

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

カルスロット[®]錠5

カルスロット[®]錠10

カルスロット[®]錠20

CALSLOT[®] TABLETS 5, 10 & 20

剤形	素錠
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	カルスロット錠5：1錠中マニジピン塩酸塩5mg含有 カルスロット錠10：1錠中マニジピン塩酸塩10mg含有 カルスロット錠20：1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 (JAN) 洋名：Manidipine Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1990年6月29日 薬価基準収載年月日：1990年8月24日 販売開始年月日：1990年9月17日
製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：武田テバ薬品株式会社 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	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00 ~ 17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2020年11月改訂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。

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）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（<http://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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) ステム (stem)	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名 (命名法) 又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	6
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	6
(5) 酸塩基解離定数	6
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	8
(1) 剤形の区別	8
(2) 製剤の外観及び性状	8
(3) 識別コード	8
(4) 製剤の物性	8
(5) その他	8
2. 製剤の組成	9
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	9
(2) 電解質等の濃度	9
(3) 熱量	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9

5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
(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	11
(2) 包装	12
(3) 予備容量	12
(4) 容器の材質	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
(1) 用法及び用量の解説	13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13
(1) 臨床データパッケージ	13
(2) 臨床薬理試験	13
(3) 用量反応探索試験	14
(4) 検証的試験	14
(5) 患者・病態別試験	16
(6) 治療的使用	16
(7) その他	17

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	18
2. 薬理作用	18
(1) 作用部位・作用機序	18
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(3) 作用発現時間・持続時間	31

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	32
(1) 治療上有効な血中濃度	32
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	32
(3) 中毒域	33
(4) 食事・併用薬の影響	33
2. 薬物速度論的パラメータ	33
(1) 解析方法	33
(2) 吸収速度定数	33
(3) 消失速度定数	33
(4) クリアランス	33
(5) 分布容積	33
(6) その他	33

3. 母集団（ポピュレーション）解析	33
(1) 解析方法	33
(2) パラメータ変動要因	33
4. 吸収	33
5. 分布	34
(1) 血液－脳関門通過性	34
(2) 血液－胎盤関門通過性	34
(3) 乳汁への移行性	35
(4) 髄液への移行性	35
(5) その他の組織への移行性	36
(6) 血漿蛋白結合率	37
6. 代謝	38
(1) 代謝部位及び代謝経路	38
(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	39
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	39
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	39
7. 排泄	39
8. トランスポーターに関する情報	40
9. 透析等による除去率	40
10. 特定の背景を有する患者	41
11. その他	42

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	43
2. 禁忌内容とその理由	43
3. 効能又は効果に關連する注意とその理由	43
4. 用法及び用量に關連する注意とその理由	43
5. 重要な基本的注意とその理由	43
6. 特定の背景を有する患者に關する注意	43
(1) 合併症・既往歴等のある患者	43
(2) 腎機能障害患者	43
(3) 肝機能障害患者	43
(4) 生殖能を有する者	44
(5) 妊婦	44
(6) 授乳婦	44
(7) 小児等	44
(8) 高齢者	44
7. 相互作用	44
(1) 併用禁忌とその理由	44
(2) 併用注意とその理由	45
8. 副作用	45
(1) 重大な副作用と初期症状	46
(2) その他の副作用	46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
10. 過量投与	48
11. 適用上の注意	48
12. その他の注意	49
(1) 臨床使用に基づく情報	49
(2) 非臨床試験に基づく情報	49

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	50
(1) 薬効薬理試験	50
(2) 安全性薬理試験	50
(3) その他の薬理試験	50
2. 毒性試験	50
(1) 単回投与毒性試験	50
(2) 反復投与毒性試験	50
(3) 遺伝毒性試験	51
(4) がん原性試験	51
(5) 生殖発生毒性試験	51
(6) 局所刺激性試験	52
(7) その他の特殊毒性	52

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	53
2. 有効期間	53
3. 包装状態での貯法	53
4. 取扱い上の注意	53
5. 患者向け資材	53
6. 同一成分・同効薬	53
7. 国際誕生年月日	53
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	53
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	53
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
11. 再審査期間	54
12. 投薬期間制限に関する情報	54
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54

XI. 文献

1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	56

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	57

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	58
(1) 粉碎	58
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	58
2. その他の関連資料	58

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

武田薬品工業株式会社では、作用時間が長く、特徴のある薬効プロファイルを有するカルシウム拮抗剤の開発を目的として新規化合物の合成を行い、高血圧自然発症ラットにおける血圧低下作用及び腎血流量増加作用を指標としてスクリーニングを進めてきた。

その中で、種々の脂溶性基で置換された piperazinylalkyl 基を側鎖に導入した 4-aryl-1,4-dihydropyridine 誘導体に関する研究の結果、1982 年マニジピン塩酸塩が期待する薬理活性を有することを見いだした。

以降、詳細な各種生物試験、二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験により、マニジピン塩酸塩は主としてカルシウム拮抗作用により血管を拡張して持続的な降圧作用を示し、1日1回投与で血圧のコントロールが可能であり、本態性高血圧症（軽・中等症）、重症高血圧症並びに腎障害を伴う高血圧症に対し有用性が認められ、1990年6月に製造承認を受けた。その後、製造販売後の調査・試験の成績を基に再審査を受け、有用性が確認された（1998年3月12日）。

2016年10月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 主に血管平滑筋における膜電位依存性のカルシウムチャンネルに作用して 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降圧作用を示す。

（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

- (2) 1日1回経口投与により、血圧日内変動試験において、終日安定した降圧効果が示されている。また、24時間血圧モニター試験で、1日1回経口投与により24時間持続する降圧効果が認められ、夜間に過度の降圧はきたしにくいことが示されている。

（「V. 5. 臨床成績」及び「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

- (3) 高血圧症患者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増加させる。

（「VI. 2. 薬理作用」の項参照）

- (4) 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や脳梗塞、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。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

(2025年2月時点)

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 _____

カルスロット[®]錠5

カルスロット[®]錠10

カルスロット[®]錠20

(2) 洋名 _____

CALSLOT[®] TABLETS 5

CALSLOT[®] TABLETS 10

CALSLOT[®] TABLETS 20

(3) 名称の由来 _____

カル：カルシウム拮抗剤（Calcium antagonist）

スロット：Slot 細長い小さな穴、細孔

つまり、Ca²⁺の通路スロット〔チャンネル（小さな孔）〕のリセプターにがっちりと結合するカルシウム拮抗剤

2. 一般名 _____

(1) 和名（命名法） _____

マニジピン塩酸塩（JAN）

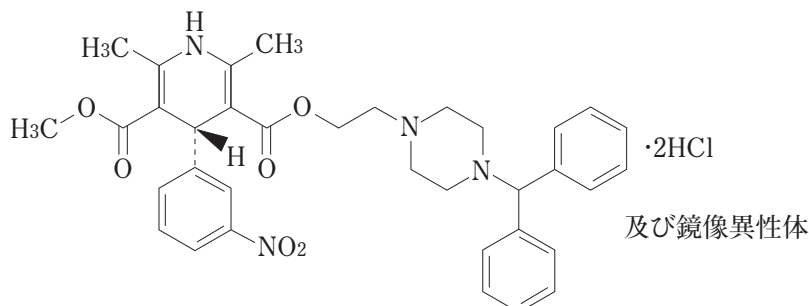
(2) 洋名（命名法） _____

Manidipine Hydrochloride（JAN）

(3) ステム（stem） _____

ニフェジピン系カルシウム拮抗薬：-dipine

3. 構造式又は示性式 _____



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{35}H_{38}N_4O_6 \cdot 2HCl$

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

開発コード : CV-4093

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。

光により僅かに帯褐黄白色になる。

(日本薬局方)

(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。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解度 (20℃)

溶 媒 名	本品1gを溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
ジメチルスルホキシド	5～6	溶けやすい
氷酢酸	33～34	やや溶けにくい
メタノール	65～70	やや溶けにくい
クロロホルム	125～130	溶けにくい
エタノール (99.5)	450～600	溶けにくい
アセトニトリル	2,500	極めて溶けにくい
アセトン	2,500～3,500	極めて溶けにくい
水	>10,000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>10,000	ほとんど溶けない
酢酸エチル	>10,000	ほとんど溶けない

日局通則による

(武田薬品・研究所)

■各種 pH 緩衝液中に対する溶解性 (20℃)

緩衝液のpH	溶解後のpH	溶解度 (W/ V%)
2.0	1.96	5.05×10^{-2}
2.5	2.45	4.32×10^{-2}
3.0	2.92	3.63×10^{-2}
3.5	3.38	2.40×10^{-2}
4.0	3.87	1.14×10^{-2}
4.5	4.36	3.2×10^{-3}
5.0	4.84	1.6×10^{-3}
5.5	5.30	7×10^{-4}
6.0	5.80	3×10^{-4}
6.5	6.35	$< 1 \times 10^{-4}$
7.0	6.84	$< 1 \times 10^{-4}$
7.5	7.28	$< 1 \times 10^{-4}$

Britton-Robinson 緩衝液

(武田薬品・研究所)

(3) 吸湿性

本品を 40℃・RH75%、85% 及び 93% で 1 カ月間放置したとき、試料重量はそれぞれ 0.2%、0.5% 及び 1.2% 増加し、わずかに吸湿性を示した。

(武田薬品・研究所)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 207℃ (分解)

(日本薬局方)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 2.46

pKa₂ : 6.28 (参考)

(武田薬品・研究所)

(6) 分配係数

酢酸エチルでは pH1 及び pH2 のとき、わずかに水層に分配されたが、pH3 以上では水層に分配されなかった。クロロホルムではいずれの pH においても水層に分配されなかった。

■分配係数 (25℃)

pH	クロロホルム層/水層	酢酸エチル層/水層
1	>10,000	26.6
2	>10,000	38.0
3	>10,000	>10,000
4	>10,000	>10,000
5	>10,000	>10,000
7	>10,000	>10,000
9	>10,000	>10,000

pH1 : 0.1mol/L 塩酸

pH2~9 : Britton-Robinson 緩衝液

(武田薬品・研究所)

(7) その他の主な示性値

◇旋光度

本品のジメチルスルオキシド溶液 (1 → 100) は旋光性を示さない。

(日本薬局方)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保 存 条 件		保存期間	保存形態	結 果
長期保存	室温、暗所	39カ月	密栓無色バイアル	変化なし
温 度	40℃、暗所	6 カ月	密栓無色バイアル	変化なし
	60℃、暗所	6 カ月	密栓無色バイアル	変化なし
湿 度	25℃・75%RH、暗所	12カ月	開栓無色バイアル	変化なし
	40℃・75%RH、暗所	6 カ月	開栓無色バイアル	変化なし
光	室内散乱光 (約500lx)	12カ月	密栓無色バイアル	外観がわずかに褐色みの帯黄 白色となり、類縁物質もわず かに増加した以外変化なし
	フェードメーター (キセノンランプ) 100,000lx	20時間	密栓無色バイアル	外観がわずかに褐色みの帯黄 白色となり、類縁物質もわず かに増加した以外変化なし

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「マニジピン塩酸塩」確認試験による。

定量法

日局「マニジピン塩酸塩」定量法による。




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	カルスロット錠5	カルスロット錠10	カルスロット錠20
色・剤形	黄白色の 割線入りの素錠	淡黄色の 割線入りの素錠	うすいだいだい黄色 の割線入りの素錠
形 状			
直径 (mm)	7.1	7.6	8.1
厚さ (mm)	2.8	3.1	3.2
重量 (mg)	140	170	200
識別コード	△230	△231	△232

(3) 識別コード

カルスロット錠5：△230

カルスロット錠10：△231

カルスロット錠20：△232

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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	カルスロット錠5	カルスロット錠10	カルスロット錠20
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	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、ステアリン酸マグネシウム、リボフラビン、乳糖水和物		

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

次の類縁物質がわずかに混入する可能性がある。

類縁物質－I	
類縁物質－II	

(第十八改正日本薬局方解説書 2021, C-550 廣川書店)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験 (3ロット平均)

[保存条件：室温、保存形態：PTP + ラミネートフィルム袋 + 紙箱]

観察項目		Initial	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月
錠 5	外 観	黄白色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100	100.5	100.7	99.5	101.0
錠 10	外 観	淡黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100	101.7	101.4	101.6	101.8
錠 20	外 観	うすいだいだい黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100	99.2	99.5	99.9	100.4

[保存条件：室温、保存形態：茶瓶 + 紙箱]

観察項目		Initial	12カ月	24カ月	36カ月	48カ月
錠 10	外 観	淡黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100	99.3	99.8	99.5	99.3
錠 20	外 観	うすいだいだい黄色	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	残存率 (%)	100	100.1	100.5	100.1	99.6

(武田薬品・品質保証部)

(2) 温度安定性 (錠 10、3ロット平均)

[保存条件：40℃、暗所、保存形態：無色ガラス瓶 (密栓)]

観察項目		Initial	2カ月	4カ月	6カ月
外 観		淡黄色	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)		100	99.4	99.8	99.6

[保存条件：50℃、暗所、保存形態：無色ガラス瓶 (密栓)]

観察項目		Initial	2カ月	4カ月	6カ月
外 観		淡黄色	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)		100	99.4	99.4	99.7

(武田薬品・研究所)

(3) 湿度安定性 (錠 10、3ロット平均)

[保存条件：40℃・75% RH、暗所、保存形態：無色ガラス瓶 (開栓)]

観察項目		Initial	2カ月	4カ月	6カ月
外 観		淡黄色	変化なし	変化なし	変化なし
残存率 (%)		100	100.2	99.6	99.7

(武田薬品・研究所)

(4) 光安定性 (錠 10、3 ロット平均)

[保存条件：蛍光灯 1,000lx、保存形態：シャーレ (サランラップで覆う)]

観察項目	Initial	10日	20日	30日
外 観	淡黄色	変化なし	変化なし	わずかに褐色みの淡黄色
残存率 (%)	100	99.8	99.2	99.1

[保存条件：フェードメーター、100,000lx、保存形態：シャーレ (サランラップで覆う)]

観察項目	Initial	5時間	10時間
外 観	淡黄色	変化なし	わずかに褐色みの淡黄色
残存率 (%)	100	99.5	99.2

[保存条件：蛍光灯 1,000lx、保存形態：PTP]

観察項目	Initial	30日
外 観	淡黄色	変化なし
残存率 (%)	100	99.4

[保存条件：フェードメーター、100,000lx、保存形態：PTP]

観察項目	Initial	10時間
外 観	淡黄色	変化なし
残存率 (%)	100	99.8

(武田薬品・研究所)

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 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

日局「マニジピン塩酸塩錠」溶出性による。

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

<カルスロット錠5>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) × 10]、500錠 [10錠 (PTP) × 50]

<カルスロット錠10>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) × 10]、500錠 [10錠 (PTP) × 50]、
700錠 [14錠 (PTP) × 50]

バラ包装：500錠 [ガラス瓶、バラ]

<カルスロット錠20>

PTP包装：100錠 [10錠 (PTP) × 10]、500錠 [10錠 (PTP) × 50]、
700錠 [14錠 (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

◇PTP包装

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

内袋：ポリエチレンとアルミニウムのラミネートフィルム

紙箱

◇バラ包装

褐色ガラス瓶

金属キャップ

紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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 _____
「V.5.(3) 用量反応探索試験」、「V.5.(4) 検証的試験」の項参照

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 _____
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¹⁾。

(荻原俊男 他：臨床医薬 1989, 5 : 869)

注意：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。

(3) 用量反応探索試験

1) 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、本剤を「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²⁾。

（熊原雄一 他：臨床医薬 1989, 5 : 923）

2) 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、本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³⁾。

（熊原雄一 他：臨床医薬 1989, 5 : 905）

注意：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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

■無作為化平行用量反応試験

軽・中等症の本態性高血圧症患者 383 例を対象に、1 日 1 回朝食後にマニジピン塩酸塩 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、本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⁴⁾。

(荒川規矩男 他：薬理と治療 1989, 17 : 2681)

■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—⁵⁾

(金子好宏 他：医学のあゆみ 1989, 151 : 471)

2) 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。「下降」以上の有効率は84.5%(155例中131例)であった。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。自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⁶⁾。

(国府達郎 他：薬理と治療 1989, 17 : 4415)

注意：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) 患者・病態別試験

1) 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 投与により有効性と有用性が期待出来る降圧剤と結論された⁷⁾。

（小野山薫 他：臨牀と研究 1989, 66 : 2934）

2) 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⁸⁾。

（金子好宏 他：基礎と臨床 1989, 23 : 4577）

注意：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。

(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

「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」（平成 5 年 6 月 28 日薬安第 54 号）又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」（平成 9 年 3 月 27 日薬安第 34 号）に基づいた使用成績調査は実施していない。

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

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^{4)、5)、7)～9)}。

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

2) 高齢者への投与

本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(再審査終了時点)。

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

カルシウム拮抗剤

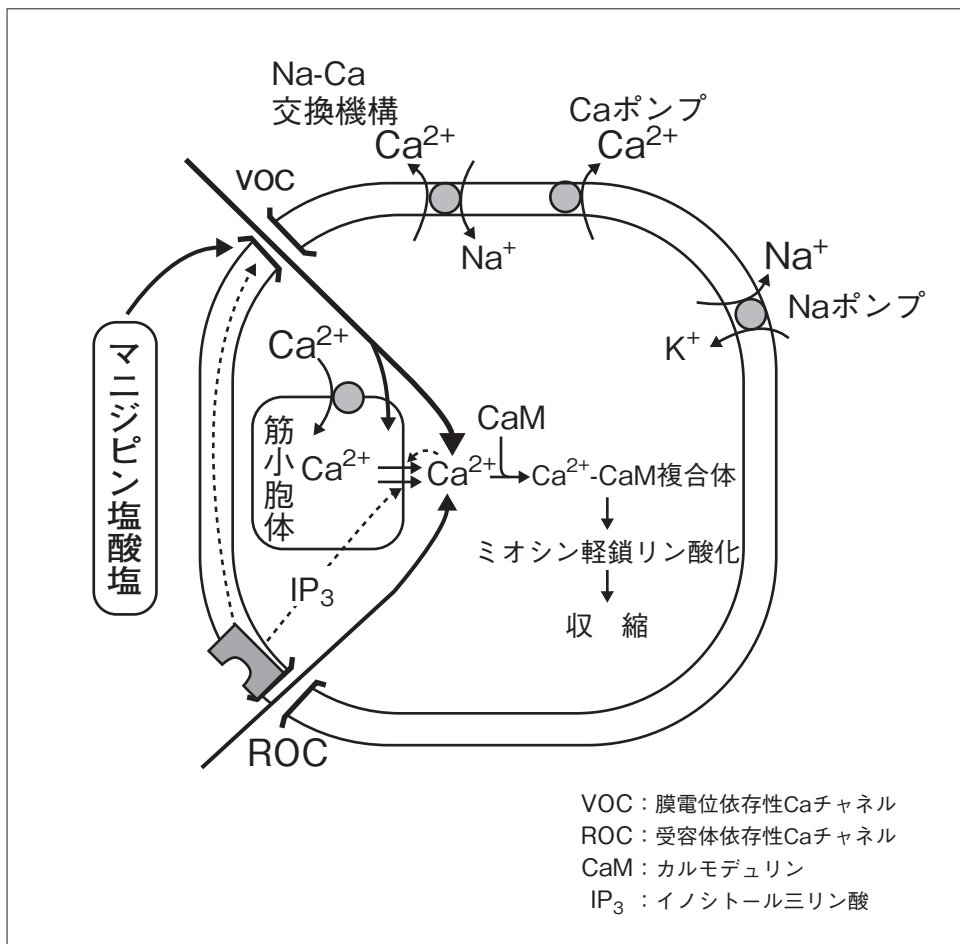
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の降圧作用は、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 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と考えられる。

■血管平滑筋における Ca^{2+} の役割とマニジピン塩酸塩の作用部位¹⁰⁾



(杉山卓郎 他：診断と治療 1988, 76：1134 より一部改変)

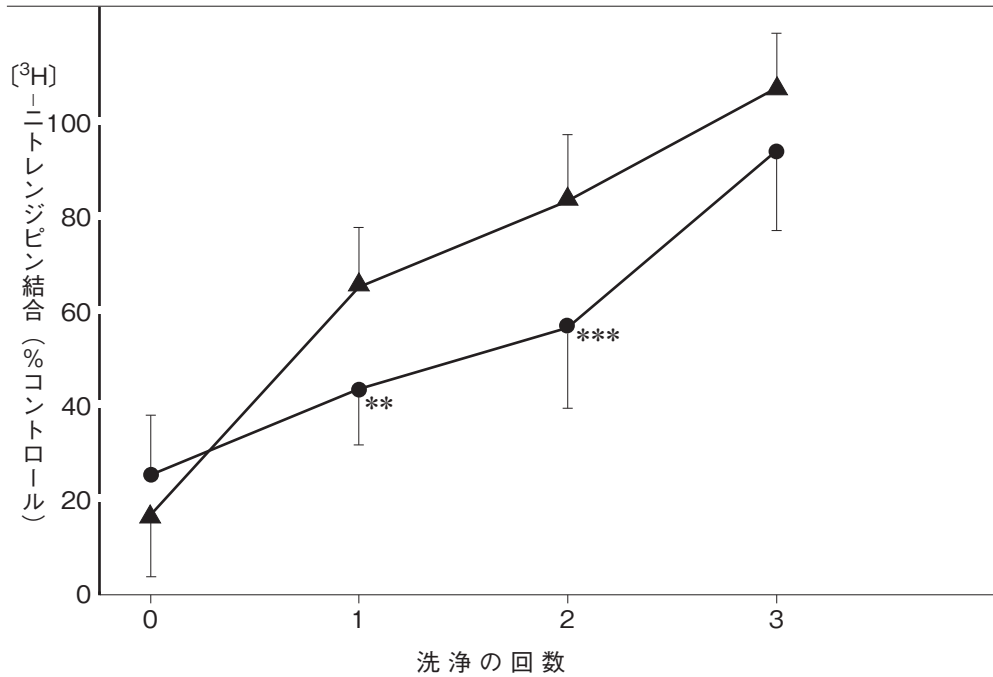
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) リセプターに対する結合性 (*in vitro*)

マニジピン塩酸塩はラット心筋膜標本において [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た。

このことから膜電位依存性カルシウムチャ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¹¹⁾。

■ラット心筋膜標本における [³H]-ニトレンジピン結合に及ぼす影響



● マニジピン塩酸塩 ▲ ニカルジピン塩酸塩

mean ± SD, n = 6 ~ 9, *** : p < 0.001, ** : p < 0.01 Scheffe's test (ニカルジピン塩酸塩との比較)

[試験方法]

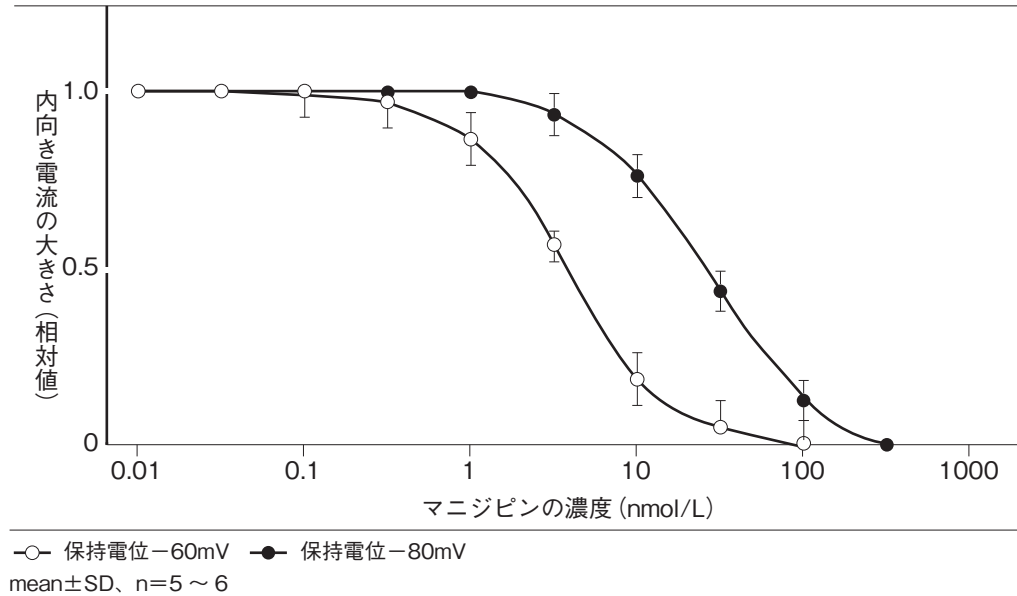
ウイスター系ラット由来の心筋膜標本を用い、マニジピン塩酸塩又はニカルジピン塩酸塩 (いずれも 10nmol/L) をあらかじめ 60 分間反応させ、その後 10 分間隔で洗浄し、その都度 [³H]-ニトレンジピンの結合量を調べた。

2) カルシウム拮抗作用

① Ca^{2+} の細胞内流入抑制作用 (*in vitro*)

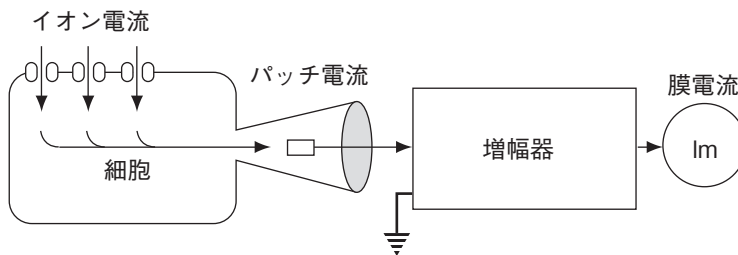
マニジピン塩酸塩はウサギ肺動脈標本において、脱分極刺激に基づくカルシウムイオン電流を用量依存的に抑制した¹²⁾。

■カルシウム内向き電流抑制作用



[試験方法]

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単離細胞を得た。顕微鏡下ガラス微小管電極(パッチ電極)を細胞に接着した。膜電位は増幅器を通してモニターしつつ一定の値に保持し、脱分極電気刺激(100msec., 0mV, 0.033Hz)により内向きに流れる電流を求め、薬物非添加時のイオン電流の大きさを1.0として相対値を計算した(Voltage clamp法)。

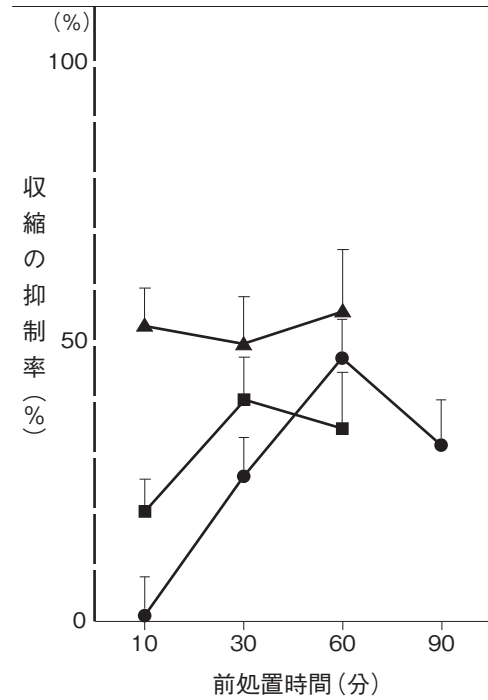


② K⁺誘発血管収縮抑制作用 (*in vitro*)

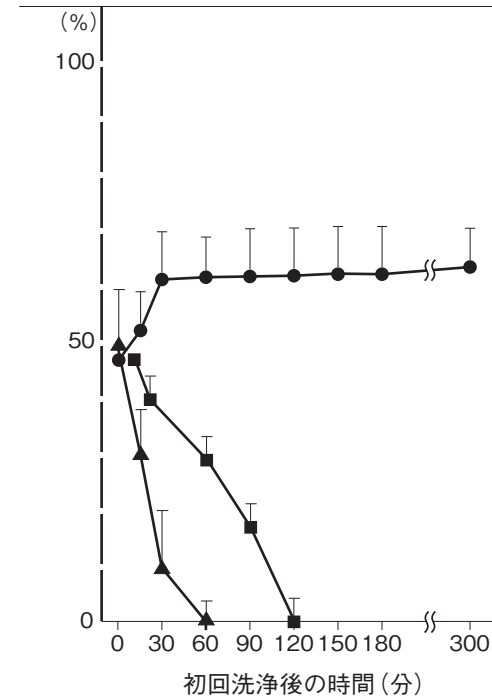
マニジピン塩酸塩はウサギ大動脈標本において K⁺誘発血管収縮を抑制した。本作用の発現は緩徐であり、また、薬剤洗浄により消失しにくいという特徴を示した¹³⁾。

■ウサギ大動脈における K⁺誘発血管収縮抑制作用

(a) 薬物前処置時間の影響



(b) 洗浄の影響



● マニジピン塩酸塩 ■ ニカルジピン塩酸塩 ▲ ニフェジピン
mean±SE, n=3

[試験方法]

ウサギ大動脈の螺旋状標本を栄養液中に懸垂し、KCl 添加によって標本より発生する張力を記録した。

- (a) マニジピン塩酸塩 (1×10^{-6} mol/L)、ニカルジピン塩酸塩 (4×10^{-9} mol/L)、ニフェジピン (3×10^{-8} mol/L) を 10、30、60 及び 90 分間前処置した後に、60mmol/L KCl を加えた。血管収縮の抑制率は各薬剤添加前後の KCl による収縮を比較して求めた。
- (b) 上記濃度のマニジピン塩酸塩を 60 分間、ニカルジピン塩酸塩とニフェジピンを 30 分間前処置し、60mmol/L KCl を加えた。初回洗浄後 15、30、60、90、120、150、180、300 分の各時点で再び標本を洗浄した後 KCl を添加し、血管収縮の抑制率を求めた。

3) 心臓及び血管に及ぼす影響

①心行動態に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

本態性高血圧症患者にカルスロット 5～20mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与し、心行動態に及ぼす影響を検討した。

血圧及び末梢血管抵抗は有意に減少したが、その他の指標には大きな変化は認められなかった。このことから、末梢血管抵抗の減少が主な降圧機序と考えられた¹⁴⁾。

■カルスロットの心行動態に及ぼす影響（RI angiography 法）

検 査 項 目		例数	観 察 期	治 療 期
収縮期血圧 (SBP)	mmHg	6	182 ± 17	135 ± 7**
拡張期血圧 (DBP)	mmHg	6	108 ± 15	82 ± 8**
平均血圧 (MBP)	mmHg	6	133 ± 15	100 ± 8**
心 拍 数 (HR)	/分	6	77 ± 10	79 ± 17
1回拍出量 (SV)	mL	6	55 ± 12	63 ± 16
心 拍 出 量 (CO)	L/分	6	4.15 ± 0.55	4.98 ± 0.69*
左室拡張末期容積 (LVEDV)	mL	6	75 ± 12	84 ± 19
左室収縮末期容積 (LVESV)	mL	6	20 ± 5	21 ± 5
左室駆出分画 (LVEF)	%	6	72.5 ± 6.9	75.0 ± 4.2
総末梢血管抵抗 (TPR)	dyne·sec·cm ⁻⁵	6	2,611 ± 590	1,702 ± 275**
dv/dt max	/sec	5	6.11 ± 1.32	6.73 ± 0.62
Peak filling rate (PFR)	/sec	5	4.33 ± 0.75	5.57 ± 2.10
Time to PFR (TPFR)	msec	5	201.9 ± 44.4	188.6 ± 49.0
1/3 Filling fraction (1/3 FF)	%	5	43.7 ± 14.7	41.2 ± 24.2

mean ± SD、** : p < 0.01、* : p < 0.10、paired t-test（観察期との比較）

【試験方法】

対 象：WHO 病期分類第 I 期、第 II 期の本態性高血圧症患者 6 例

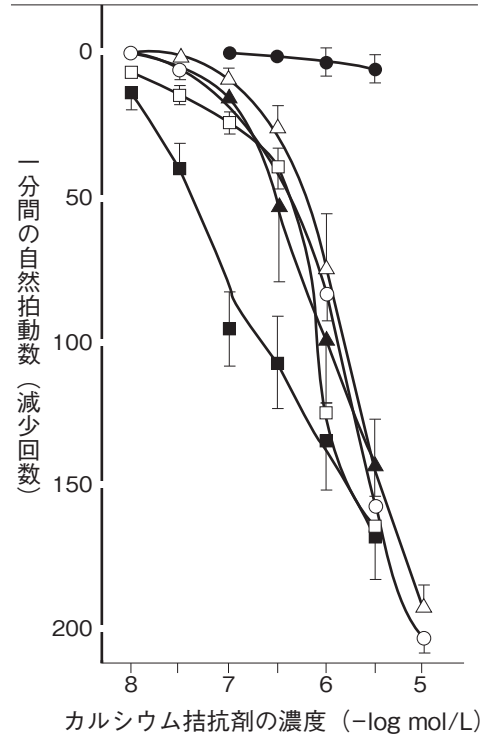
薬 剤：4 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カルスロット 1 日 1 回 5mg 投与より開始し、十分な降圧効果が得られない場合には、10mg/日→20mg/日と増量し 12 週間投与した。

測定方法：RI angiography 法を用い解析した。

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¹⁵⁾。

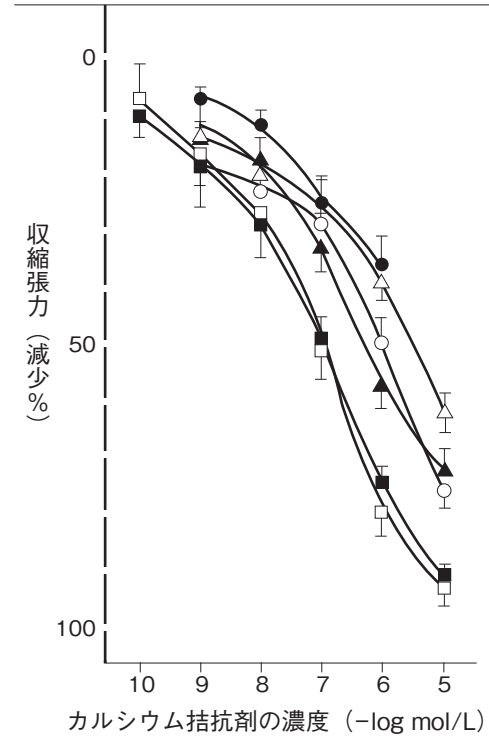
■モルモット右心房標本における陰性変時作用



- mean±SE
- マニジピン塩酸塩 (6)
 - ベラパミル塩酸塩 (6)
 - △ ジルチアゼム塩酸塩 (6)
 - ニフェジピン (6)
 - ▲ ニカルジピン塩酸塩 (6)
 - ニソルジピン (8)

() 内の数値は例数

■モルモット乳頭筋標本における陰性変力作用



- mean±SE
- マニジピン塩酸塩 (7)
 - ベラパミル塩酸塩 (5)
 - △ ジルチアゼム塩酸塩 (5)
 - ニフェジピン (5)
 - ▲ ニカルジピン塩酸塩 (7)
 - ニソルジピン (6)

() 内の数値は例数

[試験方法]

モルモット心臓より右心房と右心室乳頭筋を分離した。右心房は酸素と炭酸ガスを飽和した栄養液に入れ、自然拍動数を記録し薬物の影響をみた。右心室乳頭筋は恒温槽に懸垂のもとに張力を測定し、電気刺激 (0.5Hz、1ms) による収縮力に及ぼす薬物の影響をみた。

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⁺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⁺誘発血管収縮（灌流圧上昇）に対して強く抑制した¹³⁾。

■ウサギ及びイヌ大動脈の K⁺誘発血管収縮に対する抑制作用

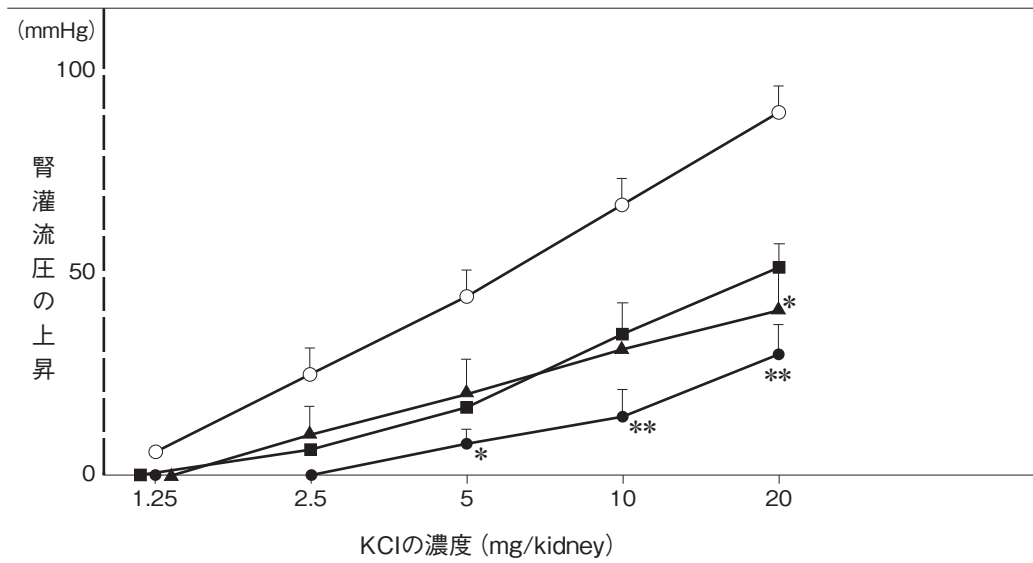
標 本	IC ₅₀ (mol/L)		
	マニジピン塩酸塩	ニフェジピン	ニカルジピン塩酸塩
ウサギ大動脈	1.6×10 ⁻⁶ (9)	1.7×10 ⁻⁸ (8)	2.1×10 ⁻⁹ (11)
イヌ腎動脈	3.2×10 ⁻⁶ (15)	2.6×10 ⁻⁷ (12)	3.1×10 ⁻⁸ (6)
イヌ腸間膜動脈	3.2×10 ⁻⁵ (14)	3.2×10 ⁻⁶ (10)	8.1×10 ⁻⁷ (20)
イヌ大腿動脈	1.2×10 ⁻⁷ (13)	1.3×10 ⁻⁸ (13)	4.1×10 ⁻⁹ (9)

IC₅₀ (mol/L) : 50%抑制を生じる薬物の濃度、() : 測定数

[試験方法]

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場合は 60 分、他の薬剤は 30 分（最大効果を生ずる時間）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 IC₅₀ 値を算出した。

■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）に対する抑制作用



○— 対照群 (n=12) ■— ニカルジピン塩酸塩 (n=4) ▲— ニフェジピン (n=4) ●— マニジピン塩酸塩 (n=4)
 mean±SE、** : p<0.01、* : p<0.05、paired t-test（対照群との比較）

[試験方法]

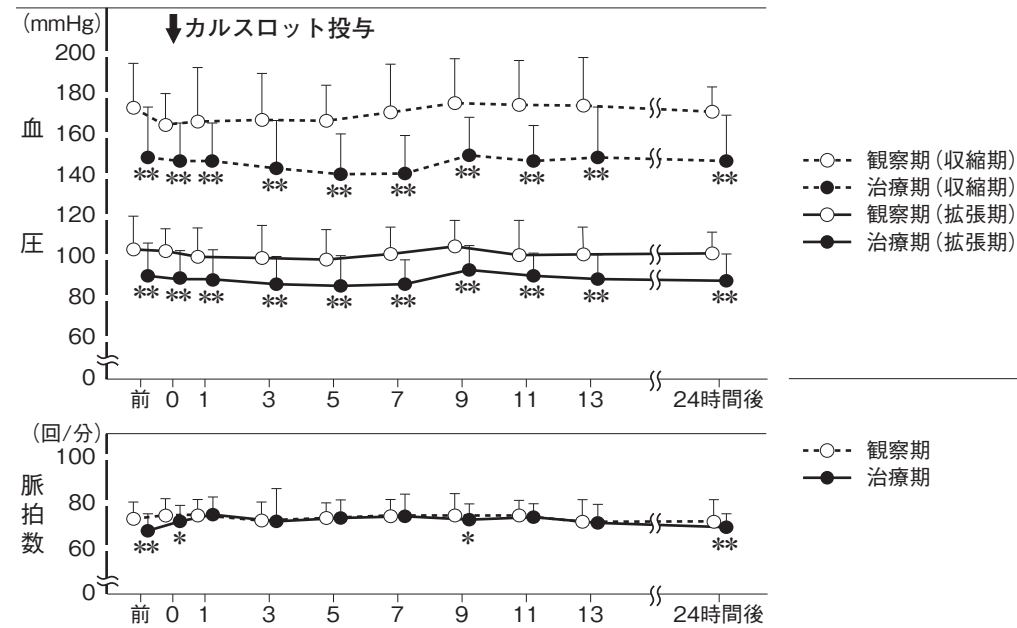
高血圧自然発症ラット (SHR) の腎臓を単離し、腎動脈より栄養液を灌流（灌流圧:60～70mmHg）した。灌流液中に KCl を注入し、これによって生じる灌流圧の上昇（腎血管収縮）に対する薬剤（10⁻⁹mol/L）の効果を調べた。マニジピン塩酸塩の場合は 60 分、他の薬剤は 30 分前に薬剤を前処置した。

4) 降圧作用

① 血圧日内変動に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

本態性高血圧症患者にカルスロット 2.5 ~ 20mg を 1 日 1 回投与して、十分な降圧効果が得られた時点で血圧日内変動に及ぼす影響を検討した。本剤の投与により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³⁾。

■ 血圧・脈拍数の日内変動に及ぼす影響



mean±SD, n=24, ** : p<0.01, * : p<0.05, paired t-test (観察期との比較)

■ 血圧の日内較差

項目	測定時期	mmHg mean±SD	検定
収縮期血圧	観察期	35.5±19.2	N.S.
	治療期	32.3±13.2	
拡張期血圧	観察期	22.0± 9.8	N.S.
	治療期	22.0±10.8	
平均血圧	観察期	24.3±11.3	N.S.
	治療期	23.2±11.2	

n = 24, N.S. : p > 0.05, paired t-test (観察期との比較)

[試験方法]

対象 : 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

薬剤 : 7 日間の観察期 (プラセボ投与) の後、カルスロット 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/日と増量した。

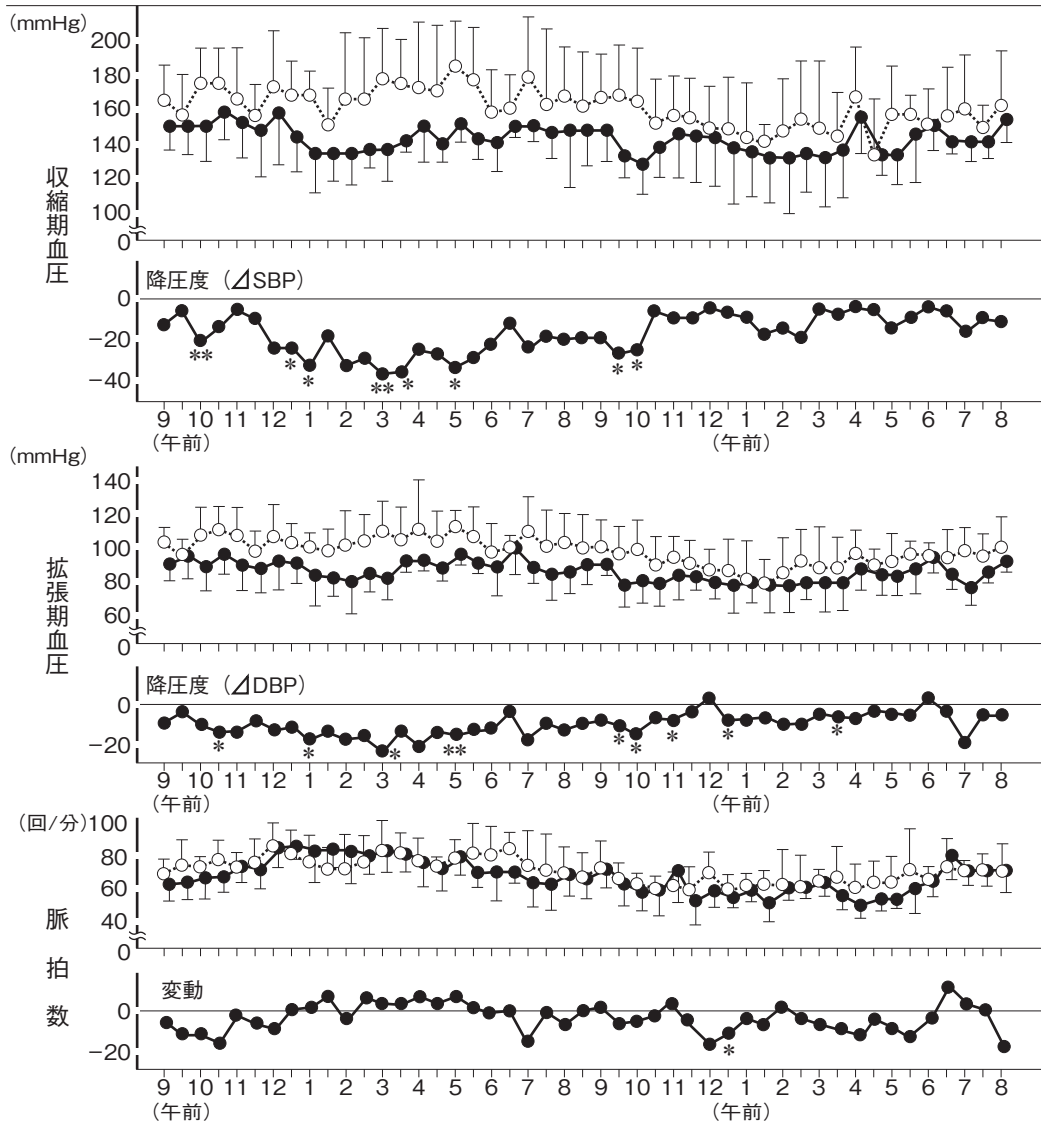
測定方法 : 十分な降圧効果が得られた時点 (平均投与期間:12.4 日、平均投与量:12.3mg) で測定した。

注意 : 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。

② 24 時間血圧モニターを使用した試験成績（高血圧症患者）

高血圧症患者にカルスロット 5～20mg を 1 日 1 回 2～3 週間投与し、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。本剤の投与により 24 時間持続する降圧効果が認められたが、夜間に過度の降圧はきたしにくいと考えられた¹⁶⁾。

■血圧・脈拍数の 24 時間測定値の推移



…○… 投与前 —●— 投与終了後

mean±SD, n=6, ** : p<0.01, * : p<0.05, paired t-test (観察期との比較)

[試験方法]

対象：本態性高血圧症及び腎性高血圧症患者 6 例

薬剤：7 日間の観察期（プラセボ投与）の後、カルスロット 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 週間投与した。

測定方法：血圧は携帯型連続測定装置にて 30 分ごとに 24 時間測定した。

③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¹¹⁾。

■ SHR における降圧作用

薬 剤 名	量 (mg/kg)	n	収縮期血圧変化率 (%)				
			1時間後	3時間後	5時間後	8時間後	24時間後
対 照		7	1.2±0.8	1.5±1.5	2.4±1.3	1.7±1.3	2.6±1.5
マニジピン塩酸塩	3	6	-14.3±2.2*	-17.5±2.3*	-13.0±2.3*	-7.0±3.2*	1.6±2.8
	10	4	-38.5±1.2*	-38.5±1.0*	-37.0±1.7*	-18.8±1.6*	2.9±0.7
ニルバジピン	10	7	-20.8±4.0*	-15.9±4.1*	-8.9±1.6*	-4.6±1.2*	3.6±1.1
ニトレンジピン	10	5	-18.0±2.0*	-12.3±3.5*	-6.4±1.7*	-1.3±1.3	2.3±0.9
ニソルジピン	10	5	-10.2±0.8*	-0.5±0.6	1.6±0.7	2.2±0.6	2.2±0.7

mean ± SD、* : p < 0.05、Scheffe's test (対照群との比較)

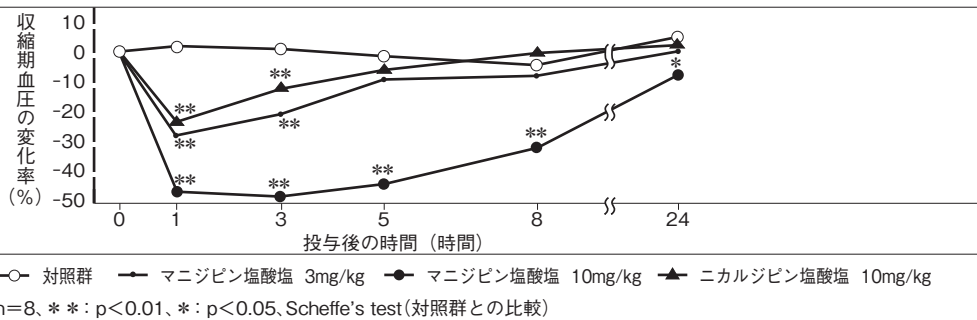
[試験方法]

薬剤は経口投与し、収縮期血圧の測定は、尾動脈の血圧を pulse pick-up 法で測定した。

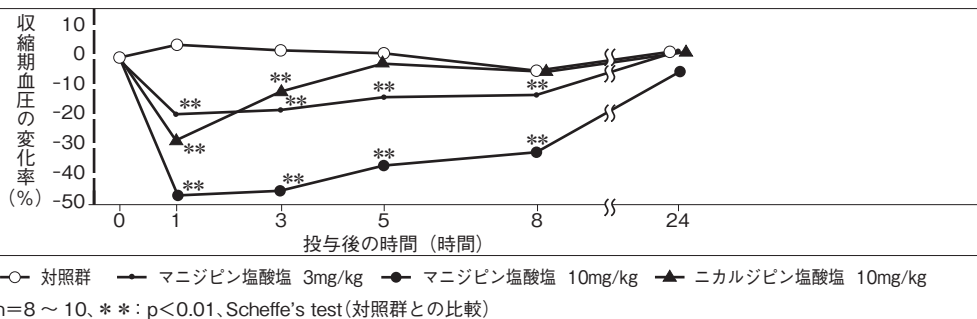
④腎性高血圧ラット及び DOCA 食塩高血圧ラットを用いた検討

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¹⁷⁾。

■ 腎性高血圧ラットにおける降圧作用



■ DOCA 食塩高血圧ラットにおける降圧作用



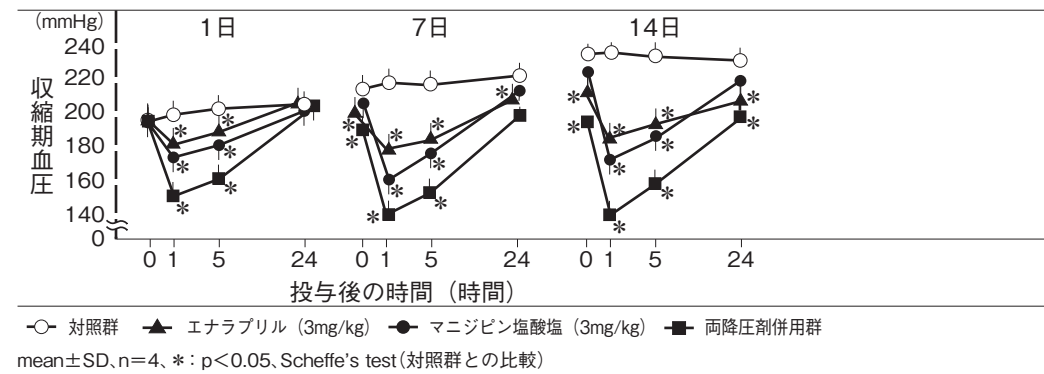
[試験方法]

腎性 (2-Kidney 1-clip 型) 高血圧ラットは、ウイスター系ラットを用い、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。DOCA 食塩高血圧ラットは、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。両高血圧ラットは収縮期圧が 170 ~ 200mmHg に上昇した時点で薬効評価に使用した。なお、薬物は経口投与した。

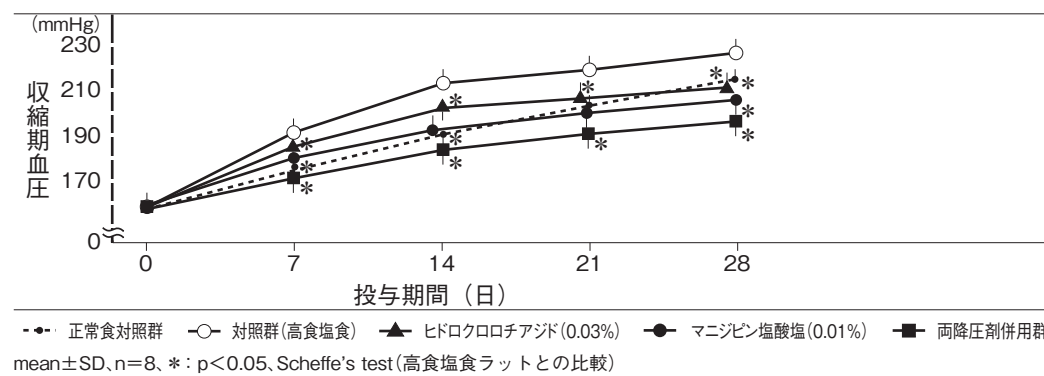
⑤他の降圧剤を併用した時の影響 (SHR)

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¹¹⁾。

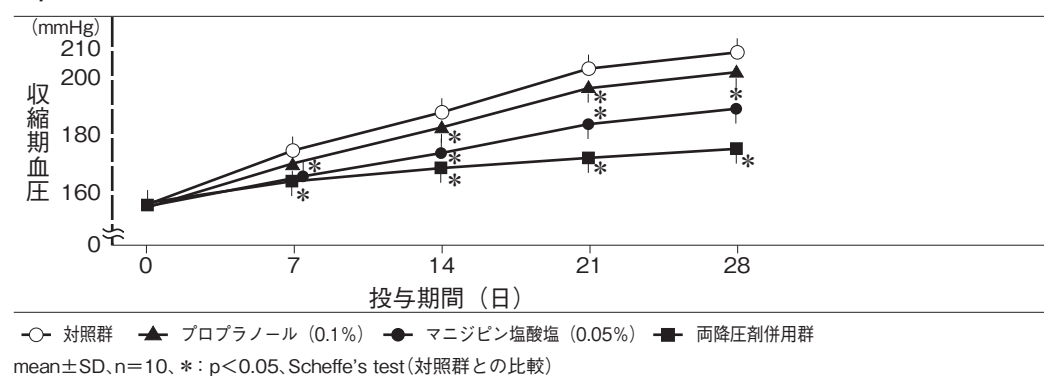
■ ACE 阻害剤との併用による降圧効果に及ぼす影響



■ 利尿降圧剤との併用による降圧効果に及ぼす影響



■ β 遮断剤との併用による降圧効果に及ぼす影響



[試験方法]

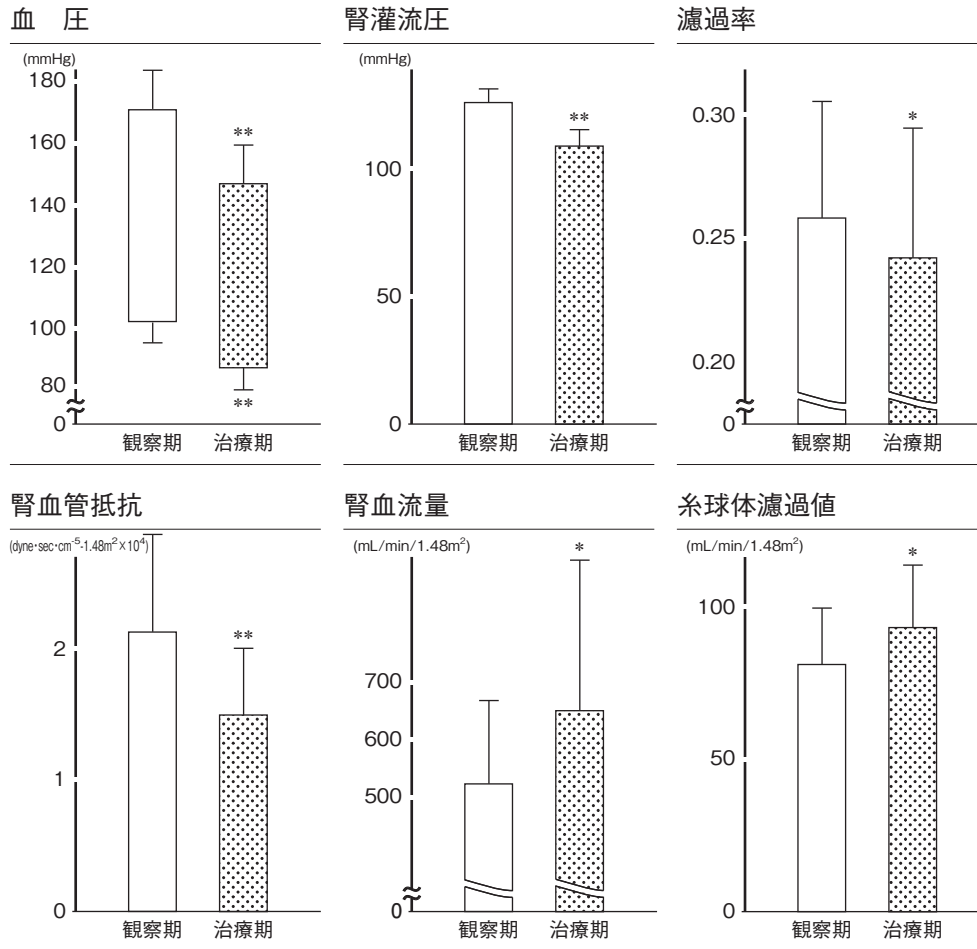
SHR を用い ACE 阻害剤との併用は 1 日 1 回強制経口投与で 2 週間投与し、1 日目、7 日目、14 日目の降圧効果を、利尿剤あるいは β 遮断剤との併用は混餌投与で 4 週間投与し、血圧上昇抑制を指標に検討した。また、利尿剤との併用は高食塩摂取条件下で検討した。

5) 腎循環・脳循環に及ぼす影響

①本態性高血圧症患者の腎循環・機能に及ぼす影響

本態性高血圧症患者にカルスロット 5～20mg を 1日 1回 7日間投与し、腎循環・機能に及ぼす影響を検討した。腎血管抵抗は有意に減少し、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は増加した。また、濾過率は低下していることから、カルスロット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¹⁸⁾。

■カルスロット投与前後の腎循環・機能に及ぼす影響



mean±SD, n=10, ** : p<0.01, * : p<0.05 paired-t-test (観察期との比較)

[試験方法]

対象：WHO 病期分類第Ⅰ期、第Ⅱ期の本態性高血圧症患者 10 例

薬剤：1 週間の観察期（プラセボ投与）の後、カルスロット 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。

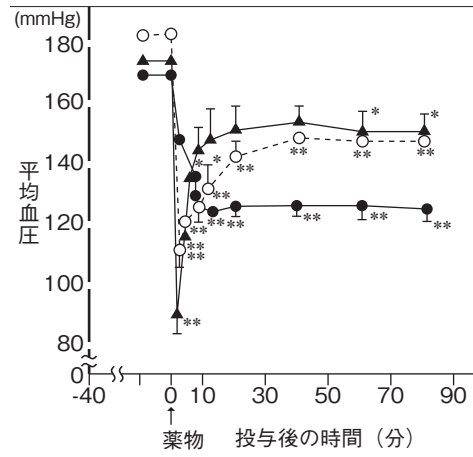
測定方法：パラアミノ馬尿酸クリアランス法、チオ硫酸クリアランス法により測定・算出した。

②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

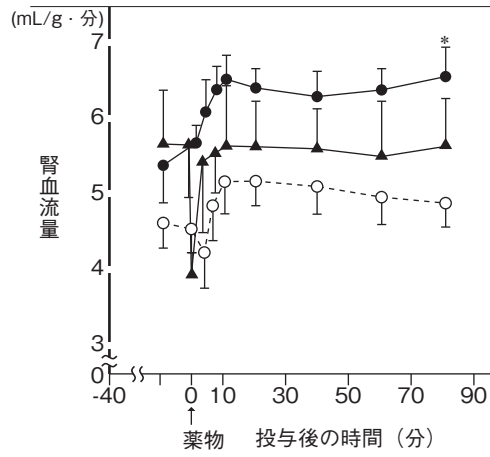
SHRSP を用い、腎循環動態に及ぼす影響を検討した。マニジピン塩酸塩は、血圧が明らかに下降した条件下においても腎血流量が増加した¹⁹⁾。

■ SHRSP の腎循環動態に及ぼす影響

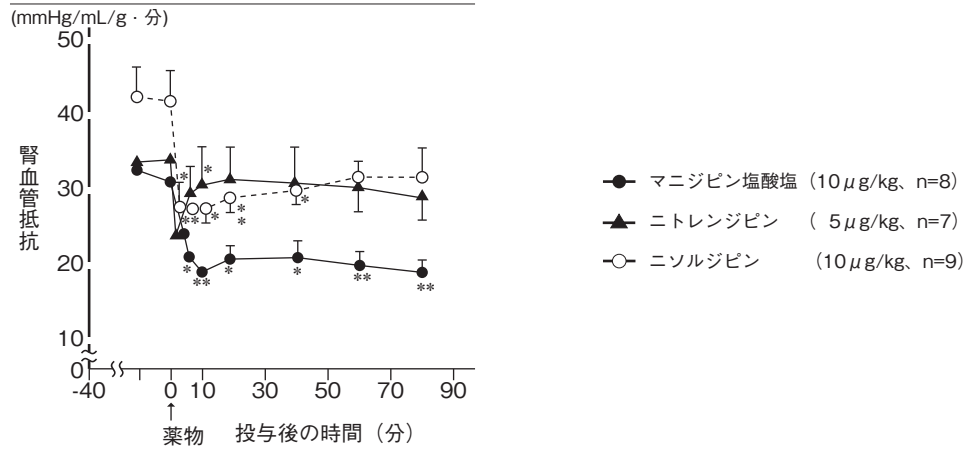
血圧に及ぼす影響



腎血流量に及ぼす影響



腎血管抵抗に及ぼす影響



mean±SE、** : p<0.01、* : p<0.05 Dunnett test (投与前値との比較)

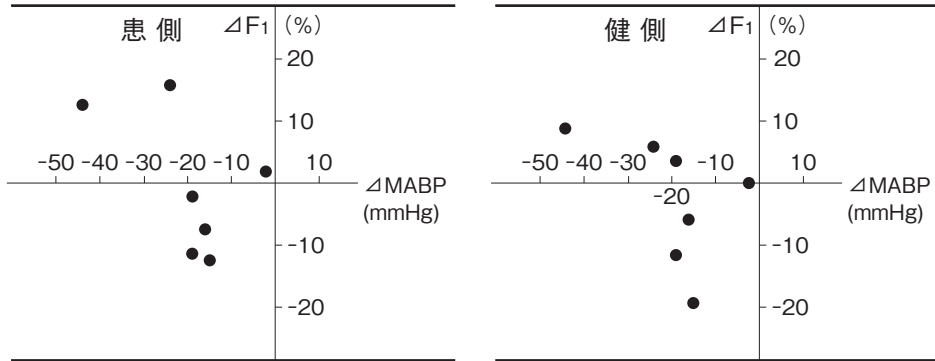
[試験方法]

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 麻酔下、薬物を静脈内投与した。血圧は大腿動脈カテーテルを介して連続記録し、腎血流量は電磁流量計を用いて測定した。腎血管抵抗は平均血圧と腎血流量により算出した。

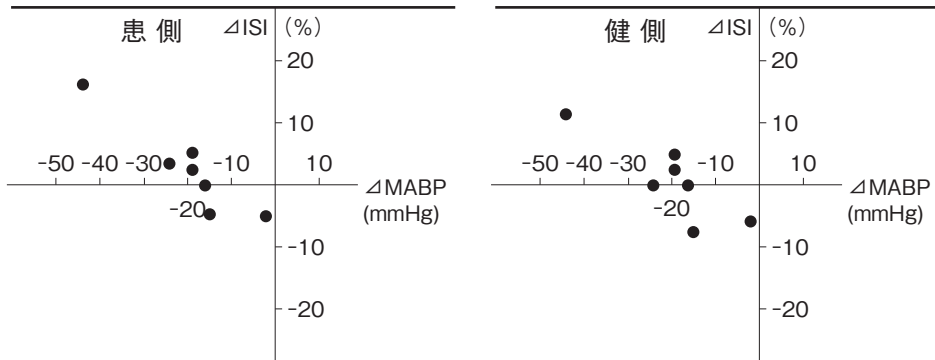
③脳循環に及ぼす影響（本態性高血圧症患者）

脳血管障害（脳梗塞）を合併する本態性高血圧症患者にカルスロット 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²⁰⁾。

■平均動脈圧の変動と灰白質血流量（F₁）との関係



■平均動脈圧と変動と Initial Slope Index (ISI) との関係



[試験方法]

対象：脳梗塞発症後 2 カ月以上経過した本態性高血圧症患者 7 例

薬剤：1 週間以上観察期（プラセボ投与）の後、カルスロット 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 週間投与した。

測定方法：脳血流量の測定は ¹³³Xe 吸入法によって行った。局所脳血流量の指標として、F₁（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。

(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

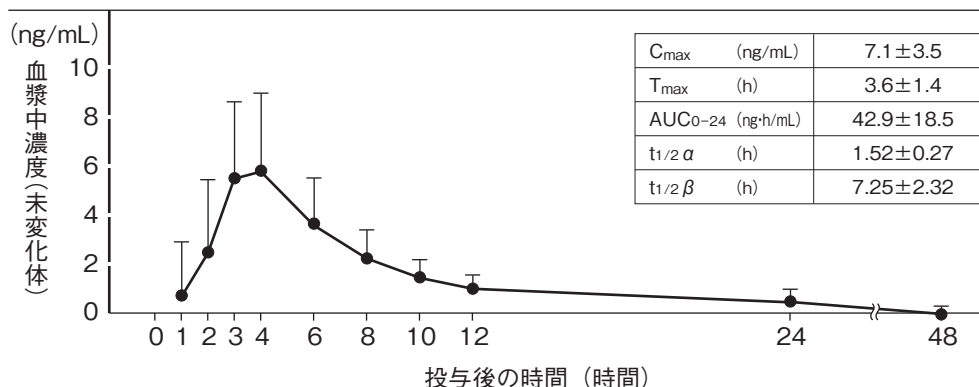
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

◇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、カルスロット 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時間後にピークに達し、その後徐々に減少した²¹⁾。

■単回投与時の血漿中濃度の推移

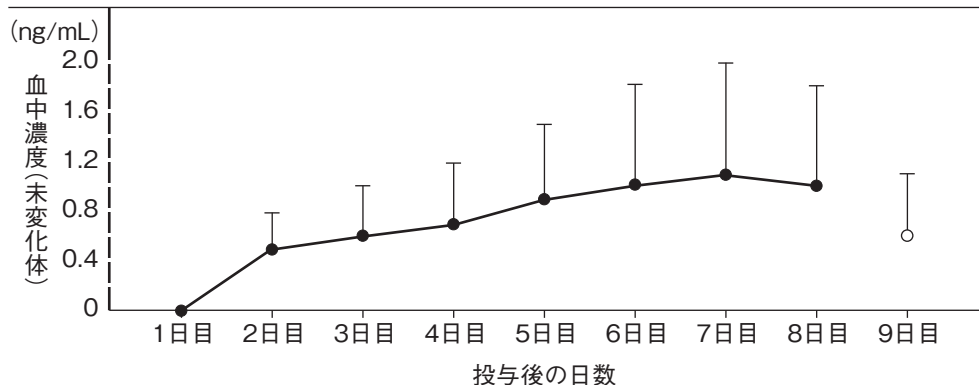


mean±SD、n=7

2) 連続投与での検討

健康成人6例を対象に、カルスロット 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_{min} (最小血中濃度) は投与6日目以降は平衡に達していた²²⁾。

■連続投与時の血中 C_{min} の推移



mean±SD、n=6

(3) 中毒域 —————
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響 —————
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) 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 —————

（参考）〔ラット、イヌ〕

経口投与された [6-¹⁴C] 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²³⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラットでは移行しにくい（濃度は「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照²³⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

妊娠 20 日目のラットに [6-¹⁴C] 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 ¹⁴C 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、¹⁴C 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²³⁾。

■ マニジピン塩酸塩の胎児への移行

組 織	測定物質	濃 度 (μg/g or mL)		
		1時間	4時間	8時間
母体血漿	総 ¹⁴ C	0.968±0.265	0.489±0.048	0.419±0.029
	マニジピン	0.053	0.012	0.009
	代謝物	0.915	0.477	0.410
胎 盤	総 ¹⁴ C	0.406±0.170	0.216±0.027	0.241±0.033
羊 水	総 ¹⁴ C	0.016±0.009	0.009±0.002	0.019±0.003
胎児血漿	総 ¹⁴ C	0.100±0.055	0.045±0.006	0.094±0.008
	マニジピン	0.028	0.006	0.006
	代謝物	0.072	0.039	0.088
胎児組織	総 ¹⁴ C	0.044±0.020	0.027±0.002	0.048±0.005

総 ¹⁴C : mean ± SD、マニジピン及び代謝物 : mean、n = 3

(3) 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

出産後 14 ~ 15 日目のラットに [6-¹⁴C] マニジピン塩酸塩 (3mg/kg) を経口投与すると、¹⁴C 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²³⁾。

■ マニジピン塩酸塩の乳汁中への移行

組 織	時 間	濃 度 (µg/mL)		
		総 ¹⁴ C	マニジピン	代謝物
血 漿	1	0.945±0.081	0.013	0.932
	4	0.278±0.051	0.003	0.275
	8	0.085±0.019	—	0.085
乳 汁	1	0.616±0.053	0.116	0.500
	4	0.613±0.122	0.113	0.500
	8	0.427±0.156	0.047	0.380

総 ¹⁴C : mean ± SD、マニジピン及び代謝物 : mean、— : 検出せず、n = 3

(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

(参考) [ラット]

ラットに [6-¹⁴C] マニジピン塩酸塩 (3mg/kg) を経口投与すると、¹⁴C 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²³⁾。

■マニジピン塩酸塩の各組織への移行

組 織	濃 度 (µg/g or mL)				
	15分	2時間	6時間	24時間	48時間
血 漿	0.09±0.02	0.39±0.06	0.24±0.04	0.01±0.01	0.01±0.00
脳	0.01±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	<0.01	<0.01
脊 髄	0.01±0.02	0.03±0.01	0.02±0.01	<0.01	<0.01
下 垂 体	0.04±0.02	0.28±0.13	0.21±0.02	0.03±0.01	0.02±0.01
眼 球	0.01±0.01	0.04±0.01	0.03±0.01	<0.01	<0.01
ハーダー腺	0.02±0.01	0.25±0.11	0.23±0.02	0.07±0.02	0.03±0.01
顎 下 腺	0.02±0.01	0.22±0.10	0.13±0.03	0.01±0.00	0.01±0.00
甲 状 腺	0.04±0.00	0.24±0.07	0.20±0.06	0.04±0.01	0.02±0.01
胸 腺	0.01±0.01	0.10±0.04	0.06±0.01	0.01±0.00	0.01±0.01
心 臓	0.03±0.01	0.19±0.05	0.10±0.03	0.01±0.00	0.01±0.01
肺	0.04±0.01	0.53*	0.24±0.03	0.02±0.00	0.02±0.02
肝 臓	0.40±0.16	2.05±0.47	1.30±0.14	0.17±0.04	0.11±0.02
脾 臓	0.02±0.01	0.18±0.07	0.10±0.01	0.01±0.01	0.01±0.00
膵 臓	0.03±0.02	0.24±0.13	0.15±0.05	0.01±0.01	0.01±0.00
副 腎	0.07±0.03	0.43±0.13	0.20±0.05	0.03±0.01	0.02±0.01
腎 臓	0.09±0.05	0.66±0.18	0.35±0.05	0.03±0.01	0.02±0.01
精 巣	<0.01	0.05±0.01	0.05±0.00	0.01±0.01	0.01±0.00
腹部大動脈	0.03±0.01	0.14±0.05	0.08±0.03	0.02±0.01	0.01±0.00
下大静脈	0.03±0.02	0.17±0.03	0.12±0.03	0.02±0.00	0.02±0.01
骨 格 筋	0.01±0.00	0.09±0.03	0.06±0.04	0.01±0.01	<0.01
脂肪組織	0.01±0.01	0.11±0.03	0.13±0.05	0.06±0.02	0.06±0.03
胃 壁	4.06±2.11	1.75±0.92	0.39±0.19	0.02±0.02	0.01±0.00
腸 壁	0.64±0.19	1.46±0.65	0.71±0.12	0.08±0.08	0.02±0.01

mean ± SD、n = 3、* : n = 2

■ マニジピン塩酸塩の血管壁への移行

組 織	時 間 (h)	濃 度 (μg/g or mL)		
		総 ¹⁴ C	マニジピン	代謝物
血 漿	0.25	0.190	0.008	0.182
	2	0.387	0.009	0.378
	6	0.193	0.004	0.189
動 脈 壁	0.25	0.039	0.003	0.036
	2	0.086	0.004	0.082
	6	0.063	0.007	0.056
静 脈 壁	0.25	0.040	0.007	0.033
	2	0.076	0.006	0.070
	6	0.069	0.003	0.066

mean、n = 5

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) [*in vitro*]

ヒト血清に *in vitro* で添加したマニジピン塩酸塩 (0.1、0.5、2.5μg/mL) の蛋白結合率は、99.0～99.7%であった (超遠心法)²³⁾。

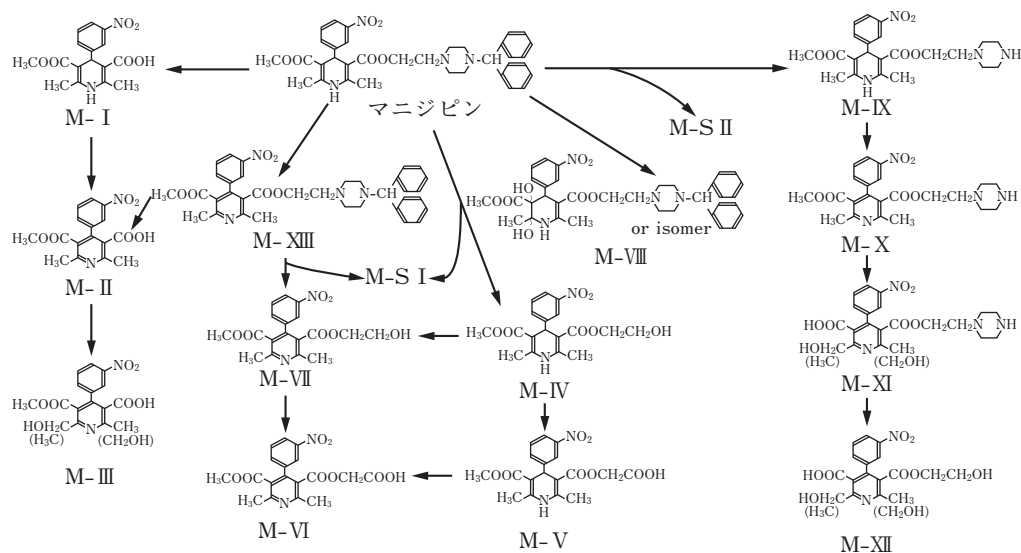
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

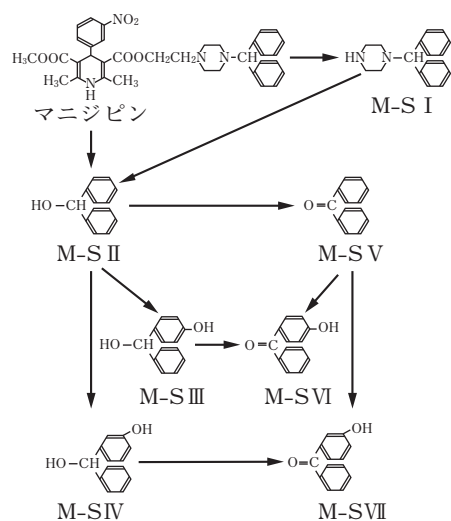
(参考) [ヒト、ラット、イヌ]

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、diphenylmethylpiperazinyethyl エステルと methyl エステルの加水分解、diphenylmethylpiperazinyethyl 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-XIII 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²³⁾。

■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

(参考) [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。

(武田薬品・研究所)

(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

代謝物は活性を示さない。

(武田薬品・研究所)

7. 排泄

◇排泄部位

(参考) [ラット、イヌ]

主な排泄部位は糞であった²³⁾。

◇排泄率

腎機能正常の本態性高血圧症患者 14 例にカルスロット 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²⁴⁾。

■ピリジン系及びジフェニルメタン系代謝物の累積尿中排泄率

代謝物 時間	累積尿中排泄率 (投与量に対する %)											
	ピリジン系代謝物								ジフェニルメタン系代謝物			
	M-II	M-IV	M-V	M-VI	M-VII	M-IX	M-X	計	M-SI	M-SII	計	
第 1 日目	0~2	0.0±0.0	0.1±0.2	0.0±0.0	0.0±0.0	0.2±0.5	0.0±0.0	0.0±0.0	0.3±0.7	0.0±0.1	0.8±2.1	0.8±2.2
	0~4	0.1±0.1	0.3±0.5	0.1±0.1	0.0±0.1	0.9±1.3	0.0±0.1	0.1±0.1	1.5±2.2	0.1±0.2	4.8±6.4	5.0±6.5
	0~8	0.1±0.1	0.8±0.6	0.2±0.2	0.1±0.2	2.2±1.5	0.1±0.1	0.4±0.3	3.7±2.7	0.5±0.2	16.1±5.2	16.5±5.4
	0~24	0.2±0.2	0.8±0.6	0.2±0.2	0.2±0.2	2.5±1.6	0.2±0.1	0.6±0.4	4.5±2.7	0.7±0.3	22.2±4.7	22.9±4.8
	0~48	0.2±0.2	0.8±0.6	0.2±0.2	0.2±0.5	2.5±1.6	0.2±0.2	0.7±0.5	4.5±3.0	0.8±0.4	22.9±4.9	23.7±5.0
第 8 日目	0~2	0.0±0.0	0.1±0.1	0.0±0.0	0.0±0.0	0.2±0.4	0.0±0.0	0.1±0.1	0.4±0.7	0.1±0.1	1.7±2.7	1.8±2.7
	0~4	0.0±0.0	0.2±0.4	0.0±0.1	0.0±0.0	0.8±1.1	0.1±0.1	0.1±0.2	1.2±1.7	0.2±0.2	5.6±6.1	5.7±6.3
	0~8	0.1±0.1	0.7±0.6	0.2±0.2	0.1±0.2	2.1±1.7	0.2±0.1	0.4±0.3	3.7±2.9	0.6±0.4	18.1±7.6	18.7±7.5
	0~24	0.3±0.2	0.8±0.6	0.2±0.2	0.1±0.2	2.5±1.8	0.3±0.2	0.7±0.5	4.7±3.3	0.9±0.4	25.5±8.7	26.3±8.7
	0~48	0.3±0.2	0.8±0.6	0.2±0.2	0.1±0.2	2.6±2.0	0.3±0.2	0.9±0.6	4.9±3.5	1.1±0.6	29.4±9.9	30.5±9.9

mean ± SD, n = 14

(参考) [ラット、イヌ]

[6-¹⁴C] 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。

[6-¹⁴C] 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²³⁾。

■ラットとイヌでの排泄率

	時間	累積排泄率 (%)			累積総排泄率 (%)
		尿	糞	胆汁	
ラット	4	3.4±1.8	ND	ND	ND
	8	10.4±1.1	ND	ND	ND
	24	16.4±1.5	78.7±3.0	ND	95.1± 1.7
	48	16.6±1.5	83.5±2.7	ND	100.1± 1.2
	72	16.6±1.5	83.7±2.7	ND	100.3± 1.2
ラット*	4	9.8±5.5	ND	19.8±13.6	ND
	8	13.6±6.8	ND	25.5±16.6	ND
	24	15.7±6.9	48.3± 9.7**	30.1±15.6	94.0± 3.2
イヌ	4	1.9±1.0	ND	ND	ND
	8	5.0±0.6	ND	ND	ND
	24	8.6±1.0	80.5±2.8	ND	89.1± 1.9
	48	9.5±1.1	86.5±2.0	ND	96.0± 1.4
	72	9.7±1.1	87.2±2.0	ND	96.8± 1.4
イヌ*	4	ND	ND	6.0± 5.9	ND
	8	2.7±4.7	ND	15.2± 8.1	ND
	24	14.6±3.3	42.7± 2.2**	26.3± 2.0	83.7± 3.0

mean ± SD、n = 3、ND：測定せず、*：胆管ろう形成動物、**：消化管内容物を含む

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

血液透析

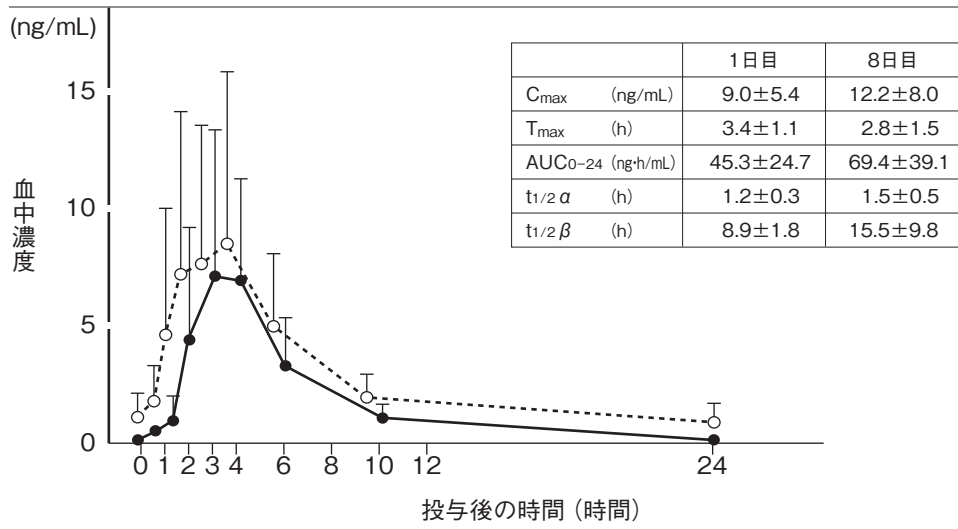
肝臓疾患を有さない慢性維持透析患者6例に透析開始2時間前にカルスロット10mgを経口投与し、ダイアライザーの動脈側と静脈側でマニジピン未変化体及びピリジン系代謝物の濃度を測定した。その結果、動脈側及び静脈側とも差はなく、透析性はなかった²⁵⁾。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎障害患者での検討

腎障害患者（血清クレアチニン値：1.4～6.5mg/dL）10例にカルスロット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、8日目では4時間後にピークに達し、以降徐々に消失した。8日目ではいずれの時点でもやや高い値を示したが、 C_{min} は8日目1.2ng/mL、終了後1日目1.0ng/mLと、8日目には平衡に達していると推察された²²⁾。

■腎障害患者での血中濃度の推移



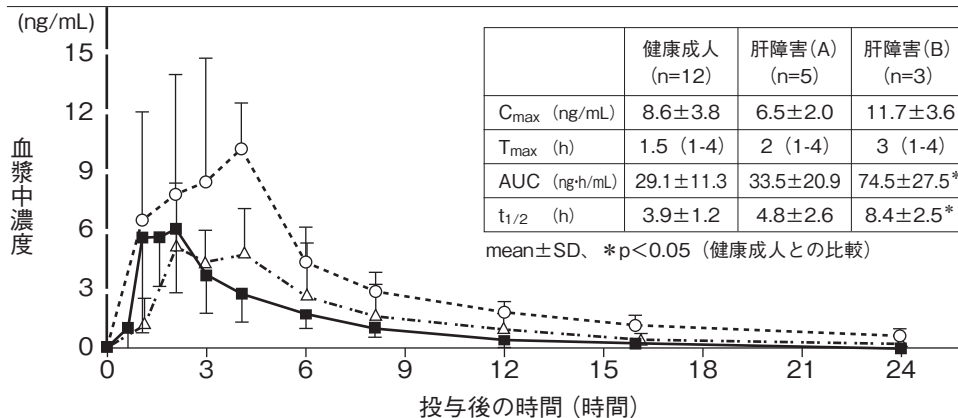
● 第1日目 ○ 第8日目、mean±SD、n=10

(2) 肝障害患者での検討

[外国人データ]

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。中等度の肝機能障害患者では健康成人に比し、AUCは有意に増加し、 $t_{1/2}$ は有意に延長した²⁶⁾。

■肝障害患者及び健康成人での血中濃度の推移



■ 健康成人 ● 軽度の肝障害患者 ○ 中等度の肝障害患者、mean±SD

11. その他

該当しない

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²⁷⁾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²⁸⁾⁻³¹⁾。[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²³⁾。

(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 ³²⁾⁻³⁵⁾ 。	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 ^{36)、37)} 。	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 ³⁸⁾ 。	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。

健康成人6例にカルスロット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C_{max}及びAUCが水で服用したときに比べ有意に上昇した³⁹⁾。

■カルスロット40mg 経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ	(+) マニジピン		(-) マニジピン	
	水	グレープフルーツジュース	水	グレープフルーツジュース
C _{max} (ng/mL)	9.3± 2.1	21.9± 8.2*	5.6± 1.2	17.2± 7.3*
t _{1/2} (h)	2.6± 0.4	2.6± 0.7	2.9± 0.5	2.4± 0.4
AUC (ng·h/mL)	36.4± 5.9	84.1± 33.3*	24.1± 4.1	58.7± 22.5*

mean ± SD、* : p < 0.05（水での投与群との比較）

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、 γ -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

◆副作用頻度一覧表等

■副作用の発現状況

	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

■副作用の種類別発現頻度

副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計	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)	むかつき	2(0.23)	0	2(0.02)
紅斑性発疹	2(0.23)	0	2(0.02)	嘔吐	3(0.35)	3(0.03)	6(0.05)
顔面紅斑	0	1(0.01)	1(0.01)	下痢	0	3(0.03)	3(0.02)
湿疹	2(0.23)	0	2(0.02)	口渴	2(0.23)	2(0.02)	4(0.03)
蕁麻疹	0	1(0.01)	1(0.01)	口渴感	1(0.12)	0	1(0.01)
痒痒(症)	1(0.12)	2(0.02)	3(0.02)	胃もたれ感	1(0.12)	0	1(0.01)
かゆみ	0	3(0.03)	3(0.02)	食欲不振	0	4(0.04)	4(0.03)
痒痒感	0	1(0.01)	1(0.01)	腹痛	1(0.12)	1(0.01)	2(0.02)
皮膚痒痒症	0	1(0.01)	1(0.01)	胃不快感	2(0.23)	4(0.04)	6(0.05)
発疹	4(0.46)	7(0.06)	11(0.09)	心窩部痛	0	1(0.01)	1(0.01)
中毒疹	0	1(0.01)	1(0.01)	上腹部異和感	1(0.12)	0	1(0.01)
皮疹	1(0.12)	0	1(0.01)	便秘	2(0.23)	0	2(0.02)
薬疹	0	1(0.01)	1(0.01)	腹部膨満	0	1(0.01)	1(0.01)
[筋・骨格系障害]	0	3(0.03)	3(0.02)	腹部膨満感	2(0.23)	1(0.01)	3(0.02)
関節痛	0	1(0.01)	1(0.01)	胃腸症状	0	1(0.01)	1(0.01)
筋(肉)痛	0	1(0.01)	1(0.01)	[肝臓・胆管系障害]	31(3.58)	36(0.32)	67(0.56)
筋肉痛	0	1(0.01)	1(0.01)	AL-P上昇	7(0.81)	9(0.08)	16(0.13)
[膠原病]	0	1(0.01)	1(0.01)	血清LDH上昇	11(1.27)	10(0.09)	21(0.17)
リウマチ様関節炎悪化	0	1(0.01)	1(0.01)	血清GOT上昇	9(1.04)	18(0.16)	27(0.22)
[中枢・末梢神経系障害]	26(3.01)	88(0.79)	114(0.95)	血清GPT上昇	14(1.62)	20(0.18)	34(0.28)
頸部硬直	0	1(0.01)	1(0.01)	血清ビリルビン上昇	1(0.12)	0	1(0.01)
眩暈	1(0.12)	1(0.01)	2(0.02)	γ-GTP上昇	8(0.92)	13(0.12)	21(0.17)
頭がくらくらする	0	2(0.02)	2(0.02)	[代謝・栄養障害]	15(1.73)	10(0.09)	25(0.21)
意識障害	0	1(0.01)	1(0.01)	CPK上昇	1(0.12)	0	1(0.01)
失語症	0	1(0.01)	1(0.01)	空腹時血糖値上昇	2(0.23)	0	2(0.02)
頭痛	6(0.69)	35(0.31)	41(0.34)	高コレステロール血症	5(0.58)	4(0.04)	9(0.07)
頭重(感)	7(0.81)	18(0.16)	25(0.21)	高尿酸血症	4(0.46)	1(0.01)	5(0.04)
手指しびれ(感)	1(0.12)	0	1(0.01)	血中尿酸上昇	0	4(0.04)	4(0.03)
手足のしびれ(感)	1(0.12)	0	1(0.01)	低カリウム血症	2(0.23)	0	2(0.02)
歩行困難	0	1(0.01)	1(0.01)	高蛋白質血症	1(0.12)	0	1(0.01)
めまい	16(1.85)	21(0.19)	37(0.31)	高トリグリセライド血症	4(0.46)	1(0.01)	5(0.04)
頭のふらつき	0	2(0.02)	2(0.02)	[心・血管障害(一般)]	0	20(0.18)	20(0.17)
立ちくらみ	3(0.35)	4(0.04)	7(0.06)	起立性低血圧	0	3(0.03)	3(0.02)
ふらつき(感)	0	11(0.10)	11(0.09)	血圧上昇	0	1(0.01)	1(0.01)
ふらふら(感)	0	1(0.01)	1(0.01)	低血圧	0	6(0.05)	6(0.05)
めまい感	0	3(0.03)	3(0.02)	血圧降下	0	1(0.01)	1(0.01)
[自律神経系障害]	0	2(0.02)	2(0.02)	血圧低下	0	10(0.09)	10(0.08)
発汗	0	1(0.01)	1(0.01)	[心拍数・心リズム障害]	16(1.85)	50(0.45)	66(0.55)
冷汗	0	1(0.01)	1(0.01)	徐脈	0	1(0.01)	1(0.01)
[視覚障害]	4(0.46)	1(0.01)	5(0.04)	心悸亢進	0	2(0.02)	2(0.02)
眼の異常	1(0.12)	0	1(0.01)	動悸	15(1.73)	40(0.36)	55(0.46)
眼のしょぼしょぼ(感)	1(0.12)	0	1(0.01)	頻脈	1(0.12)	8(0.07)	9(0.07)
眼球充血	1(0.12)	0	1(0.01)	[血管(心臓外)障害]	0	5(0.04)	5(0.04)
結膜充血	0	1(0.01)	1(0.01)	潮紅(フラッシング)	0	2(0.02)	2(0.02)
眼のちらつき	1(0.12)	0	1(0.01)	顔面発赤	0	1(0.01)	1(0.01)
[その他の特殊感覚障害]	1(0.12)	0	1(0.01)	全身発赤	0	1(0.01)	1(0.01)
苦味	1(0.12)	0	1(0.01)	脳虚血	0	1(0.01)	1(0.01)
[精神障害]	2(0.23)	3(0.03)	5(0.04)	[呼吸器系障害]	2(0.23)	1(0.01)	3(0.02)
無気力	2(0.23)	0	2(0.02)	息切れ	1(0.12)	1(0.01)	2(0.02)
記憶障害	0	1(0.01)	1(0.01)	呼吸異常	1(0.12)	0	1(0.01)
不眠(症)	0	1(0.01)	1(0.01)	[赤血球障害]	1(0.12)	1(0.01)	2(0.02)
浮遊感	0	1(0.01)	1(0.01)	貧血	0	1(0.01)	1(0.01)
[消化管障害]	20(2.31)	19(0.17)	39(0.32)	赤血球減少	0	1(0.01)	1(0.01)
胃炎	0	1(0.01)	1(0.01)	ヘマトクリット値減少	0	1(0.01)	1(0.01)
嘔気	7(0.81)	4(0.04)	11(0.09)	ヘモグロビン減少	1(0.12)	1(0.01)	2(0.02)
悪心	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	副作用の種類	承認時までの調査	製造販売後の調査	合計
[白血球・網内系障害]	7(0.81)	5(0.04)	12(0.10)	胸内苦悶感	0	1(0.01)	1(0.01)
好中球減少	1(0.12)	0	1(0.01)	胸内不安感	1(0.12)	0	1(0.01)
好酸球増多(症)	1(0.12)	2(0.02)	3(0.02)	胸部不快感	0	1(0.01)	1(0.01)
単球増多(症)	1(0.12)	0	1(0.01)	易疲労感	0	1(0.01)	1(0.01)
白血球減少(症)	1(0.12)	3(0.03)	4(0.03)	倦怠(感)	2(0.23)	4(0.04)	6(0.05)
白血球増多(症)	3(0.35)	0	3(0.02)	気分不良	1(0.12)	5(0.04)	6(0.05)
好中球増多(症)	1(0.12)	0	1(0.01)	全身倦怠(感)	2(0.23)	2(0.02)	4(0.03)
リンパ球減少	1(0.12)	0	1(0.01)	不快感	0	1(0.01)	1(0.01)
リンパ球増多(症)	1(0.12)	0	1(0.01)	意欲減退	0	1(0.01)	1(0.01)
[血小板・出血凝血障害]	2(0.23)	1(0.01)	3(0.02)	全身異質感	0	1(0.01)	1(0.01)
血小板増加	2(0.23)	0	2(0.02)	腹水	0	1(0.01)	1(0.01)
血小板減少(症)	0	1(0.01)	1(0.01)	浮腫	1(0.12)	3(0.03)	4(0.03)
[泌尿器系障害]	12(1.39)	14(0.13)	26(0.22)	ほてり	1(0.12)	12(0.11)	13(0.11)
血中クレアチニン上昇	6(0.69)	6(0.05)	12(0.10)	顔のほてり	12(1.39)	30(0.27)	42(0.35)
多尿	1(0.12)	2(0.02)	3(0.02)	顔面潮紅	6(0.69)	39(0.35)	45(0.37)
尿量増加	1(0.12)	1(0.01)	2(0.02)	顔面熱感	0	1(0.01)	1(0.01)
蛋白尿	1(0.12)	1(0.01)	2(0.02)	全身熱感	0	1(0.01)	1(0.01)
BUN上昇	6(0.69)	6(0.05)	12(0.10)	のぼせ(感)	1(0.12)	1(0.01)	2(0.02)
排尿頻回	1(0.12)	0	1(0.01)	下肢浮腫	1(0.12)	7(0.06)	8(0.07)
頻尿	3(0.35)	1(0.01)	4(0.03)	下肢脱力感	1(0.12)	0	1(0.01)
[一般的な全身障害]	33(3.82)	121(1.08)	154(1.28)	脱力(感)	1(0.12)	3(0.03)	4(0.03)
悪寒	0	1(0.01)	1(0.01)	下腿浮腫	0	3(0.03)	3(0.02)
顔面浮腫	3(0.35)	0	3(0.02)	熱感	3(0.35)	2(0.02)	5(0.04)
眼瞼腫脹	0	1(0.01)	1(0.01)	だるさ	0	1(0.01)	1(0.01)

(承認時までの調査：1990年6月、承認時資料集計)

(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)

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⁴⁰⁾。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

区：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

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⁴¹⁾。

(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

LD₅₀、mg/kg

投与経路	動物		ラット ⁴²⁾	
	マウス ⁴²⁾		♂	♀
経口	♂	♀	♂	♀
	190	171	247	156

(2) 反復投与毒性試験

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 ⁴³⁾	経口	3、10、30	10
	26週間 ⁴⁴⁾	経口	2、6、20	6
	1年間 ⁴⁵⁾	経口	2、6、20	6
イヌ	5週間 ⁴⁶⁾	経口	0.3、1、3、10	3
	26週間 ⁴⁷⁾	経口	0.3、1、3	3
	1年間 ⁴⁸⁾	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⁴⁹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

細菌による復帰変異試験⁵⁰⁾、培養細胞による染色体異常試験⁵¹⁾及びマウス小核試験⁵²⁾において変異原性は認められていない。

(4) がん原性試験

マウスに1.2、4、12、40mg/kg/日を18カ月間⁵³⁾、ラットに0.6、2、6、20mg/kg/日を24カ月間⁵⁴⁾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

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 ²⁸⁾	ラット	1、3、10、30	3	3
器官形成期投与試験 ²⁹⁾	ラット	3、10、30	10	10
器官形成期投与試験 ³⁰⁾	ウサギ	10、30、100	30	30
周産期及び授乳期投与試験 ³¹⁾	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。この分娩障害は本剤の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

ける 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

◇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⁵⁵⁾。

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：劇薬

2. 有効期間

4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：無し
- ・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：各種後発医薬品

同 効 薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩 など

7. 国際誕生年月日

1990年6月29日

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

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
カルスロット錠5	1990年 6月29日	20200AMZ00803	1990年 8月24日	1990年 9月17日
カルスロット錠10		20200AMZ00801		
カルスロット錠20		20200AMZ00802		

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

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年（1996年6月28日満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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
カルスロット錠5	2149027F1020	2149027F1020	102983301	612140554
カルスロット錠10	2149027F2027	2149027F2027	102984001	612140555
カルスロット錠20	2149027F3023	2149027F3023	102985701	612140556

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) 荻原 俊男, 他 : 臨床医薬 1989, 5 : 869-892
- 2) 熊原 雄一, 他 : 臨床医薬 1989, 5 : 923-942
- 3) 熊原 雄一, 他 : 臨床医薬 1989, 5 : 905-922
- 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) 国府 達郎, 他 : 薬理と治療 1989, 17 : 4415-4441
- 7) 小野山 薫, 他 : 臨床と研究 1989, 66 : 2934-2950
- 8) 金子 好宏, 他 : 基礎と臨床 1989, 23 : 4577-4589
- 9) 荻原 俊男, 他 : 基礎と臨床 1989, 23 : 5055-5065
- 10) 杉山 卓郎, 他 : 診断と治療 1988, 76 : 1134-1136
- 11) 永岡 明伸, 他 : 薬理と治療 1990, 18 : 2523-2532
- 12) Okabe K.,et al. : J.Pharmacol.Exp. Therapeutic Research. 1987, 243 : 703-710
- 13) Shibouta Y.,et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1988, 48 : 463-472
- 14) 外畑 巖, 他 : Therapeutic Research. 1989, 10 : 4621-4626
- 15) Nakaya M.,et al. : Eur.J.Pharmacol. 1988, 146 : 35-43 (PMID : 3350058)
- 16) 青井 渉, 他 : 基礎と臨床 1989, 23 : 3230-3238
- 17) Kakihana M.,et al. : Jpn.J.Pharmacol. 1988, 48 : 223-228 (PMID : 3210447)
- 18) 高島 利一, 他 : 臨床医薬 1989, 5 : 1177-1183
- 19) 森本 史郎, 他 : 薬理と治療 1990, 18 : 2889-2898
- 20) 飯野 耕三, 他 : 臨床医薬 1989, 5 : 1185-1191
- 21) 鈴木 伸, 他 : 臨床医薬 1990, 6 : 1089-1095
- 22) 小野山 薫, 他 : 臨床と研究 1989, 66 : 3944-3958
- 23) 吉田 清志, 他 : 薬理と治療 1989, 17 : 2083-2117
- 24) 鈴木 伸, 他 : 基礎と臨床 1989, 23 : 5043-5054
- 25) 村田 敏晃, 他 : 腎と透析 1996, 41 : 709-713
- 26) Deroubaix X.,et al. : Int.Clin.Pharmacol.Ther. 1998, 36 : 386-391 (PMID : 9707354)
- 27) Bursztyn M.,et al. : Arch.Intern.Med. 1986, 146 : 397 (PMID : 3947200)
- 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) Belz G.G.,et al. : Lancet. 1981, 1 : 844-845 (PMID : 6111709)
- 33) Kirch W.,et al. : Arch.Toxicol. 1987, Suppl 11 : 310-312 (PMID : 3477190)

- 34) Kirch W.,et al. : J.Cardiovasc.Pharmacol. 1984, **6**(Suppl 7) : 982-985 (PMID : 6085389)
- 35) Oyama Y.,et al. : Am.J.Cardiol. 1984, **53** : 1480-1481 (PMID : 6720603)
- 36) Smith S.R.,et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 1987, **23** : 311-315 (PMID : 3567045)
- 37) Winship L.C.,et al. : Pharmacotherapy. 1985, **5** : 16-19 (PMID : 3982974)
- 38) 吉本 宏, 他 : 日本老年医学会雑誌 1996, **33** : 692-696 (PMID : 8940868)
- 39) 菅原 和信, 他 : 月刊薬事 1996, **38** : 2591-2596
- 40) 吉本 恵子, 他 : 透析会誌 1991, **24** : 1171-1173
- 41) 鬼頭 剛, 他 : 薬理と治療 1989, **17** : 3157-3182
- 42) 千葉 祐広, 他 : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 961-968
- 43) 千葉 祐広, 他 : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 969-985
- 44) Wolfe G.W.,et al. : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1017-1036
- 45) Osheroff M.R.,et al. : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1057-1077
- 46) 親跡 昌博, 他 : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 987-1015
- 47) Wolfe G.W.,et al. : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1037-1056
- 48) Osheroff M.R.,et al. : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1079-1099
- 49) 倉田 一之, 他 : 薬理と治療 1989, **17** : 2563-2571
- 50) 坂本 豊, 他 : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1185-1191
- 51) 田中 憲穂, 他 : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1193-1199
- 52) 一ツ町晋也, 他 : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1201-1204
- 53) Osheroff M.R.,et al. : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1205-1216
- 54) Osheroff M.R.,et al. : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1217-1231
- 55) 中井 洋一, 他 : 薬理と治療 1989, **17**(Suppl 4) : 1175-1184

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

イタリア、フランス、ドイツ等で販売されている。(2016年10月時点)

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

2. その他の関連資料

特になし

