

アンジオテンシン変換酵素阻害剤

処方箋医薬品*

トランドラプリル錠0.5mg「サワイ」

トランドラプリル錠1mg「サワイ」

TRANDOLAPRIL

トランドラプリル錠

貯法：室温保存(高温、高湿を避けて保存すること)
使用期限：外箱に表示

日本標準商品分類番号

872144

	錠0.5mg	錠1mg
承認番号	22500AMX01889000	22600AMX00041000
薬価収載	2014年6月	2014年6月
販売開始	2008年7月	2003年7月

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 2) 血管浮腫の既往歴のある患者(アンジオテンシン変換酵素阻害剤等の薬剤による血管浮腫、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫、特発性血管浮腫等)[高度の呼吸困難を伴う血管浮腫を発現することがある。]
- 3) デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーシスを施行中の患者[ショックを起こすことがある(「相互作用」の項参照)。]
- 4) アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69®)を用いた血液透析施行中の患者[アナフィラキシーを発現することがある(「相互作用」の項参照)。]
- 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 6) アリスキレンを投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 7) サクビトビルバルサルタンナトリウム水和物を投与中の患者、又は投与中止から36時間以内の患者(「相互作用」の項参照)

**

【組成・性状】

組成



トランドラプリル錠0.5mg「サワイ」：1錠中にトランドラプリル0.5mgを含有する。

添加物として、硬化油、乳糖、部分アルファー化デンプン、ポビドン含有する。

トランドラプリル錠1mg「サワイ」：1錠中にトランドラプリル1mgを含有する。

添加物として、硬化油、シヨ糖脂肪酸エステル、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、ポビドン含有する。

製剤の性状

品名	剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	性状
トランドラプリル錠 0.5mg「サワイ」	割線入り素錠	 6.0 約0.5 2.0 [識別コード：SW 775]	白色
トランドラプリル錠 1mg「サワイ」	割線入り素錠	 7.0 約1.0 2.4 [識別コード：SW 777]	白色

【効能・効果】

高血圧症

【用法・用量】

通常、成人にはトランドラプリルとして1～2mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では0.5mgから投与を開始することが望ましい。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニン値が3mg/dL以上の重篤な腎機能障害のある患者では、投与量を減らすか、又は投与間隔を延ばすなど経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。[排泄の遅延により本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇し、過度の血圧低下及び腎機能を悪化させるおそれがある(「慎重投与」の項参照)。]

【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) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の1)項参照)
- 2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の2)項参照)
- 3) 重篤な腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 4) 重篤な肝障害のある患者[胆汁排泄能が低下しているため、活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- 5) 高齢者[過度の降圧により脳梗塞等が起こるおそれがある(「高齢者への投与」の項参照)。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。
- 3) アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。
- 4) 本剤の投与により、特に次の患者では初回投与後一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、投与は低用量より

開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

- (1)重症の高血圧症患者
- (2)血液透析中の患者
- (3)利尿降圧剤投与中の患者(特に最近利尿降圧剤投与を開始した患者)
- (4)嚴重な減塩療法中の患者
- 5)降圧作用に基づくめまい、ふらつき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)手術前24時間は投与しないことが望ましい。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフレーシスの施行 リポソバー® イムソバTR® セルソバ® 等	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頰脈等の症状があらわれショックを起こすことがある。	陰性に荷電したデキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール又はポリエチレンテレフタレートにより血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。更にACE阻害剤はブラジキニンの代謝を阻害するため、ブラジキニンの蓄積が起こるとの考えが報告されている。
アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析 AN69®	アナフィラキシーを発現することがある。	多陰イオン体であるAN69®により血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生の増大をもたらし、更にACE阻害剤によりブラジキニンの代謝が妨げられ蓄積すると考えられている。
** サクビトリアルバルサルタンナトリウム水和物 (エンレスト)	血管浮腫があらわれるおそれがある。この薬剤を投与する場合は、本剤を少なくとも36時間前に中止すること。また、この薬剤の投与終了後に本剤を投与する場合は、36時間以上の間隔をあけること。	相加的にブラジキニンの分解を抑制し、血管浮腫のリスクを増加させる可能性がある。

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
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン トリウムテレネン 等 カリウム補給剤 塩化カリウム	血清カリウム値が上昇することがあるので、血清カリウム値に注意すること。	本剤のアンジオテンシンⅡ産生抑制によりアルドステロン分泌低下が起こり、血清カリウムの排泄を減少させると考えられている。(特に腎機能障害のある患者)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿降圧剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等	初回投与後、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。	利尿降圧剤により血漿レニン活性が上昇した状態となり、本剤併用によりレニン・アンジオテンシン系がブロックされる結果、急激な血圧低下を起こすと考えられている。
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。	併用によりレニン・アンジオテンシン系阻害作用が増強される可能性がある。
アリスキレン	腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、腎機能、血清カリウム値及び血圧を十分に観察すること。 なお、eGFRが60mL/min/1.73m ² 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。	
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒(振戦、消化器愁訴等)が報告されているので、血中のリチウム濃度に注意すること。	ACE阻害剤は腎でのナトリウム再吸収を抑制するため、競合的にリチウムの再吸収が促進されて、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられている。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン 等	他のACE阻害剤との併用により、その降圧作用が減弱するとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン産生を抑制するため、ACE阻害剤のプロスタグランジン合成促進作用による血圧低下作用を減弱させると考えられている。
	腎機能が悪化している患者では、更に腎機能が悪化するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン産生を抑制するため、腎血流量が低下すると考えられている。
カリジノゲナーゼ製剤	本剤との併用により過度の血圧低下が引き起こされる可能性がある。	本剤のキニン分解抑制作用とカリジノゲナーゼ製剤のキニン産生作用により、血中キニン濃度が増大し血管平滑筋の弛緩が増強される可能性がある。
降圧作用を有する薬剤 降圧剤 硝酸剤 等	降圧作用が増強することがある。	相加的に降圧作用を増強させる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) **血管浮腫：呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫**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、アドレナリン注射、気道確保等の適切な処置を行うこと。
他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、**腸管の血管浮腫(症状：腹痛、嘔気、嘔吐、下痢等)**があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、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) **腎機能障害の増悪**：腎機能障害の急性増悪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。特に、腎機能障害のある患者では、定期的に腎機能検査を行うなど、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。
- (3) **高カリウム血症**：重篤な高カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。
- (4) **横紋筋融解症**：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。
- (5) **肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。
- (6) **膵炎**：膵炎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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量、休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明
血液	貧血、白血球減少、血小板減少
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒、蕁麻疹
精神神経系	頭痛、めまい、眠気
循環器	動悸、意識障害
消化器	腹痛、嘔気、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満感、下痢、便秘
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH等の上昇
呼吸器	乾性の咳嗽、咽頭部刺激感、嗝声、息切れ等
その他	低血糖、血清カリウムの上昇、尿酸の上昇、CK(CPK)の上昇、ほてり、倦怠感

注)副作用があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では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)ので、低用量(例えば0.5mg/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。

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。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔妊娠中期及び末期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された高血圧症の患者で羊水過少症、胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、頭蓋顔面の変形等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

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. 過量投与

過量投与にみられる主な症状は過度の血圧低下である。これに対しては生理食塩液の静脈内投与等適切な処置を行うこと。

9. 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)

10. その他の注意

インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

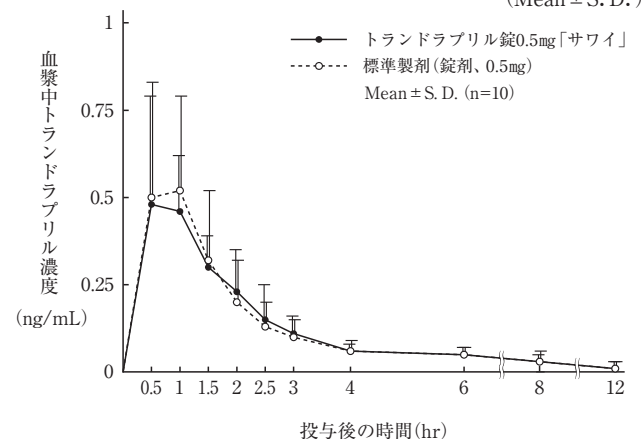
○トランドラプリル錠0.5mg「サワイ」

トランドラプリル錠0.5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(トランドラプリルとして0.5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中トランドラプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
トランドラプリル錠 0.5mg「サワイ」	0.56 ± 0.24	0.8 ± 0.3	5.8 ± 3.4	1.18 ± 0.45
標準製剤 (錠剤、0.5mg)	0.63 ± 0.34	0.8 ± 0.3	3.8 ± 2.0	1.20 ± 0.60

(Mean ± S. D.)



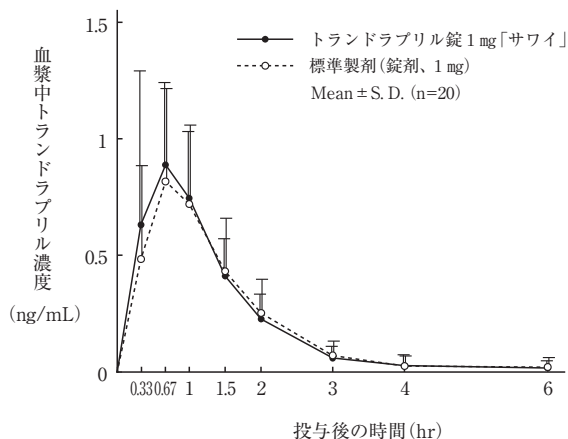
○トランドラプリル錠 1mg「サワイ」

トランドラプリル錠 1mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(トランドラプリルとして1mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中トランドラプリル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤 1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL)
トランドラプリル錠 1mg「サワイ」	1.05±0.44	0.7±0.3	0.9±0.6	1.31±0.56
標準製剤 (錠剤、1mg)	0.98±0.31	0.8±0.4	0.9±0.6	1.27±0.45

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

トランドラプリルは体内に吸収された後、トランドラプリラートに代謝されて活性を発現する。トランドラプリラートはアンジオテンシン I (A I) からアンジオテンシン II (A II) への変換に關与するアンジオテンシン変換酵素を選択的に阻害し、血管収縮作用等生物活性のきわめて強いA IIの産生を低下させることにより降圧をもたらす。また、血管拡張作用や利尿作用を有するブラジキニンの分解を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トランドラプリル(Trandolapril)

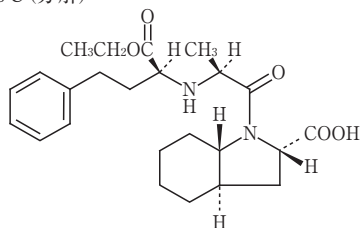
化学名：(-)-(2S, 3aR, 7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]alanyl]hexahydro-2-indolinecarboxylic acid

分子式：C₂₄H₃₄N₂O₅

分子量：430.54

融点：123~126℃(分解)

構造式：



性状：トランドラプリルは白色の結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)、エタノール(99.5)又はテトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したものをを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。^{3)、4)}

*【包装】

トランドラプリル錠0.5mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)

トランドラプリル錠1mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1)、2) 沢井製薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]

3)、4) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K16 A201004