

日本標準商品分類番号

873969

2023年9月改訂(第26版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

速効型インスリン分泌促進薬

日本薬局方ナテグリニド錠
スターシス[®]錠30mg
スターシス[®]錠90mgStarsis[®] Tablets 30mg・90mg

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	スターシス錠 30mg : 1錠中に日局 ナテグリニド 30mg を含有する。 スターシス錠 90mg : 1錠中に日局 ナテグリニド 90mg を含有する。
一般名	和名 : ナテグリニド (JAN) 洋名 : Nateglinide (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 1999年 6月 16日 薬価基準収載年月日 : 1999年 8月 13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 : アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2022年8月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

スターシス錠



(01)14987233029509

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	23
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	23
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	23
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	27
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	30
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	30
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収.....	30
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	31
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	32
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	33
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	33
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	33
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	33
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	1. 警告内容とその理由.....	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	2. 禁忌内容とその理由.....	34
IV. 製剤に関する項目	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	34
1. 剤形.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	34
2. 製剤の組成.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	35
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	36
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	38
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	40
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	47
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	47
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	48
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	48
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	49
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	49
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	50
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	52
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	52
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	52
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	52
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	52
5. 臨床成績.....	10	5. 患者向け資材.....	52
		6. 同一成分・同効薬.....	52
		7. 国際誕生年月日.....	52

目次

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	52
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	52
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	52
11.	再審査期間	53
12.	投薬期間制限に関する情報	53
13.	各種コード	53
14.	保険給付上の注意	53
X I .	文献	54
1.	引用文献	54
2.	その他の参考文献	55
X II .	参考資料	56
1.	主な外国での発売状況	56
2.	海外における臨床支援情報	56
X III .	備考	57
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	57
2.	その他の関連資料	57

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。更に、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「ビッ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」の効能又は効果が追加承認された。

また、2006 年には、アドヒアランスを向上する目的で、90mg 錠の改良(小型化)を行っている。

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)に記載された。

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. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2)多くの 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。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3)食後血糖値の改善は、HbA1c 値、空腹時血糖値にも反映される。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

(4) α -グルコシダーゼ阻害剤・ビッグアナイド系薬剤・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. (4) 検証的試験」及び「V. 5. (7) その他」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(17.78%)に、市販後の使用成績調査では 4,142 例中 290 例(7.00%)に認められた。

(再審査結果通知：2009 年 3 月)

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

原薬の苦味をマスクングするために、フィルムコーティング錠としている。

(「IV. 1. (1) 剤形の区別」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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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	有	スターシス錠 30mg、同 90mg 及びファステック錠 30、同 90 の保険適用上の取扱い (平成 11 年 8 月 13 日 保険発 112 号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スターシス錠 30mg、スターシス錠 90mg

(2) 洋名

Starsis Tablets 30mg、Starsis Tablets 90mg

(3) 名称の由来

血糖のホメオスターシス(恒常性)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ナテグリニド (JAN)

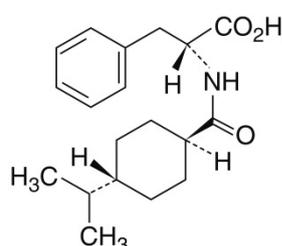
(2) 洋名 (命名法)

Nateglinide (JAN)、nateglinide (INN)

(3) ステム (stem)

スルホンアミド誘導体以外の血糖降下剤：-gli-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₇NO₃

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

開発番号：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。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

測定温度：20℃

溶媒	1gを溶解するのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
メタノール	2.4	溶けやすい
エタノール(99.5)	3.5	溶けやすい
アセトニトリル	42	やや溶けにくい
水	15000	ほとんど溶けない

希水酸化ナトリウム試液に溶ける(pH8~12でやや溶けやすい。)

(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℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.1

(6) 分配係数

測定条件：37℃、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~-40.0°(乾燥後、0.20g、希水酸化ナトリウム試液、20mL、100mm)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	ポリエチレン袋(気密包装)	36 箇月	規格の範囲内であった	
苛酷試験	温度	60℃(成り行き湿度)	ガラス瓶(開放)	6 箇月	規格の範囲内であった
	温湿度	40℃、90%RH	ガラス瓶(開放)	6 箇月	規格の範囲内であった
	光	白色蛍光灯：1000Lx (25℃、成り行き湿度)	シャーレ(密閉包装)*	8 週間	規格の範囲内であった
		近紫外線蛍光灯：3.5W/m ² (25℃、成り行き湿度)	シャーレ(密閉包装)*	72 時間	規格の範囲内であった

*：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状態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

確認試験法

日局「ナテグリニド」の確認試験法による。

定量法

日局「ナテグリニド」の定量法による。

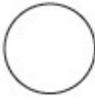
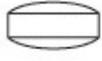
IV. 製剤に関する項目

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

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スターシス錠 30mg	フィルムコーティング錠	白色			
			直径	厚さ	重量
			約 7.1mm	約 3.5mm	約 0.12g
スターシス錠 90mg	フィルムコーティング錠	淡赤色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.1mm	約 4.3mm	約 0.17g

(3) 識別コード

該当しない

(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

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

	有効成分(1錠中)	添加剤
スターシス錠 30mg	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、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
スターシス錠 90mg	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、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

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

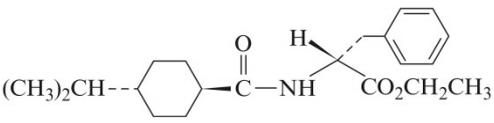
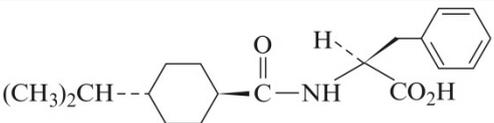
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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。

	構造式
エステル体	
光学異性体	

6. 製剤の各種条件下における安定性

スターシス錠 30mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	PTP/アルミピロー包装	36 箇月	規格の範囲内であった。

測定項目：性状、溶出性、含量

スターシス錠 90mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	PTP/アルミピロー包装	36箇月	規格の範囲内であった。
苛酷試験	25°C、75%RH	PTP包装	6箇月	規格の範囲内であった。
	40°C、75%RH	PTP包装	6箇月	規格の範囲内であった。
	30°C、75%RH	シャーレ	3箇月	規格の範囲内であった。 (無包装高湿度下では 硬度の低下がみられ た。)
	光 総照度として 60万lux・hr以上 (温湿度なりゆき)	シャーレ	約25日間	規格の範囲内であった。

測定項目：性状、溶出性、含量

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

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

スターシス錠 30mg

方 法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：日局 溶出試験第 2 液 900mL

溶出率：45 分間で 75%以上

スターシス錠 90mg

方 法：日局 溶出試験法第 2 法(パドル法)

条 件：回転数 50rpm

試験液：日局 溶出試験第 2 液 900mL

溶出率：30 分間で 75%以上

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

<スターシス錠 30mg>

100 錠(10 錠×10)

<スターシス錠 90mg>

100 錠(10 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<スターシス錠 30mg>

[PTP 包装]

PTP：表－ポリ塩化ビニル 裏－アルミニウム

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

<スターシス錠 90mg>

[PTP 包装]

PTP：表－ポリプロピレン 裏－アルミニウム

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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 α -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ッ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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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 α -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)

5.1、5.2 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

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 まで増量することができる。

(解説)

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.1」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<初回承認時>

用量設定試験において、1 回 30mg、60mg、90mg 又は 120mg の 4 用量を用いて 1 日 3 回毎食直前 12 週間経口投与した結果、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 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 60mg 以上で、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 90mg 以上で低下作用は最大に達することが示唆された。また空腹時血糖値及び HbA1c 値の低下作用は 90mg 以上で、インスリン分泌は 90mg で最大に達することが示唆された。副作用発現割合に用量依存性が認められなかった。以上の結果から、本剤の通常用量を 1 回 90mg と設定した。

上記の用量設定試験終了後の長期継続試験(合計 52 週間)において、いずれの用量でも効果の持続が確認された。また長期投与試験(単独投与、52 週間)において 90mg で効果不十分な場合に、120mg まで増量することの有用性が確認された。増量に伴う副作用発現割合の増加は認められなかった。以上の結果から、効果不十分な場合に 1 回 120mg まで増量可能とした。

<追加承認時>

- ・ビッグアナイド製剤の単独療法で血糖管理不十分な 2 型糖尿病患者に本剤を 1 回 60mg、90mg、120mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前、12 週間併用投与した結果、用量依存的な効果が確認された。また副作用発現割合に用量依存性は認められなかった。ビッグアナイド製剤との長期併用試験で本剤 1 回 90mg(120mg に増量又は 60mg に減量可能)を 1 日 3 回毎食直前 52 週間併用投与した結果、効果の持続が確認され、安定した食後血糖推移の改善効果が得られた。
- ・チアゾリジン系薬剤で治療中の 2 型糖尿病患者に本剤 1 回 60mg、90mg、120mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前 24 週間併用投与した結果、用量依存的な効果が確認された。更に長期投与継続試験(合計 52 週間)において、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。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食前 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 健康成人男子において、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。食直前、5 分、10 分、30 分及び食直後のうち、食直後投与では吸収速度の低下が見られたが、食前投与群(食直前、5 分、10 分及び 30 分)は速やかな血漿中濃度の上昇にともない、食後血糖上昇の抑制が確認された。なお、食前 30 分に投与した場合は、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見られなかった¹⁾。
- 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。
- 7.2 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)の間の薬物動態の差について検討を行った²⁾。

高齢者と非高齢者の薬物速度論的パラメータの比較

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 _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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 _{max} (h)	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 _{0-3h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	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 _{1/2} (h)	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

高齢者と非高齢者の薬物動態において、本剤 40mg を投与した場合には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見られた。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ので、高齢者では慎重な投与が望ましい旨記載した。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験³⁾

健康成人男子 6 名を対象に本剤 20mg、40mg、60mg の絶食下单回投与試験を実施した結果、60mg で本剤の薬理作用に基づく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。
注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1日 3回毎食直前経口投与である。

2) 反復投与試験⁴⁾

健康成人男子 6 名を対象に本剤 60mg を 1日 3回毎食前 10 分に 7 日間の反復投与試験を実施した結果、本剤との因果関係を否定できない自覚症状、生理学的検査及び臨床検査値のいずれも臨床上の問題所見は認められなかった。

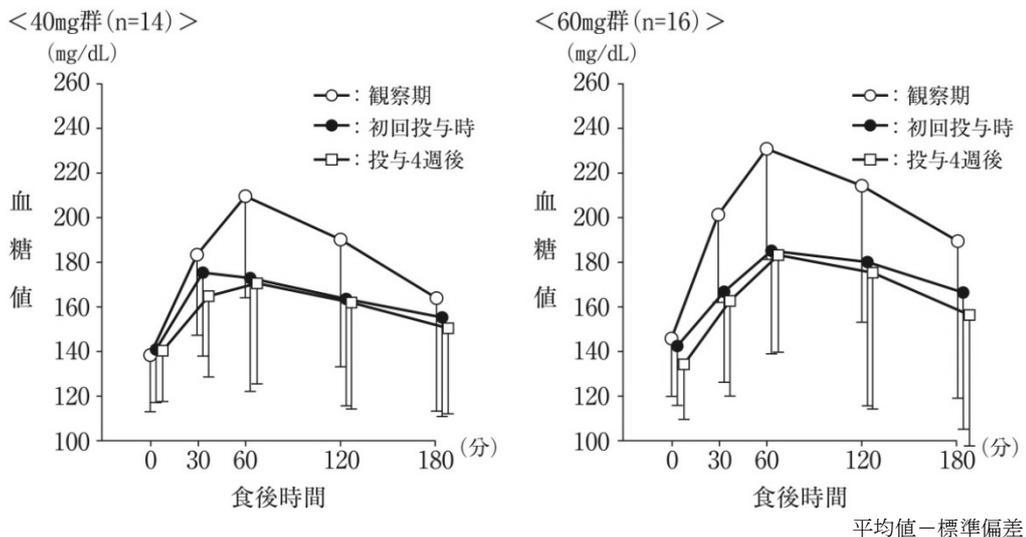
注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1日 3回毎食直前経口投与である。

(3) 用量反応探索試験

1) 前期第Ⅱ相試験 1⁵⁾

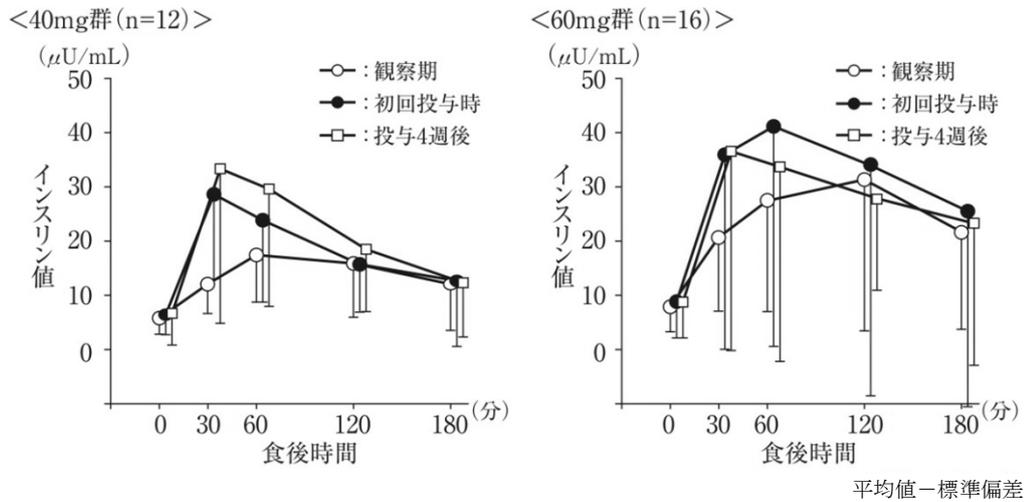
2 型糖尿病患者 46 例を対象に本剤を 40mg(23 例)又は 60mg(23 例)を 1日 3回毎食前 10 分に 4 週間投与し、本剤の有効性及び安全性を検討した。40mg 又は 60mg 投与で、初回投与時から食後早期のインスリン分泌促進と食後血糖上昇抑制効果が認められ、その効果は投与 4 週間まで維持された。60mg 投与において、初回投与前に比し投与 4 週後の空腹時血糖値と HbA1c 値は有意に低下していた。副作用は 40mg 投与の 3 例に軽度な低血糖症状が認められたが、無処置にて速やかに消失した。

2 型糖尿病患者にナテグリニドを投与したときの食後血糖値の推移



V. 治療に関する項目

2型糖尿病患者にナテグリニドを投与したときの食後インスリン値の推移



注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1日 3 回毎食直前経口投与である。

2) 前期第Ⅱ相試験 2⁶⁾

2型糖尿病患者 6 例を対象に本剤 60mg、90mg を、3 例を対象に 120mg、160mg を朝食 10 分前に単回経口投与した結果、食後血糖上昇は抑制され、血中インスリン濃度も増加したが、明らかな用量依存性は認められなかった。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)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1日 3 回毎食直前経口投与である。

(4) 検証的試験

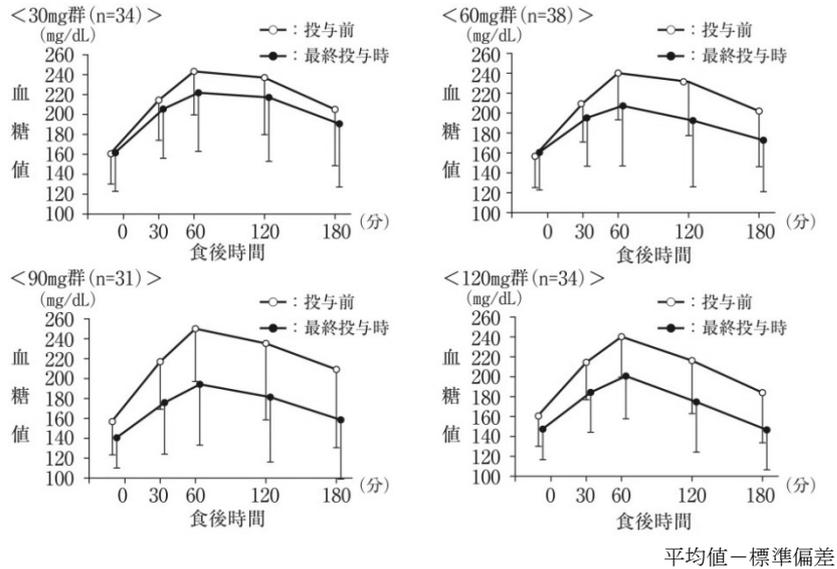
1) 有効性検証試験

① 後期第Ⅱ相試験 (用量設定試験)⁷⁾

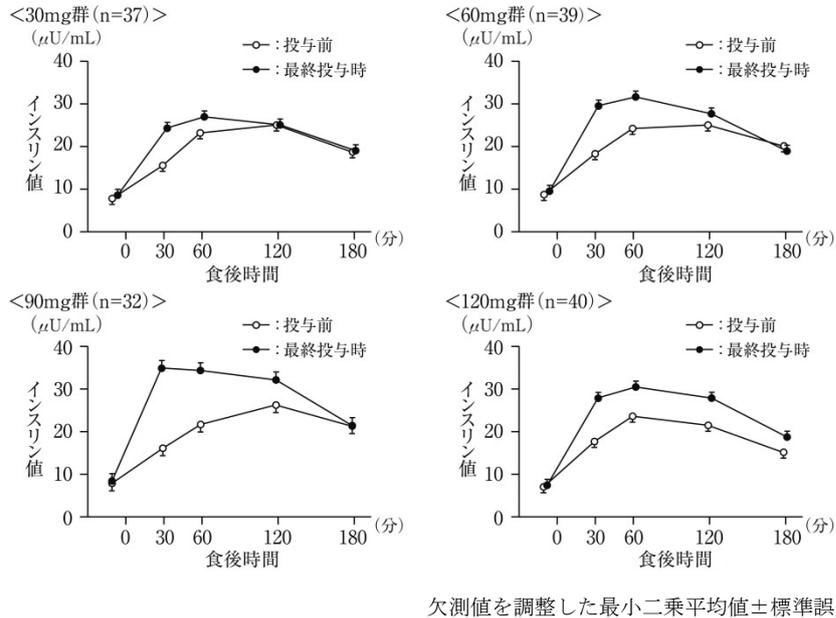
2型糖尿病患者 184 例を対象に、1回 30mg、60mg、90mg 又は 120mg の 4 用量を用いて、本剤を 1日 3 回毎食直前 12 週間経口投与した二重盲検比較試験において、本剤はいずれの用量においても投与前に比べて食後血糖の上昇抑制効果を示した。食後 3 時間までの食後血糖曲線下面積 [基準あり: 食前値からの上昇分で算出] は 60mg 以上で、食後血糖曲線下面積 [基準なし: 0mg/dL からの上昇分で算出] は 90mg 以上で、インスリン分泌促進効果は 90mg 以上で、それぞれ最大に達することが示唆された。空腹時血糖値及び HbA1c 値は 90mg 以上で投与前に比べて有意な低下が認められた。副作用発現割合に用量依存性は認められなかった。以上の結果から、本剤の至適用量は 1 回 90mg であると判断された。

V. 治療に関する項目

2型糖尿病患者にナテグリニドを投与したときの食後血糖値の推移



2型糖尿病患者にナテグリニドを投与したときの食後インスリン値の推移



注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1日 3回毎食直前経口投与である。

V. 治療に関する項目

② 比較試験

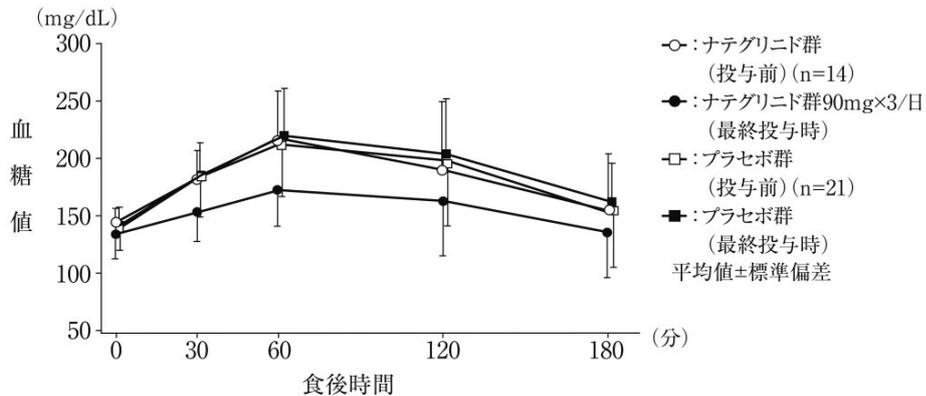
i) 第三相二重盲検比較試験(α -グルコシダーゼ阻害剤ボグリボース対照)⁸⁾

2型糖尿病患者(190例)を対象に、本剤1回90mg又は対照薬であるボグリボース1回0.2mgを、1日3回毎食直前12週間経口投与した。本剤投与により食後血糖2時間値は投与前234.4mg/dLから投与後185.9mg/dLに低下した(低下量平均:48.5mg/dL)。また、HbA1c(JDS)値は投与前7.36%から投与後6.68%に低下した(低下量平均:0.69%)。副作用発現割合は18.9%(17/90例)であり、いずれも非重篤であった。低血糖症状の発現割合は3.3%(3/90例)であった。

ii) 第三相二重盲検比較試験(プラセボ対照)⁹⁾

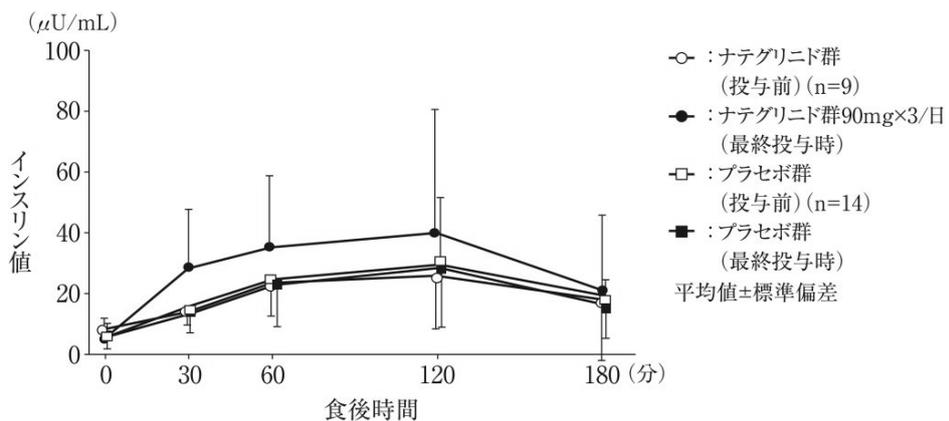
2型糖尿病患者(38例)を対象に、プラセボを対照として1回90mg、1日3回毎食直前8週間経口投与した。主たる評価項目である食後血糖曲線下面積(基準あり:食前値からの上昇分、基準なし:0mg/dLからの上昇分)において、プラセボ群に比して本剤群で有意な低下が認められた(t検定、基準あり:p<0.001、基準なし:p<0.001)。また本剤群はプラセボ群に比べ食後の血中インスリンの有意に増加させ(t検定:p=0.012)、HbA1c値を有意に低下させた(t検定:p=0.005)。

2型糖尿病患者にナテグリニド90mgを投与したときの食後180分までの血糖値の推移



食前及び食後30、60、120、180分値がそろったデータを用いた

2型糖尿病患者にナテグリニド90mgを投与したときの食後180分までの血中インスリン値の推移



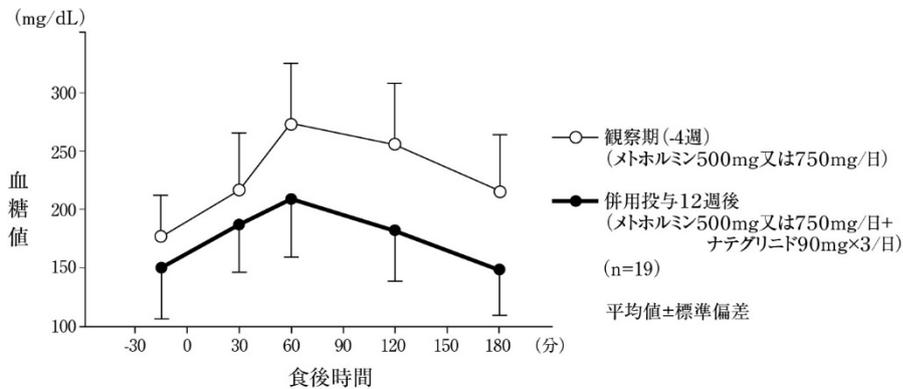
食前及び食後30、60、120、180分値がそろったデータを用いた

V. 治療に関する項目

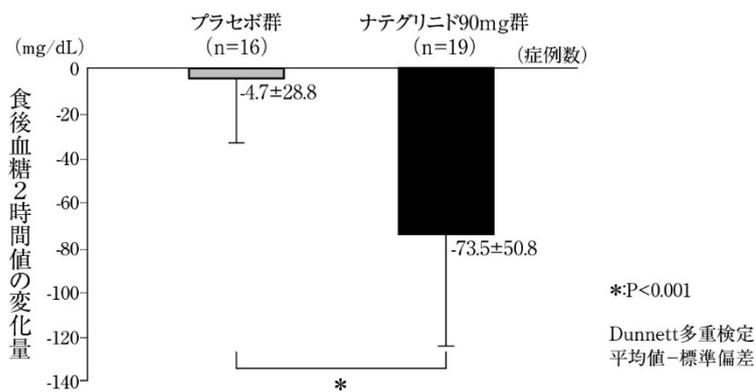
iii) ビグアナイド系薬剤との併用比較試験（追加承認時：第Ⅱ相二重盲検併用試験）^{10,11)}

ビグアナイド系薬剤(メトホルミン)単独療法で血糖管理不十分な2型糖尿病患者(80例)を対象に、本剤1回60mg、90mg、120mg又はプラセボを1日3回毎食直前12週間経口投与した。主要評価項目である食後血糖曲線下面積の変化量の変化量(基準なし：0mg/dLからの上昇分で算出)は本剤90mg群(19例)でプラセボ群に比べて有意な低下を認めた(Dunnett多重検定、 $p=0.0003$)。また食後血糖2時間値は本剤90mg群(19例)で併用投与前252.6mg/dLから併用投与後179.2mg/dLに低下(低下量平均：73.5mg/dL)、HbA1c(JDS)値は、本剤90mg群(20例)で併用投与前7.52%から併用投与後6.73%に低下した(低下量平均：0.76%)。副作用発現割合は本剤60mg群で23.8%(5/21例)、90mg群で25.0%(5/20例)、120mg群で22.7%(5/22例)及びプラセボ群で17.6%(9/17例)であり、重篤な有害事象はなかった。低血糖関連の有害事象の発現割合は本剤60mg群で14.3%(3/21例)、90mg群で5.0%(1/20例)、120mg群で13.6%(3/22例)及びプラセボ群で0%であった。

メトホルミンで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に
ナテグリニド90mg1日3回を併用したときの食後180分までの血糖値の推移



メトホルミンで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に
プラセボ又はナテグリニド90mg1日3回を投与したときの食後血糖2時間値の変化量



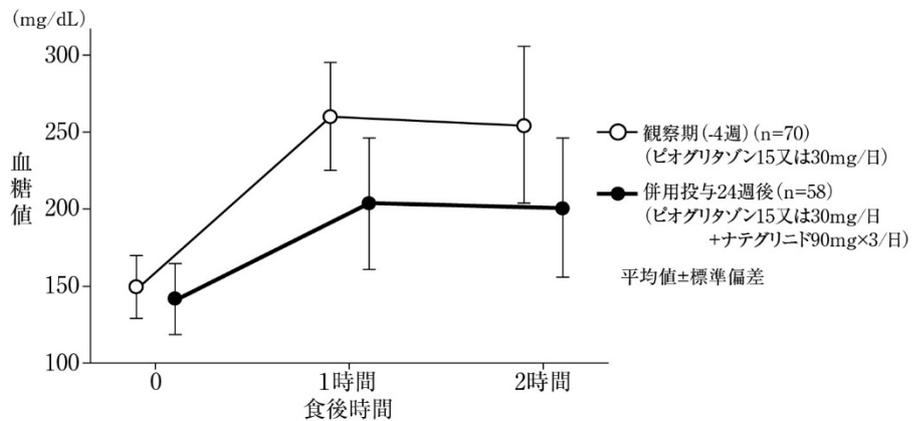
注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回90mg(効果不十分な場合は120mgまで)、1日3回毎食直前経口投与である。

V. 治療に関する項目

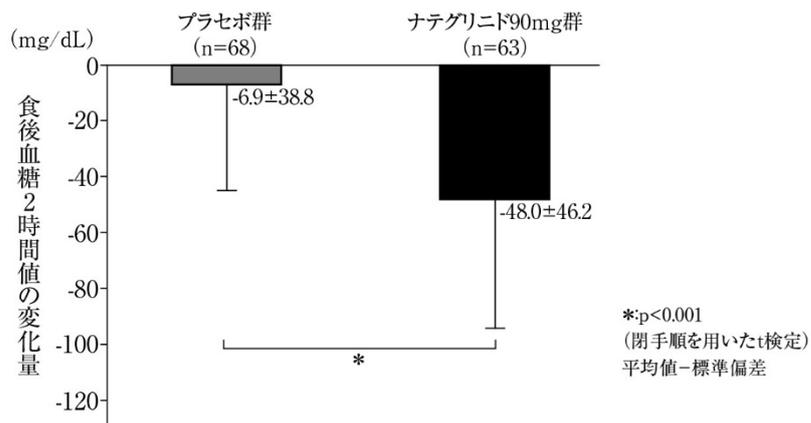
iv) チアゾリジン系薬剤との併用比較試験（追加承認時：第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検併用試験）^{12,13)}

チアゾリジン系薬剤(ピオグリタゾン)で治療中の2型糖尿病患者(295例)を対象に、本剤1回60mg、90mg、120mg又はプラセボを1日3回毎食直前24週間経口投与した。食後血糖2時間値は本剤90mg群で併用投与前254.6mg/dL(70例)から併用投与後201.9mg/dL(63例)に低下した(低下量平均:48.0mg/dL)。また、HbA1c(JDS)値は本剤90mg群(70例)で併用投与前7.41%から併用投与後6.94%に低下した(低下量平均:0.47%)。副作用発現割合は本剤60mg群で23.0%(17/74例)、90mg群で18.6%(13/70例)、120mg群で21.1%(16/76例)、及びプラセボ群で22.7%(17/75例)であったが、重篤な副作用は認めなかった。低血糖関連の有害事象の発現割合は本剤60mg群で8.1%(6/74例)、90mg群で12.9%(9/70例)、120mg群で10.5%(8/76例)、及びプラセボ群で2.7%(2/75例)であり、いずれも治験薬との関連性を否定されなかった。

ピオグリタゾン単独で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に
ナテグリニド90mg1日3回を投与したときの食後血糖値の推移



ピオグリタゾン単独で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に
プラセボ又はナテグリニド90mg1日3回を投与したときの食後血糖2時間値の変化量



注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回90mg(効果不十分な場合は120mgまで)、1日3回毎食直前経口投与である。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

① 単独療法試験

i) 長期継続投与試験¹⁴⁾

12週間の用量設定試験(後期第Ⅱ相試験⁷⁾)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30mg群で11.1%(2/18例)、60mg群で5.6%(1/18例)、90mg群で7.4%(2/27例)、120mg群で20.8%(5/24例)であった。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回90mg(効果不十分な場合は120mgまで)、1日3回毎食直前経口投与である。

ii) 長期投与試験¹⁵⁾

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。

② ビグアナイド系薬剤との併用試験(長期投与試験)¹⁶⁾

ビグアナイド系薬剤(メトホルミン)単独療法で血糖管理不十分な2型糖尿病患者(74例)を対象に、本剤1回90mg(120mgに増量又は60mgに減量可能)を、1日3回毎食直前52週間併用投与した。その結果、食後血糖推移改善効果、インスリン分泌促進効果は、併用52週まで持続した。副作用の発現割合は全用量で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へ増量例では15.4%(4/26例)であった。低血糖関連の有害事象の発現割合は本剤90mg維持例、90mgから120mgへ増量例でそれぞれ4.2%(2/48例)、15.4%(4/26例)であった。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回90mg(効果不十分な場合は120mgまで)、1日3回毎食直前経口投与である。

③ チアゾリジン系薬剤との併用試験(長期継続投与試験)¹⁷⁾

24週間の第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検併用試験^{12,13)}の終了後、長期継続投与試験に移行した患者(184例)を対象に、引き続き本剤1回60mg、90mg、120mg又はプラセボを1日3回毎食直前28週間(合計52週間)併用投与した。その結果、食後血糖上昇抑制効果、HbA1c値の低下が持続した。副作用発現割合は60mg群で13.5%(7/52例)、90mg群で13.6%(6/44例)、11.3%(7/62例)及びプラセボ群で0%であった。低血糖関連の有害事象の発現割合は60mg群で3.8%(2/52例)、90mg群で2.3%(1/44例)、120mg群で8.1%(5/62例)及びプラセボ群で0%であった。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回90mg(効果不十分な場合は120mgまで)、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

V. 治療に関する項目

(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¹⁸⁾

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討
調査対象	2型糖尿病患者
収集例数	3254例(安全性解析対象症例：3150例、有効性解析対象症例：3135例)
調査期間	1999年10月~2002年9月
調査方法	連続調査方式
解析方法	安全性及び有効性の患者背景別解析： χ^2 検定又はU検定 血糖コントロールに関する臨床検査値：投与前(投与開始1ヵ月以内)と投与後(投与開始12±2週後)の両データがそろっている症例を対象とし、平均値と標準偏差を算出し、paired-t検定を用いた。(両側検定、危険率5%未満を有意)
調査結果	<p><患者背景(安全性解析対象症例、各要因が不明・未記載の症例は集計から除外)></p> <p>性別：男性1806例(57.33%)、女性1344例(42.67%) 年齢：61.9±11.6歳(平均値±標準偏差、以下同様) 糖尿病の罹患期間：6.26±6.13年 合併症：あり2365例(75.27%)、なし777例(24.73%) 前治療薬の有無(本剤投与開始前1ヵ月以内に糖尿病治療薬の使用があった場合をあり)：あり1402例(44.52%)、なし1747例(55.48%) 平均1日投与量：240mg未満617例(19.59%)、240mg以上300mg未満2494例(79.17%)、300mg以上39例(1.24%)</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用は3150例中233例に299件認められ、発現率は7.40%であった。 低血糖症(低血糖症状を含む)が51件(1.62%)と最も多く、次いで肝機能異常19件(0.60%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加16件(0.51%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加11件(0.35%)、血中乳酸脱水素酵素(LDH)増加10件(0.32%)であった。 副作用の程度別では、軽微236件(78.93%)、中等度40件(13.38%)、重篤23件(7.69%)であった。 副作用発現までの投与期間別では、4週未満までに全体の39.06%(91/233例)が発現し、8週未満までに63.95%(149/233例)が発現した。12週以降にも20.17%(47/233例)の副作用が発現した。 低血糖症(低血糖症状を含む)発現時の血糖値が確認された症例は13例あり、50mg/dL以下の重篤な症例は3件であった。1件は治療を要さず、2件(いずれも慢性腎不全を合併)は、ブドウ糖投与及び本剤投与中止により回復した。 患者背景別の副作用発現率は、肝機能障害の合併の有無〔合併あり9.63%(54/561例)、合併なし6.90%(178/2581例)、$p=0.032$、χ^2検定〕及び腎機能障害の合併の有無〔合併あり11.90%(42/353例)、合併なし6.81%(190/2789例)、$p=0.001$、χ^2検定〕において有意差を認めた。 <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> 食後血糖値、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値、HbA1c値等の臨床検査結果を参考に投与開始後12週目に担当医が有効、無効の2段階で判定した。 有効性解析対象症例のうち、判定不能例と効果判定未記載を除いた2784例において、有効率は76.40%(2127/2784例)であった。 罹患期間別の有効率で、3年未満82.12%(528/643例)、3年以上10年未満74.72%(603/807例)、10年以上65.50%(317/484例)であり、有意差が認められた($p<0.001$、U検定)。罹患期間10年以上で前治療薬なしの有効率は78.21%(140/179例)、前治療薬ありの有効率は58.03%(177/305例)であった。 前治療薬の有無別の有効率で、前治療薬なしでは83.62%(1312/1569例)に対し、あり

V. 治療に関する項目

	<p>は 67.08%(815/1215 例)であり、有意に低い値を示した($p < 0.001$、χ^2 検定)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・糖尿病治療薬の併用有無別の有効率で、併用なし 78.22%(1677/2144 例)に対し、併用あり 70.27%(449/639 例)であり、有意差が認められた($p < 0.001$、χ^2 検定)。 <p><血糖コントロールに関する臨床検査値></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食後血糖値、HbA1c 値、空腹時血糖値について、投与前(投与開始 1 ヶ月以内)と投与後(投与開始 12±2 週後)の両データがそろっている症例を対象とした。 ・12 週間の投与により、食後血糖値(2 時間値)(359 例)は 228.91mg/dL から 174.86mg/dL に、HbA1c(JDS)値(1228 例)は 7.70% から 6.89% に、空腹時血糖値(424 例)は 164.15mg/dL から 140.43mg/dL に低下した。 ・HbA1c 値につき、患者背景別に集計したところ、投与前後の群間比較において、65 歳未満の非高齢者・65 歳以上の高齢者別($p = 0.005$)、罹患期間別($p < 0.001$)、前治療薬の有無別($p < 0.001$)において有意差が認められた。 <p><調査結果のまとめ></p> <p>安全性においては、肝機能障害あるいは腎機能障害を合併する患者で副作用発現率が高く投与に注意を要するが、いずれも添付文書で注意喚起を行っており、それ以外には特に問題となる結果は認められなかった。有効性については、本剤投与前に糖尿病治療薬が使用されていない患者及び罹患期間の短い患者において、本剤の有効性がより発揮されることが示された。</p>
--	--

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

② 軽症糖尿病患者に対する特別調査¹⁹⁾

目的	本剤の市販後における軽症糖尿病患者に対する安全性と有効性及び低血糖症状の発現状況の詳細情報の収集・検討
調査対象	2 型糖尿病と診断され、本剤投与前 1 ヶ月以内の空腹時血糖値が 150mg/dL 以下、糖尿病治療薬の使用歴がなく、本剤単独投与を開始した患者
収集例数	547 例(安全性解析対象症例：525 例、有効性解析対象症例：522 例)
調査期間	2001 年 7 月~2003 年 5 月
調査方法	中央登録方式
解析方法	安全性及び有効性の患者背景別解析： χ^2 検定又は U 検定 血糖コントロールに関する臨床検査値：投与前(投与開始 1 ヶ月以内)と投与後(投与開始 12±1 週後)の両データがそろっている症例を対象とした。各検査時期別に平均値と標準偏差を算出し、paired- <i>t</i> 検定を、患者背景別解析では F 検定を用いた。(両側検定、危険率 5%未満を有意)
調査結果	<p><患者背景(安全性解析対象症例、各要因が不明・未記載の症例は集計から除外)></p> <p>性別：男性 331 例(63.05%)、女性 194 例(36.95%)</p> <p>年齢：61.7±10.7 歳(平均値±標準偏差、以下同様)</p> <p>糖尿病の罹患期間：5.33±5.93 年</p> <p>合併症：あり 387 例(74.00%)、なし 136 例(26.00%)</p> <p>併用療法の有無：あり 472 例(89.90%)、なし 53 例(10.10%)</p> <p>平均 1 日投与量：240mg 未満 96 例(18.29%)、240mg 以上 300mg 未満 425 例(80.95%)、300mg 以上 4 例(0.76%)</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用は 525 例中 40 例に 59 件認められ、発現率は 7.62%であった。 ・低血糖症(低血糖症状を含む)が 11 件(2.10%)と最も多く、次いで肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加、ヘモグロビン減少が各 3 件(0.57%)であった。 ・副作用の程度別では、軽微 50 件(84.75%)、中等度 7 件(11.86%)、重篤 2 件(3.39%)であった。 ・患者背景別の副作用発現率は、いずれも発現率に有意差を認めなかった。 <p><低血糖症(低血糖症状を含む)の発現状況></p>

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・程度の内訳は重篤 1 例、中等度 2 例、軽度 8 例であった。 ・薬剤治療が必要であった症例は、重篤の 1 例と中等度の 1 例であり、9 例は薬剤治療を要さず回復した。 ・発現前の本剤の服薬タイミングは、食前 10 分以内が守られていた症例は 9 例であり、食前 11～30 分が 1 例、食後 30 分が 1 例であった。 ・低血糖が発現するまでの本剤の 1 日投与量は、60mg×3 回が 1 例、90mg×2 回→60mg×2 回が 1 例、90mg×2 回が 1 例、90mg×3 回が 8 例であった。 ・低血糖発現の時間帯が特定された症例では、重篤の 1 例(重度の腎機能障害合併)以外では、いずれも朝食後から夕食前に発現しており、ブドウ糖や食事摂取あるいは無処置で回復しており、夜間低血糖や遷延性低血糖は認められなかった。 <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食後血糖値、HbA1c 値等の推移を参考に投与開始後 12 週後に担当医が総合的に評価し、有効、無効の 2 段階で判定した。 ・有効性解析対象症例のうち、判定不能例を除いた 487 例において、有効率は 86.45%(421/487 例)であった。 ・患者背景別の解析では、併用療法の有無別において、併用ありは 87.64%(390/445 例)、併用なしは 73.81%(31/42 例)、併用ありで有意に有効率が高かった(p=0.023、χ^2 検定)。 <p><血糖コントロールに関する臨床検査値></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食後血糖値、HbA1c 値、空腹時血糖値について、投与前(投与開始 1 ヶ月以内)と投与後(投与開始 12±1 週後)の両データがそろっている症例を対象とした。 ・12 週間の投与により、食後血糖値(2 時間値)(25 例)は 217.36mg/dL から 157.96mg/dL に、HbA1c(JDS)値(266 例)は 7.15%から 6.33%に、空腹時血糖値(165 例)は 134.08mg/dL から 122.35mg/dL に低下していた。 ・HbA1c 値の患者背景別の集計において、背景因子別での有効率に有意差は認めなかった。 <p><調査結果のまとめ></p> <p>安全性においては、副作用の発現率の上昇や特異な副作用の発現は認められず、有効性においても、使用成績調査(76.40%)よりも有効率は高かった。また、軽症糖尿病患者で懸念される低血糖症(低血糖症状を含む)の発現状況についても、使用成績調査(1.62%)より発現率が高かったものの、ほとんどが軽微で治療を要さず回復しており、問題となる夜間低血糖や遷延性低血糖は認められなかった。以上のことから軽症糖尿病患者における、本剤の有用性が示された。</p>
--	---

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

③ 長期使用に関する特別調査²⁰⁾

目的	市販後における本剤の長期使用時の安全性及び有効性の検討
調査対象	2 型糖尿病患者
収集例数	1014 例(安全性解析対象症例：993 例、有効性解析対象症例：525 例)
調査期間	1999 年 10 月～2003 年 9 月
調査方法	連続調査方式
解析方法	安全性及び有効性の患者背景別解析：15 ヶ月以上(436 日以上)観察された症例について行い、 χ^2 検定又は U 検定を用いた。 血糖コントロールに関する臨床検査値：投与前(投与開始 1 ヶ月以内)と投与後(投与開始 15 ヶ月後±2 週)の両データがそろっている症例を対象とし、各検査時期別に平均値と標準偏差を算出し、paired-t 検定を用いた。患者背景別の解析では t-検定を用いた。(危険率 5%未満を有意)
調査結果	<患者背景(安全性解析対象症例、各要因が不明・未記載の症例は集計から除外)> 性別：男性 584 例(58.8%)、女性 409 例(41.2%) 年齢：61.2±11.4 歳(平均値±標準偏差、以下同様) 投与前 body mass index(BMI)：23.71±3.63kg/m ² 糖尿病の罹患期間：7.2±6.6 年

V. 治療に関する項目

	<p>合併症の有無：あり 775 例(78.9%)、なし 207 例(21.1%)</p> <p>前治療薬の有無(本剤投与開始前 1 ヶ月以内に糖尿病治療薬の使用があった場合をあり)：あり 484 例(48.8%)、なし 508 例(51.2%)</p> <p>併用薬剤の有無：あり 758 例(76.4%)、本剤以外の糖尿病治療薬の併用：320 例(32.2%)</p> <p>併用療法の有無：あり 943 例(95.0%)、食事・運動療法ともに実施されていた症例 685 例(69.0%)</p> <p>平均 1 日投与量：180mg 未満 113 例(11.4%)、180mg 以上 270mg 未満 111 例(11.2%)、270mg 739 例(74.4%)、270mg 超え 30 例(3.0%)</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用は 993 例中 100 例 148 件が報告され、発現率は 10.07%であった。 ・主な副作用は低血糖症 19 件、肝機能異常/肝障害が 11 件であった。 ・発現時期別の副作用発現状況では、148 件中 71 件が本剤投与 3 ヶ月未満に発現しており、長期投与により発現件数が増える傾向は認められなかった。 ・副作用の重篤度は軽微 110 件、中等度 32 件、重篤 6 件であった。中等度のうち 16 件、重篤のうち 5 件が本剤投与 3 ヶ月未満に発現しており、長期投与後に発現した副作用の重篤度が重くなる傾向は認められなかった。 ・安全性解析対象症例のうち観察期間を満了した 527 例について、患者背景別副作用発現率の解析を行ったところ、有意差($p < 0.05$)が認められた要因は「腎機能障害の有無別」であり、「無」群：6.85%(32/467 例)に対し、「有」群：16.67%(9/54 例)であった。 <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・食後血糖値、HbA1c 値等の推移を参考に投与開始後 15 ヶ月後に担当医が総合的に評価し、有効、無効の 2 段階で判定した。 ・有効性解析対象症例のうち、判定不能・未記載を除いた 499 例にて有効率は 78.76%(393/499 例)であった。使用成績調査における有効率(76.40%)と有意差はなかった($p=0.276$、χ^2検定)。 ・有効性解析対象症例のうち観察期間満了症例の患者背景別有効率の解析を行ったところ、有意差($p < 0.05$)が認められた要因は「合併症有無別」「前治療薬有無別」「併用薬剤有無別」「糖尿病治療薬の併用の有無別」「平均 1 日投与量別」であった。 ・「合併症の有無別」では糖尿病の代表的な合併症(網膜症、腎機能障害、糖尿病性神経障害)を含む主な合併症の有無別での解析では有意差を認めず、患者背景等との組み合わせで検討したところ、「高脂血症を合併し、かつ BMI 25kg/m² 以上」群の有効率がそれ以外の有効率より有意に低かった($p=0.023$、χ^2検定)。 <p><長期投与による血糖降下に対する効果></p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間満了症例の食後血糖 2 時間値、HbA1c 値、空腹時血糖値について本剤投与前及び 15 ヶ月後の検査値がそろっている症例を対象とした。 ・食後血糖 2 時間値は投与前平均値 223.85mg/dL から投与 4 週後時点で有意な低下が認められ($p < 0.001$)、15 ヶ月後平均値では 170.58mg/dL となった。 ・HbA1c(JDS)値は投与前平均値 7.51%から投与 4 週後時点で有意な低下が認められ($p < 0.001$)、15 ヶ月後平均値では 6.83%となった。 ・空腹時血糖値は投与前平均値 155.05mg/dL から有意ではなかったものの、15 ヶ月後平均値は 145.36mg/dL と低下が認められた($p=0.055$)。 ・前治療薬有無別の集計では、前治療薬「無」の症例では 3 項目すべてについて、有意に低下した(食後血糖 2 時間値及び HbA1c 値：$p < 0.001$、空腹時血糖値：$p=0.003$)。 <p><調査結果のまとめ></p> <p>長期投与による副作用の発現増加や重篤化は認められず、有効率も使用成績調査と同程度であったことから、本剤長期使用時の安全性、有効性が確認された。患者背景別の解析では、前治療薬や併用薬剤のない患者、高脂血症を合併した肥満患者以外の患者で本剤の有効性がより発揮されることが示唆された。</p>
--	--

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

V. 治療に関する項目

- 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

α -グルコシダーゼ阻害剤との併用試験（第Ⅲ相併用試験）²¹⁾

α -グルコシダーゼ阻害剤(ボグリボース)で治療中の2型糖尿病患者(31例)を対象に、本剤1回60mg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、増量可能と判断された症例については1回90mgに増量し、更に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215.4mg/dLから併用投与後158.9mg/dLに低下した(低下量平均:56.5mg/dL)。また、HbA1c(JDS)値は併用投与前7.14%から併用投与後6.50%に低下した(低下量平均:0.63%)。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。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回90mg(効果不十分な場合は120mgまで)、1日3回毎食直前経口投与である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

スルホニルウレア系薬剤

α -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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{22,23)}

作用機序として、ナテグリニドは膵 β 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^+ チャン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+} チャンネルが開閉し、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*)。

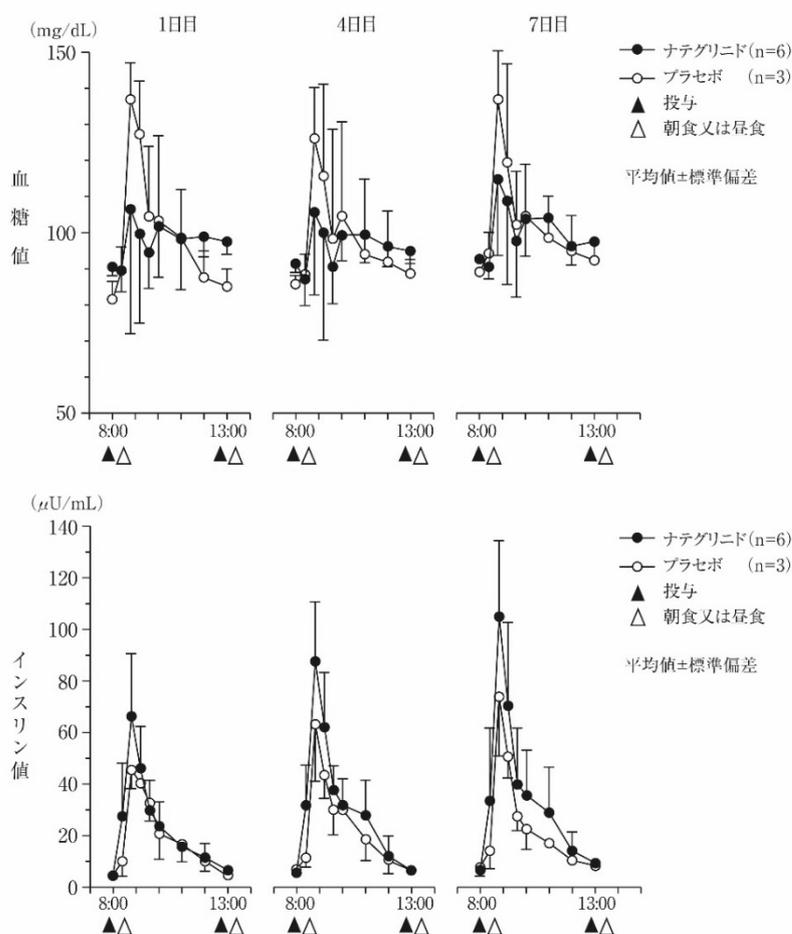
(2) 薬効を裏付ける試験成績

血糖上昇抑制作用

1)健康成人男子6例にナテグリニド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、血糖上昇を抑制した⁴⁾。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回90mg(効果不十分な場合は120mgまで)、1日3回毎食直前経口投与である。

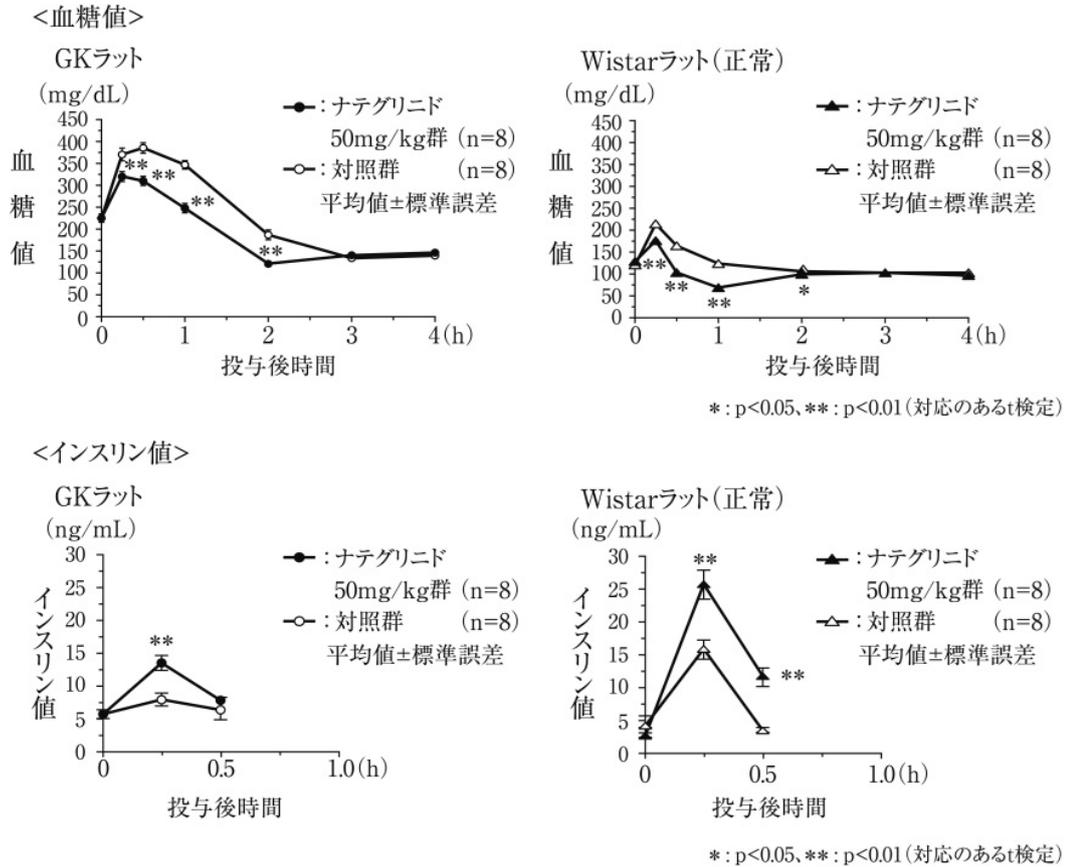
健康成人男子にナテグリニド60mgを投与したときの血糖値及びインスリン値



VI. 薬効薬理に関する項目

2)絶食下非肥満型2型糖尿病モデル動物のGKラットにナテグリニド50mg/kgを経口投与²⁴⁾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ナテグリニド50mg/kgを経口投与²³⁾すると、障害されたインスリン分泌応答と耐糖能を改善した(*in vivo*)。

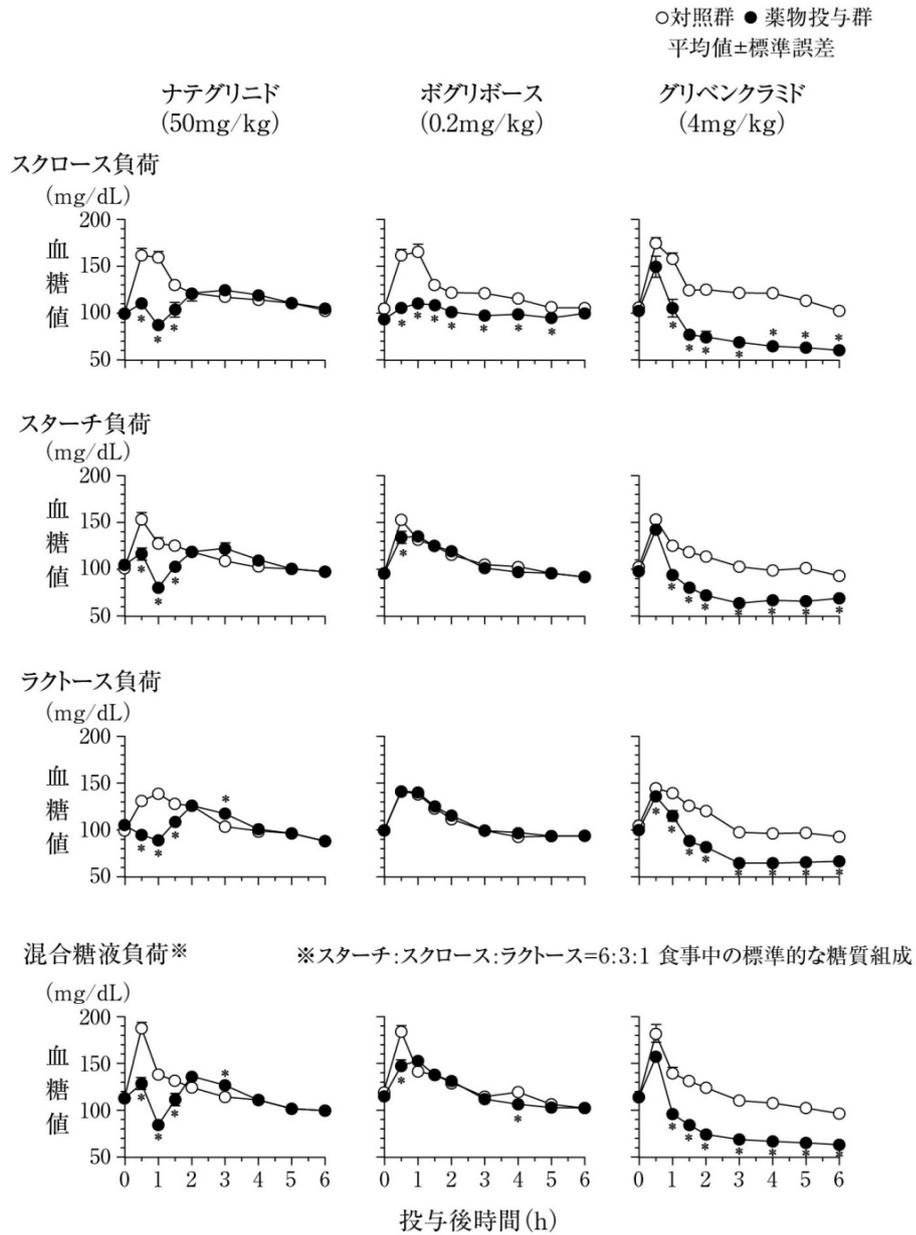
自然発症糖尿病モデルGKラットにおけるナテグリニドの血糖値及びインスリン値に対する作用



VI. 薬効薬理に関する項目

3)絶食下正常ラットにナテグリニド 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時間以内に対照群の値まで回復した(*in vivo*)²⁵⁾。

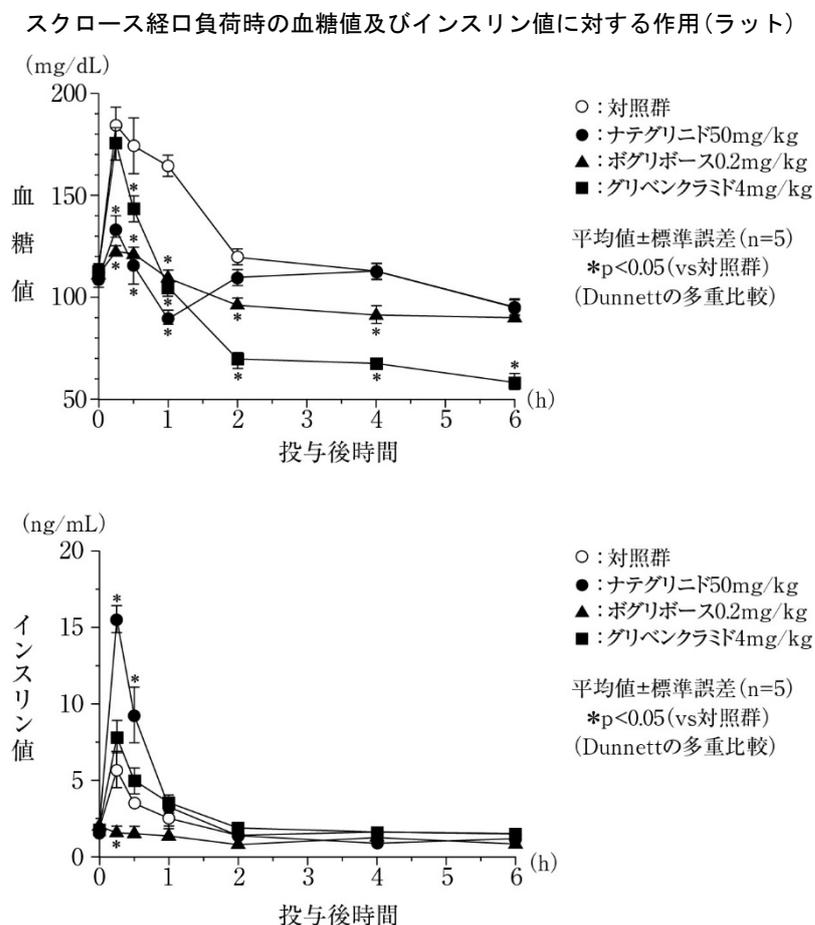
各種糖質経口負荷時の血糖値に対する作用(ラット)



n=5~6、*p<0.05 (t検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

4)絶食下正常ラットにナテグリニド 50mg/kg 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、血糖上昇を抑制する(*in vivo*)²⁵⁾。



(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。インスリン分泌の減少に伴い血糖上昇抑制作用が减弱し、血糖値はナテグリニド投与後 2 時間以内に投与前値に復した(*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 時間以内に投与前値に復した(*in vivo*)²⁵⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

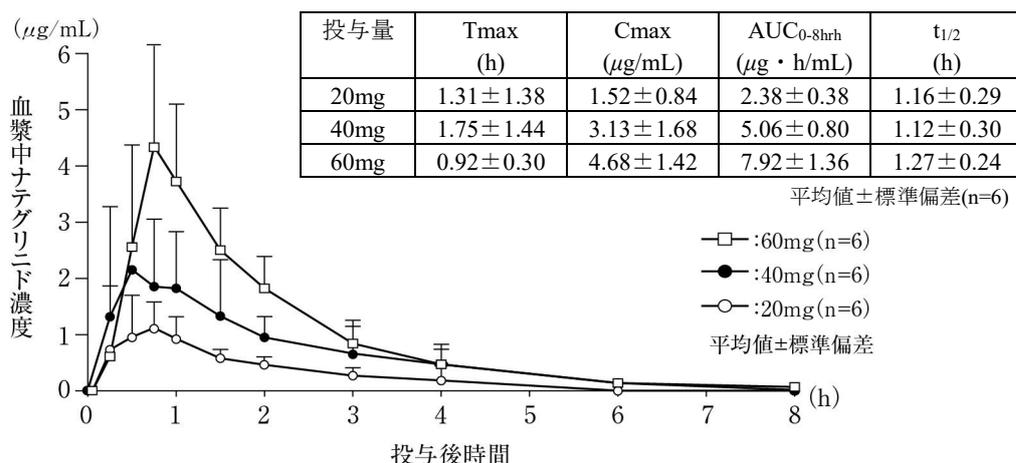
(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与³⁾

健康成人男子 6 名に空腹時に本剤 20mg、40mg、60mg を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。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_{1/2})は 1.1~1.3 時間でほぼ一定の値を示した。

健康成人男子にナテグリニドを単回投与時の血中濃度推移



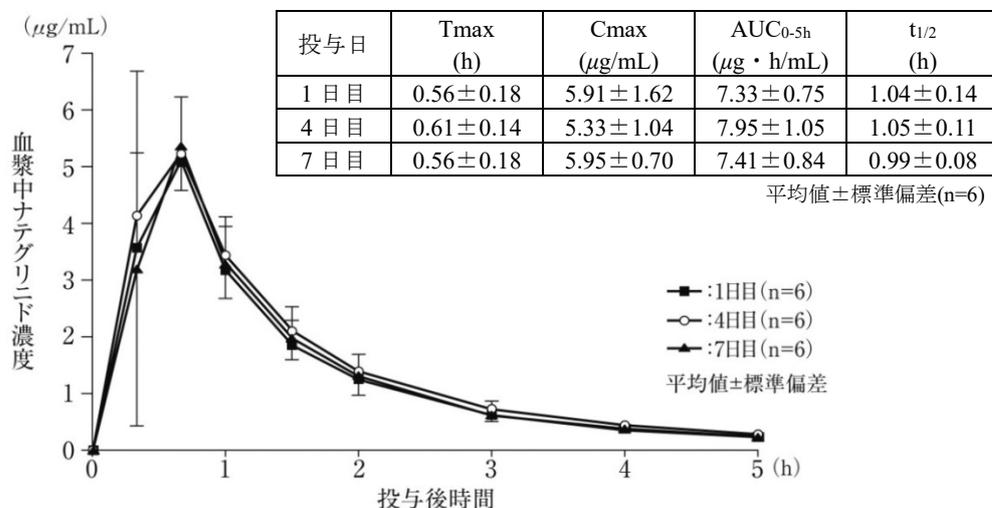
注 1) 本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg (効果不十分の場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

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。

2) 反復投与⁴⁾

健康成人男子 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とき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。

健康成人男子にナテグリニド 60mg を
1 日 3 回毎食前 10 分に反復投与したときの血中濃度推移

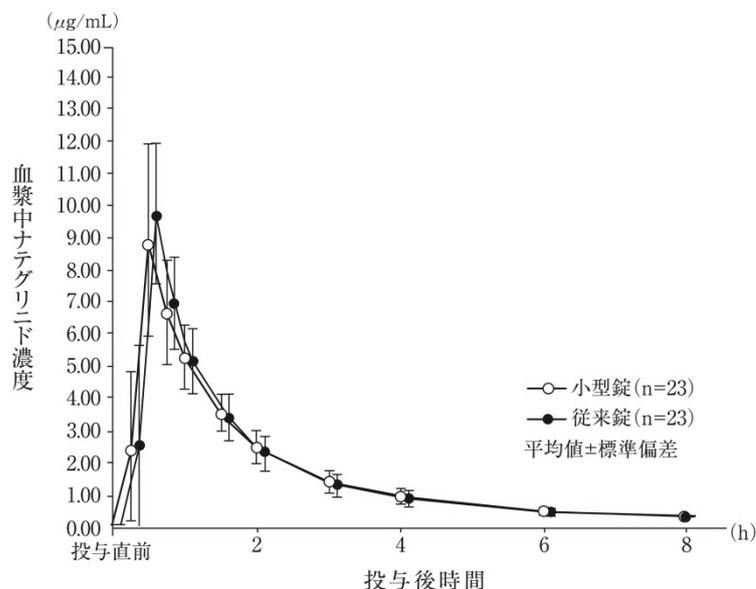


注) 本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg (効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3) スターシス錠 90mg (小型錠) とスターシス錠 90mg (従来錠) との生物学的同等性^{26,27)}

健康成人男子 23 名に小型錠 90mg もしくは従来錠 90mg を絶食後朝食 10 分前に単回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。従来錠に対する小型錠の Cmax 及び AUC の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、それぞれ 0.90 [0.82, 0.99] 及び 1.03 [1.00, 1.06] であり、比の 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であったことから、小型錠と従来錠の生物学的同等性が確認された。



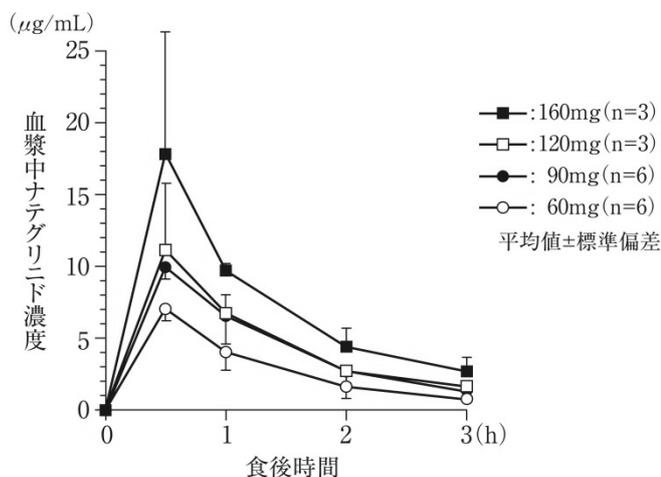
	Cmax (µg/mL)	AUC _{0-8h} (µg · h/mL)
スターシス錠 90mg(小型錠)	9.00±2.85	13.37±2.13
スターシス錠 90mg(従来錠)	9.74±2.17	13.01±2.08

平均値±標準偏差(n=23)

4) 患者における血中濃度

2 型糖尿病患者に本剤 60~160mg を朝食 10 分前に単回経口投与したとき、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_{1/2} はほぼ一定の値を示した⁶⁾。

2 型糖尿病患者にナテグリニドを
1 日 3 回毎食前 10 分に反復投与したときの血中濃度推移



注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

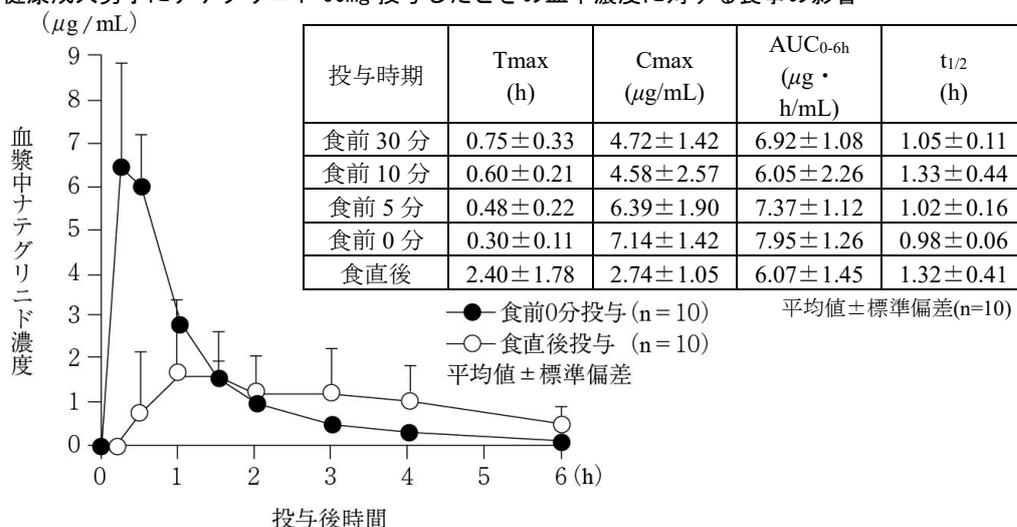
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響¹⁾

健康成人男子 10 名に本剤 60mg を食前 30 分、食前 10 分、食前 5 分、食前 0 分、及び食直後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。食直後投与では食前投与と比較し T_{max} が延長し、C_{max} 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。

健康成人男子にナテグリニド 60mg 投与したときの血中濃度に対する食事の影響



注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分の場合は 120mg まで)、1日 3回毎食直前経口投与である。

2) 併用薬の影響

① ビグアナイド系薬剤併用時の血漿中濃度

メトホルミン塩酸塩使用中の 2 型糖尿病患者にナテグリニドを 1 回 60mg、90mg 又は 120mg 1 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、ナテグリニドを単独で同量、単回投与した結果とそれぞれ類似していた^{6,10)}。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^{10,28)}(外国人データを含む)。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分の場合は 120mg まで)、1日 3回毎食直前経口投与である。

② チアゾリジン系薬剤併用時の血漿中濃度

ピオグリタゾン塩酸塩使用中の 2 型糖尿病患者に、ナテグリニドを朝食直前に 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類似していた。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²⁹⁾。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分の場合は 120mg まで)、1日 3回毎食直前経口投与である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

③ α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の血漿中濃度

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者に、ナテグリニド1回60mgを1日3回毎食直前に2週間、増量可能と判断された症例については1回90mgに増量し、更に8週間(合計10週間)経口投与した後の薬動力学パラメータは、ナテグリニド単独投与時と差は認められなかった^{6,21)}。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回90mg(効果不十分の場合は120mgまで)、1日3回毎食直前経口投与である。

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

イヌに3mg/kg静脈内投与したとき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³⁰⁾。

(5) 分布容積

イヌに3mg/kg静脈内投与したときの分布容積(V_{dss})は0.3L/kgであった³⁰⁾。

(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

静脈内投与の1-コンパートメントモデルで近似した。

(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)と比べて約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²⁾。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

ラットに30mg/kg経口投与したときのバイオアベイラビリティは40%であった³¹⁾。

イヌに3mg/kg経口投与したときのバイオアベイラビリティは78%であった³⁰⁾。

(2) 吸収部位³¹⁾

¹⁴C-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。

(3) 吸収率

¹⁴C-ナテグリニドをラット及びイヌに経口投与したとき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%が³¹⁾、イヌでは84%が吸収されたものと考えられた³²⁾。

(4) 腸肝循環³¹⁾

¹⁴C-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とき再吸収が認められ、腸肝循環の存在が示唆された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

^{14}C -ナテグリニドをラットに 30mg/kg を経口投与したところ、0.5 時間後の脳内放射能濃度は 0.70 $\mu\text{g eq./g}$ であった(同時点の血漿中放射能濃度：39.54 $\mu\text{g eq./mL}$)³¹⁾。また ^{14}C -ナテグリニドをイヌに 3mg/kg 経口投与したところ、0.5 時間後の脳内放射能濃度は 0.22 $\mu\text{g eq./g}$ であった(同時点の血漿中放射能濃度：11.62 $\mu\text{g eq./mL}$)³²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

^{14}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 1.46 $\mu\text{g eq./g}$ であり(同時点の母体血漿中放射能濃度：52.87 $\mu\text{g eq./mL}$)、以後経時的に減少した³³⁾。

(3) 乳汁への移行性

^{14}C -ナテグリニドを哺育中のラットに 30mg/kg 経口投与したとき、投与後 0.5 時間の乳汁中放射線濃度は 2.43 $\mu\text{g eq./mL}$ 、母体血漿中放射線濃度は 8.54 $\mu\text{g eq./mL}$ であった。更に投与後 4 時間の乳汁中放射能濃度は 2.04 $\mu\text{g eq./mL}$ であり、母体血漿中放射線濃度(0.57 $\mu\text{g eq./mL}$)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³³⁾。

(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

^{14}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³¹⁾。

^{14}C -ナテグリニドをラットに 30mg/kg を 1 日 1 回、21 日間反復経口投与したとき、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³⁴⁾。

^{14}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³²⁾。

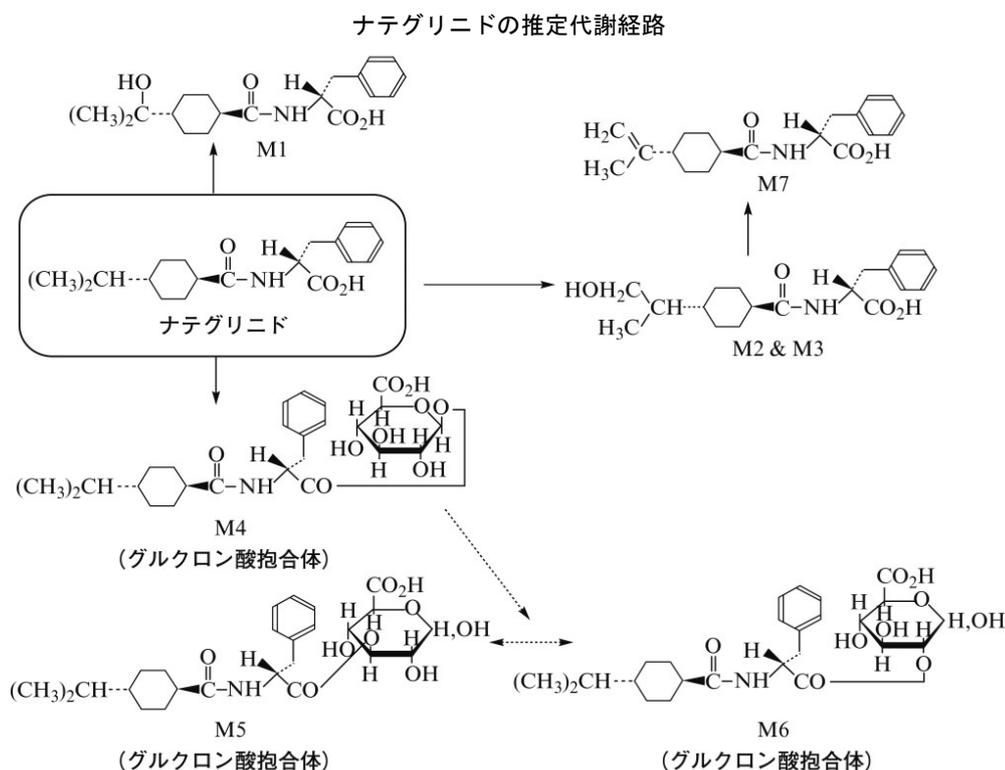
(6) 血漿蛋白結合率

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 0.1～10 $\mu\text{g/mL}$ において 99.0% 以上であった³⁵⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男子において、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、代謝物として M1(イソプロピル基の水酸化体)が最も多く、次いで 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。他の代謝物は検出されなかった³⁶⁾。ナテグリニドは、ラット及びイヌにおいて肝臓及び腎臓で代謝された³⁷⁾。



注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1日 3回毎食直前経口投与である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率³⁸⁾

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

1) 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、更に 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から⁶⁾、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。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1日 3回毎食直前経口投与である。

2) ラットにおいてはナテグリニド 30mg/kg 経口投与時の推定吸収率が約 90%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³¹⁾。一方、イヌにおいては 3mg/kg 経口投与時の推定吸収率 84%³²⁾に対してバイオアベイラビリティは 78%³⁰⁾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

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³⁷⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1)健康成人男子にナテグリニド 60mg を単回経口投与したとき、主に代謝物 M1 が排泄され、その投与後 24 時間の累積尿中排泄率は投与量の約 40%であり³⁶⁾、また、未変化体の累積尿中排泄率は 5.49%であった³⁾。健康成人男子にナテグリニド 60mg を 1 日 3 回 7 日間反復投与したとき、各投与日における未変化体の累積尿中排泄率は投与後 7 日目まで大きな差はなく、また単回経口投与時の累積尿中排泄率との差も認められなかった⁴⁾。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

(2)単回投与

¹⁴C-ナテグリニドをラットに 30mg/kg 経口投与したとき、投与後 48 時間までに投与放射能の 35.5%が尿中に、57.5%が胆汁中に排泄された³¹⁾。また、¹⁴C-ナテグリニドをイヌに 3mg/kg 経口投与したときには、投与後 48 時間までに投与放射能の 31%が尿中に、53%が胆汁中に排泄された³²⁾。

(3)反復投与³⁴⁾

¹⁴C-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とき、各回投与後 0~24 時間の尿中排泄率は 14 回投与で、また糞中排泄率は 18 回投与で定常状態に達した。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。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験結果から、ナテグリニドは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質と考えられる³⁹⁾。

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

高齢者

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²⁾。(「Ⅶ. 3. (2)パラメータ変動要因」の項参照)

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重症ケトーシス、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、膵の β 細胞よりインスリンがほとんど分泌されないため、 β 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ので、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、副腎髄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ので、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. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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β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徴である。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、本剤は食後血糖上昇を抑制しうることを特徴としている。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(JDS)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)
<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。
<α-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α-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。
α-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、α-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。
- 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塩酸塩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 「VIII. 8. 副作用」の項参照。

9.1.2

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

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。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害

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。

- ・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

これらの状態では、低血糖を起こすおそれがある。

- ・激しい筋肉運動

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。

- ・過度のアルコール摂取者

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り、見逃されやすくなるので注意が必要である。

(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、本項の「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項に記載している。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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報告されており、注意喚起のため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]

(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 F₁ 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、¹⁴C-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 時間で母体血漿の約 3% の濃度を示し、本剤が胎盤を通過することが示された³³⁾。

承認時まで実施された臨床試験において、妊婦は対象から除外されており、安全性の検討は行っていない。

(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)

¹⁴C-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³³⁾。

承認時まで実施された臨床試験において、授乳中の患者は対象から除外されており、安全性の検討は行っていない。

(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)

小児での有効性・安全性の検討を行っていない。

(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)

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意 7.2」及び「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
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 [11.1.1 参照]	低血糖症状(空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる)、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	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。
アルドース還元酵素阻害剤 エパルレスタット		<i>in vitro</i> 試験結果から、エパルレスタットとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大で1.5倍に上昇する可能性が報告されている。
ピラゾロン系消炎剤 スルピリン水和物 等		血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制による。
サリチル酸製剤 アスピリン 等		血中蛋白との結合抑制、サリチル酸製剤の血糖降下作用による。
フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート 等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
ミコナゾール フルコナゾール ホスフルコナゾール		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制による。
プロベネシド		腎排泄抑制による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		肝代謝抑制による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール 等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
クロラムフェニコール		肝代謝抑制による。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 等	低血糖症状(空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる)、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	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により血糖が低下する。	
モノアミン酸化酵素阻害剤 タンパク同化ホルモン剤		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。	
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		インスリン感受性促進による。	
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。	
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。 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。	肝での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。	
ニコチン酸		肝でのブドウ糖の同化抑制による。	
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。	
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。	
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。	
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。	
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。	
フェニトイン		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、エパルレスタット、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、フェニトインについて、ヒト肝ミクロソームを用いて¹⁴C-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。

エパルレスタットで最大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⁴⁰⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

併用他剤	Ki(μ M)	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
エパルレスタット	88.1	1.50
ニトレンジピン	8.8	1.00

併用他剤	Ki(μ M)	予想血漿中濃度比*
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

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、 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。[8.2、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

11.1.1 低血糖

低血糖昏睡を含めた重篤な低血糖が市販後に報告されたことから設定した。

[代表例]

<症状・所見>インスリン非依存型糖尿病(基礎疾患・合併症)類天疱瘡、脂肪肝

<患者>男性、80代

<治験薬>ナテグリニド 90mg を 1 日 3 回毎食前投与

<併用薬>プレドニゾロン(類天疱瘡)

<経過>類天疱瘡治療に対するプレドニゾロン投与(40mg/日)により、血糖上昇を認めている患者。

当初、速効型インスリン、各薬剤投与にて血糖コントロールを行っていた。

投与 2 日前 プレドニゾロンを 30mg/日に減量。

投与開始日 インスリン投与量少量となってきた為、本剤(90mg)3T/日投与に変更した。

投与 4 日目 (投与中止日)

本剤投与 4 日目に、空腹時血糖値 48mg/dL と低血糖出現(低血糖症状なし)。

本剤による空腹時血糖に対する影響は少ないと思われるものの投与中止とした。

中止 1 日後 空腹時血糖値 76mg/dL となり、以後食事のみで経過観察しているが、低血糖は生じていない。

臨床検査値

検査項目	投与開始 3 日前	投与開始日	投与 4 日目 (投与中止日)	中止 1 日後
総ビリルビン(mg/dL)	0.5			0.5
直接型ビリルビン(mg/dL)	0.1			0.1
AST(GOT)(IU/L)	25			24
ALT(GPT)(IU/L)	51			44
Al-P(IU/L)	778			702
LDH(IU/L)	240			235
γ-GTP(IU/L)	168			122
BUN(mg/dL)	16			14
クレアチニン(mg/dL)	0.72			0.62
血中ナトリウム(mEq/L)	141			140
血中カリウム(mEq/L)	4.0			4.4
血中塩素(クロール)(mEq/L)	102			101
食後血糖値()時間後(mg/dL)		318(随時)	264(随時)	
空腹時血糖値(mg/dL)		140	48	76

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 肝機能障害、黄疸

市販後にナテグリニドに起因すると思われる重篤な肝機能障害が報告されたことに基づいて設定した。

[代表例 1]

<症状・所見>糖尿病（基礎疾患・合併症）脂肪肝、アルコール性肝障害

<患者>男性、47歳

<治験薬>ナテグリニド 270mg

<併用薬>ウルソデスオキシコール酸、グリチルリチン

<経過>本剤投与2週間より全身倦怠感出現。

投与6週時に採血。肝機能検査値の上昇を認め、本剤投与中止、入院。

入院後、安静、薬物療法を施行し、経過観察。

その後は速やかに肝機能改善を認め、2週間の入院後退院。（転帰：回復）

臨床検査値

	投与前値	投与中止			
		当日	3日目	7日目	11日目
AST(GOT)(IU/L)	34	3431	350	29	26
ALT(GPT)(IU/L)	22	1103	526	133	57
ALP(IU/L)		380	324	267	240
LDH(IU/L)		3291	273	195	180
γ-GTP(IU/L)	54	349	341	239	171
T-BIL(mg/dL)		1.02	0.75	0.39	0.34

[代表例 2]

<症状・所見>糖尿病（基礎疾患・合併症）高脂血症

<患者>男性、43歳

<治験薬>ナテグリニド 270mg

<併用薬>ボグリボース、プラバスタチンナトリウム、フマル酸クレマスチン

<経過>本剤投与開始2週間より蕁麻疹様の皮疹が出現し、フマル酸クレマスチンを内服開始。

投与20日目頃より右季肋部痛、全身倦怠感、食欲不振が出現し、次第に増強した。

この頃より褐色尿を認めた。

その2日後に本剤投与中止。

更に2日後、黄疸を指摘され、採血にて肝機能検査値の上昇を認め、入院。

入院後、薬物療法を施行。その後は速やかに肝機能改善を認めた。（転帰：軽快）

臨床検査値

	投与前値	投与中止						
		2日目	3日目	6日目	9日目	12日目	30日目	34日目
AST(GOT)(IU/L)	35	7940	6120	484	143	118	39	34
ALT(GPT)(IU/L)	29	8000	6680	2028	910	547	68	49
ALP(IU/L)		332	296	265	235	253	187	182
LDH(IU/L)		1175	449	241	171	184	183	191
γ-GTP(IU/L)			479	256	296	442	717	641
T-BIL(mg/dL)		15.8	15.3	13.8	13.8	12.8	3.5	3.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.3 心筋梗塞(外国)

海外での治験症例約 3400 例の中で、本剤との因果関係が否定されなかった症例が 1 例あったため設定した。

＜症状・所見＞急性心筋梗塞

＜患者＞白人男性、66 歳、体重 207Lbs、身長不明、高血圧の既往あり

＜治験薬＞ナテグリニド 60mg を 1 日 3 回毎食前投与

＜併用薬＞インダパミド(高血圧治療)、低用量アスピリン(心疾患予防)、finasteride(良性前立腺肥大治療)

＜経過＞治験薬を約 4 ヶ月(1996 年 7 月 9 日～1996 年 10 月 20 日)服薬。1996 年 10 月 21 日当症例は急性心筋梗塞にて入院。

その前日、公園散歩中に脱力感を感じ倒れ、右膝に外傷を負った。その際の自己測定による血糖値は低かった(血糖値は不明)。翌日当症例は担当医師を訪問。担当医師は当症例が重度な低血糖を起こしたと判断し、治験薬投与を中止した。心電図検査を実施した結果、急性心筋梗塞(下壁梗塞)を示唆する所見が得られ、当症例は入院した。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

11.1.4 突然死(外国)

突然死については、因果関係その他の情報不足ではあるが、海外における事例として記載した。

＜症状・所見＞突然死

＜患者＞男性、67 歳、喫煙歴あり(1 日 10 本)

＜治験薬＞塩酸メトホルミン 1000mg/日に加え、ナテグリニド 60mg を 1 日 3 回毎食前投与

＜経過＞4 週間の塩酸メトホルミン単独投与の後、ナテグリニドとの併用投与期間に入っていた。1998 年 12 月 29 日(ナテグリニド投与開始 29 日目)に当患者は自宅のベッドで死亡していた。死因の詳細情報については入手困難であり、担当医師の因果関係判断はなされていない。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、1 回 90mg(効果不十分な場合は 120mg まで)、1 日 3 回毎食直前経口投与である。

(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、ビリルビン酸上昇、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、口渇
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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用及び臨床検査値異常変動一覧

	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(%)					
代謝および栄養障害	39 (7.71)	12 (8.76)	29 (12.08)	80 (9.06)	76 (1.83)	156 (3.10)
食欲不振	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
飢餓	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	0	2 (0.04)
高コレステロール血症	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	0	1 (0.02)
高カリウム血症	2 (0.40)	1 (0.73)	0	3 (0.34)	1 (0.02)	4 (0.08)
高乳酸血症	7 (1.38)	0	0	7 (0.79)	0	7 (0.14)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
高尿酸血症	2 (0.40)	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)	65 (1.57)	133 (2.65)
低カリウム血症	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	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 (1.49)
腹部不快感	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	2 (0.23)	1 (0.02)	3 (0.06)
上腹部痛	0	1 (0.73)	1 (0.42)	2 (0.23)	3 (0.07)	5 (0.10)
腸雑音異常	1 (0.20)	0	0	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
便秘	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	1 (0.42)	1 (0.11)	2 (0.05)	3 (0.06)
鼓腸	7 (1.38)	0	1 (0.42)	8 (0.91)	1 (0.02)	9 (0.18)
口腔内不快感	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.02)
胃潰瘍	0	0	0	0	2 (0.05)	2 (0.04)
軟便	2 (0.40)	0	0	2 (0.23)	2 (0.05)	4 (0.08)
胃炎	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.02)
悪心	1 (0.20)	0	1 (0.42)	2 (0.23)	8 (0.19)	10 (0.20)
逆流性食道炎	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
慢性膵炎	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	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
肝胆道系障害	0	1 (0.73)	3 (1.25)	4 (0.45)	28 (0.68)	32 (0.64)
胆管炎	0	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
胆石症	0	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能異常	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	1 (0.02)	1 (0.02)
肝障害	0	0	0	0	2 (0.05)	2 (0.04)
腎および尿路障害	0	1 (0.73)	1 (0.42)	2 (0.23)	5 (0.12)	7 (0.14)
頻尿	0	1 (0.73)	0	1 (0.11)	1 (0.02)	2 (0.04)
腎機能不全	0	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿	0	0	1 (0.42)	1 (0.11)	0	1 (0.02)
腎機能障害	0	0	0	0	3 (0.07)	3 (0.06)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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(%)					
血液およびリンパ系障害	1(0.20)	0	0	1(0.11)	25(0.60)	26(0.52)
貧血	0	0	0	0	12(0.29)	12(0.24)
白血球増加症	0	0	0	0	6(0.14)	6(0.12)
白血球減少症	0	0	0	0	5(0.12)	5(0.10)
好中球減少症	1(0.20)	0	0	1(0.11)	0	1(0.02)
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
血小板減少症	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
感染症および寄生虫症	0	1(0.73)	0	1(0.11)	4(0.10)	5(0.10)
膿痂疹	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
尿路感染	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
毛包炎	0	1(0.73)	0	1(0.11)	0	1(0.02)
咽喉頭炎	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	2(0.83)	2(0.23)	1(0.02)	3(0.06)
胃癌	0	0	1(0.42)	1(0.11)	1(0.02)	2(0.04)
胃食道癌	0	0	1(0.42)	1(0.11)	0	1(0.02)
大腸癌	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
精神障害	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
神経過敏	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
神経系障害	4(0.79)	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	1(0.02)	1(0.02)
浮動性めまい	0	0	1(0.42)	1(0.11)	4(0.10)	5(0.10)
味覚異常	1(0.20)	0	0	1(0.11)	2(0.05)	3(0.06)
頭部不快感	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
頭痛	3(0.59)	0	0	3(0.34)	8(0.19)	11(0.22)
神経痛	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
錯感覚	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
傾眠	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	1(0.02)	1(0.02)
ラクナ梗塞	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
耳および迷路障害	0	0	1(0.42)	1(0.11)	1(0.02)	2(0.04)
回転性眩暈	0	0	1(0.42)	1(0.11)	1(0.02)	2(0.04)
心臓障害	0	0	1(0.42)	1(0.11)	7(0.17)	8(0.16)
狭心症	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
右脚ブロック	0	0	1(0.42)	1(0.11)	0	1(0.02)
不整脈	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
動悸	0	0	0	0	5(0.12)	5(0.10)
血管障害	1(0.20)	0	1(0.42)	2(0.23)	2(0.05)	4(0.08)
高血圧	0	0	1(0.42)	1(0.11)	0	1(0.02)
潮紅	1(0.20)	0	0	1(0.11)	2(0.05)	3(0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	3(0.07)	3(0.06)
咳嗽	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
喀血	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
呼吸窮迫	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
眼障害	0	0	1(0.42)	1(0.11)	0	1(0.02)
結膜出血	0	0	1(0.42)	1(0.11)	0	1(0.02)

※MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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(%)					
皮膚および皮下組織障害	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	1(0.02)	1(0.02)
冷汗	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
皮膚炎	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
湿疹	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
多形紅斑	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
多汗症	0	1(0.73)	0	1(0.11)	2(0.05)	3(0.06)
類天疱瘡	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
そう痒症	2(0.40)	0	0	2(0.23)	5(0.12)	7(0.14)
発疹	1(0.20)	0	1(0.42)	2(0.23)	6(0.14)	8(0.16)
丘疹	1(0.20)	0	0	1(0.11)	0	1(0.02)
顔面腫脹	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
蕁麻疹	0	0	0	0	3(0.07)	3(0.06)
全身性そう痒症	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2 (0.05)	2 (0.04)
背部痛	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
四肢不快感	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
全身障害および投与局所様態	0	0	13 (5.42)	13 (1.47)	16 (0.39)	29 (0.58)
胸部不快感	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
胸痛	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
異常感	0	0	0	0	4(0.10)	4(0.08)
熱感	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
全身性浮腫	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
飢餓	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
倦怠感	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
浮腫	0	0	5(2.08)	5(0.57)	1(0.02)	6(0.12)
末梢性浮腫	0	0	8(3.33)	8(0.91)	1(0.02)	9(0.18)
疼痛	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.02)	1 (0.02)
交通事故	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)

※MedDRA PT : ICH 国際医薬用語集 基本語

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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
	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)					
副作用等の種類*						
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	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	2(0.23)	8(0.19)	10(0.20)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	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	1(0.11)	5(0.12)	6(0.12)
血中ブドウ糖増加	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	4(0.45)	13(0.31)	17(0.34)
血中乳酸増加	0	1(0.73)	0	1(0.11)	0	1(0.02)
血中カリウム増加	0	0	1(0.42)	1(0.11)	6(0.14)	7(0.14)
血圧上昇	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
血中ビリルビン酸増加	4(0.79)	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	2(0.23)	0	2(0.04)
血中尿素増加	3(0.59)	0	0	3(0.34)	6(0.14)	9(0.18)
血中尿酸増加	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	6(0.68)	17(0.41)	23(0.46)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	3(0.07)	3(0.06)
肝機能検査値異常	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
リンパ球数増加	1(0.20)	0	0	1(0.11)	0	1(0.02)
血小板数減少	1(0.20)	0	0	1(0.11)	2(0.05)	3(0.06)
総蛋白減少	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
総蛋白増加	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)
赤血球数減少	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
白血球数減少	1(0.20)	0	0	1(0.11)	2(0.05)	3(0.06)
白血球数増加	0	0	0	0	2(0.05)	2(0.04)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	5(0.12)	5(0.10)
尿中ウロビリルン陽性	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	7(0.17)	7(0.14)
体重増加	0	0	7(2.92)	7(0.79)	0	7(0.14)
肝酵素上昇	0	0	0	0	1(0.02)	1(0.02)

※MedDRA PT：ICH 国際医薬用語集 基本語

MedDRA ver.7.0

(データカットオフ日：2005年6月15日)

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)

日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日)「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。

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

Ⅹ. 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⁴¹⁾

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	10mg/kg, 100mg/kg : 作用なし 1000mg/kg : 腹臥位姿勢、眼瞼下垂、 うずくまり姿勢、自発運動量減少、 歩行異常、糞便異常、立毛、体温低 下(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	10mg/kg, 100mg/kg : 作用なし 1000mg/kg : 自発運動量減少 (投与 30 分後発現、投与後 3 時間 まで持続)
	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	10mg, 100mg/kg : 作用なし 1000mg/kg : 死亡数増加
	4.痙攣に対する作用 4.2 ペンテトラゾール痙攣	マウス (10)	経口 10, 100, 1000	作用なし
	5.鎮痛作用 (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	10mg/kg : 作用なし 100mg/kg : 低下(通常体温の範囲 内) 1000mg/kg : 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
7.脳波に及ぼす影響	ウサギ (3)	経口 10, 100, 1000	作用なし	
自律神経系及び 平滑筋に対す る作用	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)	<i>in vitro</i> 1, 10, 100 µg/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
	8.摘出回腸に及ぼす影響 8.2 自動運動	ウサギ (5)	<i>in vitro</i> 1, 10, 30, 100 µg/mL	30µg/mL まで : 作用なし 100µg/mL : 収縮抑制
呼吸・循環器 系に対す る作用	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
	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)	<i>in vitro</i> 0.004, 0.04, 0.4 mg/heart	0.004mg/heart, 0.04mg/heart : 作用なし 0.4mg/heart : 心収縮力を軽度に増 加

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物(n)	投与経路 投与量(mg/kg)	試験成績
消化器系に対する作用	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	全用量で輸送能に対して作用なし 1000mg/kg: 全例にナテグリニドの胃内貯留、腸管内水分量の増加傾向、1/10例に下痢が認められた
	13.胃粘膜に及ぼす影響	ラット (6)	経口 10, 100, 1000	10mg/kg, 100mg/kg: 作用なし 1000mg/kg: 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	10mg/kg, 100mg/kg: 作用なし 1000mg/kg: 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	10mg/kg, 100mg/kg: 作用なし 1000mg/kg: 胃運動抑制
	16.胆汁分泌に及ぼす影響	ラット (6)	十二指腸内 10, 100, 1000	10mg/kg, 100mg/kg: 作用なし 1000mg/kg: 分泌亢進 (投与後 30~90分)
水・電解質代謝系及びその他	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	10mg/kg, 100mg/kg: 作用なし 1000mg/kg: 尿量、尿中 Na 及び Cl 排泄量、尿中 Na/K 比の低下
	18.PSP 排泄に及ぼす影響	ラット (6)	経口 10, 100, 1000	10mg/kg: 作用なし 100mg/kg, 1000mg/kg: 排泄能の低下
	19.血小板凝集能に対する作用 (<i>ex vivo</i>) (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(500~2000mg/kg/日)⁴²⁾及び雄のイヌ(100~2000mg/kg/日)⁴³⁾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。

(2) 反復投与毒性試験

ラット(100~1000mg/kg/日)⁴⁴⁾、イヌ(10~300mg/kg/日)⁴⁵⁾で3ヵ月間経口反復投与試験を行った。ラットでは 300mg/kg 以上で異常呼吸音、流涎、1000mg/kg で体重増加の抑制、副腎重量の増加並びに総蛋白等の減少(雌では 300mg/kg 投与から)が認められた。その他、雄では 300mg/kg 及び 1000mg/kg 投与で尿 pH 低下、1000mg/kg 投与で ALT(GPT)の増加、雌では 1000mg/kg 投与でフィブリノーゲン増加、AL-P 及び中性脂肪の増加が認められた。病理学的検査では胃のびらん及び潰瘍が認められた。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見られると共に、100mg/kg 及び 300mg/kg で胆嚢の拡張が見られたが、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(GPT)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。以上より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)⁴⁶⁾、イヌ(10~100mg/kg)⁴⁷⁾で12ヵ月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見られた。イヌでは 30mg/kg 以上で血糖値の低下、また 100mg/kg で流涎が見られた。無毒性量はラットで 100mg/kg/日、イヌで 30mg/kg/日と推定された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(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、遺伝毒性は認められなかった⁴⁸⁾。

(4) がん原性試験

雌雄マウスの 104 週間混餌投与及び雌雄ラットの 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⁴⁹⁾。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁵⁰⁾

ラットにナテグリニド 100～600mg/kg/日を経口投与したところ、親動物では 100mg/kg 以上で流涎等が見られたが、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。

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、母動物では 300mg/kg 以上で流涎が観察された他、1000mg/kg で妊娠中の摂餌量の減少が見られた。F₁ 胎児における検査では 1000mg/kg で胎児死亡率及び腰肋骨の発現率の増加が見られたが、F₁ 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⁵¹⁾。

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見られ、また F₁ 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、肝組織に異常は見られなかった⁵²⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験⁵³⁾

ラットにナテグリニド 100～1000mg/kg/日を経口投与したところ、母動物では 300mg/kg 以上で流涎が認められた。F₁ 出生児における検査では、1000mg/kg の F₁ 出生児で体重増加の抑制が見られた。

(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⁵⁴⁾。

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁵⁵⁾

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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スターシス錠 30mg 処方箋医薬品^{注)}
スターシス錠 90mg 処方箋医薬品^{注)}
注)注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ナテグリニド 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

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資料：
スターシス錠を服用される方へ(速効型食後血糖降下剤服用時の低血糖に関する注意)
「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ファステック錠(持田製薬株式会社－EA ファーマ株式会社)
同 効 薬：グルファスト錠 5mg・10mg/グルファスト OD 錠 5mg・10mg、シュアポスト錠 0.25mg・0.5mg

7. 国際誕生日

1999年6月16日(日本)

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
スターシス錠 30mg	1999年6月16日	21100AMZ00510	1999年8月13日	1999年8月18日
スターシス錠 90mg	1999年6月16日	21100AMZ00511	1999年8月13日	1999年8月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

[効能又は効果 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 α -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」の効能又は効果追加。

<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、現行の効能又は効果に変更。

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：薬事法第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。

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

〔再審査対象の効能又は効果〕

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 α -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〕

6年：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

「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揭示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「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
スターシス錠 30mg	3969006F1020	3969006F1020	108752901	610432026
スターシス錠 90mg	3969006F2026	3969006F2026	108754301	610432027

14. 保険給付上の注意

スターシス錠 30mg、同 90mg 及びファスティック錠 30、同 90 の保険適用上の取扱い等(平成11年8月13日 保険発第112号)

(1) 効能又は効果

「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(以下「食事療法等」という。))を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法等に加えて α -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。)」であること。

(2) 保険適用上の取扱い

- ①糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
- ②糖尿病治療の基本である食事療法等のみを行っている患者へは、投与の際の空腹時血糖値が120mg/dL以上、又は食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上の患者に限り算定されるものであること。
- ③食事療法等に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者の場合、空腹時血糖値が140mg/dL以上を目安とすること。
- ④本製剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるため、患者に対して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。
- ⑤本製剤の投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、2～3ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- ⑥投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるため、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

注)現在の効能又は効果は以下のとおりである。

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 α -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ッグアニド系薬剤を使用
- 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

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 小坂 樹徳 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 615-634 (ST-00022)
- 2) 菊池 方利 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 833-841 (ST-00015)
- 3) 小坂 樹徳 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 585-599 (ST-00024)
- 4) 小坂 樹徳 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 601-614 (ST-00023)
- 5) 小坂 樹徳 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 635-651 (ST-00021)
- 6) 小坂 樹徳 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 653-668 (ST-00020)
- 7) 小坂 樹徳 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 669-697 (ST-00019)
- 8) 小坂 樹徳 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 699-727 (ST-00018)
- 9) 繁田 幸男 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 729-754 (ST-00014)
- 10) 菊池 方利 他：臨床医薬. 2008 ; 24(8) : 717-739 (ST-01319)
- 11) EAファーマ(株) 社内資料 (DIR080168)
- 12) 菊池 方利 他：臨床医薬. 2009 ; 25(1) : 35-56 (ST-01341)
- 13) 社内報告書 (DIR090097)
- 14) 小坂 樹徳 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 797-818 (ST-00017)
- 15) 葛谷 健 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 819-832 (ST-00016)
- 16) 菊池 方利：臨床医薬. 2008 ; 24(8) : 741-760 (ST-01320)
- 17) 菊池 方利：臨床医薬. 2009 ; 25(1) : 57-75 (ST-01342)
- 18) 瀧 宏登：Progress in Medicine. 2003 ; 23(12) : 3369-3379 (ST-00842)
- 19) 瀧 宏登：Progress in Medicine. 2004 ; 24(4) : 1104-1115 (ST-00879)
- 20) 磯 和子：Progress in Medicine. 2005 ; 25(2) : 485-499 (ST-00989)
- 21) 垂井 清一郎 他：薬理と臨床. 1997 ; 7(5) : 767-784 (ST-00025)
- 22) Ikenoue, T. et al. : Br. J. Pharmacol. 1997 ; 120(1) : 137-145 (PMID : 9117089) (ST-00096)
- 23) 秋吉 恵 他：基礎と臨床. 1997 ; 31(5) : 1725-1735 (ST-00002)
- 24) EAファーマ(株) 社内資料(DIR070095)
- 25) Ikenoue, T. et al. : Biol. Pharm. Bull. 1997 ; 20(4) : 354-359 (PMID : 9145209) (EG-853)
- 26) EAファーマ(株) 社内資料 (DIR060024)
- 27) 社内報告書：スターシス錠90mg新旧市販製剤間の生物学的同等性試験 (2007年11月13日追加変更、審査報告書P.7) (DIR190266)
- 28) Hirschberg, Y. et al. : Diabetes Care. 2000 ; 23(3) : 349-353 (PMID : 10868864) (ST-00161)
- 29) 江藤 隆 他：臨床医薬. 2009 ; 25(1) : 77-91 (ST-01343)
- 30) EAファーマ(株) 社内資料 (DIR070107)
- 31) 島 洋一郎 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s181-s193 (ST-00034)
- 32) 奥山 光伸 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s207-s217 (ST-00036)
- 33) 江角 凱夫 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s229-s239 (ST-00033)
- 34) 三原 隆一 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s195-s205 (ST-00037)
- 35) 社内報告書 (DIR090066)
- 36) EAファーマ(株) 社内資料 (DIR070109)
- 37) 三原 隆一 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s219-s228 (ST-00032)
- 38) EAファーマ(株) 社内資料 (DIR070108)
- 39) Takanohashi, T. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 2012 ; 64(2) : 199-206 (PMID : 22221095) (ST-01427)
- 40) 社内報告書 (DIR090065)
- 41) 前田 和俊 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s157-s180 (ST-00038)
- 42) 長谷川 一雄 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s5-s8 (ST-00046)
- 43) 岡本 正己 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s9-s11 (ST-00045)
- 44) 長谷川 一雄 他：薬理と治療. 1997 ; 25(Suppl 1) : s13-s33 (ST-00044)
- 45) 長島 吉和 他：薬理と治療. 1999 ; 27(7) : 1177-1203 (ST-00109)
- 46) 岡崎 修三 他：薬理と治療. 1999 ; 27(7) : 1205-1219 (ST-00102)

X I . 文献

- 47) 長島 吉和 他：薬理と治療. 1999 ; 27(7) : 1221-1248 (ST-00103)
- 48) 社内報告書 (DIR090062)
- 49) 社内報告書 (DIR090064)
- 50) 上島 みゆき 他：薬理と治療. 1999 ; 27(7) : 1249-1258 (ST-00104)
- 51) 上島 みゆき 他：薬理と治療. 1999 ; 27(7) : 1259-1279 (ST-00105)
- 52) 社内報告書 (DIR090060)
- 53) 上島 みゆき 他：薬理と治療. 1999 ; 27(7) : 1281-1297 (ST-00106)
- 54) 社内報告書 (DIR090063)
- 55) 社内報告書 (DIR090061)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>
キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>
キーワード：経管

2. その他の関連資料

患者向け資材

- ・スターシス錠を服用される方へ

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報

スターシス錠 30mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/st/index_st-30

スターシス錠 90mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/st/index_st-90

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号