

貯 法：室温保存
有効期間：3年
規制区分：処方箋医薬品^注

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8mg
LUPRAC[®]Tablets

	4mg錠	8mg錠
承認番号	21100AMZ00258	21100AMZ00259
販売開始	1999年12月	1999年12月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

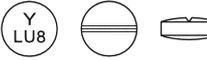
- 2.1 無尿の患者
[本剤の効果が期待できない。]
- 2.2 肝性昏睡の患者
[9.3.1参照]
- 2.3 体液中のナトリウム、カリウムが明らかに減少している患者
[電解質失調を起こすおそれがある。][11.1.3参照]
- 2.4 デスマプレシン酢酸塩水和物(男性における夜間多尿による夜間頻尿)を投与中の患者[10.1参照]
- 2.5 本剤の成分又はスルフォンアミド誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルプラック錠4mg	ルプラック錠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、クロスカルメロスナトリウム、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	ルプラック錠4mg	ルプラック錠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

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者
急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。
- 9.1.2 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。
- 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。

9.1.4 手術前の患者

[10.2参照]

9.1.5 減塩療法時の患者

低ナトリウム血症を起こすおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

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]

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。

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^{1),2)}。

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。

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。

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]

10. 相互作用

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。

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。	尿管管でのナトリウ 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。 [11.1.3参照]	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 [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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
尿酸排泄促進剤 (プロベネド等)	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。

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。

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]

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	
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。

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、血拴塞栓症、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。

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。

15. その他の注意

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

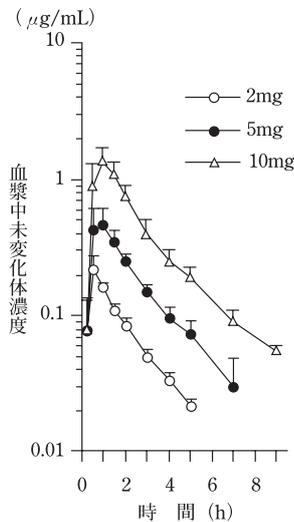
上昇が認められた。その他の器官・組織では特異的な腫瘍発生は認められていなかった^{3),4),5)}。

(※52週まで18mg/kgを、それ以降は9mg/kgを投与した。)

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男子に本剤2、5、10mg^{注)}を空腹時に単回経口投与したとき、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⁶⁾。



(平均±標準偏差, n=5)

用量別血漿中未変化体濃度推移

投与量 (mg)	投与条件	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	T _{1/2β} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
2	1mg×2	0.23±0.04	0.6±0.2	2.0±0.8	0.45±0.05
5	5mg×1	0.48±0.14	0.8±0.3	2.4±0.6	1.28±0.32
10	5mg×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)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子6例に本剤8mg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Tmax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⁷⁾。

16.3 分布

血漿蛋白結合率は98~99%。

16.5 排泄

健康成人に本剤2、5、10mg^{注)}を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⁶⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎疾患患者

本剤8mgを食後に単回経口投与したとき、24時間後の未変化体尿中排泄率は約15%であり、健康成人と比較し有意に低下した⁸⁾。[9.2.1参照]

16.6.2 肝・心疾患患者

本剤8mgを食後に単回経口投与したとき、健康成人と比較し、血漿中未変化体濃度の半減期が長くなりAUCが増加する傾向が認められた⁸⁾。

16.6.3 高齢者

若年者(19~28歳)及び高齢者(65~83歳)の健康成人男子に本剤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⁹⁾(外国人のデータ)。

注)本剤の承認用量は1日1回4~8mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

浮腫患者を対象に本剤8mgを1日1回6日間経口投与した二重盲検比較試験の結果は次のとおりであった。

副作用発現頻度は3.5%(4/115例)であった。副作用の内訳は、頭重感、耳鳴、血清尿酸値上昇及び血清カリウム値低下いずれも0.9%(1/115例)であった¹⁰⁾。

疾患	全般改善率(中等度改善以上)
心性浮腫	21/28(75.0%)
腎性浮腫	35/46(76.1%)
肝性浮腫	26/37(70.3%)
その他	3/4(75.0%)
計	85/115(73.9%)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

麻酔イヌの腎クリアランス試験¹¹⁾、ストップフロー試験¹¹⁾、ラットマイクロパンクチャー試験¹²⁾及びウサギマイクロパーフュージョン試験¹³⁾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¹⁴⁾。

18.2 利尿作用

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、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^{15),16),17)}。

18.3 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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: トラセミド(Toraseמיד)

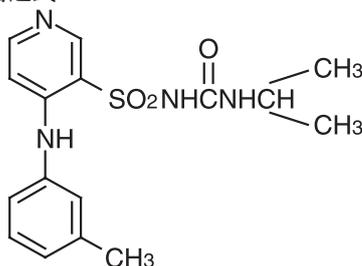
化学名: *N*-(1-methylethylaminocarbonyl)-4-(3-methylphenylamino)-3-pyridinesulfonamide

分子式: C₁₆H₂₀N₄O₃S

分子量: 348.43

性状: 本品は白色の結晶性の粉末である。本品は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。

構造式:



融点: 159~164°C

22. 包装

〈ルプラック錠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)]

〈ルプラック錠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)]

23. 主要文献

- 1) 太田隆雄, 他: 薬理と治療. 1994; 22 (Suppl. 5): 1113-1132
- 2) 太田隆雄, 他: 薬理と治療. 1994; 22 (Suppl. 5): 1133-1142
- 3) 安藤信明, 他: 薬理と治療. 1994; 22 (Suppl. 5): 1171-1174
- 4) 永澤佳子, 他: 薬理と治療. 1994; 22 (Suppl. 5): 1175-1178
- 5) 梅村昭男, 他: 薬理と治療. 1994; 22 (Suppl. 5): 1159-1170
- 6) 東 純一, 他: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 4): 3-18
- 7) 東 純一, 他: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 4): 31-40
- 8) 阿部 裕, 他: 臨床医薬. 1994; 10 (Suppl. 5): 29-61
- 9) Barr WH, et al.: Prog Pharmacol Clin Pharmacol. 1990; 8 (1): 15-28
- 10) 阿部 裕, 他: 臨床医薬. 1997; 13 (10): 2701-2739
- 11) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1994; 28 (8): 2257-2266
- 12) Hermes H, et al.: Arzneimittelforschung. 1985; 35 (10): 1532-1535
- 13) Wittner M, et al.: Pflugers Arch. 1986; 407 (6): 611-614
- 14) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1994; 28 (8): 2267-2276
- 15) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1994; 28 (8): 2233-2238
- 16) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1994; 28 (8): 2239-2247
- 17) 内田 武, 他: 基礎と臨床. 1996; 30 (3): 471-477
- 18) 井上 理, 他: 基礎と臨床. 1996; 30 (3): 489-496
- 19) 木戸 秀明, 他: 基礎と臨床. 1996; 30 (3): 479-487

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フィルム富山化学株式会社 製品情報センター
〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル
電話番号 0120-502-620

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

26.2 発売

FUJIFILM

富士フィルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル