

使用上の注意改訂のお知らせ

平成24年6月 (No.24-4)

株式会社 三和化学研究所

持続型ループ利尿剤

●処方せん医薬品

ダイアト錠30^{mg}

ダイアト錠60^{mg}

DIART[®]
(アゾセミド錠)

この度、標記製品の「使用上の注意」を一部改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。つきましては改訂箇所を一覧に致しましたので、今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容(下線 部:平成24年6月5日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、薬食安発0605第1号)
(下線 部:自主改訂)

改 訂 後	改 訂 前												
<p style="text-align: center;">■禁忌(次の患者には投与しないこと)■</p> <p>(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[電解質異常を起こすおそれがある。]</p> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">削除</p>	<p style="text-align: center;">■禁忌(次の患者には投与しないこと)■</p> <p>(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。]</p> <p>(4)テルフェナジン又はアステミゾールを投与中の患者[併用によりQT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。また、類薬でテルフェナジンとの併用によりQT延長、心室性不整脈を起こしたとの報告がある。]</p>												
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(6)下痢、嘔吐のある患者[電解質異常を起こすことがある。]</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(6)下痢、嘔吐のある患者[電解質失調を起こすことがある。]</p>												
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質異常、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。</p> <p>(2)連用する場合、電解質異常があらわれることがあるので定期的に検査を行うこと。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>												
<p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p><u>電解質異常:低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、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。</u></p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">0.1~5%未満</th> <th style="text-align: center;">0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝異常^{注1)}</td> <td>低クロール性アルカローシス、高尿酸血症</td> <td>高血糖症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症</td> </tr> </tbody> </table>		0.1~5%未満	0.1%未満	代謝異常 ^{注1)}	低クロール性アルカローシス、高尿酸血症	高血糖症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症	<p>4. 副作用</p> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">記載なし</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">0.1~5%未満</th> <th style="text-align: center;">0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝異常^{注1)}</td> <td>電解質失調(低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール性アルカローシス等)、高尿酸血症</td> <td>高血糖症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症</td> </tr> </tbody> </table>		0.1~5%未満	0.1%未満	代謝異常 ^{注1)}	電解質失調(低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール性アルカローシス等)、高尿酸血症	高血糖症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症
	0.1~5%未満	0.1%未満											
代謝異常 ^{注1)}	低クロール性アルカローシス、高尿酸血症	高血糖症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症											
	0.1~5%未満	0.1%未満											
代謝異常 ^{注1)}	電解質失調(低カリウム血症、低ナトリウム血症、低クロール性アルカローシス等)、高尿酸血症	高血糖症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症											
<p>注1) 異常が認められた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>注1) 異常が認められた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。</p>												

2. 改訂理由

本剤との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症、低ナトリウム血症等の「電解質異常」が集積されたことから、[重大な副作用]を新設し、「電解質異常」を追記しました。これに伴い、[禁忌]、[慎重投与]、[重要な基本的注意]、[その他の副作用]の自主改訂を行いました。また、アレルギー性疾患治療剤「テルフェナジン」及び「アステミゾール」については承認整理されていることから記載を削除しました。

医薬品添付文書改訂情報は機構のインターネット情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。あわせてご利用ください。

3. 症例の概要

〈電解質異常〉

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女性 90代	心不全 (なし)	60mg 18日間	腎機能障害、電解質異常(低Na、低K) 投与1日前 骨折精査のため、他施設から転院入院。 投与開始日 ユビデカレノン10mgからの切り替えにてダイアート60mg/日の投与開始。BUN:32.6、Cr:1.13。 投与11日目 BUN:60.9、Cr:1.3と上昇し、補液250mL投与。腎外性因子を検討する。嘔気あるも食事は摂取全量。 投与15日目 BUN:65.6、Cr:1.7、Na:129、K:4.40。腎不全と判断し、補液、ドパミン塩酸塩3γ投与開始。食欲低下が目立ち始めた。 投与18日目 (投与中止日) BUN:56.5、Cr:1.4、Na:119、K:1.93。利尿剤による電解質異常と判断し、ダイアートを中止。ドパミン塩酸塩中止し、補液投与は継続。 中止1日後 フロセミド、エプレレノンの投与開始。 中止2日後 電解質異常、腎機能障害は悪化(BUN:62.3、Cr:1.8、Na:115、K:1.78)。フロセミド、エプレレノンの投与を中止。 中止4日後 経口摂取不良だが、CVカテーテル留置は同意が得られず、末梢点滴で補正。 中止7日後 腎機能障害は回復(BUN:19.9、Cr:0.8)。Na:129、K:2.03。食事に食塩2g追加。 中止11日後 リハビリ再開。 中止23日後 電解質異常は回復(Na:139、K:5.12)。 中止27日後 患者は退院。	

臨床検査値

検査項目名	投与開始日	投与5日目	投与11日目	投与13日目	投与15日目	投与18日目 (投与中止日)
BUN (mg/dL)	32.6	33.7	60.9	65.4	65.6	56.5
Cr (mg/dL)	1.13	1.2	1.3	1.4	1.7	1.4
カリウム (mEq/L)	3.8	—	—	—	4.40	1.93
ナトリウム (mEq/L)	138	—	—	—	129	119
クロール (mEq/L)	100	—	—	—	—	—

検査項目名	中止2日後	中止4日後	中止7日後	中止9日後	中止14日後	中止18日後	中止23日後
BUN (mg/dL)	62.3	56.1	19.9	11.3	17.9	20.6	15.6
Cr (mg/dL)	1.8	1.4	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7
カリウム (mEq/L)	1.78	1.63	2.03	2.61	2.68	—	5.12
ナトリウム (mEq/L)	115	115	129	136	145	—	139
クロール (mEq/L)	—	—	—	—	—	—	—

併用薬: オメプラゾール、硝酸イソソルビド、カンデサルタンシレキセチル、ドネペジル塩酸塩、ゾピクロン、アセトアミノフェン

〔ダイエット錠 30mg・60mg の改訂後の使用上の注意〕(全文)

(下線 部:今回改訂箇所)

■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

- (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[電解質異常を起こすおそれがある。]
- (4)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

■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)

- (1)進行した肝硬変症のある患者[肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
 - (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、血液濃縮をきたし、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]
 - (3)重篤な腎障害のある患者[排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがある。]
 - (4)肝疾患・肝機能障害のある患者[肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
 - (5)本人又は両親、兄弟に痛風、糖尿病のある患者[痛風発作を起こすことがある。糖尿病が悪化することがある。]
 - (6)下痢、嘔吐のある患者[電解質異常を起こすことがある。]
 - (7)手術前の患者[1]昇圧アミンに対する血管壁の反応性を低下させるおそれがある。2)ツボクラリン等の麻痺作用を増強するおそれがある。「相互作用」の項参照]
 - (8)セファロsporin系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH、サリチル酸誘導体又は非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与を受けている患者[「相互作用」の項参照]
 - (9)減塩療法時の患者[低ナトリウム血症を起こすことがある。]
 - (10)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
 - (11)小児等[「小児等への投与」の項参照]
- (1)～(11)項は「副作用」の項参照

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の利尿効果は急激にあらわれることがあるので、電解質異常、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、電解質異常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)夜間の休息が特に必要な患者には、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 アドレナリン	昇圧アミンの作用を減弱するおそれがあるため、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	併用により血管壁の反応性が低下するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ツボクラリン及びその類似作用物質 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物	ツボクラリン及びその類似作用物質の麻痺作用を増強するおそれがあるため、手術前の患者に使用する場合には、本剤の一時休薬等の処置を行うこと。	利尿剤による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ため、用量調節等に注意すること。	本剤はナトリウムの再吸収を抑制するため降圧作用を増強すると考えられる。
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	アミノグリコシド系抗生物質の第8脳神経障害(聴覚障害)を増強するおそれがある。	アミノグリコシド系抗生物質の内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もあると考えられる。
シスプラチン	シスプラチンの聴覚障害を増強するおそれがある。	シスプラチンの内耳外有毛細胞内濃度が上昇し、最終的には外有毛細胞の壊死を引き起こし、永続的な難聴が起こる場合もあると考えられる。
セファロsporin系抗生物質 セファロチンナトリウム セファロジジン等 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	抗生物質の腎毒性を増強するおそれがある。	近位尿細管でのNa再吸収の増加に伴い、抗生物質の再吸収も増加することにより、組織内濃度が上昇し腎毒性が増強する。
ジギタリス剤 ジゴキシン ジギトキシン	ジギタリスの心臓に対する作用を増強するおそれがあるため、血清カリウム値及び血中ジギタリス濃度に注意すること。	利尿剤による血清カリウム値の低下により、多量のジギタリスが心筋Na ⁺ -K ⁺ ATPaseに結合し、心収縮力の増強と不整脈が起こると考えられる。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン等 ACTH グリチルリチン製剤 甘草含有製剤	過剰のカリウム放出により、低カリウム血症が発現するおそれがある。	共にカリウム排泄作用を持つ。
糖尿病用剤 スルホニルウレア剤 インスリン	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る。
リチウム 炭酸リチウム	リチウムの毒性を増強するおそれがあるため、血中リチウム濃度に注意すること。	リチウムの腎での再吸収を促進し、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 アスピリン サリチル酸ナトリウム	サリチル酸誘導体毒性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サリチル酸中毒が起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン等	本剤の利尿作用を減弱するおそれがある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤が腎でのプロスタグランジン合成を阻害し、水、ナトリウムの体内貯留を引き起こし、利尿剤の作用と拮抗する。
尿酸排泄促進剤 プロベネシド	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と考えられる。
カルバマゼピン	症候性低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	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と考えられる。

4. 副作用

総症例10,146例中、副作用が報告されたのは458例(4.51%)であった。主な症状は、高尿酸血症184件(1.81%)、低カリウム血症128件(1.26%)、BUN上昇75件(0.74%)、クレアチニン上昇44件(0.43%)であった。

[再審査終了時]

なお、本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。

(1) 重大な副作用

電解質異常：低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常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。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝異常 ^{注1)}	低クロール性アルカローシス、高尿酸血症	高血糖症、高コレステロール血症、高トリグリセライド血症	
過敏症 ^{注2)}		発疹	
消化器		嘔気、嘔吐、食欲不振、胃部不快感、下痢、腹痛、口渇	膵炎 ^{注3)} (血清アミラーゼ値上昇)
血液 ^{注2)}		血小板減少	
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	Al-P上昇、ビリルビン値上昇	
腎臓 ^{注1)}	BUN上昇、クレアチニン上昇		
泌尿器		頻尿	
精神神経系		めまい、耳鳴、頭痛	
その他		脱力感、倦怠感、筋痙攣、関節痛	

注1) 異常が認められた場合には減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。

注2) 症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注3) 膵炎があらわれるとの報告があるので、血清アミラーゼ値の上昇に注意すること。

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きたし、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きたし、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) 妊婦(2カ月～6カ月)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、マウス)で、生後には消失する一過性の骨格異常が認められている。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[類薬で母乳中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

(1) 低出生体重児では腎石灰化症があらわれるおそれがあるので、慎重に投与すること。

(2) 乳児では電解質バランスがくずれやすいため、慎重に投与すること。

8. 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、更には穿孔をお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)