

緊急安全性情報

ガチフロ錠 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、注意喚起をいたしました。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ご注意ください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。お願いします。

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 (糖尿病、両膝関節 症、腰痛症、循環 改善、胃炎、めま い、便秘)	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。 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54mg/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 54mg/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 /μL)	231	212	血糖(mg/dL)	155(朝食前)	115(朝食前)
白血球数(/μL)	10400	9200	尿糖	3+	
血小板数(×10 ⁴ /μL)	20.1	22.5	HbA _{1c} (%)	5.7	
BUN(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 (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)	400mg 2日間	投与10日前 肉眼的血尿、尿道刺激症状あり。 投与開始日 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。) 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、エパルレスタット、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、塩酸スルトプリド、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 (慢性腎不全、完全房室ブロック[ペースメーカー植込み後]、僧帽弁閉鎖不全症、慢性心不全、心室性期外収縮)	400mg 2日間	投与2日前 投与開始日 投与2日目 中止1日目 中止2日目 中止4日目	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。 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。 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。 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。 0:00 より、電解質輸液 500mL に変更後、10:00 で輸液中止。 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、スピロラクソン、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 投与9日目 投与13日目 中止16日目 中止21日目 中止26日目	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。 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。 自覚症状として著しい口渇を訴えていた。 本剤投与中止、他剤に変更。 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 抗結核剤(リファンピシン、塩酸エタンブール)の投与開始。 治療により血糖値 117mg/dL(インスリン治療)となる。
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アン、アルファカルシドール、スピロラクソン				

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 /μL)	354	361	324	357	385	326	304
白血球数(/μL)	4600	5400	4800	5000	4600	3800	6000
血小板数(×10 ⁴ /μL)	7.9	8.6	7.4	7.0	5.9	6.7	6.8
BUN(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）、QT_c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）、QT_c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**