

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

ナトックス錠1

ナトックス錠2

NATRIX®

剤形	ナトックス錠1：フィルムコーティング錠 ナトックス錠2：糖衣錠
製剤の規制区分	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
規格・含量	ナトックス錠1：1錠中 インダパミド 1mg ナトックス錠2：1錠中 インダパミド 2mg
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	ナトックス錠1 製造販売承認年月日：2002年1月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2002年7月5日（販売名変更による） 発売年月日：1985年2月19日 ナトックス錠2 製造販売承認年月日：1990年6月22日 薬価基準収載年月日：1990年11月29日 発売年月日：1990年12月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：大日本住友製薬株式会社 発売元：日本セルヴィエ株式会社 製造販売元：京都薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療情報サイト】 https://ds-pharma.jp/

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
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	2
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	3
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	5
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	5
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	6
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・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
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	10
1. 薬理学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	11
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	13
4. 分布	13
5. 代謝	14
6. 排泄	15
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	16
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	16
7. 相互作用	16
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	21
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	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23
X. 管理的事項に関する項目	25
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	25
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	26
XI. 文献	27
1. 引用文献	27

2. その他の参考文献	27
XII. 参考資料	28
1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	29
XIII. 備考	30
その他の関連資料	30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インダパミド (Indapamide、以下 IDP) はフランスのセルヴィエ研究所 (Les Laboratoires Servier) において、4-chloro-3-sulfamoyl benzamide と indoline あるいは isoindoline 骨格とが結合した多くの化合物の中から、利尿作用と降圧作用の分離を目的としてスクリーニングされ、1968年に降圧活性が強かつ持続性で利尿作用が比較的弱い化合物として選び出された。

本邦では1973年9月から毒性試験を含む基礎研究を、1973年12月からヒトでの臨床試験を開始した。その結果、本態性高血圧症に対して優れた臨床効果を示し、かつ安全性についても問題がないことが認められナトリックス錠は1984年10月23日に製造承認を得、1985年2月19日に発売を開始した。また1990年6月にナトリックス錠2の製造承認を得た。

なお、医療事故を防止するため2002年7月にナトリックス錠はナトリックス錠1に販売名を変更した。また、ナトリックス錠1は2006年11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型を変更した。

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、本態性高血圧症に対する本剤の有効性を確認した。

(2) 持続性

1日1回投与により降圧効果を示し、血圧日内変動試験において、本剤の効果は24時間持続することが認められた。

(3) 薬剤耐性

長期投与試験においても良好な降圧効果が持続しえた。(「V-3-(2)臨床効果」の項参照)

(4) 薬効薬理

血管平滑筋の収縮反応に対する抑制作用と利尿作用により、降圧効果を示すと考えられている。(「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(5) 安全性

本剤の長期投与における忍容性は高く、また本剤の蓄積性はみられなかった。(「V-3-(5)検証的試験」の項、「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(6) 副作用

重大な副作用として、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、低ナトリウム血症、低カリウム血症が報告されている。(「VIII-8-(2)重大な副作用と初期症状」の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ナトリックス錠 1、ナトリックス錠 2

(2) 洋名

NATRIX

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

インダパミド (JAN)

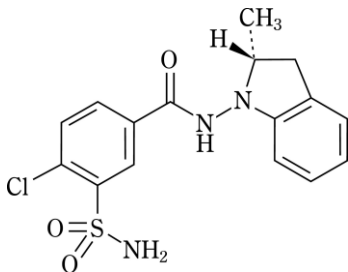
(2) 洋名 (命名法)

Indapamide (JAN、INN)

(3) ステム

スルファモイルベンズアミド系利尿剤：-pamide

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

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 (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：IDP

治験番号：SE-1520

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を溶かすに要する 溶媒量 (mL)
アセトン	2.5
メタノール	2.6
エタノール (99.5)	7.5
酢酸 (100)	8.8
酢酸エチル	13.5
エタノール (95)	18.5
クロロホルム	385
ジエチルエーテル	526
J.P.崩壊試験第一液	12,500
水	13,000
シクロヘキサン	8,260,000

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
-----	--

医療用医薬品品質情報集No.5より

(3) 吸湿性

吸湿平衡測定法により求めた結果、温度 37℃、相対湿度 32%～72%、5日間保存の範囲においてインダパミドの吸湿性は認められなかった。

(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 (N=7) (紫外可視吸光度測定法)
9.19 \pm 0.04 (N=7) (溶解度測定法)

(6) 分配係数

クロロホルムと水との分配係数 約 12.6 (pH7.2 以下)
1-オクタノールと水との分配係数 約 25.2 (pH7.0 以下)

(7) その他の主な示性値

紫外部吸収スペクトル：

10 μ g/mL λ max : 242.5nm、279.0nm、287.0nm (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

試験法	保存条件	試験結果
長期保存	室温 (42ヵ月)	変化なし (褐色ガラス瓶、密栓)
	25°C、75%RH (24ヵ月)	変化なし (褐色ガラス瓶、密栓)
加温保存	40°C (6ヵ月)	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。 (褐色ガラス瓶、密栓)
加温加湿保存	40°C、80%RH (6ヵ月)	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 が、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)

(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

3. 有効成分の確認試験法

日局「インダパミド」による。

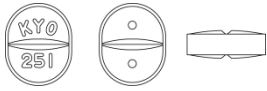
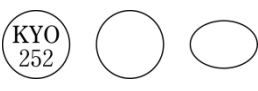
4. 有効成分の定量法

日局「インダパミド」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ナトリックス錠1	ナトリックス錠2
色・剤形	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		
大きさ	長径約7.7mm、短径約6.2mm	直径約6.6mm
厚さ	約2.6mm	約3.8mm
質量	約0.125g	約0.130g

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ナトリックス錠1：KYO251

ナトリックス錠2：KYO252

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ナトリックス錠1：1錠中インダパミド1mg

ナトリックス錠2：1錠中インダパミド2mg

(2) 添加物

販売名	ナトリックス錠1	ナトリックス錠2
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、 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、赤色三号

(3) その他

該当資料なし

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

製剤の安定性

	試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
錠 1	長期保存試験	25℃、60%RH	PTP/アルミピロー包装	36ヵ月	変化なし
			褐色ガラス瓶（乾燥剤入り）		
	加速試験	40℃、75%RH	PTP/アルミピロー包装	6ヵ月	変化なし
			褐色ガラス瓶（乾燥剤入り）		
	苛酷試験	50℃	PTP/アルミピロー包装	2ヵ月	変化なし
			褐色ガラス瓶（乾燥剤入り）		
60℃		PTP/アルミピロー包装	1ヵ月	変化なし	
		褐色ガラス瓶（乾燥剤入り）			
錠 2	長期保存	25℃、60%RH	PTP/ピロー包装	36ヵ月	変化なし
			褐色ガラス瓶包装		
	加速試験	40℃、75%RH	PTP/ピロー包装	6ヵ月	変化なし
			褐色ガラス瓶包装	3ヵ月	

（試験項目）錠1：性状、溶出性、定量

錠2長期：性状、溶出性、定量

錠2加速：性状、確認試験、崩壊試験、定量

無包装状態の安定性

	試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果
錠 1	温度	40℃	無包装	3ヵ月	変化なし
	湿度	30℃、75%RH	無包装	3ヵ月	硬度：変化あり（規格内）*
	光	—	無包装	120万lx・hr	変化なし
錠 2	温度	40℃	無包装	3ヵ月	変化なし
	湿度	30℃、75%RH	無包装	3ヵ月	変化なし
	光	—	無包装	60万lx・hr	性状：変化あり（規格内）†

（試験項目）錠1：性状、溶出性、定量、硬度 錠2：性状、崩壊性、定量、硬度

* 硬度低下（硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重以上の場合）

† わずかに白色化 [わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合]

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（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

日局「インダパミド錠」による。

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

日局「インダパミド錠」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「インダパミド錠」による。

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

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

■効能・効果
本態性高血圧症

2. 用法及び用量

■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。

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 967 例に対し、686 例（70.9%）に降圧効果が認められている。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が持続しえた^{1~4)}。

1)多賀邦章ほか：薬理と治療, 10: 3281, 1982.

2)池田正男ほか：薬理と治療, 11: 121, 1983.

3)五島雄一郎ほか：老年医学, 20: 839, 1982.

4)馬場茂明ほか：老年医学, 20: 1207, 1982.

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人男子を対象として、1、2、4mg（各4例）を単回経口投与した結果、安全性面で特に問題はみられなかった。各臨床検査値は正常範囲内の変動であり、血圧、脈拍、体温、体重は有意の変化を示さず、心電図所見にも異常は見られなかった。4mg投与群の1例で口渇を訴えた。

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。

2) 反復投与試験

健康成人男子7例を対象として、2mgを1日1回14日間経口投与した結果、安全性面で特に問題となる所見はみられなかった。

(4) 探索的試験

軽症ないし中等度の本態性高血圧症 55 例を対象として、初期投与量1日1回2.5mgと2mg、維持投与量1.25mgと1mgの比較検討を行った。初期投与と維持投与ともに治療期間は8週間とした。その結果、1日1回2mg投与により良好な結果が得られ、安全性の面でも特に問題はないと思われた。

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。

(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⁾。

5)村上元孝ほか：臨床評価, 8: 437, 1980.

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⁾。

6) 村上元孝ほか：医学のあゆみ, 122: 1009, 1982.

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、長期使用しても有用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⁾。

3) 五島雄一郎ほか：老年医学, 20: 839, 1982.

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⁾。

4) 馬場茂明ほか：老年医学, 20: 1207, 1982.

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

4-クロロ-3-スルファモイルベンズアミド誘導体

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)末梢血管平滑筋の収縮抑制（反応性の低下）

2)尿細管（特に遠位尿細管）におけるNa及び水再吸収率の減少による利尿作用に基づく循環血量の減少

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1)降圧作用

インダパミドは、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、並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を示した⁷⁾。

2)血管平滑筋の収縮反応に対する抑制作用

インダパミドは、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以上で有意に抑制した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、アンジ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した⁹⁾。

3)利尿作用

インダパミドは、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した。

しかし、尿中へのカリウム排泄作用は比較的軽度であった¹⁰⁾。

インダパミドの利尿作用は、イヌ腎クリアランス実験により主として尿細管におけるNa及び水再吸収率の減少によってもたらされるものであるという結果が得られた。また、その作用点は、イヌ腎ストップフロー実験により、主として遠位尿細管にあると推測された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

1) 健康成人の場合

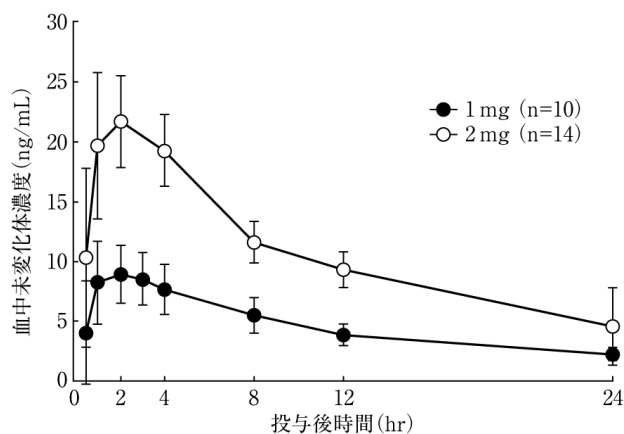
① 単回投与

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⁾。

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。

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

Tmax：最高血中濃度到達時間、Cmax：最高血中濃度、(Mean±S.D.)
T_{1/2}：血中濃度半減期、AUC：血中濃度-時間曲線下面積

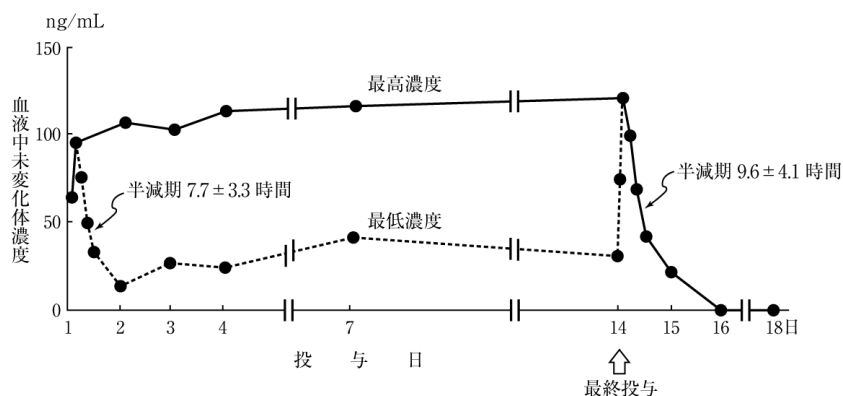


単回経口投与後の血中濃度推移

②連続投与

健康成人男子 11 名に、1 日 1 回インダパミド 2mg を 2 週間連続経口投与した場合、血液中濃度は投与開始 4 日目から最高約 110~125ng/mL、最低約 25~45ng/mL の間で推移した。また本態性高血圧症患者に 1 日 1 回 2mg 又は 3mg を 1.5~15 ヶ月間投与した場合、最高濃度の平均値は、それぞれ 117ng/mL、165ng/mL であり、長期連用による血液中濃度の蓄積性は認められなかった。

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。



ヒトにインダパミド 2mg を連続経口投与後の血液中濃度

2)腎機能障害患者の場合

(外国人データ)

腎障害を伴う高血圧症患者 18 例及び腎障害を伴わない高血圧症患者 11 例にインダパミド 2.5mg を 1 日 1 回 42 日間経口投与し、定常状態における血清インダパミド濃度を比較したところ、腎障害患者の血中濃度は腎障害の程度にかかわらず、腎障害を伴わない高血圧症患者と同様の推移を示した¹²⁾。

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。

	腎機能障害	Ccr (mL/min)	血清クレアチニン (mg/dL)	投与42日目血清濃度 (ng/mL)	
				2時間後	24時間後
A群 (11例)	正常	91~110	0.9~ 1.1	185	76
B群 (9例)	軽度	50~84	1.4~ 2.2	219	117
C群 (5例)	中等度	36~47	2.6~ 3.4	216	127
D群 (4例)	重度	8~27	3.5~12.1	234	119

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

食事による影響は少ないと考えられる。

(外国人データ)

健康成人各 4 例にインダパミド 2.5mg 又は 5mg を絶食下又は非絶食下で単回経口投与したところ、いずれの用量においても Cmax、Tmax、AUC は絶食下又は非絶食下に関係なく同様であった¹³⁾。

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。

(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

1-コンパートメントモデル解析により算出した¹⁴⁾。

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与¹¹⁾の消失半減期を基にした計算値

投与量	インダパミド 1mg (n=10)	インダパミド 2mg (n=14)
Ke (/hr)	0.053	0.035

(5) クリアランス

約 26mL/min¹⁴⁾

(6) 分布容積

15.6L (インダパミド 2mg 投与時)¹⁴⁾

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト 約 83% (平衡透析法)¹⁵⁾

3. 吸収

(参考)

ラットに¹⁴C-インダパミド (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) 及び 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 30mg/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¹⁶⁾。

(血中濃度)

ラット及びイヌに¹⁴C-IDP 経口投与後、血漿及び赤血球中の濃度及び推移を検討した¹⁶⁾。

経口投与後の IDP の最高血中濃度及びその到達時間

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	試料		試料		試料	
項目	血漿	赤血球	血漿	赤血球	血漿	赤血球
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¹⁴C-インダパミド 10mg/kg を 1 回経口投与後の母獣及び胎仔における放射能の体内分布及び組織内濃度を検討したところ、妊娠ラットにおいて胎仔への移行は極めて少なかった。胎仔からの放射能の消失は母獣血漿よりやや速かった¹⁵⁾。

(3) 乳汁への移行性

(参考)

ヤギに¹⁴C-インダパミド 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衰し、11 時間目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¹⁶⁾。

(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 -インダパミドの 10mg/kg を 1 回経口投与後の放射能の体内分布及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 $12.0\sim 12.8\%$ 、腎に $1.1\sim 1.3\%$ 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。

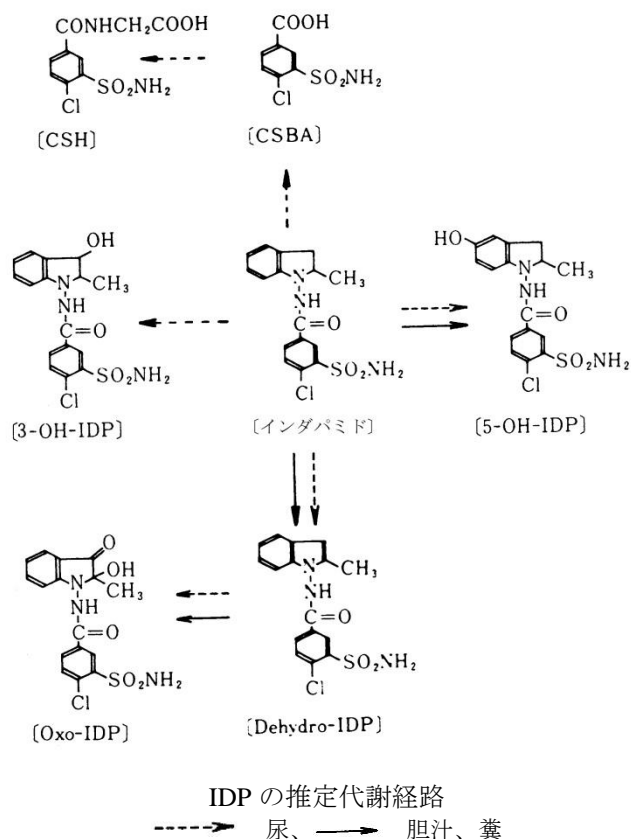
連続投与では放射能は多くの組織で 2~3 週間でプラトーとなり、投与中止後の消失は 1 回投与時と変わらず、また特定臓器への蓄積性も認められなかった¹⁵⁾。

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る代謝物は 6 種類で、主要代謝物は 5-OH-IDP と 4-chloro-3-sulfamoylbenzoic acid (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¹⁴⁾。

ヒトにおける尿中代謝物からの主要代謝経路は下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¹⁷⁾。

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なかった¹⁸⁾。

(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 CSH が共に 2.5% 及び Dehydro-IDP 1.1% と総投与量の 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)

経口及び静脈内投与後の尿、糞及び胆汁中未変化体及び各代謝物の排泄率 (投与量に対する%)¹⁶⁾

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

+ : 検出 - : 検出せず

(2) 排泄率

「VI-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ホンアミド誘導体）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〔「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「副作用」の項を参照。

(11)高齢者〔「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。

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。	これらの薬剤の中枢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。
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の作用と拮抗する。

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 6156 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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用 (頻度不明)

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

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

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

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。

(3) その他の副作用

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 ^{※1)} 、高血糖症 ^{※1)}	中性脂肪の上昇、高カルシウム血症
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	
過敏症 ^{※2)}	発疹	痒疹、湿疹、紅斑、光線過敏症、顔面潮紅
血液 ^{※3)}		白血球減少、血小板減少
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

※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。

※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。

※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

再審査終了時の集計解析結果

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	計
調査施設数	256	264	520
調査症例数	1116	5040	6156
副作用発現症例数	152	159	311
副作用発現件数	211	194	405
不明症例数	0	2	2
副作用発現症例率 (%)	13.62	3.15	5.05
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器官障害	4 (0.36)	12 (0.24)	16 (0.26)
発疹	3 (0.27)	7 (0.14)	10 (0.16)
そう痒		3 (0.06)	3 (0.05)
湿疹		2 (0.04)	2 (0.03)
光線過敏性反応	1 (0.09)		1 (0.02)
*多汗		2 (0.04)	2 (0.03)
筋骨格系障害		1 (0.02)	1 (0.02)
*関節痛		1 (0.02)	1 (0.02)
中枢末梢神経系障害	28 (2.51)	14 (0.28)	42 (0.68)
めまい	16 (1.43)	11 (0.22)	27 (0.44)
頭痛	11 (0.99)	2 (0.04)	13 (0.21)
緊張亢進	1 (0.09)		1 (0.02)
知覚減退	2 (0.18)		2 (0.03)
*片麻痺	1 (0.09)		1 (0.02)
*両下腿痙直		1 (0.02)	1 (0.02)
自律神経系障害	2 (0.18)		2 (0.03)
心悸亢進	2 (0.18)		2 (0.03)
視覚障害	1 (0.09)		1 (0.02)
*硝子体障害	1 (0.09)		1 (0.02)
聴覚前庭障害	1 (0.09)		1 (0.02)
耳鳴	1 (0.09)		1 (0.02)
精神障害	2 (0.18)	1 (0.02)	3 (0.05)
神経過敏 (症)	1 (0.09)		1 (0.02)
傾眠	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.03)
胃腸系障害	28 (2.51)	9(0.18)	37 (0.60)
口内乾燥	4 (0.36)	2 (0.04)	6 (0.10)
食欲不振	7 (0.63)		7 (0.11)
嘔気	11 (0.99)	6 (0.12)	17 (0.28)
嘔吐	2 (0.18)		2(0.03)
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)
肝臓胆管系障害	4 (0.36)	3 (0.06)	7 (0.11)
血清AST (GOT) 上昇	1 (0.09)	2 (0.04)	3 (0.05)
血清ALT (GPT) 上昇	2 (0.18)	1 (0.02)	3 (0.05)
ALPの上昇	1 (0.09)		1 (0.02)
*LDH上昇		1 (0.02)	1 (0.02)

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	計
代謝栄養障害	86 (7.71)	112 (2.22)	198 (3.22)
電解質異常		1 (0.02)	1 (0.02)
低カリウム血症	41 (3.67)	37 (0.73)	78 (1.27)
低クロール血症	4 (0.36)	2 (0.04)	6 (0.10)
高血糖	6 (0.54)	11 (0.22)	17 (0.28)
高コレステロール血症	1 (0.09)	11 (0.22)	12 (0.19)
高脂血症		3 (0.06)	3 (0.05)
高尿酸血症	39 (3.49)	63 (1.25)	102 (1.66)
*痛風	2 (0.18)		2 (0.03)
心・血管障害		1 (0.02)	1 (0.02)
*低血圧		1 (0.02)	1 (0.02)
白血球網内系障害	1 (0.09)		1 (0.02)
白血球減少 (症)	1 (0.09)		1 (0.02)
血小板出血凝固障害	1 (0.09)		1 (0.02)
血小板減少 (症)	1 (0.09)		1 (0.02)
泌尿器系障害	16 (1.43)	11 (0.22)	27 (0.44)
夜間頻尿	1 (0.09)		1 (0.02)
排尿頻度		2 (0.04)	2 (0.03)
NPN上昇	5 (0.45)	5 (0.10)	10 (0.16)
BUN上昇	10 (0.90)	4 (0.08)	14 (0.23)
*蛋白尿	1 (0.09)		1 (0.02)
*腎機能異常		1 (0.02)	1 (0.02)
*排尿困難		1 (0.02)	1 (0.02)
男性生殖 (器) 障害		1 (0.02)	1 (0.02)
*インポテンス		1 (0.02)	1 (0.02)
*陰茎疾患		1 (0.02)	1 (0.02)
一般全身障害	15 (1.34)	7 (0.14)	22 (0.36)
ほてり	1 (0.09)		1 (0.02)
胸痛	1 (0.09)		1 (0.02)
*疲労		1 (0.02)	1 (0.02)
倦怠 (感)	12 (1.08)	2 (0.04)	14 (0.23)
無力症	9 (0.81)	1 (0.02)	10 (0.16)
疼痛	1 (0.09)	3 (0.06)	4 (0.06)

*：使用上の注意に記載のない副作用

なお、項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧における以下の副作用は「使用上の注意」で下表のとおり記載した。

副作用名	使用上の注意の記載	副作用名	使用上の注意の記載
光線過敏性反応	光線過敏症	電解質異常	低ナトリウム血症、低カリウム血症、低クロール性アルカローシス、高カルシウム血症
めまい	眩暈	低クロール血症	低クロール性アルカローシス
頭痛	頭痛・頭重	高血糖	高血糖症
緊張亢進	肩こり	高コレステロール血症	総コレステロールの上昇
知覚減退	下肢しびれ感	高脂血症	中性脂肪上昇
心悸亢進	動悸	夜間頻尿	夜間尿
神経過敏 (症)	いらいら感	排尿頻度	頻尿
傾眠	眠気	NPN 上昇	クレアチニンの上昇
口内乾燥	口渇	ほてり	顔のほてり
嘔気	}悪心・嘔吐	胸痛	胸部不快感
嘔吐		倦怠 (感)	}脱力・倦怠感
腹痛	胃部不快感	無力症	
消化不良	胃重感		

(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

使用成績調査症例 5040 例（調査対象 5042 例の内、副作用の有無不明 2 例を除く）の集計解析結果

		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率 (%)
性別	男	2094	78	3.72
	女	2944	81	2.75
	不明	2	0	
年齢別	40歳未満	167	7	4.19
	40～65歳	2806	107	3.81
	66歳以上	2054	45	2.19
	不明	13	0	
重症度別	WHO I期	2712	89	3.28
	WHO II期	1847	56	3.03
	WHO III期	353	12	3.40
	不明	128	2	1.56
合併症別	なし	1788	53	2.96
	あり	3227	105	3.25
	不明	25	1	4.00
併用薬剤別	なし	1089	32	2.94
	あり	3847	121	3.15
	不明	104	6	5.77

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

注意：「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「Ⅷ-8. 副作用」の項参照

試験法：該当資料なし

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、失神等を起こすことがある（「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。
- (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（「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。）

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

該当しない

(3) 安全性薬理試験

降圧・利尿作用以外の中枢神経系、消化器系、自律神経系などに対する作用は認められなかった^{19~22)}。

(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）²³⁾

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	>20,000	>20,000	>20,000	>20,000	—
皮下	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	—
腹腔内	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	—
静脈内	660*	1,050*	460	500~550	337

*：ddY系マウス

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

SD系ラット雌雄に30、100、300、1000、3000mg/kg/日を3ヵ月間経口投与した試験で、無影響量は300mg/kg/日と1000mg/kg/日の間である²³⁾。

2) 慢性毒性

SD系ラット雌雄に3、30、300、1500mg/kg/日を12ヵ月間経口投与した結果、300mg/kg/日以上の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²⁴⁾。

イヌ雌雄に3、30、300mg/kg/日を6ヵ月間経口投与した試験で、雌で30mg/kg/日以上の群に、雄で300mg/kg/日以上の群に飼料摂取抑制と体重増加抑制又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、300mg/kg/日群の途中死亡例で、心臓及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3mg/kg/日である²⁵⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与、器官形成期投与、周産期及び授乳期投与、並びにウサギにおける器官形成期投与試験において、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仔及び新生仔において特記すべき形態異常並びに行動・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^{26~29)}。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用いて、20mg/kg を皮内及び筋肉内に投与し、5 日後に同量を皮内に投与、又は 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。

2) 変異原性

細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰変異試験、並びにチャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常誘発試験において、インダパミドは突然変異誘発性を示さなかった。

3) がん原性

がん原性試験はアメリカにおいて実施され、発がん性は認められなかった。

動物	1群動物数	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	投与方法
ラット	雌雄各60匹	0、10、30、100	24ヵ月	混餌投与
マウス	雌雄各60匹	0、10、30、100	21ヵ月	混餌投与

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ナトリックス錠 1、錠 2 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：インダパミド 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限（安定性試験結果に基づく）

ナトリックス錠 1：3 年（外箱等に記載）

ナトリックス錠 2：3 年（外箱等に記載）

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) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(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）

■取扱い上の注意

ナトリックス錠 1：開封後は湿気を避けて保存すること。

ナトリックス錠 2：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。

「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

(3) 調剤時の留意点について

含量の異なる製剤がある。

「IV-1-(1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ナトリックス錠 1：

[PTP] 100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）、1,000 錠（10 錠×100）

[バラ] 1,000 錠

ナトリックス錠 2：

[PTP] 100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

[バラ] 500 錠

7. 容器の材質

PTP の材質：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

瓶の材質：ガラス、蓋の材質：金属

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：テナキシル（アルフレッサ）

同 効 薬：トリクロルメチアジド、メチ克蘭、ヒドロクロロチアジド、トリパミド

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

製造販売承認年月日：

ナトリックス錠1：2002年 1月 22日

〈旧販売名〉ナトリックス錠：1984年 10月 23日

〈割線入りフィルムコーティング錠：2006年 11月 27日〉

ナトリックス錠2：1990年 6月 22日

承認番号：

ナトリックス錠1：21400AMZ00038

〈旧販売名〉ナトリックス錠：（59AM）第 1055号

ナトリックス錠2：20200AMZ00793

11. 薬価基準収載年月日

ナトリックス錠1：2002年 7月 5日

〈旧販売名〉ナトリックス錠：1984年 11月 22日

ナトリックス錠2：1990年11月29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

「X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照

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

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

再審査期間：6年 1984年 10月 23日～1990年 10月 22日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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
ナトリックス錠1	102928402	2149012F1059	610463125
ナトリックス錠2	102930702	2149012F2020	612140561

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1)多賀邦章ほか：薬理と治療, 10: 3281, 1982.
- 2)池田正男ほか：薬理と治療, 11: 121, 1983.
- 3)五島雄一郎ほか：老年医学, 20: 839, 1982.
- 4)馬場茂明ほか：老年医学, 20: 1207, 1982.
- 5)村上元孝ほか：臨床評価, 8: 437, 1980.
- 6)村上元孝ほか：医学のあゆみ, 122: 1009, 1982.
- 7)森下重義ほか：日薬理誌, 79: 137, 1982.
- 8)臼井八郎ほか：日薬理誌, 74: 389, 1978.
- 9)大隅清明：岐阜大学医学部紀要, 30: 627, 1982.
- 10)鈴木良雄ほか：日薬理誌, 73: 321, 1977.
- 11)大塚博ほか：診療と新薬, 44: 169, 2007.
- 12)Acchiardo S. A. et al. : Am. Heart. J., 106: 237, 1983.
- 13)Caruso F. S. et al. : Am. Heart. J., 106: 212, 1983.
- 14)北尾和彦ほか：薬理と治療, 10: 2619, 1982.
- 15)北尾和彦ほか：基礎と臨床, 16: 2312, 1982.
- 16)北尾和彦ほか：基礎と臨床, 16: 2283, 1982.
- 17)坂田太助ほか：基礎と臨床, 16: 2295, 1982.
- 18)西村憲一ほか：基礎と臨床, 16: 2275, 1982.
- 19)白波瀬弘明ほか：基礎と臨床, 16: 1284, 1982.
- 20)野崎善弘ほか：基礎と臨床, 16: 2261, 1982.
- 21)加藤栄一ほか：基礎と臨床, 16: 2233, 1982.
- 22)臼井八郎ほか：基礎と臨床, 16: 2244, 1982.
- 23)大隅清明ほか：医薬品研究, 12: 1110, 1981.
- 24)大隅清明ほか：医薬品研究, 12: 1127, 1981.
- 25)大隅清明ほか：基礎と臨床, 17: 79, 1983.
- 26)赤隆ほか：薬理と治療, 10: 1325, 1982.
- 27)赤隆ほか：薬理と治療, 10: 1337, 1982.
- 28)赤隆ほか：薬理と治療, 10: 1355, 1982.
- 29)赤隆ほか：薬理と治療, 10: 1363, 1982.

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

主な外国での効能・効果及び用法・用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	英国 SPC (2017 年 4 月)
会社名	Servier Laboratories Limited
販売名	NATRILIX 2.5 mg Tablets
承認年月	1977 年 12 月
剤形・規格	One film-coated tablet contains 2.5 mg Indapamide hemihydrate
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Essential hypertension in adults.
用法・用量	4.2 Posology and method of administration Oral use. One tablet, daily, to be taken in the morning. A larger dose than 2.5 mg Natrilix daily is not recommended as there is no appreciable additional antihypertensive effect but a diuretic effect may become apparent. (抜粋)

なお、本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、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 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

	分類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類	C (2016年7月)	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.

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とおりであり、上記とは異なる。

■使用上の注意

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。〕

(2) 小児等に関する海外情報

出典	記載内容
英国 SPC (2017年4月)	<u>Paediatric population:</u> The safety and efficacy of Natrilix 2.5mg in children and adolescents have not been established. No data are available.

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、上記とは異なる。

■使用上の注意

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）。

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間/月~金 9:00~17:30(祝・祭日を除く)
【医療情報サイト】<https://ds-pharma.jp/>

発売元
日本セルヴィエ株式会社
東京都文京区本郷1-28-34

製造販売元
京都薬品工業株式会社
京都市中京区西ノ京月輪町 38