

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

利尿降圧剤

日本薬局方 フロセミド錠

フロセミド錠 10mg 「NIG」

フロセミド錠 20mg 「NIG」

フロセミド錠 40mg 「NIG」

Furosemide Tab.

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	10mg：1錠中 フロセミド 10mg 含有 20mg：1錠中 フロセミド 20mg 含有 40mg：1錠中 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		錠 10mg	錠 20mg	錠 40mg
	製造販売承認	2017年2月15日	2018年1月24日	2018年1月24日
	薬価基準収載	2022年6月17日	2022年6月17日	2022年6月17日
	発売年月日	2017年6月16日	1999年7月9日	2006年1月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 発売元：日医工株式会社 製造販売元：日医工岐阜工場株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/			

本IFは2022年6月改訂（第24版，承継に伴う改訂）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、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IF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-IF）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-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<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-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式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-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

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2013」（以下、「IF記載要領2013」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、「IF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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、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ある。

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。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	20
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .	20
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	20
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	25
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	25
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	26
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	27
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	27
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	27
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	28
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .	28
4. 有効成分の定量法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
IV. 製剤に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
1. 剤形	4	5. 慎重投与内容とその理由	28
2. 製剤の組成	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4	7. 相互作用	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 副作用	31
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	9. 高齢者への投与	36
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	36
7. 溶出性	11	11. 小児等への投与	36
8. 生物学的試験法	17	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	17	13. 過量投与	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	17	14. 適用上の注意	37
11. 力価	17	15. その他の注意	37
12. 混入する可能性のある夾雑物	17	16. その他	37
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	17	IX. 非臨床試験に関する項目	38
14. その他	17	1. 薬理試験	38
V. 治療に関する項目	18	2. 毒性試験	39
1. 効能又は効果	18	X. 管理的事項に関する項目	40
2. 用法及び用量	18	1. 規制区分	40
3. 臨床成績	18		

2.	有効期間又は使用期限	40
3.	貯法・保存条件	40
4.	薬剤取扱い上の注意点	40
5.	承認条件等	40
6.	包装	40
7.	容器の材質	40
8.	同一成分・同効薬	40
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	41
11.	薬価基準収載年月日	41
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	42
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	42
14.	再審査期間	42
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	42
16.	各種コード	42
17.	保険給付上の注意	42
X I.	文献	43
1.	引用文献	43
2.	その他の参考文献	43
X II.	参考資料	44
1.	主な外国での発売状況	44
2.	海外における臨床支援情報	44
X III.	備考	45
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	45
2.	その他の関連資料	49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、フロセミドを有効成分とする利尿降圧剤である。

40mg 製剤の「フロセミド錠「ナカノ」」及び「フロセミド錠 20「タイヨー」」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、それぞれ 1971 年 8 月 4 日、1999 年 2 月 26 日に承認を取得した。

1994 年 6 月 2 日、「フロセミド錠「ナカノ」」は「医薬品再評価結果平成 6 年度（その 1）」（平成 6 年 6 月 2 日 薬発第 515 号）を受けて、効能・効果「妊娠中毒症・妊娠浮腫」を削除した。

「フロセミド錠 10mg「武田テバ」」は、武田テバファーマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 2 月 15 日に承認を取得し、2017 年 6 月 16 日に販売を開始した。（薬食発 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき承認申請）

以下の販売名変更を行った。

承認年月日	販売名	旧販売名
2005 年 9 月 30 日	フロセミド錠 40「タイヨー」	フロセミド錠「ナカノ」
2014 年 1 月 17 日	フロセミド錠 20mg「テバ」	フロセミド錠 20「タイヨー」
2014 年 1 月 17 日	フロセミド錠 40mg「テバ」	フロセミド錠 40「タイヨー」
2018 年 1 月 24 日	フロセミド錠 20mg「武田テバ」	フロセミド錠 20mg「テバ」
2018 年 1 月 24 日	フロセミド錠 40mg「武田テバ」	フロセミド錠 40mg「テバ」

2022 年 6 月 1 日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「武田テバ」から「NIG」に変更した。

2022 年 6 月 17 日に薬価収載され、日医工株式会社が販売することとなった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、フロセミドを有効成分とする利尿降圧剤である。
- (2) 本剤の無包装条件下での安定性（光に対する安定性）を考慮し、フィルムコーティング錠にしている。
- (3) 錠剤両面に成分名・含量を印字した。
- (4) 重大な副作用（頻度不明）として、ショック、アナフィラキシー、再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、血小板減少、赤芽球癆、水疱性類天疱瘡、難聴、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、心室性不整脈（Torsades de pointes）、間質性腎炎、間質性肺炎の報告がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フロセミド錠 10mg 「NIG」

フロセミド錠 20mg 「NIG」

フロセミド錠 40mg 「NIG」

(2) 洋名

Furosemide Tab.

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フロセミド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

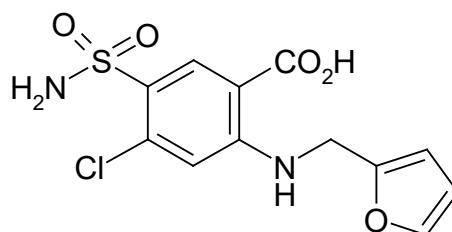
Furosemide (JAN, INN, USP, EP, IP) , furosemid (DAB)

furosemide/frusemide (BP) , furosémide (FP)

(3) ステム

フロセミド型の利尿薬 : -semide

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

特になし

7. CAS 登録番号

54-31-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。
光によって徐々に着色する。(無臭である。)

(2) 溶解性

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリル又は酢酸(100)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。希水酸化ナトリウム試液に溶ける。
アセトンにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくい。

各種溶媒に対する溶解度

溶媒	フロセミド1gを溶解するのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	0.9~1.1	溶けやすい
メタノール	26~28	やや溶けやすい
アセトン	11~13	やや溶けやすい
エタノール (95)	80~95	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	390~450	溶けにくい
水	15,000以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	15,000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約205℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 3.9±0.1¹⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

フロセミドは化学的に安定な物質であり、温度・湿度には比較的安定であるが、光によって徐々に着色する。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「フロセミド」の確認試験の項による。

- (1) 芳香族第一アミンの定性反応により確認する。
- (2) 紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し確認する。
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により確認する。

4. 有効成分の定量法




日本薬局方「フロセミド」の定量法の項による。

0.1mol/L水酸化ナトリウム液での滴定。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	フロセミド錠 10mg 「NIG」	フロセミド錠 20mg 「NIG」	フロセミド錠 40mg 「NIG」
性状	微赤色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入り フィルムコーティング錠	
外形			
直径 (mm)	6.1	6.1	7.6
厚さ (mm)	3.1	3.1	3.8
質量 (mg)	95	97	191

(2) 製剤の物性

(「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

該当しない

(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

販売名	フロセミド錠 10mg 「NIG」	フロセミド錠 20mg 「NIG」	フロセミド錠 40mg 「NIG」
有効成分 (1錠中)	フロセミド 10mg	フロセミド 20mg	フロセミド 40mg
添加物	カルナウバロウ, 軽質無水ケイ酸, 結晶セルロース, 酸化チタン, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ヒプロメロース, 部分アルファ化デンプン, マクロゴール 6000, メチルセルロース, 三二酸化鉄	アルファ化デンプン, カルナウバロウ, 軽質無水ケイ酸, 結晶セルロース, 酸化チタン, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, 部分アルファ化デンプン, ヒプロメロース, マクロゴール 6000	

(2) 添加物

(「IV. 2. (1)有効成分 (活性成分) の含量」の項参照)

(3) その他

該当記載事項なし

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²⁾

(1) 加速試験

加速試験（40℃，相対湿度 75%，6 ヶ月）の結果，フロセミド錠 10mg 「NIG」，フロセミド錠 20mg 「NIG」及びフロセミド錠 40mg 「NIG」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 加速試験 [PTP 包装]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜微赤色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠＞	微赤色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠	微赤色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠
確認試験 n=3 ^{※1} (定性反応，紫外可視吸収スペ クトル)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} (紫外可視吸収スペクトル)	適合	適合
製剤均一性 n=3 ^{※1} ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 ^{※1} ＜15 分，80%以上＞	80～101	81～100
含量 (%) ^{※2} n=3 ^{※1} ＜95.0～105.0＞	99.3±0.9 ^{※3}	99.1±0.6 ^{※3}

※1：3 ロット各ロット n=3

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：平均値±標準偏差 (SD)

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 加速試験 [PTP 包装]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠＞	白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠
確認試験 n=3 ^{※1} (定性反応，紫外可視吸収スペ クトル)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} ＜波長 530nm の吸光度： 0.10 以下＞	適合	適合
製剤均一性 n=3 ^{※1} ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 ^{※1} ＜15 分，80%以上＞	86～103	93～103
含量 (%) ^{※2} n=3 ^{※1} ＜95.0～105.0＞	100.7±0.9 ^{※3}	100.4±0.8 ^{※3}

※1：3 ロット各ロット n=3

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：平均値±標準偏差 (SD)

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 加速試験 [バラ包装 (アルミ袋)]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠＞	白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠
確認試験 n=3 ^{※1} (定性反応, 紫外可視吸収スペ クトル)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} ＜波長 530nm の吸光度 : 0.10 以下＞	適合	適合
製剤均一性 n=3 ^{※1} ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 ^{※1} ＜15 分, 80%以上＞	86~103	92~104
含量 (%) ^{※2} n=3 ^{※1} ＜95.0~105.0＞	100.7±0.9 ^{※3}	100.5±1.0 ^{※3}

※1 : 3 ロット各ロット n=3

※2 : 表示量に対する含有率 (%)

※3 : 平均値±標準偏差 (SD)

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 加速試験 [PTP 包装]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠＞	白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠
確認試験 n=3 ^{※1} (定性反応, 紫外可視吸収スペ クトル)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} ＜波長 530nm の吸光度 : 0.10 以下＞	適合	適合
製剤均一性 n=3 ^{※1} ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 ^{※1} ＜30 分, 80%以上＞	94~104	97~103
含量 (%) ^{※2} n=3 ^{※1} ＜95.0~105.0＞	99.9±1.3 ^{※3}	100.2±0.5 ^{※3}

※1 : 3 ロット各ロット n=3

※2 : 表示量に対する含有率 (%)

※3 : 平均値±標準偏差 (SD)

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 加速試験 [バラ包装 (アルミ袋)]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	6 ヶ月
性状 n=3 ^{※1} ＜白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠＞	白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠
確認試験 n=3 ^{※1} (定性反応, 紫外可視吸収スペ クトル)	適合	適合
純度試験 n=3 ^{※1} ＜波長 530nm の吸光度： 0.10 以下＞	適合	適合
製剤均一性 n=3 ^{※1} ＜15.0%以下＞	適合	適合
溶出性 (%) n=3 ^{※1} ＜30 分, 80%以上＞	94~104	95~103
含量 (%) ^{※2} n=3 ^{※1} ＜95.0~105.0＞	99.9±1.3 ^{※3}	99.7±0.7 ^{※3}

※1：3 ロット各ロット n=3

※2：表示量に対する含有率 (%)

※3：平均値±標準偏差 (SD)

(2) 分割時の安定性試験

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 分割 25℃・60%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 [*]	表面：微赤色 分割面：白色	表面：微赤色 分割面：白色
純度試験 (紫外可視吸収スペクトル)	適合	適合
溶出性 ＜15 分, 80%以上＞	90~96	87~99
残存率 (%)	100	101

※：微赤色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 分割 25℃・曝光 [気密容器]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量		
	開始時	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 [*]	表面：微赤色 分割面：白色	表面：微赤色 分割面：微黄白色	表面：微赤色 分割面：微黄色
純度試験 (紫外可視吸収スペクトル)	適合	適合	適合
溶出性 ＜15 分, 80%以上＞	90~96	89~95	87~97
残存率 (%)	100	99	98

※：微赤色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 分割 25℃・曝光 [開放]

試験項目	総曝光量		
	開始時	1 万 Lx・hr	2 万 Lx・hr
性状*	分割面：白色	分割面：微黄白色	分割面：微黄白色

※：白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 分割 25℃・曝光 [開放]

試験項目	総曝光量		
	開始時	1 万 Lx・hr	2 万 Lx・hr
性状*	分割面：白色	分割面：微黄白色	分割面：微黄白色

※：白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠

(3) 無包装の安定性試験

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <微赤色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠>	微赤色の片面 1/2 割線入りのフィル ムコーティング錠	微赤色の片面 1/2 割線入りのフィル ムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分, 80%以上>	80~101	91~99
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	5.4	5.5

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <微赤色の片面 1/2 割線入りの フィルムコーティング錠>	微赤色の片面 1/2 割線入りのフィル ムコーティング錠	微赤色の片面 1/2 割線入りのフィル ムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分, 80%以上>	80~101	84~95
残存率 (%)	100	102
(参考値) 硬度 (kg)	5.4	3.2

◇フロセミド錠 10mg 「NIG」 無包装 25℃・曝光量 120 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	120 万 Lx・hr
性状 <微赤色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠>	微赤色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	微赤色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分, 80%以上>	80~101	94~98
残存率 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)	5.4	4.6

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠>	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分, 80%以上>	97~103	98~102
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	10.9	11.1

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠>	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) <15 分, 80%以上>	97~103	96~103
残存率 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)	10.9	10.8

◇フロセミド錠 20mg 「NIG」 無包装 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠＞	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜15 分, 80%以上＞	97～103	97～101
残存率 (%)	100	100
(参考値) 硬度 (kg)	10.9	8.1

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光, 気密容器]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠＞	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30 分, 80%以上＞	98～105	100～102
残存率 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)	14.9	13.4

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光, 開放]

試験項目 ＜規格＞	保存期間	
	開始時	3 ヶ月
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠＞	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30 分, 80%以上＞	98～105	101～102
残存率 (%)	100	101
(参考値) 硬度 (kg)	14.9	12.0

◇フロセミド錠 40mg 「NIG」 無包装 25℃・曝光 [気密容器]

試験項目 ＜規格＞	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠＞	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠	白色の片面 1/2 割線入りのフィルムコーティング錠
溶出性 (%) ＜30 分, 80%以上＞	98～105	99～103
残存率 (%)	100	99
(参考値) 硬度 (kg)	14.9	11.5

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 溶出規格

日本薬局方「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、本品の 10mg 錠及び 20mg 錠の 15 分間及び 40mg 錠の 30 分間の溶出率は、それぞれ 80%以上である。

条件：回転数（50rpm）

試験液（pH6.8）

(2) 溶出試験³⁾

<フロセミド錠 10mg 「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 24 年 2 月 29 日
薬食審査発 0229 第 10 号)

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

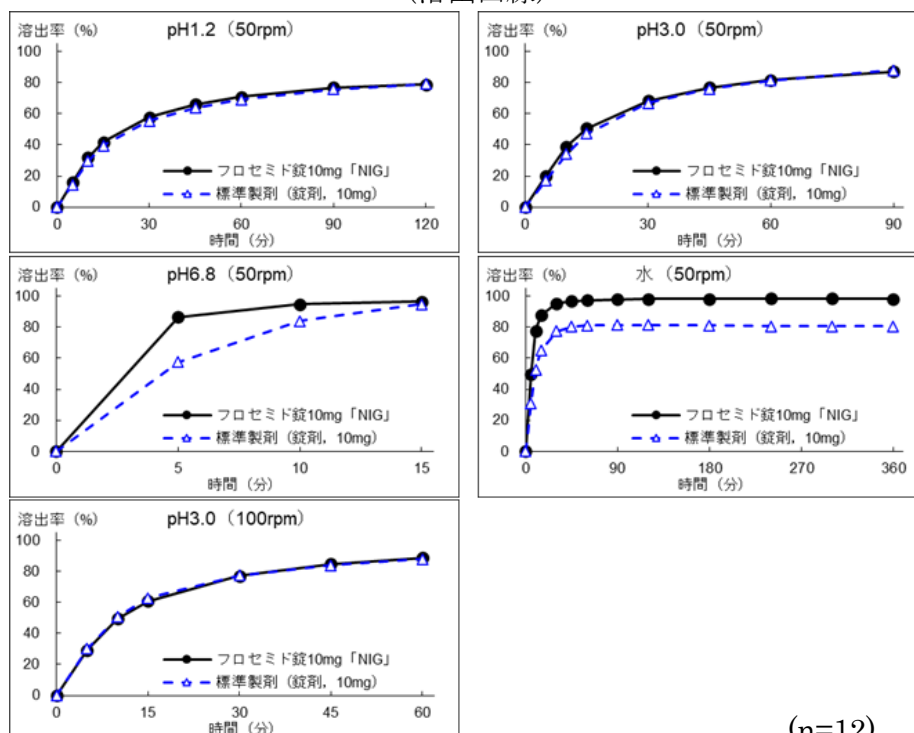
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH3.0)

[判定]

- ・pH1.2 (50rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適切な時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。
 - ・pH3.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
 - ・pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
 - ・水 (50rpm) では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適切な時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲になかった。また、f2 関数の値は 46 以上ではなかった。
- ※フロセミドと添加剤の吸着が認められたため、類似性の判定から除いた。
- ・pH3.0 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 10mg 「NIG」の溶出挙動を標準製剤(錠剤, 10mg)と比較した結果、水を除いた上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

<フロセミド錠 20mg 「NIG」 >

①新処方製剤と旧処方製剤との溶出試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

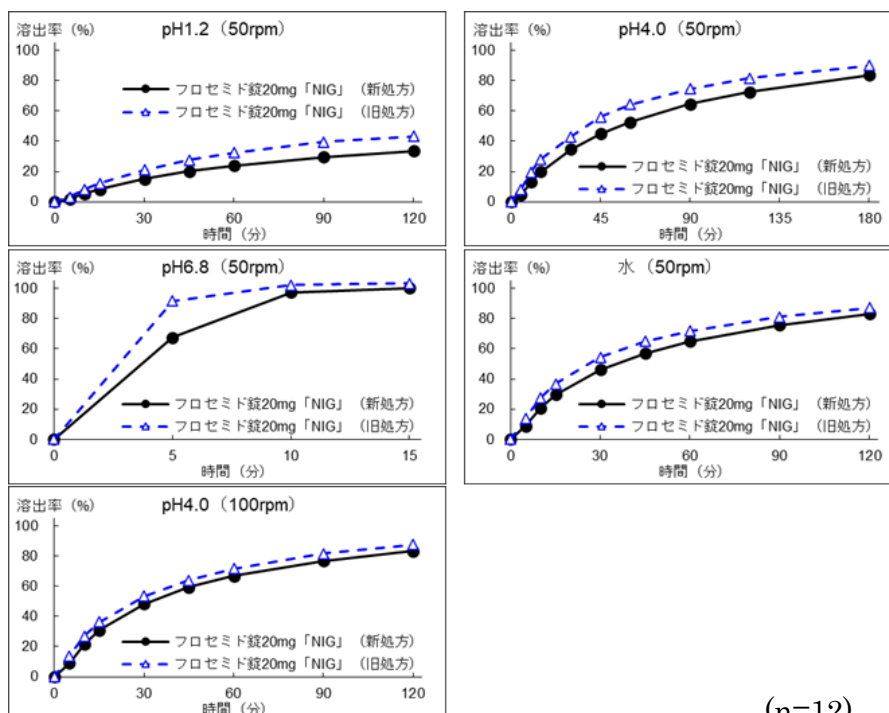
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH4.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50 rpm) では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であった。また、f2 関数の値は 53 以上であった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 20mg 「NIG」 (新処方) の溶出挙動を標準製剤 (フロセミド錠 20mg 「NIG」 (旧処方)) と比較した結果、上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

②旧処方製剤と標準製剤との溶出試験（品質再評価）

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

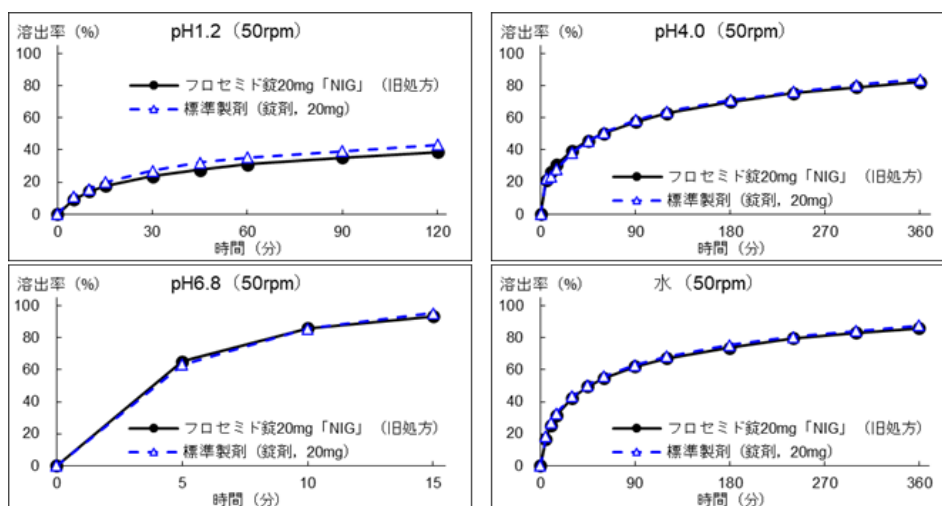
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水）

[判定]

- ・pH1.2（50 rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 15 分、及び 120 分の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8% の範囲にあった。
- ・pH4.0（50rpm）では、本品の平均溶出率は、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 30 分において、標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、360 分において、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・水（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 20mg「NIG」（旧処方）の溶出挙動を標準製剤（錠剤，20mg）と比較した結果、上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=6)

<フロセミド錠 40mg 「NIG」 >

①新処方製剤と旧処方製剤との溶出試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

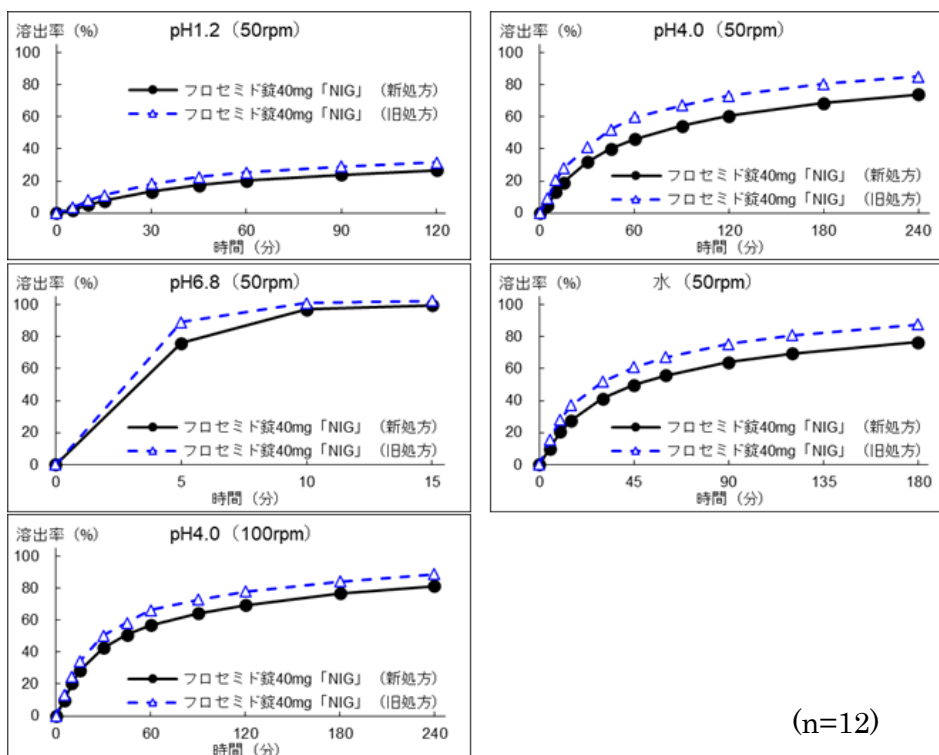
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH4.0)

[判定]

- ・ pH1.2 (50 rpm) では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であった。標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点及び 120 分において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、本品と標準製剤の平均溶出ラグ時間の差は 10 分以内であった。標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH4.0 (100rpm) では、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 40mg 「NIG」 (新処方) の溶出挙動を標準製剤 (フロセミド錠 40mg 「NIG」 (旧処方)) と比較した結果、上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

②旧処方製剤と標準製剤との溶出試験（品質再評価）

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

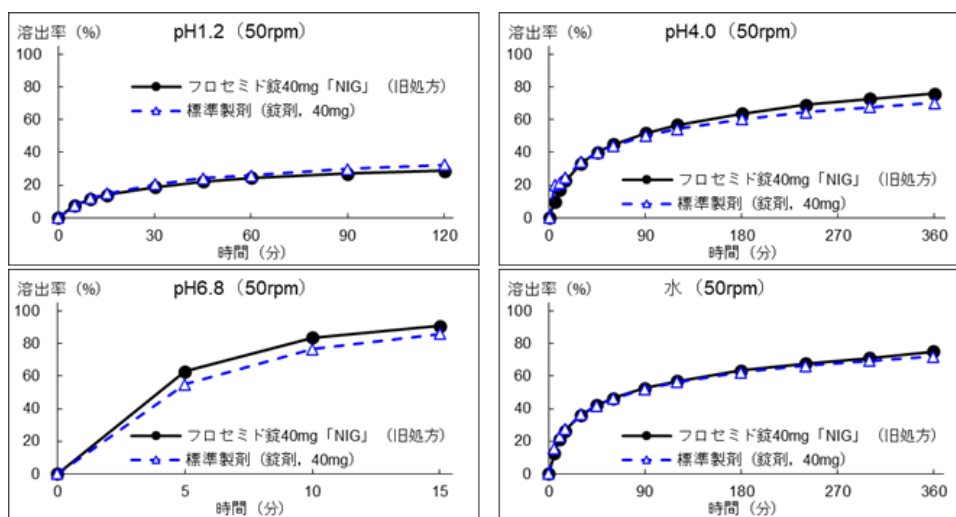
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水）

[判定]

- ・pH1.2（50 rpm）では、標準製剤が 120 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 15 分、及び 120 分の 2 時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8% の範囲にあった。
- ・pH4.0（50rpm）では、本品の平均溶出率は、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 30 分において、標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、360 分において、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・水（50rpm）では、本品の平均溶出率は、標準製剤が 360 分における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示した 30 分において、標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。また、360 分において、標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

以上、フロセミド錠 40mg「NIG」（旧処方）の溶出挙動を標準製剤（錠剤，40mg）と比較した結果、上記全ての条件において「生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



(n=6)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日本薬局方「フロセミド錠」の確認試験の項による。

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（吸収極大：227～231nm, 269～273nm 及び 330～336nm）

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「フロセミド錠」の定量試験の項による。

紫外可視吸光度測定法（波長 271nm）

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. 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

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 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

該当資料なし

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

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

①心疾患，肝疾患，腎疾患，悪性腫瘍性疾患及びその他の疾患で浮腫及び腹水を有する 33 例を対象に，フロセミド 40mg 錠，ブメタニド 1mg 錠の利尿効果について cross-over 法による二重盲検法にて検討した結果，尿量の増加，尿中電解質排泄，浮腫の改善度，総合評価において両群間に有意差を認めなかった。副作用はブメタニド投与後の 1 例に口渇を認めた以外に重篤な副作用は認めなかった⁴⁾。

[木下康民 他：医学のあゆみ 91(2)：80-89, 1974]

②外来本態性高血圧症 32 例を対象にフロセミド 40mg 錠 1～2 錠/日，徐放性フロセミド製剤（フロセミド 40mg 含有）1～2 カプセル/日を二重盲検交差法にて，6 週間ずつ投与し，降圧効果，副作用を検討した結果，降圧効果，自覚症状の改善及び臨床検査値異常，担当医による有用性の判定において両群間に有意差を認めなかった。副作用は利尿作用に起因するものが多かった⁵⁾。

[小林快三 他：臨床薬理 10(3)：407-424, 1979]

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

ループ利尿剤：アゾセミド，トラセミドなど

チアジド系利尿剤：ヒドロクロチアジド，トリクロルメチアジドなど

非チアジド系：メフルシド，トリパミド，インダパミドなど

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

ループ利尿薬。近位尿細管から有機アニオン輸送系を介して分泌され、ヘンレ係蹄上行脚の管腔側から作用して $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体を阻害することにより NaCl の再吸収を抑制し、尿濃縮機構（対向流増幅系）を抑制することによって、ほぼ等張の尿を排泄させる。また、血管拡張性プロスタグランジンの産生促進を介する腎血流量の増加も利尿効果に関与していると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) フロセミドの利尿効果は、健康成人に経口投与した場合、経口投与後1時間以内に発現し、約6時間持続する⁷⁻⁹⁾。また、24時間後には本剤の尿中排泄はなくなり、蓄積作用は認められない¹⁰⁾。
- 2) フロセミドは腎血流量、糸球体濾過値を上昇させる作用を持ち⁹⁾、腎機能が低下（慢性腎不全患者）している場合（GFRが20mL/min以下）でも利尿効果が期待できる¹¹⁾。
- 3) フロセミドの利尿効果をラットの尿中Na排泄量で見ると、その最大Na排泄量はチアジド系薬剤の約3倍を示し、最小有効量10mg/kgから最大有効量100mg/kgと幅広い薬用量を持つ⁸⁾。
- 4) 本剤の降圧効果は、高血圧患者に投与した場合徐々に発現し、その作用機序は、利尿による循環血漿量の減少、血管壁のナトリウム含量の減少によると考えられている¹²⁾。

(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

健康成人で尿量を30%または50%増加させるような利尿効果を得るためには血清中濃度を約0.2~0.3 $\mu\text{g/mL}$ とする必要がある¹³⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

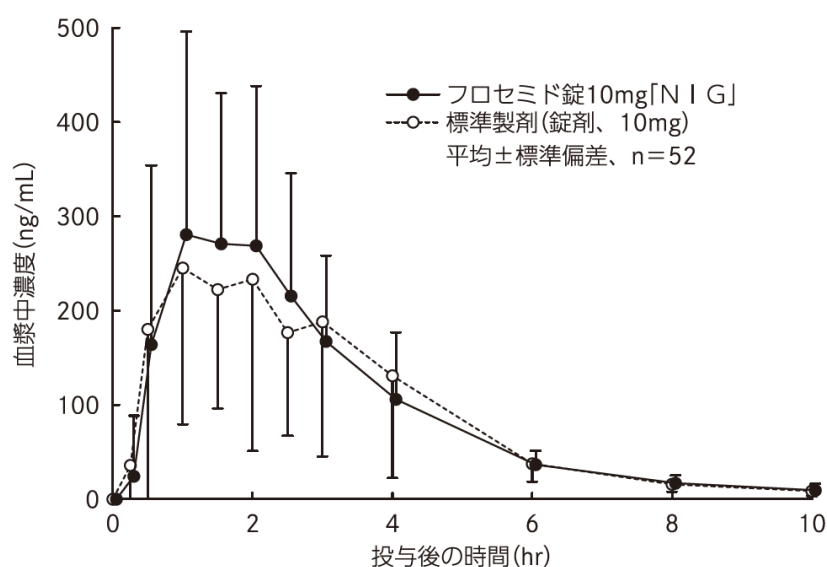
(「VII. 1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁴⁾

<フロセミド錠10mg「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）

フロセミド錠10mg「NIG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フロセミドとして10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フロセミド錠 10mg「NIG」	10	986.23±248.15	466.62±197.04	1.66±0.89	1.97±0.60
標準製剤 (錠剤, 10mg)	10	968.17±285.73	433.47±181.86	1.78±1.09	1.85±0.60

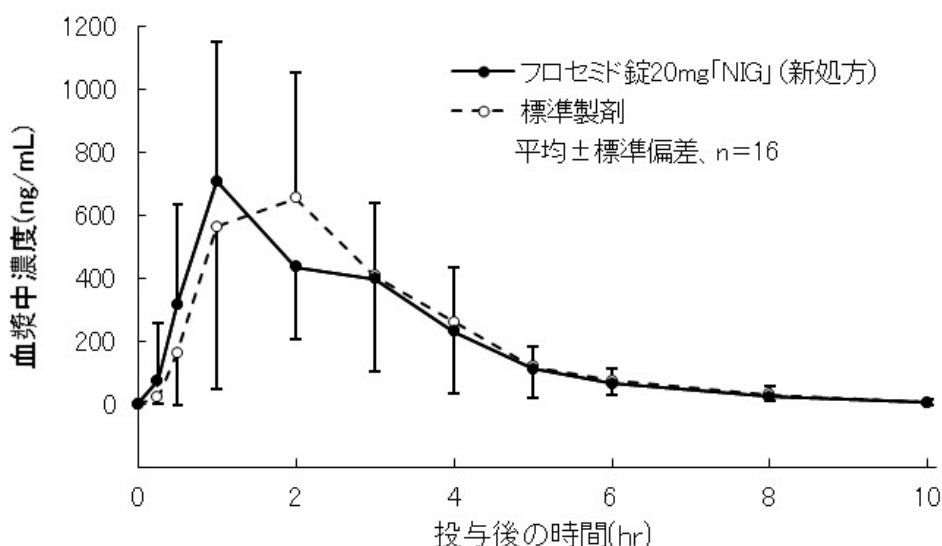
(平均±標準偏差, n=52)

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

<フロセミド錠20mg「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）

フロセミド錠20mg「NIG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フロセミドとして20mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フロセミド錠 20mg「NIG」	20	1991±601	905±302	1.5±0.9	1.5±0.5
標準製剤 (錠剤, 20mg)	20	2099±807	928±416	1.6±0.7	1.4±0.3

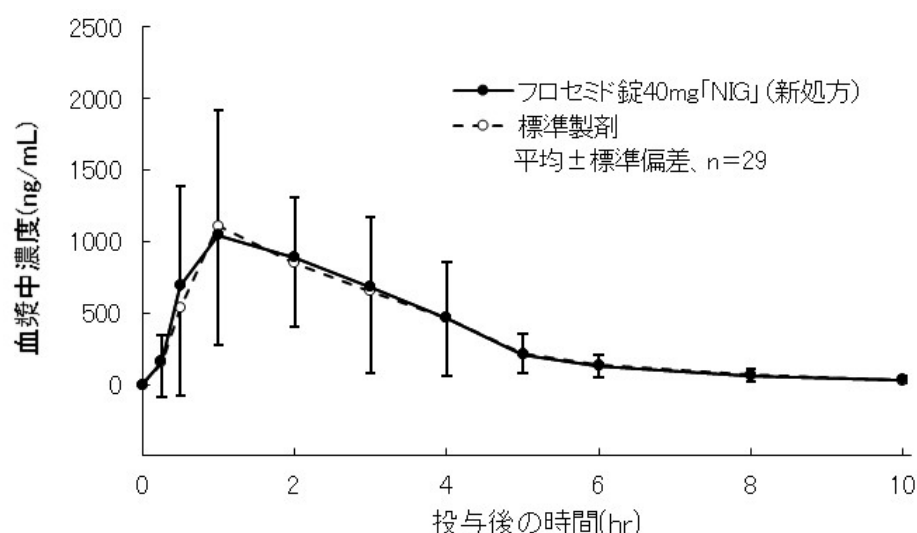
(平均±標準偏差, n=16)

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

<フロセミド錠40mg「NIG」>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）

フロセミド錠40mg「NIG」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フロセミドとして40mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC, Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フロセミド錠 40mg「NIG」	40	3692±1381	1503±578	1.9±1.0	2.1±0.6
標準製剤 (錠剤, 40mg)	40	3617±1256	1578±659	1.6±1.0	2.0±0.8

(平均±標準偏差, n=29)

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

<食事の影響 (外国人データ) >¹⁵⁾

健康成人13例にフロセミド80mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの各々の血中濃度推移を示す。

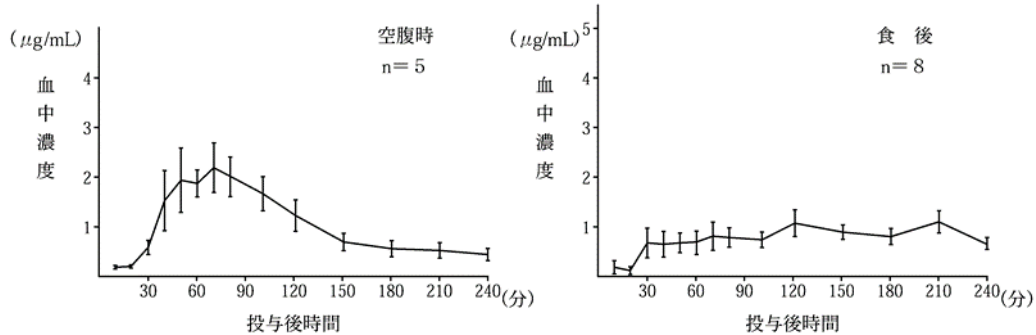


図 フロセミド80mgを空腹及び食後に単回経口投与したときの血中濃度推移

空腹時投与では最高血中濃度は60～70分で $2.3 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、食後投与の場合は2時間後 $1 \mu\text{g/mL}$ で、このピークが持続した。全吸収量は、空腹時、食後投与とも約50%と等しく、12時間の尿量も両群とも等しかった。

また、24時間のフロセミドの尿中排泄量も等しかった。

(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

健康成人4例にフロセミド40mgを単回経口投与及び単回静脈内投与したときのAUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)は、それぞれ $2.74 \pm 0.22 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $5.38 \pm 0.81 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ でバイオアベイラビリティは約51%であった。¹⁶⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

健康成人4例にフロセミド40mgを単回静脈内投与したときの血漿クリアランスは $7.9 \pm 1.1 \text{L/h}$ 、腎クリアランスは $6.5 \pm 0.8 \text{L/h}$ 、腎以外のクリアランスは $1.4 \pm 0.3 \text{L/h}$ であった¹⁶⁾。

(6) 分布容積

健康成人にフロセミド20～80mgを単回静脈内投与したときの分布容積は $0.069 \pm 0.006 \sim 0.181 \pm 0.105 \text{L/kg}$ であった¹⁷⁾。(外国人データ)

(7) 血漿蛋白結合率

蛋白結合率は、本剤の血中濃度、血清アルブミン濃度（血清総蛋白）に左右される。本剤の健康成人での蛋白結合率は91～99%で、主にアルブミンと結合する¹⁷⁾。（外国人データ）

3. 吸収

(1) 吸収部位

消化管

(2) 経路

経口 → 糞中へ排泄
 → 消化管 → 血中 → 組織 → 腎

(3) 吸収率（外国人データ）

健康成人11例を対象に³⁵Sにて標識されたフロセミドを経口（n=6）および静脈内投与（n=5）した balance study では67.8%の吸収率であった¹³⁾。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットに³⁵S-フロセミドを1mg/kg, 3.2mg/kg, 10mg/kg 経口投与したときの脳への分布は0.5%以下であった¹⁸⁾。

（「VII.4. (5) その他の組織への移行性」の項参照）

(2) 血液-胎盤関門通過性

フロセミド（25～40mg/日）を服用した妊婦18例において、臍帯静脈血漿中と母体の静脈血漿中のフロセミドの濃度比は、フロセミド服用後、時間とともに増加し、8～10時間後にはほぼ同濃度となった（GLC法）¹⁹⁾。（外国人データ）

(3) 乳汁への移行性

<参考>

牝牛にフロセミド5mg/kgを筋注した場合の乳汁中のフロセミド濃度を比色法により定量した結果、6時間後より直線的に下降し、半減期は3時間であった。

24時間後の乳汁中の濃度は0.08 γ /mL以下であった¹⁰⁾。

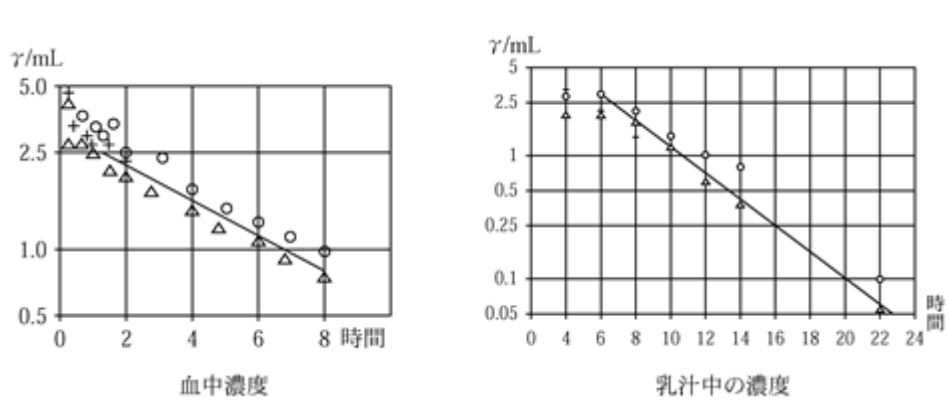


図 フロセミド5mg/kgを牝牛に筋注したときの乳汁中への移行性

(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

<参考>

ラットに³⁵S-フロセミドを1mg/kg, 3.2mg/kg, 10mg/kg 経口投与し, その作用が最大に達する4時間後に屠殺して各臓器の分布を測定すると, 55%が胃腸管に分布され, 次に尿に分布された。大網の脂肪組織では1.2%, 腎, 腸の脂肪組織, 肝, その他の臓器では0.5%以下であった¹⁸⁾。

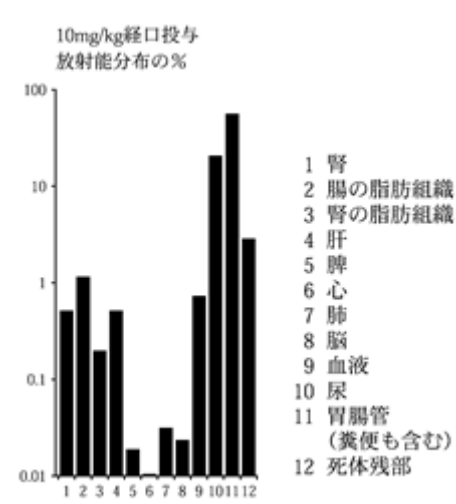


図 ラットに³⁵S-フロセミドを経口投与したときの各臓器の放射能の分布

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁰⁾

代謝部位：代謝については未解明な部分が多いが, 代謝部位は主に肝または腎臓と考えられる。

代謝経路：フロセミドは化学的に安定な物質であり, 主に未変化体として排泄されるが, 一部代謝され, その主なものは, グルクロン酸抱合体である。(外国人データ)

(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

遊離アミンでその利尿作用は原形のプロセミドの約 25%であった¹³⁾。

(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

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

³⁵S で標識されたフロセミドを健康成人6例に経口投与して行った balance study の結果、経口投与では約55%が尿中、約46%が糞便中に回収された。また、5日以内に尿中・糞便中より投与量の100%が回収された¹³⁾。(外国人データ)

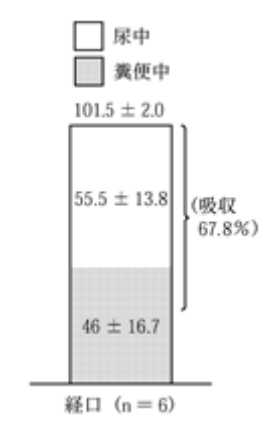


図 ³⁵S-フロセミド投与後の排泄経路

<参考>

胆嚢瘻を作ったラットにフロセミド12.5~50mg/kg を経口投与後、2時間毎に胆汁を集めてその含有量を測定した。投与後4~5時間後の胆汁中の排泄は投与量の0.4±0.3%であった¹⁰⁾。

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

血液透析：透析液へはほとんど移行しないことが確認されている¹³⁾。

(「VIII.10. 過量投与」の項参照)

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

該当記載事項なし

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) スルフォンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
- (5) デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

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）
- (12) 全身性エリテマトーデスの患者 [全身性エリテマトーデスを悪化させるおそれがある]

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) 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

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるため、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 β-遮断剤等	降圧作用を増強するおそれがあるため、降圧剤の用量調節等に注意すること。	作用機序の異なる降圧剤との併用により降圧作用が増強される。
ACE 阻害剤 A-II 受容体拮抗剤	本剤投与中に ACE 阻害剤又は A-II 受容体拮抗剤を初めて投与もしくは増量した際に、高度の血圧低下や、腎不全を含む腎機能の悪化を起こすことがある。これらの薬剤を初めて投与する場合や増量する場合は、本剤の一時休薬もしくは減量等を考慮すること。	本剤投与中は血漿レニン活性が上昇しており、これらの薬剤を投与することによりレニン-アンジオテンシン系をブロックする結果、急激な血圧低下を起こすと考えられる。
アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩 アミカシン硫酸塩	第 8 脳神経障害(聴覚障害)を増強するおそれがある。	アミノグリコシド系抗生物質の内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もある。

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。	近位尿細管でのナトリウム再吸収の増加に伴い、抗生物質の再吸収も増加することにより、組織内濃度が上昇し腎毒性が増強する。
ジギタリス剤 ジギトキシン ジゴキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強するおそれがあるので、血清カリウム値及び血中ジギタリス濃度に注意すること。	利尿剤による血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋 Na ⁺ -K ⁺ ATPase に結合し、心収縮力増強と不整脈が起こる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン ACTH グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲンC 甘草含有製剤	過剰のカリウム放出により、低カリウム血症が発現するおそれがある。	共にカリウム排泄作用を有する。
糖尿病用剤 スルホニルウレア剤 インスリン	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	細胞内外のカリウム喪失がインスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下をもたらす。
SGLT2 阻害剤	利尿作用が増強されるおそれがあるので、血圧、脈拍数、尿量、血清ナトリウム濃度等を確認し、脱水症状の発現に注意すること。必要に応じ本剤の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム毒性を増強するおそれがあるので、血中リチウム濃度等に注意する。	リチウムの腎での再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇する。
サリチル酸誘導体 サリチル酸ナトリウム アスピリン	サリチル酸誘導体毒性が発現するおそれがある。	腎の排泄部位において両剤の競合が起こり、サリチル酸誘導体の排泄が遅れサリチル酸中毒が起こる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン	本剤の利尿作用を減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤が腎でのプロスタグランジン合成を阻害し、水、塩類の体内貯留を引き起こし利尿剤の作用と拮抗する。

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 モザパタン塩酸塩	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（頻度不明）

- 1) **ショック，アナフィラキシー**：ショック，アナフィラキシー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，血小板減少，赤芽球癆**：再生不良性貧血，汎血球減少症，無顆粒球症，血小板減少，赤芽球癆があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **水疱性類天疱瘡**：水疱性類天疱瘡があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **難聴**：難聴をきたすことがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) **心室性不整脈 (Torsades de pointes)**：低カリウム血症を伴う心室性不整脈があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性腎炎**：間質性腎炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には，速やかに胸部 X 線，胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

<初期症状>

ショック，アナフィラキシー：口内異常感，そう痒感，紅潮・熱感，くしゃみ，しびれ感，悪心，嘔吐，尿意，喘息など。さらに進行すると，血圧低下，チアノーゼ，眼前暗黒感，痙攣，気道浮腫，呼吸困難など

再生不良性貧血，汎血球減少症，血小板減少：発熱，咽頭痛，倦怠感，点状・紫斑出血，鼻出血，歯肉出血など

無顆粒球症：発熱，咽頭痛，倦怠感，口内炎など

赤芽球癆：全身倦怠感，労作時易疲労感，労作時の息切れ，顔面蒼白など

水疱性類天疱瘡：皮膚の紅斑，水疱（水膨れ），そう痒・膨疹など

難聴：聴力の低下，耳閉感，めまい，口のまわりがしびれる，顔がほてるなど

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）：発熱，頭痛，関節痛，口腔粘膜・外陰部粘膜・眼粘膜などの紅斑・水膨れなど

心室性不整脈（Torsades de pointes）：めまい，意識消失，失神など

間質性腎炎：全身性の過敏反応による発熱，皮疹，関節痛，悪心，嘔吐，下痢，体重減少など

間質性肺炎：発熱，息切れ・呼吸困難，乾性咳（空咳）など

表 重大な副作用の処置方法と機序

副作用名	処置方法	機序
ショック， アナフィラキシー	投与を中止し，適切な処置を行う。	明確な機序は不明だが，スルフォンアミドは代謝によりアセチル化と酸化が行われ，この代謝物が蛋白質と結合し，ハプテンとして有害反応を起こす。 フロセミドはスルフォンアミドと類似の構造を持っているため，同様のアレルギー反応を起こすと考えられている。
再生不良性貧血 （汎血球減少症）	投与を中止するなど，適切な処置を行う。	明確な機序は不明だが，スルフォンアミド誘導体（スルフォンアミド抗菌剤，SU 剤等）は，免疫反応により血液疾患を引き起こすことが知られている。
血小板減少	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。	フロセミドはスルフォンアミドと類似の構造を持っているため，同様の血液学的影響を及ぼしている可能性がある。 フロセミドにより血小板に対する抗体が出現したために，血小板減少が発現したとの報告がある。
水疱性類天疱瘡	投与を中止するなど，適切な処置を行う。	次のような説がある。 1) フロセミド及びその代謝産物は，アントラニル酸骨格を有している。 アントラリン外用による薬剤誘発性水疱性類天疱瘡の報告が認められているため，このアントラニル酸骨格を有するフロセミド，または，その代謝物がアントラリンと同様の化学反応を及ぼし，基底膜部に作用して水疱性類天疱瘡（BP）の抗原の一部を発現させるか，または，露出させることにより BP を誘発する。 2) フロセミドが免疫系に直接作用し，サプレッサー T リンパ球を抑制し，基底膜自家抗体を生成する B リンパ球群を刺激する。

難聴	投与を中止するなど、適切な処置を行う。	フロセミドによる聴覚障害は、聴覚系末梢の内耳ラセン器の外有細胞に、一時的に作用するフロセミドの薬理作用と考えられている。 外有毛細胞の周囲のコルチリンパは、外リンパと同じようにNaが高濃度であるので、外有毛細胞の細胞膜には能動輸送が働いていて、細胞内の高Kのイオン環境を維持しているものと考えられる。従って、外有毛細胞の膜能動輸送に関係するATPaseが、フロセミドで傷害されるとNaと水分の侵入を起し、細胞体の膨化を来したためと考えられている。
----	---------------------	--

(3) その他の副作用

	頻度不明
血液 ^{注1)}	貧血，白血球減少，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，偽性バーター症候群
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，苔癬様皮疹
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。

表 その他の副作用の処置方法と機序

副作用名	処置方法	機序
貧血	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。	明確な機序は不明だが，スルホンアミド誘導体（スルホンアミド抗菌剤，SU剤等）は，免疫反応により血液疾患を引き起こすことが知られている。 フロセミドはスルホンアミドと類似の構造を持っているため，同様の血液学的影響を及ぼしている可能性がある。 フロセミドによる赤芽球癆（PRCA）の報告があるが，それによると薬剤によるリンパ球刺激試験が陰性でありながら，薬物添加培養により赤芽球系コロニー（CFU-E）形成が抑制されたことから，PRCAの発症機序としてCFU-Eに対するフロセミドの直接的影響が上げられている。
顆粒球減少，白血球減少	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。	明確な機序は不明だが，スルホンアミド誘導体（スルホンアミド抗菌剤，SU剤等）は，免疫反応により血液疾患を引き起こすことが知られている。 フロセミドはスルホンアミドと類似の構造を持っているため，同様の血液学的影響を及ぼしている可能性がある。
低ナトリウム血症	観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量または休薬等の適切な処置を行う。	Na ⁺ の再吸収の低下のためと，循環血漿量低下によるADHの分泌亢進が水の再吸収を促進し，低ナトリウム血症を起こす。症状としては，脱力，起立性低血圧を起し，120mEq/L以下になると意識障害を起こす。

表 その他の副作用の処置方法と機序 (続き)

副作用名	処置方法	機序
低カリウム血症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドの投与により、ヘンレ係蹄、遠位尿細管起始部において、 Na^+ の再吸収が阻止されるので、遠位尿細管内の Na^+ 濃度が高くなる。その結果、遠位尿細管での Na^+ と K^+ の交換が活発になり、 K^+ 排泄量が増加する。さらに、フロセミド投与による循環血漿量の減少がアルドステロンの分泌を亢進するため K^+ 排泄量が増加し、低カリウム血症を起こす。
低カルシウム血症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドは、ヘンレ係蹄の上行脚における NaCl の再吸収を抑制し、同時にまたこの部位における Ca^{2+} の再吸収を抑制するので、持続的な尿中 Ca^{2+} の排泄がみられる。このため低カルシウム血症を起こす。
代謝性アルカローシス	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドは、 H^+ 、 K^+ 、 Cl^- の排泄を増加させるので、それにより生じるアルカローシスと、急激な大量利尿により細胞外液量が減少して、血清 HCO_3^- が増加し、 CO_2 調節が追いつかないために、 $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ 比が上昇してアルカローシスを起こす場合がある。
高尿酸血症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	ヘンレ係蹄における Na^+ の再吸収が抑制されることによる代償機能として、近位尿細管での尿酸の再吸収が促進されるので、尿酸の血中濃度が上昇し高尿酸血症を起こす。
高血糖症	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	カリウム欠乏時には、耐糖能の低下(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の低下)を起こすことが知られている。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ている。
光線過敏症	投与を中止する。	光線過敏症は、光毒性型と光アレルギー型のものがある。フロセミドによる光線過敏症は、大量投与においては光毒性を発揮し、常用量では光アレルギー反応を起こすのではないかと考えられている。また、フロセミドのクロルベンゼンスルフォンアミドが抗原決定部位であるという報告もある。
口渇	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドとプラセボを健常人に投与し、唾液腺からの分泌を調べたところ、両群間に有意差は認められなかった。しかし、自覚所見として口渇を訴えた被験者は、フロセミド群で有意に高かった。 唾液腺の Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- や総蛋白は両群に有意差がなかったことより、細胞外液の減少等が影響するものと考えられる。
膵炎	血清アミラーゼ値に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止する。	機序は不明であるが、フロセミドは膵管上皮における Na^+ の吸収も抑制すると考えられており、セクレチン刺激下にフロセミドを投与し、膵外分泌能を調べたところ膵液量のみならず、重炭酸塩、 Na 及び Cl の排出の増加が認められたとの報告がある。また、膵細胞に対しての直接的な作用も疑われている。これらの作用が膵炎を誘発するのではないかと考えられている。

表 その他の副作用の処置方法と機序（続き）

副作用名	処置方法	機序
黄疸	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。	フロセミドの肝障害については、マウスを用いた試験で肝壊死が観察され、この肝壊死は、フロセミドそのものの肝毒性によるものではなく、フロセミドの代謝によって生ずるフラン化合物の肝毒性によるとの報告がある。また、フロセミドの大量投与による過剰な利尿反応の結果、脱水とともにビリルビン、Al-P の上昇、黄疸が発現した症例が報告されている。
BUN, クレアチニン上昇	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。	フロセミド投与による腎障害の成因として、フロセミドの直接的な毒性ではなく、低カリウム血症に基づく尿細管壊死ならびに、高尿酸血症に基づく間質性腎炎が考えられている。また、フロセミドによる間質性腎炎の報告があるが、これによると免疫学的ネットワークの破綻による、アレルギー反応より薬剤過敏性腎障害を起こしたとしている。
起立性低血圧	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	フロセミドの過剰作用による循環血液量の減少により、起立性低血圧を起こす。
味覚異常	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	亜鉛と味覚異常の関連は良く知られており、多くの薬剤の味覚異常の原因は、亜鉛とキレートを生成し、亜鉛の尿中排泄を高めることによる。フロセミドにおいても、亜鉛キレート能、尿中への亜鉛排泄量の増加が報告されており、同様の機序により味覚異常が発現すると考えられる。
発疹、蕁麻疹、発赤、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、めまい、頭痛、知覚異常、脱力感、倦怠感、筋痙攣	観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または休薬等の適切な処置を行う。	機序は不明である。

（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

- 1) **禁忌**：スルホンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **重大な副作用**：
 - ①ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラキシー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中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **その他の副作用**：皮膚（発疹，蕁麻疹，発赤，光線過敏症，そう痒症，水疱性皮膚炎，紫斑，苔癬様皮疹）があらわ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

該当記載事項なし

13. 過量投与

- (1) **徴候・症状**：電解質及び体液喪失により血圧低下，心電図異常，血栓症，急性腎障害，譫妄状態等を起こす可能性がある。
- (2) **処置**：胃洗浄，活性炭により本剤の吸収を制限する。患者の状態を観察しながら水分及び電解質の補充を行う。
本剤は血液透析によって除去できない。

<参考>

表 過量投与時の中毒症状と処置法

中毒症状 ²¹⁾	処置法 ²¹⁾
<p>食欲不振, 悪心・嘔吐, 下痢, 口渇, めまい, 頭痛, 知覚異常, 聴覚障害, 脱力感, 倦怠感, 起立性低血圧, 筋痙攣, 一過性腹部熱感, 血小板減少, 白血球減少, 無顆粒細胞症, 高尿酸血症, 高血糖症, 低ナトリウム血症, 低カリウム血症, 代謝性アルカローシス</p> <p>肝障害 (肝性昏睡の誘発) 膝炎 (血清アミラーゼ値の上昇) 動脈硬化の強い患者では脳血栓, 心筋梗塞を起こしやすい。</p> <p>アミノ配糖体系抗生物質の聴力障害やジギタリス中毒を増強することがある。</p>	<p>①催吐または胃洗浄</p> <p>②吸着剤 活性炭 (40~60g→水 200mL)</p> <p>③塩類下剤 硫酸マグネシウム (30g→水 200mL), またはマグコロール®250mL</p> <p>④輸液 電解質の補正と水分の補給も兼ねる。 (肝保護剤を加える)</p> <p>⑤対症療法 電解質補正で症状改善しない時は, ドパミン, ノルエピネフリン投与 ドパミン 200mg→500mL 生理食塩液に希釈し, 2~5 μg/kg/min~50 μg/kg/min ノルエピネフリン 2A→500mL 5%ブドウ糖に希釈し, 0.1~0.2 μg/kg/min よりはじめ, 徐々に増量</p>

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

該当記載事項なし

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) ネコの血圧に対する影響²²⁾

ネコにフロセミドを大量（経口50mg/kg, 静注25, 50mg/kg）に投与した場合、血圧は20～30mmHg だけ低下した。この作用はイヌの方が著しかった。

2) 摘出臓器に対する影響²²⁾

1mg/mL 濃度のフロセミドはヒスタミン等により引き起こされたモルモット摘出小腸の痙縮に対し、何ら影響を及ぼさなかった。

3) 炭酸脱水酵素阻害作用²²⁾

フロセミド約1,000 γ /mL の濃度で初めて炭酸脱水酵素を50%阻害した。従って、治療用量では阻害作用はないと考えられる。

4) 糖代謝に対する影響^{23, 24)}

Formanek はラットに糖負荷後フロセミドの投与で血糖値の上昇および尿糖の出現をみている。また、インスリン投与後フロセミドの投与でインスリン効果の減弱を報告している。

5) 脂肪組織代謝に及ぼす影響²⁵⁾

In vitro に添加したフロセミドは、ラット摘出副睾丸脂肪組織の glucose uptake を、1mM の濃度で明らかに抑制した。濃度減少に伴い対照との間に有意差はみられなかった。

medium に添加されたインスリン100 μ U/mL の glucose uptake 促進効果に対しては、フロセミド1mM, 0.1mM の濃度で抑制的に作用した。

6) 膵液分泌に及ぼす影響²⁶⁾

フロセミドをネコに1mg/kg, イヌに10mg/kg を静注投与し膵液分泌について観察した結果、膵液量のわずかな減少、酵素濃度の増大、ナトリウム濃度の不変、カリウム濃度のわずかな減少傾向がみられた。

7) 副腎皮質機能への影響²⁷⁾

ラットにフロセミド40mg/kg を1日3回、3日間連続投与し飲料水制限による渴状態を作成し副腎機能を観察した。この結果、血漿コルチコステロン濃度、副腎重量は対照に比して著明に増大した。しかし副腎のコレステリン含量は減少していた。血漿コルチコステロン及び副腎中のコレステリンの変動そのものは正常範囲内であった。

8) 眼圧への影響^{28, 29)}

ウサギに Ophtain 麻酔または Urethane 麻酔後、自記眼圧計を用いてフロセミド0.5～10mg/kg 静脈内投与後の眼圧への影響を観察した。その結果0.5mg/kg の微量で眼圧低下の傾向を示し、房水排泄率の増大をみた。

(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³⁰⁾

動物	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	
	経口投与	静脈内投与
ラット	3,000	800
ウサギ	800	400
イヌ	2,000	400 以上

(2) 反復投与毒性試験^{*1)}

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験^{*2)}

該当資料なし

(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

製 剤	フロセミド錠 10mg 「NIG」 フロセミド錠 20mg 「NIG」 フロセミド錠 40mg 「NIG」	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	フロセミド	なし

2. 有効期間又は使用期限

外装に表示の使用期限内に使用すること。(3年：安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

しゃ光・気密容器保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「規制区分」の項参照)

(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)

くすりのしおり：有

患者向け医薬品ガイド：有

(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目)を参照)

(3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	PTP包装	バラ包装
フロセミド錠 10mg 「NIG」	100錠 (10錠×10)	—
フロセミド錠 20mg 「NIG」	100錠 (10錠×10) 1,000錠 (10錠×100)	1,200錠
フロセミド錠 40mg 「NIG」	100錠 (10錠×10) 1,000錠 (10錠×100)	1,200錠

7. 容器の材質

PTP包装	ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔,
バラ包装	アルミニウム・ポリエチレンラミレートフィルム袋

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ラシックス錠 10mg/20mg/40mg

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フロセミド錠 10mg 「NIG」	2017年2月15日	22900AMX00224000
フロセミド錠 20mg 「NIG」	2018年1月24日	23000AMX00036000
フロセミド錠 40mg 「NIG」	2018年1月24日	23000AMX00037000

旧販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フロセミド錠 10mg 「武田テバ」	2017年2月15日	22900AMX00224000
フロセミド錠 20mg 「武田テバ」	2018年1月24日	23000AMX00036000
フロセミド錠 40mg 「武田テバ」	2018年1月24日	23000AMX00037000

旧販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フロセミド錠 20mg 「テバ」	2014年1月17日	22600AMX00051000
フロセミド錠 40mg 「テバ」	2014年1月17日	22600AMX00052000

旧販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フロセミド錠 20 「タイヨー」	1999年2月26日	21100AMZ00153000
フロセミド錠 40 「タイヨー」	2005年9月30日	21700AMX00123000

旧販売名	製造販売承認年月日	承認番号
フロセミド錠 「ナカノ」	1971年8月4日	(46AM)1689

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
フロセミド錠 10mg 「NIG」	2022年6月17日
フロセミド錠 20mg 「NIG」	2022年6月17日
フロセミド錠 40mg 「NIG」	2022年6月17日

旧販売名	薬価基準収載年月日
フロセミド錠 10mg 「武田テバ」	2017年6月16日
フロセミド錠 20mg 「武田テバ」	2018年6月15日
フロセミド錠 40mg 「武田テバ」	2018年6月15日

旧販売名	薬価基準収載年月日
フロセミド錠 20mg 「テバ」	2014年6月20日
フロセミド錠 40mg 「テバ」	2014年6月20日

旧販売名	薬価基準収載年月日
フロセミド錠 20 「タイヨー」	1999年7月9日
フロセミド錠 40 「タイヨー」	2005年12月16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

1994年(平成6年)6月2日 薬発 第515号

効能・効果「妊娠中毒症・妊娠浮腫」については、提出された資料からは有用性が認められなかったため削除した。

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	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT (9桁) コード
フロセミド錠 10mg 「NIG」	2139005F3012 (統一収載コード)	622548902	125489102
フロセミド錠 20mg 「NIG」	2139005F1010 (統一収載コード)	620269704	102697904
フロセミド錠 40mg 「NIG」	2139005F2016 (統一収載コード)	620269834	102698634

旧販売名	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	HOT (9桁) コード
フロセミド錠 10mg 「武田テバ」	2139005F3012 (統一収載コード)	622548901	125489101
フロセミド錠 20mg 「武田テバ」	2139005F1010 (統一収載コード)	620269703	102697903
フロセミド錠 40mg 「武田テバ」	2139005F2016 (統一収載コード)	620269833	102698633

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Hajdú P., et al. : *Arzneim. Forsch.* 14(6) : 709-710, 1964
- 2) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料：安定性試験
- 3) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料：溶出試験
- 4) 木下康民 他：医学のあゆみ 91(2) : 80-89, 1974
- 5) 小林快三 他：臨床薬理 10(3) : 407-424, 1979
- 6) 第十七改正日本薬局方解説書 C - 5010, 廣川書店, 東京 (2016)
- 7) Rupp W., et al. : *Symposion in Schlo ß Reinhartshausen am Rhein*, 1969
- 8) Timmerman R. J., et al. : *Curr. Ther. Res.* 6(2) : 88-94, 1964
- 9) Vorburger C. : *J. Urol. Nephrol.* 72(9) : 581-590, 1966
- 10) Häussler A., et al. : *Arzneim. Forsch.* 14(6) : 710-713, 1964
- 11) Muth R. G., et al. : *Ann. Intern. Med.* 69(2) : 249-261, 1968
- 12) Heimsoth V. H. : *Münch. Med. Wochenschr.* 117(28) : 1199-1204, 1975
- 13) Rupp W. : *Scot. Med. J.* 19(Suppl.1) : 5-13, 1974
- 14) 日医工岐阜工場株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 15) Michael R. K., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 15(2) : 178-186, 1974
- 16) 磯崎貞夫：月刊薬事 22(1) : 65-69, 1980
- 17) Cutler R. E., et al. : *Clin. Pharmacokinetics* 4(4) : 279-296, 1979
- 18) Schmidt H. A. E. : *Radioaktive Isotope* 8 : 353-364, 1968
- 19) Beermann B., et al. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 24(5) : 560-562, 1978
- 20) Hammarlund-Udenaes M., et al. : *J. Pharmacokin. Biopharm.* 17(1) : 1-46, 1989
- 21) 西 勝英：薬・毒物中毒救急マニュアル改訂6版 (医薬ジャーナル社) : 144-145, 1999
- 22) Muschaweck R., et al. : *Arzneim. Forsch.* 14(1) : 44-47, 1964
- 23) Formanek K., et al. : *Br. J. Pharmacol.* 26(1) : 27-33, 1966
- 24) Senft G., et al. : *Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Pharmacol. Pathol.* 255(4) : 369-382, 1966
- 25) 池田義雄 他：糖尿病 11(3) : 159-162, 1968
- 26) Nakano S. : *Nagoya J. Med. Sci.* 31(1) : 79-116, 1968
- 27) Denk H., et al. : *Z. Gesamte. Exp. Med.* 154(1) : 14-21, 1971
- 28) 飯沼 巖 他：日本眼科紀要 18(3) : 323-325, 1967
- 29) 飯沼 巖 他：日本眼科紀要 18(7) : 804-807, 1967
- 30) Results of the International Furosemide Symposium, Bad Homburg, Germany, Dec., 1963

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

商品名	国名
LASIX	アメリカ, カナダ, オランダ, イギリス, アイルランド, デンマーク, ノルウェー, スウェーデン, ドイツ, パキスタン, オーストラリア, ニュージーランドなど
SEGURIL	スペイン
LASILIX	アルジェリア, フランス

世界約 110 カ国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性試験

フロセミド錠 10mg 「NIG」

フロセミド錠 10mg 「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH，曝光下で検討した結果，性状は白色の粉末であり，全ての保存条件において含量は規格内であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	4 週
性状 n=3	白色の粉末 (微赤色フィルム片含む)	白色の粉末 (微赤色フィルム片含む)
含量 (%) * n=3 <95.0~105.0>	98.50~99.66	99.32~99.52

※：表示量に対する含有率 (%)

● 粉砕物 25℃・曝光量 120 万 Lx・hr [気密容器]

(最小値～最大値)

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	120 万 Lx・hr
性状 n=3	白色の粉末 (微赤色フィルム片含む)	黄色の粉末 (微赤色フィルム片含む)
含量 (%) * n=3 <95.0~105.0>	98.50~99.66	94.11~95.23

※：表示量に対する含有率 (%)

フロセミド錠 20mg 「NIG」

フロセミド錠 20mg 「NIG」 の粉砕物安定性を 25℃・75%RH で検討した結果、性状は白色の粉末であった。

曝光下で検討した結果、性状は開始時には白色の粉末であり、総曝光量 60 万 Lx 照射後には黄色の粉末であった。

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目 <規格>	保存期間	
	開始時	4 週
性状 n=3	白色の粉末 (白色フィルム片含む)	白色の粉末 (白色フィルム片含む)
残存率 (%) n=3	100	101

● 粉砕物 25℃・曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 <規格>	総曝光量	
	開始時	60 万 Lx・hr
性状 n=3	白色の粉末 (白色フィルム片含む)	黄色の粉末 (白色フィルム片含む)
残存率 (%) n=3	100	99

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

フロセミド錠 10mg 「NIG」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フロセミド錠 10mg 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株)じほう）」に準じて実施しました。

フロセミド錠 20mg 「NIG」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フロセミド錠 20mg 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（株）じほう」に準じて実施しました。

フロセミド錠 40mg 「NIG」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
フロセミド錠 40mg 「NIG」	5 分で崩壊せず、10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」に準じて実施しました。

2. その他の関連資料

なし