

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成（一部 2018 に準拠）

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「VTRS」
シロスタゾール錠100mg「VTRS」

CILOSTAZOL Tablets
シロスタゾール口腔内崩壊錠

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

CILOSTAZOL OD Tablets

剤 形	素錠		
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない		
規 格 ・ 含 量	シロスタゾール錠 50mg・OD 錠 50mg「VTRS」 1 錠中 日局 シロスタゾール 50.0mg シロスタゾール錠 100mg・OD 錠 100mg「VTRS」 1 錠中 日局 シロスタゾール 100.0mg		
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 薬価基準収載・発売年月日		シロスタゾール錠50mg・ 100mg「VTRS」	シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「VTRS」
	製造販売承認年月日	2009年1月14日	2014年2月14日
	薬価基準収載年月日	2022年4月1日（50mg） 2022年4月20日（100mg）	2022年4月1日（50mg） 2022年4月20日（100mg）
	発 売 年 月 日	2000年7月7日	2014年6月20日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販 売 元：ヴィアトリス製薬合同会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先			
問 い 合 わ せ 窓 口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrix-e-channel.com/		

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

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 <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目	1
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	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	11
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11
7. 溶出性	11
8. 生物学的試験法	18
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	18
10. 製剤中の有効成分の定量法	18
11. 力価	18
12. 混入する可能性のある夾雑物	18
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	18
14. その他	18

V. 治療に関する項目	19
1. 効能又は効果	19
2. 効能又は効果に関連する注意	19
3. 用法及び用量	19
4. 用法及び用量に関連する注意	19
5. 臨床成績	19
VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	21
VII. 薬物動態に関する項目	23
1. 血中濃度の推移・測定法	23
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 吸収	27
4. 分布	28
5. 代謝	28
6. 排泄	28
7. トランスポーターに関する情報	29
8. 透析等による除去率	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
10. 過量投与	34
11. 適用上の注意	34
12. その他の注意	35
IX. 非臨床試験に関する項目	36
1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	36

X. 管理的事項に関する項目	37
1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	37
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	38
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	38
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
14. 再審査期間	38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	39
XI. 文献	40
1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	42
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備考	43
その他の関連資料	43

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾールは、2-(1*H*)-quinoline を基本骨格とする種々の誘導体の 1 つとして合成された新しいタイプの抗血小板剤であり、そのサイクリック AMP ホスホジエステラーゼ活性阻害作用により、経口投与で抗血小板作用、抗血栓作用及び血流増加作用を示す。本邦において 1978 年に合成された。

シロスタゾール錠 50mg・100mg「マイラン」は、2000 年 2 月にシロスメルク錠 50 及びシロスメルク錠 100 として承認を取得し、2009 年 5 月に販売名を変更した。

シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「マイラン」は、後発医薬品として開発を企画され、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく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 月に承認を得た製剤である。

2022 年 4 月、マイラン製薬株式会社からマイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名をシロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」及びシロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 抗血栓作用と血管拡張作用を併せ持つ抗血小板剤

シロスタゾールは PDEⅢ 阻害薬であり、細胞内 cAMP を増加させる作用を持つ。血小板における cAMP 増加は血小板凝集を抑制し、末梢血管平滑筋における cAMP 増加は血管拡張をもたらす。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を改善する¹⁾。

（「V. 治療に関する項目」の「5. (7) その他」及び「VI. 薬効薬理に関する項目」の「2. (1) 作用部位・作用機序」の項を参照）

2. 水なしでも飲める口腔内崩壊錠

シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」は、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠である。嚥下困難な患者さんへの投与や、患者さんの服薬アドヒアランス及び QOL の向上が期待できる。

3. 誤投与・飲み違い防止のための認識性向上の取り組み

1) 包装（小函、PTP シート）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{2)~4)}。

2) 規格取り違えを防ぐ試みとして、複数規格の製剤は、上の規格（高用量）がある場合、記載含量の上に▲を配置し、下の規格（低用量）がある場合、記載含量の下に▼を配置している。

3) PTP シートや錠剤のデザインを工夫することで識別性を高めている。

4. シロスタゾールの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）」に関する項目の「8. 副作用」の項を参照）

*「つたわるフォント」は、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

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「V T R S」
シロスタゾール錠 100mg「V T R S」
シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」
シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」

(2) 洋名

CILOSTAZOL Tablets
CILOSTAZOL OD Tablets

(3) 名称の由来

有効成分であるシロスタゾールに剤形、含量及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

日局 シロスタゾール（JAN）

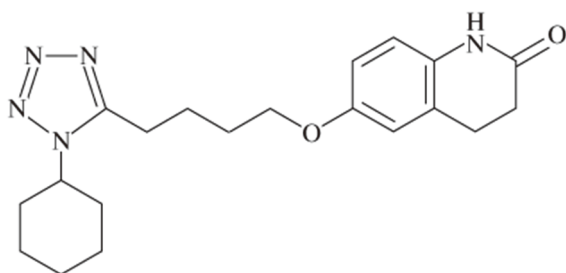
(2) 洋名（命名法）

Cilostazol（JAN、INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₇N₅O₂

分子量：369.46

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

73963-72-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール、エタノール（99.5）又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：158～162℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日局「シロスタゾール」確認試験法による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法¹⁾

日局「シロスタゾール」定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販 売 名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
シロスタゾール錠 50mg「V T R S」				白色 素錠
	直径 7.0mm	厚さ 2.6mm	重量 120mg	
シロスタゾール錠 100mg「V T R S」				白色 素錠
	直径 8.0mm	厚さ 2.8mm	重量 170mg	
シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」				白色 素錠
	直径 7.0mm	厚さ 2.7mm	重量 125mg	
シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」				白色 割線入り 素錠
	直径 9.0mm	厚さ 3.4mm	重量 250mg	

(2) 製剤の物性

シロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」

1) 質量偏差試験

重量偏差試験法の項により試験を行うとき、これに適合する。

2) 崩壊試験

崩壊試験法の操作法錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

シロスタゾール錠 50mg「V T R S」: MH122

シロスタゾール錠 100mg「V T R S」: MH123

シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」: 上面/D50、下面/VLE

シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」: 上面/D100、下面/VLE

(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・OD 錠 50mg「V T R S」

1 錠中 日局 シロスタゾール 50.0mg

シロスタゾール錠 100mg・OD 錠 100mg「V T R S」

1 錠中 日局 シロスタゾール 100.0mg

(2) 添加物

シロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」

乳糖水和物、クロスボビドン、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 OD 錠 50mg・100mg「V T R S」

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、クロスボビドン、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）

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

①シロスタゾール錠 50mg「V T R S」⁵⁾

保存形態：PTP 包装

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
1	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.4	100.0	99.6	99.9
2	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	—	—	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.5	100.6	99.9	100.5
3	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	—	—	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	100.9	100.3	100.6	99.6

保存形態：ポリエチレン瓶包装

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
1	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.4	99.7	101.2	100.5
2	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	—	—	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.5	99.6	101.3	100.8
3	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	—	—	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	100.9	100.2	101.4	100.8

[判定値]

性状：白色の素性で、においはない。

確認試験(1)：沈殿反応（だいだい色の沈殿を生じる）

確認試験(2)：紫外可視吸光度測定法（波長 255nm～259nm に吸収の極大を示す）

確認試験(3)：薄層クロマトグラフ法（試料溶液及び標準溶液から得たスポットは紫色を呈し、それらの RF 値（約 0.6）は等しい。

含量：93～107%

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、シロスタゾール錠 50mg「V T R S」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。

②シロスタゾール錠 100mg「V T R S」⁶⁾

保存形態：PTP 包装

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
1	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.4	101.6	99.1	99.6
2	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	—	—	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.8	100.0	99.7	99.5
3	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.1	99.5	100.0	99.9

保存形態：ポリエチレン瓶包装

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
1	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	適合	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.4	99.7	101.2	100.5
2	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	—	—	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	101.5	99.6	101.3	100.8
3	性 状	適合	適合	適合	適合
	確認試験(1)(2)(3)	適合	—	—	適合
	崩壊試験	適合	適合	適合	適合
	含 量 (%)	100.9	100.2	101.4	100.8

[判定値]

性状：白色の素性で、においはない。

確認試験(1)：沈殿反応（だいだい色の沈殿を生じる）

確認試験(2)：紫外可視吸光度測定法（波長 255nm～259nm に吸収の極大を示す）

確認試験(3)：薄層クロマトグラフ法（試料溶液及び標準溶液から得たスポットは紫色を呈し、それらの RF 値（約 0.6）は等しい。

含量：93～107%

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、シロスタゾール錠 100mg「V T R S」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。

③シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」⁷⁾

保存条件：40±1℃、75±5%RH

保存形態：PTP 包装（アルミピロー、乾燥剤入り）

項及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（白色の素錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験（薄層クロマトグラフィー）		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験*（判定値は 15%を超えない）		適合	—	—	適合
溶出試験**（45 分間の溶出率は 75%以上）		80.3 ～92.7	81.0 ～93.1	81.5 ～93.0	83.7 ～90.9
崩壊試験**（2 分間以内に崩壊）		適合	適合	適合	適合
定量試験（95.0～105.0%）		98.2 ～101.6	99.3 ～104.6	97.8 ～101.2	98.3 ～101.6
純度試験	（参考）個々の類縁物質（%）	0.03 ～0.04	0.03 ～0.04	0.03	0.03
	（参考）類縁物質の合計（%）	0.07 ～0.08	0.07 ～0.08	0.07 ～0.09	0.07 ～0.08

各試験は、各ロット n=3

*：製剤均一性試験は、各ロット n=10×3

**：溶出試験及び崩壊試験は、各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

②シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」⁸⁾

保存条件：40±1℃、75±5%RH

保存形態：PTP 包装（アルミピロー）

項及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状（白色の割線入りの素錠）		適合	適合	適合	適合
確認試験（薄層クロマトグラフィー）		適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験*（判定値は 15%を超えない）		適合	—	—	適合
溶出試験**（60 分間の溶出率は 70%以上）		84.3 ～95.6	78.8 ～95.4	83.9 ～92.6	81.5 ～91.6
崩壊試験**（2 分間以内に崩壊）		適合	適合	適合	適合
定量試験（95.0～105.0%）		99.3 ～102.2	98.9 ～101.0	99.5 ～101.7	99.2 ～101.6
純度試験	（参考）個々の類縁物質（%）	0.03	0.03 ～0.04	0.03 ～0.04	0.03 ～0.04
	（参考）類縁物質の合計（%）	0.06 ～0.08	0.07 ～0.08	0.07 ～0.08	0.06 ～0.08

各試験は、各ロット n=3

*：製剤均一性試験は、各ロット n=10×3

**：溶出試験及び崩壊試験は、各ロット n=6×3

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

無包装状態の安定性^{9)、10)}

〈シロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」〉

保存条件：①温度：40℃ 遮光瓶（密閉）

②湿度：30℃/75%RH シャーレ開放

③光：2000lx（総照射量 67 万 lx・hr）シャーレ開放

測定時期：開始時、1、2 週間

試験項目：性状、含量、崩壊

試験回数：性状 3 回、含量 3 回、崩壊 1 回（6 ベッセル）

シロスタゾール錠 50mg「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	1 週間	2 週間
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
含量（%） [対開始時（%）]	99.3 [100.0]	98.4 [99.1]	98.9 [99.6]
崩壊（分・秒） [最低-最高]	1.07 [1.02-1.11]	1.07 [1.02-1.13]	1.03 [0.57-1.08]

②湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間	2週間
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
含量 (%) [対開始時 (%)]	99.3 [100.0]	99.6 [100.3]	100.1 [100.8]
崩壊 (分. 秒) [最低-最高]	1.07 [1.02-1.11]	1.34 [1.32-1.36]	1.36 [1.30-1.41]

③光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間	2週間
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
含量 (%) [対開始時 (%)]	99.3 [100.0]	99.1 [99.8]	99.6 [100.3]
崩壊 (分. 秒) [最低-最高]	1.07 [1.02-1.11]	1.04 [1.00-1.08]	1.03 [0.59-1.09]

シロスタゾール錠 100mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間	2週間
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
含量 (%) [対開始時 (%)]	97.3 [100.0]	97.7 [100.4]	97.4 [100.1]
崩壊 (分. 秒) [最低-最高]	0.55 [0.53-0.58]	0.55 [0.52-0.58]	0.49 [0.45-0.52]

②湿度に対する安定性試験 [30℃、75%RH]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間	2週間
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
含量 (%) [対開始時 (%)]	97.3 [100.0]	98.1 [100.8]	97.9 [100.6]
崩壊 (分. 秒) [最低-最高]	0.55 [0.53-0.58]	0.55 [0.51-0.58]	0.55 [0.52-0.57]

③光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間	2週間
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
含量 (%) [対開始時 (%)]	97.3 [100.0]	97.4 [100.1]	97.9 [100.6]
崩壊 (分. 秒) [最低-最高]	0.55 [0.53-0.58]	0.56 [0.52-0.58]	0.46 [0.43-0.49]

〈シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」〉

保存条件：①温度：40℃±2℃／75%RH±5%RH 褐色ガラス瓶・密栓

②湿度：25℃±2℃／75%RH±5%RH 透明プラスチックシャーレ・開放

③光：2500lx（総照射量 120 万 lx・hr）透明プラスチックシャーレ・開放

測定時期：①、②開始時、1、2、3 ヶ月

③開始時、積算 30 万 lx・hr（5 日目）、積算 60 万 lx・hr（10 日目）、積算 120 万 lx・hr（20 日目）

試験項目：性状、含量、溶出性

試験回数：性状 3 回、含量 3 回、溶出性 1 回（6 ベッセル）

シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40℃±2℃／75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
含量 (%)	100.4	101.0	100.6	100.1
[残存率 (%)]	[100.0]	[100.6]	[100.2]	[99.7]
溶出性 (%)	84	84	82	81
[最小－最大 (%)]	[83-86]	[82-84]	[80-83]	[80-82]

②湿度に対する安定性試験 [25℃±2℃／75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
含量 (%)	100.4	102.0	101.5	100.1
[残存率 (%)]	[100.0]	[101.6]	[101.1]	[99.7]
溶出性 (%)	84	84	82	82
[最小－最大 (%)]	[83-86]	[83-84]	[81-82]	[82-83]

③光に対する安定性試験 [2500lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	積算30万lx・hr	積算60万lx・hr	積算120万lx・hr
性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠 (若干のくすみがあるが規格の範囲内)
含量 (%)	100.4	98.5	101.2	101.7
[残存率 (%)]	[100.0]	[98.1]	[100.8]	[101.3]
溶出性 (%)	84	84	85	85
[最小－最大 (%)]	[83-86]	[83-85]	[83-87]	[83-86]

シロスタゾール OD 錠 100mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40℃±2℃／75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
含量 (%)	98.1	100.1	99.1	99.0
[残存率 (%)]	[100.0]	[102.0]	[101.0]	[100.9]
溶出性 (%)	85	84	85	84
[最小ー最大 (%)]	[84-86]	[84-85]	[84-86]	[82-84]

②湿度に対する安定性試験 [25℃±2℃／75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠
含量 (%)	98.1	100.7	99.3	98.5
[残存率 (%)]	[100.0]	[102.7]	[101.2]	[100.4]
溶出性 (%)	85	84	81	82
[最小ー最大 (%)]	[84-86]	[82-85]	[80-82]	[81-83]

③光に対する安定性試験 [2500lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	積算30万lx・hr	積算60万lx・hr	積算120万lx・hr
性状	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠 (若干のくすみがあるが規格の範囲内)
含量 (%)	98.1	97.5	97.7	98.3
[残存率 (%)]	[100.0]	[99.4]	[99.6]	[100.2]
溶出性 (%)	85	83	83	84
[最小ー最大 (%)]	[84-86]	[83-84]	[82-85]	[83-85]

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

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

溶出挙動

①シロスタゾール錠 50mg 「V T R S」^{11)、12)}

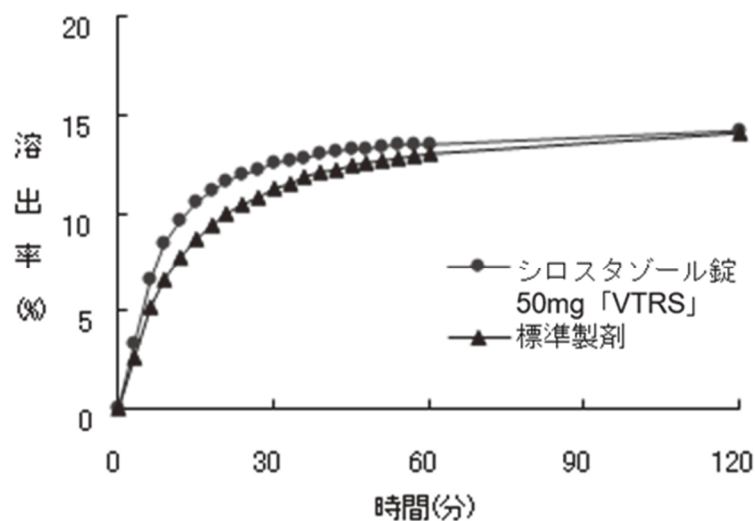
シロスタゾール錠 50mg 「V T R S」は、日本薬局方医薬品各条に定められたシロスタゾール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

シロスタゾール錠 50mg 「V T R S」は、「後発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」（医薬審第786号、平成13年5月31日）第3章に基づき、試験を行った結果、いずれの試験条件においてもこの基準に適合し、同等と判断した。

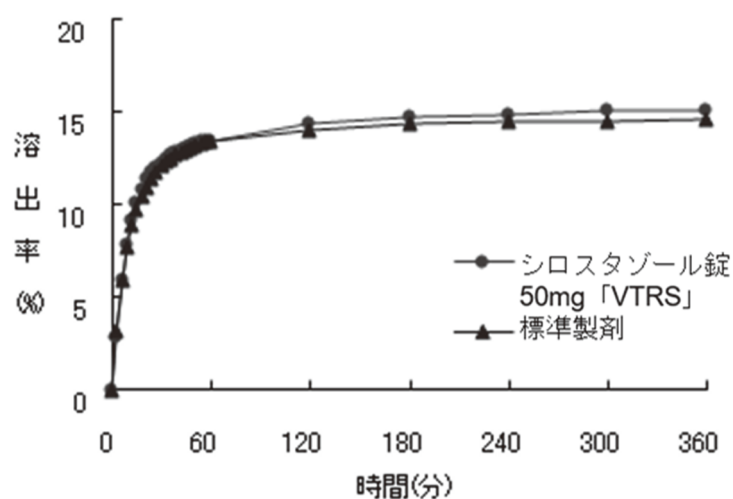
試験条件

試験法	試験液	回転数
パドル法	pH1.2、pH4.0、pH6.8、水	50rpm

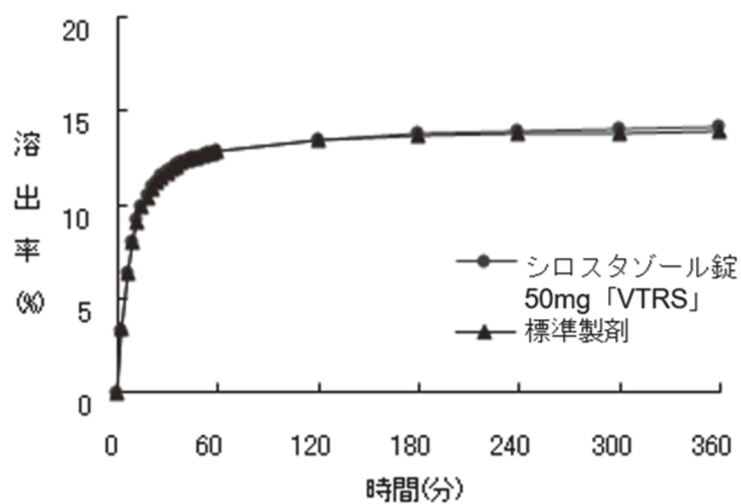
・ pH1.2



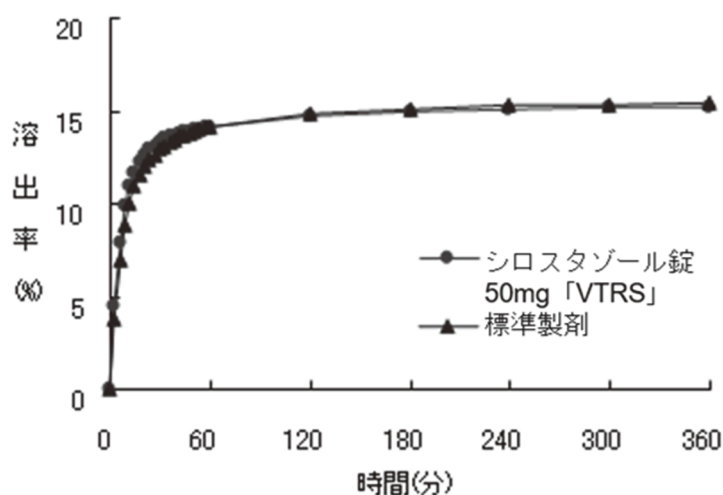
・ pH4.0



・ pH6.8



・水



②シロスタゾール錠 100mg 「V T R S」^{13)、14)}

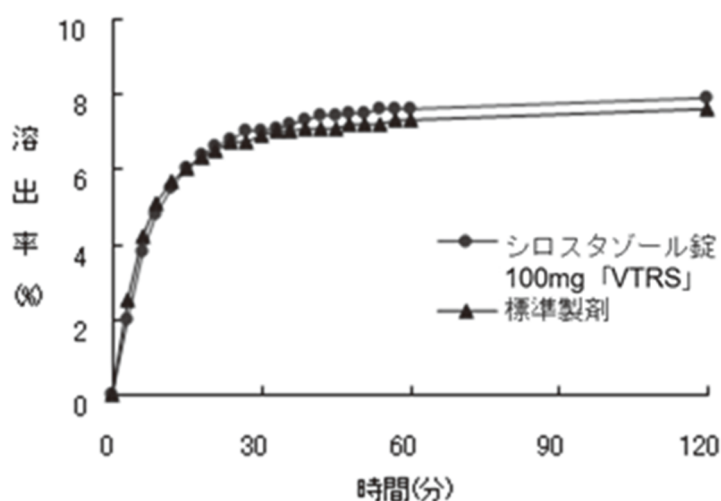
シロスタゾール錠 100mg 「V T R S」は、日本薬局方医薬品各条に定められたシロスタゾール錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

シロスタゾール錠 100mg 「V T R S」は、「後発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」(医薬審第 786 号、平成 13 年 5 月 31 日) 第 3 章に基づき、試験を行った結果、いずれの試験条件においてもこの基準に適合し、同等と判断した。

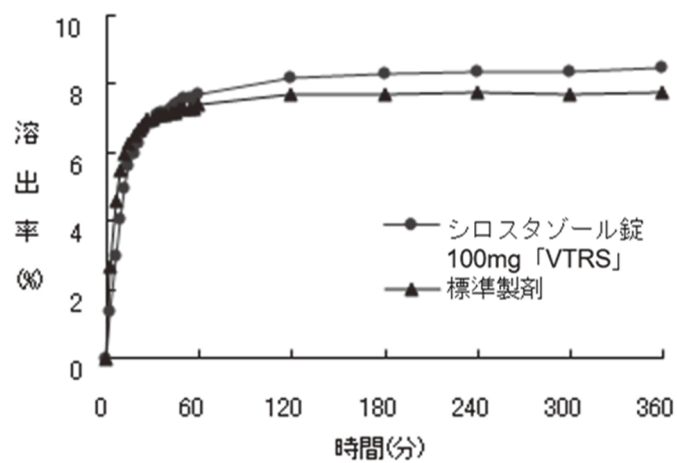
試験条件

試験法	試験液	回転数
パドル法	pH1.2、pH4.0、pH6.8、水	50rpm

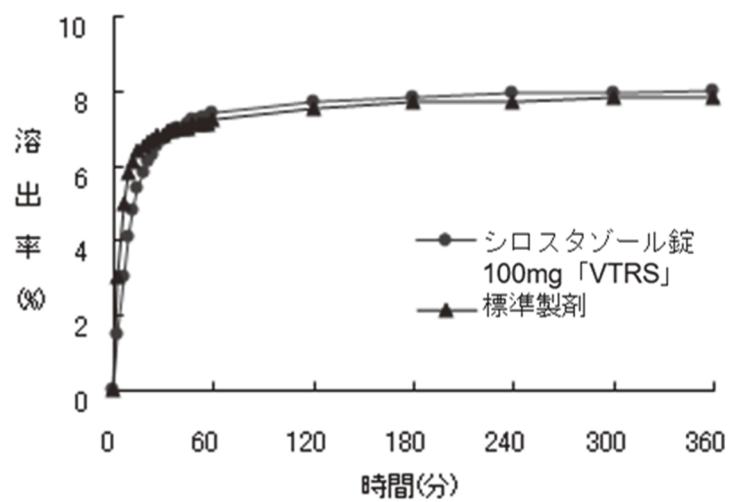
・ pH1.2



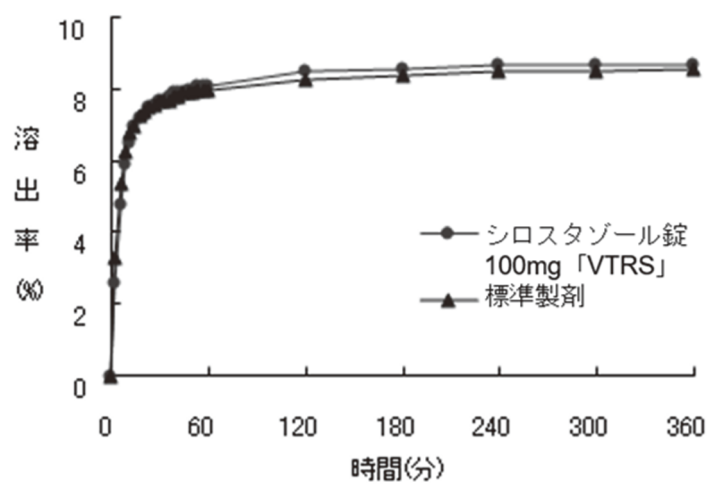
・ pH4.0



・ pH6.8



・ 水



③シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」¹⁵⁾

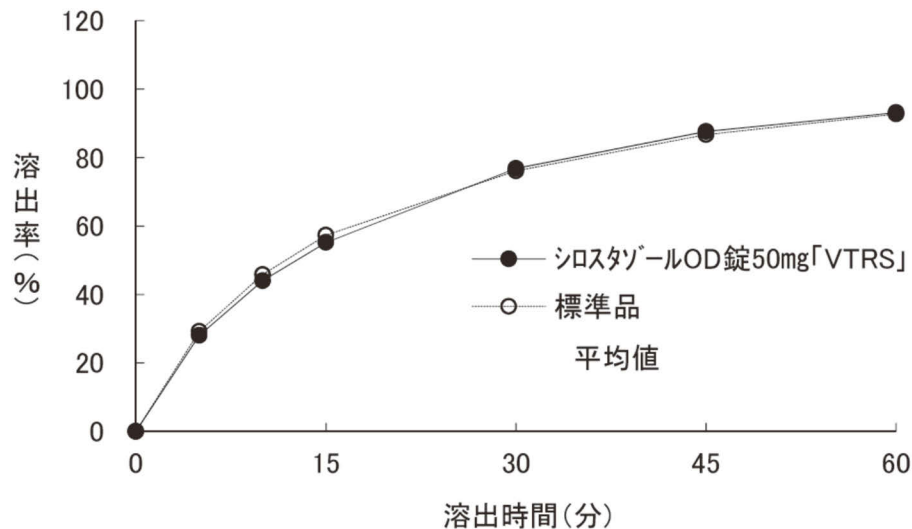
「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発第 0299 第 10 号）」に基づき、シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」を標準品としてシロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」の溶出試験を実施した結果、溶出挙動の同等性が示され、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

試験条件

試験法	試験液	試験液量	回転数
パドル法	ラウリル硫酸ナトリウム溶液（3→1000）	900mL	50rpm

n=12

・ラウリル硫酸ナトリウム溶液（3→1000）（50rpm）



試験条件	薬剤	溶出率 (%)					
		5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分
ラウリル硫酸ナトリウム溶液（3→1000） 50rpm	シロスタゾール OD 錠 50 mg「V T R S」	28.0 ±1.4	44.0 ±2.1	55.2 ±2.1	76.8 ±2.7	87.6 ±3.0	93.1 ±2.4
	標準品	29.2 ±1.5	45.8 ±1.3	57.3 ±1.0	76.1 ±1.2	86.7 ±1.5	92.7 ±1.6

平均値±SD n=12

④シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」¹⁶⁾

シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」と標準品の溶出試験を実施した結果、標準品はいずれの試験液においても規定された時間内に平均 85%以上溶出することなく、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に規定される要件を満たさなかった。

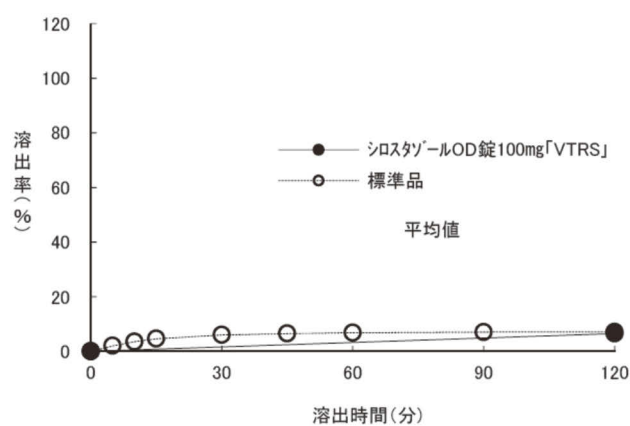
しかしながら、シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出挙動の同等性の判定基準には適合した。

試験条件

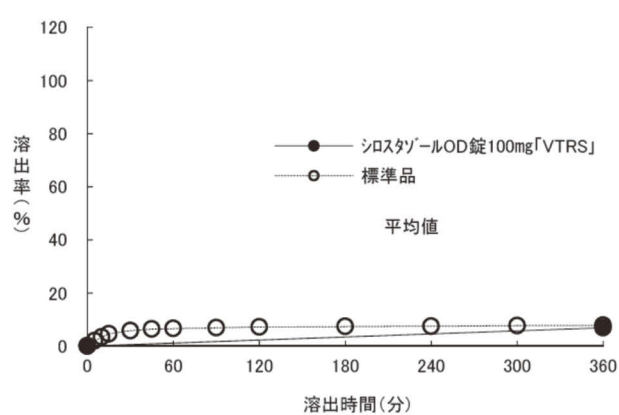
試験法	試験液	試験液量	回転数	ポリソルベート80 濃度
パドル法	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液) pH4.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液) 水	900mL	50rpm	0%
	pH1.2 (日本薬局方溶出試験第1液) pH4.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液) pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液)	900mL	50rpm	1.0% (w/v)
	pH6.8 (日本薬局方溶出試験第2液)	900mL	100rpm	1.0% (w/v)

n=12

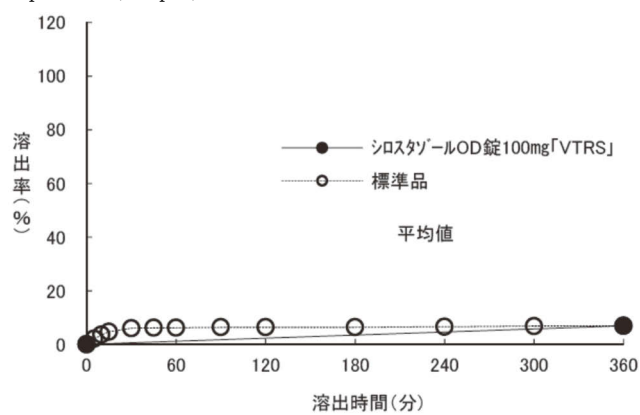
・ pH1.2 (50rpm)



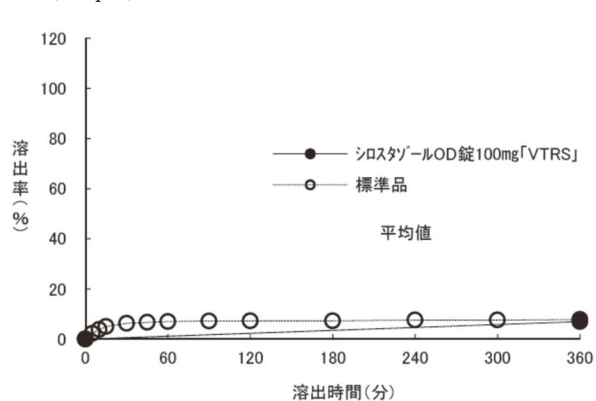
・ pH4.0 (50rpm)



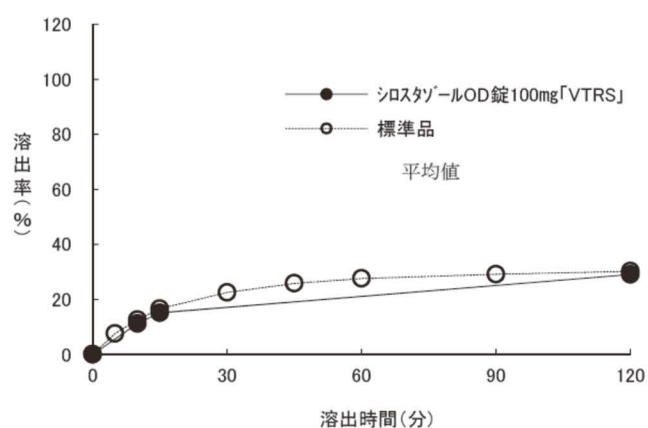
・ pH6.8 (50rpm)



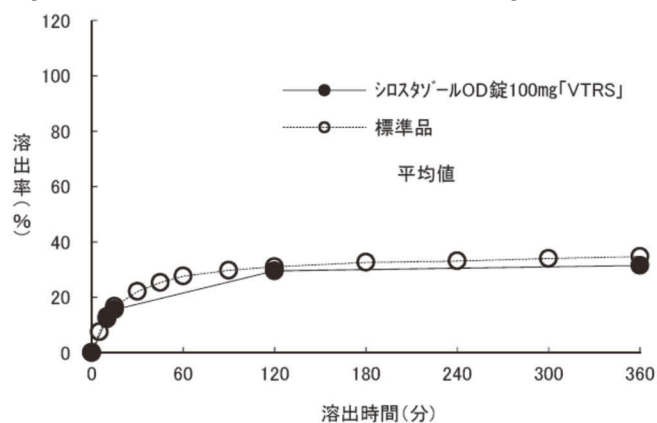
・ 水 (50rpm)



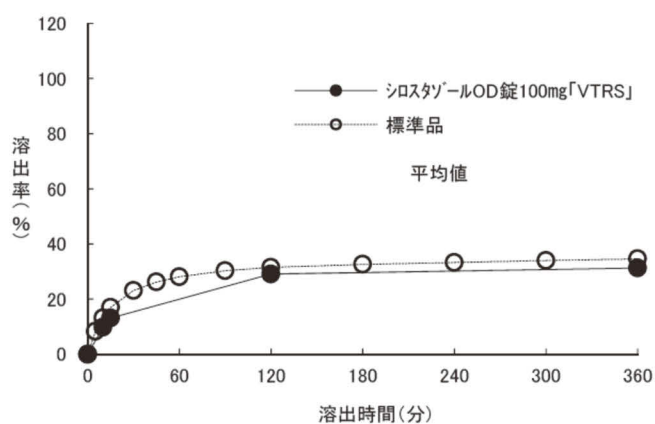
・pH1.2 (1.0% (w/v) ポリソルベート 80 添加、50rpm)



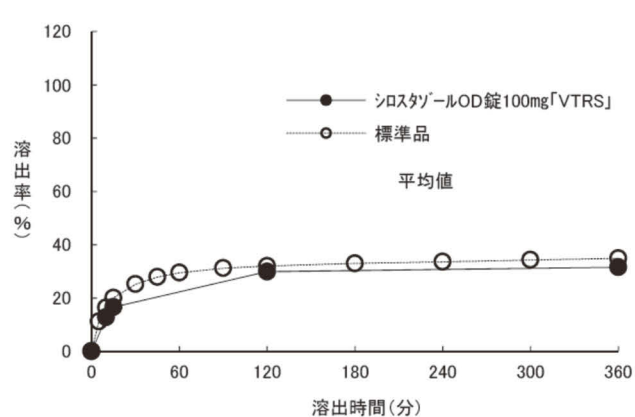
・pH4.0 (1.0% (w/v) ポリソルベート 80 添加、50rpm)



・pH6.8 (1.0% (w/v) ポリソルベート 80 添加、50rpm)



・pH6.8 (1.0% (w/v) ポリソルベート 80 添加、100rpm)



試験 条件	薬 剤	溶出率 (%)											
		5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分	90 分	120 分	180 分	240 分	300 分	360 分
pH1.2 50rpm	シロスタゾール OD 錠 100 mg 「VTRS」	-	-	-	-	-	-	-	6.5 ±0.1	-	-	-	-
	標準品	2.0 ±0.3	3.5 ±0.2	4.6 ±0.3	6.0 ±0.2	6.5 ±0.3	6.8 ±0.2	7.0 ±0.3	7.1 ±0.3	-	-	-	-
pH4.0 50rpm	シロスタゾール OD 錠 100 mg 「VTRS」	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.9 ±0.1
	標準品	2.0 ±0.2	3.4 ±0.1	4.6 ±0.2	5.8 ±0.1	6.4 ±0.1	6.6 ±0.1	6.9 ±0.2	7.2 ±0.1	7.4 ±0.1	7.5 ±0.1	7.7 ±0.1	7.8 ±0.1
pH6.8 50rpm	シロスタゾール OD 錠 100 mg 「VTRS」	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.9 ±0.1
	標準品	2.1 ±0.1	3.6 ±0.1	4.7 ±0.1	6.0 ±0.1	6.2 ±0.2	6.2 ±0.3	6.4 ±0.4	6.4 ±0.5	6.4 ±0.6	6.6 ±0.9	6.8 ±0.7	6.9 ±0.7
水 50rpm	シロスタゾール OD 錠 100 mg 「VTRS」	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.0 ±0.1
	標準品	2.3 ±0.1	3.8 ±0.1	5.0 ±0.2	6.3 ±0.2	6.7 ±0.1	7.0 ±0.2	7.2 ±0.3	7.3 ±0.2	7.3 ±0.2	7.6 ±0.3	7.6 ±0.4	7.8 ±0.3

平均値 ± SD n=12

試験 条件	薬剤	溶出率 (%)											
		5 分	10 分	15 分	30 分	45 分	60 分	90 分	120 分	180 分	240 分	300 分	360 分
pH1.2* 50rpm	シロスタゾール OD錠 100 mg 「VTRS」	-	11.2 ±0.6	15.1 ±0.7	-	-	-	-	29.0 ±1.1	-	-	-	-
	標準品	7.6 ±0.2	12.6 ±0.3	16.6 ±0.3	22.5 ±0.3	25.8 ±0.2	27.6 ±0.3	29.1 ±0.5	30.2 ±0.5	-	-	-	-
pH4.0* 50rpm	シロスタゾール OD錠 100 mg 「VTRS」	-	12.2 ±1.1	15.5 ±0.9	-	-	-	-	29.5 ±0.2	-	-	-	31.5 ±0.2
	標準品	7.5 ±0.8	13.0 ±0.6	16.7 ±0.4	22.1 ±0.4	25.3 ±0.5	27.6 ±0.3	29.7 ±0.4	31.0 ±0.4	32.6 ±0.3	33.1 ±0.4	34.0 ±0.3	34.7 ±0.2
pH6.8* 50rpm	シロスタゾール OD錠 100 mg 「VTRS」	-	9.8 ±0.5	13.1 ±0.5	-	-	-	-	29.1 ±0.4	-	-	-	31.3 ±0.2
	標準品	8.3 ±0.4	13.1 ±0.5	17.0 ±0.4	23.1 ±0.6	26.2 ±0.5	28.1 ±0.4	30.3 ±0.3	31.5 ±0.3	32.6 ±0.3	33.3 ±0.4	34.0 ±0.4	34.6 ±0.3
pH6.8* 100rpm	シロスタゾール OD錠 100 mg 「VTRS」	-	12.8 ±0.3	16.6 ±0.3	-	-	-	-	29.9 ±0.3	-	-	-	31.6 ±0.2
	標準品	11.2 ±0.3	16.4 ±0.3	20.1 ±0.3	25.2 ±0.5	27.9 ±0.2	29.5 ±0.3	31.2 ±0.1	32.0 ±0.2	33.0 ±0.1	33.6 ±0.2	34.3 ±0.2	34.9 ±0.2

*1.0% (w/v) ポリソルベート 80 添加

平均値±SD

n=12

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

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 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。

（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

該当資料なし

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

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調査・試験の概要

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¹⁷⁾

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。

(7) その他

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^{18)～20)}

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。

注）本剤の承認された用量は 1回 100mg を 1日 2回である。

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

- ・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、サルボ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、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又は効果等は、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

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²¹⁾、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する¹⁾。

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²²⁾ 又は、プロスタグランジン E_1 ²³⁾ の存在下で増強する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 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^{24)、25)}。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 (*in vitro*)²³⁾。

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 (*in vitro*)²⁴⁾。

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 (*in vitro*)²²⁾。

④ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制した (*in vitro*)²⁵⁾。

⑤ビーグル犬²⁴⁾ 及びブタ²⁶⁾ 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)}。

⑦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⁾。

⑧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

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²⁴⁾。

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²⁹⁾。

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³⁰⁾。

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²⁶⁾。

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³¹⁾。

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³²⁾。

3) 血管拡張作用

- ①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³³⁾。
- ②麻酔イヌ及び麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させた³³⁾。
- ③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により認められた^{34)、35)}。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により認められた³⁶⁾。
- ④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³⁷⁾。

4) 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 (*in vitro*)³⁸⁾。
- 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³⁹⁾。

5) 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 (*in vitro*)⁴⁰⁾。
- ②ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制した (*in vitro*)^{41) ~43)}。

(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⁴⁴⁾

「VII. 薬物動態に関する項目」の「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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薬物動態パラメータを示す⁴⁵⁾。

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) 生物学的同等性試験

①シロスタゾール錠 50mg「V T R S」⁴⁶⁾

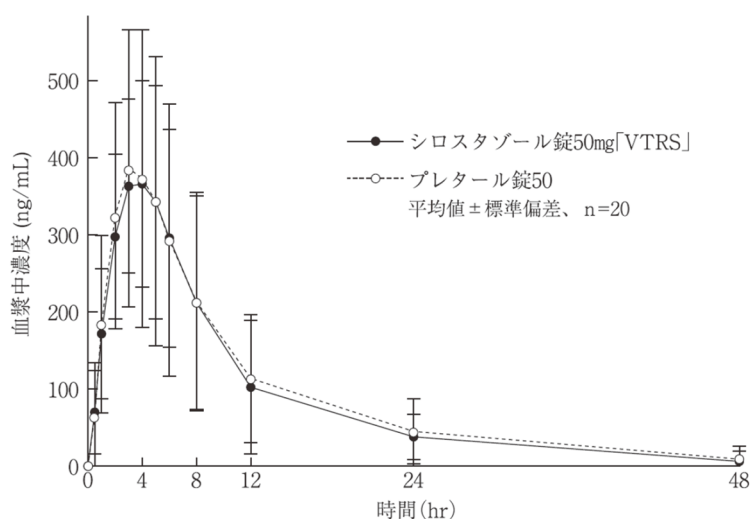
シロスタゾール錠 50mg「V T R S」とプレタール錠 50 を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（シロスタゾールとして 50mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中シロスタゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ AUC 、 $C_{\max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

血漿中シロスタゾールの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_t (ng・hr/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
シロスタゾール錠 50mg「V T R S」	4185.10±2066.92	394.39±144.75	3.55±1.00	8.17±5.56
プレタール錠 50	4506.95±2654.13	410.54±192.82	3.10±1.02	8.95±6.06

(平均値±標準偏差、n=20)

血漿中シロスタゾールの濃度推移



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、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②シロスタゾール錠 100mg「VTRS」⁴⁷⁾

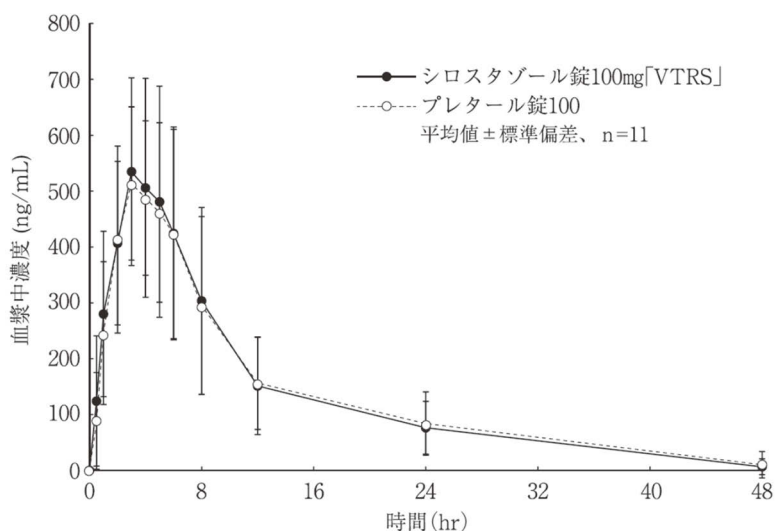
シロスタゾール錠 100mg「VTRS」とプレタール錠 100 を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（シロスタゾールとして 100mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中シロスタゾール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

血漿中シロスタゾールの薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _t (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
シロスタゾール錠 100mg「VTRS」	6403.38±2416.97	575.58±180.40	3.00±1.34	9.66±6.50
プレタール錠 100	6506.56±2418.13	571.35±138.47	3.55±1.29	10.32±6.13

(平均値±標準偏差、n=11)

血漿中シロスタゾールの濃度推移



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、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シロスタゾール OD 錠 50mg 「V T R S」¹⁵⁾

シロスタゾール OD 錠 50mg 「V T R S」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（平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発第 0229 第 10 号）」に基づき、シロスタゾール OD 錠 100mg 「V T R S」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

④シロスタゾール OD 錠 100mg 「V T R S」⁴⁴⁾

健康成人男子にシロスタゾール OD 錠 100mg 「V T R S」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）健康成人男子に絶食時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中シロスタゾール濃度を測定し、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

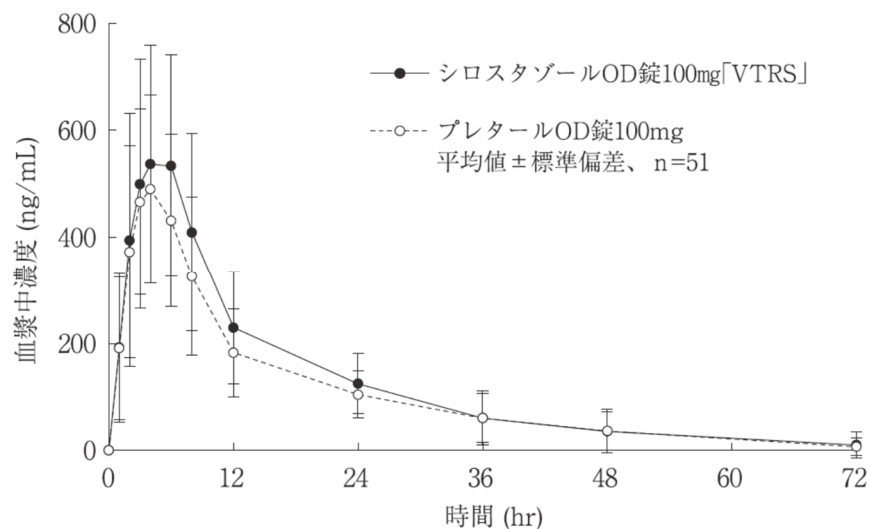
・水で服用

血漿中シロスタゾールの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ				
		AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT ₀₋₇₂ (hr)	kel (1/hr)
シロスタゾール OD 錠 100mg 「V T R S」	1 錠 (100mg)	9012.3 ±3237.8	620.4 ±222.9	10313.8 ±8082.0	4.2 ±1.4	15.8 ±29.2	15.3 ±5.1	0.0755 ±0.0402
プレタール OD 錠 100mg	1 錠 (100mg)	7779.6 ±2702.1	537.5 ±182.6	8400.8 ±3364.5	3.4 ±1.4	14.5 ±12.9	15.9 ±5.2	0.0742 ±0.0409

(平均値±標準偏差 n=51)

血漿中シロスタゾールの濃度推移



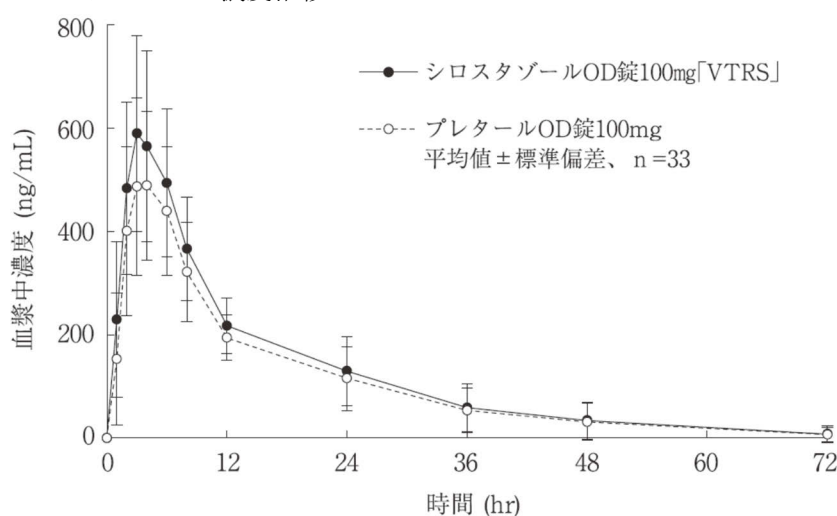
・水なしで服用

血漿中シロスタゾールの薬物動態パラメータ

	投与量	判定パラメータ		参考パラメータ				
		AUC ₀₋₇₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT ₀₋₇₂ (hr)	kel (1/hr)
シロスタゾール OD錠100mg 「VTRS」	1錠 (100mg)	8943.3 ±2534.4	619.9 ±183.4	9397.1 ±2964.0	3.4 ±1.1	12.5 ±8.7	14.9 ±4.9	0.0757 ±0.0368
プレタール OD錠 100mg	1錠 (100mg)	7841.2 ±2333.6	546.3 ±145.6	8284.3 ±2790.1	3.7 ±1.3	12.9 ±9.0	15.0 ±4.8	0.0751 ±0.0372

(平均値±標準偏差 n=33)

血漿中シロスタゾールの濃度推移



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、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) 腎機能障害患者⁴⁸⁾

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 50mg を 2 日、100mg を 6 日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（外国人データ）。[「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目]の「6. (2) 腎機能障害患者」の項を参照]

4) 肝機能障害患者⁴⁹⁾

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）（外国人データ）。[「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目]の「6. (3) 肝機能障害患者」の項を参照]

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) ワルファリン⁵⁰⁾

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（外国人データ）。

2) エリスロマイシン⁵¹⁾

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（外国人データ）。[「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目] の「7. 相互作用」の項を参照]

3) オメプラゾール⁵²⁾

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（外国人データ）。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁴⁴⁾

シロスタゾール OD 錠 100mg 「V T R S」: <水で服用> 0.0755 ± 0.0402 (1/hr)

<水なしで服用> 0.0757 ± 0.0368 (1/hr)

(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⁵³⁾

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) であった。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種^{54)、55)}

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 (*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比率⁵⁶⁾

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。

(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¹⁾

尿中

(2) 排泄率⁵⁶⁾

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。

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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 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「2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照

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 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⁵⁷⁾、ベスナリノン⁵⁸⁾）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 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⁵⁹⁾並びに出生児の低体重及び死亡児の増加⁶⁰⁾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⁵³⁾。

(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 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 [16.7.3 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

シロスタゾール錠 50mg・100mg 「V T R S」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

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 本剤は寝たままの状態では、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、更には穿孔を起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⁵⁴⁾。

(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⁶¹⁾ 及び 52 週間経口投与毒性試験⁶²⁾ 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」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・100mg「V T R S」

シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」 該当しない

有効成分：日局 シロスタゾール 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」の項を参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈シロスタゾール錠 50mg「V T R S」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

〈シロスタゾール錠 100mg「V T R S」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

〈シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

〈シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

7. 容器の材質

シロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」:

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」:

PTP シート：ポリ塩化ビニル・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

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プレタール OD 錠 50mg/100mg/散 20%（大塚製薬）

同 効 薬：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、サルボグレラート塩酸塩など

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：

シロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」：2009 年 1 月 14 日

シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」：2014 年 2 月 14 日

承 認 番 号：

シロスタゾール錠 50mg「V T R S」：22100AMX00140

シロスタゾール錠 100mg「V T R S」：22100AMX00141

シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」：22600AMX00386

シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」：22600AMX00387

11. 薬価基準収載年月日

シロスタゾール錠 50mg・OD 錠 50mg「V T R S」：2022 年 4 月 1 日

シロスタゾール錠 100mg・OD 錠 100mg「V T R S」：2022 年 4 月 20 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

シロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」

2010 年 10 月 13 日 効能・効果の追加

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

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、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
シロスタゾール錠 50mg「V T R S」	113134504	統一名：3399002F1010 個 別：3399002F1362	統一名：620003450 個 別：621313404
シロスタゾール錠 100mg「V T R S」	113147504	3399002F2393	621314704
シロスタゾールOD錠 50mg「V T R S」	123440403	統一名：3399002F3012 個 別：3399002F3128	統一名：622315200 個 別：622344003
シロスタゾールOD錠 100mg「V T R S」	123441103	3399002F4124	622344103

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-2469, 2021
- 2) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（1）
－明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較－」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：25, 2009
- 3) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（2）
－低視力状態での可視性の比較－」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：29, 2009
- 4) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（3）
－低コントラスト状態での可視性の比較－」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：33, 2009
- 5) 社内資料：安定性試験（加速試験）（シロスタゾール錠 50mg「V T R S」）
- 6) 社内資料：安定性試験（加速試験）（シロスタゾール錠 100mg「V T R S」）
- 7) 社内資料：安定性試験（加速試験）（シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」）
- 8) 社内資料：安定性試験（加速試験）（シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」）
- 9) 社内資料：無包装状態の安定性（シロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」）
- 10) 社内資料：無包装状態の安定性（シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」）
- 11) 社内資料：日局 溶出試験資料（シロスタゾール錠 50mg「V T R S」）
- 12) 社内資料：溶出試験（シロスタゾール錠 50mg「V T R S」）
- 13) 社内資料：日局 溶出試験資料（シロスタゾール錠 100mg「V T R S」）
- 14) 社内資料：溶出試験資料（シロスタゾール錠 100mg「V T R S」）
- 15) 社内資料：溶出試験（シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」）
- 16) 社内資料：溶出試験（シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」）
- 17) Shinohara Y, et al. : Lancet Neurol. : 9 (10) : 959-968, 2010
- 18) 三島好雄ほか：臨床評価：14 (1) : 13-41, 1986
- 19) 内田發三ほか：循環器科. 1985 ; 17 (4) : 421-432
- 20) 三島好雄ほか：医学のあゆみ：139 (2) : 133-157, 1986
- 21) Sudo T, et al. : Biochem Pharmacol. : 59 (4) : 347-356, 2000
- 22) Igawa T, et al. : Thromb Res. : 57 (4) : 617-623, 1990
- 23) Minami N, et al. : Life Sci. : 61 (25) : 383-389, 1997
- 24) Kimura Y, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. : 35 (II) : 1144-1149, 1985
- 25) Matsumoto Y, et al. : Thromb Res. : 95 (1) : 19-29, 1999
- 26) Kohda N, et al. : Thromb Res. : 96 (4) : 261-268, 1999
- 27) 勝村達喜ほか：薬理と治療：14 (3) : 1531-1536, 1986
- 28) Yasunaga K, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. : 35 (II) : 1189-1192, 1985
- 29) Kawamura K, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. : 35 (II) : 1154-1156, 1985
- 30) 安田慶秀ほか：脈管学：28 (2) : 135-139, 1988
- 31) Watanabe K, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986 ; 36 (II) : 1022-1024
- 32) 後藤文男ほか：臨床評価：27 (3) : 615-643, 2000
- 33) Kawamura K, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. : 35 (II) : 1149-1154, 1985
- 34) Kamiya T, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. : 35 (II) : 1201-1203, 1985
- 35) Yasuda K, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. : 35 (II) : 1198-1200, 1985
- 36) Ohashi S, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. : 35 (II) : 1203-1208, 1985
- 37) Kobayashi S, et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. : 35 (II) : 1193-1197, 1985
- 38) Hayashi S, et al. : Hypertension. : 35 (1) : 237-243, 2000
- 39) Ishizaka N, et al. : Atherosclerosis. : 142 (1) : 41-46, 1999
- 40) Hashimoto A, et al. : Atherosclerosis. : 189 (2) : 350-357, 2006

- 41) Omi H,et al. : Microvasc Res. 68 (2) : 119-125, 2004
- 42) Otsuki M,et al. : Atherosclerosis. : 158 (1) : 121-128, 2001
- 43) Nishio Y,et al. : Horm Metab Res. : 29 (10) : 491-495, 1997
- 44) 社内資料：生物学的同等性試験（シロスタゾール OD錠 100mg「V T R S」）
- 45) 長谷川節雄ほか：薬理と治療：40 (11) : 955-964, 2012
- 46) 社内資料：生物学的同等性試験（シロスタゾール錠 100mg「V T R S」）
- 47) 社内資料：生物学的同等性試験（シロスタゾール錠 100mg「V T R S」）
- 48) Mallikaarjun S,et al. : Clin Pharmacokinet. : 37 (Suppl.2) : 33-40, 1999
- 49) Bramer SL,et al. : Clin Pharmacokinet. : 37 (Suppl.2) : 25-32, 1999
- 50) Mallikaarjun S,et al. : Clin Pharmacokinet. : 37 (Suppl.2) : 79-86, 1999
- 51) Suri A,et al. : Clin Pharmacokinet. : 37 (Suppl.2) : 61-68, 1999
- 52) Suri A,et al. : Clin Pharmacokinet. : 37 (Suppl.2) : 53-59, 1999
- 53) Akiyama H,et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. : 35 (Ⅱ) : 1124-1132, 1985
- 54) Bramer SL,et al. : Clin Pharmacokinet. : 37 (Suppl.2) : 69-77, 1999
- 55) Abbas R,et al. : Hum Exp Toxicol. : 19 : 178-184, 2000
- 56) Akiyama H,et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. : 35 (Ⅱ) : 1133-1140, 1985
- 57) Packer M,et al. : New Engl J Med. : 325 (21) : 1468-1475, 1991
- 58) Cohn JN,et al. : New Engl J Med. : 339 (25) : 1810-1816, 1998
- 59) 西大條亮一ほか：医薬品研究 : 16 (5) : 1053-1072, 1985
- 60) 江崎孝三郎ほか：医薬品研究 : 16 (5) : 1073-1092, 1985
- 61) 永野耕一ほか：医薬品研究 : 16 (6) : 1268-1284, 1985
- 62) 永野耕一ほか：医薬品研究 : 16 (6) : 1305-1324, 1985

2. その他の参考文献

- 参考文献 1) 藤島一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック初版：12-16、東京、じほう、2001
- 参考文献 2) 藤島一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第2版：37-43、東京、じほう、2006

XII. 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

その他の関連資料

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)

本剤の粉砕後の安定性並びに簡易懸濁法試験（崩壊懸濁試験及び通過性試験）の報告を以下に示す。なお、本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

本剤を粉砕あるいは簡易懸濁しての投与については、各医療担当者の裁量と判断により行うこと。

(1) 粉砕

1) シロスタゾール錠 50mg・100mg「V T R S」

【試験方法】

試料の調整方法：メノウ乳鉢を用いて粉砕する

保存条件：①温度：40℃（遮光瓶・密閉）

②湿度：30℃／75%RH（ガラスカップ・開放）

③光：2000lx（総照射量 67 万 lx・hr；シャーレ・開放）

測定時期：開始時、1、2 週間後

試験項目：外観、含量

試験回数：3 回

【試験結果】

シロスタゾール錠 50mg「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間後	2週間後
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.3	100.2	99.2
[対開始時 (%)]	[100.0]	[100.9]	[99.9]

②湿度に対する安定性試験 [30℃／75%RH]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間後	2週間後
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.3	98.5	99.6
[対開始時 (%)]	[100.0]	[99.2]	[100.3]

③光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間後	2週間後
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.3	99.9	99.4
[対開始時 (%)]	[100.0]	[100.6]	[100.1]

シロスタゾール錠 100mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40℃]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間後	2週間後
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	97.9	97.7	98.5
[対開始時 (%)]	[100.0]	[99.8]	[100.6]

②湿度に対する安定性試験 [30℃/75%RH]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間後	2週間後
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	97.9	97.3	97.8
[対開始時 (%)]	[100.0]	[99.4]	[99.9]

③光に対する安定性試験 [2000lx]

測定項目	測定時期		
	開始時	1週間後	2週間後
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	97.9	99.4	98.7
[対開始時 (%)]	[100.0]	[101.5]	[100.8]

2) シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg 「V T R S」

【試験方法】

試料の調整方法：粉砕用ミルを用いて粉砕する

保存条件：①温度：40℃±2℃/75%RH±5%RH（褐色ガラス瓶・密栓）

②湿度：25℃±2℃/75%RH±5%RH（透明プラスチックシャーレ・開放）

③光：2500lx（総照射量 120 万 lx・hr、透明プラスチックシャーレ・開放）

測定時期：①、②開始時、7 日目、14 日目、30 日目

③開始時、積算 30 万 lx・hr（5 日目）、積算 60 万 lx・hr（10 日目）、積算 120 万 lx・hr（20 日目）

試験項目：外観、含量

試験回数：外観 3 回、含量 3 回

【試験結果】

シロスタゾール OD 錠 50mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40℃±2℃/75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	7 日目	14 日目	30 日目
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.4	98.6	100.1	100.6
[残存率 (%)]	[100.0]	[99.2]	[100.7]	[101.2]

②湿度に対する安定性試験 [25℃±2℃/75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	7 日目	14 日目	30 日目
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.4	98.2	97.5	99.4
[残存率 (%)]	[100.0]	[98.8]	[98.1]	[100.0]

③光に対する安定性試験 [2500lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	積算30万lx・hr	積算60万lx・hr	積算120万lx・hr
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	99.4	97.8	99.0	99.5
[残存率 (%)]	[100.0]	[98.4]	[99.6]	[100.1]

シロスタゾール OD 錠 100mg 「V T R S」

①温度に対する安定性試験 [40℃±2℃/75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	7日目	14日目	30日目
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	98.0	98.5	98.4	98.2
[残存率 (%)]	[100.0]	[100.5]	[100.4]	[100.2]

②湿度に対する安定性試験 [25℃±2℃/75%RH±5%RH]

測定項目	測定時期			
	開始時	7日目	14日目	30日目
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	98.0	97.3	97.1	97.7
[残存率 (%)]	[100.0]	[99.3]	[99.1]	[99.7]

③光に対する安定性試験 [2500lx]

測定項目	測定時期			
	開始時	積算30万lx・hr	積算60万lx・hr	積算120万lx・hr
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%)	98.0	96.6	97.1	97.0
[残存率 (%)]	[100.0]	[98.6]	[99.1]	[99.0]

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) シロスタゾール錠 50mg・100mg 「V T R S」

【試験方法】「内服薬経管投与ハンドブック初版」^{参考文献 1)}に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

- ・ディスペンサー内に薬剤を入れ 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先の蓋をして 5 分間自然放置する。
- ・5 分後にディスペンサーを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。
- ・5 分後に崩壊しない場合、更に 5 分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。
- ・中止した錠剤はコーティング破壊をしてから同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

②通過性試験

- ・崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をサイズ 8Fr. (フレンチ) の経管チューブに約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察する。
- ・懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

【試験結果】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水（約 55℃）		破壊→水		通過サイズ
	5 分	10 分	5 分	10 分	
シロスタゾール錠 50mg「V T R S」	○				8Fr.
シロスタゾール錠 100mg「V T R S」	○				8Fr.

○：崩壊又は懸濁した

2) シロスタゾール OD 錠 50mg・100mg「V T R S」

【試験方法】「内服薬経管投与ハンドブック第2版」参考文献2) に準じて実施。

①崩壊懸濁試験

ディスペンサー内に本品 1 錠を入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り、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。

②通過性試験

崩壊懸濁法で得られた懸濁液をディスペンサー内に吸い取り、経管栄養チューブの注入端より 2～3mL/秒の速度で注入し、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】

剤型	簡易懸濁法				通過性試験
	水（約 55℃）		破壊→水		通過サイズ
	5 分	10 分	5 分	10 分	
シロスタゾール OD 錠 50mg「V T R S」	○				8Fr.
シロスタゾール OD 錠 100mg「V T R S」	○				8Fr.

○：崩壊した

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

