

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

利尿降圧剤

日本薬局方 フロセミド錠

フロセミド錠 10mg 「NIG」

フロセミド錠 20mg 「NIG」

フロセミド錠 40mg 「NIG」

Furosemide Tablets

剤形	フィルムコーティング錠			
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	錠 10mg：1 錠中 フロセミド 10mg 含有 錠 20mg：1 錠中 フロセミド 20mg 含有 錠 40mg：1 錠中 フロセミド 40mg 含有			
一般名	和名：フロセミド 洋名：Furosemide			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日		錠 10mg	錠 20mg	錠 40mg
	製造販売承認	2017 年 2 月 15 日	2018 年 1 月 24 日	2018 年 1 月 24 日
	薬価基準収載	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日
	販売開始	2017 年 6 月 16 日	1999 年 7 月 9 日	2006 年 1 月 1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/			

本 IF は 2023 年 9 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	23
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	23
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	24
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	24
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	27
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	27
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	28
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	28
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	29
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	30
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	30
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	30
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	30
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	31
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	31
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	31
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	31
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	31
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	31
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	33
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	35
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	37
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	13	10. 過量投与.....	39
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	13	11. 適用上の注意.....	40
9. 溶出性.....	14	12. その他の注意.....	40
10. 容器・包装.....	19	IX. 非臨床試験に関する項目	41
11. 別途提供される資材類.....	19	1. 薬理試験.....	41
12. その他.....	20	2. 毒性試験.....	42
V. 治療に関する項目	21	X. 管理的事項に関する項目	43
1. 効能又は効果.....	21	1. 規制区分.....	43
2. 効能又は効果に関連する注意.....	21	2. 有効期間.....	43
3. 用法及び用量.....	21	3. 包装状態での貯法.....	43
4. 用法及び用量に関連する注意.....	21	4. 取扱い上の注意点.....	43
5. 臨床成績.....	21	5. 患者向け資材.....	43

略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	43
7.	国際誕生年月日	43
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	43
9.	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.....	43
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	44
11.	再審査期間	44
12.	投薬期間制限に関する情報.....	45
13.	各種コード	45
14.	保険給付上の注意	45
X I.	文献	46
1.	引用文献	46
2.	その他の参考文献.....	46
X II.	参考資料	47
1.	主な外国での発売状況.....	47
2.	海外における臨床支援情報	48
X III.	備考	49
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報.....	49
2.	その他の関連資料.....	52

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
pKa	酸塩基解離定数
LD ₅₀	50%致死量

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、フロセミドを有効成分とする利尿降圧剤である。

40mg 製剤の「フロセミド錠「ナカノ」」及び「フロセミド錠 20「タイヨー」」は、武田テバファーマ株式会社(旧大洋薬品工業株式会社)が後発医薬品として開発を企画し、それぞれ 1971 年 8 月 4 日、1999 年 2 月 26 日に承認を取得した。

1977 年 5 月 11 日、「フロセミド錠「ナカノ」」は「医薬品再評価結果及びこれに基づく措置について(その 11)」(昭和 52 年 5 月 11 日 薬発第 462 号)を受けて、効能・効果「薬剤による浮腫」を削除した。

1994 年 6 月 2 日、「フロセミド錠「ナカノ」」は「医薬品再評価結果平成 6 年度(その 1)」(平成 6 年 6 月 2 日 薬発第 515 号)を受けて、効能・効果「妊娠中毒症・妊娠浮腫」を削除した。

「フロセミド錠 10mg「武田テバ」」は、武田テバファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月 15 日に承認を取得し、2017 年 6 月 16 日に販売を開始した。(薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき承認申請)

以下の販売名変更を行った。

承認年月日	販売名	旧販売名
2005 年 9 月 30 日	フロセミド錠 40「タイヨー」	フロセミド錠「ナカノ」
2014 年 1 月 17 日	フロセミド錠 20mg「テバ」	フロセミド錠 20「タイヨー」
2014 年 1 月 17 日	フロセミド錠 40mg「テバ」	フロセミド錠 40「タイヨー」
2018 年 1 月 24 日	フロセミド錠 20mg「武田テバ」	フロセミド錠 20mg「テバ」
2018 年 1 月 24 日	フロセミド錠 40mg「武田テバ」	フロセミド錠 40mg「テバ」

2022 年 6 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。

2022 年 6 月 17 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売することとなった。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、フロセミドを有効成分とする利尿降圧剤である。
- (2) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、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、水疱性類天疱瘡、難聴、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、心室性不整脈(Torsades de pointes)、間質性腎炎、間質性肺炎の報告がある。

(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤の無包装条件下での安定性(光に対する安定性)を考慮し、フィルムコーティング錠にしている。
- (2) 錠剤両面に成分名・含量を印字した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フロセミド錠 10mg 「NIG」

フロセミド錠 20mg 「NIG」

フロセミド錠 40mg 「NIG」

(2) 洋名

Furosemide Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フロセミド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

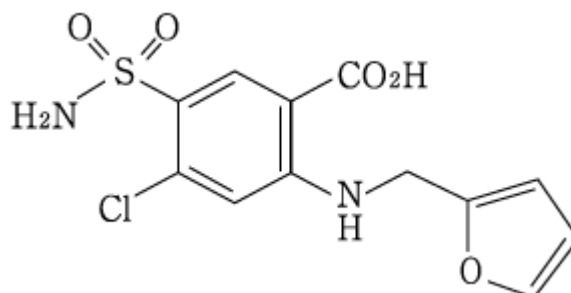
Furosemide (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

フロセミド系の利尿薬: -semide

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

分子量: 330.74

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。(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。

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°C (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

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に着色する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 定性反応

本品をメタノールに溶かし塩酸試液を加え、水浴上で加熱した後、冷却し、水酸化ナトリウム試液を加えた液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。ただし、液は赤色～赤紫色を呈する。

2) 紫外可視吸光度測定法

本品の希水酸化ナトリウム試液溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はフロセミド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

3) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はフロセミド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

中和滴定

本品を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、水酸化ナトリウム液で滴定する。










IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	フロセミド錠 10mg 「NIG」	フロセミド錠 20mg 「NIG」	フロセミド錠 40mg 「NIG」
色・剤形	微赤色の片面 1/2 割線入りフィルムコーティング錠		
外形	  	  	  
直径	6.1mm	6.1mm	7.6mm
厚さ	3.1mm	3.1mm	3.8mm
質量	95mg	97mg	191mg

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当記載事項なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フロセミド錠 10mg 「NIG」	フロセミド錠 20mg 「NIG」	フロセミド錠 40mg 「NIG」
有効成分	1錠中： フロセミド 10mg	1錠中： フロセミド 20mg	1錠中： フロセミド 40mg
添加剤	カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン、マクロゴール 6000、メチルセルロース、三二酸化鉄	アルファー化デンプン、カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒプロメロース、マクロゴール 6000	

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

(1) 加速試験

試験実施期間：2014/11/4～2015/8/10

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 加速試験 40°C・75%RH [PTP包装]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <微赤色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠>	141001K				
	141002K	適合	適合	適合	適合
	141003K				
確認試験 n=3 (定性反応、紫外可視吸光度測 定法)	141001K				
	141002K	適合	適合	適合	適合
	141003K				
純度試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法) <※1>	141001K				
	141002K	適合	適合	適合	適合
	141003K				
製剤均一性 n=3 (含量均一性試験) <15.0%以下>	141001K	1.22～2.73			0.96～2.73
	141002K	1.08～2.76	—	—	0.79～2.22
	141003K	1.34～1.68			1.46～2.16
溶出性 (%) n=18 <15 分、80%以上>	141001K	80～101	90～101	86～101	85～100
	141002K	89～100	85～101	93～100	81～100
	141003K	84～95	85～100	92～101	91～99
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	141001K	98.36～99.73	98.63～99.68	100.03～100.21	98.30～98.83
	141002K	98.33～99.77	100.10～101.44	99.43～99.58	98.44～99.88
	141003K	98.55～100.72	99.61～100.50	99.71～100.17	99.03～99.86

※1：波長 530nm における吸光度は 0.10 以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：試験未実施

試験実施期間：2008/7/18～2009/2/2

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [PTP包装]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ＜白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠＞	06KE				
	06KF	適合	適合	適合	適合
	06KG				
確認試験 n=3 (定性反応、紫外可視吸光度測 定法)	06KE				
	06KF	適合	適合	適合	適合
	06KG				
純度試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法) ＜※1＞	06KE				
	06KF	適合	適合	適合	適合
	06KG				
製剤均一性 n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	06KE	0.98～1.68			1.66～1.94
	06KF	1.29～3.16	—	—	1.27～2.71
	06KG	2.26～2.89			1.49～1.80
溶出性 (%) n=18 ＜15 分、80%以上＞	06KE	91～101	95～100	95～101	95～101
	06KF	86～103	93～101	96～103	94～103
	06KG	94～103	91～101	93～102	93～101
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	06KE	99.91～101.57	99.27～101.52	100.12～100.93	99.27～101.01
	06KF	99.85～101.24	100.34～102.26	101.26～102.08	100.03～101.53
	06KG	99.47～101.98	99.25～102.45	98.97～100.88	100.02～101.75

※1：波長 530nm における吸光度は 0.10 以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：試験未実施

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [バラ包装]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 ＜白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠＞	06KE				
	06KF	適合	適合	適合	適合
	06KG				
確認試験 n=3 (定性反応、紫外可視吸光度測 定法)	06KE				
	06KF	適合	適合	適合	適合
	06KG				
純度試験 n=3 (紫外可視吸光度測定法) ＜※1＞	06KE				
	06KF	適合	適合	適合	適合
	06KG				
製剤均一性 n=3 (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	06KE	0.98～1.68			1.27～2.14
	06KF	1.29～3.16	—	—	0.94～2.09
	06KG	2.26～2.89			0.91～0.98
溶出性 (%) n=18 ＜15 分、80%以上＞	06KE	91～101	93～103	96～103	92～102
	06KF	86～103	96～104	99～103	94～104
	06KG	94～103	93～103	88～104	94～103
含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	06KE	99.91～101.57	98.13～ 99.78	98.87～100.45	98.99～100.50
	06KF	99.85～101.24	99.07～101.12	101.20～101.55	101.08～102.16
	06KG	99.47～101.98	99.45～103.05	99.50～100.17	99.16～100.61

※1：波長 530nm における吸光度は 0.10 以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

—：試験未実施

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 加速試験 40°C・75%RH [PTP包装]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜白色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠＞	適合	適合
確認試験 n=3 ^{※1} (定性反応、紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} (紫外可視吸光度測定法) ＜※2＞	適合	適合
製剤均一性 n=3 ^{※1} (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 ^{※1} ＜30 分、80%以上＞	94～104	97～103
含量 (%) ^{※3} n=3 ^{※1} ＜95.0～105.0%＞	99.9±1.3 ^{※4}	100.2±0.5 ^{※4}

※1：3ロット各ロット n=3

※2：波長 530nm における吸光度は 0.10 以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

※4：平均値±標準偏差 (S.D.)

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 加速試験 40°C・75%RH [バラ包装]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜白色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠＞	適合	適合
確認試験 n=3 ^{※1} (定性反応、紫外可視吸光度測定法)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} (紫外可視吸光度測定法) ＜※2＞	適合	適合
製剤均一性 n=3 ^{※1} (含量均一性試験) ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 ^{※1} ＜30 分、80%以上＞	94～104	95～103
含量 (%) ^{※3} n=3 ^{※1} ＜95.0～105.0%＞	99.9±1.3 ^{※4}	99.7±0.7 ^{※4}

※1：3ロット各ロット n=3

※2：波長 530nm における吸光度は 0.10 以下

※3：表示量に対する含有率 (%)

※4：平均値±標準偏差 (S.D.)

(2) 分割時の安定性

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 分割 25℃・60%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ^{※1}	表面：微赤色 分割面：白色	表面：微赤色 分割面：白色
純度試験（紫外可視吸光度測定法） <※2>	適合	適合
溶出性（%） <15分、80%以上>	90～96	87～99
残存率（%）	100	101

※1：微赤色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠

※2：波長 530nm における吸光度は 0.10 以下

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 分割 25℃・曝光 [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量		
	開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 ^{※1}	表面：微赤色 分割面：白色	表面：微赤色 分割面：微黄白色	表面：微赤色 分割面：微黄色
純度試験（紫外可視吸光度測定法） <※2>	適合	適合	適合
溶出性（%） <15分、80%以上>	90～96	89～95	87～97
残存率（%）	100	99	98

※1：微赤色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠

※2：波長 530nm における吸光度は 0.10 以下

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 分割 25℃・曝光 [開放]

試験項目 <規格>	総曝光量		
	開始時	1 万 Lx・hr	2 万 Lx・hr
性状 [※]	分割面：白色	分割面：微黄白色	分割面：微黄白色

※：白色の片面 1/2 割線入りフィルムコーティング錠

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 分割 25℃・曝光 [開放]

試験項目 <規格>	総曝光量		
	開始時	1 万 Lx・hr	2 万 Lx・hr
性状 [※]	分割面：白色	分割面：微黄白色	分割面：微黄白色

※：白色の片面 1/2 割線入りフィルムコーティング錠

(3) 無包装状態の安定性

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <微赤色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	微赤色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	微赤色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	80~101	91~99
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	5.4	5.5

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <微赤色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	微赤色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	微赤色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	80~101	84~95
残存率 (%)	100	102
(参考値) 硬度 (kg)	5.4	3.2

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 無包装 25℃・曝光量 120 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	120 万 Lx・hr
性状 <微赤色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	微赤色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	微赤色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	80~101	94~98
残存率 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)	5.4	4.6

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	97~103	98~102
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	10.9	11.1

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	97~103	96~103
残存率 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)	10.9	10.8

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 無包装 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 <白色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分、80%以上>	97~103	97~101
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	10.9	8.1

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、80%以上>	98~105	100~102
残存率 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)	14.9	13.4

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、80%以上>	98~105	101~102
残存率 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)	14.9	12.0

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 無包装 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 <白色の片面 1/2 割線入りフィルム コーティング錠>	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠
溶出性 (%) <30 分、80%以上>	98~105	99~103
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	14.9	11.5

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

(1) 溶出規格

日本薬局方医薬品各条に定められたフロセミド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に溶出試験第2液を用い、パドル法により、50rpmで試験を行う。)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
20mg	15分	80%以上
40mg	30分	80%以上

(2) 溶出試験³⁾

<フロセミド錠 10mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

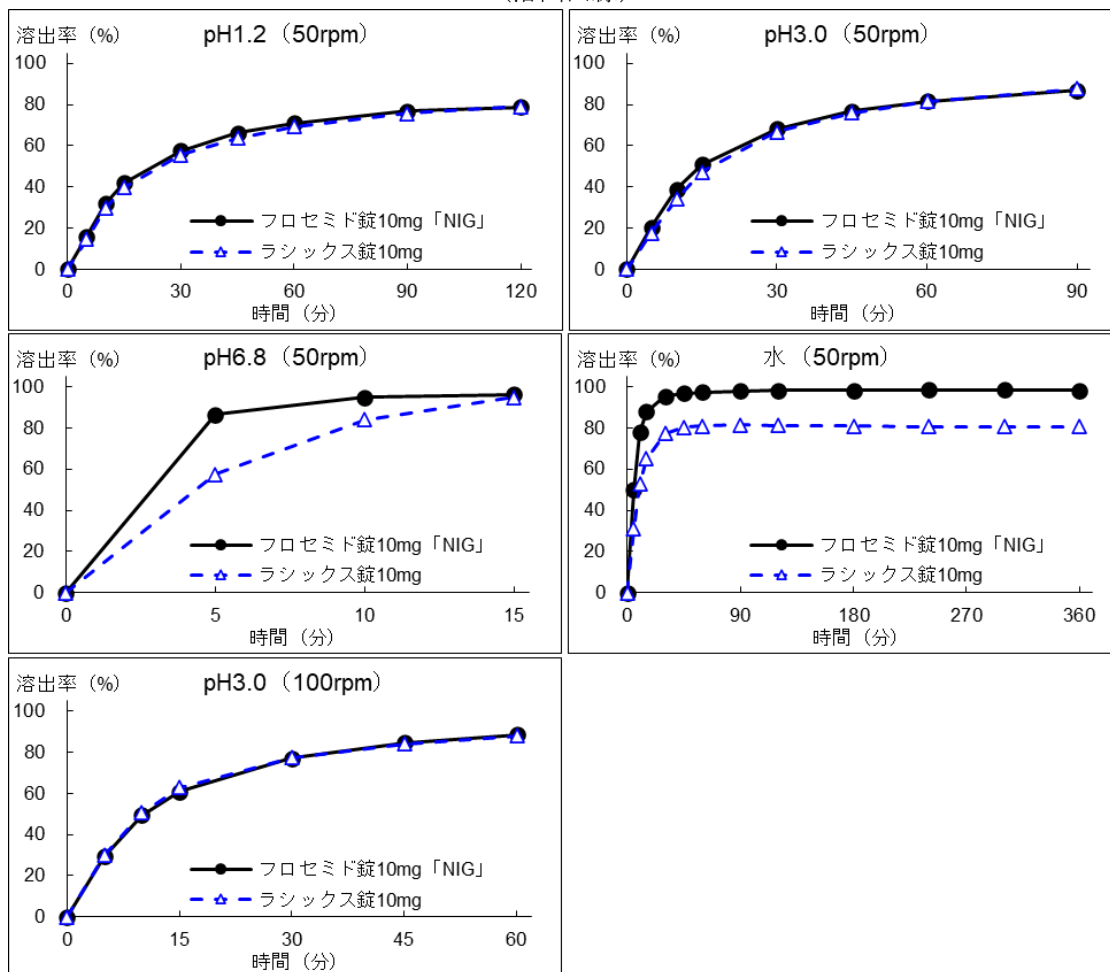
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH3.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50 rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかった。また、f2 関数の値は 46 以上ではなかった。
※フロセミドと添加剤の吸着が認められたため、類似性の判定から除いた。
- ・ pH3.0 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 10mg 「NIG」の溶出挙動を標準製剤(ラシックス錠 10mg)と比較した結果、水を除いた上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<フロセミド錠 20mg 「NIG」 >

1) 新処方製剤と旧処方製剤との溶出試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

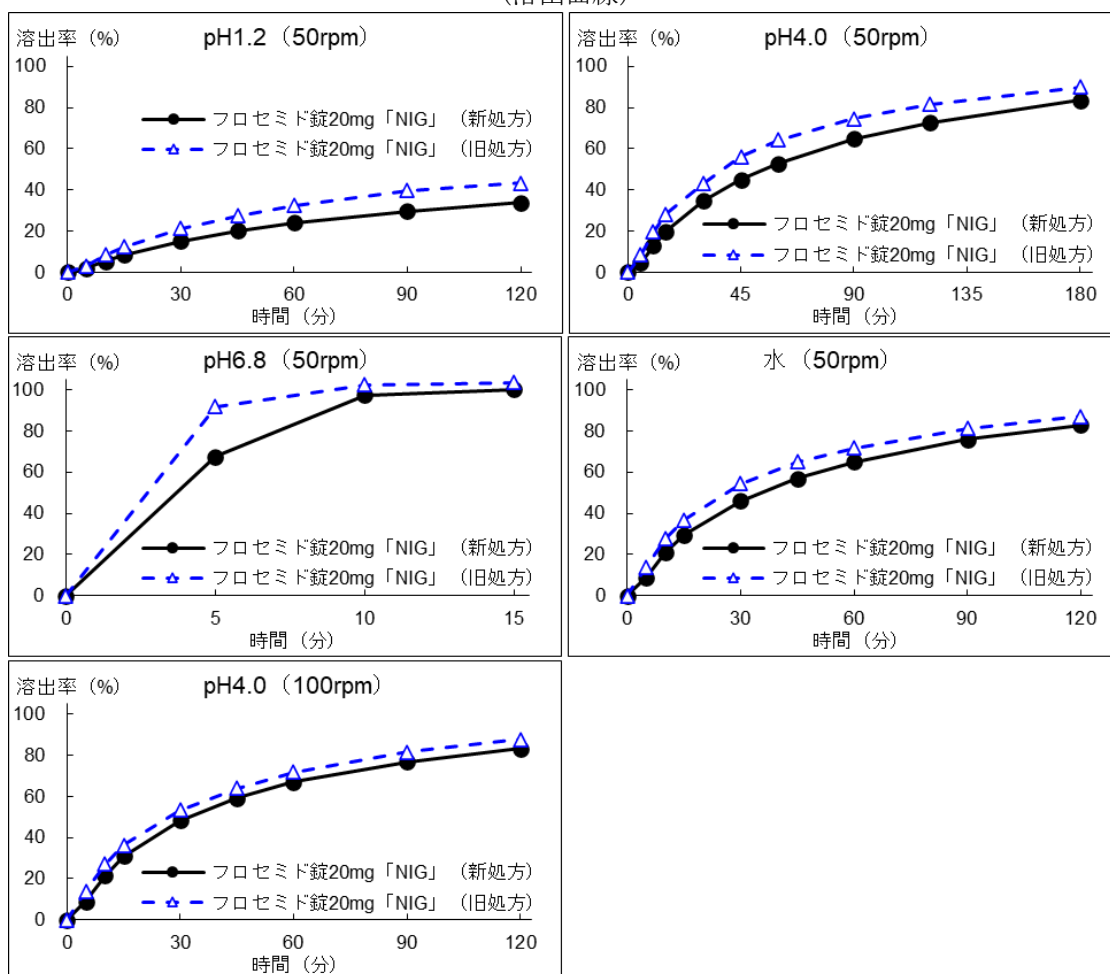
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

[判定]

- pH1.2 (50rpm) では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であった。また、 f_2 関数の値は 53 以上であった。
- pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- pH4.0 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 20mg 「NIG」(新処方)の溶出挙動を標準製剤(フロセミド錠 20mg 「NIG」(旧処方))と比較した結果、上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

2) 旧処方製剤と標準製剤との溶出試験 (品質再評価)

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて(平成9年12月22日 医薬審第487号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

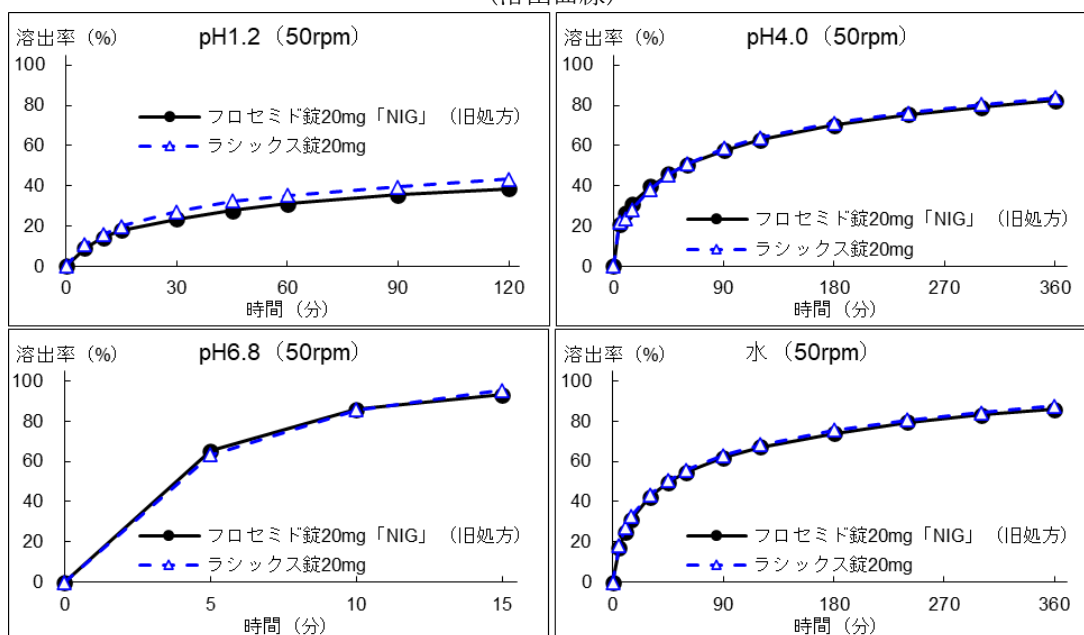
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50 rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 15 分、及び 120 分の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 8%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、本品の平均溶出率は、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 30 分において、標準製剤の平均溶出率 \pm 8%の範囲にあった。また、360 分において、標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 20mg 「NIG」(旧処方) の溶出挙動を標準製剤(ラシックス錠 20mg) と比較した結果、上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

<フロセミド錠 40mg 「NIG」>

1) 新処方製剤と旧処方製剤との溶出試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

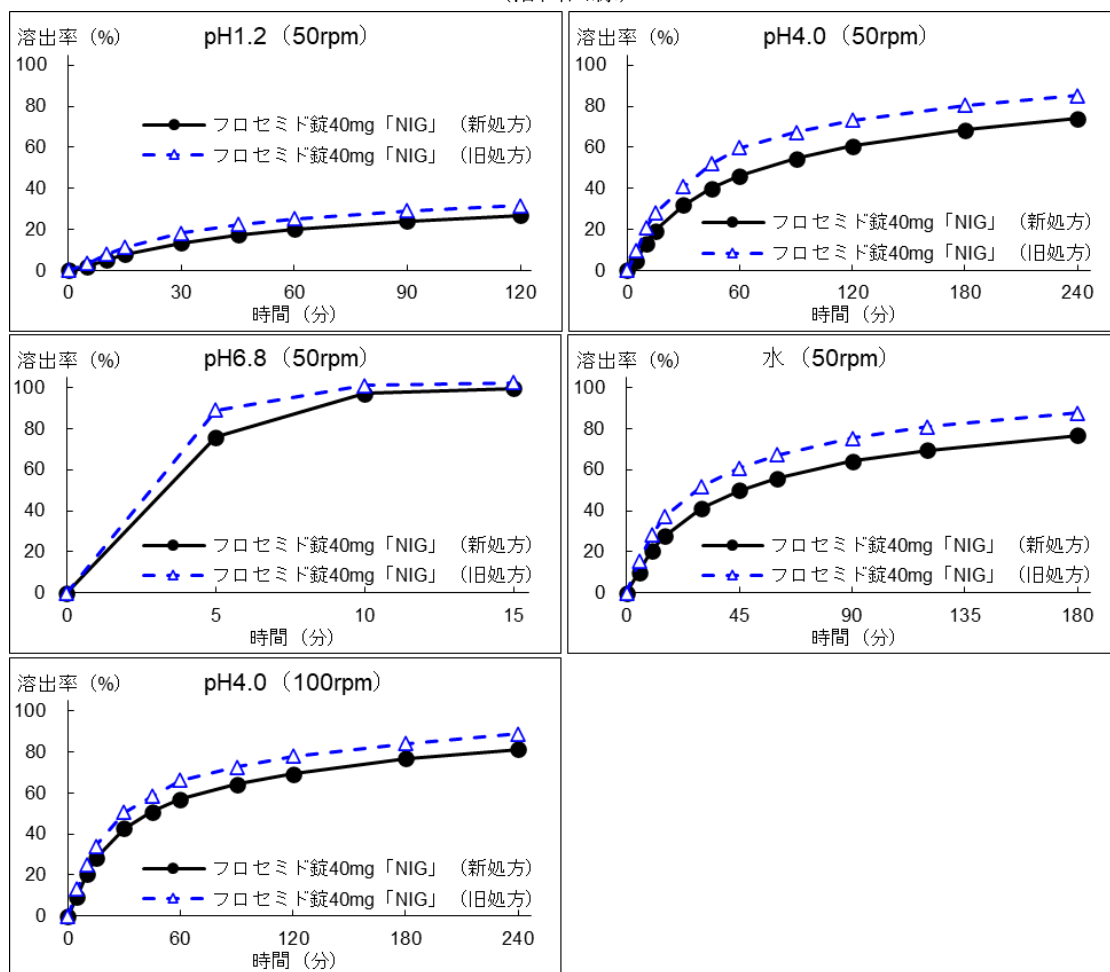
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)、100rpm (pH4.0)

[判定]

- pH1.2 (50 rpm) では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であった。標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあった。
- pH4.0 (50rpm) では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であった。標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。
- pH4.0 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 40mg 「NIG」(新処方) の溶出挙動を標準製剤(フロセミド錠 40mg 「NIG」(旧処方)) と比較した結果、上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

2) 旧処方製剤と標準製剤との溶出試験 (品質再評価)

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて (平成9年12月22日 医薬審第487号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

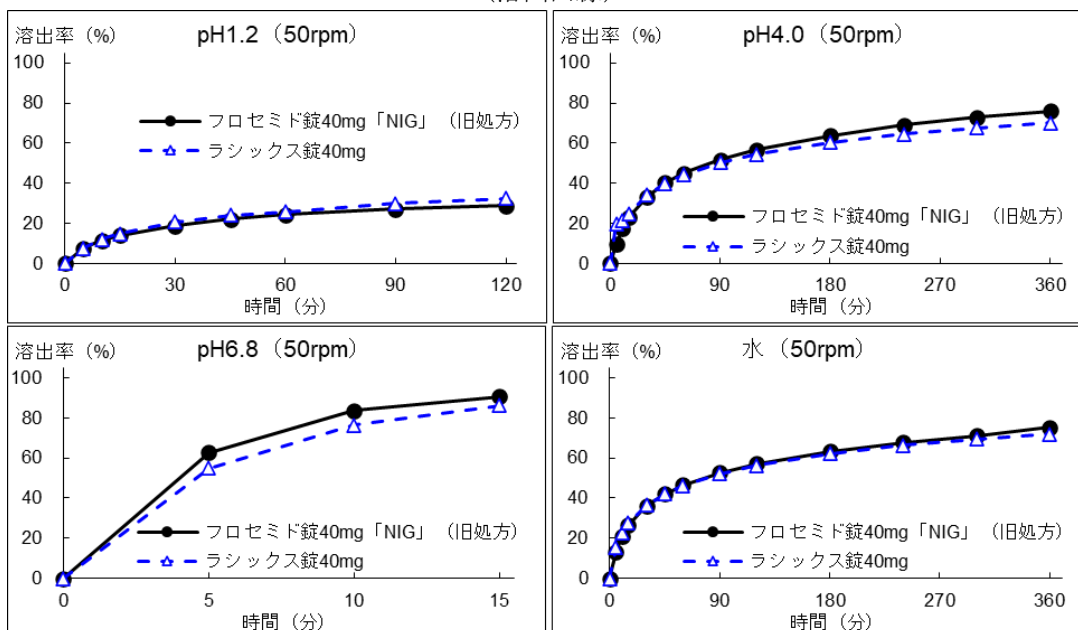
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50 rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 15 分、及び 120 分の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm 8%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、本品の平均溶出率は、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 30 分において、標準製剤の平均溶出率 \pm 8%の範囲にあった。また、360 分において、標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、本品の平均溶出率は、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 30 分において、標準製剤の平均溶出率 \pm 8%の範囲にあった。また、360 分において、標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 40mg 「NIG」(旧処方) の溶出挙動を標準製剤(ラシックス錠 40mg) と比較した結果、上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=6)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<フロセミド錠 10mg 「NIG」>

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

<フロセミド錠 20mg 「NIG」>

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1200錠 (アルミ袋、バラ)

<フロセミド錠 40mg 「NIG」>

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1200錠 (アルミ袋、バラ)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	バラ包装
PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム	袋 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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、末梢血管障害による浮腫、尿路結石排出促進

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

通常、成人にはフロセミドとして1日1回40～80mgを連日又は隔日経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。腎機能不全等の場合にはさらに大量に用いることもある。ただし、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。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床薬理試験

該当資料なし

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

（4）検証的試験

1) 有効性検証試験

①心疾患、肝疾患、腎疾患、悪性腫瘍性疾患及びその他の疾患で浮腫及び腹水を有する33例を対象に、フロセミド40mg錠、ブメタニド1mg錠の利尿効果についてcross-over法による二重盲検法にて検討した結果、尿量の増加、尿中電解質排泄、浮腫の改善度、総合評価において両群間に有意差を認めなかった。副作用はブメタニド投与後の1例に口渇を認めた以外に重篤な副作用は認めなかった⁴⁾。

②外来本態性高血圧症32例を対象にフロセミド40mg錠1～2錠/日、徐放性フロセミド製剤（フロセミド40mg含有）1～2カプセル/日を二重盲検交差法にて、6週間ずつ投与し、降圧効果、副作用を検討した結果、降圧効果、自覚症状の改善及び臨床検査値異常、担当医による有用性の判定において両群間に有意差を認めなかった。副作用は利尿作用に起因するものが多かった⁵⁾。

2) 安全性試験

該当資料なし

（5）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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

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調査・試験の概要**

該当しない

(7) その他

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、チアジド系利尿剤、非チアジド系利尿剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ループ利尿薬。近位尿細管から有機アニオン輸送系を介して分泌され、ヘンレ係蹄上行脚の管腔側から作用して $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体を阻害することにより NaCl の再吸収を抑制し、尿濃縮機構（対向流増幅系）を抑制することによって、ほぼ等張の尿を排泄させる。また、血管拡張性プロスタグランジンの産生促進を介する腎血流量の増加も利尿効果に関与していると考えられている⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 利尿作用

18.2.1 フロセミドの利尿効果は、健康成人に経口投与した場合、経口投与後 1 時間以内に発現し、約 6 時間持続する⁷⁾。また、24 時間後にはフロセミドの尿中排泄はなくなり、蓄積作用は認められない⁸⁾。

18.2.2 フロセミドは腎血流量、糸球体濾過値を上昇させる作用を持ち⁸⁾、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¹⁰⁾。

18.2.3 フロセミドの利尿効果をラットの尿中 Na 排泄量でみると、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⁷⁾。

18.3 降圧作用

フロセミドの降圧効果は、高血圧患者に投与した場合徐々に発現し、その作用機序は、利尿による循環血漿量の減少、血管壁のナトリウム含量の減少によると考えられている¹¹⁾。

(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

(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 $\mu\text{g/mL}$ とする必要がある¹²⁾。

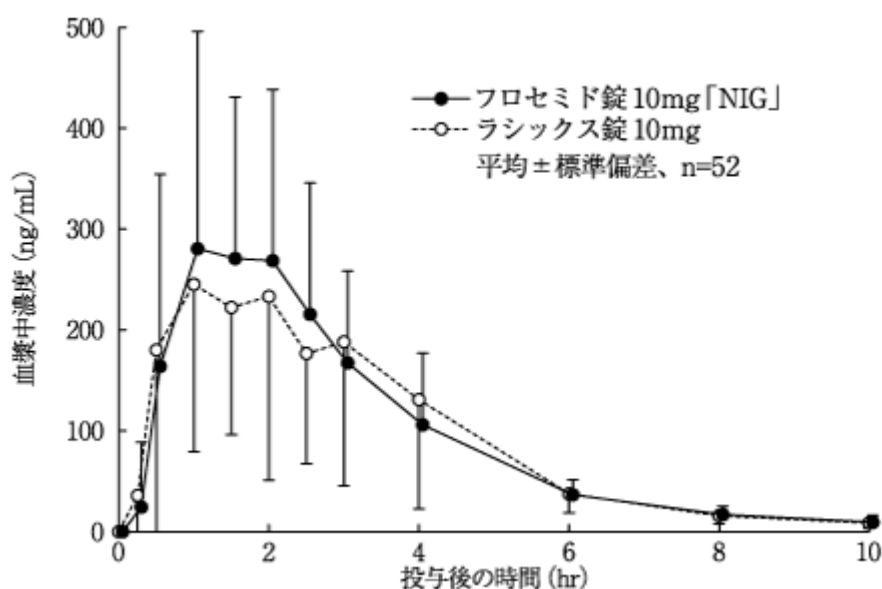
(2) 臨床試験で確認された血中濃度¹³⁾

16.1.1 生物学的同等性試験

<フロセミド錠 10mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

- 1) フロセミド錠 10mg 「NIG」とラシックス錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (フロセミドとして 10mg) 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、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) 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。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₀ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フロセミド錠 10mg 「NIG」	10	986.23±248.15	466.62±197.04	1.66±0.89	1.97±0.60
ラシックス錠 10mg	10	968.17±285.73	433.47±181.86	1.78±1.09	1.85±0.60

(平均±標準偏差、n=52)

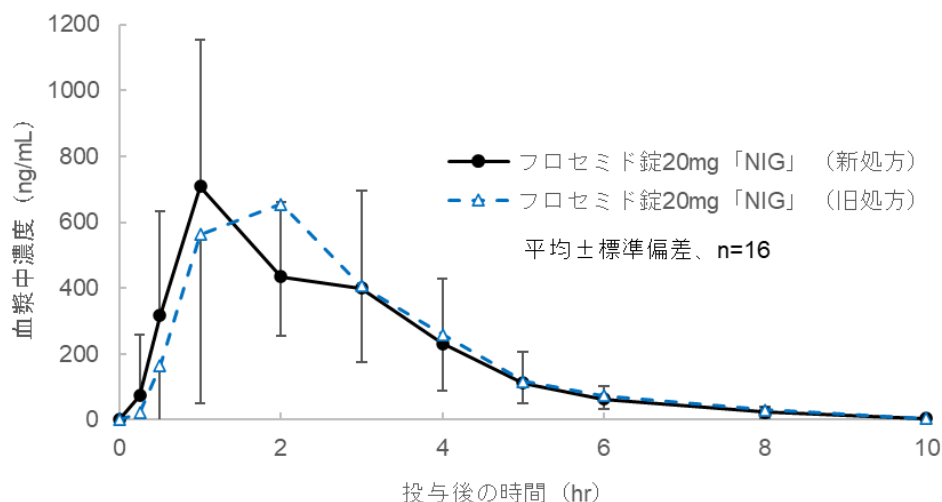
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<フロセミド錠 20mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

2) フロセミド錠 20mg 「NIG」を健康成人男子に 1 錠（フロセミドとして 20mg）絶食単回経口投与（クロスオーバー法）したときの薬物動態は以下のとおりであった。

（ラシックス錠 20mg との同等性が確認された旧処方製剤と、現処方製剤について実施した生物学的同等性試験におけるデータ）



薬物動態パラメータ

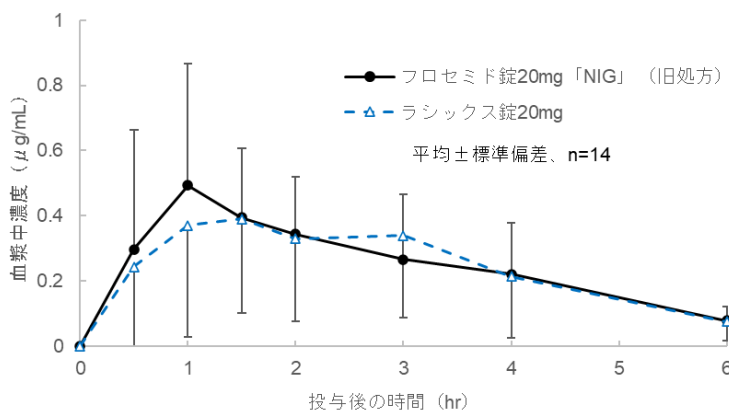
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₀ (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
フロセミド錠 20mg 「NIG」 (新処方)	20	1991 ± 601	905 ± 302	1.5 ± 0.9	1.5 ± 0.5
フロセミド錠 20mg 「NIG」 (旧処方)	20	2099 ± 807	928 ± 416	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.3

(平均 ± 標準偏差、n=16)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

生物学的同等性試験に関する試験基準（昭和 55 年 5 月 30 日 薬審第 718 号）

（ラシックス錠 20mg と旧処方製剤について実施した生物学的同等性試験におけるデータ）



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₆ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フロセミド錠 20mg 「NIG」(旧処方)	20	1.525±0.537	0.686±0.259	1.6±1.3	1.7±0.7
ラシックス錠 20mg	20	1.483±0.513	0.692±0.246	1.9±1.0	1.5±0.9

(平均±標準偏差、n=14)

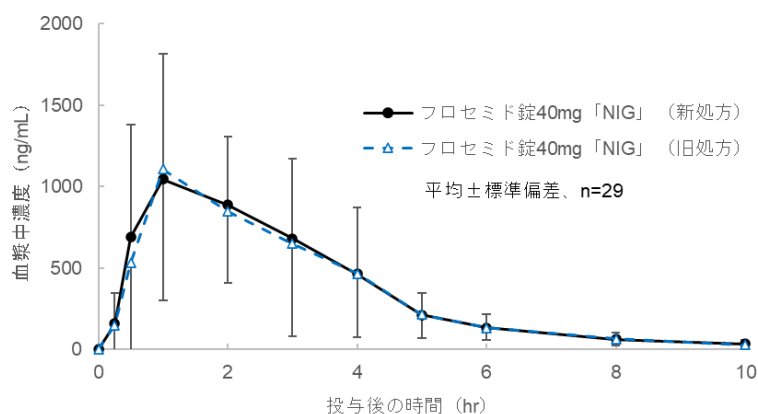
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

<フロセミド錠 40mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号)

3) フロセミド錠 40mg 「NIG」を健康成人男子に 1 錠(フロセミドとして 40mg)絶食単回経口投与(クロスオーバー法)したときの薬物動態は以下のとおりであった。

(ラシックス錠 40mg との同等性が確認された旧処方製剤と、現処方製剤について実施した生物学的同等性試験におけるデータ)



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₀ ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フロセミド錠 40mg 「NIG」(新処方)	40	3692±1381	1503±578	1.9±1.0	2.1±0.6
フロセミド錠 40mg 「NIG」(旧処方)	40	3617±1256	1578±659	1.6±1.0	2.0±0.8

(平均±標準偏差、n=29)

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

＜食事の影響（外国人データ）＞¹⁴⁾

健康成人 13 例にフロセミド 80mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの各々の血中濃度推移を示す。

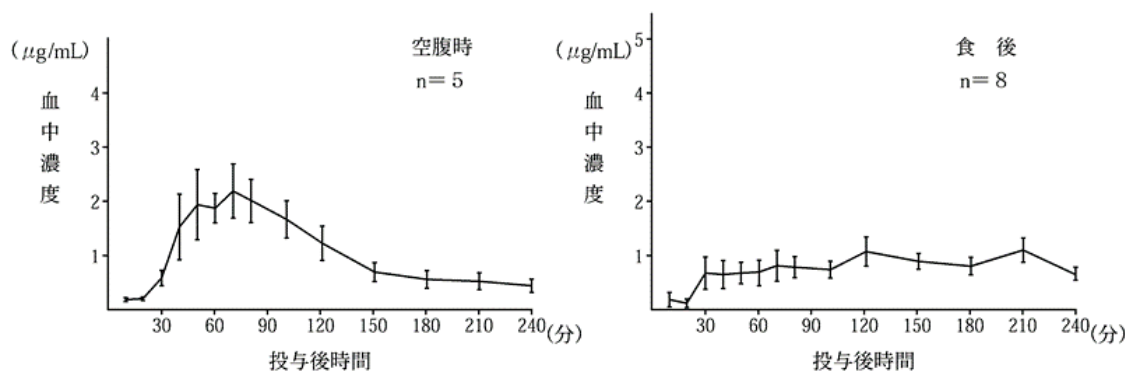


図 フロセミド 80mg を空腹及び食後に単回経口投与したときの血中濃度推移

空腹時投与では最高血中濃度は 60～70 分で $2.3 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、食後投与の場合は 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 時間のフロセミドの尿中排泄量も等しかった。

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康成人 4 例にフロセミド 40mg を単回静脈内投与したときの血漿クリアランスは $7.9 \pm 1.1 \text{ L/h}$ 、腎クリアランスは $6.5 \pm 0.8 \text{ L/h}$ 、腎以外のクリアランスは $1.4 \pm 0.3 \text{ L/h}$ であった¹⁵⁾。

(5) 分布容積

健康成人にフロセミド 20～80mg を単回静脈内投与したときの分布容積は $0.069 \pm 0.006 \sim 0.181 \pm 0.105 \text{ L/kg}$ であった¹⁶⁾。(外国人データ)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 吸収部位

消化管

(2) 経路

経口 → 糞中へ排泄
消化管 → 血中 → 組織 → 腎

(3) 吸収率 (外国人データ)

健康成人 11 例を対象に ^{35}S にて標識されたフロセミドを経口 ($n=6$) および静脈内投与 ($n=5$) した balance study では 67.8% の吸収率であった¹²⁾。

(4) バイオアベイラビリティ

ラシックス錠 40mg¹⁵⁾

健康成人 4 例にラシックス 40mg を単回経口投与及び単回静脈内投与したときの AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) は、それぞれ $2.74\pm 0.22\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $5.38\pm 0.81\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ でバイオアベイラビリティは約 51% であった。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットに ^{35}S -フロセミドを 1mg/kg、3.2mg/kg、10mg/kg 経口投与したときの脳への分布は 0.5% 以下であった¹⁷⁾。

(「VII. 4. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 血液-胎盤関門通過性

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)¹⁸⁾。(外国人データ)

(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

<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 $0.08\gamma/\text{mL}$ 以下であった⁹⁾。

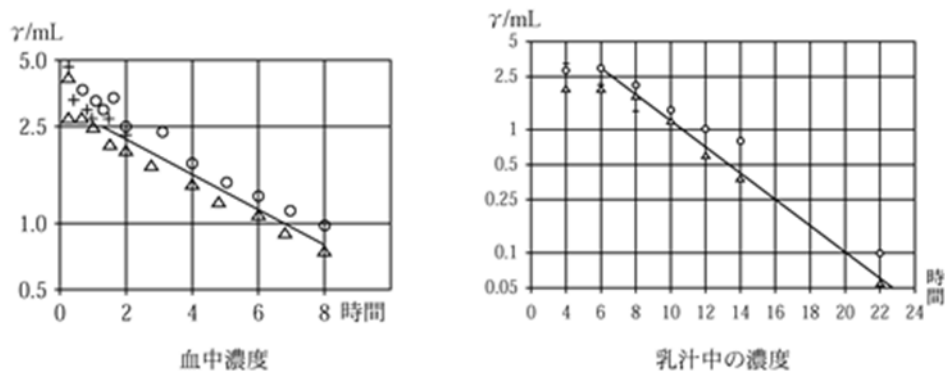


図 フロセミド 5mg/kg を牝牛に筋注したときの乳汁中への移行性

(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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 ^{35}S -フロセミドを 1mg/kg、3.2mg/kg、10mg/kg 経口投与し、その作用が最大に達する 4 時間後に屠殺して各臓器の分布を測定すると、55%が胃腸管に分布され、次に尿に分布された。大網の脂肪組織では 1.2%、腎、腸の脂肪組織、肝、その他の臓器では 0.5%以下であった¹⁷⁾。

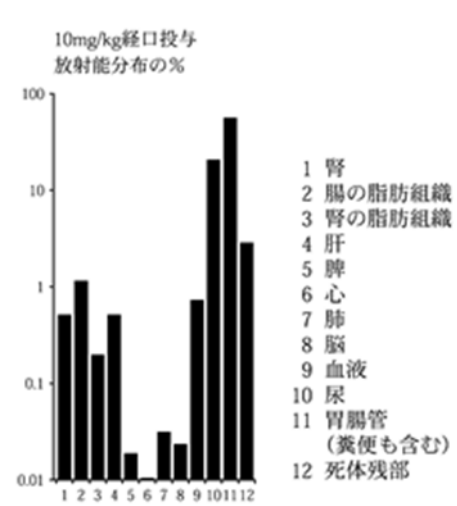


図 ラットに ^{35}S -フロセミドを経口投与したときの各臓器の放射能の分布

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 蛋白結合率

蛋白結合率は、フロセミドの血中濃度、血清アルブミン濃度（血清総蛋白）に左右される。フロセミドの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¹⁶⁾（外国人データ）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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¹⁹⁾（外国人データ）。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

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¹²⁾。

7. 排泄

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¹⁹⁾ (外国人データ)。

<参考>

³⁵Sで標識されたフロセミドを健康成人6例に経口投与して行った balance study の結果、経口投与では約55%が尿中、約46%が糞便中に回収された。また、5日以内に尿中・糞便中より投与量の100%が回収された¹²⁾。(外国人データ)

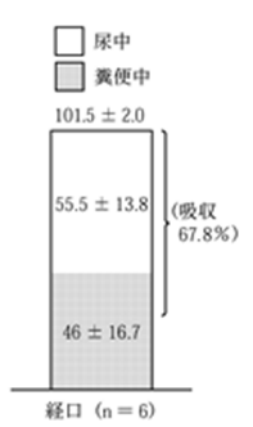


図 ³⁵S-フロセミド投与後の排泄経路

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±0.3%であった⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

血液透析：透析液へはほとんど移行しないことが確認されている¹²⁾。

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]

2.2 肝性昏睡の患者 [9.3.1 参照]

2.3 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 [電解質失調を起こすおそれがある。]

2.4 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

2.5 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 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 夜間の休息がとくに必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、昼間に投与することが望ましい。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な冠動脈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。

9.1.2 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。

9.1.3 下痢、嘔吐のある患者

電解質失調を起こすおそれがある。

9.1.4 手術前の患者

[10.2 参照]

9.1.5 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。

9.1.6 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

排泄遅延により血中濃度が上昇する。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝性昏睡の患者

投与しないこと。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。[2.2 参照]

9.3.2 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。

9.3.3 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) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠初期又は妊娠している可能性のある女性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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト母乳中に移行する。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 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では、慎重に投与すること。腎石灰化症があらわれたとの報告がある。

9.7.2 乳児

乳児では電解質バランスがくずれやすい。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 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
デスマプレシリン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.5 参照]	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

10.2 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
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン [9.1.4 参照]	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 [9.1.4 参照]	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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）（続き）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	近位尿細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 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$ 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。

10.2 併用注意（併用に注意すること）（続き）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
その他の強心剤 コルホルシンダロパート塩 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。
V ₂ -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。
アリスキレン	併用投与（空腹時）により本剤のC _{max} を49%、AUCを28%減少させる ²⁰ 。併用する場合は、利尿作用の低下をモニタリングし、必要に応じて本剤の投与量を調節すること。	機序不明

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.2 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（いずれも頻度不明）

11.1.3 水疱性類天疱瘡（頻度不明）

11.1.4 難聴（頻度不明）

11.1.5 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（いずれも頻度不明）

11.1.6 心室性不整脈（Torsades de pointes）（頻度不明）

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。

11.1.7 間質性腎炎（頻度不明）

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

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。

(参考)

<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

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 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。
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。	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、サブレッサー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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
血液	貧血、白血球減少、好酸球増加、溶血性貧血
代謝異常	低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス、高尿酸血症、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
皮膚	発疹、蕁麻疹、発赤、光線過敏症、そう痒症、水疱性皮膚炎、紫斑、苔癬様皮疹
消化器	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、口渇、膵炎 ^{注)} (血清アミラーゼ値上昇)
肝臓	黄疸、肝機能異常、胆汁うっ滞
腎臓	BUN 上昇、クレアチニン上昇
精神神経系	めまい、頭痛、知覚異常、聴覚障害
その他	脱力感、倦怠感、起立性低血圧、筋痙攣、味覚異常、血管炎、発熱

注) 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。

(参考)

表 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、低ナトリウム血症を起こす。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。

表 その他の副作用の処置方法と機序（続き）

副作用名	処置方法	機序
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。
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フォ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、重碳酸塩、 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。

表 その他の副作用の処置方法と機序（続き）

副作用名	処置方法	機序
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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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、急性腎障害、譫妄状態等を起こす可能性がある。

13.2 処置

本剤は血液透析によって除去できない。

(解説)

表 過量投与時の中毒症状と処置法

中毒症状 ²¹⁾	処置法 ²¹⁾
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	①催吐または胃洗浄 ②吸着剤 活性炭（40～60g→水 200mL） 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
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。	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） 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
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。	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

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

1) ネコの血圧に対する影響²²⁾

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²²⁾

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

3) 炭酸脱水酵素阻害作用²²⁾

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^{23、24)}

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²⁵⁾

*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、0.1mM の濃度で抑制的に作用した。

6) 唾液分泌に及ぼす影響²⁶⁾

フロセミドをネコに1mg/kg、イヌに10mg/kg を静注投与し唾液分泌について観察した結果、唾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²⁷⁾

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^{28、29)}

ウサギに Ophthain 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。

(3) 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³⁰⁾

動物	LD ₅₀ 値 (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

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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	フロセミド錠 10mg 「NIG」 フロセミド錠 20mg 「NIG」 フロセミド錠 40mg 「NIG」	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	フロセミド	なし

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

包装開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ラシックス錠 10mg、ラシックス錠 20mg、ラシックス錠 40mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

フロセミド錠 10mg 「NIG」

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	フロセミド錠 10mg 「武田テバ」	2017年 2月15日	22900AMX00224000	2017年 6月16日	2017年 6月16日
承継	フロセミド錠 10mg 「NIG」	〃	〃	2022年 6月17日	2022年 6月17日

フロセミド錠 20mg 「NIG」

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	フロセミド錠 20 「タイヨー」	1999年 2月26日	21100AMZ00153000	1999年 7月9日	1999年 7月9日
販売名 変更	フロセミド錠 20mg 「テバ」	2014年 1月17日	22600AMX00051000	2014年 6月20日	2014年 6月20日
販売名 変更	フロセミド錠 20mg 「武田テバ」	2018年 1月24日	23000AMX00036000	2018年 6月15日	2018年 6月15日
承継	フロセミド錠 20mg 「NIG」	〃	〃	2022年 6月17日	2022年 6月17日

フロセミド錠 40mg 「NIG」

履歴	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	フロセミド錠「ナカノ」	1971年 8月4日	14600AMZ01689000		
販売名 変更	フロセミド錠 40 「タイヨー」	2005年 9月30日	21700AMX00123000	2005年 12月16日	2006年 1月1日
販売名 変更	フロセミド錠 40mg 「テバ」	2014年 1月17日	22600AMX00052000	2014年 6月20日	2014年 6月20日
販売名 変更	フロセミド錠 40mg 「武田テバ」	2018年 1月24日	23000AMX00037000	2018年 6月15日	2018年 6月15日
承継	フロセミド錠 40mg 「NIG」	〃	〃	2022年 6月17日	2022年 6月17日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価（薬効の再評価）結果

販売名：フロセミド錠「ナカノ」

公表年月日：1977年5月11日

結果：有効と判定する根拠がないものと判定された効能・効果；「薬剤による浮腫」

販売名：フロセミド錠「ナカノ」

公表年月日：1994年6月2日

結果：効能・効果「妊娠中毒症・妊娠浮腫」については、提出された資料からは有用性が認められなかったため削除した。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フロセミド錠 10mg 「NIG」	2139005F3012	2139005F3063	125489102	622548902
フロセミド錠 20mg 「NIG」	2139005F1010	2139005F1117	102697904	620269704
フロセミド錠 40mg 「NIG」	2139005F2016	2139005F2474	102698634	620269834

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Hajdú P., et al. : *Arzneim. Forsch.*, 1964 ; 14 (6) : 709-710 (PMID : 14249073)
- 2) 社内資料 : 安定性資料
- 3) 社内資料 : 溶出試験
- 4) 木下康民 他 : *医学のあゆみ*, 1974 ; 91 (2) : 80-89
- 5) 小林快三 他 : *臨床薬理*, 1979 ; 10 (3) : 407-424
- 6) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店 ; 2021 : C-5010-C-5015
- 7) Timmerman, R. J., et al. : *Curr. Ther. Res.*, 1964 ; 6 (2) : 88-94
- 8) Vorburger, C. : *J. Urol. Nephrol.*, 1966 ; 72 (9) : 581-590 (PMID : 5971393)
- 9) Häussler, A., et al. : *Arzneim.-Forsch.*, 1964 ; 14 (6) : 710-713 (PMID : 14249073)
- 10) Muth, R. G. : *Ann. Intern. Med.*, 1968 ; 69 (2) : 249-261 (PMID : 4385956)
- 11) Heimsoth, V. H. : *Münch. med. Wschr.*, 1975 ; 117 (28) : 1199-1204 (PMID : 808719)
- 12) Rupp W. : *Scot. Med. J.*, 1974 ; 19 (Suppl.1) : 5-13 (PMID : 4614441)
- 13) 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 14) Michael R. K., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974 ; 15 (2) : 178-186 (PMID : 4812154)
- 15) 磯崎貞夫 : *月刊薬事*, 1980 ; 22 (1) : 65-69
- 16) Cutler R. E., et al. : *Clin. Pharmacokinetics*, 1979 ; 4 (4) : 279-296 (PMID : 385209)
- 17) Schmidt H. A. E. : *Radioaktive Isotope*, 1968 ; 8 : 353-364 (PMID : 5721389)
- 18) Beermann B., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1978 ; 24 (5) : 560-562 (PMID : 699480)
- 19) Hammarlund-Udenaes, M., et al. : *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1989 ; 17 (1) : 1-46 (PMID : 2654356)
- 20) Vaidyanathan S., et al. : *Cardiovasc. Ther.*, 2008 ; 26 (4) : 238-246 (PMID : :19035874)
- 21) 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
- 22) Muschaweck R., et al. : *Arzneim. Forsch.*, 1964 ; 14 (1) : 44-47 (PMID : 14223691)
- 23) Formanek K., et al. : *Br. J. Pharmacol.*, 1966 ; 26 (1) : 27-33 (PMID : 5919512)
- 24) Senft G., et al. : *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pharmacol. Pathol.*, 1966 ; 255 (4) : 369-382
- 25) 池田義雄 他 : *糖尿病*, 1968 ; 11 (3) : 159-162
- 26) Nakano S. : *Nagoya J. Med. Sci.*, 1968 ; 31 (1) : 79-116 (PMID : 5704923)
- 27) Denk H., et al. : *Z. Gesamte. Exp. Med.*, 1971 ; 154 (1) : 14-21 (PMID : 5541832)
- 28) 飯沼 巖 他 : *日本眼科紀要*, 1967 ; 18 (3) : 323-325
- 29) 飯沼 巖 他 : *日本眼科紀要*, 1967 ; 18 (7) : 804-807
- 30) Results of the International Furosemide Symposium, Bad Homburg, Germany, Dec., 1963

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び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。

効能又は効果	用法及び用量
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、末梢血管障害による浮腫、尿路結石排出促進	通常、成人にはフロセミドとして1日1回40～80mgを連日又は隔日経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。腎機能不全等の場合にはさらに大量に用いることもある。ただし、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。

<DailyMed (USA)、2023年10月検索>

国名	米国
会社名	Validus Pharmaceuticals LLC
販売名	LASIX- furosemide tablet
剤形・規格	20mg、40mg、80mg
INDICATIONS AND USAGE	
<u>Edema</u> LASIX is indicated in adults and pediatric patients for the treatment of edema associated with congestive heart failure, cirrhosis of the liver, and renal disease, including the nephrotic syndrome. LASIX is particularly useful when an agent with greater diuretic potential is desired.	
<u>Hypertension</u> Oral LASIX may be used in adults for the treatment of hypertension alone or in combination with other antihypertensive agents. Hypertensive patients who cannot be adequately controlled with thiazides will probably also not be adequately controlled with LASIX alone.	
DOSAGE AND ADMINISTRATION	
<u>Edema</u> Therapy should be individualized according to patient response to gain maximal therapeutic response and to determine the minimal dose needed to maintain that response. Adults -- The usual initial dose of LASIX is 20 mg to 80mg given as a single dose. Ordinarily a prompt diuresis ensues. If needed, the same dose can be administered 6 to 8 hours later or the dose may be increased. The dose may be raised by 20 mg or 40mg and given not sooner than 6 to 8 hours after the previous dose until the desired diuretic effect has been obtained. The individually determined single dose should then be given once or twice daily (e.g., at 8 am and 2 pm). The dose of LASIX may be carefully titrated up to 600 mg/day in patients with clinically severe edematous states. Edema may be most efficiently and safely mobilized by giving LASIX on 2 to 4 consecutive days each week. When doses exceeding 80 mg/day are given for prolonged periods, careful clinical observation and laboratory monitoring are particularly advisable.	
Geriatric patients -- In general, dose selection for the elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range.	
Pediatric patients -- The usual initial dose of oral LASIX in pediatric patients is 2 mg/kg body weight, given as a single dose. If the diuretic response is not satisfactory after the initial dose, dosage may be increased by 1 or 2 mg/kg no sooner than 6 to 8 hours after the previous dose. Doses greater than 6 mg/kg body weight are not recommended. For maintenance therapy in pediatric patients, the dose should be adjusted to the minimum effective level.	

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Hypertension

Therapy should be individualized according to the patient's response to gain maximal therapeutic response and to determine the minimal dose needed to maintain the therapeutic response.

Adults -- The usual initial dose of LASIX for hypertension is 80mg, usually divided into 40mg twice a day. Dosage should then be adjusted according to response. If response is not satisfactory, add other antihypertensive agents.

Changes in blood pressure must be carefully monitored when LASIX is used with other antihypertensive drugs, especially during initial therapy. To prevent excessive drop in blood pressure, the dosage of other agents should be reduced by at least 50% when LASIX is added to the regimen. As the blood pressure falls under the potentiating effect of LASIX, a further reduction in dosage or even discontinuation of other antihypertensive drugs may be necessary.

Geriatric patients -- In general, dose selection and dose adjustment for the elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range.

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	frusemide (furosemide)	C

(2023年10月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性試験

フロセミド錠 10mg 「NIG」

フロセミド錠 10mg 「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

曝光下で検討した結果、性状は開始時には白色の粉末であり、総曝光量 120 万 Lx・hr 照射後には黄色の粉末であった。含量は総曝光量 120 万 Lx・hr 照射後規格外であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	4 週
性状 n=3	白色の粉末 (微赤色フィルム片含む)	白色の粉末 (微赤色フィルム片含む)
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0>	98.50～99.66	99.32～99.52

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 25℃・曝光量 120 万 Lx・hr [気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	120 万 Lx・hr
性状 n=3	白色の粉末 (微赤色フィルム片含む)	黄色の粉末 (微赤色フィルム片含む)
含量 (%) ※ n=3 <95.0～105.0>	98.50～99.66	94.11～95.23

※：表示量に対する含有率 (%)

規格外：太字

フロセミド錠 20mg 「NIG」

フロセミド錠 20mg 「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH で検討した結果、性状は白色の粉末であった。

曝光下で検討した結果、性状は開始時には白色の粉末であり、総曝光量 60 万 Lx 照射後には黄色の粉末であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	4 週
性状 n=3	白色の粉末 (白色フィルム片含む)	白色の粉末 (白色フィルム片含む)
残存率 (%) n=3	100	101

● 粉砕物 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 n=3	白色の粉末 (白色フィルム片含む)	黄色の粉末 (白色フィルム片含む)
残存率 (%) n=3	100	99

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

フロセミド錠 10mg 「NIG」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フロセミド錠 10mg 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

フロセミド錠 20mg 「NIG」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フロセミド錠 20mg 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

フロセミド錠 40mg 「NIG」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フロセミド錠 40mg 「NIG」	5 分で崩壊せず、10 分以内に崩壊・懸濁した	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

該当資料なし