

—— 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

2016年11月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

日本イーライリリー株式会社

胆汁排泄型選択的DPP-4阻害剤
2型糖尿病治療剤，処方箋医薬品^{注)}

トラゼンタ[®]錠5mg

Trazenta[®] Tablets 5mg

(リナグリプチン製剤)

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は、弊社製品につきましてご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、トラゼンタ[®]錠 5mg の【使用上の注意】を厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課長通知（平成 28 年 11 月 22 日付）により改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後のご使用に際しまして、ご参照くださいますようお願い申し上げます。

謹言

改訂内容 (部 追加)

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 副作用 (中略、現行のとおり)</p> <p>(1) 重大な副作用 1) ～3) (略、現行のとおり)</p> <p>4) <u>類天疱瘡 (頻度不明) :</u> <u>類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、</u> <u>びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相</u> <u>談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこ</u> <u>と。</u></p>	<p>4. 副作用 (中略)</p> <p>(1) 重大な副作用 1) ～3) (略)</p>

改訂理由

本剤投与後に重篤な類天疱瘡を発現した症例が国内市販後に報告されているため、「重大な副作用」に追記し、注意喚起することといたしました。

P. 3 に類天疱瘡として報告された症例を掲載しましたので、ご参照ください。

P. 4～5 にトラゼンタ[®]錠 5mg の改訂後の【使用上の注意】全文を掲載しておりますので、併せてご参照ください。

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. 255」(2016 年 12 月上旬発行予定)に掲載されます。

また、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。

症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・40代	2型糖尿病 (高血圧, 脂質異常 症, 慢性腎 臓病, 糖尿 病網膜症)	5 mg 約 12 カ月間	類天疱瘡	<p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>投与 10 カ月後頃 水疱性類天疱瘡発現。 顔面, 前胸部, 下肢に緊満性水疱が出現。</p> <p>投与 11 カ月後頃 皮膚生検施行により, 水疱性類天疱瘡と診断。 所見: 表皮下に好酸球を含む水疱を認める。表皮下層に好酸球を混じた炎症細胞浸潤あり。 間接蛍光抗体法: 表皮基底膜 IgG C3: 陽性</p> <p>投与 12 カ月後頃 (投与中止日) プレドニゾロン 5mg/日, ミゾリビン 100 mg/日, ニコチン酸アミド 600 mg/日, ミノサイクリン塩酸塩 200 mg/日にて加療開始したが, 新生水疱の出現持続。 本剤の投与中止。</p> <p>中止 24 日後 皮膚科入院。 落屑, 水疱: 顔面, 体幹, 両下肢, 両大腿に有り。 発熱, 紅斑丘疹型皮疹, 多形紅斑型皮疹, 紅皮症, リンパ節腫脹, 浮腫, 丘疹, 紅疹: 無し。 糖尿病に対してはインスリン投与開始。</p> <p>中止 69 日後 皮膚症状の改善傾向を認め, 退院。</p> <p>中止 104 日後 プレドニゾロン 5mg/日にて加療継続。</p> <p>中止 153 日後 類天疱瘡 回復。</p>
臨床検査値				
		中止日	中止 63 日後	中止 104 日後
HbA1c (%)		8.1	—	7.1
WBC (cells/ μ L)		8900	—	7000
CRP (mg/dL)		0.30	—	—
IgG (mg/dL)		—	—	948
DLST		—	陰性	—
併用薬: オルメサルタンメドキシミル, エゼチミブ, ニフェジピン				

【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) 糖尿病性ケトアシドーシス、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を投与すべきでない。]
- (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。]

【効能・効果】

2型糖尿病

【用法・用量】

通常、成人にはリナグリプチンとして5mgを1日1回経口投与する。

【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) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者
[併用により低血糖のリスクが増加するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照)]
- (2) 次に掲げる患者又は状態
[低血糖を起こすおそれがある。]
1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
2) 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
3) 激しい筋肉運動
4) 過度のアルコール摂取者
- (3) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
[腸閉塞を起こすおそれがある。(「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又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。
[「慎重投与」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照]
- (2) 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。
- (3) 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。
- (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、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。
- (5) 投与の継続中に、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上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 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。
- (7) 本剤とインスリン製剤との併用についての有効性及び安全性は検討されていない。
- (8) 本剤とGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

本剤は主に糞中に未変化体のまま排泄される。尿中に排泄される割合は少量である(5%)。
[「薬物動態」の項参照]

【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： スルホニルアミド系薬剤 スルホニルウレア剤 ピグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤等	糖尿病用薬との併用時には、特に低血糖症状の発現に注意すること。 [「慎重投与」の項参照] 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おそれがある。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。 [「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照] インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること(外国人の高度の腎機能障害のある患者において、インスリン製剤と併用した場合、低血糖のリスクの増加が認められている)。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により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を投与すること。	糖尿病用薬との併用時には、本剤の血糖コントロール改善により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤： サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 リトナビル等	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更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。 [「薬物動態」の項参照]	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： アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン リファンピシン等	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。 [「薬物動態」の項参照]	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では、1170例中134例(11.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は低血糖症24例(2.1%)、便秘20例(1.7%)、鼓腸12例(1.0%)、腹部膨満7例(0.6%)等であった。

(1) 重大な副作用

1) 低血糖症(2.1%)：

本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。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。

[「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照]

2) 腸閉塞(頻度不明)：

腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の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。

[「慎重投与」の項参照]

3) 肝機能障害(頻度不明) :

AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害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するなど適切な処置を行うこと。

*4) 類天疱瘡(頻度不明) :

類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、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

	0.3%以上	頻度不明
過敏症		蕁麻疹、血管浮腫、気管支収縮
代謝及び栄養障害		高トリグリセリド血症、高脂血症
神経系障害	浮動性めまい	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	咳嗽
胃腸障害	腹部膨満、便秘、鼓腸、胃腸炎	膝炎、口内炎
皮膚及び皮下組織障害		発疹
全身障害及び投与局所様態	浮腫	
臨床検査	体重増加、酵素(血中アマラーゼ、リパーゼ)増加、肝酵素(AST(GOT)、ALT(GPT))上昇	

5. 高齢者への投与

高齢者への使用経験が少ないため、副作用発現に留意し、経過を十分観察しながら慎重に投与すること。

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治療上の有益性が危険性を上回ると判断された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。また、動物実験(ラット及びウサギ)で、胎児への移行が報告されている。]

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[動物実験(ラット)で、乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

(1) 症状

海外の臨床試験において、健康成人に600mg(通常の1日投与量の120倍)まで単回投与したところ、忍容性は良好であった。ヒトにおいて1回600mgを超える用量が投与された経験はない。

(2) 処置

過量投与が生じた場合は、一般的な対症療法(未吸収薬剤を消化管から除去するなど)を行い、臨床症状をモニタリングしながら、必要に応じて適切な処置を行うこと。

9. 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
日本ベ-リング-インゲルハム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

販売提携
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号