

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(2008年)に準拠して作成

食後過血糖改善剤

日本薬局方 ボグリボース錠

ベイスン[®]錠 0.2・0.3

BASEN[®] Tablets 0.2 & 0.3

食後過血糖改善剤

ベイスン[®]OD錠 0.2・0.3

BASEN[®] OD Tablets 0.2 & 0.3

剤形	錠：素錠 OD錠：素錠(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠：1錠中ボグリボース0.2mg及び0.3mg含有 OD錠：1錠中ボグリボース0.2mg及び0.3mg含有
一般名	和名：ボグリボース（JAN） 洋名：Voglibose（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	錠0.2及び0.3 製造販売承認年月日：1994年7月1日 薬価基準収載年月日：1994年8月26日 発売年月日：1994年9月6日 OD錠0.2及び0.3 製造販売承認年月日：2004年2月25日 薬価基準収載年月日：2004年7月9日 発売年月日：2004年7月14日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバ薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2017年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和63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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IF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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、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。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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があり、その取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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF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。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

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・製剤学的特性	2

II：名称に関する項目

1. 販 売 名	
1-1 和 名	3
1-2 洋 名	3
1-3 名称の由来	3
2. 一 般 名	
2-1 和 名 (命名法)	3
2-2 洋 名 (命名法)	3
2-3 ス テ ム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名 (命名法)	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4

III：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
1-1 外観・性状	5
1-2 溶 解 性	5
1-3 吸 湿 性	5
1-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5
1-5 酸塩基解離定数	5
1-6 分配係数	6
1-7 その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6

IV：製剤に関する項目

1. 剤形	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	7
1-2 製剤の物性	8
1-3 識別コード	8
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域	8
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	8
2-2 添加物	8
2-3 その他	8
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	12
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12
7. 溶出性	12
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	13
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	13
14. その他	13

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果	
1-1 効能・効果	14
1-2 効能・効果に関連する使用上の注意	14
2. 用法及び用量	
2-1 用法・用量	14
2-2 用法・用量に関連する使用上の注意	14
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	15
3-2 臨床効果	15
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	16
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	17
3-5 検証的試験	19
3-6 治療的使用	22

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	25
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	25
2-2 薬効を裏付ける試験成績	25
2-3 作用発現時間・持続時間	33

Ⅶ：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	34
1-2 最高血中濃度到達時間	34
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	36
1-4 中毒域	36
1-5 食事・併用薬の影響	36
1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	36
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 コンパートメントモデル	36
2-2 吸収速度定数	36
2-3 バイオアベイラビリティ	36
2-4 消失速度定数	36
2-5 クリアランス	36
2-6 分布容積	36
2-7 血漿蛋白結合率	36
3. 吸 収	37
4. 分 布	
4-1 血液-脳関門通過性	37
4-2 血液-胎盤関門通過性	37
4-3 乳汁への移行性	37
4-4 髄液への移行性	38
4-5 その他の組織への移行性	38
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	39
5-2 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	39
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	39
5-4 代謝物の活性の有無及びその比率	39
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	39

6. 排 泄	
6-1 排泄部位及び経路	39
6-2 排泄率	39
6-3 排泄速度	40
7. 透析等による除去率	40

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	41
2. 禁忌内容とその理由	41
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	41
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	41
5. 慎重投与内容とその理由	41
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	43
7-2 併用注意とその理由	43
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	43
8-2 重大な副作用と初期症状	44
8-3 その他の副作用	44
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	45
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	49
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	49
9. 高齢者への投与	49
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	49
11. 小児等への投与	49
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
13. 過量投与	49
14. 適用上の注意	50
15. その他の注意	50
16. その他	50

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ：薬効薬理に関する項目」参照）	51
1-2 副次的薬理試験	51
1-3 安全性薬理試験	51
1-4 その他の薬理試験	51

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	52
2-2 反復投与毒性試験	52
2-3 生殖発生毒性試験	52
2-4 その他の特殊毒性	53

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分	54
2. 有効期間又は使用期限	54
3. 貯法・保存条件	54
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱いについて	54
4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	54
5. 承認条件等	54
6. 包装	54
7. 容器の材質	55
8. 同一成分・同効薬	55
9. 国際誕生年月日	55
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
11. 薬価基準収載年月日	55
12. 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	55
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
14. 再審査期間	56
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	56
16. 各種コード	56
17. 保険給付上の注意	56

XI：文献

1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	57

XII：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	58

XIII：備考

その他の関連資料	59
----------	----

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

二糖類水解酵素 (α -グルコシダーゼ) に対し α -アミラーゼより強い阻害作用を示す疑似アミノ糖「バリエナミン」の単離に成功した武田薬品工業株式会社では、さらに特異的な阻害薬の探索研究を行い、バリエナミンよりも強い α -グルコシダーゼ阻害活性を示す新規疑似アミノ糖「バリオールアミン」を1981年に発見した。本化合物の誘導体について阻害活性、安全性、安定性等を検討した結果、これらの点で最も優れた化合物としてボグリボースが選定された。ボグリボースは、糖尿病用薬として開発され、1985年より着手された臨床試験において、単剤、スルホニルウレア系薬剤及びインスリン製剤との併用において食後の過血糖を改善することが確認された。

本剤は、 α -グルコシダーゼを選択的に阻害することにより糖質の消化・吸収を遅延させ、糖尿病にみられる食後の過血糖を改善する経口糖尿病用薬として、1994年7月に承認を受けた。

その後、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠も2004年2月に承認を受けた。

また製造販売後の調査・試験の成績を基に再審査を受け、有用性が確認された(2004年9月公表)。

更に、2型糖尿病の発症リスクが高い耐糖能異常を有する者を対象とした臨床試験において、2型糖尿病の発症抑制効果が確認されたことから、耐糖能異常[※]における2型糖尿病の発症を抑制する薬剤として2009年10月に承認を受けた。

2016年10月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

2017年3月には耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制について再審査結果が公表され有用性が再確認された。

※耐糖能異常(空腹時血糖が126mg/dL未満かつ75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199mg/dL)と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3～6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)、肥満(Body Mass Index: BMI 25kg/m²以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 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経口糖尿病用薬である。
- (2) 糖尿病の基礎治療である食事療法・運動療法で効果不十分な場合^{注1)}ばかりでなく、経口血糖降下剤、インスリン製剤で効果不十分な場合^{注2)}にも使用できる。
- (3) 食後過血糖の改善はHbA1cにも反映される。
- (4) 2型糖尿病の発症リスクの高い耐糖能異常を有する者で2型糖尿病発症抑制^{注3)}が認められている。(錠0.2、OD錠0.2のみ)
- (5) 水なしで服用可能な口腔内崩壊錠もある。
- (6) 副作用

糖尿病の食後過血糖の改善の場合

承認時までの試験では1日0.6mg又は0.9mgを投与した965例中154例(16.0%)に、製造販売後の使用成績調査(ベイスン錠再審査終了時点)では4,446例中460例(10.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。承認時までの試験における主な副作用は下痢(4.0%)、放屁増加(4.0%)、腹部膨満(3.5%)等であった。

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合

承認時までの試験では1日0.6mgを投与した951例中452例(47.5%)に、製造販売後の特定使用成績調査(再審査終了時点)では713例55例(7.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。承認時までの試験における主な副作用は鼓腸(17.4%)、腹部膨満(13.1%)、下痢(12.0%)等であった。

なお、重大な副作用として、低血糖、腸閉塞、劇症肝炎、重篤な肝機能障害、黄疸、重篤な肝硬変例における高アンモニア血症の増悪による意識障害が報告されている。

注1) 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2時間値は200mg/dL以上を示す場合に限る。

注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。

注3) 耐糖能異常(空腹時血糖が126mg/dL未満かつ75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199mg/dL)と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3～6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)、肥満(Body Mass Index: BMI 25kg/m²以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名

1-1 和名

ベイスン®錠0.2
ベイスン®錠0.3
ベイスン®OD錠0.2
ベイスン®OD錠0.3

1-2 洋名

BASEN® *Tablets* 0.2
BASEN® *Tablets* 0.3
BASEN® OD *Tablets* 0.2
BASEN® OD *Tablets* 0.3

1-3 名称の由来

- ◇ベイスン：常に継続すべき糖尿病の基礎治療である食事療法の効果を高めることから、糖尿病の basic therapy の一環として有用性が期待できる薬剤である点を表現した。
- ◇OD錠： **O**rally **D**ispersing **T**ablets

2. 一般名

2-1 和名(命名法)

ボグリボース (JAN)

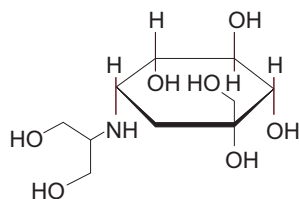
2-2 洋名(命名法)

Voglibose (JAN)

2-3 ステム

抗高血糖薬： gli

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量 _____

分子式：C₁₀H₂₁NO₇

分子量：267.28

5. 化学名(命名法) _____

3, 4-Dideoxy-4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethylamino]-2-C-(hydroxymethyl)-D-*epi*-inositol (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 _____

開発コード：AO-128

7. CAS登録番号 _____

83480-29-9

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

1-2 溶解性

本品は水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解性

溶媒名	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
水	<1	極めて溶けやすい
酢酸(100)	2.0~2.5	溶けやすい
メタノール	240~270	溶けにくい
エタノール(99.5)	2,400~3,000	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	>10,000	ほとんど溶けない

日局：通則による

(武田薬品・研究所)

1-3 吸湿性

25℃・75%RH及び84%RHの条件下で7日間保存したとき、吸湿性は認められなかった。25℃・93%RHの条件下では、7日間で7%の吸湿が認められた。

(武田薬品・研究所)

1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：163~168℃

(日本薬局方)

1-5 酸塩基解離定数

pKa：7.06(イミノ基、25℃)

(武田薬品・研究所)

1 - 6 分配係数

本品は水系溶媒のpHとは無関係に、有機溶媒にはほとんど分配されない。

■本品の分配係数(25℃)

水溶液のpH	エーテル	酢酸エチル	オクタノール
水	0.01以下	0.01以下	0.01以下
0.1mol/L塩酸	0.01以下	0.01以下	—
0.1mol/L水酸化ナトリウム	0.01以下	—	—

分配係数：有機相中の濃度/水相中の濃度、—：測定せず

(武田薬品・研究所)

1 - 7 その他の主な示性値

◇旋光度

$[\alpha]_D^{20}$: +45~+48° (脱水物に換算したものの0.2g、0.1mol/L塩酸試液、20mL、100mm)

◇pH

本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは9.8~10.4である。

(日本薬局方)

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			
				外 観	水 分	含 量	
長期保 存試験	室温、暗所	無色ガラス瓶 (密栓)	39カ月	変化なし	変化なし	変化なし	
苛 酷 試 験	40℃、暗所	無色ガラス瓶 (密栓)	12カ月	変化なし	変化なし	変化なし	
	50℃、暗所		9カ月	変化なし	変化なし	変化なし	
	60℃、暗所		6カ月	白色~帯黄白色	変化なし	変化なし	
	湿 度	25℃、75%RH、暗所	無色ガラス瓶 (開栓)	12カ月	白色~帯黄白色	変化なし	変化なし
		40℃、75%RH、暗所		6カ月	白色~帯黄白色	変化なし	変化なし
	光	白色蛍光灯(1,000lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆う)	40日間	変化なし	変化なし	変化なし
キセノンランプ(25,000lx)		200時間		変化なし	変化なし	変化なし	

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法

日局「ボグリボース」確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局「ボグリボース」定量法による。

IV：製剤に関する項目

1. 剤 形

1-1 剤形の区別、規格及び性状

◇剤形の区別：ベイスン錠 素錠

ベイスンOD錠 素錠(口腔内崩壊錠)

◇規 格：ベイスン錠

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するボグリボース
($C_{10}H_{21}NO_7$ ：267.28)を含む。

(日本薬局方)

ベイスンOD錠

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するボグリボース
($C_{10}H_{21}NO_7$ ：267.28)を含む。

(武田薬品・研究所)

◇性 状

■ベイスン錠

本剤は日本薬局方ボグリボース錠である。

	ベイスン錠 0.2			ベイスン錠 0.3		
剤 形	割線入りの素錠			素錠		
錠 剤 の 色	白色～帯黄白色					
形 状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直 径 (mm)	7.1			8.1		
厚 さ (mm)	2.6			3.1		
重 量 (mg)	130			200		

■ベイスン OD 錠

	ベイスンOD錠 0.2	ベイスンOD錠 0.3												
剤 形	割線入りの素錠 (口腔内崩壊錠)	素錠 (口腔内崩壊錠)												
錠 剤 の 色	帯黄白色	微黄色												
形 状	<table border="0"> <tr> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	上面	下面	側面				<table border="0"> <tr> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	上面	下面	側面			
上面	下面	側面												
														
上面	下面	側面												
														
直 径 (mm)	7.6	8.6												
厚 さ (mm)	2.7	3.2												
重 量 (mg)	150	220												

1 - 2 製剤の物性

1 - 3 識別コード

ベイスン錠0.2 : △351

ベイスン錠0.3 : △352

ベイスンOD錠0.2 : △341

ベイスンOD錠0.3 : △342

1 - 4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

2 - 1 有効成分(活性成分)の含量

ベイスン錠0.2及び0.3 : 1錠中にそれぞれボグリボース 0.2mg 及び0.3mg を含有する。

ベイスンOD錠0.2及び0.3 : 1錠中にそれぞれボグリボース 0.2mg 及び0.3mg を含有する。

2 - 2 添加物

ベイスン錠

トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物

ベイスンOD錠

ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三酸化鉄、トウモロコシデンプン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール

2 - 3 その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験 (保存条件: 25°C±2°C、60%RH±5%)

1) ベイスン錠0.2 (保存形態: PTP+内袋+紙箱) 3ロット平均

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	白色～帯黄白色	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊時間(分)	12～13	11～13	13	12～13
残存率(%)	100	99.0	100.6	98.1

2) ベイスン錠0.3 (保存形態: PTP+内袋+紙箱) 3ロット平均

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	白色～帯黄白色	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊時間(分)	14～16	15～17	16	15～17
残存率(%)	100	99.8	100.0	101.0

(武田薬品・品質保証部)

3) ベイスンOD錠0.2 (保存形態: PTP+内袋+紙箱) 3ロット平均

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	帯黄白色	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	適合	適合	適合	適合
残存率(%)	100	98.4	100.8	98.7

4) ベイスンOD錠0.3 (保存形態: PTP+内袋+紙箱) 3ロット平均

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	微黄色	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	適合	適合	適合	適合
残存率(%)	100	98.4	103.5	102.4

(武田薬品・研究所)

(2) 苛酷試験

1) 熱安定性 (保存形態: 無色ガラス瓶、密栓)

ベイスン錠0.2 (保存条件: 40°C) 3ロット平均

測定項目	イニシャル	2カ月	4カ月	6カ月
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊時間(分)	8.8	8.9	9.1	9.0
残存率(%)	100	99.9	99.4	99.8

ベイスン錠0.2 (保存条件: 50°C) 3ロット平均

測定項目	イニシャル	1カ月	2カ月	3カ月
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊時間(分)	8.8	9.5	9.0	9.1
残存率(%)	100	99.8	99.3	99.1

(武田薬品・研究所)

ベイスンOD錠0.2 (保存条件：50℃)

1ロット

測定項目	イニシャル	1カ月	2カ月	3カ月
外観	帯黄白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	適合	適合	適合	適合
残存率(%)	100	99.9	99.3	97.8

ベイスンOD錠0.3 (保存条件：50℃)

1ロット

測定項目	イニシャル	1カ月	2カ月	3カ月
外観	微黄色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
溶出試験	適合	適合	適合	適合
残存率(%)	100	101.0	100.4	98.3

(武田薬品・研究所)

2) 湿度安定性 (保存形態：無色ガラス瓶、開栓)

ベイスン錠0.2 (保存条件：25℃、75%RH)

3ロット平均

測定項目	イニシャル	2カ月	4カ月	6カ月
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊時間(分)	8.8	8.2	8.2	8.9
残存率(%)	100	99.8	100.3	99.8

ベイスン錠0.2 (保存条件：40℃、75%RH)

3ロット平均

測定項目	イニシャル	2カ月	4カ月	6カ月
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	帯黄白色の錠剤
崩壊時間(分)	8.8	8.3	8.8	8.8
残存率(%)	100	99.7	99.8	99.4

(武田薬品・研究所)

ベイスンOD錠0.2及びOD錠0.3

保存条件：25℃、93%RH、保存形態：無色ガラス瓶、開栓

1カ月の保存で溶出遅延、硬度低下及び乾燥減量の増加が認められた。

(武田薬品・研究所)

注) OD錠は、開封後も湿気を避けて保存すること。(本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

3) 光安定性 (保存形態：シャーレ、ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆う)

ベイスン錠0.2 (保存条件：白色蛍光灯、1,000lx)

3ロット平均

測定項目	イニシャル	10日	25日	40日
外観	白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊時間(分)	8.8	8.9	8.3	8.4
残存率(%)	100	100.0	99.8	100.4

(武田薬品・研究所)

ベイスン錠0.2 (保存条件：フェードメータ、70,000lx) 3ロット平均

測定項目	イニシャル	50万lx・hr	100万lx・hr
外 観	白色の錠剤	変化なし	変化なし
崩壊時間(分)	8.8	8.6	8.4
残 存 率(%)	100	100.0	100.5

(武田薬品・研究所)

ベイスンOD錠0.2 (保存条件：D65ランプ、2,000lx) 1ロット

測定項目	イニシャル	60万lx・hr	120万lx・hr
外 観	帯黄白色の錠剤	変化なし	変化なし
溶 出 試 験	適合	適合	適合
残 存 率(%)	100	100.2	100.4

ベイスンOD錠0.3 (保存条件：D65ランプ、2,000lx) 1ロット

測定項目	イニシャル	60万lx・hr	120万lx・hr
外 観	微黄色の錠剤	変化なし	変化なし
溶 出 試 験	適合	適合	適合
残 存 率(%)	100	100.0	101.0

(武田薬品・研究所)

(3) PTP状態での安定性 (保存条件：25℃、93%RH、1ロット)

1) ベイスンOD錠0.2

測定項目	イニシャル	1カ月	2カ月	3カ月
外 観	帯黄白色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 試 験	適合	適合	適合	適合
硬 度(N)	33~39	28~35	25~30	25~29
残 存 率(%)	100	100.3	99.5	99.8

2) ベイスンOD錠0.3

測定項目	イニシャル	1カ月	2カ月	3カ月
外 観	微黄色の錠剤	変化なし	変化なし	変化なし
溶 出 試 験	適合	適合	適合	適合
硬 度(N)	29~35	27~29	22~26	21~24
残 存 率(%)	100	101.5	100.7	100.5

(武田薬品・研究所)

5. 調製法及び溶解後の安定性 _____

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） _____

該当資料なし

7. 溶出性 _____

ベイスン錠、ベイスンOD錠

溶出試験法・パドル法

(武田薬品・研究所)

8. 生物学的試験法 _____

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 _____

ベイスン錠

日局「ボグリボース錠」確認試験による。

ベイスンOD錠

薄層クロマトグラフィー

(武田薬品・研究所)

10. 製剤中の有効成分の定量法 _____

ベイスン錠

日局「ボグリボース錠」定量法による。

ベイスンOD錠

液体クロマトグラフィー

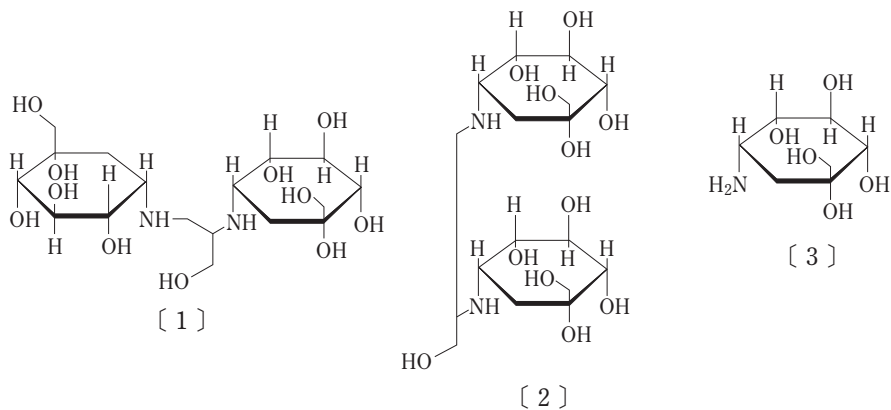
(武田薬品・研究所)

11. 力 価 _____

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

次の3種類の類縁物質がわずかに混入する可能性がある。



(第十六改正日本薬局方解説書 2011, C-4599 廣川書店)

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果

1-1 効能・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・運動療法に加えて経口血糖降下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)

○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制(錠0.2、OD錠0.2のみ)

(ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る)

1-2 効能・効果に関連する使用上の注意

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2、OD錠0.2のみ)

本剤の適用は、耐糖能異常(空腹時血糖が126 mg/dL未滿かつ75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199mg/dL)と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3～6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)、肥満(Body Mass Index：BMI 25 kg/m²以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。

2. 用法及び用量

2-1 用法・用量

○糖尿病の食後過血糖の改善の場合

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mg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0.3mgまで増量することができる。

○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2、OD錠0.2のみ)

通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mgを1日3回毎食直前に経口投与する。

2-2 用法・用量に関する使用上の注意

全効能共通(OD錠のみ)

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2、OD錠0.2のみ)

本剤投与中は適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、常に投与継続の必要性に注意すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

○耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制（錠0.2、OD錠0.2のみ）

試験の区分	対象	試験の種類	用法・用量	投与期間
第Ⅱ相	耐糖能異常を有する者	二重盲検	プラセボ：1日3回毎食直前投与 AO-128：0.1mg 1日3回毎食直前投与 AO-128：0.2mg 1日3回毎食直前投与	8週間
第Ⅲ相	耐糖能異常を有する者	二重盲検	プラセボ：1日3回毎食直前投与 AO-128：0.2mg 1日3回毎食直前投与	144週以上 ^{注)}

注) ただし、2型糖尿病又は正常型と判定された時点で当該症例は投与終了とした。

3-2 臨床効果

1. 糖尿病の食後過血糖の改善

インスリン非依存型糖尿病、インスリン依存型糖尿病の各患者を対象に、1日0.6mg又は0.9mgを、投与した二重盲検比較対照試験を含む各種臨床試験において、最終血糖総合改善度が評価された877例の糖尿病の病型別改善率は表のとおりである。

糖尿病の病型	例数	中等度改善以上	軽度改善以上
インスリン非依存型糖尿病	812	371 (45.7)	613 (75.5)
インスリン依存型糖尿病	65	31 (47.7)	47 (72.3)
計	877	402 (45.8)	660 (75.3)

数字は例数、()内は累積パーセント
中等度改善以上：「著明改善」+「中等度改善」

上記のインスリン非依存型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較対照試験の結果、本剤の有用性が認められている。

また、食事療法のみの症例のみならず、インスリン製剤使用中あるいは経口血糖降下剤使用中の患者においても食後過血糖の改善を初めとする有用性が認められている。さらに、長期投与試験（平均投与期間約7カ月）では効果の持続が確認され、安定した血糖コントロールが得られている。

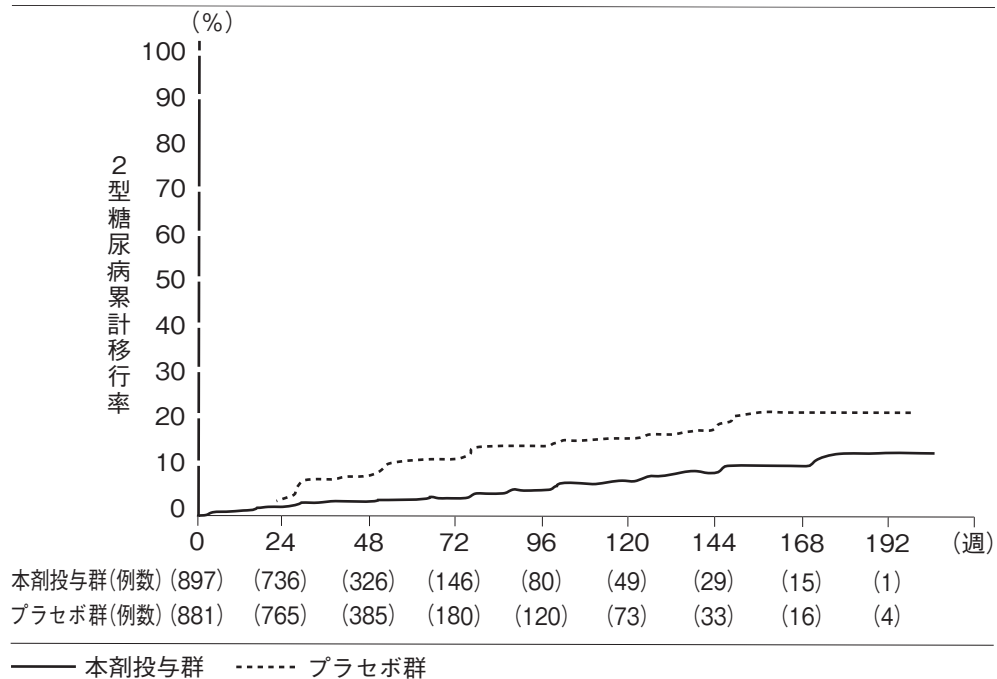
なお、臨床薬理試験結果より、代表的副作用である放屁増加、腹部膨満、下痢及び軟便等は、薬理作用に起因する未吸収糖質の分解・発酵に基づくものであると考えられる。

2. 耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制（錠0.2、OD錠0.2のみ）

耐糖能異常を有し、かつ高血圧症、高脂血症、肥満（Body Mass Index：BMI 25kg/m²以上）あるいは2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する者を対象に、食事療法・運動療法に加えて1回0.2mgを1日3回投与した二重盲検比較試験（平均投与日数336.7±254.0日間）の結果、最終評価時点における2型糖尿病移行例数は、本剤投与群で50/897例、プラセボ群で106/881例である。

プラセボ群に対する本剤投与群のハザード比(両側95%信頼区間)は0.595(0.4334-0.8177)である（層別ログランク検定：p=0.0014）。

なお、2型糖尿病累積移行率は図表のとおりである。



	2型糖尿病累積移行率	
	投与開始48週時点	投与開始96週時点
本剤投与群	2.6% (1.53-3.68)	4.8% (3.13-6.44)
プラセボ群	7.0% (5.23-8.73)	13.2% (10.59-15.85)

()内は両側95%信頼区間

3-3 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人を対象に、2mg単回、1mg単回、1mg 1日3回×3日間、0.5mg 1日3回×3日間及び0.2mg 1日3回×3日間を経口投与して、食後血糖抑制効果及び有害事象を検討した。食後血糖抑制効果は単回投与では、1mgから認められ2mgではより高かった。反復投与では1mg及び0.5mgの第2投目から効果があり、0.2mgでは3日目の第3投目から効果が認められた。用法については、2mgを食事4時間前、2時間前、1時間前、食直前に単回経口投与して検討した結果、食直前投与がもっとも効果が認められた。持続性については、1mgの投与では次の食事時には効果が認められなかった。また、自他覚的副作用は2mg単回投与で54.5% (18/33例)、1mg単回投与で78.3% (18/23例)、1mg反復投与で95.0% (19/20例)、0.5mg反復投与で88.9% (8/9例)、0.2mg反復投与で44.4% (4/9例)であり、内容は下痢、放屁の増加、腹鳴、腹部膨満感等の消化器症状がほとんどであった。

(ベイスン錠承認時資料：1994年7月)

3 - 4 探索的試験：用量反応探索試験

◇糖尿病の食後過血糖の改善

(1) 食事療法のみあるいは食事療法と経口血糖降下剤を使用して、なお良好な血糖コントロールの得られないインスリン非依存型糖尿病の入院患者を対象に、本剤1回2mg及びプラセボを1日3回毎食直前に投与する10日間経口投与試験、ならびに本剤1回1mg及び0.5mgを1日3回毎食直前に投与する7日間経口投与試験を二重盲検クロスオーバー法で実施した。全般改善度の改善以上は2mg投与群66.7% (8/12例)、プラセボ投与群16.7% (2/12例)、1mg投与群71.4% (15/21例)、0.5mg投与群で73.7% (14/19例)、0.5mg投与群で46.2% (12/26例)であり、2mg投与群、1mg投与群及び0.5mg投与群で差は認められなかった。自覚的副作用は2mg投与群92.3% (12/13例)、プラセボ投与群38.5% (5/13例)、1mg投与群53.8% (14/26例)、0.5mg投与群で46.2% (12/26例)であり、内容はすべてが腹部膨満感、放屁の増加等の消化器症状であり重篤なものはなかったが、0.5mg投与群でも高頻度であり、さらに低用量で検討する必要性が認められた。

(ベイスン錠承認時資料：1994年7月)

(2) 食事療法のみあるいは食事療法と経口血糖降下剤を使用して、なお良好な血糖コントロールの得られないインスリン非依存型糖尿病の入院患者を対象に、本剤1回0.1mg、0.2mg及び0.3mgを1日3回毎食直後に4日ずつ経口投与する漸増法による試験及び1回0.05mgを1日3回毎食直前に7～12日間経口投与する試験を実施した。血糖改善度の改善以上は0.05mg投与群0% (0/10例)、0.1mg投与群46.7% (14/30例)、0.2mg投与群56.7% (17/30例)、0.3mg投与群62.1% (18/29例)であり、0.1mg、0.2mg、0.3mgのいずれの投与量でも血糖に対する効果は認められたが、0.05mgでは効果は認められなかった。自覚的副作用は0.05mg投与群0% (0/13例)、0.1mg投与群13.3% (4/30例)、0.2mg投与群13.3% (4/30例)、0.3mg投与群17.2% (5/29例)であり、内容はすべて消化器症状であった。

以上の結果から、本剤の用量は1回0.2mgを中心に0.1mgから0.3mgと考えられたが、至適用量を確認するためには、更に多数例で群間比較試験により検討する必要があると考えられた。

(ベイスン錠承認時資料：1994年7月)

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mg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0.3mgまで増量することができる。」である。ただし、耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制での1回投与量の上限は0.2mgである。

◇耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

耐糖能異常を有する者158例を対象に、本剤の食後過血糖改善効果を指標とした用量反応性について、無作為化二重盲検群間比較法により検討した。

試験デザイン	無作為化 二重盲検 用量反応試験
対 象	WHO 判定基準による耐糖能異常を有する者
主な登録基準	対象観察期の OGTT 時における空腹時血糖が 125mg/dL 以下かつ 血糖 2 時間値が 140 ~ 199mg/dL (170 ~ 199mg/dL) の者 注) 括弧内は 2000 年 1 月 17 日付けの改訂前の基準
主な除外基準	(1) 糖尿病と診断された既往がある者 (2) 明らかな耐糖能異常を示す、あるいは示す可能性のある疾患・ 病態を有する者 (3) 対象観察期開始前 4 週間以内に血糖に影響を及ぼす薬剤を使用 した者
試験方法	本剤 1 回 0.1mg、0.2mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前に 8 週 間経口投与
主要評価項目	空腹時血糖、食後血糖 1 時間値及び 2 時間値の 3 時点の血糖 AUC の対象観察期終了時から治療期終了時への変化率
結 果	血糖 AUC の変化率は、プラセボ投与群 $-1.61 \pm 11.31\%$ 、0.1mg 投 与群 -4.04 ± 13.48 、0.2mg 投与群 -5.12 ± 12.63 であり、群間比較 では有意な差 (分散分析) を認めなかったが、群内比較では 0.1mg 投与群、0.2mg 投与群に有意な差が認められた (0.1mg 投与群： $p=0.0353$ 、0.2mg 投与群： $p=0.0048$ 、1 標本 t 検定)。また、その 下降量は用量の増加とともに増大した。 因果関係が否定できない有害事象は 0.1mg 投与群 / 日群で 50.0% (26/52 例)、0.2mg 投与群 / 日群で 44.4% (24/54 例)、プラセボ群 で 34.6% (18/52 例) であった。主な内容は鼓腸、下痢、腹部膨満、 腸雑音異常、便秘、排便回数増加、胃不快感等の消化器症状及び 血中 CPK 増加、ALT 増加、 γ -GTP 増加、血中 LDH 増加、血 中ビリルビン増加、白血球数減少等の臨床検査値異常であった。 以上の結果より、1 回 0.2mg 投与が至適用量であると推察された。

(承認時資料：2009年10月)

3 - 5 検証的試験

(1) 無作為化平行用量反応試験

- 1) 食事療法のみでは良好な血糖コントロールの得られないインスリン非依存型糖尿病患者416例を対象に、本剤1回0.2mg (H群)、0.1mg (M群)、0.05mg (L群) 又はプラセボ (P群) を1日3回毎食直前に4週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施し、至適用量を検討した。最終血糖総合改善度は中等度改善以上でH群44.6% (37/83例)、M群16.3% (14/86例)、L群14.5% (12/83例) 及びP群21.3% (19/89例) とH群が他の3群に比較して有意な改善率を示し、他の3群間では差は認められなかった ($p \leq 0.01$ 、Tukeyの多重比較法)。自他覚的副作用はH群14.1% (14/99例)、M群9.4% (9/96例)、L群7.1% (7/99例) 及びP群2.9% (3/105例) と用量反応性がうかがえた。内容は放屁の増加、軟便、腹鳴、腹部膨満感等の消化器症状で、特に重篤なものは認められなかった。以上の結果から、1回0.2mgの投与により高い有用性が認められたが、0.1mg以下の用量では不十分と判断された¹⁾。

後藤由夫, 他: 臨牀と研究 1992, 69 : 1211

- 2) 食事療法のみでは良好な血糖コントロールの得られないインスリン非依存型糖尿病患者156例を対象に、本剤1回0.2mg 又は0.3mg を1日3回毎食直前に4週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施し、至適用量を検討した。最終総合血糖改善度は中等度改善以上で0.2mg投与群48.6% (34/70例)、0.3mg投与群47.1% (32/68例) と有意な差は認められなかったが、著明改善率は0.2mg投与群8.6% (6/70例)、0.3mg投与群17.6% (12/68例) と0.3mg投与群で高かった。自他覚的副作用は0.2mg投与群6.6% (5/76例) 及び0.3mg投与群13.5% (10/74例) と用量反応性がうかがえた。内容は下痢、腹部膨満感、放屁の増加等の消化器症状がほとんどであり、特に重篤なものは認められなかった。以上の結果から、本剤の用量は1回0.2mgが妥当であるが、症例によって1回0.3mgも選択し得る用量であると判断された²⁾。

後藤由夫, 他: 臨牀と研究 1992, 69 : 1237

注) 本剤の用法・用量は「通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mg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0.3mgまで増量することができる。」である。ただし、耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制での1回投与量の上限は0.2mgである。

(2) 比較試験

◇糖尿病の食後過血糖の改善

- 1) 食事療法のみでは良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存型糖尿病患者 250 例を対象に、本剤 1 回 0.2mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前に 8 週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。最終血糖総合改善度は中等度改善以上で 0.2mg 投与群 51.5% (51/99 例) 及びプラセボ投与群 20.2% (23/114 例) と 0.2mg 投与群で有意に優れていた ($p \leq 0.01$ 、 χ^2 検定)。自他覚的副作用は 0.2mg 投与群 11.3% (13/115 例) 及びプラセボ投与群 6.3% (8/128 例) に認められたが、両群間に有意な差は認めなかった。0.2mg 投与群で認められた副作用はすべて消化器症状であった。以上の結果から、食事療法のための非依存型糖尿病患者に対し 1 回 0.2mg を 1 日 3 回投与で特に問題となる副作用は認められず、優れた有用性を有することが確認された³⁾。

後藤由夫, 他: 医学のあゆみ 1992, 160 : 943

- 2) 食事療法のみでは良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存型糖尿病患者 89 例を対象に、本剤 1 回 0.2mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前に 28 週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。最終血糖総合改善度は中等度改善以上で 0.2mg 投与群 45.2% (19/42 例) 及びプラセボ投与群 15.9% (7/44 例) と 0.2mg 投与群で有意に優れていた ($p \leq 0.01$ 、 χ^2 検定)。自他覚的副作用は 0.2mg 投与群 4.8% (2/42 例) に認められプラセボ投与群では認められず、内容は下痢及び胃痛が各 1 例であった。以上の結果から、食事療法のための非依存型糖尿病患者の長期にわたる血糖コントロールに対して、有用性の高い薬剤であると考えられた⁴⁾。

神谷文雄, 他: 臨床成人病 1992, 22 : 573

◇耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

耐糖能異常を有する者1,778例を対象に、本剤0.2mg又はプラセボを1日3回毎食直前に144週以上投与する二重盲検比較試験により、耐糖能異常から2型糖尿病までの移行期間について検討した。

試験デザイン	無作為化 二重盲検
対 象	WHO 判定基準による耐糖能異常を有する者
主な登録基準	①観察期開始時 OGTT の空腹時血糖が 125mg/dL 以下かつ血糖 2 時間値が 140～199mg/dL で、以下の②～⑤のいずれかに該当する者 ②高血圧症合併又は観察期開始時の血圧が正常高値である者 ③高脂血症合併 ④肥満 (BMI25 以上) ⑤2 親等以内に糖尿病家族歴がある者
主な除外基準	(1) 糖尿病と診断された既往がある者 (2) 明らかな耐糖能異常を示す、あるいは示す可能性のある疾患・病態を有する者
試験方法	観察期 4 週後、本剤 0.2mg 錠又はプラセボ錠を 1 回 1 錠 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。本剤の投与期間は 144 週以上ただし、2 型糖尿病又は正常型と判定された時点で、当該症例の投与を終了。
主要評価項目	耐糖能異常から 2 型糖尿病への移行
結 果	最終評価時点における 2 型糖尿病累積移行例数はプラセボ群の 106/881 例に対して 0.2mg 投与群では 50/897 例であり、プラセボ群に対して 0.2mg 投与群は 2 型糖尿病への発症リスクを 40.5% 低減し有意な差(層別ログランク検定、P=0.0014)を認めた。本剤と因果関係が否定できない有害事象は 0.2mg 投与群で 47.7%(428/897 例)、プラセボ群で 29.2% (257/881 例) であった。主な内容は鼓腸、腹部膨満、下痢、便秘及び腸雑音異常、排便回数増加、胃不快感等の消化器症状及び血中 CPK 増加、ALT 増加であった。

(承認時資料：2009年10月)

(3) 安全性試験

食事療法のみでは良好な血糖コントロールの得られないインスリン非依存型糖尿病患者72例を対象に、本剤1回0.2mg1日3回毎食直前に8週間経口投与し、その後症状により1回用量を0.1mgに減量又は0.3mgに増量可能とし、28週間ないしそれ以上の投与を目標とする試験を実施した。1回投与量は、0.2mgが56例(83.6%)、0.2mgから0.3mgに増量した例が10例(14.9%)であり、期間中に減量された症例はなかった。平均投与日数は271.4日(9.0カ月)であり、6カ月(28週)以上投与された症例が29例(43.3%)、1年(52週)以上は22例(32.8%)であった。。最終血糖総合改善度は中等度改善以上で45.5%(30/66例)であり、自他覚的副作用は消化器症状が12.7%(9/71例)に認められたが、治療8週以降に発現した副作用は、悪心1例のみであった。以上の結果から、食事療法のみインスリン非依存型糖尿病患者に対して長期投与により安全性にも特に問題はなく、高い有用性が期待できると考えられた⁵⁾。

三村和郎, 他：臨牀と研究 1992, 69 : 919

(4) 患者・病態別試験

1) SU剤との併用での検討

SU剤を使用してなお良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存型糖尿病患者79例を対象に、本剤1回0.2mg又は0.3mg1日3回毎食直前に28週間以上経口投与する試験を実施した。最終総合血糖改善度は中等度以上で29.7% (22/74例)であり、自他覚的副作用は7.6% (6/79例)に認められ、その内容は口渇、酩酊感、眼の乾燥感が12週以降に発現した以外、すべて消化器症状であり、4週後までに発現した。以上の結果から、SU剤を使用してなお良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存型糖尿病患者に長期併用するのに有用な薬剤と考えられた⁶⁾。

梅田文夫, 他: 臨牀と研究 1992, 69 : 1309

2) インスリン製剤との併用での検討

1日のインスリン使用量が比較的安定しているインスリン依存型糖尿病患者27例を対象に、本剤1回0.2mg又は0.3mg1日3回毎食直前に8週間経口投与する試験を実施した。最終総合血糖改善度は中等度改善以上で37.0% (10/27例)であり、自他覚的副作用は認められなかった。また、本剤投与前に低血糖症状を示していた例では、低血糖症状及び低血糖の発現頻度に影響を及ぼさなかった。以上の結果から、インスリン依存型糖尿病に対して、インスリン製剤との併用で安全性にも特に問題なく有用性のある薬剤であると考えられた⁷⁾。

池田義雄, 他: 新薬と臨牀 1992, 41 : 20

3 - 6 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

◇糖尿病食後過血糖の改善

再審査結果公表年月日: 2004年9月9日

内容: 薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

◇耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

再審査結果公表年月日: 2017年3月30日

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。

(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

◇耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

本剤投与中止後の追跡調査を含む製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査を速やかに行い、その結果を報告するとともに、医療機関に対し必要な情報提供を迅速かつ確実にを行うこと。

1) 長期使用に関する特定使用成績調査

<調査の目的>

耐糖能異常 (Impaired Glucose Tolerance, 以下 IGT) に対する本剤長期使用時の安全性及び有効性を検討した。

<調査の方法>

観察期間：本剤の投与開始日から72週間 (約1年6ヵ月)。

ただし、①2型糖尿病の発症を確認した場合、②正常型への移行を確認した場合、③何らかの理由で本剤の投与を終了した場合のいずれかに該当することが判明した時点で調査は終了。

調査方式：中央登録方式

調査実施期間：2009年11月18日～2013年8月31日

<結果>

[安全性]

副作用の発現頻度は7.71% (55/713例) であり、69件の副作用がみられた。主な副作用は、腹部膨満が14件 (1.96%)、下痢が13件 (1.82%)、鼓腸及び肝機能異常がそれぞれ7件 (0.98%)、便秘が6件 (0.84%) であった。低血糖及び重篤な副作用及び長期投与に関して懸念すべき特徴的な副作用はみられなかった。

[有効性]

調査期間において2型糖尿病を発症した症例は4.8% (34/708例) と少なく、1,000人年あたりの2型糖尿病発症率は42.12に対し、1,000人年あたりの正常型移行率は101.91であった。

患者背景要因に関する検討では、2型糖尿病の発症率は、75g経口ブドウ糖負荷試験 (以下、75gOGTT) 空腹時血糖値が低い症例で低く、正常型への移行率は、本剤投与前の食事療法・運動療法の実施期間が長い症例、生活活動強度が高い症例、75gOGTT空腹時血糖値及び75gOGTT血糖2時間値が低値の症例、2親等以内の糖尿病家族歴なしの症例で高い傾向がみられた。

食事療法・運動療法の確実な実施と生活活動強度の高さが正常型への移行に重要な要因と考えられた。

2) 製造販売後臨床試験

<試験の目的>

食事療法又は運動療法を実施するも効果不十分なIGTを対象に、本剤0.6mg/日の有効性及び安全性を非盲検で検討するとともに、正常型と判定された症例を対象に投与終了後の経過について追跡調査した。

<試験の方法>

試験期間：スクリーニング期1週間以内、治療期96週間以上、追跡調査48週間とした。ただし、治療中に2型糖尿病又は正常型と判定された場合は、

その時点で治療期を終了し、正常型と判定された症例のみ追跡調査へ移行した。追跡調査中に IGT 又は 2 型糖尿病と判定された場合は、その時点で追跡調査を終了した。

試験方法：非盲検試験

試験実施期間：2010 年 3 月～2012 年 11 月

< 結 果 >

[安全性]

副作用の発現頻度は 37.6% (74/197 例) であった。発現頻度が 3%以上の副作用は、鼓腸が 14.2% (28/197 例)、腹部膨満が 12.7% (25/197 例)、下痢が 9.1% (18/197 例) 及び便秘 4.1% (8/197 例) であった。本剤の作用機序から考えられる胃腸障害の発現頻度が高かったものの、本剤の承認時までの臨床試験でみられた副作用の発現頻度と同様であった。

[有効性]

治療期における移行判定では正常型及び IGT に移行した症例がほぼ 9 割を占め、2 型糖尿病へ移行した症例が最も少なく、2 型糖尿病への発症抑制に対して有効な薬剤であることが示唆された。

正常型と判定された症例の投与終了後の経過の追跡結果では約 9 割が IGT へと移行し、2 型糖尿病への移行は少数であった。正常型と判定され本剤の投与を終了した症例では、糖代謝関連検査等を含む経過観察を定期的に行うことが必要であると考えられた。

3) 結 論

長期使用に関する特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験を実施した結果、安全性及び有効性に関して懸念すべき問題はみられなかった。

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

α-グルコシダーゼ阻害剤

2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

本剤は、腸管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(α-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⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

2-2 薬効を裏付ける試験成績

(1) α-グルコシダーゼ阻害作用 (in vitro)

ボグリボースは、ラット小腸粘膜由来のα-グルコシダーゼ(マルターゼ、イソマルターゼ、スクラーゼ)に対して、 $1.7 \times 10^{-8} \sim 3.9 \times 10^{-9}$ の低濃度で阻害作用を示した。一方、ブタ膵由来のα-アミラーゼに対しては、 2.0×10^{-2} の高濃度で50%阻害作用を示すにすぎなかった。

また、ボグリボースのα-グルコシダーゼとの結合親和性は、当該する基質に比べて約 $10^6 \sim 10^7$ 倍高かった⁸⁾。

■酵素活性を50%阻害するのに要する薬剤濃度

酵 素	薬 剤	薬剤濃度 (IC ₅₀) (M)					
		10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴ } 10 ⁻¹
マルターゼ	ボグリボース	6.4×10 ⁻⁹					
	アカルボース	1.7×10 ⁻⁶					
イソマルターゼ	ボグリボース	1.7×10 ⁻⁸					
	アカルボース	6.6×10 ⁻⁵					
スクラーゼ	ボグリボース	3.9×10 ⁻⁹					
	アカルボース	7.3×10 ⁻⁷					
α-アミラーゼ (ブタ膵由来)	ボグリボース	2.0×10 ⁻²					
	アカルボース	5.9×10 ⁻⁶					

■α-グルコシダーゼに対する阻害定数

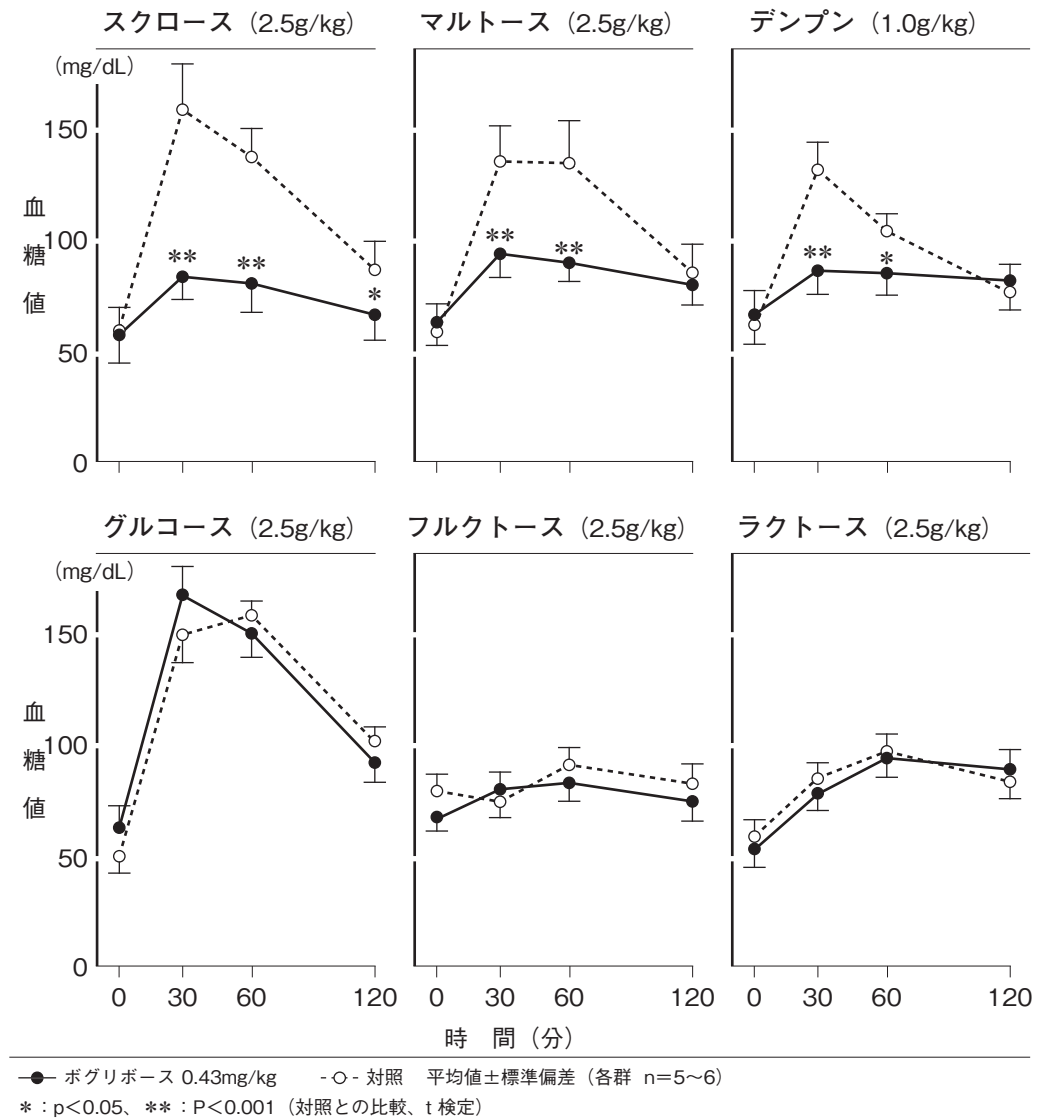
酵 素	Ki (M)		Km (M) [] 内は該当する基質
	ボグリボース	アカルボース	
マルターゼ	1.5×10 ⁻⁹	3.6×10 ⁻⁷	8.1×10 ⁻³ [マルトース]
イソマルターゼ	7.0×10 ⁻⁹	3.7×10 ⁻⁵	4.2×10 ⁻³ [イソマルトース]
スクラーゼ	1.6×10 ⁻⁹	4.1×10 ⁻⁷	2.3×10 ⁻² [スクロース]

Ki：阻害定数、Km：ミカエリス定数

(2) 糖質経口負荷後の血糖上昇抑制作用(ラット)

ボグリボースは、スクロース、マルトース及びデンプン負荷後の血糖上昇を抑制したが、単糖であるグルコース、フルクトース及びβ-グルコシダーゼで水解されるラクトース負荷後の血糖上昇には影響しなかった⁸⁾。

■糖質負荷後の血糖値の推移



[試験方法]

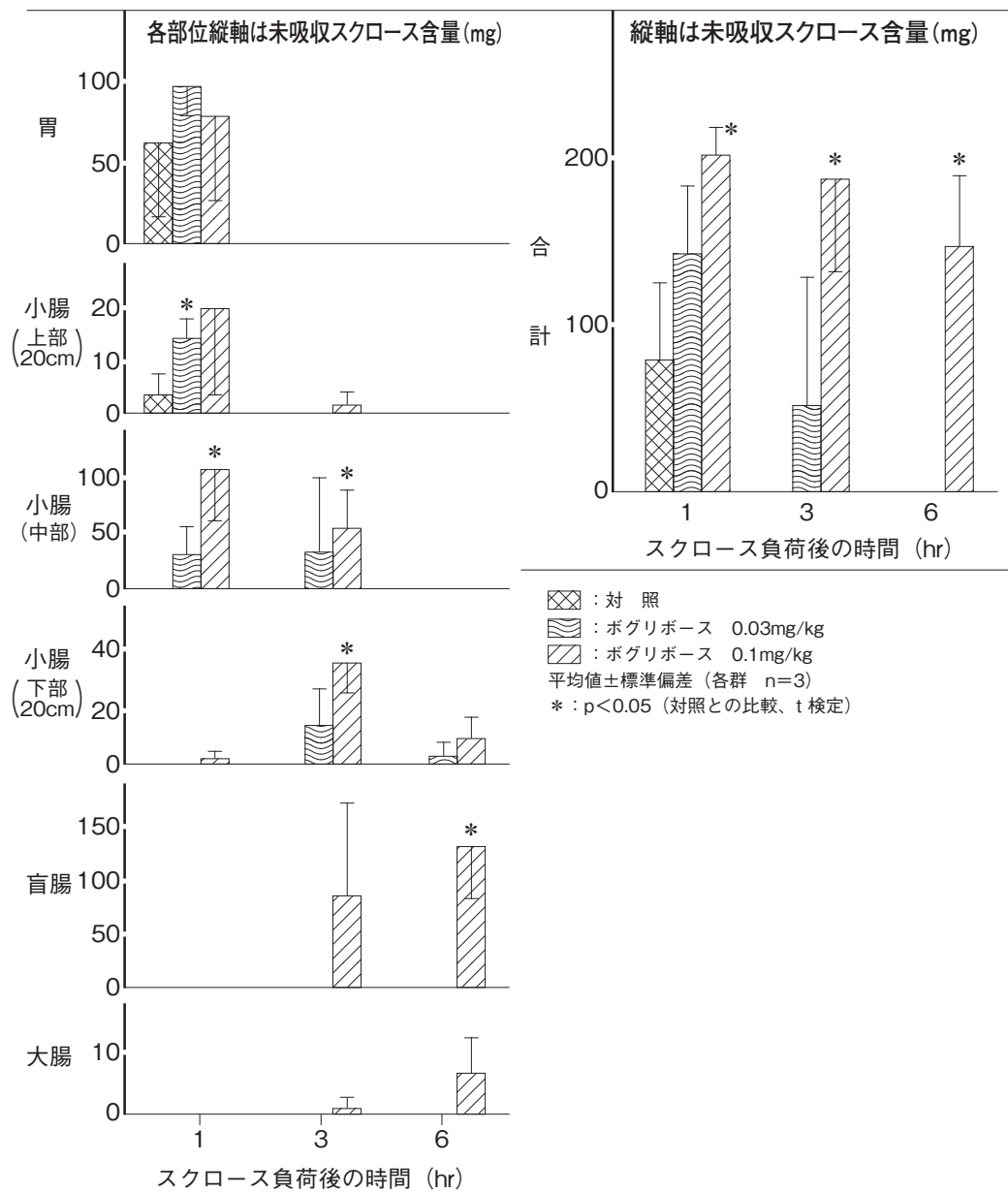
20時間絶食したSDラットにボグリボース0.43mg/kgを各種糖質と同時に経口投与し、投与前、投与後30分、60分及び120分に血糖値を測定した。

(3) 糖質の吸収遅延作用と吸収抑制作用(ラット)

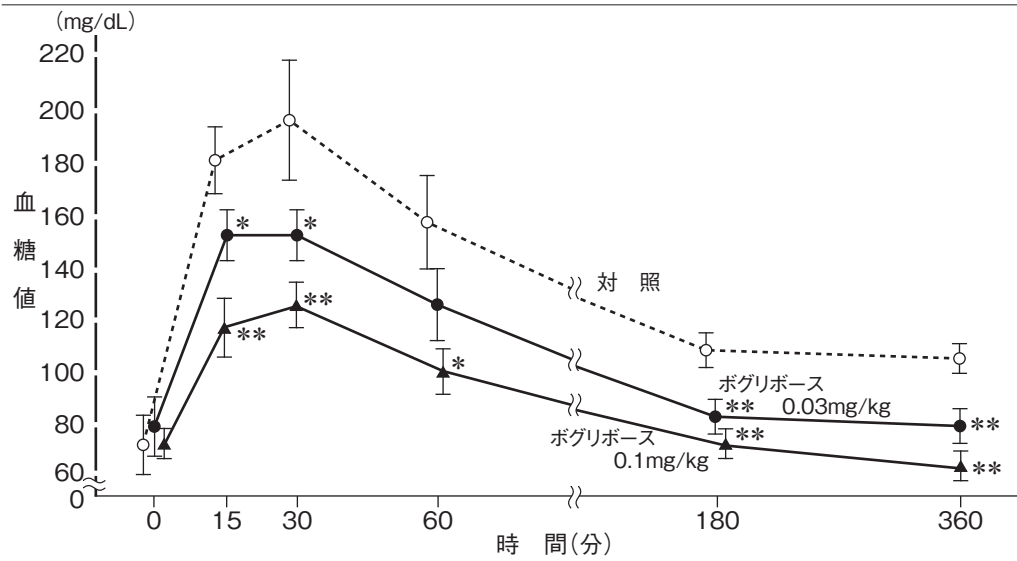
ラットにボグリボース 0.03mg/kg、0.1mg/kg をスクロースと同時に経口投与すると、血糖値の上昇はボグリボース非投与時に比べ用量依存的に抑制された。ボグリボース非投与ラットではスクロースは小腸上部において速やかに吸収され、肝グリコーゲン量は速やかに増加した。一方、ボグリボース 0.03mg/kg 投与ラットではスクロースの吸収は遅く、6時間後にはほぼ吸収され、肝グリコーゲンの増加は緩徐であったが、3時間以降はボグリボース非投与ラットより多くなった。ボグリボース 0.1mg/kg 投与ラットは、スクロースの分解阻害がみられ6時間後にも盲腸及び大腸内に検出され、肝グリコーゲン含量はまったく増加しなかった。

このことから、ラットではボグリボース 0.1mg/kg 投与で糖質の吸収が阻害されるが、ボグリボース 0.03mg/kg 投与では、糖質の吸収が遅延されると推定された⁹⁾。

■スクロース負荷後に消化管に残存するスクロース含量 (mg) の推移

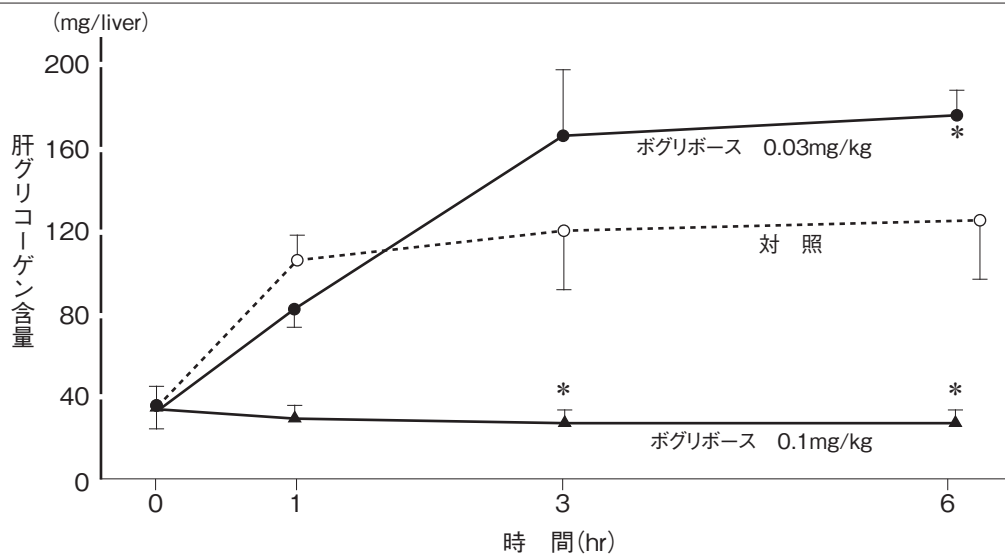


■スクロース負荷後の血糖値の推移



平均値±標準偏差 (各群 n=3~6)、* : p<0.05、** : p<0.001 (対照との比較、t検定)

■スクロース負荷後の肝グリコーゲン含量の推移



平均値±標準偏差 (各群 n=3~9)、* : p<0.05 (対照との比較、t検定)

[試験方法]

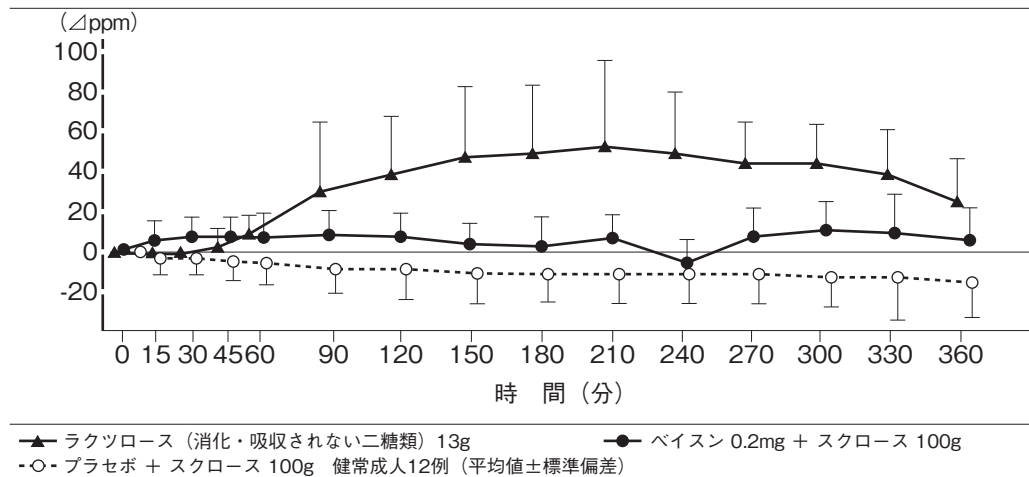
20時間絶食したSDラットにボグリボース 0.03mg/kg 又は 0.1mg/kg をスクロース 2.5g/kg と同時に経口投与し、1/4、1/2、1、3、6時間後の血糖値及び1、3、6時間後に屠殺し、消化管内に残存する未吸収のスクロース含量及び肝グリコーゲン含量を測定した。

(4) スクロースの消化・吸収に及ぼす影響 (健康成人)

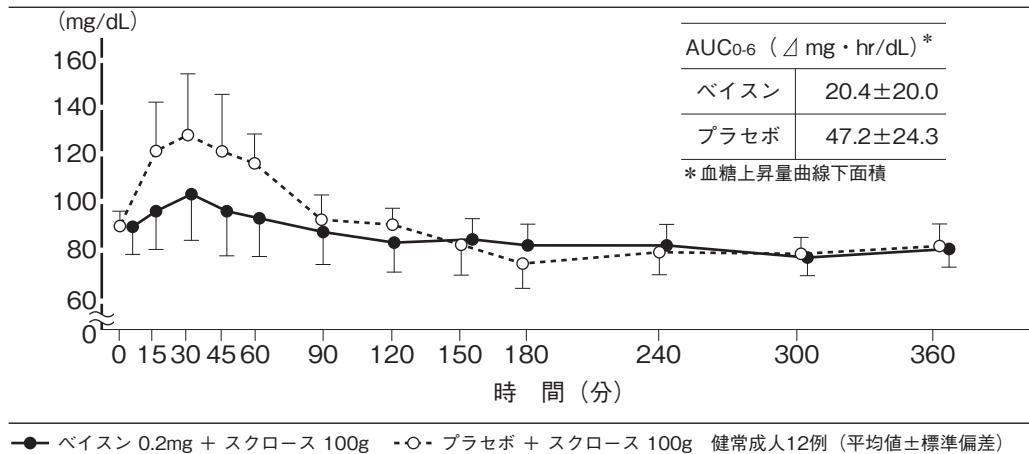
健康成人にベイスン 0.2mg をスクロース 100g と同時に経口投与すると、血糖値の上昇はベイスン非投与時に比べ著明に抑制された。また、呼気中水素ガス濃度からみた、スクロースの吸収阻害量は 0～9.0g に分布し、平均 5.0 ± 3.3 g であった。

このことより、ベイスンの作用機序は、小腸上部ないし中部において吸収が軽度 to 阻害されたスクロースが、下部まで輸送される間に徐々に消化・吸収された結果としての吸収遅延作用であると推測された¹⁰⁾。

■呼気中水素ガス濃度の推移 (投与前値に対する変化量)



■スクロース負荷後の血糖値に及ぼす影響



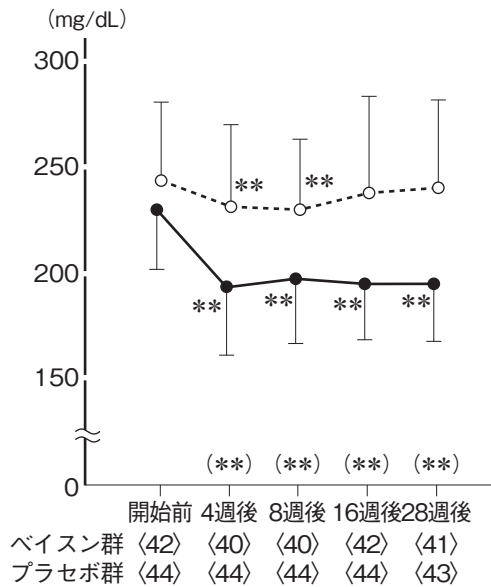
[試験方法]

健康成人 12 例を対象に、薬剤投与前にラクトロース (消化・吸収されない二糖類) 13g を負荷し、呼気中の水素ガス濃度を経時的にガスクロマトグラフィーにより測定した。その後、ベイスン 0.2mg 又はプラセボを 1 日 3 回 4 日間投与し、5 日目の早朝絶食下、ベイスン 0.2mg 又はプラセボ投与 10 分後にスクロース 100g を負荷し、血糖値及び呼気中水素ガス濃度を測定した。

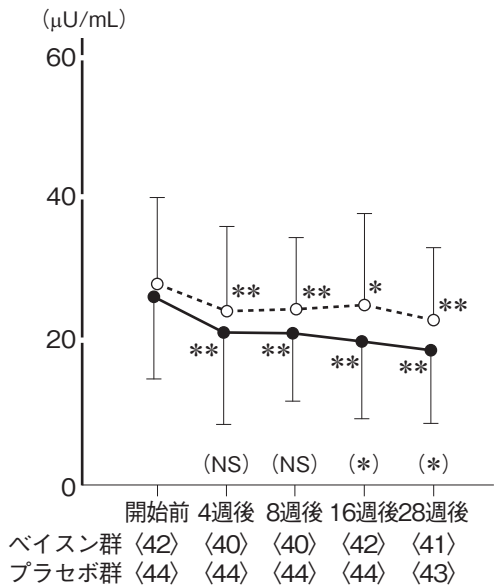
(5) 食後過血糖改善作用

ベイスン投与により、食後血糖1時間値はプラセボ投与群に比べて投与4週時点から有意に低下し、また、血中インスリン濃度の低下が認められ、投与16週、28週時点ではプラセボ投与群に比べて有意に低下した⁴⁾。

■食後血糖1時間値の推移



■血中インスリン食後1時間値の推移



● ベイスン投与群 ○ プラセボ群
 平均値±標準偏差、〈 〉内は症例数
 検定 群内：開始前からの変化量についての1標本 t 検定
 群間：開始前からの変化量についての U 検定、結果を()内に表示
 **: P≤0.01、*: P≤0.05

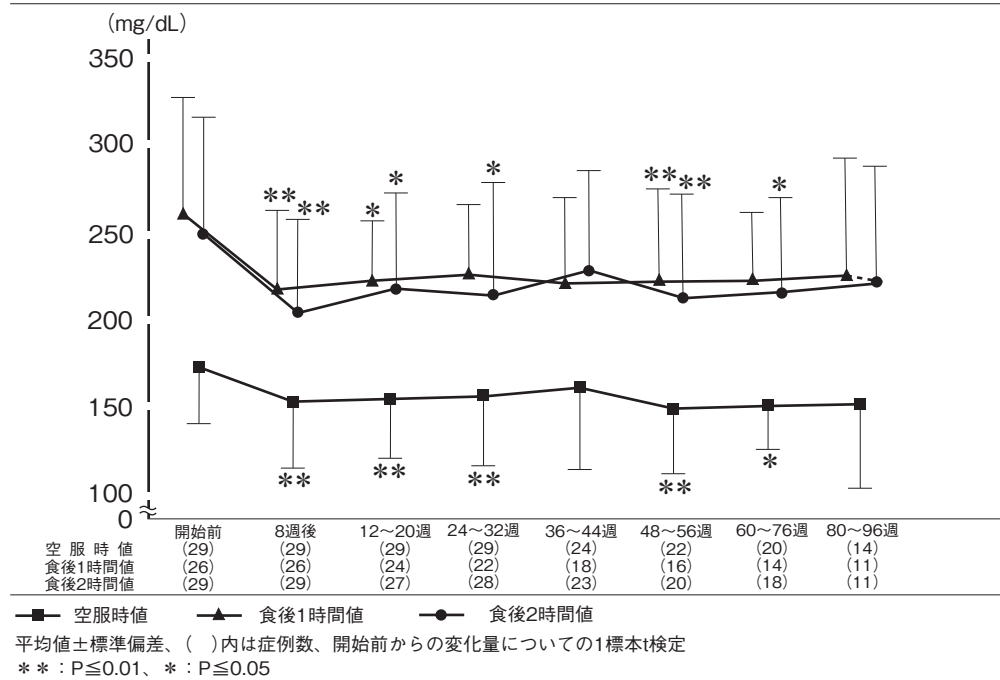
[試験方法]

食事療法のみでは良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存型糖尿病患者を対象に、ベイスン1回0.2mg又はプラセボを1日3回28週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。

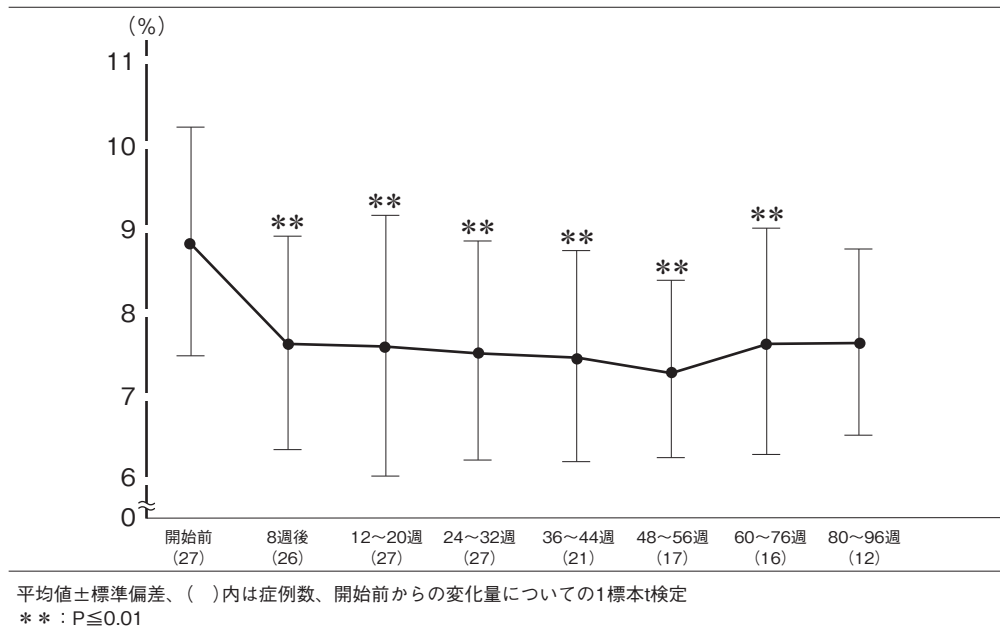
(6) HbA1c に及ぼす影響

ベイスン 28 週間以上継続投与例では、食後過血糖の改善及びそれに伴う空腹時血糖、HbA1c の有意な低下が認められた⁵⁾。

■血糖値の推移



■HbA1c (JDS 値) の推移



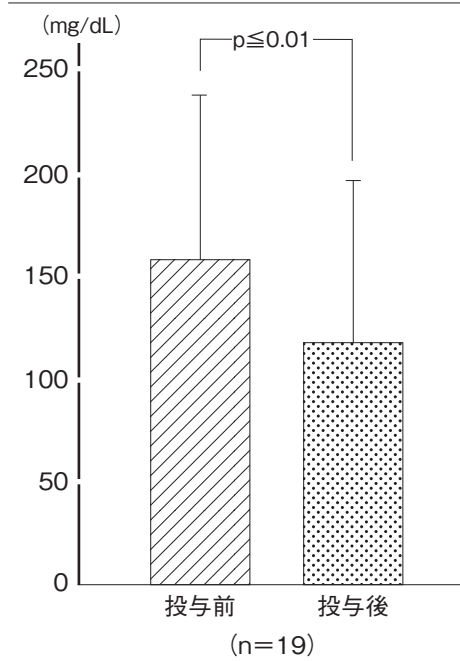
[試験方法]

食事療法のみでは良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存型糖尿病患者を対象に、ベイスン 1 回 0.2mg (8 週間投与後は 0.3mg に増量可) を 1 日 3 回 28 週間以上経口投与した。

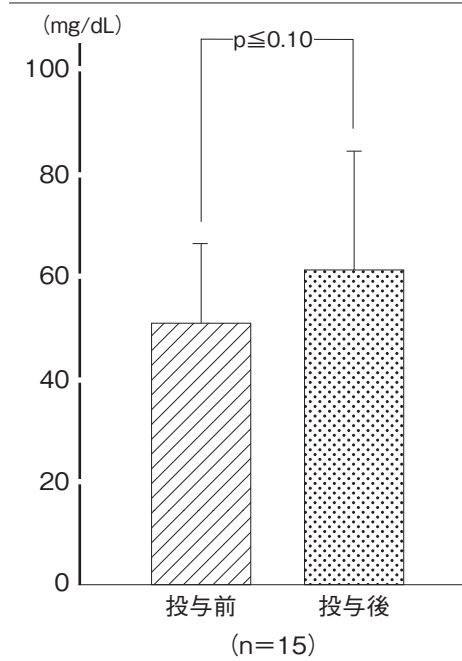
(7) 血清脂質に及ぼす影響

ベイスン 56 週間継続投与例では、糖代謝の改善に起因すると考えられる血清脂質の変動がみられ、トリグリセライドが有意に低下し、HDL-コレステロールの上昇が認められた⁵⁾。

■投与前後のトリグリセライドの変化



■投与前後のHDL-コレステロールの推移



平均値±標準偏差、開始前からの変化量についての1標本 t 検定

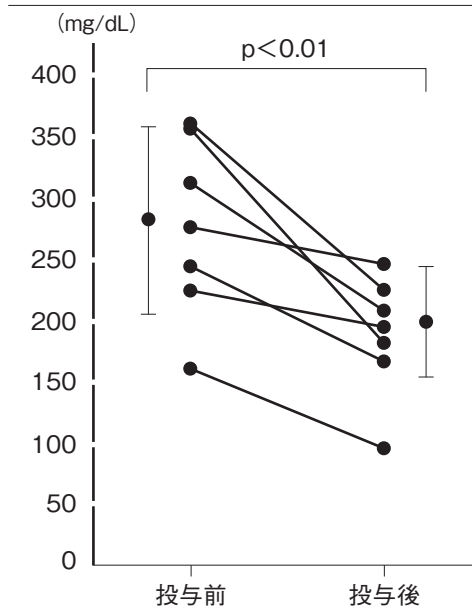
[試験方法]

食事療法のみでは良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存型糖尿病患者を対象に、ベイスン 1 回 0.2mg (8 週間投与後は 0.3mg に増量可) を 1 日 3 回 56 週間以上経口投与した。

(8) インスリン感受性に及ぼす影響

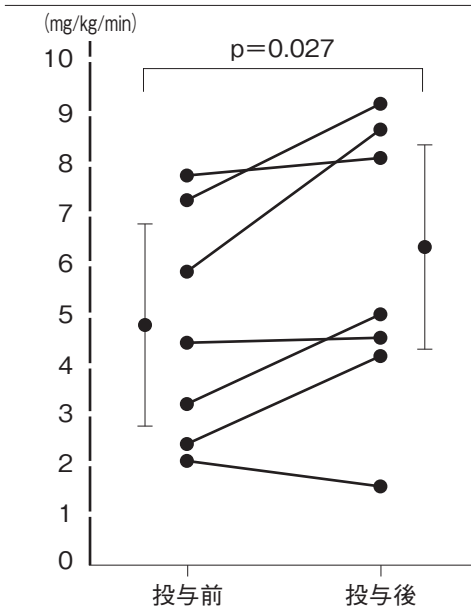
ベイスン4週間投与により、食後2時間の血糖値の有意な低下とともに、GIR (glucose infusion rate) の有意な上昇が認められた¹¹⁾。

■投与前後の食後血糖2時間値の変化



平均値±標準偏差、paired t-test

■投与前後のGIRの変化



[試験方法]

空腹時血糖が比較的良好で食後高血糖が著明であり、かつ高度の肥満のないインスリン非依存型糖尿病患者7例を対象に、ベイスン1回0.2mgを1日3回4週間経口投与した。GIRは投与前後に人工臓臓 (STG-22) を用いたグルコースクランプ法により、目標血糖値を90mg/dLに維持し、開始後約150分の定常状態において測定した。

2 - 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・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

本剤は経口投与後、腸内で二糖類分解酵素に作用するので該当しない。

1-2 最高血中濃度到達時間

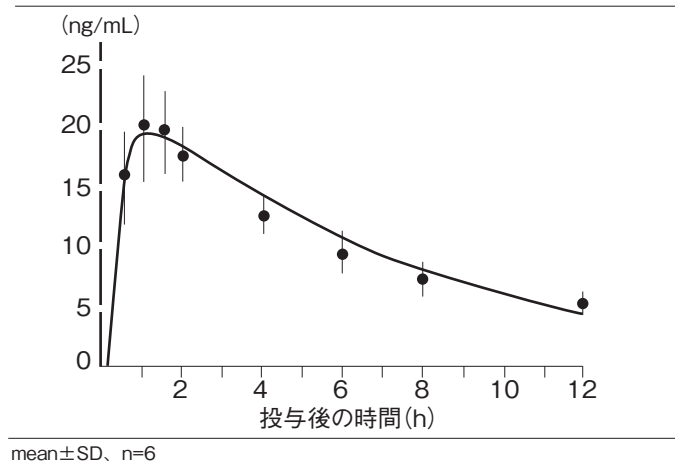
(1) 血中濃度

健康成人男性6例にボグリボース1回0.2mg 1日3回毎食直前に7日間経口投与したとき、また、健康成人男性10例にボグリボース1回2mgを食直前に単回経口投与したとき、いずれも血漿中にボグリボースは検出されなかった(検出限界10ng/mL)¹²⁾。

[海外データ]

健康成人男性6例に、ボグリボース1回80mgを食直前に単回経口投与したときの血中濃度は下図のとおりであり、 T_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-24} はそれぞれ $1.67 \pm 1.35h$ 、 $20.7 \pm 9.0ng/mL$ 、 $5.33 \pm 1.94h$ 及び $168 \pm 37ng \cdot h/mL$ (mean \pm SD)であった。

■ 80mg 単回投与時の血中濃度の推移



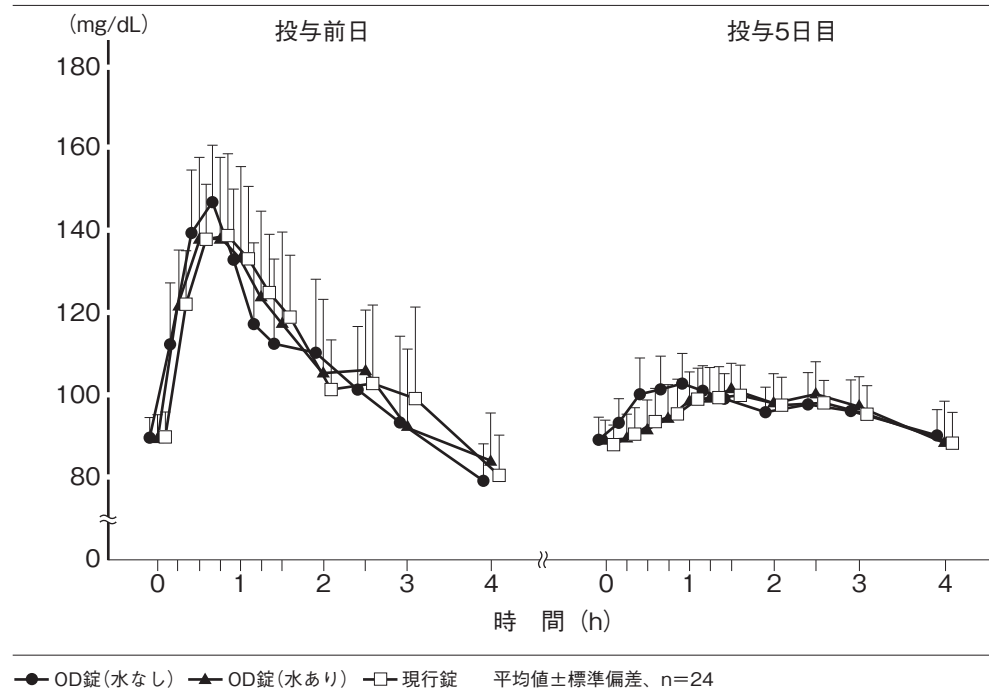
(バイスン錠承認時資料：1994年7月)

注：本剤の用法・用量は「通常、成人にはボグリボースとして1回0.2mg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0.3mgまで増量することができる。」である。ただし、耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制での1回投与量の上限は、0.2mgである。

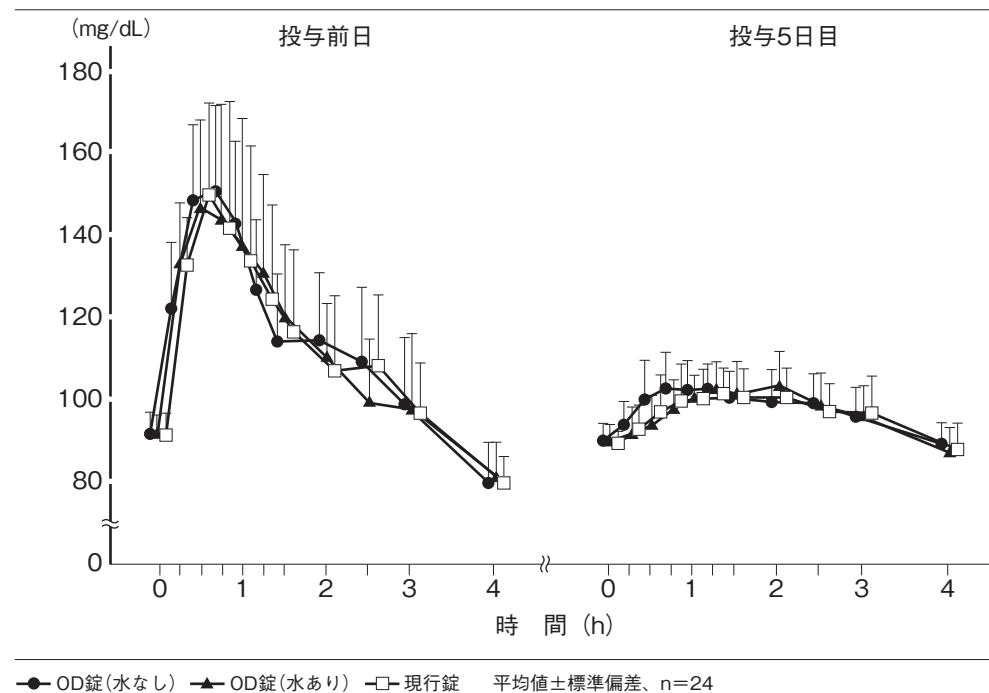
(2) ベイスン錠とベイスン OD 錠の生物学的同等性

健康成人男性 24 例を対象に、ベイスン錠とベイスン OD 錠 (水とともに投与及び水なし投与) を 1 日 3 回 5 日間毎食直前にクロスオーバー法で経口投与して、ショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度抑制効果を指標に生物学的同等性を検討した。ベイスン錠及びベイスン OD 錠の血漿中グルコース濃度抑制効果に差は認められなかった。

■ベイスン投与前後のショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度の推移 (0.2mg)



■ベイスン投与前後のショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度の推移 (0.3mg)



(ベイスン OD 錠承認時資料：2004 年 2 月)

1-3 臨床試験で確認された血中濃度 _____
通常用量では血中に検出されない (VII-1-2の項参照)。

1-4 中毒域 _____
該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響 _____
該当資料なし

1-6 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 _____
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ _____

2-1 コンパートメントモデル _____
該当しない

2-2 吸収速度定数 _____
該当資料なし

2-3 バイオアベイラビリティ _____
該当資料なし

2-4 消失速度定数 _____
該当資料なし

2-5 クリアランス _____
該当資料なし

2-6 分布容積 _____
該当資料なし

2-7 血漿蛋白結合率 _____
(参考) [in vitro]

ラット、イヌの血漿、ヒトの血清及び5%ヒト血清アルブミン溶液に *in vitro* で添加した [¹⁴C] ボグリボースの蛋白結合率は下表のとおりであった (超遠心法)¹³⁾。

■ [¹⁴C] ボグリボースのラット、イヌ、ヒトにおける蛋白結合率

血漿中濃度 (ng/mL)	結 合 率 (%)			
	ラット	イヌ	ヒト*	ヒト血清アルブミン**
5	14	90	1	12
50	11	77	4	7
500	7	23	7	6

* : 血清、** : 5%溶液

3. 吸 収

(参考) [ラット、イヌ]

ラットとイヌに¹⁴C]ボグリボースを経口及び静脈内投与したときの¹⁴Cの尿中排泄率の比から、ボグリボースの吸収率はラットで5.9%、イヌで2.7%と極めて低かった¹³⁾。

4. 分 布

4-1 血液-脳関門通過性

(参考) [ラット]

移行しにくい (VII-4-5の項参照)。

4-2 血液-胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

妊娠20日目のラットに¹⁴C]ボグリボース1mg/kgを経口投与すると、¹⁴Cは胎児に移行したが、胎児血漿中と組織内の濃度はいずれの時点でも母動物の血漿中濃度よりも低かった。¹⁴Cは羊水中にも検出されたが、その濃度は胎盤中の濃度よりも低いことから、胎児への移行は主として胎盤を介して行われると考えられた¹³⁾。

■¹⁴C]ボグリボース経口投与時の胎児への移行

投与後の時間	濃 度 (ng/mL or ng/g)				
	母動物血漿	胎 盤	羊 水	胎児血漿	胎児組織
1	35.9±8.4	8.9±1.8	0.3±0.1	0.8±0.2	1.0±0.1
4	30.7±1.4	9.0±0.7	1.9±0.6	2.1±0.4	1.9±0.2
8	15.2±2.9	5.7±2.1	1.0±0.3	1.2±0.3	2.0±0.1

mean±SD、n=3

4-3 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

出産15日目のラットに¹⁴C]ボグリボース1mg/kgを経口投与すると、¹⁴Cは乳汁中へ移行したが、その濃度は血漿中濃度に比べて低かった¹³⁾。

■¹⁴C]ボグリボース経口投与時の乳汁中への移行

投与後の時間	濃 度 (ng/mL)	
	血 漿	乳 汁
1	19.5±4.3	3.3±0.7
4	15.0±1.7	5.7±2.0
8	9.2±1.6	5.6±1.9

mean±SD、n=4

4 - 4 髄液への移行性

該当資料なし

4 - 5 その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

ラットに¹⁴C]ボグリボース 1mg/kgを経口投与すると、¹⁴Cは投与15分で各組織に移行し、それらの濃度は多くの組織で1時間後にピークとなった。各組織内の濃度は消化管と比べて極めて低く、これはボグリボースの吸収率が小さいためと考えられた。ピーク時点における濃度は胃壁で最も高く、ついで腸壁、腎臓、甲状腺、下垂体、血漿、肝臓の順であり、脳で最も低かった¹³⁾。

■ [¹⁴C]ボグリボース経口投与時の各組織内への移行

組 織	濃 度 (ng/mL or ng/g)					
	15分	1時間	4時間	8時間	24時間	72時間
血 漿	10±3	18±2	9±1	6±0	3±1	2±0
脳	1±1	1±0	<1	<1	<1	1±0
脊 髄	4±3	2±0	1±0	1±0	1±0	1±1
下 垂 体	48±8	39±4	21±6	22±8	21±5	23±3
眼 球	2±1	3±1	1±1	1±0	1±0	1±0
ハーダー腺	6±3	4±0	2±1	4±1	3±1	2±0
顎 下 腺	2±1	4±1	2±0	2±0	1±0	1±1
甲 状 腺	98±40	41±10	21±3	25±6	20±7	31±4
胸 腺	1±0	2±0	1±1	1±0	1±0	1±0
心 臓	2±1	3±0	1±1	1±0	1±0	1±0
肺	3*(2,3)	7±2	3±1	3±1	2±0	2±1
肝 臓	11±5	14±2	9±1	8±1	4±1	2±1
脾 臓	2±1	3±1	2±0	2±0	2±0	2±1
膵 臓	2±0	2±0	1±1	1±0	1±0	<1
副 腎	7±2	9±2	6±2	4±1	4±1	3±2
腎 臓	71±28	422±11	323±17	228±17	106±24	21±2
精 巢	1±0	2±0	1±0	1±0	1±0	1±0
骨 格 筋	1±1	2±0	1±0	1±0	1±0	1±0
脂肪組織	4±1	6±3	4±1	2±0	3±1	3±1
胃 壁	2919±669	414±125	224±158	85±80	12±2	1±0
腸 壁	719±129	1446±112	746±131	506±122	71±39	3±1

mean±SD、n=3、*：2例の平均値、()内は個別データ

5. 代 謝

5 - 1 代謝部位及び代謝経路

(参考) [ラット、イヌ]

ラット及びイヌに¹⁴C]ボグリボース 1mg/kg を経口投与して、血漿、排泄物中の未変化体とその他の成分を薄層クロマトグラフィーにより調べた結果、ボグリボースは体内でほとんど代謝されず、大部分は未変化体として尿、糞中に排泄されることが明らかになった。ボグリボースの吸収率は低く、また、血漿と排泄物中では大部分が未変化体であったことから、他の成分については検討しなかった¹³⁾。

5 - 2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

5 - 3 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

5 - 4 代謝物の活性の有無及びその比率

該当しない

5 - 5 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排 泄

6 - 1 排泄部位及び経路

健康成人男性 6 例に、ボグリボース 1 回 0.2mg 1 日 3 回毎食直前に 7 日間経口投与したとき、また、健康成人男性 10 例に、ボグリボース 1 回 2mg を食直前に経口投与したとき、いずれも尿中にボグリボースは検出されなかった (検出限界 20ng/mL) ことから、主に糞便中に排泄されると考えられた¹²⁾。

6 - 2 排 泄 率

[海外データ]

健康成人男性 6 例に、ボグリボース 1 回 80mg を食直前に単回投与したとき、投与 48 時間後までの尿中排泄率は投与量の 0.63 % ~ 1.70 % であった。

(バイスン錠承認時資料：1994 年 7 月)

(参考) [ラット、イヌ]

ラット及びイヌに¹⁴C]ボグリボース 1mg/kgを経口投与すると、ラットでは72時間で排泄はほぼ終了し、投与した¹⁴Cの5%が尿に、97.5%が糞中に排泄された。呼気への排泄はみられなかった(<0.1%)。イヌでも72時間でほぼ終了し、尿、糞への排泄はそれぞれ2.7%と93.5%であった。静脈内投与した場合、¹⁴Cの排泄は72時間でほぼ終了し、ラット、イヌの尿への排泄率はそれぞれ84.9%と99.4%であった。したがって、経口投与後に吸収された薬物は主に尿へ排出され、未吸収の薬物は糞に排泄されると考えられた¹³⁾。

■単回経口投与時の24時間累積尿中排泄率(%)

動物	投与経路	時間	累積排泄率 (投与量に対する%)		総排泄率 (投与量に対する%)
			尿	糞	
ラット	経口	4	1.4±0.3	ND	ND
		8	3.7±1.2	ND	ND
		24	4.8±1.0	82.3±11.4	87.1±12.4
		48	5.0±0.9	97.1±0.2	102.1±1.1
		72	5.0±0.9	97.5±0.1	102.6±1.0
		96	5.0±0.9	97.6±0.1	102.6±0.9
	静脈内	4	80.8±3.2	ND	ND
		8	82.2±2.0	ND	ND
		24	83.9±2.3	5.4±2.3	89.3±0.9
		48	84.6±2.3	10.4±1.2	95.0±1.2
		72	84.9±2.3	11.6±1.0	96.5±1.6
		96	85.0±2.3	11.9±1.1	96.9±1.5
イヌ	経口	4	0.6±0.6	ND	ND
		8	0.7±0.6	ND	ND
		24	2.3±0.4	86.2±6.1	88.4±6.5
		48	2.6±0.5	92.5±2.0	95.1±2.5
		72	2.7±0.5	93.5±1.7	96.2±2.2
		96	2.7±0.6	93.7±1.7	96.4±2.2
	静脈内	4	79.8±11.1	ND	ND
		8	90.3±3.5	ND	ND
		24	96.8±1.0	0.3±0.1	97.0±1.0
		48	98.6±0.9	0.6±0.1	99.2±0.9
		72	99.4±0.9	0.8±0.1	100.2±0.9
		96	99.6±0.9	0.8±0.1	100.5±0.9

mean±SD, n=3, ND:測定せず

6-3 排泄速度

「VII-6-2 排泄率」の項参照

7. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

- (1) 重症ケトーシス、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) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2、OD錠0.2のみ)

本剤の適用は、耐糖能異常(空腹時血糖が126mg/dL未満かつ75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199mg/dL)と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法・運動療法を3～6カ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)、肥満(Body Mass Index: BMI 25kg/m²以上)、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合に限定すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

全効能共通(OD錠のみ)

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合(錠0.2、OD錠0.2のみ)

本剤投与中は適切な間隔で血糖管理に関する検査を行い、常に投与継続の必要性に注意すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者
[低血糖が起こることがある。]〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) 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しやすい。]
- (3) 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ことがある。]
- (4) 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ことがある。]
- (5) 重篤な肝障害のある患者
[代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。]

- (6) 重篤な腎障害のある患者
[代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。]
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

全効能共通

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者又は耐糖能異常を有する者に対してのみ適用を考慮すること。これら以外にも尿糖陽性等の類似症状を呈する疾患（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常、慢性膵炎等の膵臓疾患、薬剤起因性の耐糖能異常等）があることに留意すること。
- (2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療及び糖尿病発症抑制の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (3) 本剤は低血糖症状を起こすことがあるので、糖尿病患者又は耐糖能異常を有する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。また、高所作業、自動車の運転等に従事している糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に投与するときには注意すること。（「重大な副作用」の項参照）

糖尿病の食後過血糖の改善の場合

- (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2時間値は200mg/dL以上を示す場合に限る。
- (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) 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ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dL以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

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。

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合（錠0.2、OD錠0.2のみ）

本剤の投与開始後は、1～3ヵ月毎を目安に空腹時血糖、随時血糖、HbA1c等の糖代謝関連検査及び体重測定を実施するとともに、6～12ヵ月毎を目安に75g経口ブドウ糖負荷試験を実施して十分に経過観察し、常に投与継続の必要性に留意すること。また、血糖高値（空腹時血糖、75g経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値）や糖負荷後初期インスリン分泌低下等を有する場合には、糖尿病発症リスクが高くなるとの報告があるので、十分な観察を行うこと。

なお、2型糖尿病と診断された場合には、適切と考えられる治療への変更を考慮すること。また、本剤投与開始後に耐糖能異常が改善し、食事療法・運動療法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糖代謝関連検査等による経過観察を行うこと。

7. 相互作用

7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2 併用注意とその理由

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 スルホニルアミド系及び 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、 インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は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 ○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。

8. 副作用

8-1 副作用の概要

糖尿病の食後過血糖の改善の場合

承認時までの試験では1日0.6mg又は0.9mgを投与した965例中154例(16.0%)に、製造販売後の使用成績調査(ベイスン錠再審査終了時点)では4,446例中460例(10.3%)に、製造販売後の特定使用成績調査(再審査終了時点)では713例中55例(7.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。承認時までの試験における主な副作用は下痢(4.0%)、放屁増加(4.0%)、腹部膨満(3.5%)等であった。

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制の場合

承認時までの試験では1日0.6mgを投与した951例中452例(47.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。承認時までの試験における主な副作用は鼓腸(17.4%)、腹部膨満(13.1%)、下痢(12.0%)等であった。

以下の副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等で認められたものである。

8 - 2 重大な副作用と初期症状

- (1) 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** (0.1%未満) 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など適切な処置を行うこと。
- (2) 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** (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- (3) 劇症肝炎、AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等を伴う**重篤な肝機能障害**、**黄疸** (いずれも0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) **重篤な肝硬変例に投与した場合**、便秘等を契機として**高アンモニア血症**が増悪し、**意識障害** (頻度不明) を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8 - 3 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1未満	頻度不明
1)消化器	下痢、放屁、腹部膨満	軟便、腹鳴、腹痛、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、胸やけ、口渇	口内炎、味覚異常、腸管嚢胞様気腫症	
2)過敏症 ^{注)}			発疹、瘙痒、光線過敏症	
3)肝 臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、 γ -GTP、AL-Pの上昇		
4)精神神経系		めまい	頭痛、ふらつき、眠気	
5)血 液		貧血	血小板減少	顆粒球減少
6)その他		しびれ、顔面等の浮腫、眼のかすみ、ほてり、倦怠感、脱力感、高カリウム血症、血清アミラーゼ上昇、HDLコレステロール低下、発汗、脱毛		

注) このような場合には投与を中止すること。

8 - 4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

◇糖尿病の食後過血糖の改善

■副作用の発現状況

	承認時までの試験	製造販売後の調査	合計
調査施設数	320	1,312	1,632
調査症例数	965	4,446	5,411
副作用の発現症例数	154	460	614
副作用の発現件数	287	767	1,054
副作用の発現症例率(%)	16.0	10.3	11.3

■副作用の種類別発現頻度

副作用の種類	副作用の発現件数(%)			副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
	承認時までの試験	製造販売後の調査	合計		承認時までの試験	製造販売後の調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	0	14(0.31)	14(0.26)	手指しびれ(感)	0	1(0.02)	1(0.02)
紅斑	0	1(0.02)	1(0.02)	めまい	0	5(0.11)	5(0.09)
蕁麻疹	0	2(0.04)	2(0.04)	ふらつき(感)	0	8(0.18)	8(0.15)
痒痒(症)	0	1(0.02)	1(0.02)	ふらふら(感)	0	2(0.04)	2(0.04)
かゆみ	0	1(0.02)	1(0.02)	めまい感	0	2(0.04)	2(0.04)
痒痒感	0	2(0.04)	2(0.04)	ふわふわ感	0	1(0.02)	1(0.02)
皮膚痒痒症	0	1(0.02)	1(0.02)	自律神経系障害	1(0.10)	8(0.18)	9(0.17)
脱毛(症)	0	1(0.02)	1(0.02)	発汗	1(0.10)	4(0.09)	5(0.09)
小丘疹	0	1(0.02)	1(0.02)	冷汗	0	5(0.11)	5(0.09)
発疹	0	4(0.09)	4(0.07)	視覚障害	2(0.21)	3(0.07)	5(0.09)
痒疹	0	1(0.02)	1(0.02)	眼のしょぼしょぼ(感)	0	1(0.02)	1(0.02)
色素沈着	0	1(0.02)	1(0.02)	視力障害	0	1(0.02)	1(0.02)
固定(薬)疹	0	1(0.02)	1(0.02)	眼の乾燥感	1(0.10)	0	1(0.02)
毛包炎(毛嚢炎)	0	1(0.02)	1(0.02)	眼のちらつき	1(0.10)	1(0.02)	2(0.04)
筋・骨格系障害	0	1(0.02)	1(0.02)	その他の特殊感覚障害	0	2(0.04)	2(0.04)
筋肉痛	0	1(0.02)	1(0.02)	苦味	0	1(0.02)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	2(0.21)	31(0.70)	33(0.61)	味覚異常	0	1(0.02)	1(0.02)
眩暈	0	2(0.04)	2(0.04)	精神障害	0	4(0.09)	4(0.07)
意識喪失	0	2(0.04)	2(0.04)	無気力	0	1(0.02)	1(0.02)
意識障害	0	3(0.07)	3(0.06)	嗜眠	0	1(0.02)	1(0.02)
部分的意識喪失	0	1(0.02)	1(0.02)	眠気	0	2(0.04)	2(0.04)
酩酊感	1(0.10)	0	1(0.02)	消化管障害	95(9.84)	345(7.76)	440(8.13)
手指振戦	0	1(0.02)	1(0.02)	イレウス	0	3(0.07)	3(0.06)
ふるえ	0	1(0.02)	1(0.02)	嘔気	4(0.41)	8(0.18)	12(0.22)
頭痛	1(0.10)	5(0.11)	6(0.11)	悪心	3(0.31)	9(0.20)	12(0.22)
頭重(感)	0	2(0.04)	2(0.04)	嘔吐	4(0.41)	10(0.22)	14(0.26)
舌しびれ	0	1(0.02)	1(0.02)	ゲップ	0	2(0.04)	2(0.04)
しびれ(感)	0	1(0.02)	1(0.02)	下痢	39(4.04)	57(1.28)	96(1.77)

副作用の種類	副作用の発現件数(%)			副作用の種類	副作用の発現件数(%)		
	承認時までの試験	製造販売後の調査	合計		承認時までの試験	製造販売後の調査	合計
軟便	15(1.55)	14(0.31)	29(0.54)	低血糖	0	13(0.29)	13(0.24)
口内炎	0	1(0.02)	1(0.02)	低血糖性反応	0	9(0.20)	9(0.17)
痔核	0	1(0.02)	1(0.02)	血清総蛋白減少	1(0.10)	0	1(0.02)
胃膨満	0	1(0.02)	1(0.02)	尿糖陽性	1(0.10)	0	1(0.02)
胃もたれ感	0	2(0.04)	2(0.04)	血清アミラーゼ上昇	1(0.10)	2(0.04)	3(0.06)
心窩部膨満感	0	1(0.02)	1(0.02)	トリグリセライド低下	0	1(0.02)	1(0.02)
呑酸	0	1(0.02)	1(0.02)	血清アルブミン低下	2(0.21)	0	2(0.04)
胸やけ	0	2(0.04)	2(0.04)	高アンモニア血症	0	1(0.02)	1(0.02)
空腹感	1(0.10)	2(0.04)	3(0.06)	高トリグリセライド血症	0	1(0.02)	1(0.02)
食欲不振	3(0.31)	5(0.11)	8(0.15)	HDL低下	0	1(0.02)	1(0.02)
食欲減退	0	2(0.04)	2(0.04)	HDLコレステロール低下	1(0.10)	2(0.04)	3(0.06)
腹痛	11(1.14)	20(0.45)	31(0.57)	心・血管障害(一般)	0	1(0.02)	1(0.02)
胃圧迫感	1(0.10)	0	1(0.02)	顔面蒼白	0	1(0.02)	1(0.02)
胃不快感	1(0.10)	5(0.11)	6(0.11)	心拍数・心リズム障害	0	2(0.04)	2(0.04)
胃痛	1(0.10)	2(0.04)	3(0.06)	動悸	0	2(0.04)	2(0.04)
胃部刺激感	1(0.10)	0	1(0.02)	赤血球障害	2(0.21)	7(0.16)	9(0.17)
心窩部不快感	1(0.10)	1(0.02)	2(0.04)	悪性貧血	0	1(0.02)	1(0.02)
腹部不快感	1(0.10)	8(0.18)	9(0.17)	貧血	0	2(0.04)	2(0.04)
心窩部痛	1(0.10)	0	1(0.02)	赤血球減少	1(0.10)	7(0.16)	8(0.15)
上腹部異和感	0	1(0.02)	1(0.02)	ヘマトクリット値減少	2(0.21)	4(0.09)	6(0.11)
便秘	5(0.52)	34(0.76)	39(0.72)	ヘモグロビン減少	0	2(0.04)	2(0.04)
鼓腸放屁	0	1(0.02)	1(0.02)	白血球・網内系障害	7(0.73)	3(0.07)	10(0.18)
鼓腸	0	2(0.04)	2(0.04)	好酸球増多(症)	0	2(0.04)	2(0.04)
腸管内ガス発生	0	1(0.02)	1(0.02)	白血球減少(症)	1(0.10)	1(0.02)	2(0.04)
腹部膨満	0	90(2.02)	90(1.66)	白血球増多(症)	6(0.62)	0	6(0.11)
腹部膨満感	34(3.52)	62(1.39)	96(1.77)	血小板・出血凝血障害	1(0.10)	3(0.07)	4(0.07)
腹鳴	20(2.07)	17(0.38)	37(0.68)	血小板減少(症)	1(0.10)	3(0.07)	4(0.07)
放屁増加	39(4.04)	118(2.65)	157(2.90)	泌尿器系障害	15(1.55)	4(0.09)	19(0.35)
下血	0	1(0.02)	1(0.02)	血中クレアチニン上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
排便回数増加	0	3(0.07)	3(0.06)	尿蛋白陽性	5(0.52)	0	5(0.09)
痔出血	0	1(0.02)	1(0.02)	尿検査異常	3(0.31)	0	3(0.06)
便意	0	2(0.04)	2(0.04)	BUN上昇	9(0.93)	2(0.04)	11(0.20)
残便感	0	1(0.02)	1(0.02)	排尿頻回	0	1(0.02)	1(0.02)
胃腸症状	0	1(0.02)	1(0.02)	頻尿	0	1(0.02)	1(0.02)
便異常	0	1(0.02)	1(0.02)	一般的全身障害	0	22(0.49)	22(0.41)
肝臓・胆管系障害	32(3.32)	53(1.19)	85(1.57)	悪寒	0	1(0.02)	1(0.02)
AL-P上昇	2(0.21)	10(0.22)	12(0.22)	眼瞼浮腫	0	1(0.02)	1(0.02)
血清LDH上昇	10(1.04)	7(0.16)	17(0.31)	四肢疼痛	0	1(0.02)	1(0.02)
血清AST(GOT)上昇	15(1.55)	31(0.70)	46(0.85)	背部不快感	0	1(0.02)	1(0.02)
血清ALT(GPT)上昇	22(2.28)	46(1.03)	68(1.26)	気分不良	0	6(0.13)	6(0.11)
血清ビリルビン上昇	1(0.10)	1(0.02)	2(0.04)	全身倦怠(感)	0	3(0.07)	3(0.06)
γ-GTP上昇	6(0.62)	11(0.25)	17(0.31)	不快感	0	2(0.04)	2(0.04)
代謝・栄養障害	12(1.24)	33(0.74)	45(0.83)	浮腫	0	1(0.02)	1(0.02)
口渇	1(0.10)	0	1(0.02)	下肢脱力感	0	1(0.02)	1(0.02)
ケトン尿症	0	1(0.02)	1(0.02)	脱力(感)	0	4(0.09)	4(0.07)
高カリウム血症	6(0.62)	1(0.02)	7(0.13)	だるさ	0	5(0.11)	5(0.09)
高カルシウム血症	0	1(0.02)	1(0.02)	抵抗機構障害	0	1(0.02)	1(0.02)
高コレステロール血症	0	3(0.07)	3(0.06)	憩室炎	0	1(0.02)	1(0.02)

承認時までの試験集計：1994年7月
製造販売後の調査集計：2000年9月

◇耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

■副作用の発現状況

	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
調査施設数	120	124	244
調査症例数	951	713	1,664
副作用等の発現症例数	452	55	507
副作用等の発現件数	779	69	848
副作用等の発現症例率(%)	47.53	7.71	30.47

■副作用の種類別発現頻度

副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)				副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
副作用等の種類	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計	副作用等の種類	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
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)	1(0.11)	0	1(0.06)	胃腸障害	384(40.38)	38(5.33)	422(25.36)
小腸癌	1(0.11)	0	1(0.06)	裂孔ヘルニア	1(0.11)	0	1(0.06)
直腸新生物	1(0.11)	0	1(0.06)	膵径ヘルニア	1(0.11)	0	1(0.06)
代謝および栄養障害	10(1.05)	2(0.28)	12(0.72)	腸憩室	1(0.11)	0	1(0.06)
食欲減退	1(0.11)	1(0.14)	2(0.12)	口腔嚢胞	1(0.11)	0	1(0.06)
高コレステロール血症	0	1(0.14)	1(0.06)	大腸ポリープ	2(0.21)	0	2(0.12)
低血糖症	9(0.95)	0	9(0.54)	胃腸障害	1(0.11)	0	1(0.06)
精神障害	4(0.42)	0	4(0.24)	大腸炎	1(0.11)	0	1(0.06)
不快気分	2(0.21)	0	2(0.12)	腸炎	1(0.11)	0	1(0.06)
不眠症	2(0.21)	0	2(0.12)	胃炎	4(0.42)	0	4(0.24)
神経系障害	17(1.79)	2(0.28)	19(1.14)	便秘	41(4.31)	6(0.84)	47(2.82)
くも膜下出血	1(0.11)	0	1(0.06)	便意切迫	1(0.11)	0	1(0.06)
第3脳神経麻痺	1(0.11)	0	1(0.06)	下痢	126(13.25)	13(1.82)	139(8.35)
頭痛	2(0.21)	2(0.28)	4(0.24)	排便回数増加	4(0.42)	0	4(0.24)
振戦	1(0.11)	0	1(0.06)	排便障害	4(0.42)	0	4(0.24)
浮動性めまい	11(1.16)	0	11(0.66)	消化管運動障害	1(0.11)	0	1(0.06)
体位性めまい	2(0.21)	0	2(0.12)	腹部不快感	16(1.68)	2(0.28)	18(1.08)
傾眠	1(0.11)	0	1(0.06)	腹部膨満	125(13.14)	14(1.96)	139(8.35)
眼障害	3(0.32)	0	3(0.18)	腹痛	12(1.26)	1(0.14)	13(0.78)
眼瞼そう痒症	1(0.11)	0	1(0.06)	下腹部痛	1(0.11)	0	1(0.06)
眼瞼炎	1(0.11)	0	1(0.06)	上腹部痛	4(0.42)	1(0.14)	5(0.30)
霧視	1(0.11)	0	1(0.06)	消化不良	3(0.32)	1(0.14)	4(0.24)
耳および迷路障害	5(0.53)	0	5(0.30)	変色便	1(0.11)	0	1(0.06)
耳鳴	3(0.32)	0	3(0.18)	硬便	6(0.63)	0	6(0.36)
回転性めまい	1(0.11)	0	1(0.06)	鼓腸	167(17.56)	7(0.98)	174(10.46)
迷路性回転性めまい	1(0.11)	0	1(0.06)	悪心	9(0.95)	1(0.14)	10(0.60)
心臓障害	4(0.42)	0	4(0.24)	嘔吐	1(0.11)	0	1(0.06)
期外収縮	1(0.11)	0	1(0.06)	心窩部不快感	1(0.11)	0	1(0.06)
上室性期外収縮	1(0.11)	0	1(0.06)	腹部症状	1(0.11)	0	1(0.06)
動悸	2(0.21)	0	2(0.12)	胃腸音異常	43(4.52)	1(0.14)	44(2.64)
血管障害	2(0.21)	0	2(0.12)	十二指腸潰瘍	1(0.11)	0	1(0.06)
ほてり	1(0.11)	0	1(0.06)	びらん性胃炎	1(0.11)	0	1(0.06)
高血圧	1(0.11)	0	1(0.06)	痔核	2(0.21)	0	2(0.12)
呼吸器、胸部および縦隔障害	4(0.42)	0	4(0.24)	口内炎	1(0.11)	1(0.14)	2(0.12)
喘息	1(0.11)	0	1(0.06)	舌乾燥	1(0.11)	0	1(0.06)
咳嗽	1(0.11)	0	1(0.06)	歯周病	1(0.11)	0	1(0.06)

副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)				副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)			
副作用等の種類	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計	副作用等の種類	承認時までの状況	特定使用成績調査	合計
肝胆道系障害	3(0.32)	8(1.12)	11(0.66)	臨床検査	69(7.26)	3(0.42)	72(4.33)
胆嚢炎	1(0.11)	0	1(0.06)	血圧低下	1(0.11)	0	1(0.06)
肝機能異常	0	7(0.98)	7(0.42)	拡張期血圧上昇	1(0.11)	0	1(0.06)
脂肪肝	1(0.11)	0	1(0.06)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12(1.26)	0	12(0.72)
高ビリルビン血症	0	1(0.14)	1(0.06)	血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.32)	0	3(0.18)
肝障害	1(0.11)	0	1(0.06)	血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.42)	1(0.14)	5(0.30)
皮膚および皮下組織障害	5(0.53)	2(0.28)	7(0.42)	ヘモグロビン減少	1(0.11)	0	1(0.06)
蕁麻疹	1(0.11)	0	1(0.06)	赤血球数減少	1(0.11)	0	1(0.06)
接触性皮膚炎	1(0.11)	0	1(0.06)	白血球数減少	1(0.11)	0	1(0.06)
湿疹	2(0.21)	0	2(0.12)	白血球数増加	1(0.11)	0	1(0.06)
掻痒症	0	2(0.28)	2(0.12)	血小板数増加	1(0.11)	0	1(0.06)
発疹	2(0.21)	1(0.14)	3(0.18)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33(3.47)	0	33(1.98)
筋骨格系および結合組織障害	1(0.11)	1(0.14)	2(0.12)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21(2.21)	0	21(1.26)
関節周囲炎	1(0.11)	0	1(0.06)	血中ビリルビン増加	2(0.21)	0	2(0.12)
筋肉痛	0	1(0.14)	1(0.06)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16(1.68)	1(0.14)	17(1.02)
腎および尿路障害	1(0.11)	0	1(0.06)	血中尿酸増加	3(0.32)	0	3(0.18)
腎結石症	1(0.11)	0	1(0.06)	尿中ケトン体陽性	2(0.21)	0	2(0.12)
一般・全身障害および 投与部位の状態	16(1.68)	2(0.28)	18(1.08)	血中アルブミン減少	1(0.11)	0	1(0.06)
無力症	1(0.11)	0	1(0.06)	総蛋白増加	1(0.11)	0	1(0.06)
胸部不快感	1(0.11)	0	1(0.06)	血中尿素増加	1(0.11)	0	1(0.06)
胸痛	2(0.21)	0	2(0.12)	尿中蛋白陽性	3(0.32)	0	3(0.18)
不快感	1(0.11)	0	1(0.06)	血中カリウム増加	1(0.11)	0	1(0.06)
異常感	3(0.32)	0	3(0.18)	体重減少	0	1(0.14)	1(0.06)
空腹	2(0.21)	1(0.14)	3(0.18)	体重増加	1(0.11)	0	1(0.06)
倦怠感	5(0.53)	1(0.14)	6(0.36)				
口渇	2(0.21)	0	2(0.12)				

8 - 5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

8 - 6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

○禁忌

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

○その他の副作用

発疹、瘙痒、光線過敏症があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量(例えば1回量0.1mg)から投与を開始するとともに、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。

[動物試験(ラット)で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。]

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

両剤共通

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

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

OD錠の場合

服用時：本剤は舌の上へのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験（「Ⅵ：薬効薬理に関する項目」参照）

1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

1-3 安全性薬理試験

ボグリボースの一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びネコを用いて検討した。

ボグリボースは、100mg/kg (i.v.) でも、マウスの一般症状観察において、極めて軽度の筋緊張の低下を示したにすぎなかった。また、マウスの自発運動量及び協調運動及びラットの正常体温にも無影響であり、マウスの抗痙攣作用、睡眠増強作用及び鎮痛作用も示さなかった。さらに、無麻酔無拘束ネコ (100mg/kg, i.v.) の自発脳波及び行動、麻酔ネコの脊髓反射 (100mg/kg, i.v.)、摘出ラットの横隔神経・筋標本 (10^{-4} M) における神経-筋接合部に対しても作用を示さなかった。

麻酔ネコの呼吸運動、全身血圧、心拍数及び心電図に対して、ボグリボースは、100mg/kg (i.v.) でも影響を及ぼさなかった。麻酔イヌの血圧、心拍数及び末梢血流量に対して、100mg/kg (i.v.) の用量でも明らかな作用を示さなかった。モルモットの摘出心房標本に対して、 10^{-4} M の濃度でも無影響であった。

ボグリボース (100mg/kg, i.v.) は、麻酔ネコの自律神経系に対して作用を示さなかった。また、モルモット回腸の各種 agonist 収縮に対しても作用を示さなかった。

ボグリボース (10～100mg/kg, i.v.) は、ラットの腎機能及び消化器系に対しても作用を示さなかった。

ボグリボースは、摘出平滑筋標本において、高濃度 (10^{-4} M) でも、ウサギ回腸及びラットの妊娠子宮の自動運動に対して作用を示さなかった。

以上、ボグリボースは、今回検討した系において特定の薬理作用を示さないものと考えられる¹⁴⁾。

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性

2-1 単回投与毒性試験 (LD₅₀, g/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット		イヌ
	♂	♀	♂	♀	♂
経口	14.7~21.5	14.7~21.5	約20	約22.5	2以上

(武田薬品・研究所)

2-2 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
ラット	5週間*	経口	30、100、300	30
	13週間 ¹⁵⁾	経口	10、30、100	<10
	1年間 ¹⁶⁾	経口	3、10、30、100	3
イヌ	4週間*	経口	30、100、300、1000	300
	13週間 ¹⁷⁾	経口	30、100、300	<30
	1年間 ¹⁸⁾	経口	1、3、10、30	10

ラット及びイヌに共通して、下痢若しくは軟便及び体重の低下又は増加抑制がみられた。ラットではさらに腎臓の石灰沈着、副腎皮質の過形成がみられた。これらの所見は難吸収性又は難消化性炭水化物を投与したラットにおいても見られることが報告されており、本剤の直接作用によるものではなく、薬理作用に起因した二次的変化と考えられる。

*：武田薬品・研究所

2-3 生殖発生毒性試験

	動物種	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)	
			親動物	胎児、出生児
妊娠前・妊娠期及び授乳期投与試験 ¹⁹⁾	ラット	10、30、100	30	<10
器官形成期投与試験 ²⁰⁾	ラット	100、300、900	100	100
器官形成期投与試験 ²¹⁾	ウサギ	100、300、1000	100	100
周産期及び授乳期投与試験 ²²⁾	ラット	30、100、300	30	<30

(投与経路は経口)

親動物の観察では、各試験で下痢若しくは軟便及び体重増加の抑制がみられた。また、ラットの妊娠前・妊娠期及び授乳期投与試験の100mg/kg群で死亡がみられ、ウサギの器官形成期投与試験の1,000mg/kg群で流産(早産)及び死亡がみられた。しかし、性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、妊娠期間、分娩状態及び生殖器の肉眼観察では、ラット及びウサギを用いたいずれの試験においても投薬の影響はみられていない。

胎児の観察では、ラットの器官形成期投与試験の300mg/kg以上の群において体重の低下

と低体重に伴ったと考えられる内臓あるいは骨格変異の増加傾向が認められ、ウサギの器官形成期投与試験では、300mg/kg以上の群において死亡率が高い傾向を示したが、ラット及びウサギを用いたいずれの試験においても催奇形作用は認められていない。

出生児の観察では、生存率の低下及び体重増加の抑制がみられた。これらの所見はグルコース食を与えると認められなくなることから、本薬の母動物に対する薬効発現の二次的影響であると考えられる。ラットを用いたいずれの試験においても行動及び生殖機能に投薬の影響は認められていない。

2 - 4 その他の特殊毒性

(1) 抗原性試験

マウス及びモルモットを用いた試験では抗原性は認められていない²³⁾。

(2) 変異原性試験

細菌による復帰変異試験、培養細胞による染色体異常試験及びマウス小核試験において変異原性は認められていない²⁴⁾。

(3) がん原性試験

マウス²⁵⁾に15、50、150mg/kg/日を雄に19カ月間、雌に24カ月間並びにラット²⁶⁾の雌雄に3、10、30mg/kg/日を24カ月間経口投与した試験ではがん原性は認められていない。

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ベイスン錠0.2・0.3、ベイスンOD錠0.2・0.3

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ボグリボース 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

3年（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

3. 貯法・保存条件

両剤共通

室温保存

OD錠の場合

開封後も湿気を避けて保存すること。

（本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。）

4. 薬剤取扱い上の注意点

4－1 薬局での取り扱いについて

該当しない

4－2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

(1) 本剤は低血糖症状を起こすことがあるので、糖尿病患者又は耐糖能異常を有する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。また、高所作業、自動車の運転等に従事している糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に投与するときには注意すること。

(2) 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。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

錠0.2：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）、1,000錠（10錠×100）、
2,100錠（21錠×100）

錠0.3：100錠（10錠×10）、500錠（バラ、10錠×50）、1,000錠（10錠×100）、
2,100錠（21錠×100）

OD錠0.2：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)、
2,100錠(21錠×100)

OD錠0.3：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)、
2,100錠(21錠×100)

7. 容器の材質

◇ベイスン錠

PTP包装：PTPシート、内袋、紙箱

バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ、紙箱

◇ベイスンOD錠

PTP包装：PTPシート、内袋、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ベイスロース、ボグリラート、ベスタミオン、ベルデリール、ベロム、ボグシール、ボグリボース錠、ボグリボースOD錠、ボグリボースODフィルム

同効薬：アカルボース、ミグリトール

9. 国際誕生年月日

1994年7月1日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造承認年月日	承認番号
ベイスン錠0.2	1994年7月1日	6AM-1120
ベイスン錠0.3	1994年7月1日	6AM-1121
ベイスンOD錠0.2	2004年2月25日	21600AMZ00368
ベイスンOD錠0.3	2004年2月25日	21600AMZ00369

11. 薬価基準収載年月日

◇ベイスン錠0.2、0.3

1994年8月26日

◇ベイスンOD錠0.2、0.3

2004年7月9日

12. 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

「耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）」に対して2009年10月16日に効能が追加された。（錠0.2、OD錠0.2のみ）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

◇糖尿病の食後過血糖の改善

再審査結果公表年月日：2004年9月9日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

◇耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制

再審査結果公表年月日：2017年3月30日

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。

14. 再審査期間

◇糖尿病の食後過血糖の改善

6年（1994年7月1日～2000年6月30日）

◇耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制（錠0.2、OD錠0.2のみ）

4年（2009年10月16日～2013年10月15日）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ベイスン錠 0.2	108748201	3969004F1020	610406390
ベイスン錠 0.3	108749901	3969004F2027	610406391
ベイスン OD 錠 0.2	116350601	3969004F3023	620002120
ベイスン OD 錠 0.3	116562301	3969004F4020	620002121

17. 保険給付上の注意

耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制（ただし、食事療法及び運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る。）を目的に使用する場合、保険適用上の取扱いを以下のとおりとすること。

1. 耐糖能異常（空腹時血糖が126 mg/dL 未満かつ75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖2時間値が140～199 mg/dL）と判断され、糖尿病発症抑制の基本である食事療法及び運動療法を3～6ヵ月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症（高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等）のいずれかを基礎疾患として有する患者を対象とする場合に限り、保険適用されるものとする。
2. 診療報酬明細書の摘要欄には、耐糖能異常と判断した根拠（判断した年月日とその結果）、食事療法及び運動療法を3～6ヵ月間行っても改善されなかった旨及び高血圧症又は脂質異常症の診断名を記載する。

XI：文 献

1. 引用文献

- 1) 後藤由夫, 他：臨牀と研究 1992, 69 : 1211
- 2) 後藤由夫, 他：臨牀と研究 1992, 69 : 1237
- 3) 後藤由夫, 他：医学のあゆみ 1992, 160 : 943
- 4) 神谷文雄, 他：臨牀成人病 1992, 22 : 573
- 5) 三村和郎, 他：臨牀と研究 1992, 69 : 919
- 6) 梅田文夫, 他：臨牀と研究 1992, 69 : 1309
- 7) 池田義雄, 他：新薬と臨牀 1992, 41 : 20
- 8) 小高裕之, 他：日本栄養・食糧学会誌 1992, 45 : 27
- 9) 小高裕之, 他：薬理と治療 1991, 19 : 4439
- 10) 後藤由夫, 他：臨牀成人病 1992, 22 : 451
- 11) 香野修介, 他：臨牀と研究 1997, 74 : 952
- 12) 平賀興吾：基礎と臨牀 1992, 26 : 283
- 13) 前芝良宏, 他：薬理と治療 1991, 19 : 3639
- 14) 鬼頭 剛：薬理と治療 1991, 19 : 3623
- 15) Lina B. A. R.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4003
- 16) Atkinson J. E.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4055
- 17) Til H. P.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4031
- 18) Atkinson J. E.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4083
- 19) Morseth S. L.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4325
- 20) Morseth S. L.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4341
- 21) Morseth S. L.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4365
- 22) Morseth S. L.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4375
- 23) 中井洋一, 他：薬理と治療 1991, 19 : 4397
- 24) 坂本 豊, 他：薬理と治療 1991, 19 : 4403
- 25) Atkinson J. E.,et al. : 薬理と治療 1991, 19 : 4427
- 26) 野々山孝, 他：薬理と治療 1991, 19 : 4415

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

中国、韓国、タイ、フィリピンで販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII：備 考

その他の関連資料

該当しない

