

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

持続性Ca拮抗降圧剤

日本薬局方 シルニジピン錠
アテレック®錠5
アテレック®錠10
アテレック®錠20
ATELEC®Tab.
 (シルニジピン製剤)

剤形	フィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	アテレック錠5 : 1錠中 シルニジピン5mg含有 アテレック錠10 : 1錠中 シルニジピン10mg含有 アテレック錠20 : 1錠中 シルニジピン20mg含有	
一般名	和名：シルニジピン（JAN） 洋名：Cilnidipine（JAN）、cilnidipine（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	アテレック錠5 : 1995年 9月29日 アテレック錠10 : 1995年 9月29日 アテレック錠20 : 2013年 8月15日
	薬価基準収載年月日	アテレック錠5 : 1995年 11月24日 アテレック錠10 : 1995年 11月24日 アテレック錠20 : 2013年 12月13日
	発売年月日	アテレック錠5 : 1995年 12月 6日 アテレック錠10 : 1995年 12月 6日 アテレック錠20 : 2013年 12月13日
# 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：EAファーマ株式会社 販 売：持田製薬株式会社	
医療情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-189-522 TEL (03) 5229-3906 FAX (03) 5229-3955 受付時間 9:00～17:40（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html	

本IFは2016年9月改訂（第16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.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、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るべきである。

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。

(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）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	7
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	10
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
7. 溶出性	11
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	12
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13
14. その他	13
V. 治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 用法及び用量	14
3. 臨床成績	14
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	32

1. 血中濃度の推移・測定法	32
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 吸収	34
4. 分布	35
5. 代謝	36
6. 排泄	37
7. トランスポーターに関する情報	37
8. 透析等による除去率	37
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	38
1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	38
5. 慎重投与内容とその理由	38
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38
7. 相互作用	39
8. 副作用	40
9. 高齢者への投与	45
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11. 小児等への投与	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
13. 過量投与	45
14. 適用上の注意	45
15. その他の注意	46
16. その他	46
IX. 非臨床試験に関する項目	47
1. 薬理試験 ⁶³⁾	47
2. 毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目	52
1. 規制区分	52
2. 有効期間又は使用期限	52
3. 貯法・保存条件	52
4. 薬剤取扱い上の注意点	52
5. 承認条件等	52
6. 包装	52
7. 容器の材質	53
8. 同一成分・同効薬	53
9. 国際誕生年月日	53
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	53
11. 薬価基準収載年月日	53
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	54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	54

16. 各種コード	54
17. 保険給付上の注意	54
XI. 文献	55
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	58
XII. 参考資料	59
1. 主な外国での発売状況 (2016年4月現在)	59
2. 海外における臨床支援情報	59
XIII. 備考	60
1. その他の関連資料	60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アテレック錠（一般名：シルニジピン）は、我が国における 1,4-ジヒドロピリジン（DHP）誘導体の構造活性相関研究に基づいて見出された。

一般に DHP 系カルシウム（Ca）拮抗剤は、血管の L 型 Ca チャネルに作用し、Ca の流入をブロックすることにより、血管収縮を抑制し降圧効果を発揮する。一方、アテレックはこのような血管の L 型 Ca チャネルをブロックして降圧効果を発揮するだけでなく、交感神経の終末に存在する N 型 Ca チャネルも同時にブロック（Dual action）することが明らかにされた。N 型 Ca チャネルブロック作用を有するアテレックは、交感神経興奮により引き起こされるノルアドレナリンの放出を抑制する。アテレックは従来の DHP 系 Ca 拮抗剤にはない N 型 Ca チャネルのブロック作用を示す、新しいタイプの持続性 Ca 拮抗剤である。

臨床的には、毎朝 1 回投与で昼、夜間、早朝にわたる良好な血圧コントロールが得られ、本態性高血圧症（軽・中等症）、腎障害を伴う高血圧症ならびに重症高血圧症に対し有用性が認められ、1995 年 9 月に「高血圧症」の効能・効果にて承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 1 日 1 回・優れた降圧効果

本態性高血圧症 88.7%、重症高血圧症 92.2%、腎障害を伴う高血圧症 87.2%。（15、24、25 頁参照）

2. 交感神経亢進による昇圧を抑制

早朝高血圧、ストレス性昇圧（寒冷ストレス、精神ストレス）に対する臨床効果が報告されている。（25、26 頁参照）

3. 降圧時の心拍数増加を抑制

24 時間自由行動下血圧・心拍数測定や使用成績調査の結果、降圧時の心拍数増加はみられなかった。（20、21、25 頁参照）

4. 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、承認時及び市販後の使用成績調査での調査症例 5,958 例中、414 例（6.95%）に認められた。

主なものは、頭痛（0.67%）、頭重（感）（0.45%）、動悸（0.76%）、顔のほてり（1.48%）、顔面潮紅（0.47%）、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇（0.86%）であった（再審査終了時）。（42-45 頁参照）

重大な副作用として肝機能障害、黄疸、血小板減少の発現が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アテレック錠 5
アテレック錠 10
アテレック錠 20

(2) 洋名

ATELEC錠 5
ATELEC錠 10
ATELEC錠 20

(3) 名称の由来

Arteriosclerosis (動脈硬化) の音からの造語

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シルニジピン (JAN)

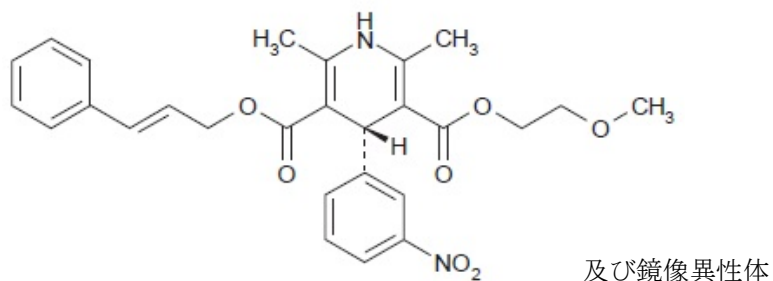
(2) 洋名 (命名法)

Cilnidipine (JAN)、cilnidipine (INN)

(3) ステム

Ca拮抗剤：-dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₂₈N₂O₇
分子量：492.52

5. 化学名

3-(2-Methoxyethyl)5-[(2*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl](4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：FRC-8653

7. CAS 登録番号

132203-70-4 (cilnidipine)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトニトリルに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

25℃、75%RH 及び 25℃、95%RH、7 日間で吸湿を認めなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

107～112℃（融点）

(5) 酸塩基解離定数

ほとんど解離しない。（電位差滴定法）

(6) 分配係数

シルニジピンの 1-オクタノール/Britton-Robinson Buffer 間の分配係数は下表に示すとおり、水相にはほとんど分配されず、pH の変化による傾向もみられなかった。

(20±2℃)

pH	分配係数 (logP)
3	5.7
7	5.7
11	5.9

(7) その他の主な示性値

アセトニトリル溶液(1→100)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性

長期保存試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温、遮光 (温度：4～37℃ 湿度：21～100%RH)	ポリエチレン袋 (気密)	39 ヶ月	変化なし

測定項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、定量

苛酷試験

	保存条件	保存条件	保存期間	結果
温度	60℃、遮光	ポリエチレン袋 (気密)	6 ヶ月	変化なし
湿度	40℃ 75%RH、遮光	シャーレ (開放)	6 ヶ月	変化なし
光	室内散乱光 (約 6 万 lux・時) 室温 (温度：4～28℃ 湿度：22～77%RH)	ポリエチレン袋 (気密)	4 週	規格外 (分解物 I を認める)
	キセノンランプ (約 60 万 lux・時) 成り行き温度 (約 36℃)	ポリエチレン袋 (気密)	8 時間	規格外 (分解物 I、III 及び着色、 においの発生を認める)
	直射日光 (約 210 万 lux・時) 外気温	ポリエチレン袋 (気密)	8 日	規格外 (分解物 I、III 及び着色、 においの発生、融点の低下、 溶状の暗化、乾燥減量の増加を認める)

測定項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、定量

分解物 I および分解物 III については、「IV-12. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

2) 強制分解による生成物

分解物については、「IV-12. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

3. 有効成分の確認試験法

日局「シルニジピン」の確認試験による。

- ・赤外吸収スペクトル測定法 (標準品と比較)
- ・紫外可視吸光度測定法 (最大吸収波長：238～242nm および 350～360nm)

4. 有効成分の定量法

日局「シルニジピン」の定量法による。

- ・シルニジピン標準品を用いて液体クロマトグラフィー法により定量する（測定波長：240nm）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状









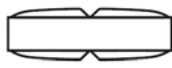
1) 剤形の区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

2) 性状： アテレック錠 5 は、白色のフィルムコーティング錠である。

アテレック錠 10 は、白色の楕円形の割線のあるフィルムコーティング錠である。

アテレック錠 20 は、白色の楕円形の割線のあるフィルムコーティング錠である。

3) 規格

販売名	外形			サイズ 平均重量	色調
	表面	裏面	側面		
アテレック錠 5				直径 約 7.2mm 厚さ 約 3.2mm 重量 約 0.14g	白色
アテレック錠 10				長径 約 12.3mm 短径 約 6.0mm 厚さ 約 4.7mm 重量 約 0.27g	白色
アテレック錠 20				長径 約 16.4mm 短径 約 7.3mm 厚さ 約 5.3mm 重量 約 0.54g	白色

(2) 製剤の物性

日局・含量均一性試験により試験を行うとき、規格に適合する。

(3) 識別コード

アテレック錠 5 : AJ1 5

アテレック錠 10 : AJ1 10

アテレック錠 20 : AJ1 20

(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

アテレック錠 5 : 1 錠中にシルニジピン 5mg を含有する。

アテレック錠 10 : 1 錠中にシルニジピン 10mg を含有する。

アテレック錠 20 : 1 錠中にシルニジピン 20mg を含有する。

(2) 添加物

添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、マクロゴール 400、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、エチルセルロース、マクロゴール

6000、マクロゴール 600、酸化チタン、カルナウバロウを含有する。

(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

《アテレック錠5》

(1) 長期保存試験¹⁾

保存条件	保存形態	期 間	結 果
25℃ 60%RH	PTP・アルミラミネート袋	36 ヶ月	変化なし

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

(2) 苛酷試験

	保存条件	保存形態	期 間	結 果
温 度 ・ 湿 度	25℃ 75%RH、暗所	包装無し	3 ヶ月	変化なし
	40℃ 75%RH、暗所	包装無し	3 ヶ月	変化なし
	40℃ 75%RH、暗所	PTP	6 ヶ月	変化なし
		PTP・アルミラミネート袋	6 ヶ月	変化なし
	50℃ 80%RH、暗所	PTP・アルミラミネート袋	2 ヶ月	変化なし
光	白色蛍光灯 室温 (温度：21～30℃ 湿度：32～97%RH)	PTP	約 43 万 lux・時	変化なし
	白色蛍光灯 室温 (温度：21～30℃ 湿度：32～97%RH)	PTP	約 87 万 lux・時	3 ロット中 1 ロットが規格外 (分解物の増加を認める)
	フェドメーター 成り行き温度 (約 33℃)	PTP	約 56 万 lux・時	変化なし
	フェドメーター 成り行き温度 (約 33℃)	PTP	約 168 万 lux・時	規格外 (分解物の増加を認める)
	直射日光 外気温	PTP	約 54 万 lux・時	変化なし
	直射日光 外気温	PTP	約 163 万 lux・時	規格外 (分解物の増加を認める)

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

結果の（ ）内は変化の認められた項目のみ記載

《アテリック錠 10（割線錠）》

(1) 長期保存試験²⁾

保存条件	保存形態	期 間	結 果
25℃ 60%RH	PTP・アルミラミネート袋	36 ヶ月	変化なし

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

(2) 無包装状態の安定性³⁾

保存条件	保存形態	期 間	結 果*
40℃（遮光、気密）	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
30℃ 75%RH（遮光）	褐色ガラスシャーレ（開放）	3 ヶ月	1 ヶ月目より硬度のみ変化あり（規格内）
1000 lux（室温） （白色蛍光灯下）	無色透明 プラスチックシャーレ（開放）	60 万 lux・時	変化なし
	グラシン紙	60 万 lux・時	変化なし
	遮光袋（密閉）	60 万 lux・時	変化なし

試験項目：性状（外観）、溶出試験、定量試験（含量）、硬度

*：「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について（答申）」（平成 11 年 8 月 20 日（社）日本病院薬剤師会）の評価分類基準に準じた。

(3) 無包装、分割状態の安定性³⁾

保存条件	保存形態	期 間	結 果*
40℃（遮光、気密）	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
30℃ 75%RH（遮光）	褐色ガラスシャーレ（開放）	3 ヶ月	変化なし
1000 lux（室温） （白色蛍光灯下）	無色透明 プラスチックシャーレ（開放）	60 万 lux・時	変化なし
	グラシン紙	60 万 lux・時	変化なし
	遮光袋（密閉）	60 万 lux・時	変化なし

試験項目：性状（外観）、溶出試験、定量試験（含量）

*：「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について（答申）」（平成 11 年 8 月 20 日（社）日本病院薬剤師会）の評価分類基準に準じた。

《アテレック錠 20》

(1) 加速試験⁴⁾

保存条件	保存形態	期間	結果
40℃ 75%RH	PTP・アルミラミネート袋	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

(2) 無包装状態の安定性⁵⁾

保存条件	保存形態	期間	結果*
40℃（遮光、気密）	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
30℃ 75%RH（遮光）	褐色ガラスシャーレ（開放）	3 ヶ月	1 ヶ月目より硬度のみ変化あり（規格内）。 3 か月目で、溶出性は変化あり（規格外）。その他変化なし。
1000lux 25℃ 60%RH （白色蛍光灯下）	無色透明 プラスチックシャーレ（開放）	60 万 lux・時	硬度のみ変化あり （規格内）
	グラシン紙	60 万 lux・時	変化なし
	遮光袋（密閉）	60 万 lux・時	変化なし

試験項目：性状（外観）、溶出試験、定量試験（含量）、硬度

*：「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 (社) 日本病院薬剤師会) の評価分類基準に準じた。

(3) 無包装、分割状態の安定性⁵⁾

保存条件	保存形態	期間	結果*
40℃（遮光、気密）	褐色ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	変化なし
30℃ 75%RH（遮光）	褐色ガラスシャーレ	3 ヶ月	変化なし
1000lux 25℃ 60%RH （白色蛍光灯下）	無色透明 プラスチックシャーレ（開放）	60 万 lux・時	36 万 lux・時まで変化なし。 47 万、60 万 lux・時に分割断面の外観のみ色調に変化あり。
	グラシン紙	60 万 lux・時	47 万 lux・時まで変化なし。 60 万 lux・時に分割断面の外観のみ色調に変化あり。
	遮光袋（密閉）	60 万 lux・時	変化なし

試験項目：性状（外観）、溶出試験、定量試験（含量）

*：「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について(答申)」(平成 11 年 8 月 20 日 (社) 日本病院薬剤師会) の評価分類基準に準じた。

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）

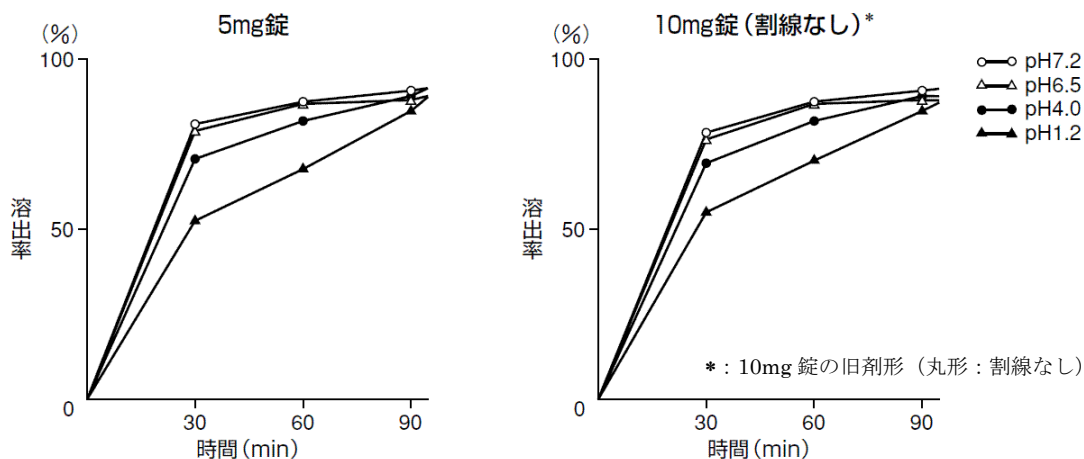
該当資料なし

7. 溶出性

方法: 日局溶出試験法 2 法 (パドル法)

条件: 回転数 100rpm

試験液 0.5(W/V)%ポリソルベート 80 含有各種緩衝液



●相対比較試験

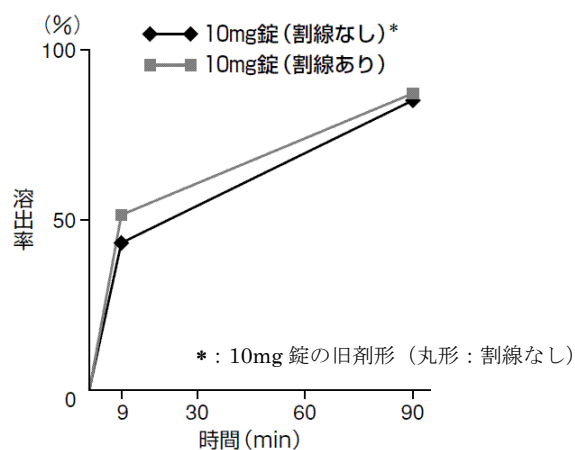
方法: 日局外医薬品規格

シルニジピン錠の溶出試験

条件: 回転数 75rpm

試験液 0.1(W/V)%ポリソルベート 80

含有緩衝液(pH6.8)



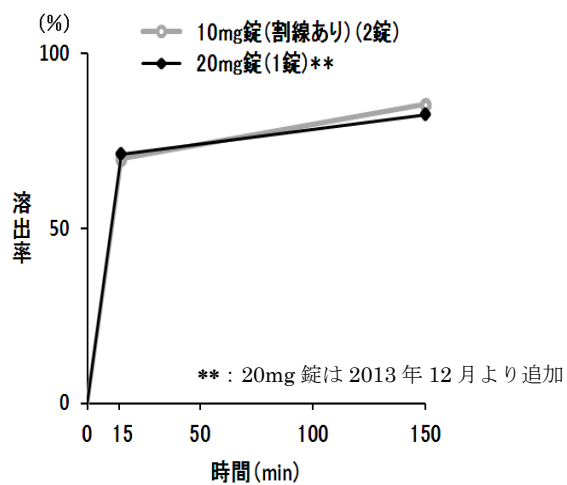
方法: 日局外医薬品規格

シルニジピン錠の溶出試験⁶⁾

条件: 回転数 75rpm

試験液 0.1(W/V)%ポリソルベート 80

含有緩衝液(pH6.8)



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「シルニジピン錠」の確認試験による。

- ・紫外可視吸光度測定法（最大吸収波長：238～242nm および 350～360nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「シルニジピン錠」の定量法による。

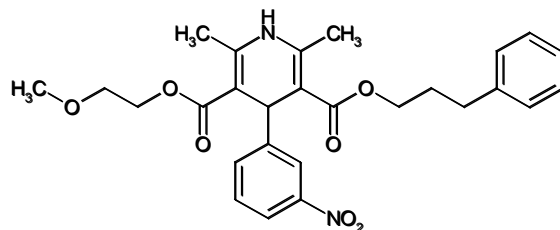
- ・シルニジピン標準品を用いて液体クロマトグラフィー法により定量する。（測定波長：240nm）

11. カ価

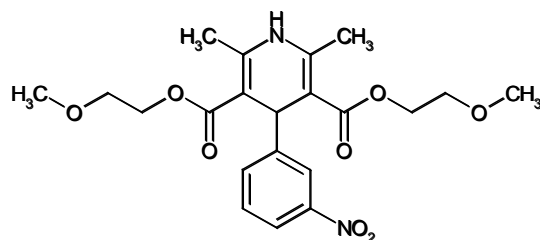
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

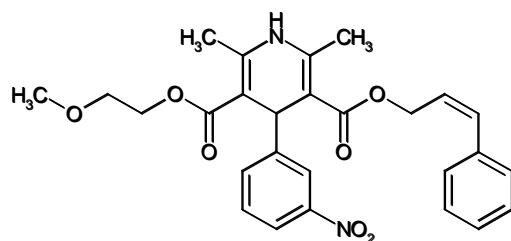
副生成物 i： 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニルプロピルエステル



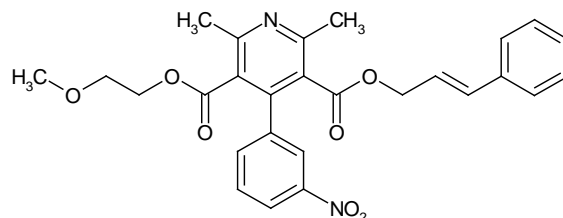
副生成物 ii： 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ビス(2-メトキシエチルエステル)



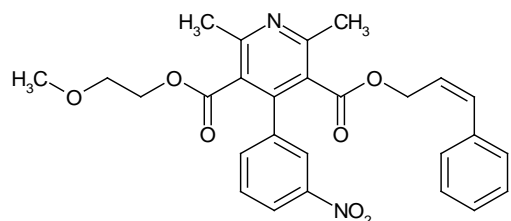
分解物Ⅰ： 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(Z)-プロペニルエステル



分解物Ⅱ： 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(E)-プロペニルエステル



分解物Ⅲ： 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(Z)-プロペニルエステル



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

高血圧症

2. 用法及び用量

通常、成人にはシルニジピンとして1日1回5～10mgを朝食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分の場合には、1日1回20mgまで増量することができる。

ただし、重症高血圧症には1日1回10～20mgを朝食後経口投与する。

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

本態性高血圧症（軽症～中等症）、重症高血圧症、腎障害を伴う高血圧症の患者を対象とした二重盲検比較試験を含む臨床試験における降圧率は以下の通りである^{7～16}。

高血圧症の分類	例数	下降例数（降圧率）
本態性高血圧症（軽症～中等症）	591	524（88.7%）
重症高血圧症	51	47（92.2%）
腎障害を伴う高血圧症	47	41（87.2%）
計	689	612（88.8%）

各種高血圧症に対し、1日1回5mgより投与開始（本態性高血圧症に対する前期第Ⅱ相試験の1試験のみ2.5mg/日より開始）し、効果不十分の場合には1日1回10mg、20mgまで漸増した。各試験により3週から48週まで投与し、降圧率を算出した。

注）本剤の承認されている用法・用量は5～20mg、1日1回である。

●用量別・診断区分別

高血圧症の分類	投与量*	例数	下降例数（降圧率）
本態性高血圧症 （軽症～中等症）	5mg以下	591	217（36.7%）
	10mg以下	591	406（68.7%）
	20mg以下	591	524（88.7%）
重症高血圧症	5mg以下	51	8（15.7%）
	10mg以下	51	20（39.2%）
	20mg以下	51	47（92.2%）
腎障害を伴う高血圧症	5mg以下	47	12（25.5%）
	10mg以下	47	27（57.4%）
	20mg以下	47	41（87.2%）

*各種高血圧症に対し、1日1回5mgより投与開始し、効果不十分の場合には1日1回10mg、20mgまで漸増した（但し、うち45例は初期投与量2.5mgより開始）。

注）本剤の承認されている用法・用量は5～20mg、1日1回である。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 第 I 相試験：単回投与試験¹⁷⁾

目的：単回投与における耐薬性及び安全性を健康成人男子を対象に検討する。

試験デザイン	オープン試験
対象	健康成人男子 12 名（各群 6 名で、2.5mg と 10mg 投与群及び 5mg と 20mg 投与群は同一健康成人）
主な登録基準	血圧、心電図、胸部レントゲン、血液・尿検査、既往歴から適当と判定された健康成人男子
主な除外基準	—
試験方法	2.5mg*、5mg、10mg、20mg を各投与群に 1 日 1 回経口投与した
評価項目	安全性、薬物動態

*初回投与量 2.5mg の設定は、亜急性毒性試験の無影響量と自然発症高血圧ラットにおける有効量を参考にした。

結果

10mg 投与で 6 例中 1 例に軽度の頭痛が発現したが、2.5、5 及び 20mg 投与時には自覚症状の訴えはなかった。

臨床検査、心電図、呼吸数、体温及び体重のいずれについても、本剤投与によると思われる変動は認められなかった。

血圧は、拡張期血圧の下降傾向が認められたが、収縮期血圧の有意な変化は認められなかった。脈拍数は軽度ではあるが用量依存的に増加する傾向を示した。

EA ファーマ社内資料（第 I 相試験：単回投与試験）[承認時評価資料]

石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S7 (1993)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 5~20mg、1 日 1 回である。

2) 第 I 相試験：反復投与試験¹⁸⁾

目的：反復投与における耐薬性、蓄積性及び安全性を健康成人男子を対象に検討する。

試験デザイン	オープン試験
対象	健康成人男子 6 名
主な登録基準	健康診断にて適当と判断された健康成人男子
主な除外基準	—
試験方法	10mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。
評価項目	蓄積性、安全性、薬物動態

結果

臨床症状には、特に問題となる症状は認められず、血圧、脈拍数、体温、呼吸数のいずれの項目についても有意な変動は認められなかった。

臨床検査成績においては空腹時血糖の有意な低下が認められた (paired t-test, $p < 0.01$)。しかし、今回の変動は正常範囲内での低下であった。その他の項目には有意な変化はみられなかった。

薬物体内動態パラメータでは薬物の蓄積性を示唆する所見は認められず、安定性の評価項目では特に問題とすべき所見は認められなかった。

EA ファーマ社内資料（第 I 相試験：反復投与試験）[承認時評価資料]

石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S43 (1993)

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<前期第Ⅱ相試験：パイロット試験¹³⁾>

目的：本態性高血圧症患者を対象として1日1回投与時の有効性と安全性を検討し、用法用量の検索を行う。

試験デザイン	オープン試験
対象	軽・中等症の本態性高血圧症患者 46 例
主な登録基準	血圧が 160/95mgHg 以上、WHO 病期分類が第Ⅰ期及び第Ⅱ期、東大 3 内科高血圧重症度分類による臓器重症度が 2 以下
主な除外基準	重篤な肝障害、腎障害、胃腸疾患、発熱疾患のある患者など
試験方法	初回投与量 2.5mg*から開始し 5mg、10mg、20mg まで漸増して 1 日 1 回、8～12 週間経口投与した。
評価項目	降圧効果、概括安全度、有用度

*初期パイロット試験における 5mg の降圧率が 51.7%と高かった事より、本試験では初回投与量を 2.5mg とした。

結果

用量別の累積降圧率は、2.5mg で 15.6%、5mg で 35.6%、10mg で 68.9%、20mg で 86.7%であり、用量依存的な降圧の増強が認められた。初回投与量 2.5mg の降圧率は 15.6%と低く、初回投与量を 5mg とすることが適切と考えられた。

EA ファーマ社内資料（前期第Ⅱ相試験：パイロット試験）[承認時評価資料]

石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S79 (1993)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 5～20mg、1 日 1 回である。

<後期第Ⅱ相試験⁷⁾>

目的：本態性高血圧症患者を対象としてアテレック単独投与およびβ遮断薬あるいはサイアザイド系利尿薬との併用による有効性と安全性を検討し、用法用量の検索を行う。

試験デザイン	オープン試験
対象	本態性高血圧症患者 237 例
主な登録基準	単独療法：血圧が 160/95mgHg 以上、WHO 病期分類が第Ⅰ期及び第Ⅱ期、東大 3 内科高血圧重症度分類による臓器重症度が 2 以下 併用療法：β遮断薬あるいはサイアザイド系利尿薬で 4 週間以上の治療にもかかわらず血圧が 160/95mgHg 以上、WHO 病期分類が第Ⅰ期及び第Ⅱ期、東大 3 内科高血圧重症度分類による臓器重症度が 2 以下
主な除外基準	重症本態性高血圧患者、二次性高血圧症患者、脳出血・脳梗塞の既往があり、現在他覚的神経症候を有するもの、心筋梗塞の既往があるものなど
試験方法	初回投与量 5mg から開始し 10, g、20mg まで漸増して 1 日 1 回、8～10 週間経口投与した。なお、併用療法ではβ遮断薬あるいはサイアザイド系利尿薬の 1 種類のみ用法・用量を変更せず継続投与した
評価項目	降圧効果、自他覚症状改善度、概括安全度、有用度

結果

累積降圧率（判定不能例を除く）は、単独療法で 91.4%、β遮断薬併用療法で 93.2%、利尿薬併用療法で 92.0%であり、用量別の累積降圧効果は、いずれも用量依存的な増強が認められた。また、概括安全度が「全く問題がない」と判定されたものは、単独療法で 81.3%、β遮断薬併用療法で 89.1%、利尿薬併用療法で 82.7%であり、副作用の発現率は 237 例中 24 例（10.1%）に認められ、主な副作用の症状は、顔のほてり（4.6%）、頭痛（2.5%）、動悸（2.1%）、立ちくらみ（1.3%）、頭重感（0.8%）などであった。

EA ファーマ社内資料（後期第Ⅱ相試験）[承認時評価資料]

石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S91 (1993)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

無作為化並行用量反応試験(多施設二重盲検群間比較による用量設定試験)は実施していない。

2) 比較試験

<第Ⅲ相比較試験⁸⁾>

目的：本剤の有効性、安全性および有用性を、塩酸ニカルジピン徐放剤を対照薬として二重盲検群間比較法により検討する。

試験デザイン	ランダム化、二重盲験、実薬対照、並行群間比較
対象	軽・中等症の本態性高血圧症患者 253 例（シルニジピン投与群 128 例、塩酸ニカルジピン投与群 124 例）
主な登録基準	血圧が 160/95mgHg 以上、WHO 病期分類が第Ⅰ期及び第Ⅱ期、東大 3 内科高血圧重症度分類による臓器重症度が 2 以下
主な除外基準	重症本態性高血圧症、二次性高血圧症、脳出血・脳梗塞の既往があり他覚的神経症候を有するもの、心筋梗塞の既往があるもの、重篤な心疾患など
試験方法	観察期：プラセボを 4 週間投与した。 治療期（ダブルダミー方式） ①シルニジピン投与群：1 日 1 回 5mg から開始し、降圧効果不十分の場合には 1 回の投与量を 10mg、20mg へ増量、12 週間経口投与 ②塩酸ニカルジピン徐放剤投与群：1 日投与量を 40mg（朝食後及び夕食後の 2 回に分け服用）から開始し、降圧効果不十分の場合には 1 日量 80mg へ増量し、12 週間経口投与
評価項目	降圧効果、自覚症状改善度、概括安全度、有用度

結果

シルニジピンの降圧率、血圧正常化率は、それぞれ 71.9%、56.3%であった。また、副作用は 9.4%に認められ概括安全度で「全く問題がない」と判定された症例の頻度は 74.2%であった。以上より本剤の有用性が認められた。

EA ファーマ社内資料（第Ⅲ相比較試験）[承認時評価資料]
石井當男 他：薬理と治療 21 (1) , 59 (1993)

3) 安全性試験

<第Ⅲ相試験：長期投与試験⁹⁾>

目的：本態性高症患者を対象として48週間投与し、有効性と安全性を検討する。

試験デザイン	オープン試験
対象	本態性高血圧症患者 132 例
主な登録基準	血圧が 160/95mgHg 以上又はサイアザイド系利尿薬、β遮断薬で 4 週間以上の治療にもかかわらず血圧が 160/95mgHg 以上、WHO 病期分類が第 I 期及び第 II 期、東大 3 内科高血圧重症度分類による臓器重症度が 2 以下
主な除外基準	重症本態性高血圧症患者、二次性高血圧症患者、脳出血・脳梗塞の既往があり他覚的神経症状を有するもの、心筋梗塞の既往があるもの、重篤な心疾患など
試験方法	初回投与量 5mg から開始し 10mg、20mg まで漸増して 1 日 1 回朝食後、48 週間経口投与した。サイアザイド系利尿剤、β遮断薬との併用療法の場合は、β遮断剤、利尿剤の種類、用法、用量は変更しないこととした。
評価項目	降圧効果、血圧コントロール、概括安全度、有用度

結果

降圧率は単独投与で 78.4%、β遮断薬併用で 96.4%、利尿剤併用で 80.0%であった。

副作用は 7 例に認められたが投与中止に至ったものはなく、投与期間が長期にわたることにより副作用の発現率が上昇する傾向はなかった。臨床検査では特に安全性上問題とすべき変化は認められなかった。

<参考情報>

心胸郭比 (CTR) の異常例では有意な低下が認められた (Wilcoxon signed-rank test、 $p < 0.001$)

EA ファーマ社内資料 (第Ⅲ相試験：長期投与試験) [承認時評価資料]
石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S123 (1993)

4) 患者・病態別試験

<第Ⅲ相試験：重症高血圧症患者を対象とした試験¹⁵⁾>

目的：重症高症患者を対象として降圧効果、安全性、有用性および至適用量を検討する。

試験デザイン	オープン試験 (第Ⅲ相多施設共同一般臨床試験)
対象	重症高血圧症患者 55 例
主な登録基準	治療前の拡張期血圧が 115mgHg 以上あり、Ca 拮抗薬以外の降圧薬 1 剤以上で 4 週間治療しても拡張期血圧が 110mgHg 以上を示す患者
主な除外基準	高血圧性緊急症で非経口降圧薬療法等の緊急な治療が必要と考えられる患者、重症な腎機能障害、重症の心不全、重篤な不整脈、狭心症又は心筋梗塞発症後 6 ヶ月未満の患者、脳血管障害発症後 6 ヶ月未満など
試験方法	1 日 1 回朝食後に 5~20mg (漸増法) を 3~10 週間経口投与
評価項目	降圧効果、自他覚症状改善度、概括安全度、有用度

結果

降圧率は 92.2%であった。

副作用は 10 例に発現し、うち 5 例は中止したが、いずれも中止後消失した。主なものは顔のほてり、頭痛などであった。臨床検査値の異常変動は 3 例に認められた。

最終投与量別の累積降圧率は、5mg で 15.7%、10mg で 39.2%、20mg で 92.2%であり、用量依存的に効果の増強が認められたが、5mg の降圧率は低値であったことから、重症高血圧症に対しては 1 日量として 10~20mg の投与が必要であると考えられた。

EA ファーマ社内資料 (第Ⅲ相試験：重症高血圧症患者を対象とした試験) [承認時評価資料]
飯村攻 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S155 (1993)

<第Ⅲ相試験：腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験¹⁶⁾>

目的：腎障害を伴う高血圧症患者を対象として降圧効果、安全性、有用性および至適用量を検討する。

試験デザイン	オープン試験（第Ⅲ相多施設共同一般臨床試験）
対象	腎障害を伴う高血圧症患者 47 例
主な登録基準	血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上 4mg/dL 未満の本態性高血圧症患者、または慢性糸球体腎炎などの腎実質性疾患を合併し、血清クレアチニン値が 4mg/dL 未満の未治療又は降圧利尿薬 1 剤により治療を行っている高血圧症患者
主な除外基準	高血圧性緊急症で非経口降圧薬療法等の緊急な治療が必要と考えられる患者、重篤な腎機能障害のある患者、重症の心不全、重篤な不整脈、狭心症又は心筋梗塞発症後 6 ヶ月未満の患者、脳血管障害発症後 6 ヶ月未満など
試験方法	1 日 1 回朝食後 5～20mg（漸増法）を 3～10 週間経口投与
評価項目	降圧効果、自他覚症状改善度、概括安全度、有用度

結果

降圧率は 87.2%であった。

副作用は 3 例に認められ、顔のほてり、頭重感、頭痛、頭の拍動感であった。臨床検査値異常変動は 10 例に認められた。

EA ファーマ社内資料（第Ⅲ相試験：腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験）[承認時評価資料]
猿田享男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S171 (1993)

<第Ⅲ相試験：透析施行高血圧症患者を対象とした試験¹⁹⁾>

目的：透析施行高血圧症患者を対象として降圧効果、安全性、有用性を検討する。

試験デザイン	オープン試験（第Ⅲ相多施設共同一般臨床試験）
対象	腎不全に合併した高血圧症患者 25 例
主な登録基準	透析施行中の患者で血圧が上昇し、降圧薬未治療または Ca 拮抗剤以外の降圧薬で治療中の高血圧患者
主な除外基準	高血圧性緊急症で非経口降圧薬療法等の緊急な治療が必要と考えられる患者、重篤な腎障害のある患者、重症の心不全、重篤な不整脈、狭心症又は心筋梗塞発症後 6 ヶ月未満の患者、脳血管障害発症後 6 ヶ月未満など
試験方法	1 日 1 回、5～20mg（漸増法）を 3～10 週間経口投与
評価項目	降圧効果、自他覚症状、概括安全度、有用度

結果

降圧率は 47.4%であった。

副作用は 3 例に認められ、顔のほてり、頭重感、頭痛、動悸であった。臨床検査値異常変動は 11 例に認められた。

EA ファーマ社内資料（第Ⅲ相試験：透析施行高血圧症患者を対象とした試験）[承認時評価資料]
宮崎滋 他：臨床透析 8 (11), 1705 (1992)

(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）

<使用成績調査²⁰⁾>

使用成績調査での調査症例 5,194 例中 274 例（5.28%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。副作用発現状況は、承認時までの臨床試験に比べて特別な傾向は認められ

なかった。また、併用薬別、合併症別に副作用発現率を解析したが、各群間に差は認められなかった。

有効性においては、担当医師の判定による有効率は 90.31%、降圧度判定による降圧率は 85.34%であった。血圧値および心拍数は、投与 4 週目以降収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数とも有意に下降し、その後は緩やかな下降をたどり、良好で安定した推移を示した (paired t-test、 $p<0.0001$)。また、年齢別、合併症別、併用降圧薬の有無別、併用降圧薬の種類別の収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数はそれぞれ投与開始前に比較して低下した。本調査においてもシルニジピンは、心拍数を上昇させることなく、安定した血圧低下作用を有することが確認された。

永濱忍 他：診療と新薬 42 (12) ,1346 (2005)

<特別調査 (シルニジピンと ARB の併用に関する特別調査) ²¹⁾>

ARB (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) の併用投与症例における市販後の特別調査での安全性解析対象症例 2,920 例中 73 例 (2.50%) に副作用が認められた。女性で副作用発現率が高かったものの、発現した副作用は重篤でなく、添付文書の使用上の注意から予測できる副作用であった。

併用薬別、合併症別の副作用発現率には各群間において差は認められなかった。

有効性においては、担当医師の判定による有効率は 84.8%であった。

血圧値および心拍数は、投与 4 週以降収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数とも有意に下降し、その後は緩やかな下降をたどり、良好で安定した推移を示した (paired t-test、 $p<0.0001$)。また、合併症別、併用降圧薬別の収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数も、それぞれ併用開始前に比較して低下した。

本調査においてシルニジピンと ARB の併用投与による高血圧治療は、心拍数を上昇させることなく、安定した血圧低下作用を有することが確認された。

永濱忍 他：診療と新薬 43 (2) ,195 (2006)

<特別調査 (シルニジピンの糖尿病合併高血圧症例に対する特定使用成績調査) ²²⁾>

糖尿病合併高血圧患者への投与症例における市販後の特定使用成績調査での安全性解析対象症例 3,967 例中 85 例 (2.14%) に副作用が認められた。併用降圧薬、併用糖尿病治療薬の有無ならびに種類別、糖尿病合併症別に副作用発現症例率を検討したが、それぞれの群において差は認められなかった。各種糖尿病治療薬とシルニジピンとの併用によると思われる特別な副作用も認められなかった。

有効性解析対象症例 3,964 例では、投与開始 4 週目以降収縮期血圧および拡張期血圧とも有意に下降し、その後は緩やかな下降をたどり、良好で安定した推移が認められた (Dunnett's 検定、 $p<0.0001$)。心拍数は、12 週以降、投与前に比較して有意に低下し (Dunnett's 検定、 $p<0.0005$)、投与前心拍数が高いほどその変化量は大きかった。また、糖尿病合併症別、シルニジピン投与開始前降圧薬、併用降圧薬別の収縮期血圧、拡張期血圧の変化を検討したところ、それぞれの群においてシルニジピン投与により投与前に比較して低下した。

臨床検査値測定症例では、HbA_{1c}、空腹時血糖値、尿酸、トリグリセライド、尿蛋白が低下した。

永濱忍 他：診療と新薬 46 (5) ,473 (2009)

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

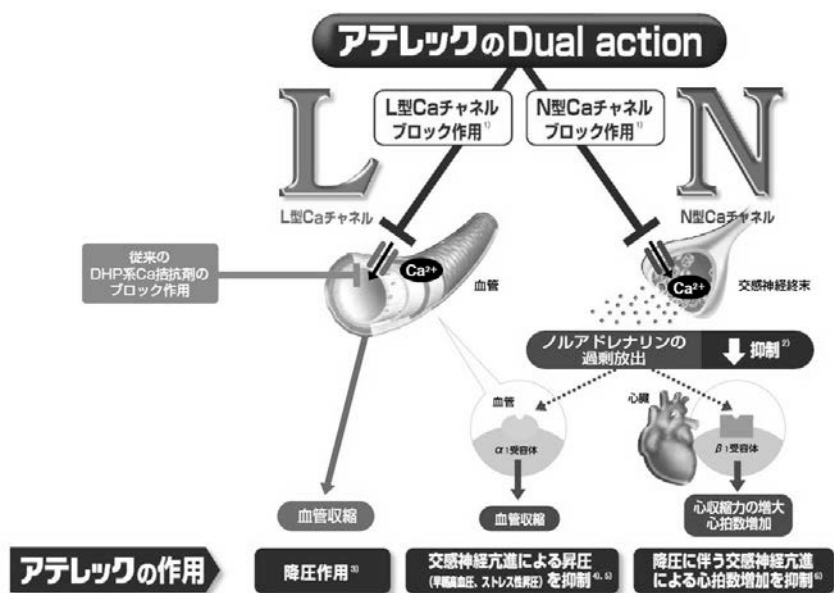
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カルシウム拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、L型Caチャンネルだけでなく、N型CaチャンネルもブロックするDual actionタイプのCa拮抗剤であり、降圧作用のみならず、交感神経興奮が引き起こすノルアドレナリン（NA）の過剰放出を抑制することにより、心拍数増加やストレス性昇圧の抑制および腎細動脈の拡張作用を発現するものと考えられている。



1) L型Caチャンネルブロック作用

本剤は、血管平滑筋細胞膜に存在するジヒドロピリジン結合部位に結合し、電位依存性L型CaチャンネルからのCa²⁺流入を抑制し、血管平滑筋を弛緩、拡張させることにより降圧作用を発現すると考えられる。

① ヒドロピリジン結合部位への結合 (*in vitro*)²³⁾

摘出ラット心臓膜標本における [³H]-ニトレンジピンの結合に及ぼす本剤の影響を検討した結果、本剤は、 [³H]-ニトレンジピンの細胞膜への特異的結合を用量依存的に阻害したことから、本剤は細胞膜のジヒドロピリジン結合部位に特異的に結合することが示唆された。

② 電位依存性L型CaチャンネルからのCa²⁺流入抑制 (*in vitro*)²⁴⁾

ウサギ脳底動脈平滑筋細胞を用い、電気刺激装置にて膜を脱分極して得られるBa²⁺内向き電流をパッチクランプ法を用いて測定した結果、本剤は膜の脱分極により発生するBa²⁺内向き電流を抑制したことから、電位依存性L型Caチャンネルを遮断することが示された。

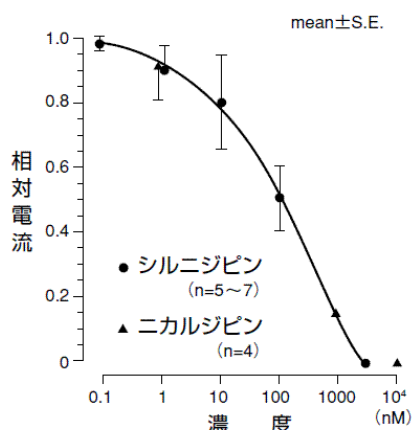
2) N型Caチャンネルブロック作用

本剤は、N型Caチャンネルを用量依存的にブロックし、交感神経終末からのノルアドレナリンの過剰放出を抑制するものと考えられる。

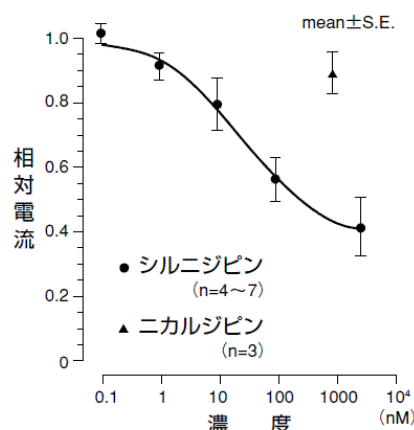
①L型およびN型Caチャンネル阻害作用 (*in vitro*)²⁵⁾

L型Caチャンネル測定用に ω -コノトキシン、アガトキシンで処理したラット脊髄後根神経節の神経細胞を、また、N型Caチャンネル測定用にカルシセプチン、アガトキシンで処理した同細胞を脱分極刺激し、膜の内向き電流をパッチクランプ法にて測定して、その相対電流を算出した。

この時、本剤は、L型CaチャンネルとN型Caチャンネルを用量依存的にブロックした。



L型Caチャンネルブロック作用 (*in vitro*)
(ラット脊髄後根神経節神経細胞)

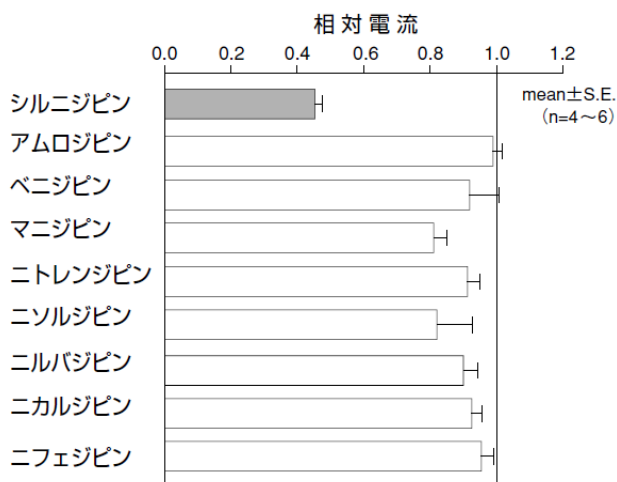


N型Caチャンネルブロック作用 (*in vitro*)
(ラット脊髄後根神経節神経細胞)

②N型Caチャンネル阻害作用 (*in vitro*)^{26,27)}

ラット上頸交感神経節の神経細胞を脱分極刺激して、膜の内向き電流をパッチクランプ法にて測定し、その相対電流を算出した。

本剤では、N型Caチャンネルブロック作用が認められたが、他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬ではほとんど変化を認めなかった。



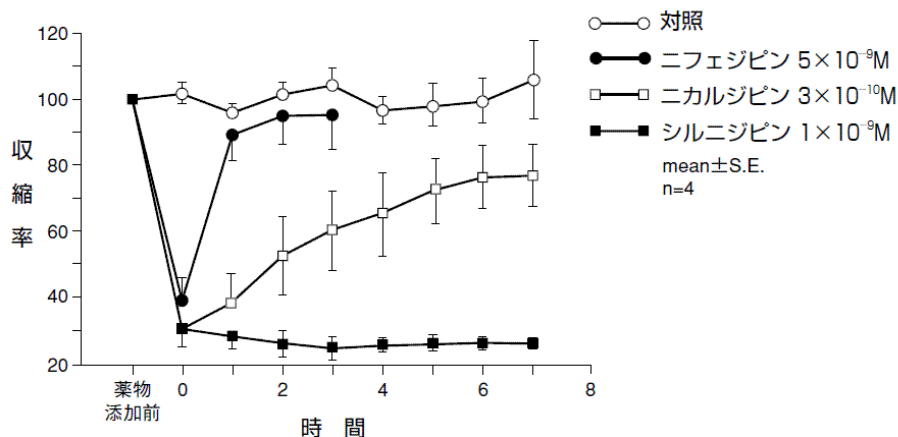
N型Caチャンネルブロック作用—従来のDHP系Ca拮抗剤との比較
(ラット上頸交感神経節神経細胞、1 μ M) (*in vitro*)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用

①本剤の摘出ラット腸間膜動脈標本における KCl 収縮抑制作用は、標本の洗浄を繰り返してもほとんど変化はみられず、長時間持続した (*in vitro*)²⁸⁾。

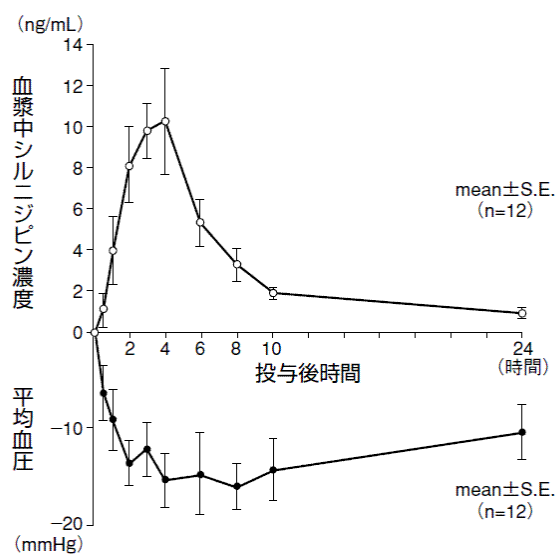
このことは本剤の作用持続性とその疎水性により血管の組織からの解離が遅いことに関連していると考えられる。



各薬物におけるKCl収縮抑制作用への洗浄の効果 (*in vitro*)

②高血圧症の入院患者に本剤 10mg を単回経口投与し、各時点での血圧を測定し、同時刻に採血し血漿中濃度を測定した。

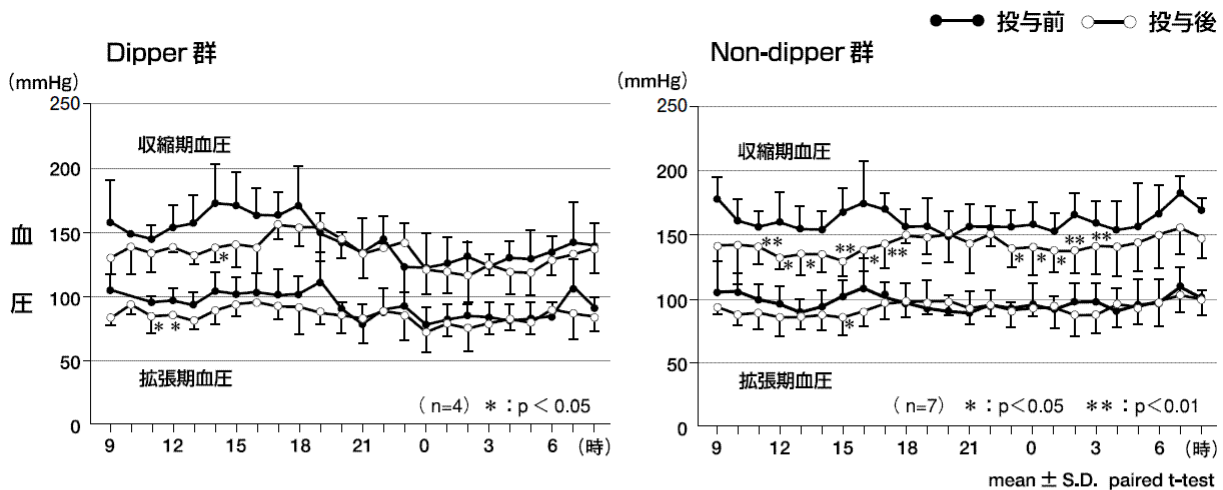
血漿中濃度は投与 4 時間後に最高濃度に達し、以後比較的速やかに消失したが、降圧効果は投与 8 時間後に最も強く、24 時間後にも認められた。本剤は血管親和性が高いことから持続的な降圧効果を示すものと考えられる²⁹⁾。



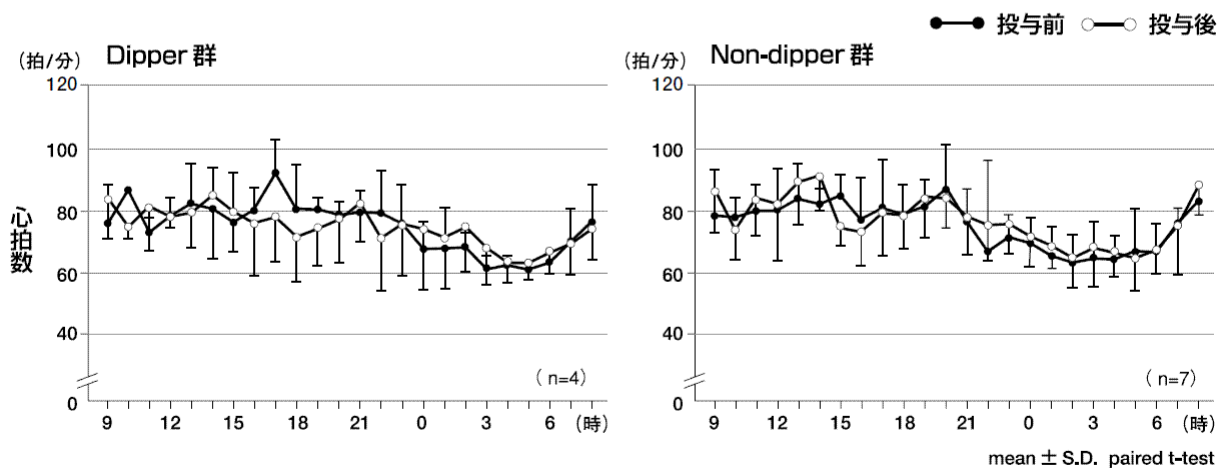
血漿中シルニジピン濃度と平均血圧の変化

③高血圧患者 110 例を無作為にわけ、本剤 1 日 1 回 10mg あるいはアムロジピン 1 日 1 回 2.5mg を 4 週間経口投与した。降圧が不十分な場合にはさらに漸増（シルニジピン投与群：20mg/日、アムロジピン投与群：2.5mg/日きざみで増量）して、8～16 週間経口投与して、24 時間自由行動下血圧と心拍数を測定した。本剤投与により、外来血圧、24 時間血圧、昼間血圧、夜間血圧、早朝血圧は低下した。また、本剤投与群では、いずれの場合（外来、24 時間、昼間、夜間、早朝）も心拍数は投与前と差を認めなかった³⁰⁾。

④本態性高血圧症患者 11 例に本剤 1 日 1 回、10～20mg を 3～6 ヶ月間経口投与し、携帯型 24 時間血圧計（ABPM）を用い 24 時間自由行動下血圧と心拍数を測定した。non-dipper 型に対しては昼間覚醒時の血圧及び夜間就寝時の血圧とも同様に低下させ、dipper 型に対しては夜間就寝時の血圧よりも昼間覚醒時の血圧を強く低下させた。心拍数は両群とも投与前後において有意差を認めなかった³¹⁾。



血圧の日内変動



心拍数の日内変動

注) dipperは夜間平均血圧が10%以上低下した症例、non-dipperは10%未満もしくは上昇した症例とした。

2) ストレス性昇圧抑制作用

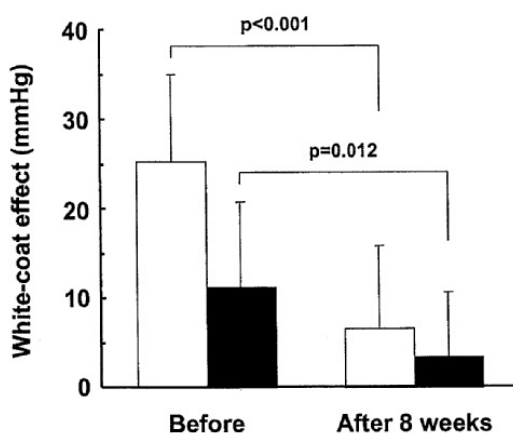
①本剤は、無麻酔・無拘束の高血圧自然発症ラットにおいて、寒冷ストレス負荷時の昇圧及び血漿ノルアドレナリンの増加を抑制し、またエア・ジェットストレス（精神ストレス）負荷時の昇圧を抑制した（ラット）^{32, 33)}。

②白衣現象に対する降圧効果

本態性高血圧症 58 例（男性 35 例、女性 23 例、平均年齢 61.7 歳）のうち、白衣現象*を示す 17 例を対象とし、シルニジピン 10~20 mg を朝食後に 8 週間経口投与した。

シルニジピン投与前後における外来血圧と早朝家庭血圧の差を示した Δ 血圧は、収縮期血圧、拡張期血圧とも有意に縮小した³⁴⁾。

*白衣現象：外来血圧－早朝家庭血圧：収縮期 \geq 20mmHg または拡張期 \geq 10mmHg



③寒冷ストレス負荷により、昇圧度が 20%以上を示す健康成人男子において、寒冷ストレス負荷時の昇圧を抑制した³⁵⁾。

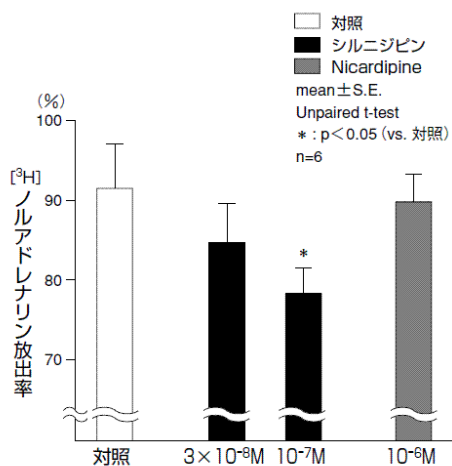
④早朝高血圧に対する降圧効果

本態性高血圧患者のうち、早朝家庭血圧が 135/85mmHg 以上 (\geq 135mmHg and/or \geq 85mmHg) の 58 例（治療中 43 例、未治療 15 例）に、本剤 1 日 1 回 10~20mg、8 週間経口投与した。治療中 43 例においては本剤投与で、早朝家庭血圧は 25 例（58%）が 135mmHg 未満にコントロールできた。未治療 15 例においては本剤投与で、15 例中 12 例（80%）が 135mmHg 未満にコントロールできた³⁴⁾。

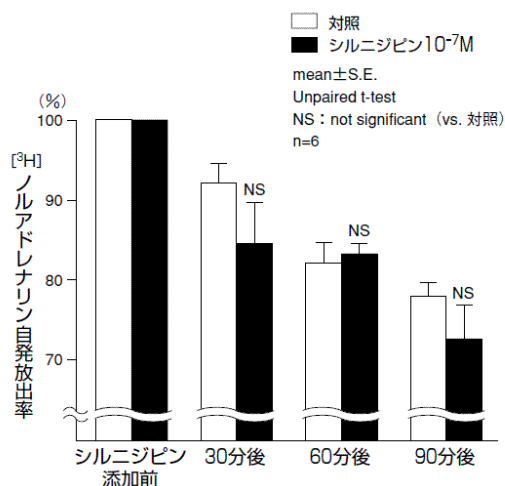
3) 交感神経電気刺激による昇圧の抑制作用

① 交感神経電気刺激によるノルアドレナリン放出抑制作用 (*in vitro*)

本剤は、SHR (高血圧自然発症ラット) より摘出した腸間膜動脈血管床における交感神経電気刺激時の $[^3\text{H}]$ -ノルアドレナリン放出を抑制した。一方、自発放出 (経壁電気刺激を与えない時) に対しては影響を及ぼさなかった^{36,37)}。



交感神経電気刺激による
[³H]-ノルアドレナリン放出の抑制 (*in vitro*)



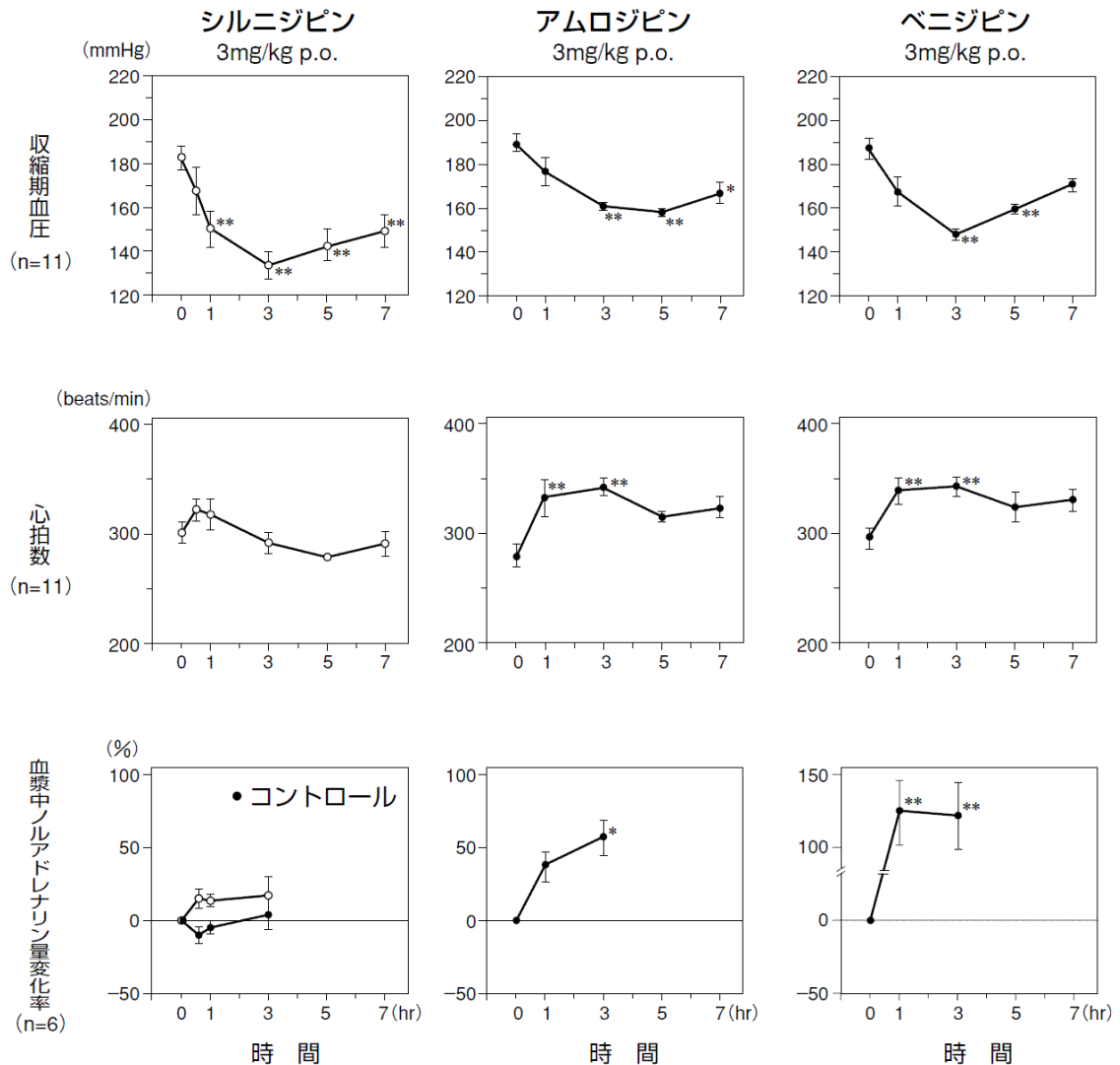
[³H]-ノルアドレナリンの自発放出に
及ぼす影響 (*in vitro*)

②降圧時の交感神経亢進による心拍数及び血漿中ノルアドレナリンの変化（ラット）

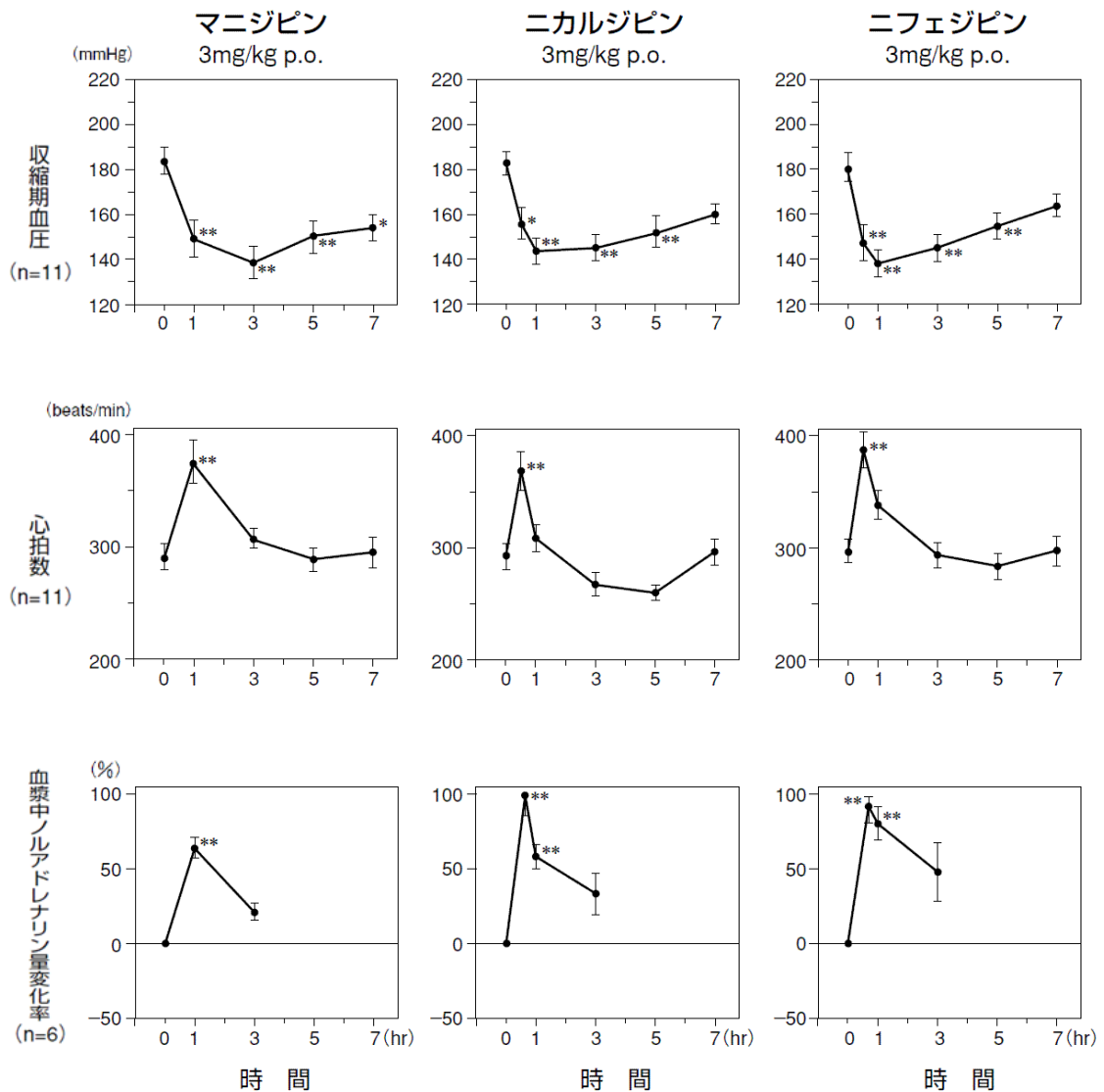
テレメトリー・システムを用いて無麻酔・無拘束の高血圧自然発症ラットの血圧及び心拍数を測定した。本剤では降圧時にも心拍数の有意な増加はなかったが、他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬では心拍数の有意な増加を認めた。

この時の血漿中ノルアドレナリン量は、本剤では有意な変化を示さず、他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬では有意な増加を認めた³⁸⁾。

降圧時の心拍数・ノルアドレナリンの経時変化 (SHR)



mean±S.E.
Dunnettの多重比較
* : p<0.05
** : p<0.01
収縮期血圧：vs 投与前
心拍数：vs 投与前
血漿中NA量変化率：vs コントロール



mean±S.E.
Dunnettの多重比較
* : p<0.05
** : p<0.01
収縮期血圧 : vs 投与前
心拍数 : vs 投与前
血漿中NA量変化率 : vs コントロール

③心拍変動スペクトルに及ぼす影響

軽症高血圧症患者 26 例に本剤 1 日 1 回 5~10mg を平均 4.9 ヶ月経口投与し、24 時間自由行動下血圧と心拍数及び心電図記録による心拍変動スペクトル分析 (LF、HF) を測定した。本剤投与により 24 時間の平均血圧は低下したが平均心拍数には変化を認めなかった。しかし、早朝の心拍数の上昇は抑制され自律神経 (交感神経) 機能の指標である LF/HF の低下を示した³⁹⁾。

4) 脳循環に対する影響

①SHR (高血圧自然発症ラット) に本剤 10mg/kg を i. d 投与し、脱血による血圧降下と脳血流量の変化を観察したところ、脳循環自動調節能の下限域は有意に下方に移動した (Dunnett の検定、 $p < 0.01$) (ラット) ⁴⁰⁾。

②脳血管障害発症後 1 ヶ月以上経過した軽・中等症の高血圧症患者 10 例に 1 日 1 回 5~20mg を 4 週間投与したところ、脳血流量に影響を与えることなく降圧効果を示した ⁴¹⁾。

5) 心機能に対する影響

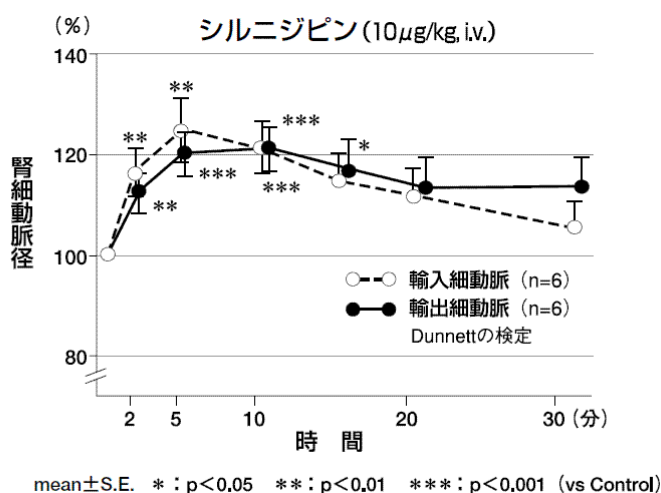
①本剤は、イヌの交叉灌流摘出心標本において、拍動数の減少と心筋収縮力の低下を起こしたが、その用量は動脈血流量の増大を起こすよりも高用量であった (イヌ) ⁴²⁾。

②本剤は、麻酔開胸イヌにおいて、降圧用量で心筋酸素消費量を低下させた。この際、心拍数の増加あるいは心収縮力の抑制は示さなかった (イヌ) ⁴³⁾。

③軽・中等症の本態性高血圧患者 6 例に本剤 5~20mg を 1 日 1 回経口投与したところ、安静時及び日常生活レベルの運動負荷時にも心行動態に影響を与えることなく、降圧効果を示した ⁴⁴⁾。

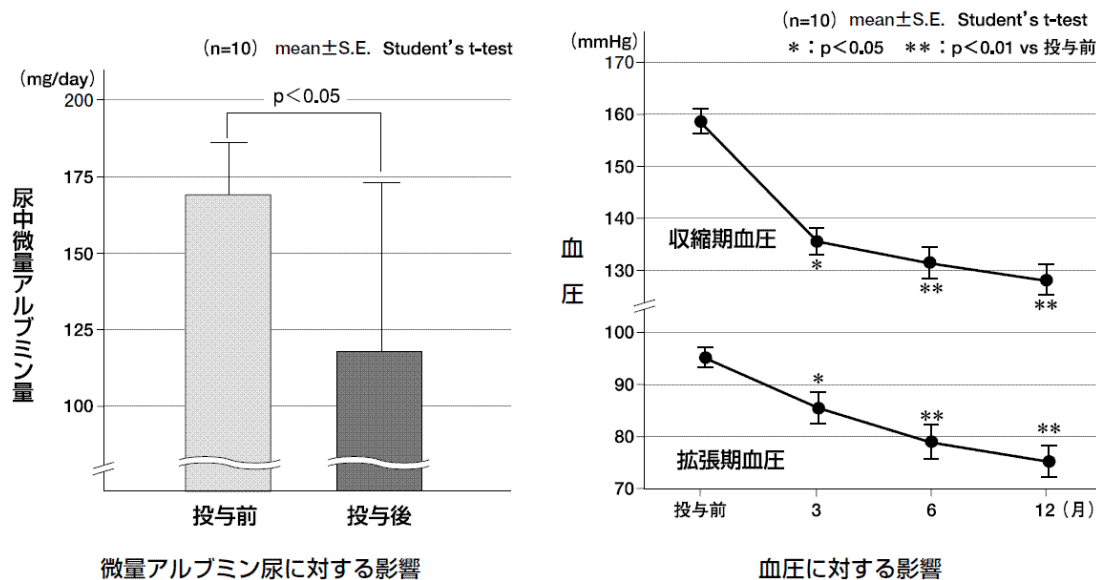
6) 腎機能に対する影響

①高血圧自然発症ラットを用いた水腎症モデルにおいて、本剤は 2.5~10 μ g/kg の静注より用量依存的に輸入細動脈及び輸出細動脈を同程度に拡張した (ラット) ⁴⁵⁾。

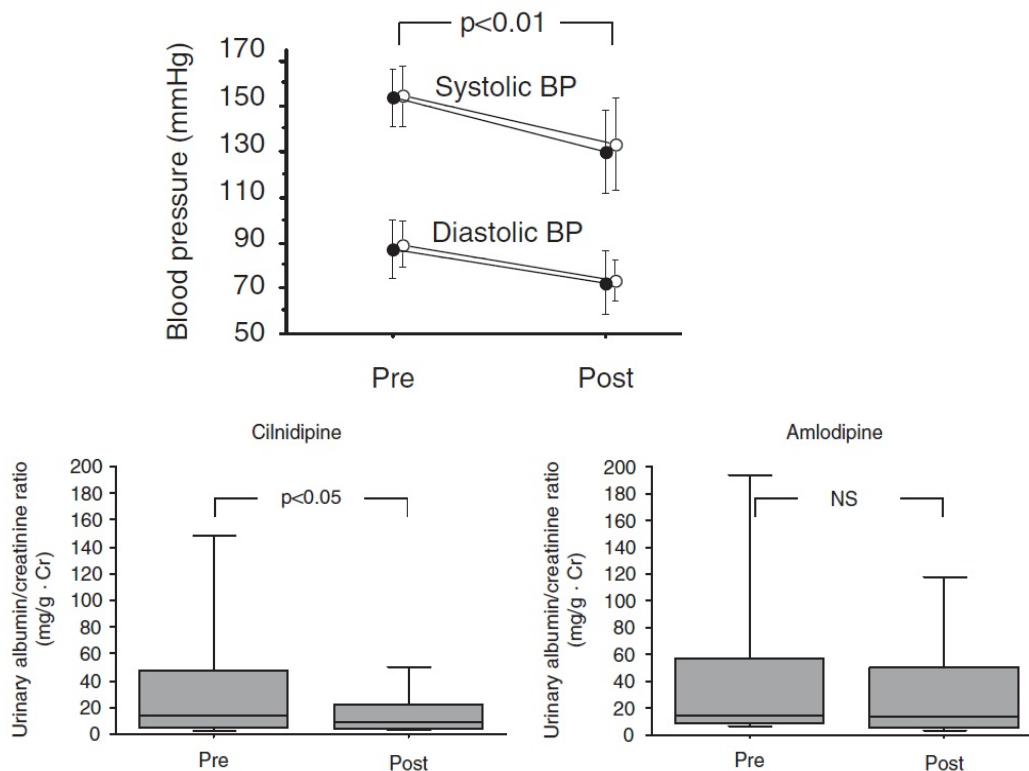


腎細動脈径に対する影響

②腎生検にて腎硬化症と診断された高血圧症患者 20 例（血圧 140/90mmHg 以上、尿中微量アルブミン 130mg/日以上）を無作為にわけ、本剤 10~20mg または ACE 阻害剤を 1 年間経口投与した。本剤投与及び ACE 阻害剤投与により、微量アルブミン量は有意に低下した⁴⁶⁾。

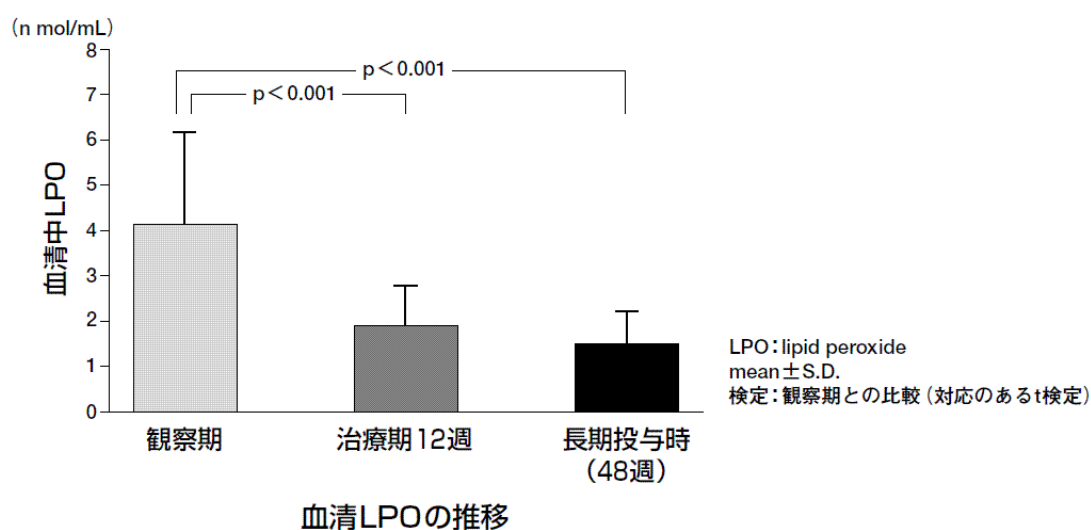


③RAS 阻害薬を 3 か月以上投与されているにもかかわらず、血圧コントロール不良 (140/90mmHg 以上) の高血圧患者 35 例に、130/85mmHg を降圧目標値としてシルニジピン 10~20mg/日またはアムロジピン 5~10mg/日を RAS 阻害薬に 6 か月間追加投与した。シルニジピン併用後の血圧は有意に低下し、尿蛋白は併用前より低値を示した⁴⁷⁾。



7) 高血圧に伴う心血管障害に対する影響

- ①脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHR-SP)に本剤1日1回1~10mg/kgを経口投与したところ、脳卒中発症の遅延、死亡率の低下が認められた。また、病理組織学的所見においても脳出血などの出現率が低下した(ラット)⁴⁸⁾。
- ②脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHR-SP)に本剤を高食塩摂餌下で1日1回1~10mg/kgを4週間経口投与したところ、心重量及び左心室壁厚を有意に減少させた(Scheffe 検定、 $p < 0.01$)。さらに、大動脈壁厚及び大動脈カルシウム含量を有意に減少させた(Scheffe 検定、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$) (ラット)⁴⁹⁾。
- ③本態性高血圧症患者 23 例において、本剤 5~20mg/日を経口投与することにより動脈硬化指数 (LDL コレステロール/HDL コレステロール比) 及び血清過酸化脂質(LPO)を低下させた⁵⁰⁾。



(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

最小有効血中濃度：0.42ng/mL²⁹⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

投与後 1.8～2.2 時間後にピークを示した¹⁷⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与¹⁷⁾

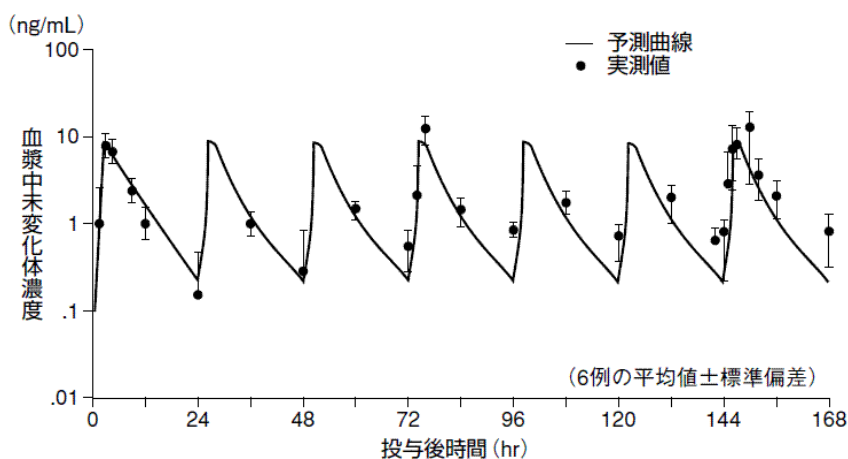
健康成人男子 6 名に本剤 5mg、10mg、20mg を単回経口投与した時の Cmax はそれぞれ 4.7ng/mL、5.4ng/mL、15.7ng/mL、AUC_{0~24} はそれぞれ 23.7ng・hr/mL、27.5ng・hr/mL、60.1ng・hr/mL であり、用量依存的に増加した。

2) 反復経口投与¹⁸⁾

健康成人男子 6 名に本剤 10mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであり、投与第 4 日目以降は定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

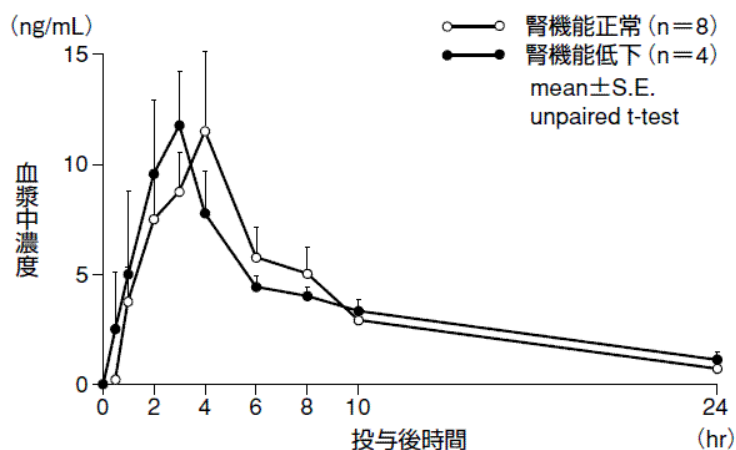
パラメータ 投与日数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	AUC _{0~∞} (ng・hr/mL)
投与第 1 日目	9.5 ± 1.6	2.8 ± 1.0	1.0 ± 0.2	5.2 ± 2.0	51.4 ± 12.7
投与第 4 日目	13.5 ± 5.0	3.7 ± 0.8	—	—	101.8 ± 29.0
投与第 7 日目	16.5 ± 7.9	3.0 ± 1.3	1.1 ± 0.6	8.1 ± 2.7	95.5 ± 34.5

mean ± S. D.



3) 腎機能低下高血圧症患者における血漿中濃度²⁹⁾

高血圧症患者で腎機能正常例（血清クレアチニン 0.7~1.3mg/dL）と腎機能低下例（血清クレアチニン 1.5~3.1mg/dL）に10mgを単回投与したときの血漿中未変化体濃度推移を下図に示す。腎機能正常例と腎機能低下例との間で、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。



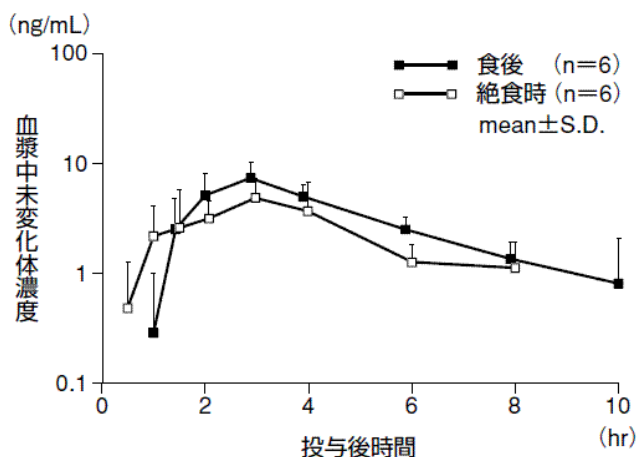
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響¹⁷⁾

健康成人男子に食後又は絶食時に10mg投与したときの血漿中未変化体濃度推移を下図に示す。食後投与群の血漿中濃度は絶食時投与群よりやや高い傾向はあるものの、差は認められなかった。



(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

該当資料なし

(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

ヒト血清：*in vitro*においてヒト血清蛋白結合率は、シルニジピン添加濃度 0.5 μ g/mL で、99.3 \pm 0.1%であった⁵¹⁾。

3. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット、イヌ^{52,53)}>

雄ラット及び雄イヌに¹⁴C-シルニジピンを10mg/kg経口投与した場合、血漿中放射能濃度はそれぞれ投与0.5時間後及び2.0時間後に最高値(C_{max})に達した後、それぞれ2.0時間及び7.5時間の半減期(T_{1/2})で低下した。ラット及びイヌのC_{max}における血漿中放射能に占める未変化体の割合はいずれも15%であった。雌ラットの未変化体のC_{max}及び血漿中濃度曲線下面積(AUC)は雄ラットの2.1倍及び2.8倍、T_{1/2} β は1.9倍であり、性差が認められたがイヌでは性差は認められなかった。静脈内投与及び経口投与時のAUCから求めた雄ラット及び雄イヌの生物学的利用率は13%及び18%であった。吸収部位は、主に小腸上部であり、吸収率は、ラット40.5%、イヌ55%であった。

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

<参考：ラット⁵⁴⁾>

妊娠 13 日目と 19 日目のラットに ¹⁴C-シルニジピンを 10mg/kg 経口投与した場合、胎児の組織中放射能濃度は母体血漿中放射能濃度より低い値を示した。胎児組織中濃度は投与 1 時間後から投与 6 時間後までは速やかに減少したが、その後の消失は緩徐であった。

組 織		組織中濃度 ($\mu\text{g eq. /g or mL}$)					
		妊娠 13 日目			妊娠 19 日目		
		1 hr	6 hr	24hr	1 hr	6 hr	24hr
母 体	血漿	2.92±0.37	1.32±0.21	0.12±0.03	3.02±0.45	0.91±0.42	0.30±0.18
	血液	2.07±0.29	0.90±0.18	0.11±0.00	2.18±0.29	0.62±0.29	0.25±0.13
	肝臓	30.73±4.50	9.90±1.20	1.00±0.12	24.33±2.76	5.60±2.25	1.41±0.68
	腎臓	10.66±1.77	3.40±0.73	0.41±0.04	10.13±1.70	1.70±0.67	0.76±0.40
	羊水	0.85±0.18	0.37±0.18	0.23±0.07	0.24±0.05	0.14±0.05	0.18±0.02
	胎盤	2.71±2.34	1.42±0.40	0.19±0.06	3.10±1.18	0.65±0.31	0.32±0.14
	子宮	3.27±0.51	1.87±0.53	0.29±0.13	2.32±0.45	0.62±0.28	0.32±0.16
	卵巣	5.46±1.33	3.10±0.92	0.73±0.24	4.82±1.32	1.36±0.85	0.35±0.43
胎 児	0.85±0.50	0.25±0.07	0.06±0.01	0.86±0.16	0.23±0.09	0.17±0.07	

(3 例の平均値±標準偏差)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット⁵⁴⁾>

分娩後 8 日目の授乳中ラットに ¹⁴C-シルニジピンを 10mg/kg 経口投与した場合、乳汁中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度より高い値を示した。乳汁中未変化体濃度は投与 2 時間後に最高値 0.83 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 8 時間後 0.6 $\mu\text{g/mL}$ 程度を示し、以後低下した。

(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

<参考：ラット⁵³⁾>

雄ラットに ¹⁴C-シルニジピンを 10mg/kg 経口投与した場合、組織中放射能濃度は、一部の消化管を除き投与 1 時間後に最高値を示した。消化管を除いた組織では肝臓、腎臓、副腎で最も高い値を示したが、脳、眼球、精巣では血漿より低い濃度を示した。特に残留性を示す組織は認められなかった。

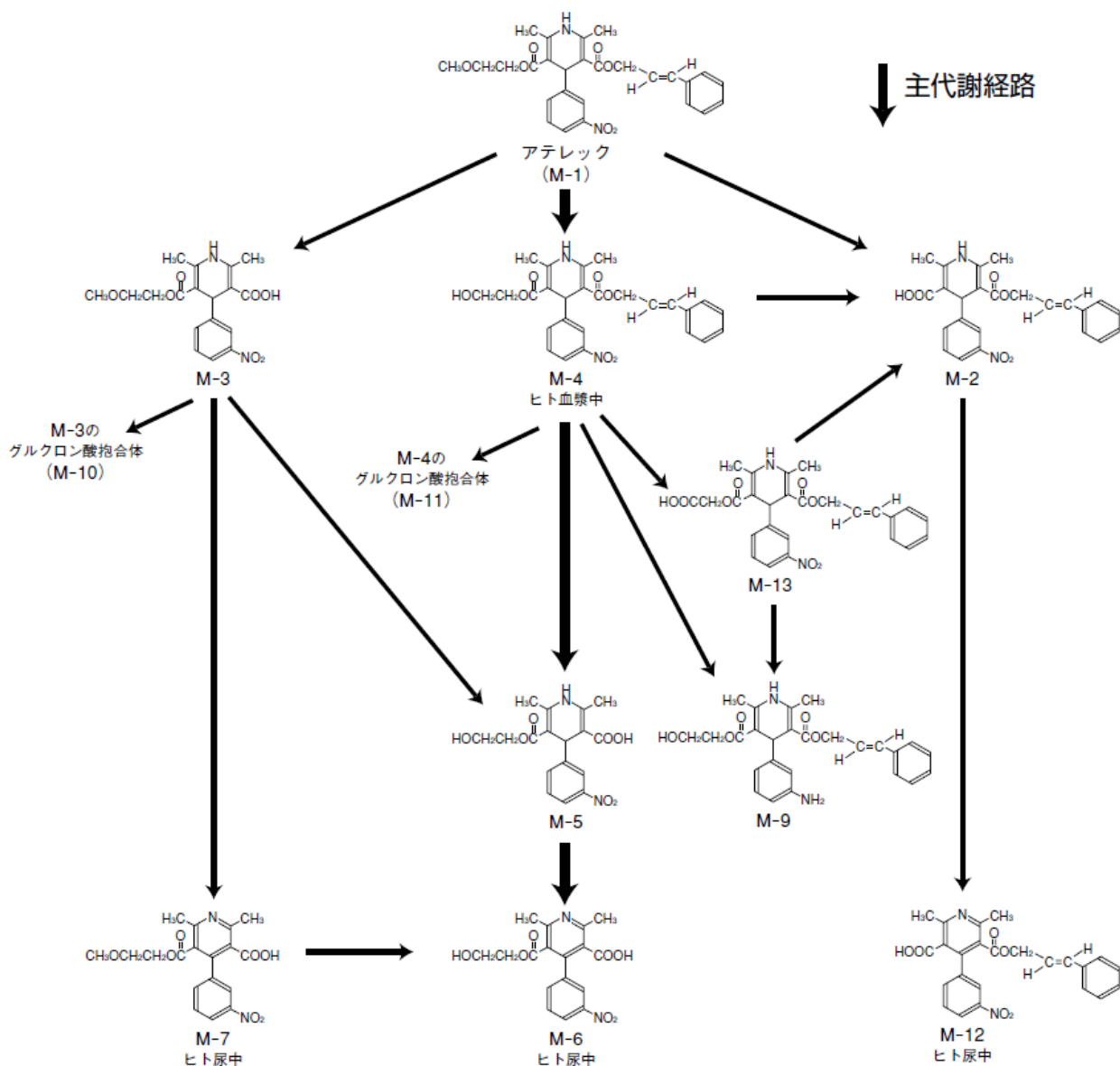
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓^{52, 53, 55)}

代謝経路：推定代謝経路を下図に示す⁵⁵⁾。

主代謝物：ヒト血漿中ではM-4が、ヒト尿中ではM-6、M-7、M-12が認められた^{17, 56)}。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種⁵⁷⁾

代謝過程におけるメトキシエチル基の脱メチル化反応には主として CYP3A4 が関与し、また、一部 CYP2C19 が関与しているものと考えられている (*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⁵⁸⁾

ヒト血漿中に主に認められた M-4 及びヒト尿中に認められた M-6、M-7、M-12 について、カルシウム拮抗作用をウサギの大動脈標本を用いて検討したところ、M-4 にのみ未変化体の約 1/100 の活性が認められた (*in vitro*)。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ¹⁷⁾

健康成人男子単回経口投与試験における M-4 の薬物動力学パラメーターは以下の通りである。

投与量	n	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
5mg	6	2.6±0.7	4.5±0.7	2.5±1.7	27.5±8.6
10mg	6	2.3±0.6	11.0±1.6	2.0±0.5	54.7±10.2
20mg	6	2.5±1.2	18.1±10.4	2.7±1.5	89.1±37.3

(mean±S. D.)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路^{52, 53)}

主要排泄経路は、胆汁排泄を介した糞中であると考えられる。

(2) 排泄率

健康成人男子に 10mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、尿中に未変化体は検出されなかった。尿中に検出された代謝物の総投与量に対する累積尿中排泄率は、2.9% (M-6)、2.0% (M-7)、0.3% (M-12) であり、投与期間中にこれらの構成比に大きな変化はみられなかった⁵⁶⁾。

<参考：ラット、イヌ>

雄ラット及び雄イヌに ¹⁴C-シルニジピンを 10mg/kg 経口投与した場合、72 時間以内に尿中にそれぞれ投与量の 11.2%及び 18.3%、糞中に 91.6%及び 79.7%の放射能が排泄された。また、投与 48 時間以内にそれぞれ投与放射能の 35.6%及び 43.7%が胆汁中に排泄された。ラットでは腸肝循環が確認された^{52, 53)}。

(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

該当しない

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）】

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（1）参照）

理由：「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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）重篤な肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇する可能性がある。〕

（2）カルシウム拮抗剤による重篤な副作用発現の既往のある患者

（3）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

理由：（1）は本剤は肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害のある患者に投与する際の注意を喚起するため上記のとおり設定した。

（3）「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

（1）カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、**本剤の休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。**

なお、5mg 投与より休薬を要する場合には他剤に変更する等の処置をとること。

また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないように注意すること。

（2）降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

理由：カルシウム拮抗剤全般に係る共通の重要な基本的注意事項であり、本剤においても他のカルシウム拮抗剤に準じ、同様に設定した。

なお、（2）について、本剤の臨床試験においては、副作用としてめまい及び立ちくらみが認められた。

7. 相互作用

(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

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2C19 で代謝される⁵⁷⁾。

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
降圧作用を有する薬剤	血圧が過度に低下するおそれがある。	相加的あるいは相乗的に作用を増強することが考えられている。
ジゴキシン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）でジゴキシンの血中濃度を上昇させることが報告されている。 ジゴキシン中毒症状（悪心・嘔吐、頭痛、視覚異常、不整脈等）が認められた場合、症状に応じジゴキシンの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	機序は完全には解明されていないが、ジゴキシンの腎及び腎外クリアランスが減少するためと考えられている。
シメチジン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）の作用が増強されることが報告されている。	シメチジンが肝血流量を低下させ、カルシウム拮抗剤の肝ミクロソームでの酵素代謝を抑制する一方で、胃酸を低下させ、カルシウム拮抗剤の吸収を増加させるためと考えられている。
リファンピシン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）の作用が減弱されることが報告されている。	リファンピシンにより誘導された肝薬物代謝酵素（チトクローム P-450）がカルシウム拮抗剤の代謝を促進し、クリアランスを上昇させるためと考えられている。
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール、 ミコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	アゾール系抗真菌剤が本剤の薬物代謝酵素の CYP3A4 を阻害するためと考えられる。
グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇することが確認されている ⁵⁹⁾ 。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の薬物代謝酵素の CYP3A4 を抑制するためと考えられる。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び市販後の使用成績調査での調査症例 5,958 例中、414 例（6.95%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた（再審査終了時）。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、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。
- 2) **血小板減少**（0.1%未満）：血小板減少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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝 臓 ^{注1)}	AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH 等の上昇	Al-P の上昇	
腎 臓	クレアチニン、尿素窒素の上昇、尿蛋白陽性	尿沈渣陽性	
精神神経系	頭痛、頭重感、めまい、立ちくらみ、肩こり	眠気、不眠、手指振戦、もの忘れ	しびれ
循 環 器	顔面潮紅、動悸、熱感、心電図異常（ST 低下、T 波逆転）、血圧低下	胸痛、心胸郭比の上昇、頻脈、房室ブロック、冷感	期外収縮、徐脈
消 化 器	嘔気・嘔吐、腹痛	便秘、腹部膨満感、口渇、歯肉肥厚、胸やけ、下痢	
過 敏 症 ^{注2)}	発疹	発赤、そう痒感	光線過敏症
血 液	白血球数、好中球、ヘモグロビンの変動	赤血球数、ヘマトクリット、好酸球、リンパ球の変動	
そ の 他	浮腫（顔、下肢等）、全身倦怠感、頻尿、血清コレステロールの上昇、CK（CPK）、尿酸、血清 K、血清 P の変動	脱力感、腓腸筋痙直、眼周囲の乾燥、目の充血刺激感、味覚異常、尿糖陽性、空腹時血糖、総蛋白、血清 Ca、CRP の変動、咳嗽	耳鳴

注1)：このような症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注2)：このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

顔面潮紅、頭痛、動悸、立ちくらみ等は、カルシウム拮抗剤の血管拡張作用に基づくと考えられる。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●副作用の発現状況

	承認時迄の治験成績		使用成績調査 (H7.12.6～ H11.3.31)	計
	副作用	臨床検査値 の異常変動 ^{注1)}		
調査症例数	764		5194	5958
副作用等の発現症例数	74*	72*	274	414
副作用等の発現件数	120	146	398	664
副作用等の発現症例率	9.69%	9.42%	5.28%	6.95%

*：副作用と臨床検査値の異常変動の発現重複症例6例

注1) 承認時迄の臨床検査値の異常変動の発現症例率及び発現件数率については、承認時迄の調査症例数764例を母数として示した。

●副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）－（1）

副作用等の種類	承認時迄の治験成績		使用成績調査 (H7.12.6～ H11.3.31)	計
	副作用	臨床検査値 の異常変動 ^{注1)}		
皮膚・皮膚付属器障害	5例 (0.65)	—	14例 (0.27)	19例 (0.32)
落屑	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
クインケ浮腫	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
脱毛	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
蕁麻疹	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚そう痒症	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
多形滲出性紅斑	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
丘疹	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	4 (0.52)	—	7 (0.13)	11 (0.18)
皮膚乾燥	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
眼周囲の乾燥	1 (0.13)	—	—	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	29例 (3.80)	—	60例 (1.16)	89例 (1.49)
肩こり	2 (0.26)	—	6 (0.12)	8 (0.13)
筋のこわばり	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
眩暈	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
冷感	1 (0.13)	—	—	1 (0.02)
失見当識	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	17 (2.23)	—	23 (0.44)	40 (0.67)
頭重(感)	11 (1.44)	—	16 (0.31)	27 (0.45)
腓腸筋痙直	2 (0.26)	—	—	2 (0.03)
歩行困難	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	1 (0.13)	—	17 (0.33)	18 (0.30)
立ちくらみ	4 (0.52)	—	4 (0.08)	8 (0.13)
手の振動する感覚	1 (0.13)	—	—	1 (0.02)
視覚障害	1例 (0.13)	—	2例 (0.04)	3例 (0.05)
眼の異常	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
目の充血刺激感	1 (0.13)	—	1 (0.02)	2 (0.03)
その他の特殊感覚障害	1例 (0.13)	—	2例 (0.04)	3例 (0.05)
味覚低下	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
味覚異常(苦味)	1 (0.13)	—	1 (0.02)	2 (0.03)
精神障害	2例 (0.26)	—	4例 (0.08)	6例 (0.10)
ぼんやり	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
傾眠	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
もの忘れ	1 (0.13)	—	—	1 (0.02)
不眠(症)	1 (0.13)	—	1 (0.02)	2 (0.03)
消化管障害	14例 (1.83)	—	33例 (0.64)	47例 (0.79)
胃炎	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃潰瘍	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管出血	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
嘔気・嘔吐	3 (0.39)	—	13 (0.25)	16 (0.26)
下痢	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
口内炎	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
口渇	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
歯肉肥厚	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
出血性胃炎	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸やけ	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
食欲不振	—	—	3 (0.06)	3 (0.05)
胃不快感	5 (0.65)	—	5 (0.10)	10 (0.17)
心窩部痛(心窩部の疼痛)	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	5 (0.65)	—	—	5 (0.08)
腹部膨満感	2 (0.26)	—	2 (0.04)	4 (0.07)
歯周炎	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)

注1) 承認時迄の臨床検査値の異常変動の発現症例率及び発現件数率については、承認時迄の調査症例数 764 例を母数として示した。

●副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）－（2）

副作用等の種類	承認時迄の治験成績		使用成績調査 (H7.12.6～ H11.3.31)	計
	副作用	臨床検査値 の異常変動 ^{注1)}		
肝臓・胆管系障害	—	24例 (3.14)	17例 (0.33)	41例 (0.69)
肝機能障害	—	—	3 (0.06)	3 (0.05)
肝細胞障害	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
AST (GOT) の上昇	—	16 (2.09)	5 (0.10)	21 (0.35)
ALT (GPT) の上昇	—	24 (3.14)	6 (0.12)	30 (0.50)
血清ビリルビン上昇	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
γ-GTP 上昇	—	—	6 (0.12)	6 (0.10)
代謝・栄養障害	—	31例 (4.06)	32例 (0.62)	63例 (1.06)
AIP 上昇	—	3 (0.39)	2 (0.04)	5 (0.08)
LDH 上昇	—	4 (0.52)	3 (0.06)	7 (0.12)
血清無機リン上昇	—	4 (0.52)	—	4 (0.07)
血清無機リン低下	—	3 (0.39)	—	3 (0.05)
CPK 上昇	—	8 (1.05)	1 (0.02)	9 (0.15)
CPK 低下	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血清カリウム上昇	—	3 (0.39)	3 (0.06)	6 (0.10)
血清カリウム低下	—	5 (0.65)	1 (0.02)	6 (0.10)
血清カルシウム上昇	—	1 (0.13)	—	1 (0.02)
空腹時血糖値上昇	—	1 (0.13)	1 (0.02)	2 (0.03)
血糖値上昇	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血清コレステロール上昇	—	9 (1.18)	11 (0.21)	20 (0.34)
高脂血症	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血中尿酸上昇	—	5 (0.65)	3 (0.06)	8 (0.13)
低ナトリウム血症	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血清総蛋白上昇	—	1 (0.13)	—	1 (0.02)
尿糖陽性	—	1 (0.13)	1 (0.02)	2 (0.03)
トリグリセライド上昇	—	—	8 (0.15)	8 (0.13)
心・血管障害（一般）	—	7例 (0.92)	11例 (0.21)	18例 (0.30)
心不全	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血圧低下	—	—	6 (0.12)	6 (0.10)
ST 低下	—	1 (0.13)	2 (0.04)	3 (0.05)
心電図異常	—	1 (0.13)	—	1 (0.02)
ST 上昇	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
CRP 上昇	—	4 (0.52)	—	4 (0.07)
心胸比増大	—	1 (0.13)	1 (0.02)	2 (0.03)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	—	—	1例 (0.02)	1例 (0.02)
心筋梗塞	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害	13例 (1.70)	1例 (0.13)	36例 (0.69)	50例 (0.84)
房室ブロック	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心房性頻脈	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	13 (1.70)	—	32 (0.62)	45 (0.76)
心室性頻拍	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心房細動	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頻脈	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
T波逆転	—	1 (0.13)	1 (0.02)	2 (0.03)
血管（心臓外）障害	—	—	4例 (0.08)	4例 (0.08)
顔面発赤	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
全身発赤	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
一過性（脳）虚血発作	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)

注1) 承認時迄の臨床検査値の異常変動の発現症例率及び発現件数率については、承認時迄の調査症例数 764 例を母数として示した。

●副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）－（3）

副作用等の種類	承認時迄の治験成績		使用成績調査 (H7.12.6～ H11.3.31)	計
	副作用	臨床検査値 の異常変動 ^{注1)}		
呼吸器系障害	—	—	7例 (0.13)	7例 (0.12)
咽頭異和感	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
咽頭痛	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
咽頭灼熱感	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸困難	—	—	3 (0.06)	3 (0.05)
咳	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻出血	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	—	4例 (0.52)	4例 (0.08)	8例 (0.13)
血色素増加	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
赤血球増加症	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
貧血	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球減少	—	3 (0.39)	1 (0.02)	4 (0.07)
ヘモグロビン減少	—	3 (0.39)	1 (0.02)	4 (0.07)
ヘマトクリット値減少	—	3 (0.39)	—	3 (0.05)
ヘマトクリット値増加	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
白血球・網内系障害	—	13例 (1.70)	5例 (0.10)	18例 (0.30)
好酸球の変動	—	3 (0.39)	—	3 (0.05)
好酸球増多(症)	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
白血球減少(症)	—	2 (0.26)	3 (0.06)	5 (0.08)
白血球増多(症)	—	4 (0.52)	1 (0.02)	5 (0.08)
好中球の変動	—	1 (0.13)	—	1 (0.02)
好中球(桿状)の変動	—	2 (0.26)	—	2 (0.03)
好中球(分節)の変動	—	4 (0.52)	—	4 (0.07)
リンパ球の変動	—	2 (0.26)	—	2 (0.03)
血小板・出血凝血障害	—	1例 (0.13)	2例 (0.04)	3例 (0.05)
血小板減少(症)	—	1 (0.13)	2 (0.04)	3 (0.05)
泌尿器系障害	1例 (0.13)	18例 (2.36)	15例 (0.29)	34例 (0.57)
血中クレアチニン上昇	—	7 (0.92)	5 (0.10)	12 (0.20)
腎機能悪化	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腎不全	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
尿蛋白	—	6 (0.79)	—	6 (0.10)
尿素窒素上昇	—	5 (0.65)	4 (0.08)	9 (0.15)
尿量減少	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頻尿	1 (0.13)	—	5 (0.10)	6 (0.10)
尿沈渣(赤血球)	—	1 (0.13)	—	1 (0.02)
尿沈渣(白血球)	—	3 (0.39)	—	3 (0.05)
一般的全身障害	42例 (5.50)	—	103例 (1.98)	145例 (2.43)
顔面浮腫	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
顔面腫脹	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸痛	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸内苦悶感	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部圧迫感	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
気分不良	—	—	3 (0.06)	3 (0.05)
全身倦怠(感)	4 (0.52)	—	3 (0.06)	7 (0.12)
浮腫	1 (0.13)	—	3 (0.06)	4 (0.07)
ほてり	—	—	9 (0.17)	9 (0.15)
顔のほてり	31 (4.06)	—	57 (1.10)	88 (1.48)
顔面潮紅	3 (0.39)	—	25 (0.48)	28 (0.47)
顔面熱感	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
脱力(感)	—	—	3 (0.06)	3 (0.05)
下腿浮腫	—	—	2 (0.04)	2 (0.03)
心不全悪化	—	—	1 (0.02)	1 (0.02)
熱感	4 (0.52)	—	—	4 (0.07)

注1) 承認時迄の臨床検査値の異常変動の発現症例率及び発現件数率については、承認時迄の調査症例数 764 例を母数として示した。

(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

過敏症（発疹、発赤、そう痒感、光線過敏症）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では、過度の降圧は好ましくないとされていることから、高齢者に使用する場合は、低用量（例えば 5mg）から投与を開始し、経過を十分に観察しながら慎重に投与することが望ましい。

なお、承認時及び市販後の使用成績調査において、65 歳以上の高齢者での副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は 2,863 例中 152 例にみられた（再審査終了時）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット）で、胎児毒性並びに妊娠期間及び分娩時間の延長が報告されている^{54,60~62}。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で、母乳中へ移行することが報告されている⁵⁴。]

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

特になし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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
該当しない

16. その他
該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験⁶³⁾

(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

一般薬理作用一覧表 (1)

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状・ 中枢神経系に 対する作用	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (3)	経口	30、100、300	30mg/kg は影響なし 100mg/kg で軽度な自発運動及び疼痛反応の抑制 300mg/kg で自発運動及び疼痛反応の抑制、警戒性の低下及び四肢緊張度の軽度低下 100、300mg/kg の作用は投与 2~4 時間後に回復
	2. 自発運動に及ぼす影響 (Animex)	マウス (6)	経口	30、100、300	300mg/kg で自発運動量の抑制 対照薬に比し小さく二次的なものと思われた。
	3. 麻酔作用 (ヘキシバルビタール誘発)	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
	4. 抗痙攣作用 (4.1 ストリキニーネ誘発)	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
	(4.2 ベンチレンテトラゾール誘発)	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
	5. 鎮痛作用 (5.1 Writhing 法)	マウス (10)	経口	30、100、300	300mg/kg で writhing 抑制 対照薬に比し小さく二次的なものと思われた。
	(5.2 Randall-Selitto 法)	ラット (8)	経口	30、100、300	影響なし
6. 体温に及ぼす影響	ラット (10)	経口	30、100、300	影響なし	
7. 自発脳波に及ぼす影響 (慢性電極)	ウサギ (6)	静脈内	0.3~30 μ g/kg	影響なし	
体性神経系に 対する作用	1. 筋弛緩作用 (Traction 試験)	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
	2. 協調運動に及ぼす影響 (Rota rod 試験)	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
	3. 神経筋接合部に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	0.1~1000 μ g/kg	影響なし
	4. 摘出横隔膜に及ぼす影響	ラット (6)	<i>in vitro</i>	10^{-9} ~ 10^{-5} M	神経刺激による収縮に対して影響なし 筋直接刺激による収縮に対して 10^{-5} M で軽度な抑制
	5. 局所麻酔作用 (5.1 表面麻酔作用)	モルモット (6)	結膜囊	0.01、0.1、1%	影響なし
(5.2 浸潤麻酔作用)	モルモット (6)	皮内	0.01、0.1、1%	影響なし	
呼吸・ 循環器系に 対する作用	1. 呼吸数に及ぼす影響	イヌ (6)	静脈内	0.3~100 μ g/kg	1 μ g/kg まで影響なし 3~100 μ g/kg で増加
	2. 血圧及び心機能に及ぼす影響	イヌ (6)	静脈内	0.3~100 μ g/kg	1~100 μ g/kg で血圧降下、心拍数の軽度な増加 0.3~10 μ g/kg で max dp/dt の増加、30~100 μ g/kg で増加の抑制 0.3~100 μ g/kg で心電図 (PQ 時間) に影響なし
	3. 心機能に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	0.1~3000 μ g/kg	影響なし

一般薬理作用一覧表 (2)

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
自律神経系に対する作用	1. 瞳孔径に及ぼす影響	マウス (10)	経口	30、100、300	影響なし
	2. 瞬膜収縮に及ぼす影響	ネコ (6)	静脈内	0.1~30 $\mu\text{g/kg}$	影響なし
	3. 摘出回腸に及ぼす影響 (3.1 収縮薬収縮)	モルモット (7~9)	<i>in vitro</i>	$10^{-9}\sim 10^{-8}\text{M}$	アセチルコリン収縮に対して、非競合的拮抗作用を示し pD'_2 は 8.6 ヒスタミン収縮に対して、非競合的拮抗作用を示し pD'_2 は 8.7 BaCl_2 収縮に対して、非競合的拮抗作用を示し pD'_2 は 8.0
	(3.2 自動運動)	モルモット (6)	<i>in vitro</i>	$10^{-8}\sim 10^{-4}\text{M}$	10^{-8}M で軽度に抑制し、 10^{-4}M で 80% 抑制
	4. 摘出気管に及ぼす影響 (ヒスタミン収縮)	モルモット (4)	<i>in vitro</i>	10^{-4}M	影響なし
5. 摘出輸精管に及ぼす影響 (ノルエピネフリン収縮)	モルモット (5~6)	<i>in vitro</i>	$3\times 10^{-8}\sim 3\times 10^{-6}\text{M}$	ノルエピネフリン収縮に対して、非競合的拮抗作用を示し pD'_2 は 6.0	
消化器系に対する作用	1. 腸管輸送能に及ぼす影響 (炭末法)	マウス (10)	経口	30、100、300	300mg/kg で腸管輸送能抑制
	2. 唾液分泌に及ぼす影響 (ピロカルピン誘発)	モルモット (6)	経口	30、100、300	影響なし
	3. 胃液分泌に及ぼす影響 (幽門結紮法)	ラット (10)	十二指腸内	3、10、30、100、300	30mg/kg 以上で胃液分泌抑制 100mg/kg 以上で胃液 pH 上昇
	4. 胆汁分泌に及ぼす影響	ラット (8)	十二指腸内	30、100、300	影響なし
	5. 抗潰瘍作用 (水浸拘束ストレス潰瘍)	ラット (10)	経口	30、100、300	影響なし
	6. 生体位胃運動に及ぼす影響	ラット (6)	静脈内	0.1~300 $\mu\text{g/kg}$	300 $\mu\text{g/kg}$ で胃運動を 43% 抑制
	7. 生体位腸管運動に及ぼす影響 (胃、十二指腸、空腸)	ウサギ (6)	静脈内	0.1~30 $\mu\text{g/kg}$	30 $\mu\text{g/kg}$ で各腸管運動を 25~55% 抑制
泌尿・生殖器系に対する作用	1. 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量、電解質)	ラット (6)	経口	10、30、100、300	300mg/kg で尿量減少 100mg/kg 以上で Na^+ 排泄量の減少 300mg/kg 以上で K^+ 排泄量の減少 Cl^- 、 Na^+/K^+ 比は影響なし
	2. 摘出子宮に及ぼす影響 (2.1 自動運動に対する作用)	ラット (6)	<i>in vitro</i>	$3\times 10^{-9}\sim 3\times 10^{-6}\text{M}$	非妊娠、妊娠子宮ともに、 $3\times 10^{-8}\text{M}$ より自動運動を抑制し、 $3\times 10^{-6}\text{M}$ で完全に抑制
	(2.2 オキシトシン収縮)	ラット (6)	<i>in vitro</i>	$3\times 10^{-8}\sim 3\times 10^{-6}\text{M}$	オキシトシン収縮に対して、非競合的拮抗作用を示し、非妊娠子宮の pD'_2 は 5.4、妊娠子宮の pD'_2 は 6.5
3. 生体位子宮に及ぼす影響 (3.1 非妊娠子宮)	ラット (6)	静脈内	0.1~300 $\mu\text{g/kg}$	非妊娠ラットでは、30 $\mu\text{g/kg}$ より自動運動を抑制し、30 $\mu\text{g/kg}$ で 44%、100 $\mu\text{g/kg}$ で 56%、300 $\mu\text{g/kg}$ で 80% の抑制	
(3.2 妊娠子宮)	ラット (6)	静脈内	0.1~300 $\mu\text{g/kg}$	妊娠ラットでは、30 $\mu\text{g/kg}$ より自動運動を抑制し、30 $\mu\text{g/kg}$ で 34%、100 $\mu\text{g/kg}$ で 78%、300 $\mu\text{g/kg}$ で 100% の抑制	
その他の作用	1. 抗炎症作用 (カラゲニン足浮腫法)	ラット (10)	経口	3、10、30、100、300	100mg/kg 以上で足浮腫を抑制
	2. 溶血作用	ラット (6)	<i>in vitro</i>	$10^{-7}\sim 10^{-3}\text{M}$	影響なし
	3. 血液凝固作用	ラット (6)	経口	10、30、100、300	影響なし
	4. 血小板凝集抑制作用	ウサギ (6)	<i>in vitro</i>	$10^{-5}\sim 3\times 10^{-4}\text{M}$	ADP 凝集に対し、 $3\times 10^{-4}\text{M}$ で 14% 抑制 コラーゲン凝集に対する IC_{50} は $2.1\times 10^{-4}\text{M}$

(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^{64, 65)}

LD₅₀ (mg/kg)

	ラット		イヌ
	雄	雌	雄
経口投与	>2000	>2000	>2000

(2) 反復投与毒性試験^{66~70)}

1) ラット

ラットの雄に 25~400mg/kg、雌に 3.2~400mg/kg を 13 週間反復経口投与した結果、雌の 12.5mg/kg 以上で血清 Cl の減少、25mg/kg 以上で腹部膨満、50mg/kg 以上で卵巣重量の増加、雌雄の 100mg/kg 以上で肝重量の増加が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。いずれの変化も休薬により消失した。ラットに対する毒性学的無影響量は雄で 50mg/kg/日、雌で 6.25mg/kg/日であると推定された。

また、ラットの雄に 10~100mg/kg、雌に 1~25mg/kg を 52 週間反復経口投与した結果、雌の 25mg/kg で糞量の減少、腹部膨大、摂水量及び卵巣重量の増加、尿比重の減少がみられ、雄の 100mg/kg で尿中 Na⁺及び Cl⁻の排泄量の増加が認められたが、いずれも休薬により回復した。ラットに対する毒性学的無影響量は雄で 30mg/kg/日、雌で 5mg/kg/日であると推定された。

2) イヌ

イヌの雌雄に 25~100mg/kg を 13 週間反復経口投与した結果、雌の 50mg/kg 以上の少数例の動物で一過性の眼粘膜・口腔粘膜の蒼白化、よろめき歩行、嘔吐、雄の 50mg/kg 以上で Q-T 時間の延長がみられたが、休薬により回復した。イヌに対する毒性学的無影響量は雌雄とも 25mg/kg/日であると推定された。

また、イヌの雌雄に 6.25~100mg/kg を 52 週間反復経口投与した結果、25mg/kg 以上で歯肉の肥大及び副腎球状帯の肥厚が認められ、100mg/kg でさらに体重増加の抑制、ALT (GPT) の上昇及び副腎重量の増加がみられた。いずれの変化も休薬により回復ないし回復傾向が認められる可逆的な変化であった。

イヌに対する毒性学的無影響量は雌雄とも 6.25mg/kg/日であると推定された。

(3) 生殖発生毒性試験^{60~62, 71, 72)}

1) ラット

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験では、50mg/kg 以上で初期死亡胎児数の増加がみられたが、胎児の外形、内臓及び骨格には異常は認められなかった。

ラット胎児の器官形成期投与試験では、100mg/kg 以上で母獣の妊娠期間が延長するとともに、50mg/kg 以上で骨格変異及び化骨の遅延が認められたが、催奇形性はみられなかった。

ラットの周産期及び授乳期投与試験では、24mg/kg で分娩時間の延長、子宮内に未排出胎児の残存及び出生児の生存数の減少がみられたが、出生児の発育、分化等について影響はみられなかった。

2) ウサギ

ウサギの器官形成期投与試験では、400mg/kg まで母獣及び胎児に影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性^{73, 74)}

モルモット及びウサギを用いた試験では抗原性は認められなかった。

2) 変異原性^{75~77)}

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験において、変異原性は認められなかった。

3) 癌原性^{78, 79)}

マウスに 30、100、300mg/kg を 80 週間、ラットに 3、10、30mg/kg を 104 週間反復経口投与した試験において、癌原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アテレック錠 5、アテレック錠 10、アテレック錠 20：処方箋医薬品^{注)}
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：シルニジピン：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アテレック錠 5 PTP 包装：100 錠、140 錠、500 錠
バラ包装：500 錠

アテレック錠 10 PTP 包装：100 錠、140 錠、500 錠、700 錠、1000 錠
バラ包装：500 錠

アテレック錠 20 PTP 包装：100 錠、140 錠、500 錠
バラ包装：500 錠

7. 容器の材質

PTP・アルミニウム袋：

包装形態		素 材
一次包装	PTP	ポリプロピレンフィルム
		アルミニウム箔
二次包装	アルミニウム袋	アルミニウムラミネートフィルム (ポリエチレンテレフタレート/ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン)

ポリエチレンボトル：

包装形態		素 材
一次包装	容器	ポリエチレン
	キャップ ^{注1)}	ブリキ
	カットチューブ	ポリエチレン

注1) 乾燥剤 (シリカゲル) /ポリタンク (ポリエチレン) 付

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 シルニジピン錠5mg「AFP」・10mg「AFP」・20mg「AFP」、シルニジピン錠5mg「JG」・10mg「JG」・20mg「JG」、シルニジピン錠5mg「タイヨー」・10mg「タイヨー」、シルニジピン錠20mg「テバ」、シルニジピン錠5mg「サワイ」・10mg錠「サワイ」、シルニジピン錠5mg「FFP」・10mg「FFP」・20mg「FFP」

同 効 薬 ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、ニトレンジピン、ニソルジピン、ニルバジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニフェジピン、フェロジピン、エホニジピン塩酸塩、アラニジピン

9. 国際誕生年月日

1995年9月29日

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 アテレック錠5 1995年9月29日
 アテレック錠10 1995年9月29日
 アテレック錠20 2013年8月15日

承 認 番 号 アテレック錠5 20700AMZ00678
 アテレック錠10 20700AMZ00680
 アテレック錠20 22500AMX01544

11. 薬価基準収載年月日

アテレック錠5：1995年11月24日
 アテレック錠10：1995年11月24日
 アテレック錠20：2013年12月13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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜アテレック錠 5、アテレック錠 10＞

再審査結果：2008 年 2 月

再審査結果の内容：薬事法第 14 条 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

14. 再審査期間

＜アテレック錠5、アテレック錠10＞

1995 年 9 月 29 日～2001 年 9 月 28 日（終了）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 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
アテレック錠 5	103012902	2149037F1032	610407147
アテレック錠 10	103015002	2149037F2039	610407148
アテレック錠 20	122848901	2149037F3027	622284801

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) EA ファーマ株式会社：社内資料 (5mg 錠 長期安定性試験)
- 2) EA ファーマ株式会社：社内資料 (10mg 錠 長期安定性試験)
- 3) EA ファーマ株式会社：社内資料 (10mg 錠 苛酷試験)
- 4) EA ファーマ株式会社：社内資料 (20mg 錠 加速試験)
- 5) EA ファーマ株式会社：社内資料 (20mg 錠 苛酷試験)
- 6) EA ファーマ株式会社：社内資料 (20mg 錠 生物学的同等性試験)
- 7) 石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S91 (1993)
- 8) 石井當男 他：薬理と治療 21 (1), 59 (1993)
- 9) 石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S123 (1993)
- 10) 富永光裕 他：臨牀と研究 69 (10), 3321 (1992)
- 11) 石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S53 (1993)
- 12) 石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S65 (1993)
- 13) 石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S79 (1993)
- 14) 堀内至 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S233 (1993)
- 15) 飯村攻 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S155 (1993)
- 16) 猿田享男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S171 (1993)
- 17) 石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S7 (1993)
- 18) 石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S43 (1993)
- 19) 宮崎滋 他：臨床透析 8 (11), 1705 (1992)
- 20) 永濱忍 他：診療と新薬 42 (12), 1346 (2005)
- 21) 永濱忍 他：診療と新薬 43 (2), 195 (2006)
- 22) 永濱忍 他：診療と新薬 46 (5), 473 (2009)
- 23) Hosono, M. et al. : J. Pharmacobio-Dyn. 15, 547 (1992)
- 24) Oike, M. et al. : Circ. Res. 67 (4), 993 (1990)
- 25) Fujii, S. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 280 (3), 1184 (1997)
- 26) Unayama, H. et al. : Jap. J. Pharmacol. 73 (Suppl. 1), 267 (1997)
- 27) Unayama, H. et al. : Eur. J. Pharmacol. 373 (1), 93 (1999)
- 28) Yoshimoto, R. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 56, 225 (1991)
- 29) 久慈直光 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1), S193 (1993)
- 30) Hoshide, S. et al. : Hypertens Res. 28 (12), 1003 (2005)
- 31) 辻野健 他：新薬と臨床 52 (10), 1398 (2003)
- 32) Hosono, M. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 69 (2), 119 (1995)

- 33) 細野昌宏 他：薬理と治療 23 (12) , 3187 (1995)
- 34) Yamagishi, T. :Hypertens Res. 29 (5) , 339 (2006)
- 35) 栽原伸一郎 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1) , S271 (1993)
- 36) Hosono, M. et al. :Jpn. J. Pharmacol. 69 (2) , 127 (1995)
- 37) EA ファーマ株式会社：社内資料 (交感神経電気刺激による norepinephrine 遊離に対する作用)
- 38) 細野昌宏 他：薬理と治療 23 (11) , 3029 (1995)
- 39) 井出肇 他：臨床薬理 29 (1, 2) , 303 (1998)
- 40) 渡辺潔 他：日薬理誌 106 (6) , 393 (1995)
- 41) 成富博章 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1) , S259 (1993)
- 42) Ikeda, K. et al. :Pharmacometrics 44 (4) , 433 (1992)
- 43) Chibana, T. et al. :Jpn. Heart J. 33 (2) , 239 (1992)
- 44) 久慈直光 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1) , S217 (1993)
- 45) 藤井茂雄 他：薬理と治療 27 (2) , 163 (1999)
- 46) Rose, G. W. et al. :Hypertens Res. 24 (4) , 377 (2001)
- 47) Soeki, T. et al. :Hypertens Res. 35 (11) , 1058 (2012)
- 48) 渡辺潔 他：薬理と治療 23 (11) , 3013 (1995)
- 49) 渡辺潔 他：薬理と治療 23 (11) , 3021 (1995)
- 50) 山門実：薬理と治療 21 (Suppl. 1) , S247 (1993)
- 51) EA ファーマ株式会社：社内資料 (蛋白結合に関する検討)
- 52) 松沢淑雅 他：薬理と治療 20 (10) , 3973 (1992)
- 53) 松沢淑雅 他：薬理と治療 20 (10) , 3993 (1992)
- 54) EA ファーマ株式会社：社内資料 (乳汁移行性に関する検討)
- 55) EA ファーマ株式会社：社内資料 (シルニジピンの代謝物の定量)
- 56) 石井當男 他：薬理と治療 21 (Suppl. 1) , S23 (1993)
- 57) 松本一 他：薬理と治療 28 (4) , 253 (2000)
- 58) EA ファーマ株式会社：社内資料 (代謝物の薬理試験)
- 59) EA ファーマ株式会社：社内資料 (グレープフルーツ摂取の薬物動態への影響の検討)
- 60) 荻原定彦 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1905 (1992)
- 61) 舘田智昭 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1925 (1992)
- 62) 和田重次 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1975 (1992)
- 63) 渡辺潔 他：応用薬理 44 (4) , 443 (1992)
- 64) EA ファーマ株式会社：社内資料 (ラット経口単回投与毒性試験)
- 65) 赤松博 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1689 (1992)
- 66) 長島吉和 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1823 (1992)
- 67) 津布久昌二 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1693 (1992)
- 68) EA ファーマ株式会社：社内資料 (ラット 13 週間反復投与毒性試験)
- 69) 長島吉和 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1719 (1992)
- 70) 松田章孝 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1797 (1992)
- 71) 舘田智昭 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1945 (1992)

- 72) 柴野隆司 他：薬理と治療 20 (Suppl. 7) , S1963 (1992)
- 73) EA ファーマ株式会社：社内資料 (モルモット全身性アナフィラキシー試験)
- 74) EA ファーマ株式会社：社内資料 (ウサギ受身皮膚アナフィラキシー試験)
- 75) EA ファーマ株式会社：社内資料 (復帰突然変異試験)
- 76) EA ファーマ株式会社：社内資料 (染色体異常試験)
- 77) EA ファーマ株式会社：社内資料 (マウス小核試験)
- 78) EA ファーマ株式会社：社内資料 (マウス 80 週間癌原性試験)
- 79) EA ファーマ株式会社：社内資料 (ラット 104 週間癌原性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(2016年4月現在)

国名	販売名	会社名	発売年	剤型	含量	効能・効果	用法・用量
大韓民国	CINALONG	Boryung	2000年	フィルムコーティング錠	5mg 10mg	高血圧症	日本と同様
ベトナム	ATELEC。	EAファーマ株式会社	2013年	フィルムコーティング錠	5mg 10mg	高血圧症	日本と同様
ミャンマー	ATELEC。	EAファーマ株式会社	2015年	フィルムコーティング錠	5mg 10mg	高血圧症	日本と同様

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

