

貯法：室温保存

有効期間：3年

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

	OD錠5mg	OD錠10mg
承認番号	22800AMX00662000	22800AMX00663000
販売開始	2017年1月	2017年1月

速効型インスリン分泌促進薬

ミチグリニドカルシウム水和物口腔内崩壊錠

**ミチグリニドCa・OD錠5mg「TCK」****ミチグリニドCa・OD錠10mg「TCK」**

MITIGLINIDE Ca・OD Tablets 「TCK」

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- 2.2 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	有効成分(1錠中)	添加剤
ミチグリニドCa・OD錠5mg「TCK」	ミチグリニドカルシウム水和物 5.0mg	D-マンニトール、エリスリトール、アスパルテム(L-フェニルアラニン化合物)、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスポビドン、フマル酸ステアリルナトリウム
ミチグリニドCa・OD錠10mg「TCK」	ミチグリニドカルシウム水和物 10.0mg	

**3.2 製剤の性状**

販売名	外形			色調剤形	識別コード
	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)		
ミチグリニドCa・OD錠5mg「TCK」	 6.0	 2.4	 75	白色素錠	TU 344
ミチグリニドCa・OD錠10mg「TCK」	 8.1	 3.0	 150	白色素錠(割線入り)	TU 345

**4. 効能又は効果****2型糖尿病****5. 効能又は効果に関連する注意**

- 5.1 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- 5.2 本剤を投与する際は、空腹時血糖が126mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限る。

**6. 用法及び用量**

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

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 本剤は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前(5分以内)とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食前30分投与では食前15分に血中インスリ

ン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており、食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

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

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔11.1.2 参照〕
- 8.2 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。〔11.1.2 参照〕
- 8.3 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2～3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 8.4 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。
- 8.5 本剤とピオグリタゾン塩酸塩1日45mgとの併用における安全性は確立されていない(使用経験はほとんどない)。
- 8.6 本剤とGLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者**

- 9.1.1 虚血性心疾患のある患者  
心筋梗塞を発症した患者が報告されている。〔11.1.1 参照〕
- 9.1.2 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

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

**9.2 腎機能障害患者**

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

**9.3 肝機能障害患者**

低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害を悪化させるおそれがある。〔11.1.2、11.1.3 参照〕

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤は動物実験(ラット)で胎盤通過が認められている。また、動物実験(ラット)で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。〔2.4 参照〕

**9.6 授乳婦**

授乳中の女性は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は動物実験(ラット)で母乳への移行が認められている。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

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

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビッグアナイド系薬剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 チアゾリジン系薬剤 [11.1.2 参照]	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	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。
サリチル酸製剤 アスピリン等	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。チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では影響しない。
クロフィブラート等		血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール等		
$\beta$ -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等		肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。
モノアミン酸化酵素阻害剤		
タンパク同化ホルモン剤		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等		インスリン感受性促進による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等	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。	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。
卵巣ホルモン 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。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 心筋梗塞（0.1%）

[9.1.1 参照]

#### 11.1.2 低血糖（6.6%\*）

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

※低血糖症状として報告された発現割合である。

#### 11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

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

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
代謝	低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、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		口内炎、口渇、胸やけ、嘔気、嘔吐、胃不快感、胃炎、胃痛、胃潰瘍、胃腸炎、腹部膨満、腹痛、放屁増加、下痢、軟便、便秘、空腹感、食欲不振、食欲亢進	舌のしびれ
皮膚		湿疹、そう痒、皮膚乾燥	発疹
筋骨格系		背部痛、筋肉痛、関節痛、下肢痠直、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 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -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	ビリルビン 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 上昇、カリウム上昇	

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

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

14.1.3 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用しないこと。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 生物学的同等性試験

##### 〈ミチグリニド Ca・OD 錠 10mg 「TCK」〉

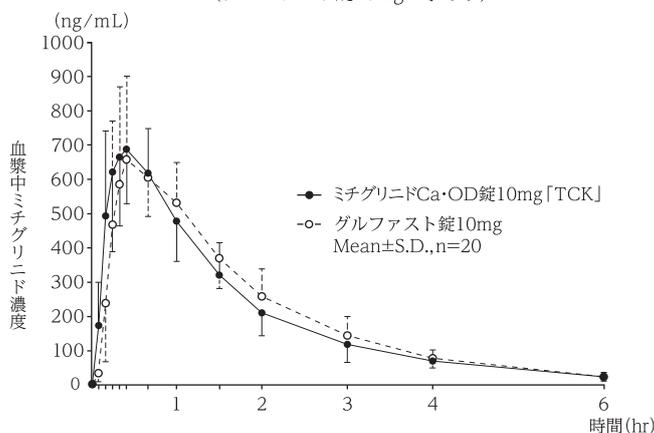
ミチグリニド Ca・OD 錠 10mg 「TCK」とグルファスト錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ミチグリニドカルシウム水和物 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>1)</sup>。

(1) 水なし投与（グルファスト錠 10mg は水あり）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→6hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ミチグリニド Ca・OD 錠 10mg 「TCK」	1222.6±247.1	761.53±160.46	0.429±0.219	1.265±0.086
グルファスト錠 10mg	1282.7±206.9	760.04±194.00	0.633±0.338	1.177±0.117

(Mean±S.D., n=20)

水なし投与  
(グルファスト錠 10mg は水あり)

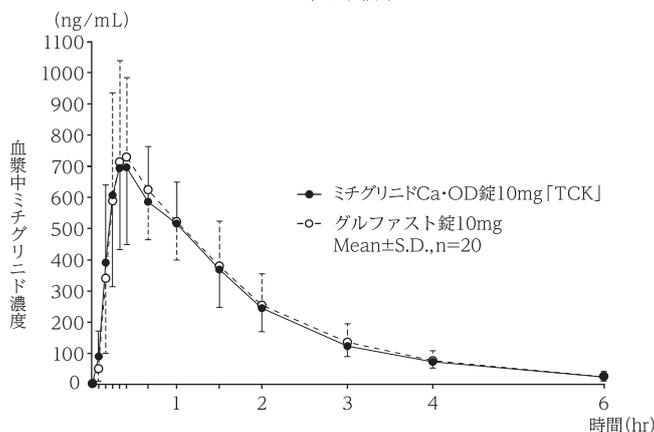


(2) 水あり投与

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→6hr</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ミチグリニド Ca・OD 錠 10mg 「TCK」	1276.9±225.9	797.69±195.76	0.588±0.385	1.287±0.104
グルファスト錠 10mg	1320.3±238.3	835.25±232.99	0.654±0.485	1.248±0.141

(Mean±S.D., n=20)

水あり投与



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

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 腎機能障害者

成人腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者（ミチグリニドカルシウム水和物投与前日の平均クレアチンクリアランス値はそれぞれ 113.75、37.01 及び 3.431mL/min）にミチグリニドカルシウム水和物 10mg（錠）を食直前に単回経口投与したとき、クレアチンクリアランスの低下に伴い半減期（ $t_{1/2}$ ）は延長したが、その他の主要パラメータ（ $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $CL_{tot}/F$ ）とクレアチンクリアランスとの間に、有意な相関は認められなかった<sup>2)</sup>。[9.2 参照]

腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者における薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$CL_{tot}/F$ (mL/min/kg)	$V_{dss}/F$ (L/kg)
腎機能正常者 (n=8) Ccr が <sup>§</sup> 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 <sup>§</sup> 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 <sup>§</sup> 30mL/min 以下 で 透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86

## 16.8 その他

### 〈ミチグリニド Ca・OD 錠 5mg 「TCK」〉

ミチグリニド Ca・OD 錠 5mg 「TCK」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に基づき、ミチグリニド Ca・OD 錠 10mg 「TCK」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>3)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ミチグリニドカルシウム水和物は、膵  $\beta$  細胞のスルホニル尿素受容体への結合を介して、ATP 感受性  $K^+$  チャンネル（ $K_{ATP}$  チャンネル）電流を阻害することにより、インスリンの分泌を促進する（*in vitro*）<sup>4)-6)</sup>。

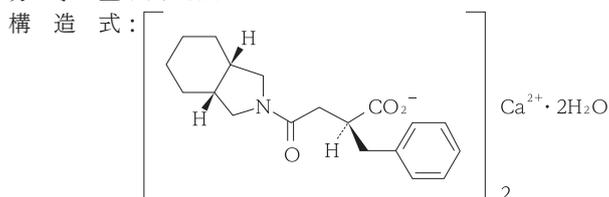
## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ミチグリニドカルシウム水和物（Mitiglinide Calcium Hydrate）

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

分子式： $C_{38}H_{48}CaN_2O_6 \cdot 2H_2O$

分子量：704.91



性状：白色の粉末である。  
メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、  
水に溶けにくい。  
結晶多形が認められる。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 製剤の特徴上、吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。

20.2 開封後は湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

### 〈ミチグリニド Ca・OD 錠 5mg 「TCK」〉

100 錠（10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り）

### 〈ミチグリニド Ca・OD 錠 10mg 「TCK」〉

100 錠（10 錠（PTP）×10、乾燥剤入り）

## 23. 主要文献

- 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 10mg）
- 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験（グルファスト錠：2004 年 1 月 29 日承認、申請資料概要へ.3.3.2）
- 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 5mg）
- Ohnota,H.et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther.1994 ; 269 (2) : 489-495.
- Ichikawa,K.et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res.2002 ; 52 (8) : 605-609.
- Sunaga,Y.et al. : Eur.J.Pharmacol.2001 ; 431 (1) : 119-125.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社 薬事・学術課  
〒921-8164 金沢市久安 3 丁目 406 番地  
TEL 076-247-2132  
FAX 076-247-5740

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



辰巳化学株式会社  
金沢市久安 3 丁目 406 番地