

※※2011年12月改訂(第6版、使用上の注意の改訂)

※2009年7月改訂

■貯法■：室温保存、遮光保存(末のみ)

■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)

炭酸脱水酵素抑制剤

●処方せん医薬品^{注)}

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)

DIAMOX®

日本標準商品分類番号		872134
承認番号	末錠	16000AMZ04337000
	錠	21800AMX10521000
薬価収載	末錠	1965年12月
	錠	2006年12月
販売開始	末錠	1958年8月
	錠	2006年12月
再審査結果	末錠	-
	錠	1993年9月
再評価結果		1994年6月
効能追加	末錠	-
	錠	1988年3月

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

■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。]

■組成・性状■

1.組成

ダイアモックス末は、「日局」アセタゾラミドである。
ダイアモックス錠250mgは、1錠中に下記の成分・分量を含有する製剤である。

「日局」アセタゾラミド……………250mg
ダイアモックス錠250mgは、添加物として、リン酸水素Ca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Mgを含有する。

2.製剤の性状

- (1)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。
- (2)ダイアモックス錠250mgは、白色の素錠(割線あり)である。

	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

■効能・効果■

ダイアモックス末

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、月経前緊張症、メニエル病及びメニエル症候群

ダイアモックス錠250mg

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、月経前緊張症、メニエル病及びメニエル症候群、睡眠時無呼吸症候群

■用法・用量■

- 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、心性浮腫、肝性浮腫
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。
 - 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。
 - 睡眠時無呼吸症候群[ダイアモックス錠250mgのみ]
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。

■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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(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、骨髄機能低下、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。

■薬物動態■

1.吸収¹⁾

健康成人12名にアセタゾラミド5mg/kgを1回経口投与したとき、血中濃度は2~4時間後に最高値に達し、その値は20~30 μ g/mLである。また、その半減期は約10~12時間である。

2.赤血球内濃度¹⁾

健康成人8名にアセタゾラミド5mg/kgを1回経口投与したとき、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 μ g/mL)に近い水準を維持し、その値は14~47 μ g/mLである。

3.髄液内濃度²⁾

小児8名(水頭症患者を含む)にアセタゾラミド75mg/kgを1回経口投与したとき、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)。

4.代謝・排泄²⁾

ヒトに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)。

■臨床成績■

睡眠時無呼吸症候群に対して睡眠中の無呼吸数を減少させ、無呼吸により悪化した睡眠構築、血液ガス、種々の自覚症状を改善する³⁾。

■薬効薬理■

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し、以下の作用を発揮する。

1.眼圧低下⁴⁾

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⁵⁾

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 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。

3.呼吸性アシドーシス・睡眠時無呼吸の改善^{6~9)}

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 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、 H^+ を増加させる。増加した 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 O_2 が増加し、 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。

4.利尿¹⁰⁾

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、 Na^+ 並びに 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¹¹⁾

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¹²⁾

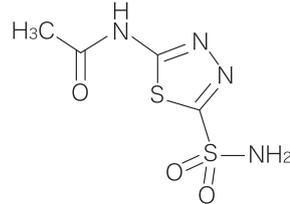
メニエル症候群に対するアセタゾラミドの効果は内耳の局所的リンパ分泌抑制作用、利尿による内耳水腫の除去、中枢神経系に対する抑制作用等によるといわれている。

■有効成分に関する理化学的知見■

一般名：Acetazolamide アセタゾラミド

化学名：N-(5-Sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamide

構造式：



分子式： $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$

分子量：222.25

融点：約255 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

性状：「日局」アセタゾラミドは白色~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。エタノール(95)に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

■包装■

ダイアモックス末：
25g(バラ)、500g(バラ)

ダイアモックス錠250mg：
100錠(PTP10錠×10)、
500錠(PTP10錠×50、バラ)

■主要文献■

- 1) 乾 正 他：精神医学 21(5):551,1979
- 2) Maren TH, et al：Bull Johns Hopkins Hosp 106：1,1960
- 3) 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
- 4) 三根 亨 他：臨床眼科 20(2)：241,1966
- 5) 小林提樹 他：小児科診療 20(9)：790,1957
- 6) 笹本 浩 他：日本内科学会雑誌 48(2)：288,1959
- 7) 戸島洋一 他：呼吸と循環 34(1)：69,1986
- 8) 井上雄一 他：自律神経 23(6)：504,1986
- 9) 戸島洋一 他：日本胸部疾患学会誌 25(3)：320,1987
- 10) 遠藤 馨 他：日本臨牀 15(9)：1720,1957
- 11) 蜂屋祥一 他：産婦人科の世界 11(8)：1309,1959
- 12) 切替一郎 他：治療 43(3)：521,1961

■文献請求先■

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305