

使用上の注意改訂のお知らせ

2012年1月

速効型インスリン分泌促進薬／食後過血糖改善薬配合剤

処方せん医薬品

グルベス®配合錠

(一般名：ミチグリニドカルシウム水和物／ボグリボース配合錠)

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

この度、標記製品の「使用上の注意」について、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知及び自主改訂に基づく改訂を行いましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用につきましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

なお、改訂後の添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干日時を要する点をご了承くださいますようお願い申し上げます。

《グルベス®配合錠 ー使用上の注意ー (改訂部分)》

改訂後 (下線部改訂)	改訂前
1. 慎重投与 (3) 次に掲げる患者又は状態 2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすい。]	1. 慎重投与 (3) 次に掲げる患者又は状態 2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい。]
4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 腸閉塞 (頻度不明) : 腹部膨満、鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、 <u>持続する腹痛、嘔吐等の症状</u> 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。	4. 副作用 (1) 重大な副作用 3) 腸閉塞様の症状 (頻度不明) : 腹部膨満感、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわ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。

【改訂理由】

「慎重投与」

◇ 腸閉塞 (自主改訂)

従来、「使用上の注意」の「慎重投与」と「重大な副作用」の項において、「腸閉塞様の症状」について注意喚起を行ってまいりました。

この度、本剤の配合成分であるボグリボースの「使用上の注意」改訂に伴い、「腸閉塞」に記載を改めました。

「重大な副作用」

◇ 腸閉塞 (厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)

従来、「使用上の注意」の「慎重投与」と「重大な副作用」の項において、「腸閉塞様の症状」について注意喚起を行ってまいりました。

この度、本剤の配合成分であるボグリボースの「使用上の注意」改訂に伴い、「腸閉塞」に記載を改めました。あわせて具体的な症状について追記致しました。

－禁忌(次の患者には投与しないこと)－

- (1) 重症ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (2) 重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者 [インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 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]

－効能・効果－

2型糖尿病

ただし, ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (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, 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) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (3) 原則として, 既にミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg, 1日3回及びボグリボースとして1回0.2mg, 1日3回を併用し状態が安定している場合, あるいはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg, 1日3回又はボグリボースとして1回0.2mg, 1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合に, 本剤の使用を検討すること。
- (4) ミチグリニドカルシウム水和物の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず, 有効性及び安全性に関する成績は限られている。
- (5) 本剤投与中において, 本剤の投与がミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

－用法・用量－

通常, 成人には1回1錠 (ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして10mg/0.2mg) を1日3回毎食直前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

ミチグリニドカルシウム水和物は, 食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため, 本剤の投与は毎食直前 (5分以内) とすること。また, ミチグリニドカルシウム水和物は投与後速やかに薬効を発現するため, 食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており, 食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

－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) 肝機能障害のある患者 [肝臓はミチグリニドカルシウム水和物の主代謝臓器の1つであるため, 低血糖を起こすおそれがある。また, 肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化することおそれがある。重篤な肝硬変例で, 高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。]
- (2) 腎機能障害のある患者 [ミチグリニドカルシウム水和物は慢性腎不全患者において, 血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから, 低血糖を起こすおそれがある。また, 腎機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化することおそれがある。]
- (3) 次に掲げる患者又は状態
 - 1) 虚血性心疾患のある患者 [ミチグリニドカルシウム水和物の投与中に心筋梗塞を発症した患者が報告されている。(「副作用」の項参照)]
 - 2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすい。]

- 3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者 [ボグリボースの作用により病態が悪化することがある。]
- 4) ロエムヘルド症候群, 重度のヘルニア, 大腸の狭窄・潰瘍等の患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。]
- 5) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 6) 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。]
- 7) 栄養不良状態, 飢餓状態, 食事摂取量の不足又は衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 8) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 9) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]
- 10) 高齢者 [一般に高齢者では生理機能が低下している。(「高齢者への投与」の項参照)]
- (4) 他の糖尿病薬を投与中の患者 [低血糖が起こることがある。(「重大な副作用」の項参照)]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は, ときに低血糖症状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。低血糖症状が認められた場合には, ショ糖ではなくブドウ糖, 又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。なお, 患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。(「副作用」の項参照)
- (2) 本剤の適応においては, 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うこと。
- (3) ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースを使用している患者では, 投与の際の空腹時血糖が126mg/dL以上, 又は食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上を目安とする。
- (4) 本剤投与中は, 血糖を定期的に検査するとともに, 経過を十分に観察し, 本剤を2~3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には, より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に, ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの単独治療に切り替える必要がある場合や, 投与の必要がなくなる場合があり, 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, 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, 薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 本剤の配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物は, 速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり, スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性は確認されていないので, スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。
- (7) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立されていない (使用経験はない)。

3. 相互作用

ミチグリニドカルシウム水和物は主として, UGT1A9及び1A3によるグルクロン酸抱合化により代謝される。また, ボグリボースはヒト血漿中及び尿中に検出されていない。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 ピグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 α-グルコシダーゼ阻害剤 アルボース等 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 選択的DPP-4阻害剤 シタグリプチン酸塩水和物等 GLP-1アナログ製剤 リラグレルド (遺伝子組換え) 等	低血糖症状 (空腹感, あくび, 悪心, 無気力, だるさ等の初期症状から血圧上昇, 発汗, ふるえ, 顔面蒼白等の症状を経て意識消失, けいれん, 昏睡にいたる), 血糖降下作用が増強されることがあるので, 血糖モニター, その他患者の状態を十分に観察し, 必要に応じて中止を考慮すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には, 特に浮腫の発現に注意すること。	・左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・機序は不明であるが, ミチグリニドカルシウム水和物とチアゾリジン系薬剤との併用時に浮腫の発現が報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸製剤 アスピリン等 クロフィブラート等 サルファ剤 スルファメトキサゾール 等	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要に応じて中止を考慮すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	・左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・ミチグリニドカルシウム水和物の血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では影響しない。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等 モノアミン酸化酵素阻害剤 タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等 テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩 等 ワルファリン		左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
エピネフリン 副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン等 卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等 ニコチン酸 イソニアジド ピラジナミド フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等 フェニトイン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じて中止を考慮すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等 グアナチジン硫酸塩	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	左記薬剤との併用により血糖コントロールがむずかしくなるおそれがある。

4. 副作用

ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースが併用投与された総症例211例中、副作用が報告されたのは53例（25.1%）であった。その主なものは、低血糖症状（7.1%）、腹部膨満（3.3%）、しびれ感、腹痛、放屁増加、体重増加（いずれも1.4%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は総症例210例中36例（17.1%）に認められた。主なものは、γ-GTP上昇（3.3%）、ALT（GPT）上昇、LDH上昇（いずれも2.9%）、AST（GOT）上昇（2.4%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **心筋梗塞**（頻度不明）：心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、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) **低血糖**（頻度不明）：低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。
- 3) **腸閉塞**（頻度不明）：腹部膨満、鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する腹痛、嘔吐等の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。
- 4) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、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。

5) **意識障害**（頻度不明）：重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満
代謝		低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、眼のしょぼしょぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等）	
消化器	口内炎、嘔吐、胃痛、胃腸炎、腸管囊胞様気腫症、食欲亢進		口渇、胸やけ、嘔気、胃不快感、胃炎、胃潰瘍、腹部膨満、腹鳴、腹痛、放屁増加、下痢、軟便、便秘、空腹感、味覚異常、食欲不振
皮膚	発疹、痒痒、皮膚乾燥、光線過敏症		湿疹
筋骨格系	背部痛、筋肉痛、関節痛、下肢痙直		
精神神経系	眠気、不眠、ふらつき		頭痛、眩暈、しびれ感、緊張亢進
耳	耳痛		
肝臓			胆嚢ポリープ、総ビリルビン上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇
循環器	動悸、高血圧悪化		心拡大、心室性期外収縮、血圧上昇
呼吸器	咳、咽頭異和感、かぜ症候群		
腎臓・泌尿器	腎嚢胞、頻尿		尿蛋白、尿潜血、BUN 上昇
その他	脱力感、発汗、浮腫、脱毛、眼のしょぼしょぼ感、眼のかすみ、胸痛、右季肋部痛、貧血、血小板減少、顆粒球減少、血清アミラーゼ上昇、乳酸上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、CK 上昇、高カリウム血症、ビリルビン酸上昇、BNP 上昇		倦怠感、冷汗、ほてり、胸部不快感、四肢痛、体重増加、好酸球数増加、好中球数増加、トリグリセリド上昇、遊離脂肪酸上昇、尿酸上昇、カリウム上昇

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤の有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを低用量で使用する場合によっては、各単剤の併用を選択すること。

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。
[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物の死亡が認められている。]
- 2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。また、ボグリボースは動物実験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体

- 3 -

重の増加抑制が認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

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。〕