

# 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

日本薬局方

**シルニジピン錠**

持続性 Ca 拮抗降圧剤

**シルニジピン錠 5mg「タイヨー」**

**シルニジピン錠 10mg「タイヨー」**

GILNIDIPINE

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	○シルニジピン錠 5mg「タイヨー」 1錠中：シルニジピン…………… 5.0mg ○シルニジピン錠 10mg「タイヨー」 1錠中：シルニジピン…………… 10.0mg
一般名	和名：シルニジピン (JAN) 洋名：Cilnidipine (JAN)
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：2008年3月14日 薬価基準収載年月日：2009年11月13日 発売年月日：2009年11月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.takeda-teva.com">https://www.med.takeda-teva.com</a>

本 IF は 2016 年 10 月改訂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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

## 2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

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

### 3. IF の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	18
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	18
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	20
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	21
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	21
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	21
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	21
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	21
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	21
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	22
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	22
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	22
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	1. 規制区分	23
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	2. 有効期間又は使用期限	23
7. 溶出性	7	3. 貯法・保存条件	23
8. 生物学的試験法	11	4. 薬剤取扱い上の注意点	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	5. 承認条件等	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	6. 包装	23
11. 力価	11	7. 容器の材質	23
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	8. 同一成分・同効薬	23
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11	9. 国際誕生年月日	23
14. その他	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
V. 治療に関する項目	12	11. 薬価基準収載年月日	24
1. 効能又は効果	12	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	24
2. 用法及び用量	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
3. 臨床成績	12	14. 再審査期間	24
VI. 薬効薬理に関する項目	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13	16. 各種コード	24
2. 薬理作用	13	17. 保険給付上の注意	24
VII. 薬物動態に関する項目	14	XI. 文献	25
1. 血中濃度の推移・測定法	14	1. 引用文献	25
2. 薬物速度論的パラメータ	16	2. その他の参考文献	25
3. 吸収	16	XII. 参考資料	26
4. 分布	16	1. 主な外国での発売状況	26
5. 代謝	16	2. 海外における臨床支援情報	26
6. 排泄	17	XIII. 備考	27
7. トランスポーターに関する情報	17	その他の関連資料	27
8. 透析等による除去率	17		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

シルニジピンは、膜電位依存性L型Ca<sup>2+</sup>チャンネルに結合し、細胞内へのCa流入を減少させることで末梢血管の平滑筋を弛緩させ降圧作用を示す、ジヒドロピリジン系のCa拮抗薬である。また、N型Ca<sup>2+</sup>チャンネル抑制によるノルエピネフリン放出抑制も示唆されている。

弊社は、後発医薬品としてシルニジピン錠 5mg・10mg「タイヨー」の開発を企画し、薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2008年3月に承認を取得、2009年11月発売に至った。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 高血圧症に適応を有している。

（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

2. 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のでいずれも頻度は不明であるが、重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、血小板減少があらわれることがある。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」  
シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」

#### (2) 洋名

CILNIDIPINE

#### (3) 名称の由来

主成分「シルニジピン」より命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

シルニジピン（JAN）

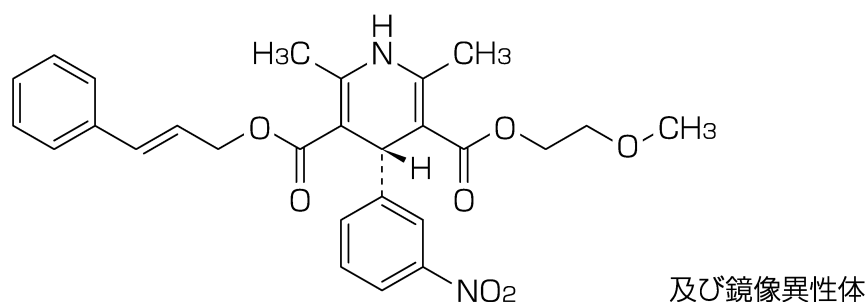
#### (2) 洋名（命名法）

Cilnidipine（JAN）

#### (3) ステム

-dipine：ニフェジピン系の  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル拮抗薬

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$   
分子量：492.52

### 5. 化学名（命名法）

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### 7. CAS 登録番号

132203-70-4

### 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。

各種 pH における溶解度<sup>1)</sup>

溶液	溶解度（37℃）
pH1.2	20 ng/mL 未満
pH4.0	20 ng/mL 未満
pH6.8	20 ng/mL 未満
水	20 ng/mL 未満

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：107～112℃

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>1)</sup>

ほとんど解離しない。

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (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

光によって徐々に帯赤黄色となり、分解する。

液性（pH） <sup>1)</sup>	0.5%溶液（アセトニトリル：緩衝液=1：1）は、60℃、10日間で、pH3.6及びpH8.0でほとんど分解せず、pH11.1で約1.5%分解する。
光 <sup>1)</sup>	0.05%溶液（アセトニトリル：水=1：1）は、キセノンランプ下、14.8万lx・hrで約2.2%分解する。

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「シルニジピン」の確認試験法による

- 1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）
- 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

日局「シルニジピン」の定量法による

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	性状	外形		
		表	裏	側面
シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」	白色のフィルム コーティング錠			
直径：7.2mm、厚さ：3.2mm、重量：135mg				
シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」	白色のフィルム コーティング錠			
直径：9.2mm、厚さ：3.9mm、重量：266mg				

#### (2) 製剤の物性<sup>2) 3)</sup>

(参考：＜無包装状態での安定性試験＞の試験開始時の硬度)

販売名	硬度 (kgf)
シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」	12.7
シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」	15.4

#### (3) 識別コード

販売名	PTP 識別コード	薬物本体識別コード
シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」	t 075	t 75
シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」	t 080	t 80

#### (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

- シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」  
1錠中：シルニジピンを 5.0mg 含有
- シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」  
1錠中：シルニジピンを 10.0mg 含有

#### (2) 添加物

カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール 400、マクロゴール 6000、メタクリル酸コポリマーS、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

#### (3) その他

特になし



### 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

○シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」

＜加速試験＞<sup>4)</sup>

通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

#### 試験条件

保存条件	包装形態
40℃・75%RH・遮光	PTP+アルミ袋

#### 試験結果

試験項目	規格	開始時	6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠	適合	適合
確認試験	—	適合	適合
純度試験	—	適合	適合
製剤均一性	判定値が15.0%を超えない	適合	適合
溶出性 (%)	(90分) 70以上	95~97	91~95
定量*1 (%)	95.0~105.0	98.1±1.1	98.8±0.4

\*1 平均値±S.D.

[3ロット、n=3/ロット]

＜無包装状態での安定性試験＞<sup>2)</sup>

光条件において類縁物質の増加が認められた。

その他の条件においては、顕著な変化は認められなかった。

#### 試験条件

保存条件		保存容器
温度	40℃	遮光・気密
湿度	25℃・75%RH	遮光・開放
光	60万lx・hr (25℃)	気密

#### 試験結果

保存条件	外観*1	硬度(kgf)	溶出率(%)	含量残存率*2(%)	<参考> 純度
開始時	白色	12.7	95~97	100	適合
40℃ 3ヵ月	白色	12.3	95	99	適合
25℃・75%RH 3ヵ月	白色	10.0	92~93	99	適合
60万lx・hr	白色	11.5	92~93	98	不適合

\*1 フィルムコーティング錠 \*2 試験開始時を100とした

○シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」

<加速試験><sup>5)</sup>

通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

試験条件

保存条件	包装形態
40℃・75%RH・遮光	PTP+アルミ袋

試験結果

試験項目	規格	開始時	6ヵ月
性状	白色のフィルムコーティング錠	適合	適合
確認試験	—	適合	適合
純度試験	—	適合	適合
製剤均一性	判定値が15.0%を超えない	適合	適合
溶出性(%)	(90分) 70以上	90~96	88~93
定量*1(%)	95.0~105.0	98.8±0.1	98.8±0.2

\*1 平均値±S.D.

[3ロット、n=3/ロット]

<無包装状態での安定性試験><sup>3)</sup>

光条件において類縁物質の増加が認められた。

その他の条件においては、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40℃	遮光・気密
湿度	25℃・75%RH	遮光・開放
光	60万lx・hr(25℃)	気密

試験結果

保存条件	外観*1	硬度(kgf)	溶出率(%)	含量残存率*2(%)	<参考> 純度
開始時	白色	15.4	85~88	100	適合
40℃ 3ヵ月	白色	15.6	88~89	99	適合
25℃・75%RH 3ヵ月	白色	13.8	83~85	98	適合
60万lx・hr	白色	15.4	87~88	98	不適合

\*1 フィルムコーティング錠 \*2 試験開始時を100とした

## 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(物理化学的変化)

該当しない

## 7. 溶出性

### (1) 溶出挙動における類似性

○シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」<sup>6)</sup>

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号)				
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第 1 液				
	pH4.0 : McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
	ポリソルベート 80 の濃度 : 0.1% (w/v)				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

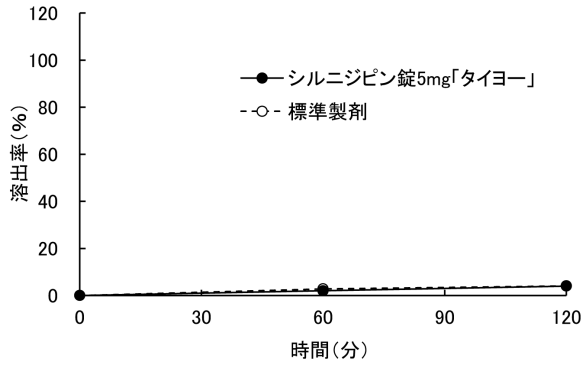
### < 試験結果 >

全ての試験条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

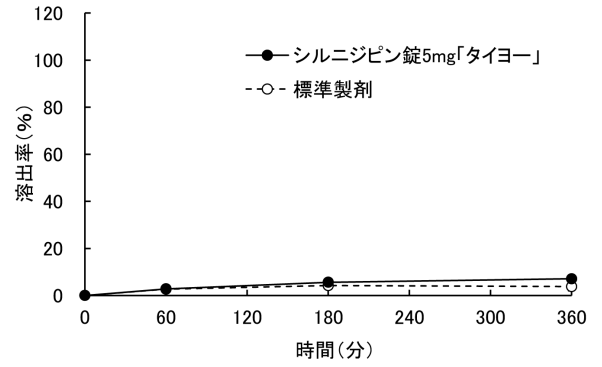
回転数	試験液	溶出挙動	判定
50 回転/分	pH1.2	標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 60 分、及び 120 分の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。	適合
	pH4.0	標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 60 分、及び 360 分の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。	適合
	pH6.8	標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 180 分、及び 360 分の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。	適合
	水		
	pH1.2*	試験製剤の平均溶出率は、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 15 分において、標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、120 分において、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。	適合
	pH4.0*	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点 (10 分及び 120 分) 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±15%の範囲にあった。	適合
	pH6.8*	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点 (10 分及び 180 分) 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±15%の範囲にあった。	適合
100 回転/分	pH6.8*	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点 (5 分及び 60 分) 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±15%の範囲にあった。	適合

※ポリソルベート 80 添加

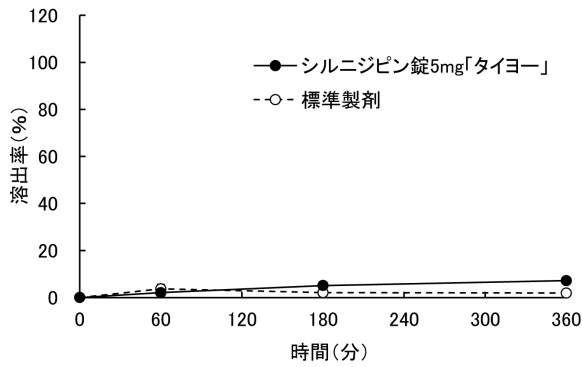
<pH1.2、50rpm>



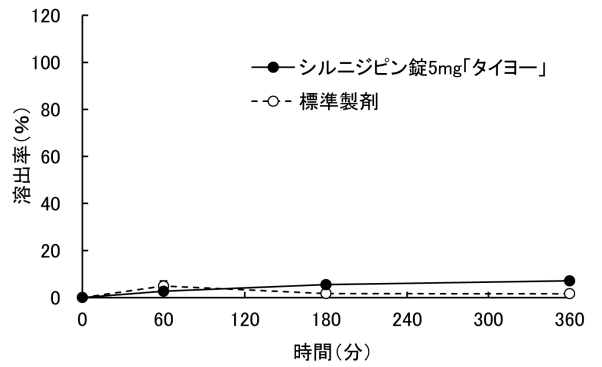
<pH4.0、50rpm>



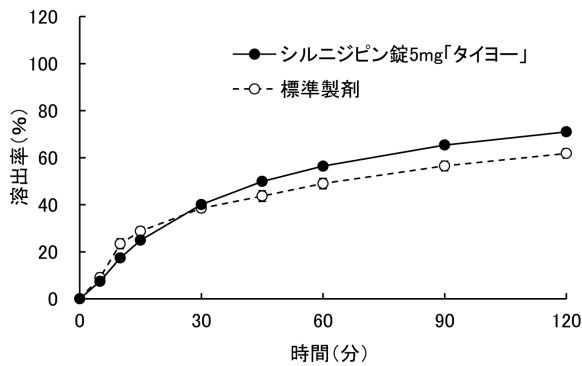
<pH6.8、50rpm>



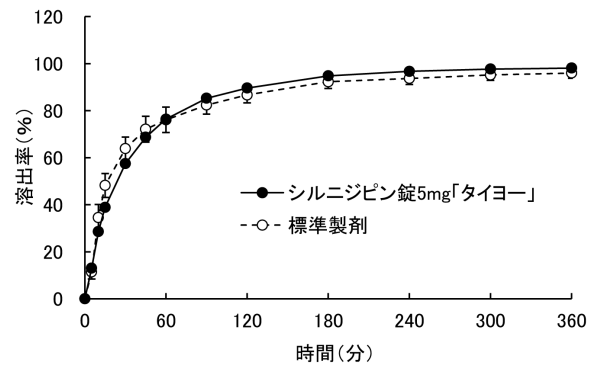
<水、50rpm>



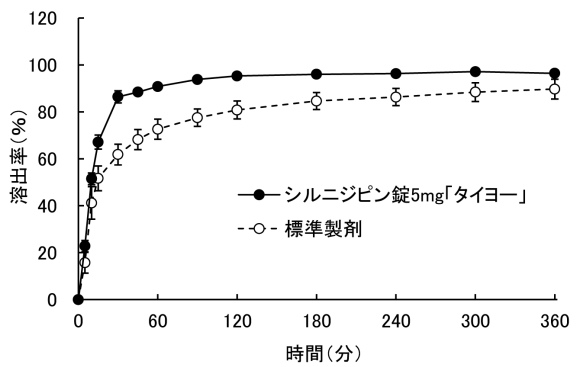
<pH1.2+ポリソルベート 80、50rpm>



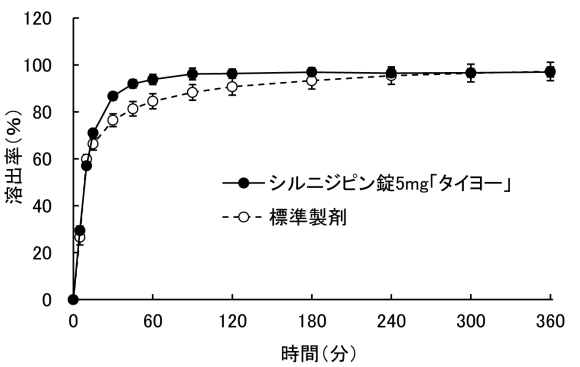
<pH4.0+ポリソルベート 80、50rpm>



<pH6.8+ポリソルベート 80、50rpm>



<pH6.8+ポリソルベート 80、100rpm>



○シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」<sup>7)</sup>

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号)				
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方崩壊試験の第 1 液				
	pH4.0 : McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方崩壊試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
	ポリソルベート 80 の濃度 : 0.1% (w/v)				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

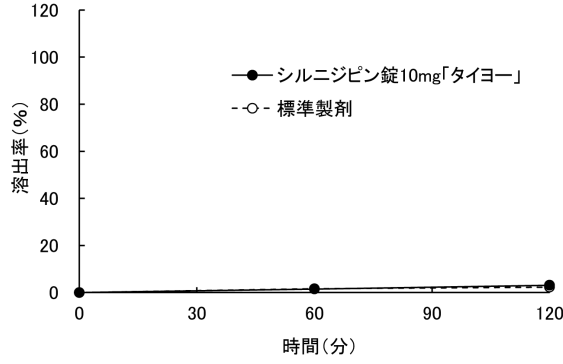
<試験結果>

pH6.8+ポリソルベート 80 (50rpm) の試験条件において溶出挙動が基準に適合しなかった。  
なお、両製剤のバイオアベイラビリティを比較した結果、両製剤は生物学的に同等であった。

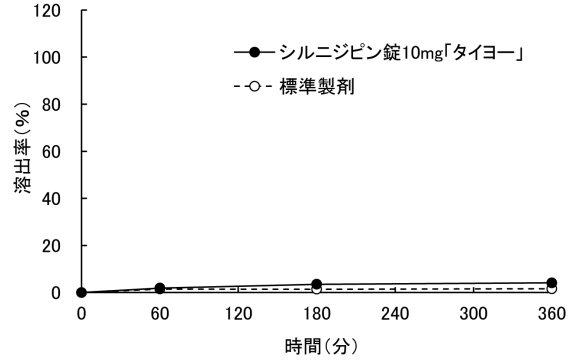
回転数	試験液	溶出挙動	判定
50 回転/分	pH1.2	標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 60 分、及び 120 分の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。	適合
	pH4.0	標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 180 分、及び 360 分の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。	適合
	pH6.8		
	水		
	pH1.2 <sup>*</sup>	試験製剤の平均溶出率は、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 15 分において、標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、120 分において標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲にあった。	適合
	pH4.0 <sup>*</sup>	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点 (15 分及び 180 分) 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±15%の範囲にあった。	適合
pH6.8 <sup>*</sup>	試験製剤の平均溶出率は、標準製剤の平均溶出率が 85%付近となる時点 (240 分) において、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあったが、標準製剤の平均溶出率が 40%付近となる時点 (15 分) において、標準製剤の平均溶出率±8%の範囲になかった。	不適	
100 回転/分	pH6.8 <sup>*</sup>	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近となる 2 時点 (10 分及び 120 分) 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±15%の範囲にあった。	適合

※ポリソルベート 80 添加

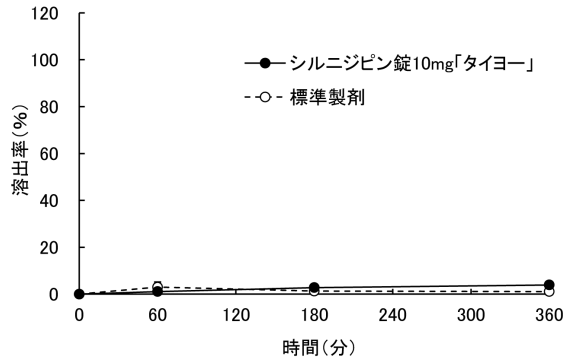
<pH1.2、50rpm>



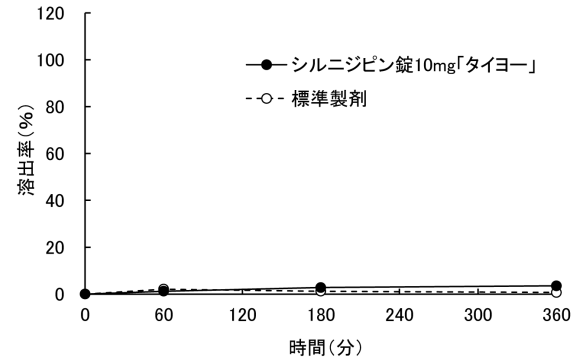
<pH4.0、50rpm>



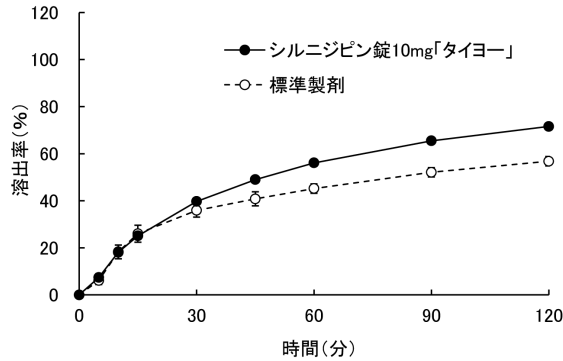
<pH6.8、50rpm>



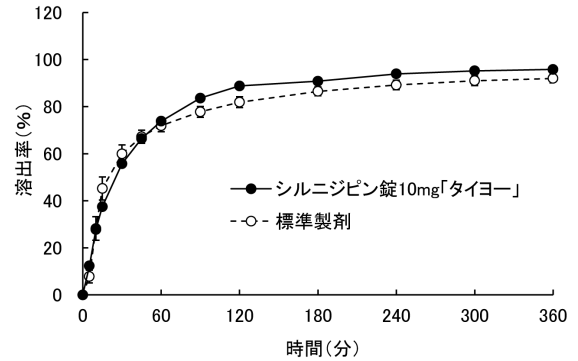
<水、50rpm>



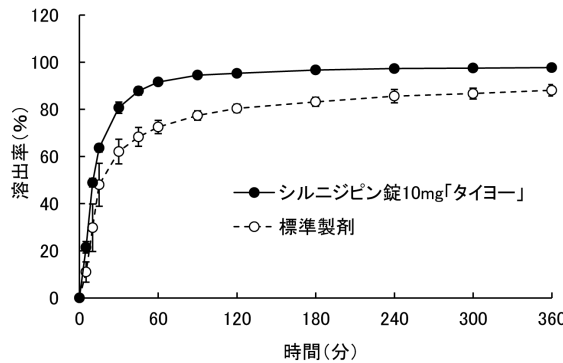
<pH1.2+ポリソルベート 80、50rpm>



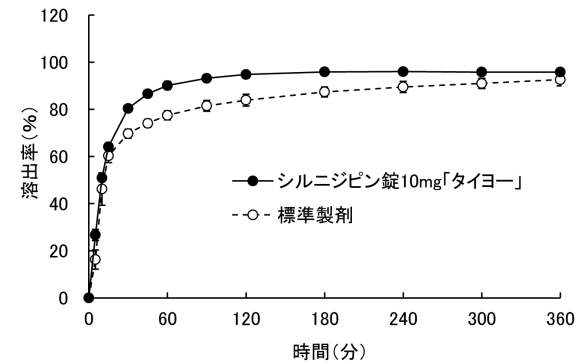
<pH4.0+ポリソルベート 80、50rpm>



<pH6.8+ポリソルベート 80、50rpm>



<pH6.8+ポリソルベート 80、100rpm>



(2) 公的溶出規格への適合

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

規定時間	溶出率
90分	70%以上

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」の確認試験法による  
紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）

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  
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

## 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

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

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

該当資料なし



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アムロジピンベシル酸塩、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ベニジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、アゼルニジピン等のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>8)</sup>

シルニジピンは、ジヒドロピリジン系の Ca 拮抗薬である。膜電位依存性 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルに特異的に結合し、細胞内への Ca 流入を減少させることにより、末梢血管の平滑筋を弛緩させ、血管を拡張させて降圧作用を示す。非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬(ベラパミルやジルチアゼム)と比較すると、血管選択性が高く、心収縮力や心拍数に対する抑制作用は弱い。これらに加えて、本薬は N 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル抑制に起因する交感神経終末からのノルエピネフリン放出抑制も示唆されている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

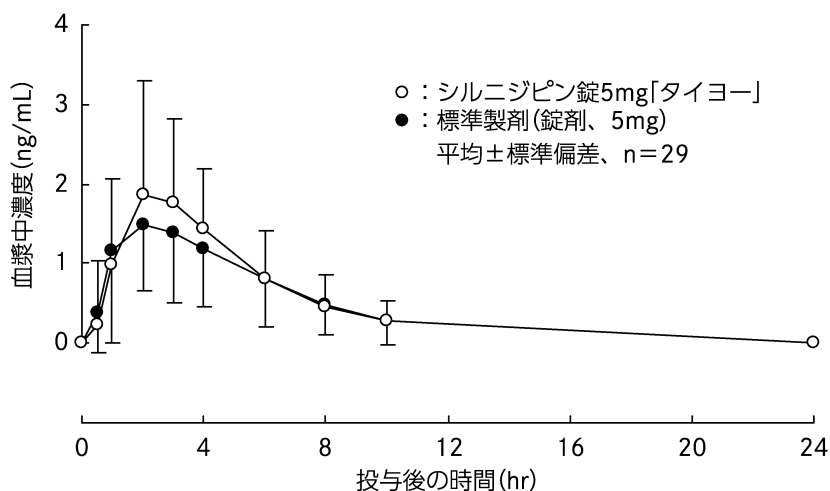
「VII-1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>9)</sup>

○シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」

シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（シルニジピンとして 5mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号)		
被験者数	29 名 (脱落者 1 名を除く)		
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法	水 150mL と共に絶食単回経口投与	
投与量	製剤 1 錠 (シルニジピンとして 5mg)		
採血時間	10 時点 (投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、24 時間)		
休薬期間	7 日間	分析法	LC/MS/MS 法



#### <薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=29)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」	5	11.56 ± 6.29	2.38 ± 1.36	2.8 ± 1.1	2.79 ± 1.08
標準製剤 (錠剤、5mg)	5	10.71 ± 5.96	2.09 ± 0.93	2.6 ± 1.4	3.16 ± 1.61

#### <判定結果>

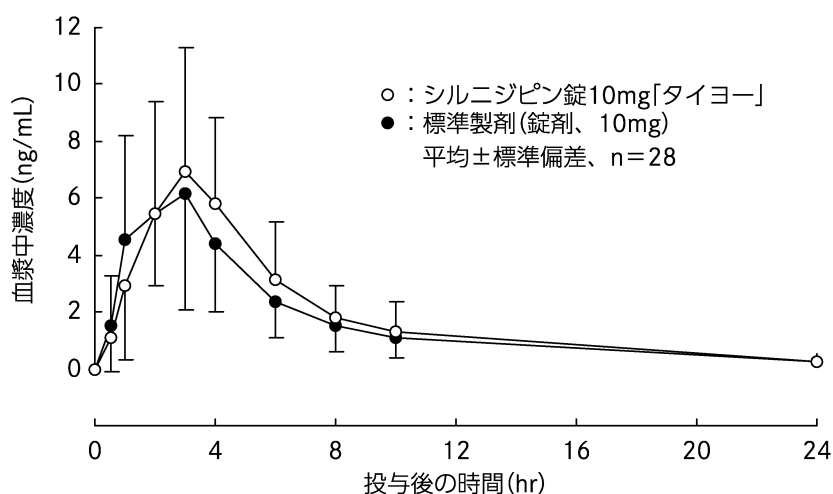
	AUC <sub>0-24</sub>	Cmax
母平均の比	1.07	1.09
90%信頼区間	log(0.95) ~ log(1.21)	log(1.00) ~ log(1.18)

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

○シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」

シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（シルニジピンとして 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 13 年 5 月 31 日、医薬審第 786 号)		
被験者数	28 名（脱落者 2 名を除く）		
投与方法	2 剤 2 期のクロスオーバー法	水 150mL と共に絶食単回経口投与	
投与量	製剤 1 錠（シルニジピンとして 10mg）		
採血時間	10 時点（投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、24 時間）		
休薬期間	7 日間	分析法	LC/MS/MS 法



<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=28)

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」	10	46.09±23.12	8.57±4.35	3.0±0.9	4.88±2.43
標準製剤（錠剤、10mg）	10	40.35±19.49	7.87±4.28	2.2±0.9	5.58±2.64

<判定結果>

	AUC <sub>0-24</sub>	Cmax
母平均の比	1.14	1.10
90%信頼区間	$\log(1.04) \sim \log(1.25)$	$\log(1.01) \sim \log(1.20)$

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-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) 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<sup>8)</sup>

血清タンパク結合率は99.3%である。

## 3. 吸収

該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で代謝される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種<sup>8)</sup>

健康成人男子における血漿中及び尿中で認められた代謝物から、主代謝経路はメトキシエチル基の脱メチル化、それに続くシンナミルエステル基の加水分解及びジヒドロピリジン環の酸化であり、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。

(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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路<sup>8)</sup>

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<sup>8)</sup>

健康成人男子に 10mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した時、尿中に未変化体は検出されず、代謝物として総投与量の 5.2% が排泄される。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

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）

### 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）

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

### 7. 相互作用

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。

#### (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。	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

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) **肝機能障害、黄疸** AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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** 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。

	頻度不明
肝臓 <sup>注1)</sup>	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-P 等の上昇
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 <sup>注2)</sup>	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、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。

### (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

下記の項目参照

VIII-8.(3) その他の副作用：過敏症



## 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。

## 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]
- (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]

## 11. 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

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

該当資料なし

## 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

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

該当資料なし

- (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

- (3) 安全性薬理試験

該当資料なし

- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

- (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

- (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
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（安定性試験結果（加速）に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

しゃ光・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

特になし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（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

・くすりのしおり : 有り

#### (3) 調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

○シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」

PTP包装：100錠（10錠×10）

○シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

### 7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネート  
フィルムピロー

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アテレック錠 5・10

同 効 薬：アムロジピンベシル酸塩、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ベニ  
ジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、アゼルニジピン等

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」	2008年3月14日	22000AMX01252000
シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」		22000AMX01253000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」	2009年11月13日
シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」	

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  
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
シルニジピン錠 5mg 「タイヨー」	119346602	2149037F1067	621934601
シルニジピン錠 10mg 「タイヨー」	119347302	2149037F2063	621934701

17. 保険給付上の注意  
本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品 品質情報集 No. 25, 日本公定書協会 (2006)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験: 錠 5mg)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験: 錠 10mg)
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験: 錠 5mg)
- 5) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験: 錠 10mg)
- 6) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験: 錠 5mg)
- 7) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験: 錠 10mg)
- 8) 第十七改正日本薬局方解説書 (2016)
- 9) 矢ヶ崎<sup>等</sup>: 医学と薬学, 62 (2), 307 (2009)

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況  
該当しない

2. 海外における臨床支援情報  
該当資料なし

## XIII. 備考

その他の関連資料