

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

この度上記製品につきまして「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>

（ ：平成 24 年 3 月 19 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知(指示)による改訂， ：自主改訂， ：削除）

改 訂 後	現 行
<p>【警 告】 重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、<u>死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（「禁忌」の項参照）</u>。また、<u>重篤な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。</u></p>	<p>【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。</p>
<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none">次に示す状態の患者 [乳酸アシドーシスを起こしやすい。]<ol style="list-style-type: none">乳酸アシドーシスの既往腎機能障害（軽度障害も含む。）<u>透析患者（腹膜透析も含む。）</u>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、<u>脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者</u>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、<u>1 型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。]</u>重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [<u>インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。</u>]～ 6.： 現行のとおり	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none">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。]<ol style="list-style-type: none">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。]～6.： 略

改訂後

現行

【使用上の注意】

【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

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。〕

- (1) 不規則な食事摂取，食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (3) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (4) 「相互作用」の項(1)に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (5) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）

- (1) 不規則な食事摂取，食事摂取量の不足
- (2) 激しい筋肉運動
- (3) 感染症
- (4) 「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

2. 重要な基本的注意

- (1) 重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 - 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌」の項参照）
 - 2) 発熱，下痢，嘔吐，食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。（「禁忌」の項参照）
 - 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「重大な副作用」の項参照）
- (2)： 現行のとおり
- (3) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水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。
- (4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。
- (5) 低血糖症状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、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。
- (6)～(7)： 現行の(3)～(4)
- (8) 本剤は SU 剤（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。
- (9)～(10)： 現行の(6)～(7)

- (1) 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。
- (2)： 略

(2)： 略

← 記載なし

← 記載なし

(3)～(4)： 略

- (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当な場合にのみ適用を考慮すること。

(6)～(7)： 略

3. 相互作用

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

併用注意（併用に注意すること）

(2) 血糖降下作用を増強する薬剤

(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 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 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 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 DPP-4 阻害剤 シタグリブチンリン酸塩水和物等 GLP-1アナログ リラグルチド等	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。 低血糖症状が認められた場合にはショ糖を投与し，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。	これらの薬剤の血糖降下作用による。
（現行のとおり）		

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 DPP-4 阻害剤 シタグリブチンリン酸塩等	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。 低血糖症状が認められた場合にはショ糖を投与し，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。	これらの薬剤の血糖降下作用による。
（略）		

改訂後	現行
<p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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。<u>一般的に発現する臨床症状は様々であるが, 胃腸症状, 倦怠感, 筋肉痛, 過呼吸等の症状がみられることが多く, これら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。</u>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。</p> <p>2) 低血糖 (0.1%未満) <u>低血糖症状があらわれることがあるので, 患者の状態を十分観察しながら投与する。</u>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。<u>低血糖症状 (初期症状: 脱力感, 高度の空腹感, 発汗等) 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。</u></p> <p>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。<u>[類似化合物 (メトホルミン) の動物実験で胎児への移行が認められており, 一部の動物実験で催奇形作用が報告されている。また, 妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]</u></p>	<p>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。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>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, <u>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。</u></p> <p>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, 観察を十分に行い, 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。</p> <p>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。<u>[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。]</u></p>

* 「使用上の注意」の改訂内容につきましては、DSU No.208 (2012年4月発行) に掲載の予定です。

<改訂理由>

- 「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」作成の「ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation」(2012年2月1日付)の内容を踏まえ、本剤投与時における乳酸アシドーシスに関する記載を見直し、「警告」の項に本剤投与中の乳酸アシドーシスにより死亡に至った症例が認められていることを記載するなど、いっそうの注意喚起を行うことといたしました。なお、次ページ本剤の投与にて認められた死亡症例の概要を掲載していますので、併せてご参照下さい。
- 「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項の乳酸アシドーシスに関する記載と低血糖に関する記載が混在している箇所について、それぞれの記載を明確に分け、記載整備を行いました。
- 従来より透析患者も「腎機能障害」に含め、禁忌対象として参りましたが、禁忌対象であることをより明確にするため、「透析患者 (腹膜透析も含む。)」を「禁忌」の項に追記いたしました。
- 本邦においてスルホニルアミド系薬剤が販売中止となっていることから、「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項から「スルホニルアミド系薬剤」を削除いたしました。
- 新たな作用機序による血糖降下剤である GLP-1 アナログ製剤 (リラグルチド, エキセナチド) が発売されていることから、これらの薬剤を「併用注意」の項に追記いたしました。
- ビグアナイド薬による乳酸アシドーシスが疑われる症例につきまして、(独)医薬品医療機器総合機構において検討を行ったところ、ビグアナイド薬の投与開始初期および投与量を増加した場合に乳酸アシドーシスが好発する傾向が認められなかったため、「重大な副作用」の「乳酸アシドーシス」の項から、関連記載を削除いたしました。
- 他のビグアナイド薬 (メトホルミン) の胎児への移行が認められていることから、「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項にその旨を記載いたしました。

<参考>

ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation (「ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会」作成, 2012年2月1日付)

http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/830.pdf

<乳酸アシドーシス 症例の概要>

患者		1日投与量 投与期間	症例の概要
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女・ 70代	糖尿病 (単純性 網膜症) (心筋梗 塞)	50 mg 8ヶ月間 ↓ 100 mg 17ヶ月間 ↓ 150 mg 13ヶ月間	17年前; 糖尿病発現。 13年前; 糖尿病等により内科に通院開始。 3年2ヶ月前; 本剤を50 mg/日より投与開始。 2年6ヶ月前; 本剤を100 mg/日に増量。 1年1ヶ月前; 本剤を150 mg/日に増量。 症状発現日; この頃より嘔気あり, 嘔吐・食思不振発現。 発現後2日目; 内科を受診し, ドンペリドンを処方される。 発現後5日目; 水様の下痢が3回ほどあり, 救急車で搬送。 pH 6.80 と強い代謝性アシドーシスを認め, a.m. 12:00 に入院。 炭酸水素ナトリウム注射液を点滴するも徐脈となった ため, アトロピン硫酸塩, l-イソプレナリン塩酸塩を投 与。意識少し改善。 p.m. 4:00 呼吸状態が悪化し, 人工呼吸器管理となる。 p.m. 7:00 心停止するが, 蘇生措置にて心拍再開。 p.m. 10:00 死亡。
併用薬: ドキサゾシンメシル酸塩, アムロジピンベシル酸塩, フロセミド, アテノロール, カンデサルタン シレキセチル, ニコランジル, プラバスタチンナトリウム, ボグリボース, グリメピリド, ファモチジン, アスピリン, 硝酸イソソルビド (外), チクロピジン塩酸塩			

		発現 50 日前	発現後 5 日目
BUN (mg/dL)		22.5	50.3
血清クレアチニン (mg/dL)		1.11	3.37
血 液 ガ ス	pH	—	6.80
	PaCO ₂ (mmHg)	—	10.0
	PaO ₂ (mmHg)	—	149.1
	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	—	1.2
乳酸値 (mg/dL)		—	293.6

改訂後の使用上の注意全文につきましては,

- ・医薬品医療機器総合機構「医薬品医療機器情報提供ホームページ」

<http://www.info.pmda.go.jp/>

- ・日医工株式会社ホームページ

http://www.nichiiko.co.jp/medicine/medicine_m_seihin.html

に添付文書情報が掲載されていますので, 併せてご参照下さい。