

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続性Ca拮抗降圧剤

日本薬局方 シルニジピン錠

アテレック®錠5

アテレック®錠10

アテレック®錠20

ATELEC®Tablets

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

本IFは2020年10月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添付等を閲覧できます。



(01)14987224003204

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文章等、あるいは各種の医薬品医療機器情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取扱いには十分留意するべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	32
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	32
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	33
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	33
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 吸収	34
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	34
6. RMPの概要	2	6. 代謝	36
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	37
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	37
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	37
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	38
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	38
5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 39	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	39
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	39
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	5. 重要な基本的注意とその理由	39
IV. 製剤に関する項目	6	6. 特定の背景を有する患者に対する注意	39
1. 剤形	6	7. 相互作用	41
2. 製剤の組成	6	8. 副作用	42
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
4. 力価	7	10. 過量投与	47
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	11. 適用上の注意	47
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	12. その他の注意	47
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	IX. 非臨床試験に関する項目	48
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	1. 薬理試験	48
9. 溶出性	12	2. 毒性試験	51
10. 容器・包装	13	X. 管理的事項に関する項目	53
11. 別途提供される資材類	13	1. 規制区分	53
12. その他	13	2. 有効期間	53
V. 治療に関する項目	14	3. 包装状態での貯法	53
1. 効能又は効果	14	4. 取扱い上の注意	53
2. 効能又は効果に関連する注意	14	5. 患者向け資材	53
3. 用法及び用量	14	6. 同一成分・同効薬	53
4. 用法及び用量に関連する注意	15	7. 国際誕生年月日	53
5. 臨床成績	15	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	53
VI. 薬効薬理に関する項目	22	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	54
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	54
2. 薬理作用	22		

11. 再審査期間.....	54	XII. 参考資料.....	58
12. 投薬期間制限に関する情報.....	54	1. 主な外国での発売状況.....	58
13. 各種コード.....	54	2. 海外における臨床支援情報.....	58
14. 保険給付上の注意.....	54	XIII. 備考.....	59
XI. 文献.....	55	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報.....	59
1. 引用文献.....	55	2. その他の関連資料.....	59
2. その他の参考文献.....	57		

略語表

略語	略語内容
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring : 携帯型血圧モニタリング
ACE	angiotensin converting enzyme : アンジオテンシン変換酵素
ADP	adenosine diphosphate : アデノシン二リン酸
Al-P	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	angiotensin II type 1 receptor blockers : アンジオテンシンII受容体拮抗薬
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve : 血漿中濃度曲線下面積
CK	creatine phosphokinase : クレアチニンフォスフォキナーゼ
CRP	C-reactive protein : C反応性タンパク
CTR	cardiothoracic ratio : 心胸郭比
CYP	cytochrome P450 : チトクロームP450
DHP	dihydropyridine : 1,4-ジヒドロピリジン
HbA _{1c}	hemoglobin A1c : ヘモグロビンA1c
HF	high frequency : 高周波数成分 (心拍変動スペクトル分析)
LD ₅₀	median lethal dose : 50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LF	low frequency : 0.1 Hz付近に出現する低周波数成分 (心拍変動スペクトル分析)
LF/HF	: LF (低周波) とHF (高周波) の比率
NA	noradrenaline : ノルアドレナリン
pD' ₂	negative logarithm of the molar EC50 value of an agonist : アゴニストによる最大反応を50%低下させるアンタゴニストのモル濃度の負対数
PQ	: 心電図でP波の始まりからQ波の始まりまでの時間
PTP	press through pack : 錠剤やカプセルなどを押し出すタイプの包装形態のこと
Q-T時間	: 心電図でQ波の始まりからT波の終わりまでの時間
RAS	renin angiotensin system : レニン-アンジオテンシン系
RH	relative humidity : 相対湿度
RMP	risk management plan : リスク管理計画
SHR	spontaneously hypertensive rat : 高血圧自然発症ラット
ST	ST波 : 心電図の波形様式の一つ
T	T波 : 心電図の波形様式の一つ
WHO	World Health Organization : 世界保健機構
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase : ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

再審査期間（1995 年 9 月～2001 年 9 月）に実施した製造販売後調査等により有効性及び安全性が確認され、2008 年 2 月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1. 1 日 1 回投与で降圧効果

本態性高血圧症 88.7%、重症高血圧症 92.2%、腎障害を伴う高血圧症 87.2%。

「V. 3. 用法及び用量、V. 5. 臨床成績」の項参照

2. 交感神経亢進による昇圧を抑制

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

「VI. 2. 薬理作用」の項参照

3. 降圧時の心拍数増加を抑制

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

「V. 5. 臨床成績、VI. 2. 薬理作用」の項参照

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

また、重大な副作用として肝機能障害、黄疸、血小板減少の発現が報告されている。

その他の副作用として主なものは、頭痛（0.67%）、頭重（感）（0.45%）、動悸（0.76%）、顔のほてり（1.48%）、顔面潮紅（0.47%）、AST・ALT 上昇（0.86%）であった（再審査終了時）。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

アテレック錠 10 及びアテレック錠 20 は両面割線入りである。

「IV. 1. 剤形、9. 溶出性」の項参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2020年10月1日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない（RMP 策定対象外の事例）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アテレック錠 5
アテレック錠 10
アテレック錠 20

(2) 洋名

ATELEC[®]Tablets

(3) 名称の由来

Arteriosclerosis (動脈硬化) の音からの造語

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

シルニジピン (JAN)

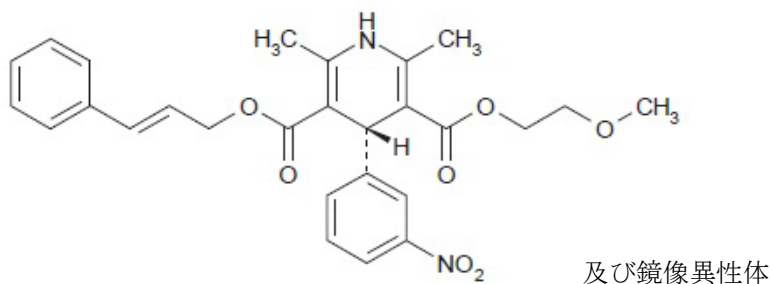
(2) 洋名 (命名法)

Cilnidipine (JAN) 、 cilnidipine (INN)

(3) ステム

Ca拮抗剤: -dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{27}H_{28}N_2O_7$

分子量: 492.52

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: FRC-8653

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。光によって徐々に帯赤黄色となり、分解する。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

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

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

107～112℃（融点）

(5) 酸塩基解離定数

ほとんど解離しない。（電位差滴定法）

(6) 分配係数

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

(20±2℃)

pH	分配係数 (logP)
3	5.7
7	5.7
11	5.9

(7) その他の主な示性値

アセトニトリル溶液(1→100)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

1) 長期保存試験

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

測定項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、定量

2) 苛酷試験

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

測定項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、定量

(2) 強制分解による生成物

分解物については、「IV. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「シルニジピン」の確認試験並びに定量法による。

確認試験法

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

定量法

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





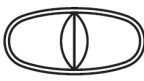
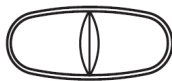



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アテレック錠 5	アテレック錠 10	アテレック錠 20
剤形		白色のフィルムコーティング錠	白色の楕円形の割線のあるフィルムコーティング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
サイズ 平均重量		直径 約7.2mm 厚さ 約3.2mm 重量 約0.14g	長径 約12.3mm 短径 約6.0mm 厚さ 約4.7mm 重量 約0.27g	長径 約16.4mm 短径 約7.3mm 厚さ 約5.3mm 重量 約0.54g

(3) 識別コード

アテレック錠 5 : AJ1 5

アテレック錠 10 : AJ1 10

アテレック錠 20 : AJ1 20

(4) 製剤の物性

日局・含量均一性試験により試験を行うとき、規格に適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アテレック錠 5	アテレック錠 10	アテレック錠 20
有効成分	1錠中 日局 シルニジピン5mg	1錠中 日局 シルニジピン10mg	1錠中 日局 シルニジピン20mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、マクロゴール400、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、エチルセルロース、マクロゴール6000、マクロゴール600、酸化チタン、カルナウバロウ		

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

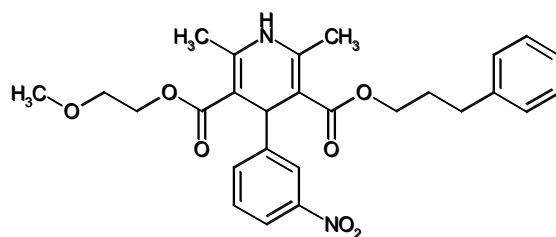
該当しない

4. 力価

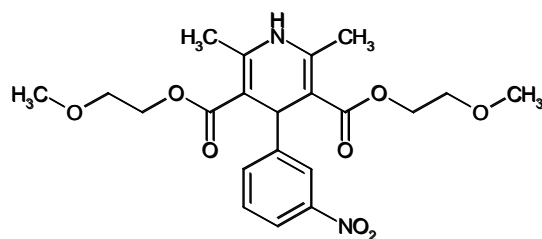
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

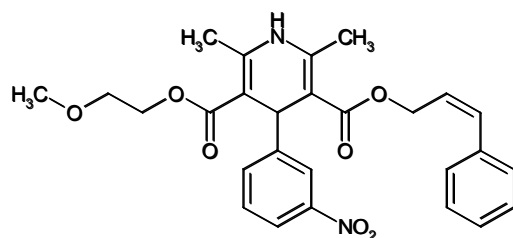
副生成物 i : 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニルプロピルエステル



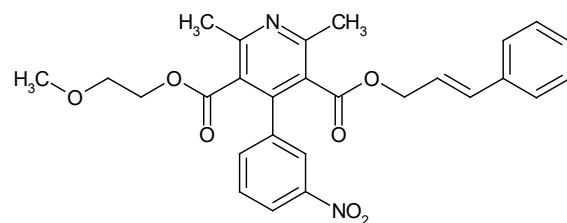
副生成物 ii : 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸ビス(2-メトキシエチルエステル)



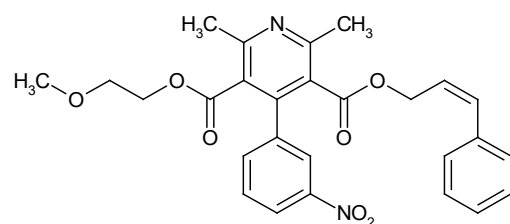
分解物 I : 1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 2-メトキシエチルエステル 3-フェニル-2(Z)-プロペニルエステル



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



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



6. 製剤の各種条件下における安定性

《アテレック錠5》

(1) 長期保存試験¹⁾

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

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

(2) 苛酷試験

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

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

結果の（ ）内は変化の認められた項目のみ記載

《アテレック錠 10》

(1) 長期保存試験²⁾

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

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

(2) 無包装状態の安定性³⁾

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

試験項目：性状（外観）、溶出試験、定量試験（含量）、硬度

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

(3) 無包装、分割状態の安定性³⁾

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

試験項目：性状（外観）、溶出試験、定量試験（含量）

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

《アテレック錠 20》

(1) 長期保存試験

保存条件	保存形態	期間	結果
25℃ 60%RH	PTP・アルミラミネート袋	36 ヶ月	規格内

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

(2) 加速試験⁴⁾

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

試験項目：性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、定量試験（含量）

(3) 無包装状態の安定性⁵⁾

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

試験項目：性状（外観）、溶出試験、定量試験（含量）、硬度

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

(4) 無包装、分割状態の安定性⁵⁾

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

試験項目：性状（外観）、溶出試験、定量試験（含量）

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

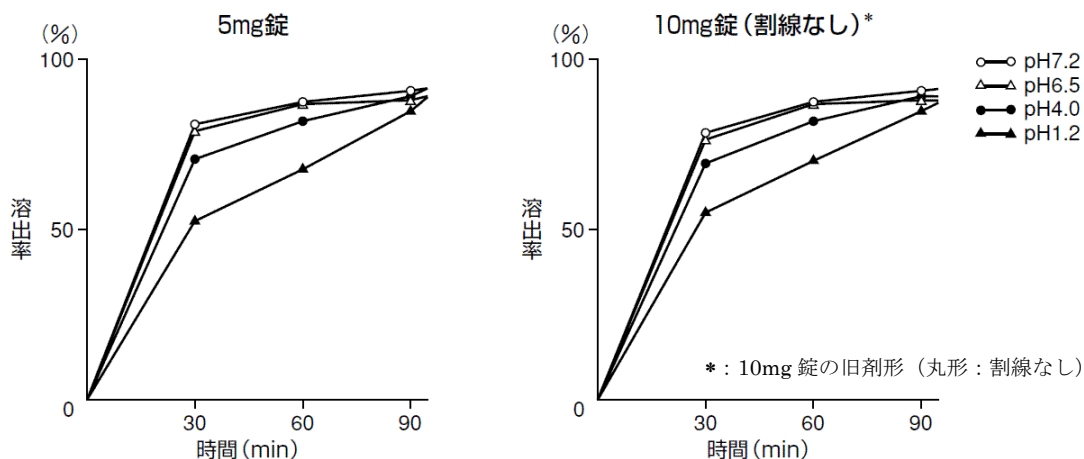
該当しない

9. 溶出性

方法：日局溶出試験法2法（パドル法）

条件：回転数 100rpm

試験液 0.5(W/V)%ポリソルベート80含有各種緩衝液



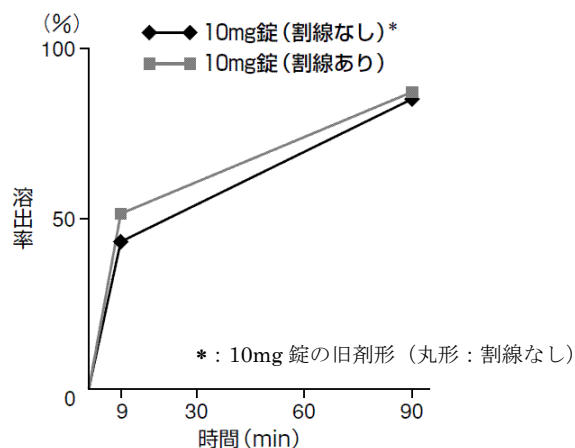
●相対比較試験

方法：日局外医薬品規格

シルニジピン錠の溶出試験

条件：回転数 75rpm

試験液 0.1(W/V)%ポリソルベート80含有緩衝液(pH6.8)

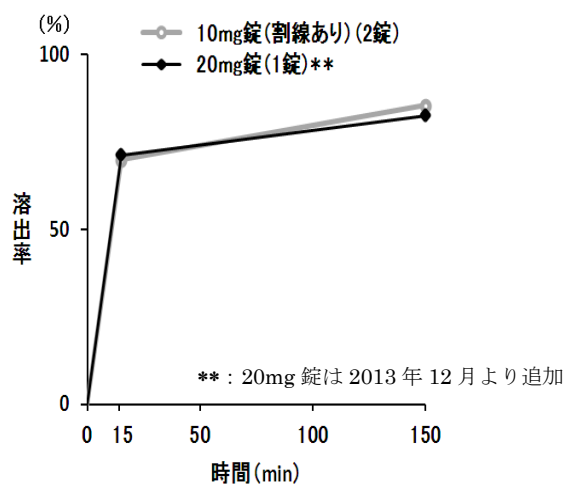


方法：日局外医薬品規格

シルニジピン錠の溶出試験⁶⁾

条件：回転数 75rpm

試験液 0.1(W/V)%ポリソルベート80含有緩衝液(pH6.8)



10. 容器・包装

(1) 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

(2) 包装

《アテレック錠5》

100錠 (PTP、10錠×10)

《アテレック錠10》

100錠 (PTP、10錠×10)、140錠 (PTP、14錠×10)、500錠 (PTP、10錠×50)、700錠 (PTP、14錠×50)、1,000錠 (PTP、10錠×100)

500錠 (ポリエチレンボトル、バラ、乾燥剤入り)

《アテレック錠20》

100錠 (PTP、10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP・アルミニウム袋：

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

ポリエチレンボトル：

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

注1) 乾燥剤 (シリカゲル) /ポリタンク (ポリエチレン) 付

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

4. 効能・効果
高血圧症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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

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

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

注）本剤の承認されている用法・用量は5～20mg、1日1回である。

●用量別・診断区分別

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

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

注）本剤の承認されている用法・用量は5～20mg、1日1回である。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 第 I 相試験：単回投与試験¹⁷⁾

目的：単回投与における耐薬性及び安全性を健康成人男性を対象に検討する。

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

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

結果

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

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

血圧は、拡張期血圧の下降傾向が認められたが、収縮期血圧の有意な変化は認められなかった。

脈拍数は軽度ではあるが用量依存的に増加する傾向を示した。

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

2) 第 I 相試験：反復投与試験¹⁸⁾

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

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

結果

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

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

薬物動態学的パラメータでは薬物の蓄積性を示唆する所見は認められず、安全性の評価項目では特に問題とすべき所見は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

<前期第 II 相試験：パイロット試験¹³⁾>

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

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

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

結果

用量別の累積降圧率は、2.5mg で 15.6%、5mg で 35.6%、10mg で 68.9%、20mg で 86.7% であり、用量依存的な降圧の増強が認められた。初回投与量 2.5mg の降圧率は 15.6% と低く、初回投与量を 5mg とすることが適切と考えられた。副作用は 10.9% (5/46 例) に発現し、症状は「めまい、のぼせ」、「顔のほてり、動悸」、「頭重感、倦怠感」、「頭痛」、「全身倦怠感」であった。

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

<後期第Ⅱ相試験⁷⁾>

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

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

結果

累積降圧率（判定不能例を除く）は、単独療法で 91.4%（117/128 例）、β遮断薬併用療法で 93.2%（41/44 例）、利尿薬併用療法で 92.0%（46/50 例）であり、用量別の累積降圧効果は、いずれも用量依存的な増強が認められた。

また、概括安全度が「全く問題がない」と判定されたものは、単独療法で 81.3%、β遮断薬併用療法で 89.1%、利尿薬併用療法で 82.7%であり、副作用の発現率は 237 例中 24 例（10.1%）に認められ、主な副作用の症状は、顔のほてり（4.6%）、頭痛（2.5%）、動悸（2.1%）、立ちくらみ（1.3%）、頭重感（0.8%）などであった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<第Ⅲ相二重盲検比較試験⁸⁾>

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

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

結果

シルニジピンの降圧率、血圧正常化率(150/90mmHg未満)は、それぞれ71.9%(92/128例)、56.3%(72/128例)であった。また、副作用は9.4%に認められ、主な症状は顔のほてり・顔面紅潮、頭痛、頭重感、動悸などであった。概括安全度で「全く問題がない」と判定された症例の頻度は74.2%であった。以上より本剤の有用性が認められた。

<後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相二重盲検比較試験における血圧正常化^{7,8)}>

本態性高血圧症(軽症～中等症)患者を対象とした後期第Ⅱ相及び二重盲検比較試験において、血圧が150/90mmHg未満にコントロールされた血圧正常化例は332例中218例であり、血圧正常化率は65.7%であった。

2) 安全性試験

<第Ⅲ相試験：長期投与試験⁹⁾>

目的：本態性高血圧症患者を対象として48週間投与し、有効性と安全性を検討する。

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

結果

降圧率は単独投与で78.4%(58/74例)、β遮断薬併用で96.4%(27/28例)、利尿剤併用で80.0%(24/30例)であった。また、血圧コントロール状況は「ほぼ良好」以上が94.6%(123/130例)であった。

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

<参考情報>

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

(5) 患者・病態別試験

＜第Ⅲ相試験：重症高血圧症患者を対象とした試験¹⁵⁾＞

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

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

結果

降圧率は 92.2%（47/51 例）であった。

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

最終投与量別の累積降圧率は、5mg で 15.7%（8/51 例）、10mg で 39.2%（20/51 例）、20mg で 92.2%（47/51 例）であった。10mg の有効率は軽・中等症の本態性高血圧症患者を対象とした後期第二相オープン試験の 5mg の有効率とほぼ同等であり、下降例の最終 1 日投与量の平均が 14.9mg であったことから、重症高血圧症に対しては 1 日量として 10～20mg の投与が必要であると考えられた。

＜第Ⅲ相試験：腎障害を伴う高血圧症患者を対象とした試験¹⁶⁾＞

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

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

結果

降圧率は 87.2%（41/47 例）であった。

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

<第Ⅲ相試験：透析施行高血圧症患者を対象とした試験¹⁹⁾>

目的：透析施行高血圧症患者を対象として降圧効果、安全性、有用性を検討する。

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

結果

降圧率は 47.4%（9/19 例）であった。

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<使用成績調査²⁰⁾>

使用成績調査での調査症例 5,194 例中 274 例（5.28%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。副作用発現状況は、承認時までの臨床試験に比べて特別な傾向は認められなかった。また、併用薬別、合併症別に副作用発現率を解析したが、各群間に差は認められなかった。

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

<特別調査（シルニジピンと ARB の併用に関する特別調査）²¹⁾>

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

併用薬別、合併症別の副作用発現率には各群間において差は認められなかった。

有効性においては、担当医師の判定による有効率は 84.8%であった。

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

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

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

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

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

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

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

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

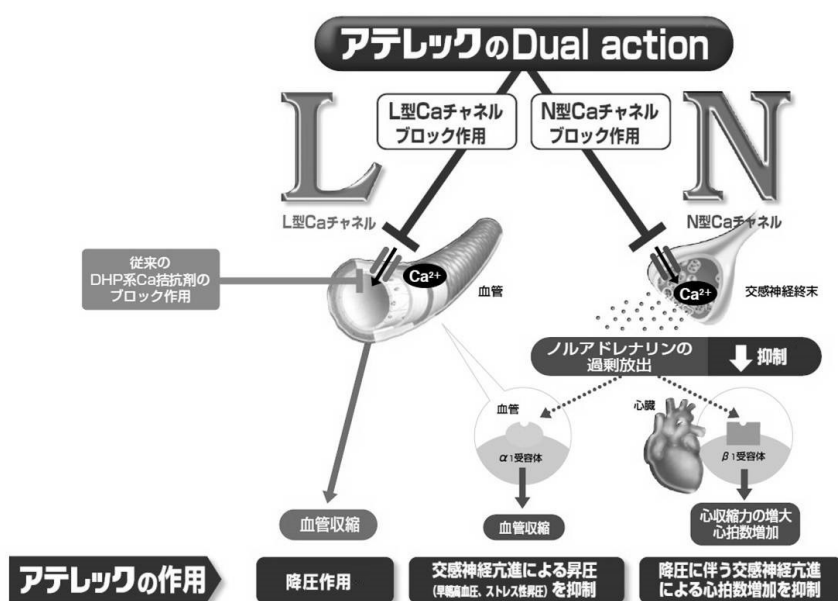
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カルシウム拮抗薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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



1) L型Caチャンネルブロック作用

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

①ジヒドロピリジン結合部位への結合 (*in vitro*)²³⁾

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

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

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

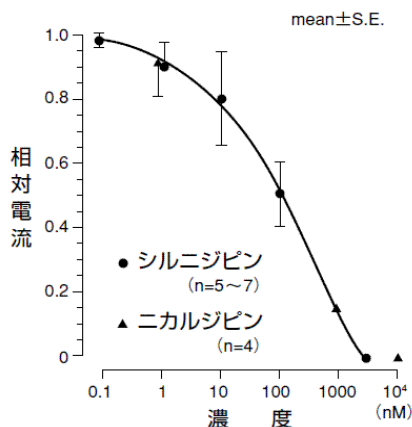
2) N型Caチャンネルブロック作用

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

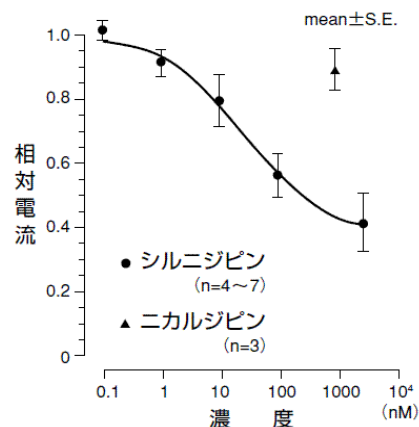
①L型およびN型Caチャンネル阻害作用 (*in vitro*)²⁵⁾

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

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



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

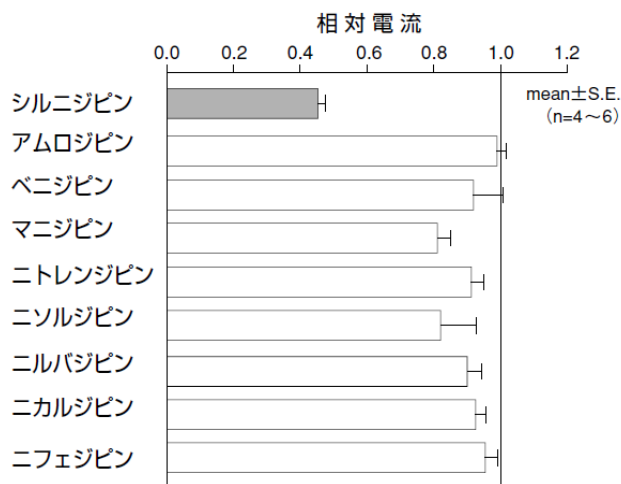


N型Caチャンネルブロック作用 (*in vitro*)
(ラット脊髄後根神経節神経細胞)

②N型Caチャンネル阻害作用 (*in vitro*)^{26,27)}

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

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

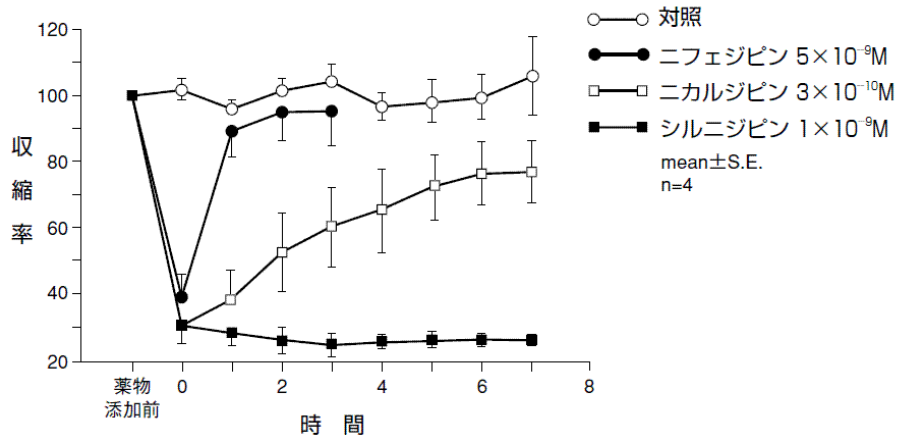


N型Caチャンネルブロック作用—従来のDHP系Ca拮抗剤との比較
(ラット上頸交感神経節神経細胞、1 μ M) (*in vitro*)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 降圧作用

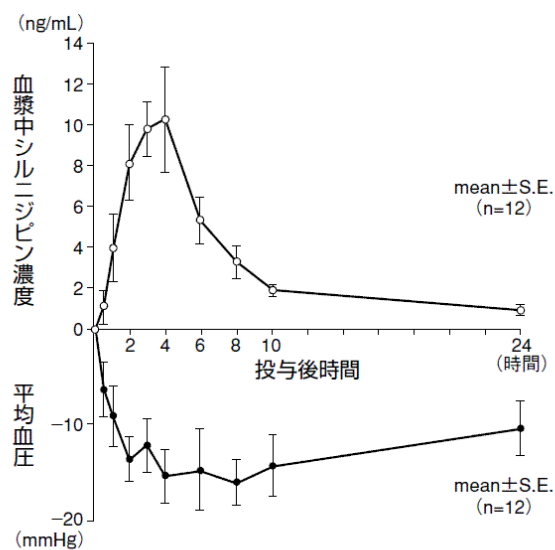
①本剤の摘出ラット腸間膜動脈標本における KCl 収縮抑制作用は、標本の洗浄を繰り返してもほとんど変化はみられず、長時間持続した (*in vitro*)²⁸⁾。
 このことは本剤の作用持続性とその疎水性により血管の組織からの解離が遅いことに関連していると考えられる。



各薬物におけるKCl収縮抑制作用への洗浄の効果 (*in vitro*)

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

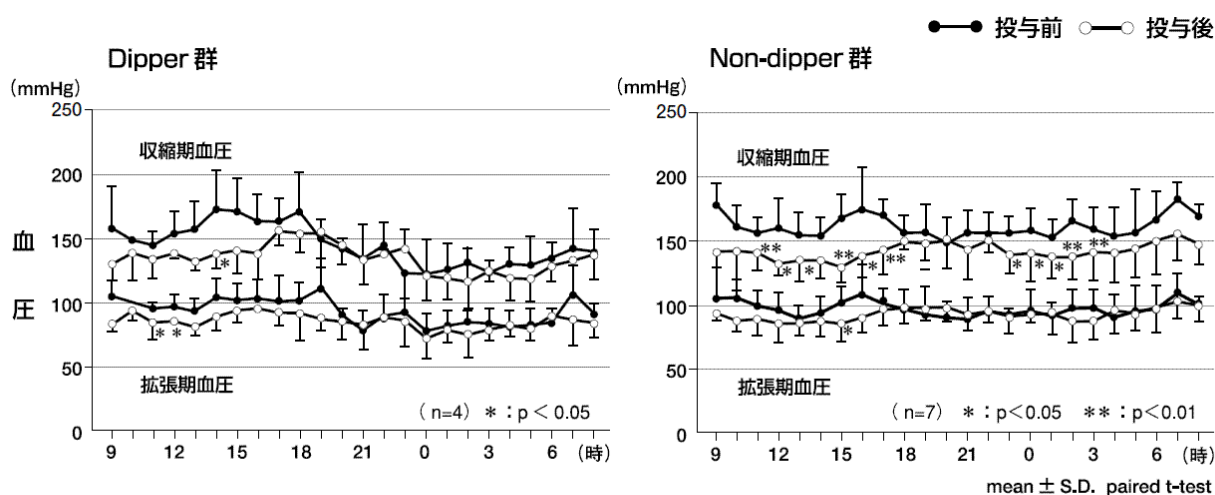
血漿中濃度は投与 4 時間後に最高濃度に達し、以後比較的速やかに消失したが、降圧効果は投与 8 時間後に最も強く、24 時間後にも認められた。本剤は血管親和性が高いことから持続的な降圧効果を示すものと考えられる²⁹⁾。



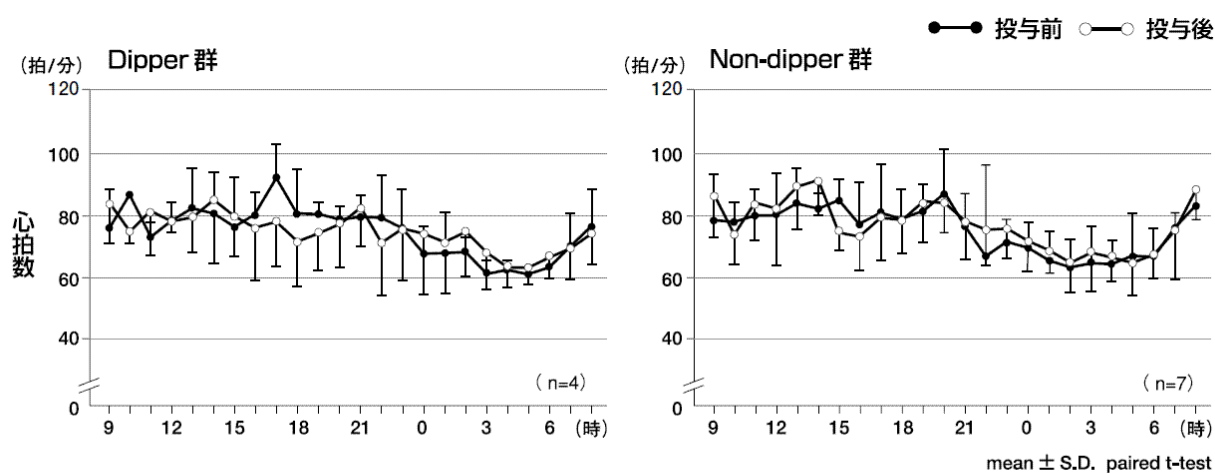
血漿中シルニジピン濃度と平均血圧の変化

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

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



血圧の日内変動



心拍数の日内変動

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

2) ストレス性昇圧抑制作用

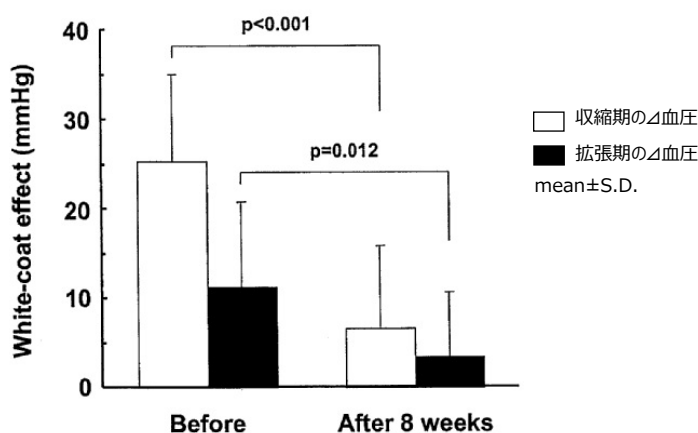
①本剤は、無麻酔・無拘束の高血圧自然発症ラットにおいて、寒冷ストレス負荷時の昇圧及び血漿ノルアドレナリンの増加を抑制し、またエア・ジェットストレス（精神ストレス）負荷時の昇圧を抑制した（ラット）^{32, 33}。

②白衣現象に対する降圧効果

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

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

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



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

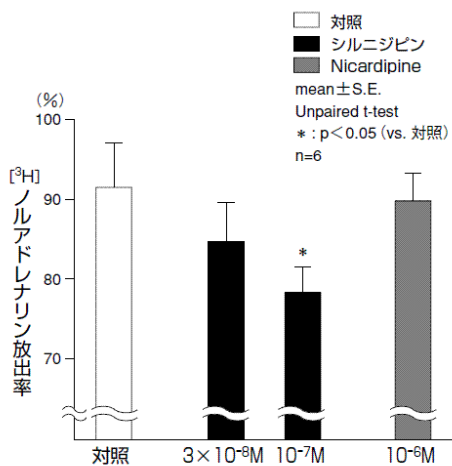
④早朝高血圧に対する降圧効果

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

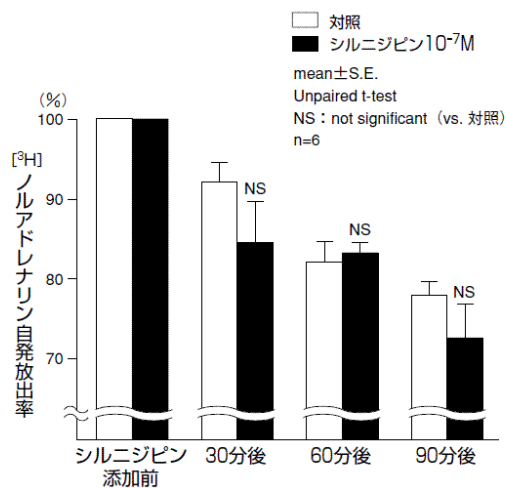
3) 交感神経電気刺激による昇圧の抑制作用

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

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



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



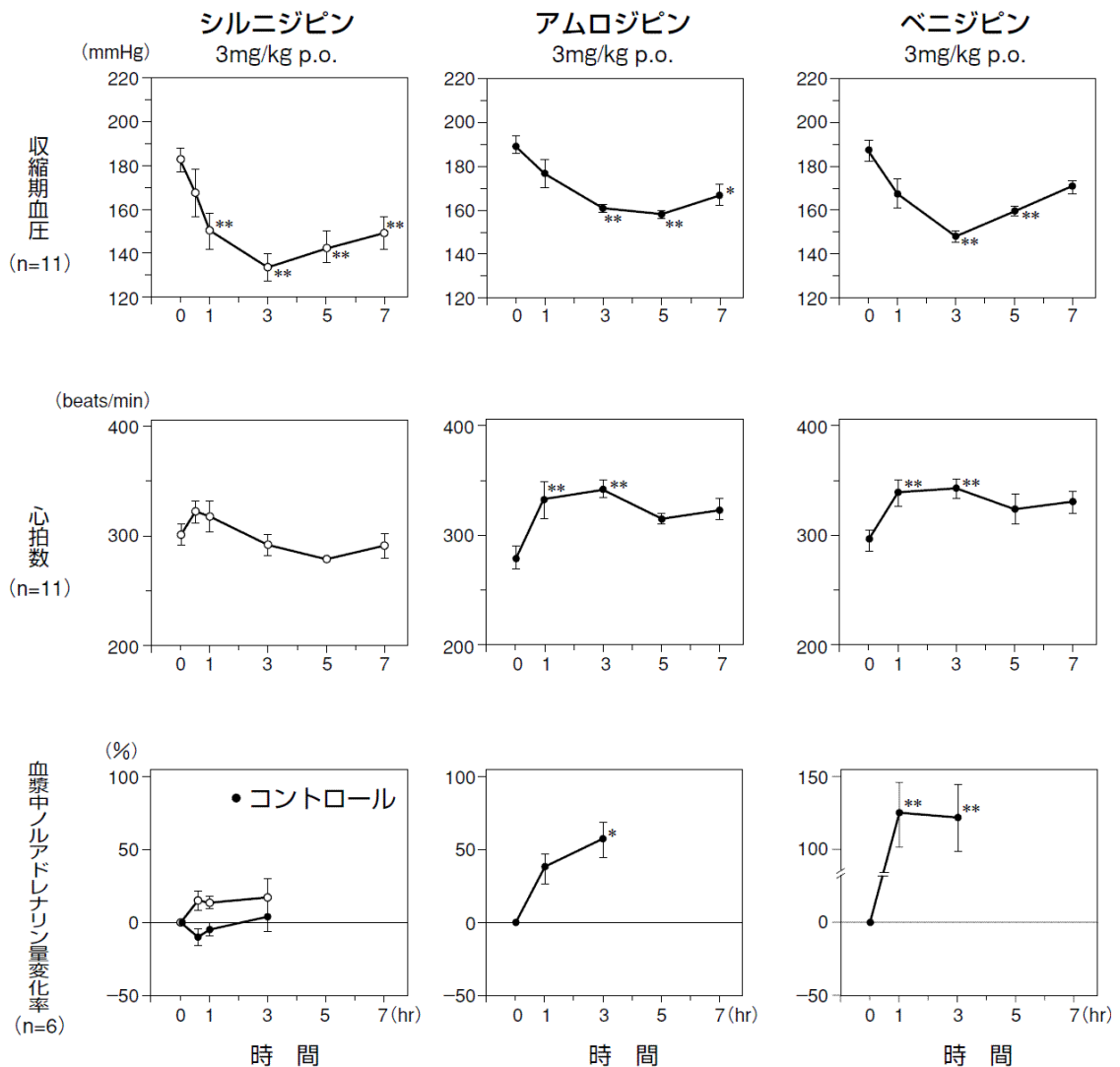
[³H]-ノルアドレナリンの自発放出に
及ぼす影響 (*in vitro*)

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

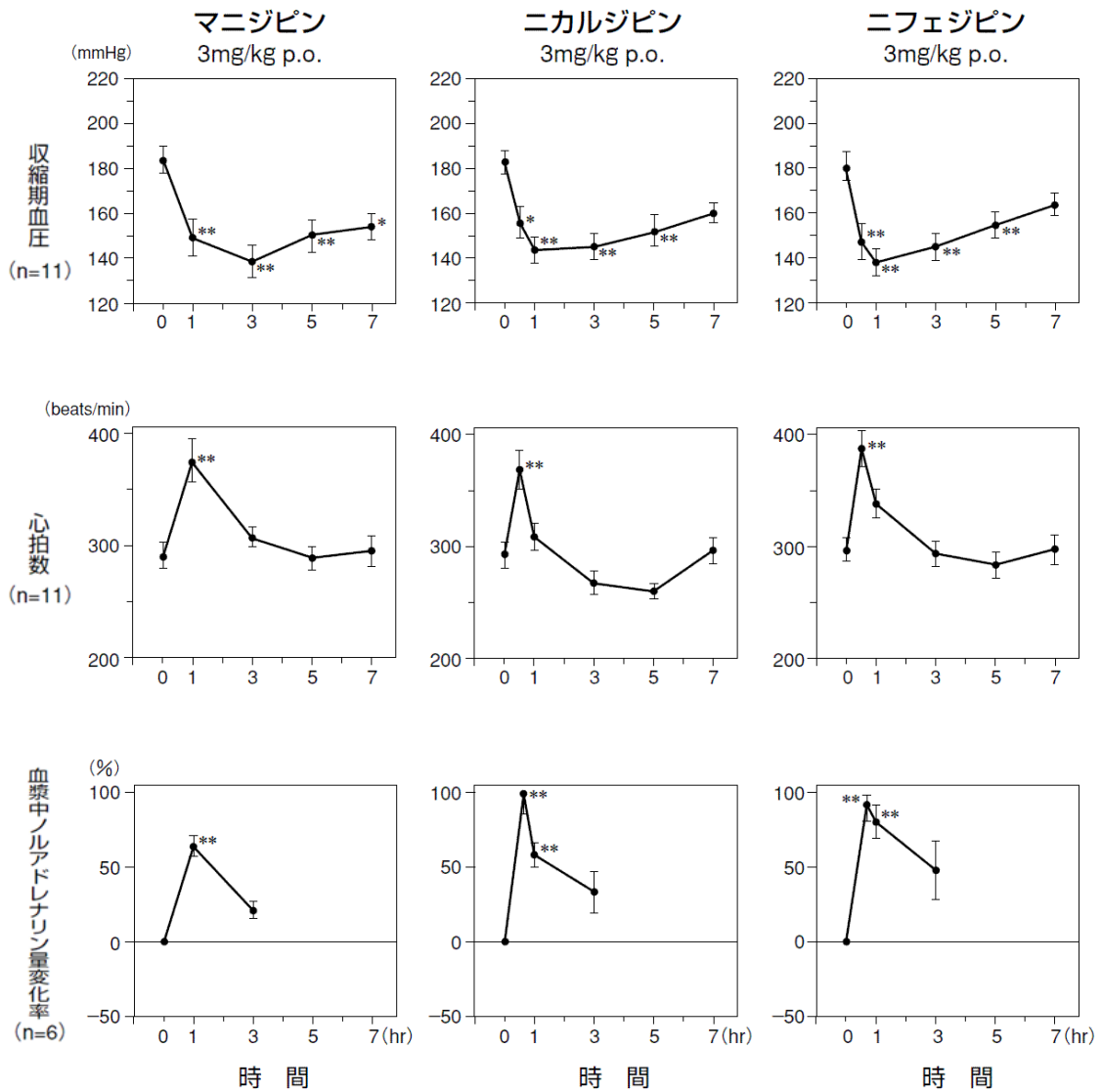
テレメトリー・システムを用いて無麻酔・無拘束の高血圧自然発症ラットの血圧及び心拍数を測定した。本剤では降圧時にも心拍数の有意な増加はなかったが、他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬では心拍数の有意な増加を認めた。

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

降圧時の心拍数・ノルアドレナリンの経時変化 (SHR)



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



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

③心拍変動スペクトルに及ぼす影響

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

4) 脳循環に対する影響

①SHR (高血圧自然発症ラット) に本剤 10mg/kg を i. d (十二指腸内) 投与し、脱血による血圧低下と脳血流量の変化を観察したところ、脳循環自動調節能の下限域は有意に下方に移動した (Dunnett の検定、 $p < 0.01$) (ラット) ⁴⁰⁾。

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

5) 心機能に対する影響

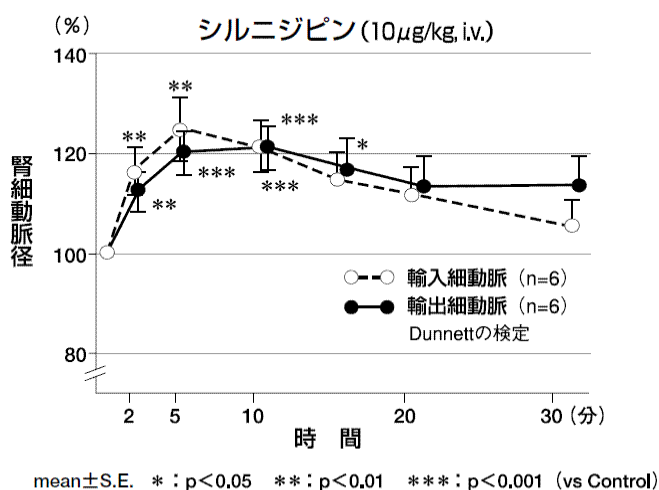
①本剤は、イヌの交叉灌流摘出心標本において、拍動数の減少と心筋収縮力の低下を起こしたが、その用量は動脈血流量の増大を起こすよりも高用量であった (イヌ) ⁴²⁾。

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

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

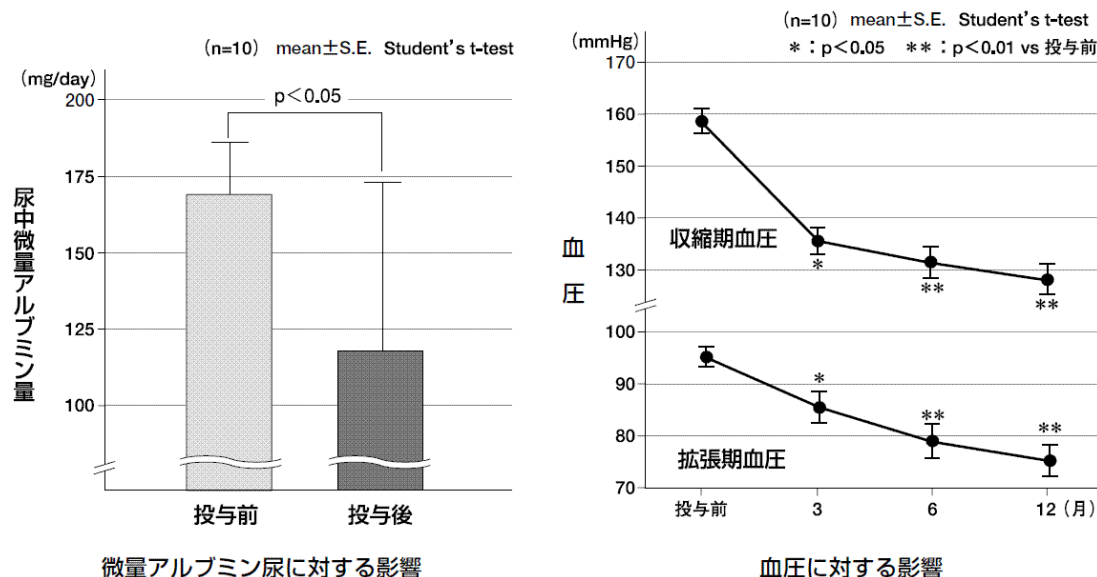
6) 腎機能に対する影響

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

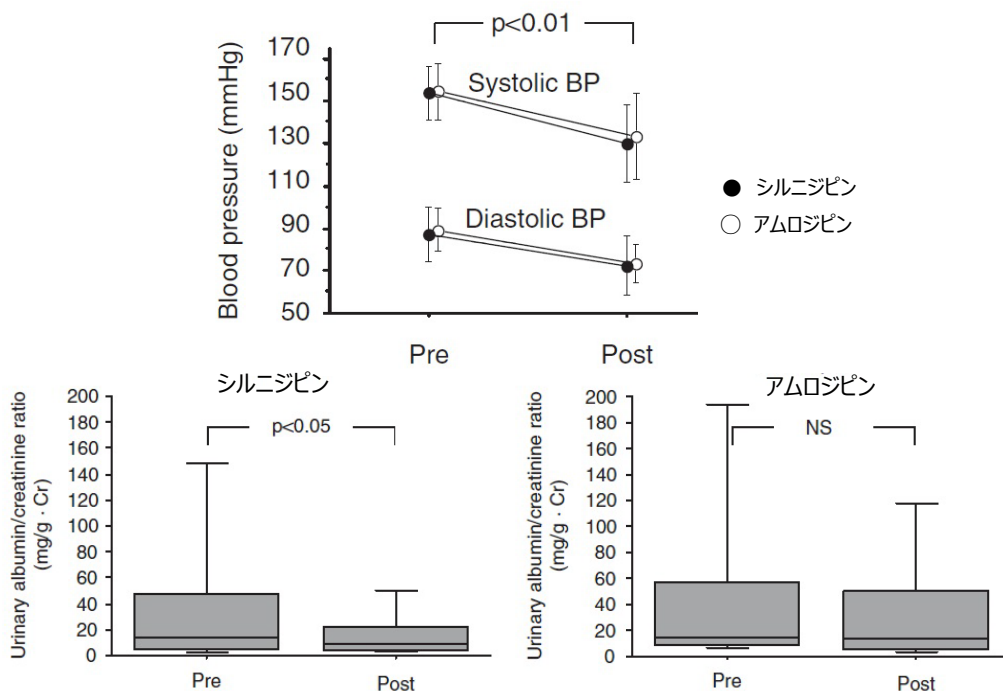


腎細動脈径に対する影響

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



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



(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

(1) 治療上有効な血中濃度

最小有効血中濃度：0.42ng/mL²⁹⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与¹⁷⁾

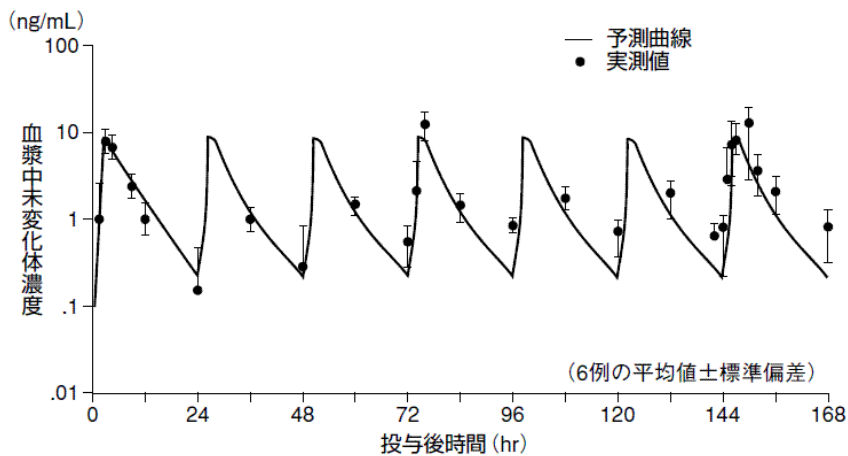
健康成人男性6名に本剤5mg、10mg、20mgを単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ4.7ng/mL、5.4ng/mL、15.7ng/mL、 $AUC_{0\sim24}$ はそれぞれ23.7ng・hr/mL、27.5ng・hr/mL、60.1ng・hr/mLであり、用量依存的に増加した。

2) 反復経口投与¹⁸⁾

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

パラメータ 投与日数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng・hr/mL)
投与第1日目	9.5±1.6	2.8±1.0	1.0±0.2	5.2±2.0	51.4±12.7
投与第4日目	13.5±5.0	3.7±0.8	—	—	101.8±29.0
投与第7日目	16.5±7.9	3.0±1.3	1.1±0.6	8.1±2.7	95.5±34.5

mean±S. D.



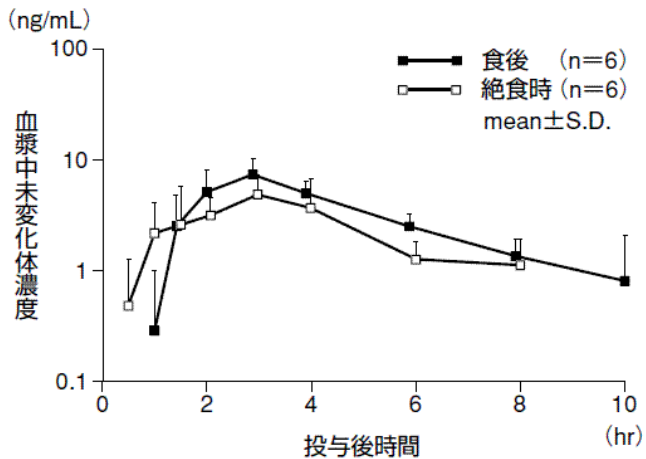
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響¹⁷⁾

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



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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット、イヌ^{48,49)}>

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

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット⁵⁰⁾>

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

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

(3例の平均値±標準偏差)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット⁵⁰⁾>

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット⁴⁹⁾>

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

(6) 血漿蛋白結合率

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

6. 代謝

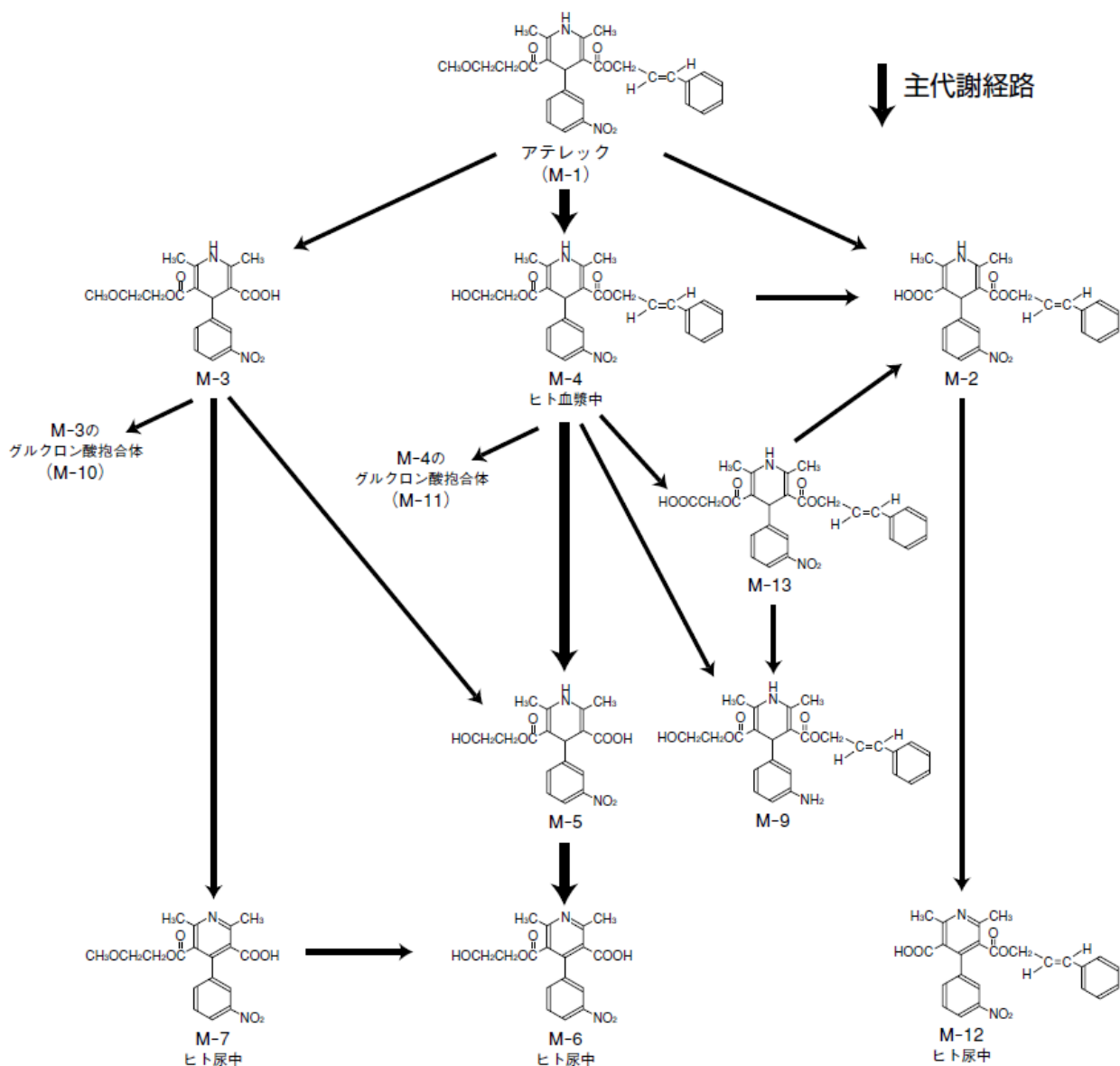
(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓^{48, 49, 52)}

代謝経路：推定代謝経路を下図に示す⁵²⁾。

健康成人男性における血漿中及び尿中で認められた代謝物⁵³⁾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と考えられている。

主代謝物：ヒト血漿中ではM-4が、ヒト尿中ではM-6、M-7、M-12が認められた^{17, 53)}。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率⁵⁴⁾

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁵⁵⁾

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

なお、健康成人男性単回経口投与試験における M-4 の薬物動態学的パラメータは以下の通りである¹⁷⁾。

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

(mean±S. D.)

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路^{48, 49)}

主要排泄経路は、胆汁排泄を介した糞中であると考えられる。

(2) 排泄率

健康成人男性に 10mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、尿中に未変化体は検出されなかった。尿中に検出された代謝物の総投与量に対する累積尿中排泄率は、2.9% (M-6)、2.0% (M-7)、0.3% (M-12) であり、投与期間中にこれらの構成比に大きな変化はみられなかった⁵³⁾。

<参考：ラット、イヌ>

雄ラット及び雄イヌに ¹⁴C-シルニジピンを 10mg/kg 経口投与した場合、72 時間以内に尿中にそれぞれ投与量の 11.2%及び 18.3%、糞中に 91.6%及び 79.7%の放射能が排泄された。また、投与 48 時間以内にそれぞれ投与放射能の 35.6%及び 43.7%が胆汁中に排泄された。ラットでは腸肝循環が確認された^{48, 49)}。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

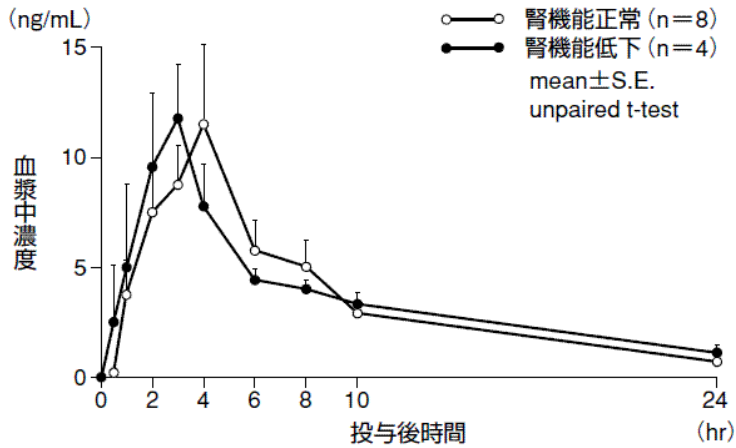
9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能低下高血圧症患者における血漿中濃度²⁹⁾

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



また、腎機能が低下した患者に本剤10mgを1日1回7日間反復経口投与した時にも、血漿中濃度推移には反復投与による影響は認められなかった。

11. その他

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

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 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女性 [9.5 参照]

（解説）

「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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すること。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。

8.2 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。

（解説）

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

なお、8.2 について、本剤の臨床試験においては、副作用としてめまい及び立ちくらみが認められた。

6. 特定の背景を有する患者に対する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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
臨床試験では除外されている。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害がある患者

血中濃度が上昇する可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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^{56) ~58)}。[2. 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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⁵⁰⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

低用量（例えば5mg）から投与を開始し、慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される⁵⁴⁾。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少（0.1%未満）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	AST、ALT、LDH等の上昇	Al-Pの上昇	
腎臓	クレアチニン上昇、尿素窒素上昇、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	発疹	発赤、そう痒感	光線過敏症
血液	白血球数の変動、好中球の変動、ヘモグロビンの変動	赤血球数の変動、ヘマトクリットの変動、好酸球の変動、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の変動、尿酸の変動、血清Kの変動、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、空腹時血糖の変動、総蛋白の変動、血清Caの変動、CRPの変動、咳嗽	耳鳴

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

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

◆副作用頻度一覧表等

●副作用の発現状況

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

*：副作用と臨床検査値の異常変動の発現重複症例6例

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

●副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）－（1）

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

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

●副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）－（2）

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

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

●副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）－（3）

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

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁶⁰⁾

一般薬理作用一覧表 (1)

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

一般薬理作用一覧表 (2)

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

(3) 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^{61, 62)}

LD₅₀ (mg/kg)

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

(2) 反復投与毒性試験^{63~67)}

1) ラット

ラットの雄に 25~400mg/kg、雌に 3.2~400mg/kg を 13 週間反復経口投与した結果、雌の 12.5mg/kg 以上で血清 C1 の減少、25mg/kg 以上で腹部膨満、50mg/kg 以上で卵巣重量の増加、雌雄の 100mg/kg 以上で肝重量の増加が認められたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。いずれの変化も休薬により消失した。ラットに対する毒性学的無影響量は雄で 50mg/kg/日、雌で 6.25mg/kg/日であると推定された。

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

2) イヌ

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

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

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

(3) 遺伝毒性試験^{68~70)}

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

(4) がん原性試験^{71, 72)}

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

(5) 生殖発生毒性試験^{56~58, 73, 74)}

1) ラット

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

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

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

2) ウサギ

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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性^{75, 76)}

モルモット及びウサギを用いた試験では抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意 開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 シルニジピン錠5mg「AFP」・10mg「AFP」・20mg「AFP」、シルニジピン錠5mg「JG」・10mg「JG」・20mg「JG」、シルニジピン錠5mg「タイヨー」・10mg「タイヨー」、シルニジピン錠20mg「テバ」、シルニジピン錠5mg「サワイ」・10mg錠「サワイ」・20mg錠「サワイ」、シルニジピン錠5mg「FFP」・10mg「FFP」・20mg「FFP」
同 効 薬 ニカルジピン塩酸塩、バルニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、ニトレンジピン、ニソルジピン、ニルバジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニフェジピン、フェロジピン、エホニジピン塩酸塩、アラニジピン

7. 国際誕生年月日

1995年9月29日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アテレック錠5	1995年9月29日	20700AMZ00678	1995年11月24日	1995年12月6日
アテレック錠10	1995年9月29日	20700AMZ00680	1995年11月24日	1995年12月6日
アテレック錠20	2013年8月15日	22500AMX01544	2013年12月13日	2013年12月13日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜アテレック錠 5、アテレック錠 10＞

再審査結果公表年月日：2008 年 2 月 26 日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

＜アテレック錠5、アテレック錠10＞

1995 年 9 月 29 日～2001 年 9 月 28 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
アテレック錠 5	2149037F1032	2149037F1032	103012902	610407147
アテレック錠 10	2149037F2039	2149037F2039	103015002	610407148
アテレック錠 20	2149037F3027	2149037F3027	122848901	622284801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) EA ファーマ株式会社:社内資料 (5mg 錠 長期安定性試験)
- 2) EA ファーマ株式会社:社内資料 (10mg 錠 長期安定性試験)
- 3) EA ファーマ株式会社:社内資料 (10mg 錠 苛酷試験)
- 4) EA ファーマ株式会社:社内資料 (20mg 錠 加速試験)
- 5) EA ファーマ株式会社:社内資料 (20mg 錠 苛酷試験)
- 6) EA ファーマ株式会社:社内資料 (20mg 錠 生物学的同等性試験)
- 7) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S91-S121
- 8) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (1) : 59-97
- 9) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S123-S153
- 10) 富永光裕 他:臨牀と研究, 1992; **69** (10) :3321-3326
- 11) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S53-S64
- 12) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S65-S77
- 13) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S79-S90
- 14) 堀内至 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S233-S245
- 15) 飯村攻 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S155-S170
- 16) 猿田享男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S171-S191
- 17) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S7-S22
- 18) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S43-S52
- 19) 宮崎滋 他:臨床透析, 1992; **8** (11) :1705-1719
- 20) 永濱忍 他:診療と新薬, 2005; **42** (12) :1346-1363
- 21) 永濱忍 他:診療と新薬, 2006; **43** (2) :195-209
- 22) 永濱忍 他:診療と新薬, 2009; **46** (5) :473-491
- 23) Hosono, M. et al.:J. Pharmacobiodyn., 1992; **15**(10):547-553 (PMID: 1494104)
- 24) Oike, M. et al.:Circ. Res., 1990; **67** (4) :993-1006 (PMID: 2170055)
- 25) Fujii, S. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997; **280** (3) :1184-1191(PMID: 9067302)
- 26) Uneyama, H. et al.:Jpn. J. Pharmacol., 1997; **73** (Suppl. 1) :267
- 27) Uneyama, H. et al.:Eur. J. Pharmacol., 1999; **373** (1) :93-100(PMID: 10408255)
- 28) Yoshimoto, R. et al.:Jpn. J. Pharmacol., 1991; **56** (2) :225-229(PMID: 1881002)
- 29) 久慈直光 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S193-S205
- 30) Hoshide, S. et al.:Hypertens Res., 2005; **28** (12) :1003-1008(PMID: 16671340)
- 31) 辻野健 他:新薬と臨床, 2003; **52** (10) :1398-1404
- 32) Hosono, M. et al.:Jpn. J. Pharmacol., 1995; **69** (2) :119-125(PMID: 8569048)
- 33) 細野昌宏 他:薬理と治療, 1995; **23** (12) :3187-3191

- 34) Yamagishi, T.:Hypertens Res., 2006; **29** (5) :339-344(PMID: 16832154)
- 35) 栽原伸一郎 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S271-S276
- 36) Hosono, M. et al.:Jpn. J. Pharmacol., 1995; **69** (2) :127-134(PMID: 8569049)
- 37) EA ファーマ株式会社:社内資料 (交感神経電気刺激による norepinephrine 遊離に対する作用)
- 38) 細野昌宏 他:薬理と治療, 1995; **23** (11) :3029-3040
- 39) 井出肇 他:臨床薬理, 1998; **29** (1, 2) :303-304
- 40) 渡辺潔 他:日薬理誌, 1995; **106** (6) :393-399
- 41) 成富博章 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S259-S269
- 42) Ikeda, K. et al.:Pharmacometrics, 1992; **44** (4) :433-442
- 43) Chibana, T. et al. :Jpn. Heart J., 1992; **33** (2) :239-252(PMID: 1593752)
- 44) 久慈直光 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S217-S225
- 45) 藤井茂雄 他:薬理と治療, 1999; **27** (2) :163-168
- 46) Rose, G. W. et al.:Hypertens Res., 2001; **24** (4) :377-383(PMID: 11510750)
- 47) Soeki, T. et al.:Hypertens Res., 2012; **35** (11) :1058-1062(PMID: 22763473)
- 48) 松沢淑雅 他:薬理と治療, 1992; **20** (10) :3973-3991
- 49) 松沢淑雅 他:薬理と治療, 1992; **20** (10) :3993-4003
- 50) EA ファーマ株式会社:社内資料 (乳汁移行性に関する検討)
- 51) EA ファーマ株式会社:社内資料 (蛋白結合に関する検討)
- 52) EA ファーマ株式会社:社内資料 (シルニジピンの代謝物の定量)
- 53) 石井當男 他:薬理と治療, 1993; **21** (Suppl. 1) :S23-S41
- 54) 松本一 他:薬理と治療, 2000; **28** (4) :253-258
- 55) EA ファーマ株式会社:社内資料 (代謝物の薬理試験)
- 56) 荻原定彦 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1905-S1924
- 57) 舘田智昭 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1925-S1943
- 58) 和田重次 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1975-S1988
- 59) EA ファーマ株式会社:社内資料 (グレープフルーツ摂取の薬物動態への影響の検討)
- 60) 渡辺潔 他:応用薬理, 1992; **44** (4) :443-463
- 61) EA ファーマ株式会社:社内資料 (ラット経口単回投与毒性試験)
- 62) 赤松博 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1689-S1691
- 63) 長島吉和 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1823-S1903
- 64) 津布久昌二 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1693-S1717
- 65) EA ファーマ株式会社:社内資料 (ラット 13 週間反復投与毒性試験)
- 66) 長島吉和 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1719-S1795
- 67) 松田章孝 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1797-S1822
- 68) EA ファーマ株式会社:社内資料 (復帰突然変異試験)
- 69) EA ファーマ株式会社:社内資料 (染色体異常試験)
- 70) EA ファーマ株式会社:社内資料 (マウス小核試験)
- 71) EA ファーマ株式会社:社内資料 (マウス 80 週間癌原性試験)

- 72) EA ファーマ株式会社:社内資料 (ラット 104 週間癌原性試験)
- 73) 舘田智昭 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1945-S1961
- 74) 柴野隆司 他:薬理と治療, 1992; **20** (Suppl. 7) :S1963-S1973
- 75) EA ファーマ株式会社:社内資料 (モルモット全身性アナフィラキシー試験)
- 76) EA ファーマ株式会社:社内資料 (ウサギ受身皮膚アナフィラキシー試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

Ⅱ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名	発売年	剤型	含量	効能・効果	用法・用量
大韓民国	CINALONG	Boryung	2000年	フィルムコーティング錠	5mg 10mg	高血圧症	日本と同様
ベトナム	ATELEC。	EA ファーマ 株式会社	2013年	フィルムコーティング錠	10mg	高血圧症	日本と同様
ミャンマー	ATELEC。	EA ファーマ 株式会社	2015年	フィルムコーティング錠	10mg	高血圧症	日本と同様
タイ	ATELEC。	EA ファーマ 株式会社	2019年	フィルムコーティング錠	10mg	高血圧症	日本と同様
カンボジア	ATELEC。	EA ファーマ 株式会社	2019年	フィルムコーティング錠	10mg	高血圧症	日本と同様

(2020年7月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

2. その他の関連資料

該当資料なし