

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。—

使用上の注意改訂のお知らせ

処方箋医薬品

速効型食後血糖降下剤

日本薬局方

ナテグリニド錠

スターシス[®]錠30mg

スターシス[®]錠90mg

注意－医師等の処方箋により使用すること

2015年 8 月
アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、添付文書の「使用上の注意」の一部を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂の概要】（自主改訂）

「相互作用（併用注意）」の項に「SGLT2阻害剤」を追記しました。

次頁に改訂内容があります。

3～5頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）			改訂前		
3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）			3.相互作用 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	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 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 等 α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース 等 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 ^{注)} DPP-4阻害剤 シタグリプチンリン酸塩 水和物 等 GLP-1受容体作動薬 リラグルチド 等 SGLT2阻害剤 <u>イプラグリフロジン</u> <u>L-プロリン</u> 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、血糖値モニター その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。	インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 等 α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース 等 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 ^{注)} DPP-4阻害剤 シタグリプチンリン酸塩 水和物 等 GLP-1受容体作動薬 リラグルチド 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、血糖値モニター その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
（他の項 省略：現行のとおり）			（他の項 省略）		
注)「重要な基本的注意」の項参照			注)「重要な基本的注意」の項参照		

【改訂理由】

糖尿病用薬である「SGLT2阻害剤（イプラグリフロジン L-プロリン等）」については、本剤と併用された場合に血糖降下作用の増強により低血糖が発現する可能性があることから追記しました。

この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 (DSU) 医薬品安全対策情報 No. 242 (2015年 8月発行予定)」に掲載されます。
 PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新添付文書並びにDSUが掲載されます。

流通在庫の都合により、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、ここにご案内します改訂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、最新添付文書は「アステラス製薬ホームページ Astellas Medical Net」(<https://med.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

【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、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)透析を必要とするような重篤な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〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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)

〈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、老年性糖代謝異常、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)糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際、空腹時血糖が120mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上の患者に限る。
- (3)食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140mg/dL以上を目安とする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は、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、本剤の投与は毎食前10分以内(食直前)とすること。また、本剤は投与後、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〔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。〕
- (2)腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。低用量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。〕
- (3)次に掲げる患者又は状態
 - 1)虚血性心疾患のある患者〔外国において本剤投与例に心筋虚血の悪化によると思われる心筋梗塞を発症した症例が報告されている。(「副作用」の項参照)〕
 - 2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 3)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。〕
 - 4)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〔低血糖を起こすおそれがある。〕

- 5)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 6)過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 7)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、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ウレア系薬剤と同じであり、スルホニルウレア系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニルウレア系薬剤とは併用しないこと。(「薬効薬理」の項参照)
- (2)本剤の服用後、低血糖及び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通常はショ糖を投与すること。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。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。
- (3)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カ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dL以下にコントロールできないなど)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。
- (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、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)肝機能障害の悪化があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6)本剤とピオグリタゾン塩酸塩1日45mgの併用における安全性は確立していない。(使用経験はほとんどない。)

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9で代謝される。
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	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、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース 等		
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 ^(注) 等		
DPP-4阻害剤 シタグリブチンリン酸塩水和物 等		
GLP-1受容体作動薬 リラグルチド 等		
SGLT2阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン 等		

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルドース還元酵素阻害剤 エパルレストアット	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、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	<i>in vitro</i> 試験結果から、エパルレストアットとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大で1.5倍に上昇する可能性が報告されている。
ピラゾロン系消炎剤 スルピリン水和物 等		血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制による。
サリチル酸製剤 アスピリン 等		血中蛋白との結合抑制、サリチル酸製剤の血糖降下作用による。
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、腎排泄抑制による。
ミコナゾール・フルコナゾール・ホスフルコナゾール		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制による。
プロベネシド		腎排泄抑制による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		肝代謝抑制による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール 等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
クロラムフェニコール		肝代謝抑制による。
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		肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。
タンパク同化ホルモン剤		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。
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		インスリン感受性促進による。
アドレナリン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン 等	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。併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	肝での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
ニコチン酸		肝でのブドウ糖の同化抑制による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
ピラジナミド	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。	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。
フェノチアジン系薬剤 クロロプロマジン 塩酸塩 等	併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離による。
利尿剤 チアジド系 クロルタリドン 等		血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。
フェニトイン		インスリン分泌を直接抑制する。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。

注)「重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

承認時まで実施された臨床試験の総症例883例中157例(17.8%)に、市販後の使用成績調査では4,142例中290例(7.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。(再審査結果通知：2009年3月)

以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖 (0.1～5%未満)：低血糖及び低血糖症状(空腹感、冷汗、めまい、ふらつき、動悸、脱力感、気分不良、ふるえ、意識消失等)があらわれることがある。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、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合はブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 肝機能障害、黄疸 (各0.1%未満)：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。
- 3) 心筋梗塞 (頻度不明)：外国において本剤投与例に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。
- 4) 突然死 (頻度不明)：外国において本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。

改訂後の「使用上の注意」(下線部 改訂箇所)

(2)その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝	乳酸上昇、ピルビン酸上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇		
消化器	嘔気、放屁増加、腹部膨満感、胃もたれ感、腹痛、便秘、下痢	嘔吐、軟便	舌炎、口内炎、口渇
過敏症 ^{注)}	発疹、そう痒感	蕁麻疹、多形紅斑	
肝臓	肝機能異常(γ-GTP上昇、LDH上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)		
腎臓	腎機能障害		
血液	貧血、白血球減少、血小板減少		
その他	頭痛、動悸、めまい、倦怠感、体重増加、浮腫(顔面、下肢等)	胸部圧迫感、味覚異常、眠気、頻尿、ほてり、熱感	勃起障害、筋痙攣、かすみ目

注)発現した場合には、投与を中止すること。

5.高齢者への投与

低用量(例えば1回量60mg)から投与を開始するとともに、血糖値に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦等：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。[本剤は動物実験で胎盤通過(ラット)、また、催奇形性作用(ウサギ)が認められている。]

(2)授乳婦：授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験(ラット)で母乳へ移行することが報告されている。]

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、更には穿孔を起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。]

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

ST036005Z01