

貯 法：室温保存
有効期間：3年

循環機能改善剤

トラピジル錠

処方箋医薬品^(注)トラピジル錠50mg「サワイ」
トラピジル錠100mg「サワイ」
TRAPIDIL Tablets [SAWAI]

日本標準商品分類番号

872171

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	錠50mg	錠100mg
承認番号	22700AMX00044000	22700AMX00045000
販売開始	1987年10月	1987年10月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	トラピジル錠50mg「サワイ」	トラピジル錠100mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	日局トラピジル	
	50mg	100mg
添加剤	カルナウバロウ、カルメロースCa、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、サラシミツロウ、酸化チタン、ステアリン酸Mg、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000	

3.2 製剤の性状

品名	トラピジル錠50mg「サワイ」	トラピジル錠100mg「サワイ」
外形	  	  
剤形	フィルムコーティング錠	
性状	白色	
直径(mm)	6.1	8.1
厚さ(mm)	3.7	4.3
重量(mg)	約93	約186
識別コード	SW 693	SW 694

4. 効能又は効果

狭心症

6. 用法及び用量

〈トラピジル錠50mg「サワイ」〉

通常、成人1回2錠(トラピジルとして100mg)、1日3回経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

〈トラピジル錠100mg「サワイ」〉

通常、成人1回1錠(トラピジルとして100mg)、1日3回経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

副作用が発現しやすくなる。

9.5 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。

9.6 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。動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

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 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

AST・ALT・ γ -GTP上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹・発赤、そう痒感等
肝臓			AST・ALTの上昇、総ビリルビンの上昇等
消化器	嘔気、食欲不振	胃重感、胃部不快感、便秘	胃部膨満感、嘔吐、腹痛、下痢、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、不眠、筋肉・関節痛等
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、不整脈等
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

13. 過量投与

13.1 症状

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¹⁾。

13.2 処置

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が認められたとの報告がある。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¹⁾。

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

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. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 経口投与の場合、投与1~2時間後に最高血中濃度に達し、血中消失半減期は約4~5時間であった²⁾。

16.1.2 生物学的同源性試験

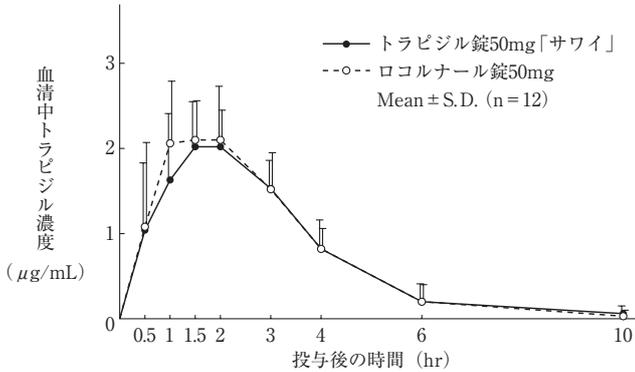
<トラピジル錠50mg「サワイ」>

トラピジル錠50mg「サワイ」とロコルナル錠50mgを健康成人男子にそれぞれ2錠(トラピジルとして100mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血清中トラピジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同源性が確認された³⁾。

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-10hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
トラピジル錠50mg「サワイ」	2.57±0.35	1.4±0.6	1.3±0.7	7.34±1.47
ロコルナル錠50mg	2.48±0.38	1.3±0.5	1.3±0.6	7.61±1.71

(Mean±S.D.)



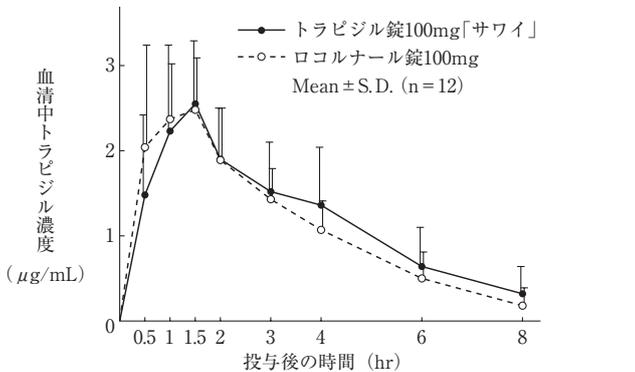
<トラピジル錠100mg「サワイ」>

トラピジル錠100mg「サワイ」とロコルナル錠100mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(トラピジルとして100mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血清中トラピジル濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同源性が確認された⁴⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
トラピジル錠100mg「サワイ」	2.95±0.60	1.6±0.9	3.0±4.5	9.70±2.67
ロコルナル錠100mg	3.01±0.60	1.1±0.4	1.9±1.0	9.07±1.95

(Mean±S.D.)



血清中濃度ならびにAUC、Cmax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。

16.5 排泄

経口投与後、尿中には主に代謝産物が検出された。また、投与後72時間までに投与量の約30%が尿中に排泄された²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(プラセボとの比較)

虚血性心疾患患者34例を対象として、プラセボと2週ごとのcross-over法による二重盲検試験を実施した。トラピジル300mg/日又はプラセボを1日3回に分け経口投与した。その結果、自覚症状、医師の印象、心電図、総合判定において、いずれもプラセボに対し有意差が認められ、トラピジルが優れていると判定された。また、発作回数においても、プラセボに対し有意な減少が認められた。

トラピジル投与による副作用は認められなかった⁵⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(プロプラノロールとの比較)

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。トラピジルは300mg/日を、プロプラノロールは60mg/日をそれぞれ1日3回に分け経口投与した。そ

の結果、自覚症状、心電図所見、有用度等のいずれにおいても同等の効果を示した。特に、トラピジルがプロプラノロールより有効であった対象は、60歳未満、心拍数75/分未満及び拡張期血圧90mmHg以上の症例であった。これはトラピジルの陽性の変力・変周期作用と拡張期血圧低下作用によるものと考えられる。

トラピジル投与による副作用は認められなかった⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血小板におけるトロンボキサンA₂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、抗血小板作用及び血管拡張作用を発揮する⁷⁾⁻¹²⁾。また、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^{13)、14)}。

18.2 冠血流量増加作用

18.2.1 冠血流量を増加させ、冠動・静脈酸素差を減少させる¹⁵⁾⁻²¹⁾(胸痛症候群患者、虚血性心疾患患者、ラット、イヌ、ミニブタ)。

18.2.2 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^{15)-21)、22)}(ラット、イヌ、ブタ)。

18.2.3 側副血行路の形成促進作用を有する²³⁾(イヌ)。

18.3 前負荷減少作用

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²⁴⁾⁻²⁶⁾(健康成人男性、虚血性心疾患患者、イヌ)。

18.4 後負荷減少作用

末梢血管抵抗減少に基づく緩和な降圧作用を有する^{16)、19)-21)、24)、25)}(胸痛症候群患者、虚血性心疾患患者、イヌ、ミニブタ)。

18.5 心機能維持作用

18.5.1 陽性的変力・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^{15)-21)、24)、25)、27)}(胸痛症候群患者、虚血性心疾患患者、ラット、イヌ、ミニブタ)。

18.5.2 労作性狭心症患者の運動耐容能を増加させる²⁸⁾。しかも、虚血性心疾患患者において、心機能維持作用を有する^{29)、30)}。

18.5.3 虚血性心疾患患者において、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²⁷⁾。

18.6 抗動脈硬化作用

抗PDGF作用により動脈硬化の進展を抑制する^{13)、14)}(ラット、*in vitro*)。

18.7 血小板凝集抑制作用

ADP、アドレナリン、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)、31)-33)}(動脈硬化性疾患患者、*in vitro*)。

18.8 トロンボキサンA₂及びプロスタサイクリンに対する作用

18.8.1 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A₂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⁷⁾⁻¹²⁾(虚血性心疾患患者、ラット、ウサギ、*in vitro*)。

18.8.2 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²⁴⁾が認められる。

18.9 脂質代謝改善作用

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し、脂質代謝を改善する³⁴⁾⁻³⁷⁾(低HDL-コレステロール血症患者、高脂血症患者、マウス、ラット、ハムスター、ウズラ)。

18.10 赤血球変形能亢進作用

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³¹⁾(ラット、*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：トラピジル(Trapidil)

化学名：7-Diethylamino-5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

分子式：C₁₀H₁₅N₅

分子量：205.26

融点：101~105℃

構造式：

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。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。1.0gを水100mLに溶かした液のpHは6.5~7.5である。

22. 包装

<トラピジル錠50mg「サワイ」>

PTP：100錠(10錠×10)

〈トラバジル錠100mg「サワイ」〉

PTP：100錠(10錠×10)

23. 主要文献

- 1) 斎藤徹他：日本救急医学会関東地方会雑誌, 1984；5(2)：674-678
- 2) 第十八改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2021；C-3609-3612
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験(錠50mg)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験(錠100mg)
- 5) 水野康他：基礎と臨床, 1976；10(6)：1427-1443
- 6) 加藤和三他：基礎と臨床, 1977；11(11)：3221-3237
- 7) 大西治夫他：日薬理誌, 1980；76(6)：495-503
- 8) Suzuki, Y. et al.：Prostaglandins Leukot. Med., 1982；9(6)：685-695
- 9) Kawamura, T. et al.：Prostaglandins Med., 1980；5(2)：113-121
- 10) 大西治夫他：動脈硬化, 1979；7(2)：407-415
- 11) 後藤義一他：薬理と治療, 1981；9(9)：3647-3652
- 12) 鴨井久司他：医学と薬学, 1983；9(4)：1185-1188
- 13) Ohnishi, H. et al.：Life Sci., 1981；28(14)：1641-1646
- 14) Ohnishi, H. et al.：Life Sci., 1982；31(23)：2595-2602
- 15) Füller, H. et al.：Pharmazie, 1971；26(9)：554-562
- 16) Koretsune, Y. et al.：Jpn. Circ. J., 1983；47(4)：391-399
- 17) Takahashi, M. et al.：Arzneim.-Forsch., 1982；32(1)：214-218
- 18) 大西治夫他：日薬理誌, 1975；71(7)：727-738
- 19) 岳中典男他：応用薬理, 1974；8(3)：339-348
- 20) Oguro, K. et al.：Arzneim.-Forsch., 1974；24(6)：911-914
- 21) 原岡昭一他：臨牀と研究, 1976；53(3)：833-840
- 22) Noguchi, K. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 1981；219(3)：809-814
- 23) 伊藤千尋他：応用薬理, 1978；16(3)：465-471
- 24) 矢部喜正：脈管学, 1981；21(3)：189-199
- 25) 藤山増昭他：臨牀と研究, 1981；58(8)：2637-2642
- 26) Noguchi, K. et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol., 1983；5(5)：768-772
- 27) 伊藤敬他：呼吸と循環, 1983；31(5)：541-547
- 28) 岡島智志他：臨床薬理, 1981；12(1)：61-71
- 29) 佐藤磐男他：基礎と臨床, 1980；14(10)：3039-3049
- 30) 森田慶治他：臨牀と研究, 1982；59(11)：3819-3826
- 31) 小雀浩司他：東邦医会誌, 1979；26(6)：674-685
- 32) 永川祐三他：動脈硬化, 1982；10(2)：313-321
- 33) 今岡真義他：血液と脈管, 1982；13(2)：299-303
- 34) 仮屋純人他：新薬と臨牀, 1981；30(2)：327-334
- 35) 姉崎寛他：新薬と臨牀, 1980；29(6)：946-950
- 36) 大西治夫他：日薬理誌, 1980；76(6)：469-477
- 37) 大西治夫他：動脈硬化, 1980；8(3)：579-585

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

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：06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 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