

速効型インスリン分泌促進剤

劇薬・処方箋医薬品*

レパグリニド錠0.25mg「サワイ」

レパグリニド錠0.5mg「サワイ」

REPAGLINIDE Tablets [SAWAI]

レパグリニド錠

日本標準商品分類番号

873969

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示
注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	錠0.25mg	錠0.5mg
承認番号	30200AMX00354000	30200AMX00355000
薬価収載	2020年6月	2020年6月
販売開始	2020年6月	2020年6月

※注意一医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- 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。〕
- 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人〔妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

・組成

品名	レパグリニド錠0.25mg 「サワイ」	レパグリニド錠0.5mg 「サワイ」
有効成分 [1錠中]	レパグリニド 0.25mg	0.5mg
添加剤	クロススポビドン、結晶セルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンジロピレングリコール、D-マンニトール、メグルミン、メタケイ酸アルミン酸Mg	クロススポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンジロピレングリコール、D-マンニトール、メグルミン、メタケイ酸アルミン酸Mg

・製剤の性状

品名	レパグリニド錠0.25mg 「サワイ」	レパグリニド錠0.5mg 「サワイ」
外形		
剤形	割線入り素錠	
性状	淡赤色	白色
直径(mm)	7.0×5.0	6.0
厚さ(mm)	2.8	3.0
重量(mg)	約95	約95
本体表示	レパグリニド 0.25 サワイ	レパグリニド 0.5 サワイ

【効能・効果】

2型糖尿病

〈効能・効果に関する使用上の注意〉

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

【用法・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まで增量することができる。

〈用法・用量に関する使用上の注意〉

本剤は食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前(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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1)肝機能障害のある患者〔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。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。なお、国内では肝機能障害のある患者への投与経験が限られている。〕

2)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への投与経験はない。〕

3)インスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)〕

4)次に掲げる患者又は状態

(1)虚血性心疾患のある患者〔外国において心筋梗塞を発症した症例が報告されている。(「重大な副作用」の項参照)〕

(2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕

- (3)下痢、嘔吐等の胃腸障害[低血糖を起こすおそれがある。]
- (4)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。]
- (5)激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
- (6)過度のアルコール摂取[低血糖を起こすおそれがある。]
- (7)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、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。(「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- 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。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)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には、 α -グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- 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ので注意すること。
- 4)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、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。
- 5)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- 6)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。
- 7)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。
- 8)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。
- *9)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。

3. 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。

併用注意(併用に注意すること)

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
インスリン製剤 ^{注)}	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。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	機序の異なる血糖降下作用が相加的に増強される。
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン等		
α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ミグリトール		
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン		
DPP-4阻害剤 シタグリップチン等		
GLP-1受容体作動薬 ^{注)}		
SGLT2阻害剤		
** イメグリミン塩酸塩		
β 遮断剤 プロプロラノロール等		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		
サリチル酸製剤 アスピリン等		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		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		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。
シクロスボリン		
デフェラシロクス クロビドグレル スルファメトキサゾール・トリメトブリム *		シクロスボリンは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。
ファビピラビル		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。

注)「重要な基本的注意」の項参照

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		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。

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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

(1) **低血糖**：低血糖及び低血糖症状があらわれることがある。めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等の低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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など適切な処置を行うこと。

(2) **肝機能障害**：肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) **心筋梗塞**：外国において心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「その他の注意」の項参照)

2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
代謝	血清カリウム上昇、尿酸上昇
消化器	下痢、便秘、腹痛、恶心、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 ^{注)}	荨麻疹、そう痒、発疹、紅斑
肝臓	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、 γ -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

注)このような症状が認められた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

9. その他の注意

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。

【薬物動態】

生物学的同等性試験

○レパグリニド錠0.25mg「サワイ」

レパグリニド錠0.25mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号)」に基づき、レパグリニド錠0.5mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。¹⁾

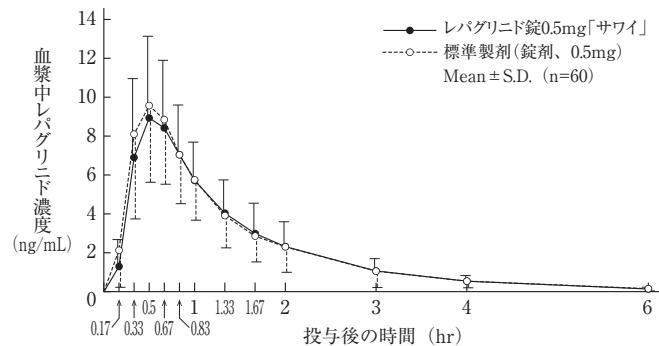
○レパグリニド錠0.5mg「サワイ」

レパグリニド錠0.5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(レパグリニドとして0.5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中レパグリニド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL)
レパグリニド錠 0.5mg「サワイ」	9.83±3.48	0.7±0.3	1.1±0.2	12.89±4.31
標準製剤 (錠剤、0.5mg)	10.50±3.82	0.6±0.2	1.1±0.2	13.24±5.08

(Mean ± S.D., n=60)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

レパグリニドはスルホニルウレア類と同様に、胰 β 細胞においてATP感受性カリウムチャネルを閉鎖することによりインスリン分泌を促進する。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

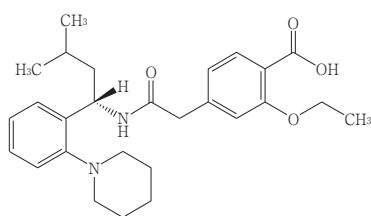
一般名：レパグリニド(Repaglinide)

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

分子式：C₂₇H₃₆N₂O₄

分子量：452.59

構造式：



性状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 取扱い上の注意

錠0.25mgは錠剤表面に使用色素による赤い斑点がみられることがある。

2. 安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装(乾燥剤入り))したもの用いた加速試験(40°C 75%RH、6ヶ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。^{4), 5)}

【包 装】

レパグリニド錠0.25mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

レパグリニド錠0.5mg「サワイ」：

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

*・主要文献

1) 沢井製薬(株)社内資料[生物学的同等性試験]

2) 渡辺紀他、新薬と臨床、69(5)、616(2020).

3) 高折修二他監訳、グッドマン・ギルマン薬理書、第12版、廣川書店、2013. p.1613.

4)、5) 沢井製薬(株)社内資料[安定性試験]

・文献請求先【主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい】

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL : 0120-381-999 FAX : 06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

H04 A220304

① ② ③ ④