

降圧利尿剤

処方せん医薬品^{注)}

ヒドロクロロチアジドOD錠12.5mg「トーフ」

《ヒドロクロロチアジド口腔内崩壊錠》
HYDROCHLOROTHIAZIDE OD TABLETS 12.5mg “TOWA”貯 法：室温保存
使用期限：外箱、ラベルに記載




日本標準商品分類番号 872132、872149

| 承認番号 | 薬価収載 | 販売開始 |
|---------------|----------|----------|
| 22500AMX01588 | 2013年12月 | 2013年12月 |

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]
- 2) 急性腎不全の患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
- 3) 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者 [低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。]
- 4) チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| | | | |
|----------|---|---|---|
| 1錠中の有効成分 | 日局 ヒドロクロロチアジド……………12.5mg | | |
| 添加物 | D-マンニトール、無水リン酸水素Ca、黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、ステアリン酸Mg、その他3成分 | | |
| 性状 | 淡黄色の割線入りの口腔内崩壊錠 | | |
| 識別コード | 本体 | Tw507 | |
| | 包装 | | |
| 外形 | 表 | 裏 | 側面 |
| |  |  |  |
| | 錠径(mm) | 8.0 | |
| 厚さ(mm) | 3.3 | | |
| 質量(mg) | 180 | | |

【効能・効果】

高血圧症（本態性、腎性等）、悪性高血圧、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、月経前緊張症、薬剤（副腎皮質ホルモン、フェニルブタゾン等）による浮腫

【用法・用量】

通常、成人にはヒドロクロロチアジドとして1回25～100mgを1日1～2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、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。

【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) 進行した肝硬変症のある患者 [肝性昏睡を誘発することがある。]
- 2) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者 [急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]
- 3) 重篤な腎障害のある患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
- 4) 肝疾患・肝機能障害のある患者 [肝性昏睡を起こすおそれがある。]
- 5) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者 [高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、糖尿病の悪化や顕性化のおそれがある。]
- 6) 下痢、嘔吐のある患者 [電解質失調があらわれることがある。]
- 7) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者 [血清カルシウムを上昇させるおそれがある。]
- 8) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者（「相互作用」の項参照）
- 9) 減塩療法時の患者 [低ナトリウム血症を起こすおそれがある。]
- 10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 11) 乳児（「小児等への投与」の項参照）
- 12) 交感神経切除後の患者 [本剤の降圧作用が増強される。]
〔3）～11）項は「副作用」の項参照。]

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。
- 2) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- 3) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。
- 4) 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。

3. 相互作用

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 |
|------------|--------------------|----------------------------|
| バルビツール酸誘導体 | 起立性低血圧が増強されることがある。 | これらの薬剤の中樞抑制作用と利尿剤の降圧作用による。 |

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|--|
| あへんアルカロイド系麻薬 | 起立性低血圧が増強されることがある。 | あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。 |
| アルコール | | 血管拡張作用を有するアルコールとの併用により降圧作用が増強される可能性がある。 |
| 昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン | 昇圧アミンの作用を減弱することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。 | チアジド系利尿剤は昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させることが報告されている。 |
| ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物 | ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強することがある。手術前の患者に使用する場合、本剤の一時休薬等の処置を講ずること。 | 本剤による血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用を増強すると考えられている。 |
| 降圧作用を有する他の薬剤 ACE阻害剤 β-遮断剤 ニトログリセリン等 | 降圧作用を増強するおそれがある。降圧剤の用量調節等に注意すること。 | 作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。 |
| ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン | ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、不整脈等を起こすことがある。血清カリウム値に十分注意すること。 | 本剤による血清カリウム値の低下により多量のジギタリスが心筋Na-K ATPaseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。マグネシウム低下も同様の作用を示す。 |
| 乳酸ナトリウム | チアジド系薬剤による代謝性アルカローシス、低カリウム血症を増強することがある。 | 本剤によるカリウム排泄作用により低カリウム血症や代謝性アルカローシスが引き起こされることがある。アルカリ化剤である乳酸ナトリウムの併用はこの状態をさらに増強させる。 |
| 炭酸リチウム | 振戦、消化器愁訴等、リチウム中毒を増強することがある。血清リチウム濃度に注意すること。 | 本剤は腎におけるリチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。 |
| 糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH | 低カリウム血症が発現することがある。 | 両薬剤ともカリウム排泄作用を持つ。 |
| グリチルリチン製剤 | 血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。 | グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。従って両剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------|-------------------------------------|---|
| 糖尿病用剤 SU剤 インスリン | 糖尿病用剤の作用を著しく減弱することがある。 | 機序は明確ではないが、本剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。 |
| コレステラミン | チアジド系薬剤の作用が減弱することがある。 | コレステラミンの吸着作用によりチアジド系薬剤の吸収が阻害されることがある。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン | | 非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用により、腎内プロスタグランジンが減少し、水・ナトリウムの体内貯留が生じて本剤の作用と拮抗する。 |
| スルフィンピラゾン | チアジド系薬剤はスルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。 | チアジド系利尿剤は、腎での尿酸分泌の阻害、尿酸再吸収の増大作用を有すると考えられ、スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗することがある。 |

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）

- 再生不良性貧血、溶血性貧血：**重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施する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。
- 壊死性血管炎：**壊死性血管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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎、肺水腫：**間質性肺炎、肺水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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 全身性紅斑性狼瘡の悪化：**全身性紅斑性狼瘡の悪化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。
- アナフィラキシー：**アナフィラキシー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。
- 低ナトリウム血症：**けん怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、意識障害等を伴う低ナト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、投与を中止するなど、直ちに適切な処置を行うこと。
- 低カリウム血症：**けん怠感、脱力感、不整脈等を伴う低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、投与を中止するなど、直ちに適切な処置を行うこと。
- 急性近視、閉塞隅角緑内障：**急性近視（霧視、視力低下等を含む）、閉塞隅角緑内障があらわれることがあるので、急激な視力の低下や眼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、速やかに眼科医の診察を受けるよう、患者に指導すること。

2) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 |
|-------|---|
| 過敏症 | 呼吸困難、発疹、蕁麻疹、顔面潮紅、光線過敏症 |
| 血液 | 白血球減少、血小板減少、紫斑 |
| 肝臓 | 黄疸 |
| 代謝異常 | 低マグネシウム血症、低クロール性アルカローシス、血清カルシウムの上昇等の電解質失調、血清脂質増加、高尿酸血症、高血糖症 |
| 消化器 | 腹部の仙痛、膵炎、唾液腺炎、便秘、食欲不振、悪心・嘔吐、腹部不快感、下痢、口渇 |
| 精神神経系 | 知覚異常、眩暈、頭痛 |
| 眼 | 視力異常(霧視等)、黄視症 |
| 循環器 | 不整脈、起立性低血圧 |
| 皮膚 | 皮膚エリテマトーデス |
| その他 | インポテンス、高カルシウム血症を伴う副甲状腺障害、筋痙攣、けん怠感、鼻閉 |

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量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。

- 1) 高齢者では、急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- 2) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- 3) 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。]
- 4) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊娠後期には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。[チアジド系薬剤では新生児又は乳児に高ビリルビン血症、血小板減少症等を起こすことがある。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]
- 2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[母乳中に薬剤が移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

乳児は電解質バランスがぐずれやすいため、慎重に投与すること。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

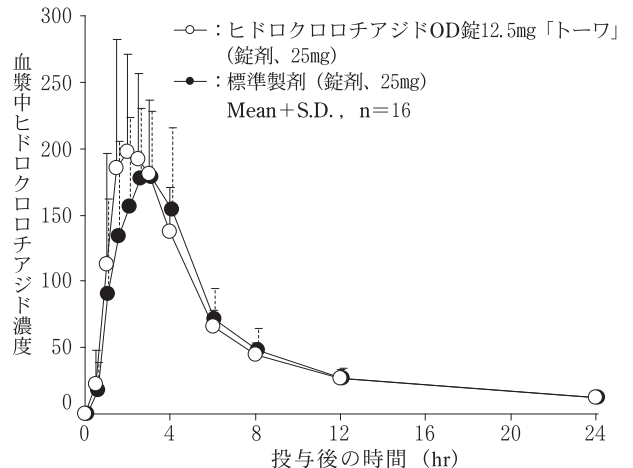
- 1) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- 2) 服用時：
 - (1) 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
 - (2) 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

ヒドロクロロチアジドOD錠12.5mg「トーワ」2錠と標準製剤1錠(普通錠、ヒドロクロロチアジドとして25mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与(水なしで服用(n=16)及び水で服用(n=16))して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。

1) 水なしで服用(標準製剤は水で服用)

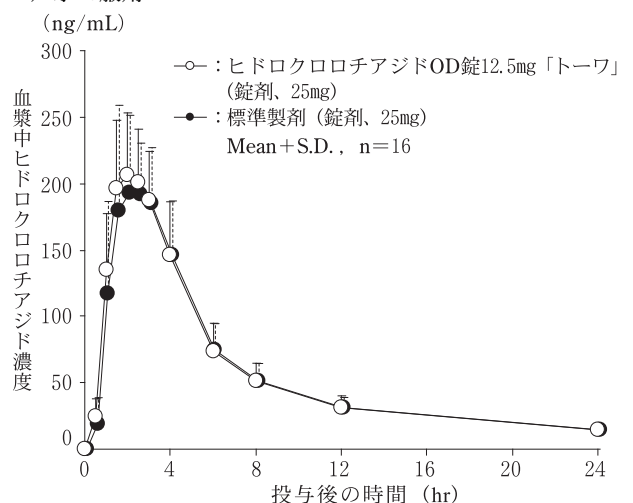


| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₂₄ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ヒドロクロロチアジドOD錠12.5mg「トーワ」(錠剤、25mg) | 1251±321 | 221.94±77.14 | 2.00±0.52 | 9.06±1.22 |
| 標準製剤(錠剤、25mg) | 1229±315 | 211.10±69.51 | 2.56±0.83 | 8.55±1.30 |

(Mean±S.D., n=16)

血漿中濃度並びに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。

2) 水で服用



| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|---------------------------------------|---------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC ₂₄ (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | T _{1/2} (hr) |
| ヒドロクロロチアジドOD錠12.5mg「トーワ」 (錠剤、25mg) | 1382±299 | 224.50±44.44 | 2.06±0.48 | 9.19±1.39 |
| 標準製剤 (錠剤、25mg) | 1345±262 | 227.95±56.93 | 2.44±0.75 | 9.08±1.07 |

(Mean±S.D., n=16)

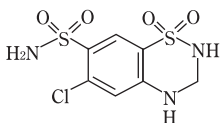
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

腎遠位曲尿細管におけるNa⁺とCl⁻の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ヒドロクロロチアジド (Hydrochlorothiazide)

化学名：6-Chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide

分子式：C₇H₈ClN₃O₄S₂

分子量：297.74

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。アセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

融点：約267°C (分解)

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(25°C、相対湿度60%、2年)及び加速試験(40°C、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ヒドロクロロチアジドOD錠12.5mg「トーワ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された³⁾。

【包装】

ヒドロクロロチアジドOD錠12.5mg「トーワ」：

100錠 (PTP)
140錠 (14錠×10：PTP)
300錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) 高野 和彦ほか：医学と薬学, 70(3), 595, 2013
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書, C-3663, 2011
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター (24時間受付対応)

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff



製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号