

※※ 日本薬局方 シルニジピン錠
 シルニジピン錠5mg「AFP」
 シルニジピン錠10mg「AFP」
 シルニジピン錠20mg「AFP」

処方箋医薬品[※]

CILNIDIPINE Tablets 5mg「AFP」・10mg「AFP」・20mg「AFP」

	錠 5mg	錠 10mg	錠 20mg
承認番号	22200AMX00687000	22200AMX00688000	22800AMX00072000
薬価収載	2010年11月	2010年11月	2016年6月
販売開始	2010年11月	2010年11月	2016年8月






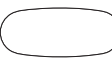


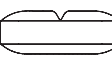
貯 法：遮光、気密容器、室温保存
 使用期限：外箱に表示

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

【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)

【組成・性状】

	シルニジピン錠 5mg「AFP」	シルニジピン錠 10mg「AFP」	シルニジピン錠 20mg「AFP」	
成分・含量	1錠中「日本薬局方」 シルニジピン5mg	1錠中「日本薬局方」 シルニジピン10mg	1錠中「日本薬局方」 シルニジピン20mg	
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			
性状	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	表			
	裏			
	側面			
大きさ	直径：7.2mm 厚さ：3.2mm	直径：9.2mm 厚さ：3.9mm	長径：15.9mm 短径：6.7mm 厚さ：5.7mm	
質量	135mg	266mg	525mg	
識別コード	CT	CK	CK 20	

【効能・効果】

高血圧症

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 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(「5.高齢者への投与」の項参照)

2. 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。

3. 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。

【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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

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。

(1) 重大な副作用

- 肝機能障害、黄疸(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 血小板減少(頻度不明): 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。

(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、痒痒感、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。

5. 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。

6. 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。]

7. 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)。

8. 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、更には穿孔を起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。]

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験¹⁾

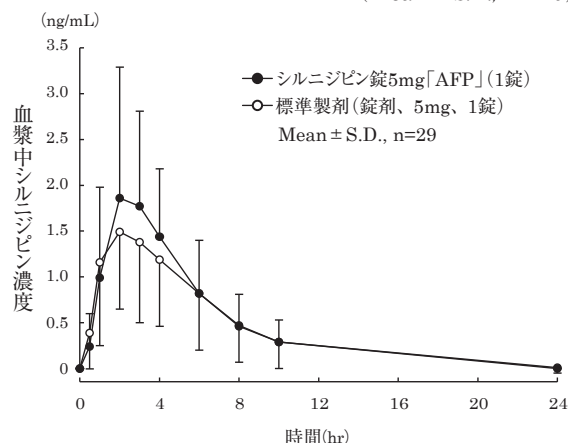
(1) シルニジピン錠 5mg「AFP」

シルニジピン錠 5mg「AFP」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)健康成人男子に空腹時、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)について統計解析を行った結果、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

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シルニジピン錠5mg「AFP」(1錠)	11.6 ± 6.3	2.4 ± 1.4	2.8 ± 1.1	2.8 ± 1.1
標準製剤 (錠剤、5mg、1錠)	10.7 ± 6.0	2.1 ± 0.9	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。

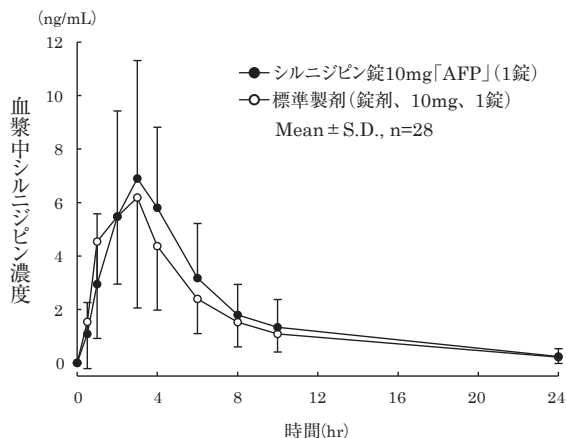
(2) シルニジピン錠 10mg「AFP」

シルニジピン錠 10mg「AFP」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)健康成人男子に空腹時、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)について統計解析を行った結果、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

	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
シルニジピン錠10mg「AFP」(1錠)	46.1 ± 23.1	8.6 ± 4.3	3.0 ± 0.9	4.9 ± 2.4
標準製剤 (錠剤、10mg、1錠)	40.3 ± 19.5	7.9 ± 4.3	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。

(3)シルニジピン錠 20mg「AFP」

シルニジピン錠 20mg「AFP」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 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、シルニジピン錠 5mg「AFP」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。

※※ 2. 溶出挙動²⁾

シルニジピン錠 5mg「AFP」、シルニジピン錠 10mg「AFP」及びシルニジピン錠 20mg「AFP」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。

【薬効薬理】³⁾

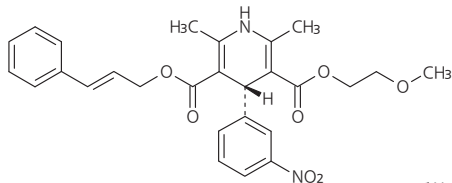
ジヒドロピリジン系の Ca 拮抗薬で、主に Ca²⁺ チャネルの L 型と N 型の抑制効果を持つ。血管平滑筋や心筋細胞膜に存在する膜電位依存性 Ca²⁺ チャネル(L 型)を通じて、細胞内へ Ca²⁺ が流入するのを抑制することにより血管を拡張させ降圧作用を示す。また交感神経末端の Ca²⁺ チャネル(N 型)の抑制によって交感神経末端からのノルアドレナリンの放出が抑制されるため、血管拡張に伴う交感神経活性亢進(心拍数の増加、ストレス性の昇圧)が抑制される。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シルニジピン(Cilnidipine)

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

※※ 構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₇H₂₈N₂O₇

分子量：492.52

※※ 性状：淡黄色の結晶性の粉末である。

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。

アセトニトリル溶液(1 → 100)は旋光性を示さない。光によって徐々に帯赤黄色となり、分解する。

※※ 融点：107 ~ 112°C

【取扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、シルニジピン錠 5mg「AFP」、シルニジピン錠 10mg「AFP」及びシルニジピン錠 20mg「AFP」は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。

【包装】

シルニジピン錠 5 mg「AFP」：100 錠(PTP)

シルニジピン錠 10mg「AFP」：100 錠(PTP)

シルニジピン錠 20mg「AFP」：100 錠(PTP)

【主要文献】

- 1)大興製薬株式会社：生物学的同等性に関する資料(社内資料)
- 2)大興製薬株式会社：溶出挙動に関する資料(社内資料)
- 3)丸山順也 他：薬局, 57(増刊号), 1529(2006)
- 4)大興製薬株式会社：安定性に関する資料(社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部
〒 540-8575 大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

alfresa

販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目 2 番 9 号

製造 大興製薬株式会社
販売元 埼玉県川越市下赤坂 560 番地 1