

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。

平成17年11月
日本ヘキサル株式会社
山形県上山市新金谷827-7

経口血糖降下剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品

グリピナート[®]錠

グリベンクラミド製剤

使用上の注意改訂のご案内

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、自主改訂により、弊社製品『グリピナート錠』の使用上の注意事項を改訂致しましたので、ここに謹んでご案内申し上げます。つきましては、今後本剤をご使用されます際には、この使用上の注意に十分ご留意頂きますようお願い申し上げます。

敬白

改訂内容（下線部改訂部分）

改訂後	改訂前						
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)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（若年型糖尿病、ブリティル型糖尿病等）の患者〔インスリンの適用である。〕</p> <p>(2)重篤な肝又は腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕</p> <p>(4)下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>(6)本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(7)ボセンタンを投与中の患者（「3.相互作用」の項参照）</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)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（若年型糖尿病、ブリティル型糖尿病等）の患者〔インスリンの適用である。〕</p> <p>(2)重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(3)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕</p> <p>(4)下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(5)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）</p> <p>(6)本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>追記</p>						
<p>3.相互作用</p> <p>(1)併用禁忌(併用しないこと)</p> <table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>ボセンタン トラクリア</td><td>本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。</td><td>本剤及びボセンタンは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。</td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ボセンタン トラクリア	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。	本剤及びボセンタンは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。	<p>3.相互作用</p> <p>新設</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ボセンタン トラクリア	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。	本剤及びボセンタンは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。					

【改訂理由】

相手薬との整合性を図り、注意喚起を行うものです。

なお、改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報（DSU） 144」（2005年11月）に掲載されます。

改訂後の【使用上の注意】全文

【警告】

重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、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）

- (1) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病（若年型糖尿病、ブリットル型糖尿病等）の患者〔インスリンの適用である。〕
- (2) 重篤な肝又は腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕
- (4) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (6) 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) ボセンタンを投与中の患者（「3.相互作用」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) 肝又は腎機能障害のある患者
 - (2) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 1) 肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 4) 激しい筋肉運動
 - 5) 過度のアルコール摂取者
 - 6) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）
 - 7) 3.の(2)1)に示す血糖降下作用を増強するおそれのある薬剤との併用
2. 重要な基本的注意
 - (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
 - (2) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
 - (3) 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
 - (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
 - (5) **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、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。
3. 相互作用
 - (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン トラクリア	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。	本剤及びボセンタンは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

1) 血糖降下作用を増強する薬剤

臨床症状

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。

措置方法

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）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。

薬剤名等

薬剤名等	機序・危険因子
インスリン製剤 ヒトインスリン等	血中インスリン増大
ビグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 塩酸ブホルミン	肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン トログリタゾン	インスリン作用増強
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース	糖吸収抑制
プロベネシド	腎排泄抑制
クマリン系薬剤 ワーファリンカリウム	肝代謝抑制
サリチル酸剤 アスピリン サザピリン等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用
ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン	血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制
プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェナトリウム等	血中蛋白との結合抑制〔これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。〕
アリール酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム ナブメトン等	
オキシカム系消炎剤 テノキシカム	
β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール等	糖新生抑制、エピネフリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制
モノアミン酸化酵素阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制
サルファ剤 スルファメチゾール スルファメトキサゾール スルファモノメトキシン等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
クロラムフェニコール	肝代謝抑制
テトラサイクリン系抗生物質 塩酸テトラサイクリン 塩酸ミノサイクリン等	インスリン感受性促進
シプロフロキサシン	機序不明
フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制

薬剤名等	機序・危険因子
グアネチジン	機序不明 組織カテコールアミン類枯渇の関与等が考えられる。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール等	肝代謝抑制 血中蛋白との結合抑制

2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。

措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

薬剤名等

薬剤名等	機序・危険因子
エピネフリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進
副腎皮質ホルモン製剤 酢酸コルチゾン ヒドロコルチゾン等	肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシンナトリウム 乾燥甲状腺等	腸管でのブドウ糖吸収促進、グルカゴンの分泌促進、カテコラミンの作用増強、肝臓での糖新生促進
卵胞ホルモン製剤 安息香酸エストラジオール エストリオール等	機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド等	インスリン分泌の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の低下
ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び糖耐能異常
リファンピシン	肝代謝促進
ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジン等	インスリン遊離抑制、副腎からのエピネフリン遊離
フェニトイン	インスリンの分泌阻害
酢酸ブセレリン	機序不明 酢酸ブセレリン投与により、インスリン非依存型糖尿病患者が依存型になったとの報告が海外である。

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) 低血糖：低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、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）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。

2) 無顆粒球症、溶血性貧血：無顆粒球症、溶血性貧血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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 肝炎、肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸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。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度不明
血液 ^{注1)}	血小板減少、白血球減少
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇
消化器	下痢、心窩部痛、便秘、悪心、食欲不振、胃部膨満感
過敏症 ^{注2)}	発疹、そう痒感、光線過敏症等
精神神経系	めまい、倦怠感、眠気
その他	流涙、視力低下、浮腫、アルコール耐性低下、脱毛

注1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。[スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、動物実験（ラット）で催奇形性作用が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[他のスルホニルウレア系薬剤（トルブタミド）で母乳へ移行することが報告されている。]

7. 過量投与

(1) 徴候、症状：低血糖が起こることがある。（「4. 副作用」の低血糖の項参照）

(2) 処置：

1) 飲食が可能な場合：ブドウ糖（5～15g）又は10～30gの砂糖の入った吸収のよいジュース、キャンディなどを摂取させる。

2) 意識障害がある場合：ブドウ糖液（50%20mL）を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。

3) その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

8. 使用上の注意

薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

9. その他の注意

(1) スルホニルウレア系薬剤（トルブタミド1日1.5g）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。

(2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。