

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗血小板剤

シロスタゾール口腔内崩壊錠

シロスタゾールOD錠50mg「JG」 シロスタゾールOD錠100mg「JG」

Cilostazol OD Tablets

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	OD錠50mg：1錠中 日局 シロスタゾール 50mg 含有 OD錠100mg：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、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年2月14日 薬価基準収載年月日：2014年6月20日 販売開始年月日：2014年6月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ダイト株式会社 販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2023 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには
十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを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いただきたい。I Fは
日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正
使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性
及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オ
ブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承
認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うこ
とは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自ら
がI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得ら
れる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは
薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	11
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	12
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	15
3. 製品の製剤学的特性	1	(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	15
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	15
(2)流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	15
6. RMPの概要	1	12. その他	15
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	16
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	16
(1)和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	16
(2)洋名	2	3. 用法及び用量	16
(3)名称の由来	2	(1)用法及び用量の解説	16
2. 一般名	2	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	16
(1)和名（命名法）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	16
(2)洋名（命名法）	2	5. 臨床成績	16
(3)ステム（stem）	2	(1)臨床データパッケージ	16
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床薬理試験	16
4. 分子式及び分子量	2	(3)用量反応探索試験	16
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(4)検証的試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1)有効性検証試験	16
III. 有効成分に関する項目	4	2)安全性試験	17
1. 物理化学的性質	4	(5)患者・病態別試験	17
(1)外観・性状	4	(6)治療的使用	17
(2)溶解性	4	1)使用成績調査（一般使用成績調査、特 定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販 売後臨床試験の内容	17
(3)吸湿性	4	2)承認条件として実施予定の内容又は実 施した調査・試験の概要	17
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7)その他	17
(5)酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(6)分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
(7)その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1)作用部位・作用機序	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	18
IV. 製剤に関する項目	5	(3)作用発現時間・持続時間	19
1. 剤形	5	VII. 薬物動態に関する項目	20
(1)剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	20
(2)製剤の外観及び性状	5	(1)治療上有効な血中濃度	20
(3)識別コード	5	(2)臨床試験で確認された血中濃度	20
(4)製剤の物性	5	(3)中毒域	22
(5)その他	5	(4)食事・併用薬の影響	22
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	23
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1)解析方法	23
(2)電解質等の濃度	5	(2)吸収速度定数	23
(3)熱量	5	(3)消失速度定数	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	11		

(4)クリアランス	23	(1)臨床使用に基づく情報	30
(5)分布容積	23	(2)非臨床試験に基づく情報	31
(6)その他	23		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	24	IX. 非臨床試験に関する項目	32
(1)解析方法	24	1. 薬理試験	32
(2)パラメータ変動要因	24	(1)薬効薬理試験	32
4. 吸収	24	(2)安全性薬理試験	32
5. 分布	24	(3)その他の薬理試験	32
(1)血液－脳関門通過性	24	2. 毒性試験	32
(2)血液－胎盤関門通過性	24	(1)単回投与毒性試験	32
(3)乳汁への移行性	24	(2)反復投与毒性試験	32
(4)髄液への移行性	24	(3)遺伝毒性試験	32
(5)その他の組織への移行性	24	(4)がん原性試験	32
(6)血漿蛋白結合率	24	(5)生殖発生毒性試験	32
6. 代謝	24	(6)局所刺激性試験	32
(1)代謝部位及び代謝経路	24	(7)その他の特殊毒性	32
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	24	X. 管理的事項に関する項目	33
(3)初回通過効果の有無及びその割合	24	1. 規制区分	33
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	24	2. 有効期間	33
7. 排泄	25	3. 包装状態での貯法	33
8. トランスポーターに関する情報	25	4. 取扱い上の注意	33
9. 透析等による除去率	25	5. 患者向け資材	33
10. 特定の背景を有する患者	25	6. 同一成分・同効薬	33
11. その他	25	7. 国際誕生年月日	33
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	34
1. 警告内容とその理由	26	9. 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	34
2. 禁忌内容とその理由	26	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26	11. 再審査期間	34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26	12. 投薬期間制限に関する情報	34
5. 重要な基本的注意とその理由	26	13. 各種コード	34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27	14. 保険給付上の注意	34
(1)合併症・既往歴等のある患者	27	X I. 文献	35
(2)腎機能障害患者	27	1. 引用文献	35
(3)肝機能障害患者	27	2. その他の参考文献	36
(4)生殖能を有する者	27	X II. 参考資料	37
(5)妊婦	27	1. 主な外国での発売状況	37
(6)授乳婦	27	2. 海外における臨床支援情報	37
(7)小児等	27	X III. 備考	38
(8)高齢者	28	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	38
7. 相互作用	28	(1)粉碎	38
(1)併用禁忌とその理由	28	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	40
(2)併用注意とその理由	28	2. その他の関連資料	40
8. 副作用	28		
(1)重大な副作用と初期症状	29		
(2)その他の副作用	29		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30		
10. 過量投与	30		
11. 適用上の注意	30		
12. その他の注意	30		

略語表

略語	略語内容
ADP	アデノシン二リン酸 (Adenosine diphosphate)
Al-P	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC _{60h}	投与 60 時間後までの AUC (AUC from zero to 60 hours)
AUC ₀₋₇₂	投与 72 時間後までの AUC (AUC from zero to 72 hours)
BUN	血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen)
Cmax	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタミル-CoA (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A)
kel	消失速度定数 (Elimination rate constant)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
NYHA	ニューヨーク心臓協会 (New York heart association)
RH	相対湿度 (Relative humidity)
S.D.	標準偏差 (Standard deviation)
T _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-life)
TIA	一過性脳虚血発作 (Transient ischemic attack)
Tmax	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)

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「JG」及びシロスタゾール OD 錠 100mg「JG」は、シロスタゾールを含有する抗血小板剤である。

本邦では1988年に発売されている。また、2010年4月には口腔内崩壊錠（OD錠）も発売されている。

シロスタゾール OD 錠 50mg「JG」及びシロスタゾール OD 錠 100mg「JG」はダイト株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成17年3月31日 薬食発第0331015号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2014年2月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

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、消化管出血、眼底出血、肺出血、鼻出血）、胃・十二指腸潰瘍、血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症、間質性肺炎、肝機能障害、黄疸、急性腎障害が報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 - 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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 「JG」
- ・シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」

(2) 洋名

- ・Cilostazol OD Tablets 50mg “JG”
- ・Cilostazol OD Tablets 100mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名
また、Orally Disintegrating から OD とした。

〔「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)

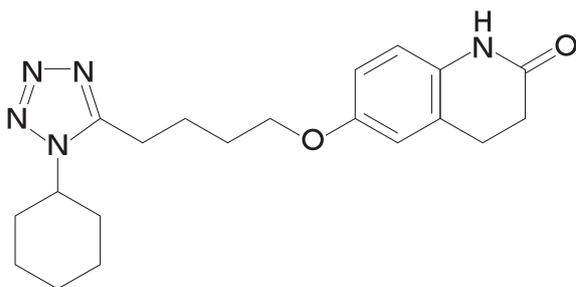
(2) 洋名 (命名法)

Cilostazol (JAN, INN, USP)

(3) ステム (s t e m)

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) 又は本質

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

特になし

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。

	液性	界面活性剤なし	0.3%ラウリル硫酸ナトリウム添加
溶解度 ¹⁾ (37°C)	pH1.2	4.29 µg/mL	195.5 µg/mL
	pH4.0	3.81 µg/mL	176.5 µg/mL
	pH6.8	3.88 µg/mL	204.4 µg/mL
	水	4.83 µg/mL	111.8 µg/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°C

(5) 酸塩基解離定数

解離基を持たない。¹⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

紫外可視吸光度測定法：本品のメタノール溶液は、極大吸収波長 257nm における $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ は約 415 である。²⁾

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、定量法

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。

(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)

有効成分の定量法

日局「シロスタゾール」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」			シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」		
色 ・ 剤 形	白色の素錠			白色の割線入りの素錠		
外 形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
大きさ (mm)	直径：7.0 厚さ：2.8			直径：9.0 厚さ：3.5		
重 量 (mg)	125			250		

(3) 識別コード

- ・シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG F20
- ・シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG F21

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

- ・シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」
1 錠中 日局 シロスタゾール 50mg 含有
- ・シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」
1 錠中 日局 シロスタゾール 100mg 含有

添加剤

シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」 及びシロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」

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（L-フェニルアラニン化合物）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

・シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」

◎長期保存試験³⁾

包装形態：①PTP 包装

②バラ包装

保存条件：25±2℃/60±5%RH

保存期間：36 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出試験、定量試験、純度試験

①PTP 包装

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	崩壊試験	溶出試験	定量試験 (%)	純度試験
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	99.1	適合
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.2	適合
12 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.2	適合
24 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.7	適合
36 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	98.8	適合

②バラ包装

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	崩壊試験	溶出試験	定量試験 (%)	純度試験
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	99.1	適合
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.2	適合
12 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	98.2	適合
24 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.0	適合
36 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	99.3	適合

(1) 白色の素錠である。

- (2) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットはだいたい色を呈し、それらの R_f 値は等しい。
- (3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
- (4) 崩壊時間 2 分以内
- (5) 45 分間、75%以上
- (6) 表示量の 95.0~105.0%
- (7) 類縁物質：個々の類縁物質の量は 0.14%以下である。また、総類縁物質量は 0.24%以下である。

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、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。

◎加速試験⁴⁾

包装形態：①PTP 包装（アルミピロー）、②バラ包装（ポリエチレンボトル）

試験条件：40±1℃/75±5%RH

試験期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出試験、定量試験

①PTP 包装

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	崩壊試験	溶出試験	定量試験
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.2%
1 ヶ月後	適合	適合	—	適合	適合	101.6%
3 ヶ月後	適合	適合	—	適合	適合	100.2%
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	100.5%

②バラ包装

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	崩壊試験	溶出試験	定量試験
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.2%
1 ヶ月後	適合	適合	—	適合	適合	99.9%
3 ヶ月後	適合	適合	—	適合	適合	100.8%
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	101.6%

- (1) 白色の素錠である。
- (2) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットはだいたい色を呈し、それらの R_f 値は等しい
- (3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない
- (4) 崩壊時間 2 分以内
- (5) 45 分間、75%以上
- (6) 表示量の 95.0~105.0%

◎無包装状態での安定性試験⁵⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2°C/75±5%RH、3ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2°C/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：2500lx、25±2°C/45±5%RH（開放）

試験項目：性状、崩壊試験、溶出試験、定量試験、純度試験（類縁物質）

試験項目		性状	崩壊試験	溶出試験	定量試験	純度試験
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時		適合	適合	適合	100.4%	0.07%
①温度	1ヵ月後	適合	適合	適合	101.0%	0.07%
	2ヵ月後	適合	適合	適合	100.6%	0.06%
	3ヵ月後	適合	適合	適合	100.1%	0.07%
②湿度	1ヵ月後	適合	適合	適合	102.0%	0.07%
	2ヵ月後	適合	適合	適合	101.5%	0.06%
	3ヵ月後	適合	適合	適合	100.1%	0.06%
③光	30万lx・hr	適合	適合	適合	98.5%	0.07%
	60万lx・hr	適合	適合	適合	101.2%	0.05%
	120万lx・hr	適合※	適合	適合	101.7%	0.07%

(1) 白色の素錠である。

(2) 崩壊時間2分以内

(3) 45分間、75%以上

(4) 表示量の95.0~105.0%

(5) 総類縁物質 0.24%以下

※ 若干のくすみが認められた。

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

・シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」

◎長期保存試験⁶⁾

包装形態：①PTP 包装

②バラ包装

保存条件：25±2℃/60±5%RH

保存期間：36 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出試験、定量試験、純度試験

①PTP 包装

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	崩壊試験	溶出試験	定量試験 (%)	純度試験
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.3	適合
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.7	適合
12 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.7	適合
24 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	100.4	適合
36 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	100.1	適合

②バラ包装

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	崩壊試験	溶出試験	定量試験 (%)	純度試験
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.3	適合
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.9	適合
12 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	99.9	適合
24 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	100.6	適合
36 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	99.2	適合

(1) 白色の割線入りの素錠である。

(2) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットはだいたい色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 崩壊時間 2 分以内

(5) 60 分間、70%以上

(6) 表示量の 95.0~105.0%

(7) 類縁物質：個々の類縁物質の量は 0.14%以下である。また、総類縁物質量は 0.24%以下である。

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、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。

◎加速試験⁷⁾

包装形態：①PTP 包装（アルミピロー）、②バラ包装（ポリエチレンボトル）

試験条件：40±1℃/75±5%RH

試験期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性試験、崩壊試験、溶出試験、定量試験

①PTP 包装

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	崩壊試験	溶出試験	定量試験
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.9%
1 ヶ月後	適合	適合	—	適合	適合	100.0%
3 ヶ月後	適合	適合	—	適合	適合	100.4%
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	100.5%

②バラ包装

試験項目	性状	確認試験	製剤均一性試験	崩壊試験	溶出試験	定量試験
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	100.9%
1 ヶ月後	適合	適合	—	適合	適合	100.6%
3 ヶ月後	適合	適合	—	適合	適合	101.2%
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	100.5%

(1) 白色の割線入りの素錠である。

(2) 薄層クロマトグラフィー：試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットはだいたい色を呈し、それらの R_f 値は等しい

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない

(4) 崩壊時間 2 分以内

(5) 60 分間、70%以上

(6) 表示量の 95.0~105.0%

◎無包装状態での安定性試験⁸⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：2500lx、25±2℃/45±5%RH（開放）

試験項目：性状、崩壊試験、溶出試験、定量試験、純度試験（類縁物質）

試験項目		性状	崩壊試験	溶出試験	定量試験	純度試験
規格		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時		適合	適合	適合	98.1%	0.06%
①温度	1ヵ月後	適合	適合	適合	100.1%	0.07%
	2ヵ月後	適合	適合	適合	99.1%	0.06%
	3ヵ月後	適合	適合	適合	99.0%	0.07%
②湿度	1ヵ月後	適合	適合	適合	100.7%	0.07%
	2ヵ月後	適合	適合	適合	99.3%	0.06%
	3ヵ月後	適合	適合	適合	98.5%	0.07%
③光	30万lx・hr	適合	適合	適合	97.5%	0.06%
	60万lx・hr	適合	適合	適合	97.7%	0.06%
	120万lx・hr	適合※	適合	適合	98.3%	0.07%

(1) 白色の割線入りの素錠である。

(2) 崩壊時間 2 分以内

(3) 60 分間、70%以上

(4) 表示量の 95.0~105.0%

(5) 総類縁物質 0.24%以下

※ 若干のくすみが認められた。

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

◎シロスタゾール OD錠 50mg「JG」⁹⁾

「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（平成12年2月14日 医薬審第64号及び平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号）」に従う。

- ・ 試験方法：日局一般試験法 溶出試験（パドル法）
- ・ 試験条件
 - 試験液量：900mL
 - 試験液温：37±0.5℃
 - 試験液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液（3→1000）
 - 回転数：50rpm
- ・ 試験回数：各12ベッセル
- ・ 試験時間：60分間
- ・ 分析法：液体クロマトグラフィー
- ・ 処方変更水準：A水準
- ・ 判定基準

(1) 平均溶出率

標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

(2) 個々の溶出率

試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

・ 試験結果

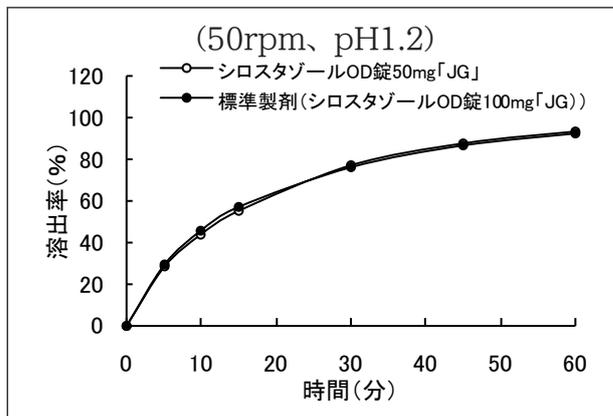


表 2. 溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

試験液	判定時点		溶出率 (%)			判定基準	判定
			標準製剤 (093I)	試験製剤 (092H)	差		
ラウリル硫酸 ナトリウム溶液 (3→1000)	40%付近	10分	45.8	44.0	-1.8	±10%以内	適合
	85%付近	45分	86.7	87.6	+0.9		

標準製剤：シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」

(n=12)

表 3. 溶出挙動の同等性の判定 (個々の溶出率)

試験液	判定時点	試験製剤 溶出率 (%)			判定基準	判定
		平均値	最大値	最大差		
			最小値			
ラウリル硫酸 ナトリウム溶液 (3→1000)	45分	87.6	92.8	5.2	±15%超が1個以下 ±25%超がなし	適合
			83.2			

(n=12)

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、判定基準に適合した。以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

◎シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」¹⁰⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について (平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に従う。

・試験方法：日局一般試験法 溶出試験 (パドル法)

・試験条件

試験液量：900mL

試験液温：37±0.5℃

試験液：pH1.2 = 日局 溶出試験第 1 液にポリソルベート 80 を 1.0%添加

pH4.0 = pH4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液にポリソルベート 80 を 1.0%添加

pH6.8 = 日局 溶出試験第 2 液にポリソルベート 80 を 1.0%添加

回転数：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8)、100rpm (pH6.8)

・試験回数：各 12 ベッセル

・試験時間：pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で、試験を終了することができる。

・分析法：液体クロマトグラフィー

・判定基準

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、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

・試験結果

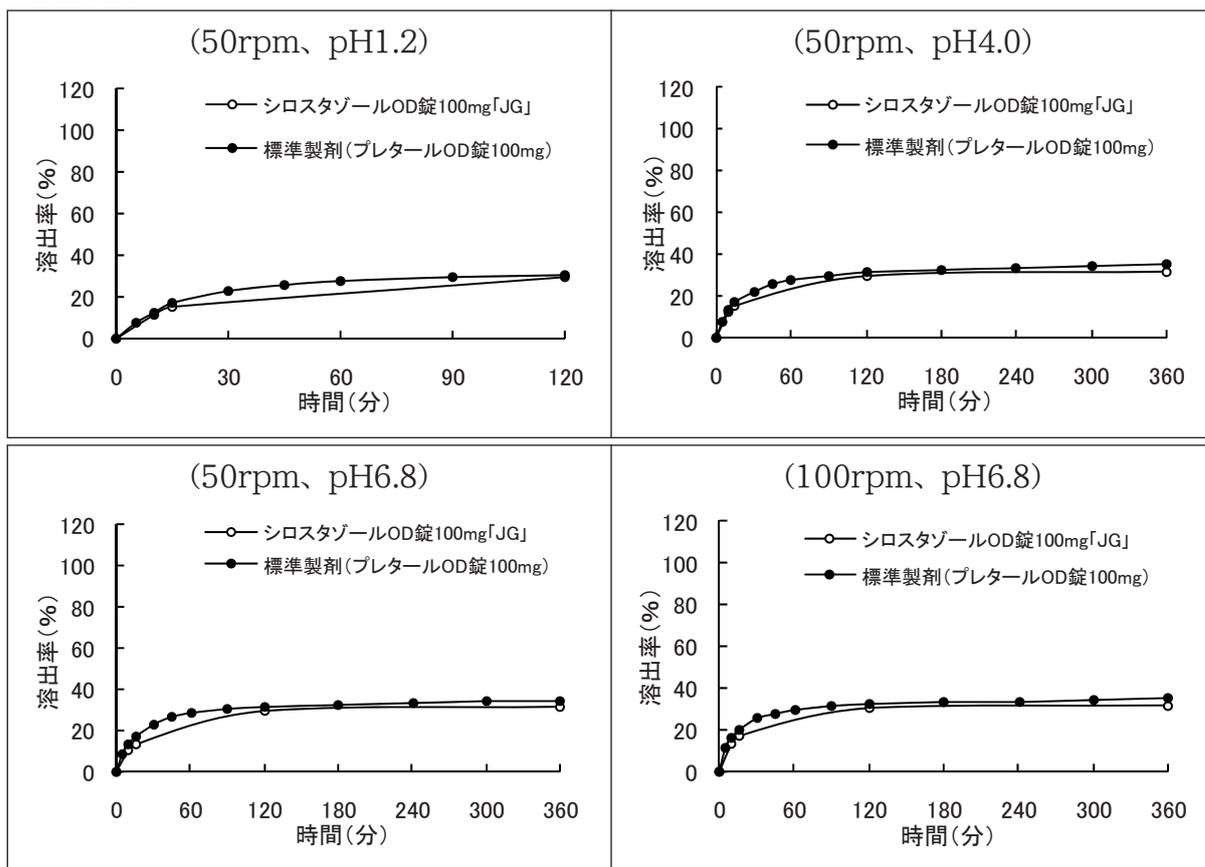


表 1. 溶出挙動の類似性の判定 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験液	判定時点	平均溶出率 (%)			判定基準	判定	
		標準製剤	試験製剤	差			
50rpm	pH1.2	15分	16.6	15.1	-1.5	±9%以内	適合
		120分	30.2	29.0	-1.2		
	pH4.0	15分	16.7	15.5	-1.2		適合
		360分	34.7	31.5	-3.2		
	pH6.8	15分	17.0	13.1	-3.9		適合
		360分	34.6	31.3	-3.3		
100rpm	pH6.8	10分	16.4	12.8	-3.6	適合	
		360分	34.9	31.6	-3.3		

(n=12)

・結論

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、全ての溶出試験条件において判定基準に適合し、両製剤の溶出挙動は類似していることが確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

- ・シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」
100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]
500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]
500 錠 [プラスチック容器、バラ、乾燥剤入り]
- ・シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」
100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]
500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]
500 錠 [プラスチック容器、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン多層フィルム・アルミニウム箔 (PTP)、乾燥剤、アルミラミネート袋 (ピロー)、紙箱

バラ包装：ポリエチレン (ボトル)、乾燥剤、ポリプロピレン (キャップ)、中栓 (ポリエチレン)、詰め物 (ポリエチレン)、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

シロスタゾール錠の成績を以下に示す。

〈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〉

【国内臨床試験】

慢性動脈閉塞症患者 205 例を対象に実施した二重盲検比較試験を含む臨床試験(100~200mg/日)¹¹⁾において、四肢の末梢血流障害による潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性症状に対する全般改善度は、改善以上 66.1% (119/180 例)、やや改善以上 85.0% (153/180 例)であった^{11~13)}。

注) 本剤の承認された用量は 1 回 100mg を 1 日 2 回である。

〈脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制〉

【国内第Ⅲ相試験】

脳梗塞患者 1,069 例を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、シロスタゾール 100mg を 1 日 2 回、最短 1 年（最長 4 年）投与した。脳梗塞の年間再発率はプラセボ 5.75%（総観察期間（人×年）：973.7、脳梗塞再発例数：56）に対し、シロスタゾール 3.43%（総観察期間（人×年）：873.8、脳梗塞再発例数：30）であり、シロスタゾールは脳梗塞再発のリスクを 40.3%軽減させた。なお、二次評価項目である投薬期間における「理由を問わない死亡」では、シロスタゾール群及びプラセボ群の年間死亡率推定値は、それぞれ 0.92%及び 0.82%であり、年間死亡率の推定値に有意差は認められなかった。また、本試験において投薬期間中に狭心症を発症した症例は、プラセボ群（0/518 例）に対しシロスタゾール群（6/516 例）で多く認められた¹⁴⁾。

副作用発現頻度は 520 例中 137 例（26.3%）であった。主な副作用は、頭痛 53 例（10.2%）、動悸 27 例（5.2%）、頭重（感）12 例（2.3%）、嘔気 7 例（1.3%）、食欲不振 5 例（1.0%）及び不眠（症）5 例（1.0%）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

シロスタゾール錠の成績を以下に示す。

〈脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制〉

【国内製造販売後臨床試験】

脳梗塞患者（心原性脳塞栓症を除く）2,716 例を対象に実施したアスピリン対照二重盲検比較市販後臨床試験において、シロスタゾール 100mg 1 日 2 回又はアスピリン 81mg 1 日 1 回を投与した。主要評価項目である脳卒中（脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血）の年間発症率は、アスピリン 3.71%（総観察期間（人×年）：3,203.6、発症例数：119）に対し、シロスタゾール 2.76%（総観察期間（人×年）：2,965.9、発症例数：82）であり、アスピリンに対するシロスタゾールの非劣性が検証された（アスピリンに対するシロスタゾールのハザード比：0.743（95%信頼区間：0.564～0.981）、非劣性の許容限界値はハザード比 1.33）。副次的評価項目のアスピリンに対するシロスタゾールのハザード比は、脳梗塞の再発で 0.880（95%信頼区間：0.645～1.200）、虚血性脳血管障害（脳梗塞、TIA）の発症で 0.898（95%信頼区間：0.675～1.194）、全死亡で 1.072（95%信頼区間：0.497～2.313）、脳卒中（脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血）、TIA、狭心症、心筋梗塞、心不全又は入院を要する出血の発症で 0.799（95%信頼区間：0.643～0.994）であった^{15,16)}。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

抗血小板薬：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、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩など

末梢血管拡張薬：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、ジラゼブ塩酸塩水和物、パパベリン塩酸塩など

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- ①ウサギ血小板のセロトニン放出を抑制するが、アデノシンの血小板への取り込みには影響を与えない。また、トロンボキサン A_2 による血小板凝集を抑制する¹⁷⁾。
- ②血小板及び血管平滑筋 PDE3 (cGMP-inhibited phosphodiesterase) 活性を選択的に阻害することにより^{18,19)}、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する。
- ③ヒト血小板での血小板凝集抑制作用は培養ヒト血管内皮細胞²⁰⁾ 又は、プロスタグランジン E_1 ²¹⁾ の存在下で増強する。
- ④イヌ血小板での血小板凝集抑制作用はプロスタグランジン I_2 或いはアデノシンの存在下で増強する²²⁾。

(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、トロンビンによる血小板凝集を抑制した^{23,24)}。また、ずり応力によって誘発される血小板凝集を抑制した²¹⁾ (*in vitro*)。
- ・ヒト血小板において、ADP、アドレナリンによる血小板の一次凝集をも抑制し、また、凝集惹起物質により一旦凝集した血小板凝集塊を解離させた²³⁾ (*in vitro*)。
- ・ヒト血小板において、トロンボキサン A_2 産生を抑制した²⁰⁾ (*in vitro*)。
- ・ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した²⁴⁾ (*in vitro*)。
- ・ビーグル犬²³⁾ 及びブタ²⁵⁾ への経口投与で、ADP、コラーゲンによる血小板凝集を抑制した。
- ・ラットへの連続経口投与で、ADP による血小板凝集に対する抑制作用は減弱しなかった²⁶⁾。
- ・慢性動脈閉塞症患者及び脳梗塞患者への経口投与で、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した^{27,28)}。
- ・ヒトにおける血小板凝集抑制効果は投与後速やかに発現し、反復投与によってもその効果は減弱しなかった²⁸⁾。
- ・シロスタゾールの投与中止により、抑制された血小板凝集能はシロスタゾールの血漿中濃度の減衰とともに 48 時間後には投与前値に復し、リバウンド現象（凝集亢進）も認められなかった²⁸⁾。

② 抗血栓作用

- ・マウスに 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した²³⁾。

- ・イヌの大腿動脈にラウリン酸ナトリウムを投与することにより誘発される血栓性後肢循環不全の進展を抑制した²⁹⁾。
- ・イヌの大腿動脈を人工血管で置換した際に、その部位に誘発される血栓性閉塞を抑制した³⁰⁾。
- ・ブタの頸動脈での電気刺激により誘発される血栓形成を抑制した²⁵⁾。
- ・ウサギの内頸動脈にアラキドン酸を注入することにより出現する脳梗塞域を減少させた³¹⁾。
- ・一過性脳虚血発作患者において発作回数の減少が認められた³²⁾。

③ 血管拡張作用

- ・KCl、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ により収縮させたイヌ摘出大腿動脈、中大脳動脈及び脳底動脈を弛緩させた³³⁾。
- ・麻酔イヌの大腿動脈、椎骨動脈、総頸動脈及び内頸動脈血流量を増加させた³⁴⁾。
- ・麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させた³⁴⁾。
- ・無麻酔ラットの脳皮質あるいは視床下部の血流量を増加させた³⁵⁾。
- ・慢性動脈閉塞症患者において、足関節部、腓腹部の組織血流量を増加させることがプレチスモグラフィーにより認められた^{36,37)}。更に四肢の皮膚温度の上昇、皮膚血流量の増加がサーモグラフィーにより認められた³⁸⁾。
- ・虚血性脳血管障害患者において、脳血流量を増加させることがキセノン吸入法により認められた³⁹⁾。

④ 血管平滑筋細胞に対する作用

- ・ヒトの培養血管平滑筋において血管平滑筋細胞の増殖を抑制した⁴⁰⁾ (*in vitro*)。
- ・ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制した⁴¹⁾。

⑤ 血管内皮細胞に対する作用

- ・ヒトの培養内皮細胞からの NO 産生を促進した⁴²⁾ (*in vitro*)。
- ・ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した^{43~45)} (*in vitro*)。
- ・ヒトの培養内皮細胞をホモシステインあるいはリポポリサッカライドにて刺激することによる乳酸脱水素酵素の漏出を抑制した⁴⁶⁾ (*in vitro*)。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

【単回投与】

健康成人男性にシロスタゾール OD 錠 100mg を空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表に示す⁴⁷⁾。

表 シロスタゾール OD 錠 100mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{60h} (ng・hr/mL)
水なし試験 (n=20)	3.65±1.53	587.33±174.93	10.13±4.73	7,134±2,039
水あり試験 (n=18)	3.50±1.04	515.45±152.73	13.46±6.90	8,344±2,843

水なしと水ありは別の被験者である。(平均値±標準偏差)

【生物学的同等性試験】

適用省令等：

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

◎シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」

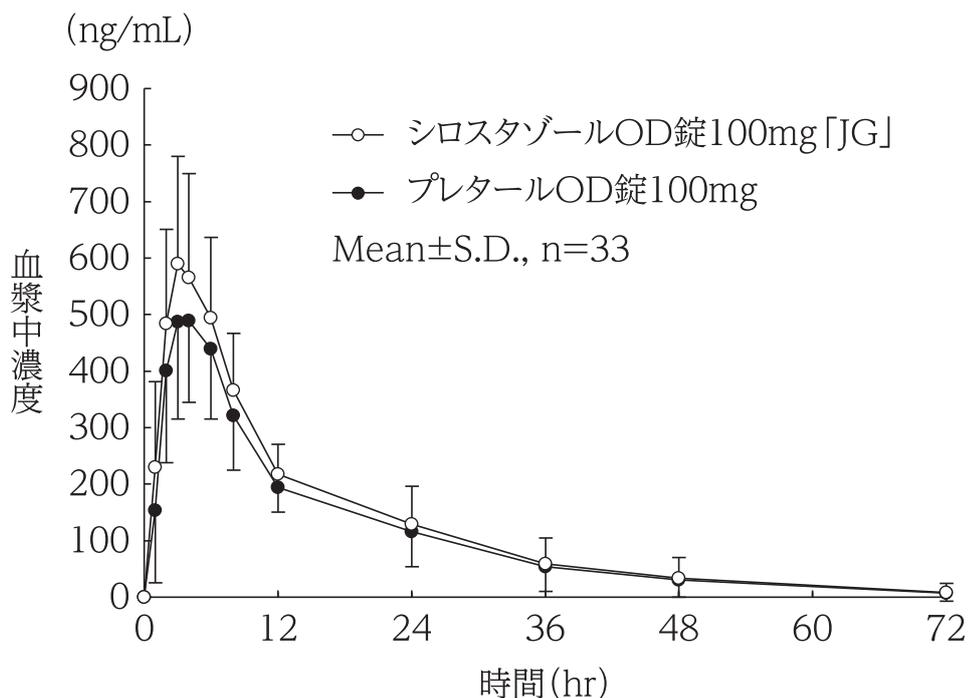
シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき同等と判断され、両剤は生物学的に同等とみなされた⁹⁾。

(「IV. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 9. 溶出性」の項参照)

◎シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」

シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」とプレタール OD 錠 100mg 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) 健康成人男性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⁴⁸⁾。

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 ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」	8943.3±2534.4	619.9±183.4	3.4±1.1	12.5±9.0
プレタール OD 錠 100mg	7841.2±2333.6	546.3±145.6	3.7±1.3	12.9±9.0

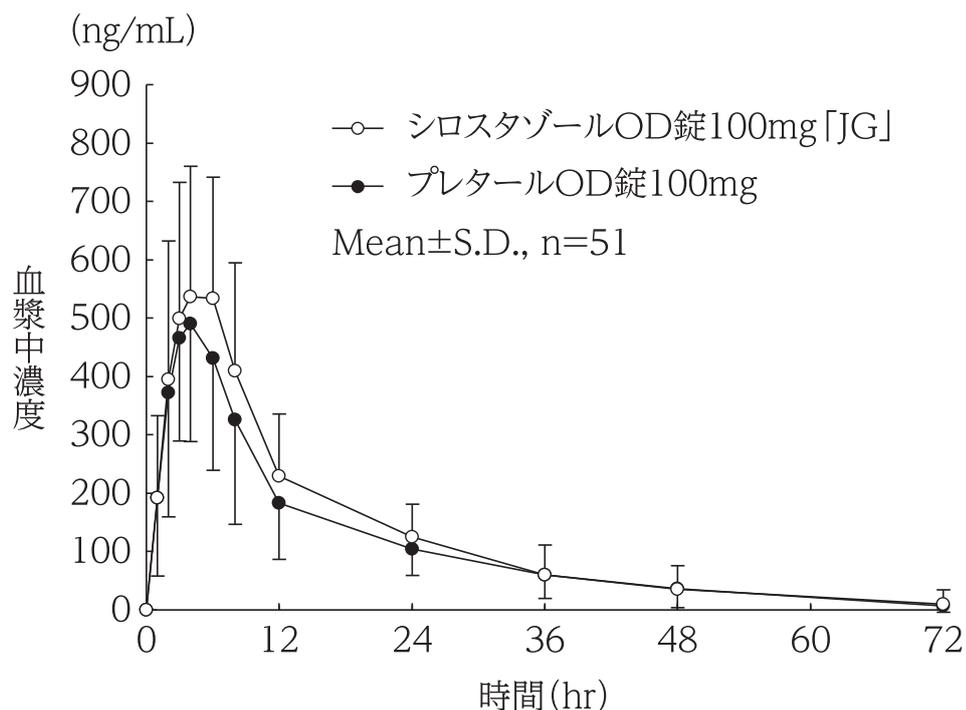
(Mean±S.D., n=33)

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。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log (1.1405)	log (1.1232)
90%信頼区間	log (1.0705) ~log (1.2152)	log (1.0269) ~log (1.2284)

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 ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg [JG]	9012.3±3237.8	620.4±222.9	4.2±1.4	15.8±29.2
プレタール OD 錠 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、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。

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₇₂	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log (1.1549)	log (1.1552)
90%信頼区間	log (1.0989) ~log (1.2138)	log (1.0823) ~log (1.2331)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

薬物相互作用

① ワルファリン

シロスタゾール 100mg とワルファリン 25mg を併用投与したところ、シロスタゾールは R-, S-ワルファリンの代謝に影響を及ぼさなかった⁴⁹⁾ (外国人データ)。

② エリスロマイシン

エリスロマイシン 500mg (1日3回) を7日間前投与後、シロスタゾール 100mg とエリスロマイシン 500mg (1日3回) を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの Cmax は 47%、AUC は 87%増加した⁵⁰⁾ (外国人データ)。

③ ケトコナゾール

シロスタゾール 100mg とケトコナゾール 400mg (経口剤：国内未発売) を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの Cmax は 94%、AUC は 129%増加した⁵¹⁾ (外国人データ)。

④ ジルチアゼム塩酸塩

シロスタゾール 100mg とジルチアゼム塩酸塩 180mg を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの Cmax は 34%、AUC は 44%増加した⁵²⁾ (外国人データ)。

⑤ グレープフルーツジュース

シロスタゾール 100mg とグレープフルーツジュース 240mL を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの Cmax は 46%、AUC は 14%増加した⁵¹⁾ (外国人データ)。

⑥ オメプラゾール

オメプラゾール 40mg を1日1回7日間前投与後、シロスタゾール 100mg とオメプラゾール 40mg を併用投与したところ、シロスタゾール 100mg 単独投与に比べてシロスタゾールの Cmax は 18%、AUC は 26%増加した⁵³⁾ (外国人データ)。

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) 消失速度定数⁴⁸⁾

健康成人男性絶食単回経口投与

薬剤名	投与量	条件	kel (hr ⁻¹)
シロスタゾール OD 錠 100mg「JG」	1錠 (n=33)	水なしで服用	0.0757±0.0368
	1錠 (n=51)	水で服用	0.0755±0.0402

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(6) 授乳婦」の項参照

(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

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は、シロスタゾールでは95%以上（*in vitro*、平衡透析法、0.1～6 μg/mL）、活性代謝物 OPC-13015 及び OPC-13213 はそれぞれ 97.4% 及び 66% であった^{54, 55}）。

6. 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（CYP等）の分子種、寄与率

シロスタゾールは肝ミクロゾーム中のチトクローム P450 のアイソザイムのうち主として CYP3A4、次いで CYP2D6、CYP2C19 により代謝される⁵⁶（*in vitro*）。

(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活性比、存在比率

健康成人男性にシロスタゾール 100mg を空腹時に経口投与した時、血漿中に活性代謝物としてシロスタゾールが脱水素化された OPC-13015 及び水酸化された OPC-13213 が検出された⁵⁷）。

7. 排泄

健康成人男性にシロスタゾール 50mg^{註)} を経口投与した時、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た⁵⁷⁾。

注) 本剤の承認された用量は 1 回 100mg を 1 日 2 回である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

① 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者（クレアチンクリアランス 5～25mL/min）にシロスタゾール 1 日 100mg を 8 日間連続経口投与した時、健康成人に比べシロスタゾールの Cmax は 29%、AUC は 39%減少したが、活性代謝物の OPC-13213 の Cmax は 173%、AUC は 209%増加した。軽度（クレアチンクリアランス 50～89mL/min）及び中等度（クレアチンクリアランス 26～49mL/min）の被験者において差は認められなかった⁵⁸⁾（外国人データ）。

② 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害被験者にシロスタゾール 100mg を単回経口投与した時、血漿中濃度は健康成人と差は認められなかった（シロスタゾールの Cmax は 7%減少し、AUC は 8%増加した）⁵⁹⁾（外国人データ）。

11. その他

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

1. 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。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、本剤投与群に狭心症を発現した症例がみられた。[8.3、9.1.3、11.1.1、17.1.2 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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、咯血、硝子体出血等）[出血を助長するおそれがある。]
- 2.2 うっ血性心不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [8.4 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。[10.2 参照]
- 8.3 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.、9.1.3、11.1.1、17.1.2 参照]
- 8.4 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⁶⁰⁾、ベスナリノン⁶¹⁾）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。[2.2 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 月経期間中の患者

出血を助長するおそれがある。

9.1.2 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。

9.1.3 冠動脈狭窄を合併する患者

脈拍数増加により狭心症を誘発する可能性がある。[1.、8.3、11.1.1、17.1.2 参照]

9.1.4 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。

9.1.5 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）

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）。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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の上昇が報告されている。[11.1.7、16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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⁶²⁾並びに出生児の低体重及び死亡児の増加⁶³⁾が報告されている。[2.4 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている⁵⁴⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C19 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 [8.2 参照]	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 [16.7.2-16.7.5 参照]	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 [16.7.6 参照]	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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 うっ血性心不全 (0.1%未満)、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍 (いずれも頻度不明) [1.、8.3、9.1.3 参照]</p> <p>11.1.2 出血 (脳出血等の頭蓋内出血 (頻度不明)、消化管出血 (0.1~5%未満)、眼底出血 (0.1%未満)、肺出血、鼻出血 (いずれも頻度不明)) 脳出血等の頭蓋内出血の初期症状として、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 胃・十二指腸潰瘍 (0.1~5%未満) 出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 血小板減少、汎血球減少、無顆粒球症 (いずれも頻度不明)</p> <p>11.1.5 間質性肺炎 (頻度不明) 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>11.1.6 肝機能障害 (0.1%未満)、黄疸 (頻度不明) AST、ALT、Al-P、LDH 等の上昇や黄疸があらわれることがある。</p> <p>11.1.7 急性腎障害 (頻度不明) [9.2 参照]</p>
--

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、皮疹、そう痒感	蕁麻疹	光線過敏症、紅斑
循環器		動悸、頻脈、ほてり、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	血圧上昇	血圧低下
精神神経系	頭痛・頭重感	眠気、めまい、不眠、しびれ感	振戦、肩こり	失神・一過性の意識消失
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
血液				貧血、白血球減少、好酸球増多
出血傾向		皮下出血	血尿	

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓			AST・ALT・Al-P・LDHの上昇	
腎臓		尿酸値上昇、頻尿		BUN 上昇、クレアチニン上昇、排尿障害
その他		浮腫、胸痛、耳鳴、倦怠感、発熱	発汗、疼痛、脱力感、血糖上昇、脱毛	結膜炎、筋痛

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

自動分包機を使用する場合には欠けることがあるため、カセットのセット位置等に配慮すること。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 本剤は舌の上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。

14.2.2 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

14.2.3 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、本剤群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた（本剤群 11/520 例、プラセボ群 1/523 例）。

15.1.2 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⁶⁴⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いた 13 週間経口投与毒性試験⁶⁵⁾ 及び 52 週間経口投与毒性試験⁶⁶⁾ 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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 12. その他の注意、(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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 「JG」 シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」	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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は無包装状態で高湿度により影響を受けることが認められたため、無包装又は分包の場合には特に注意すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかり締めること。

20.3 PTP 包装品は、アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者様用指導箋：有り

シロスタゾール OD 錠 「JG」 を服用される患者さまへ 正しい服用の仕方と
注意点

https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/materials/CILOD00_GUIDE.pdf

6. 同一成分・同効薬

同一成分：プレタール OD 錠 50mg/100mg

シロスタゾール錠 50mg/100ng 「JG」 (日本ジェネリック)

同効薬：アスピリン、サルボグレラート塩酸塩、チクロピジン塩酸塩、ベラプロストナトリウム、クロピドグレル硫酸塩など

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」	2014年2月14日	22600AMX00384000	2014年6月20日	2014年6月20日
シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」	2014年2月14日	22600AMX00385000	2014年6月20日	2014年6月20日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」	3399002F3012	3399002F3071	123463301	622346301
シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」	3399002F4019	3399002F4086	123479401	622347901

14. 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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本版オレンジブック研究会；オレンジブック総合版
http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html (アクセス 2023/2/19)
- 2) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C2469-C2474
- 3) 社内資料：安定性試験（長期保存試験）（シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」）
- 4) 社内資料：安定性試験（加速試験）（シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」）
- 5) 社内資料：安定性試験（無包装状態）（シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」）
- 6) 社内資料：安定性試験（長期保存試験）（シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」）
- 7) 社内資料：安定性試験（加速試験）（シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」）
- 8) 社内資料：安定性試験（無包装状態）（シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」）
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験（シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」）
- 10) 社内資料：溶出試験（シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」）
- 11) 三島好雄 他：臨床評価. 1986；14（1）：13-41
- 12) 内田發三 他：循環器科. 1985；17（4）：421-432
- 13) 三島好雄 他：医学のあゆみ. 1986；139（2）：133-157
- 14) 脳梗塞患者における再発のリスク軽減効果の検討（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1.（3））
- 15) Shinohara, Y., et al. : Lancet Neurol. 2010；9（10）：959-968
- 16) 製造販売後臨床試験（プレタール錠：2012年3月26日承認、再審査報告書）
- 17) 抗血小板・抗血栓作用（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ホ.1.（1））
- 18) Sudo, T., et al. : Biochem Pharmacol. 2000；59（4）：347-356
- 19) 血管拡張作用（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ホ.1.（2）.2）
- 20) Igawa, T., et al. : Thromb Res. 1990；57（4）：617-623
- 21) Minami, N., et al. : Life Sci. 1997；61（25）：383-389
- 22) プロスタグランジン I₂ 及びアデノシン存在下での血小板凝集抑制作用（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ホ.1.（1）.4））
- 23) Kimura, Y., et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985；35（II）：1144-1149
- 24) Matsumoto, Y., et al. : Thromb Res. 1999；95（1）：19-29
- 25) Kohda, N., et al. : Thromb Res. 1999；96（4）：261-268
- 26) ラットにおける連続投与での血小板凝集抑制作用（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ホ.1.（1）.2））
- 27) 勝村達喜 他：薬理と治療. 1986；14（3）：1531-1536
- 28) Yasunaga, K., et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985；35（II）：1189-1192
- 29) Kawamura, K., et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985；35（II）：1154-1156
- 30) 安田慶秀 他：脈管学. 1988；28（2）：135-139
- 31) Watanabe, K., et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1986；36（II）：1022-1024
- 32) 後藤文男 他：臨床評価. 2000；27（3）：615-643
- 33) 血管拡張作用（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ホ.1.（2）.2））
- 34) Kawamura, K., et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1985；35（II）：1149-1154

- 35)無麻酔ラットにおける脳血流量増加作用（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ホ.1. (2) .2)
- 36)Kamiya, T., et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1985 ; 35 (Ⅱ) : 1201-1203
- 37)Yasuda, K., et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1985 ; 35 (Ⅱ) : 1198-1200
- 38)Ohashi, S., et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1985 ; 35 (Ⅱ) : 1203-1208
- 39)Kobayashi, S., et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1985 ; 35 (Ⅱ) : 1193-1197
- 40)Hayashi, S., et al. : *Hypertension.* 2000 ; 35 (1) : 237-243
- 41)Ishizaka, N., et al. : *Atherosclerosis.* 1999 ; 142 (1) : 41-46
- 42)Hashimoto, A., et al. : *Atherosclerosis.* 2006 ; 189 (2) : 350-357
- 43)Omi, H., et al. : *Microvasc Res.* 2004 ; 68 (2) : 119-125
- 44)Otsuki, M., et al. : *Atherosclerosis.* 2001 ; 158 (1) : 121-128
- 45)Nishio, Y., et al. : *Horm Metab Res.* 1997 ; 29 (10) : 491-495
- 46)血管細胞に対する作用（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ホ.1. (2) .3))
- 47)長谷川節雄 他：薬理と治療. 2012 ; 40 (11) : 955-964
- 48)社内資料：生物学的同等性試験（シロスタゾール OD 錠 100mg 「JG」）
- 49)Mallikaarjun, S., et al. : *Clin Pharmacokinet.* 1999 ; 37 (Suppl.2) : 79-86
- 50)Suri, A., et al. : *Clin Pharmacokinet.* 1999 ; 37 (Suppl.2) : 61-68
- 51)ケトコナゾール及びグレープフルーツジュースとの併用投与試験（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1. (5) .1))
- 52)ジルチアゼムとの併用投与試験（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1. (5) .1))
- 53)Suri, A., et al. : *Clin Pharmacokinet.* 1999 ; 37 (Suppl.2) : 53-59
- 54)Akiyama, H., et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1985 ; 35 (Ⅱ) : 1124-1132
- 55)代謝産物のタンパク結合率（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要イ.3)
- 56)シロスタゾールの薬物代謝に及ぼす代謝酵素阻害薬の影響（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1. (5) .1))
- 57)Akiyama, H., et al. : *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1985 ; 35 (Ⅱ) : 1133-1140
- 58)Mallikaarjun, S., et al. : *Clin Pharmacokinet.* 1999 ; 37 (Suppl.2) : 33-40
- 59)Bramer, S. L., et al. : *Clin Pharmacokinet.* 1999 ; 37 (Suppl.2) : 25-32
- 60)Packer, M., et al. : *New Engl J Med.* 1991 ; 325 (21) : 1468-1475
- 61)Cohn, J. N., et al. : *New Engl J Med.* 1998 ; 339 (25) : 1810-1816
- 62)西大條亮一 他：医薬品研究. 1985 ; 16 (5) : 1053-1072
- 63)江崎孝三郎 他：医薬品研究. 1985 ; 16 (5) : 1073-1092
- 64)Bramer, S. L., et al. : *Clin Pharmacokinet.* 1999 ; 37 (Suppl.2) : 69-77
- 65)永野耕一 他：医薬品研究. 1985 ; 16 (6) : 1268-1284
- 66)永野耕一 他：医薬品研究. 1985 ; 16 (6) : 1305-1324

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

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」

シロスタゾール OD 錠 50mg 「JG」(ロット番号：1008303) を粉砕均一化し、各種条件下での安定性を検討した。

試験結果

温度：いずれの項目も変化は認められなかった。

湿度：いずれの項目も変化は認められなかった。

光：いずれの項目も変化は認められなかった。

① 温度 (40±2℃、75%±5%RH、遮光・気密容器) の試験結果

試験項目	規格値	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量試験	95.0~105.0%	99.4%	98.6%	100.1%	100.6%
純度試験	総類縁物質 (%) 0.24%以下	0.06%	0.07%	0.06%	0.06%

② 湿度 (25±2℃、75%±5%RH、遮光・開放) の試験結果

試験項目	規格値	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量試験	95.0~105.0%	99.4%	98.2%	97.5%	99.4%
純度試験	総類縁物質 (%) 0.24%以下	0.06%	0.06%	0.06%	0.07%

③ 光 (2500lx、25±2℃。75%±5RH、遮光・気密容器) の試験結果

試験項目	規格値	保存期間			
		開始時	30万lx・hr	60万lx・hr	120万lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量試験	95.0~105.0%	99.4%	97.8%	99.0%	99.5%
純度試験	総類縁物質 (%) 0.24%以下	0.06%	0.06%	0.06%	0.07%

シロスタゾール OD錠 100mg 「JG」

シロスタゾール OD錠 100mg 「JG」 (ロット番号：1108302) を粉碎均一化し、各種条件下での安定性を検討した。

試験結果

温度：いずれの項目も変化は認められなかった。

湿度：いずれの項目も変化は認められなかった。

光：いずれの項目も変化は認められなかった。

① 温度 (40±2℃。75%±5%RH、遮光・気密容器) の試験結果

試験項目	規格値	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量試験	95.0~105.0%	98.0%	98.5%	98.4%	98.2%
純度試験	総類縁物質 (%) 0.24%以下	0.05%	0.06%	0.06%	0.07%

② 湿度 (25±2℃。75%±5%RH、遮光・開放) の試験結果

試験項目	規格値	保存期間			
		開始時	7日	14日	30日
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量試験	95.0~105.0%	98.0%	97.3%	97.1%	97.7%
純度試験	総類縁物質 (%) 0.24%以下	0.05%	0.06%	0.06%	0.07%

③ 光 (2500lx、25±2℃、75%±5RH、遮光・気密容器) の試験結果

試験項目	規格値	保存期間			
		開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量試験	95.0~105.0%	98.0%	96.6%	97.1%	97.0%
純度試験	総類縁物質 (%) 0.24%以下	0.05%	0.06%	0.06%	0.07%

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試料として OD 錠 50mg (ロット番号：1008303) 及び OD 錠 100mg (ロット番号：1108302) を用いて試験を行った。

1. 崩壊懸濁試験

「内服薬経管投与ハンドブック第3版 (株じほう)」P.41 「1. 崩壊懸濁試験 1) 錠剤・カプセル剤」に準じ、ディスペンサー内に本品 1 錠および 55℃の温湯 20mL を入れ、5 分間自然放置した後、ディスペンサーを 90 度で 15 往復横転させ、崩壊・懸濁の状態を観察した。5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様な操作を行い、崩壊・懸濁の状態を観察した。

試験結果：

いずれも 5 分間時で完全に崩壊し、良好な懸濁状態を示した。

2. 通過性試験

「内服薬経管投与ハンドブック第3版 (株じほう)」P.47 「2. 通過性試験」に準じ、崩壊懸濁法で得られた懸濁液を、経管チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端 (注入端) を 30cm の高さにセットした。チューブサイズ 8 フレンチによる通過性を観察した。

試験結果：

いずれも懸濁液はチューブサイズ 8 フレンチを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし

Memo

