

## 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



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	1錠中トリパミド 15mg 含有
一般名	和名：トリパミド 洋名：Tripamide
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：1981年9月19日 薬価基準収載年月日：1981年12月28日 発売年月日：1982年3月1日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 <a href="http://www.eisai.co.jp">http://www.eisai.co.jp</a>

本IFは2017年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>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、薬価基準取載にあわせて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。

平成20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に留意すべきである。

### 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、今後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
  - (1) 和名…………… 2
  - (2) 洋名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名 (命名法)…………… 2
  - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 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
  - (1) 外観・性状…………… 3
  - (2) 溶解性…………… 3
  - (3) 吸湿性…………… 3
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 3
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
  - (6) 分配係数…………… 3
  - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
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
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 5
  - (2) 製剤の物性…………… 5
  - (3) 識別コード…………… 5
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
  - (2) 添加物…………… 5
  - (3) その他…………… 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 (物理化学的变化)…………… 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・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

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 8
  - (2) 臨床効果…………… 8
  - (3) 臨床薬理試験…………… 8
  - (4) 探索的試験…………… 8
  - (5) 検証的試験…………… 8
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 8
    - 2) 比較試験…………… 8
    - 3) 安全性試験…………… 8
    - 4) 患者・病態別試験…………… 8
  - (6) 治療的使用…………… 8
    - 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)…………… 8
    - 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…………… 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…………… 9
2. 薬理作用…………… 9
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 9
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 9
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 9

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 10
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 10
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 10
  - (3) 臨床成績で確認された血中濃度…………… 10
  - (4) 中毒域…………… 10
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 10
  - (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…………… 11
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 11

(1) 解析方法	11
(2) 吸収速度定数	11
(3) バイオアベイラビリティ	11
(4) 消失速度定数	11
(5) クリアランス	11
(6) 分布容積	11
(7) 血漿蛋白結合率	11
3. 吸収	11
4. 分布	11
(1) 血液-脳関門通過性	11
(2) 血液-胎盤関門通過性	11
(3) 乳汁への移行性	12
(4) 髄液への移行性	12
(5) その他の組織への移行性	12
5. 代謝	12
(1) 代謝部位及び代謝経路	12
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	13
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	13
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	13
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排泄	14
(1) 排泄部位及び経路	14
(2) 排泄率	14
(3) 排泄速度	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14

## 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	15
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
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
(1) 併用禁忌とその理由	17
(2) 併用注意とその理由	17
8. 副作用	17
(1) 副作用の概要	17
(2) 重大な副作用と初期症状	18
(3) その他の副作用	18

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18
(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	20
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	21

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	22
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	22
(2) 副次的薬理試験	22
(3) 安全性薬理試験	22
(4) その他の薬理試験	22
2. 毒性試験	22
(1) 単回投与毒性試験	22
(2) 反復投与毒性試験	22
(3) 生殖発生毒性試験	22
(4) その他の特殊毒性	23

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	24
(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)	24
(3) 調剤時の留意点について	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	24
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
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	25

---

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25

## XI. 文献

1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27

## XIII. 備考

その他の関連資料	28
----------	----

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

降圧利尿剤を開発する目的でスルホンアミド誘導体を多数合成し、スクリーニングテストにより、利尿作用にくらべて、降圧作用の優位な化合物を選んだ。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

ノルモナールは、血管平滑筋の弛緩作用及び利尿により緩徐な降圧作用を示し、本態性高血圧症に対して、血圧正常化率が高い。

また、腎血流量を減少させず、糸球体濾過量にも影響しない。さらに高血圧に伴う頭痛・手足のしびれなどの自覚症状を改善する。

本剤は、高血圧症の段階的・個別的治療の第一選択薬として使用出来る。

本剤は小型錠で服用し易く、主剤が難溶性であるため、崩壊・溶出を早める工夫を施している。

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ノルモナール<sup>®</sup>錠 15mg

#### (2) 洋名

Normonal<sup>®</sup> Tablets 15mg

#### (3) 名称の由来

「Normo」は「正常」の意味で、血圧を正常にすることより「ノルモナール」と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

トリパミド (JAN)

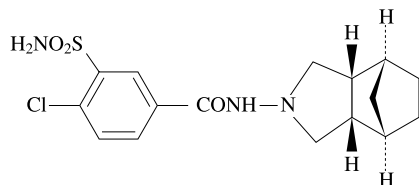
#### (2) 洋名 (命名法)

Tripamide (JAN)

#### (3) ステム

スルファモイル安息香酸系利尿剤：-pamide

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：369.87

### 5. 化学名 (命名法)

*N*-(4-aza-endo-tricyclo [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] decan-4-yl)-4-chloro-3-sulfamoylbenzamide (IUPAC 命名法による)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E-614

### 7. CAS登録番号

73803-48-2



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～微黄色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

##### (2) 溶解性

本品はギ酸又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又はアセトンに溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	本品 1g を溶解するのに必要な溶媒の mL 数
ギ 酸	2
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	3
ア セ ト ン	200
メ タ ノ ー ル	300
エ タ ノ ー ル (95)	4500
ジ エ チ ル エ ー テ ル	10000 以上
水	10000 以上

##### (3) 吸湿性

吸湿性を有しない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 255℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：2.74 及び 9.21

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

###### 1. 旋光度

旋光性を示さない。

###### 2. 吸光度

$\lambda_{\max}$ ：242～246nm

$\lambda_{\min}$ ：227～231nm

溶媒：塩酸のメタノール溶液（9 → 1000）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

本品は温度、湿度、光に安定である。

温度、湿度及び光苛酷により分解物の生成を認めない。

##### トリパミドの安定性

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結 果	
苛 酷 試 験	光	1,000 lx	石英管密栓	3 カ月	外 観 乾 燥 減 量 含 量	いずれの項目も変化なし
	湿度	40℃ 90%RH	ガラス瓶開放	3 カ月		いずれの項目も変化なし
	温度	45℃	ガラス瓶密栓	3 カ月		いずれの項目も変化なし

安定な pH 域は弱酸性～中性である。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 3. 有効成分の確認試験法

1. 本品につき、炎色反応試験(2)を行うとき、緑色を呈する。
2. 本品 0.5g に水酸化ナトリウム溶液(3 → 10)3mLを加えて加熱するとき、発生するガスは潤した赤色リトマス紙を青変する。
3. 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 $3300\text{cm}^{-1}$ 、 $2950\text{cm}^{-1}$ 、 $1653\text{cm}^{-1}$ 、 $1338\text{cm}^{-1}$ 及び $1161\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

#### 4. 有効成分の定量法




過塩素酸による電位差滴定法

$0.1\text{mol/L}$ 過塩素酸  $1\text{mL} = 36.987\text{mg}$   $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

## 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	剤形	外形			性状
		表	裏	側面	
ノルモナール錠 15mg	素錠				白色 割線入り
		直径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 6.1            80            2.2			

#### (2) 製剤の物性

硬度：20N以上

#### (3) 識別コード

EISAI NL015

#### (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

1錠中にトリパミド 15mgを含有する。

#### (2) 添加物

結晶セルロース、ステアリン酸カルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

#### (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

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

ノルモナル錠 15mg<sup>\*1</sup>

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果	
長期保存	25℃/60%RH	PTP+紙箱	36カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
加速	40℃/75%RH	PTP+紙箱	6カ月	性状 溶出試験 含量	いずれの試験項目においても変化なし。	
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3カ月	外観 硬度 溶出試験 含量	いずれの試験項目においても変化なし。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	3カ月		硬度低下（3カ月後規格値 <sup>*2</sup> 外）、その他の試験項目においては変化なし。
	光	2万lx	シャーレ（蓋）	60時間 <sup>*3</sup>		いずれの試験項目においても変化なし。

※1：規格値内の変化は、「変化なし」と判断した。

※2：硬度は規格項目としての設定はなく社内における管理値として設定

※3：キセノンランプを60時間（総照度120万lx・hr、総近紫外放射エネルギー約200W・h/m<sup>2</sup>）照射

### 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

方法：日局一般試験法、溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 崩壊試験法の第1液 900mL

測定法 吸光度測定法（波長 243nm）

規格：本品の45分間の溶出率が70%以上のとき適合する。

### 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

紫外可視吸光度測定法

#### IV. 製剤に関する項目

---

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

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

本態性高血圧症

### 2. 用法及び用量

トリパミドとして、通常成人、1回15mg(1錠)を1日1~2回(朝食後又は朝・昼食後)経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

#### (2) 臨床効果

二重盲検試験を含む臨床試験において、本態性高血圧症に対する有効率は73.1%(291/398)であった。また二重盲検試験においても本剤の有用性が認められた。なお、市販後の使用成績調査において、本態性高血圧症に対する有効率は改善以上で62.1%(4,271/6,883)であり、やや改善以上で84.1%(5,790/6,883)であった。(①②③④⑤)

#### (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

該当資料なし

##### 2) 比較試験

「V.-3.- (2) 臨床効果」の項参照

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 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)

該当資料なし

##### 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

チアジド系薬剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位

ヘンレループ上行脚肉厚部

作用機序

本薬の降圧機序は緩やかな塩利尿作用と末梢血管拡張作用に基づくと考えられる。 (⑥⑦⑧)

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. 降圧作用

本薬は、正常血圧動物では血圧に影響を与えないが、自然発症高血圧ラット、DOCA・食塩負荷高血圧ラット、Goldblatt型高血圧犬では1~10mg/kgの経口投与で有意な降圧作用を示す。1回投与によって、血圧下降を示し、連続投与により降圧作用はさらに明確となり、慣れの現象はみられない。 (⑥)

##### 2. 利尿作用

ラットに0.13~160mg/kgの範囲で経口投与すると、用量に応じ尿量、ナトリウム、クロールの排泄が促進されるが、フロセミドやヒドロクロロチアジドに比べて、その用量-反応曲線の勾配はゆるやかで、カリウム排泄は明らかに少ない。イヌの実験及び健康人でも、カリウム排泄作用は小さく、利尿作用は緩和で、持続的である。また、ヒトにおいて腎動脈血流量及び糸球体濾過量の低下は認められない。 (⑦⑨⑩)

##### 3. 血管平滑筋の弛緩作用

本薬は、モルモットの摘出腸間膜動脈の活動電位を $10^{-7}$ g/mLの濃度で抑制した。 (⑧)

#### (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・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

投与後3~4時間

#### (3) 臨床成績で確認された血中濃度

##### 1. 単回投与

健康成人男子3名に本剤15、45<sup>注)</sup>、90<sup>注)</sup> mgを単回経口投与した場合、いずれの投与量においても、投与後3~4時間で最高血球中濃度（それぞれ0.96、3.42、4.98  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；血液中のトリパミドは約98%以上が赤血球中に存在する）に達し、半減期は約9~10時間であった。血漿中濃度は投与後4時間後に117.6ng/mL（90mg投与時<sup>注)</sup>）を示した。 (①)

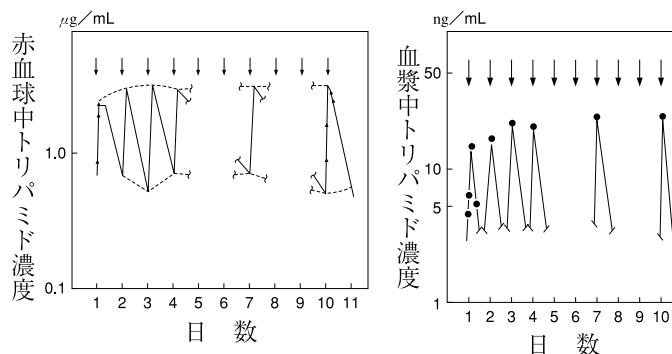
##### 尿中電解質－血中濃度相関

健康成人男子3名に本剤15、45<sup>注)</sup>及び90mg<sup>注)</sup>を単回経口投与した際の赤血球中濃度時間曲線下面積（AUC）は投与量に比例して増加し、Na及びClの尿中排泄はAUCに相関して増加したが、Kの排泄は相関しなかった。

##### 2. 反復投与

健康成人男子3名にトリパミド30<sup>注)</sup> mgを1日1回10日間反復経口投与した際の定常状態時（3回服用）の赤血球中濃度は3.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、4時間後に最高濃度に達し、血漿中濃度は約21ng/mLを示した。（下図参照）

注) 1回30、45、90mg投与は承認外用量である。



反復投与時の血中トリパミド濃度

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

健康成人男子10名でクロスオーバー法を用いて、本剤15mgを空腹時あるいは食後1時間後に経口投与した際の薬物動態を比較検討した。最高赤血球中濃度、赤血球中濃度のAUC及び水酸化代謝物の尿中排泄率はいずれも食後投与の方が空腹時投与よりも有意に上昇した。

	最高赤血球中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	水酸化代謝物の 尿中排泄率(%)
空腹時	0.50 ± 0.06	5.681 ± 0.689	7.3 ± 0.6
食後	0.87 ± 0.06	7.999 ± 0.950	9.8 ± 1.0

Mean ± S.E., n = 10



## VII. 薬物動態に関する項目

---

- (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  
該当資料なし

- (4) 消失速度定数  
該当資料なし

- (5) クリアランス  
該当資料なし

- (6) 分布容積  
該当資料なし

- (7) 血漿蛋白結合率  
72.9~56.3%  
ただし、赤血球中に 98~95% 結合している。

### 3. 吸収

〈参考〉

ウサギ及びラットに  $^{14}\text{C}$ -トリパミドを  $5\text{mg}/\text{kg}$  経口投与したとき、消化管より吸収され、その際の吸収率は 90% 以上であった。

### 4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉

ラット、ウサギいずれも脳への移行は極めて少ない。ラット及びウサギに  $^{14}\text{C}$ -トリパミドを  $5\text{mg}/\text{kg}$  経口投与した際の脳への移行は、ラットは 2 時間後値  $0.10\ \mu\text{g}/\text{g}$ 、ウサギは 1 時間後値  $0.13\ \mu\text{g}/\text{g}$  であった。

- (2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考〉

妊娠 13 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -トリパミドを  $5\text{mg}/\text{kg}$  経口投与したとき、胎児への移行は 2 時間後で 0.04%、胎児濃度は母体血中濃度の約 15% を示し、胎盤通過性は少ない。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (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  $^{14}\text{C}$ -トリパミドを  $5\text{mg}/\text{kg}$  経口投与したとき、体内では肝、腎に高濃度に存在するが、脳、神経、筋肉へはほとんど分布しなかった。 (12)

ラットにおける  $^{14}\text{C}$ -トリパミド経口投与時の組織内分布

組 織	トリパミド濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ 臓器湿重量)			
	投与後時間			
	2(時間)	8(時間)	96(時間)	7(日)
脳	$0.10 \pm 0.02$	$0.07 \pm 0.02$	0	0
精 巢	$0.34 \pm 0.04$	$0.14 \pm 0.01$	0	0
神 経	$0.18 \pm 0.02$	$0.07 \pm 0.01$	$0.01 \pm 0.00$	0
脂 肪	$0.27 \pm 0.04$	$0.07 \pm 0.00$	$0.02 \pm 0.00$	0
筋 肉	$0.51 \pm 0.06$	$0.17 \pm 0.01$	$0.01 \pm 0.00$	0
膀 臓	$0.73 \pm 0.08$	$0.71 \pm 0.06$	$0.01 \pm 0.00$	0
心 臓	$1.07 \pm 0.10$	$0.41 \pm 0.02$	$0.02 \pm 0.00$	0
脾 臓	$1.34 \pm 0.04$	$0.63 \pm 0.04$	$0.06 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.00$
副 腎	$1.43 \pm 0.20$	$0.31 \pm 0.06$	$0.01 \pm 0.00$	0
血 液*	$4.11 \pm 0.19$	$2.94 \pm 0.40$	$0.14 \pm 0.01$	0
肺	$1.25 \pm 0.09$	$1.09 \pm 0.13$	$0.03 \pm 0.00$	$0.01 \pm 0.01$
腎 臓	$8.30 \pm 0.19$	$2.80 \pm 0.07$	$0.18 \pm 0.06$	$0.04 \pm 0.02$
肝 臓	$11.41 \pm 0.85$	$3.59 \pm 0.33$	$0.10 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.01$
小 腸	$3.45 \pm 0.94$	$4.23 \pm 1.96$	$0.10 \pm 0.00$	0
胃	$2.82 \pm 0.26$	$0.85 \pm 0.02$	$0.03 \pm 0.01$	0

\* :  $\mu\text{g}/\text{mL}$

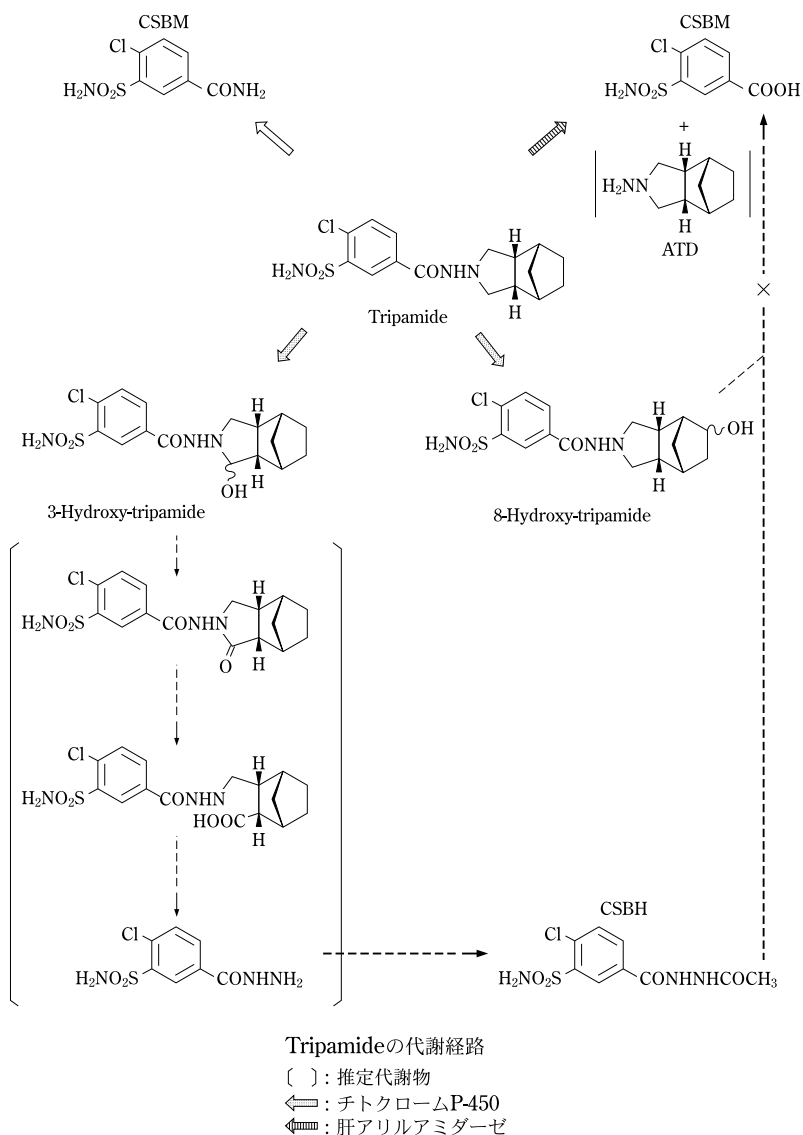
## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

トリパミドの主代謝経路は、肝アリアルアミダーゼによるアミド結合の加水分解反応と、肝ミクロゾーム中のモノオキシゲナーゼによる Tricyclodecan 骨格への 3 位あるいは 8 位の水酸化反応であり、水酸化代謝物も利尿活性を有する。 (13)

## VII. 薬物動態に関する項目



### (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〉

1. ラット及びウサギにおける主代謝物は 4-chloro-3-sulfamoyl benzoic acid であった。肝アリールアミダーゼ活性は種差が認められ、ヒトが最も低く、ウサギ、モルモットが最も高かった。
2. トリパミドのラット連続経口投与により肝薬物代謝酵素活性が上昇するが、その回復はすみやかであった。その上昇は、トリパミドの推定代謝物である sulfamoyl benzamide によるものと推察された。しかしながら高用量の sulfamoyl benzamide 投与においては薬物代謝酵素活性の上昇が認められず、代謝物 4-chloro-3-sulfamoyl benzoic acid-(N-acetyl)-hydrazide の投与は Aniline 水酸化活性を著しく上昇させた。トリパミド (1000mg/kg) 長期間投与雌ラットにおいて AminopyrineN-脱メチル活性が有意に低下した。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (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

〈参考〉

尿および胆汁

〈参考〉

ウサギ及びラットに<sup>14</sup>C-トリパミドを5mg/kg経口投与したとき、それぞれ尿中に80.0%、41.6%、糞中に24.2%、47.0%の放射能が排泄された。

### (2) 排泄率

健康成人男子3名に本剤30mg<sup>注)</sup>を1日1回10日間反復経口投与した場合、尿中には未変化体が1~2%、水酸化代謝物が33~45%排泄された。反復投与により水酸化代謝物の排泄率は上昇した。

注) 1回30mg投与は承認外用量である。

### (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）

#### 1. 無尿の患者

（解説）

無尿の患者では利尿が期待できず、本剤が体内に貯留し中毒性の副作用（肝障害、皮膚障害）を起こすおそれがある。

#### 2. 急性腎不全の患者

（解説）

急性腎不全患者ではBUN、クレアチニン、カリウムが上昇し、ナトリウム、クロールが低下する。本剤の使用によりBUN、クレアチニンが上昇し、電解質バランスを乱すことがある。

#### 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

（解説）

本剤の使用により体液中のナトリウム・カリウムをさらに低下させ低ナトリウム血症、低カリウム血症を誘発するおそれがある。

#### 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）に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の代謝産物がチアジドと類似の代謝産物を有しているため、スルホンアミドを含むチアジドによる過敏症の発現例では同様の過敏症が発現するおそれがある。

### 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

#### (1) 進行した肝硬変症のある患者

（解説）

肝性昏睡を誘発することがある。

#### (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

（解説）

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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (3) 重篤な腎障害のある患者

(解説)

低ナトリウム血症、低クロール血症を誘発するなど電解質バランスを乱すことがある。

### (4) 肝疾患・肝機能障害のある患者

(解説)

類似化合物であるチアジドは肝機能を悪化させることがある。

### (5) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者

(解説)

痛風や糖尿病を悪化させることがある。

### (6) 下痢、嘔吐のある患者

(解説)

下痢、嘔吐による電解質失調を悪化させ低ナトリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症を誘発するおそれがある。

### (7) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者

(解説)

高カルシウム血症を誘発し、筋肉障害を誘発するおそれがある。

### (8) ジギタリス製剤の投与を受けている患者

(解説)

「VIII.-7.-(2) 併用注意とその理由」の項参照

### (9) 糖質副腎皮質ホルモン又はACTHの投与を受けている患者

(解説)

「VIII.-7.-(2) 併用注意とその理由」の項参照

### (10) 減塩療法を受けている患者

(解説)

電解質バランスを乱しやすい。

### (11) 高齢者

(解説)

「VIII.-9. 高齢者への投与」の項参照

### (12) 乳児

(解説)

乳児は電解質失調を起こすおそれがある。

### (13) 交感神経切除後の患者

(解説)

本剤の降圧作用が増強される。

(3)～(12)の項は「VIII.-8.-(2) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII.-8.-(3) その他の副作用」の項の「代謝異常」参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本薬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) 降圧作用に基づくめまい等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	起立性低血圧を増強することがある。	これらの薬剤の中枢抑制作用と本剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		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		アルコールは心血管系の抑制作用があり、降圧作用を増強する。
昇圧アミン ノルアドレナリン等	昇圧アミンの作用を減弱することがあるので、手術前の患者に本剤を使用している場合には一時休薬等の処置を行う。	血管壁の反応性を低下させ、また交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出を減少させると考えられる。
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 バンクロニウム臭化物	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に本剤を使用している場合には一時休薬等の処置を行う。	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。
他の降圧剤	降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧薬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。
ジギタリス製剤 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。	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 ATP Pase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。
糖質副腎皮質ホルモン、 ACTH	低カリウム血症を起こすおそれがある。	両薬剤ともカリウム排泄作用をもつ。
糖尿病用剤	糖尿病用剤の作用を減弱することがある。	機序不明

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

総症例 8,095 例中、293 例（3.62%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **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。
- 2) **低カリウム血症**（0.1～5%未満） 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

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝 臓 <sup>注1)</sup>		AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等	
腎 臓	BUN 上昇等	血中クレアチニン上昇等	
代謝異常 <sup>注1)</sup>	高尿酸血症	高血糖症、痛風の悪化	低クロール性アルカローシス、血中カルシウムの上昇、総コレステロールの上昇
皮 膚 <sup>注2)</sup>		光線過敏症	
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹	痒痒感	
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、便秘、口渇、下痢	胃部不快感、腹部膨満感
循環器		動悸	
精神神経系	めまい・ふらつき、頭痛・頭重	耳鳴、しびれ感、いらいら感	
その他	倦怠感	脱力感、胸苦しさ、顔面潮紅	冷汗

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。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔副作用及び臨床検査値の変動〕

総症例 8,095 例中副作用が報告されたのは 293 例 (3.62%) であり、主な副作用は発疹 114 件 (1.41%)、めまい・ふらつき 19 件 (0.23%)、嘔気 11 件 (0.14%)、頭痛・頭重 8 件 (0.10%)、倦怠感 8 件 (0.10%)、光線過敏症 7 件 (0.09%) であった。

また、臨床検査値の変動としては高尿酸血症 42 件 (0.52%)、低カリウム血症 36 件 (0.44%)、BUN 上昇 9 件 (0.11%)、血清 AST (GOT) 上昇 7 件 (0.09%) であった。

副作用発現状況  
(調査期間：1981年9月19日～1987年9月18日)

	承認時	承認後	累 計
調 査 症 例 数	445	7,650	8,095
発 現 症 例 数	50	243	293
発 現 件 数	55	285	340
発 現 症 例 率 (%)	11.24	3.18	3.62



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
〔皮膚・皮膚付属器障害〕	6 (1.35)	116 (1.52)	122 (1.51)
発疹	5 (1.12)	109 (1.42)	114 (1.41)
瘙癢	1 (0.22)	3 (0.04)	4 (0.05)
光線過敏症	—	7 (0.09)	7 (0.09)
〔中枢・末梢神経系障害〕	—	26 (0.34)	26 (0.32)
頭痛・頭重	—	8 (0.10)	8 (0.10)
めまい・ふらつき	—	19 (0.25)	19 (0.23)
〔自律神経系障害〕	—	3 (0.04)	3 (0.04)
高血圧（血圧上昇）	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心悸亢進（動悸）	—	2 (0.03)	2 (0.02)
多汗（冷汗）	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〔聴覚・前庭障害〕	—	2 (0.03)	2 (0.02)
耳鳴	—	2 (0.03)	2 (0.02)
〔精神障害〕	2 (0.45)	2 (0.03)	4 (0.05)
あくび	—	1 (0.01)	1 (0.01)
神経過敏（いらいら感）	1 (0.22)	—	1 (0.01)
知覚減退（しびれ感）	1 (0.22)	1 (0.01)	2 (0.02)
〔消化管障害〕	1 (0.22)	32 (0.42)	33 (0.41)
嘔気	—	11 (0.14)	11 (0.14)
嘔吐	—	1 (0.01)	1 (0.01)
下痢	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口内乾燥（口渇）	—	2 (0.03)	2 (0.02)
消化不良	—	4 (0.05)	4 (0.05)
食欲不振	—	5 (0.07)	5 (0.06)
腹痛（胃部不快感）	1 (0.22)	8 (0.10)	9 (0.11)
便秘	—	3 (0.04)	3 (0.04)
鼓腸放屁（腹部膨満感）	—	2 (0.03)	2 (0.02)
〔肝臓・胆管系障害〕	1 (0.22)	12 (0.16)	13 (0.16)
肝機能異常	—	5 (0.07)	5 (0.06)
血清AST（GOT）上昇	1 (0.22)	6 (0.08)	7 (0.09)
血清ALT（GPT）上昇	—	6 (0.08)	6 (0.07)
〔代謝・栄養障害〕	38 (8.54)	52 (0.68)	90 (1.11)
アルカリフォスファターゼ上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血中クレアチニン上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
LDH上昇	1 (0.22)	—	1 (0.01)
高血糖	2 (0.45)	—	2 (0.02)
高尿酸血症	13 (2.92)	29 (0.38)	42 (0.52)
耐糖能異常	6 (1.35)	—	6 (0.07)
痛風の悪化	—	1 (0.01)	1 (0.01)
低カリウム血症	13 (2.92)	23 (0.30)	36 (0.44)
低クロール血症	1 (0.22)	1 (0.01)	2 (0.02)
糖尿（尿糖陽性）	1 (0.22)	—	1 (0.01)
BUN上昇	3 (0.67)	6 (0.08)	9 (0.11)
〔一般的全身障害〕	5 (1.12)	15 (0.20)	20 (0.25)
胸痛（胸苦しさ）	2 (0.45)	2 (0.03)	4 (0.05)
倦怠感	—	8 (0.10)	8 (0.10)
ほてり（顔面潮紅）	1 (0.22)	1 (0.01)	2 (0.02)
無力症（脱力感）	2 (0.45)	4 (0.05)	6 (0.07)

(1987年12月集計)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロロタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

過敏症<sup>注</sup>：発疹（0.1～5%未満）、瘙痒感（0.1%未満）

注）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。

### 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) 高齢者では一般に過度の降圧、利尿は好ましくないとされている（脳梗塞、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きたし、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (3) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(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。

### 11. 小児等への投与

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

患者の血清PBIを低下させることがある。しかし、この場合必ずしも甲状腺機能低下を意味しない。

### 13. 過量投与

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 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に刺入し、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

## Ⅹ. 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

抗高血圧作用と利尿作用以外には、中枢神経・体性神経、骨格筋・平滑筋、心脈管系、呼吸器系、肝機能、血液凝固・線溶系、代謝、内分泌系、免疫系に特記すべき作用はみられなかった。

(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

投与経路	動物種		
	マウス	ラット	イヌ
経口	>5,000	>8,000	>2,000
皮下	>2,500	>2,000	——
筋肉内	>2,500	>2,000	——
腹腔内	>5,000	>4,000	——

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに本薬 20、200、2,000mg/kg/日を1カ月間経口投与したところ、200mg/kg以下では毒性を示唆するような所見は認められなかった。

2) 慢性毒性

イヌに本薬 8、80、400、800mg/kg/日を6カ月間経口投与したところ、80mg/kg以下では毒性を示唆するような所見は認められなかった。 (14)

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラットに本薬 40、500、2,000mg/kg/日を経口投与したところ、生殖能並びに胎児発生への影響は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験

ラットに本薬 40、125、500、2,000mg/kg/日を経口投与したところ、催奇形性及び新生児の行動・機能発達への影響は認められなかった。 (15)

3) 周産期・授乳期投与試験

ラットに本薬 40、125、500、2,000mg/kg/日を経口投与したところ、胚致死、催奇形性ならびに新生児の行動・機能発達への影響は認められなかった。

## 区. 非臨床試験に関する項目

---

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 肝毒性、腎毒性

イヌの慢性毒性試験の際に肝及び腎に対する影響を調べたところ、毒性は認められなかった。

#### 2) 抗原性試験

モルモット、ウサギにトリパミドを投与し、抗体産生の有無を検討したが、抗体は検出されず、トリパミドの抗原性を見出せなかった。

#### 3) 変異原性

*Bacillus subtilis*と*Escherichia coli*を用いた修復能試験及び*Salmonella typhimurium*と*Escherichia coli*を用いた復帰変異試験を行ったが、影響はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

有効成分：該当しない

製 剤：ノルモナル錠 15mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

### 3. 貯法・保存条件

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

該当資料なし

#### (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）

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ノルモナル錠 15mg ……100錠（PTP）・1,000錠（PTP）

### 7. 容器の材質

PTP包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

### 8. 同一成分・同効薬

同 効 薬

一 般 名	商 品 名	会 社 名
インダパミド	ナトリックス錠	京都薬品工業－大日本住友製薬 等

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 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：1981年9月19日

承認番号：15600AMZ00902000

### 11. 薬価基準収載年月日

1981年12月28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

該当しない

### 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：1989年1月4日

再審査結果の内容：効能・効果、用量・用法に変更なし

### 14. 再審査期間

6年（1981年9月19日～1987年9月18日：終了）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

包装	基準番号 (HOT番号 13桁)	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
PTP 100T	1028874 01 0201	2149 007F 1023	612140164
PTP 1000T	1028874 01 0202		

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

		文献請求番号
① 川崎晃一ら：臨牀と研究,	56, 566 (1979)	NOL-0055
② 青木久三ら：Prog. Med.,	2, 1296 (1982)	NOL-0057
③ 山本田カ也ら：Prog. Med.,	2, 2079 (1982)	NOL-0082
④ 沢田 恂：診療と新薬,	19, 2511 (1982)	NOL-0064
⑤ 増山善明ら：医学のあゆみ,	113, 928 (1980)	NOL-0052
⑥ 五十嵐俊二ら：診療と新薬,	16, 1253 (1979)	NOL-0022
⑦ 小林正敏ら：診療と新薬,	16, 1001 (1979)	NOL-0019
⑧ Asada, H. et al. : Gen. Pharmacol.,	13, 215 (1982)	NOL-0035
⑨ 野口正義ら：薬物療法,	12, 539 (1979)	NOL-0021
⑩ Brater, D. C. et al. : Clin. Pharmacol. Ther.,	34, 79 (1983)	NOL-0084
⑪ Horie, T. et al. : J. Chromatogr.,	231, 111 (1982)	NOL-0129
⑫ 堀江 透ら：新薬と臨床,	28, 669 (1979)	NOL-0039
⑬ Horie, T. et al. : Xenobiotica,	11, 693 (1981)	NOL-0130
⑭ 知本忠士ら：薬物療法,	12, 559 (1979)	NOL-0007
⑮ 大角 勇ら：薬物療法,	12, 651 (1979)	NOL-0014

### 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

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

該当資料なし



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10