

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2013に準拠して作成

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

剤形	フィルムコーティング錠				
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	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。 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。 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。				
一般名	和名：エホニジピン塩酸塩エタノール付加物（JAN） 洋名：efonidipine hydrochloride ethanolate（JAN）				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		製造販売承認 年月日	製造販売一部変更 承認年月日 （効能・効果、用法・ 用量の変更による）	薬価基準収載 年月日	発売年月日
	錠10	1994年 1月19日	1998年 9月16日	1994年 4月15日	1994年 4月19日
	錠20	1994年 1月19日	1998年 9月16日	1994年 4月15日	1994年 4月19日
	錠40	1998年 9月16日	-	1998年12月 4日	1999年 1月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社 提携：日産化学工業株式会社				
医薬情報担当者の 連絡先					
問い合わせ窓口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 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） 医療関係者向けホームページ http://www.zeria.co.jp/				

本IFは2011年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表を除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を利用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 薬理作用	16
1. 開発の経緯	1	VII. 薬物動態に関する項目	17
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	1. 血中濃度の推移・測定法	17
II. 名称に関する項目	2	2. 薬物速度論的パラメータ	20
1. 販売名	2	3. 吸 収	20
2. 一般名	2	4. 分 布	20
3. 構造式又は示性式	2	5. 代 謝	22
4. 分子式及び分子量	2	6. 排 泄	23
5. 化学名（命名法）	2	7. トランスポーターに関する情報	23
6. 慣用名、別名、略名、記号番号	2	8. 透析等による除去率	23
7. CAS登録番号	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に 関する項目	24
III. 有効成分に関する項目	3	1. 警告内容とその理由	24
1. 物理化学的性質	3	2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	24
3. 有効成分の確認試験法	5	4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	24
4. 有効成分の定量法	5	5. 慎重投与内容とその理由	24
IV. 製剤に関する項目	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	25
1. 剤 形	6	7. 相互作用	25
2. 製剤の組成	6	8. 副作用	26
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	9. 高齢者への投与	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	11. 小児等への投与	32
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
7. 溶出性	8	13. 過量投与	32
8. 生物学的試験法	8	14. 適用上の注意	32
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	15. その他の注意	32
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	16. その他	32
11. 力 価	8	IX. 非臨床試験に関する項目	33
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 薬理試験	33
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8	2. 毒性試験	33
14. その他	8	X. 管理的事項に関する項目	35
V. 治療に関する項目	9	1. 規制区分	35
1. 効能又は効果	9	2. 有効期間又は使用期限	35
2. 用法及び用量	9	3. 貯法・保存条件	35
3. 臨床成績	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	35
VI. 薬効薬理に関する項目	16		
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	16		

5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
12. 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	36
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	36
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	37
17. 保険給付上の注意	37
X I. 文 献	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39
X II. 参考資料	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
X III. 備 考	41
その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エホニジピン塩酸塩エタノール付加物錠は日産化学工業株式会社が長年にわたる循環器用薬の研究の中から創製した新規カルシウム拮抗薬である。1982年より基礎研究を開始し、1985年にエホニジピン塩酸塩エタノール付加物を見いだした。その後、本剤について日産化学工業株式会社とゼリア新薬工業株式会社との間で共同研究契約を1985年12月に締結し、以後共同開発を行った。1988年より高血圧症に対する臨床試験が開始され、約800例におよぶ臨床試験から有効性と安全性が確認され、医療上の要望に応じうる特徴と有用性を有することが確認された。1994年1月に製造承認を得て、1994年4月に発売された。その後、狭心症と腎実質性高血圧症に対する臨床試験により、これらの疾患に対しても優れた効果を示し、有用な薬剤であることが確認され、1998年9月に追加適応症として承認された。また、2011年12月に製造販売承認を日産化学工業株式会社よりゼリア新薬工業株式会社へ承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 高血圧症および腎実質性高血圧症に対して、1日1回または2回服用のどちらにおいても、降圧効果を示す。(9～11頁参照)
- (2) 狭心症に対して、1日1回(食後)40mg服用にて症状の改善を示す。(9～11頁参照)
- (3) 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)。重大な副作用として、洞不全症候群、房室接合部調律、房室ブロック及びショック(頻度不明)が報告されている。(26～31頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
 ランデル®錠10
 ランデル®錠20
 ランデル®錠40

- (2) 洋名
 Landel® tablets

- (3) 名称の由来
 特になし

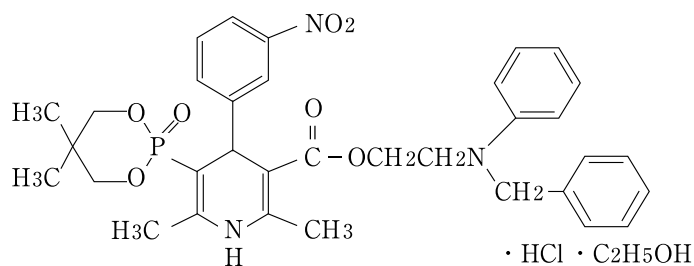
2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
 エホニジピン塩酸塩エタノール付加物（JAN）

- (2) 洋名（命名法）
 efonidipine hydrochloride ethanolate (JAN)

- (3) ステム
 dipine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量
 分子式：C₃₄H₃₈N₃O₇P · HCl · C₂H₆O
 分子量：714.18

5. 化学名（命名法）
 (±)-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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略名、記号番号
 慣用名：なし
 別名：なし
 略号：なし
 記号番号：NZ-105

7. CAS登録番号
 11011-76-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (20°C)

溶 媒 名	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語※
ギ酸	1.7～2.1	溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	3.2～4.0	溶けやすい
ピリジン	1.5～2.5	溶けやすい
メタノール	69～81	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	1200～1500	極めて溶けにくい
水	>10000	ほとんど溶けない
エチレングリコール	>10000	ほとんど溶けない
ジメチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない

※：日局17通則30による

(3) 吸湿性

25°C 75% RH 7日後の吸湿量は、0.45～0.50%であった。

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

融点：約151°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.27 (第3アミン)
pH滴定法 (エタノール・水混液を用いた外挿法)

(6) 分配係数

1000以上 [1-オクタノール/pH6.5日局リン酸緩衝液]

(7) その他の主な示性値

施光度：施光性を示さない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験、加速試験及び苛酷試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果	
長期保存試験	室温 暗所	褐色ガラス瓶 密栓	39ヵ月	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH 暗所	褐色ガラス瓶 密栓	6ヵ月	ほとんど変化なし	
苛酷試験	温度	50℃ 暗所	褐色ガラス瓶 密栓	12ヵ月	ほとんど変化なし
		60℃ 暗所			ほとんど変化なし
	湿度	40℃ 75%RH 暗所	褐色ガラス瓶 開栓	3ヵ月	ほとんど変化なし
		50℃ 75%RH 暗所			ほとんど変化なし
	光	室温 ケミカルランプ (0.35mW/cm ²)	無色透明 ガラスセル 密栓	5日	ほとんど変化なし
		室温 白色蛍光灯 (1000lx)		50日	ほとんど変化なし










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

性状：白色～微黄白色

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			
	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

(2) 製剤の物性

崩壊試験：「日局」崩壊試験法(2) 適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の項に定める試験（試験液は水）を行うとき、適合する。

(3) 識別コード

錠剤表面に ランデル錠10：NZ1
ランデル錠20：NZ2
ランデル錠40：NZ4

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ランデル錠10、20、40は、1錠中にそれぞれエホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg、20mg、40mgを含有する。

(2) 添加物

添加物として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成分を含有する。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

10mg錠-加速試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH 暗所	PTP アルミピロー 紙箱包装品	6ヵ月	ほとんど変化なし

20mg錠-苛酷試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	50℃ 暗所	無色透明 バイアル 密栓	3ヵ月	1ヵ月後より溶出率低下が見られた。
	60℃ 暗所		30日	7日後より、崩壊延長、溶出率低下が見られた。
	25℃ 75%RH 暗所	無色透明 シャーレ 開放	3ヵ月	ほとんど変化なし
	40℃ 75%RH 暗所		30日	7日後より、崩壊延長、溶出率低下が見られた。
	室温 白色光蛍光 (10001×24h/日)	無色透明 シャーレ ラップフィルム	75日	ほとんど変化なし

20mg錠-長期保存試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温 暗所	PTP アルミピロー 紙箱包装品	39ヵ月	ほとんど変化なし

40mg錠-加速試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装品	6ヵ月	ほとんど変化なし
		瓶包装品		ほとんど変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

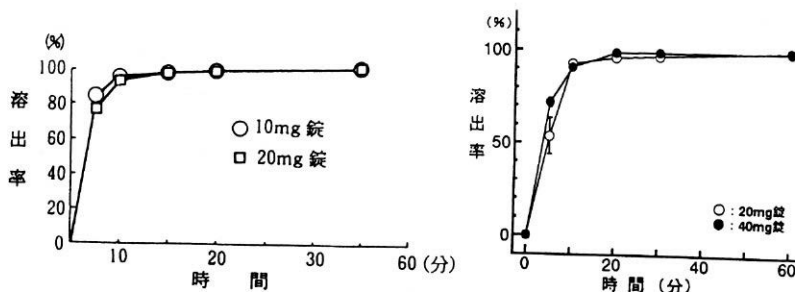
(方法)

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

試験液：0.05Mリン酸緩衝液（pH6.5）に界面活性剤（ポリソルベート80）を0.5%含む。

回転数：100rpm

(結果)



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. テトラエチルアンモニウムヒドロキシド試液による呈色反応
2. 紫外可視吸光度測定法
248～255nmに吸収の極大、296～306nm及び325～335nmに極大を有する吸収。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー
検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）
充てん剤：5 μ mのオクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。
移動層：0.1M酢酸アンモニウム・メタノール・アセトニトリル（15：20：8）

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物の脱ベンジル体、ピリジン体、脱ベンジルピリジン体等が考えられる。（「Ⅲ. 有効成分に関する項目」参照）

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高血圧症、腎実質性高血圧症、狭心症

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 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の概要は次のとおりである。

対象	有効例数/ 有効性評価対象例数	有効率 (%)
本態性高血圧症（軽症・中等症） ^{1)～14)}	557/633	88.0
重症高血圧症 ¹⁵⁾	46/48	95.8
腎障害を伴う高血圧症 ^{16), 17)}	35/39	89.7
腎実質性高血圧症 ^{18), 19)}	41/43	95.3
狭心症 ^{20)～25)}	140/191	73.3

注) 有効率：高血圧症「下降」および狭心症「改善」以上の例数/有効性評価対象例数

(3) 臨床薬理試験

健康成人男性各6名に対して本剤10～40mgを単回投与した結果、20mgおよび40mgで用量依存的に血圧の低下が認められ、脈拍数においては10～40mgで用量依存的な増加が認められた。また、主な自他覚症状は顔面潮紅、熱感、頭痛・頭重などが認められたが、いずれも軽度であった。

健康成人男性6名に対して本剤40mg1日2回7日間投与した結果、安定した血圧の低下が認められ、脈拍数においては単回投与時ほどの上昇傾向は認められなかった。また、主な自他覚症状は顔面潮紅、熱感、頭痛・頭重などが認められた。²⁶⁾

注) 本剤の高血圧症、腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日20～40mg、1～2回である。

注) 本剤の狭心症に対して承認されている用法・用量は1日40mg（食後）、1回である。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

(高血圧症)

軽症・中等症本態性高血圧患者89例を対象に、本剤の安定性、降圧効果、特に1日の投与回数を検討した。初期投与量は10mg/日とし、降圧効果が不十分で忍容性がある場合には2週間ごとに20mg、40mg、60mg/日と増量し、治療期間は8～10週とした。その結果、1日1回および2回投与のいずれも有用性があると示唆された。¹⁾

軽症・中等症本態性高血圧症53名を対象に、本剤の至適投与回数、安全性を検討した。初期投与量は10mg/日とし、降圧効果が不十分な場合には3～5日ごとに20mg、40mg、60mg/日と増量し、降圧効果が認められた場合その翌日に血圧・脈拍数の日内変動を測定した。なお、60mg/日まで増量したにも関わらず十分な降圧が認められない場合でも日内変動を測定した。その結果、1日1回または2回投与のいずれにも降圧効果が持続することが認められた。²⁾

軽症・中等症本態性高血圧患者190例（単独群107例、利尿剤併用群38例、β遮断薬45例）を対象に、本剤1日1回投与による単独療法および利尿剤あるいはβ遮断薬との併用療法による降圧効果、安全性、有用性を検討し、併せて至適用量を推定した。初期投与量は10mg/日とし、降圧効果が不十分で忍容性がある場合には2～4週間ごとに20mg、40mg、60mg/日と増量し、治療期間は8～12週とした。その結果、本剤の降圧療法における至適用量は20～40mg/日と判断された。³⁾

(狭心症)

狭心症（労作狭心症、労作・安静狭心症、安静狭心症）患者23例を対象に、本剤の有効性、安全性および有用性を検討した。初期投与量は20mg/日とし、効果が不十分で忍容性がある場合には2週間ごとに40mg、60mg/日と増量し、治療期間は2～6週とした。その結果、1日1回20～60mg投与で抗狭心症薬として有用であると示唆された。²⁰⁾
注) 自覚症状改善度で中等度改善以上を示す場合を有効とした。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量 反応試験

(高血圧症)

該当資料なし

(狭心症)

狭心症（労作狭心症、労作・安静狭心症、安静狭心症）患者106例を対象に、本剤の有効性、安全性、有用性および至適用量を本剤1日1回朝食後20mg/日、40mg/日、60mg/日の3群による二重盲検比較試験で検討した。治療期間は2週間とした。その結果、有効性および安全性のバランスを勘案して、本剤の至適用量は40mg/日と判断された。²¹⁾

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

(高血圧症)

軽症・中等症本態性高血圧症に対して、本剤20～40mg/日 1日1回12週間投与と対照薬としたカルシウム拮抗薬を二重盲検比較試験により比較した結果、本剤は対照薬に比べ有効性、安全性及び有用性のいずれにおいても有意にすぐれていることが確認された。⁴⁾

(狭心症)

狭心症に対して本剤40mg/日 1日1回2週間投与と対照薬としたカルシウム拮抗薬を二重盲検比較試験により比較した結果、対照薬と同等の高い臨床的有効性を示し、安全性は有意にすぐれていた。²²⁾

3) 安全性試験

(高血圧症)

軽症・中等症本態性高血圧症102名に対して本剤を1年間投与した結果、本剤の降圧作用に耐薬性は認められず、安全性においても特に問題となる症例はみられなかった。²⁷⁾

(狭心症)

狭心症及び異型狭心症35例に対して本剤を6ヵ月以上投与した結果、本剤の抗狭心作用に耐薬性は認められず、安全性においても特に問題となる症例はみられなかった。²⁸⁾

4) 患者・病態別試験

(腎障害を伴う高血圧症)

腎障害を伴う高血圧症32名に対して本剤を投与した結果、本態性高血圧症と同程度の有用性が確認された。¹⁶⁾

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

① 使用成績調査

ア. 高血圧症

a. 収集症例

1994年1月19日から2000年1月18日までに使用成績調査を実施し、5357例を収集した。

b. 全般改善度

有効性評価対象例3518例のうち、「判定不能」と評価された119例を除いた3399例について検討した。「改善」以上の改善率は69.3% (2357例/3399例) であった。

表V-6 全般改善度(高血圧症)

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善以上
880例 (25.9%)	1477例 (43.5%)	662例 (19.5%)	329例 (9.7%)	51例 (1.5%)	2357例 (69.3%)

V. 治療に関する項目

c. 安全性

安全性評価対象例3892例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は188例（4.83％）に認められた。主なものは、頭痛19例（0.49％）、顔のほてり17例（0.44％）、動悸16例（0.41％）、AST（GOT）上昇、顔面潮紅が各15例（0.39％）、ALT（GPT）上昇14例（0.36％）、BUN上昇13例（0.33％）、ふらつき（感）、血清コレステロール上昇が各10例（0.26％）等であった。

イ. 腎実質性高血圧症

a. 収集症例

1998年9月16日から2000年1月18日までに使用成績調査を実施し、57例を収集した。

b. 全般改善度

有効性評価対象例52例のうち、「判定不能」と評価された2例を除いた50例について検討した。「改善」以上の改善率は52.0％（26例/50例）であった。

表V-7 全般改善度（腎実質性高血圧症）

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善以上
8例 (16.0%)	18例 (36.0%)	17例 (34.0%)	7例 (14.0%)	0例 (-)	26例 (52.0%)

c. 安全性

安全性評価対象例56例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は8例（14％）に認められた。主なものは、クレアチニン上昇（血中）3例（5％）等であった。

ウ. 狭心症

a. 収集症例

1998年9月16日から2000年1月18日までに使用成績調査を実施し、227例を収集した。

b. 全般改善度

有効性評価対象例202例のうち、「判定不能」と評価された15例を除いた187例について検討した。「改善」以上の改善率は56.7％（106例/187例）であった。

表V-8 全般改善度（狭心症）

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	改善以上
25例 (13.4%)	81例 (43.3%)	48例 (25.7%)	29例 (15.5%)	4例 (2.1%)	106例 (56.7%)

c. 安全性

安全性評価対象例212例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は23例（10.9％）に認められた。主なものは、ふらつき（感）5例（2.4％）等であった。

V. 治療に関する項目

② 特別調査

高血圧症患者を対象として長期使用時の有効性及び安全性を検討するためにプロスペクティブ調査を実施した。同時に長期使用による心血管系合併症の発現についての調査も行った。

ア. 収集症例

1995年6月1日から1999年12月31日までに1472例を収集した。

イ. 降圧効果

有効性評価対象例901例のうち、「判定不能」と評価された22例を除いた879例について検討した。「有効」以上の有効率は67.0% (589例/879例)であり、有効性評価対象例の平均投与日数は681日であった。

表V-9 特別調査における降圧効果

有効	やや有効	無効
589例 (67.0%)	249例 (28.3%)	41例 (4.7%)

ウ. 安全性

安全性評価対象例1197例中、副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は176例（14.70%）に認められた。主なものは、血清コレステロール上昇36例（3.01%）、BUN上昇17例（1.42%）、血中尿酸上昇15例（1.25%）、Al-P上昇、CK (CPK) 上昇、ALT (GPT) 上昇が各13例（1.09%）、AST (GOT) 上昇12例（1.00%）等であった。

エ. 心血管系合併症

a. 心血管系合併症の発現率

安全性評価対象例1197例中、心血管系合併症は5.93%（71例/1197例）に発現した。

表V-10 心血管系合併症及び心血管系以外の合併症発現率（重複を含む）

疾患区分		発現例数 (件数)		発現率 (%)		発現区分 (件数)		
						新規	悪化	
心血管系	脳血管疾患	20	(20件)	1.67	(20例/1197例)	18	2	
	心臓関連疾患	29	(34件)	2.42	(29例/1197例)	28	6	
	腎疾患	15	(15件)	1.25	(15例/1197例)	9	6	
	その他	血管	5	(5件)	0.42	(5例/1197例)	5	0
		眼底出血	2	(2件)	0.17	(2例/1197例)	2	0
	合計	71	(76件)	5.93	(71例/1197例)	62	14	
心血管系以外の合併症		26	(30件)	2.17	(26例/1197例)	13	17	
合計		97	(106件)	8.10	(97例/1197例)	75	31	

V. 治療に関する項目

b. 心血管系合併症発現率に対する要因

表V-11 心血管系合併症発現率に対する要因

要因	カテゴリー	心血管系合併症の発現・悪化				合計	検定*
		なし		あり			
		例数	%	例数	%		
合計		1126	94.07	71	5.93	1197	—
性	男	528	94.3	32	5.7	560	p = 0.8070
	女	598	93.9	39	6.1	637	
WHO 病期分類	第Ⅰ期	579	97.1	17	2.9	596	p = 0.0000
	第Ⅱ期	375	92.8	29	7.2	404	
	第Ⅲ期	148	88.1	20	11.9	168	
	不明	24	83	5	17	29	
観察期 収縮期 血圧 (mmHg)	<140	40	93	3	7	43	p = 0.6376
	140 ~ 159	223	94.1	14	5.9	237	
	160 ~ 179	549	95.0	29	5.0	578	
	180 ~ 209	265	92.3	22	7.7	287	
	≥ 210	41	93	3	7	44	
	未記入	8	—	0	—	8	
観察期 合併症	なし	423	96.4	16	3.6	439	p = 0.0108
	あり	702	92.7	55	7.3	757	
	未記入	1	100	0	—	1	
糖尿病 合併	なし	985	94.62	56	5.38	1041	p = 0.0449
	あり	141	90.4	15	9.6	156	
高脂血症 合併	なし	1115	94.01	71	5.99	1186	p = 1.0000
	あり	11	100	0	—	11	

* : 2カテゴリー間 ; Fisherの直接確率法、3カテゴリー以上 ; χ^2 検定

③ 市販後臨床試験

ア. グレープフルーツジュースとの相互作用の検討²⁹⁾

健康成人男性19例に本剤20mg錠2錠をクロスオーバー法により空腹時に水又はグレープフルーツジュース（以下、GFJと略す。）で単回経口投与したときの未変化体の薬物動態を検討した。

a. 薬物動態に及ぼす影響

算出した薬物動態パラメータを検定 (Paired t-test) した結果、GFJでの投与において有意な C_{max} 、AUCの増加及び T_{max} の延長が認められた。「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照

b. 安全性

GFJで投与した19例中、副作用は8例（42%）に認められた。主なものは、頭痛4例（21%）、頭重感、立ちくらみ、眠気各2例（11%）等であった。

水で投与した20例*中、副作用は10例（50%）に認められた。主なものは、頭痛6例（30%）、頭重感、全身倦怠感各2例（10%）等であった。

* : 薬物動態評価脱落症例1例を含む。

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施 予定の内容又は実 施した試験の概要

- イ. 腎実質性高血圧症を対象とした24時間の血圧測定
腎実質性高血圧症患者14例を対象として、1日1回投与時の血圧日内変動を非観血式携帯自動血圧計を用いて測定し、24時間にわたる降圧効果を検討した。
- a. 有効性
本剤の1日1回投与は、反射性の脈拍数増加を来すことなく、また日内変動に影響を及ぼすことなく24時間にわたる良好な血圧コントロールを示した。
- b. 安全性
安全性評価対象例14例中、副作用は2例（14％）に認められ、ふらふら（感）と血圧低下が各1例であったが、いずれも程度は軽微であった。

該当しない

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	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 (ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、シルニジピン、ベニジピン塩酸塩等)
2. 薬理作用	
(1) 作用部位・作用機序	(作用部位) 血管平滑筋 (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。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整し、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、本薬の結合は ³ H-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、本薬はゆっくりであった。 ^{30), 31)} (in vitro, ウサギ)
(2) 薬効を裏付ける試験成績	(1) 降圧作用 本剤は高血圧自然発症ラット (SHR)、腎性高血圧ラットDOCA-食塩負荷高血圧ラットなど各種高血圧モデルラットにおいて5mg/kg以上経口投与により有意な降圧効果を示した。この作用は、ニカルジピン塩酸塩に比べ緩徐で持続時間の長いものであった。正常血圧ラットにおける降圧作用は高血圧モデルラットに比べ弱いものであった。 ³²⁾ (2) 心行動態に対する作用 本剤は、麻酔犬において静脈内投与により、椎骨動脈及び冠動脈の血流量を選択的に増加させた。また、本剤は、心仕事量をほとんど変えずに、心拍出量及び一回心拍出量を増加させ、総末梢血管抵抗を減少させた。 ³³⁾ (3) 腎血行動態に対する作用 本剤は、無麻酔腎性高血圧犬において2mg/kg経口投与により、腎血管抵抗を持続的に低下させ、腎血流量を増加させた。 ³⁴⁾ (4) 脳卒中発生抑制効果 本剤は、脳卒中易発症SHRを用いた試験から、脳卒中発症抑制効果及び高血圧に伴う心肥大の抑制効果が認められた。 ³⁵⁾ (5) 抗狭心症作用 本剤は、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。 ³⁶⁾
(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

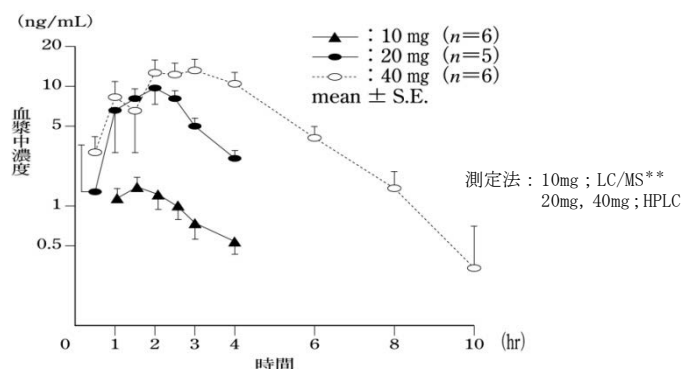
健康成人男子に空腹時10, 20及び40mg (20mg錠×2) を単回投与した場合、各投与量ともに最高血中濃度到達時間は1.4~2.2時間であり、最高血中濃度10, 20及び40mgでそれぞれ、 1.7 ± 0.3 , 11.7 ± 2.4 及び 17.9 ± 2.7 ng/mLであった。²⁶⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における検討

①単回投与

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。^{26), 37)}



** : LC/MS (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry ; 液体クロマトグラフィー/質量分析法)

記号	投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
▲	10	6	1.7 ± 0.3	1.4 ± 0.2	4.1 ± 0.8	2.9 ± 0.6
●	20	5	11.7 ± 2.4	1.7 ± 0.3	25.4 ± 5.2	1.4 ± 0.1
○	40	6	17.9 ± 2.7	2.2 ± 0.5	57.6 ± 13.2	2.2 ± 0.3

(mean ± S. E.)

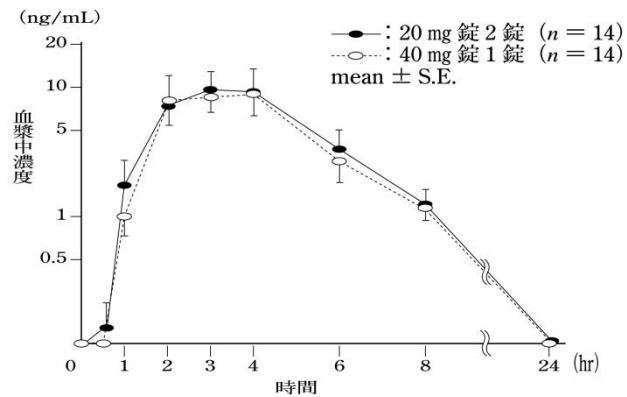
注) 本剤の高血圧症、腎実質性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日20~40mg、1~2回である。

注) 本剤の狭心症に対して承認されている用法・用量は1日40mg (食後)、1回である。

VII. 薬物動態に関する項目

②20mg錠×2錠と40mg錠の生物学的同等性

健康成人男子14例に20mg錠2錠及び40mg錠1錠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及び薬物動態パラメータは以下の通りである。



血漿中未変化体濃度

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

(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。³⁸⁾

③反復投与

健康成人男子に40mgを食後1日2回7日間連続投与した場合、連続投与終了時の最高血中濃度到達時間は2.7±0.3時間であり、最高血中濃度は14.1±2.5ng/mLであった。²⁶⁾

2) 患者における検討

①単回投与³⁹⁾

軽症・中等症本態性高血圧患者及び腎障害を伴う高血圧症患者に対する薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	対象	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20 (n=6)	EH	10.8±2.6	2.3±0.2	34.7±11.1	2.0±0.4
	RH	12.9±3.2	1.2±0.2	31.5±9.9	2.1±0.8
30 (n=5)	EH	19.7±4.1	2.4±0.2	61.7±18.0	1.8±0.4
	RH	26.1±3.1	2.0±0.4	68.8±6.9	1.7±0.3

EH：本態性高血圧症患者，RH：腎障害を伴う高血圧症患者

(平均±S. E.)

VII. 薬物動態に関する項目

②反復投与⁴⁰⁾

軽症・中等症本態性高血圧患者に対する薬物速度論的パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg反復投与終了時 (n=7)	15.1±3.3	2.1±0.3	38.3±9.5	2.3±0.5

(平均±S.E.)

③その他の患者での薬物速度論的パラメータ^{41), 42)}

(投与量20mg)

対 象	回数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
腎不全を伴う 高血圧症患者 (n=6)	1	9.0±3.2	4.3±0.3	19.6±7.7	1.3±0.2
	8	8.5±2.9	3.3±0.7	23.0±7.5	1.5±0.4
高齢者 高血圧症患者 (n=3)	28	14.1±4.5	2.3±0.9	44.5±20.9	2.8±0.7

(平均±S.E.)

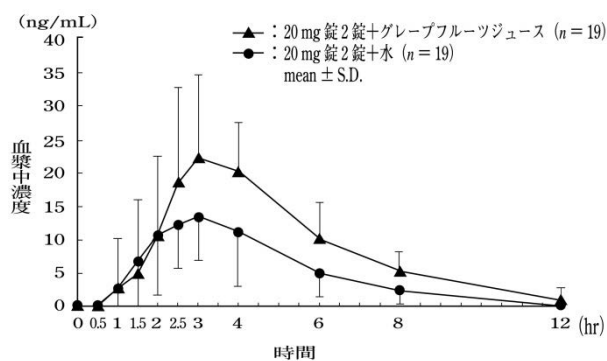
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

グレープフルーツジュースとの相互作用：

健康成人男子19例にランデル錠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は以下の通りである。



血漿中未変化体濃度

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

(mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目

	算出した薬物動態パラメータを検定 (paired t-test) した結果、グル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 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.007$)。 ²⁹⁾
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	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) バイオアベイラビリティ	該当資料なし
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	ヒト血清蛋白との結合を ¹⁴ C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物を用いてゲル濾過法で測定した結果、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。 ⁴³⁾
3. 吸収	該当資料なし (参考: ラットを用いて消化管ループ法により検討した結果、主に十二指腸及び小腸上部から吸収された。 ⁴⁴⁾)
4. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし (参考: ¹⁴ C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg/kgをラットに経口投与した結果、脳への移行はほとんど認められなかった。 ⁴⁵⁾)
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし (参考: ¹⁴ C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg/kgを妊娠18日目のラットに経口投与した結果、胎児への移行はほとんど認められなかった。 ⁴⁶⁾)
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし (参考: ¹⁴ C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg/kgを分娩後11日目のラットに経口投与した結果、母動物乳汁中への移行が認められた。 ⁴⁶⁾)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考：¹⁴C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg/kgを分娩後11日目のラットに経口投与した結果、母動物乳汁中への移行が認められた。⁴⁶⁾)

(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

該当資料なし

(参考：¹⁴C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg/kgをラットに投与した結果、投与後1時間では、小腸及び肝臓が高い放射能を示し、次いで副腎及び胃が高かった。投与後120時間では腎臓及び肝臓に認められたが、他の組織では検出限界以下だった。⁴⁵⁾)

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

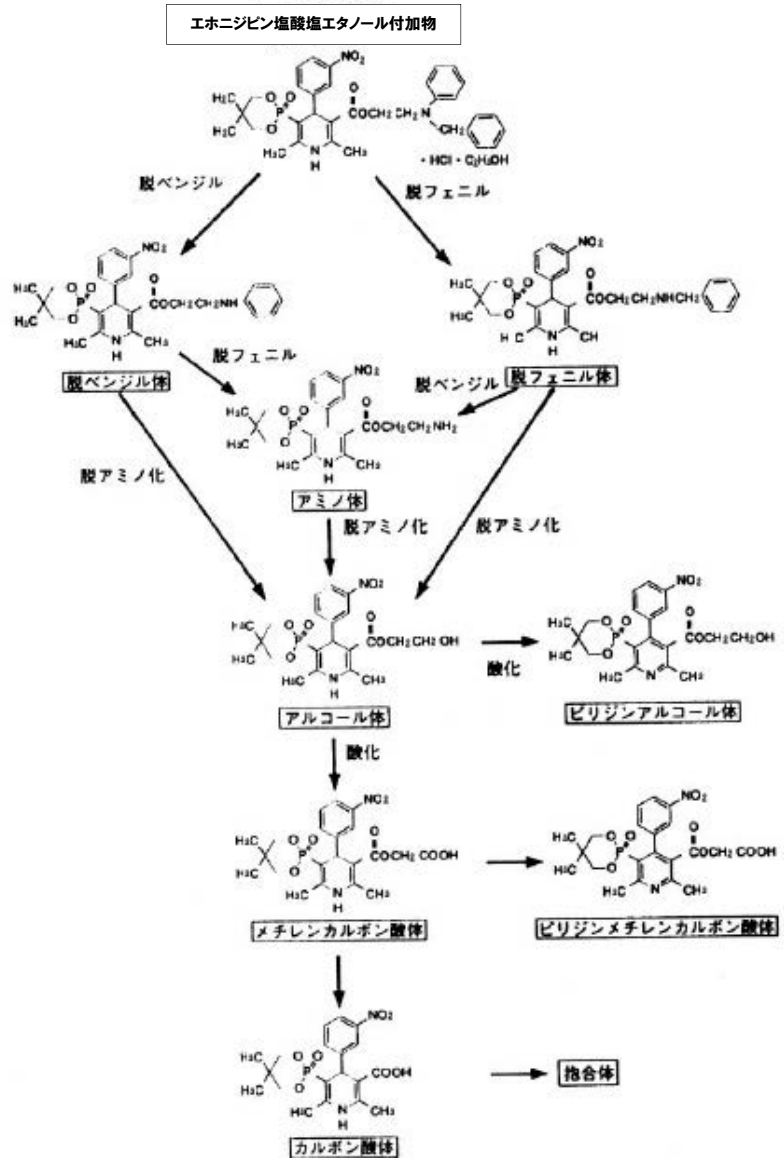
(1) 代謝部位及び代謝経路

(代謝部位)

該当資料なし

(参考：ラットでは主に肝臓と推定された。⁴⁷⁾)

(推定代謝経路：ラット、イヌ)



(2) 代謝に参与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし (参考：ラットにおいて初回通過後の未変化体の比率を検討した結果、本剤で47.7% ⁴⁵⁾ と高く、初回通過効果を受けにくいことが認められた。また、ラットでの代謝速度についての検討から、本剤の代謝速度がニカルジピン塩酸塩の約1/9であるとの結果が得られている。 ⁴⁸⁾)
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし (参考：本剤の代謝物である脱ベンジル体、脱フェニル体、アルコール体及びピリジナルコール体の活性をin vitro及びin vivo試験により検討した結果、いずれの試験においても本剤に比べ、脱ベンジル体は約2/3、脱フェニル体は約1/3、アルコール体及びピリジナルコール体は1/10以下の活性であった。 ⁴⁹⁾)
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし (参考： ¹⁴ C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg/kgをラット及びイヌに経口投与した結果、主に胆汁を介する糞中排泄であった。 ^{43), 45)})
(2) 排泄率	該当資料なし (参考： ¹⁴ C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg/kgをラット及びイヌに経口投与した結果、本剤投与後120時間までに尿中へ2～3.1%、糞中へ93.8～95.5%排泄された。 ^{43), 45)})
(3) 排泄速度	該当資料なし (参考： ¹⁴ C-エホニジピン塩酸塩エタノール付加物10mg/kgをラットに経口投与した結果、投与後6時間までは0.66%、24時間では89%の排泄であった。 ^{43), 45)})
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	血液透析：血液透析性は認められない。 ⁴¹⁾

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由
(原則禁忌を含む)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[動物実験で親動物、出生児に体重増加の抑制が報告されている。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

(解 説)

本剤は肝臓で代謝されることが認められていることから、肝機能障害の程度がランデル錠の薬物動態に及ぼす影響と降圧効果について検討した結果、薬物動態は肝機能障害の影響を比較的受けにくい
が、重篤な肝機能障害患者への投与に際しては、その用法・用量等について配慮したほうがよいと考えられた。

[参考文献]

江口豊寿 他：薬理と治療 20(1), 289(1992)

高齢者

[過度の降圧が起こるおそれがある。]

(解 説)

高齢者では臓器循環の調節能が低下している場合が多いので、高齢者高血圧症の治療に際しては臓器血流に注意する必要がある。

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。]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

(解説)

ジヒドロピリジン系Ca拮抗剤のニフェジピンで投与中止後の急激な血圧上昇が報告されている。作用機序として、ニフェジピン中止後のカルシウムに対するsupersensitivityが考えられている。

[参考文献]

Burszyn M., et al. : Arch Intern. Med., 146, 397(1986)

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。

(解説)

血圧の低下に伴い、脳血流の減少によるめまいや、ふらつき等の症状があらわれることがある。降圧剤共通の注意事項として記載されている。

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

なし

(2) 併用注意とその理由

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓*	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、 A1-P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*			歯肉肥厚
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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	特別調査(長期)	合計
安全性評価対象例数		1106	4160	1197	6463
副作用等の発現症例数		105	219	176	500
副作用等の発現件数		150	346	311	807
副作用等の発現症例率(%)		9.49	5.26	14.70	7.74
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数・発現率(%)				
皮膚・皮膚付属器障害		4(0.36)	11(0.26)	10(0.84)	25(0.39)
顔面紅斑			1(0.02)		1(0.02)
光線過敏症皮膚炎				1(0.08)	1(0.02)
湿疹				1(0.08)	1(0.02)
蕁麻疹	1(0.09)				1(0.02)
そう痒感	1(0.09)		5(0.12)	2(0.17)	8(0.12)
発汗				1(0.08)	1(0.02)
多汗			1(0.02)		1(0.02)
冷汗			1(0.02)		1(0.02)
発疹	2(0.18)		4(0.10)	5(0.42)	11(0.17)
中枢・末梢神経系障害		26(2.35)	49(1.18)	24(2.01)	99(1.53)
振戦				1(0.08)	1(0.02)
肩こり			2(0.05)		2(0.03)
もうろう状態	1(0.09)		1(0.02)		2(0.03)
頭痛	7(0.63)		20(0.48)	6(0.50)	33(0.51)
頭重(感)	6(0.54)		8(0.19)	3(0.25)	17(0.26)
手足のしびれ(感)	1(0.09)		1(0.02)		2(0.03)
めまい	3(0.27)		9(0.22)	6(0.50)	18(0.28)
立ちくらみ	5(0.45)		10(0.24)	2(0.17)	17(0.26)
ふらつき(感)	6(0.54)		15(0.36)	8(0.67)	29(0.45)
もやもや感			1(0.02)		1(0.02)
視覚障害				2(0.17)	2(0.03)
網膜障害				1(0.08)	1(0.02)
緑内障				1(0.08)	1(0.02)
聴覚・前庭障害	1(0.09)			2(0.17)	3(0.05)
耳鳴	1(0.09)			2(0.17)	3(0.05)
その他の特殊感覚障害			1(0.02)		1(0.02)
味覚異常			1(0.02)		1(0.02)
精神障害	3(0.27)		3(0.07)	3(0.25)	9(0.14)
あくび			1(0.02)		1(0.02)
眠気	1(0.09)		2(0.05)	2(0.17)	5(0.08)
不眠(症)	1(0.09)				1(0.02)
浮遊感	1(0.09)			1(0.08)	2(0.03)
消化管障害		8(0.72)	25(0.60)	4(0.33)	37(0.57)
悪心	1(0.09)		10(0.24)		11(0.17)
胃炎				1(0.08)	1(0.02)
嘔気				1(0.08)	1(0.02)
嘔吐	1(0.09)		4(0.10)	1(0.08)	6(0.09)
口内異常感	1(0.09)				1(0.02)
口渇			1(0.02)		1(0.02)
胸やけ	2(0.18)				2(0.03)
胃痛				1(0.08)	1(0.02)
胃不快感	1(0.09)		7(0.17)		8(0.12)
腹痛	2(0.18)		5(0.12)		7(0.11)
便秘	1(0.09)		4(0.10)		5(0.08)
口唇腫脹	1(0.09)				1(0.02)
心窩部痛(心窩部の疼痛)				1(0.08)	1(0.02)
肝臓・胆管系障害		14(1.27)	20(0.48)	23(1.92)	57(0.88)
肝機能異常				3(0.25)	3(0.05)
AST(GOT)上昇	9(0.81)		16(0.38)	12(1.00)	37(0.57)
ALT(GPT)上昇	12(1.08)		16(0.38)	13(1.09)	41(0.63)
ビリルビン増加			1(0.02)	4(0.33)	5(0.08)
LAP上昇				1(0.08)	1(0.02)
γ-GTP上昇			2(0.05)	1(0.08)	3(0.05)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	特別調査(長期)	合計
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数・発現率(%)			
代謝・栄養障害		17(1.54)	35(0.84)	76(6.35)	128(1.98)
AIP上昇		2(0.18)	6(0.14)	13(1.09)	21(0.32)
LDH上昇		6(0.54)	1(0.02)	10(0.84)	17(0.26)
血清リンの上昇		1(0.09)			1(0.02)
CPK上昇		2(0.18)	4(0.10)	13(1.09)	19(0.29)
カリウム上昇〔血清〕		1(0.09)	1(0.02)		2(0.03)
高カリウム血症				1(0.08)	1(0.02)
空腹時血糖値上昇			1(0.02)	3(0.25)	4(0.06)
血糖値上昇			3(0.07)		3(0.05)
血清コレステロール上昇	1(0.09)	13(0.31)	36(3.01)	50(0.77)	
高尿酸血症			1(0.08)	1(0.02)	
血中尿酸上昇	4(0.36)	7(0.17)	15(1.25)	26(0.40)	
カリウム低下〔血清〕	4(0.36)	1(0.02)	3(0.25)	8(0.12)	
尿糖			1(0.02)	1(0.02)	
血清鉄低下			1(0.02)	1(0.02)	
血中コレステロール低下				2(0.17)	2(0.03)
血清総蛋白減少				1(0.08)	1(0.02)
血清総蛋白上昇				1(0.08)	1(0.02)
血中尿酸低下				1(0.08)	1(0.02)
CPK低下				1(0.08)	1(0.02)
トリグリセライド上昇	1(0.09)				1(0.02)
心・血管障害(一般)	1(0.09)	7(0.17)	9(0.75)	17(0.26)	
起立性低血圧	1(0.09)			1(0.02)	
低血圧		7(0.17)		7(0.11)	
心電図異常			1(0.08)	1(0.02)	
うっ血性心不全			1(0.08)	1(0.02)	
血圧低下			4(0.33)	4(0.06)	
心胸比増大			4(0.33)	4(0.06)	
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害			3(0.25)	3(0.05)	
狭心症			1(0.08)	1(0.02)	
虚血〔心筋〕			1(0.08)	1(0.02)	
心筋梗塞			1(0.08)	1(0.02)	
心拍数・心リズム障害	17(1.54)	28(0.67)	10(0.84)	55(0.85)	
期外収縮		1(0.02)	1(0.08)	2(0.03)	
心室内ブロック		1(0.02)		1(0.02)	
左脚ブロック		1(0.02)		1(0.02)	
徐脈	1(0.09)	2(0.05)		3(0.05)	
徐脈〔洞性〕			1(0.08)	1(0.02)	
心悸亢進	2(0.18)			2(0.03)	
動悸	14(1.27)	20(0.48)	6(0.50)	40(0.62)	
心房細動		1(0.02)		1(0.02)	
上室性期外収縮		1(0.02)	1(0.08)	2(0.03)	
T波逆転		1(0.02)		1(0.02)	
頻脈			2(0.17)	2(0.03)	
血管(心臓外)障害		2(0.05)	4(0.33)	6(0.09)	
くも膜下出血		1(0.02)		1(0.02)	
出血〔脳〕		1(0.02)		1(0.02)	
潮紅(フラッシング)			1(0.08)	1(0.02)	
卒中			1(0.08)	1(0.02)	
脳梗塞			1(0.08)	1(0.02)	
小脳出血			1(0.08)	1(0.02)	
呼吸器系障害	2(0.18)	2(0.05)		4(0.06)	
喀痰増加	1(0.09)			1(0.02)	
血痰	1(0.09)			1(0.02)	
息苦しい		1(0.02)		1(0.02)	
出血〔鼻〕		1(0.02)		1(0.02)	
赤血球障害	1(0.09)	9(0.22)	16(1.34)	26(0.40)	
鉄欠乏性貧血			1(0.08)	1(0.02)	
貧血			3(0.25)	3(0.05)	
赤血球減少		5(0.12)	8(0.67)	13(0.20)	
ヘマトクリット値減少		6(0.14)	6(0.50)	12(0.19)	
ヘモグロビン減少	1(0.09)	9(0.22)	11(0.92)	21(0.32)	

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧(つづき)

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	特別調査(長期)	合計
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例数・発現率(%)			
白血球・網内系障害		1(0.09)	4(0.10)	6(0.50)	11(0.17)
好酸球増多(症)		1(0.09)			1(0.02)
白血球減少(症)			3(0.07)	3(0.25)	6(0.09)
白血球増多(症)			1(0.02)	3(0.25)	4(0.06)
血小板・出血凝血障害			2(0.05)		2(0.03)
血小板減少(症)			2(0.05)		2(0.03)
泌尿器系障害		7(0.63)	30(0.72)	32(2.67)	69(1.07)
クレアチニン上昇〔血中〕		5(0.45)	8(0.19)	11(0.92)	24(0.37)
血尿〔顕微鏡的〕				2(0.17)	2(0.03)
腎炎悪化				1(0.08)	1(0.02)
蛋白尿		1(0.09)	5(0.12)	11(0.92)	17(0.26)
腎不全〔慢性〕				1(0.08)	1(0.02)
BUN上昇		2(0.18)	17(0.41)	17(1.42)	36(0.56)
BUN低下			1(0.02)		1(0.02)
頻尿		1(0.09)	2(0.05)	1(0.08)	4(0.06)
新生物(腫瘍)				1(0.08)	1(0.02)
胃ポリープ				1(0.08)	1(0.02)
一般的全身障害		24(2.17)	50(1.20)	19(1.59)	93(1.44)
顔面浮腫			1(0.02)		1(0.02)
眼瞼重い感じ			1(0.02)		1(0.02)
胸痛		4(0.36)	7(0.17)		11(0.17)
死亡			1(0.02)		1(0.02)
ピリピリ感				1(0.08)	1(0.02)
気分不良				2(0.17)	2(0.03)
倦怠(感)〔全身〕		2(0.18)	11(0.26)	2(0.17)	15(0.23)
浮腫		1(0.09)	4(0.10)		5(0.08)
ほてり				2(0.17)	2(0.03)
顔のほてり		9(0.81)	18(0.43)	4(0.33)	31(0.48)
顔面潮紅		12(1.08)	17(0.41)	6(0.50)	35(0.54)
のぼせ(感)				1(0.08)	1(0.02)
熱感		1(0.09)			1(0.02)
腫脹〔手足の〕				1(0.08)	1(0.02)
脱力(感)				1(0.08)	1(0.02)
下腿浮腫				1(0.08)	1(0.02)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 使用成績調査

① 高血圧症(安全性評価対象例数: 3892例)

表Ⅷ-2 背景別の副作用発現頻度(高血圧症)

項目	カテゴリー	合計	副作用なし	副作用あり
合併症	なし	1649例	1594例(96.7%)	55例(3.3%)
	あり	2243例	2110例(94.1%)	133例(5.9%)
既往症	なし	2792例	2675例(95.8%)	117例(4.2%)
	あり	941例	878例(93.3%)	63例(6.7%)
	不明	159例	151例(95.0%)	8例(5.0%)

(調査期間: 1994.1.19 ~ 2000.1.18)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

②狭心症 (安全性評価対象例数：212例)

表Ⅷ-3 背景別の副作用発現頻度 (狭心症)

項目	カテゴリー	合計	副作用なし	副作用あり
重症度	軽症	117例	109例 (93.2%)	8例 (6.8%)
	中等度	83例	70例 (84.3%)	13例 (15.7%)
	重症	11例	9例 (81.8%)	2例 (18.2%)
	未記入	1例	1例 (100.0%)	0例 (0.0%)
合併症	なし	39例	34例 (87.2%)	5例 (12.8%)
	あり	172例	154例 (89.5%)	18例 (10.5%)
	不明	1例	1例 (100.0%)	0例 (0.0%)
既往症	なし	162例	143例 (88.3%)	19例 (11.7%)
	あり	40例	36例 (90.0%)	4例 (10%)
	不明/未記入	10例	10例 (100.0%)	0例 (0.0%)

(調査期間：1998.9.16 ~ 2000.1.18)

③腎実質性高血圧症 (安全性評価対象例数：56例)

表Ⅷ-4 背景別の副作用発現頻度 (腎実質性高血圧症)

項目	カテゴリー	合計	副作用なし	副作用あり
合併症	なし	19例	17例 (89.5%)	2例 (10.5%)
	あり	37例	31例 (83.8%)	6例 (16.2%)
既往症	なし	38例	33例 (86.8%)	5例 (13.2%)
	あり	15例	12例 (80.0%)	3例 (20.0%)
	不明	3例	3例 (100.0%)	0例 (0.0%)

(調査期間：1998.9.16 ~ 2000.1.18)

2)長期投与に関する特別調査 (安全性評価対象例数：1197例)

表Ⅷ-5 背景別の副作用発現頻度 (特別調査)

項目	カテゴリー	合計	副作用なし	副作用あり
合併症	なし	439例	376例 (85.6%)	63例 (14.4%)
	あり	757例	644例 (85.1%)	113例 (14.9%)
	未記入	1例	1例 (100.0%)	0例 (0.0%)
既往症	なし	826例	721例 (87.3%)	105例 (12.7%)
	あり	347例	279例 (80.4%)	68例 (19.6%)
	不明	24例	21例 (87.5%)	3例 (12.5%)

(調査期間：1995.6.1 ~ 1999.12.31)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

副作用			
(2) その他の副作用			
頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
種類	発疹、そう痒感		
過敏症*			

※：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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 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。

10. 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。]

11. 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。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

なし

13. 過量投与

特になし

14. 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。)

15. 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、腹膜炎等との鑑別に留意する。

16. その他

なし

Ⅸ. 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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理について本剤はカルシウム拮抗作用に基づく血管平滑筋の弛緩作用を示した以外は問題となる一般薬理作用を示さなかった。

1. 中枢神経系に及ぼす影響

300mg/kg経口投与について、電撃痙攣に対する痙攣発現の抑制（マウス）、睡眠時間の延長（マウス）、正常体温の低下が認められた（ラット）。⁵⁰⁾

2. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

0.01mg/kg以上の静脈内投与で呼吸数の増加（イヌ）、平均血圧の下降（イヌ）、3mg/kg以上の経口投与で用量依存的な血圧下降と心拍数の増加が認められた（イヌ）。⁵¹⁾

3. 消化器系に及ぼす影響

0.3mg/kg静脈内投与について胃腸管運動の抑制が認められた（ウサギ）。30mg/kg十二指腸内投与について胃液分泌の抑制が認められた（ラット）。⁵²⁾

4. 平滑筋に及ぼす影響

0.3mg/kg以上の静脈内投与で用量依存的な子宮運動の抑制が認められた（妊娠ラット）。⁵³⁾

(4) 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値 mg/kg^{54), 55)}

動物	性	経口	腹腔内	皮下	静脈内
マウス	♂	1805	365	>5000	77
	♀	2471	537	>5000	83
ラット	♂	>5000	178	>5000	51
	♀	>5000	161	>5000	43

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

ラット (3、10、30、100、300mg/kg) 及びイヌ (30、100、300mg/kg) に対して13週間経口投与を行った。ラットの30mg/kg以上投与群では体重減少、肝臓中のトリグリセライド減少、100mg/kg以上投与群ではBUN上昇、300mg/kg投与群では16匹中1匹に誤投与による死亡が認められた。イヌの300mg/kg投与群の12匹中1匹に死亡が認められ、100mg/kg投与群で種々の一般症状が出現した。自発運動量の低下、尿量の増加、GPT、GOT、Al-P、総コレステロールの増加、肝重量の増加、心臓重量の増加等が認められ、無影響量はラットで3mg/kg、イヌで30mg/kgと推察された。^{56), 57)}

ラット (1.5、7、30mg/kg) 及びイヌ (2、6.5、20mg/kg) の2種の動物を用いて、12ヵ月間経口投与が行われ、特別問題となる毒性所見はみられなかった。各々の無影響量はラット7mg/kg、イヌ6.5mg/kgと推察された。^{58), 59)}

(3) 生殖発生毒性試験

マウス及びウサギを用いて強制経口投与により行われた。なお、妊娠前及び妊娠初期投与試験では、ECガイドラインに準拠して行われ、被験物質は親動物に対して交配前から出生児の離乳まで投与され、出生児の生後の検査も行われた。

1. 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに (3、30、100mg/kg) を経口投与した結果、雌雄ラットの受胎能に悪影響は認められなかった。次世代に対して、親ラットの体重増加抑制等が認められる300mg/kgで胎児の骨化遅延傾向、胎盤重量増加及び新生児の体重増加抑制が認められた。胎児への無影響量は30mg/kgと推定された。⁶⁰⁾

2. 器官形成期投与試験

ラットに (10、30、300mg/kg) を経口投与した結果、統計的に有意ではないものの、30mg/kg以上で胎児体重の低下傾向、100mg/kgで生存胎児数の減少傾向が認められた。しかし、胎児死亡率の増加や奇形発生は認められず、新生児の成長発達にも特に悪影響は認められなかった。⁶¹⁾

また、ウサギ (100、300、900mg/kg) においては特に問題は認められなかった。⁶²⁾

3. 周産期及び授乳期投与試験

ラットに (10、30、100mg/kg) を経口投与した結果、30mg/kg以上で新生児の体重増加抑制が認められたが、生存率や機能発達等に悪影響は認められなかった。新生児に対する無影響量は10mg/kgと推定された。⁶³⁾

(4) その他の特殊毒性

身体依存性 (ラット)、抗原性 (モルモット、マウス、ラット、ウサギ)、変異原性及びがん原性 (マウス、ラット) は認められなかった。^{64)~68)}

X. 管理的事項に関する項目

1. 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)
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく） 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)
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	該当資料なし
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
(3) 調剤上の留意点について	該当資料なし
5. 承認条件等	なし
6. 包装	ランデル錠10 PTP : 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50） ランデル錠20 PTP : 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、 1,000錠（10錠×100）、1,400錠（14錠×100） バラ : 1,000錠 ランデル錠40 PTP : 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、 700錠（14錠×50）
7. 容器の材質	PTP：ポリプロピレン・アルミ箔 瓶：本体 ポリエチレン、キャップ ポリプロピレン
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ニフェジピン、ニカルジピン塩酸塩、ニルバジピン、ニトレンジピン、ニソルジピン、バルニジピン塩酸塩、ベニジピン塩酸塩、マニジピン塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩、ツルニジピン、フェロジピン等
9. 国際誕生年月日	1994年1月19日（国内開発）

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	ランデル錠10：1994年1月19日（20600AMZ00007000） ランデル錠20：1994年1月19日（20600AMZ00008000） ランデル錠40：1998年9月16日（21000AMZ00749000） 2011年12月15日に製造販売承認を日産化学工業よりゼリア新薬工業へ承継した。
11. 薬価基準収載年月日	ランデル錠10：1994年 4月15日 ランデル錠20：1994年 4月15日 ランデル錠40：1998年12月 4日
12. 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	一部変更承認年月日：1998年9月16日 追加承認された内容 「腎実質性高血圧症、狭心症」の効能・効果追加、用法・用量追加 「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	2004年3月 効能・効果、用法・用量等の承認事項変更なし
14. 再審査期間	(1) 高血圧症 再 審 査 期 間：1994年1月19日～2000年1月18日 再審査公表年月日：2004年3月23日 薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。 (2) 腎実質性高血圧症、狭心症 再 審 査 期 間：1998年9月16日～2000年1月18日 再審査公表年月日：2004年3月23日 薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	該当しない

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	包装	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	レセプト 電算 コード
ランデル錠10	100錠 (PTP)	103001302	2149034F1020	612140718
	500錠 (PTP)			
ランデル錠20	100錠 (PTP)	103002002	2149034F2027	612140719
	500錠 (PTP)			
	1,000錠 (PTP)			
	1,400錠 (PTP) 1,000錠 (バラ)			
ランデル錠40	100錠 (PTP)	103003702	2149034F3023	610421346
	500錠 (PTP)			
	700錠 (PTP)			

17. 保険給付上の注意

なし

X I. 文 献

1. 引用文献

- 1) 山田 和生 他：臨床と研究 68(10), 3145(1991)
- 2) 山田 和生 他：臨床と研究 68(10), 3159(1991)
- 3) 山田 和生 他：臨床医薬 7(10), 2321(1991)
- 4) 山田 和生 他：医学のあゆみ 161(4), 275(1992)
- 5) 寺本 民生 他：Geriatric Medicine 29(12), 1923(1991)
- 6) 梶山 梧朗 他：Geriatric Medicine 30(1), 197(1992)
- 7) 村松 準 他：Therapeutic Reserch 12(12), 4129(1991)
- 8) 上嶋権兵衛 他：診療と新薬 28(12), 2207(1991)
- 9) 大内 尉義 他：Geriatric Medicine 30(1), 109(1992)
- 10) 漆山 和夫 他：薬理と臨床 1(6), 339(1991)
- 11) 塩見 利明 他：診療と新薬 28(11), 2062(1991)
- 12) 吉永 馨 他：薬理と臨床 1(6), 347(1991)
- 13) 赤塚 宣治 他：基礎と臨床 30(12), 3517(1996)
- 14) 西山 敬介 他：基礎と臨床 30(12), 3501(1996)
- 15) 山田 和生 他：薬理と治療 19(12), 4885(1991)
- 16) 山田 和生 他：薬理と治療 19(12), 4903(1991)
- 17) 西山 敬介 他：薬理と治療 20(1), 305(1992)
- 18) 山田 和生 他：基礎と臨床 30(12), 3465(1996)
- 19) 篠山 重威 他：基礎と臨床 30(12), 3483(1996)
- 20) 谷口 興一 他：基礎と臨床 30(12), 3283(1996)
- 21) 山田 和生 他：基礎と臨床 30(12), 3295(1996)
- 22) 山田 和生 他：基礎と臨床 30(12), 3403(1996)
- 23) 山田 和生 他：基礎と臨床 30(12), 3433(1996)
- 24) 堀 正二 他：基礎と臨床 30(12), 3375(1996)
- 25) 山田 和生 他：基礎と臨床 30(12), 3337(1996)
- 26) 中島 光好 他：臨床薬理 22(3), 673(1991)
- 27) 山田 和生 他：臨床医薬 7(11), 2613(1991)
- 28) 山田 和生 他：基礎と臨床 30(12), 3355(1991)
- 29) 矢島 洋一 他：薬理と治療 31(7), 579(2003)
- 30) 田村徹太郎 他：Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 343, 405(1991)
- 31) 山下 徹 他：Jpn. J. Pharmacol. 57, 337(1991)
- 32) 増田 幸則 他：Arch. int. Pharmacodyn. 304, 247(1990)
- 33) 坂井 俊則 他：応用薬理 42(1), 43(1991)
- 34) 坂井 俊則 他：応用薬理 42(1), 55(1991)
- 35) 奈良 安雄 他：社内資料
- 36) 佐藤 隆一 他：応用薬理 53(2), 101(1997)
- 37) 佐野 廣 他：社内資料
- 38) 矢島 洋一 他：社内資料
- 39) 横山 正一 他：日腎誌 34(2), 199(1992)
- 40) 横山 正一 他：薬理と治療 20(1), 281(1992)
- 41) 西山 敬介 他：薬理と治療 20(1), 297(1992)
- 42) 佐藤 友英 他：薬理と臨床 2(1), 89(1992)
- 43) 篠崎 豊 他：薬物動態 6(6), 945(1991)
- 44) 篠崎 豊 他：社内資料

- 45) 篠崎 豊 他：薬物動態 6(6), 919(1991)
 46) 篠崎 豊 他：薬物動態 6(6), 933(1991)
 47) 中別府 仁 他：Arzneim.-Forsch. Drug Res. 45(2), 766(1995)
 48) 中別府 仁 他：社内資料
 49) 首藤ちづる 他：社内資料
 50) 栗本 忠 他：応用薬理 42(4), 365(1991)
 51) 田中 作爾 他：社内資料
 52) 栗本 忠 他：応用薬理 42(4), 389(1991)
 53) 神 裕雅 他：応用薬理 42(4), 375(1991)
 54) 清水 康資 他：薬理と治療 19, S1333(1991)
 55) 大西 瑞夫 他：薬理と治療 19, S1341(1991)
 56) 米良 幸典 他：薬理と治療 19, S1349(1991)
 57) 橋口 淳一 他：薬理と治療 19, S1377(1991)
 58) 野崎 善弘 他：薬理と治療 19, S1411(1991)
 59) 橋口 淳一 他：薬理と治療 19, S1433(1991)
 60) 西 直樹 他：薬理と治療 19, S1465(1991)
 61) 石川 弘倫 他：薬理と治療 19, S1495(1991)
 62) 石川 弘倫 他：薬理と治療 19, S1517(1991)
 63) 石川 弘倫 他：薬理と治療 19, S1527(1991)
 64) 田中 吉春 他：薬理と治療 19, S1545(1991)
 65) 和田 浩 他：薬理と治療 19, S1563(1991)
 66) 中嶋 圓 他：薬理と治療 19, S1577(1991)
 67) 井上 博之 他：薬理と治療 20(5), 1747(1992)
 68) 井上 博之 他：薬理と治療 20(5), 1775(1992)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

- | | |
|---------------------|-----------------|
| 1. 主な外国での発売状況 | 大韓民国（2003年6月発売） |
| 2. 海外における臨床支援
情報 | 該当資料なし |

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

なし

文献請求先

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