

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（1998年9月）に準拠して作成

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

利尿剤

日本薬局方フロセミド注射液

ラシックス®注100mg

Lasix®

剤形	注射剤
規格・含量	1アンプル(10mL)中に日局フロセミド100mg含有
一般名	和名：フロセミド (JAN) 洋名：furosemide (JAN)
製造販売承認年月日	承認年月日：2002年(平成14年)10月31日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2003年(平成15年)7月4日 発売年月日：1981年(昭和56年)9月1日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	販売元：日医工株式会社 販売提携：日医工サノフィ株式会社 製造販売元：サノフィ株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目		7. 製剤中の有効成分の定量法	6
1. 開発の経緯	1	8. 容器の材質	7
2. 製品の特徴及び有用性	1		
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	8
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	8
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	8
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床効果	8
2. 一般名	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	8
(1) 和名(命名法)	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	8
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 検証的試験	8
3. 構造式又は示性式	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
4. 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	9
5. 化学名(命名法)	2	3) 安全性試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4) 患者・病態別試験	9
7. CAS登録番号	2	(5) 治療的使用	9
		1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	9
III. 有効成分に関する項目		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	9
1. 有効成分の規制区分	3	VI. 薬効薬理に関する項目	
2. 物理化学的性質	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合 物群	10
(1) 外観・性状	3	2. 薬理作用	10
(2) 溶解性	3	(1) 作用部位・作用機序	10
(3) 吸湿性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3		
(5) 酸塩基解離定数	3	VII. 薬物動態に関する項目	
(6) 分配係数	3	1. 血中濃度の推移・測定法	11
(7) その他の主な示性値	3	(1) 治療上有効な血中濃度	11
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
4. 有効成分の確認試験法	4	(3) 通常用量での血中濃度	11
5. 有効成分の定量法	4	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	12
IV. 製剤に関する項目		2. 薬物速度論的パラメータ	12
1. 剤形	5	(1) 吸収速度定数	12
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	(2) バイオアベイラビリティ	12
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	5	(3) 消失速度定数	12
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有 無及び種類	5	(4) クリアランス	13
2. 製剤の組成	5	(5) 分布容積	13
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(6) 血漿蛋白結合率	13
(2) 添加物	5	3. 吸収	13
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	4. 分布	13
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	(1) 血液-脳関門通過性	13
5. 電解質の濃度	6	(2) 胎児への移行性	13
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(3) 乳汁中への移行性	14
		(4) 髄液への移行性	14

(5) その他の組織への移行性	14	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
5. 代謝	15	13. 過量投与	25
(1) 代謝部位及び代謝経路	15	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	26
(2) 代謝に関する酵素(CYP450等)の 分子種	15	15. その他の注意	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15	16. その他	26
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15		
6. 排泄	15		
(1) 排泄部位	15		
(2) 排泄率	15		
(3) 排泄速度	15		
7. 透析等による除去率	16		
(1) 腹膜透析	16		
(2) 血液透析	16		
(3) 直接血液灌流	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	17
3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	17
4. 用法・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	18
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
(1) 併用禁忌とその理由	18
(2) 併用注意とその理由	19
8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
1) 重大な副作用と初期症状	20
2) その他の副作用	22
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検 査値異常一覧	24
(3) 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	24
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	24
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	25

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	27
2. 毒性	28
(1) 単回投与毒性試験	28
(2) 反復投与毒性試験	28
(3) 生殖発生毒性試験	28
(4) その他の特殊毒性	28

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	29
2. 貯法・保存条件	29
3. 薬剤取扱い上の注意点	29
4. 承認条件	29
5. 包装	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
9. 薬価基準収載年月日	29
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追 加等の年月日及びその内容	30
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
12. 再審査期間	30
13. 長期投与の可否	30
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	30
15. 保険給付上の注意	30

・ 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31

・ 参考資料

主な外国での発売状況	32
------------	----

・ 備考

その他の関連資料	33
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1923年ドイツ・ヘキスト社（現サノフィ社）の研究室で有機水銀利尿剤マーサリルが開発されてから数十年の間、水銀利尿剤は浮腫の治療の主役を演じてきた。しかしスルホンアミド剤に利尿作用のあることが見い出されてから利尿剤研究は次の新しい時代に入った。まず炭酸脱水酵素抑制剤であるアセタゾラミドが治療薬として登場し、次いで異環ジスルホンアミドのチアジドが開発された。その側鎖の構造を変えることによって種々のチアジド系利尿剤が治療に用いられるようになったが、なお最大ナトリウム利尿を得るには至らなかった。ドイツ・ヘキスト社（現サノフィ社）の研究室でベンゾールスルホンアミドの数多くの製剤について数年間合成、その他の試験を重ねているうちに、その中でアントラニル酸誘導体フロセミドが動物実験上、チアジド系利尿剤に著しく優る利尿効果を有することが得られた。

2. 製品の特徴及び有用性

特徴：

1. 薬用量の幅が広い。
2. 利尿作用は **Dose-Dependent** である。
3. 血管拡張作用がある。
4. 糖代謝・腎機能に悪影響を及ぼさない。
5. カリウムの排泄はチアジド系利尿剤より少ない。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラシックス®注100mg

(2) 洋名

Lasix®

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

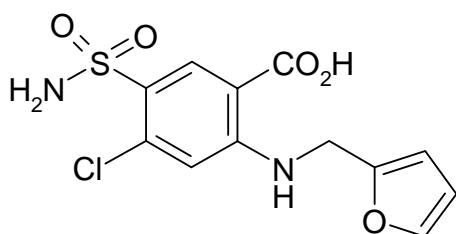
(1) 和名（命名法）

フロセミド（JAN）

(2) 洋名（命名法）

furosemide(JAN、INN、USP、EP、IP)、furosemid(DAB)、furosemide/frusemide(BP)、furosémide(FP)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₁₂H₁₁ClN₂O₅S : 330.74

5. 化学名（命名法）

4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : Hoe 058

7. CAS 登録番号

54-31-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

光によって徐々に着色する。

無臭である。

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリル又は酢酸(100)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

アセトンにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。

表Ⅲ－１．各種溶媒に対する溶解度

溶 媒	フロセミド 1g を溶解 するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	0.9～1.1	溶けやすい
メタノール	26～28	やや溶けやすい
アセトン	11～13	やや溶けやすい
エタノール(95)	80～95	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	390～450	溶けにくい
水	15,000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	15,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約205℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.9±0.1¹⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

フロセミドは化学的に安定な物質であり、温度・湿度には比較的安定であるが、光によって徐々に着色する。

「Ⅳ－3. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

4. 有効成分の確認試験法

第十六改正日本薬局方「フロセミド」の確認試験の項による。

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応により確認する。
- (2) 紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し確認する。
- (3) 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確認する。

5. 有効成分の定量法

第十六改正日本薬局方「フロセミド」の定量法の項による。

0. 1mol/L 水酸化ナトリウム液での滴定。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1. 剤形の区別及び性状

区 別	溶液
規 格	1 アンプル(10mL)中に日局フロセミド 100mg を含有する。
性 状	褐色アンプル入りの無色澄明な液体

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表IV-2. pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域

pH	8.6~9.6
浸透圧比	約 1 (0.9%生理食塩液に対する比)
粘度	該当資料なし
比重	該当資料なし
安定な pH 域	該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1アンプル(10mL)中に日局フロセミド100mg を含有する。

(2) 添加物

10mL 中 等張化剤 塩化ナトリウム 75mg
pH 調節剤 水酸化ナトリウム 適量

3. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3. ラシックス注100mg の各種条件下における安定性

	保存条件	保 存 容 器	保存期間	試 験 結 果
長期	室 温	褐色アンプル	36 ヲ月	変化は認められなかった。

IV. 製剤に関する項目

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

表IV-4. pH変動の試験値

試料 pH	1/10N HCl (A) 1/10N NaOH (B) mL	最終 pH または 変化点 pH	移 動 指 数	変 化 所 見	希釈試験 500mL				浸透 圧比 (約)
					0	30'	1h	3h	
9.11	(A) 0.1	6.32	2.79	白濁→沈殿	5.45	4.60	4.70	4.26	1.0
	(B) 10.0	13.0	3.89	—					

幸保文治 著：輸液中における注射剤の配合変化Ⅲ、医薬ジャーナル社

以下の薬剤との配合により混濁を生じた。

アクラシノン注射用、注射用アプレゾリン、アペリー注、アリナミン F 注、注射用エリスロシン、ケタラール10、サイレース注、注射用サイメリン、サガミシン注120、セファランチン注、タガメット注、ダカルバジン注、注射用テラルピシン、ドイル注、ドルミカム注、ニトログリセリン注 ACC、ネオラミン10注、ネオラミン・スリービー液、ノバントロン注、パントシン注10%、静注用ビタノイリン、ビタノーン・グリーン、ピノルビン注、ファルモルピシン注、フェロン、フルクトマニト注、プロコン注、プロタノール L 注、ペルサンチン注、点滴静注用ミノマイシン、注射用メイセリン、メタボリン注射液、モダシン静注用、注射用ルシドロール、ロヒプノール注

幸保文治 監修：ラシックス®注配合変化表

5. 電解質の濃度

ラシックス注100mg1アンプル中のナトリウム含量 約0.11mEq(5ロット平均)

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「フロセミド注射液」の確認試験の項による。

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法（吸収極大：227～231nm, 269～273nm 及び330～336nm）

7. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「フロセミド注射液」の定量試験の項による。

紫外可視吸光度測定法（波長271nm）

IV. 製剤に関する項目

8. 容器の材質

[アンプル]

本 体：ガラス

トレイ：紙

ラベル：紙

箱 ：紙

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

急性又は慢性腎不全による乏尿

2. 用法及び用量

フロセミドとして20～40mg を静脈内投与し、利尿反応のないことを確認した後、通常、本剤1アンプル(100mg)を静脈内投与する。

投与後2時間以内に1時間当たり約40mL 以上の尿量が得られない場合には用量を漸増し、その後症状により適宜増減する。

ただし、1回投与量は5アンプル(500mg)までとし、1日量は10アンプル(1000mg)までとする。

本剤の投与速度はフロセミドとして毎分4mg 以下とする。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果²⁾

国内臨床試験の概要は次の通りであった。

慢性腎不全55例(非透析症例49例、透析症例6例)、急性腎不全11例について、利尿効果、自覚症状、食事管理、臨床症状、副作用を加味した4段階評価により判定した場合の有用度は次のとおりであった。

表V-1. ラシックス注100mg の慢性腎不全(非透析時・透析時)、急性腎不全における有用度

分類	例数	有用度		
		有用以上	やや有用以上	記載無し
慢性腎不全(非透析時)	49	26(53.1%)	33(67.3%)	2(4.1%)
慢性腎不全(透析時)	6	4(66.7%)	5(83.3%)	0
急性腎不全	11	9(81.8%)	9(81.8%)	0
合計	66	39(59.1%)	47(71.2%)	2(3.0%)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験³⁾

腹水を有する肝硬変症66例、その他の疾患8例を対象に、フロセミド20mg 注とピレタニド6mg 注 の利尿効果、臨床的有用性、安全性について多施設二重盲検群間比較法にて検討した結果、全般改善度、有用度では両群間に有意差を認めなかった。

[近藤忠亮 他：臨床薬理 12(1)：73-97, 1981]

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

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

ループ利尿剤：ピレタニド、ブメタニド、アゾセミド、トラセミドなど

チアジド系利尿剤：ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジドなど

非チアジド系：メフルシド、メチ克蘭、トリパミド、インダパミドなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

イヌを用いた実験で腎尿細管全域(近位、遠位尿細管及びヘンレ係蹄)における Na、Cl の再吸収抑制作用に基づいて利尿作用を発現することが認められている⁴⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 本剤の利尿効果は静脈内投与後数分以内に発現し、約3時間持続する⁵⁾。本剤は通常、大部分尿中に排泄されるが、高度の腎機能障害を有する患者では代償的に胆道からのフロセミドの排泄が増加するとの報告がある⁶⁾。
2. 本剤は腎血流量、糸球体濾過値を上昇させる作用を持ち⁷⁾、腎機能が低下(慢性腎不全患者)している場合(GFR が20mL/min 以下)でも利尿効果が期待できる⁸⁾。
3. 本剤の利尿効果をラットの尿中 Na 排泄量で見ると、その最大 Na 排泄量はチアジド系薬剤の約3倍を示し、最小有効量10mg/kg から最大有効量100mg/kg と幅広い薬用量を持つ⁹⁾。

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

健康成人で尿量を30%または50%増加させるような利尿効果を得るためには血清中濃度を約0.2~0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とする必要がある⁹⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人5例にフロセミド40mgを静脈内投与した場合、約0.5時間の半減期で血中より消失する(HPLC法)⁹⁾。

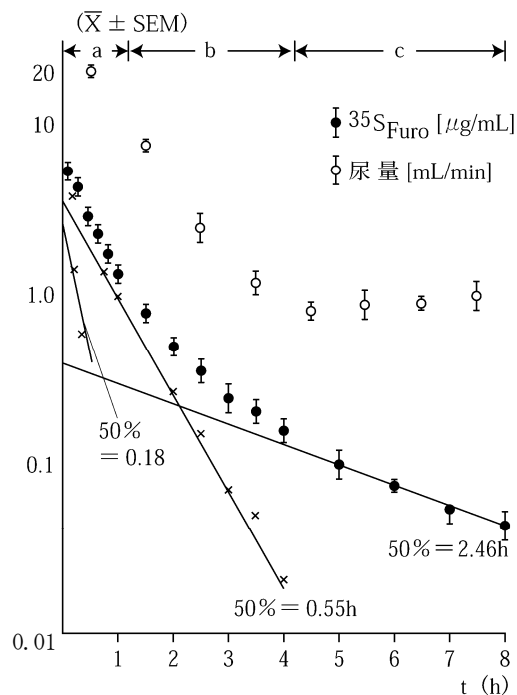
(3) 通常用量での血中濃度

1. 健康成人における検討

(1) 単回投与時の血中濃度

1) ラシックス注40mg(外国人データ)⁹⁾

健康成人5例にフロセミド40mg 静脈内投与した後の血中推移から半減期は約0.5時間である(³⁵S-フロセミドによる測定)。



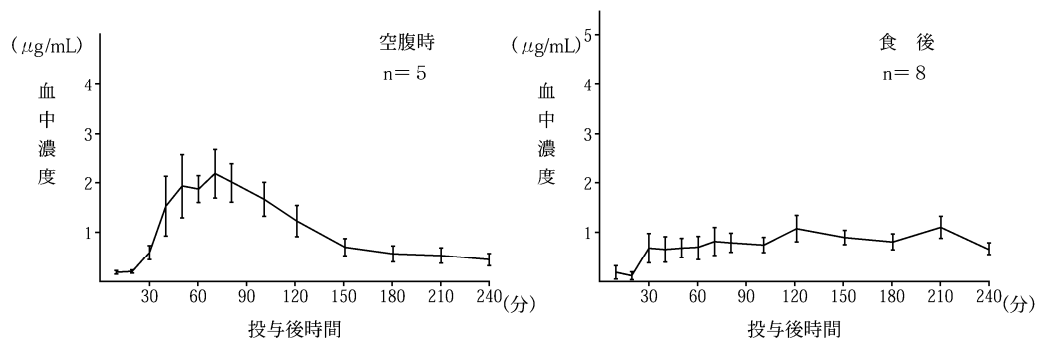
図VII-1. 健康成人におけるフロセミド注40mg 静脈内投与後の血中濃度及び利尿効果 (n=5)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 食事の影響(外国人データ)¹⁰⁾

<参考>

健康成人3例にラシックス80mg を、空腹時及び食後に投与した時の各々の血中濃度推移を示す。



図VII-2. ラシックス80mg を空腹及び食後に経口投与したときの血中濃度推移

空腹時投与では最高血中濃度は60～70分で $2.3 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、食後投与では2時間後 $1 \mu\text{g/mL}$ で、このピークが持続した。全吸収量は、空腹時、食後投与とも約50%と等しく、12時間の尿量も両群とも等しかった。

また、24時間のラシックスの尿中排泄量も等しかった。

2. 腎障害患者(外国人データ)⁹⁾

腎不全者(Ccr.が 10mL/分 以下)に1日 $1,000 \text{mg}$ を7日間毎日静脈内投与した時、血清中の最高濃度及び最低濃度の上昇は認められなかった。このことは、腎不全者に大量のフロセミドを反復投与しても蓄積されないことを示す。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス¹¹⁾

健康成人4例にラシックス40mg を単回静脈内投与したときの血漿クリアランスは 7.9 ± 1.1 L/h、腎クリアランスは 6.5 ± 0.8 L/h、腎以外のクリアランスは 1.4 ± 0.3 L/h であった。

(5) 分布容積(外国人データ)¹²⁾

健康成人にラシックス20～80mg を単回静脈内投与したときの分布容積は 0.069 ± 0.006 ～ 0.181 ± 0.105 L/kg であった。

(6) 血漿蛋白結合率(外国人データ)¹²⁾

蛋白結合率は、本剤の血中濃度、血清アルブミン濃度(血清総蛋白)に左右される。健康成人での蛋白結合率は91～99%で、主にアルブミンと結合する。

3. 吸収

静脈内投与のため該当しない。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに³⁵S-フロセミドを1mg/kg、3.2mg/kg、10mg/kg 静脈内投与したときの脳への分布は0.5%以下であった¹³⁾。

「VII-4-(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 胎児への移行性(外国人データ)¹⁴⁾

フロセミド(25～40mg/日)を服用した妊婦18例において、臍帯静脈血漿中と母体の静脈血漿中のフロセミドの濃度比は、フロセミド服用後、時間とともに増加し、8～10時間後にはほぼ同濃度となった(GLC法)。

VII. 薬物動態に関する項目

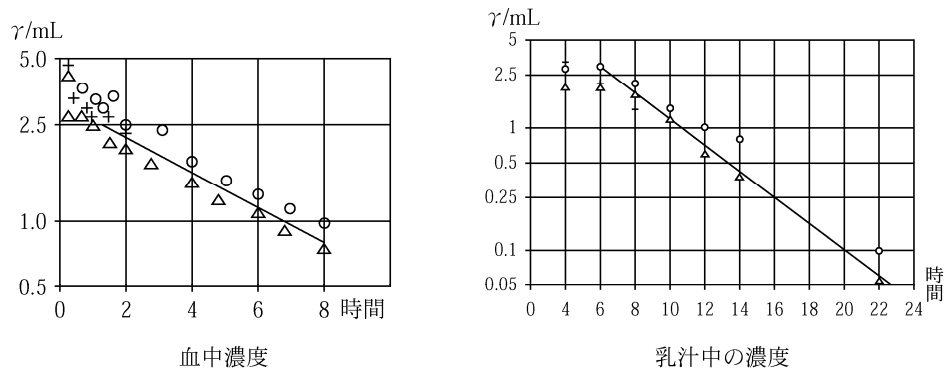
(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

牝牛にフロセミド5mg/kg を筋注した場合の乳汁中のフロセミド濃度を比色法により定量した結果、6時間後より直線的に下降し、半減期は3時間であった。

24時間後の乳汁中の濃度は0.08 γ /mL以下であった¹⁵⁾。



図VII-3. フロセミド5mg/kg を牝牛に筋注したときの乳汁中への移行性

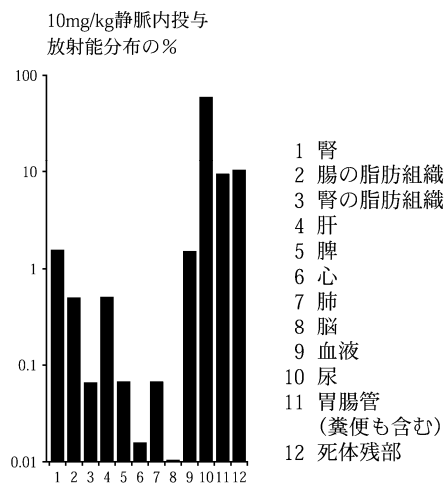
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

ラットに³⁵S-フロセミドを1mg/kg、3.2mg/kg、10mg/kg を静脈内投与すると、その最大効果は2時間後に現われた。この時間に屠殺して検索すると、60%が尿に、12%が胃腸管に、1.5%が血中及び腎組織に認められた。他の臓器への分布は0.5%以下であった¹³⁾。



図VII-4. ラットに³⁵S-フロセミドを静脈内投与したときの各臓器の放射能の分布

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁶⁾

代謝部位：代謝については未解明な部分が多いが、代謝部位は主に肝または腎臓と考えられる。

代謝経路：フロセミドは化学的に安定な物質であり、主に未変化体として排泄されるが、一部代謝され、その主なものは、グルクロン酸抱合体である。

(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⁹⁾

遊離アミンでその利尿作用は原形のプロセミドの約25%であった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

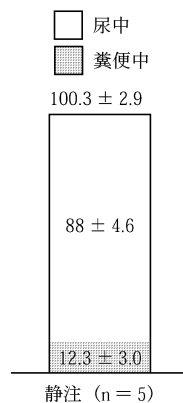
6. 排泄

(1) 排泄部位(外国人データ)⁹⁾

(2) 排泄率(外国人データ)⁹⁾

(3) 排泄速度

³⁵Sで標識されたフロセミドを健康成人11例に投与して行った balance study の結果、静脈内投与では約88%が尿中、約12%が糞便中(胆汁中の排泄)に回収された。また、5日以内に尿中・糞便より投与量の100%が回収された。



図VII-5. ³⁵S-フロセミド投与後の排泄経路

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

胆嚢瘻を作ったラットにフロセミド12.5～50mg/kg を経口投与後、2時間毎に胆汁を集めてその含有量を測定した。投与後4～5時間後の胆汁中の排泄は投与量の $0.4 \pm 0.3\%$ であった¹⁵⁾。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析⁹⁾

透析液へはほとんど移行しないことが確認されている。

(3) 直接血液灌流

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

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. 腎毒性物質又は肝毒性物質による中毒の結果起きた腎不全の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
3. 肝性昏睡を伴う腎不全の患者 [低カリウム血症によるアルカローシスの増悪により肝性昏睡が悪化するおそれがある。]
4. 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 [電解質失調を起こすおそれがある。]
5. 著しい循環血液量の減少あるいは血圧の低下している患者 [脱水、血栓塞栓症、ショックを起こすおそれがある。]
6. スルフォンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
- (3) 肝疾患・肝機能障害のある患者〔肝性昏睡を誘発することがある。〕
- (4) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔痛風発作を起こすおそれがある。糖尿病を悪化するおそれがある。〕
- (5) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調を起こすおそれがある。〕
- (6) 手術前の患者〔1)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ある。2)ツボクラリン等の麻痺作用を増強することがある。〔「7. 相互作用」の項参照〕
- (7) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH 又はグリチルリチン製剤の投与を受けている患者〔「7. 相互作用」の項参照〕
- (8) 減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕
- (9) 高齢者〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕
- (10) 小児等〔「11. 小児等への投与」の項参照〕
- (11) 全身性エリテマトーデスの患者〔全身性エリテマトーデスを悪化させるおそれがある。〕

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、電解質失調、脱水に十分注意すること。
- (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、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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン	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は、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	併用により血管壁の反応性が低下するためと考えられている。
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塩酸塩水和物	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。
他の降圧剤 β-遮断剤 等	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。	作用機序の異なる降圧剤との併用により、降圧作用が増強される。
ACE 阻害剤 A-II 受容体拮抗剤	本剤投与中に ACE 阻害剤又は A-II 受容体拮抗剤を初めて投与もしくは増量した際に、高度の血圧低下や、腎不全を含む腎機能の悪化を起こすことがある。これらの薬剤を初めて投与する場合や増量する場合は、本剤の一時休薬もしくは減量等を考慮すること。	本剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤を投与することによりレニン-アンジオテンシン系をブロックする結果、急激な血圧低下を起こすと考えられる。
アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩	第 8 脳神経障害（聴覚障害）を増強するおそれがある。	アミノグリコシド系抗生物質の内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もある。
シスプラチン	聴覚障害が増強するおそれがある。	シスプラチンの内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もある。
アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩 セファロスポリン系抗生物質 セファロチンナトリウム	腎毒性を増強するおそれがある。	近位尿管でのナトリウム再吸収の増加に伴い、抗生物質の再吸収も増加することにより、組織内濃度が上昇し腎毒性が増強する。
ジギタリス剤 ジギトキシン ジゴキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強するおそれがあるので、血清カリウム値及び血中ジギタリス濃度に注意すること。	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 ヒドロコルチゾン ACTH グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲン C 甘草含有製剤	過剰のカリウム放出により、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。
糖尿病用剤 スルホニルウレア剤 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。	細胞内外のカリウム喪失がインスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下をもたらす。
SGLT2 阻害剤	利尿作用が増強されるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。必要に応じ本剤の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム毒性を増強するおそれがあるので、血中リチウム濃度等に注意する。	リチウムの腎での再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇する。
サリチル酸誘導体 サリチル酸ナトリウム アスピリン	サリチル酸誘導体毒性が発現するおそれがある。	腎の排泄部位において両剤の競合が起こり、サリチル酸誘導体の排泄が遅れサリチル酸中毒が起こる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン	本剤の利尿作用を減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤が腎でのプロスタグランジン合成を阻害し、水、塩類の体内貯留を引き起こし利尿剤の作用と拮抗する。
尿酸排泄促進剤 プロベネシド	尿酸排泄促進剤の尿酸排泄作用を減弱するおそれがある。	尿酸再吸収の間接的増大により、尿酸排泄促進剤の作用が抑制される。
カルバマゼピン	症候性低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	ナトリウム排泄作用が増強され、低ナトリウム血症が起こる。
その他の強心剤 コルホルシンダロパート硫酸塩	心室性期外収縮等の不整脈の発現を助長させるおそれがある。	本剤により電解質失調が引き起こされ、併用により不整脈が発現する可能性がある。
シクロスポリン	痛風性関節炎を起こすおそれがある。	フロセミドによって引き起こされる高尿酸血症とシクロスポリンによる尿酸塩排泄阻害により、副作用が悪化する。
V2-受容体拮抗剤 モザバプタン塩酸塩	利尿作用が増強するおそれがある。血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を頻回にチェックし、脱水症状の発現に注意すること。	利尿作用を増強させる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例252例中、15例(5.95%)23件に副作用が認められた。主な副作用は、低カリウム血症4件(1.59%)、頭痛3件(1.19%)、クレアチニン上昇3件(1.19%)、体熱感2件(0.79%)、低クロール血症2件(0.79%)等であった。(3年間の副作用頻度報告終了時：1984年8月)

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、赤芽球癆…再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、赤芽球癆があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 水疱性類天疱瘡…水疱性類天疱瘡があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 難聴…難聴をきたすことがあるので、静脈注射又は点滴静脈注射する場合は、用法及び用量に従い毎分4mg以下となるよう投与速度を調節すること。このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 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）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症…中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱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適切な処置を行うこと。
- 6) 心室性不整脈（Torsades de pointes）…低カリウム血症を伴う心室性不整脈があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎…間質性腎炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8) 間質性肺炎…間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

<初期症状>

ショック、アナフィラキシー：口内異常感、そう痒感、紅潮・熱感、くしゃみ、しびれ感、悪心、嘔吐、尿意、喘息など。さらに進行すると、血圧低下、チアノーゼ、眼前暗黒感、痙攣、気道浮腫、呼吸困難など

再生不良性貧血、汎血球減少症、血小板減少：発熱、咽頭痛、倦怠感、点状・紫斑出血、鼻出血、歯肉出血など

無顆粒球症：発熱、咽頭痛、倦怠感、口内炎など

赤芽球癆：全身倦怠感、労作時易疲労感、労作時の息切れ、顔面蒼白など

水疱性類天疱瘡：皮膚の紅斑、水疱(水膨れ)、そう痒・膨疹など

難聴：聴力の低下、耳閉感、めまい、口のまわりがしびれる、顔がほてるなど

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) : 発熱、頭痛、関節痛、口腔粘膜・外陰部粘膜・眼粘膜などの紅斑・水膨れなど

心室性不整脈 (Torsades de pointes) : めまい、意識消失、失神など

間質性腎炎 : 全身性の過敏反応による発熱、皮疹、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、体重減少など

間質性肺炎 : 発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳(空咳)など

表Ⅷ－１．重大な副作用の処置方法と機序

副作用名	処置方法	機序
ショック、アナフィラキシー	投与を中止し、適切な処置を行う。	明確な機序は不明だが、スルホンアミドは代謝によりアセチル化と酸化が行われ、この代謝物が蛋白質と結合し、ハプテンとして有害反応を起こす。フロセミドはスルホンアミドと類似の構造を持っているため、同様のアレルギー反応を起こすと考えられている。
再生不良性貧血(汎血球減少症)	投与を中止するなど、適切な処置を行う。	明確な機序は不明だが、スルホンアミド誘導体(スルホンアミド抗菌剤、SU 剤等)は、免疫反応により血液疾患を引き起こすことが知られている。フロセミドはスルホンアミドと類似の構造を持っているため、同様の血液学的影響を及ぼしている可能性がある。
血小板減少	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。	明確な機序は不明だが、スルホンアミド誘導体(スルホンアミド抗菌剤、SU 剤等)は、免疫反応により血液疾患を引き起こすことが知られている。フロセミドはスルホンアミドと類似の構造を持っているため、同様の血液学的影響を及ぼしている可能性がある。 フロセミドにより血小板に対する抗体が出現したために、血小板減少が発現したとの報告がある。
水疱性類天疱瘡	投与を中止するなど、適切な処置を行う。	次のような説がある。 1)フロセミド及びその代謝産物は、アントラニル酸骨格を有している。 アントラリン外用による薬剤誘発性水疱性類天疱瘡の報告が認められているため、このアントラニル酸骨格を有するフロセミド、または、その代謝物がアントラリンと同様の化学反応を及ぼし、基底膜部に作用して水疱性類天疱瘡(BP)の抗原の一部を発現させるか、または、露出させることにより BP を誘発する。 2)フロセミドが免疫系に直接作用し、サプレッサーT リンパ球を抑制し、基底膜自家抗体を生成する B リンパ球群を刺激する。
難聴	投与を中止するなど、適切な処置を行う。	フロセミドによる聴覚障害は、聴覚系末梢の内耳ラセン器の外有細胞に、一時的に作用するフロセミドの薬理作用と考えられている。外有毛細胞の周囲のコルチリンパは、外リンパと同じように Na が高濃度であるので、外有毛細胞の細胞膜には能動輸送が働いていて、細胞内の高 K のイオン環境を維持しているものと考えられる。従って、外有毛細胞の膜能動輸送に関する ATPase が、フロセミドで傷害されると Na と水分の侵入を起こし、細胞体の膨化を来したためと考えられている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満
血液 ^{注1)}	白血球減少、好酸球増加、溶血性貧血	貧血
代謝異常 ^{注2)}	低カルシウム血症、代謝性アルカローシス、高血糖症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、偽性パーター症候群	高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症
皮膚 ^{注1)}	発疹、蕁麻疹、発赤、光線過敏症、そう痒症、水疱性皮膚炎、紫斑	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口渇	下痢、膵炎 ^{注3)} (血清アミラーゼ値上昇)
肝臓 ^{注1)}	黄疸、肝機能異常、胆汁うっ滞	
腎臓 ^{注4)}	BUN 上昇	クレアチニン上昇
精神神経系	めまい、耳鳴り、知覚異常、聴覚障害	頭痛
その他	脱力感、筋肉痛、倦怠感、起立性低血圧、筋痙攣、味覚異常、血管炎、発熱	体熱感、四肢振戦

注1) 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2) 異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
注3) 膵炎があらわれるとの報告があるので、血清アミラーゼ値の上昇に注意すること。
注4) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

表Ⅷ-2. その他の副作用の処置方法と機序

副作用名	処置方法	機序
貧血	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。	明確な機序は不明だが、スルホンアミド誘導体(スルホンアミド抗菌剤、SU 剤等)は、免疫反応により血液疾患を引き起こすことが知られている。フロセミドはスルホンアミドと類似の構造を持っているため、同様の血液学的影響を及ぼしている可能性がある。 フロセミドによる赤芽球癆(PRCA)の報告があるが、それによると薬剤によるリンパ球刺激試験が陰性でありながら、薬物添加培養により赤芽球系コロニー(CFU-E)形成が抑制されたことから、PRCA の発症機序として CFU-E に対するフロセミドの直接的影響が上げられている。
顆粒球減少、白血球減少	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。	明確な機序は不明だが、スルホンアミド誘導体(スルホンアミド抗菌剤、SU 剤等)は、免疫反応により血液疾患を引き起こすことが知られている。フロセミドはスルホンアミドと類似の構造を持っているため、同様の血液学的影響を及ぼしている可能性がある。
低ナトリウム血症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	Na ⁺ の再吸収の低下のためと、循環血漿量低下による ADH の分泌亢進が水の再吸収を促進し、低ナトリウム血漿を起こす。症状としては、脱力、起立性低血圧を起こし、120mEq/L 以下になると意識障害を起こす。
低カリウム血症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドの投与により、ヘンレ係蹄、遠位尿細管起始部において、Na ⁺ の再吸収が阻止されるので、遠位尿細管内の Na ⁺ 濃度が高くなる。その結果、遠位尿細管での Na ⁺ と K ⁺ の交換が活発になり、K ⁺ 排泄量が増加する。さらに、フロセミド投与による循環血漿量の減少がアルドステロンの分泌を亢進するため K ⁺ 排泄量が増加し、低カリウム血症を起こす。
低カルシウム血症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドは、ヘンレ係蹄の上行脚における NaCl の再吸収を抑制し、同時にまたこの部位における Ca ²⁺ の再吸収を抑制するので、持続的な尿中 Ca ²⁺ の排泄がみられる。このため低カルシウム血症を起こす。
代謝性アルカローシス	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドは、H ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ の排泄を増加させるので、それにより生じるアルカローシスと、急激な大量利尿により細胞外液量が減少して、血清 HCO ₃ ⁻ が増加し、CO ₂ 調節が追いつかないために、HCO ₃ ⁻ /CO ₂ 比が上昇してアルカローシスを起こす場合がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．その他の副作用の処置方法と機序（つづき）

副作用名	処置方法	機序
高尿酸血症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	ヘンレ係蹄における Na^+ の再吸収が抑制されることによる代償機能として、近位尿細管での尿酸の再吸収が促進されるので、尿酸の血中濃度が上昇し高尿酸血症を起こす。
高血糖症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	カリウム欠乏時には、耐糖能の低下(血糖上昇反応に対して膵臓の β 細胞のインスリン放出能の低下)を起こすことが知られている。細胞内外のカリウム喪失が、インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下をもたらすと考えられている。
光線過敏症	投与を中止する。	光線過敏症は、光毒性型と光アレルギー型のものがある。フロセミドによる光線過敏症は、大量投与においては光毒性を發揮し、常用量では光アレルギー反応を起こすのではないかと考えられている。また、フロセミドのクロルベンゼンスルホンアミドが抗原決定部位であるという報告もある。
口 渇	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドとプラセボを健常人に投与し、唾液腺からの分泌を調べたところ、両群間に有意差は認められなかった。しかし、自覚所見として口渇を訴えた被験者は、フロセミド群で有意に高かった。 唾液腺の Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- や総蛋白は両群に有意差がなかったことより、細胞外液の減少等が影響するものと考えられる。
膵 炎	血清アミラーゼ値に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止する。	機序は不明であるが、フロセミドは膵管上皮における Na^+ の吸収も抑制すると考えられており、セクレチン刺激下にフロセミドを投与し、膵外分泌能を調べたところ膵液量のみならず、重炭酸塩、 Na 及び Cl の排出の増加が認められたとの報告がある。また、膵細胞に対しての直接的な作用も疑われている。これらの作用が膵炎を誘発するのではないかと考えられている。
黄 疸	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。	フロセミドの肝障害については、マウスを用いた試験で肝壊死が観察され、この肝壊死は、フロセミドそのものの肝毒性によるものではなく、フロセミドの代謝によって生ずるフラン化合物の肝毒性によるとの報告がある。また、フロセミドの大量投与による過剰な利尿反応の結果、脱水とともにビリルビン、 Al-P の上昇、黄疸が発現した症例が報告されている。
BUN、 クレアチニン上昇	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、適切な処置を行う。	フロセミド投与による腎障害の成因として、フロセミドの直接的な毒性ではなく、低カリウム血症に基づく尿細管壊死ならびに、高尿酸血症に基づく間質性腎炎が考えられている。また、フロセミドによる間質性腎炎の報告があるが、これによると免疫学的ネットワークの破綻による、アレルギー反応より薬剤過敏性腎障害を起こしたとしている。
起立性低血圧	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドの過剰作用による循環血液量の減少により、起立性低血圧を起こす。
味覚異常	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	亜鉛と味覚異常の関連は良く知られており、多くの薬剤の味覚異常の原因は、亜鉛とキレートを生成し、亜鉛の尿中排泄を高めることによる。フロセミドにおいても、亜鉛キレート能、尿中への亜鉛排泄量の増加が報告されており、同様の機序により味覚異常が発現すると考えられる。
発疹、蕁麻疹、発赤、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、めまい、頭痛、知覚異常、脱力感、倦怠感、筋痙攣	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	機序は不明である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 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

(3) 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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

スルフォンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

3. その他の副作用

皮膚(頻度不明)：発疹、蕁麻疹、発赤、光線過敏症、そう痒症、水疱性皮膚炎、紫斑
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。

(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) 妊娠初期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。〔妊娠初期の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中に移行する。〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 小児等への投与

(1) 低出生体重児

生後数週間以内の呼吸窮迫症の低出生体重児では、動脈管開存のリスクが増加する可能性がある。

動脈管開存及び硝子膜症のため浮腫を生じた重度の低出生体重児に投与したところ腎石灰化症があらわれたとの報告があるので慎重に投与すること。

(2) 乳児

乳児では電解質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

該当しない

13. 過量投与

徴候、症状：電解質及び体液喪失により血圧低下、心電図異常、血栓症、急性腎不全、譫妄状態等を起こす可能性がある。

処置：患者の状態を観察しながら水分及び電解質の補充を行う。

本剤は血液透析によって除去できない。

<参考>

表Ⅷ－3. 過量投与時の中毒症状と処置法

中毒症状 ¹⁷⁾	処置法 ¹⁷⁾
<p>食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口渇、めまい、頭痛、知覚異常、聴覚障害、脱力感、倦怠感、起立性低血圧、筋痙攣、一過性腹部熱感、血小板減少、白血球減少、無顆粒細胞症、高尿酸血症、高血糖症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、代謝性アルカローシス</p> <p>肝障害(肝性昏睡の誘発) 膵炎(血清アミラーゼ値の上昇) 動脈硬化の強い患者では脳血栓、心筋梗塞を起こしやすい。</p> <p>アミノ配糖体系抗生物質の聴力障害やジギタリス中毒を増強することがある。</p>	<p>①催吐または胃洗浄</p> <p>②吸着剤 活性炭(40～60g→水 200mL)</p> <p>③塩類下剤 硫酸マグネシウム(30g→水 200mL)、 またはマグコロール[®]250mL</p> <p>④輸液 電解質の補正と水分の補給も兼ねる。 (肝保護剤を加える)</p> <p>⑤対症療法 電解質補正で症状改善しない時は、ドパミン、 ノルエピネフリン投与 ドパミン 200mg→500mL 生理食塩液に希釈し、2～5μg/kg/min～50μg/kg/min ノルエピネフリン 2A→500mL 5%ブドウ糖に希釈し、0.1～0.2μg/kg/min よりはじめ、徐々に増量</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

投与時：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

15. その他の注意

ヨード造影剤による造影剤腎症の発症リスクの高い患者に本剤を投与した時、造影剤投与前に輸液のみ行った群に比べ、造影剤投与後の腎機能悪化の割合が高かったとの報告がある。

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

1. ネコの血圧に対する影響¹⁸⁾

ネコにフロセミドを大量(経口50mg/kg、静注25、50mg/kg)に投与した場合、血圧は20～30mmHg だけ低下した。この作用はイヌの方が著しかった。

2. 摘出臓器に対する影響¹⁸⁾

1mg/mL 濃度のフロセミドはヒスタミン等により引き起こされたモルモット摘出小腸の痙攣に対し、何ら影響を及ぼさなかった。

3. 炭酸脱水酵素阻害作用¹⁸⁾

フロセミド約1,000 γ /mL の濃度で初めて炭酸脱水酵素を50%阻害した。従って、治療用量では阻害作用はないと考えられる。

4. 糖代謝に対する影響^{19,20)}

Formanek はラットに糖負荷後フロセミドの投与で血糖値の上昇および尿糖の出現をみている。また、インスリン投与後フロセミドの投与でインスリン効果の減弱を報告している。

5. 脂肪組織代謝に及ぼす影響²¹⁾

in vitro に添加したフロセミドは、ラット摘出副睾丸脂肪組織の glucose uptake を、1mM の濃度で明らかに抑制した。濃度減少に伴い対照との間に有意差はみられなかった。

medium に添加されたインスリン100 μ U/mL の glucose uptake 促進効果に対しては、フロセミド1mM、0.1 mM の濃度で抑制的に作用した。

6. 膵液分泌に及ぼす影響²²⁾

フロセミドをネコに1mg/kg、イヌに10mg/kg を静注投与し膵液分泌について観察した結果、膵液量のわずかな減少、酵素濃度の増大、ナトリウム濃度の不変、カリウム濃度のわずかな減少傾向がみられた。

7. 副腎皮質機能への影響²³⁾

ラットにフロセミド40mg/kg を1日3回、3日間連続投与し飲料水制限による渴状態を作成し副腎機能を観察した。この結果、血漿コルチコステロン濃度、副腎重量は対照に比して著明に増大した。しかし副腎のコレステリン含量は減少していた。血漿コルチコステロン及び副腎中のコレステリンの変動そのものは正常範囲内であった。

8. 眼圧への影響^{24,25)}

ウサギに Ophtain 麻酔または Urethane 麻酔後、自記眼圧計を用いてフロセミド0.5～10mg/kg 静脈内投与後の眼圧への影響を観察した。その結果0.5mg/kg の微量で眼圧低下の傾向を示し、房水排泄率の増大をみた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験²⁶⁾

表Ⅹ－１. LD₅₀値

動物	(mg/kg)	
	経口投与	静脈内投与
ラット	3,000	800
ウサギ	800	400
イヌ	2,000	400 以上

(2) 反復投与毒性試験^{*1)}

ラットに1日量50～400mg/日を52週間与えたが、200mg/日、400mg/日投与群を除き、血液像、病理所見に異常は認められなかった。200mg/日、400mg/日投与群に若干みられた病変は、フロセミドの直接の中毒作用というよりは、利尿作用に基づく電解質失調に由来するものとみなされる。

イヌに10～250mg/日を6カ月間与えた観察結果からも、同様の結果が得られた。

(3) 生殖発生毒性試験^{*2)}

マウスにフロセミド10～300mg/kg を妊娠7日目から12日目まで、ラットには10～200mg/kg を妊娠9日目～14日目まで連日腹腔内投与し、次の結果を得た。マウス帝王切開群において、内反足の1例が出現した以外、催奇形性は認められなかった。また、出産後の出生児の発育遅延、成形異常は対象との間に有意差はなく、奇形の出現も認めなかった。

(4) その他の特殊毒性

聴覚障害^{*3)}

モルモットに60mg/kg 以上の単回静脈内投与により、投与直後に、高周波数(20,000Hz)から低周波数(500Hz)の広い周波数域に一過性の耳介反射消失をみたが、速かな回復を示し、2時間後にはほとんど回復した。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

2. 貯法・保存条件

遮光して室温保存

低温(8℃以下)で保存する時結晶を析出することがあるが、この場合には室温で溶解してから使用すること。品質には何ら影響はない。

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること。

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

10mL×10アンプル

6. 同一成分・同効薬

同効薬：ピレタニド、ブメタニドなど

7. 国際誕生年月日

1961年1月1日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2002年(平成14年)10月31日

承認番号：21400AMZ00654

9. 薬価基準収載年月日

2003年(平成15年)7月4日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 取扱い上の注意等に関する項目

11. 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

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

2139401A1033

15. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Hajdú P., et al. : *Arzneim. Forsch.* **14**(6) : 709-710, 1964
- 2) 上田 泰 他 : *腎と透析* **6**(1) : 123-133, 1979
- 3) 近藤忠亮 他 : *臨床薬理* **12**(1) : 73-97, 1981
- 4) Suzuki F., et al. : *Klin. Wochenschr.* **42**(12) : 569-571, 1964
- 5) Rupp W., et al. : *Symposion in Schloß Reinhartshausen am Rhein*, 1969
- 6) Vorburger C. : *J. Urol. Nephrol.* **72**(9) : 581-590, 1966
- 7) Heidland A., et al. : *Dtsch. Med. Wochenschr.* **94**(31) : 1568-1574, 1969
- 8) Timmerman R. J., et al. : *Curr. Ther. Res.* **6**(2) : 88-94, 1964
- 9) Rupp W. : *Scot. Med. J.* **19**(Suppl.1) : 5-13, 1974
- 10) Michael R. K., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **15**(2) : 178-186, 1974
- 11) 磯崎貞夫 : *月刊薬事* **22**(1) : 65-69, 1980
- 12) Cutler R. E., et al. : *Clin. Pharmacokinetics* **4**(4) : 279-296, 1979
- 13) Schmidt H. A. E. : *Radioaktive Isotope* **8** : 353-364, 1968
- 14) Beermann B., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* **24**(5) : 560-562, 1978
- 15) Häussler A., et al. : *Arzneim. Forsch.* **14**(6) : 710-713, 1964
- 16) Hammarlund-Udenaes M., et al. : *J. Pharmacokin. Biopharm.* **17**(1) : 1-46, 1989
- 17) 西 勝英 : *薬・毒物中毒救急マニュアル改訂6版* (医薬ジャーナル社) : 144-145, 1999
- 18) Muschaweck R., et al. : *Arzneim. Forsch.* **14**(1) : 44-47, 1964
- 19) Formanek K., et al. : *Br. J. Pharmacol.* **26**(1) : 27-33, 1966
- 20) Senft G., et al. : *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pharmacol. Pathol.* **255**(4) : 369-382, 1966
- 21) 池田義雄 他 : *糖尿病* **11**(3) : 159-162, 1968
- 22) Nakano S. : *Nagoya J. Med. Sci.* **31**(1) : 79-116, 1968
- 23) Denk H., et al. : *Z. Gesamte. Exp. Med.* **154**(1) : 14-21, 1971
- 24) 飯沼 巖 他 : *日本眼科紀要* **18**(3) : 323-325, 1967
- 25) 飯沼 巖 他 : *日本眼科紀要* **18**(7) : 804-807, 1967
- 26) Results of the International Furosemide Symposium, Bad Homburg, Germany, Dec., 1963

2. その他の参考文献

特になし

X II . 参考資料

主な外国での発売状況

表・－１

商品名	国名
LASIX	アメリカ、カナダ、オランダ、イギリス、アイルランド、デンマーク、ノルウェー、スウェーデン、ドイツ、パキスタン、オーストラリア、ニュージーランドなど
SEGURIL	スペイン
LASILIX	アルジェリア、フランス

世界約 110 カ国で発売されている。

XⅢ. 備 考

その他の関連資料

社内資料引用一覧

- *1) Lloyd Brothers 研究所
- *2) 村野 匡 他：社内資料
- *3) 秋吉正豊 他：社内資料

