

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

抗アルドステロン性利尿・降圧剤 スピロノラクトン細粒
アルダクトン[®]A 細粒 10% Aldactone[®]-A Fine Granules 10%
日本薬局方 スピロノラクトン錠
アルダクトン[®]A 錠 25mg アルダクトン[®]A 錠 50mg
Aldactone[®]-A Tablets 25mg Aldactone[®]-A Tablets 50mg

剤形	細粒、素錠、割線入り素錠
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	細粒10% : 1g 中日局 スピロノラクトン100mg含有 錠 25mg : 1錠 中日局 スピロノラクトン25mg含有 錠 50mg : 1錠 中日局 スピロノラクトン50mg含有
一般名	和名：スピロノラクトン（JAN） 洋名：Spironolactone（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	細粒10%： 製造販売承認年月日 : 2007年 3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日 : 2007年 6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日 : 1978年4月 錠 25mg： 製造販売承認年月日 : 2007年 3月22日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日 : 2007年 6月15日（販売名変更による） 販売開始年月日 : 1963年11月 錠 50mg： 製造販売承認年月日 : 1996年 6月13日 薬価基準収載年月日 : 1978年 4月1日 販売開始年月日 : 1978年 4月
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2022 年 10 月改訂の添付文書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―

(2020年4月改訂)

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（<https://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、「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。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	14
10. 容器・包装	14
11. 別途提供される資材類	14
12. その他	14
V. 治療に関する項目	15
1. 効能又は効果	15
2. 効能又は効果に関連する注意	15
3. 用法及び用量	15
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	16
VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 血中濃度の推移	22
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 吸収	25
5. 分布	26

6. 代謝	27
7. 排泄	29
8. トランスポーターに関する情報	30
9. 透析等による除去率	30
10. 特定の背景を有する患者	30
11. その他	31
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33
7. 相互作用	36
8. 副作用	40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
10. 過量投与	45
11. 適用上の注意	46
12. その他の注意	46
IX. 非臨床試験に関する項目	47
1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目	52
1. 規制区分	52
2. 有効期間	52
3. 包装状態での貯法	52
4. 取扱い上の注意	52
5. 患者向け資材	52
6. 同一成分・同効薬	52
7. 国際誕生年月日	52
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	53
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	53
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	53
11. 再審査期間	53
12. 投薬期間制限に関する情報	53
13. 各種コード	54
14. 保険給付上の注意	54
XI. 文献	55
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	57
XII. 参考資料	58
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	60
XIII. 備考	64
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	64
2. その他の関連資料	67

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スピロラク톤は、1957年、米国G.D. サール社のKagawaらにより、アルドステロン拮抗物質についての系統的探索研究の結果、開発された化合物である。

本剤は主として遠位尿細管に作用し、ナトリウム及び水の排泄を促進し、すぐれた利尿降圧作用をもたらす。

本剤はカリウムの排泄を抑制するため、他の利尿剤投与等によりカリウム喪失傾向のある患者にも使用される。

また、本剤は高尿酸血症や痛風の悪化を招かないこと及び糖代謝に影響を与えないことが報告されている。アルダクトンA細粒、アルダクトンA錠については、2007年3月に販売名変更し、アルダクトンA細粒10%、アルダクトンA錠25mgとした。

2. 製品の治療学的特性

(1) 主に遠位尿細管でアルドステロンと競合的に拮抗し、ナトリウムの再吸収とカリウムの排泄を抑制する。^{1) ~2)}

(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 緩徐で安定した利尿・降圧効果をもたらす。³⁾

(3) カリウム喪失をきたさない。^{3) ~6)} また、マグネシウムを保持したという臨床報告がある。^{5) ~6)}

(4) 糖・尿酸代謝に影響を及ぼさないことが報告されている。⁷⁾

(5) 重大な副作用として、電解質異常（高カリウム血症、低ナトリウム血症、代謝性アシドーシス等）、急性腎不全、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）が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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材、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材	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

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

アルダクトン A 細粒 10%、アルダクトン A 錠 25mg、アルダクトン A 錠 50mg

(2) 洋名

Aldactone-A Fine Granules 10%、Tablets 25mg、Tablets 50mg

(3) 名称の由来

アルダクトン - Aldosterone から来ている
A - Absorption (吸収) の意

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

スピロノラクトン (JAN)

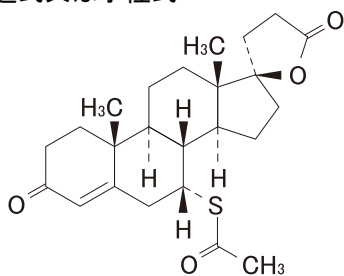
(2) 洋名 (命名法)

Spiroinolactone (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

-renone : アルドステロン拮抗剤、スピロノラクトン誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{24}H_{32}O_4S$

分子量 : 416.57

5. 化学名（命名法）又は本質

7 α -Acetylsulfanyl-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略名、記号番号：SC-9420

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～淡黄褐色の微細な粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	日局による表現
ク ロ ロ ホ ル ム	溶けやすい
エタノール (95)	やや溶けやすい
メ タ ノ ー ル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

40°C、60%RH、1 ヶ月の放置で吸湿しないことが確認されている。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：198～207°C

125°Cの浴液中に挿入し、140～185°Cの間は1分間に約10°C、その前後は1分間に約3°C上昇するように加熱を続ける。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -33～-37° (乾燥後、0.25g、クロロホルム、25mL、200mm)

乾 燥 減 量 : 0.5%以下 (1g、105°C、2時間)

強 熱 残 分 : 0.1%以下 (1g)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

熱、酸あるいはアルカリに触れると分解する。

分解の過程は、チオ酢酸基 (-SCOCH₃) の離脱と考えられる。

また、ラクトン環は、酸に対して安定であるが、アルカリによって環の開裂を生じる。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「スピロラクトン」の確認試験による。

- (1) 本品のメタノール溶液 (1→100000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はスピロラクトン標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品を乾燥し、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試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は乾燥したスピロラクトン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。もし、これらのスペクトルに差を認めるときは、本品及びスピロラクトン標準品をそれぞれメタノールに溶かした後、メタノールを蒸発し、残留物につき、同様の試験を行う。

定量法

日局「スピロラクトン」の定量法による。

本品及びスピロラクトン標準品を 105℃で 2 時間乾燥し、その約 0.05g ずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に 250mL とする。これらの液 5mL ずつを正確に量り、それぞれにメタノールを加えて正確に 100mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、紫外可視吸光度測定法により試験を行い、波長 238nm における吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

スピロラクトン ($C_{24}H_{32}O_4S$) の量 (mg)

$$= \text{スピロラクトン標準品の量 (mg)} \times \frac{A_T}{A_S}$$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

〈アルダクトン A 細粒 10%〉

細粒

〈アルダクトン A 錠 25mg〉







素錠

〈アルダクトン A 錠 50mg〉

割線入り素錠

※本剤の割線様形状は承認を受けた割線ではない。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	含量	外形			識別コード	色調等
		上面	下面	側面		
アルダクトン A 細粒 10%	100mg	—			—	白色細粒 特異なにおい 及び味がある。
		—				
アルダクトン A 錠 25mg	25mg				SEARLE 101	白色素錠
		直径 7.0mm	厚さ 3.0mm	重量 100mg		
アルダクトン A 錠 50mg	50mg				SEARLE 102	白色 割線入り 素錠※
		直径 9.0mm	厚さ 3.8mm	重量 220mg		

※本剤の割線様形状は承認を受けた割線ではない。

(3) 識別コード

〈アルダクトン A 錠 25mg〉

錠剤表面に SEARLE101 が刻印されている。

〈アルダクトン A 錠 50mg〉

錠剤表面に SEARLE102、裏面に 50 が刻印されている。

(4) 製剤の物性

アルダクトンA細粒10%)

粒度：日局製剤総則「細粒剤の粒度の試験」により試験を行うとき、これに適合する。

試料	32号 on (%)	32号 pass 150号 on (%)	150号 pass 200号 on (%)	200号 pass (%)	計 (%)
I	0.1	98.4	0.4	1.1	100.0
II	0.1	98.2	0.5	1.2	100.0
III	2.7	94.9	1.3	1.1	100.0

この結果、細粒剤判定基準の32号ふるいを通過し、150号ふるいに残留するもの75%以上、32号ふるいに残留するもの5%以下、200号ふるいを通過するもの10%以下に試料はすべて適合した。

見掛密度、逃飛率、安息角：

見掛密度	逃飛率	安息角
0.55~0.60g/mL	約20%	約40°

〈アルダクトンA錠25mg、アルダクトンA錠50mg〉

崩壊試験：日局「崩壊試験法」錠剤の項により試験を行うとき、これに適合する。

崩壊時間

アルダクトンA錠25mg : 3分以内

アルダクトンA錠50mg : 5分以内

(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	アルダクトン A細粒10%	アルダクトン A錠25mg	アルダクトン A錠50mg
有効成分 (含量)	1g中		1錠中
	日局 スピロラクトン (100mg)	日局 スピロラクトン (25mg)	日局 スピロラクトン (50mg)
添加剤	軽質無水ケイ酸 セッコウ トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース 香料	軽質無水ケイ酸 ステアリン酸マグネシウム 乳糖水和物 ヒドロキシプロピルセルロース 香料	

(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

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

予想される主な類縁物質はカンレノンである。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈アルダクトン A 錠 25mg、アルダクトン A 錠 50mg〉

加速試験（40℃、75%RH、6 ヶ月）・長期保存試験（室温、5 年）では性状、含量及び崩壊時間は規格内であった。温度（40℃、3 ヶ月）及び湿度（30℃、75%RH、3 ヶ月）の保存条件・保存期間において、無包装品では含量、溶出試験、硬度は規格内であったが、イオウ臭がひどくなり製品として使用不可能であった。

・包装状態での安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	規格内
			無色ガラス瓶、密栓	
			ポリエチレン袋、ブリキ缶	
長期保存試験	室温	5 年	PTP 包装、紙箱	規格内
			無色ガラス瓶、密栓	
			ポリエチレン袋、ブリキ缶	

・非包装状態での安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
温度	40℃	3 ヶ月	バラ錠 (遮光気密容器)	含量、溶出試験、硬度は規格内。イオウ臭がひどく製品として使用不可能。
湿度	30℃、75%RH	3 ヶ月	バラ錠 (遮光、開放)	含量、溶出試験、硬度は規格内。イオウ臭がひどく製品として使用不可能。
光	総照射量 (120 万 Lux・hr)	—	バラ錠 (気密容器)	規格内

〈アルダクトン A 細粒 10%〉

加温試験（50℃、3 ヶ月／40℃、6 ヶ月）・加湿試験（40℃、80%RH、3 ヶ月）・室温保存試験では性状及び含量は規格内で、分解生成物は認められなかった。曝光試験（キセノンランプ照射下 15 時間）では曝光面にわずかな変色が認められたが、含量は規格内で、分解生成物も認められなかった。

保存条件		保存期間	保存形態	結果
加温試験	50℃	3 ヶ月	褐色ガラス瓶、密栓	規格内
	40℃	6 ヶ月		
加湿試験	40℃、80%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶、開栓	規格内
曝光試験	キセノンランプ (2.5kW)	15 時間	透明ポリエチレン製袋包装	性状の項目中曝光面の色相がわずかに黄色に変化するが、含量、TLC は規格内。
長期保存試験	室温 (遮光下)	12 ヶ月	ポリセロヒートシール包装	規格内
		5 年	瓶包装	

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

〈アルダクトン A 細粒 10%と各薬剤との配合変化試験〉

試験方法： アルダクトン A 細粒 10%の通常 1 日用量の上限量 (1g) に、配合薬剤の主として通常 1 日用量の上限量を混和し、袋状にした PE ラミネートグラシン紙に封入して下記の条件で 14 日間放置し、7 日目と 14 日目に経時的な変化を観察した。なお、単味薬剤についても同様に封入し、対照とした。

保存条件： 1) 25℃、75%RH
2) 室内放置（但し、配合品のみ）

判定基準： -：性状に変化が認められなかったもの（開始時と変わらないもの）。
+：性状の変化が認められたもの。

各薬剤の配合用量：
 ダイアモックス末 1g
 10%アプレズリン散「チバ」 2g
 ジゴシン散 0.1% 4g
 アスパラカリウム散 50% 5.4g
 ノイキノン顆粒 1% 3g

薬剤名		条件	25℃、75%RH			室内放置		
		日数	開始時	7日目	14日目	開始時	7日目	14日目
利尿剤	ダイアモックス末	配	—	—	—	—	—	—
		単	—	—	—	—	—	—
血圧降下剤	10%アプレズリン散 「チバ」	配	—	+※	+※	—	+※※	+※※
		単	—	—	—	—	—	—
強心剤	ジゴシン散0.1%	配	—	—	—	—	—	—
		単	—	—	—	—	—	—
その他	アスパラカリウム散50%	配	—	—	—	—	—	—
		単	—	—	—	—	—	—
	ノイキノン顆粒1%	配	—	—	—	—	—	—
		単	—	—	—	—	—	—
	アルダクトンA細粒10%	単	—	—	—	—	—	

配：アルダクトンA細粒10%と配合して保存した場合 単：単独で保存した場合
 ※微黄色（開始時白色） ※※微黄白色（開始時白色）

〈アルダクトン A 細粒 10%と乳糖水和物との配合変化試験〉

試験方法 : アルダクトン A 細粒 10%2g を約 10 分間粉碎後乳糖水和物 6g と混和し、ガラス製褐色サンプル瓶に入れて下記の条件で保存し、2 週間及び 4 週間後に変化を観察した。

保存条件 : 30℃、60%RH、遮光

結果 : 外観及びアルダクトン A 細粒 10%の含量に変化は認められなかった。

保存期間	n	外観	アルダクトンA細粒10%の定量値	
			対表示量(%)	平均(%)
0	1	白色の粉末であった	101.2	100.7
	2	白色の粉末であった	100.3	
	3	白色の粉末であった	100.7	
2週間	1	白色の粉末であった	101.1	100.2
	2	白色の粉末であった	100.5	
	3	白色の粉末であった	99.9	
4週間	1	白色の粉末であった	100.6	100.4
	2	白色の粉末であった	100.6	
	3	白色の粉末であった	100.1	

〈アルダクトン A 細粒 10%とラシックス細粒との配合変化試験〉

試験方法 : アルダクトン A 細粒 10%0.5g にラシックス細粒 0.5g を混和し、ガラス製褐色サンプル瓶に入れて下記の条件で保存し、2 週間及び 4 週間後に変化を観察した。

保存条件 : 30℃、60%RH、遮光

結果 : 外観及びアルダクトン A 細粒 10%の含量に変化は認められなかった。

保存期間	n	外観	アルダクトンA細粒10%の定量値	
			対表示量(%)	平均(%)
0	1	白色の細粒であった	102.0	102.3
	2	白色の細粒であった	102.7	
	3	白色の細粒であった	102.3	
2週間	1	白色の細粒であった	102.7	102.6
	2	白色の細粒であった	102.8	
	3	白色の細粒であった	102.2	
4週間	1	白色の細粒であった	102.3	102.8
	2	白色の細粒であった	102.7	
	3	白色の細粒であった	103.4	

9. 溶出性

アルダクトン A 錠 25mg

日局一般試験法「溶出試験法第2法（パドル法）」による。

方法：回転数 50rpm、試験液 水

結果：各試験条件において、いずれも 45 分以内に平均 70%以上溶出した。

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

〈アルダクトン A 細粒 10%〉

100g (瓶)

〈アルダクトン A 錠 25mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

300 錠 [10 錠 (PTP) ×30]

100 錠 (瓶)

〈アルダクトン A 錠 50mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

瓶 : ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 高血圧症（本態性、腎性等）
- 心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫
- 原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

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

6. 用法及び用量

スピロラクトンとして、通常成人1日50～100mgを分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

(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

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当しない

(5) 患者・病態別試験

該当しない

(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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

再評価申請時における各種疾患に対する有効率は以下のとおりであった。

注：本剤の承認された用量は「1日 50～100mg を分割経口投与」であるが、本集計では、投与量が 50～400mg/日の症例も含む。

疾患名	有効率
原発性アルドステロン症	94.1% (174/185)
高血圧症 (本態性高血圧症+腎性高血圧症 その他)	57.6% (317/550)
うっ血性心不全	81.2% (212/261)

また、本剤の効能又は効果は次のとおりである。

高血圧症（本態性、腎性等）

心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫及び腹水、栄養失調性浮腫

原発性アルドステロン症の診断及び症状の改善

アルダクトンA錠25mgの臨床使用成績

疾患名	アルダクトンA錠25mg		疾患名	アルダクトンA錠25mg	
	有効	無効*		有効	無効*
原発性 アルドステロン症	174 94.1%	11	癌あるいは腹膜炎	0	3
肝 硬 変 症	320 81.8%	71	特 発 性 浮 腫	10 90.9%	1
うっ血性心不全	212 81.2%	49	周期性四肢麻痺 重症筋無力症	0 8	2
ネフローゼ症候群	27 77.1%	8	肝 炎	2	
腎炎・腎盂腎炎	2	4	妊 娠 中 毒 症	9 90.0%	1
糖 尿 病 性 腎 症	3	2	一般術前・後投与	26 38.2%	42
本態性高血圧症	314 58.5%	223	そ の 他	107	36
腎性高血圧症その他	3 23.1%	10	合 計	1217 72.4%	463

* やや有効は無効とみなした。

[再評価資料より]

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

降圧利尿剤（カリウム保持性利尿剤等）

注意：関連のある化合物の効能及び効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

スピロラク톤は、主として遠位尿細管のアルドステロン依存性ナトリウム－カリウム交換部位にはたらき、アルドステロン拮抗作用により、ナトリウム及び水の排泄を促進し、カリウムの排泄を抑制する。^{1)、2)}

³H-アルドステロンを結合させたひき蛙膀胱粘膜上皮細胞の核に、スピロラク톤を作用させると、スピロラク톤はアルドステロンと拮抗した。⁸⁾

アルドステロンを負荷した副腎摘出ラットを用いた実験で、ラットの腎上皮細胞の核においてスピロラク톤の用量に比例した抗アルドステロン作用（尿中Na/K比を指標）が認められた。⁹⁾ 実験的腎性高血圧家兎を用いた実験で、血圧の下降、尿中ナトリウム排泄量と尿量の増加、尿中カリウム排泄量の軽度の減少が認められている。

一方、細胞質レベルで、アルドステロンと特異的に結合する蛋白分子の存在が血漿中に認められ、このアルドステロン結合蛋白分子に対しても、スピロラク톤は競合拮抗作用を有するという報告もある。¹⁰⁾ その作用は可逆的であると考えられるが、結合蛋白の機能に関しては、未だ正確には分かっていない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈抗アルドステロン作用〉

スピロラク톤は、腎尿細管遠位部において、副腎皮質から分泌されるアルドステロン及びデオキシコルチコステロン等の鉱質コルチコイド依存性のナトリウム－カリウム交換反応や水分貯留作用に拮抗する。

●動物実験

・副腎摘出ラットにアルドステロンを単独投与したところ、ナトリウム貯留とカリウム排泄が起り、尿中Na/Kは低下した。次いでこれにスピロラク톤を同時に投与すると、アルドステロンによる尿中Na/Kの低下は是正され、アルドステロンの投与量とそのナトリウム貯留、カリウム排泄作用に拮抗するスピロラク톤の投与量との間には一定の関係が認められた。⁹⁾

副腎摘出ラットにおけるアルドステロンの尿中電解質に及ぼす効果に対する
スピロラクトンの阻害作用

スピロラクトン投与量	例数	平均値（対数值）		
		Na [*]	K [*]	(Na×10) /K
—	4	0.82	1.03	0.80
0.2mg	2	0.87	0.98	0.89
0.4mg	2	0.97*	0.95	1.02
0.8mg	2	1.03*	0.92*	1.11*

* P≤0.05 ※ 単位：log mmol/L アルドステロン投与量：0.9 μg/ラット

- スピロラクトン（あるいは類縁物質の SC-8109）をイヌ（ラット）に投与中、副腎静脈血中のアルドステロン量が有意に変化しないことは、スピロラクトンがアルドステロンの分泌過程を阻害しないことを示すものである。¹¹⁾
- 各種動物実験モデルにおいて、スピロラクトンが抗アルドステロン作用を有することが確認された。
 - a. 腎性高血圧家兎

腎性高血圧家兎にスピロラクトン 200mg/羽/日を筋肉内又は経口にて 6 日間投与したところ、両経路とも血圧は下降し、ほとんど正常値まで低下した。尿中 K 排泄量は軽度に減少し、Na 排泄量と尿量は増加した。また、血清 K 値の著明な上昇と血清 Na 値の軽度の減少がみられた。^{12)、13)}
 - b. ネフローゼラット

ネフローゼラットにスピロラクトン 2.5mg/日を 4 日間投与したところ腹水量の減少を来たし、減少していた血清 K 濃度を完全に回復させ、筋肉内 K 濃度もほぼ正常に回復した。¹⁴⁾
 - c. 腹水イヌ

腹水イヌにスピロラクトンを投与したところ、利尿と尿中 Na/K 比の増大が認められた。¹⁵⁾

●ヒト

スピロラク톤をヒトに経口投与したところ、アルドステロンを含む鉱質コルチコイドによる尿中 Na/K 値の減少を抑制した。^{16)、17)}

- ・高塩食単独又は高塩食に糖質コルチコイドを併用しているアジソン病患者に、鉱質コルチコイドを与えずにスピロラク톤を投与しても、尿中電解質排泄動態に影響は認められなかった。
- ・アルドステロンを単独投与されているアジソン病患者にスピロラク톤を経口投与したところ、Na 及び水の利尿、血清 K の上昇、尿中アルドステロン排泄量が増加した。スピロラク톤はアルドステロン作用に対して拮抗的にはたらし、その作用点は副腎ではなく腎尿細管であると考えられる。^{13)、18)、19)}
- ・アルドステロン分泌が低下している患者にスピロラク톤を投与すると、わずかな Na 利尿がえられる。²⁰⁾ Na を負荷したアルドステロン症患者では、アルドステロン分泌が少ないので、スピロラク톤 (1, 200mg/日) を大量投与しても抗アルドステロン作用は認められなかった。反対に Na 摂取制限下のアルドステロン症患者にスピロラク톤 (200~300mg/日) を投与したところ、著明な抗アルドステロン作用が認められた。^{13)、21)}
- ・慢性肝疾患患者にスピロラク톤 (100mg×4 回/日) を短期間経口投与したところ、Na の尿中排泄量の増加はみられたが、アルドステロンの尿中排泄量には有意な変化は認められなかった。このことは、作用機序として Na 及び水の利尿を促進するのではないことを示唆している。^{22)、24)} ただし、本態性高血圧症患者にスピロラク톤 (400mg/日) を 14 日間連続投与したところ、代償的なアルドステロンの分泌増加がみられた。²⁵⁾
- ・浮腫や腹水を合併した肝硬変患者 5 例にスピロラク톤 (400mg/日) を経口投与したところ、4 例で著明な Na 及び水の利尿、K 排泄抑制、尿 pH の上昇がみられた。²⁶⁾
- ・ヒト血清中にスピロラク톤を投与したところ、血清蛋白と結合してアルドステロンの結合を競合的に阻害した (*in vitro*)。アルドステロン様物質の濃度を高めると負のフィードバック機構がはたらし、スピロラク톤は可逆的な抗アルドステロン作用を示す。¹⁰⁾

注) 本邦で承認されている用法及び用量は以下のとおりである。
スピロラク톤として、通常成人 1 日 50~100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

〈降圧作用〉

●動物実験^{12)、13)}

Grollman 法によって作製した実験的腎性高血圧家兎に、収縮期血圧が 100mmHg 以上となった時点で、NaCl 10mEq/kg/日を負荷するとともに、スピロノラクトン 200mg/羽/日を 6 日間筋肉内又は経口投与した。正常血圧家兎にはスピロノラクトン 200mg/羽/日を 6 日間経口投与した。本剤の投与により、高血圧群では両経路とも血圧は投与開始後直ちに下降し、正常値まで低下した。投与中止 3~4 日目には、一旦正常化していた血圧が再び上昇し始め、5 日目には 100mmHg 以上になった。投与期間中、尿中 K 排泄量は軽度に減少し、Na 排泄量と尿量は増加した。また、血清 K 値の著明な上昇と血清 Na 値の軽度の低下がみられた。

これに反し、正常血圧群では血圧、尿量、尿中及び血清中電解質に何ら変化は認めなかった。

〈参考〉

原発性及び続発性アルドステロン症患者 17 例にスピロノラクトンを投与したときの効果発現時間は 3~8 日後、効果持続時間は 48~72 時間であった。²⁷⁾

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

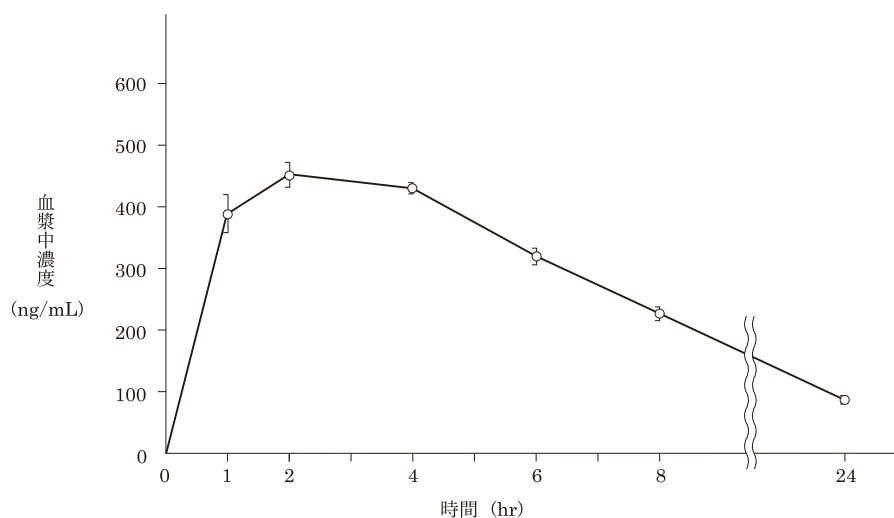
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時

①健康成人における検討

健康成人男性 10 名にアルダクトン A 錠 25mg 4 錠（スピロノラクトン 100mg）を空腹時に単回経口投与した時の代謝産物カンレノンの平均血漿中濃度の推移を以下に示す。²⁸⁾



T_{max}	C_{max}	消失半減期*	$AUC_{0\sim24}$
2.8 時間	461ng/mL	α 相：1.8 時間 β 相：11.6 時間	5,309ng·hr/mL

* 血漿中からの消失は二相性を示した。

注) 本剤の承認された用量は「1日 50～100mg を分割経口投与」である。

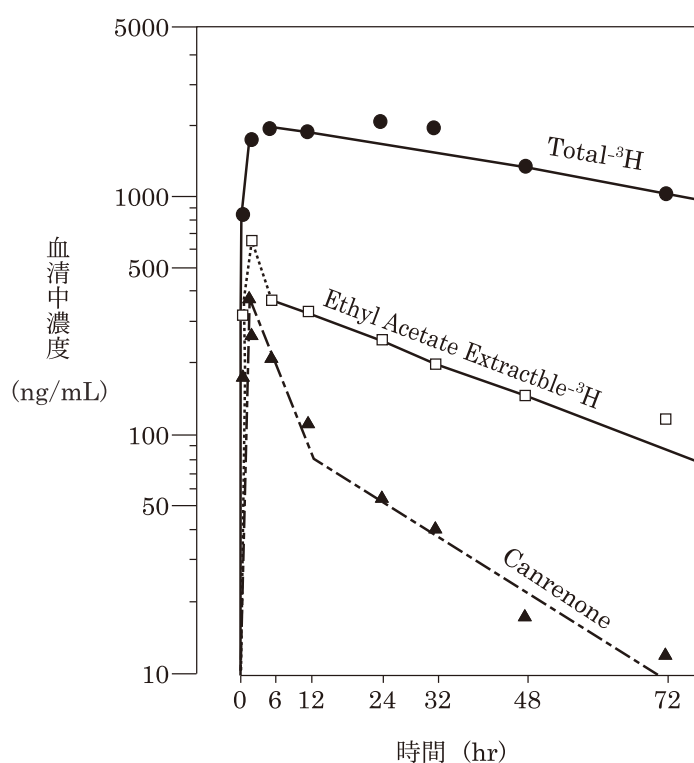
〈参考〉外国人データ

健康成人男性 5 名に ³H-スピロノラクトン (200mg+200 μ Ci) を空腹時に単回経口投与した時の平均血清中濃度を以下に示す。²⁹⁾

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉高血圧症（本態性、腎性等）、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

〈用法及び用量〉スピロノラクトンとして、通常成人 1 日 50～100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。



スピロラクトンの代謝産物カンレノンの半減期は、
 $T_{1/2} = 4.42 \pm 1.07 \text{ hr}$ (投与 2.5~12 時間後： α 相)
 $T_{1/2} = 16.8 \pm 2.75 \text{ hr}$ (投与 12~72 時間後： β 相) である。

〈参考〉 外国人データ

健康成人男性 4 名に食直後スピロラクトン 200mg を単回経口投与した時のスピロラクトンの活性代謝物カンレノン及び 7α -チオメチルスピロラクトンの血清中平均 $AUC_{0\sim 24}$ は、それぞれ 3,107 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、3,880 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。⁴²⁾

スピロラクトン及び活性代謝物の薬物動態パラメータ

	スピロラクトン	7α -チオメチルスピロラクトン	6β -ヒドロキシ- 7α -チオメチルスピロラクトン	カンレノン
C_{\max} (ng/mL)	185 ± 51	571 ± 74	202 ± 54	231 ± 49
t_{\max} (hr)	1.0 ± 0	1.8 ± 0.5	3.1 ± 0.9	2.9 ± 0.6
$t_{1/2}$ (hr)	1.3 ± 0.3	2.8 ± 0.4	10.1 ± 2.3*	11.2 ± 2.3*
$AUC_{0\sim 24}$ (ng·hr/mL)	473 ± 149	3880 ± 869	2812 ± 785	3107 ± 551

平均値 ± 標準偏差

* 薬物排泄期に十分な試料が得られなかったため、予備のサンプルからデータを得た。

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

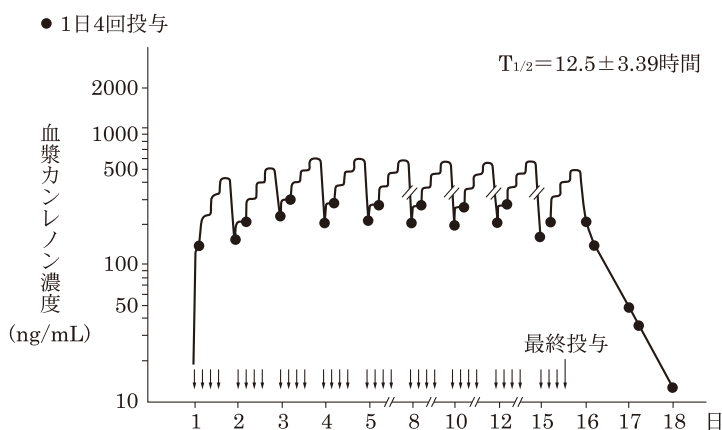
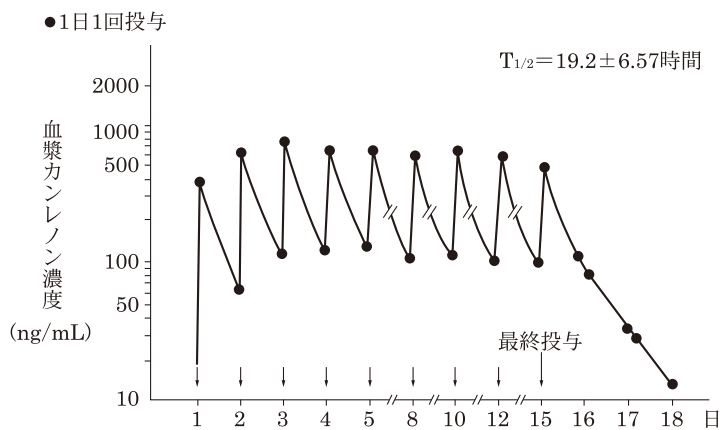
〈効能又は効果〉高血圧症(本態性、腎性等)、心性浮腫(うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

〈用法及び用量〉スピロラクトンとして、通常成人 1 日 50~100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

2) 反復投与時

〈参考〉外国人データ

健康成人男性 23 名にスピロラクトン (200mg/日及び 50mg×4 回/日) を空腹時に 15 日間経口投与した時の代謝産物カンレノンの平均血漿中濃度を以下に示す。³²⁾



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〈参考〉外国人データ

健康成人に空腹時と食後にスピロラクトン 25mg×4 錠の単回投与時の利用率を調べ、食後服用時の方が活性型のカンレノ酸としての血中濃度が高いとする報告がある。³¹⁾

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉高血圧症 (本態性、腎性等)、心性浮腫 (うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

〈用法及び用量〉スピロラクトンとして、通常成人 1 日 50~100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

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²⁸⁾

0.834hr⁻¹ (健康成人男性 6 名、空腹時単回経口投与カンレノン)

(3) 消失速度定数²⁸⁾

α相：0.563hr⁻¹

β相：0.057hr⁻¹ (健康成人男性 6 名、空腹時単回経口投与カンレノン)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

〈参考〉外国人データ

健康成人男性 8 名にスピロラクトン 50mg×2 回/日を 8 日間経口投与したところ、その主な代謝産物であるカンレノンの平均分布容積は 364.0L であった。³⁵⁾

(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

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉高血圧症 (本態性、腎性等)、心性浮腫 (うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

〈用法及び用量〉スピロラクトンとして、通常成人 1 日 50~100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

4. 吸収

消化管³⁶⁾

バイオアベイラビリティ

〈参考〉外国人データ

健康成人男性 5 名にスピロラクトン (200mg+200 μ Ci) を空腹時に単回経口投与したところ、バイオアベイラビリティ (絶対生物学的利用率) は 70%であった。²⁹⁾

男女 16 例にスピロラクトン 400mg を空腹時に単回経口投与したところ、1 例でバイオアベイラビリティ (絶対生物学的利用率) が 60%であった。^{33)、34)}

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

〈参考〉イヌにおけるデータ (注射用カンレノ酸カリウム)

イヌに類似化合物 ³H-カンレノ酸カリウムを静注し、脳室灌流法で検討した結果、灌流液中の放射活性は血漿中の放射活性の 30~40%であり、その 72%はカンレノン、28%はカンレノ酸イオンであった。投与 24 時間後の脳皮質中あるいは白質中と、血漿中との放射活性の比は、それぞれ 27、36 であった。³⁷⁾

(2) 血液—胎盤関門通過性

胎盤を通過する可能性がある。³⁸⁾

(3) 乳汁への移行性

〈参考〉外国人データ

妊婦 (28 歳) にスピロラクトン 25mg×4 回/日を経口投与したところ、スピロラクトンの主な代謝産物であるカンレノンの血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は、スピロラクトン投与後 2 時間で 0.72 (血漿中濃度 144ng/mL、乳汁中濃度 104ng/mL)、14.5 時間後で 0.51 (血漿中濃度 92ng/mL、乳汁中濃度 47ng/mL) であった。³⁹⁾

(4) 髄液への移行性

〈参考〉イヌにおけるデータ (注射用カンレノ酸カリウム)

イヌでは、類似化合物 ³H-カンレノ酸カリウム静注 24 時間後の髄液中と血漿中の放射活性の比は約 0.6 であった。³⁷⁾

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉高血圧症 (本態性、腎性等)、心性浮腫 (うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

〈用法及び用量〉スピロラクトンとして、通常成人 1 日 50~100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉ラットにおけるデータ^{33)、40)}

ラットに [22-¹⁴C] スピロノラクトン経口投与 1 時間後のカンレノンの血漿中濃度に対する組織中濃度の比は肝 2.03、副腎 3.68、腎 1.39、心臓 0.61、睾丸 0.37 であった。

また、ラットに ¹⁴C-スピロノラクトン 5mg/kg を経口投与した 24 時間後の放射活性の組織/血漿濃度比は小腸 29.0、肝臓 13.0、副腎 11.0 である。

(6) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

〈参考〉外国人データ

健康成人で 90%以上

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

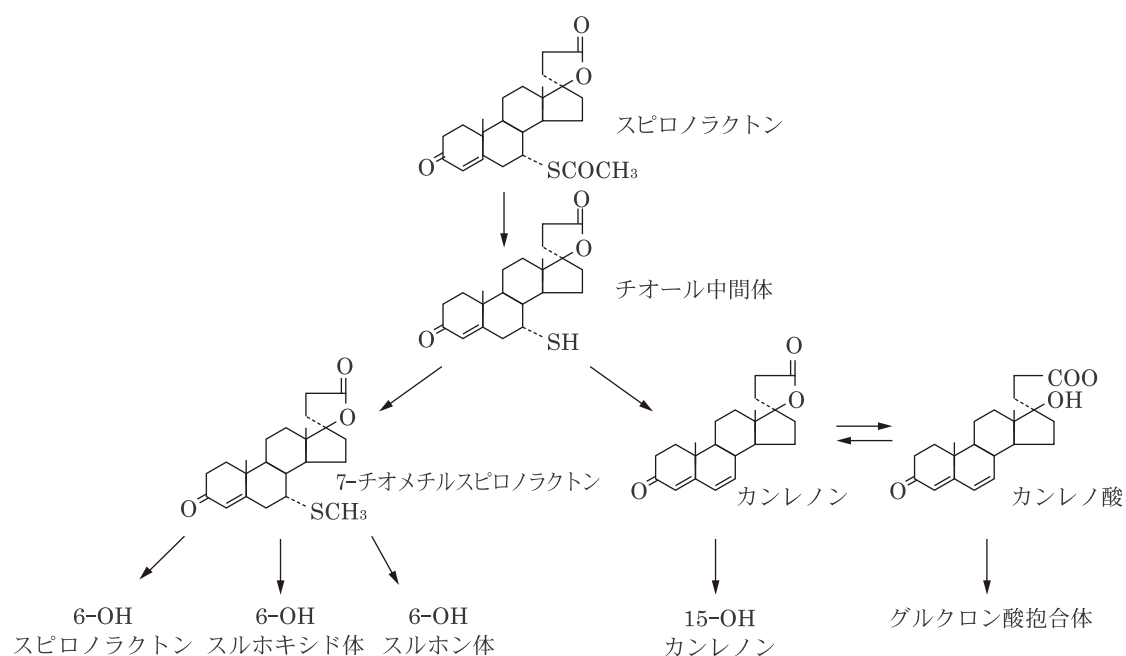
〈参考〉外国人データ

スピロノラクトンは主に肝臓で代謝される。³³⁾

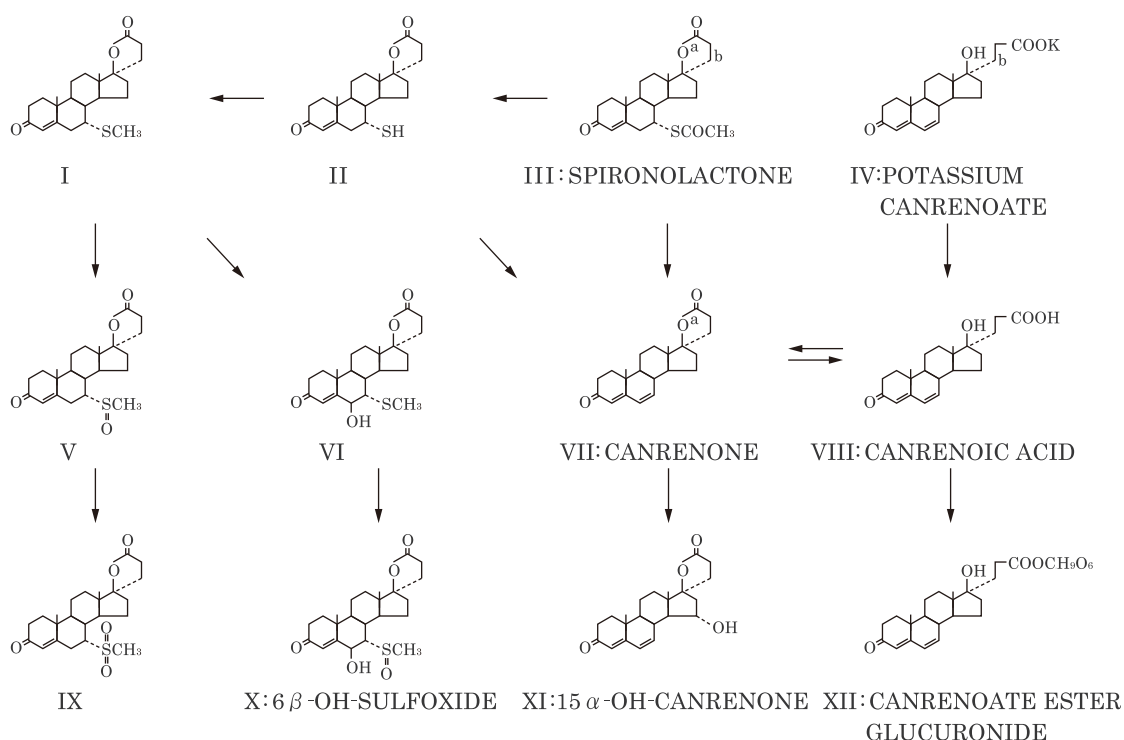
ヒトにおけるスピロノラクトンの代謝経路は下図のように複雑である。

スピロノラクトンは、まず、脱アセチル化を受け、チオール中間体が生成する。この中間体は、速やかに脱チオール化したカンレノン、又は、チオメチル化した代謝物 7-チオメチルスピロノラクトンを生成する。

カンレノンは、血清中においてラクトン環が開裂したカンレノ酸との平衡状態として存在する。³⁵⁾ なお、尿中には未代謝のスピロノラクトンは検出されなかった。²⁹⁾



また、ヒトにおけるスピロノラクトンの代謝過程は次のように考えられている。⁴¹⁾



(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

〈参考〉外国人データ

健康成人男性 4 名に食直後スピロノラクトン 200mg を単回経口投与したところ、血清中に抗鉱質コルチコイド活性をもつ代謝物としてカンレノン及び 7α-チオメチルスピロノラクトンが確認された。⁴²⁾

健康成人男性 12 名にスピロノラクトン 50mg を単回経口投与したところ、投与 2~10 時間後の効力はスピロノラクトン 1 に対して、7α-チオメチルスピロノラクトン 0.33 であった。⁴³⁾

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉高血圧症 (本態性、腎性等)、心性浮腫 (うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

〈用法及び用量〉スピロノラクトンとして、通常成人 1 日 50~100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

7. 排泄

(1) 排泄部位

尿中、胆汁中

(2) 排泄率

〈参考〉外国人データ

健康成人男性 3 名に [20-³H] スピロノラクトン (200mg+200 μCi) を単回経口投与後、24 時間以内に放射活性の約 20% が尿中に排泄された。

代謝物の排泄率は次のとおりである。⁴¹⁾

Canrenone (2.9% of dose)

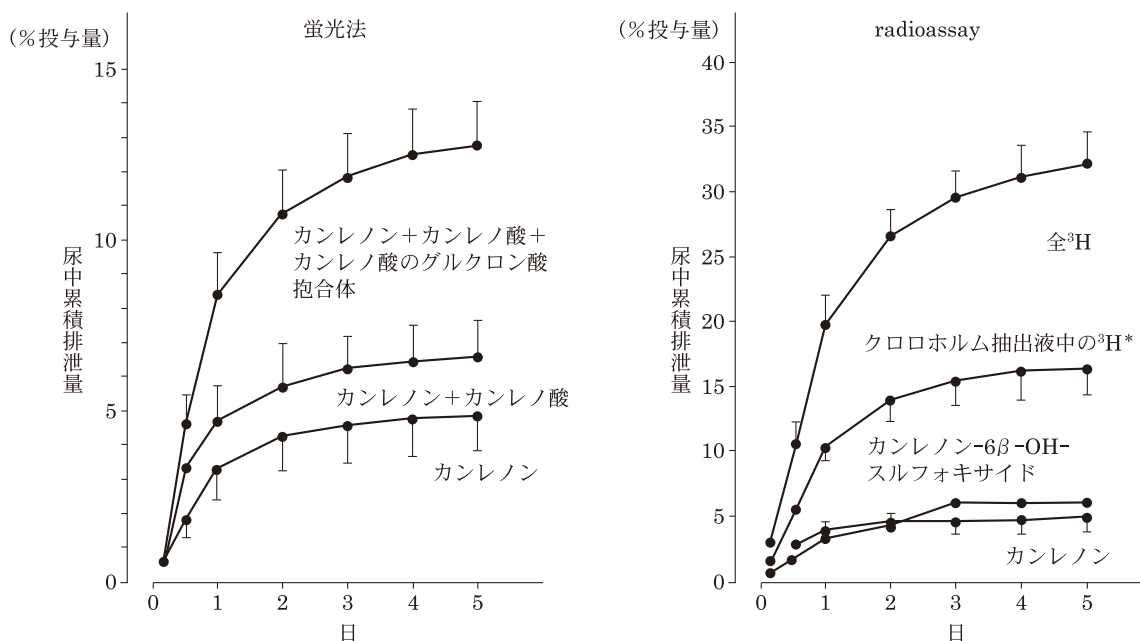
6 β-hydroxy-sulfoxide (1.8% of dose)

15 α-hydroxy canrenone (0.8% of dose)

6 β-hydroxy-thiomethyl derivative (0.5% of dose)

Canrenoate ester glucuronide (4.5% of dose)

また、尿中累積排泄量は次のグラフのとおりである。²⁹⁾



* カンレノン、カンレノン-6 β-OH-スルフォキシド、その他の代謝産物に由来

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉高血圧症 (本態性、腎性等)、心性浮腫 (うっ血性心不全)、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

〈用法及び用量〉スピロノラクトンとして、通常成人 1 日 50~100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

(3) 排泄速度

〈参考〉外国人データ

健康成人男性 5 名に [20-³H] スピロノラクトン 200mg を空腹時に単回経口投与したところ、投与後 24 時間以内に放射活性の 19.2% が尿中に排泄された。投与 5 日後には放射活性の 31.6% が尿中に、22.7% が糞中に排泄された。²⁹⁾

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

〈参考〉外国人データ（注射用カンレノ酸カリウム）

腎機能正常な患者、慢性腎不全患者、血液透析を受けている慢性腎不全患者に類似化合物カンレノ酸カリウム 200mg 静注後の平均血清カンレノン濃度 ($\mu\text{g}/100\text{mL}$) は、各々 10 分後で 76、76、96、また 6 時間後で 26、37、16 であった。⁴⁴⁾

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝障害患者における検討

〈参考〉外国人データ

慢性肝疾患患者 5 例にスピロノラクトン 200mg を単回経口投与したところ、代謝産物であるカンレノンの平均半減期は 59.4hr となり、健康成人における半減期の約 3 倍であった。

また、投与 24 時間後におけるカンレノンの平均血漿中濃度は 36.3ng/mL であった。³⁰⁾

慢性肝疾患患者における 200mg 単回経口投与時のカンレノンの血漿中濃度

	症例 No.	性別	年齢	半減期 (hr)	血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)
慢性肝疾患	1	女	71	32	60
	2	男	49	40	26
	3	女	59	54	28
	4	女	60	105	31
	5	女	62	66	—
平均			60	59.4	36.3
健康成人	6	女	28	18	29
	7	女	26	23	32
平均			27	20.5	30.5

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

〈効能又は効果〉高血圧症（本態性、腎性等）、心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫、原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

〈用法及び用量〉スピロノラクトンとして、通常成人 1 日 50~100mg を分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

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 無尿又は急性腎不全の患者〔腎機能を更に悪化させるおそれがある。また、腎からのカリウム排泄が低下しているため高カリウム血症を誘発又は増悪させるおそれがある。〕〔9.2.1、11.1.2 参照〕
- 2.2 高カリウム血症の患者〔高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〕〔11.1.1 参照〕
- 2.3 アジソン病の患者〔アジソン病ではアルドステロン分泌低下により、カリウム排泄障害を来しているため、高カリウム血症となるおそれがある。〕
- 2.4 タクロリムス、エプレレノン、エサキセレノン又はミトタンを投与中の患者〔10.1 参照〕
- 2.5 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 2.1 無尿及び急性腎不全のような腎機能の低下している患者では無効といわれており、腎機能を更に悪化させるおそれがある。また、腎機能が明らかに低下している患者では、腎からのカリウム排泄が低下しているため高カリウム血症になっていることが多く、このような患者にカリウム保持性利尿剤を投与した場合、高カリウム血症が増悪されるおそれがある。^{45)、46)}
- 2.2 本剤は、遠位尿細管のナトリウム-カリウム交換部位においてナトリウムの再吸収及びカリウムの排泄を抑制するため、血中カリウムを上昇させ、高カリウム血症をもたらすことがある。従って、高カリウム血症のある患者に本剤を投与した場合、高カリウム血症が増悪するおそれがある。
- 2.3 アジソン病の患者では高カリウム血症発現のおそれがある。
- 2.4 タクロリムスと本剤の相加・相乗作用により血清カリウム値が上昇する。また、本剤と同様に抗アルドステロン作用を有するエプレレノンの添付文書において、カリウム保持性利尿剤との併用はその作用機序に基づく高カリウム血症誘発の可能性を踏まえて禁忌としており、本剤においても同様に高カリウム血症誘発の可能性はある。
ミトタンの薬効を本剤が阻害するとの報告がある。
エサキセレノン（ミネプロ）の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に、カリウム保持性利尿剤の具体的な薬剤名として「スピロラクトン」及び「カンレノ酸カリウム」が記載されたことを受け、「エサキセレノン」を追記し、注意喚起を行うこととした。
- 2.5 本剤投与により過敏症を起こしたことのある患者には、その症状の軽重を問わず再投与してはならない。

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 連用する場合、高カリウム血症等の電解質異常があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.2 降圧作用に基づくめまい等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。
- 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 利尿薬の投与目的は、過剰の体液、特に水分・ナトリウムの排泄であるが、長期連用により水分・ナトリウムが過剰に排泄されることがある。また、ナトリウム以外の電解質にも影響がみられることがある。本剤を含めカリウム保持性利尿薬を投与する場合には、特に高カリウム血症の発現に注意が必要である。
- 8.2 事故防止の観点から、車の運転や機械操作時の注意が必要である。

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、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。

9.1.2 減塩療法中の患者

水分・電解質が欠乏し、脱水症状や低ナトリウム血症等があらわれやすくなる。[11.1.1 参照]

<解説>

- 9.1.1 利尿薬の投与により、急激な利尿（脱水）があらわれた場合、循環血漿量の減少に伴う臓器循環血流量の減少及び血液の濃縮が起こり、血液の粘着性の亢進をきたすおそれがあることから血栓が誘発されやすくなる。したがって、特に重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症等血栓のあらわれやすい患者には、脳梗塞や心筋梗塞が誘発されるおそれがあるため、少量から開始して徐々に増量するなど慎重に投与する必要がある。^{47)、48)}
- 9.1.2 減塩療法を行っている患者では、体内の水分・電解質量が低下している場合があり、そのような際に利尿薬を投与した場合は、水分・電解質が欠乏し、低ナトリウム血症や脱水症状等があらわれやすいので、慎重に投与する必要がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 急性腎不全の患者

投与しないこと。腎機能を更に悪化させるおそれがある。また、腎からのカリウム排泄が低下しているため高カリウム血症を誘発又は増悪させるおそれがある。 [2.1、11.1.2 参照]

9.2.2 重篤な腎障害のある患者

腎機能を更に悪化させるおそれがある。また、腎からのカリウム排泄が低下しているため高カリウム血症を誘発又は増悪させるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

高カリウム血症が発現するおそれがある。

<解説>

9.3 本剤は主に肝臓で代謝されることから、慎重に投与する必要がある。

(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。

(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。カンレノ酸(スピロノラクトンの主要な活性代謝物)はヒト乳汁中へ移行することが認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。乳児は電解質バランスがくずれやすい。 [11.1.1 参照]

<解説>

9.7 乳児は成人に比べて水分及び電解質異常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ため、利尿薬の投与に際しては慎重に投与する必要がある。⁴⁹⁾

<参考> 小児用量^{57) ~59)}

適応疾患	用量	用法
高血圧症	0.5~2mg/kg/日	1日2回投与
原発性アルドステロン症 における腺腫	2~5mg/kg/日	1日2~4回投与(術前1~2週間)

初期投与における常用量は1.5~3mg/kg/日である。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

- 9.8.1 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。
- 9.8.2 心疾患がある又は心疾患等で浮腫がある場合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。
- 9.8.3 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。
- 9.8.4 腎機能又肝機能が低下していることが多いため、高カリウム血症があらわれやすい。

<解説>

- 9.8.2 心疾患のある高齢者は、利尿剤の投与により急激な利尿(脱水)があらわれた場合、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が濃縮されるため、血液の粘着性の亢進から血栓があらわれやすく、脳梗塞や心筋梗塞が誘発されるおそれがある。したがって、少量から開始して徐々に増量するなど慎重に投与する必要がある。^{47)、48)}
- 9.8.4 本剤は主に肝臓で代謝されること、高齢者では肝機能が低下していることが多いことから、『高齢者』の項に「肝機能低下」について追記した。

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
タクロリムス （プロGRAF） エプレレノン （セララ） エサキセレノン （ミネブロ） [2.4 参照]	高カリウム血症が発現することがある。	相加・相乗作用により血清カリウム値が上昇する。
ミトタン （オペプリム） [2.4 参照]	ミトタンの作用を阻害する。	ミトタンの薬効を本剤が阻害するとの報告がある。

<解説>

エプレレノン（セララ）

本剤と同様に抗アルドステロン作用を有するエプレレノンの添付文書において、カリウム保持性利尿剤との併用はその作用機序に基づく高カリウム血症誘発の可能性を踏まえて禁忌としており、本剤においても同様に高カリウム血症誘発の可能性がある。

ミトタン（オペプリム）

本剤とミトタンとの併用は、ミトタンの薬効を阻害することが海外で報告されている。⁵⁰⁾

エサキセレノン（ミネブロ）

エサキセレノン（ミネブロ）の「2. 禁忌」及び「10.1 併用禁忌」の項に、カリウム保持性利尿剤の具体的な薬剤名として「スピロラクトン」及び「カンレノ酸カリウム」が記載されたことを受け、「エサキセレノン」を追記し、注意喚起を行うこととした。

(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
降圧剤 ACE 阻害剤 カルシウム拮抗剤 β-遮断剤 利尿降圧剤等	降圧作用を増強することがある ので、用量を調節する など注意する。	これらの薬剤と本剤の相加・ 相乗作用
カリウム製剤 塩化カリウム グルコン酸カリウム アスパラギン酸カリウ ム等 ACE 阻害剤 カプトプリル エナラプリル リシノプリル等 アンジオテンシン II 受容 体拮抗剤 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキ セチル バルサルタン等 アリスキレン カリウム保持性利尿剤 トリアムテレン カンレノ酸カリウム フィネレノン シクロスポリン ドロスピレノン	高カリウム血症を誘発する ことがあるので、血清カリ ウム値を観察するなど十分 注意する。	これらの薬剤と本剤の相加・ 相乗作用による血清カリウ ム値の上昇。 危険因子：腎障害患者、高齢者
ノルエピネフリン	ノルエピネフリンの血管反 応性を低下させるとの報告 がある。	本剤が心血管反応性を低下さ せる機序は完全には解明され ていない。 危険因子：麻酔施行患者
乳酸ナトリウム	乳酸ナトリウムのアルカリ 化作用を減弱することがあ る。	本剤により高カリウム性アシ ドーシスが惹起され、乳酸ナ トリウムのアルカリ化作用と 拮抗する可能性がある。
塩化アンモニウム コレスチラミン	代謝性アシドーシスを来す との報告がある。	これらの薬剤と本剤の相加・ 相乗作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	血中ジゴキシン及びメチルジゴキシン濃度が上昇することがある。	本剤がジゴキシン及びメチルジゴキシンの腎からの排泄を低下させるため、血中ジゴキシン及びメチルジゴキシン濃度を上昇させることがある。
ジギトキシン	ジギトキシンの作用を増強又は減弱するおそれがあるので、併用する場合にはジギトキシンの血中濃度の測定を行うなど、観察を十分に行い慎重に投与すること。 ^{53, 54)}	本剤の肝酵素誘導によりジギトキシンの血中濃度半減期が短縮すると考えられる報告がある。また、機序は不明であるが、ジギトキシンの血中濃度半減期が延長したとの報告がある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿剤又は ACE 阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	カリウム保持性利尿剤との併用により、その降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている。	プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害

<解説>

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤

作用機序から高カリウム血症の発現が予測されるため、「併用注意」に追記した。

アリスキレン

アリスキレンフマル酸塩錠（直接的レニン阻害剤）の添付文書の「相互作用（併用注意）」の項に「カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、トリアムテレン等）」が記載されており、併用により血清カリウム値が上昇する可能性があることから、注意喚起を行うこととした。

カリウム保持性利尿剤

本剤との併用により、重大な副作用である高カリウム血症の誘発の可能性⁵¹⁾がある。

フィネレノン

フィネレノン（ケレンディア：バイエル薬品株式会社）の「10.2 併用注意」の項に、「スピロノラクトン」及び「カンレノ酸カリウム」が記載されたことを受け、「フィネレノン」を追記し、注意喚起を行うこととした。

ノルエピネフリン

本剤との併用により、本剤がノルエピネフリンの血管反応性を低下させることが海外で報告されている。⁵²⁾

塩化アンモニウム、コレスチラミン

本剤との併用により、代謝性アシドーシスを来すとの報告があるため、追記した。

参考文献：Mashford, M. L. et al. : Br Med J. 1972;4 (5835) : 298-299 [L49990065598]

Scheel, P. J. Jr. et al. : J Clin Pharmacol. 1992;32 (6) : 536-538 [L20051014003]

Zapater, P. et al. : Ann Pharmacother. 1995;29 (2) : 199-200 [L49990098135]

Eaves, E. R. et al. : Aust N Z J Med. 1984;14 (5) : 670-672 [L20051014002]

ドロスピレノン

ドロスピレノンは、抗ミネラルコルチコイド作用を有しており、血清カリウム値が高い患者や腎機能障害患者ではカリウム保持性利尿薬との併用により、高カリウム血症を誘発する可能性がある。併用時に高カリウム血症発現に関する注意喚起が必要と考え併用注意とした。

ジギトキシン

本剤がジギトキシンの作用を増強又は減弱するおそれがあるとの報告がある。^{53)、54)}

リチウム製剤

利尿剤又はACE阻害剤との併用により、リチウム中毒を起こすとの報告がある。⁵⁵⁾

非ステロイド性消炎鎮痛剤

カリウム保持性利尿剤との併用により、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている。⁵⁶⁾

8. 副作用

11. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 電解質異常（高カリウム血症、低ナトリウム血症、代謝性アシドーシス等）（頻度不明）

電解質異常に伴い、不整脈、全身倦怠感、脱力等があらわれることがある。[2.2、8.1、9.1.2、9.7 参照]

11.1.2 急性腎不全（頻度不明）

急性腎不全（電解質異常を伴うことがある）があらわれることがある。[2.1、9.2.1 参照]

11.1.3 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)（いずれも頻度不明）

<解説>

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群

国内症例の集積及び CCDS* (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) との整合性を図るために、「中毒性表皮壊死融解症」、「皮膚粘膜眼症候群」に関する記載を追記し、注意喚起を行うこととした。

症例概要を下表に示す。

*CCDS : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

【症例概要：中毒性表皮壊死融解症】

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
男 70歳代	浮腫	50mg 6日	中毒性表皮壊死融解症 開始約1ヵ月前 胃癌からの動脈性出血による吐血及び全身浮腫にて入院した。肝硬変による全身状態不良から、手術及び化学療法の適応外とされ、絶飲食、内視鏡的止血及び補液管理下で自然経過観察していた。		軽快
	基礎疾患 肝硬変、 胃癌、高 アンモニア血症	50mg 7日	開始13日前 腹水及び浮腫に対してカンレノ酸カリウムの投与を開始した。 開始5～6日前 フロセミド及びビラベプラゾールナトリウムの投与を開始した。 開始日 カンレノ酸カリウムの投与を中止し、浮腫に対して本剤50mg/日の投与を開始した。 投与6日目 本剤の投与を中止した。 中止2日後 (再投与開始日) フロセミド及びビラベプラゾールナトリウムの投与を中止し、本剤50mg/日の投与を再開した。そう痒が発現した。 再投与4日目 38度台の発熱、皮膚剥離、皮膚の痛み、体幹の水疱及び好酸球増多が認められた。 再投与7日目 (発現日) 臀部及び両下肢に紅斑及び水疱の拡大が認められた。ニコルスキー現象は陽性であり、中毒性表皮壊死融解症と診断された。本剤の投与を中止した。プレドニゾロン、セファゾリンナトリウムの投与及びバシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩配合剤の外用を開始した。 中止1日後 解熱及び好酸球低下傾向が認められた。 中止9日後 両下肢に上皮化傾向が認められた。 中止約1ヵ月後 症状は軽快した。		
併用薬（下線は併用被疑薬）：			カンレノ酸カリウム、フロセミド、ラベプラゾールナトリウム、酸化マグネシウム、イブプロフェン・ロイシン・パリン、ラクツコース		

【症例概要：中毒性表皮壊死融解症】

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
女 50歳代	高血圧	50mg 16日	中毒性表皮壊死融解症 開始日 高血圧に対して本剤50mg/日及び頭痛に対してイブプロフェン300mg/日の投与を開始した。 投与17日目 (発現日) 上肢及び顔面に紅斑が出現した。本剤の投与を中止した。 中止2日後 皮疹が全身に拡大し、高熱が認められた。その後症状が悪化し、感染症を合併した。 中止6日後 全身に暗赤色紅斑、水疱が認められ、背部は一面水疱化していた。口腔内に粘膜疹が認められた。中毒性表皮壊死融解症と診断され、当科に入院した。ベタメタゾン点滴投与治療を開始した。 中止15日後 皮疹はほぼ上皮化した。 不明日 その後、退院した。退院時、著しい色素沈着が認められていた。 不明日 退院2～3ヵ月後、色素沈着が消失した。皮疹消失後のパッチテストで本剤は強陽性、イブプロフェンは陰性であった。		回復
			併用薬（下線は併用被疑薬）：		

【症例概要：皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）】

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性 年齢	使用理由		経過及び処置		
女 70歳代	高血圧	25mg 15日	スティーブンス・ジョンソン症候群		回復
	基礎疾患 変形性脊 椎症、中 枢神経系 リンパ 腫、骨粗 鬆症、う っ血性心 不全		開始前	アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、アルファカルシドール、アレンドロン酸ナトリウム水和物、エトドラク、ビフィズス菌製剤、ジメモルファンリン酸塩、カルボシステインの投与及びツロブテロールの貼付を開始した。	
			開始 10 日前	フロセミドの投与量を増量し、ジメモルファンリン酸塩、カルボシステインの投与及びツロブテロールの貼付を終了した。	
			開始日	高血圧に対して本剤 25mg/日の投与を開始した。	
			投与 14 日目 (発現日)	38 度台の発熱、眼球結膜充血、口唇粘膜腫脹、粘膜びらん、顔面浮腫及び上半身の丘疹紅斑が認められた。	
			投与 15 日目 (中止日)	39 度台の発熱及び全身の紅斑、粘膜疹増悪のため皮膚科を受診した。四肢、体幹及び顔面の広範囲に Target lesion を伴う融合傾向のある滲出性紅斑が認められ、水疱形成、眼の充血、口唇びらん、そう痒が認められたため入院した。本剤、アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、アルファカルシドール、アレンドロン酸ナトリウム水和物、エトドラク及びビフィズス菌製剤の投与を中止し、ステロイドパルス療法を 3 日間施行した。	
			中止 2 日後	口唇のびらんに乾燥傾向が認められ、顔面紅斑が消退した。四肢及び体幹の紅斑の湿潤に消失傾向が認められた。発熱は認められなくなった。	
			中止 3 日後	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの点滴投与治療を開始した。	
			中止 5 日後	四肢及び体幹の紅斑が退色～暗紅色となった。	
			中止 8 日後	全体に色素沈着化が認められた。	
			中止 20 日後	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの点滴投与治療を終了した。その後皮疹の再燃は認められなかった。	
			中止 28 日後	パッチテストの結果、本剤のみが陽性であった。	
			中止 30 日後	退院した。	
併用薬： アムロジピンベシル酸塩、フロセミド、アルファカルシドール、アレンドロン酸ナトリウム水和物、エトドラク、ビフィズス菌製剤、ジメモルファンリン酸塩、カルボシステイン、ツロブテロール					

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	0.1～5%未満 ^{a)}	頻度不明
内分泌	女性型乳房 ^{b)} 、乳房腫脹、性欲減退、陰萎、多毛、月経不順、無月経、閉経後の出血、音声低音化	乳房腫瘤、乳房痛
過敏症	発疹、蕁麻疹	そう痒
精神神経系		眩暈、頭痛、四肢しびれ感、神経過敏、うつ状態、不安感、精神錯乱、運動失調、傾眠
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇
腎臓		BUN 上昇
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、口渇、下痢、便秘	
血液		白血球減少、血小板減少
その他	倦怠感、心悸亢進、発熱、肝斑	筋痙攣、脱毛

a) 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ため、発現頻度について文献、自発報告等を参考に集計した。

b) 減量又は中止によって通常減退ないしは消失するが、まれに持続する例もみられる。

<解説>

乳房腫瘤、乳房痛、そう痒、白血球減少、血小板減少

国内報告症例の集積状況に基づき、注意喚起を行うこととした。

γ -GTP 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇

肝機能障害について、AST 及び ALT の上昇を記載していたが、国内収集症例では γ -GTP 上昇、A1-P 上昇、LDH 上昇、ビリルビン上昇が認められているため、これらの事象を追記した。

脱毛

本剤による脱毛の報告の集積に基づき、注意喚起を行うこととした。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用調査例数 438 例
副作用発現例数 58 例 (13.2%)

副作用症状	発現例数(%)	副作用症状	発現例数(%)
ね む け	1(0.23)	心 窩 部 痛	1(0.23)
し び れ 感	2(0.45)	胃 痛	1(0.23)
め ま い	1(0.23)	胃 腸 障 害	1(0.23)
倦 怠 感	3(0.68)	発 疹	2(0.45)
不 安 感	1(0.23)	女 性 型 乳 房	13(2.96)
気分が悪くなる	1(0.23)	乳 房 腫 脹	2(0.45)
心 悸 亢 進	1(0.23)	不 正 性 器 出 血	2(0.45)
胃 部 不 快 感	2(0.45)	月 経 不 順	1(0.23)
胃 部 膨 満 感	1(0.23)	B U N 上 昇	8(1.83)
胸 や け	1(0.23)	高カリウム血症	19(4.34)
食 道 部 熱 感	1(0.23)	低ナトリウム血症	3(0.68)
下 痢	1(0.23)	高マグネシウム血症	1(0.23)
口 渴	1(0.23)	血 中 尿 酸 上 昇	1(0.23)
食 欲 不 振	2(0.45)		

[社内集計(国内報文) 1985.3]

◆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

〈副作用発生原因及び処置方法〉

1) 高カリウム血症

原因： 本剤は、遠位尿細管のナトリウム－カリウム交換部位において、ナトリウムの再吸収及びカリウムの排泄を抑制させるため、血中カリウムを上昇させ、高カリウム血症をもたらすことがある。特に腎機能が低下している患者では、本剤による高カリウム血症の発現率が高くなることが報告されている。

処置： 本剤の投与により高カリウム血症が現れた場合には、減量又は休薬を行い、救急の場合には、イオン交換樹脂の投与、GI（グルコース・インスリン）療法及び透析療法等を行う。

2) 女性型乳房

原因： 本剤による女性型乳房の発現機序のひとつとして、テストステロン合成系の酵素の阻害による血中テストステロン濃度の減少があげられる。また、デヒドロステロンは強力なアンドロゲンであり、細胞質内に存在するデヒドロテストステロン受容体と本剤が結合し、そのアンドロゲン作用を阻害することによっても考えられている。

処置： 本剤の投与により女性型乳房がみられた場合は、本剤の投与を中止すると通常1～2ヵ月で消失する。減量又は中止によって通常減退ないしは消失するが、まれに持続する例もみられる。本剤の投与中止が不可能な場合及び患者の愁訴の強い例に対しては、ホルモン療法を行う。

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により悪心、嘔吐、傾眠状態、精神錯乱、斑状丘疹、紅斑、下痢、電解質失調、脱水を起こす可能性がある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、食事を含むカリウムの摂取を制限すること。

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 長期間服用した患者（男女とも）に乳癌が発生したとする症例報告がある。

15.1.2 アビラテロン酢酸エステルとの併用時に、前立腺特異抗原（PSA）の上昇が認められた症例が報告されている。本剤はアンドロゲン受容体と結合し、アビラテロン酢酸エステルを投与中の前立腺癌患者において、PSA を上昇させる可能性がある。

<解説>

CCDS*（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）が改訂され、アビラテロン酢酸エステル併用時の前立腺特異抗原（PSA）の上昇に関する注意喚起が追記された。

CCDS との整合性を踏まえ、「15. その他の注意」の項に、アビラテロン酢酸エステルとの併用時に、PSA の上昇が認められた症例が報告されている旨、及び本剤はアンドロゲン受容体と結合し、アビラテロン酢酸エステルを投与中の前立腺癌患者において、PSA を上昇させる可能性がある旨を追記し、注意喚起を行うこととした。

*CCDS：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザー社が作成する文書

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに 24 ヶ月経口投与した癌原性試験において内分泌臓器の腫瘍及び肝臓の増殖性変化がみられたとの報告がある。

<解説>

15.2 スピロノラクトンと乳癌発生に関する疫学調査の報告においてスピロノラクトンと乳癌発生の因果関係は認められていない。⁶¹⁾

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) 安全性薬理試験^{62) ~64)}

1) 肝グリコーゲン貯留に及ぼす影響

副腎摘出ラットにスピロラクトン 10mg を皮下注射したが、肝グリコーゲンに対する影響は認められなかった。

2) 綿球による肉芽形成に及ぼす影響

副腎摘出ラットにスピロラクトン 5mg/日を 2 日間皮下注射したが、肉芽形成に影響を及ぼさなかった。また、この用量ではヒドロコルチゾン 1mg/日の抗炎症作用を阻害しなかった。

3) アンドロゲン様作用・タンパク同化作用

去勢ラットにスピロラクトンを 7 日間で総量 5mg を筋肉注射し、精囊及び前立腺の重量を測定したが、何等の作用も認められなかった。また、タンパク同化作用も認められなかった。

4) エストロゲン様作用

幼若雌マウスに 3 日間計 1mg のスピロラクトンを皮下注射したが、子宮重量に対し作用は認められなかった。

5) プロゲステロン様作用

エストラジオールを前投与した幼若家兔にスピロラクトンを 0.5 及び 1.0mg/日皮下注射し、子宮内膜の腺増殖に及ぼす影響をみたが作用は認められなかった。

6) 窒素平衡に及ぼす影響

スピロラクトンは窒素平衡にほとんど影響を与えないが、ときとしてやや正あるいはやや負の平衡をもたらすことがある。

7) 炭水化物代謝に及ぼす影響

スピロラクトンによる、炭水化物代謝への影響及びグルココルチコイド様作用は認められていない。

8) 甲状腺機能に及ぼす影響

甲状腺機能に対するスピロラクトンの作用は、血清中のヨード結合蛋白質量の測定にみる限り何ら変化を認めない。

(社内資料)

9) 血中ホルモン及び臓器重量に及ぼす影響^{65) ~70)}

対 象(性)	投与量、投与方法	投与期間	プロゲステロン	テストステロン	17β-エストラジオール	コルチゾール	臓器重量
イヌ(雄)	100mg/kg/回、i. v.	1回		↓	↓	↓	
イヌ(雌)	5~10mg/kg/回、i. v.	1回		→	→		
去勢ラット(雄)	1mg/日+テストステロン プロピオネート 0.05mg/日、s. c.	7日					前立腺↓
イヌ(雄)	40mg/kg/日、p. o.	20日	↑	↓	→	→	
ラット(雄)*	2~10mg/日、p. o.	20日					下垂体 睾丸、精囊、 前立腺↓
ラット(雄)	25mg/日、s. c.	10日					精囊↓ 前立腺↓ 副腎→
ラット(雄)	200mg/kg/日、i. p.	3日		↓			
去勢ラット(雄)	2~4mg/日+テストステロン 0.5mg/日、s. c.	7日					精囊↓ 前立腺↓
イヌ(雄)	1~9mg/日+テストステロン 0.5mg/日、p. o.	7日					精囊↓ 前立腺↓

* : FSH、LH(↑)、プロラクチン(→)

(社内資料)

10) 諸酵素系に及ぼす影響^{65)、66)、69)、71) ~80)}

対 象	投与量	期間	P-450	17 α-ヒドロキシラーゼ	21 ヒドロキシラーゼ	5α-リ ダクタ ターゼ	受容体 ³ H アンドロゲン 結合能
イヌ(睾丸)	100mg/kg/回、i. v. 5~10mg/kg/回、i. v.	1回	↓ →	↓			
ウシ(副腎)*	in vitro		↑(還元促進)				
モルモット(睾丸)	in vitro		↓(+NADPH) →(-NADPH)				
モルモット(副腎)	in vitro		↓(+NADPH) →(-NADPH)				
ラット(副腎)	200mg/kg/日、i. p.	3日	→~↑	→~↑	→~↑		
家兎(副腎)	200mg/kg/日、i. p.	3日	→~↑	→~↑	→~↑		
モルモット(副腎)	200mg/kg/日、i. p.	3日	↓	↓	↓		
イヌ(副腎)	200mg/kg/回、i. p.	3日	↓	↓	↓		
モルモット(副腎)	100mg/kg/回、i. p.	1回	↓				
イヌ(副腎)	100mg/kg/回、i. p.	1回	↓				
ラット(副腎)	10mg/日、p. o.	7日	↑				
ラット(睾丸)	200mg/kg/日、i. p.	3日	↓	↓			
モルモット(睾丸)	200mg/kg/日、i. p.	3日	↓	↓			
家兎(睾丸)	200mg/kg/日、i. p.	3日	↓	↓			
マウス(睾丸)	200mg/kg/回、i. v.	1回	↓	↓			
イヌ(睾丸)	40mg/kg/日、p. o.	5日	↓	↓			
イヌ(睾丸)	50mg/kg/回、i. v.	1回	↓				
モルモット(肝臓)	200mg/kg、i. p.	3日	→(雌)、↑(雄)				
マウス(腎臓)	in vitro						↓
ラット(前立腺)	in vitro					→	↓
ラット(前立腺)	in vitro					→	↓
ラット(前立腺)	in vitro						↓
ラット(前立腺)	5mg、i. p. 1時間後 DHT注入	1回					↓
ラット(前立腺)	in vitro					→	↓
ラット(前立腺)	in vitro					→	↓

* : 11-ヒドロキシラーゼ(↑)、18-ヒドロキシラーゼ(↓)

(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⁸¹⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物種 \ 投与経路	腹腔内	胃内
ラット	277	>1,000
マウス	260	—

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性⁸¹⁾

生後8週間のSD系ラットにスピロラクトン 25mg/kg/日を16日間筋肉内投与した。その結果、体重増加率にやや変化が見られたが、生物学的に重要な影響はないものと考えられる。また、血液学的所見、組織学的所見に有意な変化は認められなかった。

慢性毒性^{81)、82)}

Albinoラットにスピロラクトンを食餌に混ぜて70、30及び12mg/kg/日を3週間連続投与し、続いて投与量を増して200、50、15mg/kg/日を約2週間投与した。雌、雄とも大量及び中等量投薬群で肝重量の対体重比がやや増大の傾向にあった。大量投与群の雄では、前立腺と精囊の、雌群では卵巣重量の比がやや小さかった。それ以外の重大な変化はなく、組織学的検査ではいずれも正常範囲内の所見であった。

また、ラットにスピロラクトン 50、150、500mg/kg/日を78週間投与し、肝重量の増加、雄性副性器重量の減少がみられた。大量投与群で甲状腺、睪丸腫瘍の発生があったが、その他には異常はなかった。

サルにスピロラクトン 20、50、250mg/kg/日を52週間投与したところ、腫瘍の発生は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

「VIII-12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(5) 生殖発生毒性試験

- ・マウスにスピロラクトン 2mg/kg/日又は20mg/kg/日を妊娠第6日から第15日まで経口投与した実験で、催奇形作用は認められなかった。⁸³⁾
- ・Hagemann系ラットの妊娠第13日から第21日間にスピロラクロン 40mg/日を経口投与した実験では、雄胎仔に雌性化が認められた。⁸⁴⁾

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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：アルダクトンA 細粒 10% 処方箋医薬品^{注)}
アルダクトンA 錠 25mg、錠 50mg 処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：日局 スピロノラクトン

2. 有効期間

有効期間：5年（最終年月を外箱等に記載）

3. 包装状態での貯法

アルダクトンA 細粒 10% : 室温保存
アルダクトンA 錠 25mg、錠 50mg : 室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈細粒〉

瓶の開封後は光を避けて保存すること。

〈錠〉

瓶又はPTPの開封後は湿気を避けて保存すること。

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同効薬：カンレノ酸カリウム

7. 国際誕生年月日

1959年12月（カナダ）

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
アルダクトンA細粒10% (アルダクトンA細粒: 2008年3月31日 経過措置期間終了)	2007年3月22日 (1996年6月13日)	21900AMX00699 (20800AMY10033)	2007年6月15日 (1978年4月)	2007年8月1日 (1978年4月)
アルダクトンA錠25mg (アルダクトンA錠: 2008年3月31日 経過措置期間終了)	2007年3月22日 (1965年3月30日)	21900AMX00700 ((40A輸)第160号)	2007年6月15日 (1965年11月)	2007年7月31日 (1963年11月)
アルダクトンA錠50mg	1996年6月13日	20800AMY10032	1978年4月1日	1978年4月

()内は旧販売名

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

再評価結果：1977年5月（アルダクトンA錠）

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、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アルダクトンA細粒 10%	2133001C1097	2133001C1097	1026603040	620004914
アルダクトンA錠 25mg	2133001F1522	2133001F1522	102662704	620004915
アルダクトンA錠 50mg	2133001F2057	2133001F2057	1026658040	612130039

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Kagawa, C. M. : Endocrinology. 1960;67 : 125-132 (PMID : 14408392) [L20030523012]
- 2) Fukuchi, S. et al. : Tohoku J Exp Med. 1962;76 : 195-203 (PMID : 13895802) [L20030523014]
- 3) Hollander, W. et al. : Prog Cardiovasc Dis. 1966;8 (4) : 291-318 (PMID : [L20030606002] 5902963)
- 4) Winer, B. M. et al. : J Am Med Assoc. 1968;204 (9) : 775-779 (PMID : [L20030606005] 4296719)
- 5) Widman, L. et al. : Acta Med Scand. 1982;661 (Suppl.) : 33-35 (PMID : [L20030609179] 6959477)
- 6) Dyckner, T. et al. : Am J Med. 1987;82 (Suppl. 3A) : 11-17 (PMID : 3565422) [L20030609168]
- 7) 石上 隆一ほか : 薬物療法. 1971;4 (12) : 1969 [L20030606014]
- 8) Ausiello, D. A. et al. : Endocrinology. 1968;82 (6) : 1163-1169 (PMID : [L20030610079] 4869626)
- 9) Kagawa, C. M. : Endocrinology. 1960;67 (1) : 125-132 (PMID : 14408392) [L20030523012]
- 10) Davidson, E. T. : Fed Proc. 1962;21 (2) : 188 [L20030610088]
- 11) 大島 研三ほか : 最新医学. 1962;17 (2) : 386 [L20030611002]
- 12) Fukuchi, S. et al. : Tohoku J Exp Med. 1962;76 (2) : 195-203 (PMID : [L20030523014] 13895802)
- 13) 鳥飼 龍生ほか : 日本内分泌学会雑誌. 1961;37 (7) : 701 [L20030611007]
- 14) 中尾 健ほか : 総合臨床. 1962;11 (1) : 92 [L20030616037]
- 15) 高橋 政夫 : 肝臓. 1962;3 (3) : 186 [L20030611003]
- 16) Noel, P. R. et al. : Clin Sci. 1962;23 : 477 [L20030611005]
- 17) Ross, E. J. : Clin Sci. 1962;23 : 197-202 (PMID : 13975085) [L20030611006]
- 18) 三宅 儀ほか : 最新医学. 1962;17 (2) : 357 [L20030611009]
- 19) Vesin, P. : Lancet. 1960;1 (7127) : 774 [L20030611011]
- 20) Brest, A. N. et al. : Am J Cardiol. 1968;22 (2) : 168-176 (PMID : 4874958) [L20030611013]
- 21) Chappell, F. W. : Am Surg. 1966;32 (3) : 183-186 (PMID : 4951921) [L20030616012]
- 22) Gantt, C. L. et al. : Metab Clin Exp. 1963;12 (11) : 1007-1011 (PMID : [L20030611016] 14086237)
- 23) Holub, D. A. et al. : Ann Intern Med. 1960;53 (3) : 425-444 (PMID : 13715580) [L20030611019]
- 24) Stefan, H. et al. : Helv Paediatr Acta. 1968;23 (5) : 509-524 (PMID : [L20030611022] 5719053)
- 25) Garst, J. B. et al. : Fed Proc. 1961;20 (1) : 180 [L20030611024]
- 26) Gantt, C. L. et al. : Clin Res. 1959;7 : 294 [L20030611029]
- 27) 河野 剛ほか : 呼吸と循環. 1961;9 (9) : 639 [L20030709069]
- 28) 社内資料 : 健康成人における血漿中濃度 [L20030814186]
- 29) Karim, A. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976;19 (2) : 158-169 (PMID : [L20030523002] 1261153)
- 30) Jackson, L. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1977;11 (3) : 177-179 (PMID : [L49990068019] 852495)

- 31) Melander, A. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1977;22 (1) : 100-103 (PMID : [L20030606034] 872489)
- 32) Karim, A. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1976;19 (2) : 177-182 (PMID : [L20030611034] 1261155)
- 33) Karim, A. : Drug Metab Rev. 1978;8 (1) : 151-188 (PMID : 363379) [L20030611046]
- 34) Sadee, W. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1973;185 (3) : 686-695 (PMID : [L49990070349] 4712657)
- 35) Ho, P. C. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1984;27 (4) : 441-446 (PMID : [L20030611052] 6519151)
- 36) Gantt, C. L. et al. : Lancet. 1961;1 (7175) : 486-487 (PMID : 13703390) [L20030611038]
- 37) Schmiedek, P. et al. : Eur J Pharmacol. 1973;21 (2) : 238-241 (PMID : [L20030610068] 4696105)
- 38) Messina, M. et al. : J Endocrinol Invest. 1979;2 (2) : 222 (PMID : 489931) [L20030611039]
- 39) Phelps, D. L. et al. : J Pharm Sci. 1977;66 (8) : 1203 (PMID : 894512) [L20030610010]
- 40) Karim, A. et al. : Drug Metab Dispos. 1976;4 (6) : 547-555 (PMID : 11976) [L20030611155]
- 41) Karim, A. et al. : Drug Metab Dispos. 1975;3 (6) : 467-478 (PMID : 1221) [L20030611128]
- 42) Overdiek, H. W. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1985;38 (4) : 469-474 (PMID : [L20030616044] 4042530)
- 43) McInnes, G. T. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1980;27 (3) : 363-369 (PMID : [L49990066779] 7357793)
- 44) Colombi, A. et al. : Extrarenal Activity of Aldosterone and its Antagonists Amsterdam Excerpta Medica : 176, 1971 [L20030610025]
- 45) 杉本 健一ほか : 臨床水電解質. 1987;7 (5) : 627 [L20030609164]
- 46) 山本 良高ほか : 臨床と研究. 1986;63 (4) : 1163 [L19970918040]
- 47) 佐藤 牧人ほか : 総合臨床. 1989;38 (1) : 70 [L20030609165]
- 48) 横内 正利 : 診断と治療. 1987;75 (9) : 2219 [L20030609167]
- 49) 小川 雄之亮 : 腎と透析. 1986;21 (Suppl.) : 535 [L20030606017]
- 50) Wortsman, J. et al. : J Am Med Assoc. 1977;238 (23) : 2527 (PMID : 578890) [L20030606025]
- 51) 植山 正邦ほか : Jpn Circ J. 1988;52 (Suppl. 1) : 134 [L20030606021]
- 52) Schohn, D. C. et al. : Am J Cardiol. 1993;71 (3) : 40A-45A (PMID : 8422004) [L20030606030]
- 53) Carruthers, S. G. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1980;27 (2) : 184-187 [L49990066836] (PMID : 7353337)
- 54) Wirth, K. E. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1976;9 : 345-354 (PMID : 971699) [L20040109080]
- 55) Spinewine, A. et al. : J Am Geriatr Soc. 2005;53 (2) : 360-361 (PMID : [L20080108006] 15673374)
- 56) Mathews, A. et al. : Vet Hum Toxicol. 1986;28 (3) : 224-225 (PMID : 3727353) [L20071129001]
- 57) 原田 健二 : “高血圧”今日の小児治療指針 [L20031022009]
大関 武彦ほか編 第13版 医学書院 : 357, 2003
- 58) 藤本 昌敏 : “原発性アルドステロン症”今日の小児治療指針 [L20031022010]
大関 武彦ほか編 第13版 医学書院 : 184, 2003
- 59) Sweetman, S. C. : “Spironolactone” • Martindale the complete drug [L20031022297]
reference
33rd.ed. Pharmaceutical Press : 973, 2002
- 60) Steimer, W. et al. : Clin Chem. 2002;48 (3) : 507-516 (PMID : 11861441) [L49990124715]

- 61) Barker, D. J. P. : J Drug Dev.1987;1 (Suppl. 2) : 22 [L20030610075]
- 62) Faloon, W. W. et al. : Ann Intern Med.1961;54 (5) : 1063 [L20030616042]
- 63) Faloon, W. F. et al. : Gastroenterology.1961;40 (4) : 559 [L20030616011]
- 64) Danowski, T. S. et al. : Metab Clin Exp.1963;12 (1) : 90-95 (PMID : [L20030611130]
14025034)
- 65) Menard, R. H. et al. : Steroids.1978;31 (6) : 771-782 (PMID : 694966) [L20030611132]
- 66) Bonne, C. et al. : Mol Cell Endocrinol.1974;2 (1) : 59-67 (PMID : 4376096) [L20030616035]
- 67) 馬場 志郎 : 日本泌尿器科学会雑誌.1977;68 (12) : 1184 [L20030616008]
- 68) Basinger, G. T. et al. : J Urol.1974;111 (1) : 77-80 (PMID : 4813557) [L20030620052]
- 69) Menard, R. H. et al. : Endocrinology.1974;94 (6) : 1628-1636 (PMID : [L20030611133]
4831127)
- 70) Steelman, S. L. et al. : Steroids.1969;14 (4) : 449-450 (PMID : 5344274) [L49990072886]
- 71) Cheng, S. C. et al. : Endocrinology.1976;99 (4) : 1097-1106 (PMID : 976190) [L20030611136]
- 72) Menard, R. H. et al. : Fed Proc.1974;33 (3) : 531 [L20030620055]
- 73) Menard, R. H. et al. : Pharmacologist.1974;16 (2) : 322 [L20030620057]
- 74) Menard, R. H. et al. : Arch Biochem Biophys.1976;173 (2) : 395-402 (PMID : [L20030611139]
1275497)
- 75) 奥村 悦英ほか : 日本内分泌学会雑誌.1974;50 (2) : 351 [L20030611145]
- 76) Funder, J. W. et al. : Clin Exp Pharmacol Physiol.1977;4 (2) : 222 [L20030611147]
- 77) Mahoudeau, J. A. et al. : Ann Endocrinol.1976;37 (1) : 57-58 (PMID : [L20030624001]
1015793)
- 78) Corvol, P. et al. : Nouv Presse Med.1976;5 (11) : 691-694 (PMID : 177946) [L20030620054]
- 79) Pita, J. C. Jr. et al. : Endocrinology.1975;97 (6) : 1521-1527 (PMID : [L20030611148]
173527)
- 80) Corvol, P. et al. : Endocrinology.1975;97 (1) : 52-58 (PMID : 166833) [L20030613036]
- 81) 社内資料 : 毒性試験 [L20040819010]
- 82) Lumb, G. et al. : J Environ Pathol Toxicol.1978;1 (5) : 641-660 (PMID : [L20030611151]
363967)
- 83) Stefan, H. et al. : Helv Paediatr Acta.1968;23 (5) : 509-524 (PMID : [L20030611022]
5719053)
- 84) Hecker, A. et al. : Acta Endocrinol.1978;87 (Suppl.215) : 32 [L20040519199]

2. その他の参考文献

- 1) 藤島一郎監修, 倉田なおみ編集 : 内服薬経管投与ハンドブック第4版じほう : p. 44-48, 2020
- 2) 藤島一郎監修, 倉田なおみ編集 : 内服薬経管投与ハンドブック第4版じほう : p. 162-163, 2020

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、英国、フランス、カナダ、オーストラリア等 82 カ国で反配されている。(2022 年 3 月現在)

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	ALDACTONE® (spironolactone) tablets for oral use
承認年月日	1960 年
剤形・規格	Tablets:25mg、50mg、100mg
効能又は効果	ALDACTONE is an aldosterone antagonist indicated for: <ul style="list-style-type: none">• The treatment of NYHA Class III-IV heart failure and reduced ejection fraction to increase survival, manage edema, and to reduce the need for hospitalization for heart failure.• Use as an add-on therapy for the treatment of hypertension, to lower blood pressure. Lowering blood pressure reduces the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events, primarily strokes and myocardial infarctions.• The management of edema in adult patients who are cirrhotic when edema is not responsive to fluid and sodium restrictions and in the setting of nephrotic syndrome when treatment of the underlying disease, restriction of fluid and sodium intake, and the use of other diuretics produce an inadequate response.• Treatment of primary hyperaldosteronism for:<ul style="list-style-type: none">○Short-term preoperative treatment○Long-term maintenance for patients with discrete aldosterone-producing adrenal adenomas who are not candidates for surgery and patients with bilateral micro or macronodular adrenal hyperplasia
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none">• Heart Failure: Initiate treatment at 25 mg once daily.• Hypertension: Initiate treatment at 25 to 100 mg daily in either single or divided doses.• Edema: Initiate therapy in a hospital setting and titrate slowly. The recommended initial daily dose is 100 mg in single or divided doses.• Primary hyperaldosteronism: Initiate treatment at 100 to 400 mg in preparation for surgery. In patients unsuitable for surgery use the lowest effective dosage determined for the individual patient.

(2021 年 2 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

- 高血圧症（本態性、腎性等）
- 心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫、特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、栄養失調性浮腫
- 原発性アルドステロン症の診断および症状の改善

【用法及び用量】

スピロノラクトンとして、通常成人1日50～100mgを分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、「原発性アルドステロン症の診断および症状の改善」のほかは他剤と併用することが多い。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊婦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。

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。カンレノ酸（スピロノラクトンの主要な活性代謝物）はヒト乳汁中へ移行することが認められている。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年2月)</p>	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary</p> <p>Based on mechanism of action and findings in animal studies, spironolactone may affect sex differentiation of the male during embryogenesis (<i>see Data</i>). Rat embryofetal studies report feminization of male fetuses and endocrine dysfunction in females exposed to spironolactone in utero. Limited available data from published case reports and case series did not demonstrate an association of major malformations or other adverse pregnancy outcomes with spironolactone. There are risks to the mother and fetus associated with heart failure, cirrhosis and poorly controlled hypertension during pregnancy (<i>see Clinical Considerations</i>). Because of the potential risk to the male fetus due to anti-androgenic properties of spironolactone and animal data, avoid spironolactone in pregnant women or advise a pregnant woman of the potential risk to a male fetus.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i> Pregnant women with congestive heart failure are at increased</p>

	<p>risk for preterm birth. Stroke volume and heart rate increase during pregnancy, increasing cardiac output, especially during the first trimester. Clinical classification of heart disease may worsen with pregnancy and lead to maternal death. Closely monitor pregnant patients for destabilization of their heart failure.</p> <p>Pregnant women with symptomatic cirrhosis generally have poor outcomes including hepatic failure, variceal hemorrhage, preterm delivery, fetal growth restriction and maternal death. Outcomes are worse with coexisting esophageal varices. Pregnant women with cirrhosis of the liver should be carefully monitored and managed accordingly.</p> <p>Hypertension in pregnancy increases the maternal risk for pre-eclampsia, gestational diabetes, premature delivery, and delivery complications (e.g., need for cesarean section, and post-partum hemorrhage). Hypertension increases the fetal risk for intrauterine growth restriction and intrauterine death.</p> <p>Data</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Teratology studies with ALDACTONE have been carried out in mice and rabbits at doses of up to 20 mg/kg/day. On a body surface area basis, this dose in the mouse is substantially below the maximum recommended human dose and, in the rabbit, approximates the maximum recommended human dose. No teratogenic or other embryotoxic effects were observed in mice, but the 20 mg/kg dose caused an increased rate of resorption and a lower number of live fetuses in rabbits. Because of its antiandrogenic activity and the requirement of testosterone for male morphogenesis, ALDACTONE may have the potential for adversely affecting sex differentiation of the male during embryogenesis. When administered to rats at 200 mg/kg/day between gestation days 13 and 21 (late embryogenesis and fetal development), feminization of male fetuses was observed. Offspring exposed during late pregnancy to 50 and 100 mg/kg/day doses of ALDACTONE exhibited changes in the reproductive tract including dose-dependent decreases in weights of the ventral prostate and seminal vesicle in males, ovaries and uteri that were enlarged in females, and other indications of endocrine dysfunction, that persisted into adulthood. ALDACTONE has known endocrine effects in animals including progestational and antiandrogenic effects.</p>
--	--

	<p>8.2 Lactation</p> <p>Risk Summary</p> <p>Spirolactone is not present in breastmilk; however, limited data from a lactating woman at 17 days postpartum reports the presence of the active metabolite, canrenone, in human breast milk in low amounts that are expected to be clinically inconsequential. In this case, there were no adverse effects reported for the breastfed infant after short term exposure to spironolactone; however, long term effects on a breastfed infant are unknown. There are no data on spironolactone effects on milk production. Consider the developmental and health benefits of breastfeeding along with the mother's clinical need for spironolactone and any potential adverse effects on the breastfed child from spironolactone or from the underlying maternal condition.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2022年7月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。乳児は電解質バランスがくずれやすい。[11.1.1 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国のSPC (2022年2月)	Paediatric population Initial daily dosage should provide 1-3 mg of spironolactone per kilogram body weight given in divided doses. Dosage should be adjusted on the basis of response and tolerance. Children should only be treated under guidance of a paediatric specialist. There is limited paediatric data available. 注) Aldactone Film-Coated Tablets

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。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉砕

アルダクトン A 錠 25mg を粉砕後、40℃開放状態及び 30℃湿度 75%開放状態で保存した。

試験結果：

保存条件	測定項目	保存期間		
		開始時点	1ヶ月	3ヶ月
30℃75%RH	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%) [残存率]	102.0% [100.0]	98.7% [96.8]	96.8% [94.9]
40℃75%RH	性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%) [残存率]	102.0% [100.0]	99.4% [97.5]	97.2% [95.3]

注) 本剤の粉砕での投与は弊社としては推奨していない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) 崩壊懸濁試験 (「内服薬経管投与ハンドブック第4版」¹⁾より抜粋)

試験方法	注入器の押し子部を抜き取り、注入器に錠剤又はカプセルをそのまま1個入れて押し子を戻し注入器に55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後に、崩壊・懸濁の状況を観察する。 5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、注入器を手で180度15往復横転して攪拌し崩壊・懸濁の状況を再度確認した。 10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉砕可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。
------	---

錠剤粉砕・カプセル開封の可否は下記による(「内服薬経管投与ハンドブック第4版表8」¹⁾より抜粋)。

1. 粉砕化の可否判断は、原則としてインタビューフォームを参考とする。インタビューフォームにデータの記載がない場合、「錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック第6版」(じほう、2012)を参考にし判断する。

2. インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合、「可」とする。
 - ①光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。
 - ②「安定」とは、含量・力価が90%以上維持される場合とする（含量・力価の試験結果が記載されている場合）。
 - ③多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。
1. 苦み・酸味・麻痺性などがある場合は「可」とする（経管栄養チューブ投与では影響がないため)
2. 製剤的工夫（徐放性・腸溶性など）がされており、粉碎化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。
3. その他
 - ①抗がん剤はバイオハザードを考慮し、原則として「不可」とする。
 - ②内容が液状・油状などで、散剤として調剤できないものは「不可」とする。

2) 通過性試験（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」¹⁾より抜粋）

試験方法	崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約 2～3mL/秒（10 秒で 20mL）の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットする。サイズ 8Fr.（フレンチ）、12Fr. 長さ 120cm のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。																																																															
判定	<p>経管投与可否判断基準（「内服薬経管投与ハンドブック第4版」¹⁾）</p> <table border="1" data-bbox="475 622 1402 1025"> <tr> <th>記号</th> <th>判定基準^{*1}</th> </tr> <tr> <td>適 1</td> <td>10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過^{*2}</td> </tr> <tr> <td>適 2</td> <td>錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過^{*2}</td> </tr> <tr> <td>適 3</td> <td>投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能。</td> </tr> <tr> <td>条 1</td> <td>条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。</td> </tr> <tr> <td>条 2</td> <td>条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）。</td> </tr> <tr> <td>条 3</td> <td>条件付通過（備考欄参照）。</td> </tr> <tr> <td>不適</td> <td>経管投与に適さない。</td> </tr> </table> <p>*1 薬品注入後に 20mL の水でフラッシングするとき、薬品が残存していなければ通過と判定 *2 8Fr. 経鼻チューブを透過した多くの医薬品は、18Fr. ガストロボタンも通過した。</p>						記号	判定基準 ^{*1}	適 1	10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過 ^{*2}	適 2	錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過 ^{*2}	適 3	投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能。	条 1	条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。	条 2	条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）。	条 3	条件付通過（備考欄参照）。	不適	経管投与に適さない。																																										
記号	判定基準 ^{*1}																																																															
適 1	10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過 ^{*2}																																																															
適 2	錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過 ^{*2}																																																															
適 3	投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能。																																																															
条 1	条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。																																																															
条 2	条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）。																																																															
条 3	条件付通過（備考欄参照）。																																																															
不適	経管投与に適さない。																																																															
試験結果 ²⁾	<table border="1" data-bbox="475 1227 1402 1675"> <thead> <tr> <th rowspan="4">剤型</th> <th rowspan="4">判定^{*1}</th> <th rowspan="4">通過性試験 最小通過サイズ</th> <th colspan="4">簡易懸濁法</th> </tr> <tr> <th colspan="4">崩壊懸濁試験</th> </tr> <tr> <th colspan="2">水（約 55℃）</th> <th colspan="2">破壊→水</th> </tr> <tr> <th>5 分</th> <th>10 分</th> <th>5 分</th> <th>10 分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アルダクトン A 錠 25mg</td> <td>適 1</td> <td>8Fr.</td> <td>○^{*3}</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>適 1</td> <td></td> <td>○^{*3}</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">アルダクトン A 錠 50mg</td> <td>適 1</td> <td>8Fr.</td> <td>○^{*3}</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>—^{*2}</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">アルダクトン A 細粒</td> <td>適 1</td> <td>8Fr.</td> <td></td> <td>良^{*4}</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>—^{*2}</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>上段は経管栄養チューブ、下段はガストロボタン（12Fr.） *1 判定は「内服薬経管投与ハンドブック第4版」¹⁾の経管投与可否判断基準による。 *2 —：試験未実施 *3 ○：完全崩壊又はディスペンサーに吸い取り可能 *4 良：溶解又はすぐに懸濁</p>						剤型	判定 ^{*1}	通過性試験 最小通過サイズ	簡易懸濁法				崩壊懸濁試験				水（約 55℃）		破壊→水		5 分	10 分	5 分	10 分	アルダクトン A 錠 25mg	適 1	8Fr.	○ ^{*3}				適 1		○ ^{*3}				アルダクトン A 錠 50mg	適 1	8Fr.	○ ^{*3}				— ^{*2}						アルダクトン A 細粒	適 1	8Fr.		良 ^{*4}			— ^{*2}					
剤型	判定 ^{*1}	通過性試験 最小通過サイズ	簡易懸濁法																																																													
			崩壊懸濁試験																																																													
			水（約 55℃）		破壊→水																																																											
			5 分	10 分	5 分	10 分																																																										
アルダクトン A 錠 25mg	適 1	8Fr.	○ ^{*3}																																																													
	適 1		○ ^{*3}																																																													
アルダクトン A 錠 50mg	適 1	8Fr.	○ ^{*3}																																																													
	— ^{*2}																																																															
アルダクトン A 細粒	適 1	8Fr.		良 ^{*4}																																																												
	— ^{*2}																																																															

注) 本剤の簡易懸濁での投与は弊社としては推奨していない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

