

※※印：2018年 8月改訂(第11版)
 ※印：2016年10月改訂

日本標準商品分類番号
872149

貯 法：しゃ光・室温・気密容器保存
 使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。
 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)

	錠5mg「タイヨー」	錠10mg「タイヨー」	錠20mg「タイヨー」
承認番号	22100AMX02152000	22100AMX00851000	22100AMX00852000
薬価収載	2009年11月	2009年11月	2009年11月
販売開始	2009年11月	2004年 7月	2004年 7月

日本薬局方

マニジピン塩酸塩錠

持続性Ca拮抗降圧剤

マニジピン塩酸塩錠5mg「タイヨー」

マニジピン塩酸塩錠10mg「タイヨー」

マニジピン塩酸塩錠20mg「タイヨー」

MANIDIPINE HCl

【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〕

【組成・性状】

	マニジピン 塩酸塩錠5mg 「タイヨー」	マニジピン 塩酸塩錠10mg 「タイヨー」	マニジピン 塩酸塩錠20mg 「タイヨー」	
組 成	1錠中： マニジピン塩酸 塩……………5mg 〈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、 リポフラビン	1錠中： マニジピン塩酸 塩……………10mg 〈添加物〉 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、 リポフラビン	1錠中： マニジピン塩酸 塩……………20mg	
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	
識別コード (PTP)	t 923	t 424	t 425	
外形サイズ	表 (直径mm)	 7.0	 7.5	 8.0
	裏 (重量mg)	 140	 170	 200
	側面 (厚さmm)	 2.8	 3.0	 3.2

【効能・効果】

高血圧症

【用法・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「タイヨー」：1日1回 2～4錠、朝食後経口投与
- マニジピン塩酸塩錠10mg「タイヨー」：1日1回 1～2錠、朝食後経口投与
- マニジピン塩酸塩錠20mg「タイヨー」：1日1回 1/2～1錠、朝食後経口投与

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 重篤な肝機能障害のある患者〔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)
2. 重要な基本的注意
 - (1) カルシウム拮抗剤の投与を急に中止したとき、症状が悪化した症例が報告されているので、本剤の**休薬を要する場合は徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。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**を起こし、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。
3. 相互作用

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。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

※※ マニジピン塩酸塩錠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(マニジピン塩酸塩錠剤再審査終了時点)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。
以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

※※(1) **重大な副作用** (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。

(2) その他の副作用

※※	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓 ^{注1)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇	ビリルビンの上昇
腎臓 ^{注1)}	BUN、クレアチニンの上昇	
血液		好酸球増多
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒	光線過敏症
口腔 ^{注2)}		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) ^{注2)} 、女性化乳房 ^{注2)} 、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。

5. 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)]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物試験(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¹⁾]

(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。[動物試験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている²⁾]

7. 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)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をお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)

9. その他の注意

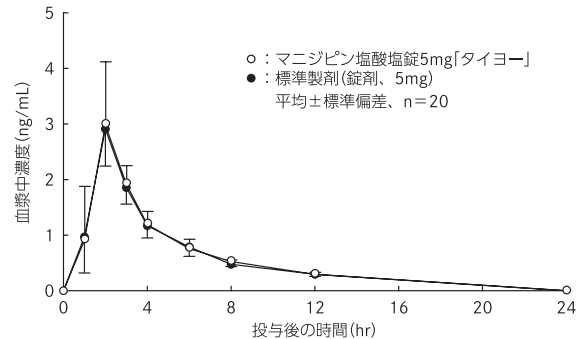
CAPD(持続的外来腹膜透析)施行中の患者の透析排液が白濁することがあり、透析排液中にトリグリセライド等脂質の増加が認められたとの報告がある。腹膜炎等との鑑別に留意すること。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験³⁾

● マニジピン塩酸塩錠5mg「タイヨー」

マニジピン塩酸塩錠5mg「タイヨー」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。



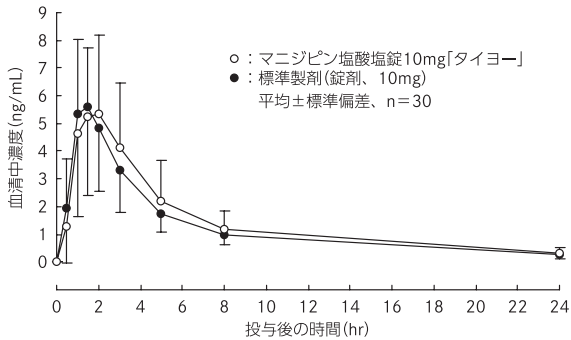
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=20)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
マニジピン塩酸塩錠5mg「タイヨー」	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

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「タイヨー」

マニジピン塩酸塩錠10mg「タイヨー」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。

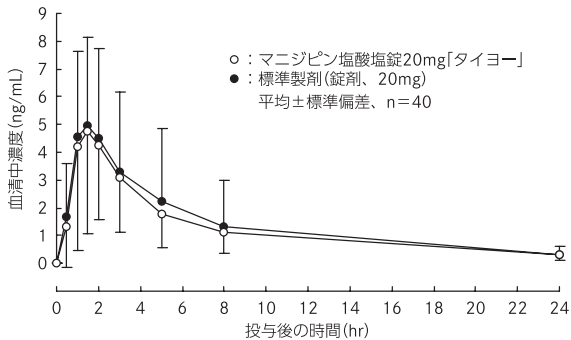


薬物動態パラメータ (平均±標準偏差, n=30)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
マニジピン塩酸塩錠10mg「タイヨー」	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

血清中濃度並びにAUC、C_{max}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「タイヨー」マニジピン塩酸塩錠20mg「タイヨー」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、C_{max})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。



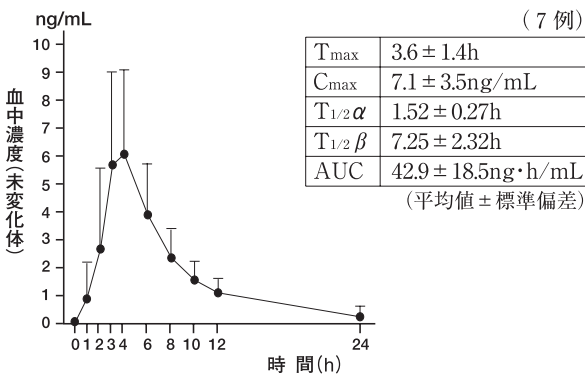
薬物動態パラメータ (平均±標準偏差, n=40)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
マニジピン塩酸塩錠20mg「タイヨー」	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

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

※※2. 血中濃度⁴⁾⁵⁾(参考)

- 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。



また、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症患者の場合とほぼ同様である。

※※3. 尿中排泄⁵⁾⁶⁾(参考)

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。

4. 溶性⁷⁾

マニジピン塩酸塩錠5mg「タイヨー」、マニジピン塩酸塩錠10mg「タイヨー」及びマニジピン塩酸塩錠20mg「タイヨー」の溶性は、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。

※※【臨床成績】^{8)~13)}

1. 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。

高血圧症のタイプ	例数	下降以上 ^{注)} 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

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、マニジピン塩酸塩製剤の有用性が認められている。

2. 高齢者への投与

マニジピン塩酸塩製剤が投与された高齢者(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(マニジピン塩酸塩製剤再審査終了時点)。

※※【薬効薬理】

1. 降圧作用機序

マニジピン塩酸塩製剤の降圧作用は、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Ca²⁺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。

(1) リセプターに対する結合性¹⁴⁾

ラット心筋標本において³H]-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(*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。

(2) カルシウム拮抗作用¹⁵⁾¹⁶⁾

家兎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、家兎大動脈標本における⁴⁵Ca²⁺の細胞内への流入を抑制する(*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示唆される。

(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。¹⁷⁾

2. 降圧作用

(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。¹⁸⁾

(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。¹⁹⁾

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。²⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：マニジピン塩酸塩(Manidipine Hydrochloride)

化学名：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

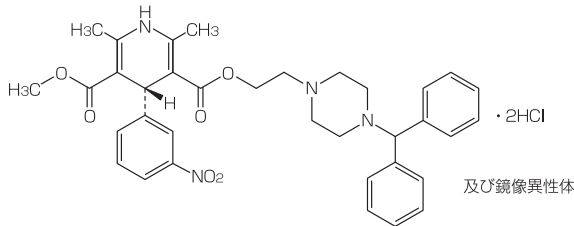
分子式：C₃₅H₃₈N₄O₆ · 2HCl

分子量：683.62

融点：約207℃(分解)

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。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。ジメチルスルホキシド溶液(1→100)は旋光性を示さない。光により僅かに帯褐黄白色になる。

構造式：



【取扱い上の注意】²¹⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、マニジピン塩酸塩錠5mg「タイヨー」、マニジピン塩酸塩錠10mg「タイヨー」及びマニジピン塩酸塩錠20mg「タイヨー」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

- マニジピン塩酸塩錠5mg「タイヨー」
PTP包装：100錠(10錠×10)
- マニジピン塩酸塩錠10mg「タイヨー」
PTP包装：100錠(10錠×10)
- マニジピン塩酸塩錠20mg「タイヨー」
PTP包装：100錠(10錠×10)

※【主要文献】

- 1) Morseth S. L. et al. : 薬理と治療, **17**(Suppl. 4), 1101, 1119, 1141, 1151, 1989
- 2) 吉田清志 他: 薬理と治療, **17**(5), 2083, 1989
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料(生物学的同等性試験)
- 4) 鈴木 伸 他: 臨床医薬, **6**(6), 1089, 1990
- 5) 小野山薫 他: 臨床と研究, **66**(12), 3944, 1989
- 6) 鈴木 伸 他: 基礎と臨床, **23**(13), 5043, 1989
- 7) 武田テバファーマ(株)社内資料(溶出試験)
- 8) 荒川規矩男他: 薬理と治療, **17**(6), 2681, 1989
- 9) 金子好宏 他: 医学のあゆみ, **151**(8), 471, 1989
- 10) 国府達郎 他: 薬理と治療, **17**(9), 4415, 1989
- 11) 金子好宏 他: 基礎と臨床, **23**(12), 4577, 1989
- 12) 小野山薫 他: 臨床と研究, **66**(9), 2934, 1989
- 13) 荻原俊男 他: 基礎と臨床, **23**(13), 5055, 1989
- 14) 永岡明伸 他: 薬理と治療, **18**(7), 2523, 1990
- 15) Okabe K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **243**(2), 703, 1987
- 16) Shibouta Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., **48**, 463, 1988
- 17) 外畑 巖 他: Therapeutic Research, **10**(10), 4621, 1989
- 18) 熊原雄一 他: 臨床医薬, **5**(5), 905, 1989
- 19) 青井 渉 他: 基礎と臨床, **23**(8), 3230, 1989
- 20) 高島利一 他: 臨床医薬, **5**(6), 1177, 1989
- 21) 武田テバファーマ(株)社内資料(安定性試験)

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093

受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

※販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

※製造販売元

武田テバファーマ株式会社
名古屋市中村区太閤一丁目24番11号

PQM22202
02