580698-13
580697-13

2020年2月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
873962

	錠250mg	錠500mg
承認番号	22200AMX00234	22400AMX01367
販売開始	2010年5月	2013年8月

ビグアナイド系経口血糖降下剤

日本薬局方 メトホルミン塩酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品(注)

メトグルコ®錠250mg
メトグルコ®錠500mg

METGLUCO® Tablets

貯法：室温保存
有効期間：3年
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。[2.1、2.3、8.1、9.2、9.3、11.1.1参照]

1.2 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[8.1、9.2、9.3、9.8、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 次に示す患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。][1.1、8.1、11.1.1参照]
- 乳酸アシドーシスの既往のある患者
- 重度の腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)のある患者又は透析患者(腹膜透析を含む)[9.2.1参照]
- 重度の肝機能障害のある患者[9.3.1参照]
- 心血管系、肺機能に高度の障害(ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等)のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者[嫌気的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
- 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者(下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等)
- 過度のアルコール摂取者[10.1参照]

2.2 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、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。]

2.3 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。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。][1.1、8.1、11.1.1参照]

2.4 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者[低血糖を起こすおそれがある。][11.1.2参照]

2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

2.6 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メトグルコ錠250mg	メトグルコ錠500mg
有効成分	1錠中日局メトホルミン塩酸塩250mg	1錠中日局メトホルミン塩酸塩500mg
添加剤	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、タルク	ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	メトグルコ錠250mg			メトグルコ錠500mg			
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			
外形							
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	約9.1	約4.1	約271	約15.8	約7.3	約5.7	約538
識別コード	DS271			DS272			

4. 効能又は効果

2型糖尿病

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・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

6. 用法及び用量

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。

通常、10歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日500～1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,000mgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

中等度の腎機能障害のある患者(eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に、eGFRが30mL/min/1.73m²以上45mL/min/1.73m²未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[8.1、9.2.2、11.1.1、16.6.1参照]
- 投与は、少量より開始すること。
- 投与中は、より頻回に腎機能(eGFR等)を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。
- 効果不十分な場合は、メトホルミン塩酸塩として1日最高投与量を下表の目安まで増量することができるが、効果を観察しながら徐々に増量すること。また、投与にあたっては、1日量を1日2～3回分割投与すること。

中等度の腎機能障害のある患者における1日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量(eGFR) (mL/min/1.73m²)	1日最高投与量の目安
45 ≦ eGFR ＜ 60	1,500mg
30 ≦ eGFR ＜ 45	750mg

8. 重要な基本的注意

8.1 まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水(利尿作用を有する薬剤の併用を含む)、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2.3、11.1.1参照]

(1)本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能(eGFR等)及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。[2.1、7.、9.2、9.3、9.8参照]

(2)脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤(利尿剤、SGLT2阻害剤等)との併用時には、特に脱水に注意すること。[2.1、10.2.1参照]

(3)本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

・過度のアルコール摂取を避けること。[2.1、10.1参照]

・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良(シックデイ)の時は、脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。[2.1、9.1.2参照]

・乳酸アシドーシスの症状(胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等)があらわれた場合には、直ちに受診すること。[11.1.1参照]

(4)ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。[10.2.1参照]

8.2 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.2参照]

8.3 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族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。[9.1.1、11.1.2参照]

8.4 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3～4ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

・不規則な食事摂取、食事摂取量の不足

・激しい筋肉運動

[8.3、11.1.2参照]

9.1.2 感染症

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

腎臓における排泄が減少しメトホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、16.6.1参照]

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者(eGFR 30mL/min/1.73m²未満)又は透析患者(腹膜透析を含む)

投与しないこと。[2.1参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者(eGFR 30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満)

慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。特に、eGFRが30mL/min/1.73m²以上45mL/min/1.73m²未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[7.、8.1参照]

9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者

[8.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、17.1.1、17.1.2参照]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.1参照]

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

[8.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)で胎児への移行が認められており、一部の動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている[1]。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.5、11.1.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。10歳未満の小児への使用経験は限られている。

9.8 高齢者

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。[1.2、8.1、9.2、9.3、11.1.1、16.6.2参照]

・本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。[16.4、16.5参照]

・腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多い。国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1,500mgを超える用量の使用経験は限られている。[17.1.1参照]

・血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。年齢によっては実際の腎機能が低下していることがある。

10. 相互作用

本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま、主にhOCT2を介して尿中に排泄される。[16.4、16.5参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール(過度の摂取) [2.1、8.1、11.1.1参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤の投与中は過度のアルコール摂取(飲酒)を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

10.2.1 乳酸アシドーシスを起こすことがある薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤 [8.1、11.1.1参照]	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等 [11.1.1参照]	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2阻害剤　等 [8.1、11.1.1参照]	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状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。	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。

10.2.2 血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 [11.1.2参照]	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。	併用による血糖降下作用の増強。
たん白同化ホルモン剤		機序不明。
サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
β遮断剤 プロプラノロール等		β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。

10.2.3 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与すること。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。
副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。
甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。
卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。
利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。
ピラジナミド		機序不明。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。
フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。

10.2.4 その他

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ [16.7.1-16.7.3参照]	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、本剤の排泄が阻害されると考えられている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 乳酸アシドーシス(頻度不明)

乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す)は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、2.1、2.3、7.、8.1、9.1.2、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2.1、13.1参照]

11.1.2 低血糖(5%以上)

低血糖症状(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[2.4、8.2、8.3、9.1.1、10.2.2、17.1.1参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、ALP、γ-GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器[注1)]	下痢(40.5%)、悪心(15.4%)、食欲不振(11.8%)、腹痛(11.5%)、嘔吐	消化不良、腹部膨満感、便秘、胃炎	胃腸障害、放屁増加	
血液			貧血、白血球増加、好酸球増加、白血球減少	血小板減少
過敏症			発疹、そう痒	
肝臓		肝機能異常		
腎臓			BUN上昇、クレアチニン上昇	
代謝異常	乳酸上昇	CK上昇、血中カリウム上昇	血中尿酸増加	ケトーシス
その他		めまい・ふらつき	全身倦怠感[注1)]、空腹感、眠気、動悸、脱力感、発汗、味覚異常、頭重、頭痛、浮腫、ビタミンB_{12}減少[注2)]	筋肉痛[注1)]

注1)乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。
注2)長期使用によりビタミンB_{12}の吸収不良があらわれることがある。

13. 過量投与

13.1 症状

乳酸アシドーシスが起こることがある。[11.1.1参照]

13.2 処置

アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤とオルメサルタン メドキソミル製剤等との一包化は避けること。一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。

14.2 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

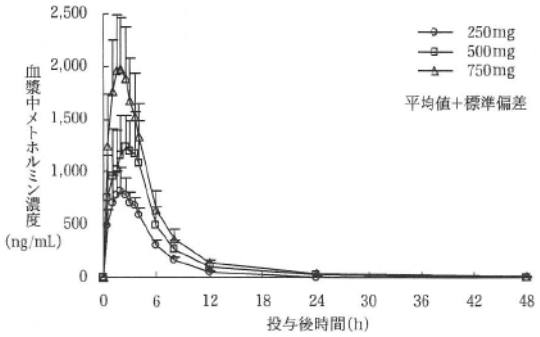
インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩を空腹時に単回経口投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



投与量	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
250mg(6例)	1.9 ± 1.1	898 ± 168	4,861 ± 577	2.9 ± 0.6
500mg(6例)	2.3 ± 0.9	1,341 ± 329	8,019 ± 2,347	4.0 ± 1.4
750mg(12例)	2.1 ± 0.7	2,163 ± 517	11,802 ± 2,221	4.7 ± 1.7

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

健康成人男性に1日3回メトホルミン塩酸塩500mgあるいは750mg(各9例)を6日間反復経口投与したとき、血漿中メトホルミン濃度は投与2～4日後には定常状態に達し、反復投与による蓄積性はみられなかった。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性12例にメトホルミン塩酸塩750mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べてC_{max}が約20%低下したが、$AUC_{0\text{-}48}$及び尿中排泄率に差は認められなかった。

健康成人男性にメトホルミン塩酸塩500mgを食直前及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与時期	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
食直前(12例)	1.5 ± 0.6	1,060 ± 237	6,186 ± 1,243	4.5 ± 0.8
食後 (12例)	3.4 ± 0.6	1,014 ± 162	6,486 ± 823	4.0 ± 0.5

平均値±標準偏差

16.2.2 生物学的利用率

健康成人3例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したときの生物学的利用率は60.6%であった[2](外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

1.1～2.8%(*in vitro*、ヒト血漿、0.1～100μg/mL、限外ろ過法)

16.4 代謝

本剤はほとんど代謝されない。メトホルミンは、主要なCYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の代謝活性に影響を与えなかった(*in vitro*)。[9.8、10.参照]

16.5 排泄

本剤は未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人5例にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であった[2](外国人データ)。ヒトのトランスポーター発現細胞(hOAT1、hOAT2、hOAT3、hOAT4、hOCT1、hOCT2、hOCT3)を用いて検討した結果、hOCT2が高い輸送能を示したことから、本剤は主にhOCT2を介して尿中に排泄されると考えられた。[9.8、10.参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常者(クレアチニンクリアランス：＞90mL/min)、軽度(クレアチニンクリアランス：61～90mL/min)及び中等度(クレアチニンクリアランス：31～60mL/min)の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩850mgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3](外国人データ)。[7.、9.2参照]

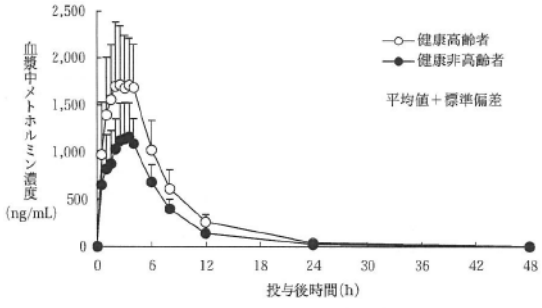
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_R (mL/min)
腎機能正常者(3例)	1.64±0.50	11.22±3.19	11.2±5.2	394.7±83.8
軽度腎機能障害者(5例)	1.86±0.52	13.22±2.00	17.3±21.2	383.6±122.3

	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_R (mL/min)
中等度腎機能障害者(4例)	4.12±1.83	58.30±36.58	16.2±7.6	108.3±57.2

平均値±標準偏差
CL_R：腎クリアランス

16.6.2 高齢者

健康高齢男性(65歳以上、クレアチニンクリアランス：＞60mL/min)及び健康非高齢男性(20歳以上40歳未満、クレアチニンクリアランス：＞90mL/min)にメトホルミン塩酸塩500mgを空腹時に単回投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。[9.8参照]



	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
健康高齢者(12例)	2.5 ± 1.1	1,935 ± 633	14,236 ± 3,927	4.5 ± 1.0
健康非高齢者(6例)	2.9 ± 1.3	1,204 ± 367	8,907 ± 2,325	3.5 ± 0.6

平均値±標準偏差

16.6.3 小児

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験において、メトホルミン塩酸塩を1日2～3回に分割して、500～2,000mg/日を投与したときの血漿中濃度173点を用いて、ポピュレーションPK解析を実施した。最終モデルから得られた母集団平均パラメータ(推定値±標準誤差)は、見かけのクリアランスが69.9±3.96L/h、見かけの分布容積が525±52.1L、吸収速度定数が$1.98\pm0.563h^{-1}$であり、これらを用いて、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータを推定した結果は、下表のとおりであった[4]。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児2型糖尿病患者の薬物動態パラメータ(投与条件：1日3回反復投与後)

1回投与量	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
250mg(36例)	1.5 ± 0.0	521 ± 119	5,095 ± 2,814	5.4 ± 1.7
500mg(36例)	1.5 ± 0.0	1,042 ± 237	10,191 ± 5,629	5.4 ± 1.7

平均値±標準偏差

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シメチジン

健康成人に対し本剤とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのC_{max}が約60%上昇し、AUC_{0-24}が約40%増加した(外国人データ)。[10.2.4参照]

16.7.2 ドルテグラビル

健康成人に対し本剤とドルテグラビル50mg/日及び100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンのC_{max}がそれぞれ66%及び111%上昇し、AUCがそれぞれ79%及び145%増加した[5](外国人データ)。[10.2.4参照]

16.7.3 バンデタニブ

健康成人に対し本剤とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ50%及び74%増加し、腎クリアランスが52%減少した[6](外国人データ)。[10.2.4参照]

16.7.4 その他の薬剤

2型糖尿病患者に対し本剤とグリベンクラミドを併用した場合、グリベンクラミドのC_{max}が約37%低下し、$AUC_{0-\infty}$が約22%減少した。健康成人に対し本剤とニフェジピンを併用した場合、メトホルミンのC_{max}が約21%上昇し、AUC_{0-24}が約16%増加した。フロセミドを併用した場合、メトホルミンのC_{max}が約22%上昇し、フロセミドのC_{max}が約31%低下し、AUC_{0-36}が約12%減少した。プロプラノロール又はイブプロフェンを併用した場合は薬物動態パラメータに影響はなかった。いずれの薬剤も併用により薬物動態に臨床的意義のある薬物相互作用はみられなかった(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 成人

成人2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験[注]において、HbA1c(NGSP)値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた。

注)試験対象から以下の患者を除外した。
・投与前の血清クレアチニン値が男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上(酵素法)の腎機能障害を有する患者
・投与前のAST又はALTが基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者[9.3参照]
・20歳未満又は75歳以上の患者(長期投与試験は20歳未満のみを除外した。)[9.8参照]

(1)国内第Ⅱ相用量反応検討試験(単独療法)

食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病患者に、1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA1c(NGSP)値[平均値±標準偏差、以下同様]はそれぞれ0.67±0.64%(106例)、1.07±0.68%(106例)低下した。

副作用発現頻度は、750mg/日群で47.7%(51/107例)、1,500mg/日群で69.8%(74/106例)であった。主な副作用(発現頻度10%以上)は、750mg/日群で下痢30.8%(33例)、悪心15.9%(17例)、腹痛15.0%(16例)、食欲不振11.2%(12例)、1,500mg/日群で下痢48.1%(51例)、悪心22.6%(24例)、腹痛16.0%(17例)、食欲不振15.1%(16例)であった。低血糖症の副作用は認められなかった[7]。

(2)国内第Ⅱ相用量反応検討試験(スルホニルウレア剤併用療法)

食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1回250mg又は500mgを1日3回毎食後に14週間(投与開始1週間は1回250mgを1日2回)投与した結果、HbA1c(NGSP)値はそれぞれ0.74±0.68%(102例)、1.22±0.75%(103例)低下した。

副作用発現頻度は、750mg/日群で58.8%(60/102例)、1,500mg/日群で75.0%(78/104例)であった。主な副作用(発現頻度10%以上)は、750mg/日群で下痢26.5%(27例)、1,500mg/日群で下痢40.4%(42例)、食欲不振14.4%(15例)、悪心13.5%(14例)であった。低血糖症の副作用は、それぞれ9.8%(10例)、21.2%(22例)に発現した[8]。[11.1.2参照]

(3)国内第Ⅱ相長期投与試験

食事療法・運動療法のみ又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病患者に、1日500mgより開始し、1日750～2,250mgを2～3回に分割して54週間投与した結果、HbA1c(NGSP)値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値は改善し、良好な血糖コントロールが維持された。HbA1c(NGSP)値は1.30±0.78%(165例)低下した。HbA1c(NGSP)値6.9%未満の割合は、投与開始前7.3%(12/165例)に対して14週後で65.4%(100/153例)、26週後で73.5%(108/147例)、54週後で80.7%(113/140例)であった。

副作用発現頻度は67.5%(114/169例)であった。主な副作用(発現頻度10%以上)は、下痢54.4%(92例)、悪心15.4%(26例)、食欲不振14.8%(25例)、腹痛10.1%(17例)であった。低血糖症の副作用は食事療法・運動療法のみの患者では発現せず、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な患者では11.6%(10/86例)に発現した[9]。[11.1.2参照]

17.1.2 小児

(1)国内第Ⅲ相長期投与試験

小児2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験[注]において、HbA1c(NGSP)値、グリコアルブミン値、空腹時血糖値の改善が認められた。

注)試験対象から以下の患者を除外した。
・投与前の血清クレアチニン値が1.0mg/dL(酵素法)を超える腎機能障害を有する患者
・投与前のAST又はALTが基準値上限の3倍以上の患者。ただし、脂肪肝を合併している場合は基準値上限の5倍未満の患者は投与可[9.3参照]
・5歳以下及び18歳以上の患者

1日500～2,000mgを2～3回に分割して24週間(可能な場合は52週間)投与した結果は以下のとおりであった(なお、組み入れられた患者の体重は44.4～112.0kgであった)。

(1)食事療法・運動療法で効果不十分な2型糖尿病
HbA1c(NGSP)値(平均値±標準偏差、以下同様)は24週間投与で0.76±0.58%(14例)低下した。52週継続例では0.71±0.69%

(10例)低下した。
(2)食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤で効果不十分な2型糖尿病
HbA1c(NGSP)値は24週間投与で0.40±1.87%(4例)低下した。52週継続例では0.45±0.78%(2例)低下した。
(3)食事療法・運動療法に加えて1日750mg以下のメトホルミンで効果不十分な2型糖尿病
HbA1c(NGSP)値は24週間投与で0.98±1.62%(17例)低下した。52週継続例では0.65±1.17%(13例)低下した。
副作用発現頻度は51.4%(19/37例)であった。主な副作用(発現頻度10%以上)は、下痢29.7%(11例)、悪心18.9%(7例)、腹痛10.8%(4例)であった。低血糖症の副作用は認められなかった[10]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

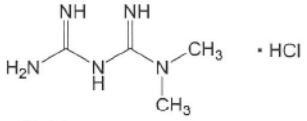
主に肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。また、末梢組織における糖取り込みの促進、小腸における糖吸収の抑制等も知られている[11]。

18.2 血糖降下作用

肥満を呈する糖尿病モデル動物である*db/db*マウスにおいて、血糖値の低下作用及びHbA1c値の増加抑制作用を示す。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メトホルミン塩酸塩(Metformin Hydrochloride)
化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride
分子式：$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
分子量：165.62
性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
化学構造式：



融点：約221℃(分解)

20. 取扱い上の注意

錠剤を取り出すときに特異なにおいがすることがある。(本剤の原料に由来する成分による。)

22. 包装

〈メトグルコ錠250mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
1,000錠[10錠(PTP)×100]
500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]
〈メトグルコ錠500mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
1,000錠[10錠(PTP)×100]
500錠[瓶、バラ、乾燥剤入り]

23. 主要文献

1) Tuchmann-Duplessis H., et al.: Compt. Rend. 1961; 253: 321-323
2) Pentikainen P.J., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 16: 195-202
3) Sambol N.C., et al.: J.Clin.Pharmacol. 1995; 35: 1094-1102
4) 大日本住友製薬資料：小児患者を対象とした長期投与試験における母集団薬物動態解析
5) Song I.H., et al.: J Acquir Immune Defic Syndr. 2016; 72(4): 400-407
6) Johansson, S., et al.: Clin Pharmacokinet. 2014; 53: 837-847
7) 大日本住友製薬資料：用量反応検討試験(単独療法)(2010年1月20日承認、CTD2.7.6.15)
8) 大日本住友製薬資料：用量反応検討試験(SU剤併用療法)(2010年1月20日承認、CTD2.7.6.16)
9) 大日本住友製薬資料：長期投与試験(2010年1月20日承認、CTD2.7.6.18)
10) 大日本住友製薬資料：小児患者を対象とした長期投与試験
11) Lee, A.J.: Pharmacotherapy. 1996; 16: 327-351

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
くすり情報センター
TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

26.2 提携

Merck Santé (フランス)

®登録商標(Merck Santé所有)

※※2018年 5 月改訂(第13版、再審査結果に基づく改訂)
※2016年 10月改訂
■貯　　法■：気密容器・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
■使用期限■：製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号	873969

承認番号	錠25mg	21700AMY00238000
	錠50mg	21700AMY00239000
	錠75mg	21700AMY00240000
薬価収載		2005年 12月
販売開始		2006年 1月
※※再審査結果		2018年 3月
効能追加		2009年 11月

糖尿病食後過血糖改善剤
●処方箋医薬品注)

セイブル®錠25mg
セイブル®錠50mg
セイブル®錠75mg

SEIBULE®
(ミグリトール錠)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

■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]

■組成・性状■

※1.**組成**
セイブルは、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		「日局」ミグリトール
セイブル錠25mg	1錠中	25mg
セイブル錠50mg	1錠中	50mg
セイブル錠75mg	1錠中	75mg

セイブル錠25mgは、添加物として、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウ、乳糖水和物、三二酸化鉄を含有する。
セイブル錠50mg及びセイブル錠75mgは、添加物として、乳糖水和物、メチルセルロース、フマル酸ステアリルNa、ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、沈降炭酸Ca、カルナウバロウを含有する。

2.製剤の性状
(1)セイブル錠25mgは、淡黄色両面割線入り楕円形のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形	Sc 395	25	

識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc395	10.0	4.5	2.9	129

※(2)セイブル錠50mgは、白色両面割線入り楕円形のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形	Sc 396	50	

識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc396	10.0	4.5	2.9	123

※(3)セイブル錠75mgは、白色両面割線入り楕円形のフィルムコーティング錠である。

	表	裏	側面
外形	Sc 397	75	

識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc397	12.0	5.0	3.3	184

■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。

■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[1]。](「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、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200mg/dL以上を示す場合に限る。
(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140mg/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カ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dL以下にコント

ロールできないなど)には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、食後血糖の十分なコントロール(静脈血漿で食後血糖2時間値が160mg/dL以下)が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

(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)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。

(7)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 スルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 速効型インスリン分泌促進薬 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤	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**

国内で実施された臨床試験において、1030例中、副作用が報告されたのは519例(50.4%)であった。主な副作用は鼓腸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]

国内で実施された製造販売後調査(使用成績調査及び特定使用成績調査)において、3997例中、副作用が報告されたのは552例(13.8%)であった。主な副作用は下痢158例(4.0%)、低血糖117例(2.9%)、腹部膨満89例(2.2%)、放屁46例(1.2%)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(頻度不明)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)**腸閉塞**：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(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、持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)**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。

(3)**その他の副作用**

	5%以上	0.1～5%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、腸管嚢胞様気腫症
過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹、瘙痒	
肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、Al-P上昇	
精神神経系		めまい、頭痛	しびれ、眠気
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25mg)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[2]。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[3]。]

(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[4]。]

※※**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(使用経験が少ない)。なお、国内で実施された小児を対象とした製造販売後臨床試験において、56例中、副作

用が報告されたのは37例(66.1%)であった。主な副作用は低血糖18例(32.1%)、下痢14例(25.0%)、腹部膨満7例(12.5%)、腹痛7例(12.5%)であった。

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・尿中排泄

健康成人男子(6例又は12例)に空腹時にミグリトール25、50、100mg[注1]を経口投与した時、血漿中ミグリトールは投与後2～3時間で最高値に達し、半減期は約2時間であった。用量とC_{max}は比例関係を示さず、尿中排泄率は用量増加に伴い低下した[5,6]。

試験1[5]

	T_{max}(h)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$(h)	尿中排泄率 (% of Dose)
25mg (n=6)	1.83±0.26	0.875±0.167	1.97±0.26	86.2±5.3
50mg (n=6)	2.42±0.66	1.156±0.351	2.20±0.53	70.7±10.8

平均±標準偏差

試験2[6]

	T_{max}(h)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$(h)	尿中排泄率 (% of Dose)
50mg (n=12)	2.58±0.67	1.313±0.424	1.97±0.34	76.8±22.7
100mg (n=12)	2.58±0.51	1.960±0.464	2.03±0.26	51.6±9.6

平均±標準偏差

また、健康成人男子(6例)に空腹時又は食直前にミグリトール100mg[注1]を経口投与した時、食直前投与の血漿中ミグリトールは空腹時投与と同じ半減期(約2時間)で消失したが、C_{max}及びAUCは低下した。また、尿中排泄率は空腹時が約50%、食直前が約30%であった[7]。

2.反復投与時の血漿中濃度・尿中排泄

健康成人男子(12例)にミグリトール50又は100mg[注1]を1日3回8日間(8日目は朝1回)反復投与した時、ミグリトールの血漿中濃度は3～4日目でほぼ定常状態に達し、累積排泄率も3～4日以降ほぼ一定であり、反復投与による蓄積性はなかった[8]。

3.2型糖尿病患者の血漿中濃度(外国人における成績)

健康成人及び2型糖尿病患者(各12例)にミグリトール100mg[注1]を1日3回7日間反復投与した時、健康成人と2型糖尿病患者の血漿中ミグリトール濃度推移は一致し、2型糖尿病患者の反復投与による血漿中ミグリトール濃度推移の変化はなかった[9]。

4.代謝

ミグリトールは、体内において代謝を受けず、未変化体のまま主に腎臓から排泄される[10]。

5.腎機能障害患者における薬物動態(外国人における成績)

腎機能障害患者にミグリトール25mg[注1]を1日3回7日間反復投与した時、腎機能低下に伴い$T_{1/2}$が延長した。また、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の患者では反復投与によりC_{max}が増加した[1]。

パラメータ	投与日	クレアチニンクリアランス(mL/min)		
		≧60 (n=7)	≧30 to <60 (n=6)	<30 (n=6)
C_{max} (μg/mL)	1	1.02(1.19)	1.18(1.28)	1.33(1.38)
	7	1.25(1.26)	1.37(1.32)	3.05(1.32)
$T_{1/2}$(h)	1	3.5(1.54)	5.5(1.47)	11.5(1.55)
	7	3.2(1.37)	5.4(1.25)	12.5(1.60)

幾何平均値(幾何標準偏差)

6.透析患者における薬物動態(外国人における成績)

血液透析患者3例にミグリトール50mgを1日3回7日間反復投与した時、投与2、5及び7日目の透析前後で血漿中濃度が7.37～28.4μg/mLから1.62～4.50μg/mLに低下した(除去率：平均80.0～81.8%)[11]。

7.薬物相互作用

(1)チトクロームP450系への影響

ミグリトールはヒトチトクロームP450分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)の代謝活性を阻害しなかった[12]。また、ラットにミグリトール30、100、300mg/kg/dayを反復投与した時、肝重量、肝重量比、チトクロームP450量、アニリン水酸化活性及びアミノピリンN-脱メチル化活性は変化しなかった[13]。

(2)薬物相互作用試験

1)グリベンクラミド(外国人における成績)

健康成人男子6例に対し、グリベンクラミド5mg 1日1回及びミグリトール100mg(漸増)[注1]あるいはプラセボ1日3回をクロスオーバー法にて7日間併用投与した時、グリベンクラミドの$AUC_{0\text{-}8h}$及びC_{max}がプラセボと比較して、それぞれ25及び17%低下した[14]。

また、2型糖尿病患者26例に対し、グリベンクラミド3.5mg1日1回及びミグリトール100mg[注1]あるいはプラセボ1日3回を7日間併用投与した時、プラセボと比較してグリベンクラミドの$AUC_{0\text{-}12h}$が12%低下し、C_{max}が10%増加した[15]。

2)メトホルミン(外国人における成績)

健康成人男子12例に対し、ミグリトール100mg[注1]あるいはプラセボ1日3回をクロスオーバー法にて7日間反復投与時に、メトホルミン1000mgを単回投与した時、メトホルミンの$AUC_{0\text{-}9h}$及びC_{max}がプラセボと比較して、それぞれ12%及び13%低下した[16]。

3)ジゴキシン(外国人における成績)

健康成人男子12例に対し、ジゴキシン0.3mg 1日1回反復投与時の定常状態においてミグリトール50及び100mg[注1]を1日3回7日間併用投与した時、単独使用時と比較しジゴキシンのC_{min}は19及び28%低下し、尿中排泄量は19及び33%低下した[17]。

また、2型糖尿病患者27例に対し、ジゴキシン0.2mg 1日1回反復投与時に、ミグリトール100mg[注1]あるいはプラセボ1日3回を14日間併用投与した時、プラセボと比較してジゴキシンのC_{min}に影響を及ぼさなかった[18]。

参考：ジゴキシンの血漿中濃度・薬物動態パラメータ等[17]

項目	ジゴキシン単独投与 (n=10)	ミグリトール50mg併用時 (n=10)	ミグリトール100mg併用時 (n=10)
C_{min}(ng/mL)	0.813(1.25)	0.662(1.41)	0.586(1.35)
尿中排泄量 (μg/24h)	251.2(1.16)	202.6(1.30)	169.5(1.26)
腎クリアランス (mL/min/kg)	2.965(1.29)	2.938(1.36)	2.775(1.39)

幾何平均値(幾何標準偏差)

4)プロプラノロール(外国人における成績)

健康成人男子10例に対し、プロプラノロール40mg 1日3回反復投与時にミグリトール50及び100mg[注1]を1日3回7日間投与した時、単独使用時と比較しプロプラノロールのAUCは50及び100mgでそれぞれ30及び40%低下した。血糖値、心電図及び心拍出量には併用による影響が認められなかった[19]。

5)ラニチジン(外国人における成績)

健康成人男子12例に対し、ラニチジン150mgを1日2回反復投与時にミグリトール100mg[注1]1日3回をクロスオーバー法にて7日間投与した時、単独使用時と比較しラニチジンのAUC及びC_{max}がそれぞれ40及び47%に低下した。一方、ミグリトールのAUC及びC_{max}には影響が認められなかった[20]。

6)ピオグリタゾン

健康成人男子16例に対し、ピオグリタゾン30mgを1日1回8日間反復投与した後、さらにミグリトール50mg 1日3回を併用して5日間反復投与した時、ピオグリタゾン単独投与時に対する併用時のピオグリタゾン未変化体及び活性代謝物を含めた活性化合物合計のAUCの比はそれぞれ0.975、0.992、C_{max}の比はそれぞれ0.955、0.977であり、ピオグリタゾンのAUC及びC_{max}に影響は認められなかった[21]。

その他、ミグリトールとニフェジピン、ワルファリン、フェニトインとの薬物相互作用試験においても薬物動態学的相互作用は認められなかった[22～24]。また、制酸剤(マーロックス)との薬物相互作用試験においても、ミグリトールの薬物動態に併用による影響は認められなかった[25]。

注1)本剤の承認された用法・用量は、通常、ミグリトールとして1回50mgを1日3回毎食直前、最大投与量は1回75mgである。(「用法・用量」の項参照)

■臨　床　成　績■

2型糖尿病患者における二重盲検比較対照試験(有効性解析対象：プラセボ84例、本剤158例)において、プラセボのHbA1c(JDS値)、食後血糖1及び2時間値がそれぞれ0.25%、0.8mg/dL及び3.3mg/dL上昇したのに対して、本剤50mg1日3回12週間投与によりそれぞれ0.35%、73.0mg/dL及び27.8mg/dL低下した[26]。

SU剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に本剤50mg 1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象：プラセボ77例、本剤152例)において、最終評価時におけるHbA1c(JDS値)は、プラセボでは0.2%上昇、本剤では0.28%低下した。投与12週間後の食後血糖1及び2時間値は、プラセボでは有意な変化はなく、本剤では76.8mg/dL及び32.6mg/dL低下した。その後52週にわたって継続投与した長期試験においても、本剤の効果は持続し、安定した血糖コントロールが得られた[27]。

ビグアナイド剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に本剤50mg 1日3回16週間投与した併用試験(有効性解析対象：プラセボ49例、本剤固定用量47例、本剤漸増52例)において、最終評価時のHbA1c(JDS値)は、プラセボでは0.11%上昇、本剤ではそれぞれ0.40%及び0.37%低下した。
投与16週後の食後血糖1時間値はプラセボで0.4mg/dL低下、本剤ではそれぞれ84.4mg/dL及び76.3mg/dL低下した。食後血糖2時間値はプラセボで3.3mg/dL低下、本剤ではそれぞれ29.1mg/dL及び25.0mg/dL低下した[28]。また、52週間の長期投与試験では本剤の効果は持続し、安定した血糖コントロールが得られている[29]。
インスリン製剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に本剤50mg1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象：プラセボ100例、本剤107例)において、プラセボのHbA1c(JDS値)、食後血糖1及び2時間値がそれぞれ0.03%、3.8mg/dL及び5.7mg/dL上昇したのに対して、本剤50mg1日3回12週間投与によりそれぞれ0.36%、77.0mg/dL及び43.7mg/dL低下した[30]。
インスリン製剤で治療中の1型糖尿病患者を対象に本剤50mg1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象：本剤43例)において、本剤50mg1日3回12週間投与によりHbA1c(JDS値)、食後血糖1及び2時間値が、それぞれ0.09%、75.2mg/dL及び38.7mg/dL低下した[31]。

■薬　効　薬　理■

ミグリトールは、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁膜において二糖類から単糖への分解を担う二糖類水解酵素(α-グルコシダーゼ)を阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の過血糖を改善する。

1.作用機序

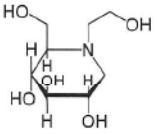
(1)ラット小腸由来スクラーゼとイソマルターゼに対してアカルボースよりそれぞれ約6倍及び120倍強く、同様にボグリボースに対し1/3.6倍及び同程度の強い阻害作用を示した(*in vitro*)[32]。一方、ラット膵α-アミラーゼに対する阻害作用は認められず、ラクターゼ及びトレハラーゼ活性を阻害することが報告されている(*in vitro*)[33]。
(2)ラット小腸由来スクラーゼ、イソマルターゼ、マルターゼに対する阻害様式は競合型である(*in vitro*)[32]。

2.血糖上昇抑制作用

(1)正常ラットに経口投与した結果、スクロース、煮沸でんぷん及び生でんぷん負荷後の血糖上昇を抑制するが、グルコース負荷後の血糖上昇に対しては無効であった[34]。
※(2)健康成人30例にミグリトールを1回50mg投与し75gスクロース負荷試験を実施したところ、負荷後の血糖上昇を抑制した[35]。
(3)健康成人6例にミグリトール50mgを1日3回、毎食直前に8日間(8日目は朝食時1回投与のみ)経口投与したところ、毎食後の血糖上昇を抑制し、血清インスリンの上昇を抑制した[8]。
(4)非肥満2型糖尿病モデルのGKラットに糖質(スクロース)負荷試験を実施した結果、ミグリトールは正常ラットと同様な糖質負荷後の血糖上昇抑制作用を示した[36]。
(5)GKラットにミグリトールを8週間混餌投与した結果、食後血糖上昇抑制作用が継続し、HbA1cの改善が認められた[36]。
(6)2型糖尿病患者40例にクロスオーバー法にてプラセボ及びミグリトールを1回50mg投与し食事負荷をしたところ、食後早期(30分～1時間)の血糖上昇を抑制するとともに、インスリン分泌を抑制した[37]。

■有効成分に関する理化学的知見■

一般名：Miglitol　ミグリトール
※化学名：(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-(2-Hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol
分子式：$C_8H_{17}NO_5$
分子量：207.22
※構造式：



融　点：144～147℃
※性　状：本品は白色～微帯黄白色の粉末である。
本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

※■取扱い上の注意■

本剤は分包したとき高湿度により硬度低下が認められたため、無包装状態または分包の場合には、湿気を避けて保存すること。

■包　　装■

セイブル錠 25mg：100錠(PTP10錠×10)、210錠(PTP21錠×10)、500錠(PTP10錠×50)、1050錠(PTP21錠×50)
セイブル錠 50mg：100錠(PTP10錠×10)、210錠(PTP21錠×10)、500錠(PTP10錠×50)、1050錠(PTP21錠×50)
セイブル錠 75mg：100錠(PTP10錠×10)、210錠(PTP21錠×10)、500錠(PTP10錠×50)、1050錠(PTP21錠×50)

■主　要　文　献■

1)(株)三和化学研究所　社内資料(保存期の腎機能低下患者における薬物動態)
2)(株)三和化学研究所　社内資料(生殖発生毒性試験(ウサギ))
3)(株)三和化学研究所　社内資料(生殖発生毒性試験(ラット))
4)(株)三和化学研究所　社内資料(産褥期健康成人女性における薬物動態及び乳汁移行)
5)(株)三和化学研究所　社内資料(健康成人における薬物動態の用量反応Ⅰ)
6)(株)三和化学研究所　社内資料(健康成人における薬物動態の用量反応Ⅱ)
7)(株)三和化学研究所　社内資料(健康成人における生物学的利用能に及ぼす食事の影響)
8)(株)三和化学研究所　社内資料(健康成人における反復投与時の薬物動態)
9)(株)三和化学研究所　社内資料(2型糖尿病における薬物動態)
10)Ahr HJ ,et al：Arzneim-Forsch 47：734, 1997
11)(株)三和化学研究所　社内資料(透析患者における薬物動態)
12)(株)三和化学研究所　社内資料(肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用)
13)(株)三和化学研究所　社内資料(ラット肝薬物代謝酵素に対する影響－7日間経口投与試験－)
14)(株)三和化学研究所　社内資料(グリベンクラミドとの薬物相互作用Ⅰ)
15)(株)三和化学研究所　社内資料(グリベンクラミドとの薬物相互作用Ⅱ)
16)(株)三和化学研究所　社内資料(メトホルミンとの薬物相互作用)
17)Weber H ,et al：Eur J Clin Pharmacol 36 Suppl：11, 1989
18)(株)三和化学研究所　社内資料(ジゴキシンとの薬物相互作用)
19)(株)三和化学研究所　社内資料(プロプラノロールとの薬物相互作用)
20)(株)三和化学研究所　社内資料(ラニチジンとの薬物相互作用)
21)(株)三和化学研究所　社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用)
22)(株)三和化学研究所　社内資料(ニフェジピンとの薬物相互作用)
23)Schall R ,et al：Arzneim-Forsch 46：41, 1996
24)Richardt D ,et al：Clin Drug Invest 13：171, 1997
25)(株)三和化学研究所　社内資料(マーロックスとの薬物相互作用)
26)Kawamori R ,et al：Diabetes Metab 29：4S263, 2003
27)田嶼尚子　他：薬理と治療 34：79, 2006
28)(株)三和化学研究所　社内資料(ビグアナイド剤併用試験)
29)(株)三和化学研究所　社内資料(ビグアナイド剤併用長期試験)
30)Nemoto M ,et al：Acta Diabetol 48：15, 2011
31)Kubo S ,et al：J Diabetes Invest 1：60, 2010
32)(株)三和化学研究所　社内資料(二糖類水解酵素に対する阻害作用)
33)Samulitis BK ,et al：Drugs Exp Clin Res 13：517, 1987
34)塚本　桂　他：薬理と治療 29：623, 2001
※35)(株)三和化学研究所　社内資料(ミグリトール錠　新処方　生物学的同等性試験)
36)Goda T ,et al：Br J Nutr 98：702, 2007
37)Osonoi T ,et al：Diabetes Metab 29：4S263, 2003

■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下さい。
株式会社三和化学研究所　コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130　FAX(052)950-1305

製造販売元
株式会社 三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

®Bayer AG, Germany 登録商標

2020年1月改訂(第1版)

貯法：室温保存
有効期間：3年

インスリン抵抗性改善剤
-2型糖尿病治療剤-
日本薬局方　ピオグリタゾン塩酸塩錠

アクトス®錠15
アクトス®錠30
ACTOS® Tablets

処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
873969

	承認番号	販売開始
錠15	21100AMZ00642	1999年12月
錠30	21100AMZ00643	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者[動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。][11.1.1、11.1.2参照]
2.2 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、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。]
2.3 重篤な肝機能障害のある患者[9.3.1参照]
2.4 重篤な腎機能障害のある患者[9.2.1参照]
2.5 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。]
2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	アクトス錠15	アクトス錠30
有効成分	1錠中： ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg (ピオグリタゾンとして15mg)	1錠中： ピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg (ピオグリタゾンとして30mg)
添加剤	カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物	

3.2 製剤の性状

販売名	アクトス錠15			アクトス錠30		
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りの素錠					
形　状	 直径 7.0mm	 厚さ 2.4mm	 重量 120mg	 直径 7.0mm	 厚さ 2.5mm	 重量 120mg
識別コード	△390			△391		

4. 効能又は効果
2型糖尿病
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。
1.①食事療法、運動療法のみ
②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
③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
④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
2.食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index＝BMI kg/m^2)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5μU/mL以上とする。

6. 用法及び用量
〈食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合〉
通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。
〈食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合〉
通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。[8.1、11.1.2参照]
7.2 1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。[8.1、11.1.2参照]
7.3 インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。[8.1、11.1.1、11.1.2参照]
7.4 高齢者では、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。[9.8参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。[7.1-7.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照]
8.2 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。[11.2参照]
8.3 基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[11.1.3参照]
8.4 低血糖を起こすことがあるので、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。[9.1.2、11.1.4参照]
8.5 本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。[15.1、15.2.1参照]
・膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
・投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、

頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
・投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。

8.6 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。

8.7 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。

8.8 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.4参照]

8.9 α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mg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)。

8.10 α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない。臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている。

8.11 ビグアナイド系薬剤と本剤1日45mg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)。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者

循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。[8.1、11.1.1、11.1.2参照]

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・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
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者

[8.4、11.1.4参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

投与しないこと。[2.4参照]

9.2.2 腎機能障害患者(重篤な腎機能障害患者を除く)

慎重に投与すること。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。[2.3参照]

9.3.2 肝機能障害患者(重篤な肝機能障害患者を除く)

慎重に投与すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。[2.7参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.4参照]

10. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素CYP2C8で代謝され、他に複数の分子種が代謝に関与する。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4阻害剤 GLP-1アナログ製剤 インスリン製剤 [11.1.4、16.7.1-16.7.3参照]	低血糖を発現するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	併用時には、血糖降下作用の増強により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系の高脂血症治療剤 ワルファリン等 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。	血糖降下作用の増強又は減弱による。
リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。	CYP2C8を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全(頻度不明)

心不全が増悪あるいは発症することがあるので、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。[2.1、7.3、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 浮腫(8.2%)

循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。[2.1、7.1-7.3、8.1、9.1.1参照]

11.1.3 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 低血糖(0.1～5%未満)

他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。[8.4、8.8、9.1.2、10.2参照]

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 胃潰瘍の再燃(0.1%未満)

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液[注1]		貧血、白血球減少、血小板減少		
循環器		血圧上昇、心胸比増大[注2]、心電図異常[注2]、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
過敏症		発疹、湿疹、そう痒		
消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
肝臓		AST、ALT、Al-P、γ-GTPの上昇		
精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
その他	LDH及びCKの上昇	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折[注3]、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪[注4]

注1)血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。
注2)［8.2参照］
注3)外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。
注4)浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究(10年間の大規模コホート研究)において、膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている[2)-5)]。［8.5、15.2.1参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報
15.2.1 ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上の群に膀胱腫瘍がみられた。［8.5、15.1参照］
15.2.2 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis：FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある[6),7)]。

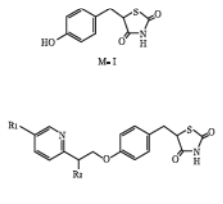
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

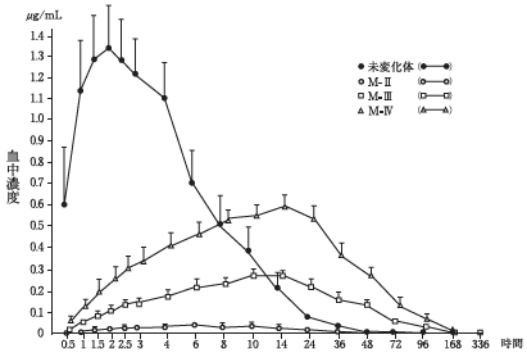
16.1.1 単回経口投与
健康成人男子にピオグリタゾンを経口投与した時、血中には未変化体及び代謝物-Ⅰ～Ⅵ(M-Ⅰ～Ⅵ)が検出され、そのうちM-Ⅱ～Ⅳは活性代謝物である。
健康成人男子8例に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、未変化体及び活性代謝物の血中濃度は次図のとおりである[8)]。なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-Ⅱ～Ⅳの活性は未変化体より弱い。

	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}336h}$ (μg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
未変化体	1.4±0.2	1.8±0.4	11.6±2.2	5.4±1.7
M-Ⅱ	0.04±0.02	4.8±2.5	0.4±0.3	—
M-Ⅲ	0.3±0.0	11.5±2.1	12.8±2.1	25.0±4.7
M-Ⅳ	0.6±0.1	14.8±4.0	29.5±4.5	23.8±2.7

(平均値±標準偏差)



	R1	R2
未変化体	H3C-H2C-	H-
M-Ⅱ	H3C-H2C-	HO-
M-Ⅲ	H3C-OC-	H-
M-Ⅳ	H3C＼ HC- ／HO	H-
M-Ⅴ	HOOC-H2C-	H-
M-Ⅵ	HOOC-	H-



16.1.2 反復投与
健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体＋M-Ⅱ～Ⅳ)の血中濃度は6～7日目でほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる[8)]。

16.2 吸収
健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のTmaxの延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる[8)]。

16.4 代謝
ピオグリタゾンの代謝にはチトクロームP450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現ミクロゾームの代謝活性に対して、チトクロームP450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えない(*in vitro*)。［10.参照］

16.5 排泄
健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-Ⅳ～Ⅵが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である[9)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 スルホニルウレア剤
スルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド)使用中の2型糖尿病患者(9例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間経口投与した時、本剤の未変化体及び活性化合物合計(未変化体＋M-Ⅱ～Ⅳ)の血中濃度は食事療法のみの2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない[10)]。［10.2参照］

16.7.2 α-グルコシダーゼ阻害剤
ボグリボース使用中の2型糖尿病患者(42例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを経口投与した時、本剤の活性化合物

合計(未変化体＋M-Ⅱ～Ⅳ)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している[11]。[10.2参照]

16.7.3 ビグアナイド系薬剤

メトホルミン反復投与中の健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを経口投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体＋M-Ⅱ～Ⅳ)の血中濃度は本剤単独投与時の健康成人男子(8例)での結果と近似している。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率(「中等度改善」以上)は50.8%(417/821例)である[11)-18)]。

さらに、長期投与試験(28～48週間以上投与)でも、空腹時血糖及びHbA1cの下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている[17),18)]。

副作用発現頻度は13.2%(128/969例)で、主な副作用は浮腫・むくみ(79例)であった。

〈食事療法、運動療法のみの2型糖尿病〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA1c(JDS値)は1.08±1.47%(63例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

副作用発現頻度は、16.9%(13/77例)で、主な副作用は浮腫・むくみ(9例)であった。

〈食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA1c(JDS値)は1.24±1.33%(56例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

副作用発現頻度は、10.5%(8/76例)で、主な副作用は浮腫・むくみ(3例)であった。

〈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中の2型糖尿病〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA1c(JDS値)は0.91±0.89%(55例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

臨床検査値の異常を含む副作用が67.2%(43/64例)に認められ、主な副作用は浮腫(6例)であった。

〈食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA1c(JDS値)は0.67±0.80%(83例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

臨床検査値の異常を含む副作用が15.7%(13/83例)に認められ、主な副作用は浮腫(3例)、末梢性浮腫、上腹部痛及びBNP上昇(各2例)などであった。

〈食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA1c(JDS値)は1.22±1.11%(45例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

臨床検査値の異常を含む副作用が66.7%(40/60例)に認められ、主な副作用は低血糖症(20例)、末梢性浮腫及び血中LDH増加(各11例)などであった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

18.1.1 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副睾丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強する[19)] (*ex vivo*)。

18.1.2 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制する[20)] (*in vivo*)。

18.1.3 インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する[21)] (*in vivo*)。

18.1.4 TNF-α産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF-α産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する[22)] (*in vivo*)。

18.2 糖代謝改善作用

18.2.1 食事療法、運動療法のみの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1,5-AGの上昇が認められている[14)]。

18.2.2 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている[15)]。

18.2.3 食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている。

18.2.4 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている。

18.2.5 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている。

18.2.6 インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^{y}マウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない[19),23)]。

18.3 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10～12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている[19),23)]。

18.4 インスリン抵抗性改善作用

18.4.1 食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている[24),25)]。

18.4.2 インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾン

を14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている[19),23)]。

18.4.3 肥満型糖尿病であるKKA^{y}マウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる[23)]。

18.4.4 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める[20)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ピオグリタゾン塩酸塩(Pioglitazone Hydrochloride)

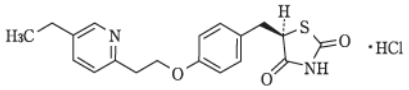
化学名：(5*RS*)-5-|4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl|thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

分子量：392.90

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

構造式：



及び鏡像異性体

22．包装

〈アクトス錠15〉

100錠[10錠(PTP)×10]、420錠[14錠(PTP)×30]、
500錠[10錠(PTP)×50]、500錠[ガラス瓶、バラ]

〈アクトス錠30〉

100錠[10錠(PTP)×10]、420錠[14錠(PTP)×30]、
500錠[10錠(PTP)×50]、500錠[ガラス瓶、バラ]

23．主要文献

1) 前芝良宏 他：薬理と治療．1996；24：2597-2617
2) Lewis J.D. et al.：JAMA．2015；314：265-277
3) Korhonen P. et al.：BMJ．2016；354：i3903
4) Azoulay L. et al.：BMJ．2012；344：e3645
5) Hsiao F.Y. et al.：Drug Safety．2013；36：643-649
6) Saez E. et al.：Nature Medicine．1998；4：1058-1061
7) Lefebvre A.M. et al.：Nature Medicine．1998；4：1053-1057
8) 平賀興吾：臨牀と研究．1997；74：1184-1201
9) 東　純一 他：臨牀と研究．1997；74：1627-1637
10) 播　穣治 他：臨牀と研究．1997；74：1217-1226
11) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1540-1556
12) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1250-1277
13) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1278-1306
14) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1491-1514
15) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1515-1539
16) 高科成良 他：臨牀と研究．1997；74：1614-1626
17) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1557-1588
18) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1589-1613
19) Sugiyama Y. et al.：Arzneimittelforschung．1990；40：263-267
20) Sugiyama Y. et al.：Arzneimittelforschung．1990；40：436-440
21) Hayakawa T. et al.：Biochem.Biophys.Res.Commun．1996；223：439-444
22) Murase K. et al.：Diabetologia．1998；41：257-264
23) 池田　衡 他：薬理と治療．1997；25：337-343
24) Kawamori R. et al.：Diabetes Research and Clinical Practice．1998；41：35-43
25) Yamasaki Y. et al.：Tohoku J.Exp.Med．1997；183：173-183

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田テバ薬品株式会社　武田テバDIセンター
〒453-0801 名古屋市中村区太閤一丁目24番11号
TEL 0120-923-093
受付時間 9：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田テバ薬品株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

**2017年３月改訂（第23版）
*2014年９月改訂

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

スルホニルウレア系経口血糖降下剤

日本薬局方 グリメピリド錠

アマリール®0.5mg錠
アマリール®1mg錠
アマリール®3mg錠

Amaryl®

SANOFI

日本標準商品分類番号
873961

	アマリール 0.5mg錠	アマリール 1mg錠	アマリール 3mg錠
承認番号	22100AMX02339	21100AMZ00635	21100AMZ00636
薬価収載	2010年５月	2000年４月	2000年４月
販売開始	2010年６月	2000年４月	2000年４月
再審査結果	－	2010年６月	2010年６月

0317-02931　D0154031

【 警　告 】
重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

【 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、インスリン依存型糖尿病（若年型糖尿病、ブリットル型糖尿病等）の患者［インスリンの適用である。］
2. 重篤な肝又は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［インスリンの適用である。］
4. 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。］
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］
6. 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

販売名	アマリール0.5mg錠	アマリール１mg錠	アマリール３mg錠
有効成分（１錠中）	日局グリメピリド0.5mg	日局グリメピリド１mg	日局グリメピリド３mg
添加物	乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄	乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄
色・剤形	白色・裸錠	淡紅色・裸錠（割線入り）	微黄白色・裸錠（割線入り）
外　形			
直径(mm)	4.5	6.0	8.0
厚さ(mm)	2.0	2.2	2.6
重量(g)	0.0425	0.085	0.17
識別ｺｰﾄﾞ	NM	NMK	NMN

【 効能又は効果 】
２型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）

【 用法及び用量 】
通常、グリメピリドとして１日0.5～１mgより開始し、１日１～２回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常１日１～４mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、１日最高投与量は６mgまでとする。

【 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)次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
1)肝又は腎機能障害
2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)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
4)激しい筋肉運動
5)過度のアルコール摂取者
6)高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］
7)「**3. 相互作用**」の(1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用
(2)小児［「**2. 重要な基本的注意**」、「**7. 小児等への投与**」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、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)適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
(3)投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
(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、体重の推移、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)**重篤かつ遷延性の低血糖**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。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。

(6)小児に投与する際には、低血糖症状及びその対処方法について保護者等にも十分説明すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP2C9により代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

(1)血糖降下作用を増強する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が起こることがある。

2)措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察し、必要に応じて本剤又は併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。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にはブドウ糖を投与すること。**

**3)薬剤名等：作用機序

	薬剤名等	作用機序
	インスリン製剤 ヒトインスリン　等	血中インスリン増大
	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	肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制
	チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン	インスリン作用増強
	α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース　等	糖吸収抑制
	DPP-4阻害薬 シタグリプチンリン酸塩水和物 等	インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下
	GLP-1受容体作動薬 リラグルチド　等	インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制
*	SGLT2阻害剤 イプラグリフロジンL-プロリン トホグリフロジン水和物 等	尿中へのブドウ糖排泄促進
	プロベネシド	腎排泄抑制
	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制
	サリチル酸剤 アスピリン サザピリン　等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用
	プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	血中蛋白との結合抑制［これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。］
	アリール酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム水和物 ナブメトン　等	
**	オキシカム系消炎剤 ロルノキシカム　等	
	β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール　等	糖新生抑制、アドレナリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制
	モノアミン酸化酵素阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制
	クラリスロマイシン	機序不明 左記薬剤が他のスルホニルウレア系薬剤の血中濃度を上昇させたとの報告がある。
	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
	クロラムフェニコール	肝代謝抑制
	テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩 等	インスリン感受性促進
	シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	機序不明
	フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
	アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール　等	肝代謝抑制（CYP2C9阻害）、血中蛋白との結合抑制
	シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌促進が考えられている。

(2)血糖降下作用を減弱する薬剤

1)臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。

2)措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3)薬剤名等：作用機序

薬剤名等	作用機序
アドレナリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進
副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン　等	肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺　等	腸管でのブドウ糖吸収亢進、グルカゴンの分泌促進、カテコールアミンの作用増強、肝臓での糖新生促進
卵胞ホルモン エストラジオール安息香酸エステル エストリオール　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。
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド　等	インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下
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。
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
リファンピシン	肝代謝促進（CYP誘導）
ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジン　等	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離
フェニトイン	インスリンの分泌阻害
ブセレリン酢酸塩	機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により、耐糖能が悪化したという報告がある。

4. 副作用

総症例955例中、158例（16.54％）に271件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。低血糖症は39例

(4.08%) に認められ、その他の副作用として主なものはγ-GTP上昇17例 (1.78%)、LDH上昇17例 (1.78%)、ALT (GPT) 上昇17例 (1.78%)、AST (GOT) 上昇11例 (1.15%)、Al-P上昇10例 (1.05%)、嘔気９例 (0.94%)、BUN上昇８例 (0.84%)、血清カリウム上昇７例 (0.73%)、下痢７例 (0.73%)、白血球減少６例 (0.63%)、胃不快感６例 (0.63%) 等であった。(承認時)

小児 (９～16歳) では、国内臨床試験において、総症例35例中、４例 (11.4%) に副作用が認められ、主なものは低血糖症３例 (8.6%) であった。(用法及び用量の変更承認時)

使用成績調査において、総症例3,409例中、146例 (4.28%) に174件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。低血糖症は49例 (1.44%) に認められ、その他の副作用として主なものは肝機能障害21例 (0.62%)、めまい５例 (0.15%)、嘔気５例 (0.15%)、γ-GTP上昇５例 (0.15%) 等であった。(再審査終了時)

⑴重大な副作用

1) 低血糖…低血糖 (初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等) があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、本剤の投与により低血糖症状 (脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等) 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にはブドウ糖を投与すること。

また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。

2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少…汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少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) 肝機能障害、黄疸…AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、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。

⑵重大な副作用 (類薬)

再生不良性貧血…再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア系薬剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑶その他の副作用

	頻度不明	0.1%未満	0.1～５%未満
血　液			白血球減少、貧血
肝　臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇
腎　臓			BUN上昇
消化器		便秘、腹部膨満感、腹痛	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢
過敏症	光線過敏症	瘙痒感等	発疹
精神神経系		頭痛	めまい
その他	味覚異常	CK(CPK)上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害	血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常、倦怠感

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴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。[スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、本剤の動物実験 (ラット、ウサギ) で催奇形性作用が報告されている。]

⑵授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[他のスルホニルウレア系薬剤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９歳未満の小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

[小児については「**2. 重要な基本的注意**」の項、【 **薬物動態** 】の項及び【 **臨床成績** 】の項参照]

8. 過量投与

徴候、症状：低血糖が起こることがある [「**4. 副作用**」の**低血糖**の項参照]

処　　置：①飲食が可能な場合：ブドウ糖 (５～15g) 又は10～30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。

②意識障害がある場合：ブドウ糖液 (50% 20mL) を静注し、必要に応じて５%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。

③その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

9. 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。]

10. その他の注意

⑴スルホニルウレア系薬剤 (トルブタミド１日1.5g) を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。

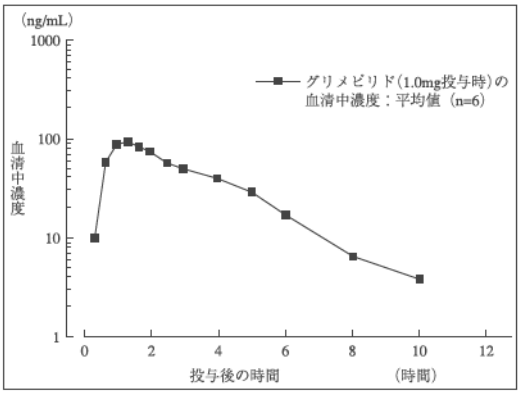
⑵インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

⑶イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各１例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた*in vitro*試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。

【 薬物動態 】

1. 血清中濃度

(1)健康成人男子６例に本剤１mgを朝食直前に単回経口投与したときのグリメピリドの血清中濃度推移、及び薬物動態学的パラメータを示す[1]。



血清中濃度パラメータ

Tmax	Cmax（平均±SD）	半減期
1.33時間	103.5±29.1ng/mL	1.47時間

(2)インスリン非依存型糖尿病患者９例に本剤0.5mgもしくは１mgを１日１回７日間朝食前に連続投与したとき、初回及び最終回投与時のグリメピリドの薬物動態学的パラメータに差は認められなかった[2]。

(3)２型糖尿病患者（小児及び成人）における薬物動態
国内の小児２型糖尿病患者及び成人２型糖尿病患者［解析対象集団136例（小児31例及び成人105例）、血清中濃度517点］を対象に、0.5～６mg/日の用量で、一定用量を２週間以上投与した任意の時点で母集団薬物動態解析を行った。
その結果、グリメピリドの消失プロファイルは１-コンパートメントモデルによくフィットした。共変量の検討を行った結果、最終モデルに反映される影響因子はなかった。最終モデルから得られた母集団のパラメータはCL/Fが1.56L/h、Vss/Fが6.84Lであった。母集団モデルを用いて推定したパラメータを以下に示す。小児及び成人患者の推定パラメータは同様の値であった。

母集団モデルを用いて推定した薬物動態パラメータ

２型糖尿病患者	CL/F(L/h)（平均±SD）	Vss/F(L)（平均±SD）	$t_{1/2}$(h)（平均±SD）
小児（９～16歳）	1.79±0.77	6.84±0.09	3.15±1.38
成人（17歳以上）	1.64±0.59	6.83±0.11	3.30±1.60

CL/F：見かけのクリアランス、Vss/F：見かけの分布容積

2. 吸収・代謝・排泄

健康成人男子６例に本剤１mgを朝食直前に単回経口投与したとき、血清中にはグリメピリド及び代謝物が、尿中には代謝物のみが検出された。この代謝物は、シクロヘキシル環のメチル基の水酸化体及びカルボン酸体で、投与後24時間までに投与量の44.9%が尿中に排泄された[1]。

(外国人データ)

外国人12例にグリメピリド１mgをクロスオーバー法にて単回経口投与及び静脈内投与した時、それぞれのAUCの比から得られたバイオアベイラビリティーはほぼ100%であり、消化管からの吸収は良好であると考えられた[3]。

外国人３例に^{14}C-グリメピリドを単回経口投与した時、投与後168時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の57.5%及び35.0%が排泄された[4]。

3. 代謝酵素

本剤は、主に肝代謝酵素CYP2C9の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける[5]。

(参考)[6]

ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主にCYP2Cサブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続いてサイトゾールの酵素によってカルボン酸体に変換されることが示唆された。

【 臨床成績 】

1. 成人

食事療法のみにて治療中で、HbA1c(JDS値)が7.0%以上のNIDDM患者（±0.5%以内の変動で安定）を対象に、本剤１～４mg/日を12週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験において、改善率（HbA1c(JDS値)が1.0%以上低下した症例)は67.6%(25/37)であった。また、HbA1c(JDS値)は本剤投与群で8.26%から6.94%に低下し、プラセボ投与群で8.24%から8.40%に上昇した[7]。

グリベンクラミド7.5mg/日以上の投与を受けているにもかかわらず、HbA1c(JDS値)が8.0%以上のNIDDM患者（±0.5%以内の変動で安定）を対象に、本剤４～６mg/日を28週間経口投与した二重盲検比較試験において、改善率（HbA1c(JDS値)が1.0%以上低下した症例）は7.6%(12/143)であった。また、HbA1c(JDS値)は9.66%から9.93%と0.27%上昇した[8]。

2. 小児

食事療法・運動療法にて治療中の小児２型糖尿病患者（９～16歳）を対象に、本剤0.5～６mg/日を非盲検漸増法にて12～28週間経口投与した無対照試験において、投与開始時から最終観察時のHbA1c(JDS値)は、試験前未治療の小児患者（10例）では8.24%から7.61%へ、試験前に本剤２mg/日以下で治療していた小児患者（25例）では8.27%から7.94%へ低下の傾向が認められた。なお、服薬不良又は維持用量の投与期間不足の症例が５例（未治療３例、既治療２例）含まれていた。投与終了時の維持用量は0.5mg/日４例、１mg/日13例、２mg/日６例、４mg/日６例、６mg/日６例であった（ITT population)。

【 薬効薬理 】

〈薬理作用〉

1. 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

健康成人男子９例にグリメピリド１mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度は本剤投与時において有意に低下した。この時の血清中インスリン濃度のCmaxは、プラセボ投与時と比べ本剤投与時では有意差は認められなかったが、朝食後４時間までのAUCはプラセボ投与時と比べ有意に増加した[9]。

ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、本剤の血糖降下作用は投与１時間後から認められた。グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した[10]。

ラットβ細胞腫を用いた*in vitro*試験で、β細胞上のSU

剤レセプターに対してグリメピリドはグリベンクラミドに比して1/5の結合親和性を示した[11]。

2. インスリン作用の増強

人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、本剤の投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた[12,13]。また、本剤はインスリン抵抗性KK-Ayマウスへの長期経口投与により、高血糖及び高インスリン血症を改善した[14]。

筋肉・脂肪細胞を用いた*in vitro*試験において、糖輸送担体の活性化や糖輸送の増加等の機序による膵外作用の関与が報告されている[15]。

〈作用機序〉

本剤は主に膵β細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進（膵作用）により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。また、*in vitro*試験において糖輸送担体の活性化等の関与が示されている。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

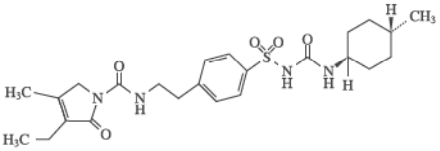
一般名：グリメピリド（Glimepiride）

化学名：1-(4-{2-[(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carbonyl)amino]ethyl}phenylsulfonyl)-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)urea

分子式：$C_{24}H_{34}N_4O_5S$

分子量：490.62

構造式：



性　状：本品は白色の結晶性の粉末である。
本品はジクロロメタンに溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【 包　装 】

アマリール0.5mg錠：
100錠［10錠(PTP)×10］、
500錠［10錠(PTP)×50］、
700錠［14錠(PTP)×50］

アマリール１mg錠：
100錠［10錠(PTP)×10］、
500錠［10錠(PTP)×50］、
500錠（バラ）、
700錠［14錠(PTP)×50］、
1000錠［10錠(PTP)×100］

アマリール３mg錠：
100錠［10錠(PTP)×10］、
500錠［10錠(PTP)×50］、
500錠（バラ）、
700錠［14錠(PTP)×50］

【 主要文献 】

1）中島光好　他：臨床医薬，**9**(3)，503，1993［AM_0003］
2）加来浩平　他：臨床医薬，**9**(4)，795，1993［AM_0005］
3）Badian, M., et al.：Drug Metabol. Drug Interact., **11**, 331, 1994［AM_0020］
4）Eckert, H.G., et al.：基礎と臨床，**27**(5)，1493，1993［AM_0021］
5）Niemi, M., et al.：Clin. Pharmacol. Ther., **72**, 326, 2002［AM_0842］
6）Yamazaki, H., et al.：Arzneim. -Forsch./Drug Res., **43**, 1317, 1993［AM_0022］
7）豊田隆謙　他：臨床医薬，**13**(17)，4457，1997［AM_0001］
8）兼子俊男　他：臨床医薬，**13**(17)，4479，1997［AM_0002］
9）中島光好　他：臨床医薬，**9**(3)，535，1993［AM_0011］
10）Geisen, K.：Arzneim. -Forsch./Drug Res., **38**, 1120, 1988［AM_0012］
11）社内資料：ラットβ細胞腫を用いたSU剤レセプターへの結合親和性［AM-29］
12）久保田昌詞　他：糖尿病，**38**(6)，447，1995［AM_0017］
13）久保田昌詞　他：糖尿病，**35** Suppl. 1，204，1992［AM_0016］
14）Müller, G., et al.：Diabetes Res. Clin. Pract., **28** Suppl., S115, 1995［AM_0018］
15）Müller, G., et al.：Diabetes, **42**, 1852, 1993［AM_0015］

【 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。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

580761-01A
580762-01

年　月作成(第1版)

日本標準商品分類番号
873969

承認番号	
販売開始	−

糖尿病用剤

イメグリミン塩酸塩錠

処方箋医薬品注)

ツイミーグ®錠500mg
TWYMEEG® Tablets

貯法：室温保存
有効期間：30箇月
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

最新の添付文書を参照すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。］

2.3 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。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ツイミーグ錠500mg
有効成分	1錠中イメグリミン塩酸塩500mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、マクロゴール4000、サッカリンナトリウム水和物

3.2 製剤の性状

販売名	ツイミーグ錠500mg			
色・剤形	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠			
外形				
大きさ	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	約17.6	約7.1	約5.3	約569
識別コード	DS222			

4. 効能又は効果

2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

5.2 腎機能障害のある患者では、腎機能障害の程度に応じて腎臓からの排泄が遅延し、本剤の血中濃度が上昇する。中等度又は重度(eGFRが45mL/min/1.73m²未満)の腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、投与は推奨されない。［8.1、9.2.1、16.6.1参照］

6. 用法及び用量

通常、成人にはイメグリミン塩酸塩として1回1000mgを1日2回朝、夕に経口投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 腎機能障害を有する場合、本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。［5.2、9.2.1、16.6.1参照］

8.2 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。［9.1.1、11.1.1参照］

8.3 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1参照］

8.4 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

8.5 本剤とビグアナイド系薬剤は作用機序の一部が共通している可能性があること、また、両剤を併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたことから、併用薬剤の選択の際には留意すること。［10.2、17.1.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
・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
・激しい筋肉運動
・過度のアルコール摂取者

［8.2、11.1.1参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 eGFRが45mL/min/1.73m²未満の腎機能障害患者(透析患者を含む)

投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。［5.2、8.1、16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
また、重度(Child-Pugh分類C)の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。動物実験(ラット)で胎児への移行が認められている[1]。また、胎児の器官形成期に本剤を投与した動物実験では、ラットに1500mg/kg/日(臨床での最大投与量2000mg/日の約17倍の曝露量に相当)を経口投与した場合に、生存胎児体重の低値及び骨化遅延が認められている[2]。ウサギに200mg/kg/日(臨床での最大投与量2000mg/日の約1.4倍の曝露量に相当)を経口投与した場合に、全胚吸収、生存胎児数の低値傾向を伴う着床後死亡率の上昇傾向及び生存胎児体重の低値傾向が認められている[3]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている[4]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄される。[16.5参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等 [11.1.1参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
ビグアナイド系薬剤 [8.5、11.1.1参照]	低血糖及び消化器症状の発現に注意すること。	低血糖については、血糖降下作用が増強されるおそれがある。 消化器症状については、特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤　等 [11.1.1参照]	血糖値、その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強されるおそれがある。
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	血糖値、その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(6.7%)

低血糖があらわれることがある。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進薬と併用した場合に、低血糖が発現するおそれがある。低血糖症状(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[8.2、8.3、9.1.1、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症		膀胱炎
代謝及び栄養障害		食欲減退
眼障害		糖尿病網膜症、糖尿病性網膜浮腫・黄斑浮腫
胃腸障害	悪心、下痢、便秘	嘔吐、腹部不快感、消化不良、上腹部痛、軟便、腹部膨満、胃食道逆流性疾患
臨床検査		血中乳酸増加、リパーゼ増加、体重減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

ビグアナイド系薬剤において、まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすとの報告があり、リスク因子として、腎機能障害、肝機能障害、低酸素状態を伴いやすい状態、脱水(利尿作用を有する薬剤の併用を含む)、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。

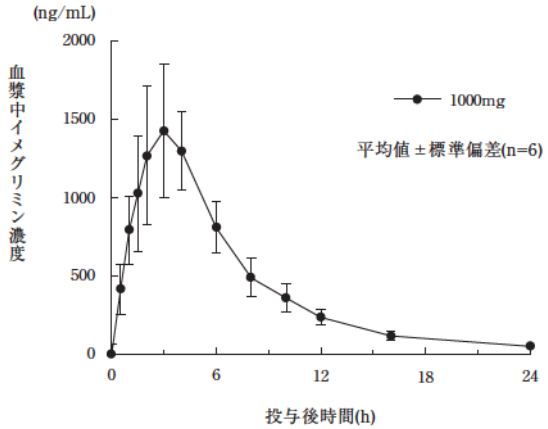
本剤において、ラットを用いた非臨床試験では血中乳酸濃度への明らかな影響は認められておらず、臨床試験では乳酸アシドーシスの発現は認められていないが、本剤とビグアナイド系薬剤は作用機序の一部が共通している可能性がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤1000mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。



投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1000mg(n=6)	2.5(1.5-3.0)	1393(40.3)	9780(36.1)	12.0(113.0)

幾何平均値(%幾何CV)、t_{max}：中央値(最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人6例に本剤1回1000mgを1日2回7日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与5日目には定常状態に達し、7日目のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12}$の蓄積比はそれぞれ1.43倍及び1.57倍であった[5]。

本剤を投与した867例から得られた血漿中濃度に基づくポピュレーションPK解析の結果、国内第3相試験(単独療法)に組み入れられた2型糖尿病患者(103例：eGFRの平均値73.2mL/min/1.73m^2)に本剤1回

1000mgを1日2回反復経口投与したときの曝露量($AUC_{0\text{-}12,ss}$)は18.0μg・h/mL(幾何平均値)と推定された[6]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性に本剤1000mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。臨床的に意義のある食事の影響は認められなかった[7]。

投与時期	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時(n=12)	3.0(1.0-4.0)	1681(27.5)	12970(30.6)	7.2(56.4)
食後(n=12)	4.0(3.0-4.0)	1424(26.1)	11960(29.9)	6.1(59.9)

幾何平均値(%幾何CV)、t_{max}：中央値(最小値-最大値)

16.3 分布

イメグリミンのヒト血漿中蛋白結合率は1.2%～6.4%であった[8](*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人男性6例に、^{14}C標識イメグリミン1000mgを単回経口投与したとき、イメグリミンはほとんど代謝を受けず、血漿中及び尿中の主放射能成分は未変化体であった[9](外国人データ)。

イメグリミンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5に対して阻害作用を示さず(IC_{50}＞100μmol/L)[10]、120μmol/Lまでの濃度ではCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4/5を誘導しなかった[11](*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人男性6例に、^{14}C標識イメグリミン1000mgを単回経口投与したとき、投与144時間後までの尿中放射能及び未変化体の累積排泄率は投与放射能の43.2%及び42.0%、糞中放射能の累積排泄率は投与放射能の54.8%であった[12](外国人データ)。

イメグリミンはOCT1、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質であったが、P-gp、BCRP、OAT1及びOAT3の基質ではなかった[13),14](*in vitro*)。イメグリミンは、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びMATE2-Kに対する阻害作用は示さなかった(IC_{50}＞1000μmol/L)[13),15](*in vitro*)。一方、OCT1(K_i：154μmol/L)、OCT2(IC_{50}：146μmol/L)及びMATE1(IC_{50}：19.24μmol/L)に対し阻害作用を示したが[15](*in vitro*)、臨床上問題となる薬物相互作用がみられる可能性は低いと考えられた。[10.、16.7.1-16.7.4参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

腎機能障害の程度の異なる被験者(eGFRの測定値に基づいて分類)における本剤単回経口投与時の薬物動態を、腎機能が正常な被験者(eGFR 90mL/min/1.73m^{2}以上)に本剤1000mg単回経口投与時と比較検討した結果は以下のとおりであった[16]。

腎機能 (eGFR(mL/min/1.73m^2))	投与量 (mg)	例数	C_{max}	$AUC_{0\text{-}last}$
			幾何平均値の比 [90%信頼区間]	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
軽度(60≦eGFR＜90)	1000	6	1.42 [1.05, 1.91]	1.49 [1.03, 2.17]
中等度(30≦eGFR＜60)	1000	6	1.52 [1.13, 2.05]	1.81 [1.25, 2.63]
重度(15≦eGFR＜30)	500[注]	6	1.50 [1.11, 2.02]	2.49 [1.71, 3.61]

腎機能障害の程度の異なる被験者(CL_{cr}(クレアチニンクリアランス)の測定値に基づいて分類)における本剤1回500mg[注]1日2回反復経口投与時の薬物動態を、腎機能が正常な被験者(CL_{cr} 80mL/min超)に本剤1回500mg 1日2回反復経口投与時と比較検討した結果は以下のとおりであった[17](外国人データ)。

腎機能 (CL_{cr}[※1])	例数	C_{max}	AUC_{τ}
		幾何平均値の比 [90%信頼区間]	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
軽度(50≦CL_{cr}≦80)	4	1.28 [1.03, 1.59]	1.50 [1.16, 1.94]
中等度(30≦CL_{cr}＜50)	6	1.95 [1.61, 2.35]	2.32 [1.85, 2.92]
重度(CL_{cr}＜30)	5	2.86 [2.08, 3.94]	3.56 [2.51, 5.06]

腎機能が正常な被験者は、腎機能障害程度別の被験者背景を考慮された上で組み入れられ、軽度及び中等度の腎機能障害者では8例の腎機能が正常な被験者、重度腎機能障害者では、軽度及び中等度の腎機能障害者と比較した8例とは別の6例の腎機能が正常な被験者と比較された。

※1：クレアチニンクリアランス(mL/min)

透析患者(腹膜透析を含む)を対象とした臨床試験は実施していない。また、透析(血液透析、腹膜透析又は血液濾過)による本剤の除去に関するデータはない。[5.2、8.1、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害者

中等度(Child-Pugh分類B)の肝機能障害者7例に本剤1000mgを単回経口投与したとき、イメグリミンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}last}$の最小二乗幾何平均比(肝機能障害者/健康成人)及び90%信頼区間は、それぞれ1.29[1.05, 1.60]及び1.47[1.19, 1.82]であった[18](外国人データ)。[9.3参照]

16.6.3 高齢者

2型糖尿病患者を対象とした国内後期第2相試験及び第3相試験で、本剤1回1000mgを1日2回反復経口投与した被験者の定常状態のAUC($AUC_{24,ss}$)をポピュレーションPK解析で推定したところ、65歳以上の高齢者の$AUC_{24,ss}$は65歳未満と比較して1.28倍であった[19]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シタグリプチン

健康成人男性16例に本剤1回1500mg[注]を1日2回とシタグリプチン1回100mgを1日1回6日間併用投与したとき、シタグリプチンのAUC_{τ}及びC_{max}は単独投与時の1.13倍及び1.15倍であった[20](外国人データ)。[16.5参照]

16.7.2 メトホルミン

健康成人男性15例に本剤1回1500mg[注]とメトホルミン1回850mgを1日2回6日間併用投与したとき、メトホルミンのAUC_{τ}及びC_{max}は単独投与時の0.86倍及び0.90倍であった[21](外国人データ)。[16.5参照]

16.7.3 シメチジン

健康成人16例に本剤1500mg[注]の単回投与とシメチジン1回400mgを1日2回併用投与したとき、イメグリミンの$AUC_{0\text{-}last}$及びC_{max}は単独投与時の1.27倍及び1.34倍であった[22](外国人データ)。[16.5参照]

16.7.4 その他の薬剤

ポピュレーションPK解析を用いた検討では、他の糖尿病用薬※)との併用投与時のイメグリミンのAUCは本剤単独投与時のAUCと同程度と推察された(推定AUC比：0.80～1.18)[23]。[16.5参照]

※) スルホニルウレア剤：グリクラジド、グリメピリド
速効型インスリン分泌促進薬：ミチグリニド、レパグリニド
ビグアナイド系薬剤：メトホルミン
α-グルコシダーゼ阻害剤：アカルボース、ボグリボース、ミグリトール
チアゾリジン系薬剤：ピオグリタゾン
DPP-4阻害剤：シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン
SGLT2阻害剤：イプラグリフロジン、ダパグリフロジン、トホグリフロジン、エンパグリフロジン
GLP-1受容体作動薬：リラグルチド、デュラグルチド

注) 本剤の承認用法・用量は1回1000mgを1日2回投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内後期第2相試験

2型糖尿病治療経験がない又は他の経口血糖降下薬の単独療法を12週間以上受けている2型糖尿病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。他の経口血糖降下薬で治療中の患者はスクリーニング時に経口血糖降下薬の投与が中止され、ウォッシュアウト期間後に、本剤1回500mg[注1)]、1000mg、1500mg[注1)]又はプラセボを1日2回24週間経口投与した結果、下表のとおりいずれの用量群でもHbA1cがプラセボ群と比較して有意に低下した。

投与群	例数[※1]	HbA1c(%)		
		投与前の平均値[※2]	投与前からの変化量[※3]	プラセボとの差[※3]
プラセボ	75	7.89 ± 0.676	0.43 ± 0.092 [0.25, 0.61]	–
500mg	75	7.94 ± 0.679	-0.09 ± 0.091 [-0.27, 0.09]	-0.52 ± 0.128 [-0.77, -0.27] p＜0.0001
1000mg	73	7.85 ± 0.650	-0.51 ± 0.093 [-0.69, -0.32]	-0.94 ± 0.129 [-1.19, -0.68] p＜0.0001
1500mg	73	7.91 ± 0.618	-0.57 ± 0.094 [-0.76, -0.39]	-1.00 ± 0.130 [-1.26, -0.75] p＜0.0001

※1：FAS集団
※2：平均値±標準偏差
※3：Mixed Model Repeated Measuresによる解析、最小二乗平均±標準誤差［95%信頼区間］

副作用発現頻度は、500mg群で5.3%(4/75例)、1000mg群で5.4%(4/74例)、1500mg群で24.0%(18/75例)、プラセボ群で8.0%(6/75例)であった。発現頻度2%以上の副作用はプラセボ群、500mg群、1000mg群では認められず、1500mg群では悪心5.3%(4/75例)、腹部不快感5.3%(4/75例)、下痢4.0%(3/75例)、嘔吐2.7%(2/75例)であった。低血糖(症候性低血糖かつ/又は血糖値が70mg/dL未満、以下同様)は、500mg群で1.3%(1/75例)、1000mg群で1.4%(1/74例)、1500mg群で5.3%(4/75例)、プラセボ群で1.3%(1/75例)に認められたが、重度の低血糖[注2]は認められなかった[24]。

17.1.2 国内第3相試験(単独療法)

食事・運動療法以外の2型糖尿病治療経験がない又は他の経口血糖降下薬の単独療法を12週間以上受けている2型糖尿病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。他の経口血糖降下薬で治療中の患者はスクリーニング時に経口血糖降下薬の投与が中止され、ウォッシュアウト期間後に、本剤1回1000mg又はプラセボを1日2回24週間経口投与した結果、下表のとおりHbA1cがプラセボ群と比較して本剤群で有意に低下した。

投与群	例数※1	HbA1c(%)		
		投与前の平均値※2	投与前からの変化量※3	プラセボとの差※3
プラセボ	106	7.93 ± 0.684	0.15 ± 0.07 [0.008, 0.286]	−
本剤	106	7.99 ± 0.764	-0.72 ± 0.07 [-0.856, -0.581]	-0.87 ± 0.09 [-1.041, -0.691] p＜0.0001

※1：FAS集団
※2：平均値±標準偏差
※3：Mixed Model Repeated Measuresによる解析、最小二乗平均±標準誤差［95%信頼区間］

副作用発現頻度は、本剤群で4.7%(5/106例)、プラセボ群で6.5%(7/107例)であった。発現頻度が2%以上の副作用は本剤群、プラセボ群のいずれでも認められなかった。低血糖は、本剤群で1.9%(2/106例)、プラセボ群で0.9%(1/107例)に認められたが、重度の低血糖[注2]は認められなかった[25]。

17.1.3 国内第3相長期試験(単独及び併用療法)

12週間以上の食事・運動療法又はそれに加え血糖降下薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、非盲検試験を実施した。本剤の単独療法又は他の血糖降下薬1剤に本剤を追加する併用療法で本剤1回1000mgを1日2回52週間経口投与した結果、下表のとおりいずれの投与群も投与前と比較してHbA1cが低下し52週にわたって安定した血糖コントロールが維持された。

投与群	例数	HbA1c(%)	
		投与前の平均値※1	投与前からの変化量※2
本剤単独療法	134	7.83 ± 0.730	-0.46 ± 0.07 [-0.591, -0.330]
スルホニルウレア剤併用	127	8.63 ± 0.903	-0.56 ± 0.08 [-0.713, -0.401]
α-グルコシダーゼ阻害剤併用	64	8.37 ± 0.771	-0.85 ± 0.09 [-1.025, -0.668]
速効型インスリン分泌促進薬併用	64	8.48 ± 0.837	-0.70 ± 0.13 [-0.953, -0.453]
ビグアナイド系薬剤併用	64	8.16 ± 0.607	-0.67 ± 0.09 [-0.856, -0.483]
チアゾリジン系薬剤併用	65	8.72 ± 0.942	-0.88 ± 0.11 [-1.095, -0.668]
DPP-4阻害剤併用	63	8.23 ± 0.750	-0.92 ± 0.11 [-1.135, -0.711]
SGLT2阻害剤併用	63	8.50 ± 0.748	-0.57 ± 0.07 [-0.712, -0.432]
GLP-1受容体作動薬併用	70	8.66 ± 0.848	-0.12 ± 0.13 [-0.390, 0.145]

※1：平均値±標準偏差
※2：Mixed Model Repeated Measuresによる解析、最小二乗平均±標準誤差［95%信頼区間］

副作用発現頻度は、本剤単独療法群で9.7%(13/134例)、スルホニルウレア剤併用群で21.3%(27/127例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群で9.4%(6/64例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群で15.6%(10/64例)、ビグアナイド系薬剤併用群で37.5%(24/64例)、チアゾリジン系薬剤併用群で9.2%(6/65例)、DPP-4阻害剤併用群で22.2%(14/63例)、SGLT2阻害剤併用群で11.1%(7/63例)、GLP-1受容体作動薬併用群で11.4%(8/70例)であった。低血糖を除く発現頻度2%以上の副作用は本剤単独療法群で悪心3.0%(4/134例)、便秘2.2%(3/134例)、併用群ではスルホニルウレア剤併用群で便秘3.1%(4/127例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群で下痢4.7%(3/64例)、ビグアナイド系薬剤併用群で下痢15.6%(10/64例)、悪心10.9%(7/64例)、嘔吐4.7%(3/64例)、上腹部痛3.1%(2/64例)、腹部不快感3.1%(2/64例)、食欲減退3.1%(2/64例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群で便秘3.1%(2/64例)、チアゾリジン系薬剤併用群で下痢3.1%(2/65例)、嘔吐3.1%(2/65例)、糖尿病網膜症3.1%(2/65例)、DPP-4阻害剤併用群で悪心6.3%(4/63例)、食欲減退3.2%(2/63例)、SGLT2阻害剤併用群で悪心3.2%(2/63例)、GLP-1受容体作動薬併用で悪心4.3%(3/70例)、嘔吐2.9%(2/70例)、消化不良2.9%(2/70例)、食欲減退2.9%(2/70例)であった。低血糖は、本剤単独療法群で1.5%(2/134例)、スルホニルウレア剤併用群で11.8%(15/127例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群で3.1%(2/64例)、速効型インスリン分泌促進薬併用群で6.3%(4/64例)、ビグアナイド系薬剤併用群で7.8%(5/64例)、DPP-4阻害剤併用群で3.2%(2/63例)、SGLT2阻害剤併用群で3.2%(2/63例)に認められたが、重度の低血糖[注2]は認められなかった。チアゾリジン系薬剤併用群、GLP-1受容体作動薬併用群では低血糖は認められなかった[26]。［8.5参照］

17.1.4 国内第3相試験(インスリン併用療法)

インスリン治療(単独療法又はインスリンと経口血糖降下薬1剤の併用療法)で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。インスリン製剤(基礎インスリン、混合型/配合溶解インスリンのいずれか単独で使用、1日投与量は8単位以上40単位以下)と併用して本剤1回1000mg又はプラセボを1日2回16週間経口投与した結果、下表のとおり投与16週時のHbA1cはプラセボ群と比較して本剤群で有意に低下した。

投与群	例数※1	HbA1c(%)		
		投与前の平均値※2	投与前からの変化量※3	プラセボとの差※3
プラセボ	106	8.82 ± 0.813	-0.03 ± 0.07 [-0.177, 0.115]	−
本剤	108	8.74 ± 0.721	-0.63 ± 0.07 [-0.778, -0.489]	-0.60 ± 0.10 [-0.802, -0.404] p＜0.0001

※1：FAS集団
※2：平均値±標準偏差
※3：Mixed Model Repeated Measuresによる解析、最小二乗平均±標準誤差［95%信頼区間］

また、16週間の二重盲検期に本剤群であった被験者に非盲検期で本剤を36週間(計52週間)継続投与した結果、投与52週時点の投与前からのHbA1cの変化量(最小二乗平均±標準誤差)は-0.64±0.09%であった。投与16週時までの副作用発現頻度は、本剤群14.8%(16/108例)、プラセボ群12.1%(13/107例)であった。発現頻度2%以上の副作用は低血糖であり、本剤群で12.0%(13/108例)、プラセボ群で6.5%(7/107例)であった。本剤投与52週時までの副作用発現頻度は25.9%(28/108例)であり、発現頻度2%以上の副作用は低血糖21.3%(23/108例)、便秘2.8%(3/108例)であった。重度の低血糖[注2]は認められなかった[27]。

注1) 本剤の承認用法・用量は1回1000mgを1日2回投与である。
注2) 重度の低血糖：炭水化物若しくはグルカゴンの投与のために第三者の支援、又はその他の処置を必要とする低血糖

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イメグリミンは、グルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用により、血糖降下作用を発揮する薬剤であり、その作用機序はミトコンドリアへの作用を介するものと想定される。

18.2 血糖降下作用

イメグリミンは、Goto-Kakizaki(GK)ラットで血糖降下作用を示し、その効果は投与開始より8週間持続した[28]。

18.3 グルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用

イメグリミンは、GKラット由来膵島を用いた*in vitro*試験で、高グルコース存在下でインスリン分泌を促進させた[29]。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラット、GKラット、高脂肪食負荷ラットでのグルコース負荷試験で血中インスリン濃度を上昇させ[30-32]、グルコースクランプ試験でも高血糖条件下で血中インスリン濃度を上昇させた[33]。

2型糖尿病患者に本剤1回1500mg[注]又はプラセボを1日2回7日間経口投与し、最終投与の2時間後に高グルコースクランプ試験を実施したところ、本剤群でグルコース投与直後から45分後の血中インスリン濃度の$AUC_{0\text{-}45min}$がプラセボ群と比較して増加した[34](外国人データ)。

2型糖尿病患者に本剤1回1500mg又はプラセボを1日2回18週間投与し、最終投与の2時間後に経口糖負荷試験を実施したところ、本剤群でインスリン分泌指数(insulinogenic index)がプラセボ群と比較して増加した[35](外国人データ)。

18.4 インスリン抵抗性改善作用

イメグリミンは、初代培養肝細胞を用いた*in vitro*試験及び筋肉細胞株を用いた*in vitro*試験で、糖新生抑制作用[36]及びグルコース取り込み上昇作用[37]を示した。また、ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデル動物での正常血糖高インスリンクランプ試験で定常状態グルコース注入率を上昇させた[38]。

2型糖尿病患者に本剤1回1500mg[注]又はプラセボを1日2回18週間投与し、最終投与の2時間後に経口糖負荷試験を実施したところ、本剤群でインスリン抵抗性の指標の一つであるStumvoll indexがプラセボ群と比較して改善した[35](外国人データ)。

注) 本剤の承認用法・用量は1回1000mgを1日2回投与である。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イメグリミン塩酸塩(Imeglimin Hydrochloride)

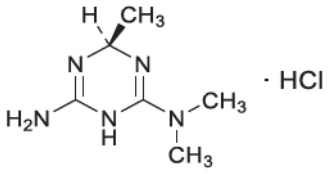
化学名：(6*R*)-N^2,N^2,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride

分子式：$C_6H_{13}N_5$・HCl

分子量：191.66

性状：白色の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール(96)にやや溶けやすく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、酢酸エチル、シクロヘキサン及び*tert*-ブチルメチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



融点：242℃(分解)

分配係数：0.001(1-オクタノール/pH7.2リン酸塩緩衝液)

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100錠［10錠(PTP)×10］

400錠［瓶、バラ］

23. 主要文献

1)大日本住友製薬資料：ラット胎盤通過性に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.4.4.1.3)

2)大日本住友製薬資料：ラットにおける胚・胎児発生に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.6.6.2.1)

3)大日本住友製薬資料：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.6.6.2.3)

4)大日本住友製薬資料：ラット乳汁排泄に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.4.6.4)

5)大日本住友製薬資料：日本人単回及び反復投与試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.1.1)

6)大日本住友製薬資料：国内後期第2相試験及び第3相試験での2型糖尿病患者の推定AUC(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.3.2)

7)大日本住友製薬資料：国内食事の影響検討試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.4.1.1)

8)大日本住友製薬資料：たん白結合に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.4.4.2)

9)大日本住友製薬資料：*In vitro*及び*in vivo*代謝物の検討(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.1.2)

10)大日本住友製薬資料：CYP阻害に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.4.5.5)

11)大日本住友製薬資料：CYP誘導に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.4.5.4)

12)大日本住友製薬資料：海外マスバランスPK試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3)

13)大日本住友製薬資料：Caco-2細胞を用いた経細胞輸送に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.4.7.1)

14)大日本住友製薬資料：トランスポーター基質に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.4.7.2)

15)大日本住友製薬資料：トランスポーター阻害に関する試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.4.7.3)

16)大日本住友製薬資料：国内腎機能障害者PK試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1)

17)大日本住友製薬資料：海外腎機能障害者PK試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.3.3)

18)大日本住友製薬資料：海外肝機能障害者PK試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.3.2)

19)大日本住友製薬資料：高齢者での薬物動態(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.4.3)

20)大日本住友製薬資料：海外DDI試験(シタグリプチン)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.4.3.1)

21)大日本住友製薬資料：海外DDI試験(メトホルミン)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.4.2.1)

22)大日本住友製薬資料：海外DDI試験(シメチジン)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.4.2.2)

23)大日本住友製薬資料：ポピュレーションPK解析を用いた薬物相互作用の検討(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.2.3.5.2.4.2)

24)大日本住友製薬資料：国内後期第2相試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.18)

25)大日本住友製薬資料：国内第3相試験(単独療法)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.19)

26)大日本住友製薬資料：国内第3相長期試験(単独及び併用療法)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.24)

27)大日本住友製薬資料：国内第3相試験(インスリン併用療法)(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.20)

28)大日本住友製薬資料：糖尿病モデル動物での血糖降下作用(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.1)

29)大日本住友製薬資料：GKラット由来膵島を用いたインスリン分泌試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.3.1)

30)大日本住友製薬資料：STZ誘発糖尿病モデルラットを用いたOGTT(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.1)

31)大日本住友製薬資料：GKラットを用いたOGTT(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.2)

32)大日本住友製薬資料：HF食負荷ラットを用いたIPGTT(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.3)

33)大日本住友製薬資料：N0-STZ誘発糖尿病モデルラットを用いたグルコースクランプ試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.5)

34)大日本住友製薬資料：海外グルコースクランプ試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.7.6.14)
35)大日本住友製薬資料：海外OGTT試験(202X年ＸＸ月ＸＸ日承認、CTD2.7.6.15)
36)大日本住友製薬資料：Wistarラット由来初代培養肝細胞での肝糖新生試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.3.3)
37)大日本住友製薬資料：H-2Kb筋肉細胞株でのグルコース取り込み試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.3.5)
38)大日本住友製薬資料：STZ誘発糖尿病モデルラットを用いたeuglycemic hyperinsulinemic clamp試験(202X年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.3.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045　大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまで、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

® 登録商標