

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 2008 に準拠して作成

利尿降圧剤
日本薬局方フロセミド錠
マオリード錠 40mg
 MAOREAD Tab. 40mg

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 錠剤(素錠) |
| 製剤の規制区分 | 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) |
| 規格・含量 | 1錠中日局フロセミド 40mg 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 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日: 2008年3月13日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日: 2008年6月20日(販売名変更による) 発売年月日: 1972年2月1日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 販売: ニプロファーマ株式会社 製造販売: ニプロジェネファ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ニプロファーマ株式会社 製品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6231-9849 医療関係者向けホームページ http://www.np.nipro-pharma.co.jp/ |

本I Fは2010年6月改訂(第11版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要 日本病院薬剤師会

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対応してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びにI F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてI F 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなI F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I F の様式]

規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[I F の作成]

I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F 記載要領に準拠する。

添付文書の内容を補完するとのI F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）により作成されたI F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

「 I F 記載要領2008 」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領2008 」による作成・提供は強制されるものではない。

使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領2008 」においては、従来の主に M R による紙媒体での提供に替え、 P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて M R に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、 I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、 I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。 I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

．概要に関する項目

- 1．開発の経緯 …………… 1
- 2．製品の治療学的・製剤学的特性 …………… 1

．名称に関する項目

- 1．販売名 …………… 2
- 2．一般名 …………… 2
- 3．構造式又は示性式 …………… 2
- 4．分子式及び分子量 …………… 2
- 5．化学名（命名法） …………… 2
- 6．慣用名，別名，略号，記号番号 …………… 2
- 7．CAS 登録番号 …………… 2

．有効成分に関する項目

- 1．物理化学的性質 …………… 3
- 2．有効成分の各種条件下における安定性 …………… 3
- 3．有効成分の確認試験法 …………… 3
- 4．有効成分の定量法 …………… 3

．製剤に関する項目

- 1．剤形 …………… 4
- 2．製剤の組成 …………… 4
- 3．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 …………… 4
- 4．製剤の各種条件下における安定性 …………… 5
- 5．調製法及び溶解後の安定性 …………… 6
- 6．他剤との配合変化（物理化学的变化） …………… 6
- 7．溶出性 …………… 6
- 8．生物学的試験法 …………… 8
- 9．製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 8
- 10．製剤中の有効成分の定量法 …………… 8
- 11．力価 …………… 8
- 12．混入する可能性のある夾雑物 …………… 8
- 13．治療上注意が必要な容器に関する情報 …… 8
- 14．その他 …………… 8

．治療に関する項目

- 1．効能又は効果 …………… 9
- 2．用法及び用量 …………… 9
- 3．臨床成績 …………… 9

．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 …… 10
- 2．薬理作用 …………… 10

．薬物動態に関する項目

- 1．血中濃度の推移・測定法 …………… 11
- 2．薬物速度論的パラメータ …………… 11
- 3．吸収 …………… 11
- 4．分布 …………… 12
- 5．代謝 …………… 12
- 6．排泄 …………… 12
- 7．透析等による除去率 …………… 12

．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 …………… 13
- 2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） …… 13
- 3．効能又は効果に関連する使用上の注意と
その理由 …………… 13
- 4．用法及び用量に関連する使用上の注意と
その理由 …………… 13
- 5．慎重投与内容とその理由 …………… 13
- 6．重要な基本的注意とその理由及び
処置方法 …………… 14
- 7．相互作用 …………… 14
- 8．副作用 …………… 16
- 9．高齢者への投与 …………… 17
- 10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 …………… 17
- 11．小児等への投与 …………… 18
- 12．臨床検査結果に及ぼす影響 …………… 18
- 13．過量投与 …………… 18
- 14．適用上の注意 …………… 18
- 15．その他の注意 …………… 18
- 16．その他 …………… 18

．非臨床試験に関する項目

- 1．薬理試験 …………… 19
- 2．毒性試験 …………… 19

| | | | |
|--|----|---------------------|----|
| ・ 管理的事項に関する項目 | | 14. 再審査期間 | 21 |
| 1. 規制区分 | 20 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 21 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 20 | 16. 各種コード | 21 |
| 3. 貯法・保存条件 | 20 | 17. 保険給付上の注意 | 22 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 20 | | |
| 5. 承認条件等 | 20 | ・ 文献 | |
| 6. 包装 | 20 | 1. 引用文献 | 23 |
| 7. 容器の材質 | 20 | 2. その他の参考文献 | 23 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 20 | | |
| 9. 国際誕生年月日 | 21 | ・ 参考資料 | |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 21 | 1. 主な外国での発売状況 | 24 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 21 | 2. 海外における臨床支援情報 | 24 |
| 12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容 | 21 | | |
| 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容 | 21 | ・ 備考 | |
| | | その他の関連資料 | 25 |

1. 開発の経緯

フロセミドは腎尿細管のヘンレ係蹄上行脚の太い部分に作用してNa⁺とCl⁻の再吸収を抑制するループ利尿薬として開発された利尿降圧剤で、本邦では1965年に上市されている。

マオリードは竹島製薬株式会社（現ニプロジェネファ株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、1971年7月に承認を取得、1972年2月に薬価収載され、販売を開始した。また、本剤は1994年6月に再評価結果が公表された。その後、医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、マオリードはマオリード錠40mgとして2008年3月に承認を取得、2008年6月に薬価基準収載され、現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) フロセミドは尿の濃縮を抑制して腎血流量とレニン分泌を増加させる作用を示し、強力な利尿作用を現す。また循環血漿量の減少、血管壁のNa含量の減少により徐々に利尿効果を発現する。
- (2) 臨床的には高血圧症（本態性、腎性等）、悪性高血圧、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、月経前緊張症、末梢血管障害による浮腫、尿路結石排出促進に有用性が認められている。
- (3) 重大な副作用として ショック、アナフィラキシー様症状、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、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、心室性不整脈（Torsades de pointes）、間質性腎炎が報告されている。

．名称に関する項目

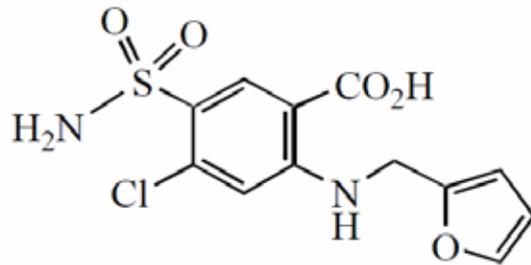
1．販売名

- (1) 和 名：マオリード錠 40mg
- (2) 洋 名：MAOREAD Tab.40mg
- (3) 名称の由来：不明

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：-semide：フロセミド系利尿剤

3．構造式又は示性式



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)

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

6．慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7．CAS 登録番号

54-31-9

．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色の結晶又は結晶性の粉末であり、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。

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

乾燥減量：0.5% (1g、減圧、105℃、4時間)

強熱残分：0.10%以下(1g)

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¹⁾

(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

(3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4．有効成分の定量法¹⁾

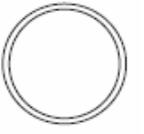
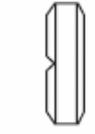
- (1) 本品の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液の水酸化ナトリウム液による滴定
(指示薬：プロモチモールブルー試液)

．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

- 1) 区別：錠剤（素錠）
- 2) 性状：下記表に記載
- 3) 規格：下記表に記載

| | | | 質量 (mg) | 色調 剤形 | 識別コード | |
|--|--|--|------------|----------|-------|-----------|
| 上面 | 下面 | 側面 | | | 本体 | TP 123 |
|  (8.0mm) |  (8.0mm) |  (2.5mm) | 160 | 白色 素錠 | PTP | TP - 123 |

(2) 製剤の物性：該当資料なし

(3) 識別コード：上記表に記載

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中、日局フロセミド 40mg を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、フタル酸エステル、ステアリン酸 Mg を含有する。

(3) その他

該当しない

3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性²⁾

長期保存試験

(1) 試験実施期間：平成16年6月～平成19年10月

(2) 試験方法

1) 試料(ロット番号)

マオリード錠40mg(123086:PTP包装)

マオリード錠40mg(123087:バラ包装)

2) 条件

・保存条件：室温(測定期間：製造時、3年後)

・包装形態

PTP包装：塩化ビニルフィルム、アルミ箔でPTP包装し、内袋にポリプロピレンを用いてピロー包装したものを紙の箱にいれたもの。

バラ包装：乾燥剤にシリカゲルを用い、直接スチロール容器に入れたものを紙の箱に入れたもの。

3) 試験項目

・性状：白色の割線入り素錠である。

・確認試験(1)：本品を粉末としエタノールを加えてよく振り混ぜた後ろ過し、ろ液を蒸発乾固する。残留物をエタノールに溶かしp-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を加えるとき、液は緑色を呈し、ついで深赤色になる。

・確認試験(2)：(1)の残留物をエタノールに溶かし、水を加えた液は青色リトマス試験紙を赤変する。

・確認試験(3)：極大波長 228及び271nm

・定量試験：表示量の95～105%

・溶出試験：試験液に局方崩壊試験法第2液(pH6.8)を用い、溶出試験法第2法により毎分50回転で試験を行ったとき、30分間の溶出率が85%以上のとき適合とする。

(3) 試験結果

最終包装製品を用いたマオリード錠 40mg の長期保存試験(室温、3年間)の結果、別表に示したとおり、外観及び含量等は規格の範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認できた。

(4) 別表

マオリード錠 40mg (P T P /バラ包装) 「室温、3年間」

| 試験項目 | 規格 | | | | 試験時期 | |
|--------|---------------------|-------------------|--------|--------|-------|-------|
| | | | | | 製造時 | 3年後 |
| 性状 | 白色の割線入り素錠である | | | | | 変化なし |
| 確認試験 | (1) | 液は緑色を呈し、ついで深赤色になる | | | 適合 | 適合 |
| | (2) | 液は青色リトマス試験紙を赤変する | | | 適合 | 適合 |
| | (3) | 極大波長 228及び271nm | | | 適合 | 適合 |
| 定量 (%) | 平均含有率 95~105 | PTP包装 | □ | 123086 | 99.7 | 100.0 |
| | | バラ包装 | ツ ト | 123087 | 101.3 | 101.8 |
| 溶出試験 | 30分間の溶出率が85%以上のとき適合 | | | | 適合 | 適合 |

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性³⁾

(1) 試験方法

1) 製剤名

試験製剤：マオリード錠40mg (1錠中にフロセミド40mg含有)

標準製剤：1錠中にフロセミド40mg含有

2) 試験条件

試験法：溶出試験法第二法 (パドル法)

試験液量：900mL

試験液温：37 ± 0.5

試験液： 1.2：日本薬局方崩壊試験の第1液

4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液

6.8：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液

水：日本薬局方精製水

回転数：50rpm

試験回数：n = 6

測定方法：紫外可視吸光度測定法

(2) 試験結果

1) pH1.2、4.0、6.8及び水を用いた溶出試験を実施し、結果を図1~4に示した。

2) 各試験液とも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」溶出挙動の同

等性の判定基準を満足しており、両製剤の溶出挙動が同等であることが推察された。

参考：本剤は品質再評価を終了し、医療用医薬品品質情報集に掲載されている。日本薬局方医薬品各条への適合性：試験液にpH6.8 のリン酸塩緩衝液を用い、溶出試験法第2法で試験を行ったとき、30分の溶出率は80%以上であった。これは日本薬局方フロセミド錠に適合している。

マオリード錠40mg溶出試験結果

図 1

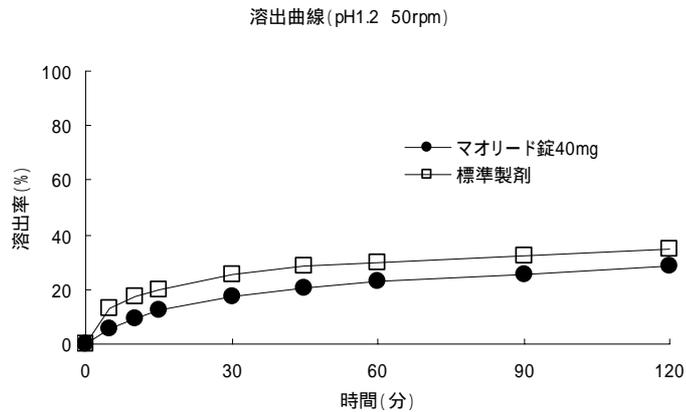


図 2

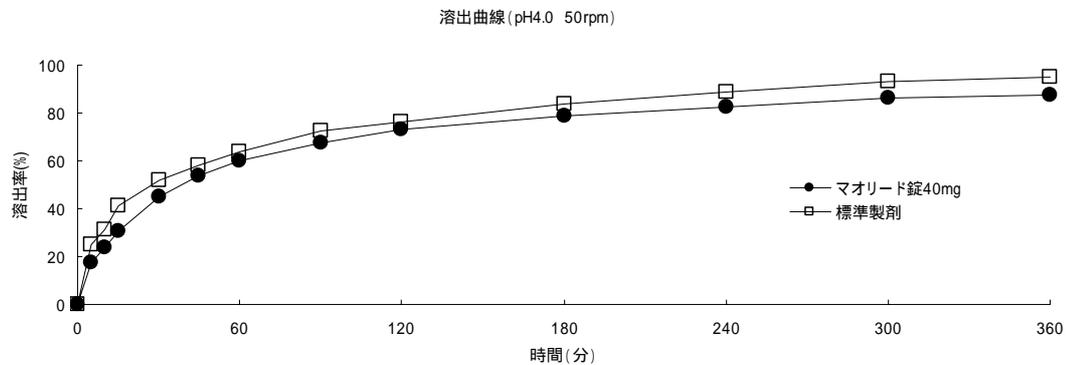


図 3

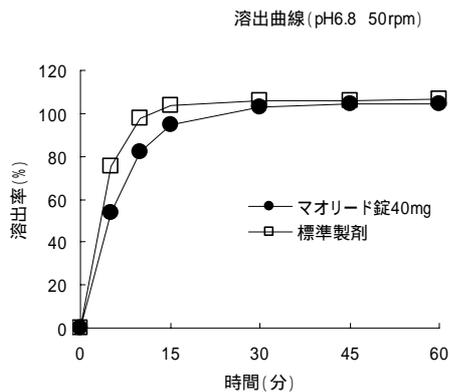
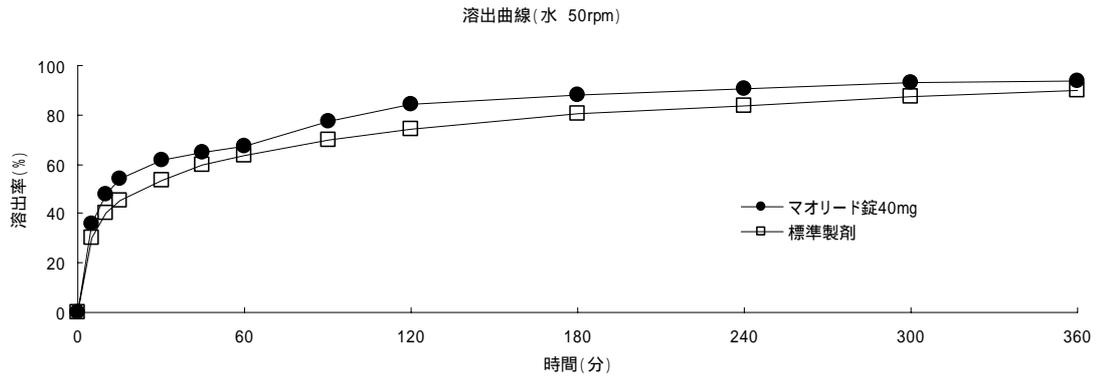


図 4



8 . 生物学的試験法

該当しない

9 . 製剤中の有効成分の確認試験法

(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

10 . 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11 . 力価

該当しない

12 . 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13 . 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14 . その他

該当しない

．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．用法及び用量

通常、成人にはフロセミドとして1日1回40～80mg（1～2錠）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。

3．臨床成績

（1）臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

（4）探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

（5）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2）比較試験

該当資料なし

3）安全性試験

該当資料なし

4）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験

（市販後臨床試験）

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

．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

ループ系利尿降圧薬(アゾセミド、トラセミド、ピレタニド、ブメタニド)

サイアザイド系利尿降圧薬(トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、
ベンチルヒドロクロロチアジド)

非サイアザイド系利尿降圧薬(インダパミド、クロルタリドン、トリパミド、
メチクラン、メフルシド)

K 保持性利尿降圧薬(カリウムカンレノ酸塩、スピロノラクトン、トリアムテレン)

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

1) 作用部位：

フロセミドはループ利尿薬であり、尿細管全域に働くが、その主たる作用部位は、ヘンレ係蹄上行脚の太い部分である。

2) 作用機序：

フロセミドは尿細管上皮細胞の管腔側より作用して、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送機構を阻害することにより、 Na^+ と Cl^- の再吸収を抑制し、その結果、尿の濃縮が抑制される。炭酸脱水素酵素阻害作用もある。腎血流量とレニン分泌を増加させる作用を示し、強力な利尿作用を現す。また本薬の利尿効果は徐々に発現するが、その作用機序は利尿による循環血漿量の減少、血管壁のNa 含量の減少によると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

．薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹⁾

2時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹⁾

61%

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁾

97%

3．吸収

吸収部位：消化管

4 . 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

-10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照。

(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

該当資料なし

5 . 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓又は腎臓

主な代謝物：4 - クロロ - 5 - スルファモイルアントラニル酸及びグルクロン酸抱合体¹⁾

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6 . 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎臓および肝臓

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7 . 透析等による除去率

該当資料なし

・安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

該当しない

2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- （１）無尿の患者〔本剤の効果が期待できない。〕
- （２）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。〕
- （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。〕
- （４）スルフォアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5．慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （１）進行した肝硬変症のある患者〔肝性昏睡を誘発することがある。〕
- （２）重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕
- （３）重篤な腎障害のある患者〔排泄遅延により血中濃度が上昇する。〕
- （４）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。〕
- （５）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。〕
- （６）下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調を起こすおそれがある。〕
- （７）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（「相互作用」の項参照）。〕
- （８）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〕
- （９）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。〕
- （１０）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- （１１）小児等〔「小児等への投与」の項参照〕
- （１）～（１１）項は「副作用」の項の「その他の副作用」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。
- (2) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- (3) 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。
- (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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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 (ノルアドレナリン、アドレナリン) | 昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、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 (α -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- 受容体拮抗剤 | 本剤投与中に ACE 阻害剤又は A- 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、永続的な難聴が起る場合もある。 |

| 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 |
| 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。 | 近位尿細管でのNa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。 |

| 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 |
| 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。 |

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。
- 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。

(3) 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、そう痒症、水疱性皮膚炎、紫斑 |
| 消化器 | 食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、口渇、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、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) 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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「8. 副作用」の項を参照。

9 . 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少をきたし、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。]

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

該当資料なし

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：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。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。]

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

該当しない

・非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 (「薬効薬理に関する項目」参照)
該当資料なし
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2．毒性試験

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

・ 管理的事項に関する項目

1 . 規制区分

製品：マオリード錠 40mg 処方せん医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：フロセミド 処方せん医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

2 . 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（安定性試験結果に基づく）

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

3 . 貯法・保存条件

遮光して室温保存

4 . 薬剤取扱い上の注意点

（ 1 ）薬局での取扱いについて

該当しない

（ 2 ）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「 . 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照。

5 . 承認条件等

該当しない

6 . 包装

100 錠、1,000 錠（PTP 包装）

1,000 錠（バラ包装）

7 . 容器の材質

PTP 包装：塩化ビニルフィルム、アルミ箔

バラ包装：スチロール

8 . 同一成分・同効薬

（ 1 ）同一成分薬

ラシックス錠 40mg（サノフィ・アベンティス）

（ 2 ）同効薬

ループ系利尿降圧薬（アゾセミド、トラセミド、ピレタニド、ブメタニド）

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

(1) マオリード (旧販売名)

承認年月日：1971年7月19日

承認番号：14600AMZ01530000

(2) マオリード錠40mg (新販売名)

承認年月日：2008年3月13日 (販売名変更による)

承認番号：22000AMX00712000

11. 薬価基準収載年月日

(1) マオリード (旧販売名)

薬価収載年月日：1972年2月1日

(2) マオリード錠40mg (新販売名)

薬価収載年月日：2008年6月20日 (販売名変更による)

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1994年6月2日

内容：製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法（1960年法律第145号）
第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 販売名 | HOT(9桁)番号 | 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | レセプト 電算コード |
|-------------|-----------|-----------------------|---------------|
| マオリード錠 40mg | 102698630 | 2139005F2423 | 620007103 |

17. 保険給付上の注意

本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

．文献

1．引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書・医薬品各条・化学医薬品、C-3790～C-3799、
廣川書店（2006）
- 2) ニプロジェネファ（株）社内資料：安定性試験（2007）
- 3) ニプロジェネファ（株）社内資料：溶出性試験（2003）

2．その他の参考文献

該当資料なし

．参考資料

1．主な外国での発売状況

該当しない

2．海外における臨床支援情報

該当資料なし

. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】



〒541-0045 大 阪 市 中 央 区 道 修 町 2 - 2 - 7
本 社 TEL(06)6231-9845(代) FAX(06)6233-5168
製品情報室 ☎ 0120-226-898 FAX(06)6231-9849
TEL(06)6228-8676