

## 添付文書改訂のお知らせ

選択的DPP-4阻害剤  
— 糖尿病用剤 —

2010年4月

処方せん医薬品 **グラクティブ<sup>®</sup>錠25mg**  
 処方せん医薬品 **グラクティブ<sup>®</sup>錠50mg**  
 処方せん医薬品 **グラクティブ<sup>®</sup>錠100mg**  
 《GLACTIV<sup>®</sup>》  
 シタグリプチンリン酸塩水和物錠

製造販売  
 **小野薬品工業株式会社**  
 お問い合わせ先：医薬情報部  
 電話 0120-626-190

この度、標記製品の「使用上の注意」及び「臨床成績」を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。  
 今後のご使用に関しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂内容（下線部分改訂）

改 訂	現 行															
2010年4月改訂 【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) 中等度腎機能障害のある患者 (2) 他の糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤）を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1)～(4)省略 (5) 本剤の使用にあたっては、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。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 (6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。 3. 相互作用 本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。 併用注意（併用に注意すること）	2009年12月改訂 【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) 中等度腎機能障害のある患者 (2) 他の糖尿病薬を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1)～(4)省略 (5) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。 (6) 本剤の使用にあたっては、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. 相互作用 本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。 併用注意（併用に注意すること）															
<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>糖尿病用薬 スルホニルウレア剤等</td> <td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。</td> <td>糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	糖尿病用薬 スルホニルウレア剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。	糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。	<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>ジゴキシン</td> <td>本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>糖尿病薬 スルホニルウレア剤等</td> <td>スルホニルウレア剤等との併用時には、特に低血糖症の発現に注意すること。</td> <td>スルホニルウレア剤等との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。	機序不明	糖尿病薬 スルホニルウレア剤等	スルホニルウレア剤等との併用時には、特に低血糖症の発現に注意すること。	スルホニルウレア剤等との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。	糖尿病用薬（特に、スルホニルウレア剤）との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。	機序不明														
糖尿病薬 スルホニルウレア剤等	スルホニルウレア剤等との併用時には、特に低血糖症の発現に注意すること。	スルホニルウレア剤等との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。														

改訂	現行							
<table border="1" data-bbox="177 185 770 383"> <tr> <td data-bbox="177 185 352 342">ジゴキシシ</td> <td data-bbox="352 185 619 342">本剤との併用によりジゴキシシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。</td> <td data-bbox="619 185 770 342">機序不明</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="177 342 770 383">以下、省略</td> </tr> </table> <p data-bbox="137 432 245 454">4. 副作用</p> <p data-bbox="137 495 312 517">(1) 重大な副作用</p> <p data-bbox="153 521 284 544">1)～2) 省略</p> <p data-bbox="153 548 268 571">3) 低血糖症</p> <p data-bbox="177 575 770 880">他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%）があらわれることがある。特に、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="384 938 515 960">〔臨床成績〕</p> <p data-bbox="137 978 344 1001">1. 単独療法（省略）</p> <p data-bbox="137 1019 770 1529">2. グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験 食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤（グリメピリド：146例、ピオグリタゾン：134例、メトホルミン：149例）で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にシタグリブチン50mg又はプラセボを1日1回、これらの基礎治療に加えて経口投与（朝食前）した。いずれの試験においても、シタグリブチンはHbA1c値を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表6の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg（増量時）の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時（長期投与例）における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時5.3%（7例/131例）、ピオグリタゾン併用時0.8%（1例/133例）、メトホルミン併用時0.7%（1例/145例）であった。また、これらの試験において52週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。</p> <p data-bbox="355 1565 547 1588">（以下、表6 省略）</p>	ジゴキシシ	本剤との併用によりジゴキシシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。	機序不明	以下、省略			<table border="1" data-bbox="863 185 1457 226"> <tr> <td data-bbox="863 185 1457 226">以下、省略</td> </tr> </table> <p data-bbox="820 432 928 454">4. 副作用</p> <p data-bbox="820 495 995 517">(1) 重大な副作用</p> <p data-bbox="836 521 967 544">1)～2) 省略</p> <p data-bbox="836 548 951 571">3) 低血糖症</p> <p data-bbox="836 575 1457 728">他の糖尿病薬との併用で低血糖症（2.1%）があらわれることがある。また、他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。</p> <p data-bbox="1066 938 1197 960">〔臨床成績〕</p> <p data-bbox="820 978 1027 1001">1. 単独療法（省略）</p> <p data-bbox="820 1019 1457 1503">2. グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験 食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤（グリメピリド：146例、ピオグリタゾン：134例、メトホルミン：149例）で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にシタグリブチン50mg又はプラセボを1日1回、これらの基礎治療に加えて経口投与（朝食前）した。いずれの試験においても、シタグリブチンはHbA1c値を初回測定時点の投与4週後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与12週時の結果は表6の通りであった。その後、シタグリブチン50mgあるいは100mg（増量時）の継続投与において、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52週までの併用投与時（長期投与例）における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%であった。また、これらの試験において52週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。</p> <p data-bbox="1037 1565 1228 1588">（以下、表6 省略）</p>	以下、省略
ジゴキシシ	本剤との併用によりジゴキシシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。	機序不明						
以下、省略								
以下、省略								

次頁へ続く

## 2. 改訂理由

このたび、2010年4月27日付 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知に基づき、〔使用上の注意〕を改訂致します。また、同時に〔使用上の注意〕の他の記載及び〔臨床成績〕を自主改訂致します。

### 《〔使用上の注意〕改訂理由》

#### ●2010年4月27日付 医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂

従来、スルホニルウレア剤を含む他の糖尿病薬を投与している患者に対し、注意喚起を行ってまいりました。しかし、製造販売承認日2009年10月16日～2010年4月19日までにシタグリブチンリン酸塩水和物投与による32例の重篤な低血糖症が報告され、多くの症例でスルホニルウレア剤が併用されていました。このため、特にスルホニルウレア剤との併用に関する注意喚起を「**慎重投与**」「**重要な基本的注意**」「**重大な副作用**」の項に追記しました。

シタグリブチンリン酸塩水和物とスルホニルウレア剤を併用する場合には、低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量をご検討の上、投与していただきますようお願い致します。また、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行っていただくようお願い致します。

#### 1. 慎重投与

糖尿病用薬として具体的に「特に、スルホニルウレア剤」を追記しました。

#### 2. 重要な基本的注意

慎重投与の項と合わせ、「特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。」を追記しました。

#### 4. 副作用 (1) 重大な副作用

スルホニルウレア剤との併用により重篤な低血糖症があらわれ、意識消失を来す例が報告されたことから、スルホニルウレア剤との併用についての注意喚起を追記しました。

#### ●自主改訂

#### 3. 相互作用〔併用注意〕

医薬食品局安全対策課長通知に基づく改訂に合わせて、記載を変更しました。

### 《〔使用上の注意〕以外の改訂理由》

#### ●自主改訂

〔臨床成績〕2. グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験

今回の改訂と合わせて、グリメピリド、ピオグリタゾン、又はメトホルミンとの併用試験における52週時の低血糖症の副作用発現率に症例数を追記しました。

尚、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を必要と致しますので、当分の間はここにご案内致しました改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

※次頁以降に重篤低血糖症ラインリスト、改訂部分及び使用上の注意の全文を記載しておりますのでご参照下さい。

## シタグリプチンリン酸塩水和物錠 重篤低血糖症例ラインリスト (32例)

製造販売承認以降 2010年4月19日まで

No.	性別 年齢	1日 投与量	併用糖尿病用薬				本剤使用前 用量変更	発現日 (開始～ 日目)	発現前 血糖値 (mg/dL)	発現時 血糖値 (mg/dL)	発現時 症状	本剤 処置	副作用治療	Cr値 (投与 直前値) (mg/dL)	副作用 転帰
			SU	BG	TZD	その他									
1	女性 50歳代	50mg	グリメピリド (1mg 1日2回)	メホルミン塩酸 塩 (250mg 1日3回)	—	—	—	開始 2日目	120 (食後4hr) HbA1c:8.0	40 (食後)	冷汗 動悸	中止	糖の補給および ブドウ糖静注	0.73	回復
2	女性 90歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日2回)	ブホルミン塩酸 塩 (50mg 1日3回)	—	—	ミグリトール 中止 (切り替え)	開始 2日目	230～300 (食後) HbA1c:6.8	42	意識障害 (JCS:10)	中止	ブドウ糖静注	0.82	回復
3	女性 80歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日2回)	—	ピオグリタゾン塩 酸塩 (30mg 1日1回)	—	—	開始 4日目	HbA1c:8.0	23	倦怠感 意識障害 (JCS:100)	中断	ブドウ糖持続点 滴	1.2 (発現時)	回復
4	女性 70歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日1回)	—	—	ボグリボース (0.2mg 1日3回)	—	開始 21日目	374 HbA1c:8.3	24	意識障害 (JCS:200)	中断	ブドウ糖静注	0.98	回復
5	女性 80歳代	50mg	グリメピリド (6mg)	—	ピオグリタゾン塩 酸塩 (15mg 1日1回)	—	—	開始 46日目	254 HbA1c:6.8	39	脱力 ふらつき 寒気	中断	ブドウ糖静注	0.62	回復
6	女性 70歳代	50mg	グリベンクラミド (1.25mg 1日2回)	—	ピオグリタゾン塩 酸塩 (15mg 1日1回)	—	—	開始 8日目	—	44	失語	中止	不明	—	回復
7	女性 80歳代	25mg	グリメピリド (1mg→0.5mg)	—	—	インスリン グラ ルギン(遺伝子組換 え)(14単位/日)	—	開始 2日目	HbA1c:8.1	42	—	継続	糖10g内服	—	回復
8	男性 60歳代	25mg	グリメピリド (2mg)	—	ピオグリタゾン塩 酸塩 (30mg)	ボグリボース (0.9mg)	—	開始 68日目	—	36	意識消失	中断	ブドウ糖静注	—	回復
9	女性 60歳代	50mg	グリメピリド (1mg 1日2回)	メホルミン塩酸 塩 (不明)	—	—	—	開始 5日目	—	27	昏睡	継続	不明	—	回復
10	男性 80歳代	50mg	グリメピリド (1mg 1日1回)	—	—	—	インスリン中止 (切り替え)	開始 6日目	—	20	—	中止	グルコース投与	—	後遺症
11	男性 70歳代	50mg	—	—	—	—	—	開始 49日目	—	25	意識障害 (JCS:10)	中止	50%ブドウ糖投 与	—	回復
12	女性 80歳代	50mg	グリメピリド (4mg 1日1回)	—	—	ボグリボース (0.3mg 1日2回)	—	開始 17日目	287 HbA1c:10.9	—	—	中止	ブドウ糖投与	—	軽快
13	女性 60歳代	50mg	グリメピリド (6mg 1日1回→ 1.5mg 1日1回)	メホルミン塩酸 塩 (250mg 1日1回)	—	—	—	開始 5日目	—	58	自覚症状 なし	中断	ブドウ糖静注	—	回復
14	女性 60歳代	50mg	—	—	—	—	ナテグリニド 中止 (切り替え)	開始 4日目	113 HbA1c:6.0	53	ふらふら する	中止	スポーツドリンク	—	回復
15	男性 60歳代	50mg	グリベンクラミド (2.5mg 1日2回)	—	—	—	—	開始 4日目	—	—	—	中止	不明(転院)	—	回復
16	男性 70歳代	50mg	グリメピリド (6mg 1日1回)	メホルミン塩酸 塩 (250mg 1日2回)	ピオグリタゾン塩 酸塩 (30mg 1日1回)	アカルボース (100mg 1日3回)	—	開始 5日目	224 HbA1c:6.7	30	ふらつき 言語障害	中止	ブドウ糖投与	—	回復
17	男性 90歳代	50mg	グリクラジド (40mg 1日3回)	—	—	—	ボグリボース 中止	開始 2日目	—	40	意識消失	中止	—	—	回復
18	男性 80歳代	25mg	—	—	—	—	グリメピリド 中止 (切り替え)	開始 10日目	—	28	意識消失 嘔声、微熱 胸部喘鳴	中止	50%ブドウ糖 20mL静注	0.63	回復
19	男性 不明	50mg	グリメピリド (3mg 1日2回)	—	—	—	インスリン中止 (切り替え)	開始 34日目	81 (食後30分) HbA1c:5.3	25	意識消失 物がゆがん で見えた	継続	—	—	回復
20	女性 80歳代	50mg	グリメピリド (1mg 1日3回)	—	—	ミグリトール (50mg 1日3回)	—	開始 約1か月 目	—	33	意識障害	中断	50%ブドウ糖20mL 静注後、5%ブドウ 糖持続点滴	—	回復
21	女性 60歳代	50mg	グリクラジド (120mg 1日1回)	メホルミン塩酸 塩 (750mg 1日1回)	—	—	—	開始 5日目	—	30	体がだるい と感じた	継続	—	—	回復
22	女性 70歳代	25mg	グリメピリド (1.5mg 1日→ 3mg 1日1回)	—	—	—	ボグリボース 中止	開始 77日目	123 HbA1c:5.7	40前後	意識 もうろう 昏睡	中止	ブドウ糖注射	1.5	回復

No.	性別 年齢	1日 投与量	併用糖尿病用薬				本剤使用前 用量変更	発現日 (開始～ 日目)	発現前 血糖値 (mg/dL)	発現時 血糖値 (mg/dL)	発現時 症状	本剤 処置	副作用治療	Cr値 (投与 直前値) (mg/dL)	副作用 転帰
			SU	BG	TZD	その他									
23	男性 60歳代	50mg	グリメピリド (2mg 1日2回)	—	—	—	—	開始 29日目	248	21 HbA1c: 6.8	生あくび	中断	20%ブドウ糖静注	—	不明
24	女性 70歳代	50mg	グリベンクラミド (不明)	—	—	—	—	—	—	20以下	意識障害	不明	ブドウ糖注射	—	不明
25	女性 80歳代	25mg	グリベンクラミド (2.5mg 1日1回)	メホルミン塩酸 塩 (50mg 1日3回)	—	—	グリベンクラ ミド減量	開始 9日目	146 HbA1c: 7.5-9	—	意識なし	中断	ブドウ糖等輸液、 保温等	—	回復
26	男性 60歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日2回)	—	—	アカルボース (100mg 1日3回)	—	開始 10日目	56	47	低血糖 症状	中止	ブドウ糖点滴	—	回復
27	男性 70歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日2回)	メホルミン塩酸 塩 (250mg 1日2回)	ピオグリタゾン塩 酸塩 (15mg 1日2回)	—	—	開始 6日目	—	42	—	中止	20%ブドウ糖 100mL静注	—	回復
28	女性 80歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日2回)	メホルミン塩酸 塩 (250mg 1日3回)	ピオグリタゾン塩 酸塩 (30mg 1日1回)	—	—	開始約 40日目	—	90 (ブドウ糖 内服後)	意識消失 ろれつが回 りにくくなる	中断	50%ブドウ糖静注	—	回復
29	男性 60歳代	100mg	グリメピリド (3mg 1日→ 1mg 1日2回) グリベンクラミド (7.5mg 1日→ 2.5mg 1日2回)	メホルミン塩酸 塩 (250mg 1日2回)	—	—	グリメピリド減 量 グリベンクラミ ド減量	開始 10日目	99 HbA1c: 6.9	50台	—	中止	50%ブドウ糖投与	—	不明
30	女性 80歳代	50mg	グリメピリド (3mg 1日1回)	—	—	—	—	開始 45日目	—	—	—	中止	—	—	回復
31	男性 70歳代	50mg	グリメピリド (2 mg)	—	—	—	—	開始 4日目	116	166 HbA1c: 9.2	気分不快 意識障害	中止	糖負荷	—	軽快
32	女性 60歳代	50mg	—	—	—	—	—	開始約 1ヵ月目	—	—	意識消失	継続	—	—	回復

# 改訂部分及び使用上の注意の全文(下線部分改訂)

2010年4月改訂

## 〔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) 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を投与すべきでない。〕
- (3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。〕
- (4) 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。〕

## 〔用法・用量〕

通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg/日1回まで増量することができる。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。

腎機能障害	クレアチンクリアランス(mL/分) 血清クレアチニン値(mg/dL)*	通常投与量	最大投与量
中等度	30 ≤ Ccr < 50 男性：1.5 < Cr ≤ 2.5 女性：1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回

\*：クレアチンクリアランスに概ね相当する値

## 〔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) 中等度腎機能障害のある患者
- (2) 他の糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤)を投与中の患者〔併用により低血糖症を起こすことがある。〕

### 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、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) 本剤の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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、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上、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) 本剤の使用にあたっては、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。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。
- (6) 腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。

### 3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。

#### 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
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。	糖尿病用薬(特に、スルホニルウレア剤)との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるので、適切な観察を行うこと。	機序不明
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、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。	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。
血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、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。	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。

### 4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、1,190例中96例(8.1%)の副作用が認められた。主なものは低血糖症17例(1.4%)、便秘12例(1.0%)等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は1,188例中49例(4.1%)に認められ、主なものはALT(GPT)増加18例/1,188例(1.5%)、AST(GOT)増加12例/1,188例(1.0%)、γ-GTP増加10例/1,188例(0.8%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー反応

アナフィラキシー反応（頻度不明\*）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) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明\*）があらわれることがあるので、このような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。

3) 低血糖症

他の糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時 5.3%、ピオグリタゾン併用時 0.8%、メトホルミン併用時 0.7%）があらわれることがある。特に、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような症状又は異常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。

	0.1～2%未満	頻度不明*
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	
眼障害	糖尿病性網膜症の悪化	
心臓障害	上室性期外収縮	
呼吸、胸郭及び縦隔障害		上気道感染、鼻咽頭炎
胃腸障害	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、鼓腸、胃炎、逆流性食道炎、胃不快感、口内炎	膣炎
皮膚及び皮下組織障害	発疹	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
全身障害	空腹、浮腫	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、白血球数増加、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加、CK (CPK) 増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中クレアチニン増加、低比重リポ蛋白増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

\*：海外において認められている。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調整を行うこと。

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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において、1,000mg/kg/日（臨床での最大投与量 100mg/日の約 100 倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効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。）

9. その他の注意

雌雄ラットに本剤 50、150 及び 500mg/kg/日 を 2 年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日 群の雄ラットにおいて肝臓腫及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量 100mg/日の約 58 倍の曝露量に相当する。

雌雄マウスに本剤 50、125、250 及び 500mg/kg/日 を 2 年間経口投与したがん原性試験では、本剤 500mg/kg/日（臨床での最大投与量 100mg/日の約 68 倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。