

速効型食後血糖降下剤
日本薬局方 ナテグリニド錠

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

ナテグリニド錠30mg「マイラン」

ナテグリニド錠90mg「マイラン」

Nateglinide Tablets

貯法：気密容器、室温保存
（開封後は湿気を避けて保存すること）
使用期限：3年
（外箱等に表示の使用期限内に使用すること）

	30mg	90mg
承認番号	22300AMX01090	22300AMX01091
薬価収載	2011年11月	
販売開始	2012年2月	

【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。〕
- 透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 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。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

〈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、老人性糖代謝異常、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。
- 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。
- 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。

【組成・性状】

組成

販売名	ナテグリニド錠30mg 「マイラン」	ナテグリニド錠90mg 「マイラン」
	日局 ナテグリニド	
成分・含量 (1錠中)	30.0mg	90.0mg
添加物	乳糖水和物、カルメロース、クロスポビドン、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、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ	カルメロース、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ

製剤の性状

ナテグリニド錠30mg「マイラン」：白色のフィルムコーティング錠である。

ナテグリニド錠90mg「マイラン」：淡赤色のフィルムコーティング錠である。

	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)	識別 コード
	表	裏	側面				
30mg				7.2	3.9	120	M511
90mg				8.1	4.8	185	M512

【効能・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。

- 食事療法・運動療法のみ
- 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
- 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
- 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

【用法・用量】

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

※※【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 肝機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
 - 腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。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。〕
 - 次に掲げる患者又は状態
 - 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。（「4.副作用」の項参照）〕
 - 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。〕
 - 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 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〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 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。

- (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。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与すること。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）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。なお、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。
- (3)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カ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。
- (4)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。
- (5)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。
- (6)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。）

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9で代謝される。

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
インスリン製剤	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。
ピグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等		
α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等		
* チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 ^(注)		
* DPP-4阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等		
* GLP-1受容体作動薬 リラグルチド等		
** SGLT2阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン等		
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。
* ビラゾロン系消炎剤 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミコナゾール フルコナゾール ホスフルコナゾール	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制による。
プロベネシド	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。	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。
β -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等		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 メチルプレドニゾン等		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に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。

注)「2.重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) **低血糖**：低血糖及び低血糖症状(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。本剤の投与により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、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合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、黄疸**：重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **心筋梗塞**：外国において本剤投与例に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いき、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。
- 4) **突然死**：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。

(2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
代謝		乳酸上昇、ビルビン酸上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇
消化器		舌炎、口内炎、口渇、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
過敏症 ^{注)}		発疹、そう痒感、蕁麻疹、多形紅斑
肝臓		肝機能異常(γ -GTP上昇、LDH上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)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		勃起障害、筋痙攣、かすみ目、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

注) 発現した場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔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) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。〔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。〕

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。〕

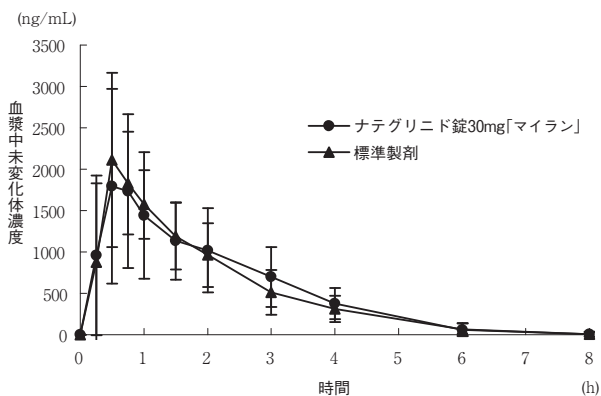
【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

〈ナテグリニド錠30mg「マイラン」〉

ナテグリニド錠30mg「マイラン」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ナテグリニドとして30mg)

健康成人男子20名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、AUC及びCmaxの薬剤間差は $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であり、かつ、溶出試験で溶出挙動が類似していると判定されたことから両剤の生物学的同等性が確認された¹⁾。



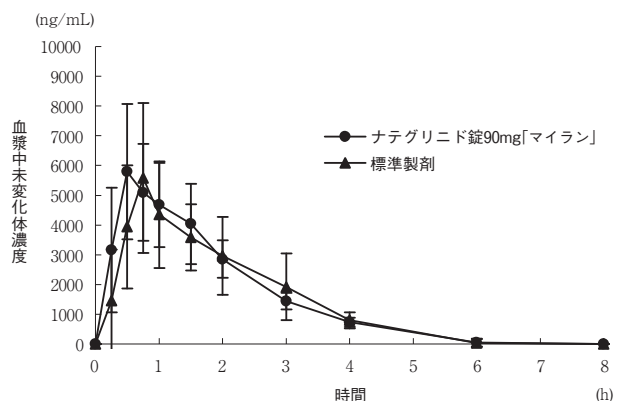
	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
ナテグリニド錠30mg「マイラン」	2241.95 ± 959.74	4378.98 ± 1187.54	1.13 ± 0.94	1.09 ± 0.36
標準製剤	2320.59 ± 788.47	4229.57 ± 1135.43	0.78 ± 0.49	1.26 ± 0.37

(mean ± sd, n=20)

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

〈ナテグリニド錠90mg「マイラン」〉

ナテグリニド錠90mg「マイラン」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ナテグリニドとして90mg)健康成人男子10名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。



	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
ナテグリニド錠90mg「マイラン」	6258.1 ± 1816.6	12044.1 ± 2399.6	0.78 ± 0.42	1.07 ± 0.28
標準製剤	6194.5 ± 2056.3	11579.8 ± 2092.1	1.30 ± 0.99	1.16 ± 0.48

(mean ± sd, n=10)

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

2. 溶出挙動

ナテグリニド錠30mg「マイラン」及びナテグリニド錠90mg「マイラン」は、日本薬局方医薬品各条に定められたナテグリニド錠の溶出規格に適合していることが確認されている^{3,4)}。

【薬効薬理】

ナテグリニドは膵β細胞のSU受容体と内向き整流KチャネルからなるATP感受性Kチャネルを抑制することで、インスリン分泌を促進する。

【有効成分に関する理化学的知見】

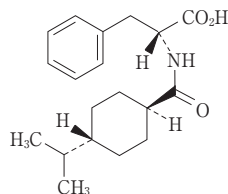
一般名：〔日局〕 ナテグリニド (Nateglinide)

化学名：N-[*trans*-4-(1-Methylethyl)cyclohexanecarbonyl]-*D*-phenylalanine

分子式：C₁₉H₂₇NO₃

分子量：317.42

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品はメタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

本品は結晶多形が認められる。

【取扱い上の注意】

安定性試験：加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ナテグリニド錠30mg「マイラン」及びナテグリニド錠90mg「マイラン」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された^{5,6)}。

【包装】

ナテグリニド錠30mg「マイラン」：

PTP 100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50)
210錠(21錠×10)

ナテグリニド錠90mg「マイラン」：

PTP 100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50)
210錠(21錠×10) 630錠(21錠×30)

【主要文献】

- 1) 社内資料（30mg：生物学的同等性試験資料）
- 2) 社内資料（90mg：生物学的同等性試験資料）
- 3) 社内資料（30mg：溶出試験資料）
- 4) 社内資料（90mg：溶出試験資料）
- 5) 社内資料（30mg：安定性試験資料）
- 6) 社内資料（90mg：安定性試験資料）

***【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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。

マイラン製薬株式会社 カスタマーサポートセンター
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル：0120-066-720 FAX：0120-996-185
(9：00～17：00／土日祝日を除く)

製造販売元

マイラン製薬株式会社
大阪市中央区本町2丁目6番8号