

チアジド系降圧利尿剤

※ 処方箋医薬品^{注1)}

日本薬局方 トリクロルメチアジド錠

トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」
トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」

TRICHLORMETHIAZIDE TABLETS

貯 法：室温保存
使用期限：容器等に記載
注 意：「取扱い上の注意」参照

	錠 1 mg	錠 2 mg
承認番号	22100AMX00344	22100AMX00345
薬価収載	2009年5月	2009年5月
販売開始	2009年5月	2009年5月

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]
2. 急性腎不全の患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
3. 体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者 [低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。]
4. チアジド系薬剤又はその類似化合物（例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体）に対する過敏症の既往歴のある患者
5. デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

※※

【効能・効果】

高血圧症（本態性、腎性等）、悪性高血圧、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、月経前緊張症

【用法・用量】

通常、成人にはトリクロルメチアジドとして1日2～8mgを1～2回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
ただし、高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また、悪性高血圧に用いる場合には、通常、他の降圧剤と併用すること。

※※**【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 進行した肝硬変症のある患者 [肝性昏睡を誘発することがある。]
 - 2) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者 [急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]
 - 3) 重篤な腎障害のある患者 [腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
 - 4) 肝疾患・肝機能障害のある患者 [肝機能を更に悪化させるおそれがある。]
 - 5) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者 [高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、血糖値の悪化や顕性化のおそれがある。]
 - 6) 下痢、嘔吐のある患者 [電解質失調を起こすおそれがある。]
 - 7) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症のある患者 [血清カルシウムを上昇させるおそれがある。]
 - 8) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHの投与を受けている患者（「3. 相互作用」の項参照）
 - 9) 減塩療法時の患者 [低ナトリウム血症等の電解質失調を起こすおそれがある。]
 - 10) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
 - 11) 乳児（「7. 小児等への投与」の項参照）
 - 12) 交感神経切除後の患者 [本剤の降圧作用が増強される。]
- 3)～11)項は「4. 副作用 1) 重大な副作用(2)、(3)及び3) その他の副作用 代謝異常」の項参照

2. 重要な基本的注意







- 1) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。
- 2) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。

【組成・性状】

1. 組成

販 売 名	トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」	トリクロルメチアジド錠 2 mg 「NP」
有 効 成 分 (1錠中)	日本薬局方 トリクロルメチアジド 1 mg	トリクロルメチアジド 2 mg
添 加 物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	三酸化鉄

2. 製剤の性状

		トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」	トリクロルメチアジド錠 2 mg 「NP」
外 形			
			
			
形 状	白色の素錠	微赤色の割線入り素錠	
大 小 寸 法	直径(mm)	6.5	8.0
	厚さ(mm)	2.3	3.3
	重量(mg)	100	200
識 別 コー ド	NP-122	NP-135	

- 3) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。
- 4) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、**高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。**

3. 相互作用

※※1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 (ミニリンメルト)(男性における夜間多尿による夜間頻尿)	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

2) 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 アヘンアルカロイド系麻薬 アルコール	臨床症状：起立性低血圧を増強することがある。	これらの薬剤は血管拡張作用を有するので、チアジド系利尿剤の降圧作用が増強されると考えられる。
昇圧アミン ・ノルアドレナリン ・アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合に、本剤の一時休薬等を行うこと。	併用により血管壁の反応性の低下及び交感神経終末からの生理的ノルアドレナリンの放出抑制が起こることが、動物試験で報告されている。
ツボクラリン及びその類似作用物質 ・ツボクラリン塩化物	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合に、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	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・筋遮断作用が増強されると考えられている。
他の降圧剤 ・ACE阻害剤 ・β遮断剤	降圧作用を増強するおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序が異なる降圧剤との併用により、降圧作用が増強されたとの報告がある。
ジギタリス剤 ・ジゴキシン ・ジギトキシン	臨床症状：ジギタリスの心臓に対する作用を増強し、ジギタリス中毒を起こすおそれがある。 措置方法：血清カリウム値、ジギタリス血中濃度等に注意すること。	チアジド系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 ⁺ ATP aseに結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	臨床症状：低カリウム血症が発現するおそれがある。	共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 甘草含有製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	これらの薬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り、本剤との併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖尿病用剤 ・SU剤 ・インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	機序は明確ではないが、チアジド系利尿剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出が低下すると考えられている。
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	臨床症状：リチウム中毒（振戦、消化器愁訴等）が増強される。 措置方法：血清リチウム濃度の測定を行うなど注意すること。	チアジド系利尿剤は遠位尿細管でナトリウムの再吸収を抑制するが、長期投与では近位尿細管で代償的にナトリウム、リチウムの再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇する。
コレステラミン	利尿降圧作用が減弱される。	コレステラミンの吸着作用により、利尿剤の吸収が阻害される。
非ステロイド系消炎鎮痛剤 ・インドメタシン等	利尿降圧作用が減弱されることがある。	非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成酵素阻害作用による腎内プロスタグランジンの減少が、水・ナトリウムの体内貯留を引き起こし、利尿剤の作用と拮抗する。

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

(1) 再生不良性貧血

再生不良性貧血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。

2) 重大な副作用（類薬）

間質性肺炎、肺水腫

類似化合物のヒドロクロロチアジドで、間質性肺炎、肺水腫があらわれることが報告されている。

3) その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	発疹、顔面潮紅、光線過敏症
血液 ^{注2)}	白血球減少、血小板減少、紫斑
代謝異常	電解質失調（低クロール性アルカローシス、血中カルシウムの上昇等）、血清脂質増加 ^{注3)} 、高尿酸血症 ^{注3)} 、高血糖症 ^{注3)}
肝臓	肝炎
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口渇、腹部不快感、便秘、胃痛、膵炎、下痢、唾液腺炎
精神神経系	眩暈、頭痛、知覚異常
眼	視力異常（霧視等）、黄視症
その他	倦怠感、動悸、鼻閉、全身性紅斑性狼瘡の悪化、筋痙攣

注2) 症状（異常）が認められた場合には投与を中止すること。

注3) 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。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少を来し、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- 2) 特に心疾患等のある高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- 3) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- 4) 高齢者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊娠後期には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[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。また、利尿効果に基づく血漿量減少、血液濃縮、子宮・胎盤血流量減少があらわれることがある。]
- 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[類薬で母乳中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

乳児は電解質のバランスがくずれやすいため、慎重に投与すること。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

甲状腺障害のない患者の血清PBIを低下させることがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

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。]

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

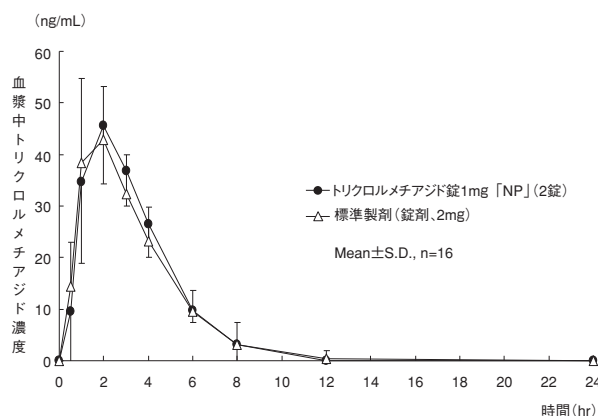
1) トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」

トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」 2錠と標準製剤 1

錠（トリクロルメチアジドとして 2 mg）を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC_{0→24hr}、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」 (2錠)	181.6 ± 40.6	47.8 ± 9.8	2.0 ± 0.8	1.6 ± 0.2
標準製剤 (錠剤、2 mg)	169.8 ± 32.5	47.8 ± 10.6	1.8 ± 0.7	1.6 ± 0.2

(Mean ± S.D., n = 16)



2) トリクロルメチアジド錠 2 mg 「NP」

トリクロルメチアジド錠 2 mg 「NP」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号）に基づき、トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。²⁾

2. 溶出挙動

トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」及びトリクロルメチアジド錠 2 mg 「NP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたトリクロルメチアジド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。³⁾

【薬効薬理】

チアジド系利尿薬。腎遠位尿細管におけるNa⁺とCl⁻の再吸収を抑制し、水の排泄を促進させる。炭酸脱水酵素阻害作用も有する。降圧作用は、初期には循環血流量の低下により、長期的には末梢血管の拡張によると考えられている。⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

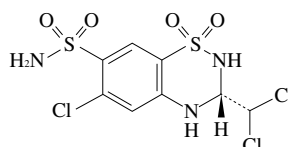
一般名：トリクロルメチアジド（Trichlormethiazide）

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

分子式：C₈H₈Cl₃N₃O₄S₂

分子量：380.66

構造式：



及び鏡像異性体

性状：・白色の粉末である。

・N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール（95）に

- 溶けにくく、水にほとんど溶けない。
- ・アセトン溶液（1→50）は旋光性を示さない。
 - ・融点：約270℃（分解）。

【取扱い上の注意】

安定性試験

1. トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」
最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6カ月）の結果、トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」は通常の市場流通下において、3年間安定であることが推測された。⁵⁾
2. トリクロルメチアジド錠 2 mg 「NP」
最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6カ月）の結果、トリクロルメチアジド錠 2 mg 「NP」は通常の市場流通下において、3年間安定であることが推測された。⁶⁾

【包 装】

トリクロルメチアジド錠 1 mg 「NP」：100錠（PTP）
500錠（PTP）
トリクロルメチアジド錠 2 mg 「NP」：100錠（PTP）
500錠（PTP）

※※【主要文献】

- 1) ニプロ(株)：社内資料（生物学的同等性試験）
 - 2) ニプロ(株)：社内資料（生物学的同等性試験）
 - 3) ニプロ(株)：社内資料（溶出試験）
- ※※4) 第十七改正日本薬局方解説書
- 5) ニプロ(株)：社内資料（安定性試験）
 - 6) ニプロ(株)：社内資料（安定性試験）

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒531-8510 大阪市北区本庄西3丁目9番3号

☎ 0120-226-898
FAX 06-6375-0177

 **NIPRO**
製造販売 ニプロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号