

緊急安全性情報

ガチフ口錠 100mg 投与による低血糖及び高血糖について

2002 年 6 月の発売以降、これまでに本剤との関連性が否定できない重篤な低血糖症例が 75 例、高血糖症例が 14 例報告されています（推定使用患者数：420 万人、2003 年 2 月末現在）。低血糖、高血糖を発現する多くの症例が糖尿病の患者であったことから、2002 年 10 月「使用上の注意」の「慎重投与」に「糖尿病の患者」を記載し、注意喚起をしてまいりました。しかし、その後も糖尿病患者及び糖尿病以外の患者においても低血糖、高血糖の症例が集積されたことを踏まえ、この度「禁忌」、「使用上の注意」を改訂するとともに「警告」を追加し、さらに注意喚起を図ることと致しました。

本剤の使用に際しましては、特に下記の点に十分注意くださいますようお願い申し上げます。なお、本剤投与後に低血糖、高血糖が認められた場合には、弊社医薬情報担当者までご連絡くださいますよう、お願い申し上げます。

1. 糖尿病の患者には投与しないこと

重篤な低血糖、高血糖があらわれることがありますので、糖尿病の患者には投与しないでください。

2. 糖尿病の既往の有無を十分確認すること

糖尿病の患者において、本剤の服用により重篤な低血糖、高血糖があらわれることがありますので、糖尿病の既往の有無について十分確認ください。

3. 糖尿病の患者以外にも低血糖、高血糖が報告されているので、次の点を患者に十分説明すること

- (1) 低血糖症状（脱力感、空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）があらわれた場合は、本剤の服用を中止し、砂糖の入ったジュース、キャンディー等を摂取するとともに、速やかに医師の診察を受けてください。
- (2) 高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）があらわれた場合は、本剤の服用を中止し、速やかに医師の診察を受けてください。

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」を裏面のとおり改訂致しましたので、ご連絡申し上げます。

お問い合わせ先：杏林製薬株式会社
学術部 学術情報課
：03-3293-3412

大日本製薬株式会社
医薬情報部
：06-6203-5335

副作用発現症例

〔低血糖〕

患者背景		1 日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰			
年齢 性別	使用理由 (合併症)					
80 歳代 女性	尿路感染症、 褥瘡	400mg 3 日間	2～3 年前より糖尿病にて近医通院。 グリベンクラミド(2.5) 4T、ボグリボース(0.2) 3T で糖尿病はコントロール良好であった。 投与 15 日前 腰痛のため当院入院。 グリベンクラミド(2.5) 4T、ボグリボース(0.2) 3T を開始した。			
	(糖尿病、両膝関節 症、腰痛症、循環 改善、胃炎、めま い、便秘)		投与 3 日前 14 時血糖:145mg/dL。 投与開始日 尿培養、褥瘡培養より、P.aeruginosa を検出。 夕方より本剤 400mg を分 2 で投与開始した。 投与 2 日目 朝食:5 割摂取、昼食:3 割摂取。 定期採血で 14 時血糖 54 mg/dL と低下。50% TZ(ブドウ糖) iv するが回復せず、電解質輸液を持続点滴し、その点滴内にも 50% TZ を入れるが低血糖持続。グリベンクラミド、ボグリボースは昼で中止。 16 時 45mg/dL → 50% TZ 1A iv、17 時 74mg/dL 夕食:1 割摂取、電解質輸液の持続点滴開始。 21 時 57mg/dL → 50% TZ 1A iv 22 時 54mg/dL → 50% TZ 1A iv、電解質輸液内へ 50% TZ 2A 追加。 投与 3 日目 朝、本剤投与中止。その後も 50% TZ iv 繰り返す。 7 時 35mg/dL → 50% TZ 1A iv。 朝食 2 割摂取 8 時 140mg/dL 10 時 120mg/dL 11 時 30 分 54 mg/dL。 昼食 3 割摂取。 13 時 60mg/dL → 50% TZ 1A iv 15 時 45 分 41mg/dL → 50% TZ 1A iv 16 時 45 分 83mg/dL 中止 1 日目 7 時 86mg/dL。 朝食:3 割摂取。 11 時 30 分 268mg/dL。 回復した。			
併用薬:グリベンクラミド、ボグリボース、ジビリダモール、消化性潰瘍用剤、メシル酸ベタヒスチン、センノシド、メロキシカム						
検査項目名(単位)		投与 3 日前	投与 3 日目	検査項目名(単位)	投与 3 日前	投与 3 日目
赤血球数 (× 10 ⁴ / μ L)		231	212	血糖 (mg/dL)	155(朝食前)	115(朝食前)
白血球数 (/ μ L)		10400	9200	尿糖	3 +	
血小板数 (× 10 ⁴ / μ L)		20.1	22.5	H b A _{1c} (%)	5.7	
B U N (mg/dL)		17	12			
クレアチニン (mg/dL)		0.9	1.1			

患者背景		1 日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)			
60 歳代 男性	尿路感染症	400mg 2 日間	投与 10 日前 投与開始日	肉眼的血尿、尿道刺激症状あり。 当院内科受診。 CRP:1.39mg/dL と上昇。 尿路感染症と診断し本剤(4 錠分 2)を投与する。 同日 夕食後より内服を開始した。 (本剤内服前までは朝の空腹時血糖は82-114mg/dLと良好であったが食後の血糖は147-232mg/dLとコントロールはやや不良であった。)
	(糖尿病、うっ血性 心不全、高コレステ ロール血症、高尿酸血症)		投与 2 日目	5:45 :起床時血糖 52mg/dL。ジュース、ビスケット、あめを摂取。 8:30 :血糖 70mg/dL。あめ、ビスケット摂取。 朝食を摂取し、本剤 2 錠内服。 昼食も摂取。 14:40:血糖 67mg/dL。 18:15:血糖 44mg/dL。あめ、ビスケット、ジュース摂取。 夕食をとり、本剤 2 錠内服した。 18:50:血糖 63mg/dL 20:30:血糖 57mg/dL 22:45:血糖 70mg/dL。あめ摂取。 23:45:血糖 55mg/dL。あめ摂取。
			中止 1 日目	0:13 :血糖 55mg/dL。低血糖状態が続く。 0:50 :当院救急外来受診。 血糖 53mg/dL。 点滴にて維持液 200mL + 50%グルコース(側注)、50%グルコース 1A を投与した。投与中、血糖 110mg/dL まで上昇した。 2:10 頃:帰宅した。帰宅後も低血糖続き、朝、グリベンクラミドは服用しなかった。 13:55:血糖 107mg/dL と回復し、その後 100-200mg/dL 程度となった。
		中止 2 日目	グリベンクラミドを同量にて再開したが、低血糖は出現せず。	
併用薬:グリベンクラミド、ボグリボース、エバルレスタット、アトルバスタチンカルシウム、アロプリノール、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム				

患者背景		1 日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰	
年齢 性別	使用理由 (合併症)			
50 歳代 男性	尿路感染症 (糖尿病、精神分裂病、高血圧)	400mg 4 日間	投与開始日 投与 4 日目 中止 1 日目 中止 2 日目 中止 3 日目 中止 4 日目	HbA _{1c} 値 4.7%と良好。 18:30 頃 夕食摂取(全量)。食事は 1600kcal/日相当。 18:50 頃 本剤他、食後薬服用。 0:00 意識障害(JCS: -300 レベル)あり。 血糖チェック(簡易血糖計)測定外低値。 ブドウ糖静脈注射にて意識レベル -10 に回復。血糖 106mg/dL。 6:00 血糖チェックで再び測定外低値となりブドウ糖静注を行い、血糖 96mg/dL に回復。 以後ブドウ糖液点滴静注にて低血糖発作は認めず。 食事は 3 食とも全量摂取。 9:30 血糖 203mg/dL。 6:00 血糖 153mg/dL。 6:00 血糖 162mg/dL と回復した。
併用薬: グリクラジド、塩酸スルトブリド、塩酸イミダプリル、ベシル酸アムロジピン、ロサルタンカリウム、ハロペリドール、塩酸トリヘキシフェニジル、フルニトラゼパム、塩酸クロルプロマジン、エチゾラム				

患者背景		1 日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰											
年齢 性別	使用理由 (合併症)													
80 歳代 女性	急性気管支炎	400mg 2 日間	投与 2 日前	発熱、咳を認め、トラネキサム酸 3T 3×N(食後)、クラリスロマイシン(200) 2T 2×MA(朝・夕) を投与された。										
	投与開始日		発熱が続くため、総合感冒剤 2g、塩酸ホミノベン 2T、本剤 4T 2×MA(朝・夕)を投与された。											
	投与 2 日目		11:45 元気なし。昼食とれず。 13:30 坐位保持困難、意識レベル低下(JCS： -10)を認めるため、外来受診し入院。デキスターにて Low のため、50% TZ 70mL iv、電解質輸液 500mL 点滴施行し、状態回復。 19:20 血糖 100mg/dL。											
	中止 1 日目		たん白アミノ酸製剤 1000mL 輸液中、4:15 意識レベル低下(JCS： -10)を認め、デキスターにて Low のため、50% TZ 40mL iv。たん白アミノ酸製剤内に、50% TZ 100mL 加注した。意識改善。 21:00 に補食。											
	中止 2 日目		0:00 より、電解質輸液 500mL に変更後、10:00 で輸液中止。											
	中止 4 日目		回復。											
併用薬：総合感冒剤、塩酸ホミノベン、メチルジゴキシン、フロセミド、スピロラクトン、リン酸ジソピラミド														
検査項目名(単位)	投与 2 日目	中止 1 日目						中止 2 日目						
検査時間		4:15	7:00	11:00	16:00	21:00	24:00	3:00	7:00	16:00	21:00	24:00		
血糖(mg/dL)	52	Low	52	76	66	89	158	154	161	158	133	149		
		中止 3 日目			中止 4 日目	中止 6 日目								
検査時間	3:00	7:00	11:00	16:00	7:00	7:00								
血糖(mg/dL)	119	132	164	119	112	83								

〔 高血糖 〕

患者背景		1 日投与量 投与期間	経過及び処置・転帰						
年齢 性別	使用理由 (合併症)								
60 歳代 男性	非定型抗酸菌症 (糖尿病、骨粗鬆症、肝硬変、肺線維症、浮腫)	400mg 13 日間	投与開始日	咳嗽、血痰があり、胸部 X 線上、右上肺野に空洞を伴う浸潤影を認めたため本剤の投与を開始した。					
			投与 9 日目	それまでの血糖は 125～134mg/dL、HbA _{1c} 7.9～8.0%であった。血糖値は、本剤投与後よりずっと 400mg/dL 以上であったとのこと。この日の検査においても血糖 438mg/dL、HbA _{1c} 8.3%であった。喀痰より抗酸菌を検出し(培養)、MAC(+)であった。血糖コントロール不良となる。					
			投与 13 日目	自覚症状として著しい口渇を訴えていた。					
			中止 16 日目	本剤投与中止、他剤に変更。					
			中止 21 日目	高血糖のインスリンによるコントロール、および抗結核剤の投与のため入院。血糖値 434mg/dL					
			中止 26 日目	抗結核剤(リファンピシン、塩酸エタンブール)の投与開始。					
併用薬: グリクラジド、ボグリボース、臭化水素酸デキストロメトルファン、アルファカルシドール、スピロラクトン									
検査項目名(単位)		投与 27 日前	投与開始日	投与 5 日目	投与 9 日目	中止 3 日目	中止 16 日目	中止 26 日目	
血糖(mg/dL)		125	200		438	292	434	117	
赤血球数(× 10 ⁴ / μ L)		354	361	324	357	385	326	304	
白血球数(/ μ L)		4600	5400	4800	5000	4600	3800	6000	
血小板数(× 10 ⁴ / μ L)		7.9	8.6	7.4	7.0	5.9	6.7	6.8	
B UN(mg/dL)		19	20		23	18	17	25	
クレアチニン(mg/dL)		1.29	1.36		1.42	1.31	1.14	1.39	

緊急安全性情報

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しました。
(部改訂箇所)

【警告】

1. 本剤の投与後に重篤な低血糖、高血糖があらわれることがあるので十分注意すること。
2. これらの副作用は、特に糖尿病患者に多く見られていることから、糖尿病患者には本剤の投与を避けること。
3. 投与に際しては糖尿病の既往の有無について十分確認すること。
4. 糖尿病でない患者においても重篤な低血糖、高血糖があらわれることがあるので、これらの副作用の発現等について患者に十分な説明を行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病の患者
[低血糖、高血糖があらわれることがある。]
3. 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)
4. 小児等
(「小児等への投与」の項参照)

【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）

- (1) 腎障害のある患者
[高い血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意 2.」の項参照）。]
- (2) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
[痙攣を起こすことがある。]
- (4) 不整脈のある患者
[心室性頻拍（Torsades de pointes を含む）、QTc 延長が発現したとの報告がある（「副作用」の項参照）。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 糖尿病の患者において、重篤な低血糖、高血糖があらわれることがあるので、糖尿病の患者ではないことを十分確認すること。
- (2) 糖尿病でない患者においても重篤な低血糖、高血糖があらわれることがあるので、次の点を患者に十分説明すること。
 - 1) 低血糖症状（脱力感、空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）があらわれた場合は、本剤の服用を中止し、砂糖の入ったジュース、キャンディー等を摂取するとともに、速やかに医師の診察を受けること。
 - 2) 高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）があらわれた場合は、本剤の服用を中止し、速やかに医師の診察を受けること。

3. 副作用

- (1) **重大な副作用**（自発報告又は海外報告のため頻度不明）
下記の重大な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し、適切な処置を行うこと。
 - 1) **低血糖**
 - 2) **高血糖**
 - 3) **痙攣**
 - 4) **ショック、アナフィラキシー様症状**（呼吸困難、浮腫、蕁麻疹等）
 - 5) **心室性頻拍**（Torsades de pointes を含む）、QTc 延長
 - 6) **急性腎不全**
 - 7) **錯乱、幻覚等の精神症状**
 - 8) **肝機能障害、黄疸**
 - 9) **偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎**
 - 10) **横紋筋融解症**（急激な腎機能悪化を伴う場合がある）
 - 11) **アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害**
 - 12) **皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）、**中毒性表皮壊死症**（Lyell 症候群）
- (2) **重大な副作用（類薬）**（頻度不明）
他のニューキノロン系抗菌薬で下記の重大な副作用が報告されているので、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。
 - 1) **過敏性血管炎**
 - 2) **間質性肺炎**