

ループ利尿剤

処方箋医薬品
(注意 - 医師等の処方箋に
より使用すること。)

トラセミド錠 4mg「KO」
トラセミド錠 8mg「KO」

TORASEMIDE TAB. 4mg「KO」
TORASEMIDE TAB. 8mg「KO」

	4 mg	8 mg
承認番号	22900AMX00746000	22900AMX00747000
薬価収載	2017.12	2017.12
販売開始	2017.12	2017.12

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に記載

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- ※※
- 無尿の患者
〔本剤の効果が期待できない。〕
 - 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。〕
 - 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。〕
 - 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（「相互作用」の項参照）
 - 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

【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。




【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。糖尿病を悪化させるおそれがある。〕
- 下痢、嘔吐のある患者
〔電解質失調を起こすおそれがある。〕
- 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。（「3.相互作用」の項参照）〕
- 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（「3.相互作用」の項参照）
- 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。〕
- 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）
- 乳児
〔乳児では電解質バランスがくずれやすい。〕（3）～（11）項は副作用の項の代謝異常参照

【組成・性状】

販売名	トラセミド錠 4 mg 「KO」		
成分・含量	1錠中 トラセミド 4 mg		
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		
色・剤形	白色の素錠（割線入り）		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	6	約2.6	80
識別コード	KO72		

販売名	トラセミド錠 8 mg 「KO」		
成分・含量	1錠中 トラセミド 8 mg		
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		
色・剤形	白色の素錠（割線入り）		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
	7	約2.8	120
識別コード	KO73		

【効能又は効果】

心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。

3. 相互作用

※※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
デスモプレシン 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)	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。

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)	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、 β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)	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。

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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) **肝機能障害、黄疸**：AST (GOT)、ALT (GPT)、AI-P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**：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**：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。

(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。

	頻度不明
血液 ^{注1)}	血液障害（血小板減少、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、痒痒
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)、γ-GTP、AI-P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) このような場合には、投与を中止すること。

5. 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。

6. 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児の体重増加抑制が、また、ウサギで母体毒性が報告されている。〕

(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報告されている。〕

<参考>生殖・発生毒性試験

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。

7. 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）。

8. 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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。）

10. その他の注意

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。）

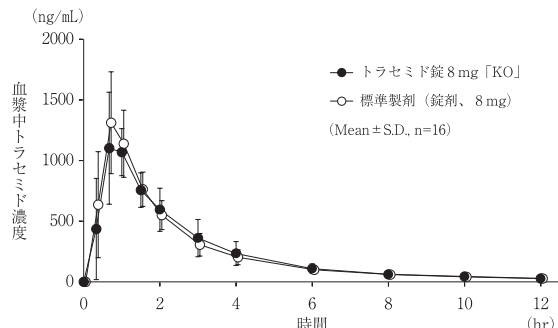
【薬物動態】

生物学的同等性試験¹⁾

トラセミド錠8 mg「KO」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠（トラセミドとして8 mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して、血漿中トラセミド（未変化体）濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC_t、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～log (1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トラセミド錠 8 mg「KO」	2954.1±394.4	1288.8±247.1	0.9±0.4	3.1±0.5
標準製剤 (錠剤、8 mg)	2958.6±553.3	1392.2±299.1	0.8±0.3	3.4±0.8

(Mean±S.D., n=16)



血漿中濃度並びにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

トラセミド錠4 mg「KO」は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号）」に基づき、トラセミド錠8 mg「KO」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

溶出挙動²⁾

トラセミド錠4 mg「KO」及びトラセミド錠8 mg「KO」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたトラセミド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】³⁾

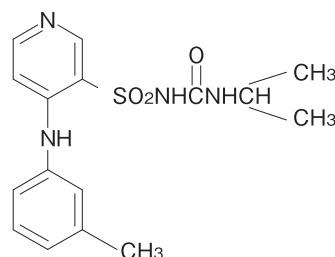
アニリノピリジンスルホニルウレア誘導体のトラセミドは、他のループ利尿薬と同様に、Henle係蹄上行脚のNa⁺/K⁺/2Cl⁻共輸送体を阻害することにより強力な利尿を起こす。トラセミドにはアルドステロン受容体拮抗作用があり、抗アルドステロン作用により他のループ利尿薬に比べて低カリウム血症を起こしにくい。低用量ではレニン-アンギオテンシン系賦活用がフロセミドより弱い。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トラセミド (Torasemide)

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

構造式：



分子式：C₁₆H₂₀N₄O₃S

分子量：348.42

性状：白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。
ジメチルスルホキシド又は酢酸（100）にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）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。

融点：159～164℃

【取り扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、トラセミド錠4mg「KO」及びトラセミド錠8mg「KO」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

※※【包装】

トラセミド錠4mg「KO」：(PTP) 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50)

(バラ) 500錠

トラセミド錠8mg「KO」：(PTP) 100錠 (10錠×10)
500錠 (10錠×50)

(バラ) 500錠

【主要文献】

- 1) 寿製薬株式会社社内資料：生物学的同等性試験
- 2) 寿製薬株式会社社内資料：溶出試験
- 3) 田中千賀子他編：NEW薬理学, 改訂第6版, 南江堂 2011；p433
- 4) 寿製薬株式会社社内資料：安定性試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

寿製薬株式会社 くすり相談窓口
〒389-0606 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198
TEL：0120-996-156 FAX：0268-82-2215

製造販売元 **寿製薬株式会社**
長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原198

19.9C