

## 効能・効果、使用上の注意改訂のお知らせ

指定医薬品、処方せん医薬品

速効型食後血糖降下剤

**スターシス<sup>®</sup>錠30mg**

**スターシス<sup>®</sup>錠90mg**

(一般名：ナテグリニド)

注意—医師等の処方せんにより使用すること

2008年12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「効能・効果」と「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、新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

### 【概要】

#### I. 「効能・効果」の追加（医薬品製造販売承認事項一部変更承認による改訂）

「2型糖尿病における食後血糖推移の改善」に関して、「食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用」して十分な効果が得られない場合の効能・効果が追加されました。

#### II. 「使用上の注意」の改訂（自主改訂）

1. 「重要な基本的注意」の項に「ピオグリタゾン塩酸塩」との併用に関する記載を追記するとともに、「相互作用」の項の記載を整備しました。
2. 「副作用」の項の副作用発生状況の概要を適応追加の試験結果を含めた内容に変更しました。
3. 「その他の副作用」の項に「体重増加」を追記するとともに、「軟便、胃もたれ感、めまい、倦怠感、浮腫（顔面、下肢等）」の頻度を変更しました。
4. 「その他の注意」の項のインスリン抵抗性改善剤との併用に関する記載を削除しました。

次頁以降に改訂内容があります。

10～12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。

## I. 「効能・効果」の追加

### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p style="text-align: center;"><b>【効能・効果】</b></p> <p>2型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 食事療法・運動療法のみ</li><li>2. 食事療法・運動療法に加えて<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤を使用</li><li>3. 食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</li><li>4. <u>食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用</u></li></ol>	<p style="text-align: center;"><b>【効能・効果】</b></p> <p>2型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 食事療法・運動療法のみ</li><li>2. 食事療法・運動療法に加えて<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤を使用</li><li>3. 食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</li></ol>

### 【改訂理由】

本剤はアミノ酸誘導体からなる速効・短時間型のインスリン分泌促進作用を特長とする経口血糖降下剤であり、現在「2型糖尿病における食後血糖推移の改善」を目的に、単剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用またはビグアナイド系薬剤との併用により治療に用いられています。

このたびチアゾリジン系薬剤（ピオグリタゾン塩酸塩）との併用にて実施した国内臨床試験より、本療法の有効性ならびに安全性が確認されたことから、新たな効能・効果として追加承認を取得しました。

なお、チアゾリジン系薬剤（ピオグリタゾン塩酸塩）との併用療法の臨床試験でみられた副作用については、6～9頁の副作用一覧表をご参照ください。

## II. 「使用上の注意」の改訂

### 【改訂内容】

改訂後（下線部改訂）	改訂前												
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(5) (省略：現行のとおり)</p> <p><u>(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。)</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(5) (省略)</p>												
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="197 607 794 1160"> <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>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 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩<sup>(注)</sup></td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(他の項 省略：現行のとおり)</p> <p>注) 「重要な基本的注意」の項参照</p>	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 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 <sup>(注)</sup>	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。	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="853 607 1453 1160"> <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>インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 塩酸メトホルミン 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 インスリン抵抗性改善剤<sup>(注)</sup> 塩酸ピオグリタゾン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(他の項 省略)</p> <p>注) 「その他の注意」の項参照。</p>	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 塩酸メトホルミン 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 インスリン抵抗性改善剤 <sup>(注)</sup> 塩酸ピオグリタゾン	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。
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 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 <sup>(注)</sup>	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。											
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 塩酸メトホルミン 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 インスリン抵抗性改善剤 <sup>(注)</sup> 塩酸ピオグリタゾン	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。											
<p>4. 副作用</p> <p>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(2002年6月時点)では、2,776例中204例(7.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。</p> <p>(効能・効果追加時：2008年12月)</p> <p>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。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>承認時まで実施された臨床試験の総症例643例中97例(15.1%)に、市販後の使用成績調査(2002年6月時点)では、2,776例中204例(7.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。</p> <p>(効能・効果追加時：2007年11月)</p> <p>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。</p>												

改訂後（下線部改訂）				改訂前（点線部削除）			
(2)その他の副作用				(2)その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気、放屁増加、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢、 <u>軟便</u>	<u>胃もたれ感</u> 、嘔吐	舌炎、口内炎、口渇	消化器	嘔気、放屁増加、腹部膨満感、胃もたれ感、腹痛、下痢、便秘	嘔吐、軟便	舌炎、口内炎、口渇
その他	<u>頭痛、動悸、めまい、倦怠感、体重増加、浮腫（顔面、下肢等）</u>	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	その他	頭痛、動悸	めまい、胸部圧迫感、味覚異常、眠気、浮腫（顔面、下肢等）、頻尿、ほてり、熱感、倦怠感	勃起障害、筋痙攣、かすみ目
(他の項 省略：現行のとおり)				(他の項 省略)			
(該当の項を削除)				<b>9. その他の注意</b> <u>インスリン抵抗性改善剤との併用については使用経験がない。なお、in vitro試験結果から、トログリタゾンとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大で1.7倍に上昇する可能性が報告されている。</u>			

#### 【改訂理由】

##### 1) 「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項

今回の臨床試験の実施にあたり、併用するピオグリタゾン塩酸塩の用量は1日15～45mgとしていましたが、実際に1日45mgを併用した症例は1例のみであり、使用経験が少なく安全性が確立していないため、その旨を「重要な基本的注意」の項に追記しました。また、ピオグリタゾン塩酸塩との併用に関する注意は、以前より「相互作用（併用注意）」の項にも記載していることから、注釈を追記して記載を整備しました。

##### 2) 「副作用」の項

「副作用」の項の冒頭に記載している副作用発生状況の概要について、今回実施したチアゾリジン系薬剤との併用療法の臨床試験結果を反映して、総症例数、副作用発現例数（頻度）を変更しました。

また、今回実施した臨床試験で「体重増加」が7例7件に認められたことから、「その他の副作用」の項に「体重増加」を追記しました。さらに、承認時および使用成績調査の副作用の合計に基づき、全ての副作用の頻度の見直しを行い、「その他の副作用」の項の「軟便、胃もたれ感、めまい、倦怠感、浮腫（顔面、下肢等）」の頻度を変更しました。

承認時まで実施された臨床試験および使用成績調査で認められた副作用については、6～9頁の副作用一覧表をご参照ください。

3) 「その他の注意」の項

インスリン抵抗性改善剤との併用については、今回の臨床試験によりピオグリタゾン塩酸塩との使用経験が得られたため「使用経験がない」旨の注意事項を削除しました。

また、本剤120mgとピオグリタゾン塩酸塩30mgを併用した薬物相互作用試験において、併用による本剤の薬物動態への影響はわずかであり薬力学的な影響は認められないことから、臨床的には問題ないものと考えられました。以上の結果から、併用による血中濃度上昇に関する注意事項も削除しました。

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 医薬品安全対策情報 No. 176 (2009年1月発行予定)」に掲載されます。

副作用一覧

時 期	承認時迄の 状況 ①	ビグアナイド 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ②	チアゾリジン 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ③	承認時迄の 合計 (①+②+③)	使用成績調査 (1999年6月 16日～2002年 6月30日)	承認時と 使用成績調査 の合計
調査施設数	87	26	49	162	562	724
調査症例数	506	137	240	883	2776	3659
副作用等の発現症例数	75	22	60	157	204	361
副作用等の発現件数	112	26	93	231	281	512
副作用等の発現症例率	14.82	16.06	25.00	17.78	7.35	9.87

時 期	承認時迄の 状況 ①	ビグアナイド 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ②	チアゾリジン 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ③	承認時迄の 合計 (①+②+③)	使用成績調査 (1999年6月 16日～2002年 6月30日)	承認時と 使用成績調査 の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）					
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.79)	1 (0.73)	1 (0.42)	6 (0.68)	10 (0.36)	16 (0.44)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
かぶれ	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
そう痒感	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	3 (0.11)	5 (0.14)
多形滲出性紅斑	0	0	0	0	2 (0.07)	2 (0.05)
鮮紅色丘疹	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
毛包炎	0	1 (0.73)	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
皮疹	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
発疹	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	4 (0.14)	5 (0.14)
中枢・末梢神経系障害	9 (1.78)	3 (2.19)	17 (7.08)	29 (3.28)	18 (0.65)	47 (1.28)
冷感〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
神経痛	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
頭部圧迫感〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
手足のしびれ(感)〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
全身しびれ(感)〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	1 (0.20)	1 (0.73)	0	2 (0.23)	0	2 (0.05)
眩暈	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
めまい	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
めまい〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	4 (0.79)	0	3 (1.25)	7 (0.79)	4 (0.14)	11 (0.30)
ふるえ〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	2 (0.40)	2 (1.46)	9 (3.75)	13 (1.47)	0	13 (0.36)
ふらつき(感)	0	0	0	0	3 (0.11)	3 (0.08)
ふらつき(感)〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	3 (0.59)	0	2 (0.83)	5 (0.57)	7 (0.25)	12 (0.33)
ふらふら(感)〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
自律神経系障害	18 (3.56)	3 (2.19)	18 (7.50)	39 (4.42)	12 (0.43)	51 (1.39)
空腹感〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	9 (1.78)	0	9 (3.75)	18 (2.04)	4 (0.14)	22 (0.60)
食欲増進〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
動悸〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	2 (0.40)	1 (0.73)	3 (1.25)	6 (0.68)	2 (0.07)	8 (0.22)
発汗〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	2 (0.40)	1 (0.73)	2 (0.83)	5 (0.57)	0	5 (0.14)
冷汗	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
冷汗〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	4 (0.79)	1 (0.73)	3 (1.25)	8 (0.91)	6 (0.22)	14 (0.38)
意識喪失〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
血管障害（心臓外）	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
結膜下出血	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
視覚障害	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
暗黒感〔低血糖症状〕 <sup>注)</sup>	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
その他の特殊感覚障害	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	2 (0.07)	3 (0.08)
苦味	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
味覚異常	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)

時 期	承認時迄の 状況 ①	ビグアナイド 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ②	チアゾリジン 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ③	承認時迄の 合計 (①+②+③)	使用成績調査 (1999年6月 16日～2002年 6月30日)	承認時と 使用成績調査 の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)					
精神障害	1 (0.20)	0	2 (0.83)	3 (0.34)	3 (0.11)	6 (0.16)
眠気	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
眠気 [低血糖症状] <sup>注)</sup>	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
浮遊感 [低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	2 (0.83)	2 (0.23)	0	2 (0.05)
いらいら感	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
消化管障害	20 (3.95)	7 (5.11)	12 (5.00)	39 (4.42)	28 (1.01)	67 (1.83)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
口内異常感	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
胃もたれ感	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
胃疼痛	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
むかつき	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
嘔気	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	6 (0.22)	7 (0.19)
悪心 [低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
嘔吐	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
下痢	3 (0.59)	1 (0.73)	0	4 (0.45)	4 (0.14)	8 (0.22)
軟便	2 (0.40)	0	1 (0.42)	3 (0.34)	1 (0.04)	4 (0.11)
胃膨満	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
胸やけ	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
食道炎	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
空腹感	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	2 (0.07)	4 (0.11)
食欲不振	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
慢性胃炎	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
胃炎	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
腹痛	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	0	2 (0.05)
上腹部痛	0	1 (0.73)	0	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
胃不快感	1 (0.20)	1 (0.73)	0	2 (0.23)	4 (0.14)	6 (0.16)
胃不快感 [低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
便秘	0	4 (2.92)	1 (0.42)	5 (0.57)	1 (0.04)	6 (0.16)
出血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
腹部膨満感	4 (0.79)	1 (0.73)	1 (0.42)	6 (0.68)	1 (0.04)	7 (0.19)
腹鳴	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
放屁増加	7 (1.38)	0	1 (0.42)	8 (0.91)	0	8 (0.22)
肝臓・胆管系障害	8 (1.58)	1 (0.73)	3 (1.25)	12 (1.36)	48 (1.73)	60 (1.64)
肝機能異常	0	1 (0.73)	0	1 (0.11)	19 (0.68)	20 (0.55)
肝機能障害	0	0	3 (1.25)	3 (0.34)	0	3 (0.08)
肝機能障害の増悪	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
肝障害	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
AST (GOT) 上昇	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	7 (0.25)	9 (0.25)
ALT (GPT) 上昇	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	10 (0.36)	12 (0.33)
γ-GTP上昇	6 (1.19)	0	0	6 (0.68)	12 (0.43)	18 (0.49)
胆石症	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
ビリルビン値上昇	0	0	0	0	3 (0.11)	3 (0.08)
胆管炎	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
代謝・栄養障害	17 (3.36)	8 (5.84)	12 (5.00)	37 (4.19)	53 (1.91)	90 (2.46)
Al-P上昇	0	0	0	0	7 (0.25)	7 (0.19)
LDH上昇	4 (0.79)	0	0	4 (0.45)	12 (0.43)	16 (0.44)

時 期	承認時迄の 状況 ①	ビグアナイド 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ②	チアゾリジン 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ③	承認時迄の 合計 (①+②+③)	使用成績調査 (1999年6月 16日～2002年 6月30日)	承認時と 使用成績調査 の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)					
CPK上昇	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
高カリウム血症	2 (0.40)	1 (0.73)	0	3 (0.34)	3 (0.11)	6 (0.16)
カリウム上昇 [血清]	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
高コレステロール血症	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
高尿酸血症	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	5 (0.18)	7 (0.19)
血中尿酸上昇	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (0.07)	2 (0.05)
低血糖	0	5 (3.65)	1 (0.42)	6 (0.68)	22 (0.79)	28 (0.77)
低血糖性反応 [低血糖症状] <sup>注)</sup>	1 (0.20)	0	3 (1.25)	4 (0.45)	1 (0.04)	5 (0.14)
低蛋白血症	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
浮腫	0	0	5 (2.08)	5 (0.57)	1 (0.04)	6 (0.16)
高乳酸血症	7 (1.38)	1 (0.73)	0	8 (0.91)	0	8 (0.22)
高ピルビン酸血症	4 (0.79)	0	0	4 (0.45)	2 (0.07)	6 (0.16)
トリグリセライド上昇	1 (0.20)	1 (0.73)	0	2 (0.23)	0	2 (0.05)
心・血管障害 (一般)	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
高血圧悪化	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
血圧上昇	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
狭心痛	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
心拍数・心リズム障害	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	5 (0.18)	6 (0.16)
右脚ブロック	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
動悸	0	0	0	0	5 (0.18)	5 (0.14)
不整脈	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
呼吸器系障害	0	0	0	0	4 (0.14)	4 (0.11)
血痰	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
息苦しい	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
咳嗽	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
かぜ症候群	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
赤血球障害	0	0	0	0	10 (0.36)	10 (0.27)
貧血	0	0	0	0	7 (0.25)	7 (0.19)
赤血球減少	0	0	0	0	2 (0.07)	2 (0.05)
ヘマトクリット値減少	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	3 (0.11)	3 (0.08)
白血球・網内系障害	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	13 (0.47)	15 (0.41)
好中球減少	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
白血球減少 (症)	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	6 (0.22)	7 (0.19)
白血球増多 (症)	0	0	0	0	7 (0.25)	7 (0.19)
リンパ球増多 (症)	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
血小板・出血凝血障害	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	3 (0.11)	4 (0.11)
血小板減少 (症)	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	3 (0.11)	4 (0.11)
泌尿器系障害	3 (0.59)	1 (0.73)	1 (0.42)	5 (0.57)	14 (0.50)	19 (0.52)
血中クレアチニン上昇	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	3 (0.11)	4 (0.11)
腎機能障害	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
腎不全悪化	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
腎機能障害の増悪	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
蛋白尿	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	2 (0.07)	3 (0.08)
尿路感染	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)



時 期	承認時迄の 状況 ①	ビグアナイド 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ②	チアゾリジン 系薬剤との 併用療法の 臨床試験 ③	承認時迄の 合計 (①+②+③)	使用成績調査 (1999年6月 16日～2002年 6月30日)	承認時と 使用成績調査 の合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)					
BUN上昇	3 (0.59)	0	0	3 (0.34)	5 (0.18)	8 (0.22)
頻尿	0	1 (0.73)	0	1 (0.11)	1 (0.04)	2 (0.05)
新生物 (腫瘍)	0	0	2 (0.83)	2 (0.23)	1 (0.04)	3 (0.08)
胃癌	0	0	2 (0.83)	2 (0.23)	1 (0.04)	3 (0.08)
大腸癌	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
一般の全身障害	10 (1.98)	1 (0.73)	23 (9.58)	34 (3.85)	26 (0.94)	60 (1.64)
胸内不安感	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
胸部圧迫感	0	0	0	0	2 (0.07)	2 (0.05)
胸部圧迫感[低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
胸部不快感[低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
死亡	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
頭痛	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	3 (0.11)	4 (0.11)
頭痛[低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
頭部不快感	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
頭重 (感)	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	2 (0.07)	4 (0.11)
頭重(感)[低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
疼痛	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
背(部)痛	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
発汗	0	0	0	0	2 (0.07)	2 (0.05)
下肢不快感	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
気分不良	0	0	0	0	3 (0.11)	3 (0.08)
気分不良[低血糖症状] <sup>注)</sup>	2 (0.40)	0	1 (0.42)	3 (0.34)	3 (0.11)	6 (0.16)
倦怠 (感)	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)
倦怠(感)[低血糖症状] <sup>注)</sup>	1 (0.20)	0	2 (0.83)	3 (0.34)	0	3 (0.08)
全身倦怠(感)[低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	0	0	2 (0.07)	2 (0.05)
全身異和感[低血糖症状] <sup>注)</sup>	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
顔のほてり	0	0	0	0	2 (0.07)	2 (0.05)
顔面潮紅	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.03)
下肢浮腫	0	0	6 (2.50)	6 (0.68)	1 (0.04)	7 (0.19)
下腿浮腫	0	0	2 (0.83)	2 (0.23)	0	2 (0.05)
体重増加	0	0	7 (2.92)	7 (0.79)	0	7 (0.19)
脱力(感)[低血糖症状] <sup>注)</sup>	2 (0.40)	1 (0.73)	3 (1.25)	6 (0.68)	1 (0.04)	7 (0.19)
悪寒[低血糖症状] <sup>注)</sup>	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.03)
熱感	0	0	0	0	1 (0.04)	1 (0.03)

注) 副作用のうち、低血糖症状であると判断されたものについては、副作用名の後に [低血糖症状] を付し、低血糖症状と関連のないものと区別した。

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osis、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)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 ビッグアニド系薬剤 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 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸 塩 <sup>①</sup>	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。
アルドース還元酵素 阻害剤 エパルレストット		<i>in vitro</i> 試験結果から、エパルレスト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。

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
ピラゾロン系消炎剤 フェニルブタゾン 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 他患者の状態を十分 に観察し、必要であ れば減量する。	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。
$\beta$ -遮断剤 プロプラノロール 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 メスタノロン 等		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 ロン 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。
イソニアジド		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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピラジナミド	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。	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 クロルプロマジン 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。	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 エタクリン酸 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。
グアナチジン硫酸塩		投与初期で交感神経 終末ノルアドレナリ ン遊離のため、 $\beta$ 刺 激作用の糖新生、グ リコーゲン分解促進 で高血糖になるが、 以降カテコールアミ ン枯渇のため低血糖 となる。

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(2002年6月時点)では、2,776例中204例(7.4%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。

(効能・効果追加時：2008年12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(頻度不明)：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、 $\alpha$ -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(いずれも頻度不明)：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、腹痛、便秘、下痢、軟便	胃もたれ感、嘔吐	舌炎、口内炎、口渇
過敏症 <sup>注)</sup>	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。]