

使用上の注意改訂のお知らせ

平成23年12月 (No.23-9)

株式会社 三和化学研究所

炭酸脱水酵素抑制剤

●処方せん医薬品

ダイアモックス® 末

(日本薬局方アセタゾラミド)

ダイアモックス® 錠 250mg

(アセタゾラミド錠)

炭酸脱水酵素抑制剤

●処方せん医薬品

ダイアモックス® 注射用 500mg

(アセタゾラミドナトリウム注射剤)

DIAMOX®

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23年11月29日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、薬食安発1129第1号)
(下線部:自主改訂)

| 改 訂 後 | 改 訂 前 | | | | | | | | |
|---|---|------|---------------------|-------------------|---|--|------|---------------------|---|
| <p>2. 重要な基本的注意 (1)連用する場合、<u>電解質異常</u>があらわれることがあるので<u>定期的に検査</u>を行うこと。</p> | <p>2. 重要な基本的注意 (1)連用する場合、<u>電解質失調</u>があらわれることがあるので<u>定期的に検査</u>を行うこと。</p> | | | | | | | | |
| <p>4. 副作用 (1)重大な副作用</p> <p>1)<u>代謝性アシドーシス、電解質異常</u>:代謝性アシドーシス、<u>低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常</u>があらわれることがあるので、<u>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)<u>ショック、アナフィラキシー様症状</u>:<u>ショック、アナフィラキシー様症状</u>を起こすことがあるので、<u>観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等の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。</u></p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td>代謝異常^{注1)}</td> <td>高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下</td> </tr> </table> <p>注1) 観察を十分に行い、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。</p> | | 頻度不明 | 代謝異常 ^{注1)} | 高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下 | <p>4. 副作用 (1)重大な副作用</p> <p style="text-align: center;">該当の記載なし</p> <p>1)<u>ショック</u>:<u>ショック</u>を起こすことがあるので、<u>観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等の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。</u></p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="text-align: center;">頻度不明</td> </tr> <tr> <td>代謝異常^{注1)}</td> <td>電解質失調(代謝性アシドーシス、血清カリウムの低下等)、高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下</td> </tr> </table> <p>注1) 観察を十分に行い、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。</p> | | 頻度不明 | 代謝異常 ^{注1)} | 電解質失調(代謝性アシドーシス、血清カリウムの低下等) 、高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下 |
| | 頻度不明 | | | | | | | | |
| 代謝異常 ^{注1)} | 高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下 | | | | | | | | |
| | 頻度不明 | | | | | | | | |
| 代謝異常 ^{注1)} | 電解質失調(代謝性アシドーシス、血清カリウムの低下等) 、高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下 | | | | | | | | |
| <p>(ダイアモックス注射用500mgのみ)</p> <p>10. その他の注意 (1)適応外であるが、<u>脳梗塞、モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発、急性心不全</u>が認められたとの報告がある。</p> | <p>(ダイアモックス注射用500mgのみ)</p> <p>10. その他の注意 (1)適応外であるが、<u>脳梗塞、モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発</u>が認められたとの報告がある。</p> | | | | | | | | |

2. 改訂理由

平成23年11月29日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知、薬食安発1129第1号に基づき、[副作用]の[重大な副作用]の改訂を行いました。また、併せて[重要な基本的注意]、[重大な副作用]、[その他の副作用]及び[その他の注意]の自主改訂を行いました。

副作用 (1)重大な副作用

従来から、[その他の副作用]に「電解質失調(代謝性アシドーシス、血清カリウムの低下等)」を記載しておりましたが、本剤との因果関係が否定できない重篤な「代謝性アシドーシス、電解質異常」の報告が集積されたことから、[重大な副作用]に追記しました。(薬食安)

これに伴い、[重要な基本的注意]の「電解質失調」を「電解質異常」に変更し、[その他の副作用]の[代謝異常]の項から「電解質失調(代謝性アシドーシス、血清カリウムの低下等)」を削除しました。(自主改訂)

従来から、「ショック」を記載しておりましたが、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシーショック」の報告があることから、「ショック、アナフィラキシー様症状」に変更し、具体的な症状を追記する記載整備を行いました。

(自主改訂)

その他の注意

(ダイアモックス注射用500mgのみ)

本剤は適応を有しておりませんが、脳梗塞等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、本剤との因果関係が否定できない「急性心不全」の報告があることから、その旨追記しました。

(自主改訂)

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/>)に改訂指示内容、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

〈代謝性アシドーシス、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 | |
| 男性 70代 | 眼圧が下がらない (緑内障) | 500mg 44日間 | 意識障害、代謝性アシドーシス 投与開始日 眼科にてダイアモックス錠の投与開始。 徐々に日常生活の活動度が減少していった。 投与44日目 意識は清明であるが、歩行困難となる。 投与45日目 午後3時頃、意識朦朧となり、救急搬送。搬送時、意識レベルJCS300。 (投与中止日) 肺炎症状あり。pH:7.227、HCO ₃ ⁻ :18.1。代謝性アシドーシスと判断、入院し、ダイアモックスの投与中止。7%メイロン140mL/日静脈内投与、他補液投与にて治療。 中止1日後 朝には動脈血pH:7.365と回復。以後は代謝性アシドーシスは認められなかった。 中止2日後 JCS10~20に回復。 中止4日後 意識清明となる。 | |

臨床検査値

| | 投与 61 日前 | 投与 45 日目 (投与中止日) | | 中止 1 日後 | | 中止 2 日後 | | 中止 6 日後 |
|--|----------|---------------------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|
| | | 血液ガス | 血液ガス | 血液ガス | 血液ガス | | | |
| カリウム (mEq/L) | 4.9 | 3.5 | 3.44 | 4.1 | 3.26 | 3.4 | 3.22 | 3.8 |
| ナトリウム (mEq/L) | 132 | 137 | 138.7 | 144 | 141.7 | 145 | 138.3 | 135 |
| クロール (mEq/L) | 97 | 117 | 112 | 112 | 111 | 111 | 109 | 100 |
| カルシウム (mg/dL) | — | — | 1.33 | — | 1.23 | — | 1.17 | — |
| 動脈血 pH | — | — | 7.227 | 7.2 | 7.365 | — | 7.457 | — |
| PaCO ₂ (mmHg) | — | — | 44.4 | — | 40.7 | — | 32.3 | — |
| PaO ₂ (mmHg) | — | — | 118.8 | — | 95.6 | — | 71.2 | — |
| HCO ₃ ⁻ (mmol/L) | — | — | 18.1 | — | 22.7 | — | 22.3 | — |
| BE (mmol/L) | — | — | -9.1 | — | -2.4 | — | -1.1 | — |
| O ₂ CT (mL/dL) | — | — | 14.8 | — | 14.8 | — | 12.7 | — |
| SaO ₂ (%) | — | — | 97.6 | — | 97.1 | — | 95.3 | — |
| tCO ₂ (mmol/L) | — | — | 19.4 | — | 24.0 | — | 23.3 | — |

併用薬:ラタノプロスト、マレイン酸チモロール

〈急性心不全〉

| 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 | |
| 男性 70代 | 薬剤負荷脳 血流SPECT* (脳梗塞(ア テローム血 栓性)、糖 尿病、高血 圧、陳旧性 心筋梗塞、 腎機能障 害、閉塞性 動脈硬化 症) | 1000mg (注射) 1回 | 急性心不全 | <p>投与96日前 入浴後に脳梗塞を発症し救急搬送。頭部MRIで左頭頂葉に高信号を認め、左中大脳動脈がM1水平部で完全閉塞。血栓溶解療法開始し、15分後から症状改善し、翌日には消失した。</p> <p>投与25日前 脳血管造影検査実施。バイパス術の適応を判断するため脳血流SPECT施行することとなり、当院放射線科に紹介。</p> <p>投与7日前 安静時脳血流SPECT施行。</p> <p>投与日 ダイアモックスを用いた脳血流SPECT施行。検査終了間際より呼吸苦、胸痛あり、呼吸困難となった。ただちに救命救急センターに移動、処置開始。自覚症状:呼吸苦、呻吟あり、呼びかけに対する応答困難。他覚症状:喘鳴、ラ音あり。脈拍170/min、収縮期血圧 200-170mmHg、SpO₂ 97%(O₂ 10L/min)。ECG: regular tachycardia, narrow QRS持続。II、III、aVfで異常Q波、V1-3でR波増高不良。UCG:左室の壁運動がびまん性に低下、左室駆出率27%。アデノシン三リン酸二ナトリウム(20mg)静注×2回したが、頻脈、心電図上narrow QRS持続し、DCショック6、7回施行したが、DC直後数拍で頻脈発作再発し、無効のため、循環器呼吸器科入院。洞性頻脈と考え、ジゴキシン0.25mg静注による心拍数コントロール、フロセミド20mg、ナトリウム利尿ペプチド(0.025 μg/kg/min)静注による心不全コントロールを開始。DCショック施行したが、頻脈持続、収縮期血圧200-170mmHg。後負荷軽減のため、硝酸イソソルビド2mg×2回、1mg×1回静注後、ニトログリセリン持続静注(0.3 μg/min)。数時間で約700mLの排尿あり、呼吸苦改善、血圧100mmHg台まで低下し、ニトログリセリンの投与中止。心房細動の合併も疑いヘパリン持続静注を併用。</p> <p>投与1日後 呼吸困難消失。ワルファリンカリウム内服を開始。モニター心電図で非持続性心室頻拍(最大11連発、180bpm)を認め、アミオダロンの内服開始。</p> <p>投与2日後 経口摂取開始。血圧が160/100台まで増加し、テルミサルタン20mgから40mg/日に増量。</p> <p>投与6日後 アムロジピンベシル酸塩5mg開始。 レントゲン写真上うっ血は改善し、酸素投与も中止。心不全の原因として陳旧性心筋梗塞が強く疑われ、心臓カテテル検査を勧めたが、同意得られず、患者希望により転院。BNP:1110。</p> |

臨床検査値

| | 投与 24 日前 | 投与日 | 投与 1 日後 | 投与 2 日後 | 投与 3 日後 | 投与 7 日後 |
|-----------------|----------|------|---------|---------|---------|---------|
| AST(GOT) (IU/L) | — | 27 | 51 | 30 | 20 | 15 |
| ALT(GPT) (IU/L) | — | 15 | 17 | 15 | 13 | 19 |
| Al-P (IU/L) | — | 325 | 269 | 263 | 278 | 268 |
| LDH (IU/L) | — | 247 | 273 | 265 | 277 | 241 |
| アルブミン (g/dL) | — | 4.2 | 3.7 | — | — | — |
| BUN (mg/dL) | — | 36 | 34 | 25 | 20 | 20 |
| 血清クレアチニン(mg/dL) | 1.61 | 2.15 | 2.28 | 2.39 | 2.32 | 2.18 |
| 尿酸(mg/dL) | — | 5.8 | 5.6 | 4.5 | 3.9 | 3.2 |
| カリウム(mEq/L) | — | 4.7 | 4.5 | 4.8 | 4.4 | 4.1 |
| ナトリウム(mEq/L) | — | 135 | 138 | 137 | 138 | 136 |
| クロール(mEq/L) | — | 100 | 102 | 104 | 105 | 104 |
| CK(CPK) (IU/L) | — | 264 | 1150 | 1092 | 618 | 56 |
| CK-Mb (IU/L) | — | 32 | 38 | 13 | 9 | 8 |

併用薬: アスピリン、テルミサルタン、シロスタゾール、ボラブレジンク、エペリゾン塩酸塩、ボグリボース、インスリン グラルギン (遺伝子組換え)

*ダイアモックス注射用500mgの[効能・効果]は「緑内障、てんかん(他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、メニエル病及びメニエル症候群」である。

〔ダイヤモンド末、ダイヤモンド錠250mg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)次の患者には投与しないこと

- 1)本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2)肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者[血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- 3)無尿、急性腎不全の患者[本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 4)高クロール血症性アシドーシス、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、副腎機能不全・アジソン病の患者[電解質異常が増悪されるおそれがある。]

(2)次の患者には長期投与しないこと

慢性閉塞隅角緑内障の患者[緑内障の悪化が不顕性化されるおそれがある。]

■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)

- (1)重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症の患者[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。]
- (2)重篤な腎障害のある患者[本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (3)肝疾患・肝機能障害のある患者[血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- (4)糖尿病又は耐糖能異常のある患者[血糖値の異常変動が報告されている。]
- (5)レスピレータ等を必要とする重篤な高炭酸ガス血症の患者[アシドーシスを進行させることがある。]
- (6)ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (7)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。]
- (8)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (9)乳児[「小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)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。
- (2)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。

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 |
|----------------------------|---|--|
| 降圧剤 | 降圧剤の作用を増強するおそれがある。 | 機序は明らかではないが、降圧剤の作用を増強するといわれている。 |
| ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン | これらの心臓への作用を増強するおそれがあるため、併用する場合は血中カリウム値をモニターし、カリウム補給を考慮すること。 | 本剤による血清カリウムの低下により、ジギタリスの作用が増強すると考えられる。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------|--|--|
| カルバマゼピン | カルバマゼピンの中毒症状が発現することがあるので、併用する場合にはカルバマゼピンの中毒症状の発現に注意し、その血清中濃度を測定して、その減量を考慮すること。 | 機序は明らかではないが、併用によりカルバマゼピンの血清中濃度が上昇するとの報告がある。 |
| 糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH | 過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。 | 両剤ともにカリウム排泄を促進するので、併用によってカリウム排泄が増大すると考えられる。 |
| 塩化アンモニウム | 本剤の効果が阻害される。 | 機序は不明である。 |
| ビタミンCの大量投与 | 腎・尿路結石が起こりやすい。 | 大量のビタミンC服用後は、その代謝物である蔞酸の尿中排泄が増加し、カルシウム析出を助長して腎・尿路結石が発生しやすくなると考えられる。 |
| フェノバルビタール フェニトイン等 | クル病、骨軟化症があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には減量あるいは投与を中止すること。 | 明らかではないが、本剤による代謝性アシドーシスのため、カルシウムやリン酸塩の排泄が促進され、抗てんかん剤による骨代謝障害が増悪すると考えられる。 |
| アスピリンの大量投与 | 本剤の副作用が増強されるとの報告がある。異常が認められた場合には減量あるいは投与を中止すること。 | 血漿蛋白における競合結合や腎排泄の競合により、本剤の排泄遅延が起こることが考えられる。 |

4. 副作用

ダイヤモンド錠250mgの睡眠時無呼吸症候群について、副作用集計対象となった220例中、79例(35.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは四肢知覚異常(25.9%)、頻尿・多尿(7.7%)であった。[再審査終了時の集計]

また、その他の効能・効果については、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。

なお、本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む。

(1)重大な副作用

- 1)**代謝性アシドーシス、電解質異常**:代謝性アシドーシス、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、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)**ショック、アナフィラキシー様症状**:ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等の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)再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少性紫斑病:再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある)の重篤な血液障害、また、骨髓機能低下、白血球減少、血小板減少、血小板減少性紫斑病等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 4)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等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。
- 5)急性腎不全、腎・尿路結石:急性腎不全、腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿、結晶尿、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 6)精神錯乱、痙攣:精神錯乱、痙攣等の中枢神経症状があらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7)肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害や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)その他の副作用

1)睡眠時無呼吸症候群(錠)

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 頻度不明 |
|---------------------|------------|-----------------------|------------------------------|
| 代謝異常 ^{注1)} | | | 高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下 |
| 皮膚 | | | 光線過敏症 |
| 過敏症 ^{注2)} | | 発疹 | 発熱 |
| 消化器 | | 下痢、食欲不振、腹痛、味覚異常、悪心・嘔吐 | 便秘 |
| 精神神経系 | 知覚異常(しびれ等) | 頭痛、めまい | 興奮、いらいら感、うつ状態、傾眠、見当識障害、麻痺、振戦 |
| 感覚器 | | | 一過性近視、聴覚障害 |
| 腎・尿路系 | 多尿 | | 尿糖 |
| その他 | | 倦怠感 | 潮紅 |

注1)観察を十分に行い、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

注2)投与を中止すること。

2)その他の効能・効果(末、錠)

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 |
|---------------------|--|
| 代謝異常 ^{注1)} | 高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下 |
| 皮膚 | 光線過敏症 |
| 過敏症 ^{注2)} | 発熱、発疹 |
| 消化器 | 食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常 |
| 精神神経系 | 知覚異常(しびれ等)、麻痺、めまい、頭痛、興奮、いらいら感、うつ状態、傾眠、見当識障害、振戦 |
| 感覚器 | 一過性近視、聴覚障害 |
| 腎・尿路系 | 多尿、尿糖 |
| その他 | 倦怠感、潮紅 |

注1)観察を十分に行い、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

注2)投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

次の点に注意し、低用量から投与を開始するとともに、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。
- (2)腎機能の低下した高齢者において、代謝性アシドーシスにより、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれることがある。

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、投与しないことが望ましい。[妊娠マウスの器官形成期に皮下投与した実験で、死亡胎児の増加及び骨形成不全等が認められている。]
- (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

- (1)小児等に対する安全性は確立されていない。
- (2)小児に長期投与した場合、成長遅延が報告されている。[慢性的な代謝性アシドーシスによると考えられている。]

8. 過量投与

- (1)徴候、症状:電解質異常(特に低カリウム血症)、アシドーシス及び中枢神経系障害を起こす可能性がある。
- (2)処置:本剤の特異的解毒薬は不明である。過量投与が生じた場合は、服用後短時間ならば胃洗浄により本剤をできる限り除去すること。電解質(特にカリウム)及び血液pHのモニターを行い、必要により電解質の補充、炭酸水素ナトリウムを投与すること。本剤は腎排泄性でありかつ血液透析により除去されることより、特に腎障害者において過量投与により状態が悪化した場合は血液透析の適応も考慮すること。

9. 適用上の注意

- (1)投与経路(末):注射用に使用しないこと。
- (2)薬剤交付時(錠):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)

10. その他の注意

- (1)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。
- (2)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

[ダイアモックス注射用500mg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)次の患者には投与しないこと

- 1)本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2)肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者[血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- 3)無尿、急性腎不全の患者[本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- 4)高クロール血症性アシドーシス、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、副腎機能不全・アジソン病の患者[電解質異常が増悪されるおそれがある。]

(2)次の患者には長期投与しないこと

慢性閉塞隅角緑内障の患者[緑内障の悪化が不顕性化されるおそれがある。]

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

経口投与が困難な場合や緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ行うこと。
なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には速やかに経口投与に切り替えること。

■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)重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症の患者[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。]
- (2)重篤な腎障害のある患者[本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]
- (3)肝疾患・肝機能障害のある患者[血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。]
- (4)糖尿病又は耐糖能異常のある患者[血糖値の異常変動が報告されている。]
- (5)レスピレータ等を必要とする重篤な高炭酸ガス血症の患者[アシドーシスを進行させることがある。]
- (6)ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
- (7)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。]
- (8)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (9)乳児[「小児等への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1)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。
- (2)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。**

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 |
|------|--------------------|---------------------------------|
| 降圧剤 | 降圧剤の作用を増強するおそれがある。 | 機序は明らかではないが、降圧剤の作用を増強するといわれている。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------|--|--|
| ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン | これらの心臓への作用を増強するおそれがあるので、併用する場合は血中カリウム値をモニターし、カリウム補給を考慮すること。 | 本剤による血清カリウムの低下により、ジギタリスの作用が増強すると考えられる。 |
| カルバマゼピン | カルバマゼピンの中毒症状が発現することがあるので、併用する場合にはカルバマゼピンの中毒症状の発現に注意し、その血清中濃度を測定して、その減量を考慮すること。 | 機序は明らかではないが、併用によりカルバマゼピンの血清中濃度が上昇すると報告がある。 |
| 糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH | 過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。 | 両剤ともにカリウム排泄を促進するので、併用によってカリウム排泄が増大すると考えられる。 |
| 塩化アンモニウム | 本剤の効果が阻害される。 | 機序は不明である。 |
| ビタミンCの大量投与 | 腎・尿路結石が起こりやすい。 | 大量のビタミンC服用後は、その代謝物である蔞酸の尿中排泄が増加し、カルシウム析出を助長して腎・尿路結石が発生しやすくなると考えられる。 |
| フェノバルビタール フェニトイン等 | クル病、骨軟化症があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には減量あるいは投与を中止すること。 | 明らかではないが、本剤による代謝性アシドーシスのため、カルシウムやリン酸塩の排泄が促進され、抗てんかん剤による骨代謝障害が増悪すると考えられる。 |
| アスピリンの大量投与 | 本剤の副作用が増強されるとの報告がある。異常が認められた場合には減量あるいは投与を中止すること | 血漿蛋白における競合結合や腎排泄の競合により、本剤の排泄遅延が起こることが考えられる。 |

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

- 1)代謝性アシドーシス、電解質異常:代謝性アシドーシス、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、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)ショック、アナフィラキシー様症状:ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等の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)再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少性紫斑病:再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある)の重篤な血液障害、また、骨髓機能低下、白血球減少、血小板減少、血小板減少性紫斑病等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 4)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒痒感、眼充血、口内炎等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。
- 5)急性腎不全、腎・尿路結石:急性腎不全、腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿、結晶尿、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 6)精神錯乱、痙攣:精神錯乱、痙攣等の中枢神経症状があらわれることがあるので観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7)肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害や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)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 頻度不明 |
|---------------------|--|
| 代謝異常 ^{注1)} | 高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下 |
| 皮膚 | 光線過敏症 |
| 過敏症 ^{注2)} | 発熱、発疹 |
| 消化器 | 食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常 |
| 精神神経系 | 知覚異常(しびれ等)、麻痺、めまい、頭痛、興奮、いらいら感、うつ状態、傾眠、見当識障害、振戦 |
| 感覚器 | 一過性近視、聴覚障害 |
| 腎・尿路系 | 多尿、尿糖 |
| その他 | 倦怠感、潮紅 |

注1)観察を十分に行い、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

注2)投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

次の点に注意し、低用量から投与を開始するとともに、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、血栓塞栓症等を誘発するおそれがある。
- (2)腎機能の低下した高齢者において、代謝性アシドーシスにより、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれることがある。

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、投与しないことが望ましい。[妊娠マウスの器官形成期に皮下投与した実験で、死亡胎児の増加及び骨形成不全等が認められている。]

- (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

- (1)小児等に対する安全性は確立されていない。
- (2)小児に長期投与した場合、成長遅延が報告されている。[慢性的な代謝性アシドーシスによると考えられている。]

8. 過量投与

- (1)徴候、症状:電解質異常(特に低カリウム血症)、アシドーシス及び中枢神経系障害を起こす可能性がある。
- (2)処置:本剤の特異的解毒薬は不明である。過量投与が生じた場合は、電解質(特にカリウム)及び血液pHのモニターを行い、必要により電解質の補充、炭酸水素ナトリウムを投与すること。本剤は腎排泄性でありかつ血液透析により除去されることより、特に腎障害者において過量投与により状態が悪化した場合は血液透析の適応も考慮すること。

9. 適用上の注意

- (1)投与経路:投与経路は静脈内注射を原則とし、他剤との混注は避けること。
- (2)筋肉内注射時:筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。また、筋肉内注射により、注射部位に疼痛があらわれることがある。
- 1)筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。
なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。
また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。
- 2)神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- (3)静脈内注射時:静脈内注射により、血管痛があらわれることがあるので、注射はできるだけゆっくり行うこと。

10. その他の注意

- (1)適応外であるが、脳梗塞、モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発、急性心不全が認められたとの報告がある。
- (2)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)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。