

日本標準商品分類番号
872149

貯 法：室温保存
*有効期間：4年

持続性Ca拮抗剤
エホニジピン塩酸塩エタノール付加物錠

劇薬
処方箋医薬品^注

ランデル[®]錠10
ランデル[®]錠20
ランデル[®]錠40
Landel[®] tablets

	ランデル錠10	ランデル錠20	ランデル錠40
承認番号	20600AMZ00007000	20600AMZ00008000	21000AMZ00749000
販売開始	1994年4月	1994年4月	1999年1月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ランデル錠10	ランデル錠20	ランデル錠40
有効成分	1錠中 エホニジピン塩酸塩 エタノール付加物 10mg	1錠中 エホニジピン塩酸塩 エタノール付加物 20mg	1錠中 エホニジピン塩酸塩 エタノール付加物 40mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ジメチルポリシロキサン（内服用）、カルナウバロウ、その他1成分		

3.2 製剤の性状

販売名	ランデル錠10	ランデル錠20	ランデル錠40
色・剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	⊙ NZ1	⊙ NZ2
	裏面	○	○
	側面	⊖	⊖
直径	約6.1mm	約8.2mm	約10.1mm
厚さ	約3.1mm	約3.8mm	約5.2mm
質量	約88.5mg	約177.0mg	約354.0mg
識別コード	NZ1	NZ2	NZ4

4. 効能又は効果

- 高血圧症、腎実質性高血圧症
- 狭心症

6. 用法及び用量

〈高血圧症、腎実質性高血圧症〉

通常、成人にはエホニジピン塩酸塩エタノール付加物として1日20～40mgを1～2回分割経口投与する。
年齢、症状に応じて適宜増減する。
なお、十分な降圧効果が得られない場合でも1日最大量は60mgまでとする。

〈狭心症〉

通常、成人にはエホニジピン塩酸塩エタノール付加物として1日40mgを1回（食後）経口投与する。
年齢、症状に応じて適宜増減する。

8. 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。
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 過度に血圧の低い患者
さらに血圧が下降するおそれがある。
 - 洞機能不全のある患者
洞性徐脈、洞停止等を悪化・誘発させるおそれがある。
- 肝機能障害患者
 - 重篤な肝機能障害のある患者
血中濃度が上昇することがある。
- 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）で親動物、出生児に体重増加の抑制が報告されている。[2. 参照]
- 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。
- 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 高齢者
低用量（20mg/日）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し、過度の降圧作用や副作用が認められた場合には投与量を1/2にするなどの減量の処置を行うこと。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

10. 相互作用

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 β遮断剤	降圧作用が増強することがある。定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用（降圧作用）を増強させる。
シメチジン	他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン等）でシメチジンとの併用により、カルシウム拮抗剤の血中濃度上昇による副作用があらわれることが報告されているため、本剤においても血中濃度上昇による副作用（顔面潮紅・顔のほてり等）があらわれる可能性がある。 定期的に臨床症状を観察し、異常が認められた場合には、本剤の減量もしくは投与を中止する。	シメチジンがカルシウム拮抗剤の代謝酵素（チトクロームP450）を阻害することにより、カルシウム拮抗剤の血中濃度を上昇させる。
グレープフルーツジュース [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。 患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように指導する。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がカルシウム拮抗剤の代謝酵素（チトクロームP450）を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度上昇による症状（腎機能障害等）があらわれることがある。患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合にはタクロリムスの用量を調節又は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明であるが、本剤がタクロリムスの代謝酵素（チトクロームP450）を阻害することにより、タクロリムスの血中濃度を上昇させると考えられる。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 洞不全症候群、房室接合部調律、房室ブロック（いずれも頻度不明）

11.1.2 ショック（頻度不明）

過度の血圧低下によりショックを起こすことがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓	AST、ALT、LDH、ALPの上昇	ビリルビンの上昇	
腎臓	BUN、血清クレアチニン、尿蛋白の上昇		
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、赤血球減少	好酸球増多、白血球減少、血小板減少	
過敏症	発疹、そう痒感		
循環器	顔のほてり、顔面潮紅、動悸、胸痛、血圧低下	熱感、徐脈、発汗、頻脈、心房細動、期外収縮	
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、立ちくらみ、ふらつき	眠気、しびれ感、耳鳴	
消化器	悪心、胃部不快感、腹痛	嘔吐、便秘	下痢
口腔			菌肉肥厚
その他	全身倦怠感、血清総コレステロール上昇、CK上昇、尿酸上昇、血清カリウム低下	頻尿、浮腫、トリグリセライド上昇	

注）発現頻度の算出には使用成績調査を含む

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。

15. その他の注意

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混濁することがあるので、腹膜炎等との鑑別に留意する。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人男性に本剤10、20、40mg（20mg錠×2）を空腹時に単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、投与後1.4～2.2時間で最高濃度に達し、 $T_{1/2}$ は約2時間であった^{1),2)}。血漿中未変化体濃度推移は図1の通りである。

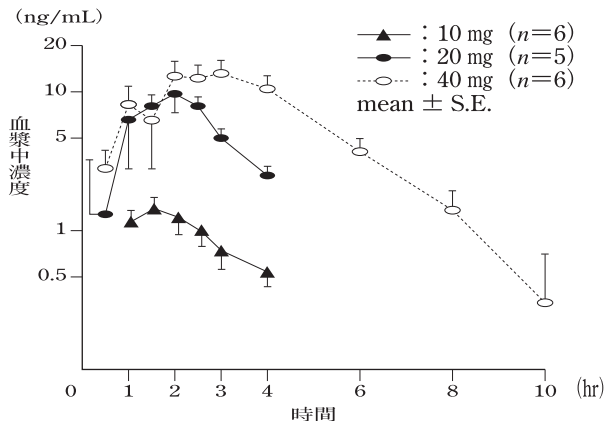


図1 血漿中未変化体濃度

(2) 健康成人男性14例に本剤20mg錠を2錠及び40mg錠1錠を空腹時に単回経口投与した時のエホニジピン塩酸塩の血漿中未変化体濃度を図2に、薬物動態パラメータを表1に示す。

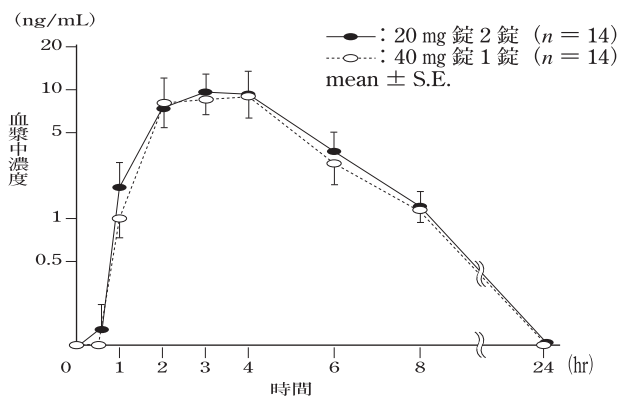


図2 血漿中未変化体濃度

表1 薬物動態パラメータ

記号	投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)
●	20mg錠2錠	14	15.29±8.92	2.71±1.14	43.73±24.61
○	40mg錠1錠	14	14.23±8.31	3.07±0.92	41.56±21.52

(測定法：液体クロマトグラフ法) (mean±S.D.)

算出したCmax、AUCを分散分析した結果、両製剤における生物学的同等性が認められた³⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人男性6例に本剤40mg（20mg錠×2）を食後に7日間連続投与した時の連続投与終了時の最高血中濃度到達時間は $2.7±0.33$ 時間であり、最高血中濃度は $14.1±2.48$ ng/mLであった。未変化体の濃度推移は1回目経口投与後と最終投与後でほとんど差がなく、反復投与によって薬物動態学的パラメータに大きな変動は認められなかった¹⁾。

16.3 分布

ヒト血清蛋白との結合をゲル濾過法で測定した結果、¹⁴C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物を200～2000ng/mLになるように添加した血清における蛋白結合率は99.4～99.8%であった⁴⁾。

16.5 排泄

健康成人男性6例に本剤40mg（20mg錠×2）を単回経口投与したとき、尿中には未変化体は検出されず、投与後24時間までに投与量の約1.6%が代謝物として排泄された。糞中には未変化体はほとんど検出されなかった¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

血清クレアチニン2.0mg/dl未満の軽症・中等症本態性高血圧症患者（EH群）と血清クレアチニン値2.0mg/dl以上、かつ持続的な尿蛋白陽性を示す腎機能障害を伴う高血圧症患者（RH群）を対象に本剤の腎機能障害による薬物動態に及ぼす影響について検討した。試験方法は、1週間以上の入

院観察期間の後、本剤20mgを空腹時単回経口投与した。さらに、1日以上観察期間をおき、本剤30mgを単回経口投与した。EH群とRH群でそれぞれ20mg投与6例及び30mg投与5例を対象に解析した結果、両群の薬物動態学的パラメータ (Cmax、AUC、T_{1/2}) に有意な差は認められなかった⁵⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 グレープフルーツジュース

健康成人男性19例に本剤40mg (20mg錠×2) を空腹時に水又はグレープフルーツジュースで単回経口投与したときのエホニジピン塩酸塩の血漿中未変化体濃度を図3に、薬物動態パラメータを表2に示す。

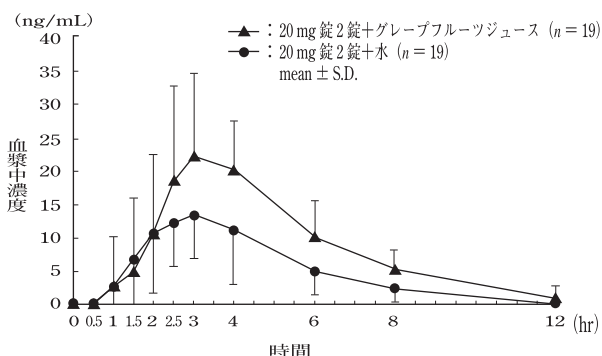


図3 血漿中未変化体濃度

表2 薬物動態パラメータ

記号	投与	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng・hr/mL)
●	20mg錠2錠+水	19	18.5±7.4	2.4±0.9	67.0±28.3
▲	20mg錠2錠+グレープフルーツジュース	19	28.6±10.3	3.3±1.0	112.1±43.7

(測定法：液体クロマトグラフ法) (mean±S.D.)

算出した薬物動態パラメータを検定 (paired t-test) した結果、グレープフルーツジュースでの投与において有意なCmax、AUCの増加及びTmaxの延長が認められた (各p<0.001、p<0.001、p=0.007)⁶⁾。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

本態性高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症に対して二重盲検比較試験を含む臨床試験により本剤の有効性が認められた^{7)~21)}。

表3 疾患別有効率

対象	投与量	投与期間	有効率 (%)
本態性高血圧症 (軽症・中等症)	20~40mg	~12週	87.4 (216/247)
腎実質性高血圧症	20~40mg	~12週	94.7 (18/19)
狭心症	40mg	~2週	71.7 (99/138)

[[「下降」及び「改善」以上/効果評価対象例数]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細胞膜の膜電位依存性Caチャンネルに結合することにより細胞内へのCa流入を抑制し、冠血管や末梢血管を拡張させる²²⁾。そのカルシウム拮抗作用の発現をウサギ大動脈より膜標本を調製し、Caチャンネルに対する結合性並びに解離速度を測定した結果、エホニジピン塩酸塩の結合は³H-ニトレンジピンの結合に比べて非常にゆっくりであった。また、Caチャンネルに拮抗するニカルジピン塩酸塩を過剰に添加した場合、ニトレンジピンは速やかに解離したが、エホニジピン塩酸塩はゆっくりであった²³⁾。

18.2 降圧作用

各種高血圧症病態モデル (高血圧自然発生ラット、DOCA-食塩負荷高血圧ラット、腎性高血圧ラット・イヌ) への経口投

与において、緩徐で持続的な降圧作用が認められた^{24)、25)}。本態性高血圧症患者に投与した場合、24時間にわたる良好な降圧効果を示し、血圧・脈拍数の日内変動や日内較差には有意な変化はみられず、血圧日内変動パターンには影響を及ぼさなかった⁸⁾。

18.3 心行動態に対する作用

麻酔イヌの静脈内投与により、椎骨動脈及び冠状動脈血流量が選択的に増加し、心拍出量及び1回心拍出量の増加、総末梢血管抵抗の減少を示した²⁶⁾。

本態性高血圧症患者に投与したところ、3時間後心拍出量にほとんど影響を与えることなく総末梢血管抵抗の減少を示した²⁷⁾。

18.4 腎血行動態に対する作用

本態性高血圧症患者に投与し、腎循環動態をクロスオーバー法にてプラセボと比較した結果、腎血管抵抗の有意な減少 (p<0.05) と腎血流量の有意な増加 (p<0.05) が認められ、糸球体濾過値については増加傾向が確認された²⁸⁾。

18.5 抗狭心症作用

各種狭心症モデル (ラット) への静脈内投与において、心電図の虚血性変化を改善した²⁹⁾。

労作及び労作兼安静狭心症患者に経口投与した場合、運動負荷による心電図の虚血性変化を改善し、最大運動時間を延長した¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エホニジピン塩酸塩エタノール付加物 (JAN)

efonidipine hydrochloride ethanolate (JAN)

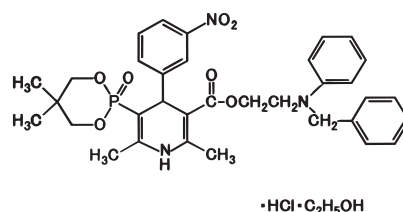
化学名：(±)-2-[benzyl(phenyl)amino]ethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-5-(5,5-dimethyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylate hydrochloride ethanol

分子式：C₃₄H₃₈N₃O₇P・HCl・C₂H₆O

分子量：714.18

性状：淡帯緑黄色～淡黄緑色の結晶性の粉末で、においはないか又はわずかにエタノールようのにおいがある。ギ酸、N,N-ジメチルホルムアミド又はピリジンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水、エチレングリコール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：約151℃ (分解)

分配係数：1000以上 [1-オクタノール/pH6.5日局リン酸緩衝液]

22. 包装

〈ランデル錠10mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈ランデル錠20mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

1,000錠 [瓶、バラ]

〈ランデル錠40mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

23. 主要文献

- 1) 中島光好 他：臨床薬理. 1991; 22(3): 673-683
- 2) 社内資料：NZ-105のLC/MSでの定量法
- 3) 社内資料：ヒトにおけるカルシウム拮抗剤NZ-105（20mg錠及び40mg錠）の生物学的同等性の検討
- 4) 篠崎 豊 他：薬物動態. 1991; 6(6): 945-953
- 5) 横山正一 他：日腎誌. 1992; 34(2): 199-205
- 6) 矢島洋一 他：薬理と治療. 2003; 31(7): 579-588
- 7) 村松 準 他：Ther. Res. 1991; 12(12): 4129-4139
- 8) 漆山和夫 他：薬理と臨床. 1991; 1(6): 339-345
- 9) 塩見利明 他：診療と新薬. 1991; 28(11): 2062-2070
- 10) 吉永 馨 他：薬理と臨床. 1991; 1(6): 347-356
- 11) 山田和生 他：医学のあゆみ. 1992; 161(4): 275-292
- 12) 大内尉義 他：Geriat. Med. 1992; 30(1): 109-120
- 13) 赤塚宣治 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3517-3531
- 14) 西山敬介 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3501-3516
- 15) 篠山重威 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3483-3499
- 16) 山田和生 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3295-3315
- 17) 山田和生 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3403-3432
- 18) 山田和生 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3433-3464
- 19) 谷口興一 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3283-3294
- 20) 堀 正二 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3375-3387
- 21) 山田和生 他：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3337-3354
- 22) Tamura, T. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991; 343: 405-410
- 23) Yamashita, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1991; 57: 337-348
- 24) Masuda, Y. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1990; 304: 247-264
- 25) 坂井俊則 他：応用薬理. 1991; 42(1): 55-60
- 26) 坂井俊則 他：応用薬理. 1991; 42(1): 43-54
- 27) 村松 準 他：Ther. Res. 1991; 12(12): 4119-4127
- 28) 谷口興一 他：臨床と研究. 1991; 68(10): 3135-3144
- 29) 佐藤隆一 他：応用薬理. 1997; 53(2): 101-108

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11
TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352
受付時間 9:00～17:50（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11

26.2 提携

日産化学株式会社
東京都中央区日本橋二丁目5番1号

製造販売元



ゼリア新薬工業株式会社

東京都中央区日本橋小舟町10-11

提携



日産化学株式会社

東京都中央区日本橋二丁目5番1号