

貯法：室温保存
有効期間：3年

速効型インスリン分泌促進剤

レパグリニド錠

劇薬
処方箋医薬品^(注)

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]

(注)注意－医師等の処方箋により使用すること

| | 錠0.25mg | 錠0.5mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 30200AMX00354000 | 30200AMX00355000 |
| 販売開始 | 2020年6月 | 2020年6月 |

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 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 | クロスポピドン、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 | |
| | 三二酸化鉄、トウモロコシデンプン | － |

3.2 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 |

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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。
- 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。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。
- 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]

8. 重要な基本的注意

- 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]
- 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]
- 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。[11.1.1参照]
- 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。
- 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。
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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]

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。

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。

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。

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]

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 | 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] | 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 | 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] | 減量する。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖の | |
| サリチル酸製剤 アスピリン等 [11.1.1参照] | 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 | 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] | 軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。 | 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 クロビドグレル 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。 | 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 | 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、必要に応じて投与量を調節すること。 | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------------------|--|---|
| ニコチン酸 | 血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が | 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 | 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。 | 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 クロプロマジン等 | 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、必要に応じて投与量を調節すること。 | 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。 |

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。

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、 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ブドウ糖を投与すること。[8.1-8.3、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]

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、 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 |

14. 適用上の注意

14.1 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。

15. その他の注意

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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にレバグリニド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バグリニドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。

| 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)

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者にレバグリニド1mgを1日3回毎食直前(10分前)5日間経口投与したときの血漿中レバ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みられなかった²⁾。

| 投与日 | AUC _{0-5h} (ng·h/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (min) | t _{1/2} (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

16.1.3 生物学的同等性試験

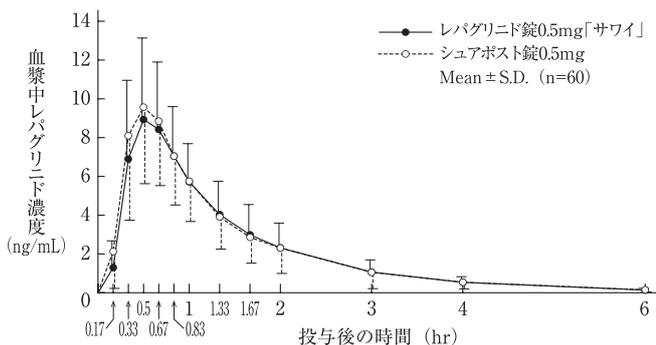
〈レバグリニド錠0.5mg「サワイ」〉

レバグリニド錠0.5mg「サワイ」とシュアポスト錠0.5mgを健康成人男子にそれぞれ1錠(レバグリニドとして0.5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中レバ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、C_{max})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)~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³⁾。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL) |
|-------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|
| レバグリニド錠0.5mg「サワイ」 | 9.83 ± 3.48 | 0.7 ± 0.3 | 1.1 ± 0.2 | 12.89 ± 4.31 |
| シュアポスト錠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、C_{max}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。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

食後投与の場合、食直前投与と比べて血漿中レバグリニドのC_{max}の低下及びT_{max}の延長が認められた⁴⁾。

(健康成人男性12例、1mg単回投与)

| 投与時期 | AUC (ng·h/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (min) | t _{1/2} (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

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人男性(外国人、12例)にレバグリニド2mgを経口又は静脈内投与したとき⁵⁾の絶対的バイオアベイラビリティは62.5%であった⁵⁾。

16.3 分布

16.3.1 タンパク結合率

98.3~98.6% (*in vitro*、ヒト血漿、0.01~100µg/mL、限外ろ過法)⁶⁾

16.3.2 分布容積

健康成人男性(外国人、12例)にレバグリニド2mgを静脈内投与したとき⁵⁾の分布容積は24.4Lであった⁵⁾。

16.4 代謝

レバグリニドの代謝には主として薬物代謝酵素CYP2C8が、また一部CYP3A4が関与していることが*in vitro* 試験により確認されている。健康成人男性(日本人及び外国人)に¹⁴C標識レバグリニド2mg溶液を単回経口投与したとき、投与後3時間では、血清中には未変化体(約35%)のほか、代謝物としてピペリジン環水酸化体のグルクロン酸抱合体(約20%)及びジカルボン酸体(CYP3A4及びCYP2C8によって生成、約8%)が認められた^{7)、8)}。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性(日本人及び外国人)に¹⁴C標識レバグリニド2mg溶液を単回経口投与したとき、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^{7)、8)}。また、健康成人男性(外国人、12例)にレバグリニド2mgを静脈内投与したとき⁵⁾のクリアランスは32.6L/hであった⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

2型糖尿病患者(外国人)にレバグリニド2mgを1日3回毎食前5日間経口投与したとき³⁾、軽~中等度腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス40~80mL/min、12例)では、腎機能正常患者(12例)と比較して血清中レバグリニドのC_{max}の上昇及びAUC_{0-∞}の増加は認められなかったが、重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス20~39mL/min、10例)では、投与5日目のC_{max}及びAUC_{0-∞}は腎機能正常患者の1.3倍及び1.7倍であった⁹⁾。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

慢性肝炎患者(外国人、カフェインクリアランス<0.8mL/min/kg、Child-Pugh分類B 9例及びC 3例)にレバグリニド4mgを空腹時単回経口投与したとき³⁾、血清中レバグリニドのC_{max}及びAUCは健康成人(12例)の2.5倍及び4.3倍であった¹⁰⁾。[9.3参照]

16.6.3 高齢者

健康成人(非高齢者)、健康高齢者及び2型糖尿病高齢患者(外国人、各12例)にレバグリニド2mgを1日3回毎食直前(15分前)9日間(ただし投与1日目と9日目は空腹時1日1回)経口投与したとき³⁾の血清中レバ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_{0-t}が1.1倍(1日目)及び0.9倍(9日目)、C_{max}が1.0倍(1日目)及び0.9倍(9日目)であった。また2型糖尿病高齢患者では健康成人と比べて、AUC_{0-t}が1.7倍(1日目)及び2.4倍(9日目)、C_{max}が1.2倍(1日目及び9日目)であった¹¹⁾。

16.7 薬物相互作用

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、レバグリニドは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¹²⁾ (*in vitro*)。

CYP3A4のレバ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。レバ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^{13)、14)}。

16.7.1 α-グルコシターゼ阻害剤併用時

ボグリボースを服用中の2型糖尿病患者にレバグリニド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バグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった¹⁵⁾。

| 投与量 | AUC _{0-3h} (ng·h/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (min) | t _{1/2} (min) |
|----------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------|
| 0.25mg/回 (n=6) | 8.79 ± 2.12 | 6.28 ± 1.68 | 37.17 ± 13.67 | 52.32 ± 6.40 ^{注1)} |
| 0.5mg/回 (n=8) | 14.76 ± 6.48 | 10.34 ± 5.40 | 51.13 ± 52.14 | 51.03 ± 9.71 ^{注2)} |
| 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

注1)n=5、注2)n=6

16.7.2 ビグアナイド系薬剤併用時

健康成人にレバグリニド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、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-t}は12.89ng/mL及び17.11ng·h/mLであり¹⁶⁾、レバグリニド1mgを単回投与(外国人、15例)したときのC_{max}及びAUC_{0-t}(13.51ng/mL及び16.55ng·h/mL)¹⁷⁾とほぼ同様であった。

16.7.3 チアゾリジン系薬剤併用時

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日目にレバグリニド0.25mgを併用したとき、血漿中レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}はレバグリニドを単独投与したときの1.0倍及び0.9倍であった¹⁸⁾。

16.7.4 DPP-4阻害剤併用時

健康成人にシタグリブチン100mgを1日1回2日間投与し、2日目にレバグリニド1mgを併用したとき、レバグリニドを単独投与したときと比較してレバグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった。また、シタグリブチンの薬物動態に対するレバグリニドの影響はなかった¹⁹⁾。

16.7.5 ゲムフィブロジル

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日目にレバグリニド(0.25mg)を併用したとき、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、レバグリニド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、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}はレバグリニド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²⁰⁾。

16.7.6 シクロスロリン

健康成人男性(外国人)に、シクロスロリン(CYP3A4及びOATP1B1阻害剤、100mg)又はプラセボを2回投与後(レバグリニド投与前日の夜及び当日の朝)レバグリニド0.25mgを投与したところ、シクロスロリンを併用したときのレバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、レバグリニド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¹⁴⁾。[10.2.1参照]

16.7.7 クロピドグレル

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日目にレバグリニド(0.25mg)を併用したとき、レバグリニドのC_{max}及びAUC_{0-∞}は、レバグリニド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²¹⁾。[10.2.1参照]

16.7.8 その他の薬剤

健康成人(外国人)にレバグリニドと各種薬剤を併用した場合、レバ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 | レバグリニド用量 ^(b), a) | レバ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 ²²⁾ [10.2.1参照] | 30mg/kg/回 1日1回4日間 | 0.5mg 4日目単回 | 2.3 ^{c)} | 1.6 | - |
| シメチジン ²³⁾ | 400mg/回 1日2回4日間 | 2mg/回 4日間 | 1.16 ^{d)} | 0.96 | - |
| ケトコナゾール ²⁴⁾ | 200mg/回 1日1回5日間 | 2mg 5日目単回 | 1.15 ^{c)} | 1.16 | - |
| リファンピシン ²⁵⁾ [10.2.2参照] | 600mg/回 1日1回7日間 | 4mg 7日目単回 | 0.68 ^{c)} | 0.74 | - |
| リファンピシン ²⁶⁾ [10.2.2参照] | 600mg/回 1日1回7日間 | 4mg 7日目単回 | 0.5 ^{c)} | - | - |
| リファンピシン ²⁶⁾ [10.2.2参照] | 600mg/回 1日1回7日間 | 4mg 8日目単回 | 0.2 ^{c)} | - | - |
| シンバスタチン ²⁷⁾ | 20mg/回 1日1回5日間 | 2mg/回 5日間 | 1.01 ^{e)} | 1.26 | - |
| 経口避妊薬 ^{b), 28)} | 1錠/回 1日1回5日間 | 2mg/回 5日間 | 0.97 ^{e)} | 1.20 | - |
| ニフェジピン ²⁹⁾ | 10mg/回 1日3回5日間 | 2mg/回 5日間 | 0.90 ^{f)} | 0.95 | - |
| クラリスロマイシン ³⁰⁾ | 250mg/回 1日2回5日間 | 0.25mg 単回 | 1.40 ^{c)} | 1.67 | 1.23 |
| トリメトプリム ³¹⁾ [10.2.1参照] | 160mg/回 1日2回3日間 | 0.25mg 単回 | 1.61 ^{c)} | 1.41 | 1.20 |
| イトラコナゾール ²⁰⁾ | 100mg/回 1日2回3日間 | 0.25mg 単回 | 1.41 ^{c)} | 1.47 | - |

-: データなし又は比のデータなし

a) レバグリニド反復投与は1日3回投与

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

c) AUC_{0-∞}, d) AUC_{0-24h}, e) AUC_{0-5h}, f) AUC_{0-6h}

また健康成人(外国人)にレバグリニドと各種薬剤を併用した場合、レバグリニド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 | レバグリニド用量 ^(b), a) | 併用薬の薬物動態パラメータ併用時/単独投与時比 | |
|---|---------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------|
| | | | AUC | C _{max} |
| ジゴキシン ³²⁾ | 0.25mg/回 1日1回9日間 | 2mg/回 9日間 | 1.03 ^{c)} | 1.03 |
| ワルファリン ³³⁾ | 1日1回 ^{b)} | 2mg/回 3日間 ^{c)} | R体S体ともに有意差なし | |
| テオフィリン ³⁴⁾ | 300mg/回 1日2回5日間 | 2mg/回 5日間 | 0.95 ^{d)} | 0.90 |
| 経口避妊薬 ^(1), 28) (レボノルゲストレル) | 1錠/回 1日1回5日間 | 2mg/回 5日間 | 1.08 ^{e)} | 1.20 |
| 経口避妊薬 ^(1), 28) (エチニルエストラジオール) | 1錠/回 1日1回5日間 | 2mg/回 5日間 | 1.21 ^{e)} | 1.19 |
| ニフェジピン ²⁹⁾ | 10mg/回 1日3回5日間 | 2mg/回 5日間 | 1.00 ^{f)} | 0.89 |

a) レバグリニド反復投与は1日3回投与

b) ワルファリン: 1日目10mg、2～9日目はプロトンポンプ阻害剤時間が14～18秒になるよう用量調節、10日目以降はプロトンポンプ阻害剤時間が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日間レバグリニドを併用

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_{0-24h}, f) AUC_{0-∞}, g) AUC_{0-6h}

16.8 その他

〈レバグリニド錠0.25mg「サワイ」〉

レバグリニド錠0.25mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、レバグリニド錠0.5mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた³⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、経口投与で1回1mgまでである。

17. 臨床成績

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

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験・国内長期投与試験(単剤療法)

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例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、最終評価時におけるHbA1c(JDS)値の変化量は以下のとおりであった³⁶⁾。

| 投与群 | HbA1c(JDS)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) | 7.26±0.74 | 7.10±0.92 | -0.16±0.38 (-0.28,-0.03) |
| 0.25mg/回(n=37) | 7.33±0.72 | 6.25±0.79 | -1.08±0.63 (-1.29,-0.87) |
| 0.5mg/回(n=36) | 7.36±0.80 | 6.04±0.63 | -1.34±0.66 (-1.57,-1.12) |
| 1mg/回(n=37) | 7.29±0.66 | 6.22±0.65 | -1.06±0.58 (-1.26,-0.87) |

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

副作用発現頻度は、0.25mg/回群では28.9%(11/38例)、0.5mg/回群では35.1%(13/37例)、1mg/回群では37.8%(14/37例)であった。主な副作用(発現頻度が5%以上)は、0.25mg/回群で低血糖症10.5%(4/38例)、振戦7.9%(3/38例)、倦怠感5.3%(2/38例)、0.5mg/回群で低血糖症18.9%(7/37例)、頭痛5.4%(2/37例)、1mg/回群で低血糖症21.6%(8/37例)、振戦8.1%(3/37例)であった。

長期投与試験(105例、0.25～1mg/回、1日3回毎食直前、52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.10±0.59%に対し最終評価時では6.27±0.63%(変化量-0.84±0.55%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された³⁷⁾。副作用発現頻度は、50.5%(53/105例)であった。主な副作用(発現頻度が5%以上)は低血糖症28.6%(30/105例)、浮動性めまい9.5%(10/105例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(単剤療法)

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)を対象とした実薬対照二重盲検比較試験において、レバグリニド(1回0.5mg)又はナテグリニド(1回90mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値と副次評価項目である食後血清インスリン値の変化量及び群間差は以下のとおりであった^{38), 39)}。

| 投与群 | HbA1c(NGSP)値(%) | | | 群間比較 [‡] (レバグリニド-ナテグリニド) | |
|------------------|---------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------------|--------|
| | 投与開始前 ^{a)} | 最終評価時 ^{a)} | 変化量 ^{a)} | 群間差 [†] | P値 |
| レバグリニド (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

| 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 [‡] (レバグリニド-ナテグリニド) | |
|------------------|--------|---------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------------|--------|
| | | 投与開始前 ^{a)} | 最終評価時 ^{a)} | 変化量 ^{a)} | 群間差 [†] | P値 |
| レバグリニド (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 | | |
| レバグリニド (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 | | |
| レバグリニド (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 | | |
| レバグリニド (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

副作用発現頻度は、レバグリニド群で28.1%(18/64例)であった。主な副作用(発現頻度が5%以上)は低血糖症15.6%(10/64例)であった。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験・長期投与試験(α-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法)

食事療法・運動療法に加え、α-グルコシダーゼ阻害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)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、1回0.25mg、0.5mg又は1mgを1日3回毎食直前12週間投与したとき、主要評価項目である最終評価時におけるHbA1c(JDS)値の変化量は以下のとおりであった⁴⁰⁾。

| 投与群 | HbA1c(JDS)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) | 7.34±0.77 | 7.51±1.05 | 0.17±0.59 (-0.04, 0.38) |
| 0.25mg/回 (n=32) | 7.25±0.72 | 6.25±0.73 | -1.00±0.49 (-1.18, -0.82) |
| 0.5mg/回 (n=32) | 7.35±0.82 | 6.12±0.66 | -1.23±0.61 (-1.45, -1.00) |
| 1mg/回 (n=32) | 7.51±0.80 | 6.21±1.12 | -1.30±0.69 (-1.54, -1.05) |

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

副作用発現頻度は、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)であった。主な副作用(発現頻度が5%以上)は、0.5mg/回群で低血糖症15.6%(5/32例)、無力症6.3%(2/32例)、1mg/回群で低血糖症18.8%(6/32例)であった。長期投与試験(109例、0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、52又は64週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.38±0.80%に対し、最終評価時では6.29±0.70%(変化量-1.09±0.76%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された⁴¹⁾。

副作用発現頻度は、32.1%(35/109例)であった。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。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験・長期投与試験(ビッグアナイド系薬剤との併用療法)

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)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、レパグリニド(1回0.5mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった⁴²⁾。

| 投与群 | HbA1c(JDS)値(%) | | | 群間比較 [‡] (レパグリニド-プラセボ) | |
|------------------|---------------------|---------------------|-------------------|------------------------------------|--------|
| | 投与開始前 ^{a)} | 最終評価時 ^{a)} | 変化量 ^{a)} | 群間差 [†] | P値 |
| レパグリニド (n=92) | 7.22±0.71 | 6.24±0.66 | -0.98±0.72 | -1.07±0.13 (-1.33, -0.82) | <0.001 |
| プラセボ (n=36) | 7.12±0.87 | 7.24±1.15 | 0.13±0.63 | | |

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

副作用発現頻度はレパグリニド群で20.2%(19/94例)であった。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)であった。

メトホルミン(1日量750mg~2250mg)で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(119例、レパグリニド0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、36又は52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.63±0.82%に対し、最終評価時では6.87±0.84%(変化量-0.76±0.83%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された⁴³⁾。

副作用発現頻度は27.5%(33/120例)であった。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)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験・長期投与試験(チアゾリジン系薬剤との併用療法)

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)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、レパグリニド(1回0.5mg)を1日3回毎食直前16週間投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(JDS)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった⁴⁴⁾。

| 投与群 | HbA1c(JDS)値(%) | | | 群間比較 [‡] (レパグリニド-プラセボ) | |
|------------------|---------------------|---------------------|-------------------|------------------------------------|--------|
| | 投与開始前 ^{a)} | 最終評価時 ^{a)} | 変化量 ^{a)} | 群間差 [†] | P値 |
| レパグリニド (n=87) | 7.05±0.72 | 6.13±0.52 | -0.92±0.50 | -1.26±0.09 (-1.44, -1.08) | <0.001 |
| プラセボ (n=46) | 7.12±0.69 | 7.44±0.99 | 0.32±0.59 | | |

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

副作用発現頻度はレパグリニド群で23.9%(21/88例)であった。主な副作用(発現頻度が5%以上)は低血糖症11.4%(10/88例)であった。

ピオグリタゾンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(117例、レパグリニド0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、36又は52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.63±0.88%に対し、最終評価時では6.66±0.57%(変化量-0.97±0.70%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された⁴⁵⁾。

副作用発現頻度は30.8%(36/117例)であった。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。

17.1.6 国内長期投与試験(DPP-4阻害剤との併用療法)

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型糖尿病患者を対象とした長期投与試験(100例、レパグリニド0.25~1mg/回、1日3回毎食直前、52週間投与)において、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.43±0.57%に対し、最終評価時では6.93±0.91%(変化量-0.50±0.82%)に低下し、良好な血糖コントロールが維持された⁴⁶⁾。

副作用発現頻度は21.0%(21/100例)であった。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。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内製造販売後臨床試験(インスリン製剤との併用療法)

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効果不十分な2型糖尿病患者(117例)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、レパグリニド(1回0.25~0.5mg)を1日3回毎食直前、12週間(二重盲検期)投与したとき、主要評価項目であるHbA1c(NGSP)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった⁴⁷⁾。

| 投与群 | HbA1c(NGSP)値(%) | | | 群間比較 ^{c)} (レパグリニド-プラセボ) | |
|--------|---------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------|
| | 投与開始前 ^{a)} | 投与12週間 ^{b)} | 変化量 ^{b), c)} | 群間差 ^{d)} | P値 |
| レパグリニド | 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 | | |

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(レパグリニド群-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)

12週間の二重盲検期の投与を完了した患者(114例)に、レパグリニド(1回0.25~1mg)を1日3回毎食直前、非盲検下の継続治療期として40週間投与した。二重盲検期から引き続きレパグリニドが投与された症例(58例)のHbA1c(NGSP)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週後は7.72±1.06%に低下した⁴⁸⁾。試験全体における副作用発現頻度は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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

スルホニルウレア受容体を介し、ATP感受性カリウムチャネルを閉鎖することにより、膵β細胞からのインスリン分泌を促進する⁴⁹⁾⁻⁵¹⁾。

18.2 血糖上昇抑制作用

18.2.1 健康成人男性6例にレパグリニド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⁵²⁾。

18.2.2 正常ラット及び非肥満糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizakiラットに経口投与すると、インスリン分泌を促進し、グルコース負荷後の血糖上昇を抑制する^{53), 54)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

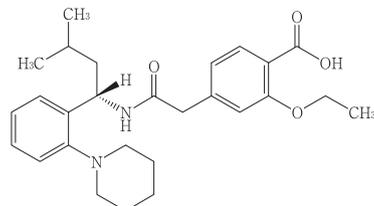
一般名：レパグリニド(Repaglinide)

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。

20. 取扱い上の注意

(錠0.25mg)

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。

22. 包装

〈レパグリニド錠0.25mg「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り]：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〈レパグリニド錠0.5mg「サワイ」〉

PTP[乾燥剤入り]：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

23. 主要文献

- 1) 健康成人男性における薬物動態(単回投与)(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 2) 2型糖尿病患者における薬物動態(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.3、2.7.6.26)
- 3) 渡辺礼他：新薬と臨床, 2020；69(5)：616-627
- 4) 食事による薬物動態への影響(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.16)
- 5) バイオアベイラビリティ試験(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 6) 血漿タンパク結合率(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 7) 代謝(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.5)
- 8) 健康成人男性におけるレバグリニドの代謝及び排泄(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.10)
- 9) 腎機能障害患者における薬物動態(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.12)
- 10) 肝機能障害患者における薬物動態(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.13)
- 11) 高齢者における薬物動態(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.11)
- 12) ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害作用の検討(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.7)
- 13) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2005 ; 77 : 468-478
- 14) Kajosaari, L. I. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2005 ; 78 : 388-399
- 15) α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の薬物動態(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.31)
- 16) Hoelscher, D. et al. : Clin. Drug Invest., 2008 ; 28 : 573-582
- 17) 日本人と白人の薬物動態比較試験(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.14)
- 18) Kajosaari, L. I. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2006 ; 62 : 217-223
- 19) シタグリブチンとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2014年11月18日承認、審査報告書)
- 20) Niemi, M. et al. : Diabetologia, 2003 ; 46 : 347-351
- 21) Tornio, A. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2014 ; 96 : 498-507
- 22) Skerjanec, A. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2010 ; 50 : 205-213
- 23) シメチジンとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.17)
- 24) ケトコナゾールとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.21)
- 25) リファンピシンとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.22)
- 26) Bidstrup, T. B. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2004 ; 60 : 109-114
- 27) シンバスタチンとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.24)
- 28) 経口避妊薬との薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.23)
- 29) ニフェジピンとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.25)
- 30) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2001 ; 70 : 58-65
- 31) Niemi, M. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2004 ; 57 : 441-447
- 32) ジゴキシンとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.18)
- 33) ワルファリンとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.20)
- 34) テオフィリンとの薬物相互作用(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.19)
- 35) 社内資料：生物学的同等性試験(錠0.25mg)
- 36) 単剤後期第2相試験(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.28)
- 37) 単剤長期投与試験(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.36)
- 38) 単剤実薬対照比較試験(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.34)
- 39) Kawamori, R. et al. : J. Diabetes Invest., 2012 ; 3 : 302-308
- 40) α -グルコシダーゼ阻害剤併用後期第2相試験(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.29)
- 41) α -グルコシダーゼ阻害剤併用長期投与試験(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.37)
- 42) ビグアナイド系薬剤併用第3相試験(シニアポスト錠：2013年2月28日承認、審査報告書)
- 43) ビグアナイド系薬剤併用長期投与試験(シニアポスト錠：2014年11月18日承認、審査報告書)
- 44) チアゾリジン系薬剤併用第3相試験(シニアポスト錠：2013年2月28日承認、審査報告書)
- 45) チアゾリジン系薬剤併用長期投与試験(シニアポスト錠：2014年11月18日承認、審査報告書)
- 46) DPP-4阻害剤併用長期投与試験(シニアポスト錠：2014年11月18日承認、審査報告書)
- 47) 河盛隆造他：臨床医薬, 2018 ; 34(3) : 181-196
- 48) インスリン製剤併用製造販売後臨床試験(シニアポスト錠：2020年3月18日公表、再審査報告書)
- 49) Gromada, J. et al. : Diabetologia, 1995 ; 38 : 1025-1032
- 50) Fuhlendorff, J. et al. : Diabetes, 1998 ; 47 : 345-351
- 51) Hansen, A. M. et al. : Diabetes, 2002 ; 51 : 2789-2795
- 52) 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)(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.9)
- 53) レバグリニドの血糖上昇抑制作用(正常ラット)(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 54) レバグリニドの血糖上昇抑制作用(Goto-Kakizakiラット)(シニアポスト錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.2.2)

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

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 : 06-7708-8966

26. 製造販売業者等

26.1 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