

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

利尿剤

処方箋医薬品

## ルネトロン錠 1mg

LUNETORON® TABLETS

ブメタニド錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中ブメタニド（日局）1mgを含有
一般名	和名：ブメタニド（JAN） 洋名：Bumetanide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2008年6月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：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	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本 IF は 2010 年 6 月改訂（第 8 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

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

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

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

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

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

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

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	6
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	6
II. 名称に関する項目	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
1. 販売名	2	14. その他	6
(1) 和 名	2	V. 治療に関する項目	7
(2) 洋 名	2	1. 効能又は効果	7
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	7
2. 一般名	2	3. 臨床成績	7
(1) 和 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	7
(2) 洋 名 (命名法)	2	(2) 臨床効果	7
(3) システム	2	(3) 臨床薬理試験	7
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	7
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	8
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	9
III. 有効成分に関する項目	3	4) 患者・病態別試験	9
1. 物理化学的性質	3	(6) 治療的使用	9
(1) 外観・性状	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	9
(2) 溶解性	3	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	9
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
(5) 酸塩基解離定数	3	2. 薬理作用	10
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序	10
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	12
3. 有効成分の確認試験法	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
4. 有効成分の定量法	3	1. 血中濃度の推移・測定法	13
IV. 製剤に関する項目	4	(1) 治療上有効な血中濃度	13
1. 剤 形	4	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(2) 製剤の物性	4	(4) 中毒域	13
(3) 識別コード	4	(5) 食事・併用薬の影響	13
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	13
2. 製剤の組成	4	2. 薬物速度論的パラメータ	13
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(1) 解析方法	13
(2) 添加物	4	(2) 吸収速度定数	14
(3) その他	4	(3) バイオアベイラビリティ	14
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(4) 消失速度定数	14
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	(5) クリアランス	14
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(6) 分布容積	14
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	5	(7) 血漿蛋白結合率	14
7. 溶出性	5		
8. 生物学的試験法	5		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6		

3. 吸 収 .....	14	13. 過量投与 .....	23
4. 分 布 .....	14	14. 適用上の注意 .....	23
(1) 血液－脳関門通過性 .....	14	15. その他の注意 .....	23
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	15	16. その他 .....	23
(3) 乳汁への移行性 .....	15		
(4) 髄液への移行性 .....	15	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	24
(5) その他の組織への移行性 .....	15	1. 薬理試験 .....	24
5. 代 謝 .....	15	(1) 薬効薬理試験 .....	24
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	15	(2) 副次的薬理試験 .....	24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種 .....	16	(3) 安全性薬理試験 .....	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	16	(4) その他の薬理試験 .....	25
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	16	2. 毒性試験 .....	25
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	16	(1) 単回投与毒性試験 .....	25
6. 排 泄 .....	16	(2) 反復投与毒性試験 .....	26
(1) 排泄部位及び経路 .....	16	(3) 生殖発生毒性試験 .....	27
(2) 排泄率 .....	16	(4) その他の特殊毒性 .....	27
(3) 排泄速度 .....	16	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	28
7. トランスポーターに関する情報 .....	16	1. 規制区分 .....	28
8. 透析等による除去率 .....	16	2. 有効期間又は使用期限 .....	28
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	17	3. 貯法・保存条件 .....	28
1. 警告内容とその理由 .....	17	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	17	5. 承認条件等 .....	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	17	6. 包 装 .....	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	17	7. 容器の材質 .....	28
5. 慎重投与内容とその理由 .....	18	8. 同一成分・同効薬 .....	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	18	9. 国際誕生年月日 .....	28
7. 相互作用 .....	19	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	28
(1) 併用禁忌とその理由 .....	19	11. 薬価基準収載年月日 .....	29
(2) 併用注意とその理由 .....	19	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	29
8. 副作用 .....	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	29
(1) 副作用の概要 .....	19	14. 再審査期間 .....	29
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	19	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	29
(3) その他の副作用 .....	20	16. 各種コード .....	29
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	21	17. 保険給付上の注意 .....	29
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度 .....	22	<b>XI. 文 献</b> .....	30
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	22	1. 引用文献 .....	30
9. 高齢者への投与 .....	22	2. その他の参考文献 .....	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	23	<b>XII. 参考資料</b> .....	32
11. 小児等への投与 .....	23	1. 主な外国での発売状況 .....	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	23	2. 海外における臨床支援情報 .....	32
		<b>XIII. 備 考</b> .....	34
		その他の関連資料 .....	34

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

利尿剤フロセミドはその作用部位が、主としてヘンレ係蹄上行脚であって、ナトリウムの再吸収を抑制して利尿を増し、電解質の排泄パターンも、サイアザイド系と異なり、カリウム喪失が少ないとされ最も繁用されていた。1971年、デンマークのレオ社の Feit らによって数多くのアミノ安息香酸誘導体が合成されその中から強力な利尿作用を有する物質として、本剤ブメタニドは見出された。ループ利尿剤でフロセミドの40倍の作用を有するといわれ、腎機能低下時でも利尿作用を有する。

三共株式会社（現：第一三共株式会社）はレオ社との提携の下に、本剤の開発を開始した。1972年5月に予備的な臨床試験を開始し、日本人における安全性と臨床用量の検討が行われ、経口剤及び注射剤とも、1日0.5～2mg投与により十分目的とする効果を示し、安全性の面でも問題ないと判断され、本試験に移行した。さらに、ループ利尿剤のフロセミド、及びエタクリン酸を対照薬として二重盲検比較試験を実施し、すぐれた成績を得たので、医薬品としての製造承認申請を行い、1976年4月に承認を得た。

なお、医療事故防止対策として、「ルネトロン錠」から「ルネトロン錠 1mg」に販売名の変更を申請し、2008年3月承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ブメタニドは非常に強力で、速効的かつ短持続性の利尿作用を示し、その特長は糸球体ろ過率にほとんど影響をおよぼさずに、尿量、ナトリウム、クロールの尿中排泄を増大し、カリウムの尿中排泄を低くとどめることである（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 利尿作用はフロセミドと比較すると、健康成人において経口投与で約40～60倍、浮腫患者では約40倍強いことが確認された（「V.治療に関する項目」参照）。
- (3) 健康成人に経口投与した場合、利尿作用は投与後30分～1時間で発現し、1～3時間以内に最大効果に到達し、3～6時間持続する（「V.治療に関する項目」参照）。
- (4) 作用部位は主としてヘンレ係蹄上行脚であり、この部位におけるナトリウムの再吸収を抑制することによって利尿を起こすループ利尿剤に属する（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (5) 尿酸の尿中排泄に対する抑制作用は、健康成人においてフロセミドと薬効量で比較する時、有意に小さい。投与後12時間以降もフロセミドは抑制作用を示すが、ブメタニドは逆に尿酸排泄を増加する方向に働く（「V.治療に関する項目」参照）。
- (6) 臨床的にも、少量で利尿効果を発現し、耐用性も良好である（「V.治療に関する項目」参照）。
- (7) フロセミド、エタクリン酸投与で効果の認められない症例にも有効例がみられる（「V.治療に関する項目」参照）。
- (8) 腎機能が低下した症例に対しても効果が認められる（「V.治療に関する項目」参照）。
- (9) 668施設、総症例8,742例中、副作用が報告されたのは576例（6.59%）であり、その主なものは脱力・倦怠感（1.45%）、筋肉痛（0.66%）、悪心・嘔気（0.61%）等であった。

[新開発医薬品の副作用のまとめ（その39）]

重大な副作用として、脱水症状（0.10%）が報告されている（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

ルネトロン®錠 1mg

#### (2)洋名

LUNETORON® TABLETS 1mg

#### (3)名称の由来

“l”oop（ループ）、“u”ri“ne”（尿）、S“tron”g（強力）からとったもので、強力なループ利尿剤という意味で命名した。

### 2. 一般名

#### (1)和名（命名法）

ブメタニド（JAN）

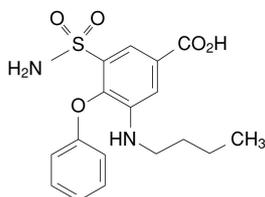
#### (2)洋名（命名法）

Bumetanide（JAN）

#### (3)ステム

利尿剤、ピレタニド誘導体：-anide（-etanide）

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：364.42

### 5. 化学名（命名法）

3-Butylamino-4-phenoxy-5-sulfamoylbenzoic acid

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：CS-380

### 7. CAS 登録番号

28395-03-1

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に着色する。

## (2) 溶解性

ピリジンに溶けやすく、メタノール又はエタノール (95) にやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

水酸化カリウム試液に溶ける。

溶 媒	1g 溶解するに要する量
ピリジン	5 mL
メタノール	15 mL
エタノール (95)	30 mL

## (3) 吸湿性

吸湿性なし

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：232～237℃

## (5) 酸塩基解離定数

pKa <sub>1</sub>	5.20±0.25 [水/メタノール混液 (1:2)]
	5.45±0.22 [水/メタノール混液 (1:3)]
pKa <sub>2</sub>	10.09±0.17

## (6) 分配係数

分配係数：

pH	1.2 (日局、第1液)	6.8 (日局、第2液)
分配係数(log Pow)	3.0	0.1

Pow = (オクタノール相のブメタニド濃度/水相のブメタニド濃度) (フラスコ振とう法)

## (7) その他の主な示性値

紫外可視吸収スペクトル [リン酸塩緩衝液(0.04→100)]

極大波長 326nm 付近

極小波長 292nm 付近

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

室温・遮光・曝気・32 ヶ月及び 40℃・遮光・曝気・4 ヶ月の条件でいずれも外観、含量に変化なく、温度・湿度に対して安定であるが、光によって徐々に着色する。

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「ブメタニド」による

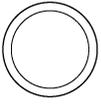
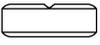
## 4. 有効成分の定量法

日局「ブメタニド」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ルネトロン 錠 1mg	素錠 (割線入)	白色			
			8.1	2.8	180

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

SANKYO 257

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中ブメタニド（日局）1mg を含有

## (2) 添加物

結晶セルロース、カルメロースカルシウム、軽質無水ケイ酸、ポリソルベート 60、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物

## (3) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

## 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃/60%RH	60 ヶ月	PTP、OPP ピローパック、箱	変化なし

試験項目：外観、溶出性、含量

## &lt;参考情報&gt;

## 無包装状態における安定性

	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
スタート ( ) 内は承認規格	片面割線入りの 白色の錠剤	99 (90~110)	6	4 (4~5) (30分以内)

## (1)温度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
40℃ (遮光気密容器)	3 ヶ月	片面割線入りの 白色の錠剤	変化なし	7	6 (5~6)

## (2)湿度に対する安定性

保存条件		試験項目			
温度・湿度	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
25℃・ 75%RH (遮光、開放)	3 ヶ月	片面割線入りの 白色の錠剤	変化なし	9	9 (8~10)

## (3)光に対する安定性

保存条件		試験項目			
光	保存期間	性状	含量 (%)	硬度 (kg)	崩壊試験 (分)
1,000lx (室温) (気密容器)	120 万 lx・hr	片面割線入りの 黄褐色の錠剤	3%低下	5	5 (5~6)

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 7. 溶出性

局外規「ブメタニド錠」による

## 8. 生物学的試験法

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「薄層クロマトグラフィー」による

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「蛍光光度法」による

##### 11. 力 価

該当しない

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

##### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

##### 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、癌性腹水

### 2. 用法及び用量

通常成人 1 日 1～2 錠（ブメタニドとして 1～2mg）を連日又は隔日に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)臨床効果<sup>1～7)</sup>

本剤による臨床試験は二重盲検比較試験を含め、55 施設、総症例 926 例について実施された。このうち、効果の判定が行われた 914 例の臨床成績の概要は次のとおりである。

##### 1) 疾患別効果<sup>1～4)</sup>

本剤の疾患別有効率は心性浮腫 94.3% (198/210)、腎性浮腫 88.5% (308/348)、肝性浮腫 88.3% (143/162)、癌性腹水 88.6% (31/35) であった。

##### 2) 作用発現及び作用持続時間<sup>5)</sup>

健康成人 3 例にブメタニド 1mg を 1 回経口投与し、投与前 1 時間及び投与後 6 時間まで、1 時間ごとに自然排尿にて採尿したときの成績では、投与前 1 時間尿量 43.3mL で、投与後 1 時間では 84.0mL と増加し、3 時間で最高 680.0mL となり、それ以降急激に尿量は減少し、6 時間では 49.3mL とほとんど投与前値に復した。よって利尿作用は投与後約 30～60 分からあらわれ、次第に効果が増強されて 60～180 分で最高に達し、効果の持続時間は 180～300 分であると考えられた。

##### 3) 腎機能低下例に対する効果<sup>6,7)</sup>

腎機能低下例（クレアチニン・クリアランス 10mL/分以下）で利尿効果が認められた。

① 非透析慢性腎不全 3 例中、糸球体ろ過値（GFR）10mL/分以下の 2 例において利尿効果が認められ、他の 1 例も投与量を増やすことにより有効となった。週 2 回の定期的血液透析を行っている慢性腎不全（GFR3.3～8.0mL/分）で持続的にフロセミド投与を行っていた症例で、その 1/40 量（1～3mg/日）を経口的に投与した成績では、フロセミドとほぼ同等の利尿効果を表わすものと考えられた<sup>6)</sup>。

② クレアチニン・クリアランス 5mL/分以下の腎不全患者に、原則としてブメタニドを 1 日 1～3 回、1～12mg 経口投与した。尿量では投与前に比し  $1.34 \pm 0.46$  (Mean  $\pm$  S.E.) と統計学的有意差を認めなかったが、反応群と不反応群とに分けると反応群で、投与前に比し  $1.63 \pm 0.46$  (Mean  $\pm$  S.E.) と有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇している<sup>7)</sup>。

#### <参考：外国人データ>

海外にも腎障害患者での効果、薬物動態について報告がある<sup>8,9,10)</sup>。

#### (3)臨床薬理試験

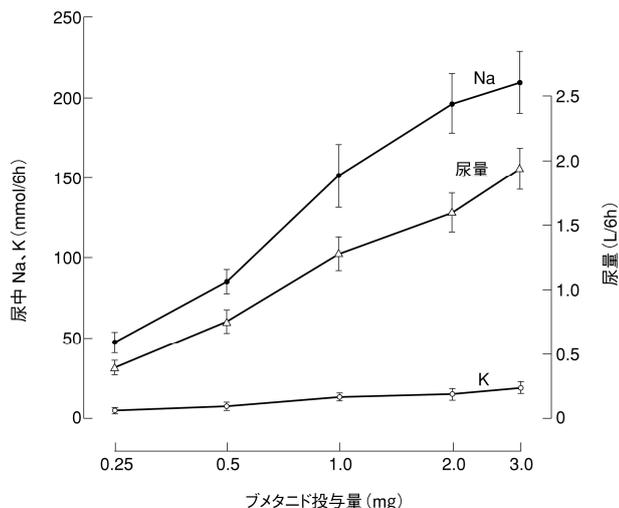
該当資料なし

#### (4)探索的試験

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 6 例にブメタニド 0.25～3.0mg を経口投与し、その用量－反応相関をみた成績によれば、ブメタニドの用量が増すに従い、Na 排泄量と尿量の増大が認められるが、K 排泄の増大はわずかである<sup>11)</sup>。



ブメタニドの用量別経口投与による尿量及び尿中 Na、K 量

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常成人 1 日 1～2 錠 (ブメタニドとして 1～2mg) を連日又は隔日に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

11) Davies DL, et al. : Clin Pharmacol Ther 1974;15(2):141-155

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験<sup>1,2,12)</sup>

比較対照薬としてフロセミド、エタクリン酸を使用した結果、ルネトロン (L) 1mg とフロセミド (F) 40mg はほぼ同等の利尿効果を示し、またルネトロン 1mg はエタクリン酸 25mg に比し、明らかに強い利尿効果を有する。

比較薬剤	試験方法	効果の要約	施設名及び対象疾患
フロセミド (経口)	二重盲検、Cross over 法 <sup>1)</sup> [1 日 1 錠 (L: 1mg, F: 40 mg) を経口投与、高度浮腫例は主治医判断で 3 錠まで可]	L1mg ≒ F40mg (総合評価、尿量の増加、尿中電解質排泄、浮腫の改善度の比較から)	新潟大第二内科他 (対象：各種浮腫及び腹水 33 例)
	二重盲検、Cross over 法 <sup>2)</sup> [1 日 2 錠 (L: 1mg × 2, F: 40mg × 2) を朝食後と昼食後の 2 回に分けて経口投与。過剰と判断の場合は二剤ともに 1 錠に減量。]	L1mg ≒ F40mg (概括的効果：有意差はないが F では無効であるが、L でやや有効な症例を 5 例認めた。尿中電解質排泄量の比較では K は有意差なし、Na、Cl は一部の比較において L が F より大きい。)	名古屋大第三内科他 (対象：主に腎疾患による浮腫 30 例)
エタクリン酸 (経口)	二重盲検、Cross over 法 <sup>12)</sup> [1 日 2 錠 (L: 1mg × 2, E: 25mg × 2) を朝食後、昼食後の 2 回に分けて経口投与。過剰と判断の場合は二剤ともに 1 錠に減量。]	ルネトロン 1mg > エタクリン酸 25mg (p < 0.001) (概括判定からの結果。尿量、Na、Cl 排泄の結果もこれを裏付けるもの。Na/K も L 投与時に有意に高値を示した。)	慶大内科、阪大第 1 内科他 (対象：各種疾患による Na 排泄障害 48 例)

1) 木下康民ほか：医学のあゆみ 1974;91(2):80-89

2) 加藤克己ほか：薬理と治療 1975;3(7):1260-1292

12) 和田孝雄ほか：臨床と研究 1976;53(6):1884-1893

## 3) 安全性試験

該当資料なし

<参考：外国人データ>

58 件の臨床試験におけるブメタニド 493 例、フロセミド 220 例の患者の副作用について比較した。臨床的パラメータ、血清中の電解質濃度に対する影響については、治療投与量の範囲ではブメタニドはフロセミドと同様に重大な副作用はなく、有効な利尿剤であることが示唆された。聴力検査において、15 デンベル低下率はブメタニド群 1.1%、フロセミド群では 6.4% と聴覚毒性に関してはフロセミドより安全であると考えられた<sup>13)</sup>。

13) Tuzel IH and Nutley NJ : J Clin Pharmacol 1981;21(11-12 Part2):615-619

## 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

<参考：外国人データ>

総及び腎クリアランスは高齢者が若年成人よりも有意に低く、高齢者で、より高い血漿中濃度が生じた。非腎クリアランス、バイオアベイラビリティ、分布容積は有意な変化がなかった。尿中排泄の減少と合わせ、高齢者ではブメタニドの利尿及びナトリウム排泄増加効果が低下した<sup>14)</sup>。

14) Oberbauer R, et al. : Clin Pharmacol Ther 1995;57(1):42-51

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ループ利尿剤

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

##### 1) 利尿作用<sup>15,16)</sup>

経口投与により糸球体ろ過値にほとんど影響を及ぼさずに尿量及び Na、Cl の尿中排泄を著しく増大する<sup>15,16)</sup>。

① ブメタニドをイヌ（雄）に 0.005、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5mg/kg を単回経口及び静脈内投与し、尿量と尿中 Na、K、Cl 排泄量を経時的に測定した。同様にして求めたフロセミドの用量-反応曲線と比較すると、尿量において、静脈内投与ではブメタニドはフロセミドの約 1/40~1/60 用量で、経口投与では約 1/100 用量で同等の利尿作用が認められた。尿中の Cl 排泄量はフロセミドと同様であり、ブメタニド投与で Na 排泄量に比し常に多く、K 排泄量は少なかった。

ブメタニド 0.25mg/kg を単回経口及び静脈内投与後の 1 時間毎の尿量及び尿中電解質 (Na、K、Cl) をみると、最大利尿効果は静脈内投与で投与後 1 時間、経口投与では 2 時間に認められ、以後 2~3 時間で減衰している。なお、尿中電解質も尿量と同様な傾向を示したが Na、Cl に比し、K の排泄は低値を示した<sup>15)</sup>。

② ブメタニド 0.25mg/kg をイヌに単回静脈内投与し、投与後 5 分間隔にて採尿、採血を行い全身血圧、全腎血流量、糸球体ろ過値、尿量、尿中電解質 (Na、K)、Na 再吸収率及び自由水再吸収量を測定した成績によれば尿量は投与後 15 分で最大に達し、対照値の 7.1 $\mu$ L/g $\cdot$ min に対し 183.9 $\mu$ L/g $\cdot$ min と約 25 倍に増加し、90 分後にも 65.1 $\mu$ L/g $\cdot$ min となお 10 倍の値を示した。その他全身血圧、糸球体ろ過値にはほとんど影響を認めないが、全腎血流量は投与 5 分後に対照値に比べ 45%及び 90 分後にも 20%の増加を示した。また、尿中電解質の排泄は尿量の増加とともに著しい Na の排泄が認められるが K はわずかの増加しか認められず、Na 再吸収率及び自由水再吸収量は著明に低下した<sup>16)</sup>。

③ ブメタニドをイヌ（ビーグル）に 5 週間連日経口投与（1 日 1 回 0.1、1.0、2.0mg/kg）及び静脈内投与（1 日 1 回 0.1、0.3、0.9mg/kg）した亜急性毒性試験において利尿作用もあわせ検討した。投与量が増えるに従い尿比重の低い希釈尿が多量に排泄されることが認められ、5 週間投与で利尿効果の低下はみられず、耐薬性は良好であった。（社内資料）

（「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」参照）

##### 2) 作用機序

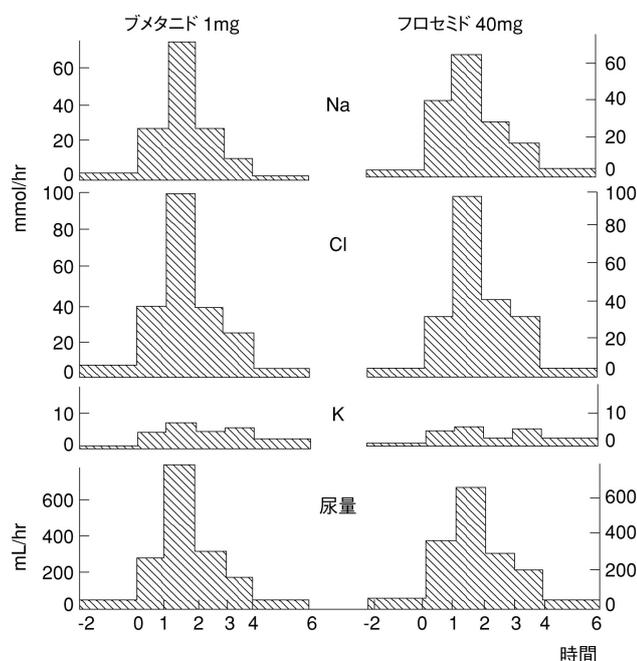
ループ利尿剤に属し、作用部位は主としてヘンレループ（尿細管係蹄）上行脚であり、この部位における Na の再吸収を強力に抑制することにより利尿作用を示す。放射性 microsphere 法により腎皮質内血流分布を検討した結果、皮質外層よりも皮質内層部での血流の増加が著しいことが認められた。これは髄質血流量の増大を推定させ、このことも利尿作用発現に関与する可能性を示唆する<sup>16)</sup>。

(2)薬効を裏付ける試験成績<sup>5,17)</sup>

該当資料なし

<参考：外国人データ>

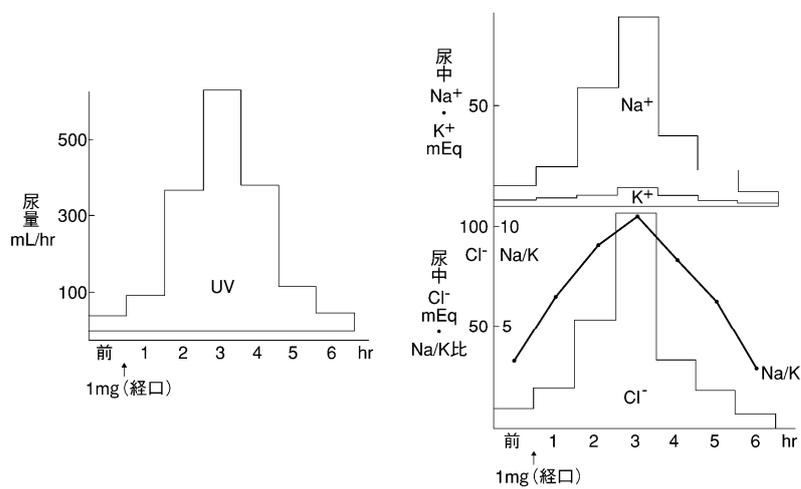
- 1) 健康成人 10 例にブメタニド 1mg とフロセミド 40mg をクロスオーバー法で経口投与し、その利尿効果を比較したところ、ブメタニド 1mg の利尿効果はフロセミド 47~48mg の効果に匹敵するとし、両剤とも作用の発現は早く服用後 1 時間以内に現れ、その持続は短く 4 時間であった<sup>17)</sup>。



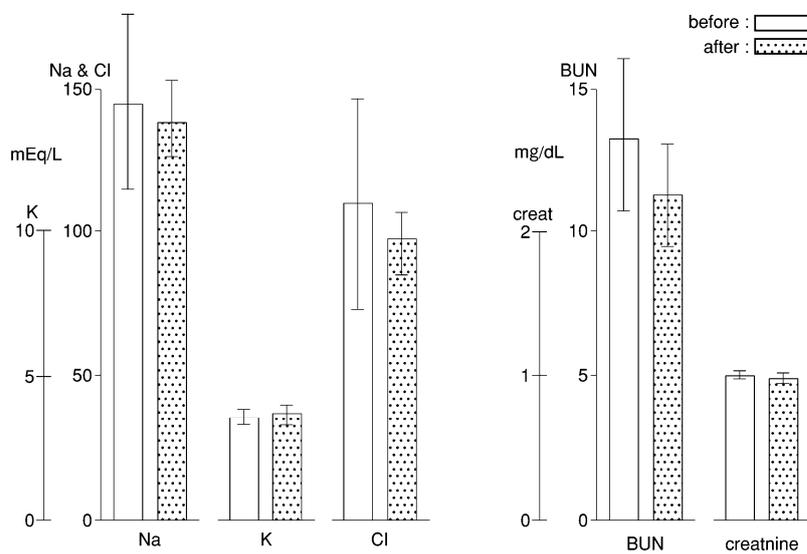
ブメタニド及びフロセミドの経口投与による尿量及び尿中電解質の変化

- 2) 健康成人男子 3 例にブメタニド 1mg 単回経口投与し、投与前 1 時間から投与後は 6 時間まで、1 時間ごとに採尿し、各時間帯における尿量、尿中 Na、K、Cl、また投与 6 時間後の血清 Na、K、Cl、BUN、クレアチニン値を測定した。尿量は投与後 1 時間で増加傾向を示し、3 時間で最高となり以後急激な減少を示し、6 時間で投与前値に復した。

尿中電解質は尿量の変動と平行し、K の増加率は Na、Cl のそれに比し著しく低値を示した。また、血清電解質は、Na、Cl が低下傾向を示したが K、BUN、クレアチニン値には変化を認めなかった<sup>5)</sup>。



ブメタニド 1mg 経口投与による尿量、尿中 Na、K、Cl の変動



ブメタニド 1mg 経口投与前及び 6 時間後の血清 Na、K、Cl、BUN、クレアチニンの変化

(3)作用発現時間・持続時間

「V. 3. (2) 2)作用発現及び作用持続時間」参照

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考：外国人データ>

投与約 30 分後

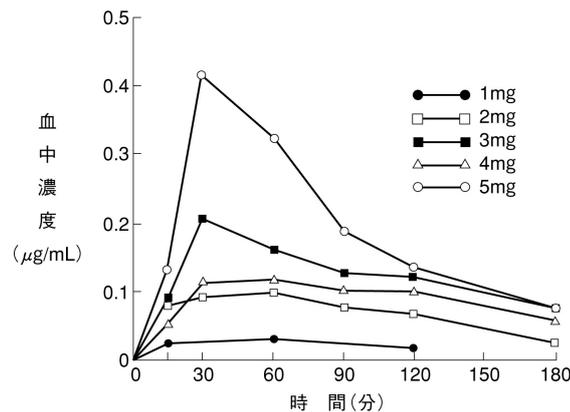
(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」参照)

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 3 例を対象にブメタニド 1、2、3、4 及び 5mg を経口投与し、その血中濃度をガスクロマトグラフ法により測定した成績では、血中濃度のパターンは 3 例とも類似しており、最高血中濃度はほぼ 30 分後に出現する。そのうちの 1 例の成績を次図に示す<sup>11)</sup>。



ブメタニドの経口投与による血中濃度

<参考>

薬物動態に関しては国内<sup>18,19)</sup>及び海外にも他の報告がある<sup>20,21,22)</sup>。

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

## (6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1)解析方法

該当資料なし

<参考：外国人データ>

2-コンパートメントモデル等<sup>23)</sup>

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：外国人データ>

0.664±0.112<sup>9)</sup>

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

<参考：外国人データ>

255mL/min<sup>24)</sup>

健康成人 4 例にブメタニド 0.5mg を経口投与したときの平均値を示す。

(6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ>

35.2L<sup>24)</sup>。9～25L との報告もある<sup>20,23,25)</sup>。

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

95%<sup>21)</sup>。90～99%との報告もある<sup>9,26～30)</sup>。

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：動物データ>

吸収部位：腸管

(社内資料)

4. 分 布

該当資料なし

<参考：動物データ>

ビーグル犬 6 頭に各々<sup>14</sup>C 標識ブメタニド 7.43mg/kg (100 $\mu$ Ci/kg) を経口投与し、投与後 30 分、1、3、6、24、72 時間に 1 頭ずつ凍結処理し、全身オートラジオグラフィにより検討した。その結果、腸管から血液中に吸収された<sup>14</sup>C 標識ブメタニドは主に肝臓、腎臓、胆のう、膀胱などに移行がみられ、脳、全身骨格筋などにはほとんど移行せず、ほぼ組織間隙に分布するにとどまり、尿中あるいは胆汁中に大部分が排泄されることが認められた<sup>31)</sup>。

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

脳への移行はほとんど認められず、血液—脳関門は通過しないと考えられる。

(「VII. 4. (5)その他の組織への移行性」参照)

## (2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

妊娠マウス（ddY系、交配14日後）に<sup>14</sup>C標識ブメタニドを15mg/kg経口投与し、全身オートラジオグラフィで検討した。投与30分後では胎盤に低濃度の分布を認めるが、胎児への移行は認められていない。投与1時間後では、胎盤に母体血中濃度よりやや低濃度の移行を認めたが、胎児及び羊水中には放射活性は全く認められず、投与3時間後では胎盤中濃度も顕著に減少した。（社内資料）

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

## (4)髄液への移行性

該当資料なし

## (5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ビーグル犬6頭に<sup>14</sup>C標識ブメタニド7.43mg/kg（100 $\mu$ Ci/kg）を経口投与し、投与後30分、1、3、6、24、72時間に1頭ずつ凍結処理後、諸臓器を採取し、組織内放射活性を測定した。その結果は次表のとおりである<sup>31)</sup>。

イヌに<sup>14</sup>C標識ブメタニド（7.43mg/kg）経口投与後の組織中濃度

	$\mu\text{g/g}$ or $\text{mL-tissue}^*$					
	0.5	1	3	6	24	72時間
胆汁	39.1	144.0	—	372.1	466.8	66.7
尿	4.16	17.9	—	6.32	1.46	—
血液	2.04	2.94	3.73	0.28	0.07	—
腎皮質	16.7	10.6	11.1	3.04	0.31	—
腎髄質	3.43	7.87	7.32	1.29	0.26	—
肝	12.6	7.93	6.99	1.66	0.21	—
肺	2.02	2.71	1.97	0.26	0.07	—
筋肉	0.63	0.73	0.50	0.10	0.03	—
脳	0.12	0.16	0.19	0.05	n.d.***	—
脾	—**	0.96	0.72	—	—	—

\*：ブメタニド相当量（2回の実験の平均） \*\*：試料採取不可 \*\*\*：not detected

## 5. 代謝

## (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ>

代謝部位：肝臓及び腸管

代謝経路：イヌ（ビーグル、雄）に<sup>14</sup>C標識ブメタニド7.43mg/kgを経口投与し、投与6時間後の全身オートラジオグラフィ用凍結標本を作成し、膀胱内尿、胆のう内胆汁、腸管内容物につきTLC（薄層クロマトグラフィ）にて代謝物の分離を行い、オートラジオグラムを作成した。その結果、尿中には未変化体のブメタニドのみが、また胆汁中には抱合体（glusulase処理でブメタニドと同一スポットに移行することより推定）が主で、未変化体は僅かに認められた。

腸管内容物は、腸の上、中、下部に大別して検討した結果、腸上部では抱合体が主であるのに対し、中部から下部にかけては抱合体の減少に伴い未変化体が著明に増加した。

## VII. 薬物動態に関する項目

胆汁中に排泄されたブメタニドの抱合体は腸内を下部に移行する過程で脱抱合反応を受け大部分がブメタニドとなるものと推定される<sup>31)</sup>。

### (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

<参考：外国人及び動物データ>

ヒト及びラットの尿中代謝物の同定により、両種においてブメタニドの代謝は N-ブチル側鎖の酸化に限定されているように考えられた<sup>32)</sup>。

### (3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排 泄<sup>11)</sup>

### (1)排泄部位及び経路

「VII. 6. (3)排泄速度」参照

### (2)排泄率

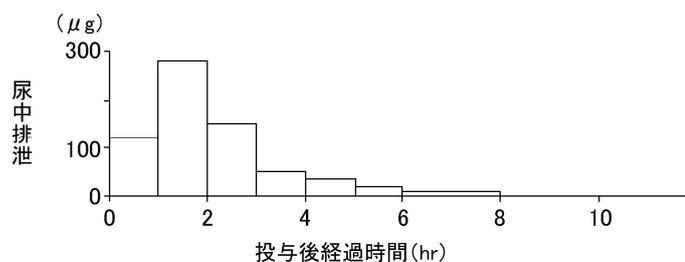
「VII. 6. (3)排泄速度」参照

### (3)排泄速度

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人に <sup>14</sup>C 標識ブメタニド 1.15mg (15.5 $\mu$ Ci) を経口投与し、尿中排泄を測定した結果は次図に示すとおりである。



ブメタニドの経口投与による尿中排泄

尿中 <sup>14</sup>C 放射活性の 24 時間までの回収率は投与量の 65% であり、糞中回収率は 72 時間までに 18% である<sup>11)</sup>。

## 7. トランスポーターに関する情報

ブメタニドは、OAT3 選択的基質であることが示唆されている (*in vitro*)<sup>33)</sup>。

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

1. 肝性昏睡の患者 [血中アンモニア濃度を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。]
2. 体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者 [電解質失調を促進させるおそれがある。]
3. 無尿の患者 [有効循環血液量が減少し、糸球体ろ過率の低下のため尿素窒素が上昇することがある。]

解説：1. 肝性昏睡は血中アンモニア値の上昇が起因因子の一つとして考えられている。利尿剤投与時の急激な利尿は血中電解質平衡の失調をきたし、低カリウム血症、低クロール性アルカローシスを引き起こす。低カリウム血症では体内の総カリウム量も減少しており細胞内は比較的酸性に細胞外液はアルカリ性に傾き、アンモニアの細胞内レベルを上げる。他方アルカローシスは、腎の尿細管上皮中でつくられるアンモニアの尿中への排泄を少なくするので、腎静脈へのアンモニアの放出が増加し血中アンモニア値が上昇する。従って血中アンモニア値の上昇は肝性昏睡の患者では症状の悪化の危険がある。

2. 本剤は  $\text{Na}^+$  の再吸収を抑制するためと、循環血漿量低下による ADH (antidiuretic hormone: 抗利尿ホルモン) の分泌亢進が水の再吸収を促進し、低ナトリウム血症をきたす。また、 $\text{Na}^+$  の再吸収抑制のため、遠位尿細管中の  $\text{Na}^+$  が増加し、 $\text{Na}^+$  と  $\text{K}^+$  の交換が高まり、 $\text{K}^+$  の排泄が増加し低カリウム血症をきたすと考えられる。体液中のナトリウム・カリウムの減少している患者では電解質失調が促進される危険がある。

3. 無尿の患者では腎障害を有するとともに高窒素血症を伴うことが多く、又は電解質失調を伴うことも考えられる。一方、利尿剤投与により  $\text{Na}^+$  と体液の喪失を生じた場合には有効循環血液量が減少し、糸球体ろ過率の低下のため尿素窒素が上昇することがあるので禁忌としている。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 進行した肝硬変症の患者 [肝性昏睡を誘発することがある。]
- (2) 重篤な肝障害のある患者 [低カリウム血症等の電解質失調を起こすことがある。]
- (3) 重篤な腎障害のある患者 [急激な体液の減少を伴う腎血流量の低下をもたらす、尿素窒素が上昇することがある。]
- (4) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者 [痛風の素因を有する患者では高尿酸血症の発現に伴い、痛風発作を誘発することがある。糖尿病の患者では、インスリンの分泌低下及び低カリウム血症による糖利用障害のため耐糖能の低下が発現し、糖尿病を悪化させることがある。]
- (5) 下痢、嘔吐のある患者 [体液量が減少していることがあるので、更に脱水症状や、低ナトリウム血症を招くことがある。]
- (6) 利尿剤の連続投与を受けている患者 [体液量の減少又は電解質平衡の失調等を起こしている可能性がある。]

解説：(1) 肝硬変の患者では低カリウム血症をみることが多く、利尿剤の投与により更に電解質失調が進行し、肝性昏睡を誘発する危険がある。

(2) 重篤な肝障害を有する患者に利尿剤を使用する場合、血清電解質の変動（特に低カリウム血症）、合併症（特に肝性昏睡）などに注意する必要がある。低カリウム血症等の電解質失調を起こすことがある。

(3) 本剤は腎疾患の患者にもすぐれた利尿効果が認められているが、利尿剤投与による急激な体液の減少に伴う腎血流量の低下をもたらす、尿素窒素が上昇することがある。

(4) 痛風の素因を有する患者：ループ利尿剤では高尿酸血症の発現が知られており、発生機序としては、細胞外液の減少により尿酸の近位尿細管での再吸収が促進されるためとも、利尿剤が弱酸性であるので近位尿細管での尿酸分泌と拮抗して排泄が障害されるためともいわれている。高尿酸血症は痛風の既往歴あるいは家族素因を有するものでは痛風発作を誘発するので注意を要する。  
糖尿病を合併する患者：インスリンの分泌低下及び低カリウム血症による糖利用障害のため耐糖能の低下が発現し、糖尿病を悪化させることがある。

(5) 下痢、嘔吐のある患者では体液量の減少していることがあるので、強力な利尿作用により更に脱水症状や低ナトリウム血症を招くことがある。

(6) 利尿剤の投与を受けている患者では、体液量の減少又は電解質平衡の失調等を起こしている可能性があるため、更に強力な利尿作用を有する本剤を投与する場合には注意が必要である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、**電解質平衡失調、脱水**に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。
- (2) 連用する場合、**電解質失調**があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。

解説：本剤はヘンレループの上行脚でNa<sup>+</sup>の再吸収を抑制して利尿作用を示すループ利尿剤に属し、利尿作用が非常に強力かつ速効的であることを特徴としている。この急激な利尿作用により患者個々の状態により電解質平衡失調や脱水があらわれることがあるので、

- (1) 少量から投与を開始して患者の状態をみながら徐々に増量する。
- (2) 定期的に検査を行うなどの注意が必要である。

## 7. 相互作用

## (1)併用禁忌とその理由

該当しない

## (2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン アドレナリン、 ノルアドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、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ている。
降圧剤	降圧作用を増強するおそれがある。	本剤はナトリウムの再吸収を抑制する。
第8脳神経障害を起こすおそれのあるアミノグリコシド系抗生物質 ストレプトマイシン、 カナマイシン等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は不明であるが、動物実験（モルモット、ウサギ）で、カナマイシンとの併用により蝸牛の有毛細胞の障害が、また、動物実験（ウサギ）で、カナマイシンとの併用により腎障害が発現したとの報告がある。
セフェム系（セファロスポリン系及びセファマイシン系）抗生物質	腎障害を増強するおそれがある。	機序不明
ジギタリス製剤 ジギトキシン、 ジゴキシン等	心臓に対する作用を増強するおそれがある。	本剤はカリウムを欠乏させ、ジギタリスの毒性を増大させると考えられている。また、ジゴキシンの腎クリアランスを減少させる。利尿剤によるマグネシウム欠乏も同様である。
糖質副腎皮質ホルモン剤、 ACTH ヒドロコルチゾン等	過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。	両剤ともカリウムを消失させる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	利尿作用を減弱することがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤によるプロスタグランジン生合成阻害によりナトリウム排泄が低下するためと考えられる。
リチウム 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすことがある。	リチウムの再吸収が促進され、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。

## 8. 副作用

## (1)副作用の概要

<p>4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）</p> <p>668施設、総症例8,742例中、副作用が報告されたのは576例（6.59%）であり、その主なものは脱力・倦怠感（1.45%）、筋肉痛（0.66%）、悪心・嘔気（0.61%）等であった。</p> <p style="text-align: right;">[新開発医薬品の副作用のまとめ（その39）<sup>34</sup>]</p>
--

## (2)重大な副作用と初期症状

<p>4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>脱水症状（0.10%）：脱水症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
---

(3)その他の副作用

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(2) その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>			発疹、皮膚そう痒感	
代謝異常 <sup>注2)</sup>	低ナトリウム血症・低カリウム血症・低クロール性アルカローシス等の電解質失調、高尿酸血症	高尿素窒素血症	高血糖症	
消化器		悪心、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、腹痛、下痢		
精神神経系		耳鳴・難聴ないしその悪化、眩暈、ふらつき	手指の振戦、頭痛	知覚異常
その他	脱力・倦怠感	口渇、筋肉痛、動悸	筋痙攣、心窩部痛、糖尿、好酸球増多、関節痛	

注1) 投与を中止すること。

注2) 減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧<sup>34,35)</sup>

対象	時期	承認時までの調査	承認時以降の調査(～昭和54年6月9日)	計
調査施設数 ①		55	延 613	565 (延 668)
調査症例数 ②		926	7,716	8,742
副作用発現症例数 ③		146	430	576
副作用発現件数 ④		273	704	977
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)		15.77	5.57	6.59

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
代謝異常	173 (18.7)	247 (3.20)	420 (4.80)
低ナトリウム血症	11 (1.19)	26 (0.34)	37 (0.42)
低カリウム血症	18 (1.94)	100 (1.30)	118 (1.35)
低クロール血症	14 (1.51)	13 (0.17)	27 (0.31)
アルカローシス	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ヘマトクリット上昇	5 (0.54)	2 (0.03)	7 (0.08)
血糖上昇	2 (0.22)	2 (0.03)	4 (0.05)
糖尿	—	2 (0.03)	2 (0.02)
糖代謝異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
痛風の悪化	1 (0.11)	2 (0.03)	3 (0.03)
尿酸上昇	57 (6.16)	69 (0.89)	126 (1.44)
コレステロール上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN 上昇	48 (5.18)	16 (0.21)	64 (0.73)
BUN 減少	2 (0.22)	—	2 (0.02)
アルカリホスファターゼ上昇	4 (0.43)	—	4 (0.05)
クレアチニン減少	3 (0.32)	—	3 (0.03)
クレアチニン増加	6 (0.65)	2 (0.03)	8 (0.09)
血清アミラーゼ上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脱水症状	—	9 (0.12)	9 (0.10)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.22)	—	2 (0.02)
過敏症	—	12 (0.16)	12 (0.14)
皮膚そう痒感	—	6 (0.08)	6 (0.07)
発疹	—	6 (0.08)	6 (0.07)
消化器	29 (3.13)	130 (1.68)	159 (1.82)
悪心・嘔気	10 (1.08)	43 (0.56)	53 (0.61)
嘔吐	1 (0.11)	14 (0.18)	15 (0.17)
食欲不振	8 (0.86)	30 (0.39)	38 (0.43)
胃部不快感	5 (0.54)	18 (0.23)	23 (0.26)
腹痛	3 (0.32)	13 (0.17)	16 (0.18)
下痢	1 (0.11)	10 (0.13)	11 (0.13)
便秘	—	2 (0.03)	2 (0.02)
噯気*	1 (0.11)	—	1 (0.01)
精神・神経系	19 (2.05)	80 (1.04)	99 (1.13)
耳鳴	2 (0.22)	2 (0.03)	4 (0.05)
難聴(悪化)	1 (0.11)	11 (0.14)	12 (0.14)
眩暈	3 (0.32)	23 (0.30)	26 (0.30)
ふらつき	1 (0.11)	24 (0.31)	25 (0.29)
立ちくらみ	1 (0.11)	—	1 (0.01)
手指振せん	—	7 (0.09)	7 (0.08)
手指・足のしびれ	2 (0.22)	8 (0.10)	10 (0.11)
末梢神経炎	1 (0.11)	—	1 (0.01)
口唇の肥厚感	1 (0.11)	—	1 (0.01)
不眠	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
落ちつきがなくなる	1 (0.11)	—	1 (0.01)
頭痛	—	3 (0.04)	3 (0.03)
視力異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
意識障害の悪化	5 (0.54)	—	5 (0.06)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
循環器	6 (0.65)	10 (0.13)	16 (0.18)
動悸	5 (0.54)	9 (0.12)	14 (0.16)
上室性期外収縮	1 (0.11)	—	1 (0.01)
息切れ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
その他	46 (4.97)	225 (2.92)	271 (3.10)
脱力・倦怠感	22 (2.38)	105 (1.36)	127 (1.45)
口渇	13 (1.40)	33 (0.43)	46 (0.53)
関節痛	—	5 (0.07)	5 (0.06)
筋肉痛	3 (0.32)	55 (0.71)	58 (0.66)
四肢のつれ	3 (0.32)	7 (0.09)	10 (0.11)
痙攣（眼瞼・腓腹筋）	—	6 (0.08)	6 (0.07)
心窩部痛	3 (0.32)	1 (0.01)	4 (0.05)
心窩部重圧感	1 (0.11)	—	1 (0.01)
足指疼痛発作	1 (0.11)	—	1 (0.01)
筋硬直感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
好酸球増多	—	2 (0.03)	2 (0.02)
尿意頻回	—	2 (0.03)	2 (0.02)
乏尿	—	2 (0.03)	2 (0.02)
残尿感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
蛋白尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
熱感	—	2 (0.03)	2 (0.03)
発熱	—	1 (0.01)	1 (0.01)
悪感	—	1 (0.01)	1 (0.01)

\* あいき、おくび。出典：厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.43

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

4. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

(2) その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>			発疹、皮膚そう痒感	

注1) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

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

- (1) 高齢者では急激な利尿は血漿量の減少をきたし、脱水、低血圧等による立ちくらみ、めまい、失神等を起こすことがある。
- (2) 特に心疾患等で浮腫のある高齢者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮をきたし、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- (3) 高齢者では、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

## 11. 小児等への投与

該当資料なし

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

## ＜参考：外国人データ＞

15～40mg のブメタニドを経口投与した慢性腎不全の患者 2 例に服用 4 時間後に筋肉痛が発現した。ブメタニドの服用量と関係があるように考えられたとの報告がある<sup>36)</sup>。

治療法：肝不全、腎臓病、クロール欠乏という状態の患者を除き、特殊な治療を要求しない。対症療法を行う。低カリウム血症の現れた患者には高カリウム濃度の食事を与える。

## 14. 適用上の注意

## 7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

## 15. その他の注意

該当しない

## 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

神経系、循環器系、消化器系等に対する作用はほとんど認められない。

分類	試験項目	動物	投与量	投与経路	試験法・試験結果
中枢神経系	自動運動量に対する作用	マウス	1, 3, 10, 30 mg/kg	p.o.	1~30mg/kg で、総運動量（投与後 2 時間）に有意の変化なし
	一般行動に対する作用	マウス	3, 10, 30mg/kg	p.o.	3~30mg/kg で一般行動に影響なし
	筋共同運動に対する作用	マウス	3, 10, 30mg/kg	p.o.	1. 回転棒順応性：3~30mg/kg で回転棒順応に対する作用なし 2. 垂直網順応性：3~30mg/kg で垂直網順応に対する作用なし
	抗痙攣作用	マウス	3, 10, 30mg/kg	p.o.	1. Bemegride 痙攣：3~30mg/kg で抗痙攣作用なし 2. 電撃痙攣：3~30mg/kg で抗痙攣作用なし
	麻酔増強作用	マウス	3, 10, 30mg/kg	p.o.	3~30mg/kg でチオペンタール麻酔増強作用なし
	体温に対する作用	ウサギ	0.02, 0.1, 1.0 mg/kg 0.01, 0.1, 1.0 mg/kg	p.o. i.v.	0.02~1.0mg/kg (p.o.) 又は 0.01~1.0mg/kg (i.v.) で体温に対する影響なし
	脳波に対する作用	ラット ネコ ウサギ	30mg/kg	p.o.	1. 慢性電極植込みラット 30mg/kg で脳波上特に異常なし 2. ネコ Encephalé isolé 標本 30mg/kg で脳波上特に異常なし 3. 慢性電極植込みウサギ 30mg/kg で脳波上特に異常なし
	視覚系に対する作用	ネコ	30mg/kg	p.o.	フラッシュライトにより視束交叉から記録された誘発電位及び視束交叉刺入電極からの電気刺激により視覚領皮質から記録した誘発電位に変化なし
	脊髄反射に対する作用	ネコ	1, 10, 30mg/kg	p.o.	下位脊髄ネコ標本において、1~30mg/kg で単シナプス反射、多シナプス反射に変化なし
呼吸及び心脈管系	呼吸、血圧、心拍数、心電図に対する作用	麻酔イヌ	0.03, 0.1, 0.3, 1.0 mg/kg	i.v.	1. 呼吸 0.1~1.0mg/kg で投与後をピークとする一過性の呼吸頻度の増加（15.3~21.5 回/分）を認めたが、0.03mg/kg では変化なし 2. 血圧 0.1~1.0mg/kg で投与直後をピークとして収縮期圧、拡張期圧、平均血圧の低下（8~33%）を認めたが、0.1mg/kg では投与 3 分後、0.3mg/kg では投与 30 分後にほぼ回復。1.0mg/kg では 30 分後に投与前の約 90%まで回復した 3. 心拍数 0.1~1.0mg/kg で一過性に 11~21%減少したが、いずれも 5~10 分後に回復 4. 心電図 1.0mg/kg で PQ、QT 間隔の延長（4~20%）を一過性に認めたが、期外収縮や房室ブロックは全く認められなかった
		ネコ	30mg/kg	p.o.	1. Encephalé isolé 標本 30mg/kg で血圧、心拍数及び呼気中炭酸ガス濃度にほとんど変化なし 2. 除脳固縮ネコ 30mg/kg で自発呼吸及び血圧にほとんど影響なし
	血流量に対する作用	麻酔イヌ	0.1, 0.3, 1.0 mg/kg	i.v.	1. 腎動脈血流量 0.1~1.0mg/kg で体血圧減少の影響によると思われる一過性の減少後、増加に転じたが（10~15%増加）約 20 分後には投与前に復した 2. 股動脈血流量 0.1~0.3mg/kg では腎動脈血流量と同一の傾向を示したが 1.0mg/kg では 30 分以上増加（4%増加）が持続した
	血管に対する作用	麻酔イヌ	0.1, 0.5, 1.0mg	i.a.	腎動脈には 0.1, 0.5mg、股動脈には 1mg 動注したが血流量の増加は、いずれも 5%以下であり、Ach10µg 動注時に比し、わずかな変化であった

分類	試験項目	動物	投与量	投与経路	試験法・試験結果
消化器系	摘出臓器に対する作用	モルモット		<i>in vitro</i>	1. 摘出モルモット回腸及び精囊 Magnus 法で $1 \times 10^{-4}$ g/mL で回腸標本の軽度の緊張度減少と運動振幅減少がみられたが、 $3 \times 10^{-5}$ g/mL では影響なし。また $1 \times 10^{-4}$ g/mL で Ach、ヒスタミン、セロトニン、ニコチン、ブラジキニンによる収縮に拮抗しない。精囊標本でアドレナリン収縮に $1 \times 10^{-4}$ g/mL で拮抗しない 2. 摘出モルモット子宮 Magnus 法で $1 \times 10^{-4}$ g/mL で子宮運動に影響なし
	便秘作用	マウス	0.1, 1, 3mg/kg 1,10,100mg/kg	i.v. p.o.	硫酸バリウム法で静注時には 3mg/kg、経口投与時には 100mg/kg においてのみ有意の硫酸バリウムの排泄時間の延長を認めた ( $p < 0.01$ )
	胃酸分泌に対する作用	ラット	10, 30, 100 mg/kg	p.o.	Shay rat 法で試験したところ、30~100mg/kg で有意の胃液分泌抑制作用を示したが ( $p < 0.01$ )、10mg/kg では影響なし
末梢神経系・その他	局所麻酔作用	モルモット	0.05%注射液を 0.2mL(点眼)、 又は 0.25mL (i.d.)	点眼 i.d.	1. 表面麻酔作用：角膜刺激法でブメタニド注射液 (0.05%) には表面麻酔作用なし 2. 浸潤麻酔作用：丘疹法でブメタニド注射液 (0.05%) には、浸潤麻酔作用なし
	局所刺激作用	モルモット ラット ウサギ	0.05%注射液を 0.1mL(i.d.)、 0.5mL(s.c.)、 又は 1mL(i.m.)	i.d. s.c. i.m.	1. モルモット色素透過性試験でブメタニド注射液 (0.05%) には皮内注で局所刺激性なし 2. ラットではブメタニド注射液 (0.05%) を皮下注した場合の局所刺激性は市販フロセミド注射液 (2%) より軽度であった 3. ウサギではブメタニド注射液 (0.05%) を筋注した場合の局所刺激性は市販フロセミド注射液 (2%) より軽度であった
	溶血作用	ヒト		<i>in vitro</i>	ヒト新鮮血を用いての溶血性試験でブメタニド注射液 (0.05%) には溶血作用なし
	抗浮腫作用	ラット	1,10,100mg/kg	p.o.	カラゲニン浮腫法で 100mg/kg においてのみ有意の浮腫抑制作用を示した ( $p < 0.05$ )
	瞳孔に対する作用	ラット	1,10,100mg/kg	p.o.	1~100mg/kg で瞳孔に対する作用なし
	神経-筋接合部に対する作用	マウス		<i>in vitro</i>	マウス横隔膜神経筋標本に対し $9.1 \times 10^{-5}$ g/mL の高濃度で作用なし

(社内資料)

## (4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1)単回投与毒性試験

急性毒性 (LD<sub>50</sub> 値)<sup>37)</sup>

RFVL 系マウス (5 週齢) 及び Wistar-Imamichi 系ラット (6 週齢) に単回投与後 7 日間観察時の死亡率から Litchfield-Wilcoxon 法に従い算出されたブメタニドの LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg) は下表のとおりである。

マウス、ラット急性毒性 LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg) (1 群 10 匹)

動物種	性	投与経路			
		経口#	静脈内##	皮下#	腹腔内##
マウス	雄	4,678	>50*	1,820	>50
	雌	4,624	>50*	1,660	>50
ラット	雄	>6,000*	>25*	>2,000*	>30
	雌	>6,000*	>25*	>2,000*	>30

注：\* 投与可能最大量を投与したが死亡例はみられなかった。

# 0.5%トラガント末懸濁液

## 0.05%溶液で投与

(社内資料)

(2)反復投与毒性試験

亜急性毒性<sup>37)</sup>

1) ラット 5 週間連続腹腔内投与試験 (2.5、5、10、15、20mg/kg)

ラット (Wistar-Imamichi 系、雌雄、1 群 10 匹) に本剤 2.5、5、10、15、20mg/kg を 5 週間連続腹腔内に投与し、その毒性を検討した。その結果一般状態、体重変化、臓器重量、血液学的検査、臨床化学的検査及び病理組織学的検査においていずれも本剤に基因する著変は認められなかった。

2) イヌ 5 週間連続経口投与試験 (0.1、1.0、2.0mg/kg)

イヌ (ビーグル、雌雄、1 群 3 匹) に本剤 0.1、1.0、2.0mg/kg を 5 週間連続経口投与し、その毒性を検討した。なお電解質補給として、鈣塩を与え、水は自由に飲ませた。

一般状態：1.0、2.0mg/kg 群に横臥及び著しい硬い糞便の排出がみられたが、0.1mg/kg 群及び対照群ではいずれも著変はみられなかった。

体重変化：いずれの薬剤投与群でも減少傾向を示し、特に投与量により差が認められ、高用量群で著明であった。

血液所見：1.0、2.0mg/kg 群で投与 1~2 週目に赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値が高値を示した。これは尿量の増加に伴う脱水状態により血液が濃縮したためと考えられる。また 1.0、2.0mg/kg 群に BUN の上昇及び K、Cl 量の低下がみられた。

腎機能検査：PSP (phenolsulfonphthalein:フェノールスルホンフタレイン) 試験を投与 4 週目に行い投与前値と比較したところ、1.0、2.0mg/kg 群で低値を示したが、0.1mg/kg 群には異常は認められなかった。

病理組織学的所見：1.0、2.0mg/kg 群 (雌雄) の腎に尿細管上皮細胞の萎縮と管腔の拡張等、尿細管の障害を主とする変化が認められた。

3) イヌ 5 週間連続静脈内投与試験 (0.1、0.3、0.9mg/kg)

イヌ (ビーグル、雌雄、1 群 3 匹) に本剤 1 日 1 回 0.1、0.3、0.9mg/kg を 5 週間連続静脈内に投与し、その毒性を検討した。

一般状態：0.3、0.9mg/kg 群に横臥する例がみられた。

体重変化：0.9mg/kg 群にのみ体重増加抑制が認められた。

血液所見：0.9mg/kg 群に BUN の上昇、K、Na 量の低下が投与初期にみられた。

腎機能検査：0.3、0.9mg/kg 群に投与 4 週目の PSP 試験でやや低い値がみられたが、0.1mg/kg 群では異常はみられなかった。

病理組織所見：0.9mg/kg 群 (雌雄) の腎に尿細管上皮細胞の萎縮、管腔の拡張及び狭窄が中等度に観察され 0.3mg/kg 群にも軽度に認められた。

回復試験：上記 0.3、0.9mg/kg 群に認められた変化、特に腎における変化につき、投与終了後 3 週間にわたりその回復を調べたところ、休薬により回復可能なものであり、組織学的所見に認められた変化は利尿剤の多量連続投与による強調された薬理作用の結果に基づくもので、本剤の直接の腎毒性でないことが示唆された。

慢性毒性<sup>37)</sup>

1) ラット 26 週間連続経口投与試験 (0.5、1、2、10、50mg/kg)

ラット (Wistar-Imamichi 系、雌雄、1 群 10 匹) に本剤 1 日 1 回 0.5、1、2、10、50mg/kg を 26 週間連続経口投与し慢性毒性を検討した。50mg/kg 群 (雌) に若干の体重増加抑制傾向が認められたが有意差はなく、その他一般状態、血液所見、臓器重量及び病理組織所見に異常は認められなかった。

2) ラット 26 週間連続腹腔内投与試験 (2.5、5、10、15、20mg/kg)

ラット (Wistar-Imamichi 系、雌雄、1 群 10 匹) に本剤 1 日 1 回 2.5、5、10、15、20mg/kg を腹腔内に

26 週間連続投与し慢性毒性を検討した。全ての投与群で一般状態、血液所見、臓器重量、病理組織所見等、全ての検査項目において対照群に比して著変は認められなかった。

### (3)生殖発生毒性試験

#### 1) マウス、ラット器官形成期投与試験<sup>37)</sup>

(経口：0.4、4、40、50、100mg/kg、静脈内：0.25、0.5、1、2mg/kg)

経口投与：RFVL系マウスで0.4、4、40、100mg/kg、Wistar-Imamichi系ラットで0.4、4、50mg/kgを器官形成期（マウス：妊娠7～12日、ラット：妊娠9～14日）に1日1回6日間反復投与し、胚、胎児、胎児の骨格系、生後発育に及ぼす影響を検討した結果、いずれも催奇形性は認められなかった。

静脈内投与：マウス、ラットに本剤1日1回0.25、0.5、1、2mg/kgを器官形成期に6日間投与しその催奇形性を検討した結果、本剤による影響は認められなかった。

#### 2) ラット周産期及び授乳期投与試験（経口：0.5、5、50mg/kg、静脈内：0.1、0.5、2mg/kg）<sup>37)</sup>

Wistar-Imamichi系ラットに本剤1日1回0.5、5、50mg/kgを経口、また1日1回0.1、0.5、2mg/kgを静脈内にそれぞれ妊娠17日から分娩後21日目まで授乳期間中連日投与し、母動物について一般状態、死亡率、体重変化、摂取量、分娩・哺育率、児動物について外形、骨格、生後の一般状態・体重変化、生後分化日齢・臍開口日齢、8週齢時の解剖所見、生殖能などにつき検討した。その結果、経口投与50mg/kg群に母動物の分娩時までの体重、摂取量がやや抑制されたほかには母・児動物いずれも有害な影響は全く認められなかった。

### (4)その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

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：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

遮光、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

ルネトロン錠 1mg （PTP）200錠

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：ルネトロン注射液 0.5mg

同 効 薬：フロセミド、トラセミド等

### 9. 国際誕生年月日

不明

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年3月27日（販売名変更による）

注：旧販売名：ルネトロン錠 承認年月日：1976年4月8日

承 認 番 号：22000AMX01497

## 11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 14. 再審査期間

該当しない

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ルネトロン錠 1mg	1026924010203	2139004F1040	620007146

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 木下康民ほか：医学のあゆみ 1974;91(2):80-89
- 2) 加藤克己ほか：薬理と治療 1975;3(7):1260-1292
- 3) 加藤暎一ほか：薬理と治療 1974;2(2):194-198
- 4) 浦壁重治ほか：臨床と研究 1974;51(6):1661-1667
- 5) 木下康民ほか：薬理と治療 1974;2(2):213-223
- 6) 古川 浩ほか：薬理と治療 1974;2(6):935-942
- 7) 浅野 泰ほか：薬理と治療 1974;2(4):597-604
- 8) Howlett MR, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1990;38(6):583-586
- 9) Lau HSH, et al. : Clin Pharmacol Ther 1986;39(6):635-645
- 10) Bailie GR, et al. : Clin Pharmacokinet 1987;12(6):440-443
- 11) Davies DL, et al. : Clin Pharmacol Ther 1974;15(2):141-155
- 12) 和田孝雄ほか：臨床と研究 1976;53(6):1884-1893
- 13) Tuzel IH and Nutley NJ : J Clin Pharmacol 1981;21(11-12 Part2):615-619
- 14) Oberbauer R, et al. : Clin Pharmacol Ther 1995;57(1):42-51
- 15) Ostergaard EH, et al. : Arzneimittelforschung 1972;22(1):66-72
- 16) 東尾尚宏：大阪市立大学医学雑誌 1974;23(7-9):297-306
- 17) Murdoch WR and Auld WHR : Postgrad Med J 1975;51(591):10-14
- 18) Yagi N, et al. : Biol Pharm Bull 1999;22(3):275-280
- 19) Yagi N, et al. : Biol Pharm Bull 1993;16(11):1124-1129
- 20) Halladay SC, et al. : Clin Pharmacol Ther 1977;22(2):179-187
- 21) Pentikainen PJ, et al. : Br J Clin Pharmacol 1977;4(1):39-44
- 22) McCrindle JL, et al. : Br J Clin Pharmacol 1996;42(6):743-746
- 23) Marcantonio LA, et al. : J Pharmacokinet Biopharm 1982;10(4):393-409
- 24) Dixon WR, et al. : J Pharm Sci 1976;65(5):701-704
- 25) Halstenson CE and Matzke GR : Drug Intell Clin Pharm 1983;17(11):786-797
- 26) Walker PC, et al. : Dev Pharmacol Ther 1989;12(1):13-18
- 27) Flamenbaum W and Friedman R : Pharmacotherapy 1982;2(4):213-222
- 28) Turmen T, et al. : J Clin Pharmacol 1982;22(11-12):551-556
- 29) Martindale: The Extra Pharmacopoeia (The Royal Pharmaceutical Society) 31<sup>st</sup> edition 1996:836-837
- 30) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10th ed. 2001:1932, The McGraw-Hill
- 31) Shindo H, et al. : Radioisotopes 1979;28(12):745-750
- 32) Schwartz MA : J Clin Pharmacol 1981;21(11-12 Part2):555-563
- 33) Hasannejad H, et al. : J Pharmacol Exp Ther 2004;308(3):1021-1029
- 34) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.43 1980:86-89
- 35) 日本医事新報 1980;2933:113-114
- 36) Cuthbert MF : Postgrad Med J 1975;51(Suppl 6):51-53
- 37) 増田 裕ほか：三共研究所年報 1973;25:110-128

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

医療用医薬品品質情報集 No.17 2003, 日本公定書協会

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

ブメタニド製剤は、米国、カナダ、オーストラリア、フランス等、世界各国で広く発売されている。

(Martindale 39th ed. 2017)

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類、オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
FDA:Pregnancy Category	C (BUMETANIDE -bumetanide tablet, Eon Labs, Inc., 2016年9月)	1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks 2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans
オーストラリア分類基準	C (Burinex 1mg Tablets, CSL Limited, 2015年1月)	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」**

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

## 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (BUMETANIDE -bumetanide tablet, Eon Labs, Inc., 2016年9月)	<p><b>Pediatric Pharmacology:</b></p> <p>Elimination of bumetanide appears to be considerably slower in neonatal patients compared with adults, possibly because of immature renal and hepatobiliary function in this population. Small pharmacokinetic studies of intravenous bumetanide in preterm and full-term neonates with respiratory disorders have reported an apparent half-life of approximately 6 hours with a range up to 15 hours and a serum clearance ranging from 0.2 to 1.1 mL/min/kg. In a population of neonates receiving bumetanide for volume overload, mean serum clearance rates were 2.17 mL/min/kg in patients less than 2 months of age and 3.8 mL/min/kg in patients aged 2 to 6 months. Mean serum half-life of bumetanide was 2.5 hours and 1.5 hours in patients aged less than 2 months and those aged 2 to 6 months, respectively. Elimination half-life decreased considerably during the first month of life, from a mean of approximately 6 hours at birth to approximately 2.4 hours at 1 month of age.</p> <p>In preterm neonates, mean serum concentrations following a single 0.05 mg/kg dose ranged from 126 mcg/L at 1 hour to 57 mcg/L at 8 hours. In another study, mean serum concentrations following a single 0.05 mg/kg dose were 338 ng/mL at 30 minutes and 176 ng/mL after 4 hours. A single dose of 0.1 mg/kg produced mean serum levels of 314 ng/mL at 1 hour, and 195 ng/mL at 6 hours. Mean volume of distribution in neonates and infants has been reported to range from 0.26 L/kg to 0.39 L/kg.</p> <p>The degree of protein binding of bumetanide in cord sera from healthy neonates was approximately 97%, suggesting the potential for bilirubin displacement. A study using pooled sera from critically ill neonates found that bumetanide at concentrations of 0.5 to 50 mcg/mL, but not 0.25 mcg/mL, caused a linear increase in unbound bilirubin concentrations.</p> <p>In 56 infants aged 4 days to 6 months, bumetanide doses ranging from 0.005 mg/kg to 0.1 mg/kg were studied for pharmacodynamic effect. Peak bumetanide excretion rates increased linearly with increasing doses of drug. Maximal diuretic effect was observed at a bumetanide excretion rate of about 7 mcg/kg/hr, corresponding to doses of 0.035 to 0.040 mg/kg. Higher doses produced a higher bumetanide excretion rate but no increase in diuretic effect. Urine flow rate peaked during the first hour after drug administration in 80% of patients and by 3 hours in all patients.</p> <p><b>Pediatric Use:</b></p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 have not been established.</p> <p><i>In vitro</i> studies using pooled sera from critically ill neonates have shown bumetanide to be a potent displacer of bilirubin (see CLINICAL PHARMACOLOGY: Pediatric Pharmacology). The administration of bumetanide could present a particular concern if given to critically ill or jaundiced neonates at risk for kernicterus.</p>

本邦における使用上の注意には、小児等に関する記載はない。

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132