

持続性Ca拮抗降圧剤

劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

日本薬局方

マニジピン塩酸塩錠

マニジピン塩酸塩錠5mg「トーフ」

マニジピン塩酸塩錠10mg「トーフ」

マニジピン塩酸塩錠20mg「トーフ」

MANIDIPINE HYDROCHLORIDE TABLETS 5mg “TOWA”/
 TABLETS 10mg “TOWA”/TABLETS 20mg “TOWA”

貯 法：遮光・室温保存
 使用期限：外箱に記載

日本標準商品分類番号 872149			
	承認番号	薬価収載	販売開始
錠5mg	22900AMX00101	2017年6月	2009年11月
錠10mg	22900AMX00102	2017年6月	2004年7月
錠20mg	22900AMX00121	2017年6月	2004年7月

【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〔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「トーフ」	マニジピン塩酸塩錠10mg「トーフ」	マニジピン塩酸塩錠20mg「トーフ」	
1錠中の有効成分	日局 マニジピン塩酸塩……………5mg	日局 マニジピン塩酸塩……………10mg	日局 マニジピン塩酸塩……………20mg	
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、リボフラビン、タルク、ステアリン酸Mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、リボフラビン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg	
性状	黄白色の割線入りの素錠	淡黄色の割線入りの素錠	うすいだい黄色の割線入りの素錠	
識別コード	本体	Tw017	Tw004	Tw005
	包装			
外形	表			
	裏			
	側面			
錠径(mm)	7.0	7.5	8.0	
厚さ(mm)	2.8	3.0	3.1	
質量(mg)	140	170	200	

【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。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 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。〕
 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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）
 - 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**。
- 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。
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。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

1) 重大な副作用（頻度不明）

- 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）
- 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。
- 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。
- 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

	頻度不明
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、ビリルビン上昇
腎臓 ^{注2)}	BUN上昇、クレアチニン上昇
血液	好酸球増多
過敏症 ^{注3)}	発疹、そう痒、光線過敏症
口腔 ^{注3)}	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)上昇
その他	全身けん怠感、脱力感、浮腫、頻尿、血清総コレステロール上昇、尿酸上昇、トリグリセライド上昇、乳び腹水（腎不全患者に投与した場合） ^{注3)} 、女性化乳房 ^{注3)} 、息切れ、咳、発汗、血清カリウム低下

注2) 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3) 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

- 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。]
- 授乳中の女性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。]

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。]

9. その他の注意

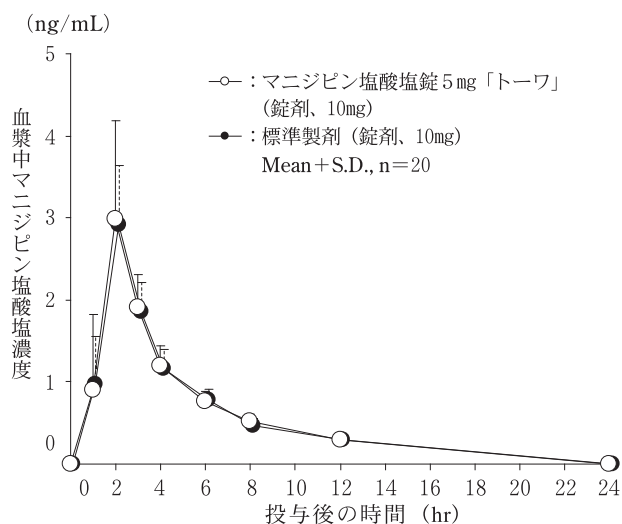
CAPD(持続的外来腹膜透析)施行中の患者の透析排液が白濁することがあり、透析排液中にトリグリセライド等脂質の増加が認められたとの報告がある。腹膜炎等との鑑別に留意すること。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

1) マニジピン塩酸塩錠5mg「トーワ」

マニジピン塩酸塩錠5mg「トーワ」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（n=20）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¹⁾。



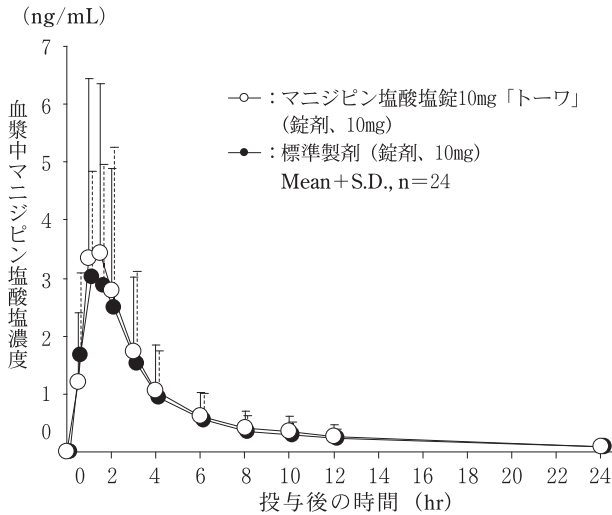
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
マニジピン塩酸塩錠5mg「トーワ」 (錠剤, 10mg)	13.02±1.54	3.15±1.14	2.2±0.5	4.92±2.30
標準製剤 (錠剤, 10mg)	12.85±1.55	3.00±0.59	2.1±0.2	4.28±1.08

(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。

2) マニジピン塩酸塩錠10mg「トーワ」

マニジピン塩酸塩錠10mg「トーワ」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10mg）健康成人男子（n=24）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²⁾。



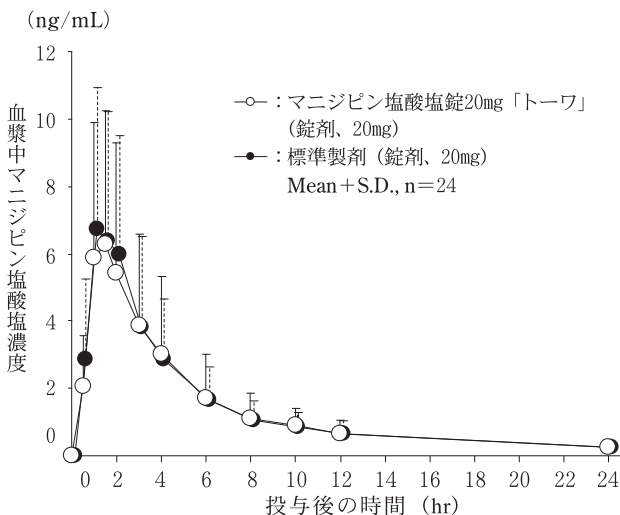
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
マニジピン塩酸塩錠10mg「トーフ」 (錠剤、10mg)	14.594±10.426	4.060±3.012	1.46±0.66	8.426±3.414
標準製剤 (錠剤、10mg)	13.176±9.722	3.913±2.859	1.33±0.64	9.401±4.832

(Mean±S.D., n=24)

血漿中濃度並びに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。

3) マニジピン塩酸塩錠20mg「トーフ」

マニジピン塩酸塩錠20mg「トーフ」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（n=24）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_{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²⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC 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「トーフ」 (錠剤、20mg)	32.894±15.674	8.556±4.259	1.85±1.27	8.364±2.512
標準製剤 (錠剤、20mg)	33.778±15.553	8.587±3.809	1.54±0.83	9.566±4.926

(Mean±S.D., n=24)

血漿中濃度並びに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. 溶出挙動

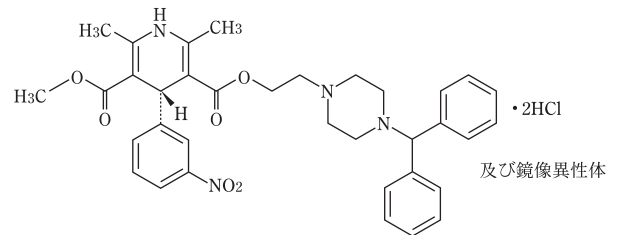
マニジピン塩酸塩錠5mg「トーフ」、マニジピン塩酸塩錠10mg「トーフ」及びマニジピン塩酸塩錠20mg「トーフ」は、日本薬局方医薬品各条に定められたマニジピン塩酸塩錠の溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている³⁾⁴⁾⁵⁾。

【薬効薬理】

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



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

別名：塩酸マニジピン

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

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。光によりわずかに帯褐黄白色になる。

融点：約207℃(分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

※※【包装】

マニジピン塩酸塩錠5mg「トーフ」：100錠(PTP)

※マニジピン塩酸塩錠10mg「トーフ」：100錠(PTP)

700錠(14錠×50：PTP)

※マニジピン塩酸塩錠20mg「トーフ」：100錠(PTP)

700錠(14錠×50：PTP)

(500錠(バラ)：製造中止)

【主要文献】


- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(錠 5 mg)
- 2) 保田 国伸ほか：新薬と臨牀, 53(7), 819, 2004
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験 (錠 5 mg)
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験 (錠10mg)
- 5) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験 (錠20mg)
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (錠 5 mg)
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (錠10mg)
- 8) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験 (錠20mg)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献（社内資料を含む）は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター（24時間受付対応）

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

 0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

<http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff>

製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号