

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続型ループ利尿剤

処方箋医薬品^注

日本薬局方 アゾセミド錠

アゾセミド錠30mg「DSEP」

アゾセミド錠60mg「DSEP」

AZOSEMIDE TABLETS「DSEP」

剤形	フィルムコーティング錠（だ円・割線入）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アゾセミド錠30mg「DSEP」：1錠中アゾセミド（日局）30mg アゾセミド錠60mg「DSEP」：1錠中アゾセミド（日局）60mg
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	製造販売承認年月日：2021年8月16日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2022年4月12日 販売開始年月日：2022年4月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2022年12月改訂（第1版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	21
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	21
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	21
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	21
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	22
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	22
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	22
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	22
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	22
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	25
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	29
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	12. その他の注意	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	31
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	31
1. 剤形	6	2. 毒性試験	32
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	34
4. 力価	7	2. 有効期間	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	34
6. 製剤の各種条件下における安定性 ¹⁾	7	4. 取扱い上の注意	34
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	6. 同一成分・同効薬	34
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	34
10. 容器・包装	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、 販売開始年月日	34
11. 別途提供される資材類	8	9. 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	34
12. その他	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	35
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	35
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	35
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	35
4. 用法及び用量に関連する注意	9	XI. 文 献	36
5. 臨床成績	9	1. 引用文献	36
VI. 薬効薬理に関する項目	15	2. その他の参考文献	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15	XII. 参考資料	38
2. 薬理作用	15	1. 主な外国での発売状況	38
VII. 薬物動態に関する項目	17	2. 海外における臨床支援情報	38
1. 血中濃度の推移	17	XIII. 備 考	39
2. 薬物速度論的パラメータ	17	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	39
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18	2. その他の関連資料	39
4. 吸収	18		
5. 分布	19		
6. 代謝	20		
7. 排泄	21		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アゾセミドは、従来のループ利尿剤に比べ利尿作用の長いループ利尿剤であり、本邦では、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫の治療に使用されている。

アゾセミド錠 30mg「DSEP」及びアゾセミド錠 60mg「DSEP」は、株式会社三和化学研究所が製造販売しているダイアート®錠 30mg 及びダイアート®錠 60mg と原薬、添加剤及び製造方法・製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックである。

第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2021 年 8 月に承認を取得、2022 年 4 月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 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、イヌ、ヒト）。また、抗 ADH 作用（*in vitro*）も認められた。

（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）

(2) 重大な副作用として、電解質異常、無顆粒球症、白血球減少が報告されている。

（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 原薬、添加剤、製造方法及び製造場所は、ダイアート®錠と同一である。（「I.1.開発の経緯」の項を参照）

(2) 錠剤の工夫

- ・光に対して安定であり、遮光保存は不要である。

(3) PTP シートの工夫

- ・PTP シートの印刷色は先発製品の配色を踏襲し、識別性を確保している。
- ・薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠毎のGS1 データバーを表示している。
- ・ピッチコントロール（定位置印刷）を行い、「製品名」「有効成分の含量」「屋号」の表示を識別し易くしている。（「IV.1.(2)製剤の外観及び性状」の項を参照）

(4) 個装箱の工夫

- ・切り離し可能な製品情報カード（製品名、製造番号、使用期限、GS1 データバー）を薬剤棚等、残シート管理に活用することができる。
- ・錠剤イメージを掲載し、開封前に錠剤の外観を確認することができる。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アゾセミド錠 30mg 「DSEP」

アゾセミド錠 60mg 「DSEP」

(2)洋名

AZOSEMIDE TABLETS 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

アゾセミド (JAN)

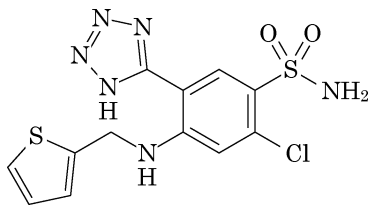
(2)洋名(命名法)

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 : C₁₂H₁₁ClN₆O₂S₂

分子量 : 370.84

5. 化学名(命名法)又は本質

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

該当資料なし

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	1g を溶かすのに要する溶媒量	「日局」による溶解性の表現
<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。

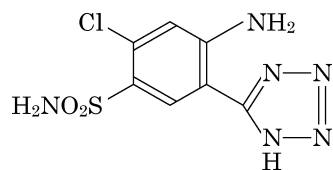
2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36 ヶ月	褐色ガラス瓶（密栓）	規格内
40℃	6 ヶ月	褐色ガラス瓶（密栓）	規格内
50℃	6 ヶ月	褐色ガラス瓶（密栓）	規格内
40℃、80%RH	6 ヶ月	シャーレ（遮光）	規格内
（光安定性） 室内散光	6 ヶ月	無色透明シャーレ （密閉）	4.5 ヶ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（規格外）。その他の項目においては規格内であった。

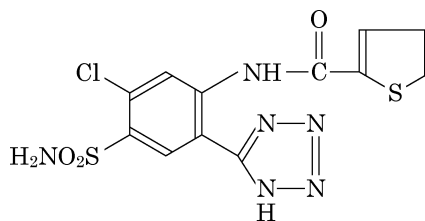
Ⅲ. 有効成分に関する項目

○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、定量法

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）

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

フィルムコーティング錠（だ円・割線入）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
アゾセミド錠 30mg「DSEP」	フィルム コーティング錠 (だ円・割線入)	白色			
			10.2(長径) 4.6(短径)	3.0	130
アゾセミド錠 60mg「DSEP」	フィルム コーティング錠 (だ円・割線入)	淡黄色			
			11.8(長径) 5.3(短径)	3.5	190

(3) 識別コード

アゾセミド錠 30mg 「DSEP」 : 30 EP アゾセミ

アゾセミド錠 60mg 「DSEP」 : 60 EP アゾセミ

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
アゾセミド錠 30mg 「DSEP」	1錠中 アゾセミド（日局）30mg	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、マクロゴール
アゾセミド錠 60mg 「DSEP」	1錠中 アゾセミド（日局）60mg	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、タルク、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ 価

該当しない

5. 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

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

〈アゾセמיד錠 30mg 「DSEP」〉

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 ヶ月	PTP+アルミ袋	すべての項目において規格内であったが、類縁物質の増加がみられた。	
			乾燥剤付ブリキ製キャップ +褐色ガラス瓶 ^{注)}	すべての項目において規格内であったが、類縁物質の増加がみられた。	
苛 酷 試 験	光	D65 光源、 2000lx	25 日	開放容器 (石英シャーレ)	すべての項目において規格内であったが、類縁物質の増加がみられた。

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 ヶ月）の結果、同等の安定性を有していることが確認された。

〈アゾセמיד錠 60mg 「DSEP」〉

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 ヶ月	PTP+アルミ袋	すべての項目において規格内であったが、類縁物質の増加がみられた。	
			乾燥剤付ブリキ製キャップ +褐色ガラス瓶 ^{注)}	すべての項目において規格内であったが、類縁物質の増加がみられた。	
苛 酷 試 験	光	D65 光源、 2000lx	25 日	開放容器 (石英シャーレ)	すべての項目において規格内であったが、類縁物質の増加がみられた。

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 ヶ月）の結果、同等の安定性を有していることが確認された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 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

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

〈アゾセミド錠 30mg 「DSEP」〉

(PTP) 100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50)
1,000 錠 (10 錠×100)

(プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り) 500 錠

〈アゾセミド錠 60mg 「DSEP」〉

(PTP) 100 錠 (10 錠×10) 500 錠 (10 錠×50)
1,000 錠 (10 錠×100)

(プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り) 500 錠

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包装：

P T P :ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピ ロ ー :ポチプロピレン・ポリエチレン・アルミニウム箔ラミネートフィルム

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 :ポチエチレン

個 装 箱 :紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

〈アゾセミド錠 30mg「DSEP」〉

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。

〈アゾセミド錠 60mg「DSEP」〉

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当資料なし

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与²⁾

健康成人男性 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及び用量は 60mg、1日 1回である。

2) 反復投与²⁾

健康成人男性 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、自他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、アゾセミド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及び用量は 60mg、1日 1回である。

3) 健康成人に対する利尿作用³⁾

健康成人男性 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)用量反応探索試験

1) 至適用量設定試験①⁴⁾

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מיד 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	<p style="text-align: center;">【投与量別の有効率（%）（例数）】</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>アゾセמיד投与量</th> <th>40mg/日</th> <th>60mg/日</th> <th>80mg/日</th> <th>120mg/日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効率（軽度改善以上）</td> <td>81.0% (17/21)</td> <td>85.0% (17/20)</td> <td>65.0% (13/20)</td> <td>61.5% (8/13)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>以上より、アゾセמידの臨床至適用量は 60 mg/日と考えられた。</p>	アゾセמיד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)
アゾセמיד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)							

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

2) 至適用量設定試験②⁵⁾

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מיד 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;"> <tbody> <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> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">【有用度 %（例数）】</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tbody> <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> </tbody> </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、AST・ALT 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、副作用はアゾセמיד投与中止後に赤色丘疹が 1.8%（1/57 例）であった。</p> <p>以上より、アゾセמיד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又は効果は心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫であり、用法及び用量は 60mg、1 日 1 回である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 各種浮腫性疾患によるアゾセミドの臨床評価⁶⁾

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。）																																																
効果判定	主治医及び中央委員会により判定 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） 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） 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）																																																
結果	<p style="text-align: center;">【主治医判定による全般改善度（%）（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>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;">【中央委員会判定による全般改善度（%）（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>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;">【主治医判定による安全度（%）（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>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;">【中央委員会判定による安全度（%）（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>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;">【主治医判定による有用度（%）（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>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;">【中央委員会判定による有用度（%）（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>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）、AST・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⁷⁾

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>かなり有用以上</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）	かなり有用以上	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）																							
かなり有用以上	75.0%（15/20）	64.3%（9/14）																							

2) 安全性試験

①長期投与試験（肝疾患）⁸⁾

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及び用量は 60mg、1 日 1 回である。

②長期投与試験（主に腎疾患）⁹⁾

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。有用度はすべ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又は効果は心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫であり、用法及び用量は 60mg、1 日 1 回である。

(5) 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¹⁰⁾

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	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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は 60mg、1 日 1 回である。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査製造販売後臨床試験の内容
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

(7)その他

国内臨床試験（一般臨床試験及び二重盲検試験）^{4-7,11,12)}

浮腫患者総計 366 例においてアゾセミド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、アゾセミドの有用性が認められた。また一般臨床試験においてもアゾセミド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

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

フロセミド、メフルシド、トラセミド

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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^{13), 14)}。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¹³⁾、イヌ¹⁴⁾、ヒト¹⁵⁾）。また、抗 ADH 作用¹⁶⁾ (*in vitro*) も認められた。

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) 病態モデルに対する利尿作用

① acidotic ラット及び alkalotic ラットに対する利尿作用¹⁷⁾

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^{17), 18)}

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¹⁷⁾

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⁺及び Cl⁻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¹⁷⁾

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¹⁷⁾

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¹⁷⁾

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¹⁹⁾

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²⁾。

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⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

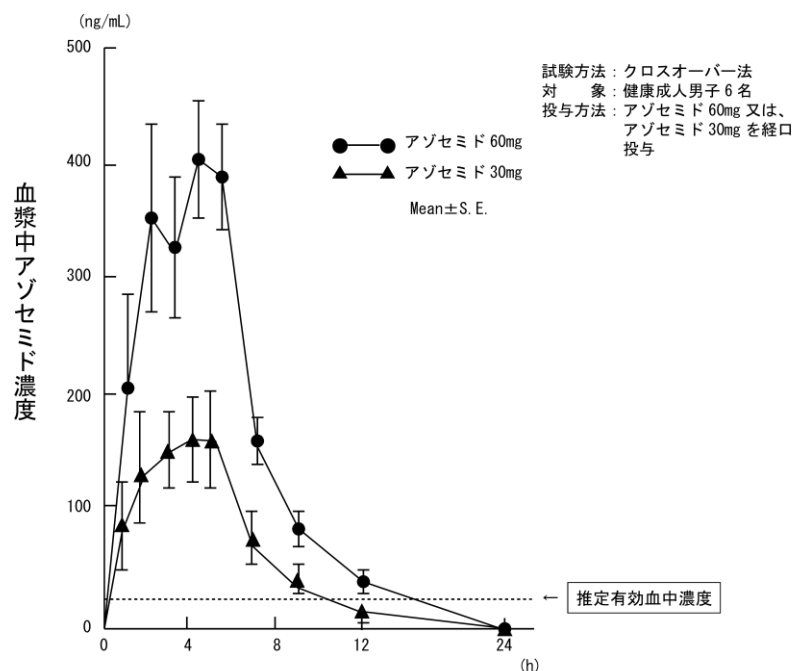
1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度²⁰⁾

約 20ng/mL と推察される。

(2)臨床試験で確認された血中濃度²¹⁾

アゾセמיד 30mg または 60mg を 6 名の健康成人男性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מיד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מיד濃度を測定した。



(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

「VIII.7.相互作用」の項を参照

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)消失速度定数²⁾

$0.259 \pm 0.013 (\text{h}^{-1})$ [健康成人男性 6 名、アゾセמיד 40mg 単回投与 (経口)]

$0.290 \pm 0.030 (\text{h}^{-1})$ [健康成人男性 6 名、アゾセמיד 40mg/日、5 日間連続投与 (経口)]

(4)クリアランス²²⁾

<参考：外国人データ>

CL_{tot} : 0.089(L/h/kg) [健康成人男性 20 名、アゾセמיד 20mg 単回投与 (静注)]

(5)分布容積²²⁾

<参考：外国人データ>

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

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

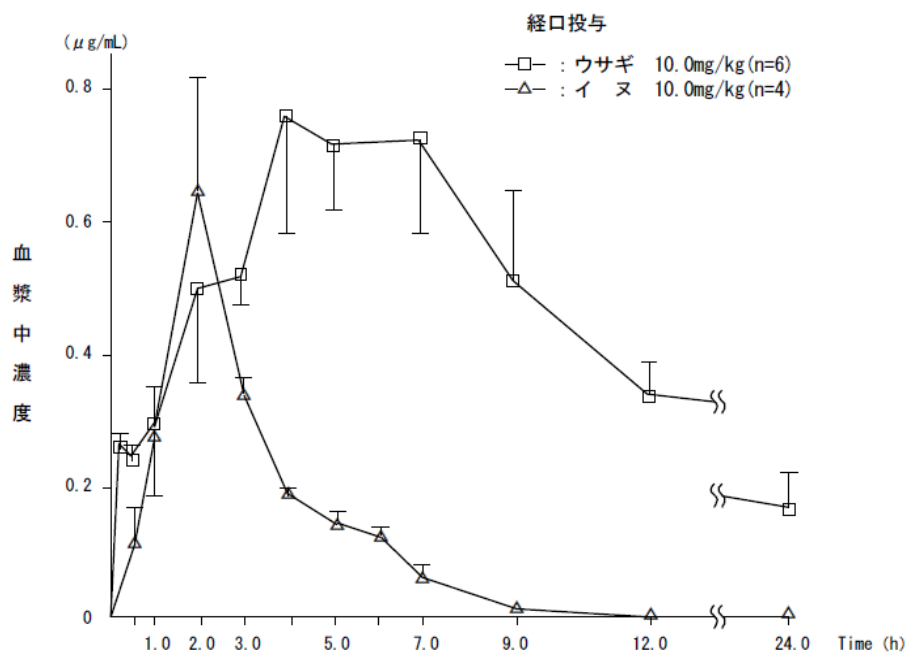
4. 吸 収

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²³⁾

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（ T_{max} ）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²³⁾

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²⁴⁾

¹⁴C-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。

5. 分 布

(1)血液—脳関門通過性²⁵⁾

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¹⁴C-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²⁵⁾

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¹⁴C-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²⁵⁾

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¹⁴C-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²⁵⁾

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 ^{14}C -アゾセミド 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。

 ^{14}C -アゾセミドの臓器内分布（ラット）

	組織内濃度 ($\mu\text{g eq. of}$ アゾセミド/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.)

(6)血漿蛋白結合率²³⁾

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 ($10\mu\text{g/mL}$) 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($10\mu\text{g/mL}$)	88.9±1.5
アスピリン($10\mu\text{g/mL}$)	94.0±1.1
フェニルブタゾン($10\mu\text{g/mL}$)	95.3±0.8
トルブタミド($10\mu\text{g/mL}$)	93.1±1.5
クロルプロマジン($10\mu\text{g/mL}$)	95.1±1.1

(Mean±S.E., n=3)

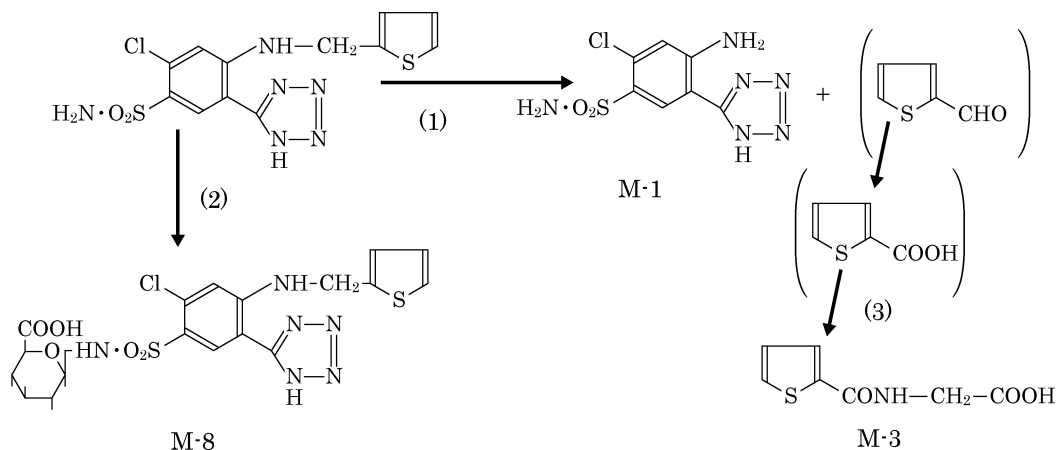
6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路^{26), 27)}

主に肝臓で代謝され、主な代謝物は次のとおりである。

- 1) 酸化的脱テニル体 (M-1)
- 2) アゾセミド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(CYP 等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路²⁷⁾

健康成人男性 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.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 無尿の患者 [本剤の効果が期待できない。]

2.2 肝性昏睡の患者 [9.3.1 参照]

2.3 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。]
[11.1.1 参照]

2.4 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 [10.1 参照]

2.5 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：2.1 利尿の発現が遅れたり、発現しないことがある。

2.4 「男性における夜間多尿による夜間頻尿」を効能又は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。

2.5 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。 [11.1.1 参照]

8.3 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：8.1 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。

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な冠動脈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。

9.1.2 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。

9.1.3 下痢、嘔吐のある患者

電解質異常を起こすことがある。[11.1.1 参照]

9.1.4 手術前の患者

[10.2 参照]

9.1.5 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。[11.1.1 参照]

解説：

9.1.2 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.項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照）

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝性昏睡の患者

投与しないこと。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。[2.2 参照]

9.3.2 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。

9.3.3 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。

解説：

9.3.2 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。

9.3.3 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。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦（2カ月～6カ月）又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

類薬において、動物実験で母乳中に移行することが報告されている。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児

腎石灰化症があらわれるおそれがある。

9.7.2 乳児

電解質バランスがくずれやすい。

解説：

9.7.1 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。

9.7.2 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。

(8)高年齢者

9.8 高年齢者

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。[11.1.1 参照]

- ・ 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。
- ・ 特に心疾患等で浮腫のある高年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。
- ・ 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：

- 9.8 ・ 高年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。
- ・ 特に心疾患のある高年齢者は、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。
 - ・ 高年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、高年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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

10.1 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） [2.4 参照]	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」を効能又は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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン ノルアドレナリン アドレナリン [9.1.4 参照]	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 [9.1.4 参照]	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sporin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 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ 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。
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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れると考えられる。
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れると考えられる。

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用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。</p>

(1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 電解質異常（頻度不明）</p> <p>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。[2.3、8.2、9.1.3、9.1.5、9.8 参照]</p> <p>11.1.2 無顆粒球症、白血球減少（いずれも頻度不明）</p>
--

解説：

- 11.1.1 アズセミド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。
- 11.1.2 アズセミド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。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝異常	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		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 ^{注2)} （血清アミラーゼ値上昇）
血液		血小板減少	
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	Al-P 上昇、ビリルビン値上昇	
腎臓	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) 発現頻度は、使用成績調査の結果を含む。

注 2) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧²⁸⁾

	先発品承認時 迄の調査	先発品の 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)
皮膚熱感赤	—	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)
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	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)
口渇	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・心内膜・心膜・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)

[先発品再審査終了時]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

解説：平成 8 年 3 月 27 日付日薬連第 240 号（PTP の誤飲対策について）により設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項を参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響²⁹⁾

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²⁹⁾

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²⁹⁾

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²⁹⁾

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、抗ブラジ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、抗プロスタグランジン E₂ 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²⁹⁾

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²⁹⁾

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³⁰⁾

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²⁹⁾

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。

(3) 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³¹⁾

マウス、ラット及びウサギにおける LD₅₀(mg/kg)は次のとおりであった。

アゼセミドの LD₅₀ 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^{32)~35)}

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)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験^{36)~38)}

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	

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性^{29), 39)~41)}

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：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：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

くすりのしおり：あり

患者向医薬品ガイド：なし

その他の患者向け資料：「XIII.2.その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ダイアート錠 30mg、ダイアート錠 60mg（株式会社三和化学研究所）

同 効 薬：フロセミド、メフルシド、トラセミド

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アゾセミド錠 30mg「DSEP」	2021年8月16日	30300AMX00369000	2022年4月12日	2022年4月12日
アゾセミド錠 60mg「DSEP」	2021年8月16日	30300AMX00370000	2022年4月12日	2022年4月12日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
アゾセミド錠 30mg「DSEP」	2139008F2010	2139008F2052	1287974010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1287974010102 (PTP)500錠(10錠×50) 1287974010103 (PTP)1000錠(10錠×100) 1287974010201 (プラスチックボトルバラ)500錠	622879701
アゾセミド錠 60mg「DSEP」	2139008F1013	2139008F1072	1287981010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1287981010102 (PTP)500錠(10錠×50) 1287981010103 (PTP)1000錠(10錠×100) 1287981010201 (プラスチックボトルバラ)500錠	622879801

販売名	包装	GS1コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
アゾセミド錠 30mg「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081786671	14987081185280	24987081185287
	(PTP) 500錠	04987081786671	14987081185303	24987081185300
	(PTP) 1,000錠	04987081786671	14987081185327	24987081185324
	(バラ) 500錠	04987081786688	14987081185310	24987081185317
アゾセミド錠 60mg「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081786701	14987081185334	24987081185331
	(PTP) 500錠	04987081786701	14987081185365	24987081185362
	(PTP) 1,000錠	04987081786701	14987081185389	24987081185386
	(バラ) 500錠	04987081786718	14987081185372	24987081185379

14.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。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性に関する資料
- 2) Kuzuya F. : Int J Clin Pharmacol. 1983 ; 21(1) : 10-23
- 3) Kuzuya F, et al. : Int J Clin Pharmacol. 1984 ; 22(6) : 291-299
- 4) 大島研三ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(7) : 3025-3039
- 5) 大島研三ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(8) : 4117-4128
- 6) 大島研三ほか：医学のあゆみ 1984 ; 130(1) : 70-94
- 7) 山田和生ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(9) : 4471-4490
- 8) 大屋敬彦：基礎と臨床 1984 ; 18(11) : 5789-5802
- 9) 社内資料：長期投与試験
- 10) 楽木宏実ほか：新薬と臨床 1989 ; 38(6) : 929-936
- 11) 社内資料：アゾセミドの心不全に対する臨床効果
- 12) 藤沢冽ほか：肝胆膵 1984 ; 9(2) : 293-304
- 13) Greven J, et al. : Arzneim-Forsch. 1981 ; 31(1)Nr 2 : 350-353
- 14) Greven J, et al. : Arzneim-Forsch. 1981 ; 31(1)Nr 2 : 346-350
- 15) Brater DC : Clin Pharmacol Ther. 1979 ; 25 : 428-434
- 16) 林元英ほか：応用薬理 1984 ; 28(5) : 859-877
- 17) 林元英ほか：応用薬理 1984 ; 28(5) : 837-849
- 18) 鈴木良雄ほか：日薬理誌 1982 ; 80 : 289-298
- 19) 林元英ほか：応用薬理 1984 ; 28(5) : 851-857
- 20) 社内資料：利尿作用の持続効果に関する検討
- 21) 社内資料：単回投与時薬物動態の比較検討
- 22) 社内資料：静脈内投与後の薬物動力学
- 23) 井上恒昭ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5233-5244
- 24) 浅野敏久ほか：薬学雑誌 1984 ; 104(11) : 1181-1190
- 25) 浅野敏久ほか：医薬品研究 1984 ; 15(6) : 1016-1027
- 26) 社内資料：代謝経路に関する研究
- 27) 社内資料：経口投与後の排泄に関する研究
- 28) 先発品承認時迄の調査+使用成績調査の累計
- 29) 林元英ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5197-5232
- 30) 中野万正ほか：CURRENT THERAPY 1987 ; 5(8) : 1279-1283
- 31) 林元英ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5017-5028
- 32) 玉野静光ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5029-5067
- 33) 玉野静光ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5068-5112
- 34) 菅原勉ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5113-5142
- 35) 玉野静光ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5143-5175
- 36) 早坂郁夫ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5176-5186
- 37) 早坂郁夫ほか：先天異常 1984 ; 24(2) : 111-121

- 38) 林元英ほか：基礎と臨床 1984 ; 18(10) : 5187-5195
- 39) 朝枝伸幸ほか：J Toxicol Sci 1984 ; 9(Suppl I) : 73-88
- 40) 社内資料：変異原性試験
- 41) 社内資料：抗原性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

(1)粉砕後

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室

TEL : 0120-100-601

2. その他の関連資料

<患者さん向け資料>

- ・ アゾセミド錠「DSEP」を服用される方とご家族の方へ
- ・ オーソライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存じですか？
- ・ 読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601