

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「ケミファ」 シロスタゾール OD 錠 100mg「ケミファ」 Cilostazol OD Tablets 50mg・100mg “Chemiphar”

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	シロスタゾール OD 錠 50mg「ケミファ」 ：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「ケミファ」 ：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：日本薬品工業株式会社 販売元：日本ケミファ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL.0120-47-9321 03-3863-1225/FAX.03-3861-9567 受付時間：9:00～17:30（土日、祝祭日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/	

本 IF は 2024 年 3 月改訂の電子添文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。

医薬品インタビューフォーム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）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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI F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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I F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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	18
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	18
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	18
3. 製品の製剤学的特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 警告内容とその理由	19
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 禁忌内容とその理由	19
6. RMPの概要	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	19
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	20
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	21
5. 化学名（命名法）又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	23
III. 有効成分に関する項目	3	11. 適用上の注意	23
1. 物理化学的性質	3	12. その他の注意	23
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	24
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	24
IV. 製剤に関する項目	4	2. 毒性試験	24
1. 剤形	4	X. 管理的事項に関する項目	25
2. 製剤の組成	4	1. 規制区分	25
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	2. 有効期間	25
4. 力価	5	3. 包装状態での貯法	25
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意	25
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	25
7. 調製法及び溶解後の安定性	5	6. 同一成分・同効薬	25
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	7. 国際誕生年月日	25
9. 溶出性	5	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	25
10. 容器・包装	8	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	25
11. 別途提供される資材類	9	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
12. その他	9	11. 再審査期間	25
V. 治療に関する項目	10	12. 投薬期間制限に関する情報	25
1. 効能又は効果	10	13. 各種コード	26
2. 効能又は効果に関連する注意	10	14. 保険給付上の注意	26
3. 用法及び用量	10	X I. 文献	27
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 引用文献	27
5. 臨床成績	10	2. その他の参考文献	28
VI. 薬効薬理に関する項目	12	X II. 参考資料	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	1. 主な外国での発売状況	29
2. 薬理作用	12	2. 海外における臨床支援情報	29
VII. 薬物動態に関する項目	14	X III. 備考	30
1. 血中濃度の推移	14	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	30
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の関連資料	32
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16		
4. 吸収	17		
5. 分布	17		
6. 代謝	17		
7. 排泄	17		
8. トランスポーターに関する情報	17		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾール錠は抗血小板剤であり、本邦では 1988 年に承認され、その後口腔内崩壊錠（OD 錠）が 2010 年に承認されている。

シロスタゾール OD 錠 50・100mg「ケミファ」は、後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、生物学的同等性試験、加速試験を実施し、後発医薬品として開発し、2014 年 2 月に承認を取得し、同年 6 月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 血小板凝集を抑制し、抗血栓作用を示す。
- 2) 抗血小板剤であるシロスタゾールの口腔内崩壊錠であり、甘みがある。
- 3) 「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」及び「脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制」に対して、1 日 2 回の投与により効果を発揮する（「V. -1. 効能又は効果」の項参照）。
- 4) 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、急性腎障害があらわれることがある（「VIII. -8. 副作用」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 普通錠・OD 錠の 2 つの剤形を揃えており、PTP 包装・バラ包装を用意している。
- 2) 薬剤の判別を容易にするため、PTP シートには 1 錠単位で「シロスタゾール」、「抗血小板剤」、「規格」を表記している。
- 3) 外箱（PTP 包装）には、規格の判別を容易にするため、外箱の含量表示を大きくし、低用量・高用量規格の有無が容易に判別できるよう ◀▶ で表現している。

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

該当項目なし

6. RMP の概要

該当項目なし

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 50・100mg 「ケミファ」

(2) 洋名

Cilostazol OD Tablets 50mg・100mg ” Chemiphar”

(3) 名称の由来

「有効成分」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

シロスタゾール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

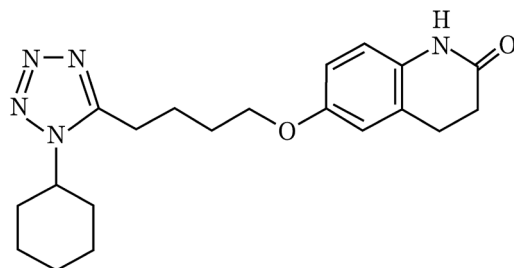
Cilostazol（JAN、INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



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）又は本質

6-[4-(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl)butyloxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

溶 媒	日局の溶解度表記
メタノール エタノール (99.5) アセトニトリル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒における溶解度 (37℃)

	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

解離基を持たない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸収スペクトル：257nm 付近に吸収の極大、285nm 付近に吸収の肩を示す。

(メタノール溶液 1→100,000)

比吸光度 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (257nm)：約 415 (メタノール溶液 1→100,000)

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

確認試験法：

日局「シロスタゾール」確認試験による。

定量法：

日局「シロスタゾール」定量法による。

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	表面	裏面	側面	性状
シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」				白色の素錠
直径：7.1mm、厚さ：2.8mm、重量：125.0mg				
シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」				白色の割線入りの素錠
直径：9.1mm、厚さ：3.5mm、重量：250.0mg				

(3) 識別コード

	シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」	シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」
識別コード	NPI 134	NPI 135
記載場所	錠剤、PTP シート	

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

	シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」	シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」
有効成分 (1 錠中)	(日局) シロスタゾール 50.0mg	(日局) シロスタゾール 100.0mg
添加物	D-マンニトール、クロスポビドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、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	

(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. カ価

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^{1),2)}

(1) シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	最終包装製品 (PTP包装／バラ包装)	規格内
無包装 安定性試験	40℃	3ヵ月	褐色ガラス瓶（密栓）	規格内
	25℃、75%RH	3ヵ月	褐色ガラス瓶（開放）	崩壊遅延 (規格内) 硬度低下 (規格内)
	20℃、1000lx (120万lx・hr)	50日	透明ガラスシャーレ（密封）	規格内

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、含量、純度試験、質量試験、錠高、硬度〈加速試験〉

性状、崩壊性、溶出性、含量、純度試験、質量、サイズ、硬度〈無包装安定性試験〉

(2) シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	最終包装製品 (PTP包装／バラ包装)	規格内
無包装 安定性試験	40℃	3ヵ月	褐色ガラス瓶（密栓）	規格内
	25℃、75%RH	3ヵ月	褐色ガラス瓶（開放）	崩壊遅延 (規格内) 硬度低下 (規格内)
	20℃、1000lx (120万lx・hr)	50日	透明ガラスシャーレ（密封）	規格内

試験項目：性状、確認試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、含量、純度試験、質量試験、錠高、硬度〈加速試験〉

性状、崩壊性、溶出性、含量、純度試験、質量、サイズ、硬度〈無包装安定性試験〉

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）

該当しない

9. 溶出性³⁾

(1) 溶出挙動における類似性

1) シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」

本製剤は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 64 及び平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に準拠。

(方法) 日局溶出試験法パドル法

試験液：50rpm ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000)

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

判定基準：

(1) 平均溶出率

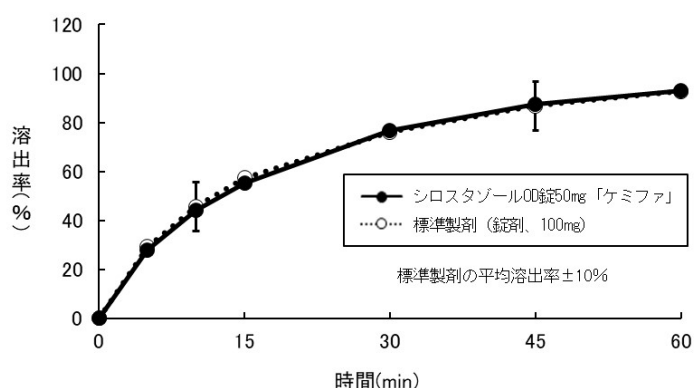
標準製剤の平均溶出率結果	判 定 基 準
標準製剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合	標準製剤の平均溶出率が 85% 以上になるとき、標準製剤の平均溶出率が 40% 付近及び 85% 付近の適当な 2 点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

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

(結果) シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」と標準製剤であるシロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」について、「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」に従って溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) (50rpm) における溶出曲線



2) シロスタゾール OD 錠 100 mg 「ケミファ」

本製剤は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（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）に準拠。

(方法) 日局溶出試験法パドル法

試験液：50rpm pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

50rpm (ポリソルベート 80 添加) pH1.2、pH4.0、pH6.8

100rpm (ポリソルベート 80 添加) pH6.8

検体数：各製剤ともに 12 ベッセル

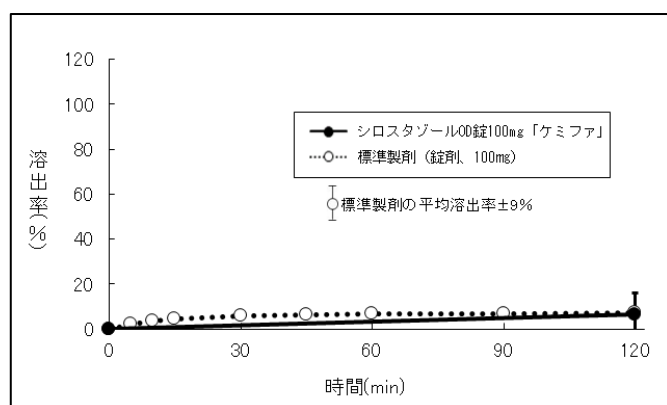
判定基準：

パドル 回転数	試験液	標準製剤の 平均溶出率結果	判 定 基 準
50rpm	pH1.2	平均溶出率が 50 % に達しない。	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 f_2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間のみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の±9%の範囲にある。
	pH4.0		
	pH6.8		
	水		
	pH1.2*		
	pH4.0*		
100rpm	pH6.8*		

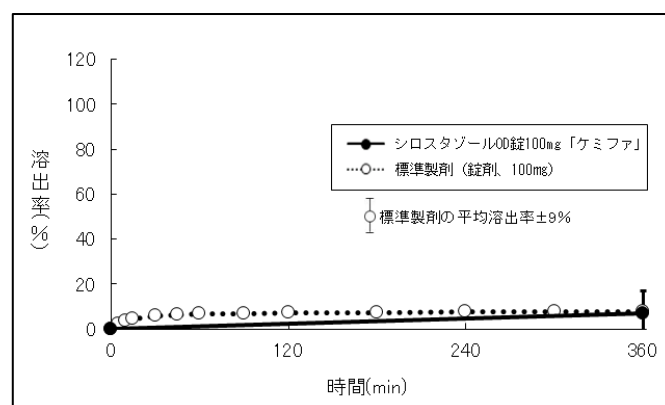
*：ポリソルベート 80 1.0% (W/V) 添加

(結果) シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」と標準製剤であるプレタール OD 錠 100mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

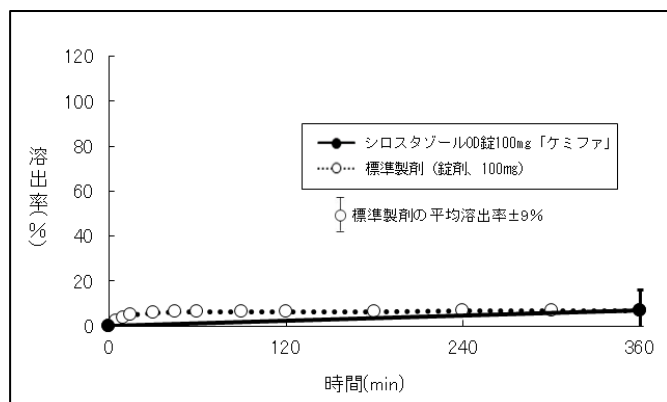
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



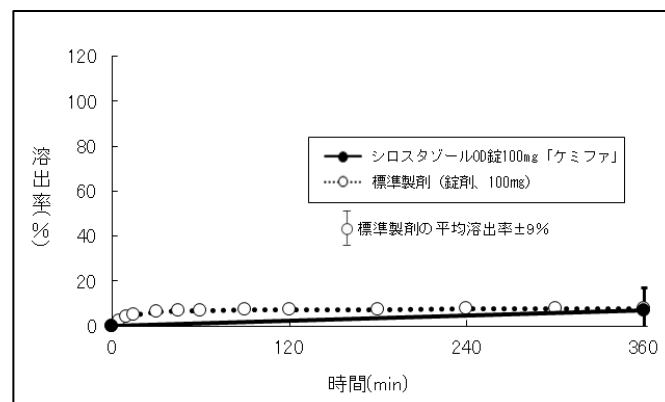
pH4.0 (50rpm) における溶出曲線



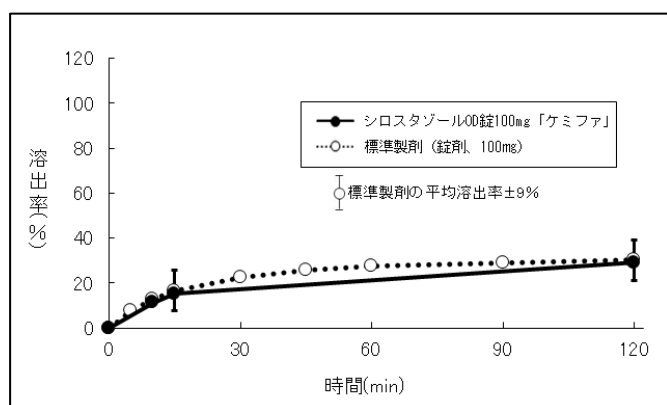
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



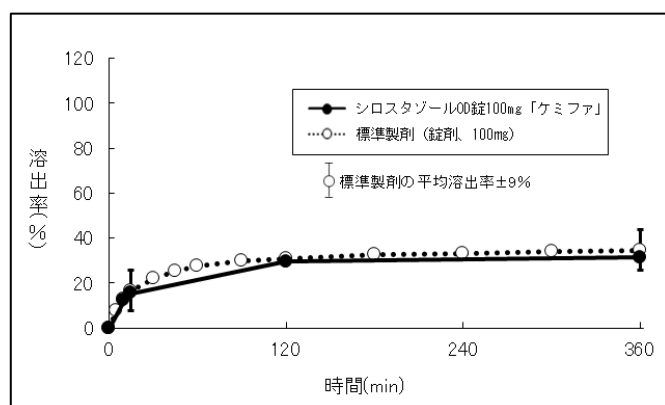
水 (50rpm) における溶出曲線



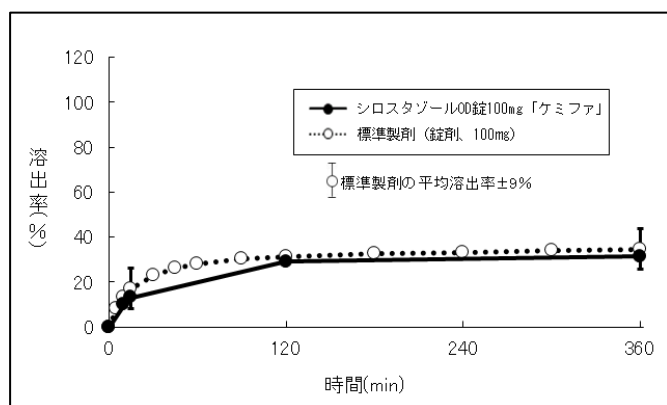
pH1.2* (50rpm) における溶出曲線



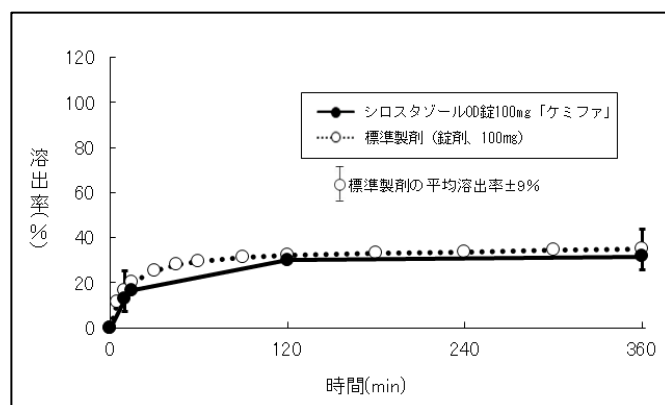
pH4.0* (50rpm) における溶出曲線



pH6.8* (50rpm) における溶出曲線



pH6.8* (100rpm) における溶出曲線



* : ポリソルベート 80 1.0% (W/V) 添加

(2) 公的溶出規格への適合

該当資料なし

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 「ケミファ」:

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

500 錠 [プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」:

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

500 錠 [プラスチックボトル、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

内袋：アルミラミネートフィルム

バラ：ポリエチレン、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

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

該当しない

(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〉

① 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）^{注）}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^{4)~6)}。

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〉

② 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。（「Ⅷ.-1.警告内容とその理由」、「Ⅷ.-5.重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ.-6.(1)合併症・既往歴のある患者」の項参照）。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⁷⁾。

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) 治療の使用

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 100mg1日2回又はアスピリン 81mg1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^{8),9)}。

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

- (1) 抗血小板剤：アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、サルポグレラート塩酸塩等
- (2) 末梢血管拡張剤：リマプロスト アルファデクス、アルプロスタジル、トコフェロールニコチン酸エステル、カリジノゲナーゼ、ジヒドロエルゴトキシニンメシル酸塩、トラピジル、ジラゼプ塩酸塩水和物、パパベリン塩酸塩等

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¹⁰⁾。
- 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、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する^{11),12)}。
- 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¹³⁾又は、プロスタグランジン E_1 ¹⁴⁾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¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

抗血小板作用

- ① 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^{16),17)}。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¹⁴⁾ (*in vitro*)。
- ② 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¹⁶⁾ (*in vitro*)。
- ③ 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¹³⁾ (*in vitro*)。
- ④ ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した¹⁷⁾ (*in vitro*)。
- ⑤ ビーグル犬¹⁶⁾及びブタ¹⁸⁾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。
- ⑥ 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¹⁹⁾。
- ⑦ 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^{20),21)}。
- ⑧ 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²¹⁾。
- ⑨ 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²¹⁾。

抗血栓作用

- ① 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¹⁶⁾。
- ② 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²²⁾。
- ③ 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²³⁾。
- ④ 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¹⁸⁾。
- ⑤ 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²⁴⁾。

- ⑥ 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²⁵⁾。

血管拡張作用

- ① KCl、プロスタグランジン F2 α 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²⁶⁾。
- ② 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²⁷⁾。
- ③ 麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させた²⁷⁾。
- ④ 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²⁸⁾。
- ⑤ 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ブレチスモグラフィーにより認められた^{29),30)}。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³¹⁾。
- ⑥ 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³²⁾。

血管平滑筋細胞に対する作用

- ① 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³³⁾ (*in vitro*)。
- ② 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³⁴⁾。

血管内皮細胞に対する作用

- ① ヒトの培養内皮細胞からの NO 産生を促進した³⁵⁾ (*in vitro*)。
- ② ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した³⁶⁾⁻³⁸⁾ (*in vitro*)。
- ③ ヒトの培養内皮細胞をホモ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³⁹⁾ (*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

1) 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血漿中薬物動態パラメータを示す⁴⁰⁾。

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

	t _{max} (hr)	C _{max} (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)

2) 反復投与

該当資料なし

3) 生物学的同等性試験

〈シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」〉

シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」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 を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた⁴¹⁾。

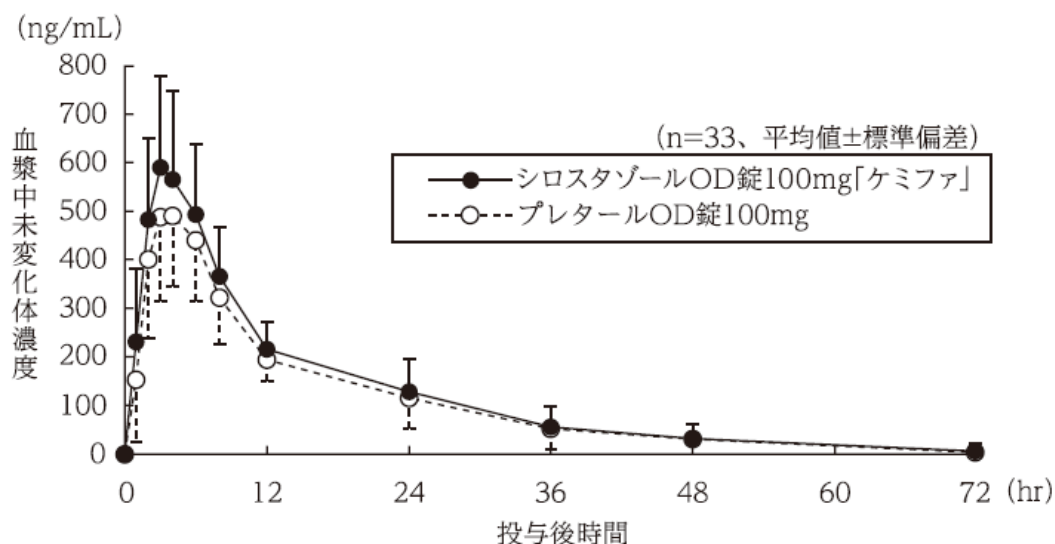
〈シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」〉

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」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（水なしで服用及び水で服用）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 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⁴¹⁾。

（水なしで服用）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{72h} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」	8,943.3±2,534.4	619.9±183.4	3.4±1.1	12.5±8.7
プレタール OD 錠 100mg	7,841.2±2,333.6	546.3±145.6	3.7±1.3	12.9±9.0

(n=33、平均値±標準偏差)

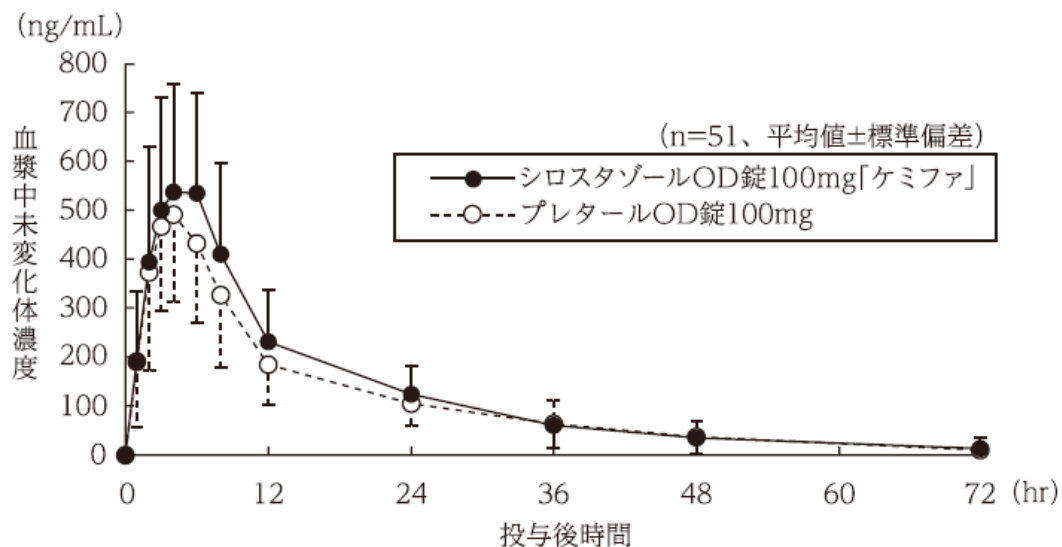


血漿中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(水で服用)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{72h} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」	9,012.3±3,237.8	620.4±222.9	4.2±1.4	15.8±29.2
プレタール OD 錠 100mg	7,779.6±2,702.1	537.5±182.6	3.4±1.4	14.5±12.9

(n=51、平均値±標準偏差)



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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

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⁴²⁾ (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 C_{max} は 47%、AUC は 87%増加した⁴³⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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 C_{max} は 94%、AUC は 129%増加した⁴⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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 C_{max} は 34%、AUC は 44%増加した⁴⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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 C_{max} は 46%、AUC は 14%増加した⁴⁴⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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 C_{max} は 18%、AUC は 26%増加した⁴⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

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⁴¹⁾

シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」：該当資料なし

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」(水なし)：0.0757±0.0368hr⁻¹

シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」(水あり)：0.0755±0.0402hr⁻¹

(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-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-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 μ g/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^{47),48)}。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に關与する酵素 (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⁴⁹⁾ (*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化、存在比率

健康成人男性にシロスタゾール 100mg を経口投与した時、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⁵⁰⁾。

7. 排泄

健康成人男性にシロスタゾール 50mg^{注)} 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⁵⁰⁾。

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

腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者（クレアチニンクリアランス 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 C_{max} は 29%、AUC は 39%減少したが、活性代謝物の OPC-13213 の C_{max} は 173%、AUC は 209%増加した。軽度（クレアチニンクリアランス 50～89mL/min）及び中等度（クレアチニンクリアランス 26～49mL/min）の被験者において差は認められなかった⁵¹⁾（外国人データ）。

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 C_{max} は 7%減少し、AUC は 8%増加した）⁵²⁾（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、喀血、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」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⁵³⁾、ベスナリノン⁵⁴⁾）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⁵⁵⁾並びに出生児の低体重及び死亡児の増加⁵⁶⁾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⁴⁷⁾。

(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

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、アルテプラナーゼ等 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

11.1 重大な副作用
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]
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。
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。
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）
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。
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。
11.1.7 急性腎障害（頻度不明） [9.2 参照]

(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	
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 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用しないこと。

14.1.3 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⁵⁷⁾。

(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⁵⁸⁾及び 52 週間経口投与毒性試験⁵⁹⁾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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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 50・100mg「ケミファ」 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

PTP 包装品：アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

プラスチックボトル包装品：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。

5. 患者向け資材

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

患者指導箋：有り

シロスタゾール OD 錠「ケミファ」を服用される患者さまへ（S-2092）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：プレタール OD 錠 50mg・100mg、プレタール散 20%

同 効 薬：チクロピジン塩酸塩、サルボグレラート塩酸塩、ベラプロストナトリウム等

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「ケミファ」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00395000	2014 年 6 月 20 日	2014 年 6 月 20 日
シロスタゾール OD 錠 100mg「ケミファ」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00396000	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 「ケミファ」	3399002F3012	3399002F3063	123341402	622334101
シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」	3399002F4060	3399002F4060	123342102	622334201

14. 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) 日本薬品工業株式会社：安定性に関する資料（社内資料）
- 2) 日本薬品工業株式会社：無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
- 3) 日本薬品工業株式会社：溶出試験に関する資料（社内資料）
- 4) 三島好雄 ほか：臨床評価. 1986 ; 14(1) : 13-41.
- 5) 内田發三 ほか：循環器科. 1985 ; 17(4) : 421-432.
- 6) 三島好雄 ほか：医学のあゆみ. 1986 ; 139(2) : 133-157.
- 7) CSPA (プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ト.1.(3))
- 8) Shinohara, Y. et al. : Lancet Neurol. 2010 ; 9(10) : 959-968.
- 9) 国内製造販売後臨床試験（プレタール錠/散/OD 錠：2012 年 3 月 26 日公表、再審査報告書）
- 10) 血小板機能抑制作用機序（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.(1)）
- 11) Sudo, T. et al. : Biochem Pharmacol. 2000 ; 59(4) : 347-356.
- 12) 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)）
- 13) Igawa, T. et al. : Thromb Res. 1990 ; 57(4) : 617-623.
- 14) Minami, N. et al. : Life Sci. 1997 ; 61(25) : 383-389.
- 15) 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)）
- 16) Kimura, Y. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1144-1149.
- 17) Matsumoto, Y. et al. : Thromb Res. 1999 ; 95(1) : 19-29.
- 18) Kohda, N. et al. : Thromb Res. 1999 ; 96(4) : 261-268.
- 19) 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)）
- 20) 勝村達喜 ほか：薬理と治療. 1986 ; 14(3) : 1531-1536.
- 21) Yasunaga, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1189-1192.
- 22) Kawamura, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1154-1156.
- 23) 安田慶秀 ほか：脈管学. 1988 ; 28(2) : 135-139.
- 24) Watanabe, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986 ; 36(II) : 1022-1024.
- 25) 後藤文男 ほか：臨床評価. 2000 ; 27(3) : 615-643.
- 26) 摘出血管における弛緩作用（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.(2).2)）
- 27) Kawamura, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1149-1154.
- 28) 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)）
- 29) Kamiya, T. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1201-1203.
- 30) Yasuda, K. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1198-1200.
- 31) Ohashi, S. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1203-1208.
- 32) Kobayashi, S. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1193-1197.
- 33) Hayashi, S. et al. : Hypertension. 2000 ; 35(1) : 237-243.
- 34) Ishizaka, N. et al. : Atherosclerosis. 1999 ; 142(1) : 41-46.
- 35) Hashimoto, A. et al. : Atherosclerosis. 2006 ; 189(2) : 350-357.
- 36) Omi, H. et al. : Microvasc Res. 2004 ; 68(2) : 119-125.
- 37) Otsuki, M. et al. : Atherosclerosis. 2001 ; 158(1) : 121-128.
- 38) Nishio, Y. et al. : Horm Metab Res. 1997 ; 29(10) : 491-495.
- 39) 内皮細胞に対する保護作用（プレタール錠：2003 年 4 月 16 日承認、申請資料概要ホ.1.(2).3)）
- 40) 長谷川節雄 ほか：薬理と治療. 2012 ; 40(11) : 955-964.
- 41) 日本薬品工業株式会社：生物学的同等性に関する資料（社内資料）

- 42) Mallikaarjun, S. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 79-86.
- 43) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 61-68.
- 44) ヒトにおけるグレープフルーツジュース、ケトコナゾール併用薬物動態試験（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1.(5).1))
- 45) ヒトにおけるジルチアゼムとの併用薬物動態試験（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1.(5).1))
- 46) Suri, A. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 53-59.
- 47) Akiyama, H. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1124-1132.
- 48) 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)
- 49) 発現系 P450 による in vitro 代謝試験（プレタール錠：2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1.(5).1))
- 50) Akiyama, H. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1985 ; 35(II) : 1133-1140.
- 51) Mallikaarjun, S. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 33-40.
- 52) Bramer, S. L. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 25-32.
- 53) Packer, M. et al. : New Engl J Med. 1991 ; 325(21) : 1468-1475.
- 54) Cohn, J. N. et al. : New Engl J Med. 1998 ; 339(25) : 1810-1816.
- 55) 西大條亮一 ほか：医薬品研究. 1985 ; 16(5) : 1053-1072.
- 56) 江崎孝三郎 ほか：医薬品研究. 1985 ; 16(5) : 1073-1092.
- 57) Bramer, S. L. et al. : Clin Pharmacokinet. 1999 ; 37(Suppl.2) : 69-77.
- 58) 永野耕一 ほか：医薬品研究. 1985 ; 16(6) : 1268-1284.
- 59) 永野耕一 ほか：医薬品研究. 1985 ; 16(6) : 1305-1324.
- 60) 日本薬品工業株式会社：粉碎後の安定性に関する資料（社内資料）
- 61) 日本薬品工業株式会社：簡易懸濁法に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

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

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。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎⁶⁰⁾

(1) シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
粉碎後 安定性試験	40℃	5週	褐色ガラス瓶（密栓）	規格内
	25℃、75%RH	5週	褐色ガラス瓶（開放）	規格内
	曝光量120万Lux・hr (20℃)	50日	透明メスフラスコ（密栓）	規格内

試験項目：性状、含量、純度試験〈粉碎後安定性試験〉

(2) シロスタゾール OD 錠 100mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
粉碎後 安定性試験	40℃	5週	褐色ガラス瓶（密栓）	規格内
	25℃、75%RH	5週	褐色ガラス瓶（開放）	規格内
	曝光量120万Lux・hr (20℃)	50日	透明メスフラスコ（密栓）	規格内

試験項目：性状、含量、純度試験〈粉碎後安定性試験〉

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁶¹⁾

1) シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」

● 目的

シロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」の経管投与の可否を確認するため、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）、懸濁液の 55℃における安定性試験を実施した。

● 試験方法

① 崩壊懸濁試験

ディスペンサー内にシロスタゾール OD 錠 50mg 「ケミファ」を 1 錠入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した後、ディスペンサーを 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

② 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管栄養チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。また、再度懸濁液を作成し、18Fr.のガストロボタンフイーディングチューブに注入して、その通過性を確認した。

③ 55℃の温湯での安定性

懸濁液（55℃、10 分後）の有効成分の残存率を求め、安定性を確認した。

● 結果

- ① 崩壊懸濁試験：5 分以内に崩壊・懸濁した。
 ② 通過性試験：8Fr.チューブ及び18Fr.ガストロボタンを通過した。

経管投与の適否*1	崩壊懸濁試験（温湯：約 55℃）		通過性試験 （通過サイズ）
	5 分	10 分	
適 1	○		8Fr.チューブ
適 1	○		18Fr.ガストロボタン

○：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能

×：投与困難な崩壊状況

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況

- ③ 55℃の温湯での安定性：懸濁液（55℃、10 分後）の有効成分の残存率※は 99.4%であった。
 ※試験開始時を 100%とした

● 結論

シロスタゾール OD 錠 50mg「ケミファ」の簡易懸濁法を実施した結果、55℃の温湯で 5 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.のチューブ及び 18Fr.のガストロボタンを通過し、「適 1」と判定された。また、懸濁液は 55℃で 10 分間安定であることが確認された。

2) シロスタゾール OD 錠 100mg「ケミファ」

● 目的

シロスタゾール OD 錠 100mg「ケミファ」の経管投与の可否を確認するため、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）、懸濁液の 55℃における安定性試験を実施した。

● 試験方法

① 崩壊懸濁試験

ディスペンサー内にシロスタゾール OD 錠 100mg「ケミファ」を 1 錠入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した後、ディスペンサーを 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

② 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管栄養チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。また、再度懸濁液を作成し、18Fr.のガストロボタンフイーディングチューブに注入して、その通過性を確認した。

③ 55℃の温湯での安定性

懸濁液（55℃、10 分後）の有効成分の残存率を求め、安定性を確認した。

● 結果

- ① 崩壊懸濁試験：5分以内に崩壊・懸濁した。
 ② 通過性試験：8Fr.チューブ及び18Fr.ガストロボタンを通過した。

経管投与の適否*1	崩壊懸濁試験（温湯：約 55℃）		通過性試験 （通過サイズ）
	5 分	10 分	
適 1	○		8Fr.チューブ
適 1	○		18Fr.ガストロボタン

○：完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能

×：投与困難な崩壊状況

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況

- ③ 55℃の温湯での安定性：懸濁液（55℃、10 分後）の有効成分の残存率*は 99.1%であった。
 ※試験開始時を 100%とした

*1：崩壊懸濁試験、通過性試験の結果より、経管投与の適否を以下の判定基準により判定した。

＜経管投与可否判定基準＞

適 1：10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過

適 2：錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過

条 1：条件付通過：チューブサイズにより通過の状況が異なる

条 2：条件付通過：腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されていれば使用可能

不適：経管投与に適さない

出典：内服薬 経管投与ハンドブック 第2版（じほう）

● 結論

シロスタゾール OD 錠 100mg「ケミファ」の簡易懸濁法を実施した結果、55℃の温湯で 5 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.のチューブ及び 18Fr.のガストロボタンを通過し、「適 1」と判定された。また、懸濁液は 55℃で 10 分間安定であることが確認された。

2. その他の関連資料

