

貯法：室温保存
有効期間：3年

持続性Ca拮抗降圧剤

日本薬局方 シルニジピン錠

処方箋医薬品^{注)}

アテレック[®]錠5 アテレック[®]錠10 アテレック[®]錠20 ATELEC[®]Tablets

	5 mg	10mg	20mg
承認番号	20700AMZ00678	20700AMZ00680	22500AMX01544
販売開始	1995年12月	1995年12月	2013年12月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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		

3.2 製剤の性状

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	
識別コード	AJ1 5	AJ1 10	AJ1 20
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

4. 効能・効果

高血圧症

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。

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^{1) 3)}。[2. 参照]

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⁴⁾。

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。

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。

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⁵⁾。[16.4 参照]

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 ⁶⁾ 。	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。

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。

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）

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、腓腸筋痙攣、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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子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、AUC₀₋₂₄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⁷⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人男子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⁸⁾。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (α) (hr)	t _{1/2} (β) (hr)	AUC _{0-∞} (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

(平均値±標準偏差)

16.3 分布

*In vitro*でのヒト血清蛋白結合率は99.3%であった⁹⁾。

16.4 代謝

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¹⁰⁾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。なお、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⁵⁾ (*in vitro*)。

なお、メトキシエチル基の脱メチル化体のカルシウム拮抗作用は未変化体の1/100の活性であった¹¹⁾ (ウサギ)。
[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男子に本剤10mgを1日2回¹²⁾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%が排泄された¹⁰⁾。

注）本剤の承認された用法は、1日1回朝食後経口投与である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

高血圧患者に本剤10mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移は、腎機能の正常な患者と腎機能が低下した患者（血清クレアチニン値：1.5～3.1mg/dL）との間に差を認めなかった。

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¹²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎障害を伴う高血圧症、重症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表のとおりである^{13) 22)}。

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%)
腎障害を伴う高血圧症	47	41 (87.2%)
重症高血圧症	51	47 (92.2%)
計	689	612 (88.8%)

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^{13) 15)}。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象とした β 遮断薬あるいは利尿薬との併用における降圧率は、それぞれ93.2%（41/44例）、92.0%（46/50例）であった¹⁵⁾。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象に48週間経口投与した長期投与試験における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¹⁶⁾。

本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた¹³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 シルニジピンは、血管平滑筋細胞膜に存在するL型電位依存性Caチャンネルのジヒドロピリジン結合部位に結合し、L型電位依存性CaチャンネルからのCa²⁺流入を抑制した²³⁾（ウサギ、*in vitro*）。

それにより、血管平滑筋を弛緩、拡張させ、降圧作用を発現すると考えられる²⁴⁾。

18.1.2 シルニジピンは、交感神経の細胞膜に存在するN型電位依存性CaチャンネルからのCa²⁺流入を抑制した。また、N型電位依存性Caチャンネル及びL型電位依存性CaチャンネルからのCa²⁺流入をほぼ同濃度域で抑制した²⁵⁾（ラット、*in vitro*）。

その結果、交感神経終末からのノルアドレナリンの放出を抑制することにより、交感神経活動の亢進による降圧時の心拍数増加やストレス負荷時の昇圧等を抑制すると考えられる^{26) - 30)}。

18.2 降圧作用

18.2.1 シルニジピンは、高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット・イヌ、DOCA食塩高血圧ラット及び脳卒中易発症高血圧自然発症ラットの各種高血圧病態モデルにおける単回経口投与で、1mg/kgより用量依存的に緩徐で持続的な降圧作用を示した。一方、正常血圧ラットに対する降圧作用は弱かった。また、用量増加による作用時間の延長はみられなかった。シルニジピンは、腎性高血圧イヌにおいて、β遮断薬あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用で相加的な作用を示した^{31) - 33)}。

18.2.2 シルニジピンは、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット及び腎性高血圧イヌにおいて、反復経口投与で安定した降圧効果を示し、投与反復による作用の減弱及び休薬に伴う血圧のリバウンド現象を示さなかった^{34) - 35)}。

18.2.3 シルニジピンは、無麻酔・無拘束の高血圧自然発症ラットにおける単回投与試験において、降圧時に心拍数の増加を示さなかった。また、降圧時に血漿中ノルアドレナリンの増加はみられず、交感神経遮断薬（guanethidine硫酸塩）が示した血漿中ノルアドレナリンの減少も示さなかった。なお、ウサギにおいて自律神経節遮断薬（pentolinium）にみられたチルティング（傾斜位）による血圧の低下は示さなかった²⁶⁾。

18.2.4 本態性高血圧症患者に1日1回経口投与することにより、24時間降圧効果が持続し、早朝にも確かな降圧が認められている。また、24時間にわたる心拍周波数（R-R間隔）変動を解析したところ、降圧に伴う交感神経活動亢進をきたさず、心拍数の増加も示さなかった^{14) - 27)}。

18.3 ストレス性昇圧抑制作用

18.3.1 シルニジピンは、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中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^{28) - 29)}。

18.3.2 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子において、寒冷ストレス負荷時の昇圧を抑制した³⁰⁾。

18.4 交感神経電気刺激による昇圧の抑制作用

18.4.1 シルニジピンは、脊髄破壊した高血圧自然発症ラットの交感神経刺激による昇圧を抑制した³⁶⁾。

18.4.2 高血圧自然発症ラットより摘出した腸間膜動脈血管灌流標本において、交感神経刺激時のノルアドレナリン放出を抑制した³⁶⁾。

18.5 脳循環に対する影響

18.5.1 シルニジピンは、高血圧自然発症ラットにおいて、30～40%の降圧を示す用量でも脳血流量を減少させず、降圧時にも脳血流自動調節機能をよく保持した³⁷⁾。

18.5.2 脳血管障害を合併している高血圧症患者において、降圧時にも脳血流を維持した³⁸⁾。

18.6 心機能に対する影響

18.6.1 シルニジピンは、イヌにおいて、拍動数の減少と心筋収縮力の低下を起したが、その用量は動脈血流量の増大を起すよりも高用量であった³¹⁾。

18.6.2 シルニジピンは、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³⁹⁾。

18.6.3 本態性高血圧症患者において降圧時に脈拍数に影響を与えなかった¹⁶⁾。

18.7 腎臓に対する影響

18.7.1 本態性高血圧症患者において、降圧時に腎機能に影響を及ぼさなかった⁴⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

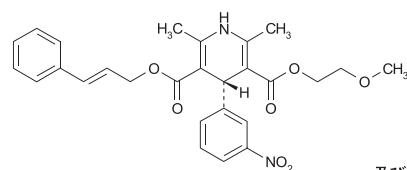
一般名：シルニジピン (Cilnidipine) [JAN]

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

分子式：C₂₇H₂₈N₂O₇

分子量：492.52

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：シルニジピンは、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。

シルニジピンの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℃

分配係数 log P：5.7（pH3及び7）、5.9（pH11）

1-オクタノール/Britton-Robinson Buffer
（20±2℃）

20. 取扱い上の注意

開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈アテレック錠5〉

100錠（PTP、10錠×10）、140錠（PTP、14錠×10）、

500錠（PTP、10錠×50）

500錠（ポリエチレンボトル、バラ、乾燥剤入り）

〈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）、140錠（PTP、14錠×10）、

500錠（PTP、10錠×50）

500錠（ポリエチレンボトル、バラ、乾燥剤入り）

23. 主要文献

- 1) 荻原定彦 他：薬理と治療. 1992；20（Suppl. 7）：S1905-S1924
- 2) 館田智昭 他：薬理と治療. 1992；20（Suppl. 7）：S1925-S1943
- 3) 和田重次 他：薬理と治療. 1992；20（Suppl. 7）：S1975-S1988
- 4) EAファーマ株式会社：社内資料（乳汁移行性に関する検討）
- 5) 松本 一 他：薬理と治療. 2000；28（4）：253-258

- 6) 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）
- 7) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S7-S22
- 8) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S43-S52
- 9) EAファーマ株式会社：社内資料（蛋白結合に関する検討）
- 10) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S23-S41
- 11) EAファーマ株式会社：社内資料（代謝物の薬理試験）
- 12) 久慈直光 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S193-S205
- 13) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（1）：59-97
- 14) 富永光裕 他：臨牀と研究. 1992；69（10）：3321-3326
- 15) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S91-S121
- 16) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S123-S153
- 17) 猿田享男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S171-S191
- 18) 飯村 攻 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S155-S170
- 19) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S65-S77
- 20) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S53-S64
- 21) 石井當男 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S79-S90
- 22) 堀内 至 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S233-S245
- 23) Oike, M. et al.：Circ. Res. 1990；67（4）：993-1006
- 24) Hosono, M. et al.：J. Pharmacobio-Dyn. 1992；15：547-553
- 25) Fujii, S. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997；280（3）：1184-1191
- 26) 細野昌宏 他：薬理と治療. 1995；23（11）：3029-3040
- 27) 南 順一 他：Therapeutic Research. 1998；19（1）：45-49
- 28) Hosono, M. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1995；69（2）：119-125
- 29) 細野昌宏 他：薬理と治療. 1995；23（12）：3187-3191
- 30) 栽原伸一郎 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S271-S276
- 31) Ikeda, K. et al.：Pharmacometrics. 1992；44（4）：433-442
- 32) Yoshimoto, R. et al.：Pharmacometrics. 1992；44（1）：45-51
- 33) 渡辺 潔 他：薬理と治療. 1995；23（11）：3001-3011
- 34) 渡辺 潔 他：薬理と治療. 1995；23（11）：3013-3019
- 35) 高原 章 他：日薬理誌. 1995；106（4）：279-287
- 36) Hosono, M. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1995；69（2）：127-134
- 37) 渡辺 潔 他：日薬理誌. 1995；106（6）：393-399
- 38) 成富博章 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S259-S269
- 39) Chibana, T. et al.：Jpn. Heart J. 1992；33（2）：239-252
- 40) 常田康夫 他：薬理と治療. 1993；21（Suppl. 1）：S207-S216

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
 東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
 TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **EAファーマ株式会社**
 東京都中央区入船二丁目1番1号

26.2 販売

 **持田製薬株式会社**
 MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地