

## 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2013に準拠して作成

持続型ループ利尿剤

●処方箋医薬品

**ダイアート錠30<sup>mg</sup>**

**ダイアート錠60<sup>mg</sup>**

**DIART<sup>®</sup> Tab. 30mg・60mg**

(日本薬局方 アゾセミド錠)

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ダイアート錠 30mg：1錠中「日局」アゾセミド 30mg を含有 ダイアート錠 60mg：1錠中「日局」アゾセミド 60mg を含有
一般名	和名：アゾセミド（JAN） 洋名：Azosemide（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	ダイアート錠 30mg 製造販売承認年月日：1992年11月24日 薬価基準収載年月日：1993年6月4日 発売年月日：1993年6月4日 ダイアート錠 60mg 製造販売承認年月日：2001年8月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2001年9月7日（販売名変更による） 発売年月日：2001年10月25日（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けウェブサイト <a href="https://med.sk-net.com/">https://med.sk-net.com/</a>

本IFは2019年8月改訂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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## 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処してきている。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、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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 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 ]

①規格は A 4 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。

② 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。

③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 ]

① 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。

② 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。

③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。

④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。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」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（P D F）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 ]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③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 2013」においては、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ある。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構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等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総合機構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、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。

## 目 次

I. 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
II. 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
III. 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	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
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	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	18

3.	吸収	19
4.	分布	20
5.	代謝	21
6.	排泄	22
7.	トランスポーターに関する情報	22
8.	透析等による除去率	22
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	23
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5.	慎重投与内容とその理由	23
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7.	相互作用	25
8.	副作用	28
9.	高齢者への投与	30
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	30
11.	小児等への投与	31
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	31
13.	過量投与	31
14.	適用上の注意	31
15.	その他の注意	31
16.	その他	31
IX.	非臨床試験に関する項目	
1.	薬理試験	32
2.	毒性試験	33
X.	管理的事項に関する項目	
1.	規制区分	35
2.	有効期間又は使用期限	35
3.	貯法・保存条件	35
4.	薬剤取扱い上の注意点	35
5.	承認条件等	35
6.	包装	35
7.	容器の材質	35
8.	同一成分・同効薬	36
9.	国際誕生年月日	36
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	36
11.	薬価基準収載年月日	36
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	36
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	36
14.	再審査期間	36
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	36

16. 各種コード	37
17. 保険給付上の注意	37
X I. 文献	
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
X III. 備考	
その他の関連資料	41

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

1960年代後半、ドイツ ベーリンガー・マンハイム社（現ロシュ社）において、利尿及び塩類排泄作用を有する化合物として 2-amino-5-sulfamoyl benzoic acid 誘導体に注目し、それらの誘導体の薬理作用に関するスクリーニングを行った。この結果、1968年アゾセミドが有望な利尿作用を有する化合物として見い出された。アゾセミドは作用部位がヘンレ係蹄であり、用量依存性のある利尿作用を有する点においては従来のループ利尿剤と同様であったが、臨床薬理試験の結果では従来のループ利尿剤と異なり、利尿作用の持続時間が長いことが判明した。

1978年、株式会社三和化学研究所がベーリンガー・マンハイム・ジャパン株式会社（現中外製薬株式会社）との共同開発に着手し、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫に対して有用性が認められ、1987年3月31日にダイアート<sup>®</sup>錠（旧販売名、現ダイアート<sup>®</sup>錠 60mg）の承認を得て1987年7月21日に発売に至った。その後1993年6月4日にダイアート<sup>®</sup>錠 30mgの円形錠剤を発売し、2001年4月に割線入りだ円形錠剤へと剤形変更した。ダイアート<sup>®</sup>錠は2001年10月25日にダイアート<sup>®</sup>錠 60mgへと販売名変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 従来のループ利尿剤に比べ利尿作用が緩徐かつ持続的で、自然に近い利尿が得られ、1日尿量では従来のループ利尿剤と同等な利尿作用を示す。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(2) 再審査終了時までの調査では10146例中458例（4.51%）に副作用が認められている。主な症状は、高尿酸血症184件（1.81%）、低カリウム血症128件（1.26%）、BUN上昇75件（0.74%）、クレアチニン上昇44件（0.43%）であった。

なお、重大な副作用として電解質異常、無顆粒球症、白血球減少があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名：ダイアート<sup>®</sup>錠 30mg

ダイアート<sup>®</sup>錠 60mg

(2) 洋名：Diart<sup>®</sup> Tab. 30mg

Diart<sup>®</sup> Tab. 60mg

(3) 名称の由来：Diuresis (利尿) を Art (創造) する意味で Diart と命名された。

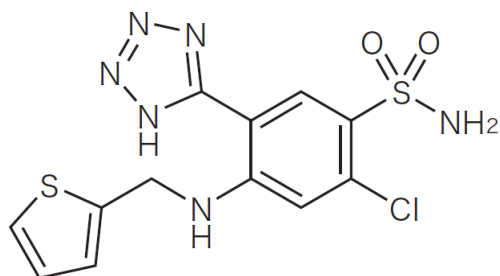
### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)：アゾセミド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)：Azosemide (JAN, INN)

(3) ステム：-semide 利尿剤、フロセミド誘導体

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

分子量：370.84

### 5. 化学名 (命名法)

2-Chloro-5-(1*H*-tetrazol-5-yl)-4-[(thien-2-ylmethyl)amino]benzenesulfonamide (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号：SK-110 (ダイアート錠 60mg)

### 7. CAS 登録番号

27589-33-9



### 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～黄白色の結晶性の粉末である。

光によって徐々に黄色となる。

##### (2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
メタノール	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 以上	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

30℃・40～91%RH の湿度条件においても水分の増加はほとんどなく、吸湿性を示さなかった。

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 226℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

本品の各種 pH 緩衝液における解離定数を吸収スペクトル法により測定した結果、 $pK_{a1}$  及び  $pK_{a2}$  はそれぞれ 3.69 及び 10.14 であることを確認した。

##### (6) 分配係数

pH4.0 以下で 1-オクタノール層に、pH12.9 以上では水層にそれぞれ 99%以上分配される。

##### (7) その他の主な示性値

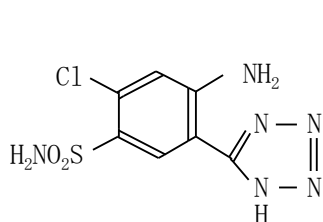
pH：本品の 1%懸濁液及び 1%ろ液の pH は、それぞれ 4.69～4.75 及び 5.47～5.72 であった。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

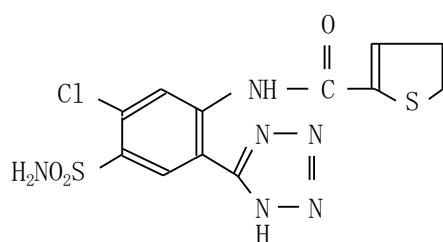
保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室温	36ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
40℃	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
50℃	6ヵ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし
40℃・80%RH	6ヵ月	無色透明シャーレ (開放)	変化なし
(光安定性) 室内散光	6ヵ月	無色透明シャーレ (密閉)	4.5ヵ月後に外観が黄変し、 芳香族第一アミンがわずかに 増加した。
(加速安定性) 室温及び40℃・75%RH	6ヵ月	ビニール袋 (遮光)	変化なし

### ○強制分解による生成物

約45℃・10,000lx に（14日間）保存した場合、分解物として分解物Ⅰ、分解物Ⅱの生成が認められている。



分解物Ⅰ



分解物Ⅱ

## 3. 有効成分の確認試験法

「日局」アゾセミドの確認試験法に準拠する。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 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

「日局」アゾセミドの定量法に準拠する。

非水滴定法（水酸化カリウム・エタノール液による定量法）

## IV. 製剤に関する項目



### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状




1) 区別：フィルムコーティング錠

2) 外観：

ダイアート錠 30mg

	表		裏		側面
外形					
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
Sc224	10.2	4.6	3.0	130	

ダイアート錠 60mg

	表		裏		側面
外形					
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)	
Sc223	11.8	5.3	3.5	190	

3) 性状：

ダイアート錠 30mg は、片面に割線を有するだ円の白色のフィルムコーティング錠である。

ダイアート錠 60mg は、片面に割線を有するだ円の淡黄色のフィルムコーティング錠である。

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

ダイアート錠 30mg：Sc224

ダイアート錠 60mg：Sc223

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ダイアート錠 30mg：1錠中「日局」アゾセミド 30mg を含有

ダイアート錠 60mg：1錠中「日局」アゾセミド 60mg を含有

#### (2) 添加物

ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ケイ酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ、及びダイアート錠 30mg にマクロゴール、ダイアート錠 60mg にはタルク、黄色三二酸化鉄を含有する。

### (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

#### ●ダイアート錠 30mg

測定項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
加速試験	40±1℃、 75±5%RH	6ヵ月	PTP+アルミ袋	類縁物質の増加がみられた (規格値内)。他の測定項目 については変化なし。	
			乾燥剤付ブリキ 製キャップ +褐色ガラス瓶 <sup>注)</sup>	類縁物質の増加がみられた (規格値内)。他の測定項目 については変化なし。	
苛酷試験	光	D65光源、 2000lx	25日	開放容器 (石英シャーレ)	類縁物質の増加がみられた (規格値内)。他の測定項目 については変化なし。

測定項目：性状、確認試験、純度試験、溶出性、定量

注) 包装変更後製品(乾燥剤付プラスチックキャップ+プラスチックボトル)と包装変更前製品(乾燥剤付ブリキ製キャップ+褐色ガラス瓶)を用いた相対加速試験(40℃、相対湿度 75%、6ヵ月)の結果、同等の安定性を有していることが確認された。

#### ●ダイアート錠 60mg

測定項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
加速試験	40±1℃、 75±5%RH	6ヵ月	PTP+アルミ袋	類縁物質の増加がみられた (規格値内)。他の測定項目 については変化なし。	
			乾燥剤付ブリキ製 キャップ +褐色ガラス瓶 <sup>注)</sup>	類縁物質の増加がみられた (規格値内)。他の測定項目 については変化なし。	
苛酷試験	光	D65光源、 2000lx	25日	開放容器 (石英シャーレ)	類縁物質の増加がみられた (規格値内)。他の測定項目 については変化なし。

測定項目：性状、確認試験、純度試験、溶出性、定量

注) 包装変更後製品(乾燥剤付プラスチックキャップ+プラスチックボトル)と包装変更前製品(乾燥剤付ブリキ製キャップ+褐色ガラス瓶)を用いた相対加速試験(40℃、相対湿度 75%、6ヵ月)の結果、同等の安定性を有していることが確認された。

### 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

「日局」溶出試験法（パドル法）により試験を行うとき、以下の溶出規格に適合する。

溶出規格：

表示量	規定時間	溶出率
30mg	60分	70%以上
60mg	90分	70%以上

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

「日局」アゾセミド錠の確認試験法に準拠する。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

「日局」アゾセミド錠の定量法に準拠する。

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項の強制分解による生成物を参照。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫

### 2. 用法及び用量

#### ●ダイアート錠30mg

通常成人1日1回2錠（アゾセミドとして60mg）を経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

#### ●ダイアート錠60mg

通常成人1日1回1錠（アゾセミドとして60mg）を経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

##### 各種浮腫性疾患に対する総合効果

浮腫患者総計 366 例において本剤の臨床試験が実施された。浮腫性疾患を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。また一般臨床試験においても本剤の有用性が認められた。

疾患	有効例数/効果判定例数	有効率 (%)
心性浮腫	52/85	61.2
腎性浮腫	58/128	45.3
肝性浮腫	77/135	57.0
その他	10/18	55.6
計	197/366	53.8

1) (株) 三和化学研究所 社内資料（臨床効果に関する資料）

#### (3) 臨床薬理試験

##### 1) 単回投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男子 9 名に対し、アゾセミド 20mg、40mg、80mg をそれぞれ 3 名に単回経口投与した結果、20mg、40mg 投与ではいずれの自他覚症状も認められなかったが、80mg 投与においては 2 名に脱水症が認められ、数日で正常化した。心電図・脈拍・体温・聴力・臨床検査値等について特記すべき異常は認められなかったが、40mg、80mg 投与でわずかな血圧の低下が認められた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 60mg、1 日 1 回である。

2) Kuzuya F : Int J Clin Pharmacol 21(1) : 10, 1983

2) 反復投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男子 6 名に対し、アゾセミド 40mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与した結果、自覚症状は認められなかった。また、心電図・脈拍・体温・血圧・聴力等に異常は認められなかった。1 名に GOT 上昇が認められたが、本剤との因果関係は不明であった。その他臨床検査値について特記すべき異常は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 60mg、1 日 1 回である。

2) Kuzuya F : Int J Clin Pharmacol 21(1) : 10, 1983

3) 健康成人に対する利尿作用<sup>3)</sup>

健康成人男子 4 名にアゾセミド 60mg、フロセミド 40mg をそれぞれ 2 名に 1 日 1 回経口投与し、尿量を測定した。薬剤投与後の 24 時間尿量は、アゾセミド 60mg はフロセミド 40mg と同等な利尿活性を示した。利尿作用は 1、2 時間後よりみられ、投与後 4 時間頃にピークに達しその後も認められ、アゾセミドはフロセミドより作用の持続時間が長かった。

3) Kuzuya F : Int J Clin Pharmacol 22(6) : 291, 1984

(4) 探索的試験

試験デザイン	多施設共同によるオープン試験				
対象	入院中の心疾患、腎疾患、肝疾患、特発性浮腫及びその他の疾患により全身性浮腫または乏尿傾向が認められ、利尿剤投与が適当と認められた患者 80 例				
試験方法	アゾセミド 40mg あるいは 60mg を 1 日 1 回（主治医の判断で適宜増減）を経口投与した。（浮腫が消退あるいは、病態が軽減するまで治療を続けることを原則とし、主治医の判断にて増減可能とした。）				
効果判定	有効率：尿量、尿中電解質（Na、K、Cl）ならびに浮腫、体重などの臨床症状の推移を総合した 5 段階評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）				
結果	<b>【投与量別の有効率 % (例数)】</b>				
	アゾセミド投与量	40mg/日	60mg/日	80mg/日	120mg/日
	有効率(軽度改善以上)	81.0% (17/21)	85.0% (17/20)	65.0% (13/20)	61.5% (8/13)
副作用、臨床検査値の異常と指摘された症例は 8.8% (7/80 例) に認められ、胃部不快感、下痢、めまい、発疹、口渇、BUN・血清尿酸・血清クレアチニンの上昇、血清 K の低下傾向が各 1.3% (1/80 例) であったが、投与を中止することなく継続投与が可能であった。 以上より、本剤の臨床至適用量は 60mg/日と考えられた。					

注) 本剤の承認されている効能・効果は心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫であり、用法・用量は 60mg、1 日 1 回である。

4) 大島研三 他：基礎と臨床 18(7) : 3025, 1984

(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

<参考：用量反応試験>

試験デザイン	多施設共同によるオープン試験								
対象	入院中の腎疾患、肝疾患、心疾患、特発性浮腫等で浮腫あるいは腹水が認められ利尿剤投与が適当と考えられる患者57例								
試験方法	アゾセミド60mgを1日1回経口投与した。(浮腫が消退あるいは、病態が軽減するまで治療を続けることを原則とし、主治医の判断にて増量可能とした。)								
効果判定	全般改善度：尿量、尿中電解質 (Na、K、Cl)、浮腫の臨床症状の推移などを総合した5段階評価 (著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化) 有用度：全般改善度及び副作用を総合した5段階評価 (きわめて有用、有用、やや有用、無用、有害)								
結果	<p style="text-align: center;">【全般改善度 % (例数)】</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>軽度改善以上</td> <td>77.2% (44/57)</td> </tr> <tr> <td>中等度改善以上</td> <td>38.6% (22/57)</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">【有用度 % (例数)】</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>やや有用以上</td> <td>84.2% (48/57)</td> </tr> <tr> <td>有用以上</td> <td>49.1% (28/57)</td> </tr> </table> <p>臨床検査値の異常は8.8% (5/57例) に認められ、血清尿酸値の上昇、GOT・GPTの上昇、血清Naの低下が各1.8% (1/57例)、血清Kの低下が3.5% (2/57例) であり、副作用は本剤投与中止後に赤色丘疹が1.8% (1/57例) であった。 以上より、本剤における60mg/日投与の妥当性が確認された。</p>	軽度改善以上	77.2% (44/57)	中等度改善以上	38.6% (22/57)	やや有用以上	84.2% (48/57)	有用以上	49.1% (28/57)
軽度改善以上	77.2% (44/57)								
中等度改善以上	38.6% (22/57)								
やや有用以上	84.2% (48/57)								
有用以上	49.1% (28/57)								

注) 本剤の承認されている効能・効果は心性浮腫 (うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫であり、用法・用量は 60mg、1日1回である。

5) 大島研三 他：基礎と臨床 18(8)：4117, 1984

2) 比較試験

①各種浮腫性疾患によるアゾセミドの臨床評価

試験デザイン	多施設共同による無作為化二重盲検群間比較試験 (対照：フロセミド)
対象	入院中の腎疾患、心疾患、肝疾患で浮腫あるいは腹水が認められ、利尿剤による治療が必要と考えられる患者204例 (アゾセミド投与群99例、フロセミド投与群105例)
試験方法	アゾセミド60mgまたはフロセミド40mg (患者の状態によりアゾセミド120mgまたはフロセミド80mg) を1日1回朝食後に原則7日間経口投与した。(主治医の判断により適宜増減した。)



<p>効果判定</p>	<p>主治医及び中央委員会により判定</p> <p>全般改善度：7段階評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化）</p> <p>安全度：4段階評価（安全、軽度の副作用発現、中等度の副作用発現、重篤な副作用発現）</p> <p>有用度：7段階評価（きわめて有用、かなり有用、やや有用、どちらともいえない、やや好ましくない、かなり好ましくない、きわめて好ましくない）</p>																																																
<p>結果</p>	<p style="text-align: center;"><b>【主治医判定による全般改善度 % (例数)】</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>フロセミド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度改善以上</td> <td>80.4% (78/97)</td> <td>69.5% (73/105)</td> </tr> <tr> <td>中等度改善以上</td> <td>52.6% (51/97)</td> <td>38.1% (40/105)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"><b>【中央委員会判定による全般改善度 % (例数)】</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>フロセミド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度改善以上</td> <td>76.5% (75/98)</td> <td>78.4% (80/102)</td> </tr> <tr> <td>中等度改善以上</td> <td>60.2% (59/98)</td> <td>53.9% (55/102)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"><b>【主治医判定による安全度 % (例数)】</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>フロセミド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全</td> <td>92.8% (90/97)</td> <td>88.6% (93/105)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"><b>【中央委員会判定による安全度 % (例数)】</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>フロセミド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全</td> <td>90.9% (90/99)</td> <td>91.4% (96/105)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"><b>【主治医判定による有用度 % (例数)】</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>フロセミド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>やや有用以上</td> <td>79.4% (77/97)</td> <td>65.7% (69/105)</td> </tr> <tr> <td>かなり有用以上</td> <td>49.5% (48/97)</td> <td>37.1% (39/105)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;"><b>【中央委員会判定による有用度 % (例数)】</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>フロセミド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>やや有用以上</td> <td>74.5% (73/98)</td> <td>77.5% (79/102)</td> </tr> <tr> <td>かなり有用以上</td> <td>58.2% (57/98)</td> <td>52.9% (54/102)</td> </tr> </tbody> </table> <p>アゾセミド投与群における中央委員会判定による副作用及び臨床検査値の異常は、9.1% (9/99例) に認められた。起立性めまいが1.0% (1/99例) であり、血清尿酸値の上昇が5.1% (5/99例)、血清Kの低下が4.0% (4/99例)、BUN・血清クレアチニン上昇が1.0% (1/99例)、GOT・Al-Pの上昇が1.0% (1/99例) であった。</p>		アゾセミド投与群	フロセミド投与群	軽度改善以上	80.4% (78/97)	69.5% (73/105)	中等度改善以上	52.6% (51/97)	38.1% (40/105)		アゾセミド投与群	フロセミド投与群	軽度改善以上	76.5% (75/98)	78.4% (80/102)	中等度改善以上	60.2% (59/98)	53.9% (55/102)		アゾセミド投与群	フロセミド投与群	安全	92.8% (90/97)	88.6% (93/105)		アゾセミド投与群	フロセミド投与群	安全	90.9% (90/99)	91.4% (96/105)		アゾセミド投与群	フロセミド投与群	やや有用以上	79.4% (77/97)	65.7% (69/105)	かなり有用以上	49.5% (48/97)	37.1% (39/105)		アゾセミド投与群	フロセミド投与群	やや有用以上	74.5% (73/98)	77.5% (79/102)	かなり有用以上	58.2% (57/98)	52.9% (54/102)
	アゾセミド投与群	フロセミド投与群																																															
軽度改善以上	80.4% (78/97)	69.5% (73/105)																																															
中等度改善以上	52.6% (51/97)	38.1% (40/105)																																															
	アゾセミド投与群	フロセミド投与群																																															
軽度改善以上	76.5% (75/98)	78.4% (80/102)																																															
中等度改善以上	60.2% (59/98)	53.9% (55/102)																																															
	アゾセミド投与群	フロセミド投与群																																															
安全	92.8% (90/97)	88.6% (93/105)																																															
	アゾセミド投与群	フロセミド投与群																																															
安全	90.9% (90/99)	91.4% (96/105)																																															
	アゾセミド投与群	フロセミド投与群																																															
やや有用以上	79.4% (77/97)	65.7% (69/105)																																															
かなり有用以上	49.5% (48/97)	37.1% (39/105)																																															
	アゾセミド投与群	フロセミド投与群																																															
やや有用以上	74.5% (73/98)	77.5% (79/102)																																															
かなり有用以上	58.2% (57/98)	52.9% (54/102)																																															

②うっ血性心不全に対するアゾセミドの臨床効果

試験デザイン	多施設共同による非盲検群間比較試験（対照：ブメタニド）																								
対象	入院中のうっ血性心不全患者35例（アゾセミド投与群21例、ブメタニド投与群14例）																								
試験方法	アゾセミド60mg 又はブメタニド1mg を1日1回朝食後に7日間経口投与した。																								
効果判定	<p>全般改善度：尿量・尿中電解質・浮腫、体重などの臨床症状の推移を総合して5段階評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）</p> <p>安全度：副作用及び臨床検査成績を総合して4段階評価（安全、軽度の副作用発現、中等度の副作用発現、重篤な副作用発現）</p> <p>有用度：全般改善度及び安全度を総合して5段階評価（きわめて有用、有用、やや有用、無用、有害）</p>																								
結果	<p style="text-align: center;">【全般改善度 % (例数)】</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>ブメタニド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽度改善以上</td> <td>90.5% (19/21)</td> <td>92.9% (13/14)</td> </tr> <tr> <td>中等度改善以上</td> <td>76.2% (16/21)</td> <td>71.4% (10/14)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">【安全度 % (例数)】</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>ブメタニド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>安全</td> <td>95.0% (19/20)</td> <td>92.9% (13/14)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">【有用度 % (例数)】</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>アゾセミド投与群</th> <th>ブメタニド投与群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>やや有用以上</td> <td>95.0% (19/20)</td> <td>92.9% (13/14)</td> </tr> <tr> <td>有用以上</td> <td>75.0% (15/20)</td> <td>64.3% (9/14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>アゾセミド投与群における副作用は、5.0% (1/20例) に認められた。以前より気管支肺炎を合併し、しばしば悪心・嘔吐のみられた症例であり、悪心・嘔吐の症状が強くなったため投与中止となった。</p>		アゾセミド投与群	ブメタニド投与群	軽度改善以上	90.5% (19/21)	92.9% (13/14)	中等度改善以上	76.2% (16/21)	71.4% (10/14)		アゾセミド投与群	ブメタニド投与群	安全	95.0% (19/20)	92.9% (13/14)		アゾセミド投与群	ブメタニド投与群	やや有用以上	95.0% (19/20)	92.9% (13/14)	有用以上	75.0% (15/20)	64.3% (9/14)
	アゾセミド投与群	ブメタニド投与群																							
軽度改善以上	90.5% (19/21)	92.9% (13/14)																							
中等度改善以上	76.2% (16/21)	71.4% (10/14)																							
	アゾセミド投与群	ブメタニド投与群																							
安全	95.0% (19/20)	92.9% (13/14)																							
	アゾセミド投与群	ブメタニド投与群																							
やや有用以上	95.0% (19/20)	92.9% (13/14)																							
有用以上	75.0% (15/20)	64.3% (9/14)																							

7) 山田和生 他：基礎と臨床 18(9)：4471, 1984

3) 安全性試験

①長期投与試験（肝疾患）

対象	浮腫・腹水を伴う非代償性肝硬変症例9例
試験方法	原則としてアゾセミド40mg/日または60mg/日を1日1回朝食後に経口投与から開始し、患者の状態により適宜増減した。
効果判定	<p>全般改善度：尿量、浮腫、腹水、体重、腹囲などの臨床症状及び臨床検査成績の推移を総合して5段階評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）</p> <p>安全度：臨床検査値の異常、副作用の程度を総合して4段階評価（全く安全、軽度の副作用が出現したが継続投与が可能、減量あるいは休薬を要する副作用の出現、中止せざるをえない重篤な副作用の出現）</p> <p>有用度：全般改善度及び安全度を総合して5段階で評価（きわめて有用、有用、やや有用、無用、有害）</p>

結果	アゾセミド40～80mg/日を最短114日間から最長329日間投与した。全般改善度はすべての症例において軽度改善以上であった。副作用は認められず、臨床検査値において血清尿酸値の上昇、血清Kの低下がそれぞれ3例みられたが、いずれも副作用と思われる臨床症状は発現しなかった。有用度はすべての症例においてやや有用以上であった。
----	--

注) 本剤の承認されている用法・用量は 60mg、1日1回である。

8) 大屋敬彦：基礎と臨床 18(11)：5789, 1984

## ②長期投与試験（主に腎疾患）

対象	浮腫あるいは腹水が認められ利尿剤投与が適当と考えられる腎疾患患者 5例、心疾患患者 1例、特発性浮腫患者 1例の計 7例
試験方法	原則としてアゾセミド40mg/日または60mg/日から経口投与を開始し、患者の状態により適宜増減した。なお、投与期間は8週間以上とした。
効果判定	全般改善度：尿量、尿中電解質排泄量 (Na、K、Cl)、浮腫、体重などの臨床症状の推移を総合して5段階評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化） 安全度：4段階評価（安全、軽度の副作用出現、中等度の副作用出現、重篤な副作用出現） 有用度：全般改善度及び安全度を総合して5段階評価（きわめて有用、有用、やや有用、無用、有害）
結果	アゾセミド40～180mg/日を最短56日間から最長469日間投与した。全般改善度は7症例いずれも軽度改善以上であった。また副作用は認められなかった。有用度は全ての症例でやや有用以上であった。

注) 本剤の承認されている効能・効果は心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫であり、用法・用量は 60mg、1日1回である。

9) (株) 三和化学研究所 社内資料(長期投与試験)

## 4) 患者・病態別試験

### 肝、腎疾患による浮腫の認められた老年者に対するアゾセミドの有用性の検討

対象	60歳以上で、入院中の慢性の心、肝、腎疾患による浮腫の認められた患者 14例
試験方法	原則としてアゾセミド60mg/日から経口投与を開始し、4週間継続した。効果が十分認められない場合は180mg/日まで漸増した。
効果判定	全般改善度：尿量、浮腫の程度、体重などの臨床症状及び臨床検査成績の推移を総合して5段階評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化） 安全度：自覚的な副作用及び臨床検査成績を総合して4段階評価（安全、軽度の副作用発現、中等度の副作用発現、高度の副作用発現） 有用度：全般改善度及び安全度を総合して5段階評価（きわめて有用、かなり有用、やや有用、どちらとも言えない、好ましくない）

結果	<p>全般改善度は軽度改善以上が71.4% (10/14例) であった。臨床検査値の異常変動は、血清 K の低下、血清尿酸値の上昇が各7.1% (1/14例) に認められ、血清尿酸値の上昇1例は投与を中止した。安全度は安全と評価された症例が85.7%(12/14例) であった。有用率はやや有用以上が71.4% (10/14例) であった。</p>
----	--

注) 本剤の承認されている用法・用量は 60mg、1日1回である。

10) 楽木宏実 他：新薬と臨牀 38(6)：929, 1989

#### (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

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フロセミド、ピレタニド、ブメタニド、トラセミド

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 1) 作用部位<sup>11,12)</sup>

マイクロパンクチャー法、クリアランス実験により、主な作用部位はヘンレ係蹄上行脚と考えられた。

##### 2) 作用機序

アゾセミドは、腎尿細管、主としてヘンレ係蹄上行脚における Na、Cl の再吸収を抑制し、利尿作用を発現した (ラット<sup>11)</sup>、イヌ<sup>12)</sup>、ヒト<sup>13)</sup>)。また、抗 ADH 作用<sup>14)</sup> (*in vitro*) も認められた。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 病態動物に対する利尿作用<sup>15)</sup>

###### ① acidotic ラット及び alkalotic ラットに対する利尿作用

Wistar 系雄性ラットに塩化アンモニウム又は重炭酸ナトリウムを経口投与した acidotic ラット及び alkalotic ラット (1群10~12匹) に、絶食下でアゾセミド20、40、80mg/kg を経口投与して尿量、尿及び血清電解質を測定し、利尿作用を対照群と比較検討した。その結果、アゾセミド40、80mg/kg 投与群において尿量及び尿中への電解質排泄の増加が認められた。

###### ② 急性腎不全ラット及び nephritic ラットに対する利尿作用<sup>15,16)</sup>

塩化第二水銀を用いて急性腎不全を惹起させた Wistar 系雄性ラット (1群8匹) に、絶食下アゾセミド40、80、160、320mg/kg を経口投与して、尿量、尿中電解質等を測定し、利尿作用を対照群と比較検討した。その結果、アゾセミド投与群では尿量及び尿中への電解質排泄の増加が認められた。また、抗ラット腎ウサギ血清を用いて nephritic を惹起させた Wistar 系雄性ラット (1群14匹) に絶食下でアゾセミド40、80mg/kg を経口投与して、尿量、尿中電解質等を測定し、利尿作用を対照群と比較検討した。その結果、アゾセミド投与群では尿量及び尿中への電解質排泄の増加が認められた。

###### ③ 四塩化炭素肝障害ラットに対する利尿作用<sup>15)</sup>

四塩化炭素を用いて急性肝障害を惹起させた Wistar 系雄性ラット (1群6~11匹) 及び慢性肝障害を惹起させた Wistar 系雄性ラット (1群10匹) に、アゾセミド40、80mg/kg を経口投与 (急性: 絶食下、慢性: 非絶食下) して、尿量、尿及び血清電解質等を測定し、利尿作用を対照群と比較検討した。その結果、アゾセミド投与群では尿量及び尿中への Na<sup>+</sup> 及び Cl<sup>-</sup> 排泄の増加が認められた。

#### ④肝臓部分摘除ラットに対する利尿作用<sup>15)</sup>

肝臓を約70%摘出し肝機能を低下させた Wistar 系雄性ラット（1群10匹）を用い、絶食下でアゾセミド80mg/kg を経口投与して、尿量、尿及び血清電解質を測定し、利尿作用を対照群と比較検討した。その結果、アゾセミド投与群では尿量の増加が認められた。

#### ⑤糖尿病ラットに対する利尿作用<sup>15)</sup>

Streptozotocin を用いて急性期糖尿病を惹起させた Wistar 系雄性ラット（1群8～10匹）及び慢性期糖尿病を惹起させた Wistar 系雄性ラット（1群10匹）を用い、非絶食下でアゾセミド40、80mg/kg を経口投与して、尿量、尿及び血清電解質等を測定し、利尿作用を対照群と比較検討した。その結果、アゾセミド投与群では用量依存性のある尿量及び尿中への電解質排泄の増加が認められた。

#### ⑥高血圧ラットに対する利尿作用<sup>15)</sup>

左腎臓を摘出後に deoxycorticosterone acetate (DOCA) により高血圧を惹起させた DOCA-salt 高血圧ラット（1群12匹）及び自然発症高血圧ラット（1群8匹）を用い、絶食下でアゾセミド40、80mg/kg を経口投与して、尿量及び尿中電解質を測定し、利尿作用を対照群と比較検討した。その結果、アゾセミド投与群では尿量及び尿中への電解質排泄の増加が認められた。

### 2) 抗浮腫作用<sup>17)</sup>

Wistar 系ラット（1群4～18匹）にアゾセミド20～300mg/kg を経口投与して、毛細血管透過性抑制作用、急性後肢足蹠浮腫抑制作用、骨折浮腫抑制作用、うっ滞浮腫抑制作用、腹膜炎及び肉芽腫に対する作用について検討した。その結果、利尿作用による体内水分量減少に起因したと考えられる二次的な抗浮腫作用が認められ、特に、骨折浮腫、うっ滞浮腫、腹膜炎に対して抗浮腫作用が認められた。

### (3) 作用発現時間・持続時間

健康成人にアゾセミドを 40mg/日、5 日間連続経口投与した結果、1 時間以内に利尿作用が発現し、9 時間後まで持続した<sup>2)</sup>。

浮腫患者にアゾセミドを 60mg/日、7 日間連続経口投与した結果 12 時間まで利尿作用が持続した<sup>7)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度<sup>18)</sup>

約 20ng/mL と推察される

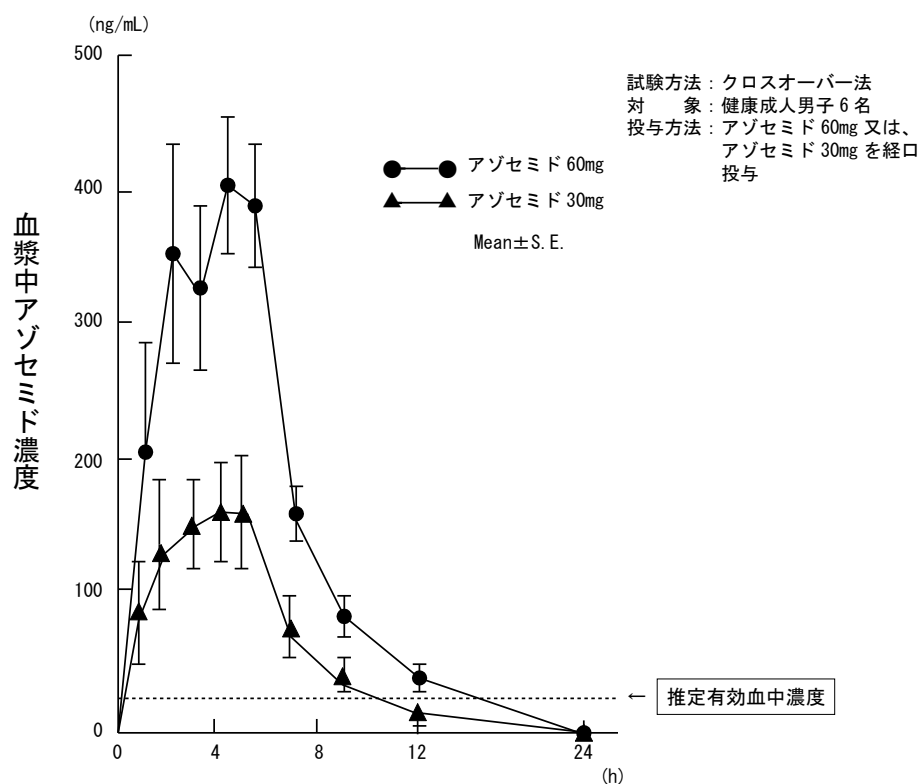
#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>19)</sup>

アゾセミド 30mg 4.0 ± 0.7 (h) (Mean ± S. E., n=6)

アゾセミド 60mg 3.3 ± 0.5 (h) (Mean ± S. E., n=6)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>19)</sup>

アゾセミド 30mg または 60mg を 6 名の健康成人男子にクロスオーバー法により食後単回経口投与し、血漿中アゾセミド濃度を測定した。採血時間は、投与 1、2、3、4、5、7、9、12、24 時間後とし、高速液体クロマトグラフィーにより血漿中アゾセミド濃度を測定した。



#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

#### (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) 解析方法

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<sup>19)</sup>

投与量 (経路)	AUC (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
アゾセミド30mg (経口)	1080±300	186±38	4.0±0.7	2.8±0.4
アゾセミド60mg (経口)	2640±374	445±42	3.3±0.5	2.6±0.2

(Mean±S. E., n=6)

### (4) 消失速度定数<sup>2)</sup>

0.259±0.013 (h<sup>-1</sup>) [健康成人男子 6 名、アゾセミド 40mg 単回投与 (経口)]

0.290±0.030 (h<sup>-1</sup>) [健康成人男子 6 名、アゾセミド 40mg/日、5 日間連続投与 (経口)]

### (5) クリアランス<sup>20)</sup>

<参考：外国人データ>

CL<sub>tot</sub> : 0.089 (L/h/kg) [健康成人男子 20 名、アゾセミド 20mg 単回投与 (静注)]

### (6) 分布容積<sup>20)</sup>

<参考：外国人データ>

19.43 (L) [健康成人男子 20 名、アゾセミド 20mg 単回投与 (静注)]

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>21)</sup>

該当資料なし

<参考：in vitro>

4%BSA ウシ標準血清アルブミンを使用して、臨床上併用する可能性の高い薬物での、アゾセミドに対する蛋白結合率への影響を検討した。アゾセミド(10 μg/mL)単独での結合率は、98.8%であったが、蛋白結合率の高い薬物が共存する場合、アゾセミド結合率は低下する傾向を示した。

#### アゾセミドの蛋白結合に及ぼす他剤の影響

共存薬物	アゾセミドの結合率 (%)
インドメタシン(10 μg/mL)	88.9±1.5
アスピリン(10 μg/mL)	94.0±1.1
フェニルブタゾン(10 μg/mL)	95.3±0.8
トルブタミド(10 μg/mL)	93.1±1.5
クロルプロマジン(10 μg/mL)	95.1±1.1

(Mean±S. E., n=3)



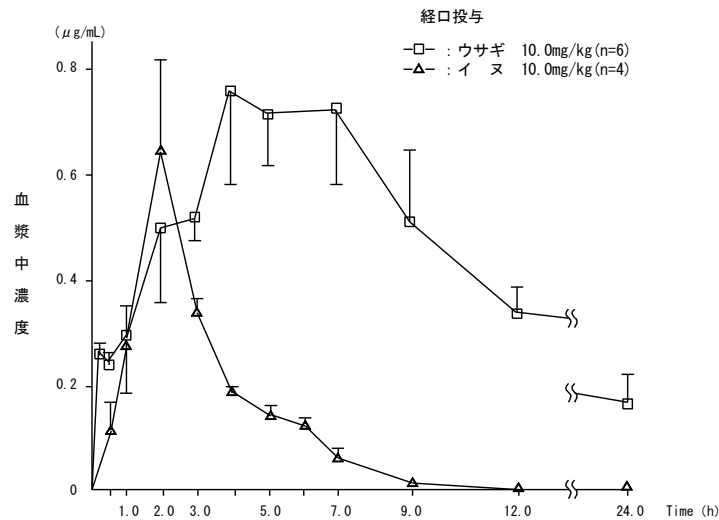
### 3. 吸収

該当資料なし

<参考：動物試験データ ウサギ、イヌ、ラット>

#### ●血中濃度<sup>21)</sup>

絶食させたウサギ及びイヌにアゾセミドを 10mg/kg 経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) は、それぞれ 4 時間、2 時間であり、ウサギの消化管吸収はゆるやかであることが確認された。



ウサギ及びイヌにおけるアゾセミド投与後の血漿中薬物濃度

#### ●吸収率<sup>21)</sup>

ラットの胃、十二指腸、小腸（上、中、下部の分画）及び結腸の各部位の両端を結紮し、アゾセミドを注入し、1時間並びに3時間後に各部位の残存薬物量を測定し、吸収率を求めた。

アゾセミドの消化管からの吸収率

吸収部位	吸 収 率 (%)	
	1 (h)	3 (h)
胃	27.1	—
十二指腸	16.3	20.6
小腸上部	26.4	27.2
小腸中部	6.6	21.9
小腸下部	10.9	26.6
結 腸	20.4	20.2

(n=5~12)

#### ●腸肝循環<sup>22)</sup>

<sup>14</sup>C-アゾセミド投与後のラットから得た胆汁を別のラットの十二指腸内に投与し、その後 24 時間までに尿及び胆汁中に排泄された放射能の割合を測定した結果、投与量の 18%が尿中に、14%が胆汁中に排泄されたことから、胆汁中へ排泄された放射能の約 1/3 は再吸収されることが示唆された。

#### 4. 分布

##### (1) 血液—脳関門通過性<sup>23)</sup>

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

Wistar 系雄性ラットに <sup>14</sup>C-アゾセミド 20mg/kg 単回経口投与した結果、1 時間後に大脳に放射能がわずかに認められたが、それ以降は検出限界以下であった。

##### (2) 血液—胎盤関門通過性<sup>23)</sup>

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

妊娠 18 日目の Wistar 系雌性ラットに <sup>14</sup>C-アゾセミド 20mg/kg を単回経口投与後 2 及び 10 時間では、子宮、卵巣及び胎盤に血漿中放射能濃度の 22～67%が認められたが、羊水及び胎仔はいずれも 7%以下であった。24 時間では、羊水、胎盤及び子宮が最高放射能濃度の 26～34%に減少した。また、卵巣は検出限界以下であり、胎仔には投与後 10 時間と同程度の低い濃度が認められた。

##### (3) 乳汁への移行性<sup>23)</sup>

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

分娩後の Wistar 系雌性ラットに <sup>14</sup>C-アゾセミド 20mg/kg 経口投与後の乳汁中放射能はいずれの時点においても検出されず、アゾセミドが乳汁中に移行しにくい薬物であることが明らかになった。

##### (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<sup>23)</sup>

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

Wistar 系雄性ラットに <sup>14</sup>C-アゾセמיד 20mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 1 時間の胃・小腸等の消化管内容物を除いた放射線濃度は、膀胱内貯尿>肝臓>腎臓>血液の順であり、その他の臓器には放射能がほとんど認められなかった。

<sup>14</sup>C-アゾセמידの臓器内分布 (ラット)

	組織内濃度 (μg eq. of アゾセמיד/g or mL, n=3)				
	1 (h)	4 (h)	10 (h)	24 (h)	120 (h)
血漿	0.21±0.07	0.18±0.04	0.23±0.09	0.03±0.00	n. d.
血液	0.16±0.06	0.17±0.02	0.18±0.05	0.03±0.00	n. d.
大脳	0.03±0.01	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
肝臓	1.24±0.10	2.35±0.24	1.86±0.10	0.64±0.01	0.13±0.01
腎臓	0.88±0.04	1.57±0.17	1.84±0.29	0.76±0.04	0.18±0.01
胃	26.88±8.31	6.09±0.70	0.74±0.44	0.04±0.02	n. d.
小腸	17.54±8.86	27.88±24.99	1.19±0.48	0.03±0.01	n. d.
大腸	4.68±4.45	3.71±3.26	8.71±1.30	0.33±0.05	0.03±0.01
膀胱	7.02±6.49	2.06±0.21	0.80±0.10	n. d.	n. d.
副睾丸	0.09±0.01	0.13±0.08	0.04±0.01	n. d.	n. d.
精巣	0.02±0.01	0.03±0.00	0.03±0.01	0.01±0.00	n. d.

(Mean ± S. E.)

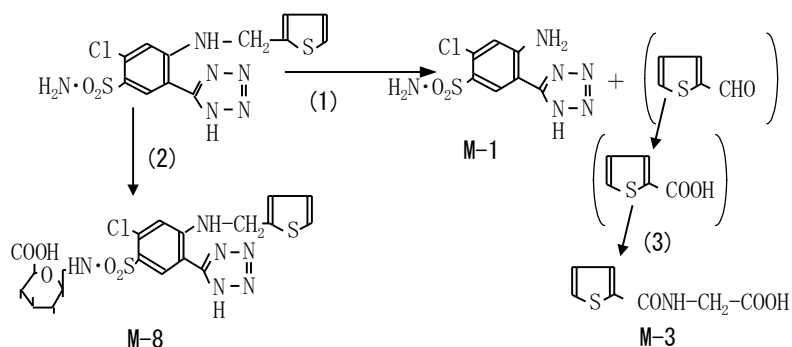
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>24, 25)</sup>

主に肝臓で代謝され、主な代謝物は次のとおりである。

- 1) 酸化的脱テニル化体 (M-1)
- 2) アゾセמידのグルクロン酸抱合体 (M-8)
- 3) チオフェンカルボン酸のグリシン抱合体 (M-3)

ヒトの尿中代謝物は M-1、M-8 であった。



(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

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<sup>25)</sup>

健康成人男子 5 名にアゾセミド 60mg を経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中排泄率は 4%、投与 72 時間後までの糞中排泄率は 71%であった。

(2)排泄率

「VII. 6. (1)排泄部位及び経路」の項参照

(3)排泄速度

「VII. 6. (1)排泄部位及び経路」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (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[電解質異常を起こすおそれがある。]
- (4) 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（「相互作用」の項参照）
- (5) 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

(解説)

- (1) 利尿の発現が遅れたり、発現しないことがある。
- (4) 「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を効能・効果として承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物の記載に基づき追記した。
- (5) スルフォンアミド誘導体の投与により、過敏症の既往歴のある患者では、再投与により再び過敏症を起こす危険性がある。

### 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

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 進行した肝硬変症のある患者[肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- (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おそれがある。]
- (4) 肝疾患・肝機能障害のある患者[肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- (5) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者[痛風発作を起こすことがある。糖尿病が悪化することがある。]
- (6) 下痢、嘔吐のある患者[電解質異常を起こすことがある。]
- (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おそれがある。2) ツボクラリン等の麻痺作用を増強するおそれがある。「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照]
- (8) セファロsporin系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH、サリチル酸誘導体又は非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与を受けている患者 [「Ⅷ. 7. 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ことがある。]

(10) 高齢者[「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照]

(11) 小児等[「VIII. 11. 小児等への投与」の項参照]

(1)～(11)項は「VIII. 8. 副作用」の項参照

(解説)

- (1) ループ利尿剤投与により血中アンモニア値が上昇することがあるため、進行した肝硬変症のある患者に投与すると、肝機能の障害によりアンモニアが血中に増加し、脳に達して昏睡を誘発するおそれがある。
- (4) ループ利尿剤投与により血中アンモニア値が上昇することがあるため、肝機能の障害によりアンモニアが血中に増加し、肝性昏睡を起こすおそれがある。
- (5) アゾセミドの投与によって血清尿酸値が上昇することがあり、痛風の素因を有する患者では高尿酸血症の発現に伴い痛風発作を起こすことがある。これはアゾセミドによる尿細管での尿酸クリアランスの低下及び利尿の結果、体液量が減るためである。また、アゾセミドの投与によって血糖値が上昇することがあり、糖尿病が悪化することがある。ループ利尿剤投与による血中ブドウ糖の増加は、利尿剤投与により血清カリウム濃度が減少し、それに伴って耐糖能の低下、膵β細胞顆粒の減少が起こるためであると言われている。高尿酸血症（増悪例を含む）の発現頻度は1.81%、高血糖の発現頻度は0.10%であった。（「VIII. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）
- (6) 下剤や嘔吐により電解質異常を起こしている場合があり、水及び電解質の排泄によりさらに症状が悪化することがある。
- (7) ループ利尿剤投与により細胞外カリウム濃度が低下すると、筋細胞の静止膜電位は増大し、アセチルコリンによる脱分極が起こりにくくなり、その結果昇圧アミンに対する血管壁の反応性が低下すると考えられる。  
ツボクラリンはアセチルコリンによる脱分極を競合的に遮断することによって筋弛緩をおこす。ループ利尿剤投与により、細胞外カリウム濃度が低下すると、筋細胞の静止膜電位は増大し、脱分極が起こりにくくなるため、ツボクラリンの麻痺作用を増強すると考えられる。
- (8) ループ利尿剤は、セファロスポリン類の腎毒性を増強しアミノグリコシド系抗生物質のクリアランスを減少するとの報告があり、また、ジギタリスにより細胞内に入るカリウム量が減少し、心筋収縮が増加、不整脈を起こすおそれがあるとの報告がある。また、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTHにより過剰のカリウム喪失が起こり、低カリウム血症を起こすおそれがある。また、尿細管分泌において、サリチル酸排泄を拮抗阻害し、非ステロイド性抗炎症剤のプロスタグランジン阻害作用は、ループ利尿剤の腎血流増加、レニン分泌促進作用を抑制し、尿量、ナトリウムの排泄を低下させるおそれがある。
- (9) 食事療法などで厳重な食塩制限を行っている患者では、体内の水分・電解質が低下している状態にあり、ループ利尿剤を投与した場合は、さらに水及び電解質が欠乏し、低ナトリウム血症や脱水症状などが現れやすい。

(10)

- 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、失神を起こすことがある。
- 2) 特に心疾患のある高齢者は、利尿剤の投与により急激な利尿（脱水）が現れた場合、循環血液量の減少に伴う臓器循環血液量の減少及び血液の濃縮をきたすため、血液の粘着性の亢進から血栓が現れやすく、脳梗塞や心筋梗塞が誘発されるおそれがある。

3) 高齢者では電解質バランスがくずれやすいので、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。アゾセミドの使用成績調査において、高齢者における低カリウム血症の発現率が有意に高かった。

(11)

- 1) 他のループ利尿剤で早産児に長期に投与して腎石灰化症（腎実質への石灰沈着）を認めた報告がある。結石形成の機序は長期投与によるカルシウム尿症と考えられている。
- 2) 小児、特に新生児・乳児では体成分における水分の割合が大きく、特に幼弱小児ほど細胞外液量の占める割合が大である。また小児では、生理的に必要な水分の体重あたりの交換が成人よりも多く、腎機能も成人に比べて未熟である。このように小児は成人に比べて、水及び電解質障害に対する抵抗力が弱く、水分・電解質異常があらわれやすい。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質異常、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、電解質異常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) 夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

(解説)

- (1) 本剤の薬理作用は水及び電解質の排泄である。患者の状態によって利尿効果が急激にあらわれることがあるので患者の状態をみながら少量より投与する。
- (2) アゾセミドは従来のループ利尿剤と比べ利尿作用の持続性が認められるので、とくに夜間の安静を必要とする患者には午前中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

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）	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。

(解説)

「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を効能・効果として承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物の記載に基づき追記した。

(2) 併用注意とその理由

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る。
ツボクラリン及びその類似作用物質	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強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。	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る。
降圧剤 ACE 阻害剤 β-遮断剤等	降圧作用を増強するおそれがあるので、用量調節等に注意すること。	本剤はナトリウムの再吸収を抑制するため降圧作用を増強すると考えられる。
アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩等	アミノグリコシド系抗生物質の第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と考えられる。
シスプラチン	シスプラチンの聴覚障害を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と考えられる。
セファロスポリン系抗生物質 セファロチンナトリウム等 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩等	抗生物質の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 <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPase に結合し、心収縮力の増強と不整脈が起こると考えられる。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン等 ACTH グリチルリチン製剤 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持 つ。
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 もたらすと考えられる。
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等	ビグアナイド系薬剤による乳 酸アシドーシスを起こすおそ れがあるので、脱水症状があ らわれた場合には、適切な処 置を行うこと。	体液量が減少し脱水状態にな るおそれがある。
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	リチウムの毒性を増強するお それがあるので、血中リチウ ム濃度に注意すること。	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 上昇すると考えられる。
サリチル酸誘導体 アスピリン サリチル酸ナトリウム	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 中毒が起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛 剤 インドメタシン等	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、ナトリウム 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 抑制されると考えられる。
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 ると考えられる。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例 10,146 例中、副作用が報告されたのは 458 例 (4.51%) であった。主な症状は、高尿酸血症 184 件 (1.81%)、低カリウム血症 128 件 (1.26%)、BUN 上昇 75 件 (0.74%)、クレアチニン上昇 44 件 (0.43%) であった。[再審査終了時]

なお、本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。

### (2) 重大な副作用と初期症状

1) **電解質異常**：低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常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。

2) **無顆粒球症、白血球減少**：無顆粒球症、白血球減少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し、適切な処置を行うこと。

(解説)

1) 本剤と因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症、低ナトリウム血症等の「電解質異常」の症例が集積されたことから設定した。

2) 本剤と因果関係が否定できない「無顆粒球症、白血球減少」の症例が集積されたことから設定した。

### (3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝異常 <sup>注1)</sup>	低クロール性アルカローシス、高尿酸血症	高血糖症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症	
過敏症 <sup>注2)</sup>		発疹	
消化器		嘔気、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、下痢、腹痛、口渇	膵炎 <sup>注3)</sup> (血清アミラーゼ値上昇)
血液 <sup>注2)</sup>		血小板減少	
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇、ビリルビン値上昇	
腎臓 <sup>注1)</sup>	BUN 上昇、クレアチニン上昇		
泌尿器		頻尿	
精神神経系		めまい、耳鳴、頭痛	
その他		脱力感、倦怠感、筋痙攣、関節痛	

注1) 異常が認められた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

注2) 症状があらわれた場合には投与を中止し、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>26)</sup>

	承認時迄の調査	使用成績調査	計
調査症例数	366例	9780例	10146例
副作用発現症例数	38例	420例	458例
副作用発現件数	52件	581件	633件
副作用発現症例率(%)	10.38	4.29	4.51
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	3例(0.82)	6例(0.06)	9例(0.09)
発疹	1件(0.27)	6件(0.06)	7件(0.07)
斑状丘疹性発疹	1件(0.27)	—	1件(0.01)
紅斑性発疹	1件(0.27)	—	1件(0.01)
筋・骨格系障害	1例(0.27)	—	1例(0.01)
関節痛	1件(0.27)	—	1件(0.01)
中枢・末梢神経系障害	2例(0.55)	11例(0.11)	13例(0.13)
めまい	2件(0.55)	4件(0.04)	6件(0.06)
眩暈	—	1件(0.01)	1件(0.01)
頭痛	—	3件(0.03)	3件(0.03)
手のこむらがえり	—	1件(0.01)	1件(0.01)
手足ひきつり	—	1件(0.01)	1件(0.01)
四肢硬直	—	1件(0.01)	1件(0.01)
自律神経系障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
皮膚熱感	—	1件(0.01)	1件(0.01)
発赤	—	1件(0.01)	1件(0.01)
聴覚・前庭障害	—	4例(0.04)	4例(0.04)
耳鳴	—	2件(0.02)	2件(0.02)
聴力障害	—	1件(0.01)	1件(0.01)
耳閉感	—	1件(0.01)	1件(0.01)
精神障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
睡眠気	—	1件(0.01)	1件(0.01)
消化管障害	5例(1.37)	23例(0.24)	28例(0.28)
嘔気	1件(0.27)	6件(0.06)	7件(0.07)
嘔吐	1件(0.27)	3件(0.03)	4件(0.04)
食欲不振	1件(0.27)	4件(0.04)	5件(0.05)
胃不快感	1件(0.27)	2件(0.02)	3件(0.03)
下痢	1件(0.27)	4件(0.04)	5件(0.05)
口渴	1件(0.27)	2件(0.02)	3件(0.03)
胃もたれ感	—	1件(0.01)	1件(0.01)
腹部膨満感	—	2件(0.02)	2件(0.02)
腹痛	—	2件(0.02)	2件(0.02)
便秘	—	1件(0.01)	1件(0.01)
胃腸障害	—	1件(0.01)	1件(0.01)
肝臓・胆管系障害	4例(1.09)	29例(0.30)	33例(0.33)
AST(GOT)上昇	4件(1.09)	19件(0.19)	23件(0.23)
ALT(GPT)上昇	1件(0.27)	21件(0.21)	22件(0.22)
ビリルビン値上昇	—	2件(0.02)	2件(0.02)
肝障害	—	2件(0.02)	2件(0.02)
肝障害(悪化)	—	1件(0.01)	1件(0.01)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
代謝・栄養障害	24例(6.56)	343例(3.51)	367例(3.62)
アルカリフォスファターゼ上昇	1件(0.27)	5件(0.05)	6件(0.06)
低カリウム血症	15件(4.10)	113件(1.16)	128件(1.26)
高カリウム血症	—	1件(0.01)	1件(0.01)
カリウム上昇傾向	—	1件(0.01)	1件(0.01)
低ナトリウム血症	3件(0.82)	10件(0.10)	13件(0.13)
低クロール血症	2件(0.55)	12件(0.12)	14件(0.14)
高尿酸血症	10件(2.73)	171件(1.75)	181件(1.78)
高尿酸血症(増悪)	—	3件(0.03)	3件(0.03)
痛風	—	2件(0.02)	2件(0.02)
BUN上昇	2件(0.55)	73件(0.75)	75件(0.74)
クレアチニン上昇	2件(0.55)	42件(0.43)	44件(0.43)
高血糖	—	10件(0.10)	10件(0.10)
糖尿病悪化	—	1件(0.01)	1件(0.01)
高脂血症	—	1件(0.01)	1件(0.01)
高脂血症(増悪)	—	1件(0.01)	1件(0.01)
高コレステロール血症	—	4件(0.04)	4件(0.04)
高トリグリセライド血症	—	4件(0.04)	4件(0.04)
脱水(症)	—	9件(0.09)	9件(0.09)
血液濃縮傾向	—	1件(0.01)	1件(0.01)
心・血管障害(一般)	—	1例(0.01)	1例(0.01)
起立性低血圧	—	1件(0.01)	1件(0.01)
心筋・心内臓・心臓・弁膜障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
狭心痛	—	1件(0.01)	1件(0.01)
心拍数・心リズム障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
心悸亢進	—	1件(0.01)	1件(0.01)
血管(心臓外)障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
脳梗塞	—	1件(0.01)	1件(0.01)
血小板・出血凝血障害	—	1例(0.01)	1例(0.01)
血小板減少(症)	—	1件(0.01)	1件(0.01)
泌尿器系障害	—	11例(0.11)	11例(0.11)
頻尿	—	3件(0.03)	3件(0.03)
夜間頻尿	—	1件(0.01)	1件(0.01)
多尿	—	3件(0.03)	3件(0.03)
蛋白尿	—	1件(0.01)	1件(0.01)
腎機能異常	—	1件(0.01)	1件(0.01)
腎機能低下	—	1件(0.01)	1件(0.01)
腎機能悪化(脱水)	—	1件(0.01)	1件(0.01)
一般的全身障害	—	4例(0.04)	4例(0.04)
けん怠(感)	—	2件(0.02)	2件(0.02)
脱力(感)	—	2件(0.02)	2件(0.02)

[再審査終了時]

## (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

使用理由別副作用発現頻度

対 象 要 因	調 査 症 例 数	副 作 用 発 現 症 例 数	副 作 用 発 現 件 数	副 作 用 発 現 症 例 率 (%)
心性浮腫(うっ血性心不全)	5397	232	333	4.30
腎性浮腫	1682	60	81	3.57
肝性浮腫	1959	73	91	3.73
併発浮腫*	231	14	25	6.06
その他**	511	41	51	8.02
合 計	9780	420	581	4.29
検 定 結 果	$\chi^2$ -test, $P < 0.001$			

\*心性、腎性、肝性浮腫のうち2種類以上の併発

\*\*特発性浮腫をはじめとする心性、腎性、肝性以外の浮腫、及び浮腫以外の高血圧等の使用理由

使用理由別の副作用発現症例数、副作用発現件数及び副作用発現症例率は上表の通りであり、有意差 ( $P < 0.001$ ) が認められた。併発浮腫、及びその他の使用理由における発現率が他に比べて高かったが、特異的な副作用の種類はなかった。

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

(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

その他の副作用

過敏症<sup>注2)</sup> : 発疹 (0.1%未満)

注2) 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 9. 高齢者への投与

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

- (1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少をきたし、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (2) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮をきたし、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (3) 高齢者では低ナトリウム血症、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) 妊婦 (2カ月～6カ月) 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。[動物実験 (ラット、マウス) で、生後には消失する一過性の骨格異常が認められている。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[類薬で母乳中に移行することが報告されている。]

#### 1 1. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児では腎石灰化症があらわれるおそれがあるので、慎重に投与すること。  
(2) 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。

#### 1 2. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

#### 1 3. 過量投与

該当資料なし

<参考：ループ利尿剤過量投与時>

動脈硬化症の強い患者では脳血栓、心筋梗塞の危険性が増し、肝硬変では肝性昏睡の危険性が高まるので輸液等による電解質、水分の補給が必要となる。

#### 1 4. 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、更には穿孔を起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。）

#### 1 5. その他の注意

該当しない

#### 1 6. その他

該当資料なし

## 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」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響<sup>27)</sup>

アゾセミドを経口投与したところラット・マウスの一般症状、マウスの自発運動、睡眠延長作用、抗痙攣作用、鎮痛作用及び筋弛緩作用、ラットの体温、モルモットの鎮咳作用及びウサギの脳波に対して影響を示さなかった。

##### 2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響<sup>27)</sup>

ウサギにアゾセミド10mg/kg を静脈内投与すると呼吸及び心拍数に影響を及ぼさなかったが、一過性の血圧低下及び血流増加をわずかに認めた。経口投与においては、ほとんど影響を及ぼさなかった。また、イヌの1~20mg/kg の静脈内投与においては、用量依存的な血圧、血流等の心循環の低下がみられたが、一過性の反応であった。

##### 3) 末梢神経系に及ぼす影響<sup>27)</sup>

アゾセミドはラットの坐骨神経筋及び横隔膜神経筋に対して影響はなく、モルモットの局所麻酔作用に対して影響が認められなかったことより、末梢神経系に対する作用はないものと考えられた。

##### 4) 平滑筋に及ぼす影響<sup>27)</sup>

モルモットの摘出回腸、摘出気管筋に対して、抗アセチルコリン作用、抗塩化バリウム作用、抗セロトニン作用、抗ブラディキニン作用はほとんどみられず、ウサギの摘出血管に対して軽度の抗ヒスタミン作用を認めた。ラットの摘出非妊娠又は妊娠子宮に対しては、抗プロスタグランディン E<sub>2</sub>作用を含む各種抗メディエーター作用はなく、子宮律動に関しては抑制を示した。

##### 5) 消化器系に及ぼす影響<sup>27)</sup>

ラットの胃粘膜、拘束水浸ストレス潰瘍及びマウスの消化管輸送能に対して何ら影響を示さなかった。

##### 6) 血液系に及ぼす影響<sup>27)</sup>

ラットの全血凝固時間、プロトロンビン時間、Ca 再加凝固時間及び血小板凝集に対して影響を示さなかった。

##### 7) 腎尿細管における尿酸の再吸収に及ぼす影響<sup>28)</sup>

ラットの腎尿細管における尿酸の再吸収に関してアゾセミドの静脈内及び経口投与では、尿酸排泄抑制傾向は認められなかった。

##### 8) その他の一般薬理作用<sup>27)</sup>

ラットの肝機能、腎機能、耐糖能、聴覚、胆汁排泄、リンパ液分泌及びウサギにおける局所刺激作用に対して影響を及ぼさなかった。ラットの胃液分泌に対しては、フロセミドと同様抑制効果を示したが、利尿作用による体内水分量の移動による二次的な作用と考えられた。

#### (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<sup>29)</sup>

マウス、ラット及びウサギにおける LD<sub>50</sub> (mg/kg) は次のとおりであった。

アゾセミドの LD<sub>50</sub> 値 (95%信頼区間) : mg/kg

		経口	皮下	腹腔内	静脈内
dd 系 マウス	♂	6418 (5568~7397)	799 (758~842)	562 (506~625)	138 (125~152)
	♀	6350 (5735~7030)	762 (731~794)	602 (542~669)	146 (134~159)
Wistar 系 ラット	♂	2746 (2384~3164)	589 (543~638)	316 (286~350)	252 (237~269)
	♀	2545 (2239~2893)	639 (571~715)	287 (258~320)	260 (243~279)
日本白色種 ウサギ	♂	319 ( 238~ 426)	—	—	155 ( 96~250)
	♀	282 ( 194~ 410)			130 ( 95~177)

Litchfield & Wilcoxon 法

### (2) 反復投与毒性試験<sup>30-33)</sup>

ラット (40~640mg/kg/日)、イヌ (20~120mg/kg/日) における毒性学的無影響量及び確実中毒量は次のとおりであった。なお、中毒量での変化は休薬により回復するものであった。

試験方法	無影響量	確実中毒量
ラット5週間連続経口投与	40mg/kg/日	160mg/kg/日
イヌ13週間連続経口投与	20mg/kg/日未満	80mg/kg/日

ラット (10~707mg/kg/日)、イヌ (5~80mg/kg/日) における毒性学的無影響量及び確実中毒量は次のとおりであった。

試験方法	無影響量	確実中毒量
ラット26週間連続経口投与	10mg/kg/日	84mg/kg/日
イヌ26週間連続経口投与	5mg/kg/日	80mg/kg/日

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>34-36)</sup>

ラット経口投与における妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I)、ラット・マウス及びウサギにおける器官形成期投与試験 (Seg. II)、ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 (Seg. III) において親動物及び仔についての無影響量は次のとおりであった。

試験方法			無影響量	
			親動物	仔
Seg. I	ラット	♂	30mg/kg/日	10mg/kg/日
		♀	90mg/kg/日以上	90mg/kg/日以上
Seg. II	ラット	30mg/kg/日	30mg/kg/日 (胎仔) 90mg/kg/日 (生後産仔)	
	マウス	200mg/kg/日以下	約 200mg/kg/日	
	ウサギ	0.7mg/kg/日	0.7mg/kg/日	
Seg. III	ラット	30mg/kg/日	90mg/kg/日以上	

(4) その他の特殊毒性<sup>27, 37-41)</sup>

溶血性：溶血性はみられなかった。

腎毒性：ラットにおけるセファロスポリン系抗生物質セファロリジンとの併用試験では、腎障害の程度は軽度であった。

抗原性：モルモットを用いて、アナフィラキシーショック誘発試験及び抗体検査（PCA 反応、オクタロニー法寒天ゲル内沈降反応）の試験の結果、アゾセミドは抗原性は認められなかった。

変異原性：各種の変異原性試験の結果、アゾセミドには変異原性は認められなかった。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ダイアート錠 30mg、ダイアート錠 60mg

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：アゾセミド 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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、更には穿孔を起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。）

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ダイアート錠30mg：100錠（PTP10錠×10）、500錠（PTP10錠×50、バラ）、1,000錠（PTP10錠×100）

ダイアート錠60mg：100錠（PTP10錠×10）、500錠（PTP10錠×50、バラ）、1,000錠（PTP10錠×100）

### 7. 容器の材質

<PTP包装>

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ピロー：ポリエチレン、アルミ箔

個装箱：紙

<バラ包装>

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン+ポリエチレン  
（乾燥剤入り）

詰め物：ポリエチレン

個装箱：紙

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フロセミド、ブメタニド、トラセミド

## 9. 国際誕生年月日

該当資料なし

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：

ダイアート錠 30mg：1992年11月24日

ダイアート錠 60mg：2001年8月24日

ダイアート錠（旧販売名）：1987年3月31日

承認番号：

ダイアート錠 30mg：20400AMZ01265000

ダイアート錠 60mg：21300AMZ00664000

ダイアート錠（旧販売名）：(62AM) 第 413 号

## 11. 薬価基準収載年月日

ダイアート錠 30mg：1993年6月4日

ダイアート錠 60mg：2001年9月7日

ダイアート錠（旧販売名）：1987年5月28日（経過措置期間終了：2002年3月31日）

## 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

再審査結果通知年月日：1994年12月7日

再審査結果：薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。

## 14. 再審査期間

1987年3月31日～1993年3月30日

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
ダイアート錠 30mg	102708201	2139008F2028	612130353
ダイアート錠 60mg	102706801	2139008F1056	610454048

17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) (株) 三和化学研究所 社内資料 (臨床効果に関する資料) J511284
- 2) Kuzuya F : Int J Clin Pharmacol 21(1) : 10, 1983 J200073
- 3) Kuzuya F : Int J Clin Pharmacol 22(6) : 291, 1984 J200049
- 4) 大島研三 他 : 基礎と臨床 18(7) : 3025, 1984 J200037
- 5) 大島研三 他 : 基礎と臨床 18(8) : 4117, 1984 J200036
- 6) 大島研三 他 : 医学のあゆみ 130(1) : 70, 1984 J200414
- 7) 山田和生 他 : 基礎と臨床 18(9) : 4471, 1984 J200028
- 8) 大屋敬彦 : 基礎と臨床 18(11) : 5789, 1984 J200080
- 9) (株) 三和化学研究所 社内資料 (長期投与試験) J514371
- 1 0) 楽木宏実 他 : 新薬と臨床 38(6) : 929, 1989 J100429
- 1 1) Greven J, et al : Arzneim-Forsch 31(1)Nr 2 : 350, 1981 J200045
- 1 2) Greven J, et al : Arzneim-Forsch 31(1)Nr 2 : 346, 1981 J200044
- 1 3) Brater DC : Clin Pharmacol Ther 25 : 428, 1979 J200043
- 1 4) 林 元英 他 : 応用薬理 28(5) : 859, 1984 J200031
- 1 5) 林 元英 他 : 応用薬理 28(5) : 837, 1984 J200412
- 1 6) 鈴木良雄 他 : 日薬理誌 80 : 289, 1982 J200033
- 1 7) 林 元英 他 : 応用薬理 28(5) : 851, 1984 J200030
- 1 8) (株) 三和化学研究所 社内資料 (利尿作用の持続効果に関する検討) J510663
- 1 9) (株) 三和化学研究所 社内資料 (単回投与時薬物動態の比較検討) J501399
- 2 0) (株) 三和化学研究所 社内資料 (静脈内投与後の薬物動力学) J514189
- 2 1) 井上恒昭 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5233, 1984 J200413
- 2 2) 浅野敏久 他 : 薬学雑誌 104(11) : 1181, 1984 J200074
- 2 3) 浅野敏久 他 : 医薬品研究 15(6) : 1016, 1984 J200075
- 2 4) (株) 三和化学研究所 社内資料 (代謝経路に関する研究) J514188
- 2 5) (株) 三和化学研究所 社内資料 (経口投与後の排泄に関する研究) J514187
- 2 6) 承認時迄の調査+使用成績調査の累計
- 2 7) 林 元英 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5197, 1984 J200038
- 2 8) 中野万正 他 : CURRENT THERAPY 5(8) : 1279, 1987 J501914
- 2 9) 林 元英 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5017, 1984 J200022
- 3 0) 玉野静光 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5029, 1984 J200081
- 3 1) 玉野静光 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5068, 1984 J200023
- 3 2) 菅原 勉 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5113, 1984 J200025
- 3 3) 玉野静光 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5143, 1984 J200026
- 3 4) 早坂郁夫 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5176, 1984 J200076
- 3 5) 早坂郁夫 他 : 先天異常 24(2) : 111, 1984 J200099
- 3 6) 林 元英 他 : 基礎と臨床 18(10) : 5187, 1984 J200077
- 3 7) 朝枝伸幸 他 : J Toxicol Sci 9(Suppl I) : 73, 1984 J200097
- 3 8) (株) 三和化学研究所 社内資料 (変異原性試験) J514190
- 3 9) (株) 三和化学研究所 社内資料 (抗原性試験) J514191

- |      |             |               |         |
|------|-------------|---------------|---------|
| 4 0) | (株) 三和化学研究所 | 社内資料 (変異原性試験) | J514192 |
| 4 1) | (株) 三和化学研究所 | 社内資料 (変異原性試験) | J514193 |

## 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

国名	大韓民国
販売名	URETIN Tablets
会社名	SAMJIN PHARM. CO., LTD.
発売年	1991 年
剤型	錠剤
含量	60mg
効能・効果	心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫
用法・用量	通常成人 1 日 1 回 1 錠（アズセミドとして 60mg）を経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし