

トラセミド錠 4mg「KO」
トラセミド錠 8mg「KO」

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

Toraseמיד Tablets 4mg “KO”

Toraseמיד Tablets 8mg “KO”

	4 mg	8 mg
承認番号	22900AMX00746000	22900AMX00747000
販売開始	2017年12月	2017年12月

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 デスマブレンシ酢酸塩水和物（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ニ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	トラセמיד錠 4 mg「KO」	トラセמיד錠 8 mg「KO」
有効成分	1錠中 トラセמיד 4 mg	1錠中 トラセמיד 8 mg
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	

* **3.2 製剤の性状**

販売名	トラセמיד錠 4 mg「KO」	トラセמיד錠 8 mg「KO」
色調	白色	
剤形	素錠（割線入り）	
外形		
直径 (mm)	6	7
厚さ (mm)	約 2.6	約 2.8
質量 (mg)	80	120
識別コード	KO72	KO73

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מידとして、1日1回4～8 mg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。糖尿病を悪化させるおそれがある。

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（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。

- ・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	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、一時休業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、一時休業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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	女性性乳房

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。

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 18 mg～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^{3), 4), 5)}。

(*52週まで18 mg/kgを、それ以降は9 mg/kgを投与した。)

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子にトラセミド錠（トラセミドとして2、5、10 mg^{注1)}）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⁾。

投与量 (mg)	投与条件	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2 β} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/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)

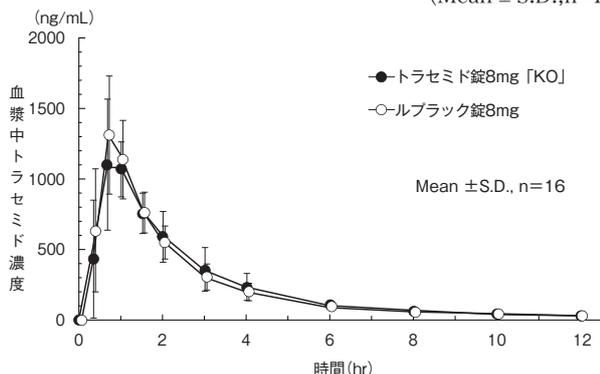
16.1.2 生物学的同等性試験

〈トラセミド錠 8 mg 「KO」〉

トラセミド錠 8 mg 「KO」とルブラック錠 8 mg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LC-MS/MS法に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⁷⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	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
ルブラック錠 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。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子6例にトラセミド錠（トラセミドとして8 mg）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⁸⁾。

16.5 排泄

健康成人にトラセミド錠（トラセミドとして2、5、10 mg^{注2)}）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

トラセミド錠（トラセミドとして8 mg）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、健康成人と比較し低下した⁹⁾。[9.2.1 参照]

16.8 その他

〈トラセミド錠 4 mg 「KO」〉

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^{7), 10)}。

注) 本剤の承認用量は1日1回4～8 mg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

浮腫患者を対象にトラセミド錠（トラセミドとして8 mg）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¹¹⁾。

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⁾。

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・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、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^{16)、17)、18)}。

18.3 抗浮腫作用

ラットにトラセミド0.3～10 mg/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0.3 mg/kgの静脈内投与により、病態の進行を抑制した²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラセミド (Torasemide)

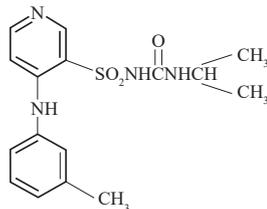
化学名：N-(1-methylethylaminocarbonyl)-4-(3-methylphenylamino)-3-pyridinesulfonamide

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。

化学構造式：



融点：159～164℃

22. 包装

〈トラセミド錠 4 mg 「KO」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

500錠 [バラ]

〈トラセミド錠 8 mg 「KO」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

500錠 [バラ]

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) 中村 卓,他:新薬と臨床.2017;66(12):1533-1545.
- 8) 東 純一,他:臨床医薬.1994;10(Suppl.4):31-40.
- 9) 阿部 裕,他:臨床医薬.1994;10(Suppl.5):29-61.
- 10) 社内資料:トラセミド錠 4 mg 「KO」とトラセミド錠 8 mg 「KO」の生物学的同等性試験 -溶出試験-

- 11) 阿部 裕,他:臨床医薬.1997;13(10):2701-2739.
- 12) 内田 武,他:基礎と臨床.1994;28(8):2257-2266.
- 13) Hermes H,et al.: Arzneimittelforschung.1985;35(10):1532-1535.
- 14) Wittner M,et al.: Pflugers Arch.1986;407(6):611-614.
- 15) 内田 武,他:基礎と臨床.1994;28(8):2267-2276.
- 16) 内田 武,他:基礎と臨床.1994;28(8):2233-2238.
- 17) 内田 武,他:基礎と臨床.1994;28(8):2239-2247.
- 18) 内田 武,他:基礎と臨床.1996;30(3):471-477.
- 19) 井上 理,他:基礎と臨床.1996;30(3):489-496.
- 20) 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

寿製薬株式会社 くすり相談窓口

〒389-0697 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

26. 製造販売業者等

26.1 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