

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 —

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

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<sup>®</sup> 配合錠**

**GLUBES<sup>®</sup> 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】

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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<sup>®</sup> 配合OD錠**

**GLUBES<sup>®</sup> 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。

### 【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）



## はじめに

グルベス<sup>®</sup>配合錠は、速効型インスリン分泌促進薬であるミチグリニドカルシウム水和物と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（以下、 $\alpha$ -GI）であるボグリボースを含有する経口血糖降下剤です。

ミチグリニドカルシウム水和物（販売名：グルファスト錠）は速効型のインスリン分泌促進作用を有し、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ます。また、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（ $\alpha$ -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ます。

2011年7月よりグルベス配合錠を販売していましたが、この度、新剤形としてグルベス配合OD錠の承認を取得し、2019年6月より販売を開始しましたので、「使用上の注意」の解説を改訂いたしました。

なお、OD錠の剤形追加は、錠剤との生物学的同等性試験に基づいて承認されています。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。



## 目次

【効能・効果】 .....	1
<効能・効果に関連する使用上の注意> .....	1
【用法・用量】 .....	3
<用法・用量に関連する使用上の注意> .....	3
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 .....	5
【使用上の注意】 .....	7
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） .....	7
2. 重要な基本的注意 .....	11
3. 相互作用 .....	14
4. 副作用 .....	23
5. 高齢者への投与 .....	36
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	37
7. 小児等への投与 .....	39
8. 適用上の注意 .....	40

## 【効能・効果】

### 2型糖尿病

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

## ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

### ＜解説＞

糖尿病用剤共通の注意事項です。

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<sup>1)</sup>経緯があります。

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。

### ＜解説＞

「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、設定しました。

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 10 mg, 1 日 3 回及びボグリボースとして 1 回 0.2 mg, 1 日 3 回を併用し状態が安定している場合
- (2) ミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10 mg, 1 日 3 回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 0.2 mg, 1 日 3 回の単剤の治療により効果不十分な場合

### ＜解説＞

本剤はミチグリニドカルシウム水和物 10 mg/回とボグリボース 0.2 mg/回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 10 mg/回及びボグリボース 0.2 mg/回を併用し状態が安定している患者、また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、設定しました。

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。

#### <解説>

本剤の承認はグルファスト錠における $\alpha$ -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、設定しました。

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。

#### <解説>

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、設定しました。

#### ■本剤への切り替えに関する留意事項

ミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mg、1日3回及びボグリボースとして1回0.2 mg、1日3回の併用の治療から本剤に切り替える場合は、以下についてご注意ください。

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つ、薬剤投与量の調節を行うことが一般的です。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ご留意のうえ、以下の点にご注意ください。

- ・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してください。
- ・本剤の投与中は、用量調節の必要性がないか常に検討してください。

また、ミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mg、1日3回又はボグリボースとして1回0.2 mg、1日3回の単剤の治療により効果不十分な患者に使用する場合は、本剤投与後の用法・用量の変更が必要なく、状態の安定が期待できる患者に本剤の投与をご検討ください。

## 【用法・用量】

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

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。

## ＜解説＞

ミチグリニドカルシウム水和物10 mg・ボグリボース0.2 mg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ています。

## ＜参考＞

### ■薬物動態（本剤の添付文書より）

#### 1. 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10 mg及びボグリボース0.2 mgの併用投与）をクロスオーバー法により空腹下で単回経口投与したときの血漿中ミチグリニド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-5hr}$ 、 $C_{max}$ ）から、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。また、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は、投与後0.46時間で最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）（896.9 ng/mL）に達し、半減期（ $t_{1/2}$ ）は1.25時間であった。

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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
グルベス配合錠 (n=40)	896.9	0.46	1.25
標準製剤 (n=40)	900.0	0.44	1.23

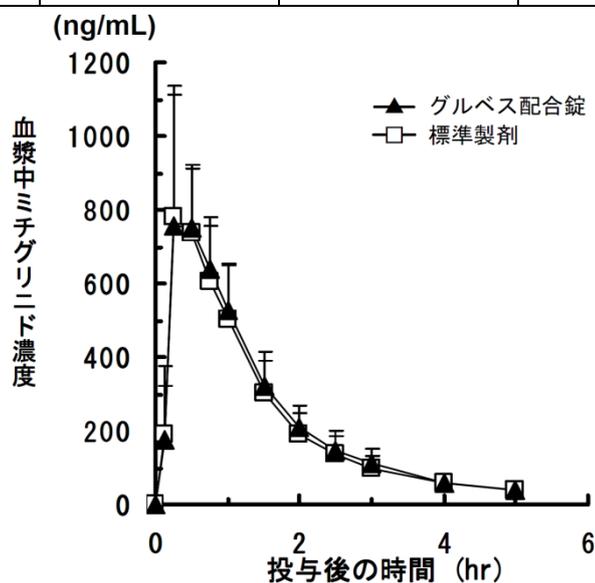


図 健康成人男性におけるグルベス配合錠及び標準製剤投与時の血漿中ミチグリニド濃度 (空腹下)  
(平均値+標準偏差)

[グルベス配合 OD 錠のみ]

2. 本剤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)

### <解説>

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すが、口腔内では吸収されないため、唾液又は水で飲み込む必要があることから設定しました。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]

### <解説>

重症ケトosis, 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ります, インスリン療法が必須です。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ます。

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。]

### <解説>

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ます。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ます。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ます。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ます。

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### <解説>

一般的留意事項として設定しました。

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, 本剤の成分による過敏症の既往が判明した患者には, 本剤の投与を避けてください。

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>

グルファスト錠の使用上の注意に基づき設定しました。

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ます。

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ません。

詳細は「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与（37ページ）」をご参照ください。

## <参考>

### ■薬物動態（本剤の添付文書より）

#### 3. 代謝，排泄

(4)（参考）ラットに [ $^{14}\text{C}$ ] ボグリボース 1 mg/kg 単回投与した試験で胎児及び乳汁中への移行が認められており，尿，糞への排泄率はそれぞれ約 5%，98%である。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝臓はミチグリニドカルシウム水和物の主代謝臓器の 1 つであるため、低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。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。〕

#### <解説>

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ました。

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ました。

肝機能障害に関しては「4. 副作用 (1)重大な副作用 4)劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸 (31 ページ)」の項, また, 肝機能検査値異常に関しては「4.副作用 (2)その他の副作用 肝臓 (35 ページ)」の項をご参照ください。

- (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のおそれがある。〕

#### <解説>

ミチグリニドカルシウム水和物の腎機能低下患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ます。この臨床試験において、腎機能低下患者に低血糖症状の発現はみられませんでした。この臨床試験の結果から、低血糖症状を発現する可能性が考えられます。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す。

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ました。

表 1-1 腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者における薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng•hr/mL)	CL <sub>tot</sub> /F (mL/min/kg)	Vd <sub>ss</sub> /F (L/kg)
腎機能正常者(n=8) Ccr が 91 mL/min 以上	1,275.3	0.69	1.48	1,517	1.64	0.16
腎機能低下者(n=7) Ccr が 31~50 mL/min	1,643.9	0.29	3.22	2,132	1.37	0.20
慢性腎不全患者(n=8) Ccr が 30 mL/min 以下で 透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1,741	1.70	0.86

ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg 食直前 5 分以内単回経口投与

CL<sub>tot</sub>/F：経口投与時の全身クリアランス

Vd<sub>ss</sub>/F：経口投与時の分布容積

<グルファスト錠承認時資料>

(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）〕

#### <解説>

ボグリボースの使用上の注意及びグルファストの使用上の注意に基づき設定しました。ミチグリニドカルシウム水和物は速効型インスリン分泌促進薬であるため、特にインスリン製剤を投与している患者に本剤を併用すると、本剤の上乗せにより低血糖の発症リスクが増加するおそれがあります。また、本剤単独でも低血糖を起こす恐れがあります。

詳細は「2. 重要な基本的注意（1）」の項（11 ページ）、「3. 相互作用」の項（16 ページ）及び「4. 副作用（1）重大な副作用 2）低血糖」の項（29 ページ）をご参照ください。

(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）〕

#### <解説>

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ました。

詳細は「4. 副作用（1）重大な副作用 1)心筋梗塞（27 ページ）」の項をご参照ください。

- 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。]

#### <解説>

ボグリボースの使用上の注意に基づき設定しました。

ボグリボースは、腸管において $\alpha$ -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ります。

- 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。]

#### <解説>

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ます。また、副腎髄質からはエピネフリンも分泌されます。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ります。

- 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。]

#### <解説>

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ります。

- 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。]

#### <解説>

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ません。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ります。

8) 激しい筋肉運動 [低血糖を起こすおそれがある。]

<解説>

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ります（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ります。

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。]

<解説>

アルコールは糖新生を抑制する作用があります。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ります。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、見逃されやすくなりますので注意が必要です。

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>

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ました。詳細は「5. 高齢者への投与（36 ページ）」の項をご参照ください。

## 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）。

### <解説>

本剤がインスリン製剤と併用される可能性があることから設定しました。

インスリン製剤と本剤の併用による低血糖の発症リスクを軽減するため、併用時にはインスリン製剤の減量を考慮してください。

詳細は「1. 慎重投与(3)」の項(8 ページ)、「3. 相互作用」の項(16 ページ)及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 低血糖」の項(29 ページ)をご参照ください。

- (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）

### <解説>

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ました。

低血糖になるとふらつき等の症状を認めます。高所作業、自動車の運転等に従事している時に低血糖を起こすと事故につながるおそれがありますので、これらの患者に投与するときには注意が必要です。

- (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。

### <解説>

糖尿病治療の基本は、あくまで食事療法と運動療法となります。本剤のご使用の前に適切な食事療法と運動療法のご指導をお願いします。

- (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 126 mg/dL 以上、又は食後血糖 1 時間値又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上を目安とする。

#### <解説>

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）を基に設定しました。

- (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。**

#### <解説>

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す。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ます。

- (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。**

#### <解説>

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ります。

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ります。

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ります。

- (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）

#### <解説>

グルファスト錠の使用上の注意に基づき設定しました。

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します。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、作用時間が短い点が特徴です。したがって、SU剤が食後血糖値よりもむしろ食間（空腹時）の血糖値を低下させるのに対し、本剤は食後血糖上昇を抑制することを特徴としています。

SU剤と併用した時の臨床効果や安全性についての臨床成績はありません。

## <参考>

### ■薬効薬理（本剤の添付文書より）

#### 2. 作用機序

##### (1) 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<sup>+</sup>チャンネル（K<sub>ATP</sub>チャンネル）電流を阻害することにより、インスリンの分泌を促進する（*in vitro*）。

(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>

他の糖尿病治療薬と併用した時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ました。

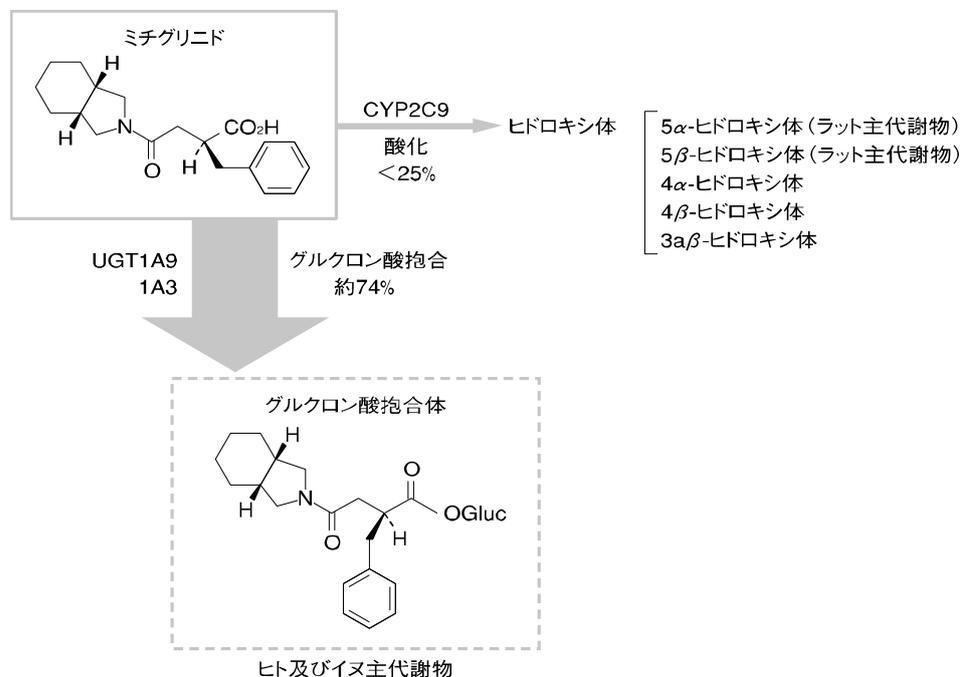
### 3. 相互作用

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

#### <解説>

ヒト UGT 発現系マイクロソーム及びヒト肝マイクロソーム系を用いて、*in vitro* にてミチグリニドカルシウム水和物の代謝試験を行ったところ、ミチグリニドカルシウム水和物の主代謝物であるグルクロン酸抱合体（約 74%）は、主に薬物代謝酵素の UGT1A9 及び 1A3 により生成され、ヒドロキシ体（25%未満）は、主に CYP2C9 により生成されると推察されました。

なお、ボグリボースは健康成人男性に反復投与した場合でも血漿中及び尿中にボグリボースは検出されません。



<グルファスト錠承認時資料>

#### <参考>

##### ■薬物動態（本剤の添付文書より）

##### 1. 血漿中濃度

健康成人男性（6名）にボグリボース 1回 0.2 mg、1日3回、7日間反復投与した場合、血漿中及び尿中にボグリボースは検出されない。

##### 3. 代謝、排泄

(1) 健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5、10 及び 20 mg を食直前に単回経口投与したとき、24 時間までに投与量の約 54~74%が尿中に排泄され、そのほとんどがグルクロン酸抱合体代謝物であり、ミチグリニドは 1%未満であった。

(2) 健康成人男性（外国人）に<sup>14</sup>C標識ミチグリニドカルシウム水和物 11 mg 溶液を食直前に単回経口投与したとき、投与 0.5 及び 4 時間後の血漿中放射能は主にミチグリニ

ド由来であり、ミチグリニドのグルクロン酸抱合体はミチグリニドの約 1/3 から 1/6 量が存在し、ヒドロキシ体代謝物はさらに少なかった。また、投与した放射能の約 93% は尿中に、約 6% は糞中に排泄された。

- (3) ミチグリニドカルシウム水和物は、ヒトにおいて肝臓及び腎臓で代謝され、グルクロン酸抱合体は主に薬物代謝酵素の UGT1A9 及び 1A3 により、ヒドロキシ体は主に CYP2C9 により生成されることが *in vitro* 試験により確認されている。
- (4) (参考) ラットに [<sup>14</sup>C] ボグリボース 1 mg/kg 単回投与した試験で胎児及び乳汁中への移行が認められており、尿、糞への排泄率はそれぞれ約 5%、98%である。

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 イプラグリフロジン 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。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>

<解説>

併用注意

本項に記載した薬剤は他の経口血糖降下剤の使用上の注意を参考に設定しました。  
各薬剤についての解説は次のとおりです。

◇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ます。

- インスリン製剤

本剤とインスリン製剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあります。併用時には低血糖のリスクを軽減するため、患者さんの状態や血糖値、HbA1c を考慮し、インスリン製剤の減量を検討してください。
- ビグアナイド系薬剤

肝での糖新生の抑制が主ですが、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様々な腓外作用により、血糖降下作用を発揮します<sup>2)</sup>。
- 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

作用を發揮します<sup>2)</sup>。

- **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します<sup>2)</sup>。

- **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します<sup>3)4)</sup>。

なお、チアゾリジン系薬剤との併用時には、浮腫の発現にご注意ください。本剤との相互作用については不明ですが、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、注意喚起しました。

- **選択的 DPP-4 阻害剤**

DPP-4 の選択的阻害により活性型 GLP-1 濃度及び活性型 GIP 濃度を高め、血糖降下作用を發揮します<sup>2)</sup>。

- **GLP-1 受容体作動薬**

膵β細胞膜上の GLP-1 受容体に結合し、血糖依存的にインスリン分泌促進作用を發揮します。さらにグルカゴン分泌抑制作用も有します<sup>2)</sup>。

- **SGLT2 阻害剤**

近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を抑制することで、尿糖排泄を促進し、血糖低下作用を發揮します<sup>2)</sup>。

### 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
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	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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>アスピリンとして1回量1500 mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300 mg）では影響しない。</li> </ul>

### <解説>

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ます。

#### ◇ 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
- 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ります。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ります。

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します。

#### 【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、ミチグリニドカルシウム水和物に対する影響を検討しました。その結果、クロフィブリル酸、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  $\mu\text{g/mL}$ ）は $^{14}\text{C}$ -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ました。

#### 【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1500 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ましたが、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ませんでした。

<グルファスト錠承認時資料>

### 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
$\beta$ -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	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。	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。

### <解説>

#### ◇ 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ります。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ります。

相互作用の詳細については以下に示します。

#### ● $\beta$ -遮断剤

非特異的 $\beta$ -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ます。また、膵臓においてもグルカゴン放出に関する $\beta_2$ 受容体を遮断するため、低血糖からの回復が遅れたり、遷延したりすると考えられています<sup>5)</sup>。

#### ● モノアミン酸化酵素阻害剤

機序は不明ですが、 $\beta_2$ 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ます<sup>6)</sup>。

#### ● 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ります<sup>6)</sup>。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ます<sup>7)</sup>。

#### ● テトラサイクリン系抗生物質

機序は不明ですが、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ります。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ます<sup>6)</sup>。

#### ● ワルファリン

機序は不明ですが、ボグリボースの使用上の注意に基づき設定しました。

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
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。

<解説>

◇ 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ります。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ります。

相互作用の詳細については以下に示します。

- 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ります。また、インスリン分泌抑制も考えられます<sup>5)</sup>。
- 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ります<sup>5)</sup>。
- 卵胞ホルモン  
機序は不明ですが、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ます<sup>6)</sup>。
- 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考えられています<sup>6)</sup>。
- 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します。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ります<sup>6)</sup>。

- ピラジナミド

機序は不明ですが、糖尿病の血糖コントロールがより難しいとの報告があります<sup>6)</sup>。

- 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り血糖値が上昇すると考えられます<sup>6)</sup>。

- 利尿剤

機序は不明ですが、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ます<sup>6)</sup>。組織におけるインスリン感受性低下もいわれています<sup>7)</sup>。

- フェニトイン

機序は不明ですが、膵臓からのインスリン放出の抑制が示唆されています<sup>6)</sup>。

**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
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>**

## ◇ 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ります。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ります。

相互作用の詳細については以下に示します。

## ● 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ます。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ます<sup>7)</sup>。

## 4. 副作用

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

副作用の発現例数・発現率は、グルベス配合錠承認時については、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 $\alpha$ -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ました。グルベス配合錠再審査終了時については、グルベス配合錠の製造販売後調査として実施した「長期投与に関する特定使用成績調査」及び「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特定使用成績調査」の結果を合わせて算出しました。

併用投与承認時の副作用発現状況につきましては、巻末の「別添：副作用ならびに臨床検査値異常変動プロファイル表」をご参照ください。

表 4-1 副作用発現状況（臨床症状）

## 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%

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	—	—	— (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%)	—
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%)

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）
胃腸障害(つづき)	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%)
	単径ヘルニア	—	—	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%)	—
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%)	—

表 4-2 副作用発現状況（臨床検査値異常）

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%

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%)	—
	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%)	—

## (1) 重大な副作用

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

### <解説>

グルファスト錠の使用上の注意に基づき設定しました。

本剤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ありませんでした。

なお、参考としてグルファスト錠承認時の臨床試験で報告された「心筋梗塞」症例の概要を以下に示します。

表 4-3 心筋梗塞発現症例（臨床試験症例）

性 年齢	投与目的 合併症	グルファスト 錠 1日投与量 投与期間	副作用名 経過	転帰
男 70代	2型糖尿病 (合併症) 前立腺肥大症 アレルギー性湿疹	30 mg 44日	急性心筋梗塞 [グルファスト錠投与開始 2-3 年前] 患者は胸痛発作を経験したが、その後症状は消失。  グルファスト錠投与開始以前の健診等で、心電図異常、胸部レントゲン写真の異常を指摘されたことはなかった。 [投与 44 日目] 胸部不快感あり、自宅にて安静としたが改善されず、来院。血圧 152/86。意識はクリア。心電図にて完全右脚ブロック、左脚前枝ブロックに V <sub>2</sub> -V <sub>4</sub> 及び aV <sub>L</sub> で ST 上昇あり。CK 及び LDH の上昇はなし。急性心筋梗塞の疑いあり、電解質輸液 200 mL にて血管確保。ニトログリセリン舌下投与、硝酸イソソルビド（テープ剤）にて処置。グルファスト錠投与中止。救急車にて他院搬送。 転院先にて緊急カテーテル検査、急性心筋梗塞に対し PTCA 施行により軽快。術後の経過は極めて良好。しかし、軽度の心外膜炎の合併あり。利尿剤投与にて次第に軽快。 [中止 37 日後] PTCA 部位は良好に拡張しており、その他の冠動脈はほぼ正常。 [中止 42 日後] 消失。	消失
併用薬：タムロシン塩酸塩、ジスチグミン臭化物、ジフェンヒドラミン塩酸塩、クロバタゾールプロピオン酸エステル				
患者体重：88.8 kg      患者身長：166 cm				

表 4-3 (つづき)

	単位	基準値	投与開始 28 日前	投与開始 14 日前	投与 1 日目	投与 30 日目	投与 44 日目
血糖値 (食前)	mg/dL	70-109			168	149	
血糖値 (食後 1 時間)	mg/dL	70-109		278	258		
血糖値 (食後 2 時間)	mg/dL	70-109		206	204		
HbA1c	%	4.3-5.8	6.8	7.0	6.8	7.3	
遊離脂肪酸	mEq/L	0.14-0.85	0.63	0.53	0.84	0.36	
トリグリセリド	mg/dL	30-150	179	177	233	150	
総コレステロール	mg/dL	130-220	210	194	187	203	
HDL コレステロール	mg/dL	35-70	42	43	39	41	
LDL コレステロール	mg/dL	70-139	134	123	117	134	
ナトリウム	mEq/L	136-148	138	138	139	140	
カリウム	mEq/L	3.6-4.8	4.2	4.3	3.9	4.5	
クロール	mEq/L	97-108	98	102	102	104	
尿糖		—	—	±	+	3+	
尿ケトン体		—	—	—	—	—	
血圧	mmHg		130/76	132/72	136/80	132/72	152/86
医師コメント： 2-3 年前より胸痛発作があったと本人より報告あり。心電図に異常なくとも、狭心症の症状であった可能性あり。 しかし、治療中の事象であったので、関連性は完全には否定できない。							

<グルファスト錠承認時資料>

## (1) 重大な副作用

- 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。

### <解説>

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ました。

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ります。

詳細については「4.副作用 (2)その他の副作用 (34 ページ)」の項をご参照ください。

本剤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ありませんでした。

なお，参考として次ページにグルファスト錠服用時に発現した重篤な低血糖の症例を示します。

表 4-4 意識消失を伴う重篤な低血糖発現症例（グルファスト錠市販後入手症例）

性 年齢	投与目的 合併症 既往歴	グルファスト錠 1日投与量 投与期間	副作用名 経過	転帰					
女 70代	2型糖尿病 (合併症) 肺炎 類乾癬 貧血 低蛋白血症 糖尿病性神経障害 不眠症  (既往歴) 喘息 白内障 肋膜炎 膀胱炎 下顎骨折	20 mg 投与期間 不明 ↓ 30 mg 2日間	低血糖症状 [増量2日前] HbA1c 6.4%。体重減少あり入院。入院前よりグルファスト錠(10 mg×2)内服していた。また、食事療法(1400 kcal/日)を行っていた。 [増量1日前] 昼食前血糖 87 mg/dL, 夕食前血糖 247 mg/dL。 [増量日] グルファスト錠増量(10 mg×3)。肺炎に対し、トスフロキサシントシル酸塩水和物投与開始。 [増量2日目] 朝食前血糖 111 mg/dL, 昼食前血糖 76 mg/dL, 夕食前血糖 69 mg/dL。 [増量3日目] 6:30 声かけに開眼するが、すぐ入眠してしまう。 7:30 血糖 65 mg/dL。 8:00 顔面蒼白、呼名にわずかに反応する。呼吸浅く、低酸素血症。 SpO <sub>2</sub> 87% (Room Air), 血圧 114/60, 脈拍 74, 酸素3Lマスクで開始。血糖 56 mg/dL。50%グルコース 20mL(iv)を2回、電解質輸液 500 mL(div)にて加療。 8:50 血糖 317 mg/dL。意識改善。 朝食は食べられず、昼食から食思改善。 SpO <sub>2</sub> 93% (Room Air)に改善。 低血糖症状の持続時間は6時間。 [発現翌日] グルファスト錠 5 mg x3 に減量し、投与再開。 朝食前血糖 92 mg/dL, 昼食前血糖 145 mg/dL, 夕食前血糖 280 mg/dL。	回復					
併用薬：トスフロキサシントシル酸塩水和物（被疑薬）、クエン酸第一鉄ナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩、テプレノン、ランソプラゾール、フロセミド、メコバラミン、プロチゾラム									
患者体重：31 kg 患者身長：149 cm									
		増量 2日前	増量 1日前	増量日	増量 2日目	増量 3日目 (発現 日)	発現翌 日 (再投与 開始)	再投与 2日目	再投与 3日目
血糖値 (mg/dL)	朝食前		98	75	111	56	92	148	105
	昼食前		87	83	76	91	145	143	126
	昼食 2 時間 後	131							
	夕食前	119	247	99	69	145	280	118	150
	就寝前	234					266	274	237
HbA1c (%)		6.4							

<グルファスト錠「使用上の注意」改訂時資料>

### (1) 重大な副作用

- 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。

#### <解説>

ボグリボースの使用上の注意に基づき設定しました。

ボグリボースは，腸管において $\alpha$ -グルコシダーゼの働きを阻害し，糖質の消化・吸収を遅延させます。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ります。

本剤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ありませんでした。

### (1) 重大な副作用

- 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>

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ました。

本剤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ありませんでした。

なお，参考として以下に，グルファスト錠服用時に発現した重篤な肝機能障害の症例を示します。

表 4-5 重篤な肝機能障害発現症例（グルファスト錠市販後入手症例）

性 年齢	投与目的 合併症 既往歴	グルファスト錠 1日投与量 投与期間	副作用名 経過	転帰
男 80代	糖尿病  (合併症) うっ血性心不全 高血圧 高尿酸血症 脂肪肝  (既往歴) 胆石症(胆嚢摘出, 30歳代)	30 mg 29日間	肝機能障害  [4年前] アムロジピンベシル酸塩, イミダプリル塩酸塩にて高血圧治療実施。 [投与約半年前] 下肢浮腫出現。 [投与約3ヶ月前] 浮腫増悪。 [投与74日前] 当院初診。半年前 55 kg 位であった体重が 68.5 kg に増加していた。 両下腿に高度浮腫を認めた。 心胸郭比 68%, 血圧 160/90 mmHg, 採血にて BNP 138 と高値。 うっ血性心不全, 高血圧としてバルサルタン 80 mg, トラセミド 4 mg 投与開始。 [投与69日前] 初診時の採血で BNP 高値のためジゴキシン 0.125 mg 投与開始。 [投与7日前] HbA1C 8.1%, 随時血糖 278 mg/dL。口渇, 手指のしびれを訴え, 検査入院となった(3日間入院)。 インスリン分泌が遅延型低反応であり, 尿酸 9.3 mg/dL と高値であった。 [投与6日前] 高尿酸血症に対し, ベンズブロマロン 50 mg 投与開始。 [投与開始日] 高血糖と手指のしびれに対し, グルファスト錠 30 mg, エパルレスタット 150 mg 投与開始。 [投与29日目] AST 1925 IU/L, ALT 894 IU/L, AL-P 651 IU/L, $\gamma$ -GTP 410 IU/L と高度の肝障害を認めた。 薬剤性肝障害を疑い, 経過観察と検査のため入院。 腹部エコーは脂肪肝の所見(初診時と同様)。A型, B型, C型肝炎ウイルスは否定された。 グルファスト錠, ベンズブロマロン, エパルレスタットの投与を中止した。 [中止3日後] AST 98 IU/L, ALT 201 IU/L, AL-P 379 IU/L と肝障害は改善傾向。 全身状態は問題なし。退院, 外来フォローとなった。 [中止7日後] AST 66 IU/L, ALT 99 IU/L とさらに改善し, 軽快。 [中止21日後] AST 215 IU/L, ALT 304 IU/L。 [中止27日後] AST 59 IU/L, ALT 92 IU/L。	軽快
併用薬: ベンズブロマロン (被疑薬), エパルレスタット (被疑薬), バルサルタン, トラセミド, ジゴキシン				
患者体重: 62 kg 患者身長: 148 cm				

表 4-5 (つづき)						
	投与 74 日前	投与 56 日前	投与 7 日前	投与 29 日目	中止 3 日後	中止 7 日後
AST (IU/L)	53	30	36	1,925	98	66
ALT (IU/L)	49	24	49	894	201	99
AL-P (IU/L)	219	170	258	651	379	313
LDH (IU/L)	264	224	191	1,591	226	238
$\gamma$ -GTP (IU/L)	177	88	127	410	251	211
総ビリルビン (mg/dL)	0.45	0.63	0.43	1.03	0.46	0.48
HBs 抗原	陰性			陰性		
HCV 抗体	陰性			陰性		
IgM-HA 抗体				陰性		
随時血糖 (mg/dL)	155		278	233		299
HbA1c (%)			8.1	7.6		

<グルファスト錠「使用上の注意」改訂時資料>

(2) その他の副作用			
	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満
代謝		低血糖症状（眩暈，空腹感，振戦，脱力感，冷汗，発汗，悪寒，意識低下，倦怠感，動悸，頭重感，眼のしょぼしょぼ感，嘔気，気分不良，しびれ感，眠気，歩行困難，あくび等）	

### <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 $\alpha$ -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ました。

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紹介します。詳細は巻末の「別添：副作用ならびに臨床検査値異常変動プロフィール表」をご参照ください。

### ■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%)報告されています。いずれも軽度の事象であり、本剤投与継続中に症状消失しています。

症状発現時の血糖値が測定されている症例はありませんでした。いずれもブドウ糖摂取等により消失しています。

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ります。

## (2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満
消化器	口内炎, 舌のしびれ, 嘔吐, 胃痛, 胃腸炎, 腸管嚢胞様気腫症, 食欲亢進		口渇, 胸やけ, 嘔気, 胃不快感, 胃炎, 胃潰瘍, 腹部膨満, 腹鳴, 腹痛, 放屁増加, 下痢, 軟便, 便秘, 空腹感, 味覚異常, 食欲不振
皮膚	発疹, 掻痒, 皮膚乾燥, 光線過敏症		湿疹
筋骨格系	背部痛, 筋肉痛, 関節痛, 下肢痙直, 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, $\gamma$ -GTP 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇
循環器	動悸, 高血圧悪化		心拡大, 心室性期外収縮, 血圧上昇
呼吸器	咳, 咽頭異和感, かぜ症候群		
腎臓・泌尿器	腎嚢胞, 頻尿		尿蛋白, 尿潜血, BUN 上昇
その他	脱力感, 発汗, 浮腫, 脱毛, 眼のしょぼしょぼ感, 眼のかすみ, 胸痛, 右季肋部痛, 貧血, 血小板減少, 顆粒球減少, 血清アミラーゼ上昇, 乳酸上昇, 総コレステロール上昇, LDL-コレステロール上昇, HDL-コレステロール低下, CK 上昇, 高カリウム血症, ビルビン酸上昇, 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>

### ■低血糖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ありませんでした。

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ます。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ます。

## 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ため、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す。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してください。

なお、本剤の「慎重投与」の項でも高齢者を対象としています（10 ページをご参照ください）。

### <参考>

ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg の単回経口投与における、高齢者（65 歳以上）及び非高齢者（20～35 歳）の薬物動態パラメータを比較したところ、高齢者群は非高齢者群に比べ  $C_{max}$  でやや低値を示しましたが、他はほぼ同等の数値でした。投与 24 時間までの尿中排泄率もほぼ同等でした。

表 5-1 高齢者と非高齢者における薬物動態パラメータ

被験者	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-5hr}$ (ng·hr/mL)
高齢者 (65 歳以上)	906.6±323.2	0.38±0.13	1.45±0.18	1,082.1±140.8
非高齢者 (20-35 歳)	1,213.3±323.5	0.28±0.08	1.35±0.15	1,148.3±187.8

n=9～10, 平均値±標準偏差  
グルファスト錠 10 mg 単回経口投与

なお、グルファスト錠の臨床試験における副作用発現状況及び臨床検査値異常変動発現状況を高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）で比較した結果は下記のとおりです。

表 5-2 高齢者と非高齢者における副作用発現状況の比較

被験者	副作用 (低血糖症状)	副作用 (低血糖症状以外)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	7.0% (15/213)	23.9% (51/213)	25.5% ( 54/212)
非高齢者 (65 歳未満)	5.1% (30/591)	14.9% (88/591)	23.1% (136/588)

<グルファスト錠承認時資料>

以上のように、高齢者と非高齢者における薬物動態パラメータはほぼ同等でしたが、副作用発現率は高齢者で高頻度に発現していることより、高齢者に対しては慎重に投与することが必要です。

## 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また，動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物の死亡が認められている。]

### <解説>

グルファスト錠の使用上の注意に基づき設定しました。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ます。

試験結果は次のとおりです。

#### <胎盤・胎児への移行>

妊娠ラット（妊娠 18 日目）にミチグリニドのラベル体（ $^{14}\text{C}$ -ミチグリニド）を単回経口投与（1 mg/kg）し，投与後 5 分，15 分，1 時間，4 時間，24 時間における各臓器・組織の放射能濃度を測定したところ，胎児組織では採取した全ての臓器・組織で投与 1 時間後に最高濃度を示しており，投与 1 時間後の胎児血液中濃度は母体血液中濃度とほぼ同程度でした。

#### <生殖発生毒性試験>

ラットの周産期及び授乳期にミチグリニドを投与したところ，周産期（妊娠 20～23 日）の母動物に 1 mg/kg/日以上 の群で死亡が認められました。

この理由として，妊娠末期の母動物では摂餌量低下に加え，ミチグリニドによる血糖降下作用により過度の低血糖が発現したためと考えられます。

<グルファスト錠承認時資料>

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ありません。

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。]

### <解説>

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ました。

ミチグリニドカルシウム水和物の乳汁移行試験結果は次のとおりです。

#### <母乳への移行>

分娩後 10 日目のラットでの乳汁移行試験（ミチグリニド 1 mg/kg 経口投与）において、母乳への移行が認められた。

<グルファスト錠承認時資料>

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ようにしてください。

### <参考>

#### ■薬物動態（本剤の添付文書より）

#### 3. 代謝, 排泄

(4) (参考) ラットに [<sup>14</sup>C] ボグリボース 1 mg/kg 単回投与した試験で胎児及び乳汁中への移行が認められており、尿、糞への排泄率はそれぞれ約 5%, 98%である。

## 7. 小児等への投与

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

### <解説>

承認時までに，低出生体重児（体重 2,500 g 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ました。

## 8. 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。]

### <解説>

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項です。

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」に従い設定しました。

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ます<sup>8)</sup>。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状を呈するケースが報告されています<sup>9)</sup>。

[グルベス配合 OD 錠のみ]

### 2) 服用時

- (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>

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可能性が考えられます。

## 参考文献

- 1) 厚生省医薬品情報 No.2 1975 年 10 月
- 2) 日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2018-2019
- 3) 坂本信夫ほか：経口血糖降下薬—概論—,日本臨牀 糖尿病 2,94-98, 1997.
- 4) 杉山泰雄ほか：ピオグリタゾンの基礎, 日本臨牀 糖尿病 2,137-141, 1997.
- 5) Drug interactions 4thed: The Pharmaceutical Press, London, 1996
- 6) 医薬品相互作用（第2版）:774-799, 1998, 医薬ジャーナル社
- 7) 厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック
- 8) 病院薬学, 23, 424-430, 1997
- 9) 救急医学, 16, 363-365, 1992

## 別添：副作用ならびに臨床検査値異常変動プロフィール表

本プロフィール表には、グルベス配合錠承認申請に使用した安全性データ(副作用及び臨床検査値異常変動)について表示してあります。

プロフィール表	注意事項
1. 低血糖症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「発現後投薬」は、副作用発現後の治験薬の投与状況を示していますが、同一症例で複数の対応、例えば減量とその後の中止等があるため合計数が副作用例数を上回るものがあります。</li> <li>また、投与中止後に発現した場合もしくは試験期間終了時(投与終了時)に発現がみられた場合は、「投与終了」としていません。</li> </ul>
2. 臨床症状 (低血糖症状以外)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「転帰までの日数」は、副作用発現後も投与を継続している症例が多いため「副作用発現から消失・軽快までの日数」を示しています。「薬剤投与中止から消失・軽快までの日数」とは異なりますのでご注意ください。</li> </ul>
3. 臨床検査値異常変動	<ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床試験における臨床検査値異常変動については、発現日、転帰日の情報を担当医師が判定していないため以下の取り扱いをしています。</li> <li>「発現日」：経過中初めて異常値となった時点</li> <li>「転帰日」：発現日以降に異常値でなくなった時点</li> <li>・臨床検査値異常の「発現後投薬」については、投与中止後に発現した場合もしくは試験期間終了時(投与終了時)に異常変動がみられた場合は、「投与終了」としていません。</li> <li>・臨床検査値異常は、発現件数ではなく発現例数で集計しています。</li> </ul>





別添：2. グルベス配合錠承認時の副作用プロファイル（臨床症状：低血糖症状以外）

副作用の種類	合計例数	程度			発現までの日数※1												発現後投薬				転帰				転帰までの日数※2									
		高度	中等度	軽度	1	4	8	15	29	61	91	181	271	361	不明	中止	継続	減量	投与終了	休薬	消失	軽快	未回復	死亡	1	15	31	61	91	181	271	361		
		日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日		
消化管障害	25	7	23		5	1	1	1	11	2	5	2	3		1	29						29	1		6	4	7	1	11	1				
胃炎	2		2							1		1				2					2					1	1							
胃潰瘍	1		1					1								1					1									1				
嘔気	1		1							1						1					1						1							
下痢	2		2		1						1					2					2					1	1							
軟便	1		1				1									1					1								1					
胸やけ	2		1	1	1							1				2					2						1		1					
空腹感	1		1		1											1					1					1								
食欲不振	2		1	1							2					2					2						2							
腹痛	3		2	1			1	1				1				3					3					3								
胃不快感	1		1					1								1					1								1					
胃重感	1		1					1								1					1						1							
便秘	1		1						1							1					1								1					
腹部膨満	7		2	5	1			5			1					1	6				7					2			5					
放屁増加	3		3		1				2							3					3					1		1	1					
腹鳴	1		1									1				1					1					1								
便潜血陽性	1		1								1					1					1								1					
肝臓・胆管系障害	1		1								1					1					1									1				
胆のうポリープ	1		1								1					1					1										1			

※1 発現までの日数：本剤投与開始から発現までの日数を示してあります。

※2 転帰までの日数：発現から転帰までの日数を示してあります。

別添：2. グルベス配合錠承認時の副作用プロファイル（臨床症状：低血糖症状以外）

副作用の種類	合計 例数	程度			発現までの日数※1										発現後投薬						転帰				転帰までの日数※2																							
		高度	中等度	軽度	1	4	8	15	29	61	91	181	271	361	不明	中止	継続	減量	投与終了	休薬	消失	軽快	未回復	死亡	1	15	31	61	91	181	271	361	追跡不能															
		日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日	日															
代謝・栄養障害	1			1				1									1									1																						
口渇	1			1				1									1									1																						
心・血管障害(一般)	2		3								3						2									2																						
血圧上昇	2		2								2															1																						
心拡大	1			1							1															1																						
心拍数・心リズム障害	3		3					2				1					3									3																						
心室性期外収縮	1			1													1									1																						
心房細動	1			1				1									1									1																						
心房性不整脈	1			1				1									1									1																						
泌尿器系障害	1			1									1												1																							
血尿	1			1									1												1																							
男性生殖(器)障害	1			1									1												1																							
前立腺肥大	1			1									1												1																							

※1 発現までの日数：本剤投与開始から発現までの日数を示してあります。

※2 転帰までの日数：発現から転帰までの日数を示してあります。





別添：3. グルベス配合錠承認時の臨床検査値異常変動プロファイル

臨床検査値異常の種類	合計 例数	臨床検査値異常発現日											発現後投薬				臨床検査値異常の転帰				転帰までの日数										
		4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週	52 週 以上	中止	減 量	投 与 終 了	休 業	消 失	軽 快	不 変	悪 化	追 跡 不 能	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	24 週 以 上	
		尿蛋白陽性	4/210	1				2		1							1	2			4					1		1			
尿糖陽性	1/210	1													1				1											1	
尿ケトン体陽性	1/210	1													1				1						1						
尿 pH 上昇	1/210															1			1												1
尿潜血陽性	3/209			1		1										1			1												2

グルベス<sup>®</sup>配合錠, グルベス<sup>®</sup>配合 OD 錠の概要

873969

[詳細は添付文書をご参照ください]

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

販売名	和名	グルベス <sup>®</sup> 配合錠	グルベス <sup>®</sup> 配合 OD 錠
	洋名	GLUBES <sup>®</sup> Combination Tab.	GLUBES <sup>®</sup> Combination OD Tab.
承認番号		22300AMX00512000	23100AMX00246000
薬価基準収載年月		2011年7月	2019年6月
販売開始年月		2011年7月	2019年6月
再審査結果年月		2016年9月	—
国際誕生年月		2011年4月	
一般名	和名	ミチグリニドカルシウム水和物/ボグリボース	
	洋名	Mitiglinide Calcium Hydrate/Voglibose	

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

組成・性状

1. 組成

成分	販売名	グルベス配合錠
	有効成分 (1錠中含量)	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)
添加物	タルク, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 結晶セルロース, 乳糖水和物, 三二酸化鉄, 黄色三二酸化鉄, 無水ケイ酸	

成分	販売名	グルベス配合 OD 錠
	有効成分 (1錠中含量)	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)
添加物	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, クロスボビドン, ラウリル硫酸ナトリウム, 黄色三二酸化鉄, 三二酸化鉄, スクラロース, 香料, プロピレングリコール, アラビアガム	

2. 性状

販売名	外形				識別コード	色・剤形
	表面	裏面	側面			
グルベス配合錠					K MV	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					K GBOD	淡赤白色・素錠
	直径 8.0mm	厚さ 約 3.9mm	重量 約 200mg			

効能・効果

2型糖尿病  
ただし, ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

販売名	和名	グルベス®配合錠	グルベス®配合 OD錠
	洋名	GLUBES® Combination Tab.	GLUBES® Combination OD Tab.
効能・効果に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>糖尿病の診断が確立した患者</b>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。</li> <li>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。</li> <li>3. 原則として、以下の場合に本剤の使用を検討すること。 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 既にミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mg、1日3回及びボグリボースとして1回0.2 mg、1日3回を併用し状態が安定している場合</li> <li>(2) ミチグリニドカルシウム水和物として1回10 mg、1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合</li> <li>(3) ボグリボースとして1回0.2 mg、1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合</li> </ol> </li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol>		
用法・用量	通常、成人には1回1錠（ミチグリニドカルシウム水和物／ボグリボースとして10 mg/0.2 mg）を1日3回毎食直前に経口投与する。		
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2. 本剤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）[グルベス配合 OD錠]</li> </ol>		
<b>使用上の注意</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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のおそれがある。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。〕</li> <li>(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。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のおそれがある。〕</li> <li>(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）〕</li> <li>(4) 次に掲げる患者又は状態 <ol style="list-style-type: none"> <li>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）〕</li> <li>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。〕</li> <li>3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者〔ボグリボース的作用により病態が悪化することがある。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>8) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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）〕</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>2. <b>重要な基本的注意</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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）</li> <li>(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）</li> <li>(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。</li> <li>(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126 mg/dL以上、又は食後血糖1時間値又は2時間値が200 mg/dL以上を目安とする。</li> <li>(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、<b>本剤を2～3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。</b></li> <li>(6) 投与の継続中に、<b>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</b>があり、また<b>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</b>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。</li> <li>(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。</li> </ol> </li> </ol>			

販売名	和名	グルベス®配合錠	グルベス®配合 OD錠
	洋名	GLUBES® Combination Tab.	GLUBES® Combination OD Tab.
(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）。			
<b>3. 相互作用</b>			
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。			
<b>併用注意（併用に注意すること）</b>			
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。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>	
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		<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・アスピリンとして 1 回量 1500 mg の併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして 1 回量 300 mg）では影響しない。</li> </ul>	
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 ビラジナミド フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等 利尿剤 チアジド系等 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。	

販売名	和名	グルベス®配合錠	グルベス®配合 OD錠
	洋名	GLUBES® Combination Tab.	GLUBES® Combination OD Tab.
<b>4. 副作用</b>			
<p>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、<math>\gamma</math>-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)</p> <p>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)</p>			
<b>(1) 重大な副作用</b>			
<p>1) <b>心筋梗塞 (頻度不明)</b>：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。</p> <p>2) <b>低血糖 (頻度不明)</b>：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。</p> <p>3) <b>腸閉塞 (頻度不明)</b>：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。</p> <p>4) <b>劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)</b>：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。</p> <p>5) <b>意識障害 (頻度不明)</b>：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。</p>			
<b>(2) その他の副作用</b>			
		頻度不明	5%以上
代謝			低血糖症状 (眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、目のしょぼしょぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等)
消化器	口内炎、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、そう痒、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、 $\gamma$ -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、目のしょぼしょぼ感、眼のかすみ、胸痛、右季肋部痛、貧血、血小板減少、顆粒球減少、血清アミラーゼ上昇、乳酸上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、CK 上昇、高カリウム血症、ピルビン酸上昇、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。			
<b>5. 高齢者への投与</b>			
<p>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。</p>			

販売名	和名	グルベス®配合錠	グルベス®配合 OD錠
	洋名	GLUBES® Combination Tab.	GLUBES® Combination OD Tab.
<p><b>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</b></p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 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)。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>薬剤交付時</b> 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。]</p> <p>(2) <b>服用時[グルベス配合 OD錠]</b></p> <p>1) 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため, 水なしで服用可能である。また, 水で服用することもできる。</p> <p>2) 本剤は寝たままの状態では, 水なしで服用しないこと。</p>			
<b>包装</b>	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)		

本書の内容を無断で複写・転載することを禁ずる。