

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「サワイ」
シルニジピン錠10mg「サワイ」
シルニジピン錠20mg「サワイ」

CILNIDIPINE

| | |
|-------------------------------|---|
| 剤形 | 錠5mg/錠10mg：フィルムコーティング錠 錠20mg：割線入り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錠中日局シルニジピン5mg含有 錠10mg：1錠中日局シルニジピン10mg含有 錠20mg：1錠中日局シルニジピン20mg含有 |
| 一般名 | 和名：シルニジピン 洋名：Cilnidipine |
| 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(錠5mg/錠10mg) 2016年8月15日(錠20mg) 薬価基準収載年月日：2009年5月15日(錠5mg/錠10mg) 2016年12月9日(錠20mg) 発売年月日：2009年5月20日(錠5mg/錠10mg) 2016年12月9日(錠20mg) |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：沢井製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/ |

本IFは2017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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

目次

| | | | |
|-----------------------------|----|------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 26 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 26 |
| 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) | 26 |
| 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 | 26 |
| 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 | 26 |
| 2. 一般名 | 2 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 26 |
| 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 | 26 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 7. 相互作用 | 26 |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | 8. 副作用 | 27 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 9. 高齢者への投与 | 29 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 29 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 11. 小児等への投与 | 29 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 29 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 13. 過量投与 | 29 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 4 | 14. 適用上の注意 | 29 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | 15. その他の注意 | 29 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 16. その他 | 29 |
| 1. 剤形 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 30 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 1. 薬理試験 | 30 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | 2. 毒性試験 | 30 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 31 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 11 | 1. 規制区分 | 31 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 11 | 2. 有効期間又は使用期限 | 31 |
| 7. 溶出性 | 11 | 3. 貯法・保存条件 | 31 |
| 8. 生物学的試験法 | 17 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 31 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 17 | 5. 承認条件等 | 31 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 17 | 6. 包装 | 31 |
| 11. 力価 | 18 | 7. 容器の材質 | 32 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 18 | 8. 同一成分・同効薬 | 32 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 18 | 9. 国際誕生年月日 | 32 |
| 14. その他 | 18 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 32 |
| V. 治療に関する項目 | 19 | 11. 薬価基準収載年月日 | 32 |
| 1. 効能又は効果 | 19 | 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 | 32 |
| 2. 用法及び用量 | 19 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 32 |
| 3. 臨床成績 | 19 | 14. 再審査期間 | 33 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 21 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 33 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 21 | 16. 各種コード | 33 |
| 2. 薬理作用 | 21 | 17. 保険給付上の注意 | 33 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 22 | XI. 文献 | 34 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 22 | 1. 引用文献 | 34 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 23 | 2. その他の参考文献 | 34 |
| 3. 吸収 | 24 | XII. 参考資料 | 35 |
| 4. 分布 | 24 | 1. 主な外国での発売状況 | 35 |
| 5. 代謝 | 25 | 2. 海外における臨床支援情報 | 35 |
| 6. 排泄 | 25 | XIII. 備考 | 35 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 25 | その他の関連資料 | 35 |
| 8. 透析等による除去率 | 25 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

シルニジピン錠 5 mg/錠10mg/錠20mg「サワイ」は、日局シルニジピンを含有する持続性Ca拮抗降圧剤である。

シルニジピンはジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬で、高血圧症に用いられる。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに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、承認を得て上市に至った。

| | シルニジピン錠 5 mg /錠10mg「サワイ」 | シルニジピン錠20mg「サワイ」 |
|--------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 承認申請に際し 準拠した通知名 | 平成17年3月31日 薬食発第 0331015号 | 平成26年11月21日 薬食発1121第2 号 |
| 承認 | 2008年3月 | 2016年8月 |
| 上市 | 2009年5月 | 2016年12月 |

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) PTPシートに「高血圧症の薬です」の文字を記載している。
- 2) ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬である。
- 3) 膜電位依存症L型カルシウムチャネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。¹⁾
- 4) N型カルシウムチャ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。¹⁾
- 5) 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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

シルニジピン錠 5mg「サワイ」

シルニジピン錠 10mg「サワイ」

シルニジピン錠 20mg「サワイ」

2) 洋名

CILNIDIPINE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

シルニジピン(JAN)

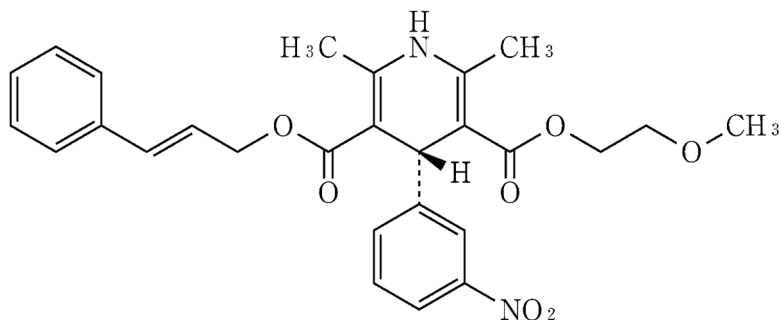
2) 洋名(命名法)

Cilnidipine (JAN、INN)

3) ステム

-dipine : nifedipine系のcalcium ion channel blocker 末梢血管拡張剤

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-[(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
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℃)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

乾燥減量 : 0.5%以下(1g、減圧、60℃、3時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 107~112℃

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

旋光性 : アセトニトリル溶液(1→100)は旋光性を示さない。

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (240nm) : 775~805(1.0g、メタノール、100,000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

液性(pH) : 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。²⁾

光 : 光によって徐々に帯赤黄色となり、分解する。

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。²⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「シルニジピン」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法








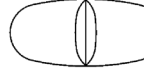
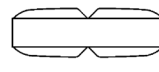
2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法
日局「シルニジピン」の定量法に準ずる。(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

| 品名 | 剤形 | 表 (直径mm) | 裏 (重量mg) | 側面 (厚さmm) | 性状 |
|----------------------|-------------------------|---|---|--|----|
| シルニジピン錠 5mg「サワイ」 | フィルム コーティング錠 |  7.2 |  約124 |  3.2 | 白色 |
| シルニジピン錠 10mg「サワイ」 | フィルム コーティング錠 |  9.2 |  約248 |  4.0 | 白色 |
| シルニジピン錠 20mg「サワイ」 | 割線入り フィルムコーテ ィング錠 |  16.3×7.2 |  約492 |  5.2 | 白色 |

2) 製剤の物性

製剤均一性：日局シルニジピン錠 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局シルニジピン錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。
(pH6.8(0.1% (w/v) ポリソルベート80添加)、90分：70%以上)

3) 識別コード

- シルニジピン錠5mg「サワイ」：SW 541
- シルニジピン錠10mg「サワイ」：SW 542
- シルニジピン錠20mg「サワイ」：SW 543

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

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「サワイ」：1錠中に日局シルニジピン5mgを含有する。
- シルニジピン錠10mg「サワイ」：1錠中に日局シルニジピン10mgを含有する。
- シルニジピン錠20mg「サワイ」：1錠中に日局シルニジピン20mgを含有する。

2) 添加物

●シルニジピン錠 5mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、マクロゴール6000、メタケイ酸アルミン酸Mgを含有する。

●シルニジピン錠 10mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、マクロゴール6000、メタケイ酸アルミン酸Mgを含有する。

●シルニジピン錠 20mg「サワイ」

添加物として、カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、マクロゴール6000、メタケイ酸アルミン酸Mg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 ……………

●シルニジピン錠 5mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)³⁾

シルニジピン錠 5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

| 保存条件 | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|---------|--------------------|---------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 102.6 | 98.1 |

※：表示量に対する含有率(%)

2) バラ包装品の安定性(加速試験)³⁾

シルニジピン錠 5mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

IV. 製剤に関する項目

| 保存条件 | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|---------|--------------------|---------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 102.6 | 98.6 |

※：表示量に対する含有率(%)

3)無包装下の安定性試験⁴⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、以下のとおりであった。

| | イニシャル | 温度 (40°C ・遮光3ヵ月) | 湿度 (25°C75%RH ・遮光3ヵ月) | 光* (総照射量 60万lx・hr) | 室温散光下 (なりゆき 3ヵ月) |
|--------|----------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬度(kg) | 18.3 | 17.9 | 15.8 | 12.9 | 15.9 |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 98.0 | 100.3 | 97.7 | 100.2 |

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

*：1000lx×25日

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

●シルニジピン錠10mg「サワイ」

1)PTP包装品の安定性(加速試験)⁵⁾

シルニジピン錠10mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

| 保存条件 | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|---------|--------------------|---------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 101.1 | 99.0 |

※：表示量に対する含有率(%)

2)バラ包装品の安定性(加速試験)⁵⁾

シルニジピン錠10mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

| 保存条件 | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|---------|--------------------|---------------------|
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 101.1 | 99.7 |

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験⁶⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度の条件で硬度低下、光の条件で硬度低下、不純物増加及び含量低下が観察された。

| | イニシャル | 温度 (40°C・遮光3ヵ月) | 湿度(25°C75%RH・遮光) | |
|--------|----------------|--------------------|------------------|-------|
| | | | 1ヵ月 | 3ヵ月 |
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬度(kg) | 24.6 | 23.4 | 16.1 | 15.6 |
| 純度試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 99.2 | 101.8 | 102.6 |

| | イニシャル | 光* | | 室温 (25°C60%RH・遮光3ヵ月) |
|--------|----------------|------------------|-------------------|-------------------------|
| | | 総照射量 60万lx・hr | 総照射量 120万lx・hr | |
| 性状 | 白色のフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬度(kg) | 24.6 | 14.5 | 14.4 | 19.8 |
| 純度試験 | 問題なし | 不純物増加 | 不純物増加 | 問題なし |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 97.9 | 94.7 | 100.8 |

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

*：25°C60%RH、D65蛍光ランプ(2000lx)、開放シャーレ

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

●シルニジピン錠20mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁷⁾

シルニジピン錠20mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

IV. 製剤に関する項目

| 保存条件 | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|---------|------------------------|---------------------|
| 性状 | 白色の割線入りフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 99.1 | 98.8 |

※：表示量に対する含有率(%)

2)バラ包装品の安定性(加速試験)⁷⁾

シルニジピン錠20mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

| 保存条件 | イニシャル | 40°C75%RH・遮光 6ヵ月 |
|---------|------------------------|---------------------|
| 性状 | 白色の割線入りフィルムコーティング錠であった | 同左 |
| 確認試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 純度試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 含量均一性試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 溶出試験 | 規格に適合 | 同左 |
| 定量試験※ | 99.1 | 98.7 |

※：表示量に対する含有率(%)

3)無包装下の安定性試験⁸⁾

無包装の本製剤を、下記条件で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で不純物増加、溶出率低下及び含量低下が観察された。

| | イニシャル | 温度 (40°C ・遮光3ヵ月) | 湿度 (25°C75%RH ・遮光3ヵ月) | 光* (総照射量 60万lx・hr) | 室温 (25°C60%RH ・遮光3ヵ月) |
|--------|--------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 性状 | 白色の割線入りフィルムコーティング錠 | 変化なし | 変化なし | 変化なし | 変化なし |
| 硬度(kg) | 25.6 | 23.4 | 21.7 | 19.1 | 23.5 |
| 純度試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 不純物増加 | 問題なし |
| 溶出試験 | 問題なし | 問題なし | 問題なし | 溶出率低下 | 問題なし |
| 定量試験※ | 100.0 | 99.6 | 99.6 | 96.3 | 100.1 |

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

*：1000lx×25日

「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 日本病院薬剤師会)に準じて試験を実施した。

4)分割後の安定性試験⁹⁾

シルニジピン錠20mg「サワイ」を割線で二分割後、以下の保存条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で性状変化、不純物増加及び含量低下が観察された。

| 保存条件 | | イニシャル | 室温 (25°C60%RH、90日) | 光 (総照射量60万lx・hr) |
|-------|-----|-------|-----------------------|---------------------|
| 性状 | 表面 | 白色 | 変化なし | 変化なし |
| | 分割面 | 淡黄色 | 変化なし | 黄色に変化 |
| 純度試験 | | 問題なし | 問題なし | 不純物増加 |
| 定量試験※ | | 100.0 | 99.4 | 94.5 |

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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)……………
該当資料なし

7. 溶出性……………
本剤は、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。

<溶出挙動における同等性及び類似性>

●シルニジピン錠5mg「サワイ」¹⁰⁾

| | | |
|------|---|--|
| 通知等 | 「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18年11月24日 薬食審査発第1124004号 | |
| 試験条件 | パドル法 | 50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水) 50rpm(ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加：pH1.2、pH4.0、pH6.8) 100rpm(pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加) |
| 試験回数 | 12ベッセル | |
| 試験製剤 | シルニジピン錠5mg「サワイ」(2錠) | |
| 標準製剤 | シルニジピン錠10mg「サワイ」 | |

【結果及び考察】

<50rpm：pH1.2>

測定した全ての時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。

最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH4.0>

測定した全ての時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH6.8>

測定した全ての時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm：水>

測定した全ての時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH1.2ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>

標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(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±8%の範囲にあった。

最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(360分)付近の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±10%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH6.8ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(360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±8%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

<100rpm：pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が40%(10分)及び85%(180分)付近の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±10%の範囲にあった。

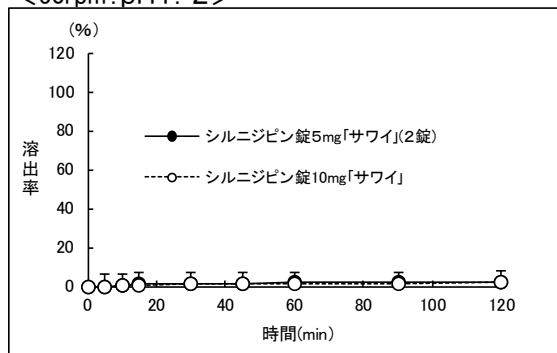
最終比較時点(180分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

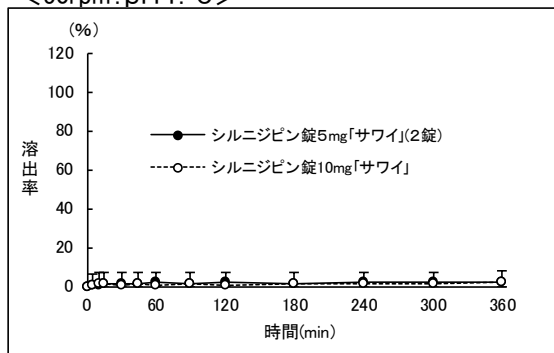
本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)

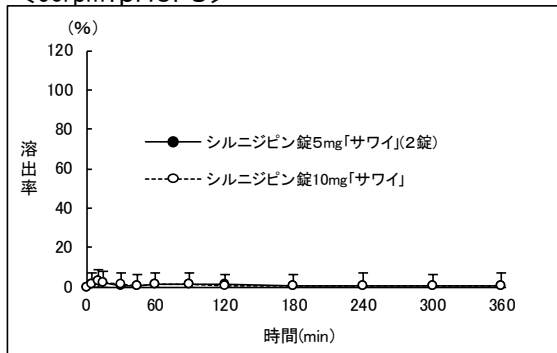
<50rpm：pH1.2>



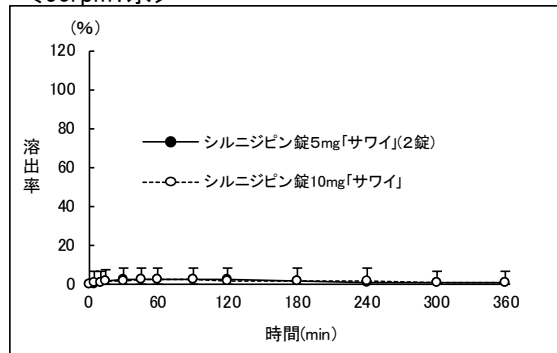
<50rpm：pH4.0>



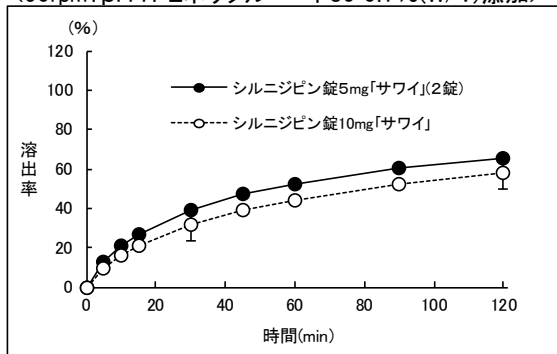
<50rpm: pH6. 8>



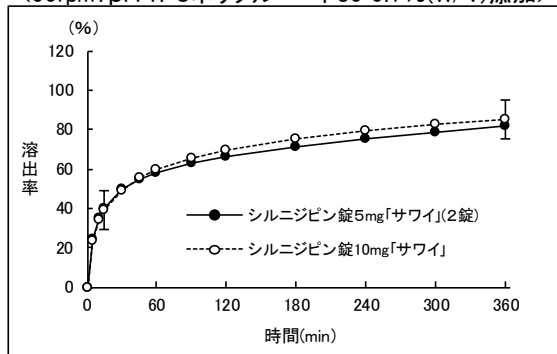
<50rpm: 水>



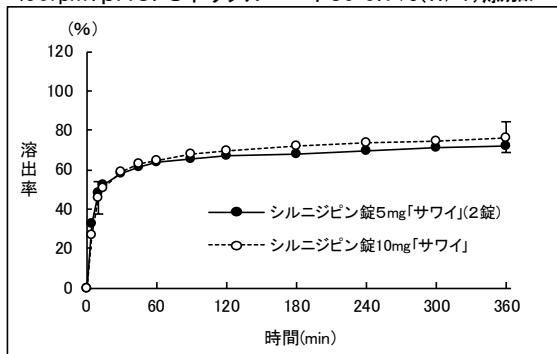
<50rpm: pH1. 2ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



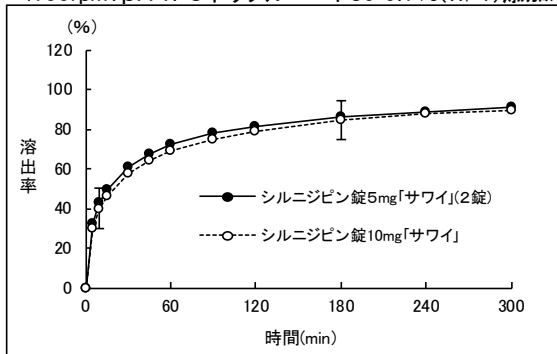
<50rpm: pH4. 0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



<50rpm: pH6. 8ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



<100rpm: pH4. 0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



(I : 判定基準の適合範囲)

●シルニジピン錠10mg「サワイ」^{11, 12)}

| | | |
|------|--|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成13年5月31日 医薬審発第786号 | |
| 試験条件 | パドル法 | 50rpm(pH1.2、4.0、6.8、水) 50rpm(ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加：pH1.2、pH4.0、pH6.8) 100rpm(pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加) |
| 試験回数 | 12ベッセル | |

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

測定した全ての時点において、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。

<50rpm : pH4.0>

測定した全ての時点において、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。

IV. 製剤に関する項目

<50rpm : pH6.8>

測定した全ての時点において、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。

<50rpm : 水>

f2関数の値が55以上であった。

<50rpm : pH1.2ポリソルベート80 0.1% (W/V) 添加>

標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(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±8%及び±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH4.0ポリソルベート80 0.1% (W/V) 添加>

標準製剤の平均溶出率が40% (15分) 及び85% (120分) 付近の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±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6.8ポリソルベート80 0.1% (W/V) 添加>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360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±8%及び±15%の範囲にあった。

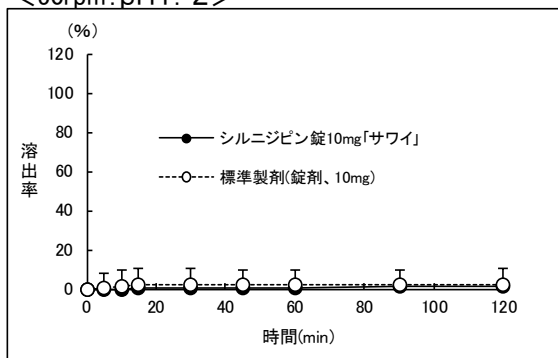
<100rpm : pH4.0ポリソルベート80 0.1% (W/V) 添加>

標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (120分) 付近の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±15%の範囲にあった。

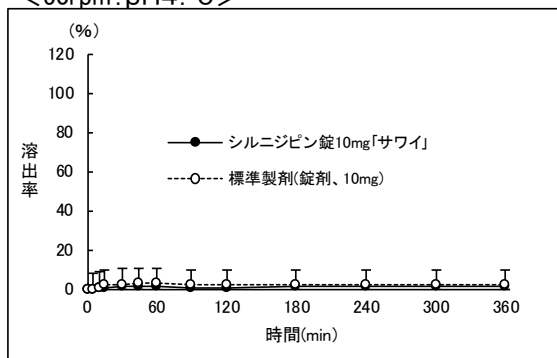
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

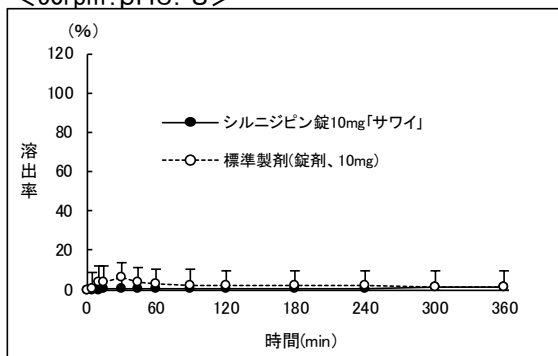
<50rpm:pH1.2>



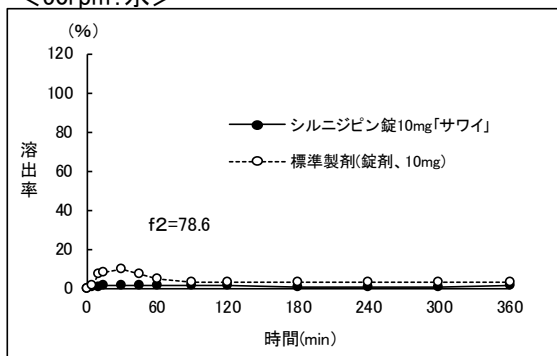
<50rpm:pH4.0>



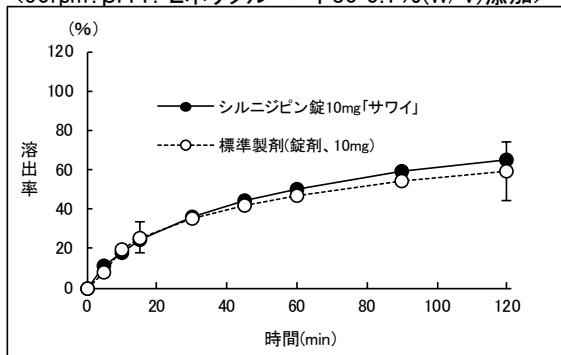
<50rpm:pH6.8>



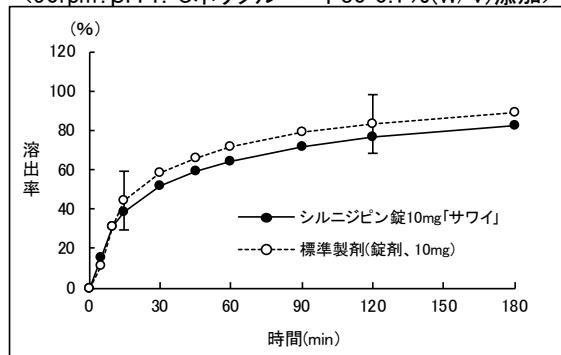
<50rpm:水>



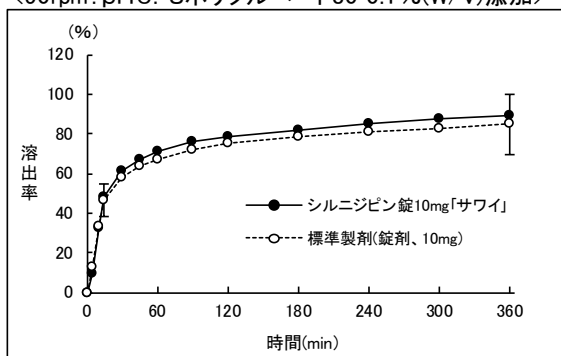
<50rpm: pH1. 2ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



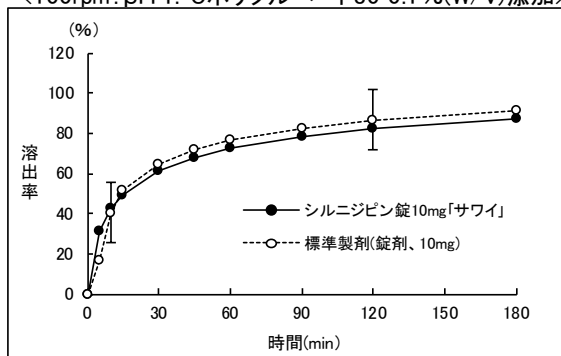
<50rpm: pH4. 0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



<50rpm: pH6. 8ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



<100rpm: pH4. 0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



([] : 判定基準の適合範囲)

●シルニジピン錠20mg「サワイ」¹³⁾

| | | |
|------|---|--|
| 通知等 | 「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 | |
| 試験条件 | パドル法 | 50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水) 50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加) 100rpm (pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加) |
| 試験回数 | 12ベッセル | |
| 試験製剤 | シルニジピン錠20mg「サワイ」 | |
| 標準製剤 | シルニジピン錠10mg「サワイ」 | |

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

規定された試験時間(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±6%の範囲にあった。

最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH4.0>

規定された試験時間(360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±6%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH6.8>

規定された試験時間(360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±6%の範囲にあった。

IV. 製剤に関する項目

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：水>

規定された試験時間(360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±6%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH1.2ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>

標準製剤が規定された試験時間(120分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(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±8%の範囲にあった。

最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm：pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が40%(30分)及び85%(300分)付近の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±10%の範囲にあった。

最終比較時点(300分)における試験製剤の個々の溶出率は、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かった。

<50rpm：pH6.8ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>

標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360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±8%の範囲にあった。

最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。

<100rpm：pH4.0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>

標準製剤の平均溶出率が40%(15分)及び85%(180分)付近の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±10%の範囲にあった。

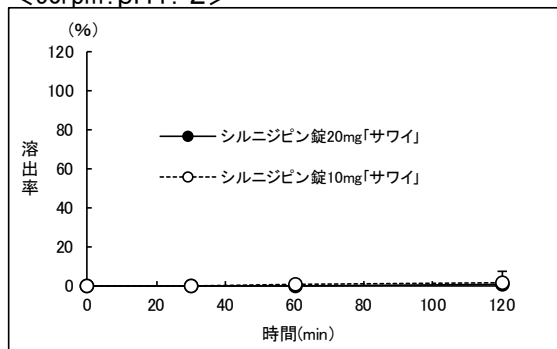
最終比較時点(180分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

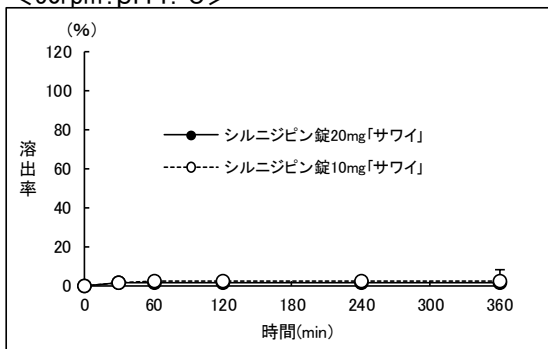
本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)

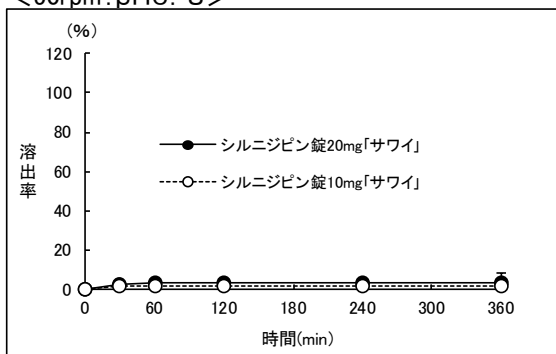
<50rpm：pH1.2>



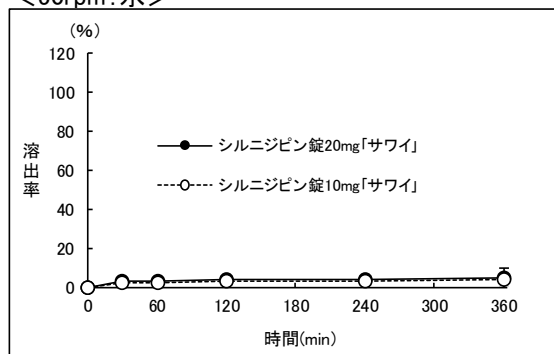
<50rpm：pH4.0>



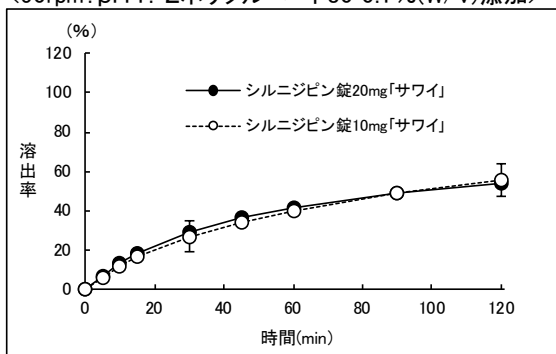
<50rpm: pH6. 8>



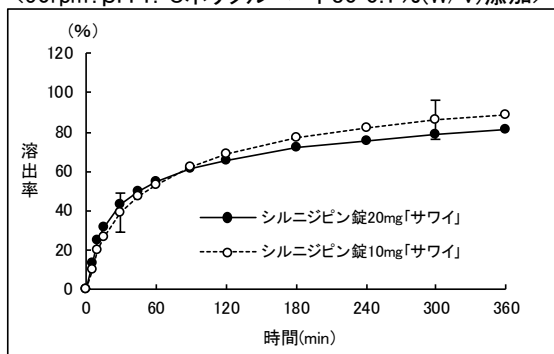
<50rpm: 水>



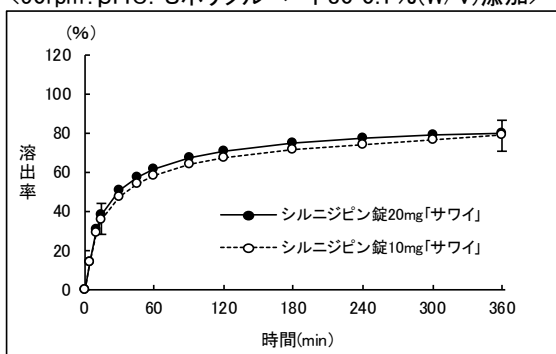
<50rpm: pH1. 2ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



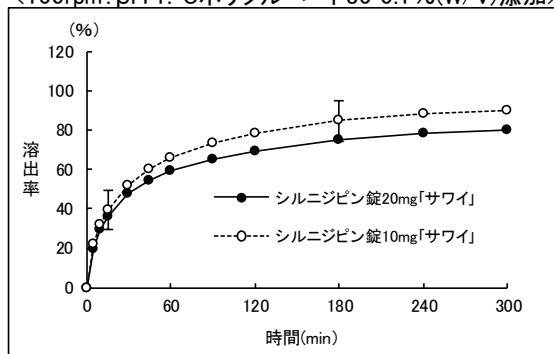
<50rpm: pH4. 0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



<50rpm: pH6. 8ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



<100rpm: pH4. 0ポリソルベート80 0.1%(W/V)添加>



([] : 判定基準の適合範囲)

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」の確認試験に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

10. 製剤中の有効成分の定量法
 日局「シルニジピン錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

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

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
該当しない

 - 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

V. 治療に関する項目

- (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：アムロジピンベシル酸塩、ニフェジピン等

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

シルニジピンはジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬である。膜電位依存性L型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内へのカルシウムの流入を減少させることにより、冠血管や末梢血管の平滑筋を弛緩させる。また、N型カルシウム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。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

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

●シルニジピン錠5mg「サワイ」¹⁰⁾

シルニジピン錠5mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、シルニジピン錠10mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(IV. -7. 参照)

●シルニジピン錠10mg「サワイ」^{12, 14)}

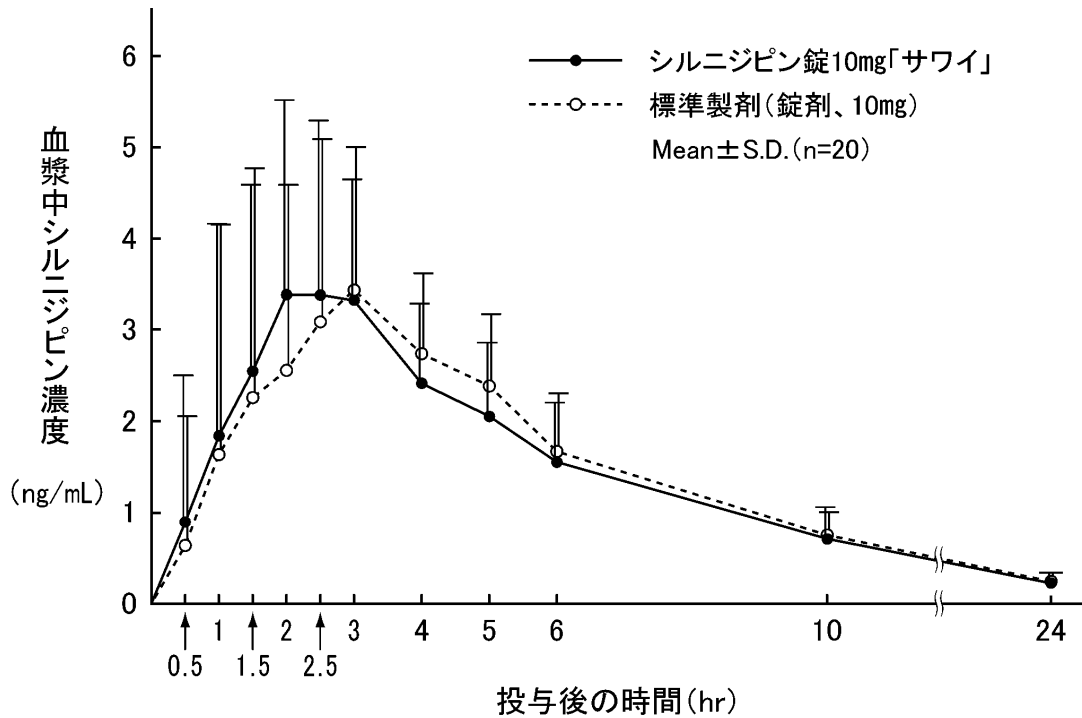
| | |
|------|--|
| 通知等 | 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成13年5月31日 医薬審発第786号 |
| 採血時点 | 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、10、24hr |
| 休薬期間 | 7日間 |
| 測定方法 | LC/MS法 |

シルニジピン錠10mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(シルニジピンとして10mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中シルニジピン濃度を測定した。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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _t (ng・hr/mL) |
|----------------------|-----------------|--------------|--------------------------|--------------------------------|
| シルニジピン錠 10mg「サワイ」 | 4.56±1.85 | 2.5±1.0 | 6.9±1.6 | 24.84±8.50 |
| 標準製剤 (錠剤、10mg) | 4.36±2.15 | 2.8±1.1 | 7.3±2.0 | 25.47±8.87 |

(Mean±S.D.)



| | 対数値の平均値の差 | 対数値の平均値の差の90%信頼区間 |
|------------------|------------|-------------------------|
| AUC _t | log(0.98) | log(0.87) ~ log(1.11) |
| Cmax | log(1.078) | log(0.927) ~ log(1.254) |

血漿中濃度ならびに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20mg「サワイ」¹³⁾

シルニジピン錠20mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、シルニジピン錠10mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(IV. -7. 参照)

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

VIII. -7. 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

VII. 薬物動態に関する項目

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

VII. - 1. -3) 参照

4) 消失速度定数

シルニジピン錠10mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(シルニジピンとして10mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{12, 14)}

0.107±0.031hr⁻¹

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

血清蛋白結合率 : 99.3%¹⁾

3. 吸収
該当資料なし

4. 分布
健康成人男子に10mgを1日1回反復経口投与した場合、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い。¹⁾

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

<参考>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。

3) 乳汁への移行性

<参考>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。

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

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る。¹⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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。¹⁾

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。¹⁾

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。¹⁾

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……………

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、5 mg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)の作用が减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P450)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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 重大な副作用と初期症状

| |
|---|
| <p>1) 重大な副作用(頻度不明)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> |
|---|

3) その他の副作用

| | |
|---|--|
| 2) 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、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 ^{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、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

| | |
|---------------------------------------|------------------|
| 副作用 | |
| 2) 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 |
| 過 敏 症 ^{注2)} | 発疹、発赤、そう痒感、光線過敏症 |
| 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。 | |

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5 mg)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

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
 - 1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

 - 2) 副次的薬理試験
該当資料なし

 - 3) 安全性薬理試験
該当資料なし

 - 4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

 - 3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

 - 4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

| | 規制区分 |
|------|----------------------|
| 製剤 | 処方箋医薬品 ^{注)} |
| 有効成分 | 該当しない |

注) 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

3. 貯法・保存条件

遮光室温保存

開封後は湿気を避けて保存すること

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)

くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

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「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：200錠

●シルニジピン錠10mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ：500錠

X. 管理的事項に関する項目

●シルニジピン錠20mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)

バラ：200錠

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリエチレン、ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アテレック錠5/錠10/錠20

同効薬：ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬：アムロジピンベシル酸塩、ニフェジピン等

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

●シルニジピン錠5mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2008年3月14日、承認番号：22000AMX01191000

●シルニジピン錠10mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2008年3月14日、承認番号：22000AMX01190000

●シルニジピン錠20mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2016年8月15日、承認番号：22800AMX00587000

11. 薬価基準収載年月日

●シルニジピン錠5mg/錠10mg「サワイ」：2009年5月15日

●シルニジピン錠20mg「サワイ」：2016年12月9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

| 品 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 |
|-------------------|-----------|-----------------------|---------------|
| シルニジピン錠 5mg「サワイ」 | 119145501 | 2149037F1016 | 620009318 |
| シルニジピン錠 10mg「サワイ」 | 119146201 | 2149037F2012 | 620009319 |
| シルニジピン錠 20mg「サワイ」 | 125199901 | 2149037F3019 | 622519901 |

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) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十七改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016, C-2345
-C-2350.
- 2) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 25, 薬事日報社, 2006, p. 165.
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]シルニジピン錠 5mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]シルニジピン錠 5mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]シルニジピン錠10mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]シルニジピン錠10mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]シルニジピン錠20mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験]シルニジピン錠20mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験]シルニジピン錠20mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]シルニジピン錠 5mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]シルニジピン錠10mg「サワイ」
- 12) 陶易王他, 診療と新薬, 45(9), 877(2008).
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]シルニジピン錠20mg「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]シルニジピン錠10mg「サワイ」

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

