

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ACE阻害剤

**オドリック錠<sup>®</sup>0.5mg**

**オドリック錠<sup>®</sup>1mg**

Odric<sup>®</sup> Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	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	オドリック錠 0.5mg：1錠中トランドラプリル 0.5mg を含有 オドリック錠 1mg：1錠中トランドラプリル 1mg を含有
一般名	和名：トランドラプリル（JAN） 洋名：Trandolapril（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1996年1月31日 薬価基準収載年月日：1996年4月24日 販売開始年月日：1996年5月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html">https://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/product/product_index.html</a>

本 I F は 2023 年 5 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。  
最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	9
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量.....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性....	1	4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 臨床成績.....	9
6. RMPの概要.....	2		
		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
<b>II. 名称に関する項目</b>		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	
1. 販売名.....	3	.....	13
2. 一般名.....	3	2. 薬理作用.....	13
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	1. 血中濃度の推移.....	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	17
		3. 母集団（ポピュレーション）解析..	18
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		4. 吸収.....	18
1. 物理化学的性質.....	4	5. 分布.....	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	6. 代謝.....	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	7. 排泄.....	20
		8. トランスポーターに関する情報....	22
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		9. 透析等による除去率.....	22
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者.....	23
2. 製剤の組成.....	6	11. その他.....	23
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6		
4. 力価.....	6	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	1. 警告内容とその理由.....	24
6. 製剤の各種条件下における安定性....	7	2. 禁忌内容とその理由.....	24
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	.....	24
9. 溶出性.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	
10. 容器・包装.....	7	.....	24
11. 別途提供される資材類.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由.....	24
12. その他.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
		.....	25
		7. 相互作用.....	28

8. 副作用.....	30	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	35	1. 主な外国での発売状況.....	45
10. 過量投与.....	35	2. 海外における臨床支援情報.....	45
11. 適用上の注意.....	35		
12. その他の注意.....	35	XIII 備考	
		1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報.....	47
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		2. その他の関連資料.....	47
1. 薬理試験.....	37		
2. 毒性試験.....	39		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分.....	41		
2. 有効期間.....	41		
3. 包装状態での貯法.....	41		
4. 取扱い上の注意.....	41		
5. 患者向け資材.....	41		
6. 同一成分・同効薬.....	41		
7. 国際誕生年月日.....	41		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 ...	41		
9. 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 .....	42		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	42		
11. 再審査期間.....	42		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	42		
13. 各種コード.....	42		
14. 保険給付上の注意.....	42		
<b>XI. 文献</b>			
1. 引用文献.....	43		
2. その他の参考文献.....	44		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

トランドラプリルは1982年にヘキスト（ドイツ）により合成され、ルセル・ユクラフ（フランス）により開発されたアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬である。これまでのACE阻害薬よりもACE阻害作用が強く、かつ、作用が持続的なトランドラプリルは全世界的に開発された。日本においては1987年より日本ルセル（株）\*が開発を開始し、1992年よりヘキスト・ジャパン（株）\*も加わって2社共同で開発が進められ、1996年1月にオドリック錠として高血圧症の治療剤の承認を得た。1996年1月にオドリック錠として高血圧症の治療剤の承認を得た。2007年12月に本剤の製造販売承認をサノフィ・アベンティス社\*より日本新薬へ承継した。2008年10月に、カテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）の再審査結果を得た。

\*：現 サノフィ株式会社

## 2. 製品の治療学的特性

トランドラプリルはジペプチドタイプのプロドラッグ型のACE阻害薬であり、経口投与後、体内で速やかに活性代謝物トランドラプリラートに変換される。

特徴は以下のとおりである。

- ① 1日1回投与で血圧を24時間コントロールする。  
T/P比：約80%（国外試験）  
（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- ② 大動脈、心臓、腎などの組織ACEに対し親和性が強く、持続的な阻害作用を示す（ラット）。  
（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- ③ 肝・腎排泄型ACE阻害薬である（ラット、イヌ）。  
腎排泄率：約30%
- ④ 副作用  
重大な副作用は、血管浮腫、腎機能障害の増悪、高カリウム血症、横紋筋融解症、肝機能障害、黄疸、膵炎が報告されている。  
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8.副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要  
該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オドリック錠 0.5mg

オドリック錠 1mg

#### (2) 洋名

Odric Tablets 0.5mg

Odric Tablets 1mg

#### (3) 名称の由来

国際的統一ブランド名とした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

トランドラプリル (JAN)

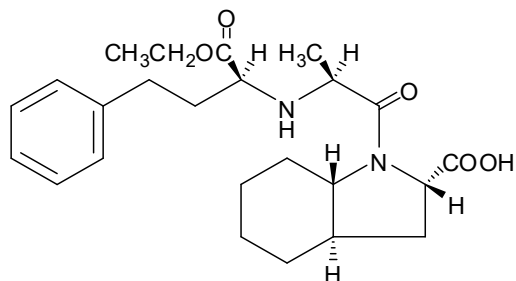
#### (2) 洋名 (命名法)

Trandolapril (JAN)

#### (3) ステム

アンジオテンシン変換酵素阻害剤: -pril

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{24}H_{34}N_2O_5$

分子量: 430.54

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(-)-(2*S*,3*aR*,7*aS*)-1-[(*S*)-*N*-[(*S*)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl] alanyl] hexahydro-2-indolinecarboxylic acid

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: RU44570

CAS 登録番号: 87679-37-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶媒	トランドラプリル 1g を溶解する のに要する溶媒量 (mL)	日局による溶解性の表現
メタノール	5.4~5.6	溶けやすい
酢酸 (100)	3.7~4.1	
エタノール (95)	24~26	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	24~28	
テトラヒドロフラン	10.2~10.6	やや溶けにくい
0.1mol/L 塩酸試液	32~36	
アセトニトリル	140~150	溶けにくい
ジエチルエーテル	640~680	
水	1240~1360	極めて溶けにくい

##### (3) 吸湿性

室温、10~100%RH、14日間保存し、重量変化を調べた結果、80%RHまで全く変化を認めず、また、100%RHでも0.2%の増加を示したのみであった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：123~126°C（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>=3.1（カルボキシル基、滴定法）

pKa<sub>2</sub>=5.7（第二アミノ基、滴定法）

##### (6) 分配係数

水相の pH (緩衝液: イオン強度 0.1)	n-オクタノール/緩衝液
1.0 (硫酸緩衝液)	10.3
3.0 (リン酸緩衝液)	29.0
5.0 (酢酸緩衝液)	36.3
7.0 (リン酸塩緩衝液)	4.9
9.0 (トリス緩衝液)	0.5

##### (7) その他の主な示性値

旋光度：[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>; -16.5~-19.0°（0.25g、エタノール (99.5)、25mL、100mm）



## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法 : ① ヒドロキサム酸鉄キレート生成によるカルボン酸類の呈色反応  
② ライネッケ塩による有機塩基の沈殿反応  
③ 赤外吸収スペクトル

定量法 : 日局「一般試験法 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

剤形：錠剤（素錠）


#### (2) 製剤の外観及び性状

性状：

販売名	表面	裏面	側面	色調	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
オドリック錠 0.5mg				白色	6	2.1	0.075
オドリック錠 1mg				白色	7	2.5	0.120

#### (3) 識別コード

オドリック錠 0.5mg :  257 （錠剤及び PTP シートに表示）

オドリック錠 1mg :  258 （錠剤及び PTP シートに表示）

#### (4) 製剤の物性

崩壊試験：日局「一般試験法 崩壊試験法」に適合

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	オドリック錠 0.5mg	オドリック錠 1mg
有効成分	1錠中 トランドラプリル 0.5mg	1錠中 トランドラプリル 1mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、硬化油、ポビドン	

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

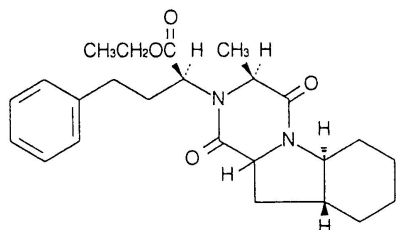
該当しない

### 4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

加温・加湿経時に認められる分解物：トランドラプリルラクタム



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：412.53

6. 製剤の各種条件下における安定性

オドリック錠 0.5mg、オドリック錠 1mg

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	PTP/アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	PTP/アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	6ヵ月	規格内

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、定量

無包装状態の安定性：オドリック錠 1mg

試験条件	保存条件	保存期間	結果
熱	40℃±2 (遮光 気密容器)	3ヵ月	規格内
湿度	30℃±2℃/75%RH±5%RH (遮光、開放)	3ヵ月	規格内
光	D65 ランプ 近紫外蛍光ランプ (25℃±2℃/成り行き湿度)	総照射度 60 万 lux・hr, 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	規格内

測定項目：外観、含量、硬度、溶出性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格トランドラプリル錠の溶出試験による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

オドリック錠0.5mg :

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

オドリック錠1mg :

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果 高血圧症

### 2. 効能又は効果に関連する注意 設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意 設定されていない

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

健康人を対象として0.5～4mgの用量範囲で単回経口投与し、次いで2mgを1日1回7日間の反復経口投与試験を実施した結果、いずれの試験においても忍容性は良好で、降圧効果の指標となりうるACE活性に対しても、本剤2mgを1日1回投与により十分な阻害効果が示された<sup>1,2)</sup>。

注) 本剤が承認を受けている用法・用量は「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。」である。

#### (3) 用量反応探索試験

軽・中等症本態性高血圧症を対象として0.5～2mgを1日1回投与でパイロット試験を実施した。その結果、累積降圧率は0.5mgで31.6%、1mgで71.1%、2mgで84.2%であり、2mgまでの安全率は94.7%であった。この結果から本剤は1日1回、1～2mgの投与で有用性の高い薬剤であることが示唆された<sup>3)</sup>。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### ① 無作為化並行用量反応試験

軽・中等症本態性高血圧症患者164例(単独103例、併用61例)を対象とし、0.5～2mgを1日1回投与で用量探索試験を実施した。その結果、単独療法において、0.5mgで31.6%、1mgで50.0%、2mgで69.4%の累積降圧率及び2mgまでで78.6%の安全率が得られ、本剤の至適用量は1～2mgと設定された<sup>4)</sup>。

② 比較試験

【二重盲検比較試験】

エナラプリルを対照薬として、軽・中等症本態性高血圧症に対する二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤 0.5～2mg での降圧効果、概括安全度、有用度はエナラプリル 2.5～10mg と有意差はなく同等と判定された<sup>5)</sup>。

2) 安全性試験

【長期投与試験】

本剤単独療法（用量検索試験）及びサイアザイド系利尿薬との併用療法による後期第II相試験において、良好な忍容性及び降圧効果が得られ、主治医が長期投与可能と判断した 67 例を対象として長期投与時（計 52 週間）の安全性及び降圧効果を検討した。その結果、降圧率は単独療法で 87.9% (29/33 例)、併用療法で 83.3% (25/30 例) であり、副作用は第II相試験からの継続も含め、単独療法 24.2% (8/33 例)、併用療法 6.7% (2/30 例)、累計 15.9% (10/63 例) で、すべて咳関連の症状であった<sup>6)</sup>。

(5) 患者・病態別試験

① 高齢者における効果

解析対象例について、65 歳以上の症例と 65 歳未満の症例で比較した時、降圧率、安全率、有用率、平均投与量に有意差はみられなかった。

年齢	降圧率 (%)	安全率 (%)	有用率 (%)	平均投与量 (mg)
65 歳以上	70.9 (78/110)	81.9 (95/116)	65.6 (72/110)	1.10 ± 0.68 (n=110)
65 歳未満	74.3 (284/382)	78.2 (308/394)	67.5 (258/382)	1.11 ± 0.62 (n=382)

Mean±S.D.

② 心肥大退縮効果

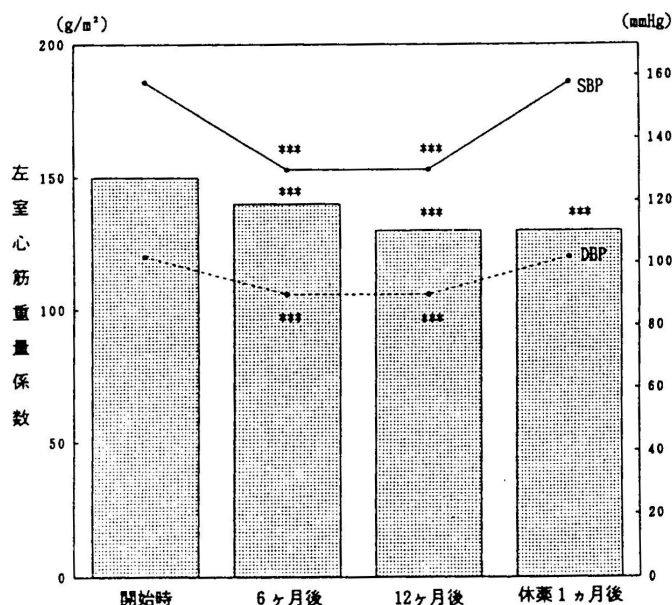
解析対象例中 72 例において観察期及び治療期の心胸郭比 (CTR) が測定され、その結果、心肥大退縮効果が認められた。

観察期 CTR 分類	例数	観察期 CTR (%)	治療期 CTR (%)	対応のある t-検定
≤50%	46	46.1 ± 2.8	45.9±2.7	p=0.124
>50%	26	54.8 ± 3.0	53.1±3.1	p<0.001
全体	72	49.3 ± 5.1	48.5±4.5	p<0.001

Mean±S.D.

また、海外において、左室肥大を伴う軽・中等症高血圧症患者 16 例に本剤 2mg を 12 ヶ月投与し、心エコー画像による心肥大に対する効果を検討したところ、左室心筋重量係数 (LV mass index) は有意に低下し、左室肥大を顕著に退縮させた。この効果は、血圧が投与前に復した休薬 1 ヶ月後においても維持された<sup>7)</sup>。

### 12ヵ月間投与による心・血管への影響



二元配置分散分析 (患者、時期) Mean±S.E. \*\*\*: p<0.001 vs.開始時

#### ③ 大規模臨床試験

海外において、急性心筋梗塞後の心機能低下患者 1,749 例を対象として実施された大規模臨床試験「TRACE」で、本剤はプラセボと比較して有意に生存率を改善させた。また、死亡率に関する Risk ratio は 0.78 (95%信頼区間: 0.67~0.91、Relative Risk Reduction: 22%) であった (P=0.001)<sup>8)</sup>。

注) 本剤が承認されている効能・効果は「高血圧症」である。

#### ④ 運動負荷による影響

本態性高血圧患者8例を対象に自転車エルゴメーターによる多段階運動負荷試験を施行し、本剤2mg投与の急性効果を検討した。本剤は安静時及び運動時の血圧を下降させたが、反射性頻脈はきたさず、安静時の左室駆出率を有意に改善した<sup>9)</sup>。

#### <参考データ>

海外で実施された臨床試験の比較において、高い「トラフ/ピーク比 (T/P 比)」を有することが報告されている<sup>10)</sup>。

#### ACE 阻害薬と T/P 比

ACE 阻害薬	報告数	T/P 比
平均 T/P 比 < 50%		
ベナゼプリル	1	40
カプトプリル	1	25
リシノプリル	8	48 (30~70)
Moexipril	2	— (0~9)
ペリンドプリル	1	35
キナプリル	3	27 (10~40)
平均 T/P 比 ≥ 50%		
シラザプリル	5	51 (10~80)
エナラプリル	5	51 (40~64)

Fosinopril	1	64
Ramipril	2	56 (50~63)
トランドラプリル	4	84 (50~100)

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

#### 使用成績調査<sup>11)</sup>

1996年5月から1999年10月までの期間、中央登録方式により調査を実施した。投与期間は原則として12週間以上とした。安全性については、5,855例を安全性解析対象とした。副作用発現症例率（臨床検査値異常を含む）は、10.74%（629/5,855例）であり、承認時までの副作用発現症例率より低かったが、咳嗽が最も多い点で同様であった。有効性については、5,590例を有効性解析対象とした。血圧コントロールの程度は、「十分コントロールできた」、「ほぼコントロールできた」、「コントロールできなかった」、「判定不能」の4段階で評価した。「十分コントロールできた」と判定された症例が45.62%と最も多く、次いで「ほぼコントロールできた」が41.35%、「コントロールできなかった」無効例が13.03%であった。

#### 特別調査<sup>11)</sup>

使用成績調査の対象となった症例の一部を引き続き観察する方法で、観察期間1年以上の症例を収集した。安全性については、742例を安全性解析対象とした。投与12週間以上経過後のみに発現した「使用上の注意」から予測できない副作用として、低血糖及び徐脈を認めたが、長期投与時に特有の副作用とは考えられなかった。有効性については、723例を有効性解析対象とした。血圧コントロールの程度は、「十分コントロールできた」と判定された症例が50.00%と最も多く、次いで「ほぼコントロールできた」が40.18%、「コントロールできなかった」無効例が9.82%であった。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

### 【降圧効果】<sup>3) -6) ,12) -17)</sup>

軽症・中等症本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検比較試験（単独療法）の結果、本剤の有効性が認められた。また、二重盲検比較試験及び一般臨床試験では、総計492例で降圧効果が評価され、試験成績は、次のとおりであった。

対象	例数	「下降」以上の例数（降圧率）
軽症・中等症本態性高血圧（単独療法）	337	242（71.8%）
軽症・中等症本態性高血圧（併用療法）	89	72（80.9%）
重症高血圧症	30	25（83.3%）
腎障害を伴う高血圧症	36	23（63.9%）
計	492	362（73.6%）



## 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

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

トランドラプリルは吸収後、加水分解により活性体 (トランドラプリラート) に変換され、血中及び組織中 (血管等) の ACE を阻害して昇圧物質であるアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより降圧作用を示す。

また、ACE は降圧物質であるブラジキニンの分解酵素 (キナーゼII) と同一酵素であることから、ブラジキニンの分解も同時に抑制し、これも一部降圧作用に関与していると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害作用<sup>18) -21)</sup>

- 1) トランドラプリラートは、*in vitro* において、ウサギ肺抽出 ACE に対して強い阻害作用を示す ( $K_i$  値 =  $3.2 \times 10^{-9} M$ )。また、ラット摘出血管のアンジオテンシンIによる収縮を用量依存的に抑制する ( $IC_{50}$  値 =  $6.3 \times 10^{-9} M$ )。
- 2) ラットへの経口投与及びイヌへの静脈内投与で外因性のアンジオテンシン I による昇圧反応を抑制し、ブラジキニンによる降圧反応を増強する。
- 3) 自然発症高血圧ラット (SHR) において、組織 ACE を持続的に抑制する。特に大動脈の ACE が持続的に抑制され、降圧作用と相関する。

##### ② 降圧作用<sup>20) ,21)</sup>

- 1) SHR に経口投与することにより、心拍数には影響を及ぼさずに強く持続的な降圧作用を示す。
- 2) 2腎1クリップ Goldblatt 型腎性高血圧 (2K1C) ラットにおいて、1mg/kg の低用量で有意な降圧効果が認められ、その効果は 24 時間持続する。
- 3) SHR 及び 2K1C ラットへの連続投与において、著明で安定した降圧効果が認められる。休薬後の血圧の回復は緩徐である。
- 4) SHR において、ヒドロクロロチアジドとの併用により降圧効果の増強が認められる。

##### ③ 降圧作用の持続性 (トラフ/ピーク比)<sup>22)</sup>

本態性高血圧症患者に本剤1mgあるいは2mgを二重盲検法にて1日1回2週間経口投与し、携帯型自動血圧測定 (ABPM) によって求められたトラフ/ピーク比 (T/P比) は、75~100%であった (国外データ)。

##### ④ その他の作用<sup>23) -25)</sup>

- 1) イヌにおいて有意な Na 利尿作用を示す。また、糖尿病性腎症ラットにおいて、尿タンパクの漏出を減少させ、BUN を低下させる。
- 2) SHR において、心肥大、血管肥厚を著明に抑制する。

#### (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

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

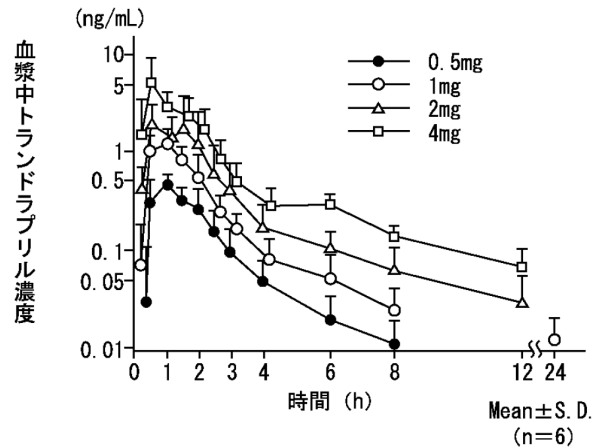
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人における検討

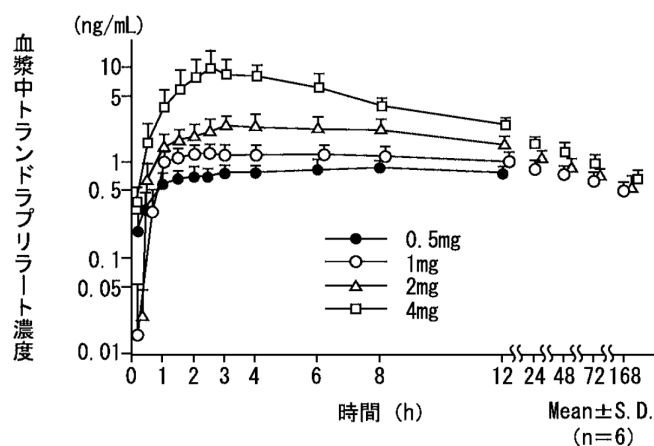
##### 1) 単回投与

トランドラプリル 0.5mg、1mg、2mg 及び 4mg をそれぞれ健康成人男子 6 例に空腹時単回経口投与した。トランドラプリルは速やかに吸収され、最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{max}$ ) は約 1 時間であった。最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) は 0.53~6.28ng/mL であり、ほぼ投与量に比例して増加した。消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 1.3~2.5 時間であり、比較的速やかな消失を示した。一方、活性代謝物のトランドラプリラートの  $t_{max}$  は 2.8~6.8 時間、 $C_{max}$  は 0.83~9.94ng/mL であり、消失は 2 相性を示し、第 I 相目の  $t_{1/2}$  は 5.8~29.6 時間に対して第 II 相目の  $t_{1/2}$  は 96.7~187.7 時間と緩徐であった<sup>1)</sup>。

血漿中トランドラプリル濃度の推移 (単回投与)



血漿中トランドラプリラート濃度の推移 (単回投与)



トランドラプリル及びトランドラプリラートの薬物速度論的パラメータ（単回投与）

	n	Dose (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> I <sup>a)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> II <sup>b)</sup> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)
トランドラプリル	6	0.5	0.53 ± 0.13	1.1 ± 0.5	1.3 ± 0.5		0.92 ± 0.25
	6	1	1.33 ± 0.56	0.8 ± 0.3	1.3 ± 0.3		2.26 ± 0.94
	6	2	2.86 ± 1.74	0.8 ± 0.4	1.8 ± 0.4		4.49 ± 2.55
	6	4	6.28 ± 2.64	0.9 ± 0.7	2.5 ± 0.9		9.36 ± 1.99
トランドラプリレート	6	0.5	0.83 ± 0.18	6.8 ± 2.0	—	—	—
	6	1	1.23 ± 0.31	3.9 ± 1.7	29.6 ± 13.8	187.7 ± 72.1	22.84 ± 5.83
	6	2	2.51 ± 0.68	4.3 ± 1.4	12.4 ± 4.4	125.2 ± 34.2	38.24 ± 9.00
	6	4	9.94 ± 5.21	2.8 ± 0.6	5.8 ± 2.9	96.7 ± 14.4	85.83 ± 18.55

Mean±S.D.

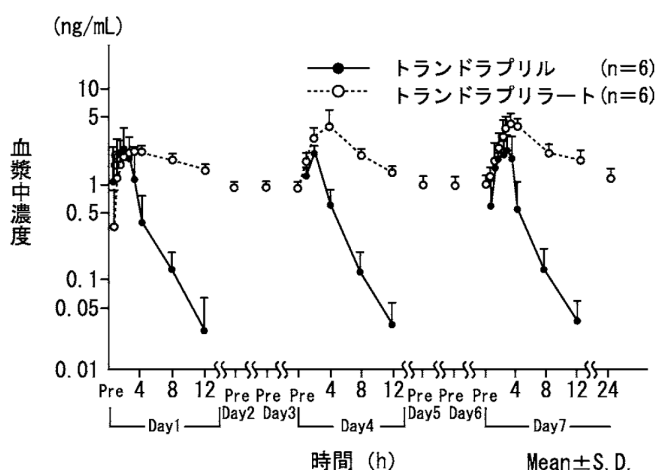
a) : Initial elimination phase (t<sub>max</sub> - 12hr) ,

b) : Prolonged terminal phase (12hr - 168hr)

2) 反復投与

トランドラプリル 2mg を健康成人男子 6 例に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、1 日目と 7 日目では同様の血漿中濃度推移を示し、投与 1 日目と 7 日目の t<sub>max</sub>、C<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub> 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) に有意差は認められなかった。また、トランドラプリラートの 2 日目以降の投与直前値はほぼ一定であり、投与 4 日目と 7 日目の血漿中濃度推移及び薬物速度論的パラメータはほぼ同等であり、投与後 4 日目には定常状態に達した<sup>2)</sup>。

血漿中トランドラプリル及びトランドラプリレート濃度の推移（反復投与）



トランドラプリル及びトランドラプリラートの薬物速度論的パラメータ（反復投与）

	n		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)
トランドラプリル	6	1 日目	3.05 ± 1.05	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.3	7.37 ± 2.83
	6	4 日目	2.20 ± 0.44	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.2	7.12 ± 1.43
	6	7 日目	3.10 ± 0.56	1.9 ± 0.9	1.6 ± 0.2	7.95 ± 2.23
トランドラプリレート	6	1 日目	2.19 ± 0.23	2.8 ± 1.2	14.4 ± 4.8	32.78 ± 3.65
	6	4 日目	4.05 ± 0.61	4.0 ± 0.0	5.1 ± 0.7	43.79 ± 4.60
	6	7 日目	4.68 ± 0.67	3.2 ± 0.7	6.6 ± 1.3	51.26 ± 5.80

Mean ± S.D.

(3) 中毒域

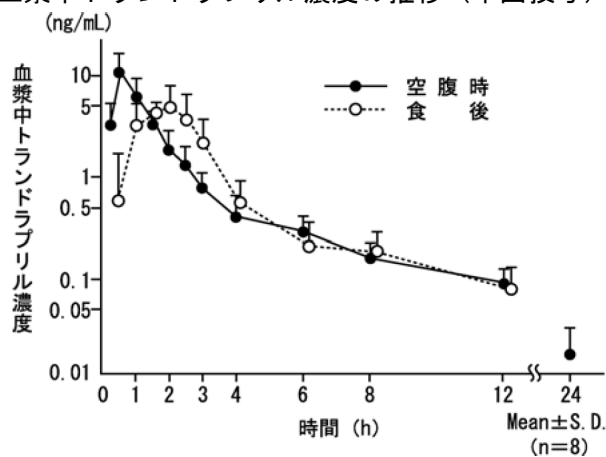
該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

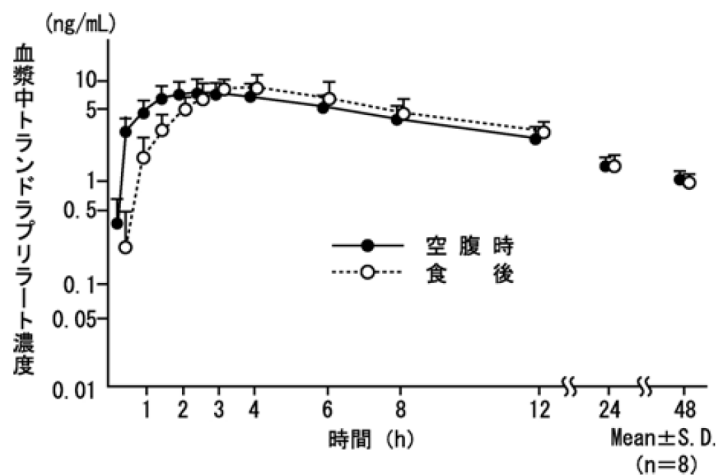
##### 食事の影響試験

トランドラプリル 4mg をクロスオーバー法にて健康成人男子 8 例に空腹時及び食後 30 分に単回経口投与した。トランドラプリルの  $C_{max}$  及び  $t_{max}$  に有意差が認められたが AUC には有意差が認められなかった。また、トランドラプリラートの各パラメータには有意差が認められなかった。摂食によりトランドラプリルの吸収に遅延が認められたが、トランドラプリルの吸収量並びに活性代謝物のトランドラプリラートの薬物動態には影響が少なかった<sup>1)</sup>。

血漿中トランドラプリル濃度の推移 (単回投与)



血漿中トランドラプリラート濃度の推移 (単回投与)



トランドラプリル及びトランドラプリラートの薬物速度論的パラメータ (単回投与)

	n		C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)
トランドラプリル	8	空腹時	11.19 ± 4.74	0.6 ± 0.2	2.4 ± 0.8	13.99 ± 4.15
	8	食後	5.76 ± 2.50*	1.6 ± 0.5**	1.7 ± 0.6	12.08 ± 4.86
トランドラプリレート	8	空腹時	7.48 ± 1.88	2.8 ± 0.6	5.7 ± 1.6	74.12 ± 16.40
	8	食後	7.98 ± 2.63	3.6 ± 0.6	5.7 ± 1.7	76.67 ± 19.59

(paired t-test \* :p<0.05, \*\* :p<0.01)

Mean±S.D.

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

① 単回投与

	用量 (mg)	吸収速度定数 Ka (hr <sup>-1</sup> )	消失速度定数 Kel (hr <sup>-1</sup> )	分布容積 Vd/F (L)
トランドラプリル	0.5	1.086 ± 0.526	0.618 ± 0.242	960.89 ± 393.82
	1	1.296 ± 0.938	0.539 ± 0.122	909.41 ± 255.19
	2	1.114 ± 0.147	0.409 ± 0.093	1393.05 ± 813.89
	4	2.530 ± 1.276	0.309 ± 0.094	1486.05 ± 343.45

	用量 (mg)	吸収速度定数 Ka (hr <sup>-1</sup> )	消失速度定数		分布容積	
			Kel (I) (hr <sup>-1</sup> )	Kel (II) (hr <sup>-1</sup> )	Vd/F (I) (L)	Vd/F (II) (L)
トランドラプリレート	0.5	—	—	—	—	—
	1	2.661 ± 3.152	0.028 ± 0.013	0.004 ± 0.001	180.97 ± 68.64	1138.89 ± 297.97
	2	1.548 ± 0.985	0.063 ± 0.023	0.006 ± 0.001	163.25 ± 85.63	1529.38 ± 266.57
	4	1.411 ± 1.417	0.141 ± 0.054	0.007 ± 0.001	109.33 ± 49.99	1795.98 ± 162.61

Mean±S.D. (n=6)

F : 吸収率 (I) : Initial elimination phase (t<sub>max</sub> - 12hr)  
(II) : Prolonged terminal phase (12hr - 168hr)

② 反復投与

	用量 (mg)		吸収速度定数 Ka (hr <sup>-1</sup> )	消失速度定数 Kel (hr <sup>-1</sup> )	分布容積 Vd/F (L)
トランドラプリル	2	1日目	1.238 ± 0.832 (3)	0.461 ± 0.098 (6)	657.04 ± 244.18 (6)
	2	4日目	1.588 ± 0.071 (2)	0.398 ± 0.041 (6)	731.24 ± 230.56 (6)
	2	7日目	1.827 ± 0.892 (5)	0.435 ± 0.053 (6)	608.38 ± 148.53 (6)

	用量 (mg)		吸収速度定数 Ka (hr <sup>-1</sup> )	消失速度定数 Kel (I) (hr <sup>-1</sup> )	分布容積 Vd/F (I) (L)
トランドラプリレート	2	1日目	1.570 ± 1.643 (5)	0.052 ± 0.014 (6)	245.97 ± 147.55 (6)
	2	4日目	1.409 ± 0.462 (2)	0.137 ± 0.018 (6)	59.58 ± 25.99 (6)
	2	7日目	0.480 (1)	0.110 ± 0.027 (6)	165.64 ± 105.62 (6)

Mean±S.D.

F : 吸収率 (I) : Initial elimination phase (t<sub>max</sub>-12hr) ( ) : 例数

(3) 消失速度定数

「Ⅷ. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

「Ⅷ. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<参考>

① 単回投与

1) ラットに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg経口投与した。投与後15分で血漿中放射能濃度は最大に達し、以後2相性の消失を示した。消化管吸収率は47.2%であった。また、血漿中には未変化体は検出されず、トランドラプリラートとして検出された。

2) イヌに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg経口投与した。血漿中放射能濃度は、投与後35分で最大に達し、以後2相性の消失推移を示した。消化管吸収率は60.1%であった。

② 反復投与

ラットに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg、1日1回21日間反復経口投与した。血液中放射能濃度は、7～14回目以降でほぼ定常状態に達したものと推定された。また単回及び反復投与後の $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ に差は見られず、反復投与による血漿中放射能濃度推移への影響は認められなかった<sup>26)</sup>。

③ 吸収部位

消化管ループ法により、雄ラットの胃、十二指腸、空腸及び回腸からの<sup>14</sup>C-トランドラプリルの吸収率を検討した。十二指腸からの吸収が最も高かった<sup>26)</sup>。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

<参考>

ラットに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg経口投与した。脳への移行性は極めて低かった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

<参考>

妊娠18日目のラットに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg経口投与した。胎児の組織内濃度は母体血漿中濃度の8～13%と低値であり、消失も速やかであった。胎児全体には投与量の0.01%が移行したに過ぎなかった<sup>26)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

<参考>

哺育中ラットに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg経口投与した。血漿中C<sub>max</sub>が233ng eq./mLであるのに対し、乳汁中C<sub>max</sub>は、投与後8時間に15ng eq./mLに達したのち、半減期43時間で消失した<sup>26)</sup>。

### (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

<参考>

#### ① 組織内濃度

##### 1) 単回投与

ラットに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg経口投与した。投与後1時間までにいずれの組織内放射能濃度も最高値に達し、組織移行性は速やかであった。投与後24時間では下垂体、肺及び大動脈で比較的高い放射能濃度を認めたが、168時間(7日目)では肺を除いてほとんどの組織で放射能は消失した。

##### 2) 反復投与

ラットに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg、1日1回21日間反復経口投与した。大脳、骨格筋、精巣上体及び小腸は21回投与までわずかに上昇する傾向を示したが、その他の組織内放射能濃度は7~14回目ではほぼ定常状態に達した<sup>26)</sup>。

#### ② 血球への移行性

ラットに<sup>14</sup>C-トランドラプリルを1mg/kg経口投与した。血液中濃度に対する血漿中濃度の比は1.4~1.8であり、血球への移行はほとんど認められなかった。

### (6) 血漿蛋白結合率

ヒトに本剤2mgを経口投与後、15分、1、2、4、8、24時間における血漿蛋白結合率を限外ろ過法で測定した結果、トランドラプリルが80.1~87.3%、トランドラプリラートが81.7~93.1%であった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

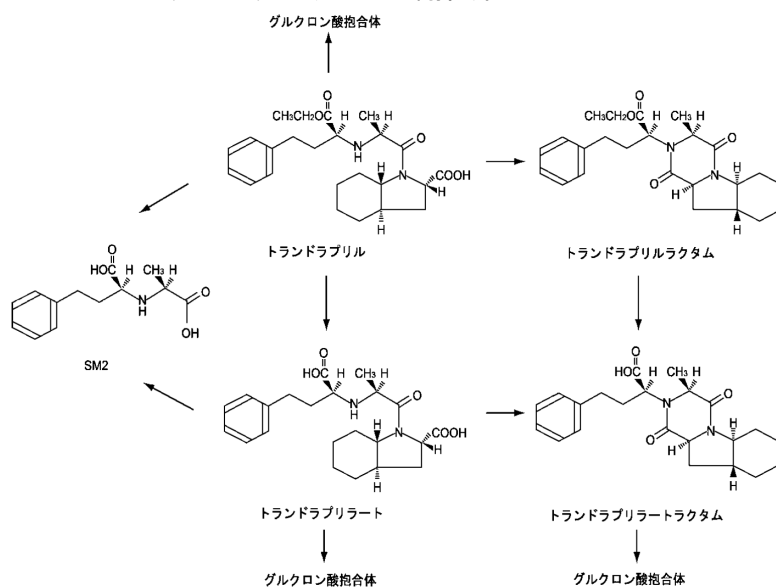
#### ① 代謝部位

トランドラプリルのトランドラプリラートへの加水分解過程を*in vitro*で検討した。ラット及びマウス血漿中では極めて速やかにトランドラプリラートに加水分解されたが、イヌ、サル及びヒト血漿のエステラーゼ加水分解活性はラット及びマウス血漿に比べ著しく低かった。また、雄ラットの各種組織ホモジネートを用い、組織エステラーゼ加水分解活性を調べたところ、血漿>腎>肝>小腸の順であった。このことより吸収されたトランドラプリルは主に血漿及び肝でトランドラプリラートに加水分解されることが示された。

#### ② 代謝経路

<sup>14</sup>C-トランドラプリルを経口投与したときのヒトあるいは動物における推定代謝経路を以下に示す。

## トランドラプリルの代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率  
加水分解酵素 (エステラーゼ)

(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活性比、存在比率  
代謝物の活性：有り

本剤はプロドラッグであり、加水分解により活性型のトランドラプリラートに代謝される。精製ウサギ肺 ACE を用いたトランドラプリラートの ACE 阻害作用は、トランドラプリル (未変化体) の 2200 倍強力であった<sup>18)</sup>。

## 7. 排泄

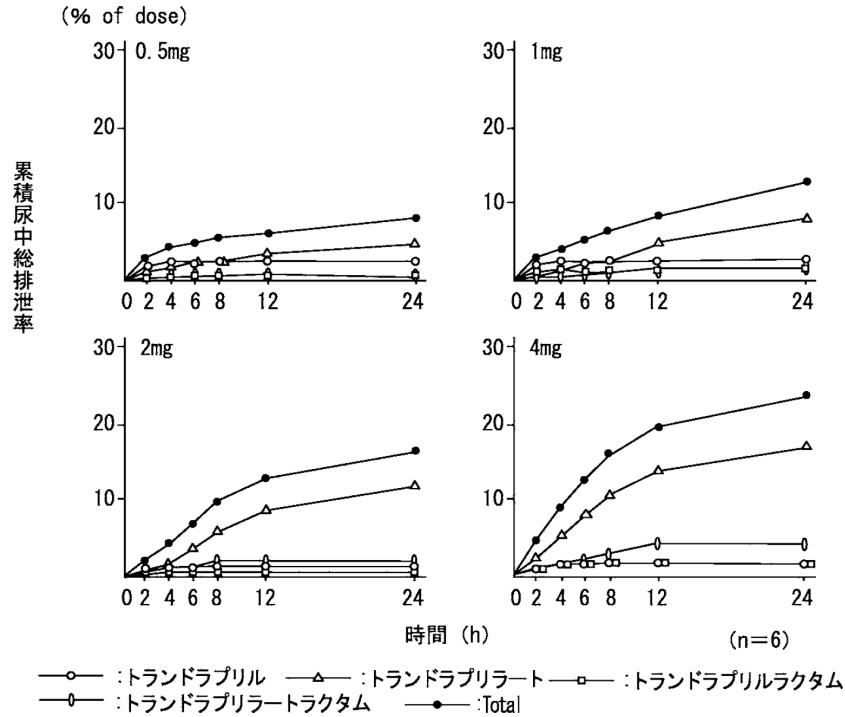
### ① 健康成人における検討

#### 1) 単回投与

トランドラプリル 0.5mg、1mg、2mg 及び 4mg をそれぞれ健康成人男子 6 例に空腹時単回経口投与した。投与後 24 時間までの未変化体及び代謝物の総累積尿中排泄率は 7.3%~22.9% と低く、主としてトランドラプリラートとして排泄された<sup>1)</sup>。



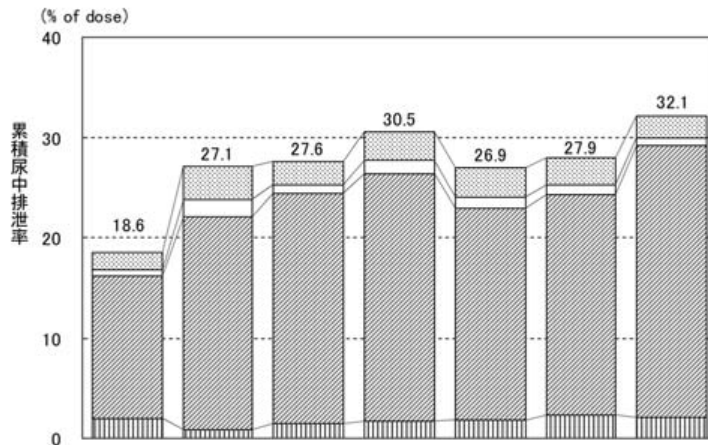
### 累積尿中排泄率の推移（単回投与）



### 2) 反復投与

トランドラプリル 2mg を健康成人男子 6 例に 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与し、連続投与中の投与後 24 時間までの尿中排泄量を測定した。連続投与中の投与後 24 時間までの累積尿中総排泄率は、投与後 2 日目から 7 日目まで約 30%と一定であった<sup>2)</sup>。

### 累積尿中排泄率の推移（反復投与）

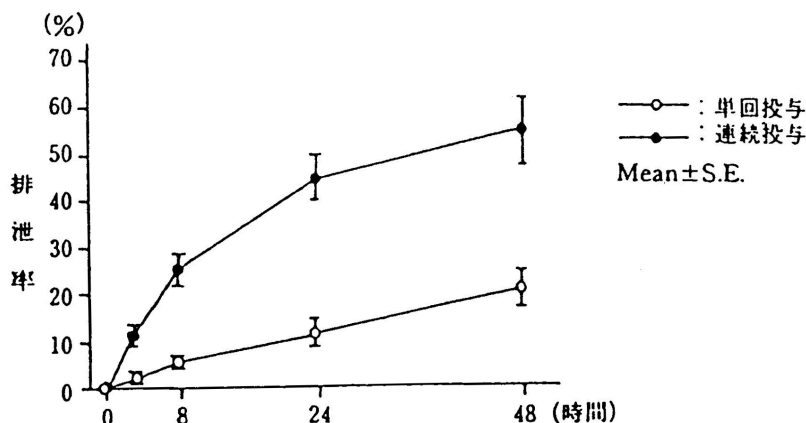


	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
トランドラプリル	1.99	0.92	1.42	1.70	1.81	2.32	2.04
トランドラプリラート	14.21	21.17	23.03	24.69	21.13	21.98	27.11
トランドラプリルラクタム	0.66	1.72	0.83	1.29	1.14	0.95	0.76
トランドラプリラートラクタム	1.69	3.30	2.29	2.86	2.86	2.67	2.20

② 腎機能障害患者における検討

種々の程度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：平均 23.0mL/min、血清クレアチニン：平均 2.8mg/dL）9 例に対し、試験開始 1 日目にトランドラプリル 1mg を朝食 30 分後に投与、翌日は休薬日とし、この 2 日間を単回投与試験期間とした。3 日目から 7 日間はトランドラプリル 1mg を毎朝食後に投与し、反復投与試験期間とした。排泄量の 70~90%は活性代謝物のトランドラプリラートであった。累積総排泄率は単回投与に比較して反復投与で有意に上昇していた<sup>27)</sup>。

腎機能障害患者における累積尿中排泄率



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析

トランドラプリルならびにトランドラプリラートの透析膜による吸着性及び膜透過性について、下表のダイアライザを用いて再循環灌流法（閉鎖循環回路）により検討したところ、トランドラプリルは一部の膜で吸着が認められたが、吸着量が極めて少ないことから実際の影響は少ないと考えられた。一方、透過性の指標である SC（みかけのふるい係数：sieving coefficient）からは、体外へ除去される可能性が示唆されたので、透析患者へのトランドラプリルの投与に際しては透析終了後に投与するなどの工夫が必要と考えられた<sup>28)</sup>。

ダイアライザの素材

ダイアライザ	素材
AM-FP-150	CUP : cuprammonium rayon
APS-150	PS : polysulfone
PAN-150 SF	PAN : polyacrylonitrile
KF-15-C	EVAL (KF) : ethylene vinyl alcohol
EV-15-CH	EVAL (EV) : ethylene vinyl alcohol
FB-150-U	CTA : cellulose triacetate
BK-1.6U	PMMA : polymethylmethacrylate
ALWALL PLUS15	RC : regenerated cellulose

## 測定結果

### ① トランドラプリルの濃度推移

PS膜及びPMMA膜においては、トランドラプリル初期濃度を100%とした時の灌流開始15分後における血清灌流液中トランドラプリル濃度は75.9%及び60.0%と低下が認められ、この濃度は120分間還流を行ってもほとんど変化しなかった。それ以外の透析膜では濃度低下は認められなかった。一方、濾液中のトランドラプリル濃度は、全ての透析膜で灌流開始15分後に血清灌流中の初期トランドラプリル濃度の約20%まで増加した後、ほぼ一定となった。

### ② トランドラプリラートの濃度推移

トランドラプリラート初期濃度を100%とした時の灌流開始15分後における血清灌流液中トランドラプリラート濃度は、RC膜及びCTA膜を除いて約80~90%となり、若干の低下が認められ、この濃度は120分間透析を行ってもほとんど変化しなかった。一方、濾液中のトランドラプリラート濃度は、灌流開始15分後に血清灌流液中の初期トランドラプリラート濃度の約50~65%まで増加した後、ほぼ一定値を示した。

ダイアライザのみかけのふるい係数 (SC\*)

素 材	トランドラプリル		トランドラプリラート	
	灌流時間 (min.)		灌流時間 (min.)	
	30	120	30	120
CUP	0.25	0.26	0.68	0.68
PS	0.17	0.21	0.56	0.67
PAN	0.24	0.23	0.81	0.67
EVAL (KF)	0.22	0.27	0.61	0.72
EVAL (EV)	0.28	0.27	0.74	0.68
CTA	0.20	0.17	0.64	0.47
PMMA	0.32	0.31	0.75	0.69
RC	0.20	0.19	0.69	0.56

\* : 濾液中薬物濃度/血清灌流中薬物濃度

## 10. 特定の背景を有する患者

### 腎機能障害患者における検討

腎機能障害患者 9 例に本剤 1mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したとき、最終日のトランドラプリラートの  $C_{max}$  は、健康成人での 3.33ng/mL に比較し、腎機能障害例では 6.69ng/mL と約 2 倍の有意な増加が認められ、AUC は健康成人 49.57ng・hr/mL に対して、腎機能障害例では、106.61ng・hr/mL と約 2.2 倍の有意な増加が認められた<sup>27), 29), 30)</sup>。

## 11. その他

該当しない

## 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

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。〕

2.3 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 [10.1 参照]

2.4 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 [10.1 参照]

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.6 アリスキレンフマル酸塩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） [10.1 参照]

2.7 サクビトリ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 [10.1 参照]

〈解説〉

2.2 ACE がブラジキニンの不活性化に関与していることから、ブラジキニンの代謝が低下し、組織内にブラジキニンが蓄積することにより、上記の症状が発症すると考えられている<sup>31)</sup>。

2.3 ACE 阻害剤投与中にデキストラン硫酸固定化セルロース<sup>32)</sup>、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した場合、ショックが発現したとの報告がある。

2.4 ACE 阻害剤投与中にアクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜（AN69®）を用いた透析を受けると、アナフィラキシー様症状を発現したとの報告がある<sup>33)</sup>。

2.5 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<sup>34)</sup>。

2.6 2012年6月にアリスキレンフマル酸塩（直接的レニン阻害剤、適応症：高血圧症、販売名ラジレス、ノバルティス ファーマ）の国際的大規模臨床試験の結果を受けて、ラジレスの「使用上の注意」の改訂が実施されたことから、ラジレスの記載との整合性を図るため追記した。

2.7 2020年6月にサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（販売名：エンレスト）が承認され、その添付文書でトランドプリルが併用禁忌に設定されたことから、エンレストの記載との整合性を図るため追記した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

8.1 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。  
8.2 手術前 24 時間は投与しないことが望ましい。

〈解説〉

- 8.1 本剤投与に伴う急激な血圧低下に対する注意を喚起するため。
- 8.2 手術中の血圧管理に影響を及ぼすおそれがあるため。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 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  
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。腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがある。
  - 9.1.2 高カリウム血症の患者  
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。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。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、血清カリウム値に注意すること。
  - 9.1.3 重症の高血圧症患者  
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。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。
  - 9.1.4 嚴重な減塩療法中の患者  
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。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。

### (2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
  - 9.2.1 腎機能障害のある患者  
定期的に腎機能検査を行うこと。[16.6.1 参照]
  - 9.2.2 重篤な腎機能障害のある患者(クレアチンクリアランスが 30mL/分以下、又は血清クレアチニン値が 3mg/dL 以上)  
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。[16.6.1 参照]
  - 9.2.3 血液透析中の患者  
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。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。

### (3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 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。[16.5 参照]

### (4) 生殖能を有する者

- 9.4 生殖能を有する者
  - 9.4.1 妊娠する可能性のある女性  
妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響(腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等)が認められた例が報告されている<sup>35) 36)</sup>。  
本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治

療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。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。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
  - ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
  - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
  - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

## (5) 妊婦

### 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。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又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、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、肺の低形成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又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗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。[2.5、9.4.1参照]

#### <解説>

ACE阻害剤にヒトで催奇形性があるか否かについては、十分なデータはない。しかし、海外において種々の報告があり、妊婦に対してはACE阻害剤を用いるべきではないと考えられる。妊娠初期における胎児への影響については十分に議論されていないが、Cooperらは、妊婦約29,500例を対象とした疫学調査にて、妊娠初期におけるACE阻害剤投与により胎児奇形の発現リスクが上昇した(降圧剤が投与されていない群と比較した相対リスクは2.71(95%信頼区間、1.72-4.27)であった)と報告している<sup>37)</sup>。さらに、妊婦にACE阻害剤を使用されるケースの増加や胎児への影響に関する文献も報告されている<sup>38)、39)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 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)で乳汁中へ移行することが認められている。

#### <解説>

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項目参照。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

小児への使用経験はなく、安全性を検討した成績はないため。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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。一般に過度の降圧は好ましくないとされている。また、脳梗塞等が起こるおそれがある。

#### <解説>

一般に高齢者では、腎・肝機能の低下による排泄遅延などにより、薬物濃度が上昇しやすいとさ

れている。高血圧は脳血管障害の最も重要な危険因子であり、さらに高血圧患者は脳循環の自動調節能の作動範囲が血圧の高い方に偏位していることから、脳灌流圧の下降に際して正常血圧者に比べ虚血に陥り易いといわれている。また、加齢による動脈硬化、圧受容体の機能低下、自律神経の不安定等により、血圧調整機構が十分に働いていない可能性もあるため。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

10.1 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ェレーシスの施行 リポソーパー® イムソーパー TR® セルソーパー® 等 [2.3参照]	血圧低下、潮紅、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻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® [2.4参照]	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。
アリスキレンフマル酸塩 ラジレス (糖尿病患者に使用する場合。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。) [2.6参照]	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。	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。
サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物 エンレスト [2.7参照]	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。

<解説>

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照



(2) 併用注意とその理由

10.2 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 トリアムテレン 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)
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、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い、用量を調節するなど注意すること。利尿降圧剤を投与開始直後の患者では特に注意すること。	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。	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。
アリスキレンフマル酸塩	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 <sup>2</sup> 未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩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。	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。
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。  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、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。  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	過度の血圧低下が引き起こさ	本剤のキニン分解抑制作用と

	れる可能性がある。	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。

<解説>

**【アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤】**

アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤の単独投与群に比し、両剤の併用群では、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧の発現リスクが高まるというメタアナリシスの文献が報告されていることから、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成26年6月3日付）により「相互作用」の「併用注意」の項に「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤」を追記し、注意喚起した<sup>40),41)</sup>。

**【非ステロイド性消炎鎮痛剤】**

非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) は、シクロオキシゲナーゼを阻害することによりプロスタグランジン (PG) の産生を抑制し、本剤の PG 合成促進作用を介した降圧作用を減弱させるおそれがある。また、NSAIDs と ACE 阻害剤の併用により腎機能の悪化が報告されている<sup>42) - 44)</sup>。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血管浮腫（頻度不明）

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。

11.1.2 腎機能障害の増悪（頻度不明）

腎機能障害の急性増悪があらわれることがある。

11.1.3 高カリウム血症（頻度不明）

11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。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。

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 $\gamma$ -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。

11.1.6 膵炎（頻度不明）

<解説>

承認時までの調査（510例）及び市販後の使用成績調査（5,855例）の安全性解析対象合計6,365例中709例（11.14%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、咳嗽446件（7.01%）、ALT (GPT) 上昇20件（0.31%）、LDH上昇18件（0.28%）、CPK上昇18件（0.28%）、血中尿酸上昇17件（0.27%）であった。（再審査終了時）

重大な副作用は、血管浮腫（0.1%未満）、腎機能障害の増悪（0.1%未満）、高カリウム血症（0.1%未満）、横紋筋融解症（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（0.1%未満）、膵炎（頻度不明）であった。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液			白血球減少	貧血、血小板減少
腎臓			BUN、クレアチニンの上昇	
過敏症			発疹、そう痒	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			嘔気、腹部不快感、腹部膨満感、便秘	嘔吐、下痢、腹痛
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDH 等の上昇		
呼吸器	乾性の咳嗽		嘔声、息切れ、咽頭部刺激感等	
その他		CK の上昇	血清カリウムの上昇、尿酸の上昇、ほてり、倦怠感	低血糖

<参考情報>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	129	1,492	1,600
調査症例数	510	5,855	6,365
副作用等の発現症例数	80	629	709
副作用等の発現件数	128	760	888
副作用等の発現症例率 (%)	15.69	10.74	11.14

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 (%)		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
<b>皮膚・皮膚付属器障害</b>	3 (0.59)	19 (0.32)	22 (0.35)
血管浮腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
蕁麻疹	-	3 (0.05)	3 (0.05)
そう痒（症）	-	3 (0.05)	3 (0.05)
かゆみ	2 (0.39)	2 (0.03)	4 (0.06)
皮膚そう痒症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	-	5 (0.09)	5 (0.08)
皮疹	1 (0.20)	3 (0.05)	4 (0.06)
薬疹	-	2 (0.03)	2 (0.03)
*汗腺障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>筋・骨格系障害</b>	-	1 (0.02)	1 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
*骨折	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	7 (1.37)	34 (0.58)	41 (0.64)
嘔声	1 (0.20)	-	1 (0.02)
*肩こり	1 (0.20)	-	1 (0.02)
意識障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*異常感覚	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*口内感覚異常	-	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	2 (0.39)	4 (0.07)	6 (0.09)
頭重（感）	-	4 (0.07)	4 (0.06)
*口唇しびれ（感）	-	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	1 (0.20)	12 (0.20)	13 (0.20)
立ちくらみ	-	2 (0.03)	2 (0.03)
ふらつき（感）	2 (0.39)	8 (0.14)	10 (0.16)
ふらふら（感）	-	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい感	-	2 (0.03)	2 (0.03)
<b>自立神経系障害</b>	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*意識喪失	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>視覚障害</b>	-	3 (0.05)	3 (0.05)
*霧視（感）	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*複視	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*流涙	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>聴覚・前庭障害</b>	-	3 (0.05)	3 (0.05)
*耳鳴	-	3 (0.05)	3 (0.05)
その他の特殊感覚障害	-	4 (0.07)	4 (0.06)
*味覚異常	-	4 (0.07)	4 (0.06)
<b>精神障害</b>	-	1 (0.02)	1 (0.02)
眠気	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>消化管障害</b>	6 (1.18)	19 (0.32)	25 (0.39)
嘔気	1 (0.20)	6 (0.10)	7 (0.11)
*嘔吐	-	2 (0.03)	2 (0.03)
*口角炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
下痢	-	2 (0.03)	2 (0.03)
軟便	2 (0.39)	-	2 (0.03)
*口内のあれ	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*口渇感	-	2 (0.03)	2 (0.03)
*胃もたれ感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*食欲不振	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*舌荒れ	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*舌痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
胃不快感	1 (0.20)	2 (0.03)	3 (0.05)
*胃痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
心窩部不快感	1 (0.20)	-	1 (0.02)
腹部不快感	2 (0.39)	-	2 (0.03)
便秘	1 (0.20)	3 (0.05)	4 (0.06)
腹部膨満感	1 (0.20)	-	1 (0.02)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	12 (2.35)	32 (0.55)	44 (0.69)
黄疸	-	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能異常	-	6 (0.10)	6 (0.09)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
肝機能障害	-	3 (0.05)	3 (0.05)
肝機能障害の増悪	-	2 (0.03)	2 (0.03)
肝障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
GOT 上昇	8 (1.57)	8 (0.14)	16 (0.25)
GPT 上昇	10 (1.96)	10 (0.17)	20 (0.31)
γ-GTP 上昇	-	15 (0.26)	15 (0.24)
<b>代謝・栄養障害</b>	<b>22 (4.31)</b>	<b>57 (0.97)</b>	<b>79 (1.24)</b>
AI-P 上昇	2 (0.39)	5 (0.09)	7 (0.11)
LDH 上昇	5 (0.98)	13 (0.22)	18 (0.28)
CPK 上昇	6 (1.18)	12 (0.20)	18 (0.28)
高カリウム血症	-	4 (0.07)	4 (0.06)
血清カリウム上昇	4 (0.78)	5 (0.09)	9 (0.14)
*血糖上昇	1 (0.20)	-	1 (0.02)
*血清コレステロール上昇	-	8 (0.14)	8 (0.13)
*高脂血症	-	2 (0.03)	2 (0.03)
高尿酸血症	-	2 (0.03)	2 (0.03)
血中尿酸上昇	4 (0.78)	13 (0.22)	17 (0.27)
*低カリウム血症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*低蛋白血症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*低ナトリウム血症	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*尿糖	1 (0.20)	-	1 (0.02)
*糖尿病	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*血清アルブミン低下	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*血清クロール上昇	1 (0.20)	-	1 (0.02)
*血清無機リン低下	1 (0.20)	-	1 (0.02)
*低血糖性昏睡	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>内分泌障害</b>	<b>-</b>	<b>1 (0.02)</b>	<b>1 (0.02)</b>
*脱毛（症）	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>心・血管障害（一般）</b>	<b>-</b>	<b>5 (0.09)</b>	<b>5 (0.08)</b>
*起立性低血圧	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*血圧上昇	-	1 (0.02)	1 (0.02)
低血圧	-	2 (0.03)	2 (0.03)
*心胸比増大	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>心筋・心内膜・心膜・弁膜障害</b>	<b>-</b>	<b>2 (0.03)</b>	<b>2 (0.03)</b>
*心筋梗塞	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*心筋障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	<b>1 (0.20)</b>	<b>10 (0.17)</b>	<b>11 (0.17)</b>
心悸亢進	-	1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	1 (0.20)	7 (0.12)	8 (0.13)
*頻脈	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*脈拍異常	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>血管（心臓外）障害</b>	<b>1 (0.20)</b>	<b>2 (0.03)</b>	<b>3 (0.05)</b>
*脳梗塞	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*脳出血	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*末梢冷感	1 (0.20)	-	1 (0.02)
<b>呼吸器系障害</b>	<b>32 (6.27)</b>	<b>425 (7.26)</b>	<b>457 (7.18)</b>
咽頭異常感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
咽頭異和感	2 (0.39)	9 (0.15)	11 (0.17)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
咽頭刺激感	-	8 (0.14)	8 (0.13)
咽頭不快感	2 (0.39)	6 (0.10)	8 (0.13)
咽頭閉塞感	-	3 (0.05)	3 (0.05)
*咽頭発赤	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*痰	-	2 (0.03)	2 (0.03)
*気管支喘息	-	1 (0.02)	1 (0.02)
喘息状態	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*呼吸困難	-	1 (0.02)	1 (0.02)
息切れ	1 (0.02)	-	1 (0.02)
咳嗽	31 (6.08)	415 (7.09)	446 (7.01)
*肺炎	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*喉頭痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>赤血球障害</b>	2 (0.39)	14 (0.24)	16 (0.25)
貧血	-	8 (0.14)	8 (0.13)
赤血球減少	2 (0.39)	3 (0.05)	5 (0.08)
ヘマトクリット値減少	1 (0.20)	1 (0.02)	2 (0.03)
ヘモグロビン減少	2 (0.39)	2 (0.03)	4 (0.06)
<b>白血球・網内系障害</b>	5 (0.98)	13 (0.22)	18 (0.28)
*好酸球増多（症）	1 (0.20)	4 (0.07)	5 (0.08)
白血球減少（症）	1 (0.20)	6 (0.10)	7 (0.11)
*白血球増多（症）	3 (0.59)	1 (0.02)	4 (0.06)
*リンパ球減少	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*好塩基球増多（症）	-	1 (0.02)	1 (0.02)
<b>血小板・出血凝血障害</b>	1 (0.20)	3 (0.05)	4 (0.06)
*血小板増加	1 (0.20)	-	1 (0.02)
血小板減少（症）	-	3 (0.05)	3 (0.05)
<b>泌尿器系障害</b>	9 (1.76)	32 (0.55)	41 (0.64)
血中クレアチニン上昇	4 (0.78)	10 (0.17)	14 (0.22)
*クレアチニンクリアランス低下	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*血尿	-	1 (0.02)	1 (0.02)
腎機能悪化	-	3 (0.05)	3 (0.05)
腎機能障害	-	3 (0.05)	3 (0.05)
*腎不全	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*腎不全悪化	-	1 (0.02)	1 (0.02)
腎障害	-	1 (0.02)	1 (0.02)
腎機能障害の増悪	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*蛋白尿	-	2 (0.03)	2 (0.03)
*尿蛋白陽性	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*尿中 WBC 増加	3 (0.59)	1 (0.02)	4 (0.06)
*残尿感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*頻尿	-	2 (0.03)	2 (0.03)
<b>一般的全身障害</b>	6 (1.18)	10 (0.17)	16 (0.25)
アナフィラキシー・ショック	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*血液沈降速度亢進	1 (0.20)	-	1 (0.02)
*顔面浮腫	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*顔面腫脹感	1 (0.20)	-	1 (0.02)
胸痛	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*胸部圧迫感	-	1 (0.02)	1 (0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）		
	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
*胸部不快感	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*疼痛	1 (0.20)	-	1 (0.02)
*鈍痛	1 (0.20)	-	1 (0.02)
倦怠（感）	1 (0.20)	-	1 (0.02)
気分不良	-	3 (0.05)	3 (0.05)
顔面潮紅	-	1 (0.02)	1 (0.02)
熱感	1 (0.20)	-	1 (0.02)
のぼせ（感）	-	1 (0.02)	1 (0.02)
*CRP 上昇	1 (0.20)	-	1 (0.02)

\*：再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

主な症状は過度の血圧低下である。

#### 13.2 処置

生理食塩液の静脈内投与等の適切な処置を行うこと。

<解説>

過度の血圧低下、ときに徐脈が発現する可能性がある。本剤の血管拡張作用による相対的な循環血液量減少が起こるためである。血圧低下の症状としては、気が遠くなる、もうろうとする、ふらふらする、錯乱、また、脳血流量の軽度から中等度の減少による視力障害がある。より重篤な脳血流量減少では失神と全身痙攣が続いて起こることもある。このような血圧低下が発現した場合には、補液等により循環血漿量を是正すること。

## 11. 適用上の注意

### 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。

<解説>

患者が薬剤包装の PTP から取り出さずにそのまま飲み込み緊急な処置を必要とする誤飲事故が増加したことから、誤飲防止のため日薬連の自主申し合わせとして記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

<解説>

オランダの研究によれば、インスリンあるいは経口血糖降下剤で治療中の糖尿病患者で ACE 阻害剤を服用している例では低血糖で入院する率が高く、低血糖による入院の 13.8%は ACE 阻害

剤の服用に関係する可能性がある」と報告されている。少なくとも1年以上インスリンまたは経口血糖降下剤を服用していた患者が、低血糖により入院する危険性はACE阻害剤により2~4倍増加している。また、フランスの副作用モニタリングセンターによると、1985~1990年の間に経口血糖降下剤にて治療中の患者において低血糖をきたした症例の調査を行ったところ、98例中、ACE阻害剤の関与があったものは9例あった。

**(2) 非臨床試験に基づく情報**  
設定されていない



## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

#### トランドラプリルの安全性薬理試験

試験項目	動物 (n)	試験方法	投与経路 投与量 (mg/kg)	試験成績 (最大無影響量 mg/kg)	
一般症状及び行動	マウス (8)	多角的観察法	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)	
中枢神経系	自発運動量	マウス (10)	回転カゴ法	経口 3, 10, 30	影響なし (30)
	麻酔作用	マウス (10)	バルビツール睡眠	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	痙攣作用	マウス (10)	ペンテトラゾル痙攣電 撃ショック	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	痛覚	マウス (8~ 10)	酢酸ライジング法 熱板法	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	体温	マウス (10)	直腸温	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	抗うつ作用	マウス (10)	レセルピン拮抗反応	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	抗コリン作用	マウス (10)	オキシトレモリン拮抗 反応	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	抗セロトニン 作用	マウス (10)	5-ヒドロキシトリプトフ ァン拮抗反応	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	ドパミン様作用	ラット (6)	アポモルヒネ拮抗・増 強反応	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
体性神経系	神経筋接合部	ラット (3)	横隔膜神経筋標本	<i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)
	筋弛緩作用	マウス (10)	懸垂試験	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	局所麻酔作用	モルモット (5)	角膜反射	点眼 1, 5%溶液	影響なし (5%)
自律神経系・平滑筋	摘出回腸	モルモット (4)	静止時筋緊張, ACh, ヒスタミン, BaCl <sub>2</sub> , セロトニン, AI 収縮	<i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> mol/L 3×10 <sup>-7</sup> ~1×10 <sup>-5</sup> mol/L (AI)	AI収縮を濃度依存的に強 く抑制 (<3×10 <sup>-7</sup> mol/L) 他には影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)
	摘出精囊	モルモット (4)	エピネフリン収縮	<i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)
	瞳孔径	マウス (10)	瞳孔径の測定	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)

(続き)

試験項目	動物 (n)	試験方法	投与経路 投与量 (mg/kg)	試験成績 (最大無影響量 mg/kg)	
呼吸・循環器系	呼吸運動・循環動態	ウサギ (5)	麻酔下での測定	静脈内 0.3, 3, 10	血圧下降、頸動脈血流減少 (<0.3) 呼吸数、心電図等に影響なし (10)
	咳に関する試験	モルモット (6)	カプサイシン誘発咳反射	経口×2週間 0.3, 1, 3	1,3mg/kg の連投でカプサイシン誘発咳反射を増強させる傾向 (3)
	気管支	モルモット (5)	ヒスタミン, ACh 気管支痙攣	静脈内 0.1, 0.3, 1, 3, 10	影響なし (10)
	摘出心房	モルモット (4)	自動運動	<i>in vitro</i> $1 \times 10^6, 10^5, 10^4 \text{mol/L}$	影響なし ( $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ )
消化器系	腸管内輸送能	ラット (10)	炭末輸送能	経口 1, 3, 10, 30	30mg/kg で輸送能の低下 (10)
	胃内容排出能	ラット (10)	Brodie-Kundrats 法	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	胃液分泌	ラット (10)	Shay 法	経口 1, 3, 10, 30	30mg/kg で分泌量の有意な増加 (10)
	唾液分泌	ラット (10)	麻酔下, 綿球法	静脈内 0.03, 0.3, 3, 10	0.3mg/kg 以上で唾液分泌の亢進 (0.03)
	胃粘膜	ラット (10)	胃粘膜障害部位の計測	経口 3, 10, 30	30mg/kg で 3/10 例に胃粘膜の軽度な損傷 (10)
水及び電解質代謝	ラット (12)	0~5, 5~24 時間蓄尿	経口 1, 3, 10, 30	30mg/kg で尿量の有意な増加、Na/K 比の上昇傾向 (10)	
その他	血液凝固系	ラット (9~10)	プロトロンビン時間 ワルファリン凝固	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	血小板凝集	ウサギ (6)	アラキドン酸, ADP, PAF, コラーゲン凝集	<i>in vitro</i> $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$	影響なし ( $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ )
	溶血作用	ウサギ (3)	37°C, 30 分の溶血作用	<i>in vitro</i> $1 \times 10^6, 10^5, 10^4 \text{mol/L}$	影響なし ( $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ )
	血糖値	ラット (10)	ヘキソキナーゼ酵素法	経口 1, 3, 10, 30	影響なし (30)
	炎症に及ぼす影響 <sup>45)</sup>	ラット (8)	カラゲニン, BK, PAF, デキストラン浮腫	経口 0.03, 0.3, 3, 30	カラゲニン浮腫、BK浮腫を増強、PAF浮腫を抑制 (<0.03) デキストラン浮腫に影響なし (30)

ACh: アセチルコリン, ADP: アデノシン二リン酸, AI: アンジオテンシンI, BaCl<sub>2</sub>: 塩化バリウム,  
BK: ブラジキニン, PAF: 血小板活性化因子

トランドラプリラートの安全性薬理試験

試験項目	動物 (n)	試験方法	投与経路 投与量 (mg/kg)	試験成績 (最大無影響量 mg/kg)
体性神経系	神経筋接合部	ラット (3)	横隔膜神経筋標本 <i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)
	局所麻酔作用 局所刺激作用	ウサギ (3)	角膜反射 結膜, 角膜の障害度	点眼 1, 5%溶液 影響なし (5%)
自律神経系・平滑	摘出回腸	モルモット (3~4)	静止時筋緊張, ACh, ヒスタミン, BaCl <sub>2</sub> , セロトニン, AI 収縮 <i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> mol/L 3×10 <sup>-9</sup> ~1×10 <sup>-7</sup> mol/L (AI)	AI 収縮を用量依存的に抑制 (<3×10 <sup>-9</sup> mol/L) 他には影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)
	摘出精囊	モルモット (5)	エピネフリン収縮 <i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)
呼吸・循環器	呼吸運動・ 循環動態	ウサギ (5)	麻酔下での測定 静脈内 0.3, 3, 10	血圧下降, 頸動脈血流減少 (<0.3) 呼吸数, 心電図等に影響なし (10)
	摘出心房	モルモット (3~4)	自動運動 <i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)
消化器系	唾液分泌	ラット (10)	麻酔下, 綿球法 静脈内 0.03, 0.3, 3, 10	0.3mg/kg以上で唾液分泌の亢進 (0.03)
	胃粘膜	ラット (10)	胃粘膜障害部位の計測 経口 3, 10, 30	30mg/kg で 2/10 例に胃粘膜の軽度な損傷 (10)
その他	血小板凝集	ウサギ (4)	アラキドン酸, ADP, PAF, コラーゲン凝集 <i>in vitro</i> 1×10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)
	溶血作用	ウサギ (3)	37°C, 30 分の溶血作用 <i>in vitro</i> 1×10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> mol/L	影響なし (1×10 <sup>-4</sup> mol/L)

ACh: アセチルコリン, BaCl<sub>2</sub>: 塩化バリウム, AI: アンジオテンシン I, ADP: アデノシン二リン酸, PAF: 血小板活性化因子

(3) 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

トランドラプリル及びトランドラプリラートのLD<sub>50</sub> (mg/kg) は下表の通りである。症状及び剖検では、いずれの動物種、投与経路においても薬物に特異的な所見は見られなかった。

トランドラプリル及びトランドラプリラートの LD<sub>50</sub> 値

化合物	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	
			雄	雌
トランドラプリル	マウス (ICR 系) 5 週齢	経口	4,875	3,990
		腹腔内	1,285	1,330
	ラット (SD 系) 5 週齢	経口	>5,000	>5,000
		腹腔内	1,420	1,435
イヌ (ビーグル) 6~8 カ月齢	経口	約 2,000	約 2,000	

トランドラフ リアート	マウス (ICR 系) 5 週齢	静脈内	約 3,000	>3,000
	ラット (SD 系) 5 週齢	静脈内	>2,000	>2,000

## (2) 反復投与毒性試験

ラットに 4~100mg/kg/日を 30 日間及び 0.05~25mg/kg/日を 12 ヶ月<sup>46)</sup> 経口投与した結果、30 日間投与では、4mg/kg 以上で体重の増加抑制、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少、胃粘膜の潰瘍並びに腎尿細管上皮の好塩基性化と尿管拡張が、20mg/kg 以上で BUN の上昇が、100mg/kg で腎重量の増加が認められた。12 ヶ月投与では、同様の所見が 25 又は 2.5mg/kg で認められた。イヌに 2.5~250mg/kg/日を 13 週間<sup>47)</sup> 及び 0.25~25mg/kg/日を 52 週間経口投与した結果、13 週間投与では、25mg/kg 以上で体重の増加抑制、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の減少並びに腎尿細管上皮の好塩基性化が、250mg/kg で摂餌量の減少、BUN 及びクレアチニンの上昇並びに尿管拡張が認められた。52 週間投与では、特記すべき所見は認められなかった。

## (3) 遺伝毒性試験

変異原性

復帰突然変異試験を行ったが陰性であり、本剤には遺伝子突然変異による変異原性は認められなかった<sup>48)</sup>。

## (4) がん原性試験

癌原性

マウスの 18 ヶ月試験<sup>49)</sup> 及びラットの 24 ヶ月試験<sup>50)</sup> を行ったが、いずれも陰性であり、本剤はマウス、ラットいずれにおいても発癌性を示さなかった。

## (5) 生殖発生毒性試験

### ① 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに 3~300mg/kg/日を、妊娠前及び妊娠初期に経口投与した結果、30mg/kg 以上で軽度ながら着床への影響がみられ、生存胎児数が減少したが、交尾率及び受（授）胎率に影響は認められなかった<sup>51)</sup>。

### ② 胎児器官形成期投与試験

ラット<sup>52)</sup> に 3~300mg/kg/日を、ウサギに 2~8mg/kg/日を器官形成期に経口投与した結果、ラットの 300mg/kg で胎児の体重低値及び腎盂拡張例の増加が見られたが、出生児ではこの変化は回復していた。ウサギでは 2mg/kg 以上で着床後死亡率が増加したが、催奇形性は認められなかった。

### ③ 周産期及び授乳期投与試験

ラットに 3~300mg/kg/日を周産期及び授乳期に経口投与した結果、30mg/kg 以上で出生児の腎盂拡張例の増加、腎臓重量の増加及び 3mg/kg 以上で出生児体重の低値及びその後の体重の増加抑制が認められた<sup>53)</sup>。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

抗原性

モルモット抗原性試験及びマウス抗原性試験を実施したが、いずれにおいても本剤による陽性反応は認められなかった<sup>54)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注一医師等の処方箋により使用すること）  
有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

アルミピローの開封後は湿気を避けて保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り  
くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

同効薬：ACE阻害剤

アラセプリル、ベナゼプリル塩酸塩、イミダプリル塩酸塩、カプトプリル、キナプリル塩酸塩、シラザプリル水和物、テモカプリル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、デラプリル塩酸塩、リシノプリル水和物、ペリンドプリルエルブミン

### 7. 国際誕生年月日

1992年2月19日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

オドリック錠 0.5mg

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オドリック錠 0.5mg	1996年1月31日	20800AMZ00078000	1996年4月24日	1996年5月8日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2007年12月7日

オドリック錠 1mg

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
オドリック錠 1mg	1996年1月31日	20800AMZ00080000	1996年4月24日	1996年5月8日
製造販売承認承継	〃	〃	〃	2007年12月7日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008年10月3日

再審査結果の内容：現行の承認「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更なし

11. 再審査期間

1996年1月31日～2002年1月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
オドリック錠 0.5mg	2144011F1023	2144011F1023	102857703	610409327
オドリック錠 1mg	2144011F2020	2144011F2020	102859103	610409328

14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) 安原 一ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 3 (1992)
- 2) 安原 一ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 27 (1992)
- 3) 荒川 規矩男ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 65 (1992)
- 4) 荒川 規矩男ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 79 (1992)
- 5) 荒川 規矩男ほか : 臨床評価, **20** (3), 477 (1992)
- 6) 荒川 規矩男ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 141 (1992)
- 7) De luca Nicola, *et al.* : Am. J. Cardiol., **70** (12), 52D (1992)
- 8) Køber Lars, *et al.* : New Eng. J. Med., **333** (25), 1670 (1995)
- 9) 河野 雅和ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 171 (1992)
- 10) Zannad, F., *et al.* : Am. J. Hypertens., **9** (7), 633 (1996)
- 11) 社内資料「トランドラプリル製剤 市販後調査結果のまとめ」
- 12) 荒川 規矩男ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 53 (1992)
- 13) 飯村 攻ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 105 (1992)
- 14) 荒川 規矩男ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 121 (1992)
- 15) 伊藤 敬一ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 181 (1992)
- 16) 日高 宏ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 191 (1992)
- 17) 吉峯 徳ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 205 (1992)
- 18) 奥西 秀樹ほか : Pharmaceutical and Pharmacological Letters, **2**, 180 (1992)
- 19) Sekiguchi, N., *et al.* : Gen. Pharmacol., **24** (3), 585 (1993)
- 20) Brown, N. L., *et al.* : Eur. J. Pharmacol., **148** (1), 79 (1988)
- 21) 左近上 博司ほか : 応用薬理, **45** (1), 15 (1993)
- 22) Cesarone, M.R., *et al.* : J. Cardiovasc. Pharmacol., **23** (Suppl.4), S65 (1994)
- 23) 上月 正博ほか : 応用薬理, **44** (3), 309 (1992)
- 24) 長野 正広ほか : J. Hypertens., **9** (7), 595 (1991)
- 25) Secchi, J., *et al.* : J. Cardiovasc. Pharmacol., **23** (Suppl.4), S30 (1994)
- 26) 平山 正史ほか : 薬物動態, **9** (6), 762 (1994)
- 27) 小野山 薫ほか : 臨床医薬, **9** (1), 39 (1993)
- 28) 財津 潔ほか : 医学と薬学, **51** (6), 843 (2004)
- 29) 浦江 明憲ほか : 臨床医薬, **8** (Suppl.7), 41 (1992)
- 30) 小野山 薫ほか : 臨床医薬, **12** (16), 3659 (1996)
- 31) Wood, S. M., *et al.* : Br. Med. J., **294** (10), 91 (1987)
- 32) Olbriht, C. J., *et al.* : Lancet, **340** (10), 908 (1992)
- 33) Tielemans, C., *et al.* : Kidney Int., **38** (5), 982 (1990)
- 34) Pipkin, F. B., *et al.* : Lancet, **2** (8654), 96 (1989)
- 35) 阿部 真也ほか : 周産期医学, **47**, 1353 (2017)
- 36) 齊藤 大祐ほか : 鹿児島産科婦人科学会雑誌, **29**, 49 (2021)
- 37) Cooper, W. O., *et al.* : New Eng. J. Med., 354 (23), 2443 (2006)
- 38) Branch, R. L., *et al.* : Advance drug reaction blletin, No.246, 943 (2007)
- 39) Bowen, M. E., *et al.* : Am. J. Obstet Gynecol, 198 (3), 291 (2008)
- 40) Makani, H., *et al.* : BMJ, 346, f360 (2013) <根拠文献>
- 41) Linda, F. F., *et al.* : New Eng. J. Med., 369 (20), 1892 (2013) <参考文献>
- 42) Seelig, C. B., *et al.* : Southern Medical J., 83 (10), 1144 (1990)
- 43) Adhiyaman, V., *et al.* : J. R. Soc Med., 94, 512 (2001)
- 44) Bouvy, M. L., *et al.* : Drugs Safety, **26**(13), 983 (2003)
- 45) Jouquey, S., *et al.* : Agents and Actions, **24** (3/4), 297 (1988)
- 46) 奈良間 功ほか : J. Toxicol. Sci., **18** (Suppl.I), 37 (1993)
- 47) 清水 憲次ほか : J. Toxicol. Sci., **18** (Suppl.I), 1 (1993)
- 48) 有賀 文彦ほか : J. Toxicol. Sci., **18** (Suppl. I), 177 (1993)
- 49) J.COURCY di ROSA, *et al.* : 基礎と臨床, **27** (1), 105 (1993)
- 50) J.COURCY di ROSA, *et al.* : 基礎と臨床, **27** (1), 119 (1993)
- 51) 松浦 哲郎ほか : J. Toxicol. Sci., **18** (Suppl. I), 93 (1993)
- 52) 松浦 哲郎ほか : J. Toxicol. Sci., **18** (Suppl. I), 107 (1993)
- 53) 松浦 哲郎ほか : J. Toxicol. Sci., **18** (Suppl. I), 133 (1993)

54) 有賀 文彦ほか : J. Toxicol. Sci., **18** (Suppl. I) , 161 (1993)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外での承認状況は以下のとおりである。(2020年10月時点)

国名	販売名
米国	TRANDOLAPRIL TABLETS
英国	Trandolapril 0.5mg Capsules, Trandolapril 0.5mg capsules, hard, Trandolapril 1mg Capsules, Trandolapril 1mg capsules, hard, Trandolapril 2mg Capsules, Trandolapril 2mg Capsules, hard, Trandolapril 4mg Capsules, Trandolapril 4mg Capsules, hard

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

分類	
FDA: <b>Pregnancy</b>  Female patients of childbearing age should be told about the consequences of exposure to trandolapril during pregnancy. Discuss treatment options with women planning to become pregnant. Patients should be asked to report pregnancies to their physicians as soon as possible.  <b>Nursing Mothers</b> Radiolabeled trandolapril or its metabolites are secreted in rat milk. Trandolapril should not be administered to nursing mothers.	
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2020年6月)

参考：分類の概要

FDA:Pregnancy Category

D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦における使用上の注意「9.4生殖能を有する者、9.5妊婦、9.6授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9.4生殖能を有する者

##### 9.4.1妊娠する可能性のある女性

妊娠していることが把握されずアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を使用し、胎児・新生児への影響（腎不全、頭蓋・肺・腎の形成不全、死亡等）が認められた例が報告されている<sup>35) ,36)</sup>。

本剤の投与に先立ち、代替薬の有無等も考慮して本剤投与の必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、投与が必要な場合には次の注意事項に留意すること。[9.5参照]

- (1) 本剤投与開始前に妊娠していないことを確認すること。本剤投与中も、妊娠していないことを定期的に確認すること。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。
- (2) 次の事項について、本剤投与開始時に患者に説明すること。また、投与中も必要に応じ説明すること。
- ・妊娠中に本剤を使用した場合、胎児・新生児に影響を及ぼすリスクがあること。
  - ・妊娠が判明した又は疑われる場合は、速やかに担当医に相談すること。
  - ・妊娠を計画する場合は、担当医に相談すること。

#### 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。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又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤を投与された患者で羊水過少症、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、肺の低形成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又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗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。 [2.5、9.4.1参照]

#### 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）で乳汁中へ移行することが認められている。

#### (2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCと異なる。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	<p><b>Pediatric Use</b>            Neonates with a history of <i>in utero</i> exposure to Trandolapril:            If oliguria or hypotension occurs, direct attention toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusions or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for disordered renal function.            The safety and effectiveness of trandolapril in pediatric patients have not been established.</p>
英国のSPC (2019年12月)	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b>  <i>Paediatric population:</i>            The medicinal product should not be given to children, as experience with treatment of children is insufficient.</p>

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉砕

オドリック錠 0.5mg 及び同錠 1mg を粉砕後の安定性は以下の通りであった。

		条件	保管条件	結果
通常		(室温, 36 ヶ月)	ポリエチレン袋 (気密)	規格内
苛酷	熱	(60°C, 12 ヶ月)	ポリエチレン (気密)	規格内
		(70°C, 30 日)	遮光、時計皿 (開放)	外観、類縁物質：規格内 含量：規格外
	湿度	(10~100%RH, 14 日間)		質量変化 80%RH まで変化なし、 100%RH でも 0.2%増加のみ
	光	(室温, 90,000lux・hr (人工太陽光), 18 時間)	アンプル内気密	規格内

測定項目：外観、類縁物質、含量

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

オドリック錠 1mg

条件：錠剤を約 55°C の温湯 20mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌

結果：10 分以内に崩壊した。崩壊した懸濁液は、8Fr 経管チューブを通過し、流路を洗浄後の注入器内・チューブ内に残存物はなかった。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし