

緊急安全性情報

ノスカル[®](トログリタゾン) による重篤な肝障害について

本年3月の発売以降(推定使用患者数約15万人)に本剤との関連性を否定できない肝障害が13例(うち本剤との関連性を否定できない死亡例が3例)報告されています。

本剤の使用にあたっては、下記の点に十分ご注意ください。

また、肝障害例が認められた場合には、弊社医薬情報担当者にご連絡下さい。

1. 劇症肝炎等の重篤な肝障害が発現することがあるので、少なくとも1ヵ月に1回、肝機能検査を行うこと。
2. GOT、GPT値の上昇等肝機能検査値の異常、黄疸が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を講ずること。
3. 副作用として肝障害が発生する可能性があることをあらかじめ患者に説明するとともに、悪心・嘔吐、全身倦怠感、食欲不振、尿黄染等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者に注意を行うこと。

警告欄を新設し、禁忌及び使用上の注意を内面の通り改訂致しましたのであわせてご連絡致します。

お問い合わせ先 三共株式会社 医薬情報第一部
(電話 03-5255-7091)

警告、禁忌及び使用上の注意

警告欄を新設し、禁忌及び使用上の注意を下記の通り改訂致しました。なお、改訂理由は市販後の重篤な肝障害の症例に基づくものです。

[下線部：改訂箇所]

【警告】

- (1) 本剤投与により劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こり、早期に適切な処置を行わない場合、死亡等の重篤な転帰に至ることがあるので、少なくとも1ヵ月に1回、肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝機能検査値の異常、黄疸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) 副作用として肝障害が発生する可能性があることをあらかじめ患者に説明するとともに、悪心・嘔吐、全身倦怠感、食欲不振、尿黄染等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者に注意を行うこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡、インスリン依存型糖尿病の患者 [インスリンの適応である。]
- (2) 肝障害のある患者 [本剤の投与中に重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。また、本剤は主に肝臓で代謝されるため、本剤の血中濃度の上昇により、低血糖を起こすおそれがある。]
- (3) 重篤な腎機能障害のある患者
- (4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリンの適応である。]
- (5) 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者
- (6) 妊婦また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]

【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) 他の糖尿病用薬を投与中の患者 [「相互作用」の項参照]
- (2) 次に掲げる患者または状態
 - 1) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足または衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 2) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 3) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こす可能性があるため、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状およびその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること [「相互作用」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・尿糖陽性など、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。
- (3) 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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤を単独で使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限ること。本剤を単独で使用する場合は目安は肥満度(Body Mass Index: BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。
- (5) 食事療法・運動療法に加えて他の糖尿病用薬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。
- (6) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (7) 投与の継続中、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、体重の推移、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。
- (8) 臨床試験においては、浮腫、悪心・嘔吐などの副作用が女性に多く報告されている。女性に投与する場合注意すること。
- (9) 多嚢胞性卵巣症候群患者に本剤を投与した場合、排卵を回復させる可能性がある。

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
スルホニルウレア系血糖降下剤 グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド等 スルホニルアミド系血糖降下剤 グリブゾール	相加的に作用し、冷や汗、動悸、手のふるえ等の低血糖症状が起こることがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤又はこれらの薬剤を一時的に中止又は減量するなど慎重に投与すること。	血糖降下作用の増強
ビグアナイド系血糖降下剤 塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース インスリン製剤	相加的に作用し、冷や汗、動悸、手のふるえ等の低血糖症状が起こるおそれがあるので、このような症状があらわれた場合には、本剤又はこれらの薬剤を一時的に中止又は減量するなど慎重に投与すること。	血糖降下作用の増強
糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤(β-遮断剤、サリチル酸剤、MAO阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療薬、ワルファリン、フェニルブタゾン、クロラムフェニコール等)	本剤とこれらの薬剤及び糖尿病用薬を併用(3剤併用)する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の血糖降下作用への影響に十分注意すること。	血糖降下作用の増強

糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤(エビネフリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、利尿薬、抗結核薬等)	本剤とこれらの薬剤及び糖尿病用薬を併用(3剤併用)する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の血糖降下作用への影響に十分注意すること。	血糖降下作用の減弱
コレステラミン	本剤の血糖降下作用が著しく減弱されるおそれがあるので、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	コレステラミンによる吸収抑制
黄体・卵胞ホルモン配合剤(ノルエチステロン・エチニルエストラジオール)	本剤により、ノルエチステロン又はエチニルエストラジオールの作用が減弱するおそれがあるので、黄体・卵胞ホルモン配合剤と本剤を併用する場合には慎重に投与すること。	本剤によりノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの血漿中濃度が低下する。
テルフェナジン	本剤によりテルフェナジンの作用が減弱されるおそれがあるので、本剤と併用する場合には慎重に投与すること。	本剤によりテルフェナジン及びその活性代謝物の血漿中濃度が低下する。

4. 副作用(本項には頻度を算出できない副作用報告を含む。)

総症例1,204例中副作用が報告されたのは58例(4.82%)であった。その主なものは、悪心・嘔吐、下痢、腹部膨満感等の消化器症状(2.08%)等であった。

また、臨床検査値異常では、総症例1,204例中108例(8.97%)に認められた。その主なものは、LDH上昇1,084例中54件(4.98%)等であった。 [承認時]

(1) 重大な副作用

重篤な肝障害(頻度不明)：劇症肝炎等の重篤な肝障害(初期症状：悪心・嘔吐、全身倦怠感、食欲不振等)、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) その他の副作用

	副作用の頻度		
	頻度不明	1～5%未満	1%未満
消化器			悪心・嘔吐、腹部膨満感、下痢、腹痛、胃痛、胃重感、腹部違和感
肝臓 ^(注1)			GOT上昇、GPT上昇
血液 ^(注2)		貧血	白血球減少、血小板減少
過敏症 ^(注3)			発疹、蕁麻疹、痒痒感
腎臓			BUN上昇
その他		浮腫 ^(注4) 、LDH上昇	腫脹感 ^(注4) 、ふらつき、頭痛、頭重感

注1) 投与を中止し、適切な処置を行うこと(「警告」の項参照)。

注2) 血液検査を定期的(3カ月に1回程度)に行うこと。

注3) 投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注4) 休業あるいは減量すること。

5. 高齢者への投与

本剤は主として肝臓で代謝され、高齢者では肝機能が低下していることが多いため減量する(例えば1回100mgから投与を開始する)など、副作用の発現に注意して投与すること(「薬物動態」の項参照)。

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投与しないこと [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合は授乳を中止させること [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

B6C3F₁マウスにトログリタゾンを投与した試験(50・400・800mg/kg/日 104週間 経口)において、800mg/kg/日投与群の雌雄及び400mg/kg/日投与群の雌で、血管性腫瘍の発生頻度が対照群に比し有意に増加したとの報告がある。

(米国ワーナー・ランバート社)

緊急安全性情報

[症 例]

本剤の重篤な肝障害発現症例（死亡例）

No	1日投与量 (本剤投与期間)	肝機能検査値の推移				GOT、GPT、LDH(IU/L) 総ビリルビン(mg/dL)			
		投与前	投与 中止当日	投与中止 2日目	投与中止 11日目	投与中止 22日目	投与中止 26日目	投与中止 34日目	
1 50 歳代 男性	400mg (約3ヵ月間)	投与前	投与 中止当日	投与中止 2日目	投与中止 11日目	投与中止 22日目	投与中止 26日目	投与中止 34日目	
	GOT	19	899	689	322	165	69	85	
	GPT	23	1947	1501	470	197	89	85	
	LDH	341	984	479	305	295	246	333	
	総ビリルビン	—	8.25	9.6	13.9	16.5	15.6	21.2	
2 60 歳代 女性	400mg (約6ヵ月間)	投与前	投与 148日目	投与 161日目	投与 175日目	投与中止 1日目	投与中止 7日目	投与中止 11日目	
	GOT	17	984	127	146	131	114	40	
	GPT	24	1477	261	198	112	86	56	
	LDH	376	1348	503	571	594	573	589	
	総ビリルビン	0.85	2.78	3.41	5.88	16.43	20.0	22.6	
3 60 歳代 女性	400mg (約4ヵ月間)	投与前	投与中止 1日目	投与中止 3日目	投与中止 7日目	投与中止 35日目	投与中止 66日目	投与中止 80日目	
	GOT	34	1000	768	324	78	111	35	
	GPT	37	960	707	297	36	78	34	
	LDH	325	957	660	542	497	623	447	
	総ビリルビン	1.1	13.6	13.5	14.7	5.44	7.86	15.65	

[症例No.3の概要]

No	患 者		1日投与量 (本剤投与期間)	副 作 用	備 考
	年齢 性	使用理由		経 過 及 び 処 置	
3	60歳代 女性	糖尿病	400mg (約4ヵ月間)	<p>糖尿病治療のため本剤の投与開始。3ヵ月半経過後尿黄染、全身倦怠感出現。さらに黄疸が出現したため、入院。本剤投与中止後トランスアミナーゼ値は徐々に低下したがプロトロンビン値の改善はなく黄疸が遷延化したため、転院。肝萎縮、腹水、肝性脳症II度を認め、劇症肝炎（亜急性型）と診断、血漿交換等を実施。総ビリルビン、肝性脳症は改善したが、肝萎縮は進行し十分な肝予備能の改善はみられていない。</p> <p>その後、MRSA敗血症と原因の明らかでない無顆粒球症(74病日目)を合併し、肝予備能も急激に低下、DICも悪化の為84病日目に死亡した。剖検は施行されていない。</p>	企業報告
併用薬：アルファカルシドール					