

＜緊急メッセージ＞

ダイヤモンド注射用による重篤な副作用の発生について

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、
日本神経学会、日本核医学会による
アセタゾラミド（ダイヤモンド）適正使用合同検討委員会

アセタゾラミド（ダイヤモンド）注射剤（以下、本薬）は、脳循環予備能評価の検査薬として過去20年以上にわたり使用され、現在では年間2万件前後が国内で使われている。本薬を用いた脳循環予備能検査（以下、本検査）の意義は世界中で認知され、国内外のガイドラインにも記載されている。しかしながら本薬添付文書には、本検査への使用についての記載がない。すなわち、「使用禁忌」ではないものの、いわゆる「適応外使用」に相当する。なお、脳循環予備能検査に用いられた本薬による健康被害に対して、「副作用被害救済制度」が適用された事例もある。

2014年6月2日、本薬販売元の株式会社三和化学研究所より、「脳梗塞、もやもや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の重篤な副作用について」が発表された（添付文書）。すなわち、1994年から2014年の約20年間に、急性心不全や肺水腫などの重篤副作用が8件報告され、うち6件が死の転帰をとった。8件中5件は2010年以降に発生した。これら重篤副作用の原因、機序は、今のところ不明である。

本情報の提供、ならびに独立行政法人医薬品医療機器総合機構の相談を受けた日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本核医学会の関連4医学会は、直ちに本薬に関する適正使用合同検討委員会（以下、本委員会）を組織し、今後の対応についての検討を開始した。検討作業、答申発表までには一定の時間を要すると考えられる。このため本委員会からの正式の答申が発表されるまでは、本検査実施者に対して以下の対応方針を要請することとした。

- 1) 本検査の適応を十分に検討し、今回報告された重篤な副作用のリスクを考慮しても、治療方針を決定する上で本検査が必要不可欠と考えられる症例に限り、これを実施すること。
- 2) 検査対象者には、本検査の必要性、本薬の副作用、「適応外使用」について十分な説明を行い、「同意書」を取得すること。
- 3) 本検査実施時には、呼吸（酸素飽和度）モニター、心電図モニター等を実施し、検査中に変化が見られた場合には直ちに検査を中止し、呼吸確保や循環管理など必要な措置をとること。

以上

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)

脳梗塞、もやもや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の重篤な副作用について

平素は弊社製品につきまして、格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、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。以下、本剤)につきましては、適応外ではありますが、脳梗塞、もやもや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(死亡例を含む)が集積されたため、[使用上の注意]の「その他の注意」にその旨記載し、注意喚起して参りました。

しかしながら、その後も本剤を上記目的で使用した際に肺水腫による死亡例が報告されたことから、弊社が現在までに収集した副作用症例の情報を提供し、改めて注意喚起を行うことと致しました。

脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に報告された急性心不全、肺水腫の症例一覧

(2014年3月31日現在)

症例番号	報告年	性別 年齢	投与量 投与期間	発現日	副作用名	転帰
1	1994	女性 60代	1000mg 1回	投与日	代謝性アシドーシス (急性呼吸窮迫症候群にて死亡)	死亡
2	2006	男性 70代	500mg 1回	投与日 7日後	喘鳴、発熱、感覚鈍麻 急性心不全、急性心筋梗塞	死亡
3	2008	女性 40代	1000mg 1回	投与日 1日後	うっ血性心不全、肺水腫 脳梗塞	死亡
4	2010	男性 80代	1050mg 1回	投与日	肺水腫、呼吸困難、血圧低下、急性呼吸窮迫症候群	死亡
5	2010	男性 70代	1000mg 1回	投与日	急性心不全	軽快
6	2010	男性 50代	1500mg 1回	投与日	死亡	死亡
7	2011	男性 60代	1000mg 1回	投与日	呼吸困難、喘息	不明
8	2014	女性 60代	1000mg 1回	投与日	肺水腫	死亡

次ページ以降に発現症例の詳細を掲載しておりますので、ご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、本剤の[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」です。

1. 急性心不全、肺水腫の症例概要(情報開示に関する許諾が得られた症例のみ)

〈症例 2〉

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	ダイアモックス負荷CT検査 (両側頸部内頸動脈閉塞、症候性てんかん)	500mg (注射) 1回	急性心筋梗塞、急性心不全、喘鳴、発熱、顔面のしびれ 投与13日前 両側頸部内頸動脈閉塞、症候性てんかんを発症。 投与12日前 UCG: 壁運動異常なし。EF: 60%。 投与4日前 血管造影にて、両側頸部内頸動脈閉塞、両側椎骨動脈起始部90%狭窄を認めた。 投与日 (15:00) キセノンCT実施。ダイアモックス静注後、喘鳴、努力性呼吸出現。酸素投与。 (18:00) 発熱(37.5℃)に対して、体表面クーリング。 (21:30) 発熱(38.0℃)に対して、クーリング。 - 喘鳴に対しアミノフィリン水和物点滴、発熱に対しジクロフェナクナトリウムを投与。 投与1日後 (13:00) 36.0℃。セフォゾプラン塩酸塩2g/日静注開始(5日間)。 投与2日後 (10:00) 体温37.1℃。 投与3日後 (16:00) 喘鳴あるが、自然軽快。 投与4日後 (22:00) 喘鳴あり。ツロブテロール塩酸塩テープ、プロカテロール塩酸塩水和物で軽快。 投与5日後 (09:00) 呼吸不全、挿管、人工呼吸開始。 投与7日後 (11:00) 胸部XPにて心不全確認。UCG: 全周性に壁運動低下。EF: 34%。トロポニンT: (+)、BNP: 3620。 (17:00) 心停止、蘇生処置を実施(心マッサージ、アドレナリン2A、アトロピン硫酸塩1A)。 投与8日後 (11:46) 死亡。剖検なし。	
併用薬: キセノン、バルプロ酸ナトリウム、ファモチジン、シロスタゾール、アスピリン・ダイアルミネート				

〈症例 3〉

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 40代	脳血流SPECT (ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病))	1000mg (注射) 1回	肺水腫、うっ血性心不全、脳梗塞 投与3ヵ月前 左上下肢麻痺が出現。 投与82日前 症状が改善せず、神経内科受診。右前頭に脳梗塞、MRI/A上は両側内頸動脈の高度狭窄を認め、もやもや病が疑われた。 投与日 バイパス手術の適否判断のため、09:30頃 脳血流SPECT開始。安静時脳血流検査は問題なく終了。 ダイアモックス静注後、20~30分後から呼吸苦、喘息様発作出現。直ちに検査中止し、酸素投与、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静注(6日間)、アミノフィリン(1日間)、補液開始し、緊急入院。 徐々に酸素化悪化。酸素飽和度あがらず(O ₂ 10L/min)、意識障害となる。直ちに挿管。CT: 頭蓋内出血なく著明な肺水腫状態。ICUへ移動し、循環器内科主導で集中治療。プロポフォール静注(2日間)、カルペリチド静注(6日間)、シベレスタットナトリウム水和物静注(6日間)開始。鎮静、人工呼吸器によるコントロール呼吸、フロセミド静注大量投与(6日間)開始。	

			投与1日後 酸素化改善。レントゲン上も肺水腫改善傾向。意識障害は残存。 (09:00) 致死性不整脈(心室頻拍、心室粗動)出現、心臓マッサージ(2分)にて循環動態改善。以後瞳孔散大、意識は深昏睡へ移行。 (17:00) CT:広範な脳梗塞、少量のくも膜下出血。脳死に移行すると判断。 投与5日後 (11:30) CT:全脳虚血による脳全体の低吸収域化、くも膜下出血。 投与17日後 (03:09) 死亡確認。剖検せず。
併用薬:N,N'エチレンジシスチネート3オキソテクネチウム(^{99m} Tc)ジエチルエステル			

〈症例 4〉

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 80代	脳血流 SPECT (小脳梗塞、椎骨動脈起始部狭窄症、高血圧、高脂血症)	1050mg (注射) 1回	肺水腫、呼吸困難、血圧低下、急性呼吸窮迫症候群 投与19日前 小脳梗塞、椎骨動脈起始部狭窄症を発症。 投与日 (09:10) RI室入室。 (09:15) IMP投与。 (09:48) ダイアモックス静注。 (09:55) IMP投与。 (10:25) RI室退室。 (10:30) 検査台から車椅子に移ったときに嘔気出現。病棟に戻ってから呼吸苦出現。 (11:20) ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム500mg静注。 (11:30) 挿管。 (11:36) 血圧低下のため、ドブタミン塩酸塩投与。 (12:20) ICUに移動し、呼吸器装着。 (13:00) 胸部肺動脈造影CT:肺塞栓は否定的。胸部XP:両側肺野に肺門部を中心とした粒状影、浸潤影あり。 シベレスタットナトリウム水和物300mgの投与開始。 (13:40) ヒドロキシエチルデンプン配合剤1000mL、アミノフィリン水和物100mg、5%人血清アルブミン500mLの投与開始。 (17:05) ドブタミン塩酸塩19(μg/kg/min)投与。BP:123/79。 投与1日後 (00:35) ドブタミン塩酸塩20(μg/kg/min)、ドパミン塩酸塩20(μg/kg/min)、ノルアドレナリン0.4(μg/kg/min)投与。BP:61/46。 (06:00) BP:30台。瞳孔径:7.0/7.0。 (06:01) 無脈性電気活動のため、心蘇生施行。 (06:41) 死亡確認。剖検せず。 胸部XPでは、陰影がさらに拡大していた。
併用薬:塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン(IMP)、アスピリン、オルメサルタン メドキシミル、アムロジピンベシル酸塩、イミダプリル塩酸塩、フルバスタチンナトリウム、イコサペント酸エチル、ジフェニドール塩酸塩、ベタヒスチンメシル酸塩			

〈症例 5〉

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	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 脳梗塞を発症。左中大脳動脈がM1水平部で完全閉塞したが、血栓溶解療法開始し、翌日には消失。</p> <p>投与7日前 バイパス術の適応判断のため、安静時脳血流SPECT施行。</p> <p>投与日 ダイアモックス負荷脳血流SPECTにてダイアモックス静注。検査終了間際より呼吸困難となり、救命救急センターで処置開始。 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。HR:170、sBP:200-170、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、EF: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。循環器呼吸器科入院。 洞性頻脈と考え、ジゴキシン0.25mg、フロセミド20mg、ナトリウム利尿ペプチド (0.025 μg/kg/min)静注による心拍数、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、sBP:200-170。 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、BP:100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へ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。BP:160/100のため、前医で服用していたテルミサルタン40mg/日開始。</p> <p>投与6日後 アムロジピンベシル酸塩5mg開始。</p> <p>- レントゲン写真上うっ血は改善し、酸素投与も中止。</p>
併用薬:塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン(IMP)、アスピリン、テルミサルタン、シロスタゾール、ポラプレジック、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)				

〈症例 8〉

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 60代	脳血流 SPECT (右内頸動 脈狭窄症、 大動脈弁 狭窄症、心 筋梗塞、糖 尿病、高血 圧、高脂血 症)	1000mg (注射) 1回	肺水腫 - 投与日	<p>造影剤により嘔吐が発現したことあり。</p> <p>右内頸動脈狭窄症があり、ダイアモックス負荷脳血流SPECT検査目的で来院。</p> <p>(13:35) 検査台に横になる。</p> <p>(13:42) IMP静注。</p> <p>(13:47) ダイアモックス静注。</p> <p>(14:01) 痰のからんだ咳、ティッシュで口を拭う動作があり、徐々に頻回となった。</p> <p>(14:07) IMP静注。泡沫様痰がみられ検査中断。顔面蒼白。SpO₂ 40%、O₂マスク・アンビュー加圧でSpO₂ 83%。BP 164/121、HR 155。食物嘔吐後、SpO₂ 60%、サクシオンで80%に改善。</p> <p>(14:25) 挿管。気道内圧高く、気管チューブ交換するもSpO₂改善せず。</p> <p>(14:35) ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム300mg静注。脈拍低下(HR 40)。アトロピン硫酸塩1A静注するも、反応は一時的。</p> <p>(14:36) アドレナリン1A静注(HR 28、SpO₂ 85%、BP 90/64)。ドパミン塩酸塩開始。</p> <p>(14:44) HR 20。心臓マッサージ開始。</p> <p>(14:45) 換気不良。挿管チューブ交換。以後、心肺蘇生術に反応せず。</p> <p>(15:50) 肺水腫により死亡。剖検せず。</p> <p>死後画像診断にて両肺びまん性浸潤影が認められた。</p>
併用薬:塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン(IMP)、アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、エソメプラゾールマグネシウム水和物、アムロジピンベシル酸塩、グリメピリド、アトルバスタチンカルシウム水和物、メホルミン塩酸塩、カルベジロール				

2. 脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に報告された副作用一覧(2014年3月31日現在)

副作用の種類		報告件数	
		重篤	非重篤
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	1	0
	食欲減退	0	3
神経系障害	脳梗塞	8	0
	脳虚血	3	0
	頭蓋内出血	1	0
	頭痛	0	2
	片麻痺	1	0
	感覚鈍麻	1	6
	味覚減退	0	1
	第7脳神経麻痺	0	1
眼障害	羞明	0	1
心臓障害	急性心筋梗塞	1	0
	狭心症	1	0
	急性心不全	2	0
	うっ血性心不全	1	0
	心室性期外収縮	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	1	0
	喘息	1	0
	呼吸困難	2	1
	肺水腫	3	0
	喘鳴	1	0
胃腸障害	下痢	0	1
	悪心	0	5
	嘔吐	0	2
皮膚および皮下組織障害	薬疹	1	0
	発疹	1	0
	紅斑性皮疹	0	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1	0
腎および尿路障害	急性腎不全	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1	0
	冷感	0	1
	注射部位潰瘍	0	1
	注射部位小水疱	0	1
	倦怠感	0	2
	発熱	1	0
	注射部位腫脹	0	1
臨床検査	血圧低下	1	1
	血圧上昇	0	2
	心電図ST部分下降	0	1

(MedDRA Ver.16.1)

本剤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または以下の問い合わせ窓口までご連絡くださいますようお願い申し上げます。

[本件に関するお問い合わせ窓口]

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター

電話 0120-19-8130

受付時間:月～金曜日 9:00～17:00

(祝日及び弊社休業日を除く)

〔ダイアモックス注射用500mgの効能・効果、用法・用量、使用上の注意〕(全文)

■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。]

■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、メニエル病及びメニエル症候群

■用法・用量■

●緑内障

アセタズラミドとして、通常成人1日250mg～1gを分割して静脈内又は筋肉内注射する。

●てんかん(他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)
アセタズラミドとして、通常成人1日250～750mgを分割して静脈内又は筋肉内注射する。

●肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善

アセタズラミドとして、通常成人1日1回250～500mgを静脈内又は筋肉内注射する。

●メニエル病及びメニエル症候群

アセタズラミドとして、通常成人1日1回250～750mgを静脈内又は筋肉内注射する。

なお、いずれの場合も、年齢、症状により適宜増減する。

■注射液の調製法■

本剤は注射用水、生理食塩液、又は5%ブドウ糖液で完全に溶解してから使用する。

〈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。
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。

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。