

再審査報告書

平成 22 年 2 月 15 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ルブラック錠 4mg ルブラック錠 8mg
有効成分名	トラセミド
申請者名	田辺三菱製薬株式会社
承認の 効能・効果	心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫
承認の 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。
承認年月日	平成 11 年 3 月 12 日
再審査期間	6 年
備考	トラセミド末（原薬）は、薬事法の改正（平成 16 年 7 月 9 日薬食発第 0709004 号）に基づく製剤の承認書記載整備により、平成 19 年 5 月 9 日付でそれぞれ承認整理された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、ルブラック錠 4mg 及び同 8mg（以下、「本剤」という。）の予測できない副作用・感染症（特に重要な副作用について）、本剤の使用実態下における副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的として、調査予定症例数 3,000 例とし、中央登録方式により平成 12 年 1 月から平成 16 年 10 月まで実施され、国内 592 施設より 3,257 例が収集された。

また、本剤の小児に対する使用実態下での安全性及び有効性についてレトロスペクティブに調査し、問題点を把握することを目的とした特別調査が、平成 14 年 7 月から平成 17 年 1 月まで実施され、国内 11 施設から 203 例が収集された。なお、本特別調査では、契約した施設で本剤発売日から契約締結日の前日までに本剤が投与された 15 歳未満の全症例を調査対象者リストに挙げる方法で症例が収集され、目標症例数は設定されなかった。

なお、市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1. 安全性

収集された 3,257 例のうち、未登録症例 12 例、登録違反症例 42 例、有害事象の有無が不明であった症例 41 例、本剤を服薬しなかった症例 2 例の計 97 例が除外され、3,160 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、2.9%（91/3,160 例、122 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 11.4%（106/934 例、153 件）と比較し、高くはなかった。主な器官別大分類別副作用とその発現率は、「代謝および栄養障害」0.8%（26 例、内訳：低カリウム血症 9 件、高尿酸血症 7 件、高カリウム血症 5 件、脱水 3 件等）、「臨床検査」0.7%（21 例、内訳：血中尿素増加 8 件、血中尿酸増加 6 件、血中クレアチニン増加 4 件等）、「胃腸障害」0.4%（13 例、内訳：胃潰瘍、悪心各 3 件等）、「神経系障害」0.3%（11 例、内訳：浮動性めまい 5 件等）、「腎および尿路障害」0.3%（9 例、内訳：頻尿 5 件等）、「肝胆道系障害」0.1%（4 例、内訳：肝機能異常 4 件）であり、血中尿酸増加を含めた「臨床検査」の発現率が、承認時までの試験と比較し、高くはなかった。なお、安全性解析対象除外症例 97 例のうち、副作用は 2 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ上昇、アルカリフォスファターゼ上昇及び低カリウム血症各 1 件）で認められ、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景要因として、性別、年齢、入院・外来区分、使用理由（心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、複数回答、その他）、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、1日最大投与量、総投与量、投与期間、併用薬の有無、併用療法の有無、投与開始時の浮腫（原則、頸骨縁の浮腫）の程度が検討された。その結果、入院・外来区分、総投与量及び投与期間により副作用発現率に有意差が認められた。これらの理由について、申請者は以下のように説明した。

入院・外来区分別における副作用発現率は入院の患者 4.6%（29/632 例）、外来の患者 2.1%（48/2,325 例）、入院⇔外来の患者 6.9%（14/203 例）であった。器官別大分類別の副作用ごとに入院・外来区分別副作用発現率を比較した結果、「臨床検査」及び臨床検査結果が反映する「代謝および栄養障害」での副作用発現率が外来の患者に比べ、入院の患者及び入院⇔外来の患者で高かった。一般に入院患者は外来患者より原疾患または合併症が重症であることから、入院・外来区分による副作用発現率の差は原疾患あるいは合併症の重症度、臨床検査頻度等が反映したものと考えられる。総投与量別の副作用発現率は、28mg 以下の患者 13.0%（9/69 例）、28mg 超～56mg 以下の患者 4.6%（15/329 例）、56mg 超～112mg 以下の患者 2.6%（19/735 例）、112mg 超～224mg 以下の患者 2.9%（22/752 例）、224mg 超の患者 2.0%（26/1,272 例）であり、総投与量 28mg 以下の患者での副作用発現率が高かった。投与期間別の副作用発現率は、7 日以内の患者 12.2%（14/115 例）、7 日超～14 日以内の患者 2.6%（15/568 例）、14 日超～21 日以内の患者 2.2%（15/674 例）、21 日超～28 日以内の患者 3.5%（9/257 例）、28 日超～84 日以内の患者 2.8%（24/863 例）、84 日超～168 日以内の患者 2.5%（12/473 例）、168 日超の患者 1.0%（2/207 例）であり、投与期間 7 日以内の患者で高かった。総投与量 28mg 以下あるいは投与期間 7 日以内で副作用を発現した患者に特異的に発現した副作用は認められなかった。投与期間 7 日以内で副作用が発現した 14 例中 13 例の投与中止理由は副作用発現（14 例中 1 例は浮腫消失）であることから、総投与量及び投与期間による副作用発現率の差は、投与開始早期の副作用発現により、本剤の投与が中止されたことを反映したものと考えられる。以上より、いずれも臨床的意義はなく、安全性について新たな対応は必要ないとする。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例から、適応外使用症例 218 例、改善度判定不能症例 41 例の計 259 例が除外され、2,901 例が有効性解析対象症例とされた。適応外使用症例の内訳は、突発性浮腫 74 例、浮腫（むくみ）68 例、低蛋白血症 11 例、末梢循環不全 7 例、薬剤性浮腫 6 例、高血圧 5 例、末梢循環障害 4 例、胸水 3 例、腹水 3 例及びその他 44 例（重複あり）であった。また、有効性解析対象症例における本剤の使用理由は、心性浮腫 2,089 例、腎性浮腫 472 例、肝性浮腫 277 例、複数回答 63 例であった。なお、使用理由が複数回答であった症例については、個々の使用理由ごとの有効性評価とはならないため、「複数回答」として纏めた患者層として集計された。

有効性は、担当医師により、本剤投与前後の浮腫（原則、頸骨縁の浮腫）の程度が「無（圧痕が全く認められないもの）、軽度（圧痕がわずかに認められるもの）、中等度（圧痕が認められるもの）、高度（一見して浮腫と認められるもの）、極めて高度（一見して高度と認められるもの）」の 5 段階で評価され、その程度に基づき改善度が「改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 4 段階 5 区分で評価された（標準的な観察期間は 2 週間）。「改善」を有効症例としたとき、使用理由ごとの効果判定症例に対する有効症例の割合（以下、「有効率」という。）は下表のとおりである。なお、承認時までの試験では、全般改善度（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能）のうち「著明改善」及び「中等度改善」が有効症例とされた。

使用理由	使用成績調査		承認時までの臨床試験（参考）*	
	有効症例 /評価対象症例	有効率 (改善)	有効症例 /評価対象症例	有効率 (著明＋中等度改善)
心性浮腫	1,453/2,089	69.6%	82/100	82.0%
腎性浮腫	269/472	57.0%	79/115	68.7%
肝性浮腫	155/277	56.0%	69/100	69.0%
全症例	1,911/2,901**	65.9%	233/319***	73.0%

* トラセミド（GJ-1090）製造承認申請書添付資料概要（特別部会用）

** 複数回答の 63 例を含む

***使用理由が心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫以外の症例 4 例（うち 3 例が有効症例）を含む。

本調査における有効率は、いずれの使用理由においても承認時までの臨床試験より低値を示した。この理由として、承認時までの臨床試験と使用成績調査での改善度分類、評価基準の相違が考えられると申請者は説明した。なお、使用成績調査では浮腫の改善のみにより改善度が判定されていたが、承認時までの臨床試験では浮腫の改善に加え、他の要因（尿量等）の改善も考慮され改善度が判定された。

有効性に影響を及ぼす患者背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、使用理由（心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、複数回答、その他）、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、1 日最大投与量、総投与量、投与期間、併用薬の有無、併用療法の有無及び投与開始時の浮腫の程度が検討された。その結果、使用理由、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、性別、投与開始時年齢、医薬品副作用歴の有無、1 日最大投与量、総投与量、投与期間、投与開始時の浮腫の程度により、効果判定症例に対する「不変」及び「悪化」の症例の割合（以下、「無効率」という。）に有意差が認められた。これらの理由について、申請者は以下のように説明した。

使用理由別の無効率は、心性浮腫の患者 9.8%（205/2,089 例）、腎性浮腫の患者 15.9%（75/472 例）、肝性浮腫の患者 16.2%（45/277 例）、複数回答の患者 22.2%（14/63 例）であり、心性浮腫の患者に比べ、腎性浮腫の患者、肝性浮腫の患者及び複数回答の患者で高かった。トラセミドは、腎尿細管に排泄されてヘンレ係蹄の上行脚の管腔側から電解質再吸収抑制作用を示すことから、トラセミドの尿中排泄率が低い腎疾患を有する患者では、尿細管管腔内のトラセミド濃度が低いいため、腎性浮腫患者の無効率が高くなったと考えられた。また、ループ利尿剤は、高度の低蛋白血症の合併下ではその利尿効果が著しく減弱することから、低アルブミン血症を合併している患者の割合が高い肝性浮腫患者で無効率が高くなったものと考えられる。さらに、腎性浮腫及び肝性浮腫の患者では、フロセミドなどで利尿効果が得られなかった患者に本剤が使用された可能性もあり、このことも当該患者で無効率が高くなった要因の一つと考えられる。性別では、男性の無効率 13.4%（165/1,233 例）は女性の 10.4%（174/1,668 例）より高かった。年齢別の無効率は、40 歳未満の患者 14.0%（7/50 例）、40 歳以上～50 歳未満の患者 9.7%（9/93 例）、50 歳以上～60 歳未満の患者 19.4%（46/237 例）、60 歳以上～70 歳未満の患者 10.4%（53/511 例）、70 歳以上～80 歳未満の患者 11.5%（116/1,006 例）、80 歳以上の患者 10.8%（108/1,004 例）であった。患者背景別に使用理由を検討した結果、性別では女性に心性浮腫が多く、年齢別では高齢になるほど心性浮腫の割合が高かったことから、性別及び年齢による無効率の差は使用理由の偏りも一因であると考えられる。1 日最大投与量では、用量が高いほど無効率が高かった。この理由は、明確な効果が得られない患者で増量された結果を反映していると考えられる。総投与量及び投与期間では、「28mg 以下」及び「7 日以内」の患者の無効率が、他の区分に比べ高かった。この理由は、投与開始早期の副作用あるいは有害事象発現による投与中断が主因であると考えられる。投与開始時の浮腫（原則、頸骨縁の浮腫）の程度別の無効率は、「無」の患者 100%（10/10 例）、「軽度」の患者 21.2%（132/624 例）、「中等度」の患者 8.8%（121/1,381 例）、「高度」の患者 8.0%（58/721 例）、「極めて高度」の患者 10.9%（18/165 例）であり、「軽度」の患者で高かった。投与前の浮腫の程度が「軽度」の患者ではその変化を捉えにくかった可能性も考えられる。医薬品副作用歴の有無別での無効率は、「無」の患者 11.3%（308/2,717 例）、「有」の患者 22.0%

(13/59 例)であり、「有」の患者で高かった。この理由は、医薬品副作用歴「無」の患者に比べ「有」の患者が少数であったことから、「有」の患者において無効症例 1 例の重みが大きかったためであると考えられる。以上より、いずれも臨床的意義はなく、有効性について新たな対応は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期投与患者）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、本剤の安全性及び有効性が検討された。なお、使用成績調査において、本剤が投与された妊産婦の症例はなかった。

小児（15 歳未満）：

使用成績調査において、小児に対する投与例はなかったが、小児に対する特別調査が別途実施された（「3. 特別調査について」の項において後述）。

高齢者（65 歳以上）：

安全性解析対象症例として 2,479 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 2.9%（71/2,479 例）であり、非高齢者（65 歳未満）での 2.9%（20/681 例）との間に有意差は認められなかった。高齢者に 3 件以上発現した主な副作用は、血中尿素増加 8 件、高尿酸血症 7 件、低カリウム血症 6 件、高カリウム血症、頻尿、血中尿酸増加各 5 件、血中クレアチニン増加、浮動性めまい各 4 件であり、非高齢者に発現した副作用と比較して特定の傾向はみられなかった。有効性解析対象症例として 2,324 例収集がされ、高齢者の無効率 11.1%（259/2,324 例）と非高齢者の無効率 13.9%（80/577 例）との間に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：

安全性解析対象症例として 578 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は 3.3%（19/578 例）であり、腎機能障害「無」の患者での 2.8%（72/2,582 例）との間に有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者に 3 件以上発現した副作用は、高カリウム血症 3 件であり、腎機能障害「無」の患者と比較して特定の傾向はみられなかった。有効性解析対象症例として 565 例が収集され、腎機能障害「有」の患者の無効率 16.6%（94/565 例）は、腎機能障害「無」の患者での 10.5%（245/2,336 例）より有意に高かった。（理由については、「2-2.有効性」の項において前述）。

肝機能障害を有する患者：

安全性解析対象症例として 391 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 4.1%（16/391 例）であり、肝機能障害「無」の患者での 2.7%（75/2,769 例）との間に有意差は認められなかった。肝機能障害「有」の患者に 3 件以上発現した副作用は、低カリウム血症 3 件であり、肝機能障害「無」の患者と比較して特定の傾向はなかった。有効性解析対象症例として 367 例が収集され、肝機能障害「有」の患者の無効率は 18.0%（66/367 例）であり、肝機能障害「無」の患者での 10.8%（273/2,534 例）より有意に高かった。（理由については、「2-2.有効性」の項において前述）。

長期投与患者：

承認時までの臨床試験における長期投与が 6 ヶ月（24 週）までと設定されていたことから、本剤の投与期間が 24 週超の長期使用症例が抽出され、安全性解析対象症例として 207 例が収集された。24 週超の患者に発現した副作用は、胃潰瘍 1 件及びプロトンポンプ阻害薬時間短縮 1 件であった。有効性解析対象症例として投与期間が 24 週超の患者 193 例が収集され、本剤投与終了時または調査終了時の無効率が評価された。24 週超の患者の無効率は 7.8%（15/193 例）であり、24 週以下の患者での 11.9%（322/2,706 例）と比較し、高くはなかった。

以上より、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期投与患者）において、現時点での新たな対応が必要な問題はないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 特別調査について

3-1. 小児における安全性

小児に対する特別調査で収集された 203 例のうち、年齢違反（15 歳以上）症例 10 例、重複症例 4 例等の計 17 例が除外され、186 例が安全性解析対象症例とされた。年齢構成は、28 日未満の患者 15 例、28 日以上～1 歳未満の患者 66 例、1 歳以上～6 歳未満の患者 68 例、6 歳以上～15 歳未満の患者 37 例であった。小児への本剤投与に際しては錠剤を粉砕して投与量が調整されるため、4mg（1 錠）ごとの区分とせず、区分ごとの症例数に大きな偏りが生じないよう 3mg ごとの区分で投与量の検討が行われた結果、小児における 1 日最大投与量は、3mg 以下の患者 79 例、3mg 超～6mg 以下の患者 68 例、6mg 超の患者 39 例であった。安全性解析対象症例の患者の全例が循環器系の疾患を有し、98.4%（184/186 例）に心性浮腫がみられた。また、患者の 90.3%（168/186 例）に心臓球異常、心中隔閉鎖異常、循環器系異常等の先天性の器質異常がみられた。

副作用発現率は 3.2%（6/186 例、7 件）であり、発現した副作用は、高カリウム血症 3 件、腎不全 2 件、脱水及び浮腫各 1 件であった。このうち、腎不全及び浮腫は「使用上の注意」から予測できない副作用であった。重篤なものは腎不全 2 件及び脱水 1 件であった。これらの副作用について、申請者は、腎不全については、いずれも原疾患や合併症等の他の要因による可能性が考えられ、本剤との関連性が明確ではなく、浮腫については、本剤を 1 日量 3mg から 4.5mg に増量し浮腫の改善が認められたことから、投与量不足による無効例であると考えられると説明した。

安全性に影響を及ぼす患者背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、使用理由（心性浮腫、複数回答、その他）、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、アレルギー歴・医薬品副作用歴の有無、1 日最大投与量、総投与量、投与期間、併用薬の有無及び併用療法の有無が検討された。なお、アレルギー歴の有無と医薬品副作用歴の有無については、「有」の患者が少数であったため、アレルギー歴・医薬品副作用歴の有無として検討された。その結果、入院・外来区分及び合併症の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの理由について、申請者は以下のように説明した。

入院・外来区分別の副作用発現率は、入院の患者 14.8%（4/27 例）、外来の患者 0%（0/32 例）、入院⇄外来の患者 1.6%（2/127 例）であった。また、合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「有」の患者 7.0%（5/71 例）、合併症「無」の患者 0.9%（1/115 例）であった。合併症を有する患者では入院率が有意に高いことから、入院・外来区分、合併症の有無によって全身状態の程度及び臨床検査の頻度に差がある可能性が考えられる。以上より、いずれも臨床的意義はなく、小児における安全性について新たな対応は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-2. 小児における有効性

安全性解析対象症例から改善度判定不能症例 14 例、適応外使用症例 2 例（肺低形成及び遷延性肺高血圧症 1 例並びに心拡大 1 例）の計 16 例が除外され、170 例が有効性解析対象症例とされた。年齢構成は、28 日未満の患者 14 例、28 日以上～1 歳未満の患者 61 例、1 歳以上～6 歳未満の患者 64 例、6 歳以上～15 歳未満の患者 31 例であり、1 日最大投与量は、3mg 未満の患者 72 例、3mg 以上～6mg 未満の患者 62 例、6mg 以上の患者 36 例であった。

有効性は、担当医師により、投与前後の臨床症状（呼吸困難、ミルク摂取量、尿量、胸部画像所見、浮腫、肝腫大）に基づき、投与 2～4 週後及び投与終了時（投与継続中の場合は最終評価日）における全般改善度が「改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」4 段階 5 区分で評価された。その結果、改善 4.1%（7/170 例）、軽度改善 50.0%（85/170 例）、不変 44.1%（75/170 例）、悪化 1.8%（3/170 例）であった。使用成績調査における心性浮腫患者での無効率 9.8%（205/2,089 例）に比較し、特別調査での無効率は 45.9%（78/170 例）と高かったが、その内訳は不変が多かった。この理由について、申請者は以下のように説明した。

特別調査においては大部分の症例が先天性の器質障害を有しており、外科手術等の根治治療までの対症療法として現状維持を目的に本剤が使用されていたことが「不変」に寄与し、結果として使用成績調査に比べて無効率が高くなったものと考えられる。また、本剤投与開始時における併用利尿剤の有無別の無効率は、併用「無」の患者 31.2%（29/93 例）に比べ、併用「有」の患者で 63.6%（49/77 例）高かったこと、及び本剤を新規に用いた症例の無効率 35.3%（12/34 例）に

比べ、利尿剤を本剤に切替えて単独使用した症例の無効率が 58.5% (24/41 例) と高かったことから、他の利尿剤でも改善が認められない症例が多数含まれていたことも特別調査で無効率が高かった要因の一つと考えられる。

有効性に影響を及ぼす患者背景要因として、性別、年齢、入院・外来区分、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、アレルギー歴・医薬品副作用歴の有無、1 日最大投与量、総投与量、投与期間、併用薬の有無及び併用療法の有無が検討され、投与期間及び入院・外来区分により無効率に有意差が認められた。これらの理由について、申請者は以下のように説明した。

投与期間別の無効率は、84 日以内 33.9% (19/56 例)、84 日超～168 日以内 36.0% (9/25 例)、168 日超～334 日以内 64.7% (11/17 例)、334 日超 54.2% (39/72 例) であった。小児の長期投与患者では、「不変」の状態で安定しているため、無効率が高くなったものと考えられる。入院・外来区分別の無効率は、入院の患者 63.6% (14/22 例)、外来の患者 70.8% (17/24 例)、入院↔外来の患者 37.9% (47/124 例) であり、入院↔外来の患者での無効率は低値であった。調査対象の入院↔外来の患者が、入院→外来の患者なのか外来→入院の患者であるかは本調査項目からは特定することはできないが、入院患者が症状の軽快により退院し、外来に移行したため、当該患者で無効率が低値になった可能性が理由の一つとして考えられる。以上より、いずれも臨床的意義はなく、小児における有効性について新たな対応は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3-3. 特別な背景を有する小児患者

腎機能障害を有する患者は 3 例収集された。副作用は 1 例に高カリウム血症（副作用の程度は軽微）が発現し、全般改善度はいずれも「不変」であった。

肝機能障害を有する患者は 2 例収集された。副作用発現はなく、全般改善度は「改善」1 例及び「不変」1 例であった。

長期投与患者について、本剤の投与期間が 24 週超の患者は、安全性解析対象症例 186 例（投与期間不明 1 例含む）中 95 例（51.1%）、有効性解析対象症例 170 例中 88 例（51.8%）であった。24 週超の患者の副作用発現率は、5.3% (5/95 例) であり、24 週以下の患者での 1.1% (1/90 例) より高かった。24 週超の患者においても副作用発現時期に偏りはなかった。一方、24 週超の患者の無効率は 56.2% (50/89 例) であり、24 週以下の患者での 34.6% (28/81 例) より有意に高かった。この理由は、長期投与患者では、「不変」の状態で安定しているためであると考えられると申請者は説明した。

以上より、特別な背景を有する小児における本剤の安全性及び有効性について現時点での新たな対応が必要な問題はないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

機構は、特別調査の結果を踏まえ、本剤の小児への投与に関し、新たな注意喚起及び情報提供の必要性を尋ねたところ、申請者は、「小児等への投与」の項の使用経験に関する記載を（使用経験がない）から（使用経験が少ない）に改訂する予定であると回答し、機構はこれを了承した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中、機構に報告された副作用は 95 例 120 件（自発報告 73 例 90 件、使用成績調査 20 例 27 件、特別調査 2 例 3 件）であり、このうち重篤な副作用は、80 件であった。

既知・重篤な副作用は 42 例 49 件であり、主なものは、低カリウム血症及び肝機能異常各 6 件、血小板減少症 5 件、高血糖、高カリウム血症、脳梗塞、肝障害及び白血球数減少各 3 件、血小板数減少、黄疸及び脱水各 2 件であった。これらの副作用の転帰は、回復または軽快 33 件、未回復 5 件、後遺症 1 件、死亡 6 件、死亡（副作用外）1 件及び不明 3 件であった。既知・重篤な副作用が発現した症例のうち、転帰死亡症例は、脱水 2 例、血小板減少症、低カリウム血症、高血糖及び脳梗塞各 1 例であった。これらの症例について、申請者は以下のように説明した。

脱水が発現した 1 例は、長期人工呼吸管理に伴う気管支肺異形成により気管攣縮を引き起こし、死に至った。脱水は軽度であること、脱水を発現する前にも本剤が長期に安定して使用されていたこと、腎不全も発現していること等から、担当医師により腎不全を生じさせる併用薬との関連が指摘されている。脱水が発現した別の 1 例は、本剤とスピロラク톤の併用により、利尿作

用が増強された結果、脱水になった可能性が考えられるが、脱水は補液によりやや改善していたことから、死亡と脱水及び死亡と本剤の因果関係は不明と考える。高血糖が発現した症例は、高血糖性と思われる昏睡を発現し、同時に逆流性食道炎の再燃及び虚血性大腸炎による吐下血により死亡に至った。糖尿病を有する当該患者に本剤を投与することにより高血糖となり昏睡状態に至った可能性、血液濃縮により虚血性大腸炎を引き起こした可能性が考えられる。脳梗塞が発現した症例は、高血圧による易動脈硬化発症状態であったこと、慢性心房細動による易血栓状態にあったことから、担当医師により合併症と副作用の関連が指摘されている。これらは、いずれも本剤と死因との関連性が明確でないことから、現時点では「使用上の注意」の改訂は行わず、今後も情報の収集に努める。なお、血小板減少及び低カリウム血症についてはすでに「重大な副作用」に記載され、注意を喚起している。

未知・重篤な副作用は 27 例 34 件（効果欠如の症例である浮腫 2 件、腹水 1 件を含む）であり、主なものは、腎不全 5 件、急性腎不全、汎血球減少症、呼吸不全、肝不全及び浮腫各 2 件、虚血性大腸炎、劇症肝炎及びヘノッホ・シェンライン紫斑病等各 1 件であった。これらの副作用の転帰は、回復または軽快 19 件、未回復 3 件、死亡 10 件（うち、副作用によらない死亡 2 件）及び不明 2 件であった。未知・重篤な副作用を発現した転帰死亡症例 7 例 8 件について、申請者は以下のように説明した。

これらの症例のうち、腎不全あるいは急性腎不全が発現した症例は 4 例 4 件であった。1 例は肝硬変による腹水、浮腫に対し、本剤 4mg を投与した症例であり、投与開始 35 日後に腎不全を発現して入院し、本剤を中止して加療したが腎不全は改善せず、入院 6 日後に転院しその後、死亡した。本剤投与時期に一致して血清クレアチニンは上昇していたが、投与中止後も同程度の高窒素血症が持続していた。本剤投与により、循環血液量が減少したことが肝腎症候群を悪化させた可能性も考えられるが、本剤と死亡の因果関係は不明であると考えられる。1 例は、C 型重症末期型肝不全患者で、死亡は末期肝不全の経過であると考えられる。この他の 2 例についても原疾患、合併症及び併用薬などの要因による可能性が考えられ、本剤との関連性が明確ではなかった（このうち 1 例は脱水も発現した上述の症例）。ヘノッホ・シェンライン紫斑病の 1 例は、肝硬変による肝性浮腫に対し本剤投与開始後、下腹部及び下腿に紫斑が出現し、皮膚生検によりアナフィラクトイド紫斑病と診断された。被疑薬である本剤とアロプリノールが中止されたが、その後腎機能が悪化し、本剤投与中止 37 日後、腎不全にて死亡した。投与経過から本剤が関与した可能性は否定できないが、感染など薬剤以外の原因も考えられる。劇症肝炎が発現した 1 例については、転帰が死亡であったが、本剤以外の併用薬との関連の可能性も考えられる症例であった。転帰死亡症例の肝不全及び虚血性大腸炎各 1 例は、それぞれ腎不全及び高血糖が発現した上述の症例である。以上より、未知・重篤な副作用については、原疾患、合併症及び併用薬などの他の要因による可能性が考えられること及び本剤との関連性が明確ではないことから、現時点では新たな対応の必要性はないと考える。

未知・非重篤・非軽微な副作用は 22 例 27 件であり、その内訳は、味覚異常 3 件、一過性脳虚血発作及び筋痛各 2 件、汎血球減少症、高アンモニア血症、高クロール血症、高ナトリウム血症、譫妄、メニエール病、心不全、心室性頻脈、胃潰瘍、舌炎、腸管閉塞、口内炎、舌潰瘍、紫斑、多尿、末梢性浮腫、血中アミラーゼ増加、血中ナトリウム増加、好酸球数増加及び体重増加各 1 件であった。これらの副作用に関しては、本剤との関連性が明確ではないことから、現段階で注意喚起の必要性はないと考えるが、今後も発現状況に留意すると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、本剤の使用による感染症または使用によると疑われる感染症の発生についての報告はなかった。

また、申請者は、再審査申請後の副作用発現状況を検討し、以下のように説明した。

再審査申請後から平成 21 年 5 月時点までに収集された既知・重篤な副作用は 10 件であり、未知の副作用は 34 件（重篤 24 件、非重篤 10 件）であった。これらの既知・重篤な副作用または未知の副作用を発現した症例のうち皮膚粘膜眼症候群（未知）及び多臓器不全（未知）を発現した 1 例 2 件の転帰が死亡であったが、この症例に関する詳細な情報の収集に協力が得られなかった。また、承認時から平成 21 年 5 月時点までに収集された副作用（承認時から再審査申請時までに収

集された副作用と再審査申請後から平成 21 年 5 月時点までに収集された副作用の合算) について検討した結果、既知・重篤な副作用は 55 件であり、そのうち 3 件以上収集された副作用は、低カリウム血症 9 件、血小板減少症、肝機能異常各 7 件、高カリウム血症 4 件、黄疸、肝障害、高血糖、血小板数減少、脳梗塞、白血球数減少各 3 件であった。未知の副作用は 153 件であり、重篤 63 件、非重篤 90 件であった。未知・重篤な副作用のうち 3 件以上収集されたものは、腎不全 5 件及び呼吸不全 3 件であった。また、未知・非重篤な副作用のうち 3 件以上収集されたものは、味覚異常 5 件、鼻出血、一過性脳虚血発作、腎機能障害、浮腫、便秘各 3 件であった。承認時から平成 21 年 5 月時点までに収集された重篤な副作用及び未知の副作用について、いずれも本剤との因果関係が明らかでなく、現時点で新たな対応の必要性はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用について

使用成績調査、特別調査、副作用・感染症症例報告及び PSUR から薬物相互作用によると思われる副作用発現症例について、申請者は以下のように説明した。

副作用・感染症症例報告より、本剤とワルファリンとの相互作用に関する症例が 3 例、第 9 回 PSUR より相互作用に関する症例が 7 例（うち、本剤とワルファリンとの相互作用に関する症例が 2 例）報告された。いずれも時間的關係が明確でない症例、後日因果關係が否定された症例または本剤以外の要因も考えられる症例であった。小児を対象として実施された特別調査において、安全性解析対象症例 186 例における併用薬の有無別の副作用発現率は、併用薬「有」の患者 3.6% (6/167 例)、併用薬「無」の患者 0% (0/19 例) であり、有意差は認められなかったが、本剤の「使用上の注意」に記載の併用注意薬剤である降圧剤やジギタリス製剤との併用時の副作用発現率は、降圧剤の併用「有」の患者 8.5% (5/59 例)、降圧剤の併用「無」の患者 0.8% (1/127 例)、ジギタリス製剤の併用「有」の患者 10.9% (5/46 例)、ジギタリス製剤の併用「無」の患者 0.7% (1/140 例) であり、それぞれの薬剤の併用「有」の患者で有意に高かった。発現した副作用の内訳は、高カリウム血症 3 例、腎不全 2 例（うち 1 例は脱水も発現）、浮腫 1 例であり、降圧剤併用例で浮腫 1 例、ジギタリス製剤併用例で高カリウム血症 1 例が認められ、降圧剤及びジギタリス製剤の両剤が併用されていた症例で高カリウム血症及び腎不全各 2 例が認められた。副作用を発現した 6 例は、いずれも先天性心疾患を有する 1 歳以下の症例であり、経過等から相互作用によるものとは考えにくいと判断した（小児における安全性については、「3-1.小児における安全性」の項参照）。なお、使用成績調査において、これらの薬剤の併用時の副作用発現率は、降圧剤の併用「有」の患者 3.1% (55/1768 例)、降圧剤の併用「無」の患者 2.6% (36/1392 例)、ジギタリス製剤の併用「有」の患者 2.9% (19/553 例)、ジギタリス製剤の併用「無」の患者 2.9% (75/2607 例) であり、いずれも併用の有無により有意差は認められなかった。以上より、相互作用については、現時点において新たな対応の必要な問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告について

再審査期間中に本剤の安全性に関する研究報告及び有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる研究報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 20 年 11 月現在、心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、肺性浮腫、腎不全、高血圧、ネフローゼ症候群を適応症として、ドイツ、米国、英国など 52 カ国で承認されており、国内外で緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は行われていない。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上