	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、および規定された試験時間(10 分及び 120 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9% の範囲内であった。
	pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、および規定された試験時間(15 分及び 360 分)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±9% の範囲内であった。
	pH6.8 溶出試験第 2 液	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、および規定された試験時間(10 分及び 360 分)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±9% の範囲内であった。

回転数	試験液	判定
50	pH1.2 (ポリソルベート 80 添加)	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、および規定された試験時間(15 分及び 120 分)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±9% の範囲内であった。
	pH4.0 (ポリソルベート 80 添加)	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、および規定された試験時間(15 分及び 360 分)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±9% の範囲内であった。
	pH6.8 (ポリソルベート 80 添加)	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、および規定された試験時間(15 分及び 360 分)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±9% の範囲内であった。
100	pH6.8 (ポリソルベート 80 添加)	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、および規定された試験時間(10 分及び 360 分)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±9% の範囲内であった。

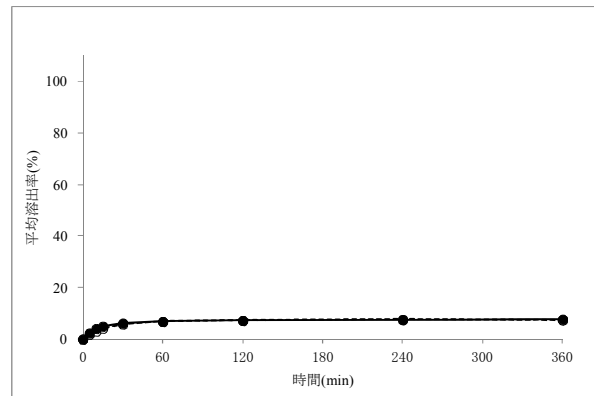
判定結果:

規定された時間内に標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達した試験条件がなかったことから、溶出挙動の類似性の評価には該当せず、また、試験製剤は標準製剤と「特異的に著しい差」がないことが確認された。

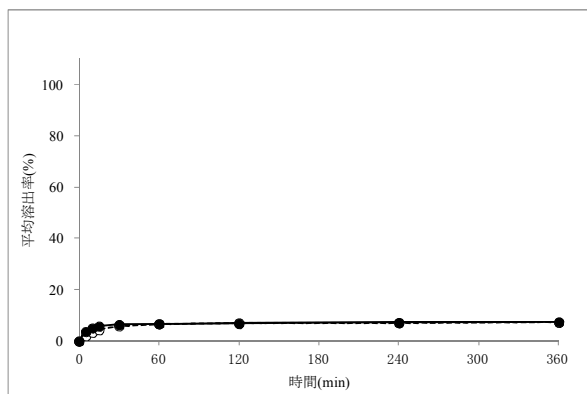
試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		
試験方法	回転数	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	差
パドル法	50	水	±9%	10分	3.5	5.9	+2.4
				360分	7.8	8.5	+0.7
		pH1.2	±9%	10分	3.3	4.1	+0.8
				120分	7.6	7.3	-0.3
		pH4.0	±9%	15分	4.2	5.0	+0.8
				360分	7.4	7.7	+0.3
		pH6.8	±9%	10分	3.4	5.1	+1.7
				360分	7.3	7.4	+0.1
		pH1.2 (ポリソルベート 80 添加)	±9%	15分	16.2	18.3	+2.1
				120分	31.1	31.9	+0.8
		pH4.0 (ポリソルベート 80 添加)	±9%	15分	16.0	18.4	+2.4
				360分	32.6	34.2	+1.6
	pH6.8 (ポリソルベート 80 添加)	±9%	15分	17.1	18.7	+1.6	
			360分	33.6	33.7	+0.1	
100	pH6.8 (ポリソルベート 80 添加)	±9%	10分	15.8	17.9	+2.1	
			360分	31.7	34.2	+2.5	



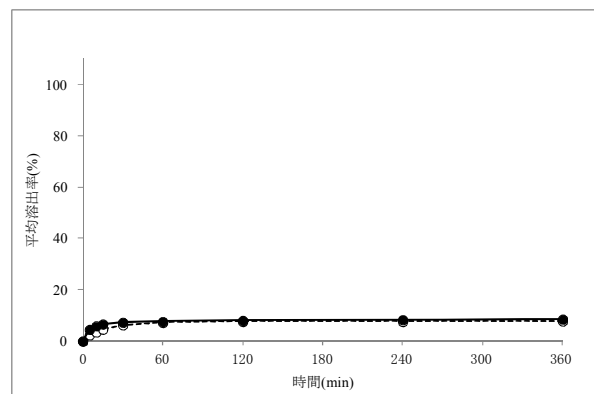
pH1.2、50rpm



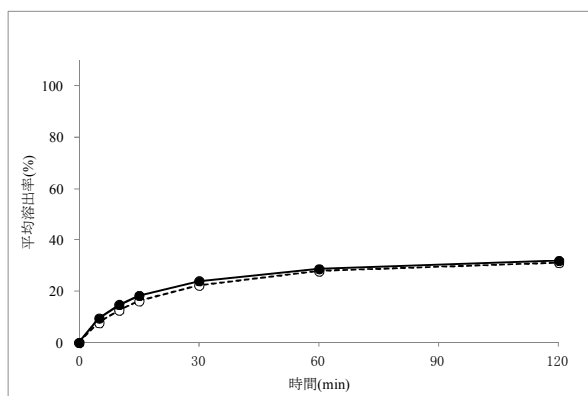
pH4.0、50rpm



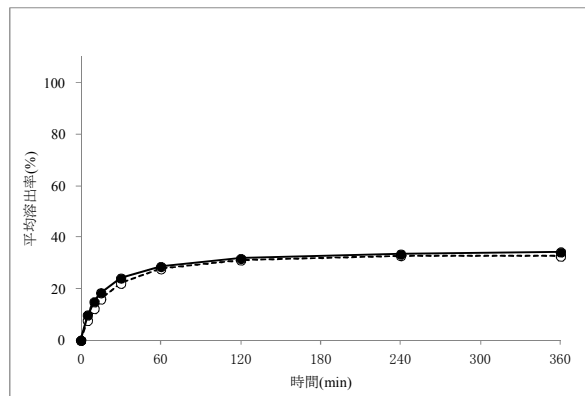
pH6.8、50rpm



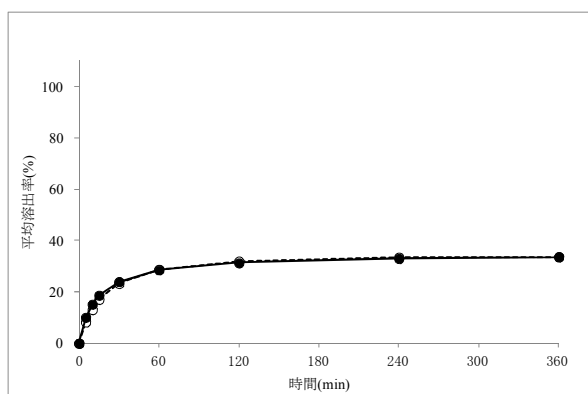
水、50rpm



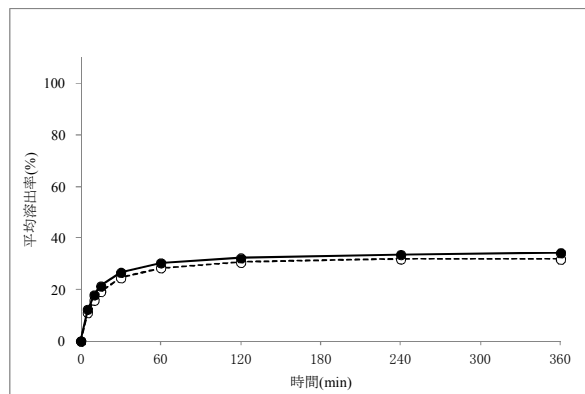
1.0%ポリソルベート 80 を添加したpH1.2、50rpm



1.0%ポリソルベート 80 を添加したpH4.0、50rpm



1.0%ポリソルベート 80 を添加したpH6.8、50rpm



1.0%ポリソルベート 80 を添加したpH6.8、100rpm

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

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. 力価

本剤は力価表示に該当しない。

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

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

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(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制

<効果・効能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

(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

シロスタゾールは、ホスホジエステラーゼⅢ (cGMP-inhibited PDE) 活性を選択的に阻害し、血小板及び血管平滑筋細胞内の cAMP を上昇させる。この cAMP の上昇が血小板の凝集抑制や血管平滑筋の弛緩に作用する。

血小板内での機序は、cAMP の上昇により細胞内 Ca^{2+} の貯蔵部位への再取り込みを促進させ細胞内 Ca^{2+} 濃度の低下をもたらす、凝集作用を抑制する。同時に、cAMP の上昇により膜リン脂質からのアラキドン酸の遊離を抑制することにより、トロンボキサン A_2 (TXA₂) 産生を阻害し、その結果 TXA₂ による凝集作用も抑制する。このような経路で抗血小板作用を発揮すると考えられている。

血管平滑筋細胞内においても、同様の機序で、cAMP の上昇により Ca^{2+} 濃度が低下し、その結果、血管を拡張させて血流量を増加させると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) シロスタゾールのウサギ血小板凝集に及ぼす影響 (*in vitro*)⁴⁾

コラーゲン、アデノシン二リン酸 (ADP)、アラキドン酸及び血小板活性化因子 (PAF) により惹起した血小板凝集に及ぼすシロスタゾールの影響を、ウサギ (日本白色種) の多血小板血漿を用いて *in vitro* で評価した。更に、アドレナリンあるいはセロトニン (5-HT) により増強したコラーゲン並びに ADP 凝集に及ぼす影響についても併せて検討した。その結果、シロスタゾールはこれらの凝集剤により惹起した血小板凝集のすべてに対して、濃度依存的な凝集抑制作用を示した。

表VI-1 ウサギ血小板におけるシロスタゾール及びアスピリンの各種凝集惹起剤に対する50%凝集阻害濃度(IC₅₀、μmol/L)

凝集惹起剤	シロスタゾール	アスピリン
コラーゲン(5 μg/mL)	4.38(3.66 - 5.32)	49.05(46.35 - 51.98)
ADP(20 μmol/L)	4.93(4.16 - 5.82)	N.C.
アラキドン酸(0.1 mmol/L)	3.56(3.12 - 4.05)	29.39(25.79 - 33.71)
PAF(5ng/mL)	0.78(0.43 - 1.14)	N.C.
アドレナリン(20 μmol/L) +コラーゲン(1 μg/mL)	3.29(2.72 - 4.00)	N.C.
アドレナリン(20 μmol/L) +ADP(1 μmol/L)	2.01(1.57 - 2.48)	N.C.
5-HT(2 μmol/L) +コラーゲン(1 μg/mL)	2.40(1.90 - 2.97)	42.31(38.65 - 46.54)
5-HT(2 μmol/L) +ADP(1 μmol/L)	2.56(2.01 - 3.17)	N.C.

N.C.: Not calculated

()内は95%信頼限界

2) シロスタゾールのヒト血小板凝集に及ぼす影響(*in vitro*)⁵⁾

シロスタゾールのアデノシン二リン酸(ADP)、コラーゲン、アドレナリン及びアラキドン酸により惹起したヒト血小板凝集に及ぼす影響を *in vitro* で検討した。その結果、シロスタゾールはこれらの凝集剤により惹起した血小板凝集のすべてに対して濃度依存的な凝集抑制作用を示し、その IC₅₀ 値は約 4 ~ 18 μmol/L であった。

表VI-2 ヒト血小板におけるシロスタゾール及びアスピリンの各種凝集惹起剤に対する50%凝集阻害濃度(IC₅₀、μmol/L)

凝集惹起剤	シロスタゾール	アスピリン
ADP(3 μmol/L)	11.4 (9.46 - 13.8)	42.9(32.9 - 58.9)
コラーゲン(1 μg/mL)	14.2 (11.6 - 17.6)	144 (92.5 - 272) *
アドレナリン(2 μmol/L)	17.8 (14.4 - 22.3)	31.4(24.8 - 41.1)
アラキドン酸(1mmol/L)	3.91 (3.25 - 4.66)	19.4(16.0 - 23.9)

()内は95%信頼限界

* : 最高濃度における凝集阻害率が50%未満であるため参考値とする。

3) シロスタゾールのマウス肺塞栓に対する影響(*in vivo*)⁶⁾

シロスタゾールのアデノシン二リン酸(ADP)並びにコラーゲン誘発肺塞栓に対する作用について、雄性マウス(ddY系)を用いて検討した。その結果、ADP誘発肺塞栓に対して、シロスタゾールは100 mg/kgの経口投与で肺塞栓死を抑制した。また、コラーゲン誘発肺塞栓に対し、シロスタゾールは1、10及び100 mg/kgの経口投与で肺塞栓死を抑制した。

表VI-3 ADP 及びコラーゲン誘発肺塞栓に対するシロスタゾール、
アスピリン及びイフェンプロジルの抑制効果

	経口 投与量 (mg/kg)	ADP 誘発肺塞栓			コラーゲン誘発肺塞栓		
		死亡数/ 投与例数	死亡率 (%)	抑制率 (%)	死亡数/ 投与例数	死亡率 (%)	抑制率 (%)
溶媒	0	16/20	80	-	15/20	75	-
シロスタゾール	1	18/20	90	-12.5	8/20*	40	46.7
	10	14/20	70	12.5	4/20*	20	73.3
	100	9/20*	45	43.8	1/20*	5	93.3
アスピリン	100	18/20	90	-12.5	9/20	45	40.0
イフェンプロジル	1	17/20	85	-6.3	10/20	50	33.3
	10	15/20	75	6.3	6/20*	30	60.0
	100	11/20	55	31.0	3/20*	15	80.0

*:対照群(溶媒)との間に有意差あり、 $p < 0.05$ (χ^2 検定)

(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³⁾

水なしで服用:投与約 3.7 時間後 (100mg、n=20)

水で服用:投与約 3.9 時間後 (100mg、n=20)

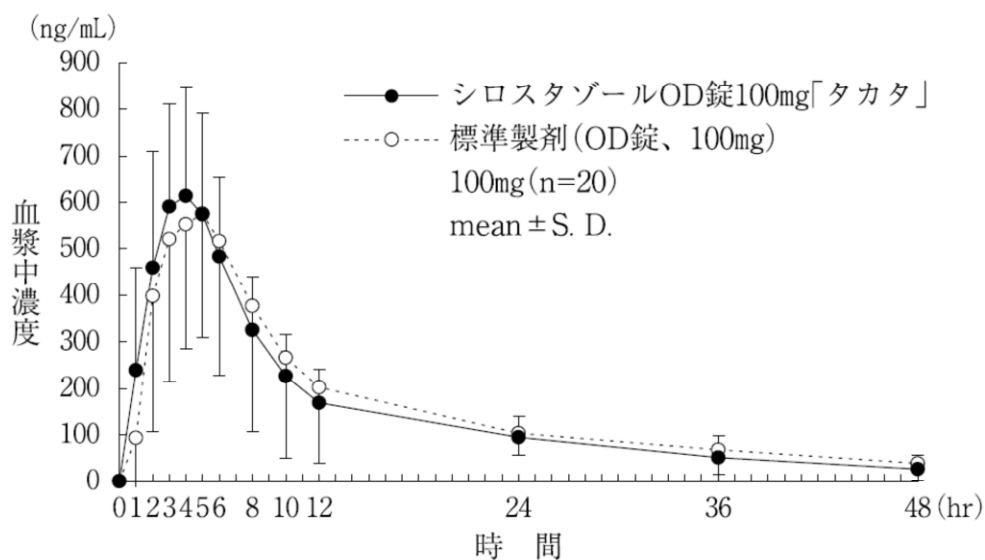
(3) 臨床試験で確認された血中濃度(生物学的同等性試験)

生物学的同等性試験³⁾

●シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」

1) 水なしで服用

本剤と標準製剤(OD錠、100mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子20名にそれぞれ1錠(シロスタゾールとして100mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36及び48時間に前腕静脈から採血した。LC/MSにより測定したシロスタゾールの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は $\log 0.80 \sim \log 1.25$ の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-1 シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」と標準製剤投与後のシロスタゾールの平均血漿中濃度推移(水なしで服用)

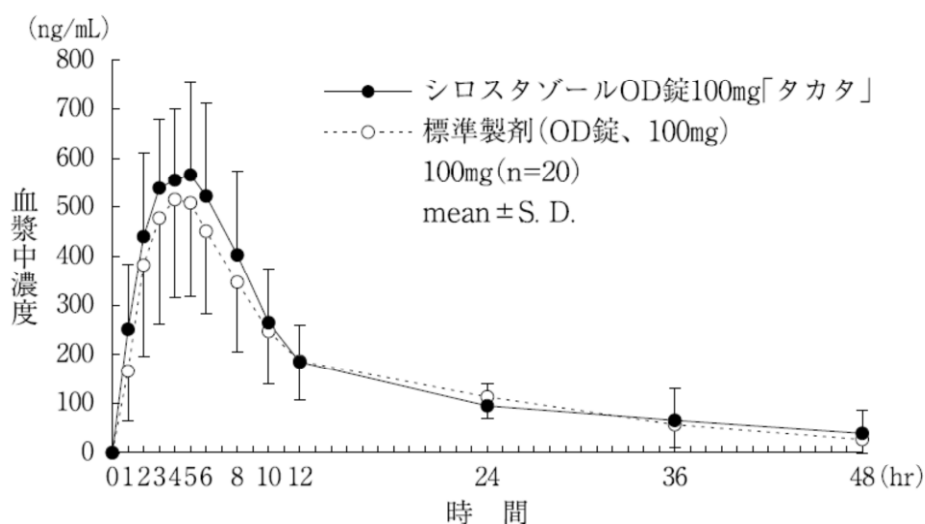
製 剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」	7394.3±2488.3	645.04±248.59	3.7±1.1	17.2±11.2
標準製剤 (OD 錠、100mg)	7910.1±3565.6	665.99±338.15	3.8±1.1	20.2±11.3

(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。

2) 水で服用

本剤と標準製剤(OD 錠、100mg)をクロスオーバー法により、健康成人男子 20 名にそれぞれ 1 錠(シロスタゾールとして100mg)を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36 及び 48 時間に前腕静脈から採血した。LC/MS により測定したシロスタゾールの血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて 90%信頼区間を求めた結果、判定パラメータの対数値の平均値の差は log0.80~log1.25 の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-2 シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」と標準製剤投与後のシロスタゾールの平均血漿中濃度推移(水で服用)

製剤	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」	7910.1±2142.2	619.94±176.36	3.9±1.3	18.9±18.2
標準製剤 (OD 錠、100mg)	7410.7±1943.1	555.27±190.90	3.8±1.1	14.9±10.6

(mean±S.D.、なおシロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」の t_{1/2} は n=19)

※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

「Ⅷ. 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³⁾

水なしで服用: $k_{el}=0.056 \pm 0.031/\text{hr}$ (100mg、 n=20)

水で服用: $k_{el}=0.063 \pm 0.035/\text{hr}$ (100mg、 n=19)

(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

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

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

該当資料なし

[参考]

動物試験(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) 乳汁中への移行性

該当資料なし

[参考]

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

肝

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主として CYP3A4、次いで CYP2D6、CYP2C19 により代謝される。

(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

尿中

(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。

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

【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。]

(解説)

本剤の有する血小板凝集抑制作用によって、上記疾患の出血が助長されるおそれがあるので本剤の投与を避けること。

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。]（「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. 該当資料なし妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「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. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に記載なし

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 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（「7. 相互作用」の項参照）

(解説)

本剤は血小板凝集抑制作用を有するので、上記薬剤との併用によって本剤の血小板凝集抑制作用が増強され、出血が助長されるおそれがあるので、血液凝固能検査等を十分に行い、その検査結果にも十分に注意すること。

- (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。]

(解説)

上記(2)及び(3)の患者に対して、血小板凝集抑制作用を有する本剤を投与することにより出血が助長されるおそれがあるので注意すること。

- (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。] (「1. 警告内容とその理由」の項、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(3)」の項、「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)

(解説)

冠動脈の狭窄等があり心筋への酸素供給が十分でない患者では、本剤の投与により、心拍数が増加し心筋酸素消費量が上昇した場合、狭心症発作が誘発される可能性が考えられるので注意すること。

- (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。(「8. 副作用(2) 重大な副作用 7) 急性腎不全」の項参照)]

(解説)

上記(6)及び(7)の患者に本剤を投与することにより、肝における薬物代謝の遅延あるいは腎における排泄障害のため、本剤及びその代謝物の血中濃度が上昇し、副作用があらわれる可能性が高くなるので注意すること。

- (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) (「15. その他の注意(2)」の項参照)

(解説)

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) では脳出血が起こったときに出血を助長する可能性があるので注意すること。

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。(「5. 慎重投与(1)」の項及び「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。(「1. 警告内容とその理由」の項、「5. 慎重投与内容とその理由(4)」の項及び「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)

(解説)

冠動脈の狭窄等があり心筋への酸素供給が十分でない患者では、本剤の投与により、心拍数が増加し心筋酸素消費量が上昇した場合、狭心症発作が誘発される可能性が考えられるため、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

- (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。(「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

添付文書に記載なし

(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 ビドグレル硫酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラーゼ等 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。
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)、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

下記のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注1}	発疹、皮疹、痒痒感、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)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P 上昇、LDH 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：症状があらわれた場合には、投与を中止すること。(太字)

注2：症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(太字)

(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」に以下の記載あり。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」に以下の記載あり。

過敏症：発疹、皮疹、痒痒感、蕁麻疹、光線過敏症、紅斑等

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。

(解説)

高齢者では体重、体内総水分量、アルブミンの減少等により血漿中濃度が上昇する傾向がある。したがって、初期投与量を減量し、徐々に増量する必要がある。

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

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

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) 本剤は寝たまま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

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

5000mg/kg までの単回投与で雌雄共死亡例は認められず、体重推移においても雌雄で変化がみられなかった。また、剖検においても異常所見は観察されなかった。一般状態では、5000 mg/kg 投与群の雌雄で被験物質が糞中より排泄されたと考えられる黄白色便が認められた⁷⁾。

表IX-1 急性毒性試験

(LD50、mg/kg)

動物種	投与経路	n	経口
ラット (SD系)	♂	5	>5000
	♀	5	

(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)」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 : シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」 : 該当しない
シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」 : 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:外箱等に表示(3年)
(「IV.4.製剤の各種条件下における安定性」参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて
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」参照)
くすりのしおり:有り
- (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 OD 錠 50mg「タカタ」

P T P 包 装 :100錠(10錠×10)、280錠(14錠×20)、500錠(10錠×50)

バ ラ 包 装 :500錠(プラスチック瓶)

シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」

P T P 包 装 :100錠(10錠×10)、280錠(14錠×20)、500錠(10錠×50)

バ ラ 包 装 :500錠(プラスチック瓶)

7. 容器の材質

P T P 包 装 PTP シート:ポリ塩化ビニリデン・ポリ塩化ビニル複合フィルム、アルミニウム箔
ピローフィルム:アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

バ ラ 包 装 瓶:ポリエチレン
キャップ:ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プレタール OD 錠・散

同効薬：チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、リマプロストアルファデクス、オザグレルナトリウム、サルボグレラート塩酸塩、イコサペント酸エチル等

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	シロスタゾール OD 錠 50mg「タカタ」	シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」
製造販売承認年月日	2016年2月15日	2016年2月15日
承認番号	22500AMX00248000	22500AMX00249000

11. 薬価基準収載年月日

2013年6月21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. 投与期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)で定められた「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOTコード(9桁)	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「タカタ」	122269201	3399002F3047	622226901
シロスタゾール OD 錠 100mg「タカタ」	122270801	3399002F4043	622227001

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) 高田製薬株式会社社内資料(OD錠 50mg:安定性)
- 2) 高田製薬株式会社社内資料(OD錠 100mg:安定性)
- 3) 陶易王他:診療と新薬, 50(3):257, 2013.
- 4) 高田製薬株式会社社内資料(ウサギ血小板凝集に及ぼす影響)
- 5) 高田製薬株式会社社内資料(ヒト血小板凝集に及ぼす影響)
- 6) 高田製薬株式会社社内資料(マウス肺塞栓に対する影響)
- 7) 高田製薬株式会社社内資料(毒性試験)

2. その他の参考文献

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

1. その他の関連資料

該当資料なし

MEMO

MEMO

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1