

# 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「KO」**  
**シロスタゾールOD錠 100mg「KO」**

**CILOSTAZOL OD TAB. 50mg「KO」**  
**CILOSTAZOL OD TAB. 100mg「KO」**  
 （シロスタゾール口腔内崩壊錠）

剤形	口腔内崩壊錠		
製剤の規制区分			
規格・含量	50mg: 1錠中 日局シロスタゾール 50mg 100mg: 1錠中 日局シロスタゾール 100mg		
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		シロスタゾール OD 錠 50mg 「KO」	シロスタゾール OD 錠 100mg 「KO」
	製造承認年月日	2014年2月14日	2014年2月14日
	薬価基準収載年月日	2014年6月20日	2014年6月20日
発売年月日	2014年6月20日	2014年6月20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：寿製薬株式会社		
医薬品情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	寿製薬株式会社 TEL：0268-82-2211 FAX：0268-82-2215 ホームページ URL： <a href="http://www.kotobuki-pharm.co.jp/">http://www.kotobuki-pharm.co.jp/</a>		

本IFは2014年6月作成（第1版）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性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品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新たなIF記載要領が策定された。

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式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、医薬品の適性使用のための情報、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月改訂)

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
(3) ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4
(2) 製剤の物性	4
(3) 識別コード	4
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	4
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4
(2) 添加物	4
(3) その他	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調整法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
10. 製剤中の有効成分の定量法	5
11. 力価	5
12. 混入する可能性のある爽雑物	5
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
14. その他	5

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	6
2. 用法及び容量	6
3. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	6
(2) 臨床効果	6
(3) 臨床薬理試験	6
(4) 探索的試験	6
(5) 検証的試験	
1) 無作為化並行用量反応試験	6
2) 比較試験	6
3) 安全性試験	6
4) 患者・病態別試験	6
(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）	6
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	6

## 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	7
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	7
(2) 薬効を裏付ける試験成績	7
(3) 作用発現時間・持続時間	8

## 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	9
(2) 最高血中濃度到達時間	9
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	9
(4) 中毒域	10
(5) 食事・併用薬の影響	10
(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	10
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	10
(2) 吸収速度定数	10
(3) バイオアベイラビリティ	10
(4) 消失速度定数	10
(5) クリアランス	10
(6) 分布容積	11
(7) 血漿蛋白結合率	11
3. 吸収	11
4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	11
(2) 血液－胎盤関門通過性	11
(3) 乳汁への移行性	11
(4) 髄液への移行性	11
(5) その他の組織への移行性	11
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	11
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	11
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	11
(2) 排泄率	11

(3) 排泄速度 .....	11
7. トランスポーターに関する情報 .....	11
8. 透析等による除去率 .....	11

## 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 .....	12
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	12
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	12
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	12
5. 慎重投与内容とその理由 .....	12
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	13
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由 .....	13
(2) 併用注意とその理由 .....	14
8. 副作用	
(1) 副作用の概要 .....	14
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	15
(3) その他の副作用 .....	16
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 .....	16
(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 .....	16
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 .....	16
9. 高齢者への投与 .....	16
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	16
11. 小児等への投与 .....	16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	17
13. 過量投与 .....	17
14. 適用上の注意 .....	17
15. その他の注意 .....	17
16. その他 .....	17

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
(1) 薬効薬理試験 .....	18
(2) 副次的薬理試験 .....	18
(3) 安定性薬理試験 .....	18
(4) その他の薬理試験 .....	18
2. 毒性試験	
(1) 単回投与毒性試験 .....	18
(2) 反復投与毒性試験 .....	18



(3) 生殖発生毒性試験 .....	18
(4) その他の特殊毒性 .....	18

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....	19
2. 有効期間又は使用期限 .....	19
3. 貯法・保存条件 .....	19
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱いについて .....	19
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） .....	19
(3) 調剤時の留意点について .....	19
5. 承認条件等 .....	19
6. 包装 .....	19
7. 容器の材質 .....	19
8. 同一成分・同効薬 .....	19
9. 国際誕生年月日 .....	19
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	19
11. 薬価基準収載年月日 .....	19
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 .....	20
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	20
14. 再審査期間 .....	20
15. 投与期間制限医薬品に関する情報 .....	20
16. 各種コード .....	20
17. 保険給付上の注意 .....	20

## X I. 文献

1. 引用文献 .....	21
2. その他の参考文献 .....	21

## X I I. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....	22
2. 海外における臨床支援情報 .....	22

## X I I I. 備考

その他の関連資料 .....	23
----------------	----



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

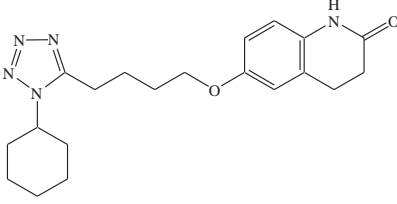
シロスタゾール OD 錠 50mg「KO」およびシロスタゾール OD 錠 100mg「KO」は、2014年2月14日に寿製薬株式会社で製造販売承認を取得し、2014年6月20日に薬価基準収載された製品である。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

シロスタゾール OD 錠 50mg「KO」およびシロスタゾール OD 錠 100mg「KO」の主成分であるシロスタゾールは、血小板凝集抑制作用と末梢血管拡張作用を併せ持つ新しいタイプの抗血小板剤である。

- (1) 水なしでも服用できる OD 錠（口腔内崩壊錠）である。
- (2) 血小板凝集を抑制し、優れた抗血栓効果を示す。
- (3) 下肢血流量を増加させ、末梢の血行動態を改善する。
- (4) 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。
- (5) 1日2回投与により、優れた臨床効果が得られる。



## 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 「KO」 シロスタゾール OD 錠 100mg 「KO」
(2) 洋名	CILOSTAZOL OD TAB. 50mg 「KO」 CILOSTAZOL OD TAB. 100mg 「KO」
(3) 名称の由来	通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき命名した。
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	
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-1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1 <i>H</i> )-one 6-[4-(1-シクロヘキシル-1 <i>H</i> -テトラゾール-5-イル)ブチロキシ]-3,4-ジヒドロキノリン-2(1 <i>H</i> )-オン (IUPAC 命名法による)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	特になし
7. CAS 登録番号	73963-72-1

### III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	シロスタゾールは白色～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	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	日局「シロスタゾール」確認試験による (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	日局「シロスタゾール」定量法による 液体クロマトグラフィー 充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル (5 $\mu$ m) 移動相：水・アセトニトリル・メタノール混液 (10 : 7 : 3) 検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254nm)

## I V. 製剤に関する項目

1. 剤形 (1) 剤形の区別、外観及び性状	外形	色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	識別コード	
	50mg						
		白色の素錠	7.1	2.8	125	KO60	
	100mg						
		白色の割線入り素錠	9.1	3.5	250	KO61	
	(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 「KO」：KO60 シロスタゾール OD 錠 100mg 「KO」：KO61					
	(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	50mg : 1 錠中日局シロスタゾール 50mg 100mg : 1 錠中日局シロスタゾール 100mg					
(2) 添加物	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、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、アスパルテーム						
(3) その他	特になし						
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 <sup>3)</sup>	最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6 ヶ月）の結果、シロスタゾールOD錠50mg「KO」及びシロスタゾールOD錠100mg「KO」は通常の市場流通下において3 年間安定であることが推測された。						
	形態	保存条件	保存期間	結果			
(アルミ袋で密封した) PTP 包装品、紙箱入り	40℃, 75%RH	6 ヶ月	変化なし				

5. 調整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	該当資料なし
8. 生物学的試験法	該当資料なし
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	日局「シロスタゾール」確認試験による 薄層クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の定量法	日局「シロスタゾール」定量法による 液体クロマトグラフィー 充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（5 $\mu$ m） 移動相：水・アセトニトリル・メタノール混液（10：7：3） 検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）
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・外觀が特殊な容器に関する情報	特になし
14. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制</li> </ul> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>《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。</p> </div>
2. 用法及び用量	<p>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。</p>
3. 臨床成績	該当資料なし
(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	該当資料なし
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	該当資料なし
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、スルフィンピラゾン、チクロピジン塩酸塩、イコサペンタエン酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルボグレラート塩酸塩 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、パパベリン塩酸塩 等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

(1) ホスホジエステラーゼ 3 (PDE3) 活性を阻害することにより、cAMP

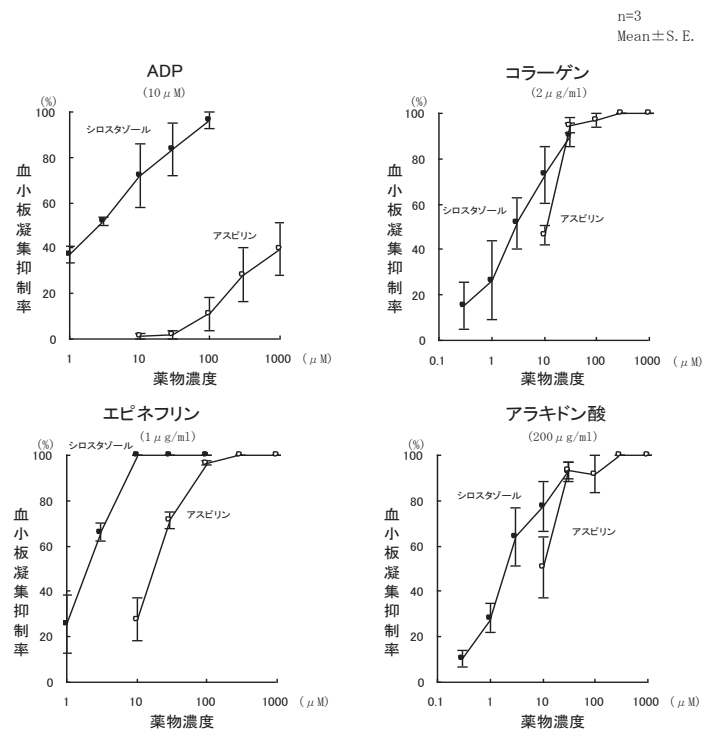
濃度を上昇させ、血小板凝集を抑制する。

(2) 血管平滑筋細胞内の cAMP 濃度を上昇させ、血管を拡張させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### (1) 抗血小板作用

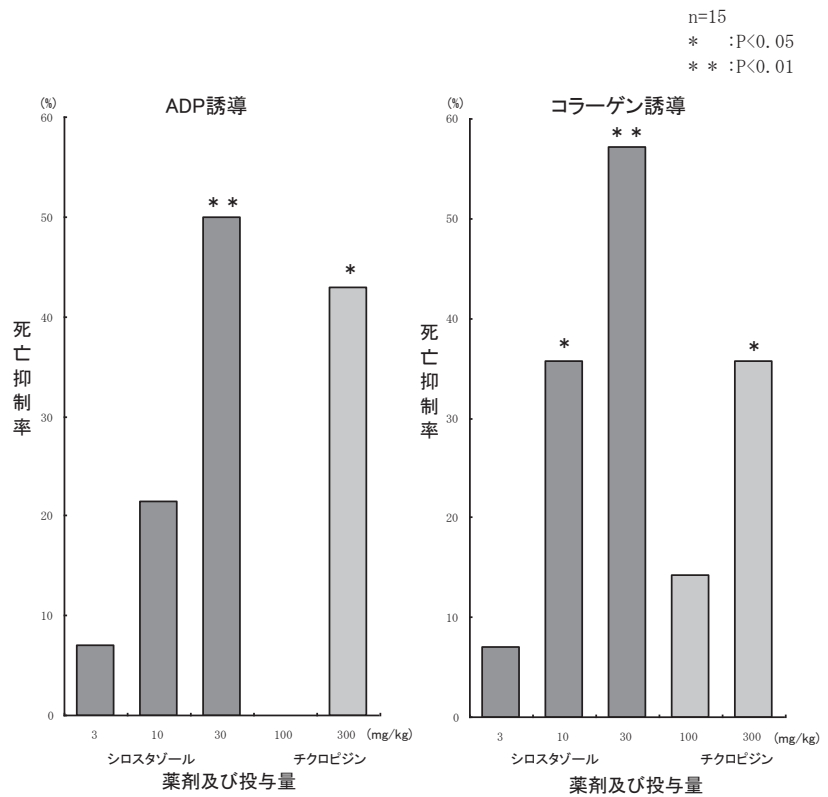
ヒト血小板において、ADP、コラーゲン、アラキドン酸、アドレナリンによる血小板凝集を抑制する (in vitro)。





(2) 抗血栓作用

マウスにおいて、ADP、コラーゲンを静脈内投与することにより誘発される肺塞栓致死を抑制する。



(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

投与後約 2.3 時間

(3) 臨床試験で確認された  
血中濃度

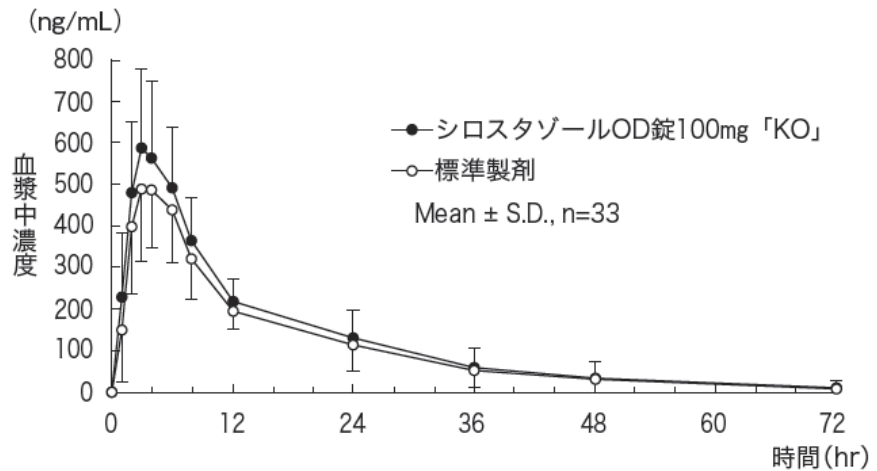
生物学的同等性試験<sup>1)</sup>

シロスタゾールOD錠100mg「KO」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シロスタゾールとして100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) 水なしで服用

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg「KO」	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

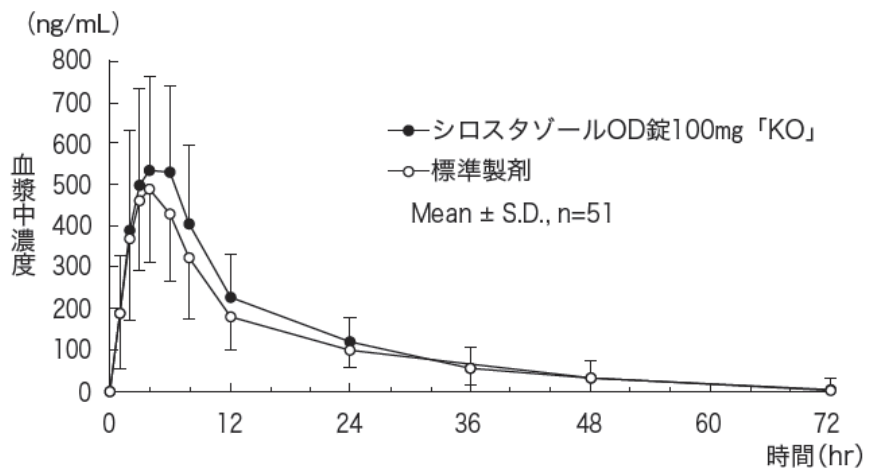
(mean±S.D., n=33)



2) 水で服用

	AUC <sub>t</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg「KO」	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

(mean±S.D., n=51)



血漿中濃度並びに AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub> 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。

血漿中濃度並びに AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub> 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。

《溶出挙動における同等性及び類似性》<sup>2)</sup>

シロスタゾールOD錠50mg「KO」：

シロスタゾール OD 錠 50mg「KO」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「KO」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。

(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

該当資料なし

(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	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(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	該当資料なし
(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	<p>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 rateproduct）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（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）本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	<p>(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。〕</p> <p>(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）</p> <p>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(4) 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）</p>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	<p>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。</p>
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	<p>該当記載事項なし</p>
5. 慎重投与内容とその理由	<p>(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、アルテプラザーゼ等）、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）</p> <p>(2) 月経期間中の患者〔出血を助長するおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(4) 冠動脈狭窄を合併する患者〔本剤投与による脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。〕（〔警告〕の項、「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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p>

<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法</p>	<p>(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（1）重大な副作用と初期症状 7）急性腎不全」の項参照）〕</p> <p>(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）</p> <p>(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。</p> <p>(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. 慎重投与内容とその理由（1）」の項及び「7. 相互作用」の項参照）</p> <p>(3) 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるため、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。（〔警告〕の項、「5. 慎重投与内容とその理由（4）」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）</p> <p>(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、バスナリノン）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。</p>
<p>7. 相互作用</p>	<p>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。</p>
<p>（1）併用禁忌とその理由</p>	<p>該当しない</p>

(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
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>薬物代謝酵素(CYP2C19)を阻害する薬剤 オメプラゾール等</p>	<p>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。</p>	<p>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。</p>

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

(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		頻度不明
	過敏症* <sup>1</sup>	発疹、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、光線過敏症、紅斑等
	循環器* <sup>2</sup>	動悸、頻脈、ほてり、血圧上昇、心房細動、上室性頻拍、上室性期外収縮、心室性期外収縮等の不整脈、血圧低下等
	精神神経系* <sup>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、疼痛、倦怠感、脱力感、結膜炎、発熱、脱毛、筋痛
* 1 このような場合には投与を中止すること。		
* 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	該当資料なし	
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	該当資料なし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上の注意	<p><b>薬剤交付時</b> 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。〕</p>
15. その他の注意	<p><b>服用時</b></p> <p>(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。</p> <p>(2) 本剤は寝たままの状態での服用しないこと。</p> <p>(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。</p> <p>(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）。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
16. その他	該当なし

## 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) 安定性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

シロスタゾールのLD<sub>50</sub>値 (mg/kg) <sup>7)</sup>

動物 (系統)	性	LD <sub>50</sub> (経口)
マウス (ICR)	雄	>5,000

(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	3年（外箱に表示の使用期限内に使用すること。）
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	該当しない
（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ. 安定性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照
（3）調剤時の留意点について	該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	シロスタゾール OD 錠 50mg 「KO」：(PTP 包装) 100 錠、500 錠 シロスタゾール OD 錠 100mg 「KO」：(PTP 包装) 100 錠、500 錠
7. 容器の材質	[PTP 包装品] PTP 包装：塩化ビニル/アルミニウム箔 内 装：セロニウム 外 箱：紙
8. 同一成分・同効薬	プレタール OD 錠 50mg、プレタール OD 錠 100mg
9. 国際誕生年月日	該当資料なし
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	シロスタゾール OD 錠 50mg 「KO」： 製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日 製造販売承認番号：22600AMX00415000  シロスタゾール OD 錠 100mg 「KO」： 製造販売承認年月日：2014 年 2 月 14 日 製造販売承認番号：22600AMX00427000
11. 薬価基準収載年月日	シロスタゾール OD 錠 50mg 「KO」：2014 年 6 月 20 日 シロスタゾール OD 錠 100mg 「KO」：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. 投与期間期限医薬品に関する情報	本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付け)による「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	厚生省薬価基準収載医薬品コード シロスタゾール OD錠 50mg「KO」: 3399002F3055 シロスタゾール OD錠 100mg「KO」: 3399002F4051
17. 保険給付上の注意	本剤は、保険診療上の後発品である。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) シロスタゾール OD 錠 100 mg 「KO」と標準製剤との生物学的同等性試験（寿製薬株式会社社内資料）
- 2) シロスタゾール OD 錠 50mg 「KO」とシロスタゾール OD 錠 100 mg 「KO」との生物学的同等性試験－溶出試験－（寿製薬株式会社社内資料）
- 3) シロスタゾール OD 錠 50mg 「KO」及びシロスタゾール OD 錠 100 mg 「KO」の安定性試験（寿製薬株式会社社内資料）

### 2. その他の参考文献

なし



## XII. 参考資料

---

- |                 |    |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況   | なし |
| 2. 海外における臨床支援情報 | なし |

### XIII. 備考

その他の関連資料

なし

製造販売元  寿製薬株式会社