

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

ループ利尿剤

トラセミド錠

ルプ・ラック[®]錠4mgルプ・ラック[®]錠8mgLUPRAC[®] Tablets

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	錠4mg：1錠中にトラセミド4mgを含有 錠8mg：1錠中にトラセミド8mgを含有
一般名	和名：トラセミド 洋名：Torasemide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：1999年3月12日 薬価基準収載年月日：1999年8月13日 販売開始年月日：1999年12月6日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 発 売：富士フイルム富山化学株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター 電話番号 0120-502-620 〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル ホームページ：https://fftc.fujifilm.co.jp/

本IFは2022年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(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て、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報

等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F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、I F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、I F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

I F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。I F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I F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、I F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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	21
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 製品の治療学的特性	6	2. 薬理作用	21
3. 製品の製剤学的特性	6		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	6	VII. 薬物動態に関する項目	22
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	7	1. 血中濃度の推移	22
6. RMPの概要	7	2. 薬物速度論的パラメータ	23
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
II. 名称に関する項目	8	4. 吸収	23
1. 販売名	8	5. 分布	24
2. 一般名	8	6. 代謝	25
3. 構造式又は示性式	8	7. 排泄	27
4. 分子式及び分子量	8	8. トランスポーターに関する情報	28
5. 化学名（命名法）又は本質	8	9. 透析等による除去率	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	9	10. 特定の背景を有する患者	28
		11. その他	29
III. 有効成分に関する項目	10		
1. 物理化学的性質	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	1. 警告内容とその理由	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	12	2. 禁忌内容とその理由	30
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
IV. 製剤に関する項目	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
1. 剤形	13	5. 重要な基本的注意とその理由	31
2. 製剤の組成	13	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	14	7. 相互作用	35
4. 力価	14	8. 副作用	38
5. 混入する可能性のある夾雑物	14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	10. 過量投与	42
7. 調製法及び溶解後の安定性	14	11. 適用上の注意	42
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	12. その他の注意	43
9. 溶出性	14		
10. 容器・包装	15	IX. 非臨床試験に関する項目	44
11. 別途提供される資材類	15	1. 薬理試験	44
12. その他	15	2. 毒性試験	45
V. 治療に関する項目	16	X. 管理的事項に関する項目	47
1. 効能又は効果	16	1. 規制区分	47
2. 効能又は効果に関連する注意	16	2. 有効期間	47
3. 用法及び用量	16		
4. 用法及び用量に関連する注意	16		
5. 臨床成績	17		

3. 包装状態での貯法	47
4. 取扱い上の注意	47
5. 患者向け資材	47
6. 同一成分・同効薬	47
7. 国際誕生年月日	47
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	47
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	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	48
14. 保険給付上の注意	48
X I . 文献	49
1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	50
X II . 参考資料	51
1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	52
X III . 備考	54
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	54
2. その他の関連資料	54

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はクリスチャン社（ベルギー）において開発されたループ利尿剤である。

本剤の有効成分であるトラセミドは、1973年ベルギーの Delarge が、アニリノピリジンカルボン酸系化合物の構造活性相関から、利尿活性を有する化合物を発見し、その後のスクリーニング試験でトラセミドが選択された。

1979年クリスチャン社（ベルギー）でトラセミドの第Ⅰ相臨床試験が開始され、その後ベーリンガー・マンハイム社（ドイツ）にて本格的な開発研究が行われた。本剤は、1987年にベルギーで初めて承認されて以来、浮腫及び（又は）高血圧の治療薬としてドイツ、アメリカ、イギリスなど世界 27 カ国で承認されている（2004年3月時点の調査）。

本邦では、吉富製薬㈱（現：田辺三菱製薬㈱）とロシュ・ダイアグノスティクス㈱により1988年に第Ⅰ相臨床試験が、1989年から第Ⅱ相臨床試験が、さらに1992年から各種浮腫性疾患に対する第Ⅲ相臨床試験がそれぞれ開始され、有効性、安全性並びに有用性が確認された。この結果をふまえて、1994年6月に製造承認申請が行われ1999年3月に承認を取得し発売するに至った。

市販後の使用成績調査及び特別調査を実施し、再審査申請を行った結果、2010年3月に薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

1) 用量依存的な利尿作用を有する（ラット）。（「Ⅵ. 2. (2) 1) 利尿作用」の項参照）

本剤の効力は類薬フロセミドに比較して、利尿作用で約10～30倍、抗浮腫作用で約10倍強力である。

2) 本剤の血中濃度半減期は約2時間で、利尿作用は約6～8時間持続する。（「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

3) 尿中ナトリウム／カリウム比が高い（ラット）。（「Ⅵ. 2. (2) 1) 利尿作用」の項参照）

本剤は抗アルドステロン作用を有しており、他のループ利尿剤と比較して尿中へのカリウム排泄量が軽減されていることから、尿中ナトリウム／カリウム比が高い。

4) 重大な副作用として、肝機能障害、黄疸、血小板減少、低カリウム血症、高カリウム血症があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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

(2022年12月時点)

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 :

ルプラック錠 4mg

ルプラック錠 8mg

(2) 洋名 :

LUPRAC TAB.4mg

LUPRAC TAB.8mg

(3) 名称の由来 :

ループ利尿剤 (loop diuretic) の L、P、U、R、C と一般名トラセミド (Torasemide) の A の組合わせに由来。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

トラセミド (JAN)

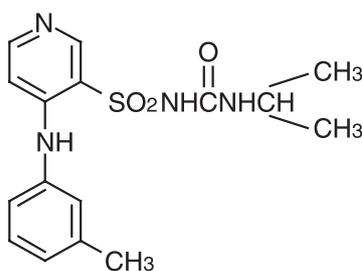
(2) 洋名 (命名法) :

Torasemide (JAN、INN)

(3) ステム (s t e m) :

-semide : 利尿薬、フロセミド誘導体

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子量 : C₁₆H₂₀N₄O₃S

分子式 : 348.43

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-(1-methylethylaminocarbonyl)-4-(3-methylphenylamino)-3-pyridinesulfonamide
[IUPAC]

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
GJ-1090（開発記号）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末である¹⁾。

(2) 溶解性：

メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、アセトン、クロロホルム又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

トラセミドの各種溶媒に対する溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日局による表現
メタノール	310~420	溶けにくい
エタノール(95)	840~910	溶けにくい
アセトン	2,650~3,000	極めて溶けにくい
クロロホルム	2,900~3,300	極めて溶けにくい
アセトニトリル	6,300~6,600	極めて溶けにくい
水	10,000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10,000 以上	ほとんど溶けない

トラセミドの各種 pH に対する溶解性¹⁾

pH	溶解性 (µg/mL)
1.12	3,579
2.00	571.2
2.93	187.7
3.92	139.9
4.94	135.4
5.94	145.4
6.92	275.5
7.65	895.3
8.17	2,705
8.47	5,586

(3) 吸湿性：

トラセミドを 25℃、75%RH、7 日間保存し、試料の重量変化を測定した結果、トラセミドの重量変化率は 0.1%未満で、吸湿性及び潮解性は認められなかった¹⁾。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：159~164℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa = 7.13（滴定法）¹⁾

(6) 分配係数：

pH3.7～5.7 で有機相に最も良く分配した¹⁾。

pH	1.69	2.75	3.72	4.70	5.71	6.70	7.16	7.74	8.77	9.63	10.32	11.74
分配係数	3.00	7.46	9.52	10.96	9.78	5.00	3.09	1.77	1.15	1.17	1.24	1.28

(7) その他の主な示性値：

旋光性：旋光性はない¹⁾

紫外吸収スペクトル：メタノール溶液中では波長 288nm、pH9.6 の緩衝液中では波長 282nm にそれぞれ吸収の極大を示す¹⁾。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

〈各種条件下での安定性〉

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	60℃、暗所	透明ガラス びーカー (開放)	0、20、40、60 日	液体クロマトグラフィーにおいて、類縁物質の経時的な増加傾向が認められたが、その増加程度はわずかで、保存期間を通じて類縁物質の合計で 0.1%以下であった。また、薄層クロマトグラフィー（逆送条件）において、保存後 40 日又は 60 日より、新たな分解生成物のスポットが 1 個認められた。定量成績を含めて、その他の測定項目に変化はみられなかった。
	25℃、 90%RH、暗所	透明ガラス びーカー (開放)	0、20、40、60 日	保存期間を通じて、いずれの測定項目も規格内であった。
	室温、 蛍光灯照射下 1600lux	透明ガラス シャーレ (開放)	0、14、28、42 日	保存期間を通じて、いずれの測定項目も規格内であった。
長期保存 試験	25℃、 75%RH、暗所	気密容器 (二重ポリエチ レン袋)	0、3、6、9、12、 18、24、30、36 ヵ月	性状、類縁物質、定量及びその他の測定項目を含めて、いずれも規格内であった。
加速試験	40℃、 75%RH、暗所	気密容器 (二重ポリエチ レン袋)	0、2、4、6 ヵ月	性状、類縁物質、定量及びその他の測定項目を含めて、いずれも規格内であった。

〈強制分解による生成物〉

トラセミドは、200℃、5 時間でほぼ完全に分解した。これを薄層クロマトグラフィー (TLC) により分析した結果、2 種類の分解生成物が約 90%と、ジイソプロピルウレアが約 5%及びイソプロピルアミンが約 4%認められた。

熱 (40℃、12 週間及び 70℃、12 週間)、光 (約 5000lux、7 日間) 及び湿度 (40℃、80%RH、12 週間及び 70℃、80%RH、12 週間) 条件下で保存した試料につき TLC により分析したところ、分解物の増加は認められなかった。また、トラセミドの酸、アルカリ溶液の熱 (70℃、4 時間) 及び水溶液の光 (約 9000lux、11 日間) 条件下でも分解物の増加は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・ 呈色反応（トラセミドのピリジン環の確認。日局「ニコチン酸」の確認試験を準用）
- ・ 沈殿反応（日局「フロセミド」の確認試験を準用）
- ・ 紫外吸収スペクトル：285～288nm に吸収の極大を示す。
- ・ 赤外吸収スペクトル：波数 3352cm^{-1} 、 3280cm^{-1} 、 1697cm^{-1} 、 1404cm^{-1} 、 1143cm^{-1} 及び 901cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- ・ 粉末 X 線回折：結晶性であることを示す特徴的な回折パターンを示す。

定量法

- ・ 電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別：

白色の素錠（割線入り）

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	ルブラック錠 4mg			ルブラック錠 8mg		
性状・剤形	白色の素錠（割線入り）					
外形						
識別コード	Y-LU4			Y-LU8		
サイズ	直径 (mm) 7.0	厚さ (mm) 2.8	重量 (mg) 120	直径 (mm) 7.5	厚さ (mm) 3.1	重量 (mg) 150

7.5 150

(3) 識別コード：

ルブラック錠 4mg：Y-LU4

ルブラック錠 8mg：Y-LU8

(4) 製剤の物性：

硬度：4mg 錠 59N（平均値）

8mg 錠 52N（平均値）

(5) その他：

該当資料なし

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	ルブラック錠 4mg	ルブラック錠 8mg
有効成分 (1錠中)	トラセミド	
	4mg	8mg
添加剤	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

主な類縁物質として、4-(3-methylphenylamino)-3-pyridinesulfonamide がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
苛酷試験	60℃、暗所	透明ガラス容器 (開放)	0、20、40、60 日	保存期間を通じて変化しなかった。加熱により乾燥減量は低下したが、錠剤の硬度、崩壊試験及び溶出試験の結果に変化はなく安定であった。
	25℃、 90%RH、暗所	透明ガラス容器 (開放)	0、20、40、60 日	20 日保存後には、加湿による乾燥減量値の増加と、錠剤硬度の低下がみられたが、その他の測定項目については 60 日保存後も開始時と比較して変化は認められなかった。
	室温、 蛍光灯照射下 1600lux	透明ガラス容器 (開放)	0、14、28、42 日	保存期間を通じて規格内であった。
長期保存 試験	25℃、 75%RH、暗所	PTP 包装／アル ミ外装	0、3、6、9、12、 18、24、30、36 ヵ月	すべての測定項目において規格内であった。
加速試験	40℃、 75%RH、暗所	PTP 包装／アル ミ外装	0、2、4、6 ヵ月	類縁物質のわずかな増加が認められたが、試験期間を通じて増加の程度は 0.2～0.3%であった。その他の測定項目に変化はみられなかった。

〈バラ包装での安定性〉

PTP 包装／アルミ外装及びポリエチレン瓶（シリカゲル入り）の包装形態の異なる 2 種類を 60℃、100%RH で 30 日間保存して安定性を比較したところ特に違いは認められず、ポリエチレン瓶（シリカゲル入り）は PTP 包装／アルミ外袋と同等の安定性を有しているものと考えられる。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部「トラセミド錠」の溶出試験に従う。

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：

該当資料なし

(2) 包装：

〈ルブラック錠 4mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、500錠 [ボトル (バラ、乾燥剤入り)]

〈ルブラック錠 8mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]、500錠 [ボトル (バラ、乾燥剤入り)]

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 容器の材質：

- ・ PTP包装：PTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）したものをアルミニウム箔ラミネートで密封して紙箱に入れている。
- ・ バラ包装：ポリエチレン製の瓶（シリカゲル入り）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 心性浮腫
- 腎性浮腫
- 肝性浮腫

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

6. 用法及び用量

通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4～8mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

健康成人男子にトラセミド錠の2～20mgを単回投与した結果、トラセミドのC_{max}、AUCは用量依存的に増大した。また、薬物動態に及ぼす食事の影響は認められず、尿量にも食事の影響は認められなかった(8mg単回経口投与)。(「V. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照) 各種浮腫性疾患に対し、1日1回2mg又は4mgを開始用量とし、最高用量を16mgとした漸増法による試験において、有効性及び安全性を総合的に評価した結果、臨床用量範囲は4～16mgと推定された。更に、1日1回4mg又は8mgを開始用量とし、各々2倍に増量する漸増法で至適用量範囲を検討した結果、累積全般改善度及び副作用発現率より1日1回4～8mgを至適用量範囲と決定した。また、長期投与試験においてトラセミド錠(2～16mg)が6週～24週間投与されたが、臨床上特に問題となる副作用は認められなかった。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

浮腫性疾患を対象とした本薬の前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験について、原疾患別(腎性浮腫、心性浮腫、肝性浮腫)の累積有効率及び安全率を集計した結果、トラセミドの浮腫性疾患に対する臨床用量における原疾患別累積有効率及び安全率には大きな差異がなかったことから、原疾患別に投与量を調節する必要性は低いと考えられた。

以上より、用法及び用量を「通常、成人にはトラセミドとして、1日1回4～8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験：

第 I 相試験では、健康成人男子を対象としての単回及び反復投与が行われ、本剤の安全性が確認された。また、食事の影響についても検討され、食事の有無にかかわらず薬物動態及び安全性に問題のないことが確認された。

第 I 相試験の概要^{2, 3)}

項目	単回投与試験	反復投与試験
目的	単回投与時の安全性、薬力学的及び薬物動態学的検討	反復投与時の安全性、薬力学的及び薬物動態学的検討
対象	健康成人男子 (20 例)	健康成人男子 (5 例)
試験方法	オープン試験	
使用薬剤	トラセミド 1mg 錠、5mg 錠	トラセミド 5mg 錠、プラセボ錠
投与方法	空腹時に 2mg、5mg、10mg、20mg を単回経口投与	5mg を 1 日 1 回、朝食後に 5 日間反復経口投与 コントロール日：トラセミド錠投与開始前日に プラセボ錠を投与
試験成績	異常所見及び臨床検査値の異常変動として、5mg 投与の 2 例に頭痛、10mg 投与の 1 例に頭痛、悪心、20mg 投与の 1 例に尿量増加に伴う体重減少、めまい、悪心、脱力・倦怠感、立ちくらみ、他の 1 例に頭痛、頭重感が観察されたが、いずれも一過性であった。また 20mg 投与の他の 1 例に GPT の軽度上昇が認められたが、1 週間後に正常に復した。尿量、尿中 Na 量が投与量に伴って増加した。 Cmax、AUC は用量依存的に増加したが、投与 24 時間以内に血中濃度は検出限界以下になった。尿中への排泄も 24 時間以内にほぼ終了した。	異常所見及び臨床検査値の異常変動として、頭痛が 2 例に観察されたが、プラセボ投与時も発現しており、また一過性であった。その内の 1 例に GPT の軽度上昇が認められたが、最終投与翌日には正常域に復した。 尿量は投与 1 日目に最大となり、その後、漸減したが、5 日目でも有意な増加を示した。蓄積性は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1 日 1 回 4～8mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

第 I 相試験（食事の影響）の概要⁴⁾

目的	単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響
対象	健康成人男子 (6 例)
試験方法	オープン試験
使用薬剤	トラセミド 8mg 錠
投与方法	3 例ずつの 2 群にわけ、クロスオーバー法で 8mg を空腹時又は朝食後に単回経口投与
試験成績	食事の摂取によって Tmax に遅延が認められるものの、AUC、Cmax、T _{1/2} に差はなかった。尿量及び尿中 Na 量にも差はなかった。 自覚症状及び臨床検査値の異常変動は観察されなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1 日 1 回 4～8mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

また、臨床薬理試験として単回投与試験（血清カリウム濃度に及ぼす影響）ならびに重症腎障害患者における薬物動態試験を行った。その結果は次表のとおりであった。

V. 治療に関する項目

単独投与試験（血清カリウム濃度に及ぼす影響）の概要⁵⁾

目的	浮腫性疾患（心疾患）患者を対象としてトラセミド錠の単回投与時の血清カリウム濃度に及ぼす影響を既存のループ利尿剤及びスピロラクトン製剤を併用した場合と比較検討
対象	浮腫性疾患（心疾患）患者で、利尿剤投与が適当と考えられる患者（35例）
試験方法	オープン試験
使用薬剤	トラセミド 2mg 錠、4mg 錠、8mg 錠
投与方法	観察Ⅰ期：既存のループ利尿剤を4週間投与 観察Ⅱ期：既存のループ利尿剤とスピロラクトン製剤を4週間投与 治療期：トラセミド錠を患者の病態に応じて2mg、4mg、8mg、16mgのいずれかの投与量で1日1回4週間投与
試験成績	既存のループ利尿剤の4週間投与（観察Ⅰ期）により、血清カリウム濃度は有意に低下した。さらに、スピロラクトン製剤の4週間の併用（観察Ⅱ期）により有意な上昇を認めた。その後、トラセミド錠単独投与に変更し4週間投与（治療期）したが、血清カリウム濃度は有意な変動を認めなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4～8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

薬物動態試験（重症腎障害患者）の概要⁶⁾

目的	浮腫性疾患（腎疾患）患者におけるトラセミド錠反復投与時の薬物動態、有効性、安全性及び有用性を検討
対象	血清クレアチニン濃度が1.5mg/dL以上4.0mg/dL以下の浮腫性疾患（腎疾患）患者（7例）
試験方法	オープン試験
使用薬剤	トラセミド 8mg 錠
投与方法	1日1回、1錠（8mg）を6日間投与
試験成績	重症腎障害患者に対し、本剤を反復投与しても、薬物動態学的な面から薬物の蓄積性は認められず、軽度な改善効果が得られた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4～8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 用量反応探索試験：

前期第Ⅱ相試験では、第Ⅰ相試験成績をもとに2、4、8、16mg1日1回投与の漸増法で各種浮腫性疾患を対象に実施された。その成績から、本剤は、浮腫性疾患に対し2～16mgの範囲内で浮腫の程度、体重、腹囲は改善され、利尿作用には用量依存性が認められた⁷⁾。

前期第Ⅱ相試験の概要

目的	各種浮腫性疾患に対するトラセミド錠の有効性、安全性及び有用性を検討するとともに、用法・用量を推定する。
対象	心疾患、腎疾患、肝疾患及びその他の疾患により浮腫あるいは腹水が認められ利尿剤投与が適当と考えられる患者（41例）
試験方法	オープン試験
使用薬剤	トラセミド 1mg 錠、4mg 錠
投与方法	初回投与量は2mg又は4mgとし漸増法による治験を行う（最高用量は16mgとする）。1日1回朝食30分後に投与し、浮腫が消失あるいは病態が軽減するまで投与を続けることを原則とする。ただし、最長投与期間は20日間とする。 (漸増スケジュール) 投与開始から3±1日毎に改善度、安全度及び有用度の判定を行い、効果不十分でかつ忍容性が良好と判断される場合には増量する。
試験成績	全般改善度：累積全般改善度（中等度改善以上）において、増量効果が認められた。 安全度：最終投与量別安全率は2mgで83.3%、4mgで92.3%、8mgで100.0%、16mgで60.0%であった。 有用度：累積有用率（有用以上）において、増量効果が認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4～8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相試験では、至適用法・用量の検索を目的として、4、8、16mg1日1回投与による有用性を検討した。試験では電話法で無作為に4mg開始群と8mg開始群に分け、効果不十分の場合には2倍に増量して各用量別の改善率を検討した。その成績から、本剤は1日8mg投与が至適用量と推定された⁸⁾。

第Ⅱ相試験（用量設定試験）の概要

目的	浮腫性疾患に対するトラセミド錠の有効性、安全性及び有用性を検討するとともに至適用量を検討する。
対象	心疾患、腎疾患、肝疾患及びその他の疾患により浮腫が認められ、利尿剤投与が適当と考えられる患者（142例）
試験方法	オープン試験（電話法による無作為割付）
使用薬剤	トラセミド4mg錠、8mg錠
投与方法	観察期：電話登録にて4mg開始群又は8mg開始群に無作為割付を行う。 治療期：4mg又は8mgを1日1回朝食30分後に投与する。各投与量で3日間治療しても浮腫の程度が軽減しない場合は投与量を2倍に増量する。
投与期間	観察期：2～3日間。ただし患者の状態によりやむを得ない場合は1日間の観察でも良いこととする。 治療期：6日間。ただし投与中に浮腫が消失あるいは病態が改善し、利尿剤投与の必要がなくなった場合は、6日以内に投与を終了しても良いこととする。
試験成績	全般改善度：累積全般改善率（中等度改善以上）は4mg開始群では4mgで54.4%（31/57）、8mgまでで73.7%（42/57）であった。8mg開始群では8mgで73.2%（41/56）、16mgまでで76.8%（43/56）であり、4mgから8mgで増量効果が認められた。 安全性：各用量とも安全と評価されたものは82.6%～89.5%であった。 有用度：累積有用度（有用以上）は4mg開始群では4mgで54.4%（31/57）、8mgまでで73.7%（42/57）であった。8mg開始群では8mgで73.2%（41/56）、16mgまでで78.6%（44/56）であり、4mgから8mgで増量効果が認められた。 副作用：副作用は125例中7例に認められた。いずれも重篤なものではなく全て投与完了となった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4～8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

比較試験

二重盲検比較試験（浮腫性疾患）において本剤の有用性が認められている⁹⁾。

2) 安全性試験：

長期投与試験では、後期第Ⅱ相試験において効果が認められ安全性に問題のなかった症例（39例）にトラセミド錠（2～16mg）が6週～24週間投与されたが、臨床上特に問題となる副作用は認められなかった¹⁰⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4～8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(5) 患者・病態別試験：

70歳以上の高齢者を対象とした一般臨床試験において、高齢者浮腫性疾患に対する本剤の有用性が示された¹¹⁾。

V. 治療に関する項目

高齢者試験の概要

目的	高齢者浮腫性疾患に対するトラセミド錠の有効性、安全性及び有用性を検討する。
対象	心疾患、腎疾患、肝疾患及びその他の疾患により浮腫又は腹水が認められ利尿剤投与が適当と考えられる 70 歳以上の患者（13 例）
試験方法	オープン試験
使用薬剤	トラセミド 2mg 錠、4mg 錠、8mg 錠
投与方法	1 日 1 回朝食後投与（2 週間） 4mg から投与を開始し、浮腫の程度、病態及び忍容性を考慮し、2mg、4mg、8mg、16mg のいずれかの用量で適宜増減する。利尿剤投与の必要が無くなった場合は、2 週間以内に投与を終了してもよい。
試験成績	全般改善度（中等度改善以上）：84.6%（11/13） 安全率：69.2%（9/13） 有用度（有用以上）：84.6%（11/13）

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1 日 1 回 4～8mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(6) 治療的使用：

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

① 使用成績調査：

収集目標症例数を 3,000 例とし中央登録方式で実施し、3,257 例を収集した。安全性評価対象 3,160 例中、副作用は 91 例（2.88%）122 件であった。有効性評価対象 2,901 例における有効率^{*}は、心性浮腫 90.2%（1,884/2,089）、腎性浮腫 84.1%（397/472）、肝性浮腫 83.8%（232/277）であった。

※有効率は改善度（改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能）のうち、「軽度改善」以上を有効として算出した。

② 特別調査：

小児を対象とした特別調査では、203 例を収集した。安全性評価対象 186 例中、副作用は 6 例（3.23%）7 件であった。

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：

臨床効果

浮腫患者 287 例を対象とした本剤 1 日 1 回投与の臨床試験（二重盲検比較試験を含む）を実施した。その臨床成績は次のとおりであった^{5~11)}。

疾患	有効例数／効果判定例数	有効率（%）
心性浮腫	79／94	84.0
腎性浮腫	73／105	69.5
肝性浮腫	66／88	75.0
計	218／287	76.0

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フロセミド、アゾセミド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

ループ（ヘンレ係蹄の上行脚）尿細管における電解質の再吸収抑制による利尿作用を示す。
 〈作用機序〉

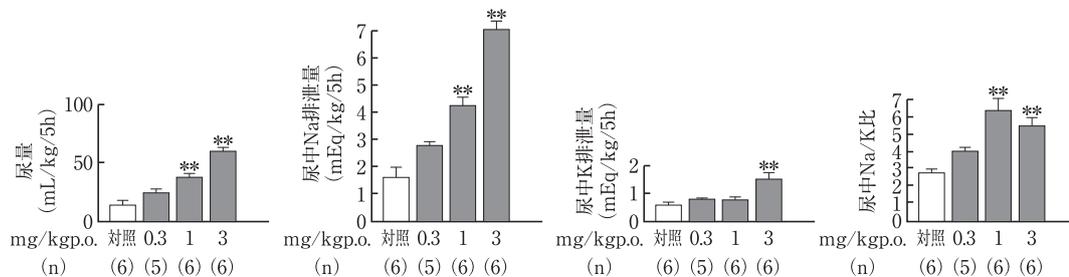
麻酔イヌの腎クリアランス試験¹²⁾、ストップフロー試験¹²⁾、ラットマイクロパンクチャー試験¹³⁾及びウサギマイクロパーフュージョン試験¹⁴⁾の結果から、他のループ利尿剤と同様にヘンレ係蹄の上行脚における電解質の再吸収抑制による利尿作用を示す。また、ラット腎細胞質画分における、受容体結合の阻害による抗アルドステロン作用が認められた¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 利尿作用^{16~18)}

正常血圧ラット、高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット、病態モデル動物（一側腎摘出後デオキシコルチコステロン酢酸塩皮下投与一食塩負荷高血圧ラット及び肝硬変ラット）において、トラセミド0.3、1、3mg/kgの単回経口投与により用量依存的な利尿作用を示した。

また、正常ラットにおけるトラセミドの尿中Na/K比改善効果は、1、3mg/kgの単回経口投与で既存のループ利尿剤と抗アルドステロン剤を併用した場合とほぼ同等の作用を示した。



(平均±標準誤差, **p<0.01, 対 対照, ANOVA, Dunnett's Method)

トラセミドの正常ラットにおける利尿作用

2) 抗浮腫作用

ラットにトラセミド0.3~10mg/kgの単回経口投与したとき、カラゲニン足蹠浮腫、カラゲニン胸膜炎及びヒスタミン誘発毛細血管透過性の亢進を用量依存的に抑制した¹⁹⁾。また、麻酔イヌのうっ血性急性心不全モデルにおいて、トラセミド0.3mg/kgの静脈内投与により、病態の進行を抑制した²⁰⁾。

(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：

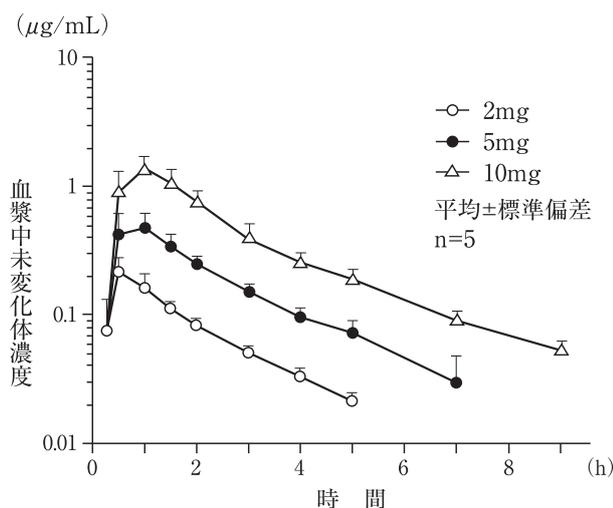
1) 単回投与

健康成人にトラセミド 2、5、10mg を空腹時に単回投与したとき、投与後約 1 時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は約 2 時間であった²⁾。

投与量(mg)	投与条件	Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax(h)	T _{1/2β} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
2	1mg \times 2	0.23 \pm 0.04	0.6 \pm 0.2	2.0 \pm 0.8	0.45 \pm 0.05
5	5mg \times 1	0.48 \pm 0.14	0.8 \pm 0.3	2.4 \pm 0.6	1.28 \pm 0.32
10	5mg \times 2	1.40 \pm 0.26	0.9 \pm 0.2	2.2 \pm 0.4	3.55 \pm 0.52

平均 \pm 標準偏差、n = 5

* 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4~8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。



健康成人男子に空腹時単回投与したときの用量別血漿中未変化体濃度推移

2) 反復投与

健康成人にトラセミド 5mg を 1 日 1 回 5 日間食後に反復投与し、投与 1 日目と 5 日目を比較したところ薬物動態パラメータに差はなく、反復投与による血漿中への蓄積性はないものと考えられる³⁾。

投与日	Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax(h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
1 日目	0.47 \pm 0.09	1.7 \pm 0.8	2.5 \pm 0.9	1.71 \pm 0.24
5 日目	0.51 \pm 0.12	1.8 \pm 0.7	2.6 \pm 0.9	1.67 \pm 0.31

平均 \pm 標準偏差、n = 5

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

食事の影響

健康成人男子 6 例にトラセミド 8mg 錠をクロスオーバー法で単回経口投与したとき、食後投与時には未変化体の T_{max} の遅延が認められたが、その他の薬物動態パラメータは変化せず、食事の影響は少なかった⁴⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

<参考>外国人でのデータ（トラセミド錠 5mg を 1 回経口投与した時の腎クリアランス）
 $CL_r(mL/min)$ ：若年者（ 11.7 ± 3.5 ）、高齢者（ 8.1 ± 2.7 ）²¹⁾

(5) 分布容積：

<参考>外国人でのデータ（静脈内投与後に算出）
 $V\beta(L)$ ：若年者（ 11.4 ± 2.96 ）、高齢者（ 13.89 ± 4.16 ）²¹⁾

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：トラセミドは胃からはほとんど吸収されず、十二指腸、小腸で吸収される。

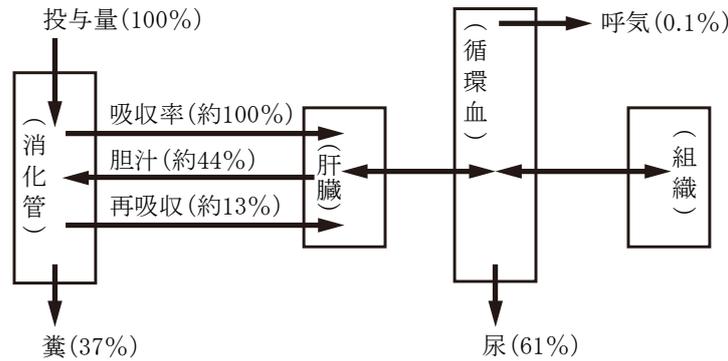
吸収率：

<参考>動物（ラット、イヌ）でのデータ

雄ラットに ^{14}C 標識トラセミドを経口投与後の血漿中未変化体の AUC は静脈内投与後の AUC に匹敵し、吸収率はほぼ 100%であった。また、イヌにおいても、経口投与後の血漿中未変化体の AUC は静脈内投与後の AUC に匹敵し、吸収率はほぼ 100%であった。したがって、トラ

VII. 薬物動態に関する項目

セミドの吸収はラット及びイヌとも非常に良好であり、初回通過効果はほとんど受けないことが示唆された²²⁾。



雄ラットにおけるトラセミドの生体内動態

バイオアベイラビリティ：

<参考>外国人でのデータ

79～91%^{a)}

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

<参考>動物（ラット）での成績

雄ラットに対して¹⁴C 標識トラセミド 0.5mg/kg の単回経口投与及び 0.5mg/kg を 1 日 1 回、14 日間反復経口投与した際の血液、血漿、脳の組織内放射能濃度は次のとおりであった²³⁾。

		¹⁴ C 標識トラセミドの濃度 (ng eq./g 又は mL)						
		30 分	1 時間	2 時間	6 時間	24 時間	72 時間	168 時間
単回投与	血液	1449±256	995±73	525±156	63±15	1±0	0±0	—
	血漿	2671±405	1828±96	1002±299	118±8	1±0	0±0	—
	脳	26±11	17±1	11±3	2±0	0±0	0±0	—
反復投与	血液	—	884±51	—	112±49	1±0	1±0	0±0
	血漿	—	1771±385	—	194±77	1±0	1±0	0±0
	脳	—	19±4	—	3±1	0±0	0±0	0±0

平均±標準偏差、n = 3

(2) 血液－胎盤関門通過性：

<参考>動物（ラット）での成績

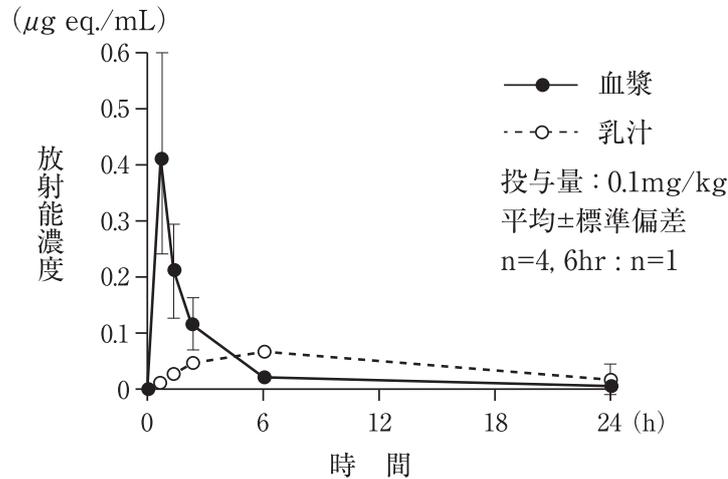
妊娠 19 日目の雌ラットに¹⁴C 標識トラセミド 0.1mg/kg を絶食下に単回経口投与したとき、胎盤及び胎児血漿中の放射能濃度は母体血漿に遅れて最高濃度に達した。各組織の最高値を比較すると、胎盤は母体血漿の約 1/7、胎児血漿は約 1/15 と低かった²³⁾。

(3) 乳汁への移行性：

動物実験（ラット）で、母乳中に移行することが認められている。

<参考>動物（ラット）での成績

分娩後 13 日目の雌ラットに、 ^{14}C 標識トラセミド 0.1mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中への放射能の移行速度は遅く、母体血漿中の T_{max} が 0.5 時間であったのに対し、乳汁中の T_{max} は 6 時間であった。乳汁中の C_{max} は母体血漿中の 1/5 以下であった²⁴⁾。



^{14}C 標識トラセミドを分娩後のラットに単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度推移

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

<参考>動物（ラット）での成績

雄ラットに ^{14}C 標識トラセミド 0.5mg/kg を絶食下に単回経口投与したとき、血漿及びほとんどの組織内放射能濃度は投与後 30 分に最高値に達した。主要臓器の中では、肝臓、腎臓に高い放射能が認められたが、いずれも血漿中濃度に比べ低く、投与後 72 時間にはほとんどの組織から消失した²³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率：

98~99%

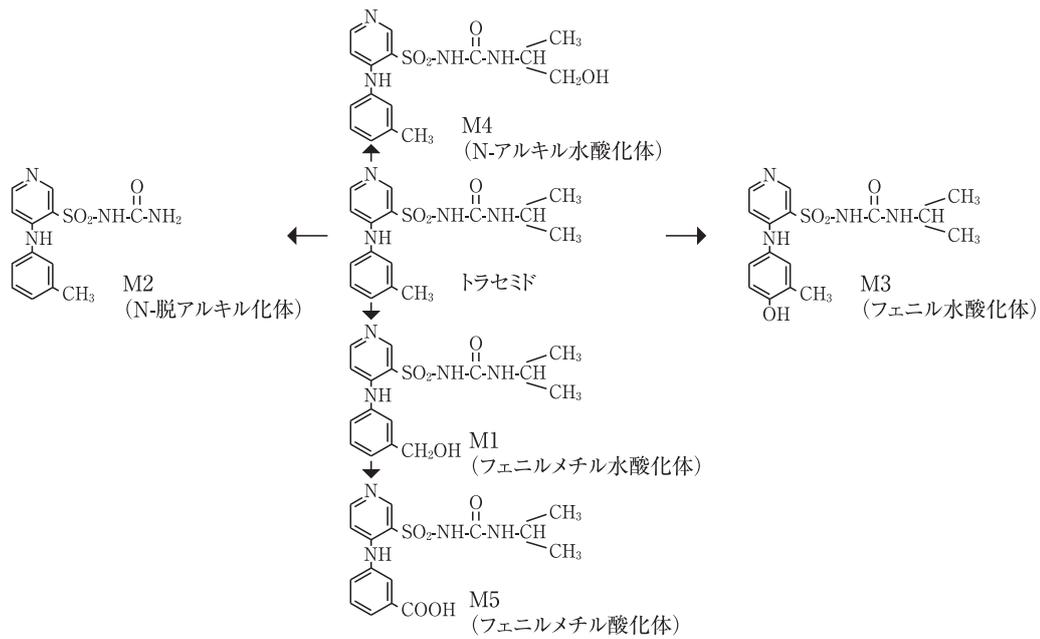
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

トラセミドはアルキル基の水酸化及び酸化、ベンゼン環の水酸化、N-脱アルキル化反応により代謝され、5 種類の代謝物が同定された。

ラットでの主代謝物はフェニルメチル水酸化体 (M1) であり、イヌでは N-脱アルキル化体 (M2) であった²⁵⁾。ヒトでは M1 を経たフェニルメチル酸化体 (M5) であった²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率：

本剤は肝臓のチトクロム P450 酵素系によって代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

＜参考＞動物（ラット、イヌ）での成績

動物（ラット、イヌ）で、初回通過効果はほとんど受けないことが示唆されている²²⁾。（「VII.

4. 吸収」の項参照）

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

健康成人にトラセミド 2～20mg を空腹時単回経口投与後 24 時間の代謝物及び未変化体の尿中排泄率は 50～80%であった²⁾。ヒトでは 3 種の代謝物が生成するが、これらの代謝物は臨床的に有意な利尿作用は発現しない。

＜参考＞動物（ラット）での成績

ラットを用いてトラセミドのヒトでの代謝物である M1（フェニルメチル水酸化体）、M3（フェニル水酸化体）及び M5（フェニルメチル酸化体）について、その薬理作用をトラセミドと比較した。

正常ラットに単回静脈内投与した場合の代謝物の利尿作用を ED₁₅₀（対照の尿量を 100%とした時、その尿量を 150%にまで増加させる用量）と比較すると、M1 がトラセミドの 0.13 倍、M3 が 3.3 倍であり、M5 に利尿作用は認められなかった。同様に正常ラットに単回経口投与した場合の代謝物の利尿作用を ED₁₅₀ で比較すると、M1 がトラセミドの 0.015 倍、M3 が 0.77 倍であり、M5 に利尿作用は認められなかった。

ラットにおけるトラセミドの代謝物の利尿作用

	静脈内投与 (n = 5~6)	経口投与 (n = 6)
	ED ₁₅₀ (mg/kg)	ED ₁₅₀ (mg/kg)
トラセミド	0.60 (1)	0.46 (1)
M1	4.6 (0.13)	31 (0.015)
M3	0.18 (3.3)	0.59 (0.77)
M5	> 100	760 (0.00061)

() 内はトラセミドを1とした時の効力を示す。

7. 排泄

排泄部位及び経路

腎排泄が主排泄経路

排泄率

1) 単回投与

健康成人にトラセミド2、5、10mgを空腹時単回経口投与したとき、24時間後の代謝物及び未変化体尿中排泄率は50~80%であった。このうち20~30%が未変化体(トラセミド)であった²⁾。

投与量 (mg)	尿中排泄率 (%)				
	未変化体	M1	M3	M5	総排泄量
2	28.1	16.0	0.7	33.8	78.6
5	19.1	7.6	0.4	23.6	50.7
10	21.4	16.4	1.0	45.7	84.4

M1：フェニルメチル水酸化体

M3：フェニル水酸化体

M5：フェニルメチル酸化体

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

*本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4~8mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

n = 5

2) 反復投与

健康成人にトラセミド5mgを1日1回、5日間食後に反復投与し、投与1日目と5日目を比較したところ、未変化体及び代謝物の尿中排泄率は反復投与期間を通じて変動しなかった³⁾。

投与日	尿中排泄率 (%)				
	未変化体	M1	M3	M5	総排泄量
1日目	16.5±1.6	11.7±3.8	0.3±0.2	33.2±9.8	61.8±13.8
5日目	13.2±0.9	11.2±2.1	0.6±0.4	34.7±6.8	59.6±8.3

M1：フェニルメチル水酸化体

M3：フェニル水酸化体

M5：フェニルメチル酸化体

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

平均±標準偏差、n = 5

VII. 薬物動態に関する項目

3) 腎・肝・心疾患患者

浮腫患者にトラセミド 8mg を 1 日 1 回食後単回経口投与し、24 時間後の尿中排泄率を検討した結果、腎疾患患者での未変化体尿中排泄率は約 15%であり、健康成人に比し有意に低下した⁸⁾。

疾患	症例数	尿中排泄率 (%)				
		未変化体	M1	M3	M5	総排泄量
腎疾患	5	14.7±5.3**	11.1±6.4	4.0±7.9	28.7±13.3	58.5±22.0*
肝疾患	7	35.1±10.9	20.0±6.9	3.0±2.2	40.0±12.1	98.1±21.3
心疾患	3	31.5±7.7	14.1±10.4	3.0±2.6	29.4±14.6	78.0±25.9
健康成人 ^{a)}	6	25.6±4.0	17.2±4.1	2.7±1.1	43.5±13.9	89.1±20.3

a) : 食後単回経口投与した時の成績⁴⁾

平均±標準偏差

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 対健康成人、ANOVA、Dunnett's Method

M1 : フェニルメチル水酸化体

M3 : フェニル水酸化体

M5 : フェニルメチル酸化体

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

<参考>動物（ラット）での成績

雌雄ラットに¹⁴C 標識トラセミド 0.5mg/kg を絶食下に単回経口投与した時、雄では投与後 24 時間までに尿中に投与量の 60.7%、糞中に 36.9%が排泄された。雌では尿中に 76.3%、糞中に 19.7%が排泄された。投与後 48 時間までに呼気中へは雄で 0.14%、雌で 0.15%とほとんど排泄されなかった²⁴⁾。

排泄速度

<参考>動物（イヌ）での成績

麻酔下でイヌにトラセミド 0.3mg/kg、フロセミド 1mg/kg を単回静脈内投与し、血漿及び尿中の薬物濃度を測定した。トラセミドの尿中排泄速度は非常に遅く、時間の経過とともに緩やかに減少し、半減期は 1.07±0.37 時間であった。それに対して、フロセミドの尿中排泄速度はトラセミドに比べて速く、また速やかに減少し、半減期は 0.26±0.05 時間であった²⁶⁾。

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

腹膜透析：該当資料なし

血液透析：血液ろ過や血液透析を受けている患者ではトラセミドは除去されないため、特に用量の調節は必要ないといわれている^{b,c)}。

直接血液灌流：該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎・肝・心疾患患者

浮腫患者にトラセミド 8mg を 1 日 1 回食後単回経口投与したとき、肝疾患及び心疾患患者では健康成人に比べ血漿中未変化体の消失半減期が長くなり、AUC が増加する傾向が認められたが、腎疾患患者では健康成人とほぼ同じであった⁸⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

疾患	症例数	Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax(h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
腎疾患	4	0.89±0.59	2.8±1.5	2.2±1.2	3.64±2.12
肝疾患	7	0.75±0.35	2.4±1.9	9.6±7.6*	7.21±3.60*
心疾患	3	0.78±0.21	1.7±0.6	5.1±5.4	7.15±6.81
健康成人 ^{a)}	6	0.95±0.23	1.6±0.2	2.4±0.8	2.47±0.18

平均±標準偏差

a) : 食後単回経口投与した時の成績⁴⁾

* : p < 0.05 対健康成人、ANOVA、Dunnett's Method

2) 高齢者における薬物動態 (外国人での成績)

アメリカにおいて、若年者 (19~28 歳) 及び高齢者 (65~83 歳) の健康成人男子にトラセミド 5mg を 1 日 1 回、8 日間反復経口投与し、初日及び 8 日目の血漿中濃度推移及び尿中排泄率を比較した。その結果、血漿中未変化体の薬物動態パラメータには高齢者と若年者で差がなかった。一方、未変化体の腎クリアランスは高齢者で低下傾向があった。未変化体の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと良好な相関関係が認められ、高齢者においては腎機能の低下により、尿中への排泄が減少したものと推定された。しかし、トラセミドの腎クリアランスは全身クリアランスの約 1/4 であるため血中薬物動態パラメータに差がなかったと考えられた²¹⁾。

若年者及び高齢者において 5mg 錠を反復投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータと未変化体の腎クリアランス (CLr)

薬物動態パラメータ	1 日目		8 日目	
	若年者	高齢者	若年者	高齢者
Cmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.53±0.11	0.56±0.07	0.55±0.13	0.61±0.09
Tmax(h)	0.96±0.14	1.04±0.40	1.13±0.31	0.96±0.35
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	1.77±0.44	1.50±0.41	1.71±0.48	1.55±0.39
CLr(mL/min)	11.7±3.5	8.1±2.7	13.2±2.7	8.6±2.6

平均±標準偏差、若年者 : n = 12、高齢者 : n = 11

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 無尿の患者

[本剤の効果が期待できない。]

2.2 肝性昏睡の患者

[9.3.1 参照]

2.3 体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者

[電解質失調を起こすおそれがある。] [11.1.3 参照]

2.4 デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者

[10.1 参照]

2.5 本剤の成分又はスルホンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

「禁忌」の項に記載の患者に本剤を投与することにより、病態を更に悪化させるおそれがあるので、同種同効薬の使用上の注意を参考にして設定した。

2.1 無尿には腎前性、腎後性及び腎性のものがあり、腎前性及び腎後性の無尿には、原因疾患の治療が優先される。

腎性の無尿の機序としては、壊死による尿細管機能の停止、すなわち尿細管内液の間質への無選択的逆拡散によって尿生成が停止するためとされている。たとえ障害を受けていないネフロンが残っていても間質性浮腫により尿細管が圧迫され、機能が正常に働かないため、本剤を投与しても効果が期待できない。

2.2 肝臓はアンモニアからの尿酸合成の主要な臓器であるため、機能が低下するとアンモニアが血中に滞留する。アンモニアは肝性昏睡を引き起こす物質の一つとされている。

ループ利尿剤は主にヘンレ係蹄上行脚における Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- の再吸収を抑制するので、 K^+ や Cl^- の排泄と同時に H^+ も排泄され、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ことがある（「VIII. 8. 副作用」の項参照）。アルカローシスでは非イオン型アンモニアが増加し、アンモニアの脳内への移行が増加することにより、肝性昏睡の症状が悪化するおそれがある。

2.3 本剤は主にヘンレ係蹄上行脚におけるナトリウムの再吸収を抑制することによりナトリウムの排泄を促進させる。本剤は抗アルドステロン作用を有するため、ナトリウムに比べカリウムの排泄が少ないとされているが、遠位尿細管で代償的なカリウムの分泌によるカリウムの排泄も考えられる。このようなことから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に投与すると、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の電解質異常を引き起こすおそれがある。

2.4 デスマプレシンは抗利尿作用により過剰な水分貯留にともなう低ナトリウム血症を引き起こしうることから、利尿作用によりナトリウムの排泄を促す本剤との併用で低ナトリウム血症の発現リスクが高まる可能性がある。また、他社情報としてデスマプレシンの国内臨床試験でチアジド系またはループ利尿剤を併用した患者に軽度の血清ナトリウム

値の低下が認められるとの報告があること、海外ではデスマプレシンとループ利尿剤が併用禁忌であることが報告されている。

- 2.5 国内における臨床試験ではショックなどの重篤な過敏症は報告されていないが、本剤の構造はスルフォンアミドに類似しているため、スルフォンアミド誘導体による過敏症を起こした患者に投与すると、過敏症を起こす可能性がある。また、一般に薬剤による過敏症を起こした患者に原因薬剤を再投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、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。[11.1.3 参照]
- 8.2 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。[11.1.3 参照]
- 8.3 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.4 夜間の休息が必要な患者には、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>

重篤な副作用等を未然に防ぐため、利尿剤共通の注意事項に準拠して設定した。

- 8.1 本剤は投与後約1時間で最高血中濃度（未変化体）に達し（健康成人での検討）、尿細管での水及び電解質の再吸収を抑制することで効果を発現する。ループ利尿剤は他の利尿剤に比べて利尿作用が強く、急激な利尿効果があらわれることがあるので、電解質失調、脱水に注意する必要がある。
- 8.2 本剤は抗アルドステロン作用を有するため、ナトリウムに比べカリウムの排泄が少ないとされているが、臨床試験において電解質失調（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）が認められている（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）ので、定期的な検査が必要である。
- 8.3 本剤は利尿作用に基づく降圧作用を有しており、これによりめまい、ふらつきがあらわれることがある。また、臨床試験において、めまい・立ちくらみ関連で10件報告されている（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）ので、高所作業に従事している人や、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する人には注意喚起が必要である。
- 8.4 夜間の排尿は、睡眠の妨げとなり、休息を必要とする場合には悪影響を与えるので、このような患者には午前中に投与することが望ましい。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>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。</p> <p>9.1.2 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者 痛風発作を起こすおそれがある。糖尿病を悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.3 下痢、嘔吐のある患者 電解質失調を起こすおそれがある。</p> <p>9.1.4 手術前の患者 [10.2 参照]</p> <p>9.1.5 減塩療法時の患者 低ナトリウム血症を起こすおそれがある。</p>
--

<解説>

「合併症・既往歴等のある患者」の項に記載の患者に本剤を投与した場合、症状の悪化を誘発するおそれがあるため、同種同効薬の使用上の注意に準拠して慎重に投与するよう設定した。

- 9.1.1 急激な利尿があらわれた場合、循環血漿量と心拍出量の低下及び血液濃縮を来す。冠硬化症や脳動脈硬化症存在下では、血漿量減少、血液濃縮により、血管閉塞（心筋梗塞、脳梗塞等の血栓症）を誘発するおそれがある。
- 9.1.2 本剤の投与により血清尿酸値の上昇を来すことがあり（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）、痛風の素因を有する患者では高尿酸血症に伴い、痛風発作を誘発するおそれがある。これは、本剤が尿細管での尿酸分泌を抑制するため、あるいは利尿の結果、体液量が減るためと考えられている。
- また、本剤の投与により高血糖を来すことがあり（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）、糖尿病患者では、耐糖能低下が発現し、糖尿病を悪化させるおそれがある。これは、本剤の投与により血清カリウム濃度が低下し、それに伴ってインスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性低下をもたらすためと考えられている。
- なお、臨床試験において血清尿酸値上昇が 52 件、空腹時血糖上昇が 2 件報告されている。
- 9.1.3 下痢、嘔吐を来している患者では、既に脱水や電解質失調を来している可能性が高く、本剤投与により電解質失調をさらに悪化させるおそれがある。
- 9.1.4 「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照
- 9.1.5 減塩療法にて体内のナトリウムの減少状態にあるところに、本剤投与によるナトリウム排泄が加わり、低ナトリウム血症を起こすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者：

<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎機能障害のある患者 腎機能障害が増悪することがある。また、排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.1 参照]</p>
--

<解説>

9.2.1 腎疾患を有する患者に本剤を投与した時の24時間後の未変化体尿中排泄率は約15%であり、健康成人に比し有意に低下したとの報告があるので、腎機能障害のある患者に投与された場合、排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。（「VII. 10. 1) 腎・肝・心疾患患者」の項参照）

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝性昏睡の患者

投与しないこと。低カリウム血症によるアルカローシスの増悪により肝性昏睡が悪化するおそれがある。[2.2 参照]

9.3.2 進行した肝硬変症のある患者

肝性昏睡を起こすおそれがある。

9.3.3 肝疾患・肝機能障害のある患者

肝性昏睡を起こすおそれがある。

<解説>

9.3 「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊娠初期又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、生後には消失する一過性の骨格異常、胎児の化骨遅延及び出生児の体重増加抑制が、また、ウサギで母体毒性が認められている^{27, 28)}。

<解説>

本剤のラットにおける器官形成期投与試験で、一過性の骨格異常（波状肋骨）が認められた²⁷⁾。これは、生後速やかに消失する可逆性のものであったが、同様の骨格異常は、同種同効薬（フロセミド、アゾセミド）においても報告されていることを踏まえ設定した。また、本剤のラット受胎能及び一般生殖試験で、胎児の化骨遅延、出生児の体重増加抑制が認められたため設定した。

妊娠の成立、出生児の分化及び生殖能力に影響は認められなかった。

なお、ラット胎児に観察された波状肋骨は、ループ利尿剤でその出現が報告されているものと同様に、出生後速やかに消失する可逆性の形態的变化であり、発生障害を示唆するものではないと判断された。

また、ウサギにおいては母体毒性が認められたが、催奇形性は認められていない^{28) , d)}。

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

分娩後 13 日目の雌ラットに対して ^{14}C 標識トラセミド 0.1mg/kg を単回経口投与した時、乳汁中の Cmax は母体血漿中の 1/5 以下であるが²⁴⁾、乳汁中に移行することが認められていることから設定した。

〔Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性〕の項参照)

(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。乳児では電解質バランスがくずれやすい。

<解説>

国内では、小児を対象とした試験は特別調査で実施したが、収集例が 203 例と少なかった。乳児は、体液調節機構が未熟であり、成人に比較して身体の構成成分の中で水分の占める割合が大きく体液異常を来しやすく、利尿剤投与により電解質のバランスを崩すおそれがある。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

次の点に注意し、少量（4mg）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。

- ・ 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。
- ・ 特に心疾患等で浮腫のある患者では急激な利尿は急速な血漿量の減少と血液濃縮を来し、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- ・ 低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれやすい。〔11.1.3 参照〕

<解説>

同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

- ・ 一般に、高齢者ではヘンレ係蹄でのナトリウム再吸収能の低下、ナトリウム保持能が障害されており、ループ利尿剤の投与により急激な利尿が起これり、血漿量が減少し、脱水、低血圧等を起こすことがある。
- ・ 急激な利尿があらわれた場合は、循環血漿量の減少と血液濃縮を来す。特に、心疾患のある高齢者では心拍出量の低下により血漿量の減少、血液濃縮が相まって心筋梗塞、脳梗塞等の血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- ・ 一般に、高齢者では電解質異常が出現しやすく、特に、低ナトリウム血症、低カリウム血症が多いとされている。これらは、高齢者ではナトリウム、カリウムの保持能が低下していること、また、老化により細胞内液が減少し、細胞外液量が相対的に増加していることや細胞膜の Na^+ 、 K^+ 、 $-\text{ATPase}$ 活性が低下しているためとされている。

尚、再審査結果では、高齢者とそれ以外において分類した際にも副作用発現率に有意差は認められなかった。

年 齢	解析対象症例数	副作用発現症例数 (%)
65 歳未満	681	20 (2.94)
65 歳以上	2,479	71 (2.86)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマプレシン 酢酸塩水和物 (ミニリンメルト) (男性における夜間多尿による夜間頻尿) [2.4 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	いずれも低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

<解説>

デスマプレシンは抗利尿作用により過剰な水分貯留にともなう低ナトリウム血症を引き起こしうることから、利尿作用によりナトリウムの排泄を促す本剤との併用で低ナトリウム血症の発現リスクが高まる可能性がある。また、他社情報としてデスマプレシンの国内臨床試験でチアジド系またはループ利尿剤を併用した患者に軽度の血清ナトリウム値の低下が認められるとの報告があること、海外ではデスマプレシンとループ利尿剤が併用禁忌であることが報告されている。

(2) 併用注意とその理由：

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
昇圧アミン (ノルアドレナリン等) [9.1.4 参照]	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるので、手術前の患者に使用する場合には、一時休薬等の処置を講ずること。	本剤が昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させるためと考えられている。
ツボクラリン及びその類似物質 (ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物) [9.1.4 参照]	麻痺作用を増強することがあるので、手術前の患者に使用する場合には、一時休薬等の処置を講ずること。	血清カリウム値の低下により、これらの薬剤の神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。
降圧剤 (ACE 阻害剤、β 遮断剤等)	併用する降圧剤の用量調節に注意する。	併用により降圧作用を増強するおそれがある。
アミノグリコシド系抗生物質 (ゲンタマイシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩等)	併用を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には、アミノグリコシド系抗生物質の血中濃度をモニターし、投与量、投与間隔を調節する。	アミノグリコシド系抗生物質の腎障害及び第 8 脳神経障害（聴力障害）を増強するおそれがある。
セファロスポリン系抗生物質	併用する場合には、慎重に投与する。	尿細管でのナトリウムの再吸収の増加に伴い、セファロスポリン系抗生物質の再吸収も増加し、腎毒性を増強するおそれがある。
ジギタリス剤 (ジギトキシン、ジゴキシン等) [11.1.3 参照]	不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値をモニターし、カリウム剤の補充を行う。	低カリウム血症を起こし、ジギタリスの心臓毒性を増強する可能性が考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH グリチルリチン製剤 [11.1.3 参照]	過剰のカリウム放出を起こすおそれがあるので、併用する場合には、慎重に投与する。	ともにカリウム排泄作用を有する。
糖尿病用剤	糖尿病用剤の作用を著しく減弱するおそれがある。	細胞内外のカリウム喪失がインスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下をもたらすと考えられている。
リチウム (炭酸リチウム)	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	リチウムの腎における再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇するおそれがある。
サリチル酸誘導体 (サリチル酸ナトリウム、アスピリン等)	サリチル酸中毒が発現するおそれがある。	腎の排泄部位において両剤の競合が起こり、サリチル酸誘導体の排泄が遅れるおそれがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 (インドメタシン等)	本剤の利尿作用が減弱されるおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成抑制による水、ナトリウム体内貯留傾向が、本剤の水、ナトリウム排泄作用に拮抗するためと考えられている。
尿酸排泄促進剤 (プロベネシド等)	尿酸排泄促進剤の尿酸排泄作用を減弱するおそれがある。	尿酸再吸収の間接的増大により、尿酸排泄促進剤の作用が抑制される。
カルバマゼピン	症候性低ナトリウム血症があらわれることがある。	ナトリウム排泄作用が増強され、低ナトリウム血症が起こる。

<解説>

本剤のアメリカ、ドイツの使用上の注意並びに同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

昇圧アミン（ノルアドレナリン等）

ループ利尿剤投与により細胞外カリウム濃度が低下すると、動脈壁血管平滑筋内の内因性昇圧物質や交感神経刺激に対する反応性が低下し、昇圧アミンの作用を減弱することがある。

ツボクラリン及びその類似物質（ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物）

ツボクラリンはアセチルコリンによる脱分極を競合的に遮断し、筋弛緩作用を示す。ループ利尿剤投与により細胞外カリウム濃度が低下すると、筋細胞の静止膜電位が増大し脱分極が起こりにくくなるため、これらの薬剤に対する反応性が増加し、神経・筋遮断作用が増強されると考えられている。

降圧剤（ACE 阻害剤、 β 遮断剤等）

本剤は利尿作用に基づく降圧作用を有しており、降圧作用が増強するおそれがある。ループ利尿剤は ACE 阻害剤、 β 遮断剤等と併用時、降圧作用が増強される。特に ACE 阻害剤併用時には著しい降圧を起こすことがあり、眠気、ふらふら感、失神をきたすこともある。また、高血圧ラットにおいて、本剤と ACE 阻害剤等の降圧剤との併用で降圧作用が増強されたとの報告がある²⁹⁾。

アミノグリコシド系抗生物質（ゲンタマイシン、アミカシン等）

腎障害の機序についてはループ利尿剤投与により循環血漿量が減少している状態では、近位尿細管でのナトリウム再吸収の増加に伴い、アミノグリコシド系抗生物質の再吸収も増加し、組織濃度が上昇するためと考えられている。

ループ利尿剤は単独でも聴覚毒性を有し、本剤においても動物実験（ネコ）で、聴覚毒性が報告されている³⁰⁾。この機序は、聴覚系末梢の内耳ラセン器の外有毛細胞に一時的に作用する薬理作用によるものと考えられている。同様に聴覚毒性を有するアミノ配糖体との

併用により、聴覚毒性が相乗的に増強されるおそれがある。聴覚毒性の増強の機序については、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の再吸収が増加し、内耳外有毛細胞内濃度も上昇するためと考えられている。また、他のループ利尿剤（フロセミド等）とアミノグリコシド系抗生物質との併用で、血清、髄液、中耳液中のアミノグリコシド系抗生物質の濃度が2倍になったとの報告がある。

セファロスポリン系抗生物質

ループ利尿剤投与により循環血漿量が減少している状態では、近位尿細管でのナトリウム再吸収の増加に伴い、セファロスポリン系抗生物質の再吸収も増加し、組織濃度が上昇、腎毒性が増強すると考えられている。

ジギタリス剤（ジギトキシン、ジゴキシン等）

ジギタリスの心筋収縮力増強作用は心筋中のカルシウム濃度に比例し、カリウム濃度に反比例する。細胞外カリウムは、ナトリウムとカリウムの出入りをコントロールしている Na^+ 、 K^+ 、 $-\text{ATPase}$ に結合部位でジギタリス配糖体と競合するので、細胞外カリウムが減少すると、より多量のジギタリスが Na^+ 、 K^+ 、 $-\text{ATPase}$ に結合し、心筋収縮力増加と不整脈が起こる。

利尿によりカリウム排泄量が増すとカリウム濃度が低下し、ジギタリスの作用が増強される。また、利尿により体内の水分を喪失させるので、当然の結果としてジギタリスの血中濃度を上昇させる。なお、健康成人男子を対象とした海外の成績³¹⁾では、本剤はジゴキシンの薬物濃度に影響しなかったとの報告があるものの、低カリウム血症等によるジギタリスの感受性増強のおそれがある。

糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）、グリチルリチン製剤

副腎皮質ホルモンは、鉱質コルチコイド（アルドステロン）作用を有するため、遠位尿細管に作用し、ナトリウムの再吸収とカリウムの尿中排泄を増加させる。また、グリチルリチン製剤はその代謝産物が鉱質コルチコイド様作用を有する。一方、ループ利尿剤の投与により、ヘンレ係蹄上行脚で、ナトリウムの再吸収を抑制することにより、ナトリウムの排泄を促進するため、遠位尿細管内のナトリウム濃度が高くなる。その結果、遠位尿細管でのナトリウムとカリウムの交換が活発となりカリウムの排泄が増大すること、及び細胞外液量の減少によりアルドステロンが増加するため低カリウム血症が生じると考えられている。従って両者の併用により、低カリウム血症の発症が助長されると考えられる。

糖尿病用剤

カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対して膵臓 β 細胞のインスリンを放出する能力の低下を起こすことが知られているため、併用する場合には、カリウム平衡に特に注意を払うべきである。細胞外のカリウム喪失がインスリン分泌抑制、末梢でのインスリン感受性の低下をもたらすと考えられている。

リチウム（炭酸リチウム）

機序は明らかではない。リチウムは主としてナトリウムと共に近位尿細管で再吸収される。ループ利尿剤投与によりナトリウムの喪失が起こると、近位尿細管でのリチウムの再吸収が促進され、リチウム中毒を起こすおそれがある。

サリチル酸誘導体（サリチル酸ナトリウム、アスピリン等）

ループ利尿剤は近位尿細管からの分泌により尿に排泄される。サリチル酸も有機酸であるので近位尿細管からの分泌により排泄される。サリチル酸とループ利尿剤を併用すると近位尿細管で競合が起こり結果的にサリチル酸の排泄が抑制され、サリチル酸中毒が起こるおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

非ステロイド系消炎鎮痛剤（インドメタシン等）

非ステロイド系消炎鎮痛剤はプロスタグランジンの合成を阻害するため、腎血流量が減少し、水・ナトリウムの体内貯留をもたらす。従って、ループ利尿剤と非ステロイド系消炎鎮痛剤を併用すると結果的にループ利尿剤の利尿作用が減弱する。

なお、海外の成績で食塩摂取制限を行った健康成人において本剤とインドメタシンの併用により利尿作用が減弱したとの報告がある⁹⁾。

尿酸排泄促進剤（プロベネシド等）

プロベネシド等の尿酸排泄促進剤は、腎の近位尿細管で尿酸の再吸収を抑制し、尿酸の尿中への排泄を増加させる。一方、利尿剤は、腎での尿酸分泌を競合的に阻害、もしくは細胞外液量の減少に伴い腎における尿酸再吸収を間接的に増大させることにより、高尿酸血症をきたすと考えられている。従って、本剤との併用により、尿酸排泄促進剤の作用が減弱されるおそれがある。

カルバマゼピン

他の利尿剤とカルバマゼピンとの併用により症候性低ナトリウム血症があらわれ、めまい、錯乱、失見当識がみられたとの報告がある。機序は明らかではないが、両剤はともにナトリウム排泄作用を有するため、併用によりその作用が増強され、低ナトリウム血症が発現するおそれがある。

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 肝機能障害（0.03%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ALPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少（頻度不明）

11.1.3 低カリウム血症、高カリウム血症（いずれも頻度不明）

血清カリウム値の異常変動に伴い、不整脈、全身倦怠感、脱力等が発現するおそれがある。[2.3、8.1、8.2、9.8、10.2 参照]

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液	血液障害（血小板数減少、白血球数減少、赤血球数減少、ヘマトクリット値減少等）		
代謝異常	電解質失調（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）、血清尿酸値上昇、高カリウム血症	血清脂質増加、高血糖症	
過敏症		発疹、そう痒	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	口渇	食欲不振、下痢、腹痛、嘔気・嘔吐、胸やけ	
肝臓	AST、ALT の上昇	γ-GTP、ALP の上昇	
腎臓	BUN、クレアチニンの上昇、頻尿		
精神神経系	頭痛、めまい	手足のしびれ、聴覚障害	
その他	倦怠感	動悸、痛風様発作、関節痛、筋痙攣、CK 上昇、LDH 上昇	女性化乳房

注) 発現頻度は、製造販売後調査の結果を含む。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度一覧表（その1）

	承認時	再審査終了時	合計
調査施設数	177	553	704
調査症例数	934	3,160	4,094
副作用発現症例数	107	91	198
副作用発現件数	153	122	275
副作用発現症例率	11.46%	2.88%	4.84%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（件数）率（%）		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	—	1 (0.03)	1 (0.02)
多発性骨髄腫	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	5 (0.54)	2 (0.06)	7 (0.17)
貧血	—	2 (0.06)	2 (0.05)
好酸球増加症	1 (0.11)	—	1 (0.02)
白血球減少症	2 (0.21)	—	2 (0.05)
血小板減少症	2 (0.21)	—	2 (0.05)
代謝および栄養障害	10 (1.07)	26 (0.82)	36 (0.88)
食欲不振	—	1 (0.03)	1 (0.02)
脱水	—	3 (0.09)	3 (0.07)
痛風	—	1 (0.03)	1 (0.02)
高血糖	—	2 (0.06)	2 (0.05)
高カリウム血症	1 (0.11)	5 (0.16)	6 (0.15)
高尿酸血症	—	7 (0.22)	7 (0.17)
低カリウム血症	9 (0.96)	9 (0.28)	18 (0.44)
精神障害	2 (0.21)	—	2 (0.05)
抑うつ気分	1 (0.11)	—	1 (0.02)
不快気分	1 (0.11)	—	1 (0.02)
神経系障害	13 (1.39)	11 (0.35)	24 (0.59)
脳梗塞	—	2 (0.06)	2 (0.05)
意識レベルの低下	—	1 (0.03)	1 (0.02)
浮動性めまい	4 (0.43)	5 (0.16)	9 (0.22)
体位性めまい	1 (0.11)	—	1 (0.02)
頭痛	7 (0.75)	1 (0.03)	8 (0.20)
感覚減退	1 (0.11)	—	1 (0.02)
筋痙攣	1 (0.11)	—	1 (0.02)
一過性脳虚血発作	—	2 (0.06)	2 (0.05)

副作用・感染症名は MedDRA（Ver.7.1）により SOC、PT にて記載し、同一症例に異なる LLT 名で同一 PT 名の副作用・感染症名がある場合は重複集計

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度一覧表（その2）

副作用等の種類	承認時	再審査終了時	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（件数）率（%）		
耳および迷路障害	2 (0.21)	1 (0.03)	3 (0.07)
メニエール病	—	1 (0.03)	1 (0.02)
耳 鳴	1 (0.11)	—	1 (0.02)
聴力低下	1 (0.11)	—	1 (0.02)
心臓障害	1 (0.11)	2 (0.06)	3 (0.07)
急性心筋梗塞	—	1 (0.03)	1 (0.02)
動 悸	1 (0.11)	—	1 (0.02)
心室性期外収縮	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血管障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
ショック	—	1 (0.03)	1 (0.02)
塞栓症	—	1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸器、胸部および縦隔障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)
咽喉乾燥	—	1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸不全	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	4 (0.43)	13 (0.41)	17 (0.42)
腹 痛	1 (0.11)	—	1 (0.02)
腹 水 ^{注1}	—	1 (0.03)	1 (0.02)
虚血性大腸炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
便 秘	—	2 (0.06)	2 (0.05)
下 痢	—	1 (0.03)	1 (0.02)
消化不良	1 (0.11)	—	1 (0.02)
胃潰瘍	—	3 (0.09)	3 (0.07)
腸管閉塞	—	1 (0.03)	1 (0.02)
悪 心	1 (0.11)	3 (0.09)	4 (0.10)
口腔内不快感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃不快感	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.05)
肝胆道系障害	—	4 (0.13)	4 (0.10)
肝機能異常	—	4 (0.13)	4 (0.10)
皮膚および皮下組織障害	—	5 (0.16)	5 (0.12)
湿 疹	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発疹(Exanthem)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
そう痒症	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発疹(Rash)	—	2 (0.06)	2 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.21)	4 (0.13)	6 (0.15)
関節痛	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.05)
筋痙攣	—	2 (0.06)	2 (0.05)
四肢痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
筋骨格硬直	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.05)
腎および尿路障害	5 (0.54)	9 (0.28)	14 (0.34)
夜間頻尿	1 (0.11)	—	1 (0.02)
頻 尿	5 (0.54)	5 (0.16)	10 (0.24)
多 尿	—	1 (0.03)	1 (0.02)
腎障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
腎不全	—	1 (0.03)	1 (0.02)
腎機能障害	—	2 (0.06)	2 (0.05)

副作用・感染症名は MedDRA (Ver.7.1) により SOC、PT にて記載し、同一症例に異なる LLT 名で同一 PT 名の副作用・感染症名がある場合は重複集計

注1 効果の欠如の症例

項目別副作用発現頻度一覧表（その3）

	承認時	再審査終了時	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（件数）率（%）		
全身障害および投与局所様態	8 (0.86)	4 (0.13)	2 (0.29)
倦怠感	4 (0.43)	1 (0.03)	5 (0.12)
浮腫 ^{注1}	—	2 (0.06)	2 (0.05)
突然死	—	1 (0.03)	1 (0.02)
口渇	4 (0.43)	—	4 (0.10)
臨床検査	69 (7.39)	21 (0.66)	90 (2.20)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.96)	—	9 (0.22)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.96)	—	9 (0.22)
抱合ビリルビン増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血中クロール減少	1 (0.11)	—	1 (0.02)
血中コレステロール増加	4 (0.43)	—	4 (0.10)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (0.43)	—	4 (0.10)
血中クレアチニン増加	5 (0.54)	4 (0.13)	9 (0.22)
血中ブドウ糖増加	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.32)	—	3 (0.07)
血中マグネシウム減少	1 (0.11)	—	1 (0.02)
血中カリウム異常	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血中カリウム減少	—	2 (0.06)	2 (0.05)
血圧低下	—	2 (0.06)	2 (0.05)
血中ナトリウム減少	1 (0.11)	—	1 (0.02)
血中尿素増加	4 (0.43)	8 (0.25)	12 (0.29)
血中尿酸増加	46 (4.93)	6 (0.19)	52 (1.27)
好酸球数増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.05)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.11)	—	1 (0.02)
ヘマトクリット減少	1 (0.11)	—	1 (0.02)
プロトロンビン時間短縮	—	1 (0.03)	1 (0.02)
赤血球数減少	1 (0.11)	—	1 (0.02)
白血球数減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血中リン減少	2 (0.21)	—	2 (0.05)
尿沈渣陽性	1 (0.11)	—	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.21)	1 (0.03)	3 (0.07)
尿量増加	2 (0.21)	—	2 (0.05)

副作用・感染症名は MedDRA (Ver.7.1) により SOC、PT にて記載し、同一症例に異なる LLT 名で同一 PT 名の副作用・感染症名がある場合は重複集計

注1 効果の欠如の症例

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

1) 基礎疾患（使用疾患）別副作用発現頻度

疾患名	解析対象症例数	副作用発現症例数（%）
心性浮腫	2,113	58 (2.74)
腎性浮腫	478	14 (2.93)
肝性浮腫	281	11 (3.91)
複数回答（対象疾患）	66	2 (3.03)
その他	222	6 (2.70)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 合併症有無別副作用発現頻度

合併症の有無	解析対象症例数	副作用発現症例数 (%)
合併症無し	373	11 (2.95)
合併症有り	2,787	80 (2.87)

3) 年齢別副作用発現頻度（投与開始時）

年 齢	解析対象症例数	副作用発現症例数 (%)
～ 39 歳	70	2 (2.86)
40 ～ 49 歳	117	1 (0.85)
50 ～ 59 歳	273	10 (3.66)
60 ～ 69 歳	556	17 (3.06)
70 ～ 79 歳	1,082	30 (2.77)
80 歳以上	1,062	31 (2.92)

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

電解質及び体液喪失により血圧低下、心電図異常、血栓塞栓症、急性腎障害、譫妄状態等を起こす可能性がある。

13.2 処置

本剤は血液透析によって除去できない。

<解説>

本剤の米国での使用上の注意および同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

13.1 ヒトにおいて本剤を過量投与したとする情報はないが、本剤の薬理作用から過量投与時の症状としては、脱水、血液量減少、低血圧、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、血液濃縮等を来すものと予測される。

13.2 本剤は血液透析では除去されないため血液透析による排泄促進は期待できないといわれている^{b,c)}。

服用後 2～4 時間以内であれば、胃洗浄や活性炭などの吸着剤による吸収制限が必要である。また、あわせて患者の状態を観察しながら水分および電解質の補充などの処置が必要である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

特殊毒性：変異原性及び抗原性は認められていない。がん原性試験において、ラット 18mg～9mg/kg 群*（浮腫の臨床最高用量の約 68 倍）の雌にのみ腎臓腫瘍の発生率の上昇が認められた。その他の器官・組織では特異的な腫瘍発生は認められていなかった^{32~34)}。

(*52 週まで 18mg/kg を、それ以降は 9mg/kg を投与した。)

<解説>

本剤のラットにおけるがん原性試験で、本剤高用量群（18mg～9mg/kg 群（浮腫の臨床最高用量の約 68 倍））の雌で腎臓腫瘍の発生率が上昇していることから設定した。

本剤には一次発癌作用はなく、長期間にわたって過度の利尿作用が腎臓に負荷された結果、尿細管上皮の脱落・再生（尿細管上皮の再生能力は強いと考えられる）が繰り返されるうちに変異尿細管が再生され、これが腫瘍化したものと考えられている。このような利尿剤の長期投与によるラットにおける腎臓腫瘍の発生は、その発生率は低いものの同種同効薬のプロセミドやヒドロクロロチアジドでも報告されている^{f~h)}。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験：

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験：

トラセミドはその薬理作用（利尿作用）とそれに基づく二次的変化と思われる運動性の減少等を惹起したが、その他に作用は認められなかった³⁵⁾。

代謝物 M3（フェニル水酸化体）で利尿作用及び自発運動量のわずかな減少がみられた以外には作用は認められなかった³⁵⁾。

○トラセミドの一般薬理作用

	試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
体一般神経系・中枢神経系に対する作用及び	一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 法)	マウス	経口	3、10、30	身づくろい行動減少、自発運動減少、反応性低下、糞便数の減少
	自発運動量に及ぼす影響	マウス	経口	3、10、30	自発運動量減少：30mg/kg (1.5時間後)
	麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発)	マウス	経口	3、10、30	影響なし
	痙攣作用 (電撃、ペンチレンテトラゾール誘発)	マウス	経口	3、10、30	影響なし
	鎮痛作用	マウス	経口	3、10、30	影響なし
	体温に及ぼす影響	ラット	経口	1、3、10	影響なし
	摘出回腸に及ぼす影響 (自動運動、薬物収縮；アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、BaCl ₂)	モルモット	<i>in vitro</i>	10、30、100 (μg/mL)	影響なし
消化器系・循環器系に対する作用	呼吸運動、血圧、心拍数、血流量、心電図に及ぼす影響	麻酔イヌ	静脈内	1、3、10	血流量減少
	消化器に及ぼす影響、小腸輸送能 (炭末法)	マウス	経口	3、10、30	影響なし
	水及び電解質代謝に及ぼす影響 (尿量、尿中 Na、K、Cl 排泄量、浸透圧)	ラット	経口	1、3、10	尿量、尿中 Na・K・Cl 排泄量増加、Na/K 比上昇、浸透圧低下

○代謝物 (M3、M5) の一般薬理作用

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 法)	マウス	経口	10	影響なし
自発運動量に及ぼす影響	マウス	経口	10	M3：自発運動量のわずかな減少 M5：影響なし
血圧、心拍数、心電図、血液ガスに及ぼす影響	無麻酔イヌ	静脈内	2.5～10	影響なし
消化器に及ぼす影響、小腸輸送能 (炭末法)	マウス	腹腔内	10	影響なし

M3：フェニル水酸化体

M5：フェニルメチル酸化体

(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：

急性毒性試験：ラットにおける経口及び静脈内投与並びにイヌにおける経口投与で、いずれの投与群においても死亡例は認められなかった^{36,37)}。

ラットの経口投与では全例で多尿、体重増加抑制・減少が、また、静脈内投与では、全例で多尿、500mg/kg ではさらに体重減少、自発運動の減少、呼吸抑制が認められた³⁶⁾。

イヌの経口投与では、1000mg/kg 以上で尿量増加、運動量減少、横臥、体重・摂餌量の減少、臨床検査値の変動、腎臓重量の増加傾向が、2000mg/kg ではさらに嘔吐、腎臓の軽微で限局性の細胞浸潤、尿細管上皮の好塩基性化が認められた。これらの変化は2週間の観察期間中に回復又は回復傾向を示した³⁷⁾。

それぞれの概略致死量は以下の表に示すとおりであった。

動物	投与方法	投与量 (mg/kg)	性	概略致死量
ラット	経口	800、2000、5000	雄	> 5000mg/kg
			雌	> 5000mg/kg
	静脈内	80、200、500	雄	> 500mg/kg
			雌	> 500mg/kg
イヌ	経口	1000、2000	雄	> 2000mg/kg

(2) 反復投与毒性試験：

亜急性・慢性毒性：ラットにおける6及び12ヵ月間反復経口投与で、トラセミドの過度の利尿作用に基づく腎臓への影響及び脱水に関連する変化以外には特記すべき毒性変化は認められなかった³⁸⁾。

また、イヌにおける3及び12ヵ月間反復経口投与では、ラットとほぼ同様の変化がみられた。それぞれの無毒性量は以下の表に示すとおりであった^{39,40)}。

動物	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量
ラット	経口、6ヵ月間	2、20、200	< 2mg/kg/日
	経口、12ヵ月間	0.2、1、5、25	1mg/kg/日
イヌ	経口、3ヵ月間	0.8、2.5、8	< 0.8mg/kg/日
	経口、12ヵ月間	0.01、0.08、0.4	0.01mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験：

トラセミドに変異原性は認められなかった^{33,34)}。(in vitro、マウス)

(4) がん原性試験：

トラセミドはマウスに対し、がん原性を示さなかった。ラットに対しては、雄ではがん原性はみられなかったが、雌の高用量(18mg～9mg/kg群(浮腫の臨床最高用量の約68倍))では腎臓に腺腫あるいはがんの発生率の上昇が認められた。しかし、この発生率の上昇は、高用量を長期間にわたって継続投与したことに伴い発生する腎病変の二次的所見であり、ヒトでの発がんの危険性はないと判断された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験：

ラット Seg. I では、雌雄親動物の生殖能力並びに投薬雄動物に由来する F₁ 動物の発育、分化、生殖能力及び出生児 F₂ の発育に対して影響を及ぼさなかった。投薬雌動物に由来する F₁ 動物及び出生児 F₂ では、体重増加抑制がみられたが、出生児 F₁ の分化、生殖能力に影響しなかった²⁷⁾。

ラット Seg. II では母動物の生殖能力並びに F₁ 動物及び胎児 F₂ の発育に影響を及ぼさず、催奇形作用並びに F₁ 動物の分化、行動・機能及び生殖能力に影響を及ぼさなかった。胎児 F₁ の中用量以上で波状肋骨が観察されたが、出生児 F₁ ではみられなかった²⁷⁾。

ウサギ Seg. II では高用量で軽度の胎児致死作用がみられたものの、胎児 F₁ の発育には影響せず、催奇形作用も認められなかった²⁸⁾。

ラット Seg. III では中用量以上で出生児 F₁ の出生率の低下や母動物の哺育不全に基づく出生児 F₁ の生存率の低下、体重減少等が観察されたが、分化、行動・機能及び生殖能力並びに胎児 F₂ の発育には影響せず、催奇形作用も認められなかった⁴¹⁾。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

1) 抗原性

トラセミドに抗原性は認められなかった³²⁾。(モルモット、マウス)

2) 聴覚毒性

ネコにトラセミドを単回あるいは反復投与し、聴覚毒性の検討を行った。単回投与では 15.8、20.0、32.0mg/kg を 2 分間かけて静脈内に投与し、聴神経複合活動電位 (CAP) を測定後、50%の動物で完全に CAP を抑制する毒性用量 (TD₅₀) を算出した。その結果、TD₅₀ は 20.80mg/kg (トラセミドの臨床用量を 0.067~0.133mg/kg とすると臨床用量の約 150~300 倍に相当) となり、フロセミドの TD₅₀ 18.76mg/kg (フロセミドの臨床用量を 0.67~1.33mg/kg とすると臨床用量の約 15~30 倍に相当) と比べ、相対的に聴覚毒性は低いと考えられた。また、本剤の聴覚毒性には回復性が認められた。

反復投与では 25mg/kg を週 1 回、3 回静脈内投与し、最終投与 1 週間後に CAP 閾値を測定した結果、反復投与の影響は認められなかった³⁰⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：本成分は、処方箋医薬品の指定成分である

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

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

同一成分薬：

なし

同効薬：

フロセミド

アゾセミド 等

7. 国際誕生年月日

1987年4月14日（国際誕生年月日）

1998年10月14日（国際誕生年月日に基づく指定日）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルブラック錠 4mg	1999年3月12日	21100AMZ00258	1999年8月13日	1999年12月6日
ルブラック錠 8mg	1999年3月12日	21100AMZ00259	1999年8月13日	1999年12月6日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

年月日：2010年3月24日

結果：薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

1999年3月12日～2005年3月11日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ルブラック錠 4mg	2139009F1026	2139009F1026	1027099030101	610432034
ルブラック錠 8mg	2139009F2022	2139009F2022	1027105030101	610432035

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 近藤 伸夫, 他: 医薬品研究. 1994; 25(9):734
- 2) 東 純一, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl. 4): 3
- 3) 東 純一, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl.4): 19
- 4) 東 純一, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl. 4): 31
- 5) 阿部 裕, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl.5): 103
- 6) 阿部 裕, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl.5): 85
- 7) 阿部 裕, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl.5): 3
- 8) 阿部 裕, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl. 5): 29
- 9) 阿部 裕, 他: 臨床医薬. 1997; 13(10): 2701
- 10) 阿部 裕, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl.5): 63
- 11) 蔵本 築, 他: 臨床医薬. 1994; 10(Suppl.5): 121
- 12) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1994; 28(8): 2257
- 13) Hermes H, et al.: *Arzneimittelforschung*. 1985; 35(10): 1532 (PMID: 4074409)
- 14) Wittner M, et al.: *Pflugers Arch*. 1986; 407(6): 611 (PMID: 3797215)
- 15) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1994; 28(8): 2267
- 16) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1994; 28(8): 2233
- 17) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1994; 28(8): 2239
- 18) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1996; 30(3): 471
- 19) 井上 理, 他: 基礎と臨床. 1996; 30(3): 489
- 20) 木戸 秀明, 他: 基礎と臨床. 1996; 30(3): 479
- 21) Barr WH, et al.: *Prog Pharmacol Clin Pharmacol*. 1990; 8(1): 15
- 22) 岡野 周充, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1193
- 23) 十亀 祥久, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1203
- 24) 十亀 祥久, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1217
- 25) 岡野 周充, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1225
- 26) 十亀 祥久, 他: *J. Pharm. Pharmacol*. 1996; 48: 375 (PMID : 8794986)
- 27) 太田 隆雄, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl. 5): 1113
- 28) 太田 隆雄, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl. 5): 1133
- 29) 木戸 秀明, 他: 基礎と臨床. 1994; 28(8): 2249
- 30) Klinke, R. et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res*. 1988; 38(1A) : 153 (PMID: 3370060)
- 31) Krämer, B.K. et al. : *Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol*. 1990; 8(1) : 39
- 32) 梅村 昭男, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl. 5): 1159
- 33) 安藤 信明, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl. 5): 1171
- 34) 永澤 佳子, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl. 5): 1175
- 35) 村田 望, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1179
- 36) 太田 隆雄, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 975
- 37) 阿部 俊一, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 983
- 38) 和田 浩, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1043
- 39) 和田 浩, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1005
- 40) 岡田 雅昭, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1071
- 41) 太田 隆雄, 他: 薬理と治療. 1994; 22(Suppl.5): 1143

2. その他の参考文献

- a) Friedel, H.A. et al.: *Drugs*. 1991; 41(1): 81 (PMID : 1706990)
- b) Dunn, C.J. et al.: *Drugs*. 1995; 49(1): 121 (PMID : 7705212)
- c) Loute, G. et al.: *Eur.J.Clin. Pharmacol.* 1986; 31(Suppl): 53 (PMID : 3780840)
- d) Hayasaka, I. et al.: *Cong. Anom.* 1985; 25: 121
- e) Herchuelz, A. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 248(3): 1175 (PMID : 2703968)
- f) National toxicology program: NTP technical report. No.356, U.S. department of health and human services, Public health service, National institutes of health, 1, 1988
- g) National toxicology program: NTP technical report No.357, U.S. department of health and human services, Public health service, National institutes of health, 1, 1988
- h) Lijinsky W. et al.: *Toxicol. Ind. Health.*1987; Health 3: 413 (PMID : 3686543)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）。

<参考>

トラセミド（Torasemide）は、1987年にベルギーで初めて承認されて以来、浮腫、高血圧、腎不全の治療薬として、世界27カ国で承認されている。（2004年3月時点の調査）

主要国における承認状況

国名	販売名 (承認年)	用量 (mg)	適応症
ベルギー	Torrem (1987.4.14)	2.5	高血圧
	Torrem (1991.12.13)	10	心性浮腫、肝性浮腫、腎性浮腫
フランス	Torem (1996.2.9)	5、10	心性浮腫、肝性浮腫、腎性浮腫
		200	心性浮腫、肝性浮腫、腎性浮腫 ネフローゼ症候群
ドイツ	Unat (1991.12.19)	2.5	高血圧
		5、10	心性浮腫
		200	腎性浮腫、腎不全
	Torem (1998.9.24)	50	腎性浮腫、腎不全
スイス	Torem (1993.6.18)	2.5	高血圧
		5、10	心性浮腫、肺浮腫、腎性浮腫
		200	腎性浮腫、ネフローゼ症候群、腎不全
アメリカ	Demadex (1993.8.23)	5、10、20、100	心性浮腫、肝性浮腫、腎性浮腫、高血圧
イギリス	Torem (1994.4.26)	2.5、5	本態性高血圧
		5、10	心性浮腫、肝性浮腫、肺浮腫、腎性浮腫、 高血圧

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、外国での承認状況と異なる。

4. 効能又は効果

- 心性浮腫
- 腎性浮腫
- 肝性浮腫

6. 用法及び用量

通常、成人には、トラセミドとして、1日1回4～8mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

X II. 参考資料

米国における販売状況

販売名	DEMADEX (torsemide tablet 5mg, 10mg, 20mg and 100mg)
会社名	Meda Pharmaceuticals
承認年月	1993年8月
剤形	錠剤
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> 心不全、腎疾患又は肝疾患に伴う浮腫 高血圧症：単独投与又は他の降圧薬との併用投与による。
用法及び用量	<p>本剤は食事時間に関係なく投与できる。高齢者においては、特別な用量調節を行う必要はない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 心不全に伴う浮腫： 初回量として、1日1回10mg又は20mgの投与が推奨される。利尿効果が不十分な場合、望ましい利尿効果が得られるまで、倍量ずつ漸増する。200mgを超える投与は十分検討されていない。 慢性腎不全に伴う浮腫： 初回量として、1日1回20mgの投与が推奨される。利尿効果が不十分な場合、望ましい利尿効果が得られるまで、倍量ずつ漸増する。200mgを超える投与は十分検討されていない。 肝硬変に伴う浮腫： 初回量として1日1回5mg又は10mgを、抗アルドステロン剤又はカリウム保持性利尿剤との併用投与が推奨される。利尿効果が不十分な場合、望ましい利尿効果が得られるまで、倍量ずつ漸増する。40mgを超える投与は十分検討されていない。 高血圧症： 初回量として1日1回5mgの投与が推奨される。5mg投与で4～6週間以内に十分な降圧効果が得られない場合、1日1回10mgに増量する。10mgでも降圧が不十分な場合、他の降圧剤を追加すること。

DailyMed [torsemide tablet (Meda Pharmaceuticals)、2017年2月 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/daily-med/drugInfo.cfm?setid=01b388a0-7dfb-11de-bc4e-0002a5d5c51b>) 2022年11月30日アクセス] より

英国における販売状況

販売名	Torem Tablets 10mg
会社名	Mylan Products Limited
承認年月	2009年9月
剤形	錠剤
効能又は効果	心性浮腫、肝性浮腫、肺浮腫、腎性浮腫
用法及び用量	浮腫：通常の投与量は1日1回5mgである。必要に応じ、1日1回20mgまで段階的に増量することができる。場合によっては、40mg/日が投与されている。

eMC [Torem Tablets (Mylan Products Limited)、2018年2月 (<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6663>) 2022年11月30日アクセス] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「妊婦」及び「授乳婦」の項の記載並びに米国の添付文書、欧州製品概要 (SPC) の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊娠初期又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験 (ラット) で、生後には消失する一過性の骨格異常、胎児の化骨遅延及び出生児の体重増加抑制が、また、ウサギで母体毒性が認められている^{27, 28)}。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で本剤の乳汁移行が認められている。

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書* ¹	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary</p> <p>There are no available data on use of DEMADDEX in pregnant women and the risk of major birth defects or miscarriage. In pregnant rats and rabbits dosed, on a mg/m² basis, with 10 and 1.7 times a human dose of 20 mg/day, respectively, there was no fetotoxicity or teratogenicity. However, in pregnant rats and rabbits administered 50 and 6.8 times the human dose, respectively, decreases in body weight, decreased fetal resorption and delayed fetal ossification was observed.</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 malformations and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4%, and 15-20%, respectively.</p>
欧州製品概要（SPC）* ²	<p>4. Clinical particulars 4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>There are no data from experience in humans of the effect of torasemide on the embryo and foetus. Whilst studies in the rat have shown no teratogenic effect, malformed foetuses have been observed after high doses in pregnant rabbits. No studies have been conducted on excretion in breast milk. Consequently, torasemide is contra-indicated in pregnancy and lactation.</p>

*1 : DailyMed [torsemide tablet (Meda Pharmaceuticals)、2017年2月〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=01b388a0-7dfb-11de-bc4e-0002a5d5c51b>〉2022年11月30日アクセス] より

*2 : eMC [Torem Tablets (Mylan Products Limited)、2018年2月〈<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6663>〉2022年11月30日アクセス] より

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における「小児等」の項の記載並びに米国の添付文書、欧州製品概要（SPC）の記載は以下のとおりである。

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。乳児では電解質バランスがくずれやすい。

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書* ¹	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>
欧州製品概要（SPC）* ²	<p>4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration Children</p> <p>There is no experience of torasemide in children.</p>

*1 : DailyMed [torsemide tablet (Meda Pharmaceuticals)、2017年2月〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=01b388a0-7dfb-11de-bc4e-0002a5d5c51b>〉2022年11月30日アクセス] より

*2 : eMC [Torem Tablets (Mylan Products Limited)、2018年2月〈<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6663>〉2022年11月30日アクセス] より

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎：

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

FUJIFILM

販売元
富士フイルム 富山化学株式会社

本 社 〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル TEL03(5250)2620
ホームページ： <http://fftc.fujifilm.co.jp/>

12407000Z
LPR-3-002