

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2008に準拠して作成

抗血小板剤

日本薬局方 シロスタゾール錠

シロスタゾール錠50mg「KN」

シロスタゾール錠100mg「KN」

CILOSTAZOL Tablets 50mg「KN」・100mg「KN」

| | | | | | |
|---------------------------|---|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------|
| 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「KN」：1錠中、日局シロスタゾール50mg含有 シロスタゾール錠100mg「KN」：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） cilostazol（INN） | | | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | | 製造販売承認年月日 | 製造販売一部変更承認年月日 | 薬価基準収載年月日 | 発売年月日 |
| | 50mg「KN」 | 2013年2月15日 （販売名変更による） | 2010年9月14日 （効能追加による） | 2013年6月21日 （販売名変更による） | 2004年7月9日 |
| | 100mg「KN」 | 2013年2月15日 （販売名変更による） | 2010年9月14日 （効能追加による） | 2013年6月21日 （販売名変更による） | 2000年7月7日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元： 小林化工株式会社 | | | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | | | |
| 問い合わせ窓口 | 小林化工株式会社 安全管理部 TEL：0776-73-0911 FAX：0776-73-0821 医療関係者向けホームページ： http://www.kobayashikako.co.jp | | | | |

本IFは2013年6月改訂（第8版）の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
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008 年 9 月)

目 次

| | | |
|---|----|--|
| I. 概要に関する項目 | | |
| 1. 開発の経緯 | 1 | |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | |
| II. 名称に関する項目 | | |
| 1. 販売名 | 2 | |
| (1) 和名 | 2 | |
| (2) 洋名 | 2 | |
| (3) 名称の由来 | 2 | |
| 2. 一般名 | 2 | |
| (1) 和名 (命名法) | 2 | |
| (2) 洋名 (命名法) | 2 | |
| (3) ステム | 2 | |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | |
| 5. 化学名 (命名法) | 2 | |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | |
| 7. CAS登録番号 | 2 | |
| III. 有効成分に関する項目 | | |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | |
| (1) 外観・性状 | 3 | |
| (2) 溶解性 | 3 | |
| (3) 吸湿性 | 3 | |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 3 | |
| (5) 酸塩基解離定数 | 3 | |
| (6) 分配係数 | 3 | |
| (7) その他の主な示性値 | 3 | |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 3 | |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 3 | |
| 4. 有効成分の定量法 | 4 | |
| IV. 製剤に関する項目 | | |
| 1. 剤形 | 5 | |
| (1) 剤形の区別、規格及び性状 | 5 | |
| (2) 製剤の物性 | 5 | |
| (3) 識別コード | 5 | |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等 | 5 | |
| 2. 製剤の組成 | 5 | |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 5 | |
| (2) 添加物 | 5 | |
| (3) その他 | 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 | 6 | |
| 5. 調整法及び溶解後の安定性 | 7 | |
| 6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) | 7 | |
| 7. 溶出性 | 7 | |
| 8. 生物学的試験法 | 10 | |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 10 | |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 10 | |
| 11. 力価 | 10 | |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 10 | |
| 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 | 11 | |
| 14. その他 | 11 | |
| V. 治療に関する項目 | | |
| 1. 効能又は効果 | 12 | |
| 2. 用法及び用量 | 12 | |
| 3. 臨床成績 | 12 | |
| (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目) | 12 | |
| (2) 臨床効果 | 12 | |
| (3) 臨床薬理試験：忍溶性試験 | 12 | |
| (4) 探索的試験：用量反応探索試験 | 12 | |
| (5) 検証的試験 | 12 | |
| 1) 無作為化並行用量反応試験 | 12 | |
| 2) 比較試験 | 12 | |
| 3) 安全性試験 | 12 | |
| 4) 患者・病態別試験 | 12 | |
| (6) 治療的使用 | 12 | |
| 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) | 12 | |
| 2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した試験の概要 | 12 | |
| 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 | 13 | |
| 2. 薬理作用 | 13 | |
| (1) 作用部位・作用機序 | 13 | |
| (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 13 | |
| (3) 作用発現時間・持続時間 | 14 | |
| VII. 薬物動態に関する項目 | | |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 15 | |
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 15 | |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | 15 | |
| (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 15 | |
| (4) 中毒域 | 17 | |
| (5) 食事・併用薬の影響 | 17 | |
| (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 | 17 | |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 17 | |
| (1) コンパートメントモデル | 17 | |
| (2) 吸収速度定数 | 17 | |
| (3) バイオアベイラビリティ | 18 | |
| (4) 消失速度定数 | 18 | |
| (5) クリアランス | 18 | |
| (6) 分布容積 | 18 | |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 18 | |
| 3. 吸収 | 18 | |
| 4. 分布 | 18 | |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 18 | |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 18 | |
| (3) 乳汁への移行性 | 18 | |
| (4) 髄液への移行性 | 18 | |
| (5) その他の組織への移行性 | 18 | |
| 5. 代謝 | 18 | |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 18 | |
| (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 | 19 | |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 19 | |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 19 | |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 19 | |
| 6. 排泄 | 19 | |
| (1) 排泄部位及び経路 | 19 | |

| | | | |
|------------------------------------|----|------------------------------------|----|
| (2)排泄率 | 19 | 8. 同一成分・同効薬 | 27 |
| (3)排泄速度 | 19 | 9. 国際誕生年月日 | 27 |
| 7. 透析等による除去率 | 19 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 27 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | | 11. 薬価基準収載年月日 | 28 |
| 1. 警告内容とその理由 | 20 | 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 | 28 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 20 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 28 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 20 | 14. 再審査期間 | 28 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 20 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 28 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 20 | 16. 各種コード | 28 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 21 | 17. 保険給付上の注意 | 28 |
| 7. 相互作用 | 21 | X I. 文献 | |
| (1)併用禁忌とその理由 | 21 | 1. 引用文献 | 29 |
| (2)併用注意とその理由 | 21 | 2. その他の参考文献 | 29 |
| 8. 副作用 | 22 | X II. 参考資料 | |
| (1)副作用の概要 | 22 | 1. 主な外国での発売状況 | 30 |
| (2)重大な副作用と初期症状 | 22 | 2. 海外における臨床支援情報 | 30 |
| (3)その他の副作用 | 23 | X III. 備考 | |
| (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 23 | その他の関連資料 | 31 |
| (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 | 23 | 付表1 | 32 |
| (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 23 | 付表2 | 33 |
| 9. 高齢者への投与 | 23 | | |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 24 | | |
| 11. 小児等への投与 | 24 | | |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 24 | | |
| 13. 過量投与 | 24 | | |
| 14. 適用上の注意 | 24 | | |
| 15. その他の注意 | 24 | | |
| 16. その他 | 24 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | | | |
| 1. 薬理試験 | 25 | | |
| (1)薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照） | 25 | | |
| (2)副次的薬理試験 | 25 | | |
| (3)安全性薬理試験 | 25 | | |
| (4)その他の薬理試験 | 25 | | |
| 2. 毒性試験 | 25 | | |
| (1)単回投与毒性試験 | 25 | | |
| (2)反復投与毒性試験 | 25 | | |
| (3)生殖発生毒性試験 | 26 | | |
| (4)その他の特殊毒性 | 26 | | |
| X. 管理的事項に関する項目 | | | |
| 1. 規制区分 | 27 | | |
| 2. 有効期限又は使用期限 | 27 | | |
| 3. 貯法・保存条件 | 27 | | |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 27 | | |
| (1)薬局での取り扱いについて | 27 | | |
| (2)薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） | 27 | | |
| 5. 承認条件等 | 27 | | |
| 6. 包装 | 27 | | |
| 7. 容器の材質 | 27 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シロスタゾールは、血小板凝集抑制作用と末梢血管拡張作用を併せ持つ新しいタイプの抗血小板剤で、血小板および血管平滑筋のサイクリックAMPホスホジエステラーゼ活性を阻害することにより、抗血小板作用および血管拡張作用を発揮する。

(旧)プラテミール錠50は、小林化工(株)が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号(平成11年4月8日)に基づき規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2004年(平成16年)2月に承認を取得し、同年7月の薬価収載とともに発売に至った(付表1参照)。

その後、医療事故防止対策に基づく販売名の変更(薬食審査発第0922001号通知)により、製品名を2013年(平成25年)6月に「プラテミール錠50」から「シロスタゾール錠50mg「KN」」に改めた。

(旧)プラテミール錠は小林化工(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号(昭和55年5月30日)に基づき規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2000年(平成12年)2月に承認を取得し、同年7月の薬価収載とともに発売に至った(付表2参照)。

その後、医療事故防止対策に基づく販売名の変更(薬食審査発第0922001号通知)により、製品名を2004年(平成16年)2月に「プラテミール錠」から「プラテミール錠100」に改め、更に2013年(平成25年)6月に「シロスタゾール錠100mg「KN」」に改めた。

両剤は、2010年(平成22年)9月14日付で「脳梗塞(心原性脳梗塞症を除く)発症後の再発抑制」の効能・効果及び用法・用量の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ①1日2回の投与により、効果を発揮します。
- ②血小板凝集抑制作用により、抗血栓効果を示します。
- ③末梢血管を拡張することにより、血流量を増加させます。
- ④脳梗塞(心原性脳梗塞症を除く)発症後の再発抑制に効果を発揮します。
- ⑤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します。
- ⑥副作用(頻度不明)

重大な副作用として、うっ血性心不全・心筋梗塞・狭心症・心室頻拍、出血(脳出血等の頭蓋内出血、肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等)、胃・十二指腸潰瘍、汎血球減少・無顆粒球症・血小板減少、間質性肺炎、肝機能障害・黄疸、急性腎不全があらわれたとの報告がある。

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 「KN」

シロスタゾール錠100mg 「KN」

(2) 洋名

CILOSTAZOL Tablets 50mg 「KN」

CILOSTAZOL Tablets 100mg 「KN」

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格含量+ 「KN」

Kobayashi Kako Network

Kobayashi Kako Nippon

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)

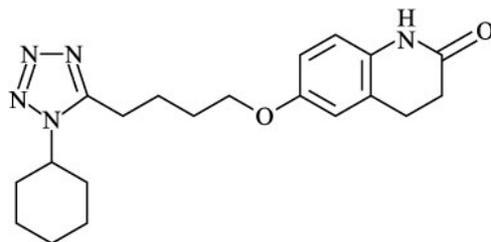
cilostazol (INN)

(3) ステム

該当資料なし

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)

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

記号番号：KCIL(治験薬コード)

7. CAS登録番号

73963-72-1(cilostazol)

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

各種溶媒における溶解度

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。

各種 pH 緩衝液に対する溶解度¹⁾

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

(3) 吸湿性²⁾

臨界相対湿度はほぼ100%と推定される。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：158～162℃

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

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³⁾

紫外可視吸収スペクトル：本品のメタノール溶液(1→100000)につき、紫外可視吸光度測定法によりスペクトルを測定するとき、波長 257nm 付近に吸収の極大を示し、285nm 付近に吸収の肩を示す。

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (257nm)：約 415

乾燥減量：0.1%以下 (1g、105℃、2 時間)

強熱残分：0.1%以下 (1g)

2. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

温度、湿度、光いずれの条件にも安定である。

3. 有効成分の確認試験法³⁾

(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)

4. 有効成分の定量法³⁾

(日局シロスタゾールの定量法による。)

本品及びシロスタゾール標準品を乾燥し、その約 50mg ずつを精密に量り、それぞれにメタノールを加えて溶かし、内標準溶液 5mL を正確に加えた後、メタノールを加えて 50mL とする。これらの液 1mL ずつをとり、それぞれにメタノールを加えて 10mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ L につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するシロスタゾールのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{シロスタゾール (C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2) \text{ の量 (mg)} = M_S \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

M_S : シロスタゾール標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 : ベンゾフェノンのメタノール溶液 (1 \rightarrow 250)

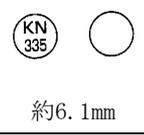
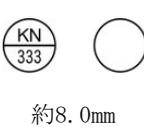
検出器 : 紫外吸光光度計

測定波長 : 254nm

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

| 製品名 | 有効成分の 名称・含量 | 性状 | 外形 | | |
|------------------------|------------------------------|-----------------|---|---|-------------|
| | | | 直径 | 厚さ | 重量 |
| シロスタゾール錠 50mg 「KN」 | 1錠中、 日局シロスタゾール50mg 含有 | 白色の素錠 |  約6.1mm |  約2.5mm | — 約85mg |
| シロスタゾール錠 100mg 「KN」 | 1錠中、 日局シロスタゾール100mg 含有 | 白色の素錠 (割線入り) |  約8.0mm |  約3.0mm | — 約170mg |

(2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 製剤に関する項目 7. 溶出性の項」参照

(3) 識別コード

| 製品名 | 薬物本体 | PTPシート |
|--------------------|-----------|--------|
| シロスタゾール錠50mg 「KN」 | KN 335 | KN335 |
| シロスタゾール錠100mg 「KN」 | KN 333 | KN333 |

(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 「KN」：1錠中、日局シロスタゾール50mg含有

シロスタゾール錠100mg 「KN」：1錠中、日局シロスタゾール100mg含有

(2) 添加物

| 製品名 | 添加物 |
|--------------------|---|
| シロスタゾール錠50mg 「KN」 | 結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム |
| シロスタゾール錠100mg 「KN」 | |

(3) その他

該当しない

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⁴⁾

シロスタゾール錠50mg「KN」：

| 安定性試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験項目 | 結果 | |
|--------|-----------|-------------------|----------------------|-------------|-------------|------------|
| | | | | | 試験開始時 | 試験終了時 |
| 苛酷試験 | 25℃、75%RH | 無包装品 | 30日 | 性状 | *1 | *1 |
| | | | | 溶出試験(%) | 88.3 | 91.2 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 98.4 | 100.7 |
| | 40℃、75%RH | | 6ヵ月 | 性状・確認試験 | *1、*2 | *1、*2 |
| | | | | 溶出試験(%) | 92.8~93.3 | 91.4~93.7 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 100.0~100.3 | 99.4~100.4 |
| | 40℃ | | 30日 | 性状 | *1 | *1 |
| | | | | 溶出試験(%) | 88.3 | 92.7 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 98.4 | 98.9 |
| | 蛍光灯照射 | | 50日 (120万 Lux・hr) | 性状 | *1 | *1 |
| | | | | 溶出試験(%) | 88.3 | 90.0 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 98.4 | 98.9 |
| 長期保存試験 | 室内自然条件下 | PTP包装品 (最終包装品) | 36ヵ月 | 性状 | *1 | *1 |
| | | | | 溶出試験(%) | 78.4~94.6 | 78.8~95.7 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 98.6~100.3 | 98.7~99.8 |

*1：白色の素錠

*2：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、3年間）の結果、シロスタゾール錠50mg「KN」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。

シロスタゾール錠100mg「KN」：

| 安定性試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験項目 | 結果 | |
|--------|-----------|------------------------|----------------------|-------------|------------|------------|
| | | | | | 試験開始時 | 試験終了時 |
| 苛酷試験 | 25℃、75%RH | 無包装品 | 30日 | 性状 | *1 | *1 |
| | | | | 溶出試験(%) | 91.8 | 89.4 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 97.6 | 98.6 |
| | 40℃ | | 30日 | 性状 | *1 | *1 |
| | | | | 溶出試験(%) | 91.8 | 89.8 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 97.6 | 95.6 |
| | 蛍光灯照射 | | 50日 (120万 Lux・hr) | 性状 | *1 | *1 |
| | | | | 溶出試験(%) | 91.8 | 90.8 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 97.6 | 97.1 |
| 加速試験 | 40℃、75%RH | PTP包装品 (最終包装品) | 6ヵ月 | 性状・確認試験 | *1、*2 | *1、*2 |
| | | | | 崩壊試験 | *3 | *3 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 99.8~100.4 | 99.1~100.0 |
| | | ポリエチレン製 容器入り 包装品 | | 性状・確認試験 | *1、*2 | *1、*2 |
| | | | | 崩壊試験 | *3 | *3 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 99.8~100.4 | 99.7~100.3 |
| 長期保存試験 | 室内自然条件下 | PTP包装品 (最終包装品) | 36ヵ月 | 性状 | *1 | *1 |
| | | | | 溶出試験(%) | 85.6~99.0 | 88.1~98.9 |
| | | | | 定量試験(対表示量%) | 97.8~98.8 | 92.9~98.9 |

*1：白色の素錠(割線入り)

*2：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

*3：日局(JP13)一般試験法 崩壊試験(1)錠剤の項に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験（室温、3年間）の結果、シロスタゾール錠100mg「KN」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

5. 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⁵⁾

<溶出挙動における類似性：生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験>

シロスタゾール錠50mg「KN」：

本剤は自社含量違い製品「シロスタゾール錠100mg「KN」」と処方成分及びその組成比が同一であり、溶出挙動が同等であることが確認されているため、「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」に基づき両剤は生物学的に同等であると判断された。

「VII. 薬物動態に関する項目」参照

シロスタゾール錠100mg「KN」：

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、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訂について 薬食審査発第1124004号（平成18年11月24日付）

<試験条件>

試験方法：日本薬局方(JP13)一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局崩壊試験法 第1液）

②pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日局崩壊試験法 第2液）

④水

⑤ポリソルベート 80 0.1%添加の pH1.2（日局崩壊試験法 第1液）

⑥ポリソルベート 80 0.1%添加の pH4.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

⑦ポリソルベート 80 0.1%添加の pH6.8（日局崩壊試験法 第2液）

回転数：50min⁻¹（試験液①～⑦）

100min⁻¹（試験液⑤）

<判定基準>

試験液①～⑦

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は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。

<試験結果>

シロスタゾール錠100mg「KN」の溶出挙動は、各試験液において標準製剤と類似していることが確認された。

図 シロスタゾール錠100mg「KN」の溶出挙動における類似性

(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

● シロスタゾール錠 100mg 「KN」
○ 標準製剤(錠剤、100mg)
n=12

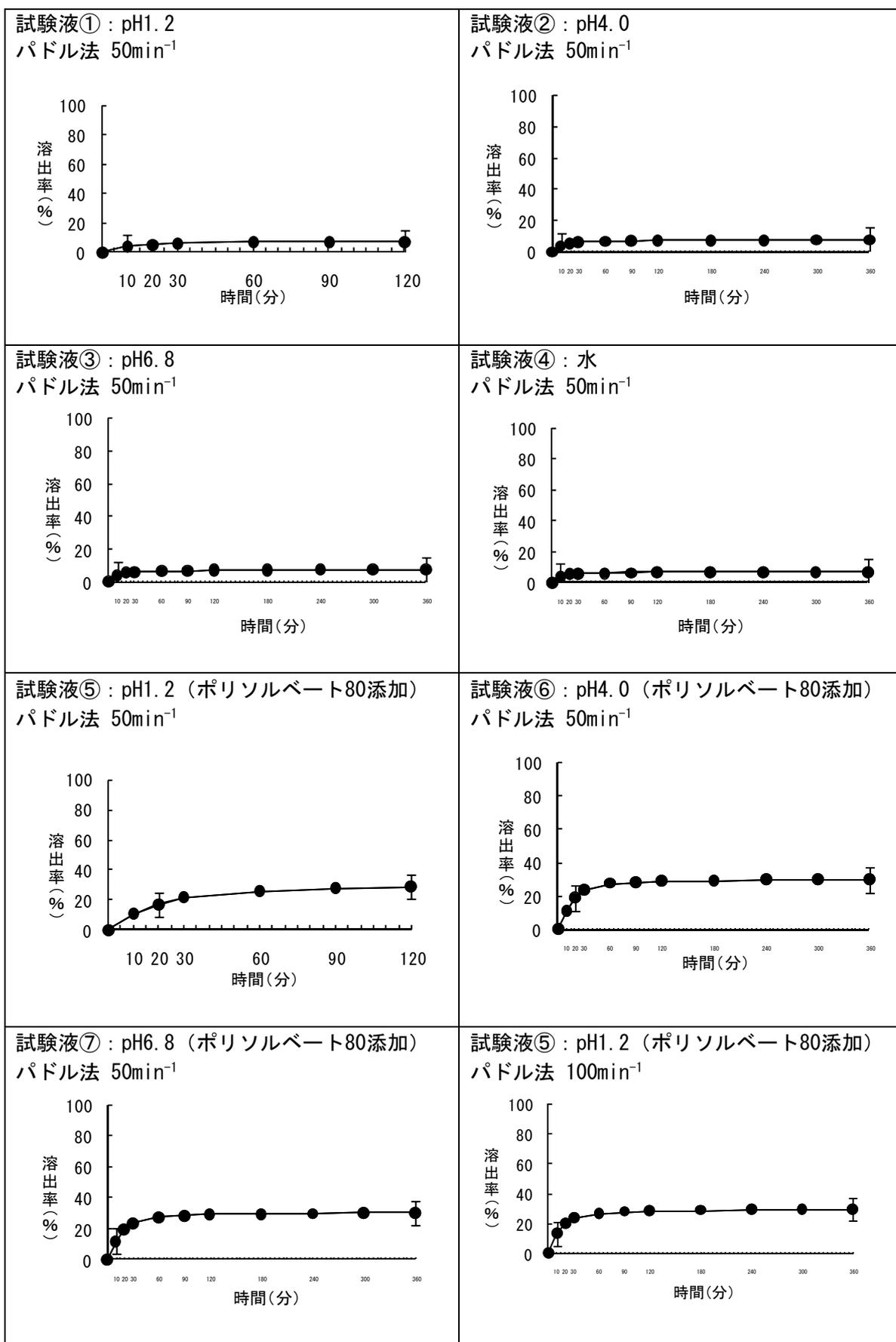


表 シロスタゾール錠100mg「KN」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | | | シロスタゾール錠 100mg「KN」 | 標準製剤 (錠剤、100mg) | 判定 |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|------|-----------------------|--------------------|----|
| 方法 | 攪拌数 | 試験液 | 判定時点 | 平均溶出率(%) | 平均溶出率(%) | |
| 溶出試験法 (パドル法) | 50min ⁻¹ | ①pH1.2 | 10分 | 4.1 | 4.1 | 適合 |
| | | | 120分 | 7.4 | 7.3 | 適合 |
| | | ②pH4.0 | 10分 | 4.0 | 4.0 | 適合 |
| | | | 360分 | 7.6 | 7.5 | 適合 |
| | | ③pH6.8 | 10分 | 4.0 | 4.0 | 適合 |
| | | | 360分 | 7.5 | 7.6 | 適合 |
| | | ④水 | 10分 | 4.2 | 4.2 | 適合 |
| | | | 360分 | 7.1 | 7.2 | 適合 |
| | | ⑤pH1.2 (0.1%ポリソルベート80添加) | 20分 | 17.0 | 16.9 | 適合 |
| | | | 120分 | 28.8 | 28.7 | 適合 |
| | ⑥pH4.0 (0.1%ポリソルベート80添加) | 20分 | 18.5 | 18.6 | 適合 | |
| | | 360分 | 30.0 | 29.8 | 適合 | |
| | ⑦pH6.8 (0.1%ポリソルベート80添加) | 10分 | 12.1 | 12.1 | 適合 | |
| | | 360分 | 30.5 | 30.5 | 適合 | |
| 100min ⁻¹ | ⑤pH1.2 (0.1%ポリソルベート80添加) | 10分 | 13.4 | 13.4 | 適合 | |
| | | 120分 | 28.6 | 28.8 | 適合 | |

(n=12)

< 公的溶出試験への適合性：日本薬局方に基づく溶出試験 >

シロスタゾール錠50mg「KN」：

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試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

< 試験条件 >

日局溶出試験法 (パドル法)

条件：回転数 50min⁻¹

試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3→1000)、900mL

溶出規格：45分の溶出率は75%以上である。

< 試験結果 >

45分間の溶出率は78.4~94.6%であり、規格に適合した。

シロスタゾール錠100mg「KN」：

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試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

< 試験条件 >

日局溶出試験法 (パドル法)

条件：回転数 50min⁻¹

試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3→1000)、900mL

溶出規格：60分の溶出率は70%以上である。

< 試験結果 >

60分間の溶出率は82.6~91.2%であり、規格に適合した。

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³⁾

(日局シロスタゾール錠の確認試験による。)

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法³⁾

(日局シロスタゾール錠の定量法による。)

本品20個以上をとり、その質量を精密に量り、粉末とする。シロスタゾール(C₂₀H₂₇N₅O₂)約50mgに対応する量を精密に量り、内標準溶液5mLを正確に加え、メタノールを加えて50mLとし、10分間よく振り混ぜる。この液1mLをとり、メタノールを加えて10mLとした後、孔径0.5μm以下のメンブランフィルターでろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にシロスタゾール標準品約50mgを精密に量り、メタノールに溶かし、内標準溶液5mLを正確に加え、メタノールを加えて50mLとする。この液1mLをとり、メタノールを加えて10mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10μLにつき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するシロスタゾールのピーク面積の比Q_T及びQ_Sを求める。

$$\text{シロスタゾール (C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2) \text{ の量 (mg)} = M_S \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

M_S : シロスタゾール標準品の秤取量(mg)

内標準溶液 : ベンゾフェノンのメタノール溶液(1→250)

検出器 : 紫外吸光光度計

測定波長 : 254nm

11. 力価

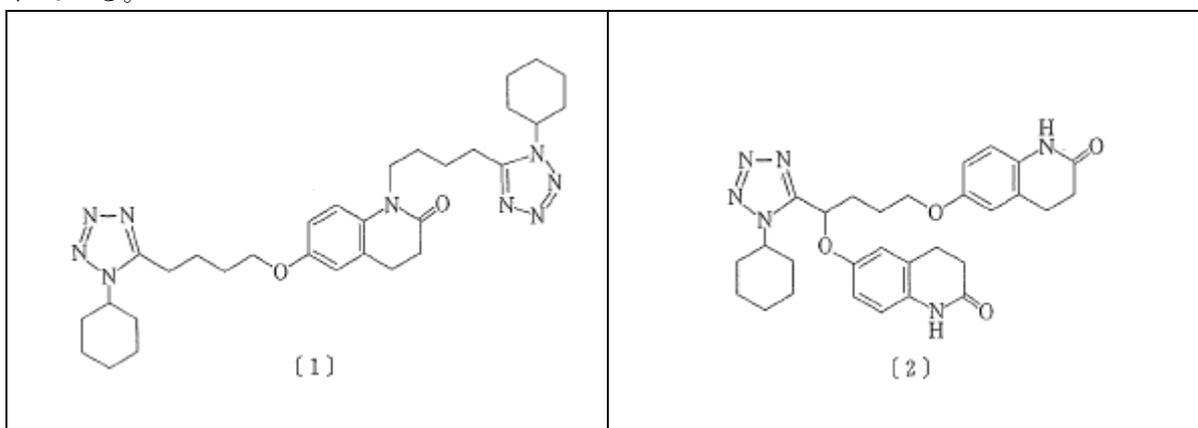
該当しない

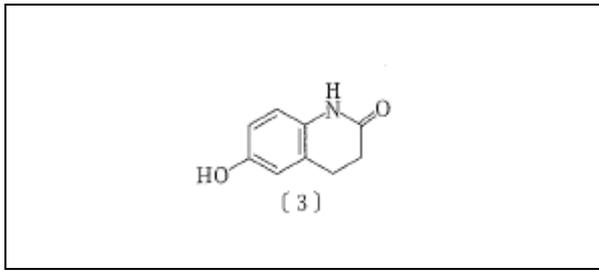
12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

混在が予想される類縁物質には[1]～[3]のようなものがある。標準溶液の濃度は試料溶液の0.2%であるので、個々の類縁物質の混在量は0.14%以下、類縁物質の総量は0.24%以下に規制されている。





13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. 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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

無症候性脳梗塞における本剤の脳梗塞発作の抑制効果は検討されていない。

2. 用法及び用量

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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⁶⁾

末梢循環改善剤：リマプロストアルファデクス、バトロキソピン、アルプロスタジル

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、イコサペント酸エチル

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

抗血小板薬。サイクリックAMP(cAMP)ホスホジエステラーゼⅢ(PDEⅢ)阻害薬であり、細胞内cAMPを増加させる。血小板でcAMPが上昇すると血小板凝集が抑制され、末梢血管平滑筋でのcAMP増加は血管拡張をもたらす。これらの作用が臨床的に利用され、慢性動脈閉塞症などに用いられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

抗血小板作用：

(1) *in vitro*

- ・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する。また、ずり応力によって誘発される血小板凝集を抑制する。
- ・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いったん凝集した血小板凝集塊を解離させる。
- ・ヒト血小板において、トロンボキサン_{A2}産生を抑制する。
- ・ヒト血小板の血液凝固促進活性を抑制する。

(2) *in vivo*

- ・ビーグル犬およびブタへの経口投与で、ADP、コラーゲンによる血小板凝集を抑制する。
- ・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い。
- ・慢性動脈閉塞症患者およ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する。
- ・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い。
- ・シロスタゾール製剤の投与中止により、抑制された血小板凝集能はシロスタゾール製剤の血漿中濃度の減衰とともに投与前値に復し、リバウンド現象(凝集亢進)も認められていない。

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する。
- ・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する。
- ・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する。
- ・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する。
- ・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る。
- ・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ている。

血管拡張作用：

- ・KCl、プロスタグランジンF_{2α}により収縮させたイヌ摘出大腿動脈、中大脳動脈および脳底動脈を弛緩させる。
- ・麻酔イヌの大腿動脈、椎骨動脈、総頸動脈および内頸動脈血流量を増加させる。
- ・麻酔イヌおよび麻酔ネコの脳皮質血流量を増加させる。
- ・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る。
- ・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ている。さら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ている。

- ・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ている。

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細胞の増殖を抑制する。
- ・ラット頸動脈内膜バルーン損傷後の内膜肥厚を抑制する。

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産生を促進する。
- ・ヒトの培養内皮細胞の障害を抑制する。
- ・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する。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

作用発現時間：脳血栓患者に1日100mgを単回投与後3時間で血小板凝集の抑制作用が認められている。

作用持続時間：脳血栓患者に1回100mg1日2回、4週間投与した場合、最終投与48時間後には、血漿中濃度は低下し、血小板凝集抑制効果は消失した。

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⁷⁾

| 製品名 | 投与量 | T _{max} (hr) |
|-------------------|-------|-----------------------|
| シロスタゾール錠100mg「KN」 | 100mg | 3.4±1.0 |

(Mean±S. D.、n=14)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁷⁾

<生物学的同等性試験>

シロスタゾール錠50mg「KN」:

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、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訂について 薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付)、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 医薬審第64号(平成12年2月14日付)

<試験条件>

試験方法: 日本薬局方(JP14)一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量: 900mL

温度: 37±0.5℃

試験液: ラウリル硫酸ナトリウム溶液(3→1000)

回転数: 50min⁻¹

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は標準製剤の平均溶出率の±10%の範囲にある。

(2) 個々の溶出率

最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率について、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>

シロスタゾール錠50mg「KN」は、シロスタゾール錠100mg「KN」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、両剤の生物学的同等性が確認された。

図 シロスタゾール錠50mg「KN」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

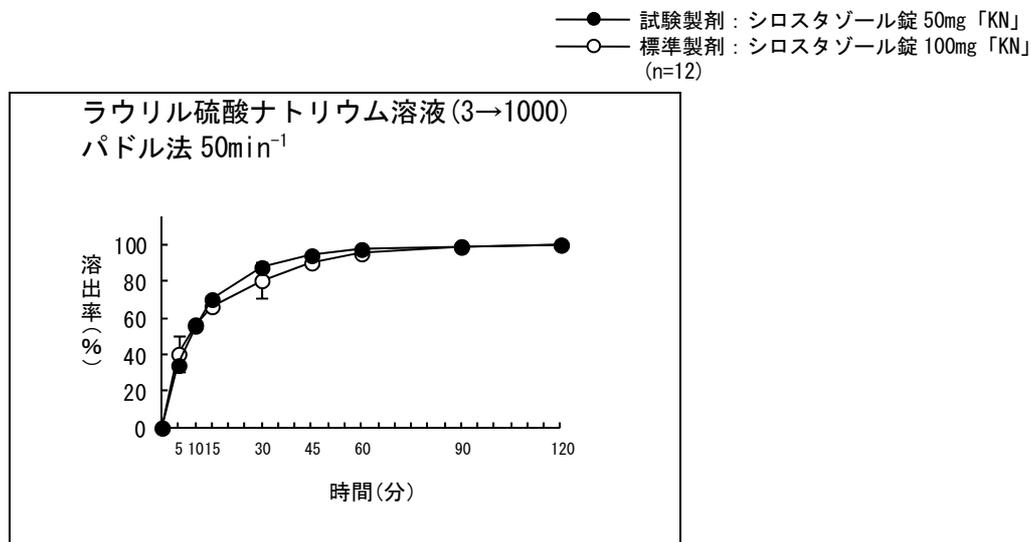


表 シロスタゾール錠50mg「KN」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

| 試験条件 | | | | 試験製剤 (シロスタゾール錠50mg「KN」) | 標準製剤 (シロスタゾール錠100mg「KN」) | 判定 |
|-----------------|---------------------|---------------------------|------|----------------------------|-----------------------------|----|
| 方法 | 攪拌数 | 試験液 | 判定時点 | 平均溶出率(%) | 平均溶出率(%) | |
| 溶出試験法 (パドル法) | 50min ⁻¹ | ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) | 5分 | 34.2 | 40.4 | 適合 |
| | | | 30分 | 87.8 | 80.6 | 適合 |

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率の比較)

| 試験条件 | | | | シロスタゾール錠50mg「KN」 | | 判定 |
|-----------------|---------------------|---------------------------|------|---|-------------|----|
| 方法 | 攪拌数 | 試験液 | 判定時点 | 個々の溶出率(%) | 平均溶出率±S. D. | |
| 溶出試験法 (パドル法) | 50min ⁻¹ | ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (3→1000) | 120分 | 100.0、100.0、100.5、 100.0、100.0、100.0、 100.0、100.5、99.5、 101.5、100.0、99.5 | 100.1±0.53 | 適合 |

シロスタゾール錠100mg「KN」:

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)、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訂について 薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付)

シロスタゾール錠100mg「KN」と標準製剤それぞれ1錠(シロスタゾール100mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に水150mLとともに絶食単回経口投与した。第I期と第II期の休薬期間は7日間とした。治験薬の投与前、投与0.5、1、2、3、4、6、8、12、24及び48時間後の計11時点に採血を行いHPLC法に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(0.8)~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(図、表)。

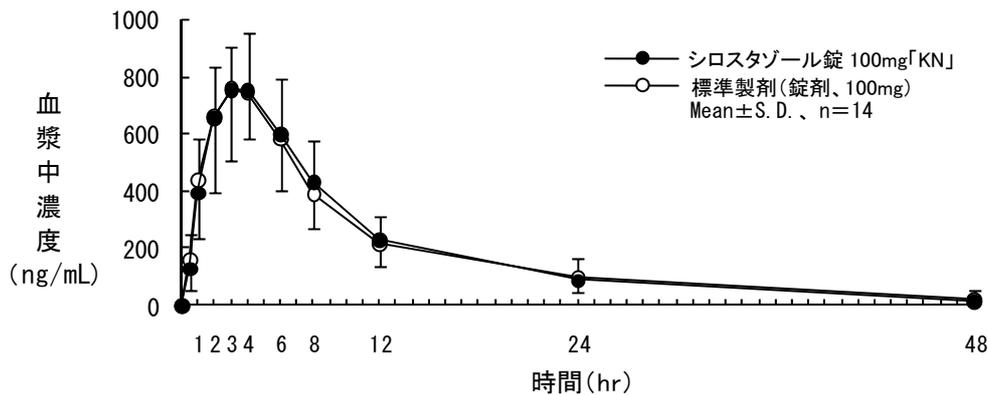


図 シロスタゾール錠 100mg「KN」投与時のシロスタゾールの血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

| 投与薬剤 | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | AUC _{0→48hr} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) |
| シロスタゾール錠 100mg「KN」 | 8996.8 ± 2302.7 | 838.0 ± 202.4 | 3.4 ± 1.0 | 8.0 ± 3.5 |
| 標準製剤(錠剤、100 mg) | 9091.8 ± 2350.7 | 819.3 ± 118.0 | 2.9 ± 0.8 | 8.3 ± 3.9 |

(Mean ± S.D., n=14)

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 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

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数⁷⁾

| 製品名 | 投与量 | Kel (hr ⁻¹) |
|-------------------|-------|-------------------------|
| シロスタゾール錠100mg「KN」 | 100mg | 0.0977 ± 0.0283 |

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

シロスタゾール：95%以上 (*in vitro*、平衡透析法、0.1~6 μg/mL)

活性代謝物 OPC-13015：97.4% (*in vitro*、限外ろ過法、1 μg/mL)

活性代謝物 OPC-13213：53.7% (*in vitro*、限外ろ過法、1 μg/mL)

3. 吸収

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

吸収部位：腸管

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

以下の報告がある。²⁾

<参考>

乳汁中への移行が報告されている(ラット)。

(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

以下の報告がある。²⁾

代謝部位：肝

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

肝において主としてCYP3A4、次いでCYP2D6、CYP2C19により代謝されるとの報告がある。³⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

主要代謝物はOPC-13015およびOPC-13213で、ヒトにおける血小板凝集抑制作用はそれぞれシロスタゾールの3.9倍および0.4倍であったとの報告がある。²⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

健康成人男子にシロスタゾールを100mg/bodyの用量で経口投与した場合の、主要血漿中代謝物はOPC-13015と、OPC-13213であり、それぞれの最高血漿中濃度はシロスタゾールの11.7%および9.1%であったとの報告がある。²⁾

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

排泄部位：腎、胆汁

(2) 排泄率

該当資料なし

ヒトにシロスタゾールを50mg/bodyの用量で経口投与したとき、投与後72時間までに投与量の約30%が代謝産物として尿中に排泄されるとの報告がある。²⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

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

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）[出血を助長するおそれがある。]
- (2) うっ血性心不全の患者[症状を悪化させるおそれがある。]（「重要な基本的注意(4)」の項参照）
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

<理由>⁸⁾

- (1) 投与開始時に皮膚・粘膜からの出血が認められる患者では、出血の原因にかかわらず、本剤投与によりその出血が増強する危険性が高いため、投与禁忌である。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

<理由>⁸⁾

- (1) 本剤と抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン、合成トロンビン抑制薬）との併用により、血小板と血液凝固の両機能が低下し、生体内の止血血栓形成能が低下する。併用の血栓溶解薬によるフィブリン血栓の溶解も、生理的止血機能を低下させる。
- (4) (5) 動物実験によれば、シロスタゾール投与後の臓器濃度は胃が最も高く、肝・腎の濃度は血漿濃度より高い程度で、その排泄も糞便 62%、尿 43%とされている。したがって肝障害の患者で薬剤の代謝が障害される可能性は低い。しかし副作用として、5%以下の頻度で、トランスアミナーゼの上昇、血清クレアチニン値の上昇が見られるため、重篤な肝障害、腎障害のある患者では慎重投与とされている。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

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

7. 相互作用

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

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

| 併用注意（併用に注意すること） | | |
|---|---|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 抗凝固剤 ワルファリン等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン、チクロピジン塩酸塩、クロピドグレル硫酸塩等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラナーゼ等 プロスタグランジンE₁製剤及びその誘導體 アルプロスタジル、リマプロストアルファデクス等 | 出血した時、それを助長するおそれがある。併用時には出血等の副作用を予知するため、血液凝固能検査等を十分に行う。 | 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 | 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。 | これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 |

| | | |
|---|--|---|
| 薬物代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する薬剤 オメプラゾール等 | 本剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。 | これらの薬剤がCYP2C19を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 |
|---|--|---|

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- 1) うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍：うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症、心室頻拍があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 出血：＜脳出血等の頭蓋内出血＞
脳出血等の頭蓋内出血(初期症状：頭痛、悪心・嘔吐、意識障害、片麻痺等)があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
＜肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等＞
肺出血、消化管出血、鼻出血、眼底出血等があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 胃・十二指腸潰瘍：出血を伴う胃・十二指腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多を伴う間質性肺炎があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH等の上昇や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

| | 頻度不明 |
|----------------------|--|
| 過敏症 ^{注1)} | 発疹、皮疹、蕁麻疹、瘙癢感、光線過敏症、紅斑等 |
| 循環器 ^{注2)} | 動悸、頻脈、ほてり、血圧上昇、心房細動、上室性頻拍、上室性期外収縮、心室性期外収縮等の不整脈、血圧低下等 |
| 精神神経系 ^{注2)} | 頭痛・頭重感、めまい、不眠、しびれ感、眠気、振戦、肩こり、失神・一過性の意識消失等 |
| 消化器 | 腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、胸やけ、腹部膨満感、味覚異常、口渇等 |
| 血液 | 貧血、白血球減少、好酸球増多等 |
| 出血傾向 | 皮下出血、血尿等 |
| 肝臓 | AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-P、LDHの上昇等 |
| 腎臓 | BUN上昇、クレアチニン上昇、尿酸値上昇、頻尿、排尿障害等 |
| その他 | 発汗、浮腫、胸痛、血糖上昇、耳鳴、疼痛、倦怠感、脱力感、結膜炎、発熱、脱毛、筋痛 |

注1) このような場合には投与を中止すること。
注2) このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<参考>⁹⁾

シロスタゾールによって起こる副作用としては頭痛が多く、一般的に用量依存性である。その特徴として投与初期、とりわけ投与開始3日以内に発生し、年齢が若い人ほど生じやすいことが知られている。頭痛は、本薬の薬理作用の一つである血管拡張作用によって脳血管が拡張するために起こるとされている。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

| | 頻度不明 |
|--------------------|-------------------------|
| 過敏症 ^{注1)} | 発疹、皮疹、蕁麻疹、瘙癢感、光線過敏症、紅斑等 |

注1) このような場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

<理由>⁸⁾

高齢者では、一般に生理代謝機能が低下している。薬物代謝力の低下により血中濃度が上昇し、薬効が増強するおそれがあるため、治療開始時には少量投与から始めるなどの注意が必要である。高齢者では骨髄の造血能も低下しており、副作用として無顆粒球症が起りやすいとの報告もあることから、慎重な対処が欠かせない。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で異常胎児の増加並びに出生児の低体重及び死亡児の増加が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15. その他の注意

その他の注意

- (1) イヌを用いた13週間経口投与毒性試験及び52週間経口投与毒性試験において、高用量で左心室心内膜の肥厚及び冠状動脈病変が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、12mg/kg/dayであった。ラット及びサルでは心臓の変化は認められなかった。1週間静脈内投与心臓毒性試験では、イヌに左心室心内膜、右心房心外膜及び冠状動脈の変化がみられ、サルでは軽度の左心室心内膜の出血性変化が認められた。他のPDE阻害剤や血管拡張剤においても動物に心臓毒性が認められており、特にイヌは発現しやすい動物種であると報告されている。
- (2) 遺伝的に著しく高い血圧が持続し脳卒中が発症するとされているSHR-SP(脳卒中易発症高血圧自然発症ラット)において、シロスタゾール0.3%混餌投与群は対照群に比較して生存期間の短縮が認められた(平均寿命：シロスタゾール群40.2週、対照群43.5週)。
- (3) 他社が実施した脳梗塞再発抑制効果を検討する試験において、シロスタゾール群に糖尿病の発症例及び悪化例が多くみられた。
- (4) シロスタゾール100mgとHMG-CoA還元酵素阻害薬ロバスタチン(国内未承認)80mgを併用投与したところ、ロバスタチン単独投与に比べてロバスタチンのAUCが64%増加したとの海外報告がある。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 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

以下の報告がある。¹⁰⁾

本薬はヒトを含む各種動物の血液における各種凝集誘起物質による血小板凝集を強く抑制した。また、本薬は二次凝集だけでなく一次凝集も抑制するとともに凝集塊の解離を起こした。本薬の主要代謝産物である環酸化体は、これらの作用に関し、未変化体の3~4倍の活性を示した。また、脳、末梢循環障害モデルを用いた検討や、組織血流量の測定により、本薬の抗血栓作用や血管拡張作用が示された。これらの作用は、末梢血管に対して強く、脳血管に対する作用は弱かった。

作用機序の検討から、本薬の作用の本質はサイクリックAMPホスホジエステラーゼ阻害作用であることが示された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

| 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg) | | | | | |
|------|--------------------------|--------|--------------|--------|---------------|--------|
| | マウス (ICR系) | | ラット (SD系) | | イヌ (ビーグル犬) | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 経口 | >5,000 | >5,000 | >5,000 | >5,000 | >2,000 | >2,000 |
| 筋肉内 | >1,000 | >1,000 | >1,000 | >1,000 | | |
| 腹腔内 | >2,000 | >2,000 | >2,000 | >2,000 | | |

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

SD系ラットを用いた13週間および52週間反復経口投与試験において、高用量で肝重量の増加が認められ、無毒性量はそれぞれ30mg/kg/day、6mg/kg/dayであった。ビーグル犬を用いた13週間および52週間反復経口投与試験において、高用量で左心室心内膜の肥厚およ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。これらの心臓の変化はラットおよびサルでは認められなかった。1週間の反復静脈内投与によるイヌおよびサルを用いた心臓毒性の比較検討において、ビーグル犬では左心室心内膜、右心房心外膜およ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のみが認められた。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。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

SD系ラットの妊娠前および妊娠初期投与試験において、交尾および受胎能力に影響はみられなかった。SD系ラットの器官形成期投与試験において、1,000mg/kg/dayで異常胎仔の軽度増加がみられたが、日本白色種ウサギを用いた試験においては影響はみられなかった。SD系ラットの周産期および授乳期投与試験において、150mg/kg/day以上で出生時の低体重および死亡率の増加がみられたが、生後の発育は良好であった。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

以下の報告がある。²⁾

遺伝毒性：

シロスタゾールは細菌を用いた試験において、DNA損傷および遺伝子変異を誘発しなかった。哺乳類培養細胞を用いた試験において、シロスタゾールは遺伝子変異を誘発しなかったが、染色体異常を誘発した。シロスタゾールは6,000mg/kgを単回経口投与したマウスの骨髄細胞において染色体異常を誘発しなかった。

抗原性：

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー試験、Schultz-Dale反応試験および受け身皮膚アナフィラキシー試験において、いずれも陰性であった。

がん原性：

B6C3F1マウスおよびFischer344ラットにおいて、がん原性は認められなかった。

細胞間代謝協同阻害試験：

哺乳類培養細胞を用いた試験において、細胞間代謝協同阻害作用を示さなかった。

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「KN」 該当しない
シロスタゾール錠100mg「KN」 該当しない
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）（安定性結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安定性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

シロスタゾール錠50mg「KN」：PTP：100錠（10錠×10シート）、500錠（10錠×50シート）

シロスタゾール錠100mg「KN」：PTP：100錠（10錠×10シート）、500錠（10錠×50シート）

7. 容器の材質

シート：ポリ塩化ビニル(PVC)、アルミ箔(金属)

ピロー：ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

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

同 効 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

9. 国際誕生年月日²⁾

1988年1月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| 製品名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|--|--|--|
| シロスタゾール錠50mg「KN」 (旧 プラテミール錠50) | 2013年2月15日 (2004年2月5日) | 22500AMX00580000 (21600AMZ00074000) |
| シロスタゾール錠100mg「KN」 (旧 プラテミール錠100) (旧 プラテミール錠) | 2013年2月15日 (2004年2月26日) (2000年2月18日) | 22500AMX00581000 (21600AMZ00408000) (21200AMZ00096000) |

11. 薬価基準収載年月日

| 製品名 | 薬価基準収載年月日 |
|--|--|
| シロスタゾール錠50mg「KN」 (旧 プラテミール錠50) | 2013年6月21日 (2004年7月9日) |
| シロスタゾール錠100mg「KN」 (旧 プラテミール錠100) (旧 プラテミール錠) | 2013年6月21日 (2004年7月9日) (2000年7月7日) |

注) 旧販売名：プラテミール錠 経過措置期間終了：2005年3月31日
旧販売名：プラテミール錠100 経過措置期間終了：2014年3月31日
旧販売名：プラテミール錠50 経過措置期間終了：2014年3月31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

効能・効果、用法・用量追加：脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制
(2010年9月14日付承認)

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、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。

16. 各種コード

| 製品名 | 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「KN」 (旧 プラテミール錠50) | 116387201 (116387201) | 3399002F1010 (3399002F1010) | 621638701 (620002104) |
| シロスタゾール錠100mg「KN」 (旧 プラテミール錠100) | 114186301 (114186301) | 3399002F2016 (3399002F2210) | 621418601 (620002105) |

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集(Orange Book)No.13
- 2) (財)日本公定書協会編：日本薬局方医薬品情報 2011 (JPDI)
- 3) 第十六改正日本薬局方解説書
- 4) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)
- 5) 小林化工株式会社・社内資料(溶出試験)
- 6) JAPAN DRUGS 編：日本医薬品総覧 2008～2009
- 7) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 8) 高橋隆一監修：医薬品「使用上の注意」の解説 循環器官用薬Ⅱ, P. 380. 株式会社ミクス
- 9) 甲田豊・平沢由平：この薬のこの副作用(松田重三編), P. 156. 医歯薬出版株式会社(1996)
- 10) 薬事研究会編：月刊薬事、30(10)、72(1988)

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

該当資料なし

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

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・ 医薬品の承認申請について 薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日)
- ・ 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日)
- ・ 医薬品の承認申請について 医薬発第 481 号(平成 11 年 4 月 8 日)
- ・ 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 医薬審第 64 号(平成 12 年 2 月 14 日)
- ・ 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 薬食審査発第 0922001 号 (平成 17 年 9 月 22 日付)
- ・ 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訂について 薬食審査発第 1124004 号 (平成 18 年 11 月 24 日付)

付表1

医薬発第481号(平成11年4月8日)に基づく承認申請時に添付する資料

別表1及び別表2- (1) 医療用医薬品より改変

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

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

付表 2

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

別表 1 及び別表 2- (1) 医療用医薬品より改変

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

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

製造販売元



小林化工株式会社

919-0603 福井県あわら市矢地5-15