

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2013に準拠して作成

高インスリン血性低血糖症治療剤

ジアゾキシドカプセル25mg「OP」

ジアゾキシドカプセル DIAZOXIDE Capsules 25 mg “OP”

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1カプセル中 ジアゾキシド 25mg
一般名	和名：ジアゾキシド（JAN） 洋名：Diazoxide（JAN）
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：2011年9月16日（誤処方防止の販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2019年11月27日（承継に伴う販売名変更による） 発売年月日：2012年7月23日（誤処方防止の販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：株式会社オーファンパシフィック
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社オーファンパシフィック DIセンター TEL：0120-889-009 ※受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.orphanpacific.com/

本IFは2019年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

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、IF と略す）の位置付け並びに IF 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 IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂などの改定があった場合に、改定の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改定を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 IF 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 IF 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。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 判、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。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。
- ②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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。（2013 年 4 月改定）

目 次

I. 概要に関する項目	1
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	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
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	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10

2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 吸収	22
4. 分布	23
5. 代謝	24
6. 排泄	24
7. トランスポーターに関する情報.....	25
8. 透析等による除去率	25
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	26
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	26
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	28
7. 相互作用	28
8. 副作用	29
9. 高齢者への投与	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	38
14. 適用上の注意	38
15. その他の注意	38
16. その他	38
IX. 非臨床試験に関する項目	39
1. 薬理試験 ²³⁾	39
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	43
1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43
3. 貯法・保存条件	43
4. 薬剤取扱い上の注意点	43
5. 承認条件等	43
6. 包装	43
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	43
11. 薬価基準収載年月日	44

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.....	44
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	44
14. 再審査期間	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	44
16. 各種コード	45
17. 保険給付上の注意	45
XI. 文 献	46
1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	46
XII. 参考資料.....	47
1. 主な外国での発売状況	47
2. 海外における臨床支援情報	48
XIII. 備 考.....	50
その他の関連資料	50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジアゾキシドカプセルは、1960年米国シェリング社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A）により開発されたベンゾチアジアジン誘導体であるジアゾキシドを有効成分とする高インスリン血性低血糖症治療剤です。

ジアゾキシドカプセルは、高インスリン血性低血糖症に対する治療薬としての適応を有する初めての薬剤で、主に膵島β細胞の細胞膜ATP感受性K⁺チャンネル（K_{ATP}）を活性化させてインスリンの分泌を抑制することにより血糖を上昇させます。

ジアゾキシドカプセルは当初静脈内投与により血圧降下剤として開発されましたが、その後血糖上昇作用を有することが明らかとなったことから経口投与により低血糖症の治療剤として開発が続けられました。米国では1976年5月に高インスリン血性低血糖症治療剤として承認され、2007年12月現在、カプセル剤はプログリセムの名称にて世界9ヶ国で承認されています。

ジアゾキシドカプセルは本邦では永らく未承認の薬剤でしたが、Nelson Textbook of Pediatrics等の成書で高インスリン血性低血糖症の治療の第一選択とされていること、日本小児内分泌学会薬事委員会及び厚生労働省未承認薬使用問題検討会議からの開発要請を受けたことから承認申請を行い、2008年4月、高インスリン血性低血糖症の効能・効果で承認されました。

医療事故防止対策として、販売名をジアゾキシドカプセル25mg「MSD」と変更し、2012年6月に薬価基準収載されました。

2019年11月、株式会社オーファンパシフィックはジアゾキシドカプセル25mgの製造販売承認を承継し、承継に際し販売名（屋号）をジアゾキシドカプセル25mg「OP」に変更しました。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 国内では初めての高インスリン血性低血糖症治療剤です

高インスリン血性低血糖症に対する治療薬としての適応を有する国内で初めての薬剤です。

(2) インスリン分泌の抑制により血糖上昇作用を示します

主に膵島β細胞の細胞膜ATP感受性K⁺チャンネルを活性化（開口）させてインスリンの分泌を抑制することにより血糖を上昇させます。

(3) 血糖を長期間コントロールします

血糖値は治療開始1ヵ月後に約80mg/dLに上昇し、その後5年間同程度の値で推移しました。
(高インスリン血性低血糖症を含む低血糖症に対する臨床試験に基づかないデータの調査結果)

(4) 高い臨床効果を示します

血糖上昇に対する有効率は、87%（62例/71例）でした。
(高インスリン血性低血糖症を含む低血糖症に対する臨床試験に基づかないデータの調査結果)

(5) 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していません。なお、15歳以下の高インスリン血性低血糖症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、23例中2例に副作用^{注1)}が認められました。副作用の内訳は、嘔吐、不快感、血小板増多各1件でした（承認時）。

長期投与の特定使用成績調査において、安全性解析対象674例中255例（37.8%）に副作用が認められました。主な副作用は浮腫57件（8.5%）、多毛症44件（6.5%）、心不全24件（3.6%）、貧血16件（2.4%）、高血糖11件（1.6%）、うっ血性心不全10件（1.5%）、悪心9件（1.3%）、末梢性浮腫9件（1.3%）、血小板数減少9件（1.3%）、肝機能異常8件（1.2%）、発疹8件（1.2%）、発熱8件（1.2%）、体液貯留7件（1.0%）、低血糖7件（1.0%）でした。

注1) 本臨床試験の全例が臨床試験開始前から本剤の治療を受けていた患者ですが、臨床試験開始後に発現した副作用のみを集計しています。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：ジアゾキシドカプセル25mg「OP」

(2) 洋名： DIAZOXIDE Capsules 25mg “OP”

(3) 名称の由来：特になし

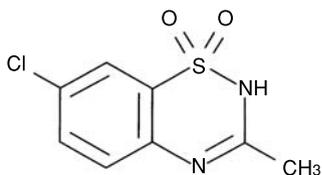
2. 一般名

(1) 和名（命名法）：ジアゾキシド（JAN）

(2) 洋名（命名法）：Diazoxide（JAN）

(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：C₈H₇ClN₂O₂S

分子量：230.67

5. 化学名（命名法）

7-Chloro-3-methyl-2*H*-1, 2, 4-benzothiadiazine 1, 1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：SCH6783

7. CAS登録番号

364-98-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

ジアゾキシドはアルカリ溶液に極めて溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25±2℃/60±5%RH	二重のポリエチレン袋/ドラム	36ヶ月	変化なし
加速試験	40±2℃/75±5%RH	二重のポリエチレン袋/ドラム	6ヶ月	変化なし

試験項目：性状、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法

- 1) 赤外吸収スペクトル
- 2) 薄層クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	ジアゾキシドカプセル 25mg 「OP」
成分・分量 (1 カプセル中)	ジアゾキシド 25mg
剤形	硬カプセル剤
色	キャップ・ボディ：無色透明 内容物：白色の粉末
外形	
大きさ	号数：3号 長径：15.8mm

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

なし

(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

1 カプセル中ジアゾキシド 25mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

(3) その他

該当しない

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

試験	温度	相対湿度	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	25±2℃	60±5%	39ヶ月	PTP包装*	変化なし
加速試験	40±2℃	75±5%	6ヶ月	PTP包装*	変化なし

*：ポリ塩化ビニル、アルミ箔 試験項目：性状、定量

(参考資料) ジアゾキシドカプセル 25mg のカプセル内容物の安定性試験結果

【試験要旨】

脱カプセルした内容物の安定性を検討するために、本剤から内容物を取り出し、ポリ塩化ビニル製のプラスチックボトルに入れたものを、閉栓状態で25°C/60%RHで1、3及び6ヶ月間、及び開栓状態で25°C/60%RHで2週間、1ヶ月間及び2ヶ月間それぞれ保存した。試験項目として、性状、水分、及び含量を設定した(表1参照)。

その結果、性状に変化は見られず、水分の変化は0.24%~0.44%で、含量の変化は-4.8%~0.9%の範囲であった(表2-1、2-2参照)。

表1 試験デザイン

容器	保存条件	保存期間	試験項目及び試験方法
プラスチックボトル (閉栓)	25°C/60%RH	1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月	性状
プラスチックボトル (開栓)	25°C/60%RH	2週間、1ヶ月、2ヶ月	水分 含量 (HPLC)

表2-1 試験結果 (閉栓状態)

試験項目	保存期間			
	開始時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
水分 (%)	4.32	4.76	4.63	4.58
含量 (%)	99.0	97.0	98.8	99.9

表2-2 試験結果 (開栓状態)

試験項目	保存期間			
	開始時	2週間	1ヶ月	2ヶ月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
水分 (%)	4.32	4.56	4.72	4.76
含量 (%)	99.0	98.8	96.7	94.2

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

回転バスケット法

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) 液体クロマトグラフィー
- 2) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高インスリン血性低血糖症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤は、日本小児内分泌学会の診断と治療ガイドライン等を参考に、高インスリン血性低血糖症と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。
2. 重症低血糖によって引き起こされる中枢神経症状に対する有効性は認められていない。

2. 用法及び用量

1歳以上の幼小児及び成人：

通常、ジアゾキシドとして1日3～8mg/kgを2、3回に分割し、8あるいは12時間ごとに経口投与する。ただし、投与開始時は1日3～5mg/kgを2、3回に分割投与する。

1歳未満の乳児：

通常、ジアゾキシドとして1日8～15mg/kgを2、3回に分割し、8あるいは12時間ごとに経口投与する。ただし、投与開始時は1日5～10mg/kgを2、3回に分割投与する。

なお、いずれの場合も、血糖値に応じて適宜増減するが、1日最大投与量は20mg/kgまでとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤による治療の開始にあたっては患者を臨床的に注意深く観察し、投与開始後は患者の状態が十分に安定するまで、臨床症状および血糖値を慎重にモニタリングすること。通常は投与開始後数日で血糖値が安定する。
2. 本剤の用量は、患者の低血糖状態の重症度、血糖値および臨床症状に基づき、最も少ない用量で効果が認められるよう、個別に調整すること。
3. 乳幼児においては、正確な用量を投与するよう特に注意すること。
4. 腎障害患者では、本剤の血漿中半減期が延長する可能性があるため、投与量の減量を考慮すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）
5. 2～3週間治療を続けても効果が認められない場合には、投与を中止すること。
6. 本剤による治療により低血糖症が改善し、その後再燃を認めない場合は、一過性高インスリン血性低血糖症の可能性があるので、本剤による治療の中止を考慮すること。

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) 臨床試験¹⁾

15歳以下の小児の高インスリン血性低血糖症23例を対象とした国内臨床試験において、診断時の血糖値の平均値は36.8mg/dLであったが、ジアゾキシドカプセル投与により、試験期間中の平均値は88.3～93.6mg/dL（血糖値の基準値：70～110mg/dL）の範囲に上昇し、ほぼ一定の値で推移した。

2) その他（アンケートによる調査結果：参考）²⁾

国内 58 施設 71 例（男性 44 例、女性 27 例）の本剤の有効性及び安全性の調査結果が報告された。

①有効性

血糖値（平均）は治療開始 1 ヶ月後に約 80mg/dL に上昇し、その後 5 年間同程度の値で推移した。血糖上昇に対する主治医の評価は、87%（62 例/71 例）が有効であった。

②安全性

有害事象は 36 例に認められ、その内訳は多毛症が 28 例、肝障害が 3 例、嘔気が 2 例、乳房腫大が 2 例、眼瞼浮腫・体液貯留が 2 例、全身倦怠感、ふらつき、発疹、貧血、高血糖、哺乳力低下、低ナトリウム血症、血小板減少、高尿酸血症及び尿検査異常が各 1 例認められた。有害事象のために治療を中断した患者はいなかった。

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

2) 反復投与試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

①長期投与試験 該当資料なし

②薬物依存性試験 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）

使用成績調査

全症例を対象に実施した使用成績調査は、15 歳未満の小児 470 例と 15 歳以上の 202 例、年齢不明 2 例の計 674 例を対象に行われた。主な副作用は浮腫、多毛症などであった。年齢別に見た副作用の発現症例割合は、15 歳未満は、30.0%（141 例）に認められ、15 歳以上では 56.4%（114 例）に認められた。（詳細は、Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、8. 副作用(1)副作用の概要を参照）

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

製造販売承認時（2008 年 4 月）に次の承認条件が付与された。「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

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

なし

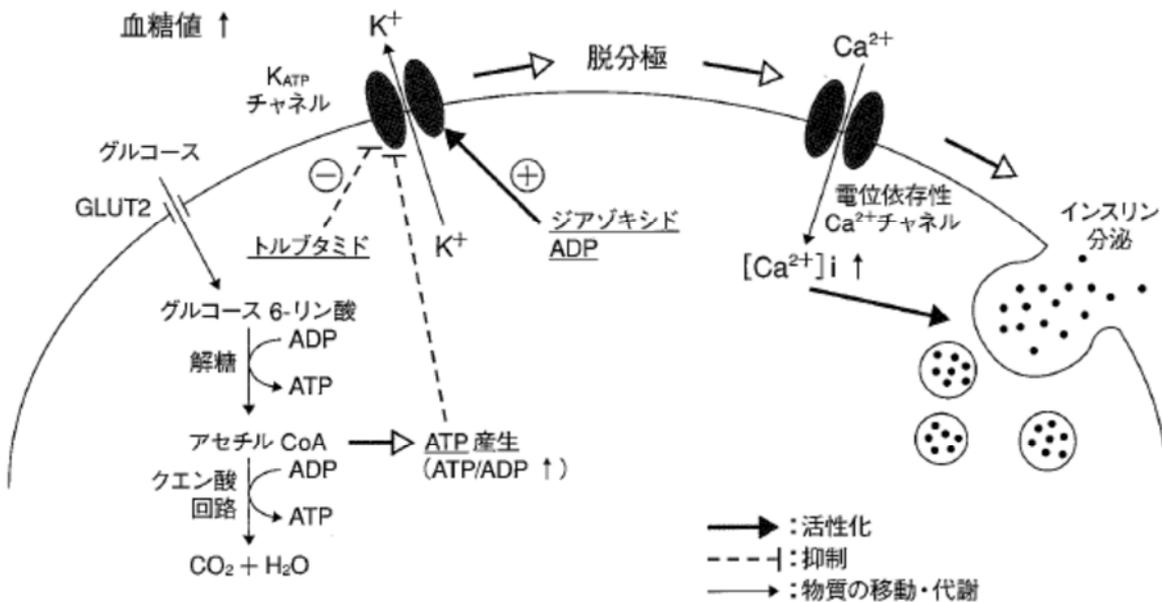
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位：膵島 β 細胞に存在する細胞膜 K_{ATP} チャンネル^{3~7)}

2) 作用機序：膵島 β 細胞からのインスリンの分泌は血糖値に依存して誘導されることが知られているが、その機序として、血糖値の上昇によりグルコースが代謝され、産生された ATP が K_{ATP} チャンネルを閉鎖させ、細胞膜の脱分極が誘導され、その結果、細胞膜の電位依存性 Ca^{2+} チャンネルが開口することにより細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、インスリン分泌が起こると考えられている。

ジアゾキシドは、膵島 β 細胞に存在する細胞膜 K_{ATP} チャンネルを開口させることにより膜電位を再分極化し、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを閉鎖することにより細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させ、インスリンの分泌を抑制する（図VI-1）。



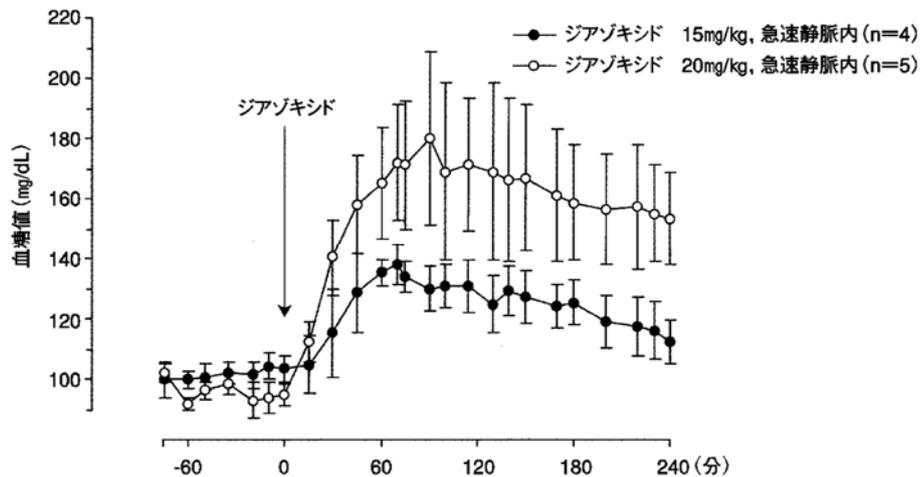
図VI-1 β 細胞のインスリン分泌の機序及びジアゾキシドの作用点

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種動物における血糖上昇作用^{8,9)} (ラット、イヌ; *in vivo*)

ラットに 100mg/kg のジアゾキシドを経口投与することにより、血糖値は投与後 1 時間より 5 時間まで上昇し、投与後 18 時間後には投与前値に戻った。また、血糖上昇作用は用量依存的であった。

イヌに 15 及び 20mg/kg のジアゾキシドを急速静脈内投与することにより、血糖値は投与後 15 又は 30 分より測定終了時まで投与前値よりも高値を示した (図VI-2)。

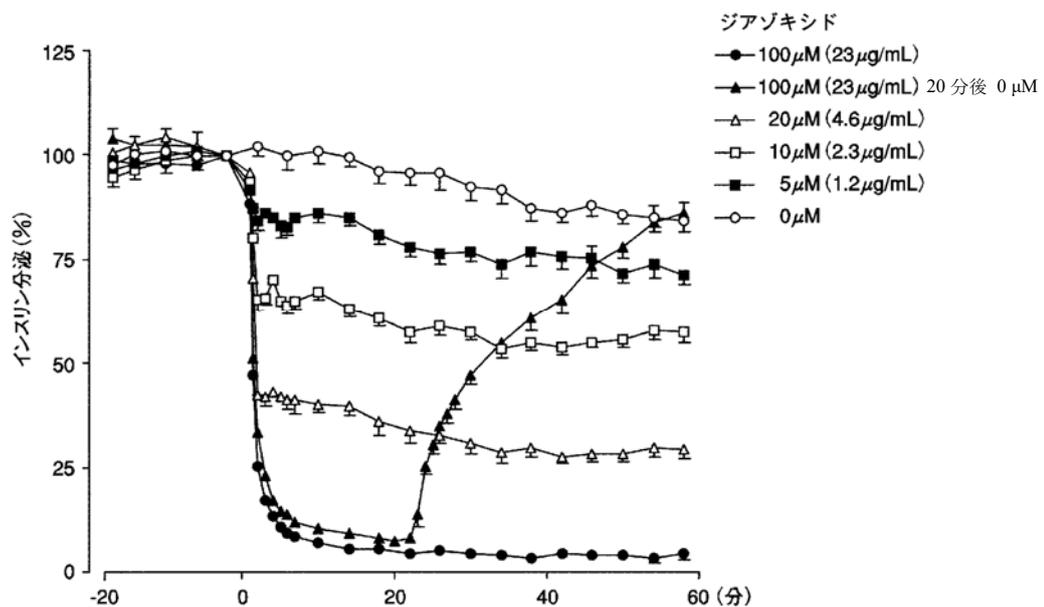


図VI-2 イヌにおける単回急速静脈内投与後の血糖上昇作用 (*in vivo*)
各点は平均値±S. E. を示す

2) インスリン分泌抑制作用

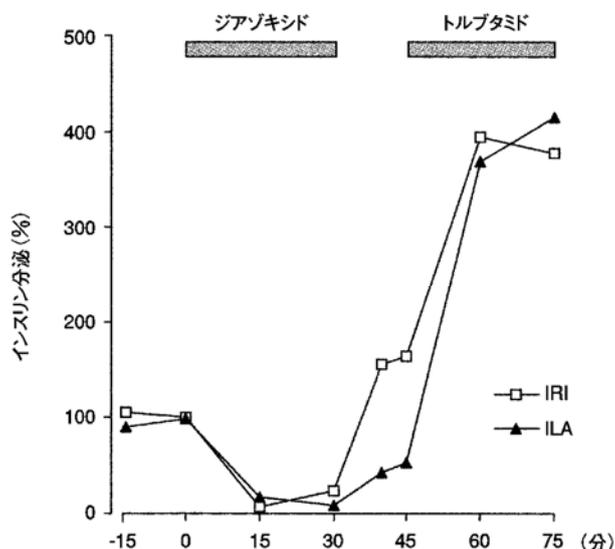
① *In vitro*におけるインスリン分泌抑制作用^{3,4)} (マウス、ラット; *in vitro*)

ジアゾキシドは 5~100 μ M (1.2~23 μ g/mL) の濃度で、グルコース存在下でのマウス膵島細胞からのインスリン分泌を濃度依存的に抑制した (図VI-3)。また、ジアゾキシドを 100 μ M (23 μ g/mL) 添加後 20 分にジアゾキシドを含まない培地に交換して灌流を続けた結果、低下したインスリン分泌は徐々に回復した (—▲—)。



図VI-3 マウス膵島細胞のインスリン分泌に及ぼす影響 (*in vitro*)
各点は 6 実験の平均値±S. E. を示す

ジアゾキシドは $434 \mu\text{M}$ ($100 \mu\text{g/mL}$) の濃度でグルコース存在下でのラット摘出膵臓標本からのインスリン分泌を抑制した (図VI-4)。その後、ジアゾキシドを含まない溶液で灌流することにより、インスリン分泌は増加傾向を示した。また、細胞膜 K_{ATP} チャネルの遮断作用によりインスリン分泌を促進させるスルホニル尿素系糖尿病治療薬であるトルブタミドを添加することによりインスリン分泌は増加した。



図VI-4 摘出ラット膵臓のインスリン分泌に及ぼす影響 (*in vitro*)

0分におけるILA (insulin-like activity) 及びIRI (immunoreactive insulin) 値を100とした時のインスリン分泌の変化率 (%) を示す

これらの結果から、ジアゾキシドのインスリン分泌抑制作用は膵島β細胞への直接作用であり、その作用は可逆的であることが明らかとなった。

② *In vivo* におけるインスリン基礎分泌抑制作用^{4, 5)} (ラット、イヌ)

ラットにジアゾキシドを急速静脈内投与することにより、 10mg/kg 以上の用量で血糖値が上昇し、 30mg/kg の用量でインスリン値が低下した (表VI-1)。

表VI-1 ラットにおける血糖値、インスリン基礎分泌及び血圧に及ぼす影響 (*in vivo*)

測定	投与後の測定時間	ジアゾキシド (mg/kg)			
		対 照	10	20	30
血糖値 (mM)	0分	6.6±0.1	6.8±0.2	6.3±0.1	6.4±0.2
	20分	6.8±0.2	9.1±0.3*	10.6±0.6*	9.6±0.5*
インスリン値 (ng/mL)	20分	1.17±0.17	0.82±0.09	0.74±0.11	0.12±0.03*
平均動脈血圧 (mmHg)	0分	122±4	120±4	118±4	116±4
	20分	120±5	93±4*	69±4*#	60±1*#§

各値は平均値±S. E. を示す (対照群 : n=7、ジアゾキシド投与群 : n=8)

* : $p < 0.001$ で対照群に比して有意差あり (Bonferroni 法)

: $p < 0.001$ でジアゾキシド 10mg/kg 投与群に比して有意差あり (Bonferroni 法)

§ : $p < 0.01$ でジアゾキシド 20mg/kg 投与群に比して有意差あり (Bonferroni 法)

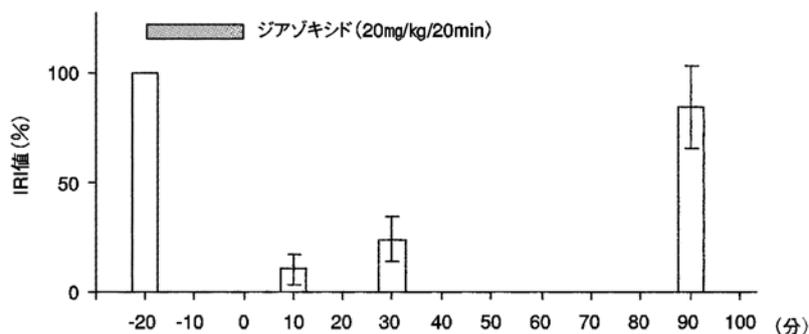
無処置（18 時間絶食）及び副腎全摘出（右副腎摘を出し 18 時間絶食後左副腎を摘出）イヌに 20mg/kg/20min のジアゾキシドを持続静脈内投与することにより、いずれも膵十二指腸静脈血インスリン値が低下し、副腎全摘出イヌにおける低下の程度は無処置イヌに比べて小さい傾向を示した（表VI-2、図VI-5）。

表VI-2 無処置及び副腎全摘出イヌにおけるインスリン基礎分泌（ILA 値）に及ぼす影響（*in vivo*）

動物	ILA 値（ μ U/mL）			
	ジアゾキシド 投与前	ジアゾキシド投与終了後		
		10 分	30 分	90 分
無処置イヌ	650	—	130	1120
	890	—	650	1600
	1300	410	565	1100
	1230	250	990	2000
	620	77	72	1590
副腎全摘出イヌ	556	230	305	1080
	600	360	880	—

各値は各動物の個体値を示す

ILA : Insulin-like activity



図VI-5 無処置イヌにおけるインスリン基礎分泌（IRI 値）に及ぼす影響（*in vivo*）

投与前値（-20 分）を 100 とした時の IRI 値の平均値 \pm S. E. を示す（n=4）

IRI : Immunoreactive insulin

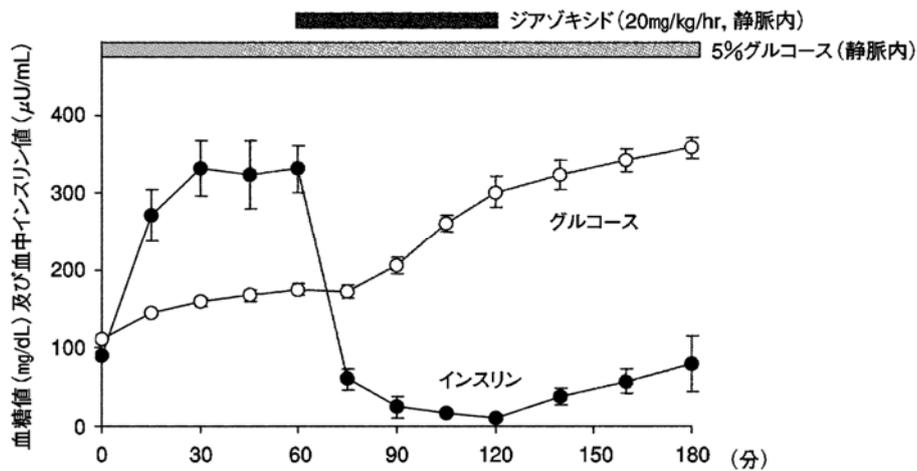
これらの結果から、ジアゾキシドはインスリンの基礎分泌抑制作用を示し、その作用は一部副腎が関与していると考えられた。

③ *In vivo*におけるグルコース誘導インスリン分泌及び血糖値に及ぼす影響⁶⁾ (イヌ)

イヌにジアゾキシドを 20mg/kg/hr で持続静脈内投与した場合のグルコース誘導膵十二指腸静脈血中インスリン値及び大腿静脈血糖値に及ぼす影響を検討した。

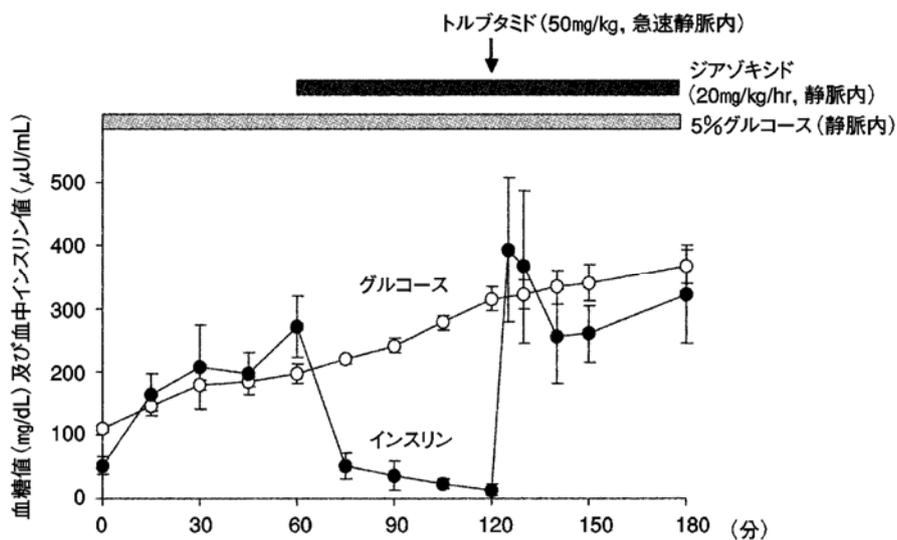
イヌに投与開始後 30 分及び 1 時間の血中ジアゾキシド濃度は、それぞれ 15.3 ± 0.9 及び $22.6 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm S. E.、 $n=4$) であり、ヒトに推定臨床用量である 10mg/kg を単回経口投与した場合の最高血中濃度である $18.2 \mu\text{g/mL}$ と同程度であった。

5%グルコース溶液を持続静脈内投与することによりインスリン分泌を誘導したイヌにジアゾキシドを持続静脈内投与することによりインスリン値が低下し、血糖値は上昇傾向を示した(図VI-6)。



図VI-6 イヌにおけるグルコース誘導インスリン分泌に及ぼすジアゾキシドの影響 (*in vivo*)
各点は 11 例の平均値 \pm S. E. を示す

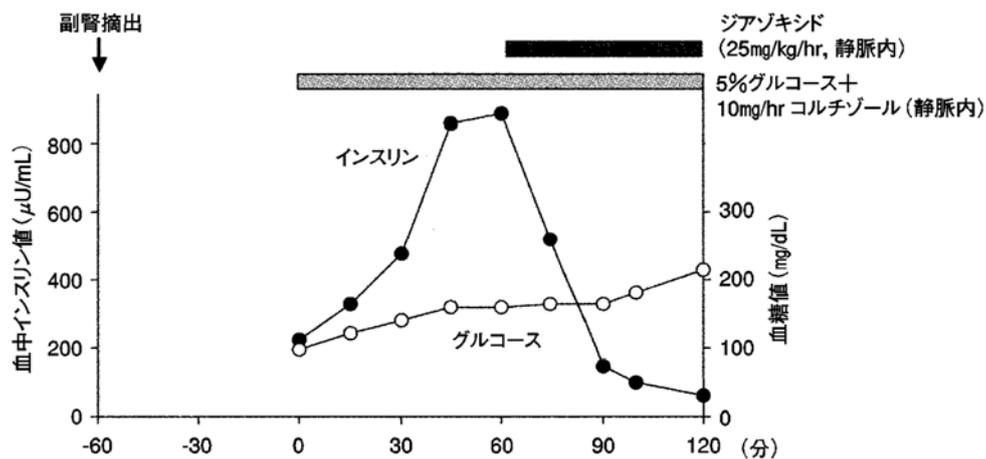
ジアゾキシド投与中に、トルブタミド 50mg/kg を急速静脈内投与することにより血糖値に影響は認められなかったが、インスリン値が急速に上昇した(図VI-7)。



図VI-7 イヌにおけるジアゾキシドのインスリン分泌抑制作用に及ぼすトルブタミドの影響 (*in vivo*)
各点は 9 例の平均値 \pm S. E. を示す

副腎を全摘出したイヌに副腎摘出後1時間に10mg/hrの cortisol を添加した5%グルコース溶液を持続静脈内投与することにより誘導した血糖値及びインスリン値の上昇に対して、ジアゾキシドは血糖値の上昇傾向を示し、インスリン値を低下させた(図VI-8)。

この結果から、副腎からのカテコラミン分泌がみられない場合でも、ジアゾキシドはインスリン分泌抑制作用を有することが示された。



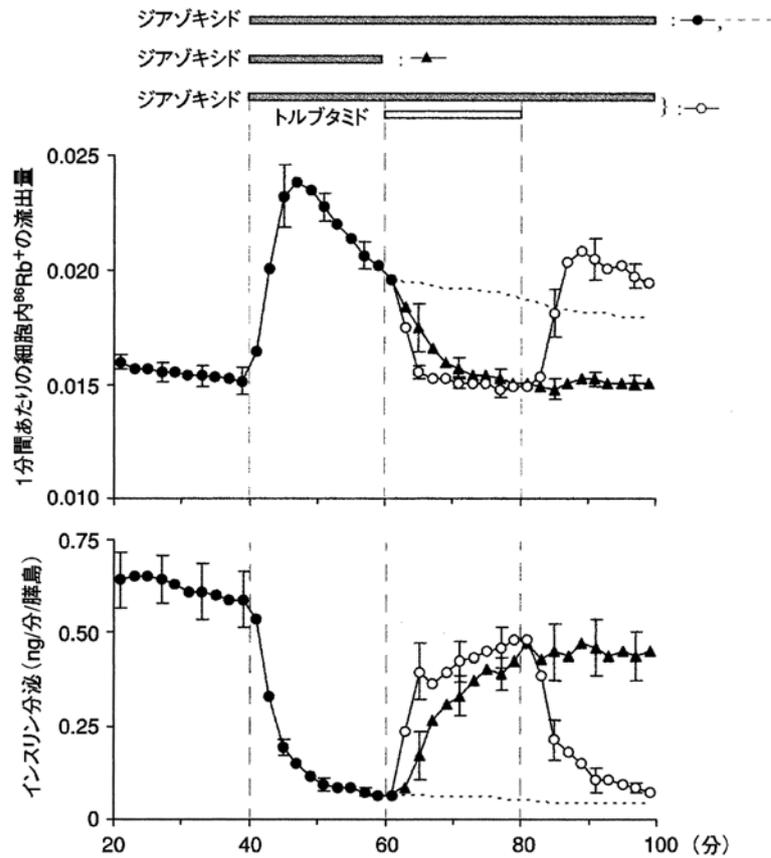
図VI-8 副腎全摘出イヌにおけるグルコース誘導インスリン分泌に及ぼすジアゾキシドの影響 (*in vivo*)

各点は2例の平均値を示す

3) インスリン分泌抑制作用の機序

①膵島細胞の外向き K^+ 電流及びインスリン分泌¹⁰⁾ (ラット; *in vitro*)

$^{86}\text{Rb}^+$ を取り込ませたラット膵島細胞に、10mMのグルコース存在下で $87\ \mu\text{M}$ ($20\ \mu\text{g/mL}$) のジアゾキシドを灌流することにより、速やかな外向き K^+ 電流 ($^{86}\text{Rb}^+$ の流出量) の増加及びインスリン分泌抑制が認められた (図VI-9)。ジアゾキシドの灌流を中止又は $74\ \mu\text{M}$ ($20\ \mu\text{g/mL}$) のトルブタミドをジアゾキシドに追加して灌流することにより、ジアゾキシドにより増加した外向き K^+ 電流が減少し、ジアゾキシドによるインスリン分泌抑制作用が減弱した。また、トルブタミドの灌流を中止することにより、ジアゾキシドによる外向き K^+ 電流の増加が誘導され、インスリン分泌抑制作用が回復した。

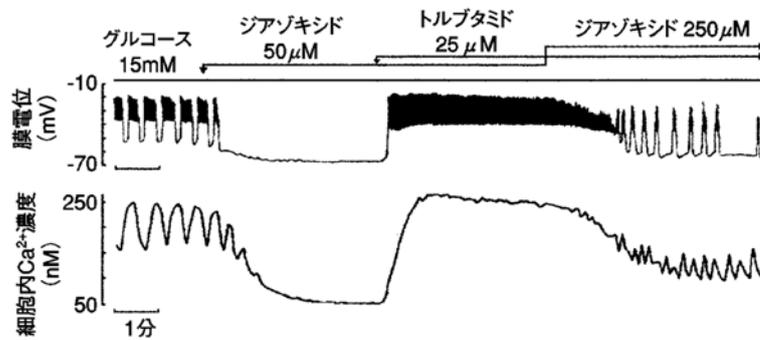


図VI-9 ラット膵島細胞における外向き K^+ 電流及びインスリン分泌に及ぼすジアゾキシド及びトルブタミドの影響 (*in vitro*)

各点は4例の平均値±S.D.を示す

②膵島β細胞の膜電位及び膵島細胞内のCa²⁺濃度¹¹⁾ (マウス; *in vitro*)

マウス膵島細胞に、15mMのグルコース存在下で50μM (12μg/mL)のジアゾキシドを添加することにより、細胞の膜電位及び細胞内Ca²⁺濃度が低下した(図VI-10)。その後、25μM (6.8μg/mL)のトルブタミドを添加することにより、細胞の膜電位及び細胞内Ca²⁺濃度におけるジアゾキシドの作用が消失した。さらにジアゾキシドの濃度を250μM (58μg/mL)に増加させることにより、周期的な変動を伴う細胞の膜電位の低下及び細胞内Ca²⁺濃度の低下が認められた。

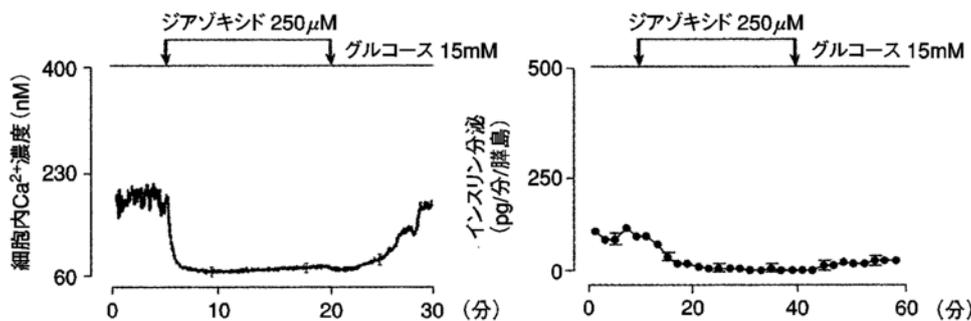


図VI-10 マウス膵島細胞におけるグルコース誘導膜電位及び細胞内Ca²⁺濃度の上昇に及ぼすジアゾキシド及びトルブタミドの影響 (*in vitro*)

4例(膜電位)及び12例(細胞内Ca²⁺濃度)の代表例を示す

③膵島細胞の細胞内Ca²⁺濃度及びインスリン分泌⁷⁾ (マウス; *in vitro*)

マウス膵島細胞に、15mMのグルコース存在下で250μM (58μg/mL)のジアゾキシドを添加することにより、膵島細胞の細胞内Ca²⁺濃度及びインスリン分泌が低下した(図VI-11)。



図VI-11 マウス膵島細胞における細胞内Ca²⁺濃度の上昇及びインスリン分泌に及ぼすジアゾキシドの影響 (*in vitro*)

各点は平均値又は平均値±S.E.を示す

これらの結果から、ジアゾキシドは膵島β細胞の細胞膜K_{ATP}チャネルを活性化(開口)することにより膜電位を再分極化させ、電位依存性Ca²⁺チャネルを抑制(閉鎖)し、細胞内Ca²⁺濃度の低下を誘導することでインスリン分泌を抑制すると考えられた。

4) カテコラミンの関与⁴⁾ (イヌ; *in vivo*)

ジアゾキシドは血管拡張作用に基づく血圧低下作用を有することから、圧受容体を介して交感神経系又は副腎髄質からカテコラミンの遊離が誘導され、その結果、カテコラミンの血糖上昇作用がジアゾキシド

ドの血糖上昇作用に寄与している可能性がある。

ジアゾキシドの血糖上昇作用における膵臓又は副腎の関与を検討した。

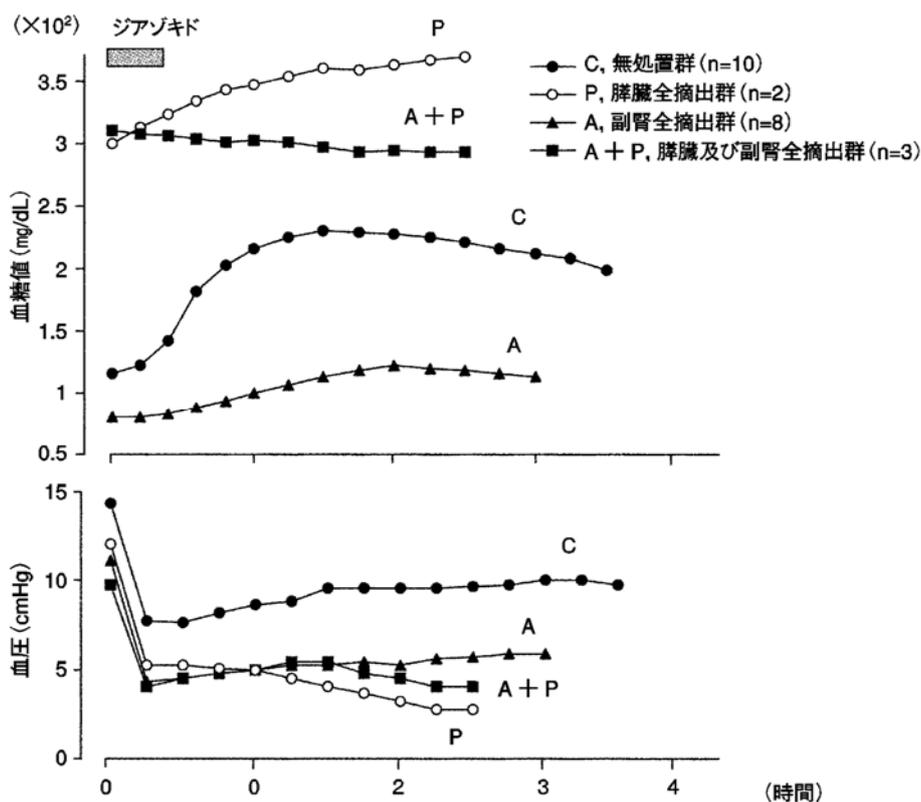
無処置 (18 時間絶食)、膵臓全摘出 (膵臓全摘出後 18 時間絶食)、副腎全摘出 (右副腎を摘出し 18 時間絶食後左副腎を摘出) 並びに膵臓及び副腎全摘出 (左副腎及び膵臓を摘出し 18 時間絶食後右副腎を摘出) イヌにジアゾキシド 20mg/kg を 20 分間で持続静脈内投与した。

いずれのイヌにおいても血圧の低下がみられた (図VI-12)。

無処置イヌではジアゾキシドの投与により、速やかな血糖値の上昇及び副腎腰静脈血中アドレナリン値の上昇 (図省略) が認められた。このことから、ジアゾキシドの投与により血圧の低下が起こり、その結果として副腎からのアドレナリンの遊離が誘導されると考えられた。

膵臓全摘出イヌ及び副腎全摘出イヌでもジアゾキシドの投与により血糖上昇作用がみられたが、後者では血糖上昇の程度は無処置イヌと比べて低かった。一方、膵臓及び副腎全摘出イヌではジアゾキシドの投与による血糖上昇作用は全くみられなかった。(図VI-12)

これらの結果から、ジアゾキシドを静脈内投与した時の血糖上昇作用には膵臓に対する直接作用の他に血圧低下に対する代償反応として副腎髄質から分泌されるカテコラミンによる血糖上昇作用 (肝グリコーゲンの分解、糖新生等) が一部関与しているものと考えられた。



図VI-12 無処置イヌ、膵臓全摘出イヌ、副腎全摘出イヌ並びに膵臓及び副腎全摘出イヌにおける血糖上昇作用及び血圧に及ぼす影響 (*in vivo*) 各点は平均値を示す

5) 他剤との比較

①血糖上昇作用（利尿薬との比較）¹²⁾（ラット）

ジアゾキシドはベンゾチアジアジン系利尿薬（チアジド系、サイアザイド系）の誘導体であるが、利尿作用を有さない。また、ベンゾチアジアジン系利尿薬には血糖上昇作用を示すものが存在する¹⁴⁾ことから、ラットに被験薬物を投与したところ、ジアゾキシドの160または320mg/kg投与1時間後の血糖値は増加した（表VI-3）。160mg/kgのジアゾキシドを投与した後の血糖値は、同用量のエタクリン酸とほぼ同等、他の利尿薬よりも大きかった（表VI-3）。

表VI-3 ラットにおけるジアゾキシドの血糖上昇作用の他剤との比較（*in vivo*）

分類	薬物	投与後1時間の血糖値 (mg/dL)			
		対照	投与量 (160mg/kg)	対照	投与量 (320mg/kg)
血糖上昇作用薬	ジアゾキシド	187 (5)	492 (5)**	187 (5)	466 (5)**
ベンゾチアジアジン系利尿薬	トリクロルメチアジド	165 (10)	172 (10)	176 (45)	188 (45)**
	クロロチアジド	165 (10)	195 (10)**	172 (33)	201 (37)**
	ヒドロフルメチアジド	169 (5)	165 (5)	171 (37)	225 (34)**
	ベンズチアジド	169 (5)	169 (5)	172 (32)	229 (30)**
	シクロチアジド	151 (10)	310 (10)**	156 (10)	351 (8)**
	ポリチアジド	129 (4)	191 (5)**	151 (10)	375 (9)**
	ベンドロフルメチアジド	152 (5)	240 (8)**	157 (10)	380 (8)**
	ジヒドロクロロチアジド	172 (5)	167 (5)	169 (23)	407 (23)**
	メチルクロロチアジド	156 (5)	193 (5)**	149 (10)	543 (9)**
ベンゾチアジアジン系作用類似薬	キネタゾン	130 (4)	159 (5)**	168 (22)	284 (22)**
	クロルタリドン	130 (5)	154 (5)**	174 (10)	319 (9)**
ループ利尿薬	エタクリン酸	160 (5)	446 (5)**	—	—

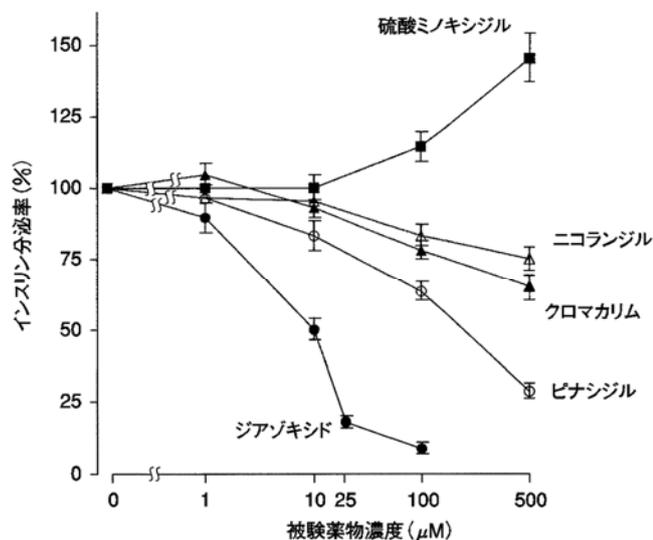
各値は平均値を示す（括弧内にn数を示す、誤差範囲は添付資料に未記載）

**：P<0.01で各対照群に対して有意差あり

—：試験せず

②インスリン分泌抑制作用 (K_{ATP} チャンネル開口薬との比較)¹⁴⁾

マウス膵島細胞にグルコース存在下で被験薬物を添加後 60 分の上清中のインスリン濃度を測定し、薬物非添加群のインスリン分泌量に対する比率 (%) を算出した。ジアゾキシドはグルコース存在下でのマウス膵島細胞のインスリン分泌を濃度依存的に抑制し、そのインスリン分泌率は、K_{ATP} チャンネル開口作用を有するニコランジル (抗狭心症治療薬)、ピナシジル (本邦では未承認)、クロマカリム (本邦では未承認) 及び硫酸ミノキシジルよりも小さかった。



図VI-13 マウス膵島細胞からのインスリン分泌におけるジアゾキシドの抑制作用の他剤との比較 (*in vitro*)

各点は1試験 n=3 からなる 11 から 32 試験の平均値±S. E. を示す。

(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

ジアゾキシド（未変化体）を測定した。測定操作の概略は次のとおり：

試料に酢酸エチルを加えて振とう抽出を行い、次いで有機層について炭酸ナトリウム水溶液による抽出を行ったのち、炭酸ナトリウム水溶液中に抽出されたジアゾキシドを分光光度計（波長 280nm）で定量した。放射性標識体（ ^{14}C 又は ^3H ）を用いた試験では、酢酸エチル抽出ののち、液体シンチレーション計数法による放射能の直接測定を実施した。

(1) 治療上有効な血中濃度

<参考>外国人データ¹⁵⁾

小児患者の有効血漿中濃度は 15～50 $\mu\text{g/mL}$ と推定され、このレベルを維持するための 1 日あたりの投与量は 5～19mg/kg であることが確認されている。

(2) 最高血中濃度到達時間

<参考>外国人データ^{15, 16)}

健康成人男性 1 例（外国人）を対象として [^{14}C] ジアゾキシドの 300mg をカプセルに充填して単回投与した場合、血漿中ジアゾキシド濃度の t_{max} は投薬後 5 時間であった。また、別の健康成人男性 1 例（外国人）を対象として [^3H] ジアゾキシドの 300mg をカプセルに充填して単回投与した場合、血漿中ジアゾキシド濃度の t_{max} は 6 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性

<参考>外国人データ^{15, 16)}

健康成人男性 1 例を対象として [^{14}C] ジアゾキシドの 320mg（溶液）を単回投与した場合、血漿中ジアゾキシド濃度は投与後 3～5 時間に最高値（ $>20\ \mu\text{g/mL}$ ）を示し、以後 1 相性に低下した。消失半減期は 29 時間であった。一方、別の健康成人男性 1 例を対象として [^{14}C] ジアゾキシドの 300mg（カプセル）を単回投与した場合、血漿中ジアゾキシド濃度の推移パターンは前者とほぼ同様であり、 C_{max} は 18 $\mu\text{g/mL}$ 、 t_{max} は投与後 5 時間、消失半減期は 23 時間であった。また、健康成人男性 2 例を対象として [^{14}C] ジアゾキシドの 300mg（溶液及びカプセル）を単回投与した場合、血漿中ジアゾキシド濃度は投与後 3 又は 6 時間に最高値を示し、以後 1 相性に低下した。消失半減期は 36 及び 24 時間であった。

2) 小児低血糖患者

<参考>外国人データ¹⁵⁾

小児低血糖患者（4 ヶ月齢～6 歳）4 例を対象とした場合、血漿中ジアゾキシド濃度の消失半減期は 9.5～24 時間であった。

3) 薬物動態

<参考>食事の影響

本剤の吸収に及ぼす食事の影響について直接検討したデータはないが、溶出試験の結果から本剤を食後、或いは、脱カプセルし食事に混入して服用した場合、胃内滞留時間内に十分溶解し、十二指腸より下位の消化管へ移行した段階では吸収可能な溶液状態であることが予想される。また、本剤を空腹時、水や

飲料（ジュース、お茶、ミルク、etc.）とともに又はそれらに混入して服用した場合についても比較的速やかに溶解することが予想されるため、食後投与や食事に混入して服用した場合と比較してバイオアベイラビリティが著しく低下する可能性は低いと考えられる。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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) 解析方法

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

<参考>外国人データ^{15~17)}

健康成人 (n=10) 90~93% (添加濃度：20~80 μ g/mL)

新生児臍帯血 (n=9) 85~90% (添加濃度：18~20 μ g/mL)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞動物データ（ラット、イヌ）¹⁵⁾

雄ラット及び雌イヌに対する [³H] ジアゾキシド静脈内投与時の組織分布について検討した結果、いずれの動物種とも投与放射能の脳内移行性は低かった。ジアゾキシド及びその代謝物は血液－脳関門を通過しにくいことが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞動物データ（ヤギ、ヒツジ）¹⁸⁾

雌ヤギ及び雌ヒツジを用い、ジアゾキシドの胎児移行性を検討した結果、胎児への曝露は母動物の約半分であった。以上の結果から、胎児において膵臓ランゲルハンス島細胞への曝露に起因する高血糖及び二次的作用発現の可能性が示唆された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞動物データ（ラット、イヌ）¹⁵⁾

雄ラットに [³H] ジアゾキシドの 10mg/kg を単回静脈内投与した時の組織中放射濃度は腎臓において最も高く、血漿中放射能濃度の 3.60 倍の値を示した。次いで、副腎、肝臓及び膵臓の順にそれぞれ血漿中放射能濃度の 1.53～1.10 倍の放射能が認められた。心臓及び肺における放射能濃度は血漿とほぼ同様の値であり、その他の臓器・組織では血漿中放射能濃度より明らかに低かった。

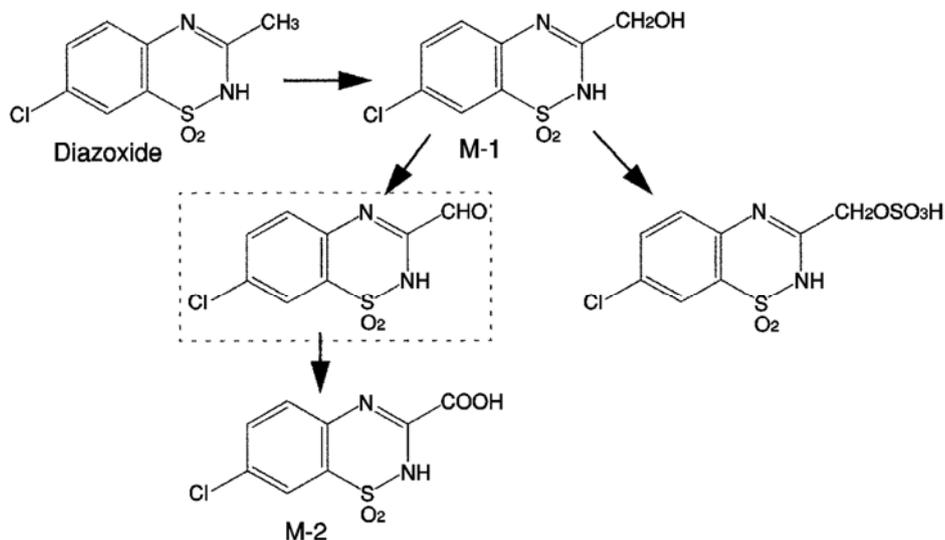
雌イヌに [³H] ジアゾキシドの 10mg/kg を単回静脈内投与した時の組織中放射濃度は腎臓及び甲状腺において最も高く、それぞれ血漿中放射能濃度の 4.53 及び 2.28 倍の値を示した。次いで、肝臓、副腎、肺及び筋肉、心臓及び膵臓の順にそれぞれ血漿中放射能濃度の 1.55～1.14 倍の放射能が認められた。卵巣における放射能濃度は血漿とほぼ同様の値であり、その他の臓器・組織では血漿中放射能濃度より明らかに低かった。ラット及びイヌで比較した場合、放射能の分布パターンに明らかな相違は認められなかった。また、いずれの動物種とも組織中放射能濃度は脳及び脂肪組織において特に低かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：該当資料なし

代謝経路：ジアゾキシドは代謝を受けて、3位メチル基の水酸化体（M-1）とそれに続く硫酸抱合体または3位カルボン酸体（M-2）を生成する。¹⁶⁾



図VI-1 ジアゾキシドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（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

ヒトにおける主排泄部位は、尿中排泄である。

(2) 排泄率

<参考>外国人データ¹⁶⁾

健康成人男性 1 例に [¹⁴C] ジアゾキシド 320mg（溶液）を単回投与した場合、投与後 9 日間における累積尿中放射能排泄率は 92%であり、投与後 5 日間における糞中放射能排泄率は 2%に過ぎなかった。一方、別の健康成人男性 1 例に [¹⁴C] ジアゾキシド 300mg（カプセル）を単回投与した場合、投与後 6 日間における累積尿中放射能排泄率は 85%であった。

(3) 排泄速度

＜参考＞外国人データ¹⁶⁾

健康成人男性 2 例にそれぞれ [¹⁴C] ジアゾキシド 320mg (溶液) 又は 300mg (カプセル) を単回投与した場合、尿中放射能に占める未変化体の割合がいずれも 31%であったことから、ヒトにおける腎クリアランスは平均 25mL/min と算出された。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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）

本剤の成分又はチアジド系利尿剤に対して過敏症の既往のある患者

（解説）

過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分又は化学構造が類似しているチアジド系利尿剤に対して過敏症を起こしたことのある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性が高いと考えられるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。

なお、本剤には有効成分ジアゾキシド以外に添加物として、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウムが含有されている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

1 本剤は、日本小児内分泌学会の診断と治療ガイドライン等を参考に、高インスリン血性低血糖症と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

（解説）

ジアゾキシドの血糖上昇作用は主に膵島β細胞からのインスリン分泌抑制作用に基づくと考えられるので、高インスリン血性低血糖症との診断が確定している患者が対象となる。「高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン（日本小児内分泌学会・2006年）」¹⁹⁾（現在は、先天性高インスリン血症診療ガイドライン（日本小児内分泌学会・2016年）²⁰⁾が発出されている）等に基づき、高インスリン血性低血糖症と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

2 重症低血糖によって引き起こされる中枢神経症状に対する有効性は認められていない。

（解説）

本剤の投与目的は低血糖症による更なる中枢神経障害を最小限にとどめることにある。

本剤投与による直接中枢神経系を賦活する効果は認められていない。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

1 本剤による治療の開始にあたっては患者を臨床的に注意深く観察し、投薬開始後は患者の状態が十分に安定するまで、臨床症状及び血糖値を慎重にモニタリングすること。通常は投与開始後数日で血糖値が安定する。

2 本剤の用量は、患者の低血糖状態の重症度、血糖値及び臨床症状に基づき、最も少ない用量で効果が認められるよう、個別に調整すること。

3 乳幼児においては、正確な用量を投与するよう特に注意すること。

（解説）

本邦ではジアゾキシドが承認されるまでに、個人輸入により使用された症例があることから、日本小児内分泌学会により国内で1995年9月から2000年7月に高インスリン血性低血糖症を含む低血糖症に対するジアゾキシドの治療を受けた患者を対象にアンケート調査が実施された²⁾。その結果、ジアゾキシドの年齢別開始平均用量は以下の通りであり、同年齢であっても開始用量にはばらつきが認められ、同用量であっても同等の臨床結果が得られる、という結果ではない。また同一患者でも用量は常に一定ではない。

年齢	症例数	開始平均用量 (mg/kg/日)
1 週齢以内	24	7.8±4.1 (1.4~16.7)
2 週齢~1 歳未満	37	6.7±2.6 (2.4~12.0)
1 歳以上	10	4.7±2.2 (2.0~7.5)

本剤の治療及び用量は患者の状態に基づき決定する必要があるため、臨床症状及び血糖値を慎重にモニタリングすること。本剤は長期的に使用される薬剤であることを考慮すると、効果が認められる最も少ない用量に調整することが必要である。また、乳幼児期は体重増加が著しいことから、体重増加を考慮した正確な用量を投与する必要がある。¹⁾

4 腎障害患者では、本剤の血漿中半減期が延長する可能性があるため、投与量の減量を考慮すること。
 (「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

(解説)

ジアゾキシドの主排泄経路は尿中排泄であり、腎障害患者ではジアゾキシドの血漿中半減期が延長し、副作用が強く発現する可能性があるため、投与量の減量を考慮する必要がある。

5 2~3 週間治療を続けても効果が認められない場合には、投与を中止すること。

(解説)

「高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン (日本小児内分泌学会・2006 年)」¹⁹⁾では、小児の「低血糖値疑い例診断基準血糖値」を $\leq 45\text{mg/dL}$ としている。1 日のうち数回測定した血糖値がいずれも 45mg/dL を超えていれば有効と判断できるが、2~3 週間治療を続けても 45mg/dL に満たない場合には投与を中止すること。なお、改訂版のガイドライン「先天性高インスリン血症診療ガイドライン (日本小児内分泌学会・2016 年)」²⁰⁾では、ジアゾキシドの血中半減期が小児で 9.5~24 時間であり、少なくとも 5 日間の経過後に効果を判定すること、 15 mg/kg/日 で効果が見られない場合は不応性と判断することが記載されている。

6 本剤による治療により低血糖症が改善し、その後再燃を認めない場合は、一過性高インスリン血性低血糖症の可能性があるので、本剤による治療の中止を考慮すること。

(解説)

高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドラインでは、本剤の治療に速やかに反応して低血糖症が改善し、その後まったく再燃を認めないときは、一過性の高インスリン血性低血糖症である可能性もあるので、本剤による治療の中止も考慮するよう記載されている。このような場合には、本剤による治療の中止を考慮すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 心予備能が低下している患者 [うっ血性心不全が現れることがある]

(解説)

ジアゾキシドは他のベンゾチアジジン系薬剤と異なり抗利尿作用を有している。そのため本剤の投与により顕著なナトリウム及び体液貯留が生じる可能性がある。心予備能 (安静時には利用されていない、組織へ酸素を供給する心筋の能力) が低下している患者では、循環血漿量の増加によるうっ血性心不全が発現する可能性があるため、心予備能が低下している患者には慎重に投与すること。

(2) 高尿酸血症・痛風又はその既往歴のある患者 [血中尿酸値の上昇により症状が悪化するおそれがある]

(解説)

本剤の投与により、血中尿酸値の上昇をきたすことがある。高尿酸血症・痛風又はその既往歴のある患者では、その症状を悪化させる可能性があるため、このような患者には慎重に投与すること。

(3) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある〕〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、
「重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照〕

(解説)

ジアゾキシドの主排泄経路は尿中排泄であるので、腎障害患者に投与した際、ジアゾキシドの血漿中半減期が延長する可能性がある。これにより副作用が強くあらわれることがあるため、腎障害のある患者には必要に応じて減量するなど、慎重に投与すること。また、腎障害のある患者に本剤を投与している間は血清電解質をモニタリングすること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤を長期的に投与する場合は、血糖、尿糖及び尿ケトン値を定期的に検査すること。

(解説)

ジアゾキシドの血糖上昇作用によりケトアシドーシス及び高浸透圧性昏睡が急速に発現する可能性があるため、長期間投与する場合は血糖、尿糖、尿ケトン値の検査を定期的に行う必要がある。

(2) 本剤は抗利尿作用があるので、腎障害患者では、血清電解質をモニタリングすること〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、
「慎重投与」、【薬物動態】の項参照〕。

(解説)

ジアゾキシドは抗利尿作用を有しており、腎障害患者においては特に電解質の変化に留意する必要があるため、本剤の投与中は血清電解質のモニタリングを実施すること。また、ジアゾキシドの主排泄経路は尿中排泄であることから、ジアゾキシドの血漿中半減期が延長し、副作用が強く発現する可能性がある。

(3) 血小板減少等の報告があるので、本剤を投与する場合は、造血系に及ぼす影響に留意すること。

(解説)

血小板減少等の血液系の副作用が発現する可能性があるため、臨床検査値の異常変動に注意すること。

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
フェニトイン	フェニトインの痙攣抑制効果を減弱させるとの報告があるので、併用する場合はフェニトインの血中濃度を測定し、適宜増減すること。	機序不明。

(解説)

フェニトイン

フェニトインの痙攣抑制効果を減弱させるとの報告があるので、本剤とフェニトインを併用する場合にはフェニトインの血中濃度のモニタリングを行い、本剤の投与量を適宜増減すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等	本剤の血糖上昇作用及び血中尿酸上昇作用が増強するおそれがある。	機序は明確ではないが、チアジド系利尿剤によるカリウム喪失により膵臓のβ細胞のインスリン放出

ループ利尿剤 フロセミド等		が低下すると考えられている。また、これらの薬剤は尿酸排泄抑制作用を有する。
------------------	--	---------------------------------------

(解説)

チアジド系利尿剤（トリクロルメチアジド、ヒドロクロチアジド等）、ループ利尿剤（フロセミド等）

ジアゾキシドの血糖上昇作用や血中尿酸上昇作用を増強するおそれがある。高尿酸血症・痛風又はその既往歴のある患者では、血中尿酸値の上昇により症状が悪化するおそれがあるので、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン トルブタミド	本剤の血糖上昇作用が減弱することがある。	これらの薬剤は血糖降下作用を有する。

(解説)

インスリン、トルブタミド

これらの薬剤は糖尿病治療薬であるため、ジアゾキシドの血糖上昇作用を減弱することがある。本剤と併用する場合は注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
α遮断薬 ノルアドレナリン	本剤の血糖上昇作用が減弱することがある。	機序不明。

(解説)

α遮断薬、ノルアドレナリン

機序は不明だが、ジアゾキシドの血糖上昇作用が減弱することがある。本剤と併用する場合は注意すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	降圧剤の降圧作用が増強することがある。	本剤は降圧作用を有する。

(解説)

降圧剤

ジアゾキシドは降圧作用を有するので、降圧剤の降圧作用が増強することがある。

また、副作用として血圧低下を引き起こす薬剤（ニコランジル等）でも同様の症状を認めることがあるので、本剤と併用する場合は注意すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<p>臨床試験（治験）等</p> <p>本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。</p> <p>なお、15歳以下の高インスリン血性低血糖症患者を対象とした国内臨床試験において、23例中2例に副作用^{注1)}が認められた。副作用の内訳は、嘔吐、不快感、血小板増多各1件であった（承認時）。</p> <p>注1) 本臨床試験の全例が臨床試験開始前から本剤の治療を受けていた患者であるが、臨床試験開始後に発現した副作用のみを集計している。</p>
--

製造販売後調査等

長期投与の特定使用成績調査において、安全性解析対象 674 例中 255 例 (37.8%) に副作用が認められた。主な副作用は浮腫 57 件 (8.5%)、多毛症 44 件 (6.5%)、心不全 24 件 (3.6%)、貧血 16 件 (2.4%)、高血糖 11 件 (1.6%)、うっ血性心不全 10 件 (1.5%)、悪心 9 件 (1.3%)、末梢性浮腫 9 件 (1.3%)、血小板数減少 9 件 (1.3%)、肝機能異常 8 件 (1.2%)、発疹 8 件 (1.2%)、発熱 8 件 (1.2%)、体液貯留 7 件 (1.0%)、低血糖 7 件 (1.0%) であった。

(解説)

承認時までに 15 歳以下の高インスリン血性低血糖症患者を対象とした国内臨床試験を実施している。本臨床試験では対象患者の 23 例全例が既に個人輸入したジアゾキシドによる治療を受けていた患者で、このうち 2 例に新たに副作用が認められた。副作用の内訳は、嘔吐、不快感、血小板増多が各 1 件であった。

なお、臨床試験開始前にジアゾキシドを服用し発現した副作用については、本臨床試験では副作用として扱わず、臨床試験開始後に発現した副作用のみを集計対象としている。

また、承認後に行われた製造販売後調査では 15 歳未満の小児 470 例と 15 歳以上の 202 例、年齢不明 2 例の計 674 例を対象に行われた。主な副作用は浮腫、多毛症などであった。年齢別に見た副作用の発現症例割合は、15 歳未満は、30.0% (141 例) に認められ、15 歳以上では 56.4% (114 例) に認められた。

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重篤な体液貯留、うっ血性心不全 (頻度不明)^{注2)} : 重篤なナトリウム貯留、体液貯留及びうっ血性心不全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、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

重篤な体液貯留、うっ血性心不全

本剤により顕著なナトリウム及び体液貯留が生じる可能性がある。また、体液貯留による循環血漿量の増加により、呼吸不全を伴ううっ血性心不全が発現する可能性がある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、利尿剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。

2) ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡 (頻度不明)^{注2)} : ケトアシドーシス及び高浸透圧性昏睡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。また、高血糖、尿糖等の異常が認められた場合は減量すること。

(解説)

ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡

本剤はインスリン分泌を抑制することにより血糖を上昇させるため、高血糖によりケトアシドーシスあるいは高浸透圧性昏睡が発現する可能性がある。ケトアシドーシスとは、脂肪の分解により肝臓で作られ血液中に放出されるケトン体 (アセトン、アセト酢酸、 β -ヒドロキシ酪酸) の蓄積により体液の pH が酸性に傾いた状態を指す。

これらの症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、高血糖、尿糖等の異常が認められた場合は減量すること。

3) 急性膵炎、膵壊死 (頻度不明)^{注2)} : 急性膵炎、膵壊死があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等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。

(解説)

急性膵炎、膵壊死

本剤の投与後に急性膵炎あるいは膵壊死が発現する可能性がある。

急性膵炎は、膵酵素 (トリプシン、アミラーゼ、リパーゼなどの消化酵素) による膵臓の自己消化が起こり膵臓やその他の臓器に炎症と組織障害が引き起こされる疾患で、強い心窩部痛、悪心、嘔吐や発熱などの症

状を示す。

これらの症状については観察を十分に行い、腓酵素値の上昇、心窩部痛、腹痛、悪心、嘔吐、発熱などの症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少(頻度不明)^{注2)}：血小板減少があらわれることがあるので、血液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し、適切な処置を行うこと。

注2) 外国の市販後又は国内の自発報告等であり頻度不明。

(解説)

血小板減少

血小板減少については、2. 重要な基本的注意(3)に血小板減少等の報告がある旨記載しているが、重篤な国内副作用報告が集積されたことから、「重大な副作用」に『血小板減少』の項を設けて改めて注意喚起を行うこととした。

本剤投与中は、血液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し、適切な処置を行うこと。

5) 肺高血圧症(頻度不明)^{注2)}：肺高血圧症があらわれることがあり、新生児から小児で発症した例が報告されている。観察を十分に行い、呼吸困難、チアノーゼ、易疲労感、失神、末梢性浮腫、胸痛等の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。(「小児等への投与」の項参照)

注2) 外国の市販後又は国内の自発報告等であり頻度不明。

(解説)

肺高血圧症

新生児、乳児、小児において肺高血圧症が報告されたことから、『肺高血圧症』を新たに追記した。

本剤投与中に肺高血圧症の症状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。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明 ^{注3)}
全身症状	発熱、倦怠感
精神神経系	頭痛、不安、めまい、不眠
血液	好中球減少、好酸球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、出血傾向、リンパ節症
肝臓	AST (GOT) 上昇、Al-P 上昇
腎臓	BUN 上昇、クレアチニンクリアランス低下、ネフローゼ症候群、尿量減少、血尿、アルブミン尿
循環器	頻脈、動悸、低血圧、高血圧、胸痛
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、イレウス、下痢、味覚消失
皮膚	多毛症、発疹、そう痒、皮膚カンジダ症、脱毛
神経・筋	脱力、多発性神経炎、錯感覚、錐体外路症状
眼	白内障、結膜下出血、視覚異常、霧視、複視、流涙
その他	尿酸増加、IgG 減少、単純疱疹、骨年齢促進、痛風、乳汁漏出、乳房腫瘤増大

注3) 外国での市販後等及び国内で報告された副作用であり頻度不明。

(解説)

本剤は副作用発現頻度が明確となる試験を実施していないことから、企業中核データシート (Company Core Data Sheet : CCDS) と米国で販売されているジアゾキシド製剤「Proglycem[®]」の添付文書を参考にしており、いずれの副作用も発現頻度は不明であった (国内のアンケート調査等で発現した副作用を含む)。

企業中核データシートは、世界で初めて薬剤の承認を取得した企業が作成する製品情報文書で、各国の添付文書作成時の基準となる。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

長期投与の特定使用成績調査

* (年齢不明の2例を含む)

	15歳未満	15歳以上65歳未満	65歳以上	全症例*
調査症例数	470	77	125	674
副作用等の発現症例数	141	37	77	255
副作用等の発現件数	273	76	171	520
副作用等の発現症例割合	30.00%	48.05%	61.60%	37.83%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
感染症および寄生虫症	14 (2.98)	-	4 (3.20)	18 (2.67)
気管支炎	6 (1.28)	-	-	6 (0.89)
蜂巣炎	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
結膜炎	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
胃腸炎	3 (0.64)	-	-	3 (0.45)
手足口病	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
膿痂疹	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
感染	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
上咽頭炎	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
咽頭炎	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
肺炎	1 (0.21)	-	3 (2.40)	4 (0.59)
鼻炎	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
敗血症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
細菌性胃腸炎	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	-	2 (2.60)	1 (0.80)	3 (0.45)
乳癌	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
インスリノーマ	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
唾液腺新生物	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
血液およびリンパ系障害	15 (3.19)	4 (5.19)	8 (6.40)	27 (4.01)
貧血	9 (1.91)	2 (2.60)	5 (4.00)	16 (2.37)
新生児貧血	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
鉄欠乏性貧血	4 (0.85)	-	-	4 (0.59)
白血球減少症	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
汎血球減少症	-	1 (1.30)	1 (0.80)	2 (0.30)
血小板減少症	-	1 (1.30)	3 (2.40)	4 (0.59)
血球減少症	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
内分泌障害	3 (0.64)	-	-	3 (0.45)
副腎機能不全	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
甲状腺機能低下症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
思春期早発症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
代謝および栄養障害	26 (5.53)	5 (6.49)	24 (19.20)	55 (8.16)
脱水	1 (0.21)	-	2 (1.60)	3 (0.45)
糖尿病	1 (0.21)	-	1 (0.80)	2 (0.30)
水分過負荷	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
体液貯留	5 (1.06)	1 (1.30)	1 (0.80)	7 (1.04)
高血糖	2 (0.43)	1 (1.30)	8 (6.40)	11 (1.63)
高カリウム血症	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
高尿酸血症	2 (0.43)	1 (1.30)	2 (1.60)	5 (0.74)
低カルシウム血症	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
低クロール血症	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
低血糖	2 (0.43)	1 (1.30)	4 (3.20)	7 (1.04)
低カリウム血症	-	1 (1.30)	2 (1.60)	3 (0.45)
低ナトリウム血症	3 (0.64)	-	2 (1.60)	5 (0.74)
低蛋白血症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
ビタミンB ₁₂ 欠乏	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
栄養障害	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
食欲減退	1 (0.21)	-	4 (3.20)	5 (0.74)
高脂血症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
2型糖尿病	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
低インスリン血症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
精神障害	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
選択的摂食障害	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
神経系障害	13 (2.77)	4 (5.19)	5 (4.00)	22 (3.26)
糖尿病性高浸透圧性昏睡	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
浮動性めまい	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
味覚異常	-	1 (1.30)	1 (0.80)	2 (0.30)
ジスキネジア	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
てんかん	4 (0.85)	-	-	4 (0.59)
熱性痙攣	3 (0.64)	-	-	3 (0.45)
頭痛	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
感覚鈍麻	-	1 (1.30)	1 (0.80)	2 (0.30)
眼振	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
嗅覚錯誤	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
痙攣発作	3 (0.64)	1 (1.30)	-	4 (0.59)
低血糖性痙攣	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
頸動脈閉塞	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
脳室周囲白質軟化症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
運動発達遅滞	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)

	15歳未満	15歳以上65歳未満	65歳以上	全症例 (年齢不明の2例を含む)
眼障害	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
眼瞼紅斑	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
眼瞼浮腫	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
心臓障害	18 (3.83)	1 (1.30)	22 (17.60)	41 (6.08)
不整脈	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
心不全	9 (1.91)	1 (1.30)	14 (11.20)	24 (3.56)
うっ血性心不全	5 (1.06)	-	5 (4.00)	10 (1.48)
心肥大	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
心肺停止	-	-	2 (1.60)	2 (0.30)
心原性ショック	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
心拡大	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
動悸	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
心嚢液貯留	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
肺動脈弁狭窄	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
心室性期外収縮	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
血管障害	4 (0.85)	1 (1.30)	2 (1.60)	7 (1.04)
循環虚脱	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
潮紅	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
低血圧	1 (0.21)	-	1 (0.80)	2 (0.30)
悪性高血圧	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
ショック	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (1.91)	4 (5.19)	6 (4.80)	19 (2.82)
喘息	4 (0.85)	-	-	4 (0.59)
呼吸困難	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
高炭酸ガス血症	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
低酸素症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
喉頭浮腫	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
胸水	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
誤嚥性肺炎	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
気胸	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
肺うっ血	1 (0.21)	-	2 (1.60)	3 (0.45)
肺高血圧症	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
肺水腫	2 (0.43)	-	2 (1.60)	4 (0.59)
呼吸不全	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
頻呼吸	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
喘鳴	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
上気道の炎症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
胃腸障害	6 (1.28)	8 (10.39)	12 (9.60)	26 (3.86)
腹部不快感	-	2 (2.60)	-	2 (0.30)
腹部膨満	1 (0.21)	-	1 (0.80)	2 (0.30)
腹痛	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
腹水	1 (0.21)	-	1 (0.80)	2 (0.30)
便秘	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
下痢	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
消化不良	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
胃炎	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
イレウス	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
悪心	-	4 (5.19)	5 (4.00)	9 (1.34)
急性膵炎	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
口内炎	1 (0.21)	1 (1.30)	-	2 (0.30)
嘔吐	1 (0.21)	1 (1.30)	2 (1.60)	4 (0.59)
大腸ポリープ	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
肝胆道系障害	10 (2.13)	4 (5.19)	1 (0.80)	15 (2.23)
胆管結石	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
胆石症	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
胆汁うっ滞	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
肝機能異常	4 (0.85)	4 (5.19)	-	8 (1.19)
肝腫大	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
高ビリルビン血症	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
肝障害	1 (0.21)	-	1 (0.80)	2 (0.30)
皮膚および皮下組織障害	48 (10.21)	6 (7.79)	6 (4.80)	60 (8.90)
脱毛症	2 (0.43)	-	1 (0.80)	3 (0.45)
湿疹	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
多毛症	42 (8.94)	1 (1.30)	1 (0.80)	44 (6.53)
そう痒症	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
紫斑	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
発疹	1 (0.21)	4 (5.19)	3 (2.40)	8 (1.19)
蕁麻疹	1 (0.21)	1 (1.30)	1 (0.80)	3 (0.45)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.64)	3 (3.90)	2 (1.60)	8 (1.19)
関節炎	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
背部痛	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
関節腫脹	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
四肢痛	-	-	2 (1.60)	2 (0.30)
横紋筋融解症	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
くる病	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
側弯症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)

	15歳未満	15歳以上65歳未満	65歳以上	全症例 (年齢不明の2例を含む)
腎および尿路障害	8 (1.70)	-	10 (8.00)	18 (2.67)
血尿	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
乏尿	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
蛋白尿	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
腎障害	-	-	3 (2.40)	3 (0.45)
腎不全	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
膀胱尿管逆流	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
腎腫大	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
腎機能障害	-	-	4 (3.20)	4 (0.59)
急性腎障害	-	-	2 (1.60)	2 (0.30)
生殖系および乳房障害	2 (0.43)	1 (1.30)	-	3 (0.45)
乳房腫大	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
子宮内膜肥大	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
乳汁漏出症	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
乳房障害	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
先天性、家族性および遺伝性障害	5 (1.06)	-	-	5 (0.74)
動脈管開存症	5 (1.06)	-	-	5 (0.74)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (6.17)	20 (25.97)	32 (25.60)	81 (12.02)
死亡	1 (0.21)	1 (1.30)	2 (1.60)	4 (0.59)
薬物相互作用	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
全身性浮腫	3 (0.64)	-	1 (0.80)	4 (0.59)
浮腫	22 (4.68)	14 (18.18)	21 (16.80)	57 (8.46)
末梢性浮腫	-	4 (5.19)	5 (4.00)	9 (1.34)
発熱	3 (0.64)	1 (1.30)	4 (3.20)	8 (1.19)
全身健康状態低下	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
仮性嚢胞	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
疾患進行	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
臨床検査	30 (6.38)	4 (5.19)	10 (8.00)	44 (6.53)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
血中ビリルビン増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
血中クレアチニン増加	1 (0.21)	-	1 (0.80)	2 (0.30)
血中ブドウ糖減少	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
血中ブドウ糖増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
血中インスリン増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
血中カリウム増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
血圧低下	3 (0.64)	-	-	3 (0.45)
血圧上昇	-	-	2 (1.60)	2 (0.30)
血中尿素減少	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
血中尿素増加	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
C-反応性蛋白増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
好酸球数増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
グロヘモグロビン増加	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
ヘマトクリット減少	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
ヘマトクリット増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
ヘモグロビン減少	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
ヘモグロビン増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
リンパ球数増加	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
好中球数減少	4 (0.85)	1 (1.30)	-	5 (0.74)
血小板数減少	3 (0.64)	1 (1.30)	5 (4.00)	9 (1.34)
赤血球数増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
体重増加	4 (0.85)	-	-	4 (0.59)
白血球数減少	-	2 (2.60)	1 (0.80)	3 (0.45)
血小板数増加	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
正常値を下回る身長	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.64)	-	-	3 (0.45)
尿量減少	5 (1.06)	-	-	5 (0.74)
肝酵素上昇	2 (0.43)	-	-	2 (0.30)
頭部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.21)	1 (1.30)	2 (1.60)	4 (0.59)
転倒	-	1 (1.30)	-	1 (0.15)
大腿骨頸部骨折	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)
脛骨骨折	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
皮膚擦過傷	-	-	1 (0.80)	1 (0.15)

承認時までには高インスリン血性低血糖症に対するジアゾキシドの安全性及び有効性について検討するため、日本小児内分泌学会によりアンケートによる調査が行われた。高インスリン血性低血糖症を含む低血糖症に対する治療経験のある58施設からの71例のうち、36例(50.7%)で有害事象が認められた。主な有害事象(臨床検査値異常を含む)は多毛28例、肝障害3例、嘔気、乳房腫大、眼瞼浮腫・体液貯留各2例であった。また、有害事象のために治療を中止した症例はなかった。なお、本アンケートでは本剤との因果関係を問わず、有害事象として集計している。

安全性評価対象例数	71例
有害事象発現例数(%)	50.7%
有害事象発現例数	36例

有害事象名	発現例数	頻度(%)
全身症状		
全身倦怠感	1	1.4
精神神経系		
ふらつき	1	1.4
血液		
貧血	1	1.4
血小板減少	1	1.4
肝臓		
肝障害	3	4.2
腎臓		
尿検査異常	1	1.4
消化器		
嘔気	2	2.8
皮膚		
多毛	28	39.4
発疹	1	1.4
その他		
乳房腫大	2	2.8
眼瞼浮腫・体液貯留	2	2.8
高血糖	1	1.4
哺乳力低下	1	1.4
低ナトリウム血症	1	1.4
高尿酸血症	1	1.4

(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

【禁忌】(次に患者には投与しないこと)

本剤の成分又はチアジド系利尿剤に対して過敏症の既往のある患者

9. 高齢者への投与

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

(解説)

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、本剤投与中の副作用発現等に注意する必要があるため、設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット及びウサギ)で、分娩遅延、吸収胚数の増加及び奇形が報告されている。また、動物実験において、本剤が胎盤を通過し、胎児の膵臓β細胞で変性を認めたとの報告がある。]

(解説)

ラット及びウサギの生殖発生毒性試験²¹⁾で分娩遅延、吸収胚数の増加及び奇形が認められた。

ラットの一世代(投与期間:交配2週前から離乳まで)試験及び胚・胎児発生に関する試験を経口投与により実施したところ、一世代試験では、分娩時期の遅延、出生児の生存率低下及び体重増加抑制がみられ、胚・胎児発生に関する試験では、骨格奇形及び胚吸収がみられた。ウサギの母動物に投与した試験では、胎児に骨格及び心臓の奇形がみられた。

ヒツジを用いた動物実験¹⁸⁾において、ジアゾキシドを母動物に静脈内投与したところ、胎児の血中にジアゾキシドが認められ、血糖値が上昇したとの報告がある。また、同実験において、胎児の膵臓で空胞を伴った膵島細胞の変性が認められている。

以上のとおり、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、リスクベネフィットを十分に勘案の上、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること。

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行については不明である。]

(解説)

ジアゾキシドのヒト母乳中への移行については不明だが、移行した場合には乳児への曝露が懸念されるため、授乳中の婦人には投与を避けることが望ましいとされる。やむを得ず投与する場合は授乳を中止するよう十分に説明すること。

11. 小児等への投与

肺高血圧症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。(「副作用」の項参照)

(解説)

新生児、乳児、小児において肺高血圧症が報告されたことから新たに追記した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候、症状：過量投与により、ケトアシドーシスを伴う顕著な高血糖があらわれることがある。

処 置：速やかにインスリン製剤を投与するとともに、体液電解質バランスの回復を図ること。過量投与時の症状は、血糖値が正常範囲内で安定するまで観察が必要である。腹膜透析や血液透析により、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。²²⁾

(解説)

ジアゾキシドは、インスリン過剰分泌を抑制することで、血糖上昇作用を発現する。このため、本剤の過量投与により、ケトアシドーシスを伴う高血糖を引き起こす可能性がある。速やかにインスリン製剤を投与するとともに、体液電解質バランスの回復を図ること。過量投与時の症状については、血糖値が正常範囲内で安定するまで観察が必要である。

腹膜透析や血液透析により、ジアゾキシドの血中濃度が低下したとの報告がある。

14. 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、更には穿孔を起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。]

(解説)

PTP (PressThroughPackage) 包装の薬剤に共通の注意で、日薬連発第 240 号 (平成 8 年 3 月 27 日付) 及び第 304 号 (平成 8 年 4 月 18 日付) の「PTP 誤飲対策について」に基づき記載。

PTP シートから薬剤を取り出さずに飲み込むことによって、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更に穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症が併発したという誤飲事故が報告されているので、本剤の交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

15. その他の注意

該当する記載なし

16. その他

該当する記載なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験²³⁾

(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

表Ⅸ-1 ジアゾキシドの一般薬理試験成績 (1 of 2)

試験項目	動物	性別 (n/群)	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
中枢神経系 一般症状	ラット/SD	雄(5)	経口	32、128、512	32mg/kg 以上で縮瞳、痛覚鈍麻 128mg/kg 以上で自発運動低下、呼吸抑制、眼瞼下垂 512mg/kg で正向反射抑制、体位異常
		雄(5)	静脈内	16、64、256	16mg/kg 以上で縮瞳、正向反射抑制、体温低下 64mg/kg 以上で自発運動低下、呼吸抑制、眼瞼下垂、歩行失調、体位異常 256mg/kg で死亡、痛覚鈍麻
痛覚酢酸 writhing 法	マウス/ICR	雄(6)	経口	32、128	作用なし
尾圧法	マウス/ICR	雄(6)	経口	128	
痙攣 最大電撃痙攣	マウス/ICR	雄(6)	経口	512	作用なし
ペンチレンテトラゾール痙攣	マウス/ICR	雄(6)	経口	512	
睡眠 ペントバルビタール睡眠	マウス/ICR	雄(6)	経口	32、128	作用なし
		雄(5~6)	静脈内	16、64	64mg/kg で睡眠時間延長
摂餌量	ラット/SD	雄(6)	経口	32、128	128mg/kg で摂餌量減少
		雄(6)	静脈内	16、64	64mg/kg で摂餌量減少
体温	イヌ/ビーグル	雄(3)	経口	15、30 (64 週間)	作用なし
		雌(3)		50、100、200 (78 週間)	
心血管系 血圧	無麻酔正常血圧 ラット	雄(20)	経口	50	作用なし
	無麻酔正常血圧 イヌ/ビーグル	雄(3)	経口	15、30 (64 週間)	作用なし
		雌(3)		50、100、200 (78 週間)	
	雌雄(4)	静脈内	1、5	1mg/kg 以上で血圧低下	
	無麻酔 DOC 誘発 高血圧ラット	雄(15)	経口	50	正常血圧まで低下
	無麻酔腎性 高血圧ラット/SD	雄(3)	静脈内	1、5、15、60	5、15mg/kg で一過性血圧低下 60mg/kg で持続的な血圧低下
無麻酔腎性 高血圧イヌ	雌雄(5)	経口	5 (1日2回、 14日間)	血圧低下	

表IX-1 ジアゾキシドの一般薬理試験成績 (2 of 2)

試験項目	動物	性別 (n/群)	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
心拍数	無麻酔正常血圧 イヌ/ビーグル	雄(3) 雌(3)	経口	15, 30 (64週間) 50, 100, 200 (78週間)	30mg/kg 以上で心拍数増加
		雌雄(4)	静脈内	1, 5	1mg/kg 以上で心拍数増加
心電図	無麻酔正常血圧 イヌ/ビーグル	雄(3) 雌(3)	経口	15, 30 (64週間) 50, 100, 200 (78週間)	作用なし
摘出心房における 変力作用・変時作用	モルモット Hartley	雄 (7~8)	<i>in vitro</i>	10 ⁻³ M	作用なし
呼吸系	無麻酔イヌ/ ビーグル	雄(3) 雌(3)	経口	15, 30 (64週間) 50, 100, 200 (78週間)	作用なし
体性神経系 局所麻酔作用 (角膜反射)	モルモット/ Hartley	雄(6)	点眼	1%液 2~4 滴	作用なし
自律神経系 摘出大動脈に対する作用 ノルエピネフリン (0.01 μg/mL)、アンジオテンシ ン (0.04 μg/mL)、セロト ニン (0.1 μg/mL) による 収縮	ウサギ	(5匹 以上)	<i>in vitro</i>	3 濃度以上	IC ₅₀ 値 (μg/mL) ノルエピネフリン収縮 : 5.6 アンジオテンシン収縮 : 28 セロトニン収縮 : 4.3
摘出回腸、胃条片、子宮に対 する作用 アセチルコリン (10 ⁻⁵ M)、セ ロトニン (10 ⁻⁶ M)、バリウム (3×10 ⁻⁴ M) による収縮	ラット/SD	雌雄 (6~12)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ M 10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ M	いずれの平滑筋にも直接 作用なし 10 ⁻⁴ M でセロトニン、バリ ウム、カルシウムによる収 縮を抑制
摘出気管、盲腸ひも、輸精管 に対する作用 ヒスタミン (10 ⁻⁵ M)、ブラジ キニン (10 ⁻⁶ M)、カルシウム (3×10 ⁻³ M)、ノルエピネフ リン (10 ⁻³ M) による収縮	モルモット/ Hartley	雄 (5~12)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M 10 ⁻³ M	10 ⁻³ M でアセチルコリン、 ヒスタミン、ブラジキニ ン、ノルエピネフリンによ る収縮を抑制
腎/泌尿器系 尿量、尿中電解質	無麻酔 0.1% 食塩液負荷 ラット/SD	雄(6)	経口	32, 128	作用なし
		雄(6)	静脈内	4, 16, 64	16mg/kg 以上で尿量、尿中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 、K ⁺ 排泄量の減少
	麻酔イヌ	雌雄 (全 25 匹)	静脈内	10	尿量、尿中 Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄 量の減少、パラアミノ馬尿 酸クリアランスの低下(ク レアチニンクリアランス に影響なし)

(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²⁴⁾

単回投与毒性は、マウス、ラット（経口、静脈内及び腹腔内投与）及びイヌ（静脈内投与）を用いて検討した。経口投与時の概略の致死量は、マウスの雄で 819mg/kg、雌で 942mg/kg、ラットの雄で 2,286mg/kg 以下、

雌で 4,270mg/kg であった。いずれの動物及び投与経路においても、呼吸促迫、鎮静、腹臥位、間代性痙攣などがみられ、経口及び腹腔内投与したラットではさらに頻繁な摂水が観察された。剖検では、経口投与したマウスに軽度の肝腫大、ラットに腹水がみられた。また、新生児ラット（生後 5 日）に経口投与した際の概略の致死量は 1,000～2,000mg/kg で、体重増加抑制がみられたが、剖検所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験²¹⁾

反復経口投与時の毒性は、ラット（50～200mg/kg の 3 又は 12 ヶ月間投与）及びイヌ（15～200mg/kg の 18 ヶ月間投与）を用いて検討した。ラットでは、50mg/kg 以上の投与群で肝臓、腎臓及び心臓の重量増加、前立腺及び胸腺の重量減少、100mg/kg 以上で副腎の重量増加、甲状腺濾胞上皮の肥大、200mg/kg 群で肝細胞萎縮、近位尿細管上皮の肥大がみられた。病理組織学的変化を基にしたラットにおける毒性の標的器官は、甲状腺、肝臓及び腎臓であった。50mg/kg 群で器官重量に変化がみられたが、病理組織学的には変化が認められなかったことから、無毒性量は 50mg/kg と考えられた。なお、ラットでみられた病理組織学的変化はいずれも軽度で、本薬を長期投与した試験ではいずれの変化も認められなかった。イヌでは、投与量に依存した嘔吐、便の異常及び鼻端乾燥の頻度増加、摂餌減少、及び副腎の重量増加がみられ、30mg/kg 以上の投与群で耐糖能低下、心拍数増加、50mg/kg 以上で摂水増加、体重減少、血糖上昇、尿糖、尿量増加、白内障、膵臓の島組織減少又は消失、100mg/kg 以上で流涎、ALT の増加、200mg/kg で心房の出血及び梗塞が認められた。病理組織学的変化を基にしたイヌにおける毒性の標的器官は、膵臓、眼及び心臓で、無毒性量は 15mg/kg と考えられた。膵臓の変化は本薬のインスリン分泌抑制作用に関連するものと考えられた。

白内障は、実験的に高血糖の動物でみられる変化と類似し、本薬の血糖上昇作用によるものと考えられた。なお、本薬投与によりみられる白内障、尿糖及び高血糖は回復性の変化であることが報告されている。心臓への影響は、本薬の薬理学的な血圧低下作用によるものと考えられ、低用量でみられた心拍数の増加は血圧低下に対する反射性頻脈と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験²¹⁾

生殖発生毒性は、ラットの一世代（投与期間：交配 2 週前から離乳まで）試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で検討した。一世代試験では、分娩時期の遅延、出生児の生存率低下及び体重増加抑制がみられ、無毒性量は母動物の一般毒性については 100mg/kg、生殖能力及び出生児については 30mg/kg と考えられた。胚・胎児発生に関する試験では、経口投与したラットで胚吸収及び胎児の奇形（骨格）がみられ、無毒性量は母動物の一般毒性については 300mg/kg、生殖能力及び胎児については 200mg/kg と考えられた。胎児の奇形（骨格及び心臓）は静脈内投与したウサギでもみられた。

一般に、高血糖のヒト及び動物の母体では、奇形が発生しやすいことが知られており、本薬の投与により血糖が上昇し、母体の高血糖により胎児に奇形が発生したことが推定された。

また、動物において本薬の胎盤通過が認められており、胎児の膵島β細胞に変性がみられたとの報告がある。

(4) その他の特殊毒性²¹⁾

1) 遺伝毒性

遺伝毒性について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験で検討した。いずれの結果も陰性であった。

2) がん原性

本薬のがん原性試験は実施されていない。遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）の結果は陰性で、ラットの 12 ヶ月間経口投与試験及びイヌの 18 ヶ月間経口投与試験で腫瘍発生を示唆する変化は認められなかった。

3) 抗原性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

劇薬 処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：36 ヶ月

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当する記載なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ジアゾキシドカプセル 25mg 「OP」：40 カプセル（PTP20 カプセル×2）

7. 容器の材質

該当しない

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：グルカゴン（遺伝子組み換え）、オクトレオチド酢酸塩

9. 国際誕生年月日

1972年12月29日（ドイツ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2011年9月16日

承認番号：22300AMX01192000

11. 薬価基準収載年月日

2019年11月27日

○製品名の変更：

旧名「アログリセム®カプセル 25mg」と武田薬品のDPP-4阻害剤「ネシーナ®錠（一般名：アログリプチン安息香酸塩）」の4文字が同一であるため誤って処方される可能性があり、かつ両医薬品は期待される薬効が全く逆であり、万一、誤った医薬品を患者様が服薬された場合は重大な健康被害につながる恐れがあることから2011年1月から注意喚起を行ってきた。

誤って処方されることを防止する対策として、販売名「アログリセム®カプセル 25mg」を『ジアゾキシドカプセル 25mg「MSD」』に変更した。これに伴い、製造承認年月日、薬価基準収載年月日、発売年月日及び承認番号が変更になった。

旧名アログリセム®カプセル 25mgの承認番号、承認日、薬価基準収載日、発売日、

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：

承認番号	22000AMX01604000
承認年月日	2008年4月16日
薬価基準収載日	2008年6月13日
発売日	2008年7月22日
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	3999024M1026

○承継に伴う製品名の変更：

MSDからオーファンパシフィックへの承継に伴い、『ジアゾキシドカプセル 25mg「MSD」』から『ジアゾキシドカプセル 25mg「OP」』に名称変更を実施した。これに伴い、新名称製品が新たに薬価基準収載された。

旧名ジアゾキシドカプセル 25mg「MSD」の薬価基準収載日、

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：

薬価基準収載日	2012年6月22日
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	3999024M1034

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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2018年3月29日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハマでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8年

2008年4月16日～2016年4月15日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づく「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (13桁) 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
ジアゾキシドカプセル 25mg 「OP」	1183955040101	3999024M1042	621839504

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料（国内第Ⅱ相臨床試験），2008.
- 2) 田中敏章ほか：日本小児科学会雑誌. 2003, 107（1）：29-34.
- 3) Panten U et al., Biochem Pharmacol. 1989; 38(8):1217-1229.
- 4) Loubatiéres A et al., Ann N Y Acad Sci. 1968; 150(2):226-241.
- 5) Jansson L et al., Diabetes. 2003; 52(8):2043-2048
- 6) Seltzer HS et al., Ann N Y Acad Sci. 1968; 150(2):309-321.
- 7) Mariot P et al., Diabetes. 1998; 47(3):365-373.
- 8) Kvam DC et al., Diabetes. 1964; 13:639-644.
- 9) Sanbar SS., Metabolism. 1967; 16(3):259-270.
- 10) Henquin JC et al., Biochem Pharmacol. 1982; 31(7):1407-1415.
- 11) Gilon P et al., J Biol Chem. 1992; 267(29):20713-20720.
- 12) Tabachnick et al., Life Sci. 1965; 4(20):1931-1936.
- 13) Lyon AF et al., Am Heart J. 1964; 68:569-571.
- 14) Garrino et al., Br J Pharmacol. 1989; 98(3):957-965.
- 15) Pruitt AW et al., Clin Pharmacol Ther. 1973; 14(1):73-82.
- 16) Pruitt AW et al., J Pharmacol Exp Ther. 1974; 188(1):248-256.
- 17) Pruitt AW et al., Eur J Clin Pharmacol. 1971; 4(1):59-62.
- 18) Boulos BM et al., J Clin Pharmacol New Drugs. 1971; 11(3):206-210.
- 19) 長谷川奉延ほか：日本小児科学会雑誌. 2006, 110(10)：1472-1474.
- 20) 日本小児内分泌学会：先天性高インスリン血症診療ガイドライン 2016.
- 21) 社内資料（毒性試験），2008.
- 22) PROGLYCEM 米国添付文書
- 23) 社内資料（一般薬理），2008.
- 24) 社内資料（単回投与毒性），2008.

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アメリカでは米国シェリング・プラウ社が、1976年5月に承認を取得し、プログリセム[®]カプセル及びプログリセム[®]懸濁液として販売していた。現在は、IVAX社（現TEVA社）に製造販売の権利を譲渡し、TEVA社がプログリセム[®]カプセル及びプログリセム[®]懸濁液を販売している。欧州については、2011年10月時点でプログリセム[®]カプセルの承認を取得している国を表XII-1に示す。

表XII-1 プログリセム[®]カプセル承認状況一覧
(調査年月日 2011年10月21日)

国名	販売名	承認年月日
ドイツ	プログリセム 25mg プログリセム 100mg	1972年 4月11日
フランス	プログリセム 25mg プログリセム 100mg	1972年11月30日 1976年 2月 9日
南アフリカ	プログリセム 25mg プログリセム 100mg	1972年12月31日
イタリア	プログリセム 25mg プログリセム 100mg	1974年 7月 6日
オランダ	プログリセム 100mg	1975年 9月17日
スイス	プログリセム 25mg	1978年12月 1日
リヒテンシュタイン	プログリセム 25mg	1978年12月 1日
カナダ	プログリセム 100mg	1981年 3月23日
アルゼンチン	プログリセム 100mg	1986年 2月 2日

2. 海外における臨床支援情報

表XII-2 アメリカでの承認事項

国名	アメリカ
会社名	TEVA 社
販売名	Proglycem
剤形・規格	懸濁液 50mg/mL
発売年	1976 年
適応症	<p>下記の疾患に伴う高インスリン血性低血糖症の治療に有用である。</p> <p>成人： 手術不能な膵島細胞腺腫あるいは癌腫、あるいは膵外性悪性腫瘍。</p> <p>乳幼児及び小児： ロイシン過敏症、膵島細胞過形成、膵島細胞症、膵外性悪性腫瘍、膵島細胞腺腫あるいは腺腫症。プログリセムは、手術前に一時的措置として、及び低血糖が継続している場合は手術後に使用することができる。</p>
用法・用量	<p>成人及び小児： 通常 1 日用量は、3～8mg/kg であり、それを同用量で 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに投与する。場合によっては、難治性低血糖症患者には、より高い用量が必要となる可能性がある。通常、適切な開始用量は 3mg/kg/日 であり、3 回の同用量に分割し、8 時間ごとに投与する。従って、通常成人における開始用量は、1 日約 200mg となる。</p> <p>乳幼児及び新生児： 通常 1 日用量は、8～15mg/kg であり、それを同用量で 2、3 回に分割し、8 あるいは 12 時間ごとに投与する。適切な開始用量は 10mg/kg/日 であり、3 回の同用量に分割し、8 時間ごとに投与する。</p>

表XII-3 ドイツでの承認事項

国名	ドイツ
会社名	米国シェリング・プラウ社
販売名	Proglycem
剤形・規格	カプセル 25mg、100mg
発売年	1972 年
適応症	<p>次のような様々な疾患が原因で血糖値が異常低下した場合（低血糖症）に使用すること： ロイシン過敏性低血糖症、新生児持続性高インスリン血症性低血糖症（PHHI）、良性及び悪性の機能的ランゲルハンス島細胞腫、低血糖症の原因となる膵臓外部の腫瘍、高インスリン値を伴う原因不明の低血糖症。</p>
用法・用量	<p>用量は 1 日 5mg/kg より開始できる。ただし血糖値を正常値まで上昇させ低血糖状態を解消するために増量してよい。</p> <p>1 日の投与量は 2～3 回に分け、8～12 時間の間隔をあけて投与すること。ロイシン過敏性低血糖症のある小児では、場合によってはジアゾキシドの投与量を 15～20mg/kg とすること。その場合も、1 日の用量を 2～3 回に分けて投与すること。</p>

表 XII-4 イタリアでの承認事項

国名	イタリア
会社名	米国シェリング・プラウ社
販売名	Proglycem
剤形・規格	カプセル 25mg、100mg
発売年	1974年
適応症	<p>各種原因による高インスリン血症性低血糖症の治療に使用する。本剤は下記に有効であることが証明されている：</p> <p>小児の特発性低血糖</p> <p>a) ロイシン過敏症</p> <p>b) 非分類</p> <p>機能性ランゲルハンス島腫瘍：</p> <p>a) 悪性腫瘍</p> <p>b) 摘出不可能な良性腫瘍</p> <p>低血糖を誘発する膵臓外腫瘍</p> <p>新生児低血糖</p> <p>グリコーゲン蓄積</p> <p>原因不明の低血糖</p> <p>術前に一時的処置として、また、術後に低血糖が持続する場合の処置として使用できる。他の内科又は外科処置が無効であるかあるいは不可能である場合、プログリセムによる治療を考慮する。</p>
用法・用量	<p>成人及び青年：</p> <p>3～8mg/kg の平均 1 日量を 2～3 等分して投与する。初期量は 3mg/kg/日であり、24 時間あたり 2 回又は 3 回に分けて投与し、薬物に対する患者の反応を観察する。その後、症状と血糖値が十分反応するまで増量できる。</p> <p>新生児：</p> <p>ロイシン過敏性低血糖症の新生児では、8mg/kg/日から開始して、8～15mg/kg/日の平均投与量を 2 回又は 3 回に分けて投与する。</p>

XIII. 備 考

その他の関連資料

なし

