

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
日本薬局方ミチグリニドカルシウム錠
ミチグリニドカルシウム水和物口腔内崩壊錠

グルファスト[®]錠5mg
グルファスト[®]錠10mg
グルファスト[®]OD錠5mg
グルファスト[®]OD錠10mg

GLUFAST[®] Tablets 5mg · GLUFAST[®] Tablets 10mg
GLUFAST[®] OD Tablets 5mg · GLUFAST[®] OD Tablets 10mg

剤形	グルファスト錠：素錠 グルファスト OD 錠：素錠（口腔内崩壊錠）												
製剤の規制区分	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。												
規格・含量	グルファスト錠 5mg：1錠中日局ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 含有 グルファスト錠 10mg：1錠中日局ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 含有 グルファスト OD 錠 5mg：1錠中日局ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 含有 グルファスト OD 錠 10mg：1錠中日局ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 含有												
一般名	和名：ミチグリニドカルシウム水和物（JAN） 洋名：Mitiglinide Calcium Hydrate（JAN）												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	<table border="1"><thead><tr><th></th><th>グルファスト錠 5mg グルファスト錠 10mg</th><th>グルファスト OD 錠 5mg グルファスト OD 錠 10mg</th></tr></thead><tbody><tr><td>製造販売承認年月日</td><td>2004年1月29日</td><td>2016年2月15日</td></tr><tr><td>薬価基準収載年月日</td><td>2004年4月23日</td><td>2016年6月17日</td></tr><tr><td>販売開始年月日</td><td>2004年5月11日</td><td>2016年6月17日</td></tr></tbody></table>		グルファスト錠 5mg グルファスト錠 10mg	グルファスト OD 錠 5mg グルファスト OD 錠 10mg	製造販売承認年月日	2004年1月29日	2016年2月15日	薬価基準収載年月日	2004年4月23日	2016年6月17日	販売開始年月日	2004年5月11日	2016年6月17日
	グルファスト錠 5mg グルファスト錠 10mg	グルファスト OD 錠 5mg グルファスト OD 錠 10mg											
製造販売承認年月日	2004年1月29日	2016年2月15日											
薬価基準収載年月日	2004年4月23日	2016年6月17日											
販売開始年月日	2004年5月11日	2016年6月17日											
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/												

本 IF は 2025 年 12 月改訂（第 3 版）の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。
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）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I F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、I F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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	46
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	46
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	46
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	47
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	48
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	48
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	48
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	49
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	52
5. 化学名(命名法)又は本質	3	8. 副作用	54
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	63
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	63
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	63
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	64
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	64
1. 剤形	7	2. 毒性試験	66
2. 製剤の組成	8	X. 管理的事項に関する項目	68
3. 添付溶液の組成及び容量	8	1. 規制区分	68
4. 力価	8	2. 有効期間	68
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	68
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	68
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	68
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	6. 同一成分・同効薬	68
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	68
10. 容器・包装	10	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	69
11. 別途提供される資材類	11	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	69
12. その他	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
V. 治療に関する項目	12	11. 再審査期間	69
1. 効能又は効果	12	12. 投薬期間制限に関する情報	69
2. 効能又は効果に関連する注意	12	13. 各種コード	69
3. 用法及び用量	13	14. 保険給付上の注意	69
4. 用法及び用量に関連する注意	13	XI. 文献	70
5. 臨床成績	13	1. 引用文献	70
VI. 薬効薬理に関する項目	29	2. その他の参考文献	71
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	29	XII. 参考資料	72
2. 薬理作用	29	1. 主な外国での発売状況	72
VII. 薬物動態に関する項目	36	2. 海外における臨床支援情報	72
1. 血中濃度の推移	36	XIII. 備考	73
2. 薬物速度論的パラメータ	42	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	73
3. 母集団(ポピュレーション)解析	42	2. その他の関連資料	74
4. 吸収	42		
5. 分布	43		
6. 代謝	44		
7. 排泄	45		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the concentration-time curve)
AUC _{t1-inf}	時間 t1 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{t1-t2}	時間 t1 から t2 までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド (Brain natriuretic peptide)
CLtot/F	経口投与時の全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
GA	グリコアルブミン (glycoalbumin)
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HERG	活性化の早い遅延型整流カリウムチャネル電流 (IKr) を形成するカリウムチャネルサブユニット分子 (Human ether-á-go-go related gene)
IC ₅₀	50%阻害濃度
JDS	Japan Diabetes Society
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OGTT	経口グルコース負荷試験
OSTT	経口スクロース負荷試験
PT	基本語 (Preferred term)
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2
SOC	器官別大分類 (System organ class)
SU	スルホニルウレア (Sulfonylurea)
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素 (Uridine diphosphate glucuronyl transferase)
Vdss/F	経口投与時の定常状態における分布容積
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (Gamma glutamyl transpeptidase)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グルファスト（一般名：ミチグリニドカルシウム水和物）は、キッセイ薬品工業株式会社が創製・開発した速効型のインスリン分泌促進薬である。

キッセイ薬品工業株式会社では新しいインスリン分泌促進薬の開発プロジェクトを発足させ、SU 構造を有さない新規の骨格を持つ化合物の探索を開始した結果、コハク酸誘導体がインスリン分泌を促進させること、速効・短時間に作用することを見出した。その後、ベンジルコハク酸誘導体であるミチグリニドカルシウム水和物（開発記号：KAD-1229）として開発を進め、2 型糖尿病の食後血糖推移の改善作用* 及び安全性が確認され、2004 年 1 月に承認取得した。

2007 年 5 月には α -グルコシダーゼ阻害剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、グルファストを追加投与することで、有意な食後血糖推移の改善が認められ、効能・効果が追加された。

その後、2009 年 2 月にチアゾリジン系薬剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、グルファストを追加投与することで、有意な食後血糖推移の改善が認められ、効能・効果が追加された。

さらに、『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付 薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、国内で実施した臨床試験（ビッグナイド系薬剤併用療法、DPP-4 阻害薬併用療法）において、長期投与時の有効性及び安全性が確認できたことから、2013 年 9 月に効能・効果が「2 型糖尿病」に変更された。

2016 年 2 月には、新剤形製剤である販売名「グルファスト OD 錠」の製造販売承認を取得した。

また、第十七改正日本薬局方に「ミチグリニドカルシウム錠」が記載された。

なお、使用成績調査ならびに特定使用成績調査を実施し、2012 年 4 月に再審査申請を行った。その結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を 2015 年 6 月に得た。

*：食事療法・運動療法で十分な効果が得られない場合に限る。

2. 製品の治療学的特性

- 1) グリニド系の速効型インスリン分泌促進薬である。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 2) インスリン分泌促進作用は速やかに発現し、速やかに消失する（正常ラット）。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- 3) 2 型糖尿病患者において、優れた食後血糖推移の改善効果が得られる。その結果、空腹時血糖値、HbA1c 値の改善をもたらす。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 4) 膵 β 細胞に存在する SU 受容体（SUR1）と選択的に結合する（*in vitro*）。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 5) 重大な副作用として心筋梗塞、低血糖及び肝機能障害があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

錠剤と OD 錠の 2 つの剤形を有する。OD 錠は口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠である。（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用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 されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(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

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

グルファスト錠 5mg

グルファスト錠 10mg

グルファスト OD 錠 5mg

グルファスト OD 錠 10mg

(2) 洋名

GLUFAST Tablets 5mg

GLUFAST Tablets 10mg

GLUFAST OD Tablets 5mg

GLUFAST OD Tablets 10mg

(3) 名称の由来

食後のグルコース（グル：GLU）の上昇を、速やかな（ファスト：FAST）インスリン分泌促進作用により改善することからグルファスト（GLUFAST）とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミチグリニドカルシウム水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Mitiglinide Calcium Hydrate（JAN）

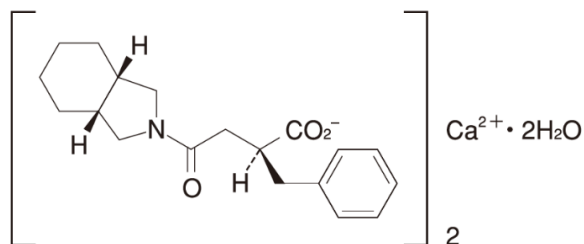
mitiglinide（INN）

(3) ステム

グリニド系（インスリン分泌促進薬）：-glinide

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{CaN}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量：704.91

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：Monocalcium bis{(2*S*)-2-benzyl-4-[(3*aR*, 7*aS*)-octahydroisoindol-2-yl]-4-oxobutanoate} dihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号 : KAD-1229

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。
結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日局の溶解性表記
メタノール	235.51~238.96	溶けやすい
エタノール (99.5)	135.38~135.72	溶けやすい
水	1.44~1.45	溶けにくい
アセトニトリル	0.23	極めて溶けにくい
pH2.70 緩衝液	0.62~0.65	極めて溶けにくい
pH6.96 緩衝液	5.72~5.74	溶けにくい
pH10.99 緩衝液	11.79~11.81	やや溶けにくい

(20℃)

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度 93%において吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 201℃（日局第 1 法；結晶水脱離後の脱水物）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.43（カルボキシル基）

(6) 分配係数

ミチグリニドカルシウム水和物の 1-オクタノールと各種 pH 緩衝液の分配係数は下表のとおりであった。

緩衝液の pH	分配係数 P（有機相／水相）
2.70	1231.4
3.92	982.87
5.92	36.112
7.87	0.43628
10.46	0.30665

(25℃)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +8.4~+9.0°（脱水物に換算したもの 0.38g、メタノール、20mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	PE/FD	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40℃	75%RH	遮光	PE/FD	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	成り行き	遮光	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃	90%RH	遮光	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	光	25℃	成り行き	D65 ランプ 4000lx	シャーレ開放 シャーレ遮光 ^{a)}	312 時間 (124.8 万 lx・hr)	変化なし

PE/FD：二重ポリエチレン袋／ファイバードラム

a) アルミホイルで遮光

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「ミチグリニドカルシウム水和物」の確認試験による。

定量法：日局「ミチグリニドカルシウム水和物」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

グルファスト錠 5mg：素錠

グルファスト錠 10mg：素錠 割線入り

グルファスト OD 錠 5mg：素錠（口腔内崩壊錠）



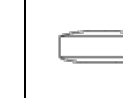



グルファスト OD 錠 10mg：素錠（口腔内崩壊錠） 割線入り

(2) 製剤の外観及び性状


<グルファスト錠>

販売名	グルファスト錠 5mg			グルファスト錠 10mg		
含量	5mg			10mg		
色調	白色			白色		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
直径	6.0mm			—		
長径	—			10.0mm		
短径	—			5.0mm		
厚さ	約 2.0mm			約 3.0mm		
質量	約 75mg			約 150mg		

<グルファスト OD 錠>

販売名	グルファスト OD 錠 5mg			グルファスト OD 錠 10mg		
含量	5mg			10mg		
色調	微黄白色			微黄白色		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
直径	6.4mm			8.0mm		
厚さ	約 3.1mm			約 3.8mm		
質量	約 100mg			約 200mg		

(3) 識別コード

	グルファスト錠 5mg	グルファスト錠 10mg	グルファスト OD 錠 5mg	グルファスト OD 錠 10mg
識別コード				
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	グルファスト錠 5mg	グルファスト錠 10mg
有効成分	1 錠中 日局ミチグリニドカルシウム水和物 (5mg)	1 錠中 日局ミチグリニドカルシウム水和物 (10mg)
添加剤	タルク、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸カルシウム、結晶セルロース、乳糖水和物、無水ケイ酸	

販売名	グルファスト OD 錠 5mg	グルファスト OD 錠 10mg
有効成分	1 錠中 日局ミチグリニドカルシウム水和物 (5mg)	1 錠中 日局ミチグリニドカルシウム水和物 (10mg)
添加剤	フマル酸ステアリルナトリウム、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、無水ケイ酸、ステアリン酸、結晶セルロース、エチルセルロース水分散液、D-マンニトール、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三酸化鉄、スクラロース、香料、プロピレングリコール、アラビアガム、デキストリン	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

グルファスト錠 5mg、10mg の各種条件下における安定性

試験名	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光				
長期保存試験	25	60	遮光	100 錠 PTP 包装 500 錠プラスチックボ トル	60 ヶ月	規格内	
加速試験	40	75	遮光	100 錠 PTP 包装 500 錠プラスチックボ トル	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	60	成り行き	遮光	シャーレ開放	3 ヶ月	性状の変化 (白色→微褐色) 類縁物質の増加 錠剤質量の減少 硬度の低下
	湿度	25	90	遮光	シャーレ開放	3 ヶ月	錠剤質量の増加 硬度の低下
	光	25	成り行き	D65 ランプ 4000lx	シャーレ開放 遮光形態	312 時間 (積算照度： 124.8 万 lx・hr)	規格内

100 錠 PTP 包装：10 錠 PTP シート 10 枚を紙箱に入れた形態

遮光形態：シャーレをアルミ箔で包んだ形態

グルファスト錠 10mg 分割時の安定性

規格	保存条件 (保存形態)	試験期間	結果			
			外観	含量	硬度	溶出性
10mg	40°C、成り行き湿度 (気密容器)	3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	30°C/75%RH (無包装)	6 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	D65 ランプ 4000lx、 25°C、成り行き湿度 (無包装)	総照度 約 125 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

グルファスト OD 錠 5mg、10mg の各種条件下における安定性

試験名	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光				
長期保存試験	25	60	遮光	100 錠アルミピロー 210 錠アルミピロー	6 ヶ月	規格内	
加速試験	40	75	遮光	100 錠アルミピロー 210 錠アルミピロー	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	60	成り行き	暗所	シャーレ開放	3 ヶ月	類縁物質の増加 含量、溶出性及び 水分の低下
	湿度	25	84	暗所	シャーレ開放	3 ヶ月	水分の増加 硬度の低下 崩壊時間の短縮
	光	25	成り行き	D65 ランプ 2500lx	シャーレ開放 遮光形態	480 時間 (積算照度： 120 万 lx・hr)	規格内

100 錠アルミピロー：10 錠 PTP シート 10 枚をアルミピロー包装し、紙箱に入れた形態

210 錠アルミピロー：21 錠 PTP シート 10 枚をアルミピロー包装し、紙箱に入れた形態

遮光形態：シャーレをアルミ箔で包んだ形態

グルファスト OD 錠 10mg 分割時の安定性

規格	保存条件 (保存形態)	試験期間	結果			
			外観	含量	溶出性	類縁物質 (参考値)
10mg	40°C/75%RH (無包装)	6 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	規格内
	D65 ランプ 4000lx、 25°C、成り行き湿度 (無包装)	積算照度 124 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

5mg 錠、10mg 錠、5mgOD 錠、10mgOD 錠とも 15 分間の溶出率は 80%以上であった（日局溶出試験パドル法）。

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

〈グルファスト錠 5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、210錠 [21錠 (PTP) ×10]

〈グルファスト錠 10mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、210錠 [21錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈グルファストOD錠 5mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、210錠 [21錠 (PTP) ×10]

〈グルファストOD錠 10mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、210錠 [21錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

4. 効能又は効果
2 型糖尿病

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 本剤の適用においては、あらかじめ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上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 5.2 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 又は 2 時間値が 200mg/dL 以上を示す場合に限る。

(解説)

承認取得時の糖尿病の診断基準（下記）を参考にした。なお、下記診断基準の HbA1c 値は JDS 値である。

<糖尿病の診断基準>¹⁾

空腹時血糖値及び 75g 糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値の判定基準 (静脈血漿値、mg/dL、カッコ内は mmol/L)

	正常域	糖尿病域
空腹時値	<110 (6.1)	≥126 (7.0)
75g OGTT 2 時間値	<140 (7.8)	≥200 (11.1)
75g OGTT の判定	両者をみたまのものを正常型とする	いずれかをみたまのものを糖尿病型とする
	正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とする	

随時血糖値 ≥200mg/dL (≥11.1mmol/L) の場合も糖尿病型とみなす。

正常型であっても、1 時間値が 180mg/dL (10.0mmol/L) 以上の場合、180mg/dL 未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いため、境界型に準じた取り扱い (経過観察など) が必要である。

糖尿病の診断手順

臨床診断：

- 空腹時血糖値 ≥126mg/dL、75g OGTT 2 時間値 ≥200mg/dL、随時血糖値 ≥200mg/dL のいずれか (静脈血漿値) が、別の日に行った検査で 2 回以上確認できれば糖尿病と診断してよい*。これらの基準値を超えても、1 回の検査だけの場合には糖尿病型と呼ぶ。
- 糖尿病型を示し、かつ次のいずれかの条件が満たされた場合は、1 回だけの検査でも糖尿病と診断できる。
 - 糖尿病の典型的症状 (口渇、多飲、多尿、体重減少) の存在
 - HbA1c ≥6.5%**
 - 確実な糖尿病網膜症の存在
- 過去において上記の 1. ないし 2. が満たされたことがあり、それが病歴などで確認できれば、糖尿病と診断するか、その疑いを持って対応する。
- 以上の条件によって、糖尿病の判定が困難な場合には、患者を追跡し、時期をおいて再検査する。
- 糖尿病の診断に当たっては、糖尿病の有無のみならず、分類 (成因、代謝異常の程度)、合併症などについても把握するように努める。

* ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である。

1 回目と 2 回目の検査法は同じである必要はない。1 回目の判定が随時血糖値 ≥200mg/dL で行われた場合は、2 回目は他の方法によることが望ましい。1 回目の検査で空腹時血糖値が 126~139mg/dL の場合には、2 回目には OGTT を行うことを推奨する。

** 日本糖尿病学会グリコヘモグロビン標準化委員会の標準検体で補正した値

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3)用量反応探索試験」の項参照

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、本剤の投与は毎食直前（5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、食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており、食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

7.2 高齢者では、状況に応じて低用量（1回量5mg）から投与を開始することが望ましい。[9.8参照]

（解説）

7.1 投与時期を検討した臨床薬理試験の結果から、食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し、食事開始時の血糖が低下することが報告されており、低血糖症状の発現が懸念される。低血糖の誘発の可能性を考慮した場合には、本剤の投与時期は食事時間に近い方が好ましいと考え、「毎食直前（5分以内）」と設定した。

7.2 一般的に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性が考えられることから設定した。（「VIII. 6. (8)高齢者」の項参照）

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

（2013年9月 効能・効果「2型糖尿病」承認時の評価資料）

Phase	試験デザイン	対象	概要
臨床薬理試験	非盲検	健康成人男性15例	メトホルミンとの薬物相互作用試験
臨床薬理試験	非盲検	健康成人男性15例	シタグリプチンとの薬物相互作用試験
第III相試験	非盲検	2型糖尿病患者136例	ビグアナイド系薬剤併用療法又はDPP-4阻害剤併用療法 長期併用投与試験
第III相試験	二重盲検	2型糖尿病患者314例	単独療法 第III相二重盲検比較試験
第II/III相試験	二重盲検	2型糖尿病患者385例	α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法 第II/III相二重盲検比較試験
第II/III相試験	二重盲検	2型糖尿病患者381例	チアゾリジン系薬剤併用療法 第II/III相二重盲検比較試験
第III相試験	非盲検	2型糖尿病患者356例	単独療法 長期投与試験
第III相試験	二重盲検 →非盲検	2型糖尿病患者161例	α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法 長期併用投与試験（ボグリボース併用）
第III相試験	非盲検	2型糖尿病患者42例	α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法 長期併用投与試験（アカルボース又はボグリボース併用）
第III相試験	非盲検	2型糖尿病患者171例	チアゾリジン系薬剤併用療法 長期併用投与試験

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験²⁾

健康成人男性を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 1mg、2.5mg、5mg 又は 10mg（各 6 例）を空腹時単回経口投与したところ、2.5mg で頭痛及び気分不快が、10mg で頭重感が各 1 例にみられたがいずれも軽度であり、無処置のまま症状は消失した。その他特記すべき異常所見は認められず、忍容性は良好であった。

（単独療法承認時）

2) 反復投与試験³⁾

健康成人男性 6 例を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg を 1 日及び 7 日目には朝食摂取直前、2～6 日目は 1 日 3 回毎食直前に経口投与したところ、1 例に下痢、尿蛋白の陽性化、1 例に便潜血の陽性化がみられたがいずれも軽度であり、無処置のまま症状は消失した。その他特記すべき異常所見は認められず、忍容性は良好であった。

（単独療法承認時）

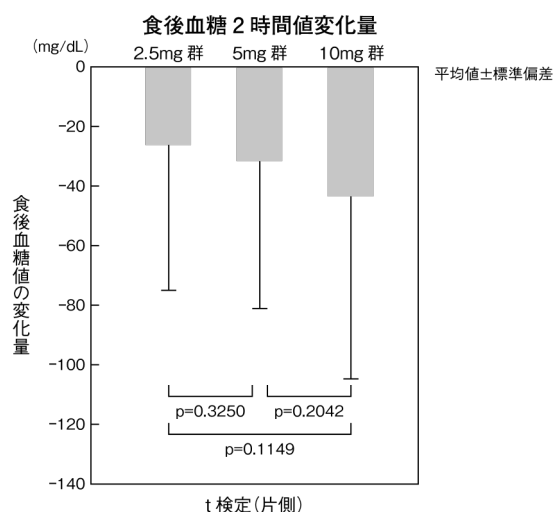
注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 臨床後期第 II 相試験－用量検討試験－⁴⁾

2 型糖尿病患者 110 例を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 2.5mg（投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値：7.80%）、5mg（同 7.46%）、10mg（同 7.47%）を無作為に割り付け、1 日 3 回毎食直前（5 分以内）に 12 週間経口投与した。その結果、食後血糖 2 時間値の変化量は 10mg 群で最大の低下を示し、HbA1c (JDS) と血中インスリン値の変化量には有意な用量反応性が認められた（回帰分析）。副作用（臨床症状）の発現割合は、2.5、5 および 10mg 群で、それぞれ 14.7、12.8 および 10.8%であった。副作用（臨床検査値）の発現割合は、2.5、5 および 10mg 群で、それぞれ 35.3、25.6 および 32.4%であった。

以上より、ミチグリニドカルシウム水和物の臨床推奨用量は「1 回 10mg ないしはそれ以上」と判断された。



（単独療法承認時）

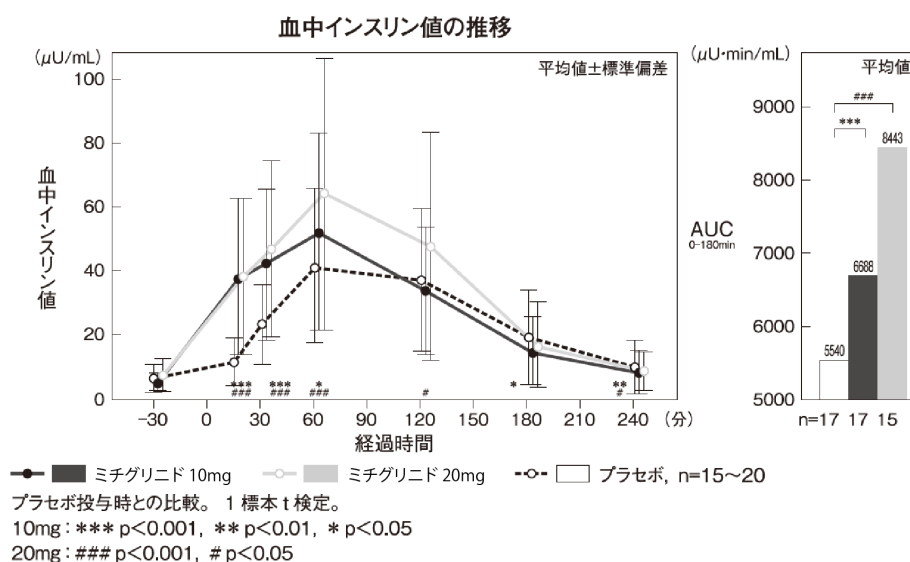
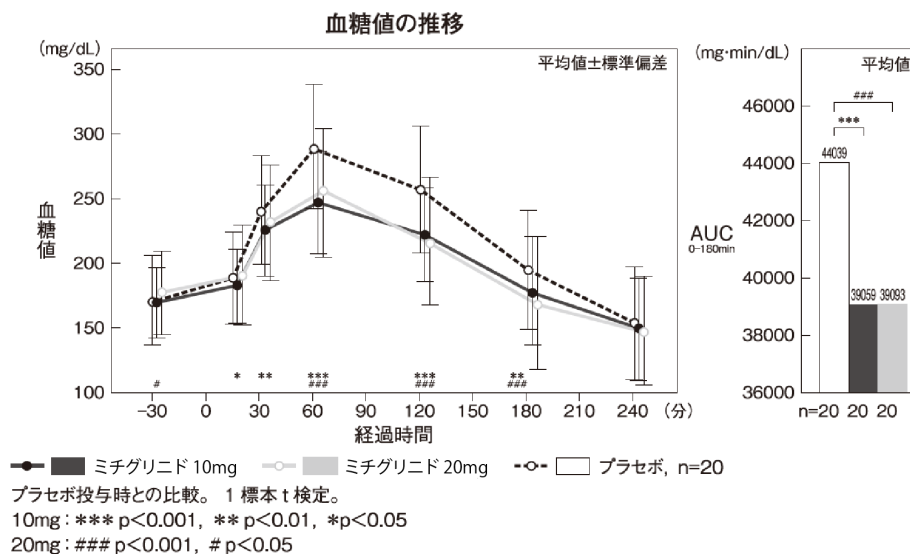
注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) クロスオーバー用量反応試験⁵⁾

2 型糖尿病患者（投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値：7.11%）を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 10、20mg 及びプラセボに無作為に割り付け、単回投与にて二重盲検クロスオーバー比較試験を行った。その結果、食後 30 分までの早期インスリン追加分泌及びそれによる食後高血糖の改善効果は 10mg でプラトーに達し、それ以上の用量では効果の持続時間が延長した（分散分析）。副作用は 20mg 群に 2 件（腹痛及び下痢）、プラセボ群に 1 件（筋

肉痛)認められたが、臨床上問題となるものではなかった。

以上より、食後血糖値を主要評価項目とした場合、本剤の臨床推奨用量は「1回10mg」が妥当と考えられたが、一部の症例では1回20mgも有用であると考えられた。



(単独療法承認時)

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

3) 並行群間比較用量反応試験⁶⁾

2型糖尿病患者190例を対象に、プラセボ(投与開始時のHbA1c(JDS)平均値:7.79%)及びミチグリニドカルシウム水和物5mg(同7.97%)、10mg(同8.03%)、20mg(同7.89%)を無作為に割り付け、1日3回毎食直前(5分以内)に12週間投与した。その結果、HbA1c(JDS)変化量は、いずれの投与群においてもプラセボ群と比較して有意な低下がみられ(Shirley-Williamsの多重比較法)、10mg投与群以上でほぼ同等であった。またHbA1c(JDS)が投与前と比較し0.5%以上低下したHbA1c(JDS)改善群は、10mg以上でプラセボ群と比較して有意に高かった(Shirley-Williamsの多重比較法)。副作用(臨床症状)の発現割合は、プラセボ群、5、10および20mg群で、それぞれ21.7、20.0、15.2および22.9%であった。副作用(臨床検査値)の発現割合は、プラセボ群、5、10および20mg群で、それぞれ32.6、26.7、23.9および37.5%であった。

以上より、ミチグリニドカルシウム水和物の臨床推奨用量としては、「1回10mg 1日3回」が妥当と判断された。また効果不十分な症例では20mgに増量、又は症状に応じて1回5mgの用量を選択することも可能と推察された。

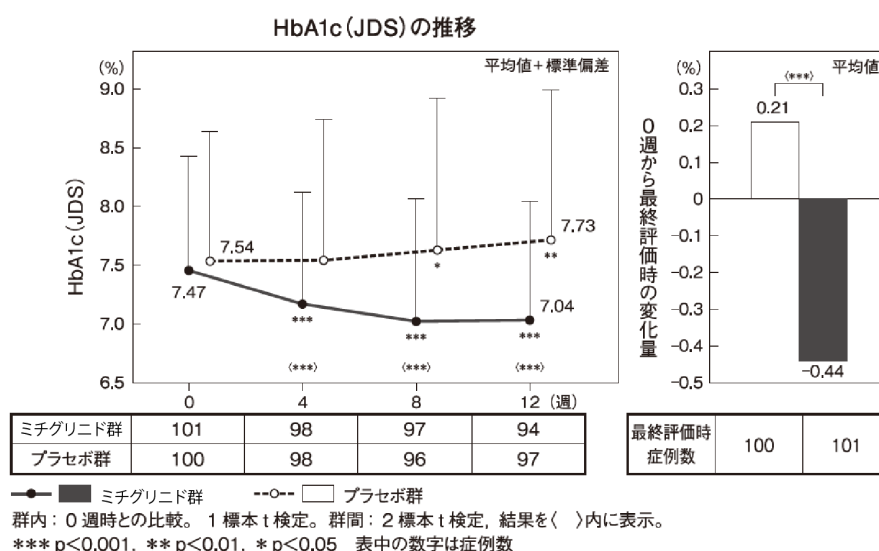
注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

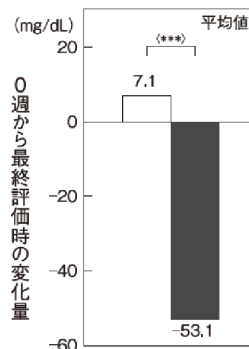
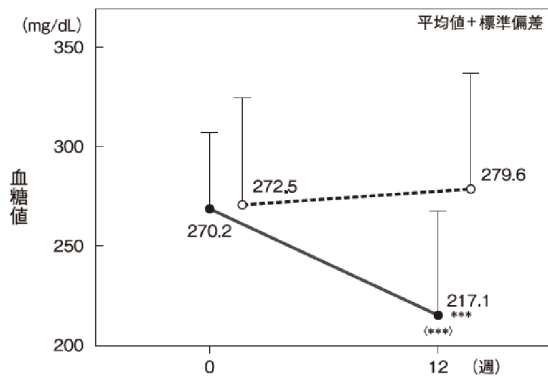
1) 有効性検証試験

① 単独療法 第 III 相二重盲検比較試験⁷⁾

食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない 314 例の 2 型糖尿病患者を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前 12 週間経口投与した。ミチグリニドカルシウム水和物群の患者背景は、糖尿病薬物治療歴なしの症例 79.4%、投与開始時の HbA1c (JDS) (平均値±標準偏差) 7.47±0.96%であった。主要評価項目である最終評価時の HbA1c (JDS) の変化量は、プラセボ群+0.21±0.66%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では-0.44±0.75%であり、有意な差が認められた (p<0.001, t 検定)。ミチグリニドカルシウム水和物群はプラセボ群と比較して、最終評価時の食後血糖 1 時間値、2 時間値、空腹時血糖値及び GA 値を有意に改善した。副作用 (臨床症状) の発現割合は、プラセボ群の 22.5% (23/102 例) に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では 23.5% (24/102 例) であった。副作用 (臨床検査値) の発現割合は、プラセボ群の 14.9% (15/101 例) に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では 25.7% (26/101 例) であった。低血糖症状の発現割合は、プラセボ群の 2.9% (3/102 例) に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では 2.0% (2/102 例) であった。



食後血糖 1 時間値の推移



ミチグリニド群	92	92
プラセボ群	96	96

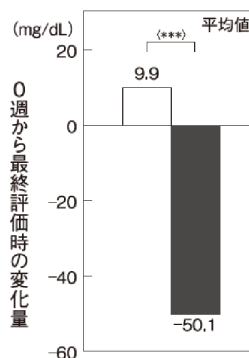
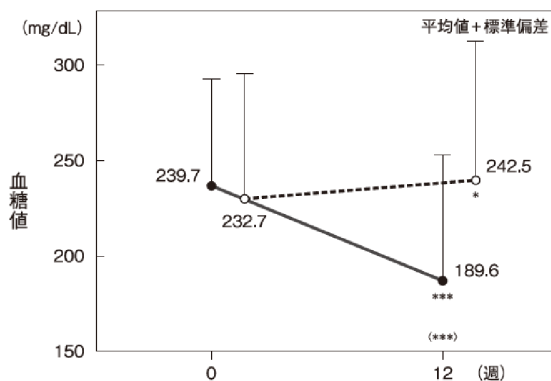
最終評価時 症例数	96	92
--------------	----	----

●—■ ミチグリニド群 --○-- □ プラセボ群

群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定，結果を()内に表示。

*** p<0.001 表中の数字は症例数

食後血糖 2 時間値の推移



ミチグリニド群	92	92
プラセボ群	96	96

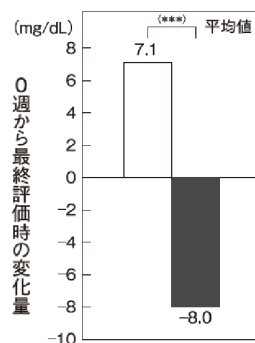
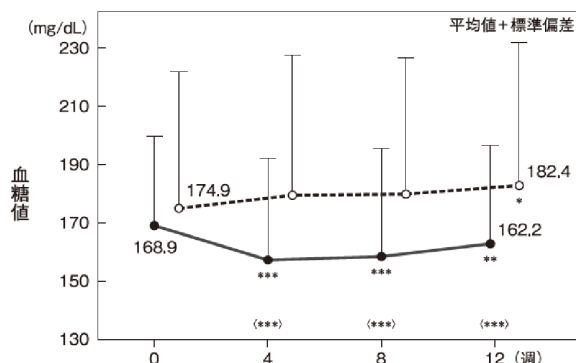
最終評価時 症例数	96	92
--------------	----	----

●—■ ミチグリニド群 --○-- □ プラセボ群

群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定，結果を()内に表示。

*** p<0.001, * p<0.05 表中の数字は症例数

空腹時血糖値の推移



ミチグリニド群	100	97	95	93
プラセボ群	99	94	94	96

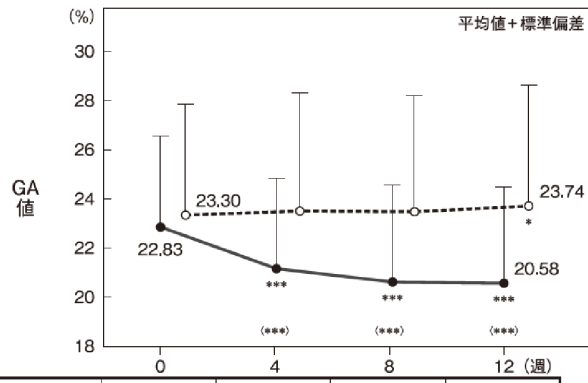
最終評価時 症例数	99	100
--------------	----	-----

●—■ ミチグリニド群 --○-- □ プラセボ群

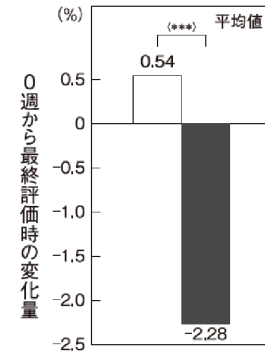
群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定，結果を()内に表示。

*** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05 表中の数字は症例数

GA 値の推移



ミチグリニド群	101	98	97	94
プラセボ群	100	98	96	97



最終評価時 症例数	100	101
--------------	-----	-----

●—■ ミチグリニド群 -○-○- プラセボ群

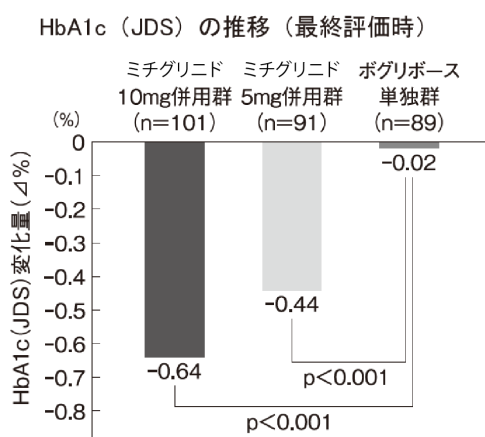
群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定，結果を()内に表示。

*** p<0.001, * p<0.05 表中の数字は症例数

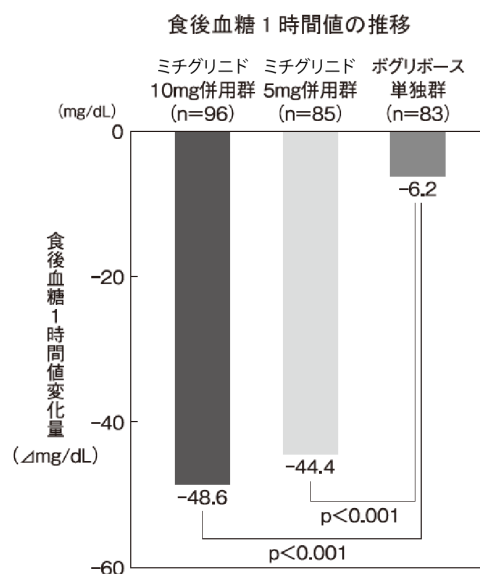
(単独療法承認時)

② α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法 第II/III相二重盲検比較試験⁸⁾

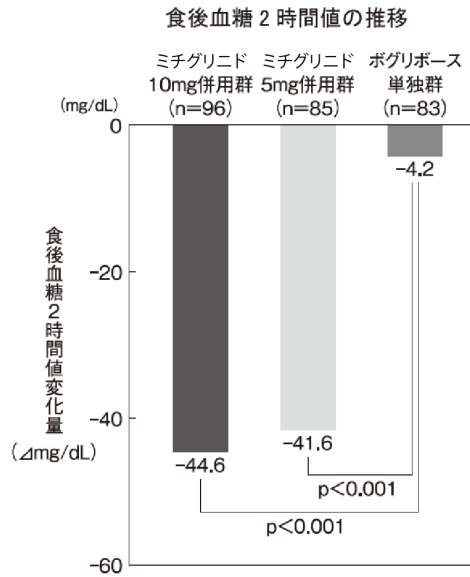
食事療法に加えてボグリボース（1回0.2mg）単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない385例の2型糖尿病患者（併用投与開始時のHbA1c(JDS)（平均値±標準偏差）7.10±0.47%）を対象に、ボグリボース0.2mgにミチグリニドカルシウム水和物1回5mg又は10mgを上乗せして1日3回毎食直前12週間経口投与した。主要評価項目である最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、ボグリボース単独群-0.02±0.36%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で-0.64±0.46%、5mg併用群で-0.44±0.43%と共に有意に低下した（いずれも $p<0.001$ 、分散分析）。ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群及び5mg併用群は最終評価時の食後血糖1時間値、2時間値及びHbA1c(JDS)目標（6.5%）達成率をボグリボース単独群に比較し有意に改善した。ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群は最終評価時の空腹時血糖値をボグリボース単独群に比較し有意に改善した。副作用（臨床症状）の発現割合は、ボグリボース単独群の14.6%（13/89例）に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で22.5%（23/102例）、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で13.2%（12/91例）であった。副作用（臨床検査値）の発現割合は、ボグリボース単独群の13.5%（12/89例）に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で15.8%（16/101例）、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で8.8%（8/91例）であった。低血糖症状の発現割合は、ボグリボース単独群の1.1%（1/89例）に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で6.9%（7/102例）、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で3.3%（3/91例）であった。



対比を用いた分散分析

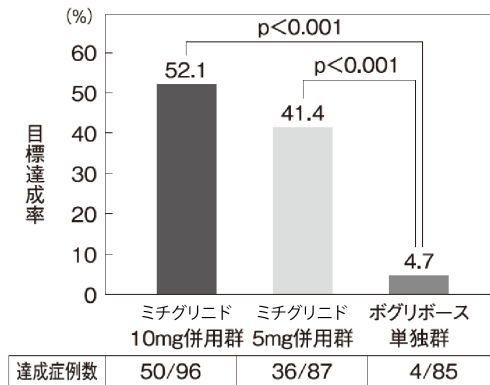


対比を用いた分散分析



対比を用いた分散分析

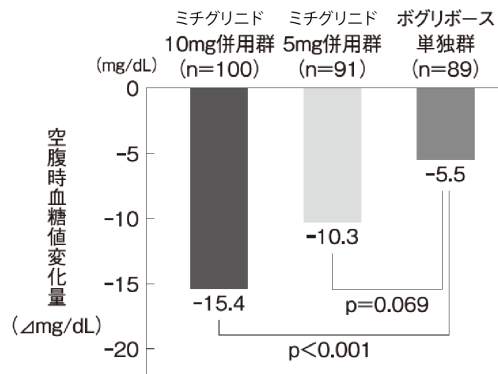
HbA1c (JDS) 目標達成率 (6.5%未満)



達成症例数	50/96	36/87	4/85
-------	-------	-------	------

χ^2 検定

空腹時血糖値の推移



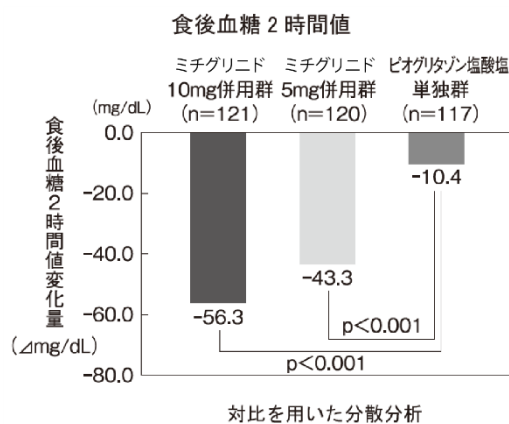
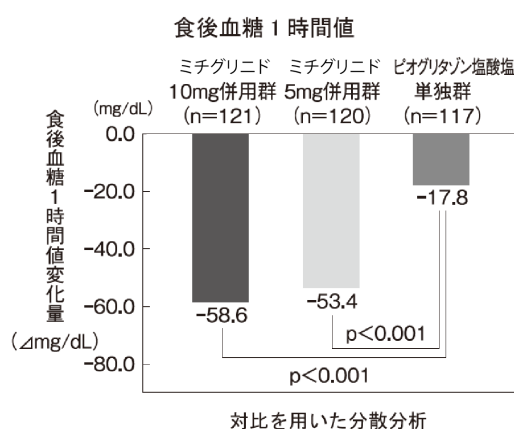
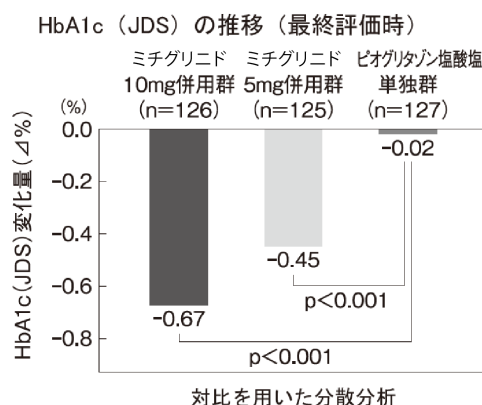
対比を用いた分散分析

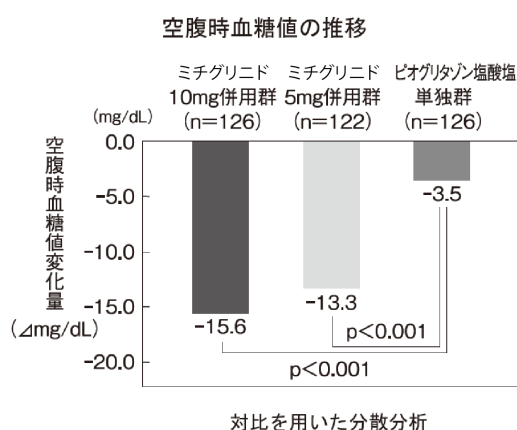
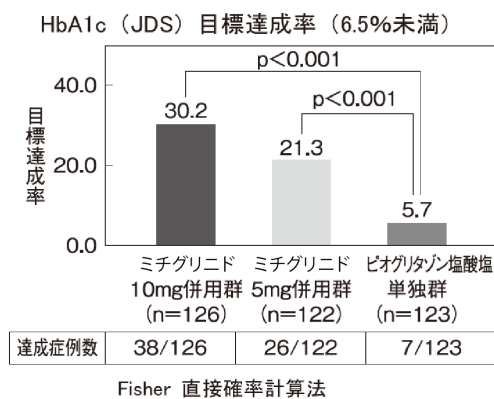
(α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時)

③ チアゾリジン系薬剤併用療法 第 II/III 相二重盲検比較試験⁹⁾

食事療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩単独療法のみで十分な血糖コントロールが得られていない 381 例の 2 型糖尿病患者 (併用投与開始時の HbA1c (JDS) (平均値 ± 標準偏差) 7.51 ± 0.69%) を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩 15mg 又は 30mg にミチグリニドカルシウム水和物 1 回 5mg、10mg 又はプラセボを上乗せして 1 日 3 回毎食直前 16

週間経口投与した。主要評価項目である最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群 $-0.02 \pm 0.60\%$ に対し、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で $-0.67 \pm 0.59\%$ 、5mg 併用群で $-0.45 \pm 0.77\%$ と共に有意に低下した (いずれも $p < 0.001$ 、分散分析)。ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群及び5mg 併用群は最終評価時の食後血糖 1 時間値、2 時間値、HbA1c(JDS) 目標 (6.5%) 達成率及び空腹時血糖値をピオグリタゾン塩酸塩単独群に比較し有意に改善した。副作用 (臨床症状) の発現割合は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群の 15.7% (20/127 例) に対し、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で 18.1% (23/127 例)、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で 15.0% (19/127 例) であった。副作用 (臨床検査値) の発現割合は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群の 11.8% (15/127 例) に対し、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で 16.7% (21/126 例)、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で 16.0% (20/125 例) であった。低血糖症状の発現割合は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群の 2.4% (3/127 例) に対し、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で 3.9% (5/127 例)、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で 2.4% (3/127 例) であった。





(チアゾリジン系薬剤併用療法承認時)

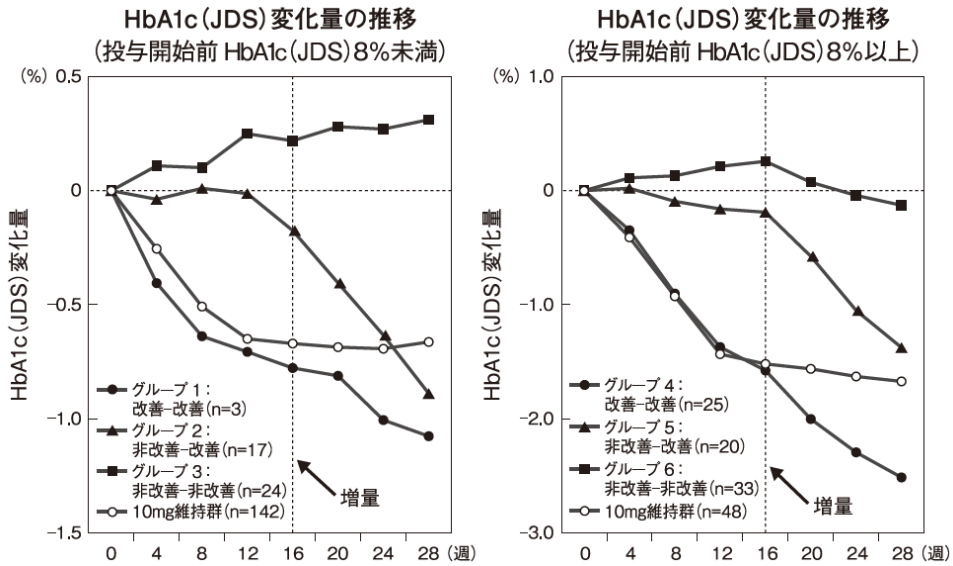
注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) 安全性試験

① 単独療法 長期投与試験¹⁰⁾

2型糖尿病患者 351例 (投与開始時のHbA1c (JDS) 平均値：8.02%) を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物1回10mgを1日3回毎食直前 (5分以内) に28週間経口投与し、以降も継続可能な症例は52週間投与した。その結果、ミチグリニドカルシウム水和物は投与4週後以降のいずれの時点においても、投与前に比べHbA1c (JDS) 及び空腹時血糖値を有意に低下させた。最終評価時のHbA1c (JDS) 変化量 (平均値±標準偏差) は、 $-0.48 \pm 0.97\%$ であった。また副作用 (臨床症状)、副作用 (臨床検査値) 及び低血糖症状の発現割合は、それぞれ27.5% (98/356例)、22.0% (78/354例) 及び9.8% (35/356例) であったが、そのほとんどが軽度であった。長期投与に伴う遅発性の特異な副作用はみられなかった。

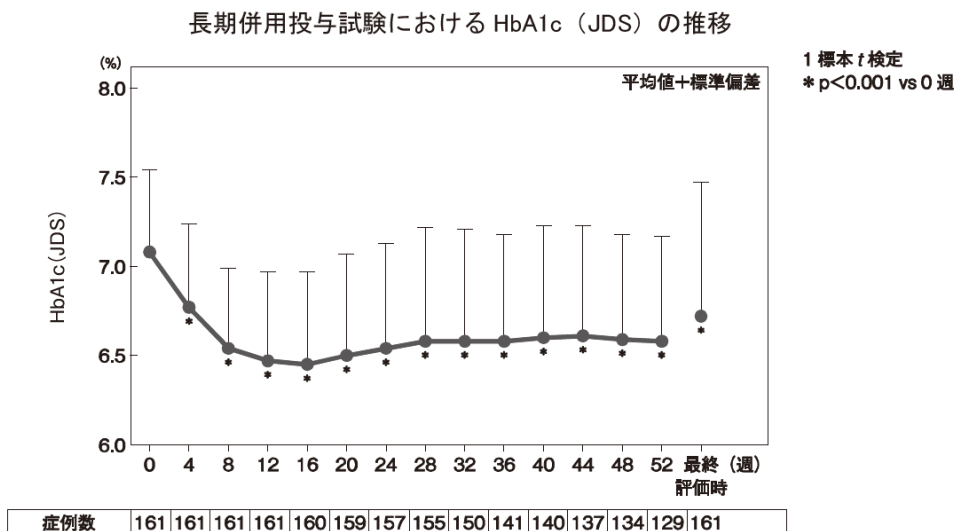
また、ミチグリニドカルシウム水和物を1回10mgで12週間治療しても効果不十分と判断された患者 (投与前HbA1c (JDS) が7%を超える症例では7%以下、6.5%を超え7%以下の症例では6.5%以下を治療目標の目安とした) に対し、16週目から20mgに増量した。20mg増量例について、投与前のHbA1c (JDS) が8%未満と8%以上に分け、8%未満の層については0.5%以上の低下を、8%以上の層については1.0%以上の低下を改善と定義し、増量前の投与16週時点での「改善」又は「非改善」、次に投与28週 (増量12週) 時点での「改善」又は「非改善」により、「改善-改善」、「非改善-改善」、「非改善-非改善」の3つのグループに分類した。その結果、「改善-改善」例は28例 (投与前のHbA1c (JDS) が8%未満の層において3例、8%以上の層において25例)、「非改善-改善」は37例 (同17例、20例)、「非改善-非改善」は57例 (同24例、33例) であった。



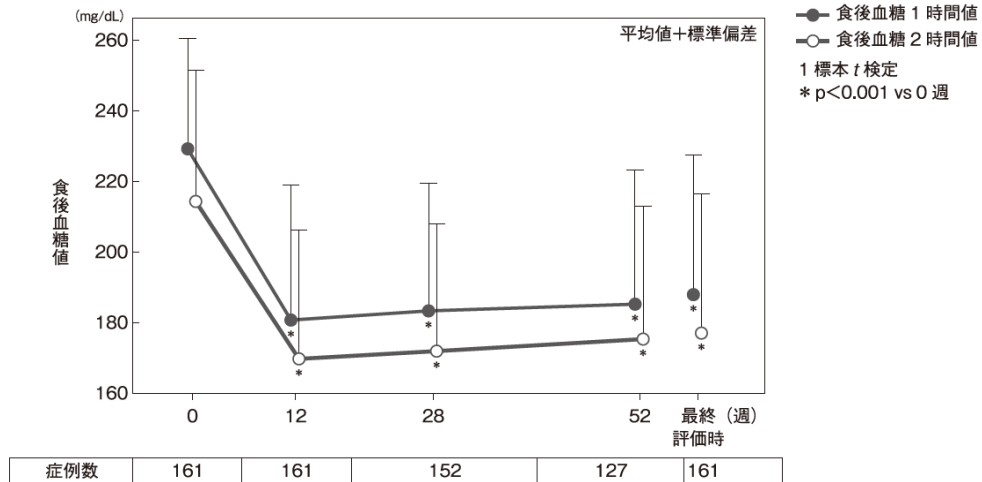
(単独療法承認時)

② α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法 長期併用投与試験 (ボグリボース併用)¹¹⁾

2型糖尿病患者 161 例 (投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値 : 7.13%) を対象にボグリボース 1 回 0.2mg 及びミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg 又は 5mg を 1 日 3 回毎食直前に 52 週間併用投与した。その結果、本剤投与前に比べ HbA1c (JDS)、食後 1 時間及び 2 時間値について、いずれの時点においても有意に低下し、長期にわたり安定した血糖コントロールが持続した。最終評価時の HbA1c (JDS) 変化量 (平均値±標準偏差) は、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で $-0.48 \pm 0.62\%$ 、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で $-0.20 \pm 0.62\%$ であった。副作用 (臨床症状) の発現割合は、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で 30.7% (27/88 例)、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で 24.7% (18/73 例) であった。副作用 (臨床検査値) の発現割合は、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で 21.6% (19/88 例)、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で 13.7% (10/73 例) であった。低血糖症状の発現割合は、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で 10.2% (9/88 例)、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で 2.7% (2/73 例) であった。



長期併用投与試験における食後血糖値の推移



(α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時)

③ α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法 長期併用投与試験 (アカルボース又はボグリボース併用)¹²⁾

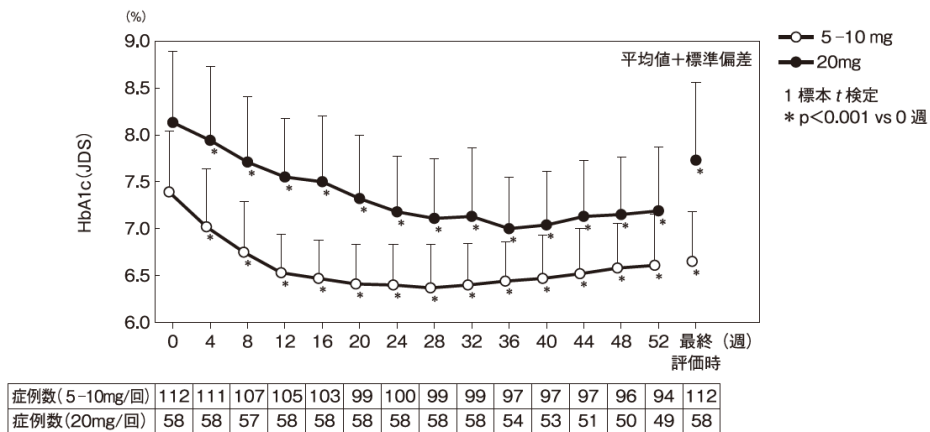
食事療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース又はボグリボース) の単独療法により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者42例 (投与開始時のHbA1c (JDS) 平均値7.15%) を対象に α -グルコシダーゼ阻害剤に加えミチグリニドカルシウム水和物1回10mgを1日3回毎食直前に28週間、経口投与した (1回5mg減量例3例、1回20mg増量例14例)。その結果、 α -グルコシダーゼ阻害剤の種類に関らずより厳格な血糖コントロールが可能であり、忍容性は良好であった。

(α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時)

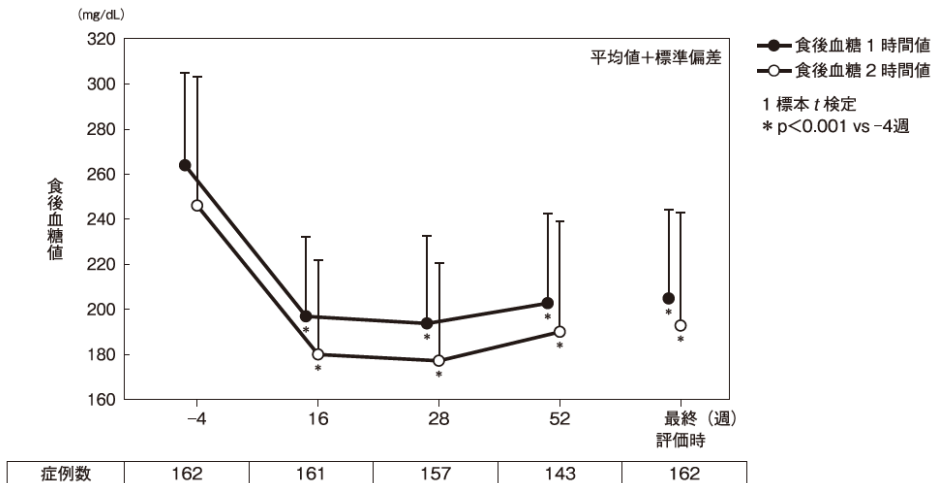
④ チアゾリジン系薬剤併用療法 長期併用投与試験¹³⁾

2型糖尿病患者171例 (投与開始時のHbA1c (JDS) 平均値:7.64%) を対象にピオグリタゾン塩酸塩 (15又は30mgを1日1回、朝食前又は朝食後投与) 及びミチグリニドカルシウム水和物1回10mgを1日3回毎食直前に52週間併用投与した。その結果、本剤併用投与前に比べHbA1c (JDS)、食後1時間及び2時間値について、いずれの時点においても有意に低下し、長期にわたり安定した血糖コントロールが持続した。最終評価時のHbA1c (JDS) 変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は $-0.76 \pm 0.75\%$ であった。副作用 (臨床症状)、副作用 (臨床検査値) 及び低血糖症状の発現割合は、それぞれ41.5% (71/171例)、33.9% (58/171例) 及び12.3% (21/171例) であった。なお、ミチグリニドカルシウム水和物を1回10mgで12週間治療しても効果不十分と判断された患者 (投与開始時 (0週) のHbA1c (JDS) が7.0%以上の患者では7.0%未満、投与開始時のHbA1c (JDS) が7.0%未満の患者は6.5%未満を達成できない場合) は、医師の判断により1回20mgへ適宜増量した (20mg/回:60例、10mg/回:103例、5mg/回:8例)。1回20mg増量した症例では、増量後、さらなる改善効果が認められた。

長期併用投与試験におけるHbA1c (JDS) の推移



長期併用投与試験における食後血糖値の推移
(20mg 増量例含む)

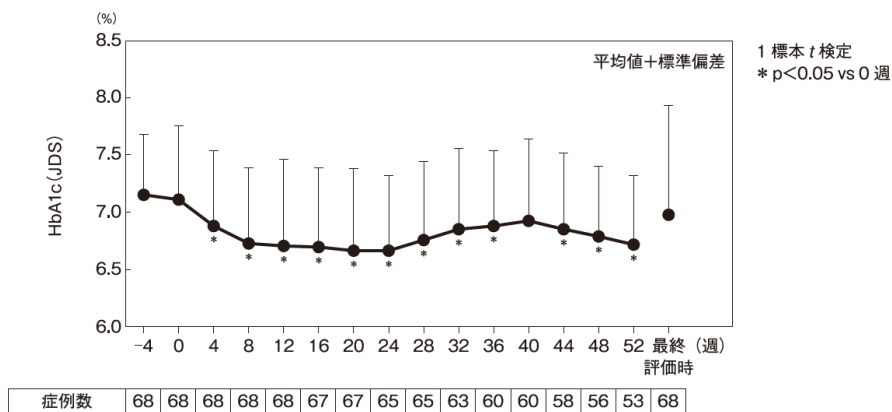


(チアゾリジン系薬剤併用療法承認時)

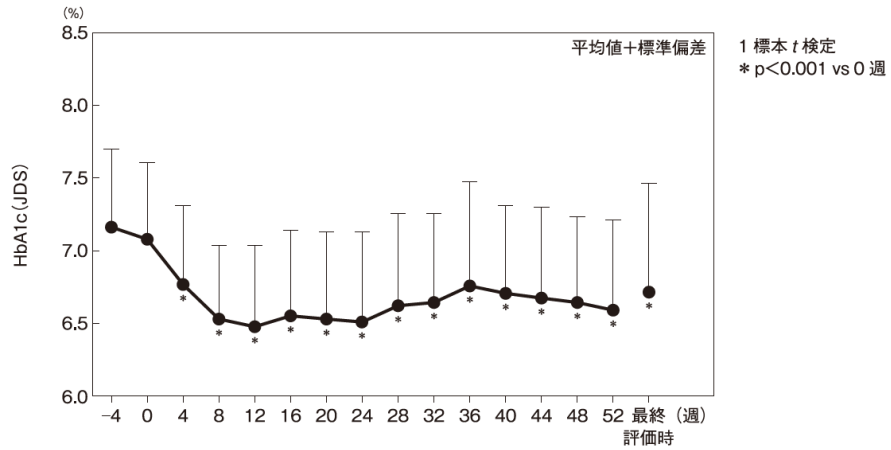
⑤ ビグアナイド系薬剤併用療法又は DPP-4 阻害剤併用療法 長期併用投与試験¹⁴⁾

食事療法に加えて、ビグアナイド系薬剤単独又は DPP-4 阻害剤単独による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 135 例の 2 型糖尿病患者（ビグアナイド系薬剤併用群：68 例（併用投与開始時の HbA1c (JDS)（平均値±標準偏差）：7.11±0.64%）、DPP-4 阻害剤併用群：67 例（併用投与開始時の HbA1c (JDS)：7.08±0.53%））を対象に、ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤とミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg、1 日 3 回から経口投与を開始し、52 週間併用投与した。投与 28 週及び投与 52 週の HbA1c (JDS) の変化量は、ビグアナイド系薬剤併用群でそれぞれ-0.33±0.59%及び-0.28±0.61%、DPP-4 阻害剤併用群でそれぞれ-0.46±0.53%及び-0.44±0.67%であり、いずれの併用群においても安定した HbA1c (JDS) の改善が確認された。副作用の発現割合は、ビグアナイド系薬剤併用群及び DPP-4 阻害剤併用群でそれぞれ 5.8% (4/69 例) 及び 6.0% (4/67 例) であった。低血糖症状の発現割合は、ビグアナイド系薬剤併用群及び DPP-4 阻害剤併用群でそれぞれ 2.9% (2/69 例) 及び 3.0% (2/67 例) であった。長期間投与しても安全性のリスクを増大させることなく血糖指標の改善が得られ、厳格な血糖コントロールが持続可能であったことから、本併用療法は臨床的に有用な治療法であることが確認された。

ビグアナイド系薬剤との併用投与時における HbA1c (JDS) の推移

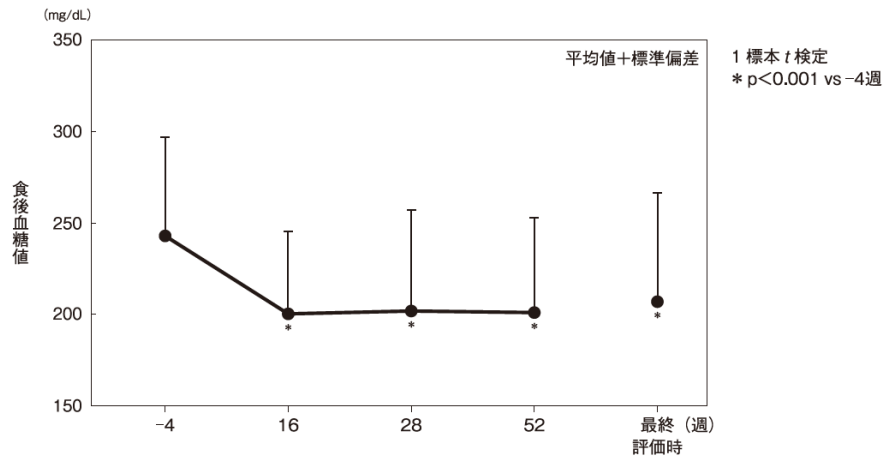


DPP-4 阻害剤との併用投与時における HbA1c (JDS) の推移



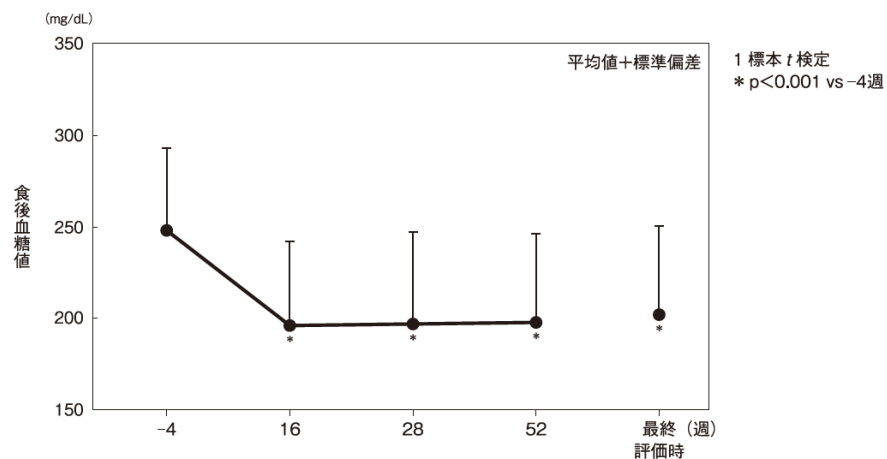
症例数	67	67	67	66	66	65	65	64	64	63	63	61	60	59	58	67
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

ビッグアナイド系薬剤との併用投与時における食後血糖値 (2 時間値) の推移



症例数	68	67	65	53	68
-----	----	----	----	----	----

DPP-4 阻害剤との併用投与時における食後血糖値 (2 時間値) の推移



症例数	67	65	64	58	67
-----	----	----	----	----	----

(2 型糖尿病承認時)

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

（安全性）

安全性解析対象 5,467 例の副作用発現率は 5.5% (300/5,467 例) であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「代謝および栄養障害」2.3% (127 例)、「臨床検査」1.0% (54 例)、「胃腸障害」0.9% (48 例)、「皮膚および皮下組織障害」0.4% (22 例)、「肝胆道系障害」0.4% (21 例)、「神経系障害」0.3% (15 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.3% (14 例) であった。

（有効性）

有効性解析対象 4,063 例のうち、本剤投与前後の HbA1c (JDS 値) が測定された 3,981 例について、投与開始時と投与終了時の HbA1c の差が 0.5% 以上低下した症例を改善例と定義した場合の HbA1c 改善率は 51.5% (2,050/3,981 例) であった。また、HbA1c、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の推移は、いずれも投与 12 週後に投与開始時と比較して有意に低下し、その後ほぼ一定となった。

② 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

（安全性）

安全性解析対象 674 例の副作用発現率は 6.4% (43/674 例) であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「代謝および栄養障害」3.1% (21 例)、「胃腸障害」0.7% (5 例)、「肝胆道系障害」0.7% (5 例) であった。

（有効性）

有効性解析対象 511 例のうち、本剤投与前後の HbA1c が測定された 502 例について、HbA1c 改善率は 53.6% (269/502 例) であった。また、HbA1c、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の推移は、いずれも投与 3 ヶ月後において投与開始時と比較して有意に低下した後、ほぼ一定となった（投与 3 ヶ月後の HbA1c は -0.64 ± 1.25 (変化量±標準偏差)）。

③ 特定使用成績調査（ α -グルコシダーゼ阻害剤併用に関する調査）

（安全性）

安全性解析対象 972 例の副作用発現率は 4.6% (45/972 例) であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「代謝および栄養障害」2.8% (27 例) であった。

（有効性）

有効性解析対象 879 例の HbA1c 改善率は、53.4% (469/879 例) であった。本調査における HbA1c、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の推移は、いずれも投与 3 ヶ月後において投与開始時と比較して有意に低下した後、ほぼ一定となった（投与 3 ヶ月後の HbA1c は $-0.62 \pm 1.09\%$ (変化量±標準偏差、以下同様)、空腹時血糖値は -24.3 ± 50.7 mg/dL、食後 2 時間血糖値は -28.0 ± 61.1 mg/dL)。

④ 特定使用成績調査（チアゾリジン系薬剤併用調査）

（安全性）

安全性解析対象 1,071 例の副作用発現率は 4.6% (49/1,071 例) であった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「代謝および栄養障害」2.1% (22 例)、「臨床検査」1.0% (11 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.9% (10 例) であった。

（有効性）

有効性解析対象 937 例のうち、本剤投与前後の HbA1c が測定された 928 例の HbA1c 改善率は 55.3% (513/928 例) であった。また、HbA1c、空腹時血糖値及び食後 2 時間血糖値の推移は、いずれも投与 3 ヶ月後において投与開始時と比較して有意に低下した後、ほぼ一定となった（投与 3 ヶ月後の HbA1c は $-0.57 \pm 0.91\%$ (変化量±標準偏差、以下同様)、空腹時血糖値 -16.3 ± 46.3 mg/dL、食後 2 時間血糖値 -33.5 ± 71.5 mg/dL)。

⑤ 製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用療法）¹⁵⁾

食事療法に加えて、持効型インスリン製剤単独療法又は持効型インスリン製剤と経口血糖降下薬 1 剤（ビグアナイ

ド系薬剤、DPP-4 阻害薬又は α -グルコシダーゼ阻害薬：配合薬は除く）の併用療法により十分な血糖コントロールが得られていない 178 例の 2 型糖尿病患者（併用投与開始時の HbA1c (NGSP)（平均値±標準偏差） $8.50 \pm 0.75\%$ 、インスリン製剤の 1 日投与量 4 単位以上 40 単位以下）を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前 16 週間経口投与した。最終評価時の HbA1c (NGSP) の変化量は、プラセボ群 $+0.05 \pm 1.04\%$ に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群で $-0.61 \pm 0.87\%$ と有意な低下が認められた ($p < 0.001$, t 検定)。副作用の発現割合は、プラセボ群の 6.7% (4/60 例) に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では 11.0% (13/118 例) であった。低血糖症状の発現割合は、プラセボ群の 3.3% (2/60 例) に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では 9.3% (11/118 例) であった。

また、16 週間の投与が完了した後、175 例の患者を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物を 52 週まで長期継続投与した。継続投与期最終評価時の HbA1c (NGSP) 変化量は、16 週までの投与薬剤がプラセボの群では $-0.70 \pm 0.87\%$ 、ミチグリニドカルシウム水和物の群では $-0.42 \pm 0.95\%$ であった。52 週までの投与期間中、ミチグリニドカルシウム水和物投与時の副作用（全体）及び低血糖症状の発現割合は、17.7% (31/175 例) 及び 14.3% (25/175 例) であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

ナテグリニド（一般名）、レパグリニド（一般名）

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

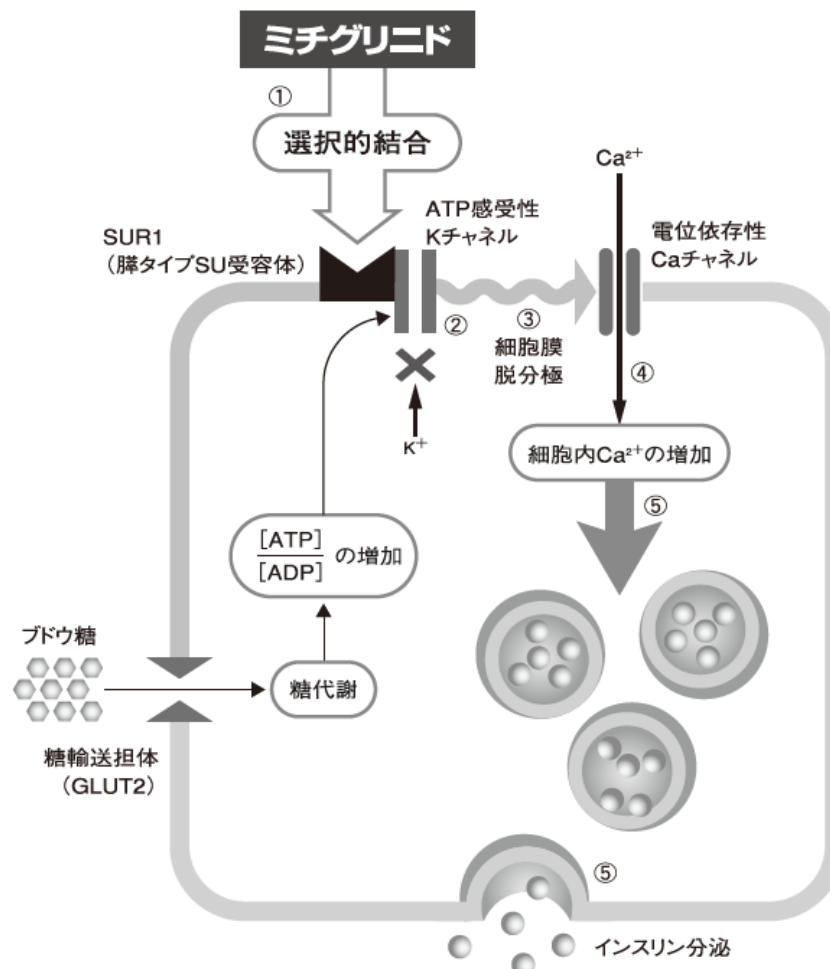
(1) 作用部位・作用機序

ミチグリニドカルシウム水和物は、膵β細胞のスルホニル尿素受容体への結合を介して、ATP感受性K⁺チャンネル（K_{ATP}チャンネル）電流を阻害することにより、インスリンの分泌を促進する（*in vitro*）。

下記の作用機序が考えられる。

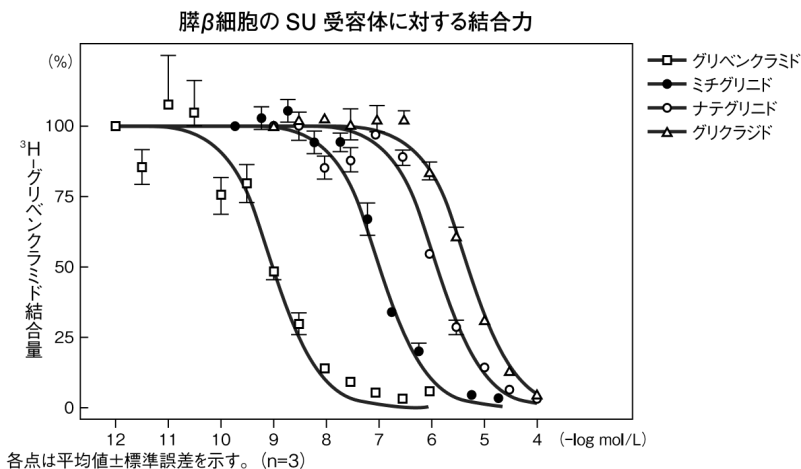
- ① ミチグリニドは、膵β細胞のATP感受性K⁺チャンネル（K_{ATP}チャンネル）を構成するスルホニル尿素受容体（SUR1）に選択的に結合する。
- ② ミチグリニドとSUR1との結合によりK_{ATP}チャンネルが閉鎖される。
- ③ K_{ATP}チャンネルの閉鎖により細胞膜が脱分極を起こす。
- ④ 細胞膜の脱分極により電位依存性Ca²⁺チャンネルが開閉し、細胞内にCa²⁺が流入する。
- ⑤ 細胞内のCa²⁺濃度が上昇してインスリン分泌顆粒を刺激し、インスリンが分泌される。

膵β細胞からのインスリン分泌機構とミチグリニドの作用機序¹⁶⁾⁻¹⁸⁾



1) 膵β細胞のスルホニル尿素受容体 (SU 受容体) に対する結合力 (*in vitro*)¹⁷⁾

ハムスター膵β細胞由来の HIT-T15 細胞の膜分画を用いて、SU 薬である ³H-グリベンクラミドを放射性リガンドとした置換試験で検討したところ、ミチグリニドは膵β細胞の SU 受容体に結合することが認められた。



2) SU 受容体サブタイプに対する作用選択性 (*in vitro*)¹⁹⁾

アフリカツメガエル卵母細胞上に、ラット又はマウスの SU 受容体の各サブタイプ (膵β細胞タイプ: SUR1、心筋タイプ: SUR2A、血管平滑筋タイプ: SUR2B) をマウスの内向き整流性 K⁺イオンチャネル (Kir6.2) と共発現させ K_{ATP} チャネルを形成した。K_{ATP} チャネル由来の電流をインサイド・アウトパッチクランプ法により測定し、ミチグリニドの SU 受容体サブタイプに対する作用選択性を検討した。

ミチグリニドの K_{ATP} チャネルに対する IC₅₀ (mol/L) を各サブタイプ別にみると、膵β細胞タイプが 3.8×10⁻⁹、心筋タイプが 3.2×10⁻⁶、血管平滑筋タイプが 4.6×10⁻⁶であり、ミチグリニドは膵臓の SU 受容体に約 1000 倍の高い選択性を持って作用した。

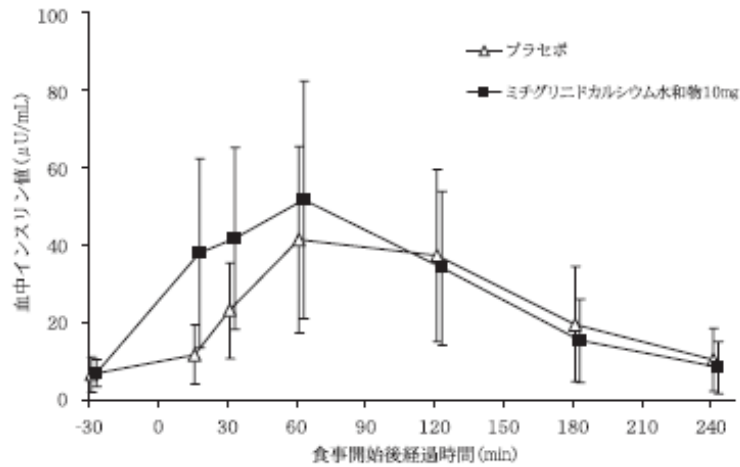
K _{ATP} チャネル	主な発現組織	ミチグリニド IC ₅₀ (mol/L)
SUR1/Kir6.2	膵β細胞	3.8×10 ⁻⁹
SUR2A/Kir6.2	心筋	3.2×10 ⁻⁶
SUR2B/Kir6.2	血管平滑筋	4.6×10 ⁻⁶

平均値 (n=5)

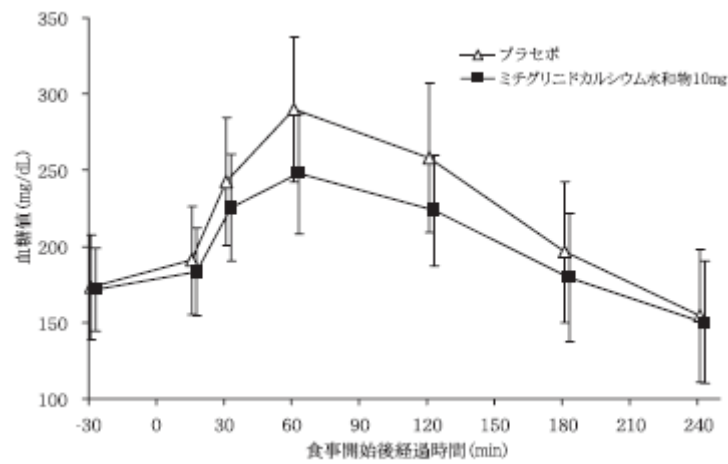
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血糖上昇抑制作用

- ① 2 型糖尿病患者 20 名において、二重盲検クロスオーバー法を用いて、単回投与試験を行った。ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 投与により食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖上昇が抑制された⁵⁾。



2型糖尿病患者における血中インスリン値 (平均値±標準偏差)



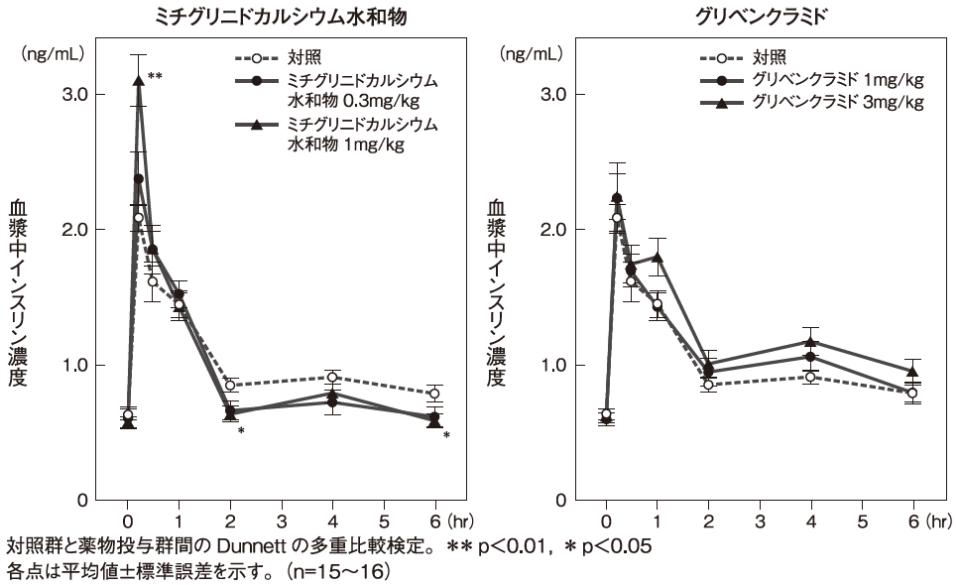
2型糖尿病患者における血糖値 (平均値±標準偏差)

② ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットにミチグリニドカルシウム水和物を経口投与すると、速効性のインスリン分泌促進作用により、液体飼料経口負荷後の血糖上昇が抑制され、負荷後の血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積値は低下した (*in vivo*)^{20), 21)}。

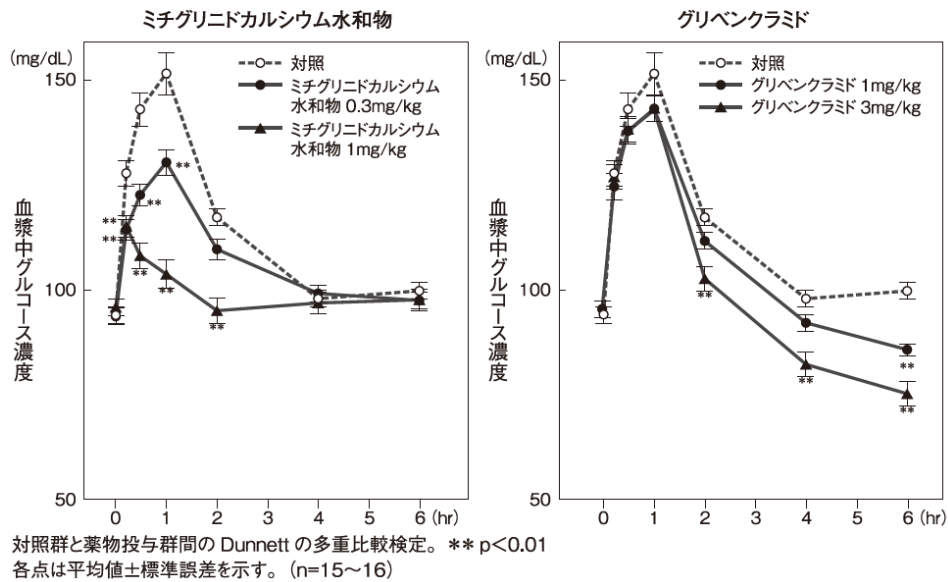
2) 正常ラットにおける作用の検討 (単回投与)²²⁾

正常ラットに2.5g/kgの経口スクロース負荷試験 (OSTT) を行い、ミチグリニドカルシウム水和物を単回経口投与 (0.3mg/kg 又は 1mg/kg) すると、そのインスリン分泌促進作用は投与15分後から速やかに発現し、速やかに消失した。また、血漿中グルコース濃度は、ミチグリニドカルシウム水和物の投与2時間後まで低下した。

単回投与時の血漿中インスリン濃度の推移

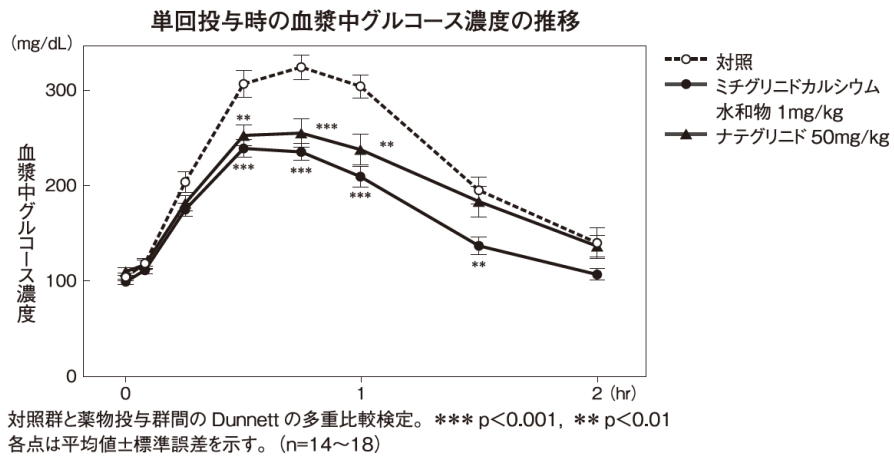
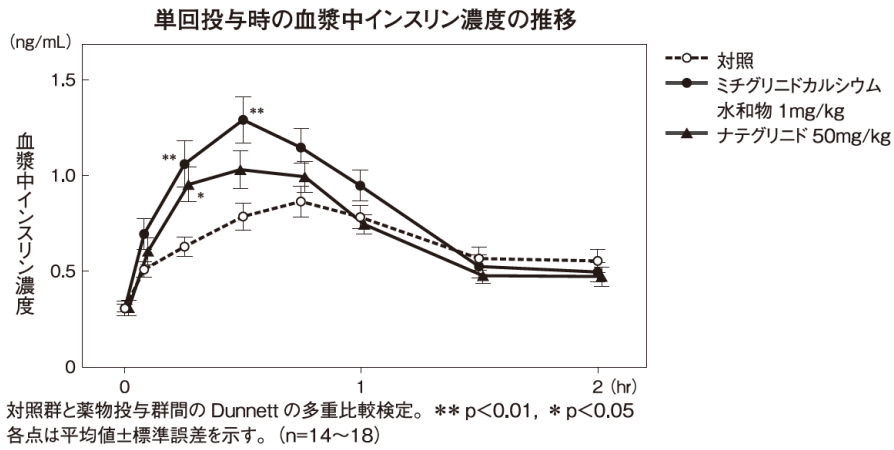


単回投与時の血漿中グルコース濃度の推移



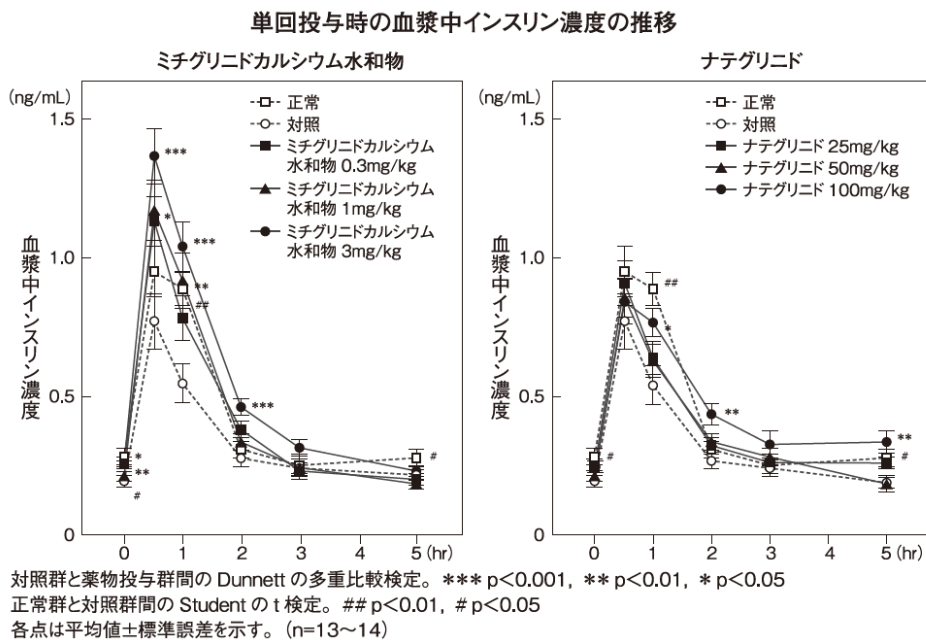
3) 病態モデルラットにおける作用の検討 (単回投与) ²¹⁾

ニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発 2 型糖尿病ラット (NA-STZ ラット) に 2.5g/kg の OSTT を行い、ミチグリニドカルシウム水和物を単回経口投与 (1mg/kg) すると、インスリン分泌は急峻な立ち上がりで高いピーク値を示した後、速やかに低下し、1 時間半後にはコントロールレベルに復した。また、血漿中グルコース濃度は、糖負荷後 1 時間値及び 1.5 時間値とも、低下 (改善) した。

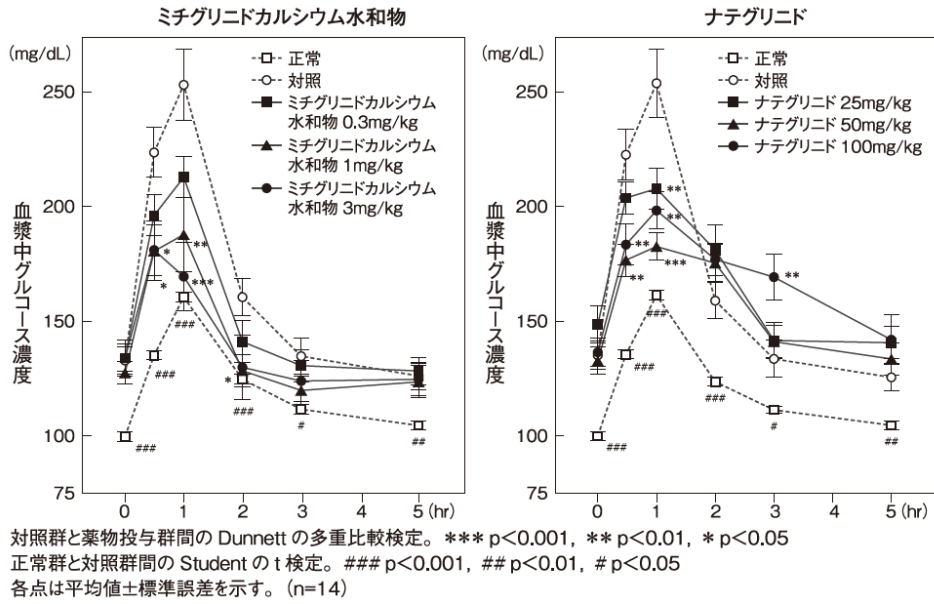


4) 病態モデルラットにおける用量依存性の検討 (単回投与) ²¹⁾

ニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発 2 型糖尿病ラット (NA-STZ ラット) に 15kcal/kg の液体試料負荷試験を行い、ミチグリニドカルシウム水和物を単回経口投与すると、インスリン分泌の急峻な立ち上がり と速やかな降下が得られた。ミチグリニドカルシウム水和物のインスリン分泌促進作用には、用量依存性が認められた。また、ミチグリニドカルシウム水和物は血漿中グルコース濃度を速やかに低下させ、その作用にも用量依存性が認められた。

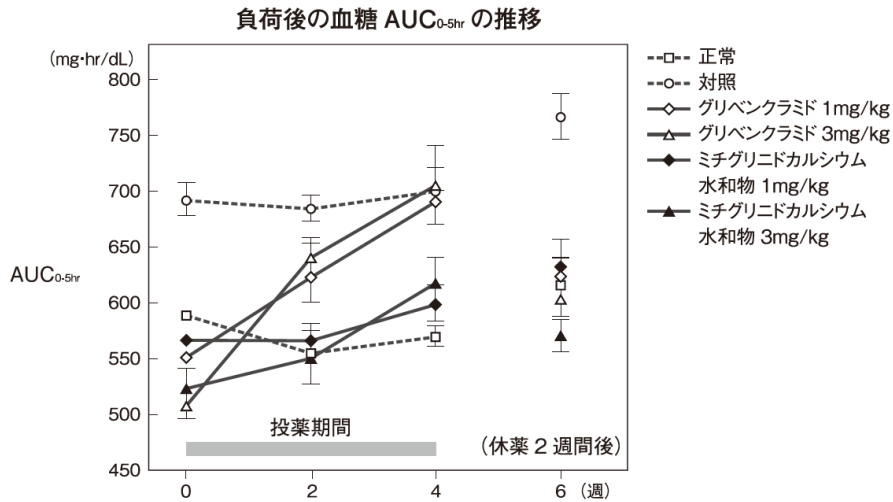


単回投与時の血漿中グルコース濃度の推移



5) 病態モデルラットに対する反復投与における血糖上昇の抑制作用²²⁾

新生児ストレプトゾトシン誘発 2 型糖尿病ラットにミチグリニドカルシウム水和物を 4 週間反復経口投与し、液体飼料経口負荷後の血漿中グルコース濃度—時間曲線下面積 (AUC_{0-5hr}) を検討した。3mg/kg 投与群では 4 週間後に軽度の作用減弱 (AUC_{0-5hr} の上昇、対照群に対する有意差の消失) が認められたが、1mg/kg 投与群では 4 週間を通して安定した血糖降下作用が認められた。



群	用量 (mg/kg)	反復投与前	2 週目	4 週目	休薬後
グリベンクラミド	1	○	×	×	○
	3	○	* [×]	* [×]	○
ミチグリニド カルシウム水和物	1	○	* [○]	* [○]	○
	3	○	○	×	○

各群間の比較は Tukey の検定により行った。○ : 対照群に対して有意差あり (p<0.05)。
 × : 対照群に対して有意差なし。
 * p<0.05 (群間比較)
 各点は平均値±標準誤差を示す。(n=9~10)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

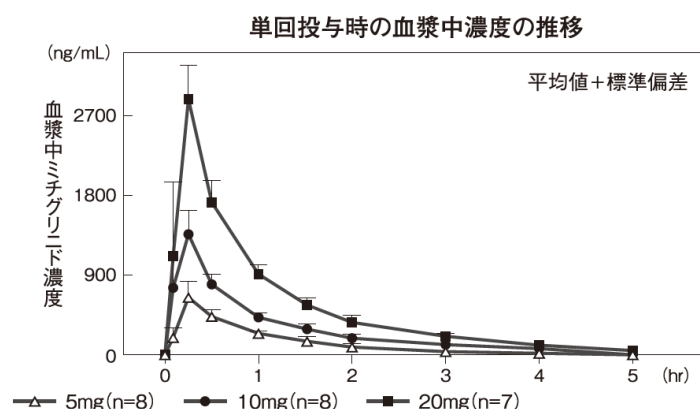
(1) 治療上有効な血中濃度

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（健康成人）²³⁾

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5、10 及び 20mg（錠）を食直前に単回経口投与したとき、投与後 0.23～0.28 時間で最高血漿中濃度（Cmax）に達し、半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 1.2 時間であった。



健康成人男性における食直前投与の薬物動態パラメータ

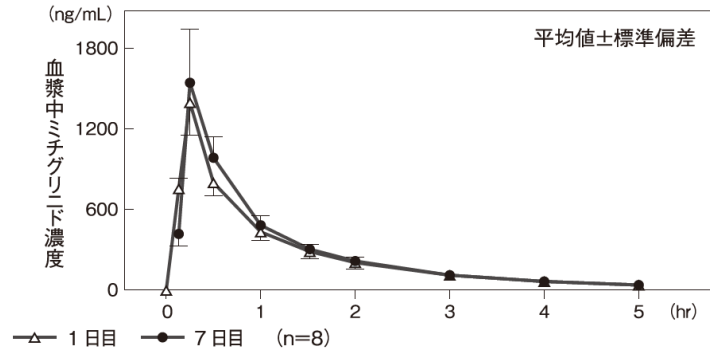
投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
5 (n=8)	650.3	0.28	1.24
10 (n=8)	1390.7	0.23	1.19
20 (n=7)	2903.2	0.25	1.22

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) 反復投与（健康成人）²³⁾

健康成人男性に、ミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg（錠）を 1 日 3 回、7 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移において 1 及び 7 日目の CL_{tot}/F 、 AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-5hr} に有意な差が認められた。しかし、1 日目投与時と 7 日目のこれらパラメータの平均値の差は 10% 程度とわずかであり、この 90% 信頼区間も約 ±20% の範囲内にあることから特に問題とはならないと考えられた。また、Cmax 及び Vdss にはいずれも有意な差は認められず、7 日間の反復投与においても本薬の体内動態はほとんど変化しないと考えられた。

反復投与時の血漿中濃度の推移



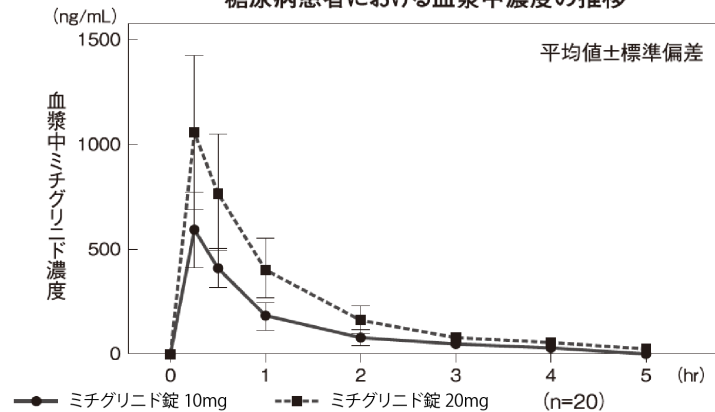
健康成人男性における食直前投与の反復投与時の薬物動態パラメータ

測定日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng·hr/mL)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	CL _{tot} /F (mL/min/kg)	V _{dss} /F (L/kg)
1日目 (n=8)	1390.7	0.23	1.19	1326	1383	1.73	0.14
7日目 (n=8)	1557.6	0.28	1.29	1455	1528	1.56	0.14

3) 単回投与（糖尿病患者）²⁴⁾

2型糖尿病患者を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 10 及び 20mg（錠）を食直前（5 分以内）に単回経口投与したところ、T_{max} は投与後それぞれ 0.28 及び 0.34 時間で、t_{1/2} はそれぞれ 1.27 及び 1.35 時間であった。

糖尿病患者における血漿中濃度の推移



糖尿病患者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _t (ng·hr/mL)
10mg (n=20)	582.1	0.28	1.27	559
20mg (n=20)	1090.4	0.34	1.35	1125

AUC_t: 測定可能であった時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注意: 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

4) 生物学的同等性試験（錠、OD錠）²⁵⁾

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 10mg（OD錠、水なし又は水で服用）又はミチグリニドカルシウム水和物 10mg（錠、水で服用）を空腹時に単回経口投与したとき、両製剤は生物学的に同等であった。

健康成人男性における空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ (OD錠を水なしで服用した場合)

薬剤名 (用法)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-5hr} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
10mgOD錠 (水なしで服用) (n=28)	640.5	1229	0.50	1.30
10mg錠 (水で服用) (n=28)	727.9	1214	0.50	1.24

平均値 (Tmax: 中央値)

健康成人男性における空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ (OD錠を水で服用した場合)

薬剤名 (用法)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-5hr} (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
10mgOD錠 (水で服用) (n=28)	698.3	1153	0.44	1.34
10mg錠 (水で服用) (n=28)	767.5	1133	0.50	1.26

平均値 (Tmax: 中央値)

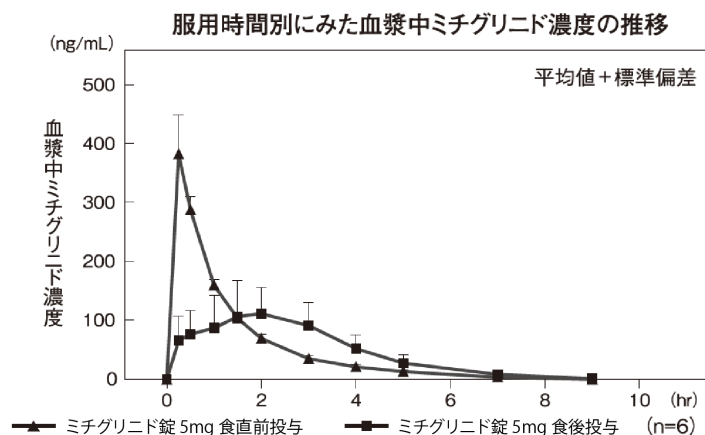
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響^{26), 27)}

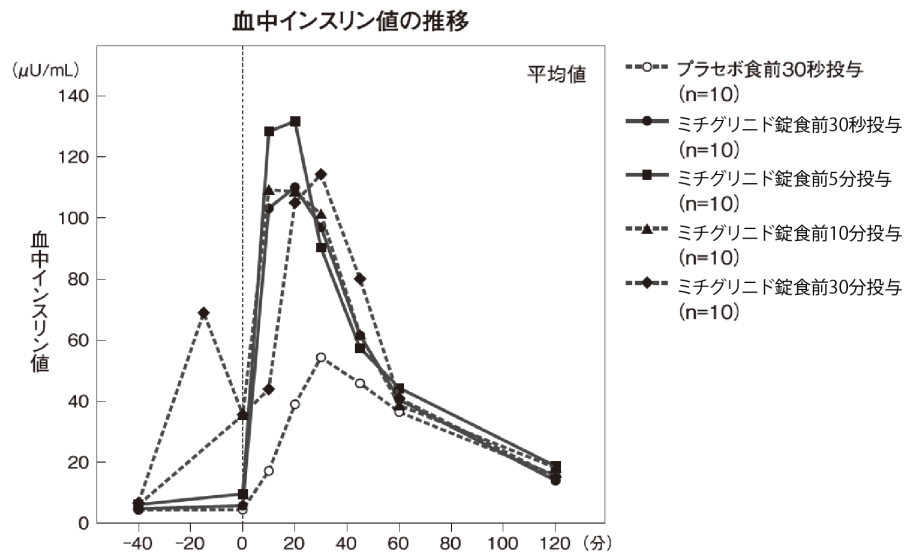
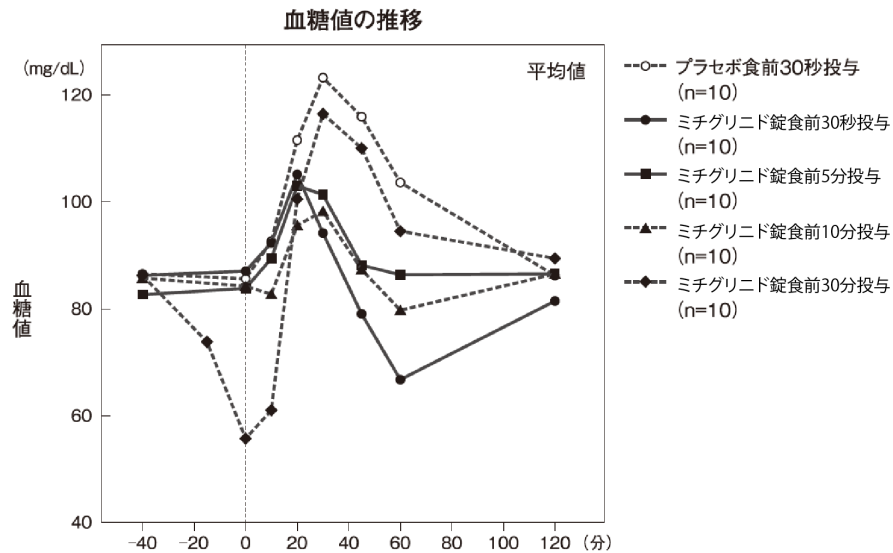
健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5mg (錠) をクロスオーバー法により食後 (20 分) に単回経口投与したとき、食直前 (5 分以内) に比し最高血漿中濃度 (Cmax) の低下及び最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) の遅延が認められた。



健康成人男性における食直前及び食後投与時の薬物動態パラメータ

投与時期	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
食直前 (n=6)	384.9	0.29	1.42	472
食後 (n=6)	143.5	2.08	1.26	444

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠) を食前の様々なタイミングで経口投与し、血糖値の推移を検討したところ、食前 30 分投与では食前に顕著なインスリン分泌と血糖値低下が認められた。



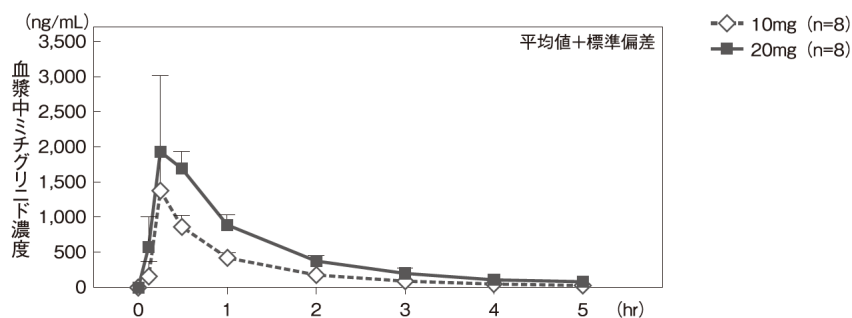
注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) 併用薬の影響

① ボグリボース併用投与²⁸⁾

ボグリボースで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にミチグリニドカルシウム水和物10mg（錠）及び20mg（錠）をボグリボースとともに朝食直前に単回併用投与したところ、Tmaxは投与後それぞれ0.28及び0.34時間で $t_{1/2}$ はそれぞれ1.29及び1.22時間であり、ボグリボースの併用投与によるミチグリニドカルシウム水和物の薬物動態に変化はなかった。

ミチグリニド及びボグリボース併用投与時の血漿中ミチグリニド濃度推移



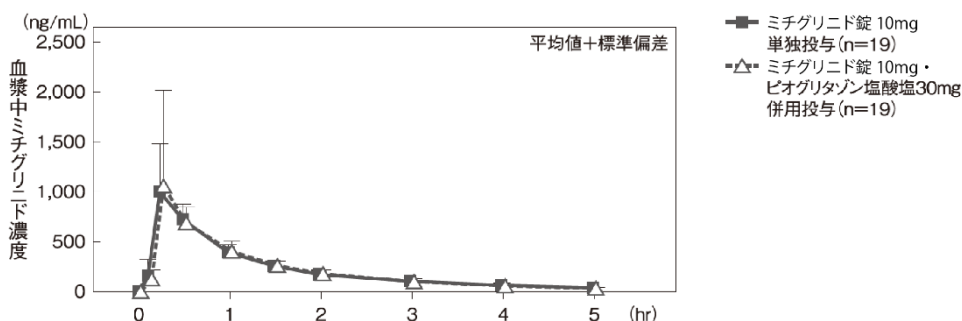
投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng·hr/mL)
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠) ・ボグリボース併用	1395.8	0.28	1.29	1251.4
ミチグリニドカルシウム水和物 20mg (錠) ・ボグリボース併用	2213.4	0.34	1.22	2438.4

(α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時)

② ピオグリタゾン塩酸塩併用投与²⁹⁾

健康成人男性に治験開始1日目にミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠)を朝食直前、2～10日目にピオグリタゾン塩酸塩 30mg を1日1回朝食直前、11日目にミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠)とともにピオグリタゾン塩酸塩 30mg を朝食直前、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠)を昼及び夕食直前に経口投与したところ、ピオグリタゾン塩酸塩の併用投与によるミチグリニドカルシウム水和物の薬物動態に変化はなかった。

ミチグリニド及びピオグリタゾン塩酸塩併用投与時の血漿中ミチグリニド濃度推移



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng·hr/mL)
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠)	1049.9	0.32	1.34	1112.6
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠) ・ピオグリタゾン塩酸塩 30mg	1147.6	0.38	1.20	1104.2

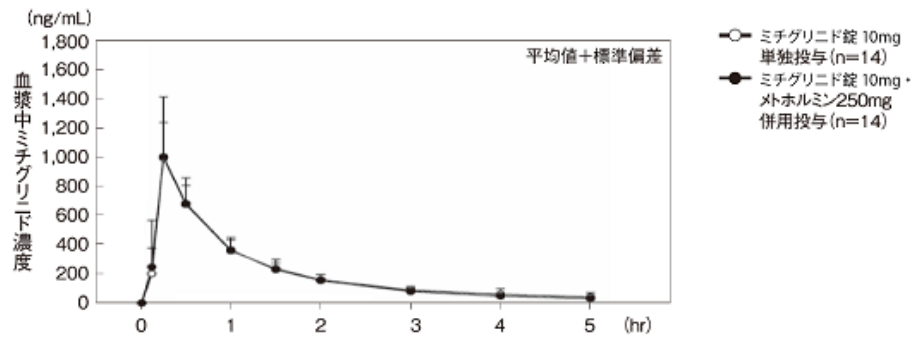
(チアゾリジン系薬剤併用療法承認時)

また、ピオグリタゾン塩酸塩及びその代謝物の薬物動態に対するミチグリニドカルシウム水和物の影響は認められなかった。

③ メトホルミン塩酸塩併用投与³⁰⁾

健康成人男性に治験開始1日目にミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠)を朝食直前、2～7日目にメトホルミン塩酸塩 250mg を1日3回毎食直前、8日目にミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠)とともにメトホルミン塩酸塩 250mg を経口投与したところ、メトホルミン塩酸塩の併用投与によるミチグリニドカルシウム水和物の薬物動態に変化はなかった。

ミチグリニド及びメトホルミン併用投与時の血漿中ミチグリニド濃度



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng·hr/mL)
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠)	923.30	0.25	1.399	1036.34
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠) ・メトホルミン塩酸塩 250mg	996.83	0.25	1.388	1020.19

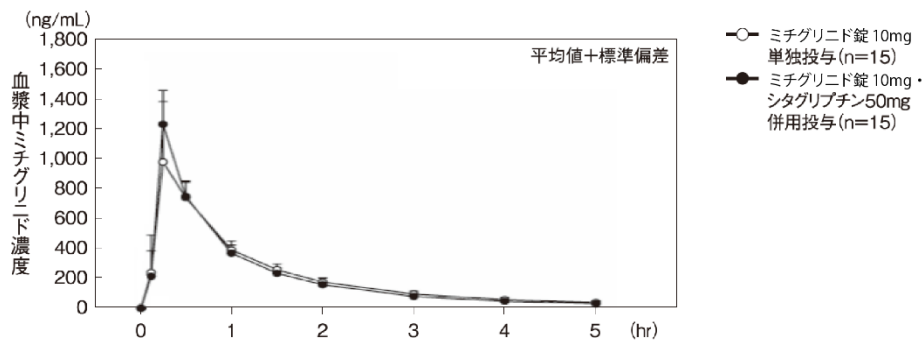
(2 型糖尿病承認時)

また、メトホルミン塩酸塩の薬物動態に対するミチグリニドカルシウム水和物の影響は認められなかった。

④ シタグリプチンリン酸塩水和物併用投与³¹⁾

健康成人男性に治験開始 1 日目にミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠) を朝食直前、2~7 日目にシタグリプチンリン酸塩水和物 50mg を 1 日 1 回毎食直前、8 日目にミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠) とともにシタグリプチンリン酸塩水和物 50mg を経口投与したところ、シタグリプチンリン酸塩水和物の併用投与によるミチグリニドカルシウム水和物の薬物動態に変化はなかった。

ミチグリニド及びシタグリプチン併用投与時の血漿中ミチグリニド濃度



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng·hr/mL)
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠)	1006.78	0.25	1.504	1107.43
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg (錠) ・シタグリプチンリン酸塩水和物 50mg	1206.09	0.25	1.334	1094.07

(2 型糖尿病承認時)

また、シタグリプチンリン酸塩水和物の薬物動態に対するミチグリニドカルシウム水和物の影響は認められなかった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデルで解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5~20mg (錠) を経口投与したとき、消失速度定数は 0.57~0.58hr⁻¹ であった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(4) クリアランス²³⁾

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5~20mg (錠) を経口投与したとき、全身クリアランス (CL_{tot}/F) は 1.66~1.80mL/min/kg であった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(5) 分布容積²³⁾

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5~20mg (錠) を経口投与したとき、分布容積 (V_{dss}/F) は 0.14~0.15L/kg であった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(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

該当しない

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ³²⁾

<参考：ラット、イヌ>

ラットにミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg を経口及び静脈内投与し、得られた血漿中濃度における AUC の比から算出したバイオアベイラビリティは雄で 52%、雌で 81%であった。同様に、イヌでは雄で 76%、雌で 82%であった。

2) 吸収部位³³⁾

<参考：ラット>

「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg を、ラット消化管各部位のループ内に投与し、投与 30 分後の吸収率を測定した。その結果、十二指腸及び空腸では約 90%、回腸では約 70%、胃からは約 35%が吸収された。

3) 吸収率³⁴⁾

<外国人データ>

「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 11mg を、健康成人男性に単回経口投与したところ、約 93%が尿中に、約 6%が糞中に、0.08%が呼気中に排泄され、吸収率は少なくとも 93%以上であると考えられた。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性³⁵⁾

<参考：ラット>

「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg をラットに単回経口投与したところ、15 分後の脳内放射能濃度は、同時点の血漿中放射能濃度の約 1/40 であり、中枢神経系への移行は低かった。

(2) 血液—胎盤関門通過性³⁶⁾

<参考：ラット>

「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg を妊娠 18 日目のラットに単回経口投与したところ、投与 1 時間後に胎児に移行した放射能濃度は投与量全体の約 5%であった。

(3) 乳汁への移行性³⁷⁾

<参考：ラット>

「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg を分娩後 10 日目のラットに単回経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は投与 1.3 時間後に C_{max} に達し、血漿中放射能濃度の約 1/7 であった。乳汁中放射能濃度の AUC_{0-24hr} は、血漿の約 1/5 であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性³⁵⁾

<参考：ラット>

¹⁴C 標識ミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg を雄ラットに単回経口投与したときの、各臓器・組織の放射能濃度は下表のとおりであった。

「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度 (n=3)

臓器・組織	臓器・組織内放射能濃度 (μ geq./g)				
	5分	15分	1時間	4時間	24時間
血漿 (μ geq./mL)	1.087±0.687	1.922±0.188	0.379±0.087	0.098±0.008	N. D.
血液 (μ geq./mL)	0.662±0.410	1.168±0.077	0.236±0.057	0.055±0.000	N. D.
大脳	0.019±0.010	0.043±0.006	0.009±0.003	0.003±0.001	N. D.
小脳	0.024±0.013	0.049±0.002	0.009±0.003	0.003±0.000	N. D.
脊髄	0.017±0.006	0.044±0.007	0.009±0.003	0.003±0.002	N. D.
脳下垂体	0.232±0.102	0.292±0.053	0.070±0.022	0.017±0.015	N. D.
ハーダー腺	0.142±0.080	0.344±0.019	0.072±0.017	0.022±0.001	0.006±0.001
甲状腺	0.204±0.146	0.421±0.033	0.069±0.012	N. D.	N. D.
心臓	0.276±0.142	0.554±0.011	0.090±0.019	0.024±0.002	N. D.
肺	0.218±0.116	0.468±0.020	0.099±0.018	0.025±0.002	N. D.
肝臓	2.608±1.570	5.629±0.467	1.887±0.377	0.552±0.063	0.009±0.001
腎臓	1.097±0.618	2.929±0.686	1.047±0.312	0.184±0.024	0.003±0.001
副腎	0.308±0.178	0.541±0.067	0.096±0.026	0.028±0.005	N. D.
脾臓	0.138±0.084	0.249±0.023	0.047±0.010	0.012±0.001	N. D.
膵臓	0.181±0.132	0.313±0.022	0.065±0.012	0.017±0.001	N. D.
白色脂肪	0.057±0.045	0.122±0.018	0.025±0.005	0.006±0.002	N. D.
褐色脂肪	0.168±0.135	0.333±0.049	0.068±0.021	0.016±0.000	N. D.
骨格筋	0.102±0.060	0.214±0.019	0.039±0.010	0.010±0.002	N. D.
腸間膜リンパ節	0.155±0.095	0.397±0.054	0.211±0.084	0.107±0.022	N. D.
精巣	0.018±0.009	0.085±0.002	0.067±0.009	0.013±0.004	N. D.
膀胱	0.100±0.045	1.047±0.456	1.387±1.596	0.125±0.052	N. D.
投与量に対する%					
胃	14.92±4.52	6.01±4.35	0.56±0.19	0.37±0.15	0.00±0.00
小腸	0.27±0.21	1.52±0.06	2.41±0.95	1.15±0.61	0.01±0.01
大腸	0.08±0.05	0.26±0.01	0.08±0.04	0.70±0.34	0.01±0.00

N. D. : 検出限界未満

平均値±標準偏差

(6) 血漿蛋白結合率³⁸⁾

<参考：in vitro>

ヒト血漿に「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物を 200、1000、5000ng/mL (ミチグリニド換算値) 添加したとき、タンパク結合率は約 97%であった。また、主な結合タンパクはアルブミンであった。

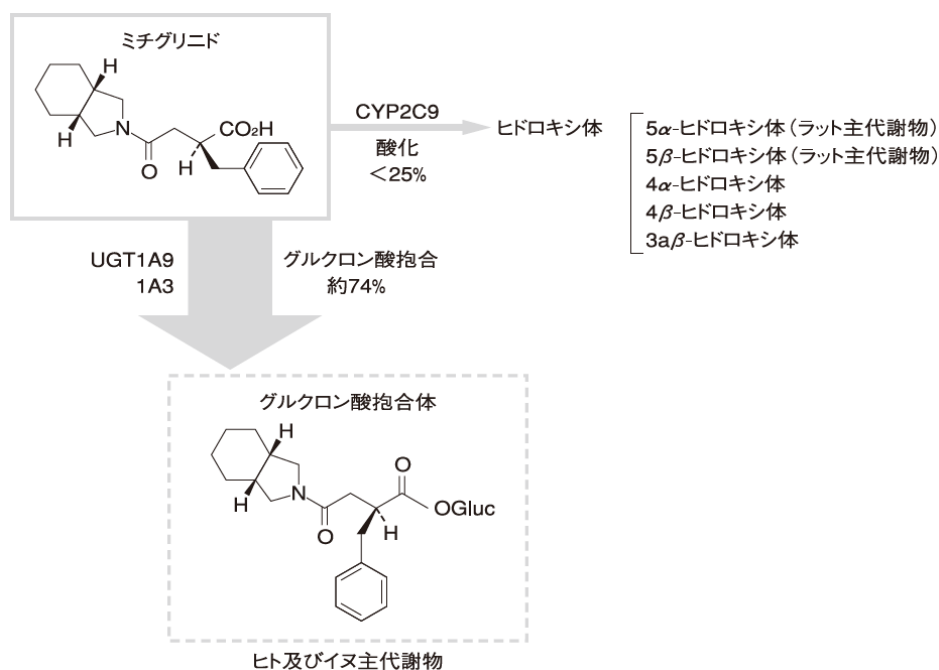
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ミチグリニドカルシウム水和物は、ヒトにおいて肝臓及び腎臓で代謝される。

<外国人データ³⁴⁾>

健康成人男性に「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 11mg 溶液を食直前に単回経口投与したとき、投与 0.5 及び 4 時間後の血漿中放射能は主にミチグリニド由来であり、ミチグリニドのグルクロン酸抱合体はミチグリニドの約 1/3 から 1/6 量が存在し、ヒドロキシ体代謝物はさらに少なかった。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率^{39), 40)}

ヒト UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 発現系ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro*にて代謝試験を行ったところ、主代謝物であるグルクロン酸抱合体は、主に薬物代謝酵素の UGT1A9 及び 1A3 により生成され、ヒドロキシ体は、主にチトクローム P450 2C9 (CYP2C9) により生成されると推察された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合³⁴⁾

<外国人データ>

健康成人男性 4 例に「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 11mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体/放射能濃度比は C_{max} (0.25 時間) 及び AUC_{0-inf} でそれぞれ 0.90 及び 0.66 であったことから、初回通過効果は小さいと考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁴¹⁾

HIT-T15 細胞を用いて、4 つのヒドロキシ体代謝物 (5α、5β、4α、4β) のインスリン分泌作用を比較した。その結果、代謝物のインスリン分泌作用は未変化体の 1/9~1/77 であった (*in vitro*)。

さらに、「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物をヒトに単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体及びグルクロン酸抱合体で、ヒドロキシ体の存在比は小さく (5β-ヒドロキシ体:2%)、ヒトの薬理作用への関与は少ないと考えられた。

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

ヒトでは主に尿中へ排泄される。

2) 排泄率²³⁾

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5、10 及び 20mg (錠) を食直前に単回経口投与したとき、24 時間までに投与量の約 54~74% が尿中に排泄され、そのほとんどがグルクロン酸抱合体代謝物であり、ミチグリニドは 1% 未満であった。

<外国人データ>³⁴⁾

健康成人男性 4 例に「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 11mg 溶液を食直前に単回経口投与したところ、尿中に投与放射能の約 93%、糞中に約 6%、呼気中に 0.08% がそれぞれ排泄された。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

3) 排泄速度²³⁾

ヒトにおいて未変化体及びグルクロン酸抱合体の大部分が投与後 6 時間以内に尿中へ排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

ミチグリニドは P-糖蛋白質の基質ではない。また、本剤は P-糖蛋白質に対して阻害作用を示さない。

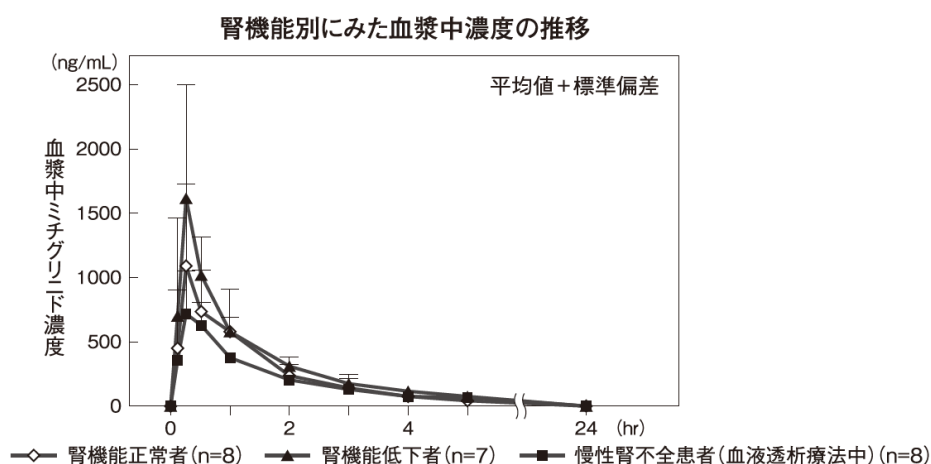
9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害者⁴²⁾

成人腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者（ミチグリニドカルシウム水和物投与前日の平均クレアチンクリアランス値はそれぞれ 113.75、37.01 及び 3.43 mL/min）にミチグリニドカルシウム水和物 10mg（錠）を朝食直前（5 分以内）に単回経口投与したとき、クレアチンクリアランスの低下に伴い半減期（ $t_{1/2}$ ）は延長したが、その他の主要パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び CL_{tot}/F ）とクレアチンクリアランスとの間に、有意な相関は認められなかった（クレアチンクリアランスとの対数変換後の薬物動態パラメータの回帰分析より）。



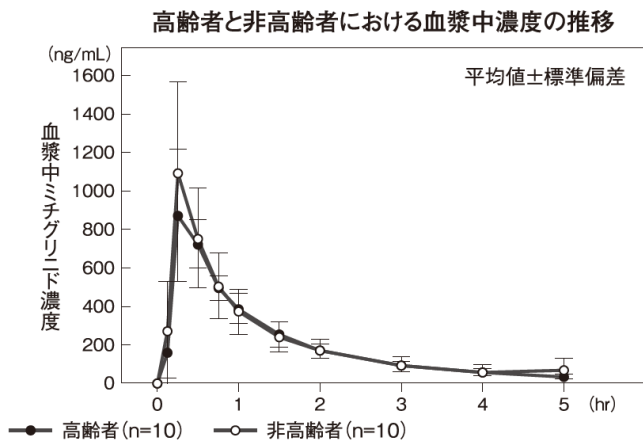
腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者における薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	CL_{tot}/F (mL/min/kg)	V_{dss}/F (L/kg)
腎機能正常者 (n=8) Ccr が 91mL/min 以上	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
腎機能低下者 (n=7) Ccr が 31~50mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎不全患者 (n=8) Ccr が 30mL/min 以下で 透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86

AUC_{0-inf} : 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

2) 高齢者⁴³⁾

高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（20～35 歳）にミチグリニドカルシウム水和物 10mg（錠）を朝食直前（5 分以内）に単回経口投与したとき、高齢者では C_{max} が非高齢者に比べてやや低かったが、その他のパラメータに差は認められなかった。



高齢者及び非高齢者における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng·hr/mL)
高齢者 (n=10)	906.6	0.38	1.45	1082.1
非高齢者 ^{注)} (n=10)	1213.3	0.28	1.35	1148.3

注) 1例において、AUC_{0-5hr}を除く薬物動態パラメータは算出不能であった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」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。]
- 2.2 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。]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 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 経口血糖降下剤共通の注意事項である。
重症ケトosis、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、インスリン療法が必須である。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されている。
- 2.2 経口血糖降下剤共通の注意事項である。
感染によりインスリン抵抗性は増大するため、感染症を合併した糖尿病患者の糖代謝はコントロールが困難になりやすいといわれている。そのため、重症感染症時にはインスリンによる血糖管理が望まれる。また、手術や重篤な外傷のある患者では、ストレスによって血糖が上昇し、血糖コントロールが困難になりやすいといわれている。手術前後の患者や重篤な外傷のある患者では原則としてインスリンによる的確な血糖管理が望まれる。
- 2.3 一般的留意事項として設定した。
このような患者では過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、本剤による過敏症の既往が判明した患者には、本剤の投与を避けること。
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する十分な情報は無いが、ラットを用いた試験で胎盤通過が認められており、また、周産期に低血糖によると推定される母動物死亡を認めたため設定した。
（「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。

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 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[11.1.2 参照]
- 8.2 本剤は、ときに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。[11.1.2 参照]
- 8.3 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。
- 8.4 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尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。
- 8.5 本剤とピオグリタゾン塩酸塩 1日 45mg との併用における安全性は確立されていない（使用経験はほとんどない）。
- 8.6 本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

(解説)

- 8.1 本剤の血糖降下作用により低血糖症状を起こす可能性があることから設定した。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)
- 8.2 本剤の血糖降下作用により低血糖症状を起こす可能性があることから設定した。
低血糖になるとふらつき等の症状を認める。高所作業、自動車の運転等に従事しているときに低血糖を起こすと事故につながるおそれがあるので、これらの患者に投与するときは注意が必要である。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)
- 8.3 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薬剤である。本剤を用いた治療を2～3ヵ月実施しても効果が不十分な患者においては、他の治療法を考慮することが適切と考えられる。
- 8.4 本剤は、スルホニル尿素系製剤 (SU 剤) と同じ作用点に働き、膵β細胞のインスリン分泌を促進する。しかしながら、本剤の作用発現はSU 剤に比べて極めて早く、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もむしろ食間 (空腹時) の血糖値を低下するのに対し、本剤は食後血糖上昇を抑制することを特徴としている。
SU 剤と併用投与したときの臨床効果や安全性についての臨床成績はない。
- 8.5 チアゾリジン系薬剤併用療法承認時の臨床試験ではピオグリタゾン塩酸塩を1日 15～30mg 併用投与しており、45mg と併用投与したときの有効性及び安全性については、臨床成績がないことから設定した。
- 8.6 GLP-1 受容体作動薬と併用した時の有効性及び安全性については、臨床成績がないことから設定した。併用にあたっては慎重に行うこと。

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

心筋梗塞を発症した患者が報告されている。[11.1.1 参照]

9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
- ・栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[11.1.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 単独療法承認時の臨床試験において、心筋梗塞を発症した症例があったことから設定した。(「VIII. 8. 副作用

用」の項参照)

9.1.2

- 1) 糖尿病用剤 (α -グルコシダーゼ阻害剤を除く) 共通の注意事項である。

脳下垂体前葉からは副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が分泌され、ACTH の作用により副腎皮質からグルココルチコイドが分泌される。また、副腎髄質からエピネフリンも分泌される。グルココルチコイドやエピネフリンは血糖を上昇させる作用があるため、脳下垂体機能不全や副腎機能不全によって、これらのホルモン分泌が低下すると血糖値が下がった際に十分な血糖値の回復ができず、低血糖に至ると遷延する可能性がある。

- 2) 下痢、嘔吐等のある患者では、食物の吸収不全等により、低血糖を起こすおそれがある。

- 3) 糖尿病用剤 (α -グルコシダーゼ阻害剤を除く) 共通の注意事項である。

栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態では、肝臓におけるグルコースの貯蔵が十分に行われない。そのため本剤の作用により血糖値が低下した場合、血糖値を回復させるだけのグルコースを生成できず、低血糖を起こすおそれがある。

- 4) 糖尿病用剤 (α -グルコシダーゼ阻害剤を除く) 共通の注意事項である。

筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある (特に空腹時)。また、運動により消費された筋肉、肝臓のグリコーゲンの回復には運動終了後 12~24 時間必要なため、かなり遅れて低血糖を起こすおそれがある。

- 5) 糖尿病用剤 (α -グルコシダーゼ阻害剤を除く) 共通の注意事項である。

アルコールは糖新生を抑制する作用がある。特に長時間食事も摂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、糖新生も抑制されるため、低血糖を起こすおそれがある。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

低血糖を起こすおそれがある。慢性腎不全患者において、血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されている。[11.1.2、16.6.1 参照]

(解説)

腎機能障害のある患者は多くの経口血糖降下剤において「禁忌」あるいは「特定の背景を有する患者に関する注意」の対象となっている。

本剤の腎機能障害者における臨床試験において、慢性腎不全患者の血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期が延長するとの結果が得られたことから設定した。

この臨床試験において、腎機能低下者に低血糖症状の発現は認められなかったが、薬物動態データの結果から、低血糖症状を発現する可能性が考えられる。また、他の臨床試験では腎機能障害を合併する患者に低血糖症状の発現が認められていることから腎機能障害のある患者に投与するには注意が必要である。(「VII.10.1)腎機能障害者」の項及び「VIII.8.副作用」の項参照)

(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、肝機能障害を悪化させるおそれがある。[11.1.2、11.1.3 参照]

(解説)

肝機能障害のある患者は多くの経口血糖降下剤において「禁忌」あるいは「特定の背景を有する患者に関する注意」の対象となっている。

本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では本剤に対する代謝機能が低下し、低血糖を起こす可能性があること、及び、本剤の単独療法承認時までの臨床試験において、肝機能障害を合併した症例で、肝機能検査値の悪化を認めた例があったことから設定した。

なお、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与試験及びチアゾリジン系薬剤併用投与試験においても肝機能障害を合併した症例で、肝機能検査値の悪化を認めた例があったが、いずれも軽度であった。(「VIII.8.副作用」の項参照)

(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（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。[2.4 参照]

（解説）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与に関する十分な情報はない。

ラットでの薬物動態試験及び生殖発生毒性試験の成績に基づき設定した。胎盤・胎児への移行を検討した試験では胎盤通過が認められており、生殖発生毒性試験では妊娠後期の母動物に低血糖による死亡が認められている。

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳中の女性は、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）で母乳への移行が認められている。

（解説）

分娩後 10 日目のラットでの乳汁移行試験（ ^{14}C 標識ミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg 経口投与）において、母乳への移行が認められたことから設定した。

なお、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を中止すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

承認時まで、低出生体重児（体重 2,500g 未満）、新生児（出生後 4 週未満）、乳児（1 歳未満）、幼児（7 歳未満）、小児（15 歳未満）を対象とした試験は実施しておらず、本剤の安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

血糖値に留意して、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.2 参照]

（解説）

一般的に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることが多く、低血糖等の副作用が発現しやすくなる可能性が考えられるため、高齢者に対しては慎重に投与することが必要である。本剤 10mg の単回経口投与における、高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（20～35 歳）の薬物動態パラメータを比較したところ、高齢者群は、非高齢者群に比べ C_{max} でやや低値を示したが、他はほぼ同等の数値であった。投与 24 時間までの尿中排泄率もほぼ同等であった。（「VII. 10. 2) 高齢者」の項参照）

なお、単独療法承認時の国内臨床試験における副作用発現状況及び臨床検査値異常変動発現状況を高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）で比較した結果は下記のとおりである。

高齢者と非高齢者における副作用発現状況の比較

被験者群	副作用 (低血糖症状)	副作用 (低血糖症状以外)	臨床検査値異常
高齢者（65 歳以上）	7.0% (15/213)	23.9% (51/213)	25.5% (54/212)
非高齢者（65 歳未満）	5.1% (30/591)	14.9% (88/591)	23.1% (136/588)

以上のように、高齢者と非高齢者における薬物動態パラメータはほぼ同等であったが、高齢者において副作用発現率が高頻度に見られることより、低用量（1 回量 5mg）から投与を開始するなど慎重な投与が必要である。

なお、単独療法と副作用の集計方法が異なるため、比較はできないが、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法時、チアゾリジン系薬剤併用療法時、ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用療法時の副作用発現状況は下記のとおりである。

りである。

α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較

被験者群	副作用 (低血糖症状)	副作用 (低血糖症状を含む臨床症状)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	8.2% (12/147)	21.8% (32/147)	15.6% (23/147)
非高齢者 (65 歳未満)	5.7% (5/88)	26.1% (23/88)	16.1% (14/87)

チアゾリジン系薬剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較

被験者群	副作用 (低血糖症状)	副作用 (低血糖症状を含む臨床症状)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	6.5% (10/153)	27.5% (42/153)	30.3% (46/152)
非高齢者 (65 歳未満)	7.0% (19/272)	26.1% (71/272)	19.6% (53/270)

ビグアナイド系薬剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較

被験者群	副作用 (低血糖症状)	副作用 (低血糖症状を含む臨床症状)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	1.9% (1/52)	3.8% (2/52)	0.0% (0/50)
非高齢者 (65 歳未満)	5.9% (1/17)	11.8% (2/17)	6.3% (1/16)

DPP-4 阻害剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較

被験者群	副作用 (低血糖症状)	副作用 (低血糖症状を含む臨床症状)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	2.2% (1/46)	4.3% (2/46)	0.0% (0/46)
非高齢者 (65 歳未満)	4.8% (1/21)	9.5% (2/21)	0.0% (0/21)

7. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9 及び 1A3 によるグルクロン酸抱合化により代謝される。(「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)

(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 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 チアゾリジン系薬剤 [11.1.2 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。 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、	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。

	インスリン製剤の減量を検討すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	
サリチル酸製剤 アスピリン等		血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量 1500mg の併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量 300mg）では影響しない。
クロフィブラート等		血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール等		
β -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等		肝臓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。 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。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓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		肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
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。
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
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むずかしいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロロプロマジン等		インスリン遊離抑制、副腎からのエピネフリン遊離による。
利尿剤 チアジド系等		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。

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 心筋梗塞 (0.1%)

[9.1.1 参照]

11.1.2 低血糖 (6.6%*)

低血糖症状(眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。また、1回5mgへの減量を検討するなど慎重に投与すること。[8.1、8.2、9.1.2、9.2、9.3、10.2 参照]

※低血糖症状として報告された発現割合である。

11.1.3 肝機能障害 (頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3 参照]

(解説)

- 11.1.1 単独療法承認時の臨床試験で、本剤との因果関係が否定されていない「心筋梗塞」が1例報告されたことから、本剤に係る「重大な副作用」の項として注意喚起を行っている。
- 11.1.2 単独療法承認時の臨床試験では、低血糖症状が45例(5.6%)で発現している。主な症状は、眩暈18例、空腹感15例、振戦11例、脱力感9例、冷汗8例である。これらの低血糖症状の約8割は軽度であり、高度な低血糖症状は認められていない。
- α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時の臨床試験では、低血糖症状が21例(6.2%)で発現している。主な症状は、眩暈8例、冷汗5例、空腹感、倦怠感各4例、意識低下、振戦、脱力感各3例である。これらの21例の低血糖症状はいずれも軽度と判定され、高度な低血糖症状は認められていない。
- チアゾリジン系薬剤併用療法承認時の臨床試験では、低血糖症状が29例(6.8%)で発現している。主な症状は、眩暈12例、空腹感10例、冷汗9例、振戦、脱力感各5例である。これらの低血糖症状の約9割は軽度であり、高度な低血糖症状は認められていない。
- 2型糖尿病承認時のビグアナイド系薬剤併用投与試験では、低血糖症状が2例(2.9%)で発現している。主な症状は、眩暈、空腹感、脱力感である。これらの2例の低血糖症状はいずれも軽度であり、高度な低血糖症状は認められていない。また、DPP-4阻害剤併用投与試験では、低血糖症状が2例(3.0%)で発現している。主な症状は冷汗2例である。これらの2例の低血糖症状はいずれも軽度であり、高度な低血

糖症状は認められていない。

- 11.1.3 単独療法承認時、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時、チアゾリジン系薬剤併用療法承認時及び2型糖尿病承認時の臨床試験では、重篤な肝機能障害の発現は認められなかったが、製造販売後に重篤な肝機能障害（肝機能異常、肝障害）発現症例が3例報告されたことから、本剤に係る「重大な副作用」の項として注意喚起を行っている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
代謝	低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、目のしょぼしょぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等）		
消化器		口内炎、口渇、胸やけ、嘔気、嘔吐、胃不快感、胃炎、胃痛、胃潰瘍、胃腸炎、腹部膨満、腹痛、放屁増加、下痢、軟便、便秘、空腹感、食欲不振、食欲亢進	舌のしびれ
皮膚		湿疹、そう痒、皮膚乾燥	発疹
筋骨格系		背部痛、筋肉痛、関節痛、下肢痙直、筋骨格硬直	
精神神経系		頭痛、眩暈、眠気、不眠、しびれ感	
耳		耳痛	
肝臓		胆嚢ポリープ、AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇	
循環器		心拡大、動悸、心室性期外収縮、高血圧悪化、血圧上昇	
呼吸器		咳、咽頭異和感、かぜ症候群	
腎臓・泌尿器		腎嚢胞、頻尿、尿蛋白、尿潜血	
その他	ピルビン酸上昇、BNP 上昇	倦怠感、脱力感、冷汗、ほてり、浮腫、脱毛、目のしょぼしょぼ感、胸部不快感、胸痛、右季肋部痛、四肢痛、体重増加、乳酸上昇、遊離脂肪酸上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、尿酸上昇、CK 上昇、カリウム上昇	

(解説)

単独療法承認時、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時、チアゾリジン系薬剤併用療法承認時及び2型糖尿病承認時の臨床試験における副作用発現状況及び臨床検査値異常変動発現状況並びに市販後の副作用自発報告に基づいて記載した。

◆副作用頻度一覧表等

<副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧>

副作用発現頻度

	承認時※（臨床症状）	製造販売後調査
安全性解析対象症例数	1703	8184
副作用発現例数	366	437
副作用発現率	21.5%	5.3%

グルファスト錠 副作用発現状況（臨床症状）

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J（Ver. 17.1）		添付文書記載用語	承認時※	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎	胃腸炎	1 (0.06%)	-
	鼻咽頭炎	かぜ症候群	2 (0.12%)	-
	肺炎	-	-	1 (0.01%)
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）	急性前骨髄球性白血病	-	-	1 (0.01%)
	胃癌	-	-	1 (0.01%)
	肝臓血管腫	-	1 (0.06%)	-
	肝転移	-	1 (0.06%)	-
	膵癌	-	1 (0.06%)	-
	大腸癌	-	-	1 (0.01%)
	胃新生物	-	1 (0.06%)	-
血液およびリンパ系障害	貧血	-	1 (0.06%)	-
	播種性血管内凝固	-	1 (0.06%)	-
代謝および栄養障害	脱水	-	-	1 (0.01%)
	痛風	-	1 (0.06%)	-
	低血糖症	低血糖	99 (5.81%)	181 (2.21%)
	食欲亢進	食欲亢進	2 (0.12%)	-
	肥満	体重増加	-	1 (0.01%)
	脂質異常症	総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、トリグリセリド上昇	-	1 (0.01%)
	食欲減退	食欲不振	5 (0.29%)	5 (0.06%)
	高脂血症	総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、トリグリセリド上昇	1 (0.06%)	3 (0.04%)
精神障害	不眠症	不眠	3 (0.18%)	-
神経系障害	自律神経失調	-	-	1 (0.01%)
	手根管症候群	-	1 (0.06%)	-
	脳梗塞	-	-	1 (0.01%)
	浮動性めまい	眩暈	5 (0.29%)	6 (0.07%)
	体位性めまい	眩暈	3 (0.18%)	1 (0.01%)
	構語障害	-	1 (0.06%)	-
	味覚異常	-	1 (0.06%)	2 (0.02%)
	頭部不快感	-	1 (0.06%)	-

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書記載用語	承認時*	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
神経系障害 (続き)	頭痛	頭痛	14 (0.82%)	6 (0.07%)
	感覚鈍麻	しびれ感	11 (0.65%)	-
	意識消失	-	1 (0.06%)	-
	記憶障害	-	1 (0.06%)	-
	傾眠	眠気	2 (0.12%)	1 (0.01%)
	振戦	-	1 (0.06%)	-
	三叉神経痛	-	1 (0.06%)	-
眼障害	眼の異常感	眼のしょぼしょぼ感	2 (0.12%)	2 (0.02%)
	白内障	-	1 (0.06%)	-
	結膜出血	-	1 (0.06%)	-
	眼瞼浮腫	-	1 (0.06%)	-
	流涙増加	-	1 (0.06%)	-
	黄斑浮腫	-	1 (0.06%)	-
	視神経乳頭陥凹	-	1 (0.06%)	-
	網膜出血	-	1 (0.06%)	-
	網膜静脈閉塞	-	1 (0.06%)	-
	霧視	-	1 (0.06%)	-
	視力低下	-	1 (0.06%)	-
	加齢黄斑変性	-	1 (0.06%)	-
	耳および迷路障害	耳痛	耳痛	2 (0.12%)
耳鳴		-	1 (0.06%)	-
回転性めまい		眩暈	3 (0.18%)	-
心臓障害	急性心筋梗塞	心筋梗塞	1 (0.06%)	-
	狭心症	-	1 (0.06%)	2 (0.02%)
	大動脈弁閉鎖不全症	-	1 (0.06%)	-
	上室性不整脈	-	1 (0.06%)	-
	心房細動	-	1 (0.06%)	2 (0.02%)
	第一度房室ブロック	-	1 (0.06%)	-
	右脚ブロック	-	1 (0.06%)	-
	心不全	-	-	1 (0.01%)
	心拡大	心拡大	2 (0.12%)	-
	糖尿病性心筋症	-	1 (0.06%)	-
	心筋梗塞	心筋梗塞	-	1 (0.01%)
	動悸	動悸	3 (0.18%)	3 (0.04%)
	洞性徐脈	-	1 (0.06%)	-
	上室性期外収縮	-	1 (0.06%)	-
	心室性期外収縮	心室性期外収縮	5 (0.29%)	-
	左室肥大	-	1 (0.06%)	-
	血管障害	潮紅	ほてり	2 (0.12%)
高血圧		高血圧悪化	2 (0.12%)	1 (0.01%)
起立性低血圧		-	1 (0.06%)	-
末梢冷感		-	1 (0.06%)	-
ほてり		ほてり	1 (0.06%)	1 (0.01%)
動脈閉塞性疾患		-	-	1 (0.01%)

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書記載用語	承認時*	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	咳	3 (0.18%)	1 (0.01%)
	鼻出血	-	1 (0.06%)	-
	あくび	-	1 (0.06%)	-
	痰貯留	-	1 (0.06%)	-
	口腔咽頭不快感	咽頭異和感	1 (0.06%)	-
	口腔咽頭痛	-	1 (0.06%)	-
胃腸障害	腹部不快感	胃不快感	14 (0.82%)	9 (0.11%)
		腹部膨満	-	1 (0.01%)
		-	1 (0.06%)	-
	腹部膨満	腹部膨満	21 (1.23%)	4 (0.05%)
	腹痛	腹痛	5 (0.29%)	1 (0.01%)
	上腹部痛	胃痛	7 (0.41%)	5 (0.06%)
		右季肋部痛	2 (0.12%)	-
	腹部圧痛	腹痛	1 (0.06%)	-
	異常便	-	2 (0.12%)	-
	アフタ性口内炎	口内炎	1 (0.06%)	-
	口唇炎	-	-	1 (0.01%)
	結腸ポリープ	-	1 (0.06%)	-
	便秘	便秘	22 (1.29%)	4 (0.05%)
	下痢	下痢	12 (0.70%)	10 (0.12%)
		軟便	9 (0.53%)	2 (0.02%)
	十二指腸潰瘍	-	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	消化不良	胸やけ	9 (0.53%)	-
	腸炎	胃腸炎	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	鼓腸	放屁増加	10 (0.59%)	1 (0.01%)
	胃ポリープ	-	1 (0.06%)	-
	胃潰瘍	胃潰瘍	5 (0.29%)	-
	胃炎	胃炎	9 (0.53%)	-
	びらん性胃炎	胃炎	2 (0.12%)	-
	出血性胃炎	胃炎	1 (0.06%)	-
	胃食道逆流性疾患	-	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	胃腸障害	(胃腸障害)	-	3 (0.04%)
	歯肉腫脹	-	1 (0.06%)	-
	舌炎	-	1 (0.06%)	-
	吐血	-	1 (0.06%)	-
	痔核	-	1 (0.06%)	-
	裂孔ヘルニア	-	1 (0.06%)	-
	痲痺性イレウス	-	-	1 (0.01%)
	口唇腫脹	-	-	1 (0.01%)
	メレナ	-	1 (0.06%)	-
	悪心	嘔気	10 (0.59%)	9 (0.11%)
	口腔内不快感	-	-	1 (0.01%)
	口内炎	口内炎	4 (0.23%)	3 (0.04%)
	舌障害	-	-	1 (0.01%)
	歯痛	-	1 (0.06%)	-
	嘔吐	嘔吐	4 (0.23%)	4 (0.05%)

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書記載用語	承認時*	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
胃腸障害 (続き)	舌乾燥	-	1 (0.06%)	-
	排便障害	-	-	1 (0.01%)
	消化管運動低下	-	1 (0.06%)	-
	心窩部不快感	-	1 (0.06%)	-
	歯不快感	-	1 (0.06%)	-
	口の感覚鈍麻	舌のしびれ	-	2 (0.02%)
	口の錯感覚	-	-	1 (0.01%)
	胃腸音異常	-	1 (0.06%)	-
肝胆道系障害	胆管結石	-	-	1 (0.01%)
	胆石症	-	1 (0.06%)	-
	肝機能異常	肝機能障害	-	26 (0.32%)
	肝障害	肝機能障害	-	6 (0.07%)
	胆嚢ポリープ	胆嚢ポリープ	2 (0.12%)	-
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	脱毛	1 (0.06%)	3 (0.04%)
	円形脱毛症	脱毛	1 (0.06%)	-
	冷汗	冷汗	3 (0.18%)	-
	薬疹	発疹	-	2 (0.02%)
	皮膚乾燥	皮膚乾燥	2 (0.12%)	-
	湿疹	湿疹	3 (0.18%)	-
	多汗症	-	-	1 (0.01%)
	そう痒症	そう痒	3 (0.18%)	10 (0.12%)
	発疹	発疹	-	9 (0.11%)
	紅斑性皮疹	発疹	-	1 (0.01%)
	そう痒性皮疹	発疹	1 (0.06%)	-
	皮膚剥脱	-	-	1 (0.01%)
	顔面腫脹	浮腫	1 (0.06%)	-
	蕁麻疹	発疹	-	3 (0.04%)
	全身性そう痒症	そう痒	-	1 (0.01%)
	皮膚腫瘍	-	1 (0.06%)	-
	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	関節痛	3 (0.18%)
背部痛		背部痛	2 (0.12%)	1 (0.01%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症		-	1 (0.06%)	-
腰部脊柱管狭窄症		-	-	1 (0.01%)
筋固縮		筋骨格硬直	1 (0.06%)	-
筋痙縮		下肢痙直	3 (0.18%)	1 (0.01%)
筋骨格痛		-	1 (0.06%)	-
筋肉痛		筋肉痛	2 (0.12%)	-
四肢痛		四肢痛	3 (0.18%)	-
重感		-	1 (0.06%)	-
変形性脊椎症		-	1 (0.06%)	-
筋緊張		筋骨格硬直	1 (0.06%)	-
筋骨格系胸痛		-	1 (0.06%)	-
筋骨格硬直		筋骨格硬直	3 (0.18%)	-
筋骨格不快感	-	1 (0.06%)	-	

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書記載用語	承認時*	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
腎および尿路障害	尿管結石	-	1 (0.06%)	-
	血尿	-	1 (0.06%)	-
	夜間頻尿	頻尿	1 (0.06%)	-
	頻尿	頻尿	2 (0.12%)	-
	膿尿	-	1 (0.06%)	-
	腎嚢胞	腎嚢胞	2 (0.12%)	-
	慢性腎不全	-	-	1 (0.01%)
	腎機能障害	-	-	2 (0.02%)
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	-	1 (0.06%)	-
	不正子宮出血	-	1 (0.06%)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	脱力感	2 (0.12%)	-
	胸部不快感	胸部不快感	3 (0.18%)	-
	胸痛	胸痛	2 (0.12%)	1 (0.01%)
	顔面浮腫	浮腫	3 (0.18%)	1 (0.01%)
	疲労	倦怠感	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	異常感	眩暈	3 (0.18%)	3 (0.04%)
		-	2 (0.12%)	2 (0.02%)
	冷感	-	1 (0.06%)	-
	熱感	ほてり	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	空腹	空腹感	14 (0.82%)	1 (0.01%)
	倦怠感	倦怠感	9 (0.53%)	3 (0.04%)
	多臓器不全	-	1 (0.06%)	-
	浮腫	浮腫	10 (0.59%)	2 (0.02%)
	末梢性浮腫	浮腫	15 (0.88%)	11 (0.13%)
	疼痛	-	1 (0.06%)	-
	圧迫感	-	-	1 (0.01%)
	口渇	口渇	5 (0.29%)	1 (0.01%)
	異物感	咽頭異和感	1 (0.06%)	-
臨床検査	血中ブドウ糖減少	低血糖	-	1 (0.01%)
	血中ブドウ糖増加	-	-	1 (0.01%)
	血圧低下	-	1 (0.06%)	-
	血圧上昇	血圧上昇	6 (0.35%)	-
	肝機能検査異常	肝機能障害	-	5 (0.06%)
	体重減少	-	1 (0.06%)	2 (0.02%)
	体重増加	体重増加	33 (1.94%)	10 (0.12%)
	便潜血陽性	-	1 (0.06%)	-
傷害、中毒および処置合併症	凍瘡	-	1 (0.06%)	-
	転倒	-	-	1 (0.01%)
	大腿骨骨折	-	-	1 (0.01%)
	骨折	-	-	1 (0.01%)
	交通事故	-	-	1 (0.01%)

※単独療法承認時+α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時+チアゾリジン系薬剤併用療法承認時+2 型糖尿病承認時資料に基づき作成

臨床検査値の異常変動

	承認時※（臨床検査値異常）	製造販売後調査
安全性解析対象症例数	1692	8184
副作用発現例数	345	437
副作用発現率	20.4%	5.3%

グルファスト錠 副作用発現状況（臨床検査値異常）

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J（Ver. 17.1）			承認時※	製造販売後調査
SOC	PT	添付文書記載用語	発現例数／検査例数 （頻度）	発現例数 （頻度）
代謝および 栄養障害	高コレステロール血症	総コレステロール上昇	-	1(0.01%)
	高カリウム血症	カリウム上昇	-	1(0.01%)
	高トリグリセリド血症	トリグリセリド上昇	-	2(0.02%)
	高尿酸血症	尿酸上昇	-	1(0.01%)
	低カリウム血症	-	-	2(0.02%)
腎および尿 路障害	蛋白尿	尿蛋白	-	1(0.01%)
臨床検査	白血球数増加	-	5/1670(0.30%)	-
	白血球数減少	-	12/1670(0.72%)	-
	好中球数増加	-	7/1092(0.64%)	-
	好酸球数増加	-	7/1092(0.64%)	-
	好塩基球数増加	-	2/1092(0.18%)	-
	単球数増加	-	4/1091(0.37%)	-
	単球数減少	-	1/1091(0.09%)	-
	リンパ球数増加	-	2/1092(0.18%)	-
	リンパ球数減少	-	5/1092(0.46%)	-
	赤血球数減少	-	11/1671(0.66%)	1(0.01%)
	ヘモグロビン増加	-	3/1672(0.18%)	-
	ヘモグロビン減少	-	10/1672(0.60%)	1(0.01%)
	ヘマトクリット増加	-	2/1673(0.12%)	-
	ヘマトクリット減少	-	9/1673(0.54%)	1(0.01%)
	血小板数増加	-	1/1664(0.06%)	-
	血小板数減少	-	6/1664(0.36%)	-
	総蛋白増加	-	8/1689(0.47%)	-
	総蛋白減少	-	4/1689(0.24%)	-
	血中アルブミン増加	-	3/1685(0.18%)	-
	血中アルブミン減少	-	2/1685(0.12%)	-
	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	AST 上昇	23/1690(1.36%)	10(0.12%)
	アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	ALT 上昇	35/1690(2.07%)	15(0.18%)
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	γ-GTP 上昇	51/1691(3.02%)	16(0.20%)
血中アルカリホスファタ ーゼ増加	-	13/1691(0.77%)	8(0.10%)	
血中アルカリホスファタ ーゼ減少	-	1/1691(0.06%)	-	

副作用の種類			発現例数 (発現頻度)	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書記載用語	承認時*	製造販売後調査
SOC	PT		発現例数/検査例数 (頻度)	発現例数 (頻度)
臨床検査 (続き)	血中乳酸脱水素酵素増加	LDH 上昇	24/1688(1.42%)	1(0.01%)
	血中ビリルビン増加	総ビリルビン上昇	13/1687(0.77%)	3(0.04%)
	血中乳酸増加	乳酸上昇	14/483(2.90%)	-
	血中ビルビン酸増加	ビルビン酸上昇	31/483(6.42%)	-
	血中ビルビン酸減少	-	3/483(0.62%)	-
	血中トリグリセリド増加	トリグリセリド上昇	27/1688(1.60%)	4(0.05%)
	血中トリグリセリド減少	-	3/1688(0.18%)	1(0.01%)
	血中コレステロール増加	総コレステロール上昇	30/1688(1.78%)	5(0.06%)
	血中コレステロール減少	-	4/1688(0.24%)	-
	高比重リポ蛋白増加	-	4/1688(0.24%)	-
	高比重リポ蛋白減少	-	3/1688(0.18%)	-
	低比重リポ蛋白増加	LDL-コレステロール上昇	20/1531(1.31%)	-
	低比重リポ蛋白減少	-	2/1531(0.13%)	-
	遊離脂肪酸増加	遊離脂肪酸上昇	25/1569(1.59%)	-
	遊離脂肪酸減少	-	2/1569(0.13%)	-
	血中尿素増加	-	14/1692(0.83%)	6(0.07%)
	血中クレアチニン増加	-	3/1686(0.18%)	8(0.10%)
	血中尿酸増加	尿酸上昇	21/1686(1.25%)	-
	血中尿酸減少	-	3/1686(0.18%)	-
	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	BNP 上昇	44/420(10.48%)	-
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	CK 上昇	13/421(3.09%)	1(0.01%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ減少	-	1/421(0.24%)	-
	血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加	-	1/421(0.24%)	-
	血中ナトリウム減少	-	2/1691(0.12%)	-
	血中カリウム増加	カリウム上昇	14/1690(0.83%)	-
	血中カリウム減少	-	6/1690(0.36%)	-
	血中クロール減少	-	5/1691(0.30%)	-
	尿中蛋白陽性	尿蛋白	21/1681(1.25%)	-
	尿中ブドウ糖陽性	-	5/1682(0.30%)	-
	尿中ケトン体陽性	-	7/1679(0.42%)	-
	尿 pH 上昇	-	2/1666(0.12%)	-
	尿中血陽性	尿潜血	17/1678(1.01%)	-
尿中赤血球陽性	-	1/99(1.01%)	-	
尿中白血球陽性	-	3/101(2.97%)	-	

※単独療法承認時+α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時+チアゾリジン系薬剤併用療法承認時+2 型糖尿病承認時資料に基づき作成

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 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 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。

〈OD錠〉

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

(解説)

14.1.1 PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている。

また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

14.1.2 OD錠は舌の上のせ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液又は水で飲み込む必要があることから設定した。

14.1.3 OD錠を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目	動物（性別）	投与経路・投与量	試験成績
一般症状及び行動・中枢神経系に対する作用	一般症状及び行動に及ぼす影響（Irwin 法）	マウス（雄） 経口、3～100mg/kg （ミチグリニドカルシウム水和物）	影響なし
	自発運動に及ぼす影響	マウス（雄） 経口、3～100mg/kg （ミチグリニドカルシウム水和物）	影響なし
	ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響	マウス（雄） 経口、3～100mg/kg （ミチグリニドカルシウム水和物）	睡眠延長時間に影響なし
	電撃痙攣誘発に及ぼす影響（発生電流値）	マウス（雄） 経口、3～100mg/kg （ミチグリニドカルシウム水和物）	影響なし
	痛覚に及ぼす影響（圧痛法）	マウス（雄） 経口、3～100mg/kg （ミチグリニドカルシウム水和物）	影響なし
	正常体温に及ぼす影響	マウス（雄） 経口、3～100mg/kg （ミチグリニドカルシウム水和物）	影響なし
呼吸循環器系に対する作用	呼吸数、血圧（平均、収縮期及び拡張期）、心拍数、大腿動脈血流量、心電図（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 値）	覚醒イヌ（雄） 経口、3～100mg/kg （ミチグリニドカルシウム水和物）	呼吸及び循環器系に影響なし 一般症状に影響なし
	摘出心房に及ぼす影響	モルモット（雄） <i>in vitro</i> 2×10 ⁻⁹ ～2×10 ⁻⁴ mol/L （ミチグリニド）	心拍数及び収縮力に影響なし
	心臓活動電位波形に及ぼす影響	摘出イヌ プルキンエ線維 <i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ ～10 ⁻⁴ mol/L （ミチグリニドナトリウム）	影響なし

試験項目		動物 (性別)	投与経路・投与量	試験成績
消化器系・泌尿器系及びその他の器官に対する作用	腸管内輸送能に及ぼす影響	マウス (雄)	経口、3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	30~100mg/kg で輸送能が亢進
	摘出回腸のアセチルコリン収縮及びヒスタミン収縮に及ぼす影響	モルモット (雄)	<i>in vitro</i> 2×10 ⁻⁹ ~2×10 ⁻⁴ mol/L (ミチグリニド)	影響なし
	尿量及び尿中電解質に及ぼす影響	ラット (雄)	経口、3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	影響なし
	血小板凝集に及ぼす影響 (ADP 及びコラーゲン凝集)	ウサギ (雄)	<i>in vitro</i> 2×10 ⁻⁷ ~2×10 ⁻⁵ mol/L (ミチグリニド)	影響なし
心臓に対する作用	正常心臓の心電図に対する影響	覚醒イヌ	経口、3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	心電図に影響なし 不整脈の発生なし
		摘出イヌ プルキンエ線維	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ mol/L (ミチグリニドナトリウム)	活動電位波形に影響なし
		HERG 発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 2×10 ⁻⁶ ~2×10 ⁻⁴ mol/L (ミチグリニド)	HERG 電流に影響なし
		モルモット単離心筋細胞	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁴ mol/L (ミチグリニド)	Na ⁺ イオンチャネル電流に影響なし Ca ²⁺ イオンチャネル及び外向き K ⁺ イオンチャネル電流を低 Ca 条件下 (1~3 μmol/L) で抑制 活動電位波形に影響なし
	虚血再灌流心臓に対する作用 (全虚血)	ラット心臓のランゲンドルフ標本	経口、0.03~3mg/kg/日 ×7日間 (ミチグリニドカルシウム水和物)	心機能及びエネルギー代謝に影響なし (灌流圧、心収縮力、ATP 含量)
		ラット心臓のランゲンドルフ標本	<i>in vitro</i> 6×10 ⁻⁶ mol/L (ミチグリニド) 虚血前に添加	心機能に影響なし (灌流圧、心収縮力)
		ラット心臓のランゲンドルフ標本	<i>in vitro</i> 2×10 ⁻⁸ ~2×10 ⁻⁶ mol/L (ミチグリニド) 虚血・再灌流時に添加	心機能に影響なし (灌流圧、心収縮力)

試験項目		動物 (性別)	投与経路・投与量	試験成績
心臓に対する作用	局所虚血再灌流心臓に対する作用 (気絶心臓に対する作用)	麻酔下イヌ	経口、0.03mg/kg/日×7日間 (ミチグリニドカルシウム水和物)	虚血部心筋の収縮力回復の抑制
		麻酔下イヌ	経口、0.01~1mg/kg/日×7日間 (ミチグリニドカルシウム水和物)	虚血部心筋の収縮力回復に影響なし
		麻酔下イヌ	静脈、0.003~3mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	虚血部心筋の収縮力回復に影響なし

(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⁴⁴⁾

ラット単回投与試験におけるLD₅₀値は、雄で5980mg/kg、雌で3860mg/kgと推定された。また、マウス及びイヌにおいては死亡例はみられなかった。

概略の致死量

投与経路 動物種	経口 (ミチグリニドカルシウム水和物)		静脈内 (ミチグリニドナトリウム)	
	♂	♀	♂	♀
マウス	>2234mg/kg	>2234mg/kg	670mg/kg	670mg/kg
ラット	4800mg/kg	<3200mg/kg	447mg/kg	447mg/kg
イヌ	>2000mg/kg			

(2) 反復投与毒性試験⁴⁵⁾

イヌ2週間経口投与試験 (ミチグリニドカルシウム水和物 100、250 及び 600mg/kg/日) において、100mg/kg/日以上で血糖の低値が、100 及び 600mg/kg/日で投与初期に黒緑色便が、250mg/kg/日以上では灰白色便、軟便及び粘液便が、600mg/kg/日で腎臓に針頭大赤色斑が認められた。病理組織学的検査では異常所見は認められなかった。最高用量である 600mg/kg/日でも特に問題となる毒性所見は認められなかった。

ラット3ヵ月間経口投与試験 (ミチグリニドカルシウム水和物 10、100、500 及び 1500mg/kg/日) において、10mg/kg/日以上で小葉周辺性に肝細胞の脂肪変性が、100mg/kg/日以上で総コレステロールの高値、尿潜血及び尿細管内への出血が、500mg/kg/日以上で遊離脂肪酸の高値、肝臓、膵臓及び腎臓重量の高値、尿細管の好塩基性変化が、1500mg/kg/日で赤血球パラメータの低値、中性脂肪の低値、肝細胞の腫大、小葉中心性肝細胞の微細顆粒状変化及び肝細胞質の凝集が認められた。無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

イヌ1ヵ月間経口投与試験 (ミチグリニドカルシウム水和物 100、250 及び 600mg/kg/日) において、100mg/kg/日以上で黒緑色便及び粘液便等の便異常、血糖及びカリウムの低値が、600mg/kg/日で血便等が認められた。病理組織学的検査では異常所見は認められなかった。無毒性量は 100mg/kg/日未満と判断された。

ラット6ヵ月間経口投与試験 (ミチグリニドカルシウム水和物 1、5、30、200 及び 1000mg/kg/日) において、30mg/kg/日以上で肝臓重量の高値が、200mg/kg/日以上で赤血球パラメータの低値、腎臓及び膵臓重量の高値、肝臓の小葉周辺性肝細胞の脂肪変性、小葉中心性肝細胞の微細顆粒状変化、腎臓の尿細管の好塩基性変化及び副腎の皮質細胞内への脂質蓄積増加が、1000mg/kg/日で痙攣様発作、総コレステロールの高値、尿量の高値、小葉中心性の多核肝細胞の出現、慢性腎症及びチトクローム P450 含量の高値が認められた。無毒性量は 30mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁶⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験において、ミチグリニドに遺伝子突然変異誘発性はないと判断された。

マウスリンフォーマ試験において、代謝活性化系存在下にてミチグリニドナトリウムは 1047 $\mu\text{g/mL}$ 以上の高濃度で遺伝子突然変異誘発性を示すと判断された。

哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の連続処理法にてミチグリニドカルシウム水和物 1000 $\mu\text{g/mL}$ まで染色体異常誘発性は認められなかったが、比較対照薬としてより高濃度の処置で実施された類縁物質に関する染色体異常試験での代謝活性化系非存在下の連続処理法にてミチグリニドカルシウム水和物は 1300 $\mu\text{g/mL}$ の高濃度で染色体異常誘発性を示すと判断された。

ラットの肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験において、ミチグリニドに不定期 DNA 合成を誘発する作用はないと判断された。

マウスにおける小核試験において、ミチグリニドに染色体異常誘発作用又は紡錘体形成阻害作用はないと判断された。

(4) がん原性試験⁴⁷⁾

マウス及びラット 104 週間がん原性試験及びラット多重がんモデルを用いた中期検索試験において、ミチグリニドはマウス及びラットに対してがん原性を示さないものと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁸⁾

ラット妊娠前及び妊娠初期経口投与試験（ミチグリニドカルシウム水和物 50、150、500 及び 1500mg/kg/日）において、親動物に対する一般毒性学的無毒性量は雄では 500mg/kg/日、雌では 150mg/kg/日、生殖機能に関する無毒性量は 500mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 1500mg/kg/日であった。

ラット器官形成期経口投与試験（ミチグリニドカルシウム水和物 30、100、300 及び 1000mg/kg/日）において、1000mg/kg/日で母動物の低血糖に起因すると考えられる胎児体重の低値及び化骨遅延が認められた。また、出生児の生後 4 日生存率に低値が認められた。母動物及び出生児に対する無毒性量は 300mg/kg/日であった。

ウサギ器官形成期経口投与試験（ミチグリニドカルシウム水和物 5、20 及び 80mg/kg/日）において、80mg/kg/日で胚及び胎児の着床後死亡率の高値が認められた。また、母動物の少数例に流産の発現が認められた。母動物及び胎児に対する無毒性量は 20mg/kg/日であった。ラット及びウサギにおいて、いずれの用量においても催奇形性作用は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

<抗原性>⁴⁹⁾

マウス異種受身皮膚アナフィラキシー反応試験において、ミチグリニドはマウスに対してアレルギー誘発原性を示さないものと判断された。

モルモット能動性全身アナフィラキシー反応試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応試験において、ミチグリニドとウシ血清アルブミンの結合物で感作し、ミチグリニドナトリウムで惹起した場合に陽性反応が認められた。しかし、ミチグリニド単独で感作した場合に陽性反応は認められなかったことから、ミチグリニドはモルモットに対してアレルギー誘発原性を示さないものと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：グルファスト錠 5mg、10mg 処方箋医薬品^{注)}

グルファスト OD 錠 5mg、10mg 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：ミチグリニドカルシウム水和物 該当しない

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈OD 錠〉

20.1 製剤の特徴上、吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。

20.2 錠剤表面に使用色素による黄色の斑点がみられることがある。

20.3 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

〈グルファスト錠〉

● グルファストを服用される患者さんへ

● グルファストを正しく服用していただくために

(キッセイ薬品工業株式会社ホームページ

https://med.kissei.co.jp/product/GLUFAST_Tab_5mg/fukuyaku.html 参照)

〈グルファスト OD 錠〉

● グルファストを服用される患者さんへ

● グルファストを正しく服用していただくために

(キッセイ薬品工業株式会社ホームページ

https://med.kissei.co.jp/product/GLUFAST_OD_Tab_5mg/fukuyaku.html 参照)

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

2004年1月29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
グルファスト錠 5mg	2004年1月29日	21600AMZ00035000	2004年4月23日	2004年5月11日
グルファスト錠 10mg		21600AMZ00036000		
グルファストOD錠 5mg	2016年2月15日	22800AMX00092000	2016年6月17日	2016年6月17日
グルファストOD錠 10mg		22800AMX00093000		

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

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
(一部変更承認年月日：2007年5月24日)
- ③ 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
(一部変更承認年月日：2009年2月23日)

2型糖尿病

(一部変更承認年月日：2013年9月13日)

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<グルファスト錠 5mg、グルファスト錠 10mg>

再審査結果通知年月日：2015年6月25日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

<グルファスト錠 5mg、グルファスト錠 10mg>

8年：2004年1月29日～2012年1月28日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

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
グルファスト錠 5mg	3969008F1029	3969008F1029	116198402	620001907
グルファスト錠 10mg	3969008F2025	3969008F2025	116199102	620001908
グルファストOD錠 5mg	3969008F3021	3969008F3021	124624701	622462401
グルファストOD錠 10mg	3969008F4028	3969008F4028	124625401	622462501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	ID	PMID
1) 葛谷 健ほか：糖尿病. 1999 ; 42(5) : 385-404.	60366	
2) 健常人における KAD-1229 単回投与時の安全性、血糖降下作用および薬物動態の検討 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト. 1. 1. 1)		
3) 健常人における KAD-1229 反復投与時の安全性、血糖降下作用および薬物動態の検討 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト. 1. 1. 2)		
4) KAD-1229 臨床後期第 II 相試験ー用量検討試験ー (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト. 1. 2. 2)		
5) 社内資料：KAD-1229 クロスオーバー用量反応試験 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト. 1. 2. 3)	44014	
6) KAD-1229 の 2 型糖尿病患者に対するプラセボを対照とした並行群間比較用量反応試験 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト. 1. 2. 4)		
7) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト. 1. 3. 1)	44012	
8) 加来浩平ほか：薬理と治療. 2007 ; 35(suppl. 1) : 51-72.	56842	
9) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした併用投与試験ー第 II/III 相臨床試験ー (ピオグリタゾン)	60578	
10) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした長期投与試験 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト. 1. 5. 1)	44013	
11) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした長期併用投与試験 (ボグリボース)	000165	
12) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした長期併用投与試験 (アカルボース又はボグリボース)	000166	
13) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした長期併用投与試験 (ピオグリタゾン)	60579	
14) 社内資料：2 型糖尿病患者を対象とした長期併用投与試験 (ビグアナイド系薬剤・DPP-4 阻害剤)	000167	
15) 社内資料：グルファスト錠とインスリン製剤の併用に関する製造販売後臨床試験	000168	
16) Ohnota, H. et al: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994 ; 269(2) : 489-495.	22539	8182516
17) Ichikawa, K. et al: Arzneim. -Forsch. /Drug Res. 2002 ; 52(8) : 605-609.	39444	12236048
18) Sunaga, Y. et al: Eur. J. Pharmacol. 2001 ; 431(1) : 119-125.	36017	11716850
19) Reimann, F. et al: British Journal of Pharmacology. 2001 ; 132(7) : 1542-1548.	34233	11264248
20) Ichikawa, K. et al: Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2002 ; 29(5-6) : 423-427.	38496	12010187
21) 生島一真ほか：薬理と治療. 2004 ; 32(2) : 73-80.	45450	
22) 生島一真ほか：薬理と治療. 2004 ; 32(2) : 65-72.	45449	
23) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ. 3. 1. 2)	44004	
24) クロスオーバー用量反応試験 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ. 3. 2. 2)		
25) 中野祐樹ほか：薬理と治療. 2016 ; 44(1) : 57-64.	86023	
26) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ. 3. 1. 2)	44005	
27) KAD-1229 の食事摂取前の投与時期に関する臨床薬理試験 (健康成人における検討) (2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要ト. 1. 4. 4)		
28) 陶易王ほか：薬理と治療. 2007 ; 35(suppl. 1) : 39-49.	56841	
29) 社内資料：健康成人男性を対象とした臨床薬理試験	60580	

- | | | |
|-----|---|-------|
| 30) | 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験－メトホルミンとの薬物相互作用試験 | 86544 |
| 31) | 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験－シタグリブチンとの薬物相互作用試験 | 86546 |
| 32) | 動物における成績（吸収率、生物学的利用率（バイオアベイラビリティ））（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 2. 1. 3） | |
| 33) | 動物における成績（吸収部位）（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 2. 1. 2） | |
| 34) | 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 3. 5. 2） | |
| 35) | 動物における成績（臓器・組織内濃度）（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 2. 2. 1） | |
| 36) | 動物における成績（胎盤、胎児への移行）（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 2. 2. 3） | |
| 37) | 動物における成績（乳汁中分泌）（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 2. 4. 3） | |
| 38) | 動物における成績（蛋白結合）（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 2. 2. 5） | |
| 39) | 社内資料：ミチグリニド代謝に関与するUGT分子種（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 2. 3. 3） | 44009 |
| 40) | 社内資料：ミチグリニド代謝に関与するチトクローム P450 分子種（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 2. 3. 4） | 44010 |
| 41) | 代謝物の薬理作用（2004年1月29日承認、申請資料概要ホ. 1. 7） | |
| 42) | 社内資料：腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 3. 3. 2） | 44006 |
| 43) | 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験（2004年1月29日承認、申請資料概要へ. 3. 1. 4） | 44018 |
| 44) | 単回投与毒性（2004年1月29日承認、申請資料概要ニ. 1） | |
| 45) | 反復投与毒性（2004年1月29日承認、申請資料概要ニ. 2） | |
| 46) | 遺伝毒性（2004年1月29日承認、申請資料概要ニ. 4） | |
| 47) | がん原性（2004年1月29日承認、申請資料概要ニ. 5） | |
| 48) | 生殖発生毒性（2004年1月29日承認、申請資料概要ニ. 3） | |
| 49) | 抗原性（2004年1月29日承認、申請資料概要ニ. 7） | |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本を含め、世界8ヵ国で発売されている。(2022年3月時点)

本邦における効能又は効果は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能又は効果>

2型糖尿病

外国における発売状況

国名	販売名	発売年月日	剤形・規格	効能又は効果※	用法及び用量
Republic of Korea	GLUFAST	2006年10月1日	10mg錠	1)	1回10mg、1日3回、 毎食直前投与
Taiwan	GLUFAST	2010年8月1日	10mg錠	2) ①、②、③	
China	GLUFAST	2010年9月1日	5mg錠、10mg錠	2) ①、②	
Thailand	GLUFAST	2011年6月27日	10mg錠	2) ①、②	
Cambodia	GLUFAST	2015年7月1日	10mg錠	2) ①、②	
Myanmar	GLUFAST	2016年1月26日	10mg錠	2) ①、②	
Laos	GLUFAST	2020年6月17日	10mg錠	2) ①、②	

※効能又は効果

1) 2型糖尿病における食事療法・運動療法への追加 単剤療法及び併用療法

2) 2型糖尿病における食後血糖推移の改善

下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合

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・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

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。

掲載根拠：「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する Q&A について（その3）」

（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

（社）日本病院薬剤師会「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

<グルファスト錠>

規格	保存条件 (保存形態)	試験期間	結果	
			外観	含量
10mg	40℃、成り行き湿度 (気密容器)	3 ヶ月	変化なし	変化なし
	30℃/75%RH (無包装)	6 ヶ月	変化なし	変化なし
	D65 ランプ 4000lx、25℃、 成り行き湿度 (無包装)	総照度 約 125 万 lx・hr	変化なし	変化なし

<グルファスト 0D 錠>

規格	保存条件 (保存形態)	試験期間	結果		
			外観	含量	類縁物質 (参考値)
10mg	40℃、成り行き湿度 (気密容器)	6 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内
	30℃/75%RH (無包装)	6 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内
	D65 ランプ 4000lx、25℃、 成り行き湿度 (無包装)	積算照度 124 万 lx・hr	変化なし	変化なし	規格内

注：粉碎して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の粉碎投与は推奨しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

グルファスト錠 5mg・10mg 又はグルファスト 0D 錠 5mg・10mg 1 錠をディスペンサーに入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間放置し、90 度 15 往復横転したところ、崩壊・懸濁した。崩壊・懸濁した液を、ディスペンサーを用いて経鼻チューブ (8 Fr.) 及び胃瘻チューブ (18 Fr.) にそれぞれ注入し、その通過性を検討した結果、いずれも通過可能であった。

注：懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、安定性、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の懸濁投与は推奨しない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

