

## 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に準拠して作成

速効型インスリン分泌促進薬

**日本薬局方 ナテグリニド錠**  
**ファスティック錠30**  
**ファスティック錠90**  
**FASTIC®Tablets**

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	ファスティック錠 30 : 1錠中 日局 ナテグリニド 30mg を含有 ファスティック錠 90 : 1錠中 日局 ナテグリニド 90mg を含有
一 般 名	和 名 : ナテグリニド (JAN) 洋 名 : Nateglinide (JAN)、nateglinide (INN)
製 造 販 売 承 認 年 月 日	製造販売承認年月日 : 1999年6月16日
薬 価 基 準 収 載 ・	薬価基準収載年月日 : 1999年8月13日
販 売 開 始 年 月 日	販売開始年月日 : 1999年8月18日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元 : EA ファーマ株式会社 販 売 : 持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-189-522 TEL (03) 5229-3906 FAX (03) 5229-3955 受付時間 9:00~17:40 (土・日、祝日、会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.mochida.co.jp/dis/index.html">http://www.mochida.co.jp/dis/index.html</a>

本IFは2019年12月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、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—

### 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、添付文書と略す）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と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報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、日病薬と略す）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は紙媒体の冊子としての提供方式から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と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬品情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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に記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、

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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品医療機器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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意するべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならぬ。

（2018年10月改訂）

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	31
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	31
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	31
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	1		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限	2		
6. RMP の概要	2		
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	37
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	37
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	40
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	41
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	41
5. 化学名（命名法）又は本質	3	5. 分布	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 代謝	43
III. 有効成分に関する項目	4	7. 排泄	44
1. 物理化学的性質	4	8. トランスポーターに関する情報	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	45
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	45
1. 剤形	6		
2. 製剤の組成	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	46
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 警告内容とその理由	46
4. 力価	7	2. 禁忌内容とその理由	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 効能又は効果に関する注意とその理由	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 用法及び用量に関する注意とその理由	46
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 重要な基本的注意とその理由	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
9. 溶出性	7	7. 相互作用	50
10. 容器・包装	8	8. 副作用	52
11. 別途提供される資材類	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	58
12. その他	8	10. 過量投与	58
V. 治療に関する項目	9	11. 適用上の注意	58
1. 効能又は効果	9	12. その他の注意	58
2. 効能又は効果に関する注意	9		
3. 用法及び用量	9	IX. 非臨床試験に関する項目	59
4. 用法及び用量に関する注意	10	1. 薬理試験	59
5. 臨床成績	10	2. 毒性試験	60
		X. 管理事項に関する項目	62
		1. 規制区分	62
		2. 有効期間	62
		3. 包装状態での貯法	62
		4. 取扱い上の注意点	62
		5. 患者向け資材	62

6. 同一成分・同効葉	62	13. 各種コード	63
7. 国際誕生年月日	62	14. 保険給付上の注意	63
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、葉価基準収載年月日、販売開始年月日	62	<b>XI. 文 献</b>	64
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	62	1. 引用文献	64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	63	2. その他の参考文献	65
11. 再審査期間	63	<b>XII. 参考資料</b>	66
12. 投葉期間制限に関する情報	63	1. 主な外国での発売状況	66
		2. 海外における臨床支援情報	66
		<b>XIII. 備 考</b>	69
		その他の関連資料	69

略語表

略語	略語内容
1,5-AG	1,5-anhydroglucitol : 1,5-アンヒドログルシトール
ACTH	adrenocorticotropic hormone : 副腎皮質刺激ホルモン
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate : アデノシン三リン酸
AUC	area under the concentration-time curve : 濃度一時間曲線下面積
BMI	body mass index : 肥満指数 (ボディマス指数)
CL/F	apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration : 見かけの全身クリアランス
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4 : ジペプチジルペプチダーゼ-4
FBG	fasting blood glucose : 空腹時全血ブドウ糖
GK ラット	Goto-Kakizaki ラット
GLP-1	glucagon-like peptide-1 : グルカゴン様ペプチド-1
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobin A1c : ヘモグロビン A1c
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : 医薬品規制調和国際会議
JDS	Japan Diabetes Society : 日本糖尿病学会
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
MedDRA/ PT	Medical Dictionary for Regulatory Activities/ Preferred Term : ICH 国際医薬用語集/基本語
nSTZ 誘発糖尿病モデル	neonatal streptozocin 誘発糖尿病モデル
RMP	risk management plan : リスク管理計画
PBG	postprandial blood glucose : 食後全血ブドウ糖
PSP	phenolsulfonphthalein : フェノールスルホンフタレン
PTP 包装	press through pack 包装 : 錠剤やカプセルなどを押し出すタイプの包装
SGLT	sodium glucose cotransporter : ナトリウム・グルコース共役輸送体
SU 剤	sulfonylurea 剤 : スルfonyル尿素剤
SmPC	summary of product characteristics : 欧州製品情報概要
Vdss	steady-state volume of distribution : 定常状態での分布容積
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase : ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ナテグリニドは既存の糖尿病用薬とは異なる構造の D-フェニルアラニン誘導体で、動物における薬効薬理試験ないし健康人での第 I 相試験の結果から速効・短時間型インスリン分泌促進作用が確認された。

2 型糖尿病患者に対し、食後の早期インスリン分泌低下を是正し、その臨床的有用性が認められ 1999 年 6 月に承認された。さらにインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の改善を目的に、2007 年 11 月に「ビグアナイド系薬剤との併用療法」、2008 年 12 月には「チアゾリジン系薬剤との併用療法」の効能・効果が追加承認された。また、再審査期間（1999 年 6 月～2005 年 6 月）に実施した製造販売後調査等により有効性及び安全性が確認され、2009 年 3 月に医薬品、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（薬機法）第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、有効成分であるナテグリニドと製剤であるナテグリニド錠は、第 16 改正日本薬局方（2011）により収載された。

### 2. 製品の治療学的特性

1.速効・短時間型のインスリン分泌促進薬である。

「VI. 2. 薬理作用」の項参照

2.多くの日本人 2 型糖尿病患者にみられる遅れたインスリン分泌を早め、食後血糖値を改善する。

「V. 5. 臨床成績」の項参照

3.食後の血糖値の改善は HbA<sub>1C</sub> (JDS) 値、空腹時血糖値にも反映される。

「V. 5. 臨床成績」の項参照

4.a-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との併用療法においても、優れた血糖コントロールが得られる。

「V. 5. 臨床成績」の項参照

5.副作用（臨床検査値異常を含む）は、承認時までに実施された臨床試験の総症例 883 例中 157 例（17.8%）に、市販後の使用成績調査では 4,142 例中 290 例（7.0%）に認められた。（再審査終了時）

なお、重大な副作用として、低血糖、肝機能障害、黄疸、外国において心筋梗塞、突然死が報告されている。

「VIII. 8. 副作用」の項参照

### 3. 製品の製剤学的特性

2006 年に、コンプライアンス改善を目的として、90mg 錠を小型化した。

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

### 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、最適使用ガイドライン等	有
RMP	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

(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 (RMP 策定対象外の事例)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ファスティック®錠 30

ファスティック®錠 90

#### (2) 洋名

FASTIC® Tablets

#### (3) 名称の由来

本剤の作用特性である速効・短時間型 (fast-acting) に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ナテグリニド(JAN)

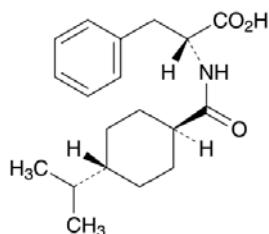
#### (2) 洋名(命名法)

Nateglinide (JAN)、nateglinide (INN)

#### (3) ステム

抗糖尿病薬 : gli

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

分子量 : 317.42

### 5. 化学名(命名法)又は本質

N-[*trans*-4-(1-Methylethyl)cyclohexanecarbonyl]-D-phenylalanine (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AY4166

YM026

A-4166

SDZ DJN608

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

本品は結晶多形が認められる。

##### (2) 溶解性

メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、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。

希水酸ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：137～141°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=3.1

##### (6) 分配係数

測定条件：37°C、4時間振とう

クロロホルム溶液中のナテグリニド濃度 (w/v %)	分配係数 (logP)	
	クロロホルム/第1液 (pH1.2)	クロロホルム/第2液 (pH6.8)
0.05	3.3	0.2
0.1	3.5	0.2

測定値は繰り返し4回の平均値

##### (7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20} : -36.5 \sim -40.0^\circ$  (乾燥後、0.20g、希水酸化ナトリウム試液、20mL、100mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	結果
苛 酷 試 験	温度	60°C(成り行き湿度) ガラス瓶(開放)	6 カ月	規格内
	温湿度	40°C、90%RH ガラス瓶(開放)	6 カ月	規格内
	光	白色蛍光灯：1000Lux (25°C、成り行き湿度) シャーレ(密閉包装)※	8 週間	規格内
		近紫外線蛍光灯：3.5W/m <sup>2</sup> (25°C、成り行き湿度) シャーレ(密閉包装)※	72 時間	規格内
	長期保存試験	25°C、60%RH ポリエチレン袋 (気密包装)	36 カ月	規格内

測定項目：外観、確認試験、旋光度、融点、類縁物質、乾燥重量、含量

※ポリ塩化ビニリデンのフィルムで覆い、試験を実施した。

上記以外の強制分解試験及び溶液条件での安定性試験結果より、分解物は下記に示す5種類である。

Phenylalanine

*trans*-4-isopropylcyclohexanecarboxylic acid

*N*-(*cis*-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine

*N*-(*trans*-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanyl-D-phenylalanine

(+)-*N*-(*trans*-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-L-phenylalanine

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局の方法に準じる。

確認試験法

- ・赤外吸収スペクトル測定法（参照スペクトル又は標準品と比較）
- ・紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長：252nm 付近、258nm 付近および264nm 付近）

定量法

- ・ナテグリニド標準品を用いて液体クロマトグラフィー法により定量する（測定波長：210nm）。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	外 形			色	直 径 (mm)	厚 さ (mm)	重 量 (g)
	表	裏	側 面				
ファスティック錠 30				白 色	約 7.1	約 3.5	約 0.12
ファスティック錠 90				淡赤色	約 8.1	約 4.3	約 0.17

#### (3) 識別コード

	識別コード	記載場所
ファスティック錠 30	AJ2 30	錠剤、PTP シート
ファスティック錠 90	AJ2 90	錠剤、PTP シート

#### (4) 製剤の物性

含量均一性試験

日局・含量均一性試験法により試験を行うとき、規格に適合する。

#### (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	有効成分	添加剤
ファスティック錠 30	1錠中 日局ナテグリニド 30mg	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
ファスティック錠 90	1錠中 日局ナテグリニド 90mg	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、カルメロース、クロスポビドン、三二酸化鉄

#### (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雜物

製造工程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

	化学名	構造式
エステル体	<i>N</i> -( <i>trans</i> -4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-d-phenylalanine ethylester	
光学異性体	(+)- <i>N</i> -( <i>trans</i> -4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-l-phenylalanine	

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

以下の保存条件にて安定性試験を行った結果、いずれの条件下でも性状・溶出性、含量においてほとんど変化を認めなかった。

ファスティック錠 30

保存条件	保存期間	保存形態	結果*
25°C、60%RH	36 カ月	PTP/アルミピロー包装	規格内 a)
40°C、75%RH	6 カ月	PTP 包装	規格内 b)

\*測定項目: a) 性状・確認試験・含量均一性試験・溶出試験・含量  
b) 外観・含量・溶解性

ファスティック錠 90 (小型錠)

保存条件	保存期間	保存形態	結果*
25°C、60%RH	36 カ月	PTP/アルミピロー包装	規格内 a)
40°C、75%RH	6 カ月	PTP/アルミピロー包装	規格内 b)

\*測定項目: a) 性状・確認試験・含量均一性試験・溶出試験・含量  
b) 外観・含量・硬度・溶出性

#### 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）

該当しない

#### 9. 溶出性

(方法) 日局溶出試験法第2法(パドル法)により試験を行う。

条件: 回転数 50rpm

試験液 日局崩壊試験法第2液

測定時間 30分

(結果) ファスティック錠 30 平均値: 90%、σ: 4.5%

ファスティック錠 90 平均値: 99%、σ: 2.9%

## 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

ファスティック錠 30 : 10錠×10 (PTP) 、 10錠×50 (PTP) 、 21錠×10 (PTP)

ファスティック錠 90 : 10錠×10 (PTP) 、 10錠×50 (PTP) 、 21錠×10 (PTP) 、  
21錠×30 (PTP)

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

<PTPシート>

ファスティック錠 30 表:ポリプロピレン、裏:アルミニウム箔

ファスティック錠 90 表:ポリプロピレン、裏:アルミニウム箔

<ピロー包装>

ファスティック錠 30、ファスティック錠 90:ポリエチレンテレフタート、アルミニウム箔、  
ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資材なし

## 12. その他

該当しない

## 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。

①食事療法・運動療法のみ

②食事療法・運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用

③食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

④食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

### 2. 効能又は効果に関する注意

#### 5. 効能又は効果に関する注意

5.1 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際、空腹時血糖が120mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上の患者に限る。

5.2 食事療法・運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140mg/dL以上を目安とする。

(解説)

糖尿病の診断基準を参考にし、また承認時までの臨床試験での選択基準をふまえて設定した。

### 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、成人にはナテグリニドとして1回90mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を120mgまで增量することができる。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

2型糖尿病患者を対象に本剤の至適用量を明らかにするために、1回30mg、60mg、90mg、120mgの4用量を用い用量設定試験を実施した。その結果、本剤は用量依存的に食後血糖上昇抑制効果を示した。食後血糖曲線下面積〔基準なし：0mg/dLからの上昇分で算出〕は1回90mg以上の投与群で最大に達することが示唆され、インスリン分泌促進効果は1回90mgの投与群で最大に達することが示唆された。空腹時血糖値及びHbA1c (JDS) 値は1回90mg以上の投与群で投与後有意な低下が認められた。

副作用発現率は、30mg群、60mg群、90mg群、120mg群で、それぞれ14.9%、6.3%、11.6%及び13.6%であり用量依存性は認められなかった。なお、90mg群における副作用の内訳は低血糖症2件、消化器症状2件、過敏症2件、頭痛1件であった。

以上のことから、本剤の用量は1回90mgが妥当であると判断された。

「V. 5. (4) ①後期第Ⅱ相試験（用量設定試験）」の項参照

#### 4. 用法及び用量に関する注意

##### 7. 用法及び用量に関する注意

- 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、本剤の投与は毎食前 10 分以内（食直前）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、食前 30 分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 高齢者には、低用量（例えば 1 回量 60mg）から投与を開始するとともに、血糖値に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。[9.8 参照]

（解説）

7.1 健康成人男性において、食事開始時間に対する本剤の最適な投与タイミングを検討した。食前 0 分、10 分、30 分及び食直後（食事終了後 0 分）のうち、食直後投与では吸収速度の低下がみられたが、食前投与群（食前 0 分、10 分及び 30 分）は速やかな血漿中濃度の上昇とともに、食後血糖上昇の抑制が確認された。なお、食前 30 分に投与した場合、食事開始前に軽度な血糖低下が認められたが、その直後に食事を摂取しているため低血糖症状はみられなかった<sup>1)</sup>。以上の結果から、本剤の吸収が食事の影響を受けず、それによる速やかなインスリン分泌亢進を介して食後血糖上昇を効果的に抑制し、かつ低血糖症状発現のリスクを回避する投与時期としては、食前 10 分から食事開始直前（食前 0 分）が妥当と判断されたので、臨床現場における服薬指導を考慮して設定した。

#### 5. 臨床成績

##### （1）臨床データパッケージ

該当しない

##### （2）臨床薬理試験

###### 1) 単回投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男性 6 名を対象に 20mg、40mg、60mg の絶食下単回投与試験を実施した結果、60mg で薬理作用に基づく軽度な空腹感等が認められたが、生理学的検査及び臨床検査で異常は認められなかった。

###### 2) 反復投与試験<sup>3)</sup>

健康成人男性 6 名を対象に 60mg を 1 日 3 回毎食前 10 分、1 日及び 7 日間投与の反復投与試験を実施した結果、自他覚症状、生理学的検査及び臨床検査のいずれも異常は認められなかった。

注) 本剤の 2 型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1 回 90mg～120mg、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 前期第Ⅱ相試験 1<sup>4)</sup>

目的	2型糖尿病患者の食後血糖値並びに空腹時血糖値に対する臨床効果、安全性及び薬物体内動態を検討する。
試験デザイン	オープン試験（多施設パイロット試験）
対象	2型糖尿病患者 46 例
主な登録基準	(1)食事療法、運動療法により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者 (2)観察期間内の2時点の空腹時血糖値がいずれも 120 mg/dL 以上、180 mg/dL 以下であり、かつその変動幅が 30 mg/dL 以内の患者 (3)血糖降下剤が投与されている患者は、観察期間に先立ち 2 週間以上の wash out を行い、血糖値が選択基準に適合することを確認した。 (4)年齢は原則として 20 歳以上 65 歳未満とし、性別及び入院・外来の別は問わないこととしたが、試験期間中の入院・外来の変更は行わないこととした。
主な除外基準	(1)1型糖尿病患者 (2)2型糖尿病患者でインスリン製剤を使用している患者 (3)空腹時血糖値が不安定な患者 (4)重篤な合併症を有する患者及び肝・腎機能が低下している患者 (5)妊娠あるいは妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者 (6)アレルギーまたは薬物過敏症の既往のある患者 (7)その他、本試験を実施するにあたり治験担当医師が不適当と判断した患者 等
試験方法	観察期間 4 週間以上、治療期間 4 週間とし、治療期間に 1 回 40mg または 60mg* を 1 日 3 回、毎食前 10 分に経口投与した。
評価項目	自他覚所見、体重、血圧、食事負荷試験（血糖値、血中インスリン値、薬物濃度）、空腹時血糖値、HbA1c（混合型）値、臨床検査

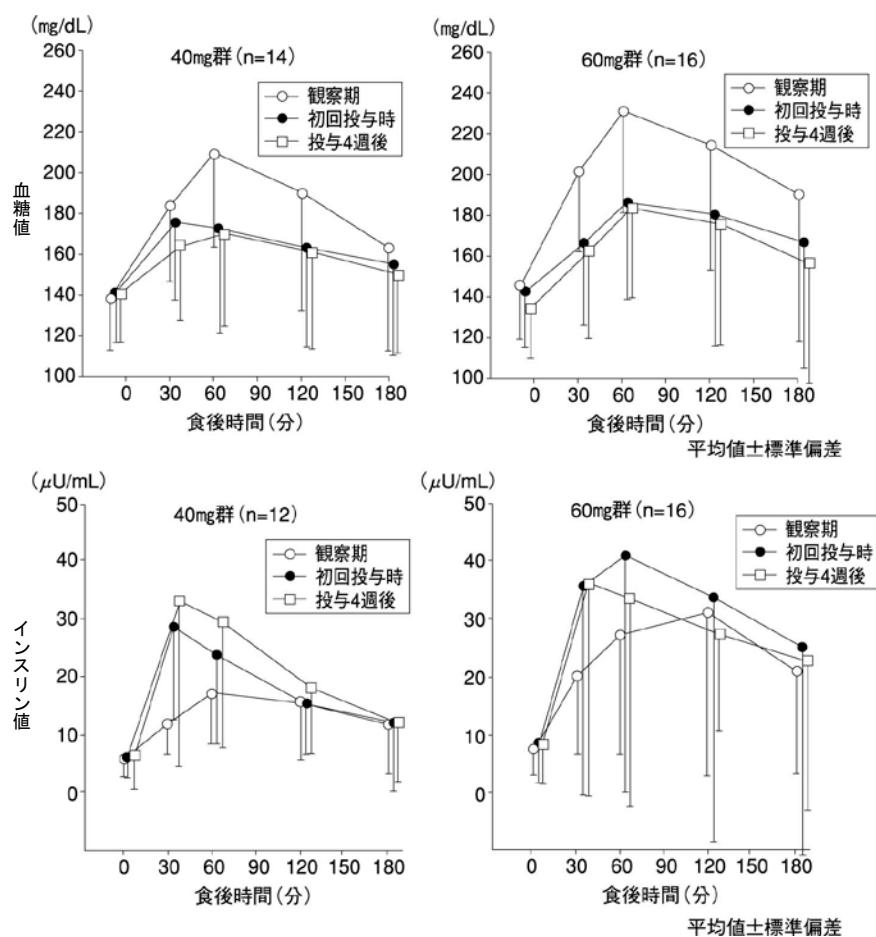
\*第Ⅰ相試験において1回60mg、1日3回毎食前10分に7日間反復投与した結果、安全性に問題がなく、血糖値に対する効果が期待されたことから、初回投与量を1回40mgまたは60mgとした。

#### 《結果》

2型糖尿病患者 46 例を対象に本剤を 40mg 及び 60mg、1 日 3 回毎食前 10 分、4 週間投与し検討した結果、40mg 並びに 60mg 投与群で、初回投与時及び投与 4 週後のいずれも食後早期のインスリン分泌促進と食後血糖上昇抑制効果が認められた。60mg 投与群において、初回投与時に比し投与 4 週後の空腹時血糖値と HbA1c (JDS) 値は有意に低下していた（対応のある t 検定；それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$ ）。

副作用は 40mg 投与群の 13.6% (3/22 例) に軽度な低血糖症状（ふらつき、空腹感）が認められたが、いずれも軽度で、無処置にて速やかに消失した。その他臨床上問題となる所見は認められなかった。

### 食後 180 分までの血糖・インスリン推移



注) 本剤の 2 型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1 回 90mg～120mg、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

2) 前期第Ⅱ相試験 2<sup>5)</sup>

目的	2型糖尿病患者に対する食後の血糖推移に及ぼす影響、安全性及び薬物体内動態を単盲検での単回経口投与で検討する。
試験デザイン	単盲検試験
対象	2型糖尿病患者 9例
主な登録基準	(1)治療開始 4週以内に血糖降下剤による治療を受けていない患者 (2)入院後の観察期間で空腹時血糖 (FBG) 値が安定したと判断され、かつ安定した FBG 値が $140\text{mg/dl} \leq \text{FBG} \leq 200\text{mg/dl}$ の患者 (3)入院可能な患者 (4)原則として、年齢は 20 歳以上 70 歳以下の患者、性別は問わない。
主な除外基準	(1)1型糖尿病患者 (2)2型糖尿病患者でインスリン製剤の適応と考えられる患者 (3)空腹時血糖値が不安定な患者 (4)BMI が 30 以上の患者 (5)重篤な肝・腎・脳・神経障害を有する患者 (6)アレルギーまたは薬物過敏症の既往のある患者 (7)妊娠あるいは妊娠を希望している患者及び授乳中の患者 (8)その他、本試験を実施するにあたり治験担当医師が不適当と判断した患者 等
試験方法	下記用量*を朝食前 10 分に単回経口投与し、各群とも同一患者内で增量を行った。 A 群：プラセボ、60mg、90mg B 群：プラセボ、120mg、160mg
評価項目	食後血糖値、血中インスリン値及び血漿中薬物濃度を投与量別に比較した。安全性は副作用及び臨床検査値異常変動の発現から検討した。

\*これまでの臨床試験における最高用量である1回60mgより、更に高い用量での食後血糖推移に及ぼす影響及び安全性を60mg、90mg次いで120mg、160mgの順に検討した。

《結果》

2型糖尿病患者 9例のうち、A 群では 6 例を対象に 60mg、90mg を、B 群では 3 例を対象に 120mg、160mg を朝食 10 分前に単回経口投与した。その結果、A 群でのプラセボ投与時、血糖値は投与前  $181.5 \pm 58.4\text{ mg/dl}$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) から 60 分後に  $251.2 \pm 80.9\text{ mg/dl}$  と上昇し、120 分後には  $257.8 \pm 85.3\text{ mg/dl}$  のピーク値に達し、180 分後には  $224.2 \pm 72.2\text{ mg/dl}$  まで低下した。本剤を 60mg あるいは 90mg 投与すると、各々投与前  $181.3 \pm 48.5\text{ mg/dl}$ 、 $184.3 \pm 53.8\text{ mg/dl}$  から 60 分後に  $215.8 \pm 79.5\text{ mg/dl}$ 、 $206.3 \pm 73.1\text{ mg/dl}$  のピーク値に達し、その後 120 分に  $185.7 \pm 85.0\text{ mg/dl}$ 、 $182.7 \pm 69.0\text{ mg/dl}$ 、180 分後には  $179.0 \pm 75.3\text{ mg/dl}$ 、 $174.5 \pm 69.7\text{ mg/dl}$  となり、プラセボ投与の場合に比較して、食後血糖の上昇は抑制されたが、この低下は両用量においてほぼ同等であった。また、B 群においてさらに本剤の高用量 (120 mg、160 mg) を投与しても、食後の高血糖に関して、それ以上の低下は認められず、明らかな用量依存性は認められなかった。さらに、血中インスリン値も増加した。

副作用及び関連性が否定できない臨床検査値異常変動は認められなかった。

注) 本剤の 2型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1回 90mg~120mg、1日 3回毎食直前経口投与である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ①後期第Ⅱ相試験（用量設定試験）<sup>6)</sup>

目的	2型糖尿病患者を対象に本剤の至適用量を明らかにするために、1回30mg、60mg、90mg、120mgの4用量を用い、用量設定試験を実施した。
試験デザイン	二重盲検比較試験（ダブルダミー法）
対象	2型糖尿病患者 184 例 (30mg 群 47 例、60mg 群 49 例、90mg 群 44 例、120mg 群 44 例)
主な登録基準	(1)食事療法及び運動療法が十分実施されている患者 (2)投与開始前の空腹時血糖 (FBG) 値が $120\text{mg/dL} \leq \text{FBG} < 200\text{mg/dL}$ 、かつ観察期間 (4 週間) 内の変動幅が 30mg/dL 以内の患者 (3)原則として、年齢は 20 歳以上 65 歳未満とし、性別は問わない 等
主な除外基準	(1)1型糖尿病患者 (2)2型糖尿病患者でインスリン製剤の適応と考えられる患者 (3)肥満症の患者 (BMI が 30 以上) (4)重篤な肝・腎機能障害を有する患者 (5)その他、重篤な合併症を有する患者 (6)アレルギーまたは薬物過敏症の既往のある患者 (7)妊娠あるいは妊娠を希望している患者及び授乳中の患者 (8)その他、本治験を実施するにあたり治験担当医師が不適当と判断した患者
試験方法	各用量*を、1日3回毎食前5~10分（食直前）に経口投与し、治療期間は12週間とした。なお、食後投与は不可とした。
主要評価項目	食後血糖曲線下面積 [基準あり、基準なし] を群間で比較した。 安全性は、副作用の発現と臨床検査値の異常変動の有無を群毎に集計した。
副次評価項目	空腹時血糖値及び混合型 HbA1c 値を群間で比較した。 血中インスリン値及び血漿中薬物濃度を比較、評価した。 主治医判定 (PBG 改善度、FBG 改善度、HbA1c 改善度、全般改善度、概括安全度及び有用度)

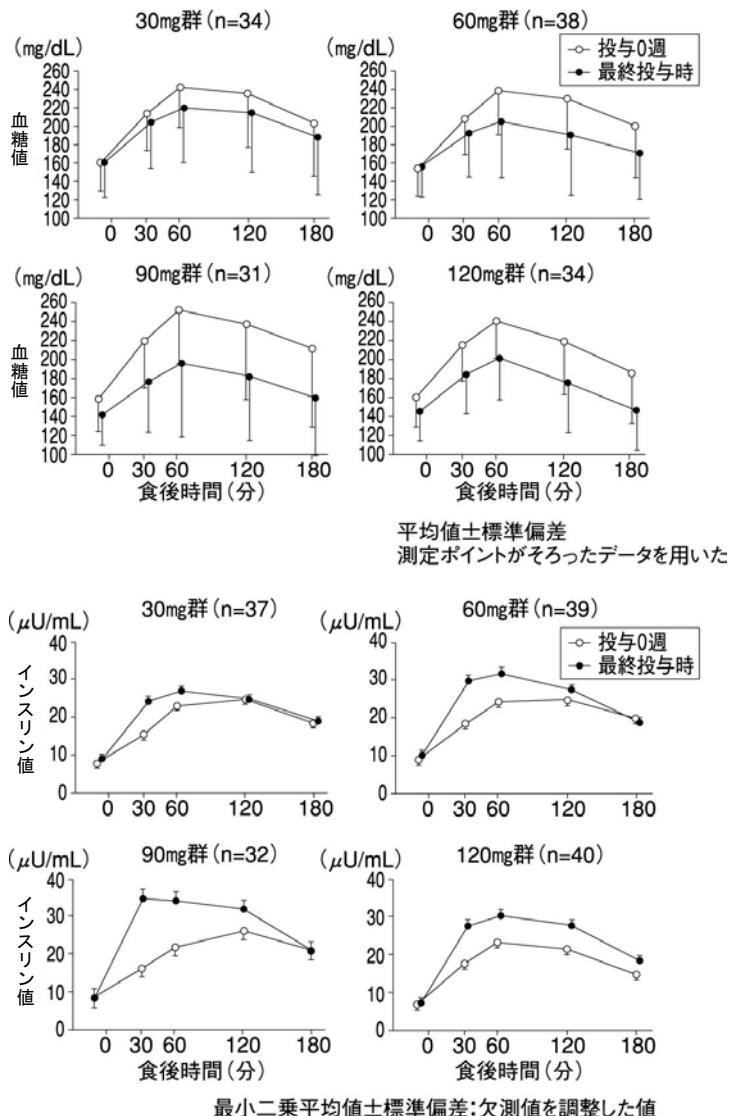
\*前期第Ⅱ相試験1及び2（增量試験）の結果より、30mg、60mg、90mg、120mgの4用量を設定した。

##### 《結果》

二重盲検比較試験において、本剤は用量依存的に食後血糖上昇抑制効果を示した。また、食後3時間までの食後血糖曲線下面積 [基準あり：食前値からの上昇分で算出] は1回60mg以上の投与群で、食後血糖曲線下面積 [基準なし：0mg/dLからの上昇分で算出] では1回90mg以上の投与群で最大に達することが示唆され、インスリン分泌促進効果は1回90mgの投与群で最大に達することが示唆された。空腹時血糖値及びHbA1c (JDS) 値は1回90mg以上の投与群で投与後有意な低下が認められた（対応のある t 検定；空腹時血糖値 90mg 群で  $p < 0.001$ 、120mg 群で  $p = 0.001$ 、HbA1c (JDS) 値 90mg 群で  $p < 0.001$ 、120mg 群で  $p = 0.002$ ）。副作用発現率は 11.5% (21/182 例) であり、30mg 群が 14.9% (7/47 例) 60mg 群が 6.3% (3/48 例)、90mg 群が 11.6% (5/43 例) 及び 120mg 群が 13.6% (6/44 例) であり用量依存性は認められなかった。なお、90mg 群における副作用の内訳は低血糖症状 2 件、消化器症状 2 件、過敏症 2 件、頭痛 1 件であった。また、臨床検査値の異常変動についても用量依存性は認められなかった。なお、90mg 群における臨床検査の異常変動は乳酸上昇が 1 件認められた。

以上のことから、本剤の用量は1回90mgが妥当であると判断された。

#### 食後180分までの血糖・インスリン推移(用量設定試験)



注) 本剤の2型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1回90mg～120mg、1日3回毎食直前経口投与である。

②第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>7)</sup>

目的	2型糖尿病患者を対象に本剤の臨床的有用性についてプラセボを対照とした二重盲検法により比較検討した。
試験デザイン	二重盲検比較試験
対象	2型糖尿病患者 38例 (ナテグリニド投与群: 16例、プラセボ投与群: 22例)
主な登録基準	(1)食事療法により十分な血糖コントロールが得られない患者 (2)投与開始前の空腹時血糖 (FBG) 値が $120\text{mg/dL} \leq \text{FBG} \leq 160\text{mg/dL}$ 、かつ観察期間 (4週間) 内の変動幅が $30\text{mg/dL}$ 以内の患者 (3)年齢は 20歳以上の患者とする。また、性別は問わない。
主な除外基準	(1)本剤の使用経験がある患者 (2)本剤投与に先立ち、過去 3カ月以内に経口血糖降下剤で治療された患者 (3)1型糖尿病の患者 (4)2型糖尿病でインスリン製剤の適応と考えられる患者 (5)肥満症の患者 (BMI が 30以上) (6)重篤な肝・腎機能障害を有する患者 (7)その他、重篤な合併症を有する患者 (8)アレルギー又は薬物過敏症の既往のある患者 (9)妊娠あるいは妊娠を希望している患者及び授乳中の患者 (10)その他、本治験を実施するにあたり治験担当医師が不適当と判断した患者
試験方法	観察期間 4週間、治療期間 8週間とし、治療期間にナテグリニド 90mg もしくはプラセボを 1日 3回毎食直前経口投与した。なお、食後の投与は不可とした。
主要評価項目	食後血糖値を群間で比較し、安全性 (副作用の発現、臨床検査値の異常変動の有無) は、副作用の発現と臨床検査値の異常変動の有無を群毎に集計した。
副次評価項目	空腹時血糖値、HbA1c 値 (安定型を主とする)、血中インスリン値、1,5-AG 値、主治医判定 (食後血糖改善、空腹時血糖改善度、HbA1c 改善度、1,5-AG 改善度、全般改善度、概括安全度及び有用度)

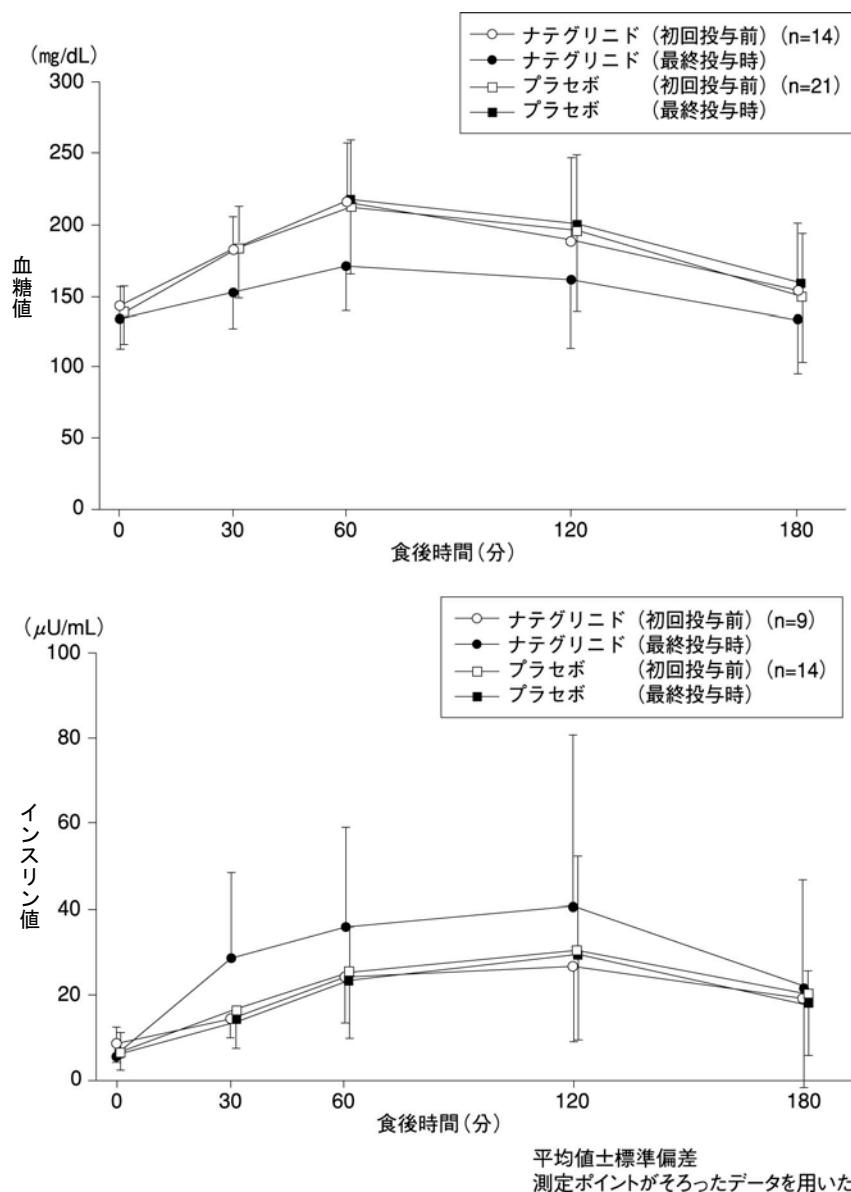
《結果》

2型糖尿病患者を対象にプラセボを対照として本剤の効果について検討した結果、本剤の食後血糖上昇抑制効果、HbA1c 値の低下 (安定型:  $0.49 \pm 0.33\%$ ) (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様)、短期的血糖コントロールの指標である 1,5-AG 値の上昇 ( $3.26 \pm 3.24\text{ }\mu\text{g/mL}$ ) 及びインスリン分泌の促進効果については、いずれもプラセボに比し有意な差が認められた (対応のない  $t$  検定; 食後血糖上昇抑制効果  $p < 0.001$ 、HbA1c 値の低下  $p = 0.005$ 、1,5-AG 値の上昇  $p = 0.002$ 、インスリン分泌の促進効果  $p = 0.012$ )。また、空腹時血糖値の低下については、プラセボに比し有意な差は認められなかった (対応のない  $t$  検定;  $p = 0.064$ ) ものの、8週間投与により  $10.9 \pm 14.7\text{ mg/dL}$  の低下が認められた。

副作用発現率は、ナテグリニド群で 18.8% (3/16 例)、プラセボ群で 4.5% (1/22 例) であった。ふらつき感等の低血糖症状がナテグリニド群に 3 件認められたが、いずれも軽度あるいは中等度であり、患者の判断による服薬中止又は飲食にて症状は消失した。その他の副作用は、本剤に認められなかった。臨床検査値異常については、臨床的に特に問題となるようなものはなかった。

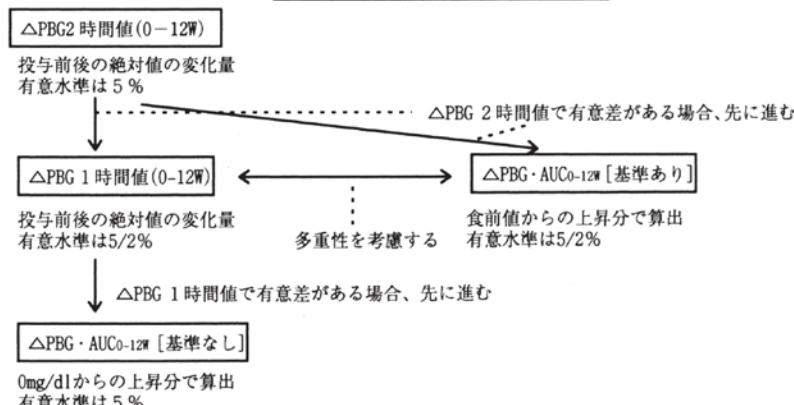
以上のことから、軽度～中等度の2型糖尿病患者に対し本剤は1回90mg、1日3回毎食直前投与で有用な薬剤であることが確認された。

食後180分までの血糖・インスリン推移(プラセボ対照比較試験)



③ $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤（ボグリボース）との比較試験<sup>8)</sup>

＜第Ⅲ相ボグリボース対照二重盲検比較試験＞

目的	2型糖尿病患者を対象にナテグリニドの臨床的有用性についてボグリボースを対照薬とした二重盲検法により比較検討する。
試験デザイン	二重盲検比較試験（ダブルダミー法）
対象	2型糖尿病患者 190例 (ナテグリニド投与群 96例、ボグリボース投与群 94例)
主な登録基準	(1)食事療法により十分な血糖コントロールが得られない患者 (2)投与開始前の空腹時血糖（FBG）値が $120\text{mg/dL} \leq \text{FBG} \leq 200\text{mg/dL}$ 、かつ観察期間（4週間）内の変動幅が $30\text{mg/dL}$ 以内の患者 (3)投与開始前の食事負荷試験時の PBG1 時間値又は 2 時間値が $200\text{mg/dL}$ 以上の患者 (4)年齢が 20 歳以上の患者。また、性別は問わない。 (5)血糖降下剤が投与されている患者は観察期間（4週間）に先立ち wash out を行い、血糖値が上記の選択基準に適合することを確認する。
主な除外基準	(1)ナテグリニド又はボグリボースの使用経験がある患者 (2)1型糖尿病患者 (3)2型糖尿病患者でインスリン製剤の適応と考えられる患者 (4)肥満症の患者（BMI が 30 以上） (5)慢性胃腸疾患有する患者 (6)重篤な肝・腎機能障害を有する患者 (7)その他、重篤な合併症を有する患者 (8)アレルギー又は薬物過敏症の既往のある患者 (9)妊娠あるいは妊娠を希望している患者及び授乳中の患者 (10)その他、本治験を実施するにあたり治験担当医師が不適当と判断した患者
試験方法	観察期間 4 週間、治療期間 12 週間とし、治療期間にナテグリニド 90mg もしくはボグリボース 0.2mg を 1 日 3 回毎食直前経口投与した。なお、食後の投与は不可とした。
主要評価項目	PBG2 時間値 → PBG1 時間値/PBG・AUC[基準あり] → PBG・AUC[基準なし] の順番で群間比較することとした（下図）。安全性は、副作用の発現と臨床検査値の異常変動の有無を群毎に集計した。  <u>PBG 値における群間比較の順位付け</u>  △PBG2 時間値(0-12W) △PBG 1 時間値(0-12W) △PBG・AUC <sub>0-12W</sub> [基準あり] △PBG・AUC <sub>0-12W</sub> [基準なし] △PBG2 時間値で有意差がある場合、先に進む △PBG 1 時間値で有意差がある場合、先に進む △PBG・AUC <sub>0-12W</sub> [基準なし] 0mg/dlからの上昇分で算出 有意水準は 5 % △PBG 1 時間値の変化量 有意水準は 5/2 % △PBG・AUC <sub>0-12W</sub> [基準あり] 食前値からの上昇分で算出 有意水準は 5/2 % △PBG・AUC <sub>0-12W</sub> [基準あり] 多重性を考慮する △PBG 1 時間値の変化量 有意水準は 5/2 % △PBG・AUC <sub>0-12W</sub> [基準なし] 0mg/dlからの上昇分で算出 有意水準は 5 %
副次評価項目	空腹時血糖値及び HbA1c 値（安定型を主とする）を群間で比較した。主治医判定（食後血糖値改善度、空腹時血糖値改善度、HbA1c 改善度、全般改善度、概括安全度及び有用度）

## 《結果》

2型糖尿病患者を対象に本剤の有用性についてボグリボースを対照薬として検討した。本剤の食後血糖上昇抑制効果については、食後血糖における本剤とボグリボースの効果の違いを明らかにするため、臨床の場で食後血糖を代表する PBG2 時間値、食後の急峻な食後血糖上昇を評価しうる PBG1 時間値、食後 3 時間までの血糖推移を総合的に判断しうる PBG・AUC [基準あり] 及び PBG・AUC [基準なし] で評価した。

PBG2 時間値は投与前  $234.4 \pm 60.1 \text{mg/dL}$  (平均値±標準偏差、以下同様) から投与後  $185.9 \pm 55.6 \text{mg/dL}$  に低下し (低下量 :  $48.5 \pm 45.9 \text{mg/dL}$ ) 、ボグリボースに比し有意に食後血糖値を低下させた (対応のない t 検定 ;  $p=0.005$ )。

PBG1 時間値ではボグリボースと有意差が認められなかった (対応のない t 検定 ;  $p=0.171$ )。PBG・AUC [基準あり] はボグリボースに比し有意に低下させた (対応のない t 検定 ;  $p=0.023$ )。つまり、食後 1 時間までの急峻な食後血糖上昇については本剤とボグリボースは同程度抑制するが、食後 2 時間以降本剤はボグリボースに比して優れた食後血糖低下作用を示し、本剤はボグリボースとは異なり食後血糖の推移を改善することが明らかとなった。このことは本剤とボグリボースで食後血糖推移の抑制パターンが異なることからも支持された。なお、PBG1 時間値で両群間に有意な差が認められなかつたため、PBG・AUC [基準なし] の群間の検定は解析方針に従い実施しなかつた。

HbA1c (JDS) 値においても、投与前  $7.36 \pm 1.04\%$  から投与後  $6.68 \pm 1.06\%$  に低下し (安定型の低下量 :  $0.69 \pm 0.81\%$ ) 、ボグリボースに比し、有意に低下していた (対応のない t 検定 ;  $p=0.003$ )。これは本剤が PBG2 時間値以降でボグリボースに比し優れた食後血糖上昇抑制効果を示したことが反映されたものと考えられた。空腹時血糖値の低下については、ボグリボースに比し有意な差は認められなかつたものの (対応のない t 検定 ;  $p=0.131$ )、12 週間投与により  $16.2 \pm 22.4 \text{mg/dL}$  の低下が認められた。

副作用発現率は、ナテグリニド群 18.9% (17/90 例)、ボグリボース群 27.5% (25/91 例) であり、両群間に有意な差は認められなかつた (Fisher の直接確立検定)。本剤の薬理作用に基づくと思われる低血糖症状が 3.3% (3/90 例) 認められたが、いずれも軽度であり、飲食にて症状は消失した。その他の副作用としては、腹部膨満感、放屁増加、下痢、軟便等の消化器症状が認められナテグリニド群で 15 件、ボグリボース群で 31 件であった。その他、頭重感がナテグリニド群に 1 件認められたが、投与中止により症状は消失した。また、臨床検査値異常については、臨床的に特に問題となるようなものはなかつた。

以上のことから、本剤は 2型糖尿病患者に対し、ボグリボースに比較し、優れた臨床的有用性が認められた。

## ④ $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害剤との併用試験

### ＜第Ⅲ相併用試験＞

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤で治療中の 2型糖尿病患者 (31 例) を対象に、本剤 1 回  $60 \text{mg}^{\text{注)}}$  を 1 日 3 回毎食直前に 2 週間経口投与した時点で安全性を確認し、增量可能と判断された症例については 1 回  $90 \text{mg}$  に增量し、さらに 8 週間 (合計 10 週間) 経口投与した。食後血糖 2 時間値は併用投与前  $215.4 \pm 31.9 \text{mg/dL}$  (平均値±標準偏差、以下同様) から併用投与 10 週後  $158.9 \pm 40.1 \text{mg/dL}$  に低下した (低下量 :  $56.5 \pm 25.6 \text{mg/dL}$ )。また、HbA1c (JDS) 値は併用投与前  $7.14 \pm 1.20\%$  から併用投与 10 週後  $6.50 \pm 1.17\%$  に低下した (低下量 :  $0.63 \pm 0.62\%$ )。副作用発現割合は 14.8% (4/27 例) であり、低血糖症状の発現割合は 7.4% (2/27 例) であった<sup>9)</sup>。

⑤ビグアナイド系薬剤（メトホルミン）との併用比較試験<sup>10,11)</sup>

＜適応症拡大 第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検比較試験＞

目的	メトホルミン単独療法にて血糖管理不十分な2型糖尿病患者を対象に、ナテグリニド60mg、90mg、120mgあるいはプラセボを1日3回毎食直前に12週間併用投与した際の有効性及び安全性について検討した。
試験デザイン	二重盲検比較試験（ダブルダミー法）
対象	メトホルミン500mg/日または750mg/日の単独療法にて血糖管理不十分な2型糖尿病患者80例 (プラセボ群17例、60mg群21例、90mg群20例、120mg群22例)
主な登録基準	(1)1日用量500mgあるいは750mgのメトホルミンのみで治療中で、メトホルミン投与量が観察期(-4週)検査前8週以降から一定の患者 (2)観察期(-4週)検査時の食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上の患者 (3)観察期(-4週)検査時のHbA1c値が6.5%以上の患者等
主な除外基準	(1)観察期(-4週)検査に先立ち、過去8週間以内にメトホルミン以外の他の経口血糖降下薬又はインスリン製剤が投与されていた患者 (2)食事・運動療法の遵守ができない患者 (3)1型糖尿病患者 (4)乳酸アシドーシスの既往を有する患者 (5)腎機能障害を有する患者（血清クレアチニンが2mg/dL以上） (6)肝機能障害を有する患者（総ビリルビン3.0mg/dL以上、あるいはAST又はALTが100IU/dL以上） (7)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 (8)妊娠あるいは妊娠を希望している患者及び授乳中の患者等
試験方法	メトホルミン500mg/日または750mg/日の食後投与にて4週間の観察期間の後、同用量のメトホルミンにナテグリニド60mg/回、90mg/回、120mg/回あるいはプラセボを各々1日3回毎食直前投与にて、12週間併用投与した。
主要評価項目	併用前後の食後血糖値AUCの変化量（基準値なし：0mg/dLからの上昇分で算出）
副次評価項目	併用前後の食後血糖値AUCの変化量（基準値あり：食前値からの上昇分で算出）、併用前後の食後血糖1時間値、併用前後の食後血糖2時間値の変化量、併用前後のHbA1c値変化量、HbA1c値の経時変化、併用前後の空腹時血糖値変化量、空腹時血糖値の経時変化

《結果》

メトホルミン単独療法にて血糖管理不十分な2型糖尿病患者において、食後血糖値AUC変化量（基準なし）は120mg群が最大で、次に90mg群、60mg群の順であった。Dunnettの多重検定を行った結果、いずれのナテグリニド群もプラセボ群に比して有意な低下が認められた(60mg群:p=0.0017、90mg群:p=0.0003、120mg群:p<0.0001、両側検定 α=0.05)。食後血糖値AUC変化量（基準あり）についても同様の結果であった。

食後血糖2時間値は本剤90mg(19例)で併用投与前252.6±52.6mg/dL(平均値±標準偏差、以下同様)から併用投与後179.2±41.7mg/dLに低下した(低下量:73.5±50.8mg/dL)。また、食後血糖1時間値変化量及び2時間値変化量についても主要評価項目の食後血糖値AUC変化量（基準値なし）と同様に、いずれのナテグリニド群もプラセボ群に比して有意な低下が認められた(Dunnettの多重検定；食後血糖1時間値変化量(60mg群:p=0.0068、90mg群:

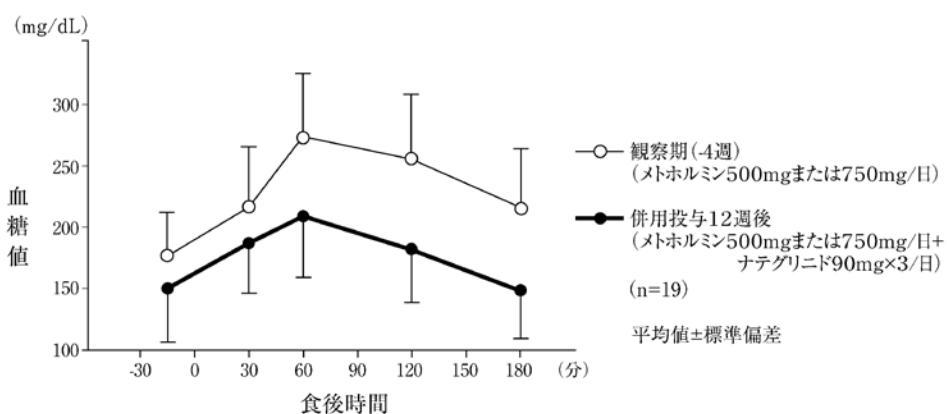
$p=0.0003$ 、120mg群： $p<0.0001$ 、両側検定  $\alpha=0.05$ )；食後血糖2時間値変化量(60mg群： $p=0.0003$ 、90mg群： $p=0.0001$ 、120mg群： $p=0.0002$ 、両側検定  $\alpha=0.05$ )。

HbA1c(JDS)値は本剤90mg(20例)で併用投与前 $7.52\pm0.70\%$ から併用投与後 $6.73\pm0.99\%$ に低下した(低下量: $0.76\pm0.82\%$ )。また、最終評価時のHbA1c(JDS)値の変化量は、120mg群が最大で、次に90mg群、60mg群の順であった。Dunnettの多重検定を行った結果、いずれのナテグリニド群もプラセボ群に比して有意な低下が認められた(60mg群： $p=0.0468$ 、90mg群： $p=0.0274$ 、120mg群： $p=0.0023$ 、両側検定  $\alpha=0.05$ )。両剤併用は食後血糖値の推移だけでなく、HbA1c値も有意に改善することが示された。

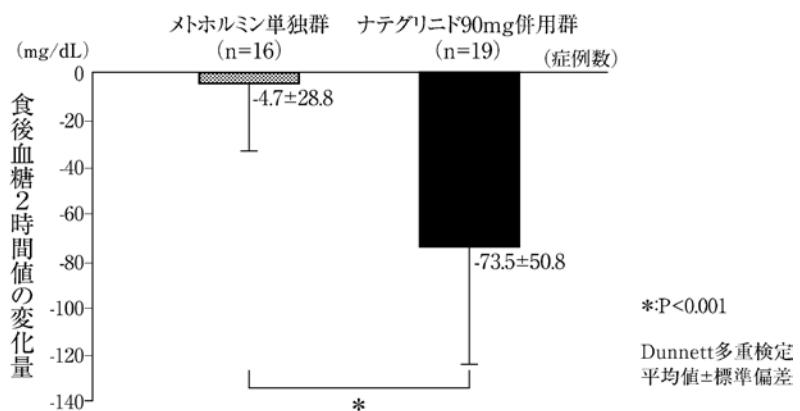
副作用発現率は、プラセボ群17.6%(3/17例)、60mg群23.8%(5/21例)、90mg群25.0%(5/20例)、120mg群22.7%(5/22例)であった。主な副作用は、上部腹痛、便秘、下痢、胃不快感、尿中蛋白陽性、体位性めまい、振戦、蕁麻疹であり、これらの副作用はいずれもナテグリニドあるいはメトホルミン単独投与でこれまで認められている事象であった。低血糖症状の発現割合は90mg群5.0%(1/20例)、120mg群13.6%(3/22例)であった。

以上のことから、メトホルミン単独療法に対するナテグリニドとメトホルミン併用投与の有効性が示され、食後血糖値の改善効果におけるナテグリニドの用量反応性が検証されたと考えられた。また、メトホルミンとの12週間併用による安全性に問題は無かった。

#### ビグアナイド系薬剤単剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に メトホルミン又はメトホルミン+ナテグリニドを投与したときの食後血糖値の推移



ビグアナイド系薬剤単剤で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に  
メトホルミン又はメトホルミン+ナテグリニドを投与したときの食後血糖2時間値の変化量



実測値(mg/dL)	メトホルミン単独群	ナテグリニド90mg併用群
観察期(-4週)	255.9±39.1(n=17)	252.1±51.2(n=20)
併用投与12週後	250.9±45.6(n=16)	179.2±41.7(n=19)

\*食後血糖値の解析対象は併用前後に食事負荷試験が実施された症例とした。

注) 本剤の2型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1回90mg～120mg、1日3回毎食直前経口投与である。

⑥チアゾリジン系薬剤（ピオグリタゾン）との併用比較試験<sup>12,13)</sup>

＜適応症拡大 第Ⅱ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験＞

目的	ピオグリタゾン単独療法にて血糖管理不十分な2型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾンとナテグリニドの60mg、90mg、120mgあるいはプラセボを1日3回毎食直前に24週間併用投与した際の有効性及び安全性について検討した。
試験デザイン	多施設共同二重盲検群間比較試験
対象	ピオグリタゾン単独療法（15mg、30mg、45mg/日朝食後投与）にて血糖管理不十分な2型糖尿病患者295例 (プラセボ群75例、60mg群74例、90mg群70例、120mg群76例)
主な登録基準	以下の基準すべてに該当する2型糖尿病患者 (1)1日用量15mg、30mg、45mgのピオグリタゾンで治療中で、ピオグリタゾンの用量が観察期（-4週）検査前8週以降から一定の患者 (2)観察期（-4週）検査時の食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上の患者 (3)観察期（-4週）検査時のHbA1c値が6.5%以上、8.5%未満の患者 等
主な除外基準	(1)観察期（-4週）検査に先立ち、過去8週間以内にピオグリタゾン以外の他の経口血糖降下薬又はインスリン製剤が投与されていた患者 (2)食事療法、運動療法の遵守ができない患者 (3)1型糖尿病患者 (4)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 (5)重篤な腎機能障害のある患者、あるいは透析(腹膜透析を含む)を必要とするような患者：クレアチニン4mg/dL以上 (6)肝機能障害を有する患者：総ビリルビン3.0mg/dL以上、あるいはAST又はALTが100IU/dL以上 (7)妊娠中あるいは授乳中の患者、及び妊娠を希望している患者(閉経前の女性の患者には、検査により妊娠の有無を確認すること) 等
試験方法	ピオグリタゾン15mg/日、30mg/日、45mg/日の朝食後投与にて4週間の観察期間の後、同用量のピオグリタゾンにナテグリニド60mg/回、90mg/回、120mg/回*あるいはプラセボを各々1日3回毎食直前投与にて、24週間併用投与した。
主要評価項目	併用前後の食後血糖2時間値(基準値なし：0mg/dLからの上昇分で算出)の変化量、併用前後のHbA1c値の変化量
副次評価項目	併用前後の食後血糖2時間値(基準値あり：食前値からの上昇分で算出)の変化量、併用前後の食後血糖1時間値(基準なし)の変化量、併用前後の食後血糖1時間値(基準あり)の変化量、併用前後のHbA1c値の経時変化、併用前後の空腹時血糖値変化量、空腹時血糖値の経時変化

\*初回申請時に実施されたナテグリニド単剤投与時の用量設定試験の投与量である、1回60mg、90mg、120mgを設定した。

《結果》

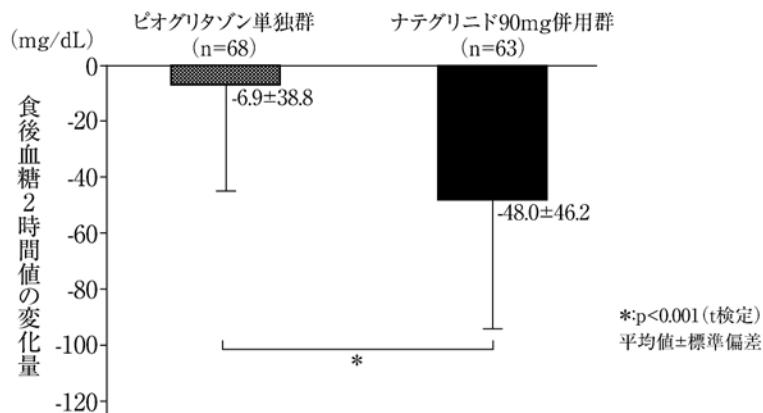
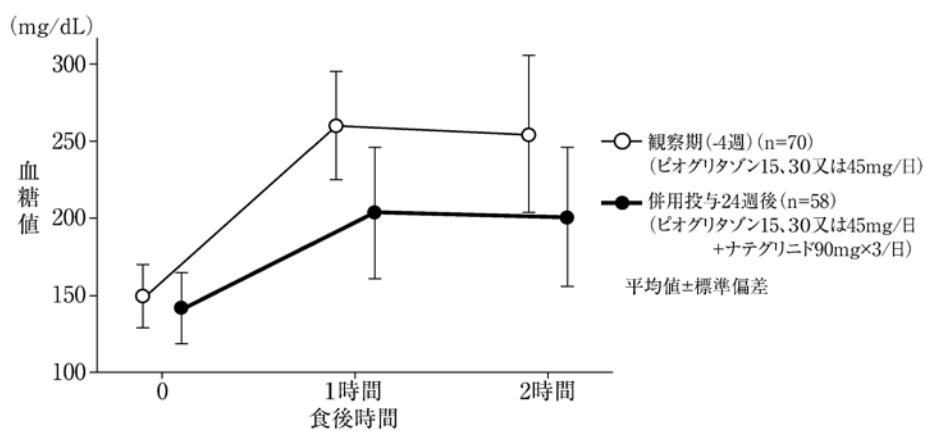
ピオグリタゾン単独療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者を対象に、ナテグリニド90mg併用群とピオグリタゾン単独群を比較した24週間の二重盲検試験において、食後血糖2時間値は本剤90mg(63例)で併用投与前254.6±51.0mg/dL(平均値±標準偏差、以下同様)から併用投与後201.9±44.4mg/dLに低下した(低下量：48.0±46.2mg/dL)。また、HbA1c(JDS)値は本剤90mg(70例)で併用投与前7.41±0.46%

から併用投与後  $6.94 \pm 0.85\%$  に低下した（低下量： $0.47 \pm 0.81\%$ ）。主要評価項目である食後血糖 2 時間値の変化量と HbA1c (JDS) 値の変化量は、全てのナテグリニド群でプラセボに比して有意な低下が認められ（対応のない t 検定；全てのプラセボとの比較群間において  $p < 0.001$ ）、ナテグリニドをピオグリタゾン塩酸塩に併用することで食後血糖値のみでなく HbA1c 値も有意に低下させることが示された。

副作用の発現率は、ピオグリタゾン単独群 22.7% (17/75 例)、ナテグリニド 60mg 併用群 23.0% (17/74 例)、90mg 併用群 18.6% (13/70 例)、120mg 併用群 21.1% (16/76 例) であった。主な副作用として、いずれかのナテグリニド群で 2 例以上に発現した症状は、動悸、異常感、空腹感、浮腫、末梢性浮腫、体重増加、低血糖症、浮動性めまい、および振戦であった。また、浮腫、末梢性浮腫及び体重増加は、ピオグリタゾン単独群でも同様に認められた。

なお、本剤 90mg または 120mg 併用投与時の低血糖症状の発現割合はそれぞれ 12.9% (9/70 例)、10.5% (8/76 例) であった。

**チアゾリジン系薬剤単独で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に  
ピオグリタゾン又はピオグリタゾン+ナテグリニドを投与したときの食後血糖値の推移**



\*食後血糖値の解析対象は併用前後に食事負荷試験が実施された症例とした。

注) 本剤の 2 型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1 回 90mg～120mg、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

## 2) 安全性試験

### ①単独投与試験：国内長期継続投与試験

12週間の用量設定試験終了後、長期継続試験に移行した2型糖尿病患者（93例）を対象に、本剤1回30mg、60mg、90mg又は120mgを1日3回毎食直前40週間（合計52週間）継続投与した結果、効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られた。用量設定試験期間を含めた副作用発現割合は本剤90mgでは7.4%（2/27例）、120mgでは20.8%（5/24例）であり、すべて低血糖症状であった<sup>14)</sup>。

注) 本剤の2型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は1回90mg～120mg、1日3回毎食直前経口投与である。

### ②単独投与試験：国内長期投与試験

2型糖尿病患者（23例）を対象に、本剤1回90mg（120mgに増量可能）を1日3回毎食直前52週間経口投与した結果、効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られた。副作用の発現は認められなかった<sup>15)</sup>。

③他剤併用試験：ビグアナイド系薬剤（メトホルミン）との併用試験<sup>16)</sup>

目的	メトホルミン単独療法にて血糖管理不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミンとナテグリニドを1日3回毎食直前に90mg/回（120mg/回に增量又は60mg/回に減量可能）を52週間併用投与した際の安全性（臨床検査値、有害事象）に関する検討を行った。また、有効性に関して、血糖値（食後血糖(PBG)値、空腹時血糖値、HbA1c値）、血中インスリン濃度に及ぼす影響に関する検討も実施した。
試験デザイン	非盲検試験
対象	2型糖尿病患者74例
主な登録基準	(1)1日量500mgあるいは750mgのメトホルミンのみで治療中で、メトホルミン投与量が観察期（-4週）検査前8週以降から一定の患者 (2)観察期（-4週）検査時の食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上の患者 (3)観察期（-4週）検査時のHbA1c値が6.5%以上の患者 (4)同意取得時の年齢は20歳以上65歳未満とした。また、性別は問わなかつた。 (5)文書による本人同意が得られる患者
主な除外基準	(1)観察期（-4週）検査に先立ち、過去8週以内にメトホルミン以外の他の経口血糖降下薬又はインスリン製剤が投薬されていた患者 (2)食事・運動療法の遵守ができない患者 (3)1型糖尿病患者 (4)乳酸アシドーシスの既往を有する患者 (5)腎機能障害を有する患者、あるいは透析（腹膜透析を含む）を必要とするような患者（血清クレアチニンが男性1.50mg/dL以上、女性1.40mg/dL以上） (6)肝機能障害を有する患者（総ビリルビンが3.0mg/dL以上、あるいはAST又はALTが100IU/L以上） (7)妊娠中あるいは授乳中の患者、及び妊娠を希望している患者 (8)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等
試験方法	メトホルミン500mg/日または750mg/日の食後投与にて4週間の観察期間の後、同用量のメトホルミンにナテグリニド90mg/回（120mg/回に增量または60mg/回に減量可能）を1日3回毎食直前投与にて、52週間併用投与した。
評価項目	<安全性> 有害事象、副作用、低血糖症状、臨床検査 <有効性> 併用前後のPBG・AUCの変化量（基準なし：0mg/dLからの上昇分で算出）、併用前後のPBG・AUCの変化量（基準あり：食前値からの上昇分で算出）、HbA1c値の経時変化、空腹時血糖値の経時変化、食後の血中インスリン濃度の推移

《結果》

本剤とメトホルミンとの長期併用投与における有効性を検討した結果、食後血糖推移の改善

効果が併用 52 週において認められた。また、本剤の作用特性である食後早期（食後 30 分及び 1 時間）のインスリン分泌促進作用が併用 52 週においても認められた。

併用開始時（0 週）に  $7.75 \pm 1.00\%$ （平均値±標準偏差、以下同様）であった HbA1c 値は、併用 20 週で  $7.02 \pm 1.05\%$  の最低値となった。その後、併用 36 週まではほぼ同様の値であったが、併用 52 週では  $7.61 \pm 1.32\%$  となった。

併用開始時（0 週）に  $184.0 \pm 46.2 \text{ mg/dL}$  であった空腹時血糖値は、併用 20 週で  $160.4 \pm 34.9 \text{ mg/dL}$  と最低値になった。併用 52 週では  $180.1 \pm 45.4 \text{ mg/dL}$  となった。

すべての有害事象の発現率は全用量で 91.9%（68/74 例）であり、このうち、90mg 維持例では 93.8%（45/48 例）、90mg から 120mg へ增量例では 88.5%（23/26 例）であった。

すべての低血糖関連の有害事象の発現率は全用量で 8.1%（6/74 例）であり、このうち 90mg 維持例では 4.2%（2/48 例）、90mg から 120mg への增量例では 15.4%（4/26 例）であった。

低血糖関連の有害事象として、低血糖症、感覚減退、動悸が見られた。なお、120mg へ增量後に低血糖関連の有害事象は新たに発現しなかった。

副作用の発現率は全用量で 9.5%（7/74 例）であり、このうち 90mg 維持例では 6.3%（3/48 例）、90mg から 120mg へ增量例では 15.4%（4/26 例）であった。主な副作用は、低血糖症 3 例で、その他の事象はいずれも 1 例（高カリウム血症、感覚減退、動悸、便秘）であった。以上より、メトホルミン単独療法に対するナテグリニドとメトホルミンの長期投与（52 週）の有効性が確認された。また、メトホルミンとの併用における長期投与（52 週）による安全性に問題はなかった。

#### ＜参考：外国人データ＞

ナテグリニド（360mg/日）とメトホルミン（1500mg/日）の併用投与の結果、HbA1c（JDS）値が 108 週にわたって良好なコントロールが得られた<sup>17)</sup>。

④他剤併用試験：チアゾリジン系薬剤との併用試験<sup>12, 13, 18)</sup>

チアゾリジン系薬剤単剤で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者 220 例を対象にピオグリタゾン（15mg、30mg 又は 45mg/日）とナテグリニド（60mg、90mg 又は 120mg/1 日 3 回）を 24 週間併用投与し、そのうち 184 例では引き続き 52 週まで併用投与した。その結果、食後血糖上昇抑制効果、HbA1c（JDS）値の低下が持続し、安定した血糖コントロールが得られた。本剤 90 mg または 120 mg 併用投与時の副作用発現割合はそれぞれ 13.6%（6/44 例）及び 11.3%（7/62 例）であり、低血糖症状の発現割合はそれぞれ 2.3%（1/44 例）、8.1%（5/62 例）で、重篤な副作用はなく、長期にわたる有効性及び安全性が確認された。

注) 本剤の 2 型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は 1 回 90mg～120mg、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

(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

① 使用成績調査

調査の目的	本剤の使用実態下での安全性、有効性に関する問題点・疑問点を把握するために行う。
調査方式	連続方式
症例数	調査票回収症例数 4,268 例（目標症例数 3,000 例）
調査期間等	調査期間：1999 年 10 月～2002 年 9 月、観察期間：12 週（3 カ月）
主な評価項目等	安全性 副作用、臨床検査値異常他 有効性 食後血糖値、HbA1c、空腹時血糖値、尿糖、その他による総合判定
主な結果	安全性 副作用発現症例率は 7.0%（290/4,142 例）であり、承認時までの臨床試験（前期第 II 相試験以降の 10 試験）における副作用発現率 14.8%（75/506 例）と比べて高くなる傾向は認められなかった。 主な器官別大分類別副作用とその発現率は、臨床検査 1.9%（77 例）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 17 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加 各 13 件等）、代謝及び栄養障害 1.8%（76 例、低血糖症 65 件等）であり、承認時までの臨床試験と同様の傾向であった。 有効性 食後血糖値、空腹時血糖値、HbA1c 値、尿糖等の検査結果に基づいて「有効、無効、判定不能」の 3 区分で評価された結果、3,665 例のうち、「有効」と判定された症例の割合は 77.1%（2,825/3,665 例）であった。

② 長期使用に関する調査（特別調査）

調査の目的	本剤の長期使用（60週）時の有効性、安全性に関する問題点、疑問点の有無を把握するために行う。
調査方式	連続方式
症例数	調査票回収症例数 1,014 例（目標症例数 300 例）
調査期間等	調査期間：1999年10月～2003年9月、観察期間：60週（15カ月）
主な評価項目等	安全性 副作用、臨床検査値異常他 有効性 食後血糖値、HbA1c、空腹時血糖値、尿糖、その他による総合判定
主な結果	<p>安全性 15ヶ月の観察期間を満了した観察期間満了症例における副作用発現率は8.0%（42/527例）であり、使用成績調査の副作用発現率7.0%（290/4,142例）と比べて差は認められなかった。</p> <p>観察期間満了症例に発現した器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査3.8%（20/527例）が最も多く、次いで代謝及び栄養障害1.9%（10/527例）であり、発現した主な副作用は、低血糖症6件、肝機能異常及び<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加各5件、血中乳酸脱水素酵素増加4件であった。</p> <p>有効性 食後血糖値、空腹時血糖値、HbA1c値、尿糖等の検査結果に基づいて「有効、無効、判定不能」の3区分で評価された結果、499例における有効率は78.8%（393/499例）であった。使用成績調査における有効率77.1%（2,825/3,665例）と比較して低くなる傾向は認められなかった。</p>

③ 軽症糖尿病患者に対する調査（特別調査）

調査の目的	軽症糖尿病患者を対象とした本剤単独使用時の安全性（特に低血糖症状の発現状況を重点的に調査）、有効性に関する情報を収集し、更なる適正使用情報を検出する。
調査方式	中央登録方式
症例数	調査票回収症例数 547 例（目標症例数 500 例）
調査期間等	調査期間：2001年7月～2003年5月、観察期間：12週
主な評価項目等	安全性 副作用、臨床検査値異常他 有効性 食後血糖値、HbA1c、空腹時血糖値、尿糖、その他による総合判定
主な結果	<p>安全性 副作用発現率は7.6%（40/525例）であり、使用成績調査の副作用発現率7.0%（290/4,142例）と有意差は認められなかった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、代謝及び栄養障害2.9%（15/525例）、臨床検査2.3%（12/525例）等であり、主な副作用は、低血糖症11件、肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びヘモグロビン減少が各3件等で、特異的な副作用の発現は認められなかった。本調査における低血糖の発現率は2.1%（11/525例）であり、使用成績調査の1.6%（65/4,142例）と差はなかった。</p> <p>有効性 食後血糖値、空腹時血糖値、HbA1c値、尿糖等の検査結果に基づいて「有効、無効、判定不能」の3区分で評価された結果、487例における有効率は86.4%（421/487例）であった。使用成績調査における有効率77.1%（2,825/3,665例）と比較して高い値となった。</p>

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

該当しない

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

スルホニルウレア系薬剤

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤

ビグアナイド系薬剤

インスリン抵抗性改善剤

DPP-4 阻害薬

SGLT2 阻害薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

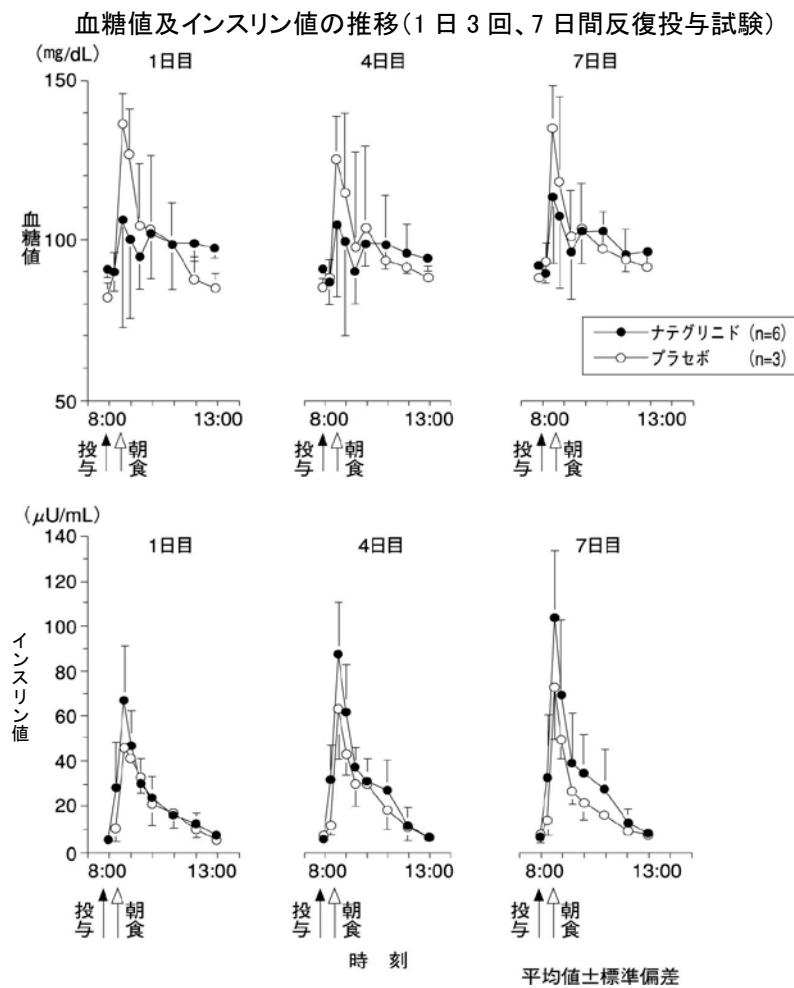
#### (1) 作用部位・作用機序<sup>19, 20)</sup>

作用機序として、ナテグリニドは膵  $\beta$  細胞膜上のスルホニルウレア受容体 (SU 受容体) に結合することにより、ATP 感受性  $K^+$ チャネルを閉鎖し細胞膜の脱分極を引き起こす。その結果、電位依存性 L 型  $Ca^{2+}$ チャネルが開口し、細胞外からの  $Ca^{2+}$ 流入により細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度が上昇し、この上昇によりインスリン分泌顆粒の開口放出が起こるものと推察される (*in vitro*)。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

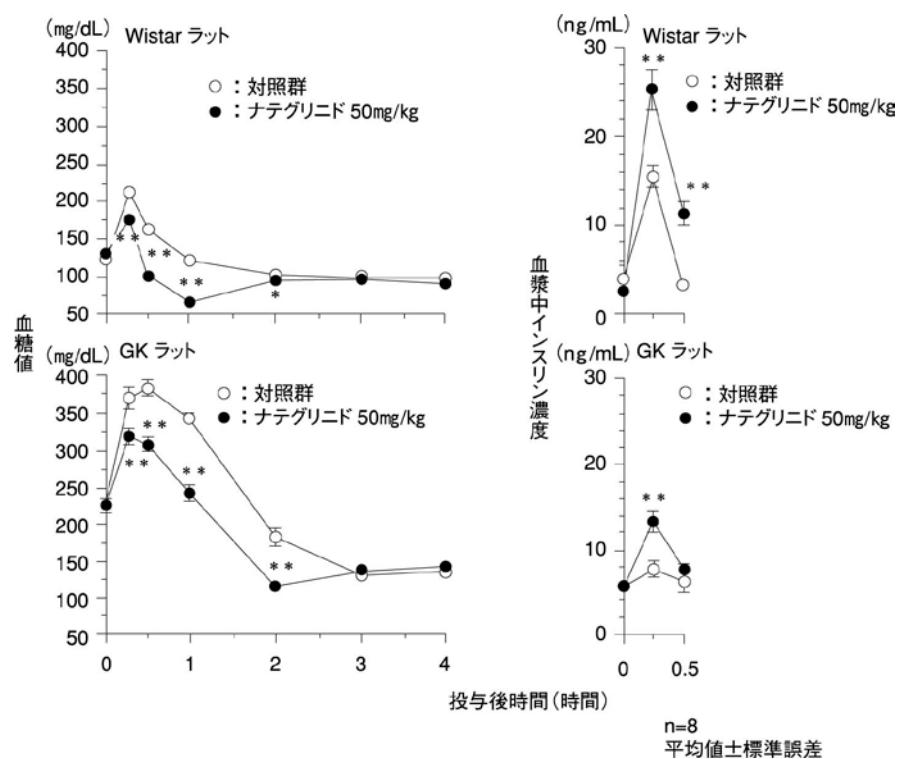
### 1) 血糖上昇抑制作用

①健康成人男性 6 例に本剤 60mg を 1 日 3 回、毎食前に 7 日間経口投与した場合、毎食後の早期のインスリン分泌を促進し、血糖上昇を抑制する<sup>3)</sup>。



②絶食下非肥満型2型糖尿病モデル動物のGKラットに本剤50mg/kg経口投与<sup>21)</sup>及び新生児ストレプトゾトシン誘発(nSTZ)糖尿病モデルラットに本剤25~100mg/kg経口投与<sup>20)</sup>すると、障害されたインスリン分泌応答と耐糖能を改善する(*in vivo*)。

GKラットにおけるグルコース経口負荷時の血糖値及び  
血漿中インスリン濃度に対するナテグリニドの作用(クロスオーバー試験)

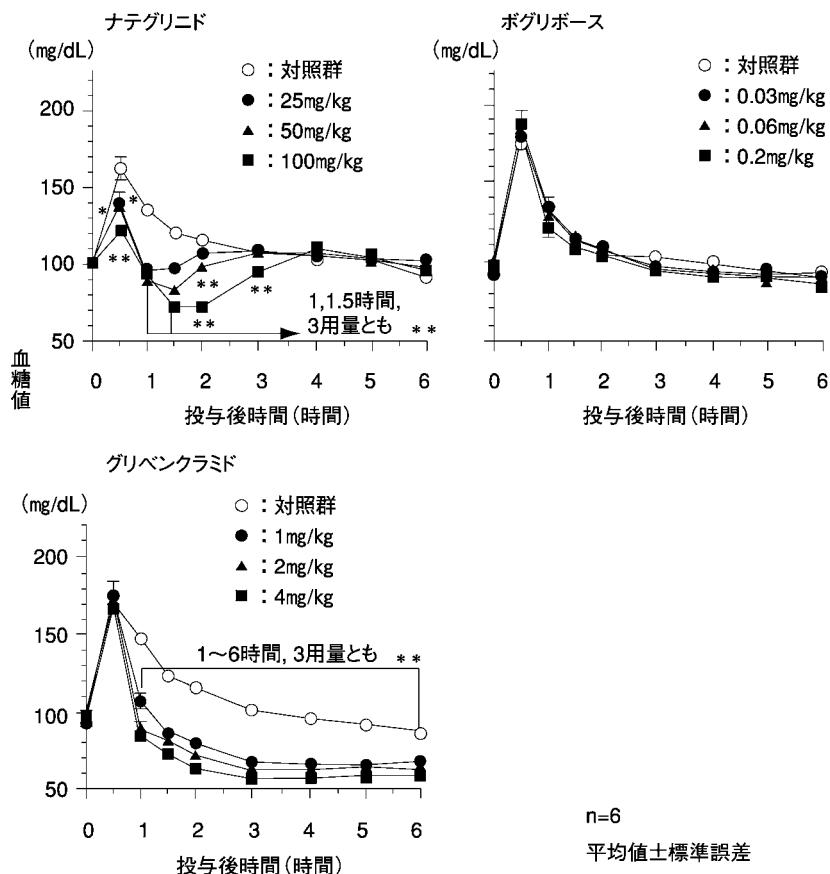


グルコース負荷量:1.0g/kg

\*、\*\*は対照群との有意差を示す(対応のあるt検定、\*:p<0.05、\*\*:p<0.01)。

③絶食下正常ラットに本剤 50mg/kg を経口投与すると、各種糖質（グルコース、スクロース、スターチ、ラクトース及び混合糖液）経口負荷後の血糖上昇を抑制し、投与後 2 時間以内に対照値に復する（*in vivo*）<sup>22)</sup>。

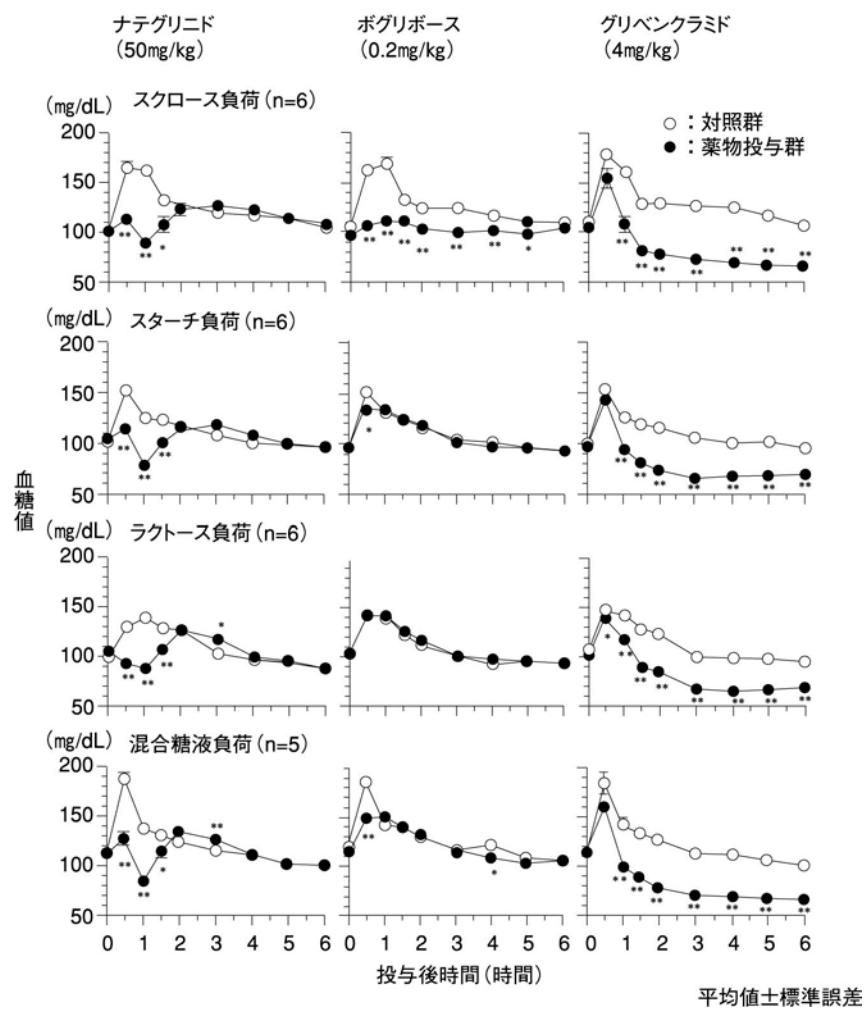
#### グルコース経口負荷時の血糖値に対するナテグリニド、ボグリボース、グリベンクラミドの作用



グルコース負荷量:2.0g/kg

\*、\*\*は対照群との有意差を示す(Dunnett の多重比較、\*:p<0.05、\*\*:p<0.01)。

## 各種糖質経口負荷時の血糖値に対するナテグリニド、ボクリボース及びグリベンクラミドの作用

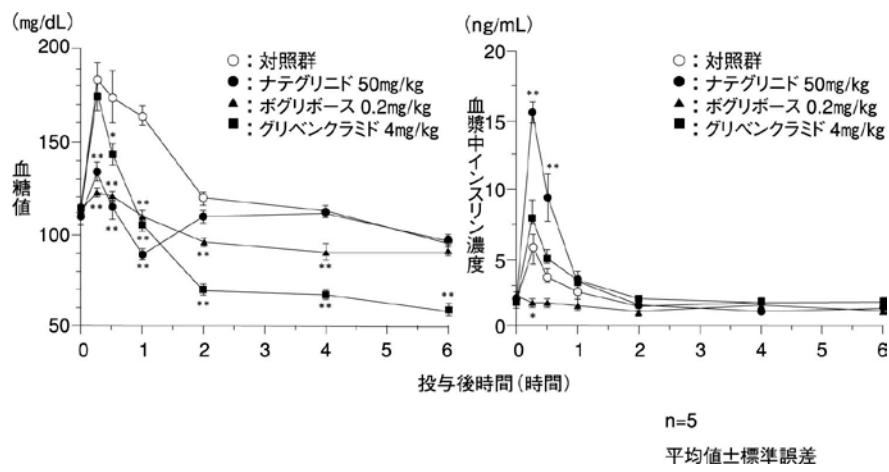


糖質負荷量:スクロース(2.5g/kg)、スターチ(1.0g/kg)、ラクトース(1.0g/kg)、混合糖液(2.0g/kg、混合糖液の組成は、スターチ:スクロース:ラクトース=6:3:1(重量比)とした)。

\*、\*\*は対照群との有意差を示す(t検定、\*:p<0.05、\*\*:p<0.01)。

④絶食下正常ラットに本剤 50mg/kg 経口投与すると、スクロース経口負荷後 15~30 分の早期インスリン分泌を促進し、血糖上昇を抑制する (*in vivo*) <sup>22)</sup>。

#### スクロース経口負荷時の血糖値及び血漿中インスリン濃度に対する ナテグリニド、ボクリボース及びグリベンクラミドの作用



スクロース負荷量:2.5g/kg

\*、\*\*は対照群との有意差を示す(Dunnett の多重比較、\*:p<0.05、\*\*:p<0.01)。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

正常ラットにナテグリニドを経口投与すると、スクロース経口負荷後 15~30 分の早期インスリン分泌を促進し、血糖上昇を抑制した。本作用はインスリン分泌の減弱に伴い、血糖値はナテグリニド投与後 2 時間以内に対照値に復した (*in vivo*)。スクロース経口負荷試験でみられたナテグリニドの血糖上昇抑制作用は、その他の糖質（グルコース、スターチ、ラクトース及び混合糖液）を経口負荷した試験においても認められ、血糖値はナテグリニド投与後 2 時間以内に対照値に復した (*in vivo*)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

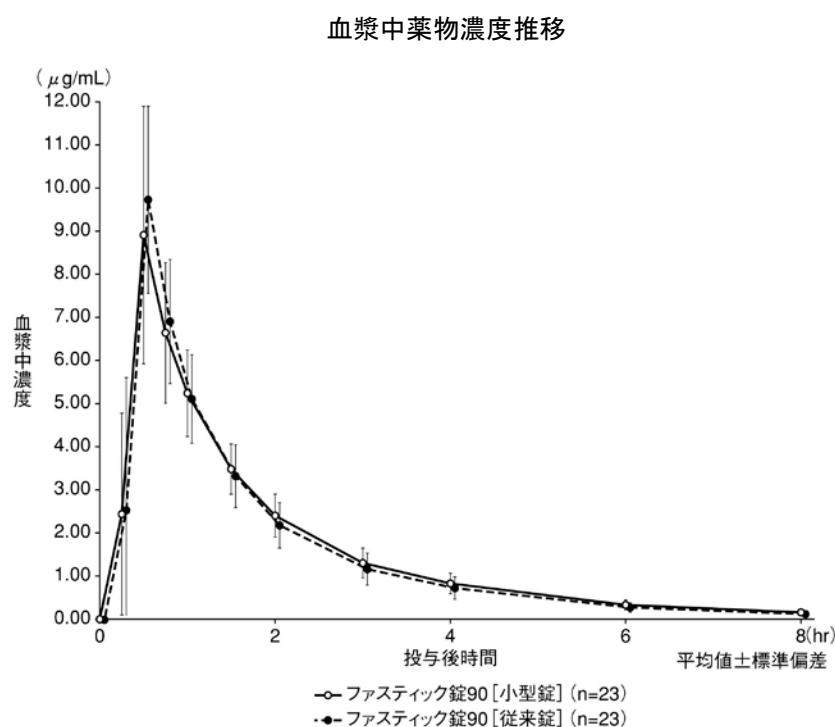
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) ファスティック錠 90 (小型錠) とファスティック錠 90 (従来錠) との生物学的同等性<sup>23)</sup>

健康成人男性 23 名に小型錠 90mg もしくは従来錠 90mg を食前 10 分に経口投与したときの血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。分散分析 (p 値) の結果、Cmax 及び AUC において両剤間に差は認められず、小型錠と従来錠の生物学的同等性が示された。

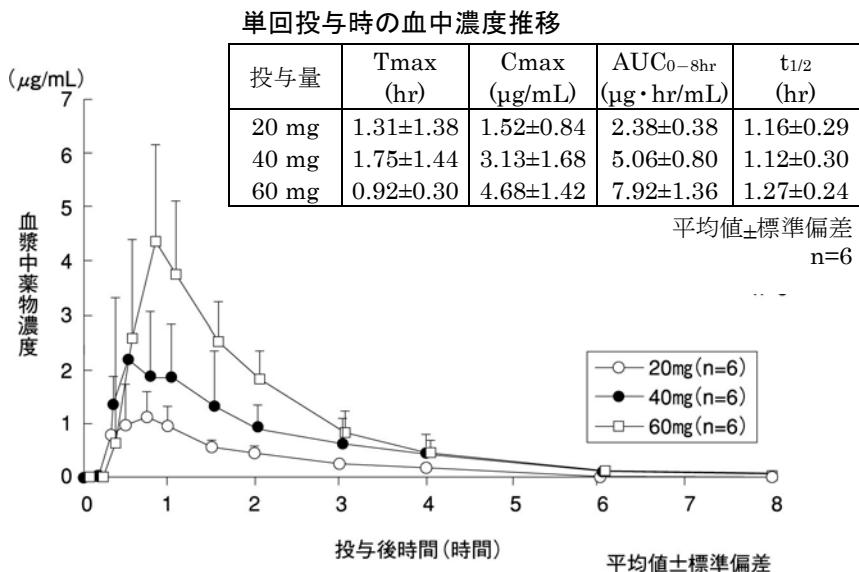


	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\text{AUC}_{0-8\text{hr}} (\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL})$
ファスティック錠 90 (小型錠)	$9.00 \pm 2.85$	$13.37 \pm 2.13$
ファスティック錠 90 (従来錠)	$9.74 \pm 2.17$	$13.01 \pm 2.08$

平均値±標準偏差 (n=23)

## 2) 単回投与<sup>2)</sup>

健康成人男性 6 名に空腹時に本剤 20、40、60mg を経口投与した時の血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。血漿中未変化体濃度は、投与後 0.9~1.8 時間で最高値 (Tmax) に達し、Cmax 及び AUC は投与量に依存して増加した。半減期 (t<sub>1/2</sub>) は 1.1~1.3 時間でほぼ一定の値を示した。

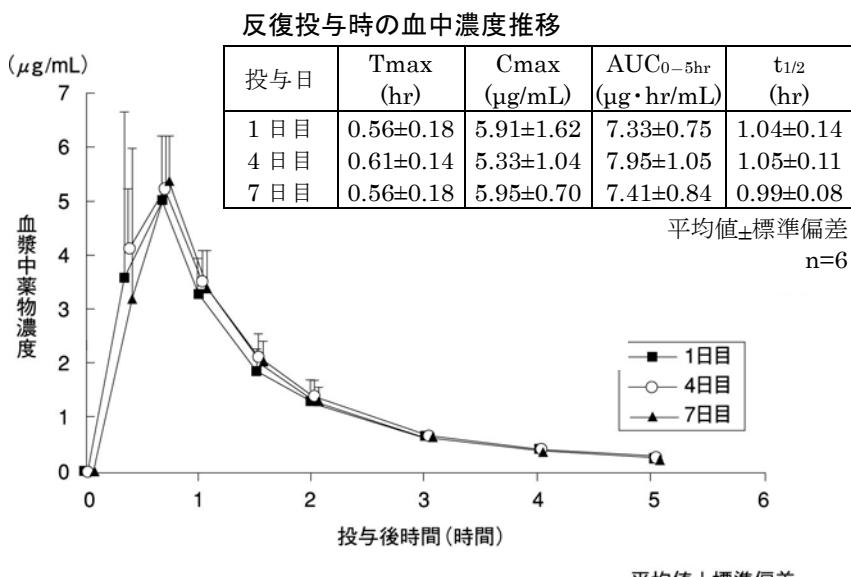


注 1) 本剤の 2 型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1 回 90mg~120mg、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

注 2) 本試験はカプセル剤にて実施されたが、錠剤とカプセル剤のバイオアベイラビリティはほぼ同じであることが示されている。

## 3) 反復投与<sup>3)</sup>

健康成人男性 6 名に 1 日 3 回毎食前 10 分に本剤 60mg を 7 日間反復経口投与した時の血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。1、4、7 日目の初回投与後の血漿中未変化体濃度はほぼ同様の推移を示し、反復投与により血漿中未変化体濃度は変動しないことが確認され、蓄積性はないと考えられた。



注) 本剤の 2 型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は 1 回 90mg~120mg、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

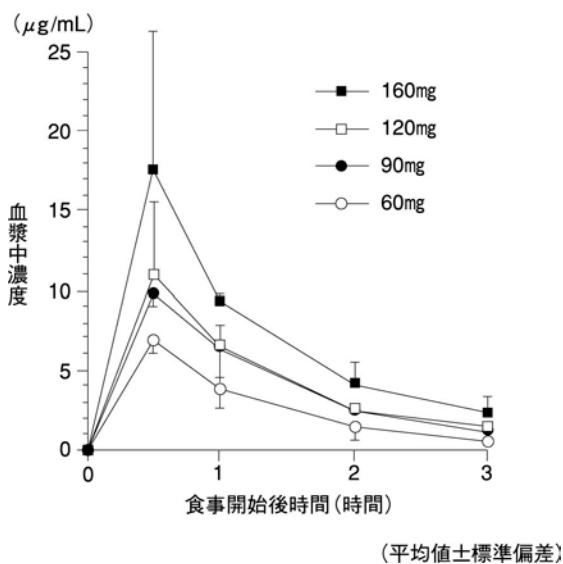
#### 4) 患者における血中濃度<sup>5)</sup>

①2型糖尿病患者に本剤60～160mgを食前10分に経口投与した時、血漿中未変化体濃度のCmax及びAUCは用量依存的に上昇し、Tmax及びt<sub>1/2</sub>はほぼ一定の値を示した。

食前10分前に投与した時の血中濃度推移

投与量(mg)	n	Tmax(hr)	Cmax(μg/mL)	AUC <sub>0-3hr</sub> (μg・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
60	6	0.50±0.00	6.95±0.96	8.35±2.25	0.76±0.13
90	6	0.50±0.00	9.86±0.87	12.85±2.98	0.78±0.09
120	3	0.50±0.00	10.95±4.62	13.80±2.92	0.97±0.37
160	3	0.67±0.29	18.06±7.92	21.27±2.81	0.98±0.46

各被験者の血漿中濃度から算出したパラメータの平均値±標準偏差



注) 本剤の2型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1回90mg～120mg、1日3回毎食直前経口投与である。

- ② 本剤90mgをボグリボースと併用した場合、血漿中未変化体濃度はボグリボースにより影響されなかった<sup>9)</sup>。
- ③ 臨床前期第II相試験の層別解析により、65歳以上の高齢者では、本剤60mgを投与した場合非高齢者と比較してAUCの増加が認められ、慎重な投与が望ましいと考えられた<sup>24)</sup>。
- ④ メトホルミン塩酸塩使用中の2型糖尿病患者に本剤を1回60mg、90mg又は120mg1日3回毎食直前12週間経口投与したときの血漿中濃度は、本剤を単独で同量、単回投与した結果とそれぞれ近似していた<sup>5,10)</sup>。また、メトホルミン塩酸塩の薬物動態に大きな影響はなかった（外国人データを含む）<sup>10,25)</sup>。
- ⑤ ピオグリタゾン塩酸塩使用中の2型糖尿病患者に、本剤を朝食直前に120mg単回経口投与したときの血漿中濃度は、ナテグリニドを単独で同用量単回投与したときの結果と近似していた。また、ピオグリタゾン塩酸塩の未変化体及び活性化合物合計の血清中濃度に対し、本剤併用による影響はなかった<sup>26)</sup>。

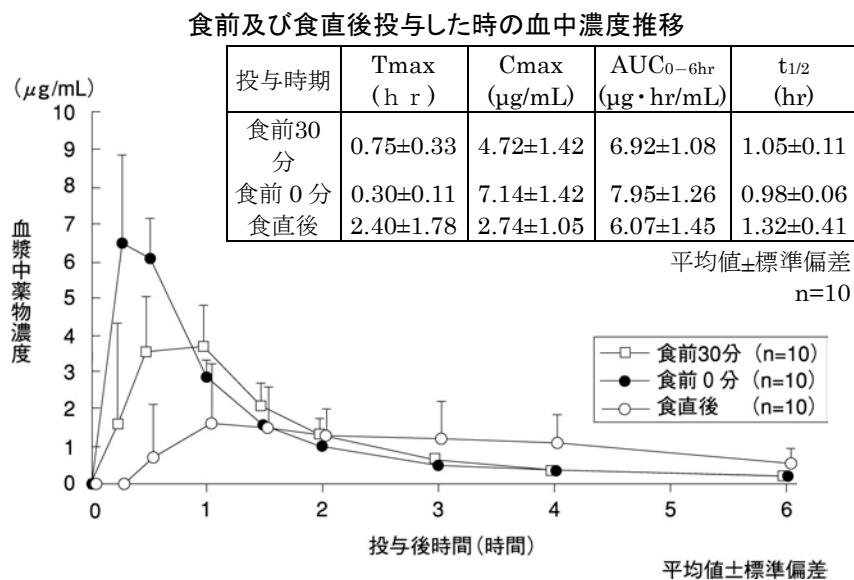
#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 食事の影響<sup>1)</sup>

健康成人男性 10 名に本剤 60mg を食前 30 分、食前 0 分又は食直後に経口投与した時の血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。食直後投与では食前投与と比較し Tmax が延長し、Cmax が低下したが、AUC は食事前後の投与で差は認められなかった。本剤の適用は食後血糖推移の改善であること並びに作用機序から考えて、速やかな血漿中濃度の上昇が認められた食事になるべく近い食前投与が妥当であると考えられた。



注) 本剤の 2 型糖尿病患者に対する承認されている用法・用量は、1 回 90mg～120mg、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

##### 2) 併用薬の影響

「VII. 1. (2) 4) 患者における血中濃度」、「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

<参考：動物データ<sup>27)</sup>>

イヌに 3mg/kg 静脈内投与した時の全身クリアランスは 0.9mL/min/kg であり、ラットの約 1/14 であった。

## (5) 分布容積

該当資料なし

＜参考：動物データ<sup>27)</sup>＞

イヌに 3mg/kg 静脈内投与した時の分布容積 (Vdss) は 0.3L/kg であった。

## (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

単回静脈内投与の 1-コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動要因

高齢者（65 歳以上）に本剤を投与後の CL/F は非高齢者（65 歳未満）と比べて 10% 減少すると推定され、加齢により血漿中未変化体濃度は上昇することが示唆されたが、その影響は比較的小さいものと考えられた<sup>24)</sup>。

「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照

## 4. 吸 収

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

### (1) バイオアベイラビリティ

ラットに 30mg/kg 経口投与した時のバイオアベイラビリティは約 40% であった<sup>28)</sup>。

イヌに 3mg/kg 経口投与した時のバイオアベイラビリティは 78% であった<sup>27)</sup>。

### (2) 吸収部位

<sup>14</sup>C-ナテグリニド 30mg/kg をラット消化管各部位のループ内に投与し、投与後 2 時間の吸収率を算出した結果、胃では 18.0% と低く、十二指腸から結腸では 53.3%～77.7% と高い値を示し、吸収は腸管全域で良好であると考えられた<sup>28)</sup>。

### (3) 吸収率

<sup>14</sup>C-ナテグリニドをラット及びイヌに経口投与した時の、放射能の胆汁中及び尿中排泄率の合計から、ラットでは少なくとも投与量の 93.0%<sup>28)</sup>が、イヌでは 84% が吸収されたものと考えられた<sup>29)</sup>。

### (4) 腸肝循環

<sup>14</sup>C-ナテグリニドをラットに経口投与して得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した時再吸収が認められ、腸肝循環の存在が示唆された<sup>28)</sup>。

## 5. 分 布

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

<sup>14</sup>C-ナテグリニドをラットに 30mg/kg 経口投与後 0.5 時間の組織内放射能濃度は、消化管を除くと、肝臓における濃度が最も高く、次いで膀胱、腎臓及び脾臓に血漿より高濃度の放射能が認められた。その後各組織内放射能濃度は速やかに低下した<sup>28)</sup>。

<sup>14</sup>C-ナテグリニドをラットに 30mg/kg、1 日 1 回、21 日間反復経口投与した時、各組織内放射能濃度は 14 回投与までにはほぼ定常状態に達した。21 回投与後の全血及び組織内放射能濃度の消失は血漿中放射能濃度の消失よりも遅く、96 時間後にも各組織に低濃度ではあるが残留が認められた<sup>30)</sup>。

<sup>14</sup>C-ナテグリニドをイヌに 3mg/kg 経口投与後 0.5 時間の組織内放射能濃度は消化管を除くと腎臓における濃度が最も高く、次いで肝臓に血漿より高濃度の放射能が認められた。その後各組織内放射能濃度は速やかに低下した<sup>29)</sup>。

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

<sup>14</sup>C-ナテグリニドをイヌ<sup>29)</sup>に 3mg/kg 及びラット<sup>28)</sup>に 30mg/kg 経口投与後 0.5 時間の脳内濃度は、同時点の血漿中濃度の 1/50 であった。

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ<sup>31)</sup>＞

<sup>14</sup>C-ナテグリニドを妊娠 12 日目のラットに 30mg/kg 経口投与したとき、投与した放射能の一部は胎盤を通過し、胎仔内放射能濃度は、投与後 0.5 時間で母体血漿の 3%以下の濃度を示し、以後経時的に減少した。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：動物データ<sup>31)</sup>＞

<sup>14</sup>C-ナテグリニドを哺育中のラットに 30mg/kg 経口投与した時、投与後 4 時間の乳汁中放射能濃度は、母体血漿中の 3.6 倍の濃度を示した。この放射能の一部は、乳児の消化管から吸収された。

#### (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

該当資料なし

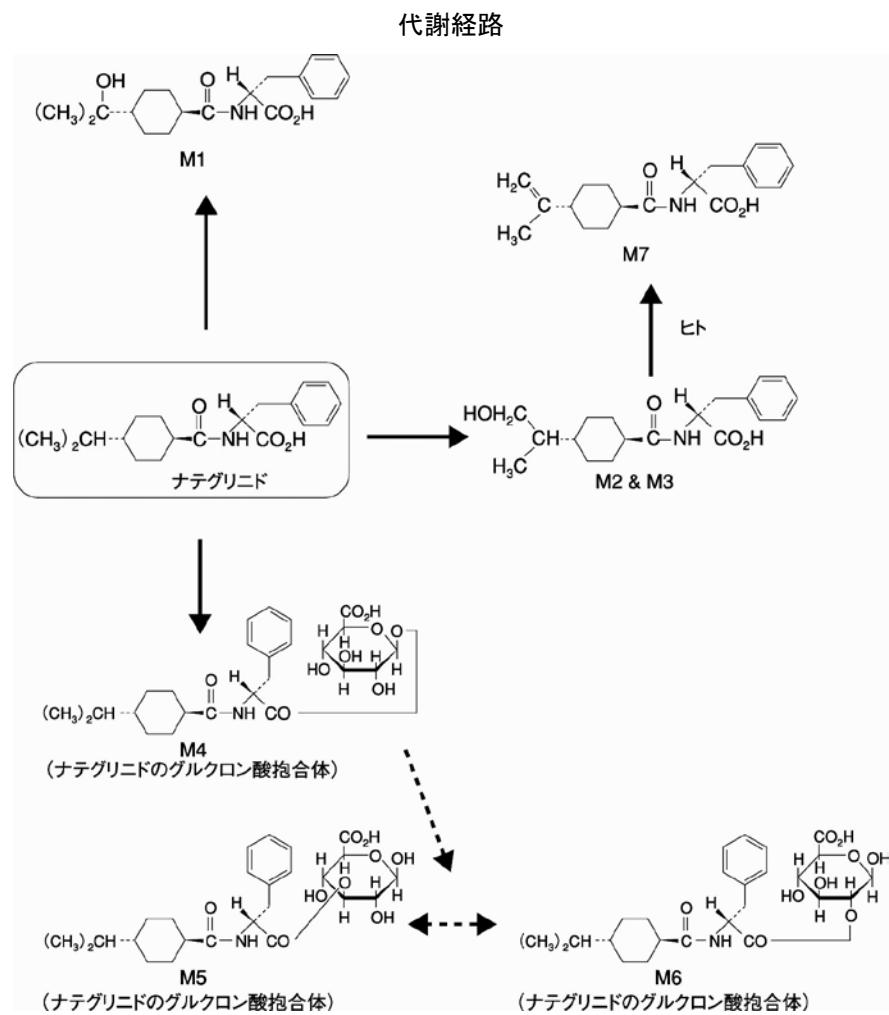
#### (6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清：*in vitro*においてヒト血清蛋白結合率は、ナテグリニド添加濃度 0.1～10μg/mL において 99.0%以上であった<sup>32)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓及び腎臓で代謝されると推測される。推定代謝経路を以下に示す。健康成人男性において、ナテグリニド 60mg 経口投与後の血漿中には大部分が未変化体として存在し、代謝物である M1 (イソプロピル基の水酸化体) 及び M7 (イソプロピル基の脱水素体) も認められたが、AUC はそれぞれ未変化体の約 1/3 及び 1/5 であった。一方、尿中の主代謝物は M1 であり、その排泄量は未変化体の排泄量の約 7 倍であった<sup>33)</sup>。



### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト CYP 発現ミクロソームを用いて、*in vitro* 代謝試験を行ったところ、主に関与する分子種は CYP2C9 と推定された<sup>34)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

＜参考＞

ヒトにおいては静脈内投与時の体内動態が得られていないため、経口バイオアベイラビリティの評価はできないが、血漿中代謝物/未変化体の存在比もラットと比べて低く、さらに 2 型糖尿病患者において 60mg から 160mg の広範囲にわたって、線形の体内動態を示したこと<sup>5)</sup>から、初回通過効果の寄与はイヌと同様に小さいものと推測された。

＜参考：動物データ＞

ラットにおいては本剤 30mg/kg 経口投与時の推定吸収率が 93% であり、バイオアベイラビリティは 40% で、初回通過効果が示唆された<sup>28)</sup>。

一方、イヌにおいては 3mg/kg 経口投与時の推定吸収率 84%<sup>29)</sup> に対してバイオアベイラビリティは 78%<sup>27)</sup> であり、初回通過効果の寄与は少ないと推定された。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

＜参考：動物データ<sup>35)</sup>＞

主要な代謝物 (M1、M2&M3、M7) について血糖降下作用をイヌを用いて静脈内投与にて検討したところ、ナテグリニドに比べて M1 は 1/6～1/5、M2&M3 混合物 (1:1) は 1/3、M7 は 1/1.4～1/1.3 の効力の血糖降下作用を示した。

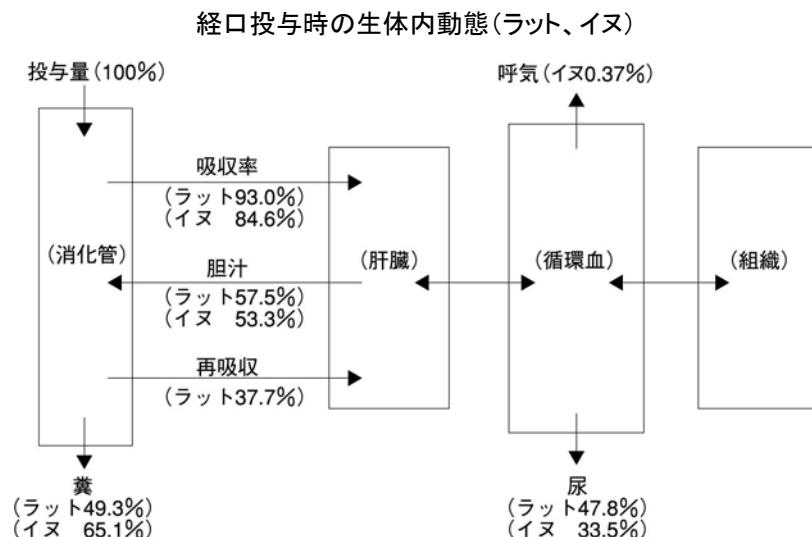
## 7. 排 泌

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考：動物データ<sup>28,29)</sup>＞

<sup>14</sup>C-ナテグリニドを単回経口投与した時のイヌ及びラットにおける生体内動態を以下に示す。



## (2) 排泄率

健康成人男性に本剤60mgを単回経口投与したとき、尿中にはM1(イソプロピル基の水酸化体)が主として排泄され(投与量の約40%)、投与後24時間まで未変化体の累積尿中排泄率は約5%であり<sup>2)</sup>、60mgを1日3回7日間反復投与した時にもこの排泄率は変動せず、投与後7日目までほぼ一定であった<sup>3)</sup>。

＜参考：動物データ＞

### 1) 単回投与

<sup>14</sup>C-ナテグリニドをラットに30mg/kg経口投与した時、投与後120時間までに投与放射能の47.8%が尿中に、49.3%が糞中に排泄された<sup>28)</sup>。また、<sup>14</sup>C-ナテグリニドをイヌに3mg/kg経口投与した時には、投与後120時間までに投与放射能の34%が尿中に、65%が糞中に排泄された<sup>29)</sup>。

### 2) 反復投与

<sup>14</sup>C-ナテグリニドをラットに30mg/kg、1日1回、21日間反復経口投与した時、各回投与後0～24時間の尿中排泄率は14回投与までに定常状態に達し、糞中排泄率は18回投与までに漸増した。最終投与後14日までの尿及び糞中には、それぞれ総投与量の33.1%及び67.3%が排泄され、投与された放射能のほとんどが体外に排泄された<sup>30)</sup>。

## (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 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。〕
- 2.2 透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者〔9.2.1参照〕
- 2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5参照〕

（解説）

2.1 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡のような急性代謝失調の状態に対しては、速やかに高血糖を是正する必要があり、インスリン療法が絶対的適応で、経口血糖降下剤は無効とされている。

また、1型糖尿病は、脾の $\beta$ 細胞よりインスリンがほとんど分泌されないため、 $\beta$ 細胞に作用してインスリン分泌を促進する経口血糖降下剤は無効と考えられる。

2.2 低血糖性昏睡を含めた重篤な低血糖が市販後に報告されている。低血糖の発現は腎機能障害のある患者で多くみられており、特に透析患者等の重篤な腎機能障害のある患者において、低血糖性昏睡に至り回復せず死亡した3例を含む重篤な低血糖が報告されていることから、これらの患者への使用を避ける必要があると判断し設定した。

2.3 糖尿病患者の代謝調整は、感染を機に急速に悪化しコントロールが困難になりやすいといわれているため、重症感染症時にはインスリンが適応となり、経口血糖降下剤を投与することは危険である。また、手術や外傷のストレスにより、副腎髓質からアドレナリン分泌が増加し、グリコーゲン及び脂肪の分解が促進され、インスリン分泌が抑制される。次いで視床下部からの刺激により脳下垂体前葉から、ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）の分泌が生じ、副腎皮質ホルモンの分泌が増加する。これらのコルチゾールは蛋白、アミノ酸からの糖新生を促進し、高血糖を起こす方向に作用するため、手術前後や重篤な外傷のある糖尿病患者は、血糖コントロールが困難であり、経口血糖降下剤の投与は危険である。一般には、インスリン治療に切り換えるのが原則である。

2.4 一般的留意事項として設定した。

2.5 「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

### 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」を参照すること。

### 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」を参照すること。

## 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系薬剤と同じであり、スルホニルウレア系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニルウレア系薬剤とは併用しないこと。
- 8.2 本剤の服用後、低血糖及び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 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。[9.1.2、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ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dL以下にコントロールできないなど)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 本剤とピオグリタゾン塩酸塩1日45mgの併用における安全性は確立していない。(使用経験はほとんどない。)

(解説)

- 8.1 本剤は、スルホニルウレア系薬剤(SU剤)と同じ作用点に働き、膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌を介して薬効を発現する。しかしながら、本剤の作用はSU剤に比し極めて早く、作用時間が短い点が特長である。したがって、SU剤が食後血糖値よりはむしろ食間(空腹時)の血糖値を低下させるのに対し、本剤は食後血糖値上昇を抑制しうることを特長としている。その作用特性の異なる両剤を併用することにより、厳格な血糖コントロールが可能かどうかについて、SU剤服用患者に本剤を4週間併用投与する検討を行ったが、食後血糖値が低下したにとどまり、空腹時血糖値並びにHbA1c値に対して併用による有意な変化が認められなかった。安全性についても確認されていない。
- 8.2、8.3 他の経口血糖降下剤に準じて設定した。  
投与に際しては「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」が重要である。なお、本剤の承認時までの臨床試験及び使用成績調査で低血糖関連の副作用が認められている(「VIII. 8. 副作用」の項参照)。
- 8.4 本剤は2型糖尿病患者の食後の早期インスリン分泌低下を是正し、食後の血糖上昇を抑制することによって、血糖推移を改善する。したがって、食後血糖2時間値を指標として、一定期間使用して効果が不十分な場合に漫然と投与が継続されることがないように設定した。
- 8.5 チアゾリジン系薬剤との併用試験において、本剤とピオグリタゾン45mg/日が併用投与された症例数が1例と限られていることから設定した。

## 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

外国において本剤投与例に心筋虚血の悪化によると思われる心筋梗塞を発症した症例が報告されている。[11.1.3参照]

##### 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

[8.3、11.1.1参照]

(解説)

##### 9.1.1 虚血性心疾患のある患者

「VIII. 8. 副作用」の項参照

##### 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

- ・脳下垂体前葉からのACTH(副腎皮質刺激ホルモン)、副腎髄質からのアドレナリン、副腎皮質からのコルチゾールは血糖上昇に作用するため、これらの分泌不全は低血糖を誘発しやすくなる。
- ・下痢、嘔吐等のある患者では、食物の吸収不全により、経口血糖降下剤を投与すると低血糖を起こすことがある。
- ・平常ほとんど運動しない人が急にハイキングやジョギングをした場合などに低血糖を起こすおそれがある。運動前の食事量を少し増やしておくか、途中でスナック菓子等を追加するのが良いとされている。
- ・アルコールは肝グリコーゲンの分解を促進し、糖新生を抑制する作用がある。長時間食事もとらずに飲酒を続けていると、肝グリコーゲンの欠乏をきたし、一方糖新生も抑制されるため、低血糖を起こすことがある。また、アルコールで酩酊してしまうと、低血糖症状との区別がつかなくなくなり、見逃されやすくな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 重篤な腎機能障害のある患者

透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者には投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。[2.2、11.1.1参照]

##### 9.2.2 腎機能障害のある患者(重篤な腎機能障害患者を除く)

低用量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

(解説)

本剤は肝臓と腎臓で代謝・排泄されるため、腎機能障害のある患者では本剤の蓄積により低血糖を起こす可能性があることから設定した。なお、透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者については、禁忌の項に記載している。

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害の悪化があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。肝機能障害を悪化させるおそれがある。[11.1.1、11.1.2参照]

(解説)

本剤は肝臓と腎臓で代謝・排泄されるため、肝機能障害のある患者では本剤の蓄積により低血糖を起こす可能性があることから設定した。また市販後調査により、肝機能障害合併例において本剤に起因すると思われる重篤な肝機能異常が 1999 年 12 月までに 3 例発現したとの報告があり、注意喚起のため設定理由に肝機能障害の悪化に関する記載を行った。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない。

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊娠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。本剤は動物実験で胎盤通過（ラット）、また、催奇形性作用（ウサギ）が認められている。[2.5参照]

(解説)

ウサギ胎児の器官形成期投与試験において、500mg/kg で 2 例の母動物が死亡するとともに、体重増加抑制、摂餌量の減少及び着床後死亡率の増加が見られた。また F<sub>1</sub> 胎児の検査では胆嚢形成不全（欠損）胎児が散見されたが、胆管の閉塞は認められず、肝組織に異常がないことから、胆管及び肝臓の発生には影響がないと考えられた。また、<sup>14</sup>C-ナテグリニドを妊娠ラットに経口投与した時、投与した放射能の一部は胎盤を通過し胎児内放射能濃度は投与後 0.5 時間で母体血漿の 2.8% の濃度を示し、本剤が胎盤を通過することが示された<sup>31)</sup>。

「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

### (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。本剤は動物実験（ラット）で母乳へ移行することが報告されている。

(解説)

<sup>14</sup>C-ナテグリニドを哺育中のラットに経口投与した時、投与後 4 時間の乳汁中放射能濃度は、母体血漿中の 3.6 倍の濃度を示し、乳汁への移行が認められたが、投与後 24 時間の乳汁中放射能濃度は 4 時間値の 4% まで減少した。この放射能の一部は乳児の消化管から吸収された<sup>31)</sup>。以上より本項を設定した。

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等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。

(解説)

これまでに国内では、小児等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。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[7.2参照]

(解説)

本剤の承認時までの試験の層別解析により、高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）の薬物速度論的パラメータの比較を行った<sup>24)</sup>。

高齢者と非高齢者の薬物速度論的パラメータの比較<sup>24)</sup>

パラメータ	40mg*			60mg*			90mg**	
	非高齢者 n=14	高齢者 n=6	p 値	非高齢者 n=21	高齢者 n=6	p 値	非高齢者 n=3	高齢者 n=3
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	4.4 $\pm$ 2.3	3.7 $\pm$ 1.2	0.488	5.3 $\pm$ 1.8	6.8 $\pm$ 1.6	0.069	9.5 $\pm$ 0.6	10.2 $\pm$ 0.4
T <sub>max</sub> (hr)	0.57 $\pm$ 0.18	0.58 $\pm$ 0.20	0.898	0.64 $\pm$ 0.36	0.50 $\pm$ 0.00	0.345	0.50 $\pm$ 0.00	0.50 $\pm$ 0.00
AUC <sub>0-3hr</sub> ( $\mu$ g·hr/mL)	5.6 $\pm$ 3.2	5.2 $\pm$ 1.5	0.789	6.2 $\pm$ 1.3	7.7 $\pm$ 1.9	0.038	8.8 $\pm$ 1.0	12.0 $\pm$ 1.8
t <sub>1/2</sub> (hr)	0.86 $\pm$ 0.39	0.84 $\pm$ 0.11	0.904	0.83 $\pm$ 0.27	0.76 $\pm$ 0.13	0.565	0.77 $\pm$ 0.06	0.86 $\pm$ 0.04

t 検定: 90mg 投与は n 数が少なく検定は実施していない。

\*: 平均値 $\pm$ 標準偏差    \*\*: 平均値 $\pm$ 標準誤差

本剤 40mg を投与した場合には薬物速度論的パラメータに有意差は認められなかったが、60mg を投与した場合に高齢者の AUC は高値を示し、90mg 投与でも同様の傾向がみられた。

母集団薬物動態解析を行った結果、高齢者における AUC の増加はクリアランスの低下に起因すると考えられたため、一般的注意として本項を設定した。

なお、副作用発現は本剤の単独投与が行われた 65 歳以上の症例のうちで 12/114 例 (10.5%) に認められた。一方、65 歳未満においては 38/340 例 (11.2%) であり、高齢者と非高齢者との間に差は認められていない。高齢者において認められた副作用の種類は低血糖症状、消化器系の症状が主なもので、高齢者に特有の副作用の発現は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、65 歳以上では 14/117 例 (12.0%)、65 歳未満では 11/346 例 (3.2%) と高齢者にやや多く認められた。「白血球数減少」、「総コレステロール増加」等が高齢者のみに認められたが、いずれも 1 件であり高齢者に特異的な変動とは考えられなかった。その他の臨床検査値の異常変動の「AST 上昇」、「ALT 上昇」等はいずれも高齢者と非高齢者との間に差は認められなかった。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 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）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病薬 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 [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、血糖値モニターや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。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。	アドレナリン	経口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。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
アルドース還元酵素阻害剤 エバルレstatt			副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン 等	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。	肝での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
ピラゾロン系消炎剤 スルビリン水和物等			ニコチニン酸	併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	肝でのブドウ糖の同化抑制による。
サリチル酸製剤 アスピリン 等			卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 等		機序不明 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、肝機能の変化等が考えられる。
フィブラーート系薬剤 クロフィブラーート ペザフィブラーート等			イソニアジド		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
ミコナゾール フルコナゾール ホスフルコナゾール プロベネシド クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム サルファ剤 スルファメトキサゾール 等			ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
クロラムフェニコール β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等 モノアミン酸化酵素阻害剤			フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン塩酸塩 等		インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離による。
タンパク同化ホルモン剤			利尿剤 チアジド系 クロルタリドン 等		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による。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等			フェニトイイン		インスリン分泌を直接抑制する。
			甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺 等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。

### (解説)

グリベンクラミド、トルブタミド、エパルレstatt、ニトレンジピン、プラバスタチン、ジクロフェナク、ワルファリン、フェニトイインについて、ヒト肝ミクロソームを用いて<sup>14</sup>C-ナテグリニドの*in vitro* 代謝に及ぼす影響を検討した。

この結果から求めた他剤の代謝阻害定数 (Ki) 及び文献情報より、ナテグリニド単独投与に比べた併用時の血漿中ナテグリニド濃度の上昇率 (予想血漿中濃度比) を算出した。エパルレstattで最大1.5倍の上昇の可能性が予想されたが、その他の7剤では併用による血漿中濃度の上昇はほとんどないと考えられた。

併用他剤	Ki (μM)	予想血漿中濃度比*
グリベンクラミド	11.2	1.05
トルブタミド	—	1
エパルレstatt	88.1	1.50
ニトレンジピン	8.8	1.00
プラバスタチン	—	1
ジクロフェナク	43.6	1.00
ワルファリン	46.5	1.04
フェニトイイン	—	1

\*:併用によるナテグリニドの血漿中濃度の上昇率

—:阻害が弱く、Ki 値算出不能

その他の薬剤については、他の血糖降下剤の使用上の注意を参考として設定した。

## 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 (0.1~5%未満)

低血糖及び低血糖症状（空腹感、冷汗、めまい、ふらつき、動悸、脱力感、気分不良、ふるえ、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。 [8.2、8.3、9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.3、10.2 参照]

###### 11.1.2 肝機能障害、黄疸 (各 0.1%未満)

[9.3 参照]

###### 11.1.3 心筋梗塞 (頻度不明)

外国において本剤投与例に心筋梗塞の発症が報告されている。 [9.1.1 参照]

###### 11.1.4 突然死 (頻度不明)

外国において本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。

(解説)

#### 11.1.1 低血糖

市販後に低血糖昏睡を含めた重篤な低血糖が報告されたことから設定した。

単独療法及び  $\alpha$  - グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時の臨床試験（506例）において、低血糖症状が28例（5.5%）で発現している。主な症状は空腹感（9件）、冷汗（4件）、ふらつき（3件）めまい（3件）であり、いずれも高度な低血糖症状は認められていない。ビグアナイド系薬剤併用療法承認時の臨床試験（137例）において、低血糖症状が11例（8.0%）で発現している。主な症状は低血糖症（5件）、振戦（2件）、感覚減退（2件）、動悸（2件）であり、いずれも高度な低血糖症状は認められていない。

チアゾリン系薬剤併用療法承認時の臨床試験（240例）において、低血糖症状が29例（12.1%）で発現している。主な症状は振戦（9件）、飢餓（9件）、浮動性めまい（5件）、低血糖症（4件）、動悸（3件）、冷汗（3件）であり、いずれも高度な低血糖症状は認められていない。

以下、低血糖症状が認められた場合の具体的対応等。

##### 本剤単独投与の場合

低血糖症状があらわれた場合、通常二糖類のショ糖（10～20g）などを摂取して低下した血糖値の回復を図る。

##### $\alpha$ - グルコシダーゼ阻害剤と併用している場合

二糖類の吸収は  $\alpha$  - グルコシダーゼ阻害剤により遅延されるので、回復の遅れを来さぬようブドウ糖（5～10g）を服用する必要がある。

$\alpha$  - グルコシダーゼ阻害剤使用時の低血糖症状に有効なブドウ糖は、一般にその純品を入手することは困難であり、 $\alpha$  - グルコシダーゼ阻害剤の発売会社は、携帯可能なブドウ糖を各医療機関へ配布している。また、多くの甘味清涼飲料水や果汁にはブドウ糖及び果糖の単糖類が含まれている。ブドウ糖の含有量に多少の違いはあるが、ブドウ糖10g相当を摂取するためには、ほぼ1～2本（飲料水1本で約250～300g）を飲用すればよいと考えられる。しかしながら、商品によってはブドウ糖の含有量の低いものや、ブドウ糖等の単糖類を含んでいないものもあるため、ブドウ糖不携帯時の緊急手段としてのみ利用し、通常は各医療機関へ配布されているブドウ糖を利用する方が、患者への安全性の配慮からも好ましいと考えられる。

#### 11.1.2 肝機能障害

市販後調査により肝機能障害合併例において本剤に起因すると思われる重篤な肝機能異常が1999年12月までに3例発現したとの報告があり、いずれも本剤投与中止により回復の転帰をとっていることから設定した。

なお、単独療法及び  $\alpha$  - グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時の臨床試験（506例）、ビグアナイド系薬剤併用療法承認時の臨床試験（137例）及びチアゾリン系薬剤併用療法承認時の臨床試験（240例）において、重篤な肝機能障害の発現は認められていない。

#### 11.1.3 心筋梗塞（外国）

海外での治験において、本剤との因果関係が否定されなかった心筋梗塞が1例報告されたことから設定した。

#### 11.1.4 突然死（外国）

海外での治験において、詳細な情報が得られていない原因不明の突然死が 1 例報告されたことから設定した。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝	乳酸上昇、ピルビン酸上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇		
消化器	嘔気、放屁増加、腹部膨満感、胃もたれ感、腹痛、便秘、下痢	嘔吐、軟便	舌炎、口内炎、口渴
過敏症	発疹、そう痒感	じん麻疹、多形紅斑	
肝臓	肝機能異常（γ-GTP上昇、LDH上昇、AST上昇、ALT上昇等）		
腎臓	腎機能障害		
血液	貧血、白血球減少、血小板減少		
その他	頭痛、動悸、めまい、倦怠感、体重増加、浮腫（顔面、下肢等）	胸部圧迫感、味覚異常、眠気、頻尿、ほてり、熱感	勃起障害、筋痙攣、かすみ目

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用及び臨床検査値異常発現状況一覧表

時 期	承認時迄 の状況 ①	ビグアナイド 系薬剤との 併用療法 の臨床試験 ②	チアゾリジン 系薬剤との 併用療法 の臨床試験 ③	承認時迄 の合計 (①+②+③)	使用成績調査 の累計 (1999年6月16日～ 2005年6月15日)	合 計
調査施設数	87	26	49	162	732	894
調査症例数	506	137	240	883	4142	5025
副作用等の発現症例数	75	22	60	157	290	447
副作用等の発現件数	102	26	75	203	380	583
副作用等の発現症例率(%)	14.82	16.06	25.00	17.78	7.00	8.90
副 作 用 等 の 種 類*				副 作 用 等 の 種 類 別 発 現 症 例 (件 数) 率 (%)		
代謝及び栄養障害	39 (7.71)	12 (8.76)	29 (12.08)	80 (9.06)	79 (1.83)	156 (3.10)
食欲不振	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
飢餓	2 (0.40)	0 (0)	0 (0)	2 (0.23)	0 (0)	2 (0.04)
高コレステロール血症	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
高カリウム血症	2 (0.40)	1 (0.73)	0 (0)	3 (0.34)	1 (0.02)	4 (0.08)
高乳酸血症	7 (1.38)	0 (0)	0 (0)	7 (0.79)	0 (0)	7 (0.14)
高ナトリウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
高尿酸血症	2 (0.40)	0 (0)	0 (0)	2 (0.23)	6 (0.14)	8 (0.16)
低血糖症	28 (5.53)	11 (8.03)	29 (12.08)	68 (7.70)	62 (1.57)	133 (2.65)
低カリウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
高アルカリホスファターゼ血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
胃腸障害	17 (3.36)	7 (5.11)	11 (4.58)	35 (3.96)	40 (0.97)	75 (1.46)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
腹部膨満	5 (0.99)	1 (0.73)	1 (0.42)	7 (0.79)	3 (0.07)	10 (0.20)
腹痛	2 (0.40)	0 (0)	0 (0)	2 (0.23)	1 (0.02)	3 (0.06)
上腹部痛	0 (0)	1 (0.73)	1 (0.42)	2 (0.23)	3 (0.07)	5 (0.10)
腸雜音異常	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
虚血性大腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	0 (0)	4 (2.92)	1 (0.42)	5 (0.57)	4 (0.10)	9 (0.18)
下痢	3 (0.59)	1 (0.73)	1 (0.42)	5 (0.57)	6 (0.14)	11 (0.22)
消化不良	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
鼓脹	7 (1.38)	0 (0)	1 (0.42)	8 (0.91)	1 (0.02)	9 (0.18)
口腔内不快感	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
胃潰瘍	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
軟便	2 (0.40)	0 (0)	0 (0)	2 (0.23)	2 (0.05)	4 (0.08)
胃炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
悪心	1 (0.20)	0 (0)	1 (0.42)	2 (0.23)	8 (0.19)	10 (0.20)
逆流性食道炎	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
慢性膵炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
胃不快感	1 (0.20)	1 (0.73)	1 (0.42)	3 (0.34)	5 (0.12)	8 (0.16)
嘔吐	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
肝胆道系障害	0 (0)	1 (0.73)	3 (1.25)	4 (0.45)	28 (0.68)	32 (0.64)
胆管炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
胆石症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能異常	0 (0)	1 (0.73)	3 (1.25)	4 (0.45)	24 (0.58)	28 (0.56)
高ビリルビン血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
肝障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
腎及び尿路障害	0 (0)	1 (0.73)	1 (0.42)	2 (0.23)	5 (0.12)	7 (0.14)
頻尿	0 (0)	1 (0.73)	0 (0)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
腎機能不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
腎機能障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.07)	3 (0.06)
血液及びリンパ系障害	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	25 (0.60)	26 (0.52)
貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12 (0.29)	12 (0.24)
白血球増加症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0.14)	6 (0.12)
白血球減少症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0.12)	5 (0.10)
好中球減少症	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
正色素性正球性貧血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板減少症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)

時 期	承認時迄 の状況 ①	ビグアナイド 系薬剤 との併用療法 の臨床試験 ②	チアゾリジン 系薬剤との 併用療法 の臨床試験 ③	承認時迄 の合計 (①+②+③)	使用成績調査 の累計 (1999年6月16日～ 2005年6月15日)	合 計
副 作 用 等 の 種 類※		副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)				
感染症及び寄生虫症	0 (0)	1 (0.73)	0 (0)	1 (0.11)	4 (0.10)	5 (0.10)
膿瘍疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
尿路感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
毛包炎	0 (0)	1 (0.73)	0 (0)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
咽喉頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (囊胞及びポリープを含む)	0 (0)	0 (0)	2 (0.83)	2 (0.23)	1 (0.02)	3 (0.06)
胃癌	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
胃食道癌	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
大腸癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
神経過敏	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
神経系障害	4 (0.79)	0 (0)	1 (0.42)	5 (0.57)	20 (0.48)	25 (0.50)
意識レベルの低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	4 (0.10)	5 (0.10)
味覚異常	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
頭部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	3 (0.59)	0 (0)	0 (0)	3 (0.34)	8 (0.19)	11 (0.22)
神経痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
錯覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
傾眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
回復性虚血性神経脱落症候	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
ラクナ梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
耳及び迷路障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
回転性眩暈	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
心臓障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	7 (0.17)	8 (0.16)
狭心症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
右脚ブロック	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
不整脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0.12)	5 (0.10)
血管障害	1 (0.20)	0 (0)	1 (0.42)	2 (0.23)	2 (0.05)	4 (0.08)
高血圧	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
潮紅	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.07)	3 (0.06)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
咯血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸窮迫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
眼障害	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
結膜出血	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
皮膚及び皮下組織障害	4 (0.79)	1 (0.73)	1 (0.42)	6 (0.68)	23 (0.56)	29 (0.58)
脱毛症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
冷汗	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
湿疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
多形紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
多汗症	0 (0)	1 (0.73)	0 (0)	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
類天疱瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
そう痒症	2 (0.40)	0 (0)	0 (0)	2 (0.23)	5 (0.12)	7 (0.14)
発疹	1 (0.20)	0 (0)	1 (0.42)	2 (0.23)	6 (0.14)	8 (0.16)
丘疹	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
顔面腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.07)	3 (0.06)
全身性そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
筋骨格系及び結合組織障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
背部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
四肢不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)

時 期	承認時迄の 状況 ①	ビグアナイド 系薬剤 との併用療法 の臨床試験 ②	チアゾリジン 系薬剤との 併用療法 の臨床試験 ③	承認時迄の 合計 (①+②+③)	使用成績調査 の累計 (1999年6月16日～ 2005年6月15日)	合 計
副 作 用 等 の 種 類※	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
全身障害及び投与局所様態	0 (0)	0 (0)	13 (5.42)	13 (1.47)	16 (0.39)	29 (0.58)
胸部不快感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
胸痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
異常感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0.10)	4 (0.08)
熱感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
全身性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
飢餓	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
倦怠感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
浮腫	0 (0)	0 (0)	5 (2.08)	5 (0.57)	1 (0.02)	6 (0.12)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	8 (3.33)	8 (0.91)	1 (0.02)	9 (0.18)
疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
傷害、中毒及び処置合併症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
交通事故	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
臨床検査	20 (3.95)	2 (1.46)	10 (4.17)	32 (3.62)	77 (1.86)	109 (2.17)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.40)	0 (0)	0 (0)	2 (0.23)	13 (0.31)	15 (0.30)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.40)	0 (0)	0 (0)	2 (0.23)	8 (0.19)	10 (0.20)
血中ピリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
血中クレアチニン増加	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	5 (0.12)	6 (0.12)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (0.79)	0 (0)	0 (0)	4 (0.45)	13 (0.31)	17 (0.34)
血中乳酸増加	0 (0)	1 (0.73)	0 (0)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
血中カリウム増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	6 (0.14)	7 (0.14)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
血中ピルビン酸増加	4 (0.79)	0 (0)	0 (0)	4 (0.45)	2 (0.05)	6 (0.12)
血中トリグリセリド増加	1 (0.20)	1 (0.73)	0 (0)	2 (0.23)	0 (0)	2 (0.04)
血中尿素増加	3 (0.59)	0 (0)	0 (0)	3 (0.34)	6 (0.14)	9 (0.18)
血中尿酸増加	0 (0)	0 (0)	1 (0.42)	1 (0.11)	4 (0.10)	5 (0.10)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1.19)	0 (0)	0 (0)	6 (0.68)	17 (0.41)	23 (0.46)
グリコヘモグロビン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘマトクリット減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.07)	3 (0.06)
肝機能検査値異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
リンパ球数増加	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	0 (0)	1 (0.02)
血小板数減少	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
総蛋白減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
総蛋白増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球数減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
白血球数減少	1 (0.20)	0 (0)	0 (0)	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
白血球数増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
尿中蛋白陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (0.12)	5 (0.10)
尿中ウロビリン陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0.05)	2 (0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (0.17)	7 (0.14)
体重増加	0 (0)	0 (0)	7 (2.92)	7 (0.79)	0 (0)	7 (0.14)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.02)	1 (0.02)

※MedDRA PT: ICH 国際医薬品用語集 基本語

## 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。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

〈90mg 錠〉

吸湿性があるので自動分包機には適さない（吸湿しないよう PTP シートの状態で保存すること）。

#### 14.2 薬剤交付時の注意

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。

(解説)

14.1 90 mg錠では吸湿性があることから設定した。

14.2 PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

### (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

##### 一般薬理試験<sup>36)</sup>

	試験項目	動物 (n)	投与経路 投与量(mg/kg)	試験成績
一般症状・中枢神経系に対する作用	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (10)	経口 10、100、1000	100mg/kg まで作用なし 1000mg/kg で腹臥位姿勢、自発運動量減少(5時間後には回復)
	2. 自発運動に及ぼす影響	マウス (10)	経口 10、100、1000	100mg/kg まで作用なし 1000mg/kg で運動量減少(投与 30 分後)
	3. 麻酔作用 (ヘキソバルビタール誘発)	マウス (10)	経口 10、100、1000	作用なし
	4. 痙攣に対する作用 4.1 最大電撃痙攣	マウス (10)	経口 10、100、1000	100mg/kg まで協力及び拮抗作用なし 1000mg/kg で死亡数増加
	4.2 ベンテトラゾール痙攣	マウス (10)	経口 10、100、1000	作用なし
	5. 鎮静作用 (酢酸 writhing 法)	マウス (10)	経口 10、100、1000	作用なし
	6. 体温に及ぼす影響 6.1 正常体温	ラット (10)	経口 10、100、1000	100mg/kg まで作用なし 1000mg/kg で軽度低下(約 0.6°C)
	6. 体温に及ぼす影響 6.2 発熱体温	ウサギ (5)	経口 10、100、1000	作用なし
作用平滑筋筋系に経対系する及び	7. 自発脳波に及ぼす影響	ウサギ (3)	経口 10、100、1000	作用なし
	8. 摘出回腸に及ぼす影響 8.1 各収縮薬による収縮 (アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニン)	モルモット (4)	in vitro 1、10、100µg/mL	アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウム収縮に対しては、100µg/mL まで作用なし セロトニン収縮を 100µg/mL で約 70% 抑制 単独の作用なし
	8. 摘出回腸に及ぼす影響 8.2 自動運動	ウサギ (5)	in vitro 1、10、30、100 µg/mL	30µg/mL まで作用なし 100µg/mL で軽度抑制
	9. 呼吸運動、血圧、心拍数、血流量及び心電図に及ぼす影響	麻酔犬 (3)	十二指腸内 1、10、100	作用なし
呼吸作用・循環器系に對	10. 血圧、心拍数、血流量、心収縮力及び心電図に及ぼす影響 (人工呼吸下)	麻酔犬 (5)	静脈内 0.2、1.0、5.0	作用なし
	11. 摘出心臓に及ぼす影響 (Langendorff 法)	モルモット (5)	in vitro 0.004、0.04、0.4 mg/heart	作用なし
	12. 腸管内輸送能に及ぼす影響 (炭末法)	マウス (10)	経口 10、100、1000	作用なし
消化器系に対する作用	13. 胃粘膜に及ぼす影響	ラット (6)	経口 10、100、1000	100mg/kg まで作用なし 1000mg/kg で刺激作用(点状出血 3/6 例)
	14. 胃液分泌に及ぼす影響 (幽門結紮法)	ラット (7)	十二指腸内 10、100、1000	100mg/kg まで作用なし 1000mg/kg で分泌抑制
	15. 生体位胃腸管運動 (麻酔下)	ウサギ (3)	経口 10、100、1000	100mg/kg まで作用なし 1000mg/kg で胃運動低下
	16. 胆汁分泌に及ぼす影響	ラット (6)	十二指腸内 10、100、1000	100mg/kg まで作用なし 1000mg/kg で分泌亢進(投与後 90 分まで)
	17. 尿量及び尿中電解質に及ぼす影響	ラット (6)	経口 10、100、1000	100mg/kg まで作用なし 1000mg/kg で尿量、Na 及び C1 排泄、尿中 Na/K 比の低下
及びその他の代謝系	18. PSP 排泄に及ぼす影響	ラット (6)	経口 10、100、1000	10mg/kg まで作用なし 100、1000mg/kg で排泄能の低下
	19. 血小板凝集能に対する作用 (ex vivo) (ADP、コラーゲン凝集)	ウサギ (4)	経口 10、100、1000	作用なし

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

雌雄のラット及び雄のイヌに経口投与し検討した。ラット、イヌ共に 2000mg/kg まで死亡例は認められず、概略の致死量は 2000mg/kg 以上と考えられた<sup>37, 38)</sup>。

### (2) 反復投与毒性試験

ラット (100～1000mg/kg)<sup>39)</sup>、イヌ (10～300mg/kg)<sup>40)</sup>で 13 週間経口反復投与試験を行った。ラットでは 300mg/kg 以上で流涎等が観察されると共に、1000mg/kg で体重増加の抑制、ALT 等の増加並びに胃及び副腎に影響が認められた。

イヌでは 300mg/kg の切迫剖検例で体重等の減少並びに肝、副腎及び十二指腸等に変化が認められた。生存例では 30mg/kg 以上で血糖値の低下がみられると共に、100mg/kg 及び 300mg/kg で胆嚢の拡張がみられたが、組織検査では胆嚢に異常は認められなかった。また、300mg/kg で ALT 等の増加、ヘモグロビン等の減少及び副腎に変化が認められた。300mg/kg 投与時の回復性について検討したところ、休薬により回復ないしは回復傾向を示すことが示唆された。無毒性量はラットで 100mg/kg/日、イヌで 30mg/kg/日と推定された。

ラット (30～500mg/kg)<sup>41)</sup>、イヌ (10～100mg/kg)<sup>42)</sup>で 52 週間経口反復投与試験を行った。

ラットでは 500mg/kg で流涎及び体重の増加抑制等が認められると共に、胃及び副腎に影響がみられた。

イヌでは 30mg/kg 以上で血糖値の低下、また 100mg/kg で流涎がみられた。無毒性量はラットで 100mg/kg/日、イヌで 30mg/kg/日と推定された。

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験並びにマウス小核試験により検討した結果、変異原性は認められなかった<sup>43)</sup>。

### (4) がん原性試験

雌雄マウス及び雌雄ラットの 104 週間混餌投与により検討した結果、癌原性は認められなかった<sup>44)</sup>。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットにナテグリニド 100～600mg/kg/日を経口投与したところ、100mg/kg 以上の親動物に流涎がみられたが、生殖能及び胎児に関する検査では影響は認められなかった<sup>45)</sup>。

#### 2) 胎児の器官形成期投与試験

① ラットにナテグリニド 100～1000mg/kg/日を経口投与したところ、100mg/kg 以上の母動物に流涎が観察された他、1000mg/kg で妊娠中の摂餌量の減少がみられた。F<sub>1</sub> 胎児における検査では 1000mg/kg で着床後死亡率及び腰肋骨の発現率の増加がみられたが、F<sub>1</sub> 出生児における検査ではいずれの検査項目においても影響は認められなかった<sup>46)</sup>。

② ウサギにナテグリニド 50～500mg/kg/日を経口投与したところ、500mg/kg で母動物が死亡すると共に、体重増加の抑制等及び着床後死亡率の増加がみられ、また F<sub>1</sub> 胎児の検査では胆嚢形成不全（欠損）胎児が散見された。胆嚢形成不全（欠損）胎児では、胆管の閉塞は認められず、肝組織に異常はみられなかった<sup>47)</sup>。

### 3) 周産期及び授乳期投与試験

ラットにナテグリニド 100～1000mg/kg/日を経口投与したところ、母動物に流涎が認められた。F<sub>1</sub> 出生児における検査では、1000mg/kg の F<sub>1</sub> 出生児で体重増加の抑制がみられた<sup>48)</sup>。

### （6）局所刺激性試験

ウサギ眼粘膜を用いた局所刺激性試験を実施した結果、ウサギ眼粘膜に対する刺激性は弱いものと推定された<sup>49)</sup>。

### （7）その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性試験

モルモット全身性アナフィラキシー試験及びマウス IgE 抗体産生試験により検討した結果、抗原性は認められなかった<sup>50)</sup>。

## X. 管理事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ファスティック錠 30 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ファスティック錠 90 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：ナategリニド 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

該当しない

### 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：スターシス錠 (アステラス製薬株式会社)

同効薬：ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド

### 7. 國際誕生年月日

1999年6月16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)
ファスティック錠 30	1999年6月16日	21100AMZ00514	1999年8月13日	1999年8月18日
ファスティック錠 90	1999年6月16日	21100AMZ00515	1999年8月13日	1999年8月18日
	小型化 2006年2月28日	同上	同上	2006年3月

### 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

[効能・効果 追加変更]

<承認時>1999年6月16日

インスリン非依存型糖尿病における食後血糖推移の改善 (ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

<追加変更>2007年11月13日

「食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果追加。

<追加変更>2008年12月22日

「食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用」の追加により、現行の効能・効果に変更。

#### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009年3月30日

内容：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（薬機法） 第14条  
第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

#### 11. 再審査期間

〔再審査対象の効能・効果〕

インスリン非依存型糖尿病における食後血糖推移の改善（ただし、食事療法、運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る。）

〔再審査期間〕

1999年6月16日～2005年6月15日（終了）

#### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

#### 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
ファスティック錠30	3969006F1038	3969006F1038	108753603	610432032
ファスティック錠90	3969006F2034	3969006F2034	108755003	610432033

#### 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 小坂樹徳 他：薬理と臨床、1997；7（5）：615-634
- 2) 小坂樹徳 他：薬理と臨床、1997；7（5）：585-599
- 3) 小坂樹徳 他：薬理と臨床、1997；7（5）：601-614
- 4) 小坂樹徳 他：薬理と臨床、1997；7（5）：635-651
- 5) 小坂樹徳 他：薬理と臨床、1997；7（5）：653-668
- 6) 小坂樹徳 他：薬理と臨床、1997；7（5）：669-697
- 7) 繁田幸男 他：薬理と臨床、1997；7（5）：729-754
- 8) 小坂樹徳 他：薬理と臨床、1997；7（5）：699-727
- 9) 垂井清一郎 他：薬理と臨床、1997；7（5）：767-784
- 10) 菊池方利 他：臨床医薬、2008；24(8)：717-739
- 11) EA ファーマ株式会社：社内資料（2型糖尿病患者・第Ⅱ相二重盲検群間比較試験－補足資料）
- 12) 菊池方利 他：臨床医薬、2009；25(1)：35-56
- 13) EA ファーマ株式会社：社内資料（2型糖尿病患者・第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検群間比較試験-補足資料）
- 14) 小坂樹徳 他：薬理と臨床、1997；7（5）：797-818
- 15) 葛谷 健 他：薬理と臨床、1997；7（5）：819-832
- 16) 菊池方利：臨床医薬、2008；24(8)：741-760
- 17) Gerich J., et al. : Diabetes Care、2005；28（9）：2093-2099 (PMID : 16123472)
- 18) 菊池方利：臨床医薬、2009；25(1)：57-75
- 19) Ikenoue T., et al. : Br J Pharmacol、1997；120(1) : 137-145 (PMID : 9117089)
- 20) 秋吉 恵 他：基礎と臨床、1997；31（5）：1725-1735
- 21) EA ファーマ株式会社：社内資料（自然発症糖尿病モデル GK ラットにおける AY4166 の効果）
- 22) Ikenoue T., et al. : Biol Pharm Bull、1997；20（4）：354-359 (PMID : 9145209)
- 23) EA ファーマ株式会社：社内資料（AY4166（小型錠）の健康成人日本人男性志願者を対象とした生物学的同等性試験）
- 24) 菊池方利 他：薬理と臨床、1997；7（5）：833-841
- 25) Hirschberg Y., et al. : Diabetes Care、2000；23（3）：349-353 (PMID : 10868864)
- 26) 江藤 隆 他：臨床医薬、2009；25(1) : 77-91
- 27) EA ファーマ株式会社：社内資料（AY4166 のビーグル犬における血中動態）
- 28) 島 洋一郎 他：薬理と治療、1997；25（Suppl 1）：s181-s193
- 29) 奥山光伸 他：薬理と治療、1997；25（Suppl 1）：s207-s217
- 30) 三原隆一 他：薬理と治療、1997；25（Suppl 1）：s195-s205
- 31) 江角凱夫 他：薬理と治療、1997；25（Suppl 1）：s229-s239
- 32) EA ファーマ株式会社：社内資料（AY4166 の蛋白結合試験 血清蛋白結合率の測定）
- 33) EA ファーマ株式会社：社内資料（AY4166 のヒトにおける代謝）
- 34) EA ファーマ株式会社：社内資料（AY4166 のヒト *in vitro* 代謝試験）
- 35) 三原隆一 他：薬理と治療、1997；25（Suppl 1）：s219-s228

- 36) 前田和俊 他 : 薬理と治療、1997 ; 25 (Suppl 1) : s157-s180
- 37) 長谷川一雄 他 : 薬理と治療、1997 ; 25 (Suppl 1) : s5-s8
- 38) 岡本正己 他 : 薬理と治療、1997 ; 25 (Suppl 1) : s9-s11
- 39) 長谷川一雄 他 : 薬理と治療、1997 ; 25 (Suppl 1) : s13-s33
- 40) 長島吉和 他 : 薬理と治療、1999 ; 27 (7) : 1177-1203
- 41) 岡崎修三 他 : 薬理と治療、1999 ; 27 (7) : 1205-1219
- 42) 長島吉和 他 : 薬理と治療、1999 ; 27 (7) : 1221-1248
- 43) EA ファーマ株式会社 : 社内資料 (変異原性 (復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウス小核試験))
- 44) EA ファーマ株式会社 : 社内資料 (マウス 104 週間癌原性試験、ラット 104 週間癌原性試験)
- 45) 上島みゆき 他 : 薬理と治療、1999 ; 27 (7) : 1249-1258
- 46) 上島みゆき 他 : 薬理と治療、1999 ; 27 (7) : 1259-1279
- 47) EA ファーマ株式会社 : 社内資料 (ウサギ器官形成期投与試験)
- 48) 上島みゆき 他 : 薬理と治療、1999 ; 27 (7) : 1281-1297
- 49) EA ファーマ株式会社 : 社内資料 (局所刺激性)
- 50) EA ファーマ株式会社 : 社内資料 (抗原性試験 (モルモット全身性アナフィラキシー試験、マウス IgE 抗体産生試験))

## 2. その他の参考文献

「VIII. 7. 相互作用」に関する参考資料

参 1) 仲川義人編集 : 医薬品相互作用 (第 2 版)、1998 : 774-799

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ナテグリニドは、海外（韓国を除く）においてはノバルティスファーマ AG（本社：スイス、バーゼル）に、韓国においては日東製薬株式会社（本社：韓国、ソウル）に味の素株式会社（現：EAファーマ株式会社）からライセンスされ、世界約 15 の国と地域で糖尿病治療剤として承認・販売されている。主な発売国は以下の通りである（2019 年 3 月現在）。

販 売 国 名：アメリカ

販 売 名：Starlix

含 有 量：60mg, 120mg

用 法 ・ 用 量：単独投与：1 日 3 回、1 回 120mg。1 回 60mg も可。

メトホルミン又はチアゾリジン誘導体との併用：1 日 3 回、1 回 120mg。1 回 60mg も可。

販 売 国 名：スイス

販 売 名：Starlix

含 有 量：60mg, 120mg

用 法 ・ 用 量：単独投与：1 日 3 回、1 回 120mg。効果不充分な場合は 1 回 180mg まで增量可。  
メトホルミンとの併用：1 日 3 回、1 回 120mg。1 回 60mg も可。

販 売 国 名：イギリス、ドイツ等

販 売 名：Starlix

含 有 量：60mg, 120mg, 180mg

用 法 ・ 用 量：メトホルミンとの併用：1 日 3 回、1 回 60mg から開始。通常量は 1 回 120mg。  
最大量 1 回 180mg。

### 2. 海外における臨床支援情報

『妊婦に関する海外情報（FDA、EU、オーストラリア分類）』

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書（FDA）、EU の SmPC、オーストラリア分類とは異なる。

#### 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。本剤は動物実験で胎盤通過（ラット）、また、催奇形性作用（ウサギ）が認められている。 [2.5 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。本剤は動物実験（ラット）で母乳へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年5月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b>  <b>Pregnancy Category C</b></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of nateglinide in pregnant women. It is unknown whether STARLIX can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. STARLIX should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>In the rabbit, embryonic development was adversely affected and the incidence of gall bladder agenesis or small gallbladder was increased at a dose of 500 mg/kg (approximately 27 times the human therapeutic exposure of 120 mg three times daily, based on body surface area). Nateglinide was not teratogenic in rats at doses up to 1,000 mg/kg (approximately 27 times the human therapeutic exposure based on body surface area).</p> <p><b>8.3 Nursing Mothers</b></p> <p>It is not known whether nateglinide is excreted in human milk. Nateglinide is excreted in rat milk.</p> <p>Offspring of rats exposed to 1,000 mg/kg nateglinide (approximately 27 times the human therapeutic exposure of 120 mg three times daily, based on body surface area) had lower body weight. Because the potential for hypoglycemia in nursing infants may exist, a decision should be made as to whether STARLIX should be discontinued in nursing mothers, or if mothers should discontinue nursing.</p>
EUのSmPC (2006年4月)	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><b>Pregnancy</b></p> <p>Studies in animals have shown developmental toxicity (see section 5.3). There is no experience in pregnant women, therefore the safety of Starlix in pregnant women cannot be assessed. Starlix, like other oral antidiabetic agents, must not be used in pregnancy.</p> <p><b>Breast-feeding</b></p> <p>Nateglinide is excreted in the milk following a peroral dose to lactating rats. Although it is not known whether nateglinide is excreted in human milk, the potential for hypoglycaemia in breast-fed infants may exist and therefore nateglinide should not be used in lactating women.</p> <p><b>Fertility</b></p> <p>Nateglinide did not impair fertility in male or female rats (see section 5.3).</p> <p><b>5.3 Preclinical safety data</b></p> <p>Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to fertility and post-natal development. Nateglinide was not teratogenic in rats. In rabbits, embryonic development was adversely affected and the incidence of gallbladder agenesis or small gallbladder was increased at doses of 300 and 500 mg/kg (approximately 24 and 28 times the human therapeutic exposure with a maximum recommended nateglinide dose of 180 mg, three times daily before meals), but not at 150 mg/kg (approximately 17 times the human therapeutic exposure with a maximum recommended nateglinide dose of 180 mg, three times daily before meals).</p>

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

C (2019年6月)

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details. (2019年10月24日時点)

＜参考：分類の概要＞

FDAの分類：Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

《小児等に関する記載》

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書（FDA）及びEUのSmPCと異なる。

#### 9.7 小児等

小児等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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年5月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of STARLIX have not been established in pediatric patients.
EUのSmPC (2006年4月)	<b>Paediatric population</b> There are no data available on the use of nateglinide in patients under 18 years of age, and therefore its use in this age group is not recommended.

---

### XIII. 備 考

---

その他の関連資料

該当資料なし