



福岡県医発第 34号(総)
平成15年 4月 4日

各医師会長 殿

福岡県医師会
会長 関 原 敬次郎



医薬品の使用上の注意の改訂等について
(ガチロフ錠100mg)

標記について、日本医師会より別添のとおり通知がありましたので送付致します。

つきましては、貴会会員への周知方につきましてご高配賜りますようお願い申し上げます。

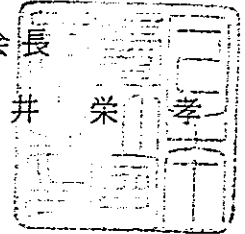
医 発 第 1168 号 (地 I 214)

平成 15 年 3 月 25 日

都道府県医師会長 殿

日本医師会 長

坪 井 栄 孝



医薬品の使用上の注意の改訂等について（ガチフロ錠 100mg）

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

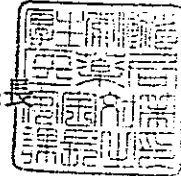
さて、ガチフロ錠 100mg による重篤な低血糖、高血糖症例の発生に関して、厚生労働省が杏林製薬株式会社に対し、使用上の注意の改訂、「緊急安全性情報」の作成並びに医療機関への配布を指示したことにつきましては、平成 15 年 3 月 7 日（地 I 202）の文書をもってご連絡申し上げたところでありますが、このたび、本会に対してもその周知方依頼がありましたので、その写しをお送りいたします。

つきましては、貴会管下会員への周知方につきましてご高配賜りますようお願い申し上げます。

医 薬 安 発 第 0307004 号
平成 1 5 年 3 月 7 日

(社) 日本医師会 会長 殿

厚生労働省医薬局安全対策課長



医薬品の使用上の注意の改訂等について

医薬品の安全対策については、日頃より種々ご尽力を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、今般、別添のとおり医薬品の使用上の注意を改訂し、緊急安全性情報を配布するよう杏林製薬株式会社に通知いたしましたので、貴会におかれましても会員への伝達等についてご配慮下さいますようお願いいたします。



医 薬 安 発 第 0307002 号

平 成 1 5 年 3 月 7 日

杏林製薬株式会社

代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬局安全対策課長

医薬品の使用上の注意の改訂等について

医薬品の使用上の注意事項については、各種情報、資料をもとに評価・検討を行い、整備を図っているところであります。

今般、ガチフロキサシン水和物について別紙に示すとおり使用上の注意の改訂を行うとともに、緊急安全性情報を配布し情報提供することが適当であると判断いたしました。

つきましては、貴社におかれましては、速やかに本内容に基づき必要な措置を講じられるようお願い申し上げます。なお、本件に関する措置内容については、平成元年10月2日薬安第161号安全課長通知「緊急安全性情報の配布等に関するガイドライン」に基づき緊急安全性情報配布（等）計画書を平成14年3月24日までに、緊急安全性情報配布（等）完了報告書を平成14年4月11日までに日本製薬団体連合会安全性委員会を通じご提出願います。

【医薬品名】 ガチフロキサシン水和物

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改め、緊急安全性情報を作成し、医療機関に配布するとともに、情報伝達を行うこと。
また、引き続き有害事象の発現状況の把握に努めること。

【警告】 の項を新たに設け、

「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。」

「これらの副作用は、特に糖尿病患者に多くみ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。」

「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。」

「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。」

を追記し、【禁忌】の項に

「糖尿病の患者〔低血糖、高血糖があらわれることがある。〕」

を追記し、【慎重投与】の項の

「糖尿病の患者〔低血糖、高血糖があらわれることがあることがあるので、血糖値に注意すること（「副作用」の項参照）。〕」

を削除し、【重要な基本的注意】の項を新たに設け、

「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。」

「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。」

を追記する。

〈参考〉企業報告

平成15年3月7日

(照会先)
医薬局安全対策課
池田(年)、稲生
TEL：内線 2755,2750

ガチフロ錠 100mg (ガチフロキサシン水和物) による重篤な低血糖、高血糖に係る
緊急安全性情報の発出について

1. 製品の概要

一般名：ガチフロキサシン水和物

販売名：ガチフロ錠 100mg (平成14年4月11日承認、平成14年6月販売開始)

薬効分類：合成抗菌剤

製薬企業：製造販売元：杏林製薬(株)、販売元：大日本製薬(株)

販売実績：約95億円 (平成15年2月末現在)

推定使用患者数：約420万人 (平成15年2月末現在)

2. 経緯

- (1) ガチフロキサシン水和物は、急性上気道感染症をはじめとする各科領域の感染症に適応を有する経口抗菌薬である。我が国では、平成14年6月から販売されている。海外においては、米国、ドイツをはじめ12ヶ国で販売されている。
- (2) 重篤な低血糖、高血糖については、海外における副作用として承認時より「重大な副作用」に記載し注意喚起していたところである。市販後において、重篤な低血糖、高血糖の症例が報告され、その多くが糖尿病患者であったことから、平成14年10月に、使用上の注意の「慎重投与」の項に「糖尿病患者」を記載して、医療関係者の注意を喚起しているところである。
- (3) しかしながら、その後も重篤な低血糖、高血糖が発現し、販売開始からこれまでに低血糖75例、高血糖14例が報告され、このうち糖尿病患者は低血糖で58例、高血糖で11例であったが、糖尿病でない患者においても発現していた。なお、低血糖、高血糖による死亡例は報告されていない。

- (4) 以上のことから、今般、改めて、使用上の注意を改訂するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等へ配布し、本副作用について医療関係者の注意を喚起するよう、杏林製薬株式会社に指示したところである。

3. 対応

(1) 厚生労働省

杏林製薬株式会社に対し、使用上の注意の改訂、「緊急安全性情報」の作成及び医療機関等への配布を指示した。

(2) 杏林製薬株式会社

- ① 「緊急安全性情報」を配布し、以下の使用上の注意の改訂内容を医療機関等に対して、速やかに伝達する。

② 使用上の注意の改訂内容

- ア) 糖尿病の患者には投与しないこと。(「禁忌」に追加他。)
- イ) 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。(「警告」を新設)
- ウ) 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。(「警告」を新設他)
- エ) 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。(「警告」を新設他)

- ③ 引き続き有害事象の発現状況の把握に努める。

【参考：製薬企業照会先】

杏林製薬株式会社 企画室

担当：宮木、小川

TEL 03-3293-3414

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」を裏面のとおりに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
TEL：03-3293-3412

大日本製薬株式会社
医薬情報部
TEL：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 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。 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、ジビラダモール、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($\times 10^4/\mu\text{L}$)		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($\times 10^4/\mu\text{L}$)		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:Ⅲ-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Ⅱ-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、塩酸クロロプロマジン、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[ペースメーカー植え込み後]、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:Ⅱ-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:Ⅱ-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、スピロノラクトン、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 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、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、塩酸エタンブートール)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。

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、スピロノラクトン

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($\times 10^4/\mu\text{L}$)	354	361	324	357	385	326	304
白血球数($/\mu\text{L}$)	4600	5400	4800	5000	4600	3800	6000
血小板数($\times 10^4/\mu\text{L}$)	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、次の点に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（類案）（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