

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

チアジド系降圧利尿剤

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

剤 形	錠剤（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	トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」 1 錠中 日本薬局方 トリクロルメチアジド 1mg トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」 1 錠中 日本薬局方 トリクロルメチアジド 2mg
一 般 名	和名：トリクロルメチアジド（JAN） 洋名：Trichlormethiazide（JAN）
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：2009年 1月 14日 薬価基準収載年月日：2009年 5月 15日 発売年月日：2009年 5月 15日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：ニプロ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/

本 I F は 2019 年 9 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」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

【I F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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのI F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，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

[I Fの発行]

- ①「I F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，「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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，I Fの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やI F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，I F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，I F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，I F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

I F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。I F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，I F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 3
3. 有効成分の確認試験法 3
4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
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 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 5
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 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 10
11. 力価 10
12. 混入する可能性のある夾雑物 10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 10
14. その他 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 11
2. 用法及び用量 11
3. 臨床成績 11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 13
2. 薬物速度論的パラメータ 14
3. 吸収 15
4. 分布 15
5. 代謝 15
6. 排泄 16
7. トランスポーターに関する情報 16
8. 透析等による除去率 16

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 17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 17
5. 慎重投与内容とその理由 17
6. 重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 18
7. 相互作用 18
8. 副作用 20
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

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	24	14. 再審査期間	25
2. 有効期間又は使用期限	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
3. 貯法・保存条件	24	16. 各種コード	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	24	17. 保険給付上の注意	25
5. 承認条件等	24	XI. 文献	
6. 包装	24	1. 引用文献	26
7. 容器の材質	24	2. その他の参考文献	26
8. 同一成分・同効薬	24	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	25	1. 主な外国での発売状況	27
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25	2. 海外における臨床支援情報	27
11. 薬価基準収載年月日	25	XIII. 備考	
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	その他の関連資料	28
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トリクロルメチアジドは、アメリカで創製されたチアジド系経口利尿剤のひとつであり、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している¹⁾。

トリクロルメチアジドは薬用量の幅が広い薬剤である一方、これまで 2mg 錠があるのみで、半錠分割により服用量が調整されており、これに伴う分割誤差（含量不均一性）や衛生上の問題等が考えられる。

このような状況に鑑み、ニプロファーマ(株)では本邦初となる新規規格品として、トリクロルメチアジド 1mg を含有する半量含有製剤を開発した。

トリクロルメチアジドを 1mg 及び 2mg 含有するトリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」及び同 2mg 「NP」は、ニプロファーマ(株)が後発医薬品として、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2009 年 1 月に承認を得て、2009 年 5 月に販売を開始した。

2013 年 12 月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 低含量の 1mg により、きめ細かな用量調節が可能となる。
- 用量調節のための半錠分割に伴う下記の問題点が解消される。
 - ・未分割時の剤形含量と服用量が異なるための服用間違いのおそれ
 - ・分割誤差（含量不均一性）の発生
 - ・分割時における衛生上（細菌汚染等）の問題
 - ・分割後の製剤識別性
 - ・院内包装の煩雑さ 等
- 錠剤本体の裏面に有効成分含有量の刻印を入れ、含量毎に錠剤本体及び PTP シートの色調を変えることにより、識別を容易にする。
 - 〈1mg 錠〉錠剤本体：白色
 - PTP シート：緑色（文字色）/水色（裏面背景色）
 - 〈2mg 錠〉錠剤本体：微赤色
 - PTP シート：エンジ（文字色）/ピンク（裏面背景色）
- 臨床的には、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、月経前緊張症に有用性が認められている。
- 重大な副作用としては、再生不良性貧血、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれることがある（頻度不明）。

また、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。

Ⅱ. 名称に関する項目

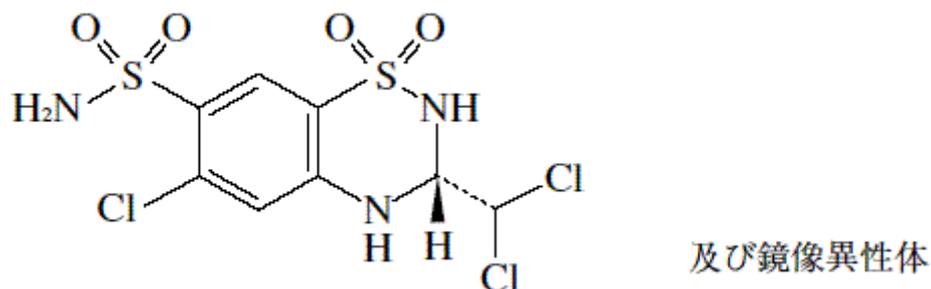
1. 販売名

- (1) 和名 : 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」
- (2) 洋名 : TRICHLORMETHIAZIDE TABLETS
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるトリクロルメチアジドに剤形及び含量を記載し、NIPRO から「NP」を付した。

2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) : トリクロルメチアジド (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) : Trichlormethiazide (JAN)
- (3) ステム : クロロチアジド系利尿剤 : -tizide

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_8H_8Cl_3N_3O_4S_2$

分子量 : 380.66

5. 化学名 (命名法)

(3*RS*)-6-Chloro-3-dichloromethyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

133-67-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

無臭か又はわずかに特異なおいがある¹⁾。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性²⁾

吸湿性は認められない

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約270℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数²⁾

$pK_{a1}=6.8$ 、 $pK_{a2}=10.3$ (スルホンアミド基) (紫外可視吸光度測定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

アセトン溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

乾燥減量: 0.5%以下 (1g、105℃、3時間)¹⁾

強熱残分: 0.1%以下 (1g)¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「トリクロルメチアジド」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方の医薬品各条の「トリクロルメチアジド」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別：錠剤（素錠）

2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名	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」	
外形			
形状	白色の素錠	微赤色の割線入り素錠	
大きさ	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	

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表に記載

(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

トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」

1 錠中 日本薬局方 トリクロルメチアジド 1mg

トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」

1 錠中 日本薬局方 トリクロルメチアジド 2mg

(2) 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、三二酸化鉄（トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」のみ）

(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

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」³⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色の素錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	適 合*	適 合*	適 合
純度試験	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性試験（15.0%以下）	適 合	適 合*	適 合*	適 合
溶出試験（15 分間の溶出率： 75%以上）	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（93.0～107.0%）	100.1～ 102.7	99.8～ 101.7	100.6～ 102.5	101.6～ 102.1

[n=3 (*1 カ月後と 3 カ月後は n=1)]

②トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」⁴⁾

PTP 包装：最終包装形態（内包装：ポリ塩化ビニル・アルミ箔、外包装：紙箱）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（微赤色の割線入り素錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	適 合*	適 合*	適 合
純度試験	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性試験（15.0%以下）	適 合	適 合*	適 合*	適 合
溶出試験（15 分間の溶出率： 75%以上）	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（93.0～107.0%）	103.1～ 103.4	102.5～ 104.2	101.5～ 102.2	101.3～ 101.6

[n=3 (*1 カ月後と 3 カ月後は n=1)]

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、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. 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

溶出挙動における類似性

①トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」⁵⁾

（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号」）

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法（パドル法）

試験液の温度 : 37±0.5℃

試験液の量 : 900mL

試験液 : pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験法第 1 液
pH5.5 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.5 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験法第 2 液
pH7.5 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
水

試験液の種類 : 回転数 50rpm の場合 pH1.2、5.5、6.5、6.8、7.5 及び水
回転数 100rpm の場合 pH5.5

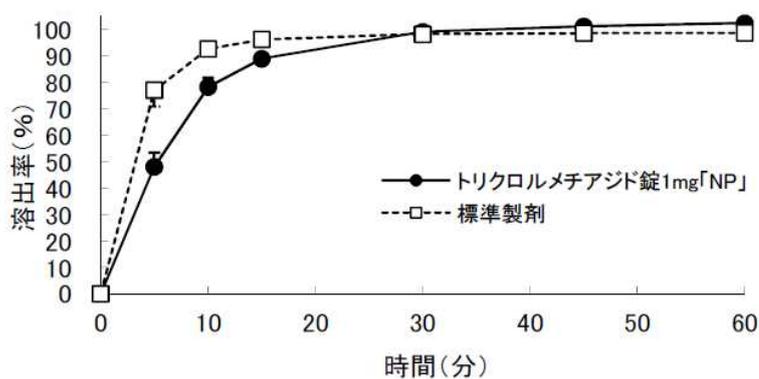
判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。
すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 :

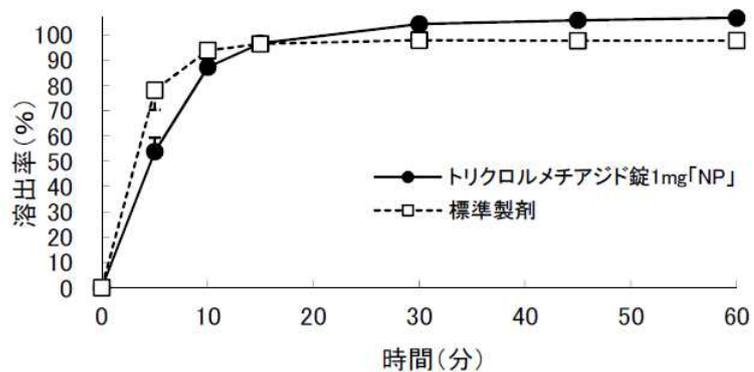
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果 : 各試験条件において、トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」と標準製剤の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

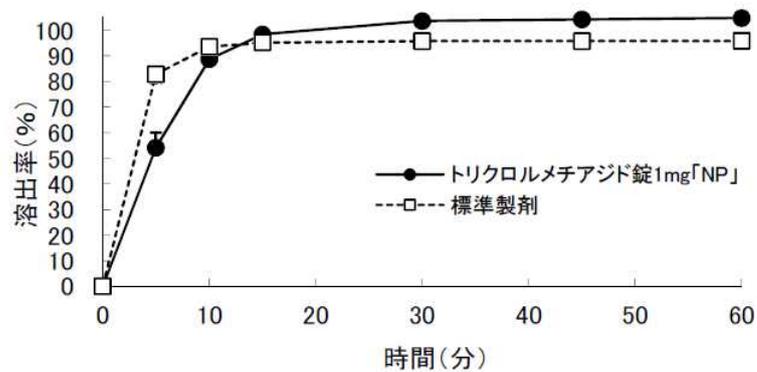
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



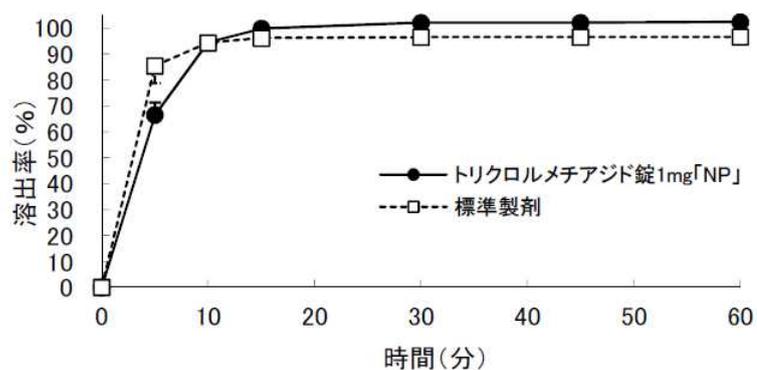
試験液 pH5.5 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



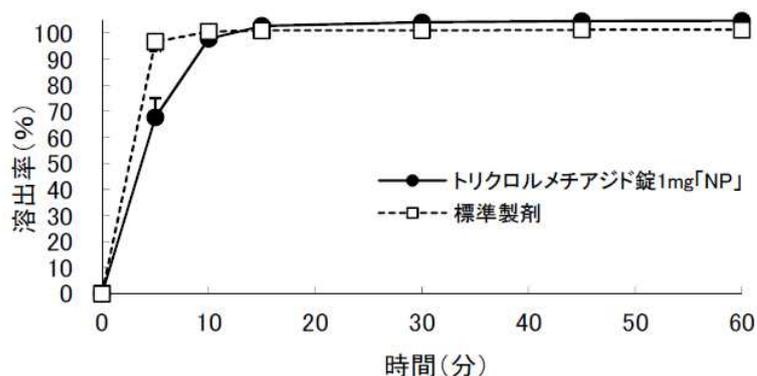
試験液 pH6.5 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



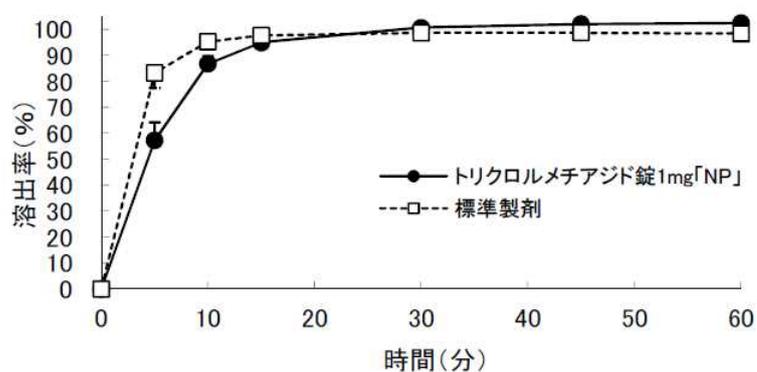
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



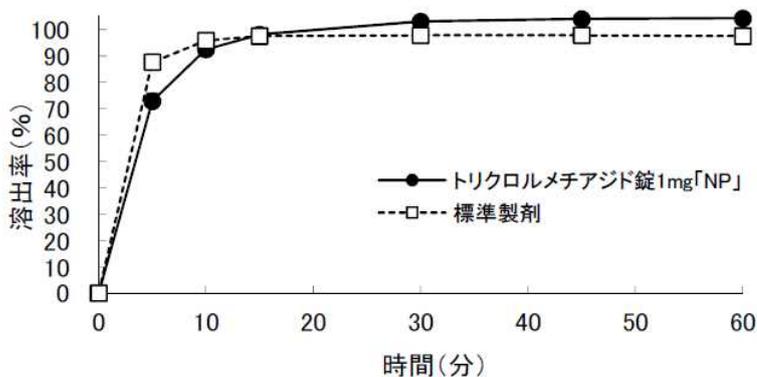
試験液 pH7.5 における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



試験液 pH5.5 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S.D.、n=12)



溶出挙動における同等性

②トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」⁶⁾

(「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法 (パドル法)

試験液の温度 : 37±0.5°C

試験液の量 : 900mL

試験液 : 水

回転数 : 50rpm

判定基準 : 以下に示す(1)及び(2)の基準を満たすとき、溶出挙動が同等と判定する。

(1)平均溶出率

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 :

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。

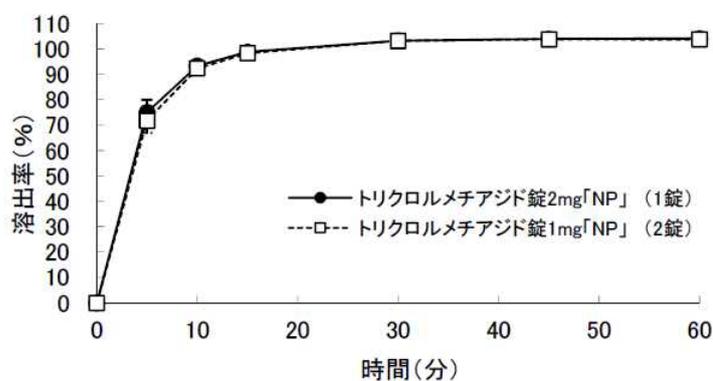
(2)個々の溶出率

最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

試験結果 : 試験条件において、トリクロルメチアジド錠 2mg「NP」と標準製剤の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

試験液 水における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



〈公的溶出規格への適合〉

①トリクロルメチアジド錠 1mg「NP」

方法 : 日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験液 : 水 900mL

回転数 : 50rpm

試験結果 : 15 分以内に 75%以上溶出した。

②トリクロルメチアジド錠 2mg「NP」

方法 : 日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験液 : 水 900mL

回転数 : 50rpm

試験結果 : 15 分以内に 75%以上溶出した。

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

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⁷⁾

日本薬局方の医薬品各条の「トリクロルメチアジド錠」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法⁷⁾

日本薬局方の医薬品各条の「トリクロルメチアジド錠」定量法による。

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

該当資料なし

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

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

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床効果

該当資料なし

（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

該当資料なし

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

該当資料なし

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

チアジド系利尿剤（ヒドロクロロチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド 等）

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序¹⁾

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。

（2）薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

（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⁵⁾

健康成人男子に、トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」を 2 錠（トリクロルメチアジドとして 2mg、n=16）絶食時経口投与した時の Tmax は約 2.0 時間であった。

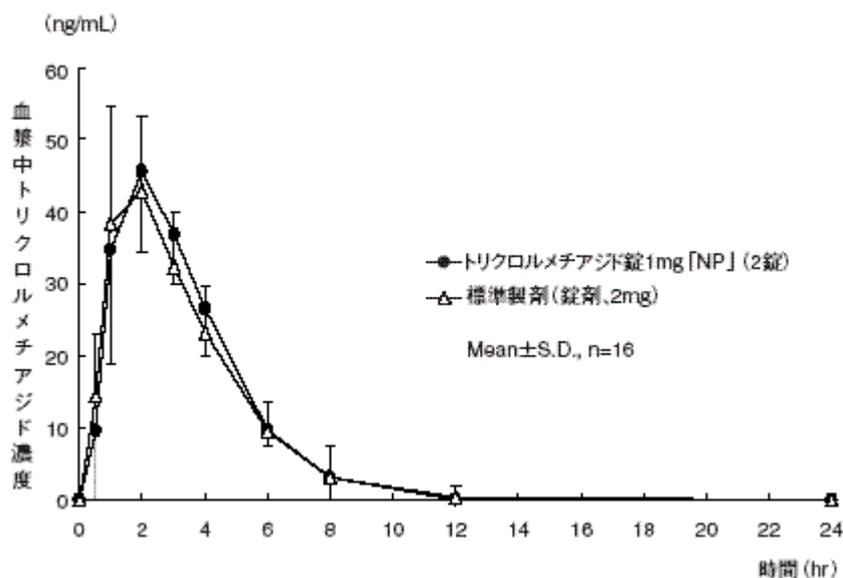
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

①トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」⁵⁾

（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号、一部改正 平成 13 年 5 月 31 日付医薬審第 786 号、一部改正 平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発 1124004 号」）

トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」2 錠と標準製剤 1 錠（トリクロルメチアジドとして 2mg）を、2 剤 2 期の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 HPLC-UV 法に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（ $AUC_{0 \rightarrow 24hr}$ 、 C_{max} ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→24hr} (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
トリクロルメチアジド錠 1mg「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、2mg)	169.8±32.5	47.8±10.6	1.8±0.7	1.6±0.2

(Mean±S. D., n=16)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②トリクロルメチアジド錠 2mg「NP」⁶⁾

(「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)」)

トリクロルメチアジド錠 2mg「NP」はトリクロルメチアジド錠 1mg「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。

「IV. 製剤に関する項目」の「7. 溶出性」の項を参照。

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	2mg (1mg×2錠、n=16)
kel (/hr)	0.44±0.05

(Mean±S. D.)

(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

該当資料なし

3. 吸収¹⁾

消化管から速やかに吸収される。

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

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。

(3) 乳汁への移行性

類薬で母乳中へ移行することが報告されている。

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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¹⁾

投与 24 時間後までに、投与量の 68%が尿中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

(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 [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. デスモ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（「相互作用」の項参照）

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（「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（「高齢者への投与」の項参照）
 - 11) 乳児（「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「副作用（2）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

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) 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。**

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用にしないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマ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 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ため、手術前の患者に使用する場合には、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ため、手術前の患者に使用する場合には、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ご注意すること。	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るとの報告がある。
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ご注意すること。	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 ⁺ ATPase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。
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にご注意すること。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

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1)}	発疹、顔面潮紅、光線過敏症
血液 ^{注1)}	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2)} 、高尿酸血症 ^{注2)} 、高血糖症 ^{注2)}
肝臓	肝炎

種類\頻度	頻度不明
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1) 症状（異常）が認められた場合には、投与を中止すること。
注2) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

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。

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。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。]

11. 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。

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

該当資料なし

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

該当資料なし

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
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」 処方箋医薬品^{注3)}
トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」 処方箋医薬品^{注3)}
有効成分：日本薬局方 トリクロルメチアジド 処方箋医薬品^{注3)}

注3) 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：製造後3年（安定性試験結果に基づく）

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り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）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項及び「14. 適用上の注意」の項を参照。

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

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

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

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フルイトラン錠 1mg、2mg（塩野義製薬） 他

同効薬：ヒドロクロロチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド 等

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：2009年1月14日

承認番号：トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」：22100AMX00344000

トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」：22100AMX00345000

[注]2013年12月2日に製造販売承認を承継

11. 薬価基準収載年月日

2009年5月15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

該当しない

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（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

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
トリクロルメチアジド錠 1mg 「NP」	119044101	2132003F3020	620009400
トリクロルメチアジド錠 2mg 「NP」	119045801	2132003F1400	620009401

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-3500 (2016)
- 2) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2016 (じほう) 474 (2016)
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性 (加速) 試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (溶出、血漿中濃度測定) 試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性 (溶出) 試験
- 7) 第十七改正 日本薬局方 解説書 (廣川書店) C-3505 (2016)

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

【MEMO】

【MEMO】

ニフ.ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号