

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

シルニジピン錠 5mg 「JG」

シルニジピン錠 10mg 「JG」

シルニジピン錠 20mg 「JG」

Cilnidipine Tablets

| | |
|-------------------------------|--|
| 剤形 | 錠剤（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 | 錠 5mg：1 錠中 シルニジピン 5.0mg 含有 錠 10mg：1 錠中 シルニジピン 10.0mg 含有 錠 20mg：1 錠中 シルニジピン 20.0mg 含有 |
| 一般名 | 和名：シルニジピン（JAN） 洋名：Cilnidipine（JAN、INN、USP） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 錠 5mg/錠 10mg 錠 20mg 製造販売承認年月日：2008年3月14日 2016年2月15日 薬価基準収載年月日：2010年11月19日 2016年6月17日 発売年月日：2010年11月19日 2016年6月17日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日本ジェネリック株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html |

本 IF は 2016 年 6 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)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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。この変更に合わせて、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(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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 PMDA 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 | 11. 力価 | 18 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 19 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 19 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 14. その他 | 19 |
| 1. 販売名 | 2 | V. 治療に関する項目 | 20 |
| (1)和名 | 2 | 1. 効能又は効果 | 20 |
| (2)洋名 | 2 | 2. 用法及び用量 | 20 |
| (3)名称の由来 | 2 | 3. 臨床成績 | 20 |
| 2. 一般名 | 2 | (1)臨床データパッケージ | 20 |
| (1)和名(命名法) | 2 | (2)臨床効果 | 20 |
| (2)洋名(命名法) | 2 | (3)臨床薬理試験 | 20 |
| (3)ステム | 2 | (4)探索的試験 | 20 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (5)検証的試験 | 20 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 1)無作為化並行用量反応試験 | 20 |
| 5. 化学名(命名法) | 2 | 2)比較試験 | 20 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 3)安全性試験 | 20 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 4)患者・病態別試験 | 20 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | (6)治療の使用 | 20 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 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) | 20 |
| (1)外観・性状 | 4 | 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 | 20 |
| (2)溶解性 | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 21 |
| (3)吸湿性 | 4 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 21 |
| (4)融点(分解点)、沸点、凝固点 | 4 | 2. 薬理作用 | 21 |
| (5)酸塩基解離定数 | 4 | (1)作用部位・作用機序 | 21 |
| (6)分配係数 | 4 | (2)薬効を裏付ける試験成績 | 21 |
| (7)その他の主な示性値 | 4 | (3)作用発現時間・持続時間 | 21 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | VII. 薬物動態に関する項目 | 22 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 22 |
| 4. 有効成分の定量法 | 4 | (1)治療上有効な血中濃度 | 22 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | (2)最高血中濃度到達時間 | 22 |
| 1. 剤形 | 5 | (3)臨床試験で確認された血中濃度 | 22 |
| (1)剤形の区別、外観及び性状 | 5 | (4)中毒域 | 24 |
| (2)製剤の物性 | 5 | (5)食事・併用薬の影響 | 24 |
| (3)識別コード | 5 | (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 | 24 |
| (4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 | 5 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 24 |
| 2. 製剤の組成 | 5 | (1)解析方法 | 24 |
| (1)有効成分(活性成分)の含量 | 5 | (2)吸収速度定数 | 24 |
| (2)添加物 | 6 | (3)バイオアベイラビリティ | 24 |
| (3)その他 | 6 | (4)消失速度定数 | 24 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 6 | (5)クリアランス | 24 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 | (6)分布容積 | 24 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 | (7)血漿蛋白結合率 | 24 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 10 | 3. 吸収 | 25 |
| 7. 溶出性 | 11 | | |
| 8. 生物学的試験法 | 18 | | |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 18 | | |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 18 | | |

| | | | |
|------------------------------------|----|------------------------------------|----|
| 4. 分布 | 25 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 31 |
| (1)血液－脳関門通過性 | 25 | 1. 薬理試験 | 31 |
| (2)血液－胎盤関門通過性 | 25 | (1)薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照） | 31 |
| (3)乳汁への移行性 | 25 | (2)副次的薬理試験 | 31 |
| (4)髄液への移行性 | 25 | (3)安全性薬理試験 | 31 |
| (5)その他の組織への移行性 | 25 | (4)その他の薬理試験 | 31 |
| 5. 代謝 | 25 | 2. 毒性試験 | 31 |
| (1)代謝部位及び代謝経路 | 25 | (1)単回投与毒性試験 | 31 |
| (2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 | 25 | (2)反復投与毒性試験 | 31 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 25 | (3)生殖発生毒性試験 | 31 |
| (4)代謝物の活性の有無及び比率 | 25 | (4)その他の特殊毒性 | 31 |
| (5)活性代謝物の速度論的パラメータ | 25 | X. 管理的事項に関する項目 | 32 |
| 6. 排泄 | 25 | 1. 規制区分 | 32 |
| (1)排泄部位及び経路 | 25 | 2. 有効期間又は使用期限 | 32 |
| (2)排泄率 | 25 | 3. 貯法・保存条件 | 32 |
| (3)排泄速度 | 25 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 32 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 25 | (1)薬局での取扱い上の留意点について | 32 |
| 8. 透析等による除去率 | 26 | (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） | 32 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 27 | (3)調剤時の留意点について | 32 |
| 1. 警告内容とその理由 | 27 | 5. 承認条件等 | 32 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 27 | 6. 包装 | 32 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 27 | 7. 容器の材質 | 32 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 27 | 8. 同一成分・同効薬 | 33 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 27 | 9. 国際誕生年月日 | 33 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 27 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 33 |
| 7. 相互作用 | 27 | 11. 薬価基準収載年月日 | 33 |
| (1)併用禁忌とその理由 | 27 | 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 | 33 |
| (2)併用注意とその理由 | 28 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 33 |
| 8. 副作用 | 28 | 14. 再審査期間 | 33 |
| (1)副作用の概要 | 28 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 33 |
| (2)重大な副作用と初期症状 | 28 | 16. 各種コード | 33 |
| (3)その他の副作用 | 29 | 17. 保険給付上の注意 | 34 |
| (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 29 | XI. 文献 | 35 |
| (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 | 29 | 1. 引用文献 | 35 |
| (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 29 | 2. その他の参考文献 | 35 |
| 9. 高齢者への投与 | 29 | XII. 参考資料 | 36 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 30 | 1. 主な外国での発売状況 | 36 |
| 11. 小児等への投与 | 30 | 2. 海外における臨床支援情報 | 36 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 30 | XIII. 備考 | 37 |
| 13. 過量投与 | 30 | その他の関連資料 | 37 |
| 14. 適用上の注意 | 30 | | |
| 15. その他の注意 | 30 | | |
| 16. その他 | 30 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シルニジピン錠 5mg「JG」、シルニジピン錠 10mg「JG」及びシルニジピン錠 20mg「JG」は、シルニジピンを含有するジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬として開発された血圧降下薬である。シルニジピンは、作用持続時間の長いジヒドロピリジン系の Ca²⁺チャンネル遮断薬で、血管平滑筋の電位依存性 Ca²⁺チャンネルを選択的に遮断することにより、降圧作用を示す。

シルニジピン錠 5mg「JG」及びシルニジピン錠 10mg「JG」は、日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 17 年 3 月 31 日 薬食発第 0331015 号）」に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を行い、2008 年 3 月に製造販売承認を得て、2010 年 11 月に販売開始した。また、シルニジピン錠 20mg「JG」は、「後発医薬品の規格取り揃えについて」（平成 18 年 3 月 10 日医政発第 03100001 号）及び「標準先発品が規格追加した場合の後発医薬品の規格揃えの取扱いについて」（平成 20 年 9 月 5 日医政発第 0905002 号）に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016 年 2 月に製造販売承認を得て、2016 年 6 月に販売開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) シルニジピンは血管平滑筋における膜電位依存性カルシウムチャンネルに直接作用して、細胞内へのカルシウム流入を抑制することにより、血管の収縮を抑制する。
- (2) N 型チャンネル抑制効果を併せ持つ。¹⁾
- (3) 既存のシルニジピン製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- (4) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、血小板減少が報告されている（頻度不明）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

- ・シルニジピン錠 5mg 「JG」
- ・シルニジピン錠 10mg 「JG」
- ・シルニジピン錠 20mg 「JG」

(2) 洋名

- ・Cilnidipine Tablets 5mg “JG”
- ・Cilnidipine Tablets 10mg “JG”
- ・Cilnidipine Tablets 20mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」 より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シルニジピン (JAN)

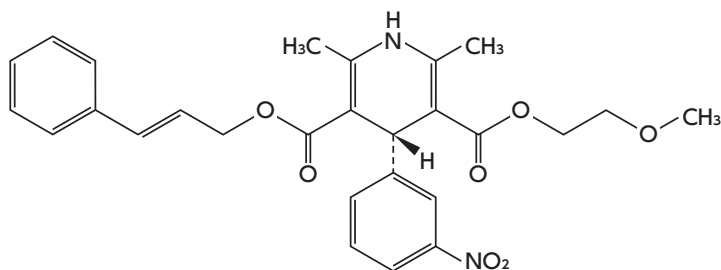
(2) 洋名 (命名法)

Cilnidipine (JAN、INN、USP)

(3) ステム

Ca²⁺チャネル遮断剤、ニフェジピン誘導体：-dipine

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₂₈N₂O₇

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。

| | | |
|-----------------------------|-------|--------------|
| 溶解度 (37°C) ²⁾ | pH1.2 | : 20ng/mL 未満 |
| | pH4.0 | : 20ng/mL 未満 |
| | pH6.8 | : 20ng/mL 未満 |
| | 水 | : 20ng/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°C

(5) 酸塩基解離定数

ほとんど解離しない。²⁾

(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。

0.5%溶液（アセトニトリル：緩衝液＝1：1）は、60°C、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。また、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lux・hrで約2.2%分解する。²⁾

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。

(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



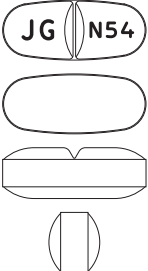
日局「シルニジピン」の定量法による。

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 | シルニジピン錠 5mg 「JG」 | シルニジピン錠 10mg 「JG」 | シルニジピン錠 20mg 「JG」 |
|---------------|---|---|---|
| 色・剤形 | 白色のフィルムコーティング錠 | | 白色の楕円形の 片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠 |
| 外形 |  |  |  |
| 大きさ (mm) | 直径：7.2 厚さ：3.2 | 直径：9.2 厚さ：3.9 | 長径：15.9 短径：6.7 厚さ：5.7 |
| 重量 (mg) | 135 | 266 | 525.198 |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

- ・シルニジピン錠 5mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG E21
- ・シルニジピン錠 10mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG E22
- ・シルニジピン錠 20mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG N54

(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 「JG」
1 錠中 シルニジピン 5.0mg 含有
- ・シルニジピン錠 10mg 「JG」
1 錠中 シルニジピン 10.0mg 含有
- ・シルニジピン錠 20mg 「JG」
1 錠中 シルニジピン 20.0mg 含有

(2) 添加物

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

(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

シルニジピン錠 5mg 「JG」

◎ 加速試験³⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|-----|------|---------|----------|----------|
| | | (2) | (3) | | | | |
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 96 | 98.1 |
| 2 ヶ月後 | 適合 | — | — | 適合 | — | 92 | 98.6 |
| 4 ヶ月後 | 適合 | — | — | 適合 | — | 94 | 98.7 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 93 | 98.8 |

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 芳香族第一アミンの定性反応：液は赤紫色を呈する。

(3) 紫外可視吸光度測定法：波長 237～243nm に吸収の極大を示し、350～360nm に極大を有する幅広い吸収を示す。

(4) 類縁物質の総計は 1.0%以下である。

(5) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(6) 90 分間、70%以上(日局溶出試験第 2 液+0.1% (W/V) PS80:900mL、パドル法、75rpm)

(7) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎無包装状態での安定性試験⁴⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3ヵ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3ヵ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr（気密容器）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目 | | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) ※ | 硬度 (kgf) |
|-------|-------------|------|----------|------------|----------|
| 規格 | | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | | 適合 | 適合 | 100 | 12.7 |
| ①温度 | 3ヵ月後 | 変化なし | 変化なし | 99 | 変化なし |
| ②湿度 | 3ヵ月後 | 変化なし | 変化なし | 99 | 変化なし |
| ③光 | 60 万 lux・hr | 変化なし | 変化なし | 98 | 変化なし |

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 90 分間、70%以上（日局溶出試験第 2 液+0.1% (W/V) PS80:900mL、パドル法、75rpm）

(3) 表示量の 95.0~105.0%

(4) 参考値

※試験開始時を 100%とした残存率で表示

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

シルニジピン錠 10mg 「JG」

◎加速試験⁵⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6ヵ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|-----|------|---------|----------|----------|
| | | (2) | (3) | | | | |
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 92 | 98.8 |
| 2ヵ月後 | 適合 | — | — | 適合 | — | 91 | 99.1 |
| 4ヵ月後 | 適合 | — | — | 適合 | — | 90 | 98.9 |
| 6ヵ月後 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 91 | 99.8 |

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 芳香族第一アミンの定性反応：液は赤紫色を呈する。

(3) 紫外可視吸光度測定法：波長 237~243nm に吸収の極大を示し、350~360nm に極大を有する幅広い吸収を示す。

(4) 類縁物質の総計は 1.0%以下である。

(5) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(6) 90 分間、70%以上（日局溶出試験第 2 液+0.1% (W/V) PS80:900mL、パドル法、75rpm）

(7) 表示量の 95.0~105.0%

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎ 無包装状態での安定性試験⁶⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月（遮光・開放）

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr（気密容器）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目 | | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) ※ | 硬度 (kgf) |
|-------|-------------|------|----------|------------|----------|
| 規格 | | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | | 適合 | 適合 | 100 | 15.4 |
| ①温度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 変化なし | 99 | 変化なし |
| ②湿度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 変化なし | 98 | 変化なし |
| ③光 | 60 万 lux・hr | 変化なし | 変化なし | 98 | 変化なし |

(1) 白色のフィルムコーティング錠である。

(2) 90 分間、70%以上(日局溶出試験第 2 液+0.1% (W/V) PS80:900mL、パドル法、75rpm)

(3) 表示量の 95.0~105.0%

(4) 参考値

※試験開始時を 100%とした残存率で表示

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成 11 年 8 月 20 日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

シルニジピン錠 20mg 「JG」

◎加速試験⁷⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

| 試験項目 | 性状 | 確認試験 | 純度試験 | 製剤均一性試験 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) |
|-------|-----|------|------|---------|----------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 92 | 98.6 |
| 2 ヶ月後 | 適合 | — | 適合 | — | 92 | 98.7 |
| 4 ヶ月後 | 適合 | — | 適合 | — | 91 | 98.8 |
| 6 ヶ月後 | 適合 | 適合 | 適合 | 適合 | 91 | 99.3 |

(1) 白色の楕円形の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長 238～242nm 及び 350～360nm に吸収の極大を示す。

(3) 類縁物質：相対保持時間 1.09 (0.5%以下)、個々 (0.2%以下)、合計 (1.5%以下)

(4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(5) 90 分間、70%以上 (日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、75rpm)

(6) 表示量の 95.0～105.0%

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◎無包装状態での安定性試験⁸⁾

試験条件：①温度に対する安定性試験：40℃、3 ヶ月 (遮光・気密容器)

②湿度に対する安定性試験：25℃/75%RH、3 ヶ月 (遮光・開放)

③光に対する安定性試験：総照度 60 万 lux・hr (気密容器)

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

| 試験項目 | 性状 | 溶出試験 (%) | 定量試験 (%) ※ | 硬度 (kgf) |
|-------|-------------|----------|------------|----------|
| 規格 | (1) | (2) | (3) | (4) |
| 試験開始時 | 適合 | 適合 | 100 | 18.3 |
| ①温度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 100 | 変化なし |
| ②湿度 | 3 ヶ月後 | 変化なし | 100 | 変化なし |
| ③光 | 60 万 lux・hr | 変化なし | 98 | 変化なし |

(1) 白色の楕円形の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠である。

(2) 90 分間、70%以上 (日局溶出試験第 2 液+0.1% (W/V) PS80:900mL、パドル法、75rpm)

(3) 表示量の 95.0～105.0%

(4) 参考値

※試験開始時を 100%とした残存率で表示

安定性の評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）平成11年8月20日」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

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

【溶出挙動の同等性又は類似性】

シルニジピン錠 5mg 「JG」 ⁹⁾

「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 薬食審査発第 1124004 号）」に従う。

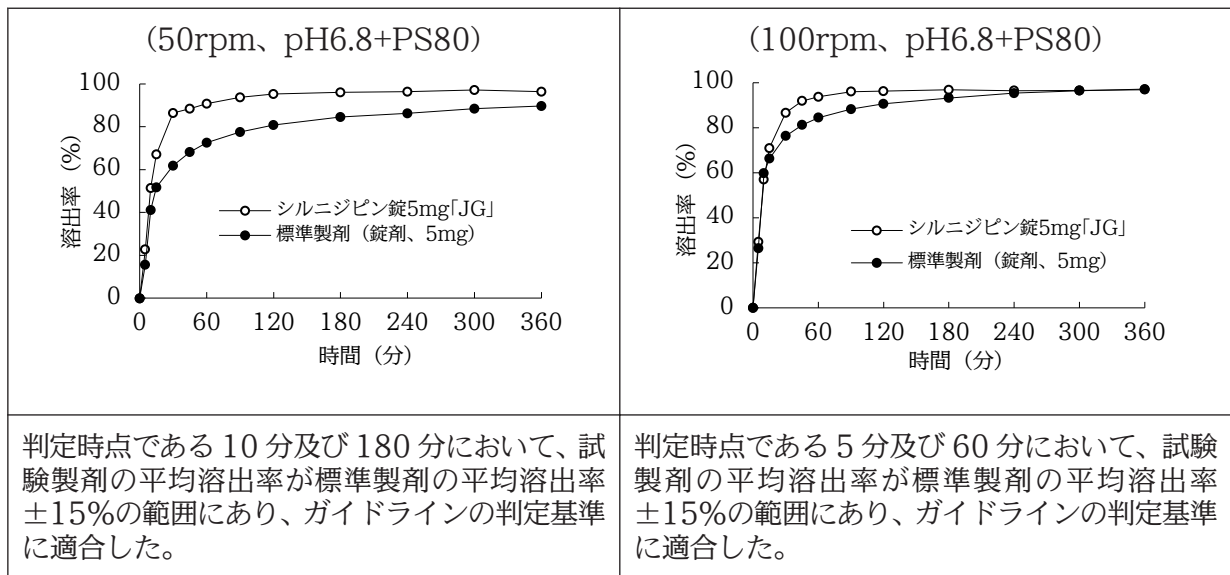
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法） | | | |
|-------------------------|------------------------|--------|-------------|---|
| 試験条件 | 回転数/試験液 | 50rpm | pH1.2 | 日本薬局方 崩壊試験第 1 液 |
| | | | pH4.0 | pH4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液 |
| | | | pH6.8 | 日本薬局方 崩壊試験第 2 液 |
| | | | 水 | 日本薬局方 精製水 |
| | | 100rpm | pH1.2 +PS80 | 日本薬局方 崩壊試験第 1 液 (pH1.2 にポリソルベート 80 を 0.01% (W/V) 添加) |
| | | | pH4.0 +PS80 | pH4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH4.0 にポリソルベート 80 を 0.01% (W/V) 添加) |
| | | | pH6.8 +PS80 | 日本薬局方 崩壊試験第 2 液 (pH6.8 にポリソルベート 80 を 0.1% (W/V) 添加) |
| | | | pH6.8 +PS80 | 日本薬局方 崩壊試験第 2 液 (pH6.8 にポリソルベート 80 を 0.1% (W/V) 添加) |
| 試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル | | | | |
| 分析法 | 液体クロマトグラフィー | | | |

・判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定基準 |
|-----------|-------------|--|
| 50 | pH1.2 | 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±a%の範囲にある。a は、溶出率が 50%以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。又は f2 関数の値は溶出率が 50%以上の場合には 50 以上、50%未満の場合には 55 以上である。 |
| | pH4.0 | |
| | pH6.8 | |
| | 水 | |
| | pH1.2 +PS80 | |
| | pH4.0 +PS80 | |
| 50 | pH6.8 +PS80 | 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±15%の範囲にある。又は f2 関数の値は 45 以上である。 |
| | pH6.8 +PS80 | |
| 100 | pH6.8 +PS80 | |

・試験結果

| | |
|---|--|
| <p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>○ シルニジピン錠5mg「JG」 ● 標準製剤（錠剤、5mg）</p> | <p>(50rpm、pH4.0)</p> <p>○ シルニジピン錠5mg「JG」 ● 標準製剤（錠剤、5mg）</p> |
| <p>判定時点である 60 分及び 120 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である 60 分及び 360 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |
| <p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>○ シルニジピン錠5mg「JG」 ● 標準製剤（錠剤、5mg）</p> | <p>(50rpm、水)</p> <p>○ シルニジピン錠5mg「JG」 ● 標準製剤（錠剤、5mg）</p> |
| <p>判定時点である 180 分及び 360 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である 180 分及び 360 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |
| <p>(50rpm、pH1.2+PS80)</p> <p>○ シルニジピン錠5mg「JG」 ● 標準製剤（錠剤、5mg）</p> | <p>(50rpm、pH4.0+PS80)</p> <p>○ シルニジピン錠5mg「JG」 ● 標準製剤（錠剤、5mg）</p> |
| <p>判定時点である 15 分及び 120 分において、試験製剤の平均溶出率がそれぞれ標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$、$\pm 15\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である 10 分及び 120 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |



溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (min) | 平均溶出率 (%) | | 判定 |
|-------------|-------------|------------|---------------|------------------------|----|
| | | | 標準製剤 (錠剤、5mg) | 試験製剤 (シルニジピン錠 5mg「JG」) | |
| 50 | pH1.2 | 60 | 2.8 | 2.0 | 適合 |
| | | 120 | 4.1 | 4.0 | |
| | pH4.0 | 60 | 2.7 | 2.8 | 適合 |
| | | 360 | 3.8 | 7.1 | |
| | pH6.8 | 180 | 2.1 | 5.1 | 適合 |
| | | 360 | 1.9 | 7.2 | |
| | 水 | 180 | 1.7 | 5.5 | 適合 |
| | | 360 | 1.6 | 7.1 | |
| | pH1.2 +PS80 | 15 | 28.8 | 24.9 | 適合 |
| | | 120 | 61.8 | 71.0 | |
| pH4.0 +PS80 | 10 | 34.5 | 28.6 | 適合 | |
| | 120 | 86.7 | 89.6 | | |
| pH6.8 +PS80 | 10 | 41.2 | 51.5 | 適合 | |
| | 180 | 84.6 | 96.0 | | |
| 100 | pH6.8 +PS80 | 5 | 26.6 | 29.4 | 適合 |
| | | 60 | 84.5 | 93.8 | |

・結論

標準製剤と試験製剤の平均溶出率を比較したところ、いずれの試験条件においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、標準製剤と試験製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

シルニジピン錠 10mg 「JG」¹⁰⁾

「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 薬食審査発第 1124004 号）」に従う。

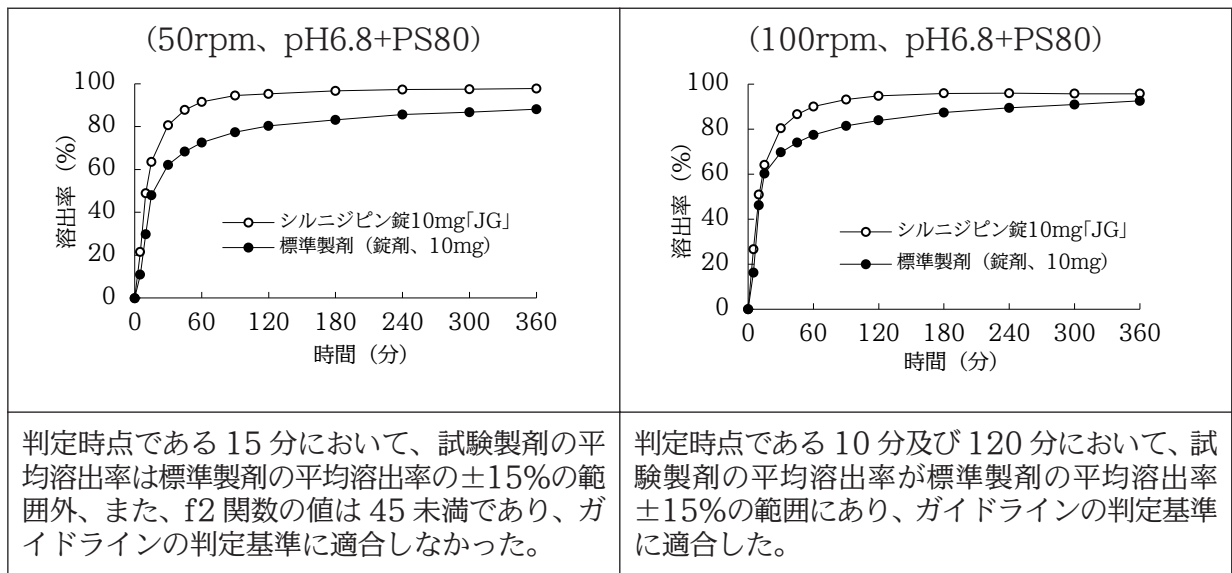
| | | | | |
|-------------------------|------------------------|--------|-------------|--|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法） | | | |
| 試験条件 | 回転数/試験液 | 50rpm | pH1.2 | 日本薬局方 崩壊試験第 1 液 |
| | | | pH4.0 | pH4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液 |
| | | | pH6.8 | 日本薬局方 崩壊試験第 2 液 |
| | | | 水 | 日本薬局方 精製水 |
| | | 100rpm | pH1.2 +PS80 | 日本薬局方 崩壊試験第 1 液 (pH1.2 にポリソルベート 80 を 0.1% (W/V) 添加) |
| | | | pH4.0 +PS80 | pH4.0 の薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH4.0 にポリソルベート 80 を 0.1% (W/V) 添加) |
| | | | pH6.8 +PS80 | 日本薬局方 崩壊試験第 2 液 (pH6.8 にポリソルベート 80 を 0.1% (W/V) 添加) |
| | | | pH6.8 +PS80 | 日本薬局方 崩壊試験第 2 液 (pH6.8 にポリソルベート 80 を 0.1% (W/V) 添加) |
| 試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル | | | | |
| 分析法 | 液体クロマトグラフィー | | | |

・判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定基準 |
|-----------|-------------|---|
| 50 | pH1.2 | 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±a%の範囲にある。a は、溶出率が 50%以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。又は f2 関数の値は溶出率が 50%以上の場合には 50 以上、50%未満の場合には 55 以上である。 |
| | pH4.0 | |
| | pH6.8 | |
| | 水 | |
| | pH1.2 +PS80 | |
| | pH4.0 +PS80 | |
| 50 | pH6.8 +PS80 | 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±15%の範囲にある。又は f2 関数の値は 45 以上である。 |
| | pH6.8 +PS80 | |
| 100 | pH6.8 +PS80 | |

・試験結果

| | |
|---|--|
| <p>(50rpm、pH1.2)</p> <p>—○— シルニジピン錠10mg「JG」 —●— 標準製剤（錠剤、10mg）</p> | <p>(50rpm、pH4.0)</p> <p>—○— シルニジピン錠10mg「JG」 —●— 標準製剤（錠剤、10mg）</p> |
| <p>判定時点である60分及び120分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 8\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である180分及び360分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 8\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |
| <p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>—○— シルニジピン錠10mg「JG」 —●— 標準製剤（錠剤、10mg）</p> | <p>(50rpm、水)</p> <p>—○— シルニジピン錠10mg「JG」 —●— 標準製剤（錠剤、10mg）</p> |
| <p>判定時点である180分及び360分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 8\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である180分及び360分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 8\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |
| <p>(50rpm、pH1.2+PS80)</p> <p>—○— シルニジピン錠10mg「JG」 —●— 標準製剤（錠剤、10mg）</p> | <p>(50rpm、pH4.0+PS80)</p> <p>—○— シルニジピン錠10mg「JG」 —●— 標準製剤（錠剤、10mg）</p> |
| <p>判定時点である15分及び120分において、試験製剤の平均溶出率がそれぞれ標準製剤の平均溶出率$\pm 8\%$、$\pm 15\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> | <p>判定時点である15分及び180分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあり、ガイドラインの判定基準に適合した。</p> |



溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定時点 (min) | 平均溶出率 (%) | | 判定 |
|-------------|-------------|------------|----------------|-------------------------|----|
| | | | 標準製剤 (錠剤、10mg) | 試験製剤 (シルニジピン錠 10mg「JG」) | |
| 50 | pH1.2 | 60 | 1.6 | 1.5 | 適合 |
| | | 120 | 2.3 | 3.1 | |
| | pH4.0 | 180 | 1.4 | 3.5 | 適合 |
| | | 360 | 1.6 | 4.1 | |
| | pH6.8 | 180 | 1.3 | 2.8 | 適合 |
| | | 360 | 1.1 | 3.9 | |
| | 水 | 180 | 1.2 | 2.8 | 適合 |
| | | 360 | 0.7 | 3.5 | |
| | pH1.2 +PS80 | 15 | 26.0 | 25.1 | 適合 |
| | | 120 | 56.8 | 71.6 | |
| pH4.0 +PS80 | 15 | 45.2 | 37.5 | 適合 | |
| | 180 | 86.5 | 90.8 | | |
| pH6.8 +PS80 | 15 | 48.0 | 63.6 | 不適 | |
| | 240 | 85.6 | 97.3 | | |
| 100 | pH6.8 +PS80 | 10 | 46.2 | 50.9 | 適合 |
| | | 120 | 83.9 | 94.8 | |

・結論

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、50rpmのpH6.8+PS80以外の条件では基準に適合したが、50rpmのpH6.8+PS80では基準に適合しなかった。しかし、生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、「本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない」と記載されている。試験製剤の溶出挙動は、標準製剤の溶出挙動と類似

していないと判定されたが、体内薬物動態を確認したところ、両製剤の生物学的同等性が確認された。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 -1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

シルニジピン錠 20mg 「JG」¹¹⁾

「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 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に従う。

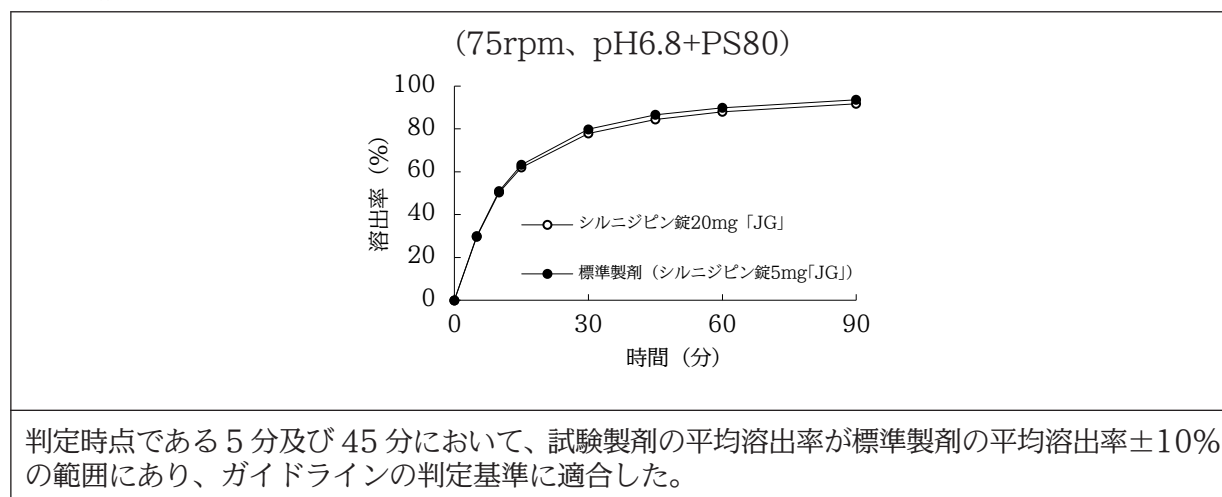
- 標準製剤：シルニジピン錠 5mg 「JG」
- 処方変更水準：A 水準

| | | | | |
|------|-------------------------|-------|----------------|---|
| 試験方法 | 日本薬局方 一般試験法溶出試験法 (パドル法) | | | |
| 試験条件 | 回転数/試験液 | 75rpm | pH6.8 +PS80 | 日本薬局方 溶出試験第 2 液 (pH6.8 にポリソルベート 80 を 0.1% (W/V) 添加) |
| | 試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル | | | |
| 分析法 | 液体クロマトグラフィー | | | |

判定基準

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定基準 |
|-----------|----------------|---|
| 75rpm | pH6.8 +PS80 | (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 ±10% の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 50 以上である。 (2) 個々の溶出率 標準製剤の平均溶出率が 85% 以上に達するとき、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



溶出挙動の同等性の判定（平均溶出率）

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定 時点 (min) | 平均溶出率 (%) | | 判定 |
|--------------|----------------|-------------------|----------------------------|-----------------------------|----|
| | | | 標準製剤 (シルニジピン錠 5mg 「JG」) | 試験製剤 (シルニジピン錠 20mg 「JG」) | |
| 75 | pH6.8 +PS80 | 5 | 29.9 | 29.6 | 適合 |
| | | 45 | 86.5 | 84.4 | |

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

| 回転数 (rpm) | 試験液 | 判定 時点 (min) | 個々の溶出率 (%) | 平均溶出率との差 | | 判定 |
|--------------|----------------|-------------------|------------|----------|-------|----|
| | | | 最小値～最大値 | ±15%超 | ±25%超 | |
| 75 | pH6.8 +PS80 | 45 | 83.7～85.3 | 0 個 | 0 個 | 適合 |

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「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」の判定基準に適合していた。以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

【公的溶出規格への適合性】

シルニジピン錠 5mg 「JG」、シルニジピン錠 10mg 「JG」及びシルニジピン錠 20mg 「JG」は、日本薬局方医薬品各条に定められたシルニジピン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

| | |
|------|---|
| 試験方法 | 日局 一般試験法溶出試験法（パドル法） |
| 試験条件 | 回転数：75rpm 試験液：日本薬局方 溶出試験第2液（pH6.8 にポリソルベート 80 を 0.1%（W/V）添加） 試験液量：900mL |
| 分析法 | 液体クロマトグラフィー |
| 溶出規格 | 90 分間 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」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法：波長 238～242nm 及び 350～360nm に吸収の極大を示す。

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

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より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

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

血管平滑筋膜の電位依存性L型Ca²⁺チャンネルに結合してCa²⁺流入を抑制し、血管平滑筋の弛緩をきたす。特に、細動脈は高い感受性を有し、末梢血管抵抗が低下し、降圧効果がもたらされる。¹²⁾ また、N型チャンネル抑制効果を併せ持ち、頻脈を起こしにくく、輸出腎動脈を拡張させることによる尿蛋白減少、腎保護作用が報告されている。¹⁾

(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

健康成人男子

| 薬剤名 | 投与量 | 投与方法 | n | Tmax (hr) |
|----------------------|-------------------------|--------------|----|-----------|
| シルニジピン錠 5mg 「JG」 | 1 錠 (シルニジピンとして 5mg) | 絶食単回 経口投与 | 29 | 2.8±1.1 |
| シルニジピン錠 10mg 「JG」 | 1 錠 (シルニジピンとして 10mg) | | 28 | 3.2±1.6 |

(Mean±S.D.)

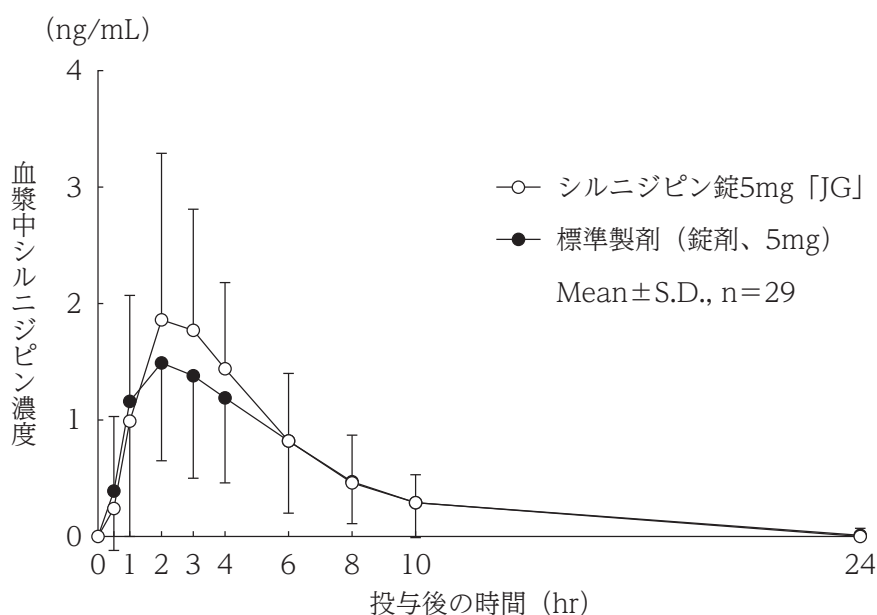
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

【生物学的同等性試験】

シルニジピン錠 5mg 「JG」¹³⁾

「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 日薬食審査発第 786 号）」に従う。

シルニジピン錠 5mg 「JG」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



<薬物動態パラメータ>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| シルニジピン錠 5mg 「JG」 | 11.56±6.29 | 2.38±1.36 | 2.8±1.1 | 2.8±1.1 |
| 標準製剤 (錠剤、5mg) | 10.71±5.96 | 2.09±0.93 | 2.6±1.4 | 3.2±1.6 |

(Mean±S.D.,n=29)

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。

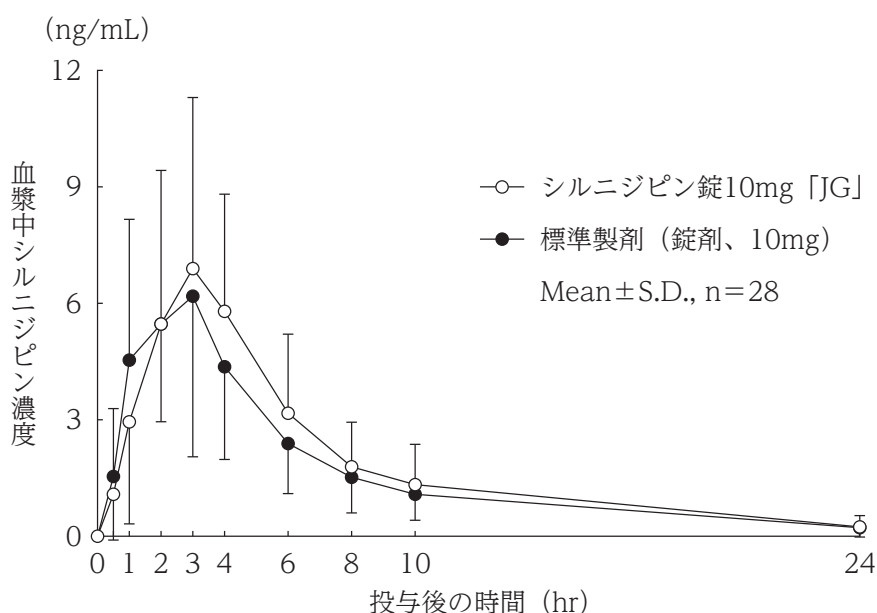
<同等性の判定結果>

| | AUC ₀₋₂₄ | Cmax |
|---------|------------------------|------------------------|
| 90%信頼区間 | log (0.95) ~log (1.21) | log (1.00) ~log (1.18) |

シルニジピン錠 10mg 「JG」¹⁴⁾

「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 薬食審査発第 786 号)」に従う。

シルニジピン錠 10mg 「JG」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) ~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。



<薬物動態パラメータ>

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| シルニジピン錠 10mg 「JG」 | 46.09±23.12 | 8.57±4.35 | 3.0±0.9 | 4.9±2.4 |
| 標準製剤 (錠剤、10mg) | 40.35±19.49 | 7.87±4.28 | 2.2±0.9 | 5.6±2.6 |

(Mean±S.D.,n=28)

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。

<同等性の判定結果>

| | AUC ₀₋₂₄ | Cmax |
|---------|--------------------------|--------------------------|
| 90%信頼区間 | log (1.044) ~log (1.245) | log (1.007) ~log (1.199) |

(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) 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

健康成人男子

| 薬剤名 | 投与量 | 投与方法 | n | kel (hr ⁻¹) |
|----------------------|-------------------------|--------------|----|----------------------------|
| シルニジピン錠 5mg 「JG」 | 1 錠 (シルニジピンとして 5mg) | 絶食単回 経口投与 | 29 | 0.283 ±0.104 |
| シルニジピン錠 10mg 「JG」 | 1 錠 (シルニジピンとして 10mg) | | | |

(Mean±S.D.)

(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

99.3%¹⁵⁾

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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、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。¹⁵⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 - 5. 代謝（1）」の項参照

(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

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。¹⁵⁾

(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。¹⁵⁾

(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（「6.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

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。

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 | シルニジピン製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)、 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

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 ^{注1)} | AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、ALP 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 ^{注2)} | | 発疹、発赤、掻痒感、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

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-8. 副作用 (3) その他の副作用「過敏症」」の項参照

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

該当しない

13. 過量投与

該当しない

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

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | | |
|------|--|---------|
| 製 剤 | シルニジピン錠 5mg 「JG」 シルニジピン錠 10mg 「JG」 シルニジピン錠 20mg 「JG」 | 処方箋医薬品* |
| 有効成分 | シルニジピン | — |

※注意－医師等の処方箋により使用すること

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

遮光保存、室温保存、気密容器

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-6.重要な基本的注意、-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

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ・シルニジピン錠 5mg 「JG」
PTP：100錠（10錠×10）
- ・シルニジピン錠 10mg 「JG」
PTP：100錠（10錠×10）
- ・シルニジピン錠 20mg 「JG」
PTP：100錠（10錠×10）

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（PTP）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー）、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アテレック®錠 5/10/20（EA ファーママ=持田製薬）

同効薬：ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

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

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 |
|------------------|------------|------------------|
| シルニジピン錠 5mg「JG」 | 2008年3月14日 | 22000AMX01379000 |
| シルニジピン錠 10mg「JG」 | 2008年3月14日 | 22000AMX01380000 |
| シルニジピン錠 20mg「JG」 | 2016年2月15日 | 22800AMX00054000 |

11. 薬価基準収載年月日

| 販売名 | 薬価基準収載年月日 |
|------------------|-------------|
| シルニジピン錠 5mg「JG」 | 2010年11月19日 |
| シルニジピン錠 10mg「JG」 | 2010年11月19日 |
| シルニジピン錠 20mg「JG」 | 2016年6月17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

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

| 販売名 | HOT（9桁）番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト電算 コード |
|------------------|-----------|-----------------------|---------------|
| シルニジピン錠 5mg「JG」 | 120242701 | 2149037F1083 | 622024201 |
| シルニジピン錠 10mg「JG」 | 120243401 | 2149037F2080 | 622024301 |
| シルニジピン錠 20mg「JG」 | 124912501 | 2149037F3051 | 622491201 |

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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 高久史磨、矢崎義雄 監修：治療薬マニュアル 2014、508 (2014) 医学書院
- 2) 日本版オレンジブック研究会；オレンジブック総合版 <http://www.jp-orangebook.gr.jp/index.html> (アクセス 2019/1/16)
- 3) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 5mg「JG」の加速試験 (2010)
- 4) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 5mg「JG」の無包装状態での安定性試験 (2010)
- 5) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 10mg「JG」の加速試験 (2010)
- 6) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 10mg「JG」の無包装状態での安定性試験 (2010)
- 7) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 20mg「JG」の加速試験 (2016)
- 8) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 20mg「JG」の無包装状態での安定性試験 (2016)
- 9) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 5mg「JG」の溶出試験 (2010)
- 10) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 10mg「JG」の溶出試験 (2010)
- 11) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 20mg「JG」の溶出試験 (2016)
- 12) 田中千賀子、加藤隆一 編集：NEW 薬理学 (改訂第 6 版)、403 (2011) 南江堂
- 13) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 5mg「JG」の生物学的同等性試験 (2010)
- 14) 日本ジェネリック株式会社 社内資料；シルニジピン錠 10mg「JG」の生物学的同等性試験 (2010)
- 15) 第十七改正日本薬局方解説書、廣川書店 C-2348 (2016)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

X III. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

Memo



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号