

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/100mg「トーフ」

CILOSTAZOL TABLETS 50mg “TOWA”
/TABLETS 100mg “TOWA”

シロスタゾール OD 錠
50mg/100mg「トーフ」

《シロスタゾール口腔内崩壊錠》
CILOSTAZOL OD TABLETS 50mg “TOWA”
/OD TABLETS 100mg “TOWA”

製 品 名	シロスタゾール錠 50mg「トーフ」	シロスタゾール錠 100mg「トーフ」	シロスタゾール OD 錠 50mg「トーフ」	シロスタゾール OD 錠 100mg「トーフ」
剤 形	素錠		口腔内崩壊錠	
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない			
規 格 ・ 含 量	1錠中 日局 シロスタゾール 50mg 含有	1錠中 日局 シロスタゾール 100mg 含有	1錠中 日局 シロスタゾール 50mg 含有	1錠中 日局 シロスタゾール 100mg 含有
一 般 名	和 名：シロスタゾール (JAN) 洋 名：Cilostazol (JAN)			
製 造 販 売 承 認 年 月 日	2013年 2月 15日		2014年 8月 15日	
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2013年 6月 21日		薬価基準収載	
発 売 年 月 日	2000年 7月 7日		2014年 11月 4日	
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：東和薬品株式会社			
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：			
問 い 合 わ せ 窓 口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター(24時間受付対応)  0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797 http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff			

本 IF は 2013 年 6 月改訂〔第 17 版(普通錠)、取扱い上の注意の項〕及び 2014 年 8 月作成〔第 1 版(OD 錠)〕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.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 — 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.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 が添付文書を保管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、添付文書で赤字・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ができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(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	33
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	33
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)	33
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	33
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	33
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	33
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	34
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	34
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	36
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	37
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	38
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	38
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	38
4. 有効成分の定量法	4	15. その他の注意	39
IV. 製剤に関する項目	5	16. その他	39
1. 剤形	5	IX. 非臨床試験に関する項目	40
2. 製剤の組成	6	1. 薬理試験	40
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	2. 毒性試験	40
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	41
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	1. 規制区分	41
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	12	2. 有効期間又は使用期限	41
7. 溶出性	13	3. 貯法・保存条件	41
8. 生物学的試験法	18	4. 薬剤取扱い上の注意点	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	20	5. 承認条件等	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	20	6. 包装	42
11. 力価	20	7. 容器の材質	42
12. 混入する可能性のある夾雑物	20	8. 同一成分・同効薬	42
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	20	9. 国際誕生年月日	42
14. その他	20	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
V. 治療に関する項目	21	11. 薬価基準収載年月日	43
1. 効能・効果	21	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	43
2. 用法・用量	21	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
3. 臨床成績	21	14. 再審査期間	44
VI. 薬効薬理に関する項目	23	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23	16. 各種コード	44
2. 薬理作用	23	17. 保険給付上の注意	44
VII. 薬物動態に関する項目	24	XI. 文 献	45
1. 血中濃度の推移・測定法	24	1. 引用文献	45
2. 薬物速度論的パラメータ	30	2. その他の参考文献	45
3. 吸収	30	XII. 参考資料	46
4. 分布	30	1. 主な外国での発売状況	46
5. 代謝	31	2. 海外における臨床支援情報	46
6. 排泄	31	XIII. 備 考	46
7. トランスポーターに関する情報	32	その他の関連資料	46
8. 透析等による除去率	32		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾール錠/口腔内崩壊錠は抗血小板剤であり、本邦では 1988 年に上市されている(普通錠)。東和薬品株式会社が後発医薬品として、アイタント錠 50/100 の開発を企画し、薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2000 年 3 月に承認を取得、2000 年 7 月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2013 年 6 月にシロスタゾール錠 50mg/100mg「トーワ」と販売名をそれぞれ変更し、現在に至る。

また、シロスタゾール OD 錠 50mg/100mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2014 年 8 月に承認を取得、2014 年 11 月に発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

有用性：シロスタゾール錠 50mg/100mg「トーワ」及びシロスタゾール OD 錠 50mg/100mg「トーワ」は、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や、脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制を目的として、通常、成人には、シロスタゾールとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与することにより、有用性が認められている。

安全性：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。

副作用として、頭痛・頭重感等が報告されている。〔VIII. 8. (3) その他の副作用の項を参照〕
重大な副作用として、うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍、出血(脳出血等の頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等)、胃・十二指腸潰瘍、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、急性腎不全があらわれることがある。〔VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状の項を参照〕

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 「トーワ」
シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」
シロスタゾール OD 錠 50mg 「トーワ」
シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーワ」

(2) 洋 名

CILOSTAZOL TABLETS 50mg “TOWA”
CILOSTAZOL TABLETS 100mg “TOWA”
CILOSTAZOL OD TABLETS 50mg “TOWA”
CILOSTAZOL OD TABLETS 100mg “TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「トーワ」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

2. 一般名

(1) 和 名(命名法)

シロスタゾール (JAN)

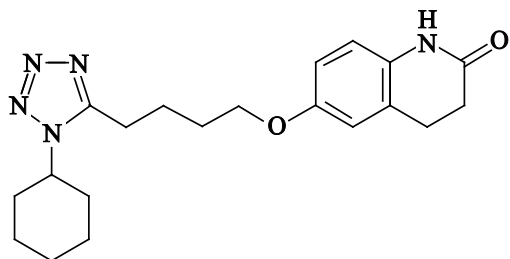
(2) 洋 名(命名法)

Cilostazol (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₀H₂₇N₅O₂

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

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	溶 解 性
メタノール	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
アセトニトリル	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 以上	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

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性はない。

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

製品名		シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」	シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」	シロスタゾール OD 錠 50mg 「トーワ」	シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーワ」
剤形の区別		素錠		口腔内崩壊錠	
性状		白色の素錠		白色の口腔内崩壊錠	白色の割線入りの口腔内崩壊錠
識別コード	本体	Tw125	Tw126	/	/
	包装				
本体表示	表	/	/	シロスタゾール OD 50 トーワ	100 シロスタゾール
	裏				シロスタゾール OD 100 トーワ
外形	表				
	裏				
	側面				
錠径(mm)		7.0	8.0	7.0	9.0
厚さ(mm)		2.4	2.9	3.45	4.25
質量(mg)		115	170	135	270

(2) 製剤の物性

製品名	シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」	シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」	シロスタゾール OD 錠 50mg 「トーワ」	シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーワ」
硬度	5.9kg 重	6.0kg 重	68N(6.9kg 重)	93N(9.5kg 重)
摩損度	/		0.04%	0.09%

(3) 識別コード

(1) 剤形の区別、外観及び性状の項を参照

(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「トーワ」

1錠中 日局 シロスタゾール 50mg を含有する。

シロスタゾール錠 100mg「トーワ」

1錠中 日局 シロスタゾール 100mg を含有する。

シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」

1錠中 日局 シロスタゾール 50mg を含有する。

シロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」

1錠中 日局 シロスタゾール 100mg を含有する。

(2) 添加物

シロスタゾール錠 50mg/100mg「トーワ」

使用目的	添加物
賦形剤	結晶セルロース、トウモロコシデンプン
結合剤	ヒプロメロース
崩壊剤	カルメロース Ca
滑沢剤	ステアリン酸 Mg

シロスタゾール OD 錠 50mg/100mg「トーワ」

使用目的	添加物
賦形剤	D-マンニトール、結晶セルロース、タルク
流動化剤	軽質無水ケイ酸
甘味剤	アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)
香料	香料
滑沢剤	ステアリン酸 Mg

その他 3成分

(3) その他

該当資料なし

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

(1) 加速試験

シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」¹⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(分)	0.9~1.7	0.3~0.6
含量(%)	99.5~101.5	99.6~100.5

シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」²⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(分)	1.0~1.5	0.6~0.9
含量(%)	98.8~100.4	98.2~100.0

シロスタゾール OD 錠 50mg 「トーワ」³⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	19~30	16~24
溶出率(%)	89.3~94.5	87.2~94.7
含量(%)	100.1~101.3	100.4~101.4

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	19~30	17~26
溶出率(%)	89.3~94.5	90.4~95.0
含量(%)	100.1~101.3	99.7~101.1

シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーワ」⁴⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	21~30	20~27
溶出率(%)	88.1~98.7	88.4~93.7
含量(%)	99.9~101.0	100.5~102.2

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの口腔内崩壊錠	同左
確認試験	適合	同左
製剤均一性	適合	同左
崩壊時間(秒)	21~30	20~26
溶出率(%)	88.1~98.7	91.0~95.3
含量(%)	99.9~101.0	98.6~100.7

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、シロスタゾール錠 50mg/100mg 「トーワ」及びシロスタゾール OD 錠 50mg/100mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 長期保存試験

シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」⁵⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5年3箇月
性状	白色の素錠	同左
溶出率(%)	83.5~97.9	85.8~93.9
含量(%)	100.1~100.5	100.8~102.1

シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」⁶⁾

包装形態：PTP 包装した製品

試験条件：25℃、60%RH、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	5年3箇月
性状	白色の素錠	同左
溶出率(%)	81.4~89.6	82.4~89.2
含量(%)	98.9~99.5	99.8~100.1

最終包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度 60%、5年3箇月)の結果、シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」及びシロスタゾール錠 100mg 「トーワ」は通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

(3) 無包装状態における安定性

シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」⁷⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3箇月)	変化なし	変化なし	変化あり*1	変化なし
光 (60万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化あり*2	変化なし

*1：5.9kg 重→4.3 kg 重(1 箇月)、3.3kg 重(3 箇月)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

*2：5.9kg 重→3.6kg 重(30 万 lx・hr)、4.0kg 重(60 万 lx・hr)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

注)「(社)日本病院薬剤師会：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)」を参考に評価した。

<参考>評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
変化あり（規格内）	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している

【含量】

変化なし	含量低下が 3%未満
変化あり（規格内）	含量低下が 3%以上で、規格値内
変化あり（規格外）	規格値外

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり	硬度変化が 30%以上

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

【崩壊性】 / 【溶出性】

変化なし	規格値内
変化あり（規格外）	規格値外

シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」⁸⁾

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化あり*	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

*：6.0kg 重→4.6kg 重(1 箇月)、3.9kg 重(3 箇月)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

注)「(社)日本病院薬剤師会：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)」を参考に評価した。

<参考>評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
変化あり（規格内）	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている
変化あり（規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している

【含量】

変化なし	含量低下が 3%未満
変化あり（規格内）	含量低下が 3%以上で、規格値内
変化あり（規格外）	規格値外

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり	硬度変化が 30%以上

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

【崩壊性】 / 【溶出性】

変化なし	規格値内
変化あり（規格外）	規格値外

シロスタゾール OD 錠 50mg 「トーフ」⁹⁾

試験項目	外観	含量	硬度	崩壊性	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注)「(社)日本病院薬剤師会：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」を参考に評価した。

シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーフ」¹⁰⁾

試験項目	外観	含量	硬度	崩壊性	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化あり*	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

*：93N(9.5kg 重)→64N(6.5kg 重、1 箇月)、72N(7.3kg 重、3 箇月)に低下するが、取扱い上問題とならない程度の変化であった。

注)「(社)日本病院薬剤師会：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」を参考に評価した。

<参考>評価基準

【外観】

変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない
変化あり (規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している

【含量】

変化なし	含量低下が 3%未満
変化あり (規格内)	含量低下が 3%以上で、規格値内
変化あり (規格外)	規格値外

【硬度】

変化なし	硬度変化が 30%未満
変化あり	硬度変化が 30%以上

硬度 2.0kg 重を下回ると、割れ・欠けが起りやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

【崩壊性】 / 【溶出性】

変化なし	規格値内
変化あり (規格外)	規格値外

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)

■目的

シロスタゾール錠 100mg「トーワ」及びシロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」と服薬補助ゼリーの配合時における安定性を確認するため、配合変化試験を実施した。

■方法

(1) 試験概要

シロスタゾール錠 100mg「トーワ」及びシロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」と服薬補助ゼリーを配合した検体を指定した以下の条件下で保存した後、各試験項目について、配合直後からの変化の有無を確認した。

(2) 保存条件

保存条件：室内散光下、成り行き温湿度下

保存容器：密栓した無色ガラス製容器

(3) 試験方法

- 1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）
- 2) におい：においを確認
- 3) 含量（残存率）：液体クロマトグラフィー

(4) 測定時点

配合直後、3 時間後

(5) 測定回数

各試験 1 回（n=1）とした（含量（残存率）のみ 1 回（n=3））。

(6) 配合割合

シロスタゾール錠 100mg「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL）

シロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」：1 錠

服薬補助ゼリー：大きじ 1（およそ 15mL）

■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3時間後
シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」	らくらく服薬ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の素錠であった	白色の素錠が微黄白色のゼリーに包まれていた	白色の素錠が微黄白色のゼリーに包まれて崩壊していた
		におい	試験製剤：無臭だった	レモン様のにおいであった	同左
		含量 (%)	試験製剤：99.6	99.6	99.5
		残存率 (%)		100.0	99.9
シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーワ」	らくらく服薬ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色の割線入りの口腔内崩壊錠であった	白色の割線入りの口腔内崩壊錠が微黄白色のゼリーに包まれていた	白色の口腔内崩壊錠が微黄白色のゼリーに包まれて崩壊していた
		におい	試験製剤：無臭だった	レモン様のにおいであった	同左
		含量 (%)	試験製剤：101.1	100.8	100.5
		残存率 (%)		100.0	99.7

7. 溶出性

(1) 規格及び試験方法

シロスタゾール錠 50mg/100mg 「トーワ」^{11) 12)}

シロスタゾール錠 50mg/100mg 「トーワ」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それぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3→1000) 900mL

回転数：50rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規 格：錠 50mg ; 45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

錠 100mg ; 60 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする。

〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

シロスタゾール OD 錠 50mg/100mg 「トーワ」^{13) 14)}

シロスタゾール OD 錠 50mg/100mg 「トーワ」は、設定された溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている。

方 法：日局溶出試験法(パドル法)

試験液：脱気したラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→250) 900mL

回転数：50rpm

測定法：紫外可視吸光度測定法

規 格：OD 錠 50mg ; 45 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする。

OD 錠 100mg ; 60 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とする。

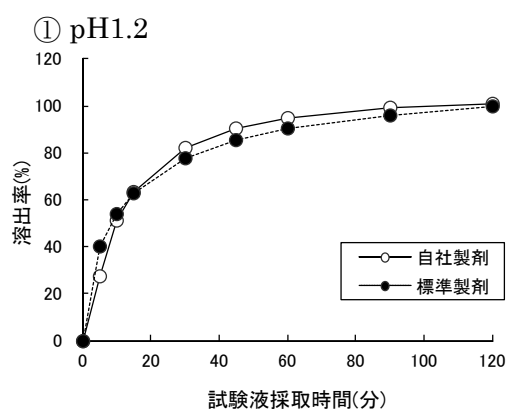
(2) 品質再評価

シロスタゾール錠 50mg「トーワ」¹⁵⁾

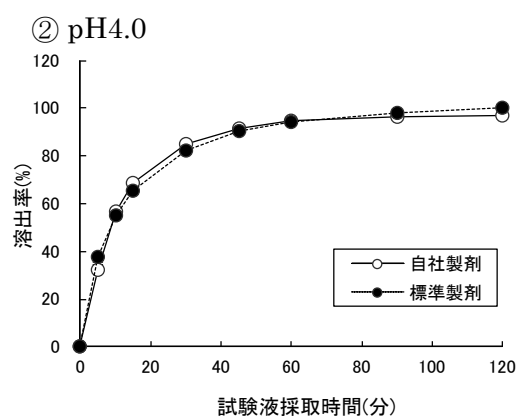
シロスタゾール錠50mg「トーワ」の溶出試験

シロスタゾール錠50mg「トーワ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第10次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

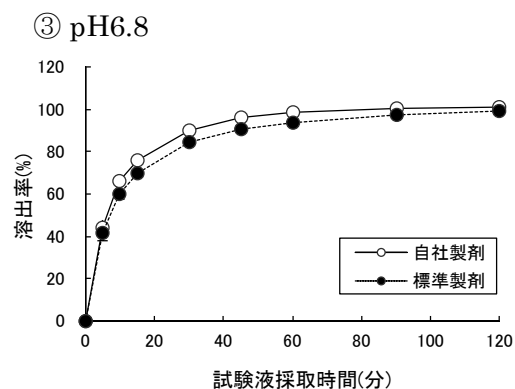
名称	販売名	シロスタゾール錠50mg「トーワ」		
	有効成分名	シロスタゾール		
剤形	錠剤	含量	50mg	
	回転数	50rpm		
溶出試験条件	界面活性剤	0.30% ラウリル硫酸ナトリウム		
	試験液	① pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第1液 ② pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) ③ pH6.8 : 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2) ④ 水 : 日本薬局方精製水		



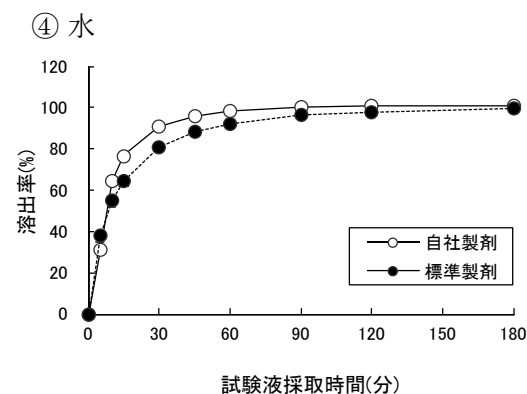
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
自社製剤	0	27.2	51.1	63.3	82.1	90.5	94.9	99.2	100.9
標準製剤	0	40.3	53.9	62.6	77.9	85.3	90.2	96.1	99.8



pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
自社製剤	0	32.1	56.7	68.6	85.0	91.3	94.6	96.5	97.1
標準製剤	0	37.7	55.1	65.6	82.5	90.4	94.1	98.0	100.0



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
自社製剤	0	43.8	66.1	76.1	90.2	96.2	98.5	100.6	101.1
標準製剤	0	41.8	60.1	69.9	84.8	90.8	93.9	97.5	99.2



水	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
自社製剤	0	31.1	64.3	76.8	91.0	96.2	98.7	100.5	101.0	101.2
標準製剤	0	37.8	54.9	64.6	80.8	88.4	92.2	96.4	98.1	99.5

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

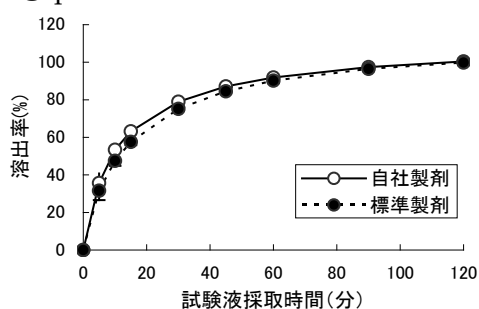
シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」¹⁶⁾

シロスタゾール錠100mg「トーワ」の溶出試験

シロスタゾール錠100mg「トーワ」につき、標準製剤を用いて、品質再評価(第10次)で指定された下記4種の試験液を用いて溶出試験を行った。

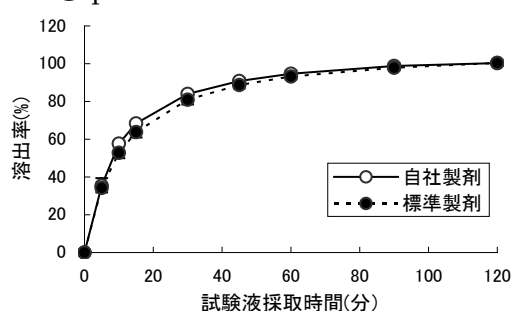
名称	販売名	シロスタゾール錠100mg「トーワ」		
	有効成分名	シロスタゾール		
	剤形	錠剤	含量	100mg
溶出試験条件	回転数	50rpm		
	界面活性剤	0.30% ラウリル硫酸ナトリウム		
	試験液	① pH1.2	: 日本薬局方崩壊試験の第1液	
		② pH4.0	: 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)	
③ pH6.8		: 日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)		
④ 水		: 日本薬局方精製水		

① pH1.2



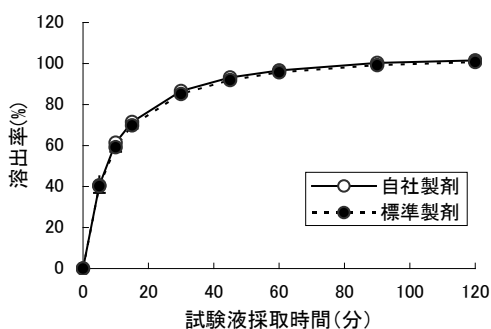
pH1.2	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
自社製剤	0	35.7	53.4	63.2	79.0	87.1	91.9	97.4	100.4
標準製剤	0	31.6	47.5	57.6	75.2	84.5	90.2	96.5	99.8

② pH4.0



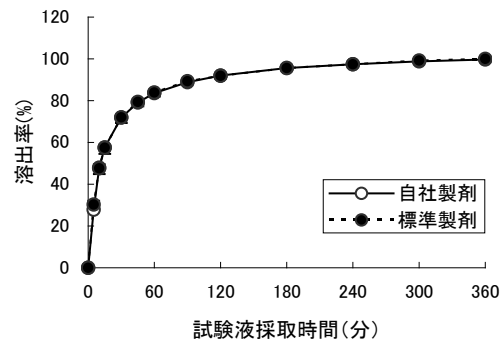
pH4.0	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
自社製剤	0	35.4	57.7	68.4	84.0	90.8	94.7	98.8	100.3
標準製剤	0	34.2	52.8	63.8	80.9	88.7	93.2	97.9	100.4

③ pH6.8



pH6.8	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分
自社製剤	0	40.6	61.4	71.5	86.6	93.2	96.6	100.3	101.5
標準製剤	0	40.2	59.2	69.8	85.1	91.9	95.7	99.2	100.7

④ 水



水	0分	5分	10分	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分	240分	300分	360分
自社製剤	0	27.8	47.9	57.6	71.9	79.1	83.6	88.8	92.0	95.6	97.4	98.8	99.7
標準製剤	0	30.3	47.6	57.5	72.0	79.4	83.9	89.3	91.9	95.6	97.4	99.2	100.0

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の4種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

(3) 生物学的同等性試験

シロスタゾール OD錠 50mg 「トーワ」¹⁷⁾

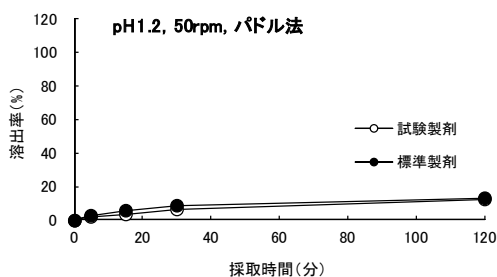
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

<測定条件>

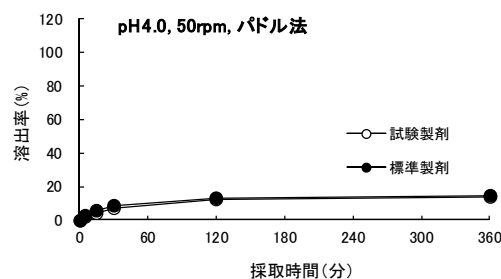
試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 pH1.2、pH4.0、pH6.8(1.0%ポリソルベート80添加)
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : シロスタゾールOD錠50mg「トーワ」

検体数 : n=12

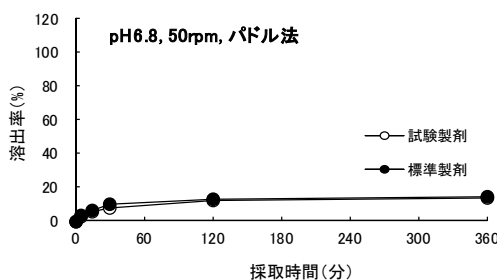
試験法 : バドル法
 標準製剤 : OD錠、50mg



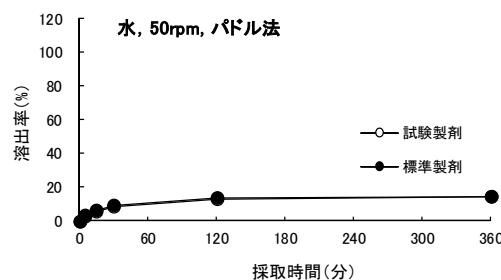
時間(分)	0	5	15	30	120
試験製剤	0	1.7	3.6	6.3	12.6
標準偏差	0	0.3	0.5	0.4	0.7
標準製剤	0	2.5	5.5	8.5	13.0
標準偏差	0	0.4	0.3	0.3	0.2



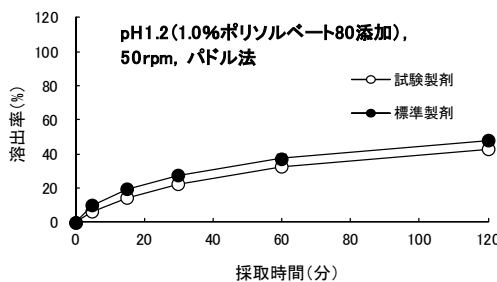
時間(分)	0	5	15	30	120	360
試験製剤	0	1.5	4.4	7.2	12.6	14.1
標準偏差	0	0.2	0.6	0.7	0.4	0.2
標準製剤	0	2.8	5.7	8.5	13.3	14.9
標準偏差	0	0.4	0.6	0.4	0.6	1.2



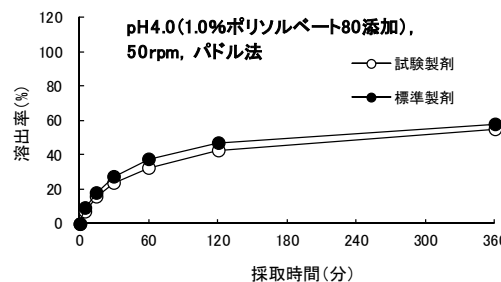
時間(分)	0	5	15	30	120	360
試験製剤	0	2.5	5.2	7.8	12.2	13.4
標準偏差	0	0.6	0.8	0.5	0.2	0.3
標準製剤	0	3.3	6.3	9.7	12.9	14.3
標準偏差	0	0.4	0.6	0.9	0.4	0.6



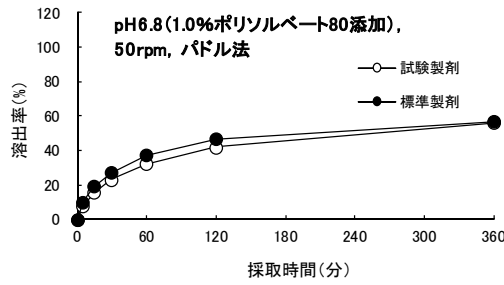
時間(分)	0	5	15	30	120	360
試験製剤	0	2.6	5.4	8.4	13.2	14.7
標準偏差	0	0.3	0.4	0.3	0.2	0.2
標準製剤	0	3.1	6.3	9.4	13.7	14.7
標準偏差	0	0.6	0.5	0.5	0.3	0.4



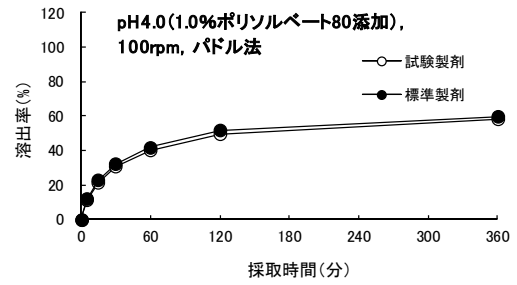
時間(分)	0	5	15	30	60	120
試験製剤	0	6.4	14.3	22.5	32.4	42.6
標準偏差	0	0.3	0.4	0.3	0.5	0.4
標準製剤	0	9.9	19.4	27.6	37.3	47.8
標準偏差	0	1.0	1.3	1.2	2.6	1.4



時間(分)	0	5	15	30	60	120	360
試験製剤	0	7.0	15.6	23.4	32.6	42.3	55.0
標準偏差	0	0.4	0.5	0.6	0.4	0.9	0.3
標準製剤	0	9.4	17.9	27.0	37.2	47.2	57.6
標準偏差	0	1.0	1.3	0.9	0.6	1.8	0.8



時間(分)	0	5	15	30	60	120	360
試験製剤	0	7.3	15.3	23.1	32.3	41.9	55.8
標準偏差	0	0.9	0.8	0.6	0.4	0.5	0.4
標準製剤	0	10.1	18.9	26.8	37.3	46.7	56.5
標準偏差	0	0.9	0.8	1.8	1.7	2.0	2.2



時間(分)	0	5	15	30	60	120	360
試験製剤	0	11.3	21.1	30.7	40.1	49.6	58.2
標準偏差	0	0.7	0.6	0.6	1.1	1.0	0.4
標準製剤	0	11.6	22.6	31.9	41.9	51.8	59.6
標準偏差	0	1.6	1.1	1.4	1.5	1.6	1.9

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数 (rpm)	試験液	採取時間 (分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	15	3.6	5.5	-1.9	標準製剤の平均溶出率の±9%以内	適
		120	12.6	13.0	-0.4		
	pH4.0	30	7.2	8.5	-1.3		適
		360	14.1	14.9	-0.8		
	pH6.8	15	5.2	6.3	-1.1		適
		360	13.4	14.3	-0.9		
	水	15	5.4	6.3	-0.9		適
		360	14.7	14.7	0.0		
	pH1.2 + 1.0%PS*	30	22.5	27.6	-5.1		適
		120	42.6	47.8	-5.2		
pH4.0 + 1.0%PS*	30	23.4	27.0	-3.6	標準製剤の平均溶出率の±12%以内	適	
	360	55.0	57.6	-2.6			
pH6.8 + 1.0%PS*	30	23.1	26.8	-3.7	適		
	360	55.8	56.5	-0.7			
100	pH4.0 + 1.0%PS*	30	30.7	31.9	-1.2	適	
		360	58.2	59.6	-1.4		

*ポリソルベート 80

(n=12)

上記の結果より、試験製剤は、各試験条件において判定基準に適合した。しかし、全ての試験条件において、規定する試験時間以内に標準製剤の平均溶出率が85%に達しなかったため、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性について判定できなかった。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、シロスタゾール OD錠 50mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

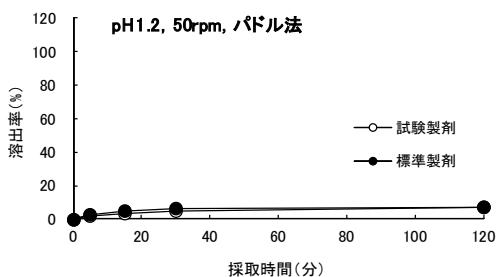
シロスタゾール OD錠 100mg 「トーワ」¹⁸⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

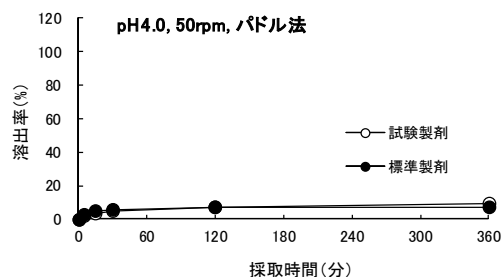
<測定条件>

試験液 : pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
 pH1.2、pH4.0、pH6.8(1.0%ポリソルベート80添加)
 回転数 : 50rpm、100rpm
 試験製剤 : シロスタゾールOD錠100mg「トーワ」

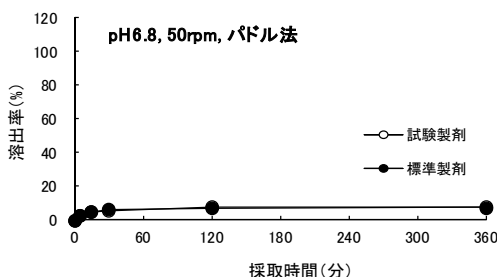
検体数 : n=12
 試験法 : パドル法
 標準製剤 : OD錠、100mg



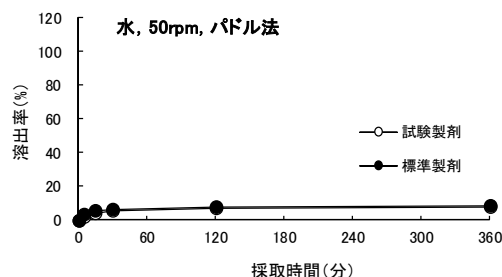
時間(分)	0	5	15	30	120
試験製剤	0	1.7	3.3	4.9	7.3
標準偏差	0	0.3	0.5	0.6	0.4
標準製剤	0	2.7	4.8	6.2	7.4
標準偏差	0	0.2	0.1	0.1	0.2



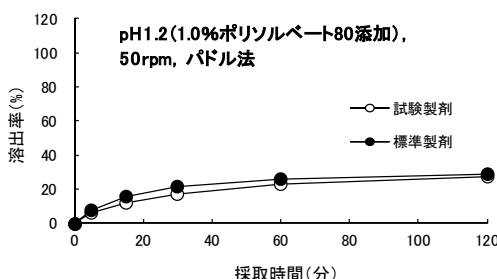
時間(分)	0	5	15	30	120	360
試験製剤	0	1.7	3.1	5.0	7.1	9.0
標準偏差	0	0.5	0.6	0.8	0.5	1.1
標準製剤	0	2.5	4.6	5.9	7.0	7.4
標準偏差	0	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2



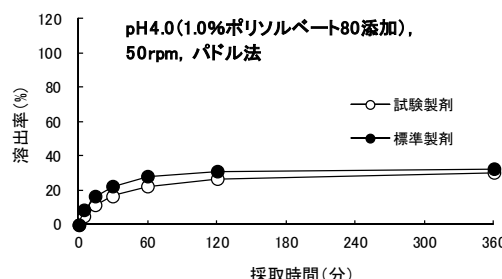
時間(分)	0	5	15	30	120	360
試験製剤	0	2.5	4.6	5.8	7.9	8.0
標準偏差	0	0.7	0.8	0.5	0.8	0.6
標準製剤	0	2.7	5.0	6.1	7.0	7.4
標準偏差	0	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3



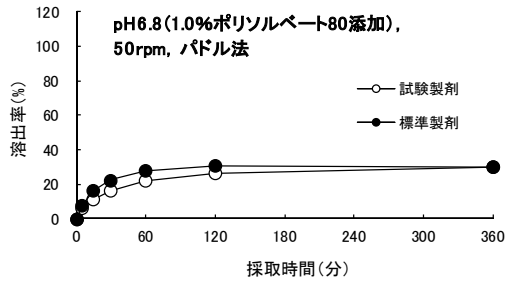
時間(分)	0	5	15	30	120	360
試験製剤	0	1.9	3.9	5.6	7.3	8.0
標準偏差	0	0.6	0.5	0.4	0.2	0.1
標準製剤	0	3.1	5.2	6.5	7.5	8.4
標準偏差	0	0.2	0.2	0.2	0.1	0.7



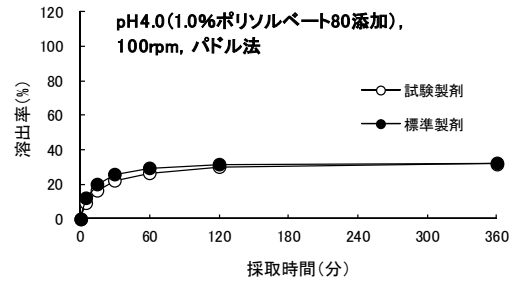
時間(分)	0	5	15	30	60	120
試験製剤	0	6.5	11.8	17.3	23.0	27.3
標準偏差	0	0.4	0.3	0.4	0.2	0.1
標準製剤	0	7.8	15.5	21.4	26.1	29.0
標準偏差	0	2.1	2.0	1.9	1.5	1.6



時間(分)	0	5	15	30	60	120	360
試験製剤	0	4.5	11.0	16.7	22.4	26.8	30.0
標準偏差	0	0.3	0.5	0.5	0.2	0.2	0.3
標準製剤	0	8.3	16.3	22.4	27.7	30.6	32.1
標準偏差	0	1.0	0.8	0.9	1.2	1.4	1.2



時間(分)	0	5	15	30	60	120	360
試験製剤	0	5.9	11.3	16.4	21.7	26.4	30.0
標準偏差	0	0.8	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3
標準製剤	0	7.7	16.5	22.4	27.6	30.6	30.1
標準偏差	0	0.7	0.4	0.3	0.4	0.5	0.4



時間(分)	0	5	15	30	60	120	360
試験製剤	0	9.1	16.4	22.2	26.7	30.0	31.8
標準偏差	0	0.3	0.2	0.2	0.5	0.5	0.3
標準製剤	0	11.7	19.9	25.4	29.4	31.5	31.9
標準偏差	0	0.5	0.3	0.3	0.3	0.5	0.5

試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較(パドル法)

試験条件			平均溶出率(%)		平均溶出率の差(%)	類似性の判定基準	判定
回転数(rpm)	試験液	採取時間(分)	試験製剤	標準製剤			
50	pH1.2	120	7.3	7.4	-0.1	標準製剤の平均溶出率の±9%以内	適
	pH4.0	360	9.0	7.4	1.6		適
	pH6.8	360	8.0	7.4	0.6		適
	水	360	8.0	8.4	-0.4		適
	pH1.2 + 1.0%PS*	15	11.8	15.5	-3.7		適
		120	27.3	29.0	-1.7		適
	pH4.0 + 1.0%PS*	15	11.0	16.3	-5.3		適
		360	30.0	32.1	-2.1		適
pH6.8 + 1.0%PS*	15	11.3	16.5	-5.2	適		
	360	30.0	30.1	-0.1	適		
100	pH4.0 + 1.0%PS*	15	16.4	19.9	-3.5	適	
		360	31.8	31.9	-0.1		

*ポリソルベート 80

(n=12)

上記の結果より、試験製剤は、各試験条件において判定基準に適合した。しかし、全ての試験条件において、規定する試験時間以内に標準製剤の平均溶出率が85%に達しなかったため、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性について判定できなかった。

なお、ヒトにおける生物学的同等性試験の結果、シロスタゾール OD錠 100mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認されている。

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

シロスタゾール錠 50mg/100mg「トーワ」

日局「シロスタゾール錠」の確認試験による

シロスタゾール OD 錠 50mg/100mg「トーワ」

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

シロスタゾール錠 50mg/100mg「トーワ」

日局「シロスタゾール錠」の定量法による

シロスタゾール OD 錠 50mg/100mg「トーワ」

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・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・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、イコサペント酸エチルなど

(2) 末梢血管拡張剤

トコフェロールニコチン酸塩、カリジノゲナーゼ、ジヒドロエルゴトキシシメシル酸塩など

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。

(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

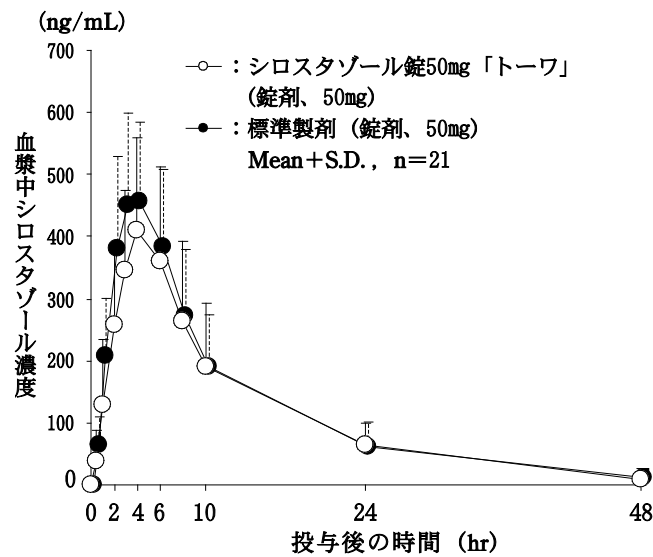
(3) 臨床試験で確認された血中濃度の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」¹⁹⁾

シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」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 50mg)健康成人男子(n=21)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

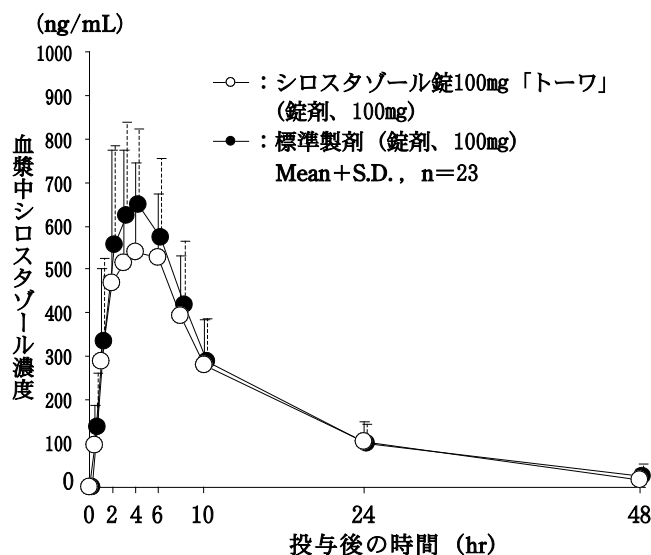
	判定パラメータ		参考パラメータ
	AUC ₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
シロスタゾール錠50mg 「トーワ」 (錠剤、50mg)	5447.67±1773.28	449.11±139.82	4.14±1.98
標準製剤 (錠剤、50mg)	5867.30±1786.85	488.32±137.46	3.48±1.25

(Mean±S.D., n=21)

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。

シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」²⁰⁾

シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」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(n=23)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)~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 ₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
シロスタゾール錠100mg 「トーワ」 (錠剤, 100mg)	8381.38 ± 2387.89	656.51 ± 208.54	4.17 ± 1.61
標準製剤 (錠剤, 100mg)	8999.89 ± 2525.17	706.20 ± 175.45	3.65 ± 1.43

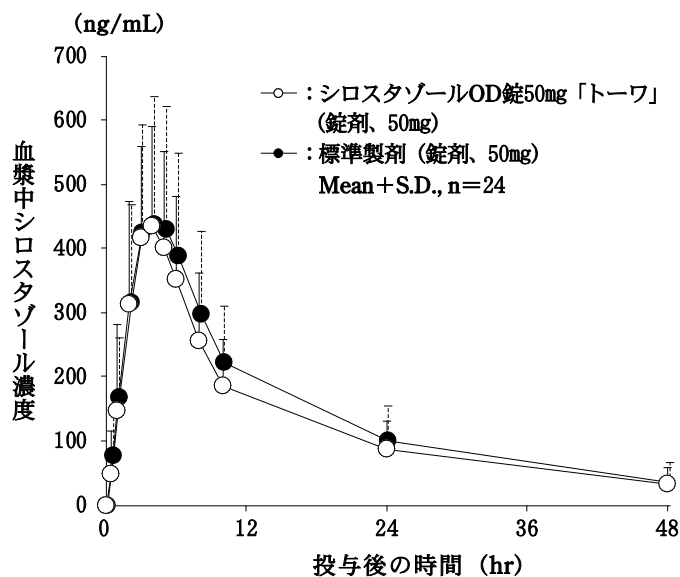
(Mean ± S.D., n=23)

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。

シロスタゾール OD 錠 50mg 「トーワ」²¹⁾

シロスタゾール OD 錠 50mg 「トーワ」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 50mg)健康成人男子に絶食単回経口投与(水なしで服用(n=24)及び水で服用(n=24))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)~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



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
シロスタゾールOD錠 50mg 「トーワ」 (錠剤、50mg)	6226 ± 1985	472.08 ± 139.28	3.46 ± 1.10	14.67 ± 7.69
標準製剤 (錠剤、50mg)	7014 ± 2276	489.97 ± 186.60	3.46 ± 1.32	13.14 ± 6.60

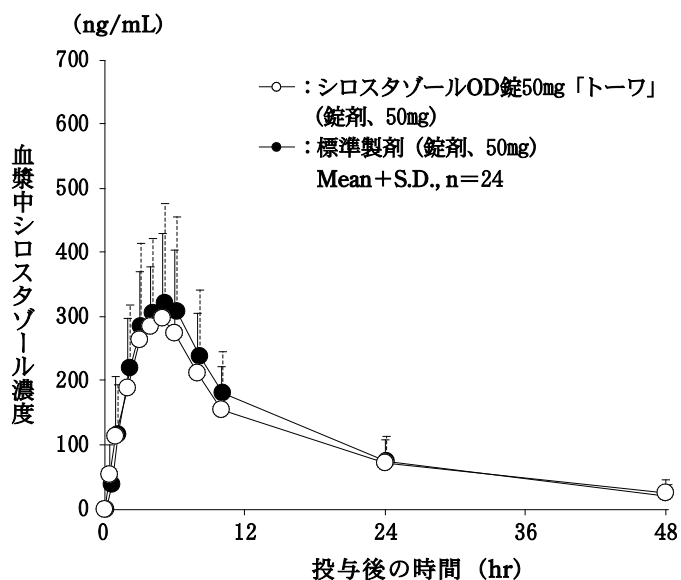
(Mean ± S.D., n=24)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₄₈	Cmax
平均値の差	log(0.8856)	log(0.9987)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8278) ~ log(0.9474)	log(0.9172) ~ log(1.0874)

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



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
シロスタゾールOD錠 50mg「トーフ」 (錠剤, 50mg)	4824.3 ± 1592.5	329.04 ± 130.10	4.04 ± 1.20	14.51 ± 8.68
標準製剤 (錠剤, 50mg)	5217.7 ± 1807.0	349.33 ± 145.71	4.21 ± 1.22	11.02 ± 4.39

(Mean ± S.D., n = 24)

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

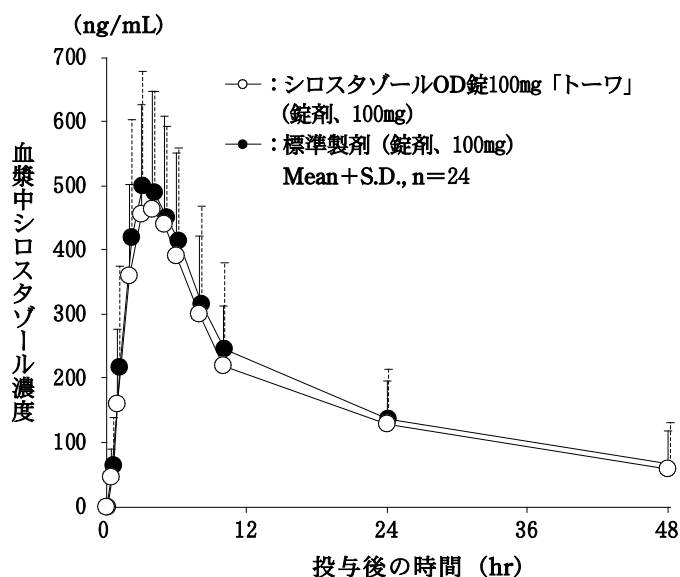
パラメータ	AUC ₄₈	C _{max}
平均値の差	log(0.9318)	log(0.9546)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.8577) ~ log(1.0123)	log(0.8779) ~ log(1.0380)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーワ」²¹⁾

シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーワ」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=24)及び水で服用(n=24))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)~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



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} * (hr)
シロスタゾールOD錠 100mg 「トーワ」 (錠剤、100mg)	7970 ± 2938	507.33 ± 174.69	3.38 ± 1.13	19.8 ± 17.3
標準製剤 (錠剤、100mg)	8626 ± 3104	542.27 ± 187.04	3.50 ± 1.50	18.6 ± 14.0

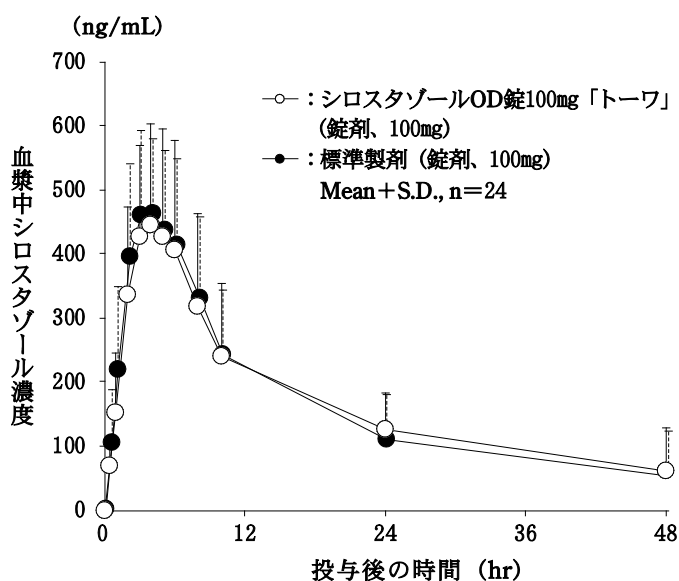
(Mean ± S.D., n=24)
* = 22

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	AUC ₄₈	Cmax
平均値の差	log(0.9238)	log(0.9350)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8579) ~ log(0.9946)	log(0.8528) ~ log(1.0251)

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



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} * (hr)
シロスタゾールOD錠 100mg「トーフ」 (錠剤, 100mg)	8058 ± 3266	494.42 ± 156.16	3.67 ± 1.37	14.33 ± 7.59
標準製剤 (錠剤, 100mg)	7948 ± 2974	514.60 ± 135.10	3.58 ± 1.32	16.21 ± 13.75

(Mean ± S.D., n=24)
* = 22

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC ₄₈	C _{max}
平均値の差	log(1.0004)	log(0.9472)
平均値の差の90%信頼区間	log(0.9264) ~ log(1.0804)	log(0.8770) ~ log(1.0230)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

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^{19) 20) 21)}

製品名	シロスタゾール錠 50mg 「トーワ」	シロスタゾール錠 100mg 「トーワ」
α相の kel	0.177±0.060 hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)	0.162±0.036 hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)
β相の kel	0.072±0.045 hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)	0.069±0.035 hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)

製品名	シロスタゾール OD 錠 50mg 「トーワ」	シロスタゾール OD 錠 100mg 「トーワ」
水なしで 服用時の kel	0.0611±0.0337 hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)	0.0561±0.0342 hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)
水ありで 服用時の kel	0.0638±0.0336 hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)	0.0612±0.0272 hr ⁻¹ (健康成人男子、絶食経口投与)

(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

Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 1) を参照

(3) 乳汁への移行性

Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項 2) を参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

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。

(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

【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」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

【効能・効果に関連する使用上の注意】

無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

4. 用法・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」、「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)
- 5) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者 [出血性有害事象が発現しやすい。]
- 6) 重篤な肝障害のある患者 [シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。]
- 7) 腎障害のある患者 [腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。] (「副作用」の項参照)
- 8) 持続して血圧が上昇している高血圧の患者(悪性高血圧等) (「その他の注意」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

シロスタゾール錠 50mg/100mg 「トーワ」

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」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」、「慎重投与」及び「副作用」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。

シロスタゾール OD 錠 50mg/100mg 「トーワ」

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」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」、「慎重投与」及び「副作用」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。（「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

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 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)、A1-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

その他の副作用	
	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹、皮疹、そう痒感、蕁麻疹、光線過敏症、紅斑等
循環器 ^{注2)}	動悸、頻脈、ほてり、血圧上昇、血圧低下、心房細動・上室性頻拍・上室性期外収縮・心室性期外収縮等の不整脈等
精神神経系 ^{注2)}	頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、肩こり、失神・一過性の意識消失等
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常、口渇等
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 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、けん怠感、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

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌のため、あらかじめ十分な問診を行うこと。副作用として発疹、薬疹等の過敏症状が報告されている。

9. 高齢者への投与

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

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女性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) 授乳中の女性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

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

シロスタゾール錠 50mg/100mg 「トーワ」

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。]

シロスタゾール OD 錠 50mg/100mg 「トーワ」

適用上の注意

1) 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。]

2) 服用時：

(1) 本剤は舌の上ののせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

(2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

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 30 mg/kg/day、12 mg/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 100 mg と HMG-CoA 還元酵素阻害薬ロバスタチン(国内未承認)80 mg 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

該当資料なし

(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

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

シロスタゾール錠 50mg/100mg「トーワ」

使用期限：5年(外箱に記載)

シロスタゾールOD錠 50mg/100mg「トーワ」

使用期限：3年(外箱、ラベルに記載)

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

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

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて

患者向け医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有

(3) 調剤時の留意点について

VIII. 14. 適用上の注意の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

製品名	包装形態	内容量(重量、容量又は個数等)
シロスタゾール錠 50mg「トーワ」	PTP 包装	100 錠、1000 錠
シロスタゾール錠 100mg「トーワ」	PTP 包装	100 錠、1000 錠
シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」	PTP 包装	100 錠、500 錠 140 錠(14 錠×10)
	バラ包装	300 錠
シロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」	PTP 包装	100 錠、500 錠 140 錠(14 錠×10)
	バラ包装	300 錠

7. 容器の材質

製品名	包装形態	材質
シロスタゾール錠 50mg「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
シロスタゾール錠 100mg「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
	バラ包装	瓶 : ポリエチレン 蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン
シロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」	PTP 包装	PTP : ポリプロピレン、アルミ箔
	バラ包装	瓶 : ポリエチレン 蓋(乾燥剤入り) : ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プレタール OD 錠 50mg/100mg

同効薬：なし

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	備考
シロスタゾール錠 50mg「トーワ」	2000年 3月 13日	21200AMZ00267000	
	2013年 2月 15日	22500AMX00575000	販売名変更による
シロスタゾール錠 100mg「トーワ」	2000年 3月 13日	21200AMZ00268000	
	2013年 2月 15日	22500AMX00579000	販売名変更による
シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」	2014年 8月 15日	22600AMX01065000	
シロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」	2014年 8月 15日	22600AMX01066000	

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日	備考
シロスタゾール錠 50mg「トーワ」	2000年 7月 7日	
	2013年 6月 21日	販売名変更による
シロスタゾール錠 100mg「トーワ」	2000年 7月 7日	
	2013年 6月 21日	販売名変更による
シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」	薬価基準収載	
シロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」	薬価基準収載	

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

シロスタゾール錠 50mg/100mg「トーワ」

効能・効果、用法・用量追加年月日：2010年 11月 1日

内容：以下の下線部分を変更又は追加した。

	旧	新
効能・効果	慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善	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 <u>脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制</u>
用法・用量	<u>通常成人</u> 、シロスタゾールとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。 <u>なお</u> 、年齢・症状により適宜増減する。	<u>通常、成人には</u> 、シロスタゾールとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。 <u>なお</u> 、年齢・症状により適宜増減する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果：該当しない

シロスタゾール錠 50mg/100mg「トーワ」

品質再評価結果公表年月日：2002年7月10日

品質再評価結果：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

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

製品名	HOT 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「トーワ」	114183201	3399002F1338	621418301
シロスタゾール錠 100mg「トーワ」	114185601	3399002F2369	621418501
シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」	123730601	3399002F3098	622373001
シロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」	123731301	3399002F4094	622373101

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) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 50mg)
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(錠 100mg)
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 50mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：加速試験(OD 錠 100mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 50mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：長期保存試験(錠 100mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 50mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(錠 100mg)
- 9) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 50mg)
- 10) 東和薬品株式会社 社内資料：無包装状態における安定性試験(OD 錠 100mg)
- 11) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 50mg)
- 12) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 100mg)
- 13) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 50mg)
- 14) 東和薬品株式会社 社内資料：製品試験；溶出試験(OD 錠 100mg)
- 15) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 50mg)
- 16) 東和薬品株式会社 社内資料：品質再評価；溶出試験(錠 100mg)
- 17) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD 錠 50mg)
- 18) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(OD 錠 100mg)
- 19) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠 50mg)
- 20) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験；血漿中未変化体濃度(錠 100mg)
- 21) 白源 正成ほか：医学と薬学, 71(10), 1839, 2014
- 22) 東和薬品株式会社 社内資料：自動分包機落下試験(湯山製作所製)(OD 錠 50mg/100mg)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

<https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php>

自動分包機落下試験

湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-260FDSⅡ)²²⁾

検 体：シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」及びシロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」を

Initial(開封直後)及び加湿条件(25℃75%RH、7日間)下で保存したもの

試験方法：各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段(5段目)及び負荷のかかりにくいと考えられる最下段(1段目)に装着した。

判 定：目視による割れ・欠けの有無

結 果：

シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	1段目	5段目	1段目	5段目
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25℃75%RH・7日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
シロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	1段目	5段目	1段目	5段目
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25℃75%RH・7日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包

(1包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

シロスタゾール OD 錠 50mg「トーワ」及びシロスタゾール OD 錠 100mg「トーワ」において、加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

全てにおいて、ローターカセット内部に目視で確認できる程度の粉の付着が認められた。

各自動分包機における留意事項：

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられない。定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられ、落下の衝撃を少なくするためにも、ローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。



製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号