

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（1998年9月）に準拠して作成

処方せん医薬品

ループ利尿剤

ルプ・ラック[®]錠 4mg

ルプ・ラック[®]錠 8mg

LUPRAC[®]
トラセミド

剤 形	素錠
規 格 ・ 含 量	1錠中 トラセミド 4mg又は8mg含有
一 般 名	和名：トラセミド 洋名：Torasemide
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・ 発売年月日	製造承認年月日：1999年3月12日 薬価基準収載年月日：1999年8月13日 発売年月日：1999年12月6日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：田辺三菱製薬株式会社 発 売：大正富山医薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

本IFは2010年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IFの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

概要に関する項目	8
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
名称に関する項目	
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名(命名法)	2
(2) 洋名(命名法)	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2
7. CAS登録番号	2
有効成分に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶解性	3
(3) 吸湿性	3
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	5
5. 有効成分の定量法	5
製剤に関する項目	
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別及び性状	6
(2) 製剤の物性	6
(3) 識別コード	6
2. 製剤の組成	6
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6
(2) 添加物	6
3. 製剤の各種条件下における安定性	7
4. 混入する可能性のある夾雑物	7
5. 溶出試験	7
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
7. 製剤中の有効成分の定量法	8
8. 容器の材質	8
9. その他	8
治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
(1) 臨床効果	9
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	9
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	11
(4) 検証的試験	11
1) 無作為化並行用量 反応試験	11
2) 比較試験	12
3) 安全性試験	12
4) 患者・病態別試験	12
(5) 治療の使用	13
1) 使用成績調査・特別調査・市販後 臨床試験	13
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	13
薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
(1) 作用部位・作用機序	14
(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	15
(1) 治療上有効な血中濃度	16
(2) 最高血中濃度到達時間	16
(3) 通常用量での血中濃度	16
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	16
2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 吸収速度定数	16
(2) バイオアベイラビリティ	16
(3) 消失速度定数	17
(4) クリアランス	17
(5) 分布容積	17
(6) 血漿蛋白結合率	17
3. 吸収	17
4. 分布	17
(1) 血液 - 脳関門通過性	17
(2) 胎児への移行性	18
(3) 乳汁中への移行性	18

目 次

(4) 髄液への移行性	18	11. 小児等への投与	37
(5) その他の組織への移行性	18	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
5. 代謝	19	13. 過量投与	37
(1) 代謝部位及び代謝経路	19	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	37
(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	19	15. その他の注意	38
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19	16. その他	38
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19	. 非臨床試験に関する項目	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20	1. 一般薬理	39
6. 排泄	20	2. 毒性	40
(1) 排泄部位	20	(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 排泄率	20	(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 排泄速度	21	(3) 生殖発生毒性試験	40
7. 透析等による除去率	21	(4) その他の特殊毒性	41
(1) 腹膜透析	21	. 取扱い上の注意等に関する項目	
(2) 血液透析	21	1. 有効期間又は使用期限	42
(3) 直接血液灌流	21	2. 貯法・保存条件	42
. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		3. 薬剤取扱い上の注意点	42
1. 警告内容とその理由	22	4. 承認条件	42
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22	5. 包装	42
3. 効能・効果に關連する使用上の注意と その理由	23	6. 同一成分・同効薬	42
4. 用法・用量に關連する使用上の注意と その理由	23	7. 国際誕生年月日	42
5. 慎重投与内容とその理由	23	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	42
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25	9. 薬価基準収載年月日	42
7. 相互作用	25	10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	42
(1) 併用禁忌とその理由	25	11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	42
(2) 併用注意とその理由	26	12. 再審査期間	42
8. 副作用	29	13. 長期投与の可否	42
(1) 副作用の概要	29	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	43
1) 重大な副作用と初期症状	29	15. 保険給付上の注意	43
2) その他の副作用	30	. 文献	
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	31	1. 引用文献	44
(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	34	2. その他の参考文献	45
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	34	. 参考資料	
9. 高齢者への投与	35	主な外国での発売状況	46
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	36	. 備考	
		その他の関連資料	48

. 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DeLange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 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(株)（現：田辺三菱製薬(株)）とロシュ・ダイアグノスティックス(株)により1988年に第 相臨床試験が、1989年から第 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 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. 製品の特徴及び有用性

1) 用量依存的な利尿作用を有する（ラット）。

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。

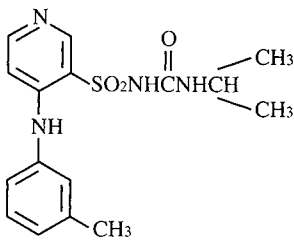
3) 尿中ナトリウム/カリウム比が高い（ラット）。

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) 治験対象例で安全性が評価された934例中臨床検査値異常変動を除く副作用（自他覚症状）は32例（3.43%）41件報告されている。主な副作用は、頭痛・頭重感7件（0.75%）、倦怠感4件（0.43%）、口渇4件（0.43%）、めまい・立ちくらみ2件（0.21%）等であった。また、934例中臨床検査値異常変動（発現件数/測定例数）は、血清尿酸値上昇5.79%（46/795）、血清カリウム値低下1.05%（9/855）、GOT上昇1.05%（9/854）、GPT上昇1.05%（9/854）、CPK上昇0.64%（4/625）、クレアチニン上昇0.58%（5/865）、LDH上昇0.36%（3/841）等であった。〔承認時〕

使用成績調査では、安全性解析対象3,160例中、副作用は91例（2.88%）122件報告されている。主な副作用は低カリウム血症9件（0.28%）、BUNの上昇8件（0.25%）、高尿酸血症7件（0.22%）、血清尿酸値上昇6件（0.19%）等であった。また、小児を対象とした特別調査では、安全性解析対象186例中、副作用は6例（3.23%）7件報告されている。主な副作用は高カリウム血症3件（1.61%）等であった。〔再審査終了時〕

. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ルブラック錠4mg・ルブラック錠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. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式: $C_{16}H_{20}N_4O_3S$ 分子量: 348.43
5. 化学名(命名法)	<i>N</i> -(1-methylethylaminocarbonyl)-4-(3-methylphenylamino)-3-pyridinesulfonamide 〔IUPAC命名法による〕
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	GJ-1090 (開発記号)
7. CAS登録番号	56211-40-6

.有効成分に関する項目

1.有効成分の規制区分

本成分は、処方せん医薬品の指定成分である。

2.物理化学的性質

(1)外観・性状¹⁾

白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(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¹⁾

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。

(4)融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点：159～164

(5)酸塩基解離定数¹⁾

pKa = 7.13 (滴定法)

(6)分配係数¹⁾

pH3.7～5.7で有機相に最も良く分配した。

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

.有効成分に関する項目

(7)その他の主な示性値¹⁾

旋光性：旋光性はない

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。

3.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	透明ガラスビーカー(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	透明ガラスビーカー(開放)	0,20,40,60日	保存期間を通じて、いずれの測定項目にも変化はみられなかった。
	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、いずれの測定項目にも変化はみられなかった。
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、いずれも変化はみられなかった。
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、いずれも変化はみられなかった。

強制分解による生成物

トラセミドは、200、5時間では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。

.有効成分に関する項目

4.有効成分の確認試験法

- ・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。

5.有効成分の定量法

- ・電位差滴定法

. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

1) 剤形の区別：白色の錠剤（素錠：割線入り）

2) 性状：

	外形			規格			識別コード
	上	下	側面	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
4 mg錠				7.0	2.8	120	Y-LU4
8 mg錠				7.5	3.1	150	Y-LU8

(2) 製剤の物性

本剤は日局「崩壊試験法」により試験するとき、これに適合する（試験時間は10分間とし、補助盤は用いない）。

崩壊試験の成績

錠 剤	ロット番号	崩壊時間(分)		
		最小値	最大値	平均値
4 mg錠	LUT0060T	2.8	3.2	2.9
8 mg錠	LUT0061T	3.0	3.8	3.4

硬度：4 mg錠 62N（平均値）

8 mg錠 67N（平均値）

(3) 識別コード

4 mg錠：Y-LU4

8 mg錠：Y-LU8

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）
の含量

ルブラック錠 4 mg：1 錠中にトラセミド 4 mgを含有する。

ルブラック錠 8 mg：1 錠中にトラセミド 8 mgを含有する。

(2) 添加物

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を含有する。

製剤に関する項目

3. 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	保存期間を通じて変化は認められなかった。
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大きな変化はみられなかった。
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。

4. 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。

5. 溶出試験

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。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ・呈色反応
- ・沈殿反応
- ・吸光度測定法：紫外線吸収スペクトルを測定するとき、波長285~288nmに吸収の極大を示す。

. 製剤に関する項目

7. 製剤中の有効成分の 定量法

- ・試験法：液体クロマトグラフィー
 - ・内標準溶液：4-アミノ安息香酸イソプロピルのメタノール溶液（32000）
- （操作条件）
- 検出器：紫外吸光光度計（測定波長291nm）
- カラム：内径約4.6mm、長さ約15cmのステンレス管に5～10μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。
- カラム温度：40 付近の一定温度
- 移動相：pH3.0リン酸塩緩衝液/メタノール混液（11：9）
- 流量：トラセミドの保持時間が約8分になるよう調整する。

8. 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）

9. その他

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

2. 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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果²⁻⁸⁾

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。

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

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

第 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 相試験の概要^{9,10)}

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。

9) 東 純一 他：臨床医薬 10(Suppl. 4) : 3, 1994

10) 東 純一 他：臨床医薬 10(Suppl. 4) : 19, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日1回4～8mgである。

治療に関する項目

第 相試験（食事の影響）の概要¹¹⁾

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 8 mg錠
投与方法	3例ずつの2群にわけ、クロスオーバー法で8 mg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T _{max} に遅延が認められるものの、AUC、C _{max} 、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。

11) 東 純一 他：臨床医薬 10(Suppl. 4) : 31, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日1回4～8 mgである。

また、臨床薬理試験として単独投与試験（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。

単独投与試験（血清カリウム濃度に及ぼす影響）の概要⁶⁾

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ノ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 2 mg錠、4 mg錠、8 mg錠
投与方法	観察期：既存のループ利尿剤を4週間投与 観察期：既存のループ利尿剤とスピロノラクトン製剤を4週間投与 治療期：トラセミド錠を患者の病態に応じて2 mg、4 mg、8 mg、16 mg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、スピロノラクトン製剤の4週間の併用（観察期）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。

6) 阿部 裕 他：臨床医薬 10(Suppl. 5) : 103, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日1回4～8 mgである。

薬物動態試験（重症腎障害患者）の概要⁷⁾

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1.5 mg/dL以上4.0 mg/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 8 mg錠
投与方法	1日1回、1錠（8 mg）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。

7) 阿部 裕 他：臨床医薬 10(Suppl. 5) : 85, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日1回4～8 mgである。

治療に関する項目

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験²⁾

前期第 相試験では、第 相試験成績をもとに 2、4、8、16mg 1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。

前期第 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 1 mg錠、4 mg錠
投与方法	初回投与量は 2 mg又は 4 mgとし漸増法による治験を行う（最高用量は 16 mg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 2 mgで83.3%、4 mgで92.3%、8 mg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。

2) 阿部 裕 他：臨床医薬 10(Suppl. 5) : 3, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1日1回 4～8 mgである。

(4) 検証的試験 1) 無作為化並行用量 反応試験³⁾

後期第 相試験では、至適用法・用量の検索を目的として、4、8、16mg 1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 4 mg開始群と 8 mg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 8 mg投与が至適用量と推定された。

第 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 4 mg錠、8 mg錠
投与方法	観察期：電話登録にて 4 mg開始群又は 8 mg開始群に無作為割付を行う。 治療期：4 mg又は 8 mg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 4 mg開始群では 4 mgで54.4%（31/57）、8 mgまでで73.7%（42/57）であった。8 mg開始群では 8 mgで73.2%（41/56）、16mgまでで76.8%（43/56）であり、4 mgから 8 mgで増量効果が認められた。

治療に関する項目

試験成績	<p>安全度：各用量とも安全と評価されたものは82.6%～89.5%であった。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
------	---

3) 阿部 裕 他：臨床医薬 10(Suppl. 5) : 29, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日1回4～8mgである。

2) 比較試験⁴⁾

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。

4) 阿部 裕 他：臨床医薬 13(10) : 2701, 1997

3) 安全性試験⁵⁾

長期投与試験では、後期第 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、臨床特に関心となる副作用は認められなかった。

8) 阿部 裕 他：臨床医薬 10(Suppl. 5) : 63, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日1回4～8mgである。

4) 患者・病態別試験⁵⁾

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。

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）

5) 蔵本 築 他：臨床医薬 10(Suppl. 5) : 121, 1994

注) 本剤の承認されている用法・用量は1日1回4～8mgである。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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。

.治療に関する項目

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

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。

該当しない

. 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、ピレタニド、ブメタニド

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

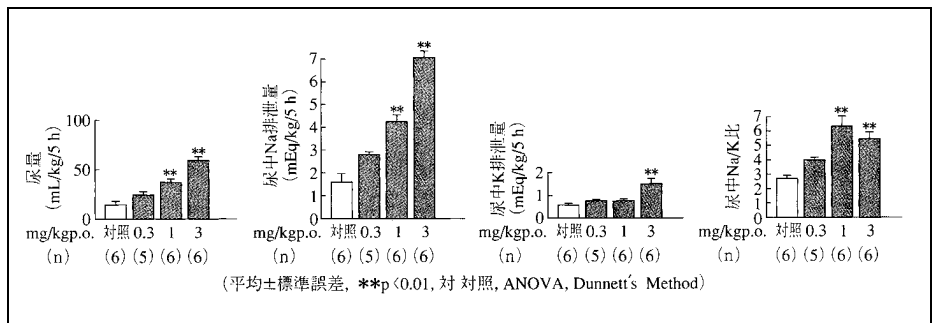
麻酔イヌの腎クリアランス試験¹²⁾、ストップフロー試験¹²⁾、ラットマイクロパンクチャー試験¹³⁾及びウサギマイクロパーフュージョン試験¹⁴⁾の結果から、他のループ利尿剤と同様にヘンレ係蹄の上行脚における電解質の再吸収抑制による利尿作用を示す。また、ラット腎細胞質画分における、受容体結合の阻害による抗アルドステロン作用が認められた¹⁵⁾。

(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 - 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、3 mg/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、3 mg/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。



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⁾。

.薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

血漿中濃度の推移

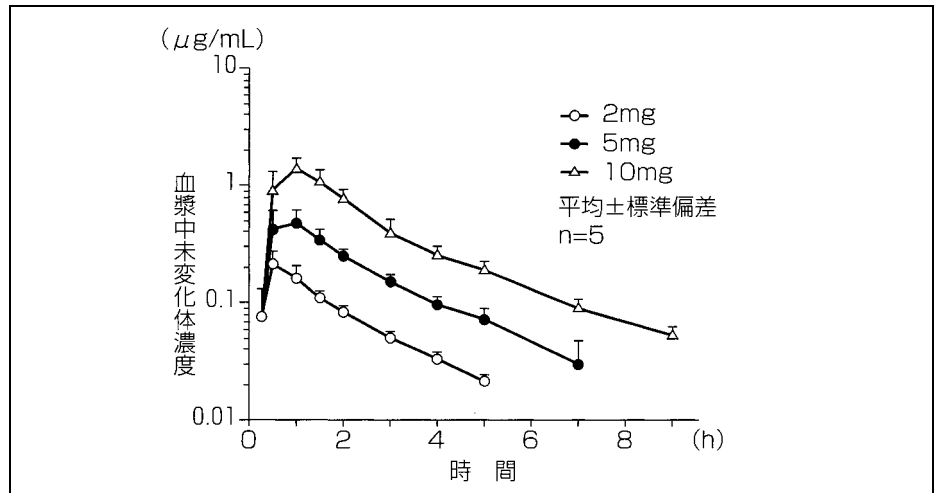
1) 単回投与⁹⁾

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。

投与量 (mg)	投与条件	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋ (μg·h/mL)
2	1 mg × 2	0.23 ± 0.04	0.6 ± 0.2	2.0 ± 0.8	0.45 ± 0.05
5	5 mg × 1	0.48 ± 0.14	0.8 ± 0.3	2.4 ± 0.6	1.28 ± 0.32
10	5 mg × 2	1.40 ± 0.26	0.9 ± 0.2	2.2 ± 0.4	3.55 ± 0.52

平均 ± 標準偏差、n = 5

* 本剤の承認用量は 1 日 1 回 4 ~ 8 mg 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¹⁰⁾

健康成人にトラセミド 5 mg 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。

投与日	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋ (μg·h/mL)
1 日目	0.47 ± 0.09	1.7 ± 0.8	2.5 ± 0.9	1.71 ± 0.24
5 日目	0.51 ± 0.12	1.8 ± 0.7	2.6 ± 0.9	1.67 ± 0.31

平均 ± 標準偏差、n = 5

3) 腎・肝・心疾患患者³⁾

浮腫患者にトラセミド 8 mg 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。

疾患	症例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋ (μg·h/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¹¹⁾

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

.薬物動態に関する項目

4) 食事の影響¹⁾

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。

5) 高齢者における薬物動態(外国人での成績)²⁾

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。

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(CL_r)

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
C _{max} (µg/mL)	0.53±0.11	0.56±0.07	0.55±0.13	0.61±0.09
T _{max} (h)	0.96±0.14	1.04±0.40	1.13±0.31	0.96±0.35
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	1.77±0.44	1.50±0.41	1.71±0.48	1.55±0.39
CL _r (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

(1)治療上有効な血中濃度

[- 1 血漿中濃度の推移 (p.15)参照]

(2)最高血中濃度到達時間

投与後約1時間(健康成人)

(3)通常用量での血中濃度

[- 1 血漿中濃度の推移 (p.15)参照]

(4)中毒症状を発現する血
中濃度

該当資料なし

2.薬物速度論的パラメータ

(1)吸収速度定数

該当資料なし

(2)バイオアベイラビリティ

参考 外国人でのデータ

79~91% Friedel, H.A. et al. : Drugs 41(1) : 81, 1991

.薬物動態に関する項目

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス²¹⁾

参考 外国人でのデータ(トラセミド錠 5 mgを1回経口投与した時の腎クリアランス)

CLr(mL/min) : 若年者(11.7±3.5)、高齢者(8.1±2.7)

(5)分布容積²¹⁾

参考 外国人でのデータ(静脈内投与後に算出)

V (L) : 若年者(11.4±2.96)、高齢者(13.89±4.16)

(6)血漿蛋白結合率

98 ~ 99%

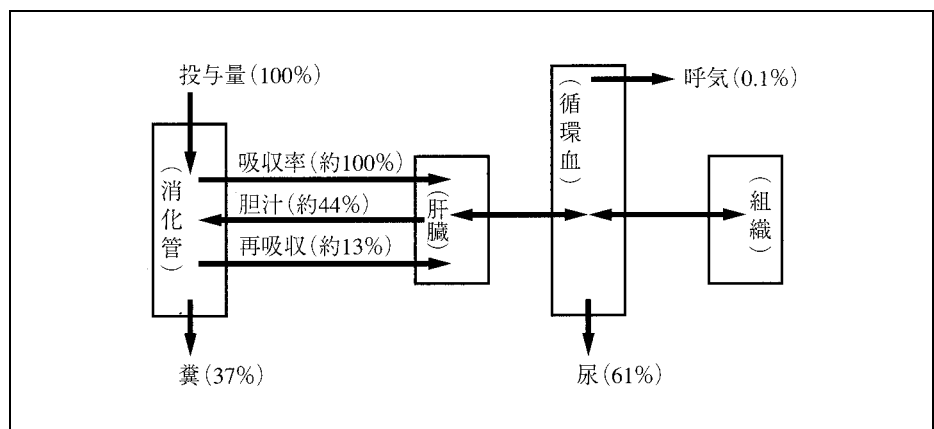
3.吸収

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²²⁾

雄ラットに¹⁴C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。



雄ラットにおけるトラセミドの生体内動態

4.分布

(1)血液 - 脳関門通過性²³⁾

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。

薬物動態に関する項目

		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)胎児への移行性²³⁾

参考 動物(ラット)での成績

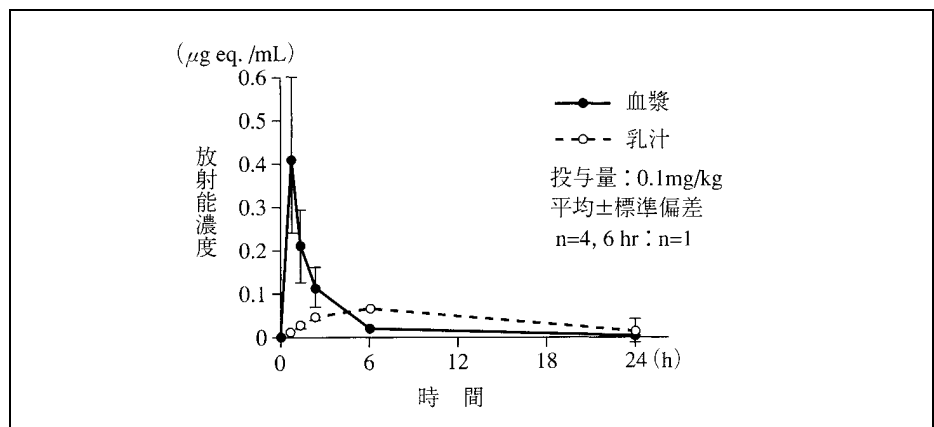
妊娠19日目の雌ラットに¹⁴C 標識トラセミド0.1mg/kgを絶食下に単回経口投与したとき、胎盤及び胎児血漿中の放射能濃度は母体血漿に遅れて最高濃度に達した。各組織の最高値を比較すると、胎盤は母体血漿の約1/7、胎児血漿は約1/15と低かった。

(3)乳汁中への移行性²⁴⁾

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、¹⁴C 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Tmaxが0.5時間であったのに対し、乳汁中のTmaxは6時間であった。乳汁中のCmaxは母体血漿中の1/5以下であった。



¹⁴C 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²³⁾

参考 動物(ラット)での成績

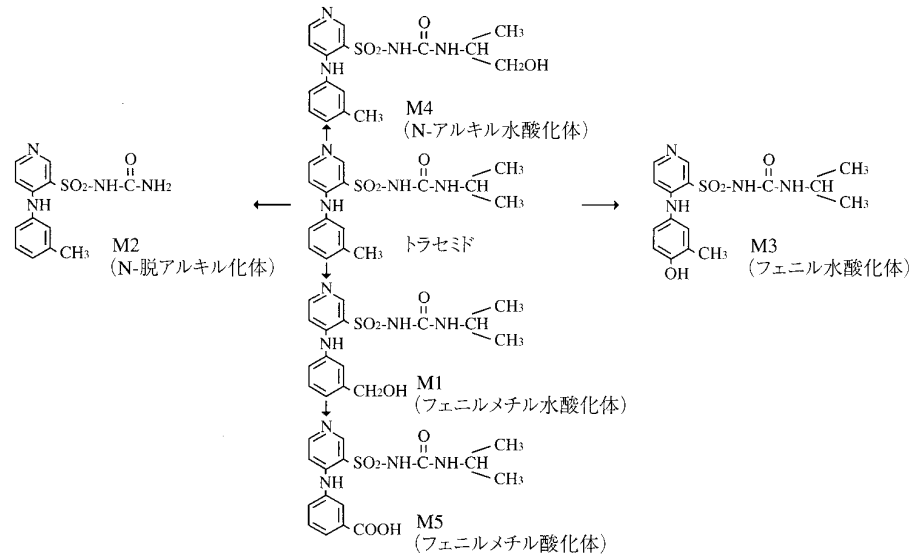
雄ラットに¹⁴C 標識トラセミド0.5mg/kgを絶食下に単回経口投与したとき、血漿及びほとんどの組織内放射能濃度は投与後30分に最高値に達した。主要臓器の中では、肝臓、腎臓に高い放射能が認められたが、いずれも血漿中濃度に比べ低く、投与後72時間にはほとんどの組織から消失した。

薬物動態に関する項目

5. 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⁹⁾。



トラセミドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

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²²⁾

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。[- 3 吸収 (p.17) 参照]

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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⁹⁾。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) で比較すると、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。

.薬物動態に関する項目

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)
	E D ₁₅₀ (mg/kg)	E D ₁₅₀ (mg/kg)
トラセミド	0.60 (1)	0.46 (1)
M 1	4.6 (0.13)	31 (0.015)
M 3	0.18 (3.3)	0.59 (0.77)
M 5	> 100	760 (0.00061)

()内はトラセミドを1とした時の効力を示す。

(5) 活性代謝物の
速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

腎排泄が主排泄経路

(2) 排泄率

1) 単回投与⁹⁾

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。

投与量 (mg)	尿中排泄率 (%)				
	未変化体	M 1	M 3	M 5	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

M 1 : フェニルメチル水酸化体

n = 5

M 3 : フェニル水酸化体

M 5 : フェニルメチル酸化体

[- 5 - (1) 代謝部位及び代謝経路 (p.19) 参照]

* 本剤の承認用量は1日1回4~8mgである。

2) 反復投与¹⁰⁾

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。

投与日	尿中排泄率 (%)				
	未変化体	M 1	M 3	M 5	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

M 1 : フェニルメチル水酸化体

平均±標準偏差、n = 5

M 3 : フェニル水酸化体

M 5 : フェニルメチル酸化体

[- 5 - (1) 代謝部位及び代謝経路 (p.19) 参照]

薬物動態に関する項目

3) 腎・肝・心疾患患者³⁾

浮腫患者にトラセミド 8 mg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。

疾患	症例数	尿中排泄率 (%)				
		未変化体	M 1	M 3	M 5	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¹⁾

平均 ± 標準偏差

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

M 1 : フェニルメチル水酸化体

M 3 : フェニル水酸化体

M 5 : フェニルメチル酸化体

[- 5 - (1) 代謝部位及び代謝経路 (p.19) 参照]

参考 動物 (ラット) での成績²⁴⁾

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。

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 1 mg/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。

(3) 排泄速度²⁶⁾

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 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。

Loute, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol 31(Suppl) : 53, 1986、

Dunn, C.J. et al. : Drugs 49(1) : 121, 1995

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

. 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)

1. 無尿の患者
〔本剤の効果が期待できない。〕
2. 肝性昏睡の患者
〔低カリウム血症によるアルカローシスの増悪により肝性昏睡が悪化するおそれがある。〕
3. 体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者
〔電解質失調を起こすおそれがある。〕
4. 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。

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. 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（
- 8 副作用 (p.29~34) 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。

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。

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	<p>4 . 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、本剤の構造はスルホンアミドに類似しているため、スルホ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。</p>
3 . 効能・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・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	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>(1) 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。〕</p><p>(2) 重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症のある患者 〔急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。〕</p><p>(3) 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。(「薬物動態」の項参照)〕</p><p>(4) 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。〕</p><p>(5) 本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者 〔痛風発作を起こすおそれがある。糖尿病を悪化するおそれがある。〕</p><p>(6) 下痢、嘔吐のある患者 〔電解質失調を起こすおそれがある。〕</p><p>(7) 手術前の患者 〔昇圧アミンに対する血管壁への反応性を低下させることがある。ツボクラリン等の麻痺作用を増強することがある。(「相互作用」の項参照)〕</p><p>(8) ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH又はグリチルリチン製剤の投与を受けている患者(「相互作用」の項参照)</p><p>(9) 減塩療法時の患者 〔低ナトリウム血症を起こすおそれがある。〕</p><p>(10) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)</p><p>(11) 乳児 〔乳児では電解質バランスがくずれやすい。〕</p><p>(3)～(11)項は副作用の項の代謝異常参照</p></div>

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<解説>

「慎重投与」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ので、同種同効薬の使用上の注意に準拠して慎重投与するよう設定した。

- (1) - 2 - 2 肝性昏睡の患者 (p.22) 参照。
- (2) 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。
- (3) 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。[- 6 - (2) 排泄率3) (p.21) 参照]
- (4) - 2 - 2 肝性昏睡の患者 (p.22) 参照。
- (5) 本剤の投与により血清尿酸値の上昇を来すことがあり [- 8 副作用 (p.29~34) 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 [- 8 副作用 (p.29~34) 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。
- (6) 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。
- (7) - 7 - (2) 併用注意とその理由 (p.26~29) 参照。
- (8) - 7 - (2) 併用注意とその理由 (p.26~29) 参照。
- (9) 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。
- (10) - 9 高齢者への投与 (p.35) 参照。
- (11) 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。

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質失調、脱水に十分注意し、少量から投与を開始して、徐々に増量すること。
- (2) 連用する場合、電解質失調があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。
- (3) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (4) 夜間の休息が必要な患者には、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。

- (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。
- (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[- 8 副作用(p.29~34)参照]ので、定期的な検査が必要である。
- (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[- 8 副作用(p.29~34)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。
- (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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

現段階では定められていない。

・安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)併用注意とその理由

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)	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)	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、遮断剤等)	降圧作用を増強するおそれがあるので、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)	腎障害及び第8脳神経障害(聴覚障害)を増強するおそれがあるので、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	腎毒性を増強するおそれがあるので、併用する場合には、慎重に投与する。	尿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)	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。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH グリチルリチン製剤	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。

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

< 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、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、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²⁷⁾。

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⁴¹⁾。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。

・安全性(使用上の注意等)に関する項目

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²⁸⁾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。

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。

Herchuelz, A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 248(3) : 1175, 1989

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

(1) 副作用の概要

治験対象例で安全性が評価された934例中臨床検査値異常変動を除く副作用（自覚症状）は32例（3.43%）41件報告されている。主な副作用は、頭痛・頭重感7件（0.75%）、倦怠感4件（0.43%）、口渇4件（0.43%）、めまい・立ちくらみ2件（0.21%）等であった。また、934例中臨床検査値異常変動（発現件数/測定例数）は、血清尿酸値上昇5.79%（46/795）、血清カリウム値低下1.05%（9/855）、AST(GOT)上昇1.05%（9/854）、ALT(GPT)上昇1.05%（9/854）、CK(CPK)上昇0.64%（4/625）、クレアチニン上昇0.58%（5/865）、LDH上昇0.36%（3/841）等であった。〔承認時〕

使用成績調査では、安全性解析対象3,160例中、副作用は91例（2.88%）122件報告されている。主な副作用は低カリウム血症9件（0.28%）、BUNの上昇8件（0.25%）、高尿酸血症7件（0.22%）、血清尿酸値上昇6件（0.19%）、高カリウム血症、頻尿、めまいが各5件（0.16%）等であった。また、小児を対象とした特別調査では、安全性解析対象186例中、副作用は6例（3.23%）7件報告されている。主な副作用は高カリウム血症3件（1.61%）等であった。〔再審査終了時〕

1) 重大な副作用と初期症状

- 1) **肝機能障害**（0.03%）、**黄疸**（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **血小板減少**（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **低カリウム血症、高カリウム血症**（いずれも頻度不明）：低カリウム血症、高カリウム血症があらわれることがあり、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ので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。^{注1)}

種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液 ^{注2)}	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、瘙痒	
消化器	口渇	食欲不振、下痢、腹痛、嘔気・嘔吐、胸やけ	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	-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(CPK)上昇、LDH上昇	女性化乳房

注1) 発現頻度は承認迄の臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

注2) このような場合には、投与を中止すること。

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)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)
筋痙直	1 (0.11)	-	1 (0.02)
一過性脳虚血発作	-	2 (0.06)	2 (0.05)
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)

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

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)

	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(%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	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)
全身障害および投与局所様態	8 (0.86)	4 (0.13)	12 (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)

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

. 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(%)		
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)
-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

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3)基礎疾患，合併症，
重症度及び手術の有
無等背景別の副作用
発現頻度

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)

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)

(4)薬物アレルギーに対す
る注意及び試験法

確立した方法はない。十分な問診を行って投与すること。

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量(4 mg)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。
- (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来し、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。

< 解説 >

同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

- (1) 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り、血漿量が減少し、脱水、低血圧等を起こすことがある。
- (2) 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。
- (3) 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^+ -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)

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊娠初期又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[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時の体重増加抑制が、また、ウサギで母体毒性が認められている。]

(2) 授乳婦に投与する場合は授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で、乳汁中に移行することが認められている。]

参考 生殖・発生毒性試験²⁹⁻³¹⁾

ラット受胎能及び一般生殖試験において、雌への投与で胎児の化骨遅延、出生児の体重増加抑制が認められたが、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。

ラット器官形成期投与試験において胎児に波状肋骨が認められたが成長とともに速やかに消失した。その他、出生児の成長、行動・機能及び生殖能力に影響は認められなかった。ウサギ器官形成期投与試験において、母体の状態悪化、体重増加抑制等の母体毒性及び胎児の着床後の死亡率の上昇傾向が認められたが、催奇形性はみられなかった。

ラット周産期及び授乳期投与試験において、本剤の利尿作用による母動物の哺育不全に伴う出生児で生存率低下や体重減少が観察されたが、次世代の分化、行動・機能及び生殖能力には影響は認められなかった。

< 解説 >

(1) 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²⁹⁾。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³⁰⁾。

Hayasaka, I. et al. : Cong. Anom. 25 : 121, 1985

(2) 分娩後13日目の雌ラットに対して¹⁴C 標識トラセミド0.1mg/kgを単回経口投与した時、乳汁中のC max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。

[- 4 - (3) 乳汁中への移行性 (p.18) 参照]

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

< 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例と少なかったため、「使用経験が少ない」と記載した。

[- 5 - (11) 乳児 (p.23~24) 参照]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

現段階では定められていない

13. 過量投与

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、急性腎不全、譫妄状態等を起こす可能性がある。

処置：胃洗浄、活性炭により本剤の吸収を制限する。患者の状態を観察しながら水分及び電解質の補充を行う。

本剤は血液透析によって除去できない。

< 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。

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。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。

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。

Loute, G. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 31(Suppl) : 53, 1986

Dunn, C.J. et al. : Drugs 49(1) : 121, 1995

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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、更には穿孔を起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。)

. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

15. その他の注意^{38~40)}

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 ~ 9 mg/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。

（52週まで18mg/kgを、それ以降は9 mg/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 ~ 9 mg/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フロセミドやヒドロクロロチアジドでも報告されている。

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

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

Lijinsky W. et al. : Toxicol. Ind. Health 3, 413, 1987

16. その他

非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理³²⁾

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变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。

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。

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
体性神経系に対する作用	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

非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{33,34)}

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。

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。

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。

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³⁵⁻³⁷⁾

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。

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。

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) 生殖発生毒性試験²⁹⁻³¹⁾

ラットSeg. 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。

ラットSeg. 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。

ウサギSeg. 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。

ラットSeg. 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。

. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性³⁸⁾

トラセミドに抗原性は認められなかった。(モルモット、マウス)

2) 変異原性^{39,40)}

トラセミドに変異原性は認められなかった。(in vitro、マウス)

3) がん原性

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。

4) 聴覚毒性⁴¹⁾

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TD₅₀18.76mg/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。

. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
2. 貯法・保存条件	室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	注意 - 医師等の処方せん・指示により使用すること
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	ルブラック錠 4 mg：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、500錠（バラ） ルブラック錠 8 mg：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、500錠（バラ）
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 ピレタニド ブメタニド 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・輸入承認年月日 及び承認番号	製造承認年月日：1999年3月12日 承認番号：ルブラック錠 4 mg 21100AMZ00258 ルブラック錠 8 mg 21100AMZ00259
9. 薬価基準収載年月日	1999年8月13日
10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	
11. 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。
12. 再審査期間	1999年3月12日～2005年3月11日
13. 長期投与の可否	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

.取扱い上の注意等に関する項目

14.厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	ルブラック錠 4 mg : 2139009F1026 ルブラック錠 8 mg : 2139009F2022
15.保険給付上の注意	該当しない

1. 引用文献

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

2 . その他の参考文献

- Dunn, C.J. et al. : Drugs 49(1) : 121, 1995
- Friedel, H.A. et al. : Drugs 41(1) : 81, 1991
- Knauf, H. et al. : Clin. Pharmacokinet. 34(1) : 1, 1998
- Fowler, S.F. et al. : Am.J.Health-Syst Pharm. 52 : 1771, 1995
- Loute, G. et al. : Eur.J.Clin. Pharmacol. 31(Suppl) : 53, 1986
- Herchuelz, A. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 248(3) : 1175, 1989
- Hayasaka, I. et al. : Cong. Anom. 25 : 121, 1985
- 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
- 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
- Lijinsky W. et al. : Toxicol. Ind. Health 3 : 413, 1987

参考資料

主な外国での発売状況

トラセミド製剤は、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	高血圧
		5,10	心性浮腫、肝性浮腫、肺浮腫、 腎性浮腫、高血圧
		200	腎性浮腫、ネフローゼ症候群、 腎不全
	Torem (1998.11.9)	50	腎性浮腫、ネフローゼ症候群、 腎不全

本邦における効能効果、用法用量は以下のとおりである。

効能効果：心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫

用法用量：

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。

参考 ドイツ及び米国での用法・用量を次表に示す。

国名	ドイツ	米国
会社名	ベーリンガー・マンハイム社	ROCHE LABORATORIES INC.
販売名	Unat	DEMADEX
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 心不全（例：心筋衰弱）に起因する組織（浮腫）又は体腔（滲出液）への体液貯留の治療及び再発防止（5 mg錠，10 mg錠） 本態性（非器質性の）高血圧症（2.5mg錠） 	<ul style="list-style-type: none"> うっ血性心不全、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・用量	<p>5 mg錠： 特に指示のない場合、Unat Corr 1日1回1錠（トラセミド5 mg）から投与を開始する。通常、この用量は維持量でもある。効果が不十分な場合は、疾患の重症度により、1日量を最高4錠（トラセミド20mg）まで増量できる。</p> <p>10mg錠： 心不全に対する通常用量の1日トラセミド5 mgを投与しても効果が不十分な場合Unat10（トラセミド10mg）を用いる。特に指示のない場合、Unat10を1日1錠投与し、疾患の重症度により、Unat10の1日量を最高2錠（トラセミド20mg）まで増量できる。</p> <p>2.5mg錠： 特に指示のない場合、Unat PR 1日1回1錠（トラセミド2.5mg）から投与を開始する。投与開始後1週間以内に緩徐に降圧効果があらわれ、遅くとも約12週間で最大効果に達する。1日1錠を12週間連続投与しても血圧が正常にならない場合、1日2錠（トラセミド5 mg）まで増量することができる。特に治療開始時に血圧が高かった患者（拡張期血圧が115mmHg以上）や腎機能低下患者では、増量による降圧効果があらわれやすい。1日量として2錠を超えて投与してもそれ以上の効果は期待できない。</p>	<p>DEMADEX（トラセミド）錠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"> うっ血性心不全： 通常、初回量として、1日1回10mg又は20mgを投与する。利尿効果が不十分な場合、初期の利尿効果が得られるまで、倍量ずつ漸増する。 慢性腎不全： 通常、初回量として、1日1回20mgを投与する。利尿効果が不十分な場合、初期の利尿効果が得られるまで、倍量ずつ漸増する。 肝硬変： 通常、初回量として1日1回5 mg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で投与する。利尿効果が不十分な場合、初期の利尿効果が得られるまで、倍量ずつ漸増する。単回40mg以上の用量については十分検討されていない。 高血圧症： 通常、初回量として1日1回5 mgを投与する。5 mg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に増量してよい。10mgでも降圧が不十分な場合、他の降圧剤を追加すること。

本邦での承認事項と異なる。

. 備 考

その他の関連資料

