

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 ——

令和3年10月

適正使用に関するお願い

経口血糖降下剤

日本薬局方 ブホルミン塩酸塩錠 ジベトス錠 50mg

謹 啓

時下、先生には益々ご清栄の段お慶び申し上げます。

弊社製造販売の経口血糖降下剤「ジベトス錠 50mg」（一般名：ブホルミン塩酸塩）につきましては、平素より格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、本剤におきましては、重大な副作用である乳酸アシドーシスの発現を防ぐため、「乳酸アシドーシスを起こしやすい患者」を「禁忌」とし、投与に際し十分ご留意いただくようお願いしてまいりました。

しかしながら、禁忌対象症例において本剤が投与され、乳酸アシドーシスの発現に至った症例が報告されております。

このうち、高齢者への投与例、腎機能障害（糖尿病性腎症等）のある患者への投与例も認められました。

乳酸アシドーシスの発現を防ぐため、禁忌対象症例についてあらためてご留意いただきたく、今回のご案内となりました。

「使用上の注意」のうち、乳酸アシドーシスに関連する箇所を抜粋し裏面に記載しておりますので、今一度ご確認のうえ、本剤を使用いただくようお願い申し上げます。

謹 白

日 医 工 株 式 会 社

富山市総曲輪1丁目6番21

裏面以降の<添付文書記載状況（抜粋）>をご参照ください。

<添付文書記載状況（乳酸アシドーシスに関連する部分抜粋）>

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、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）
また、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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 次に示す状態の患者〔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。）
 - 透析患者（腹膜透析も含む。）
 - 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、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
 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- ：（省略）
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔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。〕
- ～6.：（省略）

【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

- ～(2)：（省略）
- 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- 「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。〕
- ：（省略）

2. 重要な基本的注意

- 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。
 - 過度のアルコール摂取を避けること。（「禁忌」の項参照）
 - 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、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（「禁忌」の項参照）
 - 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）
- 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）
- 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。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「相互作用」の項参照）
- ～(10)：（省略）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

- 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。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。緊急に検査を行う必要がある場合には、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。（「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。	腎機能を低下させ、本剤の腎排泄を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等	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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。「重要な基本的注意」の項参照	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。

- (2) 血糖降下作用を増強する薬剤：(省略)
(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤：(省略)

4. 副作用

(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。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。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。

2) 低血糖：(省略)

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器 ^{注1)}			食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘等
(省略)			

注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。

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。]

7. 小児等への投与：(省略)

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：(省略)

10. その他の注意：(省略)

■ 適正使用のための資料 ■

患者への説明時にご利用いただける「患者さま向け指導せん」をご用意しています。資料につきましては、弊社医薬情報担当者までご依頼いただきますようお願いいたします。

【患者さま向け指導せん】

乳酸アシドーシスに関する注意事項を記載しております。

＜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	<p>17年前； 糖尿病発現。</p> <p>13年前； 糖尿病等により内科に通院開始。</p> <p>3年2ヶ月前； 本剤を50 mg/日より投与開始。</p> <p>2年6ヶ月前； 本剤を100 mg/日に増量。</p> <p>1年1ヶ月前； 本剤を150 mg/日に増量。</p> <p>症状発現日； この頃より嘔気あり，嘔吐・食思不振発現。</p> <p>発現後2日目； 内科を受診し，ドンペリドンを処方される。</p> <p>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> <p>p.m. 4:00 呼吸状態が悪化し，人工呼吸器管理となる。</p> <p>p.m. 7:00 心停止するが，蘇生措置にて心拍再開。</p> <p>p.m. 10:00 死亡。</p>
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