

## 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 マニジピン塩酸塩錠

マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」

マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」

マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」

## MANIDIPINE HCl

剤形	素剤
製剤の規制区分	劇薬，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錠中マニジピン塩酸塩 5mg 含有 錠 10mg：1錠中マニジピン塩酸塩 10mg 含有 錠 20mg：1錠中マニジピン塩酸塩 20mg 含有
一般名	和名：マニジピン塩酸塩 洋名：Manidipine Hydrochloride
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	承認年月日 錠 5mg：2009年 7月 13日 錠 10mg：2009年 5月 28日 錠 20mg：2009年 5月 28日 薬価基準収載：2023年 5月 24日 発売年月日：2009年 11月 13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

本IFは2023年5月改訂（第12版，承継に伴う改訂）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，医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

## 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ホームページ（<https://www.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式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、添付文書で赤字・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、今後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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	20
1. 開発の経緯 .....	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	20
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	26
1. 販売名 .....	2	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	26
2. 一般名 .....	2	2. 薬物速度論的パラメータ .....	30
3. 構造式又は示性式 .....	2	3. 吸収 .....	31
4. 分子式及び分子量 .....	2	4. 分布 .....	31
5. 化学名（命名法） .....	2	5. 代謝 .....	32
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	2	6. 排泄 .....	34
7. CAS 登録番号 .....	2	7. トランスポーターに関する情報 .....	34
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	3	8. 透析等による除去率 .....	35
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	36
3. 有効成分の確認試験法 .....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .	36
4. 有効成分の定量法 .....	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	36
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	36
1. 剤形 .....	4	5. 慎重投与内容とその理由 .....	36
2. 製剤の組成 .....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	5	7. 相互作用 .....	36
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	8. 副作用 .....	37
5. 調製法及び溶解後の安定性 .....	10	9. 高齢者への投与 .....	40
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	10	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	40
7. 溶出性 .....	10	11. 小児等への投与 .....	41
8. 生物学的試験法 .....	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	14	13. 過量投与 .....	41
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	14	14. 適用上の注意 .....	41
11. 力価 .....	14	15. その他の注意 .....	41
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	14	16. その他 .....	41
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	14	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	42
14. その他 .....	14	1. 薬理試験 .....	42
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	15	2. 毒性試験 .....	42
1. 効能又は効果 .....	15	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	45
2. 用法及び用量 .....	15	1. 規制区分 .....	45
3. 臨床成績 .....	15		

2.	有効期間又は使用期限	45
3.	貯法・保存条件	45
4.	薬剤取扱い上の注意点	45
5.	承認条件等	45
6.	包装	45
7.	容器の材質	45
8.	同一成分・同効薬	45
9.	国際誕生年月日	45
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	46
11.	薬価基準収載年月日	46
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	46
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	46
14.	再審査期間	46
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	46
16.	各種コード	47
17.	保険給付上の注意	47
<b>X I.</b>	<b>文献</b>	<b>48</b>
1.	引用文献	48
2.	その他の参考文献	49
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b>	<b>49</b>
1.	主な外国での発売状況	49
2.	海外における臨床支援情報	49
<b>X III.</b>	<b>備考</b>	<b>50</b>
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	50
2.	その他の関連資料	54

マニジピン塩酸塩錠 5mg・10mg・20mg「NIG」は、カルスロット錠 5・10・20 の後発医薬品である。本剤は使用成績調査等の副作用頻度が明確となる調査や有用性検討のための臨床試験等を実施していないが、参考資料としてカルスロット錠の調査結果及び試験成績等を武田テバ薬品株式会社（カルスロット錠製造販売元）の承諾を得て引用・転載を行っており、その部分については、引用番号を付記した。

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤はマニジピン塩酸塩を有効成分とする持続性 Ca 拮抗降圧剤である。

「カンセリン錠 10」及び「カンセリン錠 20」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、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、2004年2月9日に承認を取得、2004年7月9日に販売を開始した。（薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき承認申請）

2009年5月28日に販売名を「カンセリン錠 10」から「マニジピン塩酸塩錠 10mg「タイヨー」」に、「カンセリン錠 20」から「マニジピン塩酸塩錠 20mg「タイヨー」」に変更の承認を得て、2009年11月13日に薬価基準収載された。

「マニジピン塩酸塩錠 5mg「タイヨー」」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、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、2009年7月13日に承認を取得、2009年11月13日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

2023年5月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「タイヨー」から「NIG」に変更した。

2023年5月24日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はマニジピン塩酸塩を有効成分とする持続性 Ca 拮抗降圧剤である。
- (2) 重大な副作用（頻度不明）として、過度の血圧低下、一過性の意識消失、脳梗塞、無顆粒球症、血小板減少、心室性期外収縮、上室性期外収縮、紅皮症が報告されている。

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤の承認時及び再審査終了時において、以下のような副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められている<sup>1)</sup>。

承認時までの調査では 865 例中 129 例（14.9%）に、製造販売後の使用成績調査（再審査終了時点）では 11,170 例中 329 例（2.9%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

マニジピン塩酸塩錠 5 mg「NIG」

マニジピン塩酸塩錠 10 mg「NIG」

マニジピン塩酸塩錠 20 mg「NIG」

#### (2) 洋名

MANIDIPINE HCl

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

マニジピン塩酸塩 (JAN)

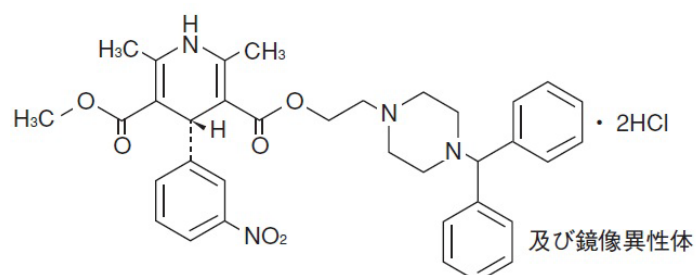
#### (2) 洋名 (命名法)

Manidipine Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム

ニフェジピン系の  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル拮抗薬: -dipine

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 2\text{HCl}$

分子量: 683.62

### 5. 化学名 (命名法)

3-{2-[4-(Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]ethyl} 5-methy (4*RS*)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate dihydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名: 塩酸マニジピン

### 7. CAS 登録番号

126229-12-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 207°C（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （352nm）：約 103（乾燥後，1mg，メタノール，100mL）

本品のジメチルスルホキシド溶液（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

本品は光によりわずかに帯褐黄白色になる。

#### 3. 有効成分の確認試験法

##### (1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はマニジピン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 赤外吸収スペクトル測定法

塩化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はマニジピン塩酸塩標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (3) 定性反応

本品に水を加え攪拌しろ過する。ろ液にアンモニア試液を加え放置した後、ろ過する。ろ液は塩化物の定性反応（2）を呈する。

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計




移動相：リン酸二水素カリウム，水，水酸化カリウム，アセトニトリル混液



#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」	マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」	マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」
性状	黄白色の 1/2 割線入り素錠	淡黄色の 1/2 割線入り素錠	うすいだいだい黄色の 1/2 割線入り素錠
外形			
直径 (mm)	7.0	7.5	8.0
厚さ (mm)	2.8	3.0	3.2
質量 (mg)	140	170	200
識別コード (PTP)	t 923	t 424	t 425

###### (2) 製剤の物性

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

###### (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

販売名	マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」	マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」	マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」
有効成分 (1 錠中)	マニジピン塩酸塩 5mg	マニジピン塩酸塩 10mg	マニジピン塩酸塩 20mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム, タルク, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, リボフラビン	カルメロース, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ヒドロキシプロピルセルロース, リボフラビン	

###### (2) 添加物

(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

###### (3) その他

該当記載事項なし

### 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<sup>2)</sup>

#### (1) 加速試験

加速試験 (40°C, 75%RH, 6 ヶ月) の結果, マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」, マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」及びマニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」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。

#### ◇マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」 加速試験 [最終包装形態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <割線入りの黄白色の 素錠>	M5-1	適合	適合	適合	適合
	M5-2				
	M5-3				
確認試験 (定性反応, 紫外可視吸収スペク トル, 薄層クロマトグラフィー)	M5-1	適合	適合	適合	適合
	M5-2				
	M5-3				
溶出性 (%) <45 分, 75%以上>	M5-1	75.2~97.5	81.5~94.1	86.2~96.90	84.8~94.4
	M5-2				
	M5-3				
含量 (%) ※ <sub>1</sub> <92.0~108.0%>	M5-1	99.8±0.5 <sup>※2</sup>	99.6±0.4 <sup>※2</sup>	99.3±0.2 <sup>※2</sup>	98.5±0.3 <sup>※2</sup>
	M5-2				
	M5-3				

※1: 表示量に対する含有率 (%)

※2: 平均値±S.D.

#### ◇マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」 加速試験 [最終包装形態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <淡黄色の 1/2 割線入り の素錠>	1HKM	適合	適合	適合	適合
	3EOM				
	4EOM				
溶出性 (%) <45 分, 75%以上>	1HKM	91.2~100.9	91.0~100.3	92.7~99.1	91.5~97.3
	3EOM				
	4EOM				
含量 (%) ※ <sub>1</sub> <92.0~108.0%>	1HKM	99.8±1.1 <sup>※2</sup>	99.3±1.0 <sup>※2</sup>	99.4±1.0 <sup>※2</sup>	99.0±1.1 <sup>※2</sup>
	3EOM				
	4EOM				

※1: 表示量に対する含有率 (%)

※2: 平均値±S.D.

◇マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」 加速試験 [最終包装形態]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <うすいだい黄色の 1/2 割線入り素錠>	5EOM 6EOM 7EOM	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) <45 分, 75%以上>	5EOM 6EOM 7EOM	90.6~99.3	91.0~102.4	91.3~97.4	91.2~96.8
含量 (%) ※ <sub>1</sub> <92.0~108.0%>	5EOM 6EOM 7EOM	100.3±1.0※ <sub>2</sub>	99.5±0.8	98.9±1.0※ <sub>2</sub>	99.7±1.1※ <sub>2</sub>

※<sub>1</sub>: 表示量に対する含有率 (%)

※<sub>2</sub>: 平均値±S.D.

(2) 無包装の安定性試験

◇マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」 無包装 40°C [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <割線入りの黄白色の 素錠>	1 2 3	割線入りの 黄白色の素錠	割線入りの 黄白色の素錠	割線入りの 黄白色の素錠	割線入りの 黄白色の素錠
溶出性 (%) <45 分, 75%以上>	1 2 3	84.4~89.7 81.5~88.7 90.3~104.3	87.1~89.5 83.8~89.1 80.7~88.3	82.9~89.3 83.8~88.7 85.1~86.8	87.1~88.9 85.5~88.4 82.5~88.8
含量 (%) ※ <92.0~108.0%>	1 2 3	101.1 101.5 101.8	100.3 99.7 99.4	99.2 100.0 99.4	100.9 101.0 99.9
(参考値) 硬度 (kg)	1 2 3	4.40~5.63 4.17~5.23 4.16~4.93	4.34~4.80 3.30~4.17 3.66~4.94	4.09~4.89 4.14~4.75 3.66~4.86	4.84~5.43 4.39~5.27 4.18~4.83

※: 表示量に対する含有率 (%)

◇マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜割線入りの黄白色の 素錠＞	1 2 3	割線入りの 黄白色の素錠	割線入りの 黄白色の素錠	割線入りの 黄白色の素錠	割線入りの 黄白色の素錠
溶出性 (%) ＜45 分, 75%以上＞	1 2 3	84.4～89.7 81.5～88.7 90.3～104.3	84.0～88.9 84.5～89.8 84.2～89.0	86.2～92.5 85.8～92.7 83.7～91.1	81.9～89.4 83.1～88.2 81.4～87.7
含量 (%) ※ ＜92.0～108.0%＞	1 2 3	101.1 101.5 101.8	101.3 101.5 101.5	100.6 100.8 101.6	100.5 100.4 100.3
(参考値) 硬度 (kg)	1 2 3	4.40～5.63 4.17～5.23 4.16～4.93	2.25～2.78 2.05～2.79 2.14～2.86	2.60～2.81 2.30～2.84 2.19～2.56	3.12～3.84 2.84～3.53 2.87～3.17

※：表示量に対する含有率 (%)

◇マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」 無包装 曝光量 120 万 Lx・hr [2000Lx・気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	120 万 Lx・hr
性状 ＜割線入りの黄白色の 素錠＞	1 2 3	割線入りの黄白色の素錠	割線入りの黄白色の素錠
溶出性 (%) ＜45 分, 75%以上＞	1 2 3	84.4～89.7 81.5～88.7 90.3～104.3	81.7～91.5 85.4～95.2 86.4～90.7
含量 (%) ※ ＜92.0～108.0%＞	1 2 3	101.1 101.5 101.8	99.8 101.0 96.9
(参考値) 硬度 (kg)	1 2 3	4.40～5.63 4.17～5.23 4.16～4.93	4.38～5.77 4.18～5.24 4.11～4.65

※：表示量に対する含有率 (%)

◇マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」 無包装 40℃・75%RH [遮光・気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠＞	I8YR	淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠	淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜45 分, 75%以上＞	I8YR	90.2~93.9	95.7~100.3
残存率 (%)	I8YR	100	101.3
(参考値) 硬度 (kg)	I8YR	5.7	5.4

◇マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」 無包装 25℃・75%RH [ガラスシャーレ・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠＞	I8YR	淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠	淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜45 分, 75%以上＞	I8YR	90.2~93.9	<b>70.4~86.7*</b>
残存率 (%)	I8YR	100	102.6
(参考値) 硬度 (kg)	I8YR	5.7	3.4

規格外：太字

※：3/6 錠不適合のため、規格を逸脱した。

◇マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [ガラスシャーレ・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠＞	I8YR	淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠	淡黄色の片面 1/2 割線入り の素錠
溶出性 (%) n=6 ＜45 分, 75%以上＞	I8YR	90.2~93.9	80.5~93.3
残存率 (%)	I8YR	100	99.5
(参考値) 硬度 (kg)	I8YR	5.7	4.6

◇マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」 無包装 40℃・75%RH [遮光・気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜うすいだいだい黄色の 1/2 割線入り素錠＞	I8YR	うすいだいだい黄色の 1/2 割線入りの素錠	うすいだいだい黄色の 1/2 割線入りの素錠
溶出性 (%) n=6 ＜45 分, 75%以上＞	I8YR	91.1～96.0	100.8～103.2
含量 (%) * n=3 ＜92.0～108.0%＞	I8YR	104.8～105.6	104.6～105.1
(参考値) n=3 硬度 (kg)	I8YR	8.6～9.0	7.3～7.5

※：表示量に対する含有率 (%)

◇マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」 無包装 25℃・75%RH [ガラスシャーレ・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 ＜うすいだいだい黄色の 1/2 割線入り素錠＞	I8YR	うすいだいだい黄色の 1/2 割線入りの素錠	うすいだいだい黄色の 1/2 割線入りの素錠
溶出性 (%) n=6 ＜45 分, 75%以上＞	I8YR	91.1～96.0	89.9～95.4
含量 (%) * n=3 ＜92.0～108.0%＞	I8YR	104.8～105.6	106.1～106.8
(参考値) n=3 硬度 (kg)	I8YR	8.6～9.0	5.6

※：表示量に対する含有率 (%)

◇マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [ガラスシャーレ・開放]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜うすいだいだい黄色の 1/2 割線入り素錠＞	I8YR	うすいだいだい黄色の 1/2 割線入りの素錠	うすいだいだい黄色の 1/2 割線入りの素錠
溶出性 (%) n=6 ＜45 分, 75%以上＞	I8YR	91.1～96.0	85.0～95.4
含量 (%) * n=3 ＜92.0～108.0%＞	I8YR	104.8～105.6	105.6～106.2
(参考値) n=3 硬度 (kg)	I8YR	8.6～9.0	7.6～8.6

※：表示量に対する含有率 (%)

## 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（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

### （1）溶出規格

マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」、マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」及びマニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」の溶出性は、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。

（試験液に pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
5mg, 10mg, 20mg	45 分	75%以上

### （2）溶出試験<sup>3)</sup>

<マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」>

「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」

（平成 10 年 7 月 15 日 医薬発第 634 号）（その 32）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

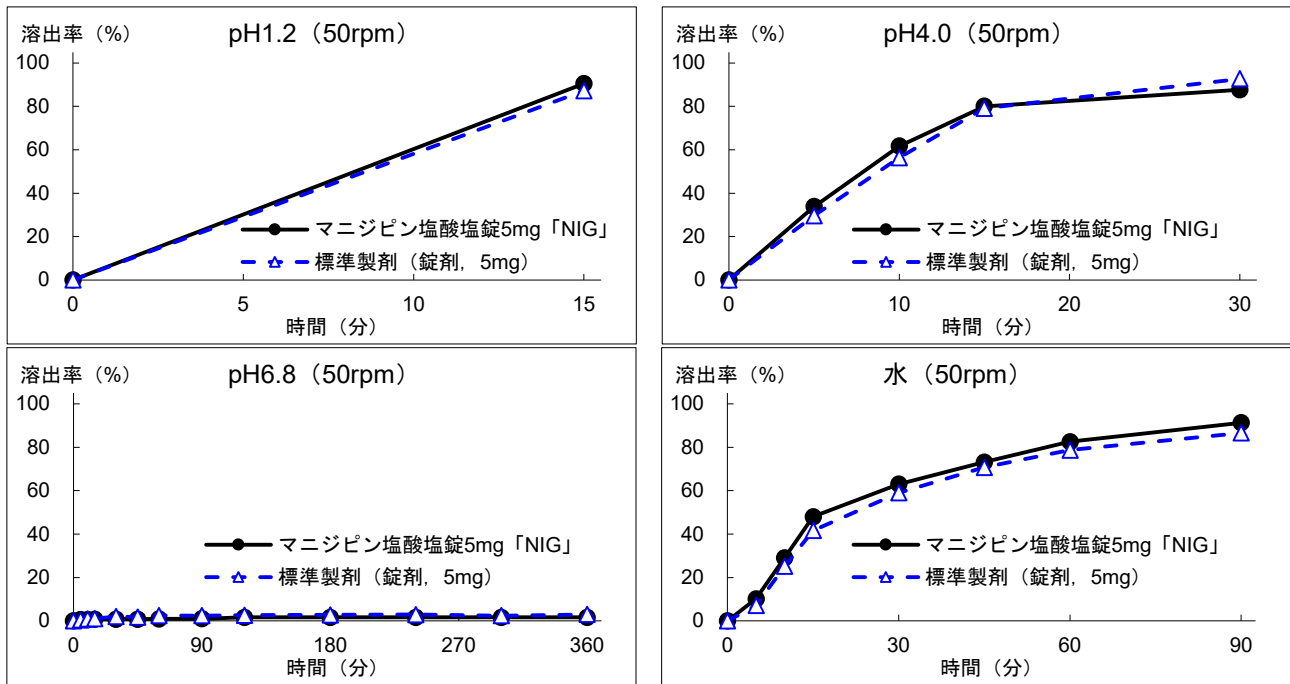
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ pH4.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品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。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤が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及び360分において、本品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。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、本品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、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、すべての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

<マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」>

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

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH4.0)

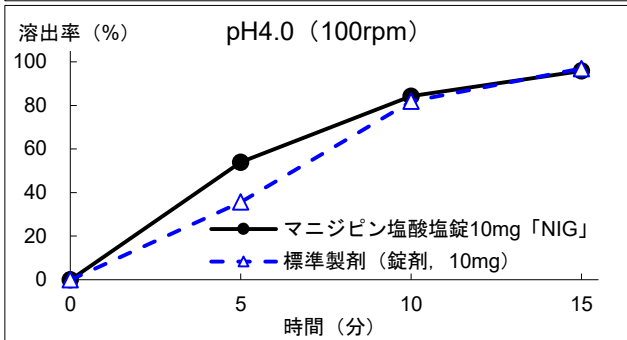
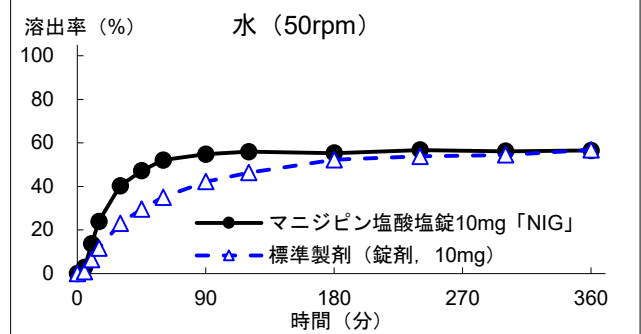
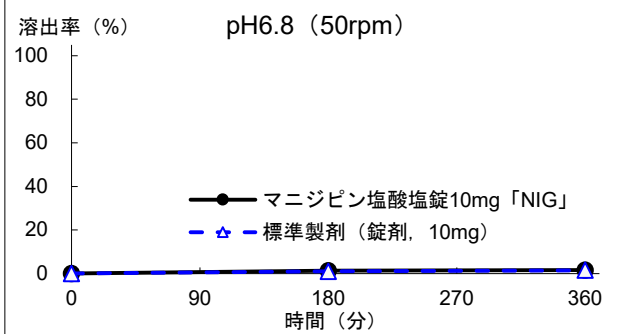
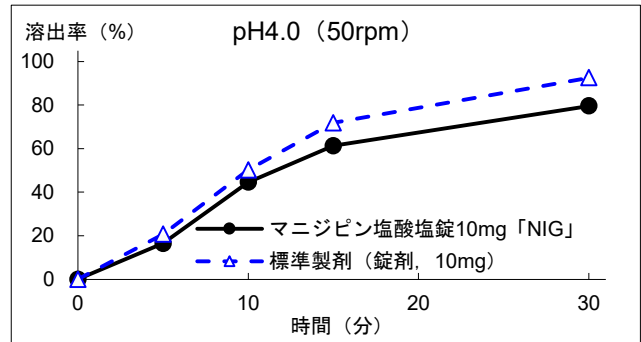
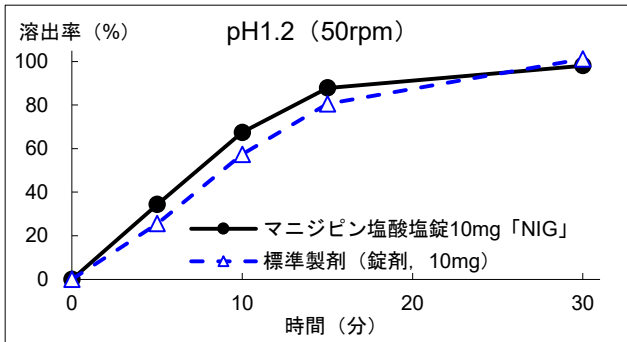
[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が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及び360分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあった。
- 水 (50rpm) では、本品の平均溶出率は、360分における標準製剤の平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点で標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲になかったが、360分では標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- pH4.0 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、水以外の条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したが、水の条件においては判定基準に適合しなかった。



(溶出曲線)



(n=12)

<マジジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」>

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

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH4.0)

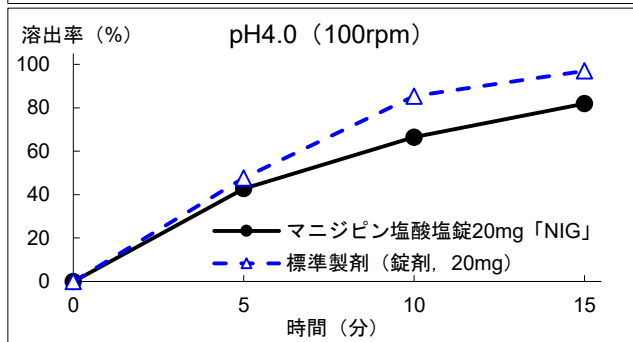
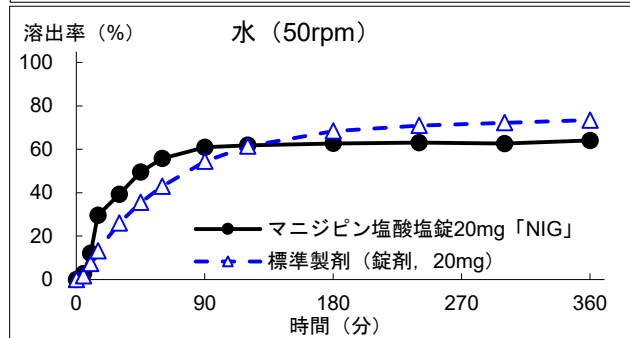
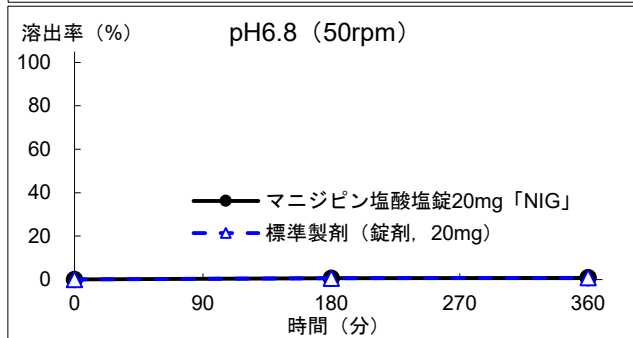
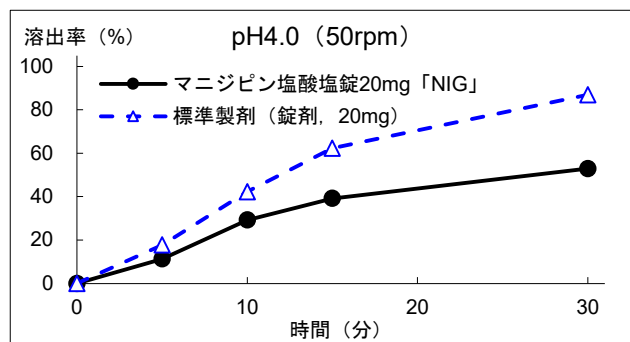
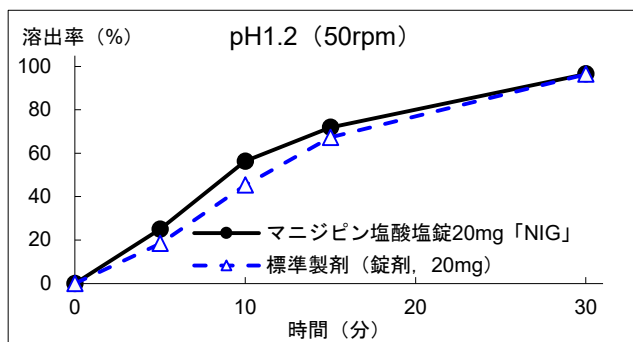
[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲になかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤が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及び360分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあった。
- ・ 水 (50rpm) では、本品の平均溶出率は、360分における標準製剤の平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点で標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲になかったが、360分では標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

・ pH4.0 (100rpm) では、標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出したが、15分における本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率の±15%の範囲になかった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤と比較した結果、pH1.2 と pH6.8 の条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したが、その他の条件においては判定基準に適合しなかった。

(溶出曲線)



(n=12)

**8. 生物学的試験法**

該当資料なし

**9. 製剤中の有効成分の確認試験法**

薄層クロマトグラフィー

試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットの Rf 値は等しい。

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：リン酸二水素カリウム，水，水酸化カリウム，アセトニトリル混液

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当資料なし

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

## 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、成人にはマニジピン塩酸塩として10～20mgを1日1回朝食後に経口投与する。

ただし、1日5mgから投与を開始し、必要に応じ漸次増量する。

製剤別の通常成人1日用法・用量は次のとおりである。

○マニジピン塩酸塩錠5mg「NIG」：1日1回 2～4錠，朝食後経口投与

○マニジピン塩酸塩錠10mg「NIG」：1日1回 1～2錠，朝食後経口投与

○マニジピン塩酸塩錠20mg「NIG」：1日1回 1/2～1錠，朝食後経口投与

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤の承認時及び再審査終了時において、以下のような臨床効果についての報告がある<sup>1)</sup>。

○臨床効果

本態性高血圧症，腎障害を伴う高血圧症，重症高血圧症の各患者を対象に，1日20mgまでの用量を，一般臨床試験では主として4～10週間，二重盲検比較対照試験では12週間経口投与した臨床試験において，降圧効果が評価された642例の高血圧症のタイプ別有効率は表のとおりである<sup>1)</sup>。

高血圧症のタイプ	例数	下降以上 <sup>注)</sup> 例数 (有効率%)
本態性高血圧症 (軽・中等度)	536	432 (80.6)
腎障害を伴う高血圧症	51	39 (76.5)
重症高血圧症	55	47 (85.5)
計	642	518 (80.7)

注) 下降以上：「著明下降」＋「下降」

「著明下降」：収縮期血圧 (−30mmHg 以上) 及び拡張期血圧 (−15mmHg 以上) を満たす場合，あるいは，平均血圧 (−20mmHg 以上) を満たす場合

「下降」：収縮期血圧 (−29～−20mmHg) 及び拡張期血圧 (−14～−10mmHg) を満たす場合，あるいは，平均血圧 (−19～−13mmHg) を満たす場合

また，本態性高血圧症 (軽・中等症) 患者を対象に1年間経口投与した長期投与試験における「下降」以上の有効率は84.5% (155例中131例) である。

なお，本態性高血圧症 (軽・中等症) 患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果，有用性が認められている<sup>1)</sup>。

#### ○高齢者への投与

投与された高齢者（70歳以上）における「下降」以上の有効率は72.3%（47例中34例）であり、また、臨床検査値の異常を含む副作用は3,250例中76例（2.3%）に認められている（再審査終了時点）。

### （3）臨床薬理試験

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような忍容性試験の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

健康成人男子（年齢：29～55歳）を対象にマニジピン塩酸塩0.5～60mgを投与する単回投与試験及び1回20～40mgを1日2回6日間投与する反復投与試験を実施した。単回投与試験では20mg投与の3例中1例に「軽度の熱感、全身潮紅、体温上昇、洞性頻脈」及び「好酸球の増多」が認められ、60mg投与の3例全例に「頭痛」あるいは「頭重感」が認められ、そのうち2例には「悪心」も認められた。反復投与試験では、1回40mg投与例で、11例中4例に「頭痛」が、1回20mg投与例で、6例中1例に「頭痛」、1例に「熱感」が認められ、また、1回40mg投与群の2例に「肝機能検査値の上昇」が認められたが、投与終了後に正常値に復した。また、反復投与例において、「拡張期血圧の有意の低下」及び「脈拍数の有意の上昇」が認められた。

これらの成績から、1回用量の上限は20mgと考えられた<sup>4)</sup>。

### （4）探索的試験

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような探索的試験の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

#### ○パイロット試験

軽・中等症の本態性高血圧症患者89例を対象に、マニジピン塩酸塩として1日用量2.5mg～20mgを1日2回食後に漸増経口投与（8～10週間）し、降圧効果を検討した。

有効性採用例での用量別累積有効率は、2.5mgで8.0%、5mgで25.0%、10mgで49.4%、20mgで74.1%であった。自覚的副作用は12例（13.5%）に認められ、「投与を中止した・中止すべきだった」と判定された症例は6例で、いずれも投与中止により消失した。臨床検査値の異常変動は13例に認められたが、重篤なものは認められなかった。また、試験中、新たな合併症・偶発症は認められなかった<sup>5)</sup>。

## ○血圧日内変動試験

軽・中等症の本態性高血圧症患者 66 例を対象に、マニジピン塩酸塩として 1 日用量 2.5～20mg を 1 日 1 回あるいは 1 日 2 回食後に漸増経口投与し、血圧日内変動に及ぼす影響を検討した。有効性採用例での有効率は 1 回投与群で 81.5%、2 回投与群で 64.3%と 1 回投与群の方が高かったが有意差は認められなかった。血圧日内変動測定日における 1 日 10 回の測定値を平均した場合の平均血圧は 1 回投与群では 16.2mmHg、2 回投与群では 11.5mmHg 下降しており、1 回投与群の方が、2 回投与群よりも有意に下降度が大きかった ( $p < 0.05$ , 対応のない t 検定)。血圧の標準偏差及び変動幅に及ぼす影響はいずれの投与方法においても認められなかった。自他覚的副作用は 1 回投与群 4 例 (12.5%)、2 回投与群 6 例 (17.6%) に認められ、マニジピン塩酸塩製剤を中止したのは各投与群 1 例であり、いずれも投与中止により消失した。臨床検査値の異常変動は 1 回投与群 4 例、2 回投与群 1 例に認められたが、重篤なものは認められなかった。また、試験中、新たな合併症・偶発症は認められなかった。以上の結果により、マニジピン塩酸塩は本態性高血圧症患者において血圧日内変動に影響せず安定した降圧効果が得られたので、1 日 1 回投与で十分な有用性が期待できることが示された<sup>6)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人にはマニジピン塩酸塩として 10～20mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。ただし、1 日 5mg から投与を開始し、必要に応じて漸次増量する。」である。

## (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

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような無作為化並行用量反応試験の成績が報告されている<sup>7)</sup>。

軽・中等症の本態性高血圧症患者 388 例を対象に、1 日 1 回マニジピン塩酸塩 2.5～20mg を単独、又は降圧利尿剤あるいはβ遮断剤と併用して、漸増経口投与 (10 週間) し、降圧効果を検討した。有効性採用例での用量別累積有効率は、単独投与群では、2.5mg で 9.7%、5mg で 30.0%、10mg で 54.5%、20mg で 73.4%、降圧利尿剤併用群では、それぞれ 11.7%、30.4%、57.0%、73.4%、β遮断剤併用群では、それぞれ 13.6%、36.7%、55.0%、80.0% であった。自他覚的副作用は単独投与群で 22 例 (9.3%)、利尿降圧剤併用群で 15 例 (18.3%)、β遮断剤併用群で 8 例 (12.5%) に認められ、マニジピン塩酸塩製剤を中止した症例は単独投与群で 9 例、利尿降圧剤併用群で 5 例、β遮断剤併用群で 3 例であったが、いずれも投与中止により消失した。また、増量によって副作用の発現頻度が著しく増加することはなかった。臨床検査値の異常変動は単独投与群で 13 例、利尿降圧剤併用群で 4 例、β遮断剤併用群で 5 例に認められたが、いずれも軽度の変動であった。

以上の結果により、マニジピン塩酸塩の至適用法・用量は 1 日 1 回 10～20mg 経口投与と考えられた<sup>7)</sup>。

## 2) 比較試験

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような比較試験の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

本態性高血圧症に対する塩酸マニジピンの臨床的有用性の検討 -塩酸ニカルジピンを対照薬にした二重盲検群間比較試験-<sup>8)</sup>

## 3) 安全性試験

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような長期投与試験の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

軽・中等症の本態性高血圧症患者（10週間の多施設オープン試験を終了し、降圧効果が良好で安全性・服薬状況に問題がなく、長期投与に移行することについて同意が得られた患者）157例を対象に、1日1回マニジピン塩酸塩 2.5mg～20mgを単独、降圧利尿剤あるいはβ遮断剤と併用して、合計1年間を目標に長期投与による降圧効果を検討した。継続投与期間中にオープン試験終了時と同一あるいはそれ以下の用量を維持したのは、単独投与群で81.5%、利尿降圧剤併用群で76.1%、β遮断剤併用群で78.9%であった。自他覚的副作用は単独投与群で5例（5.4%）、利尿降圧剤併用群で5例（10.9%）、β遮断剤併用群で1例（5.3%）に認められ、その内3例が投与中止又は減量により消失し、その他の症例は継続投与により消失した。臨床検査値の異常変動は単独投与群で18例、利尿降圧剤併用群で9例、β遮断剤併用群で1例に認められたが、いずれも重篤と考えられた症例はなかった。合併症・偶発症は4例に認められ、うち2例は脳梗塞であり投与を中止し、入院、加療により、症状の軽減をみた。

以上の結果により、マニジピン塩酸塩は本態性高血圧症の長期治療において有用性が高い薬剤であると結論された<sup>9)</sup>。

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人にはマニジピン塩酸塩として10～20mgを1日1回朝食後に経口投与する。ただし、1日5mgから投与を開始し、必要に応じて漸次増量する。」である。

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような腎障害を伴う高血圧症患者，重症高血圧症患者での検討の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

##### ○腎障害を伴う高血圧症患者での検討

腎障害を伴う高血圧症患者 52 例（腎生検などで原発性腎実質性が確診された患者又は血清クレアチニン値が原則として 2.0mg/dL 以上の腎機能障害を伴う患者，血清クレアチニン値：3.3±2.5mg/dL）を対象に，1 日 1 回朝食後にマニジピン塩酸塩 2.5～20mg を漸増投与（入院例：2 週間以上，外来例：8 週間以上）し，降圧効果を検討した。有効性採用例での用量別累積有効率は，2.5mg で 10.6%，5mg で 21.6%，10mg で 52.9%，20mg で 74.5% であった。自他覚的副作用は 7 例（13.5%）に認められ，3 例は投与中止により消失し，その他の症例は投与中ないし投与終了により消失した。臨床検査値の異常変動は 8 例に認められ，その内 1 例が投与を中止された。以上の結果により，マニジピン塩酸塩は腎障害を伴う高血圧症に対して，1 日 1 回，10～20mg 投与により高い有効性と有用性が期待出来る降圧剤と結論された<sup>10)</sup>。

##### ○重症高血圧症患者での検討

重症高血圧症患者（未治療期の拡張期血圧が 120mmHg 以上あり，カルシウム拮抗剤以外の降圧剤を 1 剤以上用いて治療しても 110mmHg 以上を示す高血圧症患者）57 例を対象に，1 日 1 回朝食後にマニジピン塩酸塩 5～20mg を漸増投与（入院例：2～4 週間，外来例：4～8 週間）し，降圧効果を検討した。有効性採用例での用量別累積有効率は 5mg で 7.5%，10mg で 27.3%，20mg で 85.5% であった。自他覚的副作用は 10 例（17.5%）に認められ，1 例は投与中止により消失し，その他の症例は投与中ないし投与終了により消失した。臨床検査値の異常変動は 10 例に認められたが，いずれも軽度の変化であった。以上の結果により，マニジピン塩酸塩は重症高血圧症患者に対して，1 日 1 回 10～20mg 投与により良好な降圧効果が得られ，安全性にも特に問題はなく，軽・中等症高血圧症を対象とした場合とほぼ同様な降圧効果と安全性をもつことが示された<sup>11)</sup>。

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない



## VI. 薬効薬理に関する項目

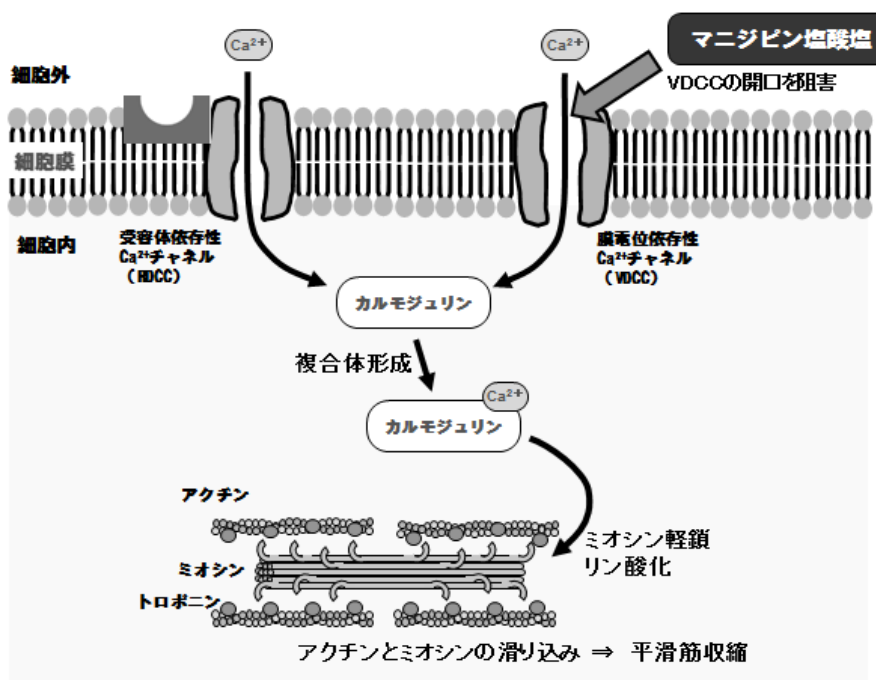
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>12)</sup>

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の共通的作用として、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。



図は、武田テバ薬品株式会社 カルスロット錠5・10・20インタビューフォームより改編して作成

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような薬効を裏付ける試験等の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

#### 1. *in vitro* 及び動物等を用いた試験

##### ① リセプターに対する結合性 (*in vitro*)

ウイスター系ラット由来の心筋標本を用い、マニジピン塩酸塩又はニカルジピン塩酸塩(いずれも 10nmol/L)をあらかじめ 60 分間反応させ、その後 10 分間隔で洗浄し、その都度 [<sup>3</sup>H]-ニトレンジピンの結合量を調べたところ、マニジピン塩酸塩は [<sup>3</sup>H]-ニトレンジピンのリセプターへの結合を著明に抑制し、その抑制作用は標本洗浄後(洗浄 2 回: 20 分後)まで有意な持続を示した。

このことからマニジピン塩酸塩は膜電位依存性カルシウムチャンネルのリセプターに高い結合性を有するものと推定された<sup>13)</sup>。

## ②カルシウム拮抗作用

### i) $\text{Ca}^{2+}$ 細胞内流入抑制作用 (*in vitro*)

ウサギ肺動脈を摘出し、内皮細胞を除去後、肺動脈組織の小片をコラゲナーゼで処理した単離細胞に顕微鏡下ガラス微小管電極（パッチ電極）に接着し、Voltage clamp 法により膜電位を測定したところ、マニジピン塩酸塩はウサギ肺動脈標本において、脱分極刺激に基づくカルシウムイオン電流を用量依存的に抑制した<sup>14)</sup>。

### ii) $\text{K}^+$ 誘発血管収縮抑制作用 (*in vitro*)

ウサギ大動脈の螺旋状標本を栄養液中に懸垂し、マニジピン塩酸塩 ( $1 \times 10^{-6} \text{mol/L}$ ) を 10, 30, 60 及び 90 分間前処置した後に、60mmol/L KCl を加え、標本より発生する張力を記録したところ、マニジピン塩酸塩はウサギ大動脈標本において前処置 30 分以上で  $\text{K}^+$ 誘発血管収縮を抑制し、前処置 60 分でその抑制はピークを示した。また、上記濃度のマニジピン塩酸塩を 60 分間前処置した後に洗浄し、その後、15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 300 分の各時点で再び標本を洗浄し、KCl 添加による血管収縮の抑制率を求めたところ、300 分後の洗浄まで抑制作用は持続した。

マニジピン塩酸塩の作用は、発現が緩徐で、薬剤洗浄により消失しにくいという特徴を示した<sup>15)</sup>。

## ③心臓標本に及ぼす影響 (*in vitro*)

モルモット心臓より右心房と右心室乳頭筋を分離し、右心房は酸素と炭酸ガスを飽和した栄養液に入れ、マニジピン塩酸塩を添加し、自然拍動数への影響をみた。また、右心室乳頭筋は恒温槽に懸垂してマニジピン塩酸塩を添加し、張力を測定し、電気刺激 (0.5Hz, 1ms) による収縮力に及ぼす影響をみた。

その結果、マニジピン塩酸塩のモルモット心臓標本における心拍数の減少（陰性変時作用）及び心筋収縮力の低下（陰性変力作用）は少なく、心機能抑制作用は弱かった<sup>16)</sup>。

## ④血管標本に及ぼす影響 (*in vitro*)

### i) $\text{K}^+$ 誘発血管収縮に対する作用（ウサギ、イヌ）

ウサギ及びイヌの諸種血管の螺旋状標本を栄養液中に懸垂し、標本より発生する張力を記録した。マニジピン塩酸塩の 60 分の前処置前後の 40mmol/L 又は 60mmol/L の KCl による収縮反応の差により抑制率を求め  $\text{IC}_{50}$  値を算出したところ、ウサギ及びイヌの大動脈摘出血管標本における  $\text{K}^+$ 誘発血管収縮に対するマニジピン塩酸塩の抑制作用は強くなかった<sup>15)</sup>。

$\text{IC}_{50}$ (mol/L)			
ウサギ大動脈	イヌ腎動脈	イヌ腸間膜動脈	イヌ大腿動脈
$1.6 \times 10^{-6}$ (9)	$3.2 \times 10^{-6}$ (15)	$3.2 \times 10^{-5}$ (14)	$1.2 \times 10^{-7}$ (13)

$\text{IC}_{50}$  (mol/L) : 50%抑制を生じる薬物の濃度, ( ) : 測定数

ii)  $K^+$ 誘発血管収縮に対する作用（高血圧自然発症ラット）

高血圧自然発症ラット（SHR）の腎臓を単離し、腎動脈より栄養液を灌流（灌流圧：60～70mmHg）し、灌流液中に KCl を注入し、これによって生じる灌流圧の上昇（腎血管収縮）に対するマニジピン塩酸塩（ $10^{-9}$ mol/L）の効果を調べたところ、マニジピン塩酸塩は、細小動脈（抵抗血管）を豊富に含む高血圧自然発症ラット（SHR）の摘出灌流腎標本における  $K^+$ 誘発血管収縮（灌流圧上昇）に対して強く抑制した<sup>15)</sup>。

⑤降圧作用（高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット及び DOCA 食塩高血圧ラット）

i) 高血圧自然発症ラット（SHR）にマニジピン塩酸塩を 3mg/kg もしくは、10mg/kg 経口投与し、尾動脈の血圧を pulse pick-up 法で収縮期血圧を測定した。

マニジピン塩酸塩は、3mg/kg 投与での収縮期血圧変化率は、3 時間後（ $-17.5 \pm 2.3\%$ ）、10mg/kg 投与では、1 時間後（ $-38.5 \pm 1.2\%$ ）および 3 時間後（ $-38.5 \pm 1.0\%$ ）と用量依存性の降圧作用を示した。また、3mg/kg 投与および 10mg/kg 投与ともに 8 時間後まで有意な下降を示し、作用は持続的であった<sup>13)</sup>。

ii) ウイスター系ラットをエーテル麻酔下に開腹し、左腎動脈をクリップして作成した腎性（2-Kidney 1-clip 型）高血圧ラット\*およびウイスター系ラットの左腎を切除後、飲料水として 1%食塩水を与え、deoxycorticosterone acetate (DOCA) を 1 週間に 1 回皮下投与して作成した DOCA 食塩高血圧ラット※にマニジピン塩酸塩を 3mg/kg もしくは 10mg/kg 経口投与し、投与時、1 時間後、3 時間後、5 時間後、8 時間後、24 時間後の収縮期血圧を測定した。

マニジピン塩酸塩 3mg/kg 投与では、腎性高血圧ラットで 3 時間、DOCA 食塩高血圧ラットで 8 時間まで有意な降圧を示し、10mg/kg 投与では腎性高血圧ラットで 24 時間、DOCA 食塩高血圧ラットで 8 時間まで有意な降圧を示した<sup>17)</sup>。

※収縮期血圧が 170～200mmHg に上昇した時点で薬効評価に使用

⑥他の降圧剤を併用した時の影響（高血圧自然発症ラット）

高血圧自然発症ラット（SHR）を用いマニジピン塩酸塩（3mg/kg）と ACE 阻害剤（エナラプリル：3mg/kg）の併用は 1 日 1 回強制経口投与で 2 週間投与し、1 日目、7 日目、14 日目の降圧効果を、マニジピン塩酸塩（0.01%混餌投与、約 8mg/kg/day）と降圧利尿薬（ヒドロクロロチアジド：0.03%混餌投与、約 24mg/kg/day）の併用およびマニジピン塩酸塩（0.05%混餌投与、約 40mg/kg/day）と  $\beta$  遮断薬（プロプラノール：0.1%混餌投与、約 80mg/kg/day）の併用は 4 週間投与し、血圧上昇抑制を指標に検討した。なお、降圧利尿薬との併用は高食塩摂取条件下で検討した。

マニジピン塩酸塩は ACE 阻害剤、利尿降圧薬との併用により相加的な降圧効果を示し、 $\beta$  遮断薬との併用では相乗的な降圧効果を示した<sup>13)</sup>。

## ⑦腎循環動態に及ぼす影響（脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット）

脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）を用い、チオブタバルビタール Na 麻醉下、マニジピン塩酸塩 10 $\mu$ g/kg を静脈内投与し、血圧は大腿動脈カテーテルを介し、腎血流量は電磁流量計で 90 分後まで測定した。腎血管抵抗は平均血圧と腎血流量により算出し、腎循環動態に及ぼす影響を検討した。マニジピン塩酸塩投与 4 分後より平均血圧の有意な下降を認め、最大反応は投与 40~80 分後にみられた。腎血流量は徐々に増加し、80 分後には有意な増加を認め、腎血管抵抗は投与直後から低下がみられた。

マニジピン塩酸塩は、血圧が明らかに下降した条件下においても腎血管抵抗を減少させ、腎血流量を増加させた<sup>18)</sup>。

## 2. 健常成人及び臨床における試験

### ①心臓及び血管に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

WHO 病期分類第 I 期、第 II 期の本態性高血圧症患者 6 例に 4 週間の観察期（プラセボ投与）の後、マニジピン塩酸塩製剤を 1 日 1 回 5mg 投与より開始し、十分な降圧効果が得られない場合には、10mg/日→20mg/日と増量し 12 週間投与し、心行動態に及ぼす影響を検討した。（測定方法：RI angiography 法）

マニジピン塩酸塩製剤投与により収縮期血圧 (SBP) は、182 $\pm$ 17mmHg から 135 $\pm$ 7mmHg、拡張期血圧 (DBP) は 108 $\pm$ 15mmHg から 82 $\pm$ 8mmHg、平均血圧 (MBP) は、133 $\pm$ 15mmHg から 100 $\pm$ 8mmHg へいずれも有意な下降を示したが、心拍数 (HR) は 77 $\pm$ 10/分が 79 $\pm$ 17/分で有意な変動は認められなかった。

1 回拍出量 (SV)、心拍出量 (CO)、左室拡張末期容積 (LVEDV)、左室収縮末期容積 (LVESV)、左室駆出分画 (LVEF)、総末梢血管抵抗 (TPR)、dv/dt max、Peak filling rate (PFR)、Time to PFR (TPFR)、1/3 Filling fraction (1/3FF) については、CO で 4.15 $\pm$ 0.55L/分から 4.98 $\pm$ 0.69 L/分への有意な増加と TPR で 2,611 $\pm$ 590dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm<sup>-5</sup> から 1,702 $\pm$ 275 dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm<sup>-5</sup> への有意な減少を認めた以外は、有意な変動は認められず、マニジピン塩酸塩製剤による降圧は末梢血管抵抗の減少が主な機序と考えられた<sup>19)</sup>。

### ②降圧作用

#### i) 血圧日内変動に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

WHO の病期分類第 I 期及び第 II 期の本態性高血圧症患者 32 例に 7 日間の観察期（プラセボ投与）の後、マニジピン塩酸塩製剤 1 日 1 回 2.5mg 投与より開始し、十分な降圧効果が得られない場合には、5mg/日→10mg/日→20mg/日と増量し、十分な降圧効果が得られた時点（平均投与期間：12.4 日、平均投与量：12.3mg）で血圧日内変動に及ぼす影響を検討した。

マニジピン塩酸塩製剤投与により、収縮期血圧は観察期 170.6 $\pm$ 16.0mmHg から治療期 148.5 $\pm$ 17.8mmHg に、同じく拡張期血圧は 103.1 $\pm$ 7.8mmHg から 88.2 $\pm$ 10.2mmHg、平均血圧も 125.6 $\pm$ 8.0mmHg から 108.3 $\pm$ 11.2mmHg と有意な下降を示し、脈拍数は観察期 71.4 $\pm$ 6.3 回/分から治療期 70.8 $\pm$ 7.2 回/分と変動を認めなかった。血圧の日内較差は収縮期血圧で観察期の 35.5 $\pm$ 19.2 mmHg に対して、治療期で 32.3 $\pm$ 13.2mmHg、同じく拡張期血圧では観察期 22.0 $\pm$ 9.8 mmHg、治療期 22.0 $\pm$ 10.8mmHg、平均血圧も 24.3 $\pm$ 11.3mmHg、治療期

23.2±11.2mmHg で終日安定した降圧効果が認められ、血圧日内変動に影響を及ぼさないと考えられた<sup>6)</sup>。

ii) 24 時間血圧モニターを使用した試験成績 (本態性高血圧症及び腎性高血圧症患者)

本態性高血圧症及び腎性高血圧症患者 6 例に 7 日間の観察期 (プラセボ投与) の後、マニジピン塩酸塩製剤 1 日 1 回 5mg 投与より開始し、十分な降圧効果が得られない場合には、10mg/日→20mg/日と増量し 2~3 週間投与し、30 分毎に ABPM (携帯型血圧連続測定装置) にて 24 時間血圧変動を測定した。

マニジピン塩酸塩製剤投与により、収縮期血圧は観察期 174±25mmHg から治療期 139±8mmHg に、同じく拡張期血圧は 106±11mmHg から 89±12mmHg、平均血圧も 128±14mmHg から 106±10mmHg と有意な下降を示した。24 時間血圧の平均値を比較すると収縮期血圧は観察期 164±24mmHg、治療期 147±16mmHg、同じく拡張期血圧は 97±12mmHg から 87±9mmHg であったが、脈拍数には明らかな変動を認めなかった。昼間血圧 (午前 9 時から午後 5 時) の平均値では、収縮期血圧が観察期 169±23mmHg、治療期 147±13mmHg、同じく拡張期血圧は 102±12mmHg から 88±7mmHg であり、夜間血圧 (午前 1 時から午前 5 時) も収縮期血圧が観察期 154±23mmHg、治療期 137±16mmHg、同じく拡張期血圧は 92±12mmHg から 81±9mmHg といずれも有意な降圧を示した。

24 時間を通じて測定した血圧及び脈拍数の変動幅 (最大値と最小値との差) を比較すると収縮期血圧が観察期 69±15mmHg、治療期 67±14mmHg、同じく拡張期血圧は 51±12mmHg、42±11mmHg、脈拍数が 36±6 回/分、41±6 回/分で有意な変動は認められなかった。以上の結果から、マニジピン塩酸塩製剤は 24 時間持続する降圧効果を示すが、夜間に過度の降圧はきたしにくいと考えられた<sup>20)</sup>。

### ③腎循環、脳循環に及ぼす影響

i) 腎循環・機能に及ぼす影響 (本態性高血圧症患者)

WHO 病期分類第 I 期、第 II 期の本態性高血圧症患者 10 例に 1 週間の観察期 (プラセボ投与) の後、マニジピン塩酸塩製剤 1 日 1 回 5mg 投与より開始し、十分な降圧効果が得られない場合には、10mg/日→20mg/日と増量し 1 週間投与した。パラアミノ馬尿酸クリアランス法、チオ硫酸クリアランス法により腎血管抵抗、腎血流量、糸球体濾過値を測定・算出し、腎循環・機能に及ぼす影響を検討した。

マニジピン塩酸塩製剤投与により、収縮期血圧/拡張期血圧は観察期の 171±13/101±7mmHg から、投与 1 日目より有意な下降を示し、治療期最終日で 147±13/86±7mmHg と有意な降圧が持続した。脈拍数については、観察期と治療期で有意な変化は認められなかった。

腎血管抵抗は観察期  $2.16 \pm 0.74 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot 1.48 \text{ m}^2 \times 10^4$  から  $1.49 \pm 0.53 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot 1.48 \text{ m}^2 \times 10^4$  に有意に減少し、腎灌流圧も平均血圧で 126±5mmHg から 109±6mmHg と有意に低下したにもかかわらず、腎血流量は  $522 \pm 152 \text{ mL/min/1.48 m}^2$  から  $662 \pm 274 \text{ mL/min/1.48 m}^2$  に、糸球体濾過値は  $81 \pm 19 \text{ mL/min/1.48 m}^2$  から  $93 \pm 21 \text{ mL/min/1.48 m}^2$  へといずれも有意な増加を示した。また、濾過率は  $0.258 \pm 0.047$  から  $0.243 \pm 0.052$  と低下していることから、マニジピン塩酸塩製剤が輸入細動脈のみならず輸出細動脈をも拡張させることを示唆するものと考えられた<sup>21)</sup>。

ii) 脳循環に及ぼす影響 (本態性高血圧症患者)

脳梗塞発症後 2 ヶ月以上経過した本態性高血圧症患者 7 例に 1 週間以上観察期 (プラセボ投与) の後, マニジピン塩酸塩製剤 1 日 1 回 5mg より投与を開始し, 十分な降圧効果の得られない場合には, 10mg/日→15mg/日→20mg/日と増量し, 6~8 週間投与し,  $^{133}\text{Xe}$  吸入法によって脳血流量を測定した。なお, 局所脳血流量の指標として,  $F_1$  (灰白血流量) 値及び ISI (Initial Slope Index) 値を計測して, 各患者の患側及び健側の半球について平均値を求めた。

マニジピン塩酸塩製剤投与により, 収縮期圧は  $178\pm 9\text{mmHg}$  から  $149\pm 9\text{mmHg}$  に, 拡張期圧は  $100\pm 11\text{mmHg}$  から  $83\pm 9\text{mmHg}$ , 平均血圧は  $126\pm 6\text{mmHg}$  から  $105\pm 7\text{mmHg}$  といずれも有意な降圧を示した。 $F_1$  値の平均は患側で  $53.7\pm 19.1\text{mL}/100\text{g 脳}/\text{分}$  から  $52.6\pm 18.0\text{mL}/100\text{g 脳}/\text{分}$ , 健側で  $57.4\pm 18.2\text{mL}/100\text{g 脳}/\text{分}$  から  $55.6\pm 17.9\text{mL}/100\text{g 脳}/\text{分}$ , ISI は, 患側で  $40.9\pm 12.5\text{mL}/100\text{g 脳}/\text{分}$  から  $41.4\pm 10.7\text{mL}/100\text{g 脳}/\text{分}$ , 健側で  $43.7\pm 11.8\text{mL}/100\text{g 脳}/\text{分}$  から  $43.7\pm 10.2\text{mL}/100\text{g 脳}/\text{分}$  と有意な変化を認めなかった。

マニジピン塩酸塩製剤投与は, 収縮期圧, 拡張期圧ともに有意な降圧効果が認められたが, 脳血流量の低下はほとんど認められなかった<sup>22)</sup>。

### (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

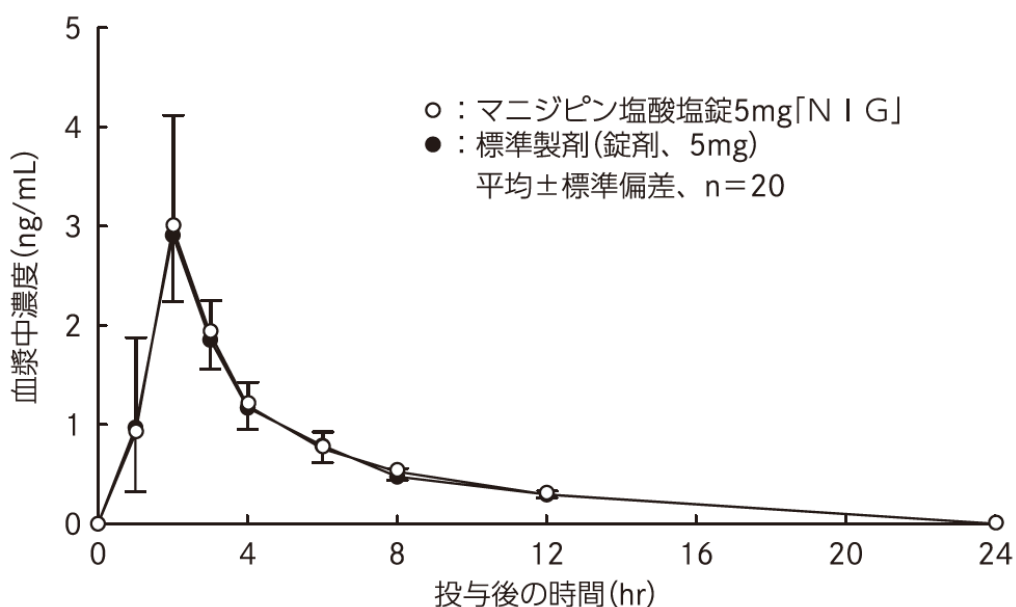
(「VII. 1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>23)</sup>

<マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠（マニジピン塩酸塩として 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ]

	投与量 (mg)	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」	10	13.02±1.54	3.15±1.14	2.2±0.5	4.92±2.30
標準製剤(錠剤, 5mg)	10	12.85±1.55	3.00±0.59	2.1±0.2	4.28±1.08

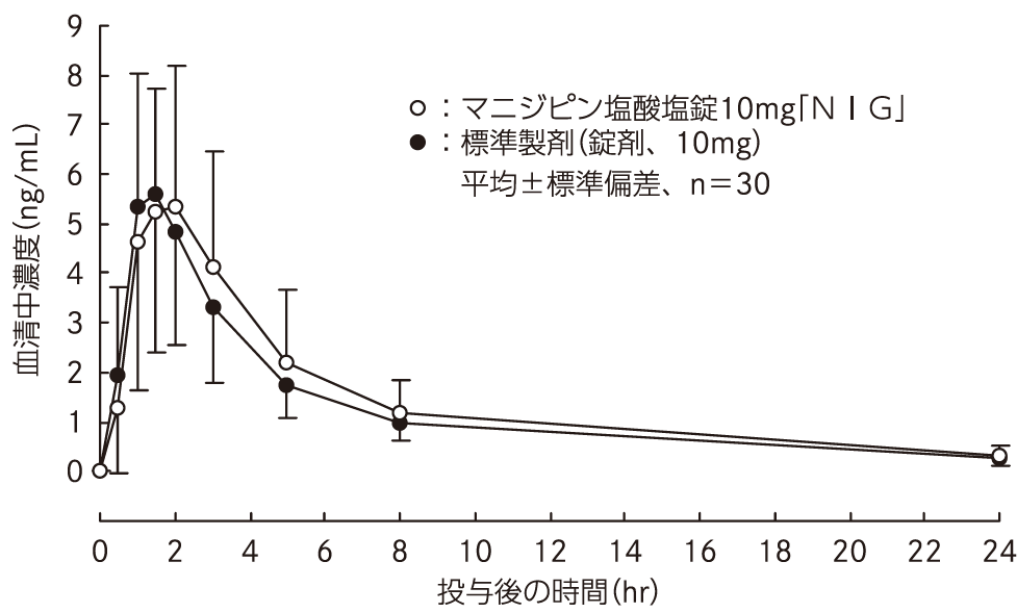
(2 錠投与, Mean±S.D., n=20)

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。

< マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠（マニジピン塩酸塩として 20mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ]

	投与量 (mg)	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」	20	35.08±14.56	6.94±2.90	1.9±1.1	7.31±2.54
標準製剤(錠剤, 10mg)	20	30.77±10.61	6.66±2.66	1.5±0.5	7.30±2.77

(2 錠投与, Mean±S.D., n=30)

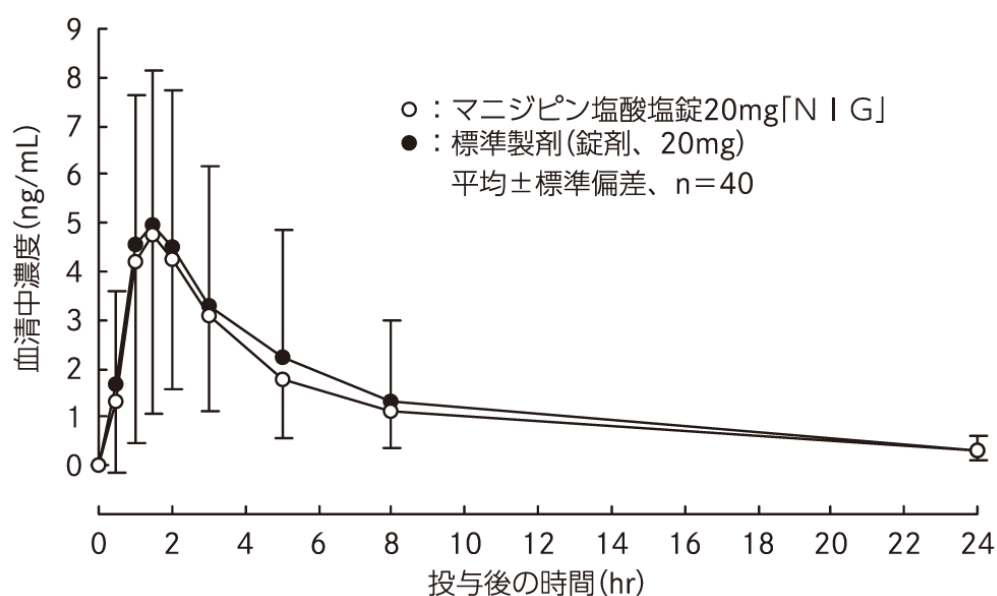
血清中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは、被験者の選択, 体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。



< マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」 >

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（マニジピン塩酸塩として 20mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血清中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ]

	投与量 (mg)	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」	20	30.11±17.96	5.43±3.53	1.6±0.8	8.06±2.06
標準製剤(錠剤、20mg)	20	34.60±32.91	5.78±3.66	1.7±1.0	7.62±1.74

(1 錠投与, Mean±S.D., n=40)

血清中濃度並びに 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。

参考：

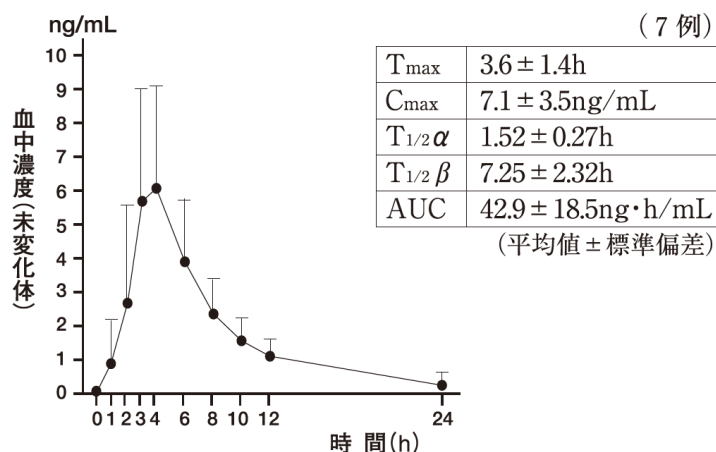
他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような腎機能正常例の本態性高血圧症患者（単回投与時）、健康成人（連続投与時）、腎障害患者、肝障害患者（海外データ）に投与した際の血中濃度に関する成績が報告されている<sup>1)</sup>。

## 1) 腎機能正常例での検討

### ①単回投与での検討

腎機能正常の本態性高血圧症患者7例を対象にマニジピン塩酸塩製剤20mgを朝食後に経口投与し、血漿中濃度を検討した。マニジピン未変化体は投与4時間後にピークである $6.01 \pm 3.07 \text{ ng/mL}$ に達し、その後徐々に減少した。 $C_{\text{max}}$ は $7.1 \pm 3.5 \text{ ng/mL}$ 、 $T_{\text{max}}$ は $3.6 \pm 1.4 \text{ hr}$ 、 $AUC_{0 \sim 24}$ は $42.9 \pm 18.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2 \alpha}^*$ は $1.52 \pm 0.27 \text{ hr}$ 、 $t_{1/2 \beta}^*$ は $7.25 \pm 2.32 \text{ hr}$ であった<sup>24)</sup>。

※2-コンパートメントモデルで算出した



### ②連続投与での検討

健康成人6例にマニジピン塩酸塩製剤20mgを1日1回朝食後に7日間経口投与して、血清中濃度を検討した。マニジピン未変化体は投与1日目および投与7日目ともに投与2時間後にピーク(1日目： $10.6 \pm 4.8 \text{ ng/mL}$ 、7日目： $13.5 \pm 9.5 \text{ ng/mL}$ )を示し、その後徐々に減少した。薬物速度論的パラメータでは、 $C_{\text{max}}$ は1日目 $11.6 \pm 5.7 \text{ ng/mL}$ 、7日目 $15.1 \pm 8.7 \text{ ng/mL}$ 、 $T_{\text{max}}$ は1日目 $2.7 \pm 0.8 \text{ hr}$ 、7日目 $1.8 \pm 0.8 \text{ hr}$ 、 $AUC_{0 \sim 24}$ は1日目 $60.2 \pm 33.8 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、7日目 $85.2 \pm 58.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2 \alpha}$ は1日目 $1.3 \pm 0.5 \text{ hr}$ 、7日目 $1.2 \pm 0.4 \text{ hr}$ 、 $t_{1/2 \beta}$ は1日目 $8.3 \pm 0.9 \text{ hr}$ 、7日目 $11.2 \pm 1.0 \text{ hr}$ であり、有意な $T_{\text{max}}$ の減少と $t_{1/2 \beta}$ の延長がみられたが、 $C_{\text{max}}$ および $AUC_{0 \sim 24}$ と $t_{1/2 \alpha}$ については有意な変動を認めなかった。 $C_{\text{min}}$ (最小血中濃度)は投与6日目以降 $1.0 \pm 0.8 \sim 1.1 \pm 0.9 \text{ ng/mL}$ で平衡に達していた<sup>25)</sup>。

## 2) 腎障害患者での検討

腎障害患者(血清クレアチニン値： $1.4 \sim 6.5 \text{ mg/dL}$ )10例にマニジピン塩酸塩製剤20mgを1日1回朝食後に8日間経口投与して、1日目と8日目に血中濃度を検討した。マニジピン未変化体は1日目では3時間後( $7.2 \pm 6.3 \text{ ng/mL}$ )、8日目では4時間後( $8.5 \pm 7.3 \text{ ng/mL}$ )にピークに達し、以降徐々に消失した。

薬物速度論的パラメータでは、 $C_{\text{max}}$ は1日目 $9.0 \pm 5.4 \text{ ng/mL}$ 、8日目 $12.2 \pm 8.0 \text{ ng/mL}$ 、 $T_{\text{max}}$ は1日目 $3.4 \pm 1.1 \text{ hr}$ 、8日目 $2.8 \pm 1.5 \text{ hr}$ 、 $AUC_{0 \sim 24}$ は1日目 $45.3 \pm 24.7 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、8日目 $69.4 \pm 39.1 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、 $t_{1/2 \alpha}$ は1日目 $1.2 \pm 0.3 \text{ hr}$ 、8日目 $1.5 \pm 0.5 \text{ hr}$ 、 $t_{1/2 \beta}$ は1日目 $8.9 \pm 1.8 \text{ hr}$ 、8日目 $15.5 \pm 9.8 \text{ hr}$ であり、有意な $AUC_{0 \sim 24}$ の増加と $t_{1/2 \beta}$ の延長がみられたが、 $C_{\text{max}}$ および $T_{\text{max}}$ 、 $t_{1/2 \alpha}$ については有意な変動を認めなかった。 $C_{\text{min}}$ は8日目 $1.2 \pm 0.9 \text{ ng/mL}$ 、投与終了1日目 $1.0 \pm 0.6 \text{ ng/mL}$ と、8日目には平衡に達していると推察された。また、単回投与時の薬物動

態、及び連続投与による薬物動態変化は、健康成人と腎障害患者で明らかな差は認められなかった<sup>25)</sup>。

### 3) 肝障害患者での検討 (海外データ)

肝障害患者 8 例を Child の分類により、軽度の肝障害患者 5 例 (grade A) と中等度の肝障害患者 3 例 (grade B) に分類し、健康成人 12 例とともにマニジピン塩酸塩 20mg を朝食後 1 回経口投与して、血中濃度を検討した。

薬物速度論的パラメータでは、C<sub>max</sub> は健康成人で 8.6±3.8ng/mL、軽度肝障害患者で 6.5±2.0ng/mL、中等度肝障害患者で 11.7±3.6ng/mL、同じく T<sub>max</sub> は 1.5hr, 2hr, 3hr でいずれも有意な差は認めなかった。AUC<sub>t</sub> は健康成人で 26.4±10.7ng・hr/mL、軽度肝障害患者で 31.1±20.2ng・hr/mL、中等度肝障害患者で 68.7±23.9ng・hr/mL、同じく AUC<sub>∞</sub> は 29.1±11.3ng・hr/mL, 33.5±20.9ng・hr/mL, 74.5±27.5ng・hr/mL, MRT は 5.3±1.1hr, 6.7±2.7hr, 9.9±3.7hr, t<sub>1/2</sub> は、3.9±1.2hr, 4.8±2.6hr, 8.4±2.5hr で、中等度肝障害患者は健康成人と比較して有意に増加・延長した<sup>26)</sup>。

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

## (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (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

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

ヒト血清に *in vitro* で添加したマニジピン塩酸塩 (0.1, 0.5, 2.5  $\mu$ g/mL) の蛋白結合率は、99.0~99.7%であった (超遠心法)<sup>27)</sup>。

## 3. 吸収

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

[ラット, イヌ]

経口投与された[6-<sup>14</sup>C]マニジピン塩酸塩 (3mg/kg) は小腸から門脈を介して吸収され、その吸収率はラット, イヌでそれぞれ 56%と 36%であった<sup>27)</sup>。

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

[ラット]

ラットでは移行しにくい<sup>27)</sup>。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

[ラット]

妊娠 20 日目のラットに[6-<sup>14</sup>C]マニジピン塩酸塩 (3mg/kg) を経口投与すると、母体血漿では、投与 1 時間でピークである  $0.968 \pm 0.265 \mu$ g/mL を示し、その後、徐々に減少した。胎児血漿, 胎児組織中にも <sup>14</sup>C は投与 1, 4, 8 時間後に検出され、それぞれのピークは胎児血漿で投与 1 時間後  $0.100 \pm 0.055 \mu$ g/mL, 胎児組織では投与 8 時間後  $0.048 \pm 0.005 \mu$ g/g を示したが、それらの濃度は母体血漿中濃度の 1/5~1/20 にすぎなかった。また、<sup>14</sup>C の羊水中濃度は、投与 8 時間後にピークの  $0.019 \pm 0.003 \mu$ g/mL を示したが、胎盤中濃度 (ピーク: 投与 1 時間後  $0.406 \pm 0.170 \mu$ g/g, 8 時間後  $0.241 \pm 0.033 \mu$ g/g) より低いことから、胎児への移行は胎盤を介して行われると考えられた<sup>27)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

(「VIII. 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

参考:

他のマニジピン塩酸塩製剤において, 以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

[ラット]

出産後 14~15 日目のラットに[6-<sup>14</sup>C]マニジピン塩酸塩 (3mg/kg) を経口投与すると, 血漿中の <sup>14</sup>C は投与 1 時間後 0.945±0.081 μg /mL, 4 時間後 0.278±0.051 μg /mL, 8 時間後 0.085±0.019 μg /mL を示したが, 乳汁中では投与 1 時間後 0.616±0.053 μg /mL, 4 時間後 0.613±0.122 μg /mL, 8 時間後 0.427±0.156 μg /mL と血漿中濃度とほぼ同じか, それ以上の濃度で乳汁中へ移行した<sup>2)</sup>。

### (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:

他のマニジピン塩酸塩製剤において, 以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

[ラット]

ラットに[6-<sup>14</sup>C]マニジピン塩酸塩 (3mg/kg) を経口投与すると, 組織にも広く分布し, 各組織における <sup>14</sup>C 濃度はほとんどの組織において 2 時間後にピーク (胃壁では投与 15 分後 4.06±2.11 μg/g) を示し, その後徐々に減少して 48 時間後には低い濃度となった。投与 2 時間後の <sup>14</sup>C 濃度は, 胃壁 1.75±0.92 μg/g, 腸壁 1.46±0.65 μg/g, 肝臓 2.05±0.47 μg/g, 腎臓 0.66±0.18 μg/g, 副腎 0.43±0.13 μg/g であり, 比較的高い濃度で移行したが, その他の組織では血漿中の 0.39±0.06 μg/mL を下回った。また, マニジピンは動脈壁, 静脈壁へ移行し, ピークである投与 2 時間後では血漿中濃度の 0.387 μg/mL に対し, 動脈壁で 0.086 μg/g, 静脈壁で 0.076 μg/g となった<sup>2)</sup>。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で代謝される。

参考:

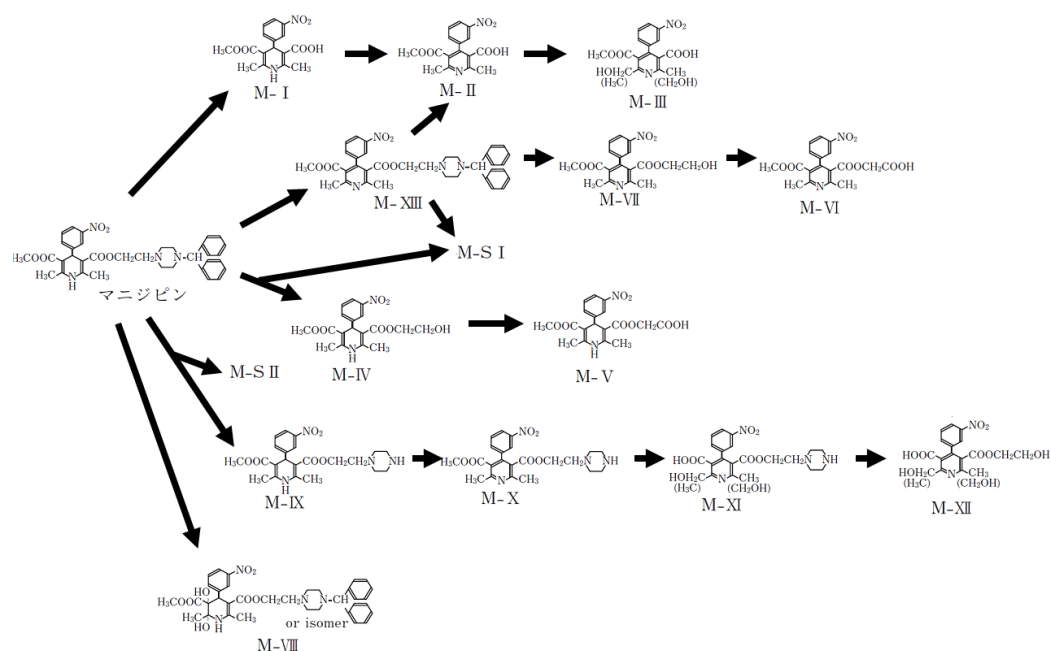
他のマニジピン塩酸塩製剤において, 以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

[ラット, イヌ]

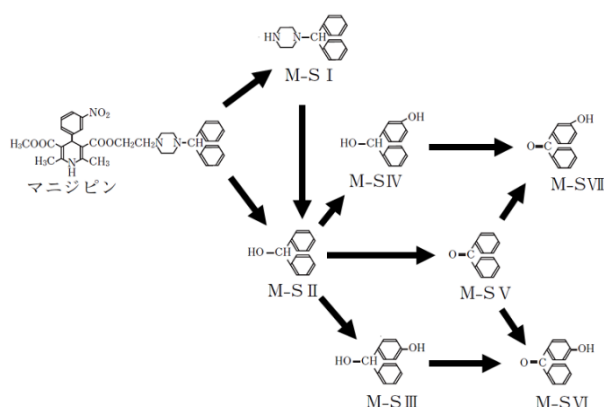
ラットとイヌの体内に吸収されたマニジピン塩酸塩は, おもに肝臓で dihydropyridine 環の pyridine 環への酸化, diphenylmethylpiperazinylethyl エステルと methyl エステルの加水分解, diphenylmethylpiperazinyl 基と diphenylmethyl 基の脱離, dihydropyridine 環と methyl 基の水酸化及びこれらの反応の組み合わせにより M-I ~ M-X III に代謝される。未吸収の化合物と胆汁に排泄された代謝物は, 消化管内で腸内細菌によりさらに極性の高い未同定成分に変換される。マニジピン塩酸塩の代謝によって生成する側鎖成分は, さらに代謝

されて 1-(diphenylmethyl) piperazine, benzhydrol, benzophenone とそれらの水酸化体に変化する<sup>27)</sup>。

### ■ラットとイヌにおける推定代謝経路



### ■ラットとイヌにおける側鎖由来成分の推定代謝経路



## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

本剤は肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

[*in vitro*]

マニジピン塩酸塩は CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2E1 によって代謝される<sup>1)</sup>。

## (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

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。  
代謝物は活性を示さない<sup>1)</sup>。

#### (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

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

[ラット, イヌ]

主な排泄部位は糞であった<sup>27)</sup>。

#### (2) 排泄率

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

腎機能正常の本態性高血圧症患者 14 例にマニジピン塩酸塩製剤 1 日 1 回 20mg を朝食後に経口投与及び、引き続き 1 日休薬後に 6 日間連続投与したときの尿中排泄を検討した。尿中にはマニジピン未変化体は検出されず、すべて代謝物であった。投与 48 時間までに 1 日目ではピリジン系代謝物 4.5%, ジフェニルメタン系代謝物 23.7%, 8 日目ではおのおの 4.9%, 30.5% が排泄された<sup>28)</sup>。

[ラット, イヌ]

[6-<sup>14</sup>C]マニジピン塩酸塩 (3mg/kg) をラットに経口投与したとき、投与量の 17% が尿に、84% が糞に排泄され、48 時間でほぼ終了した。呼気への排泄は 0.5% とわずかであった。イヌに経口投与したときの排泄率は、尿、糞それぞれ 10% と 87% であり、72 時間でほぼ終了した。

[6-<sup>14</sup>C]マニジピン塩酸塩 (3mg/kg) を胆管ろうを形成したラットとイヌに十二指腸内投与すると、24 時間で投与量のそれぞれ 30% と 26% が胆汁に排泄されたが、腸肝循環の程度は少なかった<sup>27)</sup>。

#### (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

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

肝臓疾患を有さない慢性維持透析患者 6 例に透析開始 2 時間前にマニジピン塩酸塩製剤 10mg を経口投与し、ダイアライザーの動脈側と静脈側でマニジピン未変化体及びピリジン系代謝物の濃度を測定した。その結果、動脈側及び静脈側とも差はなく、透析性はなかった<sup>29)</sup>。



## 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

該当記載事項なし

### 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〔動物実験（ラット）で妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている<sup>30)・33)</sup>〕

### 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〔本剤の代謝及び排泄が遅延するおそれがある〕
- (2) 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

- (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<sup>34)</sup>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。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) まれに**過度の血圧低下**を起し、一過性の意識消失、脳梗塞等があらわれることがあるので、このような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (3) 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

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

#### (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
他の降圧剤	相互に作用を増強するおそれがある。	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）が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 <sup>35)・38)</sup> 。	ジゴキシンの排泄が阻害され、血中濃度が上昇することが考えられている。

続き

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)の作用が増強することが報告されている <sup>39), 40)</sup> 。	シメチジンがカルシウム拮抗剤の肝での代謝を抑制すること、又は、シメチジンが胃酸分泌を抑制して消化管のpHを上昇させ、カルシウム拮抗剤の吸収を増加させることが考えられている。
リファンピシン	本剤の作用が減弱することがある <sup>41)</sup> 。	リファンピシンが肝薬物代謝酵素を誘導し、カルシウム拮抗剤の代謝を促進することが考えられている。
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報告されている。	グレープフルーツ中の成分が、本剤の肝薬物代謝酵素であるCYP3A4を阻害することが考えられている。

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

健康成人6例にマニジピン塩酸塩製剤40mgを水もしくはグレープフルーツジュース(GFJ)で服用したとき、光学異性体の(+)マニジピンのC<sub>max</sub>は、水服用の9.3±2.1ng/mLに対してGFJ服用では21.9±8.2ng/mL、AUCも水服用36.4±5.9ng・hr/mLに対してGFJ服用で84.1±33.3ng・hr/mLと有意な増加を示した。また、(-)マニジピンにおいてもC<sub>max</sub>は、水服用の5.6±1.2ng/mLに対してGFJ服用では17.2±7.3ng/mL、AUCも水服用24.1±4.1ng・hr/mLに対してGFJ服用で58.7±22.5ng・hr/mLと有意な増加を示した<sup>42)</sup>。

## 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。

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

マニジピン塩酸塩製剤の承認時までの調査では865例中129例(14.9%)に、製造販売後の使用成績調査(再審査終了時点)では11,170例中329例(2.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

他のマニジピン塩酸塩製剤の試験・調査あるいは自発報告において、以下のような副作用がみとめられたとの報告がある<sup>1)</sup>。

### (2) 重大な副作用と初期症状 (いずれも0.1%未満)

- 1) **過度の血圧低下**による**一過性の意識消失**、**脳梗塞**等があらわれることがある。(「高齢者への投与」の項参照)
- 2) **無顆粒球症**、**血小板減少**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。

- 3) **心室性期外収縮，上室性期外収縮**があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) **紅皮症**があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

他のマニジピン塩酸塩製剤の試験・調査あるいは自発報告において，以下のような副作用がみとめられたとの報告がある<sup>1)</sup>。

### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓 <sup>注1)</sup>	AST(GOT), ALT(GPT), Al-P, LDH, $\gamma$ -GTPの上昇	ビリルビンの上昇
腎臓 <sup>注1)</sup>	BUN, クレアチニンの上昇	
血液		好酸球増多
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹, そう痒	光線過敏症
口腔 <sup>注2)</sup>		歯肉肥厚
循環器	顔のほてり, 顔面潮紅, 熱感, 動悸, 頻脈	結膜充血, 胸部痛
精神神経系	めまい, 立ちくらみ, 頭痛, 頭重感	しびれ感, 不眠, 眠気, パーキンソン様症状の増悪又は顕性化
消化器	悪心, 嘔吐, 食欲不振, 胃部不快感, 胸やけ, 腹痛, 腹部膨満感, 便秘, 口渇	下痢, 味覚異常, 口内炎
筋・骨格系		筋肉痛, 肩こり, 筋痙攣, CK(CPK)の上昇
その他	全身倦怠感, 脱力感, 浮腫, 頻尿, 血清総コレステロール, 尿酸, トリグリセライドの上昇	乳び腹水(腎不全患者に投与した場合) <sup>注2)</sup> , 女性化乳房 <sup>注2)</sup> , 息切れ, 咳, 発汗, 血清カリウム低下

注1) 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。

注2) このような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

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤の承認時及び製造販売後の調査において，以下のような副作用発現状況の報告がある<sup>1)</sup>。

#### ■副作用発現状況<sup>1)</sup>

	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
調査施設数	348	943	1,291
調査症例数	865	11,170	12,035
副作用発現症例数	129	329	458
副作用発現件数	232	464	696
副作用発現症例率(%)	14.9	2.9	3.8

## ■種類別副作用の発現頻度<sup>1)</sup>

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	9 (1.04)	15 (0.13)	24 (0.20)
紅斑性発疹	2 (0.23)	0	2 (0.02)
顔面紅斑	0	1 (0.01)	1 (0.01)
湿 疹	2 (0.23)	0	2 (0.02)
蕁麻疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
そう痒 (症)	1 (0.12)	2 (0.02)	3 (0.02)
かゆみ	0	3 (0.03)	3 (0.02)
そう痒感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
皮膚そう痒症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
発 疹	4 (0.46)	7 (0.06)	11 (0.09)
中毒疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
皮 疹	1 (0.12)	0	1 (0.01)
薬 疹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
筋・骨格系障害	0	3 (0.03)	3 (0.02)
関節痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
筋 (肉) 痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
筋肉痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
膠原病	0	1 (0.01)	1 (0.01)
リウマチ様関節炎悪化	0	1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	26 (3.01)	88 (0.79)	114 (0.95)
頸部硬直	0	1 (0.01)	1 (0.01)
眩 暈	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
頭がくらくらする	0	2 (0.02)	2 (0.02)
意識障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)
失語症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭 痛	6 (0.69)	35 (0.31)	41 (0.34)
頭重 (感)	7 (0.81)	18 (0.16)	25 (0.21)
手指しびれ (感)	1 (0.12)	0	1 (0.01)
手足のしびれ (感)	1 (0.12)	0	1 (0.01)
歩行困難	0	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい	16 (1.85)	21 (0.19)	37 (0.31)
頭のふらつき	0	2 (0.02)	2 (0.02)
立ちくらみ	3 (0.35)	4 (0.04)	7 (0.06)
ふらつき (感)	0	11 (0.10)	11 (0.09)
ふらふら (感)	0	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい感	0	3 (0.03)	3 (0.02)
自律神経系障害	0	2 (0.02)	2 (0.02)
発 汗	0	1 (0.01)	1 (0.01)
冷 汗	0	1 (0.01)	1 (0.01)
視覚障害	4 (0.46)	1 (0.01)	5 (0.04)
眼の異常	1 (0.12)	0	1 (0.01)
眼のしょぼしょぼ (感)	1 (0.12)	0	1 (0.01)
眼球充血	1 (0.12)	0	1 (0.01)
結膜充血	0	1 (0.01)	1 (0.01)
眼のちらつき	1 (0.12)	0	1 (0.01)
その他の特殊感覚障害	1 (0.12)	0	1 (0.01)
苦 味	1 (0.12)	0	1 (0.01)
精神障害	2 (0.23)	3 (0.03)	5 (0.04)
無気力	2 (0.23)	0	2 (0.02)
記憶障害	0	1 (0.01)	1 (0.01)
不眠 (症)	0	1 (0.01)	1 (0.01)
浮遊感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
消化管障害	20 (2.31)	19 (0.17)	39 (0.32)
胃 炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
嘔 気	7 (0.81)	4 (0.04)	11 (0.09)
悪 心	1 (0.12)	0	1 (0.01)
むかつき	2 (0.23)	0	2 (0.02)
嘔 吐	3 (0.35)	3 (0.03)	6 (0.05)
下 痢	0	3 (0.03)	3 (0.02)
口 渴	2 (0.23)	2 (0.02)	4 (0.03)
口渇感	1 (0.12)	0	1 (0.01)
胃もたれ感	1 (0.12)	0	1 (0.01)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
食欲不振	0	4 (0.04)	4 (0.03)
腹 痛	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
胃不快感	2 (0.23)	4 (0.04)	6 (0.05)
心窩部痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)
上腹部異和感	1 (0.12)	0	1 (0.01)
便 秘	2 (0.23)	0	2 (0.02)
腹部膨満	0	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部膨満感	2 (0.23)	1 (0.01)	3 (0.02)
胃腸症状	0	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	31 (3.58)	36 (0.32)	67 (0.56)
Al-P 上昇	7 (0.81)	9 (0.08)	16 (0.13)
血清 LDH 上昇	11 (1.27)	10 (0.09)	21 (0.17)
血清 GOT 上昇	9 (1.04)	18 (0.16)	27 (0.22)
血清 GPT 上昇	14 (1.62)	20 (0.18)	34 (0.28)
血清ビリルビン上昇	1 (0.12)	0	1 (0.01)
γ-GTP 上昇	8 (0.92)	13 (0.12)	21 (0.17)
代謝・栄養障害	15 (1.73)	10 (0.09)	25 (0.21)
CPK 上昇	1 (0.12)	0	1 (0.01)
空腹時血糖値上昇	2 (0.23)	0	2 (0.02)
高コレステロール血症	5 (0.58)	4 (0.04)	9 (0.07)
高尿酸血症	4 (0.46)	1 (0.01)	5 (0.04)
血中尿酸上昇	0	4 (0.04)	4 (0.03)
低カリウム血症	2 (0.23)	0	2 (0.02)
高蛋白血症	1 (0.12)	0	1 (0.01)
高トリグリセライド血症	4 (0.46)	1 (0.01)	5 (0.04)
心・血管障害 (一般)	0	20 (0.18)	20 (0.17)
起立性低血圧	0	3 (0.03)	3 (0.02)
血圧上昇	0	1 (0.01)	1 (0.01)
低血圧	0	6 (0.05)	6 (0.05)
血圧降下	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血圧低下	0	10 (0.09)	10 (0.08)
心拍数・心リズム障害	16 (1.85)	50 (0.45)	66 (0.55)
徐 脈	0	1 (0.01)	1 (0.01)
心悸亢進	0	2 (0.02)	2 (0.02)
動 悸	15 (1.73)	40 (0.36)	55 (0.46)
頻 脈	1 (0.12)	8 (0.07)	9 (0.07)
血管 (心臓外) 障害	0	5 (0.04)	5 (0.04)
潮紅 (フラッシング)	0	2 (0.02)	2 (0.02)
顔面発赤	0	1 (0.01)	1 (0.01)
全身発赤	0	1 (0.01)	1 (0.01)
脳虚血	0	1 (0.01)	1 (0.01)
呼吸器系障害	2 (0.23)	1 (0.01)	3 (0.02)
息切れ	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
呼吸異常	1 (0.12)	0	1 (0.01)
赤血球障害	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
貧 血	0	1 (0.01)	1 (0.01)
赤血球減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘマトクリット値減少	0	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘモグロビン減少	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
白血球・網内系障害	7 (0.81)	5 (0.04)	12 (0.10)
好中球減少	1 (0.12)	0	1 (0.01)
好酸球増多 (症)	1 (0.12)	2 (0.02)	3 (0.02)
単球増多 (症)	1 (0.12)	0	1 (0.01)
白血球減少 (症)	1 (0.12)	3 (0.03)	4 (0.03)
白血球増多 (症)	3 (0.35)	0	3 (0.02)
好中球増多 (症)	1 (0.12)	0	1 (0.01)
リンパ球減少	1 (0.12)	0	1 (0.01)
リンパ球増多 (症)	1 (0.12)	0	1 (0.01)
血小板・出血凝血障害	2 (0.23)	1 (0.01)	3 (0.02)
血小板増加	2 (0.23)	0	2 (0.02)
血小板減少 (症)	0	1 (0.01)	1 (0.01)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
泌尿器系障害	12 (1.39)	14 (0.13)	26 (0.22)
血中クレアチニン上昇	6 (0.69)	6 (0.05)	12 (0.10)
多尿	1 (0.12)	2 (0.02)	3 (0.02)
尿量増加	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
蛋白尿	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
BUN上昇	6 (0.69)	6 (0.05)	12 (0.10)
排尿頻回	1 (0.12)	0	1 (0.01)
頻尿	3 (0.35)	1 (0.01)	4 (0.03)
一般的全身障害	33 (3.82)	121 (1.08)	154 (1.28)
悪寒	0	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面浮腫	3 (0.35)	0	3 (0.02)
眼瞼腫脹	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胸内苦悶感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
胸内不安感	1 (0.12)	0	1 (0.01)
胸部不快感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
易疲労感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
倦怠(感)	2 (0.23)	4 (0.04)	6 (0.05)
気分不良	1 (0.12)	5 (0.04)	6 (0.05)

副作用名は MedDRA (Ver. 7.1) により PT [基本語] にて記載した。

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
全身倦怠(感)	2 (0.23)	2 (0.02)	4 (0.03)
不快感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
意欲減退	0	1 (0.01)	1 (0.01)
全身異和感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
腹水	0	1 (0.01)	1 (0.01)
浮腫	1 (0.12)	3 (0.03)	4 (0.03)
ほてり	1 (0.12)	12 (0.11)	13 (0.11)
顔のほてり	12 (1.39)	30 (0.27)	42 (0.35)
顔面潮紅	6 (0.69)	39 (0.35)	45 (0.37)
顔面熱感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
全身熱感	0	1 (0.01)	1 (0.01)
のぼせ(感)	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
下肢浮腫	1 (0.12)	7 (0.06)	8 (0.07)
下肢脱力感	1 (0.12)	0	1 (0.01)
脱力(感)	1 (0.12)	3 (0.03)	4 (0.03)
下腿浮腫	0	3 (0.03)	3 (0.02)
熱感	3 (0.35)	2 (0.02)	5 (0.04)
だるさ	0	1 (0.01)	1 (0.01)

(カルスロット錠 承認時資料集計：1990年6月)

(カルスロット錠 製造販売後の使用成績調査集計：1996年8月)

#### (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

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような報告がある<sup>1)</sup>。

70歳以上の高齢者では、3,250例中76例(2.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている<sup>1)</sup>。

(カルスロット錠 再審査終了時点)

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用：過敏症（発疹，そう痒，光線過敏症）があらわれた場合には投与を中止すること。

#### 9. 高齢者への投与

高齢者では低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら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（脳梗塞等が起こるおそれがある）]

#### 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）で妊娠期間及び分娩時間が延長することが報告されている<sup>30)-33)</sup>]
- (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、授乳を避けさせること。[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<sup>27)</sup>]

## 11. 小児等への投与

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

該当記載事項なし

## 13. 過量投与

該当記載事項なし

## 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。)

- (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、医師の指示なしに服用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。

## 15. その他の注意

CAPD（持続的外来腹膜透析）施行中の患者の透析排液が白濁することがあり、透析排液中にトリグリセライド等脂質の増加が認められたとの報告がある<sup>43)</sup>。腹膜炎等との鑑別に留意すること。

## 16. その他

該当記載事項なし

## 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

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような安全性薬理試験の報告がある<sup>1)</sup>。

マニジピン塩酸塩の一般薬理作用を、マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びネコを用いて検討した。

マニジピン塩酸塩は、中枢及び体性神経系に対して著明な作用を示さなかった。自律神経系に関しては、麻酔ネコの洞反射及びノルアドレナリンの昇圧反応を抑制した。この作用はむしろマニジピン塩酸塩の薬効薬理作用と関連性があると考えられる。一方、消化器系において、幽門結紮ラットの胃液分泌を抑制したが、マウスの腸管内容輸送能、麻酔ネコの胃腸管運動に対しては軽度な抑制を示したにすぎなかった。また、摘出平滑筋に対しても抑制作用を示したが、平滑筋によって抑制の程度に差がみられた<sup>4)</sup>。

#### (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

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような単回投与毒性試験の報告がある<sup>1)</sup>。

LD<sub>50</sub>, mg/kg

投与経路	マウス <sup>4)</sup>		ラット <sup>4)</sup>	
	♂	♀	♂	♀
経口	190	171	247	156

## (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような反復投与毒性試験の報告がある<sup>1)</sup>。

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
ラット	5 週間 <sup>46)</sup>	経口	3, 10, 30	10
	26 週間 <sup>47)</sup>	経口	2, 6, 20	6
	1 年間 <sup>48)</sup>	経口	2, 6, 20	6
イヌ	5 週間 <sup>49)</sup>	経口	0.3, 1, 3, 10	3
	26 週間 <sup>50)</sup>	経口	0.3, 1, 3	1
	1 年間 <sup>51)</sup>	経口	0.3, 1, 3	3

ラット：5 週間、26 週間及び 1 年間投与試験のいずれにおいても高用量群（それぞれ 30, 20 及び 20mg/kg/日）で体重増加の抑制が、さらに、5 週間投与試験の高用量群では摂餌量の減少が認められている。尿検査では異常はないが、各試験の高用量群で飲水量の増加が、また、5 及び 26 週間投与試験の高用量群で尿量の増加が認められている。血液検査では各試験の高用量群に共通して赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値が高値を示し、また、BUN の増加が認められているが、これらは尿量の増加並びにこれに起因する血液濃縮による変化と考えられる<sup>1)</sup>。

イヌ：5 週間、26 週間及び 1 年間投与試験に共通して 3mg/kg/日以上群で心拍数の増加を認めている。さらに 5 週間投与試験の 10mg/kg/日群において心拍数の増加に伴うと考えられる心電図変化を認め、病理組織学的検査では心筋線維の萎縮、線維化等の変化が認められている。これらの変化はβ遮断剤の併用投与により、いずれも消失することが確認されており、薬理作用である降圧に伴う反射性の頻脈によるものと考えられる<sup>52)</sup>。

## (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような生殖発生毒性試験の報告がある<sup>1)</sup>。

試験	動物種	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)	
			親動物	胎児, 出生児
繁殖試験 <sup>53)</sup>	ラット	1, 3, 10, 30	3	3
器官形成期投与試験 <sup>54)</sup>	ラット	3, 10, 30	10	10
器官形成期投与試験 <sup>55)</sup>	ウサギ	10, 30, 100	30	30
周産期及び授乳期投与試験 <sup>56)</sup>	ラット	1, 3, 10	3	3

(投与経路は経口)

親動物では、ラット及びウサギとも各試験の高用量群で、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められている。ラットの繁殖試験並びに周産期・授乳期投与試験では、10mg/kg/日以上で、母動物に分娩所要時間の延長と妊娠期間の延長が認められている。この分娩障害は平滑



筋弛緩作用に起因すると考えられている。胎児の観察では、ラットの繁殖試験及びウサギの器官形成期投与試験の高用量で胎児体重の低下が、ラットの器官形成期投与試験では胎児の骨化遅延が認められているが、この原因は母動物でみられた体重増加抑制及び摂餌量減少の二次的影響と考えられる。出生児の観察では、ラットの繁殖試験並びに周産期・授乳期投与試験において 10mg/kg/日以上で、死産児数の増加及び生後 4 日までの生存率の低下が認められているが、新生児死亡の原因は母動物の分娩障害によるものと考えられる。親動物、胎児、新生児とも、各試験のいずれにおいても上記以外には特記すべき変化は認められていない<sup>1)</sup>。

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

参考：

他のマニジピン塩酸塩製剤において、以下のような抗原性、変異原性及びがん原性等についての試験の報告がある<sup>1)</sup>。

##### 1) 抗原性試験

マウス及びモルモットを用いた試験では抗原性は認められていない<sup>57)</sup>。

##### 2) 変異原性試験

細菌による復帰変異試験<sup>58)</sup>、培養細胞による染色体異常試験<sup>59)</sup>及びマウス小核試験<sup>60)</sup>において変異原性は認められていない。

##### 3) がん原性試験

マウスに 1.2, 4, 12, 40mg/kg/日を 18 ヶ月間<sup>61)</sup>、ラットに 0.6, 2, 6, 20mg/kg/日を 24 ヶ月間<sup>62)</sup>経口投与した試験ではがん原性は認められていない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤	マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」 マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」 マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」	劇薬，処方箋医薬品（注意・医師等の 処方箋により使用すること）
有効成分	マニジピン塩酸塩	劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

外装に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

しゃ光・室温・気密容器保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### （1）薬局での取り扱い上の留意点について

（「X. 1. 規制区分」及び「X. 3. 貯法・保存条件」の項参照）

#### （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

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照）

#### （3）調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

販売名	PTP包装
マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」	100錠（10錠×10）
マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」	100錠（10錠×10）
マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」	100錠（10錠×10）

### 7. 容器の材質

販売名	PTP包装
マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」	塩化ビニルフィルム アルミニウム箔
マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」 マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」	ポリプロピレンフィルム アルミニウム箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：カルスロット錠 5，カルスロット錠 10，カルスロット錠 20

### 9. 国際誕生年月日

不明

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

販売名	承認年月日	承認番号
マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」	2009年 7月 13日	22100AMX02152000
マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」	2009年 5月 28日	22100AMX00851000
マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」	2009年 5月 28日	22100AMX00852000

旧販売名	承認年月日	承認番号
マニジピン塩酸塩錠 5mg「タイヨー」	2009年 7月 13日	22100AMX02152000
マニジピン塩酸塩錠 10mg「タイヨー」	2009年 5月 28日	22100AMX00851000
マニジピン塩酸塩錠 20mg「タイヨー」	2009年 5月 28日	22100AMX00852000

旧販売名	承認年月日	承認番号
カンセリン錠 10	2004年 2月 9日	21600AMZ00124000
カンセリン錠 20	2004年 2月 9日	21600AMZ00125000

**11. 薬価基準収載年月日**

販売名	薬価収載年月日
マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」	2023年 5月 24日
マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」	2023年 5月 24日
マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」	2023年 5月 24日

旧販売名	薬価収載年月日
マニジピン塩酸塩錠 5mg「タイヨー」	2009年 11月 13日
マニジピン塩酸塩錠 10mg「タイヨー」	2009年 11月 13日
マニジピン塩酸塩錠 20mg「タイヨー」	2009年 11月 13日

旧販売名	薬価収載年月日
カンセリン錠 10	2004年 7月 9日
カンセリン錠 20	2004年 7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, 投薬期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
マニジピン塩酸塩錠 5mg「NIG」	2149027F1012 (統一収載コード)	621936103	119361903
マニジピン塩酸塩錠 10mg「NIG」	2149027F2019 (統一収載コード)	621623004	116230104
マニジピン塩酸塩錠 20mg「NIG」	2149027F3015 (統一収載コード)	621623104	116231804

旧販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
マニジピン塩酸塩錠 5mg「タイヨー」	2149027F1012 (統一収載コード)	621936101	119361902
マニジピン塩酸塩錠 10mg「タイヨー」	2149027F2019 (統一収載コード)	621623001	116230103
マニジピン塩酸塩錠 20mg「タイヨー」	2149027F3015 (統一収載コード)	621623101	116231803

## 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 武田テバ薬品株式会社 カルスロット錠 5・10・20 インタビューフォーム (第5版)
- 2) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 3) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (溶出試験)
- 4) 荻原 俊男 他：臨床医薬 1989, 5 : 869
- 5) 熊原 雄一 他：臨床医薬 1989, 5 : 923
- 6) 熊原 雄一 他：臨床医薬 1989, 5 : 905
- 7) 荒川規矩男 他：薬理と治療 1989, 17 : 2681
- 8) 金子 好宏 他：医学のあゆみ 1989, 151 : 471
- 9) 国府 達郎 他：薬理と治療 1989, 17 : 4415
- 10) 小野山 薫 他：臨牀と研究 1989, 66 : 2934
- 11) 金子 好宏 他：基礎と臨床 1989, 23 : 4577
- 12) 第十七改正日本薬局方解説書 C-5254, 廣川書店, 東京 (2016)
- 13) 永岡 明伸 他：薬理と治療 1990, 18 : 2523
- 14) Okabe K., et al : J.Pharmacol.Exp.Ther. 1987, 243 : 703
- 15) Shibouta Y., et al : Jpn.J.Pharmacol. 1988, 48 : 463
- 16) Nakaya H., et al : Eur.J.Pharmacol. 1988, 146 : 35
- 17) Kakihana M., et al : Jpn.J.Pharmacol. 1988, 48 : 223
- 18) 森本 史郎 他：薬理と治療 1990, 18 : 2889
- 19) 外畑 巖 他：Ther.Res. 1989, 10 : 4621
- 20) 青井 渉 他：基礎と臨床 1989, 23 : 3230
- 21) 高島 利一 他：臨床医薬 1989, 5 : 1177
- 22) 飯野 耕三 他：臨床医薬 1989, 5 : 1185
- 23) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 24) 鈴木 伸 他：臨床医薬 1990, 6 : 1089
- 25) 小野山 薫 他：臨牀と研究 1989, 66 : 3944
- 26) Deroubaix X., et al : Int.Clin.Pharmacol.Ther. 1998, 36 : 386
- 27) 吉田 清志 他：薬理と治療 1989, 17 : 2083
- 28) 鈴木 伸 他：基礎と臨床 1989, 23 : 5043
- 29) 村田 敏晃 他：腎と透析 1996, 41 : 709
- 30) Morseth S.L., et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1101
- 31) Morseth S.L., et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1119
- 32) Morseth S.L., et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1141
- 33) Morseth S.L., et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1151
- 34) Bursztyrn M., et al : Arch.Intern.Med. 1986, 146 : 397
- 35) Belz G.G., et al : Lancet 1981, I : 844
- 36) Kirch W., et al : Arch.Toxicol. 1987, Suppl 11 : 310
- 37) Kirch W., et al : J.Cardiovascul.Pharmacol. 1984, 6 (Suppl 7) : 982
- 38) Oyama Y., et al : Am.J.Cardiol. 1984, 53 : 1480

- 39) Smith S.R.,et al : Br.J.Clin.Pharmac. 1987, 23 : 311
- 40) Winship L.C.,et al : Pharmacotherapy 1985, 5 : 16
- 41) 吉本 宏 他 : 日本老年医学会雑誌 1996, 33 : 692
- 42) 菅原 和信 他 : 月刊薬事 1996, 38 : 2591
- 43) 吉本 恵子 他 : 透析会誌 1991, 24 : 1171
- 44) 鬼頭 剛 他 : 薬理と治療 1989, 17 : 3157
- 45) 千葉 祐広 他 : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 961
- 46) 千葉 祐広 他 : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 969
- 47) Wolfe G.W.,et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1017
- 48) Osheroff M.R.,et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1057
- 49) 親跡 昌博 他 : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 987
- 50) Wolfe G.W.,et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1037
- 51) Osheroff M.R.,et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1079
- 52) 倉田 一之 他 : 薬理と治療 1989, 17 : 2563
- 53) 中井 洋一 他 : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1175
- 54) 坂本 豊 他 : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1185
- 55) 田中 憲穂 他 : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1193
- 56) 一ツ町晋也 他 : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1201
- 57) Osheroff M.R.,et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1205
- 58) Osheroff M.R.,et al : 薬理と治療 1989, 17 (Suppl 4) : 1217

## 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

なし

### 2. 海外における臨床支援情報

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

##### 本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

##### 粉碎物の安定性試験

##### マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」

粉碎物の安定性を 40℃、30℃・75%RH 及び 60 万 Lx・hr の保存条件で検討した結果、性状は黄白色の粉末であり、含量は規格内であった。

#### ● 粉碎物 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間		
	開始時	2 週	4 週
性状	黄白色の粉末	黄白色の粉末	黄白色の粉末
含量 (%) ※ <92.0~108.0%>	100.2	99.6	99.2

※：表示量に対する含有率 (%)

#### ● 粉碎物 30℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	保存期間		
	開始時	2 週	4 週
性状	黄白色の粉末	黄白色の粉末	黄白色の粉末
含量 (%) ※ <92.0~108.0%>	110.2	99.4	99.5

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 曝光量 60 万 Lx・hr [2000Lx・白色ガラス瓶密栓]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状	黄白色の粉末	黄白色の粉末
含量 (%) * <92.0~108.0%>	100.2	97.1

※：表示量に対する含有率 (%)

**マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」**

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は淡黄色の粉末であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目	ロット 番号	保存期間		
		開始時	2 週	4 週
性状	5NBR	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末	淡黄色の粉末
残存率 (%)	5NBR	100	98.9	99.1

**マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」**

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状はうすだいたい黄色の粉末であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目	ロット 番号	保存期間		
		開始時	2 週	4 週
性状	261503	うすだいたい黄色の 粉末	うすだいたい黄色の 粉末	うすだいたい黄色の 粉末
残存率 (%)	261503	100	98.6	98.6



## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

### マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号：9N1

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬経管投与ハンドブック（株）じほう」に準じて実施しました。

## マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号 : 336801

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬経管投与ハンドブック（株）じほう」に準じて実施しました。

## マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」

### 1) 試験方法

#### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

#### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

ロット番号 : 336701

### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬経管投与ハンドブック（株）じほう」に準じて実施しました。

### 2. その他の関連資料

なし