

持続型非チアジド系降圧剤
日本薬局方 インダパミド錠
テナキシル[®]錠1mg
テナキシル[®]錠2mg
TENAXIL[®] Tablets 1mg・2mg

処方箋医薬品^注

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示
注意：取扱い上の注意の項参照

| | テナキシル錠1mg | テナキシル錠2mg |
|-------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 20200AMZ00792000 | 20300AMZ00258000 |
| 薬価収載 | 1990年11月 | 1992年7月 |
| 販売開始 | 1990年12月 | 1992年7月 |
| 再審査結果 | 1992年6月 | — |
| 再評価結果 | 1998年3月 | |

注) 注意一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) 無尿の患者
- (2) 急性腎不全の患者
[(1)、(2)腎機能がさらに悪化するおそれがある。]
- (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・低カリウム血症があらわれるおそれがある。]
- (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フォンアミド誘導体)に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| | テナキシル錠1mg | | | テナキシル錠2mg | | |
|-------|---|---|----------|---|---|----------|
| 成分・含量 | 1錠中「日本薬局方」 インダパミド1mg | | | 1錠中「日本薬局方」 インダパミド2mg | | |
| 添加物 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、アラビアゴム末、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、大豆レシチン | | | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、アラビアゴム末、タルク、ステアリン酸マグネシウム、精製白糖、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、マクロゴール6000、カルナウバロウ、赤色3号 | | |
| 性状 | 白色～帯黄白色の割線入りフィルムコーティング錠 | | | 淡桃色の糖衣錠 | | |
| 外形 | 表 | 裏 | 側面 | 表 | 裏 | 側面 |
| | | | | | | |
| 大きさ | 長径:約7.7mm 短径:約6.2mm | | 厚さ:2.6mm | 直径:約6.6mm | | 厚さ:3.6mm |
| 質量 | 125mg | | | 130mg | | |
| 識別コード | NF 323 | | | NF 324 | | |

【効能・効果】

本態性高血圧症

【用法・用量】

インダパミドとして、通常成人1日1回2mgを朝食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、少量から投与を開始して徐々に増量すること。

【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患者[肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- (2) 心疾患のある高齢者、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、血液濃縮をきたし、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[腎機能がさらに悪化するおそれがある。]

- (4) 肝疾患・肝機能障害のある患者
- (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、高血糖をきたし、痛風、糖尿病の悪化や顕在化のおそれがある。]
- (6) 下痢、嘔吐のある患者[電解質異常があらわれるおそれがある。]
- (7) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者[血中カルシウムがさらに上昇するおそれがある。]
- (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(「3. 相互作用」の項参照)
- (9) 減塩療法を受けている患者[低ナトリウム血症等の電解質異常があらわれるおそれがある。]
- (10) 乳児[乳児は電解質バランスがくずれやすい。]
(3)～(10)項は「4. 副作用」の項を参照。
- (11) 高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)
- (12) 交感神経切除後の患者[降圧作用が増強するおそれがある。]

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、電解質異常、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、電解質異常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) 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、あへんアルカロイド系麻薬 | 起立性低血圧を増強させるおそれがある。 | これらの薬剤の中樞抑制作用と本剤の降圧作用による。 |
| アルコール | | アルコールは心血管系抑制作用があり、本剤の降圧作用を増強する。 |
| ノルアドレナリン等の昇圧アミン | ノルアドレナリン等の昇圧アミンに対する血管壁の反応性が低下するおそれがあるため、手術前の患者に使用する場合には一時休薬等の処置を講ずること。 | 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 | ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用が増強するおそれがあるため、手術前の患者に使用する場合には一時休薬等の処置を講ずること。 | 利尿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。 |
| 降圧作用を有する薬剤 | 相互に作用を増強することがあるので、用量調節等に注意すること。 | 作用機序の異なる降圧作用を有する薬剤との併用により、降圧作用が増強される。 |
| ジギタリス | ジギタリスの心臓に対する作用が増強するおそれがある。 | 利尿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、心収縮力増加と不整脈が起る。 |
| 糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH | 過剰のカリウム放出が起るおそれがある。 | ともにカリウム排泄作用を有する。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------------|--|---|
| 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。したが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。 |
| リチウム | リチウム中毒を増強させることがあるので、血清リチウム濃度の測定を行い、注意すること。 | リチウムの腎における再吸収を促進し、リチウムの血中濃度を上昇させる。 |
| 糖尿病用剤 | 糖尿病用剤の作用が減弱するおそれがある。 | 機序は明確ではないが、利尿剤によるカリウム消失により、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。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等 | 利尿降圧作用が減弱されるおそれがある。 | 非ステロイド性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。 |

4. 副作用

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の計6,156例中、副作用又は臨床検査値の変動が認められたのは311例(5.1%)であった。主な副作用は、めまい27件(0.4%)、嘔気17件(0.3%)、倦怠感14件(0.2%)であった。また、臨床検査値の変動は、高尿酸血症102件(1.7%)、低カリウム血症78件(1.3%)、高血糖17件(0.3%)が主なものであった。
(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- *1) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形滲出性紅斑(頻度不明): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形滲出性紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紅斑、痒疹、粘膜疹等の症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 低ナトリウム血症(頻度不明): 倦怠感、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。
- 3) 低カリウム血症(頻度不明): 倦怠感、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。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 |
|---------------------|--|--|
| 代謝異常 | 低クロール性アルカロシス、総コレステロールの上昇、高尿酸血症 ^(注1) 、高血糖症 ^(注1) | 中性脂肪の上昇、高カルシウム血症 |
| 過敏症 ^(注2) | 発疹 | 痒疹、湿疹、紅斑、光線過敏症、顔面潮紅 |
| 血液 ^(注3) | —— | 白血球減少、血小板減少 |
| 肝臓 | —— | AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇 |
| 腎臓 | BUN、クレアチニンの上昇 | —— |
| 消化器 | 食欲不振、悪心・嘔吐、口渇 | 便秘、胃部不快感、胃重感 |
| 精神神経系 | 眩暈、頭痛・頭重 | 眠気、いらいら感 |
| その他 | 立ちくらみ、脱力・倦怠感 | 動悸、ふらつき感、疼痛、耳鳴、胸部不快感、顔のほてり、頻尿、夜間尿、下肢しびれ感、肩こり |

注1) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

注2) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

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きたし、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. 重要な基本的注意」の項参照)。
 - (2) 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。]
 - (3) 特に心疾患等のある高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮をきたし、血拴塞栓症を誘発するおそれがある(「1. 慎重投与」の項参照)。
 - (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(「2. 重要な基本的注意」の項参照)。

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、血小板減少等を起こすことがある。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、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(ヤギ)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]

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. 過量投与

- 症状：水分/電解質異常(低ナトリウム血症、低カリウム血症、血液量減少)及びそれに伴う症状(痙直、低血圧、錯乱、多尿又は乏尿)
- 処置：初期段階の処置としては生理食塩水で胃洗浄を行い、活性炭を投与するなどして、胃からの除去を行う。次いで電解質及び体液平衡を正常範囲内に維持する。

10. 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。]

【薬物動態】

1. 単回投与

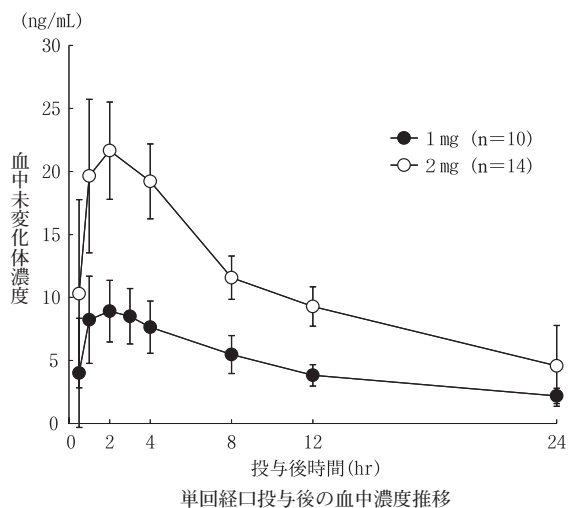
健康成人10名に、本剤1mg錠を空腹時に単回経口投与したところ、未変化体の血清中濃度は投与後1.7時間に最高値9.9ng/mLに達し、その後、半減期13.2時間で消失した。また、健康成人14名に本剤2mg錠を空腹時に単回経口投与した場合、未変化体の血漿中濃度は投与後1.9時間に最高値23.4ng/mLに達し、その後、半減期19.8時間で消失した¹⁾。

| 投与量(mg) | Tmax(hr) | Cmax(ng/mL) | T _{1/2} (hr) | AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL) |
|---------|----------|-------------|-----------------------|--------------------------------|
| 1 | 1.7±0.9 | 9.9±2.2 | 13.2±2.1 | 110.3±27.0 |
| 2 | 1.9±1.0 | 23.4±3.5 | 19.8±20.6 | 257.9±42.4 |

(Mean±S.D.)

T_{max}：最高血中濃度到達時間、C_{max}：最高血中濃度

T_{1/2}：血中濃度半減期、AUC：血中濃度-時間曲線下面積



単回経口投与後の血中濃度推移

2. 連続投与

健常成人に2週間連続経口投与した場合又は本態性高血圧症患者に1.5~15ヵ月間投与した場合の血液中濃度から、長期連用による蓄積性は認められなかった。

3. 代謝・排泄

健常成人にインダパミド4mgを経口投与した場合、96時間までに投与量の49.5%が尿中に排泄され、未変化体は投与量の6.0%であった。代謝産物は主に5-OH-インダパミド、4-chloro-3-sulfamoylbenzoic acidであった。

4. 血清蛋白結合率

ヒトにおける血清蛋白結合率は約83% (平衡透析法)であった²⁾。

【臨床成績】

本態性高血圧症を対象に実施された臨床試験での有効率は70.9% (686/967)であった。

また、二重盲検比較試験によって本態性高血圧症に対する本剤の有用性が認められている。さらに、長期投与においても良好な降圧効果の持続が認められている³⁻⁶⁾。

【薬効薬理】

1. 降圧作用

正常血圧ラットでは血圧に影響を与えず、DOCA-食塩高血圧ラット及び一側腎摘出DOCA-食塩高血圧ラットにおいて、1,3,10mg/kgならびに自然発症高血圧ラットにおいて、3,10,30mg/kgの単回経口投与により著明な血圧降下が認められている⁷⁾。

2. 血管平滑筋の収縮反応に対する抑制作用

ウサギ摘出血管標本におけるニコチン及びチラミンによる収縮を 3×10^{-5} mol/L以上で有意に抑制する⁸⁾。DOCA-食塩高血圧ラットの脊髄破壊標本において、10mg/kg/日の2週間前投与でアンギオテンシン及び交感神経電気刺激による血圧上昇を有意に抑制する⁹⁾。

3. 利尿作用

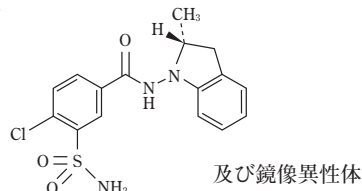
正常ラットにおいて、0.1mg/kg経口投与から用量依存的な利尿作用を示し、0.05mg/kg経口投与から尿中へのナトリウム排泄量増加を示す。しかし、尿中へのカリウム排泄作用は比較的軽度であり、また、尿量及びカリウム排泄量は、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジドに比べて少ない¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インダパミド (Indapamide)

化学名：4-Chloro-N-[(2RS)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide

構造式：



分子式：C₁₆H₁₆ClN₃O₃S

分子量：365.83

融点：167~171℃

性状：白色の結晶性の粉末である。

エタノール(99.5)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

エタノール(99.5)溶液(1→10)は旋光性を示さない。

分配係数：24.7(pH6.97、水-オクタノール系)

【取扱い上の注意】

1mg：開封後は湿気を避けて保存すること。

2mg：光によりわずかに退色(有効成分の含量に影響はない)することがあるので、開封後は光を避けて保存すること。

【包装】

1mg：100錠、500錠、1000錠(PTP)

2mg：100錠、500錠、1000錠(PTP)

【主要文献】

- 1) 大塚 博 他：診療と新薬 44, 169(2007)
- 2) 北尾和彦 他：基礎と臨床 16, 2312(1982)
- 3) 多賀邦章 他：薬理と治療 10, 3281(1982)
- 4) 池田正男 他：薬理と治療 11, 121(1983)
- 5) 五島雄一郎 他：老年医学 20, 839(1982)
- 6) 馬場茂明 他：老年医学 20, 1207(1982)
- 7) 森下重義 他：日薬理誌 79, 137(1982)
- 8) 臼井八郎 他：日薬理誌 74, 389(1978)
- 9) 大隅清明：岐阜大医紀 30, 627(1982)
- 10) 鈴木良雄 他：日薬理誌 73, 321(1977)

【文献請求先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

alfresa

製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

SERVIER

提携 日本セルヴィエ株式会社
東京都文京区本郷一丁目28番34号本郷MKビル