

グルベス[®]配合錠 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、キッセイ薬品工業株式会社にあります。また、本情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

なお、臨床試験における症例番号、並びに投薬日については、新薬承認情報提供時に置き換えをしております。

キッセイ薬品工業株式会社

1.4 特許状況

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 糖尿病治療における配合剤の意義について

糖尿病はインスリン作用の不足による慢性の高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群であり、その成因から、1 型糖尿病（免疫機序・特発性）と 2 型糖尿病に分類される。本邦における糖尿病の 90～95%は 2 型糖尿病であり、膵β細胞からのインスリン分泌不足と各組織におけるインスリン抵抗性が組み合わさることにより発症するとされている。厚生労働省の「平成 19 年国民健康・栄養調査結果の概要」（2007 年）によると、本邦での糖尿病が強く疑われる人は約 890 万人、糖尿病の可能性が否定できない人は約 1320 万人であり、近年、増加傾向が認められている。糖尿病治療の大きな目標は、合併症の発症や進展を予防し、健康人と変わらない QOL を維持しつつ良好な予後を確保することである。糖尿病患者の QOL を考えると糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症及び糖尿病性腎症に代表される糖尿病性細小血管障害は重要な合併症であり、また患者の予後を決定する因子としては虚血性心疾患や脳血管障害などの大血管障害の関与が大きい。近年実施された大規模臨床試験結果^{1)~3)}から、糖尿病性細小血管障害の発症を抑制するためには、早期からの厳格な血糖コントロールが必要であることが明らかにされ、UKPDS 80 study⁴⁾、Steno-2 study⁵⁾などの大規模臨床試験では、2 型糖尿病発症早期から積極的な治療を行うことにより大血管障害の発症を抑制することが示された。また、ヨーロッパで実施された 3 つの大規模臨床試験の統合解析⁶⁾、DECODE Study⁷⁾、Funagata Study⁸⁾などの疫学調査結果から、食後高血糖は心血管系合併症の独立した危険因子であることが示された。さらに、ADVANCE study⁹⁾、ACCORD study¹⁰⁾、VADT study¹¹⁾などの大規模臨床試験において、HbA_{1c} 値を指標とした血糖管理だけでは、大血管障害の発症が抑制されないことが示されていることから、糖尿病性合併症とされる網膜症、腎症などの細小血管障害に加え、動脈硬化、心血管イベントなどの大血管障害の合併症を予防するために、HbA_{1c} 値を指標とした血糖コントロール管理のみではなく、食後高血糖の改善を含む総合的な血糖コントロールの管理が重要とされている。2 型糖尿病の治療の基本は食事療法及び運動療法であるが、それでも十分な血糖コントロールが得られない場合には血糖降下薬による薬物治療が行われ、1 種類の血糖降下薬で良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なる薬剤の併用療法が「糖尿病治療ガイド 2008-2009」において推奨されている¹²⁾。

一方、薬物治療を行っている糖尿病患者は、血糖降下薬の服薬に加え、高血圧症治療薬や高脂血症治療薬などの複数の薬剤を服薬し、多剤併用による服薬コンプライアンスの低下を招く可能性がある。配合剤の服薬コンプライアンスに対する影響を検討したメタ解析によると、配合剤を服薬した患者群では服薬コンプライアンスの低下リスクを 24～26%低減したと報告されている¹³⁾。また、配合剤は服薬コンプライアンスの向上に伴い、併用療法に比較して、より適切な薬効の維持などが期待される。これらの報告からも、服薬の利便性を向上させ、服薬コンプライアンスを改善して、適切な血糖コントロールが可能となる配合剤の開発は有用と考えられる。

1.5.2 起原又は発見の経緯

KMV-0207 錠は、速効型インスリン分泌促進薬であるミチグリニドカルシウム水和物（以下、ミチグリニド）10 mg と食後過血糖改善薬であるボグリボース 0.2 mg を含有する配合剤である。

ミチグリニドは、単独療法、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用療法及びチアゾリジン薬との併用療法に関する有用性が確認され、「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。1) 食事療法・運動療法のみ 2) 食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 3) 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用）」を効能・効果として臨床使用されている。また、ボグリボースは、「糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る）」及び「耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制（錠 0.2 のみ）（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）」を効能・効果として臨床使用されている。なお、ミチグリニドの α -グルコシダーゼ阻害薬との併用療法については、2007 年 5 月に効能追加の承認を取得している。

1.5.3 開発の経緯

ミチグリニドとボグリボースの配合剤である KMV-0207 錠の製剤開発を行い、KMV-0207 錠とグルファスト[®]錠 10 mg 及びベイスン[®]錠 0.2 の併用投与における生物学的同等性を検討する目的で、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）に従い、溶出試験及び臨床試験を実施した結果、いずれの生物学的同等性に関する検討においても両製剤間の生物学的同等性を確認した。

以上より、既にミチグリニドと α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法で承認されている「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善」を効能・効果として、KMV-0207 錠の製造販売承認申請を行うに至った。

なお、KMV-0207 錠の開発の経緯を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1 KMV-0207 錠の開発の経緯表

		試験項目	20 H.	20 H.	20 H.	20 H.	20 H.	20 H.	20 H.	20 H.
製剤	製剤及び処方 製剤開発の経緯 製剤の製造 容器及び施栓系									
	添加剤の管理 製剤の管理									
	安定性									
生物薬剤 学試験	生物学的同等性 試験における標 準製剤と試験製 剤の溶出挙動の 比較試験	ミチグリニドカル シウム水和物の溶 出挙動の比較 (KMV-0207 錠, グルファスト®錠 10 mg) ボグリボースの溶 出挙動の比較 (KMV-0207 錠, ベイスン®錠 0.2)								
	ヒトにおける生 物学的同等性試 験 (KMV1101)	薬物動態試験 薬力学的試験								
臨床試験	第 II/III 相併用試 験 (KAD2301)									
	長期併用投与試 験 (KAD2302)									
	α -GI 併用投与試 験 (KAD2303)									

参考文献

- 1) The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) 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.
- 2) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28: 103-17.
- 3) 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). The Lancet 1998; 352: 837-53.
- 4) Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR and Neil AW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359: 1577-89.
- 5) Gaede P, Lund-Andersen H, Paving H-H and Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 580-91.
- 6) Balkau B, Pyörälä M, Shipley M, Forhan A, Jarrett RJ, Eschwège E, et al. High blood glucose

concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-7.

- 7) The DECODE study group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *The Lancet*. 1999; 354: 617-21.
- 8) 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. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
- 9) The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
- 10) The action to control cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
- 11) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-39.
- 12) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2008-2009: 文光堂 ; 2008. p. 29.
- 13) Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S and Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta-analysis. *Am. J Med*. 2007; 120: 713-9.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本薬は外国において未承認である。

1.7 同種同効品一覧表

本薬の同種同効品として、速効型インスリン分泌促進薬であるミチグリニド、ナテグリニド、並びに食後過血糖改善薬であるボグリボース、アカルボース、ミグリトールの一覧を表 1.7-1～表 1.7-6 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (KMV-0207 錠)

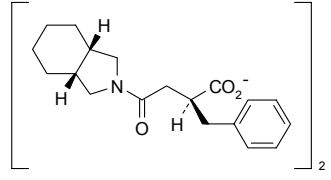
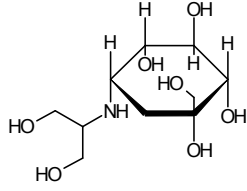
一般の名称	ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース
販売名	グルベス [®] 配合錠
会社名	キッセイ薬品工業株式会社
承認年月日	—
再評価年月	—
再審査年月	—
規制区分	—
化学構造式	ミチグリニドカルシウム水和物  $\text{Ca}^{2+} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ボグリボース 
剤形・含量	錠剤・ミチグリニドカルシウム水和物を 10 mg 及びボグリボースを 0.2 mg 含有
効能・効果	2 型糖尿病 ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。
用法・用量	通常、成人には 1 回 1 錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10 mg/0.2 mg）を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。
使用上の注意	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1 型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。] (2) 重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者 [インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。] (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照] 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者 [肝臓はミチグリニドカルシウム水和物の主代謝臓器の 1 つであるため, 低血糖を起こすおそれがある。また, 肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化することおそれがある。重篤な肝硬変例で, 高アンモニウム血症が増悪し意識障害を伴うことがある。] (2) 腎機能障害のある患者 [ミチグリニドカルシウム水和物は慢性腎不全患者において, 血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから, 低血糖を起こすおそれがある（「薬物動態」の項参照）。また, 腎機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化することおそれがある。] (3) 次に掲げる患者又は状態 1) 虚血性心疾患のある患者 [ミチグリニドカルシウム水和物の投与中に心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）] 2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい。] 3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者 [ボグリボースの作用により病態が悪化することがある。] 4) ロエムヘルド症候群, 重度のヘルニア, 大腸の狭窄・潰瘍等の患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。] 5) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。] 6) 下痢, 嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。] 7) 栄養不良状態, 飢餓状態, 食事摂取量の不足又は衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。] 8) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。] 9) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。] 10) 高齢者 [一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）]

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (KMV-0207 錠)

使用上の注意

(4) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔低血糖が起こることがある（「重大な副作用」の項参照）〕。

2.重要な基本的注意

(1) 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「副作用」の項参照）

(2) 本剤の適応においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。

(3) ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースを使用している患者では、投与の際の空腹時血糖が 126 mg/dL 以上、又は食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上を目安とする。

(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を 2～3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

(5) 投与の継続中に、ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの単独治療に切り替える必要がある場合や、投与の必要がなくなる場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

(6) 本剤の配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性は確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照）

(7) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立されていない（使用経験はない）。

3. 相互作用

ミチグリニドカルシウム水和物は主として、UGT1A9 及び 1A3 によるグルクロン酸抱合化により代謝される。また、ボグリボースはヒト血漿中及び尿中に検出されていない。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース等 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 選択的 DPP-4 阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等 GLP-1 アナログ製剤 リラグルチド（遺伝子組換え）等	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要に応じて中止を考慮すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	・左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・機序は不明であるが、ミチグリニドカルシウム水和物とチアゾリジン系薬剤との併用時に浮腫の発現が報告されている。
サリチル酸製剤 アスピリン等 クロフィブラート等 サルファ剤 スルファメトキサゾール等		・左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・ミチグリニドカルシウム水和物の血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・アスピリンとして 1 回量 1500 mg の併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして 1 回量 300 mg）では影響しない。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等 モノアミン酸化酵素阻害剤 タンパク同化ホルモン剤 メスタロン等 テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等 ワルファリン		左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KMV-0207 錠）

使用上の注意	同種同効品一覧表		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	エピネフリン 副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン等 卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等 ニコチン酸 イソニアジド ピラジナミド フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等 フェニトイン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じて中止を考慮すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
	甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等 グアネチジン硫酸塩	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	左記薬剤との併用により血糖コントロールがむずかしくなるおそれがある。
4. 副作用 ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースが併用投与された総症例 211 例中、副作用が報告されたのは 53 例（25.1%）であった。その主なものは、低血糖症状（7.1%）、腹部膨満（3.3%）、しびれ感、腹痛、放屁増加、体重増加（いずれも 1.4%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は総症例 210 例中 36 例（17.1%）に認められた。主なものは、γ-GTP 上昇（3.3%）、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇（いずれも 2.9%）、AST(GOT)上昇（2.4%）等であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 心筋梗塞（頻度不明）：心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 低血糖（頻度不明）：低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。 3) 腸閉塞様の症状（頻度不明）：腹部膨満感、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 意識障害（頻度不明）：重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			

表 1.7-1 同種同効品一覧表（KMV-0207 錠）

使用上の注意	(2) その他の副作用			
		頻度不明	5%以上	0.1～5%未満
	代謝		低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、眼のしょぼしょぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等）	
	消化器	口内炎、嘔吐、胃痛、胃腸炎、腸管囊胞様気腫症、食欲亢進		口渇、胸やけ、嘔気、胃不快感、胃炎、胃潰瘍、腹部膨満、腹鳴、腹痛、放屁増加、下痢、軟便、便秘、空腹感、味覚異常、食欲不振
	皮膚	発疹、痒疹、皮膚乾燥、光線過敏症		湿疹
	筋骨格系	背部痛、筋肉痛、関節痛、下肢痙直		
	精神神経系	眠気、不眠、ふらつき		頭痛、眩暈、しびれ感、緊張亢進
	耳	耳痛		
	肝臓			胆嚢ポリープ、総ビリルビン上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇
	循環器	動悸、高血圧悪化		心拡大、心室性期外収縮、血圧上昇
	呼吸器	咳、咽頭異和感、かぜ症候群		
	腎臓・泌尿器	腎嚢胞、頻尿		尿蛋白、尿潜血、BUN 上昇
	その他	脱力感、発汗、浮腫、脱毛、眼のしょぼしょぼ感、眼のかすみ、胸痛、右季肋部痛、貧血、血小板減少、顆粒球減少、血清アミラーゼ上昇、乳酸上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、CK 上昇、高カリウム血症、ビリルビン酸上昇、BNP 上昇		倦怠感、冷汗、ほてり、胸部不快感、四肢痛、体重増加、好酸球数増加、好中球数増加、トリグリセリド上昇、遊離脂肪酸上昇、尿酸上昇、カリウム上昇
5 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤の有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを低用量で使用する必要がある場合には、各単剤の併用を選択すること。 6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物の死亡が認められている。] (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。また、ボグリボースは動物実験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。] 7 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8 適用上の注意薬剤 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]				
添付文書の作成年月日				
備考				

表 1.7-2 同種同効品一覧表（ミチグリニドカルシウム水和物）

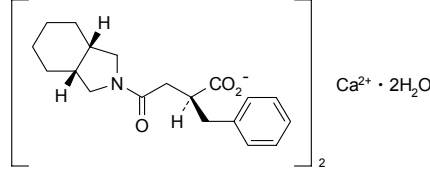
一般的名称	ミチグリニドカルシウム水和物
販売名	グルファスト [®] 錠 5 mg, 同 10 mg
会社名	製造販売：キッセイ薬品工業株式会社, 販売：武田薬品工業株式会社
承認年月日	2004 年 1 月 29 日
再評価年月 再審査年月	— —
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤形・含量	錠剤・ミチグリニドカルシウム水和物を 5 mg 又は 10 mg 含有
効能・効果	2 型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法・運動療法のみ ②食事療法・運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
用法・用量	通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。
使用上の注意	【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1 型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (2) 重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照〕 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者〔肝臓は本剤の主代謝臓器の 1 つであるため, 低血糖を起こすおそれがある。また, 肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔慢性腎不全患者において, 血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから, 低血糖を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 次に掲げる患者又は状態 1) 虚血性心疾患のある患者〔心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）〕 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 3) 下痢, 嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 4) 栄養不良状態, 飢餓状態, 食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 7) 高齢者〔一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は, ときに低血糖症状を起こすことがあるので, 高所作業, 自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合にはショ糖, ブドウ糖, 又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。ただし, α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には, α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので, ショ糖ではなく, ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。なお, 患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。 (2) 本剤投与中は, 血糖を定期的に検査するとともに, 経過を十分に観察し, 本剤を 2~3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には, より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表（ミチグリニドカルシウム水和物）

使用上の注意

(3) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

(4) 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。[「薬効薬理」の項参照]

(5) ピオグリタゾン塩酸塩 1 日 45 mg との併用における安全性は確立されていない（使用経験はほとんどない）。

(6) ビグアナイド系薬剤との併用における有効性及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9 及び 1A3 によるグルクロン酸抱合化により代謝される。[「薬物動態」の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等		
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等		作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩		機序不明
サリチル酸製剤 (アスピリン等)		血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして 1 回量 1500 mg の併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして 1 回量 300 mg）では影響しない。
クロフィブラート等		血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール等		
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等		肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。
モノアミン酸化酵素阻害剤		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。
タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等		インスリン感受性促進による。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等		
エビネフリン		末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。	
ビラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールがむずかしいとの報告がある。	
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等	インスリン遊離抑制、副腎からのエビネフリン遊離による。	
利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等	血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。	
フェニトイン	インスリン分泌を直接抑制する。	

表 1.7-2 同種同効品一覧表（ミチグリニドカルシウム水和物）

使用上の注意

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。
	グアネチジン硫酸塩		投与初期で交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため、β刺激作用の糖新生、グリコーゲン分解促進で高血糖になるが、以降カテコールアミン枯渇のため低血糖となる。

4. 副作用

総症例 1,567 例中、副作用が報告されたのは 358 例（22.8%）であった。その主なものは、低血糖症状（6.1%：「臨床成績」の項参照）の他、体重増加（2.0%）、浮腫（1.8%）、腹部膨満（1.3%）、便秘（1.3%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 1,559 例中 344 例（22.1%）に認められた。その主なものは、BNP の上昇（10.5%）、ピルビン酸の上昇（6.4%）、γ-GTP の上昇（3.2%）、CK（CPK）の上昇（3.1%）、乳酸の上昇（2.9%）、ALT（GPT）の上昇（2.3%）等であった。（効能追加承認時）

(1) 重大な副作用

1) 心筋梗塞（0.1%）：心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 低血糖：低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。また、1 回 5 mg への減量を検討するなど慎重に投与すること。

3) 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

表 1.7-2 同種同効品一覧表（ミチグリニドカルシウム水和物）

使用上の注意	5 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、状況に応じて低用量（1 回量 5 mg）から投与を開始するなど、血糖値に留意して、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。 6 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また，動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。] (2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。] 7 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
添付文書の作成年月日	2009 年 7 月改訂（第 9 版）
備考	

表 1.7-3 同種同効品一覧表（ボグリボース）

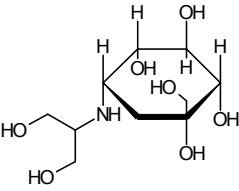
一般的名称	ボグリボース
販売名	ベイスン [®] 錠 0.2, 同 0.3
会社名	武田薬品工業株式会社
承認年月日	1994 年 7 月 1 日
再評価年月 再審査年月	— 2004 年 9 月（糖尿病の食後過血糖の改善）
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤形・含量	錠剤・ボグリボースを 0.2 mg 又は 0.3 mg 含有
効能・効果	○糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る） ○耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制（錠 0.2 のみ）（ただし、食事療法・運動療法を十分に行っても改善されない場合に限る）
用法・用量	○糖尿病の食後過血糖の改善の場合 通常、成人にはボグリボースとして 1 回 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 1 回量を 0.3 mg まで増量することができる。 ○耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合（錠 0.2 のみ） 通常、成人にはボグリボースとして 1 回 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。
使用上の注意	【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 (3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔低血糖が起こることがある。〕（「重大な副作用」の項参照） (2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい。〕 (3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者〔本剤の作用により病態が悪化することがある。〕 (4) ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者〔腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。〕 (5) 重篤な肝障害のある患者〔代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。また、重篤な肝硬変例で、高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。〕 (6) 重篤な腎障害のある患者〔代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。〕 (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.重要な基本的注意 全効能共通 (1) 糖尿病の診断が確立した患者又は耐糖能異常を有する者に対してのみ適用を考慮すること。これら以外にも尿糖陽性等の類似症状を呈する疾患（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常、慢性膵炎等の膵臓疾患、薬剤起因性の耐糖能異常等）があることに留意すること。 (2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療及び糖尿病発症抑制の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (3) 本剤の使用にあたっては、糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「重大な副作用」の項参照）

表 1.7-3 同種同効品一覧表（ボグリボース）

使用上の注意	糖尿病の食後過血糖の改善の場合 (1) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖 2 時間値は 200 mg/dL 以上を示す場合に限る。 (2) 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は 140 mg/dL 以上を目安とする。 (3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 2～3 ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL 以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。 耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合 本剤の投与開始後は、1～3 ヶ月毎を目安に空腹時血糖、随時血糖、HbA_{1c} 等の糖代謝関連検査及び体重測定を実施するとともに、6～12 ヶ月毎を目安に 75 g 経口ブドウ糖負荷試験を実施して十分に経過観察し、常に投与継続の必要性に留意すること。また、血糖高値（空腹時血糖、75 g 経口ブドウ糖負荷試験の血糖 2 時間値）や糖負荷後初期インスリン分泌低下等を有する場合には、糖尿病発症リスクが高くなるとの報告があるので、十分な観察を行うこと。 なお 2 型糖尿病と診断された場合には、適切と考えられる治療への変更を考慮すること。また、本剤投与開始後に耐糖能異常が改善し、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して糖代謝関連検査等による経過観察を行うこと。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="357 963 1399 1283"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法・機序等</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、 ビグアナイド系薬剤、 インスリン製剤、 インスリン抵抗性改善剤</td><td>インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</td></tr> <tr> <td>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン等</td><td>左記の作用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。</td></tr> </tbody> </table> 4. 副作用 糖尿病の食後過血糖の改善の場合 承認時までの試験では 1 日 0.6 mg 又は 0.9 mg を投与した 965 例中 154 例（16.0%）に、市販後の使用成績調査（再審査終了時点）では 4,446 例中 460 例（10.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は下痢（4.0%）、放屁増加（4.0%）、腹部膨満（3.5%）等であった。 耐糖能異常における 2 型糖尿病の発症抑制の場合 承認時までの試験では 1 日 0.6 mg を投与した 951 例中 452 例（47.5%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は鼓腸（17.4%）、腹部膨満（13.1%）、下痢（12.0%）等であった。 以下の副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等で認められたものである。 (1) 重大な副作用 1)他の糖尿病用薬との併用で低血糖（0.1～5%未満）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖（0.1%未満）が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。 2)腹部膨満、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 3)劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸（いずれも 0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、 ビグアナイド系薬剤、 インスリン製剤、 インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン等	左記の作用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等						
糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤、 ビグアナイド系薬剤、 インスリン製剤、 インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。						
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン等	左記の作用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。						

表 1.7-3 同種同効品一覧表（ボグリボース）

使用上の注意	4)重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害（頻度不明）を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
	(2) その他の副作用				
		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
	1) 消化器	下痢，放屁，腹部膨満	軟便，腹鳴，腹痛，便秘，食欲不振，悪心，嘔吐，胸やけ，口渇	口内炎，味覚異常，腸管囊胞様気腫症	
	2) 過敏症 ^(注)			発疹，痒疹，光線過敏症	
	3) 肝臓		AST (GOT)，ALT (GPT)，LDH， γ -GTP，AL-P の上昇		
	4) 精神神経系		めまい	頭痛，ふらつき，眠気	
	5) 血液		貧血	血小板減少	顆粒球減少
	6) その他		しびれ，顔面等の浮腫，眼のかすみ，ほてり，倦怠感，脱力感，高カリウム血症，血清アミラーゼ上昇，HDL コレステロール低下，発汗，脱毛		
	注) このような場合には投与を中止すること。				
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，低用量（例えば 1 回量 0.1 mg）から投与を開始するとともに，血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。					
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を避けさせること。[動物試験（ラット）で，母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。]					
7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。					
8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]					
添付文書の作成年月日	2009 年 10 月改訂（第 12 版）				
備考					

表 1.7-4 同種同効品一覧表（ナテグリニド）

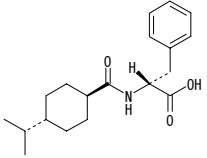
一般的名称	ナテグリニド
販売名	ファスティック [®] 錠 30, 同 90 スターシス [®] 錠 30 mg, 同 90 mg
会社名	味の素株式会社/第一三共株式会社 アステラス製薬株式会社
承認年月日	1999 年 6 月 16 日
再評価年月 再審査年月	— 2009 年 3 月
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤形・含量	錠剤・ナテグリニドを 30 mg 又は 90 mg 含有
効能・効果	2 型糖尿病における食後血糖推移の改善 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 1. 食事療法・運動療法のみ 2. 食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 3. 食事療法・運動療法に加えてビッグアニド系薬剤を使用 4. 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
用法・用量	通常、成人にはナテグリニドとして 1 回 90 mg 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 120 mg まで増量することができる。
使用上の注意	【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (2) 透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。低用量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。〕 (3) 次に掲げる患者又は状態 1) 虚血性心疾患のある患者〔外国において本剤投与例に心筋虚血の悪化によると思われる心筋梗塞を発症した症例が報告されている。（「副作用」の項参照）〕 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニルウレア系薬剤と同じであり、スルホニルウレア系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニルウレア系薬剤とは併用しないこと。〔「薬効薬理」の項参照〕

表 1.7-4 同種同効品一覧表（ナテグリニド）

使用上の注意

(2) 本剤の服用後、低血糖及び低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与すること。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合には、 α -グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。

(3) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を 2～3 ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

(4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

(5) 肝機能障害の悪化があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(6) 本剤とピオグリタゾン塩酸塩 1 日 45 mg の併用における安全性は確立していない。（使用経験はほとんどない。）

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等		
α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等		
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 ^(注)		
アルドース還元酵素阻害剤 エパルレスタット		<i>in vitro</i> 試験結果から、エパルレスタットとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大で 1.5 倍に上昇する可能性が報告されている。
ビラズロン系消炎剤 フェニルブタゾン等		血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制による。
サリチル酸製剤 アスピリン等		血中蛋白との結合抑制、サリチル酸製剤の血糖降下作用による。
フィブレート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブレート等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
ミコナゾール・フルコナゾール・ホスフルコナゾール		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制による。
プロベネシド		腎排泄抑制による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制による。	
サルファ剤 スルファメトキサゾール等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。	
クロラムフェニコール		
β -遮断剤 プロプラノロール等	肝における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。	
モノアミン酸化酵素阻害剤		
タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等	タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。	
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等		

表 1.7-4 同種同効品一覧表（ナテグリニド）

使用上の注意			
薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン		経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。	肝での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
ニコチン酸		併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調整する。	肝でのブドウ糖の同化抑制による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等			機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
イソニアジド			糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
ピラジナミド			機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等			インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離による。
利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等			血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。
フェニトイン			インスリン分泌を直接抑制する。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等		血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。
グアナチジン硫酸塩			投与初期で交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため、 β 刺激作用の糖新生、グリコーゲン分解促進で高血糖になるが、以降カテコールアミン枯渇のため低血糖となる。
注)「重要な基本的注意」参照			
4. 副作用			
承認時までに実施された臨床試験の総症例 883 例中 157 例（17.8%）に、市販後の使用成績調査では 4,142 例中 290 例（7.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。			
（再審査終了時）			
以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。			
(1) 重大な副作用			
1)低血糖（0.1～5%未満）：低血糖及び低血糖症状（空腹感、冷汗、めまい、ふらつき、動悸、脱力感、気分不良、ふるえ、意識消失等）があらわれることがある。本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合はブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。			
2)肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（0.1%未満）：重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
3)心筋梗塞（頻度不明）：外国において本剤投与例に心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
4) 突然死（頻度不明）：外国において本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。			
(2) その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
代謝	乳酸上昇、ビルビン酸上昇、尿酸上昇、血清カリウム上昇		
消化器	嘔気、放屁増加、腹部膨満感、胃もたれ感、腹痛、便秘、下痢	嘔吐、軟便	舌炎、口内炎、口渇
過敏症 ⁽¹⁾	発疹、そう痒感	蕁麻疹、多形紅斑	
肝臓	肝機能異常（ γ -GTP 上昇、LDH 上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等）		
腎臓	腎機能障害		
血液	貧血、白血球減少、血小板減少		
その他	頭痛、動悸、めまい、倦怠感、体重増加、浮腫（顔面、下肢等）	胸部圧迫感、味覚異常、眠気、頻尿、ほてり、熱感	勃起障害、筋痙攣、かすみ目
注) 発現した場合には、投与を中止すること。			

表 1.7-4 同種同効品一覧表（ナテグリニド）

使用上の注意	5. 高齢者への投与 低用量（例えば1回量 60 mg）から投与を開始するとともに、血糖値に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。] 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験で胎盤通過（ラット），また，催奇形性作用（ウサギ）が認められている。] (2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験（ラット）で母乳へ移行することが報告されている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] 8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
添付文書の作成年月日	ファスティック：2009 年 6 月改訂（第 21 版） スターシス：2009 年 6 月改訂（第 16 版）
備考	

表 1.7-5 同種同効品一覧表（アカルボース）

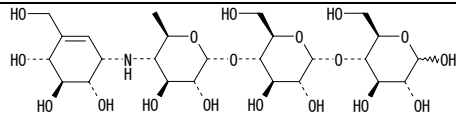
一般的名称	アカルボース
販売名	グルコバイ [®] 錠 50 mg, 同 100 mg
会社名	製造販売：バイエル薬品株式会社, 販売：田辺三菱製薬株式会社
承認年月日	1993 年 10 月 1 日
再評価年月 再審査年月	— 2005 年 1 月
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤形・含量	錠剤・アカルボースを 50 mg 又は 100 mg 含有
効能・効果	糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法によっても十分な血糖コントロールが得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な血糖コントロールが得られない場合に限る）。
用法・用量	アカルボースとして、成人では通常 1 回 100 mg を 1 日 3 回、食直前に経口投与する。ただし、1 回 50 mg より投与を開始し、忍容性を確認したうえ 1 回 100 mg へ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。
使用上の注意	【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 (3) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 他の糖尿病用薬を投与されている患者〔併用により低血糖症状が発現することがある。〕 (2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状があらわれることがある。〕 (3) 胃腸障害のある患者〔本剤の投与により鼓腸、放屁、下痢等の消化器症状を増強する可能性がある。〕 (4) 重篤な肝機能障害のある患者〔代謝状態が不安定であり、血糖管理状況が大きく変化することがある。〕 (5) 重篤な腎機能障害のある患者〔外国においてクレアチニンクリアランス 25 mL/min 未満の患者に投与した際の血中活性物質（本剤及び活性代謝物）濃度は腎機能正常者に比べて約 4～5 倍上昇することが報告されている。〕 (6) ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等のある患者〔腸内ガスの発生増加によって、症状が悪化することがある。〕 (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 (1) 他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖があらわれることがあるので、これらの薬剤との併用時には低用量から開始する、又は他の糖尿病用薬の用量を調整するなど慎重に投与すること。 (2) 患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。 (3) 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害があらわれることがある。これらは投与開始後概ね 6 ヶ月以内に認められる場合が多いので、投与開始後 6 ヶ月までは月 1 回、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。 (4) 本剤の投与により、「腹部膨満・鼓腸」、「放屁増加」等の消化器系副作用が発現することがある。これらは、一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。 (5) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (6) 本剤の投与は、糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では投与の際、食後血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以上を示す場合に限る。

表 1.7-5 同種同効品一覧表（アカルボース）

使用上の注意

(7) 食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は 140 mg/dL 以上を目安とする。

(8) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 2～3 ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL 以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルホニルウレア系薬剤 グリベンクラミド グリクラジド等 スルホンアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩 インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 速効型食後血糖降下剤 ナテグリニド ミチグリニド	低血糖があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与する。	左記糖尿病用薬の血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
上記糖尿病用薬とその血糖降下作用を増強する薬剤 β 遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意する。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が増強されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
上記糖尿病用薬とその血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意する。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血中濃度が低下することがある。また、少数例で血中濃度の上昇も認められている。ジゴキシンの血中濃度が変動した場合には、ジゴキシンの投与量を調整するなど適切な処置を行う。	発現機序の詳細は不明である。
ラクツロース ラクチオール水和物	消化器系の副作用が増強される可能性がある。	左記薬剤が、本剤の作用による未消化の他の二糖類とともに下部消化管へと移行し、腸内細菌によって分解を受けることから、併用により腸内ガス等が更に増加する可能性がある。
炭水化物消化酵素製剤 ジアスターゼ等	両剤の薬効に影響を及ぼす可能性がある。	本剤は α-アミラーゼ活性の阻害作用を有し、一方、炭水化物消化酵素製剤は α-アミラーゼ活性を有している。

4. 副作用

承認時及び使用成績調査での調査症例 4,543 例中 1,244 例（27.38%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められ、主な副作用は放屁増加 717 件（15.78%）、腹部膨満・鼓腸 603 件（13.27%）、ALT（GPT）上昇 89 件（1.96%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

1) 低血糖：他の糖尿病用薬との併用で低血糖（0.1～5%未満）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖（0.1%未満）が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延させるので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。

2) 腸閉塞様の症状：腹部膨満・鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

表 1.7-5 同種同効品一覧表（アカルボース）

使用上の注意	3) 肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等を伴う重篤な肝機能障害，黄疸（0.1%未満）があらわれることがある。また，劇症肝炎（0.1%未満）の報告がある。投与開始後 6 ヶ月までは月 1 回，その後も定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]																												
	(2) 重大な副作用（類薬） 重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症：類薬（ボグリボース）で，重篤な肝硬変例に投与した場合，便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し，意識障害を伴うとの報告があるので，排便状況等を十分に観察し，異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。																												
	3) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。太字の副作用については投与を中止すること。																												
	<table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹部膨満・鼓腸，放屁増加</td><td>排便回数増加，下痢，腹痛，便秘，嘔気，嘔吐，食欲不振，食欲亢進，軟便</td><td>消化不良，口渇，腸管囊腫状気腫症</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹，痒痒</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛・頭重感，めまい</td><td>しびれ感</td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，γ-GTP 上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血，白血球減少，血小板減少</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>浮腫，ほてり，胸部圧迫感，味覚異常，頻尿</td></tr></table>		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	消化器	腹部膨満・鼓腸，放屁増加	排便回数増加，下痢，腹痛，便秘，嘔気，嘔吐，食欲不振，食欲亢進，軟便	消化不良，口渇，腸管囊腫状気腫症	過敏症		発疹，痒痒		精神神経系		頭痛・頭重感，めまい	しびれ感	肝臓		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇， γ -GTP 上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇		血液			貧血，白血球減少，血小板減少	その他			浮腫，ほてり，胸部圧迫感，味覚異常，頻尿
		5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満																									
	消化器	腹部膨満・鼓腸，放屁増加	排便回数増加，下痢，腹痛，便秘，嘔気，嘔吐，食欲不振，食欲亢進，軟便	消化不良，口渇，腸管囊腫状気腫症																									
	過敏症		発疹，痒痒																										
	精神神経系		頭痛・頭重感，めまい	しびれ感																									
	肝臓		AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇， γ -GTP 上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇																										
	血液			貧血，白血球減少，血小板減少																									
その他			浮腫，ほてり，胸部圧迫感，味覚異常，頻尿																										
5. 高齢者への投与 高齢者等忍容性の低下が懸念される患者に対しては低用量（1 回 50 mg）から投与を開始し，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。																													
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（授乳ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]																													
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。																													
8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]																													
9. その他の注意 外国での健康成人を対象としたコレステラミン製剤との併用試験において，本剤の効果（特に食後インスリン値の上昇の抑制）が増強されたとの報告がある。コレステラミン製剤は本剤の作用に影響を及ぼすおそれがあるので併用しないことが望ましい。																													
添付文書の作成年月日	2009 年 10 月改訂（第 10 版）																												
備考																													

表 1.7-6 同種同効品一覧表（ミグリトール）

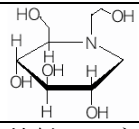
一般的名称	ミグリトール
販売名	セイブル [®] 錠 25 mg, 同 50 mg, 同 75 mg
会社名	株式会社三和化学研究所
承認年月日	2005 年 10 月 11 日
再評価年月 再審査年月	— —
規制区分	処方せん医薬品
化学構造式	
剤形・含量	錠剤・ミグリトールを 25 mg, 50 mg 又は 75 mg 含有
効能・効果	糖尿病の食後過血糖の改善 （ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限り）
用法・用量	通常、成人にはミグリトールとして 1 回 50 mg 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 75 mg まで増量することができる。
使用上の注意	【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 (3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 他の糖尿病用薬による治療が行われている患者〔併用により低血糖が起こるおそれがある。〕（「重大な副作用」の項参照） (2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現するおそれがある。〕 (3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者〔本剤の作用により病態が悪化するおそれがある。〕 (4) ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者〔腸内ガス等の増加により症状が悪化するおそれがある。〕 (5) 重篤な肝機能障害のある患者〔代謝状態が不安定であり、血糖管理状態が大きく変化するおそれがある。〕 (6) 重篤な腎機能障害のある患者〔外国の臨床試験において重篤な腎障害患者に投与した際に腎機能正常者に比べて血漿中濃度が上昇することが報告されている。〕（「薬物動態」の項参照） (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (2) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖 1 又は 2 時間値は 200 mg/dL 以上を示す場合に限り。 (3) 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は 140 mg/dL 以上を目安とする。 (4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を 2～3 ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 200 mg/dL 以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖 2 時間値が 160 mg/dL 以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

表 1.7-6 同種同効品一覧表（ミグリトール）

使用上の注意

(5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「重大な副作用」の項参照）

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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニル ウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 速効型インスリン分泌促進薬	左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。また、このような症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	左記糖尿病用薬の血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系の高脂血症治療剤 ワルファリン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が増強されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を減弱する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等		左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
プロプラノロール ラニチジン	本剤との併用によりこれらの薬剤の生物学的利用率が低下することがある。	発現機序は不明である。
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度が低下することがある。ジゴキシンの血漿中濃度が低下した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行う。	

4. 副作用

総症例 1030 例中、副作用が報告されたのは 519 例（50.4%）であった。主な症状は鼓腸 197 例（19.1%）、下痢 188 例（18.3%）、腹部膨満 153 例（14.9%）、低血糖 80 例（7.8%）であった。[効能追加時]

(1) 重大な副作用

1) 低血糖：他の糖尿病用薬との併用で低血糖（0.1～5%未満）があらわれることがある。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。

2) 腸閉塞様の症状：腹部膨満、鼓腸等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用（類薬）

重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症：類薬（ボグリボース）で重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

表 1.7-6 同種同効品一覧表（ミグリトール）

使用上の注意	3) その他の副作用			
		5%以上	0.1~0.5%未満	頻度不明
	消化器	腹部膨満，鼓腸，下痢	便秘，腸雑音異常，腹痛，嘔気，嘔吐，食欲不振，口渇，消化不良，胃不快感，おくび，胃炎，排便障害，痔核	口内炎，味覚異常
	過敏症		発疹，紅斑，蕁麻疹，痒痒	
	肝臓		ALT(GPT)上昇，AST(GOT)上昇， γ -GTP 上昇，LDH 上昇，ALP 上昇	
	精神神経系		めまい，頭痛	
	血液		白血球数減少	
	代謝		血中アミラーゼ増加，血中カリウム増加，血中尿酸増加	
	その他		頻尿，咳嗽	倦怠感，浮腫
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，低用量（例えば 1 回量 25 mg）から投与を開始するなど，副作用の発現に留意し，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。器官形成期のウサギに投与した実験で，母動物の摂餌量の低下，体重増加抑制，胎児体重の低下，骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告されている。器官形成期のラットに投与した実験で，胎児体重の低下が報告されている。] (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[外国の臨床試験において，母乳中へ移行することが報告されている。] 7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）			
添付文書の作成年月日	2009 年 11 月改訂（第 6 版）			
備考				

グルベス[®]配合錠

第 1 部

1.8 添付文書（案）

注）最新の添付文書を参照ください。

キッセイ薬品工業株式会社

2011 年 1 月 27 日

1.8 添付文書（案） 目次

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	5
【組成・性状】	5
1. 組成	5
2. 性状	5
【効能・効果】	6
【用法・用量】	6
【使用上の注意】	6
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	6
2. 重要な基本的注意	7
3. 相互作用	9
4. 副作用	10
5. 高齢者への投与	11
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	11
7. 小児等への投与	12
8. 適用上の注意	12
【薬物動態】	13
1. 血漿中濃度	13
2. 蛋白結合率	15
3. 代謝，排泄	15
【臨床成績】	15
1. ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併用療法	15
【薬効薬理】	16
1. 血糖上昇抑制作用	16
2. 作用機序	16
【有効成分に関する理化学的知見】	18
【取扱い上の注意】	18
【包装】	18
【主要文献】	19
【文献請求先】	19

1.8 添付文書（案）について	20
1.8.1 効能・効果（案）	20
1.8.2 効能・効果（案）の設定根拠	20
1.8.3 用法・用量（案）	23
1.8.4 用法・用量（案）の設定根拠	24
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠	25

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

貯 法：気密容器，室温保存

使用期限：外装容器に表示

日本標準商品分類番号

XXX

速効型インスリン分泌促進薬/食後過血糖改善薬配合剤

	グルベス配合錠
承認番号	XXXXXXXXXX
薬価収載	XXXX 年 xx 月
販売開始	XXXX 年 xx 月
国際誕生	XXXX 年 xx 月

グルベス®配合錠

GLUBES® Combination Tab.

〔ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース配合錠〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1. 組成

成分	販売名
	グルベス配合錠
有効成分 (1 錠中含量)	ミチグリニドカルシウム水和物 (10 mg) 及び日局ボグリボース (0.2 mg)
添加物	タルク，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸カルシウム，結晶セルロース，乳糖水和物，三二酸化鉄，黄色三二酸化鉄，その他 1 成分

2. 性状*

販売名	外形				識別コード	色・剤形
	表面	裏面	側面			
グルベス 配合錠						淡赤白色・素錠
	長径 10.0 mm	短径 5.0 mm	厚さ 3.0 mm	重量 150 mg		

【効能・効果】

2 型糖尿病

ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
2. 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
3. 原則として，既にミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mg，1日3回及びボグリボースとして1回0.2 mg，1日3回を併用し状態が安定している場合，あるいはミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mg，1日3回又はボグリボースとして1回0.2 mg，1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合に，本剤の使用を検討すること。
4. ミチグリニドカルシウム水和物の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず，有効性及び安全性に関する成績は限られている。
5. 本剤投与中において，本剤の投与がミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常，成人には1回1錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして10 mg/0.2 mg）を1日3回毎食直前に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

ミチグリニドカルシウム水和物は，食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため，本剤の投与は毎食直前（5分以内）とすること。また，ミチグリニドカルシウム水和物は投与後速やかに薬効を発現するため，食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており，食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1. 肝機能障害のある患者〔肝臓はミチグリニドカルシウム水和物の主代謝臓器の1つであるため，低血糖を起こすおそれがある。また，肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化しおそれがある。重篤な肝硬変例で，高アンモニウム血症が増悪し意識障害を伴うことがある。〕
2. 腎機能障害のある患者〔ミチグリニドカルシウム水和物は慢性腎不全患者において，血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから，低血糖を起こす

おそれがある（「薬物動態」の項参照）。また、腎機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。]

3. 次に掲げる患者又は状態

- 1) 虚血性心疾患のある患者 [ミチグリニドカルシウム水和物の投与中に心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）]
 - 2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい。]
 - 3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者 [ボグリボースの作用により病態が悪化することがある。]
 - 4) ロエムヘルド症候群，重度のヘルニア，大腸の狭窄・潰瘍等の患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。]
 - 5) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 6) 下痢，嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 7) 栄養不良状態，飢餓状態，食事摂取量の不足又は衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 8) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 9) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]
 - 10) 高齢者 [一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）]
4. 他の糖尿病用薬を投与中の患者 [低血糖が起こることがある。（「重大な副作用」の項参照）]

2. 重要な基本的注意

1. 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「副作用」の項参照）
2. 本剤の適応においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
3. ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースを使用している患者では、投与の際の空腹時血糖が 126 mg/dL 以上、又は食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上を目安とする。
4. 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を 2～3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
5. 投与の継続中に、ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの単独治療に切り替える必要がある場合や、投与の必要がなくなる場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

6. 本剤の配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性は確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照）
7. 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立されていない（使用経験はない）。

3. 相互作用

ミチグリニドカルシウム水和物は主として、UGT1A9 及び 1A3 によるグルクロン酸抱合化により代謝される。また、ボグリボースはヒト血漿中及び尿中に検出されていない。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース等 チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 選択的 DPP-4 阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等 GLP-1 アナログ製剤 リラグルチド（遺伝子組換え）等	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要に応じて中止を考慮すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	・左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・機序は不明であるが、ミチグリニドカルシウム水和物とチアゾリジン系薬剤との併用時に浮腫の発現が報告されている。
サリチル酸製剤 アスピリン等 クロフィブラート等 サルファ剤 スルファメトキサゾール等		・左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・ミチグリニドカルシウム水和物の血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・アスピリンとして 1 回量 1500 mg の併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして 1 回量 300 mg）では影響しない。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等 モノアミン酸化酵素阻害剤 タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等 テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等 ワルファリン		左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
エピネフリン 副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等 卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等 ニコチン酸 イソニアジド ビラジナミド フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等 フェントイン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じて中止を考慮すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等 グアネチジン硫酸塩	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	左記薬剤との併用により血糖コントロールがむずかしくなるおそれがある。

4. 副作用

ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースが併用投与された総症例 211 例中、副作用が報告されたのは 53 例 (25.1%) であった。その主なものは、低血糖症状 (7.1%)、腹部膨満 (3.3%)、しびれ感、腹痛、放屁増加、体重増加（いずれも 1.4%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は総症例 210 例中 36 例 (17.1%) に認められた。主なものは、 γ -GTP 上昇 (3.3%)、ALT(GPT) 上昇、LDH 上昇（いずれも 2.9%）、AST(GOT) 上昇 (2.4%) 等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) **心筋梗塞**（頻度不明）：心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖**（頻度不明）：低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。
- 3) **腸閉塞様の症状**（頻度不明）：腹部膨満感、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **劇症肝炎、肝機能障害、黄疸**（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT) の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **意識障害**（頻度不明）：重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満
代謝		低血糖症状（眩暈，空腹感，振戦，脱力感，冷汗，発汗，悪寒，意識低下，倦怠感，動悸，頭重感，眼のしょぼしょぼ感，嘔気，気分不良，しびれ感，眠気，歩行困難，あくび等）	
消化器	口内炎，嘔吐，胃痛，胃腸炎，腸管囊胞様気腫症，食欲亢進		口渇，胸やけ，嘔気，胃不快感，胃炎，胃潰瘍，腹部膨満，腹鳴，腹痛，放屁増加，下痢，軟便，便秘，空腹感，味覚異常，食欲不振
皮膚	発疹，掻痒，皮膚乾燥，光線過敏症		湿疹
筋骨格系	背部痛，筋肉痛，関節痛，下肢痙直		
精神神経系	眠気，不眠，ふらつき		頭痛，眩暈，しびれ感，緊張亢進
耳	耳痛		
肝臓			胆嚢ポリープ，総ビリルビン上昇，AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇， γ -GTP 上昇，ALP 上昇，LDH 上昇
循環器	動悸，高血圧悪化		心拡大，心室性期外収縮，血圧上昇
呼吸器	咳，咽頭異和感，かぜ症候群		
腎臓・泌尿器	腎嚢胞，頻尿		尿蛋白，尿潜血，BUN 上昇
その他	脱力感，発汗，浮腫，脱毛，眼のしょぼしょぼ感，眼のかすみ，胸痛，右季肋部痛，貧血，血小板減少，顆粒球減少，血清アミラーゼ上昇，乳酸上昇，総コレステロール上昇，LDL-コレステロール上昇，HDL-コレステロール低下，CK 上昇，高カリウム血症，ビルビン酸上昇，BNP 上昇		倦怠感，冷汗，ほてり，胸部不快感，四肢痛，体重増加，好酸球数増加，好中球数増加，トリグリセリド上昇，遊離脂肪酸上昇，尿酸上昇，カリウム上昇

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど，経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお，本剤の有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを低用量で使用する必要がある場合には，各単剤の併用を選択すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また，動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物の死亡が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合は，授乳を

避けさせること。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。また、ボグリボースは動物実験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によって考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている^{1),2)}。]

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- (1) 健康成人男性を対象として、本剤と標準製剤（ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 及びボグリボース 0.2 mg の併用投与）をクロスオーバー法により空腹下で単回経口投与したときの血漿中ミチグリニド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ AUC_{0-5hr} 、 C_{max} ）から、本剤と標準製剤の生物学的同等性が確認された。また、本剤を投与したときの血漿中ミチグリニド濃度は、投与後 0.46 時間で最高血漿中濃度（ C_{max} ）（896.9 ng/mL）に達し、半減期（ $t_{1/2}^*$ ）は 1.25 時間であった³⁾。

健康成人男性における本剤及び標準製剤投与時のミチグリニドの薬物動態パラメータ

投与時期 (空腹下投与)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}^*$ (hr)
本剤 (n=40)	896.9	0.46	1.25
標準製剤 (n=40)	900.0	0.44	1.23

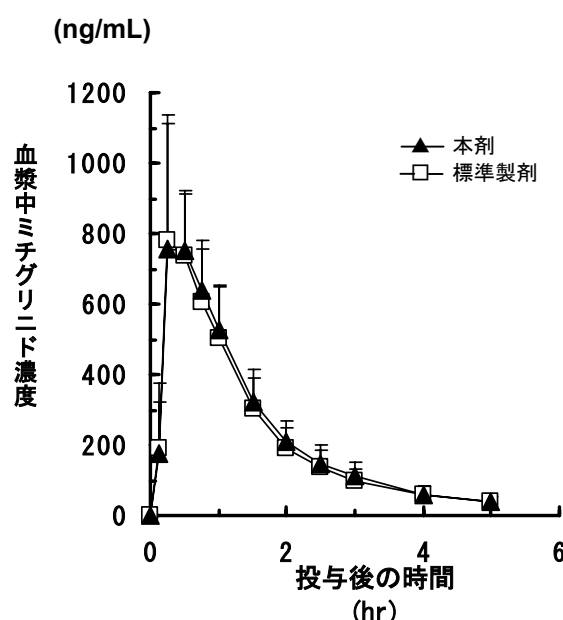


図 健康成人男性における本剤及び標準製剤投与時の血漿中ミチグリニド濃度（空腹下）
（平均値+標準偏差）

- (2) ボグリボースで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 8 名を対象とし、食直前にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg とボグリボース 0.2 又は 0.3 mg を単回併用投与したときの血漿中ミチグリニド濃度は、投与後 0.28 時間で C_{max} （1395.8 ng/mL）に達し、 $t_{1/2}^*$ は 1.29 時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった⁴⁾。
- (3) 健康成人男性*にミチグリニドカルシウム水和物 5 mg を食後に経口投与すると、食直前に比し C_{max} の低下及び T_{max} の遅延が認められた⁵⁾。

健康成人男性*におけるミチグリニドカルシウム水和物 5 mg 投与時の薬物動態パラメータ

投与時期	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng•hr/mL)
食直前 (n=6)	384.9	0.29	1.42	472
食 後 (n=6)	143.5	2.08	1.26	444

- (4) 成人腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者（ミチグリニドカルシウム水和物投与前日の平均クレアチニンクリアランス値はそれぞれ 113.75, 37.01 及び 3.431 mL/min）にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg を食直前に単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランスの低下に伴い t_{1/2}* は延長したが、その他の主要パラメータ（Cmax, AUC_{0-inf} 及び CLtot/F）とクレアチニンクリアランスとの間に、有意な相関は認められなかった⁶⁾。

腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者におけるミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng•hr/mL)	CLtot/F (mL/min/kg)	Vdss/F (L/kg)
腎機能正常者(n=8) Ccr が 91 mL/min 以上	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
腎機能低下患者(n=7) Ccr が 31～50 mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎不全患者(n=8) Ccr が 30 mL/min 以下で透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86

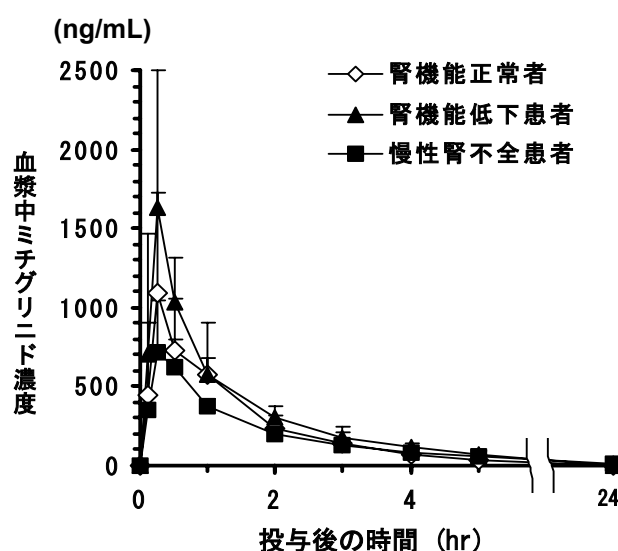


図 腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者におけるミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 投与時の血漿中ミチグリニド濃度

（平均値+標準偏差）

- (5)* 健康成人男性（6名）にボグリボース 1 回 0.2 mg, 1 日 3 回, 7 日間反復投与した場

合、血漿中及び尿中にボグリボースは検出されない⁷⁾。

2. 蛋白結合率

ヒト血漿に $[^{14}\text{C}]$ 標識ミチグリニドカルシウム水和物を添加した時の蛋白結合率は約 97%であった (*in vitro*)⁸⁾。

3. 代謝、排泄

- (1) 健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5, 10 及び 20 mg を食直前に単回経口投与したとき, 24 時間までに投与量の約 54~74%が尿中に排泄され, そのほとんどがグルクロン酸抱合体代謝物であり, ミチグリニドは 1%未満であった⁹⁾。
- (2) 健康成人男性 (外国人) に $[^{14}\text{C}]$ 標識ミチグリニドカルシウム水和物 11 mg 溶液を食直前に単回経口投与したとき, 投与 0.5 及び 4 時間後の血漿中放射能は主にミチグリニド由来であり, ミチグリニドのグルクロン酸抱合体はミチグリニドの約 1/3 から 1/6 量が存在し, ヒドロキシ体代謝物はさらに少なかった¹⁰⁾。また, 投与した放射能の約 93%は尿中に, 約 6%は糞中に排泄された¹¹⁾。
- (3) ミチグリニドカルシウム水和物は, ヒトにおいて肝臓及び腎臓で代謝され, グルクロン酸抱合体は主に薬物代謝酵素の UGT1A9 及び 1A3 により, ヒドロキシ体は主に CYP2C9 により生成されることが *in vitro* 試験により確認されている^{12), 13)}。
- (4) (参考) ラットに $[^{14}\text{C}]$ ボグリボース 1 mg/kg 単回投与した試験で胎児及び乳汁中への移行が認められており, 尿, 糞への排泄率はそれぞれ約 5%, 98%である¹⁴⁾。

【臨床成績】

1. ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併用療法

1) 第 II/III 相二重盲験比較試験¹⁵⁾

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

2) 長期併用投与試験¹⁶⁾

食事療法に加えてボグリボース (1 回 0.2 mg) 単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない 161 例の 2 型糖尿病患者 (併用投与開始時の HbA1c 平均値 $\pm$ 標準偏差 7.08 $\pm$ 0.46%) を対象に, ボグリボース 0.2 mg にミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10 mg を上乗せして 1 日 3 回毎食直前 52 週間経口投与した。最終評価時の HbA1c の変化量は, $-0.48\pm 0.62\%$ であり, 安定した HbA1c の改善が確認された。

【薬効薬理】

1. 血糖上昇抑制作用

- (1) 健康成人男性を対象として、本剤と標準製剤（ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 及びボグリボース 0.2 mg の併用投与）をクロスオーバー法によりショ糖負荷直前に経口投与したときの血漿中グルコース濃度を測定した結果、本剤投与時と標準製剤投与時の血糖上昇抑制効果は同等であった³⁾。

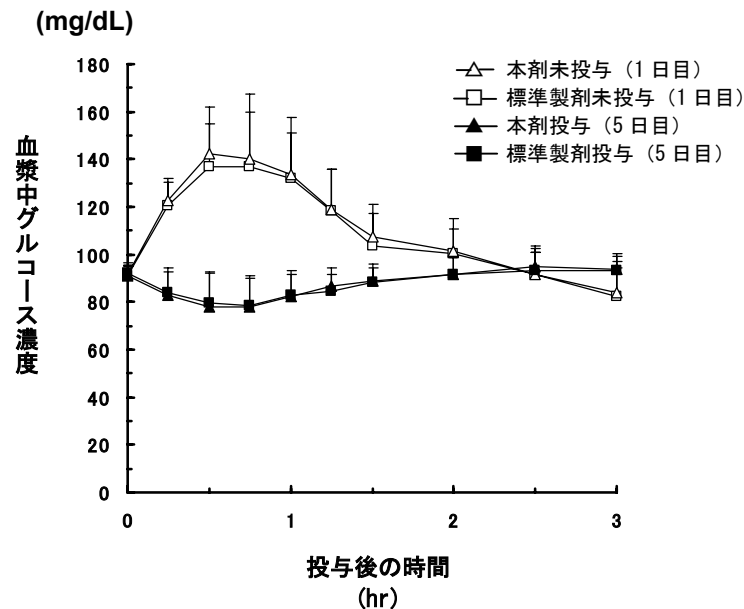


図 健康成人男性におけるショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度
(平均値+標準偏差)

- (2) ニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発 2 型糖尿病ラットにミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースを経口併用投与すると、液体飼料経口負荷後の血糖上昇が抑制され、負荷後の血漿中グルコース濃度－時間曲線下面積値は相加的に低下した (*in vivo*)¹⁷⁾。

2. 作用機序

1) ミチグリニドカルシウム水和物

- (1) 膵β細胞のスルホニル尿素受容体への結合を介して、ATP 感受性 K^+ チャネル (K_{ATP} チャネル) 電流を阻害することにより、インスリンの分泌を促進する (*in vitro*)^{18), 19), 20)}。

2) ボグリボース

- (1) ブタ小腸由来マルターゼとスクラーゼに対してアカルボースよりそれぞれ約 20 倍及び 30 倍強い阻害作用を示し、ラット小腸由来マルターゼ及びスクラーゼ阻害活性はそれぞれアカルボースの約 270 倍及び 190 倍である (*in vitro*)。一方、ブタ及びラット膵 α -アミラーゼに対する阻害作用はアカルボースの約 1/3000 であり、 β -グルコシダーゼに対しては阻害活性を示さない (*in vitro*)²¹⁾。
- (2) ラット小腸由来のスクラーゼーイソマルターゼの複合体の二糖類水解酵素に対する阻害

様式は競合拮抗的である (*in vitro*)²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

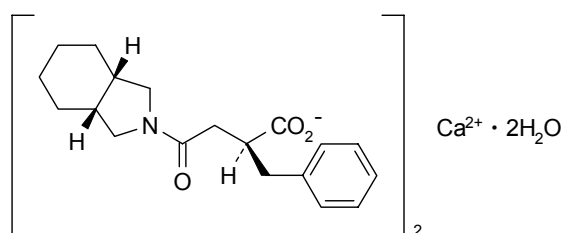
一般名：ミチグリニドカルシウム水和物（Mitiglinide Calcium Hydrate）（JAN）

化学名：(+)-Monocalcium bis[(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isoindolinebutyrate]
dihydrate

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

分子量：704.91

構造式：



性状：ミチグリニドカルシウム水和物は白色の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

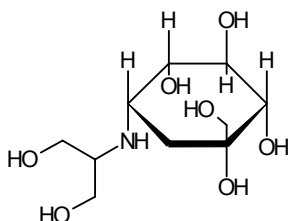
一般名：ボグリボース（Voglibose）（JAN）

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

分子式： $C_{10}H_{21}NO_7$

分子量：267.28

構造式：



性状：ボグリボースは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。
0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

【取扱い上の注意】

本剤は錠剤表面に赤い斑点がみられることがあるが、使用色素によるものである。

【包装】

グルベス配合錠：100錠(PTP)，210錠(PTP)，500錠(PTP)，1050錠(PTP)

【主要文献】

- 1) Morseth S. L. et al. : 薬理と治療, 19, 4325, 1991.
- 2) Morseth S. L. et al. : 薬理と治療*, 19, 4375, 1991.
- 3) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験（社内資料）
- 4) 陶易王ほか：薬理と治療, 35 (suppl.1), 39, 2007.
- 5) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（社内資料）
- 6) 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験（社内資料）
- 7) 平賀興吾：基礎と臨床, 26, 283, 1992.
- 8) ミチグリニドの血漿蛋白結合率（社内資料）
- 9) 健康成人を対象とした臨床薬理試験（社内資料）
- 10) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験（社内資料）
- 11) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験（社内資料）
- 12) ミチグリニド代謝に関与する UGT 分子種（社内資料）
- 13) ミチグリニド代謝に関与するチトクローム P450 分子種（社内資料）
- 14) 前芝良宏ほか：薬理と治療, 19, 3639, 1991.
- 15) 加来浩平ほか：薬理と治療, 35(suppl.1), 51, 2007.
- 16) 加来浩平ほか：薬理と治療, 35(suppl.1), 73, 2007.
- 17) ニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発 2 型糖尿病ラットにおける薬効薬理試験（社内資料）
- 18) Ohnota, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 269(2), 489, 1994.
- 19) Ichikawa, K. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 52(8), 605, 2002.
- 20) Sunaga, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 431(1), 119, 2001.
- 21) 小高裕之ほか：日本栄養・食糧学会誌, 45, 27, 1992

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町 1 丁目 8 番 9 号

TEL.03-3279-2304

1.8 添付文書（案）について

KMV-0207 錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース配合剤）の効能・効果（案）の設定根拠、用法・用量（案）の設定根拠、並びに使用上の注意（案）の設定根拠を以下に示した。

1.8.1 効能・効果（案）

2 型糖尿病

ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
2. 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
3. 原則として、既にミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mg、1日3回及びボグリボースとして1回0.2 mg、1日3回を併用し状態が安定している場合、あるいはミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mg、1日3回又はボグリボースとして1回0.2mg、1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
4. ミチグリニドカルシウム水和物の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性に関する成績は限られている。
5. 本剤投与中において、本剤の投与がミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

1.8.2 効能・効果（案）の設定根拠

KMV-0207 錠の効能・効果は以下に示すミチグリニドカルシウム水和物（以下、ミチグリニド）10 mg とボグリボース 0.2 mg を併用投与した第 II/III 相併用試験（KAD2301/5.3.5.1.1）の成績に基づき設定した。

食事療法に加えてボグリボース（1回0.2 mg）単剤により十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者（HbA_{1c}が6.5%以上かつ8.5%未満及び食後血糖2時間値が160 mg/dLを超える）を対象に、HbA_{1c}の変化量を主要評価項目として、ボグリボースにミチグリニド（1回5 mg及び10 mg）を上乗せで併用し、二重盲検群間比較法により、ボグリボース単独群に対するミチグリニド併用群の優越性を検証した。また、副次目的としてミチグリニド5 mg 併用群及び10 mg 併用群の用量反応性、並びにミチグリニド単独療法に対するミチグリニド併用療法の臨床的な位置付けを検討した。

その結果、HbA_{1c}の投与前後の変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、ボグリボース0.2 mg 単独群-0.02±0.36%、ミチグリニド10 mg 単独群-0.34±0.48%に対して、ミチグリニド10 mg 併用群で-0.64±0.46%であり、ミチグリニド10 mg 併用群はボグリボース0.2 mg 単独群及びミチグリニド10 mg 単独群に対して有意にHbA_{1c}を改善した（表1.8-1）。

血糖コントロール指標の「良」と判定されるHbA_{1c}6.5%未満に達した症例の割合を示す

HbA_{1c} 目標達成率は、ボグリボース 0.2 mg 単独群 4.7%及びミチグリニド 10 mg 単独群 24.5% に対して、ミチグリニド 10 mg 併用群 52.1%において有意な改善が認められた（図 1.8-2）。

食後血糖 1 時間値及び 2 時間値は、ボグリボース 0.2 mg 単独群に対して、ミチグリニド 10 mg 併用群において有意な改善が認められ、ミチグリニド 10 mg 単独群に対しては食後血糖 1 時間値で有意な改善が認められた（表 1.8-2、表 1.8-3）。

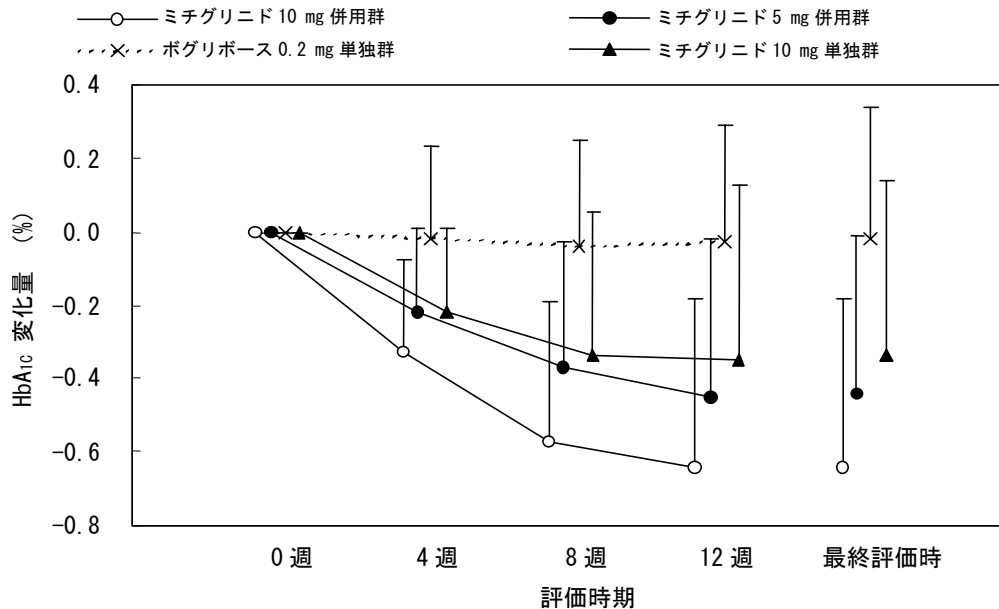


図 1.8-1 HbA_{1c} 変化量の推移

平均値+標準偏差

表 1.8-1 HbA_{1c} 変化量の群間比較

単位：％ 最終評価時

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
ミチグリニド 10 mg 併用群	101	1	-0.64	0.46	-2.6	0.7	-0.60	P<0.001
ミチグリニド 5 mg 併用群	91	0	-0.44	0.43	-1.9	0.4	-0.40	
ボグリボース単独群	89	0	-0.02	0.36	-0.7	1.6	-0.10	
ミチグリニド 10 mg 単独群	101	2	-0.34	0.48	-1.7	1.0	-0.40	

優越性の検証（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	-0.62 (-0.74, -0.49)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P<0.001	-0.42 (-0.55, -0.29)

探索的解析（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	-0.33 (-0.45, -0.20)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.002	-0.20 (-0.32, -0.07)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.129	0.10 (-0.03, 0.22)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	0.29 (0.17, 0.41)

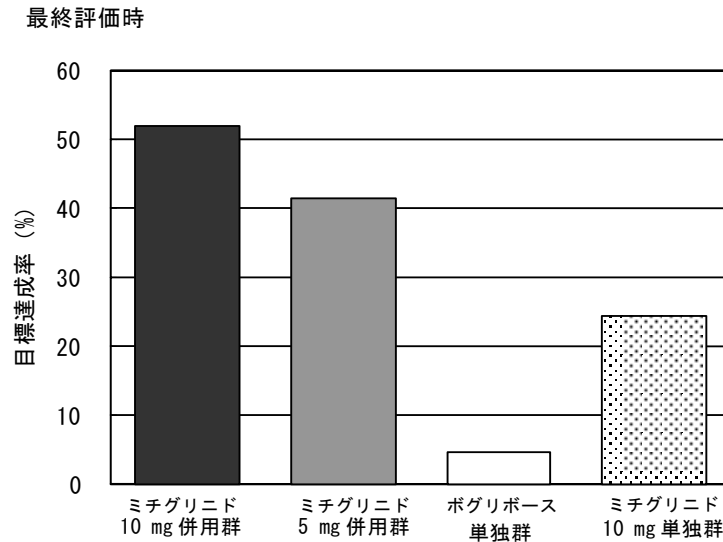
図 1.8-2 HbA_{1c} 目標達成率

表 1.8-2 食後血糖 1 時間値変化量

単位：mg/dL 最終評価時

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
ミチグリニド 10 mg 併用群	96	6	-48.6	33.6	-136	56	-49.5	P<0.001
ミチグリニド 5 mg 併用群	85	6	-44.4	32.0	-120	26	-44.0	
ボグリボース 単独群	83	6	-6.2	32.0	-77	82	-6.0	
ミチグリニド 10 mg 単独群	98	5	-7.6	35.7	-81	80	-10.0	

優越性の検証（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	-42.4 (-52.2, -32.5)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P<0.001	-38.2 (-48.4, -28.1)

探索的解析（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.773	-1.4 (-11.3, 8.4)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.406	-4.1 (-13.9, -5.7)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	36.8 (27.0, 46.5)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	40.9 (31.5, 50.4)

表 1.8-3 食後血糖 2 時間値変化量

単位：mg/dL 最終評価時

投与群	例数	欠測数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	中央値	一元配置分散分析
ミチグリニド 10 mg 併用群	96	6	-44.6	29.9	-107	45	-47.0	P<0.001
ミチグリニド 5 mg 併用群	85	6	-41.6	36.6	-143	53	-38.0	
ボグリボース単独群	83	6	-4.2	33.2	-66	108	-6.0	
ミチグリニド 10 mg 単独群	98	5	-39.1	37.1	-117	75	-40.5	

優越性の検証（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P<0.001	-40.4 (-50.5, -30.3)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 5 mg 併用群	P<0.001	-37.3 (-47.7, -26.9)

探索的解析（有意水準両側 5%）

比較群	対比を用いた分散分析	群間差 (両側 95%信頼区間)
ボグリボース 0.2 mg 単独群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P<0.001	-34.8 (-44.9, -24.8)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 併用群	P=0.547	-3.1 (-13.1, 7.0)
ミチグリニド 5 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.625	2.5 (-7.5, 12.5)
ミチグリニド 10 mg 併用群 VS ミチグリニド 10 mg 単独群	P=0.260	5.6 (-4.1, 15.2)

なお、本薬の効能・効果は、本邦において製造販売承認を得ている血糖降下薬の配合剤の効能・効果も参考にし、設定した。

効能・効果に関連する使用上の注意について、本薬は糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適応となることや、2 型糖尿病治療薬の第一選択薬として位置づけられる薬剤ではないことから、効能・効果に関連する使用上の注意事項として、1 及び 2 を設定した。また、本薬は用量調節ができない配合剤であり、本薬の使用に際しては、ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの単剤で効果不十分な場合や、各単剤による併用が事前になされ、血糖コントロールの状態が安定するなど、本薬による治療が適切な患者での投与を考慮すべきであることから、効能・効果に関連する使用上の注意事項として、3 を設定した。さらに、ミチグリニドカルシウム水和物の治療により効果不十分な場合の本薬使用に関する臨床試験を実施していないこと、並びに本薬の投与中はミチグリニド及びボグリボースの各単剤の併用よりも適切であるか、慎重に判断する必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意事項として、それぞれ 4 及び 5 を設定した。

1.8.3 用法・用量（案）

通常、成人には 1 回 1 錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10 mg/0.2 mg）を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

ミチグリニドカルシウム水和物は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前（5 分以内）とすること。また、ミチグリニドカルシウム水和物は投与後速やかに薬効を発現するため、食前 30 分投与で

は食前 15 分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており，食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

1.8.4 用法・用量（案）の設定根拠

本薬の用法・用量（案）は，本薬の配合成分であるミチグリニド及びボグリボースの用法・用量に準じて設定した。なお，ミチグリニドは食後投与により速やかな吸収が得られず効果が減弱することや，食前 30 分投与により食前 15 分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されていることから，用法・用量に関連する使用上の注意事項を設定した。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8-4に示した。

表 1.8-4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1 型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 2. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 肝機能障害のある患者〔肝臓はミチグリニドカルシウム水和物の主代謝臓器の 1 つであるため，低血糖を起こすおそれがある。また，肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。重篤な肝硬変例で，高アンモニウム血症が増悪し意識障害を伴うことがある。〕 2) 腎機能障害のある患者〔ミチグリニドカルシウム水和物は慢性腎不全患者において，血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから，低血糖を起こすおそれがある（「薬物動態」の項参照）。また，腎機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。〕 3) 次に掲げる患者又は状態 (1) 虚血性心疾患のある患者〔ミチグリニドカルシウム水和物の投与中に心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）〕 (2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔ボグリボースは腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい。〕 (3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者〔ボグリボースの作用により病態が悪化することがある。〕 (4) ロエムヘルド症候群，重度のヘルニア，大腸の狭窄・潰瘍等の患者〔ボグリボースは腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。〕 (5) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (6) 下痢，嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (7) 栄養不良状態，飢餓状態，食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (8) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (9) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (10) 高齢者〔一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）〕 4) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔低血糖が起こることがある。（「重大な副作用」の項参照）〕	禁忌（次の患者には投与しないこと） ミチグリニド及びボグリボースの「禁忌」に準じて設定した。 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1)-3) ミチグリニド及びボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。 4) ボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。

使用上の注意	設定根拠
2.重要な基本的注意 1) 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「副作用」の項参照） 2) 本剤の適応においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。 3) ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースを使用している患者では、投与の際の空腹時血糖が 126 mg/dL 以上、又は食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上を目安とする。 4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を 2～3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 5) 投与の継続中に、ミチグリニドカルシウム水和物又はボグリボースの単独治療に切り替える必要がある場合や、投与の必要がなくなる場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。 6) 本剤の配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性は確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照） 7) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立されていない（使用経験はない）。	2.重要な基本的注意 1) ミチグリニド及びボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。 2) 糖尿病治療の基本は食事療法・運動療法であることから設定した。 3)-5) ミチグリニド及びボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。 6) ミチグリニドの「使用上の注意」に準じて設定した。 7) 本薬は他の糖尿病治療薬との併用に関する使用経験はないことから設定した。

使用上の注意			設定根拠
3.相互作用 ミチグリニドカルシウム水和物は主として、UGT1A9 及び 1A3 によるグルクロン酸抱合化により代謝される。また、ボグリボースはヒト血漿中及び尿中に検出されていない。（「薬物動態」の項参照） 併用注意（併用に注意すること）			3.相互作用 ミチグリニド及びボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド等 α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース等 チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン塩酸塩 選択的 DPP-4 阻害剤 シタグリブチンリン酸塩水和物等 GLP-1 アナログ製剤 リラグルチド（遺伝子組換え）等	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要に応じて中止を考慮すること。チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	・左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・機序は不明であるが、ミチグリニドカルシウム水和物とチアゾリジン系薬剤との併用時に浮腫の発現が報告されている。	
サリチル酸製剤 アスピリン等 クロフィブラート等 サルファ剤 スルファメトキサゾール等		・左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・ミチグリニドカルシウム水和物の血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ・アスピリンとして 1 回量 1500 mg の併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして 1 回量 300 mg）では影響しない。	
β -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等 モノアミン酸化酵素阻害剤 タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等 テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等 ワルファリン		左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。	

使用上の注意			設定根拠
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
エピネフリン 副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等 卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等 ニコチン酸 イソニアジド ビラジナミド フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等 フェニトイン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じて中止を考慮すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。	
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等 グアネチジン硫酸塩	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	左記薬剤との併用により血糖コントロールがむずかしくなるおそれがある。	
4.副作用 ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースが併用投与された総症例 211 例中、副作用が報告されたのは 53 例（25.1%）であった。その主なものは、低血糖症状（7.1%）、腹部膨満（3.3%）、しびれ感、腹痛、放屁増加、体重増加（いずれも 1.4%）等であった。また、臨床検査値の異常変動は総症例 210 例中 36 例（17.1%）に認められた。主なものは、 γ -GTP 上昇（3.3%）、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇（いずれも 2.9%）、AST(GOT)上昇（2.4%）等であった。（承認時）			4.副作用 ミチグリニドと α -グルコシダーゼ阻害剤の併用投与による臨床成績のうち、ミチグリニドとボグリボースの併用投与例で認められた副作用の発現状況に基づき設定した。
1) 重大な副作用 (1) 心筋梗塞（頻度不明）：心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 低血糖（頻度不明）：低血糖症状（眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。 (3) 腸閉塞様の症状（頻度不明）：腹部膨満感、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (4) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (5) 意識障害（頻度不明）：重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			1) 重大な副作用 ミチグリニド及びボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。

使用上の注意				設定根拠
2) その他の副作用				2) その他の副作用 ミチグリニドとボグリボース併用投与による臨床試験成績並びにミチグリニド及びボグリボースの添付文書「その他の副作用」に基づき設定した。
	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	
代謝		低血糖症状 (眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 発汗, 悪寒, 意識低下, 倦怠感, 動悸, 頭重感, 眼のしょぼしょぼ感, 嘔気, 気分不良, しびれ感, 眠気, 歩行困難, あくび等)		
消化器	口内炎, 嘔吐, 胃痛, 胃腸炎, 腸管囊胞様気腫症, 食欲亢進		口渇, 胸やけ, 嘔気, 胃不快感, 胃炎, 胃潰瘍, 腹部膨満, 腹鳴, 腹痛, 放屁増加, 下痢, 軟便, 便秘, 空腹感, 味覚異常, 食欲不振	
皮膚	発疹, 痒痒, 皮膚乾燥, 光線過敏症		湿疹	
筋骨格系	背部痛, 筋肉痛, 関節痛, 下肢痙直			
精神神経系	眠気, 不眠, ふらつき		頭痛, 眩暈, しびれ感, 緊張亢進	
耳	耳痛			
肝臓			胆嚢ポリープ, 総ビリルビン上昇, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ -GTP 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇	
循環器	動悸, 高血圧悪化		心拡大, 心室性期外収縮, 血圧上昇	
呼吸器	咳, 咽頭異和感, かぜ症候群			
腎臓・泌尿器	腎嚢胞, 頻尿		尿蛋白, 尿潜血, BUN 上昇	

使用上の注意				設定根拠
	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	
その他	脱力感、発汗、浮腫、脱毛、眼のしょぼしょぼ感、眼のかすみ、胸痛、右季肋部痛、貧血、血小板減少、顆粒球減少、血清アミラーゼ上昇、乳酸上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、CK 上昇、高カリウム血症、ビルビン酸上昇、BNP 上昇		倦怠感、冷汗、ほてり、胸部不快感、四肢痛、体重増加、好酸球数増加、好中球数増加、トリグリセリド上昇、遊離脂肪酸上昇、尿酸上昇、カリウム上昇	
5) 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。なお、本剤の有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを低用量で使用する必要がある場合には、各単剤の併用を選択すること。 6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物の死亡が認められている。] (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。また、ボグリボースは動物実験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。] 7) 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8) 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]				5) 高齢者への投与 ミチグリニド及びボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。 6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ボグリボースは妊婦、産婦、授乳婦において治療上やむを得ないと判断される場合は投与される可能性もあるが、本薬は配合剤であることから、ミチグリニドの「使用上の注意」に準じて設定した。 7) 小児等への投与 ミチグリニド及びボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。 8) 適用上の注意 ミチグリニド及びボグリボースの「使用上の注意」に準じて設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

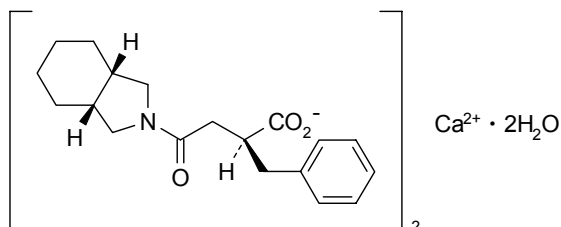
1) ミチグリニドカルシウム水和物

(1) JAN (一般的名称)

平成 11 年 7 月 19 日付け医薬審第 1113 号により以下のように通知された。

(日本名) ミチグリニドカルシウム水和物

(英 名) Mitiglinide Calcium Hydrate



(化学名) (+)-Monocalcium bis[(2*S*)-2-benzyl-3-(*cis*-hexahydroisoindolin-2-ylcarbonyl)propionate] dihydrate

(2) INN

WHO Drug Information, Vol.12, No.2, 1998 (r-INN List 40)に収載されている。

(名 称) mitiglinide

(化学名) (-)-(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isoindolinebutyric acid

以上より化学名は JAN と INN で異なるため、本添付資料では INN (フリー体) を基本として IUPAC に基づきカルシウム水和物を命名した以下の化学名に統一した。

(化学名) (+)-Monocalcium bis[(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isoindolinebutyrate] dihydrate

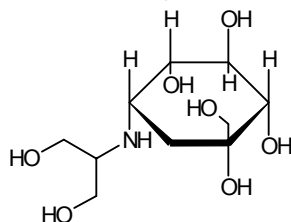
2) ボグリボース

(1) JAN (一般的名称)

平成 4 年 7 月 16 日付け薬 新薬第 46 号により以下のように通知された。

(日本名) ボグリボース

(英 名) Voglibose



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

(2) INN

WHO Drug Information, Vol.6, No.3, 1992 (r-INN List 32)に収載されている。

(名 称) voglibose

(化学名) 3,4-dideoxy-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-2-C-(hydroxymethyl)- *D* -
epi-inositol

医薬審第 1 1 1 3 号
平成 1 1 年 7 月 1 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めたので、御了知の上、別表 3 の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表 1 は、医薬品名称調査会において J A N が決定されたが、まだ I N N との整合が図られる可能性のある物質について、別表 2 は、本体若しくは遊離体について r - I N N が決定しているのもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、J A N に収載された物質についてまとめたものである。なお、別表 2 中、＊を付した品目は、その遊離体又は無水物について r - I N N が定められているものである。

別表 3

変更前

変更後

平成9年1月14日薬研第2号

8-6-3

ベシル酸ベトタスチン

betotastine besilate

ベシル酸ベポタスチン

bepotastine besilate

平成9年5月23日薬研第32号

8-8-2

ミツグリニドカルシウム水和物

mituglinide calcium hydrate

ミチグリニドカルシウム水和物

mitiglinide calcium hydrate

平成9年5月23日薬研第32号

9-1-2

フィドレスタット

fidorestat

フィダレスタット

fidarestat

平成10年1月9日薬研第10号

9-3-1

メシル酸トラムフロキサシン

tolamufloxacin mesilate

メシル酸オラムフロキサシン

olamufloxacin mesilate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 40

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 40

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

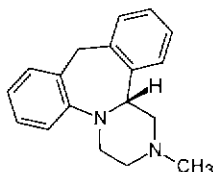
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 40

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

$C_{19}H_{20}N_2$ 

and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

midafurum

midafurum

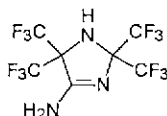
4-amino-2,2,5,5-tetrakis(trifluoromethyl)-3-imidazoline

midafurum

2,2,5,5-tétrakis(trifluorométhyl)-2,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-amine

midafurum

4-amino-2,2,5,5-tetrakis(trifluorometil)-3-imidazolina

 $C_7H_3F_{12}N_3$ **mitiglinidum**

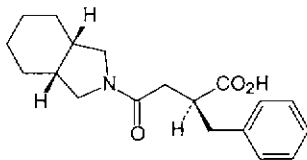
mitiglinide

(-)-(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isoindolinebutyric acid

mitiglinide

(-)-acide (2*S*)-2-benzyl-4-[(3*aR*,7*aS*)-octahydro-2*H*-isoindol-2-yl]-4-oxobutanoïque

mitiglinida

ácido (-)-(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)- α -bencilhexahidro- γ -oxo-2-isoindolinbutírico $C_{19}H_{25}NO_3$ **moxifloxacinum**

moxifloxacin

1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4*aS*,7*aS*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

moxifloxacine

acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-7-[(4*aS*,7*aS*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

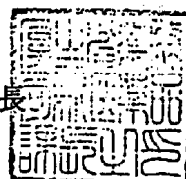
moxifloxacina

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4*aS*,7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolinacarboxílico

薬 新薬第46号
平成4年7月16日

各都道府県衛生主管部局（長） 殿

厚生省薬務局新医薬品課長



医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1・別表2の通り定めたので、御了知の上、別表3の「既に通知された一般的名称・化学名等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。なお、別表1は、医薬品名称調査会において、JANの決定をみたが、まだ、INNとの整合性が図られる可能性のある物質について、また、別表2は、医薬品名称調査会において、JANの決定をみ、かつINNとの整合性も図られたことが確認された物質についてまとめたものである。別表1、2の記載様式は、下記の通りである。また、別表2中、＊を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められている品目である。

記

登録番号
JAN（日本名）
JAN（英名）

構造式

別表3.

変更前	変更後
60-48 レキサゲルマニウム rexagermanium	レバゲルマニウム repagermanium
昭和63年6月25日薬審1第14号	
62-43 カルシレクタトリオール calcirectatriol	タカルシトール tacalcitol
63-4 アルチマストカリウム artimast potassium	ベミロラストカリウム pemirolast potassium
平成2年1月22日薬審1第2号	
1-28 塩酸ジルソファン dilsofan hydrochloride	塩酸ファスジル fasudil hydrochloride
1-46 カルベチド (遺伝子組換え) carpetide (genetical recombination)	カルベリチド (遺伝子組換え) carperitide (genetical recombination)
平成2年9月26日薬審1第19号	
1-24 ボグリスタット voglistat	ボグリボース voglibose
平成3年2月13日薬新薬第15号	
2-1 メピセデマイシン mapisedemycin	テルデカマイシン terdecamycin
平成3年8月12日薬新薬第202号	
2-34 セフォビテン ビボキシル cefoviten pivoxyl	セフォビテン ビボキシル cefoviten pivoxil

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 32

Lists of proposed (1–65) and recommended (1–31) international nonproprietary names can be found in Cumulative List No. 8, 1992.

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
acidum aceneuramicum aceneuramic acid	(–)-5-acetamido-3,5-dideoxy- <i>D</i> -glycero- <i>D</i> -galacto-nonulosonic acid $C_{11}H_{19}NO_9$
adapalenum adapalene	6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid $C_{28}H_{28}O_3$
albifyllinum albifylline	1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthine $C_{13}H_{20}N_4O_3$
alosestronum alosestron	2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-[(5-methylimidazol-4-yl)methyl]-1 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]indol-1-one $C_{17}H_{18}N_4O$
amrubicinum amrubicin	(+)-(7 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-9-acetyl-9-amino-7-[(2-deoxy- β - <i>D</i> -erythro-pentopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-5,12-naphthacenedione $C_{25}H_{25}NO_9$
amtolmetinum guacilum amtolmetin guacil	<i>N</i> [(1-methyl-5- <i>p</i> -toluoylpyrrol-2-yl)acetyl]glycine <i>o</i> -methoxyphenyl ester $C_{24}H_{24}N_2O_5$
araprofenum araprofen	($\pm$)- <i>p</i> -(<i>o</i> -carboxyanilino)hydratropic acid $C_{16}H_{15}NO_4$
atenololum atenolol	2-[<i>p</i> -[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]phenyl]acetamide $C_{14}H_{22}N_2O_3$

* Official Records of the World Health Organization, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

*Recommended International
Nonproprietary Name
(Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formula

velaresolum velaresol	5-(2-formyl-3-hydroxyphenoxy)valeric acid $C_{12}H_{14}O_5$
verlukastum verlukast	3-[[(αR) - m -[(E)-2-(7-chloro-2-quinolyl)vinyl]- α -[[2-(dimethylcarbamoyl)ethyl]thio]benzyl]thio]propionic acid $C_{26}H_{27}ClN_2O_3S_2$
voglibosum voglibose	3,4-dideoxy-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-2- C -(hydroxymethyl)- D -epi-inositol $C_{10}H_{21}NO_7$
zalcitabinum zalcitabine	2',3'-dideoxycytidine $C_9H_{13}N_3O_3$
zaldaridum zaldaride	($\pm$)-1-[1-[(4-methyl-4 H ,6 H -pyrrolo[1,2- a][4,1]benzoxazepin-4-yl)methyl]-4-piperidyl]-2-benzimidazolinone $C_{26}H_{28}N_4O_2$
zoniclezolum zoniclezole	5-chloro-3-(1-imidazol-1-ylethyl)-1,2-benzisoxazole $C_{12}H_{10}ClN_3O$

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

Supplement to WHO Chronicle Vol. 35, No. 5, 1981

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 21

p. 5	felodipinum felodipine	replace the chemical name by the following: ($\pm$)-ethyl methyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate
------	---------------------------	---

Supplement to WHO Chronicle, Vol. 39, No. 5, 1985

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 25

p. 7	glimepiridum glimepiride	replace the chemical name by the following: 1-[[p -[2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido) = ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(<i>trans</i> -4-methylcyclohexyl)urea
------	-----------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1) ミチグリニドカルシウム水和物

グルファスト錠 5 mg 及びグルファスト錠 10 mg は、毒薬・劇薬の指定を受けていない。

2) ボグリボース

ベイスン錠 0.2 及びベイスン錠 0.3 は、毒薬・劇薬の指定を受けていない。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名				
構造式				
効能・効果	2 型糖尿病 ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。			
用法・用量	通常、成人には 1 回 1 錠（ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10 mg/0.2 mg）を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。			
劇薬等の指定				
市販名及び有効成分・分量	製剤：グルベス配合錠（1 錠中ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10 mg/0.2 mg 含有）			
毒性	併用に伴う相互作用は認められておらず、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用での毒性試験は実施されていない。			
副作用	副作用発現率	53/211 例 =25.1%	臨床検査異常変動発現率	36/210 例 =17.1%
	副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査異常変動の種類	例数（発現率）
	低血糖症状	15（7.1）	γ-GTP 上昇	7（3.3）
	腹部膨満	7（3.3）	ALT(GTP)上昇	6（2.9）
	しびれ感	3（1.4）	LDH 上昇	6（2.9）
	腹痛	3（1.4）	AST(GOT)上昇	5（2.4）
	放屁増加	3（1.4）		等
	体重増加	3（1.4）	等	
会社	キッセイ薬品工業株式会社 製剤：製造			

グルベス[®]配合錠

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

キッセイ薬品工業株式会社

2010 年 9 月 30 日

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料	Volume
3. 品質に関する文書								
3.1	第3部（モジュール3）目次	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	—	3
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬								
3.2.S	原薬	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	—	3
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	製剤及び処方	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2	製剤開発の経緯	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-20██	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	製造者	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.3.2	製造処方	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-20██	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コン トロール	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-20██	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-20██	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/ プロセス評価	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-20██	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリ デーション	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.4.6	新規添加剤	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-20██	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリ デーション	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-20██	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.5.4	ロット分析	キッセイ薬品 工業株式会社	20██- 20██	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.5.5	不純物の特性	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-20██	キッセイ薬品工 業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
	該当なし							
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	容器及び施栓系	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作 成及び実施	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	評価資料	3
3.2.P.8.3	安定性データ	キッセイ薬品 工業株式会社	20██-継続 中	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	3
3.2.A その他								
	該当なし							
3.2.R 各極の要求資料								
	該当なし							
3.3 参考文献								
	該当なし							

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料	Volume
4.	非臨床試験報告書							
4.1	目次							
	該当なし							
4.2	試験報告書							
4.2.1	薬理試験							
4.2.1.1	効力を裏付ける試験							
	該当なし							
4.2.1.2	副次的薬理試験							
	該当なし							
4.2.1.3	安全性薬理試験							
	該当なし							
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験							
	該当なし							
4.2.2	薬物動態試験							
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書							
	該当なし							
4.2.2.2	吸収							
	該当なし							
4.2.2.3	分布							
	該当なし							
4.2.2.4	代謝							
	該当なし							
4.2.2.5	排泄							
	該当なし							
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用							
	該当なし							
4.2.2.7	その他の薬物動態試験							
	該当なし							
4.2.3	毒性試験							
4.2.3.1	単回投与毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.2	反復投与毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.3	遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験							
	該当なし							
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験							
	該当なし							
4.2.3.4	がん原性試験							
4.2.3.4.1	長期がん原性試験							
	該当なし							
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験							
	該当なし							
4.2.3.5	生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
	該当なし							
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験							
	該当なし							
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
	該当なし							
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験							
	該当なし							
4.2.3.6	局所刺激性試験							
	該当なし							
4.2.3.7	その他の毒性試験							
4.2.3.7.1	抗原性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.2	免疫毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験							
	該当なし							
4.2.3.7.4	依存性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験							
	該当なし							
4.2.3.7.7	その他の試験							
	該当なし							
4.3	参考文献							
	該当なし							

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料	Volume
5. 臨床試験報告書								
5.1 目次								
5.1	第5部（モジュール5）目次	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	—	4
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	全臨床試験一覧表	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	—	4
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
	該当なし							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
5.3.1.2.1	KMV-0207錠の生物学的同等性 試験における標準製剤と試験製 剤の溶出挙動の比較（KAD- 1229）（ANLS20-0040）	キッセイ薬品 工業株式会社	20- 20-	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	4
5.3.1.2.2	KMV-0207錠の生物学的同等性 試験における標準製剤と試験製 剤の溶出挙動の比較（ボグリボ ース）（ANLS20-0041）	キッセイ薬品 工業株式会社	20- 20-	キッセイ薬品 工業株式会社	国内	社内資料	評価資料	4
5.3.1.2.3	KMV-0207錠とグルファスト®錠10 mg及びベイスン®錠0.2併用投与 における生物学的同等性試験 （KMV1101）	キッセイ薬品 工業株式会社	20- 20-		国内	社内資料	評価資料	4
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書								
	該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
	該当なし							
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
	該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
	該当なし							
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
	該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1.1	KAD-1229とボグリボースの併用 投与試験-第II/III相二重盲検比 較試験-（KAD2301）	キッセイ薬品 工業株式会社	20- 20-	など計94施設	国内	社内資料	評価資料 （既提出資 料）	4
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	KAD-1229とボグリボースの長期 併用投与試験（KAD2302）	キッセイ薬品 工業株式会社	20- 20-	など計94施設	国内	社内資料	評価資料 （既提出資 料）	5
5.3.5.2.2	KAD-1229と α -グルコシダーゼ阻 害剤の併用投与試験 （KAD2303）	キッセイ薬品 工業株式会社	20- 20-	など計8施設	国内	社内資料	評価資料 （既提出資 料）	5
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1	KAD-1229と α -GIの併用投与試 験の統合解析報告書（追加解 析）	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	—	5
5.3.5.3.2	KAD-1229と α -GIの併用投与試 験の統合解析報告書	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	—	—	—	5
5.3.5.4 その他の試験報告書								
	該当なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1	グルファスト®錠5mg, 10mg安 全性定期報告書（第8回）	キッセイ薬品 工業株式会社	—	—	国内	社内資料	—	6

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載紙	評価資料・ 参考資料	Volume
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧 (KAD2301)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—	6
5.3.7.2	被験者ごとの有害事象一覧 (KMV1101, KAD2301, KAD2302, KAD2303)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—	6
5.3.7.3	被験者ごとの重篤な有害事象一覧 (KMV1101, KAD2301, KAD2302, KAD2303)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—	6
5.3.7.4	被験者ごとの臨床検査値異常変動一覧 (KMV1101, KAD2301, KAD2302, KAD2303)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—	6
5.3.7.5	臨床検査値散布図 (KMV1101, KAD2301, KAD2302, KAD2303)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—	6
5.3.7.6	生理学的検査値散布図 (KMV1101, KAD2301, KAD2302, KAD2303)	キッセイ薬品工業株式会社	—	—	—	—	—	6
5.4 参考文献								
	該当なし							