

劇薬
処方箋医薬品 注1)

持続性Ca拮抗剤
ランデル錠10
ランデル錠20
ランデル錠40
Landel® tablets

エホニジピン塩酸塩エタノール付加物錠

《貯法》 室温保存

《使用期限》 包装に表示の使用期限内に使用すること。
(使用期限を過ぎた製品は使用しないこと)

	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
薬価収載年月	1994年4月	1994年4月	1998年12月
販売開始年月	1994年4月	1994年4月	1999年1月
効能・効果	1998年9月		
追加 [※] の承認年月	2004年3月		
再審査結果公表年月	2004年3月		

(※腎実質性高血圧症, 狭心症)

■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 [動物試験で親動物, 出生児に体重増加の抑制が報告されている。
(「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)]

■組成・性状

ランデル錠10: 1錠中にエホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mgを含有する白色～微黄白色のフィルムコーティング錠である。
ランデル錠20: 1錠中にエホニジピン塩酸塩エタノール付加物20mgを含有する白色～微黄白色のフィルムコーティング錠である。
ランデル錠40: 1錠中にエホニジピン塩酸塩エタノール付加物40mgを含有する白色～微黄白色のフィルムコーティング錠である。

販売名	ランデル錠10	ランデル錠20	ランデル錠40
外形	表面	Ⓝ ₁₀	Ⓝ ₂₀
	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
重量	約88.5mg	約177.0mg	約354.0mg
識別コード	NZ1	NZ2	NZ4
添加物	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート, 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		

■効能・効果

高血圧症, 腎実質性高血圧症
狭心症

■用法・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。

■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 [血中濃度が上昇することがある。]
- (2) 高齢者 [過度の降圧が起こるおそれがある。(「5. 高齢者への投与」の項参照)]
- (3) 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。]
- (4) 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。]

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) 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) 本剤の投与により, 過度の血圧低下を起こすことがあるので, そ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。

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 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 P 4 5 0) 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。

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し、作用が増強されるおそれがある。〔薬物動態〕の項参照 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。
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。

4. 副作用

承認時、市販後の使用成績調査及び長期投与に関する特別調査において、総症例6463例中500例（7.74%）に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められている。主な自他覚的副作用は動悸、顔面潮紅、頭痛、顔のほてり等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は、血清総コレステロール上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、BUN上昇等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

1) 洞不全症候群、房室接合部調律、房室ブロック（頻度不明）：洞不全症候群、房室接合部調律、房室ブロック等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。

* 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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度 不明
肝臓*	AST(GOT)、ALT(GPT)、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

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度 不明
その他	全身倦怠感、血清総コレステロール上昇、CK（CPK）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	

※：これらの副作用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。

5. 高齢者への投与

高齢者では、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。〕
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。

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。〔動物試験で親動物、出生児に体重増加の抑制が報告されている。〕
(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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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混濁することがあるので、腹膜炎等の鑑別に留意する。

■薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 健康成人男子にランデル錠10、20、40mg（20mg錠×2）を空腹時に単回経口投与したとき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。

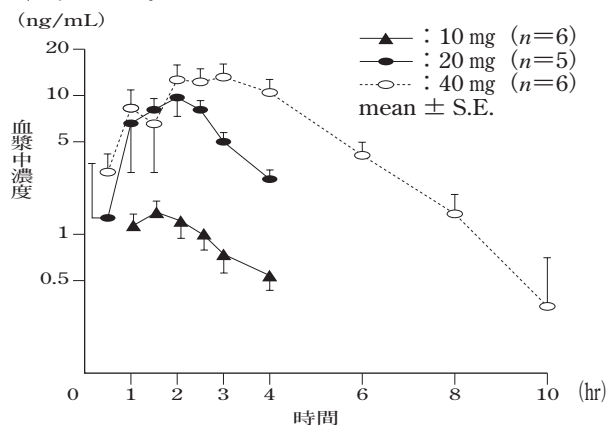


図1 血漿中未変化体濃度

2) 健康成人男子14例にランデル 20 mg錠を2錠及び40 mg錠1錠を空腹時に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及び薬物動態パラメータを図2・表1に示す。

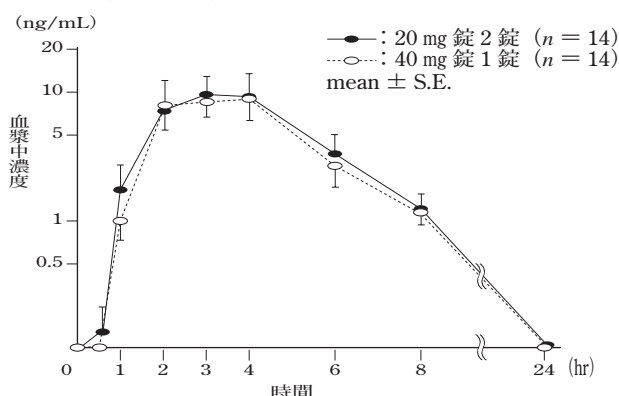


図2 血漿中未変化体濃度

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)
●	20 mg錠2錠	14	15.29 ± 8.92	2.71 ± 1.14	43.73 ± 24.61
○	40 mg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⁾。

3) 健康成人男子19例にランデル20mg錠2錠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及び薬物動態パラメータを図3・表2に示す。

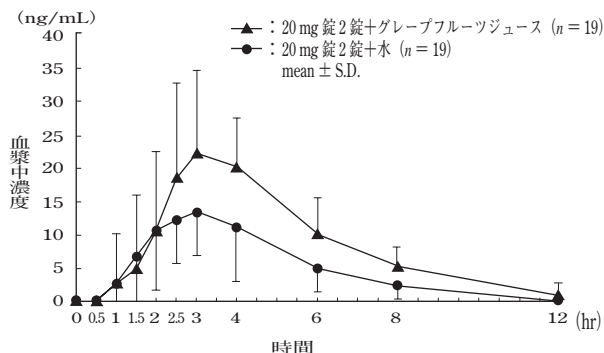


図3 血漿中未変化体濃度

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 $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.007$)⁴⁾。

(2)腎機能障害患者

腎機能の正常な本態性高血圧症患者 (EH群) と腎機能障害を伴う高血圧症患者 (RH群) に経口投与したとき, EH群及びRH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⁾。

2.尿中排泄

健康成人男子に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⁾。

■臨床成績

臨床効果

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。

表3 疾患別有効率

対象	有効率 (%)
本態性高血圧症(軽症・中等症) ^{6)~19)}	88.0 (557/633)
腎実質性高血圧症 ^{20) 21)}	95.3 (41/43)
狭心症 ^{22)~27)}	73.3 (140/191)

〔「下降」及び「改善」以上/効果評価対象例数〕

■薬効薬理

1.薬理作用

1) 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²⁸⁾。

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¹³⁾。

2) 心行動態に対する作用

麻酔犬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²⁹⁾。

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³⁰⁾。

3) 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³¹⁾。

4) 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³²⁾。

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²⁴⁾。

2.作用機序

細胞膜の膜電位依存性Ca²⁺チャンネルに結合することにより細胞内へのCa²⁺流入を抑制し、冠血管や末梢血管を拡張させる³³⁾。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、Ca²⁺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、本薬の結合は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、Ca²⁺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、本薬はゆっくりであった³⁴⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

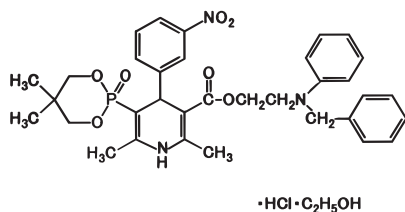
一般的名称：エホニジピン塩酸塩エタノール付加物 (JAN)
efonidipine hydrochloride ethanolate (JAN)

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

化学構造式：



性状：淡帯緑黄色～淡黄緑色の結晶性の粉末で、おおいは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。

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]

【包装】

10mg錠： 100錠(10錠×10)
 500錠(10錠×50)
20mg錠： 100錠(10錠×10)
 500錠(10錠×50)
 1,000錠(10錠×100)
 1,000錠(バラ)
 1,400錠(14錠×100)

40mg錠： 100錠(10錠×10)
 500錠(10錠×50)
 700錠(14錠×50)

■主要文献

- 1) 中島光好ほか：臨床薬理, 22 (3), 673 (1991)
- 2) 佐野 廣ほか：NZ-105のLC/MSでの定量法〔ゼリア新薬工業(株)社内資料〕
- 3) 矢島洋一ほか：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〔ゼリア新薬工業(株)社内資料〕
- 4) 矢島洋一ほか：薬理と治療, 31 (7), 579 (2003)
- 5) 横山正一ほか：日腎誌, 34 (2), 199 (1992)
- 6) 山田和生ほか：臨床と研究, 68 (10), 3145 (1991)
- 7) 山田和生ほか：臨床と研究, 68 (10), 3159 (1991)
- 8) 山田和生ほか：臨床医薬, 7 (10), 2321 (1991)
- 9) 寺本民夫ほか：Geriat. Med., 29 (12), 1923 (1991)
- 10) 村松 準ほか：Ther. Res., 12 (12), 4129 (1991)
- 11) 上嶋権兵衛ほか：診療と新薬, 28 (12), 2207 (1991)
- 12) 漆山和夫ほか：薬理と臨床, 1 (6), 339 (1991)
- 13) 塩見利明ほか：診療と新薬, 28 (11), 2062 (1991)
- 14) 吉永 馨ほか：薬理と治療, 1 (6), 347 (1991)
- 15) 山田和生ほか：医学のあゆみ, 161 (4), 275 (1992)
- 16) 梶山梧桐ほか：Geriat. Med., 30 (1), 197 (1992)
- 17) 大内尉義ほか：Geriat. Med., 30 (1), 109 (1992)
- 18) 赤塚宣治ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3517 (1996)
- 19) 西山啓介ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3501 (1996)
- 20) 山田和生ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3465 (1996)
- 21) 篠山重威ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3483 (1996)
- 22) 山田和生ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3295 (1996)
- 23) 山田和生ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3403 (1996)
- 24) 山田和生ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3433 (1996)
- 25) 谷口興一ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3283 (1996)
- 26) 堀 正二ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3375 (1996)
- 27) 山田和生ほか：基礎と臨床, 30 (12), 3337 (1996)
- 28) Masuda, Y. et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 304, 247 (1990)
- 29) 坂井俊則ほか：応用薬理, 42 (1), 43 (1991)
- 30) 村松 準ほか：Ther. Res., 12 (12), 4119 (1991)
- 31) 谷口興一ほか：臨床と研究, 68 (10), 3135 (1991)
- 32) 佐藤隆一ほか：応用薬理, 53 (2), 101 (1997)
- 33) Tamura, T. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 405 (1991)
- 34) Yamashita, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 57, 337 (1991)

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献記載の社内資料につきましても下記に請求ください。

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番11号

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)

** 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番11号

** 提携



日産化学工業株式会社

東京都千代田区神田錦町三丁目7番地1