

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 2013 に準拠して作成

処方箋医薬品	速効型インスリン分泌促進薬
	グルファスト[®]錠 5mg
	グルファスト[®]錠 10mg
	GLUFAST[®] Tab. 5mg ・ GLUFAST[®] Tab. 10mg
	[日本薬局方ミチグリニドカルシウム錠]
	グルファスト[®]OD 錠 5mg
グルファスト[®]OD 錠 10mg	
GLUFAST[®] OD Tab. 5mg ・ GLUFAST[®] OD Tab. 10mg	
[ミチグリニドカルシウム水和物口腔内崩壊錠]	

剤形	素錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。		
規格・含量	グルファスト錠 5mg : 1 錠中日局ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 含有 グルファスト錠 10mg : 1 錠中日局ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 含有 グルファスト OD 錠 5mg : 1 錠中日局ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 含有 グルファスト OD 錠 10mg : 1 錠中日局ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 含有		
一般名	和名：ミチグリニドカルシウム水和物 (JAN) 洋名：Mitiglinide Calcium Hydrate (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		グルファスト錠 5mg グルファスト錠 10mg	グルファスト OD 錠 5mg グルファスト OD 錠 10mg
	製造販売承認年月日	2004 年 1 月 29 日	2016 年 2 月 15 日
	薬価基準収載年月日	2004 年 4 月 23 日	2016 年 6 月 17 日
	発売年月日	2004 年 5 月 11 日	2016 年 6 月 17 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター TEL：03-3279-2304 フリーダイヤル：0120-007-622 FAX：03-3279-2964 受付時間：祝日・当社休日を除く月～金 9:00-17:40 医療関係者向けホームページ http://www.kissei.co.jp/		

®：登録商標

本 IF は 2018 年 6 月改訂（第 16 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA 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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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 A 4 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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もあり、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、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。

(2013 年 4 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・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1) 和名（命名法） 3
 - (2) 洋名（命名法） 3
 - (3) ステム 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） 3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点（分解点），沸点，凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 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 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
 - (1) 剤形の区別，外観及び性状 6
 - (2) 製剤の物性 6
 - (3) 識別コード 6
 - (4) pH，浸透圧比，粘度，比重，無菌の旨及び安定な pH 域等 7
2. 製剤の組成 7
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量 7
 - (2) 添加物 7
 - (3) その他 7
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化） 9
7. 溶出性 9
8. 生物学的試験法 9

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 11
 - (1) 臨床データパッケージ 11
 - (2) 臨床効果 11
 - (3) 臨床薬理試験 14
 - (4) 探索的試験 15
 - (5) 検証的試験 17
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 17
 - 2) 比較試験 18
 - 3) 安全性試験 23
 - 4) 患者・病態別試験 28
- (6) 治療的使用 28
 - 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） 28
 - 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 30

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 31
2. 薬理作用 31
 - (1) 作用部位・作用機序 31
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 33
 - (3) 作用発現時間・持続時間 36

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 37
 - (1) 治療上有効な血中濃度 37
 - (2) 最高血中濃度到達時間 37
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 37
 - (4) 中毒域 40
 - (5) 食事・併用薬の影響 41
 - (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 44
2. 薬物速度論のパラメータ 44
 - (1) 解析方法 44
 - (2) 吸収速度定数 44
 - (3) バイオアベイラビリティ 44
 - (4) 消失速度定数 45

(5) クリアランス	45	14. 適用上の注意	71
(6) 分布容積	45	15. その他の注意	72
(7) 血漿蛋白結合率	45	16. その他	72
3. 吸収	45	IX. 非臨床試験に関する項目	
4. 分布	45	1. 薬理試験	73
(1) 血液－脳関門通過性	45	(1) 薬効薬理試験	73
(2) 血液－胎盤関門通過性	46	(2) 副次的薬理試験	73
(3) 乳汁への移行性	46	(3) 安全性薬理試験	73
(4) 髄液への移行性	46	(4) その他の薬理試験	74
(5) その他の組織への移行性	46	2. 毒性試験	75
5. 代謝	47	(1) 単回投与毒性試験	75
(1) 代謝部位及び代謝経路	47	(2) 反復投与毒性試験	75
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	47	(3) 生殖発生毒性試験	76
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	47	(4) その他の特殊毒性	76
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	47	X. 管理的事項に関する項目	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	48	1. 規制区分	78
6. 排泄	48	2. 有効期間又は使用期限	78
(1) 排泄部位及び経路	48	3. 貯法・保存条件	78
(2) 排泄率	48	4. 薬剤取り扱い上の注意点	78
(3) 排泄速度	48	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	78
7. トランスポーターに関する情報	48	(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	78
8. 透析等による除去率	48	(3) 調剤時の留意点について	78
VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		5. 承認条件等	78
1. 警告内容とその理由	49	6. 包装	78
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	49	7. 容器の材質	78
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	50	8. 同一成分・同効薬	78
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	50	9. 国際誕生年月日	78
5. 慎重投与内容とその理由	51	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	78
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	54	11. 薬価基準収載年月日	79
7. 相互作用	58	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	79
(1) 併用禁忌とその理由	58	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	79
(2) 併用注意とその理由	58	14. 再審査期間	79
8. 副作用	59	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	79
(1) 副作用の概要	59	16. 各種コード	79
(2) 重大な副作用と初期症状	60	17. 保険給付上の注意	79
(3) その他の副作用	61	XI. 文献	
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	62	1. 引用文献	80
(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	69	2. その他の参考文献	80
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	69	XII. 参考資料	
9. 高齢者への投与	69	1. 主な外国での発売状況	81
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	71	2. 海外における臨床支援情報	81
11. 小児等への投与	71	XIII. 備考	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	71	1. その他の関連資料	82
13. 過量投与	71		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

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

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

また、第十七改正日本薬局方に「ミチグリニドカルシウム錠」が収載された。

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

*：食事療法・運動療法で十分な効果が得られない場合に限る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. グリニド系の速効型インスリン分泌促進薬である。
2. インスリン分泌促進作用は速やかに発現し、速やかに消失する（正常ラット）。
3. 2 型糖尿病患者において、優れた食後血糖推移の改善効果が得られる。その結果、空腹時血糖値、HbA1c 値の改善をもたらす。
4. 膵 β 細胞に存在する SU 受容体(SUR1)と選択的に結合する (*in vitro*) 。
5. 総症例 1,703 例中、副作用が報告されたのは 366 例 (21.5%) であった。その主なものは、低血糖症状 (5.8%)、体重増加 (1.9%)、浮腫 (1.6%)、便秘 (1.3%)、腹部膨満 (1.2%) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 1,692 例中 345 例 (20.4%) に認められた。その主なものは、BNP の上昇 (10.5%)、ビリルビン酸の上昇 (6.4%)、CK(CPK)の上昇 (3.1%)、 γ -GTP の上昇 (3.0%)、乳酸の上昇 (2.9%)、ALT(GPT)の上昇 (2.1%) 等であった。(効能追加承認時)
製造販売後に実施された使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性解析対象症例 8,184 例中、副作用が報告されたのは 437 例 (5.3%) であった。その主なものは、低血糖 (2.2%) 等であった。(再審査終了時)
なお、重大な副作用として心筋梗塞、低血糖及び肝機能障害があらわれることがある。
6. 錠剤と OD 錠の 2 つの剤形を有する。OD 錠は口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠である。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

GLUFAST[®]Tab. 5mg
 GLUFAST[®]Tab.10mg
 GLUFAST[®]ODTab. 5mg
 GLUFAST[®]ODTab.10mg

(3) 名称の由来

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

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ミチグリニドカルシウム水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

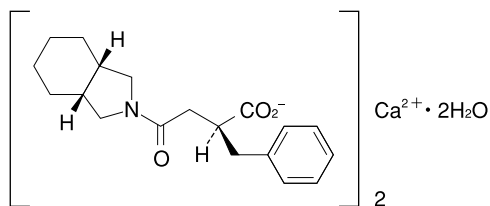
Mitiglinide Calcium Hydrate（JAN）
 mitiglinide（INN）

(3) ステム

グリニド系（インスリン分泌促進薬）：-glinide

3．構造式又は示性式

構造式：



4．分子式及び分子量

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

分子量：704.91

5．化学名（命名法）

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

6．慣用名，別名，略号，記号番号

開発記号：KAD-1229

7．CAS 登録番号

207844-01-7

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。
結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

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

(20℃)

(3) 吸湿性

25℃, 相対湿度 93%において吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）, 沸点, 凝固点

融点：約 201℃（日局第 1 法；結晶水脱離後の脱水物）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.43（カルボキシル基）

(6) 分配係数

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

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

(25℃)

(7) その他の主な示性値

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

PE/FD：二重ポリエチレン袋／ファイバードラム

a) アルミホイルで遮光

3. 有効成分の確認試験法

日局「ミチグリニドカルシウム水和物」による。

4. 有効成分の定量法

日局「ミチグリニドカルシウム水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) グルファスト錠

販売名	グルファスト錠 5mg			グルファスト錠 10mg		
含量	5mg			10mg		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
直径	6.0mm			-		
長径	-			10.0mm		
短径	-			5.0mm		
厚さ	約 2.0mm			約 3.0mm		
質量	約 75mg			約 150mg		
識別コード	Ⓚ GF5			Ⓚ GF10		
色・剤形	白色・素錠			白色・素錠 割線入り		

2) グルファスト OD 錠

販売名	グルファスト OD 錠 5mg			グルファスト OD 錠 10mg		
含量	5mg			10mg		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
直径	6.4mm			8.0mm		
厚さ	約 3.1mm			約 3.8mm		
質量	約 100mg			約 200mg		
識別コード	Ⓚ GFD5			Ⓚ GFD10		
色・剤形	微黄白色・素錠			微黄白色・素錠 割線入り		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

グルファスト錠 5mg : Ⓚ GF5

グルファスト錠 10mg : Ⓚ GF10

グルファスト OD 錠 5mg : Ⓚ GFD5

グルファスト OD 錠 10mg : Ⓚ GFD10

2. 製剤の組成

(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

(1) 有効成分（活性成分）の含量

5mg錠 : 1錠中に日局ミチグリニドカルシウム水和物を 5mg含有
10mg錠 : 1錠中に日局ミチグリニドカルシウム水和物を10mg含有
5mgOD錠 : 1錠中に日局ミチグリニドカルシウム水和物を 5mg含有
10mgOD錠 : 1錠中に日局ミチグリニドカルシウム水和物を10mg含有

(2) 添加物

1) グルファスト錠

タルク, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 結晶セルロース, 乳糖水和物, 無水ケイ酸

2) グルファスト OD 錠

フマル酸ステアリルナトリウム, カルメロースカルシウム, トウモロコシデンプン, 無水ケイ酸, ステアリン酸, 結晶セルロース, エチルセルロース水分散液, D-マンニトール, アミノアルキルメタクリレートコポリマーE, クロスボビドン, ラウリル硫酸ナトリウム, 黄色三二酸化鉄, スクラロース, 香料, プロピレングリコール, アラビアガム

(3) その他

該当資料なし

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

グルファスト錠 5mg, 10mg の各種条件下における安定性

試験名		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験		25	60	遮光	100 錠 PTP 包装 500 錠プラスチックボトル	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40	75	遮光	100 錠 PTP 包装 500 錠プラスチックボトル	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	60	成り行き	遮光	シャーレ開放	3 ヶ月	性状の変化（白色→微褐色） 類縁物質の増加 錠剤質量の減少 硬度の低下
	湿度	25	90	遮光	シャーレ開放	3 ヶ月	錠剤質量の減少 硬度の低下
	光	25	成り行き	D65 ランプ 4000lx	シャーレ開放 遮光形態	312 時間 (積算照度： 124.8 万 lx・hr)	変化なし

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

遮光形態：シャーレをアルミ箔で包んだ形態

グルファスト OD 錠 5mg, 10mg の各種条件下における安定性

試験名		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度 (℃)	湿度 (%RH)	光			
長期保存試験		25	60	遮光	100錠アルミピロー 210錠アルミピロー	36ヵ月	変化なし
加速試験		40	75	遮光	100錠アルミピロー 210錠アルミピロー	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60	成り行き	暗所	シャーレ開放	3ヵ月	類縁物質の増加 含量，溶出性及び水分の低下
	湿度	25	84	暗所	シャーレ開放	3ヵ月	水分の増加 硬度の低下 崩壊時間の短縮
	光	25	成り行き	D65 ランプ 2500lx	シャーレ開放 遮光形態	480時間 (積算照度： 120万lx・hr)	変化なし

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

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

遮光形態：シャーレをアルミ箔で包んだ形態

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）	該当しない
7. 溶出性	5mg 錠, 10mg 錠, 5mgOD 錠, 10mgOD 錠とも 15 分間の溶出率は 80% 以上であった（日局溶出試験パドル法）。
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	グルファスト錠：日局「ミチグリニドカルシウム錠」による。 グルファスト OD 錠：液体クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の定量法	グルファスト錠：日局「ミチグリニドカルシウム錠」による。 グルファスト OD 錠：液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当しない
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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

2. 用法及び用量

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤は，食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため，本剤の投与は毎食直前（5 分以内）とすること。また，本剤は投与後速やかに薬効を発現するため，食前 30 分投与では食前 15 分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており，食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。
2. OD 錠は口腔内で速やかに崩壊するが，口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため，唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

（理由）

1. 投与時期を検討した臨床薬理試験の結果から，食前 30 分投与では食前 15 分に血中インスリン値が上昇し，食事開始時の血糖が低下することが報告されており，低血糖症状の発現が懸念される。低血糖の誘発の可能性を考慮した場合には，グルファストの投与時期は食事時間に近い方が好ましいと考え，「毎食直前（5 分以内）」と設定した。
2. OD 錠は舌の上にのせ，唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから，水なしでの服用も可能であるが，口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく，唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)

(2013年9月 効能・効果「2型糖尿病」承認時)

Phase	試験デザイン	対象	概要
臨床薬理試験	非盲検	健康成人男性	本剤とメトホルミンとの薬物相互作用試験
臨床薬理試験	非盲検	健康成人男性	本剤とシタグリブチンとの薬物相互作用試験
第Ⅲ相試験	非盲検	2型糖尿病患者	本剤とビッグアナイド系薬剤又は DPP-4阻害剤の併用療法長期投与試験
第Ⅲ相試験	二重盲検	2型糖尿病患者	単独療法 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (ボグリボース対照)
第Ⅱ/Ⅲ相試験	二重盲検	2型糖尿病患者	ボグリボースとの併用投与試験 (第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験)
第Ⅱ/Ⅲ相試験	二重盲検	2型糖尿病患者	チアゾリジン系薬剤との併用投与試験 (第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験)
第Ⅲ相試験	非盲検	2型糖尿病患者	単独療法 長期投与試験
第Ⅲ相試験	二重盲検→非盲検	2型糖尿病患者	ボグリボースとの併用投与試験 (長期併用投与試験)
第Ⅲ相試験	非盲検	2型糖尿病患者	α-グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース又はボグリボース)との併用投与試験
第Ⅲ相試験	非盲検	2型糖尿病患者	チアゾリジン系薬剤との併用投与試験 (長期併用投与試験)

(2) 臨床効果

1) 単独療法

① 第Ⅱ相二重盲検比較試験¹⁾

食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない 190 例の 2 型糖尿病患者を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 1 回 5mg, 10mg 及び 20mg を 1 日 3 回毎食直前 12 週間経口投与した。10mg 群の患者背景は、糖尿病薬物治療歴なしの症例 44.4%、投与開始時の HbA1c (JDS) (平均値±標準偏差) 8.03±1.37%であった。10mg 群では投与 8 週間後から有意な HbA1c (JDS) の低下が認められ、最終評価時の HbA1c (JDS) 変化量は、プラセボ群 +0.49±1.41%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群ではそれぞれ-0.22±0.96%, -0.35±1.03%及び-0.38±1.00%であり、いずれの用量もプラセボに比較して有意な低下が認められた (p<0.025, Shirley-Williams 検定)。また、低血糖症状の発現割合は、プラセボ群の 6.5%に対し、それぞれ 6.7%, 2.2%及び 6.3%であった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

② 第Ⅲ相二重盲検比較試験²⁾

食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない 314 例の 2 型糖尿病患者を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前 12 週間経口投与した。ミチグリニドカルシウム水和物群の患者背景は、糖尿病薬物治療歴なしの症例 79.4%，投与開始時の HbA1c (JDS) (平均値±標準偏差) $7.47 \pm 0.96\%$ であった。最終評価時の HbA1c (JDS) の変化量は、プラセボ群 $+0.21 \pm 0.66\%$ に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では $-0.44 \pm 0.75\%$ であり、有意な差が認められた ($p < 0.001$, t 検定)。また、低血糖症状の発現割合は、プラセボ群の 2.9% に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では 2.0% であった。

③ 長期投与試験⁴⁾

長期投与試験では、ミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg (5mg または 20mg に増減可能) を 1 日 3 回、52 週間経口投与した。最終評価時の HbA1c (JDS) 変化量 (平均値±標準偏差) は、 $-0.48 \pm 0.97\%$ であった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与試験

① 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験⁵⁾

食事療法に加えてボグリボース (1 回 0.2mg) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 385 例の 2 型糖尿病患者 (併用投与開始時の HbA1c (JDS) (平均値±標準偏差) $7.10 \pm 0.47\%$) を対象に、ボグリボース 0.2mg にミチグリニドカルシウム水和物 1 回 5mg 又は 10mg を上乗せして 1 日 3 回毎食直前 12 週間経口投与した。最終評価時の HbA1c (JDS) の変化量は、ボグリボース単独群 $-0.02 \pm 0.36\%$ に対し、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で $-0.64 \pm 0.46\%$ 、5mg 併用群で $-0.44 \pm 0.43\%$ と共に有意に低下した (いずれも $p < 0.001$, 分散分析)。低血糖症状の発現割合は、ボグリボース単独群の 1.1% に対し、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で 6.9%，ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で 3.3% であった。

② 長期併用投与試験⁶⁾

2 型糖尿病患者 161 例に、ボグリボースとミチグリニドカルシウム水和物 1 回 5mg 又は 10mg、1 日 3 回で経口投与を開始し、52 週間併用投与した。最終評価時の HbA1c (JDS) 変化量 (平均値±標準偏差) は、5mg 併用群で $-0.20 \pm 0.62\%$ 、10mg 併用群で $-0.48 \pm 0.62\%$ であった。

3) チアゾリジン系薬剤併用投与試験

① 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験⁷⁾

食事療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩単独療法のみで十分な血糖コントロールが得られていない 381 例の 2 型糖尿病患者（併用投与開始時の HbA1c（JDS）（平均値±標準偏差） $7.51 \pm 0.69\%$ ）を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩 15mg 又は 30mg にミチグリニドカルシウム水和物 1 回 5mg, 10mg 又はプラセボを上乗せして 1 日 3 回毎食直前 16 週間経口投与した。最終評価時の HbA1c（JDS）の変化量は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群 $-0.02 \pm 0.60\%$ に対し、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で $-0.67 \pm 0.59\%$ 、5mg 併用群で $-0.45 \pm 0.77\%$ と共に有意に低下した（いずれも $p < 0.001$ ，分散分析）。低血糖症状の発現割合は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群の 2.4% に対し、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で 3.9%，ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で 2.4% であった。

② 長期併用投与試験⁷⁾

2 型糖尿病患者 171 例に、ピオグリタゾン塩酸塩とミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg, 1 日 3 回から経口投与を開始し、52 週間併用投与した。最終評価時の HbA1c（JDS）変化量（平均値±標準偏差）は $-0.76 \pm 0.75\%$ であった。

4) ビグアナイド系薬剤併用療法及び DPP-4 阻害剤併用投与試験⁸⁾

食事療法に加えて、ビグアナイド系薬剤単独又は DPP-4 阻害剤単独による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 135 例の 2 型糖尿病患者（ビグアナイド系薬剤併用群：68 例（併用投与開始時の HbA1c（JDS）（平均値±標準偏差）： $7.11 \pm 0.64\%$ ），DPP-4 阻害剤併用群：67 例（併用投与開始時の HbA1c（JDS）： $7.08 \pm 0.53\%$ ））を対象に、ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤とミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg, 1 日 3 回から経口投与を開始し、52 週間併用投与した。投与 28 週及び投与 52 週の HbA1c（JDS）の変化量は、ビグアナイド系薬剤併用群でそれぞれ $-0.33 \pm 0.59\%$ 及び $-0.28 \pm 0.61\%$ ，DPP-4 阻害剤併用群でそれぞれ $-0.46 \pm 0.53\%$ 及び $-0.44 \pm 0.67\%$ であり、いずれの併用群においても安定した HbA1c（JDS）の改善が確認された。また、低血糖症状の発現割合は、ビグアナイド系薬剤併用群及び DPP-4 阻害剤併用群でそれぞれ 2.9% 及び 3.0% であった。

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験²⁾

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

(単独療法承認時)

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) 反復投与試験²⁾

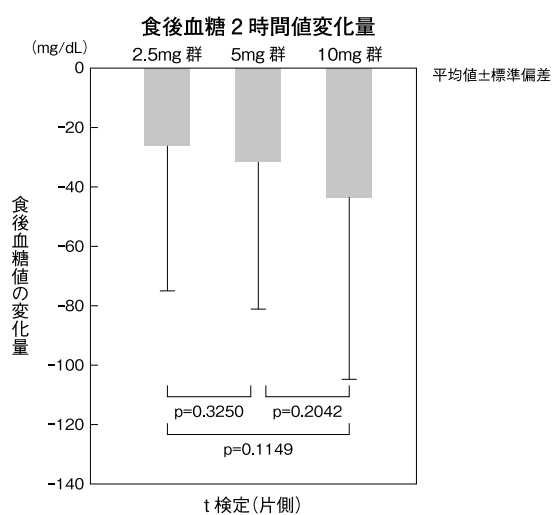
健康成人男性 6 例を対象に、グルファスト 5mg を 1 日及び 7 日目には朝食摂取直前、2～6 日目は 1 日 3 回毎食直前に経口投与したところ、1 例に下痢、尿蛋白の陽性化、1 例に便潜血の陽性化がみられたがいずれも軽度であり、無処置のまま症状は消失した。その他特記すべき異常所見は認められず、忍容性は良好であった。

(単独療法承認時)

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(4) 探索的試験²⁾

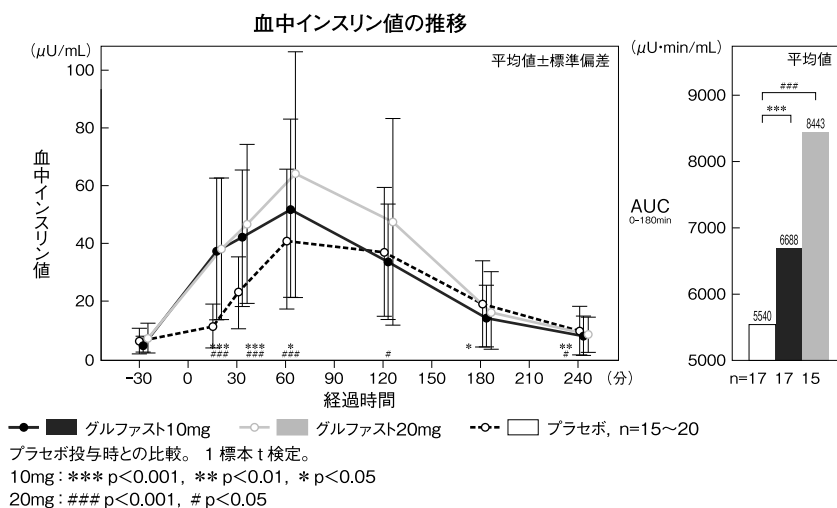
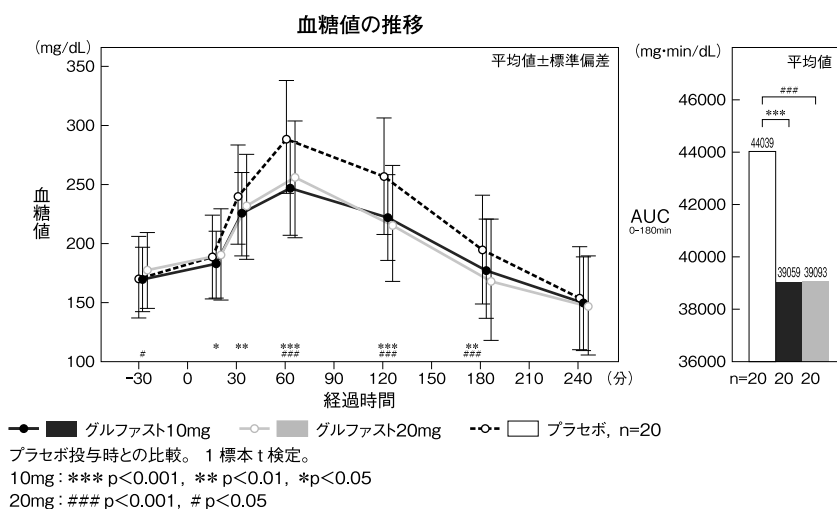
- 1) 2 型糖尿病患者 110 例を対象に、グルファスト 2.5mg（投与開始時の HbA1c（JDS）平均値：7.80%）、5mg（同 7.46%）、10mg（同 7.47%）を無作為に割り付け、1 日 3 回毎食直前（5 分以内）に 12 週間経口投与した。その結果、食後血糖 2 時間値の変化量は 10mg 群で最大の低下を示し、HbA1c（JDS）と血中インスリン値の変化量には有意な用量反応性が認められた（回帰分析）。有害事象の発現率に関しては、3 群間に差は認められなかった。
- 以上よりグルファストの臨床推奨用量は「1 回 10mg ないしはそれ以上」と判断された。



(単独療法承認時)

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) 2 型糖尿病患者（投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値：7.11%）を対象に、グルファスト 10、20mg 及びプラセボに無作為に割り付け、単回投与にて二重盲検クロスオーバー比較試験を行った。その結果、食後 30 分までの早期インスリン追加分泌及びそれによる食後高血糖の改善効果は 10mg でプラトーンに達し、それ以上の用量では効果の持続時間が延長した（分散分析）。副作用は 20mg 群に 2 件（腹痛及び下痢）、プラセボ群に 1 件（筋肉痛）認められたが、臨床上問題となるものではなかった。以上より、食後血糖値を主要評価項目とした場合、本剤の臨床推奨用量は「1 回 10mg」が妥当と考えられたが、一部の症例では 1 回 20mg も有用であると考えられた。



(単独療法承認時)

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験²⁾

2 型糖尿病患者 190 例を対象に、プラセボ（投与開始時の HbA1c（JDS）平均値：7.79%）及びグルファスト 5mg（同 7.97%）、10mg（同 8.03%）、20mg（同 7.89%）を無作為に割り付け、1 日 3 回毎食直前（5 分以内）に 12 週間投与した。その結果、HbA1c（JDS）変化量は、いずれの投与群においてもプラセボ群と比較して有意な低下がみられ（Shirley-Williams の多重比較法）、10mg 投与群以上ではほぼ同等であった。また HbA1c（JDS）が投与前と比較し 0.5%以上低下した HbA1c（JDS）改善群は、10mg 以上でプラセボ群に比較して有意に高かった（Shirley-Williams の多重比較法）。副作用発現率は、4 群間に有意差はみられなかった。

以上より、グルファストの臨床推奨用量としては、「1 回 10mg 1 日 3 回」が妥当と判断された。また効果不十分な症例では 20mg に増量、又は症状に応じて 1 回 5mg の用量を選択することも可能と推察された。

（単独療法承認時）

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

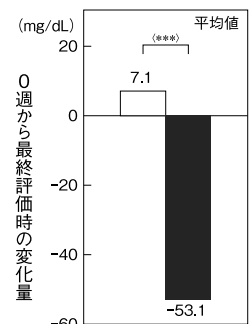
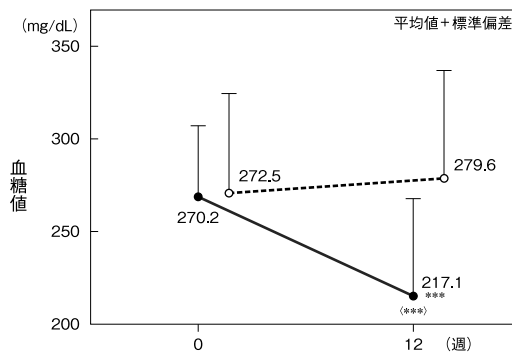
2) 比較試験

① 単独投与試験²⁾

2 型糖尿病患者 204 例を対象に、プラセボ（投与開始時の HbA1c（JDS）平均値：7.53％）及びグルファスト 10mg（同 7.47％）を無作為に割り付け、1 日 3 回毎食直前（5 分以内）に 12 週間投与し、二重盲検比較法にて 12 週間又は中止時に最終評価を行った。その結果、グルファスト群はプラセボ群と比較して、最終評価時の食後血糖 1 時間値及び 2 時間値を有意に改善した。最終評価時の空腹時血糖値及び HbA1c（JDS）も有意に改善した。

また、副作用発現率は 2 群間で有意差は認められず、低血糖症状の発現率はグルファスト群 2.0％、プラセボ群 2.9％であった。

食後血糖 1 時間値の推移



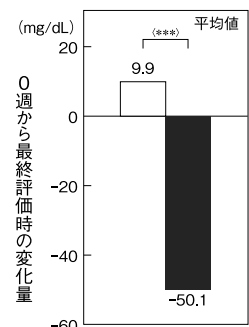
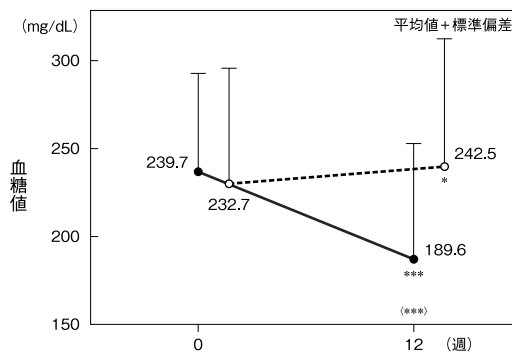
グルファスト群	92	92
プラセボ群	96	96

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

—●— グルファスト群 --○-- プラセボ群

群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定、結果を〈 〉内に表示。
*** p<0.001 表中の数字は症例数

食後血糖 2 時間値の推移



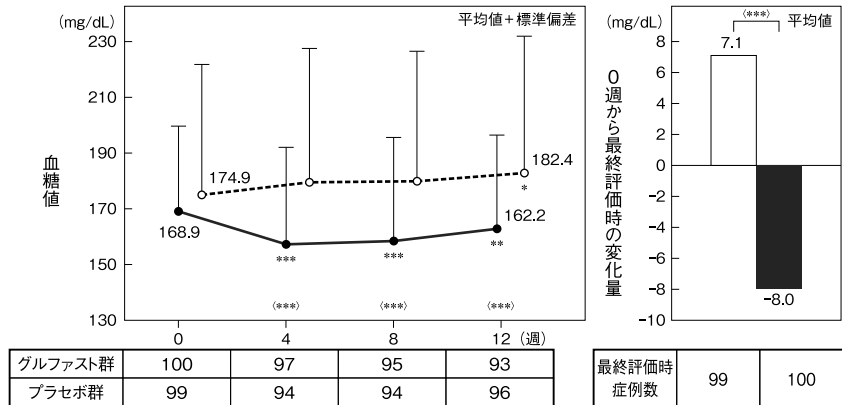
グルファスト群	92	92
プラセボ群	96	96

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

—●— グルファスト群 --○-- プラセボ群

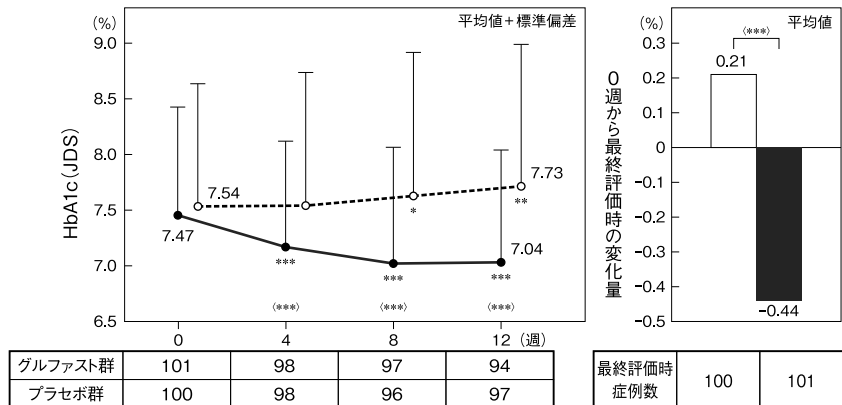
群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定、結果を〈 〉内に表示。
*** p<0.001, * p<0.05 表中の数字は症例数

空腹時血糖値の推移



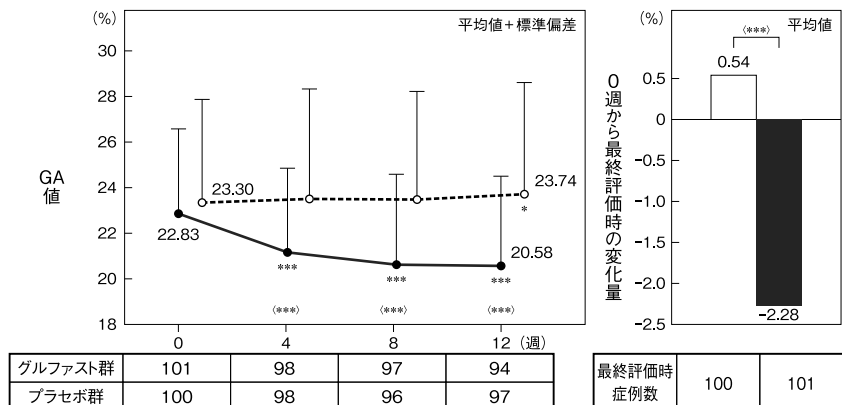
●—■ グルファスト群 --○-- □ プラセボ群
 群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定，結果を〈 〉内に表示。
 *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05 表中の数字は症例数

HbA1c (JDS) の推移



●—■ グルファスト群 --○-- □ プラセボ群
 群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定，結果を〈 〉内に表示。
 *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05 表中の数字は症例数

GA 値の推移



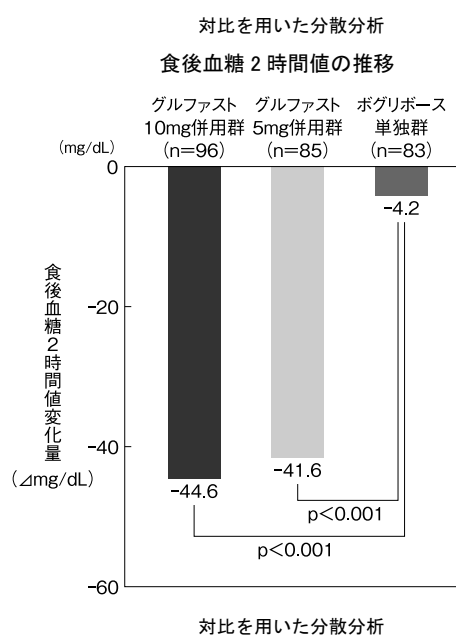
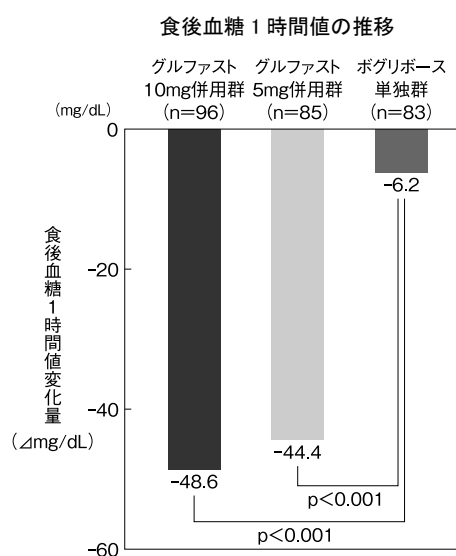
●—■ グルファスト群 --○-- □ プラセボ群
 群内：0 週時との比較。1 標本 t 検定。群間：2 標本 t 検定，結果を〈 〉内に表示。
 *** p<0.001, * p<0.05 表中の数字は症例数

(単独療法承認時)

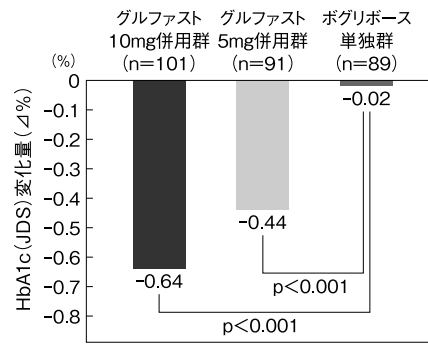
② ボグリボースとの併用投与試験⁵⁾

食事療法に加えてボグリボース（1回 0.2mg）の単独療法により十分な血糖コントロールが得られていない 385 例の 2 型糖尿病患者（併用投与開始時の HbA1c（JDS）平均値 7.10%）を対象にボグリボース 0.2mg に本剤 1回 5mg, 10mg 又はプラセボを上乗せして 1日 3回毎食直前 12 週間経口投与し二重盲検法にて 12 週間後又は中止時に最終評価を行った。その結果、最終評価時の食後血糖 1 時間値及び 2 時間値を本剤併用群はボグリボース単独投与群に比較し有意に改善した。最終評価時の HbA1c（JDS）の変化量及び HbA1c（JDS）目標（6.5%）達成率ならびに空腹時血糖値も有意に改善した。

また、副作用発現率は本剤 10mg 併用群 22.5%，本剤 5mg 併用群 13.2%，ボグリボース単独群 14.6%であった。低血糖症状の発現頻度は、本剤 10mg 併用群 6.9%，本剤 5mg 併用群 3.3%，ボグリボース単独群 1.1%であった。

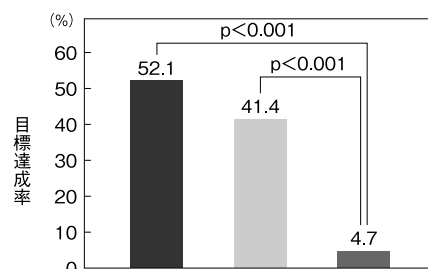


HbA1c (JDS) の推移 (最終評価時)



対比を用いた分散分析

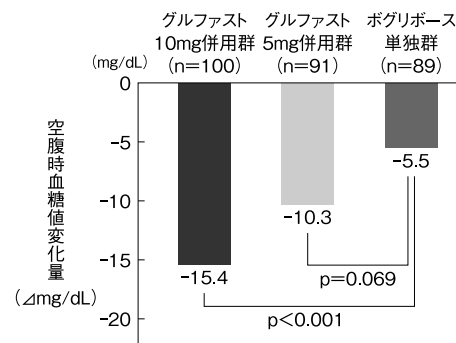
HbA1c (JDS) 目標達成率 (6.5%未満)



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

χ^2 検定

空腹時血糖値の推移

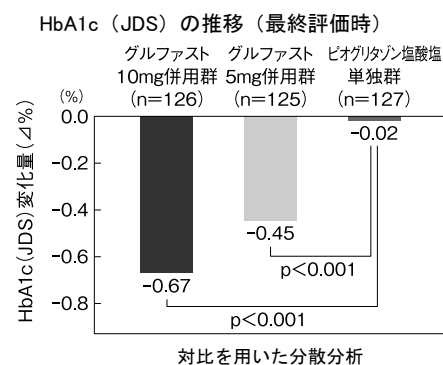
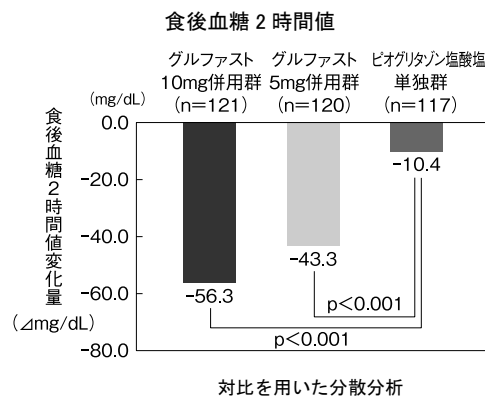
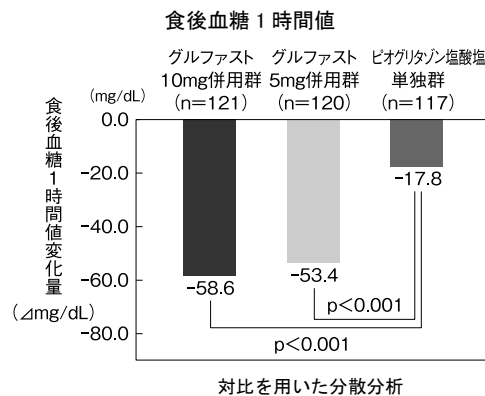


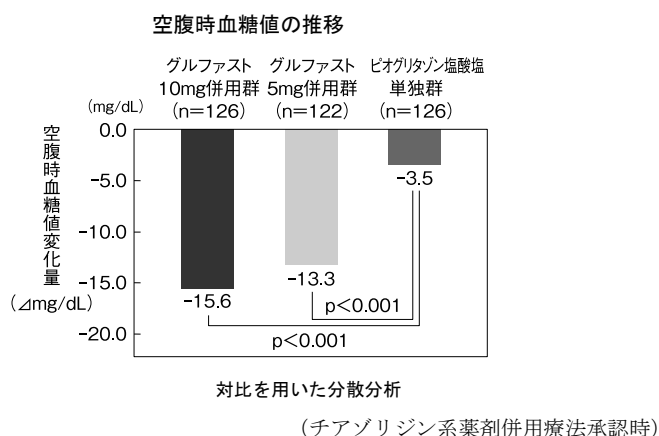
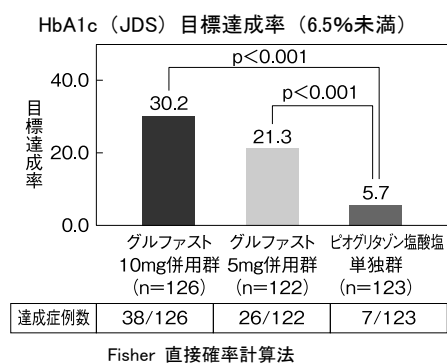
対比を用いた分散分析

(α -GI 併用療法承認時)

③ チアゾリジン系薬剤との併用投与試験⁷⁾

食事療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩単独療法のみで十分な血糖コントロールが得られていない 381 例の 2 型糖尿病患者（併用投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値 7.51%）を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩 15mg 又は 30mg に本剤 1 回 5mg, 10mg 又はプラセボを上乗せして 1 日 3 回毎食直前 16 週間経口投与した。最終評価時の HbA1c (JDS) の変化量は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群-0.02%に対し、本剤 10mg 併用群で-0.67%, 5mg 併用群で-0.45%と共に有意に低下した（いずれも $p<0.001$, 分散分析）。低血糖症状の発現頻度は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群の 2.4%に対し、本剤 10mg 併用群で 3.9%, 本剤 5mg 併用群で 2.4%であった。



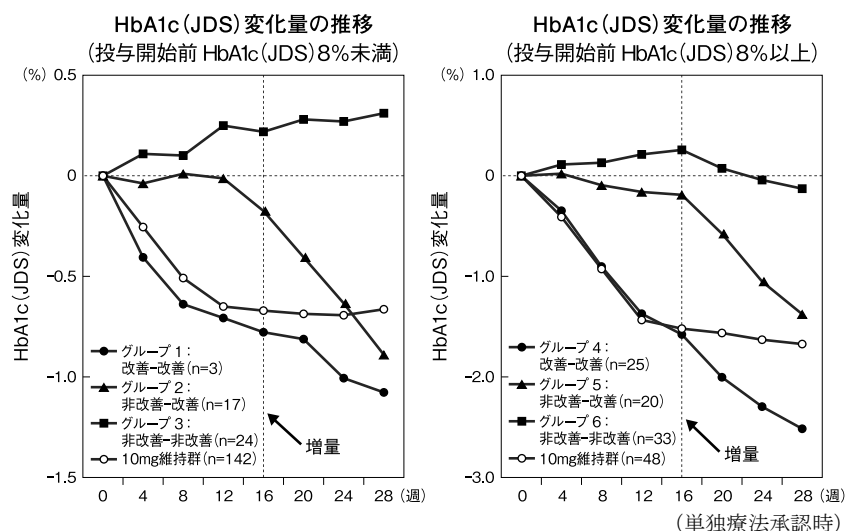


3) 安全性試験

① 単独投与試験²⁾

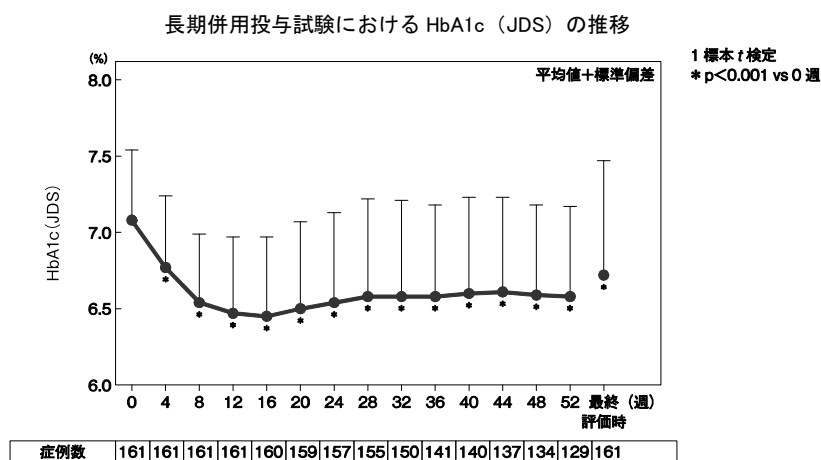
2 型糖尿病患者 351 例 (投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値: 8.02%) を対象に、グルファスト 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前 (5 分以内) に 28 週間経口投与し、以降も継続可能な症例は 52 週間投与した。その結果、グルファストは投与 4 週後以降のいずれの時点においても、投与前に比べ HbA1c (JDS) 及び空腹時血糖値を有意に低下させた。また副作用発現率は 27.5% で、そのうち低血糖症状は 9.8% であったが、そのほとんどが軽度であった。長期投与に伴う遅発性の特異な副作用はみられなかった。

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

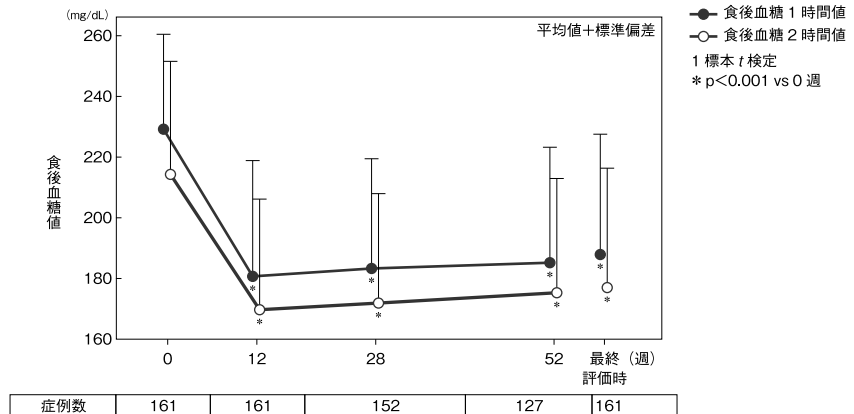


② ボグリボースとの併用投与試験⁶⁾

2 型糖尿病患者 161 例（投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値：7.13%）を対象にボグリボース 1 回 0.2mg 及び本剤 1 回 10mg 又は 5mg を 1 日 3 回毎食直前に 52 週間併用投与した。その結果、本剤投与前に比べ HbA1c (JDS) ，食後 1 時間及び 2 時間値について、いずれの時点においても、有意に低下し、長期にわたり安定した血糖コントロールが持続した。



長期併用投与試験における食後血糖値の推移



(α -GI 併用療法承認時)

③ α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース又はボグリボース）併用投与試験⁹⁾

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

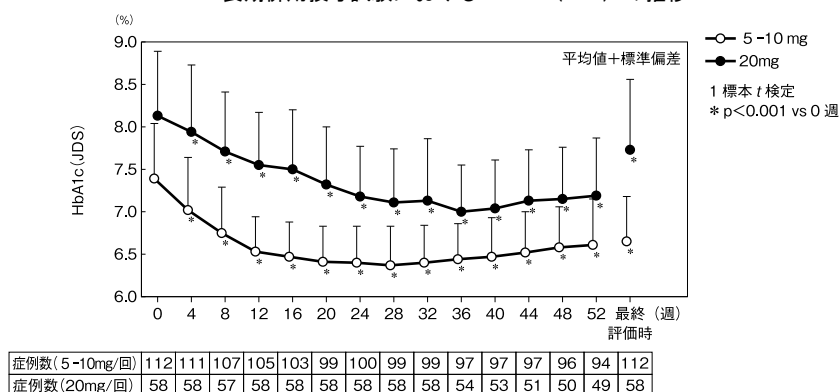
(α -GI 併用療法承認時)

④ チアゾリジン系薬剤との併用投与試験⁷⁾

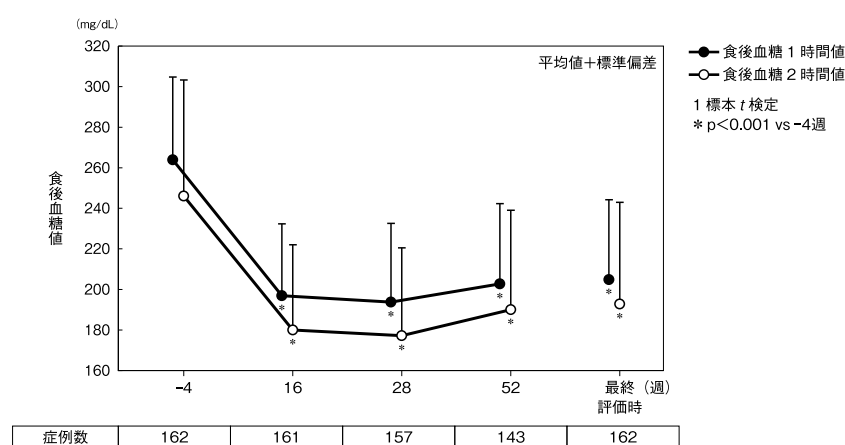
2型糖尿病患者171例（投与開始時のHbA1c（JDS）平均値：7.64%）を対象にピオグリタゾン塩酸塩（15又は30mgを1日1回，朝食前又は朝食後投与）及び本剤1回10mgを1日3回毎食直前に52週間併用投与した。その結果，本剤併用投与前に比べHbA1c（JDS），食後1時間及び2時間値について，いずれの時点においても有意に低下し，長期にわたり安定した血糖コントロールが持続した。

なお，グルファストを1回10mgで12週間治療しても効果不十分と判断された患者（投与開始時（0週）のHbA1c（JDS）が7.0%以上の患者では7.0%未満，投与開始時のHbA1c（JDS）が7.0%未満の患者は6.5%未満を達成できない場合）は，医師の判断により1回20mgへ適宜増量した（20mg/回：60例，10mg/回：103例，5mg/回：8例）。1回20mg増量した症例では，増量後，さらなる改善効果が認められた。

長期併用投与試験における HbA1c (JDS) の推移



長期併用投与試験における食後血糖値の推移
(20mg 増量例含む)

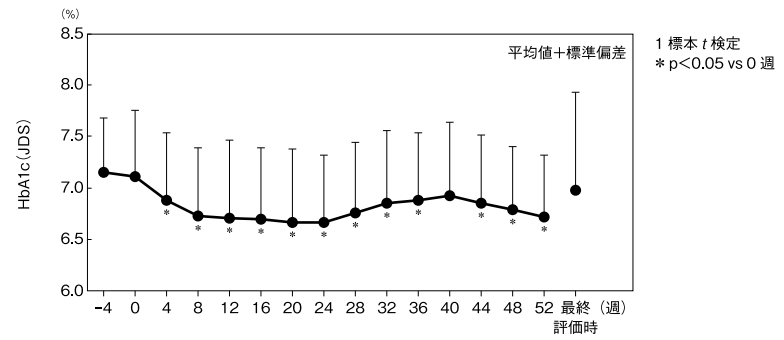


(チアゾリジン系薬剤併用療法承認時)

⑤ ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤との併用投与試験⁸⁾

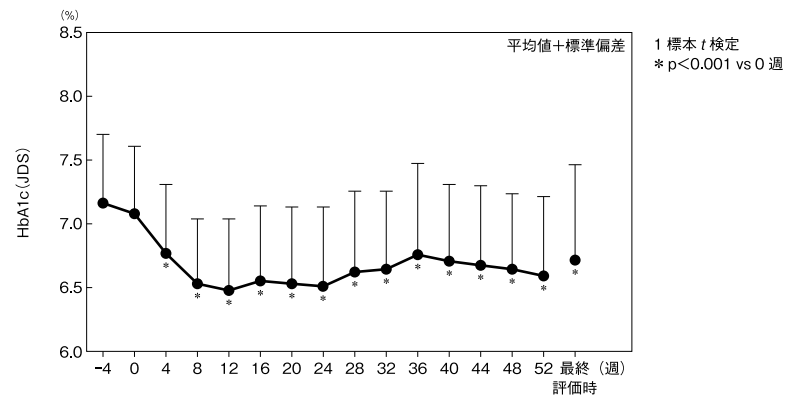
食事療法に加えて、ビグアナイド系薬剤単独又は DPP-4 阻害剤単独による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 135 例の 2 型糖尿病患者（ビグアナイド系薬剤併用群：68 例（併用投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値：7.11%），DPP-4 阻害剤併用群：67 例（併用投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値：7.08%））を対象に、ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤と本剤 1 回 10 mg、1 日 3 回から経口投与を開始し、52 週間併用投与した。その結果、長期間投与しても安全性のリスクを増大させることなく血糖指標の改善が得られ、厳格な血糖コントロールが持続可能であったことから、本併用療法は臨床的に有用な治療法であることが確認された。

ビグアナイド系薬剤との併用投与時における HbA1c（JDS）の推移



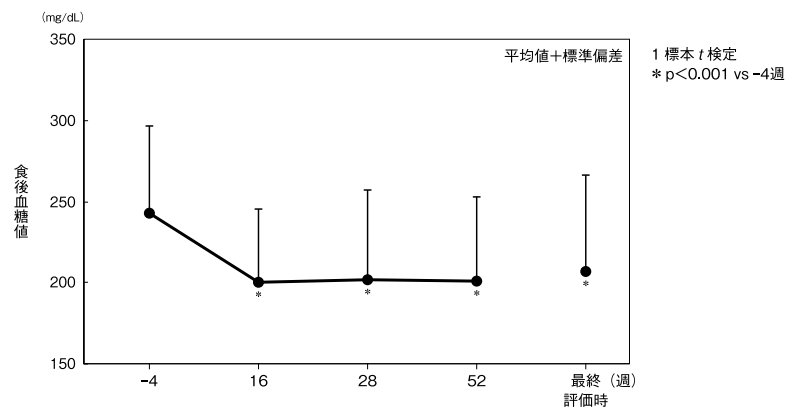
症例数	68	68	68	68	68	67	67	65	65	63	60	60	58	56	53	68
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

DPP-4 阻害剤との併用投与時における HbA1c（JDS）の推移



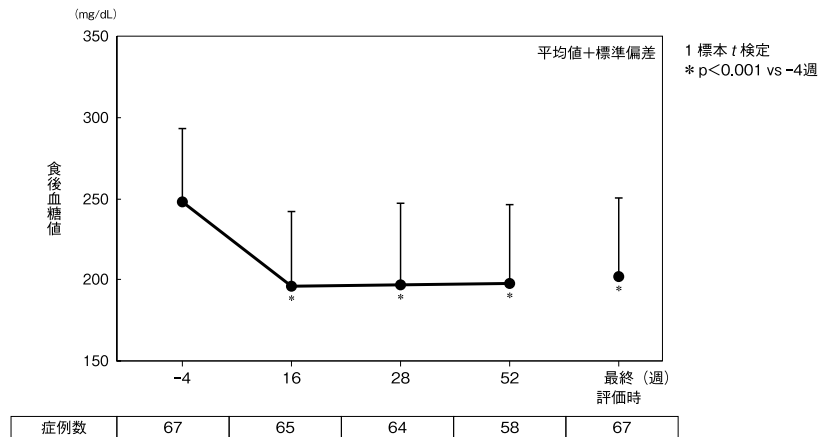
症例数	67	67	67	66	66	65	65	64	64	63	63	61	60	59	58	67
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

ビグアナイド系薬剤との併用投与時における食後血糖値（2 時間値）の推移



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

DPP-4 阻害剤との併用投与時における食後血糖値（2 時間値）の推移



4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・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）

1.使用成績調査

（安全性）

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

（有効性）

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

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

（安全性）

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

（有効性）

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

3. 特定使用成績調査（ α -GI 併用に関する調査）

（安全性）

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

（有効性）

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

4. 特定使用成績調査（TZD 剤併用調査）

（安全性）

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

（有効性）

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

5.製造販売後臨床試験（インスリン製剤併用療法）

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

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ナテグリニド（一般名），レパグリニド（一般名）

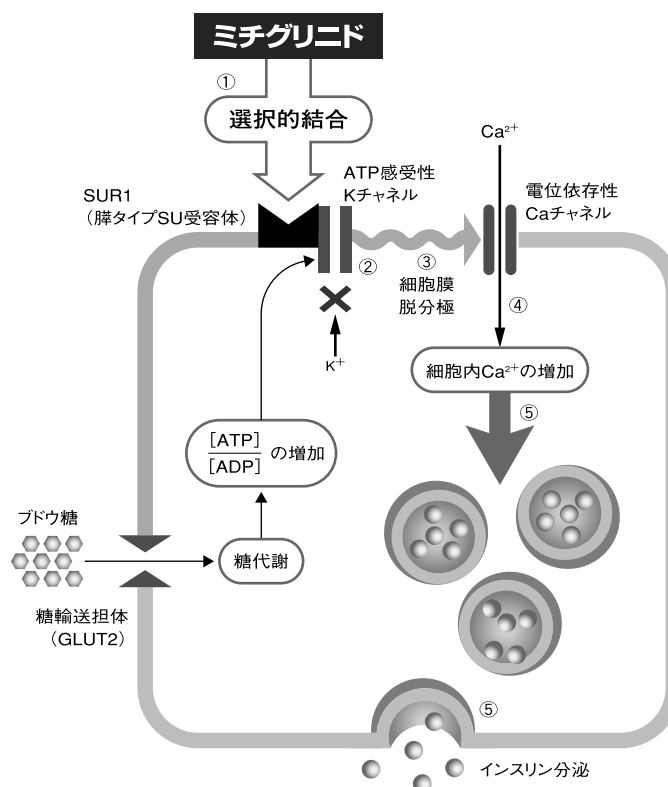
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

下記の作用機序が考えられる。

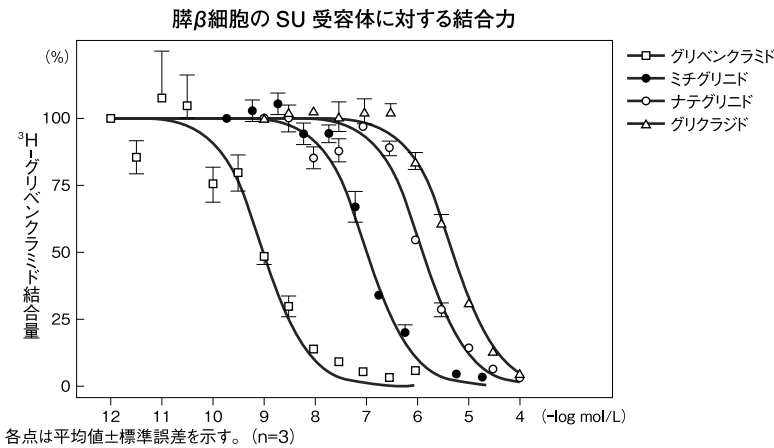
- ① ミチグリニドは，膵β細胞のATP感受性 K^+ チャネル（ K_{ATP} チャネル）を構成するスルホニル尿素受容体（SUR1）に選択的に結合する。
- ② ミチグリニドとSUR1との結合により K_{ATP} チャネルが閉鎖される。
- ③ K_{ATP} チャネルの閉鎖により細胞膜が脱分極を起こす。
- ④ 細胞膜の脱分極により電位依存性 Ca^{2+} チャネルが開口し，細胞内に Ca^{2+} が流入する。
- ⑤ 細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇してインスリン分泌顆粒を刺激し，インスリンが分泌される。

膵β細胞からのインスリン分泌機構とミチグリニドの作用機序^{10)～12)}



1) 膵β細胞のスルホニル尿素受容体（SU 受容体）に対する結合力¹¹⁾
 〈参考〉 [in vitro]

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



2) SU 受容体サブタイプに対する作用選択性¹³⁾
 〈参考〉 [in vitro]

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

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

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

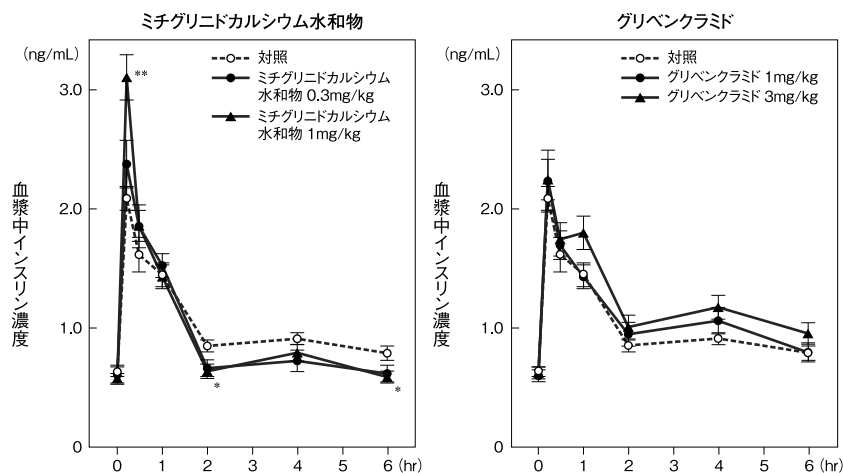
平均値 (n=5)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 正常ラットにおける作用の検討（単回投与）¹⁴⁾

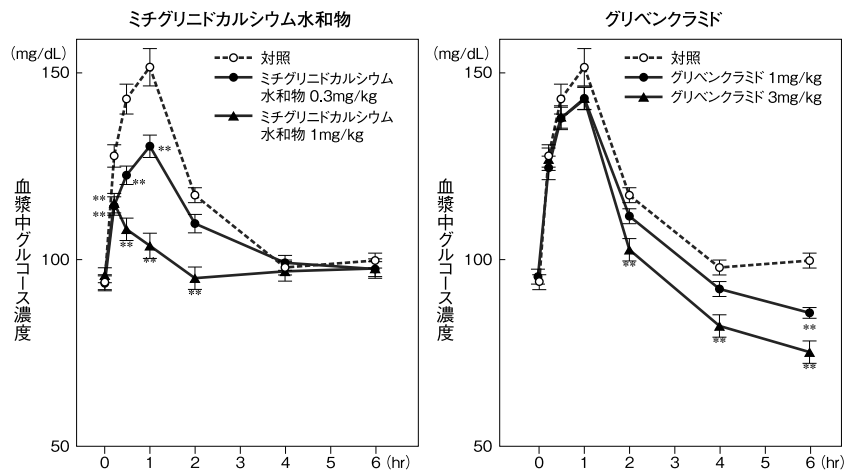
正常ラットに 2.5g/kg の経口スクロース負荷試験（OSTT）を行い，ミチグリニドカルシウム水和物を単回経口投与（0.3mg/kg 又は 1mg/kg）すると，そのインスリン分泌促進作用は投与 15 分後から速やかに発現し，速やかに消失した。また，血漿中グルコース濃度は，ミチグリニドカルシウム水和物の投与 2 時間後まで低下した。

単回投与時の血漿中インスリン濃度の推移



対照群と薬物投与群間の Dunnett の多重比較検定。** $p < 0.01$, * $p < 0.05$
各点は平均値±標準誤差を示す。(n=15~16)

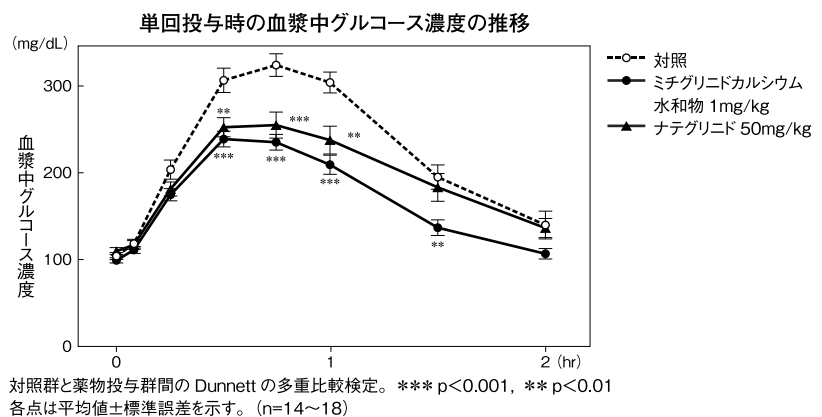
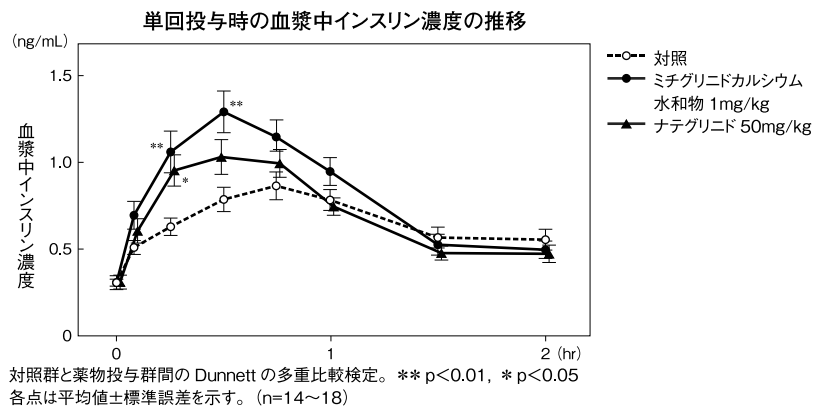
単回投与時の血漿中グルコース濃度の推移



対照群と薬物投与群間の Dunnett の多重比較検定。** $p < 0.01$
各点は平均値±標準誤差を示す。(n=15~16)

2) 病態モデルラットにおける作用の検討 (単回投与)¹⁵⁾

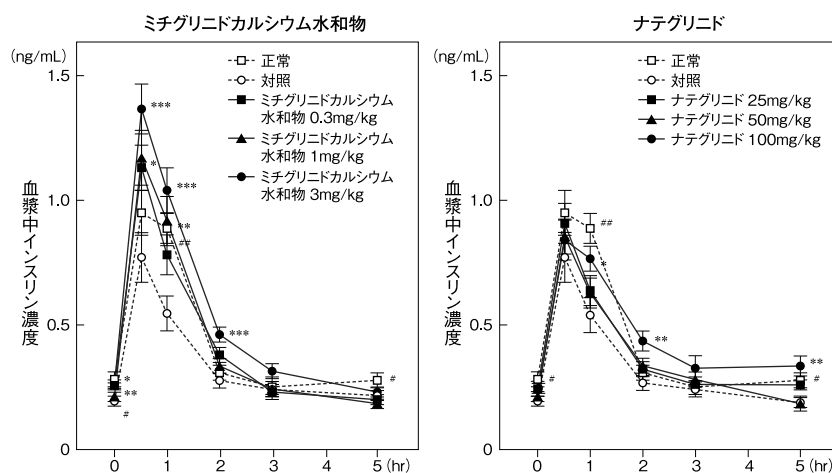
ニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発 2 型糖尿病ラット (NA-STZ ラット) に 2.5g/kg の OSTT を行い、ミチグリニドカルシウム水和物を単回経口投与 (1mg/kg) すると、インスリン分泌は急峻な立ち上がり高いピーク値を示した後、速やかに降下し、1 時間半後にはコントロールレベルに復した。また、血漿中グルコース濃度は、糖負荷後 1 時間値及び 1.5 時間値とも、低下 (改善) した。



3) 病態モデルラットにおける用量依存性の検討（単回投与）¹⁵⁾

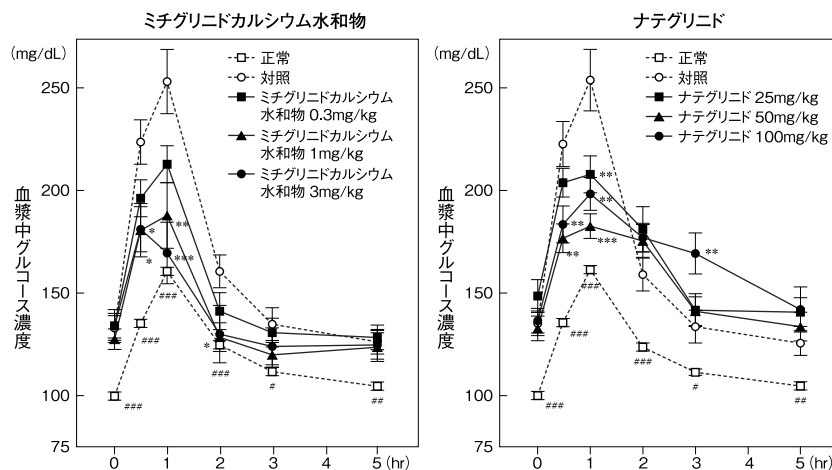
NA-STZ ラットに 15 k cal/kg の液体試料負荷試験を行い、ミチグリニドカルシウム水和物を単回経口投与すると、インスリン分泌の急峻な立ち上がりと速やかな降下が得られた。ミチグリニドカルシウム水和物のインスリン分泌促進作用には、用量依存性が認められた。また、ミチグリニドカルシウム水和物は血漿中グルコース濃度を速やかに低下させ、その作用にも用量依存性が認められた。

単回投与時の血漿中インスリン濃度の推移



対照群と薬物投与群間の Dunnett の多重比較検定。*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$
 正常群と対照群間の Student の t 検定。## $p < 0.01$, # $p < 0.05$
 各点は平均値±標準誤差を示す。(n=13~14)

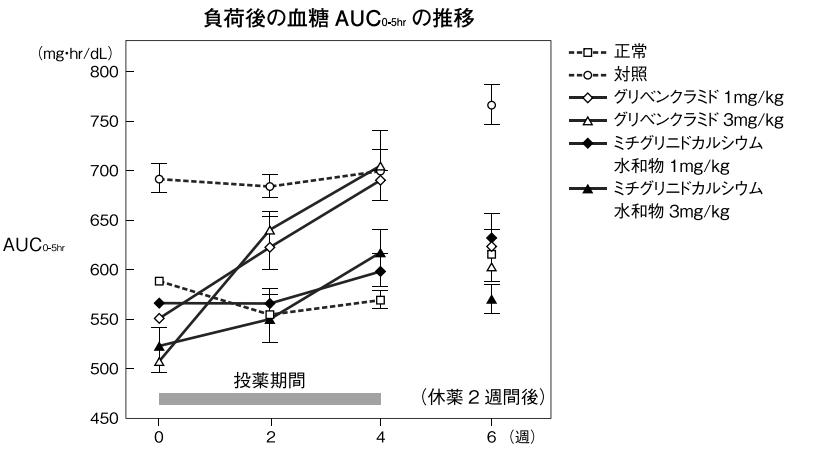
単回投与時の血漿中グルコース濃度の推移



対照群と薬物投与群間の Dunnett の多重比較検定。*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$
 正常群と対照群間の Student の t 検定。### $p < 0.001$, ## $p < 0.01$, # $p < 0.05$
 各点は平均値±標準誤差を示す。(n=14)

4) 病態モデルラットに対する反復投与における血糖上昇の抑制作用¹⁴⁾

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



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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間²⁾

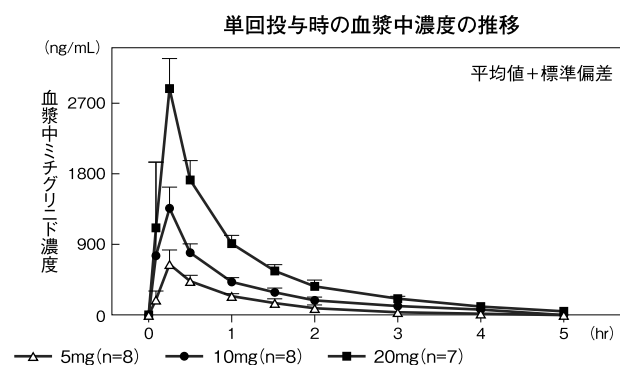
0.23 時間（グルファスト 10mg 単回経口投与）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中未変化体濃度は液体クロマトグラフィーで測定した。

1) 単回投与（健康成人）²⁾

健康成人男性に、グルファスト錠 5, 10, 20mg を単回経口投与したところ、血漿中未変化体濃度は投与後 0.23～0.28 時間で最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 1.2 時間であった。また、投与後 5 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-5hr} ）は投与量に依存して増加した。



投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-5hr} (ng·hr/mL)
5mg	650.3	0.28	1.24	636
10mg	1390.7	0.23	1.19	1326
20mg	2903.2	0.25	1.22	2711

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) 生物学的同等性試験（健康成人，空腹時）³⁾

健康成人男性にグルファスト 10mg（OD錠，水なし又は水で服用）又はグルファスト 10mg（錠，水で服用）を空腹時に単回経口投与したとき，両製剤は生物学的に同等であった。

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

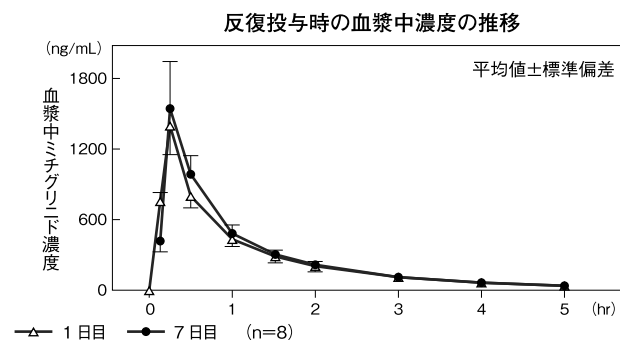
薬剤名（用法）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-5hr} (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
10mgOD錠（水なしで服用）（n=28）	626.0	1209	0.50	1.28
10mg錠（水で服用）（n=28）	692.0	1194	0.50	1.23

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

薬剤名（用法）	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-5hr} (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
10mgOD錠（水で服用）（n=28）	679.5	1124	0.44	1.31
10mg錠（水で服用）（n=28）	733.4	1107	0.50	1.25

3) 反復投与（健康成人）²⁾

健康成人男性に，グルファスト錠 10mg を 7 日間反復経口投与したところ，1 日目と 7 日目の血漿中未変化体濃度はほぼ同様の推移を示し， C_{max} ，最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）， $t_{1/2}$ 及び AUC_{0-5hr} にも有意差はみられなかったことから，反復投与による蓄積性はないと考えられた。

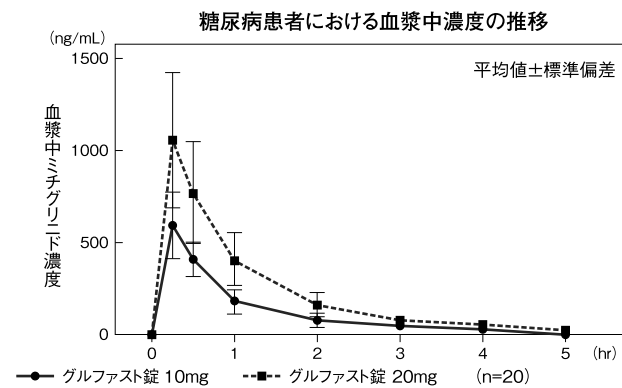


測定日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-5hr} (ng・hr/mL)
1日目	1390.7	0.23	1.19	1326
7日目	1557.6	0.28	1.29	1455

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお，患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

4) 糖尿病患者における血中濃度²⁾

2 型糖尿病患者を対象に、グルファスト錠 10 及び 20mg を食直前（5 分以内）に単回経口投与したところ、 T_{max} は投与後それぞれ 0.28 及び 0.34 時間で、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.27 及び 1.35 時間であった。



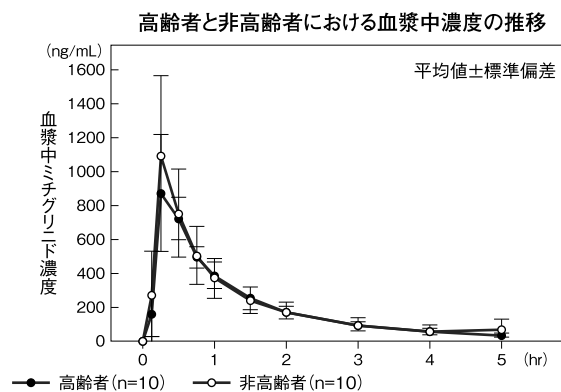
投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUCt (ng·hr/mL)
10mg	582.1	0.28	1.27	559
20mg	1090.4	0.34	1.35	1125

AUCt：測定可能であった時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

5) 高齢者における血中濃度（健康成人）²⁾

高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（20～35 歳）にグルファスト錠 10mg を朝食直前（5 分以内）に単回経口投与したとき、高齢者では C_{max} が非高齢者に比べてやや低かったが、その他のパラメータに差は認められなかった。

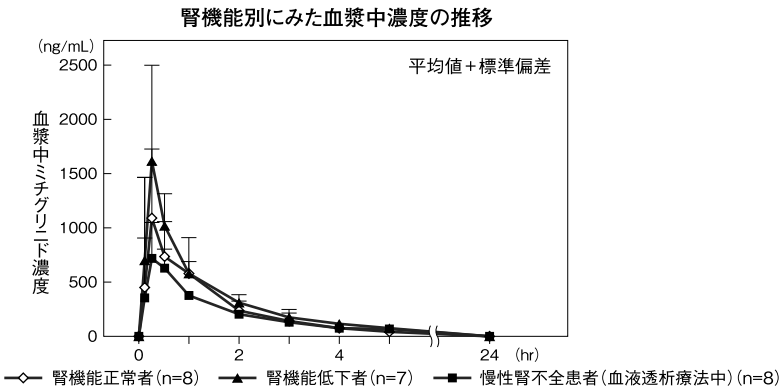


被験者群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-5hr} (ng·hr/mL)
高齢者	906.6	0.38	1.45	1082.1
非高齢者	1213.3	0.28	1.35	1148.3

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

6) 腎機能障害者における血中濃度²⁾

腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者にグルファスト錠 10mg を朝食直前（5 分以内）に単回経口投与したところ、クレアチニンクリアランスの低下に伴い $t_{1/2}$ が延長したが、その他のパラメータ（ C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ ）とクレアチニンクリアランスとの間に有意な相関は認められなかった（クレアチニンクリアランスとの対数変換後の薬物動態パラメータの回帰分析より）。



被験者群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
腎機能正常者 (Ccr: 91mL/min以上)	1275.3	0.69	1.48	1517
腎機能低下者 (Ccr: 31-50mL/min)	1643.9	0.29	3.22	2132
慢性腎不全患者 (Ccr: 30mL/min以下で透析を実施中)	764.7	0.41	11.7	1741

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

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

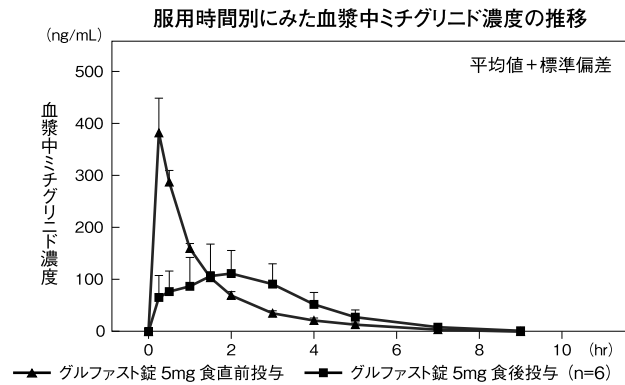
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

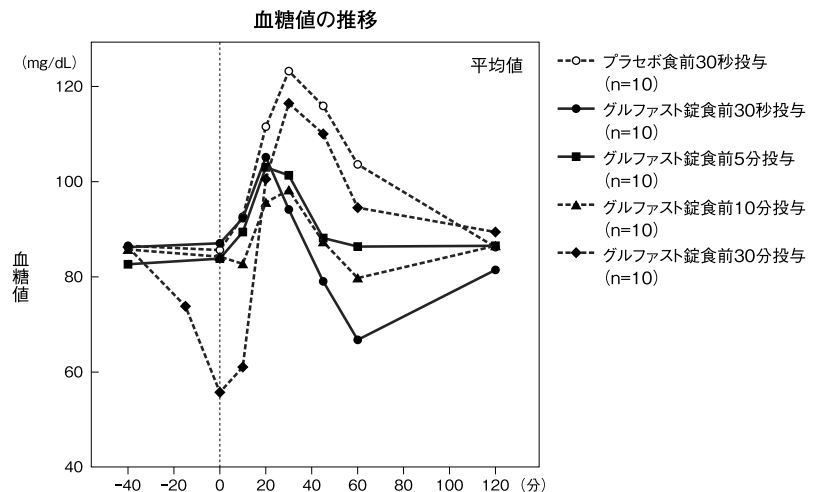
1) 食事の影響²⁾

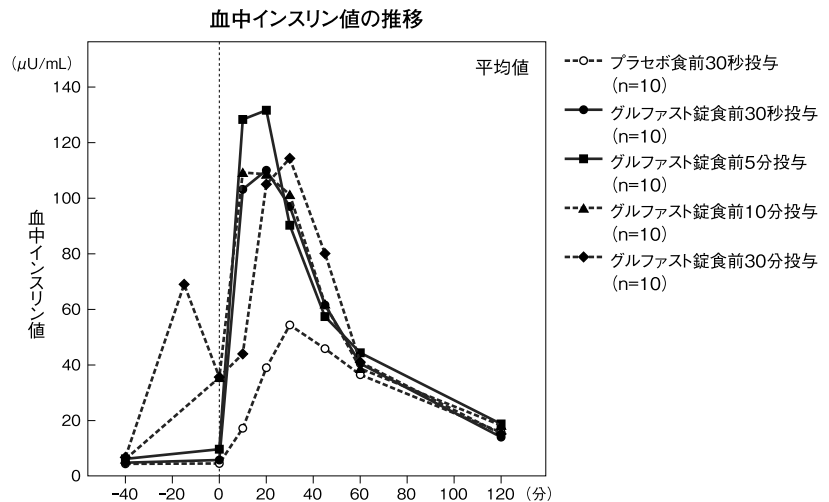
健康成人男性にグルファスト錠 5mg をクロスオーバー法により食直前（5 分以内）又は食後（20 分）に単回経口投与したところ、食後投与では食直前投与に比べて C_{max} の低下と T_{max} の遅延が認められた。



投与時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)
食直前投与	384.9	0.29	1.42	472
食後投与	143.5	2.08	1.26	444

健康成人男性にグルファスト錠 10mg を食前の様々なタイミングで経口投与し、血糖値の推移を検討したところ、食前 30 分投与では食前に顕著なインスリン分泌と血糖値低下が認められた。





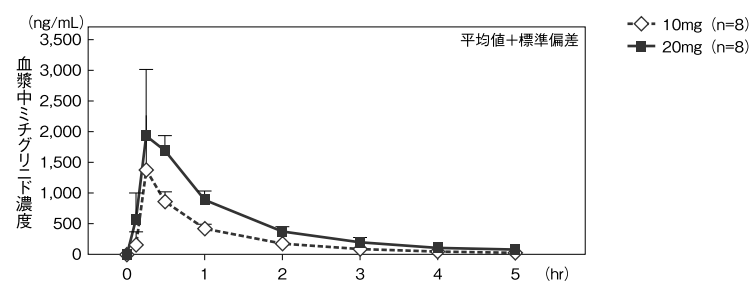
注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

2) 併用薬の影響：ボグリボース及びピオグリタゾン塩酸塩併用投与時の薬物動態

① ボグリボース併用投与⁹⁾

ボグリボースで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象にグルファスト錠 10 及び 20mg をボグリボースとともに朝食直前に単回併用投与したところ、 T_{max} は投与後それぞれ 0.28 及び 0.34 時間で $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.29 及び 1.22 時間であり、併用投与による薬物動態に変化は認められなかった。

ミチグリニド及びボグリボース併用投与時の血漿中ミチグリニド濃度推移



投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-5hr} (ng·hr/mL)
グルファスト錠10mg・ボグリボース併用	1395.8	0.28	1.29	1251.4
グルファスト錠20mg・ボグリボース併用	2213.4	0.34	1.22	2438.4

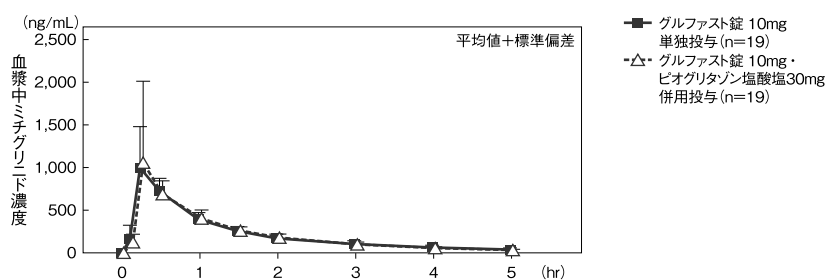
(α-GI 併用療法承認時)

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

② ピオグリタゾン塩酸塩併用投与⁷⁾

健康成人男性に治験開始 1 日目にグルファスト錠 10mg を朝食直前、2～10 日目にピオグリタゾン塩酸塩 30mg を 1 日 1 回朝食直前、11 日目にグルファスト錠 10mg とともにピオグリタゾン塩酸塩 30mg を朝食直前、グルファスト錠 10mg を昼及び夕食直前に経口投与したところ、ピオグリタゾン塩酸塩併用投与はグルファストの薬物動態に影響を与えなかった。

ミチグリニド及びピオグリタゾン塩酸塩併用投与時の血漿中ミチグリニド濃度推移



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng・hr/mL)
グルファスト錠10mg	1049.9	0.32	1.34	1112.6
グルファスト錠10mg・ピオグリタゾン塩酸塩30mg	1147.6	0.38	1.20	1104.2

(チアゾリジン系薬剤併用療法承認時)

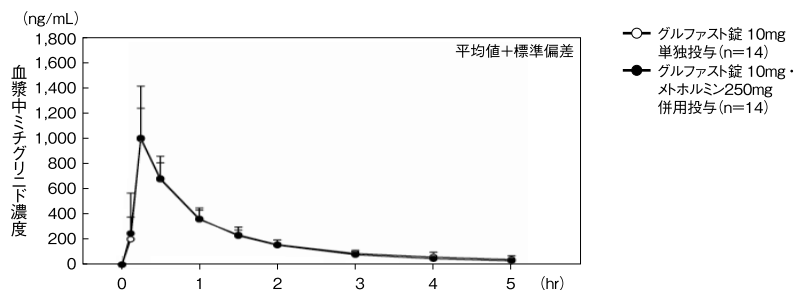
また、グルファスト併用投与はピオグリタゾン塩酸塩及びその代謝物の薬物動態にも影響を与えなかった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

③ メトホルミン併用投与⁸⁾

健康成人男性に治験開始 1 日目にグルファスト錠 10mg を朝食直前、2～7 日目にメトホルミン 250mg を 1 日 3 回毎食直前、8 日目にグルファスト錠 10mg とともにメトホルミン 250mg を経口投与したところ、メトホルミン併用投与はグルファストの薬物動態に影響を与えなかった。

ミチグリニド及びメトホルミン併用投与時の血漿中ミチグリニド濃度



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng・hr/mL)
グルファスト錠10mg	923.30	0.25	1.399	1036.34
グルファスト錠10mg・メトホルミン250mg	996.83	0.25	1.388	1020.19

(2 型糖尿病承認時)

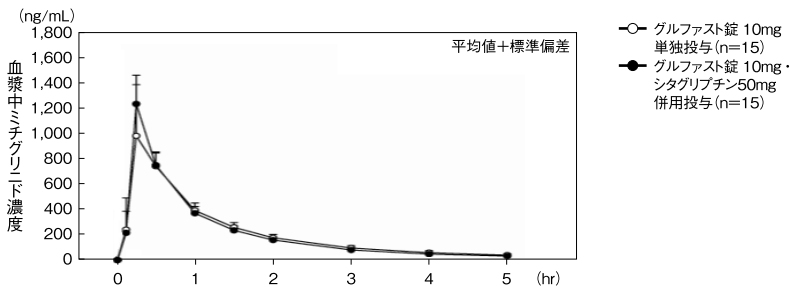
また、グルファスト併用投与はメトホルミンの薬物動態にも影響を与えなかった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

④ シタグリブチン併用投与⁸⁾

健康成人男性に治験開始 1 日目にグルファスト錠 10mg を朝食直前、2～7 日目にシタグリブチン 50mg を 1 日 1 回毎食直前、8 日目にグルファスト錠 10mg とともにシタグリブチン 50mg を経口投与したところ、シタグリブチン併用投与はグルファストの薬物動態に影響を与えなかった。

ミチグリニド及びシタグリブチン併用投与時の血漿中ミチグリニド濃度



投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-5hr} (ng·hr/mL)
グルファスト錠10mg	1006.78	0.25	1.504	1107.43
グルファスト錠10mg・シタグリブチン50mg	1206.09	0.25	1.334	1094.07

(2 型糖尿病承認時)

また、グルファスト併用投与はシタグリブチンの薬物動態にも影響を与えなかった。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」である。

(6) 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

- (1) 解析方法
ノンコンパートメントモデルで解析した。
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ²⁾
〈参考〉 [ラット, イヌ]
ラットにミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg を経口及び静脈内投与し、得られた血漿中濃度における AUC の比から算出したバイオアベイラビリティは雄で 52%, 雌で 81%であった。同様に、イヌでは雄で 76%, 雌で 82%であった。

(4) 消失速度定数²⁾

健康成人男性にグルファスト錠 5～20mg を経口投与したとき、消失速度定数は $0.57 \sim 0.58 \text{ hr}^{-1}$ であった。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項（35 ページ） 1.(3) 1) 参照）

(5) クリアランス²⁾

健康成人男性にグルファスト錠 5～20mg を経口投与したとき、全身クリアランス ($\text{CL}_{\text{tot}}/\text{F}$) は $1.66 \sim 1.80 \text{ mL/min/kg}$ であった。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項（35 ページ） 1.(3) 1) 参照）

(6) 分布容積²⁾

健康成人男性にグルファスト錠 5～20mg を経口投与したとき、分布容積 ($\text{V}_{\text{dss}}/\text{F}$) は $0.14 \sim 0.15 \text{ L/kg}$ であった。（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項（35 ページ） 1.(3) 1) 参照）

〈参考〉 [ラット, イヌ]

ラット：ミチグリニドカルシウム水和物 1 mg/kg をラットに単回静脈内投与したとき、分布容積は 0.629 L/kg であった。

イヌ：ミチグリニドカルシウム水和物 1 mg/kg をビーグル犬に単回静脈内投与したとき、分布容積は 1.215 L/kg であった。

(7) 血漿蛋白結合率²⁾

〈参考〉 [*in vitro*]

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

3. 吸収

吸収部位²⁾

〈参考〉 [ラット]

^{14}C -ミチグリニドカルシウム水和物 1 mg/kg を、ラット消化管各部位のループ内に投与し、投与 30 分後の吸収率を測定した。

その結果、十二指腸及び空腸では約 90%、回腸では約 70%、胃からは約 35% が吸収された。

吸収率²⁾

〈外国人データ〉

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

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性²⁾

〈参考〉 [ラット]

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

(2) 血液－胎盤関門通過性²⁾

〈参考〉 [ラット]

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

(3) 乳汁への移行性²⁾

〈参考〉 [ラット]

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²⁾

〈参考〉 [ラット]

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

雄ラットに ¹⁴C-ミチグリニドカルシウム水和物を単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度 (n=3)

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

N.D. : 検出限界未満

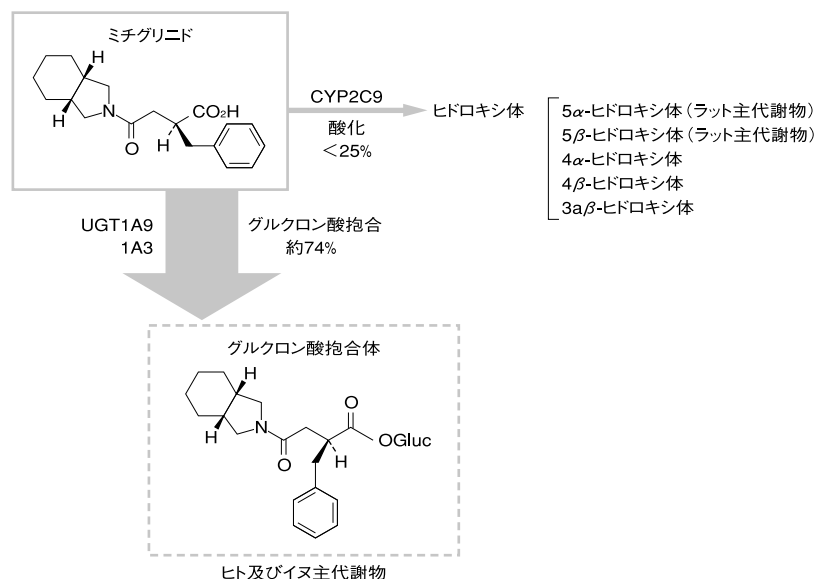
平均値±標準偏差

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁾

ミチグリニドは、ヒトにおいて肝臓及び腎臓で代謝され、単回経口投与した際、血漿中には大部分未変化体として存在し、グルクロン酸抱合体は未変化体の約 1/3-1/6 で、ヒドロキシ体は少なかった。

一方、尿中には主にグルクロン酸抱合体として排泄され、未変化体は投与量の数%であった。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²⁾

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合²⁾

〈外国人データ〉

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

(4) 代謝物の活性の有無及び比率²⁾

〈参考〉 [*in vitro*]

HIT-T15 細胞を用いて、4 つのヒドロキシ体代謝物 (5 α , 5 β , 4 α , 4 β) のインスリン分泌作用を比較した。その結果、代謝物のインスリン分泌作用は未変化体の 1/9~1/77 であった。さらに、¹⁴C-ミチグリニドカルシウム水和物をヒトに単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体及びグルクロン酸抱合体で、ヒドロキシ体の存在比は小さく (5 β -ヒドロキシ体:2%)、ヒトの薬理作用への関与は少ないと考えられた。

6. 排泄

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

(1) 排泄部位及び経路²⁾

ヒトでは主に尿中へ排泄される。

(2) 排泄率²⁾

健康成人男性にグルファスト錠 5, 10 及び 20mg を食直前に単回経口投与したとき, 24 時間までに投与量の約 54~74%が尿中に排泄され, そのほとんどがグルクロン酸抱合体代謝物であり, ミチグリニドは 1%未満であった。

〈外国人データ〉

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

(3) 排泄速度²⁾

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

7. トランスポーターに関する情報

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

8. 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（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1 型糖尿病の患者
[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる
ので本剤の投与は適さない。]
- (2) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者 [インスリンに
よる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳
婦等への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 経口血糖降下剤共通の注意事項である。

重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡のような急性代謝失調の状態に対しては，速やかに高血糖を是正する必要がある，インスリン療法が必須である。また，1 型糖尿病は，膵の β 細胞よりインスリンがほとんど分泌されないため， β 細胞に作用してインスリン分泌を促進する経口血糖降下剤は無効とされている。

- (2) 経口血糖降下剤共通の注意事項である。

感染によりインスリン抵抗性は増大するため，感染症を合併した糖尿病患者の糖代謝はコントロールが困難になりやすいといわれている。そのため，重症感染症時にはインスリンによる血糖管理が望まれる。また，手術や重篤な外傷のある患者では，ストレスによって血糖が上昇し，血糖コントロールが困難になりやすいといわれている。手術前後の患者や重篤な外傷のある患者では原則としてインスリンによる的確な血糖管理が望まれる。

- (3) 一般的留意事項として設定した。

このような患者では過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため，本剤による過敏症の既往が判明した患者には，本剤の投与を避けること。

- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する十分な情報はな
いが，ラットを用いた試験で胎盤通過が認められており，また，
周産期に低血糖によると推定される母動物死亡を認めたため設定
した。

（「10.妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項（69 ページ）参
照）

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前（5分以内）とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており、食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。
2. OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

（解説）

1. 投与時期を検討した臨床薬理試験の結果から、食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し、食事開始時の血糖が低下することが報告されており、低血糖症状の発現が懸念される。低血糖の誘発の可能性を考慮した場合には、グルファストの投与時期は食事時間に近い方が好ましいと考え、「毎食直前（5分以内）」と設定した。
2. OD錠は舌の上にのせ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝臓は本剤の主代謝臓器の 1 つであるため、低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔慢性腎不全患者において、血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから、低血糖を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- (3) インスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」の項、「相互作用」の項及び「副作用（1）重大な副作用 2）低血糖」の項参照）〕
- (4) 次に掲げる患者又は状態
 - 1) 虚血性心疾患のある患者〔心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）〕
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 4) 栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 7) 高齢者〔一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）〕

(解説)

- (1) 肝機能障害のある患者は多くの経口血糖降下剤において「禁忌」あるいは「慎重投与」の対象となっている。

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

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

(「8.副作用」の項 (57 ページ) 参照)

- (2) 腎機能障害のある患者は多くの経口血糖降下剤において「禁忌」あるいは「慎重投与」の対象となっている。

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

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

腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者における薬物動態パラメータ¹⁾

被験者群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)	CL _{tot} /F (mL/min/kg)	V _{dss} /F (L/kg)
腎機能正常者(n=8) Ccrが $\geq$ 91mL/min以上	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
腎機能低下者(n=7) Ccrが $\geq$ 31～50mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎不全患者(n=8) Ccrが $\leq$ 30mL/min以下 で透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86

本剤 10mg 食直前 5 分以内単回経口投与

CL_{tot}/F：経口投与時の全身クリアランス

V_{dss}/F：経口投与時の分布容積

- (3) 本剤は速効型インスリン分泌促進薬であるため、インスリン製剤を投与している患者に本剤を併用すると、本剤の上乗せにより低血糖の発症リスクが増加するおそれがあるため設定した。

(「6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 (52 ページ)、「7.相互作用」の項 (56 ページ) 及び「8.副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 2) 低血糖」の項 (58 ページ) 参照)

(4)

- 1) 単独療法承認時の臨床試験において、心筋梗塞を発症した症例があったことから設定した。

(「8.副作用」の項 (57 ページ) 参照)

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

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

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

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

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

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

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

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

アルコールは糖新生を抑制する作用がある。特に長時間食事も摂らずに飲酒を続けていると、肝グリコーゲンの欠乏をきたし、糖新生も抑制されるため、低血糖を起こすおそれがある。また、アルコールで酩酊してしまうと、低血糖症状との区別がつかなくなり、見逃されやすくなるので注意が必要である。

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

(「9.高齢者への投与」の項 (67 ページ) 参照)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与（3）」の項、「相互作用」の項及び「副作用（1）重大な副作用 2）低血糖」の項参照）
- (2) 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。（「相互作用」の項及び「副作用（1）重大な副作用 2）低血糖」の項参照）
- (3) 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、**スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと**。（「薬効薬理」の項参照）
- (4) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5) 本剤を投与する際は、空腹時血糖が 126mg/dL 以上、又は食後血糖 1 又は 2 時間値が 200mg/dL 以上を示す場合に限る。
- (6) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、**本剤を 2～3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること**。
- (7) 投与の継続中に、**投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合**があり、また**患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合**があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) ピオグリタゾン塩酸塩 1 日 45mg との併用における安全性は確立されていない（使用経験はほとんどない）。
- (9) 本剤と GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

(解説)

- (1) 本剤がインスリン製剤と併用される可能性があることから設定した。

インスリン製剤と本剤の併用による低血糖の発症リスクを軽減するため、併用時にはインスリン製剤の減量を考慮すること。

(「5.慎重投与内容とその理由 (3)」の項 (49 ページ) , 「7.相互作用」の項 (56 ページ) 及び「8.副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 2) 低血糖」の項 (58 ページ) 参照)

- (2) 本剤の血糖降下作用により低血糖症状を起こす可能性があることから設定した。

低血糖になるとふらつき等の症状を認める。高所作業、自動車の運転等に従事しているときに低血糖を起こすと事故につながるおそれがあるので、これらの患者に投与するときは注意が必要である。

- (3) 本剤は、スルホニル尿素系製剤 (SU 剤) と同じ作用点に働き、膵β細胞のインスリン分泌を促進する。しかしながら、本剤の作用発現は SU 剤に比べて極めて早く、作用時間が短い点が特徴である。したがって、SU 剤が食後血糖値よりもむしろ食間 (空腹時) の血糖値を低下するのに対し、本剤は食後血糖上昇を抑制することを特徴としている。

SU 剤と併用投与したときの臨床効果や安全性についての臨床成績はない。

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

《糖尿病の診断基準》¹⁵⁾

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

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

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

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

◇糖尿病の診断手順◇

臨床診断：

1.空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dL}$ ，75g OGTT 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ ，随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ のいずれか（静脈血漿値）が，別の日に行った検査で 2 回以上確認できれば糖尿病と診断してよい*。これらの基準値を超えても，1 回の検査だけの場合には糖尿病型と呼ぶ。

2.糖尿病型を示し，かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は，1 回だけの検査でも糖尿病と診断できる。

(1)糖尿病の典型的症状（口渇，多飲，多尿，体重減少）の存在

(2) $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ **

(3)確実な糖尿病網膜症の存在

3.過去において上記の 1.ないし 2.がみたされたことがあり，それが病歴などで確認できれば，糖尿病と診断するか，その疑いを持って対応する。

4.以上の条件によって，糖尿病の判定が困難な場合には，患者を追跡し，時期をおいて再検査する。

5.糖尿病の診断に当たっては，糖尿病の有無のみならず，分類（成因，代謝異常の程度），合併症などについても把握するように努める。

* ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である。

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

** 日本糖尿病学会グリコヘモグロビン標準化委員会の標準検体で補正した値

- (6) 本剤は 2 型糖尿病患者の食後の早期インスリン分泌低下を是正し，食後の血糖上昇を抑制することによって，血糖推移を改善する薬剤である。本剤を用いた治療を 2～3 ヶ月実施しても効果が不十分な患者においては，他の治療法を考慮することが適切と考えられる。

- (7) 経口血糖降下剤（ α -グルコシダーゼ阻害剤を除く）共通の注意事項である。

本剤による治療とともに、糖尿病の基本的治療法である食事療法、運動療法が十分に実施されることにより、患者の病態が本剤を含めた薬物治療が不要な状態まで改善したり、本剤を減量しても十分コントロールできる状態にまで改善する可能性もある。また、患者の不養生（食事療法の乱れ、運動療法が不十分な場合等）があると、糖尿病の基本的な治療が十分に行われていないことになり、血糖コントロールが乱れることが予想され、このことにより本剤の効果がなくなったり、不十分となることも予想される。したがって、本剤による薬物療法を含め糖尿病治療を行っている場合には常に患者の食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等の病態の推移を確認しながら本剤の投与継続の可否を含めて治療方針を検討する必要がある。

- (8) チアゾリジン系薬剤併用療法承認時の臨床試験ではピオグリタゾン塩酸塩を1日15～30 mg併用投与しており、45 mgと併用投与したときの有効性や安全性については、臨床成績がないことから設定した。
- (9) GLP-1 受容体作動薬と併用した時の有効性や安全性については、臨床成績がないことから設定した。併用にあたっては慎重に行うこと。

7. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9 及び 1A3 によるグルクロン酸抱合化により代謝される。

(「Ⅶ.薬物動態に関する項目」の項 (35 ページ) 参照)

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 α -グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等 選択的 DPP-4 阻害剤 シタグリプチンリン酸塩 水和物等 GLP-1 受容体作動薬 リラグルチド (遺伝子組換え) 等 SGLT2 阻害剤 イブラグリフロジン L- プロリン等	低血糖症状 (空腹感、 あくび、悪心、無気 力、だるさ等の初期症 状から血圧上昇、発 汗、ふるえ、顔面蒼白 等の症状を経て意識消 失、けいれん、昏睡に いたる)、血糖降下作 用が増強されることが あるので、血糖値モニ ターその他患者の状態 を十分に観察し、必要 であれば減量する。 特に、インスリン製剤 と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。 α -グルコシダーゼ阻 害剤との併用により低 血糖症状が認められた 場合にはショ糖ではな くブドウ糖を投与する こと。	作用機序が異なる薬理作用の 相加作用による血糖降下作用 の増強による。
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩	と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。	作用機序が異なる薬理作用の 相加作用による血糖降下作用 の増強による。 機序不明 (※)
サリチル酸製剤 (アスピリ ン等)	と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。	血中蛋白との結合抑制及び抱 合代謝阻害による。ただし、 アスピリンとして 1 回量 1500mg の併用時に影響する 可能性があるが、低用量 (ア スピリンとして 1 回量 300mg) では影響しない。
クロフィブラート等	と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。	血中蛋白との結合抑制及び代 謝阻害による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール 等	と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。	肝臓における糖新生の抑制及 び末梢におけるインスリン感 受性の増強により血糖が低下 する。
β -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 等	と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。	タンパク同化ホルモン剤が糖 尿病患者のみに起こる血糖降 下作用に加えて代謝抑制・排 泄遅延説がある。
モノアミン酸化酵素阻害剤	と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。	インスリン感受性促進によ る。
タンパク同化ホルモン剤	と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。	
テトラサイクリン系抗生物 質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等	と併用する場合、低血 糖のリスクが増加する おそれがある。併用時 の低血糖のリスクを軽 減するため、インスリ ン製剤の減量を検討す ること。	

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
エピネフリン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン等		肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
イソニアジド		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールがむずかしいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		インスリン遊離抑制、副腎からのエピネフリン遊離による。
利尿剤 チアジド系等		血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。
フェニトイン		インスリン分泌を直接抑制する。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 1,703 例中、副作用が報告されたのは 366 例（21.5%）であった。その主なものは、低血糖症状（5.8%：「臨床成績」の項参照）の他、体重増加（1.9%）、浮腫（1.6%）、便秘（1.3%）、腹部膨満（1.2%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 1,692 例中 345 例（20.4%）に認められた。その主なものは、BNP の上昇（10.5%）、ピルビン酸の上昇（6.4%）、CK（CPK）の上昇（3.1%）、 γ -GTP の上昇（3.0%）、乳酸の上昇（2.9%）、ALT（GPT）の上昇（2.1%）等であった。（効能追加承認時）

製造販売後に実施された使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性解析対象症例 8,184 例中、副作用が報告されたのは 437 例（5.3%）であった。その主なものは、低血糖（2.2%）等であった。（再審査終了時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **心筋梗塞** (0.1%) : 心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖** (6.6%*) : 低血糖症状(眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと(ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること)。また、1回5mgへの減量を検討するなど慎重に投与すること。
*低血糖症状として報告された発現割合である。
- 3) **肝機能障害** : AST (GOT) , ALT (GPT) , γ -GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。

(解説)

- (1) 単独療法承認時の臨床試験で、本剤との因果関係が否定されていない「心筋梗塞」が1例報告されたことから、本剤に係る「重大な副作用」の項として注意喚起を行っている。

- (2) 単独療法承認時の臨床試験では、低血糖症状が45例(5.6%)で発現している。主な症状は、眩暈18例、空腹感15例、振戦11例、脱力感9例、冷汗8例である。これらの低血糖症状の約8割は軽度であり、高度な低血糖症状は認められていない。

α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時の臨床試験では、低血糖症状が21例(6.2%)で発現している。主な症状は、眩暈8例、冷汗5例、空腹感、倦怠感各4例、意識低下、振戦、脱力感各3例である。これらの21例の低血糖症状はいずれも軽度と判定され、高度な低血糖症状は認められていない。

チアゾリジン系薬剤併用療法承認時の臨床試験では、低血糖症状が29例(6.8%)で発現している。主な症状は、眩暈12例、空腹感10例、冷汗9例、振戦、脱力感各5例である。これらの低血糖症状の約9割は軽度であり、高度な低血糖症状は認められていない。

2型糖尿病承認時のビグアナイド系薬剤併用投与試験では、低血糖症状が2例(2.9%)で発現している。主な症状は、眩暈、空腹感、脱力感である。これらの2例の低血糖症状はいずれも軽度であり、高度な低血糖症状は認められていない。また、DPP-4阻害剤併用投与試験では、低血糖症状が2例(3.0%)で発現している。主な症状は冷汗2例である。これらの2例の低血糖症状はいずれも軽度であり、高度な低血糖症状は認められていない。

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

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

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験より算出した。
「頻度不明」は自発報告のため。

(解説)

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用

治験・製造販売後調査 症例数

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

グルファスト錠 副作用発現状況（臨床症状）

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J（Ver.17.1）		添付文書 記載用語	治験※	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
感染症および 寄生虫症	ウイルス性胃 腸炎	胃腸炎	1(0.06%)	－
	鼻咽頭炎	かぜ症候群	2(0.12%)	－
	肺炎	－	－	1(0.01%)
良性、悪性お よび詳細不明 の新生物（囊 胞およびポリ ープを含む）	急性前骨髄球 性白血病	－	－	1(0.01%)
	胃癌	－	－	1(0.01%)
	肝臓血管腫	－	1(0.06%)	－
	肝転移	－	1(0.06%)	－
	膵癌	－	1(0.06%)	－
	大腸癌	－	－	1(0.01%)
	胃新生物	－	1(0.06%)	－
血液およびリ ンパ系障害	貧血	－	1(0.06%)	－
	播種性血管内 凝固	－	1(0.06%)	－
代謝および栄 養障害	脱水	－	－	1(0.01%)
	痛風	－	1(0.06%)	－
	低血糖症	低血糖	99(5.81%)	181(2.21%)
	食欲亢進	食欲亢進	2(0.12%)	－
	肥満	体重増加	－	1(0.01%)
	脂質異常症	脂 質 異 常 症 （総コレステ ロール/LDL- コレステロー ル/トリグリ セリド上昇）	－	1(0.01%)
	食欲減退	食欲不振	5(0.29%)	5(0.06%)
	高脂血症	脂 質 異 常 症 （総コレステ ロール/LDL- コレステロー ル/トリグリ セリド上昇）	1(0.06%)	3(0.04%)
精神障害	不眠症	不眠	3(0.18%)	－
神経系障害	自律神経失調	－	－	1(0.01%)
	手根管症候群	－	1(0.06%)	－
	脳梗塞	－	－	1(0.01%)
	浮動性めまい	眩暈	5(0.29%)	6(0.07%)
	体位性めまい	眩暈	3(0.18%)	1(0.01%)
	構語障害	－	1(0.06%)	－
	味覚異常	－	1(0.06%)	2(0.02%)
	頭部不快感	－	1(0.06%)	－
	頭痛	頭痛	14(0.82%)	6(0.07%)
	感覚鈍麻	しびれ感	11(0.65%)	－
	意識消失	－	1(0.06%)	－
	記憶障害	－	1(0.06%)	－
	傾眠	眠気	2(0.12%)	1(0.01%)
	振戦	－	1(0.06%)	－
	三叉神経痛	－	1(0.06%)	－

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J（Ver.17.1）		添付文書 記載用語	治験※	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
眼障害	眼の異常感	眼のしょぼ しょぼ感	2(0.12%)	2(0.02%)
	白内障	—	1(0.06%)	—
	結膜出血	—	1(0.06%)	—
	眼瞼浮腫	—	1(0.06%)	—
	流涙増加	—	1(0.06%)	—
	黄斑浮腫	—	1(0.06%)	—
	視神経乳頭陥 凹	—	1(0.06%)	—
	網膜出血	—	1(0.06%)	—
	網膜静脈閉塞	—	1(0.06%)	—
	霧視	—	1(0.06%)	—
	視力低下	—	1(0.06%)	—
	加齢黄斑変性	—	1(0.06%)	—
耳および迷路 障害	耳痛	耳痛	2(0.12%)	—
	耳鳴	—	1(0.06%)	—
	回転性めまい	眩暈	3(0.18%)	—
心臓障害	急性心筋梗塞	心筋梗塞	1(0.06%)	—
	狭心症	—	1(0.06%)	2(0.02%)
	大動脈弁閉鎖 不全症	—	1(0.06%)	—
	上室性不整脈	—	1(0.06%)	—
	心房細動	—	1(0.06%)	2(0.02%)
	第一度房室ブ ロック	—	1(0.06%)	—
	右脚ブロック	—	1(0.06%)	—
	心不全	—	—	1(0.01%)
	心拡大	心拡大	2(0.12%)	—
	糖尿病性心筋 症	—	1(0.06%)	—
	心筋梗塞	心筋梗塞	—	1(0.01%)
	動悸	動悸	3(0.18%)	3(0.04%)
	洞性徐脈	—	1(0.06%)	—
	上室性期外収 縮	—	1(0.06%)	—
	心室性期外収 縮	心室性期外 収縮	5(0.29%)	—
	左室肥大	—	1(0.06%)	—
血管障害	潮紅	ほてり	2(0.12%)	—
	高血圧	高血圧悪化	2(0.12%)	1(0.01%)
	起立性低血圧	—	1(0.06%)	—
	末梢冷感	—	1(0.06%)	—
	ほてり	ほてり	1(0.06%)	1(0.01%)
	動脈閉塞性疾 患	—	—	1(0.01%)
呼吸器，胸郭 および縦隔障 害	咳嗽	咳	3(0.18%)	1(0.01%)
	鼻出血	—	1(0.06%)	—
	あくび	—	1(0.06%)	—
	痰貯留	—	1(0.06%)	—
	口腔咽頭不快 感	咽頭異和感	1(0.06%)	—
	口腔咽頭痛	—	1(0.06%)	—

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J（Ver.17.1）	PT	添付文書 記載用語	治験※	製造販売後調査
SOC			例数（頻度）	例数（頻度）
胃腸障害	腹部不快感	胃不快感	14(0.82%)	9(0.11%)
		腹部膨満	—	1(0.01%)
		—	1(0.06%)	—
	腹部膨満	腹部膨満	21(1.23%)	4(0.05%)
	腹痛	腹痛	5(0.29%)	1(0.01%)
	上腹部痛	胃痛	7(0.41%)	5(0.06%)
		右季肋部痛	2(0.12%)	—
	腹部圧痛	腹痛	1(0.06%)	—
	異常便	—	2(0.12%)	—
	アフタ性口内炎	口内炎	1(0.06%)	—
	口唇炎	—	—	1(0.01%)
	結腸ポリープ	—	1(0.06%)	—
	便秘	便秘	22(1.29%)	4(0.05%)
	下痢	下痢	12(0.70%)	10(0.12%)
		軟便	9(0.53%)	2(0.02%)
	十二指腸潰瘍	—	1(0.06%)	1(0.01%)
	消化不良	胸やけ	9(0.53%)	—
	腸炎	胃腸炎	1(0.06%)	1(0.01%)
	鼓腸	放屁増加	10(0.59%)	1(0.01%)
	胃ポリープ	—	1(0.06%)	—
	胃潰瘍	胃潰瘍	5(0.29%)	—
	胃炎	胃炎	9(0.53%)	—
	びらん性胃炎	胃炎	2(0.12%)	—
	出血性胃炎	胃炎	1(0.06%)	—
	胃食道逆流性疾患	—	1(0.06%)	1(0.01%)
	胃腸障害	（胃腸障害）	—	3(0.04%)
	歯肉腫脹	—	1(0.06%)	—
	舌炎	—	1(0.06%)	—
	吐血	—	1(0.06%)	—
	痔核	—	1(0.06%)	—
	裂孔ヘルニア	—	1(0.06%)	—
	麻痺性イレウス	—	—	1(0.01%)
	口唇腫脹	—	—	1(0.01%)
	メレナ	—	1(0.06%)	—
	悪心	嘔気	10(0.59%)	9(0.11%)
	口腔内不快感	—	—	1(0.01%)
	口内炎	口内炎	4(0.23%)	3(0.04%)
	舌障害	—	—	1(0.01%)
	歯痛	—	1(0.06%)	—
	嘔吐	嘔吐	4(0.23%)	4(0.05%)
	舌乾燥	—	1(0.06%)	—
	排便障害	—	—	1(0.01%)
	消化管運動低下	—	1(0.06%)	—
	心窩部不快感	—	1(0.06%)	—
	歯不快感	—	1(0.06%)	—
	口の感覚鈍麻	舌のしびれ	—	2(0.02%)
	口の錯感覚	—	—	1(0.01%)
	胃腸音異常	—	1(0.06%)	—
肝胆道系障害	胆管結石	—	—	1(0.01%)
	胆石症	—	1(0.06%)	—
	肝機能異常	肝機能障害	—	26(0.32%)
	肝障害	肝機能障害	—	6(0.07%)
	胆嚢ポリープ	胆嚢ポリープ	2(0.12%)	—

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver.17.1)		添付文書 記載用語	治験※	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	脱毛	1(0.06%)	3(0.04%)
	円形脱毛症	脱毛	1(0.06%)	—
	冷汗	冷汗	3(0.18%)	—
	薬疹	発疹	—	2(0.02%)
	皮膚乾燥	皮膚乾燥	2(0.12%)	—
	湿疹	湿疹	3(0.18%)	—
	多汗症	—	—	1(0.01%)
	そう痒症	掻痒	3(0.18%)	10(0.12%)
	発疹	発疹	—	9(0.11%)
	紅斑性皮疹	発疹	—	1(0.01%)
	そう痒性皮疹	発疹	1(0.06%)	—
	皮膚剥脱	—	—	1(0.01%)
	顔面腫脹	浮腫	1(0.06%)	—
	蕁麻疹	発疹	—	3(0.04%)
	全身性そう痒症	掻痒	—	1(0.01%)
	皮膚腫瘍	—	1(0.06%)	—
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	関節痛	3(0.18%)	1(0.01%)
	背部痛	背部痛	2(0.12%)	1(0.01%)
	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	—	1(0.06%)	—
	腰部脊柱管狭窄症	—	—	1(0.01%)
	筋固縮	筋骨格硬直	1(0.06%)	—
	筋痙縮	下肢痙直	3(0.18%)	1(0.01%)
	筋骨格痛	—	1(0.06%)	—
	筋肉痛	筋肉痛	2(0.12%)	—
	四肢痛	四肢痛	3(0.18%)	—
	重感	—	1(0.06%)	—
	変形性脊椎症	—	1(0.06%)	—
	筋緊張	筋骨格硬直	1(0.06%)	—
	筋骨格系胸痛	—	1(0.06%)	—
	筋骨格硬直	筋骨格硬直	3(0.18%)	—
	筋骨格不快感	—	1(0.06%)	—
腎および尿路障害	尿管結石	—	1(0.06%)	—
	血尿	—	1(0.06%)	—
	夜間頻尿	頻尿	1(0.06%)	—
	頻尿	頻尿	2(0.12%)	—
	膿尿	—	1(0.06%)	—
	腎嚢胞	腎嚢胞	2(0.12%)	—
	慢性腎不全	—	—	1(0.01%)
	腎機能障害	—	—	2(0.02%)
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	—	1(0.06%)	—
	不正子宮出血	—	1(0.06%)	—

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J（Ver.17.1）		添付文書 記載用語	治験※	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	脱力感	2(0.12%)	—
	胸部不快感	胸部不快感	3(0.18%)	—
	胸痛	胸痛	2(0.12%)	1(0.01%)
	顔面浮腫	浮腫	3(0.18%)	1(0.01%)
	疲労	倦怠感	1(0.06%)	1(0.01%)
	異常感	眩暈	3(0.18%)	3(0.04%)
		—	2(0.12%)	2(0.02%)
	冷感	—	1(0.06%)	—
	熱感	ほてり	1(0.06%)	1(0.01%)
	空腹	空腹感	14(0.82%)	1(0.01%)
	倦怠感	倦怠感	9(0.53%)	3(0.04%)
	多臓器不全	—	1(0.06%)	—
	浮腫	浮腫	10(0.59%)	2(0.02%)
	末梢性浮腫	浮腫	15(0.88%)	11(0.13%)
	疼痛	—	1(0.06%)	—
	圧迫感	—	—	1(0.01%)
	口渇	口渇	5(0.29%)	1(0.01%)
	異物感	咽頭異和感	1(0.06%)	—
臨床検査	血中ブドウ糖減少	低血糖	—	1(0.01%)
	血中ブドウ糖増加	—	—	1(0.01%)
	血圧低下	—	1(0.06%)	—
	血圧上昇	血圧上昇	6(0.35%)	—
	肝機能検査異常	肝機能障害	—	5(0.06%)
	体重減少	—	1(0.06%)	2(0.02%)
	体重増加	体重増加	33(1.94%)	10(0.12%)
	便潜血陽性	—	1(0.06%)	—
傷害、中毒および処置合併症	凍瘡	—	1(0.06%)	—
	転倒	—	—	1(0.01%)
	大腿骨骨折	—	—	1(0.01%)
	骨折	—	—	1(0.01%)
	交通事故	—	—	1(0.01%)

※単独療法承認時+α-GI 併用療法承認時+チアゾリジン系薬剤併用療法承認時+2 型糖尿病承認時資料に基づき作成

臨床検査値の異常変動

治験・製造販売後調査 症例数

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

グルファスト錠 副作用発現状況（臨床検査値異常）

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J（Ver.17.1）		添付文書 記載用語	治験※	製造販売後調査
SOC	PT		発現例数/検査例数 （頻度）	例数（頻度）
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	総コレステロール上昇	—	1(0.01%)
	高カリウム血症	カリウム上昇	—	1(0.01%)
	高トリグリセリド血症	トリグリセリド上昇	—	2(0.02%)
	高尿酸血症	尿酸上昇	—	1(0.01%)
	低カリウム血症	—	—	2(0.02%)

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J（Ver.17.1）		添付文書 記載用語	治験※	製造販売後調査
SOC	PT		発現例数/検査例数 （頻度）	例数（頻度）
腎および尿 路障害	蛋白尿	尿蛋白	—	1(0.01%)
臨床検査	白血球数増加	—	5/1670(0.30%)	—
	白血球数減少	—	12/1670(0.72%)	—
	好中球数増加	—	7/1092(0.64%)	—
	好酸球数増加	—	7/1092(0.64%)	—
	好塩基球数増 加	—	2/1092(0.18%)	—
	単球数増加	—	4/1091(0.37%)	—
	単球数減少	—	1/1091(0.09%)	—
	リンパ球数増 加	—	2/1092(0.18%)	—
	リンパ球数減 少	—	5/1092(0.46%)	—
	赤血球数減少	—	11/1671(0.66%)	1(0.01%)
	ヘモグロビン 増加	—	3/1672(0.18%)	—
	ヘモグロビン 減少	—	10/1672(0.60%)	1(0.01%)
	ヘマトクリッ ト増加	—	2/1673(0.12%)	—
	ヘマトクリッ ト減少	—	9/1673(0.54%)	1(0.01%)
	血小板数増加	—	1/1664(0.06%)	—
	血小板数減少	—	6/1664(0.36%)	—
	総蛋白増加	—	8/1689(0.47%)	—
	総蛋白減少	—	4/1689(0.24%)	—
	血中アルブミ ン増加	—	3/1685(0.18%)	—
	血中アルブミ ン減少	—	2/1685(0.12%)	—
	アスパラギン 酸アミノトラ ンスフェラー ゼ増加	AST（GOT） 上昇	23/1690(1.36%)	10(0.12%)
	アラニンアミ ノトランスフ ェラーゼ増加	ALT（GPT） 上昇	35/1690(2.07%)	15(0.18%)
	γ-グルタミ ルトランスフ ェラーゼ増加	γ-GTP 上昇	51/1691(3.02%)	16(0.20%)
	血中アルカリ ホスファター ゼ増加	—	13/1691(0.77%)	8(0.10%)
	血中アルカリ ホスファター ゼ減少	—	1/1691(0.06%)	—
	血中乳酸脱水 素酵素増加	LDH 上昇	24/1688(1.42%)	1(0.01%)
	血中ビリルビ ン増加	総ビリルビ ン上昇	13/1687(0.77%)	3(0.04%)
	血中乳酸増加	乳酸上昇	14/483(2.90%)	—
	血中ビルビン 酸増加	ビルビン酸 上昇	31/483(6.42%)	—
	血中ビルビン 酸減少	—	3/483(0.62%)	—
	血中トリグリ セリド増加	トリグリセ リド上昇	27/1688(1.60%)	4(0.05%)
	血中トリグリ セリド減少	—	3/1688(0.18%)	1(0.01%)

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

※単独療法承認時+ α -GI 併用療法承認時+チアゾリジン系薬剤併用療法承認時+2 型糖尿病承認時資料に基づき作成

(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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用：発疹（頻度不明），湿疹，瘙痒（0.1～5%未満）

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，状況に応じて低用量（1回量 5mg）から投与を開始するなど，血糖値に留意して，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

（解説）

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

高齢者と非高齢者における薬物動態パラメータ²⁾

被験者群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-5hr} (ng・hr/mL)
高齢者 (65歳以上)	906.6±323.2	0.38±0.13	1.45±0.18	1082.1±140.8
非高齢者 (20～35歳)	1213.3±323.5	0.28±0.08	1.35±0.15	1148.3±187.8

n=9～10，平均値±標準偏差 本剤 10mg 単回経口投与

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

高齢者と非高齢者における副作用発現状況の比較²⁾

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

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

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

α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較⁹⁾

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

チアゾリジン系薬剤との併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較⁷⁾

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

ビグアナイド系薬剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較⁸⁾

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

DPP-4 阻害剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較⁸⁾

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

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投与しないこと。
[本剤は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また，動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。]

(解説)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与に関する十分な情報はない。

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

（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項（44 ページ）及び「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目」の項（74 ページ）参照）

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

なお，やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を中止すること。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(解説)

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

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

(1) 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。]

(2) OD錠に関する注意

- 1) 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。
- 2) 本剤は寝たまゝの状態では，水なしで服用しないこと。

	(解説)
	(1) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。 誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている。 また、PTP シートの誤飲により、非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。
	(2) OD錠に関する注意 1) OD 錠は舌の上へのせ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。 2) OD 錠を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられるため設定した。
15. その他の注意	該当しない
16. その他	該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験²⁾

(1) 薬効薬理試験 (「VI.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目		動物(性別)	投与経路・投与量	試験成績
一般症状及び行動・中枢神経系に対する作用	一般症状及び行動に及ぼす影響(Irwin法)	マウス(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	影響なし
	自発運動に及ぼす影響	マウス(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	影響なし
	ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響	マウス(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	睡眠延長時間に影響なし
	電撃痙攣誘発に及ぼす影響(発生電流値)	マウス(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	影響なし
	痛覚に及ぼす影響(圧痛法)	マウス(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	影響なし
	正常体温に及ぼす影響	マウス(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	影響なし
呼吸循環器系に対する作用	呼吸数, 血圧(平均, 収縮期及び拡張期), 心拍数, 大腿動脈血流量, 心電図(PR間隔, QRS間隔, QT間隔及びQTc値)	覚醒イス(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	呼吸及び循環器系に影響なし 一般症状に影響なし
	摘出心房に及ぼす影響	モルモット(雄)	<i>in vitro</i> $2 \times 10^{-9} \sim 2 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ (ミチグリニド)	心拍数及び収縮力に影響なし
	心臓活動電位波形に及ぼす影響	摘出イス プルキンエ線維	<i>in vitro</i> $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{mol/L}$ (ミチグリニドナトリウム)	影響なし
消化器系・泌尿器系及びその他の器官に対する作用	腸管内輸送能に及ぼす影響	マウス(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	30~100mg/kgで輸送能が亢進
	摘出回腸のアセチルコリン収縮及びヒスタミン収縮に及ぼす影響	モルモット(雄)	<i>in vitro</i> $2 \times 10^{-9} \sim 2 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ (ミチグリニド)	影響なし
	尿量及び尿中電解質に及ぼす影響	ラット(雄)	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	影響なし
	血小板凝集に及ぼす影響(ADP及びコラーゲン凝集)	ウサギ(雄)	<i>in vitro</i> $2 \times 10^{-7} \sim 2 \times 10^{-5} \text{mol/L}$ (ミチグリニド)	影響なし

試験項目		動物(性別)	投与経路・投与量	試験成績
心臓に対する作用	正常心臓の心電図に対する影響	覚醒イヌ	経口, 3~100mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	心電図に影響なし 不整脈の発生なし
		摘出イヌ プルキンエ線維	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ mol/L (ミチグリニドナトリウム)	活動電位波形に影響なし
		HERG 発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i> 2×10 ⁻⁶ ~2×10 ⁻⁴ mol/L (ミチグリニド)	HERG 電流に影響なし
		モルモット単離 心筋細胞	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁴ mol/L (ミチグリニド)	Na ⁺ イオンチャネル電流に影響なし Ca ²⁺ イオンチャネル及び外向きK ⁺ イオンチャネル電流を低Ca条件下(1~3 μmol/L)で抑制 活動電位波形に影響なし
	虚血再灌流心臓に対する作用(全虚血)	ラット心臓のランゲンドルフ標本	経口, 0.03~3mg/kg/日×7日間 (ミチグリニドカルシウム水和物)	心機能及びエネルギー代謝に影響なし (灌流圧, 心収縮力, ATP含量)
		ラット心臓のランゲンドルフ標本	<i>in vitro</i> 6×10 ⁻⁶ mol/L (ミチグリニド) 虚血前に添加	心機能に影響なし (灌流圧, 心収縮力)
		ラット心臓のランゲンドルフ標本	<i>in vitro</i> 2×10 ⁻⁸ ~2×10 ⁻⁶ mol/L (ミチグリニド) 虚血・再灌流時に添加	心機能に影響なし (灌流圧, 心収縮力)
	局所虚血再灌流心臓に対する作用(気絶心筋に対する作用)	麻酔下イヌ	経口, 0.03mg/kg/日×7日間 (ミチグリニドカルシウム水和物)	虚血部心筋の収縮力回復の抑制
		麻酔下イヌ	経口, 0.01~1mg/kg/日×7日間 (ミチグリニドカルシウム水和物)	虚血部心筋の収縮力回復に影響なし
		麻酔下イヌ	静脈, 0.003~3mg/kg (ミチグリニドカルシウム水和物)	虚血部心筋の収縮力回復に影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁾

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

概略の致死量

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

(2) 反復投与毒性試験²⁾

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

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

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

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

(3) 生殖発生毒性試験²⁾

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

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

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

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性²⁾

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

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

2) 遺伝毒性²⁾

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

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

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

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

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

3) がん原性²⁾

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：グルファスト錠 5mg, 10mg 処方箋医薬品^{注)} グルファスト OD 錠 5mg, 10mg 処方箋医薬品^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。 有効成分：ミチグリニドカルシウム水和物 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：外装容器に表示
3. 貯法・保存条件	気密容器，室温保存（OD 錠は開封後は湿気を避けて保存）
4. 薬剤取り扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について 該当しない (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） （「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項（69 ページ）参照） 患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有 (3) 調剤時の留意点について 該当しない
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	グルファスト錠 5mg：100 錠（PTP），210 錠（PTP）， 500 錠（PTP） グルファスト錠 10mg：100 錠（PTP），210 錠（PTP）， 500 錠（PTP），1050 錠（PTP） 500 錠（バラ） グルファスト OD 錠 5mg：100 錠（PTP），210 錠（PTP），500 錠（PTP） グルファスト OD 錠 10mg：100 錠（PTP），210 錠（PTP），500 錠（PTP）
7. 容器の材質	PTP：ポリプロピレン，アルミ箔 バラ：高密度ポリエチレン（ボトル本体）， ポリプロピレン（キャップ）
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ナテグリニド，レパグリニド
9. 国際誕生年月日	2004 年 1 月 29 日「国内開発」
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	1) グルファスト錠 製造販売承認年月日：2004 年 1 月 29 日 製造承認番号：グルファスト錠 5mg：21600AMZ00035000 グルファスト錠 10mg：21600AMZ00036000

	2) グルファスト OD 錠 製造販売承認年月日：2016 年 2 月 15 日 製造承認番号：グルファスト OD 錠 5mg ：22800AMX00092000 グルファスト OD 錠 10mg：22800AMX00093000																				
11. 薬価基準収載年月日	1) グルファスト錠 2004 年 4 月 23 日 2) グルファスト OD 錠 2016 年 6 月 17 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	効能又は効果 2 型糖尿病 (一部変更承認年月日：2013 年 9 月 13 日) 2 型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法・運動療法のみ ②食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 (一部変更承認年月日：2007 年 5 月 24 日) ③食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 (一部変更承認年月日：2009 年 2 月 23 日)																				
13. 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：2015 年 6 月 25 日 再審査結果の内容：医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。																				
14. 再審査期間	8 年：2004 年 1 月 29 日～2012 年 1 月 28 日																				
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は，投与期間に関する制限は定められていない。																				
16. 各種コード	<table><tr><th>販売名</th><th>HOT番号</th><th>厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード</th><th>レセプト 電算コード</th></tr><tr><td>グルファスト錠5mg</td><td>116198402</td><td>3969008F1029</td><td>620001907</td></tr><tr><td>グルファスト錠10mg</td><td>116199102</td><td>3969008F2025</td><td>620001908</td></tr><tr><td>グルファスト OD 錠 5mg</td><td>124624701</td><td>3969008F3021</td><td>622462401</td></tr><tr><td>グルファスト OD 錠 10mg</td><td>124625401</td><td>3969008F4028</td><td>622462501</td></tr></table>	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	グルファスト錠5mg	116198402	3969008F1029	620001907	グルファスト錠10mg	116199102	3969008F2025	620001908	グルファスト OD 錠 5mg	124624701	3969008F3021	622462401	グルファスト OD 錠 10mg	124625401	3969008F4028	622462501
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																		
グルファスト錠5mg	116198402	3969008F1029	620001907																		
グルファスト錠10mg	116199102	3969008F2025	620001908																		
グルファスト OD 錠 5mg	124624701	3969008F3021	622462401																		
グルファスト OD 錠 10mg	124625401	3969008F4028	622462501																		
17. 保険給付上の注意	該当しない																				

XI. 文献

1. 引用文献

- | | | |
|-----|--|------------|
| 1) | 田中俊一 他：薬理と治療, 35(suppl.1), 5, 2007 | ID : 56839 |
| 2) | 単独療法承認時資料 | |
| 3) | 中野祐樹 他：薬理と治療, 44(1), 57, 2016 | ID : 86023 |
| 4) | 田中俊一 他：薬理と治療, 35(suppl.1), 23, 2007 | ID : 56840 |
| 5) | 加来浩平 他：薬理と治療, 35(suppl.1), 51, 2007 | ID : 56842 |
| 6) | 加来浩平 他：薬理と治療, 35(suppl.1), 73, 2007 | ID : 56843 |
| 7) | チアゾリジン系薬剤併用療法承認時資料 | |
| 8) | 2型糖尿病承認時資料 | |
| 9) | α -グルコシダーゼ阻害剤併用療法承認時資料 | |
| 10) | Ohnota, H. <i>et al.</i> :J.Pharmacol.Exp.Ther., 269(2),489,1994 | ID : 22539 |
| 11) | Ichikawa, K. <i>et al.</i> :Arzneim.-Forsch./Drug Res., 52(8),605,2002 | ID : 39444 |
| 12) | Sunaga, Y. <i>et al.</i> :Eur.J.Pharmacol., 431(1),119,2001 | ID : 36017 |
| 13) | Reimann, F. <i>et al.</i> :British Journal of Pharmacology, 132(7),1542,2001 | ID : 34233 |
| 14) | 生島一真 他：薬理と治療, 32(2),65,2004 | ID : 45449 |
| 15) | 生島一真 他：薬理と治療, 32(2),73,2004 | ID : 45450 |
| 16) | 葛谷 健 他：糖尿病, 42(5),385,1999 | ID : 60366 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本を含め、世界 8 ヶ国で発売されている。（2018 年 6 月現在）

主な発売国

国	販売名	発売年月日
Republic of Korea	Glufast	2006.10.1
China	Glufast	2010.9.1
Taiwan	Glufast	2010.8.1
Thailand	Glufast	2011.6.27
Philippine	Glufast	2014.7.30
Cambodia	Glufast	2015.7.1
Myanmar	Glufast	2016.1.26

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

