

セイブル^{*}錠 25mg
セイブル^{*}錠 50mg
セイブル^{*}錠 75mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社三和化学研究所にあります。また本資料を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

株式会社 三和化学研究所

* 部会後に販売名をグリセットからセイブルに変更したため、新薬承認情報提供時に置き換えた

セイブル^{*}錠 25mg
セイブル^{*}錠 50mg
セイブル^{*}錠 75mg

第 1 部（モジュール 1）

1.4 特許状況

株式会社 三和化学研究所

* 部会後に販売名をグリセットからセイブルに変更したため、新薬承認情報提供時に置き換えた

1.4 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

セイブル^{*}錠 25mg
セイブル^{*}錠 50mg
セイブル^{*}錠 75mg

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社 三和化学研究所

* 部会後に販売名をグリセットからセイブルに変更したため、新薬承認情報提供時に置き換えた

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯	1 頁
1) はじめに	
2) -GI とは	
3) 発見の経緯	
4) 糖尿病とは	
5) 糖尿病の実態	
6) 糖尿病治療のエビデンス	
(2) ミグリトールの製品特性及び特徴	6 頁
1) 糖尿病治療薬における -GI の位置付け	
2) -GI におけるミグリトールの位置付け	
3) ミグリトールの特性	
4) ミグリトールが使用される治療対象患者	
5) 特徴及び有用性	
(3) 開発の経緯.....	17 頁
1) 品質・安定性試験	
2) 非臨床試験	
3) 臨床試験	
4) 外国臨床試験について	
(4) 開発過程の問題と対応	24 頁
1) 治験相談の経緯	
2) 主要評価項目について	
3) 至適用量について	
4) 外国データ外挿の検討	
5) インスリン併用効能の取り扱い	
(5) 開発の経緯図.....	29 頁
引用文献.....	31 頁

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

1) はじめに

ミグリトール（開発コード：SK-983）は、ドイツ バイエル社で発見されたグルコース類似構造を有する α -グルコシダーゼ阻害剤（ α -GI）である。その化学構造式を図 1.5-1 に示す。

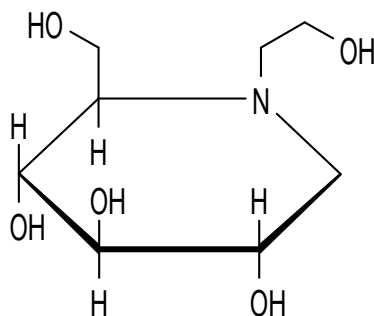
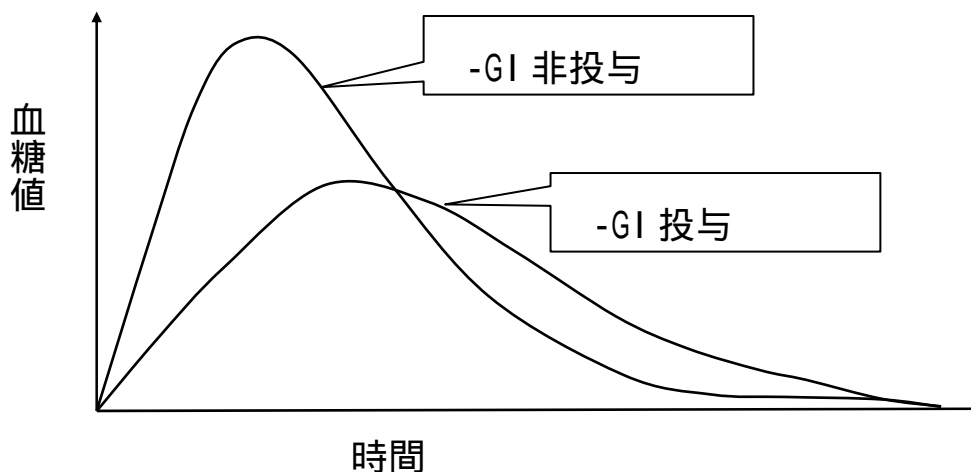


図 1.5-1 ミグリトールの化学構造式

2) α -GI とは

α -GI は、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁膜に存在する二糖類水解酵素を阻害し、食物中の糖質の消化吸收を遅らせることにより、内因性インスリン分泌を介さずに、食後の高血糖を低下させる薬剤である。この作用機序から、食後高血糖を低下させるためには、糖質の吸収量を抑制する必要があるとの考え方もある。しかし、糖尿病における食後の高血糖とは、急激に吸収されて門脈に送り込まれた糖に対して、主に肝臓への取込みが十分でないために、末梢静脈血中の糖濃度が高く維持される状態である。ゆえに、ゆっくりと糖を吸収させて、門脈から肝臓への糖の流入速度を落とすことにより、食後高血糖は改善される。この時、肝臓への糖の流入総量が同じでも、ゆっくり流入させた場合には、肝への糖取込み量は増加する。すなわち、糖をゆっくりと吸収させれば、生体の栄養収支に影響することなく、食後高血糖を低下させることができると考えられる。また、このとき、内因性のインスリンの必要量が軽減するため、膵細胞を過度に刺激することなく膵機能を保護することができると期待される。この概念を図 1.5-2 に示した。

図 1.5-2 α -GI の食後血糖改善作用（イメージ）

3) 発見の経緯

バイエル研究者らは、糖質の消化を抑制する物質を見出せば糖尿病患者の高血糖を是正し、肥満を抑制することができるのではないかとこの観点から、1969年にα-アミラーゼ阻害剤の開発研究に着手した。彼らは、その後に放線菌の培養液からα-GIであるアカルボースを発見し、1970年にその臨床開発に着手した。

当時、臨床試験に先立つ非臨床試験において、アカルボースは用量依存的に糖の吸収不良を引き起こし、それとともに、軟便あるいは下痢などの消化器症状を引き起こしていた。この消化器症状は臨床試験においても同様に観察されたことから、
[redacted]、消化器症状を起こさないα-GIの探索が行われた。

[redacted]、[redacted]し、[redacted]から発見された[redacted]の類縁物質であるデオキシノジリマイシンが、
[redacted]され、これが哺乳動物の腸管由来α-グルコシダーゼに対して強力な阻害作用を有することから、デオキシノジリマイシンの類縁物質を種々合成して探索を行った。その結果、アカルボースと同等以上の強力な阻害作用を持つミグリトールが発見された。ラットでの薬理試験において、ミグリトールはアカルボースと同等の食後高血糖抑制作用を示したが、消化器症状は見られなかった。この成績はアカルボースのバックアップ化合物としての条件を満たすものであったため、バイエルはアカルボースの開発を進めながら、ミグリトール（開発コード：BAY m 1099）の糖尿病治療薬としての開発に着手した。

国内ではバイエル薬品が開発を開始し、後期第Ⅲ相試験まで実施した後、当社が開発を継承し、現在に至っている。

4) 糖尿病とは

糖尿病はインスリン作用の不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。この疾患群でインスリン作用が不足するメカニズムには、膵臓からのインスリン分泌不足とインスリンが作用する臓器でのインスリン抵抗性がある。両者は種々の程度でインスリン作用の不足に関与する。別の視点からは、糖尿病の発症の原因として遺伝因子と環境因子が挙げられる。糖尿病による代謝異常の程度が軽度であれば、ほとんど症状が現れず、患者は糖尿病の存在を自覚せず、そのため長期間放置されることがある。しかし、血糖値が著しく高くなるような代謝状態では口渇、多飲、多尿、体重減少が見られる。最も極端な場合には意識障害や昏睡に陥り、適切な治療が行われなければ死に至ることもある。代謝異常が長く続けば特有の合併症が出現し、網膜、腎臓、神経を代表とする多くの臓器に機能、形態の異常を来す。進展すれば視力障害や、失明、腎不全などの重大な結果をもたらす可能性がある。さらに、糖尿病では全身の動脈硬化症が促進され、これが心筋梗塞、脳梗塞、下肢の閉塞性動脈硬化症などの原因となり、生命をも脅かすことになる。

糖尿病の病型分類¹⁾

糖尿病は成因と病態の両面から分類される（表 1.5-1）。1型糖尿病は、膵β細胞の破壊的病変によるインスリン欠乏によって生ずる。多くの症例では、β細胞破壊に自己免疫機序がかかわっているとされている。1型糖尿病は、あらゆる年齢層に起こりうるが若年者に急激に発症する例が多い。

表 1.5-1 糖尿病の成因と病態

病型	成因	病態
1 型	細胞の破壊 1) 自己免疫性 2) 特発性	インスリン依存状態（従来の IDDM） インスリンの絶対的欠乏，生命維持にインスリン治療が不可欠
2 型	インスリン分泌低下とインスリン抵抗性 分泌低下を主体とするものと，抵抗性が主体でインスリンの相対的不足を伴うものなどがある	インスリン非依存状態（従来の NIDDM） インスリン分泌能が維持されているがやや不足 血糖管理にインスリンがなくても可能な場合と必要な場合がある．肥満例が多い
その他	その他の特定の機序，疾患によるもの	（略）
妊娠糖尿病	妊娠によって引き起こされた耐糖能低下	（略）

2 型糖尿病は，インスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両者が発症にかかわっており，関与の程度は症例によって異なる．肥満があるか，過去に肥満歴を有する者が多い．家系内血縁者に糖尿病が多く見られるが，大部分の 2 型糖尿病では，遺伝因子はまだ解明されておらず，多因子遺伝が想定されている．

表 1.5-1 に示したように，1 型，2 型糖尿病の他に，その他の特定の機序，疾患によるものがごく少数存在し，また，妊娠糖尿病が独立した項目として分類されている．

治療方針¹⁾

インスリン依存状態（多くの 1 型糖尿病）では直ちにインスリン治療を開始する．また，インスリン非依存状態でも，感染症，外科手術，妊娠時などではインスリンで治療する．

2 型糖尿病においては，まず患者の病態を十分に解析して適切な食事療法と運動療法を行う．血糖や HbA_{1c} などの代謝指標を観察しながら，代謝改善の程度によっては両療法を強化する．これらを 2～3 カ月間程度続けても，良い血糖管理が得られない場合には，経口血糖降下剤又はインスリン製剤による薬物治療を開始する．

5) 糖尿病の実態

厚生労働省による糖尿病実態調査（1998 年，2003 年）^{2,3)} においても明らかなように，近年，糖尿病患者数は急増しており，現在約 740 万人，糖尿病の可能性を否定できない人を含めると 1600 万人を超えると推定されている．この患者数は，日本人の食生活の欧米化や慢性的な運動不足，肥満あるいは現代社会のストレスの蔓延など種々の環境要因によって，今後ますます増加することが予測されている．糖尿病状態に長期罹患すると，神経障害をはじめとする種々の合併症を発症し，腎障害が進展して腎不全をもたらす，網膜症が悪化して失明をもたらす．また，糖尿病あるいはその前病状態である耐糖能異常（IGT）で，動脈硬化をはじめとする大血管障害が高頻度に見られることが大きな問題として重視されている．欧米では，糖尿病患者の主要な死因は，心血管障害，特に冠動脈疾患である．日本においても高齢化と生活の欧米化が進み，今後，ますます大血管障害の問題が重要視され则认为る．

このように，糖尿病は様々な血管合併症を発症しやすいため，糖尿病患者の平均寿命は，一般的な平均寿命より 10～20 年も短いと言われている．糖尿病は医療経済的に計り知れない損失をもたらす，同時に，個人の社会的貢献においても，大きな損失をもたらしている．

6) 糖尿病治療のエビデンス

血糖管理と糖尿病性合併症

米国で1型糖尿病を対象として実施された DCCT (Diabetes Control & Complication Trial)⁴⁾ は、厳格な血糖管理こそが糖尿病性合併症の発症及び進展防止に最も重要であることを示した。国内で実施された Kumamoto study⁵⁾ は、2型糖尿病においても厳格な血糖管理が糖尿病性合併症に対して重要であるという DCCT と同様の結論を示している。

さらに、英国において2型糖尿病を対象として実施された UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)^{6,7)} は、血糖管理さえ厳格であれば、スルホニルウレア (SU) 剤、インスリン製剤のいずれも細小血管合併症のリスクを同様に低減させること、1%の HbA_{1c} 低下により糖尿病関連リスクを 21% 低下させるなど、血糖管理に関するエビデンスを明らかにした。

細小血管合併症だけでなく、動脈硬化などの大血管障害に対しても血糖管理が重要であると考えられたが、血中インスリン濃度の上昇はアテローム形成を亢進する可能性があるため、SU 剤あるいはインスリン製剤の心血管系への影響も懸念された。そこで、UKPDS では細小血管合併症とは別に、大血管障害のリスクについても評価された。SU 剤あるいはインスリン製剤による強化療法では、心筋梗塞などの大血管障害を増悪させることはなかったものの、そのリスク低下に有意な効果は認められなかった。また、これらの強化療法では体重の増加が認められた。

一方、UKPDS のサブ試験として肥満 2 型糖尿病を対象にメトホルミンの効果が検討された⁸⁾。メトホルミンは食事療法に対して糖尿病性合併症全体のリスクを 32% 低減し、さらに心筋梗塞のリスクを 39% 低減するなど、大血管障害のリスク軽減において SU 剤やインスリン製剤と一線を画する効果を示した。

さらに、-GI であるアカルボースの有効性を検討する UKPDS のサブ試験⁹⁾ では、HbA_{1c} の有意な改善に加え、体重増加が見られない、インスリン感受性と膵細胞機能の改善傾向が見られるなど、興味ある所見が得られ、-GI の有用性が期待された。

食後高血糖の是正の重要性

近年、糖尿病における大血管障害や死亡のリスクは、食後血糖と相関し、空腹時血糖とはあまり相関しないことが、いくつかの疫学研究によって明らかとなってきた¹⁰⁻¹²⁾。山形県舟形町で実施された疫学研究¹²⁾ では、心血管疾患に対する累積生存率は糖尿病群で有意に低下し、食後高血糖を呈する耐糖能異常 (IGT) 群でも有意な低下を示した。一方、空腹時高血糖を呈する空腹時血糖異常 (IFG) 群では正常群に比べて有意な低下は認められなかった。

このように、食後高血糖は糖尿病及び IGT において、大血管障害のリスクを高める重要な危険因子であり、食後血糖を良好に管理することが糖尿病性合併症の抑制、ひいては死亡率の低下につながることを期待された。しかし、これを検証するためには、食後高血糖改善剤で大規模臨床試験を実施する必要があった。

このような背景を踏まえ、アカルボースによる介入試験、STOP-NIDDM^{13,14)} が IGT を対象として欧米で実施された。その結果、アカルボースによる食後高血糖の是正によって、糖尿病発症リスクを 25% 抑制すること、心血管イベントの発症リスクを 53% 抑制すること、

さらに、高血圧の発症リスクを 38%抑制することが明らかになった。すなわち、-GI による食後高血糖の是正は糖尿病の発症を抑制し、さらに、大血管障害のリスクを低減することが示された。

また、アカルボースのプラセボ対照二重盲検試験 7 試験の集合解析の結果、食後高血糖の是正によって、心血管イベントの発症リスクが 35%、心筋梗塞のリスクが 64%抑制されたとの最近の報告¹⁵⁾より、IGT だけでなく 2 型糖尿病においても、食後高血糖是正の重要性が示された。

このような種々の疫学研究及び介入試験の結果から、食後高血糖の是正の重要性が明らかにされ、糖尿病では HbA_{1c} だけでなく、食後高血糖を、しかも早い段階から管理する必要があるという認識が定着しつつある。

内因性のインスリン需要を低減することの重要性

-GI は膵臓からのインスリン分泌を介さずに食後の高血糖を低下させる薬剤であり、そのため内因性のインスリン需要を低減させる。糖尿病の成因はインスリンの分泌不足とインスリン抵抗性であるため、内因性のインスリン需要を低減することは、分泌能力が低下した膵臓の負担を和らげて、膵臓の機能を永く維持することにつながると期待される。-GI による内因性インスリン需要の低減が、糖尿病の発症・進展に影響を及ぼすかどうかは明らかにされていない。しかし、機能低下した膵臓の負担を和らげて、できるだけ永くその機能を維持することは、今後の糖尿病治療の重要な課題の一つであり、内因性のインスリン需要を低減する -GI はこの課題解決に寄与できる薬剤であると考えられる。

また、高インスリン血症は体重の増加を招きやすいなど、動脈硬化を進展させる要因の一つとされている。UKPDS においてインスリン製剤、SU 剤では大血管障害のリスクを低減させなかった。一方、STOP-NIDDM をはじめとするアカルボースの成績では、IGT 及び 2 型糖尿病において、糖尿病の発症を抑制し、さらに、大血管障害のリスクを低減することが示された。これらの結果を併せて考えると、-GI であるアカルボースはインスリン分泌を増やさずに血糖を低下させるため、大血管障害のリスク低下の一因として、インスリン需要の低減が寄与している可能性も考えられる。

(2)ミグリトールの製品特性及び特徴

1)糖尿病治療薬における -GI の位置付け

糖尿病の治療・研究の流れは、空腹時血糖から食後血糖へ、細小血管障害の予防から大血管障害の予防へ、と変遷しつつあると言える。このような変遷には、糖尿病治療薬の開発とエビデンスの集積が影響していると考えられる。

インスリン注射に始まる薬物療法は、SU 剤の開発・普及とエビデンスの集積により、糖尿病治療あるいは細小血管合併症の予防という面で着実に成果を出してきた。医師は HbA_{1c} という血糖管理指標で具体的な治療目標を設定することができるようになり、それを達成するための薬剤の組合せにも多様な選択肢を持てるようになってきた。

一方、HbA_{1c} を低下させる作用は強いが従来型のインスリン製剤や SU 剤では食後高血糖の管理が不十分であることから、食後高血糖に的を絞った -GI が開発され、医療現場において多大な貢献をしてきた。さらに、ナテグリニドあるいは超速効型インスリン製剤が開発されてきている。

別の観点からは、インスリン抵抗性改善剤の開発が囑望され、主に末梢組織のインスリン抵抗性を改善するチアゾリジン誘導体が開発され、医療現場に供されている。また、ピグアナイド系の薬剤も肝臓及び末梢組織でのインスリン感受性を高める薬剤として使用されている。ただし、前者はトログリタゾンが重篤な肝機能障害により発売中止となったこと、後者はまれに乳酸アシドーシスの危険性があることから、ともに慎重な使用が求められている。

これらの糖尿病治療薬について表 1.5-2 にまとめた。

表 1.5-2 糖尿病治療薬の一覧

薬剤分類	代表的薬剤	主な作用の特性	副作用などの注意点
-GI	アカルボース ボグリボース	内因性因子に依存しない 食後血糖低下 (二次的に)空腹時血糖を低下	消化器症状 まれに重篤な肝機能障害
インスリン製剤	中間型，速効型， 混合型	血糖管理全般の改善	低血糖，体重増加
	超速効型	食後血糖低下	
	超持続型	空腹時血糖低下	
SU 剤	グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド	主に空腹時血糖低下 食後血糖低下	低血糖，体重増加 二次無効
ピグアナイド剤	メトホルミン ブホルミン	インスリン抵抗性改善に伴う 空腹時血糖低下	胃腸障害 乳酸アシドーシス
チアゾリジン誘導体	ピオグリタゾン	インスリン抵抗性改善に伴う 空腹時血糖低下	浮腫，心不全，体重増加
速効型インスリン分泌 促進剤	ナテグリニド	主に食後血糖低下	低血糖，体重増加

糖尿病診療ガイドライン¹⁾で述べられているように、これらはどの薬剤も第一選択薬になり得るし、単独療法で良いコントロールが得られない場合は、異なる機序の薬剤との併用が推奨される。糖尿病は個々の患者でその成因の寄与や病態の進展が異なるため、薬剤の作用の特性や副作用を考慮して、使用する薬剤やその組合せを選択することが重要となる。

-GI の作用の特性は、「内因性のインスリンを介さずに食後の血糖上昇を抑制する」こと

である．この特性により， α -GI は他の薬剤と異なり以下の特長を持っている．

- ・低血糖を起こしにくい
- ・作用機序の異なる他剤との併用に適している
- ・体重増加が見られない
- ・食後の血糖上昇を抑制することにより，食後のインスリン上昇を抑制する

したがって， α -GI は 2 型糖尿病の軽症段階における単独療法から，併用療法を必要とする段階まで，様々な状況で血糖管理に使用でき，他剤よりも使いやすく，幅広い選択肢のある薬剤であると言える．

この特性は 1 型糖尿病の治療において，食前後の低血糖リスクを高めずに食後血糖だけをさらに抑えたいという治療法にも対応することができるため，1 型糖尿病に対しても有用な薬剤である．

また，インスリンを介さずに高血糖を改善する α -GI は，食後の内因性インスリンの必要量を低減するため，2 型糖尿病における膵臓の負担を和らげ，膵機能を維持する方向へ働くことが期待される．さらに，インスリンそのものに動脈硬化を進展させる素地があるのではないかと考えられており，このような α -GI によるインスリン需要の低減効果は，STOP-NIDDM で確認されたアカルボースの糖尿病発症予防効果や大血管障害リスクの抑制効果に寄与していることも考えられる．

現在，糖尿病の高血糖を治療する様々な薬剤が存在しており，機序の異なる薬剤を適切に組み合わせることで医療に貢献している．食後高血糖改善剤だけでも， α -GI，速効型インスリン分泌促進剤，超速効型インスリン製剤の中から選択することができるが，特に α -GI は内因性因子に依存しない作用機序により，低血糖を起こしにくく，体重を増加させず，糖尿病のタイプ，重症度，併用薬剤に依存しない選択の幅を医療現場に提供できる薬剤である．また， α -GI はその作用機序から 2 型糖尿病患者の膵臓に負担をかけずに食後高血糖を改善し，それに伴い食後のインスリン上昇を抑制する． α -GI のこれらの特長は，糖尿病の発症予防及び心血管病変の予防に対して有利な方向に働くものと考えられる．生活様式の欧米化が進み，糖尿病及び動脈硬化等の大血管障害リスクは近未来の日本人にとってますます脅威となりつつある．インスリンに依存しない食後高血糖改善作用を特長とする α -GI の存在意義は大きいと言える．

ただし， α -GI の単独療法では血糖コントロール作用が他剤と比べてあまり強くないとされており，消化器症状は増加させず，さらに強力な α -GI の開発が待たれている．

2) -GI におけるミグリトールの位置付け

現在、国内で使用されている -GI はアカルボースとボグリボースであり、欧米ではアカルボースとミグリトールが使用されている。

体内への吸収

ミグリトールは、類薬 2 剤とは異なり小腸から吸収される。

ミグリトールの作用部位は、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁膜に存在する二糖類水解酵素であるため、体内に吸収された薬物は、直接薬効を発現しないが、安全性には十分な配慮が必要である。しかし、この吸収されることが、ミグリトールの薬効発現プロファイルの特徴となる。

吸収されることによる作用特性

発見の経緯で述べたように、ミグリトールはラットにおいて、アカルボースと同等の効力を持ちながら消化器症状を起こさなかった。それは、ミグリトールが小腸上部、すなわち、糖の消化吸收能力の最も高い部位で作用しながら、ほぼ完全に吸収され、小腸の中部、下部での薬物量が低下し、二糖類水解酵素の障害が弱くなるためである。したがって、小腸上部で糖の消化吸收は抑制され、食後早期の血糖上昇が抑制される。このとき未消化であった糖質は、ミグリトールの濃度が低くなった小腸の中部から下部で徐々に消化吸收されて、未消化の糖質がほとんど大腸に到達しないため、消化器症状が起りにくい。ミグリトールの用量が高い場合には、ラットにおいてもその吸収率が低下するために、消化器症状が起りやすくなるが、適切な用量幅の中ではミグリトールは消化器症状を起こさずに薬効を発現することができる。

一方、アカルボース及びボグリボースは吸収されないため、小腸の上部から下部にかけて同様に作用する。そのため、用量がわずかに増えただけで糖の吸収不良が起り、大腸に未消化の糖が流入し、腸内細菌により資化され、下痢、ガス発生などの消化器症状を発現する。したがって、これらの薬剤は、消化器症状を発現させずに薬効を発現する用量幅が極めて狭い。

しかし当初の動物での理論とは異なり、ヒトにおいては、臨床用量でもミグリトールの吸収率の低下が見られ、消化管下部での薬物量がラットの場合ほど低下しないため、消化器症状を起こさずに薬効を発現する用量の設定が困難であった。そのため、臨床では薬効と消化器症状のバランスから判断して毎食前 1 回 50mg を中心用量として開発を行なった。第 Ⅱ 相二重盲検試験におけるミグリトールとボグリボースの比較では、有効性は非劣性で消化器症状の発現は同程度ながら、下痢の頻度がミグリトールで多かった<5.3.5.1(3)P DBT>。また、アカルボースを対照とした欧州での臨床試験では、ミグリトールはアカルボースよりも有効性と安全性のバランスが高いと推定されている<5.3.5.1(9)類薬比較/外国>。第 Ⅱ 相二重盲検試験においてボグリボースよりも下痢の頻度が高かった理由は、有効性は非劣性であるものの、薬理作用としての食後血糖低下作用がボグリボースよりも強かったため、その薬理作用の程度に依存して消化器症状のリスクが高かったものと考えられる。

以上のことを、図 1.5-3 に模式化した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

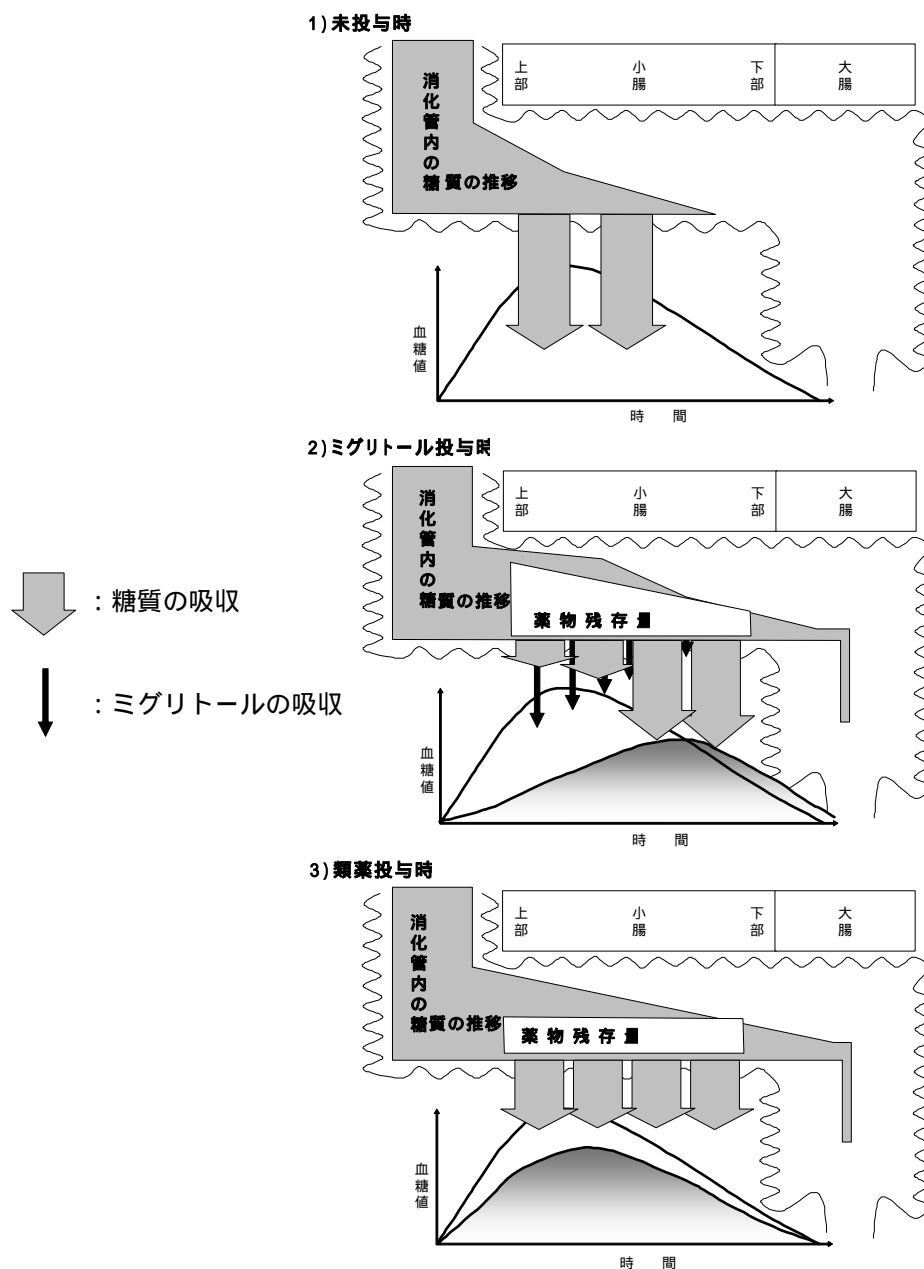


図 1.5-3 ミグリトールと類薬の薬効発現プロファイルの比較(イメージ)

ヒトでのミグリトール通常用量の 50mg 投与時の吸収率は 50%程度と推定される^{<5.3.3.1(2)PK 単回/高用量>}。仮にミグリトールと同じ酵素阻害強度を持ちながら吸収されない薬剤 X を仮定した場合、X と同程度の消化器症状が許容されるなら、ミグリトールは X の 2 倍量投与することができることになる。その場合、食直後の小腸上部での血糖上昇抑制は X より 2 倍強く、小腸の下部では X と同程度となることが予測される。この食直後の強力な血糖上昇抑制作用により、ミグリトールは食後血糖の全体で見ても、吸収されない薬剤 X よりも強い血糖改善作用を持つことが期待される。

以上のように、ミグリトールは吸収されることから、特に食後早期の血糖上昇を強く抑制する特長を持つ -GI であると考えられるが、当初の理論とは異なり、消化器症状を起こさずに十分な薬効を発現する用量を設定することは困難であった。

3) ミグリトールの特性

有効性

ミグリトールの作用の特性を最も端的に表しているのは、図 1.5-4 に示した食後血糖推移データである。2 型糖尿病患者における朝食時 50mg 単回投与により、食後 2 時間までの血糖上昇を抑え、特に食後早期（0.5，1 時間）の血糖上昇を強く抑制した。食後 3 時間以降は作用がなくなり、4，5 時間後では逆にプラセボを上回る血糖推移を示し、食後の糖質の吸収遅延作用が認められた。

文献から引用したアカルボースのデータ¹⁶⁾では、食後いずれの時間でも同様に血糖値を抑制しており、これは吸収抑制を示していると予測される。

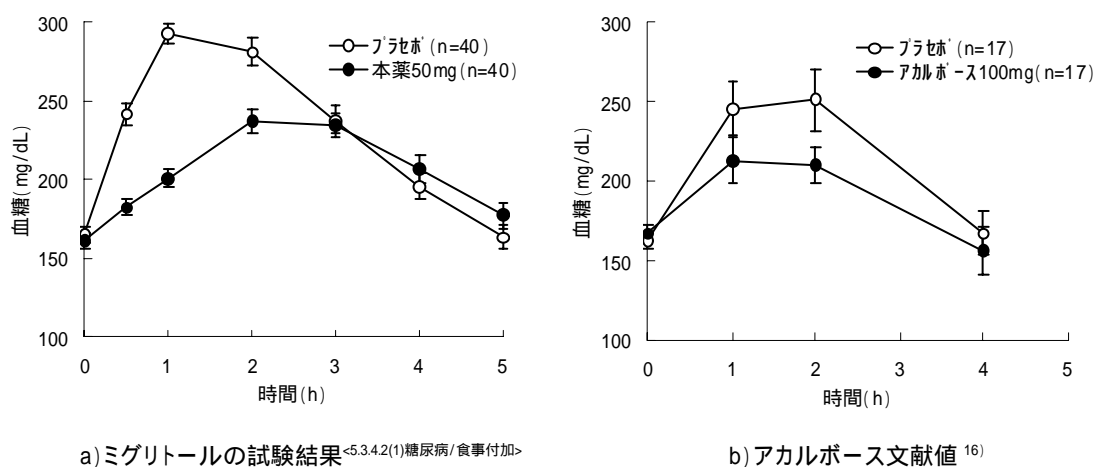


図 1.5-4 2 型糖尿病患者における食後血糖の推移 (アカルボース文献値との比較) (Mean ± SE)

このように、吸収されることによりミグリトールは、食後早期（0.5，1 時間）の血糖上昇を強力に抑制する作用特性を示し、その作用が吸収遅延によることを明らかにした。図 1.5-5 に示したように、この作用特性は第 相二重盲検試験でも確認された。

また、ミグリトールは食後 1 時間までの早期の血糖上昇を抑制するため、図 1.5-5 から明らかなように、食直後のスパイク状の血糖上昇曲線を緩やかにする。このことは、インスリン分泌能が障害されている 2 型糖尿病において、血糖依存的な膵臓へのインスリン分泌刺激を大幅に軽減することを意味し、その結果、2 型糖尿病に特徴的な、血糖上昇にตอบสนองして遅れて分泌されるインスリンを抑制する。このような内因性インスリンの節約は、2 型糖尿病患者に残された膵機能を永く維持することにつながり、また食後のインスリン量を抑制して動脈硬化等の心血管疾患リスクを低減することにつながると期待される。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

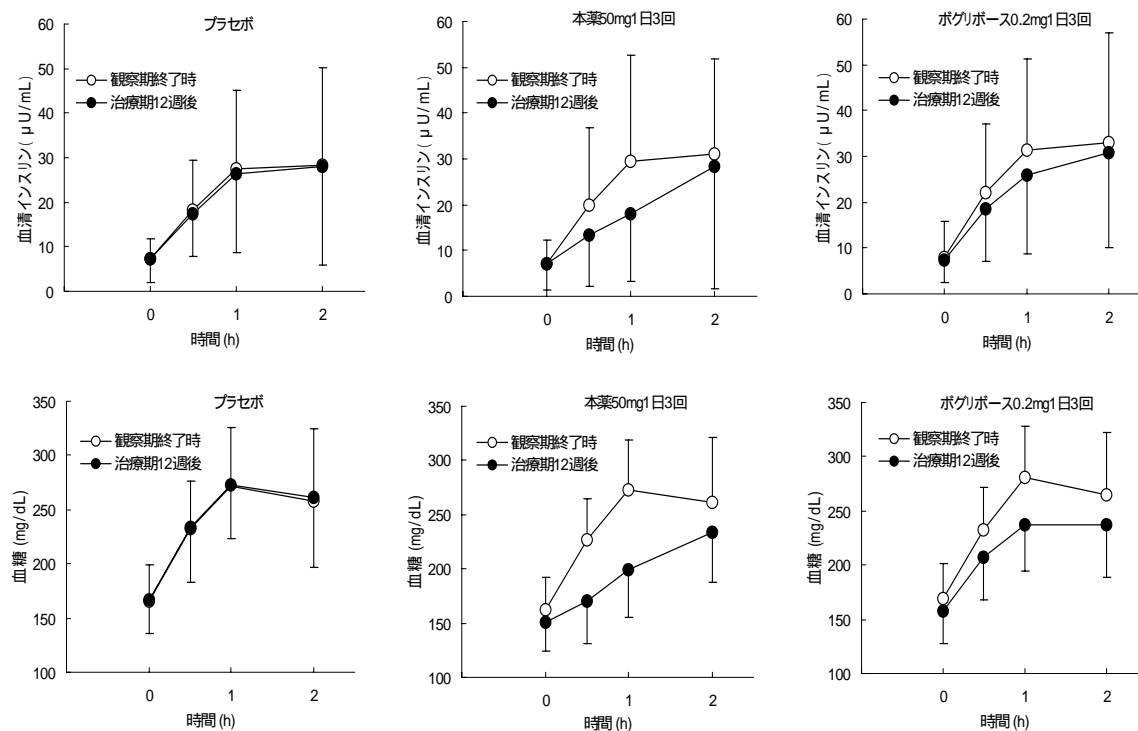


図 1.5-5 2 型糖尿病患者における食後血糖及びインスリンの推移 (Mean ± SD)

(第 相二重盲検試験結果 <5.3.5.1(3)P DBT> , 一部改変)

-GI は糖質の消化・吸収を遅らせることにより食後の血糖を低下させるという機序で、内因性因子に作用する他の血糖降下剤と異なっており、上記のような観点から糖尿病治療の場において -GI の存在意義はますます重要となっている。

安全性

ミグリトールは吸収される特性から、比較的消化器症状を発現しにくいと考えられるが、臨床試験でよく見られる有害事象はやはり消化器症状である。国内の2型糖尿病を対象に実施した試験において、消化器症状は75～225mg/dayで42.7%（258/604例）発現したが、多くの症例で継続投与が可能であった。重篤な消化器症状の発現は第Ⅱ相二重盲検試験の1例（虚血性大腸炎）のみであった。消化器症状が原因で中止した症例も認められたが、中止後、速やかに症状は消失した。また、第Ⅱ相二重盲検試験での消化器症状の発現率は、ミグリトール150mg/dayが56.3%（98/174例）、ボグリボース0.6mg/dayが47.7%（83/174例）、プラセボが36.0%（32/89例）であり、ミグリトールとボグリボースの発現率に有意な差は認められなかった。症状別では下痢の頻度がボグリボース0.6mg/dayの5.7%（10/174例）に対して、ミグリトール150mg/dayでは17.2%（30/174例）と多かったが、ミグリトールでは薬理作用の程度に依存して未吸収糖質の残存量が多くなり、消化器症状の発現リスクを高めたものと考えられた。下痢による中止例は同程度であり、多くの症例で症状は軽度であり、投与の継続が可能であった。

以上より、75～225mg/dayの臨床用量では、ミグリトールによる消化器症状は忍容性の範囲内であり、個々の症状に応じて用量を調節すれば安全に使える薬剤であると判断した。また、これらの消化器症状は投与を継続することにより減弱あるいは消失することが多いことから、低用量から投与を開始するなどの適切な処置により、安全に使用できると考える。

また、ミグリトールは吸収されるため、安全性について十分な検討を行った。ミグリトールは、吸収後、体内で代謝を受けず、蓄積されず、速やかに尿中に排泄される。また、分布容積が小さいことや、極性の高いグルコース類似構造にもかかわらず、グルコーストランスポーター（GLUT1, GLUT2）を通過しないことから、血中に入っても組織細胞内に移行しにくい性質であると考えられる。また、肝薬物代謝酵素への影響も見られない。

このような薬物動態により、ミグリトールは毒性試験及び安全性薬理試験において、消化器症状以外は特記すべき症状を示していない。また、臨床試験においても、消化器症状の発現を除いて、全身性の副作用を示唆するような徴候は見られなかった。

類薬で報告された重篤な肝機能障害は、ミグリトールの臨床試験では見られなかった。米国FDAにおけるミグリトールの承認に際しては、「アカルボースで観察される肝酵素の用量に依存した上昇は、ミグリトールで観察されない。200mg 1日3回でさえも、ミグリトールがGOT, GPTの上昇を引き起こしたとする示唆さえない。この結果は、ミグリトールの全身曝露が実際にあるにもかかわらず、全身性の毒性の証拠はまったくない。」¹⁷⁾という点が評価され、肝機能検査の義務付け等は承認条件に付けられていない。また、1999年発売以来、欧州、米国で約10万人・年に使用されているが、重篤な肝機能障害は報告されていない。

ただし、臨床試験において、トランスアミナーゼが一過性に軽度上昇する現象を、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及びSU剤併用長期投与試験で確認した。これらは、軽微な変動であるため、個々の症例を見ても把握が困難であるが、試験毎に平均値の経時推移を

見ると、ALT (GPT) で 5 U/L 程度の上昇が観察された。この軽度上昇は 12 週以降漸減し、開始前のレベルに復している。また、他の肝逸脱酵素に変動はないため、肝臓の炎症あるいは障害を示唆するものではなく、何らかの特異的なトランスアミナーゼ活性の誘導が起こっているのではないかと考える。医学専門家の見解では、「 α -GI の食後血糖改善作用により肝臓の糖取込みが改善されるため、一時的に軽い富栄養状態になり、軽度の脂肪肝様の症状を呈するのではないかとされている。

なお、ミグリトールの主な排泄経路は腎であり、腎機能が低下した患者では血漿中濃度が上昇するため、慎重に投与する必要がある。

ミグリトールの消化器症状は忍容性の範囲内であり、その発現率は類薬と同程度であった。吸収されるため、消化管以外の臓器での副作用の可能性が懸念されたが、非臨床試験、臨床試験を通じて、そのような徴候は見られていない。

また、肝臓に対しては、臨床試験の結果及び外国での市販後安全性情報から、重篤な肝機能障害は見られていないが、肝障害の可能性を完全には否定できない症例もみられたこと、国内の糖尿病患者における長期安全性データが十分集積されていないことから、十分な安全性確保対策をとる必要があると考えている。

4) ミグリトールが使用される治療対象患者

ミグリトールの臨床試験では、第 Ⅱ 相二重盲検試験において食事療法・運動療法だけでは血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、ミグリトール 150mg/day のプラセボに対する優越性及びボグリボースに対する非劣性を検証した。さらに、SU 剤併用試験において、食事療法・運動療法に加え SU 剤による治療を行っても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象として、ミグリトール 150mg/day のプラセボに対する優越性を確認した。この有効性は、長期間治療を続けても減弱することなく維持された。両試験での層別解析の結果、年齢、性差、肥満度、合併症の有無、血糖値、HbA_{1c} などによらず、どのような患者層でも安定した有効性を示すことが確認された。また、インスリン分泌に依存しない作用特性により、低血糖症状をほとんど起こさず、体重の増加も来さなかった。消化器症状以外の有害事象は特に観察されなかった。

以上のように、ミグリトールの 150mg/day の用量で、 α -GI の有効性の特性及び特長を臨床試験データで確認した。また、食後早期の強い血糖上昇抑制作用とインスリン上昇抑制作用という特長も確認された。さらに、消化器症状以外の有害事象は特に観察されず、低血糖もほとんど見られなかった。したがって、ミグリトールの治療対象は基本的に既存の類薬と同じであり、2 型糖尿病の軽症段階における単独療法から、併用療法を必要とする段階まで、様々な状況で血糖管理に使用できる幅広い選択肢のある薬剤である。

ただし、インスリン製剤との併用療法については、国内の糖尿病患者での使用経験がないため、本承認申請において申請効能には含んでいない。

5) 特徴及び有用性

非臨床試験における特徴

小腸の二糖類水解酵素を阻害して、糖質吸収を遅延させる <421.1(1)二糖類水解酵素阻害><421.1(2)正常ラット><421.1(3) GK ラット/糖負荷>

小腸粘膜上皮細胞の刷子縁に存在する二糖類水解酵素，特にスクラーゼ活性及びイソマルターゼ活性に対して，ボグリボースとほぼ同程度の競合阻害作用を示した．

ミグリトールは二糖類水解酵素を阻害して小腸からの糖質吸収を遅延させ，正常及び病態モデル動物の糖質負荷後の血糖上昇を抑制すると考えられた．

膵のインスリン分泌及び組織での糖取込みに直接作用しない <4212(5)インスリン分泌/vitro><4212(6)インスリン分泌/vivo><4212(7)筋肉糖取込み><4212(11)(参考資料)脂肪細胞糖取込み>

マウス単離膵島からのインスリン分泌に作用せず，絶食ラットの血清インスリン値及び血糖値に影響しなかったことから，膵のインスリン分泌に直接作用しないと考えられた．また，マウス骨格筋でのグルコース取込み，並びにラット脂肪細胞でのグルコース取込み及び代謝に対する直接作用も認められなかった．

糖尿病モデル動物の血糖コントロールを改善し，膵島病変の進行を抑制する <421.1(4) GK ラット/混餌>
反復混餌投与により非肥満 2 型糖尿病モデルの GK ラットの HbA_{1c} を改善した．また，膵島組織の変性及び膵細胞の減少を抑制した．

ミグリトールは食後高血糖を改善し，長期的には血糖コントロールを良好にする．また，食後の血糖上昇に伴うインスリン分泌刺激を低下させて膵の負担を軽減することにより，糖尿病病態の進展を遅延させる可能性が示唆された．

速やかに吸収され，代謝を受けず尿中に排泄される <4222(1)薬物動態/ラット・イヌ・ヒト><4222(6)吸収部位><4222(8)吸収機構/ラット>

ラット及びイヌにおいて速やかに吸収され，ほとんど代謝を受けずに尿中に速やかに排泄された．吸収部位は小腸上部であり，主に Na⁺/グルコース共輸送担体（SGLT1）を介して吸収されると推察された．

組織移行性及び蓄積性は低い <4222(1)薬物動態/ラット・イヌ・ヒト><4223(1)組織内分布><4223(2)たん白結合・血球移行><4223(3)赤血球取込み機構><4223(5)肝取込み機構>

ラットにおいて投与後速やかに細胞外液まで分布し，血液-脳関門は通過しなかった．血漿たん白への結合率は低く，赤血球への移行性も低かった．肝細胞及び赤血球への移行に糖輸送担体の関与は無く，受動拡散で移行することより，組織移行性は低いと推察された．また，反復投与での蓄積性は認められなかった．

肝薬物代謝酵素に影響を与えない <4226(1)酵素誘導/混餌><4226(3)(参考資料)酵素誘導/経口>

ラットにおいて肝薬物代謝酵素の誘導は認められないことから，チトクローム P450 の誘導に起因する薬物相互作用を引き起こす可能性は少ないと推察された．

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

主な副作用は薬理作用に基づく消化器症状である<4232(3)反復/イヌ13週間><4232(4)反復/イヌ1年間><4213(13)グリコーゲン蓄積/投与経路><4213(4)(参考資料)グリコーゲン蓄積/多剤比較><4222(1)薬物動態/ラット・イヌ・ヒト><4223(1)組織内分布>

主な副作用は薬理作用に基づく消化器症状であり、それ以外の直接的な影響と考えられる所見はいずれも軽微な変化と考えられた。

肝グリコーゲン蓄積に及ぼす影響を検討した結果、ラットに高用量を反復投与した場合にのみ、ごく軽度の肝リソソーム内へのグリコーゲン蓄積が散発的に認められた。しかし、この用量は臨床用量と比べて50倍以上に相当することから、臨床で影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

臨床試験における特徴

2型糖尿病の血糖コントロールを改善する<5351(3)P DBT><5351(4)SU剤併用>

食事療法、運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者に対し、ミグリトール150mg/dayの単独療法により、食後血糖及びHbA_{1c}でプラセボと比較して有意に改善を認め、その効果は類薬であるボグリボース(0.6mg/day)と同等であった。

SU剤で治療中の2型糖尿病患者に対するミグリトール150mg/dayの併用療法により、単独療法と同様に食後血糖及びHbA_{1c}でプラセボと比較して有意な改善を認めた。

また、単独療法、併用療法いずれにおいても、空腹時血糖の低下を示した。

食後の血糖上昇を抑制する

血糖上昇抑制に伴い、血清インスリンの上昇を抑制する<5351(3)P DBT><5351(4)SU剤併用><5342(1)糖尿病/食事負荷>

食後2時間まで血糖上昇を抑制し、これに伴い血清インスリンの上昇を抑制した。食後3時間以降は逆に血糖低下を抑制する経時的推移を示し、ミグリトールの作用が糖質の吸収遅延によることを示した。

長期投与でも安定した血糖コントロールを示す<5351(13)SU剤併用長期/52W>

SU剤で治療中の2型糖尿病患者に対するミグリトール150mg/dayの併用療法により、長期間にわたって食後血糖の上昇抑制及びHbA_{1c}の低下を認めた。

主な有害事象は消化器症状である<5351(2)P /後期><5351(3)P DBT><5351(4)SU剤併用><5351(13)SU剤併用長期/52W>

ミグリトール150mg/dayの単独療法における胃腸障害の発現率はプラセボと比較して高かったが、ボグリボースと同程度であった。主な発現症状は鼓腸、腹部膨満、下痢であり、ほとんどが投与開始1カ月以内に発現した。これは併用療法でも同様であり、長期間投与により特異的に発現する症状はなかった。また、用量の増加に伴い胃腸障害の発現率が増加する傾向であった。

低血糖の発現は少なく、体重の増加は見られない<5351(3)P DBT><5351(4)SU剤併用><5351(13)SU剤併用長期/52W>

単独療法では低血糖の発現はなく、SU剤との併用療法における発現率はプラセボと同程度であった。また、単独療法、併用療法のいずれにおいても、体重の増加は認められなかった。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

肝機能異常<535.1(3)P DBT><535.1(4)SU 剤併用><535.1(13)SU 剤併用長期/52W>

ミグリトールが投与された 644 例における「ALT (GPT) 増加」「AST (GOT) 増加」「 γ -GTP 増加」の有害事象発現率は、それぞれ 7.9%、4.3%、4.0%であった。また、単独療法、併用療法のいずれにおいても、投与開始後に一過性で軽度の ALT (GPT) 上昇を認めたが、継続投与で回復する傾向を示した。これは対照薬であるボグリボースでも同様に見られた。

吸収され代謝を受けず、速やかに尿中に排泄される<4222(1)薬物動態/ラット・イヌ・ヒト>

また組織移行性は低いと推察される

ミグリトールは吸収され、ほとんどが尿中に排泄されて、代謝物は認められなかった。また、分布容積は細胞外液量程度と小さく、組織移行性は低いと推察される。

さらに、血漿たん白質との結合率及び赤血球への移行率は低かった。

薬物動態は肝機能低下の影響を受けない<5333(2)(参考資料)PK 肝硬変/外国>

肝硬変患者の薬物動態は、健康成人と差は認められなかった。

腎機能低下患者では血漿中濃度が上昇する<5333(3)(参考資料)PK 透析/外国><5333(4)(参考資料)PK 腎機能低下/外国>

腎機能低下患者におけるミグリトールの血漿中濃度は、クレアチニンクリアランスの低下に伴い上昇した。

よって、重篤な腎機能障害のある患者では慎重に投与すべきである。

(3) 開発の経緯

ミグリトールはバイエルによってドイツを中心とした欧州で開発が開始された。19■年にオランダ、米国で承認された後、各国で承認され、現在、欧州 19 カ国、北米 2 カ国、中南米 5 カ国、オセアニア 2 カ国及び韓国で承認されている。また、米国、オーストリア、ドイツ、フランス、スイス、スペイン及びメキシコで販売されている。

ミグリトールの品質・安定性試験及び非臨床試験の大部分はバイエルによって外国で実施されている。臨床試験については、後期第 Ⅲ 相試験までをバイエル薬品が実施し、第 Ⅲ 相試験から当社が開発を継承した。

1) 品質・安定性試験

ミグリトールの構造決定、物理的・化学的性質、規格及び試験方法については、19■年よりバイエルが化学構造の確認、各種物性の評価を行い、原薬の規格及び試験方法を設定した。原薬の安定性については、苛酷試験、加速試験及び長期保存試験の成績から 3 年間安定であることを確認した。

20■年■月～■月に製剤の規格及び試験方法を設定した。製剤の安定性については、20■年■月～20■年■月に実施した苛酷試験、加速試験及び長期保存試験の結果から 3 年間安定であることを確認した。

19■年から製剤設計を開始し、一般的な経口剤の処方を設定し、識別等外観上の目的からフィルムをコーティングした。第 Ⅲ 相試験の治験薬から申請製剤まで素錠の組成に変更はない。第 Ⅲ 相試験では素錠を使用し、第 Ⅲ 相試験以降はフィルムコーティング錠を使用した。

2) 非臨床試験

薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験について、バイエルが 19■年より欧州で試験を開始し、19■年までに実施された試験データに基づき外国で承認申請された。

本承認申請においては、これらの外国で実施された非臨床試験が国内の各種ガイドラインに準拠して実施されていることを確認して、そのデータを採用した。

安全性薬理試験については、「新医薬品等の製造（輸入）承認申請に必要な一般薬理試験のガイドラインについて（H.3.1.29 薬新薬第 4 号）」に適合させるために、GLP 適用試験として 19■年に外国で再実施された。また、外国で実施された古い薬理試験の一部については、国内で再実施した。GLP に準じて行われていない一部の毒性試験については、GLP 適用試験として国内で再実施した。

薬理試験については、効力を裏付ける試験を 19■年■月～20■年■月に、副次的薬理試験を 20■年■月～20■年■月に、安全性薬理試験を 19■年■月～20■年■月に実施した。

ミグリトールは小腸の二糖類水解酵素及び他の組織の α -グルコシダーゼを競合的に阻害する以外は、何ら他の酵素に対して影響せず、高い選択性が確認された。血糖、インスリンに対する直接作用はなく、食後の血糖上昇を用量依存的に抑制した。安全性薬理において特記すべき徴候は見られなかった。

薬物動態試験については、肝薬物代謝酵素に関する試験を 19■年■月～20■年■月に、吸収に関する試験を 20■年■月～20■年■月に、分布・トランスポーターに関する試験を 20■年■月～20■年■月に実施した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ミグリトールは吸収されるが代謝を受けず、速やかに尿中に排泄された。吸収率は用量に依存して低下した。分布容積が小さく、血液-脳関門を通過せず、受動拡散により緩やかに細胞内に移行することから、広く組織細胞内に移行しにくいと考えられた。肝薬物代謝酵素に対しても何ら影響を及ぼさず、薬物動態から見て安全性の高い薬剤であると考えられた。

毒性試験については、単回投与毒性試験を 19 年 月に、反復投与毒性試験を 19 年 月～ 月に、遺伝毒性試験を 19 年 月～ 月に、トキシコキネティクス試験を 19 年 月～ 19 年 月に実施した。また、毒性試験成績の統計再解析を 20 年 月～ 月に実施した。

ミグリトールの概略の致死量は 2000mg/kg 以上であり、反復投与において下痢等の消化器症状及びそれに付随すると思われる症状以外の特記すべき徴候は見られなかった。また、遺伝毒性、がん原性、催奇形性及び生殖機能への影響はいずれも認められず、安全性の高い薬剤であると判断した。

3) 臨床試験

19 年より臨床試験を開始した。表 1.5-3 に国内試験の一覧を示した。

表 1.5-3 国内試験一覧

試験名	デザイン	対象	導入症例数	期間	識別子
第 1 相試験	単回経口投与試験	非盲検、漸増	12.5mg, 25mg, 50mg : 各 6 例	単回	5.3.3.1(1) PK 単回/低用量
	単回経口投与試験	非盲検、漸増	50mg, 100mg, 200mg : 各 12 例	単回	5.3.3.1(2) PK 単回/高用量
	食事の影響の検討	非盲検、交叉	50mg (空腹時), 50mg (朝食直前) : 12 例	単回	5.3.1.1(1) BA 単回/食事
	標準食負荷試験	単盲検、交叉	12.5mg, 25mg, 50mg, プラセボ : 12 例	単回	5.3.4.1(2) PD 標準食負荷
	75g スクロース負荷試験	単盲検、交叉	12.5mg, 25mg, 50mg, プラセボ : 12 例	単回	5.3.4.1(1) PD スクロース負荷
	反復経口投与試験	二重盲検	150mg/day, 300mg/day, プラセボ : 各 6 例	8 日	5.3.3.1(3) PK 反復
	生物学的同等性試験	非盲検、交叉	25mg 錠 × 2, 50mg 錠 × 1 : 20 例	単回	5.3.1.2(1) BE25mg/50mg
	生物学的同等性試験	非盲検、交叉	25mg 錠 × 3, 75mg 錠 × 1 : 20 例	単回	5.3.1.2(2) BE25mg/75mg
第 2 相試験	前期第 1 相試験	二重盲検	37.5mg/day : 22 例, 75mg/day : 22 例 150mg/day : 20 例, プラセボ : 21 例	2 週	5.3.5.1(1) P /前期
	後期第 1 相試験	二重盲検	75mg/day : 71 例, 150mg/day : 74 例 225mg/day : 73 例, プラセボ : 71 例	12 週	5.3.5.1(2) P /後期
第 3 相試験	第 2 相二重盲検試験	二重盲検	150mg/day : 174 例 ボグリボース : 175 例 プラセボ : 89 例	12 週	5.3.5.1(3) P DBT
	SU 剤併用試験	単盲検	150mg/day : 152 例 プラセボ : 77 例	12 週	5.3.5.1(4) SU 剤併用
	SU 剤併用長期試験*	非盲検	150mg/day : 152 例	52 週	5.3.5.1(5) SU 剤併用長期
	臨床薬理試験	単盲検、交叉	50mg (実薬先行) 50mg (プラセボ先行) : 各 20 例	単回	5.3.4.2(1) 糖尿病/食事負荷

* : SU 剤併用試験の 150mg/day が投与された被験者のみを対象とした継続試験

第 1 相試験

健康成人を対象とした [^{14}C] ミグリトールの投与試験が 19 年にバイエルにより外国で実施された。その結果、吸収されるが代謝を受けず、組織に移行しにくく、速やかに尿中に排泄されるというミグリトールのヒトにおける薬物動態特性が確認され、非臨床薬物動態試験成績と同様の結果であった。

この成績を基に、国内での薬物動態、薬力学作用及び安全性を検討するために、健康成

人男子を対象とした以下に示す第 相試験 6 試験を 19 年 月 ~ 19 年 月に実施した。

- ・ 12.5, 25, 50mg の単回投与試験 - 薬物動態及び安全性 -
- ・ 50, 100, 200mg の単回投与試験 - 薬物動態及び安全性 -
- ・ 食事の影響の検討 - 薬物動態及び安全性 -
- ・ 50, 100mg の反復投与試験 - 薬物動態, 薬力学及び安全性 -
- ・ 食事負荷試験 (12.5, 25, 50mg) - 薬力学及び安全性 -
- ・ 75g スクロース負荷試験 (12.5, 25, 50mg) - 薬力学及び安全性 -

ミグリトールの生物学的利用能は用量の増加に伴い低下し, 食事負荷によって低下した。しかし, 用量の増加に伴うクリアランスの変化は認められず, また, 反復投与による影響も認められなかった。

食事あるいはスクロース負荷において, 食後血糖上昇の抑制作用及び血清インスリンの上昇抑制作用が用量依存的に認められ, また, 反復投与による作用の減弱は認められなかった。

空腹時投与では何ら有害事象は認められなかった。負荷試験において軟便, 腹鳴などの消化器症状が用量依存的に認められたが, いずれも重篤なものではなく, 反復投与時では投与継続中に消失した。

以上より, 第 相試験では, 1 回 12.5 ~ 50mg, 1 日 3 回, 食直前投与による検討が可能であると判断した。

前期第 相試験

2 型糖尿病に対するミグリトールの安全性・有効性を検討し, 臨床用量を予備的に探索することを目的として, 入院中の 85 例を対象として 19 年 月 ~ 月に二重盲検試験を実施した。主要評価項目として安全性は副作用, 臨床検査値異常変動の有無とその程度, 有効性は食後血糖下降度を設定し, 37.5mg/day (12.5mg 1 日 3 回), 75mg/day (25mg 1 日 3 回), 150mg/day (50mg 1 日 3 回) あるいはプラセボを 2 週間投与した。

食後血糖下降度においては, プラセボを含む全群で食後血糖の上昇抑制を認め, プラセボに対する有意差は認められなかった。しかし, 患者背景において血糖値, HbA_{1c}, 血中インスリン値及び BMI に群間の偏りが認められたため, これらの影響を検討した。血糖値を共変量とし, 食後血糖下降度に対して共分散分析による調整解析を行った結果, 調整前に比較して, プラセボは血糖下降度が低く, 150mg/day は高くなる方向に調整され, 150mg/day のプラセボに対する有効性及び用量反応性が示唆された。また, 短期の血糖管理指標である 1,5-AG で, プラセボに対し有意差を認めた。安全性については, 主に消化器症状が発現したが, 忍容性は良好であった。

以上より, ミグリトールは食後の血糖上昇抑制とそれに伴う血糖コントロールの改善が期待されるため, 朝食後 1 時間の食後血糖下降度の調整平均を考慮し, 150mg/day を中心に至適用量を検討する必要があると判断した。

後期第 相試験

2 型糖尿病に対するミグリトールの用量反応を検討し, 至適用量を決定することを目的として, 外来治療中の 289 例を対象として 19 年 月 ~ 19 年 月に二重盲検試験を実

施した。主要評価項目として有効性は食後血糖改善度、安全性は概括安全度を設定し、75mg/day (25mg 1日3回)、150mg/day (50mg 1日3回)、225mg/day (75mg 1日3回)、あるいはプラセボを12週間投与した。

ミグリトールは食後血糖、HbA_{1c}、1,5-AGを用量依存的に改善し、食後血糖の上昇抑制により二次的に食後インスリン上昇を抑制した。食後血糖改善度についてはプラセボと比較して、食後1時間ではすべての用量で、食後2時間では225mg/dayのみで改善を示した。プラセボを差し引いた食後血糖低下量は食後1時間において、150mg/dayで61.8mg/dL、225mg/dayで87.6mg/dL、食後2時間において、150mg/dayで15.9mg/dL、225mg/dayで44.6mg/dLであった。HbA_{1c}下降度については、投与12週後においてプラセボを差し引いた低下量は、150mg/dayで0.51%、225mg/dayで0.77%であり、プラセボと比較して有意な低下であった。安全性については、概括安全度において、プラセボと比較して150、225mg/dayで安全率が有意に低かった。主な有害事象は消化器症状であり、用量依存的に発現が多くなった。プラセボと比較して225mg/dayのみで消化器症状の発現率が有意に高く、それに伴う中止例も多くなった。しかし、いずれも忍容性の範囲内で安全性に問題はないと評価された。

以上より、試験終了時点では225mg/dayが至適用量であると判断された。その後、食後血糖とともにHbA_{1c}も重視して、有効性と安全性のバランスを考慮して至適用量の再検討を行った結果、ミグリトールの特長である食後早期の血糖上昇抑制及びHbA_{1c}の低下を認め、225mg/dayより消化器症状を起こしにくい150mg/dayを至適用量とするのが妥当であると判断した。

第 相二重盲検試験

2型糖尿病に対するミグリトールの有効性・安全性をプラセボ及び類薬と比較検討することを目的として、外来治療中の445例を対象として2011年10月～2012年12月に二重盲検試験を実施した。主要評価項目として12週後のHbA_{1c}低下量及び食後血糖低下量平均値(食後血糖1,2時間低下量の平均値)を設定し、ミグリトール150mg/day(50mg 1日3回)、ボグリボース0.6mg/day(0.2mg 1日3回)、あるいはプラセボを12週間投与した。

HbA_{1c}低下量及び食後血糖低下量平均値において、プラセボに対する低下量の差はそれぞれ0.59%、52.5mg/dLであり、プラセボに対するミグリトールの優越性が検証され、後期第 相試験で選択した至適用量150mg/dayの有効性を確認した。また、ボグリボースではプラセボに対する低下量の差はそれぞれ、0.46%、37.8mg/dLであり、ミグリトールのボグリボースに対する非劣性が検証された。プラセボに対する食後血糖低下量の差は、食後0.5, 1, 2時間においてそれぞれ58.6, 73.8, 31.2mg/dLであり、ボグリボースと比較して食後早期(食後0.5, 1時間)の血糖上昇を抑制し、それに伴い血清インスリン上昇も抑制された。その結果、血糖及び血清インスリンのAUC_{0-2h}低下量はボグリボースを上回る効果を示した。主な有害事象は消化器症状であり、プラセボよりも発現率が高かったが、ボグリボースとの間に明らかな差は認めなかった。しかし、下痢の発現頻度はボグリボースよりも高かった。有害事象による中止率は3群間で差はなかった。

よって、2型糖尿病に対するミグリトール150mg/day(50mg 1日3回)の単独療法による臨床的有用性が確認された。

SU 剤併用試験

SU 剤にて治療中の 2 型糖尿病に対するミグリトール併用時の有効性・安全性を検討することを目的として、外来治療中の 229 例を対象として 20 年 月～20 年 月に単盲検試験を実施した。主要評価項目として最終評価時 HbA_{1c} 低下量を設定し、ミグリトール 150mg/day (50mg 1 日 3 回)、あるいはプラセボを 12 週間投与した。

HbA_{1c} 低下量において、プラセボに対する低下量の差は 0.50% であり、プラセボと比較して有意な効果を認めた。また、食後血糖及び血清インスリンにおいても、単独療法時と同様に食後早期の上昇抑制を認めた。プラセボに対する食後血糖低下量の差は食後 0.5, 1, 2 時間においてそれぞれ 66.7, 86.4, 47.5mg/dL であった。主な有害事象は消化器症状であり、発現率ではプラセボと比較して有意に高かったが、有害事象による中止率では有意差は認めなかった。低血糖の発現は 1 例認められたが、軽度であり、処置なく継続投与が可能であった。

よって、SU 剤との併用療法によるミグリトールの臨床的有用性が確認され、HbA_{1c} 低下量及び食後の血糖抑制において単独療法と変わらぬ有効性が確認された。また、低血糖の発現もほとんどなく、ミグリトールは他剤と併用しやすい薬剤であることが示唆された。

SU 剤併用長期試験

SU 剤にて治療中の 2 型糖尿病に対するミグリトール長期間併用時の安全性・有効性を検討することを目的として、20 年 月に開始した SU 剤併用試験においてミグリトールが 12 週後まで投与された患者 152 例を対象に非盲検試験を実施した。安全性評価が中心であるため、主要評価項目は設定せず、ミグリトール 150mg/day (50mg 1 日 3 回) を 52 週間投与した。

4 週後より HbA_{1c} の低下を認め、その効果は 52 週後まで減弱することなく持続した。食後血糖及び血清インスリンにおいても、作用の減弱は見られなかった。有害事象はミグリトール投与早期に多く発現し、長期間投与による発現件数の明らかな増加は認めなかった。よって、ミグリトールと SU 剤の長期間にわたる併用療法による臨床的有用性が確認された。

臨床薬理試験

ミグリトールの食後高血糖改善作用の特性を明らかにするために、20 年 月～20 年 月に 2 型糖尿病患者 40 例を対象としたプラセボ対照クロスオーバー単盲検試験を実施した。ミグリトール 50mg あるいはプラセボを朝食時に投与し、食後 5 時間まで血糖、血清インスリン及び血清脂質を測定した。

ミグリトールは食後 2 時間まで血糖及び血清インスリンの上昇抑制作用を示し、食後 4～5 時間で血糖の低下を遅延した。特に食後 0.5, 1 時間の血糖及び血清インスリンの上昇を抑制し、それにより血糖 AUC_{0-5h} 及び血清インスリン AUC_{0-5h} を抑制した。

ミグリトールに起因する有害事象はなく、臨床検査値の異常変動も見られなかった。

生物学的同等性試験

後期第 Ⅲ 相試験で使用した 25mg 錠と 50mg 錠の生物学的同等性は、19 年 月 月に実施した生物学的同等性試験により確認した。また、申請製剤である 75mg 錠と 25mg 錠の生物学的同等性を、19 年 月 月～19 年 月に実施した生物学的同等性試験により確認した。

4) 外国臨床試験について

19 年にバイエルにより欧州で第 Ⅲ 相試験が開始され、ドイツを中心とした複数国で臨床試験が進められた。重要な試験として、プラセボ、25、50、100、200mg の 5 群間の「外国用量反応試験」が 19 年～19 年に実施された。また、「アカルボース及びプラセボとの比較試験」が 19 年～19 年に実施された。

米国での臨床試験はバイエルにより 19 年から開始された。19 年から実施された 2 つの長期プラセボ対照試験「単独療法及び SU 剤との併用における長期投与試験」及び「SU 剤との併用における用量反応試験」が 19 年に終了した後に、米国で承認申請された。承認申請後も継続実施中の試験がいくつかあったが、19 年までにすべての外国臨床試験は終了している。

バイエルによる臨床試験は国際治験番号 ～ が登録され、試験以上が実施された。その中から本承認申請において重要と判断したものを参考資料として添付した。

すなわち、安全性に関して、投与期間が 1 年間である「単独療法及び SU 剤との併用における長期投与試験」及び「SU 剤との併用における用量反応試験」の 2 つの長期試験を参考とした。さらに、2 型糖尿病を対象とした臨床試験として、「ビッグアナイド剤との併用試験」、「アカルボースとの比較試験」、「外国用量反応性試験」、「インスリン製剤との併用試験（2 型糖尿病）」、及び 1 型糖尿病を対象とした「インスリン製剤との併用試験（1 型糖尿病）」の計 5 試験を参考とした。

安全性については、広く収集されたデータに基づいて評価すべきとの観点から、外国臨床試験の安全性はバイエルが米国食品医薬品局（FDA）に提出した安全性の統合的概要である Integrated Summary of Safety（ISS）を用いた。上記 2 つの長期試験は、ISS において、投与期間が 6 カ月以上の長期投与試験として採用されている。ISS は、米国データ、非米国データに大別され、米国データはこの 2 つの長期試験を含む計 9 試験（ミグリトール 962 例、プラセボ 603 例）、非米国データは計 127 試験（ミグリトール 3667 例、プラセボ 2230 例）で構成されている。

これらの試験以外に、第 Ⅲ 相試験として 7 試験、特殊集団を対象とした PK 試験として 4 試験、薬物相互作用として 11 試験、臨床薬理試験として 4 試験を参考とした。

以上に示した外国試験の一覧を表 1.5-4 に示した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-4 外国試験一覧

区分	試験名あるいは目的	投与期間	識別子
その他	バイエルが FDA に提出したミグリトール製剤に関する Integrated Summary OF Safety (ISS)〔安全性の総括概要〕		5.3.5.3(2)(参考資料) ISS/外国
第相試験	単独療法及び SU 剤との併用における長期投与試験	56 週	5.3.5.1(6)(参考資料) 長期/外国
	SU 剤との併用における用量反応試験	56 週	5.3.5.1(7)(参考資料) SU 剤併用/外国
	ビグアナイド剤との併用試験	36 週	5.3.5.1(8)(参考資料) BG 剤併用/外国
	アカルボースとの比較試験	24 週	5.3.5.1(9)(参考資料) 類薬比較/外国
	用量反応性試験	24 週	5.3.5.1(10)(参考資料) 用量反応/外国
	インスリン製剤との併用試験〔2 型糖尿病〕	24 週	5.3.5.1(11)(参考資料) Ins 併用/2 型/外国
	インスリン製剤との併用試験〔1 型糖尿病〕	48 週	5.3.5.1(12)(参考資料) Ins 併用/1 型/外国
第相試験	錠剤及び水溶液の生物学的利用能の検討	単回	5.3.1.1(2)(参考資料) BA 単回/外国
	トレーサーを用いた薬物動態学的特性の検討	単回	5.3.3.1(4)(参考資料) PK トレーサー/外国
	25, 50, 100, 200mg における用量反応関係の検討	単回	5.3.3.1(5)(参考資料) PK 単回/外国
	反復投与時の薬物動態の検討	1 週	5.3.3.1(6)(参考資料) PK 反復/外国
	健康高齢男女における薬物動態の検討	4 日	5.3.3.3(1)(参考資料) PK 年齢・性差/外国
	胆道ドレナージ患者における薬物動態の検討	1 日	5.3.3.1(7)(参考資料) PK 胆汁排泄/外国
	産褥期健康成人女性における薬物動態及び乳汁移行の検討	単回	5.3.3.1(8)(参考資料) PK 乳汁移行/外国
特殊対象とした PK 試験 集団を	2 型糖尿病における薬物動態の検討	1 週	5.3.3.2(1)(参考資料) PK 糖尿病/外国
	肝硬変患者における薬物動態の検討	単回	5.3.3.3(2)(参考資料) PK 肝硬変/外国
	透析患者における薬物動態の検討	1 週	5.3.3.3(3)(参考資料) PK 透析/外国
	保存期の腎機能低下患者における薬物動態の検討	1 週	5.3.3.3(4)(参考資料) PK 腎機能低下/外国
薬物相互作用試験	健康成人におけるグリベンクラミドとの相互作用	7 日	5.3.3.4(1)(参考資料) 相互作用/グリベンクラミド/外国
	2 型糖尿病患者におけるグリベンクラミドとの相互作用	7 日	5.3.3.4(2)(参考資料) 相互作用/グリベンクラミド/糖尿病/外国
	健康成人におけるメトホルミンとの相互作用	7 日	5.3.3.4(3)(参考資料) 相互作用/メトホルミン/外国
	健康成人におけるジゴキシンとの相互作用	14 日	5.3.3.4(4)(参考資料) 相互作用/ジゴキシン/外国
	2 型糖尿病患者におけるジゴキシンとの相互作用	15 日	5.3.3.4(5)(参考資料) 相互作用/ジゴキシン/糖尿病/外国
	健康成人におけるプロプラノールとの相互作用	14 日	5.3.3.4(6)(参考資料) 相互作用/プロプラノール/外国
	健康成人におけるニフェジピンとの相互作用	14 日	5.3.3.4(7)(参考資料) 相互作用/ニフェジピン/外国
	健康成人におけるワルファリンとの相互作用	7 日	5.3.3.4(8)(参考資料) 相互作用/ワルファリン/外国
	健康成人におけるフェニトインとの相互作用	5 日	5.3.3.4(9)(参考資料) 相互作用/フェニトイン/外国
	健康成人におけるラニチジンとの相互作用	7 日	5.3.3.4(10)(参考資料) 相互作用/ラニチジン/外国
	健康成人におけるマーロックスとの相互作用	単回	5.3.3.4(11)(参考資料) 相互作用/マーロックス/外国
臨床薬理試験	投与時期の検討	単回	5.3.4.1(3)(参考資料) PD 投与時期/外国
	二糖類水解酵素阻害作用以外の全身作用の検討	8 週	5.3.5.4(2)(参考資料) 全身作用/外国
	血液凝固・線溶系に及ぼす影響の検討	2 週	5.3.5.4(3)(参考資料) 凝固・線溶/外国
	消化管ホルモンに及ぼす影響の検討	1 日	5.3.5.4(1)(参考資料) 消化管ホルモン/外国

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(4) 開発過程の問題と対応

1) 治験相談の経緯

当社は、後期第 Ⅲ 相試験終了後の 1997 年にバイエル薬品から開発権を承継した。開発承継後、1997 年相試験を開始する前に 3 回の治験相談を行った（表 1.5-5）。

表 1.5-5 治験相談内容の概略

回	ステージ (年月日)	相談内容	相談結果
1	[REDACTED] (19[REDACTED])	1) [REDACTED] 2) [REDACTED]	1) [REDACTED] 2) [REDACTED]
2	[REDACTED] (19[REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED] (19[REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]

相談(19. . .)

相談(19. .)

[REDACTED]相談(19[REDACTED].[REDACTED].[REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2) 主要評価項目について

糖尿病治療におけるエンドポイント

糖尿病における高血糖治療は、血糖コントロールにより細小血管合併症及び大血管障害の発症・進展を予防することで QOL を改善し、死亡につながる重大な障害を防ぐことを目的としている。したがって、糖尿病における臨床試験の真のエンドポイントは、これらの合併症の発症・進展の阻止、あるいは糖尿病の進展阻止である。しかし、真のエンドポイントの評価するためには、1000 例以上の数年間にわたる大規模臨床試験が必要となる。

現在、糖尿病治療薬の臨床試験では、有効性のエンドポイントとして HbA_{1c} が使われている。HbA_{1c} はサロゲートエンドポイントであるが、UKPDS を始めとする多くの大規模臨床試験により、HbA_{1c} を低下させれば細小血管合併症のリスクが軽減されるという科学的根拠が集積されている。また、HbA_{1c} を低下させれば、糖尿病治療薬の種類や生活習慣介入によらず、同様に細小血管合併症のリスクを低下させること、治療期間が 12 週間以上あれば評価できることから、HbA_{1c} は糖尿病治療評価のゴールデンスタンダードの位置にある。

表 1.5-6 に真のエンドポイントとサロゲートエンドポイントをまとめた。

表 1.5-6 糖尿病治療における真のエンドポイントとサロゲートエンドポイント

真のエンドポイント		サロゲートエンドポイント		
		主要 ←		→ 副次
QOL 改善 死亡率低下	糖尿病の進展防止 細小血管合併症の発症・進展予防 大血管障害の発症予防	HbA _{1c}	食後血糖 空腹時血糖	インスリン 脂質 体重、血圧など

臨床試験全般にわたる主要評価項目の考え方

表 1.5-7 にミグリトールの臨床試験と主要評価項目をまとめた。

表 1.5-7 臨床試験と主要評価項目

試験	実施時期（年）	主要評価項目	他の評価項目
前期第 Ⅲ 相試験	1999	食後血糖下降度	
後期第 Ⅲ 相試験	1999 ~ 2000	食後血糖改善度 (第 Ⅲ 相開始前に HbA _{1c} 低下量で再検討)	HbA _{1c} 低下量など
第 Ⅱ 相二重盲検試験	2000 ~ 2001	HbA _{1c} 低下量 食後血糖低下量平均値*	血糖低下量（食後、空腹時） 血清インスリン低下量など
第 Ⅱ 相 SU 剤併用試験	2000 ~ 2001	HbA _{1c} 低下量	血糖低下量 血清インスリン低下量など

* 食後 1 時間及び 2 時間の血糖低下量の平均値（食後血糖 AUC_{0-2h} の低下量と同義）

ミグリトールは食後高血糖を改善する薬剤であり，毎食時の食後高血糖を繰り返し抑制することにより HbA_{1C} を低下させるため，HbA_{1C} を主要評価項目として評価するとともに，食後血糖の改善作用を評価することが不可欠である．

第 相試験を計画した当時は，UKPDS の成績は公表されていなかったため，HbA_{1C} の重要性は認識されていたが，エビデンスは明確になっていなかった．また，1993 年に承認されたアカルボース及びボグリボースの主要評価項目が食後血糖であったことから，前期第 相試験では食後血糖下降度，後期第 相試験では食後血糖改善度を主要評価項目とした．

しかし，第 相二重盲検試験では，UKPDS などの成績を踏まえ，主要評価項目を HbA_{1C} 低下量とした．そこで，食後血糖改善度により評価されていた後期第 相試験の成績について，HbA_{1C} 低下量により有効性を再検討した結果，後期第 相試験において，150mg/day 及び 225mg/day で HbA_{1C} が有意に低下することを確認した．

また，食後高血糖の改善と HbA_{1C} の低下は不可分の関係にあることから，第 相二重盲検試験では，HbA_{1C} 低下量に加えて食後血糖低下量平均値も主要評価項目とした．

以上のように，HbA_{1C} と食後血糖の評価は密接に関連していること，それぞれの試験実施当時では妥当な評価であること，及び後期第 相試験の成績は HbA_{1C} 低下量により再検討して有効性が確認できたことから，臨床試験全般を通して，主要評価項目は適切に設定された．

3) 至適用量について

後期第 相試験において主要評価項目を食後血糖改善度として，75，150，225mg/day，及びプラセボの 4 群で至適用量の検討を行った．食後血糖改善度において，食後 1，2 時間ともに用量反応性が確認された．プラセボとの比較では，食後 1 時間で 75mg/day から有意な改善が認められ，食後 2 時間では 225mg/day で有意な改善が認められた．HbA_{1C} 低下量については投与 12 週後において，プラセボに比較して 150，225mg/day で有意な低下が認められた．一方，安全性に関しては，用量依存的に有害事象の発現が多くなり，225mg/day では有害事象（自他覚症状）及び消化器症状の発現率がプラセボと比較して有意に高く，それに伴う中止例も多くなった．しかし，150，225mg/day とも忍容性の範囲内であると評価された．以上より，試験終了時点では 225mg/day が至適用量であると判断された．

その後，UKPDS を始めとする大規模臨床試験の結果が公表され，血糖管理のエビデンスが明確になったことから，糖尿病治療薬の評価は HbA_{1C} を主要評価項目として行われるようになった．以上の背景を踏まえ，ミグリトールの第 相試験にあたっては，食後血糖とともに HbA_{1C} を重視し，有効性と安全性のバランスを考慮して至適用量の再検討を行った．下痢などの消化器症状は服薬コンプライアンスを低下させる要因の 1 つであることから，有効性を確保しつつ，消化器症状を発現しても投与が継続できる投与量を選択することが重要である．したがって，ミグリトールの特長である食後早期の血糖上昇抑制及び HbA_{1C} の低下を認め，225mg/day より消化器症状を起こしにくい 150mg/day を至適用量とするのが妥当であると判断した．

その後に実施した第 相二重盲検試験及び SU 剤併用試験において，至適用量の 150mg/day でミグリトールの有効性と安全性を確認した．

4)外国データ外挿の検討

[Redacted text block]

これらのことから，外国データを参考資料として承認申請することとした．

5)インスリン併用効能の取り扱い

[Redacted text block]

なお，インスリン製剤との併用試験について現在実施中であり，有効性及び安全性を確認でき次第，効能追加の承認申請を行う予定である．

上記のことから、下記の内容で輸入承認申請を行うこととした。

申請品目:セイブル*錠 25mg, セイブル*錠 50mg, セイブル*錠 75mg

効能・効果:2 型糖尿病の食後過血糖の改善

(ただし, 食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合, 又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

用法・用量:通常, 成人にはミグリトールとして 1 回 50mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。

なお, 効果不十分な場合には, 経過を十分に観察しながら 1 回量を 75mg まで増量することができる。

* 部会後に販売名をグリセットからセイブルに変更したため, 新薬承認情報提供時に置き換えた

5.3 開発の経緯図

		試験の種類		対象(動物種等)
		品質	試験の種類	
外国に於ける開発	非臨床	原体	物理的・化学的性質	
		品質	原体の規格及び試験方法	
			原体の安定性試験	
			単回投与毒性	マウス、ラット、ウサギ、イヌ
		毒性	反復投与毒性(13, 52週間)	ラット、イヌ
			遺伝毒性	マウス、細菌、細胞
			がん原性	マウス、ラット
			生殖発生毒性	ラット、ウサギ
			局所刺激性	ウサギ
			不純物毒性	ラット、細菌
外国に於ける開発	臨床	薬理	トキシコキネティクス	マウス、ラット、ウサギ
			効力薬理	ラット、細菌
			副次的薬理	マウス、ラット
			安全性薬理	ラット、細胞
			薬物相互作用	マウス、ラット、モルモット、イヌ
		薬物動態	吸収	ラット、イヌ、ヒト
			分布	ラット、イヌ
			代謝	ラット、イヌ
			排泄	ラット
			臨床試験全体	健康成人、1,2型糖尿病
外国承認申請	臨床	参考とした試験	第Ⅰ相試験	健康成人
			用量反応試験	2型糖尿病
			実薬対照比較試験	2型糖尿病
			米国長期試験	2型糖尿病
			特殊PK-相互作用等併用試験	2型糖尿病、 肝、腎臓薬患者、 1, 2型糖尿病
		併用試験	併用試験	EU基準国1996.07、米国1996.12

国内開発	品質	製剤	規格及び試験方法	
			製剤設計	
			長期保存試験	
			加速試験	
			苛酷試験	
		毒性	単回投与毒性	ラット、イヌ
			反復投与毒性	ラット、イヌ
			遺伝毒性	細菌、細胞
			トキシコキネティクス	ラット、イヌTK測定(13週)
			統計再解析	。
	非臨床	薬理	効力薬理	ラット
			副次的薬理	ラット、in vitro
			安全性薬理	ラット
			薬物動態	組織
			分布	細胞
国内開発	臨床	第Ⅰ相試験	薬物相互作用	ラット、in vitro
			第Ⅰ相試験	健康成人
			第Ⅱ相Ⅰ相試験	2型糖尿病
			SU併用試験	2型糖尿病
			SU併用長期試験	2型糖尿病
		臨床薬理試験	臨床薬理試験	2型糖尿病
			生物学的同等性試験	健康成人

引用文献

- 1) 厚生省医療技術評価総合研究事業「科学的根拠 (evidence)」に基づく糖尿病診療ガイドラインの策定に関する研究班．科学的根拠 (evidence) に基づく糖尿病診療ガイドライン．糖尿病 2002 ; 45 (Suppl 1): 2-75.
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編．平成 11 年 患者調査 (全国編) 上巻．東京：財団法人厚生統計協会，1999 ; 642-3.
- 3) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室．平成 14 年 糖尿病実態調査 (速報) . 平成 15 年 (2003 年) 8 月 6 日
- 4) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 5) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000; 23 (Suppl 2): B21-9.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-53.
- 7) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12.
- 8) UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- 9) Holman RR, Turner RC, Cull CA, on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
- 10) Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577-1583.
- 11) The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354: 617-21.
- 12) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
- 13) STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 2072-7.
- 14) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003; 290: 486-94.
- 15) Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2003; In Press.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

- 16) Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. Diabetologia. 1996; 39: 469-473.
- 17) Food and Drug Administration. MEDICAL OFFICER'S REVIEW of a NEW DRUG APPLICATION. Application Number: NDA 20-682/S-001.
- 18) 花岡英紀，栗屋智一，平山佳伸，藤原康弘．最近の糖尿病治療薬を中心とした医薬品の承認申請について．糖尿病合併症 2003；17：9-16．

セイブル^{*}錠 25mg
セイブル^{*}錠 50mg
セイブル^{*}錠 75mg

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

企業中核データシート（CCDS）
アメリカの添付文書
フランスの添付文書

株式会社 三和化学研究所

* 部会後に販売名をグリセットからセイブルに変更したため、新薬承認情報提供時に置き換えた

1.6 外国における使用状況等に関する資料

企業中核データシート（CCDS）を 4～10 頁に、アメリカ及びフランスの添付文書の原文と和訳の概要をそれぞれ、11～25 頁と 26～31 頁に添付した。

国名		承認年月	発売年月	販売者	販売名
北米	カナダ	1998年 7月	1999年 1月	Pfizer	GLYSET
	アメリカ	1996年12月			GLYSET
EU	オーストリア	1997年 3月	1998年10月	Sanofi-Synthelabo	DIASTABOL
	ベルギー	1997年 9月	1998年10月 1998年 5月 1999年 2月	Sanofi-Synthelabo Sanofi-Synthelabo Sanofi-Synthelabo	DIASTABOL
	デンマーク	1997年 2月			DIASTABOL
	フィンランド	1997年 1月			DIASTABOL
	フランス	1997年 2月			DIASTABOL
	ドイツ	1997年 1月			DIASTABOL
	ギリシア	1997年 1月			DIASTABOL
	アイルランド	1997年 4月			DIASTABOL
	イタリア	1997年 5月			DIASTABOL
	ルクセンブルク	1997年 9月			DIASTABOL
	オランダ	1996年 7月			DIASTABOL
	ポルトガル	1997年 4月			DIASTABOL
	スペイン	1997年 5月			DIASTABOL
	スウェーデン	1996年12月			DIASTABOL
	イギリス	1996年12月			DIASTABOL
	他の 欧州	ノルウェー			1998年10月
ロシア		1998年12月	DIASTABOL		
スロベニア		1998年10月	DIASTABOL		
スイス		1997年 2月	DIASTABOL		
その他	アルゼンチン	1997年10月	2001年 3月	Sanofi-Synthelabo	DIASTABOL
	ブラジル	1998年10月			DIASTABOL
	チリ	1998年 2月			DIASTABOL
	ウルグアイ	1997年 3月			DIASTABOL
	メキシコ	1998年 8月			DIASTABOL
	オーストラリア	1998年 7月			DIASTABOL
	ニュージーランド	1998年 6月			DIASTABOL
	韓国	1999年11月			DIASTABOL

1.6 外国における使用状況

表 1.6-2 推定使用患者数

年	1998	1999	2000	2001	2002	合計
患者・年 (patient years)						

発売国：アメリカ，オーストリア，フランス，ドイツ，スペイン，スイス，メキシコ

データロック：20 年 月 日

表 1.6-3 アメリカ及びフランス(EU)の承認内容

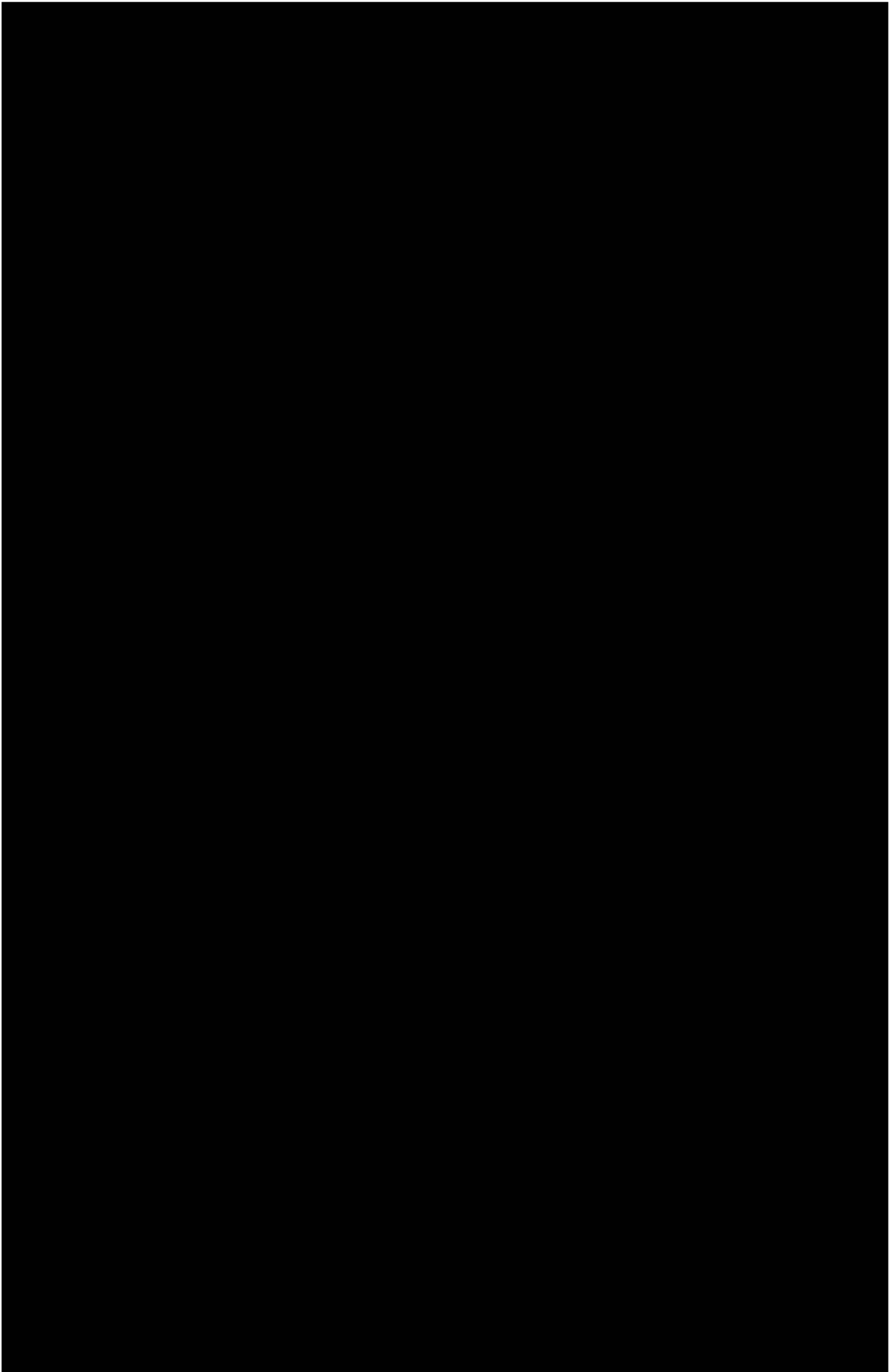
国名	アメリカ	フランス (EU)
販売名	GLYSET	DIASTABOL
承認年月日	1996 年 12 月 18 日	1997 年 2 月 4 日
剤型・含量	錠剤：25mg 錠，50mg 錠，100mg 錠	錠剤：50mg 錠，100mg 錠
効能・効果	GLYSET の単独療法は，高血糖が食事療法で効果不十分なインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）患者における追加療法として使用する．食事療法と，GLYSET あるいはスルホニルウレア剤単独で適切な血糖コントロールができないときに，スルホニルウレア剤と併用して使用する．	DIASTABOL 錠は，食事療法単独あるいは食事療法とスルホニルウレア剤との併用においても効果不十分なインスリン非依存型糖尿病患者（NIDDM）の追加療法として使用できる．
用法・用量	<p>GLYSET の糖尿病治療における固定された用量はない．GLYSET の投与量は患者個々の有効性と安全性に基づくものであり，最高用量として，100mg 1 日 3 回を超過してはいけない．GLYSET は 1 日 3 回毎食前（最初の一口を食べるとき）に経口投与する．GLYSET は 25mg 1 日 3 回から投与を開始し，消化器症状の発現程度を低下させる，血糖コントロールするための最小必要量を維持できることを目的に用量を増量する．</p> <p>初期用量：</p> <p>GLYSET の初期用量は，25mg 1 日 3 回毎食後（最初の一口を食べるとき）に経口投与する．患者によっては消化器症状を最小限に抑えるために，25mg 1 日 1 回投与から開始しても有効であり，その後投与回数を 1 日 3 回に増量してもよい．</p> <p>維持用量：</p> <p>GLYSET の通常維持用量は，50mg 1 日 3 回であるが，患者により，用量を 100mg 1 日 3 回に増量することにより，よい結果が得られることがある．消化器系有害作用の増加に対応するために，最小有効用量である 25mg 1 日 3 回から投与を開始し，徐々に増量すべきである．25mg 1 日 3 回で 4～8 週間投与後，約 3 カ月間は 50mg 1 日 3 回投与する．治療効果を判定するために糖化ヘモグロビンを併せて測定する．糖化ヘモグロビンが十分に改善されていない場合は，最高用量である 100mg 1 日 3 回まで増量する．</p> <p>最大用量：</p> <p>最大承認用量は 100mg 1 日 3 回である．1 臨床試験においてのみ，200mg 1 日 3 回投与により血糖コントロールの改善が認められ，消化器症状の発現頻度の増加はみられなかった．</p>	<p>成人</p> <p>初期用量は，1 日 3 回 50mg とする．忍容性を確認した上で，通常，4～12 週間後に 1 日 3 回 100mg の維持用量となるまで増量する．</p> <p>高齢者</p> <p>通常の成人用量範囲内で使用する．</p> <p>肝機能障害患者</p> <p>投与量の調節は必要ない．</p> <p>腎機能障害患者</p> <p>軽度から中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 25mL/min を上回る）では投与量の調節は必要ない．</p>

1.6 外国における使用状況

表 1.6-3 アメリカ及びフランス(EU)の承認内容(つづき)

国名	アメリカ	E U
販売名	GLYSET	DIASTABOL
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・糖尿病性ケトアシドーシス ・炎症性腸疾患，慢性潰瘍，局所的腸閉塞，腸閉塞素因のある患者 ・重度の消化・吸収異常を伴った慢性腸疾患患者及び腸内ガスの発生増加により悪化する疾患 ・本剤あるいは賦形剤に対して過敏症の患者 	<ul style="list-style-type: none"> ・ミグリトール又は添加物に対するアレルギー ・18歳未満の小児 ・授乳 ・高度の消化器障害 <ul style="list-style-type: none"> - 結腸壁の炎症ないしは障害を伴う結腸疾患 - 部分的腸閉塞又は腸閉塞の危険性 - 著明の消化又は吸収障害を伴う慢性腸管疾患 - 高度の腸管ヘルニア ・高度の腎不全
副作用	<p>消化器症状： 消化器症状は GLYSET に最も多い症状である。 米国でのプラセボとの比較試験において，ミグリトール 25～100mg 1日3回投与による副作用としての腹痛，下痢と鼓腸の発現率は，962例の患者の 28.7%，11.7%及び 41.5%であったのに対し，プラセボでの発現率は，603人の患者の 4.7%，10.0%及び 12.0%であった。下痢と腹痛の発生率は継続投与により減少する傾向にあった。</p> <p>皮膚症状： 発赤がミグリトール投与群の 4.3%，プラセボ投与群の 2.4%に見られた。発赤は一般に一過性であり，ドクターによりほとんどが因果関係はないと判定された。</p> <p>臨床検査値異常： 血清鉄分の低下がミグリトール投与群で 9.2%，プラセボ投与群で 4.2%に見られたが，大多数の症例では変化なく，ヘモグロビンの低下あるいは血液学的指標の変化とは関係ないと考えられる。</p>	<p>ミグリトールの作用機序から，多くの未消化の炭水化物が大腸で消化される。これらの炭水化物は腸内細菌によっても利用され，腸内ガスを増加させる。しかるに多くの患者が，特に，鼓腸，下痢，腹痛の症状の一つ以上は経験する。腹部膨満，軟便，腹鳴（鼓張），膨満感もまた発生する。</p> <p>特に胃腸管と関連のある症状は，投与量及び食事の質と関係があり，投与継続により軽減することもある。これら症状は，規定した糖尿病食の摂取及びショ糖あるいは砂糖含有食の摂取を避けることにより軽減できる。症状がほとんど改善されないときは投薬中止することを勧める。</p> <p>下痢が持続する場合は，必要に応じて注意して観察するか投与量を減らすか，治療を中止する。</p> <p>ミグリトール治療中のその他の副作用として，吐き気，便秘及び消化不良が報告されている（発生頻度は 1～3.5%）。</p> <p>他の糖尿病治療薬（スルホニルウレア剤及びインスリン）と併用した時に低血糖の報告がある。</p>

1.6 外国における使用状況



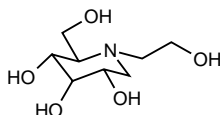
Glyset®

miglitol tablets

PHARMACIA

DESCRIPTION

GLYSET Tablets contain miglitol, an oral alpha-glucosidase inhibitor for use in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Miglitol is a desoxyxojirimycin derivative, and is chemically known as 3,4,5-piperidinetriol, 1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)-, (2R-(2α, 3β,4α, 5β))-: It is a white to pale-yellow powder with a molecular weight of 207.2. Miglitol is soluble in water and has a pK_a of 5.9. Its empirical formula is C₈H₁₇NO₅ and its chemical structure is as follows:



GLYSET is available as 25 mg, 50 mg and 100 mg tablets for oral use. The inactive ingredients are starch, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, hypromellose, polyethylene glycol, titanium dioxide, and polysorbate 80.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Miglitol is a desoxyxojirimycin derivative that delays the digestion of ingested carbohydrates, thereby resulting in a smaller rise in blood glucose concentration following meals. As a consequence of plasma glucose reduction, GLYSET Tablets reduce levels of glycosylated hemoglobin in patients with Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Systemic nonenzymatic protein glycosylation, as reflected by levels of glycosylated hemoglobin, is a function of average blood glucose concentration over time.

Mechanism of Action

In contrast to sulfonylureas, GLYSET does not enhance insulin secretion. The antihyperglycemic action of miglitol results from a reversible inhibition of membrane-bound intestinal α-glucosidase hydrolase enzymes. Membrane-bound intestinal α-glucosidases hydrolyze oligosaccharides and disaccharides to glucose and other monosaccharides in the brush border of the small intestine. In diabetic patients, this enzyme inhibition results in delayed glucose absorption and lowering of postprandial hyperglycemia.

Because its mechanism of action is different, the effect of GLYSET to enhance glycemic control is additive to that of sulfonylureas when used in combination. In addition, GLYSET diminishes the insulinotropic and weight-increasing effects of sulfonylureas.

Miglitol has minor inhibitory activity against lactase and consequently, at the recommended doses, would not be expected to induce lactose intolerance.

Pharmacokinetics

Absorption: Absorption of miglitol is saturable at high doses: a dose of 25 mg is completely absorbed, whereas a dose of 100 mg is only 50% - 70% absorbed. For all doses, peak concentrations are reached in 2-3 hours. There is no evidence that systemic absorption of miglitol contributes to its therapeutic effect.

Distribution: The protein binding of miglitol is negligible (<4.0%). Miglitol has a volume of distribution of 0.18 L/kg, consistent with distribution primarily into the extracellular fluid.

Metabolism: Miglitol is not metabolized in man or in any animal species studied. No metabolites have been detected in plasma, urine, or feces, indicating a lack of either systemic or pre-systemic metabolism.

Excretion: Miglitol is eliminated by renal excretion as unchanged drug. Thus, following a 25-mg dose, over 95% of the dose is recovered in the urine within 24 hours. At higher doses, the cumulative recovery of drug from urine is somewhat lower due to the incomplete bioavailability. The elimination half-life of miglitol from plasma is approximately 2 hours.

Special Populations

Renal Impairment: Because miglitol is excreted primarily by the kidneys, accumulation of miglitol is expected in patients with

Glyset

brand of miglitol tablets

Glyset

brand of miglitol tablets

Table 1
Results of Monotherapy Study with GLYSET

Study	Treatment	HbA1c (%)		1-hour Postprandial Glucose (mg/dL)	
		Mean Change from Baseline*	Treatment Effect**	Mean Change from Baseline	Treatment Effect**
1 (U.S.)	Placebo GLYSET 50 mg t.i.d.***	+0.71 +0.13	---	+24 -39	---
2 (U.S.)	Placebo GLYSET 50 mg t.i.d. GLYSET 100 mg t.i.d.	+0.47 -0.22 -0.28	---	+15 -52 -59	---
3 (non-U.S.)	Placebo GLYSET 25 mg t.i.d. GLYSET 50 mg t.i.d. GLYSET 100 mg t.i.d. GLYSET 200 mg t.i.d.†	+0.18 -0.08 -0.22 -0.63 -0.84	---	+2 -33 -45 -62 -85	---
4 (non-U.S.)	Placebo GLYSET 50 mg t.i.d. GLYSET 100 mg t.i.d.	+0.01 -0.35 -0.57	---	+8 -20 -25	---
5 (non-U.S.)	Placebo GLYSET 100 mg t.i.d.	+0.32 -0.43	---	+17 -38	---

* Mean baseline ranged from 7.54 to 8.72% in these studies.

** The result of subtracting the placebo group average.

*** t.i.d. = 3 times daily

† p ≤ 0.05

‡ Although results for the 200 mg 3 times daily are presented for completeness, the maximum recommended dosage of GLYSET is 100 mg 3 times daily.

Table 2
Results of Combination Therapy
with GLYSET Plus Sulfonylurea (SFU)

Study	Treatment	HbA1c (%)		1-hour Postprandial Glucose (mg/dL)	
		Mean Change from Baseline*	Treatment Effect**	Mean Change from Baseline	Treatment Effect**
6 (U.S.)	Placebo + SFU GLYSET 50 mg t.i.d.*** + SFU GLYSET 100 mg t.i.d. + SFU	+0.33 -0.49 -0.41	---	-1 -69 -73	---
7 (U.S.)	Placebo + SFU GLYSET 25 mg t.i.d. + SFU GLYSET 50 mg t.i.d. + SFU GLYSET 100 mg t.i.d. + SFU	+1.01 +0.71 +0.39 +0.28	---	48 -2 -13 -33	---
8 (non-U.S.)	Placebo + SFU GLYSET 100 mg t.i.d. + SFU	+0.16 -0.50	---	+10 -36	---

* Mean baseline ranged from 8.56 to 9.16% in these studies.

** The result of subtracting the placebo group average.

*** t.i.d. = 3 times daily

† p ≤ 0.05

renal impairment. Patients with creatinine clearance < 25 mL/min taking 25 mg 3 times daily exhibited a greater than two-fold increase in miglitol plasma levels as compared to subjects with creatinine clearance > 60 mL/min. Dosage adjustment to correct the increased plasma concentrations is not feasible because miglitol acts locally. Little information is available on the safety of miglitol in patients with creatinine clearance < 25 mL/min.

Hepatic impairment: Miglitol pharmacokinetics were not altered in cirrhotic patients relative to healthy control subjects. Since miglitol is not metabolized, no influence of hepatic function on the kinetics of miglitol is expected.

Gender: No significant difference in the pharmacokinetics of miglitol was observed between elderly men and women when body weight was taken into account.

Race: Several pharmacokinetic studies were conducted in Japanese volunteers, with results similar to those observed in Caucasians. A study comparing the pharmacodynamic response to a single 50-mg dose in Black and Caucasian healthy volunteers indicated similar glucose and insulin responses in both populations.

CLINICAL STUDIES

Clinical Experience in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) Patients on Dietary Treatment Only

GLYSET Tablets were evaluated in two U.S.

and three non-U.S. controlled, fixed-dose, monotherapy studies, in which 735 patients treated with GLYSET were evaluated for efficacy analyses (see Table 1).

In Study 1, a one-year study in which GLYSET was evaluated as monotherapy and also as combination therapy, there was a statistically significant smaller increase in mean glycosylated hemoglobin (HbA1c) over time in the miglitol 50 mg 3 times daily monotherapy arm compared to placebo. Significant reductions in mean fasting and postprandial plasma glucose levels and in mean postprandial insulin levels were observed in patients treated with GLYSET compared with the placebo group.

In Study 2, a 14-week study, there was a significant decrease in HbA1c in patients receiving GLYSET 50 mg 3 times daily or 100 mg 3 times daily compared to placebo. In addition, there were significant reductions in postprandial plasma glucose and postprandial serum insulin levels compared to placebo.

Study 3 was a 6-month dose-ranging trial evaluating GLYSET at doses from 25 mg 3 times daily to 200 mg 3 times daily. GLYSET produced a greater reduction in HbA1c than placebo at all doses, although the effect was statistically significant only at the 100 mg 3 times daily and 200 mg 3 times daily doses. In addition, all doses of GLYSET produced significant reductions in postprandial plasma glucose and postprandial insulin levels compared to placebo.

Glyset

brand of miglitol tablets

Studies 4 and 5 were 6-month studies evaluating GLYSET at 50 and 100 mg 3 times daily, and 100 mg 3 times daily, respectively. As compared to placebo, GLYSET produced significant reductions in HbA_{1c}, as well as a significant reduction in postprandial plasma glucose in both studies at the doses employed.

Clinical Experience in NIDDM Patients Receiving Sulfonylureas

GLYSET was studied as adjunctive therapy to a background of maximal or near-maximal sulfonylurea (SFU) treatment in three large, double-blind, randomized studies (two U.S. and one non-U.S.) in which 471 patients treated with GLYSET were evaluated for efficacy (see Table 2).

Study 6 included patients under treatment with maximal doses of SFU at entry. At the end of this 14-week study, the mean treatment effects on glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) were -0.82% and -0.74% for patients receiving GLYSET 50 mg 3 times daily plus SFU, and GLYSET 100 mg 3 times daily plus SFU, respectively.

Study 7 was a one-year study in which GLYSET at 25, 50 or 100 mg 3 times daily was added to a maximal dose of glyburide (10 mg twice daily). At the end of this study, the mean treatment effects on HbA_{1c} of GLYSET when added to maximum glyburide therapy were -0.30%, -0.62%, and -0.73% with the 25, 50 and 100 mg 3 times daily dosages of GLYSET, respectively.

In Study 8, the addition of GLYSET 100 mg 3 times daily to a background of treatment with glyburide produced an additional mean treatment effect on HbA_{1c} of -0.66%.

Dose-Response

Results from controlled, fixed-dose studies of GLYSET as monotherapy or as combination treatment with a sulfonylurea were combined to derive a pooled estimate of the difference from placebo in the mean change from baseline in glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and postprandial plasma glucose as shown in Figures 1 and 2:

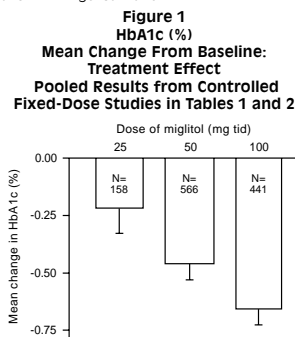
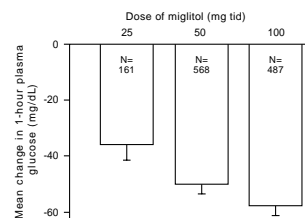


Figure 2
1-Hour Postprandial Plasma Glucose
Mean Change From Baseline:
Treatment Effect
Pooled Results from Controlled
Fixed-Dose Studies in Tables 1 and 2



Because of its mechanism of action, the primary pharmacologic effect of miglitol is manifested as a reduction in postprandial plasma glucose, as shown previously in all of the major clinical trials. GLYSET was statistically significantly different from placebo at all doses in each of the individual studies with respect to effect on mean one-hour postprandial plasma glucose, and there is a dose response from 25 to 100 mg 3 times daily for this efficacy parameter.

Glyset

brand of miglitol tablets

INDICATIONS AND USAGE

GLYSET Tablets, as monotherapy, are indicated as an adjunct to diet to improve glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) whose hyperglycemia cannot be managed with diet alone. GLYSET may also be used in combination with a sulfonylurea when diet plus either GLYSET or a sulfonylurea alone do not result in adequate glycemic control. The effect of GLYSET to enhance glycemic control is additive to that of sulfonylureas when used in combination, presumably because its mechanism of action is different.

In initiating treatment for NIDDM, diet should be emphasized as the primary form of treatment. Caloric restriction and weight loss are essential in the obese diabetic patient. Proper dietary management alone may be effective in controlling blood glucose and symptoms of hyperglycemia. The importance of regular physical activity when appropriate should also be stressed. If this treatment program fails to result in adequate glycemic control, the use of GLYSET should be considered. The use of GLYSET must be viewed by both the physician and patient as a treatment in addition to diet and not as a substitute for diet or as a convenient mechanism for avoiding dietary restraint.

CONTRAINDICATIONS

GLYSET Tablets are contraindicated in patients with:

- Diabetic ketoacidosis



- Inflammatory bowel disease, colonic ulceration, or partial intestinal obstruction, and in patients predisposed to intestinal obstruction
- Chronic intestinal diseases associated with marked disorders of digestion or absorption, or with conditions that may deteriorate as a result of increased gas formation in the intestine
- Hypersensitivity to the drug or any of its components.

PRECAUTIONS

General

Hypoglycemia: Because of its mechanism of action, GLYSET when administered alone should not cause hypoglycemia in the fasted or postprandial state. Sulfonylurea agents

Glyset

brand of miglitol tablets

may cause hypoglycemia. Because GLYSET Tablets given in combination with a sulfonylurea will cause a further lowering of blood glucose, it may increase the hypoglycemic potential of the sulfonylurea, although this was not observed in clinical trials. Oral glucose (dextrose), whose absorption is not delayed by GLYSET, should be used instead of sucrose (cane sugar) in the treatment of mild-to-moderate hypoglycemia. Sucrose, whose hydrolysis to glucose and fructose is inhibited by GLYSET, is unsuitable for the rapid correction of hypoglycemia. Severe hypoglycemia may require the use of either intravenous glucose infusion or glucagon injection.

Loss of Control of Blood Glucose:

When diabetic patients are exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a temporary loss of control of blood glucose may occur. At such times, temporary insulin therapy may be necessary.

Renal Impairment: Plasma concentrations of GLYSET in renally impaired volunteers were proportionally increased relative to the degree of renal dysfunction. Long-term clinical trials in diabetic patients with significant renal dysfunction (serum creatinine >2.0 mg/dL) have not been conducted. Therefore, treatment of these patients with GLYSET is not recommended.

Information for Patients

The following information should be provided to patients:

- GLYSET should be taken orally three times a

day at the start (with the first bite) of each main meal. It is important to continue to adhere to dietary instructions, a regular exercise program, and regular testing of urine and/or blood glucose.

- GLYSET itself does not cause hypoglycemia even when administered to patients in the fasted state. Sulfonylurea drugs and insulin, however, can lower blood sugar levels enough to cause symptoms or sometimes life-threatening hypoglycemia. Because GLYSET given in combination with a sulfonylurea or insulin will cause a further lowering of blood sugar, it may increase the hypoglycemic potential of these agents. The risk of hypoglycemia, its symptoms and treatment, and conditions that predispose to its development should be well understood by patients and responsible family

Glyset

brand of miglitol tablets

members. Because GLYSET prevents the breakdown of table sugar, a source of glucose (dextrose, D-glucose) should be readily available to treat symptoms of low blood sugar when taking GLYSET in combination with a sulfonylurea or insulin.

- If side effects occur with GLYSET, they usually develop during the first few weeks of therapy. They are most commonly mild-to-moderate dose-related gastrointestinal effects, such as flatulence, soft stools, diarrhea, or abdominal discomfort, and they generally diminish in frequency and intensity with time. Discontinuation of drug usually results in rapid resolution of these gastrointestinal symptoms.

Laboratory Tests

Therapeutic response to GLYSET may be monitored by periodic blood glucose tests. Measurement of glycosylated hemoglobin levels is recommended for the monitoring of long-term glycemic control.

Drug Interactions

Several studies investigated the possible interaction between miglitol and glyburide. In six healthy volunteers given a single dose of 5-mg glyburide on a background of 6 days treatment with miglitol (50 mg 3 times daily for 4 days followed by 100 mg 3 times daily for 2 days) or placebo, the mean C_{max} and AUC values for glyburide were 17% and 25% lower, respectively, when glyburide was given with miglitol. In a study in diabetic patients in which the effects of adding miglitol 100 mg 3 times daily x 7 days or placebo to a background regimen of 3.5 mg glyburide daily were investigated, the mean AUC value for glyburide was 18% lower in the group treated with miglitol, although this difference was not statistically significant. Further information on a potential interaction with glyburide was obtained from one of the large U.S. clinical trials (Study 7) in which patients were dosed with either miglitol or placebo on a background of glyburide 10 mg twice daily. At the 6-month and 1-year clinic visits, patients taking concomitant miglitol 100 mg 3 times daily exhibited mean C_{max} values for glyburide that were 16% and 8% lower, respectively, compared to patients taking glyburide alone. However, these differences were not statistically significant. Thus, although there was a trend toward lower AUC and C_{max} values for glyburide when co-administered with GLYSET, no definitive statement regarding a potential interaction can be made based on the foregoing three studies.

The effect of miglitol (100 mg 3 times daily x 7 days) on the pharmacokinetics of a single 1000-mg dose of metformin was investigated in healthy volunteers. Mean AUC and C_{max} values for metformin were 12% to 13% lower when the volunteers were given miglitol as compared with placebo, but this difference was not statistically significant.

In a healthy volunteer study, co-administration of either 50 mg or 100 mg miglitol 3 times daily together with digoxin reduced the average plasma concentrations of digoxin by 19% and 28%, respectively. However, in diabetic patients under treatment with digoxin, plasma digoxin concentrations were not altered by co-administration of miglitol 100 mg 3 times daily x 14 days.

Other healthy volunteer studies have demonstrated that miglitol may significantly reduce the bioavailability of ranitidine and propranolol by 60% and 40%, respectively. No effect of miglitol was observed on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of either warfarin or nifedipine.

Intestinal adsorbents (e.g., charcoal) and digestive enzyme preparations containing carbohydrate-splitting enzymes (e.g., amylase, pancreatin) may reduce the effect of GLYSET and should not be taken concomitantly.

In 12 healthy males, concomitantly administered antacid did not influence the pharmacokinetics of miglitol.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Miglitol was administered to mice by the dietary route at doses as high as approximately 500 mg/kg body weight (corresponding to greater than 5 times the exposure in humans based on AUC) for 21 months. In a two-year rat study, miglitol was administered

Glyset

brand of miglitol tablets

in the diet at exposures comparable to the maximum human exposures based on AUC. There was no evidence of carcinogenicity resulting from dietary treatment with miglitol.

In vitro, miglitol was found to be non-mutagenic in the bacterial mutagenesis (Ames) assay and the eukaryotic forward mutation assay (CHO/HGPRT). Miglitol did not have any clastogenic effects *in vivo* in the mouse micronucleus test. There were no heritable mutations detected in dominant lethal assay.

A combined male and female fertility study conducted in Wistar rats treated orally with miglitol at dose levels of 300 mg/kg body weight (approximately 8 times the maximum human exposure based on body surface area) produced no untoward effect on reproductive performance or capability to reproduce. In addition, survival, growth, development, and fertility of the offspring were not compromised.

Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category B. The safety of GLYSET in pregnant women has not been established. Developmental toxicology studies have been performed in rats at doses of 50, 150 and 450 mg/kg, corresponding to levels of approximately 1.5, 4, and 12 times the maximum recommended human exposure based on body surface area. In rabbits, doses of 10, 45, and 200 mg/kg corresponding to levels of approximately 0.5, 3, and 10 times the human exposure were examined. These studies revealed no evidence of fetal malformations attributable to miglitol. Doses of miglitol up to 4 and 3 times the human dose (based on body surface area), for rats and rabbits, respectively, did not reveal evidence of impaired fertility or harm to the fetus. The highest doses tested in these studies, 450 mg/kg in the rat and 200 mg/kg in the rabbit promoted maternal and/or fetal toxicity. Fetotoxicity was indicated by a slight but significant reduction in fetal weight in the rat study and slight reduction in fetal weight, delayed ossification of the fetal skeleton and increase in the percentage of non-viable fetuses in the rabbit study. In the peri-postnatal study in rats, the NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) was 100 mg/kg (corresponding to approximately four times the exposure to humans, based on body surface area). An increase in stillborn progeny was noted at the high dose (300 mg/kg) in the rat peri-postnatal study, but not at the high dose (450 mg/kg) in the delivery segment of the rat developmental toxicity study. Otherwise, there was no adverse effect on survival, growth, development, behavior, or fertility in either the rat developmental toxicity or peri-postnatal studies. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers

Miglitol has been shown to be excreted in human milk to a very small degree. Total excretion into milk accounted for 0.02% of a 100-mg maternal dose. The estimated exposure to a nursing infant is approximately 0.4% of the maternal dose. Although the levels of miglitol reached in human milk are exceedingly low, it is recommended that GLYSET not be administered to a nursing woman.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of GLYSET in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of GLYSET in the United States, patients valid for safety analyses included 24% over 65, and 3% over 75. No overall differences in safety and effectiveness were observed between these subjects and younger subjects. The pharmacokinetics of miglitol were studied in elderly and young males (n=8 per group). At the dosage of 100 mg 3 times daily for 3 days, no differences between the two groups were found.

ADVERSE REACTIONS

Gastrointestinal: Gastrointestinal symptoms are the most common reactions to GLYSET Tablets. In U.S. placebo-controlled

Glyset

brand of miglitol tablets

trials, the incidences of abdominal pain, diarrhea, and flatulence were 11.7%, 28.7%, and 41.5% respectively in 962 patients treated with GLYSET 25-100 mg 3 times daily, whereas the corresponding incidences were 4.7%, 10.0%, and 12.0% in 603 placebo-treated patients. The incidence of diarrhea and abdominal pain tended to diminish considerably with continued treatment.

Dermatologic: Skin rash was reported in 4.3% of patients treated with GLYSET compared to 2.4% of placebo-treated patients. Rashes were generally transient and most were assessed as unrelated to GLYSET by physician-investigators.

Abnormal Laboratory Findings: Low serum iron occurred more often in patients treated with GLYSET (9.2%) than in placebo-treated patients (4.2%) but did not persist in the majority of cases and was not associated with reductions in hemoglobin or changes in other hematologic indices.

OVERDOSAGE

Unlike sulfonylureas or insulin, an overdose of GLYSET Tablets will not result in hypoglycemia. An overdose may result in transient increases in flatulence, diarrhea, and abdominal discomfort. Because of the lack of extraintestinal effects seen with GLYSET, no serious systemic reactions are expected in the event of an overdose.

DOSEAGE AND ADMINISTRATION

There is no fixed dosage regimen for the management of diabetes mellitus with GLYSET Tablets or any other pharmacologic agent. Dosage of GLYSET must be individualized on the basis of both effectiveness and tolerance while not exceeding the maximum recommended dosage of 100 mg 3 times daily. GLYSET should be taken three times daily at the start (with the first bite) of each main meal. GLYSET should be started at 25 mg, and the dosage gradually increased as described below, both to reduce gastrointestinal adverse effects and to permit identification of the minimum dose required for adequate glycemic control of the patient.

During treatment initiation and dose titration (see below), one-hour postprandial plasma glucose may be used to determine the therapeutic response to GLYSET and identify the minimum effective dose for the patient. Thereafter, glycosylated hemoglobin should be measured at intervals of approximately three months. The therapeutic goal should be to decrease both postprandial plasma glucose and glycosylated hemoglobin levels to normal or near normal by using the lowest effective dose of GLYSET, either as monotherapy or in combination with a sulfonylurea.

Initial Dosage: The recommended starting dosage of GLYSET is 25 mg, given orally three times daily at the start (with the first bite) of each main meal. However, some patients may benefit by starting at 25 mg once daily to minimize gastrointestinal adverse effects, and gradually increasing the frequency of administration to 3 times daily.

Maintenance Dosage: The usual maintenance dose of GLYSET is 50 mg 3 times daily, although some patients may benefit from increasing the dose to 100 mg 3 times daily. In order to allow adaptation to potential gastrointestinal adverse effects, it is recommended that GLYSET therapy be initiated at a dosage of 25 mg 3 times daily, the lowest effective dosage, and then gradually titrated upward to allow adaptation. After 4 - 8 weeks of the 25 mg 3 times daily regimen, the dosage should be increased to 50 mg 3 times daily for approximately three months, following which a glycosylated hemoglobin level should be measured to assess therapeutic response. If, at that time, the glycosylated hemoglobin level is not satisfactory, the dosage may be further increased to 100 mg 3 times daily, the maximum recommended dosage. Pooled data from controlled studies suggest a dose-response for both HbA_{1c} and one-hour postprandial plasma glucose throughout the recommended dosage range. However, no single study has examined the effect on glycemic control of titrating patients' doses upwards within the same study. If no further reduction in postprandial glucose or glycosylated hemoglobin levels is observed with titration to 100 mg 3 times daily, consideration should be given to lowering the dose. Once an effective and tolerated

Glyset

brand of miglitol tablets

dosage is established, it should be maintained.

Maximum Dosage: The maximum recommended dosage of GLYSET is 100 mg 3 times daily. In one clinical trial, 200 mg 3 times daily gave additional improved glycemic control but increased the incidence of the gastrointestinal symptoms described above.

Patients Receiving Sulfonylureas: Sulfonylurea agents may cause hypoglycemia. There was no increased incidence of hypoglycemia in patients who took GLYSET in combination with sulfonylurea agents compared to the incidence of hypoglycemia in patients receiving sulfonylureas alone in any clinical trial. However, GLYSET given in combination with a sulfonylurea will cause a further lowering of blood glucose and may increase the risk of hypoglycemia due to the additive effects of the two agents. If hypoglycemia occurs, appropriate adjustments in the dosage of these agents should be made.

HOW SUPPLIED

GLYSET Tablets are available as 25 mg, 50 mg, and 100 mg white, round, film-coated tablets. The tablets are debossed with the word "GLYSET" on one side and the strength on the other side, as indicated below.

		Tablet Identification	
Strength	NDC	Front	Back
<u>Bottles of 100:</u>			
25 mg	0009-5012-01	GLYSET	25
50 mg	0009-5013-01	GLYSET	50
100 mg	0009-5014-01	GLYSET	100

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°-30°C (59°-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

R_x only

U.S. Patent No. 4,639,436

Manufactured for:
Pharmacia & Upjohn Company
A subsidiary of Pharmacia Corporation
Kalamazoo, MI 49001, USA
By:
Bayer Corporation
West Haven, CT 06516, USA
GLYSET is a registered trademark of Bayer Corporation used under license.
Revised July 2003

817 700 405
692460

GLYSET 添付文書（アメリカ）の和訳

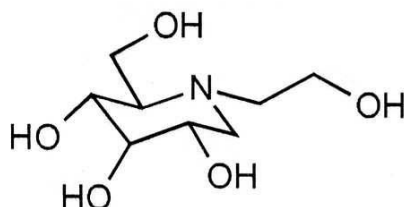
GLYSET

Miglitol tablets

—PHARMACIA

概要

GLYSETは、インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）の治療管理に使用する α -グルコシダーゼ阻害剤であるミグリトールを含有する経口の錠剤である。ミグリトールはデオキシノジリマイシン誘導体であり、化学式は 3,4,5-piperidinetriol, 1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)-, [2R-(2 α , 3 β , 4 α , 5 β)]- の分子量 207.2 の白色から淡黄色の結晶である。ミグリトールは水溶性で、pKa は 5.9 である。分子式はC₈H₁₇NO₅ であり、構造式は下記の通りである。:



GLYSET錠は経口剤として、25mg, 50mg, 100mg がある。賦形剤はデンプン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ハイプロメロース、ポリエチレングリコール、二酸化チタン、ポリソルベート 80 である。

臨床薬理作用

ミグリトールは摂取した炭水化物の消化を遅延させるデオキシノジリマイシン誘導体であり、食後の血中グルコース濃度の上昇を抑制する。血漿グルコース濃度が低下するに従い、GLYSETはⅡ型（インスリン非依存性）糖尿病患者の糖化ヘモグロビンの濃度レベルを低下させる。糖化ヘモグロビン濃度に表されている全身性の体系的な非酵素的タンパク糖化は、長期間にわたる平均的血中グルコース濃度による作用である。

作用機序

スルホニルウレア剤とは対照的にGLYSETはインスリン分泌を賦活しない。ミグリトールの高血糖抑制作用は、小腸粘膜に存在する腸内 α -グルコシド加水分解酵素の可逆的阻害によるものである。小腸粘膜に存在する α -グルコシダーゼは、小腸の微絨毛縁においてオリゴ糖と二糖類をグルコースと他の単糖類に加水分解する。糖尿病患者にとってこの酵素阻害は、グルコース吸収の遅延及び食後高血糖の抑制につながる。

その作用機序が異なることから、スルホニルウレア剤と併用することにより、GLYSETは血糖コントロールをより管理しやすくする。さらに、GLYSETはスルホニルウレア剤によるインスリン親和性及び体重増加を抑制する。

1.6 外国における使用状況

ミグリトールはラクターゼに対する阻害作用はほとんどなく、したがって至適用量にてラクターゼ耐性を起こすことはない。

薬物動態

吸収：ミグリトールの吸収は高用量で飽和する。25 mg は完全に吸収されるが、100 mg では 50～70 % の吸収である。全用量で 2-3 時間後に最高濃度に到達する。ミグリトールの全身性の吸収が治療効果に起因するとの根拠はない。

分布：ミグリトールはほとんどタンパク質結合しない (<4.0%)。ミグリトールの分布容積は、0.18L/kg で、主に細胞外液中に分布する。

代謝：ミグリトールはヒト及び試験動物において代謝を受けない。代謝産物は血漿、尿、糞便中に検出されず、全身又は全身に行き渡る前に代謝されないことを示している。

排泄：ミグリトールは未変化体として腎排出される。25mg 投与時には服用量の 95 %以上が尿中で 24 時間以内に回収される。高用量投与では尿からの薬物の累積回収率は生物学的利用率が不十分のため、若干低下する。血漿中からのミグリトール消失半減期は、約 2 時間である。

特別なケース

腎機能障害：ミグリトールは主に腎臓から排出されるので、腎機能障害患者においてミグリトールの蓄積が予想される。25 mg を 1 日 3 回服用しているクレアチニンクリアランスが <25 mL/分の患者では、クレアチニンクリアランスが >60 mL/分の患者と比較すると、血漿中ミグリトール濃度は 2 倍以上となる。ミグリトールは局所的に作用するので、血漿中濃度の上昇に相応した投薬調整は実際上困難である。クレアチニンクリアランスが <25 mL/分の患者におけるミグリトールの安全性に関する情報はほとんどない。

肝機能障害患者：ミグリトールの薬物動態は健常人と比較し、肝機能障害患者において変化はない。ミグリトールは代謝されないで、ミグリトールの薬物動態が肝機能に及ぼす影響はない。

性別：体重を考慮した場合、高齢の男性と女性の間で、ミグリトールの薬物動態に有意差は認められなかった。

人種：日本人の被験者を対照としたいくつかの薬物動態試験の結果は、コーカサス人の結果と類似していた。黒人被験者及びコーカサス人被験者において 50mg 単回投与での薬物動態を比較した試験では、両人種ともグルコースとインスリン反応は類似していた。

臨床試験

食事療法のみで治療しているインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) 患者における臨床試験

G L Y S E T 錠剤は米国で 2 試験及び米国以外の国で 3 試験、固定した単独投与での比較試験を実施し、合わせて 735 例で有効性評価を行った。(表 1 参照)

1.6 外国における使用状況

試験1は、GLYSETの単独療法及び併用療法での1年間の試験成績で、ミグリトール50mg 1日3回単独投与では、プラセボと比較し、平均糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）濃度において有意な軽度増加が認められた。平均の空腹時、食後の血漿グルコース濃度、及び食後の平均インスリン濃度において、プラセボと比較し、GLYSET投与患者に有意な低下が認められた。

試験2は14週間投与試験であり、50mg 1日3回あるいは100mg 1日3回投与によりプラセボと比較し、有意なHbA_{1c}の低下が認められた。さらに、食後の血漿グルコース濃度、及び食後の血清インスリン濃度において、プラセボと比較し、有意な低下が認められた。

試験3はGLYSETを25mg 1日3回から200mg 1日3回投与する6ヵ月間の用量範囲の評価である。全ての投与用量でGLYSETはHbA_{1c}を大きく低下させたが、その効果の統計的な有意差は100mg 3回と200mg 3回であった。さらに、全ての投与用量でGLYSETは、プラセボと比較して食後血漿グルコース及び食後インスリン濃度を有意に低下させた。

試験4及び5は、それぞれ50mgと100mgの1日3回投与と、100mgの1日3回投与での6ヵ月間のGLYSETについての評価である。プラセボと比較し、それぞれの投与方法で行った両試験とも、GLYSETは食後血漿グルコースで有意な低下を示したのと同様に、HbA_{1c}でも有意な低下をさせた。

表1 GLYSET単独療法での試験成績

試験	薬剤療法	HbA _{1c} (%)		食後血糖1時間値 (mg/dL)	
		基準値からの変化*	治療効果**	基準値からの変化	治療効果**
1 (US)	プラセボ	+0.71	—	+24	—
	GLYSET50mg t.i.d***	+0.13	-0.58+	-39	-63+
2 (US)	プラセボ	+0.47	—	+15	—
	GLYSET50mg t.i.d	-0.22	-0.69+	-52	-67+
	GLYSET100mg t.i.d	-0.28	-0.75+	-59	-74+
3 (non-US)	プラセボ	+0.18	—	+2	—
	GLYSET25mg t.i.d	-0.08	-0.26	-33	-35+
	GLYSET50mg t.i.d	-0.22	-0.40	-45	-47+
	GLYSET100mg t.i.d	-0.63	-0.81+	-62	-64+
	GLYSET200mg t.i.d#	-0.84	-1.02+	-85	-87+
4 (non-US)	プラセボ	+0.01	—	+8	—
	GLYSET50mg t.i.d	-0.35	-0.36+	-20	-28+
	GLYSET100mg t.i.d	-0.57	-0.58+	-25	-33+
5 (non-US)	プラセボ	+0.32	—	+17	—
	GLYSET100mg t.i.d	-0.43	-0.75+	-38	-55+

* 平均基準値は7.54-8.72%

** プラセボ群の平均を引いた結果

*** t.i.d= 1日3回

+ p≤0.05

GLYSET200mg 1日3回の結果は参考の為にしめたものだが、最高用量として推奨するのはGLYSET100mg 1日3回までである。

1.6 外国における使用状況

スルホニルウレア剤治療のNIDDM患者における臨床経験

最高量あるいは最高量に近い用量のスルホニルウレア剤で治療を受けている患者にGLYSETを併用し、3種類の二重盲検無作為化試験（2試験は米国，1試験は米国外）を実施し、471例で有効性評価した。（表2参照）

試験6はSFUの最高量で治療を受けている患者にて試験を行った。14週間終了時の糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）における平均低下率は、それぞれGLYSET 50mg 1日3回投与+SFUで-0.82%，GLYSET 100mg 1日3回投与+SFUで-0.74%であった。

試験7は最高用量のグリブライド（10 mg 1日2回）と、GLYSETの25mg, 50mg, 100mgそれぞれ1日3回と併用の、1年間投与による試験である。試験終了時のHbA_{1c}値における平均治療効果は、それぞれGLYSET 25mg 1日3回投与で-0.30%，50mg 1日3回投与で-0.62%，100mg 1日3回投与で-0.73%であった。

試験8はグリブライドで基本治療している患者にGLYSET100mg 1日3回を併用した成績であり、その付加された平均治療効果は、HbA_{1c}において-0.66%であった。

表2 併用療法での試験成績
GLYSET+スルホニルウレア剤（SFU）

試験	薬剤療法	HbA _{1c} (%)		食後血糖1時間値 (mg/dL)	
		基準値からの変化*	治療効果**	基準値からの変化	治療効果**
6 (US)	プラセボ+SFU	+0.33	—	-1	—
	GLYSET50mg t.i.d*** +SFU	-0.49	-0.82+	-69	-63+
	GLYSET100mg t.i.d +SFU	-0.41	-0.74+	-73	-72+
7 (US)	プラセボ+SFU	+1.01	—	+48	—
	GLYSET25mg t.i.d +SFU	+0.71	-0.30+	-2	-50+
	GLYSET50mg t.i.d +SFU	+0.39	-0.62+	-13	-61+
	GLYSET100mg t.i.d +SFU	+0.28	-0.73+	-33	-81+
8 non-US	プラセボ+SFU	+0.16	—	+10	—
	GLYSET100mg t.i.d +SFU	-0.50	-0.66+	-36	-46+

* 平均基準値は8.56-9.16%

** プラセボ群の平均を引いた結果

*** t.i.d= 1日3回

+ p≤0.05

用量反応

GLYSET単独療法及びスルホニルウレア剤との併用療法の成績を合わせ、糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）及び食後血漿グルコースにおけるベースラインからの平均変化率の比較の中で、プラセボとの差異を一括評価したものを、図1及び図2に示した。

1.6 外国における使用状況

図1 HbA_{1c} (%)

ベースラインからの平均変化率：

治療効果

表1・2の固定投薬試験からの合算成績

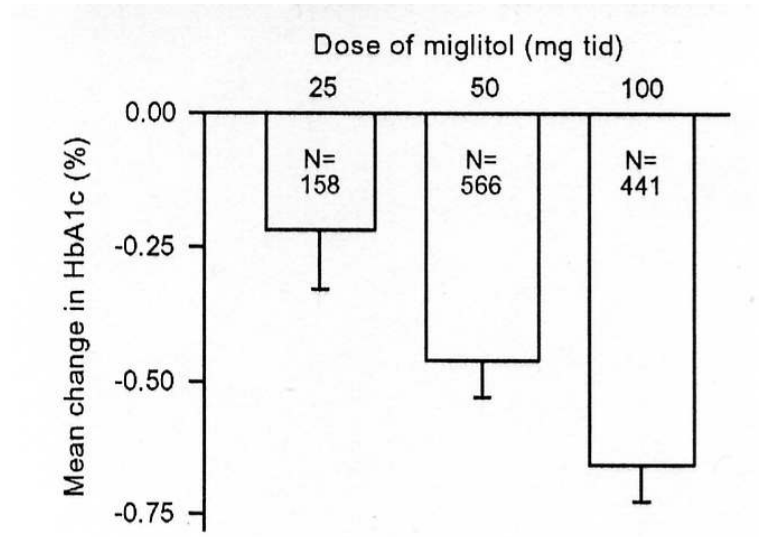
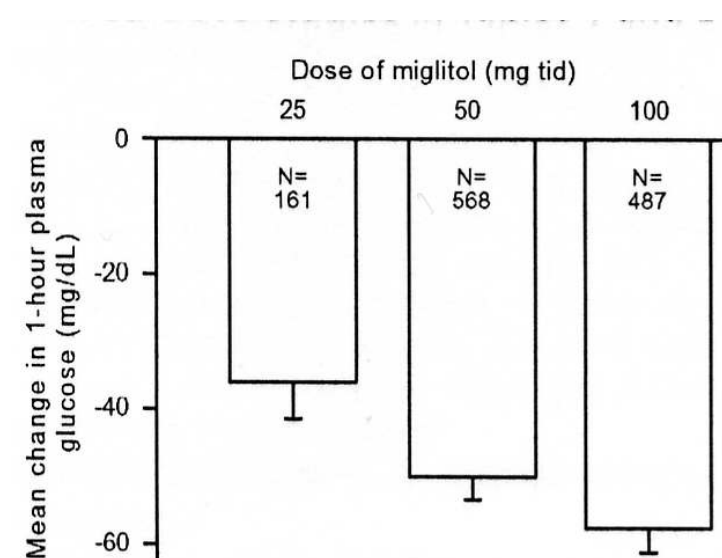


図2 血漿グルコースの食後1時間値

ベースラインからの平均変化率：

治療効果

表1・2の固定投薬試験からの合算成績



1.6 外国における使用状況

全ての主だった臨床試験の中で示されているように、その作用機序から、ミグリトールの最初の薬理作用は、食後血漿グルコースの低下となって現れている。個々の試験の全ての投与方法において、食後1時間の血漿グルコース平均値における効果という点で、GLYSETは、プラセボに比較し統計的に有意な差異があった。また、この有効性評価基準のために25～100 mg 1日3回の用量範囲において、用量反応がある。

適応症

GLYSET錠剤の単独療法は、高血糖が食事療法のみで改善できないインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者に、その血糖コントロールを改善する為、食事療法の追加療法として適応される。食事療法と、GLYSETあるいはスルホニルウレア剤単独療法で適切な血糖コントロールができない場合、スルホニルウレア剤とともに併用療法として使用する。作用機序の違いにより、スルホニルウレア剤との併用療法において、GLYSETは、血糖コントロール改善に相加効果を示す。

NIDDMの治療開始時には、治療の基本は食事療法であることを強調する。カロリー制限と体重低下は肥満糖尿病患者には必須である。適切な食事コントロールは、それだけでも血糖コントロール及び高血糖症状に効果的である。適切なものであれば、規則的な運動の重要性もまた強調される。もしこの治療プログラムによって適切な血糖コントロールが得られなかった場合は、GLYSETの適用を考慮するべきである。GLYSETの適用は、食事療法の代用としてではなく、また、食事制限を避けるための簡便な手段としてではなく、医師と患者によって食事療法に付加する治療方法として認識されるべきである。

禁忌

GLYSET錠剤は下記疾患には禁忌である：

- ・糖尿病性ケトアシドーシス
- ・炎症性腸疾患、慢性潰瘍、局所的腸閉塞、腸閉塞素因のある患者
- ・重度の消化・吸収異常を伴った慢性腸疾患患者及び腸内ガスの発生増加により悪化する疾患
- ・本剤あるいは賦形剤に対して過敏症の患者

警告

一般的注意

低血糖：

その作用機序により、GLYSETを空腹時あるいは食後に単独で経口投与しても低血糖は起こさない。スルホニルウレア剤は低血糖を惹起することがある。GLYSET錠剤をスルホニルウレア剤と併用すると、さらに血糖を低下させるので、スルホニルウレア剤による低血糖リスクを増加させることになる。しかしながら、この傾向は臨床試験ではみられなかった。GLYSETにより吸収が遅延していない時には、経口のグルコース（デキストロース）をスクロース（ショ糖）の代わりに軽症から中等症の低血糖の治療に使用する。スクロースのグルコースとフルクトースへの加水分解はGLYSETにより阻害されるので、低血糖の早急な治療には適さない。重度の低血糖治療には静脈内へのグルコース点滴注入か、グルカゴン注射が必要である。

血糖管理不良：

糖尿病患者が熱、外傷、感染あるいは手術のようなストレスにさらされると、血糖コントロールの一時的な不良を起こす。そのような場合には一時的なインスリン治療が必要である。

腎機能障害：

腎機能障害被験者における血漿中GLYSET濃度は腎機能の程度に比例して増加する。重篤な腎機能障害（血清クレアチニン >2.0 mg/dL）をもつ糖尿病患者における長期臨床試験は実施していない。したがって、GLYSETをこれら患者の治療に使用することは適切でない。

患者情報

以下の情報は、患者に提供されなければならない：

- ・GLYSETは毎食前に（最初の一口目で）1日3回経口投与する。食事の指示、規則的な運動プログラムと尿糖及び血糖測定を順守し続けることが重要である。
- ・GLYSETを空腹時に服用しても低血糖を起こさない。スルホニルウレア剤とインスリンは低血糖、時には生命を危うくする低血糖を引き起こすほどの血糖低下を起こすことがある。GLYSETをスルホニルウレア剤とインスリンと併用すると、血糖の更なる低下を引き起こすため、GLYSETはこれら薬剤の低血糖のリスクを高めることになる。低血糖のリスク、症状と治療及びその素因となる条件については、患者及び患者と保護者である家族に、よく理解されていなければならない。GLYSETが砂糖の分解を阻害するので、GLYSETをスルホニルウレア剤あるいはインスリンと併用する場合は、グルコースの提供（デキストロース、D-グルコース）を直ぐにできるように用意しておく必要がある。
- ・GLYSETによる副作用が起こるとすれば、それらは治療最初の数週間に通常発現する。最も一般的な軽症から中等症の用量依存的な消化器症状である、鼓腸、軟便、下痢及び腹部不快感の頻度と強度は、時間の経過とともに一般に減少する。本剤を中止することにより、これら消化器症状は速やかに消失する。

検査

GLYSETの治療状況は、定期的血糖検査によってモニターできる。糖化ヘモグロビン濃度の測定は長期的な血糖コントロールのモニタリングに有用である。

薬物相互作用

ミグリトールとグリブライドとの相互作用についてのいくつかの研究調査成績がある。健常被験者 6 名にミグリトール (50mg を 1 日 3 回, 4 日間投与後, 100 mg を 1 日 3 回, 2 日間投与), あるいはプラセボを 6 日間投与とともに, グリブライド 5mg を 1 回投与すると, グリブライドをミグトールと併用投与した場合の平均 C_{max} と AUC 値はより低く, それぞれ 17 %と 25 %であった。糖尿病患者にグリブライド 3.5 mg 1 日 1 回にミグリトール 100 mg を 1 日 3 回, あるいはプラセボを 7 日間投与する試験では, グリブライドの平均 AUC 値は, ミグリトールを投与したグループにおいて統計的に有意ではなかったが 18 %低下した。

グリブライド 10mg, 1 日 2 回投与に, ミグリトールあるいはプラセボを併用した米国での試験 (試験 7) から, さらなる相互作用の可能性についての報告が得られている。6 ヶ月及び 1 年間の試験成績から, ミグリトール 100 mg 1 日 3 回を併用している患者は, グリブライド単独投与の患者と比較し, グリブライドの平均 C_{max} はそれぞれ 16 %と 8 %低下した。しかしながら, これらは統計的に有意な差ではなかった。このようにグリブライドにミグリトールを併用する場合, グリブライドの平均 C_{max} と AUC 値は低下する傾向にあるものの, 前述の 3 つの試験からは, 相互作用の可能性を決定的に説明できるものは得られなかった。

メトホルミン 1000mg 単回投与時の薬物動態について, ミグリトール (100mg 1 日 3 回 7 日間) の影響を健常人で検討した。プラセボを与えた被験者と比較すると, ミグリトール併用により, メトホルミンの平均 AUC 値と C_{max} は 12%から 13 %低下したが, 統計的に有意な差ではなかった。

健常人にミグリトール 50mg または 100 mg を 1 日 3 回, ジゴキシシンと併用すると, ジゴキシシンの平均血漿中濃度はそれぞれ 19 %及び 28 %低下した。しかしながら, ジゴキシシンによる治療中の糖尿病患者において, 血漿中ジゴキシシン濃度は, ミグリトール 100 mg 1 日 3 回, 14 日間併用により変化なかった。

その他健常人の試験において, ミグリトールがラニチジンとプロプラノロールの生物学的利用率をそれぞれ 60 %及び 40 %有意に低下することが報告されている。ミグリトールはワーファリンあるいはニフェジピンの薬物動態及び薬理作用に影響しないことが認められた。

腸管吸着剤 (例えば木炭), 炭水化物消化酵素 (例えばアミラーゼ, パンクレアチン) を含む消化酵素製剤は, ミグリトールの効果を低減させるので, 併用してはならない。

12 名の健常男性において, 制酸剤はミグリトールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

発癌性, 変異原性, 生殖能障害:

マウスにおいて, ミグリトール 500 mg/kg 体重 (AUC からヒトの 5 倍以上に相当), 21 ヶ月間混餌投与した。ラットにおいて, ミグリトールのヒトの最大投与量に匹敵する量を 2 年間混餌投与した。これらの結果から発癌性は認められなかった。

In vitro で, ミグリトールの細菌性変異原性試験 (Ames 法) 及び真核前進突然変異原性試験 (CHO/HGPRT 法) を実施した結果, 変異原性は陰性であった。*In vivo* で, マウス小核検査の結果, 染色体異常誘発の効果は全く認められなかった。優性致死因子分析評価は陰性であった。

1.6 外国における使用状況

ウィスター・ラットで、ミグリトール 300 mg/kg 体重（体表面積に基づいた最大ヒトの約 8 倍の暴露）用量にて、雄と雌の受精試験を行ったが、生殖行動及び生殖能への有害作用を起こさなかった。さらに生存率、発育、胎児及び子孫の受精率へ影響するものは無かった。

妊娠

催奇形成作用：

妊娠分類 B. 妊婦における G L Y S E T の安全性は確立されていない。発育毒性試験はラットにおいて、ヒトの体表面積の約 1.5、4 及び 12 倍に相当する 50、150 及び 450 mg/kg で検討された。ウサギにおいても、ヒトの体表面積の約 0.5、3 及び 10 倍に相当する 10、45 及び 200 mg/kg で実施された。これらの研究から G L Y S E T に起因している胎児の先天性異常の結果は認められなかった。ヒトの 3～4 倍にあたるミグリトールの投与量（体表面積換算）では、ラット及びウサギに対して、それぞれ胎児に対して受精障害や有害作用は認められなかった。一連の試験の中で、最高量のラットで 450 mg/kg 及びウサギにおいては 200 mg/kg を投与した試験では、母胎及び胎児に対して毒性は増進された。胎児毒性の検討で、ラット試験において、わずかではあるが有意な胎児体重の減少が、また、ウサギ試験において、胎児体重のわずかな減少、胎児骨格の骨化遅延と成育不能率の増加が認められた。ラットにおける出産期試験において、NOAEL（有害作用の発現しない用量）は、100mg/kg（ヒトの体表面積換算で約 4 倍の暴露）であった。死産児の増加はラット出産期試験の高用量（300 mg/kg）でみられたが、ラット発育毒性試験の出産区分中の高用量（450 mg/kg）では認められなかった。以上を要約すると、ラット発育毒性や出産期試験のいずれにおいても、生存、発育、行動、生殖能に対して有害作用はなかった。しかしながら、ヒト妊婦における適切な比較試験はない。動物の生殖試験が、必ずしもヒトにおける反応を予測できるとはいえないが、妊娠中の使用は明らかに必要とされる場合だけに限るべきである。

授乳婦

ミグリトールの母乳中への排泄は極微量である。母乳中への総排泄量は 100mg 服用したときに、0.02% である。授乳する乳児への暴露は、授乳婦の服用量の約 0.4% である。ヒト母乳中に排泄されるミグリトール濃度は非常に低いが、G L Y S E T の授乳婦への投与は推奨できない。

小児用量

小児患者への G L Y S E T の安全性と有効性は確立していない。

高齢者用量

米国における G L Y S E T の臨床試験における全ての項目から、安全性分析に含まれる患者は 65 歳以上が 24% で 75 歳以上が 3% である。試験された項目において、安全性及びその効果での若年層との差異はほとんどなかった。ミグリトールの薬物動態試験を男性の高齢者と若年者（各グループ N=8）とで行った。100mg 1 日 3 回を 3 日間投与において、2 つのグループで差異は無かった。

副作用

消化器症状：

消化器症状は G L Y S E T 錠剤にとって最も多い症状である。米国でのプラセボとの比較試験において、ミグリトール 25-100 mg 1 日 3 回投与による副作用としての腹痛、下痢と鼓腸の発現率は、962 例の患者のそれぞれ 11.7%、28.7% 及び 41.5% であったのに対し、プラセボでの発現率は、603 人の患者

1.6 外国における使用状況

のそれぞれ4.7%、10.0%及び12.0%であった。下痢と腹痛の発生率は継続投与により減少する傾向にあった。

皮膚症状：

発赤がミグリトール投与群の4.3%、プラセボ投与群の2.4%にみられた。発赤は一般に一過性であり、臨床医の調査によりほとんど因果関係は無いと判定された。

臨床検査値異常：

血清鉄分の低下がGLYSET投与群で9.2%、プラセボ投与群で4.2%にみられたが、ほとんどの症例では変化無く、ヘモグロビンの低下あるいは血液学的指標の変化との関連は無いと考えられる。

過量

スルホニルウレア剤やインスリンと異なり、GLYSET錠剤の過量投与により低血糖は発現しない。過量投与により、鼓腸、下痢及び腹部不快感の一過性の増加が起こることはありうる。GLYSETでは腸外の作用発現はないため、過量投与による重篤な全身性副作用の発現はないと考えられる。

用法及び用量

GLYSET錠剤の糖尿病治療における固定された用量はない。GLYSETの投与量は患者個々の有効性と安全性に基づくものであり、最高用量として、100mg1日3回を超過してはならない。GLYSETは1日3回毎食前（最初の一口目）に経口投与する。GLYSETは25mg1日3回から投与を開始し、消化器症状の発現程度を低下させ、かつ血糖コントロールするための最小必要量を維持できることを目的に用量を増量する。

治療開始時には（以下の項参照）、GLYSETの治療用量を食後1時間の血漿グルコース値に基づき決定し、患者の最小有効用量を特定する。その後、糖化ヘモグロビンを約3ヵ月間隔で測定する。治療の最終目的は、GLYSET単独あるいはスルホニルウレア剤との併用により、GLYSETの最小有効用量を使用して、食後血漿グルコース及び糖化ヘモグロビン共に正常値あるいは正常値近辺まで低下させることである。

初期用量：

GLYSETの初期用量は、25mg1日3回毎食前（最初の一口目）に経口投与とする。しかしながら、患者によっては消化器症状を最小限に抑えるために、25mg1日1回投与から開始しても有効であり、その後投与回数を1日3回に段階的に増量する。

維持用量：

GLYSETの通常維持用量は、50mg1日3回であるが、患者によっては、用量を100mg1日3回に増量することにより有効となる。予測された消化器系症状に慣れるために、最小有効用量である25mg1日3回から投与を開始し、徐々に増量すべきである。25mg1日3回で4～8週間投与後、約3ヵ月間は50mg1日3回投与し、その治療効果を判定するために糖化ヘモグロビンを併せて測定する。糖化ヘモグロビンが十分に改善されていない場合は、最高用量である100mg1日3回まで増量する。これまで集積された臨床成績には、

1.6 外国における使用状況

糖化ヘモグロビン及び食後1時間の血漿グルコース値または糖化ヘモグロビン値に対応する用量が、推奨用量範囲内で示されている。しかしながら、同一の試験において、投与量を適量まで増加する患者の血糖コントロール効果について調査したものはない。もし、1日3回100mgに用量を増量してもさらに食後血漿グルコース値を下げるできない場合、用量を下げることを考えるべきである。一度、有効性と忍容性の認められる用量が設定できたならば、それを維持すべきである。

最大用量：

最高推奨用量は100mg1日3回である。1臨床試験においてのみ、200mg1日3回投与により血糖コントロールの改善が認められ、前述された消化器症状の発現頻度の増加はみられなかった。

スルホニルウレア剤服用中の患者：

スルホニルウレア剤は低血糖を起こすことがある。いずれの臨床試験においても、スルホニルウレア剤服用中の患者にGLYSETを併用した場合の低血糖発現頻度は、スルホニルウレア剤単独治療の患者での低血糖発現頻度と変わらなかった。しかしながら、GLYSETをスルホニルウレア剤と併用することにより、2つの薬剤の相加作用により低血糖の発現頻度のリスクは増加する。もし低血糖が起こった場合には、これら薬剤の投与量を適切に調整しなければならない。

包装形態

GLYSET錠剤は、25mg、50mg及び100mgであり、白色、円形のフィルムコーティング錠である。錠剤には下記に示されるように、片側に「GLYSET」が、もう一方に含量が刻印されている。

100錠ボトル	錠剤刻印			
	含量	NDC	表側	裏側
	25mg	0009-5012-01	GLYSET	25
	50mg	0009-5013-01	GLYSET	50
	100mg	0009-5014-01	GLYSET	100

貯蔵は25°C (77°F)：許容範囲15°-30°C (59-86°F)。(USP 制御室温)

DIASTABOL[®] 50 mg

miglitol

comprimé

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament. Elle contient des informations importantes sur votre traitement. Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien. Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif. Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

- La substance active est le miglitol : 50 mg par comprimé
- Les autres composants sont : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Titulaire

SANOFI - SYNTHELABO FRANCE
174, avenue de France - 75013 Paris - FRANCE

Exploitant

SANOFI - SYNTHELABO FRANCE
22, avenue Galilée - 92350 Le Plessis-Robinson - FRANCE
Information médicale : 08 25 08 83 52

Fabricant

BAYER AG - 51368 Leverkusen - ALLEMAGNE

1. QU'EST-CE QUE DIASTABOL 50 mg, comprimé ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

DIASTABOL 50 mg se présente sous forme de comprimés. Il existe des boîtes de 30, 90 et 120 comprimés.

Ce médicament est préconisé dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte insuffisamment équilibré par un régime adapté seul ou associé à un antidiabétique oral de la classe des sulfamides.

2. INFORMATIONS NECESSAIRES AVANT D'UTILISER DIASTABOL 50 mg, comprimé

DIASTABOL 50 mg, comprimé, NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- allergie connue au miglitol ou à l'un des excipients,
- enfant de moins de dix-huit ans,
- allaitement,
- troubles digestifs majeurs :
 - maladie du côlon avec inflammation et/ou atteinte de la paroi du côlon,
 - obstruction intestinale partielle ou risque d'obstruction intestinale,
 - troubles intestinaux chroniques avec troubles importants de la digestion ou de l'absorption,
 - hernie intestinale majeure,
- insuffisance rénale sévère.

PRENDRE DES PRECAUTIONS PARTICULIERES AVEC DIASTABOL 50 mg, comprimé :
En cas d'hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang) lors d'un traitement par DIASTABOL 50 mg, comprimé, il faut absorber de préférence du glucose (contenu par exemple dans certains sodas, jus de fruits et fruits séchés), ou à défaut plusieurs morceaux de sucre (saccharose).

Grossesse - Allaitement :

En cas de grossesse, le traitement du diabète fait nécessairement appel à l'insuline. La découverte d'une grossesse alors que vous prenez DIASTABOL 50 mg, comprimé, impose d'interrompre votre traitement. Prévenez votre médecin traitant qui se chargera d'adapter votre traitement hypoglycémiant.

Ce médicament est contre-indiqué en période d'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

01203946/NT-E

1. 6 外国における使用状況

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

DIASTABOL 50 mg, comprimé, peut majorer les effets de certains médicaments tels que les laxatifs, en particulier ceux ayant une action prolongée.

L'effet de DIASTABOL 50 mg, comprimé peut être diminué en cas de prise d'antidiarrhéiques ou de médicaments visant à corriger certains troubles digestifs (charbon, produits à base d'enzymes digestives). Respectez un intervalle de 2 heures entre les prises de ces médicaments.

3. COMMENT UTILISER DIASTABOL 50 mg, comprimé ?

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Posologie

La posologie initiale recommandée est de 1 comprimé de 50 mg 3 fois par jour.

En fonction de la tolérance, et après 4 à 12 semaines de traitement, la posologie peut être augmentée jusqu'à la dose d'entretien recommandée de 1 comprimé de 100 mg 3 fois par jour.

Fréquence d'administration

Les comprimés doivent être croqués avec la première bouchée de nourriture ou avalés avec un peu de liquide juste avant les repas.

Durée du traitement

Suivre la prescription médicale.

Si vous avez utilisé plus de DIASTABOL 50 mg, comprimé, que vous n'auriez dû :

Vous risquez de présenter des troubles digestifs à type de flatulence, météorisme, selles molles, diarrhées ou douleurs abdominales. Évitez de consommer des hydrates de carbone (glucides ou sucres) pendant 4 à 6 heures.

En cas de doute, contactez votre médecin qui adaptera votre traitement.

Si vous oubliez de prendre DIASTABOL 50 mg, comprimé :

En cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés, ne prenez pas les comprimés entre les repas mais attendez le repas suivant pour prendre votre traitement. Continuez ensuite votre traitement comme initialement prescrit.

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS avec DIASTABOL 50 mg, comprimé :

Comme tous les médicaments, DIASTABOL 50 mg, comprimé peut chez certaines personnes avoir des effets indésirables, plus ou moins gênants, en particulier des troubles digestifs tels que :

- flatulence,
- diarrhée,
- douleurs abdominales.

Plus rarement peuvent survenir :

- nausées,
- constipation,
- et digestion difficile.

Ces effets diminuent en général lors de la poursuite du traitement. Ces effets peuvent être réduits en suivant avec soin le régime diabétique prescrit.

Des épisodes hypoglycémiques (maaises associés à la baisse du taux de sucre dans le sang) peuvent survenir en cas d'association à un autre traitement antidiabétique (sulfamides ou insuline).

5. COMMENT CONSERVER DIASTABOL 50 mg, comprimé ?

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est Mai 2002.



SANOFI - SYNTHELABO FRANCE participe à CYCLAMED, association chargée de la collecte et de l'élimination des déchets issus de médicaments. Il vous demande en conséquence de rapporter à votre pharmacien l'emballage de ce médicament vide ou non.

sanofi~synthelabo

01203946/NT-E

DIASTABOL 添付文書（フランス）の和訳

DIASTABOL 50 mg

ミグリトール

錠剤

本剤を服用する前にこの説明書全体を注意深くお読み下さい。

この説明書には貴方の治療に関する重要な情報が含まれています。

他に質問や不明な点がある場合には、かかりつけの医師または薬剤師に情報を御求め下さい。

本剤は、貴方に処方されたものです。たとえ同じ症状でも他の人に与えてはなりません。有害な場合があるからです。

この説明書を保存しておいて下さい。後で読み返すことが必要になるかもしれません。

薬剤の本質

- ・有効成分は、ミグリトールです：1錠あたり 50mg。
- ・他の成分は、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムです。

販売承認取得者

SANOFI - SYNTHELABO FRANCE

174、フランス街、75013 パリ、フランス

開発者

SANOFI - SYNTHELABO FRANCE

22、ガリレー街 92350 Le Plessis - Robinson - FRANCE

医学情報：08 25 08 83 52

製造者

BAYER AG、51368 レバークーゼン、ドイツ

1. DIASTABOL 50mg 錠とは何か？

どんな場合に使用するのか？

DIASTABOL 50mg は、錠剤です。30 錠、90 錠及び 120 錠入りの箱があります。

1.6 外国における使用状況

本剤は、適切な食事療法のみまたは食事療法とスルホニルウレア系経口抗糖尿病薬との併用ではコントロール不十分な2型糖尿病の成人の治療に推奨されます。

2. 使用前に必要な情報

DIASTABOL 50mg 錠は、下記の場合に使用してはなりません。

- ・ミグリトールまたは添加物に対するアレルギー
- ・18歳未満の小児
- ・授乳
- ・高度の消化器障害
 - － 結腸壁の炎症ないしは障害を伴う結腸疾患
 - － 部分的腸閉塞または腸閉塞の危険性
 - － 著明な消化または吸収障害を伴う慢性腸管疾患
 - － 高度の腸管ヘルニア
- ・高度の腎不全

DIASTABOL 50mg 錠で特に注意すべきこと

DIASTABOL 50mg 錠による治療の際に低血糖症（血糖値の低下）が現れた場合には、特にブドウ糖（特定の炭酸飲料、フルーツジュース及び乾燥果実などに含まれる）あるいは数個の角砂糖（蔗糖）を摂取してください。

妊娠－授乳：

妊娠期間中の糖尿病の治療では、必ずインスリンが使用されます。DIASTABOL 50mg 錠を使用しているときに妊娠していることに気づいた場合は、使用を中止して下さい。かかりつけの医師の診察を受けて下さい。その医師が貴方の血糖降下療法を調整してくれるでしょう。

本剤は、授乳期に禁忌です。

医薬品を使用する前にはかかりつけの医師または薬剤師の意見を求めて下さい。

他の薬剤の服用または使用

DIASTABOL 50mg 錠は、緩下剤などの他の薬剤、特に作用持続の長い薬剤の効力を強くすることがあります。DIASTABOL 50mg 錠の効力は、下痢止め剤や消化器用剤（活性炭、消化酵素製剤）を併用すると弱くなることがあります。これら薬剤を使用する場合、2時間の間隔をあけて下さい。

3. DIASTABOL 50mg 錠の使用法

投与方法および投与経路

経口内服

用量

推奨初期量は、50 mg 錠の 1 回 1 錠 1 日 3 回服用です。副作用が現れなければ、4～12 週間の使用後に、用量を 100mg 錠の 1 回 1 錠 1 日 3 回の推奨維持量まで増量できます。

投与回数

この錠剤は、食事前に食べ物の最初の一口と共に嚙むか、少量の飲み物とともに飲み込んで下さい。

使用期間

医師の処方に従って下さい。

誤って DIASTABOL 50mg 錠を多く服用しすぎた場合：

鼓腸放屁、鼓腸、軟便、下痢または腹痛などの消化管障害が現れることがあります。4～6 時間後まで炭水化物（糖質または砂糖）を摂取してはなりません。

疑わしい場合は、医師に相談して下さい、医師が治療法を調整してくれます。

DIASTABOL 50mg 錠の服用を忘れた場合：

錠剤の 1 回または複数回服用を忘れた場合、それを補うために食間に錠剤を服用してはなりません。次の食事の際に服用して下さい。当初の処方に従って、その後の服用を続けて下さい。

服用を忘れた場合に、その分を補うために次回に 2 回分を服用してはなりません。

4. DIASTABOL 50mg 錠には、どんな副作用があるのか：

すべての医薬品と同様に、DIASTABOL 50mg 錠でも一部の人に多少とも煩わしい副作用が現れることがあり、特に下記のような消化管障害が現れることがあります。

- ・鼓腸放屁
- ・下痢
- ・腹痛

それよりも稀ながら、下記の副作用が現れることもあります。

1.6 外国における使用状況

- ・悪心
- ・便秘
- ・消化不良

これらの副作用は、一般に、使用を続ける間に軽くなります。これらの副作用は、処方された糖尿病療法に注意深く従えば軽くなることがあります。

他の糖尿病療法（スルホニルウレア剤またはインスリン）と併用した場合に低血糖症状（血糖値低下に伴う倦怠感）が現れることもあります。

5. DIASTABOL 50mg 錠の保存方法

保存に関する注意は特にありません。

子どもの手の届く場所に置いてはなりません。

箱に記載されている有効期限がすぎた後で使用してはなりません。

この説明書の最終承認日は、**2002 年 5 月**です。

SANOFI - SYNTHELABO FRANCE は、医薬品関連廃棄物の収集及び廃棄に責任を負う団体である CYCLAMED に加入しています。したがって、空かどうにかかわらず、本剤の包装を薬剤師に返却していただく必要があります。

sanofi-synthelabo