

# 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 に準拠して作成

<p>ミグリトール錠 処方箋医薬品</p> <p><b>セイブル<sup>®</sup>錠 25mg</b> <b>セイブル<sup>®</sup>錠 50mg</b> <b>セイブル<sup>®</sup>錠 75mg</b></p> <p>SEIBULE<sup>®</sup> Tablets</p>	<p>糖尿病食後過血糖改善剤</p> <p>ミグリトール口腔内崩壊錠 処方箋医薬品</p> <p><b>セイブル<sup>®</sup>OD錠 25mg</b> <b>セイブル<sup>®</sup>OD錠 50mg</b> <b>セイブル<sup>®</sup>OD錠 75mg</b></p> <p>SEIBULE<sup>®</sup> OD Tablets</p>
---	--

剤形	セイブル <sup>®</sup> 錠：フィルムコーティング錠 セイブル <sup>®</sup> OD錠：口腔内崩壊錠（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	セイブル <sup>®</sup> 錠 25mg：1錠中「日局」ミグリトール 25mg セイブル <sup>®</sup> 錠 50mg：1錠中「日局」ミグリトール 50mg セイブル <sup>®</sup> 錠 75mg：1錠中「日局」ミグリトール 75mg セイブル <sup>®</sup> OD錠 25mg：1錠中「日局」ミグリトール 25mg セイブル <sup>®</sup> OD錠 50mg：1錠中「日局」ミグリトール 50mg セイブル <sup>®</sup> OD錠 75mg：1錠中「日局」ミグリトール 75mg
一般名	和名：ミグリトール(JAN) 洋名：Miglitol(JAN, p-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	セイブル <sup>®</sup> 錠 25mg、セイブル <sup>®</sup> 錠 50mg、セイブル <sup>®</sup> 錠 75mg 製造販売承認年月日：2005年10月11日 薬価基準収載年月日：2005年12月9日 販売開始年月日：2006年1月11日 セイブル <sup>®</sup> OD錠 25mg 製造販売承認年月日：2016年2月8日 薬価基準収載年月日：2016年6月17日 販売開始年月日：2016年6月20日 セイブル <sup>®</sup> OD錠 50mg、セイブル <sup>®</sup> OD錠 75mg 製造販売承認年月日：2015年3月11日 薬価基準収載年月日：2015年5月29日 販売開始年月日：2015年6月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト <a href="https://med.sk-net.com/">https://med.sk-net.com/</a>

本 IF は 2020 年 8 月改訂の添付文書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。

## 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、添付文書と略す）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と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式から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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI F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I F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。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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薬剤師等自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A 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「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

I F を薬剤師等の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。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
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	21
2. 薬理作用	21
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	24
2.	薬物速度論的パラメータ	27
3.	母集団（ポピュレーション）解析	28
4.	吸収	28
5.	分布	29
6.	代謝	30
7.	排泄	31
8.	トランスポーターに関する情報	31
9.	透析等による除去率	31
10.	特定の背景を有する患者	31
11.	その他	34
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	35
2.	禁忌内容とその理由	35
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	35
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	35
5.	重要な基本的注意とその理由	35
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	36
7.	相互作用	38
8.	副作用	41
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	47
10.	過量投与	47
11.	適用上の注意	47
12.	その他の注意	48
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	49
2.	毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	52
2.	有効期間	52
3.	包装状態での貯法	52
4.	取扱い上の注意	52
5.	患者向け資材	52
6.	同一成分・同効薬	52
7.	国際誕生年月日	52
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	53
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	53
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	53
11.	再審査期間	54
12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	54
13.	各種コード	54
14.	保険給付上の注意	54

X I. 文献	
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	57
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	59
X III. 備考	
その他の関連資料	60

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ドイツ・バイエル社は、1970年代、当時 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として開発中であったアカルボースに次ぐ新規化合物の探索研究に着手し、グルコース類似構造を有するデオキシノジリマイシンが哺乳類の腸管由来 $\alpha$ -グルコシダーゼに対し強力な阻害作用を有することを発見した。ミグリトール（以下、本剤）は、デオキシノジリマイシンの新規誘導体として一連の探索研究において見い出され、非臨床試験においてアカルボースと同等以上の薬理作用を有することが明らかになった。本剤による食後の血糖上昇抑制は、腸管内において糖質の消化・吸収に関与する $\alpha$ -グルコシダーゼ（スクラーゼ、イソマルターゼ等）の活性阻害によることが確認され、これらの成績を受けて、1970年代後半より本剤の開発に着手した。本剤の品質試験及び非臨床試験の大部分はドイツ・バイエル社によって外国で実施され、また臨床試験は1980年代前半よりドイツを中心とした欧州で開始された。本邦における開発は1991年より開始され、後期第Ⅱ相臨床試験までをバイエル薬品株式会社がを行い、その後株式会社三和化学研究所が開発を継承した。

本邦では、本剤による糖質吸収の遅延作用により食後過血糖を改善することで良好な血糖コントロールが可能であることが認められ、2005年10月、2型糖尿病における食後過血糖改善剤としての製造販売承認を受けた。2008年12月に「食事療法・運動療法に加えてインスリン製剤を使用している糖尿病患者（1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者）で十分な効果が得られない場合における食後過血糖の改善」の効能又は効果が追加承認された。2009年11月に「食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用している糖尿病患者（1型糖尿病患者及び2型糖尿病患者）で十分な効果が得られない場合における食後過血糖の改善」の効能又は効果が追加承認された。

その後、2015年3月に水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠の製造販売承認を受け、2016年9月には錠剤（フィルムコーティング錠）の安定性向上を目的とした処方変更を行い一部変更承認を受けた。

使用成績調査、特定使用成績調査-1、特定使用成績調査-2及び製造販売後臨床試験を実施し、2015年12月に再審査申請を行った結果、2018年3月、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（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1)  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用 (*in vitro*) により糖質の消化・吸収を遅延させる。  
本剤は小腸上部において $\alpha$ -グルコシダーゼを阻害し、ほぼ半量が速やかに吸収される。なお、吸収された薬物は代謝を受けずに尿中に排泄される。（「VI. 2. 薬理作用、VII. 4. 吸収、VII. 6. 代謝、VII. 7. 排泄」の項参照）
- (2) 食後の急峻な血糖上昇をなだらかにし、食後の高血糖を抑制する。食後 30 分から 2 時間の血糖値の上昇を抑制し、なかでも 1 時間値の抑制に優れている。（「VI. 2. (3) 作用発現時間・持続時間」の項参照）
- (3) HbA1c (JDS 値) に対する有効性が確認されている。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (4) 糖尿病の基礎療法である食事療法・運動療法で良好な血糖コントロールが達成できない場合\*、さらにスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤又はインスリン製剤を使用してもなお効果不十分な場合\*\*の治療に適した食後過血糖改善剤である。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 重大な副作用として低血糖（他の糖尿病用薬との併用：0.1～5%未満、他の糖尿病用薬を併用しない場合：頻度不明）、腸閉塞、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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）

\*食事療法・運動療法のみを行っている患者では、食後血糖 1 又は 2 時間値が 200mg/dL 以上を示す場合にのみ本剤を投与すること。

\*\*食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、空腹時血糖値が 140mg/dL 以上を示す場合を目安として本剤を投与すること。

## 3. 製品の製剤学的特性

セイブル OD 錠は、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠である。

## 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
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

セイブル<sup>®</sup>錠 25mg、セイブル<sup>®</sup>錠 50mg、セイブル<sup>®</sup>錠 75mg  
セイブル<sup>®</sup>OD錠 25mg、セイブル<sup>®</sup>OD錠 50mg、セイブル<sup>®</sup>OD錠 75mg

#### (2) 洋名

SEIBULE<sup>®</sup> Tablets 25mg、SEIBULE<sup>®</sup> Tablets 50mg、SEIBULE<sup>®</sup> Tablets 75mg  
SEIBULE<sup>®</sup> OD Tablets 25mg、SEIBULE<sup>®</sup> OD Tablets 50mg、SEIBULE<sup>®</sup> OD Tablets 75mg

#### (3) 名称の由来

食後高血糖による膵の疲弊や血管障害を防止し、糖尿病患者の生命を救う（セイブする）ことができればという願いを込めて命名された。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ミグリトール（JAN）

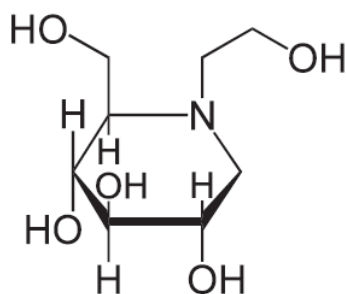
#### (2) 洋名（命名法）

Miglitol（JAN, p-INN）

#### (3) ステム（stem）

-gli- 高血糖治療剤

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>

分子量：207.22

### 5. 化学名（命名法）又は本質

(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-1-(2-Hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)piperidine-3, 4, 5-triol (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

セイブル錠：Bay m 1099、SK-983

セイブル OD錠：SK-217、SK-218、SK-219

### 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～微帯黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

##### 1) 各種溶媒に対する溶解性 (25℃)

溶媒	溶解度	「日局」による溶解性の表現
イソプロパノール	1.14mg/mL	溶けにくい
アセトニトリル	0.074mg/mL	ほとんど溶けない
酢酸エチル	0.014mg/mL	ほとんど溶けない
ジクロロメタン	0.01mg/mL未満	ほとんど溶けない
ヘプタン	0.01mg/mL未満	ほとんど溶けない

##### 2) 水溶液に対する溶解性 (37℃)

溶媒	溶解度	「日局」による溶解性の表現
水	791mg/mL	溶けやすい
0.1mol/L塩酸	794mg/mL	溶けやすい
pH6.8リン酸塩緩衝液	788mg/mL	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない (臨界相対湿度 90%RH 以上)。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 144~147℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=5.9

##### (6) 分配係数

溶媒	分配係数 (1-オクタノール/水)
水	$2.2 \times 10^{-3}$
0.1mol/L 塩酸	$1 \times 10^{-3}$ 未満
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	$1.9 \times 10^{-3}$

##### (7) その他の主な示性値

旋光度:  $[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ \sim -8.3^\circ$  (乾燥物に換算したもの 1.2g、水、50mL、100mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	36カ月	ナイロン/ ポリエチレン袋+ ファイバードラム	規格内	
加速試験	40℃、75%RH	6カ月	ナイロン/ ポリエチレン袋+ ファイバードラム	規格内	
苛酷試験	温度	70℃	3カ月	褐色ガラス瓶 (気密容器)	規格内
	湿度	40℃、75%RH	6カ月	褐色ガラス瓶 (開放)	性状の外観変化(凝集)及 び規格内の性状の色の変 化が認められた
	光	キセノンランプ 15万lx	24時間	ガラス皿 (開放)	規格内

測定項目

長期保存試験：性状、旋光度、pH、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、定量

加速試験：性状、pH、溶状、類縁物質、乾燥減量、定量

苛酷試験<温度・湿度>：性状、旋光度、pH、融点、溶状、類縁物質、乾燥減量、定量

苛酷試験<光>：性状、類縁物質、定量

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

「日局」ミグリトールの確認試験法に準拠する

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 薄層クロマトグラフィー

定量法

「日局」ミグリトールの定量法に準拠する

液体クロマトグラフィー

#### IV. 製剤に関する項目

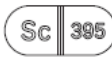








##### 1. 剤形










###### (1) 剤形の区別

セイブル錠：フィルムコーティング錠

セイブルOD錠：口腔内崩壊錠（素錠）

###### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		セイブル錠25mg	セイブル錠50mg	セイブル錠75mg
色・剤形		淡黄色両面割線入り楕円形のフィルムコーティング錠		
外形	表			
	裏			
	側面			
長径		10.0mm	10.0mm	12.0mm
短径		4.5mm	4.5mm	5.0mm
厚さ		2.9mm	2.9mm	3.3mm
重量		129mg	123mg	184mg
識別コード		Sc395	Sc396	Sc397

販売名		セイブルOD錠 25mg	セイブルOD錠 50mg	セイブルOD錠 75mg
色・剤形		白色の素錠		
外形	表			
	裏			
	側面			
直径		6.5mm	8.5mm	10.0mm
厚さ		2.3mm	2.8mm	3.0mm
重量		90mg	180mg	270mg
識別コード		Sc25	Sc50	Sc75

### (3) 識別コード

セイブル錠25mg 表示部位：錠剤, PTPシート裏面／表示内容：Sc395  
セイブル錠50mg 表示部位：錠剤, PTPシート裏面／表示内容：Sc396  
セイブル錠75mg 表示部位：錠剤, PTPシート裏面／表示内容：Sc397  
セイブルOD錠25mg 表示部位：錠剤, PTPシート裏面／表示内容：Sc25  
セイブルOD錠50mg 表示部位：錠剤, PTPシート裏面／表示内容：Sc50  
セイブルOD錠75mg 表示部位：錠剤, PTPシート裏面／表示内容：Sc75

### (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）の含量及び添加剤

販売名	セイブル錠 25mg	セイブル錠 50mg	セイブル錠 75mg
有効成分	1錠中「日局」 ミグリトール 25mg	1錠中「日局」 ミグリトール 50mg	1錠中「日局」 ミグリトール 75mg
添加剤	結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウ、乳糖水和物、三二酸化鉄を含有する。	乳糖水和物、メチルセルロース、フマル酸ステアリル Na、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、沈降炭酸 Ca、カルナウバロウを含有する。	

販売名	セイブル OD 錠 25mg	セイブル OD 錠 50mg	セイブル OD 錠 75mg
有効成分	1錠中「日局」 ミグリトール 25mg	1錠中「日局」 ミグリトール 50mg	1錠中「日局」 ミグリトール 75mg
添加剤	トウモロコシデンプン、クロスポビドン、ケイ酸 Mg、ステアリン酸 Mg、スクラロースを含有する。		

### (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

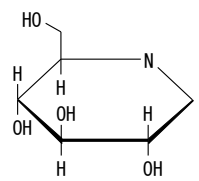
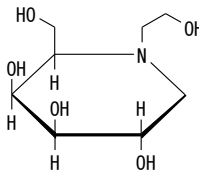
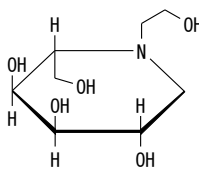
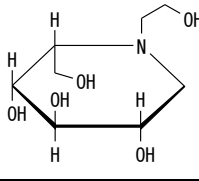
該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

合成工程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。

名称	化学名	構造式
デオキシノジリマイシン	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> ) -2- (hydroxymethyl) -piperidine-3, 4, 5-triol	
ガラクトミグリトール	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> ) -1- (2-hydroxyethyl) -2- (hydroxymethyl) -piperidine-3, 4, 5-triol	
L-Ido-ミグリトール	(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> ) -1- (2-hydroxyethyl) -2- (hydroxymethyl) -piperidine-3, 4, 5-triol	
L-Taro-ミグリトール	(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> ) -1- (2-hydroxyethyl) -2- (hydroxymethyl) -piperidine-3, 4, 5-triol	

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

(セイブル錠)

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果			
				25mg	50mg	75mg	
長期 保存試験 <sup>※1</sup>	25℃、60%RH	36カ月	PTP+アルミ袋 (気密容器)	規格内	規格内	規格内	
加速試験 <sup>※1</sup>	40℃、75%RH	6カ月	PTP+アルミ袋 (気密容器)	規格内	規格内	規格内	
苛酷 試験	温度 40℃ <sup>※2</sup>	3カ月	瓶 (遮光・気密 容器)	規格内	規格内	規格内	
	湿度 25℃、75%RH <sup>※2</sup>	3カ月	(遮光・開放)	30%以上の硬度低下が認められた (規格内)			
(無包装 安定性 試験)	光	25℃、D65光源、 10000lx <sup>※1</sup>	5日	石英シャーレ (開放)	規格内		
		D65光源、2000lx、 (総照射量120万 lx・h以上) <sup>※2</sup>	25日	ガラス瓶 (気密容器)		規格内	規格内

※1 測定項目：性状、確認試験、溶出性、定量、純度試験（類縁物質）

25mg 錠は水分、含量均一性、崩壊性についても測定

※2 測定項目：性状、定量、硬度、溶出性

50mg 錠及び 75mg 錠は純度試験（類縁物質）についても測定

無包装状態においては、湿度を避けて保存すること。

## 錠剤分割時の安定性

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果		
					25mg	50mg	75mg
分割時 安定性 試験	温度	40℃	3 カ月	瓶 (遮光・気密 容器)	規格内	規格内	規格内
	湿度	25℃、75%RH	3 カ月	(遮光・開放)	30%以上の硬度低下が認められた (規格内)		規格内
		30℃、75%RH	3 カ月	(遮光・開放)	30%以上の 硬度低下が 認められた (規格内)		
	光	D65光源、2000lx、 (総照射量60万・120万 lx・h <sup>※3</sup> )		(気密容器)	規格内	規格内	規格内

測定項目：性状、硬度、溶出性、定量

50mg 錠及び75mg 錠は純度試験 (類縁物質) についても測定

※3 25mg は60万 lx・hのみ測定

分割した錠剤は、湿度を避けて保存すること。

## (セイブル OD 錠)

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果		
					25mg	50mg	75mg
長期 保存試験 <sup>※4</sup>		25℃、60%RH	36 カ月	PTP+乾燥剤+ アルミ袋 (気密容器)	規格内	規格内	規格内
加速試験 <sup>※4</sup>		40℃、75%RH	6 カ月	PTP+乾燥剤+ アルミ袋 (気密容器)	規格内	規格内	規格内
苛酷 試験 <sup>※4</sup>	温度	40℃	3 カ月	ガラス瓶 (気密容器)	規格内	規格内	規格内
	湿度	25℃、75%RH	3 カ月	ガラスシャーレ (開放)	1カ月後に 崩壊性が 規格外と なった <sup>※6</sup>	3カ月後に 溶出性が 規格外と なった <sup>※6</sup>	規格内 <sup>※6</sup>
				PTP	規格内 <sup>※6</sup>	規格内 <sup>※6</sup>	規格内 <sup>※6</sup>
		40℃、75%RH	1 カ月	PTP	規格内	規格内 <sup>※6</sup>	規格内 <sup>※6</sup>
	光	D65 光源、 2000lx <sup>※5</sup> 、75%RH		28 日	石英シャーレ (開放)		規格内 <sup>※6</sup>
D65 光源、2000lx <sup>※5</sup>		規格内					

※4 測定項目：性状、確認試験、崩壊性、溶出性、定量

参考として純度試験 (類縁物質)、硬度、錠剤質量

※5 総照度として120万 lx・h以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m<sup>2</sup>以上

※6 参考試験として実施した硬度及び錠剤質量において、吸湿に起因する硬度の低下及び錠剤質量の増加が認められた。

開封後も湿気を避けて保存すること。

## 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)

該当資料なし

## 9. 溶出性

「日局」溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

## 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

セイブル錠25mg：100錠（PTP10錠×10）、210錠（PTP21錠×10）、500錠（PTP10錠×50）、  
1,050錠（PTP21錠×50）

セイブル錠50mg：100錠（PTP10錠×10）、210錠（PTP21錠×10）、500錠（PTP10錠×50）、  
1,050錠（PTP21錠×50）

セイブル錠75mg：100錠（PTP10錠×10）、210錠（PTP21錠×10）、500錠（PTP10錠×50）、  
1,050錠（PTP21錠×50）

セイブルOD錠25mg：100錠（PTP10錠×10）、500錠（PTP10錠×50）

セイブルOD錠50mg：100錠（PTP10錠×10）、210錠（PTP21錠×10）、500錠（PTP10錠×50）、  
1,050錠（PTP21錠×50）

セイブルOD錠75mg：100錠（PTP10錠×10）、210錠（PTP21錠×10）、500錠（PTP10錠×50）、  
1,050錠（PTP21錠×50）

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

セイブル錠

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バンディング：ポリプロピレン

アルミ袋ピロー包装：ポリエチレン、アルミ箔

個装箱：紙

セイブルOD錠

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

バンディング：ポリプロピレン

アルミ袋ピロー包装：ポリエチレン、アルミ箔（乾燥剤入り）

個装箱：紙

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 糖尿病の食後過血糖の改善

(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖1又は2時間値は200mg/dL以上を示す場合に限る。

5.2 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製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。

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

海外で行われた健康成人を対象とした試験結果より、ミグリトール25mgを食直前又は食事負荷5分前に投与することにより食後血糖の上昇を遅延させ<sup>1)</sup>、また食直前の投与は患者の食事摂取時間にフレキシビリティを与えることから、「毎食直前」と設定した。

また、国内におけるプラセボを比較対象とした二重盲検法により検討した前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の結果から、有効性と安全性のバランスを考慮し、150mg/日を至適用量と設定した。(「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

高齢者には低用量(例えば1回量25mg)から投与を開始するなど慎重に投与すること。[9.8参照]

(解説)

外国で行われた健康高齢者を対象とした薬物動態試験で、加齢の影響が少ないという報告があるが<sup>2)</sup>、高齢者への薬物療法にあたっての一般的な注意事項として設定した。

### 5. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当しない

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与<sup>3,4)</sup>

健康成人男性(7例)に対してミグリトール12.5mg(7例)、25mg(6例)及び50mg(6例)を単回経口投与した結果、自覚症状、臨床検査値及び理化学的検査所見のいずれにおいても、臨床上問題となる異常は認められず、忍容性は良好であった。

また、健康成人男性(12例)に対してミグリトール50mg、100mg及び200mgを単回経口投与した結果、自覚症状、臨床検査値及び理化学的検査所見のいずれにおいても、臨床上問題となる異常は認められず、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

### 2) 反復投与<sup>5)</sup>

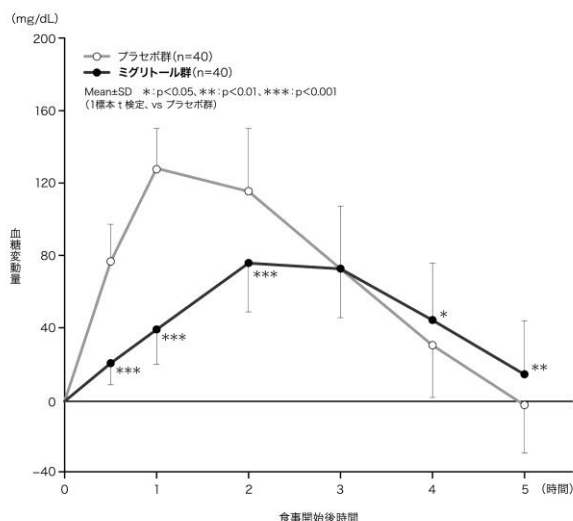
健康成人男性(12例)に対してミグリトール50mg(6例)又は100mg(6例)を1日3回、毎食直前に8日間反復経口投与した結果、毎食後の血糖上昇を抑制し、血清インスリンの上昇を抑制した。軟便、下痢などの軽度ないし中等度の消化器症状の発現が認められたが、いずれも投与継続中に消失若しくは回復した。また、ALTの軽度上昇が認められたが、最終投与7日目の追跡検査では正常に回復していた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

### 3) 血糖上昇抑制作用

#### ① 食後の血糖上昇とインスリン分泌に対する作用<sup>6,7)</sup>

食事療法により十分な血糖コントロールが得られない成人2型糖尿病患者(40例)を対象に、入院1日目の朝食直前にミグリトール50mg又はプラセボを経口投与し、食事負荷試験を実施、入院2日目に薬剤を交差して同様に食事負荷試験を行った。その結果、ミグリトールは食後3時間以降で血糖上昇及びインスリン分泌抑制は認められず、食後早期(30分~1時間)の血糖上昇を抑制するとともに、インスリン分泌を抑制した。



### 食後血糖降下作用

作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
食事開始直後	食後1時間前後	約3時間

#### ②健康成人におけるスクロース負荷後の血糖上昇に対する作用<sup>8)</sup>

健康成人男性（30例）にミグリトールを1回50mg 絶食単回経口投与し、75g スクロース負荷試験を実施した。75g スクロース負荷後の血糖値について、負荷3時間後まで測定したところ、 $\Delta AUC_{0-3h}$  は  $77.58 \pm 22.21 \text{mg} \cdot \text{h/dL}$  (Mean  $\pm$  S. D.)、 $\Delta C_{max}$  は  $72.0 \pm 12.6 \text{mg/dL}$  であり、負荷後の血糖上昇を抑制した。

### (3)用量反応探索試験

#### 前期第II相試験<sup>9)</sup>

入院中の2型糖尿病患者85例 [観察期終了時の食後血糖1時間値又は2時間値が200mg/dL以上] (有効性解析対象:75例、安全性解析対象:84例)を対象に、ミグリトール12.5mg、25mg、50mgを1日3回毎食直前に2週間経口投与し、プラセボを比較対象とした二重盲検法により検討した。その結果、食後血糖下降度において、プラセボを含む全群で食後血糖上昇抑制を認め、ミグリトールのプラセボに対する有意差は認められなかった (t-test)。また1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG) の上昇量については、プラセボ群に対しすべてのミグリトール群で有意な上昇を認めた (t-test:それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.001$ )。

副作用は、プラセボ群20.0% (4/20)、12.5mg群18.2% (4/22)、25mg群18.2% (4/22)、50mg群30.0% (6/20)に認められた。ミグリトール12.5mg群、25mg群、50mg群において $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤に特有な消化器症状 (放屁の増加 (それぞれ9.1% (2/22)、9.1% (2/22)、25.0% (5/20))、腹部膨満感 (それぞれ9.1% (2/22)、13.6% (3/22)、15.0% (3/20))等)が発現したが、投与終了後に消失し忍容性は良好であった。

一方、患者背景において群間の偏りが認められたため、これらの影響を共分散分析による調整解析により検討した。食後1時間血糖値を共変量として食後血糖下降度に対して共分散分析を行った結果、調整前に比較して、プラセボは血糖下降度が低く、ミグリトール150mg/日は高くなる方向に調整され、150mg/日の有効性及び用量反応性が示唆された。この結果から、150mg/日を中心に至適用量を検討することとした。

注)本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

### (4)検証的試験

#### 1)有効性検証試験

##### ①後期第II相試験<sup>10)</sup>

外来治療中の2型糖尿病患者289例 [観察期終了時の食後血糖2時間値が200mg/dL以上] (有効性解析対象:237例、安全性解析対象:280例)を対象に、ミグリトール25mg、50mg、75mgを1日3回毎食直前に12週間経口投与し、プラセボを比較対象とした二重盲検法により検討した。その結果、食後血糖下降度について用量反応性が認められ、食後1時間値ではプラセボ群と比較してミグリトール群すべてにおいて有意な低下が認められ (Dunnett型多重比較:それぞれ $p = 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、傾向性検定: $p < 0.0001$ )、

食後2時間値では225mg/日で有意な低下が認められた (Dunnett型多重比較:  $p < 0.0001$ 、傾向性検定:  $p < 0.0001$ )。HbA1c (JDS値) 下降度については、プラセボ群と比較して150mg/日及び225mg/日で有意な低下が認められ、用量反応性が認められた (Dunnett型多重比較: それぞれ $p = 0.013$ 、 $p = 0.0001$ 、傾向性検定:  $p < 0.0001$ )。

自覚症状における副作用は、プラセボ群4.5% (3/66)、25mg群15.9% (11/69)、50mg群17.8% (13/73)、75mg群29.2% (21/72) に認められた。25mg群、50mg群、75mg群における主な症状はミグリトールの薬理作用に起因する消化器症状 (下痢 (それぞれ2.9% (2/69)、6.8% (5/73)、16.7% (12/72))、放屁の増加 (それぞれ5.8% (4/69)、6.8% (5/73)、8.3% (6/72))、腹部膨満 (それぞれ4.3% (3/69)、6.8% (5/73)、8.3% (6/72)) 等) であり、用量依存的に発現が多くなった。

以上の結果から、ミグリトールの至適用量は225mg/日が妥当であると判断された。その後、有効性と安全性のバランスを考慮し、150mg/日を至適用量と再設定した。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

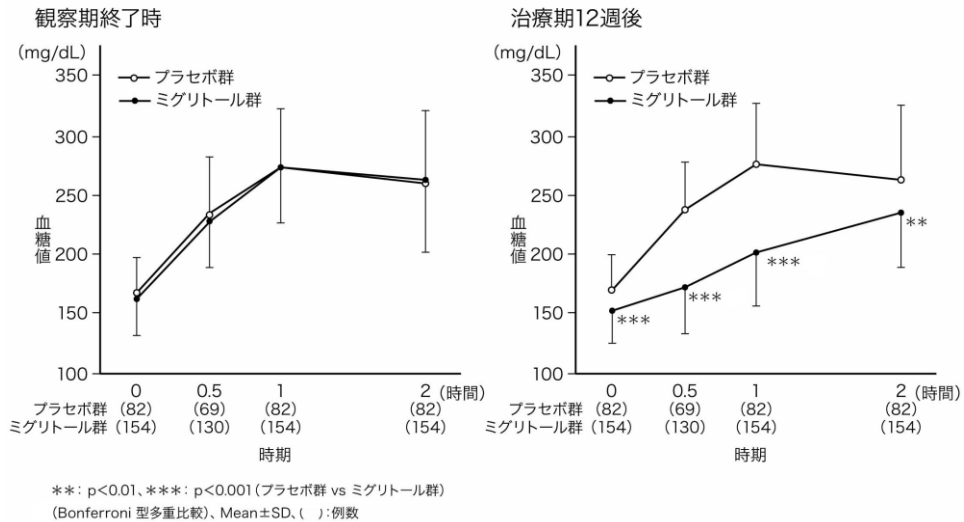
## ② 第Ⅲ相試験 (単剤療法) - 食事・運動療法への追加療法<sup>11,12)</sup>

外来治療中の食事及び運動療法により十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者263例 [食後1時間又は2時間血糖値200mg/dL以上、HbA1c (JDS値) が6.5%以上9.0%未満で2回測定の間隔が0.5%以内] (有効性解析対象: 242例 (プラセボ84例、ミグリトール158例)、安全性解析対象: 263例 (プラセボ89例、ミグリトール174例)) を対象に、ミグリトール50mg及びプラセボを1日3回毎食直前に12週間経口投与し、二重盲検法により検討した。その結果、HbA1c (JDS値) の低下量及び食後血糖低下量平均値 (食後血糖1、2時間値低下量の平均値) の差より、ミグリトールのプラセボに対する優越性が確認された。プラセボ群のHbA1c (JDS値)、食後血糖1及び2時間値はそれぞれ0.25%、0.8mg/dL及び3.3mg/dL上昇したのに対して、ミグリトール50mg1日3回12週間投与によりそれぞれ0.35%、73.0mg/dL及び27.8mg/dL低下し、有意差が認められた ([HbA1c (JDS値)] 2標本t検定、[食後血糖1及び2時間値] Bonferroni型多重比較: いずれも $p < 0.0001$ )。

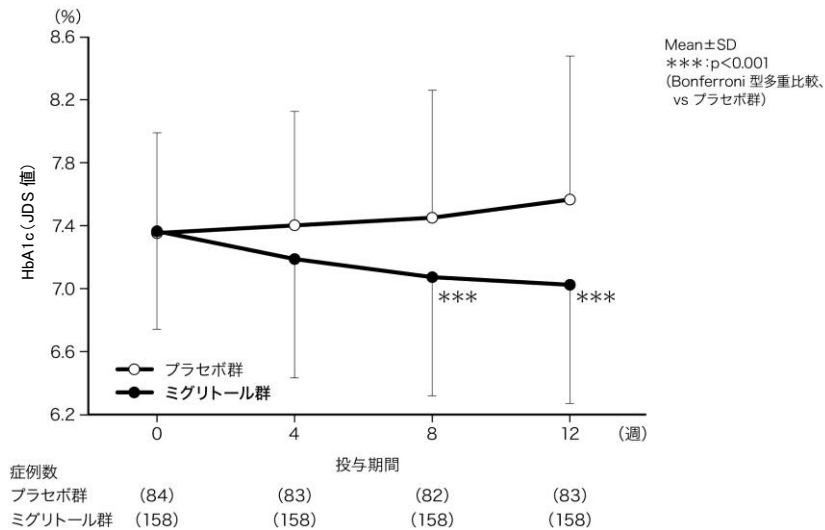
副作用は、プラセボ群39.3% (35/89)、ミグリトール群58.0% (101/174) に認められた。ミグリトール群の主な症状は、腹部膨満23.6% (41/174)、鼓腸23.0% (40/174)、下痢16.7% (29/174)、軟便6.3% (11/174)、腸雑音異常4.6% (8/174) であった。低血糖は認められなかった。重篤な副作用は、虚血性大腸炎が0.6% (1/174) であった。

以上の結果より、2型糖尿病患者におけるミグリトール150mg/日の単剤療法による有用性が確認された。

## 血糖値の推移



## HbA1c (JDS値) の推移



### ③ 第Ⅲ相試験—スルホニルウレア剤 (SU剤) との併用療法—<sup>13, 14)</sup>

外来にてSU剤による治療により十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者229例 [HbA1c (JDS値) が6.5%以上で2回測定の違いが0.5%以内] (有効性・安全性解析対象: プラセボ77例、ミグリトール152例) を対象に、ミグリトール50mg1日3回毎食直前に12週間経口投与し、プラセボ対照の単盲検試験 (被験者のみ盲検化) を実施した。最終評価時におけるHbA1c (JDS値) 変動量は、プラセボ群では0.20±0.53% (Mean±S.D.、以下同様) (n=76) 上昇したのに対して、ミグリトール群では0.28±0.61% (n=151) 低下し、有意差が認められた (2標本t検定: p<0.0001)。また、食後血糖1及び2時間値の投与前に対する低下量は、プラセボ群では有意差は認められなかったが、ミグリトール群ではそれぞれ76.8±47.5mg/dL (n=142) 及び32.6±50.4mg/dL (n=142) となり、投与前に比べて有意差が認められた (対応のあるt検定: p<0.0001)。

副作用は、プラセボ群5.2% (4/77)、ミグリトール群55.3% (84/152) に認められた。ミグリトール群の主な症状は、腹部膨満27.0% (41/152)、鼓腸25.7% (39/152)、下痢13.2% (20/152)、便秘5.3% (8/152)、軟便4.6% (7/152) であった。また、低血糖の発現率は0.7% (1/152) であった。

#### ④ 第Ⅲ相試験－ビッグアナイド剤（BG剤）との併用療法－<sup>15)</sup>

外来にてBG剤による治療により十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者148例〔食後血糖1時間値又は2時間値のいずれかが180mg/dL以上、かつHbA1c（JDS値）が6.5%以上で2回測定の違いが0.5%以内〕（有効性・安全性解析対象：プラセボ49例、ミグリトール固定用量47例、ミグリトール漸増52例）を対象に、ミグリトール50mg1日3回毎食直前に16週間経口投与した併用試験<sup>\*</sup>について、二重盲検法により検討した。最終評価時の食後血糖低下量平均値（食後血糖1、2時間値低下量の平均値）は、プラセボ群では1.9±31.9mg/dL（Mean±S.D.、以下同様）（n=48）、固定用量群では56.8±42.8mg/dL（n=45）、漸増群では52.0±40.4mg/dL（n=48）であり、いずれもプラセボ群との間に有意差が認められた（Tukey-Kramer法：いずれもp<0.0001）。最終評価時におけるHbA1c（JDS値）は、プラセボ群では0.11±0.42%（n=49）上昇したのに対し、固定用量群及び漸増群ではそれぞれ0.40±0.63%（n=47）及び0.37±0.65%（n=52）低下し、プラセボ群との間に有意差が認められた（Tukey-Kramer法：それぞれp<0.0001、p=0.0001）。投与16週後の食後血糖1時間値低下量は、プラセボ群では0.4±32.3mg/dL（n=48）、固定用量群及び漸増群では84.4±43.1mg/dL（n=45）及び76.3±46.4mg/dL（n=49）であり、プラセボ群に対して有意差が認められた（Tukey-Kramer法：いずれもp<0.0001）。食後血糖2時間値低下量は、プラセボ群が3.3±39.2mg/dL（n=48）、固定用量群及び漸増群では29.1±52.4mg/dL（n=45）及び25.0±44.4mg/dL（n=48）であり、固定用量群はプラセボ群に対して有意差を認めた（Tukey-Kramer法：p=0.0191）。

副作用は、プラセボ群40.8%（20/49）、固定用量群70.2%（33/47）、漸増群63.5%（33/52）に認められた。固定用量群及び漸増群の主な症状は、腹部膨満23.4%（11/47）及び3.8%（2/52）、鼓腸31.9%（15/47）及び23.1%（12/52）、下痢48.9%（23/47）及び38.5%（20/52）であった。また、低血糖は認められなかった。

※ミグリトールの漸増は4週まで25mg1日3回、4週以降50mg1日3回

注）本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

#### ⑤ 第Ⅲ相試験－インスリン製剤との併用療法<2型糖尿病>－<sup>16,17)</sup>

外来にてインスリン製剤による治療により十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者207例〔HbA1c（JDS値）が6.5%以上で2回測定の違いが0.5%以内、食後1時間又は2時間血糖値が180mg/dL以上〕（有効性・安全性解析対象：プラセボ100例、ミグリトール107例）を対象に、ミグリトール50mg1日3回毎食直前に12週間経口投与した併用試験について、二重盲検法により検討した。最終評価時の食後血糖低下量平均値（食後血糖1、2時間値低下量の平均値）は、プラセボ群が5.1±68.2mg/dL（Mean±S.D.、以下同様）（n=96）上昇したのに対し、ミグリトール群は60.3±70.1mg/dL（n=101）であり、有意差が認められた（2標本t検定：p<0.0001）。また、最終評価時におけるプラセボ群のHbA1c（JDS値）、食後血糖1及び2時間値変動量はそれぞれ0.03±0.56%（n=99）、3.8±65.1mg/dL（n=97）及び5.7±74.7mg/dL（n=96）上昇したのに対して、ミグリトール50mg1日3回12週間投与によりそれぞれ0.36±0.66%（n=107）、77.0±68.0mg/dL（n=101）及び43.7±79.8mg/dL（n=101）低下し、有意差が認められた（2標本t検定：いずれもp<0.0001）。

副作用は、プラセボ群56.0% (56/100)、ミグリトール群67.3% (72/107) に認められた。ミグリトール群の主な症状は、低血糖35.5% (38/107)、鼓腸20.6% (22/107)、腹部膨満14.0% (15/107)、下痢11.2% (12/107) であった。

## 2) 安全性試験

### ① 第Ⅲ相試験－SU 剤併用長期試験－<sup>13,14)</sup>

V. 5. (4) 1) ③においてSU剤との併用療法を実施した2型糖尿病患者のミグリトール群152例のうち、継続投与可能な128例を対象にミグリトール50mgを1日3回毎食直前に52週間経口投与した長期投与試験を実施した。その結果、最終評価時におけるHbA1c (JDS値) 及びグリコアルブミンの持続的な低下、並びに1,5-AGの持続的な上昇及び食後血糖の上昇抑制が確認された。

副作用は、60.5% (92/152) に認められた。主な症状は、腹部膨満27.6% (42/152)、鼓腸27.0% (41/152)、下痢15.1% (23/152)、便秘5.3% (8/152)、軟便4.6% (7/152) であった。また、低血糖の発現率は2.0% (3/152) であった。

### ② 第Ⅲ相試験－BG 剤併用長期試験－<sup>18)</sup>

外来にてBG剤による治療により十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者106例 [食後血糖1時間値又は2時間値のいずれかが180mg/dL以上、かつHbA1c (JDS値) が6.5%以上で2回測定の違いが0.5%以内] (有効性・安全性解析対象: 106例) を対象に、非盲検試験により検討した。試験方法は、ミグリトール25mgを1日3回毎食直前に8週間経口投与し、さらに52週までミグリトール50mgを1日3回毎食直前に経口投与した長期投与試験を実施した。24週以降は効果不十分により増量が必要と判断した場合1回量を75mgまでに増量し、消化器症状が発現し継続が困難と判断した場合は50mgに減量した。その結果、最終評価時におけるHbA1c (JDS値) 及びグリコアルブミンの低下、1,5-AGの上昇、及び食後血糖の上昇抑制が確認された。

副作用は、61.3% (65/106) に認められた。主な症状は、鼓腸32.1% (34/106)、下痢26.4% (28/106)、腹部膨満15.1% (16/106) であった。低血糖は認められなかった。重篤な副作用は、大腸憩室出血が0.9% (1/106)、大腸癌が0.9% (1/106) であった。また、24週以降にミグリトールを1回量75mgへ増量した症例 (n=76) 及び24週以降もミグリトール1回量50mgを継続した症例 (n=20) について、副作用の発現率はそれぞれ60.5% (46/76) 及び60.0% (12/20) であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

## (5) 患者・病態別試験

### 第Ⅲ相試験－インスリン製剤との併用療法<1型糖尿病>－<sup>19,20)</sup>

外来にてインスリン製剤による治療により十分な血糖コントロールが得られない1型糖尿病患者43例 [HbA1c (JDS値) が6.5%以上で2回測定の違いが0.5%以内、食後1時間又は2時間血糖値が180mg/dL以上] (有効性・安全性解析対象: 43例) を対象に、ミグリトール50mg1日3回毎食直前に12週間経口投与した併用試験について、非盲検試験により検討した。

治療期0週及び治療期12週におけるHbA1c（JDS値）は、それぞれ $7.68 \pm 0.89\%$ （Mean $\pm$ S.D.、以下同様）（n=43）及び $7.59 \pm 0.97\%$ （n=39）であり、治療期0週に対する最終評価時のHbA1c変動量に有意差は認められなかった（1標本t検定）。治療期0週の食後血糖1及び2時間値は、それぞれ $274.6 \pm 91.8\text{mg/dL}$ （n=43）及び $250.7 \pm 102.0\text{mg/dL}$ （n=43）であり、最終評価時の食後血糖1及び2時間値は、それぞれ $199.4 \pm 91.3\text{mg/dL}$ （n=39）及び $212.0 \pm 95.8\text{mg/dL}$ （n=39）であった。治療期0週に対する最終評価時の食後血糖1及び2時間値変動量に有意差が認められた（1標本t検定：それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0053$ ）。

副作用は、93.0%（40/43）に認められた。主な症状は、低血糖86.0%（37/43）、鼓腸20.9%（9/43）、腹部膨満14.0%（6/43）、下痢11.6%（5/43）、腹痛4.7%（2/43）であった。

## （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<sup>21,22</sup>

再審査の結果、有効性、安全性等については特に問題ないとされ、再審査申請時点の効能又は効果、用法及び用量に変更はなかった。

再審査期間中に実施した使用成績調査等の概要は、以下のとおりである。

#### ①使用成績調査

使用実態下における安全性及び有効性の検討を、観察期間 12 週間、目標症例数 3,000 例とし、平成 18 年 8 月から平成 22 年 3 月までの期間で実施した。

安全性：安全性解析対象 3,273 例の副作用発現率は 10.2%（335/3,273 例）であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 7.4%（243/3,273 例）、肝胆道系障害 0.8%（26/3,273 例）、臨床検査 0.8%（25/3,273 例）、代謝および栄養障害 0.5%（15/3,273 例）、神経系障害 0.4%（14/3,273 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 0.4%（13/3,273 例）で、発現した主な副作用は、下痢 114 件、腹部膨満 62 件、放屁 32 件、肝機能異常 19 件、腹部不快感 18 件、低血糖症 13 件であった。

有効性：安全性解析対象症例から 23 例（2 型糖尿病以外に使用 21 例、有効性のデータがない 2 例）を除いた 3,250 例を解析対象とした。投与 12 週後の HbA1c 変化量は  $-0.66 \pm 1.17\%$ （1,970 例）であり、本剤投与開始前と比較して低下がみられた。随時血糖値及び空腹時血糖値の投与 12 週後の変化量は  $-28.87 \pm 69.81\text{mg/dL}$ （1,235 例）及び  $-19.34 \pm 53.01\text{mg/dL}$ （521 例）であり、いずれも本剤投与開始前と比較して低下がみられた。

#### ②特定使用成績調査-1

肝機能障害を有する患者に対する安全性及び有効性の検討を、観察期間 24 週間、目標症例数 150 例とし、平成 18 年 8 月から平成 22 年 3 月までの期間で実施した。

安全性：安全性解析対象症例 156 例（うち、脂肪肝合併例は 126 例）の、副作用発現率は 12.2%（19/156 例）であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、胃腸障害 10.3%（16/156 例）で、発現した主な副作用は、下痢 11 件、腹部膨満 4 件、

頭痛、便秘及び悪心各 2 件であった。肝胆道系に関する副作用はトランスアミナーゼ上昇 1 件であった。

有効性：安全性解析対象症例から 2 型糖尿病以外に使用された 5 例を除いた 151 例を解析対象とした。投与 24 週後の HbA1c 変化量は $-0.69 \pm 1.12\%$  (66 例) であり低下がみられた。随時血糖値及び空腹時血糖値の投与 24 週後の変化量は $-11.61 \pm 42.23\text{mg/dL}$  (28 例) 及び $-12.84 \pm 29.42\text{mg/dL}$  (25 例) であり、低下がみられた。

### ③特定使用成績調査-2

インスリン治療中の糖尿病患者に対する長期使用に関する安全性及び有効性の検討を、観察期間 52 週間、目標症例数 500 例 (1 型糖尿病患者 50 例、52 週間投与例を 100 例含む。) とし、平成 21 年 8 月から平成 24 年 9 月までの期間で実施した。

安全性：安全性解析対象症例 568 例の、副作用発現率は 34.9% (198/568 例) であった。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 18.3% (104/568 例)、胃腸障害 14.1% (80/568 例)、肝胆道系障害 3.0% (17/568 例)、臨床検査 1.1% (6/568 例) で、発現した主な副作用は、低血糖症 104 件、下痢 33 件、腹部膨満 23 件、肝機能異常 14 件、放屁 14 件であった。

有効性：安全性解析対象症例から 6 例 (1 型又は 2 型糖尿病以外に使用した 5 例、有効性のデータのない 1 例) を除いた 562 例を解析対象とした。投与 52 週後の HbA1c 変化量は $-0.63 \pm 1.11\%$  であり低下がみられた。病型別の最終評価時 (投与 52 週後又は中止時) の HbA1c 変化量は、2 型糖尿病で $-0.55 \pm 1.09\%$  (365 例)、1 型糖尿病で $-0.47 \pm 1.51\%$  (46 例) であった。随時血糖値及び空腹時血糖値の投与 52 週後の変化量は $-36.31 \pm 89.21\text{mg/dL}$  (223 例) 及び $-25.89 \pm 51.43\text{mg/dL}$  (36 例) であり、低下がみられた。病型別の随時血糖値及び空腹時血糖値の投与 52 週後の変化量は、2 型糖尿病で $-37.90 \pm 81.60\text{mg/dL}$  (198 例) 及び $-22.35 \pm 43.20\text{mg/dL}$  (34 例)、1 型糖尿病で $-23.76 \pm 136.99\text{mg/dL}$  (25 例) 及び $-86.00\text{mg/dL}$  (2 例) であった。

### ④製造販売後臨床試験

小児糖尿病患者を対象とした非盲検非対照試験を、観察期間 52 週間、目標症例数 80 例 (1 型糖尿病 20 例、2 型糖尿病 60 例) とし、平成 23 年 6 月から平成 28 年 9 月までの期間で実施した。血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病及び 1 型糖尿病患児に対して、本剤を 1 回 25mg、1 日 3 回から投与を開始し、その後 1 回 50mg、1 日 3 回投与、効果不十分な場合には 1 回量を 75mg に増量した時の有効性、安全性について検討した。

安全性：本剤が投与された 56 例 (1 型糖尿病 22 例、2 型糖尿病 34 例) 全例を安全性解析対象集団とした。副作用発現率は、2 型糖尿病 50.0% (17/34 例)、1 型糖尿病 90.9% (20/22 例) であった。器官別大分類別における主な副作用発現率は、2 型糖尿病では、胃腸障害 47.1% (16/34 例)、1 型糖尿病では、代謝および栄養障害 72.7% (16/22 例)、胃腸障害 45.5% (10/22 例) であり、発現した主な副作用は、2 型糖尿病では

下痢 26.5% (9/34 例)、腹部膨満、腹痛、鼓腸各 11.8% (各 4/34 例)、1 型糖尿病では低血糖 72.7% (16/22 例)、下痢 22.7% (5/22 例)、腹部膨満、腹痛各 13.6% (各 3/22 例) であり、小児患者で特有の副作用は認められず、成人患者での安全性プロファイルと大きな違いは認められなかった。

有効性：安全性解析対象集団のうち 4 例（選択・除外基準不適合 3 例（1 型糖尿病 1 例、2 型糖尿病 2 例）、追跡不能 1 例（2 型糖尿病））を除く 52 例（1 型糖尿病 21 例、2 型糖尿病 31 例）の最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下、「FAS」）を、主たる有効性解析対象集団とした。

主要評価項目である FAS におけるベースラインから最終評価時（投与 28 週後又は中止時）までの HbA1c 変化量は、2 型糖尿病で  $0.21 \pm 1.32\%$  (31 例)、1 型糖尿病で  $-0.02 \pm 0.83\%$  (21 例) であった (1 標本 t 検定、それぞれ  $p=0.375$ 、 $p=0.915$ )。また、FAS におけるベースラインから 52 週時までの HbA1c 変化量は、2 型糖尿病で  $0.08 \pm 1.34\%$  (21 例)、1 型糖尿病で  $-0.15 \pm 0.74\%$  (18 例) であった。血糖値について、FAS における食後 1 時間及び食後 2 時間の変化量は、2 型糖尿病で  $-47.1 \pm 68.0\text{mg/dL}$  及び  $-20.6 \pm 67.5\text{mg/dL}$ 、1 型糖尿病で  $-106.3 \pm 153.1\text{mg/dL}$  及び  $-40.1 \pm 119.5\text{mg/dL}$  であり、食後 1 時間の変化量については、有意な低下が認められた (1 標本 t 検定、 $p=0.011$ )。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース）

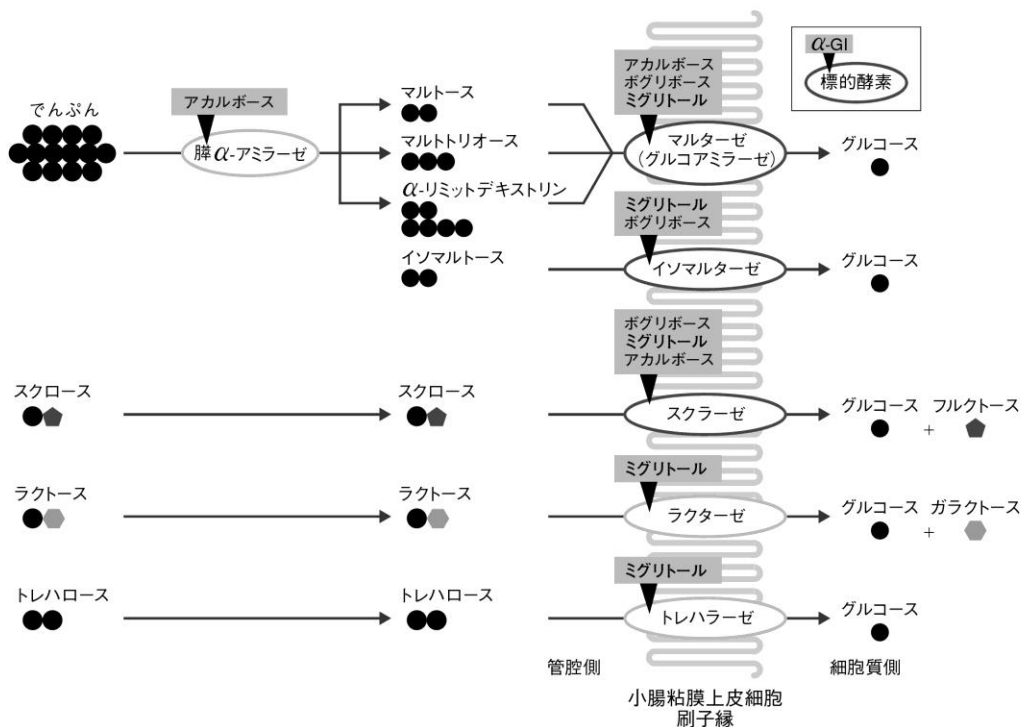
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ミグリトールは、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁膜において二糖類から単糖への分解を担う二糖類水解酵素（ $\alpha$ -グルコシダーゼ）を阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の過血糖を改善する。

糖質の消化とミグリトールの作用部位



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 二糖類水解酵素に対する阻害作用（*in vitro*、ラット）

ミグリトールは、ラット小腸から精製したスクラーゼ-マルターゼ複合体（SI）のスクラーゼ活性、イソマルターゼ活性及びグルコアミラーゼ-マルターゼ複合体のマルターゼ活性を阻害した。阻害作用の強さは、スクラーゼ活性はアカルボースの約6倍及びボグリボースの約1/3.6倍、イソマルターゼ活性はアカルボースの約120倍でボグリボースとほぼ同程度、マルターゼ活性はアカルボースの約1/67倍及びボグリボースの約1/18倍であった<sup>23)</sup>。これらの二糖類水解酵素に対するミグリトールの阻害様式は、アカルボース及びボグリボースと同様、競合型であった。

また、ミグリトールはラット膵 $\alpha$ -アミラーゼ活性を阻害せず、ラクターゼ及びトレハラーゼ活性を阻害することが報告されている<sup>24)</sup>。

ラット小腸由来の精製二糖類水解酵素に対する阻害定数

	Ki (μmol/L)		
	ミグリトール	アカルボース	ボグリボース
スクラーゼ-イソマルターゼ複合体			
スクラーゼ	0.087	0.54	0.024
イソマルターゼ	0.45	55	0.27
グルコアミラーゼ-マルターゼ複合体			
マルターゼ	0.38	0.0057	0.021

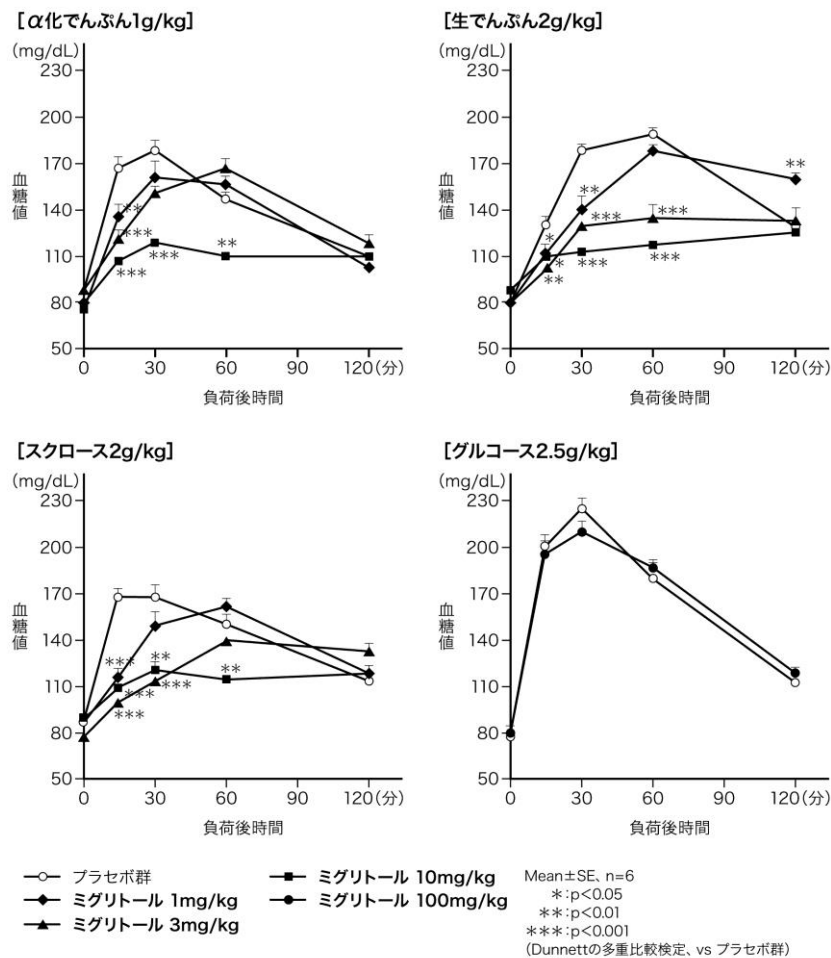
Ki : 酵素-阻害剤複合体の結合解離定数 値は平均で示す (n=3)

2) 血糖上昇抑制作用 (ラット)

① 正常ラットに対する各種糖質負荷後の血糖上昇抑制作用

正常ラットにミグリトールを各糖質 (α化でんぷん、生でんぷん、スクロース及びグルコース) と同時に経口投与したとき、α化でんぷん、生でんぷん及びスクロース負荷後の血糖上昇に対し、ミグリトールは糖質負荷後60分までの血糖値を用量依存的に抑制した。一方、グルコース負荷後の血糖上昇に対しては、抑制作用を示さなかった<sup>25)</sup>。

各種糖質負荷後血糖上昇に対する作用



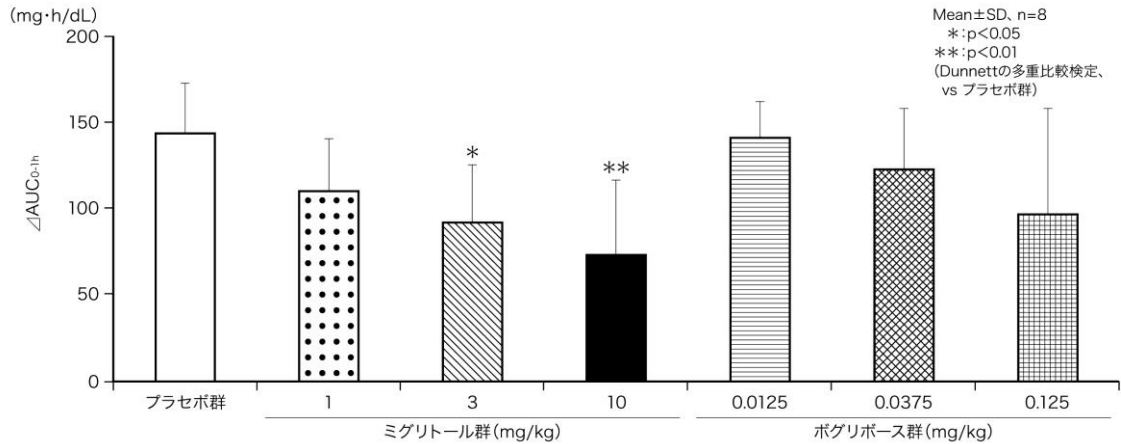
[試験方法]

絶食させた雄性SDラットにミグリトール (1、3、10、100mg/kg) 及び各糖質を同時に経口投与し、糖質負荷30分前、負荷後15、30、60及び120分の血糖値を測定した。糖質はα化でんぷん (1g/kg)、生でんぷん (2g/kg)、スクロース (2g/kg) 及びグルコース (2.5g/kg) を用い、対照には生理食塩液を経口投与した。

## ②GKラット（非肥満2型糖尿病モデル）に対する糖質負荷後の血糖上昇抑制作用

絶食GKラットにミグリトールをスクロースと同時に経口投与したとき、ミグリトールはスクロース負荷後1時間までに増加した $\Delta\text{AUC}_{0-1h}$ を用量依存的に抑制し、3mg/kg以上で有意に抑制した<sup>26)</sup>。

### 非肥満2型糖尿病モデル動物の糖質負荷後の血糖上昇に対する作用



#### [試験方法]

絶食させた雄性 GK ラットにミグリトール（1、3、10mg/kg）をスクロース（2g/kg）と同時に経口投与し、糖質負荷前、負荷後 15、30 及び 60 分の血糖値を測定した。対照には生理食塩液を経口投与した。 $\Delta\text{AUC}_{0-1h}$  は空腹時血糖値から増加したスクロース負荷後 1 時間までの血糖値-時間曲線下面積を算出した。

### (3)作用発現時間・持続時間

「V.5.(2)臨床薬理試験」の項参照

## 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) セイブルOD錠とセイブル錠の生物学的同等性試験<sup>27)</sup>

###### ① セイブルOD錠50mg

セイブルOD錠50mgを水なし又は水と共に、セイブル錠50mgを水と共にそれぞれ1錠を20名の健康成人男性にクロスオーバー法により絶食単回経口投与し、75gスクロース負荷後3時間までの血糖値推移をコントロール期（無投与時）と比較した。得られたパラメータ（ $\Delta AUC$ 、 $\Delta C_{max}$ ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	$\Delta AUC_{0-3h}$ (mg·h/dL)	$\Delta C_{max}$ (mg/dL)
セイブルOD錠50mg (水なしで服用)	71.60 ± 31.87	73.9 ± 13.2
セイブル錠50mg (水と共に服用)	73.06 ± 31.64	73.8 ± 14.8

平均±標準偏差 (n=20)

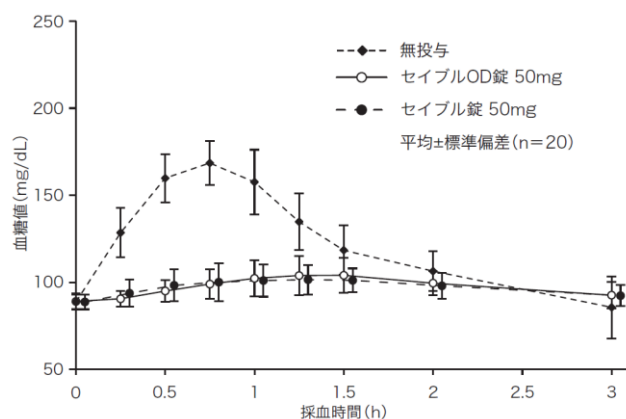
	$\Delta AUC_{0-3h}$ (mg·h/dL)	$\Delta C_{max}$ (mg/dL)
セイブルOD錠50mg (水と共に服用)	66.09 ± 27.94	68.8 ± 15.7
セイブル錠50mg (水と共に服用)	66.62 ± 32.62	63.7 ± 19.9

平均±標準偏差 (n=20)

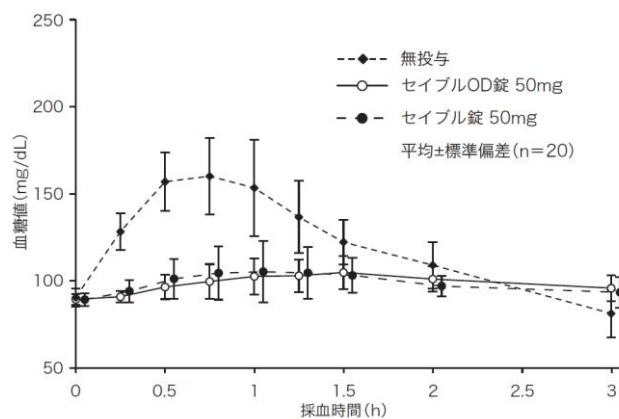
$\Delta AUC_{0-3h}$ ：投薬前後における血糖値推移－時間曲線下面積（75gスクロース負荷後3時間）

$\Delta C_{max}$ ：投薬前後における最大血糖値差

##### <水なし投与試験>



##### <水あり投与試験>



また、水なし投与試験、水あり投与試験のいずれにおいても、試験製剤及び標準製剤投与後の製剤ごとの血漿中ミグリトール濃度から算出した薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-24h}$ 、 $C_{max}$ ）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

②セイブルOD錠25mg、セイブルOD錠75mg

セイブルOD錠25mg及びセイブルOD錠75mgは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）」に基づき、セイブルOD錠50mgを標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

2) 単回投与（健康成人男性）

① 空腹時

健康成人男性（6例、12例又は30例）に空腹時にミグリトール25、50、100mgを経口投与した時、血漿中ミグリトールは投与後2～3時間で最高値に達し、半減期は約2時間であった。用量と $C_{max}$ は比例関係を示さず、尿中排泄率は用量増加に伴い低下した<sup>3,4,8)</sup>。

試験1<sup>8)</sup>

		$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{1/2}$ (h)	尿中排泄率 (% of Dose)
25mg	n=6	1.83±0.26	0.875±0.167	1.97±0.26	86.2±5.3
50mg	n=6	2.42±0.66	1.156±0.351	2.20±0.53	70.7±10.8

平均±標準偏差

試験2<sup>9)</sup>

		$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{1/2}$ (h)	尿中排泄率 (% of Dose)
50mg	n=12	2.58±0.67	1.313±0.424	1.97±0.34	76.8±22.7
100mg	n=12	2.58±0.51	1.960±0.464	2.03±0.26	51.6±9.6

平均±標準偏差

試験3<sup>13)</sup>

		$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{1/2}$ (h)
50mg	n=30	2.77±0.95	0.938±0.183	2.43±0.54

平均±標準偏差

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

② 非空腹時

健康成人男性（6例）に空腹時又は食直前にミグリトール100mgを経口投与した時、食直前投与の血漿中ミグリトールは空腹時投与と同じ半減期（約2時間）で消失したが、 $C_{max}$ 及びAUCは低下した。また、尿中排泄率は空腹時が約50%、食直前が約30%であった<sup>28)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

### 3) 反復投与 (健康成人男性)

健康成人男性 (12例) にミグリトール50又は100mgを1日3回8日間 (8日目は朝1回) 反復投与した時、ミグリトールの血漿中濃度は3~4日目ではほぼ定常状態に達し、累積排泄率も3~4日以降ほぼ一定であり、反復投与による蓄積性はなかった<sup>5)</sup>。

反復投与時の薬物動態パラメータ (健康成人男性)

投与量	投与日	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-tn</sub> ( $\mu$ g·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu$ g·h/mL)	CL (L/h)	MRT (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
50mg (n=6)	1	0.66 ±0.13	1.17 ±0.26	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
	8	0.66 ±0.17	1.17 ±0.26	2.54 ±0.63	2.76 ±0.65	18.97 ±4.55	3.78 ±0.32	2.17 ±0.27
100mg (n=6)	1	1.03 ±0.29	1.42 ±0.38	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.	n. c.
	8	1.10 ±0.19	1.33 ±0.41	4.17 ±0.75	4.36 ±0.71	23.41 ±3.67	3.69 ±0.20	2.11 ±0.14

n. c. : 測定せず

平均±標準偏差

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

##### ① 2型糖尿病患者におけるミグリトールの食事による影響 (単回投与)<sup>29)</sup>

2型糖尿病患者 (13例: 男性11例、女性2例) にクロスオーバー法によりミグリトール投与群はミグリトール 50mg を朝食開始直前、朝食開始 15 分後、又は朝食開始 30 分後に服用し、コントロール群は服用せずに血糖値を測定した。その結果、食後 30 分及び 60 分のいずれの血糖上昇に対してミグリトール直前投与群のみが有意な抑制効果を示したが、血糖値 AUC<sub>0-180min</sub> については、いずれの服薬群もコントロール群に比べて有意な低下となった。一方、食後インスリン及びインスリン AUC<sub>0-180min</sub> は服薬群とコントロール群で有意な差はみられなかったが、いずれの服薬群も低下傾向を示した。

##### ② 2型糖尿病患者におけるミグリトールの食事による影響 (反復投与)<sup>30)</sup>

2型糖尿病患者 (31例) を2群に無作為化し、ミグリトール 50mg を食直前、一方は食後に3カ月間服用して、HbA1c (JDS 値) 及び 1,5-AG を測定した。その結果、食後投与群においても、食直前に投与した場合と同程度に HbA1c (JDS 値) の有意な低下と、1,5-AG の有意な上昇が認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

## 2) 併用薬の影響

① 「VIII.7.相互作用」の項参照

② ピオグリタゾンとの薬物相互作用<sup>31)</sup>

健康成人男性（16例）に対し、ピオグリタゾン30mgを1日1回8日間反復投与した後、さらにミグリトール50mg1日3回を併用して5日間反復投与した時、ピオグリタゾン単独投与時に対する併用時のピオグリタゾン未変化体及び活性代謝物を含めた活性化化合物合計のAUCの比はそれぞれ0.975、0.992、 $C_{max}$ の比はそれぞれ0.955、0.977であり、ピオグリタゾンのAUC及び $C_{max}$ に影響は認められなかった。

③ その他の薬物相互作用

ミグリトールとニフェジピン、ワルファリン※、フェニトイン※との薬物相互作用試験において薬物動態学的相互作用は認められなかった<sup>32~34)</sup>。また、制酸剤（マーロックス）との薬物相互作用試験においても、ミグリトールの薬物動態に併用による影響は認められなかった<sup>35)</sup>。

※参考：外国人データ

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

<参考：外国人データ>

健康成人男性（6例）に<sup>3</sup>H-ミグリトール100mgを静脈内投与したとき、血漿クリアランス（CL）は0.103L/h/kgであった<sup>36)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

## (5) 分布容積

<参考：外国人データ>

健康成人男性（6例）に<sup>3</sup>H-ミグリトール 100mg を静脈内投与したとき、分布容積（V<sub>ss</sub>）は 0.28L/kg であった<sup>36)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

## (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

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

ミグリトールはほとんど代謝を受けず尿中に排泄されることから、尿中排泄率は吸収率を反映しているものと考えられる。

健康成人男性（6例又は12例）に空腹時にミグリトール25、50、100mgを経口投与したとき、尿中排泄率は用量増加に伴い低下した<sup>3,4)</sup>。

<参考：外国人データ>

健康成人男性（6例）に<sup>3</sup>H-ミグリトール100mgを経口投与したときの尿中排泄率から求めた吸収率は約60%であった<sup>36)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

<参考：動物試験データ ラット>

ラットを用いてミグリトールの吸収部位を検討したところ、主な吸収部位は小腸上部であり、結腸からはほとんど吸収されなかった<sup>37)</sup>。

<参考：外国人データ>

健康成人男性(6例)に<sup>3</sup>H-ミグリトール 100mg を単回静脈内投与及び単回経口投与した結果、絶対的バイオアベイラビリティは約 60%であると推定された<sup>36)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

## 5. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

<sup>14</sup>C-ミグリトール 2mg/kg をラットに経口投与したとき、 $T_{max}$  である投与後 0.67 時間における脳内放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 3% であり、ミグリトールは血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられた<sup>36)</sup>。

### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

<sup>14</sup>C-ミグリトール 5mg/kg を妊娠 18~20 日のラットに経口投与したとき、胎児臓器に放射能の特異的な蓄積は認められず、胎児への移行率も最大で投与量の 0.15% であり、胎児への移行性は低かった<sup>36)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康産褥女性(6 例)を対象にミグリトール 100mg を朝 1 回食事摂取開始時に投与したとき、投与後 0~4 時間及び 4~8 時間における平均乳汁中濃度/平均血漿中濃度はそれぞれ 0.240、0.201 であり、乳汁中排泄率は 0.019% であった<sup>38)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

<参考：動物試験データ ラット>

<sup>14</sup>C-ミグリトール 5mg/kg を分娩後の授乳ラットに単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度と平行に消失した。乳汁中放射能濃度は最も早い時点を除くすべての時点において血漿中放射能濃度より高いが、血漿中放射能濃度の 2 倍を超えることはなかった。乳汁中移行率は投与量の約 0.4% と推定された<sup>36)</sup>。

### (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

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

<sup>14</sup>C-ミグリトール 5mg/kg をラットに経口投与したときの投与後 1 時間の全身オートラジオグラムでは、放射能は臓器及び組織に不均一に分布し、主に細胞外液までの分布を示した。血液と血液に富んだ組織(肝臓、肺、腎臓)に高い放射能が観察され、特に腎臓に高い放射能が認められた。投与後 24 時間には消化管内に高濃度の放射能が検出された。相対的に低い濃

度が認められた組織は筋肉と脳であり、特に脳は低かった。<sup>14</sup>C-ミグリトール2mg/kgをラットに1日1回21日間反復経口投与したとき、単回投与と比べ放射能の分布に差はみられなかった<sup>36)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

<参考：外国人データ>

<sup>14</sup>C-ミグリトールの健康成人男性・女性（3例又は6例）から採取した血漿蛋白に対する結合率は、3.9%以下と低く、性差及び濃度依存性は認められなかった<sup>39)</sup>。

<参考：動物試験データ ラット、イヌ、*in vitro*>

<sup>14</sup>C-ミグリトールのラット及びイヌ血漿蛋白に対する結合率は、いずれにおいても9.8%以下であった<sup>39)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット、イヌ>

ラット及びイヌに<sup>14</sup>C-ミグリトールを投与後の尿中に代謝物は検出されず、ラット及びイヌにおいてミグリトールはほとんど代謝されないと考えられた<sup>36)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ミグリトールはヒトチトクローム P-450 分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）の代謝活性を阻害しなかった<sup>40)</sup>。

<参考：動物試験データ ラット、*in vitro*>

ラットに非放射性標識体のミグリトールを400及び800ppmで28日間混餌投与したとき（投与後27日間後の平均薬物投与量は17及び26mg/kg/日<sup>41)</sup>、並びにラットに30、100及び300mg/kg/dayを7日間反復経口投与したとき、肝ミクロソームのチトクローム P450 分子種（CYP3A、CYP2B、CYP2C及びCYP2E1）の誘導は認められなかった<sup>42)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

健康成人男性(12例)にミグリトール 50 又は 100mg を 1 日 3 回 8 日間(8 日目は朝 1 回)反復投与した時、ミグリトールの累積排泄率は 3~4 日以降ほぼ一定であった<sup>5)</sup>。

反復投与時の累積排泄率(% of Dose)

投与量	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目
50mg (n=6)	38.06 ±9.18	42.72 ±7.51	43.03 ±7.21	44.46 ±7.40	44.67 ±6.67	46.64 ±7.68	45.96 ±8.04	45.71 ±7.94
100mg (n=6)	32.13 ±4.72	34.07 ±3.11	37.20 ±5.22	40.36 ±5.72	39.08 ±5.41	39.71 ±5.50	38.76 ±5.21	35.12 ±4.68

平均±標準偏差

<参考：外国人データ>

健康成人男性に <sup>3</sup>H-ミグリトール 100mg を経口投与したとき、投与後 96 時間までに投与量の 59.0%が尿中に、29.1%が糞中に排泄された。同用量を静脈内投与したとき、投与後 96 時間までに投与量の 96.2%が尿中に、0.92%が糞中に排泄された<sup>36)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして 1 回 50mg 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 75mg まで増量することができる。」である。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

<参考：動物試験データ ラット、イヌ>

<sup>3</sup>H-ミグリトールをラットに静脈内投与及び <sup>14</sup>C-ミグリトールをイヌに静脈内投与すると、ミグリトールは糞中にほとんど排泄されず、投与量のほとんどが腎臓を介して尿中に排泄された<sup>36)</sup>。したがって、ミグリトールの主排泄経路は腎であった。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

<参考：外国人データ>

透析又は血液ろ過が必要な糖尿病患者 3 例に、ミグリトール 50mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与した時、透析又は血液ろ過による本剤の除去率は 80.0~81.8%であった(投与開始 2 日、5 日及び 7 日目の平均)<sup>43)</sup>。(「VII. 10. (4) 透析患者における血中濃度」の項参照)

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 加齢及び性の影響

<参考：外国人データ>

健康成人男性(8例)及び健康高齢者男女(各8例)にミグリトール100mgを1日3回4日間(1日目は夜1回)反復経口投与した時、高齢男女間で血漿中ミグリトール濃度及び薬物動態に違いはなかった。一方、高齢男性の半減期は成人男性に対し有意に延長したが、C<sub>max</sub>及びAUCにおける違いはなかった<sup>2)</sup>。

反復投与時の投与4日目の薬物動態パラメータ（健康成人男性及び高齢者）

	成人男性 (n=8)	高齢男性 (n=8)	高齢女性 (n=8)	p値 (高齢男性 vs 成人男性)	p値 (高齢女性 vs 高齢男性)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	2.7	2.5	3.2	0.6	0.1
$AUC_{0-14h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	13.7	14.7	20.5	0.7	0.07
$T_{1/2}$ (h)	2.3	3.3	3.3	0.0002	0.9
$T_{max}$ (h)	1.8	1.6	1.9	0.3	0.2

幾何平均値

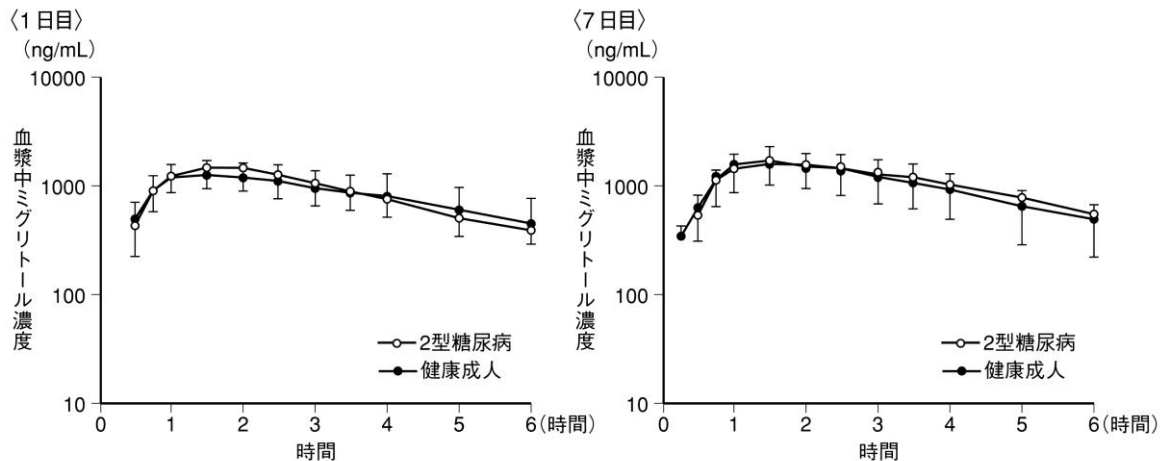
注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

## (2) 2型糖尿病患者における血中濃度

<参考：外国人データ>

健康成人男性及び2型糖尿病患者（各12例）にミグリトール100mgを1日3回7日間反復投与した時、健康成人と2型糖尿病患者の血漿中ミグリトール濃度推移は一致し、2型糖尿病患者の反復投与による血漿中ミグリトール濃度推移に差は認められなかった<sup>44)</sup>。

### 反復投与時の血漿中濃度推移（健康成人男性及び2型糖尿病患者）



平均±標準偏差、2型糖尿病 n=12、健康成人 n=12

反復投与時の薬物動態パラメータ（健康成人男性及び2型糖尿病患者）

群	投与日	AUC <sub>norm</sub> (kg・h/L)	AUC <sub>0-6h</sub> (μg・h/mL)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>max, norm</sub> (kg/L)	T <sub>max</sub> (h) <sup>※</sup>	T <sub>1/2</sub> (h)	Ae <sub>ur</sub> (mg) <sup>※</sup>
健康成人男性 (n=12)	1	4.09 (1.53)	4.37 (1.50)	1.26 (1.41)	0.91 (1.39)	1.46 ±0.50	2.42 (1.16)	33.85 ±14.06
	7	4.05 (1.38)	5.62 (1.37)	1.66 (1.35)	1.19 (1.38)	1.41 ±0.47	2.19 (1.17)	31.62 ±19.79
2型糖尿病患者 (n=12)	1	4.12 (1.37)	4.69 (1.39)	1.44 (1.43)	1.03 (1.45)	1.71 ±0.40	2.06 (1.21)	37.80 ±16.71
	7	4.03 (1.40)	5.64 (1.40)	1.67 (1.33)	1.19 (1.32)	1.82 ±1.21	2.29 (1.26)	41.00 ±15.62

幾何平均値（幾何標準偏差）

※：平均±標準偏差

norm：（投与量/体重）で補正

注）本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

### （3）肝硬変患者における血中濃度

<参考：外国人データ>

健康成人（男性4例、女性4例）及び肝硬変患者（男性4例、女性4例）にミグリトール100mgを食事摂取開始時に単回経口投与した時、肝硬変患者の薬物動態パラメータは健康成人と一致した<sup>45)</sup>。

単回投与時の薬物動態パラメータ（健康成人及び肝硬変患者）

	肝硬変患者 (n=8)	健康成人 (n=8)	肝硬変患者/健康成人比の推定値 (90%信頼区間)
C <sub>max, norm</sub> (kg/L)	1.23	1.36	0.90 (0.71~1.14)
T <sub>max</sub> (h)	1.0-3.0 <sup>※</sup>	1.5-3.0 <sup>※</sup>	—
T <sub>1/2</sub> (h)	2.35	2.40	0.98 (0.80~1.21)
AUC <sub>0-6h, norm</sub> (kg・h/L)	4.45	4.49	0.89 (0.70~1.13)
AUC <sub>0-Tn, norm</sub> (kg・h/L)	5.02	5.92	0.85 (0.63~1.13)
AUC <sub>0-∞, norm</sub> (kg・h/L)	5.90	6.68	0.88 (0.69~1.14)

※：範囲、—：未実施、幾何平均値

norm：（投与量/体重）で補正

注）本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

#### (4) 透析患者における血中濃度

<参考：外国人データ>

透析又は血液ろ過が必要な糖尿病患者3例に、ミグリトール50mgを1日3回7日間反復経口投与した時、投与開始5日及び7日目の透析又は血液ろ過前の血漿中ミグリトール濃度は、投与開始2日目(7.4~11.7 $\mu$ g/mL)に対し2~3倍の高値を示した。一方、本剤投与終了後、血漿中ミグリトール濃度は経日的な低下を示し、投与開始14日目の透析又は血液ろ過後では検出限界(0.1 $\mu$ g/mL)近くまで低下した。なお、本剤の透析又は血液ろ過により除去率は80.0~81.8%であった(投与開始2日、5日及び7日目の平均<sup>43)</sup>。

#### (5) 保存期の腎機能低下患者における血中濃度

<参考：外国人データ>

透析を受けていない腎機能低下患者(42例)にミグリトール25mgを1日3回7日間反復経口投与したとき、腎機能低下に伴い $T_{1/2}$ が延長した。また、クレアチンクリアランスが30mL/min未満の患者では、反復投与により $C_{max}$ が増加した<sup>46)</sup>。

反復投与時の薬物動態パラメータ(保存期の腎機能低下患者)

パラメータ	投与日	クレアチンクリアランス (mL/min)		
		$\geq 60$ (n=7)	$\geq 30$ to $< 60$ (n=6)	$< 30$ (n=6)
$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	1	1.02 (1.19)	1.18 (1.28)	1.33 (1.38)
	7	1.25 (1.26)	1.37 (1.32)	3.05 (1.32)
$T_{1/2}$ (h)	1	3.5 (1.54)	5.5 (1.47)	11.5 (1.55)
	7	3.2 (1.37)	5.4 (1.25)	12.5 (1.60)

幾何平均値(幾何標準偏差)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。(「V.3.用法及び用量」の項参照)

#### 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 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- 2.3 本剤の成分に対する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 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であり、本剤の投与は適さないため設定した。
- 2.2 インスリンによる血糖管理が望まれ、本剤の投与は適さないため設定した。
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性が高いため設定した。
- 2.4 ウサギを用いた実験で母動物の摂餌量の低下、体重増加抑制、胎児体重の低下、骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告され、また、ラットを用いた実験で胎児体重の低下が報告されていることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。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。なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 160mg/dL 以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。
- 8.2 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1 参照]

8.4 本剤の投与により、「腹部膨満」、「鼓腸」、「下痢」等の消化器系副作用が発現することがある。これらの症状が発現するおそれがある場合には、少量から投与を開始し、症状を観察しながら増量することが望ましい。これらは、一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。[11.1.2 参照]

(解説)

8.1 本剤は糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の過血糖を改善する薬剤であり、本剤を投与して2~3カ月投与しても効果が不十分な場合は、漫然と投与を継続するのではなく、他の治療への切り替えが適切と考えられるため設定した。

8.2-3 低血糖があらわれることがあることから設定した。

8.4 本剤は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤であり、小腸上部で二糖類水解酵素を阻害することにより糖質の消化・吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する薬剤である。したがって、本剤の二糖類水解酵素阻害作用が強くなると未消化の糖質が多くなり、腹部膨満、鼓腸、下痢等の消化器症状が発現するものと考えられる。ほとんどの症状は投与継続中あるいは投与中止後に消失するが、症状に応じた処置が必要になることがあるため設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現するおそれがある。[11.1.2 参照]

##### 9.1.2 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者

本剤の作用により病態が悪化するおそれがある。

##### 9.1.3 ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者

腸内ガス等の増加により症状が悪化するおそれがある。

(解説)

9.1.1 開腹手術や腸閉塞の既往のある患者は、器質的障害あるいは機能的障害の要因が加わることにより、消化管の通過障害を起こしやすい状態にあると考えられる。本剤の投与により腹部膨満、鼓腸（放屁）等が起こるのは、本剤の作用により消化・吸収されないまま大腸に達する糖類が増加し、これが腸内細菌によって発酵分解された際に発生するガスによると考えられている。腹部膨満、鼓腸（放屁）等を無理に我慢したり、継続投与により重症化したりした場合には腸閉塞様の症状にまで至るおそれがあるため設定した。

9.1.2 本剤は小腸における糖質の消化・吸収過程に作用するため、既に消化・吸収障害を有する患者の病態に影響を及ぼす可能性が否定できないことより設定した。

9.1.3 本剤の作用により消化・吸収されないまま大腸に達する糖類が増加し、これが腸内細菌によって発酵分解された際にガスを発生させ、これらの症状が悪化する可能性があることから設定した。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

腎機能腎機能正常者に比べて血漿中濃度が上昇することが報告されている<sup>1)</sup> (外国人データ)。[16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 本剤は、吸収された後、体内において代謝を受けず、未変化体のまま主に腎臓から排泄される。外国の臨床試験において、重篤な腎機能障害患者に投与した際に腎機能正常者に比べて血漿中濃度が上昇することが報告されていることから設定した。

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

代謝状態が不安定であり、血糖管理状態が大きく変化するおそれがある。

(解説)

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者では、肝での糖新生が十分に行われない等、糖代謝に異常を来している可能性が考えられる。このような患者では、血糖値の維持が困難な状態に陥る可能性があることから設定した。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。器官形成期のウサギに投与した実験で、母動物の摂餌量の低下、体重増加抑制、胎児体重の低下、骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告されている<sup>47)</sup>。器官形成期のラットに投与した実験で、胎児体重の低下が報告されている<sup>48)</sup>。[2.4 参照]

(解説)

9.5 ウサギの胚・胎児発生に関する試験 (ミグリトール 0、10、45、200mg/kg/日) において、45mg/kg/日以上雌親動物に軟便、乏便あるいは無便が、200mg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では200mg/kg/日の用量で胎児体重の低下傾向、骨化遅延さらに死亡率の増加が認められた。催奇形性を示唆する所見は最高用量の200mg/kg/日においても認められなかった。無毒性量は、雌親動物に対しては10mg/kg/日、胎児に対しては45mg/kg/日と判断した<sup>47)</sup>。

ラットの胚・胎児発生に関する試験 (ミグリトール 0、50、150、450mg/kg/日) において、雌親動物への影響は最高用量の450mg/kg/日においても認められなかった。450mg/kg/日において胎児体重の低下が見られたが、発生毒性を示唆する所見は認められなかった。出生児 (F1、F2) に対しては、450mg/kg/日においても生後の成長・発達及び生殖機能への影響は認められなかった。雌親動物及び出生児 (F1、F2) に対する無毒性量は450mg/kg/日以上、胎児 (F1) では150mg/kg/日と判断した<sup>48)</sup>。

妊婦に使用した経験がなく、妊婦に対する安全性は確立していないことから設定した。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳中へ移行することが報告されている<sup>38)</sup> (外国人データ)。

(解説)

9.6 健康産褥女性(6例)を対象にミグリトール100mgを朝1回食事摂取開始時に投与したとき、投与後0～4時間及び4～8時間における平均乳汁中濃度/平均血漿中濃度はそれぞれ0.240、0.201であり、乳汁中排泄率は0.019%であったとの報告があり<sup>38)</sup>、乳児に対する安全性が確立していないことから設定した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

国内で実施された小児を対象とした製造販売後臨床試験において、56例中、副作用が報告されたのは37例(66.1%)であった。主な副作用は低血糖18例(32.1%)、下痢14例(25.0%)、腹部膨満7例(12.5%)、腹痛7例(12.5%)であった。

(解説)

9.7 症例数は限られているが、再審査期間中に実施した小児を対象とした製造販売後臨床試験に基づき、副作用発現状況を記載した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

副作用の発現に留意し、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. 参照]

(解説)

9.8 外国で行われた健康高齢者を対象とした薬物動態試験で、加齢の影響が少ないという報告があるが<sup>2)</sup>、高齢者への薬物療法にあたっての一般的な注意事項として設定した。

## 7. 相互作用

### (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 スルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進薬 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬	低血糖症状を発現するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	左記糖尿病用薬の血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
SGLT2阻害剤 [11.1.1 参照]		
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系の高脂血症治療剤 ワルファリン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が増強されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を減弱する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等		左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
プロプラノロール ラニチジン	これらの薬剤の生物学的利用率が低下することがある。	発現機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの血漿中濃度が低下することがある。ジゴキシンの血漿中濃度が低下した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行う。	

(解説)

(1) グリベンクラミドとの併用

<参考：外国人データ>

外国において、健康成人男性（6例）に対し、グリベンクラミド5mg1日1回及びミグリトール100mg（漸増）あるいはプラセボ1日3回をクロスオーバー法にて7日間併用投与した時、

グリベンクラミドのAUC<sub>0-9h</sub>及びC<sub>max</sub>がプラセボと比較して、それぞれ25及び17%低下した<sup>49)</sup>。

また、2型糖尿病患者（26例）に対し、グリベンクラミド3.5mg1日1回及びミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回を7日間併用投与した時、プラセボと比較してグリベンクラミドのAUC<sub>0-12h</sub>が12%低下し、C<sub>max</sub>が10%増加したとの報告がある<sup>50)</sup>。

## (2) メトホルミンとの併用

<参考：外国人データ>

外国において、健康成人男性（12例）に対し、ミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回をクロスオーバー法にて7日間反復投与時に、メトホルミン1,000mgを単回投与した時、メトホルミンのAUC<sub>0-9h</sub>及びC<sub>max</sub>がプラセボと比較して、それぞれ12%及び13%低下したとの報告がある<sup>51)</sup>。

## (3) プロプラノロールとの併用

<参考：外国人データ>

外国において、健康成人男性（10例）に対し、プロプラノロール40mg1日3回反復投与時にミグリトール50及び100mgを1日3回7日間併用投与した時、単独使用時と比較しプロプラノロールのAUCは50及び100mgでそれぞれ30及び40%低下したとの報告がある。なお、血糖値、心電図及び心拍出量には併用による影響が認められなかった<sup>52)</sup>。

## (4) ラニチジンとの併用

<参考：外国人データ>

外国において、健康成人男性（12例）に対し、ラニチジン150mgを1日2回反復投与時にミグリトール100mg1日3回をクロスオーバー法にて7日間投与した時、単独使用時と比較しラニチジンのAUC及びC<sub>max</sub>がそれぞれ40及び47%に低下した。一方、ミグリトールのAUC及びC<sub>max</sub>には影響が認められなかったとの報告がある<sup>53)</sup>。

## (5) ジゴキシンの併用

<参考：外国人データ>

外国において、健康成人男性（12例）に対し、ジゴキシシン0.3mg1日1回反復投与時の定常状態においてミグリトール50及び100mgを1日3回7日間併用投与した時、単独使用時と比較してジゴキシシンのC<sub>min</sub>\*は19及び28%低下し、尿中排泄量は19及び33%低下した<sup>54)</sup>。2例が試験開始1日目及び8日目に脱落した。このため薬物動態は10例で評価した。

ジゴキシシンの血漿中濃度・薬物動態パラメータ等

項目	ジゴキシシン 単独投与 (n=10)	ミグリトール 50mg併用時 (n=10)	ミグリトール 100mg併用時 (n=10)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	0.813 (1.25)	0.662 (1.41)	0.586 (1.35)
尿中排泄量 (μg/24h)	251.2 (1.16)	202.6 (1.30)	169.5 (1.26)
腎クリアランス (mL/min/kg)	2.965 (1.29)	2.938 (1.36)	2.775 (1.39)

幾何平均値（幾何標準偏差）

※C<sub>min</sub>：定常状態の最低血中濃度

また、2型糖尿病患者（27例）に対し、ジゴキシシン0.2mg1日1回反復投与時に、ミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回を14日間併用投与した時、プラセボと比較したジゴキシシンのC<sub>min</sub>に影響を及ぼさなかったとの報告がある<sup>55)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。」である。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 低血糖

他の糖尿病用薬との併用で低血糖（0.1～5%未満）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖（頻度不明）が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、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。[8.2、8.3、10.2 参照]

###### 11.1.2 腸閉塞

腹部膨満、鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞（頻度不明）があらわれることがある。持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.1 参照]

###### 11.1.3 肝機能障害、黄疸

AST、ALT の上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。

#### (解説)

11.1.1 承認時までの国内の臨床試験（合計 644 例）において、本剤単独投与例（492 例）での低血糖の報告は認められなかったが、スルホニルウレア剤との併用例（152 例）では 3 例（2.0%）に低血糖症状がみられた。他の糖尿病用薬による血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わった場合に重篤な低血糖が発現する可能性があること、市販後に他の糖尿病薬を併用しない場合でも低血糖（頻度不明）が報告されたことから、重大な副作用として設定した。

本剤服用の際にめまい、空腹感、脱力感、冷汗、眠気、動悸、手指のふるえ等の低血糖症状があらわれた場合には、ただちにブドウ糖を摂取して回復を図ること。本剤は二糖類から単糖類への分解を阻害するため、ショ糖ではなく必ずブドウ糖を摂取すること。

11.1.2 承認時までの国内の臨床試験（合計 644 例）において、腸閉塞様の症状は認められていないが、腹部膨満、鼓腸、便秘等の消化器症状がみられていることから、他の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース）の記載に準じて設定した。

本剤投与による腹部膨満、鼓腸、便秘等の消化器症状は、本剤の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用によって消化・吸収されなかった二糖類が、大腸内の腸内細菌により二酸化炭素やメタンに代謝されることで発現すると考えられる。これらの症状があらわれた場合には十分な経過の観察を行い、症状の悪化あるいは長期にわたり改善がみられない時は、直ちに投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

11.1.3 承認時までの国内の臨床試験（合計 644 例）において、重篤な肝機能障害や劇症肝炎は認められていないが、他の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース）の記載に準じて設定した。

本剤の投与中は観察を十分に行い、肝機能検査値の異常、あるいは肝機能障害の症状（悪心、嘔吐、腹痛、倦怠感、食欲不振、褐色尿等）がみられた場合には、直ちに投与

を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(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
消化器	腹部膨満、 鼓腸、下痢	便秘、腸雑音異常、腹痛、嘔気、嘔吐、 食欲不振、口渇、消化不良、胃不快感、 おくび、胃炎、排便障害、痔核	口内炎、味覚異常、 腸管嚢胞様気腫症
過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹、そう痒	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、LDH上 昇、Al-P上昇	
精神神経系		めまい、頭痛	しびれ、眠気
血液		白血球数減少	
代謝		血中アミラーゼ増加、血中カリウム増 加、血中尿酸増加	
その他		頻尿、咳嗽	倦怠感、浮腫

(解説)

発現頻度は国内臨床試験成績に基づき算出した。

なお、自発報告において認められているものを含む副作用は頻度不明とした。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

セイブル錠効能追加時までの臨床試験 副作用一覧

	単剤又はSU剤 との併用療法	インスリン製剤との併用療法		ピグアナイド系薬剤 との併用療法	合計
		1型糖尿病	2型糖尿病		
評価対象症例数	644	43	138	205	1030
副作用発現症例数	270 (41.9)	40 (93.0)	78 (56.5)	131 (63.9)	519 (50.4)
胃腸障害	227 (35.2)	17 (39.5)	46 (33.3)	123 (60.0)	413 (40.1)
鼓腸	105 (16.3)	9 (20.9)	22 (15.9)	61 (29.8)	197 (19.1)
下痢	94 (14.6)	6 (14.0)	17 (12.3)	71 (34.6)	188 (18.3)
腹部膨満	103 (16.0)	6 (14.0)	15 (10.9)	29 (14.1)	153 (14.9)
便秘	20 (3.1)	1 (2.3)	2 (1.4)	16 (7.8)	39 (3.8)
腸雑音異常	15 (2.3)	—	4 (2.9)	5 (2.4)	24 (2.3)
腹痛	10 (1.6)	2 (4.7)	1 (0.7)	—	13 (1.3)
悪心	4 (0.6)	1 (2.3)	2 (1.4)	1 (0.5)	8 (0.8)
胃炎	2 (0.3)	—	1 (0.7)	3 (1.5)	6 (0.6)
消化不良	4 (0.6)	—	—	2 (1.0)	6 (0.6)
上腹部痛	4 (0.6)	—	1 (0.7)	—	5 (0.5)
胃不快感	3 (0.5)	—	1 (0.7)	—	4 (0.4)
萎縮性胃炎	—	—	—	4 (2.0)	4 (0.4)
びらん性胃炎	—	—	—	3 (1.5)	3 (0.3)
硬便	1 (0.2)	—	—	2 (1.0)	3 (0.3)
痔核	2 (0.3)	—	—	1 (0.5)	3 (0.3)
おくび	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
胃潰瘍	—	—	1 (0.7)	1 (0.5)	2 (0.2)
排便障害	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
嘔吐	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
亜イレウス	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.1)
胃ポリープ	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
逆流性食道炎	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
虚血性大腸炎	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
口唇炎	—	—	1 (0.7)	—	1 (0.1)
十二指腸炎	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
十二指腸潰瘍	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
出血性腸憩室	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
消化管運動過剰	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
腹部不快感	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
裂孔ヘルニア	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
兎径ヘルニア	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (0.6)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)
咳嗽	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
咽喉頭疼痛	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
息詰まり感	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.1)
発声障害	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
感染症及び寄生虫症	3 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
腎盂腎炎	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
鼻咽頭炎	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
膀胱炎	—	—	1 (0.7)	—	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	2 (0.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.0)	5 (0.5)
関節炎	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
関節痛	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.1)
筋骨格硬直	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
四肢痛	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
背部痛	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)

発現例数 (発現率%)

	単剤又はSU剤 との併用療法	インスリン製剤との併用療法		ビッグアナイド系薬剤 との併用療法	合計
		1型糖尿病	2型糖尿病		
評価対象症例数	644	43	138	205	1030
副作用発現症例数	270 (41.9)	40 (93.0)	78 (56.5)	131 (63.9)	519 (50.4)
皮膚及び皮下組織障害	9 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (2.0)	14 (1.4)
紅斑	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
湿疹	1 (0.2)	—	1 (0.7)	—	2 (0.2)
多汗症	—	—	—	2 (1.0)	2 (0.2)
皮膚炎	1 (0.2)	—	—	1 (0.5)	2 (0.2)
そう痒症	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
脱毛症	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
発疹	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
冷汗	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
痒疹	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
全身障害及び投与局所様態	4 (0.6)	1 (2.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	8 (0.8)
口渇	3 (0.5)	—	—	—	3 (0.3)
胸痛	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
空腹	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
倦怠感	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
浮腫	—	1 (2.3)	—	—	1 (0.1)
末梢性浮腫	—	—	1 (0.7)	—	1 (0.1)
神経系障害	6 (0.9)	1 (2.3)	1 (0.7)	3 (1.5)	11 (1.1)
頭痛	1 (0.2)	1 (2.3)	—	2 (1.0)	4 (0.4)
傾眠	1 (0.2)	—	—	1 (0.5)	2 (0.2)
浮動性めまい	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
味覚異常	1 (0.2)	—	—	1 (0.5)	2 (0.2)
緊張性頭痛	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
口の錯感覚	—	—	1 (0.7)	—	1 (0.1)
眼障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.3)
眼の異常感	—	—	1 (0.7)	—	1 (0.1)
結膜炎	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
網膜静脈閉塞	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
代謝及び栄養障害	9 (1.4)	37 (86.0)	41 (29.7)	1 (0.5)	88 (8.5)
低血糖症	3 (0.5)	37 (86.0)	40 (29.0)	—	80 (7.8)
食欲減退	4 (0.6)	—	—	—	4 (0.4)
食欲障害	—	—	2 (1.4)	—	2 (0.2)
食欲不振	1 (0.2)	—	—	1 (0.5)	2 (0.2)
高コレステロール血症	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
腎及び尿路障害	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	6 (0.6)
腎嚢胞	—	—	—	3 (1.5)	3 (0.3)
頻尿	2 (0.3)	—	—	1 (0.5)	3 (0.3)
心臓障害	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (0.3)
動悸	1 (0.2)	—	—	1 (0.5)	2 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
中期不眠症	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
耳及び迷路障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.2)
回転性めまい	1 (0.2)	—	—	1 (0.5)	2 (0.2)
良性、悪性及び詳細不明の新生 物（嚢胞及びポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.1)
大腸癌	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
生殖系及び乳房障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
良性前立腺肥大症	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)

発現例数（発現率%）

	単剤又はSU剤との併用療法	インスリン製剤との併用療法		ビッグナイド系薬剤との併用療法	合計
		1型糖尿病	2型糖尿病		
評価対象症例数	644	43	138	205	1030
副作用発現症例数	270 (41.9)	40 (93.0)	78 (56.5)	131 (63.9)	519 (50.4)
臨床検査	46 (7.1)	9 (20.9)	17 (12.3)	13 (6.3)	85 (8.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23 (3.6)	2 (4.7)	6 (4.3)	7 (3.4)	38 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (2.3)	2 (4.7)	3 (2.2)	3 (1.5)	23 (2.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (2.2)	1 (2.3)	2 (1.4)	5 (2.4)	22 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.2)	3 (7.0)	3 (2.2)	1 (0.5)	8 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)	2 (4.7)	3 (2.2)	—	6 (0.6)
血中アミラーゼ増加	2 (0.3)	—	—	3 (1.5)	5 (0.5)
ヘマトクリット減少	—	1 (2.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	4 (0.4)
ヘモグロビン減少	—	1 (2.3)	1 (0.7)	2 (1.0)	4 (0.4)
血中カリウム増加	2 (0.3)	1 (2.3)	—	—	3 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	1 (2.3)	1 (0.7)	—	3 (0.3)
赤血球数減少	—	—	1 (0.7)	2 (1.0)	3 (0.3)
血中クレアチニン増加	—	1 (2.3)	—	1 (0.5)	2 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
血中尿酸増加	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.2)	—	1 (0.7)	—	2 (0.2)
尿中血陽性	1 (0.2)	—	1 (0.7)	—	2 (0.2)
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	—	—	1 (0.5)	2 (0.2)
白血球数減少	2 (0.3)	—	—	—	2 (0.2)
白血球数増加	1 (0.2)	—	1 (0.7)	—	2 (0.2)
血小板数減少	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
血中アルブミン減少	—	—	1 (0.7)	—	1 (0.1)
血中コリンエステラーゼ減少	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	—	—	1 (0.7)	—	1 (0.1)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
血中铁減少	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
潜血陽性	—	—	—	1 (0.5)	1 (0.1)
総蛋白減少	—	—	1 (0.7)	—	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
尿中ケトン体陽性	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)
白血球数異常	1 (0.2)	—	—	—	1 (0.1)

発現例数 (発現率%)  
[セイブル錠効能追加時]

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 9.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計した。

製造販売後調査（使用成績調査及び特定使用成績調査）

対象症例数	3997
副作用発現症例数（%）	552（13.81%）

副作用一覧

副作用の種類	発現症例数（%）
<b>【感染症および寄生虫症】</b>	2（0.05）
膀胱炎	1（0.03）
帯状疱疹	1（0.03）
<b>【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）】</b>	1（0.03）
リンパ腫	1（0.03）
<b>【血液およびリンパ系障害】</b>	5（0.13）
貧血	5（0.13）
<b>【代謝および栄養障害】</b>	120（3.00）
痛風	1（0.03）
高尿酸血症	1（0.03）
低血糖症	115（2.88）
低血糖症（他の糖尿病薬の併用なし）	2（0.05）
低トリグリセリド血症	1（0.03）
食欲減退	1（0.03）
高脂血症	1（0.03）
<b>【精神障害】</b>	2（0.05）
異常な夢	1（0.03）
不眠症	1（0.03）
<b>【神経系障害】</b>	19（0.48）
脳梗塞	1（0.03）
浮動性めまい	10（0.25）
構語障害	1（0.03）
頭痛	3（0.08）
感覚鈍麻	1（0.03）
神経痛	1（0.03）
錯感覚	1（0.03）
振戦	1（0.03）
ラクナ梗塞	1（0.03）
低血糖性意識消失	1（0.03）
<b>【眼障害】</b>	2（0.05）
糖尿病網膜症	1（0.03）
高眼圧症	1（0.03）
<b>【耳および迷路障害】</b>	1（0.03）
回転性めまい	1（0.03）
<b>【心臓障害】</b>	2（0.05）
動悸	1（0.03）
心室性期外収縮	1（0.03）
<b>【血管障害】</b>	3（0.08）
高血圧	2（0.05）
低血圧	1（0.03）
<b>【呼吸器、胸郭および縦隔障害】</b>	3（0.08）
息詰まり感	1（0.03）
咳嗽	1（0.03）
発声障害	1（0.03）
<b>【胃腸障害】</b>	339（8.48）
腹部不快感	21（0.53）
腹部膨満	89（2.23）
腹痛	10（0.25）
上腹部痛	4（0.10）
便秘	13（0.33）
下痢	158（3.95）

副作用の種類	発現症例数（%）
消化不良	1（0.03）
腸炎	1（0.03）
放屁	46（1.15）
排便回数増加	2（0.05）
胃食道逆流性疾患	1（0.03）
悪心	9（0.23）
嘔吐	3（0.08）
心窩部不快感	1（0.03）
腹部症状	1（0.03）
胃腸音異常	8（0.20）
肛門直腸不快感	1（0.03）
軟便	16（0.40）
<b>【肝胆道系障害】</b>	43（1.08）
肝機能異常	33（0.83）
肝障害	10（0.25）
<b>【皮膚および皮下組織障害】</b>	4（0.10）
冷汗	1（0.03）
多形紅斑	1（0.03）
発疹	1（0.03）
蕁麻疹	1（0.03）
<b>【筋骨格系および結合組織障害】</b>	3（0.08）
背部痛	1（0.03）
筋痙縮	1（0.03）
筋肉痛	1（0.03）
<b>【腎および尿路障害】</b>	3（0.08）
着色尿	1（0.03）
夜間頻尿	1（0.03）
蛋白尿	1（0.03）
<b>【一般・全身障害および投与部位の状態】</b>	18（0.45）
胸部不快感	1（0.03）
胸痛	1（0.03）
不快感	1（0.03）
顔面浮腫	1（0.03）
異常感	3（0.08）
空腹	1（0.03）
倦怠感	8（0.20）
浮腫	1（0.03）
末梢性浮腫	1（0.03）
<b>【臨床検査】</b>	32（0.80）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9（0.23）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（0.08）
血中ビリルビン増加	1（0.03）
血中コレステロール増加	2（0.05）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.03）
血中クレアチニン増加	3（0.08）
血中乳酸脱水素酵素増加	2（0.05）
血中カリウム増加	1（0.03）
血中トリグリセリド増加	2（0.05）

副作用の種類	発現症例数 (%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.13)
脂質異常	1 (0.03)
脂質増加	1 (0.03)
肝機能検査異常	2 (0.05)
体重減少	1 (0.03)

副作用の種類	発現症例数 (%)
白血球数増加	1 (0.03)
尿中蛋白陽性	1 (0.03)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.03)
肝酵素上昇	1 (0.03)

[再審査終了時]

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 18.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計した。

#### 小児の製造販売後臨床試験 副作用一覧

対象症例数	56
副作用発現症例数 (%)	37 (66.1%)

副作用の種類	発現症例数 (%)
<b>【代謝および栄養障害】</b>	18 (32.1)
低血糖	18 (32.1)
<b>【神経系障害】</b>	1 (1.8)
頭痛	1 (1.8)
<b>【胃腸障害】</b>	26 (46.4)
腹部不快感	1 (1.8)
腹部膨満	7 (12.5)
腹痛	7 (12.5)
下痢	14 (25.0)

副作用の種類	発現症例数 (%)
鼓腸	5 (8.9)
胃炎	1 (1.8)
悪心	1 (1.8)
軟便	2 (3.6)
<b>【肝胆道系障害】</b>	1 (1.8)
肝機能異常	1 (1.8)
<b>【臨床検査】</b>	3 (5.4)
血中ブドウ糖減少	2 (3.6)
肝酵素上昇	1 (1.8)

[再審査終了時]

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 19.0) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計した。

#### 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

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。

(セイブル OD 錠のみ)

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。

(解説)

14.1.1 平成8年3月27日付日薬連発第240号 (PTPの誤飲対策について) により設定した。

14.1.2 セイブル OD 錠は口腔内崩壊錠であるため、他の口腔内崩壊錠の「使用上の注意」に準じて設定した。

## 12. その他の注意

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<sup>56)</sup>

試験項目	動物種 (n)	投与経路 投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状・ 中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	ラット (6)	経口 30、100、300	1例で投与後30及び45分に 流涎、60分以降は消失 (300mg/kg)
	自発運動に及ぼす影響 (open field法)	ラット (10)	経口 30、100、300	影響なし
	麻酔増強作用 (ヘキソバルビタール麻酔)	マウス (10)	経口 30、100、300	影響なし
	痙攣に対する作用 1 最大電撃痙攣 2 ペンチレンテトラゾール痙攣	マウス (10)	経口 30、100、300	1 影響なし 2 痙攣誘発閾値の軽度低下 (100及び300mg/kg)
	鎮痛作用 (hot plate法)	マウス (10)	経口 30、100、300	影響なし
	正常体温	ラット (6)	経口 30、100、300	対照群で認められた投与 後の軽度な体温上昇がなく、 30～90分の体温がわずかに 低い (300mg/kg)
	筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス (10)	経口 30、100、300	影響なし
	運動協調性 (回転棒法)	マウス (10)	経口 30、100、300	影響なし
	カタレプシー作用	ラット (5)	経口 30、100、300	影響なし
自律神経系	摘出平滑筋に及ぼす影響 (摘出回腸) 1 自動運動 2 各収縮薬による収縮 (アセチルコリン、セロトニン、 ヒスタミン、塩化バリウム)	モルモット (4)	<i>in vitro</i> 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
循環器系・ 呼吸系	呼吸運動に及ぼす影響	麻酔モルモット (4～6)	経口 30、100、300	影響なし
	血圧、心拍数、血流量、心収縮力 及び心電図に及ぼす影響	麻酔犬 (6)	十二指腸内 30、100、300	影響なし
消化器系	胃腸管内輸送能 (炭末法)	ラット (5)	経口 30、100、300	影響なし
	胃粘膜障害	ラット (20)	経口 30、100、300	影響なし
	胃酸分泌	ラット (8)	十二指腸内 30、100、300	影響なし
水・電解質代謝系 及びその他	尿量及び尿中電解質に及ぼす影響	ラット (10)	経口 30、100、300	尿中Na <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 排泄量の軽度 増加 (300mg/kg)
	血液学的パラメータに及ぼす影響	ラット (4～5)	経口 30、100、300	影響なし
	血液凝固系に及ぼす影響	ラット (5)	経口 30、100、300	影響なし
	血小板凝集に及ぼす影響 (コラーゲン誘発)	ラット (5)	経口 30、100、300	影響なし

### (3) その他の薬理試験

#### 1) 消化管以外に存在する $\alpha$ -グルコシダーゼに対する阻害作用<sup>57)</sup> (参考情報)

グリコーゲン代謝に関与するラット肝臓より精製したリゾソーム中 $\alpha$ -グルコシダーゼ及び、ラット骨格筋より精製したグリコーゲン脱分岐酵素のアミロ-1,6-グルコシダーゼ活性に対するミグリトールの阻害作用を評価し、 $K_i$  値及び阻害様式を求めた。

	リゾソーム中 $\alpha$ -グルコシダーゼ		アミロ-1,6-グルコシダーゼ	
	$K_i$ ( $\mu$ mol/L)	阻害様式	$K_i$ ( $\mu$ mol/L)	阻害様式
ミグリトール	0.34	競合型	1.4	非競合型

アミロ-1,6-グルコシダーゼに対する阻害作用は、ミグリトールの基本骨格構造物であるデオキシノジリマイシンでも報告されている<sup>58)</sup>。

#### 2) 虚血再灌流モデル動物の心筋梗塞部位に及ぼす影響 (参考情報)

アミロ-1,6-グルコシダーゼ阻害活性を有する *N*-メチル-1-デオキシノジリマイシンがウサギの心筋梗塞サイズ縮小効果を有することが報告されている<sup>59)</sup>。そこで同様にミグリトールによる虚血性心筋障害に及ぼす影響を検討した。

ミグリトールを雄性日本白色種ウサギの冠動脈（前側壁枝）を結紮して30分間虚血、48時間再灌流して作成した虚血再灌流モデルに虚血30分前に1、5、10mg/kg 静脈内投与すると、5及び10mg/kg 投与で左心室梗塞サイズを縮小し、虚血領域のグリコーゲン分解及び乳酸蓄積を抑制した。一方、ミグリトールを再灌流前に静脈内投与しても梗塞サイズに影響を及ぼさなかった。また、虚血開始直前（ミグリトール投与後30分）の血漿中濃度は10.0~22.0  $\mu$ g/mL (5~10mg/kg) に達し、健康成人を対象とした国内臨床試験<sup>4)</sup>から、100mg/body を単回経口投与したときの  $C_{max}$ :1.96  $\mu$ g/mL の5~11倍であった<sup>60)</sup>。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>61)</sup>

動物種	投与経路	概略の致死量
ラット	経口	♂♀ : >2,000mg/kg
イヌ	経口	♂♀ : >2,000mg/kg

### (2) 反復投与毒性試験<sup>62)</sup>

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
ラット	13週	経口	100、330、 1,000mg/kg/日	♂ : 100mg/kg/日 ♀ : 100mg/kg/日	摂水量増加、尿中電解質 ( $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Cl^-$ ) の排泄量減少、尿中電解質 ( $Ca^{2+}$ ) の排泄量増加
	52週	経口	250、1,000、 4,000ppm	♂ : 250ppm ♀ : 1,000ppm	下痢・軟便、体重増加抑制、血中コレステロール及びトリグリセリド低値、盲腸拡大
イヌ	13週	経口	50、150、 450mg/kg/日	♂ : 50mg/kg/日 ♀ : 50mg/kg/日	軟便・水様便、尿中電解質 ( $Na^+$ ) の排泄量減少、血中AST上昇
	52週	経口	20、60、 180mg/kg/日	♂ : 20mg/kg/日 ♀ : 20mg/kg/日	血中AST上昇

### (3) 遺伝毒性試験<sup>63)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験ではいずれも陰性を示し、遺伝毒性は認められなかった。またその他の遺伝毒性試験である、不定期 DNA 合成試験、前進性突然変異試験及びマウス優性致死試験においても陰性であった。

### (4) がん原性試験<sup>64)</sup> (マウス、ラット)

マウスの 21 カ月間がん原性試験 (ミグリトール 0、200、600、1,800ppm) 及びラットの 2 年間がん原性試験 (ミグリトール 0、120、360、1,000ppm) において、いずれの臓器においても最高用量まで薬物投与に起因した腫瘍発生頻度及び腫瘍発生動物数の増加は認められず、ミグリトールはマウス及びラットいずれに対しても、がん原性作用を示さないと判断された。

### (5) 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ミグリトール 0、30、100、300mg/kg/日) において、300mg/kg/日の雄親動物に体重の増加抑制及び精巣重量の増加が認められたが、雌親動物、胎児及び出生児に対する影響は認められなかった。無毒性量は、雄親動物は100mg/kg/日、雌親動物、胎児及び出生児に対しては300mg/kg/日以上と判断した<sup>65)</sup>。

ラットの出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験 (ミグリトール 0、30、100、300mg/kg/日) において、雌親動物、胎児 (F1) 及び出生児 (F1、F2) の成長・発達及び生殖機能への影響は認められなかった。出生児 (F1) では300mg/kg/日で出生時の死産児数及び出生後 1週目の死亡児数の増加が認められた。無毒性量は雌親動物、胎児 (F1) 及び出生児 (F2) に対しては300mg/kg/日以上、出生児 (F1) に対しては100mg/kg/日と判断した<sup>66)</sup>。

### (6) 局所刺激性試験<sup>67)</sup>

ウサギを用いて皮膚及び眼に対する刺激性・腐蝕性を検討したところ、ミグリトールによる刺激性・腐蝕性は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 抗原性試験<sup>68)</sup>

マウス-ラット系を用いた受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA 反応) により IgE 抗体を、モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー反応 (ASA 反応) 及びモルモット-モルモット系を用いた PCA 反応により細胞親和性抗体を検索し、さらに IgG あるいは IgM 抗体産生の有無を受身赤血球凝集反応 (PHA 反応) により検討したところ、いずれの試験系からも陽性反応は認められず、ミグリトールに抗原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：セイブル錠 25mg、セイブル錠 50mg、セイブル錠 75mg、  
セイブル OD 錠 25mg、セイブル OD 錠 50mg、セイブル OD 錠 75mg  
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ミグリトール 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

(セイブル錠)

#### 20. 適用上の注意

本剤は分包したとき高湿度により硬度低下が認められたため、無包装状態又は分包の場合には、湿気を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(セイブル OD 錠)

#### 20. 適用上の注意

開封後も湿気を避けて保存すること。本剤はアルミ袋により品質保持をはかっている。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：セイブル錠・OD錠をお飲みになる方へ

セイブル錠・OD錠を服用される方へ（大・小）

（「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

1996年7月23日（オランダ）

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

	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
セイブル錠 25mg	2005年10月11日	21700AMY00238000	2005年12月9日	2006年1月11日
セイブル錠 50mg	2005年10月11日	21700AMY00239000	2005年12月9日	2006年1月11日
セイブル錠 75mg	2005年10月11日	21700AMY00240000	2005年12月9日	2006年1月11日
セイブルOD錠 25mg	2016年2月8日	22800AMX00039000	2016年6月17日	2016年6月20日
セイブルOD錠 50mg	2015年3月11日	22700AMX00619000	2015年5月29日	2015年6月1日
セイブルOD錠 75mg	2015年3月11日	22700AMX00620000	2015年5月29日	2015年6月1日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

(セイブル錠) 2009年11月6日

	新	旧
効能又は効果	糖尿病の食後過血糖の改善 (ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、 <u>ビグアナイド系薬剤</u> 若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)	糖尿病の食後過血糖の改善 (ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

※下線部の変更

(セイブル錠) 2008年12月22日

	新	旧
効能又は効果	<u>糖尿病</u> の食後過血糖の改善 (ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤若しくは <u>インスリン製剤</u> を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)	2型糖尿病の食後過血糖の改善 (ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

※下線部の変更

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2018年3月29日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない

### 1 1. 再審査期間

セイブル錠 25mg、セイブル錠 50mg、セイブル錠 75mg

10年：2005年10月11日～2015年10月10日

セイブルOD錠 50mg、セイブルOD錠 75mg

：2015年3月11日～2015年10月10日

### 1 2. 投与期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 1 3. 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
セイブル錠 25mg	3969009F1023	3969009F1023	117091701	620003127
セイブル錠 50mg	3969009F2020	3969009F2020	117092401	620003128
セイブル錠 75mg	3969009F3026	3969009F3026	117093101	620003129
セイブルOD錠 25mg	3969009F6025	3969009F6025	124325301	622432501
セイブルOD錠 50mg	3969009F4022	3969009F4022	124266901	622426601
セイブルOD錠 75mg	3969009F5029	3969009F5029	124267601	622426701

### 1 4. 保険給付上の注意

該当しない

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：投与時期の影響（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (31)）
- 2) 社内資料：健康高齢男女における薬物動態（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (14)）
- 3) 社内資料：健康成人における薬物動態の用量反応 I（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (5)）
- 4) 社内資料：健康成人における薬物動態の用量反応 II（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (6)）
- 5) 社内資料：健康成人における反復投与時の薬物動態（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (7)）
- 6) Osonoi T, et al. : Diabetes Metab. 2003 ; 29 : 4S263-4S264
- 7) 社内資料：臨床薬理試験（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (32)）
- 8) 社内資料：ミグリトール錠 新処方 生物学的同等性試験
- 9) 社内資料：用量反応検索試験（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 III (1)）
- 10) 後藤幸夫：薬理と治療. 2005 ; 33 : 1099-1111
- 11) Kawamori R, et al. : Diabetes Metab. 2003 ; 29 : 4S263
- 12) 社内資料：食事・運動療法への追加療法（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 III (3)）
- 13) 田嶋尚子 他：薬理と治療. 2006 ; 34 : 79-90
- 14) 社内資料：スルホニルウレア剤併用試験（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 III (5)）
- 15) 社内資料：ビグアナイド剤併用試験
- 16) Nemoto M, et al. : Acta Diabetol. 2011 ; 48 : 15-20
- 17) 社内資料：インスリン併用試験<2型糖尿病>
- 18) 社内資料：ビグアナイド剤併用長期試験
- 19) Kubo S, et al. : J Diabetes Invest. 2010 ; 1 : 60-65
- 20) 社内資料：インスリン併用試験<1型糖尿病>
- 21) 再審査報告書（セイブル錠25mg, 50mg, 75mg、セイブルOD錠50mg, 75mg）
- 22) 社内資料：小児糖尿病患者に対する製造販売後臨床試験
- 23) 社内資料：二糖類水解酵素に対する阻害作用（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.6.2.2）
- 24) Samulitis BK, et al. : Drugs Exp Clin Res. 1987 ; 13 : 517-524
- 25) 塚本 桂 他：薬理と治療. 2001 ; 29 : 623-633
- 26) Goda T, et al. : Br J Nutr. 2007 ; 98 : 702-710
- 27) 社内資料：セイブルOD錠25mg・50mg・75mg生物学的同等性試験
- 28) 社内資料：健康成人における生物学的利用能に及ぼす食事の影響（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 I (1)）
- 29) Aoki K, et al. : Diabetes Research and Clinical Practice. 2007 ; 78 : 30-33
- 30) Aoki K, et al. : Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008 ; 10 : 970-972
- 31) 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用
- 32) 社内資料：ニフェジピンとの薬物相互作用（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (24)）
- 33) Schall R, et al. : Arzneim-Forsch. 1996 ; 46 : 41-46
- 34) Richardt D, et al. : Clin Drug Invest. 1997 ; 13 : 171-174
- 35) 社内資料：マーロックスとの薬物相互作用（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (28)）

- 3 6) Ahr HJ, et al. : *Arzneim-Forsch.* 1997 ; 47 : 734-745
- 3 7) 社内資料 : 薬物動態試験<吸収部位> (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.4.3(3))
- 3 8) 社内資料 : 産褥期健康成人女性における薬物動態及び乳汁移行 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (12) )
- 3 9) 社内資料 : 血漿たん白との結合 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.4.4(4))
- 4 0) 社内資料 : 肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (4) )
- 4 1) 社内資料 : ラット肝薬物代謝酵素に対する影響—28日間混餌投与試験— (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.4.5)
- 4 2) 社内資料 : ラット肝薬物代謝酵素に対する影響—7日間経口投与試験— (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.4.5)
- 4 3) 社内資料 : 透析患者における薬物動態 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (16) )
- 4 4) 社内資料 : 2型糖尿病における薬物動態 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (13) )
- 4 5) 社内資料 : 肝硬変患者における薬物動態 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (15) )
- 4 6) 社内資料 : 保存期の腎機能低下患者における薬物動態 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (17) )
- 4 7) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (ウサギ) (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.6.6)
- 4 8) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (ラット) (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.6.6)
- 4 9) 社内資料 : グリベンクラミドとの薬物相互作用 I (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (18) )
- 5 0) 社内資料 : グリベンクラミドとの薬物相互作用 II (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (19) )
- 5 1) 社内資料 : メトホルミンとの薬物相互作用 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (20) )
- 5 2) 社内資料 : プロプラノロールとの薬物相互作用 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (23) ) )
- 5 3) 社内資料 : ラニチジンとの薬物相互作用 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (27) )
- 5 4) Weber H, et al. : *Eur J Clin Pharmacol.* 1989 ; 36 (Suppl.) : 11
- 5 5) 社内資料 : ジゴキシンの薬物相互作用 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.7.6 II (22) )
- 5 6) 社内資料 : 安全性薬理試験 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.2.4)
- 5 7) 社内資料 : 消化管以外に存在する  $\alpha$  - グルコシダーゼに対する阻害作用 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.2.3(1))
- 5 8) Mathieu B, et al. : *Eur J Biochem.* 1989 ; 181 : 775-780
- 5 9) Arai M, et al. : *Circulation.* 1998 ; 97 : 1290-1297
- 6 0) Minatoguchi S : *British Journal of Pharmacology.* 1999 ; 128 : 1667-1672
- 6 1) 社内資料 : 単回投与毒性試験<ラット、イヌ> (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.6.2)
- 6 2) 社内資料 : 反復投与毒性試験<ラット、イヌ> (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.6.3)
- 6 3) 社内資料 : 遺伝毒性試験 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.6.4)
- 6 4) 社内資料 : がん原性試験 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.6.5)
- 6 5) 社内資料 : ラット受胎能及び着床までの初期胚発生 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.6.6(1))
- 6 6) 社内資料 : ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 (承認年月日 : 2005年10月11日、CTD 2.6.6.6(4))

- 67) 社内資料：局所刺激性試験（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.6.6.7)
- 68) 社内資料：抗原性試験（承認年月日：2005年10月11日、CTD 2.6.6.8(1))
- 69) Gerald GB, et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. 2008 ; 1225-1226
- 70) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database  
<<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2020/08/24アクセス)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤と同一成分の製剤は下記の各国で発売されている。本剤における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 効能又は効果

糖尿病の食後過血糖の改善

(ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

#### 用法及び用量

通常、成人にはミグリトールとして1回50mg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75mgまで増量することができる。

#### 外国における販売状況 (2013年12月現在)

国名	アメリカ	オーストリア、フランス、ドイツ、 スペイン、スイス、メキシコ
販売名	GLYSET	DIASTABOL
会社名	Pfizer	Sanofi
発売年	1999年	オーストリア、フランス、ドイツ、スイス：1998年 スペイン：1999年、メキシコ：2001年
剤形	フィルムコーティング錠	素錠
含量	25mg、50mg、100mg	50mg、100mg
効能・効果	GLYSETの単独療法は、高血糖が食事療法で効果不十分なインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者における追加療法として使用する。食事療法と、GLYSETあるいはスルホニルウレア剤と併用して使用する。	DIASTABOL錠は、食事療法単独あるいは食事療法とスルホニルウレア剤との併用においても効果不十分なインスリン非依存型糖尿病患者(NIDDM)の追加療法として使用できる。
用法・用量	<p>GLYSETの糖尿病治療における固定された用量はない。GLYSETの投与量は患者個々の有効性と安全性に基づくものであり、最高用量として、100mg 1日3回を超過してはいけない。</p> <p>GLYSETは1日3回毎食前(最初の一口を食べるとき)に経口投与する。GLYSETは25mg 1日3回から投与を開始し、消化器症状の発現程度を低下させる。血糖コントロールするための最小必要量を維持できることを目的に用量を増量する。</p> <p>初期用量： GLYSETの初期用量は、25mg 1日3回毎食前(最初の一口を食べるとき)に経口投与する。患者によっては消化器症状を最小限に抑えるために、25mg 1日1回投与から開始しても有効であり、その後投与回数を1日3回に増量してもよい。</p> <p>維持用量： GLYSETの通常維持用量は、50mg 1日3回であるが、患者により、用量を100mg 1日3回に増量することにより、よい結果が得られることがある。消化器系有害作用の増加に対応するために、最小有効用量である25mg 1日3回から投与を開始し、徐々に増量すべきである。25mg 1日3回で4~8週間投与後、約3ヶ月間は50mg 1日3回投与する。治療効果を判定するために糖化ヘモグロビンを併せて測定する。糖化ヘモグロビンが十分に改善されていない場合は、最高用量である100mg 1日3回まで増量する。</p> <p>最大用量： 最大承認用量は100mg 1日3回である。1臨床試験においてのみ、200mg 1日3回投与により血糖コントロールの改善が認められ、消化器症状の発現頻度の増加はみられなかった。</p>	<p>成人 初期用量は、1日3回50mgとする。忍容性を確認した上で、通常、4~12週間後に1日3回100mgの維持用量となるまで増量する。</p> <p>高齢者 通常の成人用量範囲内で使用する。</p> <p>肝機能障害患者 投与量の調節は必要ない。</p> <p>腎機能障害患者 軽度から中等度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス25mL/minを上回る)では投与量の調節は必要ない。</p>

## 2. 海外における臨床支援情報<sup>69,70)</sup>

妊婦に関する海外情報（FDA 分類、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦等」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA 分類、オーストラリアの分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

### 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。器官形成期のウサギに投与した実験で、母動物の摂餌量の低下、体重増加抑制、胎児体重の低下、骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告されている<sup>47)</sup>。器官形成期のラットに投与した実験で、胎児体重の低下が報告されている<sup>48)</sup>。[2.4 参照]

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳中へ移行することが報告されている<sup>38)</sup>（外国人データ）。

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2008 年)
オーストラリアの分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3(2020 年 8 月現在)

参考：分類の概要

<FDA : Pregnancy Category>

B : Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women or animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the 1st trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).  
[動物を用いた研究では胎児への危険性は否定されている。しかしながら、ヒト妊婦に関する対照比較研究は実施されていないもの。あるいは、動物を用いた研究で有害作用が証明されているが、ヒト妊婦の対照比較研究では実証されなかったもの。動物の知見にもかかわらず、妊娠期間中に使用した場合の胎児への障害の可能性はうすいであろうもの。]

<オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy>

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.  
Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.  
[妊婦および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、この薬による奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことがヒトに関してもつ意義ははっきりしていない。]

その他の関連資料

患者用使用説明書

① 「セイブル錠・OD錠を服用される方へ」 (165×234mm、1冊50枚綴り、2016年6月改訂)

**セイブル錠・OD錠を服用される方へ**

25 糖尿病のお薬

セイブル錠25mg

50 糖尿病のお薬

セイブル錠50mg

75 糖尿病のお薬

セイブル錠75mg

OD錠 糖尿病のお薬

セイブルOD錠25mg

OD錠 糖尿病のお薬

セイブルOD錠50mg

OD錠 糖尿病のお薬

セイブルOD錠75mg

服用される前に、以下の注意をよくお読みください

- ◆この薬は食後の血糖上昇を緩やかにして食後の高血糖を改善する糖尿病のお薬です。
- ◆必ず食事を始める時にお飲みください。
- ◆他の糖尿病の薬(血糖を下げる薬)を併用した場合は、あるいは場合によっては、併用しなくても低血糖を起こすことがあります。
- ◆おなかが張る、おならの回数が増える、おなかが緩くなるなどの消化器症状がみられることがあります。

**1 セイブル錠・OD錠の飲み方と保管について**

- おなかの中でごはんやパンなどの食物と混ぜ合わせて効果を発揮するお薬ですので、必ず食事を始める時にお飲みください。(食事中、特に食後では血糖を下げる効果が弱くなります。)
- もし、食事を始める時飲み忘れ、食事中または食直後に気付いたときは、すぐにお飲みください。
- 乳幼児、小児の手の届かないところで、光や湿気を避けて保管してください。(セイブル錠は、シートに入っているため光と湿気によりわずかに着色することがあります。)

**セイブルOD錠の場合**

- セイブルOD錠は、舌の上でだ液を含ませ、舌で軽くつぶし、だ液のみで飲むことができます。普通の薬と同じように水で飲むこともできます。
- セイブルOD錠は、湿気が多いところに放置した場合、やわらかくなる場合があります。

**2 消化器症状について**

この薬を飲むと、おなかが張る、おならの回数が増える、おなかが緩くなるなどの消化器症状が起こることがあります。特に飲み始めの頃に多くみられるのですが、症状が気になる場合は主治医や薬剤師にご相談ください。(裏面もお読みください)

株式会社 三和化学研究所

**3 低血糖について**

(1)低血糖とは

- 血液中の糖分が少なくなりすぎた危険な状態です。空腹の時、運動中や運動後、就寝前などに起こりやすく、主に以下のような症状が現れます。

その他の症状として、呼吸がはやくなる、脱力、あくび、顔面蒼白、いつもと人相が違ったような行動をとる場合があります。重篤な場合はいけいれんを起こしたり意識を失うこともあります。

(2)低血糖を予防するためには

- 薬の量や飲み方：主治医の指導を正しく守ってください。勝手に量や飲み方を変えたりする自主的なやり方はしないでください。
- 食事・運動など：みだりに減らしたり、抜いたりしないよう食事療法はきちんと守ることが大切です。お酒の飲みすぎ、激しい運動、下痢などは低血糖を起こしやすいので注意してください。食事がとれない場合は、主治医に連絡してその指示を受けてください。
- 他の薬を飲むとき：ほかの糖尿病の薬(血糖を下げる薬)など、薬の中には、併用すると低血糖を起こすものがあります。何か別の薬を飲む時には、主治医や薬剤師に相談してください。他の医師に何か薬を処方してもらった際には、すでにセイブル錠・OD錠を飲んでいることを申し出てください。

(3)セイブル錠・OD錠を服用して低血糖が起こったら

低血糖は危険な状態ですから、起こらないように注意し、もし起こったら軽いうちに治してしまわなければなりません。

- 軽い低血糖はブドウ糖をとると治る：症状が軽い場合はブドウ糖をとると治ります。普段からブドウ糖を持ち歩き、低血糖の症状が起こったら、10gのブドウ糖をその場ですぐにとってください。この薬は砂糖(ショ糖)などのブドウ糖以外の糖分の消化・吸収を遅らせますので、砂糖やあめ菓子などブドウ糖が含まれていないものでは効果が不十分です。
- 携帯用のブドウ糖について：携帯用のブドウ糖を入手できませんので、希望される場合は入手方法について主治医や薬局におたずねください。
- 早目に主治医に知らせる：低血糖を起こした場合は、必ず早目に主治医に知らせその指導に従ってください。

(4)高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖を起こすと事故につながります。特に注意してください。

(5)この注意は、必ず家族や周囲の方にも知らせておいてください。また、自分が現在糖尿病で薬を飲んでいることを書いたカードを身につけておくなど、いつでもどこでもすぐに低血糖を治療してもらえるようにしておくことが安全です。

株式会社 三和化学研究所

② 「セイブル錠・OD錠を服用される方へ」 (100×148mm、1冊50枚綴り、2017年8月改訂)

**セイブル錠・OD錠を服用される方へ**

この薬は食後の血糖上昇を緩やかにして、食後の高血糖を改善するお薬です。服用される前に、以下の注意をよくお読みください。

25 糖尿病のお薬

セイブル錠25mg

50 糖尿病のお薬

セイブル錠50mg

75 糖尿病のお薬

セイブル錠75mg

OD錠 糖尿病のお薬

セイブルOD錠25mg

OD錠 糖尿病のお薬

セイブルOD錠50mg

OD錠 糖尿病のお薬

セイブルOD錠75mg

飲み方と保管について

- ◆この薬は必ず食事を始める時にお飲みください。
- ◆もし、食事を始める時に飲み忘れ、食事中または食直後に気付いたときは、すぐにお飲みください。
- ◆主治医の指導を正しく守り、決して勝手に量や飲み方を変えないでください。
- ◆何か別の薬を飲む場合は、必ず医師や薬剤師にセイブル錠・OD錠を飲んでいることを話して指示に従ってください。
- ◆乳幼児、小児の手の届かないところで、光や湿気を避けて保管してください。

**セイブルOD錠の場合**

- セイブルOD錠は、舌の上でだ液を含ませ、舌で軽くつぶし、だ液のみで飲むことができます。普通の薬と同じように水で飲むこともできます。
- セイブルOD錠は、湿気が多いところに放置した場合、やわらかくなる場合があります。(※裏面も必ずお読みください。)

株式会社 三和化学研究所

この注意は、必ず家族や周囲の方にも知らせておいてください

**低血糖について**

- ◆他の糖尿病の薬(血糖を下げる薬)と併用した場合は、あるいは場合によっては、併用しなくても低血糖を起こすことがあります。
- ◆低血糖は、空腹の時、運動中や運動後、就寝前などに起こりやすく、主に次のような症状が現れます。

(その他の症状)呼吸がはやくなる、脱力、あくび、顔面蒼白、重篤な場合は、いけいれん、意識を失う など

- ◆低血糖は危険な状態ですから、食事、運動、飲酒、薬の飲み方などについて医師の指示を守って、起こらないように注意し、もし起こったら軽いうちに治してしまわなければなりません。
- ◆軽い低血糖はブドウ糖をとると治ります。低血糖の症状が起こったら、その場ですぐに10gのブドウ糖をとってください。この薬は砂糖(ショ糖)などのブドウ糖以外の糖分の消化・吸収を遅らせますので、砂糖やあめ菓子などブドウ糖が含まれていないものでは効果が不十分です。
- ◆低血糖を起こした場合は、必ず早めに主治医に知らせその指導に従ってください。
- ◆高所作業や自動車の運転等危険を伴う作業に従事しているときに低血糖を起こすと事故につながります。特に注意してください。

**消化器症状について**

- ◆この薬を飲むと、おなかが張る、おならの回数が増える、おなかが緩くなるなどの消化器症状が起こることがあります。特に飲み始めの頃に多くみられるのですが、症状が気になる場合は主治医や薬剤師にご相談ください。

株式会社 三和化学研究所