

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

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)

**DIAMOX® POWDER**

**ダイアモックス®錠 250mg**

(アセタゾラミド錠)

**DIAMOX® Tab. 250mg**

剤形	末：粉末 錠：素錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	錠：1錠中「日局」アセタゾラミドを 250mg 含有
一般名	和名：アセタゾラミド(JAN) 洋名：Acetazolamide(JAN, INN, USP, EP)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：末 1985年 10月 24日 錠 2006年 7月 21日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：末 1965年 12月 1日 錠 2006年 12月 8日（販売名変更による） 発売年月日：末 1958年 8月 1日 錠 2006年 12月 8日（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ <a href="http://med.skk-net.com/">http://med.skk-net.com/</a>

本 IF は 2011 年 12 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>

にてご確認ください。

## I F 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

### 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [ I F の作成 ]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するもの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

## 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名，別名，略名，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
7. 溶出性	5
8. 生物学的試験法	5
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13

3.	吸収	14
4.	分布	14
5.	代謝	15
6.	排泄	15
7.	透析等による除去率	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		
1.	警告内容とその理由	17
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5.	慎重投与内容とその理由	17
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7.	相互作用	18
8.	副作用	19
9.	高齢者への投与	23
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	23
11.	小児等への投与	23
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	23
13.	過量投与	23
14.	適用上の注意	23
15.	その他の注意	24
16.	その他	24
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	25
2.	毒性試験	25
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	27
2.	有効期間又は使用期限	27
3.	貯法・保存条件	27
4.	薬剤取扱い上の注意点	27
5.	承認条件等	27
6.	包装	27
7.	容器の材質	28
8.	同一成分・同効薬	28
9.	国際誕生年月日	28
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	28
11.	薬価基準収載年月日	29
12.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	29
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	29
14.	再審査期間	30
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	30

16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30
X I. 文献	
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	31
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	32
2. 海外における臨床支援情報	33
X III. 備考	
その他の関連資料	35

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

アセタゾラミドは1950年アメリカンサイアナミッド社のスタンフォード研究所でスルファミンが炭酸脱水酵素を特異的に抑制するという事実から、一連の化合物を研究、チオセミカルバジドからいくつかの工程を経て合成された炭酸脱水酵素抑制剤である。

本邦では、日本レダリー株式会社（現ファイザー株式会社）が承認を取得し、ダイアモックス<sup>®</sup>錠として1955年3月12日に、ダイアモックス<sup>®</sup>末として1958年8月1日に武田薬品工業株式会社より販売された。

ダイアモックス<sup>®</sup>錠は1988年3月29日に「睡眠時無呼吸症候群」の効能・効果が追加され、1993年9月8日に再審査を終了した。

ダイアモックス<sup>®</sup>末、ダイアモックス<sup>®</sup>錠は2004年2月23日武田薬品工業株式会社から株式会社三和化学研究所へ販売を移管し、2004年6月30日にワイス株式会社（現ファイザー株式会社）から株式会社三和化学研究所へ製造販売承認を承継した。

2006年12月に、医療事故防止対策に伴い、販売名を従来のダイアモックス<sup>®</sup>錠からダイアモックス<sup>®</sup>錠250mgに変更した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)本剤は、スルホンアミド誘導体アセタゾラミドの製剤で、生体に存在する炭酸脱水酵素（Carbonic anhydrase）の作用を抑制することにより、眼圧低下（緑内障の緩解）、中枢神経系の刺激伝達抑制（てんかん発作の抑制）、呼吸賦活（呼吸性アシドーシス・睡眠時無呼吸の改善）及び利尿などの作用を示す。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2)重大な副作用として、代謝性アシドーシス、電解質異常、ショック、アナフィラキシー様症状、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、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）、急性腎不全、腎・尿路結石、精神錯乱、痙攣、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。（「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1)和名：ダイアモックス®末、ダイアモックス®錠 250mg

(2)洋名：DIAMOX®POWDER、DIAMOX®Tab. 250mg

(3)名称の由来：不明

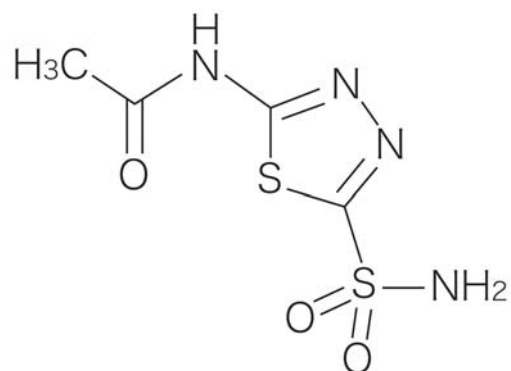
### 2. 一般名

(1)和名(命名法)：アセタゾラミド (JAN)

(2)洋名(命名法)：Acetazolamide (JAN, INN, USP, EP)

(3)ステム：不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

分子量：222.25

### 5. 化学名(命名法)

*N*-(5-Sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamide (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略名, 記号番号

アセタゾールアミド

### 7. CAS登録番号

59-66-5



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い

##### (2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
エタノール (95)	100mL 以上 1000mL 未満	溶けにくい
水	1000mL 以上 10000mL 未満	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000mL 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 255°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}=7.4$ 、 $pK_{a2}=9.1$

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

$\lambda_{max}=265nm$  (0.1 mol/L 塩酸)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	約 26°C、 約 60%RH*、室内	7 年	最終包装	変化なし

※ただし、休日あるいは夜間は空調停止により、外界の条件に近づく。

測定項目: 外観、定量

#### 3. 有効成分の確認試験法

「日局」アセタゾラミドの確認試験法に準拠する。

#### 4. 有効成分の定量法

「日局」アセタゾラミドの定量法に準拠する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状

1) 区別: 末: 粉末


錠: 素錠

2) 性状: 末: ダイアモックス末は、白色ないし微黄白色の結晶性粉末である。

錠: ダイアモックス錠 250mg は、白色の素錠（割線あり）である。

3) 規格:

錠:

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc237	11.1	4.6	596

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠: Sc237

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

末: 「日局」アセタゾラミド

錠: 1錠中「日局」アセタゾラミドを 250mg 含有

#### (2) 添加物

末: 添加物は含まれていない。

錠: リン酸水素カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、ゼラチン、アルギン酸、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

#### (3) その他

特になし

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

末：「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照。

錠：

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験 <sup>2)</sup>	約 26℃、 約 60%RH*、室内	5 年	最終包装製品	変化なし

※ただし、休日あるいは夜間は空調停止により、外界の条件に近づく。

測定項目：定量

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
無包装 安定性 試験 <sup>3)</sup>	温度 40±2℃	3 ヶ月	遮光・気密容器	変化なし
	湿度 25±2℃、 75±5%RH	3 ヶ月	遮光・開放	溶出試験において、1, 2 ヵ月目では変化はなかつたが 3 ヶ月目に規格 を逸脱した。その他の 項目に変化なし。
	光 1000lx/h、 25.1℃、 26.8~28.0%RH	25 日間	気密容器	変化なし

測定項目：性状、含量、硬度、溶出性

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 7. 溶出性

錠：

ダイアモックス錠 250mg は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められたアセタゾラ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。

溶出規格：

表示量	規定時間	溶出率
ダイアモックス錠 250mg	90 分	75%以上

#### 8. 生物学的試験法

該当資料なし

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

末：「日局」アセタゾラミド確認試験法に準拠する。

錠：（１）呈色反応

（２）芳香族第一アミンの定性反応

（３）酢酸鉛紙の黒変反応

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

末：「日局」アセタゾラミドの定量法に準拠する。

錠：液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

剤型	効能・効果	用法・用量
末・錠	緑内障	通常、成人にはアセタゾラミドとして1日250～1,000mgを分割経口投与する。
	てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加）	通常、成人にはアセタゾラミドとして1日250～750mgを分割経口投与する。
	肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善	通常、成人にはアセタゾラミドとして1日1回250～500mgを経口投与する。
	心性浮腫	
	肝性浮腫	
	月経前緊張症	通常、成人にはアセタゾラミドとして1日1回125～375mgを月経前5～10日間又は症状が発現した日から経口投与する。
メニエル病及びメニエル症候群	通常、成人にはアセタゾラミドとして1日1回250～750mgを経口投与する。	
錠	睡眠時無呼吸症候群	通常、成人にはアセタゾラミドとして1日250～500mgを分割経口投与する。

なお、いずれの場合も、年齢、症状により適宜増減する。

### 2. 用法及び用量

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### 1) 緑内障に対する臨床効果<sup>4)</sup>

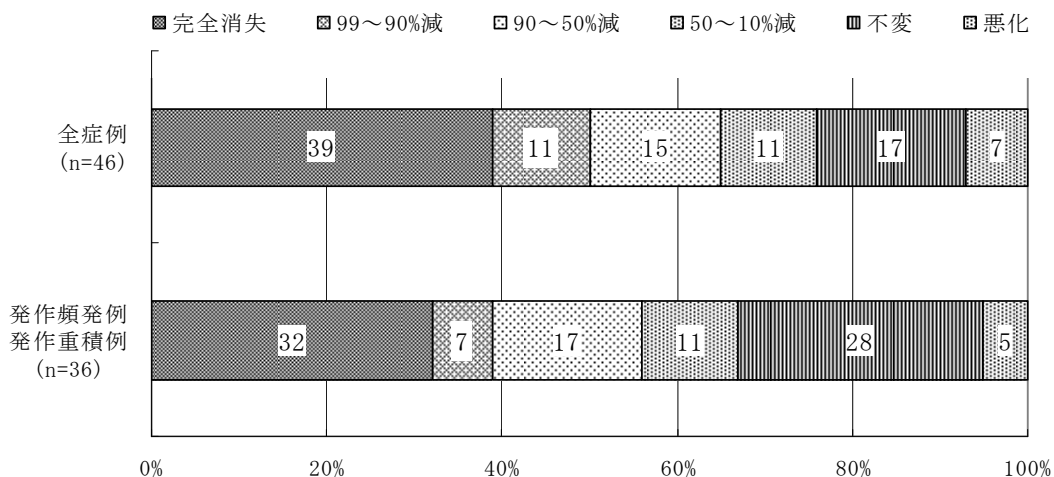
各種緑内障39例にダイアモックス250～1000mg/日を2～4回に分割して最長6ヵ月間投与した。その結果、以下のとおりであった。

疾患名	例数	有効	無効	有効率(%)
単性緑内障	20	20	0	100.0
うっ血緑内障	7	5	2	71.4
続発緑内障	4	2	2	50.0
牛眼	2	1	1	50.0
絶対緑内障	6	4	2	66.7
計	39	32	7	82.1

4) 生井浩：新薬と臨床 4(3):145, 1955

## 2) てんかんに対する臨床効果<sup>5)</sup>

フェノバルビタール、アレビアチン等、他の抗てんかん薬で効果がみられなかったてんかん患者46例を対象に、ダイアモックス125～750mg/日を10日～半年間経口投与した。その結果、半数の症例で発作が90%以上減少した。また、発作が頻発する、あるいは発作重積状態にあったような難治性の症例に対してもダイアモックス投与により約4割の症例で発作が90%以上軽減した。



5) 和田豊治：日本臨牀 19(4):826, 1961

## 3) 肺気腫における呼吸性アシドーシスに対する臨床効果<sup>6)</sup>

肺気腫で慢性呼吸器不全の患者20例にダイアモックス1錠 (250mg) を1日1回朝食後に経口投与した。投与後3～4日後PaO<sub>2</sub>は60.3→72.5mmHgと12.2mmHg上昇、PaCO<sub>2</sub>は48.2→43.0mmHgと5.2mmHg下降した。

6) 大杉隆史：日本胸部臨牀 38(6):486, 1979

## 4) 心性浮腫に対する臨床効果<sup>7)</sup>

心不全患者3例を対象にダイアモックス250mg/日を3日～8日間経口投与した。その結果、浮腫性疾患に対するダイアモックスの有効率は心不全が3例中2例で浮腫が消失、1例で浮腫が一時減少した。

疾患名	消失	一時減少	不変	合計
心不全 n=3	2	1	0	3

7) 遠藤馨 他：日本臨牀 15(9):1720, 1957

5) 月経前緊張症に対する臨床効果<sup>8)</sup>

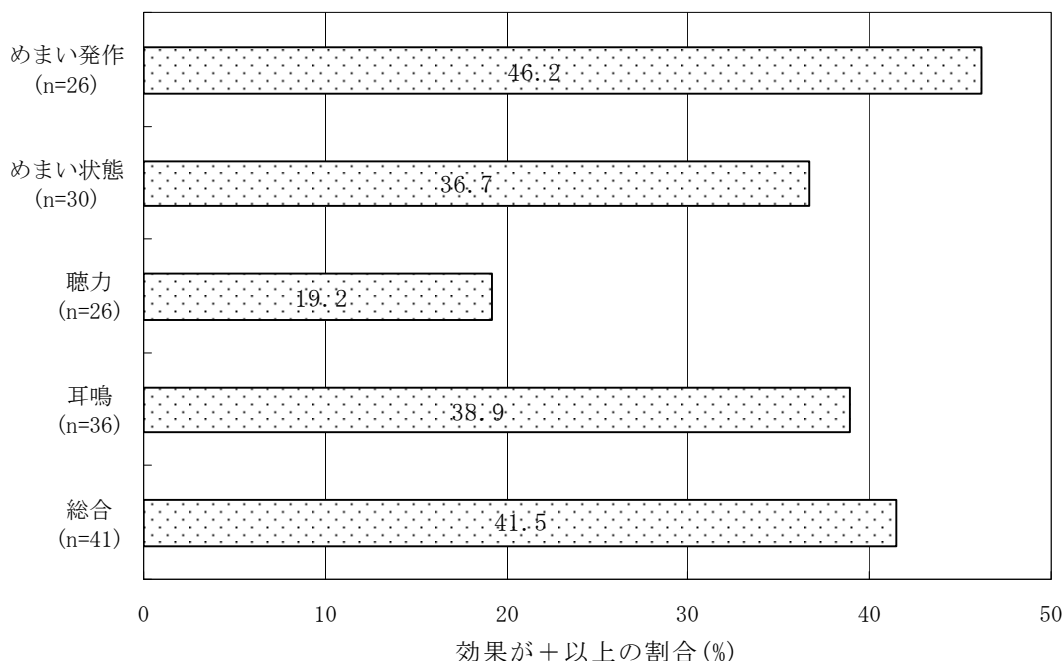
月経前緊張症の患者 30 例にダイアモックス 250mg/日を予定月経 7 日前から毎朝経口投与 (n=7)、または 125mg/日を予定月経 4 日前から毎朝経口投与 (n=23) した。その結果、月経前緊張症に伴う諸症状に対するダイアモックスの効果は、全般的に 250mg 投与群で高い傾向にあった。

	投与量	著効	有効	無効	合計
腹 部 症 状	250mg	1	2	1	4
	125mg	4	8	6	18
乳 房 症 状	250mg	0	0	1	1
	125mg	0	2	9	11
精 神 神 経 症 状	250mg	2	4	0	6
	125mg	3	5	12	20
血 管 運 動 神 経 症 状	250mg	1	2	0	3
	125mg	0	1	2	3
知 覚 障 害 症 状	250mg	0	1	2	3
	125mg	0	0	0	0
運 動 器 官 症 状	250mg	2	2	0	4
	125mg	1	5	5	11
泌 尿 器 症 状	250mg	0	0	0	0
	125mg	0	0	2	2
消 化 器 症 状	250mg	2	0	1	3
	125mg	3	3	2	8
そ の 他	250mg	2	0	2	4
	125mg	2	5	3	10

8) 蜂屋祥一 他：産婦人科の世界 11(8):1309, 1959

6) メニエル病及びメニエル症候群に対する臨床効果<sup>9)</sup>

メニエル病患者44例を対象にダイアモックス250~750mg/日を2日~1ヵ月間経口投与した。その結果、メニエル病患者のめまい発作、めまい状態、聴力、耳鳴に対するダイアモックスの効果は、-・±・+・++の4段階評価で、+以上が19.2~46.2%であった。またこれらを総合した評価では、同じく+以上が41.5%であった。



9) 切替一郎 他：治療 40(9):1014, 1958

### 7) 睡眠時無呼吸症候群<sup>10)</sup>

睡眠時無呼吸症候群の患者 67 例を対象にダイアモックス錠 250～500mg/日を 2 日～3 ヶ月間経口投与した結果、自覚症状、睡眠、無呼吸、血液ガスに対する効果を測定したところ、有効以上が約 70%と、有効性が高いことが認められた。

病 型	有効以上	やや有効	無効・悪化	合計
閉 塞 型	10	0	3	13
中 枢 型	3	0	1	4
閉 塞 型 + 中 枢 型	5	1	2	8
閉 塞 型 + 混 合 型	1	1	0	2
閉塞型 + 中枢型 + 混合型	26	9	4	39
不 明	1	0	0	1

10) 睡眠時無呼吸症候群研究会 (執筆代表者 井上寛) : 神経精神薬理 9(7):493, 1987

### (3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験 : 用量反応探索試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

該当資料なし

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当しない

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

炭酸脱水酵素阻害薬（ドルゾラミド塩酸塩、布林ゾラミド）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

炭酸脱水酵素は腎上皮、赤血球、脳、毛様体上皮等に存在し、生体内で炭酸ガスと水から炭酸を生成する可逆反応 ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ ) にあずかる酵素である。

アセタゾラミドはこの酵素を特異的に抑制する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 眼圧低下<sup>11)</sup>

アセタゾラミドは毛様体上皮中に存在する炭酸脱水酵素の作用を抑制することによって房水の産生を減じ、眼圧を低下させるといわれている。

##### 2) てんかん発作の抑制<sup>12)</sup>

アセタゾラミドは中枢神経組織内に存在する炭酸脱水酵素を抑制し、脳の $\text{CO}_2$ 濃度を局所的に増大させることにより、脳の異常な興奮を抑制して、精神神経系の諸症状を緩解すると考えられている。特に小児の小発作には最もよく奏効し、さらに成人・小児の大発作や、頻発する頓挫性発作、発作重積状態、ミオクローヌス小発作及び混合型発作にも有効である。

##### 3) 呼吸性アシドーシス・睡眠時無呼吸の改善<sup>13-16)</sup>

アセタゾラミドは炭酸脱水酵素抑制作用により、肺胞中の $\text{HCO}_3^-$ の尿中排泄を増加させるとともに、他方代謝性アシドーシスを起こし、 $\text{H}^+$ を増加させる。

増加した $\text{H}^+$ により呼吸中枢が刺激され、換気量が増大し、併せて低酸素・炭酸ガス換気応答が改善される。この換気量の増大により血中 $\text{O}_2$ が増加し、 $\text{CO}_2$ は減少し、呼吸性アシドーシス・無呼吸による睡眠中の低酸素血症が改善する。また、換気応答の改善により睡眠中の呼吸感受性が維持され、無呼吸の回数が減少する。

睡眠時無呼吸については錠剤のみに適応が認められている。

##### 4) 利尿<sup>7)</sup>

アセタゾラミドは腎上皮において炭酸脱水酵素の働きを抑制し、 $\text{Na}^+$ 並びに $\text{HCO}_3^-$ の尿細管からの再吸収を抑制することによって利尿効果をあらわす。その効果は投与後6~12時間持続する。

##### 5) 月経前緊張症の緩解<sup>8)</sup>

アセタゾラミドによる体内貯留水分の排泄、神経系に対する抑制作用が本症の症状を緩解するといわれている。

6) メニエル症候群の改善<sup>9)</sup>

メニエル症候群に対するアセタゾラミドの効果は内耳の局所的リンパ分泌抑制作用、利尿による内耳水腫の除去、中枢神経系に対する抑制作用等によるといわれている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

必ずしも一定の見解は得られていないが、緑内障では10～15  $\mu\text{g/mL}$  (外国)<sup>17)</sup>、小児てんかんでは8～14  $\mu\text{g/mL}$ <sup>18)</sup> と報告されている。

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>19)</sup>

2～4 時間後

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>19)</sup>

健康成人12名にアセタゾラミドの原末5mg/kgを1回経口投与した時pH-changing法を用いて測定したところ、血漿中濃度は2～4時間後に最高値に達し、その値は20～30  $\mu\text{g/mL}$ である。また、その半減期は約10～12時間である。

#### (4) 中毒域<sup>19)</sup>

一般に 20  $\mu\text{g/mL}$  以上で中毒症状（傾眠、めまい、無気力、けん怠感、しびれ、手指振戦など）があらわれやすく、30  $\mu\text{g/mL}$  以上が中毒域とされる。

#### (5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>20)</sup>

約 95%

### 3. 吸収

消化管

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ、ラット><sup>19)</sup>

ラットにアセタゾラミドの原末 20mg/kg を腹腔内投与後、血漿、脳内のアセタゾラミド濃度の時間経過を測定したところ、投与後 3 時間後に血中濃度は  $10.4 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ 、脳中濃度は  $13.8 \pm 2.8 \mu\text{g/g}$  (湿重量) と最高濃度に達し、投与後 6 時間には  $7.1 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$ 、 $7.1 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$  (湿重量) まで減少した。この結果、血液—脳関門は通過すると考えられる。また、アセタゾラミドの血漿内濃度は脳内濃度と近似の値を示し、その時間経過もよく一致していた。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ><sup>21)</sup>

経口投与したアセタゾラミドがヒト母乳中へ移行した報告がある。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ、小児><sup>22)</sup>

小児 8 名 (水頭症患者を含む) にアセタゾラミド 75mg/kg を 1 回経口投与した時、アセタゾラミドは髄液内に血中蛋白非結合アセタゾラミド濃度の約 10%、また、血中総アセタゾラミド濃度の約 1% 移行することが認められている (米国)。

#### (5) その他の組織への移行性

- 1) アセタゾラミドは炭酸脱水酵素に強く結合し、この酵素が高濃度に存在する組織（赤血球、腎皮質）に集まる。
- 2) 赤血球内濃度<sup>19)</sup>  
健康成人8名にアセタゾラミドの原末5mg/kgを1回経口投与した時、赤血球内濃度の推移は血中濃度の推移より緩徐であり、12時間後にも最高値（25～52 μg/mL）に近い水準を維持し、その値は14～47 μg/mLである。

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>22)</sup>

ほとんど代謝されない

#### (2) 代謝に關与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

腎臓

#### (2) 排泄率

該当資料なし

<参考：外国人データ、小児><sup>22)</sup>

ヒトに経口投与されたアセタゾラミドは、未変化のまま、ほぼ24時間以内にそのほとんどが尿中に排泄される。小児3名（水頭症患者を含む）にアセタゾラミド75mg/kgを1回経口投与したとき、80%以上が尿細管分泌により、残りは糸球体ろ過により、尿中へ排泄されることが認められている（米国）。

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

<参考：外国人データ> <sup>20)</sup>

CAPD患者における検討で250mg服用直後から24時間の腹膜透析（2.5L×5回/日）での除去率は17.1mg（6.8%）との報告がある。

### (2) 血液透析

アセタゾラミドを経口投与した血液濾過透析例（4時間）での血漿濃度低下率は0.32%、血液透析例（4時間）での血漿濃度低下率は約20%であった<sup>23,24)</sup>。

<参考：外国人データ> <sup>25)</sup>

透析開始30分前にアセタゾラミド500mgを静注後、4時間の透析で151mg（約30%）除去された。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### (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。]

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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 [「VIII. 7. 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 [「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照]
- (9) 乳児 [「VIII. 11. 小児等への投与」の項参照]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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、その代謝物である尿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。



## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

ダイアモックス錠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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 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、そう痒感、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。

### (3) 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 <sup>注1)</sup>			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 <sup>注2)</sup>		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		けん怠感	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 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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	けん怠感、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 睡眠時無呼吸症候群(錠)

対象 \ 時期	承認時迄の調査	使用成績の調査 の累計 (昭和 63 年 3 月 29 日～平 成 4 年 3 月 28 日)	計
調査症例数 (A)	67	153	220
副作用発現症例数(B)	23	56	79
副作用発現件数	31	72	103
副作用発現症例率 (B/A×100) (%)	34.33	36.60	35.91
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
筋骨格系障害	—	1(0.65)	1(0.45)
膝関節のこわばり	—	1(0.65)	1(0.45)
皮膚付属器官障害	1(1.49)	—	1(0.45)
発疹	1(1.49)	—	1(0.45)
中枢末梢神経系障害	18(26.87)	42(27.45)	60(27.27)
四肢知覚異常	18(26.87)	39(25.49)	57(25.91)
頭痛・頭重	—	3(1.96)	3(1.36)
口唇しびれ感	—	1(0.65)	1(0.45)
ふらつき(感)	—	2(1.31)	2(0.91)
顔面のしびれ	—	1(0.65)	1(0.45)
味覚異常	—	2(1.31)	2(0.91)
胃腸系障害	4(5.97)	6(3.92)	10(4.55)
胃部不快感(腹痛)	2(2.99)	—	2(0.91)
下痢	1(1.49)	2(1.31)	3(1.36)
食欲不振	1(1.49)	1(0.65)	2(0.91)
嘔気・嘔吐	1(1.49)	—	1(0.45)
口渇	—	2(1.31)	2(0.91)
舌尖の痛み	—	1(0.65)	1(0.45)
肝臓胆管系障害	—	1(0.65)	1(0.45)
肝臓機能障害	—	1(0.65)	1(0.45)
代謝栄養障害	—	3(1.96)	3(1.36)
脱水	—	1(0.65)	1(0.45)
血清Clの上昇	—	2(1.31)	2(0.91)
泌尿器系障害	7(10.45)	11(7.19)	18(8.18)
頻尿・多尿	7(10.45)	10(6.54)	17(7.73)
排尿時不快感	—	1(0.65)	1(0.45)
一般的全身障害	—	2(1.31)	2(0.91)
全身けん怠感	—	2(1.31)	2(0.91)

(再審査終了時)

2) その他の効能・効果（末・錠）

<参考>

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ので、参考として医薬品再評価申請資料から国内の文献報告の集計（989症例/錠・末、注）を示す。

症状	例数	発現率 (%)	症状	例数	発現率 (%)
知覚異常	6	0.6	ぼーっとする	1	0.1
しびれ感	58	5.9	眠気・仮眠状態	11	1.1
口 渴	3	0.3	不 眠	2	0.2
			め ま い	11	1.1
胃腸障害	6	0.6	頭 痛	7	0.7
食欲不振	35	3.5			
嘔 気	3	0.3	発 疹	2	0.2
悪心・嘔吐	10	1.0			
胃部不快感	6	0.6	鼻 出 血	2	0.2
胃部疼痛	1	0.1	皮 下 出 血	3	0.3
下 痢	11	1.1			
便 秘	3	0.3	多尿・頻尿	38	3.8
軟 便	1	0.1	尿失禁・夜尿	2	0.2
けん怠感	9	0.9	眼 振	1	0.1
脱 力 感	2	0.2	貧 血	1	0.1
運動失調・失調性歩行	11	1.1	浮 腫	2	0.2
ふらふら歩く・倒れる	1	0.1			
ロンベルグ症状	2	0.2			
起立不能	1	0.1			

(1985年集計)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 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。

## 10. 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。]

## 11. 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。]

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 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。

## 14. 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）

## 15. 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。

## 16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>26)</sup>

急性毒性

LD<sub>50</sub> (g/kg)

種 投与経路	マウス	ラット	モルモット	イヌ
経口	—	1.0 以上	—	—
皮下	—	3.0	1.5 以上	—
静脈内	3.0 以上 6.0 以下	—	—	2.0 以上

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性<sup>26)</sup>

サルにアセタゾラミド 100mg/kg/日 (急速静脈内投与) を 14 日間および 500mg/kg/12 時間 (持続静脈内投与) を 3 日間投与すると、100mg 投与群では異常は認められず、500mg 群では一匹に軽度の衰弱と運動失調が認められたのみであった。

慢性毒性<sup>26)</sup>

アセタゾラミドをラットに 100、300、900mg/kg/日、6 ヶ月間経口投与 (混餌法) した実験では、900mg/kg 群に発育抑制と貧血、300mg/kg 群に軽度の発育抑制がみられた他には、特記すべき所見はみられていない。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>27)</sup>

アセタゾラミドを妊娠マウスの器官形成期に 300、500mg/kg/日、1 日 2 回皮下投与した実験では、300mg/kg 群で、右前肢の指骨部形成不全及び 500mg/kg 群で四肢の指異常がみられている。また、投与群では死亡胎児の増加が認められている。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ダイアモックス末

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

ダイアモックス錠 250mg

処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：アセタゾラミド 該当しない

### 2. 有効期限又は使用期限

使用期限：製造後 5 年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

### 3. 貯法・保存条件

末：室温保存、遮光保存

錠：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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）

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

末：25g(バラ)、500g(バラ)

錠：100 錠(PTP10 錠×10)、500 錠(PTP10 錠×50、バラ)



1 1. 薬価基準収載年月日

ダイアモックス末：1965年12月1日

ダイアモックス錠 250mg：2006年12月8日

ダイアモックス錠（旧販売名）：1955年9月9日 経過措置期間終了：2007年8月31日

1 2. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

末・錠：1982年2月8日（1982年1月8日再評価結果に基づく変更「X. 1 3. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照）

錠：1988年3月29日（睡眠時無呼吸症候群）

末：1994年10月21日（1994年6月2日再評価結果に基づく変更「X. 1 3. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照）

錠：1994年11月15日（1994年6月2日再評価結果に基づく変更「X. 1 3. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容」の項参照）

1 3. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

●再評価結果：末・錠 1982年1月8日

	新	旧
効能・効果	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、心性浮腫、肝性浮腫、妊娠中毒症・妊娠浮腫、月経前緊張症、メニエル病及びメニエル症候群	緑内障の緩解、てんかん、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、うっ血性心不全時の浮腫、腹水、妊娠中毒症（妊娠浮腫、妊娠腎、子癇前駆症）、月経前緊張症、腰椎麻酔後遺性頭痛、メニエル症候群
用法・用量	緑内障には、アセタゾラミドとして、通常成人1日250～1000mgを分割経口投与する。 てんかんには、アセタゾラミドとして、通常成人1日250～750mgを分割経口投与する。 肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善には、アセタゾラミドとして、通常成人1日1回250～500mgを経口投与する。 心性浮腫には、通常成人1日1回250～500mgを経口投与する。 肝性浮腫には、通常成人1日1回250～500mgを経口投与する。 妊娠中毒症・妊娠浮腫には、通常成人1日1回250～500mgを経口投与する。 月経前緊張症には、アセタゾラミドとして、通常成人1日1回125～375mgを月経前5～10日間又は症状が発現した日から経口投与する。 メニエル病及びメニエル症候群には、アセタゾラミドとして、通常成人1日1回250～750mgを経口投与する。 なお、いずれの場合も、年齢・症状により適宜増減する。	下記の疾患に対する成人の投与量は次の表のとおりである。なお、疾患・年齢・症状により適宜増減する。（1日の用法・用量） 緑内障の緩解：500～1500mg（2～6錠）分割投与 てんかん：375～1000mg（1.5～4錠）分割投与 肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善：250～500mg（1～2錠）1～2回投与 うっ血性心不全時の浮腫：250～500mg（1～1.5錠）毎朝1回投与 腹水：250～500mg（1～2錠）1～2回投与 妊娠中毒症（妊娠浮腫、妊娠腎、子癇前駆症）：250～375mg（1～1.5錠）毎朝1回投与 月経前緊張症：125～250mg（0.5～1錠）毎日1回投与（月経前5～10日間投与する） 腰椎麻酔後遺性頭痛：250～500mg（1～2錠）1～2回投与 メニエル症候群：250～750mg（1～3錠）1回投与

●再審査結果：錠 1993年9月8日（睡眠時無呼吸症候群）

「効能・効果」及び「用法・用量」ともに変更なし。

●再評価結果：末・錠 1994年6月2日

「効能・効果」より「妊娠中毒症・妊娠浮腫」が削除された。

#### 14. 再審査期間

睡眠時無呼吸症候群（錠）

1988年3月29日～1992年3月28日（終了）

#### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

#### 16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ダイアモックス末	102680102	2134001X1010	612130346
ダイモックス錠 250mg	102682502	2134002F1109	620004518

#### 17. 保険給付上の注意

特になし

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) (株) 三和化学研究所 社内資料 (有効成分の長期保存試験)
- 2) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ダイアモックス錠 250mg 長期保存試験)
- 3) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ダイアモックス錠 250mg 無包装安定性試験)
- 4) 生井 浩 : 新薬と臨牀 4(3) : 145, 1955 J517573
- 5) 和田豊治 : 日本臨牀 19(4) : 826, 1961 J517343
- 6) 大杉隆史 : 日本胸部臨牀 38(6) : 486, 1979 J517410
- 7) 遠藤 馨 他 : 日本臨牀 15(9) : 1720, 1957 J517348
- 8) 蜂屋祥一 他 : 産婦人科の世界 11(8) : 1309, 1959 J517367
- 9) 切替一郎 他 : 治療 40(9) : 1014, 1958 J519154
- 1 0) 睡眠時無呼吸症候群研究会 (執筆代表者 井上寛) : 神経精神薬理 9(7) : 493, 1987 J517572
- 1 1) 三根 亨 他 : 臨床眼科 20(2) : 241, 1966 J517574
- 1 2) 小林提樹 他 : 小児科診療 20(9) : 790, 1957 J517416
- 1 3) 笹本 浩 他 : 日本内科学会雑誌 48(2) : 288, 1959 J517401
- 1 4) 戸島洋一 他 : 呼吸と循環 34(1) : 69, 1986 J517575
- 1 5) 井上雄一 : 自律神経 23(6) : 504, 1986 J517576
- 1 6) 戸島洋一 他 : 日本胸部疾患学会誌 25(3) : 320, 1987 J517577
- 1 7) Roy LF, et al : Am J Kidney Disease 20:650, 1992 J517269
- 1 8) 三浦 寿男 : 小児科臨牀 42:707, 1989 J517312
- 1 9) 乾 正 他 : 精神医学 21(5) : 551, 1979 J517461
- 2 0) Schwenk MH, et al : Advances Peritoneal Dialysis 10:44, 1994 J517435
- 2 1) Soderman P, et al : Br J Clin Pharmacol 17(5) : 599, 1984 J517318
- 2 2) Maren TH, et al : Bull Johns Hopkins Hosp 106:1, 1960 J517553
- 2 3) 小泉恩伶 他 : TDM 研究 14(1) : 41, 1997 J517473
- 2 4) 小泉恩伶 他 : TDM 研究 14(4) : 325, 1997 J517474
- 2 5) Vaziri ND, et al : South Med J 73(4) : 422, 1980 J517267
- 2 6) Maren TH, et al : Bull Johns Hopkins Hosp 95(5) : 199, 1954 J517578
- 2 7) 鈴木正昭 他 : 先天異常 9(4) : 227, 1969 J517365
- 2 8) Gerald GB, et al : Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. 16, Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- 2 9) Australian Drug Evaluation Committee : Prescribing medicines in pregnancy 4th ed. 6, 1999
- 3 0) American Academy of Pediatrics : Pediatrics 108 : 780, 2001
- 3 1) World Health Organization : BREASTFEEDING AND MATERNAL MEDICATION, 24, 2002

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

- (1) 本剤と同一製剤は外国で発売されていない。
- (2) アセタゾラミド製剤としては、下記の各国で販売されている。本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目」記載のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

主な外国における発売状況 (2011年12月現在)

参考として一部を下記に記載。

国名	アメリカ	
会社名	DURAMED PHARMACEUTICALS, INC.	
販売名	DIAMOX <sup>®</sup> SEQUELS <sup>®</sup>	
剤形・規格	カプセル剤 (徐放剤)、500mg	
効能又は効果、 用法及び用量	緑内障	通常 500mg を 1 日に 2 回朝夕投与。
	急性高山病	1 日に 500～1000mg 投与。
国名	イギリス	
会社名	Goldshield Pharmaceuticals Ltd	
販売名	DIAMOX Tablets 250mg	
剤形・規格	錠剤・250mg	
効能又は効果、 用法及び用量	緑内障	成人：24 時間毎に 250～1000mg (1～4 錠) を分割投与。 通常、1 日に 250mg 以上投与。
	体液貯留異常 (うっ血 性心不全、薬剤性浮腫)	成人：利尿を目的に 250～375mg (1～1.5 錠) を 1 日 1 回 朝投与より始める。
	てんかん	成人：1 日に 250～1000mg を分割投与。 小児：1 日に 8～30mg/kg 量を分割投与。750mg/day を超え ない。

## 2. 海外における臨床支援情報<sup>28, 29)</sup>

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリアの分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA分類、オーストラリアの分類とは異なる。

<使用上の注意> 「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。]

	分類
FDA: Pregnancy category	C (2008年)
オーストラリアの分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (1999年12月改訂)

参考：分類の概要

<FDA Pregnancy category>

C: Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women, or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

[動物を用いた研究では、薬物に催奇形性、または胎児（芽）致死作用が証明されており、ヒト妊婦での対照比較研究は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物ともに研究が入手できないもの。]

<オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) >

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

[妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。

動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠は得られている。しかし、このことがヒトに関してもつ意義ははっきりしていない。]

授乳婦（乳児）に関する海外情報（米国小児科学会（AAP）の分類基準、WHOの授乳と母体の薬物療法に関する勧告）<sup>30、31)</sup>

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は前述のとおりであり、米国小児科学会（AAP）の分類基準、WHOの授乳と母体の薬物療法に関する勧告とは異なる。

<米国小児学会（AAP:American Academy of Pediatrics）の分類基準（2001年9月）>

Maternal Medication Usually Compatible with Breastfeeding.

[母親への薬物療法は一般に授乳と両立しうる]

<WHOの授乳と母体の薬物療法に関する勧告（2002年）>

Compatible with breastfeeding.

[母乳保育と両立できる。]



### XⅢ. 備考

#### その他の関連資料

該当資料なし