

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

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

剤形	テナキシル錠1mg：フィルムコーティング錠 テナキシル錠2mg：糖衣錠
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	テナキシル錠1mg：1錠中「日本薬局方」インダパミド1mgを含有 テナキシル錠2mg：1錠中「日本薬局方」インダパミド2mgを含有
一般名	和名：インダパミド 洋名：Indapamide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1mg 1990年 6月22日 2mg 1991年 3月29日 薬価基準収載年月日：1mg 1990年11月29日 2mg 1992年 7月10日 発売年月日：1mg 1990年12月 6日 2mg 1992年 7月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本IFは2015年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 2
2. 一般名..... 2
3. 構造式又は示性式..... 2
4. 分子式及び分子量..... 2
5. 化学名（命名法）..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2
7. CAS登録番号..... 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4
3. 有効成分の確認試験法..... 4
4. 有効成分の定量法..... 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 5
2. 製剤の組成..... 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 6
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 6
7. 溶出性..... 6
8. 生物学的試験法..... 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 6
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 7
11. 力価..... 7
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 7
13. 注意が必要な容器に関する情報..... 7
14. その他..... 7

V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
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	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	12
4. 分布	13
5. 代謝	13
6. 排泄	14
7. トランスポーターに関する情報	15
8. 透析等による除去率	15
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	16
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	17
8. 副作用	18
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
13. 過量投与	22
14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 23
- 2. 毒性試験 23

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 25
- 2. 有効期間又は使用期限 25
- 3. 貯法・保存条件 25
- 4. 薬剤取扱い上の注意点 25
- 5. 承認条件等 25
- 6. 包装 25
- 7. 容器の材質 25
- 8. 同一成分・同効薬 26
- 9. 国際誕生年月日 26
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 26
- 11. 薬価基準収載年月日 26
- 12. 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 26
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 26
- 14. 再審査期間 26
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 26
- 16. 各種コード 26
- 17. 保険給付上の注意 27

X I. 文献

- 1. 引用文献 28
- 2. その他の参考文献 28

X II. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 29
- 2. 海外における臨床支援情報 29

X III. 備考

- その他の関連資料 31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インダパミドは、フランスのセルヴィエ研究所(Les Laboratoires Servier)において開発された、非サイアザイド系の降圧剤であり、利尿作用は緩和で持続的な降圧作用を有する。本剤は、昇圧物質に対する血管平滑筋の反応性低下及びナトリウム排泄性利尿効果に基づく循環血量減少の両面から降圧効果を示す。臨床成績において、本剤は1日1回の投与により安定した良好な降圧効果を示し、本態性高血圧症の治療薬として有用である。テナキシル錠1mgは、データ利用に基づく、ナトリックス錠(大日本住友製薬)の小分けの後追い共同開発品として1990年6月に製造承認を得た。テナキシル錠2mgについては、1991年3月に製造承認を得た。また、テナキシル錠1mgは、2007年4月に一部変更承認を得て、割線入りフィルムコーティング錠に剤形を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 降圧効果

二重盲検比較試験によって、本薬は本態性高血圧症に対する有効性が確認されている。

(8 ページ参照)

(2) 持続性

1日1回投与により確実な降圧効果が得られ、血圧日内変動試験において効果は24時間持続することが認められた。(10 ページ参照)

(3) 薬剤耐性

長期投与試験においても優れた効果を示し、効果の減弱はみられなかった。(9 ページ参照)

(4) 血管平滑筋に対する作用

長期投与により全末梢血管抵抗は低下した。動物実験において、昇圧刺激に対する血管反応性を減弱させる作用が、トリクロルメチアジド及びヒドロクロロチアジドに比較し強かった。(10 ページ参照)

(5) 利尿作用

トリクロルメチアジド又はフロセミドに比べ緩徐で、やや持続的であったが、多尿、夜間尿などの訴えはほとんどみられなかった。(10 ページ参照)

(6) 糖代謝に及ぼす影響

糖尿病合併の本態性高血圧症に長期投与したとき、耐糖能に影響はみられなかった。

(9 ページ参照)

(7) 安全性

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%)、けん怠感 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) また、重大な副作用として、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、低ナトリウム血症、低カリウム血症が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テナキシル[®]錠 1mg

テナキシル[®]錠 2mg

(2) 洋名

TENAXIL[®] Tablets 1mg

TENAXIL[®] Tablets 2mg

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

インダパミド(JAN)

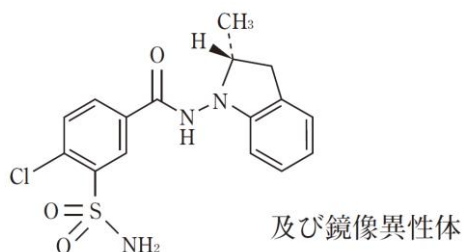
(2) 洋名（命名法）

Indapamide(JAN, INN)

(3) ステム

-pamide：利尿薬、スルファモイル安息香酸誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₆ClN₃O₃S

分子量：365.83

5. 化学名（命名法）

4-Chloro-*N*-[(2*RS*)-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：IDP

7. CAS登録番号

26807-65-8

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	1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による 用 語
アセトン	2.5	溶けやすい
メタノール	2.6	溶けやすい
エタノール (99.5)	7.5	溶けやすい
酢酸 (100)	8.8	溶けやすい
酢酸エチル	13.5	やや溶けやすい
エタノール (95)	18.5	やや溶けやすい
クロロホルム	385	溶けにくい
ジエチルエーテル	526	溶けにくい
J. P. 崩壊試験第一液	12,500	ほとんど溶けない
水	13,000	ほとんど溶けない
シクロヘキサン	8,260,000	ほとんど溶けない

20℃における平衡時溶解 (w/v)

溶解度	pH1.2 : 108.8 μ g/mL pH4.0 : 110.3 μ g/mL pH6.8 : 106.3 μ g/mL 水 : 110.0 μ g/mL
-----	--

医療用医療品品質情報集 No.5 より

(3) 吸湿性

インダパミドの吸湿性を吸湿平衡測定法により求めた結果、温度 37℃、相対湿度 32% ~72% の範囲において安定であった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 167~171℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 9.22 \pm 0.09 (紫外可視吸光度測定法)

9.19 \pm 0.04 (溶解度測定法)

(6) 分配係数

24.7 (pH6.97、水-オクタノール系)

(7) その他の主な示性値

吸光度 : $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (242nm) : 約 628 (エタノール (99.5) 溶液中)

旋光度 : エタノール (99.5) 溶液 (1 \rightarrow 10) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<試験項目>

外観、赤外吸収スペクトル、融点、乾燥減量、含量、薄層クロマトグラフィー

<結果>

試験法	保存条件	試験結果
長期保存	室温 (42 ヶ月)	変化なし (褐色透明ガラスびん、密栓)
	25℃、75%RH (24 ヶ月)	変化なし (褐色透明ガラスびん、密栓)
加温保存	温度 40℃ (6 ヶ月)	乾燥減量値が若干減少し、融点がやや変化した。その他の試験は変化なし。 (褐色透明ガラスびん、密栓)
加温加湿 保存	40℃ 湿度 80%RH (6 ヶ月)	変化なし (秤量瓶、開栓)
光保存	紫外線照射 (主波長 254nm) (4 週間)	結晶性の粉末の表面が1週間目より微黄色に変化した。薄層クロマトグラフィーにおいて分解物のスポットは認められなかった。その他の試験は変化なし。(石英製シャーレ、石英板で蓋をする)

水	データなし
液性(pH)	pH1.86~2.84 及び pH7.06~8.26 ではやや不安定で、pH8.90 以上では急速に分解される (37℃)
その他	データなし

医療用医薬品品質情報集 No.5 より

3. 有効成分の確認試験法

「日本薬局方」インダパミドの確認試験による

- (1) 紫外可視級光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 炎色反応試験

4. 有効成分の定量法

「日本薬局方」インダパミドの定量法による

液体クロマトグラフィー







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形： テナキシル錠 1mg 錠剤（フィルムコーティング錠）

テナキシル錠 2mg 錠剤（糖衣錠）

	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		
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		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

テナキシル錠 1mg：NF 323

テナキシル錠 2mg：NF 324

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

テナキシル錠 1mg：1錠中「日本薬局方」インダパミド 1mg を含有

テナキシル錠 2mg：1錠中「日本薬局方」インダパミド 2mg を含有

(2) 添加物

テナキシル錠 1mg：

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

テナキシル錠 2mg：

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

<試験項目>

錠 1 mg : 性状、確認試験、溶出性、定量

錠 2 mg : 性状、確認試験、崩壊試験、定量

<結果>

	保存条件	包装形態	結果
錠 1mg	40°C-75%RH (6 ヶ月)	PTP	変化なし
錠 2mg	温度 15~34°C 湿度 9~79% (6 ヶ月)	PTP-ピロー包装	変化なし
	40°C-75%RH (6 ヶ月)	PTP-ピロー包装	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

「日本薬局方」インダパミド錠の溶出性に適合していることが確認されている。

(方法) パドル法により試験を行う。

条 件 : 毎分 50 回転

試 験 液 : 水 900mL

測定方法 : 液体クロマトグラフィー

判 定 :

表示量	規定時間	溶出率
1mg	45 分	70%以上
2mg	90 分	70%以上

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

「日本薬局方」インダパミド錠の確認試験法による

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

「日本薬局方」インダパミド錠の定量法による
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性高血圧症

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

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。^{1~4)}

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

軽症ないし中等度の本態性高血圧症116例を対象として、1日1回1mg投与と2mg投与との比較検討を行った。治療期間は6週間とした。その結果、1日1回1mg投与あるいは2mg投与により十分な降圧効果が得られ、正の用量相関傾向が認められた。⁵⁾

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日1回2mgである。

2) 比較試験

軽症ないし中等度の本態性高血圧症を対象として、本剤1日1回2mg投与群と対照薬投与群との二重盲検比較試験を実施した。治療期間は12週間とし、8週間経過後に増量可能とし、本剤は1日1回3mg投与まで増量可能とした。その結果、本剤の有用性が認められた。⁶⁾

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は1日1回2mgである。

3) 安全性試験

(長期投与試験)

本態性高血圧症 105 例を対象として、治療期間を 1 年以上として本剤 1 日 1 回 1~3mg を投与し、有効性と安全性を検討した。その結果、長期使用しても有効性及び忍容性は高く、重篤かつ不可逆的な副作用も発現せず、降圧薬として有用であると考えられた。³⁾

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 1 日 1 回 2mg である。

本態性高血圧症 81 例を対象として、本剤 1 日 1 回 1~3mg を投与して、1 年を目標とする治療観察を行い、安全性及び主として糖尿病を合併する症例の耐糖能に及ぼす影響を投与後 6 ヶ月及び 12 ヶ月に OGTT を行い、血糖及び血漿 IRI 測定を行って検討した。その結果、長期使用しても安全性は高く、耐糖能に及ぼす影響は認められなかった。⁴⁾

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 1 日 1 回 2mg である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

[使用成績調査]

安全性

調査症例 5040 例中、副作用発現症例率は 3.15% (159/5040 例) であった。

有効性

本態性高血圧症に使用された症例は 4922 例であった。このうち、判定不能 107 例を除く 4815 例中、改善率(改善以上)は 67.1% (3231/4815 例) 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試験の概要

該当しない

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

(1) チアジド系利尿薬

トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジドなど

(2) 非チアジド系利尿薬

トリパミド、メチ克蘭、メフルシドなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

以下の両面から降圧作用を示すと考えられる。

- 1) 腎の遠位尿細管の近位部における Na 再吸収の阻害
- 2) 末梢血管拡張作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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 $3 \times 10^{-5} \text{mol/L}$ 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⁾

(3) 作用発現時間・持続時間

作用発現時間：該当資料なし

作用持続時間：約 24 時間²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<単回投与>

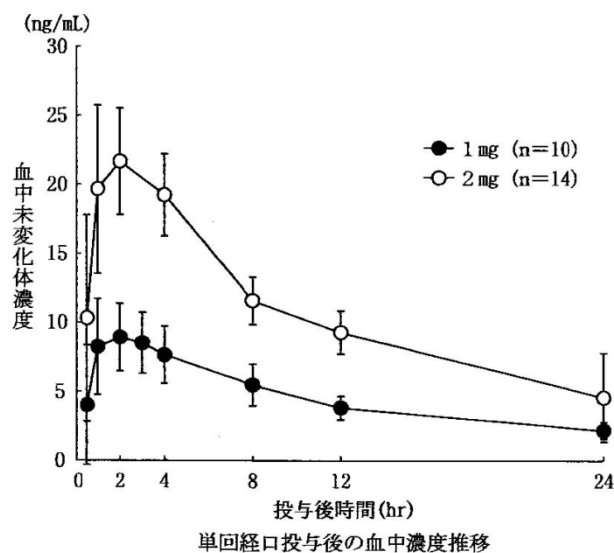
健常成人 10 名に、本剤 1mg 錠を空腹時に単回経口投与したところ、未変化体の血清中濃度は投与後 1.7 時間に最高値 9.9ng/mL に達し、その後、半減期 13.2 時間で消失した。また、健常成人 14 名に本剤 2mg 錠を空腹時に単回経口投与した場合、未変化体の血漿中濃度は投与後 1.9 時間に最高値 23.4ng/mL に達し、その後、半減期 19.8 時間で消失した。¹¹⁾

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.)

Tmax: 最高血中濃度到達時間、Cmax: 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



<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 ヶ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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

インダパミド 1mg 経口投与時の AUC は、110.3ng・hr/mL であり、C_{max} は 9.9ng/mL であった。インダパミド 2mg 経口投与時の AUC は、257.9ng・hr/mL であり、C_{max} は、23.4ng/mL であった。¹¹⁾

(4) 消失速度定数

インダパミド 2mg:k=0.092¹²⁾

(5) クリアランス

約 26mL/min¹²⁾

(6) 分布容積

15.6L/kg (インダパミド 2mg 投与時)¹²⁾

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト約 83% (平衡透析法)¹³⁾

3. 吸収

<参考>

・消化管吸収率

ラットに ¹⁴C-IDP を投与後 24 時間までの血中放射能濃度－時間曲線下面積 (AUC) および 96 時間までの尿中放射能総排泄量から消化管吸収量を求めた時、ラットでは 30 mg/kg までほぼ完全に吸収されるが、これ以上の用量の増加に伴い吸収率は低下する。¹⁴⁾

・血中濃度

ラット及びイヌに ¹⁴C-IDP 経口投与後、血漿および赤血球中の濃度および推移を検討した。¹⁴⁾

経口投与後の IDP の最高血中濃度およびその到達時間

動物種 (投与量)	ラット (50mg/kg)				イヌ (10mg/kg)	
	雄 (n=3)		雌 (n=3)		雄 (n=2)	
性別	血漿	赤血球	血漿	赤血球	血漿	赤血球
試料						
項目						
ピーク時間 (時間)	2	1	2	1	2	2
ピーク濃度 (μg/mL)	8.3	3.7	14.6	15.7	2.9	6.4

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>

妊娠 20 日目のラットに ^{14}C -IDP の 10mg/kg を 1 回経口投与後の母獣および胎児における放射能の体内分布および組織内濃度を検討したところ、妊娠ラットにおいて胎児への移行は極めて少なかった。胎児からの放射能の消失は母獣血漿よりやや速かった。¹³⁾

(3) 乳汁への移行性

<参考>

ヤギに ^{14}C -IDP の 1.0mg/kg を静脈内投与後、乳汁中放射能は投与後 2 時間で最高値に達し、その後血清中放射能濃度とほぼ平行して減退し、11 時間までにほとんど消失した。総排泄量は投与量の 0.13% にすぎなかった。¹⁴⁾

(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>

ラットに ^{14}C -IDP の 10mg/kg を 1 回経口投与後の放射能の体内分布および組織内濃度を検討した結果は、以下のとおりであった。放射能は投与 30 分後すでに各組織に取り込まれており、投与 30 分ないし 1 時間後に各組織内濃度は最高値に達した。終始血漿中濃度より高値で推移したのは肝と腎であり、投与後 1 時間では肝に投与量の 12.0～12.8%、腎に 1.1%～1.3% が分布した。

組織中からの放射能の消失はほとんどの組織で 3～6 時間であったが、腎では 9～10 時間であり、ほぼ 15 時間以降は腎内濃度が全組織中最も高くなった。心、肺、筋、脂肪組織内における濃度は低く、脳内濃度は極めて低かった。

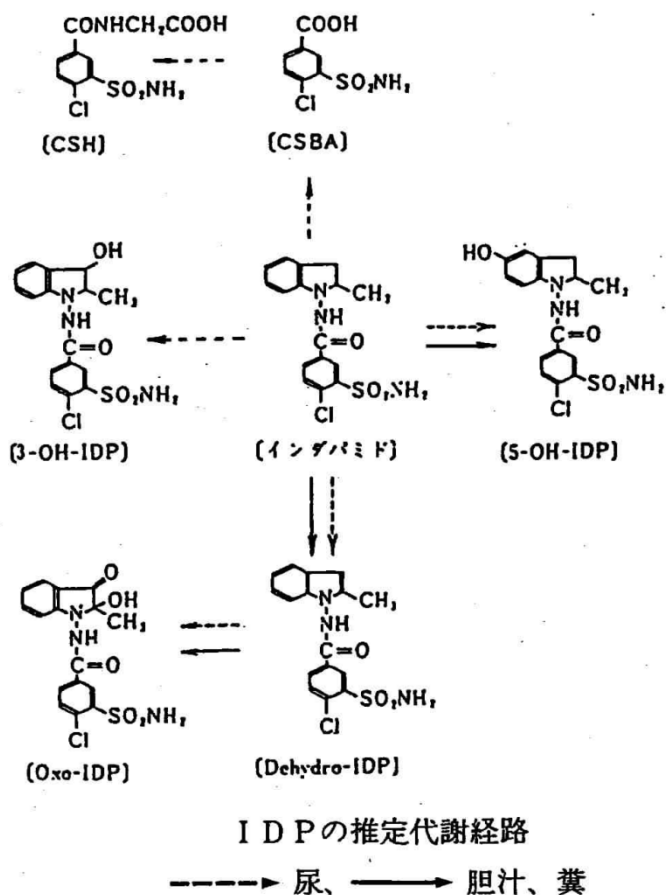
連続投与では放射能は多くの組織で 2～3 週間でプラトーとなり、投与中止後の消失は 1 回投与時と変わらず、また特定臓器への蓄積性も認められなかった。¹³⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにインダパミド (IDP) を経口投与したとき尿中に認められた代謝物は 6 種類で、主要代謝物は 5-OH-IDP と CSBA であった。5-OH-IDP は大部分がグルクロン酸抱合されて排泄された。血中代謝物としては Dehydro-IDP のみが検出された。¹²⁾

ヒトにおける尿中代謝物からの主要代謝経路は図に示すとおりと推定される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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比率

<参考>

ラット及びイヌの尿、糞及び胆汁中の代謝物を検討した。¹⁵⁾主代謝物 (Dehydro-IDP, 5-OH-IDP 及び CSBA) はそれぞれインダパミドとほぼ同等の降圧活性、利尿活性を示し、急性毒性にほとんど差がみられていない。¹⁶⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ヒトにインダパミド (IDP) 4mg を経口投与したとき、96 時間までに未変化体 6.0%、5-OH-IDP 16.7%、CSBA 13.4%、3-OH-IDP 7.3%、Oxo-IDP と CSBA が共に 2.5% 及び Dehydro-IDP 1.1%、総投与量の 49.5% が尿中に排泄された。

注) 本剤の本態性高血圧症に対して承認されている用法・用量は 1 日 1 回 2mg である。

<参考>

経口および静注内投与の尿、糞および胆汁中未変化体および各代謝物の排泄率
(投与量に対する%)¹⁴⁾

試料	尿					胆汁		糞	
	ラット			イヌ		ラット	イヌ	ラット	イヌ
動物種									
投与経路	PO	PO	IV	PO	IV	IV	IV	PO	PO
性別	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雄	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5	5	5	5	1	3	1	5	5
試料採取時間	96hr			96hr		24hr		96hr	
IDP	3.0	9.1	8.7	6.5	12.0	3.9	1.9	12.6	+
Dehydro-IDP	0.7	1.8	3.4	3.2	0.9	9.2	0.1	7.4	+
3-OH-IDP	2.1	5.7	6.3	3.2	0.5	—	—	—	—
5-OH-IDP	3.2	4.5	3.1	6.1	3.3	21.6	3.1	13.2	+
Oxo-IDP	3.1	3.4	4.9	6.4	2.0	8.5	0.3	1.9	+
5-OH-dehydro-IDP	—	—	—	—	—	10.2	—	7.9	—
N-Acetyl-IDP	—	—	—	—	—	1.3	—	—	—
CSBA	9.5	5.2	9.1	6.2	8.4	—	—	trance	trance
未知代謝物	4.5	5.3	3.2	4.6	2.9	12.3	9.9	9.7	+
合計	26.1	35.0	38.7	36.2	30.0	67.0	15.3	52.7	

+ : 検出 - : 検出せず

(2) 排泄率

「VII-6(1)排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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
（「VIII-7. 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「VIII-8. 副作用」の項参照。

- (11) 高齢者（「Ⅷ-9. 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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。**

(理由)

- (1) 本剤のNa排泄作用は緩徐である。しかし、動物実験(ラット)で用量依存性が認められており^{7,10)}、本剤の高用量を短期間に投与した場合には利尿作用が急激に現れることがある。
 (2) 本剤の薬理作用としてNa、Cl、Kの排泄増加、Caの排泄抑制等が認められている為。特にKの低下には注意が必要であるが、本剤の低K血症の出現率は、従来のチアジド系利尿薬に比べて低頻度である。
 (3) 降圧剤における一般的注意事項である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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ので、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ので、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase に結合し、心収縮力増加と不整脈が起こる。
糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH	過剰のカリウム放出が起きるおそれがある。	ともにカリウム排泄作用を有する。
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と拮抗する。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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%)、けん怠感 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)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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、瘙痒、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) : 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。
- 3) 低カリウム血症 (頻度不明) : 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。

(3) 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ーシス、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	そう痒、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)、A1-P 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・けん怠感	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理を行うこと。

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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象	時期 承認時迄の 調査	使用成績の調査 の累計(昭和59 年10月23日~平 成2年10月22日)	計	副作用の種類			
				副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
				肝臓胆管系障害	4(0.36)	3(0.06)	7(0.11)
				血清GOT上昇	1(0.09)	2(0.04)	3(0.05)
				血清GPT上昇	2(0.18)	1(0.02)	3(0.05)
調査施設数①	256	264	520	ALP上昇	1(0.09)	—	1(0.02)
調査症例数②	1116	5040	6156	LDH上昇	—	1(0.02)	1(0.02)
副作用発現症例数③	152	159	311	代謝栄養障害	86(7.71)	112(2.22)	198(3.22)
副作用発現件数④	211	194	405	電解質異常	—	1(0.02)	1(0.02)
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	13.62	3.15	5.05	低カリウム血症	41(3.67)	37(0.73)	78(1.27)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)			低クロール血症	4(0.36)	2(0.04)	6(0.10)
皮膚・皮膚付属器障害	4(0.36)	12(0.24)	16(0.26)	高血糖	6(0.54)	11(0.22)	17(0.28)
発疹	3(0.27)	7(0.14)	10(0.16)	高コレステロール血症	1(0.09)	11(0.22)	12(0.19)
そう痒	—	3(0.06)	3(0.05)	高脂血症	—	3(0.06)	3(0.05)
湿疹	—	2(0.04)	2(0.03)	高尿酸血症	39(3.49)	63(1.25)	102(1.66)
光線過敏性反応	1(0.09)	—	1(0.02)	痛風	2(0.18)	—	2(0.03)
多汗	—	2(0.04)	2(0.03)	心・血管障害	—	1(0.02)	1(0.02)
筋骨格系障害	—	1(0.02)	1(0.02)	低血圧	—	1(0.02)	1(0.02)
関節痛	—	1(0.02)	1(0.02)	白血球網内系障害	1(0.09)	—	1(0.02)
中枢末梢神経系障害	28(2.51)	14(0.28)	42(0.68)	白血球減少(症)	1(0.09)	—	1(0.02)
めまい	16(1.43)	11(0.22)	27(0.44)	血小板出血凝固障害	1(0.09)	—	1(0.02)
頭痛	11(0.99)	2(0.04)	13(0.21)	血小板減少(症)	1(0.09)	—	1(0.02)
緊張亢進	1(0.09)	—	1(0.02)	泌尿器系障害	16(1.43)	11(0.22)	27(0.44)
知覚減退	2(0.18)	—	2(0.03)	夜間頻尿	1(0.09)	—	1(0.02)
片麻痺	1(0.09)	—	1(0.02)	排尿頻度	—	2(0.04)	2(0.03)
両下腿痠直	—	1(0.02)	1(0.02)	NPN上昇	5(0.45)	5(0.10)	10(0.16)
自律神経系障害	2(0.18)	—	2(0.03)	BUN上昇	10(0.90)	4(0.08)	14(0.23)
心悸亢進	2(0.18)	—	2(0.03)	蛋白尿	1(0.09)	—	1(0.02)
視覚障害	1(0.09)	—	1(0.02)	腎機能異常	—	1(0.02)	1(0.02)
硝子体障害	1(0.09)	—	1(0.02)	排尿困難	—	1(0.02)	1(0.02)
聴覚前庭障害	1(0.09)	—	1(0.02)	男性生殖(器)障害	—	1(0.02)	1(0.02)
耳鳴	1(0.09)	—	1(0.02)	インポテンス	—	1(0.02)	1(0.02)
精神障害	2(0.18)	1(0.02)	3(0.05)	陰茎疾患	—	1(0.02)	1(0.02)
神経過敏(症)	1(0.09)	—	1(0.02)	一般全身障害	15(1.34)	7(0.14)	22(0.36)
傾眠	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)	ほてり	1(0.09)	—	1(0.02)
胃腸系障害	28(2.51)	9(0.18)	37(0.60)	胸痛	1(0.09)	—	1(0.02)
口内乾燥	4(0.36)	2(0.04)	6(0.10)	疲労	—	1(0.02)	1(0.02)
食欲不振	7(0.63)	—	7(0.11)	倦怠(感)	12(1.08)	2(0.04)	14(0.23)
嘔気	11(0.99)	6(0.12)	17(0.28)	無力症	9(0.81)	1(0.02)	10(0.16)
嘔吐	2(0.18)	—	2(0.03)	疼痛	1(0.09)	3(0.06)	4(0.06)
腹痛	1(0.09)	1(0.02)	2(0.03)				
便秘	2(0.18)	—	2(0.03)				
下痢	1(0.09)	—	1(0.02)				
消化不良	1(0.09)	—	1(0.02)				
舌炎	1(0.09)	—	1(0.02)				

(「平成4年度 新医薬品等の副作用のまとめ」より抜粋)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

項目		副作用症例 発現率 (%)
性別	男	29/560 (5.2)
	女	44/556 (7.9)
年齢	20～29 歳	0/2 (0)
	30～39 歳	6/38 (15.8)
	40～49 歳	23/175 (13.1)
	50～59 歳	23/271 (8.5)
	60～69 歳	19/344 (5.5)
	70 歳以上	2/286 (0.1)
合併症	あり	28/477 (5.9)
	なし	45/639 (7.0)
併用薬	あり	28/495 (5.7)
	なし	45/621 (7.2)
診断名	本能性高血圧症	68/1074 (6.3)
	腎性高血圧症	5/20 (25.0)
	浮腫	0/22 (0)
計		73/1116 (6.5)

(承認時迄の調査)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 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）に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) 発疹、そう痒、湿疹、紅斑、光線過敏症、顔面潮紅があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 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、失神等をおこすことがある（「Ⅷ-6. 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、血栓塞栓症を誘発するおそれがある（「Ⅷ-5. 慎重投与内容とその理由」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（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意」の項参照）。

10. 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。]

11. 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。]

12. 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。

13. 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。

14. 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。]

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

降圧・利尿作用以外の中樞神経系、呼吸器および循環器系、自律神経系に関連した平滑筋および消化器官、横隔膜神経系筋および知覚神経、血糖、尿酸値などに影響を及ぼさなかった。^{17~20)}

(4) 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

急性毒性（LD₅₀、mg/kg）²¹⁾

動物 投与経路	ICR-JCL系マウス		SD系ラット		ウサギ
	雄	雌	雄	雌	雄
経口	>20000	>20000	>20000	>20000	—
皮下	>10000	>10000	>10000	>10000	—
腹腔内	>10000	>10000	>10000	>10000	—
静脈内	660*	1050*	460	500~550	337

* ddY系マウス

中毒症状と死因：

用量の増加とともに呼吸抑制や痙攣がみられた。死因としては、主として呼吸抑制による呼吸停止であった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

SD系ラット雌雄に、30~3000 mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した結果、雄の1000 mg/kg/日以上群で腎重量の増加がみられた。無影響量は300mg/kg/日と1000 mg/kg/日の間である。²¹⁾

2) 慢性毒性

SD系ラット雌雄に、3~1500mg/kg/日を12ヵ月間経口投与した結果、300mg/kg/日以上群の雄で副腎重量の、雌で腎臓重量の増加がみられた。無影響量は、30mg/kg/日と300mg/kg/日の間である。²²⁾ イヌ雌雄に、3, 30, 300mg/kg/日6ヵ月間経口投与した試験で、雌で30 mg/kg/日以上群に、雄で300mg/kg/日以上群に飼料摂取抑制と体重増加抑制または減少がみられたが、臓器重量には異常はみられなかった。また、300 mg/kg 日群の途中死亡例で、心臓および血管にカリウム低下に起因すると考えられる組織学的変化がみられた。無影響量は、3 mg/kg/日である。²³⁾

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与²⁴⁾、器官形成期投与²⁵⁾、周産期および授乳期投与²⁶⁾、ならびにウサギにおける器官形成期投与試験²⁷⁾において、ラットに最高投与量 1000mg/kg、ウサギに最高投与量 80mg/kg を経口投与したが胎児および新生児において特記すべき形態異常ならびに行動・機能発達への影響は認められなかった。母体の妊娠維持、分娩、哺育状況、また、成熟時の雌雄の生殖機能にも影響はみられなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用いて、20mg/kg を筋肉内に投与し、5 日後に同量を皮内に投与、または 5mg/kg を 2 週間連続腹腔内投与し、抗体の存在の有無を検討した結果、インダパミドに抗原性は認められなかった。¹⁸⁾

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)} 注) 注意－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. 有効期間又は使用期限

テナキシル錠 1 mg : 3 年
テナキシル錠 2mg : 3 年

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「X-4. (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

テナキシル錠 1mg : 開封後は湿気を避けて保存すること。
テナキシル錠 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。

「患者向医薬品ガイド」：あり

「くすりのしおり」：あり

「Ⅷ－14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

テナキシル錠 1mg : 100 錠、500 錠、1000 錠（PTP）
テナキシル錠 2mg : 100 錠、500 錠、1000 錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニルフィルム + アルミニウム箔

ピロー : 1mg アルミニウム、ポリエチレンラミネートフィルム

2mg ポリプロピレン、ポリエチレンラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ナトリックス錠1、ナトリックス錠2（京都薬品工業＝大日本住友製薬）
同効薬：トリクロロメチアジド、ヒドロクロロチアジド、メフルシド、メチ克蘭、
トリパミド等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

テナキシル錠 1mg：1990年6月22日、20200AMZ00792000

テナキシル錠 2mg：1991年3月29日、20300AMZ00258000

11. 薬価基準収載年月日

テナキシル錠 1mg：1990年11月29日

テナキシル錠 2mg：1992年7月10日

12. 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

該当資料なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1992年6月3日（1mgのみ）

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

再評価結果通知年月日：1998年3月12日

製造承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

用法・用量の改訂：「ただし、少量から投与を開始して徐々に増量すること。」を文末に追記。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
テナキシル錠 1mg	102927701	2149012F1024	612140560
テナキシル錠 2mg	102931401	2149012F2039	612140674

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 多賀邦章、他：薬理と治療, 10, 3281 (1982)
- 2) 池田正男、他：薬理と治療, 11, 121 (1983)
- 3) 五島雄一郎、他：老年医学, 20, 839 (1982)
- 4) 馬場茂明、他：老年医学, 20, 1207 (1982)
- 5) 村上元孝、他：臨床評価, 8(2), 437 (1980)
- 6) 村上元孝、他：医学のあゆみ, 122, 1009 (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、他：岐阜大医紀, 30, 627 (1982)
- 10) 鈴木良雄、他：日薬理誌, 73, 321 (1977)
- 11) 大塚博、他：診療と新薬, 44, 169 (2007)
- 12) 北尾和彦、他：薬理と治療, 10, 2619 (1982)
- 13) 北尾和彦、他：基礎と臨床, 16, 2312 (1982)
- 14) 北尾和彦、他：基礎と臨床, 16, 2283 (1982)
- 15) 坂田太助、他：基礎と臨床, 16, 2295 (1982)
- 16) 西村憲一、他：基礎と臨床, 16, 2275 (1982)
- 17) 白波瀬弘明、他：基礎と臨床, 16, 1284 (1982)
- 18) 野崎善弘、他：基礎と臨床, 16, 2261 (1982)
- 19) 加藤栄一、他：基礎と臨床, 16, 2233 (1982)
- 20) 臼井八郎、他：基礎と臨床, 16, 2244 (1982)
- 21) 大隅清明、他：医薬品研究, 12, 1110 (1981)
- 22) 大隅清明、他：医薬品研究, 12, 1127 (1981)
- 23) 大隅清明、他：基礎と臨床, 17, 79 (1983)
- 24) 赤 隆、他：薬理と治療, 10, 1325 (1982)
- 25) 赤 隆、他：薬理と治療, 10, 1337 (1982)
- 26) 赤 隆、他：薬理と治療, 10, 1363 (1982)
- 27) 赤 隆、他：薬理と治療, 10, 1355 (1982)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における〈効能効果〉、〈用法用量〉は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〈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 2 mg 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。

[外国での発売] (2010 年 9 月現在)

イギリス : Natrilix[®] (Servier Laboratories Ltd)

2.5mg 錠

〈効能効果〉

本態性高血圧症

〈用法用量〉

[成人] : 1 日 1 回 2.5 mg を朝服用。本剤は徐々に作用し、治療開始後数ヵ月までは血圧低下が持続し、最大効果に達しない場合がある。2.5 mg を超える用量は推奨されない。その理由は、降圧効果が適切に向上せず、利尿効果が現れる場合があるためである。本剤単独で十分な降圧効果が得られない場合、他の降圧薬と併用できる。本剤と併用されている薬剤は、β遮断薬、ACE 阻害薬、メチルドパ、クロニジン、他のアドレナリン遮断薬を含む。低カリウム血症を発現し得る利尿薬と本剤との併用は推奨されない。本剤投与停止の際の高血圧反跳はエビデンスがない。

[高齢者] : 高齢者で薬物動態における有意な差はない。問題なく使用できること、高齢者の収縮期血圧に特に有益であることは多数の臨床検査で示されている。

[小児] : 使用経験がない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2008 年)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C (2014 年 12 月)

FDA : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.

オーストラリアの分類

(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、英国 SPC とは異なる。

【使用上の注意】「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。]

出典	記載内容
英国 SPC (2008 年 1 月)	Children and adolescents NATRILIX 2.5mg is not recommended for use in children and adolescents due to a lack of data on safety and efficacy.

XⅢ. 備考

その他の関連資料