

※※印：2012年4月改訂(第14版、社名変更を含む改訂)

※印：2010年6月改訂

日本標準商品分類番号

872139

貯法：しゃ光・気密容器保存
 使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること。
 取扱い上の注意：「取扱い上の注意」の項参照
 規制区分：処方せん医薬品
 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)

	錠20「タイヨー」	錠40「タイヨー」
承認番号	21100AMZ00153000	21700AMX00123000
薬価収載	1999年7月	2005年12月
販売開始	1999年7月	2006年1月
再評価結果	—	1994年6月
再評価結果 (品質再評価)	2003年9月	2003年9月

日本薬局方

フロセミド錠

利尿降圧剤

フロセミド錠20「タイヨー」







フロセミド錠40「タイヨー」

FUROSEMIDE

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない]
- 肝性昏睡の患者 [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]
- 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]
- 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

【組成・性状】

	フロセミド錠20 「タイヨー」	フロセミド錠40 「タイヨー」	
組成	1錠中： フロセミド…20mg (添加物) 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	1錠中： フロセミド…40mg	
性状	白色の片面1/2割線入りフィルムコーティング錠		
※※ 識別コード (PTP)	t FM 20mg	t FM 40mg	
外形(サイズ)	表 (直径mm)	 6.1	 7.6
	裏 (重量mg)	 97	 191
	断面 (厚さmm)	 3.1	 3.8

【効能・効果】

高血圧症(本態性、腎性等)、悪性高血圧、心性浮腫(うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、月経前緊張症、末梢血管障害による浮腫、尿路結石排出促進

【用法・用量】

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。

【使用上の注意】

1 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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]
 - 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]
 - 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]
 - 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]
 - 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]
 - 下痢、嘔吐のある患者 [電解質失調を起こすおそれがある]
 - 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]ソボクラリン等の麻痺作用を増強することがある。【相互作用】の項参照)
 - 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 (【相互作用】の項参照)
 - 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]
 - 高齢者 (【高齢者への投与】の項参照)
 - 小児等 (【小児等への投与】の項参照)
- (1)～(11)項は「副作用」の「その他の副作用」の項参照

2 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

3 相互作用

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。
ソボクラリン及びその類似作用物質 ソ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。

4 9871181032788

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ジェン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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 タロパート塩酸塩	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 モザバブタン塩酸塩	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。

4 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状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、赤芽球癆 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、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、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。

(2) その他の副作用

	頻度不明
血液注1)	貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増加、溶血性貧血
代謝異常注2)	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
皮膚注1)	発疹、蕁麻疹、発赤、光線過敏症、癢疹症、水疱性皮膚炎、紫斑
消化器	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、口渇、肺炎注3)
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、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) 肺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。

5 高齢者への投与

- 高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少をきたし、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、脳梗塞等の血栓症を誘発するおそれがある。
 - (3) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある]
 - (4) 高齢者では低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠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]

7 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。

8 過量投与

- (1) 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。
- (2) 処置：胃洗浄、活性炭により本剤の吸収を制限する。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。

9 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

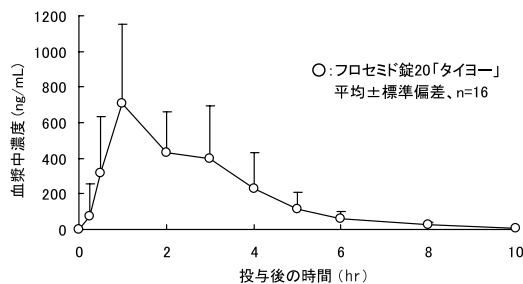
10 その他の注意

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。

【薬物動態】

1 生物学的同等性試験¹⁾

●フロセミド錠20「タイヨー」
 フロセミド錠20「タイヨー」と標準製剤を、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20mg)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)~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。

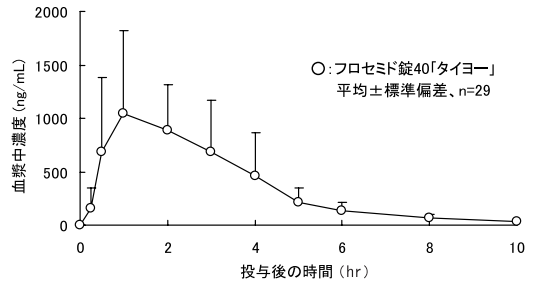


薬物動態パラメータ (平均±標準偏差、n=16)

	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20「タイヨー」	20	1991.4±601.0	904.9±302.3	1.47±0.92	1.54±0.51

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40「タイヨー」
 フロセミド錠40「タイヨー」と標準製剤を、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40mg)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)~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 (平均±標準偏差、n=29)

	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40「タイヨー」	40	3691.8±1381.0	1502.6±577.5	1.86±0.98	2.08±0.61

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

2 溶出性²⁾

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合していることが確認されている。

※※【薬効薬理】³⁾

フロセミドはループ利尿薬である。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Na⁺-K⁺-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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フロセミド(Furosemide)

化学名：4-chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid

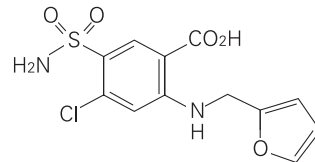
分子式：C₁₂H₁₁ClN₂O₅S

分子量：330.74

融点：約205℃(分解)

性状：フロセミドは白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。光によって徐々に着色する。

構造式：



【取扱い上の注意】⁴⁾

安定性試験結果の概要

加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、フロセミド錠20「タイヨー」及びフロセミド錠40「タイヨー」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

- フロセミド錠20「タイヨー」
 PTP包装：100錠(10錠×10)、1,200錠(10錠×120)
 パラ包装：1,200錠
- フロセミド錠40「タイヨー」
 PTP包装：100錠(10錠×10)、1,200錠(10錠×120)
 パラ包装：1,200錠

【主要文献】

- 1) テバ製薬㈱社内資料(生物学的同等性試験)
- 2) テバ製薬㈱社内資料(溶出試験)
- ※※3) 第十六改正日本薬局方解説書
- 4) テバ製薬㈱社内資料(安定性試験)

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。
 テバ製薬株式会社 DIセンター
 〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
 TEL 0120-923-093 FAX 052-459-2853
 受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

※※製造販売元

テバ製薬株式会社

名古屋市中村区太閤一丁目24番11号