

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 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 「オーハラ」

シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」

CILOSTAZOL TABLETS 50mg 「OHARA」

CILOSTAZOL TABLETS 100mg 「OHARA」

剤形	錠剤(素錠)
製剤の規制区分	特になし
規格・含量	50mg 錠：1 錠中日局シロスタゾール 50mg を含有する。 100mg 錠：1 錠中日局シロスタゾール 100mg を含有する。
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	製造販売承認年月日：2012年8月3日(販売名変更による)
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2012年12月14日(販売名変更による) 発売年月日：2000年7月7日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL http://www.ohara-ch.co.jp

本 I F は 2012 年 12 月改訂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。

I F 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。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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。

(2008 年 9 月)

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…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (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…………… 3
5. 化学名(命名法)…………… 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 3
7. CAS 登録番号…………… 3

III 有効成分に関する項目

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

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別, 規格及び性状…………… 6
 - (2) 製剤の物性…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 6
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 7
 - (2) 添加物…………… 7
 - (3) その他…………… 7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 7
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 11
7. 溶出性…………… 11
8. 生物学的試験法…………… 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 14
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 14
11. 力価…………… 14
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 14
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 14
14. その他…………… 14

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 用法及び用量…………… 15
3. 臨床成績…………… 15
 - (1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)…………… 15
 - (2) 臨床効果…………… 15
 - (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験…………… 15
 - (4) 探索的試験: 用量反応探索試験…………… 15
 - (5) 検証的試験…………… 15
 - (6) 治療的使用…………… 16

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…………… 17
2. 薬理作用…………… 17
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 17
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 17
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 17

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 18
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 18
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 18
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 18
 - (4) 中毒域…………… 19
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 19
 - (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…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 20
 - (1) コンパートメントモデル…………… 20
 - (2) 吸収速度定数…………… 20
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 20
 - (4) 消失速度定数…………… 20
 - (5) クリアランス…………… 20
 - (6) 分布容積…………… 20
 - (7) 血漿蛋白結合率…………… 20
3. 吸収…………… 20
4. 分布…………… 20

(1) 血液－脳関門通過性	20	(2) 副次的薬理試験	28
(2) 血液－胎盤関門通過性	20	(3) 安全性薬理試験	28
(3) 乳汁への移行性	20	(4) その他の薬理試験	28
(4) 髄液への移行性	21	2. 毒性試験	28
(5) その他の組織への移行性	21	(1) 単回投与毒性試験	28
5. 代謝	21	(2) 反復投与毒性試験	28
(1) 代謝部位及び代謝経路	21	(3) 生殖発生毒性試験	28
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	21	(4) その他の特殊毒性	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21	X 管理的事項に関する項目	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21	1. 規制区分	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	21	2. 有効期間又は使用期限	29
6. 排泄	21	3. 貯法・保存条件	29
(1) 排泄部位及び経路	21	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
(2) 排泄率	21	(1) 薬局での取り扱いについて	29
(3) 排泄速度	21	(2) 薬剤交付時の注意	
7. 透析等による除去率	21	(患者等に留意すべき必須事項等)	29
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	29
1. 警告内容とその理由	22	6. 包装	30
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22	7. 容器の材質	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22	8. 同一成分・同効薬	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22	9. 国際誕生年月日	30
5. 慎重投与内容とその理由	23	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23	11. 薬価基準収載年月日	31
7. 相互作用	23	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の	
(1) 併用禁忌とその理由	23	年月日及びその内容	31
(2) 併用注意とその理由	24	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	31
8. 副作用	24	14. 再審査期間	31
(1) 副作用の概要	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
(2) 重大な副作用と初期症状	25	16. 各種コード	32
(3) その他の副作用	25	17. 保険給付上の注意	32
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	26	X I 文献	
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び		1. 引用文献	33
手術の有無等背景別の副作用発現頻度	26	2. その他の参考文献	33
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	26	X II 参考資料	
9. 高齢者への投与	26	1. 主な外国での発売状況	34
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	26	2. 海外における臨床支援情報	34
11. 小児等への投与	26	X III 備考	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26	その他の関連資料	35
13. 過量投与	26	付表	36
14. 適用上の注意	26		
15. その他の注意	27		
16. その他	27		
IX 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	28		
(1) 薬効薬理試験			
(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	28		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾール錠の主成分であるシロスタゾールは、1978年に2-(1H)キノリノンを骨格とする種々の誘導体の1つとして合成された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り、本邦では1988年に発売され今日に至っている。

本シロスタゾール錠50mg「オーハラ」及びシロスタゾール錠100mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号(昭和55年5月30日)(付表参照)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2月に承認を取得、2000年7月に発売する運びとなった。

2012年12月に販売名変更を行った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

薬理学的特徴

(1) 血小板凝集を抑制し、抗血栓効果がある。

シロスタゾールは血小板のcAMPを5'AMPに分解する酵素、ホスホジエステラーゼを阻害することにより、cAMPを増加させます。cAMPは血小板の凝集を抑制する。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 末梢血管拡張作用により末梢の血行動態を改善する。

大腿動脈、椎骨動脈の血流増加が顕著で、慢性動脈閉塞症患者では下腿動脈の血流増加、足部の血流増加、皮膚温、皮膚血流量の増加が観察されている。

(3) 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。(「V. 治療に関する項目」参照)

(4) 脳梗塞(心原発脳塞栓症を除く)発症後の再発を抑制する。(「V. 治療に関する項目」参照)

(5) 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(いずれも頻度不明)が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」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 「オーハラ」

シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」

(2) 洋名

C I L O S T A Z O L T A B L E T S 50mg 「OHARA」

C I L O S T A Z O L T A B L E T S 100mg 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

シロスタゾール(JAN)

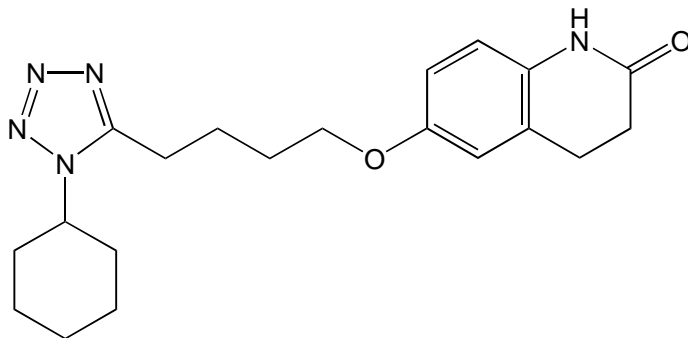
(2) 洋名(命名法)

Cilostazol(JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 : $C_{20}H_{27}N_5O_2$

(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命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : OHK 4401 (シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」)

開発番号 : OHK 4402 (シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」)

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

本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品にはにおいはない。

(2) 溶解性

本品はメタノール、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。

溶解度(37℃)¹⁾

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 158~162℃

(5) 酸塩基解離定数

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」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」による。

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：254nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相：水/アセトニトリル/メタノール混液(10:7:3)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

区別：錠剤(素錠)

販売名	成分・含量	剤形	色調	外形・サイズ・識別コード		
				表面	裏面	側面
シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」	1錠中日局 シロスタゾール 50mg を含有	錠剤 (素錠)	白色			
				直径：7.0mm 厚さ：2.6mm 重量：約 120mg [OH-302]		
シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」	1錠中日局 シロスタゾール 100mg を含有	錠剤 (素錠)	白色			
				直径：8.0mm 厚さ：2.8mm 重量：約 170mg [OH-303]		

(2) 製剤の物性^{2),3)}

品名	崩壊試験[試験液：水] ^{※1} (min, n=3)	硬度 ^{※2} (kp)
シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」	1.2(0.8~2.0)	5.0
シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」	2.4(1.9~3.4)	7.7

※1 規格：崩壊時間 30min 以内、平均値(最小値~最大値) ※2 平均値

(3) 識別コード

シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」 : OH-302

(錠剤に刻印表示及びPTPシートの表面に表示)

シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」 : OH-303

(錠剤に刻印表示及びPTPシートの表面に表示)

(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 「オーハラ」 : 1 錠中日局シロスタゾールを 50mg 含有

シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」 : 1 錠中日局シロスタゾールを 100mg 含有

(2) 添加物

シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」 :

乳糖水和物、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
マグネシウム

シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」 :

結晶セルロース、ヒプロメロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マ
グネシウム

(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

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速条件下での安定性試験^{2), 4)}

試験方法: 製剤の規格及び試験方法に従う。

・ 保存形態

PTP 包装: PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものを紙箱に
入れ封をした。

バラ包装: ポリエチレン容器包装したものを紙箱に入れ封をした。

試験結果

シロスタゾール錠 50mg、100mg 「オーハラ」 のそれぞれの最終製品を加速条
件下で 1, 3 及び 6 ヶ月間保存した検体について、製剤の規格及び試験方法によ
り試験した結果、いずれも規格に適合した。

保存開始時と各保存期間中の試験結果とを比較し、変化を認められなかった
ことから、シロスタゾール錠 50mg、100mg 「オーハラ」 は室温で 3 年間は安定
であると推測される。

1) シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」²⁾

PTP 包装

測定項目〔規格値〕	40°C(±2°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の素錠で、においはなかった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
質量偏差試験〔判定値 15.0%以内〕	適			
崩壊試験〔日局一般試験法〕 ^{※2}	適	適	適	適
定量(%)〔93~107%〕 ^{※3}	99.3	99.4	99.9	99.5

※1：(1)沈殿反応、(2)紫外可視吸光度測定法、(3)薄層クロマトグラフィー

※2：承認事項一部変更により公的溶出試験規格に差替え済み ※3：3Lot の平均値

バラ包装

測定項目〔規格値〕	40°C(±2°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の素錠で、においはなかった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
質量偏差試験〔判定値 15.0%以内〕	適			
崩壊試験〔日局一般試験法〕 ^{※2}	適	適	適	適
定量(%)〔93~107%〕 ^{※3}	99.3	98.8	99.3	99.5

※1：(1)沈殿反応、(2)紫外可視吸光度測定法、(3)薄層クロマトグラフィー

※2：承認事項一部変更により公的溶出試験規格に差替え済み ※3：3Lot の平均値

2) シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」⁴⁾

PTP 包装

測定項目〔規格値〕	40°C(±2°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の素錠で、においはなかった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
崩壊試験〔日局一般試験法〕	適	適	適	適
溶出試験〔60 分間 70%以上溶出〕 ^{※2}	適	適	適	適
定量(%)〔93~107%〕 ^{※3}	99.9	98.4	100.6	99.7

※1：(1)沈殿反応、(2)紫外可視吸光度測定法、(3)薄層クロマトグラフィー

※2：公的溶出試験規格 ※3：3Lot の平均値

バラ包装

測定項目〔規格値〕	40°C(±2°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	白色の素錠で、においはなかった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験※1	適	適	適	適
崩壊試験〔日局一般試験法〕	適	適	適	適
溶出試験〔60 分間 70%以上溶出〕※2	適	適	適	適
定量(%)〔93~107%〕※3	99.9	99.3	99.6	100.5

※1：(1)沈殿反応、(2)紫外可視吸光度測定法、(3)薄層クロマトグラフィー

※2：公的溶出試験規格 ※3：3Lot の平均値

(2) 長期安定性試験⁵⁾

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

- ・保存形態 PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものを紙箱に入れ封をした。

バラ包装：ポリエチレン容器包装したものを紙箱に入れ封をした。

試験結果：

本剤は最終包装製品を用いた長期安定性試験の結果、3 年間安定であることが確認された。

1) シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」

PTP 包装

測定項目〔規格値〕	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状〔白色の素錠で、においはない。〕	適	変化なし
確認試験：薄層クロマトグラフィー	適	
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	
溶出試験〔45 分間に 75%以上溶出〕※1	適	適
定量(%)〔95.0~105.0%〕※2	99.4	99.7

※1：公的溶出試験規格 ※2：3Lot の平均値

バラ包装

測定項目〔規格値〕	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状〔白色の素錠で、においはない。〕	適	変化なし
確認試験：薄層クロマトグラフィー	適	
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	
溶出試験〔45 分間に 75%以上溶出〕※1	適	適
定量(%)〔95.0~105.0%〕※2	99.4	99.5

※1：公的溶出試験規格 ※2：3Lot の平均値

2) シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」

PTP 包装

測定項目〔規格値〕	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状〔白色の素錠で、においはない。〕	適	変化なし
確認試験：薄層クロマトグラフィー	適	
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	
溶出試験〔60 分間に 70%以上溶出〕※ ¹	適	適
定量(%)〔95.0～105.0%〕※ ²	98.3	98.5

※¹：公的溶出試験規格 ※²：3Lot の平均値

バラ包装

測定項目〔規格値〕	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状〔白色の素錠で、においはない。〕	適	変化なし
確認試験：薄層クロマトグラフィー	適	
含量均一性試験〔判定値 15.0%以内〕	適	
溶出試験〔60 分間に 70%以上溶出〕※ ¹	適	適
定量(%)〔95.0～105.0%〕※ ²	97.9	98.9

※¹：公的溶出試験規格 ※²：3Lot の平均値

(3) 無包装状態の安定性³⁾

シロスタゾール錠 50mg 及び 100mg 「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、溶出試験、硬度、定量)を行った。

1) シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」

	試験条件	結果
湿度	25℃、60%RH、2 週間(遮光・開放)	問題なし
光	総照射量 60 万 Lux・hr(開放)	問題なし

2) シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」

	試験条件	結果
湿度	25℃、60%RH、2 週間(遮光・開放)	問題なし
光	総照射量 60 万 Lux・hr(開放)	問題なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 公的溶出試験法⁶⁾

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

条件：回転数 50rpm

試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3→1000)

試験結果：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(50mg 錠の 45 分間の溶出率は 75%以上及び 100mg 錠の 60 分間の溶出率は 70%以上)に適合する。

	時間	溶出率 ^{※1} (最小値～最大値)
シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」	45 分	86.9% (84.3～89.4%)
シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」	45 分 ^{※2}	78.2% (75.7～81.7%)

※1：3Lot 平均値

※2：公的規格と試験時間が異なるが、「45 分間に 70%以上」溶出していることから、公的規格にも適合していると考えられる。

(2) 品質再評価における溶出挙動の同等性⁷⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第786号)」の溶出試験の項に従って試験を行った。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に適合した。

これによりシロスタゾール錠 50mg「オーハラ」及びシロスタゾール錠 100mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と同等と判定された。

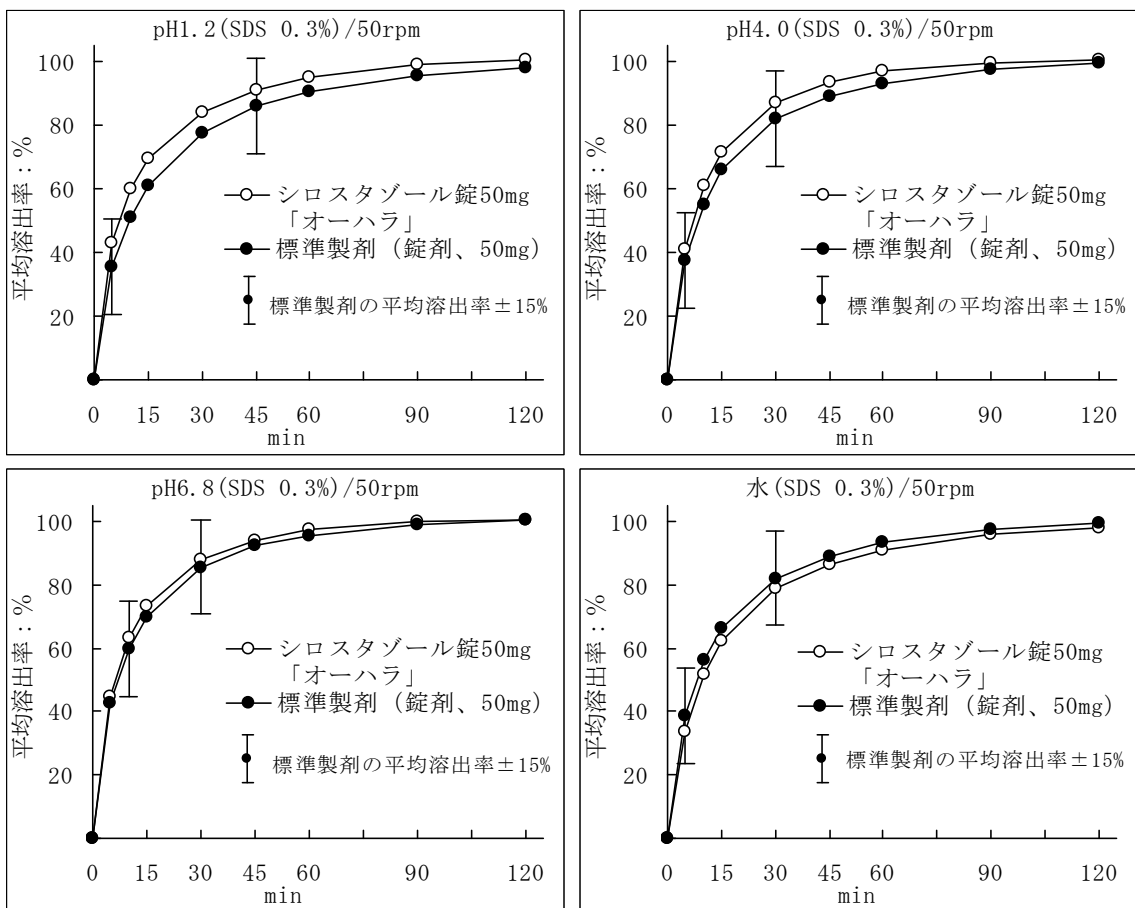
1) シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」

表 溶出挙動における同等性(シロスタゾール錠 50mg「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準 (シロスタゾール錠 50mg「オーハラ」の溶出条件)	判定	
		シロスタゾール錠 50mg「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、50mg)			
50rpm	pH1.2	5	43.1	35.6	5 及び 45 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		45	91.0	85.9		
	pH4.0	5	41.0	37.4	5 及び 30 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		30	87.0	81.9		
	pH6.8	10	63.2	59.7	10 及び 30 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		30	88.0	85.6		
水	5	33.5	38.6	5 及び 30 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適	
	30	78.8	82.1			

(n=6)

(溶出曲線)



試験液： pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液 pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
 pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2) 水=日本薬局方精製水

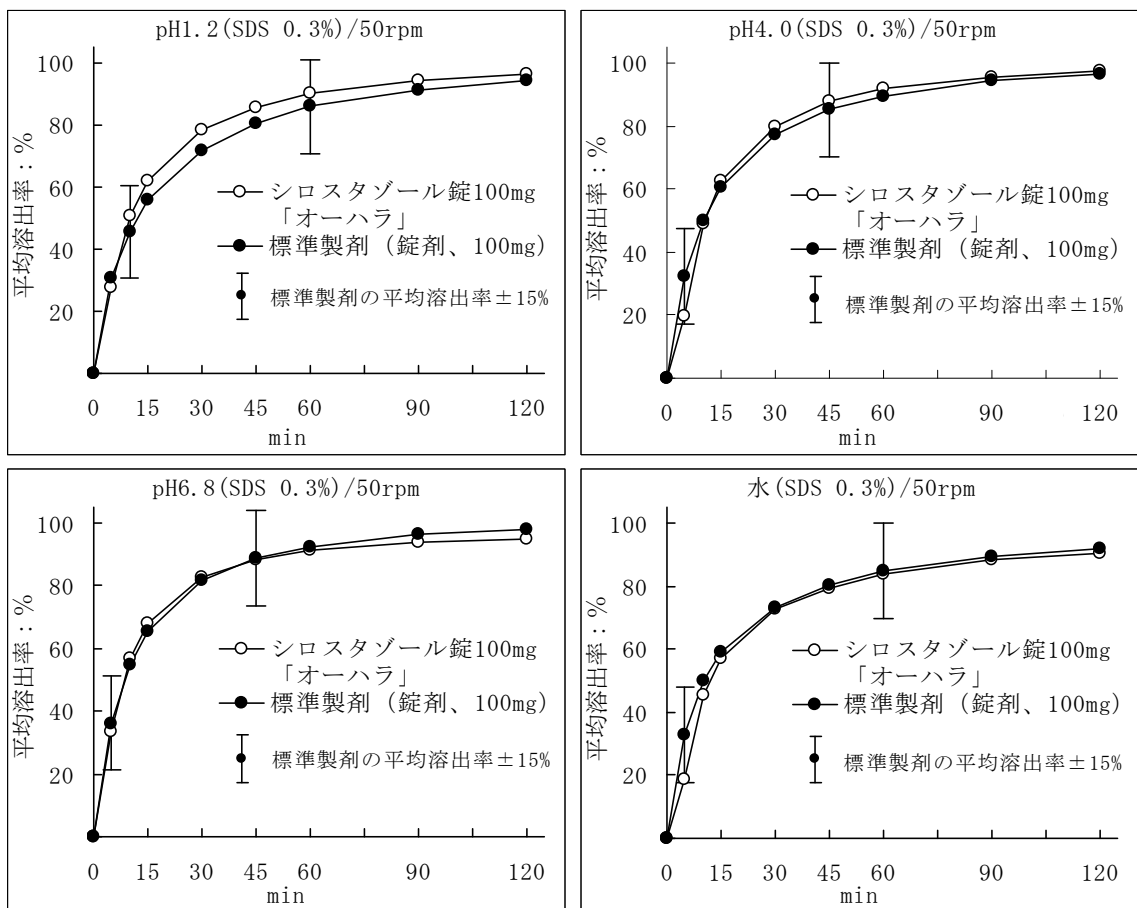
2) シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」

表 溶出挙動における同等性(シロスタゾール錠 100mg「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件	溶出時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準 (シロスタゾール錠 100mg「オーハラ」の溶出条件)	判定	
		シロスタゾール錠 100mg「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、100mg)			
50rpm	pH1.2	10	50.5	45.5	10 及び 60 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		60	90.0	85.8		
	pH4.0	5	19.8	32.2	5 及び 45 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		45	87.6	85.1		
	pH6.8	5	33.5	36.1	5 及び 45 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適
		45	88.5	88.8		
水	5	18.9	32.9	5 及び 60 分間の平均溶出率が標準製剤の±15%の範囲	適	
	60	83.6	84.7			

(n=6)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液 pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2) 水=日本薬局方精製水

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「シロスタゾール錠」による。

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

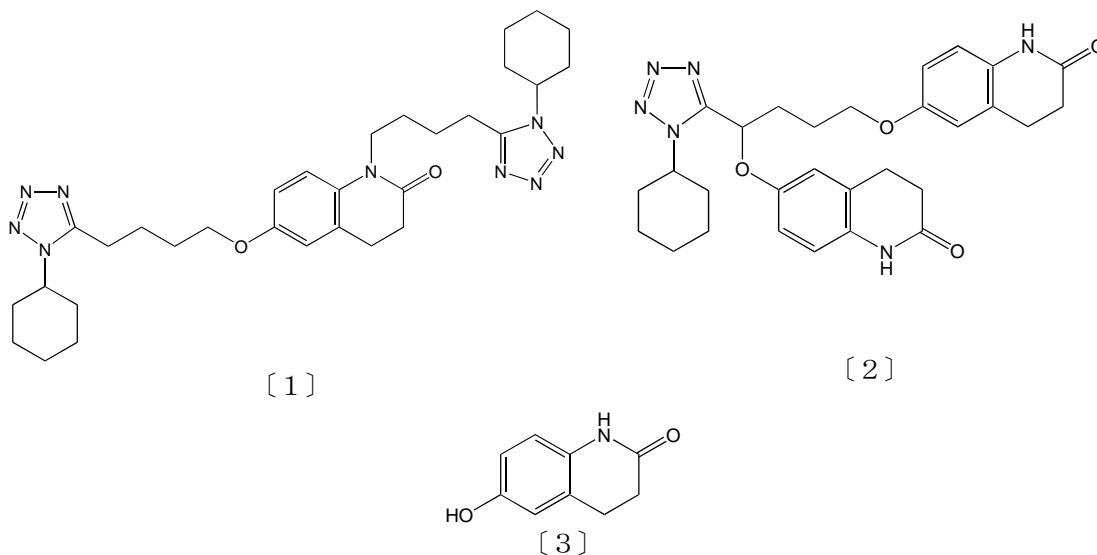
日局「シロスタゾール錠」による。

液体クロマトグラフィー(有効成分の定量法の試験条件を準用)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物⁸⁾



13. 治療上注意が必要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

- ・ 慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善
- ・ 脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

2. 用法及び用量

通常、成人には、シロスタゾールとして1回100mgを1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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など

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ニンメシル酸塩、トラピジル、ジラゼブ塩酸塩水和物、パパベリン塩酸塩など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁸⁾

ADP、アドレナリン、コラーゲン、アラキドン酸、トロンボキサンA₂等による血小板凝集を抑制、更に凝集惹起物質によりいったん凝集した血小板凝集塊も解離させる。活性化血小板ではトロンボキサンA₂産生を抑制する。また、血管拡張作用も示す。このような抗血小板作用及び血管拡張作用は、主として本薬の血小板及び血管平滑筋のサイクリックヌクレオチド分解酵素、ホスホジエステラーゼIII (PDE III) 活性の選択的阻害による細胞内 cAMP 上昇によると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間⁹⁾

シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」を1錠 : 3.3 時間

シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」を1錠 : 3.7 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁹⁾

生物学的同等性試験

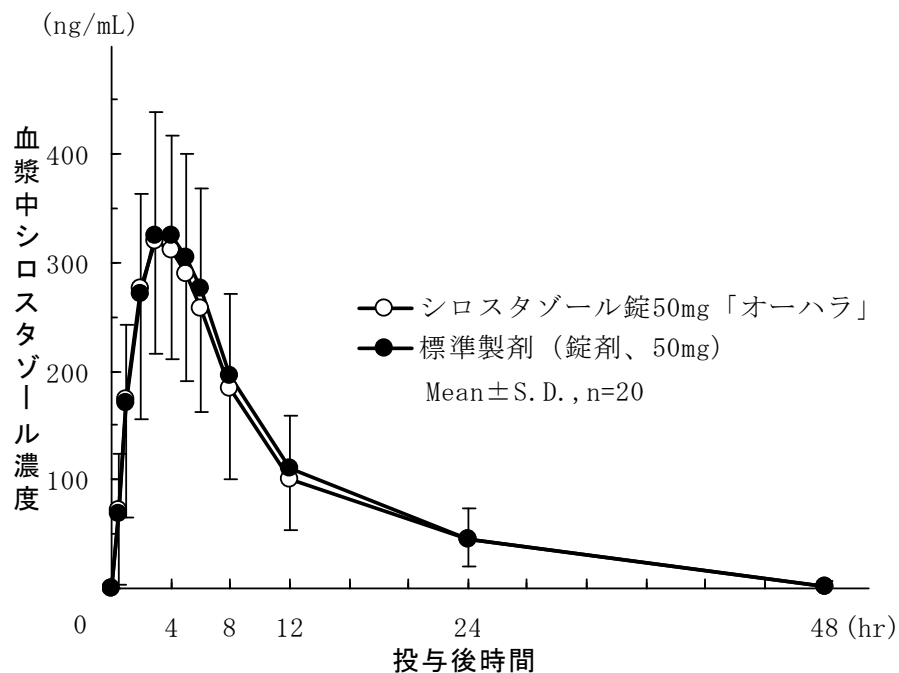
シロスタゾール錠 50mg、100mg 「オーハラ」と各標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(シロスタゾールとして、50mg、100mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」	20	3939.00±1327.45	349.49±100.96	3.3±1.3	9.4±6.2
標準製剤 (錠剤、50mg)	20	4115.17±1333.34	357.69± 96.86	3.6±1.2	10.0±9.9

(Mean±S. D.)



血漿中シロスタゾール濃度の推移

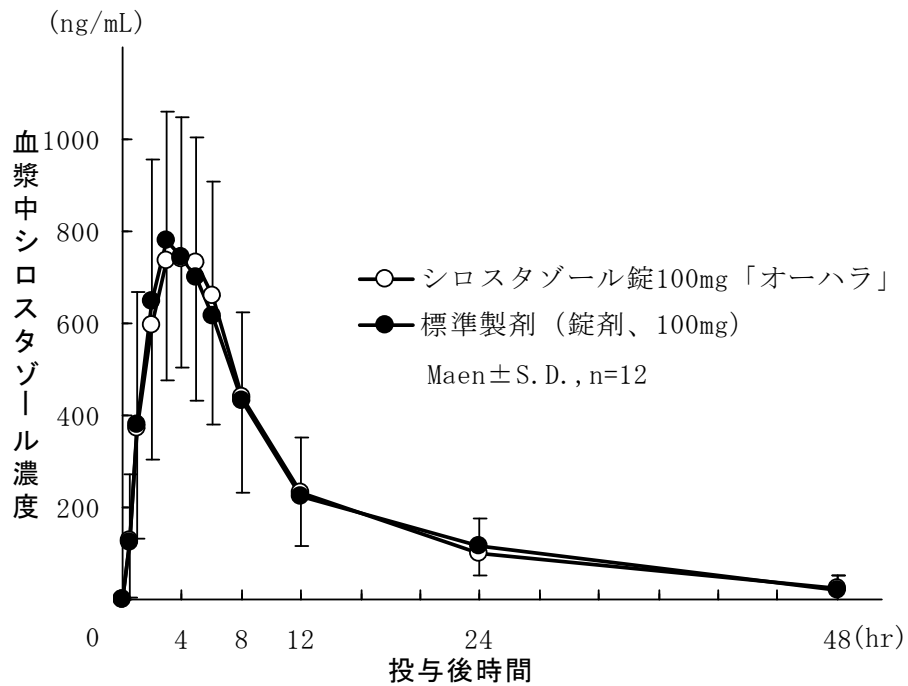
血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→48} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」	12	9391.00±2567.95	872.00±244.29	3.7±1.6	11.0±8.1
標準製剤 (錠剤、100mg)	12	9611.04±3486.47	833.53±267.17	3.4±1.2	13.5±12.4

(Mean±S. D.)



血漿中シロスタゾール濃度の推移

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、血液の採取回数・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) コンパートメントモデル

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

「VII. - 1. - (3)」の項参照

(4) 消失速度定数⁹⁾

健康成人男子単回投与

投与量	50mg (n=20)	100mg (n=12)
Kel (/hr)	0.093 ± 0.041	0.087 ± 0.042

(Mean ± S. D.)

(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⁸⁾

健康成人に 100mg を単回経口投与したとき、投与後 3 時間で、95%以上。

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⁸⁾
肝

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種⁸⁾
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⁸⁾
尿中

(2) 排泄率⁸⁾
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. 透析等による除去率
該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤の投与により脈拍数が増加し、狭心症が発現することがあるので、狭心症の症状(胸痛等)に対する問診を注意深く行うこと。〔他社が実施した脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、長期にわたり PRP (pressure rate product) を有意に上昇させる作用が認められた。また、シロスタゾール投与群に狭心症を発現した症例がみられた。〕(「慎重投与(4)」の項、「重要な基本的注意(3)」の項、「副作用 重大な副作用(1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照)

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

1. 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、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(4)」の項参照)
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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

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、アルテプラーゼ等)、プロスタグランジン E₁ 製剤及びその誘導体(アルプロスタジル、リマプロスト アルファデクス等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (2) 月経期間中の患者〔出血を助長するおそれがある。〕
- (3) 出血傾向並びにその素因のある患者〔出血した時、それを助長するおそれがある。〕
- (4) 冠動脈狭窄を合併する患者〔本剤投与による脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。〕(【警告】の項、「重要な基本的注意(3)」の項、「副作用 重大な副作用(1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照)
- (5) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者〔出血性有害事象が発現しやすい。〕
- (6) 重篤な肝障害のある患者〔シロスタゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (7) 腎障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。また、シロスタゾールの代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。(「副作用 重大な副作用(7) 急性腎不全」の項参照)〕
- (8) 持続して血圧が上昇している高血圧の患者(悪性高血圧等)(「その他の注意(2)」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の脳梗塞患者に対する投与は脳梗塞の症状が安定してから開始すること。
- (2) 脳梗塞患者への投与にあたっては、他の血小板凝集を抑制する薬剤等との相互作用に注意するとともに、高血圧が持続する患者への投与は慎重に行い、投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。(「慎重投与(1)」の項及び「相互作用」の項参照)
- (3) 冠動脈狭窄を合併する患者で、本剤を投与中に過度の脈拍数増加があらわれた場合には、狭心症を誘発する可能性があるため、このような場合には減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。(【警告】の項、「慎重投与(4)」の項、「副作用 重大な副作用(1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍」の項参照)
- (4) 本剤は PDE3 阻害作用を有する薬剤である。海外において PDE3 阻害作用を有する薬剤(ミルリノン、ベスナリノン)に関しては、うっ血性心不全(NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ)患者を対象にしたプラセボ対照長期比較試験において、生存率がプラセボより低かったとの報告がある。また、うっ血性心不全を有しない患者において、本剤を含む PDE3 阻害剤を長期投与した場合の予後は明らかではない。

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン、 チクロピジン塩酸塩、 クロピドグレル硫酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、 アルテプラゼ等 プロスタグランジンE₁製剤 及びその誘導體 アルプロスタジル、 リマプロスト アルファ デクス等	出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等十分に行う。	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

<p>重大な副作用（頻度不明）</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(6) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、A/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。</p> <p>(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。</p>	
--	--

(3) その他の副作用

	副作用の頻度
	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)、ALT(GPT)、A/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、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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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。〕

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

特になし

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) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：シロスタゾール錠 50mg「オーハラ」 特になし

シロスタゾール錠 100mg「オーハラ」 特になし

有効成分：シロスタゾール 特になし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)[※]

※安定性試験:最終包装製品を用いた長期保存試験(なりゆき温度及び湿度、3年間)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、シロスタゾール錠 50mg「オーハラ」及びシロスタゾール錠 100mg「オーハラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された⁵⁾。

3. 貯法・保存条件

室温保存、密閉容器

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」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」 : (P T P) 100 錠 (10 錠 × 10)

500 錠 (10 錠 × 50)

(バ ラ) 500 錠

シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」 : (P T P) 100 錠 (10 錠 × 10)

500 錠 (10 錠 × 50)

(バ ラ) 500 錠

7. 容器の材質

PTP 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

バラ包装 : ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : プレタール[®]散20%、プレタール[®]OD錠50mg、100mg (大塚製薬株式会社)

同 効 薬 : なし

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

シロスタゾール錠 50mg 「オーハラ」

製造販売承認年月日 : 2 0 1 2 月 8 月 3 日 (販売名変更による)

承認番号 : 22400AMX00831000

シロスタゾール錠 100mg 「オーハラ」

製造販売承認年月日 : 2 0 1 2 月 8 月 3 日 (販売名変更による)

承認番号 : 22400AMX00832000

(旧販売名) グロント錠 50mg

製造販売承認年月日 : 2 0 0 0 年 2 月 1 8 日

承認番号 : 21200AMZ00103000 (平成 25 年 9 月 30 日経過措置期間終了)

(旧販売名) グロント錠 100mg

製造販売承認年月日 : 2 0 0 0 年 2 月 1 8 日

承認番号 : 21200AMZ00104000

11. 薬価基準収載年月日

2012年12月14日

(旧販売名)グロント錠 50mg、100mg：2000年 7月 7日

(平成25年9月30日経過措置期間終了)

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

追加年月日：2010年 9月14日

追加内容

【効能・効果】

・脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	H0T9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
シロスタゾール錠 50mg「オーハラ」	113131401	3399002F1281	621313101
シロスタゾール錠 100mg「オーハラ」 (局方名収載品)	113143701	3399002F2016	(1)621314301 (2)620003451

(旧販売名)

	H0T9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
グロント錠 50mg	113131401	3399002F1060	610444047
グロント錠 100mg (局方名収載品)	113143701	3399002F2016	(1)610444048 (2)620003451

(平成 25 年 9 月 30 日経過措置期間終了)

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No. 13(薬事日報社) p143
(2002)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(1998年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料：苛酷試験(2006年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験(2002年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料：長期安定性試験
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料：溶出試験(2002年)
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料：品質再評価における溶出挙動の同等性
(2002年)
- 8) 第十五改正日本薬局方解説書(廣川書店)C-1843(2006)
- 9) 大原薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(1998年)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1 . 主な外国での発売状況

該当しない

2 . 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

特になし

付表

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料*

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

※昭和 55 年 6 月 30 日から平成 12 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理試験に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

* 本通知は平成 11 年 4 月 8 日薬発第 481 号により改正された