

## 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 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 Hydrochloride Tablets

剤形	素錠			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 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・販売開始 年月日		錠 5mg	錠 10mg	錠 20mg
	製造販売承認	2009年 7月 13日	2009年 5月 28日	2009年 5月 28日
	薬価基準収載	2023年 5月 24日	2023年 5月 24日	2023年 5月 24日
	販売開始	2009年 11月 13日	2004年 7月 9日	2004年 7月 9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社			
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2024年2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。

# 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（<https://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て、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書等、あるいは各種の医薬品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、その取り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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>20</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	20
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	20
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>22</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	25
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	25
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	25
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	25
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	26
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	28
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	28
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	28
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>	11. その他.....	28
1. 物理化学的性質.....	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>29</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	29
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>5</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	29
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	29
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	29
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	29
4. 力価.....	6	7. 相互作用.....	30
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	8. 副作用.....	31
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10	10. 過量投与.....	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10	11. 適用上の注意.....	34
9. 溶出性.....	10	12. その他の注意.....	34
10. 容器・包装.....	13	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>35</b>
11. 別途提供される資材類.....	14	1. 薬理試験.....	35
12. その他.....	14	2. 毒性試験.....	35
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>15</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>38</b>
1. 効能又は効果.....	15	1. 規制区分.....	38
2. 効能又は効果に関連する注意.....	15	2. 有効期間.....	38
3. 用法及び用量.....	15	3. 包装状態での貯法.....	38
4. 用法及び用量に関連する注意.....	15	4. 取扱い上の注意点.....	38
5. 臨床成績.....	15	5. 患者向け資材.....	38

## 略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	38
7.	国際誕生年月日 .....	38
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.....	38
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.....	38
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	39
11.	再審査期間 .....	39
12.	投薬期間制限に関する情報.....	39
13.	各種コード .....	39
14.	保険給付上の注意 .....	39
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>40</b>
1.	引用文献 .....	40
2.	その他の参考文献.....	41
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>42</b>
1.	主な外国での発売状況.....	42
2.	海外における臨床支援情報 .....	42
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>43</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	43
2.	その他の関連資料.....	46

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
Cmin	最小血中濃度
Tmax	最高血中濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
LD <sub>50</sub>	半数致死量
S.D.	標準偏差

## I. 概要に関する項目

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、カルスロット錠 5、カルスロット錠 10 及びカルスロット錠 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。

### 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) 重大な副作用として、過度の血圧低下による一過性の意識消失、脳梗塞等、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。

（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

（参考）

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。

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

#### 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、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
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	

#### 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

## 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 5mg 「NIG」

マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」

マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」

#### (2) 洋名

Manidipine Hydrochloride Tablets

#### (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)

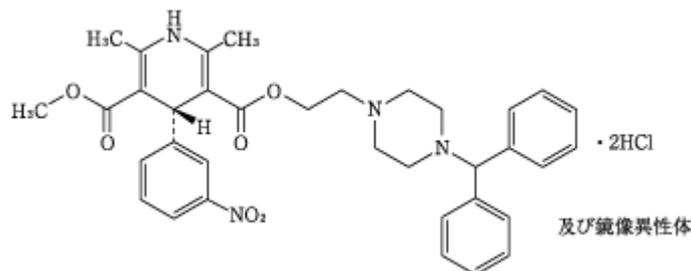
Manidipine Hydrochloride (JAN)

#### (3) ステム (stem)

ニフェジピン系の Ca<sup>2+</sup>チャネル拮抗薬 : -dipine

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式 :



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> · 2HCl

分子量 : 683.62

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-{2-[4-(Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]ethyl}5-methyl(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

特になし

### 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℃（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）

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

光により僅かに帯褐黄白色になる。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### (1) 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。

##### (2) 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

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

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」
色・剤形	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	7.0mm	7.5mm	8.0mm
厚さ	2.8mm	3.0mm	3.2mm
質量	140mg	170mg	200mg
識別コード (PTP)	t 923	t 424	t 425

#### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

#### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

#### (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	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	1錠中： マニジピン塩酸塩 10mg	1錠中： マニジピン塩酸塩 20mg
添加剤	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) 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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2)</sup>

(1) 加速試験

◇マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [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 M5-2 M5-3	適合	適合	適合	適合
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 M5-2 M5-3	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) <45 分、75%以上>	M5-1 M5-2 M5-3	75.2~97.5	81.5~94.1	86.2~96.90	84.8~94.4
含量 (%) ※1 <92.0~108.0%>	M5-1 M5-2 M5-3	99.8±0.5※2	99.6±0.4※2	99.3±0.2※2	98.5±0.3※2

※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 40℃・75%RH [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 3EOM 4EOM	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) <45 分、75%以上>	1HKM 3EOM 4EOM	91.2~100.9	91.0~100.3	92.7~99.1	91.5~97.3
含量 (%) ※1 <92.0~108.0%>	1HKM 3EOM 4EOM	99.8±1.1※2	99.3±1.0※2	99.4±1.0※2	99.0±1.1※2

※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 40℃・75%RH [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 (%) *1 <92.0~108.0%>	5EOM 6EOM 7EOM	100.3±1.0**2	99.5±0.8	98.9±1.0**2	99.7±1.1**2

※1：表示量に対する含有率 (%)

※2：平均値±S.D.

(2) 無包装状態の安定性

◇マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」 無包装 40℃ [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	割線入りの黄白色の素錠	割線入りの黄白色の素錠
	2		
	3		
溶出性 (%) <45 分、75%以上>	1	84.4～ 89.7	81.7～91.5
	2	81.5～ 88.7	85.4～95.2
	3	90.3～104.3	86.4～90.7
含量 (%) * <92.0～108.0%>	1	101.1	99.8
	2	101.5	101.0
	3	101.8	96.9
(参考値) 硬度 (kg)	1	4.40～5.63	4.38～5.77
	2	4.17～5.23	4.18～5.24
	3	4.16～4.93	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 (%)

## 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（物理化学的変化）

該当しない

## 9. 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」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号別添）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

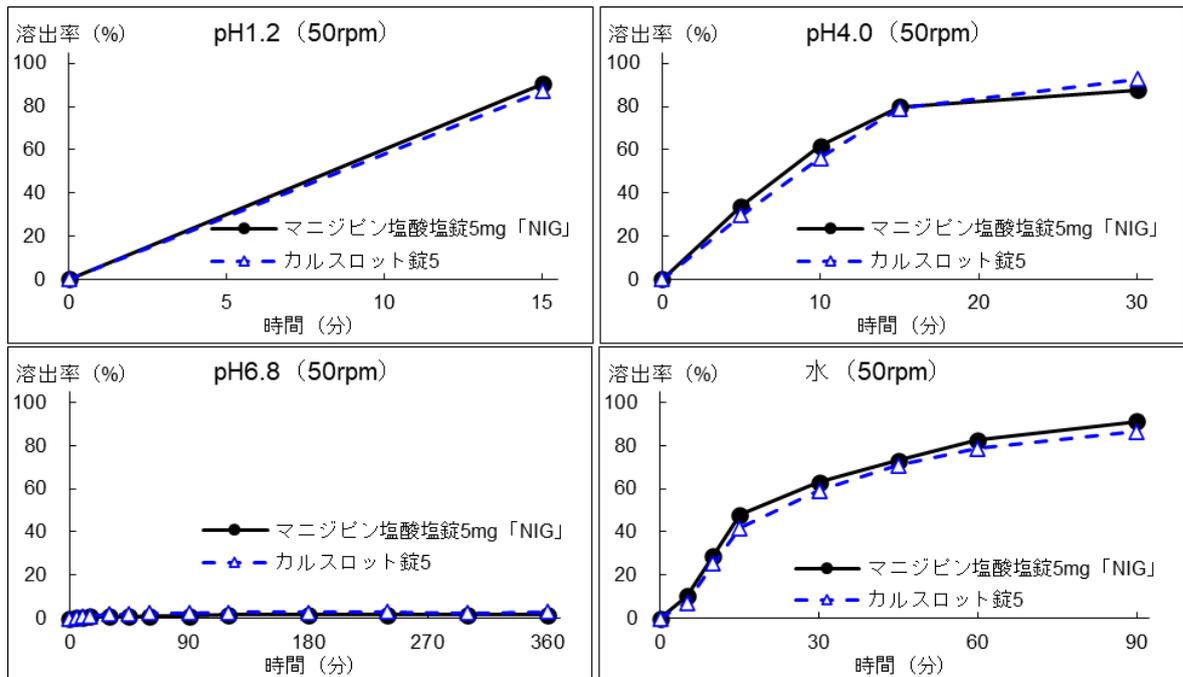
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[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（カルスロット錠 5）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

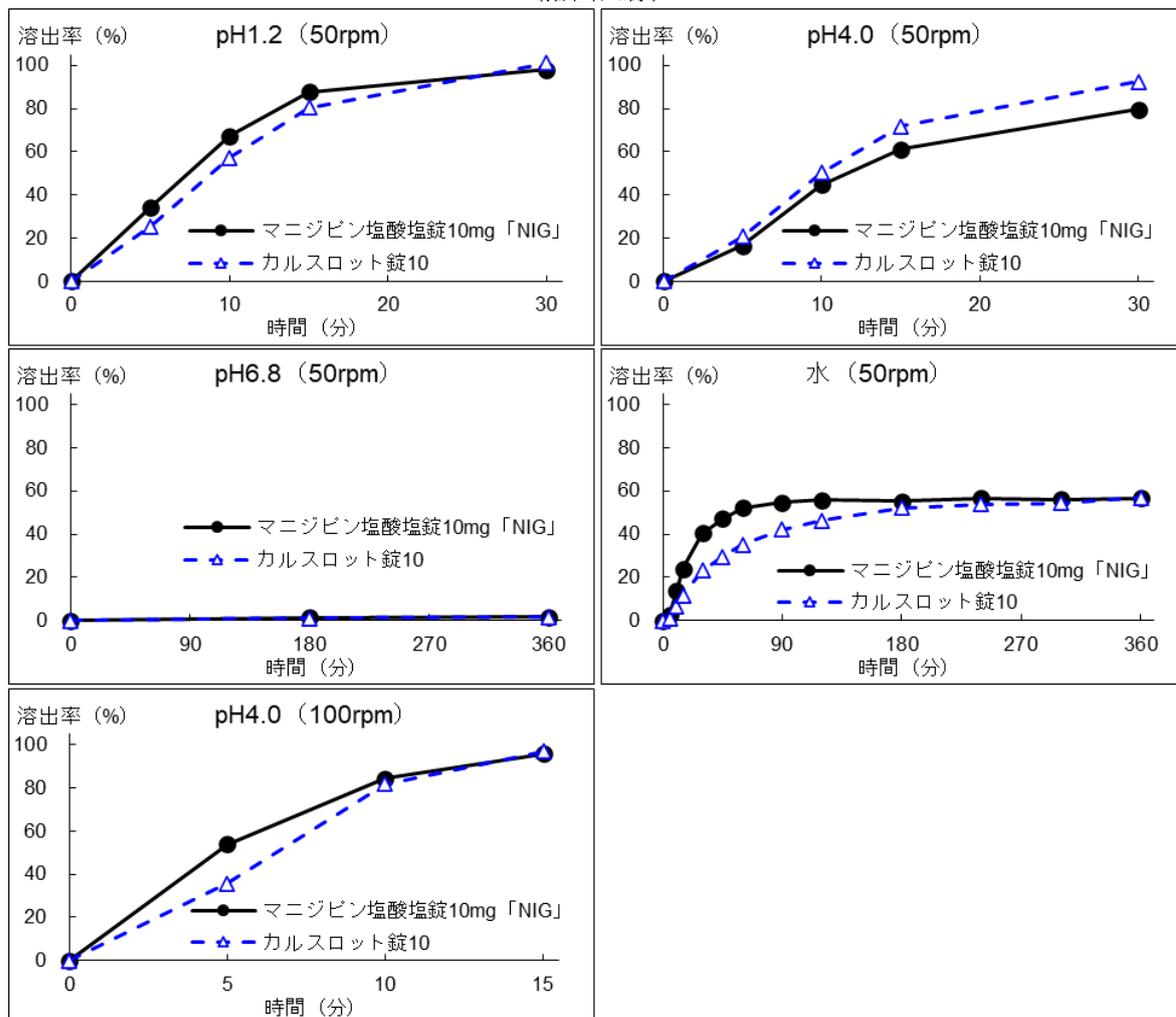
回転数及び試験液： 50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

[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（カルスロット錠 10）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)

< マンジピン塩酸塩錠 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

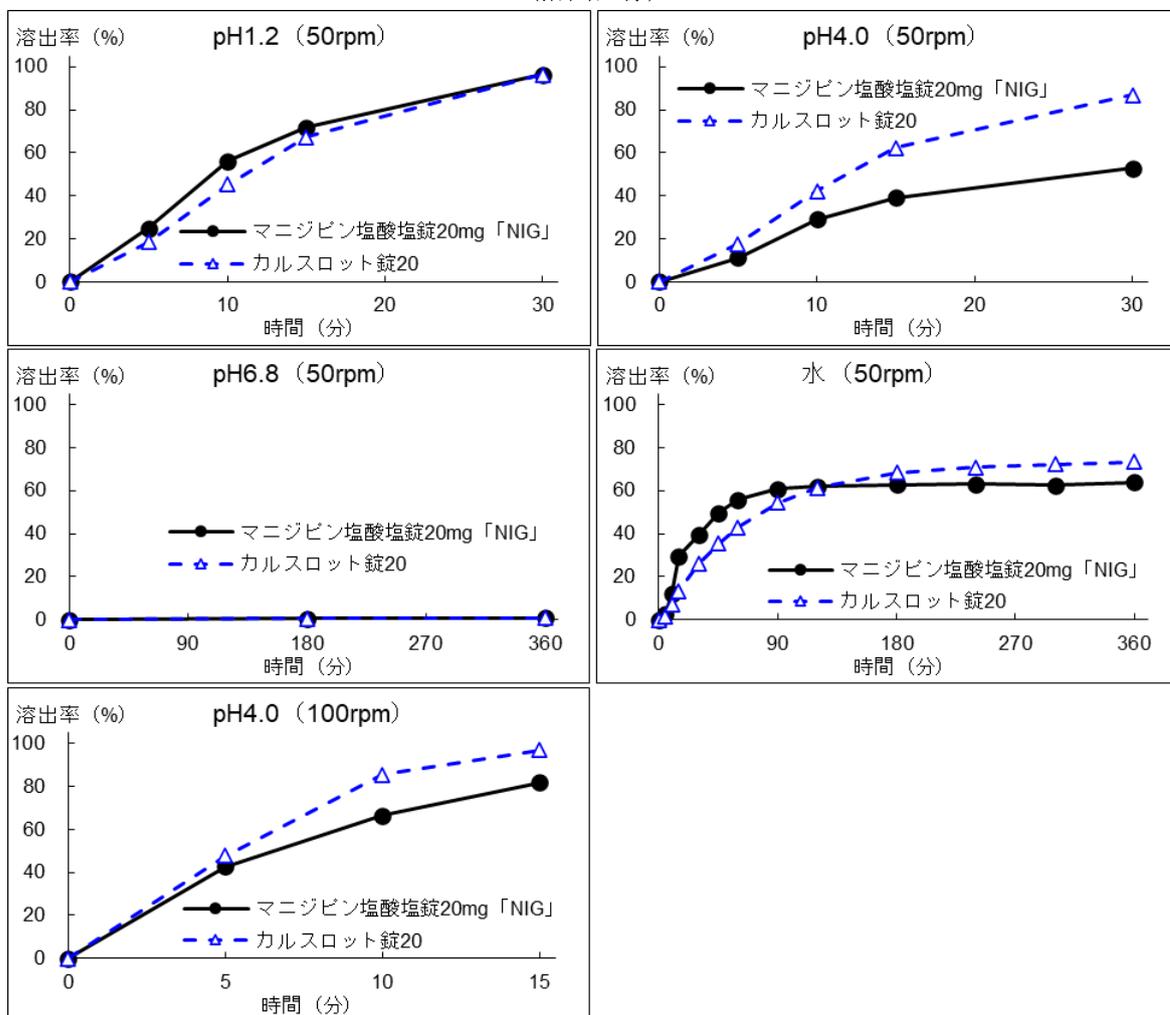
回転数及び試験液： 50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

[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 $\pm$ 15%の範囲になかった。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（カルスロット錠 20）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)

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包装

< マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」 >

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

< マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」 >

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

< マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」 >

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

### (3) 予備容量

該当しない

**(4) 容器の材質**

販売名	PTP 包装
マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」	PTP : 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」	PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当記載事項なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

##### 17.1.1 国内臨床試験

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>4)8)</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・中等症)	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

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、マニジピン塩酸塩の有用性が認められている。

##### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)

本態性高血圧 (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<sup>9)</sup>。

副作用は7.0% (157例中11例) に認められ、主な副作用は、めまい (3例) であった。

(参考)

○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）用量反応探索試験

該当資料なし

### （4）検証的試験

#### 1）有効性検証試験

該当資料なし

#### 2）安全性試験

該当資料なし

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の長期投与試験の検討の成績が報告されている<sup>1)</sup>。

○安全性試験

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回朝食後にマニジピン塩酸塩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) 本剤の用法及び用量は「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) 患者・病態別試験

該当資料なし

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の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>6)</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>7)</sup>。

## (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

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調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当しない

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の忍容性試験、探索的試験、無作為化並行用量反応試験の成績が報告されている<sup>9)</sup>。

### ○忍容性試験

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>10)</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。自他覚的副作用は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>11)</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>12)</sup>。

注) 本剤の用法及び用量は「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。

○無作為化並行用量反応試験

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>4)</sup>。

○比較試験

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>5)</sup>

## 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

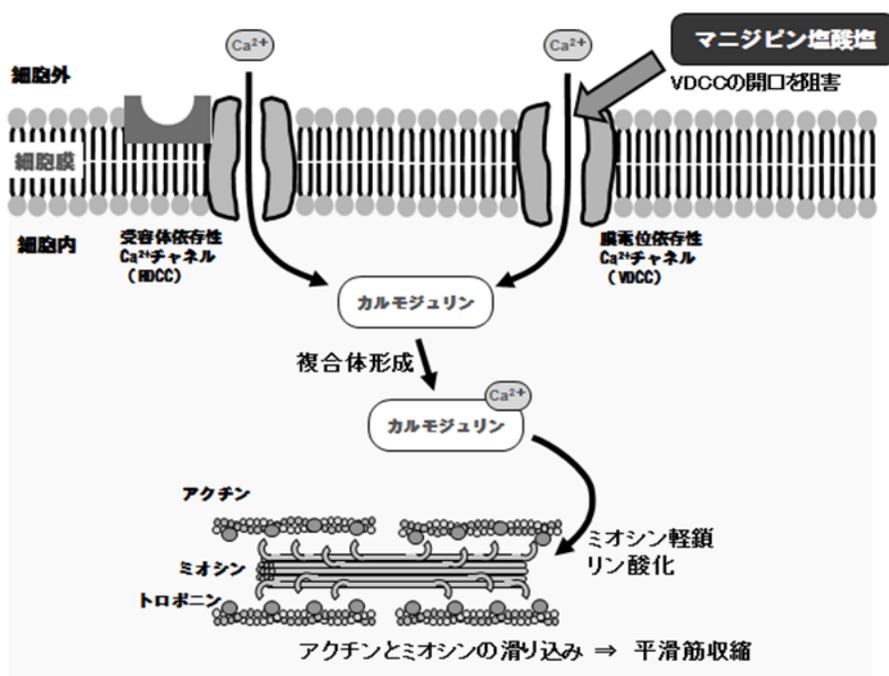
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

マニジピン塩酸塩の降圧作用は、主として血管平滑筋における膜電位依存性カルシウムチャンネルに作用して  $\text{Ca}^{2+}$  流入を抑制して、血管平滑筋を弛緩し、血管を拡張することによりもたらされると考えられる。



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

##### 18.1.1 リセプターに対する結合性

ラット心筋膜標本において  $[^3\text{H}]$ -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も持続している<sup>13)</sup> (*in vitro*)。

このことから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る。

##### 18.1.2 カルシウム拮抗作用

家兔肺動脈標本においてカルシウムイオン電流に対する選択的かつ持続性の抑制作用を示し、また、家兔大動脈標本における  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  の細胞内への流入を抑制する<sup>14)、15)</sup> (*in vitro*)。このことからカルシウムチャンネルをブロックする作用を有することが示唆される。

##### 18.1.3 心臓及び血管に対する作用

高血圧症患者（成人）における心行動態に対し、総末梢血管抵抗のみを有意に減少させており、これが主要な降圧機序と考えられ、一方、心機能には殆ど影響を及ぼしていない<sup>16)</sup>。

## 18.2 降圧作用

**18.2.1** 高血圧症患者（成人）における血圧日内変動試験で、1日1回の経口投与によりいずれの測定時点でも有意な血圧低下が認められており、終日安定した降圧効果が得られることが示されている<sup>12)</sup>。

**18.2.2** 高血圧症患者（成人）における24時間血圧モニター試験で、1日1回の経口投与により24時間持続する降圧効果が認められているが、夜間の降圧度は小さい<sup>17)</sup>。

## 18.3 腎血行動態に対する作用

高血圧症患者（成人）における腎循環に対し、腎血管抵抗を減少させ、腎灌流圧の低下にもかかわらず腎血流量及び糸球体濾過値を軽度ながら有意に増加させる<sup>18)</sup>。

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の薬効を裏付ける試験成績が報告されている<sup>1)</sup>。

### 1) K<sup>+</sup>誘発血管収縮抑制作用 (*in vitro*)

マニジピン塩酸塩はウサギ大動脈標本においてK<sup>+</sup>誘発血管収縮を抑制した。本作用の発現は緩徐であり、また、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>。

### 2) 心臓標本に及ぼす影響 (*in vitro*)

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>19)</sup>。

### 3) 血管標本に及ぼす影響 (*in vitro*)

ウサギ及びイヌの大動脈摘出血管標本におけるK<sup>+</sup>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いが、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<sup>+</sup>誘発血管収縮（灌流圧上昇）に対して強く抑制した<sup>15)</sup>。

### 4) 高血圧自然発症ラット（SHR）での検討

マニジピン塩酸塩は、SHRにおいて用量依存性の降圧作用を示し、作用は持続的であった<sup>13)</sup>。

### 5) 腎性高血圧ラット及びDOCA食塩高血圧ラットを用いた検討

腎性高血圧ラット及びDOCA食塩高血圧ラットを用いた検討でも、マニジピン塩酸塩はニカルジピン塩酸塩より降圧作用は強く、持続的であった<sup>20)</sup>。

### 6) 他の降圧剤を併用した時の影響（SHR）

高血圧自然発症ラット（SHR）を用い他の降圧剤を併用した時の降圧効果に与える影響を検討した。ACE阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩）、利尿降圧剤（ヒドロクロチアジド）との併用により相加的な降圧効果を示し、β遮断剤（プロプラノール）との併用では相乗的な降圧効果を示した<sup>13)</sup>。

### 7) 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）の腎循環動態に及ぼす影響

SHRSPを用い、腎循環動態に及ぼす影響を検討した。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流量が増加した<sup>21)</sup>。

腎循環に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

脳血管障害（脳梗塞）を合併する本態性高血圧症患者にマニジピン塩酸塩製剤5～20mgを1日1回6～8週間投与し、脳血流量に及ぼす影響を検討した。収縮期圧、拡張期圧とも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

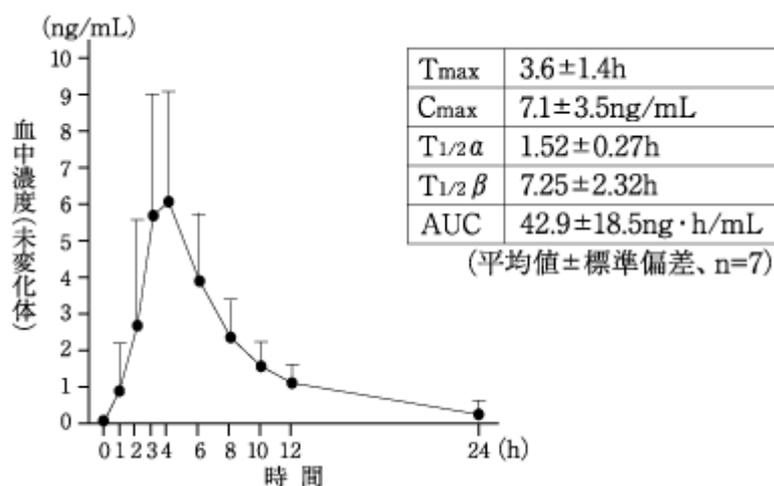
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

腎機能正常の本態性高血圧症患者（7例）に1回20mgを朝食後に経口投与した場合、血中にはマニジピン塩酸塩の未変化体及び非活性の代謝物が検出される。未変化体の血中濃度は図のとおりである<sup>23)</sup>。

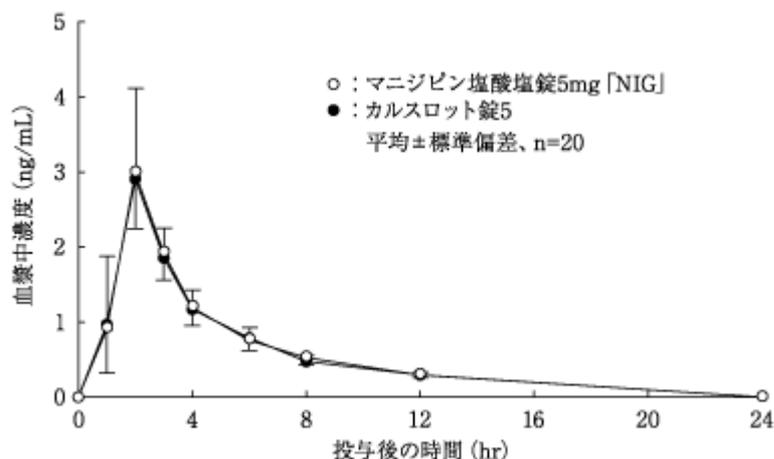


##### 16.1.2 生物学的同等性試験

#### <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）

- 1) マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」とカルスロット錠 5 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、C<sub>max</sub>）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)～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<sup>24)</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (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
カルスロット錠 5	10	12.85 ±1.55	3.00 ±0.59	2.1±0.2	4.28±1.08

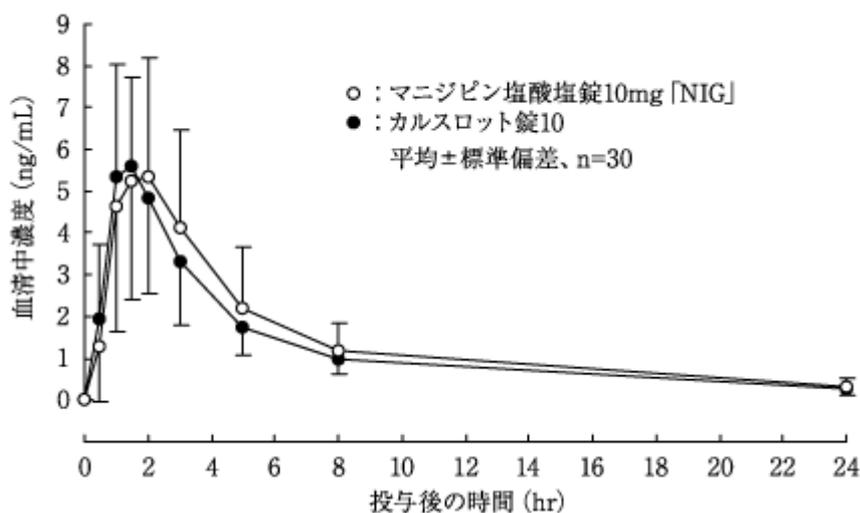
(平均±標準偏差、n=20)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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)

- 2) マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」とカルスロット錠 10 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、C<sub>max</sub>)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)～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<sup>24)</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (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
カルスロット錠 10	20	30.77 ±10.61	6.66 ±2.66	1.5±0.5	7.30±2.77

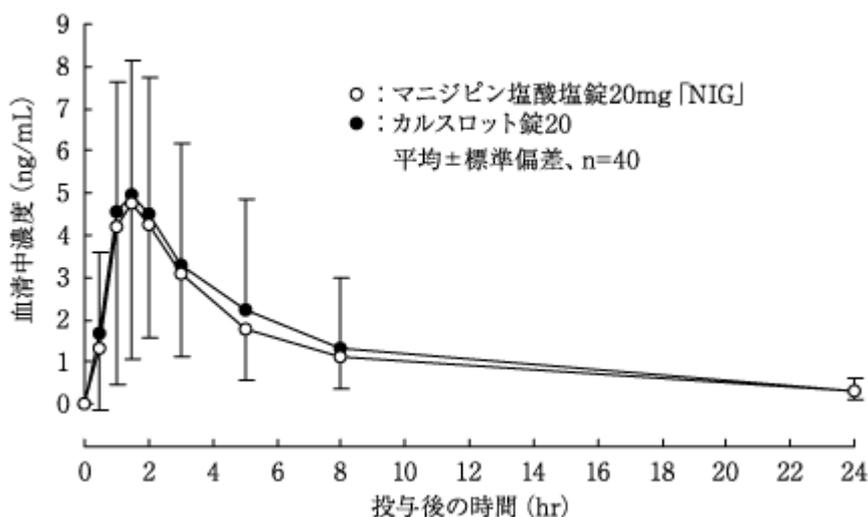
(平均±標準偏差、n=30)

血清中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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）

- 3) マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」とカルスロット錠 20 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<sup>24)</sup>。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-24</sub> (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
カルスロット錠 20	20	34.60 ± 32.91	5.78 ± 3.66	1.7 ± 1.0	7.62 ± 1.74

(平均±標準偏差、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)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の連続投与での検討結果が報告されている<sup>1)</sup>。

##### 1) 連続投与での検討

健康成人 6 例を対象に、マニジピン塩酸塩 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の Cmin（最小血中濃度）は投与 6 日目以降は平衡に達していた<sup>25)</sup>。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

## 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]

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<sup>1)</sup>。

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>26)</sup>。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(参考) [ラット]

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<sup>1)</sup>。

ラットでは移行しにくい<sup>26)</sup>。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(参考) [ラット]

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<sup>1)</sup>。

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、投与 1、4、8 時間後の <sup>14</sup>C は胎児血漿、胎児組織中に検出されたが、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 の羊水中濃度が胎盤中濃度より低いことから、胎児への移行は胎盤を介して行われると考えられた<sup>26)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(参考) [ラット]

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<sup>1)</sup>。

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、<sup>14</sup>C は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>26)</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) [ラット]

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<sup>1)</sup>。

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、<sup>14</sup>C は消化管壁、肝臓、腎臓に比較的高い濃度で移行し、他の組織にも広く分布した。各組織における濃度は 2 時間後にピークとなり、その後徐々に減少して 48 時間後には低い濃度となった。マニジピンの動脈壁、静脈壁への移行もみられた<sup>26)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(参考) [*in vitro*]

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<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>26)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

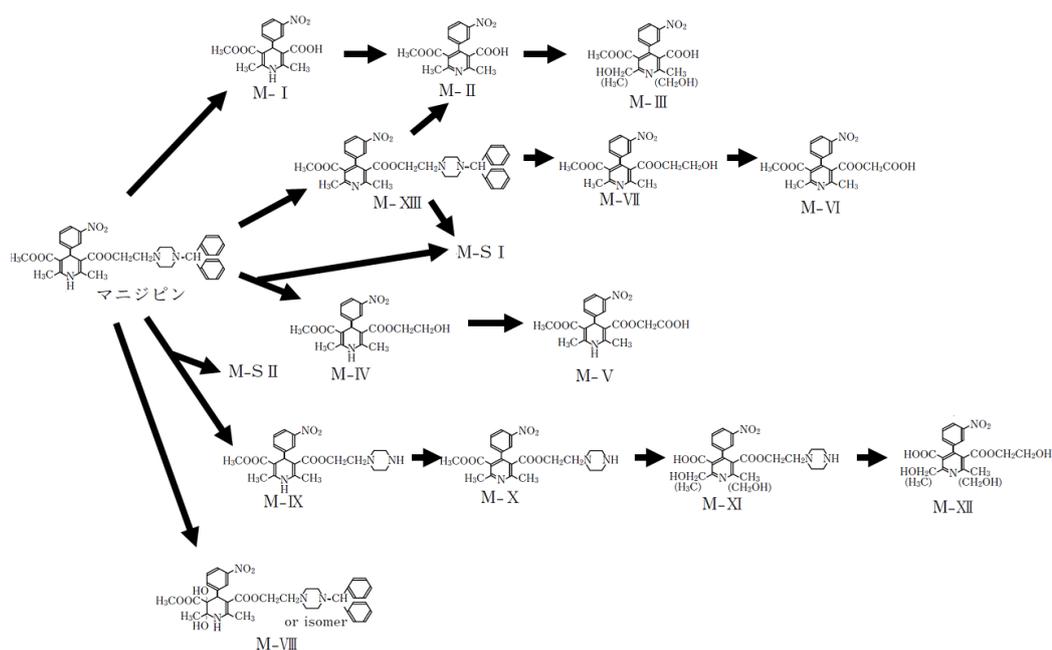
該当資料なし

(参考) [ラット、イヌ]

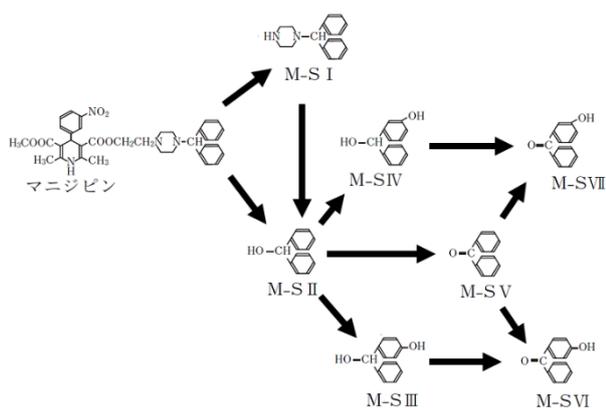
マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<sup>1)</sup>。

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、diphenylmethylpiperazineylethyl 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>26)</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 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤は、CYP3A3、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2E1 によって代謝される (*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

該当資料なし

(参考) [ラット、イヌ]

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<sup>1)</sup>。

代謝物は活性を示さない<sup>1)</sup>。

## 7. 排泄

腎機能正常の本態性高血圧症患者（14例）及び腎機能障害患者（10例）に1日1回20mgを朝食後に8日間反復経口投与した場合、尿中にはマニジピン塩酸塩の未変化体は検出されず、すべて代謝物であり、投与後24時間までのピリジン骨格を有する代謝物の尿中排泄率は合計で2～5%である<sup>25)・27)</sup>。

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の報告がある<sup>1)</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の排泄は48時間でほぼ終了し、投与量の17%が尿に、84%が糞に排泄された。呼気への排泄は0.5%にすぎなかった。イヌに経口投与した際の排泄は72時間でほぼ終了し、尿、糞への排泄率はそれぞれ10%と87%であった。

[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>26)</sup>。

## 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

### 16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者10例に1日1回20mgを朝食後に8日間反復経口投与した場合においても、血中濃度推移は腎機能正常の本態性高血圧患者の場合とほぼ同様である<sup>25)</sup>。

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の連続投与での検討結果が報告されている<sup>1)</sup>。

#### 1) 連続投与での検討

健康成人6例を対象に、マニジピン塩酸塩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のC<sub>min</sub>（最小血中濃度）は投与6日目以降は平衡に達していた<sup>25)</sup>。

## 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]

### 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。

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。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (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。

#### (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。動物試験（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>28)-31)</sup>。[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。動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている<sup>26)</sup>。

(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。[11.1.1 参照]

7. 相互作用

10.相互作用

本剤は、CYP3A3、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2E1 によって代謝される (*in vitro*)。

(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
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。	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。
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。	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。	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。

(解説)

○グレープフルーツジュース

健康成人 6 例にマニジピン塩酸塩 40mg をグレープフルーツジュースで服用したとき、光学異性体の (+) マニジピン、(-) マニジピンとも Cmax 及び AUC が水で服用したときに比有意味に上昇した<sup>32)</sup>。

## 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 過度の血圧低下による一過性の意識消失、脳梗塞等**（いずれも頻度不明）

[9.8 参照]

**11.1.2 無顆粒球症、血小板減少**（いずれも頻度不明）

**11.1.3 心室性期外収縮、上室性期外収縮**（いずれも頻度不明）

**11.1.4 紅皮症**（頻度不明）

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの上昇	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	
血液	好酸球増多	
過敏症	発疹、そう痒	光線過敏症
口腔		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、胃部不快感、腹痛、腹部膨満感、便秘、口渇、味覚異常	食欲不振、胸やけ、下痢、口内炎
筋・骨格系	CKの上昇	筋肉痛、肩こり、筋痙攣
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、息切れ、血清カリウム低下	乳び腹水（腎不全患者に投与した場合）、女性化乳房、咳、発汗

(解説)

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

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
<b>【皮膚・皮膚付属器障害】</b>	<b>9 (1.04)</b>	<b>15 (0.13)</b>	<b>24 (0.20)</b>
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)
<b>【筋・骨格系障害】</b>	<b>0</b>	<b>3 (0.03)</b>	<b>3 (0.02)</b>
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)
<b>【膠原病】</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.01)</b>	<b>1 (0.01)</b>
リウマチ様関節炎悪化	0	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>【中枢・末梢神経系障害】</b>	<b>26 (3.01)</b>	<b>88 (0.79)</b>	<b>114 (0.95)</b>
頸部硬直	0	1 (0.01)	1 (0.01)
眩 暈	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
頭がくらからする	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)
<b>【自律神経系障害】</b>	<b>0</b>	<b>2 (0.02)</b>	<b>2 (0.02)</b>
発 汗	0	1 (0.01)	1 (0.01)
冷 汗	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
<b>【視覚障害】</b>	<b>4 (0.46)</b>	<b>1 (0.01)</b>	<b>5 (0.04)</b>
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)
<b>【その他の特殊感覚障害】</b>	<b>1 (0.12)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.01)</b>
苦 味	1 (0.12)	0	1 (0.01)
<b>【精神障害】</b>	<b>2 (0.23)</b>	<b>3 (0.03)</b>	<b>5 (0.04)</b>
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)
<b>【消化管障害】</b>	<b>20 (2.31)</b>	<b>19 (0.17)</b>	<b>39 (0.32)</b>
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 渴 感	1 (0.12)	0	1 (0.01)
胃もたれ感	1 (0.12)	0	1 (0.01)
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)
<b>【肝臓・胆管系障害】</b>	<b>31 (3.58)</b>	<b>36 (0.32)</b>	<b>67 (0.56)</b>
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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
<b>【代謝・栄養障害】</b>	<b>15 (1.73)</b>	<b>10 (0.09)</b>	<b>25 (0.21)</b>
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)
<b>【心・血管障害（一般）】</b>	<b>0</b>	<b>20 (0.18)</b>	<b>20 (0.17)</b>
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)
<b>【心拍数・心リズム障害】</b>	<b>16 (1.85)</b>	<b>50 (0.45)</b>	<b>66 (0.55)</b>
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)
<b>【血管（心臓外）障害】</b>	<b>0</b>	<b>5 (0.04)</b>	<b>5 (0.04)</b>
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)
<b>【呼吸器系障害】</b>	<b>2 (0.23)</b>	<b>1 (0.01)</b>	<b>3 (0.02)</b>
息切れ	1 (0.12)	1 (0.01)	2 (0.02)
呼吸異常	1 (0.12)	0	1 (0.01)
<b>【赤血球障害】</b>	<b>1 (0.12)</b>	<b>1 (0.01)</b>	<b>2 (0.02)</b>
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)
<b>【白血球・網内系障害】</b>	<b>7 (0.81)</b>	<b>5 (0.04)</b>	<b>12 (0.10)</b>
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)

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
<b>【血小板・出血凝血障害】</b>	<b>2 (0.23)</b>	<b>1 (0.01)</b>	<b>3 (0.02)</b>
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)
<b>【泌尿器系障害】</b>	<b>12 (1.39)</b>	<b>14 (0.13)</b>	<b>26 (0.22)</b>
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)
<b>【一般的全身障害】</b>	<b>33 (3.82)</b>	<b>121 (1.08)</b>	<b>154 (1.28)</b>
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)
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 承認時までの調査：1990年6月、承認時資料集計）

（カルスロット錠 製造販売後の調査：1996年8月、製造販売後の使用成績調査集計）

○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

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（カルスロット錠 再審査終了時点）。

**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**

**15.1 臨床使用に基づく情報**

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。腹膜炎等との鑑別に留意すること。

**(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

該当資料なし

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の安全性薬理試験が報告されている<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>33)</sup>。

#### (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

該当資料なし

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の単回投与毒性試験が報告されている<sup>1)</sup>。

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	マウス <sup>34)</sup>		ラット <sup>34)</sup>	
	♂	♀	♂	♀
経口	190	171	247	156

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の反復投与毒性試験が報告されている<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>35)</sup>	経口	3、10、30	10
	26週間 <sup>36)</sup>	経口	2、6、20	6
	1年間 <sup>37)</sup>	経口	2、6、20	6
イヌ	5週間 <sup>38)</sup>	経口	0.3、1、3、10	3
	26週間 <sup>39)</sup>	経口	0.3、1、3	1
	1年間 <sup>40)</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。

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、本剤の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>41)</sup>。

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下のがん原性試験が報告されている<sup>1)</sup>。

#### 1) がん原性試験

マウスに1.2、4、12、40mg/kg/日を18ヵ月間<sup>42)</sup>、ラットに0.6、2、6、20mg/kg/日を24ヵ月間<sup>43)</sup>経口投与した試験ではがん原性は認められていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の反復投与毒性試験が報告されている<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>28)</sup>	ラット	1、3、10、30	3	3
器官形成期投与試験 <sup>29)</sup>	ラット	3、10、30	10	10
器官形成期投与試験 <sup>30)</sup>	ウサギ	10、30、100	30	30
周産期及び授乳期投与試験 <sup>31)</sup>	ラット	1、3、10	3	3

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>。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

(参考)

マニジピン塩酸塩製剤において、以下の抗原性試験及び変異原性試験が報告されている<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>44)</sup>。

### 2) 変異原性試験

細菌による復帰変異試験<sup>45)</sup>、培養細胞による染色体異常試験<sup>46)</sup>及びマウス小核試験<sup>47)</sup>において変異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 <sup>注)</sup> 注) 注意一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

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.取扱い上の注意

包装開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

### 6. 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

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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

マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」

履歴	販売名	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
販売 開始	マニジピン塩酸塩錠 5mg 「タイヨー」	2009年 7月13日	22100AMX02152000	2009年 11月13日	2009年 11月13日
承継	マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」	〃	〃	2023年 5月24日	2023年 5月24日

マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」

履歴	販売名	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
販売 開始	カンセリン錠 10	2004年 2月9日	21600AMZ00124000	2004年 7月9日	2004年 7月9日
販売名 変更	マニジピン塩酸塩錠 10mg 「タイヨー」	2009年 5月28日	22100AMX00851000	2009年 11月13日	2009年 11月13日
承継	マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」	〃	〃	2023年 5月24日	2023年 5月24日

マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」

履歴	販売名	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
販売 開始	カンセリン錠 20	2004年 2月9日	21600AMZ00125000	2004年 7月9日	2004年 7月9日
販売名 変更	マニジピン塩酸塩錠 20mg 「タイヨー」	2009年 5月28日	22100AMX00852000	2009年 11月13日	2009年 11月13日
承継	マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」	〃	〃	2023年 5月24日	2023年 5月24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

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」	2149027F1012	2149027F1195	119361903	621936103
マニジピン塩酸塩錠 10mg 「NIG」	2149027F2019	2149027F2213	116230104	621623004
マニジピン塩酸塩錠 20mg 「NIG」	2149027F3015	2149027F3210	116231804	621623104

14. 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) 社内資料：安定性試験
- 3) 社内資料：溶出試験
- 4) 荒川規矩男 他：薬理と治療. 1989 ; 17 : 2681-2712
- 5) 金子好宏 他：医学のあゆみ. 1989 ; 151 : 471-492
- 6) 金子好宏 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 4577-4589
- 7) 小野山薫 他：臨牀と研究. 1989 ; 66 : 2934-2950
- 8) 荻原俊男 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 5055-5065
- 9) 国府達郎 他：薬理と治療. 1989 ; 17 : 4415-4441
- 10) 荻原俊男 他：臨床医薬. 1989 ; 5 : 869-892
- 11) 熊原雄一 他：臨床医薬. 1989 ; 5 : 923-903
- 12) 熊原雄一 他：臨床医薬. 1989 ; 5 : 905-922
- 13) 永岡明伸 他：薬理と治療. 1990 ; 18 : 2523-2532
- 14) Okabe K. et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther. 1987 ; 243 : 703-710 (PMID : 3681701)
- 15) Shibouta Y. et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1988 ; 48 : 463-472 (PMID : 2854177)
- 16) 外畑 巖 他：Therapeutic Research. 1989 ; 10 : 4621-4626
- 17) 青井 涉 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 3230-3238
- 18) 高畠利一 他：臨床医薬. 1989 ; 5 : 1177-1183
- 19) Nakaya M.,et al. : Eur.J.Pharmacol. 1988 ; 146 : 35-43 (PMID : 3350058)
- 20) Kakihana M.,et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1988 ; 48 : 223-228 (PMID : 3210447)
- 21) 森本史郎 他：薬理と治療. 1990 ; 18 : 2889-2898
- 22) 飯野耕三 他：臨床医薬. 1989 ; 5 : 1185-1191
- 23) 鈴木 伸 他：臨床医薬. 1990 ; 6 : 1089-1095
- 24) 社内資料：生物学的同等性試験
- 25) 小野山薫 他：臨牀と研究. 1989 ; 66 : 3944-3958
- 26) 吉田清志 他：薬理と治療. 1989 ; 17 : 2083-2117
- 27) 鈴木 伸 他：基礎と臨床. 1989 ; 23 : 5043-5054
- 28) Morseth S.L. et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl.4) : 1101-1118
- 29) Morseth S.L. et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl.4) : 1119-1139
- 30) Morseth S.L. et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl.4) : 1141-1149
- 31) Morseth S.L. et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl.4) : 1151-1174
- 32) 菅原和信 他：月刊薬事. 1996 ; 38 : 2591-2596
- 33) 鬼頭 剛 他：薬理と治療. 1989 ; 17 : 3157-3182
- 34) 千葉祐広 他：薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 961-968
- 35) 千葉祐広 他：薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 969-985
- 36) Wolfe G.W.,et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1017-1036
- 37) Osheroff M.R.,et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1057-1077
- 38) 親跡昌博 他：薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 987-1015
- 39) Wolfe G.W.,et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1037-1056
- 40) Osheroff M.R.,et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1079-1099
- 41) 倉田一之 他：薬理と治療. 1989 ; 17 : 2563-2571

- 42) Osheroff M.R.,et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1205
- 43) Osheroff M.R.,et al. : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1217-1231
- 44) 中井洋一 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1175-1184
- 45) 坂本 豊 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1185-1191
- 46) 田中憲穂 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1193-1199
- 47) 一ツ町晋也 他 : 薬理と治療. 1989 ; 17 (Suppl 4) : 1201-1204

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## **X II. 参考資料**

### **1. 主な外国での発売状況**

該当資料なし

### **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

##### 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) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### マニジピン塩酸塩錠 5mg 「NIG」

粉砕物の安定性を 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。

##### ● 粉砕物 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 (%)

##### ● 粉砕物 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」

粉碎物の安定性を 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。

#### ● 粉碎物 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	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」

粉碎物の安定性を 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。

#### ● 粉碎物 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	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通過性試験

### 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°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：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

該当資料なし