

緊急安全性情報

抗精神病薬 ジプレキサ®錠(オランザピン)投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について

2001 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高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の重篤な症例が 9 例(うち死亡例が 2 例)報告されております(推定使用患者数:約 137,000 人(2001 年 12 月末現在))。高血糖については、既に「使用上の注意」欄に記載し注意を喚起してきたところですが、これらの重篤例についての検討の結果、「使用上の注意」を改訂するとともに「警告」、「禁忌」を追加致しました。本剤のご使用に当たっては、下記の点に十分ご注意くださいようお願い申し上げます。また、高血糖が認められた場合には、弊社医薬情報担当者にご連絡下さい。

1 .糖尿病の患者あるいは糖尿病の既往歴のある患者には投与しないこと

糖尿病の患者あるいは糖尿病の既往歴のある患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがありますので、これらの患者には本剤を投与しないで下さい。

2 .本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと

本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合がありますので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行って下さい。

3 .患者及びその家族に対し、十分に説明すること

本剤の投与に際しては、患者及びその家族に対し、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現する可能性があることを十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導して下さい。

「警告」、「禁忌」および「使用上の注意」を裏面のとおりに改訂致しましたのであわせてご連絡致します。

お問い合わせ先 : 日本イーライリリー株式会社 学術情報室
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
TEL 0120-360-605 FAX 078-242-9299

< 症例の紹介 >

No.	性・年齢 使用理由〔合併症〕	経過及び処置																				
1	男性・20歳代 精神分裂病 〔高脂血症、肝障害〕	<p>糖尿病性昏睡 約10年前、精神分裂病と診断。170cm、90kgと肥満体型であった。 約2年前、受診。当時より、体重増加、過食の傾向あり。以前から高脂血症があり、食事療法を行っていた。 投与約3ヶ月前：フェノフィブラート使用し、一時トリグリセリド値は低下。 投与約2ヶ月前：フマル酸クエチアピンに変更。トリグリセリド値再上昇。 投与開始日：1日10mgにて本剤投与開始。体重は100kg以上。血糖値は正常。 投与15日目：随時血糖値が230mg/dLを示す。トリグリセリド値555mg/dLと上昇。糖尿病が疑われる。本剤15mgに増量。 投与29日目：食欲が更に高まってきた。食事療法、生活療法をきちんとするよう本人・家族に説明。 投与43日目：2週間で体重6kg減少。患者はダイエットを行っていたと主張。口渇、大量のジュース飲用以外特に訴えなく、採血を行った結果、血糖値723mg/dL、HbA1c 10%、トリグリセリド960mg/dL、総コレステロール362mg/dL、尿糖1g/dL、尿ケトン体(++)であることが判明。 投与45日目：他院救命救急センターに心肺停止状態で搬送。2度の心肺蘇生で自発心拍が再開。血糖値854mg/dLであった。蘇生後、脳症、高血糖に対して治療が行われたが、CT上も脳浮腫が著明であった。 投与48日目：死亡。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 約3ヶ月前</th> <th>投与 15日目</th> <th>投与 43日目</th> <th>投与 45日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>随時血糖値 (mg/dL)</td> <td>137</td> <td>230</td> <td>723</td> <td>854</td> </tr> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td></td> <td></td> <td>10.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>尿糖 (g/dL)</td> <td>陰性</td> <td></td> <td>1</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		投与 約3ヶ月前	投与 15日目	投与 43日目	投与 45日目	随時血糖値 (mg/dL)	137	230	723	854	HbA1c (%)			10.0		尿糖 (g/dL)	陰性		1	
	投与 約3ヶ月前	投与 15日目	投与 43日目	投与 45日目																		
随時血糖値 (mg/dL)	137	230	723	854																		
HbA1c (%)			10.0																			
尿糖 (g/dL)	陰性		1																			
併用薬：チミペロン、塩酸ピペリデン、クロキサゾラム、フマル酸クエチアピン、フェノフィブラート、ハロペリドール、プロムペリドール																						
	男性・30歳代 精神分裂病 〔合併症：なし〕	<p>糖尿病性昏睡 投与約8ヶ月前：入院治療開始。入院時、身長約170cm、体重83kg、空腹時血糖値80mg/dL。 投与約4ヶ月前：体重88.5kg。過食傾向、体重増加、清涼飲料水の多量飲用傾向が認められる。 投与約3ヶ月前：退院後、通院。 投与開始日：1日10mgにて本剤投与開始。 投与15日目：口渇あるが、投与継続。飲水2L/日。 投与17日目：喉が腫れた感じがして、総合病院耳鼻科受診。口腔粘膜の白斑と両側扁桃腫大を認め、急性扁桃炎と診断。ペペラシリン4g、ブドウ糖加維持液を500mL投与。 投与18日目：軽快しないため、総合病院耳鼻咽喉科へ入院。体重96kg。ペペラシリン4g、ブドウ糖加維持液1000mL、ヒドロコルチゾン300mg投与。ジュース10缶を飲用していた。 投与19日目：立ったまま、意識障害、失禁、眼球上転の状態で見送られる。血糖値1655mg/dL、血液浸透圧405であり、糖尿病性高浸透圧性昏睡と判断され、生理食塩水及びインスリン投与にて治療開始。発見約7時間後、血糖値980mg/dLと改善し、意識も回復。発見約10時間後、痙攣発作、意識低下が出現。ICUに搬送。ICU入室時、血糖値901mg/dL、HbA1c 13.6%、高ナトリウム血症、低カリウム血症、クレアチニン上昇、代謝性アシドーシス。その後、全身状態悪化（腎不全進行）し、死亡。</p>																				
併用薬：リスペリドン、ロルメタゼパム、塩酸ミアンセリン、塩酸リルマザホン、マレイン酸レボメプロマジン、フルニトラゼパム、ゾテピン、塩酸ピペリデン、トリアゾラム																						

No.	性・年齢 使用理由〔合併症〕	経過及び処置
3	男性・30歳代 精神分裂病 〔覚醒剤精神病、両側 眼瞼痙攣（遅発性ジス キネジア）、痛風〕	<p>インスリン非依存型糖尿病、体重増加</p> <p>糖尿病の家族歴あり（両親）。</p> <p>身長 160cm、体重 80kg であった。</p> <p>投与約 6ヶ月前：随時血糖値 92mg/dL であった。</p> <p>投与開始日：1日 20mg にて本剤投与開始。原疾患や合併症以外の症状は認められず。</p> <p>投与 22日目：だるさ、足のしびれが発現、増悪。</p> <p>投与 37日目：他院を受診し、高血糖（随時血糖値 298mg/dL）、HbA1c 7.0%を指摘される。食欲亢進、体重増加も認める。体重 95kg であった。</p> <p>投与 39日目：当院受診時に本剤投与中止。</p> <p>投与中止 7日後：他院にて入院。随時血糖値 162 mg/dL、HbA1c 7.0%。</p> <p>投与中止 12日後：退院。</p> <p>投与中止 14日後：糖尿病、体重増加は軽快。体重 89kg であった。</p>
併用薬：リスベリドン、ニトラゼパム、バルプロ酸ナトリウム、アロプリノール		

No.	性・年齢 使用理由〔合併症〕	経過及び処置
4	女性・40歳代 精神分裂病 〔合併症：なし〕	<p>高血糖</p> <p>糖尿病歴不明、家族歴無、急性膵炎の既往有。身長 157cm、体重 66kg。</p> <p>投与 4ヶ月前：空腹時血糖値は 126mg/dL と異常であったが、糖負荷試験などの精査をしておらず、耐糖能異常の有無は不明。</p> <p>投与開始日：1日 10mg にて本剤投与開始。多飲傾向あり。ハロペリドールと併用。</p> <p>投与 50日目：高血糖（食後血糖値 521mg/dL）を認める。体重は 67.5kg。</p> <p>投与 59日目：投与中止し、リスベリドンへ変更。血糖値 241mg/dL。食事摂取量の減少、間食中止を指示。</p> <p>投与中止 11日後：空腹時血糖値 302mg/dL。HbA1c 10.1%。グリベンクラミド、ボグリボース投与。</p> <p>投与中止 17日後：食後血糖値 311mg/dL。</p> <p>投与中止 18日後：空腹時血糖値 226mg/dL。HbA1c 9.6%。尿糖（+++）。グリベンクラミド増量。</p> <p>投与中止 25日後：空腹時血糖値 214mg/dL。</p>
併用薬：プロチゾラム、センノシド、塩酸トリヘキシフェニジル、ハロペリドール		

緊急安全性情報

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」を下記の通り改訂いたしました。なお、改訂理由は市販後の高血糖の発症例に基づくものです。

【警告】

1. 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

5. 糖尿病の患者、糖尿病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）**
 - (6)糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[「重要な基本的注意」の項参照]
2. **重要な基本的注意**
 - (1)本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。
 - (2)本剤の投与に際し、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
 - (3)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。
4. **副作用**
 - (1)重大な副作用
 - 1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

（改訂箇所のみ掲載しております。）