

## 使用上の注意改訂のお知らせ

経口血糖降下剤

日本薬局方 ブホルミン塩酸塩錠

劇薬

処方せん医薬品

# ジベトス錠 50mg

製造販売元 日 医 工 株 式 会 社

富山市総曲輪 1 丁目 6 番 21

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社医薬品につきまして、格別のお引き立てを賜り厚く御礼申し上げます。

さて、標記製品と類薬のビグアナイド系経口血糖降下剤であるメトホルミン塩酸塩製剤における平成 21 年 5 月及び 7 月のヨード造影剤との併用についての「使用上の注意」の改訂に関し、ブホルミン塩酸塩製剤（弊社販売名「ジベトス錠 50mg」）における対応に時間がかかり、医療現場に混乱を招き、医療関係者の皆様に大変ご迷惑をおかけいたしました。

この度、厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡（平成 21 年 9 月 28 日付）にて下記のとおり「使用上の注意」の一部を改訂（下線部分）いたしましたので、お知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数が必要ですので、今後のご使用に際しましては下記内容をご高覧くださいますようお願い申し上げます。

<改訂内容>（          ：事務連絡，          ：自主改訂）

改 訂 後	現 行
<p>2. 重大な基本的注意</p> <p>(1) <u>          </u>：現行どおり</p> <p>(2) <u>ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）</u></p> <p>(3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿，老人性糖代謝異常，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(4) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法，運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(5) 本剤は SU 剤（スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤）が効果不十分な場合，あるいは副作用等により使用不適當な場合にのみ適用を考慮すること。</p> <p>(6) 投与する場合には，少量より開始し，血糖，尿糖を定期的に検査し，薬剤の効果を確かめ，効果が不十分な場合には，速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。</p> <p>(7) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や，減量する必要がある場合があり，また患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，体重の推移，血糖値，感染症の有無等に留意のうえ，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること。</p>	<p>2. 重大な基本的注意</p> <p>(1) <u>          </u>：略</p> <p>← 記載なし</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，老人性糖代謝異常，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法，運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(4) 本剤は SU 剤（スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤）が効果不十分な場合，あるいは副作用等により使用不適當な場合にのみ適用を考慮すること。</p> <p>(5) 投与する場合には，少量より開始し，血糖，尿糖を定期的に検査し，薬剤の効果を確かめ，効果が不十分な場合には，速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。</p> <p>(6) 投与の継続中に，投与の必要がなくなる場合や，減量する必要がある場合があり，また患者の不養生，感染症の合併等により効果がなくなったり，不十分となる場合があるので，食事摂取量，体重の推移，血糖値，感染症の有無等に留意のうえ，常に投与継続の可否，投与量，薬剤の選択等に注意すること。</p>

改訂後			現行		
<b>3. 相互作用</b> <b>併用注意（併用に注意すること）</b> (1) 乳糖アシドーシスを起こすことがある薬剤			<b>3. 相互作用</b> <b>併用注意（併用に注意すること）</b> (1) 乳糖アシドーシスを起こすことがある薬剤		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤	症状は全身倦怠、疲労感、脱力感で意識が混濁する。悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状がある。 <u>ヨード造影剤を用いて検査を行う場合は、本剤の投与を一時的に中止すること。</u> <u>緊急に検査を行う必要がある場合は、患者の状態を注意深く観察し、血中乳酸値の上昇、血液 pH の低下等に注意すること。</u> （「 <u>重要な基本的注意</u> 」の項参照）	腎機能を低下させ、本剤の腎排泄を低下させる。	ヨード造影剤 腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	症状は全身倦怠、疲労感、脱力感で意識が混濁する。悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状がある。 患者の状態を注意深く観察し、血中乳酸値の上昇、血液 pH の低下等に注意すること。 発症の前駆症状があらわれた時には直ちに投与を中止すること。	腎機能を低下させ、本剤の腎排泄を低下させる。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	症状は全身倦怠、疲労感、脱力感で意識が混濁する。悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状がある。 患者の状態を注意深く観察し、血中乳酸値の上昇、血液 pH の低下等に注意すること。 発症の前駆症状があらわれた時には直ちに投与を中止すること。				
(現行どおり)			(略)		
(2)～(3) : 現行どおり			(2)～(3) : 略		

\* 改訂内容につきましては、DSU No.183（2009年10月発行）に掲載の予定です。

#### <改訂理由>

- 国内の糖尿病治療のガイドラインでは、ビグアナイド薬についてヨード造影剤使用の際は2日前から投与を中止することとされています。また、欧米における造影剤ガイドラインでは、本剤の類薬であるメトホルミンについて、造影剤による検査期間中は服用を中止し、造影剤投与後の48時間は服用を再開しないことが盛り込まれていました。ブホルミン塩酸塩製剤は米国及び欧州主要各国では使用されていないため、欧米における造影剤ガイドラインにおいてはブホルミンについて言及されていませんが、本剤とヨード造影剤との併用についてはメトホルミン塩酸塩製剤と同様の注意喚起が必要と考えられることから、国内のメトホルミン塩酸塩製剤の現行の「使用上の注意」になり、記載を改めることになりました。

#### <参考文献>

- 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン（改訂第2版）：日本糖尿病学会編。南江堂，2007。
- 糖尿病治療ガイド2008-2009：日本糖尿病学会編。文光堂，2008。
- Thomsen, H.S. et al. : Eur. Radiol., 9 (4) : 738, 1999.

<改訂後の「使用上の注意」全文>

**【警告】**

重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- 次に掲げる患者又は状態〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
  - 乳酸アシドーシスの既往
  - 腎機能障害（軽度障害も含む。）
  - 肝機能障害
  - ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態
  - 過度のアルコール摂取者
  - 脱水症
  - 下痢、嘔吐等の胃腸障害
  - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病の患者〔経口糖尿病薬では効果が期待できない。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔経口糖尿病薬での血糖値のコントロールが困難である。〕
- 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

次に掲げる状態の患者〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕

- 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
- 激しい筋肉運動
- 感染症
- 「相互作用」の項(1)及び(2)に示す薬剤との併用

2. 重要な基本的注意

- まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）
- 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 本剤はSU剤（スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤）が効果不十分な場合、あるいは副作用等により使用不適当な場合にのみ適用を考慮すること。
- 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分

な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。

- 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

(1) 乳酸アシドーシスを起こすことがある薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤	症状は全身倦怠、疲労感、脱力感で意識が混濁する。悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状がある。 <u>ヨード造影剤を用いて検査を行う場合は、本剤の投与を一時的に中止すること。</u> <u>緊急に検査を行う必要がある場合は、患者の状態を注意深く観察し、血中乳酸値の上昇、血液 pH の低下等に注意すること。</u> （「重要な基本的注意」の項参照）	腎機能を低下させ、本剤の腎排泄を低下させる。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	症状は全身倦怠、疲労感、脱力感で意識が混濁する。悪心・嘔吐・下痢等の胃腸症状がある。 患者の状態を注意深く観察し、血中乳酸値の上昇、血液 pH の低下等に注意すること。 発症の前駆症状があらわれた時には直ちに投与を中止すること。	

(2) 血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 スルホニルウレア系薬剤 スルホニルアミド系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 ピオグリタゾン塩酸塩 α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース、ボグリボース、ミグリトール	血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が起こることがある。 併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。特に、β-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。	これらの薬剤の血糖降下作用による。
蛋白同化ステロイド	低血糖症状が認められた場合にはショ糖を投与し、	機序不明
グアネチジン	α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。	機序不明。 組織カテコールアミン類枯渇の関与等が考えられる。
サリチル酸剤 アスピリン等		血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用による。
β-遮断剤 プロプラノロール等		糖新生抑制、アドレナリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制による。
モノアミン酸化酵素阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制による。

(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼吸のアセトン臭等）が起こることがある。併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進による。
副腎皮質ホルモン		肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
甲状腺ホルモン		腸管でのブドウ糖吸収促進、グルカゴンの分泌促進、カテコラミンの作用増強、肝臓での糖新生促進による。
卵胞ホルモン		機序不明。 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
経口避妊薬		耐糖能を低下させ、本剤の血糖降下作用を減弱させると考えられる。
利尿剤		インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下による。
ピラジナミド		機序不明。 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
イソニアジド		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
フェノチアジン系薬剤		インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離による。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

1) 乳酸アシドーシス (0.1%未満)

乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸／ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多いので、悪心・嘔吐・腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。

2) 重篤かつ遷延性の低血糖症 (0.1%未満)

ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、観察を十分にいき、症状があらわれた場合には、直ちに投与を

中止し、適切な処置を行うこと。本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器 <sup>1)</sup>			食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘等
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
過敏症 <sup>2)</sup>			発疹等
肝臓	肝機能異常		
代謝異常			ケトーシス
その他	全身倦怠感、頭痛、頭重、眠気		

1：これらは乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので、注意すること。

2：このような場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[類似化合物（メトホルミン）の動物実験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 症状

乳酸アシドーシスが起こることがある。（「副作用」の項参照）

(2) 処置

アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。

9. 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

10. その他の注意

- ビグアナイド系薬剤（フェンホルミン 1日 100mg）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。
- 長期投与によりビタミン B<sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。
- インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

：厚生労働省医薬食品局安全対策課平成 21 年 9 月 28 日付事務連絡による改訂， -----：自主改訂