

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
フロセミド細粒
フロセミド細粒4%「EMEC」
Furosemide Fine Granules**

剤形	細粒剤
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	1g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	製造販売承認：1996年3月7日 薬価基準収載：1997年7月11日 販売開始：1997年7月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：エルメッド株式会社 販売元：日医工株式会社
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11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	11
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	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用	11
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	13
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	13
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	14
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	14
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	15
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	16
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	16
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	16
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	16
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	17
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	17
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... ..	17
1. 剤形.....	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... ..	17
2. 製剤の組成.....	5	5. 重要な基本的注意とその理由.....	17
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	17
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	19
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	21
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	22
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	22
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	22
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	22
10. 容器・包装.....	9	IX. 非臨床試験に関する項目	23
11. 別途提供される資材類.....	9	1. 薬理試験.....	23
12. その他.....	9	2. 毒性試験.....	23
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	24
1. 効能又は効果.....	10	1. 規制区分.....	24
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	2. 有効期間.....	24
3. 用法及び用量.....	10	3. 包装状態での貯法.....	24
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意点.....	24
5. 臨床成績.....	10	5. 患者向け資材.....	24

略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	24
7.	国際誕生年月日	24
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.....	24
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.....	24
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	24
11.	再審査期間	24
12.	投薬期間制限に関する情報.....	24
13.	各種コード	25
14.	保険給付上の注意	25
X I.	文献	26
1.	引用文献	26
2.	その他の参考文献.....	26
X II.	参考資料	27
1.	主な外国での発売状況.....	27
2.	海外における臨床支援情報	28
X III.	備考	29
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	29
2.	その他の関連資料.....	30

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	酸解離定数
S.D.	標準偏差
Vd	分布容積
GLC 法	ガスクロマトグラフィー

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。

フロセミド細粒 4%「EMEC」は、サンノーバ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、安定性試験及び生物学的同等性試験を実施し、1996年3月7日に承認を取得、1997年7月11日にエルメッド エーザイ株式会社が販売を開始した。(医薬発第696号(昭和55年5月30日)に基づき承認申請)

2005年4月1日、製造販売承認をエルメッド エーザイ株式会社に承継した。

2019年4月1日、エルメッド エーザイ株式会社からエルメッド株式会社に社名変更され、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、間質性肺炎が報告されている。〔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

特になし

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料、 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 作成されている資料	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

フロセミド細粒 4% 「EMEC」

(2) 洋名

Furosemide Fine Granules

(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、USP、EP、IP)、furosemid (DAB)

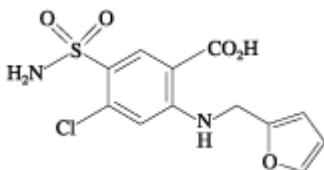
furosemide/frusemide (BP)、furosémide (FP)

(3) ステム (stem)

フロセミド系利尿薬 : -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

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。

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

細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	フロセミド細粒 4% 「EMEC」
剤形・性状	内用細粒 白色の粉末状

(3) 識別コード

該当しない

(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

該当しない

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	フロセミド細粒 4% 「EMEC」
有効成分	1g 中 フロセミド 40mg
添加剤	カルメロースカルシウム、タルク、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

(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：1994/2/7～1994/8/12

◇加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：バラ包装]

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 ＜白色の粉末状＞	14012701 14012702 14012703	適合	適合	適合	適合	
確認試験 n=3 (※1)	14012701 14012702 14012703	適合	適合	適合	適合	
粒度試験 (%) n=3	18号ふるい 残留量 ＜全量通過＞	14012701 14012702 14012703	0.0 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0
	30号ふるい 残留量 ＜5%以下＞	14012701 14012702 14012703	2.0～2.6 1.6～2.3 0.9～2.3	1.6～2.0 1.0～1.8 0.5～1.7	1.1～1.9 0.6～1.5 0.8～1.5	0.9～2.1 0.8～1.5 0.5～0.8
	200号ふるい 残留量	14012701 14012702 14012703	96.1～96.2 95.2～96.5 96.0～98.0	96.4～97.8 96.1～97.1 96.6～98.8	96.2～98.0 97.0～97.9 97.1～98.5	96.5～97.0 96.5～97.4 97.7～98.7
	200号ふるい 通過量 ＜10%以下＞	14012701 14012702 14012703	1.2～1.9 1.2～3.2 1.1～1.9	0.7～1.8 1.9～2.2 0.7～1.9	0.9～1.9 1.5 0.7～1.4	1.4～2.1 1.1～2.7 0.8～1.5
	含量 (%) ※2 n=3 ＜95.0～105.0%＞	14012701 14012702 14012703	99.2～100.2 99.2～100.4 99.7～100.7	99.2～100.6 98.9～ 99.9 99.4～101.1	98.4～100.3 99.4～ 99.7 98.0～ 99.4	99.6～100.2 99.5～ 99.9 99.3～ 99.8

※1：定性反応、炎色反応、定性反応、紫外可視吸光度測定法

※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 長期保存試験

試験実施期間：1998/6/12～2005/1/20

◇長期保存試験 25℃・60%RH [最終包装形態：バラ包装]

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性状 ＜白色の粉末状＞	76A71S 76A72S 02B61S	適合	適合	適合	適合
確認試験 (※1)	76A71S 76A72S 02B61S	適合	—	—	適合
溶出性 (%) ＜5分、70%以上(水)＞	76A71S 76A72S 02B61S	78.0～80.0 78.0～80.0 76.0～79.0	92.0～96.0 94.0～95.0 78.0～79.6	75.0～78.0 73.0～79.0 90.7～96.0	74.8～ 75.8 72.1～ 74.3 99.0～100.7 ^{※3}
含量 (%) ※2 ＜95.0～105.0%＞	76A71S 76A72S 02B61S	99.0 99.0 99.0	98.4 98.4 100.4	102.3 101.7 101.2	102.3 101.1 99.4

※1：定性反応、炎色反応、定性反応、紫外可視吸光度測定法

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：＜規格＞15分、85%以上（薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 (1→2)）

(3) 無包装状態の安定性

試験実施期間：2014/10/9～2015/1/16

◇無包装 40℃ [遮光・気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の細粒>	A42020	白色の細粒	白色の細粒	白色の細粒 ^{※1}	白色の細粒 ^{※2}
含量 (%) ^{※3} <95.0～105.0%>	A42020	98.947～99.436	97.776～99.327	95.569～98.843	99.806～100.706

※1：振ると崩れる程度のブロッキング（3mm程度）が認められた。

※2：振ると崩れる程度のブロッキング（5mm程度）が認められた。

※3：表示量に対する含有率（%）

◇無包装 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の細粒>	A42020	白色の細粒	白色の細粒 ^{※1}	白色の細粒 ^{※2}	白色の細粒 ^{※3}
含量 (%) ^{※4} <95.0～105.0%>	A42020	98.947～99.436	99.204～100.422	95.004～99.332	99.905～100.662

※1：振ると崩れる程度のブロッキング（3mm程度）が認められた。

※2：振ると崩れる程度のブロッキング（5mm程度）が認められた。

※3：振ると崩れる程度のブロッキング（8mm程度）が認められた。

※4：表示量に対する含有率（%）

◇無包装 曝光量 120 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量		
		開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 <白色の細粒>	A42020	白色の細粒	全体：微黄白色 露光面：黄変	全体：微黄白色～帯黄白色 露光面：黄変
含量 (%) [※] <95.0～105.0%>	A42020	98.947～99.436	96.086～97.471	95.888～96.845

※：表示量に対する含有率（%）

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（物理化学的变化）

（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

9. 溶出性

(1) 溶出規格

フロセミド細粒 4%「EMEC」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたフロセミド細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

(試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液 900mL 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
40mg/g	15 分	85%以上

(2) 溶出試験³⁾

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13年5月31日 医薬審発第786号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

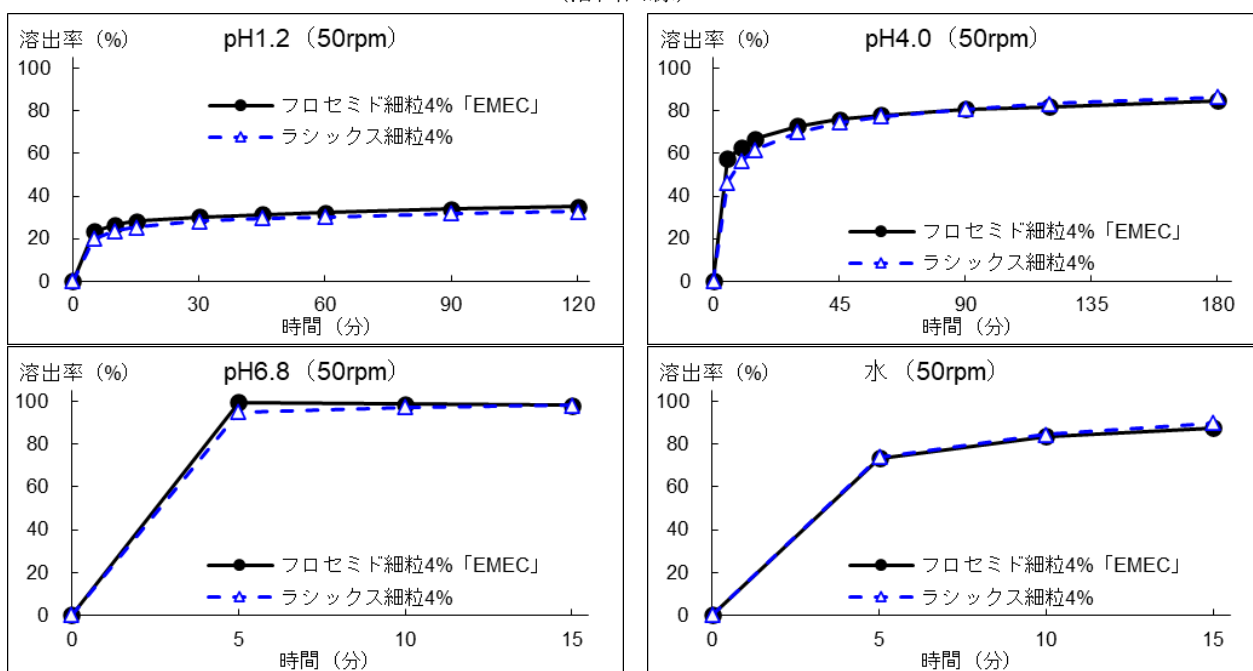
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[判定]

- ・ pH1.2 (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 \pm 8%の範囲にあった。
- ・ 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、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤(ラシックス細粒 4%)と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の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)



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

100g [アルミ袋；バラ]

500g [アルミ袋；バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

袋：ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレン

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

該当資料なし

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

ループ利尿薬

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⁴⁾。

(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^{5)~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⁹⁾。

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⁶⁾。

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¹⁰⁾。

(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

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 健康成人でのデータ¹¹⁾

	40mg 錠 (n=3)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	約 1
t_{max} (hr)	~2

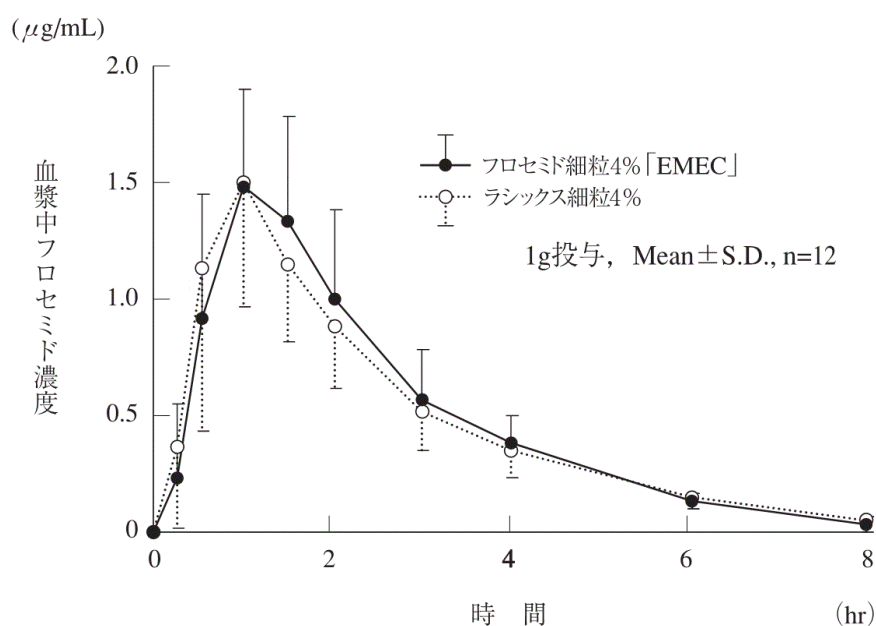
16.1.2 生物学的同等性試験

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 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）

フロセミド細粒 4%「EMEC」とラシックス細粒 4%を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g（フロセミドとして 40mg）健康成人男性に絶食下経口投与して血漿中のフロセミド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された¹²⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
フロセミド細粒 4%「EMEC」	4.01±0.85	1.62±0.43	1.21±0.26	1.6±0.4
ラシックス細粒 4%	3.91±0.96	1.61±0.54	1.04±0.33	1.9±1.0

(1g 投与, Mean±S.D., n=12)



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。

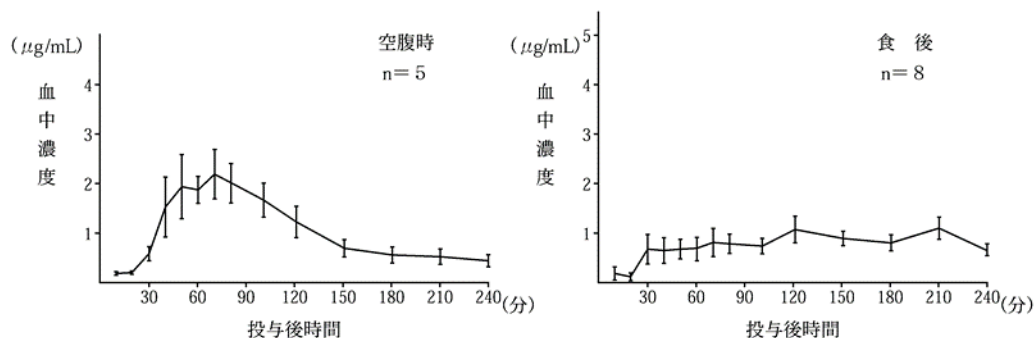
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)¹³⁾

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。



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。

2) 併用薬の影響

(「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¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾。(外国人データ)

(6) その他

健康成人4例にフロセミド40mgを単回経口投与及び単回静脈内投与したときのAUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)は、それぞれ $2.74 \pm 0.22 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $5.38 \pm 0.81 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ でバイオアベイラビリティは約51%であった。¹⁴⁾

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

吸収部位：消化管

吸収経路：経口 → 糞中へ排泄
 ↓
 消化管 → 血中 → 組織 → 腎

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¹⁶⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

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. 5. (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

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⁸⁾。

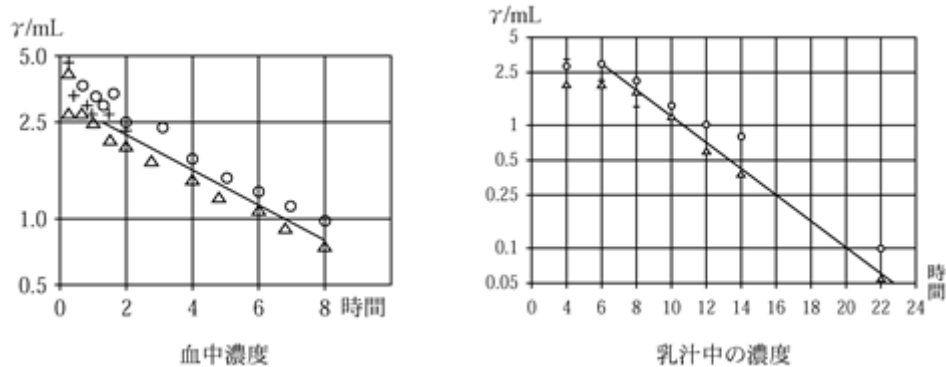


図 フロセミド 5mg/kg を牝牛に筋注したときの乳汁中への移行性

（「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

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⁾。

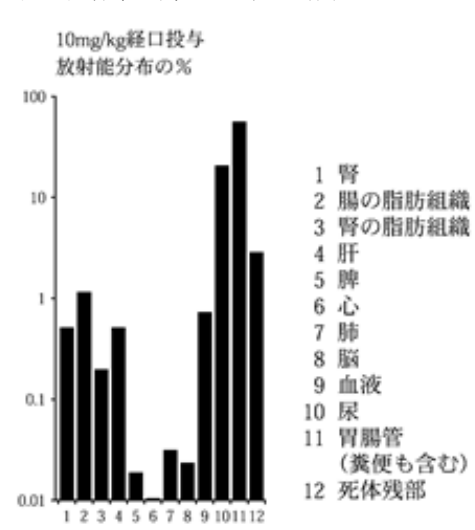


図 ラットに ^{35}S -フロセミドを経口投与したときの各臓器の放射能の分布

(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¹⁵⁾（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¹⁸⁾。（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¹⁶⁾。

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¹⁸⁾ (外国人データ)。

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¹⁶⁾。(外国人データ)

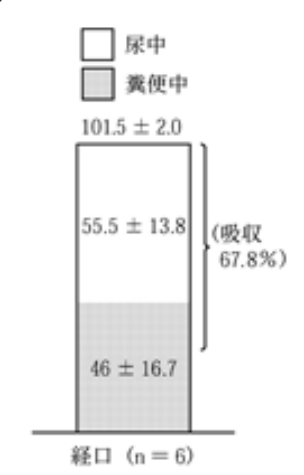


図 ³⁵S-フロセミド投与後の排泄経路

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⁸⁾。

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¹⁶⁾。

(「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。

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 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。

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 ¹⁹⁾ 。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（Torsade 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。

(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、偽性バーター症候群
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。

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。

11. 適用上の注意

設定されていない

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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	フロセミド細粒 4% 「EMEC」	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

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

アルミ袋開封後は、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

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	フロセミド細粒 4% 「EMEC」	1996年 3月7日	20800AMZ00177000	1997年 7月11日	1997年 7月11日
承継	〃	〃	〃	〃	2019年 4月1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

該当しない

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
フロセミド細粒 4% 「EMEC」	2139005C1048	2139005C1048	102694804	610431025

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.* 14(6) : 709-710, 1964
- 2) 社内資料 : 安定性試験
- 3) 社内資料 : 溶出試験
- 4) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021 ; C5010-C5015
- 5) Rupp W., et al. : *Symposion in Schloß Reinhartshausen am Rhein.* 1969 ; 12 Mai
- 6) Timmerman R. J., et al. : *Curr. Ther. Res.* 1964 ; 6 (2) : 88-94
- 7) Vorburger C. : *J. Urol. Nephrol.* 1966 ; 72 (9) : 581-590 (PMID : 5971393)
- 8) Häussler A., et al. : *Arzneim.-Forsch.* 1964 ; 14 (6) : 710-713
- 9) Muth R. G. : *Ann. Intern. Med.* 1968 ; 69 (2) : 249-261 (PMID : 4385956)
- 10) Heimsoth V. H. : *Münch. med. Wschr.* 1975 ; 117 (28) : 1199-1204
- 11) 内野克喜 他 : *J. Pharm. Dyn.* 1983 ; 6 (9) : 684-691
- 12) 社内資料 : 生物学的同等性試験
- 13) Michael R. K., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 1974 ; 15 (2) : 178-186 (PMID : 4812154)
- 14) 磯崎貞夫 : *月刊薬事* 1980 ; 22 (1) : 65-69
- 15) Cutler R. E., et al. : *Clin. Pharmacokin.* 1979 ; 4 (4) : 279-296
- 16) Rupp W. : *Scot. Med. J.* 1974 ; 19 (Suppl.1) : 5-13 (PMID : 4614441)
- 17) Schmidt H. A. E. : *Radioaktive Isotope* 1968 ; 8 : 353-364
- 18) Hammarlund-Udenaes M., et al. : *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1989 ; 17 (1) : 1-46
- 19) Vaidyanathan S., et al. : *Cardiovasc. Ther.* 2008 ; 26 (4) : 238-246 (PMID : 19035874)

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)、2024年1月検索>

国名	米国
会社名	Validus Pharmaceuticals LLC
販売名	LASIX
剤形・規格	Tablet20mg/40mg
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.

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	furosemide	C

(2021年4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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

フロセミド細粒 4% 「EMEC」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

検体 1.0g を容器にとり、約 55℃の温湯 20mL を加え、軽く攪拌し、ディスペンサー内に入れ、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 1.0g 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。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施期間：2015/11/24～11/26

ロット番号：A56010

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フロセミド細粒 4% 「EMEC」	5 分以内に溶解・懸濁した。	6.5Fr.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

本項の情報に関する注意

本項は、本剤の物理化学的安定性に関する情報であり、他剤と配合して使用した際の有効性・安全性についての評価は実施していない。また、配合した他剤の物理化学的安定性については検討していない。本剤を他剤と配合して使用する際には、各薬剤の添付文書を確認し、判断すること。

配合変化試験

試験方法：フロセミド細粒 4%「EMEC」 2.0g と各種配合する薬物（通常 1 回用量）を分包機で重ねまきして分包し、その後、手で軽く振とう、混合して分包した。本剤及び配合薬剤の単体も同様に調整した。分包直後、1、3、7、14、30 日後の外観を観察し、対照品（冷所 5℃ 保存品）と比較し評価した。

①色の評価基準

－：変化なし ±：対照と比較すると変化の分かる程度 ＋：着色変化
 ++：著しく着色変化

②形状の評価基準

－：変化なし ±：微吸湿、固結傾向 ＋：湿潤、一部固結 ++：液化、固結

保存条件：温度、湿度：25℃、75%RH

分包紙：トーショーニューマット®（ポリエチレンとセロファンとのラミネーションフィルム）

試験結果：

配合薬剤		観察項目	分包後の経過日数					外観変化
販売名 <成分名>	配合量		1日	3日	7日	14日	30日	
(参考) 単体 フロセミド細粒 4%「EMEC」	2.0g	色 形状	－	－	－	－	－	変化なし
ペルジピン®散 10% <ニカルジピン塩酸塩>	0.2g	色 形状	－	－	－	－	－	変化なし
ジゴシン®散 0.1% <ジゴキシン>	0.5g	色 形状	－	－	－	－	－	変化なし
アルダクトン®A 細粒 10% <スピロノラクトン>	1.0g	色 形状	－	－	－	－	－	変化なし
アスパラ®カリウム散 50% <L-アスパラギン酸カリウム>	1.8g	色 形状	－	－	－	－	－	変化なし
アテノロールドライシロップ 10% 「EMEC」 <アテノロール>	0.5g	色 形状	－	－	－	－	－	変化なし

<出典>加賀谷 肇（北里大学病院薬剤部）ら：新薬と臨床、48（1）、2（1999）