

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

速効型インスリン分泌促進剤  
レパグリニド錠シュアポスト<sup>®</sup>錠0.25mg  
シュアポスト<sup>®</sup>錠0.5mg  
SUREPOST<sup>®</sup> Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠0.25mg：1錠中レパグリニド 0.25mg 錠0.5mg：1錠中レパグリニド 0.5mg
一般名	和名：レパグリニド 洋名：Repaglinide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年1月21日 薬価基準収載年月日：2011年3月11日 販売開始年月日：2011年5月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：住友ファーマ株式会社 提携：ノボ ノルディスクA/S
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	住友ファーマ株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療関係者向けサイト】 <a href="https://sumitomo-pharma.jp">https://sumitomo-pharma.jp</a>

本IFは2022年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	28
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	28
2. 薬理作用	28

<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>32</b>
1. 血中濃度の推移 .....	32
2. 薬物速度論的パラメータ .....	36
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	37
4. 吸収 .....	37
5. 分布 .....	37
6. 代謝 .....	38
7. 排泄 .....	39
8. トランスポーターに関する情報 .....	40
9. 透析等による除去率 .....	40
10. 特定の背景を有する患者 .....	40
11. その他 .....	41
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>42</b>
1. 警告内容とその理由 .....	42
2. 禁忌内容とその理由 .....	42
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	42
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	42
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	43
7. 相互作用 .....	44
8. 副作用 .....	47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	53
10. 過量投与 .....	53
11. 適用上の注意 .....	53
12. その他の注意 .....	54
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>55</b>
1. 薬理試験 .....	55
2. 毒性試験 .....	57
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>60</b>
1. 規制区分 .....	60
2. 有効期間 .....	60
3. 包装状態での貯法 .....	60
4. 取扱い上の注意 .....	60
5. 患者向け資材 .....	60
6. 同一成分・同効薬 .....	60
7. 国際誕生年月日 .....	60
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	60
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 .....	60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	60
11. 再審査期間 .....	60
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	60
13. 各種コード .....	61
14. 保険給付上の注意 .....	61
<b>XI. 文献</b> .....	<b>62</b>
1. 引用文献 .....	62

2. その他の参考文献 .....	63
<b>XII. 参考資料 .....</b>	<b>64</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	64
2. 海外における臨床支援情報 .....	64
<b>XIII. 備考 .....</b>	<b>66</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	66
2. その他の関連資料 .....	66

※本インタビューフォームでは、HbA1c 値は NGSP 値で表記した。

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レパグリニドは、Dr. Karl Thomae GmbH 社において、1985年に速効型インスリン分泌促進剤として見出された。海外ではNovo Nordisk社によって臨床試験が行われ、米国では1997年に、欧州では1998年に食事療法と運動療法で十分に血糖コントロールできない2型糖尿病を適応として承認され、2014年6月現在、世界主要国を含む100ヵ国以上で承認・販売されている。

国内では、ノボ ノルディスク ファーマ社（以下、ノボ社）により開発が開始され、2004年より当社が開発を引き継いだ。ノボ社が国内で実施した臨床試験に加え、当社では、食事療法・運動療法で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者、及び食事療法・運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（以下、 $\alpha$ -GI剤）にて血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に臨床試験を実施した。

その結果、2型糖尿病患者の食後血糖推移の改善に加え、HbA1c改善作用を有する薬剤として有効性及び安全性が確認され、2011年1月、「シュアポスト錠 0.25mg」、「シュアポスト錠 0.5mg」として承認を取得した。

また、食事療法・運動療法に加えてメトホルミン又はピオグリタゾンにて血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に臨床試験を実施し、2013年2月にビグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤との併用効能を取得した。

さらに、『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成22年7月9日付薬食審査発0709第1号）に基づき、DPP-4阻害剤併用長期投与試験を実施し、DPP-4阻害剤併用療法における長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、2014年11月に効能又は効果として「2型糖尿病」を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) 16週間の単剤投与\*1において、HbA1cが1.17%低下し、 $\alpha$ -GI剤\*2・ビグアナイド系薬剤\*3・チアゾリジン系薬剤\*4併用投与でも有意な改善効果を示した。（「V-5. 臨床成績」の項参照）
- (2) 単剤\*1及び $\alpha$ -GI剤\*2・ビグアナイド系薬剤\*3・チアゾリジン系薬剤併用\*4・DPP-4阻害剤\*5の長期投与において、食後高血糖及びHbA1c値を改善し、その効果が維持された。（「V-5-(4) 検証的試験」の項参照）
- (3) 胆汁排泄型の速効型インスリン分泌促進剤である。（「VII-7-(1) 排泄部位及び経路」及び「VI-2. 薬理作用」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、低血糖、肝機能障害、心筋梗塞が報告されている。（「VIII-8-(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

\*1 食事療法・運動療法を行っても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対する治療

\*2 食事療法・運動療法に加えて $\alpha$ -GI剤を服用しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対する治療

\*3 食事療法・運動療法に加えてメトホルミンを服用しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対する治療

\*4 食事療法・運動療法に加えてピオグリタゾンを服用しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対する治療

\*5 食事療法・運動療法に加えてDPP-4阻害剤を服用しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対する治療

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（「I-6.RMP」の項参照）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

シュアポスト錠 0.25mg

シュアポスト錠 0.5mg

#### (2) 洋名

SUREPOST Tablets

#### (3) 名称の由来

确实 (sure) に食後 (postprandial) の血糖を低下させる。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

レパグリニド (JAN)

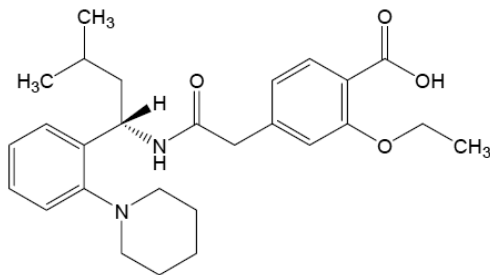
#### (2) 洋名 (命名法)

Repaglinide (JAN、INN)

#### (3) ステム

-glinide

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{27}H_{36}N_2O_4$

分子量 : 452.59

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(+)-(S)-2-エトキシ-4-[2-[3-メチル-1-(2-ピペリジノフェニル)ブチルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

(+)-(S)-2-Ethoxy-4-[2-[3-methyl-1-(2-piperidinophenyl)butylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : SMP-508、NN-623



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～灰白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

メタノール、ジクロロメタン及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

25°C/75%RH で 12 週間保存した結果、吸湿を認めなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解点）：約 134°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa1=3.9、pKa2=6.1（紫外可視吸光度測定法）

##### (6) 分配係数

水相の pH	分配係数 (log P <sub>app</sub> )
2	1.7
3	2.4
4	3.5
5	3.7
6	3.5
7	2.7
7.4	2.5
8	2.0
9	1.7
10	1.6

本薬の分配係数は pH3 以下及び pH7.4 以上については、各 pH の緩衝液と 1-オクタノールにおける濃度比の実測値から、pH4~7 については、計算により算出。

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度： $[\alpha]_D^{20} = 6.70 \pm 0.34^\circ$ （1g、メタノール、20mL、100mm）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### 試験項目

長期保存試験、加速試験：性状、純度試験、水分、含量

苛酷試験（温度、光）：性状、純度試験、含量

苛酷試験（湿度）：性状、純度試験、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	ファイバードラム (内装：ポリエチレン袋)	5年	安定であった	
加速試験	40℃、75%RH	ファイバードラム (内装：ポリエチレン袋)	6ヵ月	安定であった	
苛酷試験	温度	60℃	ガラス容器（密栓）	12週	12週で着色
	湿度	25℃、75%RH	開放容器	12週	安定であった
	光	キセノンランプ	ガラス容器（密栓）	17時間	安定であった

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

### 確認試験法

日局 紫外可視吸光度測定法

日局 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法又は ATR 法）

### 定量法

日局 液体クロマトグラフィー


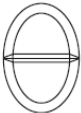



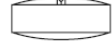
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

素錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	シュアポスト錠 0.25mg				シュアポスト錠 0.5mg		
色・剤形	淡赤色の割線入り素錠				白色の割線入り素錠		
外形	  				  		
大きさ	短径 (mm)	長径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約 5	約 7	約 2.3	約 95	約 6	約 2.5	約 95

#### (3) 識別コード

シュアポスト錠 0.25mg : DS232 [本体、PTP に記載]

シュアポスト錠 0.5mg : DS233 [本体、PTP に記載]

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	シュアポスト錠 0.25mg	シュアポスト錠 0.5mg
有効成分	1錠中レパグリニド 0.25mg	1錠中レパグリニド 0.5mg
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、メグルミン、グリセリン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、メグルミン、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目

長期保存試験、加速試験：性状、確認試験、溶出性、含量

苛酷試験：性状、溶出性、含量

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25°C、60%RH	両面アルミニウム PTP	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C、75%RH	両面アルミニウム PTP	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50°C	ガラス容器（密栓）	3 ヶ月	0.25mg 錠： 変化なし 0.5mg 錠： 1 ヶ月で性状（色）が わずかに変化
	温度 湿度	ガラス容器（開栓）におい て 25°C/75%RH で 1 週間 保存後、ガラス容器（密 栓）において 50°C で保存	ガラス容器 （開栓及び密栓）	3 ヶ月	0.25mg 錠： 2 ヶ月で含量が低下 0.5mg 錠： 1 ヶ月で性状（色）が わずかに変化 2 ヶ月で含量が低下
	光	キセノンランプ	シャーレ	120 万 lx・hr	変化なし

無包装状態での安定性（温度条件、光条件は上記苛酷試験結果を参照）

試験項目：性状、含量、硬度、溶出性

	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
湿度	30°C、75%RH	ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	1 日で硬度が低下*

\* 硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重未満

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局 溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈シュアポスト錠 0.25mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

210 錠 [21 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

〈シュアポスト錠 0.5mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

210 錠 [21 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP の材質：アルミニウム、ポリ塩化ビニル

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

4. 効能又は効果  
2 型糖尿病

### 2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意  
5.1 本剤の適用においては、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。  
5.2 本剤を投与する際は、空腹時血糖が 126mg/dL 以上、又は食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200mg/dL 以上を示す場合に限る。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量  
通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1mg まで増量することができる。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5-(3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意  
7.1 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、本剤の投与は毎食直前（10 分以内）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、食事の 30 分以上前の投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。  
7.2 重度の肝機能障害のある患者には低用量（1 回 0.125mg）から投与を開始するなど、慎重に投与すること。 [9.3.1 参照]

(解説)

- 7.1 健康成人を対象とした食事の影響試験において、食後投与では食直前（食事開始直前）投与と比較して  $C_{max}$  の低下及び  $T_{max}$  の延長が認められ、このときのインスリン値の最高値は、食直前投与では  $100.1 \pm 42.5 \mu\text{U/mL}$ 、食後投与では  $64.0 \pm 41.3 \mu\text{U/mL}$  となり、食後投与では食直前投与に比べて低値を示した。  
また、国内 2 型糖尿病患者対象とした臨床試験では、毎食直前（10 分以内）での有効性及び安全性が確認されている。  
なお、本剤を食直前に単回投与した場合、投与後 30～45 分でインスリン値が最高値に到達したことから、本剤を食事の 30 分以上前に服薬した場合には、食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

(評価資料)

	試験の略名	試験デザイン、対照の種類	対象
第1相試験	単回投与試験 (0.25~2mg)	単盲検、無作為割付、プラセボ対照	健康成人、男性
	単回投与試験 (3mg)	単盲検、無作為割付、プラセボ対照	健康成人、男性
	反復投与試験 (1日1回5日間)	単盲検、無作為割付、プラセボ対照	健康成人、男性
	反復投与試験 (1日3回1日間)	単盲検、無作為割付、プラセボ対照	健康成人、男性
	反復投与試験 (1日3回5日間)	単盲検、無作為割付、プラセボ対照	健康成人、男性
	食事の影響試験	非盲検、無作為割付、2期クロスオーバー	健康成人、男性

	試験の略名	試験デザイン、対照の種類	対象
第2相試験	単剤後期第2相試験	二重盲検、無作為割付、並行群間比較、プラセボ対照	2型糖尿病患者
	α-GI 剤併用前期第2相試験	無対照	2型糖尿病患者
	α-GI 剤併用後期第2相試験	二重盲検、無作為割付、並行群間比較、プラセボ対照	2型糖尿病患者
第3相試験	単剤実薬対照比較試験	二重盲検、無作為割付、並行群間比較、実薬対照	2型糖尿病患者
長期投与試験	単剤長期投与試験	漸増漸減法、無対照	2型糖尿病患者
	α-GI 剤併用長期投与試験	漸増漸減法、無対照	2型糖尿病患者
BA 試験	BA 試験	非盲検、無作為割付、2期クロスオーバー	健康成人、男性 (海外)
臨床薬理試験	PK/PD 試験 (1 mg/回)	無対照	2型糖尿病患者
	PK/PD 試験 (0.5 mg/回)	無対照	2型糖尿病患者
	高齢者 PK 試験	非盲検、並行群間比較	健康成人、健康高齢者、2型糖尿病高齢者 (海外)
	腎障害患者 PK 試験	非盲検、並行群間比較	2型糖尿病患者 (海外)
	肝障害患者 PK 試験	非盲検、並行群間比較	慢性肝疾患患者、健康成人 (海外)
	DDI 試験 (シメチジン)	非盲検、無作為割付、2期クロスオーバー	健康成人 (海外)
	DDI 試験 (ジゴキシン)	非盲検、無作為割付、2期クロスオーバー	健康成人、男性 (海外)
	DDI 試験 (テオフィリン)	非盲検、無作為割付、2期クロスオーバー	健康成人、男性 (海外)
	DDI 試験 (ワルファリン)	二重盲検、無作為割付、並行群間比較、プラセボ対照	健康成人、男性 (海外)
	DDI 試験 (ケトコナゾール)	非盲検、無作為割付、2期クロスオーバー	健康成人、男性 (海外)
	DDI 試験 (リファンピシン)	非盲検、無作為割付、2期クロスオーバー	健康成人、男性 (海外)
	DDI 試験 (経口避妊薬)	非盲検、無作為割付、3期クロスオーバー	健康成人、女性 (海外)
	DDI 試験 (シンバスタチン)	非盲検、無作為割付、3期クロスオーバー	健康成人、男性 (海外)

	試験の略名	試験デザイン、対照の種類	対象
	DDI 試験 (ニフェジピン)	非盲検、無作為割付、3 期クロスオーバー	健康成人 (海外)
BE 試験	0.25mg 錠と 0.5mg 錠の BE 試験	非盲検、層別無作為割付、2 期クロスオーバー	健康成人、男性

#### 効能追加時

	試験の略名	試験デザイン、対照の種類	対象
第 3 相試験	メトホルミン併用第 3 相試験	二重盲検、無作為割付、並行群間比較、プラセボ対照	2 型糖尿病患者
	ピオグリタゾン併用第 3 相試験	二重盲検、無作為割付、並行群間比較、プラセボ対照	2 型糖尿病患者
長期投与試験	メトホルミン併用長期投与試験	漸増漸減法、無対照	2 型糖尿病患者
	ピオグリタゾン併用長期投与試験	漸増漸減法、無対照	2 型糖尿病患者
	DPP-4 阻害剤併用長期投与試験	漸増漸減法、無対照	2 型糖尿病患者
臨床薬理試験	DDI 試験 (シタグリプチン)	非盲検、無作為割付、2 期クロスオーバー	健康成人、男性

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与試験<sup>1)</sup>

健康成人男性 (のべ 24 例) に本剤 0.25mg、0.5mg、1mg 及び 2mg 又はプラセボを食直前 (食事開始直前) に単回経口投与したとき、副作用として 1mg 群でねむけが 1 例 1 件、2mg 群でねむけが 2 例、のどの乾きが 1 例、空腹感が 1 例に 1 件ずつ発現した。いずれも低血糖によるものと考えられた。臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目において、臨床上問題となる事象は認められなかった。

### 2) 反復投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男性 12 例 (各用量 6 例) に本剤 1mg/回又は 2mg/回を食直前 (食事開始直前) に 1 日 3 回 5 日間反復投与したとき、本剤 1mg/回群では副作用の発現は認められなかった。2mg/回群では、4 例 18 件に低血糖症状の副作用が発現した。このうち、3 例 8 件は中等度であったが、糖分摂取後、症状は速やかに消失した。また、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目において、臨床上問題となる事象は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25~0.5mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1mg まで増量することができる。」である。



### (3) 用量反応探索試験

LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

#### $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ( $\alpha$ -GI 剤) 併用前期第 2 相試験<sup>3)</sup>

試験デザイン	無対照、非盲検、公比 2 で増量
対象	食事療法・運動療法に加え、 $\alpha$ -GI 剤を服用しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 63 例
主な選択基準	1) 観察期開始時 (-4 週) において、過去 8 週間以上にわたって食事療法・運動療法及び 1 回投与量が 0.2mg 又は 0.3mg のボグリボースの単独治療中で、ボグリボースの用法及び用量が一定であることを確認された患者 2) 観察期開始時 (-4 週) において、 $7.4\% \leq \text{HbA1c 値} \leq 9.4\%$ の患者 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 70 歳未満の患者 4) 外来患者
主な除外基準	1) 観察期開始時 (-4 週) において、8 週間以内にボグリボース以外の経口血糖降下剤、インスリン製剤、又は副腎皮質ステロイド剤 (内服、静脈内注射、筋肉内注射、関節内注射) が投与された患者 2) 重症ケトーシス (尿検査でケトン体が 2+ 以上)、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者 3) 1 型糖尿病患者 4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 5) 肝機能障害を有する患者: AST (GOT)、ALT (GPT) 又は ALP が基準値上限の 2.5 倍以上の患者 6) 腎機能障害を有する患者: クレアチニン値が 2mg/dL 以上の患者 7) 下記の心疾患のある患者 - 心不全 (NYHA 分類Ⅲ及びⅣ) - 不安定狭心症と診断された患者 - 観察期開始時 (-4 週) において、12 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者 8) 重度でコントロール不能な高血圧の患者 (収縮期血圧 $\geq 180\text{mmHg}$ 又は拡張期血圧 $\geq 110\text{mmHg}$ ) 9) アルコール常用者 (1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上) 10) 薬剤アレルギーの既往歴のある患者 11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者
試験方法	本剤 0.25、0.5、1mg/回を、1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に、8 週間経口投与した。
主要評価項目	1) 食後血糖値 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ 2) グリコアルブミン値 3) HbA1c 値
結果	<有効性> <u>食後血糖値 <math>\text{AUC}_{0-3\text{h}}</math></u> 最終評価時の食後血糖値 $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ の投与開始前値に対する変化量は、0.25mg/回群が $-190.8 \pm 113.9\text{mg} \cdot \text{h/dL}$ (点推定値 $\pm$ 標準偏差、以下同様、 $n=16$ )、0.5mg/回群が $-163.1 \pm 97.8\text{mg} \cdot \text{h/dL}$ ( $n=21$ )、1mg/回群が $-155.5 \pm 95.2\text{mg} \cdot \text{h/dL}$ ( $n=21$ ) であった。  <u>HbA1c 値</u> HbA1c 値の投与開始前値に対する変化量は、0.25mg/回群が $-0.98 \pm 0.41\%$ ( $n=19$ )、0.5mg/回群が $-1.15 \pm 0.47\%$ ( $n=21$ )、1mg/回群が $-1.34 \pm 0.48\%$ ( $n=22$ ) であった。  <安全性> 副作用発現頻度は 0.25mg/回群が 15.0% (3/20 例)、0.5mg/回群が 33.3% (7/21 例)、1mg/回群が 40.9% (9/22 例) であった。発現したすべての副作用の重症度は軽度又は中等度であった。 低血糖関連の副作用 (治験責任医師又は治験分担医師により低血糖症状に該当すると判定された副作用) は、0.25mg/回群では 5.0% (1/20 例)、0.5mg/回群では 19.0% (4/21 例)、1mg/回群では 22.7% (5/22 例) に認められた。昼食前や夕食前の発現が多く、食事や糖分の摂取によって回復した。 いずれの事象も軽度と判断され、重度の低血糖、遷延性の低血糖及び夜間低血糖は認められなかった。

#### (4) 検証的試験

いずれの試験でも LOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

##### 1) 有効性検証試験

###### ① 無作為化並行用量反応試験

###### 単剤後期第 2 相試験<sup>4)</sup>

試験デザイン	プラセボ対照、無作為割付、二重盲検、並行群間比較
対象	食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 147 例
主な選択基準	1) 投与開始前 8 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中の患者 2) 登録前の HbA1c 値が以下の a) 及び b) を満たす患者 a) 登録前直近の HbA1c 値 (X) が $6.9\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.4\%$ b) 登録前直近の HbA1c 値 (X) の測定日以前 4 週間以上 10 週間以内に測定された最新の HbA1c 値 (Y) 及び X と Y の間で測定されたすべての HbA1c 値の変動率 (該当する HbA1c 値の最大値を基準とする) が 10% 以内 3) 登録前直近の HbA1c 値測定日から 5 週間以内に治験薬投与開始が可能な患者 4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者 5) 外来患者
主な除外基準	1) 投与開始前 24 週間以内にインスリン製剤又はスルホニルウレア剤 (以下、SU 剤) が投与された患者 2) 投与開始前 12 週間以内に SU 剤以外の経口血糖降下剤又は副腎皮質ステロイド剤 (経口剤、注射剤及び坐剤) が投与された患者 3) 重症ケトーシス (尿検査でケトン体が 2+ 以上)、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者 4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 5) 登録前直近の AST (GOT)、ALT (GPT) 又は ALP が各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者 6) 腎機能障害を有する患者：登録前直近のクレアチニン値が 2mg/dL 以上の患者 7) 下記の心疾患のある患者 - 心不全 (NYHA 分類Ⅲ及びⅣ) - 不安定狭心症と診断された患者 - 登録時において、12 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者 8) 重度でコントロール不能な高血圧の患者 (収縮期血圧 $\geq 180\text{mmHg}$ 又は拡張期血圧 $\geq 110\text{mmHg}$ ) 9) アルコール常用者 (1 日平均ビール大瓶 2 本以上又は日本酒 2 合以上) 10) グリニド系薬剤及び SU 剤に対する薬剤アレルギーの既往歴のある患者、治験責任医師又は治験分担医師が除外すべきと判断した薬剤アレルギーの既往歴のある患者 11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者
試験方法	本剤 0.25、0.5、1mg/回又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に、12 週間経口投与した。0.5mg/回群では 1、2 週目は 0.25mg/回、3~12 週は 0.5mg/回を、1mg/回群では 1、2 週目は 0.25mg/回、3、4 週目は 0.5mg/回、5~12 週は 1mg/回を投与した。
主要評価項目	食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub>

結果

<有効性>

最終評価時の食後血糖値  $AUC_{0-3h}$  の投与開始前値に対する変化量は、プラセボ群が  $-19.4 \pm 79.1 \text{mg} \cdot \text{h/dL}$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様、 $n=35$ ) に対し、0.25mg/回群が  $-167.9 \pm 109.7 \text{mg} \cdot \text{h/dL}$  ( $n=35$ )、0.5mg/回群が  $-180.4 \pm 116.6 \text{mg} \cdot \text{h/dL}$  ( $n=34$ )、1mg/回群が  $-122.4 \pm 61.8 \text{mg} \cdot \text{h/dL}$  ( $n=33$ ) であった。

HbA1c 値の変化量は以下のとおりであった。

投与群	HbA1c 値 (%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ (n=36)	7.66 $\pm$ 0.74	7.50 $\pm$ 0.92	-0.16 $\pm$ 0.38 (-0.28, -0.03)
0.25mg/回 (n=37)	7.73 $\pm$ 0.72	6.65 $\pm$ 0.80	-1.08 $\pm$ 0.63 (-1.29, -0.87)
0.5mg/回 (n=36)	7.78 $\pm$ 0.80	6.44 $\pm$ 0.63	-1.34 $\pm$ 0.66 (-1.57, -1.12)
1mg/回 (n=37)	7.69 $\pm$ 0.66	6.62 $\pm$ 0.65	-1.06 $\pm$ 0.58 (-1.26, -0.87)

平均値  $\pm$  標準偏差 (95%信頼区間)

<安全性>

副作用発現頻度はプラセボ群で 16.7% (6/36 例)、0.25mg/回群が 28.9% (11/38 例)、0.5mg/回群が 35.1% (13/37 例)、1mg/回群が 37.8% (14/37 例) であった。

主な副作用 (発現頻度が 5%以上の副作用) は、0.25mg/回群で「低血糖症」が 10.5% (4/38 例)、「振戦」が 7.9% (3/38 例)、「倦怠感」が 5.3% (2/38 例)、0.5mg/回群で「低血糖症」が 18.9% (7/37 例)、「頭痛」が 5.4% (2/37 例)、1mg/回群で「低血糖症」が 21.6% (8/37 例)、「振戦」が 8.1% (3/37 例) であった。

低血糖関連の副作用 (治験責任医師又は治験分担医師により低血糖症状に該当すると判定された副作用) は、プラセボ群では 5.6% (2/36 例)、0.25mg/回群では 18.4% (7/38 例)、0.5mg/回群では 21.6% (8/37 例)、1mg/回群では 27.0% (10/37 例) に認められた。いずれの事象も重症度は軽度と判断され、食事あるいはブドウ糖の摂取で消失しており、重度の低血糖や遷延性の低血糖あるいは就寝中の低血糖は認められなかった。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ( $\alpha$ -GI 剤) 併用後期第 2 相試験<sup>5)</sup>

試験デザイン	プラセボ対照、無作為割付、二重盲検、並行群間比較
対象	食事療法・運動療法に加え、 $\alpha$ -GI 剤を服用しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 128 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与開始前 12 週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法で治療中、及び投与量が 0.6mg/日又は 0.9mg/日 (1 日 3 回) のボグリボースを一定の用法及び用量で継続投与中の患者</li> <li>2) 登録前の HbA1c 値が以下の a)及び b)を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 登録直近の HbA1c 値 (X) が <math>6.9\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.4\%</math></li> <li>b) 登録直近の HbA1c 値を X、X の測定日以前 4 週間以上 10 週間以内に測定された最新の HbA1c 値を Y としたとき、X、Y 及び X と Y の間で測定されたすべての HbA1c 値の変動率 [ (最大値-最小値) / 最大値 <math>\times</math> 100% ] が 10%以内</li> </ol> </li> <li>3) 登録前直近の HbA1c 測定日から 5 週間以内に治験薬投与開始が可能な患者</li> <li>4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者</li> <li>5) 外来患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与開始前 24 週間以内にインスリン製剤又は SU 剤が投与された患者</li> <li>2) 投与開始前 12 週間以内にボグリボース及び SU 剤以外の経口血糖降下剤又は副腎皮質ステロイド剤 (経口剤、注射剤及び坐剤) が投与された患者</li> <li>3) 重症ケトーシス (尿検査でケトン体が 2+以上)、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者</li> <li>4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者</li> </ol>

	<p>5) 肝機能障害を有する患者：登録直近の AST (GOT)、ALT (GPT) 又は ALP が各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者</p> <p>6) 腎機能障害を有する患者：登録直近のクレアチニン値が 2mg/dL 以上の患者</p> <p>7) 下記の心疾患のある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 心不全 (NYHA 分類Ⅲ及びⅣ)</li> <li>- 不安定狭心症と診断された患者</li> <li>- 登録時において 12 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者</li> </ul> <p>8) 重度でコントロール不能な高血圧の患者 (収縮期血圧<math>\geq</math>180mmHg 又は拡張期血圧<math>\geq</math>110mmHg)</p> <p>9) アルコール常用者 (1 日平均アルコール換算でビール大瓶 2 本以上)</p> <p>10) グリニド系薬剤及び SU 剤に対する薬剤アレルギーの既往歴のある患者、治験責任医師又は治験分担医師が除外すべきと判断した薬剤アレルギー既往歴のある患者</p> <p>11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者</p>																							
試験方法	<p>本剤 0.25、0.5、1mg/回又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に、12 週間経口投与した。0.5mg/回群では 1、2 週目は 0.25mg/回、3~12 週は 0.5mg/回を、1mg/回群では 1、2 週目は 0.25mg/回、3、4 週目は 0.5mg/回、5~12 週は 1mg/回を投与した。</p>																							
主要評価項目	<p>1) 食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub> 2) HbA1c 値</p>																							
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p><u>食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub></u></p> <p>最終評価時の食後血糖値 AUC<sub>0-3h</sub> の投与開始前値に対する変化量は、プラセボ群が <math>-3.4 \pm 84.0 \text{mg} \cdot \text{h/dL}</math> (平均値<math>\pm</math>標準偏差、以下同様、n=29) に対し、0.25mg/回群が <math>-130.5 \pm 70.1 \text{mg} \cdot \text{h/dL}</math> (n=30)、0.5mg/回群が <math>-168.0 \pm 93.6 \text{mg} \cdot \text{h/dL}</math> (n=29)、1mg/回群が <math>-178.4 \pm 64.6 \text{mg} \cdot \text{h/dL}</math> (n=29) であった。</p> <p><u>HbA1c 値</u></p> <p>HbA1c 値の投与開始前値に対する変化量は、プラセボ群が <math>0.18 \pm 0.61\%</math> (n=32) に対し、0.25mg/回群が <math>-1.00 \pm 0.50\%</math> (n=32)、0.5mg/回群が <math>-1.23 \pm 0.61\%</math> (n=32)、1mg/回群が <math>-1.30 \pm 0.69\%</math> (n=32) であった。</p> <table border="1" data-bbox="437 1178 1382 1554"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="3">HbA1c 値 (%)</th> </tr> <tr> <th>投与開始前</th> <th>最終評価時</th> <th>最終評価時における変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ (n=32)</td> <td>7.74<math>\pm</math>0.77</td> <td>7.92<math>\pm</math>1.07</td> <td>0.18<math>\pm</math>0.61 (-0.04, 0.40)</td> </tr> <tr> <td>0.25mg/回 (n=32)</td> <td>7.65<math>\pm</math>0.72</td> <td>6.65<math>\pm</math>0.74</td> <td>-1.00<math>\pm</math>0.50 (-1.18, -0.82)</td> </tr> <tr> <td>0.5mg/回 (n=32)</td> <td>7.75<math>\pm</math>0.82</td> <td>6.52<math>\pm</math>0.66</td> <td>-1.23<math>\pm</math>0.61 (-1.45, -1.00)</td> </tr> <tr> <td>1mg/回 (n=32)</td> <td>7.91<math>\pm</math>0.82</td> <td>6.61<math>\pm</math>1.14</td> <td>-1.30<math>\pm</math>0.69 (-1.54, -1.05)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">平均値<math>\pm</math>標準偏差 (95%信頼区間)</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用発現頻度はプラセボ群で 12.5% (4/32 例)、0.25mg/回群では 3.1% (1/32 例)、0.5mg/回群では 28.1% (9/32 例)、1mg/回群では 21.9% (7/32 例) であり、本剤投与群で認められた副作用はすべて軽度であった。</p> <p>主な副作用 (発現頻度が 5% 以上の副作用) は、0.5mg/回群で「低血糖症」が 15.6% (5/32 例)、「無力症」が 6.3% (2/32 例)、1mg/回群で「低血糖症」が 18.8% (6/32 例) であった。</p> <p>低血糖関連の副作用 (治験責任医師又は治験分担医師により低血糖症状に該当すると判定された副作用) は、プラセボ群で 0.0% (0/32 例)、0.25mg/回群で 3.1% (1/32 例)、0.5mg/回群で 25.0% (8/32 例)、1mg/回群で 18.8% (6/32 例) に認められ、0.5mg/回群と 1mg/回群で発現頻度が 0.25mg/回群に比べて高かった。いずれも軽度の事象と判断されており、重度の低血糖、遷延性の低血糖あるいは就寝中の低血糖は認められなかった。</p>	投与群	HbA1c 値 (%)			投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量	プラセボ (n=32)	7.74 $\pm$ 0.77	7.92 $\pm$ 1.07	0.18 $\pm$ 0.61 (-0.04, 0.40)	0.25mg/回 (n=32)	7.65 $\pm$ 0.72	6.65 $\pm$ 0.74	-1.00 $\pm$ 0.50 (-1.18, -0.82)	0.5mg/回 (n=32)	7.75 $\pm$ 0.82	6.52 $\pm$ 0.66	-1.23 $\pm$ 0.61 (-1.45, -1.00)	1mg/回 (n=32)	7.91 $\pm$ 0.82	6.61 $\pm$ 1.14	-1.30 $\pm$ 0.69 (-1.54, -1.05)
投与群	HbA1c 値 (%)																							
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量																					
プラセボ (n=32)	7.74 $\pm$ 0.77	7.92 $\pm$ 1.07	0.18 $\pm$ 0.61 (-0.04, 0.40)																					
0.25mg/回 (n=32)	7.65 $\pm$ 0.72	6.65 $\pm$ 0.74	-1.00 $\pm$ 0.50 (-1.18, -0.82)																					
0.5mg/回 (n=32)	7.75 $\pm$ 0.82	6.52 $\pm$ 0.66	-1.23 $\pm$ 0.61 (-1.45, -1.00)																					
1mg/回 (n=32)	7.91 $\pm$ 0.82	6.61 $\pm$ 1.14	-1.30 $\pm$ 0.69 (-1.54, -1.05)																					

②比較試験

単剤実薬対照比較試験<sup>6,7)</sup>

試験デザイン	多施設共同、実薬対照、無作為割付、二重盲検、並行群間比較
対象	食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 130例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与開始前8週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法で治療中の患者</li> <li>2) 登録前のHbA1c値が以下のa)及びb)を満たす患者             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 登録直近のHbA1c値(X)が<math>6.9\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.4\%</math></li> <li>b) 登録直近のHbA1c値をX、Xの測定日以前4週間以上10週間以内に測定された最新のHbA1c値をYとしたとき、X、Y及びXとYの間で測定されたすべてのHbA1c値の変動率<math>[(\text{最大値}-\text{最小値})/\text{最大値} \times 100\%]</math>が10%以内</li> </ol> </li> <li>3) 登録前直近の空腹時血糖値が120mg/dL以上、又は食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上の患者</li> <li>4) 登録前直近のHbA1c値測定日から5週間以内に治験薬投与開始が可能な患者</li> <li>5) 同意取得日の年齢が20歳以上の患者</li> <li>6) 外来患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与開始前24週間以内に以下の薬剤が投与された患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>- インスリン製剤</li> <li>- ナテグリニド</li> <li>- SU剤</li> </ul> </li> <li>2) 投与開始前12週間以内に以下の薬剤が投与された患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ナテグリニドとSU剤を除く経口血糖降下剤</li> <li>- 副腎皮質ステロイド剤(経口剤、坐剤及び注射剤)</li> </ul> </li> <li>3) 重症ケトosisの患者:登録直近の尿検査でケトン体が2+以上の患者、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者</li> <li>4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者</li> <li>5) 肝機能障害を有する患者:登録直近のAST(GOT)、ALT(GPT)又はALPが各測定機関の基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者</li> <li>6) 腎機能障害を有する患者:登録直近のクレアチニン値が2mg/dL以上の患者</li> <li>7) 下記の心疾患のある患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 心不全(NYHA分類Ⅲ及びⅣ)</li> <li>- 不安定狭心症と診断された患者</li> <li>- 登録時において、12ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者</li> </ul> </li> <li>8) 下記の糖尿病合併症を有する患者             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 糖尿病性増殖性網膜症及び前増殖性網膜症(ただし、治療を必要としない陳旧性増殖性網膜症を除く)</li> <li>- 重篤で治療を要する糖尿病性神経障害</li> </ul> </li> <li>9) 重度でコントロール不能な高血圧の患者:収縮期血圧<math>\geq 180\text{mmHg}</math>又は拡張期血圧<math>\geq 110\text{mmHg}</math></li> <li>10) アルコール常用者:1日平均アルコール換算でビール大瓶2本以上</li> <li>11) 悪性腫瘍のある患者</li> <li>12) グリニド系薬剤及びSU剤に対する薬剤アレルギーの既往歴のある患者、治験責任医師又は治験分担医師が除外すべきと判断した薬剤アレルギー既往歴のある患者</li> <li>13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者</li> </ol>
試験方法	本剤又はナテグリニドを1日3回毎食直前(食前10分以内)に16週間経口投与した。本剤群では1、2週目は0.25mg/回を、3~16週までは0.5mg/回を投与した。ナテグリニド群では1~16週まで90mg/回を投与した。
主要評価項目	HbA1c値
副次評価項目	食後血清インスリン値の変化量及び群間差

結果

<有効性>

主要評価項目：

**HbA1c 値**

最終評価時の HbA1c 値の投与開始前値に対する変化量は、本剤群及びナテグリニド群でそれぞれ $-1.17 \pm 0.62\%$ （平均値±標準偏差、以下同様）及び $-0.81 \pm 0.39\%$ であった。投与開始前値を共変量として最終評価時の HbA1c 値変化量の群間差を共分散分析した結果、群間差は $-0.30 \pm 0.08\%$ （最小二乗平均±標準誤差）となり、変化量は本剤群で有意に大きく（ $p < 0.001$ 、投与開始前値を共変量とした共分散分析）、ナテグリニド群に対する本剤群の優越性が検証された。

投与群	HbA1c 値 (%)			群間比較 † (本剤-ナテグリニド)	
	投与開始前 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	群間差 †	P 値
本剤 (n=64)	7.72±0.74	6.55±0.63	-1.17±0.62	-0.30±0.08 (-0.46, -0.15)	<0.001
ナテグリニド (n=66)	7.59±0.52	6.78±0.51	-0.81±0.39		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差 (95%信頼区間)

‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

副次評価項目：

**食後血清インスリン値の変化量及び群間差**

投与群	食後経過時間	食後血清インスリン値 (μU/mL)			群間比較 † (本剤-ナテグリニド)	
		投与開始前 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	群間差 †	P 値
本剤 (n=60)	30 分	20.50±19.48	29.18±17.59	8.68±9.09	-12.59±2.24 (-17.03, -8.14)	<0.001
ナテグリニド (n=61)		16.86±9.11	38.22±20.60	21.36±14.63		
本剤 (n=59)	1 時間	28.70±21.53	41.79±29.84	13.08±14.98	-1.06±2.45 (-5.91, 3.78)	0.665
ナテグリニド (n=61)		27.64±17.61	41.60±23.34	13.95±12.55		
本剤 (n=60)	2 時間	31.11±23.68	39.84±31.07	8.73±18.26	0.97±3.23 (-5.43, 7.37)	0.765
ナテグリニド (n=61)		30.94±20.73	38.70±24.03	7.76±17.16		
本剤 (n=60)	3 時間	23.16±19.04	29.07±23.02	5.91±12.10	5.36±2.16 (1.08, 9.65)	0.015
ナテグリニド (n=60)		22.00±18.09	22.65±17.90	0.65±11.70		

a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差 (95%信頼区間)

‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析

<安全性>

副作用発現頻度は、本剤群では 28.1% (18/64 例)、ナテグリニド群では 18.2% (12/66 例) であり、主な副作用（発現頻度が 5%以上）は本剤群で低血糖症 15.6% (10/64 例)、ナテグリニド群で 6.1% (4/66 例) であった。

低血糖関連の副作用（治験責任医師又は治験分担医師により低血糖症状に該当すると判定された副作用）は、本剤群で 17.2% (11/64 例)、ナテグリニド群で 6.1% (4/66 例) であった。

メトホルミン（ビグアナイド系薬剤）併用第3相試験<sup>8)</sup>

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為割付、二重盲検、並行群間比較
対象	食事療法・運動療法に加え、メトホルミン（1日量750mg～2250mg）で効果不十分な2型糖尿病患者128例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治験薬投与開始前12週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法で治療中の患者</li> <li>2) 一定用量のメトホルミン（750～2250mg/日）が治験薬投与開始前12週間以上にわたって投与された患者</li> <li>3) HbA1c値が以下のa)及びb)を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 本登録直近（X）：<math>6.9\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.4\%</math></li> <li>b) 本登録直近のHbA1c値をX、Xの測定日以前4週間以上10週間以内に測定された最新のHbA1c値をYとしたとき、X、Y並びにXとYの間で測定されたすべてのHbA1c値の変動率〔(最大値－最小値)/最大値×100%〕が10%以内</li> </ol> </li> <li>4) 観察期開始日から17週以内、かつ本登録直近のHbA1c値測定日から5週間以内に治験薬投与開始が可能な患者</li> <li>5) 同意取得日の年齢が20歳以上の患者</li> <li>6) 外来患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 以下の薬剤が投与された患者 治験薬投与開始前24週間以内：インスリン製剤、SU剤 治験薬投与開始前12週間以内：メトホルミンを除く経口血糖降下剤、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体作動薬、副腎皮質ステロイド剤（経口剤、坐剤及び注射剤）</li> <li>2) 以下の糖尿病合併症を有する患者 - 増殖糖尿病網膜症並びに前増殖糖尿病網膜症（ただし、治療を必要としない陳旧性の増殖糖尿病網膜症を除く） - 重篤な糖尿病神経障害</li> <li>3) アルコール常用者 - 1日平均アルコール換算でビール大瓶2本以上</li> <li>4) 以下の心疾患の患者 - 心不全（NYHA分類Ⅲ及びⅣ） - 不安定狭心症と診断された患者 - 12ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者</li> <li>5) 重度でコントロール不能な高血圧の患者</li> <li>6) 重度の肝機能障害を有する患者</li> <li>7) 中等度以上の腎機能障害を有する患者</li> <li>8) 重症ケトーシスの患者、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者</li> <li>9) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者</li> <li>10) 乳酸アシドーシスの既往歴のある患者</li> <li>11) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐などの胃腸障害のある患者</li> <li>12) 肺梗塞など肺機能に高度の障害のある患者、及びその他の低酸素血症を伴いやすい患者</li> <li>13) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者</li> <li>14) 悪性腫瘍のある患者</li> <li>15) グリニド系薬剤、SU剤、ビグアナイド系薬剤に対する薬剤アレルギーの既往歴のある患者、治験責任医師又は治験分担医師が除外すべきと判断した薬剤アレルギーの既往歴のある患者</li> <li>16) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者</li> <li>17) 本登録前（4週間以内）直近の検査にて以下の基準に該当する患者 - AST（GOT）、ALT（GPT）又はALP：各測定機関の基準値上限の2.5倍以上 - クレアチニン値：男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上 - 血圧：収縮期血圧<math>\geq 180\text{mmHg}</math>又は拡張期血圧<math>\geq 110\text{mmHg}</math></li> </ol>
試験方法	本剤又はプラセボを1日3回毎食直前（食前10分以内）に経口投与した。本剤投与群では併用期第1週及び第2週は0.25mg/回を、第3週から第16週までは0.5mg/回を投与した。

主要評価項目	HbA1c 値																					
結果	<p>&lt;有効性&gt;  治験薬投与開始前の HbA1c 値は、プラセボ群、0.5mg/回群でそれぞれ 7.52±0.87% (Mean ±SD、以下同様)、7.62±0.71% に対し、最終評価時ではそれぞれ 7.64±1.15%、6.64±0.66% であった。治験薬投与開始前値を共変量として最終評価時の HbA1c 値変化量の群間差を共分散分析した結果、最終評価時の HbA1c 値変化量はプラセボ群及び 0.5mg/回群でそれぞれ 0.13±0.63% 及び -0.98±0.72% であり、群間差は -1.07±0.13% (LS Mean±SE) となった。最終評価時の HbA1c 値変化量は 0.5mg/回群で有意に大きく (p&lt;0.001)、プラセボ群に対する 0.5mg/回群の優越性が検証された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="3">HbA1c 値 (%)</th> <th colspan="2">群間比較 † (本剤-プラセボ)</th> </tr> <tr> <th>投与開始前<sup>a)</sup></th> <th>最終評価時<sup>a)</sup></th> <th>変化量<sup>a)</sup></th> <th>群間差 †</th> <th>P 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 (n=92)</td> <td>7.62±0.71</td> <td>6.64±0.66</td> <td>-0.98±0.72</td> <td rowspan="2">-1.07±0.13 (-1.33, -0.82)</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ (n=36)</td> <td>7.52±0.87</td> <td>7.64±1.15</td> <td>0.13±0.63</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均値±標準偏差、† 最小二乗平均±標準誤差 (95%信頼区間)  ‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析</p> <p>&lt;安全性&gt;  副作用発現頻度は、プラセボ群では 5.6% (2/36 例)、0.5mg/回群では 20.2% (19/94 例) であった。0.5mg/回群の主な副作用 (発現頻度が 5% 以上) は低血糖症 11.7% (11/94 例)、空腹 7.4% (7/94 例) であり、その他は振戦 4.3% (4/94 例) であった。低血糖症はいずれも軽度で、低血糖症により投与中止した被験者はいなかった。</p>	投与群	HbA1c 値 (%)			群間比較 † (本剤-プラセボ)		投与開始前 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	群間差 †	P 値	本剤 (n=92)	7.62±0.71	6.64±0.66	-0.98±0.72	-1.07±0.13 (-1.33, -0.82)	<0.001	プラセボ (n=36)	7.52±0.87	7.64±1.15	0.13±0.63
投与群	HbA1c 値 (%)			群間比較 † (本剤-プラセボ)																		
	投与開始前 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	群間差 †	P 値																	
本剤 (n=92)	7.62±0.71	6.64±0.66	-0.98±0.72	-1.07±0.13 (-1.33, -0.82)	<0.001																	
プラセボ (n=36)	7.52±0.87	7.64±1.15	0.13±0.63																			

ピオグリタゾン (チアゾリジン系薬剤) 併用国内第 3 相試験<sup>9)</sup>

試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為割付、二重盲検、並行群間比較
対象	食事療法・運動療法に加え、ピオグリタゾンで効果不十分な 2 型糖尿病患者 133 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治験薬投与開始前 12 週間以上にわたって以下の a) 及び b) を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 一定の食事療法・運動療法で治療中 (運動療法は実施可能な患者のみ必須)</li> <li>b) ピオグリタゾンを一定の用法及び用量 (15mg/日、30mg/日又は 45mg/日を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与) で継続投与中</li> </ol> </li> <li>2) HbA1c 値が以下の a) 及び b) を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 登録直近 (X) : 6.9% ≤ HbA1c ≤ 9.4%</li> <li>b) 登録直近の HbA1c 値を X、X の測定日以前 4 週間以上 10 週間以内に測定された最新の HbA1c 値を Y としたとき、X、Y 並びに X と Y の間で測定されたすべての HbA1c 値の変動率 [ (最大値-最小値) / 最大値 × 100% ] が 10% 以内</li> </ol> </li> <li>3) 登録前直近の HbA1c 測定日から 5 週間以内に治験薬投与開始が可能な患者</li> <li>4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者</li> <li>5) 外来患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 以下の薬剤が投与された患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 治験薬投与開始前 24 週間以内：インスリン製剤、SU 剤</li> <li>- 治験薬投与開始前 12 週間以内：ピオグリタゾンを除く経口血糖降下剤、グルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) 受容体作動薬、副腎皮質ステロイド剤 (経口剤、坐剤及び注射剤)</li> </ul> </li> <li>2) 以下の糖尿病合併症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 増殖糖尿病網膜症並びに前増殖糖尿病網膜症 (ただし、治療を必要としない陳旧性の増殖糖尿病網膜症を除く)</li> <li>- 重篤な糖尿病神経障害</li> </ul> </li> <li>3) アルコール常用者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 日平均アルコール換算でビール大瓶 2 本以上</li> </ul> </li> <li>4) 以下の心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- NYHA 分類 II、III 及び IV</li> </ul> </li> <li>5) 以下の心疾患のある患者</li> </ol>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 不安定狭心症と診断された患者</li> <li>- 登録時の12ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者</li> <li>6) 重度でコントロール不能な高血圧の患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 登録前（4週以内）直近の収縮期血圧<math>\geq</math>180mmHg</li> <li>- 登録前（4週以内）直近の拡張期血圧<math>\geq</math>110mmHg</li> </ul> </li> <li>7) 肝機能障害を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 登録前（4週以内）直近のAST（GOT）、ALT（GPT）又はALP：各測定機関の基準値上限の2.5倍以上の患者</li> <li>- 肝硬変患者</li> </ul> </li> <li>8) 腎機能障害を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 登録前（4週以内）直近のクレアチニン値：2mg/dL以上の患者</li> </ul> </li> <li>9) 重症ケトosisの患者、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者</li> <li>10) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者</li> <li>11) 悪性腫瘍のある患者</li> <li>12) グリニド系薬剤、SU剤及びチアゾリジン系薬剤に対する薬剤アレルギーの既往歴のある患者、治験責任医師又は治験分担医師が除外すべきと判断した薬剤アレルギーの既往歴のある患者</li> <li>13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者</li> </ul>																					
試験方法	本剤又はプラセボを1日3回毎食直前（食前10分以内）に経口投与した。本剤投与群では第1週及び第2週は0.25mg/回を、第3週から第16週までは0.5mg/回を投与した。																					
主要評価項目	HbA1c値																					
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>治験薬投与開始前のHbA1c値は、プラセボ群、0.5mg/回群でそれぞれ7.52<math>\pm</math>0.69%（Mean<math>\pm</math>SD、以下同様）、7.45<math>\pm</math>0.73%に対し、最終評価時ではそれぞれ7.85<math>\pm</math>1.01%、6.53<math>\pm</math>0.52%であった。治験薬投与開始前値を共変量として最終評価時のHbA1c値変化量の群間差を共分散分析した結果、最終評価時のHbA1c値変化量はプラセボ群及び0.5mg/回群でそれぞれ0.32<math>\pm</math>0.60%及び-0.93<math>\pm</math>0.51%であり、群間差は-1.27<math>\pm</math>0.09%（LS Mean<math>\pm</math>SE）となった。最終評価時のHbA1c値変化量は0.5mg/回群で有意に大きく（p&lt;0.001）、プラセボ群に対する0.5mg/回群の優越性が検証された。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="3">HbA1c 値 (%)</th> <th colspan="2">群間比較 † (本剤-プラセボ)</th> </tr> <tr> <th>投与開始前<sup>a)</sup></th> <th>最終評価時<sup>a)</sup></th> <th>変化量<sup>a)</sup></th> <th>群間差 †</th> <th>P 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 (n=87)</td> <td>7.45<math>\pm</math>0.73</td> <td>6.53<math>\pm</math>0.52</td> <td>-0.93<math>\pm</math>0.51</td> <td rowspan="2">-1.27<math>\pm</math>0.09 (-1.45, -1.09)</td> <td rowspan="2">&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ (n=46)</td> <td>7.52<math>\pm</math>0.69</td> <td>7.85<math>\pm</math>1.01</td> <td>0.32<math>\pm</math>0.60</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均値<math>\pm</math>標準偏差、† 最小二乗平均<math>\pm</math>標準誤差（95%信頼区間） ‡ 投与開始前値を共変量とした共分散分析</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用発現頻度は、0.5mg/回群では23.9%（21/88例）、プラセボ群では17.4%（8/46例）であった。0.5mg/回群で主な副作用（発現頻度が5%以上）は低血糖症11.4%（10/88例）であり、その他は振戦4.5%（4/88例）、空腹3.4%（3/88例）及び倦怠感3.4%（3/88例）であった。低血糖症はいずれも軽度で、低血糖症により投与中止した被験者はいなかった。</p>	投与群	HbA1c 値 (%)			群間比較 † (本剤-プラセボ)		投与開始前 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	群間差 †	P 値	本剤 (n=87)	7.45 $\pm$ 0.73	6.53 $\pm$ 0.52	-0.93 $\pm$ 0.51	-1.27 $\pm$ 0.09 (-1.45, -1.09)	<0.001	プラセボ (n=46)	7.52 $\pm$ 0.69	7.85 $\pm$ 1.01	0.32 $\pm$ 0.60
投与群	HbA1c 値 (%)			群間比較 † (本剤-プラセボ)																		
	投与開始前 <sup>a)</sup>	最終評価時 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>a)</sup>	群間差 †	P 値																	
本剤 (n=87)	7.45 $\pm$ 0.73	6.53 $\pm$ 0.52	-0.93 $\pm$ 0.51	-1.27 $\pm$ 0.09 (-1.45, -1.09)	<0.001																	
プラセボ (n=46)	7.52 $\pm$ 0.69	7.85 $\pm$ 1.01	0.32 $\pm$ 0.60																			

## 2) 安全性試験

いずれの試験でもLOCF (Last observation carried forward) 法を適用した。

### 単剤長期投与試験<sup>10)</sup>

試験デザイン	無対照、漸増漸減法
対象	食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者 105例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与開始前8週間以上にわたって一定の食事療法・運動療法のみで治療中の患者</li> <li>2) 登録前のHbA1c値が以下のa)及びb)を満たす患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 登録直近のHbA1c値(X)が<math>6.9\% \leq \text{HbA1c} \leq 9.4\%</math></li> <li>b) 登録直近のHbA1c値をX、Xの測定日以前4週間以上10週間以内に測定された最新のHbA1c値をYとしたとき、X、Y及びXとYの間で測定されたすべてのHbA1c値の変動率〔(最大値-最小値)/最大値×100%〕が10%以内</li> </ol> </li> <li>3) 登録前直近のHbA1c値測定日から5週間以内に治験薬投与開始が可能な患者</li> <li>4) 同意取得日の年齢が20歳以上の患者</li> <li>5) 外来患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 投与開始前24週間以内にインスリン製剤又はSU剤が投与された患者</li> <li>2) 投与開始前12週間以内にSU剤を除く経口血糖降下剤又は副腎皮質ステロイド剤〔経口剤、坐剤及び注射剤(局所注射は除く)〕が投与された患者</li> <li>3) 重症ケトーシスの患者：登録直近の尿検査でケトン体が2+以上の患者、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者</li> <li>4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者</li> <li>5) 肝機能障害を有する患者：登録直近のAST(GOT)、ALT(GPT)又はALPが各測定機関の基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者</li> <li>6) 腎機能障害を有する患者：登録直近のクレアチニン値が2mg/dL以上の患者</li> <li>7) 下記の心疾患のある患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 心不全(NYHA分類Ⅲ及びⅣ)</li> <li>- 不安定狭心症と診断された患者</li> <li>- 登録時において、12ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者</li> </ul> </li> <li>8) 下記の糖尿病合併症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 糖尿病性増殖性網膜症及び前増殖性網膜症(ただし、治療を必要としない陳旧性増殖性網膜症を除く)</li> <li>- 重篤で治療を要する糖尿病性神経障害</li> </ul> </li> <li>9) 重度でコントロール不能な高血圧の患者：収縮期血圧<math>\geq 180\text{mmHg}</math>又は拡張期血圧<math>\geq 110\text{mmHg}</math></li> <li>10) アルコール常用者：1日平均アルコール換算でビール大瓶2本以上</li> <li>11) 悪性腫瘍のある患者</li> <li>12) グリニド系薬剤及びSU剤に対する薬剤アレルギーの既往歴のある患者、治験責任医師又は治験分担医師が除外すべきと判断した薬剤アレルギーの既往歴のある患者</li> <li>13) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者</li> </ol>
試験方法	本剤0.25mg/回、0.5mg/回又は1mg/回を1日3回毎食直前(食前10分以内)に経口投与した。1、2週目は、0.25mg/回を投与し、投与開始2週後の来院時に安全性に問題がないと判断された場合には、3週目以降は適宜0.5mg/回へ増量し、この用量を維持した。52週間の投与期間中は有効性及び安全性を考慮し、適宜増量、減量又は休薬することを可能とした。
主要評価項目	HbA1c値
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>HbA1c値は、投与開始前の<math>7.50 \pm 0.59\%</math>(平均値±標準偏差、以下同様、n=105)に対し最終評価時では<math>6.67 \pm 0.63\%</math>に低下し、変化量は<math>-0.84 \pm 0.55\%</math>であり、良好な血糖コントロールが維持された。更に、HbA1c値7.0%未満の割合は投与開始前17.1%(18/105例)に対し、最終評価時で73.3%(77/105例)に増加した。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用発現頻度は50.5%(53/105例)であり、主な副作用(発現頻度が5%以上)は低血</p>

	糖症 28.6% (30/105 例)、浮動性めまい 9.5% (10/105 例) であった。 低血糖関連の副作用 (治験責任医師又は治験担当医師が血糖値の低下が原因と考えられると判断した副作用) は 39.0% (41/105 例) であった。
--	---

α-グルコシダーゼ阻害剤 (α-GI 剤) 併用長期投与試験<sup>11)</sup>

試験デザイン	無対照、漸増漸減法
対象	食事療法・運動療法に加え、α-GI 剤を服用しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 109 例
主な選択基準	α-GI 剤併用後期第 2 相試験に参加し、投与 12 週目に実施することが規定された検査、観察及び評価等がなされた被験者のうち、継続投与を希望する被験者であらかじめ本治験に関して十分に説明を受け、本治験の目的、内容等を理解し、自由意思による同意を文書で得られた者。
主な除外基準	1) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者 2) 手術前の患者
試験方法	本剤 0.25mg/回、0.5mg/回又は 1mg/回を 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与した。1、2 週目は、0.25mg/回を投与し、安全性に問題がないと判断される場合には、3 週以降 0.5mg/回に増量し、この用量を維持した。ただし、α-GI 剤併用後期第 2 相試験の投与 12 週後検査での HbA1c 値が 5.8%未満の場合には、3 週以降に 0.25mg/回を維持することも可能とした。投与期間中は、有効性及び安全性を考慮し、本剤を増量、減量又は休薬した。 投与期間は、α-GI 剤併用後期第 2 相試験でプラセボ群であった被験者では 52 週間、実薬群であった被験者では 64 週間 (α-GI 剤併用後期第 2 相試験の 12 週間を含む) とした。
主要評価項目	食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub> 、HbA1c 値
結果	<有効性> 食後血糖値 AUC <sub>0-3h</sub> は、投与開始前の 674.4±118.1mg・h/dL (平均値±標準偏差、以下同様、n=109) に対し最終評価時では 543.6±106.6mg・h/dL に低下し、変化量は-130.8±99.2mg・h/dL であった。 HbA1c 値 (平均値±標準偏差) は、投与開始前の 7.78±0.80% (n=109) に対し最終評価時では 6.69±0.70%に低下し、変化量は-1.09±0.76%であり、良好な血糖コントロールが維持された。更に、HbA1c 値 7.0%未満の割合は投与開始前 11.0% (12/109 例) に対し、最終評価時で 67.9% (74/109 例) であった。  <安全性> 副作用発現頻度は、32.1% (35/109 例) であり、主な副作用 (発現頻度が 5%以上) は低血糖症 22.9% (25/109 例) であった。低血糖関連の副作用 (治験責任医師又は治験担当医師が血糖値の低下が原因と考えられると判断した副作用) は 25.7% (28/109 例) であった。

メトホルミン (ビグアナイド系薬剤) 併用長期投与試験<sup>12)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無対照、漸増漸減法
対象	食事療法・運動療法に加え、750~2250mg/日のメトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者 119 例 先行試験 (メトホルミン併用第 3 相試験) を完了した被験者のうち継続投与を希望した者を対象とした。
試験方法	本剤 0.25~1mg/回を 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与した。先行試験から起算して第 17 週及び第 18 週 (本治験移行後の第 1 週及び第 2 週に相当) は本剤 0.25mg/回を投与し、安全性に問題がないと判断される場合には第 19 週 (本治験移行後の第 3 週に相当) 以降は 0.5mg/回に増量した。32 週後 (本治験移行後の 16 週後に相当) 以降は 1mg/回まで増量可とした。投与期間中は、有効性及び安全性を考慮し、本剤を増量、減量又は休薬した。 投与期間は、先行試験でシュアポスト 0.5mg/回群であった被験者は 52 週間、プラセボ群であった被験者は 36 週間とした。
主要評価項目	HbA1c 値

結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>HbA1c 値は投与開始前の 7.63±0.82% (平均値±標準偏差、以下同様) に対し、最終評価時には 6.87±0.84% に低下し、変化量は -0.76±0.83% であり、良好な血糖コントロールが維持された。更に、HbA1c 値 7.0% 未満の割合は投与開始前 21.8% (26/119 例) に対し、最終評価時で 66.4% (79/119 例) であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用発現頻度は、27.5% (33/120 例) であり、主な副作用 (発現頻度が 5% 以上) は低血糖症 13.3% (16/120 例)、空腹 5.8% (7/120 例) であり、その他は振戦 3.3% (4/120 例) であった。</p> <p>低血糖症発現症例のうち、1 例は中等度と判断されたが、その他はいずれも軽度であった。</p> <p>ビグアナイド系薬剤の副作用として懸念される乳酸アシドーシスは発現しなかった。</p>
----	--

ピオグリタゾン (チアゾリジン系薬剤) 併用長期投与試験<sup>13)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無対照、漸増漸減法
対象	食事療法・運動療法に加え、ピオグリタゾンで効果不十分な 2 型糖尿病患者 117 例 先行試験 (ピオグリタゾン併用第 3 相試験) を完了した被験者のうち継続投与を希望した者を対象とした。
試験方法	本剤 0.25~1mg/回を 1 日 3 回毎食直前 (食前 10 分以内) に経口投与した。先行試験から起算して第 17 週及び第 18 週 (本治験移行後の第 1 週及び第 2 週に相当) は本剤を 0.25mg/回、安全性に問題がないと判断される場合には第 19 週 (本治験移行後の第 3 週に相当) 以降は 0.5mg/回に増量した。32 週後 (本治験移行後の 16 週後に相当) 以降は 1mg/回まで増量可とした。投与期間中は、有効性及び安全性を考慮し、本剤を増量、減量又は休薬した。 投与期間は、先行試験でシュアポスト 0.5mg/回群であった被験者は 52 週間、プラセボ群であった被験者は 36 週間とした。
主要評価項目	HbA1c 値
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>HbA1c 値は、投与開始前の 7.63±0.88% (平均値±標準偏差、以下同様) に対し、最終評価時には 6.66±0.57% に低下し、変化量は -0.97±0.70% であり、良好な血糖コントロールが維持された。更に、HbA1c 値 7.0% 未満の割合は投与開始前 23.9% (28/117 例) に対し、最終評価時で 68.4% (80/117 例) であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用発現頻度は、30.8% (36/117 例) であり、主な副作用 (発現頻度が 5% 以上) は低血糖症 7.7% (9/117 例)、振戦 6.0% (7/117 例)、浮動性めまい 5.1% (6/117 例) であった。</p>

DPP-4 阻害剤併用長期投与試験<sup>14)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無対照、漸増漸減法
対象	食事療法・運動療法に加え、シタグリプチンで効果不十分な 2 型糖尿病患者 100 例
主な選択基準	<p>1) 治験薬投与開始前 12 週間以上にわたって以下の a) 及び b) を満たす患者</p> <p>a) 一定の食事療法・運動療法で治療中 (運動療法は実施可能な患者のみ必須)</p> <p>b) シタグリプチンを一定の用法及び用量 (25 mg/日<sup>註</sup>)、又は 50~100 mg/日を 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与) で継続投与中</p> <p>注) 中等度の腎機能障害患者に限る。 [目安としてクレアチニン値 (Cr ; mg/dL) : 男性 1.5 &lt; Cr &lt; 2.0、女性 1.3 &lt; Cr &lt; 2.0]</p> <p>2) HbA1c 値が以下の a) 及び b) を満たす患者</p> <p>a) 登録直近 (X) : 6.9% ≤ HbA1c ≤ 9.4%</p> <p>b) 登録直近の HbA1c 値を X、X の測定日以前 4 週間以上 10 週間以内に測定された最新の HbA1c 値を Y としたとき、X、Y 並びに X と Y の間で測定されたすべての HbA1c 値の変動率 [(最大値-最小値)/最大値 × 100%] が 10% 以内。なお、変動率の計算は NGSP 値又は JDS 値のいずれでも可とするが、被験者ごとにいずれかに統一する。</p>

	<p>3)登録直近の HbA1c 値測定日から 5 週間以内に治験薬投与開始が可能な患者</p> <p>4)同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>5)外来患者</p> <p>6)本治験の目的、内容、予測される薬効・薬理作用及び危険性などについて十分説明を受け、理解が得られ、本人から自由意思による同意を文書で得られた患者</p>
主な除外基準	<p>登録前に下記のいずれかに該当した場合、本治験から除外した。</p> <p>1)以下の薬剤（配合剤を含む）が投与された患者  治験薬投与開始前 24 週間以内：インスリン製剤、SU 剤  治験薬投与開始前 12 週間以内：シタグリプチンを除く経口血糖降下剤、GLP-1 受容体作動薬、副腎皮質ステロイド剤〔経口剤、坐剤及び注射剤（局所注射を除く）〕</p> <p>2)以下の糖尿病合併症を有する患者  増殖糖尿病網膜症並びに前増殖糖尿病網膜症（ただし、治療を必要としない陳旧性の増殖糖尿病網膜症を除く）  重篤な糖尿病神経障害</p> <p>3)アルコール常用者  1 日平均アルコール換算でビール大瓶 2 本以上</p> <p>4)以下の心疾患のある患者  心不全（NYHA 分類 III 及び IV）  不安定狭心症と診断された患者  登録時の 12 ヶ月以内に心筋梗塞を発症した患者</p> <p>5)重度でコントロール不能な高血圧の患者  登録前（4 週以内）直近の収縮期血圧<math>\geq 180</math> mmHg  登録前（4 週以内）直近の拡張期血圧<math>\geq 110</math> mmHg</p> <p>6)血圧の管理が不十分と考えられる高血圧の患者  治験薬投与開始後すぐに薬物療法の変更が必要と見込まれる患者</p> <p>7)肝機能障害を有する患者  登録前（4 週以内）直近の AST、ALT、ALP：各測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上の患者</p> <p>8)腎機能障害を有する患者  登録前（4 週以内）直近のクレアチニン値：2.0 mg/dL 以上の患者</p> <p>9)重症ケトーシスの患者、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者</p> <p>10)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者</p> <p>11)悪性腫瘍のある患者</p> <p>12)グリニド系薬剤、SU 剤及び DPP-4 阻害剤に対する薬剤アレルギーの既往歴のある患者、治験責任医師又は治験分担医師が除外すべきと判断した薬剤アレルギーの既往歴のある患者</p> <p>13)妊婦、妊娠している可能性のある患者、適切な避妊手段を講じず妊娠する可能性のある患者及び授乳中の患者</p>
試験方法	<p>本剤 0.25～1mg/回を 1 日 3 回毎食直前（食前 10 分以内）に経口投与した。第 1 週及び第 2 週に本剤を 0.25mg/回、安全性に問題がないと判断される場合には第 3 週以降は 0.5mg/回に増量した。16 週後以降は 1mg/回まで増量可とした。投与期間中は、有効性及び安全性を考慮し、本剤を増量、減量又は休薬した。</p> <p>投与期間は、52 週間とした。</p>
主要評価項目	HbA1c 値
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>HbA1c 値は投与開始前の <math>7.43\pm 0.57\%</math>（平均値<math>\pm</math>標準偏差、以下同様）に対し、最終評価時には <math>6.93\pm 0.91\%</math>に低下し、最終評価時の変化量は <math>-0.50\pm 0.82\%</math>であり、良好な血糖コントロールが維持された。更に、HbA1c 値 7.0%未満の割合は投与開始前 23.0%（23/100 例）に対し、最終評価時で 58.0%（58/100 例）であった。</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>副作用発現頻度は、21.0%（21/100 例）であり、主な副作用（発現頻度が 5%以上）は低血糖症 5.0%（5/100 例）、振戦 5.0%（5/100 例）であった。「重大な低血糖症」の発現はな</p>

	く、いずれの低血糖症も被験者本人によるブドウ糖などの摂取等の対処により消失又は回復した。
--	--

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) 特定使用成績調査（長期）（終了）

目的	本剤の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
対象患者	本剤を新たに投与された2型糖尿病の患者
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 3553 例（目標症例数 3000 例）
調査期間 （観察期間）	2011 年 11 月～2018 年 3 月 （3 年間）
主な結果	安全性： 安全性評価対象症例 3484 例中 229 例に 276 件の副作用が発現し、副作用発現頻度は 6.57%（229/3484 例）であった。発現頻度が 1%以上の副作用は低血糖 3.73%（130 件）であった。また、長期使用時の安全性について生命表法を用いて検討した結果、長期使用で発現頻度の著しい増加は認められなかった。 有効性：有効性解析対象症例 2934 例の HbA1c 値は投与開始前の $7.69 \pm 1.44\%$ （平均 $\pm$ SD、以下同様）に対し、最終観察時には $7.05 \pm 1.20\%$ に低下し、最終観察時の変化量は $-0.64 \pm 1.46\%$ であった。変化量は投与開始 3 ヶ月後には $-0.74 \pm 1.28\%$ （2518 例）と低下がみられ、12 ヶ月後には $-0.74 \pm 1.30\%$ （2080 例）、24 ヶ月後には $-0.76 \pm 1.29\%$ （1600 例）、36 ヶ月後には $-0.75 \pm 1.26\%$ （1321 例）であった。

b) 特定使用成績調査（ビグアナイド系又はチアゾリジン系薬剤併用）（終了）

目的	製造販売後の使用実態下において、本剤とビグアナイド系（以下、BG 系）又はチアゾリジン系（以下、TZD 系）薬剤長期併用時の安全性及び有効性を検討する。
対象患者	BG 系又は TZD 系薬剤投与中に本剤を新たに投与された 2 型糖尿病の患者
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 1215 例（目標症例数 1000 例）
調査期間 （観察期間）	2013 年 11 月～2017 年 4 月 （12 ヶ月）
主な結果	安全性： 安全性評価対象症例 1181 例中 50 例に 59 件の副作用が発現し、副作用発現頻度は 4.23%（50/1181 例）であった。副作用別では低血糖 1.95%（23 件）が多かった。長期使用時の安全性について生命表法を用いて検討した結果、長期使用で著しい副作用発現頻度の増加は認められなかった。 併用薬別では、BG 系薬剤併用例 960 例中 46 例に 54 件の副作用を認め、副作用発現頻度は 4.79%（46/960 例）であった。低血糖は 2.29%（22 件）に発現した。TZD 系薬剤併用例では、328 例中 14 例に 18 件の副作用を認め、副作用発現頻度は 4.27%（14/323 例）であった。低血糖は 1.52%（5 件）に発現した。 有効性： 有効性解析対象症例 980 例の HbA1c 値は投与開始前の $7.81 \pm 1.23\%$ （平均 $\pm$ SD、以下同様）に対し、最終観察時には $7.14 \pm 1.02\%$ に低下し、最終観察時の変化量は $-0.67 \pm 1.17\%$ であった。変化量は投与開始 3 ヶ月後には $-0.70 \pm 1.02\%$ （827 例）、12 月後には $-0.71 \pm 1.11\%$ （701 例）であった。 併用薬別では、BG 系薬剤併用例（814 例）の HbA1c 値は投与開始前の $7.81 \pm 1.24\%$ に対し、最終観察時には $7.14 \pm 0.97\%$ に低下し、最終観察時の変化量は $-0.67 \pm 1.17\%$ であった。変化量は投与開始 3 ヶ月後には $-0.71 \pm 1.04\%$ （702 例）、

	12 ヶ月後には $-0.71 \pm 1.13\%$ (586 例) であった。TZD 系薬剤併用例 (249 例) の HbA1c 値は投与開始前の $7.76 \pm 1.14\%$ に対し、最終観察時には $7.12 \pm 1.10\%$ に低下し、最終観察時の変化量は $-0.65 \pm 1.19\%$ であった。変化量は投与開始 3 ヶ月後には $-0.67 \pm 0.95\%$ (196 例)、12 ヶ月後には $-0.70 \pm 0.98\%$ (180 例) であった。
--	--

c) 特定使用成績調査 (DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等併用) (終了)

目的	製造販売後の使用実態下において、本剤と DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等長期併用時の安全性及び有効性を検討する。
対象患者	DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等 ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤以外) に本剤を新たに投与された 2 型糖尿病の患者 (同日併用投与開始も可)
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 1115 例 (目標症例数 1000 例)
調査期間 (観察期間)	2015 年 5 月～2018 年 4 月 (12 ヶ月)
主な結果	<p>安全性：</p> <p>安全性評価対象症例 1094 例のうち、47 例に 58 件の副作用を認め、副作用発現頻度は 4.30% (47/1094 例) であった。発現頻度が 1%以上の副作用は低血糖 1.92% (21 例) であった。また、長期使用時の安全性について生命表法を用いて検討した結果、長期使用で副作用発現頻度の著しい増加は認められなかった。</p> <p>併用薬別では、DPP-4 阻害剤併用例 970 例中 41 例に 48 件の副作用を認め、副作用発現頻度は 4.23% (41/970 例) であった。低血糖は 1.96% (19 例) に発現した。インスリン製剤併用例では、191 例中 6 例に 11 件の副作用を認め、副作用発現頻度は 3.14% (6/191 例) であった。低血糖は 1.57% (3 例) に発現した。SGLT2 阻害剤併用例では、129 例中 2 例に 2 件の副作用を認め、副作用発現頻度は 1.55% (2/129 例) であった。悪心は 1.55% (2 例) に発現した。GLP-1 受容体作動薬併用例 26 例に副作用は認められなかった。</p> <p>有効性：</p> <p>有効性評価対象 974 例の HbA1c 値は投与開始前の <math>7.92 \pm 1.35\%</math> (平均 <math>\pm</math> SD、以下同様) に対し、最終観察時には <math>7.15 \pm 1.10\%</math> に低下し、最終観察時の変化量は <math>-0.77 \pm 1.37\%</math> であった。変化量は投与開始 3 ヶ月後には <math>-0.82 \pm 1.31\%</math> (837 例)、12 ヶ月後には <math>-0.81 \pm 1.30\%</math> (728 例) であった。</p> <p>併用薬別では、DPP-4 阻害剤併用例 (865 例) の HbA1c 値は投与開始前の <math>7.88 \pm 1.33\%</math> に対し、最終観察時には <math>7.11 \pm 1.09\%</math> に低下し、最終観察時の変化量は <math>-0.78 \pm 1.37\%</math> であった。変化量は投与開始 3 ヶ月後には <math>-0.83 \pm 1.31\%</math> (750 例)、12 ヶ月後には <math>-0.83 \pm 1.30\%</math> (652 例) であった。インスリン製剤併用例 (172 例) の HbA1c 値は投与開始前の <math>8.28 \pm 1.48\%</math> に対し、最終観察時には <math>7.40 \pm 1.05\%</math> に低下し、最終観察時の変化量は <math>-0.89 \pm 1.69\%</math> であった。変化量は投与開始 3 ヶ月後には <math>-0.91 \pm 1.67\%</math> (152 例)、12 ヶ月後には <math>-0.94 \pm 1.78\%</math> (138 例) であった。SGLT2 阻害剤併用例 (116 例) の HbA1c 値は投与開始前の <math>8.16 \pm 1.44\%</math> に対し、最終観察時には <math>7.37 \pm 1.07\%</math> に低下し、最終観察時の変化量は <math>-0.79 \pm 1.19\%</math> であった。変化量は投与開始 3 ヶ月後には <math>-0.79 \pm 1.10\%</math> (99 例)、12 ヶ月後には <math>-0.76 \pm 1.15\%</math> (90 例) であった。GLP-1 受容体作動薬併用例 (24 例) の HbA1c 値は投与開始前の <math>8.38 \pm 1.30\%</math> に対し、最終観察時には <math>7.98 \pm 1.39\%</math> に低下し、最終観察時の変化量は <math>-0.40 \pm 1.10\%</math> であった。</p>

d) インスリン製剤併用製造販売後臨床試験 (終了) <sup>53,54)</sup>

目的	食事療法・運動療法に加え、持効型インスリン製剤を使用しても血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とし、レパグリニドを持効型インスリン製剤併用下で投与したときの有効性及び安全性を評価する。
対象患者	2 型糖尿病
試験デザイン	本試験は、二重盲検治療期 (二重盲検期) 及び非盲検継続治療期 (継続治療期) から成る。二重盲検期は、多施設共同、プラセボ対照、ランダム化 (併用する血糖降下剤の種類を層とした層別割付け)、二重盲検、並行群間比較法で実施した。継続治療期は、多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減法で実施した。

症例数	収集症例数 117 例（予定症例数 100 例）																								
試験期間	2016 年 5 月～2017 年 12 月																								
用法・用量	二重盲検期：本剤（1 回 0.25～0.5mg）を 1 日 3 回毎食直前投与 継続治療期：本剤（1 回 0.25～1mg）を 1 日 3 回毎食直前投与																								
主な結果	<p>安全性： 試験期間全体の副作用発現頻度は 34.2%（39/114 例）であった。主な副作用（発現頻度が 5%以上）は低血糖症 21.9%（25/114 例）、血中ブドウ糖減少 7.0%（8/114 例）であった。</p> <p>有効性： プラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目である投与 12 週後の HbA1c 値の変化量及び群間差は以下のとおりであった。</p>																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="3">HbA1c 値 (%)</th> <th colspan="2">群間比較<sup>c)</sup> (本剤-プラセボ)</th> </tr> <tr> <th>投与開始前<sup>a)</sup></th> <th>投与 12 週後<sup>a)</sup></th> <th>変化量<sup>b), c)</sup></th> <th>群間差<sup>d)</sup></th> <th>P 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>8.24±0.89 (n=58)</td> <td>7.39±0.87 (n=57)</td> <td>-0.84±0.08</td> <td rowspan="2">-1.13 (-1.33, -0.93)</td> <td rowspan="2">&lt; 0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>8.11±0.82 (n=59)</td> <td>8.45±1.04 (n=56)</td> <td>0.30±0.07</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 平均値±標準偏差、b) 最小二乗平均±標準誤差、c) 投与群、評価時期、ベースラインの HbA1c 値、併用した血糖降下剤の種類及び投与群と評価時期の交互作用を共変量として、投与 12 週後の HbA1c 値の変化量の群間差（本剤群-プラセボ群）を MMRM 法で解析した。d) 最小二乗平均（95% 信頼区間）</p> <p>二重盲検期から引き続き本剤が投与された症例（58 例）の HbA1c 値（平均値±標準偏差）は、二重盲検期開始時の 8.24±0.89%に対し、52 週後では 7.75±1.04%に低下した。</p>					投与群	HbA1c 値 (%)			群間比較 <sup>c)</sup> (本剤-プラセボ)		投与開始前 <sup>a)</sup>	投与 12 週後 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b), c)</sup>	群間差 <sup>d)</sup>	P 値	本剤	8.24±0.89 (n=58)	7.39±0.87 (n=57)	-0.84±0.08	-1.13 (-1.33, -0.93)	< 0.0001	プラセボ	8.11±0.82 (n=59)	8.45±1.04 (n=56)
投与群	HbA1c 値 (%)			群間比較 <sup>c)</sup> (本剤-プラセボ)																					
	投与開始前 <sup>a)</sup>	投与 12 週後 <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b), c)</sup>	群間差 <sup>d)</sup>	P 値																				
本剤	8.24±0.89 (n=58)	7.39±0.87 (n=57)	-0.84±0.08	-1.13 (-1.33, -0.93)	< 0.0001																				
プラセボ	8.11±0.82 (n=59)	8.45±1.04 (n=56)	0.30±0.07																						

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

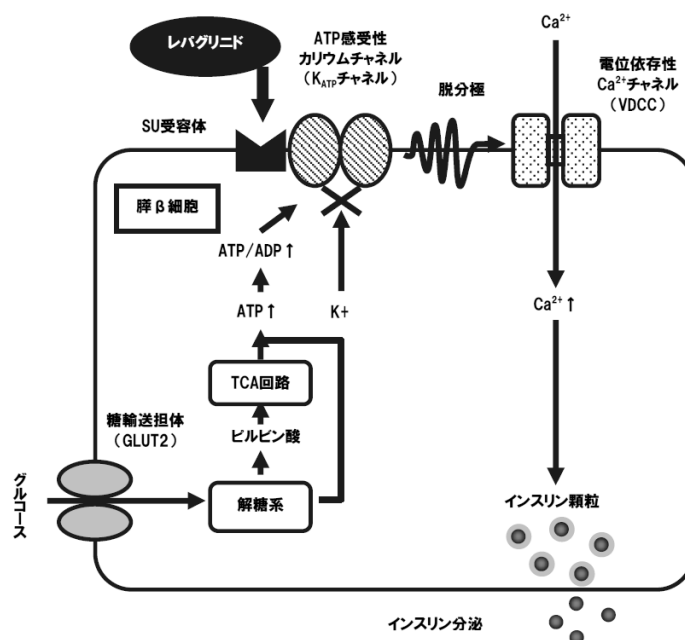
速効型インスリン分泌促進剤（ナテグリニド、ミチグリニド）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

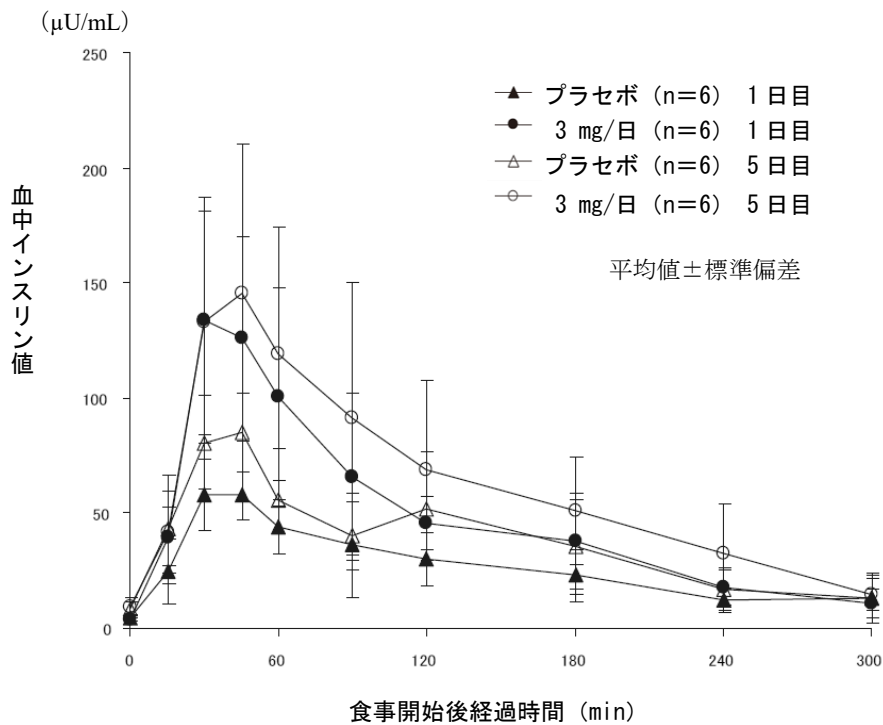
レパグリニドは、膵β細胞上のスルホニルウレア受容体（SUR）1に結合し、ATP感受性カリウムチャンネル（ $K_{ATP}$ チャンネル）を閉鎖することにより、細胞膜の脱分極を起こして電位依存性カルシウムチャンネルを開口し、細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させることによって膵β細胞からのインスリン分泌を促進する<sup>15)~17)</sup>。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1)インスリン分泌促進作用

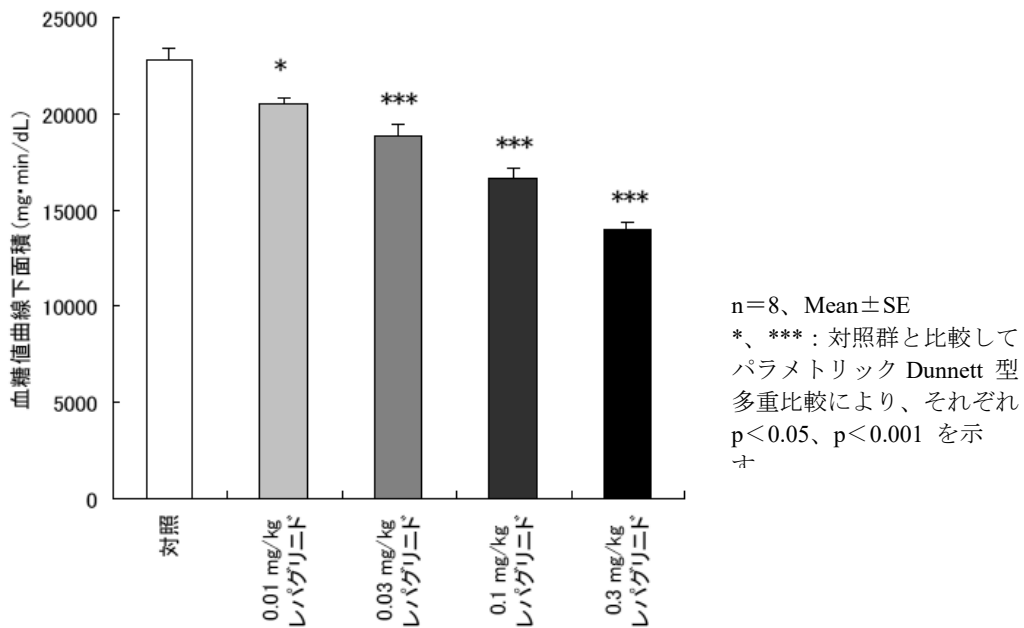
健康成人男性 6 例に本剤 1mg を 1 日 3 回食直前に 5 日間反復経口投与したとき、食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖値上昇が抑制された<sup>2)</sup>。



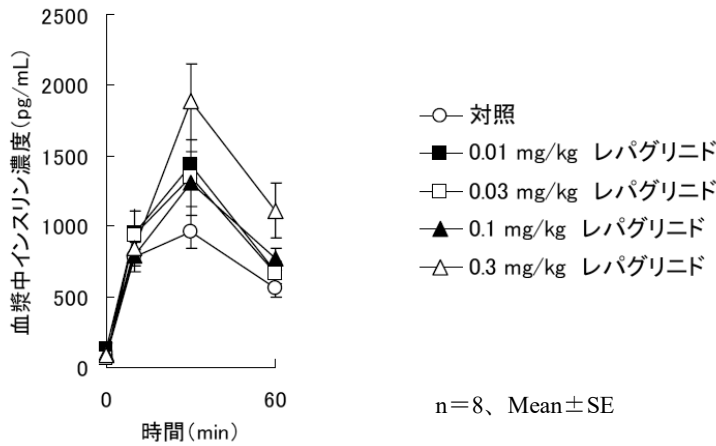
## 2) 正常ラットに対する血糖上昇抑制作用<sup>18)</sup>

正常ラット (SD ラット) に、グルコース (2.0g/kg) を経口投与する直前にレパグリニド (0.01~0.3mg/kg) を単回経口投与したとき、すべての用量において、有意なグルコース負荷後の血糖上昇抑制作用を示した。さらに、レパグリニド 0.3mg/kg 群で血漿中インスリン濃度曲線下面積の有意な増加が、すべてのレパグリニド群において投与 30 分後にインスリン分泌が促進される傾向がみられた。

### グルコース負荷試験における血糖値曲線下面積



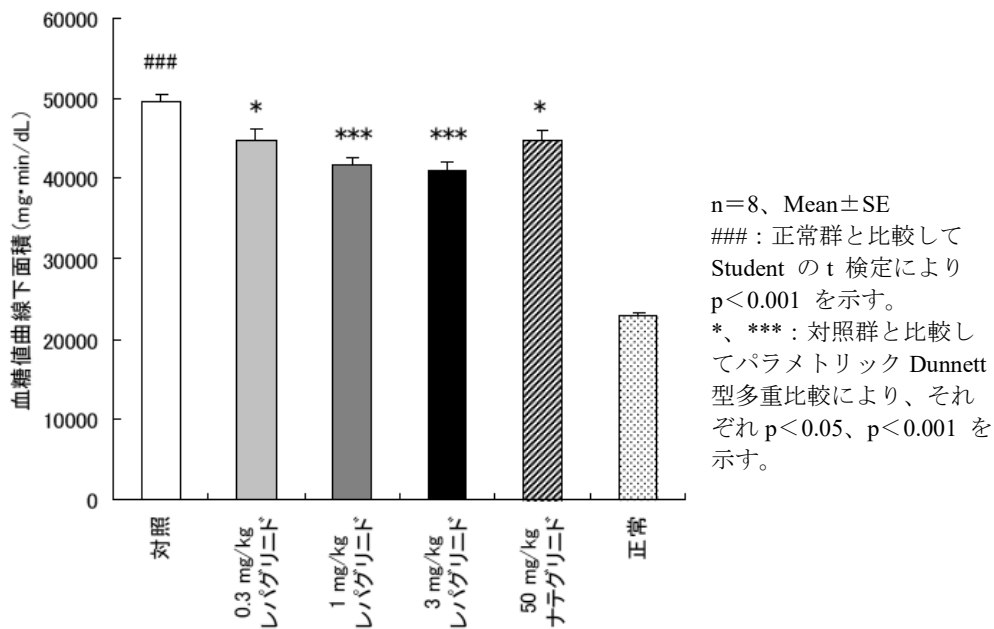
グルコース負荷試験における血漿中インスリン濃度推移



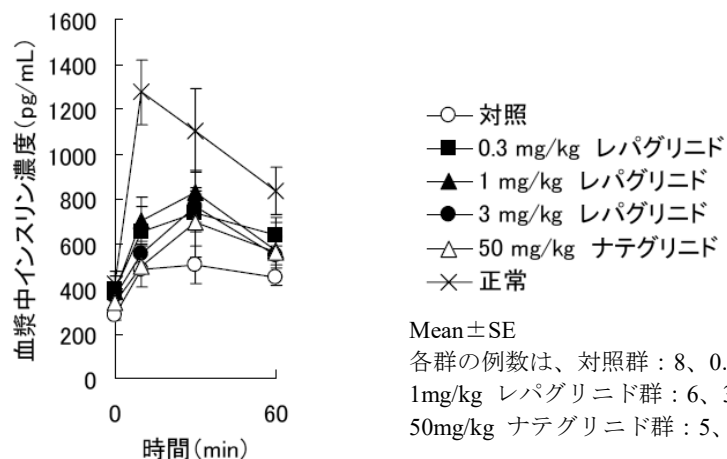
3) グルコース負荷 GK ラット (Goto-Kakizaki ラット) に対する血糖上昇抑制作用<sup>19)</sup>

インスリン分泌不全非肥満 2 型糖尿病モデル動物である GK ラットに対し、グルコース (2.0g/kg) を経口投与する直前にレパグリニド (0.3~3mg/kg) 又はナテグリニド (50mg/kg) を単回経口投与したとき、すべての用量において、有意なグルコース負荷後の血糖上昇抑制作用を示した。レパグリニド 0.3mg/kg 群とナテグリニド群は、同程度の薬効を示したことから、レパグリニドは、ナテグリニドの約 1/170 の用量で有効性を示すと考えられた。また、レパグリニド及びナテグリニドは、GK ラットにおける糖負荷時のインスリン分泌の低下を改善し、投与 30 分後のインスリン分泌を促進する傾向がみられた。

グルコース負荷試験における血糖値曲線下面積



## グルコース負荷試験における血漿中インスリン濃度推移



### (3) 作用発現時間・持続時間

健康成人男性 6 例に本剤 1mg 又はプラセボを 1 日 3 回食直前に 5 日間反復経口投与したとき、血中インスリン値は食後 30～40 分後に最大値に達し、投与 5 時間後にはプラセボと同程度の値まで低下した。  
(「VI-2-(2) 薬効を裏付ける試験成績-1)インスリン分泌促進作用」の項参照)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

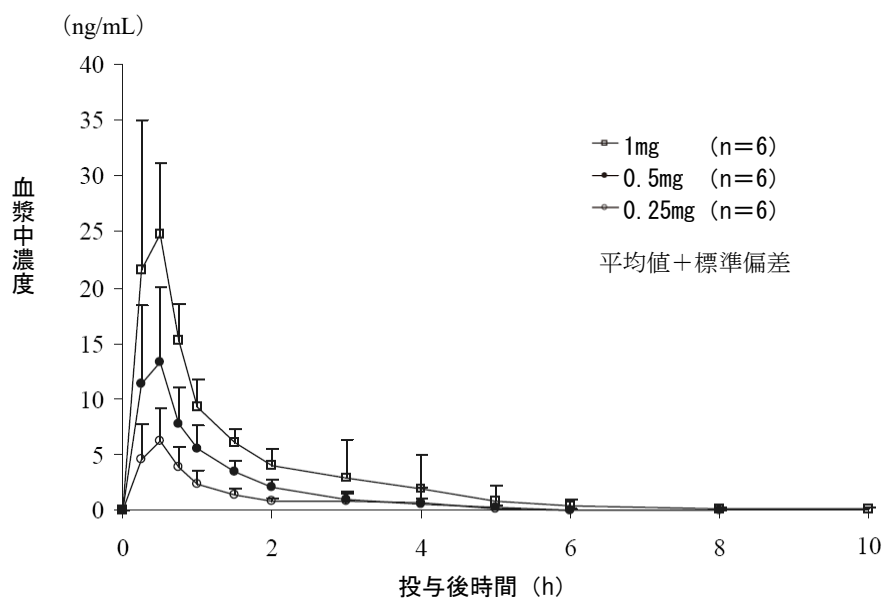
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（健康成人男性）<sup>1)</sup>

健康成人男性に本剤 0.25、0.5 又は 1mg を食直前に単回経口投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった。

本剤 0.25～1mg 投与後の血漿中レパグリニド濃度は、投与量に関わらず同様の  $T_{max}$ （中央値：30 分）で速やかに  $C_{max}$  に達し、半減期 45.4～66.5 分で速やかに消失した。また、 $C_{max}$  及び AUC は、投与量の増加に伴い上昇及び増加した。



投与量 (mg)	AUC (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)
0.25 (n=6)	7.5 ± 0.9	6.8 ± 1.8	62.5 ± 87.2(30)	46.4 ± 12.6
0.5 (n=6)	15.3 ± 4.4	13.6 ± 6.7	27.5 ± 6.1(30)	45.4 ± 8.3
1 (n=6)	31.5 ± 12.0	27.7 ± 8.8	25.0 ± 7.7(30)	66.5 ± 17.4

平均値 ± 標準偏差（中央値）

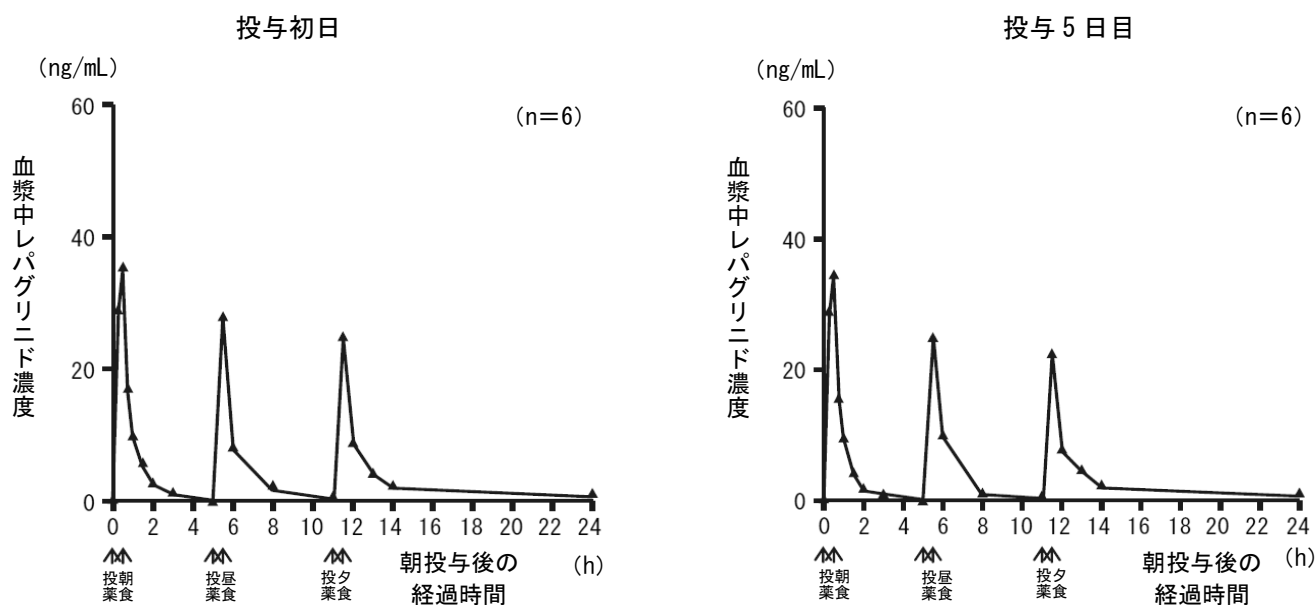
##### 2) 反復投与（1日3回5日間、健康成人男性）<sup>2)</sup>

健康成人男性 6 例に本剤 1mg/回を食直前（食事開始直前）に 1日3回5日間反復投与した時の血漿中レパグリニド濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与 5 日目の血漿中レパグリニド濃度は投与初日と比較して増加しておらず、蓄積性はないと考えられた。

時期	AUC (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (min)	$t_{1/2}$ (min)
投与初日 (n=6)	32.2 ± 13.5	37.5 ± 18.4	25.0 ± 7.7	69.5 ± 17.5
投与 5 日目 (n=6)	28.5 ± 7.9	37.3 ± 12.9	27.5 ± 6.1	60.9 ± 13.4

平均値 ± 標準偏差



### 3) 反復投与（1日3回5日間、2型糖尿病患者）<sup>20)</sup>

食事療法・運動療法にて血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者6例を対象に本剤1mg/回を毎食直前（10分前）に1日3回（3mg/日）5日間反復経口投与したときの、投与1日目と投与5日目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータは健康成人とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

投与日	AUC <sub>0-5h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	t <sub>1/2</sub> (min)
投与1日目 (n=6)	36.8±10.9	32.9±11.5	33.3±5.2	79.5±32.4
投与5日目 (n=6)	35.0±7.0	31.9±8.5	31.7±4.1	88.6±11.0

平均値±標準偏差

### (3) 中毒域

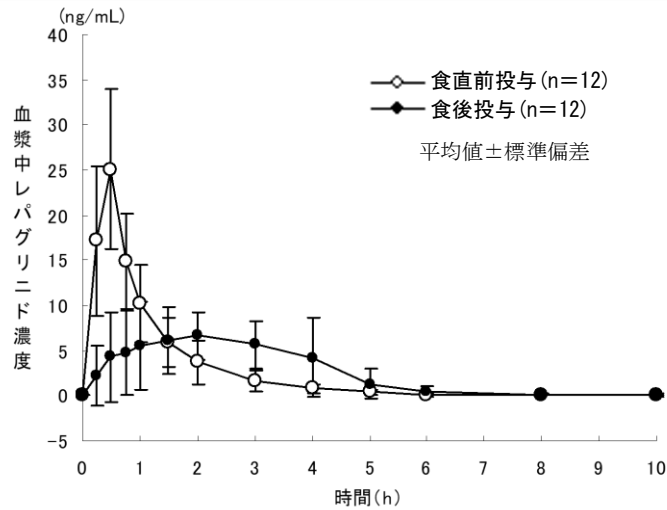
該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響<sup>21)</sup>

健康成人男性（12例）に本剤1mgを食直前（食事開始直前）又は食後（食事開始20分後）に投与した時の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

食後投与の場合、食直前投与と比べて血漿中レパグリニドのC<sub>max</sub>の低下及びT<sub>max</sub>の延長が認められた。しかし、AUCは両投与条件で同様な値であることから、食事により本剤の吸収は遅延するものの、吸収量に差はないと考えられた。



投与時期	AUC (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	t <sub>1/2</sub> (min)
食直前 (n=12)	26.7±8.7	25.7±7.8	33.8±18.2	48.2± 6.9
食 後 (n=12)	24.8±5.3	11.4±2.7	123.8±80.4	46.9±17.1

平均値±標準偏差

## 2) α-グルコシダーゼ阻害剤との併用<sup>22)</sup>

ボグリボースを服用中の2型糖尿病患者に本剤0.25~1mgを1日3回毎食直前8週間経口投与したとき、単剤投与と比較してレパグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった。

投与量	AUC <sub>0-3h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	t <sub>1/2</sub> (min)
0.25mg/回 (n=6)	8.79±2.12	6.28±1.68	37.17±13.67	52.32± 6.40 <sup>a)</sup>
0.5mg/回 (n=8)	14.76±6.48	10.34±5.40	51.13±52.14	51.03± 9.71 <sup>b)</sup>
1mg/回 (n=10)	33.43±16.59	24.54±8.98	34.50±8.77	56.05±16.17

平均値±標準偏差 a)n=5、b)n=6

## 3) ビグアナイド系薬剤との併用

健康成人にレパグリニド1mgとメトホルミン500mgを同時に単回投与(外国人、55例)したとき、血漿中レパグリニドのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>は12.89ng/mL及び17.11ng·h/mLであり<sup>23)</sup>、本剤1mgを単回投与(外国人、15例)したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>(13.51ng/mL及び16.55ng·h/mL)<sup>24)</sup>とほぼ同様であった。

## 4) チアゾリジン系薬剤との併用<sup>25)</sup>

健康成人(外国人、12例)に、ピオグリタゾン30mgを1日1回5日間反復経口投与し、5日目に本剤0.25mgを併用したとき、血漿中レパグリニドのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は本剤を単独投与したときの1.0倍及び0.9倍であった。

## 5) DPP-4阻害剤との併用

健康成人にシタグリプチン100mgを1日1回2日間投与し、2日目に本剤1mgを併用したとき、本剤を単独投与したときと比較してレパグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった<sup>26)</sup>。

投与方法	AUC <sub>0-8h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
併用時(n=12)	17.75±4.05	18.62±6.77	0.51±0.05	1.32±0.32
単独投与時(n=12)	18.47±6.74	19.97±8.66	0.56±0.08	1.52±0.33

平均値±標準偏差

また、シタグリプチンの薬物動態に対する本剤の影響はなかった<sup>26)</sup>。

6) ゲムフィブロジルとの併用<sup>27)</sup>

健康成人（外国人）に、ゲムフィブロジル（CYP2C8 阻害剤、国内未承認、600mg、1日2回）を3日間投与し、3日目に本剤（0.25mg）を併用したとき、レパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、本剤を単独投与したときの2.4及び8.1倍に増加し、 $t_{1/2}$  は1.3時間から3.7時間に延長した。また、ゲムフィブロジルに加えてイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤、100mg、1日2回3日間、1日目の初回用量は200mg）を併用したところ、レパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は本剤を単独投与したときの2.8及び19倍に増加し、 $t_{1/2}$  は6.1時間に延長した。

7) シクロスポリンとの併用<sup>28)</sup>

健康成人男性（外国人）に、シクロスポリン（CYP3A4 及び OATP1B1 阻害剤、100mg）又はプラセボを2回投与後（本剤投与前日の夜及び当日の朝）本剤0.25mgを投与したところ、シクロスポリンを併用したときのレパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、本剤を単独投与したときの1.82及び2.54倍に増加した。また、 $t_{1/2}$  は併用による影響を受けなかった。

8) クロピドグレルとの併用<sup>29)</sup>

健康成人（外国人）に、クロピドグレル（1日1回3日間、1日目300mg、2～3日目75mg）を投与し、1日目と3日目に本剤（0.25mg）を併用したとき、レパグリニドの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、本剤を単独投与したときと比較して1日目は2.5及び5.1倍、3日目は2.0及び3.9倍に増加した。また、 $t_{1/2}$  は1.4及び1.2倍であった。

9) その他の薬剤との併用

健康成人（外国人）に本剤と各種薬剤を併用した場合、レパグリニドの薬物動態パラメータが受ける影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量 <sup>注)</sup> 、a)	レパグリニドの薬物動態パラメータ 併用時/単独投与時比		
			AUC	$C_{max}$	$t_{1/2}$
デフェラシロクス <sup>30)</sup>	30mg/kg/回 1日1回4日間	0.5mg 4日目単回	2.3 <sup>c)</sup>	1.6	—
シメチジン <sup>31)</sup>	400 mg/回 1日2回4日間	2 mg/回 4日間	1.16 <sup>d)</sup>	0.96	—
ケトコナゾール <sup>32)</sup>	200 mg/回 1日1回5日間	2 mg 5日目単回	1.15 <sup>c)</sup>	1.16	—
リファンピシン <sup>33)</sup>	600 mg/回 1日1回7日間	4 mg 7日目単回	0.68 <sup>c)</sup>	0.74	—
リファンピシン <sup>34)</sup>	600 mg/回 1日1回7日間	4 mg 7日目単回	0.5 <sup>c)</sup>	—	—
リファンピシン <sup>34)</sup>	600 mg/回 1日1回7日間	4 mg 8日目単回	0.2 <sup>c)</sup>	—	—
シンバスタチン <sup>35)</sup>	20 mg/回 1日1回5日間	2 mg/回 5日間	1.01 <sup>e)</sup>	1.26	—
経口避妊薬 <sup>b)</sup> 、 <sup>36)</sup>	1錠/回 1日1回5日間	2 mg/回 5日間	0.97 <sup>e)</sup>	1.20	—
ニフェジピン <sup>37)</sup>	10 mg/回 1日3回5日間	2 mg/回 5日間	0.90 <sup>f)</sup>	0.95	—
クラリスロマイシン <sup>38)</sup>	250 mg/回 1日2回5日間	0.25 mg 単回	1.40 <sup>c)</sup>	1.67	1.23
トリメトプリム <sup>39)</sup>	160 mg/回 1日2回3日間	0.25 mg 単回	1.61 <sup>c)</sup>	1.41	1.20
イトラコナゾール <sup>27)</sup>	100 mg/回 1日2回3日間	2 mg/回 3日間	1.41 <sup>c)</sup>	1.47	—

—：データなし又は比のデータなし

a) 本剤反復投与は1日3回投与

b) 経口避妊薬：エチニルエストラジオール 30 $\mu$ g とレボノルゲストレル 150 $\mu$ g の配合剤

c)  $AUC_{0-\infty}$ 、d)  $AUC_{0-28h}$ 、e)  $AUC_{0-5h}$ 、f)  $AUC_{0-6h}$



また、健康成人（外国人）に本剤と各種薬剤を併用した場合、本剤が併用薬の薬物動態パラメータに与える影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量 <sup>注）、a)</sup>	併用薬の薬物動態パラメータ 併用時/単独投与時比	
			AUC	C <sub>max</sub>
ジゴキシシン <sup>40)</sup>	0.25 mg/回 1日1回9日間	2 mg/回 9日間	1.03 <sup>e)</sup>	1.03
ワルファリン <sup>41)</sup>	1日1回 <sup>b)</sup>	2 mg/回 3日間 <sup>c)</sup>	R体S体ともに 有意差なし	
テオフィリン <sup>42)</sup>	300 mg/回 1日2回5日間	2 mg/回 5日間	0.95 <sup>f)</sup>	0.90
経口避妊薬 <sup>d）、36)</sup> (レボノルゲストレル)	1錠/回 1日1回5日間	2 mg/回 5日間	1.08 <sup>e)</sup>	1.20
経口避妊薬 <sup>d）、36)</sup> (エチニルエストラジオール)	1錠/回 1日1回5日間	2 mg/回 5日間	1.21 <sup>e)</sup>	1.19
ニフェジピン <sup>37)</sup>	10 mg/回 1日3回5日間	2 mg/回 5日間	1.00 <sup>g)</sup>	0.89

a)本剤反復投与は1日3回投与

b)ワルファリン：1日目10 mg、2～9日目はプロトロンビン時間が14～18秒になるよう用量調節、10日目以降はプロトロンビン時間が14～18秒になる固定用量

c)ワルファリン投与15～17日目に3日間本剤を併用

d)経口避妊薬：エチニルエストラジオール30μgとレボノルゲストレル150μgの配合剤

e)AUC<sub>0-24h</sub>、f)AUC<sub>0-∞</sub>、g)AUC<sub>0-6h</sub>

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはレバグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25～0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで増量することができる。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

モデルに依存しない解析により算出

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

$K_{el} = 0.01158 \pm 0.00396 \text{ (min}^{-1}\text{)}$  (2型糖尿病患者、0.5mg単回投与)

### (4) クリアランス

健康成人男性（外国人、12例）に本剤2mgを静脈内投与したときのクリアランス及び分布容積は32.6L/h及び24.4Lであった<sup>43)</sup>。

### (5) 分布容積

「VII-2-(4)クリアランス」の項参照

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはレバグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25～0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで増量することができる。」である。

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

バイオアベイラビリティ

健康成人男性（外国人、12例）に本剤2mgを経口又は静脈内投与したときの、絶対的バイオアベイラビリティは62.5%であった<sup>43)</sup>。

吸収部位：消化管から吸収される。

腸肝循環：

雄性ラットに<sup>14</sup>C標識レパグリニドを経口投与（2 mg/kg）して得た胆汁（0～5時間）を、総胆管及び十二指腸にカニューレを施した雄性ラットに十二指腸内投与したとき、投与後24時間までに胆汁、尿中及び糞中へそれぞれ投与胆汁中放射能の約53.4%、0.6%及び30.5%が排泄され、腸肝循環が示唆された。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはレパグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25～0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで増量することができる。」である。

### 5. 分布

レパグリニドの肝臓への取り込みに、トランスポーターOATP1B1の関与を示唆する報告がある。

レパグリニドの肝取り込みにおける輸送機構について、ヒト肝細胞及びヒトOATP1B1及びOATP1B3発現アフリカツメガエル卵母細胞を用いて検討したところ、取り込みにおけるOATP1B3関与の可能性は低いことが示唆された。OATP1B1の関与については、*in vitro*試験からは明らかな見解は得られなかった。しかし、OATP1B1の阻害剤として知られているシクロスポリンとのヒトでの併用<sup>28)</sup>あるいはOATP1B1の遺伝子多型<sup>44)</sup>により、レパグリニドのAUCが約2倍上昇することが報告されている。

#### (1) 血液—脳関門通過性

<sup>14</sup>C標識レパグリニドを雄性ラットに単回経口投与（1mg/kg）したとき、中枢神経系（大脳、小脳、延髄）における放射能濃度は血漿と比べ低く、レパグリニド及び/又はその代謝物の血液—脳関門通過は少ないことが示唆された。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

<sup>14</sup>C標識レパグリニドを妊娠ラットに単回経口投与（5mg/kg）したとき、胎児組織中にも放射能が認められ、レパグリニドが胎盤を通過することが示唆されたが、胎児からの放射能の消失は速やかであった。

#### (3) 乳汁への移行性

<sup>14</sup>C標識レパグリニドを授乳ラット（分娩後14日目）に単回経口投与（5mg/kg）したとき、乳汁中への放射能の移行が認められたが、乳汁中放射能濃度は母動物の血漿中放射能濃度の約25%であり、消失は血漿と同程度であった。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

<sup>14</sup>C標識レパグリニドを雄性ラットに単回経口投与（1mg/kg）したとき、放射能は全身の組織に速やかに分布した。投与後40分では消化管及び肝臓で高い放射能濃度が認められたが、24時間後には放射能の大部分が消失した。雄性ラットでの1日1回21日間反復投与後においても放射能は速やかに消失し、反復投与による顕著な蓄積は認められなかった。

## (6) 血漿蛋白結合率

98.3～98.6% (*in vitro*、ヒト血漿、0.01～100 $\mu$ g/mL、限外ろ過法)<sup>45)</sup>

## 6. 代謝

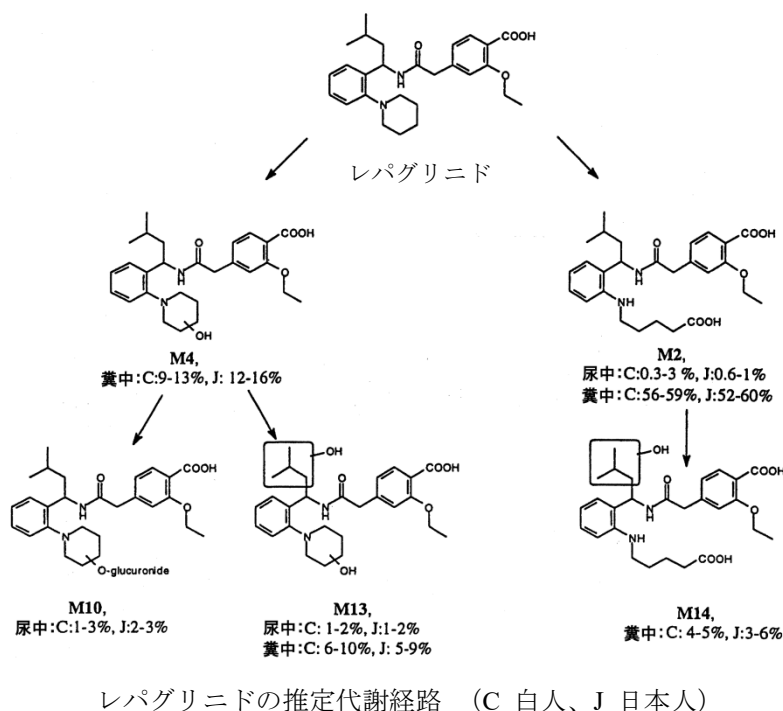
### (1) 代謝部位及び代謝経路

(海外データ)<sup>46)</sup>

健康成人日本人男性 (4 例) 及び白人男性 (4 例) を対象に、<sup>14</sup>C 標識レパグリニド 2mg 溶液を空腹時単回経口投与したとき、投与後 0.5 時間の血清中放射能の 85% 以上が未変化体であった。

投与後 3 時間では、未変化体の割合は血清中放射能の約 35% となり、代謝物として M10 [M4 (ピペリジン環水酸化体) のグルクロン酸抱合体] (約 20%) 及び M2 (ジカルボン酸体、CYP3A4 及び CYP2C8 によって生成) (約 8%) が認められた。また薬理活性を有する M5 (フェノール体) 及び M12 (N-オキシド体) は血清から検出されなかった。

検出された代謝物の種類及び量は日本人と白人で類似しており、本剤の代謝に人種差はないことが示唆された。糞中の主要代謝物は、M2 であった。



注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはレパグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25～0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで増量することができる。」である。

(参考)

<sup>14</sup>C 標識レパグリニドをラット及びイヌに単回経口投与 (1 又は 2mg/kg) したときの血漿における主放射能成分は、ラット及びイヌ共に未変化体 (約 40～90%) であった。血漿、糞、胆汁における代謝物として M1 (芳香族アミン体)、M2 (ジカルボン酸体)、M4 (ピペリジン環水酸化体)、M5 (フェノール体)、M6 (未変化体のタウリン抱合体)、M7 (未変化体のグルクロン酸抱合体) 及び M12 (N-オキシド体) が認められた。胆汁中での主放射能成分は M7 及び M2 であり、糞中では未変化体及び M2 であったことから、胆汁中の M7 が腸管内で脱抱合を受けることが示唆された。また、<sup>14</sup>C 標識レパグリニドを雄性ラットに単回経口投与 (2mg/kg) したとき、胆汁に M10 (M4 のグルクロン酸抱合体) 及び M14 (M2 のイソプロピル基水酸化体) が、糞に M13 (M4 のイソプロピル基水酸化体) 及び M14 がそれぞれ確認された。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

ヒト CYP 発現系及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験から、レパグリニドの代謝には CYP2C8 と CYP3A4 が関与することが示唆された。しかし、ヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験

において、CYP3A4 阻害剤により CYP3A4 活性をほぼ完全に阻害した条件下での <sup>14</sup>C 標識レパグリニド代謝活性の低下はわずか（2～13%）であった。その一方で、CYP3A4 に加え CYP2C8 活性も阻害する高濃度（100μmol/L）のケトコナゾール添加により、レパグリニドの代謝は更に阻害を受けた（非添加時の 64～88%阻害）。以上のことから、レパグリニドの代謝には CYP2C8 が主に関与し、一部 CYP3A4 も関与するものと推察された。

また、ヒト肝ミクロソームを用いた検討（濃度範囲 0.05～5.5μmol/L）で、レパグリニドは CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に対して、20%以上の阻害作用を示さなかった<sup>47)</sup>。CYP3A4 のレパグリニドの代謝への寄与は小さいが（*in vitro*）、CYP2C8 が阻害された場合、相対的に寄与が高まる可能性がある。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主要代謝物の血糖降下作用（雌性ラット、静脈内投与）

主要代謝物 <sup>a)</sup>	作用
M1、M2、M6	1.0mg/kg：作用なし
M5	1.0mg/kg：弱い血糖降下作用 0.1、0.01mg/kg：作用なし
M12	0.03、0.1、1.0mg/kg：血糖降下作用 0.01mg/kg：作用なし
参考：レパグリニド	0.003mg/kg：有意な血糖降下作用

a) ヒト血中では、M12 は検出されず、M5 は検出されないか、検出されてもわずか<sup>48)</sup>であった。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

（海外データ）<sup>46)</sup>

健康成人日本人男性（4 例）及び白人男性（4 例）を対象に、<sup>14</sup>C 標識レパグリニド 2mg 溶液を空腹時単回経口投与したとき、尿中及び糞中の <sup>14</sup>C 回収率は日本人と白人では同程度で、投与した放射能の約 9%は尿中に、約 95%は糞中に排泄されたが、尿中及び糞中から未変化体はほとんど検出されなかった。糞中代謝物の組成はジカルボン酸体（63.4%）、ピペリジン環水酸化体（CYP2C8 及び CYP3A4 によって生成、14.4%）等であった。

尿中、糞中及び総排泄放射能（<sup>14</sup>C）量 [投与量に対する回収率（%）]

人種	パラメータ	平均値	最小値	最大値
日本人（n=4）	尿中総排泄率（%）	9.5	6.8	11.1
	糞中総排泄率（%）	94.5	92.4	98.9
	総排泄率（%）	104.0	102.0	106.0
白人（n=4）	尿中総排泄率（%）	9.3	6.2	12.8
	糞中総排泄率（%）	95.1	93.0	98.4
	総排泄率（%）	104.5	103.0	106.0

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25～0.5mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1mg まで増量することができる。」である。

### (2) 排泄率

「VII-7-(1) 排泄部位及び経路」の項参照

## 8. トランスポーターに関する情報

レパグリニドの肝臓への取り込みに、トランスポーターOATP1B1 の関与を示唆する報告がある<sup>28),44)</sup>。  
「VII-5. 分布」の項参照

## 9. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析<sup>49)</sup>

透析患者 6 例 ( $CL_{CR} : < 5\text{mL/min}$ ) に本剤 2mg を、1~2 週の washout 期間をあけて 2 回単回投与し、本剤の薬物動態を評価した。1 回目は透析 24 時間後に、2 回目は透析開始 1 時間前に投与した。その結果、AUC は 1 回目投与で  $60.3\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、2 回目投与で  $81.5\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  であり、腎機能正常被験者 (6 例、 $CL_{CR} : > 80\text{mL/min}$ ) 及び軽中等度腎機能障害者 (5 例、 $CL_{CR} : 30\sim 80\text{mL/min}$ ) での単回投与時  $22.2\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  及び  $40.4\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  に比べて高かったが、重度腎機能障害者 (6 例、 $CL_{CR} : 5\sim 29\text{mL/min}$ ) での  $60.3\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  と大きな違いはなかった。透析患者の  $C_{max}$  は、腎機能正常被験者より高値を示したが、いずれの腎機能障害者と比べても大きな違いはなかった。また、透析患者での尿中及び透析液中レパグリニド濃度は定量下限 ( $4\text{ng/mL}$ ) 未満であったことから、本剤は腎ではほとんど排泄されず、透析によっても除去されないと考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25~0.5mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1mg まで増量することができる。」である。

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者 (海外データ)<sup>50)</sup>

2 型糖尿病患者 (外国人) を腎障害の程度 ( $CL_{CR}$  : クレアチニンクリアランス) で分類し、本剤 2mg/回を毎食直前 (食事開始直前) に 1 日 3 回 5 日間反復経口投与 (ただし投与 1 日目と投与 5 日目は空腹時 1 日 1 回投与) し、薬物動態を検討した。

軽~中等度腎機能障害患者 ( $CL_{CR} : 40\sim 80\text{mL/min}$ 、12 例) では、投与 1 日目、5 日目共に、いずれの薬物動態パラメータも腎機能正常患者 ( $CL_{CR} : > 80\text{mL/min}$ 、12 例) とほぼ同様の値を示し、腎機能正常患者と比較して血清中レパグリニドの  $C_{max}$  の上昇及び  $AUC_{0-\infty}$  の増加は認められなかった。

一方、重度腎機能障害患者 ( $CL_{CR} : 20\sim 39\text{mL/min}$ 、10 例) では、腎機能正常患者と比べて  $AUC_{0-\infty}$  は 1 日目で 1.4 倍、5 日目で 1.7 倍、 $C_{max}$  は投与 1 日目では同様な値であったが、5 日目は 1.3 倍であった。また投与 5 日目の  $t_{1/2}$  の中央値は、腎機能正常患者と比較して延長した。

腎機能	測定日	$AUC_{0-\infty}$ <sup>a)</sup> ( $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ )	$C_{max}$ <sup>a)</sup> ( $\text{ng/mL}$ )	$T_{max}$ <sup>b)</sup> (h)	$t_{1/2}$ <sup>c)</sup> (h)
正常	Day1	53.8	40.0	0.65	1.49
	Day5	56.7	37.5	0.90	2.10
軽中等度	Day1	47.1	36.9	0.63	1.93
	Day5	57.2	37.7	0.77	1.70
重度	Day1	77.0	43.3	0.78	1.78
	Day5	98.0	50.7	0.94	4.83

a)幾何平均 b)算術平均 c)中央値

### (2) 肝機能障害患者 (海外データ)<sup>51)</sup>

健康成人 12 例及び慢性肝疾患患者 (外国人、カフェインクリアランス  $< 0.8\text{mL/min/kg}$ 、Child-Pugh 分類 B 9 例及び C 3 例) に、本剤 4mg を空腹時に単回経口投与したとき、慢性肝疾患患者の血清中レパグリニドの  $C_{max}$  及び AUC は、それぞれ健康成人の 2.5 倍及び 4.3 倍であった。 $T_{max}$  には慢性肝疾患患者と健康成人で差はなかった。また慢性肝疾患患者では  $t_{1/2}$  が延長することが示唆された。

	AUC <sup>a)</sup> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> <sup>b) c)</sup> (h)
慢性肝疾患患者 (n=12)	303.5	100.8	0.8	1.95
健康成人 (n=12)	69.8	40.9	0.8	0.8
比 (慢性肝疾患患者/健康成人)	4.34 <sup>d)</sup> (2.29, 8.23) <sup>e)</sup>	2.46 <sup>d)</sup> (1.68, 3.62) <sup>e)</sup>	—	—

a)幾何平均 b)中央値 c)慢性肝疾患患者 n=10、健康成人 n=2 d)幾何平均の比

e)幾何平均の比の 95%信頼区間

### (3)高齢者 (海外データ) <sup>52)</sup>

健康高齢者及び 2 型糖尿病高齢患者 (年齢 65 歳以上) 並びに健康成人 (非高齢者、年齢 65 歳未満) それぞれ 12 例 (外国人) に、本剤 2mg/回を毎食直前 (15 分前) に 1 日 3 回 9 日間反復経口投与 (ただし投与 1 日目と 9 日目は空腹時 1 日 1 回投与) したとき血清中レパグリニドの薬物動態パラメータは、健康高齢者では健康成人と比べて、AUC<sub>0-t</sub> が 1.1 倍 (1 日目) 及び 0.9 倍 (9 日目)、C<sub>max</sub> が 1.0 倍 (1 日目) 及び 0.9 倍 (9 日目) であった。

健康成人と健康高齢者で本剤の薬物動態を比較したところ、両者の間に差は認められなかった。2 型糖尿病高齢患者では個人間のばらつきが大きかったが、健康成人と比べて AUC<sub>0-t</sub> は 1.7 倍 (1 日目) 及び 2.4 倍 (9 日目)、C<sub>max</sub> は 1.2 倍 (1 日目及び 9 日目) であった。

	健康成人 (n=12)	健康高齢者 (n=12)	2 型糖尿病高齢患者 (n=12)	p 値 <sup>a)</sup>
年齢 (歳)	32.7 (18-40)	67.1 (65-75)	65.5 (65-66)	
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)				
投与 1 日目	69.0 (78.0)	78.7 (48.7)	117.9 (83.8)	0.2249
投与 9 日目	98.1 (135.6)	87.1 (54.5)	230.9 (247.6)	0.0772
C <sub>max</sub> (ng/mL)				
投与 1 日目	47.9 (32.0)	47.5 (29.3)	56.5 (23.3)	0.6846
投与 9 日目	58.5 (50.4)	52.8 (26.6)	69.0 (41.1)	0.5370
T <sub>max</sub> (h)				
投与 1 日目	0.8 (0.6)	0.7 (0.2)	1.0 (0.3)	0.0340
投与 9 日目	0.6 (0.1)	0.8 (0.4)	1.0 (0.5)	0.1359
t <sub>1/2</sub> (h)				
投与 9 日目	1.0 (0.2)	0.9 (0.4)	1.7 (1.3)	0.1017

年齢：平均値 (範囲) その他：平均値 (標準偏差) AUC：AUC<sub>0-t</sub> (t は最終測定可能時点)

a)ANOVA による投与群間 (3 群) の比較

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはレパグリニドとして 1 回 0.25mg より開始し、1 日 3 回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常 1 回 0.25~0.5mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 回量を 1mg まで増量することができる。」である。

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕
- 2.2 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。〕
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- 2.1 これらの疾患では、輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。
- 2.2 これらの患者では、糖代謝異常の状態にあるため、インスリンによる血糖管理が望まれる。
- 2.3 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠中は原則としてインスリンにて血糖管理を行うことが推奨されている。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。〔11.1.1 参照〕
- 8.2 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。〔11.1.1 参照〕
- 8.3 本剤は、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて作用持続時間が長いため、投与後数時間は低血糖を起こすことがある。また、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて低血糖の発現頻度が高かったため注意すること。〔11.1.1 参照〕
- 8.4 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、本剤を2～3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 8.5 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剤と同じであり、スルホニルウレア剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確立されていないので、スルホニルウレア剤と併用しないこと。
- 8.6 本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

（解説）

- 8.1、8.2 本剤の臨床試験において、副作用として低血糖症状が報告されている。また、インスリン製剤との併用により低血糖が増加するおそれがあるため設定した。
- 8.3 本剤は、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて作用持続時間が長いという特徴を有しているため、投与後数時間は本剤の血糖降下作用により低血糖症状を起こすことがある。また、他の速効型インスリン分泌促進剤（ナテグリニド）を対照とした比較試験において、ナテグリニドに比べて低血糖症状の発現頻度が高いという結果が得られている。
- 8.5 本剤はスルホニルウレア受容体を介して膵β細胞からのインスリン分泌を促進する速効型インスリン分泌促進剤であること、スルホニルウレア剤との併用については臨床試験を実施していないことから設定した。
- 8.6 GLP-1 受容体作動薬との併用については臨床試験を実施していないことから設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 虚血性心疾患のある患者

外国において心筋梗塞を発症した症例が報告されている。 [11.1.3、15.1 参照]

##### 9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
- ・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
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[11.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 国内の臨床試験では心筋梗塞等の副作用は発現していないが、欧州添付文書にまれに（1/10,000以上 1/1,000未満）発現する副作用として心臓血管障害が記載されていること、海外の市販後において、重篤な副作用として心筋梗塞が報告されていることから設定した。

9.1.2 ・コルチゾールの分泌不足による低血糖増悪のおそれがある。  
・食物の吸収不良により低血糖を起こすおそれがある。  
・筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、特に空腹時には低血糖を起こすおそれがある。  
・アルコールには肝臓での糖新生を抑制する作用があり、長時間空腹の状態ではアルコールを摂取すると、肝臓のグリコーゲンの減少に加え、糖新生が抑制されることから、低血糖をおこすことがある。また、アルコールによる酩酊状態と低血糖症状は類似しているため、注意が必要である。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある。なお、国内では透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者は臨床試験では除外されている。 [11.1.1、16.6.1 参照]

(解説)

重度の腎機能障害のある患者では血中レパグリニド濃度が上昇し血糖降下作用が増強するおそれがあること、また一般に慢性腎臓病患者ではインスリンの半減期が延長することが報告されていることから設定した。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある。なお、国内では肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

[11.1.1、16.6.2 参照]

##### 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

[7.2 参照]

(解説)

9.3 本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない



(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。胎児の器官形成期に投与されたラット及びウサギでは胎児に致死作用及び骨格異常・骨格変異の発現頻度の増加がみられ、更に妊娠末期及び授乳期に投与されたラットでは出生児に四肢骨の異常が認められている。 [2.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

血糖値に留意し、定期的に検査を行う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。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下しており、血中レパグリニド濃度が上昇し血糖降下作用が増強するおそれがあることから設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C8 及び一部 CYP3A4 で代謝される。 [16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
10.2.1 血糖降下作用を増強する薬剤		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 イメグリミン塩酸塩 等 [11.1.1 参照]	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。特に、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。併用時の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。	機序の異なる血糖降下作用が相加的に増強される。
β-遮断剤 プロプラノロール等 [11.1.1 参照]		これらの薬剤の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作用による。
モノアミン酸化酵素阻害剤 [11.1.1 参照]		
サリチル酸製剤 アスピリン等 [11.1.1 参照]		サリチル酸製剤の血糖降下作用による。
タンパク同化ホルモン剤 [11.1.1 参照]		一部の糖尿病患者ではタンパク同化ホルモン剤により血糖低下作用を示すことがある。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等 [11.1.1 参照]		テトラサイクリン系抗生物質のインスリン感受性増強作用による。
シクロスポリン [11.1.1、16.7.6 参照]		シクロスポリンはCYP3A4及び肝取り込みトランスポーターOATP1B1を阻害し本剤の血中濃度を増加させる可能性がある。
デフェラシロクス クロピドグレル スルファメトキサゾール・トリメトプリム ファビピラビル [11.1.1、16.7.7、16.7.8 参照]		CYP2C8 阻害作用により、本剤の代謝が抑制されると考えられている。併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告がある。

### 10.2.2 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	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。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。 併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じ投与量を調節すること。	アドレナリンの末梢でのブドウ糖取り込み抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制による。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		副腎皮質ホルモンの肝での糖新生促進作用及び末梢組織でのインスリン感受性低下作用による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序は不明であるが、卵胞ホルモンによる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、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸の肝でのブドウ糖同化抑制による。
ピラジナミド		機序は不明ではあるが、ピラジナミド服用患者では血糖のコントロールがより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		フェノチアジン系薬剤のインスリン遊離抑制作用及び副腎からのアドレナリン遊離作用による。
利尿剤 チアジド系等		利尿剤による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が考えられている。
フェニトイン		フェニトインはインスリン分泌を直接抑制する。
リファンピシン [16.7.8 参照]		リファンピシンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

### 10.2.3 その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	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。	イソニアジドは本剤の主要代謝酵素である CYP2C8 の阻害作用を有するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 また、イソニアジドの糖質代謝阻害により血糖値上昇及び耐糖能異常を引き起こす。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 低血糖 (15.1%)

低血糖症状（めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等）があらわれることがある。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。ただし、 $\alpha$ -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ブドウ糖を投与すること。[8.1、8.2、8.3、9.1.2、9.2.1、9.3、10.2.1 参照]

###### 11.1.2 肝機能障害 (0.4%)

###### 11.1.3 心筋梗塞 (頻度不明)

外国において心筋梗塞の発症が報告されている。[9.1.1 参照]

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満
代謝	血清カリウム上昇、尿酸上昇
消化器	下痢、便秘、腹痛、悪心、腹部膨満感、逆流性食道炎、胃炎
精神神経系	振戦、めまい・ふらつき、しびれ感、頭痛、眠気、イライラ感、浮遊感、集中力低下
過敏症	じん麻疹、そう痒、発疹、紅斑
肝臓	ビリルビン上昇、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇
腎臓	クレアチニン上昇、BUN 上昇
血液	白血球増加
眼	羞明、視野狭窄、霧視
循環器	血圧上昇、期外収縮、動悸、頻脈
その他	空腹感、倦怠感、脱力感、多汗、冷汗、浮腫、体重増加、ほてり、顔面蒼白、冷感、気分不良

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	単剤及びα-GI剤併用	ビグアナイド系薬剤併用	チアゾリジン系薬剤併用	DPP-4阻害剤併用	合計
安全性評価例数	479例	128例	129例	100例	836例
副作用発現症例数	170例	34例	43例	21例	268例
副作用発現症例率	35.5%	26.6%	33.3%	21.0%	32.1%

副作用の種類	単剤及びα-GI剤併用		ビグアナイド系薬剤併用		チアゾリジン系薬剤併用		DPP-4阻害剤併用		合計	
	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)	発現例数	頻度(%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	1	0.2							1	0.1
貧血	1	0.2							1	0.1
<b>心臓障害</b>	4	0.8	2	1.6	4	3.1	4	4.0	14	1.7
動悸	1	0.2	2	1.6			4	4.0	7	0.8
心室性期外収縮	2	0.4			1	0.8			3	0.4
心房細動					2	1.6			2	0.2
頻脈	1	0.2	1	0.8					2	0.2
右脚ブロック	1	0.2							1	0.1
期外収縮	1	0.2							1	0.1
上室性期外収縮					1	0.8			1	0.1
<b>耳および迷路障害</b>	3	0.6							3	0.4
耳鳴	2	0.4							2	0.2
感音性難聴	1	0.2							1	0.1
<b>眼障害</b>	3	0.6	4	3.1	1	0.8	2	2.0	10	1.2
糖尿病網膜症	2	0.4	2	1.6			1	1.0	5	0.6
羞明	1	0.2	1	0.8					2	0.2
霧視					1	0.8	1	1.0	2	0.2
視力低下			1	0.8					1	0.1
<b>胃腸障害</b>	15	3.1	2	1.6	9	7.0	5	5.0	31	3.7
下痢	5	1.0			2	1.6	1	1.0	8	1.0
便秘	2	0.4	1	0.8	1	0.8	1	1.0	5	0.6
胃食道逆流性疾患	2	0.4			2	1.6			4	0.5
びらん性胃炎	1	0.2	1	0.8	1	0.8			3	0.4
悪心	1	0.2			1	0.8	1	1.0	3	0.4
結腸ポリープ					2	1.6			2	0.2
胃炎					1	0.8	1	1.0	2	0.2
腹部不快感	1	0.2							1	0.1
腹部膨満	1	0.2							1	0.1
下腹部痛	1	0.2							1	0.1
腸憩室					1	0.8			1	0.1
胃潰瘍	1	0.2							1	0.1
萎縮性胃炎					1	0.8			1	0.1
食道炎					1	0.8			1	0.1
口内炎	1	0.2							1	0.1
口の感覚鈍麻							1	1.0	1	0.1
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	30	6.3	10	7.8	10	7.8	6	6.0	56	6.7
空腹	11	2.3	8	6.3	5	3.9	3	3.0	27	3.2
倦怠感	5	1.0	3	2.3	3	2.3	1	1.0	12	1.4
無力症	5	1.0	1	0.8	2	1.6	2	2.0	10	1.2
異常感	2	0.4			2	1.6	1	1.0	5	0.6

副作用の種類	単剤及びα-GI 剤併用		ビグアナイド系薬剤併用		チアゾリジン系薬剤併用		DPP-4 阻害剤併用		合計	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
冷感	2	0.4							2	0.2
浮腫	2	0.4							2	0.2
末梢性浮腫	2	0.4							2	0.2
胸部不快感	1	0.2							1	0.1
易刺激性							1	1.0	1	0.1
足のもつれ	1	0.2							1	0.1
発熱	1	0.2							1	0.1
<b>肝胆道系障害</b>	<b>3</b>	<b>0.6</b>			<b>1</b>	<b>0.8</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>	<b>5</b>	<b>0.6</b>
肝機能異常	2	0.4							2	0.2
胆石症					1	0.8			1	0.1
脂肪肝	1	0.2							1	0.1
肝障害							1	1.0	1	0.1
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>2</b>	<b>0.4</b>	<b>1</b>	<b>0.8</b>					<b>3</b>	<b>0.4</b>
胃腸炎	1	0.2							1	0.1
肺炎			1	0.8					1	0.1
口腔ヘルペス	1	0.2							1	0.1
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1</b>	<b>0.2</b>							<b>1</b>	<b>0.1</b>
挫傷	1	0.2							1	0.1
<b>臨床検査</b>	<b>20</b>	<b>4.2</b>	<b>2</b>	<b>1.6</b>	<b>2</b>	<b>1.6</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>	<b>25</b>	<b>3.0</b>
血中クレアチニン増加	3	0.6	1	0.8					4	0.5
体重増加	2	0.4	1	0.8	1	0.8			4	0.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.4					1	1.0	3	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2					1	1.0	2	0.2
血中ビリルビン増加	2	0.4							2	0.2
血中カリウム増加	2	0.4							2	0.2
白血球数増加	2	0.4							2	0.2
肝酵素上昇	2	0.4							2	0.2
血圧上昇	1	0.2							1	0.1
血中尿素増加	1	0.2							1	0.1
血中尿酸増加	1	0.2							1	0.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.2							1	0.1
好中球数増加	1	0.2							1	0.1
白血球数減少	1	0.2							1	0.1
糖鎖抗原 19-9 増加					1	0.8			1	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.2							1	0.1
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>93</b>	<b>19.4</b>	<b>17</b>	<b>13.3</b>	<b>14</b>	<b>10.9</b>	<b>6</b>	<b>6.0</b>	<b>130</b>	<b>15.6</b>
低血糖症	91	19.0	17	13.3	13	10.1	5	5.0	126	15.1
糖尿病	1	0.2							1	0.1
痛風	1	0.2							1	0.1
高カリウム血症					1	0.8			1	0.1
高尿酸血症							1	1.0	1	0.1

副作用の種類	単剤及びα-GI 剤併用		ビグアナイド系薬剤併用		チアゾリジン系薬剤併用		DPP-4 阻害剤併用		合計	
	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)	発現例数	頻度 (%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	4	0.8							4	0.5
関節痛	2	0.4							2	0.2
重感	1	0.2							1	0.1
四肢不快感	1	0.2							1	0.1
<b>神経系障害</b>	42	8.8	9	7.0	13	10.1	7	7.0	71	8.5
振戦	16	3.3	5	3.9	8	6.2	5	5.0	34	4.1
浮動性めまい	16	3.3	2	1.6	6	4.7	3	3.0	27	3.2
感覚鈍麻	4	0.8	1	0.8	2	1.6			7	0.8
頭痛	3	0.6			1	0.8	1	1.0	5	0.6
傾眠	2	0.4							2	0.2
脳梗塞	1	0.2							1	0.1
注意力障害			1	0.8					1	0.1
体位性めまい	1	0.2							1	0.1
味覚異常			1	0.8					1	0.1
意識消失	1	0.2							1	0.1
パーキンソニズム	1	0.2							1	0.1
視野欠損					1	0.8			1	0.1
<b>精神障害</b>	2	0.4	1	0.8			1	1.0	4	0.5
気分変化	1	0.2	1	0.8					2	0.2
抑うつ気分							1	1.0	1	0.1
心身症	1	0.2							1	0.1
<b>腎および尿路障害</b>	1	0.2					1	1.0	2	0.2
水腎症	1	0.2							1	0.1
糖尿病性腎症							1	1.0	1	0.1
<b>生殖系および乳房障害</b>					1	0.8			1	0.1
勃起不全					1	0.8			1	0.1
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	15	3.1	7	5.5	9	7.0	6	6.0	37	4.4
多汗症	4	0.8	4	3.1	4	3.1	4	4.0	16	1.9
冷汗	6	1.3	1	0.8	2	1.6	1	1.0	10	1.2
そう痒症	1	0.2	1	0.8	1	0.8	1	1.0	4	0.5
蕁麻疹	1	0.2			2	1.6			3	0.4
湿疹	1	0.2	1	0.8					2	0.2
アトピー性皮膚炎	1	0.2							1	0.1
紅斑	1	0.2							1	0.1
慢性蕁麻疹	1	0.2							1	0.1
<b>血管障害</b>	7	1.5			2	1.6			9	1.1
高血圧	2	0.4			2	1.6			4	0.5
蒼白	2	0.4							2	0.2
ほてり	2	0.4							2	0.2
低血圧	1	0.2							1	0.1

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 ver.15.1 の器官別大分類 SOC (太字) 及び基本語 PT で集計

※α-GI 剤又はビグアナイド系薬剤若しくはチアゾリジン系薬剤併用の長期投与試験については、先行したプラセボ対照試験から移行した被験者が重複しないように集計

特定使用成績調査（長期）における副作用・感染症の発現状況一覧

安全性解析対象症例数	3484
副作用等の発現症例数	229
副作用等の発現頻度	6.57%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現頻度)	
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>1</b>	<b>(0.03%)</b>
膀胱炎	1	(0.03%)
<b>良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）</b>	<b>2</b>	<b>(0.06%)</b>
腭新生物	1	(0.03%)
リンパ腫	1	(0.03%)
<b>内分泌障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.03%)</b>
バセドウ病	1	(0.03%)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>125</b>	<b>(3.59%)</b>
食欲減退	2	(0.06%)
脂質異常症	1	(0.03%)
低カリウム血症	1	(0.03%)
糖尿病	3	(0.09%)
コントロール不良の糖尿病	2	(0.06%)
2型糖尿病	1	(0.03%)
高血糖	2	(0.06%)
低血糖	112	(3.21%)
高尿酸血症	2	(0.06%)
<b>神経系障害</b>	<b>15</b>	<b>(0.43%)</b>
一過性脳虚血発作	1	(0.03%)
頭痛	2	(0.06%)
振戦	1	(0.03%)
意識消失	1	(0.03%)
傾眠	1	(0.03%)
浮動性めまい	7	(0.20%)
味覚異常	1	(0.03%)
精神的機能障害	1	(0.03%)
耳および迷路障害	1	(0.03%)
回転性めまい	1	(0.03%)
<b>心臓障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.06%)</b>
急性心筋梗塞	1	(0.03%)
狭心症	1	(0.03%)
血管障害	3	(0.09%)
高血圧	3	(0.09%)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.03%)</b>
口腔咽頭痛	1	(0.03%)
<b>胃腸障害</b>	<b>26</b>	<b>(0.75%)</b>
下痢	5	(0.14%)
便秘	5	(0.14%)
胃食道逆流性疾患	1	(0.03%)
イレウス	2	(0.06%)
消化不良	1	(0.03%)
軟便	3	(0.09%)
腹部膨満	4	(0.11%)
鼓腸	1	(0.03%)
腹痛	2	(0.06%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現頻度)	
腹痛	2	(0.06%)
腹部不快感	1	(0.03%)
悪心	3	(0.09%)
嘔吐	1	(0.03%)
歯周病	1	(0.03%)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>14</b>	<b>(0.40%)</b>
肝機能異常	14	(0.40%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>11</b>	<b>(0.32%)</b>
蕁麻疹	1	(0.03%)
湿疹	1	(0.03%)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.03%)
痒疹	1	(0.03%)
蕁疹	1	(0.03%)
剥脱性皮膚炎	1	(0.03%)
そう痒症	3	(0.09%)
冷汗	2	(0.06%)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.06%)</b>
筋痙攣	1	(0.03%)
筋攣縮	1	(0.03%)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>7</b>	<b>(0.20%)</b>
糖尿病性腎症	1	(0.03%)
腎障害	1	(0.03%)
腎機能障害	2	(0.06%)
慢性腎臓病	2	(0.06%)
末期腎疾患	1	(0.03%)
<b>一般・全身障害および投与部 位の状態</b>	<b>23</b>	<b>(0.66%)</b>
無力症	2	(0.06%)
疲労	1	(0.03%)
倦怠感	10	(0.29%)
浮腫	1	(0.03%)
末梢性浮腫	2	(0.06%)
胸部不快感	1	(0.03%)
悪寒	1	(0.03%)
異常感	3	(0.09%)
空腹	2	(0.06%)
<b>臨床検査</b>	<b>13</b>	<b>(0.37%)</b>
血圧上昇	1	(0.03%)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	1	(0.03%)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.03%)
血中ブドウ糖増加	3	(0.09%)
血中尿酸増加	1	(0.03%)
血中クレアチニン増加	3	(0.09%)
血中尿素増加	1	(0.03%)
体重増加	3	(0.09%)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>2</b>	<b>(0.06%)</b>
骨折	1	(0.03%)
転倒	1	(0.03%)
くも膜下出血	1	(0.03%)

※ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版 ver.20.0 の器官別大分類 SOC（太字）及び基本語 PT で集計



特定使用成績調査（ピグアナイド系又はチアゾリジン系薬剤併用）における  
副作用・感染症の発現状況一覧

安全性解析対象症例数	1181
副作用等の発現症例数	50
副作用等の発現頻度	4.23%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現頻度)	
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>27</b>	<b>(2.29%)</b>
高乳酸血症	1	(0.08%)
コントロール不良の糖尿病	1	(0.08%)
高血糖	1	(0.08%)
低血糖	23	(1.95%)
高尿酸血症	1	(0.08%)
<b>神経系障害</b>	<b>6</b>	<b>(0.51%)</b>
脳出血	1	(0.08%)
脳梗塞	1	(0.08%)
振戦	1	(0.08%)
傾眠	1	(0.08%)
浮動性めまい	2	(0.17%)
<b>眼障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.08%)</b>
複視	1	(0.08%)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.08%)</b>
耳鳴	1	(0.08%)
<b>心臓障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.08%)</b>
動悸	1	(0.08%)
<b>胃腸障害</b>	<b>6</b>	<b>(0.51%)</b>
下痢	2	(0.17%)
消化不良	2	(0.17%)
嘔吐	1	(0.08%)
口内乾燥	1	(0.08%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現頻度)	
<b>肝胆道系障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.08%)</b>
肝機能異常	1	(0.08%)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>2</b>	<b>(0.17%)</b>
光線過敏性反応	1	(0.08%)
冷汗	1	(0.08%)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1</b>	<b>(0.08%)</b>
腎機能障害	1	(0.08%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>8</b>	<b>(0.68%)</b>
発熱	1	(0.08%)
無力症	1	(0.08%)
倦怠感	1	(0.08%)
浮腫	1	(0.08%)
末梢性浮腫	1	(0.08%)
胸痛	1	(0.08%)
異常感	2	(0.17%)
薬物相互作用	1	(0.08%)
<b>臨床検査</b>	<b>4</b>	<b>(0.34%)</b>
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	1	(0.08%)
血中ブドウ糖減少	1	(0.08%)
血中クレアチニン増加	1	(0.08%)
血中尿素増加	1	(0.08%)

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 ver.19.1 の器官別  
大分類 SOC (太字) 及び基本語 PT で集計

特定使用成績調査（DPP-4 阻害剤、インスリン製剤又は SGLT2 阻害剤等併用）における  
副作用・感染症の発現状況一覧

安全性解析対象症例数	1094
副作用等の発現症例数	47
副作用等の発現頻度	4.30%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現頻度)	
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	(0.09%)
結腸癌	1	(0.09%)
血液およびリンパ系障害	1	(0.09%)
貧血	1	(0.09%)
代謝および栄養障害	25	(2.29%)
高トリグリセリド血症	1	(0.09%)
脂質異常症	1	(0.09%)
コントロール不良の糖尿病	2	(0.18%)
低血糖	21	(1.92%)
神経系障害	6	(0.55%)
顔面麻痺	1	(0.09%)
頭痛	2	(0.18%)
振戦	1	(0.09%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現頻度)	
浮動性めまい	3	(0.27%)
体位性めまい	1	(0.09%)
耳および迷路障害	1	(0.09%)
回転性めまい	1	(0.09%)
心臓障害	3	(0.27%)
動悸	3	(0.27%)
胃腸障害	4	(0.37%)
下痢	2	(0.18%)
悪心	2	(0.18%)
肝胆道系障害	4	(0.37%)
肝機能異常	4	(0.37%)
皮膚および皮下組織障害	2	(0.18%)
湿疹	1	(0.09%)
発疹	1	(0.09%)
一般・全身障害および投与部 位の状態	4	(0.37%)
不快感	1	(0.09%)
異常感	3	(0.27%)
臨床検査	1	(0.09%)
体重増加	1	(0.09%)

※ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 ver.21.0 の器官別  
大分類 SOC (太字) 及び基本語 PT で集計

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

(参考：英国 SPC より抜粋)

低血糖症状（めまい、発汗、振戦、頭痛など）が認められた場合には、低血糖を是正するための適切な処置（糖質の経口摂取）を行う。痙攣や意識消失、昏睡を伴うより重篤な低血糖の場合は、ブドウ糖の静注を行う。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は吸湿により硬度が低下するため防湿性の PTP を使用している。使用直前に PTP から取り出すよう指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と心血管イベントの関連について明確な結論は得られていないが、外国の疫学的研究（matched cohort study）で本剤投与群の急性冠動脈症候群の発現頻度がスルホニルウレア剤投与群に比べ高いことを示唆する報告がある。また、外国の臨床試験において本剤とNPHインスリン併用時に重篤な心筋虚血の発現が認められた症例が報告されている。[9.1.1 参照]

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響（強制経口投与）

試験項目	動物（数）	投与量	結果
一般症状行動	ラット（6）	0.0716、0.841、9.32 mg/kg	影響なし
一般行動	マウス（10）	50、100mg/kg	把握反射及びlanding反射の減弱。
		200mg/kg	把握反射と landing 反射の減弱 直腸温の低下。
自発運動量	マウス（8）	50、100、200mg/kg	影響なし
	ラット（8）	12.5、50、200mg/kg	抑制
麻酔作用 （ヘキシソシルピタール誘発睡眠）	マウス（8-10）	50、100、200mg/kg	影響なし
痙攣作用 （電撃痙攣（協力及び拮抗））	マウス（16）	50、100、200mg/kg	影響なし
痙攣作用 （ベンチレンテトラゾール誘発痙攣（拮抗））	マウス（10）	50、100、200mg/kg	影響なし
鎮痛作用 （ホットプレート法）	マウス（10）	50、100、200mg/kg	影響なし

##### 2) 心血管系に及ぼす影響

試験項目	動物（数） 投与経路	投与量	結果
血圧、心拍数、心電図 （テレメトリー法）	イヌ（4） 強制経口	0.03mg/kg	影響なし
		0.3mg/kg	投与後 30 分で血圧が上昇したが、偶発的変化と判断。心拍数及び心電図には影響なし。
		3mg/kg	軽度ながら持続的な血圧上昇。心拍数及び心電図には影響なし。
hERG 電流（Whole-cell patch-clamp 法）	hERG チャンネル発現細胞（4 細胞） <i>in vitro</i>	3µmol/L	影響なし
摘出ブルキンエ線維活動電位（微小電極法）	ウサギ（4 標本） <i>in vitro</i>	0.03µmol/L	影響なし
		0.3µmol/L	刺激頻度 1Hz で APD <sub>60</sub> を延長させたが、刺激頻度 0.5Hz で影響なし。
		3µmol/L	影響なし

##### 3) 呼吸器系に及ぼす影響

試験項目	動物（数） 投与経路	投与量	結果
呼吸数、一回換気量 （プレチスモグラフ法）	ラット（8） 強制経口	0.1mg/kg	最終測定時点（投与後 360 分）で一回換気量減少。
		1mg/kg	影響なし
		10mg/kg	影響なし

\*症状変化や死亡のため、媒体投与群及びレパグリニド 1mg/kg 群のデータは 6-8 匹/群から得た。

#### 4)呼吸・循環器系に及ぼす影響

試験項目	動物(数) 投与経路	投与量	結果
血圧、心拍数 (麻酔ラット)	ラット雄(7-8) 静脈内	1mg/kg	血圧上昇
		3mg/kg	血圧上昇及び心拍数増加。
呼吸数、呼吸流量、一回 呼吸量、最大吸気流量、 最大呼気流量、血圧、心 拍数 (麻酔ウサギ)	ウサギ(6) 静脈内	0.1mg/kg	投与後120及び180分に心拍数の増加。
		0.3mg/kg	影響なし
		1mg/kg	投与後120及び180分に一回換気量、最大呼気流量 及び最大吸気流量の増加。
		3mg/kg	影響なし
		10mg/kg	死亡(2匹)
血圧、心拍数、頸動脈血 流量、心電図 (麻酔ウサギ)	ウサギ(6) 静脈内	0.1、0.3、 1mg/kg	影響なし
		3mg/kg	血圧低下、投与後10~20分以内に3/6例が死亡。 生存例では、血圧の一過性変動(減少及び増加)、 血圧と並行した心拍数の逆の変動、血流量の一過性 で軽度の減少、心拍数の一過性変動後減少。
心室筋細胞活動電位 (Whole-cell patch-clamp 法)	モルモット (5-6細胞) <i>in vitro</i>	1、10µmol/L	活動電位90%持続時間の短縮。

#### 5)自律神経系に及ぼす影響

試験項目	動物	投与量	結果
摘出回腸 (単独作用)	モルモット(7- 8標本)	10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> mol/L	影響なし
摘出回腸 (アセチルコリン、ヒスタミ ン、塩化バリウム及びセロト ニン誘発収縮)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-9</sup> 、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> mol/L	影響なし
		10 <sup>-5</sup> mol/L	セロトニン誘発収縮を抑制。アセチルコリン、ヒス タミン、及び塩化バリウム誘発収縮に影響なし。

#### 6)消化器系に及ぼす影響

試験項目	動物(数) 投与経路	投与量	結果
腸管内輸送能 (硫酸バリウムの腸内 移動距離測定)	ラット(10) 強制経口	2.5、5、 12.5mg/kg	亢進
		50、 200mg/kg	影響なし
胃内容物排出能 (胃重量測定)	ラット(10) 強制経口	12.5、 50mg/kg	影響なし
		200mg/kg	低下
胃酸分泌 (幽門部結紮)	ラット(10) 十二指腸内	1、2.5、 5.0、12.5、 50mg/kg	影響なし
		200mg/kg	胃液量及び胃酸分泌量減少。
胃粘膜 刺激性 (胃粘膜損傷の有無)	ラット(10) 3日間 反復強制経口	200mg/kg/日	影響なし

7)水及び電解質に及ぼす影響

試験項目	動物（数） 投与経路	投与量	結果
水及び電解質代謝 （尿量、尿中 Na <sup>+</sup> 、 K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 、クレアチニン）	ラット（12） 強制経口	12.5、50、200 mg/kg	尿量増加、尿中 Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 量の増加後減少、尿中 K <sup>+</sup> 量減少、クレアチニンの減少。

(3) その他の薬理試験

膵β細胞型、心筋細胞型及び血管平滑筋細胞型 K<sub>ATP</sub> チャンネル活性に対する作用（K<sub>ATP</sub> 電流に対する作用）

動物	実験方法	投与量	結果
HEK293 細胞 <i>in vitro</i>	Whole-cell patch-clamp 法	—	IC <sub>50</sub> （細胞内液に MgGDP 含む） 膵β細胞型：≤0.5nmol/L 心筋細胞型：15nmol/L 血管平滑筋細胞型：29nmol/L
アフリカツメガ エル卵母細胞 <i>in vitro</i>	Inside-out macropatch 法	0.001- 100μmol/L	IC <sub>50</sub> 膵β細胞型：5.6nmol/L 心筋細胞型：2.2nmol/L  細胞内液に MgADP を含む条件下、レパグリニド（1μmol/L） による膵β細胞型 K <sub>ATP</sub> 電流抑制作用は増強したが、心筋細胞 型 K <sub>ATP</sub> 電流抑制作用に影響なし。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
ラット （雄、雌）	経口	雄：>3000、雌：1800
	静脈内	50
イヌ/ビーグル （雄、雌）	経口	<300

(2) 反復投与毒性試験

1)ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット（雌雄各 10 例/群）にレパグリニド（0、30、60、120、240mg/kg/日）を 13 週間混餌投与した。主な毒性所見として、30mg/kg/日以上で体重の増加抑制及び摂餌量の低値、血液生化学的検査では 30 mg/kg/日以上で ALT（GPT）の低値、雌で総コレステロールの高値が、120mg/kg/日以上で ALP の高値、雌でアミラーゼの高値が認められた。

器官重量では 30mg/kg/日以上で肝臓相対重量の高値、240mg/kg/日の雌で心臓相対重量の高値が認められた。肝臓及び心臓の病理組織学的検査に異常は認められなかった。6 週間の休薬を実施した 240mg/kg/日では、これらの変化の多くは回復したが、雌の肝臓相対重量は休薬後も対照群より高値であった。

無毒性量は 30mg/kg/日未満であった。

2)ラット 52 週間反復経口投与毒性試験

ラット（雌雄各 25 例/群）にレパグリニド（0、2、16、120mg/kg/日）を 52 週間混餌投与した。主な毒性所見として、2mg/kg/日以上の雄及び 16mg/kg/日以上の雌で軽度の体重増加抑制が認められ、120mg/kg/日で血中 ALP の高値が認められた。

無毒性量は雄では 2mg/kg/日未満、雌では 2mg/kg/日であった。

3)イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（雌雄各 4 例/群）にレパグリニド（0、0.05、2、50mg/kg/日）を 52 週間強制経口投与した。一般状態では、2mg/kg/日以上で間代性 - 強直性痙攣がみられ、50mg/kg/日の雄 2 例が死亡した。痙攣の発現はグルコースの静脈内投与により抑制されたことから、痙攣とそれに続く死亡の発現はレパグリニドの薬理作用に起因する低血糖に関連する変化であると推察された。血液生化学的検査では 0.05mg/kg/日以上で血糖値の低値がみられた。50mg/kg/日では ALT（GPT）、GLDH、ALP 及びアミラ

一ゼの高値がみられ、前立腺の重量低値と腺房内壁の減少及び腺房細胞の小型化、肝臓門脈周囲の肝細胞腫大がみられた。  
無毒性量は 0.05mg/kg/日であった。

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた反復投与小核試験、ラット肝細胞を用いたレパグリニドの *in vivo* / *in vitro* 不定期 DNA 合成及び複製 DNA 合成並びに *in vitro* 不定期 DNA 合成の検討において、遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

雌雄マウス（各 50 例/群）にレパグリニド 0、50、170 及び 500mg/kg/日を 104 週間混餌投与した結果、雌の 170mg/kg/日群では乳腺における癌が 4 例、雄の 50mg/kg/日群で下垂体の限局性過形成が 7 例にみられた。施設の背景値はそれぞれ 0-3/50 及び 0-2/50 であり、発生率の増加は軽度であること、用量相関性がなかったことから、レパグリニド投与の影響ではないと考えられた。

また、雌雄ラット（各 50 例/群）にレパグリニド 0、15、30、60 及び 120mg/kg/日を 104 週間混餌投与した結果、30mg/kg/日の用量まで催腫瘍性は認められず、非腫瘍性病変も認められなかった。雄では 60mg/kg/日以上で甲状腺の濾胞上皮過形成及び濾胞細胞腺腫が、120mg/kg/日で肝臓の好酸性変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫が認められた。

この変化は雄ラットよりも AUC の高い雌ラット及び雌雄マウスには認められず、これらの変化は雄ラット特異的に認められる可能性が示唆された。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び一般生殖能試験

ラット（雄雌各 24 例/群）にレパグリニドを、雄には 0、1、30、300mg/kg/日、雌には 0、1、30、80mg/kg/日の用量で強制経口投与した。投与期間は雄では交配 10 週間前から交尾成立まで、雌では交配 2 週間前から交配期間及び妊娠期間を経て、各群の半数例は帝王切開まで、残りの半数例は自然分娩させて授乳期間終了までとした。

雌親動物において 80mg/kg/日で黄体数及び着床（痕）数の低値又は低値傾向が認められた。

胎児（F1）において 30mg/kg/日以上で胎児体重の低値傾向、80mg/kg/日で生存胎児数の低値傾向及び着床後死亡率の高値傾向が認められた。

出生児（F1）において 1mg/kg/日以上で体重の低値、30mg/kg/日以上で前肢の変形による歩行及び遊泳行動の異常、80mg/kg/日で出生児数、4 日生存率及び離乳率の低値が認められた。生殖機能検査では 1mg/kg/日以上で黄体数の低値、30mg/kg/日以上で着床数及び生存胚数の低値が認められた。

無毒性量は親動物の生殖機能では雄で 300mg/kg/日、雌で 30mg/kg/日、胎児では 1mg/kg/日、出生児では 1mg/kg/日未満であった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

<ラット>

妊娠ラット（26～32 例/群）にレパグリニド 0、0.5、5、80mg/kg/日を妊娠 7～16 日に強制経口投与した。

胎児（F1）において 5mg/kg/日以上で吸収胚数の高値、80mg/kg/日で着床後死亡率の高値及び骨格変異の発現頻度の高値が認められた。

出生児（F1）において 5mg/kg/日以上で体重の低値、80mg/kg/日で出生率の低値及び切歯萌出の遅延が認められた。

無毒性量は、母動物の生殖機能では 80mg/kg/日、胎児及び出生児では 0.5mg/kg/日であった。

<ウサギ>

妊娠ウサギ（19～21 例/群）にレパグリニド 0、0.1、0.25、0.9mg/kg/日を妊娠 6～18 日に強制経口投与した。

母動物において 0.9mg/kg/日で流産及び全胚吸収が認められた。

胎児（F1）において 0.25mg/kg/日以上で吸収胚数及び着床後死亡率の高値並びに生存胎児数の低値が、0.9mg/kg/日で中軸骨格系の異常（椎体癒合、肋骨癒合、脊椎破裂など）の発現頻度の高値が認められた。

無毒性量は、母動物の生殖機能では 0.25mg/kg/日、胎児では 0.1mg/kg/日であった。

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラット（16～17例/群）にレパグリニド0、0.5、5、30、80mg/kg/日を妊娠16日～分娩後22日に強制経口投与した。

出生児（F1）において0.5mg/kg/日以上で体重の低値、30mg/kg/日以上で4日生存率の低値傾向、四足歩行開始時期の遅延又は遅延傾向、音響驚愕反応の減少、四肢骨の異常（肩甲骨及び上腕骨の短縮、肩甲骨と上腕骨の関節部の角度異常、上腕骨、橈骨、尺骨及び大腿骨体の彎曲、大腿骨頭及び転子の変形など）による歩行異常、80mg/kg/日で離乳率の低値傾向が認められた。生殖機能検査では5mg/kg/日以上で膈開口時期の遅延又は遅延傾向、並びに黄体数、着床数及び生存胚数の低値、80mg/kg/日で受胎率の低値傾向が認められた。

無毒性量は母動物の生殖機能では80mg/kg/日、出生児では0.5mg/kg/日未満であった。なお、交叉哺育試験においても対照群哺育児（対照群の母動物に哺育された80mg/kg/日群の出生児）及び80mg/kg/日群哺育児（80mg/kg/日群の母動物に哺育された対照群の出生児）に同様な四肢骨の異常が発現し、80mg/kg/日群哺育児の異常発現頻度は対照群哺育児と比較して明らかに高かった。

ラット出生児で認められた四肢骨の異常について追加検討を行った結果、本変化が誘発される投与期間は妊娠末期及び授乳期（妊娠17日～分娩後21日）であり、授乳期前半（分娩後1～14日）の投与で最も顕著に誘発された。また、四肢骨の骨形成抑制（軟骨軟化、血管芽の成長抑制及び軟骨細胞のALP活性低下）とほぼ同時期に低血糖がみられ、低血糖が長期に持続されるに伴い、回復不可能な四肢骨の異常を示したことから、四肢骨の異常と低血糖との関連性が強く示唆された。

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー反応、受動的皮膚アナフィラキシー反応、受動的赤血球凝集反応、マウスラット受動的皮膚アナフィラキシー反応について検討したが、いずれにおいても陰性であった。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤 : シュアポスト錠 0.25mg/錠 0.5mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : レパグリニド 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間 : 3年 (安定性試験結果に基づく)

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同効薬 : ナテグリニド、ミチグリニド

### 7. 国際誕生年月日

1997年12月31日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シュアポスト錠 0.25mg	2011年1月21日	22300AMX00414	2011年3月11日	2011年5月16日
シュアポスト錠 0.5mg	2011年1月21日	22300AMX00415	2011年3月11日	2011年5月16日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2013年2月28日 :

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。

・食事療法・運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用

・食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

2014年11月18日 :

2型糖尿病

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 : 2020年3月18日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハマでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

8年 2011年1月21日～2019年1月20日(終了)

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
シュアポスト錠 0.25mg	3969013F1020	3969013F1020	120409401	622040901
シュアポスト錠 0.5mg	3969013F2026	3969013F2026	120410001	622041001

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI . 文献

### 1. 引用文献

- 1)社内資料: 健康成人男性における薬物動態 (単回投与) (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.4)
- 2)社内資料: 健康成人男性における薬物動態及び薬力学的特性 (反復投与) (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.9)
- 3)社内資料:  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用前期第2相試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.31)
- 4)社内資料: 単剤後期第2相試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.28)
- 5)社内資料:  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用後期第2相試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.29)
- 6)Kawamori R., et al.: J. Diabetes Invest. 2012; 3: 302-308 (PMID: 24843581)
- 7)社内資料: 単剤実薬対照比較試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.34)
- 8)社内資料: ビグアナイド系薬剤併用第3相試験
- 9)社内資料: チアゾリジン系薬剤併用第3相試験
- 10)社内資料: 単剤長期投与試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.36)
- 11)社内資料:  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用長期投与試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.37)
- 12)社内資料: ビグアナイド系薬剤併用長期投与試験
- 13)社内資料: チアゾリジン系薬剤併用長期投与試験
- 14)社内資料: DPP-4 阻害剤併用長期投与試験
- 15)Gromada J., et al.: Diabetologia. 1995; 38: 1025-1032 (PMID: 8591815)
- 16)Fuhlendorff J., et al.: Diabetes. 1998; 47: 345-351 (PMID: 9519738)
- 17)Hansen AM., et al.: Diabetes. 2002; 51: 2789-2795 (PMID: 12196472)
- 18)社内資料: レパグリニドの血糖上昇抑制作用 (正常ラット) (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2)
- 19)社内資料: レパグリニドの血糖上昇抑制作用 (Goto-Kakizaki ラット) (2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2)
- 20)社内資料: 2型糖尿病患者における薬物動態 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.26)
- 21)社内資料: 食事による薬物動態への影響 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.16)
- 22)社内資料:  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用時の薬物動態 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.31)
- 23)Hoelscher D., et al.: Clin. Drug Invest. 2008; 28: 573-582 (PMID: 18666804)
- 24)社内資料: 日本人と白人の薬物動態比較試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.14)
- 25)Kajosaari LI., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2006; 62: 217-223 (PMID: 16447051)
- 26)社内資料: シタグリプチンとの薬物相互作用
- 27)Niemi M., et al.: Diabetologia. 2003; 46: 347-351 (PMID: 12687332)
- 28)Kajosaari LI., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 78: 388-399 (PMID: 16198658)
- 29)Tornio A., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2014; 96: 498-507 (PMID: 24971633)
- 30)Skerjanec A., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2010; 50: 205-213 (PMID: 19940232)
- 31)社内資料: シメチジンとの薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.17)
- 32)社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.21)
- 33)社内資料: リファンピシンとの薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.22)
- 34)Bidstrup TB., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 2004; 60: 109-114 (PMID: 15034704)
- 35)社内資料: シンバスタチンとの薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.24)
- 36)社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.23)
- 37)社内資料: ニフェジピンとの薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.25)
- 38)Niemi M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 70: 58-65 (PMID: 11452245)
- 39)Niemi M., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2004; 57: 441-447 (PMID: 15025742)
- 40)社内資料: ジゴキシンとの薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.18)
- 41)社内資料: ワルファリンとの薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.20)
- 42)社内資料: テオフィリンとの薬物相互作用 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.19)
- 43)社内資料: バイオアベイラビリティ試験 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.1)
- 44)Niemi M., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2005; 77: 468-478 (PMID: 15961978)
- 45)社内資料: 血漿タンパク結合率 (2011年1月21日承認、CTD2.6.4.4)
- 46)社内資料: 健康成人男性におけるレパグリニドの代謝及び排泄 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.10)
- 47)社内資料: ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害作用の検討 (2011年1月21日承認、CTD2.6.4.7)
- 48)van Heiningen PN., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999; 55: 521-525 (PMID: 10501822)
- 49)Marbury TC., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 67: 7-15 (PMID: 10668848)
- 50)社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.12)
- 51)社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.13)

52)社内資料: 高齢者における薬物動態 (2011年1月21日承認、CTD2.7.6.11)

53)河盛隆造ほか: 臨床医薬. 2018; 34(3): 181-196

54)社内資料: インスリン製剤併用製造販売後臨床試験

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

レパグリニドの経口剤は米国、英国で販売されている。(2020年12月時点)

主な外国での効能又は効果及び用法及び用量等を、外国における添付文書に基づいて以下に示す。

出典	英国 SPC (2016年5月)
会社名	Novo Nordisk Limited
販売名	Prandin
承認年月	2001年1月
剤形・規格	Tablets: 0.5mg, 1mg, 2mg
効能又は効果	<b>4.1 Therapeutic indications</b>  Repaglinide is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus whose hyperglycaemia can no longer be controlled satisfactorily by diet, weight reduction and exercise. Repaglinide is also indicated in combination with metformin in adults with type 2 diabetes mellitus who are not satisfactorily controlled on metformin alone.
用法及び用量 (抜粋)	<b>4.2 Posology and method of administration</b>  <u>Initial dose</u> The dosage should be determined by the physician, according to the patient's requirements. The recommended starting dose is 0.5 mg.  <u>Maintenance</u> The recommended maximum single dose is 4 mg taken with main meals. The total maximum daily dose should not exceed 16 mg.

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること

4. 効能又は効果  
2型糖尿病

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはレパグリニドとして1回0.25mgより開始し、1日3回毎食直前に経口投与する。維持用量は通常1回0.25～0.5mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1回量を1mgまで増量することができる。

### 2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦等に関する海外情報

該当資料なし

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。胎児の器官形成期に投与されたラット及びウサギでは胎児に致死作用及び骨格異常・骨格変異の発現頻度の増加がみられ、更に妊娠末期及び授乳期に投与されたラットでは出生児に四肢骨の異常が認められている。[2.3 参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が認められている。

#### (2)小児等に関する海外情報

出典	記載内容
英国 SPC (2016年5月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of repaglinide in children below 18 years have not been established. No data are available.

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、上記とは異なる。  
国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

個別に照会すること

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

**TEL 0120-034-389**

受付時間 / 月~金 9:00~17:30 (祝・祭日を除く)  
<https://sumitomo-pharma.jp/>

提携

ノボ ノルディスクA/S デンマーク  novo nordisk®