

貯 法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号

872171

循環機能改善剤

トラピジル

処方箋医薬品^{注)}

ロコルナル錠50mg
ロコルナル錠100mg
ROCORNAL Tablets 50mg
ROCORNAL Tablets 100mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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。】

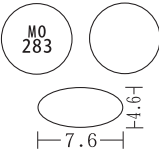
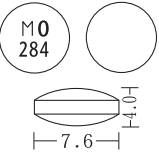
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロコルナル錠50mg	ロコルナル錠100mg
有効成分	1錠中 日局 トラピジル 50mg	1錠中 日局 トラピジル 100mg
添加剤	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、パレイショデンプン、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	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、パレイショデンプン、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

3.2 製剤の性状

販売名	ロコルナル錠50mg	ロコルナル錠100mg
性状	淡青色の糖衣錠	白色のフィルムコーティング錠
外形（mm）		
重量（mg）	200	155
識別コード	MO283	MO284

4. 効能又は効果

狭心症

6. 用法及び用量

〈ロコルナル錠50mg〉

通常、成人には1回2錠、1日3回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

〈ロコルナル錠100mg〉

通常、成人には1回1錠、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

健康成人男性5例に本剤100mgを単回経口投与すると、血中濃度は速やかに上昇して2時間後に最高値を示した。以後、ゆるやかに減少し、6時間後にはピーク時の約1/2、12時間後にはほぼ消失した。

16.5 排泄

健康成人男性8例に本剤300mgを単回経口投与後、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。

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。本剤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、本剤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。

本剤投与による副作用は認められなかった²⁾。

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。本剤は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、本剤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。これは本剤の陽性の変力・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。

本剤投与による副作用は認められなかった³⁾。

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⁴⁻⁹⁾。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^{10,11)}。

18.2 冠血流量増加作用

18.2.1 冠血流量を増加させ、冠動・静脈酸素較差を減少させる¹²⁻¹⁸⁾（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、比較的大い血管に作用し、虚血部の血流を改善する^{4,15,19)}（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²⁰⁾（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²¹⁻²³⁾（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やかな降圧作用を有する^{13,16-18,21,22)}（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^{12-18,21,22,24)}（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²⁵⁾。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^{26,27)}。

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²⁴⁾。

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^{10,11)}（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^{4,28-30)}（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⁴⁻⁹⁾（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²¹⁾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³¹⁻³⁴⁾（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²⁸⁾（ラット、*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラピジル（Tapidil）

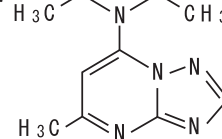
化学名：7-Diethylamino-5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyrimidine

分子式：C₁₀H₁₅N₅

分子量：205.26

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。

化学構造式：



融点：101～105℃

22. 包装

〈ロコルナール錠50mg〉

P T P：100錠（10錠×10）

〈ロコルナール錠100mg〉

P T P：100錠（10錠×10）、1,000錠（10錠×100）

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) 水野 康 他：基礎と臨床. 1976；10（6）：1427-1443
- 3) 加藤和三 他：基礎と臨床. 1977；11（11）：3221-3237
- 4) 大西治夫 他：日薬理誌. 1980；76（6）：495-503
- 5) Suzuki, Y. et al.：Prostaglandins Leukot. Med. 1982；9（6）：685-695
- 6) Kawamura, T. et al.：Prostaglandins Med. 1980；5（2）：113-121
- 7) 大西治夫 他：動脈硬化. 1979；7（2）：407-415
- 8) 後藤義一 他：薬理と治療. 1981；9（9）：3647-3652
- 9) 鴨井久司 他：医学と薬学. 1983；9（4）：1185-1188

- 10) Ohnishi, H. et al. : Life Sci. 1981 ; 28 (14) : 1641-1646
- 11) Ohnishi, H. et al. : Life Sci. 1982 ; 31 (23) : 2595-2602
- 12) Füller, H. et al. : Pharmazie. 1971 ; 26 (9) : 554-562
- 13) Koretsune, Y. et al. : Jpn. Circ. J. 1983 ; 47 (4) : 391-399
- 14) Takahashi, M. et al. : Arzneim.-Forsch. 1982 ; 32 (1) : 214-218
- 15) 大西治夫 他 : 日薬理誌. 1975 ; 71 (7) : 727-738
- 16) 岳中典男 他 : 応用薬理. 1974 ; 8 (3) : 339-348
- 17) Oguro, K. et al. : Arzneim.-Forsch. 1974 ; 24 (6) : 911-914
- 18) 原岡昭一 他 : 臨牀と研究. 1976 ; 53 (3) : 833-840
- 19) Noguchi, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981 ; 219 (3) : 809-814
- 20) 伊藤千尋 他 : 応用薬理. 1978 ; 16 (3) : 465-471
- 21) 矢部喜正 : 脈管学. 1981 ; 21 (3) : 189-199
- 22) 藤山増昭 他 : 臨牀と研究. 1981 ; 58 (8) : 2637-2642
- 23) Noguchi, K. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1983 ; 5 (5) : 768-772
- 24) 伊藤 敬 他 : 呼吸と循環. 1983 ; 31 (5) : 541-547
- 25) 岡島智志 他 : 臨床薬理. 1981 ; 12 (1) : 61-71
- 26) 佐藤磐男 他 : 基礎と臨床. 1980 ; 14 (10) : 3039-3049
- 27) 森田慶治 他 : 臨牀と研究. 1982 ; 59 (11) : 3819-3826
- 28) 小雀浩司 他 : 東邦医会誌. 1979 ; 26 (6) : 674-685
- 29) 永川祐三 他 : 動脈硬化. 1982 ; 10 (2) : 313-321
- 30) 今岡真義 他 : 血液と脈管. 1982 ; 13 (2) : 299-303
- 31) 飯屋純人 他 : 新薬と臨牀. 1981 ; 30 (2) : 327-334
- 32) 姉崎 寛 他 : 新薬と臨牀. 1980 ; 29 (6) : 946-950
- 33) 大西治夫 他 : 日薬理誌. 1980 ; 76 (6) : 469-477
- 34) 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

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 03-5229-3906 0120-189-522
 FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



持田製薬株式会社
 東京都新宿区四谷1丁目7番地