

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2018（2019年更新版）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

ジアゾキシドカプセル25mg「OP」

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25 mg
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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	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） 販売開始年月日：2008年7月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：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 〒105-0023 東京都港区芝浦1-1-1 TEL 0120-889-009 FAX 03-6683-7851 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 https://www.orphanpacific.com/medical/

本IFは2024年3月改訂の添付文書（第3版）の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、P M D A の医療用医薬品情報検索の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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を P M D A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	25
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	25
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	25
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	28
1. 販売名	3	8. 副作用	29
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	35
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	35
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	36
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	36
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	40
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1. 規制区分	40
IV. 製剤に関する項目	5	2. 有効期間	40
1. 剤形	5	3. 包装状態での貯法	40
2. 製剤の組成	5	4. 取扱い上の注意	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	5. 患者向け資材	40
4. 力価	5	6. 同一成分・同効薬	40
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	40
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	9. 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	41
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	41
9. 溶出性	6	11. 再審査期間	41
10. 容器・包装	6	12. 投薬期間制限に関する情報	41
11. 別途提供される資材類	6	13. 各種コード	42
12. その他	6	14. 保険給付上の注意	42
V. 治療に関する項目	7	X I. 文献	43
1. 効能又は効果	7	1. 引用文献	43
2. 効能又は効果に関連する注意	7	2. その他の参考文献	43
3. 用法及び用量	7	X II. 参考資料	44
4. 用法及び用量に関連する注意	8	1. 主な外国での発売状況	44
5. 臨床成績	8	2. 海外における臨床支援情報	46
VI. 薬効薬理に関する項目	10	X III. 備考	48
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	48
2. 薬理作用	10	2. その他の関連資料	48
VII. 薬物動態に関する項目	21		
1. 血中濃度の推移	21		
2. 薬物速度論的パラメータ	21		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	23		
7. 排泄	24		
8. トランスポーターに関する情報	24		
9. 透析等による除去率	24		
10. 特定の背景を有する患者	24		
11. その他	24		

略語表

略語	略語英語	略語日本語
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DPP-4	dipeptidyl-peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
GLUT2	glucose transporter 2	グルコーストランスポーター2
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ILA	insulin-like activity	インスリン様活性
IRI	immunoreactive insulin	免疫反応性インスリン
K _{ATP}	adenosine triphosphate - sensitive potassium	ATP 感受性 K ⁺
PTP	Press Through Package	—
S.D.	standard deviation	標準偏差
S.E.	standard error	標準誤差
t _{max}	time of maximum concentration	最高濃度到達時間

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、2017 年 9 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。

752 例（安全性解析対象 674 例）の特定使用成績調査を実施し、2016 年 7 月に再審査申請を行った結果、2018 年 3 月に「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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。」との再審査結果を得ました。

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。

（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）

(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。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(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 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）

（「V. 5. (7) その他」の項参照）

(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）

（「V. 5. (7) その他」の項参照）

(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）。

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。

（「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

重大な副作用は、重篤な体液貯留、うっ血性心不全、心嚢液貯留、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡、急性膵炎、膵壊死、血小板減少、肺高血圧症、壊死性腸炎である。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2024 年 3 月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

製造販売承認時（2008 年 4 月）に次の承認条件が付与されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により 752 例（安全性解析対象 674 例）のデータを集積したことから、2018 年 3 月承認条件が解除となった（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）。

「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。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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）

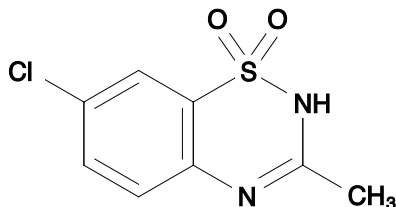
(2) 洋名（命名法）

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）又は本質

7-Chloro-3-methyl-2H-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

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	規格内
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	規格内

試験項目：性状、水分、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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

定量法：滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジアゾキシドカプセル 25mg「OP」
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・号数・重量	 号数：3 号 総重量：約 270mg、内容物：約 220mg

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジアゾキシドカプセル 25mg「OP」
有効成分	1 カプセル中ジアゾキシド 25mg
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	相対湿度	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	39ヶ月	PTP包装*	規格内
加速試験	40±2℃	75±5%RH	6ヶ月	PTP包装*	規格内

*：ポリ塩化ビニル、アルミ箔 試験項目：性状、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

回転バスケット法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ジアゾキシドカプセル 25mg「OP」：(PTP) 40 カプセル (20 カプセル×2)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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)

5.1 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）」¹⁾（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）²⁾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。

5.2 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

対象	1日投与量（ジアゾキシドとして）		用法
	投与開始時	1日投与量	
1歳未満の乳児	5～10mg/kg	8～15mg/kg	2、3回に分割し、8あるいは12時間ごとに経口投与する。
1歳以上の幼小児及び成人	3～5mg/kg	3～8mg/kg	

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 通常用量及び開始用量について

「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）」¹⁾に示されているジアゾキシドの高インスリン血性低血糖症に対する通常用量及び開始用量が示されている。それによると、1歳未満の開始用量は5～10mg/kg/日、通常用量は8～15mg/kg/日、1歳以上の開始用量は3～5mg/kg/日、通常用量は3～8mg/kg/日である。上記用量は、国内第Ⅱ相臨床試験及び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したアンケート調査からも妥当なものといえるため、設定した。

2) 最大用量について

「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）」¹⁾で、1歳未満に対する最大用量として20mg/kg/日と記載されている。アンケート調査では24例中9例は短期間のうちに9.8～21mg/kg/日に増量されていたが、有害事象のために治療を中断した患者はいなかった。

以上のことやドイツの添付文書を参考に、最大20mg/kg/日と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。[16.6.2 参照]

(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³⁾。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ので、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⁴⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

国内第Ⅱ相臨床試験⁴⁾

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、3~15mg/kg/日を8時間又は12時間ごとに2~3回に分割して経口投与した。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(血糖値の正常値:70~110mg/dL)の範囲に上昇し、ほぼ一定の値で推移した。

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。

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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

使用成績調査

全症例を対象に実施した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（15 歳未満の小児 470 例と 15 歳以上の 202 例、年齢不明 2 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。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。（再審査終了時）

(7) その他

国内アンケート調査³⁾

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 ヶ月後に正常値である約 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、肝機能障害が 3 例、悪心が 2 例、乳房腫大が 2 例、眼瞼浮腫・体液貯留が 2 例、倦怠感、めまい、発疹、貧血、高血糖、哺乳障害、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。

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

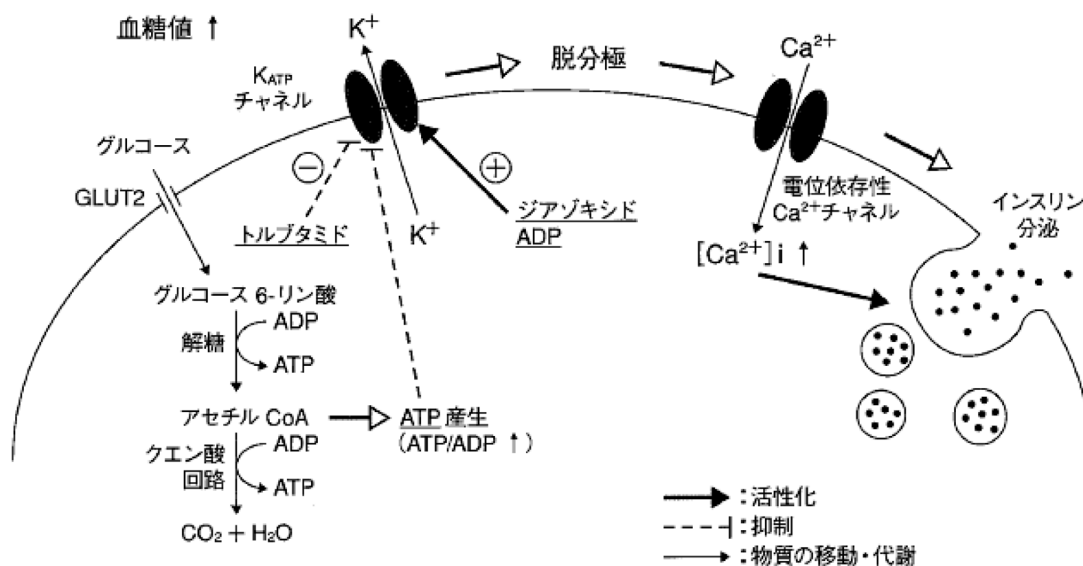
2. 薬理作用

(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^{5~9)}

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+} チャンネルが開くことにより細胞内 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} チャンネルを開く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)。



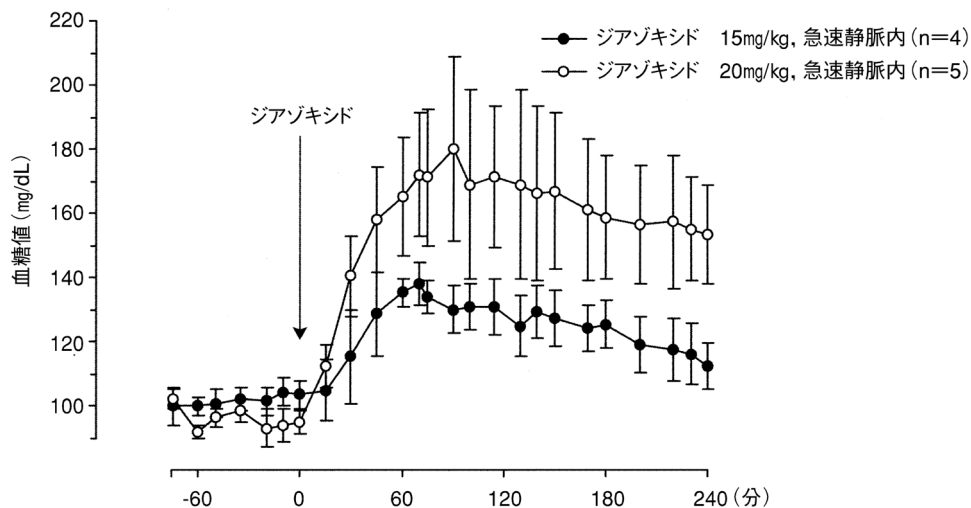
図VI-1 β細胞のインスリン分泌の機序及びジアゾキシドの作用点

(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^{10), 11)} (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)。

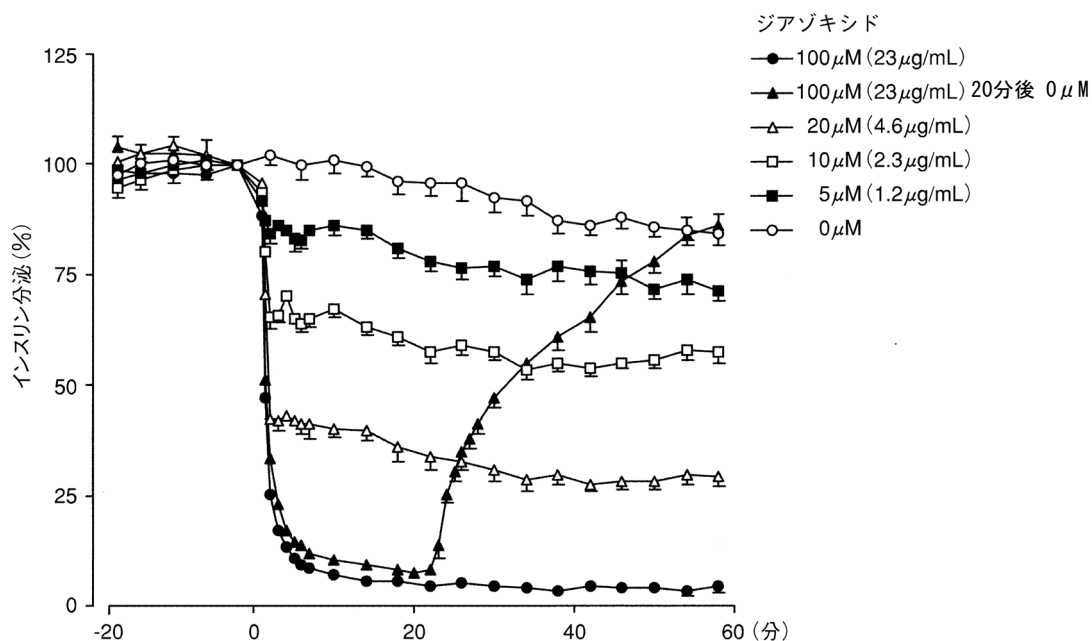


図VI-2 イヌにおける単回急速静脈内投与後の血糖上昇作用 (*in vivo*)
各点は平均値±S.E.を示す

2) インスリン分泌抑制作用

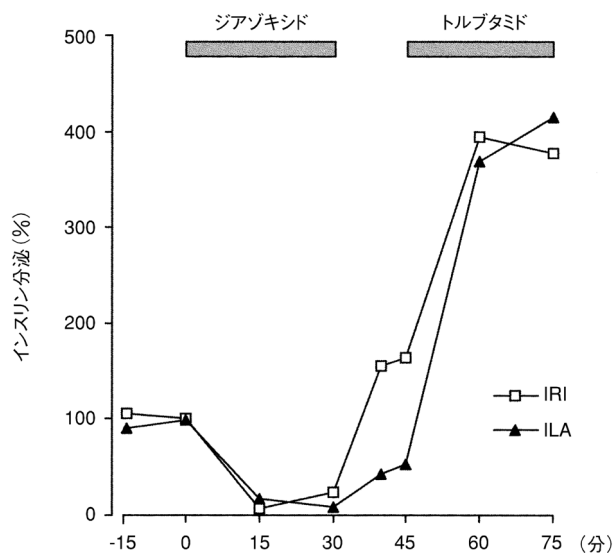
i) *In vitro* におけるインスリン分泌抑制作用^{5, 6)} (マウス、ラット; *in vitro*)

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} チャン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受容体作動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。

ii) *In vivo* におけるインスリン基礎分泌抑制作用^{6, 7)} (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	$9.1 \pm 0.3^*$	$10.6 \pm 0.6^*$	$9.6 \pm 0.5^*$
インスリン値 (ng/mL)	20 分	1.17 ± 0.17	0.82 ± 0.09	0.74 ± 0.11	$0.12 \pm 0.03^*$
平均動脈血圧 (mmHg)	0 分	122 ± 4	120 ± 4	118 ± 4	116 ± 4
	20 分	120 ± 5	$93 \pm 4^*$	$69 \pm 4^{* \#}$	$60 \pm 1^{* \# \$}$

各値は平均値 $\pm$ 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)

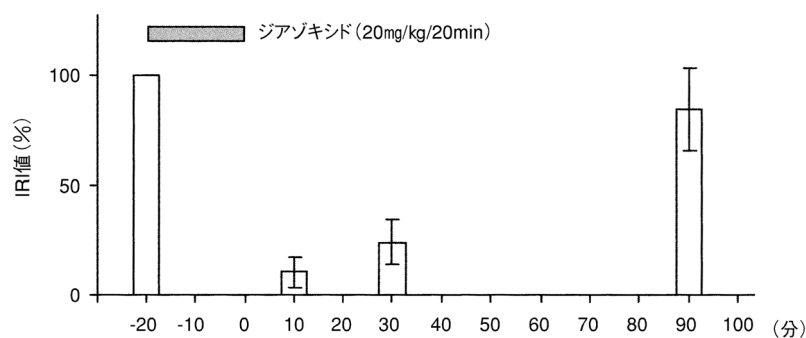
無処置及び副腎全摘出イヌ（18 時間絶食）に 20mg/kg のジアゾキシドを 20 分間で持続静脈内投与することにより、いずれも腓十二指腸静脈血インスリン値が低下し、副腎全摘出イヌにおける低下の程度は無処置イヌに比べて小さい傾向を示した（表VI-2、図VI-5）。

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

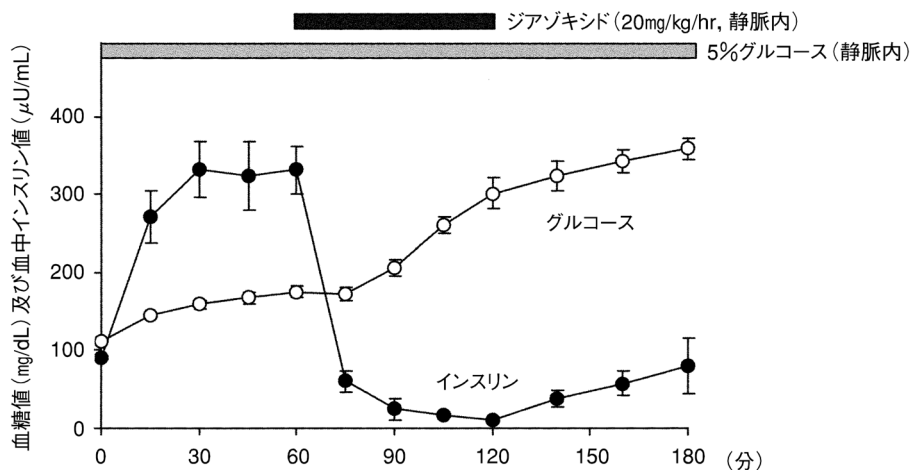
これらの結果から、ジアゾキシドはインスリンの基礎分泌抑制作用を示し、その作用は一部副腎が関与していると考えられた。

iii) *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⁸⁾ (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。

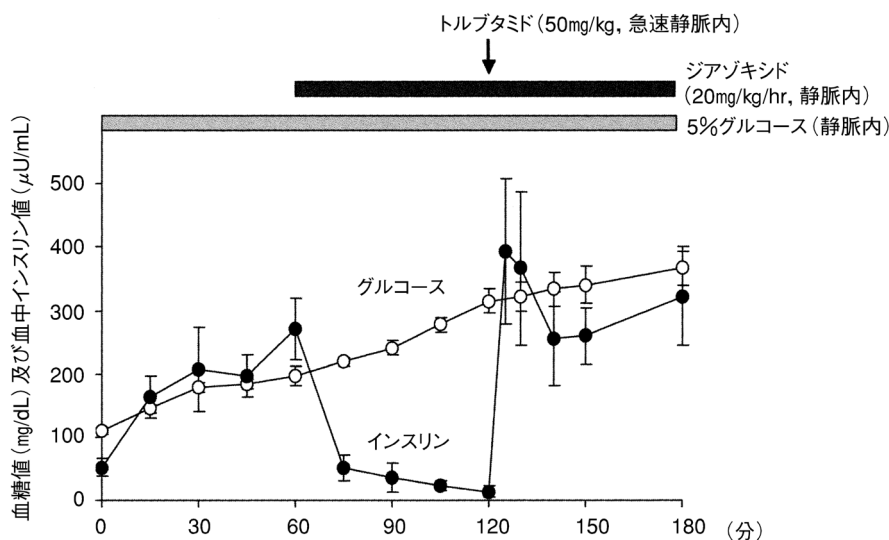
5%グルコース溶液を持続静脈内投与することによりインスリン分泌を誘導したイヌにジアゾキシドを持続静脈内投与することによりインスリン値が低下し、血糖値は上昇傾向を示した (図VI-6)。



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)。

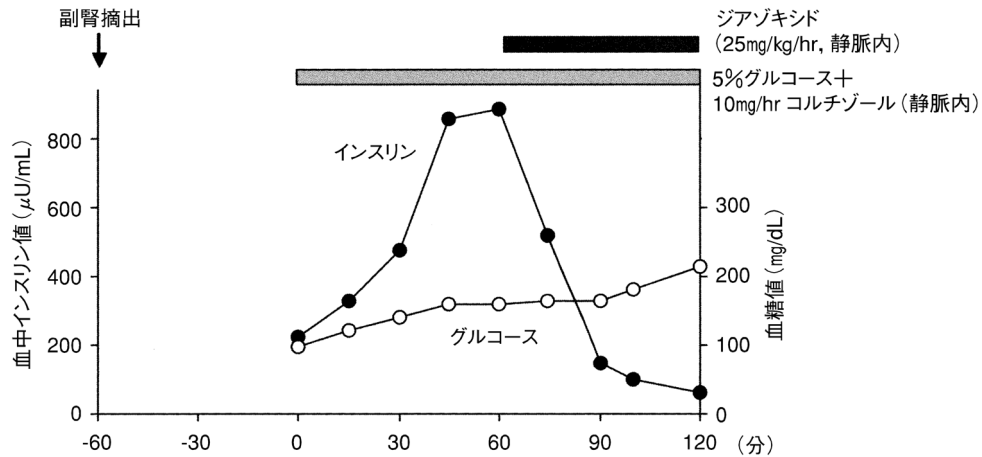


図VI-7 イヌにおけるジアゾキシドのインスリン分泌抑制作用に及ぼすトルブタミドの影響 (*in vivo*)

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 のコルチゾールを添加した 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。

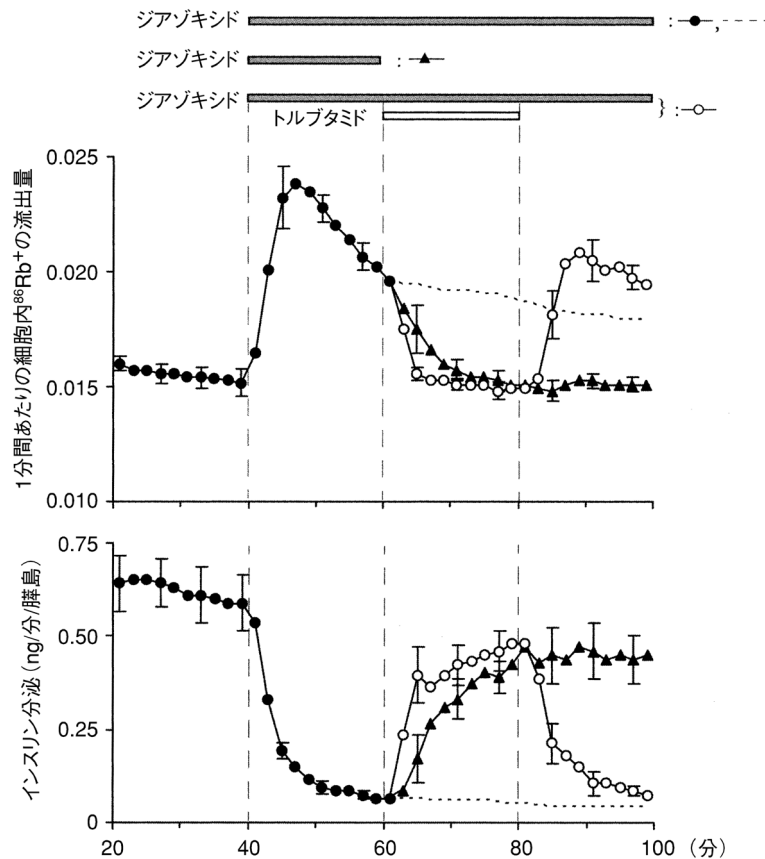


図VI-8 副腎全摘出イヌにおけるグルコース誘導インスリン分泌に及ぼすジアゾキシドの影響 (*in vivo*)
各点は 2 例の平均値を示す

3) インスリン分泌抑制作用の機序

i) 膵島細胞の外向き K^+ 電流及びインスリン分泌¹²⁾ (ラット; *in vitro*)

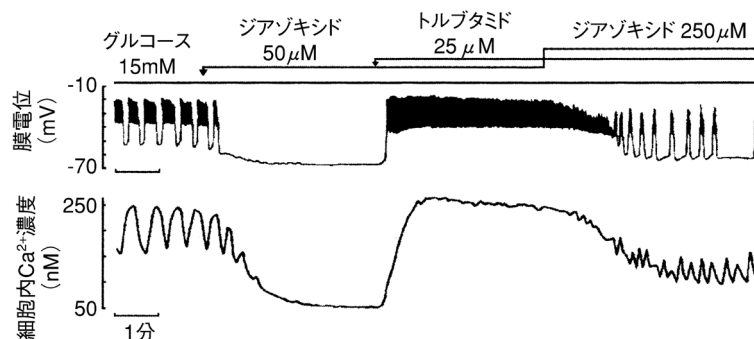
$^{86}Rb^+$ を取り込ませたラット膵島細胞に、10mM のグルコース存在下で $87 \mu M$ ($20 \mu g/mL$) のジアゾキシドを灌流することにより、速やかな外向き K^+ 電流 ($^{86}Rb^+$ の流出量) の増加及びインスリン分泌抑制が認められた (図VI-9)。ジアゾキシドの灌流を中止又は $74 \mu M$ ($20 \mu g/mL$) のトルブタミドをジアゾキシドに追加して灌流することにより、ジアゾキシドにより増加した外向き K^+ 電流が減少し、ジアゾキシドによるインスリン分泌抑制作用が减弱した。また、トルブタミドの灌流を中止することにより、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

ii) 膵島β細胞の膜電位及び膵島細胞内の Ca²⁺濃度¹³⁾ (マウス ; *in vitro*)

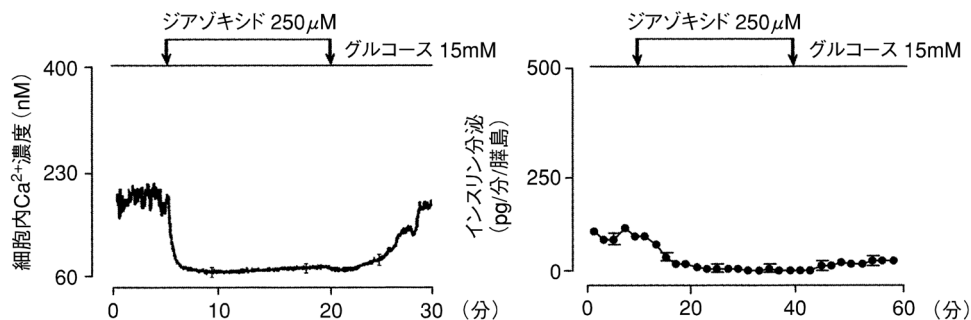
マウス膵島細胞に、15mM のグルコース存在下で 50 μM (12 μg/mL) のジアゾキシドを添加することにより、細胞の膜電位及び細胞内 Ca²⁺濃度が低下した (図VI-10)。その後、25 μM (6.8 μg/mL) のトルブタミドを添加することにより、細胞の膜電位及び細胞内 Ca²⁺濃度におけるジアゾキシドの作用が消失した。さらにジアゾキシドの濃度を 250 μM (58 μg/mL) に増加させることにより、周期的な変動を伴う細胞の膜電位の低下及び細胞内 Ca²⁺濃度の低下が認められた。



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

iii) 膵島細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度及びインスリン分泌⁹⁾ (マウス ; *in vitro*)

マウス膵島細胞に、15mM のグルコース存在下で 250 μM (58 $\mu\text{g/mL}$) 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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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 $\pm$ 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} チャンネルを活性化 (開口) することにより膜電位を再分極させ、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを抑制 (閉鎖) し、細胞内 Ca^{2+} 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⁶⁾ (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。

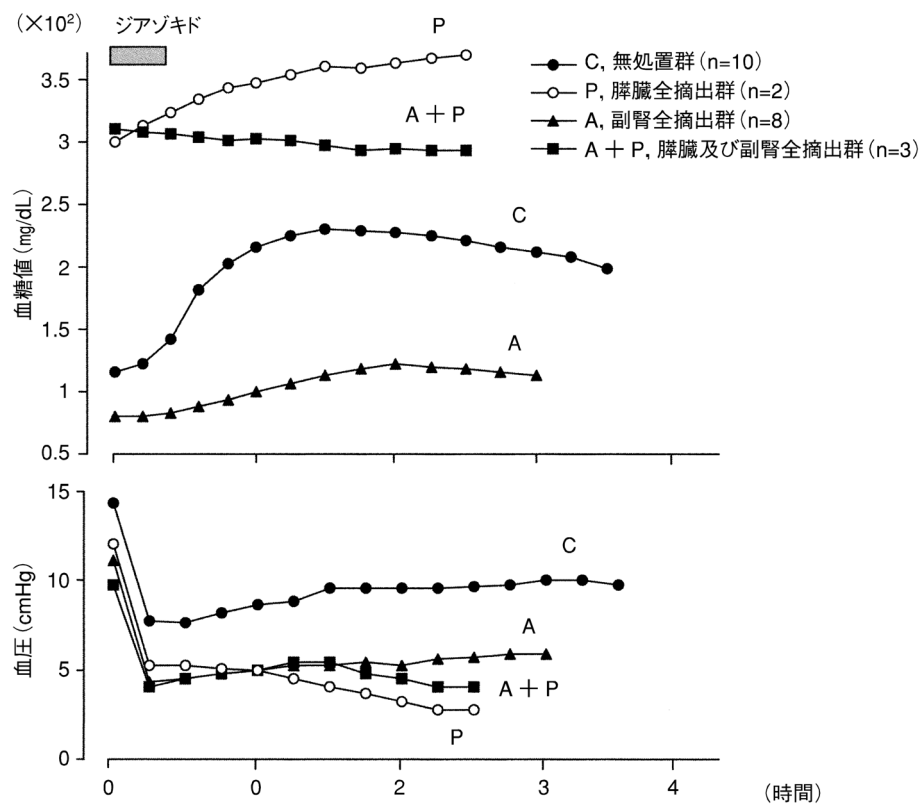
無処置、膵臓全摘出、副腎全摘出、並びに膵臓及び副腎全摘出イヌ (18 時間絶食) にジアゾキシド 20mg/kg を 20 分間で持続静脈内投与した。

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

i) 血糖上昇作用（利尿薬との比較）¹⁴⁾（ラット）

ジアゾキシドはベンゾチアジジン系利尿薬（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、ベンゾチアジジン系利尿薬には血糖上昇作用を示すものが存在する¹⁵⁾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 又は 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) **	—	—

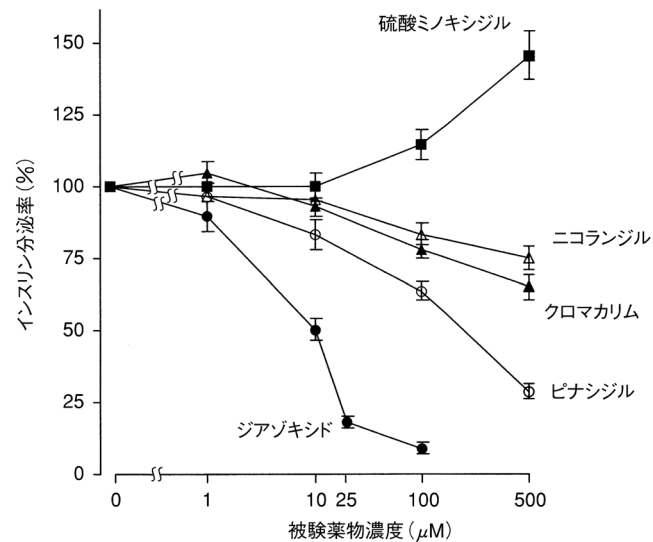
各値は平均値を示す（括弧内に n 数を示す、誤差範囲は添付資料に未記載）

** : $p < 0.01$ で各対照群に対して有意差あり

— : 試験せず

ii) 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)¹⁶⁾

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 (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

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 ¹⁷⁾

小児患者の有効血漿中濃度は $15\sim 50\ \mu\text{g/mL}$ 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 $5\sim 19\text{mg/kg}$ であることが確認されている。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性

＜参考＞外国人データ ^{17, 18)}

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

＜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。

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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）¹⁷⁾

雄ラット及び雌イヌに対する $[^3\text{H}]$ 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）¹⁹⁾

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

該当試料なし

<参考>動物データ (ラット、イヌ)¹⁷⁾

雄ラットに $[^3\text{H}]$ 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、肝臓及び脾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低かった。

雌イヌに $[^3\text{H}]$ 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、心臓及び脾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は他の主な臓器・組織と比較して低かった。

(6) 血漿蛋白結合率

<参考>外国人データ²⁰⁾

健康成人 (n=10) $91.9 \pm 0.91\%$ (添加濃度: $20 \sim 80 \mu\text{g/mL}$)

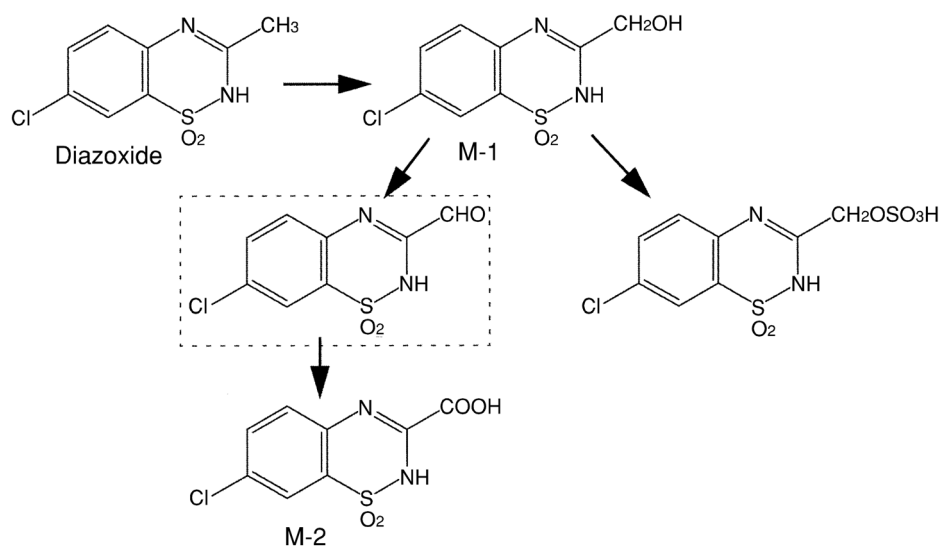
新生児臍帯血 (n=9) $87.7 \pm 1.58\%$ (添加濃度: $18 \sim 20 \mu\text{g/mL}$)

6. 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又は 3 位カルボン酸体 (M-2) を生成すると推定された¹⁸⁾。



図Ⅶ-1 ジアゾキシドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

本薬及び代謝物の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¹⁸⁾

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¹⁸⁾

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

半減期が延長する可能性がある。

(2) 小児低血糖患者

＜参考＞外国人データ^{17, 18)}

小児低血糖患者 (4 ヶ月齢～6 歳) 4 例を対象に長期経口投与した場合、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。 (「VII. 1. (1) 治療上有効な血中濃度」の項参照)

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の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

（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剤として、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注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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中濃度が定常状態となり血糖値が安定する。[16.1.1 参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

8.5 血小板減少等の報告があるため、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。また血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

（解説）

8.1 「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の解説参照。

8.2 「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）」¹⁾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）」²⁾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、 15mg/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。

- 8.3 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。
- 8.4 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。
- 8.5 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心予備能が低下している患者

うっ血性心不全があらわれることがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 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)

9.1.1 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。

9.1.2 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与量の減量を考慮するとともに、血清電解質をモニタリングすること。本剤の血漿中半減期が延長する可能性があり、副作用が強くあらわれることがある。また本剤は抗利尿作用がある。[16.6.1 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、腎機能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、腎機能障害患者には必要に応じて減量するなど投与量の減量を考慮し、慎重に投与すること。また、腎機能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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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¹⁹⁾。

（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¹⁹⁾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女性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。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

（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、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。心嚢液貯留及び肺高血圧症があらわれることがある。また、新生児で壊死性腸炎があらわれることがある。[11.1.1、11.1.5、11.1.6 参照]

（解説）

新生児、乳児、小児において心嚢液貯留、肺高血圧症及び壊死性腸炎が報告されたことから新たに追記した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

（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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
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。
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 ループ利尿剤 フロセミド等	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。
インスリン	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。
α遮断薬 ドキサゾシンメシル酸塩 ウラピジル、ブナゾシン塩酸塩等 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。
降圧剤 ロサルタンカリウム、カプトプリル、アムロジピンベシル酸塩等	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）

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。

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）、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。

インスリン

インスリンは、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。

α遮断薬（ドキサゾシンメシル酸塩、ウラピジル、ブナゾシン塩酸塩等）、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。

降圧剤（ロサルタンカリウム、カプトプリル、アムロジピンベシル酸塩等）

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

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な体液貯留、うっ血性心不全、心嚢液貯留（いずれも頻度不明）

重篤なナトリウム貯留、体液貯留、うっ血性心不全及び心嚢液貯留があらわれることがある。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。[9.1.1、9.7 参照]

11.1.2 ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡（頻度不明）

高血糖、尿糖等の異常が認められた場合は減量すること。[13.1 参照]

11.1.3 急性膵炎、膵壊死（頻度不明）

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。

11.1.4 血小板減少（頻度不明）

[8.5 参照]

11.1.5 肺高血圧症（頻度不明）

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。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。[9.7 参照]

11.1.6 壊死性腸炎（頻度不明）

新生児で壊死性腸炎があらわれることがある。嘔吐、腹部膨満、下痢、血便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。[9.7 参照]

(解説)

11.1.1 重篤な体液貯留、うっ血性心不全、心嚢液貯留

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。海外において本剤との因果関係が否定できない心嚢液貯留が報告されたことから、『心嚢液貯留』を新たに追記した。

11.1.2 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。

11.1.3 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、膵酵素値の上昇、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。

11.1.4 血小板減少

血小板減少については、8. 重要な基本的注意 8.5 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。（VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5）の項参照）

11.1.5 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。

11.1.6 壊死性腸炎

海外において新生児に壊死性腸炎が報告されたことから、『壊死性腸炎』を新たに追記した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
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	白血球数減少、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 上昇、ALP 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、乳房腫瘍増大

（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）。

CCDS 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。

◆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)
動脈管閉存症	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ー反応性蛋白増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
好酸球数増加	1 (0.21)	-	-	1 (0.15)
グリコヘモグロビン増加	-	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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。[11.1.2 参照]

13.2 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。

(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²²⁾。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

PTP (Press Through Package) 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に指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験²³⁾

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	イス/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
心血管系 血压	無麻酔正常血压 ラット	雄 (20)	経口	50	作用なし
	無麻酔正常血压 イス/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
		雌雄 (4)	静脈内	1、5	1mg/kg 以上で血压低下
	無麻酔 DOC 誘発 高血圧ラット	雄 (15)	経口	50	正常血压まで低下
	無麻酔腎性 高血圧ラット /SD	雄 (3)	静脈内	1、5、15、60	5、15mg/kg で一過性血压低下 60mg/kg で持続的な血压低下
	無麻酔腎性 高血圧イス	雌雄 (5)	経口	5 (1 日 2 回、 14 日間)	血压低下

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、輪精 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)

(3) 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的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) 遺伝毒性試験²¹⁾

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。

(4) がん原性試験²¹⁾

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。

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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：ジアゾキシドカプセル 25mg 「OP」

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ジアゾキシド

劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 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

7. 国際誕生年月日

1972 年 12 月 29 日（ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧名 アログリセム® カプセル 25mg	2008 年 4 月 16 日	22000AMX01604000	2008 年 6 月 13 日	2008 年 7 月 22 日
誤処方防止の販売名変更 ^{注1)} ジアゾキシドカプセル 25mg 「MSD」	2011 年 9 月 16 日	22300AMX01192000	2012 年 6 月 22 日	2012 年 7 月 23 日
製造販売承認承継 ^{注2)} ジアゾキシドカプセル 25mg 「OP」	2019 年 11 月 12 日		2019 年 11 月 27 日	

注 1) 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。

注 2) 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。

9. 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

10. 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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8 年

2008 年 4 月 16 日～2016 年 4 月 15 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (13 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジアゾキシドカプセル 25mg 「OP」	3999024M1042	3999024M1042	1183955040101	621839504

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 長谷川奉延ほか：日本小児科学会雑誌. 2006, 110:1472-1474.
- 2) 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.
- 3) 田中敏章ほか：日本小児科学会雑誌. 2003, 107:29-34.
- 4) 社内資料：第Ⅱ相臨床試験（2008年4月16日承認、CTD2.7.6.3）
- 5) Panten U, et al. : Biochem Pharmacol. 1989; 38:1217-1229. (PMID: 2650685)
- 6) Loubatières A, et al. : Ann N Y Acad Sci. 1968; 150:226-241. (PMID: 4875709)
- 7) Jansson L, et al. : Diabetes. 2003; 52:2043-2048. (PMID: 12882921)
- 8) Seltzer HS, et al. : Ann N Y Acad Sci. 1968; 150:309-321. (PMID: 4875710)
- 9) Mariot P, et al. : Diabetes. 1998; 47:365-373. (PMID: 9519741)
- 10) Kvam DC, et al. : Diabetes. 1964; 13:639-644. (PMID: 14223844)
- 11) Sanbar SS : Metabolism. 1967; 16:259-270. (PMID: 6020734)
- 12) Henquin JC, et al. : Biochem Pharmacol. 1982; 31:1407-1415. (PMID: 7046755)
- 13) Gilon P, et al. : J Biol Chem. 1992; 267:20713-20720. (PMID: 1400388)
- 14) Tabachnick II, et al. : Life Sci. 1965; 4:1931-1936. (PMID: 5864102)
- 15) Lyon AF, et al. : Am Heart J. 1964; 68:569-571. (PMID: 14212740)
- 16) Garrino MG, et al. : Br J Pharmacol. 1989; 98:957-965. (PMID: 2531623)
- 17) Pruitt AW, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1973; 14:73-82. (PMID: 4683074)
- 18) Pruitt AW, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1974; 188:248-256. (PMID: 4203373)
- 19) Boulos BM, et al. : J Clin Pharmacol New Drugs. 1971; 11:206-210. (PMID: 4946098)
- 20) Pruitt AW, et al. : Europ J Clin Pharmacol. 1971; 4:59-62. (PMID: 5151394)
- 21) 社内資料：毒性試験（2008年4月16日承認、CTD2.6.6.3-2.6.6.6）
- 22) PROGLYCEM 米国添付文書
- 23) 社内資料：一般薬理（2008年4月16日承認、CTD2.6.2.4）
- 24) 社内資料：単回投与毒性（2008年4月16日承認、CTD2.6.6.2）

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

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果

高インスリン血性低血糖症

用法及び用量

対象	1日投与量（ジアゾキシドとして）		用法
	投与開始時	1日投与量	
1歳未満の乳児	5～10mg/kg	8～15mg/kg	2、3回に分割し、8あるいは12時間ごとに経口投与する。
1歳以上の幼小児及び成人	3～5mg/kg	3～8mg/kg	

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。

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	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。 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。 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。
用法・用量	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。 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。

表Ⅻ-3 ドイツでの承認事項

国 名	ドイツ
会社名	米国シュERING・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	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。
用法・用量	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。 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。

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	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： 小児の特発性低血糖 a) ロイシン過敏症 b) 非分類 機能性ランゲルハンス島腫瘍： a) 悪性腫瘍 b) 摘出不可能な良性腫瘍 低血糖を誘発する膵臓外腫瘍 新生児低血糖 グリコーゲン蓄積 原因不明の低血糖 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。
用法・用量	成人及び青年： 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。 新生児： 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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報（FDA）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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¹⁹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

表Ⅻ-5 米国添付文書の記載内容（2015 年 9 月）

Pregnancy Category C:

Reproduction studies using the oral preparation in rats have revealed increased fetal resorptions and delayed parturition, as well as fetal skeletal anomalies; evidence of skeletal and cardiac teratogenic effects in rabbits has been noted with intravenous administration. The drug has also been demonstrated to cross the placental barrier in animals and to cause degeneration of the fetal pancreatic beta cells (See ANIMAL PHARMACOLOGY AND/OR TOXICOLOGY). Since there are no adequate data on fetal effects of this drug when given to pregnant women, safety in pregnancy has not been established. When the use of PROGLYCEM® is considered, the indications should be limited to those specified above for adults (See INDICATIONS AND USAGE), and the potential benefits to the mother must be weighed against possible harmful effects to the fetus.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

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。心嚢液貯留及び肺高血圧症があらわれることがある。また、新生児で壊死性腸炎があらわれることがある。[11.1.1、11.1.5、11.1.6 参照]

表Ⅻ-6 米国添付文書の記載内容（2015 年 9 月）

INDICATIONS AND USAGE

PROGLYCEM® (ORAL DIAZOXIDE) is useful in the management of hypoglycemia due to hyperinsulinism associated with the following conditions:

Adults: Inoperable islet cell adenoma or carcinoma, or extrapancreatic malignancy.

Infants and Children: Leucine sensitivity, islet cell hyperplasia, nesidioblastosis, extrapancreatic malignancy, islet cell adenoma, or adenomatosis. PROGLYCEM® may be used preoperatively as a temporary measure, and postoperatively, if hypoglycemia persists.

PROGLYCEM® should be used only after a diagnosis of hypoglycemia due to one of the above conditions has been definitely established. When other specific medical therapy or surgical management either has been unsuccessful or is not feasible, treatment with PROGLYCEM® should be considered.

Pediatric use:

(See INDICATIONS AND USAGE).

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

該当資料なし

（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℃/60%RH で 1、3 及び 6 ヶ月間、及び開栓状態で 25℃/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℃/60%RH	1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月	性状 水分 含量（HPLC）
プラスチックボトル（開栓）	25℃/60%RH	2 週間、1 ヶ月、2 ヶ月	

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

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

