

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

処方箋医薬品 ^{注)}	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 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]
	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OD錠 GLUBES[®] Combination OD Tab. [ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース配合口腔内崩壊錠]

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。

剤形	素錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。		
規格・含量	グルベス配合錠, グルベス配合OD錠: 1錠中に日局ミチグリニドカルシウム水和物(10mg)及び 日局ボグリボース(0.2mg)含有		
一般名	和名: ミチグリニドカルシウム水和物 (JAN) ボグリボース (JAN) 洋名: Mitiglinide Calcium Hydrate (JAN) Voglibose (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		グルベス配合錠	グルベス配合OD錠
	製造販売承認年月日	2011年4月22日	2019年2月15日
	薬価基準収載年月日	2011年7月19日	2019年6月14日
	発売年月日	2011年7月22日	2019年6月14日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: キッセイ薬品工業株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル: 0120-007-622 受付時間: 土・日・祝日・当社休日を除く月～金 9:00-17:40 医療関係者向けホームページ https://www.kissei.co.jp/		

※登録商標 本IFは2018年6月改訂(第8版:グルベス配合錠), 2019年6月作成(第2版:グルベス配合OD錠)の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は, PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」 <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

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

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

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。

また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) システム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名 (命名法)	4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4
7. CAS 登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	6
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	7
4. 有効成分の定量法	7
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	8
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	8
(2) 製剤の物性	8
(3) 識別コード	8
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨 及び安定な pH 域等	8
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	8
(2) 添加物	8
(3) その他	8
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	9
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	9
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	10
11. 力価	10
12. 混入する可能性のある夾雑物	10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他	10
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床効果	13
(3) 臨床薬理試験	13
(4) 探索的試験	13
(5) 検証的試験	14
1) 無作為化並行用量反応試験	14
2) 比較試験	21
3) 安全性試験	22
4) 患者・病態別試験	25
(6) 治療の使用	25
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	25
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	26
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27
2. 薬理作用	27
(1) 作用部位・作用機序	27
(2) 薬効を裏付ける試験成績	28
(3) 作用発現時間・持続時間	29
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	30
(1) 治療上有効な血中濃度	30
(2) 最高血中濃度到達時間	30
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	30
(4) 中毒域	33
(5) 食事・併用薬の影響	33
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	33
2. 薬物速度論的パラメータ	33
(1) 解析方法	33
(2) 吸収速度定数	33
(3) バイオアベイラビリティ	33
(4) 消失速度定数	33

(5) クリアランス	33	14. 適用上の注意	59
(6) 分布容積	33	15. その他の注意	59
(7) 血漿蛋白結合率	34	16. その他	59
3. 吸収	34	IX. 非臨床試験に関する項目	
4. 分布	34	1. 薬理試験	60
(1) 血液－脳関門通過性	34	(1) 薬効薬理試験	60
(2) 血液－胎盤関門通過性	34	(2) 副次的薬理試験	60
(3) 乳汁への移行性	34	(3) 安全性薬理試験	60
(4) 髄液への移行性	35	(4) その他の薬理試験	60
(5) その他の組織への移行性	35	2. 毒性試験	60
5. 代謝	36	(1) 単回投与毒性試験	60
(1) 代謝部位及び代謝経路	36	(2) 反復投与毒性試験	60
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	36	(3) 生殖発生毒性試験	60
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	36	(4) その他の特殊毒性	60
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	36	X. 管理的事項に関する項目	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	36	1. 規制区分	61
6. 排泄	37	2. 有効期間又は使用期限	61
(1) 排泄部位及び経路	37	3. 貯法・保存条件	61
(2) 排泄率	37	4. 薬剤取り扱い上の注意点	61
(3) 排泄速度	37	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	61
7. トランスポーターに関する情報	37	(2) 薬剤交付時の取り扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	61
8. 透析等による除去率	37	(3) 調剤時の留意点について	61
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		5. 承認条件等	61
1. 警告内容とその理由	38	6. 包装	61
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	38	7. 容器の材質	61
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	39	8. 同一成分・同効薬	61
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	39	9. 国際誕生年月日	61
5. 慎重投与内容とその理由	39	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	62
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42	11. 薬価基準収載年月日	62
7. 相互作用	43	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	62
(1) 併用禁忌とその理由	43	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	62
(2) 併用注意とその理由	44	14. 再審査期間	62
8. 副作用	50	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	62
(1) 副作用の概要	50	16. 各種コード	62
(2) 重大な副作用と初期症状	50	17. 保険給付上の注意	62
(3) その他の副作用	52	XI. 文献	
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	54	1. 引用文献	63
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	57	2. その他の参考文献	63
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	57	XII. 参考資料	
9. 高齢者への投与	57	1. 主な外国での発売状況	64
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	58	2. 海外における臨床支援情報	64
11. 小児等への投与	58	XIII. 備考	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	58	1. その他の関連資料	65
13. 過量投与	58		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グルベス配合錠は、速効型インスリン分泌促進薬のミチグリニドカルシウム水和物（販売名：グルファスト錠）10mg と食後過血糖改善薬のボグリボース 0.2mg を含有する配合剤である。

ミチグリニドカルシウム水和物はスルホニル尿素（SU）剤とは異なった構造（ベンジルコハク酸）を有する速効・短時間作用型のインスリン分泌促進薬である。2 型糖尿病患者において、食後の早期インスリン分泌不全を是正し、食後血糖値を改善する作用が確認されている。2004 年 1 月に「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（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に限る）」の効能・効果で承認され、その後 2007 年 5 月に α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法、2009 年 2 月にチアブリジン系薬剤との併用療法が承認されている。

ボグリボースは腸管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、糖尿病の食後高血糖を抑制することが確認されている。

グルベス配合錠は、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に比べ、食後血糖値や HbA1c 値、空腹時血糖値の相乗的な改善作用、各単剤の併用に比べて服薬錠数の減少による服薬コンプライアンスの向上を目指して開発され、2011 年 4 月に「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）」の効能・効果で承認を取得した。

2019 年 2 月には、新剤形製剤である販売名「グルベス配合 OD 錠」の製造販売承認を取得した。

また、本剤の有効成分である「ミチグリニドカルシウム水和物」が第十七改正日本薬局方に収載された。

なお、特定使用成績調査を実施し、2015 年 7 月に再審査申請を行った。その結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を 2016 年 9 月に得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 速効型インスリン分泌促進薬（ミチグリニドカルシウム水和物 10mg）と α -グルコシダーゼ阻害剤（ボグリボース 0.2mg）の新医療用配合剤である。
2. 1 剤でミチグリニドカルシウム水和物による速やかなインスリン分泌促進作用とボグリボースによる糖質の消化・吸収遅延作用を示す。
3. ボグリボース単剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、有意な食後血糖改善作用と HbA1c 低下作用を示した。（ボグリボース効果不十分例への追加（併用）試験より）（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
4. 52 週の長期にわたり良好な血糖コントロールを維持した。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
5. 本剤の用法・用量は 1 回 1 錠を 1 日 3 回毎食直前の投与であり、各単剤による併用療法と比べて、服薬する製剤の錠数が減少する。
6. グルベス配合錠承認時までの臨床試験における副作用発現率は 25.1%（53/211 例）で、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。臨床検査値の異常変動は 17.1%（36/210 例）で、その主なものは、 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。

製造販売後に実施された特定使用成績調査の安全性解析対象症例の副作用発現率は 5.6% (109/1,934 例) で、その主なものは、低血糖 (1.2%)、下痢 (0.8%)、腹部膨満 (0.6%) 等であった。

なお、重大な副作用として心筋梗塞、低血糖、腸閉塞、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、意識障害があらわれることがある。(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」、「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用」の項参照)

7. 錠剤と OD 錠の 2 つの剤形を有する。OD 錠は口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

グルベス®配合錠

グルベス®配合 OD 錠

(2) 洋名

GLUBES® Combination Tab.

GLUBES® Combination ODTAb.

(3) 名称の由来

食後高血糖（グルコース：GLUCOSE）治療のベストトチョイス（BEST CHOICE）を目指すことからグルベス（GLUBES）とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミチグリニドカルシウム水和物（JAN）

ボグリボース（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Mitiglinide Calcium Hydrate（JAN）

Voglibose（JAN）

(3) ステム

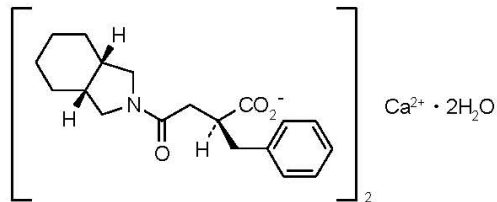
グリニド系（インスリン分泌促進薬）：-gli-

ボグリボース：-gli-

3. 構造式又は示性式

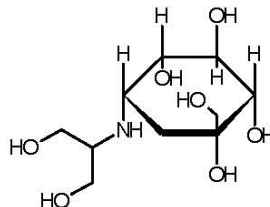
【ミチグリニドカルシウム水和物】

構造式



【ボグリボース】

構造式



4. 分子式及び分子量

【ミチグリニドカルシウム水和物】

分子式：C₃₈H₄₈CaN₂O₆·2H₂O

分子量：704.91

【ボグリボース】

分子式：C₁₀H₂₁NO₇

分子量：267.28

5. 化学名 (命名法)

【ミチグリニドカルシウム水和物】

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

【ボグリボース】

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発記号 : KMV-0207

7. CAS 登録番号

【ミチグリニドカルシウム水和物】

207844-01-7

【ボグリボース】

83480-29-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

【ミチグリニドカルシウム水和物】

白色の粉末である。

結晶多形が認められる。

【ボグリボース】

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

【ミチグリニドカルシウム水和物】

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

(20℃)

【ボグリボース】

溶 媒	本品1gを溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日局の溶解性表記
水	<1	極めて溶けやすい
酢酸 (100)	約3	溶けやすい
メタノール	約350	溶けにくい
エタノール (99.5)	—	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	—	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

【ミチグリニドカルシウム水和物】

25℃, 相対湿度 93%において吸湿性は認められない。

【ボグリボース】

該当資料なし

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

【ミチグリニドカルシウム水和物】

融点: 約 201℃ (日局第 1 法; 結晶水脱離後の脱水物)

【ボグリボース】

融点: 163～168℃

(5) 酸塩基解離定数

【ミチグリニドカルシウム水和物】

pKa=4.43 (カルボキシル基)

【ボグリボース】

該当資料なし

(6) 分配係数

【ミチグリニドカルシウム水和物】 (水-オクタノール系)

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

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

(25°C)

【ボグリボース】

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

【ミチグリニドカルシウム水和物】

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+8.4～+9.0°

(脱水物に換算したもの 0.38g, メタノール, 20mL, 100mm)

【ボグリボース】

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+45～48°

(脱水物に換算したもの 0.2g, 0.1mol/L 塩酸試液, 20mL, 100mm)

pH：本品 1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 9.8～10.4 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

【ミチグリニドカルシウム水和物】

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

PE/FD：二重ポリエチレン袋/ファイバードラム

※：アルミホイルで遮光

【ボグリボース】

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

【ミチグリニドカルシウム水和物】

日局「ミチグリニドカルシウム水和物」による。

【ボグリボース】

日局「ボグリボース」による。

4. 有効成分の定量法

【ミチグリニドカルシウム水和物】

日局「ミチグリニドカルシウム水和物」による。








【ボグリボース】

日局「ボグリボース」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	外形				色・ 剤形
	表面	裏面	側面		
グルベス配合錠					淡赤白色 素錠
	長径 10.0mm	短径 5.0mm	厚さ 3.0mm	重量 150mg	
グルベス配合 OD錠					淡赤白色 素錠
	直径 8.0mm	厚さ 約3.9mm	重量 約200mg		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

グルベス配合錠： MV

グルベス配合 OD 錠： GBOD

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

グルベス配合錠, グルベス配合 OD 錠：

1 錠中に日局ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 及び日局ボグリボース 0.2mg を含有

(2) 添加物

1) グルベス配合錠：

タルク, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 結晶セルロース, 乳糖水和物, 三酸化鉄, 黄色三酸化鉄, 無水ケイ酸

2) グルベス配合 OD 錠：

D-マンニトール, アミノアルキルメタクリレートコポリマーE, フマル酸ステアリルナトリウム, カルメロースカルシウム, トウモロコシデンプン, ステアリン酸, 結晶セルロース, 部分アルファー化デンプン, エチルセルロース水分散液, クロスポビドン, ラウリル硫酸ナトリウム, 黄色三酸化鉄, 三酸化鉄, スクラロース, 香料, プロピレングリコール, アラビアガム

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

グルベス配合錠の各種条件下における安定性

試験名	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C	60%RH	遮光	PTP包装	36ヵ月	変化なし	
加速試験	40°C	75%RH	遮光	PTP包装	6ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60°C	成り行き	遮光	シャーレ開放	3ヵ月	水分の低下 硬度の低下 類縁物質の増加 その他の測定項目 変化なし
	湿度	25°C	84%RH	遮光	シャーレ開放	3ヵ月	硬度の低下 その他の測定項目 変化なし
	光	25°C	成り行き	D65 ランプ 4000lx	シャーレ開放 遮光形態	積算照度 124万lx・hr	変化なし

PTP包装：PTPシート10枚を紙箱に入れた形態
遮光形態：シャーレをアルミ箔で包んだ状態

グルベス配合 OD 錠の各種条件下における安定性

試験名	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C	60%RH	遮光	100錠アルミピロー 210錠アルミピロー	36ヵ月	変化なし	
加速試験	40°C	75%RH	遮光	100錠アルミピロー 210錠アルミピロー	6ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60°C	成り行き	暗所	シャーレ開放	3ヵ月	水分の低下 硬度の低下 類縁物質の増加 含量及び溶出率 の低下
	湿度	25°C	84%RH	暗所	シャーレ開放	3ヵ月	崩壊時間の短縮 水分の増加 硬度の低下
	光	25°C	成り行き	D65 ランプ 4000lx	シャーレ開放 遮光形態	積算照度 124万lx・hr	変化なし 変化なし

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

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

遮光形態：シャーレをアルミ箔で包んだ状態

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

15分間の溶出率は80%以上であった（日局溶出試験パドル法）。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認 試験法	【ミチグリニドカルシウム水和物】 液体クロマトグラフィー 【ボグリボース】 薄層クロマトグラフィー
10. 製剤中の有効成分の定量 法	液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある夾 雑物	【ミチグリニドカルシウム水和物】 該当しない 【ボグリボース】 類縁物質がわずかに混入する可能性がある。
13. 注意が必要な容器・外観が特 殊な容器に関する情報	該当しない
14. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

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、以下の場合に本剤の使用を検討すること。
 - (1) 既にミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg、1日3回及びボグリボースとして1回0.2mg、1日3回を併用し状態が安定している場合
 - (2) ミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg、1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合
 - (3) 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
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。

(理由)

- (1) 経口糖尿病用剤、インスリン製剤共通の注意事項である。

本注意事項が糖尿病薬全般に設定された背景には、昭和50年頃に経口血糖降下剤を腎性糖尿に対して投与し重篤な低血糖を呈した例が多く報告された¹⁾経緯がある。

- (2) 「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010」（糖尿病学会編）では2型糖尿病治療において、経口血糖降下薬の単剤による治療により血糖コントロールが不良の場合に、作用機序の異なる血糖降下薬を追加すること等が記載されており、併用療法は第一選択とはされていないため、設定した。

- (3) 本剤はミチグリニドカルシウム水和物10mgとボグリボース0.2mgの配合錠であるため、配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物10mg/回及びボグリボース0.2mg/回を併用し状態が安定している患者、又はそれぞれの単剤により十分な効果が得られない患者が適した対象であることから、設定した。なお、ミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg、1日3回及びボグリボースとして1回0.2mg、1日3回の併用の治療から本剤に切り替える場合は、以下に留意すること。

糖尿病の薬物治療においては、血糖値などの臨床検査値や低血糖症状の有無から薬剤の反応性を見つづ、薬剤投与量の調節を行うことが一般的である。本剤は、ミチグリニドカルシウム水和物（10mg）及びボグリボース（0.2mg）の配合量で固定された配合剤であり、薬剤投与量の調節が困難となることを認識のうえ、以下の点に注意すること。

- ・本剤は、用法・用量の変更が必要ない、状態の安定した患者に投与する。

- ・本剤の投与中は、用量調節の必要性がないか常に検討する。
- (4) グルベス配合錠の承認はグルファスト錠における α -GI との併用療法に係る効能・効果承認時の臨床試験成績を使用しており、ミチグリニドカルシウム水和物の単独療法で効果不十分な患者に対する本剤の有効性及び安全性に関する成績は限られているため、設定した。
- (5) 本剤は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) の配合剤であり、配合量が固定され薬剤投与量の調節が困難であるため設定した。

2. 用法及び用量

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10mg/0.2mg）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>

1. 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。
2. OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

(理由)

1. ミチグリニドカルシウム水和物10mg・ボグリボース0.2mg併用と本剤との生物学的同等性が確認されていること、及びミチグリニドとボグリボースの各単独製剤がいずれも毎食直前投与であることから、本剤についても毎食直前投与とした。
2. OD錠は舌の上へのせ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内で実施された下記の臨床試験をもとに承認された。

Phase	試験デザイン
生物学的同等性試験	本剤とグルファスト錠10 mg及びボグリボース0.2 mg併用投与における生物学的同等性試験
第II/III相試験	ミチグリニドとボグリボースの併用投与試験 (二重盲検比較試験)
	ミチグリニドとボグリボースの長期併用投与試験

(2) 臨床効果

第II/III相試験

①ミチグリニドとボグリボースの併用投与試験（二重盲検比較試験）^{2),3)}

食事療法に加えてボグリボース（1回0.2mg）単剤による薬物療法で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（HbA1c（JDS） $7.10 \pm 0.47\%$ 平均値 \pm SD）を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースを12週間経口併用投与したときのボグリボース単独群に対する優越性を検証した。

最終評価時のHbA1c（JDS）の変化量は、ミチグリニドカルシウム水和物併用群で有意に低下し、ミチグリニドカルシウム水和物併用群のボグリボース単独群に対する優越性が認められた。

二重盲検比較試験	例数	主要評価項目 最終評価時のHbA1c (JDS) 変化量	一元配置 分散分析
ミチグリニドカルシウム 水和物10mg併用群	101	$-0.64 \pm 0.46\%$	p<0.001
ミチグリニドカルシウム 水和物5mg併用群	91	$-0.44 \pm 0.43\%$	
ボグリボース単独群	89	$-0.02 \pm 0.36\%$	
ミチグリニドカルシウム 水和物10mg単独群	101	$-0.34 \pm 0.48\%$	

優越性の検証 (有意水準両側5%)	対比を用いた 分散分析	群間差 (両側95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム 水和物10mg併用群	P<0.001	-0.62 (-0.74, -0.49)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム 水和物5mg併用群	P<0.001	-0.42 (-0.55, -0.29)

注意：本剤の用法・用量は「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10mg/0.2mg）を1日3回毎食直前に経口投与する」

②ミチグリニドとボグリボースの長期併用投与試験^{2),4)}

第II/III相二重盲検比較試験において12週間の投与を完了し、長期併用投与試験への移行に同意、かつ移行が妥当と判断された患者を対象として、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースを52週間併用投与したときの安全性及び有効性を検討した。

最終評価時のHbA1c（JDS）の変化量は有意に低下し、安定したHbA1c（JDS）の改善が確認された。

長期併用投与試験	例数	最終評価時のHbA1c (JDS) 変化量	t-検定 vs 0週*
ミチグリニドカルシウム 水和物10mg併用群	88	$-0.48 \pm 0.62\%$	p < 0.001

※：第II/III相二重盲検比較試験における併用開始時

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

ミチグリニドとボグリボースの併用投与試験（二重盲検比較試験）^{2),3)}

(目的)

食事療法に加えてボグリボース（1回 0.2mg）単剤による薬物療法で効果不十分の 2 型糖尿病患者を対象としたボグリボース単独群に対するミチグリニドカルシウム水和物併用群の優越性及び用量反応性等の検証。

試験デザイン	二重盲検並行群間比較
対 象	食事療法に加えてボグリボース（1回 0.2mg）単剤による薬物療法で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
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 観察期開始（-16 週）時において、8 週（56 日）以上の継続した食事療法により十分な血糖コントロールが得られず、薬物療法の導入が必要な患者又は、-16 週時において、8 週（56 日）以上の食事療法に加えて、ボグリボースの単独療法を実施している患者 (2) -16 週時以前に HbA1c（JDS）が測定されており、その結果から-16 週時の HbA1c（JDS）（集中測定）が 6.5%以上かつ 8.5%未満と想定される患者 (3) -16 週時以前 24 週（168 日）以内に、ボグリボース以外の経口血糖降下剤の使用経験がない患者 (4) -16 週時以前 8 週（56 日）以内に、インスリンの使用経験がない患者 (5) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の外来患者 (6) -16 週時の HbA1c（JDS）が 6.5%以上かつ 8.5%未満の患者 (7) -8 週時及び-4 週時の HbA1c（JDS）が 6.5%以上かつ 8.5%未満で、これらの変動幅が 0.5%以内の患者 (8) -4 週時の HbA1c（JDS）が-16 週時に比較して下降した患者、又は不変（0.2%以内の上昇の範囲）の患者 (9) -4 週時の食後血糖 2 時間値が 160mg/dL を超える患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) インスリン治療を必要とする患者 (2) 重度の糖尿病性細小血管症（神経障害、網膜症、腎症）、肝疾患、腎疾患、高血圧症、心疾患、外傷又は重症感染症を合併する患者 (3) 1 日平均純アルコールで 60g を超えるアルコールを毎日摂取している高度の常習飲酒者、薬物アレルギーの既往のある患者、妊婦及び妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者並びに治験期間中に妊娠を希望する患者 (4) 以下の疾患の患者において、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者、消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者、腸内ガスなどの増加により、症状が悪化する可能性がある患者（ロエムヘルド症候群、重症のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍など） (5) -16 週時以前 12 週（84 日）以内に他の治験薬を服薬した患者 (6) 過去にミチグリニドカルシウム水和物の治験に参加し、ミチグリニドカルシウム水和物を服薬した患者 (7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適切と判断した患者
試験方法	<p>観察期： ボグリボース 0.2mg 錠を、1 日 3 回、毎食直前（食事開始前 5 分以内）に、16 週間経口投与</p> <p>治療期： ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群（102 例）、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群（91 例）、ボグリボース単独群（89 例）又はミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群（103 例）にそれぞれ割付けられた治験薬を 1 日 3 回、毎食直前（食事開始前 5 分以内）に、12 週間経口投与</p>
主要評価項目	HbA1c（JDS）の変化量

注意：本剤の用法・用量は「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 10mg/0.2mg）を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する」

副次評価項目	HbA1c (JDS) の測定値, 目標達成率及び改善率, 空腹時血糖値, 食後血糖 1 時間値及び 2 時間値																																																																																										
結 果	主要評価項目 ■HbA1c (JDS) 変化量 最終評価時の HbA1c (JDS) 変化量 (平均値±SD, 以下同様) は, 対比を用いた分散分析を実施した結果, ボグリボース単独群に対するミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群及びミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群の優越性が検証された (いずれも P<0.001)。さらに, ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群はミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群及びミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群に対し有意な HbA1c (JDS) の改善を示した (P=0.002 及び P<0.001)。																																																																																										
	HbA1c(JDS)変化量の推移 単位:%																																																																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>時期</th> <th>例数</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>1 標本 t 検定*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群</td> <td>4 週</td> <td>100</td> <td>-0.33</td> <td>0.25</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>8 週</td> <td>100</td> <td>-0.57</td> <td>0.38</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>12 週</td> <td>96</td> <td>-0.64</td> <td>0.46</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>101</td> <td>-0.64</td> <td>0.46</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群</td> <td>4 週</td> <td>90</td> <td>-0.22</td> <td>0.23</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>8 週</td> <td>87</td> <td>-0.37</td> <td>0.34</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>12 週</td> <td>85</td> <td>-0.45</td> <td>0.43</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>91</td> <td>-0.44</td> <td>0.43</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ボグリボース単独群</td> <td>4 週</td> <td>89</td> <td>-0.02</td> <td>0.25</td> <td>P=0.445</td> </tr> <tr> <td>8 週</td> <td>87</td> <td>-0.04</td> <td>0.29</td> <td>P=0.166</td> </tr> <tr> <td>12 週</td> <td>84</td> <td>-0.03</td> <td>0.32</td> <td>P=0.439</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>89</td> <td>-0.02</td> <td>0.36</td> <td>P=0.639</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群</td> <td>4 週</td> <td>100</td> <td>-0.22</td> <td>0.23</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>8 週</td> <td>100</td> <td>-0.34</td> <td>0.39</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>12 週</td> <td>100</td> <td>-0.35</td> <td>0.48</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>101</td> <td>-0.34</td> <td>0.48</td> <td>P<0.001</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*	ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4 週	100	-0.33	0.25	P<0.001	8 週	100	-0.57	0.38	P<0.001	12 週	96	-0.64	0.46	P<0.001	最終評価時	101	-0.64	0.46	P<0.001	ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	4 週	90	-0.22	0.23	P<0.001	8 週	87	-0.37	0.34	P<0.001	12 週	85	-0.45	0.43	P<0.001	最終評価時	91	-0.44	0.43	P<0.001	ボグリボース単独群	4 週	89	-0.02	0.25	P=0.445	8 週	87	-0.04	0.29	P=0.166	12 週	84	-0.03	0.32	P=0.439	最終評価時	89	-0.02	0.36	P=0.639	ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	4 週	100	-0.22	0.23	P<0.001	8 週	100	-0.34	0.39	P<0.001	12 週	100	-0.35	0.48	P<0.001	最終評価時	101	-0.34	0.48	P<0.001
	投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*																																																																																					
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4 週	100	-0.33	0.25	P<0.001																																																																																						
	8 週	100	-0.57	0.38	P<0.001																																																																																						
	12 週	96	-0.64	0.46	P<0.001																																																																																						
	最終評価時	101	-0.64	0.46	P<0.001																																																																																						
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	4 週	90	-0.22	0.23	P<0.001																																																																																						
	8 週	87	-0.37	0.34	P<0.001																																																																																						
	12 週	85	-0.45	0.43	P<0.001																																																																																						
	最終評価時	91	-0.44	0.43	P<0.001																																																																																						
ボグリボース単独群	4 週	89	-0.02	0.25	P=0.445																																																																																						
	8 週	87	-0.04	0.29	P=0.166																																																																																						
	12 週	84	-0.03	0.32	P=0.439																																																																																						
	最終評価時	89	-0.02	0.36	P=0.639																																																																																						
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	4 週	100	-0.22	0.23	P<0.001																																																																																						
	8 週	100	-0.34	0.39	P<0.001																																																																																						
	12 週	100	-0.35	0.48	P<0.001																																																																																						
	最終評価時	101	-0.34	0.48	P<0.001																																																																																						
※: 0 週時との比較																																																																																											
<p style="text-align:center">HbA1c(JDS)変化量の推移 (平均値+SD)</p> <p style="text-align:center">評価時期</p> <p>○— ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg併用群 ●— ミチグリニドカルシウム水和物 5 mg併用群 ×--- ボグリボース単独群 ▲— ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg単独群</p>																																																																																											

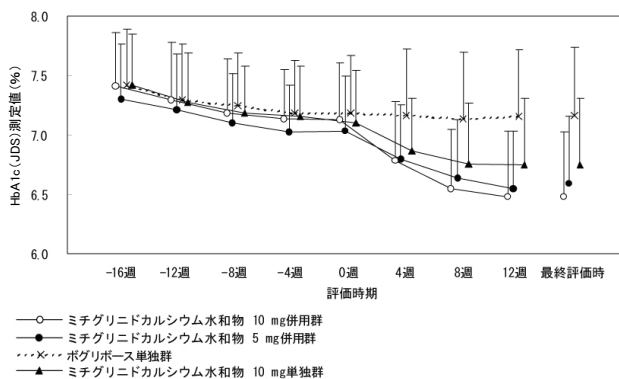
注意: 本剤の用法・用量は「通常, 成人には 1 回 1 錠 (ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボースとして 10mg/0.2mg) を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する」

注意：本剤の用法・用量は「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10mg/0.2mg）を1日3回毎食直前に経口投与する」

副次評価項目				
■HbA1c (JDS) 測定値				
HbA1c(JDS)測定値の推移				単位：%
投与群	時期	例数	平均値	SD
ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群	-16週	101	7.41	0.45
	-12週	100	7.29	0.49
	-8週	101	7.18	0.46
	-4週	101	7.13	0.42
	0週	101	7.12	0.48
	4週	100	6.78	0.50
	8週	100	6.54	0.50
	12週	96	6.48	0.55
	最終評価時	101	6.48	0.54
ミチグリニド カルシウム 水和物 5mg 併用群	-16週	91	7.30	0.46
	-12週	90	7.21	0.47
	-8週	90	7.10	0.41
	-4週	91	7.02	0.40
	0週	91	7.03	0.46
	4週	90	6.79	0.46
	8週	87	6.64	0.48
	12週	85	6.54	0.49
	最終評価時	91	6.59	0.56
ボグリボース 単独群	-16週	89	7.42	0.47
	-12週	87	7.29	0.47
	-8週	89	7.24	0.45
	-4週	89	7.18	0.44
	0週	89	7.18	0.49
	4週	89	7.16	0.56
	8週	87	7.13	0.57
	12週	84	7.15	0.56
	最終評価時	89	7.16	0.57
ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 単独群	-16週	100	7.42	0.42
	-12週	99	7.27	0.42
	-8週	101	7.18	0.40
	-4週	101	7.15	0.43
	0週	101	7.10	0.44
	4週	100	6.87	0.44
	8週	100	6.76	0.50
	12週	100	6.75	0.56
	最終評価時	101	6.75	0.56

注意：本剤の用法・用量は「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10mg/0.2mg）を1日3回毎食直前に経口投与する」

HbA1c(JDS)測定値の推移（平均値+SD）



■HbA1c (JDS) 目標達成率 (6.5%未満)

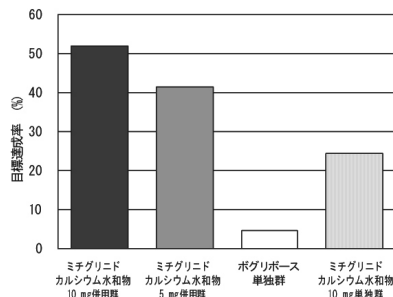
HbA1c(JDS) 目標達成率(最終評価時)

投与群	例数	目標達成例数	目標達成率 (%)
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	96	50	52.1
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	87	36	41.4
ボグリボース単独群	85	4	4.7
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	94	23	24.5

ミチグリニドカルシウム水和物併用群とボグリボース単独群の比較(有意水準両側5%)

比較群	χ^2 検定	群間差(両側95%信頼区間)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	$P < 0.001$	47.4 (36.4, 58.3)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	$P < 0.001$	36.7 (25.4, 48.0)

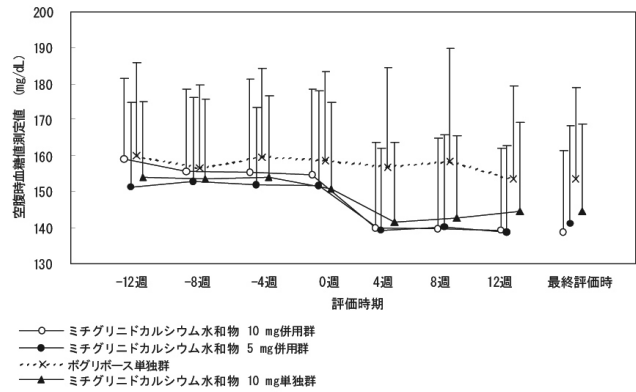
HbA1c(JDS) 目標達成率 (最終評価時)



注意：本剤の用法・用量は「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10mg/0.2mg）を1日3回毎食直前に経口投与する」

■空腹時血糖値					
空腹時血糖値変化量の群間比較（最終評価時）					単位:mg/dL
投与群	例数	平均値	SD	一元配置分散分析	
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	100	-15.4	16.4	P<0.001	
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	91	-10.3	16.4		
ボグリボース単独群	89	-5.5	18.3		
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	101	-6.4	19.8		
ミチグリニドカルシウム水和物併用群とボグリボース単独群の比較(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)			
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	P<0.001	-10.0 (-15.1, -4.9)			
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	P=0.069	-4.8 (-10.0, 0.4)			
空腹時血糖値変化量の推移					
投与群	時期	例数	平均値	SD	1標本t検定*
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4週	100	-14.9	18.8	P<0.001
	8週	99	-14.7	19.9	P<0.001
	12週	96	-15.5	16.5	P<0.001
	最終評価時	100	-15.4	16.4	P<0.001
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	4週	90	-10.7	19.7	P<0.001
	8週	87	-9.3	17.1	P<0.001
	12週	85	-10.5	16.4	P<0.001
	最終評価時	91	-10.3	16.4	P<0.001
ボグリボース単独群	4週	88	-2.1	17.5	P=0.261
	8週	87	-0.4	25.2	P=0.875
	12週	84	-5.6	18.7	P=0.006
	最終評価時	89	-5.5	18.3	P=0.005
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	4週	100	-9.3	22.1	P<0.001
	8週	99	-8.3	19.3	P<0.001
	12週	100	-6.4	19.9	P=0.001
	最終評価時	101	-6.4	19.8	P=0.001
※:0週時との比較					

空腹時血糖値測定値の推移 (平均値+SD)



■ 食後血糖 1 時間値

食後血糖 1 時間値変化量の群間比較 (最終評価時) 単位:mg/dL

投与群	例数	平均値	SD	一元配置分散分析
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	96	-48.6	33.6	P<0.001
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	85	-44.4	32.0	
ボグリボース単独群	83	-6.2	32.0	
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	98	-7.6	35.7	

ミチグリニドカルシウム水和物併用群とボグリボース単独群の比較(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)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	P<0.001	-42.4 (-52.2, -32.5)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	P<0.001	-38.2 (-48.4, -28.1)

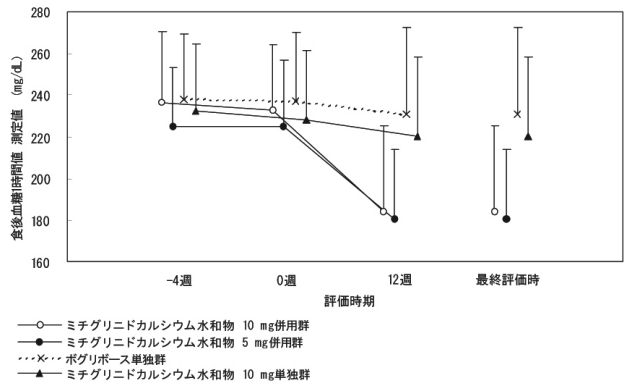
食後血糖 1 時間値変化量の推移 単位:mg/dL

投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定 [※]
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	12 週	96	-48.6	33.6	P<0.001
	最終評価時	96	-48.6	33.6	P<0.001
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	12 週	85	-44.4	32.0	P<0.001
	最終評価時	85	-44.4	32.0	P<0.001
ボグリボース単独群	12 週	83	-6.2	32.0	P=0.081
	最終評価時	83	-6.2	32.0	P=0.081
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	12 週	98	-7.6	35.7	P=0.036
	最終評価時	98	-7.6	35.7	P=0.036

※:0 週時との比較

注意: 本剤の用法・用量は「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 10mg/0.2mg) を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する」

食後血糖 1 時間値測定値の推移 (平均値+SD)



■食後血糖 2 時間値

食後血糖 2 時間値変化量の群間比較

単位:mg/dL

投与群	例数	平均値	SD	一元配置分散分析
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	96	-44.6	29.9	P<0.001
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	85	-41.6	36.6	
ボグリボース単独群	83	-4.2	33.2	
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	98	-39.1	37.1	

ミチグリニドカルシウム水和物併用群とボグリボース単独群の比較(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)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	P<0.001	-40.4 (-50.5, -30.3)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	P<0.001	-37.3 (-47.7, -26.9)

食後血糖 2 時間値変化量の推移

単位:mg/dL

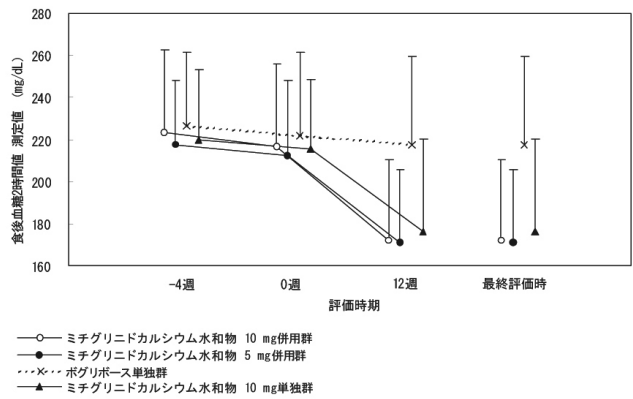
投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	12 週	96	-44.6	29.9	P<0.001
	最終評価時	96	-44.6	29.9	P<0.001
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	12 週	85	-41.6	36.6	P<0.001
	最終評価時	85	-41.6	36.6	P<0.001
ボグリボース単独群	12 週	83	-4.2	33.2	P=0.247
	最終評価時	83	-4.2	33.2	P=0.247
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	12 週	98	-39.1	37.1	P<0.001
	最終評価時	98	-39.1	37.1	P<0.001

※:0 週時との比較

注意:本剤の用法・用量は「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10mg/0.2mg)を1日3回毎食直前に経口投与する」

注意：本剤の用法・用量は「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10mg/0.2mg）を1日3回毎食直前に経口投与する」

食後血糖 2 時間値測定値の推移（平均値+SD）



■副作用の発現率

副作用(臨床症状)発現率

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	102	23	22.5	P=0.265
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	91	12	13.2	
ボグリボース単独群	89	13	14.6	
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	103	15	14.6	

副作用(低血糖症状)発現率

投与群	例数	発現例数	発現率 (%)	χ^2 検定
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	102	7	6.9	P=0.229
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	91	3	3.3	
ボグリボース単独群	89	1	1.1	
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	103	4	3.9	

副作用の発現率が 3%以上であった事象は、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群の「浮動性めまい」、「異常感」及び「腹部膨満」各 3.9% (4/102 例) のみであった。臨床検査値における副作用の発現率が 3%以上であった事象は、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で「 γ -GTP 上昇」4.0% (4/101 例)、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で「AST 上昇」及び「 γ -GTP 上昇」各 3.3% (3/91 例)、ボグリボース単独群で「ALT 上昇」3.4% (3/89 例) であった。血糖降下剤で一般に問題となる「低血糖症状」の程度はすべて「軽度」であった。副作用の程度が「高度」の症状はいずれの投与群においても認められなかった。(MedDRA/J (ver.6.1))

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

長期併用投与試験^{2),4)}

(目的)

ボグリボース効果不十分例に対するミチグリニドカルシウム水和物 10mg とボグリボース 0.2mg との長期 (52 週間) 併用投与の安全性及び有効性の検討。

試験デザイン		長期併用投与試験 [*]																																																																																		
		※なお、本試験は非盲検試験であるが、先行の二重盲検比較試験の開票までは二重盲検下で実施した																																																																																		
対 象		第 II/III 相二重盲検比較試験において 12 週間の投与を完了し、長期併用投与試験への移行を同意して、かつ移行が妥当と判断された患者																																																																																		
主な選択基準		二重盲検比較試験 8 週時の HbA1c (JDS) が、0 週時の HbA1c (JDS) よりも低下している (8 週時の HbA1c (JDS) < 0 週時の HbA1c (JDS)) 患者																																																																																		
主な除外基準		(1) 二重盲検比較試験期間中の 4 週ごとの服薬状況のいずれかが「2/3 未満」と判定された患者 (2) 12 週時の収縮期血圧が 180mmHg 以上かつ拡張期血圧が 110mmHg 以上の患者 (3) 治験期間中に手術予定のある患者 (4) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適切と判断した患者																																																																																		
試験方法		ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 及びボグリボース 0.2mg (88 例)、又はミチグリニドカルシウム水和物 5mg 及びボグリボース 0.2mg (73 例) を 1 日 3 回、毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に経口併用投与 治療期間 52 週間 (二重盲検比較試験のミチグリニドカルシウム水和物投与開始から起算)																																																																																		
評価項目		有効性：HbA1c (JDS)、空腹時血糖値、食後血糖 1 時間値及び 2 時間値 安全性：副作用の発現率、副作用の発現状況、臨床検査値、体重及び血圧の推移																																																																																		
結果	有効性	<p>■HbA1c (JDS)</p> <p>0 週時との比較の結果、すべての評価時期において HbA1c (JDS) は有意に低下した。</p> <p>HbA1c(JDS)変化量の推移 単位:%</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>時期</th> <th>例数</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>1 標本 t 検定^{**}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="13">ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群</td> <td>4 週</td> <td>88</td> <td>-0.35</td> <td>0.24</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>8 週</td> <td>88</td> <td>-0.62</td> <td>0.37</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>12 週</td> <td>88</td> <td>-0.68</td> <td>0.46</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>16 週</td> <td>87</td> <td>-0.71</td> <td>0.45</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>20 週</td> <td>87</td> <td>-0.70</td> <td>0.46</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>24 週</td> <td>85</td> <td>-0.61</td> <td>0.45</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>28 週</td> <td>84</td> <td>-0.55</td> <td>0.50</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>32 週</td> <td>83</td> <td>-0.51</td> <td>0.56</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>36 週</td> <td>79</td> <td>-0.54</td> <td>0.52</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>40 週</td> <td>76</td> <td>-0.54</td> <td>0.52</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>44 週</td> <td>75</td> <td>-0.51</td> <td>0.52</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>48 週</td> <td>73</td> <td>-0.53</td> <td>0.50</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>52 週</td> <td>71</td> <td>-0.53</td> <td>0.52</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>88</td> <td>-0.48</td> <td>0.62</td> <td>P<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align:right">※：0 週時との比較</p>						投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定 ^{**}	ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4 週	88	-0.35	0.24	P<0.001	8 週	88	-0.62	0.37	P<0.001	12 週	88	-0.68	0.46	P<0.001	16 週	87	-0.71	0.45	P<0.001	20 週	87	-0.70	0.46	P<0.001	24 週	85	-0.61	0.45	P<0.001	28 週	84	-0.55	0.50	P<0.001	32 週	83	-0.51	0.56	P<0.001	36 週	79	-0.54	0.52	P<0.001	40 週	76	-0.54	0.52	P<0.001	44 週	75	-0.51	0.52	P<0.001	48 週	73	-0.53	0.50	P<0.001	52 週	71	-0.53	0.52	P<0.001	最終評価時	88	-0.48	0.62	P<0.001
		投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定 ^{**}																																																																													
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4 週	88	-0.35	0.24	P<0.001																																																																															
	8 週	88	-0.62	0.37	P<0.001																																																																															
	12 週	88	-0.68	0.46	P<0.001																																																																															
	16 週	87	-0.71	0.45	P<0.001																																																																															
	20 週	87	-0.70	0.46	P<0.001																																																																															
	24 週	85	-0.61	0.45	P<0.001																																																																															
	28 週	84	-0.55	0.50	P<0.001																																																																															
	32 週	83	-0.51	0.56	P<0.001																																																																															
	36 週	79	-0.54	0.52	P<0.001																																																																															
	40 週	76	-0.54	0.52	P<0.001																																																																															
	44 週	75	-0.51	0.52	P<0.001																																																																															
	48 週	73	-0.53	0.50	P<0.001																																																																															
	52 週	71	-0.53	0.52	P<0.001																																																																															
最終評価時	88	-0.48	0.62	P<0.001																																																																																

注意：本剤の用法・用量は「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 10mg/0.2mg) を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する」

結果	有効性	<p>HbA1c(JDS)測定値の推移 (平均値+SD)</p> <p>○— ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg併用群</p>																																																																																																					
		<p>HbA1c(JDS)目標達成率(6.5%未満)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>時期</th> <th>例数</th> <th>目標達成例数</th> <th>目標達成率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群</td> <td>12週</td> <td>85</td> <td>47</td> <td>55.3</td> </tr> <tr> <td>28週</td> <td>81</td> <td>40</td> <td>49.4</td> </tr> <tr> <td>40週</td> <td>73</td> <td>36</td> <td>49.3</td> </tr> <tr> <td>52週</td> <td>69</td> <td>30</td> <td>43.5</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>85</td> <td>35</td> <td>41.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>■空腹時血糖値 0週時との比較の結果、すべての評価時期において空腹時血糖値は有意に低下した。</p> <p>空腹時血糖値変化量の推移 単位: mg/dL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>時期</th> <th>例数</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>1標本t検定*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="13">ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群</td> <td>4週</td> <td>88</td> <td>-15.2</td> <td>16.7</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>8週</td> <td>88</td> <td>-15.6</td> <td>20.2</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>12週</td> <td>88</td> <td>-16.1</td> <td>16.7</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>16週</td> <td>84</td> <td>-13.9</td> <td>23.0</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>20週</td> <td>85</td> <td>-14.0</td> <td>18.3</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>24週</td> <td>85</td> <td>-11.0</td> <td>23.3</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>28週</td> <td>84</td> <td>-12.7</td> <td>24.0</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>32週</td> <td>83</td> <td>-11.3</td> <td>26.7</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>36週</td> <td>79</td> <td>-8.5</td> <td>23.7</td> <td>P=0.001</td> </tr> <tr> <td>40週</td> <td>76</td> <td>-12.1</td> <td>21.1</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>44週</td> <td>75</td> <td>-13.1</td> <td>19.9</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>48週</td> <td>73</td> <td>-14.7</td> <td>19.8</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>52週</td> <td>70</td> <td>-12.9</td> <td>19.5</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>87</td> <td>-10.8</td> <td>24.1</td> <td>P<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※: 0週時との比較</p>	投与群	時期	例数	目標達成例数	目標達成率(%)	ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	12週	85	47	55.3	28週	81	40	49.4	40週	73	36	49.3	52週	69	30	43.5	最終評価時	85	35	41.2	投与群	時期	例数	平均値	SD	1標本t検定*	ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4週	88	-15.2	16.7	P<0.001	8週	88	-15.6	20.2	P<0.001	12週	88	-16.1	16.7	P<0.001	16週	84	-13.9	23.0	P<0.001	20週	85	-14.0	18.3	P<0.001	24週	85	-11.0	23.3	P<0.001	28週	84	-12.7	24.0	P<0.001	32週	83	-11.3	26.7	P<0.001	36週	79	-8.5	23.7	P=0.001	40週	76	-12.1	21.1	P<0.001	44週	75	-13.1	19.9	P<0.001	48週	73	-14.7	19.8	P<0.001	52週	70	-12.9	19.5	P<0.001	最終評価時	87	-10.8
投与群	時期	例数	目標達成例数	目標達成率(%)																																																																																																			
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	12週	85	47	55.3																																																																																																			
	28週	81	40	49.4																																																																																																			
	40週	73	36	49.3																																																																																																			
	52週	69	30	43.5																																																																																																			
	最終評価時	85	35	41.2																																																																																																			
投与群	時期	例数	平均値	SD	1標本t検定*																																																																																																		
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4週	88	-15.2	16.7	P<0.001																																																																																																		
	8週	88	-15.6	20.2	P<0.001																																																																																																		
	12週	88	-16.1	16.7	P<0.001																																																																																																		
	16週	84	-13.9	23.0	P<0.001																																																																																																		
	20週	85	-14.0	18.3	P<0.001																																																																																																		
	24週	85	-11.0	23.3	P<0.001																																																																																																		
	28週	84	-12.7	24.0	P<0.001																																																																																																		
	32週	83	-11.3	26.7	P<0.001																																																																																																		
	36週	79	-8.5	23.7	P=0.001																																																																																																		
	40週	76	-12.1	21.1	P<0.001																																																																																																		
	44週	75	-13.1	19.9	P<0.001																																																																																																		
	48週	73	-14.7	19.8	P<0.001																																																																																																		
	52週	70	-12.9	19.5	P<0.001																																																																																																		
最終評価時	87	-10.8	24.1	P<0.001																																																																																																			
<p>空腹時血糖値測定値の推移 (平均値+SD)</p> <p>○— ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg併用群</p>																																																																																																							

結果	有効性	<p>■食後血糖 1 時間値及び 2 時間値 食後血糖 1 時間値, 2 時間値とも, 0 週時との比較の結果, すべての評価時期において有意に低下した。</p> <p>食後血糖 1 時間値変化量の推移 単位:mg/dL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>時期</th> <th>例数</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>1 標本 t 検定*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群</td> <td>12 週</td> <td>88</td> <td>-49.5</td> <td>33.6</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>28 週</td> <td>83</td> <td>-48.9</td> <td>37.8</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>52 週</td> <td>69</td> <td>-41.3</td> <td>33.4</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>88</td> <td>-41.1</td> <td>35.5</td> <td>P<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※:0 週時との比較</p> <p style="text-align: center;">食後血糖 1 時間値測定値の推移 (平均値+SD)</p> <p style="text-align: center;">—○— ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg併用群</p> <p>食後血糖 2 時間値変化量の推移 単位:mg/dL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>時期</th> <th>例数</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>1 標本 t 検定*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群</td> <td>12 週</td> <td>88</td> <td>-46.8</td> <td>29.2</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>28 週</td> <td>83</td> <td>-49.1</td> <td>40.4</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>52 週</td> <td>69</td> <td>-39.4</td> <td>33.7</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>88</td> <td>-41.1</td> <td>39.7</td> <td>P<0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">※:0 週時との比較</p> <p style="text-align: center;">食後血糖 2 時間値測定値の推移 (平均値+SD)</p> <p style="text-align: center;">—○— ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg併用群</p>	投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*	ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群	12 週	88	-49.5	33.6	P<0.001	28 週	83	-48.9	37.8	P<0.001	52 週	69	-41.3	33.4	P<0.001	最終評価時	88	-41.1	35.5	P<0.001	投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*	ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群	12 週	88	-46.8	29.2	P<0.001	28 週	83	-49.1	40.4	P<0.001	52 週	69	-39.4	33.7	P<0.001	最終評価時	88	-41.1	39.7	P<0.001
		投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*																																																	
ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群	12 週	88	-49.5	33.6	P<0.001																																																			
	28 週	83	-48.9	37.8	P<0.001																																																			
	52 週	69	-41.3	33.4	P<0.001																																																			
	最終評価時	88	-41.1	35.5	P<0.001																																																			
投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*																																																			
ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群	12 週	88	-46.8	29.2	P<0.001																																																			
	28 週	83	-49.1	40.4	P<0.001																																																			
	52 週	69	-39.4	33.7	P<0.001																																																			
	最終評価時	88	-41.1	39.7	P<0.001																																																			

結果	安全性	<p>■副作用の発現率</p> <p>副作用発現率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>症状</th> <th>対象例数</th> <th>発現例数</th> <th>発現率 (%)</th> <th>判定不能例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群</td> <td>臨床症状</td> <td>88</td> <td>27</td> <td>30.7</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>臨床検査値</td> <td>88</td> <td>19</td> <td>21.6</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>低血糖症状</td> <td>88</td> <td>9</td> <td>10.2</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>副作用（臨床症状）の発現率が 3%以上であった事象は、「腹部膨満」5.7%及び「鼓腸」3.4%であった。副作用（臨床検査値）の発現率が 3%以上であった項目は、「γ-GTP 上昇」4.5%、「好酸球増加」、「ALT 上昇」、「LDH 上昇」、「中性脂肪上昇」、「尿素窒素上昇」及び「尿蛋白上昇」各 3.4%であった。血糖降下剤で一般に問題となる「低血糖症状」は 15 件認められたが、いずれも程度は「軽度」であった。なお、副作用の程度が「高度」の事象は認められなかった。(MedDRA/J(ver.6.1))</p> <p>■体重</p> <p>0 週時と比べ有意な変動が散見されたが、いずれも投与開始時に比べて 1kg 未満の変動であり、臨床的に問題となる変化ではなかった。</p> <p style="text-align: center;">体重の推移</p> <p style="text-align: center;">* p<0.05 vs 0週 (1標本群 (cohort 標定) 平均値 ± SD)</p>	投与群	症状	対象例数	発現例数	発現率 (%)	判定不能例数	ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群	臨床症状	88	27	30.7	—	臨床検査値	88	19	21.6	0		低血糖症状	88	9	10.2	—
		投与群	症状	対象例数	発現例数	発現率 (%)	判定不能例数																		
ミチグリニド カルシウム 水和物 10mg 併用群	臨床症状	88	27	30.7	—																				
	臨床検査値	88	19	21.6	0																				
	低血糖症状	88	9	10.2	—																				

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

（安全性）

安全性解析対象症例 1,819 例の副作用発現率は 5.55%（101 例/1,819 例, 124 件）であり、承認時までの副作用発現率を超えるものではなかった。主な副作用は、SOC 別では、「胃腸障害」1.98%（36 例/1,819 例, 41 件）、「代謝および栄養障害」1.37%（25 例/1,819 例, 29 件）、「肝胆道系障害」0.55%（10 例/1,819 例, 10 件）であり、PT 別では、低血糖症 26 件、下痢 16 件、腹部膨満 13 件であった。

（有効性）

有効性解析対象症例 1,595 例における最終評価時の HbA1c（NGSP）変化量は $-0.47 \pm 1.12\%$ （平均値 ± 標準偏差, 以下同様）であった。また、本配合剤への切替え前のミチグリニド及びボグリボースの投与状況別の両剤併用群、ミチグリニド群及びボグリボース群の HbA1c 推移は、投与開始時と比較して、投与 3 ヶ月後からすべての観察時期において統計学的に有意な改善がみられ、最終評価時の変化量は、それぞれ $-0.22 \pm 0.83\%$, $-0.48 \pm 0.95\%$ 及び $-0.47 \pm 1.00\%$ であった。

2.特定使用成績調査（ミチグリニドカルシウム水和物からの切り替えに関する調査）

（安全性）

安全性解析対象症例 115 例の副作用発現率は 6.96%（8 例/115 例，8 件）であり，承認時までの副作用発現率を超えるものではなかった。SOC 別の副作用発現率は，「代謝および栄養障害」2.61%（3 例/115 例，3 件），「胃腸障害」及び「肝胆道系障害」各 1.74%（2 例/115 例，2 件），「神経系障害」0.87%（1 例/115 例，1 件）であり，PT 別の副作用発現件数は，低血糖症及び肝機能異常が各 2 件，低 HDL コレステロール血症，傾眠，便秘及び悪心各 1 件であった。

（有効性）

有効性解析対象症例 100 例における最終評価時の HbA1c 変化量は $-0.62 \pm 1.05\%$ であり，投与開始時と比較して投与 1 ヶ月後からすべての観察時期において統計学的に有意な改善が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

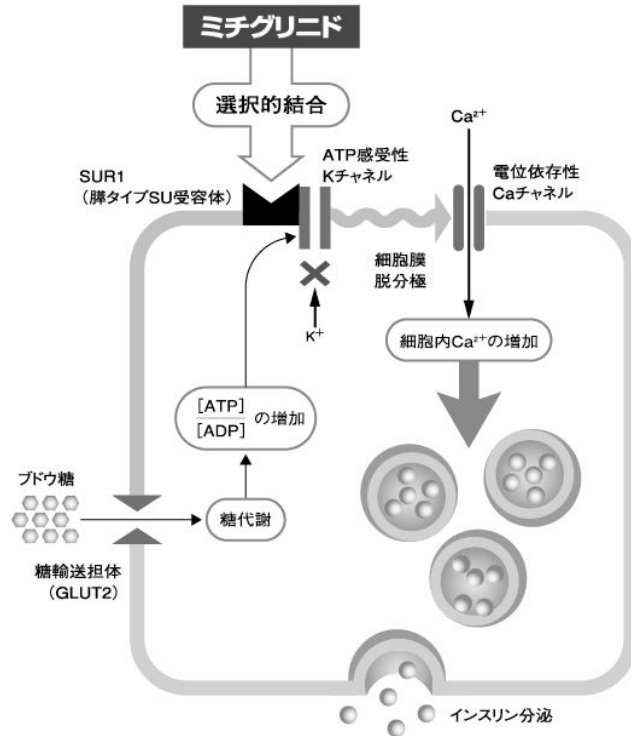
ナテグリニド, レパグリニド, ミチグリニドカルシウム水和物
 α -グルコシダーゼ阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

【ミチグリニドカルシウム水和物】

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*)^{5), 6), 7)}。



【ボグリボース】

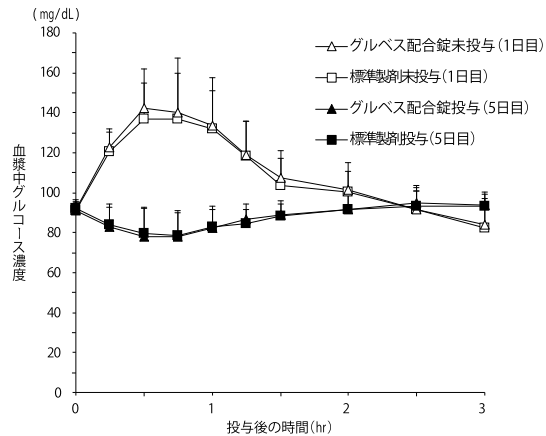
- ①ブタ小腸由来マルターゼとスクラーゼに対してアカルボースよりそれぞれ約20倍及び30倍強い阻害作用を示し, ラット小腸由来マルターゼ及びスクラーゼ阻害活性はそれぞれアカルボースの約270倍及び190倍である (*in vitro*)。一方, ブタ及びラット膵 α -アミラーゼに対する阻害作用はアカルボースの約1/3000であり, β -グルコシダーゼに対しては阻害活性を示さない (*in vitro*)⁸⁾。
- ②ラット小腸由来のスクラーゼ-イソマルターゼの複合体の二糖類水解酵素に対する阻害様式は競合拮抗的である (*in vitro*)⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

血糖上昇抑制作用

①健康成人男性を対象として、グルベス配合錠と標準製剤（ミチグリニドカルシウム水和物10mg及びボグリボース0.2mg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、グルベス配合錠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⁹⁾。

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+SD)



②健康成人男性を対象として、グルベス配合OD錠（水なし又は水で服用）又はグルベス配合錠（標準製剤，水で服用）それぞれ1錠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。血漿中グルコース濃度の同等性評価パラメータ（ ΔAUC_{0-3hr} 及び ΔMax ）について、標準製剤群に対するグルベス配合OD錠群の平均値の差（90%信頼区間）を標準製剤群の平均値に対する比とした値は、生物学的同等性の判定基準（-0.20~0.20）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁰⁾。なお、グルベス配合OD錠の評価にあたっては、予備的な臨床試験^注により、他の評価時点における生物学的同等性についても検討されている。

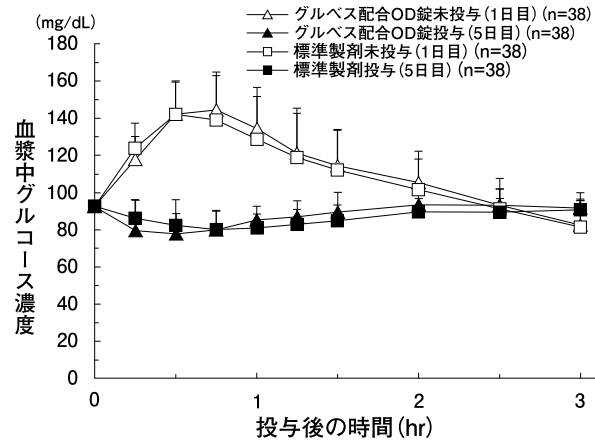
- ・ ΔAUC_{0-3hr} ：投与前後のショ糖負荷後3時間までの血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積の差
- ・ ΔMax ：投与前後の血漿中グルコース濃度の最大変化量
- ・ $\Delta Cmax$ ：投与前後の血漿中グルコース濃度の最大値の変化量

ショ糖負荷後の血漿中グルコース濃度の同等性評価パラメータ(OD錠を水なしで服用した場合)

薬剤名(用法)	ΔAUC_{0-3hr} (mg·hr/dL)	ΔMax (mg/dL)	$\Delta Cmax$ (mg/dL)
グルベス配合 OD 錠 (水なしで服用) (n=38)	75.8±30.8	77.8±16.7	53.4±16.8
グルベス配合錠 (水で服用) (n=38)	75.3±29.3	74.1±17.2	52.0±17.5

平均値±標準偏差

健康成人男性におけるシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度(OD錠を水なしで投与した場合)(平均値+SD)

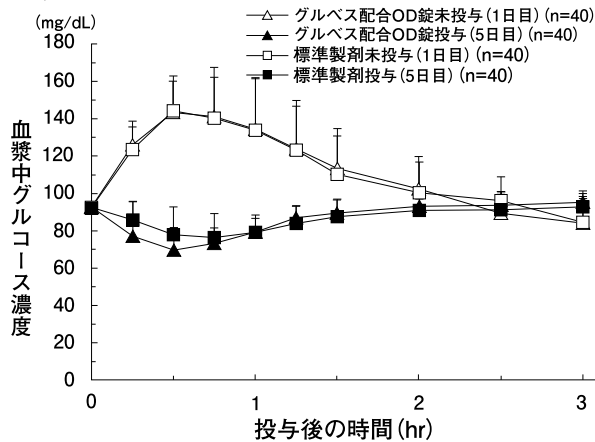


シヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度の同等性評価パラメータ(OD錠を水で服用した場合)

薬剤名 (用法)	ΔAUC_{0-3hr} (mg·hr/dL)	ΔMax (mg/dL)	$\Delta Cmax$ (mg/dL)
グルベス配合 OD 錠 (水で服用) (n=40)	78.9±36.2	85.8±16.1	56.0±18.7
グルベス配合錠 (水で服用) (n=40)	78.6±30.4	80.3±18.5	53.6±15.7

平均値±標準偏差

健康成人男性におけるシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度(OD錠を水で投与した場合)(平均値+SD)



注：健康成人男性を対象として、グルベス配合OD錠とグルベス配合錠間のシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果について投与初期の類似性を評価した結果、2日目におけるグルベス配合OD錠とグルベス配合錠間のシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制効果に顕著な差は認められなかった。

③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*)¹¹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

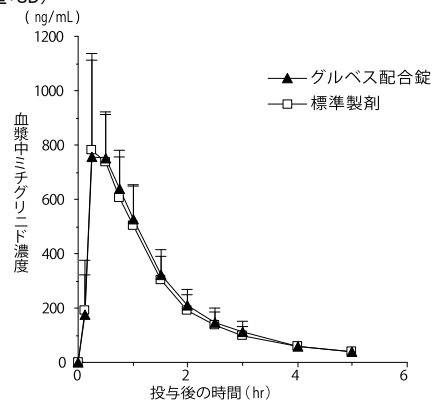
健康成人を対象として、本剤を投与したときの T_{max} は 0.46 時間であった。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

血漿中濃度

①健康成人男性を対象として、グルベス配合錠と標準製剤（ミチグリニドカルシウム水和物10mg及びボグリボース0.2mg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、グルベス配合錠と標準製剤の生物学的同等性が確認された。グルベス配合錠を投与したときの血漿中ミチグリニド濃度の推移及び薬物動態パラメータを以下に示す⁹⁾。

健康成人男性におけるグルベス配合錠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±SD）



健康成人男性におけるグルベス配合錠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)	AUC_{0-5hr} (ng · hr/mL)
グルベス配合錠 (n=40)	896.9	0.46	1.25	1210.8
標準製剤(n=40)	900.0	0.44	1.23	1162.9

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10mgとボグリボース0.2又は0.3mg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} （1395.8ng/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¹²⁾。

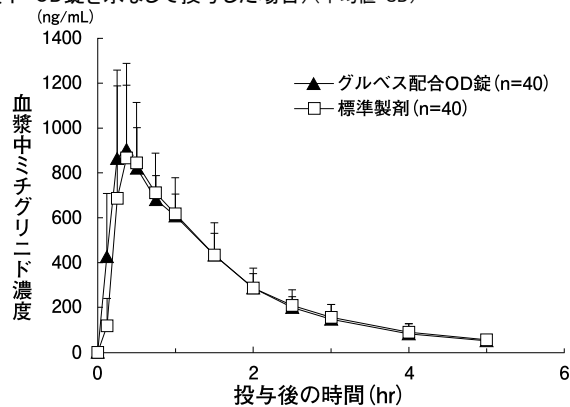
③健康成人男性を対象として、グルベス配合OD錠（水なし又は水で服用）又はグルベス配合錠（標準製剤，水で服用）それぞれ1錠をクロスオーバー法により空腹下に単回経口投与した。血漿中ミチグリニド濃度の同等性評価パラメータ（ AUC_{0-5hr} 及び C_{max} ）について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、生物学的同等性の判定基準（ $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ ）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁰⁾。

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

薬剤名 (用法)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-5hr} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
グルベス配合OD錠（水なしで服用）(n=40)	983.1±339.1	1519±219	0.44±0.21	1.30±0.15
グルベス配合錠（水で服用）(n=40)	1046.9±341.7	1481±224	0.55±0.32	1.33±0.21

平均値±標準偏差

健康成人男性におけるグルベス配合OD錠及び標準製剤投与時の血漿中ミチグリニド濃度(空腹下・OD錠を水なしで投与した場合)(平均値+SD)

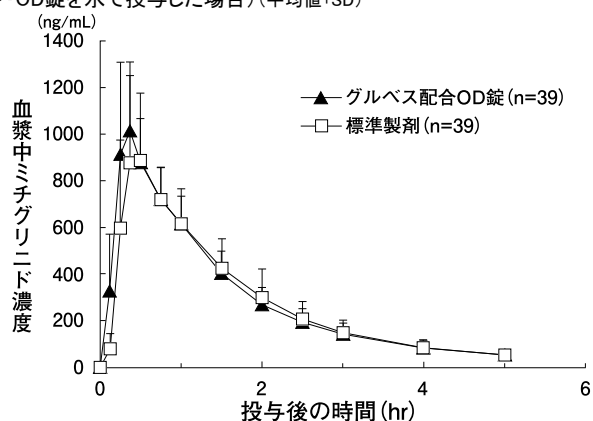


健康成人男性における空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ(OD錠を水で服用した場合)

薬剤名 (用法)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-5hr} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
グルベス配合OD錠（水で服用）(n=39)	1103.5±288.6	1517±267	0.39±0.15	1.34±0.14
グルベス配合錠（水で服用）(n=39)	1035.8±294.9	1466±238	0.58±0.36	1.34±0.13

平均値±標準偏差

健康成人男性におけるグルベス配合OD錠及び標準製剤投与時の血漿中ミチグリニド濃度(空腹下・OD錠を水で投与した場合)(平均値+SD)



③健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物5mgを食後に経口投与すると、食直前に比しCmaxの低下及びTmaxの遅延が認められた¹³⁾。

健康成人男性におけるミチグリニドカルシウム水和物5mg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腎機能障害者

成人腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者（ミチグリニドカルシウム水和物投与前日の平均クレアチンクリアランス値はそれぞれ113.75, 37.01及び3.431mL/min）にミチグリニドカルシウム水和物10mgを食直前に単回経口投与したとき、クレアチンクリアランスの低下に伴い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¹⁴⁾。

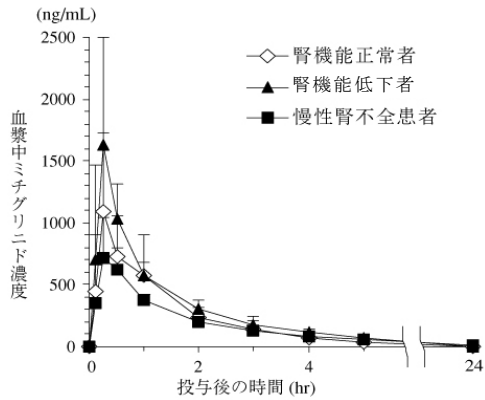
腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者におけるミチグリニドカルシウム水和物10mg投与時の薬物動態パラメータ

	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 91mL/min 以上	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
腎機能低下者 (n=7) Ccr が 31~50mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎不全患者 (n=8) Ccr が 30mL/min 以下で 透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86

CLtot/F：経口投与時の全身クリアランス

Vdss/F：経口投与時の定常状態における分布容積

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



⑤健康成人男性 (6名) にボグリボース1回0.2mg, 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¹⁵⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁶⁾

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

3. 吸収

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

吸収部位¹⁶⁾ [ラット]

¹⁴C-ミチグリニドカルシウム水和物1mg/kgを、ラット消化管各部位のループ内に投与し、投与30分後の吸収率を測定した。その結果、十二指腸及び空腸では約90%、回腸では約70%、胃からは約35%が吸収された。

吸収率¹⁶⁾ [外国人データ]

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

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物 [ラット] ¹⁶⁾

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物 [ラット] ¹⁶⁾

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物 [ラット] ¹⁶⁾

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

ボグリボース [ラット]

ラットに ¹⁴C-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いる ¹⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物 [ラット]¹⁶⁾

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

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

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

N.D. : 検出限界未満

平均値±SD

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁶⁾

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、単回経口投与した際、血漿中には大部分未変化体として存在し、グルクロン酸抱合体は未変化体の約 1/3~1/6 で、ヒドロキシ体は少なかった。一方、尿中には主にグルクロン酸抱合体として排泄され、未変化体は投与量の数%であった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

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^{18),19)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁶⁾ [外国人データ]

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

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁶⁾

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁶⁾

ヒトでは主に尿中へ排泄される。

ボグリボース

主にふん便中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

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

健康成人男性 (外国人) に¹⁴C標識ミチグリニドカルシウム水和物 11mg 溶液を食直前に単回経口投与したところ, 尿中に投与放射能の約 93%, 糞中に約 6%が排泄された²¹⁾。

ボグリボース

ラットに ¹⁴C-ボグリボース 1mg/kg 単回投与した試験で, 尿, 糞への排泄率はそれぞれ約 5%, 98%であった¹⁷⁾。

健康成人に 1 回 80mg を食直前に単回経口投与したとき, 48 時間までの累積尿中排泄率は約 1%であり, 主にふん便中に排泄される。

(3) 排泄速度

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁶⁾

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

7. トランスポーターに関する情報

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

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

－禁忌（次の患者には投与しないこと）－

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

（解説）

- (1) 経口糖尿病用剤共通の注意事項である。

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

- (2) 経口糖尿病用剤共通の注意事項である。

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

- (3) 一般的留意事項として設定した。

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

- (4) グルファスト錠の使用上の注意に基づき設定した。

ミチグリニドカルシウム水和物はラットを用いた試験で胎盤通過が認められており、周産期に低血糖によると推定される母動物死亡を認めている。

なお、ボグリボースについては妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由

4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由

5. 慎重投与内容とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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、高アンモニア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) 他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤）を投与中の患者 [低血糖のリスクが増加するおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」の項、「相互作用」の項及び「副作用（1）重大な副作用2）低血糖」の項参照]
- (4) 次に掲げる患者又は状態
 - 1) 虚血性心疾患のある患者 [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）]

(解説)

- (1) 肝機能障害のある患者は、全ての経口糖尿病用剤において「禁忌」あるいは「慎重投与」の対象となっている。

なお、ミチグリニドカルシウム水和物は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では本剤に対する代謝機能が低下し、低血糖を起こす可能性があること、グルファスト錠承認時までの臨床試験において、肝機能障害を合併した症例で肝機能検査値の悪化を認めた例があったことから設定した。

また、代謝状態の変化による影響については、ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

肝機能障害に関しては「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 4) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸」の項、また、肝機能検査値異常に関しては「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (3) その他の副作用 肝臓」の項参照。

- (2) 腎機能障害のある患者は、全ての経口糖尿病用剤において「禁忌」あるいは「慎重投与」の対象となっている。

なお、ミチグリニドカルシウム水和物の腎機能低下者における臨床試験において、慢性腎不全患者の血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期が延長するとの結果が得られている。この臨床試験において、腎機能低下者に低血糖症状の発現はみられなかったが、薬物動態データの結果から、低血糖症状を発現する可能性が考えられる。また、他の臨床試験では腎機能障害を合併する患者に低血糖症状の発現が認められていることから腎機能障害のある患者に投与する際には注意が必要である。

また、代謝状態の変化による影響については、ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者における薬物動態パラメータ¹³⁾

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

ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 食直前 5 分以内単回経口投与

CL_{tot}/F：経口投与時の全身クリアランス

V_{dss}/F：経口投与時の定常状態における分布容積

(4)

- 1) グルファスト錠承認時において、心筋梗塞を発症した症例があったことから設定した。詳細は「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状 1) 心筋梗塞」の項参照。

- 2)~4) ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

ボグリボースは、腸管において α -グルコシダーゼの働きを阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させるため、腸内細菌によって糖質が分解されガスを発生することがあり、これらの疾患を悪化させる可能性がある。

- 5) 糖尿病用剤 (α -GI を除く) 共通の注意事項である。
脳下垂体前葉からは副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が分泌され、ACTH の作用により副腎皮質からグルココルチコイドが分泌される。また、副腎髄質からはエピネフリンも分泌される。グルココルチコイドやエピネフリンは血糖を上昇させる作用があるため、脳下垂体機能不全や副腎機能不全によって、これらのホルモン分泌が低下すると血糖値が下がった際に十分な血糖値の回復ができず、低血糖にいたると遷延する可能性がある。
- 6) 下痢、嘔吐等のある患者では、食物の吸収不全等により、低血糖を起こすおそれがある。
- 7) 糖尿病用剤 (α -GI を除く) 共通の注意事項である。
栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態では、肝臓におけるグルコースの貯蔵が十分に行われない。そのため本剤の作用により血糖値が低下した場合、血糖値を回復させるだけのグルコースを生成できず、低血糖を起こすおそれがある。
- 8) 糖尿病用剤 (α -GI を除く) 共通の注意事項である。
筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある (特に空腹時)。また、運動により消費された筋肉、肝臓のグリコーゲンの回復には運動終了後 12~24 時間必要なため、かなり遅れて低血糖を起こすおそれがある。
- 9) 糖尿病用剤 (α -GI を除く) 共通の注意事項である。
アルコールは糖新生を抑制する作用がある。特に長時間食事も摂らずに飲酒を続けていると、肝グリコーゲンの欠乏をきたし、糖新生も抑制されるため、低血糖を起こすおそれがある。また、アルコールで酩酊してしまうと、低血糖症状との区別がつかなくなり、見逃されやすくなるので注意が必要である。
- 10) 一般的に高齢者では肝機能及び腎機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性が考えられることから設定した。詳細は「**Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 9.高齢者への投与**」の項参照。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。（「慎重投与（3）」の項、「相互作用」の項及び「副作用（1）重大な副作用（2）低血糖」の項参照）
- (2) 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。（「副作用（1）重大な副作用（2）低血糖」の項参照）
- (3) 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。
- (4) 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 126mg/dL 以上、又は食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200mg/dL 以上を目安とする。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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）
- (8) 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）。

（解説）

- (2) 本剤の血糖降下作用により低血糖症状を起こす可能性があることから設定した。
低血糖になるとふらつき等の症状を認める。高所作業、自動車の運転等に従事しているときに低血糖を起こすと事故につながるおそれがあるので、これらの患者に投与するときは注意が必要である。
- (3) 2 型糖尿病治療用配合剤共通の注意事項である。
糖尿病治療の基本は、あくまで食事療法と運動療法となる。本剤の使用の前に適切な食事療法と運動療法の指導が必要である。
- (4) 本剤を投与する際の血糖値の基準として、日本糖尿病学会による糖尿病の診断基準（2010 年）を基に設定した。
- (5) 本剤は 2 型糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することによって、血糖推移を改善する薬剤である。本剤を用いた治療を 2～3 ヶ月実施しても効果が不十分な患者においては、他の治療法を考慮することが適切と考えられる。

(6) 本剤による治療とともに、糖尿病の基本的治療法である食事療法、運動療法が十分に実施されることにより、患者の病態が本剤を含めた薬物治療が不要な状態まで改善あるいは、十分な血糖コントロールができる状態にまで改善する可能性もある。

また、患者の不養生（食事療法の乱れ、運動療法が不十分な場合等）があると、糖尿病の基本的な治療が不十分となり、血糖コントロールの乱れる場合がある。

したがって、本剤による薬物治療を含め糖尿病治療を行っている場合には常に患者の食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等の病態の推移を確認しながら本剤の投与継続の可否を含めて治療方針を検討する必要がある。

(7) グルファスト錠の使用上の注意に基づき設定した。

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

SU 剤と併用したときの臨床効果や安全性についての臨床成績はない。

(8) 他の糖尿病治療薬と併用したときの有効性や安全性については、臨床成績がないことから設定した。

7. 相互作用

本剤の主成分である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。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等 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 SGLT2 阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン等	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要に応じて中止を考慮すること。 特に、インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。併用時の低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤の減量を検討すること。	<ul style="list-style-type: none"> 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	併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	<ul style="list-style-type: none"> 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 1500mg の併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして 1 回量 300mg）では影響しない。
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 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 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	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。

(解説)

本項に記載した薬剤は他の経口糖尿病用剤の使用上の注意を参考に設定している。各薬剤についての解説は次のとおりである。

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）

◇他の糖尿病用剤◇

他の糖尿病用剤を併用している患者では本剤によるインスリン分泌促進作用及び α -グルコシダーゼの阻害作用に加えて， 併用している糖尿病用剤による血糖降下作用が相加的に作用し， 低血糖症状を起こす可能性が考えられる。

他の経口糖尿病用剤の血糖降下作用は以下のとおりである。

●ビグアナイド系製剤

肝臓での糖新生の抑制が主であるが， その他， 消化管からの糖吸収の抑制， 末梢組織でのインスリン感受性の改善などさまざまな膵外作用により， 血糖降下作用を発揮する²²⁾。

●速効型インスリン分泌促進剤

膵臓 β 細胞膜上の SU 受容体に結合しインスリン分泌を促進し， 服用後短時間で血糖降下作用を発揮する²²⁾。

● α -グルコシダーゼ阻害剤（ α -GI）

α -グルコシド結合を加水分解する酵素である α -グルコシダーゼの作用を阻害し， 糖の吸収を遅らせることにより食後の高血糖を抑制する²²⁾。

●チアゾリジン系薬剤

肝における糖新生の抑制， 末梢組織でのグリコーゲン合成や解糖等の糖取り込みを促進するなど， 肝及び末梢組織のインスリン抵抗性を改善することによって血糖降下作用を示す^{23),24)}。

なお， チアゾリジン系薬剤との併用時には， 浮腫の発現に注意が必要である。本剤との相互作用については不明だが， 本剤との併用時にはチアゾリジン系薬剤に特徴的な浮腫発現の懸念があることから， 注意喚起した。

●選択的 DPP-4 阻害剤

小腸粘膜に局在する細胞から栄養素の刺激によって分泌され， 膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進するホルモン（インクレチン）には GLP-1 と GIP がある。インクレチンは分泌後， DPP-4 によって速やかに分解・不活性化される。DPP-4 の選択的阻害により活性型 GLP-1 濃度を高め， 血糖降下作用を発揮する²²⁾。

●GLP-1 アナログ製剤

下部消化管より分泌される GLP-1 は， 血糖値に応じた膵 β 細胞からのインスリン分泌促進作用に加え， グルカゴン分泌抑制， 胃内容物排泄抑制， 食欲抑制作用など， 多様な作用を有する。GLP-1 受容体作動薬は， GLP-1 のアナログ製剤で， DPP-4 による分解・不活性化作用を受けにくくなっている²²⁾。

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）

本剤は配合剤であるため、配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの使用上の注意・相互作用の項に記載されている薬剤を併用注意として記載している。

◇本剤の薬物動態に関する相互作用（血糖降下作用増強）◇

- サリチル酸製剤
- クロフィブラート等
- サルファ剤

本剤とこれらの薬剤を併用すると、ミチグリニドカルシウム水和物の血中タンパク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可能性がある。また、ボグリボースの糖質吸収遅延作用が加わることによる影響にも十分注意する必要がある。

ミチグリニドカルシウム水和物の相互作用に関する試験結果は以下に示す。

【タンパク結合に関する検討】

他の経口糖尿病用剤でタンパク結合の関与による相互作用が報告されている薬剤を対象に、本剤に対する影響を検討した。その結果、クロフィブリン酸、スルファジメトキシシン、スルファメチゾール及びサリチル酸（200 μg/mL）は ¹⁴C-ミチグリニドのヒト血清中非結合型分率をそれぞれ約 1.8, 1.7, 1.2 及び 3.3 倍増加させることが確認された。

【グルクロン酸抱合に関する検討】

ミチグリニドカルシウム水和物のグルクロン酸抱合代謝に対する他剤の影響を検討したところ、サリチル酸（アスピリンとして 1,500 mg）はミチグリニドカルシウム水和物の血漿中濃度を最大で 1.3 倍上昇させると推定される結果が得られたが、低用量のサリチル酸（アスピリンとして 300 mg）及び他の薬剤によるミチグリニドカルシウム水和物の血漿中濃度への影響は認められなかった。

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、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

◇血糖降下作用を増強させる薬剤◇

本剤とこれらの薬剤を併用すると、ミチグリニドカルシウム水和物の血糖降下作用が増強される可能性がある。また、ボグリボースの糖質吸収遅延作用が加わることによる影響にも十分注意する必要がある。

相互作用の詳細については以下に示す。

● β -遮断剤

非特異的 β -遮断剤により、低血糖状態から回復するための肝臓における糖新生は抑制される。また、膵臓においてもグルカゴン放出に関する β_2 受容体を遮断するため、低血糖からの回復が遅れたり、遷延したりする考えられている²⁵⁾。

●モノアミン酸化酵素阻害剤

機序は不明だが、 β_2 受容体刺激、内因性インスリン分泌亢進、糖新生抑制により、インスリン作用が増強されると考えられている²⁶⁾。

●タンパク同化ホルモン剤

糖尿病患者では、タンパク同化ステロイドにより血糖の低下を呈することがある²⁶⁾。また、タンパク同化ステロイドは経口血糖降下剤の代謝を抑制して排泄を遅延させる可能性があるといわれている²⁷⁾。

●テトラサイクリン系抗生物質

機序は不明であるが、インスリンとの併用時に低血糖を起こしたとの報告がある。インスリンに対する膵臓外での反応の増加が示唆されている²⁶⁾。

●ワルファリン

機序は不明だが、ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

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（チアジド系等），フェニトイン

◇血糖降下作用を減弱させる薬剤◇

本剤とこれらの薬剤を併用すると，ミチグリニドカルシウム水和物の血糖降下作用が減弱される可能性がある。また，ボグリボースの糖質吸収遅延作用が加わることによる影響にも十分注意する必要がある。

相互作用の詳細については以下に示す。

●エピネフリン

末梢組織のブドウ糖取り込みを抑制し，肝臓での糖新生を促進し，血糖値が上昇する可能性がある。また，インスリン分泌抑制も考えられる。

●副腎皮質ホルモン

ステロイド性糖尿病に知られるように血糖上昇，糖尿病の誘発が知られており，本剤の効果を減弱させるおそれがある²⁵⁾。

●卵胞ホルモン

機序は不明だが，血糖上昇の機序として，副腎皮質ホルモンの分泌変化，組織での糖利用変化，成長ホルモンの過剰産生，肝機能の変化などが考えられている²⁶⁾。

●ニコチン酸

肝臓におけるグルコースの同化が障害されることにより，血糖が上昇する可能性があると考えられている²⁶⁾。

●イソニアジド

炭水化物代謝を障害し，血糖値上昇及び耐糖能障害を引き起こす。この影響は健康成人よりも糖尿病患者で著しいとの報告がある²⁶⁾。

●ピラジナミド

機序は不明だが，糖尿病の血糖コントロールがより難しいとの報告がある²⁶⁾。

●フェノチアジン系薬剤

インスリン遊離を阻害し，副腎からのエピネフリン遊離によると考えられている²⁶⁾。

●利尿剤

機序は不明だが，カリウム欠乏時には血糖上昇反応に対して膵臓からインスリンを放出する能力が低下すると考えられる²⁶⁾。組織におけるインスリン感受性低下もいわれている²⁷⁾。

●フェニトイン

機序は不明だが，膵臓からのインスリン放出の抑制が示唆されている²⁶⁾。

甲状腺ホルモン（乾燥甲状腺等）

◇その他、血糖コントロールに影響を及ぼす薬剤◇

本剤とこれらの薬剤を併用すると、ミチグリニドカルシウム水和物の血糖降下作用が変化する可能性がある。また、ボグリボースの糖質吸収遅延作用が加わることによる影響にも十分注意する必要がある。

相互作用の詳細については以下に示す。

●甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンの過剰状態ではグルコースの産生、利用の両方が増加し、糖代謝回転が促進し、インスリンの作用が増強されると考えられている。逆に、甲状腺ホルモン剤を投与されていても患者が甲状腺機能低下状態にあればグルコースの利用が減少し、インスリンの血糖低下作用が減弱することが考えられている²⁷⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。(グルベス配合錠承認時)

製造販売後に実施された特定使用成績調査の安全性解析対象症例 1,934 例中、副作用が報告されたのは 109 例 (5.6%) であった。その主なものは、低血糖 (1.2%)、下痢 (0.8%)、腹部膨満 (0.6%) 等であった。(グルベス配合錠再審査終了時)

(解説)

グルベス配合錠承認時における副作用の発現例数・発現率は、承認時に使用したグルファスト錠における α -GI との併用療法に係る効能・効果承認時の臨床試験のうち、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併用投与例の副作用及び臨床検査値異常変動の発現状況に基づいて算出した。(J-ART)

併用投与承認時の副作用発現状況については、「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示す。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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ブドウ糖を投与すること。
- 3) **腸閉塞** (頻度不明) : 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。
- 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。

(解説)

- 1) グルファスト錠の使用上の注意に基づき設定した。

グルベス配合錠の承認時に使用した臨床試験では、心筋梗塞がみられた症例はなかった。

- 2) グルファスト錠とボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

本剤投与中に低血糖症状が認められた場合は、本剤の配合成分であるボグリボースがショ糖からブドウ糖への分解を阻害するため、ショ糖では

なく、必ずブドウ糖を摂取して回復を図る必要がある。

詳細については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（3）その他の副作用」の項参照。

グルベス配合錠の承認時に使用した臨床試験では、重篤な低血糖がみられた症例はなかった。

3) ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

ボグリボースは、腸管において α -グルコシダーゼの働きを阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させる。そのため、腸内細菌によって糖質が分解されガスを発生させ、腸閉塞があらわれる可能性がある。

グルベス配合錠の承認時に使用した臨床試験では、腸閉塞がみられた症例はなかった。

4)～5) グルファスト錠とボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

グルベス配合錠の承認時に使用した臨床試験では、重篤な肝機能障害がみられた症例はなかった。

(3) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満
代謝		低血糖症状(眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 発汗, 悪寒, 意識低下, 倦怠感, 動悸, 頭重感, 眼のしよぼしよぼ感, 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, 舌のしびれ, 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, 筋骨格硬直		
精神神経系	眠気, 不眠, ふらつき		頭痛, 眩暈, しびれ感
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, 眼のしよぼしよぼ感, 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

各副作用の頻度はグルベス配合錠承認時までの臨床試験より算出した。

(解説)

副作用とその発現頻度は、グルベス配合錠の承認時に使用したグルファスト錠における α -GI との併用療法に係る効能・効果承認時の臨床試験のうち、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併用投与例の副作用及び臨床検査値異常変動の発現状況に基づいて算出した。(J-ART)

以下に臨床試験において5%以上の頻度で発生した副作用及び臨床検査値異常変動の発現状況について示す。

併用投与承認時の副作用発現状況については、「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示す。

【代謝】

●低血糖症状

グルベス配合錠の承認時に使用した臨床試験においては、低血糖症状の発現が 15 例(7.1%)報告されている。いずれも軽度の事象であり、グルベス配合錠投与継続中に症状消失している。

症状発現時の血糖値が測定されている症例はなかった。いずれもブドウ糖摂取等により消失している。

なお、本剤投与中に低血糖症状が認められた場合は、本剤の配合成分であるボグリボースがショ糖からブドウ糖への分解を阻害するため、ショ糖ではなく、必ずブドウ糖を摂取して回復を図る必要がある。

【低血糖症状以外の副作用について】

グルベス配合錠の承認時に使用した臨床試験において、5%以上の頻度でみられた副作用はなかった。

グルベス配合錠の承認時に使用した臨床試験において発現が認められた副作用は、その頻度を算出し記載している。グルベス配合錠の臨床試験時に発現が認められなかったものの、グルファスト錠とボグリボースの使用上の注意・その他の副作用の項に記載がある副作用については、全て頻度不明として記載している。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用

治験・製造販売後調査 症例数

	治験（臨床症状）	製造販売後調査
安全性解析対象症例数	211	1934
副作用発現例数	53	109
副作用発現率	25.12%	5.64%

グルベス配合錠 副作用発現状況（臨床症状）

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書 記載用語	治験*	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
感染症および寄生虫症	肺炎	-	-	1 (0.05%)
血液およびリンパ系障害	貧血	-	-	1 (0.05%)
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	総コレステロール上昇	-	1 (0.05%)
	高血糖	-	-	1 (0.05%)
	低血糖症	低血糖	15 (7.11%)	24 (1.24%)
	食欲減退	食欲不振	2 (0.95%)	1 (0.05%)
	低HDLコレステロール血症	HDL-コレステロール低下	-	1 (0.05%)
精神障害	不安障害	-	-	1 (0.05%)
神経系障害	頸動脈狭窄	-	-	1 (0.05%)
	脳梗塞	-	-	1 (0.05%)
	浮動性めまい	眩暈	-	2 (0.10%)
	体位性めまい	眩暈	-	1 (0.05%)
	構語障害	-	1 (0.47%)	-
	味覚異常	味覚異常	1 (0.47%)	-
	頭痛	頭痛	1 (0.47%)	1 (0.05%)
	感覚鈍麻	しびれ感	3 (1.42%)	-
	意識消失	-	1 (0.47%)	1 (0.05%)
	記憶障害	-	1 (0.47%)	-
	傾眠	眠気	-	1 (0.05%)
	振戦	-	-	1 (0.05%)
	三叉神経痛	-	1 (0.47%)	-
眼障害	視力低下	-	-	1 (0.05%)
耳および迷路障害	回転性めまい	眩暈	1 (0.47%)	-
	突発難聴	-	-	1 (0.05%)
心臓障害	不安定狭心症	-	-	1 (0.05%)
	不整脈	-	-	1 (0.05%)
	上室性不整脈	-	1 (0.47%)	-
	心房細動	-	1 (0.47%)	-
	心不全	-	-	1 (0.05%)
	心肺停止	-	-	1 (0.05%)
	心拡大	心拡大	1 (0.47%)	-
	心室性期外収縮	心室性期外収縮	1 (0.47%)	-

副作用の種類			発現例数 (発現頻度)	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書 記載用語	治験*	製造販売後調査
SOC	PT		例数 (頻度)	例数 (頻度)
血管障害	高血圧	高血圧悪化	-	3 (0.16%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	-	-	1 (0.05%)
	あくび	-	1 (0.47%)	-
胃腸障害	腹部不快感	胃不快感	2 (0.95%)	3 (0.16%)
	腹部膨満	腹部膨満	7 (3.32%)	12 (0.62%)
	腹痛	腹痛	2 (0.95%)	-
	上腹部痛	腹痛	1 (0.47%)	-
	便秘	便秘	1 (0.47%)	5 (0.26%)
	下痢	下痢	3 (1.42%)	16 (0.83%)
	消化不良	胸やけ	2 (0.95%)	-
	放屁	放屁増加	3 (1.42%)	1 (0.05%)
	胃潰瘍	胃潰瘍	1 (0.47%)	-
	胃炎	胃炎	2 (0.95%)	-
	胃腸出血	-	-	1 (0.05%)
	膵径ヘルニア	-	-	1 (0.05%)
	悪心	嘔気	1 (0.47%)	3 (0.16%)
	胃腸音異常	-	1 (0.47%)	-
肝胆道系障害	肝機能異常	肝機能障害	-	8 (0.41%)
	脂肪肝	-	-	2 (0.10%)
	肝障害	肝機能障害	-	1 (0.05%)
	胆嚢ポリープ	胆嚢ポリープ	1 (0.47%)	-
	薬物性肝障害	肝機能障害	-	1 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	冷汗	冷汗	1 (0.47%)	-
	湿疹	湿疹	1 (0.47%)	-
	そう痒症	そう痒	-	2 (0.10%)
	蕁麻疹	湿疹	-	1 (0.05%)
	全身性そう痒症	そう痒	-	1 (0.05%)
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	筋骨格硬直	1 (0.47%)	-
	筋痙縮	下肢痙直	-	1 (0.05%)
	筋骨格痛	-	1 (0.47%)	-
	四肢痛	四肢痛	2 (0.95%)	-
	筋骨格不快感	-	1 (0.47%)	-
腎および尿路障害	血尿	-	1 (0.47%)	-
	糖尿病性腎症	-	-	2 (0.10%)
	腎機能障害	-	-	2 (0.10%)
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	-	1 (0.47%)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	脱力感	-	1 (0.05%)
	胸部不快感	胸部不快感	2 (0.95%)	-
	異常感	眩暈	1 (0.47%)	-
	熱感	ほてり	1 (0.47%)	-
	空腹	空腹感	1 (0.47%)	-
	倦怠感	倦怠感	1 (0.47%)	1 (0.05%)
	口渇	口渇	1 (0.47%)	-

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書 記載用語	治験*	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
臨床検査	アミラーゼ増加	血清アミラーゼ上昇	-	1 (0.05%)
	血圧上昇	血圧上昇	2 (0.95%)	-
	体重増加	体重増加	3 (1.42%)	1 (0.05%)
	便潜血陽性	-	1 (0.47%)	-

臨床検査値の異常変動

治験・製造販売後調査 症例数

	治験（臨床検査値異常）	製造販売後調査
安全性解析対象症例数	210	1934
副作用発現例数	36	109
副作用発現率	17.14%	5.64%

グルベス配合錠 副作用発現状況（臨床検査値異常）

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書 記載用語	治験*	製造販売後調査
SOC	PT		発現例数/検査例数（頻度）	例数（頻度）
臨床検査	白血球数減少	-	1 / 209 (0.48%)	-
	好中球数増加	-	3 / 210 (1.43%)	-
	好酸球数増加	-	4 / 210 (1.90%)	-
	単球数増加	-	1 / 210 (0.48%)	-
	リンパ球数減少	-	1 / 210 (0.48%)	-
	赤血球数減少	-	1 / 210 (0.48%)	-
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	AST (GOT) 上昇	5 / 210 (2.38%)	-
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT (GPT) 上昇	6 / 210 (2.86%)	3 (0.16%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	γ-GTP 上昇	7 / 210 (3.33%)	2 (0.10%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	ALP 上昇	3 / 210 (1.43%)	-
	血中乳酸脱水素酵素増加	LDH 上昇	6 / 210 (2.86%)	-
	血中ビリルビン増加	総ビリルビン上昇	1 / 210 (0.48%)	-
	血中トリグリセリド増加	トリグリセリド上昇	4 / 209 (1.91%)	1 (0.05%)
	遊離脂肪酸増加	遊離脂肪酸上昇	2 / 210 (0.95%)	-
	遊離脂肪酸減少	-	1 / 210 (0.48%)	-
	血中尿素増加	BUN 上昇	3 / 210 (1.43%)	1 (0.05%)
	血中クレアチニン増加	-	0 / 210 (0.00%)	2 (0.10%)
	血中尿酸増加	尿酸上昇	4 / 210 (1.90%)	-
	血中カリウム増加	カリウム上昇	2 / 210 (0.95%)	-
	尿中蛋白陽性	尿蛋白	4 / 210 (1.90%)	-

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		添付文書 記載用語	治験*	
SOC	PT		発現例数/検査例数（頻度）	製造販売後調査 例数（頻度）
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	-	1 / 210 (0.48%)	-
	尿中ケトン体陽性	-	1 / 210 (0.48%)	-
	尿pH上昇	-	1 / 210 (0.48%)	-
	尿中血陽性	尿潜血	3 / 209 (1.44%)	-

*グルベス配合錠の承認時に使用したグルファスト錠におけるα-GIとの併用療法に係る
 効能・効果承認時の臨床試験のうち、ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボース併
 用投与例の副作用及び臨床検査値異常変動の発現状況に基づいて算出した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現
 頻度

該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

(解説)

一般的に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることが多
 く、副作用が発現しやすくなる可能性が考えられるため、高齢者に対しては慎
 重に投与することが必要である。また、本剤は配合剤であり、分量が決まっ
 ていることから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。なお、本剤の「慎
 重投与」の項でも高齢者を対象としている。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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^{28), 29)}。]

(解説)

- (1) グルファスト錠の使用上の注意に基づき設定した。ミチグリニドカルシウム水和物の胎盤・胎児への移行を検討した試験では胎盤通過が認められており，生殖発生毒性試験では妊娠後期の母動物に低血糖によると推定される死亡が認められている。なお，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤投与に関する十分な情報はない。
- (2) グルファスト錠及びボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。ミチグリニドカルシウム水和物では分娩後 10 日目のラットでの乳汁移行試験（ミチグリニド 1mg/kg 経口投与）において，母乳への移行が認められている。なお，やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を中止すること。

11. 小児等への投与

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）。

(解説)

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時

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

(2) OD 錠に関する注意

- 1) 本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

(解説)

(1) 薬剤交付時

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている³⁰⁾。また、PTP シートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている³¹⁾。

(2) OD 錠に関する注意

- 1) OD 錠は舌の上に乗せ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。
- 2) OD 錠を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられるため設定した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

- | | |
|---------|---|
| 1. 薬理試験 | (1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験
該当資料なし

(3) 安全性薬理試験
該当資料なし

(4) その他の薬理試験
該当資料なし |
| 2. 毒性試験 | (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

(4) その他の特殊毒性
該当資料なし |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：グルベス配合錠 処方箋医薬品 ^{注)} グルベス配合OD錠 処方箋医薬品 ^{注)} 有効成分：ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース 該当しない <p style="text-align: right;">注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。</p>
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：グルベス配合錠：3年（外装容器に表示） グルベス配合 OD 錠：外装容器に表示
3. 貯法・保存条件	気密容器，室温保存（OD 錠は開封後は湿気を避けて保存）
4. 薬剤取り扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>取扱い上の注意 ＜グルベス配合錠＞ 錠剤表面に使用色素による赤い斑点がみられることがある。</p><p>＜グルベス配合 OD 錠＞ 1) 製剤の特徴上，吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。 2) 錠剤表面に使用色素による茶色，赤色及び黄色の斑点がみられることがある。</p></div> <p>(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。 患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有</p> <p>(3) 調剤時の留意点について 該当しない</p>
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	グルベス配合錠：100錠(PTP)，210錠(PTP)，500錠(PTP)，1050錠(PTP) グルベス配合 OD 錠：100錠(PTP)，210錠(PTP)，500錠(PTP)
7. 容器の材質	PTP：ポリプロピレン，アルミニウム箔
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：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，レパ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
9. 国際誕生年月日	2011年4月22日「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- (1) グルベス配合錠
製造販売承認年月日：2011年4月22日
承認番号：22300AMX00512000
- (2) グルベス配合 OD 錠
製造販売承認年月日：2019年2月15日
承認番号：23100AMX00246000

11. 薬価基準収載年月日

- (1) グルベス配合錠
2011年7月19日
- (2) グルベス配合 OD 錠
2019年6月14日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2016年9月30日
再審査結果の内容：医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

4年：2011年4月22日～2015年4月21日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
グルベス配合錠	120536701	3969102F1020	622053601
グルベス配合OD錠	126710501	3969102F2026	622671001

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 厚生省医薬品情報 No.2 1975 年 10 月 ID : 14799
- 2) 承認時資料
- 3) 加来浩平ほか：薬理と治療,35(suppl.1),51-72,2007. ID : 56842
- 4) 加来浩平ほか：薬理と治療,35(suppl.1),73-91,2007. ID : 56843
- 5) Ohnota,H.et al. : J.Pharmacol.Exp.Ther.,269(2),489-495,1994. ID : 22539
- 6) Ichikawa,K.et al. : Arzneim.-Forsch.,52(8),605-609,2002. ID : 39444
- 7) Sunaga,Y.et al. : Eur.J.Pharmacol.,431(1),119-125,2001. ID : 36017
- 8) 小高裕之ほか：日本栄養・食糧学会誌, 45(1),27-31,1992. ID : 13696
- 9) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (社内資料) ID : 70168
- 10) 健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (口腔内崩壊錠) (社内資料)
- 11) 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) ID : 70170
- 12) 陶易王ほか：薬理と治療, 35(suppl.1),39-49,2007. ID : 56841
- 13) 健康成人を対象とした第I相臨床試験 (社内資料) ID : 44005
- 14) 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料) ID : 44006
- 15) 平賀興吾：基礎と臨床, 26(1),283-294,1992. ID : 13703
- 16) グルファスト錠承認時資料
- 17) 前芝良宏ほか：薬理と治療, 19,3639,1991. ID : 13717
- 18) ミチグリニド代謝に関与するUGT分子種 (社内資料) ID : 44009
- 19) 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) ID : 44010
- 20) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (社内資料) ID : 44004
- 21) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験 (社内資料) ID : 44008
- 22) 日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2010, 47-51,2010 (一部改)
- 23) 坂本信夫ほか：経口血糖降下薬一概論一,日本臨床, 55(増刊),94-98,1997. ID : 13887
- 24) 杉山泰雄ほか：ピオグリタゾンの基礎, 日本臨床, 55(増刊),137-141,1997. ID : 14772
- 25) Stockley's Drug interactions 9thed: The Pharmaceutical Press, London,2010. ID : 14783
- 26) 医薬品相互作用 (第2版) :774-799,1998, 医薬ジャーナル社 ID : 14800
- 27) 厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック ID : 14801
- 28) Morseth S.L.et al. : 薬理と治療, 19(11),4325-4340,1991. ID : 13724
- 29) Morseth S.L.et al. : 薬理と治療, 19(11),4375-4396,1991. ID : 13727
- 30) 黒山政一ほか：病院薬学, 23(5),424-430,1997. ID : 40282
- 31) 藤田浩志ほか：救急医学, 16(3),363-365,1992. ID : 40283

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|-----------------|-------|
| 1. 主な外国での発売状況 | 該当しない |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 該当しない |

XIII. 備考

1. その他の関連資料

該当資料なし

