**2016年1月改訂(第6版)
*2014年11月改訂

劇薬
処方箋医薬品注)

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載

注) 注意−医師等の処方箋により使用すること

速効型インスリン分泌促進剤

シュアポスト®錠0.25mg
シュアポスト®錠0.5mg

SUREPOST®

レパグリニド錠

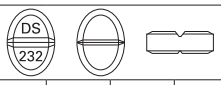
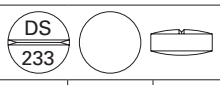
日本標準商品分類番号
873969

	錠0.25mg	錠0.5mg
承認番号	22300AMX00414	22300AMX00415
薬価収載	2011年3月	2011年3月
販売開始	2011年5月	2011年5月
*効能追加	2014年11月	
国際誕生	1997年12月	

禁忌(次の患者には投与しないこと)

(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)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。〕
(3)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
(4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	シュアポスト錠0.25mg				シュアポスト錠0.5mg		
有効成分	1錠中レパグリニド0.25mg				1錠中レパグリニド0.5mg		
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム				結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプン、ポラクリリンカリウム、ポビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、メグルミン、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	淡赤色の割線入り素錠				白色の割線入り素錠		
外形							
大きさ	短径(mm)	長径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	5.0	7.0	2.3	95	6.0	2.5	95
識別コード	DS232				DS233		

■効能・効果

*2型糖尿病

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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

■用法・用量

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前(10分以内)とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食事の30分以上前の投与では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。重度の肝機能障害のある患者には低用量(1回0.125mg)から投与を開始するなど、慎重に投与すること。なお、国内では肝機能障害のある患者への投与経験が限られている。〕
(2)重度の腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し低血糖を起こすおそれがある(「薬物動態」の項参照)。なお、国内では透析を必要とする重度の腎機能障害のある患者への投与経験はない。〕
*(3)インスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)〕
(4)次に掲げる患者又は状態
*1)虚血性心疾患のある患者〔外国において心筋梗塞を発症した症例が報告されている。(「重大な副作用」の項参照)〕
2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害〔低血糖を起こすおそれがある。〕
4)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
5)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
6)過度のアルコール摂取〔低血糖を起こすおそれがある。〕
7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

*(1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照〕
*(2)低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状(めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α−グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には、α−グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく**ブドウ糖**を投与するなど適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕
*(3)本剤は、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて作用持続時間が長いため、投与後数時間は低血糖を起こすことがある。〔「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照〕また、他の速効型インスリン分泌促進剤に比べて低血糖の発現頻度が高かったので注意すること。
(4)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2〜3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
(5)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

⑹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。〔「薬効薬理」の項参照〕

*⑺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。

*⑻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。

*⑼本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C8及び一部CYP3A4で代謝される。

併用注意(併用に注意すること)

*⑴血糖降下作用を増強する薬剤

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*	インスリン製剤[注1)]	低血糖症状(空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から、血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる)、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなく**ブドウ糖**を投与すること。	機序の異なる血糖降下作用が相加的に増強される。
	ビグアナイド系薬剤 メトホルミン等		
	α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース ミグリトール		
	チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン		
*	DPP-4阻害剤 シタグリプチン等		
	GLP-1受容体作動薬[注1)]		
*	SGLT2阻害剤		
	β-遮断剤 プロプラノロール等		これらの薬剤の肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強作用による。
	モノアミン酸化酵素阻害剤		
	サリチル酸製剤 アスピリン等		サリチル酸製剤の血糖降下作用による。
	タンパク同化ホルモン剤		一部の糖尿病患者ではタンパク同化ホルモン剤により血糖低下作用を示すことがある。
	テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン等		テトラサイクリン系抗生物質のインスリン感受性増強作用による。
	シクロスポリン		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[注2)]。
**	デフェラシロクス クロピドグレル スルファメトキサゾール・トリメトプリム		CYP2C8阻害作用により、本剤の代謝が抑制されると考えられている。併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告がある[注2)]。

注1)「重要な基本的注意」の項参照
注2)「薬物動態」の項参照

⑵血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。併用する場合は頻回に血糖値を測定するなど血糖コントロールに注意し、必要に応じ投与量を調節すること。	アドレナリンの末梢でのブドウ糖取り込み抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制による。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		副腎皮質ホルモンの肝での糖新生促進作用及び末梢組織でのインスリン感受性低下作用による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序は不明であるが、卵胞ホルモンによるコルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸の肝でのブドウ糖同化抑制による。
ピラジナミド		機序は不明ではあるが、ピラジナミド服用患者では血糖のコントロールがより難しいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		フェノチアジン系薬剤のインスリン遊離抑制作用及び副腎からのアドレナリン遊離作用による。
** 利尿剤 チアジド系等		利尿剤による血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下が考えられている。
フェニトイン		フェニトインはインスリン分泌を直接抑制する。
リファンピシン		リファンピシンの薬物代謝酵素誘導により、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

⑶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。

***4. 副作用**

臨床試験において、836例中268例(32.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖・低血糖症状126例(15.1%)、振戦34例(4.1%)、めまい・ふらつき28例(3.3%)、空腹感27例(3.2%)等であった。(効能・効果の一変承認時)

⑴重大な副作用

***1)低血糖**

低血糖及び低血糖症状(15.1%)があらわれることがある。めまい・ふらつき、ふるえ、空腹感、冷汗、意識消失等の低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合には**ブドウ糖**を投与するなど適切な処置を行うこと。

***2)肝機能障害**

肝機能障害(0.4%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

***3)心筋梗塞**(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ので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「その他の注意」の項参照〕

⑵その他の副作用

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

	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
過敏症注1)	蕁麻疹、瘙痒、発疹、紅斑
肝臓	ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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

注1) このような症状が認められた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、血糖値に留意し、定期的に検査を行うなど経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、胎児の器官形成期に投与されたラット及びウサギでは胎児に致死作用及び骨格異常・骨格変異の発現頻度の増加がみられ、更に妊娠末期及び授乳期に投与されたラットでは出生児に四肢骨の異常が認められている。〕

⑵授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が認められている。〕

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

***9. その他の注意**

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

■薬物動態

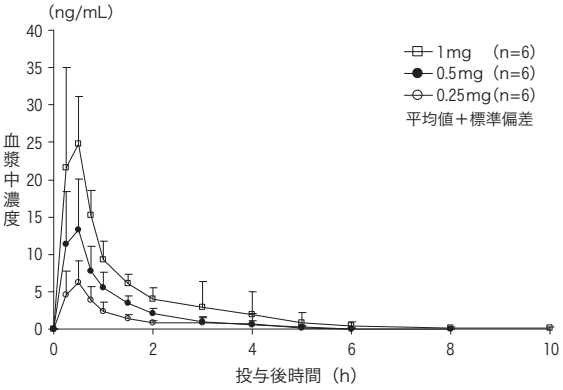
1. 血中濃度

⑴単回投与

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



⑵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パグリニドのC_{max}の低下及びT_{max}の延長が認められた[2]。

(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

⑶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)に本剤2mgを経口又は静脈内投与したときの、絶対的バイオアベイラビリティは62.5%、静脈内投与時のクリアランス及び分布容積は32.6L/h及び24.4Lであった[3]。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

⑷2型糖尿病患者

2型糖尿病患者に本剤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パグリニドの薬物動態パラメータは健康成人とほぼ同様であり、反復投与による蓄積性はみられなかった[4]。

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

⑸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)に本剤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)経口投与したときの血清中レパグリニドの薬物動態パラメータは、健康高齢者では健康成人と比べて、AUC_{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[5]。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

⑹肝機能障害患者及び腎機能障害患者

慢性肝疾患患者(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)に本剤4mgを空腹時単回経口投与したとき、血清中レパグリニドの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[6]。

また、2型糖尿病患者(外国人)に本剤2mgを1日3回毎食前5日間経口投与したとき、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パグリニドのC_{max}の上昇及び$AUC_{0-\infty}$の増加は認められなかったが、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$AUC_{0-\infty}$は腎機能正常患者の1.3倍及び1.7倍であった[7]。

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

⑺α-グルコシダーゼ阻害剤併用時
ボグリボースを服用中の2型糖尿病患者に本剤0.25～1mgを1日3回毎食直前8週間経口投与したとき、単剤投与と比較してレパグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった[8]。

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	34.5 ± 8.77	56.05±16.17

平均値±標準偏差
注1) n=5、注2) n=6

⑻ビグアナイド系薬剤併用時
健康成人にレパグリニド1mgとメトホルミン500mgを同時に単回投与(外国人、55例)したとき、血漿中レパグリニドのC_{max}及びAUC_{0-t}は12.89ng/mL及び17.11ng･h/mLであり[9]、本剤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)[10]とほぼ同様であった。

*⑼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日目に本剤0.25mgを併用したとき、血漿中レパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は本剤を単独投与したときの1.0倍及び0.9倍であった[11]。

*⑽DPP-4阻害剤併用時
健康成人にシタグリプチン100mgを1日1回2日間投与し、2日目に本剤1mgを併用したとき、本剤を単独投与したときと比較してレパグリニドの薬物動態パラメータに大きな差はなかった[12]。

投与方法	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
併用時(n=12)	17.75±4.05	18.62±6.77	0.51±0.05	1.32±0.32
単独投与時(n=12)	18.47±6.74	19.97±8.66	0.56±0.08	1.52±0.33

平均値±標準偏差

また、シタグリプチンの薬物動態に対する本剤の影響はなかった[12]。

2. タンパク結合率
98.3～98.6％ (in vitro、ヒト血漿、0.01～100 μg/mL、限外ろ過法)[13]

3. 代謝・排泄
レパ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^{14}C標識レパグリニド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。
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[14]。
(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

4. 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、レパグリニドはCYP分子種(CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4)に対して、20％以上の阻害作用を示さなかった[15]。
CYP3A4のレパグリニドの代謝への寄与は小さいが、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。レパグリニドの肝臓への取り込みに、トランスポーターOATP1B1の関与を示唆する報告がある[16,17]。

⑴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日目に本剤(0.25mg)を併用したとき、レパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、本剤を単独投与したときの2.4及び8.1倍に増加し、$t_{1/2}$は1.3時間から3.7時間に延長した。また、ゲムフィブロジルに加えてイトラコナゾール(CYP3A4阻害剤、100mg、1日2回3日間、1日目の初回用量は200mg)を併用したところ、レパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は本剤を単独投与したときの2.8及び19倍に増加し、$t_{1/2}$は6.1時間に延長した[18]。

⑵シクロスポリン
健康成人男性(外国人)に、シクロスポリン(CYP3A4及びOATP1B1阻害剤、100mg)又はプラセボを2回投与後(本剤投与前日の夜及び当日の朝)本剤0.25mgを投与したところ、シクロスポリンを併用したときのレパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、本剤を単独投与したときの1.82及び2.54倍に増加した。また、$t_{1/2}$は併用による影響を受けなかった[17]。

**⑶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日目に本剤(0.25mg)を併用したとき、レパグリニドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、本剤を単独投与したときと比較して1日目は2.5及び5.1倍、3日目は2.0及び3.9倍に増加した。また、$t_{1/2}$は1.4及び1.2倍であった[19]。

*⑷その他
健康成人(外国人)に本剤と各種薬剤を併用した場合、レパグリニドの薬物動態パラメータが受ける影響は、以下のとおりであった。

併用薬	併用薬用量	本剤用量[a)]	レパグリニドの薬物動態パラメータ 併用時/単独投与時比		
			AUC	C_{max}	$t_{1/2}$
デフェラシロクス[20)]	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[21)]	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[22)]	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[23)]	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[24)]	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[24)]	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[25)]	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),26)]	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[27)]	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[28)]	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[29)]	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[18)]	100mg/回 1日2回3日間	2mg/回 3日間	1.41[c)]	1.47	−

－：データなし又は比のデータなし
a) 本剤反復投与は1日3回投与
b) 経口避妊薬：エチニルエストラジオール30μgとレボノルゲストレル150μgの配合剤
c) $AUC_{0-\infty}$、d) AUC_{0-28h}、e) AUC_{0-5h}、f) AUC_{0-6h}

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

併用薬	併用薬用量	本剤用量[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[30)]	0.25mg/回 1日1回9日間	2mg/回 9日間	1.03[e)]	1.03
ワルファリン[31)]	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[32)]	300mg/回 1日2回5日間	2mg/回 5日間	0.95[f)]	0.90
経口避妊薬[d),26)] (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[d),26)] (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[27)]	10mg/回 1日3回5日間	2mg/回 5日間	1.00[g)]	0.89

a) 本剤反復投与は1日3回投与
b) ワルファリン：1日目10mg、2～9日目はプロトロンビン時間が14～18秒になるよう用量調節、10日目以降はプロトロンビン時間が14～18秒になる固定用量
c) ワルファリン投与15～17日目に3日間本剤を併用
d) 経口避妊薬：エチニルエストラジオール30μgとレボノルゲストレル150μgの配合剤
e) AUC_{0-24h}、f) $AUC_{0-\infty}$、g) AUC_{0-6h}

(注)本剤の承認された1回量は1mgまでである。

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

1. 単剤療法
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(NGSP)値の変化量は以下のとおりであった[33]。

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

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

また、本剤(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[34,35]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)			群間比較‡(本剤−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
本剤(n=64)	7.72±0.74	6.55±0.63	−1.17±0.62	−0.30±0.08 (−0.46, −0.15)	<0.001
ナテグリニド(n=66)	7.59±0.52	6.78±0.51	−0.81±0.39		

a) 平均値±標準偏差、†最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
‡投与開始前値を共変量とした共分散分析

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

a)平均値±標準偏差、†最小二乗平均±標準誤差、(95%信頼区間)
‡投与開始前値を共変量とした共分散分析

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(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.50±0.59%に対し最終評価時では6.67±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[36]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前17.1%(18/105例)に対し、最終評価時で73.3%(77/105例)に増加した。

2. α-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法

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(NGSP)値の変化量は以下のとおりであった[37]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)		
	投与開始前	最終評価時	最終評価時における変化量
プラセボ(n=32)	7.74±0.77	7.92±1.07	0.18±0.61 (−0.04, 0.40)
0.25mg/回(n=32)	7.65±0.72	6.65±0.74	−1.00±0.50 (−1.18, −0.82)
0.5mg/回(n=32)	7.75±0.82	6.52±0.66	−1.23±0.61 (−1.45, −1.00)
1mg/回(n=32)	7.91±0.82	6.61±1.14	−1.30±0.69 (−1.54, −1.05)

平均値±標準偏差(95%信頼区間)

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(NGSP)値(平均値±標準偏差)は投与開始前の7.78±0.80%に対し、最終評価時では6.69±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[38]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前11.0%(12/109例)に対し、最終評価時で67.9%(74/109例)であった。

3. ビグアナイド系薬剤との併用療法

メトホルミン(1日量750mg〜2250mg)で効果不十分な2型糖尿病患者に本剤(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(NGSP)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった[39]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)			群間比較‡(本剤−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
本剤(n=92)	7.62±0.71	6.64±0.66	−0.98±0.72	−1.07±0.13 (−1.33, −0.82)	<0.001
プラセボ(n=36)	7.52±0.87	7.64±1.15	0.13±0.63		

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

メトホルミン(1日量750 mg〜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、本剤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[40]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前21.8%(26/119例)に対し、最終評価時で66.4%(79/119例)であった。

4. チアゾリジン系薬剤との併用療法

ピオグリタゾンで効果不十分な2型糖尿病患者に本剤(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(NGSP)値の変化量及び群間差は以下のとおりであった[41]。

投与群	HbA1c(NGSP)値(%)			群間比較‡(本剤−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
本剤(n=87)	7.45±0.73	6.53±0.52	−0.93±0.51	−1.27±0.09 (−1.45, −1.09)	<0.001
プラセボ(n=46)	7.52±0.69	7.85±1.01	0.32±0.60		

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

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、本剤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[42]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前23.9%(28/117例)に対し、最終評価時で68.4%(80/117例)であった。

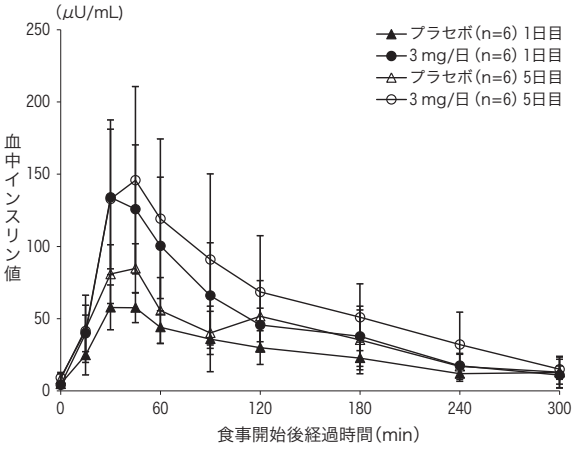
5. DPP-4阻害剤との併用療法

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、本剤 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[43]。更に、HbA1c(NGSP)値7.0%未満の割合は投与開始前23.0%(23/100例)に対し、最終評価時で58.0%(58/100例)であった。

■薬効薬理

1. 血糖上昇抑制作用

(1)健康成人男性6例に本剤1mgを1日3回食直前に5日間反復経口投与したとき、食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖値上昇が抑制された[44]。



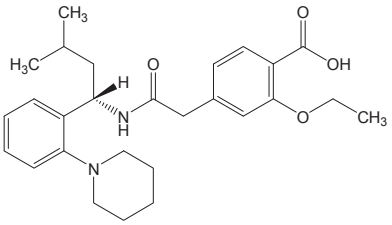
(2)正常ラット及び非肥満糖尿病モデル動物であるGoto-Kakizakiラットに経口投与すると、インスリン分泌を促進し、グルコース負荷後の血糖上昇を抑制する[45,46]。

2. 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[47-49]。

■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
構造式：



分子式：$C_{27}H_{36}N_2O_4$
分子量：452.59
性　状：白色～灰白色の結晶性の粉末である。メタノール、ジクロロメタン及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

■取扱い上の注意

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

*■承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■包装

シュアポスト錠0.25mg：［PTP］100錠(10錠×10)、210錠(21錠×10)、500錠(10錠×50)
シュアポスト錠0.5mg　：［PTP］100錠(10錠×10)、210錠(21錠×10)、500錠(10錠×50)

■主要文献

1) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態(単回投与)
2) 大日本住友製薬資料：食事による薬物動態への影響
3) 大日本住友製薬資料：バイオアベイラビリティ試験
4) 大日本住友製薬資料：2型糖尿病患者における薬物動態
5) 大日本住友製薬資料：高齢者における薬物動態
6) 大日本住友製薬資料：肝機能障害患者における薬物動態
7) 大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
8) 大日本住友製薬資料：α-グルコシダーゼ阻害剤併用時の薬物動態
9) Hoelscher, D. et al.：Clin. Drug Invest., 28：573, 2008
10) 大日本住友製薬資料：日本人と白人の薬物動態比較試験
11) Kajosaari, LI. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 62：217, 2006
*12) 大日本住友製薬資料：シタグリプチンとの薬物相互作用
13) 大日本住友製薬資料：血漿タンパク結合率
14) 大日本住友製薬資料：健康成人男性におけるレパグリニドの代謝及び排泄
15) 大日本住友製薬資料：ヒト肝ミクロソームを用いたCYP阻害作用の検討
16) Niemi, M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 77：468, 2005
17) Kajosaari, LI. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 78：388, 2005
18) Niemi, M. et al.：Diabetologia, 46：347, 2003
**19) Tornio, A. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 96：498, 2014
20) Skerjanec, A. et al.：J. Clin. Pharmacol., 50：205, 2010
21) 大日本住友製薬資料：シメチジンとの薬物相互作用
22) 大日本住友製薬資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用
23) 大日本住友製薬資料：リファンピシンとの薬物相互作用
24) Bidstrup, TB. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 60：109, 2004
25) 大日本住友製薬資料：シンバスタチンとの薬物相互作用
26) 大日本住友製薬資料：経口避妊薬との薬物相互作用
27) 大日本住友製薬資料：ニフェジピンとの薬物相互作用
28) Niemi, M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., 70：58, 2001
29) Niemi, M. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 57：441, 2004
30) 大日本住友製薬資料：ジゴキシンとの薬物相互作用
31) 大日本住友製薬資料：ワルファリンとの薬物相互作用
32) 大日本住友製薬資料：テオフィリンとの薬物相互作用
33) 大日本住友製薬資料：単剤後期第2相試験
34) 大日本住友製薬資料：単剤実薬対照比較試験
35) Kawamori, R. et al.：J. Diabetes Invest., 3：302, 2012
36) 大日本住友製薬資料：単剤長期投与試験
37) 大日本住友製薬資料：α-グルコシダーゼ阻害剤併用後期第2相試験
38) 大日本住友製薬資料：α-グルコシダーゼ阻害剤併用長期投与試験
39) 大日本住友製薬資料：ビグアナイド系薬剤併用第3相試験
40) 大日本住友製薬資料：ビグアナイド系薬剤併用長期投与試験
41) 大日本住友製薬資料：チアゾリジン系薬剤併用第3相試験
42) 大日本住友製薬資料：チアゾリジン系薬剤併用長期投与試験
*43) 大日本住友製薬資料：DPP-4阻害剤併用長期投与試験
44) 大日本住友製薬資料：健康成人男性における薬物動態及び薬力学的特性(反復投与)
45) 大日本住友製薬資料：レパグリニドの血糖上昇抑制作用(正常ラット)
46) 大日本住友製薬資料：レパグリニドの血糖上昇抑制作用(Goto-Kakizakiラット)
47) Gromada, J. et al.：Diabetologia, 38：1025, 1995
48) Fuhlendorff, J. et al.：Diabetes, 47：345, 1998
49) Hansen, AM. et al.：Diabetes, 51：2789, 2002

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL　0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8
提携
ノボ ノルディスクA/S デンマーク

®：登録商標(ノボ ノルディスクA/S 所有)