

# 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 2008 に準拠して作成

処方箋医薬品

降圧利尿剤  
日本薬局方 メフルシド錠  
**バイカロン<sup>®</sup>錠 25mg**  
BAYCARON<sup>®</sup> TABLETS 25mg

剤形	錠剤（素錠）
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	1錠中 日局メフルシド 25mg 含有
一般名	和名：メフルシド 洋名：Mefruside
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10月7日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2008年12月19日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1975年10月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 ® Bayer AG, Germany 登録商標
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本 IF は 2017 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。

# IF 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、IF と略す)の位置付け並びに IF 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 IF 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 IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF 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 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、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。

### [IF の様式]

- ①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。
- ②IF 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「IF 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。

### [IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF 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。

#### [IF の発行]

- ①「IF 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。  
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」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 IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF 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 IT 環境によっては必要に応じて MR 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 IF 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、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薬剤師等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、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、IF 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

IF 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。IF 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、IF 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

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 10
4. 有効成分の定量法…………… 10

## IV. 製剤に関する項目

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 用法及び用量…………… 14
3. 臨床成績…………… 14

## 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…………… 16
2. 薬理作用…………… 16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 20
3. 吸収…………… 21
4. 分布…………… 21
5. 代謝…………… 22
6. 排泄…………… 24
7. 透析等による除去率…………… 24

## 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…………… 25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 25
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 25
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 25
5. 慎重投与内容とその理由…………… 26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 27
7. 相互作用…………… 28
8. 副作用…………… 31
9. 高齢者への投与…………… 33
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 34
11. 小児等への投与…………… 34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 34
13. 過量投与…………… 34
14. 適用上の注意…………… 34
15. その他の注意…………… 34

16. その他	34
---------	----

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	37

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
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	40
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

#### X I. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

#### X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43

#### X III. 備考

その他の関連資料	44
----------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ドイツのバイエル社で開発されたバイカロン(一般名：メフルシド)はチアジド剤と同様に塩類排泄性の降圧・利尿作用を示すが、化学構造上、チアジド剤と異なるベンゼンスルホンアミド系の降圧利尿剤である。1967年よりドイツで市販され、わが国では1975年1月に利尿剤としてバイカロン錠が承認され、1975年10月より販売を開始した。1976年11月に「高血圧症(本態性,腎性)」について効能又は効果が追加承認され、1998年3月に再評価結果が通知された。その後、2008年10月に販売名変更に伴う再承認を受け、2008年12月に変更銘柄名で薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 緩やかな降圧作用を示し、しかも継続投与において安定した効果を示す。
- (2) 緩徐でかつ持続的な利尿効果を示すので、慢性浮腫(心性浮腫,腎性浮腫,肝性浮腫)にも用いられている。
- (3) 副作用発現率は3.07% (307例/10,013例)である。

総症例数10,013例中307例(3.07%) 381件の副作用が報告されている。主な副作用は食欲不振,胃部不快感等の胃腸症状75件(0.75%),尿酸値の上昇95件(0.95%),低カリウム血症66件(0.66%)等であった。(国内文献等に基づいて集計—再審査対象外)

なお,重大な副作用として,低ナトリウム血症,低カリウム血症,類薬で間質性肺炎・肺水腫が発現したとの報告がある。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名：

バイカロン錠 25mg

(2) 洋名：

BAYCARON TABLETS 25mg

(3) 名称の由来：

不明

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

メフルシド(JAN)

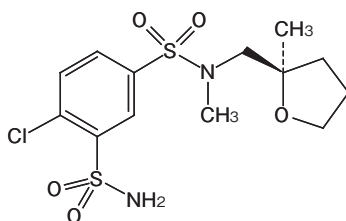
(2) 洋名(命名法)：

Mefruside (JAN, INN)

(3) ステム：

不明

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{13}H_{19}ClN_2O_5S_2$

分子量：382.88

### 5. 化学名(命名法)

4-Chloro-*N*-methyl-*N*-[(2*RS*)-2-methyltetrahydrofuran-2-ylmethyl]-3-sulfamoylbenzenesulfonamide

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

B-1500 (治験番号)

7. CAS 登録番号

7195-27-9



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

メフルシドの各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	1gを溶解するのに要した溶媒量(mL)	溶解性の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	0.9未満	極めて溶けやすい
アセトン	5.0	溶けやすい
メタノール	20	やや溶けやすい
エタノール(95)	60	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	350	溶けにくい
水	10,000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

ほとんど吸湿を認めない。

メフルシドの平衡吸湿度 (%)

湿度	32%RH	52%RH	75%RH	90%RH
保存期間				
21日	0	0.1	0.1	0.1

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：149～152℃

(5) 酸塩基解離定数：

$$pK_a = 8.81 \pm 0.03^{1)}$$

(6) 分配係数：

39 (pH7.0, 1-オクタノール/水系)

111.5 (pH7.0, クロロホルム/水系)

(7) その他の主な示性値：

旋光度：*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→10)は旋光性を示さない。

吸光度： $\lambda_{max} = 276\text{nm}$  及び  $285\text{nm}$ ,  $\lambda_{min} = 282\text{nm}$  (メタノール溶液)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

### (1) 固体状態での安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		無色透明ガラス容器 (気密)	2年	変化なし
苛酷試験	温度	30℃	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし
		60℃	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし
	湿度	40℃,82%RH	無色透明ガラス容器 (開放)	3ヵ月	変化なし
	光	直射日光	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし
		室内散乱光	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし

試験項目：外観, 融点, 示差走査熱量測定 (DSC), 吸光度, 薄層クロマトグラフィー (TLC), 赤外吸収スペクトル, 核磁気共鳴スペクトル (NMR), 含量

### (2) 溶液状態での安定性

保存条件			保存形態	保存期間	結果
中性	懸濁	30℃	—	30日	変化なし
	50%メタノール溶液	30℃	—	30日	変化なし
アルカリ性	2.5mol/L 水酸化ナトリウム溶液	60℃	—	6日	含量の低下及び TLC で分解物のスポットが認められた。
	1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	60℃	—	6日	含量の低下及び TLC で分解物のスポットが認められた。
	0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液 <sup>*1</sup>	60℃	—	6日	変化なし
	0.01mol/L 水酸化ナトリウム溶液 <sup>*1</sup>	60℃	—	6日	変化なし
	10mol/L 塩酸溶液	60℃	—	7日	含量の低下及び TLC で分解物のスポットが認められた。
酸性	5mol/L 塩酸溶液	60℃	—	7日	変化なし
	2.5mol/L 塩酸溶液	60℃	—	7日	変化なし
	1mol/L 塩酸溶液	60℃	—	7日	変化なし
	1mol/L 塩酸溶液 <sup>*1</sup>	60℃	—	7日	変化なし
	0.1mol/L 塩酸溶液 <sup>*1</sup>	60℃	—	7日	変化なし
	0.001mol/L 塩酸溶液 <sup>*1</sup>	60℃	—	7日	変化なし

※1：50%メタノール溶液

試験項目：含量及び薄層クロマトグラフィー (TLC)

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「メフルシド」の確認試験による。

- (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)
- (3) 炎色反応試験 (2)

## 4. 有効成分の定量法




日局「メフルシド」の定量法による。

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

有効成分 (1錠中)	日局メフルシド 25mg		
性状・剤形	白色・素錠(割線入り)		
外形			
規格	直径(mm) 7.1	厚さ(mm) 2.5	重量(mg) 130

#### (2) 製剤の物性 :

硬度 : 40 ~ 90N

質量偏差 : 15.0%以下

#### (3) 識別コード :

Y-BA25

#### (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 :

有効成分 (1錠中)	日局メフルシド 25mg
添加物	乳糖水和物, トウモロコシデンプン, メチルセルロース, ステアリン酸マグネシウム

#### (2) 添加物 :

上記(1)項参照

#### (3) その他 :

該当資料なし

### 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

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		PTP + 紙箱*1	5年1ヵ月	変化なし
			ポリエチレン容器*2	5年	変化なし
苛酷試験	温度	40℃*3	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし
		60℃*3	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃, 75%RH*4	PTP	6ヵ月	変化なし
			無色透明気密容器	6ヵ月	変化なし
		40℃, 82%RH*3	無色透明ガラス容器 (開封)	3ヵ月	変化なし
	光	直射日光*3	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし
		室内散乱光*3	無色透明ガラス容器 (気密)	3ヵ月	変化なし
		蛍光灯 (1,000lx)*5	PTP	60万lx・h	変化なし
			無色透明気密容器	60万lx・h	変化なし

\*1. 試験項目：外観, 溶出試験, 含量

\*2. 試験項目：外観, 硬度, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 崩壊試験, 溶出試験, 含量

\*3. 試験項目：外観, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 崩壊試験, 溶出試験, 含量

\*4. 試験項目：外観, 硬度, 崩壊試験, 含量

\*5. 試験項目：外観, 薄層クロマトグラフィー(TLC), 含量

#### 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)

該当しない

#### 7. 溶出性

日局「メルブシド錠」の溶出性による。すなわち、試験液に水 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、45 分間の溶出率は 85% 以上である。

#### 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「メフルシド錠」の確認試験による。

- (1) 融点測定法(メフルシド)
- (2) 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「メフルシド錠」の定量法による。

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

- 高血圧症(本態性, 腎性)
- 下記の慢性浮腫における利尿  
心性浮腫, 腎性浮腫, 肝性浮腫

### 2. 用法及び用量

メフルシドとして, 通常成人 1 日 25 ~ 50mg を経口投与する。この 1 日量を朝 1 回投与するか, または朝, 昼の 2 回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

ただし, 高血圧症に用いる場合には少量から投与を開始して徐々に増量すること。また, 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 :

二重盲検比較試験を含む国内 104 施設, 1,022 例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである<sup>2~7)</sup>。(有効率は“有効と認められるもの”以上を集計)

疾患名	有効率
本態性高血圧症	67.6% (605 例/895 例)
腎性高血圧症	68.9% (51 例/74 例)
心性浮腫, 腎性浮腫, 肝性浮腫	62.3% (33 例/53 例)

2) 村上元孝 他 : 医学のあゆみ 1976 ; 99 (9) : 710-726

3) 藤田嘉一 他 : 新薬と臨床 1974 ; 23 (1) : 57-67

4) 三條貞三 他 : 診療と新薬 1973 ; 10 (11) : 2545-2565

5) 稲垣義明 他 : 新薬と臨床 1977 ; 26 (2) : 194-209

6) 元田 憲 他 : 新薬と臨床 1977 ; 26 (2) : 220-224

7) 伊藤敬一 他 : 新薬と臨床 1980 ; 29 (8) : 1269-1276

#### (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 :

二重盲検比較試験によって, 本態性高血圧症, 心性浮腫, 腎性浮腫, 肝性浮腫に対する本剤の有用性が確認されている<sup>2, 3)</sup>。

2) 村上元孝 他 : 医学のあゆみ 1976 ; 99 (9) : 710-726

3) 藤田嘉一 他 : 新薬と臨床 1974 ; 23 (1) : 57-67

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

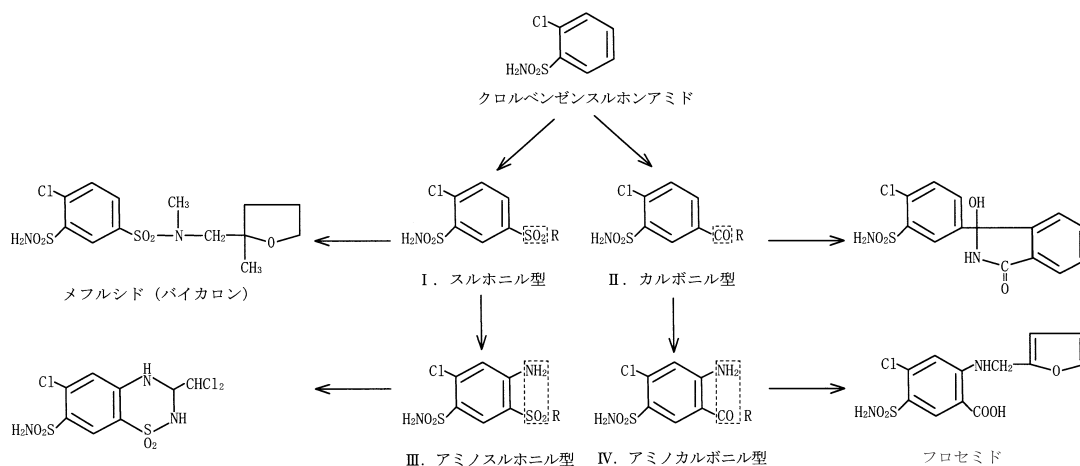
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

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

スルホニル型, カルボニル型, アミノスルホニル型(チアジド系), アミノカルボニル型(フロセミド)の4つのスルホンアミド系利尿剤のうち, 本剤はスルホニル型に属し, チアジド系利尿剤とフロセミドの中間的な薬剤である。本剤はチアジド系利尿剤と同様に塩類排泄性の降圧・利尿作用を示す。



注) III. アミノスルホニル型が通常チアジド剤と呼ばれている

### 2. 薬理作用

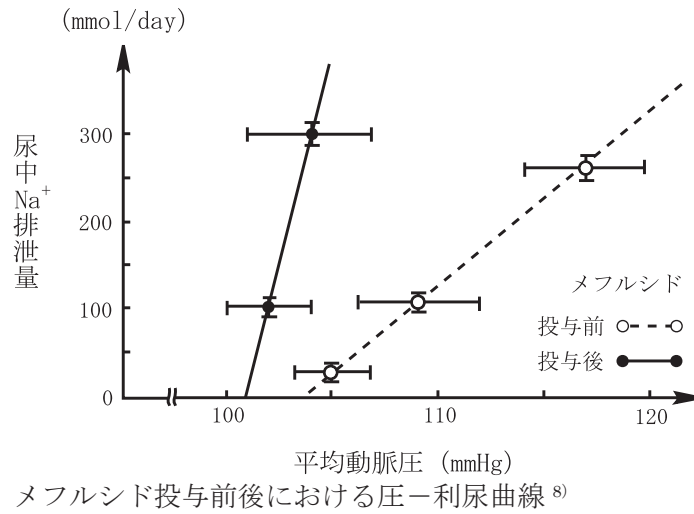
#### (1) 作用部位・作用機序：

##### 1) 降圧作用

Na 摂取量によって降圧機序が異なると考えられている。Na 高摂取下では主に Na 利尿作用によって圧-利尿曲線の傾きを増加させ, 降圧作用を示すと考えられる。一方, Na 低摂取下では心から糸球体までの血管抵抗の減少に基づく可能性が考えられている<sup>8)</sup>。

また, 水の排泄増加で循環血液量が減少することにより, 心拍出量が低下し降圧作用を示すと考えられる。





## 2) 利尿作用

ラットを用いた実験で、ヘンレ係蹄上行脚及び遠位尿細管におけるNa及び水の再吸収を抑制することにより、利尿作用を示すと考えられる<sup>9)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

### 1) ヒトでの作用

#### ① 降圧作用

- a) 高血圧症例で循環動態へ及ぼす影響をみた場合、投与初期には心拍出量(循環血漿流量)の減少、その後は全末梢血管抵抗の減弱が認められている<sup>10)</sup>。
- b) 高血圧症例で食塩摂取による血管反応性亢進の抑制<sup>11)</sup>及び交感神経終末におけるノルアドレナリン再吸収低下の改善が認められている<sup>12)</sup>。

#### ② 利尿作用

健康成人(アメリカ人)に経口投与した場合、利尿作用の発現は緩徐で、かつ持続的であり、Naに対して選択的に作用し、尿中Na/K値を高値に維持する<sup>13)</sup>。

### 2) 動物での作用

#### ① 降圧作用

- a) 腎性高血圧ラットを用いた実験で降圧作用が認められており、その作用は持続的である。また、DOCA高血圧ラット(Deoxycorticosterone acetate投与により副腎性高血圧を発症したラット)においても降圧作用が認められている<sup>14, 15)</sup>。
- b) SHR(高血圧自然発症ラット)を用いた実験で食塩負荷による血圧上昇を抑制することが認められている<sup>15)</sup>。

#### ② 利尿作用

ラットを用いた実験で、ヘンレ係蹄及び遠位尿細管におけるNa及び水の再吸収を抑制すると考えられている<sup>9)</sup>。

(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・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：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

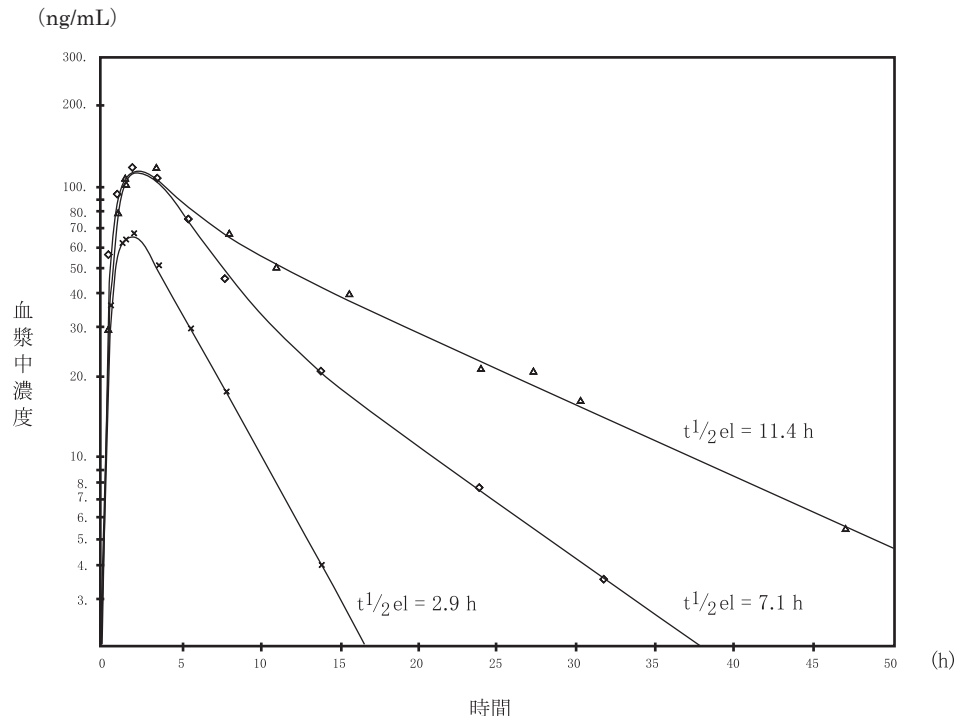
投与後 2.6 時間(健康成人, 50mg 単回経口投与, n=6) <sup>16)</sup>

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

健康成人(オランダ人 8 例)にメフルシド 25mg (2 例)又は 50mg (6 例)を経口投与した場合, 吸収は良好で, 最高血漿中濃度は 25mg 投与群で 2 及び 2.5 時間後, 50mg 投与群で 1.5 ~ 5.5 時間後に得られた。血漿中濃度の半減期は 25mg 投与群で 10.4 及び 12.5 時間, 50mg 投与群で 2.9 ~ 11.4 時間であった <sup>16)</sup>。



健康成人にメフルシド 50mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移 <sup>16)</sup>

(△：被験者 A.Ro., ◇：被験者 H.Ba., ×：被験者 S.Si.)

( $t^{1/2}_{el}$  : elimination half life : 消失半減期)

薬物動態パラメータ

投与量	例数	tmax (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
25mg	2	2, 2.5	10.4, 12.5
50mg	6	1.5 ~ 5.5	2.9 ~ 11.4

25mg 又は 50mg 単回経口投与

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-7.相互作用」の項を参照のこと。

(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 :

1-コンパートメントモデル又は 2-コンパートメントモデル<sup>16)</sup>

(2) 吸収速度定数 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

Ka (h<sup>-1</sup>) =0.685 ~ 2.97

(健康成人, 25 又は 50mg 単回経口投与, n=7)<sup>16)</sup>

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(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

<参考>外国人のデータ

CL<sub>tot</sub> (L/h) =22.5 ~ 129

(健康成人, 25 又は 50mg 単回経口投与, n=8)<sup>16)</sup>

CL<sub>R</sub> (mL/min) =2.5 ~ 5.4

(健康成人, 25 又は 50mg 単回経口投与, n=8)<sup>16)</sup>

(6) 分布容積 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

Vdss (L) =314 ~ 518

(健康成人, 25 又は 50mg 単回経口投与, n=8) <sup>16)</sup>

(7) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

<参考>動物のデータ

82%及び85% (*in vitro*, イヌ血漿 20 及び 30 $\mu$ g/mL 濃度時)

82.5 及び 77.0% (*in vivo*, イヌ 10mg/kg 静脈内投与時)

### 3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物のデータ

(1) 吸収

<sup>14</sup>C-メフルシドをラットの静脈内, 経口及び十二指腸内投与し, 排泄量, 胃及び小腸における吸収について検討した。その結果, 尿中及び糞便中への排泄量の割合が経口投与と静脈内投与でほぼ同じであったことから, 経口投与されたメフルシドの吸収は良好であると考えられた。また, 胃では一部が吸収されるが主として小腸で速やかに吸収され, 小腸では 1 時間以内に 90%が吸収されると考えられた <sup>17)</sup>。

(2) 腸肝循環

胆汁瘻を施したラットに <sup>14</sup>C-メフルシドを静脈内及び十二指腸内投与した結果, 投与量の約 40%が 24 時間以内に胆汁中に排泄され, その約 1/3 が再吸収された <sup>17)</sup>。

### 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

<参考>動物のデータ

出産約 2 日前の妊娠ラットに <sup>14</sup>C-メフルシド 10mg/kg を静脈内投与した結果, 胎盤内濃度は投与 30 分後では母体の平均濃度とほぼ同等であったが, 4 及び 24 時間後では 2 ~ 3 倍低かった。胎児では投与 24 時間後まで母体より 2 ~ 5 倍低濃度であった。胎児からの消失速度は母体と同程度かそれより速かった。

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

<参考>動物のデータ

出産後約10日目の哺乳中のラットに<sup>14</sup>C-メフルシド10mg/kgを静脈内投与した結果、乳汁中濃度は投与30分後では血液より約10倍、24時間後では1.5～4倍低かった。

(4) 髄液への移行性：

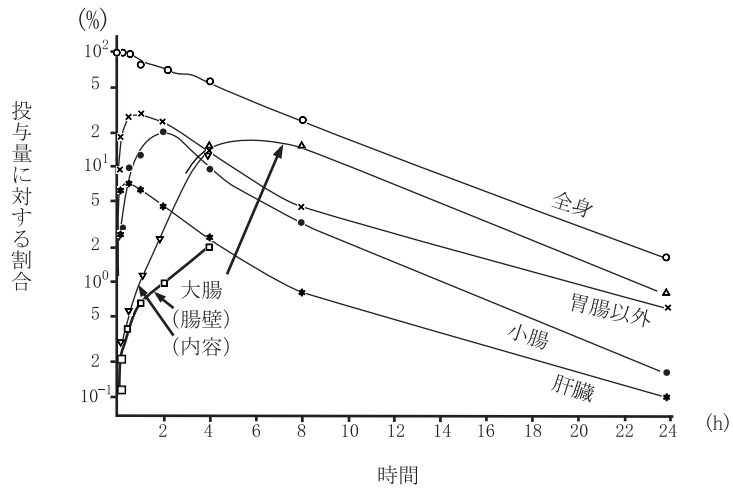
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ

<sup>14</sup>C-メフルシドをラットに10mg/kg経口投与し各臓器の分布状態をみた結果、30分後に肝及び腎に多く分布し、2時間後には小腸がピークになり、排泄は各臓器とも速やかであった<sup>17)</sup>。



<sup>14</sup>C-メフルシドを経口投与後の全身及び臓器分布量<sup>17)</sup>

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

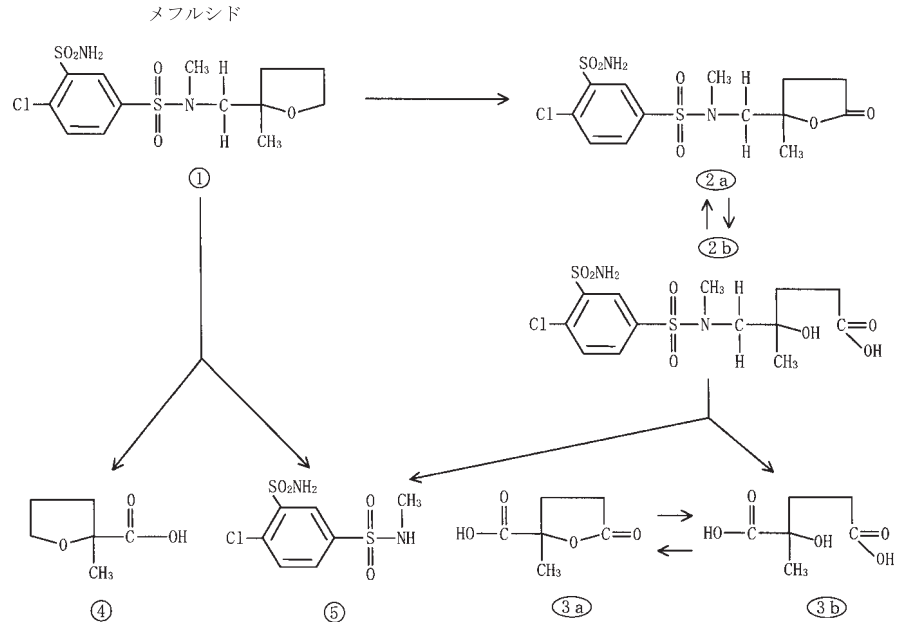
<参考>

1) 外国人のデータ

健康成人(オランダ人)にメフルシド50mgを単回経口投与した場合の尿中主代謝物は、ラクトン型とそれが開環したヒドロキシカルボン酸型であった。これら代謝物の排泄半減期はメフルシドより遅く、またメフルシドと同様の作用を有している<sup>16)</sup>。

2) 動物のデータ

<sup>14</sup>C-メフルシドをラットに静脈内投与し、尿中代謝物を同定確認した結果、6種の代謝物がみられた。主な代謝物はラクトン型(2a)とそれが開環したヒドロキシカルボン酸型(2b)であった<sup>17)</sup>。



(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：

代謝物のラクトン型とそれが開環したヒドロキシカルボン酸型は、未変化体と同様の作用を有している<sup>16)</sup>。

<参考>動物のデータ

ラットにメフルシド及び代謝物のラクトン型とそれが開環したヒドロキシカルボン酸型を静脈内投与し、電解質及び水の排泄増加を測定した結果、3化合物に差は認められなかった<sup>9)</sup>。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

健康成人4人にメフルシド50mgを単回経口投与したときの消失半減期は、ラクトン型が10～14時間(平均11.4時間)、開環したヒドロキシカルボン酸型が8～12.5時間(平均10.3時間)であった<sup>16)</sup>。

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路：

主として尿中<sup>17)</sup>

### (2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

健康成人にメフルシド 25mg 又は 50mg を単回経口投与したときの尿中排泄率は、未変化体 0.49%、ラクトン型 13.1%、開環したヒドロキシカルボン酸型 46.2%であった(いずれも外挿値)<sup>16)</sup>。

### (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



---

## 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(現段階では定められていない)

### 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, 急性腎不全の患者[腎機能を更に悪化させるおそれがある。]
- (2) 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[低ナトリウム血症, 低カリウム血症等の電解質失調を悪化させるおそれがある。]
- (3) 既往にチアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体)に対する過敏症を起こした患者[皮疹, 光線過敏症があらわれるおそれがある。]
- (4) 肝性昏睡の患者[血中アンモニア濃度を上昇させ症状を悪化させるおそれがある。]

#### <解説>

- (1) 無尿及び急性腎不全の患者に投与すると, 腎機能が更に悪化するおそれがある。
- (2) 本剤のナトリウム再吸収抑制作用により, 低ナトリウム血症を悪化させるおそれがある。また遠位尿細管に多量のナトリウムが流入しナトリウムとカリウムの交換が高まり, カリウムの排泄が増加し低カリウム血症を悪化させるおそれがある。
- (3) チアジド系薬剤等の類似化合物に対する過敏症を起こした患者に本剤を投与すると, 皮疹及び光線過敏症があらわれるおそれがある。
- (4) 肝性昏睡は血中アンモニア値の上昇が起因因子の一つとして考えられている。本剤の投与により低クロル性アルカローシスがあらわれることがあり, これにより血中アンモニア濃度が上昇し, 肝性昏睡の症状を悪化させるおそれがある。

### 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

該当しない

## 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 肝硬変の患者又は強心配糖体の治療を受けている患者〔連用により低カリウム血症等の電解質失調があらわれることがあるので、このような場合には十分なカリウム補給を行うなどの処置を行うこと。〕
  - (2) 心疾患のある高齢者、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、血液濃縮を来し、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〔低カリウム血症を起こすおそれがある。〕
  - (4) 肝疾患・肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させることがある。〕
  - (5) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者〔高尿酸血症、高血糖症を来し、痛風、血糖値の悪化や痛風が顕性化するおそれがある。〕
  - (6) 下痢、嘔吐のある患者〔電解質失調があらわれるおそれがある。〕
  - (7) 高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症の患者〔カルシウム貯留作用があり副甲状腺腫になるおそれがある。〕
  - (8) ジギタリス剤、グリチルリチン製剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又は ACTH の投与を受けている患者（「相互作用」の項参照）
  - (9) 乳児（「小児等への投与」の項参照）
  - (10) 減塩療法時の患者〔低ナトリウム血症等の副作用が起こるおそれがある。〕
  - (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
  - (12) 交感神経切除後の患者〔本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。〕
- (3)～(11)項は副作用の項参照

### <解説>

- (1) 肝硬変の患者では、本剤の連用により重症の低カリウム血症、肝性脳症があらわれることがある。また強心配糖体の治療を受けている患者では、低カリウム血症により強心配糖体の作用が増強され不整脈を起こすことがある<sup>a)</sup>。したがって、これらの患者には慎重に投与し、低カリウム血症の症状があらわれた場合にはカリウム補給を行うなどの処置を行う必要がある。
- (2) 心疾患のある高齢者、重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者では、本剤の利尿作用により急速な血漿量の減少と血液の濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (3) 本剤の投与により低カリウム血症の副作用が認められており、重篤な腎障害のある患者では更に低カリウム血症を起こしやすい可能性がある。
- (4) 本剤の投与により AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等の肝機能障害の副作用が認められたことから、肝疾患・肝機能障害のある患者には慎重投与とした。
- (5) 本剤の投与により高尿酸血症、高血糖症の副作用が認められており、痛風、糖尿病の素因のある患者では痛風、血糖値の悪化や痛風が顕性化するおそれがある。高尿酸血症は利尿剤の利尿作用により体液量が減少した結果、近位尿細管での尿酸の再吸収が増加すること、また利尿剤が尿酸と分泌輸送機構で競合することにより発現すると考えられている<sup>a)</sup>。一方、チアジ

ト系利尿剤は、インスリンの組織に対する感受性を低下させること、インスリンの分泌を低下させること、低カリウム血症により血糖上昇反応に対して膵臓のβ細胞のインスリン放出能が低下することにより血糖上昇作用を有すると考えられている<sup>9)</sup>。

- (6) 下痢、嘔吐のある患者は脱水や電解質失調を起こしている可能性があり、本剤の投与により低カリウム血症等の電解質失調があらわれるおそれがある。
- (7) 本剤の投与により近位尿細管でのカルシウム再吸収が増加し、カルシウム排泄が低下してカルシウム貯留作用を示す。高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症の患者では、このカルシウム貯留作用により副甲状腺腫になるおそれがある。
- (8) 「7.相互作用」の項参照
- (9) 「11.小児等への投与」の項参照
- (10) 減塩療法時に本剤を投与すると、ナトリウムが排泄され低ナトリウム血症が起こるおそれがある。
- (11) 「9.高齢者への投与」の項参照
- (12) 交感神経切除後の患者に本剤を投与すると、降圧作用が増強されるおそれがある。

## 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) 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、昼間に投与することが望ましい。
- (4) 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。**

### <解説>

- (1) 本剤の利尿作用により電解質失調、脱水があらわれることがあるので、少量から投与を開始し、症状の発現に十分注意する必要がある。特に、連用により低カリウム血症等の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。
- (2) (1)項参照
- (3) 本剤の半減期は数時間と長いことから、夕方から夜間にかけて服用すると就寝中に排尿することがあるので、夜間の休息が必要な患者には昼間に投与することが望ましい。
- (4) 本剤の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旨記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

### (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
バルビツール酸誘導体	起立性低血圧を増強することがある。	これらの薬剤の中樞抑制作用と利尿剤の降圧作用による。
あへんアルカロイド系麻薬		あへんアルカロイドの大量投与で血圧下降があらわれることが報告されている。
アルコール(飲酒)		アルコールは心血管系の抑制作用があり、利尿剤の降圧作用を増強する。
昇圧アミン(ノルアドレナリン等)	昇圧アミンの作用を減弱させるおそれがある。手術前の患者に使用する場合には一時休薬等の処置を行うこと。	ノルアドレナリン等の昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させる可能性が考えられる。
ツボクラリン及びその類似作用物質(ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物等)	麻痺作用を増強するおそれがある。手術前の患者に使用する場合には一時休薬等の処置を行うこと。	チアジド系利尿剤は低カリウム血症を起こすことによりツボクラリンの神経遮断作用を増強すると考えられている。
他の降圧剤(ACE阻害剤、 $\beta$ 遮断剤等)	降圧作用を増強させ、血圧低下を起こすおそれがあるので、降圧剤の用量調節等に注意すること。	$\beta$ 遮断剤、ACE阻害剤、Ca拮抗剤、 $\alpha$ 遮断剤、クロニジン、メチルドパとの併用により、降圧作用が増強される。
ジギタリス剤(ジゴキシン、ジギトキシン)	不整脈等を起こすおそれがある。血清カリウム値に十分注意すること。	低カリウム血症を起こし、ジギタリスの心臓毒性を増強する可能性が考えられる。
グリチルリチン製剤	血清カリウム値の低下があらわれやすくなる。	グリチルリチン製剤は低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を引き起こすことがある。したがって両剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	低カリウム血症を起こすおそれがある。	糖質副腎皮質ホルモンを併用するとカリウム排泄が促進され、低カリウム血症を起こすことがある。
糖尿病用剤(SU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。	カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対して膵臓の $\beta$ 細胞のインスリンを放出する能力が低下すると考えられている。また、末梢でのインスリン作用が影響を受けるとの考えもある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム	リチウム中毒(手指の振戦, せん妄, 痙攣等)を起こすおそれがある。血清リチウム濃度に注意すること。	チアジド系利尿剤の長期投与ではナトリウムの近位尿細管再吸収が代償的に増加し, その結果, リチウムの再吸収も同様に増加するといわれている。
コレステラミン	利尿降圧効果を減弱するおそれがある。	コレステラミンの吸着作用により, 利尿剤の吸収が阻害される。
非ステロイド系消炎鎮痛剤 (インドメタシン等)	利尿降圧効果を減弱するおそれがある。	非ステロイド系消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成抑制による水・Na 体内貯留傾向が, 本剤の水・Na 排泄作用に拮抗するためと考えられている。

<解説>

- (1) バルビツール酸誘導体により血管運動中枢及び心筋が抑制され, 末梢血管が拡張し血圧の低下を来す。そのため, 併用により降圧作用が増強される可能性がある<sup>o)</sup>。
- (2) アヘンアルカロイドの大量投与で血圧低下があらわれる。これは主として呼吸抑制による低酸素症から二次的にあらわれるものと考えられる。また, 末梢性に微小血管の拡張を来すが, モルヒネの直接作用及びヒスタミン遊離作用によると考えられる。そのため, 併用により降圧作用が増強される可能性がある<sup>o)</sup>。
- (3) 中等量のアルコールは血圧, 心拍出量, 心筋収縮力にはほとんど作用しないが, 血管運動中枢抑制作用と直接的な血管拡張作用を有する。そのため, 併用により降圧作用が増強される可能性がある<sup>o)</sup>。
- (4) チアジド系利尿剤は, ノルアドレナリン等の昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させる可能性が考えられるため, 昇圧アミンの作用を減弱させるおそれがある<sup>o)</sup>。本剤はチアジド系利尿剤と類似の作用を示すことから, 同様の相互作用を起こすおそれがある。
- (5) 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り筋弛緩を起こす。利尿剤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が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, ツボクラリンの作用を増強する<sup>o, o)</sup>。手術前の患者に使用する場合には一時休薬等の処置を行うこと。
- (6) 利尿剤は $\beta$ 遮断剤, ACE阻害剤, Ca拮抗剤,  $\alpha$ 遮断剤, クロニジン, メチルドパとの併用により, 降圧作用が増強される。特に, ACE阻害剤併用時には著明な降圧を起こすことがあり, 初回併用時に眠気, ふらつき感, 失神を来すこともある<sup>o)</sup>。初回投与は低用量から開始するなど, 降圧剤の用量調節等に注意すること。

- (7) チアジド系利尿剤は低カリウム血症を起こし、ジギタリス製剤の心臓毒性を増強する。ジギタリス製剤は心筋細胞膜の  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase と結合して強心作用を発現する。細胞外カリウムはこの結合部位でジギタリスと競合するため、細胞外カリウムが減少すると、より多量のジギタリスが結合し、心筋の収縮増加と不整脈が起こる<sup>o</sup>。本剤はチアジド系利尿剤と類似の作用を示すことから、同様の相互作用を起こすおそれがある。併用時は不整脈の発現に注意し、血清カリウム値に十分注意すること。
- (8) チアジド系利尿剤は腎の遠位尿細管におけるナトリウム再吸収を抑制するため、ナトリウムとカリウムの交換が高まり、カリウムの排泄が増加し低カリウム血症を来すことがある。また、グリチルリチンは低カリウム血症を主徴とした偽アルドステロン症を起こすことがある。したがって両剤の併用により低カリウム血症を増強する可能性がある<sup>o</sup>。本剤はチアジド系利尿剤と類似の作用を示すことから、同様の相互作用を起こすおそれがあり、本剤とグリチルリチン製剤の併用により低カリウム血症を来した症例が報告されている。
- (9) 副腎皮質ホルモンには鉱質コルチコイド(アルドステロン等)と糖質コルチコイドがあり、鉱質コルチコイドは遠位尿細管に作用し、ナトリウムの再吸収とカリウム、水素イオンの尿中排泄を増加する。ヒドロコルチゾンアルドステロンの 1/1000 の鉱質コルチコイド活性を有する。そのため、カリウム排泄型利尿剤と副腎皮質ホルモン剤を併用するとカリウム排泄が促進され、低カリウム血症を起こすことがある<sup>o</sup>。
- (10) チアジド系利尿剤は、インスリンの組織に対する感受性を低下させること、インスリンの分泌を低下させること、低カリウム血症により血糖上昇反応に対して膵臓の $\beta$ 細胞のインスリン放出能が低下することにより血糖上昇作用を有すると考えられている<sup>b, o</sup>。本剤はチアジド系利尿剤と類似の作用を示すことから、同様の相互作用を起こすおそれがある。
- (11) リチウムは主にナトリウムとともに近位尿細管で再吸収され、遠位尿細管(チアジド系利尿剤の主作用部位)ではわずかしか再吸収されない。チアジド系利尿剤の長期投与では、ナトリウムの近位尿細管再吸収が代償的に増加し、その結果、リチウムの再吸収も同様に増加するといわれている<sup>o</sup>。本剤はチアジド系利尿剤と類似の作用を示すことから、同様の相互作用を起こすおそれがある。併用時はリチウムの中毒症状(手指の振戦, せん妄, 痙攣等)に注意し、血清リチウム濃度に注意すること。
- (12) 陰イオン交換樹脂であるコレスチラミンが消化管でチアジド系利尿剤のような酸性薬剤に結合することにより、利尿剤の吸収が抑制される<sup>o</sup>。

(13) 非ステロイド性消炎鎮痛剤がプロスタグランジン合成を抑制して、水・塩類の体内貯留が生じるため、チアジド系製剤の水・塩類排泄作用に拮抗すると考えられている<sup>6,7)</sup>。本剤はチアジド系利尿剤と類似の作用を示すことから、同様の相互作用を起こすおそれがある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要：

総症例数 10,013 例中 307 例(3.07%) 381 件の副作用が報告されている。主な副作用は食欲不振, 胃部不快感等の胃腸症状 75 件(0.75%), 尿酸値の上昇 95 件(0.95%), 低カリウム血症 66 件(0.66%)等であった。(国内文献等に基づいて集計-再審査対象外)

### (2) 重大な副作用と初期症状：

#### 重大な副作用

- 1) 低ナトリウム血症(頻度不明)：倦怠感, 食欲不振, 嘔気, 嘔吐, 痙攣, 意識障害等を伴う低ナトリウム血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, 直ちに適切な処置を行うこと。
- 2) 低カリウム血症(頻度不明)：倦怠感, 脱力感, 不整脈等を伴う低カリウム血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, 直ちに適切な処置を行うこと。

#### <解説>

医薬品医療機器総合機構においてチアジド系利尿薬及び本剤を含むチアジド系類似薬の副作用報告を検討した結果, 「低ナトリウム血症」, 「低カリウム血症」が集積している。

#### 重大な副作用(類薬)

間質性肺炎・肺水腫：類似化合物(ヒドロクロロチアジド)で報告されているのでこのような副作用が発現した場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

#### <解説>

類似化合物(ヒドロクロロチアジド)で間質性肺炎, 肺水腫が発現したとの報告がある。

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 <sup>注)</sup>		AST(GOT), ALT(GPT)の上昇	LDHの上昇
代謝異常 <sup>注)</sup>	高尿酸血症, 高血糖症		低クロル性アルカローシス
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	光線過敏症	
消化器	悪心, 嘔吐, 胃部不快感, 食欲不振	便秘, 下痢, 口内炎, 口渇	
精神神経系	眩暈	頭重感	
循環器	起立性低血圧		
その他	脱力感		紫斑

注) 異常が認められた場合には, 投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

(国内文献等に基づいて集計－再審査対象外)

調査症例数	10,013
副作用発現症例数	307
副作用発現件数	381
副作用発現症例率	3.07%
副作用の種類	副作用発現件数(%)
<b>神経系</b>	
めまい	12 (0.12)
不眠	3 (0.03)
頭重感	3 (0.03)
<b>消化器症状</b>	
食欲不振	19 (0.19)
悪心・嘔吐	15 (0.15)
胃部不快感	16 (0.16)
便秘	7 (0.07)
下痢	4 (0.04)
口内炎	5 (0.05)
口渇	5 (0.05)
胃腸障害	4 (0.04)
<b>皮膚症状</b>	
発疹	15 (0.15)
日光皮膚炎	2 (0.02)
<b>呼吸循環系</b>	
起立性低血圧	10 (0.10)



副作用の種類	副作用発現件数(%)
<b>その他</b>	
脱力感	26 (0.26)
尿酸値上昇	95 (0.95)
AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇	4 (0.04)
低カリウム血症	66 (0.66)
低クロル血症	5 (0.05)
その他	21 (0.21)

(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 :

**禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>**

(3) 既往にチアジド系薬剤又はその類似化合物(例えばクロルタリドン等のスルホンアミド誘導体)に対する過敏症を起こした患者〔皮疹, 光線過敏症があらわれるおそれがある。〕

**その他の副作用 <抜粋>**

種類 \ 頻度	頻度		
	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>(注)</sup>	発疹	光線過敏症	

注) 異常が認められた場合には, 投与を中止すること。

## 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来し, 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来し, 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。

<解説>

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く, 副作用が発現しやすいので, 慎重に投与する必要がある。特に, 心疾患のある高齢者では, 本剤の利尿作用により急速な血漿量の減少と血液の濃縮を来し, 脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

## 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与による胎児, 新生児に対する安全性及び授乳中の投与による乳児に対する安全性は確立していない。〕

<解説>

動物実験でメフルシドは胎児及び母乳中へ移行することが認められている。

VII. 薬物動態に関する項目-4- (2)及び(3)参照。

## 11. 小児等への投与

乳児は電解質のバランスがくずれやすいため慎重に投与すること。

<解説>

一般に乳児は電解質バランスがくずれやすいため副作用が発現しやすいので、慎重に投与する必要がある。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 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。〕

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として, 「薬剤交付時」の注意を記載している。

## 15. その他の注意

該当しない(現段階では定められていない)

## 16. その他

該当しない

## 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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

各種実験動物を用いたメフルシドの一般薬理試験の概要は次のとおりである。

試験項目	動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	成績	
症状観察 <sup>18)</sup>	マウス	i.p., p.o.	10,100,1000	1000mg/kg,i.p.でごくわずかな鎮静傾向。p.o.では影響なし。	
	ラット	i.p., p.o.	10,100,1000	1000mg/kg,i.p.でごくわずかな鎮静傾向。p.o.では影響なし。	
	イヌ	p.o.	20,320	影響なし	
中枢神経系	自発運動 <sup>18)</sup> (photocell 法)	マウス	p.o.	10,100	用量-反応相関はみられないが、やや運動量の減少傾向。
	体制機能 <sup>18)</sup> (回転カゴ法, 回転棒法)	マウス	i.p.	10,100	影響なし
	(懸垂試験)	マウス	p.o.	10,100	影響なし
	(正向反射)	マウス	p.o.	10,100	影響なし
	(脊髄反射)	ネコ	i.p.	50,100	影響なし
	抗痙攣作用 <sup>18)</sup> (最大電撃痙攣法)	マウス	i.p.	10,100	100mg/kg でわずかな抗ES (Electric Shock) 痙攣作用。
	(薬物性痙攣法)	マウス	i.p.	10,100	影響なし
	馴化作用 <sup>18)</sup>	マウス	p.o.	10,100	影響なし
	麻酔増強作用 <sup>18)</sup>	マウス	p.o.	10,100	影響なし
	体温 <sup>18)</sup>	ラット	p.o.	30,100	影響なし
	自発脳波 <sup>18)</sup>	ウサギ	i.p.	200	影響なし
	抗トレモリン作用 <sup>18)</sup>	マウス	s.c.	10,100	影響なし
鎮痛・消炎作用 <sup>18)</sup>	(Phenylquinone 法)	マウス	p.o.	10,100	100mg/kg でアスピリンと同程度の鎮痛作用及び抗浮腫作用。
	(Carrageenin 法)	ラット	p.o.	10,100	100mg/kg でアスピリンと同程度の鎮痛作用及び抗浮腫作用。

試験項目		動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	成績
呼吸・循環器系	呼吸, 血圧, 心拍数, 心電図	イヌ	i.v.	1 ~ 10,30	30mg/kg で呼吸数の増加, 血圧低下, 心拍数減少, 第II誘導のR及びS波低下。
	心機能, 血行動態	イヌ	i.v.	10,30	10mg/kg で拡張期大動脈圧, 最大左心室圧, 最大左心室内圧上昇速度のごく軽度の低下, 心拍出量, 大腿動脈血流量の軽度増加。10分後に回復。 30mg/kg で収縮期大動脈圧, 拡張期大動脈圧, 最大左心室圧の下降, 左心室拡張期圧の上昇, 心拍数の減少に伴う拍出量の増加と駆出時間の延長, 平均大腿動脈血流量の増加傾向。10分後にほぼ回復。
呼吸・循環器系	両側総頸動脈血流遮断及び窒息時の血圧変化	イヌ	i.v.	10	影響なし
	ノルアドレナリン, アドレナリン, アセチルコリン, ヒスタミンによる血圧変化	イヌ	i.v.	10	影響なし
	摘出心臓	モルモット	in vitro	10 <sup>-3</sup> (mol/L)	影響なし
自律神経・平滑筋	摘出回腸 <sup>18)</sup>	モルモット	in vitro	10 <sup>-5</sup> (mol/L)	影響なし
	摘出胃 <sup>18)</sup>	ラット	in vitro	10 <sup>-5</sup> (mol/L)	影響なし
	瞳孔 <sup>18)</sup>	マウス	p.o.	10,100	影響なし
消化器系	腸管輸送能 <sup>18)</sup>	マウス	p.o.	10,100	影響なし
泌尿・生殖器系	摘出子宮 <sup>18)</sup> (妊娠, 非妊娠, 自動運動)	ラット	in vitro	10 <sup>-5</sup> (mol/L)	影響なし
血液	血液凝固 <sup>18)</sup>	正常ラット, フルファリン処置ラット	p.o.	0.1 ~ 100	正常ラットでは影響なし。フルファリン処置ラットでは延長傾向。
	血糖, 血清脂質 <sup>18)</sup>	ラット	p.o.	1,10,100	影響なし
	電解質, 尿酸, 尿素, 糖, pH <sup>9)</sup>	ラット	p.o.	1.2 ~ 5	1.2mg/kg ではKがわずかに低下。5mg/kg ではClが有意に低下, pHが上昇。尿酸がわずかに上昇したが2日後には回復。

試験項目		動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	成績
血液	電解質, 尿酸, 尿素, 糖, pH <sup>9)</sup>	イヌ	p.o.	15,60,250	Kは用量に関係なくわずかに低下, 15,60mg/kgでは85日目に回復, いずれの投与量, 投与期間においても3.0mmol/L以上。

(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 :

急性毒性<sup>19)</sup> :

LD<sub>50</sub> (mg/kg)

投与経路 \ 使用動物	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
皮下	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
腹腔内	5,500	5,200	9,800	10,500

※中毒症状として, 腹腔内投与ではラットで行動性低下, 腹位, 体温降下, 血涙, 瞳孔散大, 眼瞼下垂, 横臥, 流涙, 刺激反射及び撤退反射の消失が認められ, マウスで行動性低下, 腹位及び体温降下が認められた。腹腔内投与による死亡例の直接的死因は呼吸停止と考えられた。経口及び皮下投与ではマウスで行動性低下が認められた。

(2) 反復投与毒性試験 :

1) 亜急性毒性

ラットに 78, 313, 1,250, 5,000mg/kg/日を4週間経口投与した結果, 雌雄ともに 5,000mg/kg 投与群で死亡例が認められ, 体温低下, 流涙及び血涙などが散見された。

雄性においては, 78mg/kg 以上の群で血清 Cl の減少, 313mg/kg 以上の群で体重増加の抑制, BUN の増加, 血清 K の減少, 1,250mg/kg 以上の群で PSP (Phenolsulfonphthalein) 排泄能の亢進, 5,000mg/kg の群で飼料摂取量の低下, 血清蛋白の増加, 血清コレステロールの増加, ICG (Indocyanine green) 排泄能の促進が認められた。

雌性においては, 78mg/kg 以上の群で血清 K の減少, 313mg/kg 以上の群で血清 Cl の減少, 1,250mg/kg 以上の群で ALT (GPT) の軽度の増加, 血清コレステロールの増加, 5,000mg/kg の群で体重増加の抑制, 飼料摂取量の低下, BUN の増加が認められた。

組織検査では, 雌雄の 5,000mg/kg の群に尿細管腔の拡張, 雌雄の 78mg/kg 以上の群に尿細管腔内カルシウム沈着, 雄性の 1,250mg/kg 以上及び雌性の 313mg/kg 以上の群に上皮性多核細胞の出現がみられた<sup>19)</sup>。

## 2) 慢性毒性

① ラットに 20, 39, 78, 156, 313, 625mg/kg/日を 24 週間経口投与した。その結果, 313mg/kg 以上の群で体重増加の抑制, 水摂取量の増加, 投与全群で尿量の増加, 尿中 K 及び尿中蛋白濃度の減少が認められた。尿 pH は増加傾向であり, 尿中 Na は 39 及び 156mg/kg 以上の群で減少傾向が認められた。

組織検査では, 39mg/kg 以上の群で尿細管腔内カルシウム沈着, 156mg/kg 以上の群で尿細管腔の拡張が認められた。その他, 近位尿細管上皮細胞の限局性の膨化及び管腔の狭小化, 糸球体の変化, 上皮性多核細胞の出現等は対照群にもみられたが, メフルシド投与群では出現頻度の増加が認められた<sup>20)</sup>。

② イヌに 5, 20, 80, 240mg/kg/日を 52 週間経口投与した。その結果, 240mg/kg の群で体重増加の抑制, 食欲の抑制が認められた。血清 K の減少, 血漿尿素の増加, 総蛋白の減少, 血漿中総還元性物質(糖)の増加が認められたが, いずれも正常範囲内であった。

## (3) 生殖発生毒性試験 :

1) ラットに妊娠 8 ~ 14 日まで又は 9 ~ 14 日まで 10, 100mg/kg/日を経口投与した結果, 100mg/kg の群で胚の死亡率について対照群と有意差が認められたが, 催奇形性は認められなかった。出生児の育成試験においても特に異常は認められなかった。

2) マウスに妊娠 7 ~ 13 日まで 10, 100mg/kg/日を経口投与した結果, 胎児死亡率は対照群と差は認められなかったが, 着床痕は対照群より有意に多かった。催奇形性は認められず, 出生児の育成試験においても特に異常は認められなかった。

## (4) 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

(1) 製剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：なし

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

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)：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法-(3)(4)及び「14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

バイカロン錠 25mg：100錠(10錠×10)

1,000錠(10錠×100)

### 7. 容器の材質

PTP包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔)+紙箱

バラ包装：ポリエチレン容器, ポリプロピレンキャップ

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

メフルシド錠 25mg (日医工)

同効薬：

トリクロルメチアジド

ヒドロクロロチアジド

フロセミド

トリパミド

#### 9. 国際誕生年月日

1967年4月18日

#### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
バイカロン錠 25mg	2008年10月7日 (販売名変更に伴う再承認)	22000AMX02286000 (販売名変更に伴う再承認)
バイカロン錠 (旧販売名)	1975年1月20日	(50AM)第65号

#### 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
バイカロン錠 25mg	2008年12月19日 (変更名柄名での収載日)
バイカロン錠 (旧販売名)	1975年9月22日 (経過措置期間終了：2009年8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

効能・効果追加一部変更承認：1976年11月27日〔高血圧症(本態性, 腎性)〕

#### 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：1998年3月12日

内容：「製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項各号いずれにも該当しない。」と判定された。



	承認内容	再評価結果
効能・効果	1) 下記の慢性浮腫における利尿 心性浮腫, 腎性浮腫, 肝性浮腫 2) 高血圧症(本態性, 腎性)	承認内容と同じ
用法・用量	メフルシドとして, 通常成人 1 日 25 ～ 50mg を経口投与する。この 1 日 量を朝 1 回投与するか, または朝, 昼の 2 回に分けて経口投与する。な お, 年齢, 症状により適宜増減する。 ただし, 悪性高血圧に用いる場合 は, 通常, 他の降圧剤と併用するこ と。	メフルシドとして, 通常成人 1 日 25 ～ 50mg を経口投与する。この 1 日 量を朝 1 回投与するか, または朝, 昼 の 2 回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。 ただし, 高血圧症に用いる場合には 少量から投与を開始して徐々に増量 すること。また, 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。

※ 下線部は再評価対象の効能・効果

#### 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
バイカロン錠 25mg	102687002	2135001F1128	620008677

#### 17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 工藤 章 他：基礎と臨床 1972 ; 6 (12) : 2557-2570
- 2) 村上元孝 他：医学のあゆみ 1976 ; 99 (9) : 710-726
- 3) 藤田嘉一 他：新薬と臨床 1974 ; 23 (1) : 57-67
- 4) 三條貞三 他：診療と新薬 1973 ; 10 (11) : 2545-2565
- 5) 稲垣義明 他：新薬と臨床 1977 ; 26 (2) : 194-209
- 6) 元田 憲 他：新薬と臨床 1977 ; 26 (2) : 220-224
- 7) 伊藤敬一 他：新薬と臨床 1980 ; 29 (8) : 1269-1276
- 8) Saito, F. et al. : Hypertension 1996 ; 27 (4) : 914-918
- 9) Meng, K. et al. : Arzneimittel. -Forsch. Drug Res. 1967 ; 17 : 659-671
- 10) 木川田隆一 他：診療と新薬 1976 ; 13 (9) : 1935-1946
- 11) 山崎英彰 他：脈管学 1982 ; 22 (6) : 688-688
- 12) 木村 忍 他：高血圧 1982 ; 5 (1) : 22-22
- 13) Santos, R. J. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. 1970 ; 3 (1) : 14-20
- 14) 岡 太一 他：基礎と臨床 1973 ; 7 (5) : 1040-1051
- 15) 矢岡 修 他：基礎と臨床 1984 ; 18 (3) : 799-806
- 16) Fleuren, H. L. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 17 : 59-69
- 17) Duhm, B. et al. : Arzneimittel. -Forsch. Drug Res. 1967 ; 17 : 672-687
- 18) 津曲立身 他：基礎と臨床 1973 ; 7 (5) : 1030-1039
- 19) 枝長正修 他：基礎と臨床 1973 ; 7 (5) : 1003-1018
- 20) 枝長正修 他：基礎と臨床 1973 ; 7 (5) : 1019-1029

2. その他の参考文献

- a) M.N.G.Dukes 編：メイラー医薬品の副作用大辞典第 12 版, 西村書店 1998 ; 512-523
- b) 堀 美智子 監修：改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 197-197
- c) 仲川義人 編：医薬品相互作用第 2 版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 380-387
- d) 堀 美智子 監修：改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 214-214
- e) 仲川義人 編：医薬品相互作用第 2 版, 医薬ジャーナル社 1998 ; 744-745
- f) 堀 美智子 監修：改訂 2 版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 283-283

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売していない)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり, オーストラリア分類とは異なる。

**【使用上の注意】**妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与  
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与による胎児, 新生児に対する安全性及び授乳中の投与による乳児に対する安全性は確立していない。]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C(2016年12月)* <sup>1</sup>

\*1 : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) <<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> 2017年1月13日アクセスより

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：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.

#### (2) 小児等への投与に関する情報

該当資料なし

---

### XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし