

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(1998年9月)に準拠して作成

循環機能改善剤

処方箋医薬品

ロコルナル錠50mg ロコルナル錠100mg ロコルナル細粒10%

ROCORNAL Tab. 50mg
ROCORNAL Tab. 100mg
ROCORNAL Fine gran. 10%

(トラピジル・糖衣錠、フィルムコーティング錠、細粒剤)

剤形	ロコルナル錠50mg : 糖衣錠 ロコルナル錠100mg : フィルムコーティング錠 ロコルナル細粒10% : 細粒剤
規格・含量	ロコルナル錠50mg : 1錠中、日局 トラピジル50mg ロコルナル錠100mg : 1錠中、日局 トラピジル100mg ロコルナル細粒10% : 1g中、日局 トラピジル100mg
一般名	和名 : トラピジル(JAN) 洋名 : Trapidil (JAN)、trapidil (INN)
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 : ロコルナル錠50mg : 2007年3月22日 : ロコルナル錠100mg : 1981年3月10日 : ロコルナル細粒10% : 2008年3月14日 薬価基準収載年月日 : ロコルナル錠50mg : 2007年6月15日 : ロコルナル錠100mg : 1981年9月1日 : ロコルナル細粒10% : 2008年6月20日 発売年月日 : ロコルナル錠50mg : 1979年4月19日(旧販売名) : ロコルナル錠100mg : 1981年9月1日 : ロコルナル細粒10% : 1987年10月20日(旧販売名)
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 持田製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL — — FAX — —

本IFは2016年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

一 目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
 - (1) 和 名(命名法) 2
 - (2) 洋 名(命名法) 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名(命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 4
 - (1) 剤形の区別及び性状 4
 - (2) 製剤の物性 4
 - (3) 識別コード 4
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 4
 - (5) 酸価、ヨウ素価等 4
2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量 5
 - (2) 添加物 5

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 6
7. 混入する可能性のある夾雑物 6
8. 溶出試験 6
9. 生物学的試験法 6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
11. 製剤中の有効成分の定量法 6
12. 力 価 6
13. 容器の材質 6
14. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8
 - (1) 臨床効果 8
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 8
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 8
 - (4) 検証的試験 8
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 8
 - 2) 比較試験 8
 - 3) 安全性試験 9
 - 4) 患者・病態別試験 9
 - (5) 治療的使用 9
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 9
 - 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 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 10
2. 薬理作用 10
 - (1) 作用部位・作用機序 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 11
 - (1) 治療上有効な血中濃度 11
 - (2) 最高血中濃度到達時間 11
 - (3) 通常用量での血中濃度 11
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 12

2. 薬物速度論的パラメータ	12
(1) 吸収速度定数	12
(2) バイオアベイラビリティ	12
(3) 消失速度定数	12
(4) クリアランス	12
(5) 分布容積	12
(6) 血漿蛋白結合率	12
3. 吸 収	12
4. 分 布	13
(1) 血液－脳関門通過性	13
(2) 胎児への移行性	13
(3) 乳汁中への移行性	13
(4) 髄液への移行性	13
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代 謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	15
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	15
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
6. 排 泄	15
(1) 排泄部位	15
(2) 排泄率	15
(3) 排泄速度	16
7. 透析等による除去率	16
(1) 腹膜透析	16
(2) 血液透析	16
(3) 直接血液灌流	16

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	17
2. 禁忌内容とその理由	17
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 慎重投与と内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	17
(1) 併用禁忌とその理由	17
(2) 併用注意とその理由	17
8. 副作用	17
(1) 副作用の概要	17
1) 重大な副作用と初期症状	18
2) その他の副作用	18
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18
(3) 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	20

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	21
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	21
15. その他の注意	21
16. その他	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	22
2. 毒 性	23
(1) 単回投与毒性試験	23
(2) 反復投与毒性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) その他の特殊毒性	24

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包 装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	26
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	26
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

XI. 文 献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	28

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	29
------------	----

XIII. 備 考

その他の関連資料	30
----------	----

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1966年、(旧) 東ドイツのVEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben研究所のTenorらにより多数のtriazolo-pyrimidine誘導体が合成され、薬理試験の結果5-methyl [1.2.4] triazolo [1,5-*a*] pyrimidineに強い冠血管拡張作用のあることが見いだされた。更にその誘導体を検討した結果、本品が冠血管拡張作用及び毒性の点で医薬品としてもっとも適切であると考えられ、トラピジルの名称が付された。Rodleben社は、東ドイツにおける狭心症を対象とした臨床試験に基づき、1970年に製造販売の許可を得、商品名「ROCORNAL」として市販するに至った。

本邦では、1971年より持田製薬株式会社において基礎的研究及び臨床的研究が行われ、1978年「狭心症」を適応症として製造承認を取得し、1979年「ロコルナル錠」の商品名で発売するに至った。また、1982年に効能・効果「次の疾患にもとづく諸症状の改善：脳梗塞後遺症、脳出血後遺症」の追加承認を得た。さらに、1981年ロコルナル錠100mg及び1987年ロコルナル細粒の剤形を追加した。

なお、1994年8月に「狭心症」について再評価指定を受け、1998年3月に薬事法第14条第2項各項のいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）という結果を得ている。また、1999年1月に「次の疾患にもとづく諸症状の改善：脳梗塞後遺症、脳出血後遺症」について再評価指定を受け、1999年6月に有用性を示す資料の提出ができなかったことから削除された。

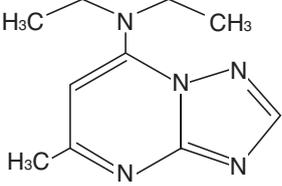
また、医療事故防止のため、2007年6月及び2008年7月に販売名を「ロコルナル錠50mg」及び「ロコルナル細粒10%」に変更した。

2. 製品の特徴及び有用性

1. ニトログリセリンに似た比較的太い冠状動脈に対する拡張作用並びに側副血行路の形成促進作用を有し、前負荷・後負荷減少作用と相俟って、抗狭心症効果を発揮する。特に β -受容体遮断剤（プロプラノロール）との二重盲検試験の結果、有用性が高いとの成績が得られている。
2. 冠血管拡張作用、心機能改善作用、抗PDGF作用、脂質代謝改善作用、血小板凝集抑制作用等により、狭心症を総合的に改善する。
3. 副作用は総症例12,274例中、330例（2.7%）に認められている。その主なものは発疹、痒痒感等の過敏症状（0.3%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能障害（0.2%）、食欲不振、悪心・嘔気等の消化器症状（2.5%）、頭痛、めまい等の精神神経系症状（0.5%）、胸部圧迫感、心悸亢進等の循環器系症状（0.3%）であった（1983年までの集計）。

なお、重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、AST（GOT）・ALT（GPT）・ γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸が認められているので、使用に際しては「使用上の注意」に十分にご留意下さい。

II 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和 名	ロコルナール錠50mg ロコルナール錠100mg ロコルナール細粒10%
(2) 洋 名	ROCORNAL Tab.50mg ROCORNAL Tab.100mg ROCORNAL Fine gran.10%
(3) 名称の由来	開発会社であるRodleben社の「Ro」と冠状動脈coronary arteryより合成して命名された。
2. 一般名	
(1) 和 名(命名法)	トラピジル (JAN)
(2) 洋 名(命名法)	Trapidil (JAN)、trapidil (INN)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₁₀ H ₁₅ N ₅ 分子量：205.26
5. 化学名(命名法)	7-diethylamino-5-methyl [1.2.4] triazolo [1,5- <i>a</i>] pyrimidine
6. 慣用名、別名、略号、 記号番号	Trapymin
7. CAS登録番号	15421-84-8

Ⅲ

有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール (95)、無水酢酸又は酢酸 (100) に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：101～105℃

(5) 酸塩基解離定数

pKb=10.01、pKa=3.99 (Kb=9.5×10⁻¹¹)

(6) 分配係数

溶媒	水	分配係数
n-オクタノール	pH7.4	3.10×10
クロロホルム	pH7.4	3.66×10 ²

(7) その他の主な示性値

吸光度：E_{1cm}^{1%} (307nm)：860～892 (乾燥後、0.02g、水、2,500mL)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

光	温度	湿度	保存期間	試験項目	試験結果
室内散乱光	5～23℃	50～73%RH	3年	外観、定量値、TLC	変化なし
室内散乱光	25℃	60%RH	3年	外観、定量値、TLC	変化なし
遮光	25℃	80%RH	3年	外観、定量値、TLC	変化なし
遮光	37℃	60%RH	3年	外観、定量値、TLC	変化なし
遮光	37℃	80%RH	3年	外観、定量値、TLC	変化なし
遮光	45℃	60%RH	1年	外観、定量値、TLC	変化なし
紫外線照射	25℃	60%RH	1年	外観、定量値、TLC	12ヵ月目でわずかに黄色を帯びるが、定量値、TLCとも変化なし

4. 有効成分の確認試験法

(1) 第三級アミンに基づく呈色反応

日局 トラピジルの確認試験法(1)による。

(2) 紫外可視吸光度測定法

日局 トラピジルの確認試験法(2)による。

5. 有効成分の定量法

日局 トラピジルの定量法 (電位差滴定法) による。

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

製剤の区分
 ロコルナール錠50mg : 錠剤(糖衣錠)
 ロコルナール錠100mg : 錠剤(フィルムコーティング錠)
 ロコルナール細粒10% : 細粒剤

性状
 ロコルナール錠50mg : 淡青色の糖衣錠
 ロコルナール錠100mg : 白色のフィルムコーティング錠
 ロコルナール細粒10% : 白色の細粒剤

販売名	識別コード	外形			サイズ 平均重量
		表面	裏面	側面	
ロコルナール錠50mg	MO 283				直径 : 7.6mm 厚さ : 4.6mm 重量 : 200mg
ロコルナール錠100mg	MO 284				直径 : 7.6mm 厚さ : 4.0mm 重量 : 155mg
ロコルナール細粒10%					

ロコルナール細粒10%は、においはなく、味はわずかに苦い。

(2) 製剤の物性

ロコルナール錠50mg・ロコルナール錠100mg :
 日局崩壊性試験法によって試験を行うとき、これに適合する。
 ロコルナール細粒10% :

散剤の粒度分布	
~ 18号	0.0%
18号~ 30号	0.2%
30号~ 200号	99.8%
200号~	0.1%
安息角	41°~43°
見掛密度	0.67~0.78g/cc
嵩減り度	0~2%
逃飛率	—
集合率	0%

(3) 識別コード

ロコルナール錠50mg : MO 283
 ロコルナール錠100mg : MO 284

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ロコルナール錠50mg : 1錠中、日局トラピジルを50mg含有。
ロコルナール錠100mg : 1錠中、日局トラピジルを100mg含有。
ロコルナール細粒10% : 1g中、日局トラピジルを100mg含有。

(2) 添加物

ロコルナール錠50mg : 添加物としてD-マンニトール、ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、バレイショデンプン、白糖、ゼラチン、アラビアゴム末、沈降炭酸カルシウム、タルク、酸化チタン、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、白色セラック、ヒプロメロース、ヒマシ油、カルナウバロウ、青色1号アルミニウムレーキを含有する。
ロコルナール錠100mg : 添加物として結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、バレイショデンプン、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、ヒドロキシプロピルセルロース、酸化チタンを含有する。
ロコルナール細粒10% : 添加物として結晶セルロース、乳糖水和物、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、マクロゴール6000、タルクを含有する。

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ロコルナール錠50mg :

保存条件	保存形態	期間	試験項目	試験結果
室温	ピロー包装	5年	性状、崩壊又は溶出試験、定量(残存率)	変化なし

ロコルナール錠100mg :

保存条件	保存形態	期間	試験項目	試験結果
室温	ピロー包装	5年	性状、崩壊又は溶出試験、定量(残存率)	変化なし
室内散乱光下	PTP包装	6ヵ月	性状・崩壊度・TLC・定量(残存率)	変化なし
40°C80%RH	PTP包装	6ヵ月	性状・崩壊度・TLC・定量(残存率)	変化なし

ロコルナール細粒10% :

保存条件	保存形態	期間	試験項目	試験結果
室温	分包	54ヵ月	定量(残存率)	変化なし
室温	瓶入り	54ヵ月	定量(残存率)	変化なし
40°C75%RH	ポリエチレン容器	6ヵ月	性状・粒度・TLC・定量(残存率)	変化なし
40°C75%RH	アルミ製分包容器	6ヵ月	性状・粒度・TLC・定量(残存率)	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当資料なし
7. 混入する可能性のある 夾雑物	本品に混入が予想される類縁物質には〔1〕,〔2〕,〔3〕及び〔4〕がある。
	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <chem>CC1=NC2=C(NC1)N=CN=C2</chem> 〔1〕 </div> <div style="text-align: center;"> <chem>CC1=NC2=C(O)N=CN=C2</chem> 〔2〕 </div> <div style="text-align: center;"> <chem>CC1=NC2=C(N)N=CN=C2</chem> 〔3〕 </div> <div style="text-align: center;"> <chem>NC1=NC=NC=N1</chem> 〔4〕 </div> </div> <p style="text-align: right;">(第十五改正日本薬局方解説書C-2756)</p>
8. 溶出試験	該当資料なし
9. 生物学的試験法	該当しない
10. 製剤中の有効成分の 確認試験法	<p>(1)第三級アミンに基づく呈色反応 日局 トラピジルの確認試験法(1)による。</p> <p>(2)紫外可視吸光度測定法 日局 トラピジルの確認試験法(2)による。</p>
11. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィー
12. 力 価	該当しない
13. 容器の材質	<p>ロコルナール錠50mg：</p> <p>《PTP包装》 PTP ：ポリプロピレン、アルミニウム箔 ピロー ：アルミニウム箔</p> <p>《瓶包装》 瓶 ：ポリエチレン キャップ：ブリキ パッキン：ポリエチレン 内緩衝材：ポリエチレン</p>

14. その他

ロコルナール錠100mg :

《PTP包装》 PTP : ポリプロピレン、アルミニウム箔

ピロー : ポリプロピレン

《瓶包装》 瓶 : ポリエチレン

キャップ : プリキ

パッキン : ポリエチレン

内緩衝材 : ポリエチレン

ロコルナール細粒10% :

《瓶包装》 瓶 : ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン

パッキン : ポリエチレン

該当資料なし

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

狭心症

2. 用法及び用量

トラピジルとして、通常成人1回100mgを1日3回経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1. トロンボキサンA₂の合成及び作用の抑制、プロスタサイクリンの産生促進により、虚血性心疾患患者の血管攣縮の抑制¹⁾が認められる。
2. 狭心症患者の発作回数を減少させ²⁾、運動耐容能を増加させる³⁾。しかも、心機能維持作用を有する^{4,5)}。
3. プロプラノロールとの併用により運動耐容能の増加、心筋酸素消費量の減少が認められ、しかもプロプラノロールにより低下傾向を示す心機能を改善する⁶⁾。

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

・単回経口投与試験

健康成人（男性）6例にロコルナル錠50mg2錠（100mg）を1回経口投与した。一般検査、一般末梢血液学的検査、赤沈検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、糞便検査及び心電図検査において、投与24時間後及び1週間後ともに本剤の影響は認められなかった。また、自覚的副作用も認めなかった⁷⁾。

[持田製薬社内資料(第I相試験)]

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験

狭心症26例を対象に、ロコルナル錠の至適投与量を検討した。その結果、狭心症に対するロコルナル錠の投与量は1日300mgで、ほぼ満足できる効果が得られ、症状により適宜増減することにより、より高い有用性を示すことが確認された⁸⁾。

[持田製薬社内資料(臨床試験－狭心症における投与量の検討)－]

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

無作為化並行用量反応試験（多施設二重盲検群間比較による用量設定試験）は実施していない。

2) 比較試験

プロプラノロールとの比較⁹⁾

狭心症患者38例を対象として、プロプラノロールと4週ごとのcross-over法による二重盲検試験を実施した。ロコルナル錠は300mg/日（分3）を、プロプラノロール錠は60mg/日（分3）を投与した。ロコルナルとプロプラノロールの間には自覚症状、安静時心電図、運動負荷心電図所見の改善度、全般的改善度、安全度及び有用度のいずれにおいても有意差を認めなかった（Mann-WhitneyのU検定）。

[加藤和三 他：基礎と臨床 11(11), 163(1977)]

(5) 治療的使用

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

《使用成績調査》

使用成績調査（期間：1979年4月19日～1983年3月10日）での調査症例数は11,856例であった。そのうち313例（2.64%）に副作用が認められた。患者背景因子別副作用発現状況を検討した結果、投与期間別の解析では投与開始初期に副作用発現例が多いことが認められた。また、合併症に肝障害のある患者において副作用発現率が高いことが認められた¹⁰⁾。

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

該当しない

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

該当資料なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

- ・冠動脈の比較的太い血管を拡張し、心筋虚血部の血流を改善する¹⁹⁾。
- ・血小板におけるトロンボキサン A_2 の合成及び作用を抑制するとともに、血管におけるプロスタサイクリンの産生を促進し、抗血小板作用を発揮する^{11, 28~32)}。
- ・抗PDGF(血小板由来成長因子)作用により動脈硬化の進展を抑制する^{23, 24)}。
- ・末梢血管抵抗減少に基づく後負荷軽減作用、静脈拡張作用に基づく前負荷軽減作用を有する^{1, 14, 18, 19, 21)}。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績1. 冠血流量増加作用(ヒト、イヌ、ミニブタ、ラット)^{11~20)}

- (1)冠血流量を増加させ、冠動・静脈酸素較差を減少させる。
- (2)ニトログリセリンと同様に、比較的太い血管に作用し、虚血部の血流を改善する。
- (3)側副血行路の形成促進作用を有する。

2. 前負荷減少作用(ヒト、イヌ)^{1, 21, 22)}

ニトログリセリンに類似した静脈拡張作用を有し、静脈圧を低下させる。

3. 後負荷減少作用(ヒト、ミニブタ、イヌ)^{1, 14~18, 21)}

末梢血管抵抗減少に基づく緩和な降圧作用を有する。

4. 心機能維持作用(ヒト、イヌ、ミニブタ、ラット)^{1, 6, 12~18, 21)}

陽性の変力・変周期作用を有し、心機能維持作用を示す。また、この作用はプロプラノロールにより遮断されず、心筋への直接作用と考えられる。

5. 抗動脈硬化作用(ラット、*in vitro*)^{23, 24)}

抗PDGF(血小板由来成長因子)作用により動脈硬化の進展を抑制する。

6. 血小板凝集抑制作用(ヒト、*in vitro*)^{11, 25~27)}

ADP、エピネフリン、コラーゲン、アラキドン酸、トロンビン等による血小板凝集を抑制する。

7. トロンボキサン A_2 及びプロスタサイクリンに対する作用(ヒト、ウサギ、ラット、*in vitro*)^{11, 28~32)}

強力な血管収縮作用及び血小板凝集作用を有するトロンボキサン A_2 の合成及び作用を抑制するとともに、強力な血管拡張作用及び血小板凝集抑制作用を有するプロスタサイクリンの産生を促進する。

8. 脂質代謝改善作用(ヒト、ラット、ウズラ)^{33~36)}

HDL-コレステロールの上昇作用、LDL-コレステロールの減少作用を有する。

9. 赤血球変形能亢進作用(ラット、*in vitro*)²⁵⁾

赤血球内のATP含量を高めることにより赤血球変形能を亢進させ、微小循環における赤血球の通過性を高める。

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

投与2時間後

<参考>

単回投与試験 (ラット、マウス、ウサギ、イヌ)^{37,38)}

雄ラットにトラピジル30mg/kgを経口投与した時の血漿中トラピジル濃度は速やかに上昇し、1/2時間後には最高値に達した。その後、急速に減少し6時間後には検出限界以下となった。

雄及び雌ラット、雄マウス、雄ウサギ及び雄イヌに¹⁴C-トラピジル6mg/kgを経口投与した時の血中濃度は速やかに上昇し、1/8~1時間後に最高となり以後漸減し、24時間後にはほぼ消失していた。

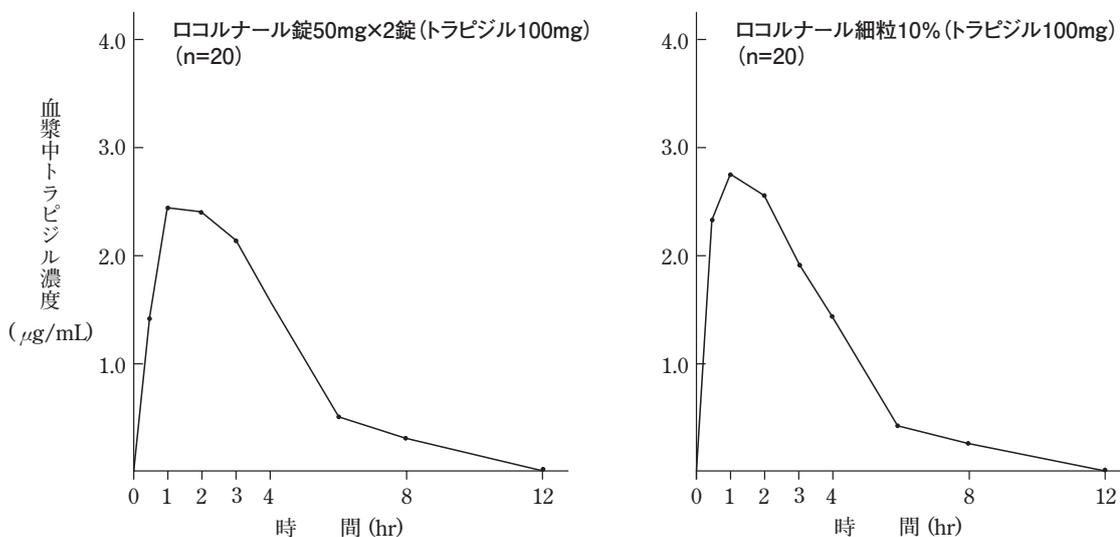
連続投与試験 (ラット)³⁸⁾

トラピジル6mg/kg/dayを30日間連続経口投与した雄ラットに、¹⁴C-トラピジル6mg/kgを経口投与し血中濃度を測定したところ、最高血中濃度は1/2時間後に得られ、¹⁴C-トラピジルを1回投与した場合とほぼ同様の推移を示した。

(3) 通常用量での血中濃度

健常成人男子5例に対してロコルナール錠50mgを2錠(トラピジル100mg)を経口投与した時の血中濃度は、投与2時間後に最高血中濃度を示し、その後速やかに低下し、12時間後にはほとんどが検出限界以下となった³⁷⁾。

ロコルナール細粒10% 1包(トラピジル100mg)及びロコルナール錠50mgを2錠(トラピジル100mg)をクロスオーバー法で20名の被験者に経口投与し、12時間にわたり所定の時間に測定した血漿中トラピジル濃度を比較した場合、両製剤間には有意差は認められなかった³⁹⁾。



経口投与後の平均血漿中トラピジル濃度の推移

(4) 中毒症状を発現する
血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数³⁹⁾

ロコルナール細粒10% (トラピジル100mg) 及びロコルナール錠50mg×2錠 (トラピジル100mg)
投与時の薬物速度論的パラメータ

		ロコルナール細粒10% (トラピジル100mg)	ロコルナール錠50mg×2錠 (トラピジル100mg)
吸収速度定数 (k_a)	(/hr)	1.19	0.82
消失速度定数 (k_e)	(/hr)	0.51	0.51
血漿中半減期 ($T_{1/2}$)	(hr)	1.36	1.35
全身クリアランス (CL_{tot}/F)	(L/hr)	9.08	8.92
分布容積 (V_d/F)	(L)	17.80	17.48
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		2.88	2.86
$AUC_{0\rightarrow 12}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{hr}$)		10.98	11.15

(注) 上記パラメータは、健常成人男子志願者を対象としたロコルナール細粒10%とロコルナール錠 (100mg) との生物学的同等性試験実施時の被験者各20例の平均血漿中トラピジル濃度より算出した。

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考> 海外データ

トラピジル経口投与のAUCは静脈内投与のAUCと同等であったことから、バイオアベイラビリティはほぼ100%であると考えられる⁴⁰⁾。

(3) 消失速度定数

「VII. 2. 薬物速度論的パラメータ」の項(1)参照

(4) クリアランス

「VII. 2. 薬物速度論的パラメータ」の項(1)参照

(5) 分布容積

「VII. 2. 薬物速度論的パラメータ」の項(1)参照

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに¹⁴C-トラピジルを6もしくは30mg/kg経口投与し、30分後に採血して得られた血漿について求めた蛋白結合率は85.9±4.0%及び86.8±0.9%であった³⁸⁾。

3. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット>

胃腸管吸収³⁸⁾

¹⁴C-トラピジル6mg/2mL/kgをラットの結紮した消化管内に注入したところ、空腸においてトラピジル注入後15分間で91.14%が吸収された。消化管からのトラピジルの吸収は速やかであった。

4. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

胎児への移行に関する試験³⁸⁾

妊娠20日目のラットに¹⁴C-トラピジル6mg/kgを経口投与し、トラピジルの胎児への移行を検討した。トラピジルは胎盤を通過し胎児へ移行するが、胎児の最高濃度は母獣血中濃度の約1/2であり、以後漸減した。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

乳汁中への移行に関する試験⁴¹⁾

出産1週目のラットに¹⁴C-トラピジル6mg/kgを経口投与し、トラピジルの乳汁への移行を検討した。トラピジルは母ラットの乳汁を経由して新生仔ラットへ移行するが、新生仔ラットの最高血中濃度は母ラット血中濃度の1/100以下であった。また、新生仔ラットの肝中濃度もほぼ同様であった。

(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>

単回投与試験 (ラット、マウス)³⁸⁾

雌雄ラット及び雄マウスに¹⁴C-トラピジル6mg/kgを経口投与し臓器分布を調べた。胆のう及び小腸以外の臓器は投与1時間以内に最高濃度に達し、胃・肝・腎及び副腎の濃度が比較的高かった。投与24時間後の臓器内濃度はほとんど認められない程度に低下し、放射能の蓄積する臓器はなかった。

連続投与試験 (ラット)³⁸⁾

トラピジル6mg/kg/dayを30日間連続経口投与した雄ラットに、¹⁴C-トラピジル6mg/kgを経口投与し臓器分布を検討した。その結果、¹⁴C-トラピジル6mg/kgを1回投与した時と同様の傾向を示した。また、¹⁴C-トラピジル6mg/kgを7日間連続経口投与し、最終投与24時間後の臓器内濃度を測定した。その結果、臓器内濃度におよぼす影響はなく、トラピジルは蓄積しないものと思われた。

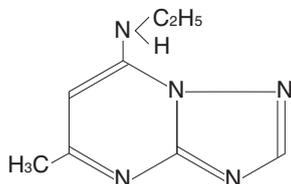
5. 代 謝

該当資料なし

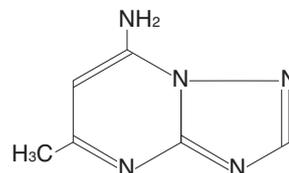
<参考>

尿中代謝物の同定 (ラット)⁴²⁾

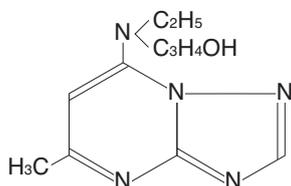
トラピジルを経口投与したラットの尿より、以下に示す5つの代謝物を単離同定した。



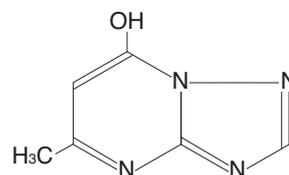
5-methyl-7-ethylamino-s-triazolo-(1,5-a)-pyrimidine
(TM₁)



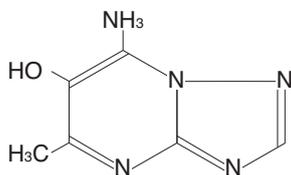
5-methyl-7-amino-s-triazolo-(1,5-a)-pyrimidine
(TM₂)



5-methyl-7-(N-β-hydroxyethyl-N-ethyl)-amino-s-triazolo-(1,5-a)-pyrimidine
(TM₃)



5-methyl-7-hydroxy-a-triazolo(1,5-a)-pyrimidine
(TM₄)



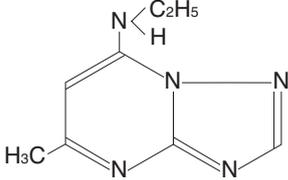
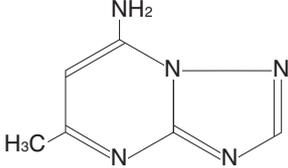
5-methyl-6-hydroxy-7-amino-a-triazolo-(1,5-a)-pyrimidine

血漿中代謝物の定量 (ラット)⁴²⁾

ラットにトラピジル30mg/kgを経口投与した時、血漿中には抱合体はほとんど認められず、トラピジル、TM₁及びTM₂が遊離型として認められ、それぞれ1/2～1、1及び3時間後に最高値を示したが、12時間後にはいずれも消失していた。

尿中代謝物の定量 (ラット)⁴²⁾

ラットにトラピジル30mg/kgを経口投与し尿中の代謝物を定量した。遊離型TM₁は投与24時間以内に0.5±0.09%が排泄された。遊離型TM₂の投与後24、48及び72時間以内の排泄量は各々25.6±1.58%、1.4±0.07%及び0.6±0.12%であった。抱合型はTM₂が投与24時間以内に2.3±0.19%が認められたのみであった。

(1)代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2)代謝に關与する酵素 (CYP450等)の分子種	該当資料なし
(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 及び比率	<p>ヒトにトラピジルを経口投与した時、尿中にはトラピジル及びトラピジルの代謝物TM₁及びTM₂が検出された⁴³⁾。</p> <p>トラピジルの代謝物TM₁及びTM₂の薬理作用を検討した⁴⁴⁾。TM₁には血圧低下作用、正常体温低下作用、摘出冠動脈弛緩作用、CaCl₂収縮阻害作用及び冠血流量増加作用が、TM₂には冠血流量増加作用が認められたが、代謝物のこれらの作用は概してトラピジルの作用よりも弱かった。</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>5-methyl-7-ethylamino-s-triazolo-(1,5-a)-pyrimidine (TM₁)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>5-methyl-7-amino-s-triazolo-(1,5-a)-pyrimidine (TM₂)</p> </div> </div>	
代謝物および分解物の構造式	
(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 ⁴³⁾	<p>健常成人男子にトラピジルを経口投与したところ、投与72時間までに、トラピジル及び代謝物の約31%が尿中へ排泄された。</p>
(2)排泄率 ⁴³⁾	<p>健常成人男子8例を対象に、トラピジル300mgを経口投与した時の尿中主要代謝物を定量した6例について投与後24時間まで検討したところ、トラピジル及びTM₁の排泄量は微量であり、投与24時間以後の尿では検出されなかった。定量した代謝物ではTM₂が主要な尿中代謝産物であった。主代謝産物であるTM₂は、遊離型及び抱合型として検出されたが、抱合型はわずかであり、遊離型の10%以下であった。</p> <p>さらに、2例については投与72時間後まで検討したところ、TM₂は投与12~24時間後に最も多く排泄され、以後しだいに減少したが、60~72時間後にもわずかに検出された。</p> <p>トラピジル投与24、48及び72時間以内のトラピジル・TM₁・遊離型TM₂</p>

及び抱合型TM₂を合計した尿中総排泄量は、16.78、29.12及び30.96%であった³⁷⁾。

トラピジル経口投与による尿中排泄量
(トラピジル・TM₁・遊離型TM₂及び抱合型TM₂の累積値)

投与後経過時間 (hr)	累積排泄量 (%)
0~12	3.78
0~24	16.78
0~36	26.30
0~48	29.12
0~60	30.42
0~72	30.96

<参考：ラット、マウス、ウサギ、イヌ>³⁸⁾

雌雄ラット、雄マウス、雄ウサギ及び雄イヌに¹⁴C-トラピジルを経口投与した時の排泄は速やかであり、投与後24時間以内に投与量の64~79%が尿中へ、7~27%が糞中へ排泄された。投与後96時間までのラット及びマウスの糞尿への総排泄率は95%以上に、ウサギ及びイヌのそれはほぼ90%に達した。また、トラピジル6mg/kg/dayを30日間連続投与した時、糞及び尿中排泄率におよぼす影響は認められなかった。

胆汁排泄 (ラット)³⁸⁾

ラットの胆管にカニューレを挿入し、¹⁴C-トラピジルを経口投与後、経時的に胆汁を採取し放射能を測定した。さらに投与後3時間までに採取した胆汁0.5mLを他のラットの十二指腸に投与して、同様に胆汁を採取し放射能を測定した。胆汁への排泄は投与1~2時間で最大となり、以後漸減し、24時間以内に38.56%が排泄された。さらに採取した胆汁を他のラットの十二指腸に再投与すると、24時間以内に48.68%が胆管より排泄された。以上のことより、トラピジルは腸管循環を行っていると思われた。

呼気排泄 (ラット)³⁸⁾

¹⁴C-トラピジルを経口投与したラットの呼気中¹⁴CO₂を吸着剤に吸着させ、放射能を測定したところ、投与放射能の0.02%が投与後24時間までに呼気中に排泄された。

(3)排泄速度

該当資料なし

7.透析等による除去率

- (1)腹膜透析
- (2)血液透析
- (3)直接血液灌流

該当資料なし

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	該当資料なし
2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>禁忌(次の患者には投与しないこと)</p> <p>1. 頭蓋内出血発作後、止血が完成していないと考えられる患者〔本剤は血小板凝集抑制作用を有する。〕</p> <p>2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>理由: 1. 本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、出血の増悪をもたらすおそれがある。</p> <p>2. 過敏症状が発現する可能性がより高いと考えられる。</p>
3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	該当資料なし
4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	該当資料なし
5. 慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>肝障害のある患者〔副作用が発現しやすくなる。〕</p> </div> <p>理由: 肝障害のある患者では比較的多く副作用が発現することが認められている。</p>
6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	該当資料なし
7. 相互作用	
(1) 併用禁忌とその理由	該当資料なし
(2) 併用注意とその理由	該当資料なし
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>総症例12,274例中、330例(2.7%)に副作用が認められている。その主なものは発疹、痒痒感等の過敏症状(0.3%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能障害(0.2%)、食欲不振、悪心・嘔気等の消化器症状(2.5%)、頭痛、めまい等の精神神経系症状(0.5%)、胸部圧迫感、心悸亢進等の循環器系症状(0.3%)であった。(1983年までの集計)</p> </div>

1) 重大な副作用と
初期症状

(1) 重大な副作用

1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) AST (GOT)・ALT (GPT)・ γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	発疹・発赤、痒痒感等		
肝臓 ^{注2)}	AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇等		総ビリルビンの上昇
消化器	胃重感、胃部膨満感、胃部不快感、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛	下痢、便秘、口渇、口内炎等	
精神神経系	頭痛、めまい	頭部不快感、眠気、しびれ感等	不眠、筋肉・関節痛
循環器	胸部圧迫感	心悸亢進、頻脈、徐脈、血圧低下、胸部不快感等	不整脈
血液			白血球減少、赤血球減少、血小板減少、好酸球増多、出血傾向等
その他		味覚異常、顔面潮紅、発熱、悪寒・戦慄、倦怠感、気分不良	発汗、女性化乳房、呼吸困難、リンパ節腫脹、疼痛、浮腫

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一
覧

●副作用発現件数

時 期	【錠】			【細粒】	総 計
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S54.4.19 ~ S58.3.10	計	承認時迄の 治験成績	
症 例 数	371例	11,856例	12,227例	47例	12,274例
副作用発現症例数	16例	313例	329例	1例	330例
副作用発現件数	19件	467件	486件	1件	487件
副作用発現症例率	4.31%	2.64%	2.69%	2.13%	2.69%

●種類別副作用発現症例(件数)率

()内: %

副作用の種類	【錠】			【細粒】	総計
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S54.4.19 ～ S58.3.10	計	承認時迄の 治験成績	
皮膚・皮膚付属器障害		36件(0.30)	36件(0.29)		36件(0.29)
発疹・皮疹		19 (0.16)	19 (0.16)		19 (0.15)
掻痒感		12 (0.10)	12 (0.10)		12 (0.10)
発赤		3 (0.03)	3 (0.02)		3 (0.02)
紅斑		2 (0.02)	2 (0.02)		2 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	4件(1.08)	51件(0.43)	51件(0.45)		55件(0.45)
頭痛・頭重	2 (0.54)	23 (0.19)	25 (0.20)		25 (0.20)
頭部不快感	1 (0.27)	8 (0.07)	9 (0.07)		9 (0.07)
めまい・ふらつき	1 (0.27)	19 (0.16)	20 (0.16)		20 (0.16)
手足のしびれ感		1 (0.01)	1 (0.01)		1 (0.01)
視覚障害		1件(0.01)	1件(0.01)		1件(0.01)
目のちらつき		1 (0.01)	1 (0.01)		1 (0.01)
聴覚・前庭障害		1件(0.01)	1件(0.01)		1件(0.01)
耳鳴		1 (0.01)	1 (0.01)		1 (0.01)
その他の特殊感覚障害		3件(0.03)	3件(0.02)		3件(0.02)
味覚喪失		3 (0.03)	3 (0.02)		3 (0.02)
精神障害		6件(0.05)	6件(0.05)		6件(0.05)
眠気		6 (0.05)	6 (0.05)		6 (0.05)
消化管障害	15件(4.04)	295件(2.49)	310件(2.54)	1件(2.13)	311件(2.53)
悪心・嘔気	4 (1.08)	82 (0.69)	86 (0.70)	1 (2.13)	87 (0.71)
嘔吐		16 (0.13)	16 (0.13)		16 (0.13)
食欲不振	5 (1.35)	65 (0.55)	70 (0.57)		70 (0.57)
胸やけ		5 (0.04)	5 (0.04)		5 (0.04)
胃もたれ感		1 (0.01)	1 (0.01)		1 (0.01)
胃部不快感	2 (0.54)	45 (0.38)	47 (0.38)		47 (0.38)
胃重感	1 (0.27)	25 (0.21)	26 (0.21)		26 (0.21)
胃(腹)部膨満感		16 (0.13)	16 (0.13)		16 (0.13)
腹(胃)痛		15 (0.13)	15 (0.12)		15 (0.12)
胃腸障害		7 (0.06)	7 (0.06)		7 (0.06)
下痢・軟便		8 (0.07)	8 (0.07)		8 (0.07)
便秘	3 (0.81)	7 (0.06)	10 (0.08)		10 (0.08)
口渇		1 (0.01)	1 (0.01)		1 (0.01)
口内のあれ		1 (0.01)	1 (0.01)		1 (0.01)
吞酸		1 (0.01)	1 (0.01)		1 (0.01)
肝臓・胆管系障害		19件(0.16)	19件(0.16)		19件(0.15)
AST(GOT)・ALT(GPT)上昇		17 (0.14)	17 (0.14)		17 (0.14)
LDH上昇		2 (0.02)	2 (0.02)		2 (0.02)
心・血管障害(一般)		2件(0.02)	2件(0.02)		2件(0.02)
血圧低下		2 (0.02)	2 (0.02)		2 (0.02)
心拍数・心リズム障害		16件(0.13)	16件(0.13)		16件(0.13)
動悸		8 (0.07)	8 (0.07)		8 (0.07)
心悸亢進		5 (0.04)	5 (0.04)		5 (0.04)
頻脈		2 (0.02)	2 (0.02)		2 (0.02)
徐脈		1 (0.01)	1 (0.01)		1 (0.01)

●種類別副作用発現症例(件数)率

()内: %

副作用の種類	【錠】		【細粒】	総計
	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S54.4.19 ～ S58.3.10	計	
一般的全身障害		37件(0.31)	37件(0.30)	37件(0.30)
発熱		2(0.02)	2(0.02)	2(0.02)
全身倦怠・脱力感		4(0.03)	4(0.03)	4(0.03)
気分不快		7(0.06)	7(0.06)	7(0.06)
疲労感		1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
顔面紅潮		1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
のぼせ		1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
悪寒		1(0.01)	1(0.01)	1(0.01)
胸内不安・不快感		7(0.06)	7(0.06)	7(0.06)
胸部圧迫感		13(0.11)	13(0.11)	13(0.11)

(3)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

ロコルナール錠50mgの市販後の使用成績調査において報告された10,280例について検討した。

●性別

要因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
男	5,371	112	2.09
女	4,764	171	3.59
不明	145	—	—

●年齢別

要因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
～40歳未満	299	11	3.68
40歳以上～49歳以下	1,170	38	3.25
50歳以上～59歳以下	2,522	67	2.66
60歳以上～69歳以下	3,005	92	3.06
70歳以上～79歳以下	2,461	57	2.32
80歳以上～	523	17	3.25
不明	300	7	2.33

●投与期間別

要因	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率(%)
～10日未満	227	63	27.75
10日以上～30日以下	1,620	69	4.26
～60日以下	2,309	55	2.38
～100日以下	1,768	36	2.04
～200日以下	1,602	23	1.44
～300日以下	515	13	2.52
301日以上～	280	4	1.43
不明	1,959	26	1.33

●患者の状態(合併症)別[重複あり]

要 因	症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例率(%)
肝障害あり	220	14	6.36
腎・泌尿器障害あり	216	4	1.85
糖尿病あり	567	20	3.53
胃腸障害あり	312	16	5.13
アレルギー疾患あり	71	3	4.23

(4)薬物アレルギーに
対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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が望ましい。
[動物実験(マウス)で、高用量において胎児の発育遅延が認められている。]
(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場
合には授乳を避けさせること。
[動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている。]

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす
影響

該当資料なし

13. 過量投与

本剤の大量服用(トラピジルとして15g)で、重症ショック(昏睡状態、頻回
の嘔吐、全身痙攣、血圧低下、呼吸困難、四肢冷感等)があらわれたとの
報告がある⁴⁵⁾。入院後、直ちに胃腸洗浄、強制利尿等の医薬品中毒に対す
る一般処置を行った後、吸着型血液浄化法(DHP)と血液透析を併用して
行ったところ、臨床所見の急速な改善をみた。また、本剤では、循環虚脱
に対する処置が重要と考えられている。

14. 適用上及び薬剤交付時の
注意(患者等に留意すべき
必須事項等)

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

膠原病及び類似の疾患の患者に本剤を投与したところ、副作用の発現頻度
が高かったため、これらの患者には投与しないことが望ましいとの報告が
ある。

16. その他

該当資料なし

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{13, 38, 46~48)}

項目	動物	投与量 (mg/kg)	結果	
中枢神経系	自発運動量	マウス 0~160 p.o. 0~30 i.v.	80mg/kg p.o.以上及び30mg/kg i.v.で減少した。	
	抗痙攣作用 ストリキニーネ痙攣 ペンテトラゾール痙攣	マウス 0~160 p.o. 0~30 i.v.	抗痙攣作用はなかった。	
	ヘキソバルビタール 睡眠増強作用	マウス 0~160 p.o. 0~30 i.v.	160mg/kg p.o.で睡眠時間延長作用が認められたが、正向反射消失時間には影響なかった。30mg/kg i.v.では影響なかった。	
	正常体温	ラット 0~160 p.o. 0~30 i.v.	40mg/kg p.o.以上及び30mg/kg i.v.で正常体温下降が認められた。	
	脳波	急性脳波	ウサギ 0~30 i.v.	3mg/kg以下では変化なし。10mg/kgではHPCは高振幅徐波をきたしたが、60分後には回復した。30mg/kgではNC、HPC、AMYG及びRFに変化を生じたが、120分後にはすべて回復した。
		慢性脳波	ネコ 0~30 i.p.	30mg/kgで中枢抑制作用がみられ、行動においても鎮静作用がみられた。
	鎮痛 圧刺激法	マウス 0~160 p.o. 0~30 i.v.	160mg/kg p.o.で疼痛域値上昇が認められた。	
	酢酸ストレッチング法	マウス 0~160 p.o. 0~30 i.v.	作用は認められなかった。	
自律神経系	摘出臓器 回腸	モルモット	3×10 ⁻⁵ g/mL以上でわずかに自動運動の抑制が認められた。抗ヒスタミン作用は10 ⁻⁵ g/mL以上、抗アセチルコリン作用は3×10 ⁻⁵ g/mL以上で認められた。	
		ウサギ	10 ⁻⁵ ~3×10 ⁻⁴ g/mLで自動運動抑制が認められた。	
	子宮	ラット	非妊娠子宮は10 ⁻⁵ g/mL以上で自動運動抑制が認められた。3×10 ⁻⁵ g/mL以上でセロトニン収縮を抑制した。なお、妊娠子宮に対する作用も非妊娠子宮に対する作用と顕著な差はなかった。	
	輸精管	モルモット	10 ⁻⁴ g/mLまで直接作用はなかった。アドレナリン収縮は3×10 ⁻⁴ g/dLで94%抑制された。	
	血管	ウサギ	冠動脈、肺動脈、大腿動脈、腎動脈及び腸間膜動脈は弛緩した。大静脈及び頸静脈は弛緩しなかった。	
	気管筋	モルモット	3×10 ⁻⁶ g/mL以上で弛緩作用があった。抗アセチルコリン作用は10 ⁻⁴ g/mLで弱い抑制が認められた。	
	瞬膜	ネコ	0.1~30 i.v. 10mg/kg以上で節前節後刺激による収縮は抑制された。	
	消化器系	小腸輸送能	マウス 0~160 p.o.	80mg/kg以上で抑制された。
		胃液分泌	ラット 0~80 s.c.	40mg/kg以上で胃液量の減少が認められ80mg/kgでは胃液酸度、胃液ペプシン活性が低下した。
		抗潰瘍	Shayラット 0~160 p.o. 0~80 s.c.	80mg/kg p.o.以上及び40mg/kg s.c.以上で潰瘍指数低下が認められた。
呼吸	摘出心房 呼吸・血圧・心拍数	ウサギ	10 ⁻⁵ g/mLで収縮力・心拍数とも増加した。	
		イヌ	1~10 i.v. 1mg/kg以上で血圧下降し、3mg/kg以上でさらに呼吸数及び心拍数が増加した。	
	ウサギ	0.3~10 i.v.	0.3mg/kg以上で一過性の血圧下降が認められ、1mg/kg以上でさらに呼吸数及び心拍数が増加した。	
	心電図	イヌ ウサギ	1~10 i.v. 0.3~10 i.v.	10mg/kgでT波の平坦化など一過性的な変化が認められた。
循環系	抗不整脈	ラット 0~30 i.v.	アドレナリン誘発不整脈は30mg/kgで抑制されたが、CaCl ₂ 誘発不整脈にはほとんど影響しなかった。	
	末梢循環 腎動脈血流 大腿動脈血流 耳介血管	イヌ	0.1~1 i.v. 血流増加作用が認められた。	
		イヌ	0.1~1 i.v.	血流増加作用が認められた。
		ウサギ	5×10 ⁻⁴ gより血管拡張作用が認められた。	

項目	動物	投与量 (mg/kg)	結果
骨格筋及び末梢神経系	骨格筋弛緩作用 回転棒法	マウス 0~160 p.o. 0~30 i.v.	160mg/kg p.o.で2/10匹に筋弛緩が認められた。
	斜面法	マウス 0~160 p.o. 0~30 i.v.	影響は認められなかった。
	懸垂法	マウス 0~160 p.o. 0~30 i.v.	160mg/kg p.o.で3/10匹筋弛緩が認められた。
	腹直筋	トノサマガエル	10 ⁻⁴ g/mLの濃度まで作用はなかった。アセチルコリン収縮に対しても影響はなかった。
	局所麻酔作用 表面麻酔作用	モルモット	3%溶液までなかった。
	浸潤麻酔作用	モルモット	2%溶液以上で弱い作用が認められた。
	局所刺激作用 (眼球角膜)	ウサギ	1%溶液以上で刺激症状が認められた。
その他	利尿作用	ラット 0~160 p.o. 0~30 i.v.	5~40mg/kg p.o.、30mg/kg i.v.で尿量増加が認められた。
	溶血作用	ウサギ	1%溶液以下の濃度では認められなかった。
	血液凝固に対する作用	ウサギ	0~10 i.v. 10mg/kg i.v.によってもストロンボエラストグラムに影響なかった。
	カラゲニン水腫作用	ラット	0~160 p.o. 80mg/kg以上で水腫抑制作用が認められた。
	心、脳、副腎の カテコラミン量に対する作用	ラット	0~30 i.v. 30mg/kgで脳、心臓及び副腎のノルアドレナリン量の減少、脳及び心臓のアドレナリン量の減少、副腎のアドレナリン量の増加傾向が認められた。
	MAO活性に対する作用	ラット	0~160 p.o. 脳及び肝のMAO活性が阻害された。
	ウシ副腎髄質DβH活性に対する作用	ウシ	10 ⁻⁴ モルで10%活性が阻害された。
	血糖に対する作用	ラット	0~30 i.v. 30mg/kgで上昇した。
	血清遊離脂肪酸に対する作用	ラット	0~30 i.v. 3mg/kg以上で増加した。
	グリコーゲン量に対する作用	ラット	0~30 i.v. 心及び肝のグリコーゲン量は減少した。
	心ATP量に対する作用	ラット	0~30 i.v. 3mg/kgで減少したが有意ではなかった。
	Na ⁺ -K ⁺ ATPase活性に対する作用	ウシ心筋	10 ⁻⁵ モル以上で活性上昇傾向があったが有意ではなかった。
	ミトコンドリア組織呼吸に対する作用	ラット心筋	10 ⁻⁵ モル以上で呼吸調節能は僅かに低下したが、P/O比は変化しなかった。
	血小板凝集に対する作用	ラット	10 ⁻⁴ モル以上でADP凝集抑制作用が認められた。
薬物代謝酵素活性に対する作用	ラット	0~60 p.o. 60mg/kg/dayで活性上昇傾向が認められた。	

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験⁴⁸⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物	性	経口	皮下注	静注
マウス	♂	740	267	101
	♀	710	253	113
ラット	♂	750	162	125
	♀	570	157	113

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット⁴⁸⁻⁵⁰⁾

・ラットに60, 120, 240, 360 (雌のみ), 480 (雄のみ) mg/kg/dayを28日間強制経口投与した試験では、雌雄ともに120mg/kg/day以上の投与群で、一過性の流涎や酵素誘導による肝重量の増加が観察された。また、240mg/kg/day以上の投与群では死亡する例もあった。以上のことよりラットにおけるトラビジルの最大安全量は60mg/kg/dayと120mg/kg/dayの間にあるものと推察された。なお、対照群を含む各群で心筋炎、心内外膜炎及び心筋軟化症の変化が認められたが、ラットに28日

間混餌により経口投与した試験及びイヌ、サルにおける亜急性毒性試験ではこれらの変化は認められず、心に対する安全量は120mg/kg/dayと考えられた。

・ラットに30, 60, 120, 240mg/kg/dayを182日間強制経口投与した試験では、240mg/kg/day投与群で雌雄とも死亡例が観察された。また雌の120mg/kg/day以上の投与群でGOT・GPT及びLDHの活性低下が観察され、さらに240mg/kg/day投与群では雌雄とも甲状腺及び副腎重量の増加が認められた。以上のことよりトラピジルの安全量は60mg/kg/dayと推察された。

2) イヌ⁵¹⁾

ビーグル犬に30, 60, 120mg/kg/dayを28日間強制経口投与した試験では、120mg/kg/day投与群で流涎、嘔吐などの中毒症状が認められ、4例中1例が死亡した。さらに酵素誘導による肝重量の増加傾向及び唾液腺重量の増加が認められた。60mg/kg/day投与群でも流涎及び嘔吐などの症状が認められたが死亡例はなかった。一方、30mg/kg/day投与群ではトラピジルによると考えられる変化は認められなかった。以上のことよりイヌにおけるトラピジルの安全量は30mg/kg/dayと考えられた。

3) サル⁵²⁾

ニホンザル30, 60, 120mg/kg/dayを28日間強制経口投与した試験では、120mg/kg/day投与群では嘔吐及び流涎が観察された。30及び60mg/kg/day投与群ではトラピジルによると考えられる変化は認められなかった。以上のことよりサルにおけるトラピジルの最大無作用量は60mg/kg/dayと推察された。

(3) 生殖発生毒性試験

催奇形性⁵³⁻⁵⁵⁾：妊娠初期投与試験（マウス・0～240mg/kg/day）及び器官形成期投与試験（マウス・0～240mg/kg/day、ラット・0～180mg/kg/day及びウサギ・0～120mg/kg/day）、いずれにおいてもトラピジルの催奇形性作用は認められなかった。また、周産期及び授乳期投与試験（マウス・約60～240mg/kg/dayの割合で飼料中に混合）において、分娩、哺育、新生仔の成長、情動性、学習能及び生殖能は影響を受けなかった。

三世代にわたる繁殖試験⁵⁶⁾：マウスに三世代にわたり継続してトラピジルを摂取させ、繁殖におよぼす影響を調べた。トラピジルは約30及び120mg/kg/dayになるように飼料に混じり経口投与した。その結果、各世代を通じて催奇形性、成長、生殖、妊娠、出産あるいは哺育など繁殖におよぼす影響は認められず、トラピジルの繁殖性への影響はなかった。

(4) その他の特殊毒性

突然変異性⁵⁷⁾：劣性致死突然変異性試験（キイロショウジョウバエ）、優性致死突然変異性試験（マウス・240mg/kg/dayを1回経口投与）、細胞遺伝学的試験（マウス・240mg/kg/dayを1回経口投与）を行った。いずれの試験においてもトラピジルの突然変異性は認められなかった。

アレルギー性⁵⁸⁾：アナフィラキシー反応、シュルツ・デール反応、アルサス反応、PCA反応、感作血球凝集反応、遅延型アレルギー反応、光アレルギー反応及び光毒性反応はいずれも陰性であった。

溶血性⁵⁹⁾：溶血作用は認められなかった。

X

取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	<p>ロコルナール錠50mg・ロコルナール錠100mg： 使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）</p> <p>ロコルナール細粒10%： 使用期限：4年（安定性試験結果に基づく）</p>
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	<p>規制区分：処方箋医薬品^{注)}</p> <p>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること</p>
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	<p>ロコルナール錠50mg：PTP包装：100錠、1,000錠 バラ包装：1,000錠</p> <p>ロコルナール錠100mg：PTP包装：100錠、1,000錠、1,050錠 バラ包装：1,000錠</p> <p>ロコルナール細粒10%：ポリ容器入り：100g</p>
6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分薬：トラピジル錠50mg「トーワ」、トラピジル錠50mg「タカタ」、 トラピジル錠50mg「日医工」、トラピジル錠50mg「サワイ」、 トラピジル錠100mg「トーワ」、トラピジル錠100mg「タカタ」、 トラピジル錠100mg「日医工」、トラピジル錠100mg「サワイ」、 ロコルナール細粒10%</p> <p>同効薬：ジラゼブ塩酸塩水和物、ジピリダモール等</p>
7. 国際誕生年月日	1970年3月
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	<p>製造販売承認年月日</p> <p>ロコルナール錠50mg：2007年3月22日 ロコルナール錠100mg：1981年3月10日 ロコルナール細粒10%：2008年3月14日</p> <p>承認番号</p> <p>ロコルナール錠50mg：21900AMX00751000 ロコルナール錠100mg：(56AM) 第232号 ロコルナール細粒10%：22000AMX01388000</p>

9. 薬価基準収載年月日	<p>ロコルナール錠50mg : 2007年 6 月15日</p> <p>ロコルナール錠100mg : 1981年 9 月 1 日</p> <p>ロコルナール細粒10% : 2008年 6 月20日</p>
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	<p>再評価結果：1998年 3 月；狭心症</p> <p>1999年 6 月；次の疾患にもとづく諸症状の改善「脳梗塞後遺症、脳出血後遺症」</p> <p>内 容：狭心症；薬事法第14条第2項各項のいずれにも該当しない（承認事項に変更なし）。</p> <p>次の疾患にもとづく諸症状の改善「脳梗塞後遺症、脳出血後遺症」；有用性を示す資料が提出されなかったことから削除。</p>
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	<p>本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。</p>
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	<p>ロコルナール錠50mg : 2171012F1181</p> <p>ロコルナール錠100mg : 2171012F2315</p> <p>ロコルナール細粒10% : 2171012C1037</p>
15. 保険給付上の注意	該当しない

1. 引用文献

- 1) 矢部喜正：脈管学 **21** (3), 189 (1981)
- 2) 水野 康 他：基礎と臨床 **10** (6), 93 (1976)
- 3) 岡島智志 他：臨床薬理 **12** (1), 61 (1981)
- 4) 佐藤磐男 他：基礎と臨床 **14** (10), 285 (1980)
- 5) 森田慶治 他：臨床と研究 **59** (11), 295 (1982)
- 6) 伊藤 敬 他：呼吸と循環 **31** (5), 541 (1983)
- 7) 持田製薬社内資料 (第 I 相試験)
- 8) 持田製薬社内資料 (臨床試験—狭心症における投与量の検討—)
- 9) 加藤和三 他：基礎と臨床 **11** (11), 163 (1977)
- 10) 持田製薬社内資料 (医療用医薬品再評価資料「トラピジル」)
- 11) 大西治夫 他：日薬理誌 **76**, 495 (1980)
- 12) Takahashi, M. et al. : *Arzneim.-Forsch.* **32** (1), 214 (1982)
- 13) 大西治夫 他：日薬理誌 **71**, 727 (1975)
- 14) Füller, H. et al. : *Pharmazie* **26** (9), 554 (1971)
- 15) 岳中典男 他：応用薬理 **8** (3), 339 (1974)
- 16) Oguro, K. et al. : *Arzneim.-Forsch.* **24** (6), 911 (1974)
- 17) 原岡昭一 他：臨床と研究 **53** (3), 207 (1976)
- 18) Koretsune, Y. et al. : *Jpn. Circ. J.* **47**, 391 (1983)
- 19) Noguchi, K. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **219** (3), 809 (1981)
- 20) 伊藤千尋 他：応用薬理 **16** (3), 465 (1978)
- 21) 藤山増昭 他：臨床と研究 **58** (8), 253 (1981)
- 22) Noguchi, K. et al. : *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **5** (5), 768 (1983)
- 23) Ohnishi, H. et al. : *Life Sciences* **28**, 1641 (1981)
- 24) Ohnishi, H. et al. : *Life Sciences* **31**, 2595 (1982)
- 25) 小雀浩司 他：東邦医会誌 **26** (6), 674 (1979)
- 26) 永川祐三 他：動脈硬化 **10** (2), 313 (1982)
- 27) 今岡真義 他：血液と脈管 **13** (2), 299 (1982)
- 28) Suzuki, Y. et al. : *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine* **9**, 685 (1982)
- 29) Kawamura, T. et al. : *Prostaglandins Med.* **5**, 113 (1980)
- 30) 大西治夫 他：動脈硬化 **7** (2), 407 (1979)
- 31) 後藤義一 他：薬理と治療 **9** (9), 161 (1981)
- 32) 鴨井久司 他：医学と薬学 **9** (4), 1185 (1983)
- 33) 仮屋純人 他：新薬と臨床 **30** (2), 135 (1981)
- 34) 姉崎 寛 他：新薬と臨床 **29** (6), 72 (1980)
- 35) 大西治夫 他：日薬理誌 **76**, 469 (1980)
- 36) 大西治夫 他：動脈硬化 **8** (3), 579 (1980)
- 37) 持田製薬社内資料 (薬物動態試験—ラット及びヒトにおける経口投与後の血中濃度—)
- 38) 上山茂夫 他：医薬研究 **7** (1), 30 (1976)
- 39) 持田製薬社内資料 (臨床薬物動態試験—トラピジル製剤の生物学的同等性—)
- 40) Weiss, H. et al. : *Arzneim.-Forsch Drug Res* **39II** (9), 1137 (1989)

-
- 41) 持田製薬社内資料(薬物動態試験－乳汁移行－)
 - 42) 小雀浩司 他：医薬研究 7(1), 39(1976)
 - 43) 持田製薬社内資料(臨床薬物動態試験－健常人における吸収と排泄－)
 - 44) 大西治夫 他：応用薬理 13(4), 597(1977)
 - 45) 斎藤 徹 他：日本救急医学会関東地方会雑誌 5(2), 674(1984)
 - 46) 大西治夫 他：応用薬理 8(9), 1335(1974)
 - 47) 橋本虎六 他：応用薬理 8(1), 33(1974)
 - 48) 伊藤千尋 他：医薬研究 7(2), 161(1976)
 - 49) 伊藤隆夫 他：東邦大学医学会雑誌 23, 414(1976)
 - 50) 伊藤千尋 他：医薬品研究 7(2), 170(1970)
 - 51) 伊藤千尋 他：医薬品研究 7(2), 179(1970)
 - 52) 持田製薬社内資料(毒性試験－サルにおける垂急性毒性－)
 - 53) 伊藤千尋 他：医薬品研究 7(2), 187(1976)
 - 54) 伊藤千尋 他：医薬品研究 6(4), 418(1975)
 - 55) 伊藤千尋 他：医薬品研究 7(2), 195(1976)
 - 56) 持田製薬社内資料(毒性試験－三世代にわたる繁殖試験－)
 - 57) 持田製薬社内資料(毒性試験－突然変異性試験－)
 - 58) 持田製薬社内資料(毒性試験－アレルギー性試験－)
 - 59) 持田製薬社内資料(一般薬理試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

主な外国での発売状況

ROCORNAL (ドイツ)
TRAVISCO (イタリア)
[Martindale (2007年 35版)]

XII 備考

その他の関連資料

該当資料なし

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515

TEL 0120-189-522 03-5229-3906

FAX 03-5229-3955