

— 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

（処方箋医薬品^注）

グルファスト[®]錠5mg/10mg 薬価基準収載

〔日本薬局方ミチグリニドカルシウム錠〕

グルファスト[®]OD錠5mg/10mg 薬価基準収載

〔ミチグリニドカルシウム水和物口腔内崩壊錠〕

GLUFAST[®] Tab. 5mg/10mg **GLUFAST[®] OD Tab. 5mg/10mg**

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

ミチグリニドカルシウム水和物は、キッセイ薬品工業株式会社が開発した経口血糖降下剤です。

ミチグリニドカルシウム水和物は、速効性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。食後血糖値だけではなく、空腹時血糖値及び総合的な血糖コントロール指標であるヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) についても改善が認められており、2型糖尿病に対する臨床効果が得られています。

2004年4月よりグルファスト錠 5mg・10mg を販売していましたが、この度、新剤形としてグルファスト OD 錠 5mg・10mg を発売しましたので、「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】	2
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞	2
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	5
【使用上の注意】	6
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	6
2. 重要な基本的注意	9
3. 相互作用	13
4. 副作用	21
5. 高齢者への投与	49
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	51
7. 小児等への投与	52
8. 適用上の注意	53

【効能・効果】

2型糖尿病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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＞

本剤は単独療法の承認を取得後， α -グルコシダーゼ阻害剤，チアゾリジン系薬剤，ビッグアナイド系薬剤及び DPP-4 阻害剤との併用療法に関する有効性及び安全性も確認されました。临床上，本剤と併用され得る経口血糖降下剤との併用療法に関する有用性が確認されています。

■効能・効果に関連する使用上の注意について

糖尿病用剤共通の注意事項です。

本注意事項が糖尿病用剤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⁾経緯があります。

【用法・用量】

通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤は、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、本剤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）

＜解説＞

■本剤の投与タイミングについて

健康成人男性において、食事開始時間に対する本剤の最適な投与タイミングを検討しました。

【食直前及び食後経口投与の比較検討】

食直前及び食後経口投与の比較検討を行った結果、食直前投与では食事開始後の血糖上昇が抑制されたのに対して、食後投与では本剤の吸収遅延が認められ、食後の血糖上昇が抑制されなかったことから、本剤の用法は食直前投与が適切であると考えられました。

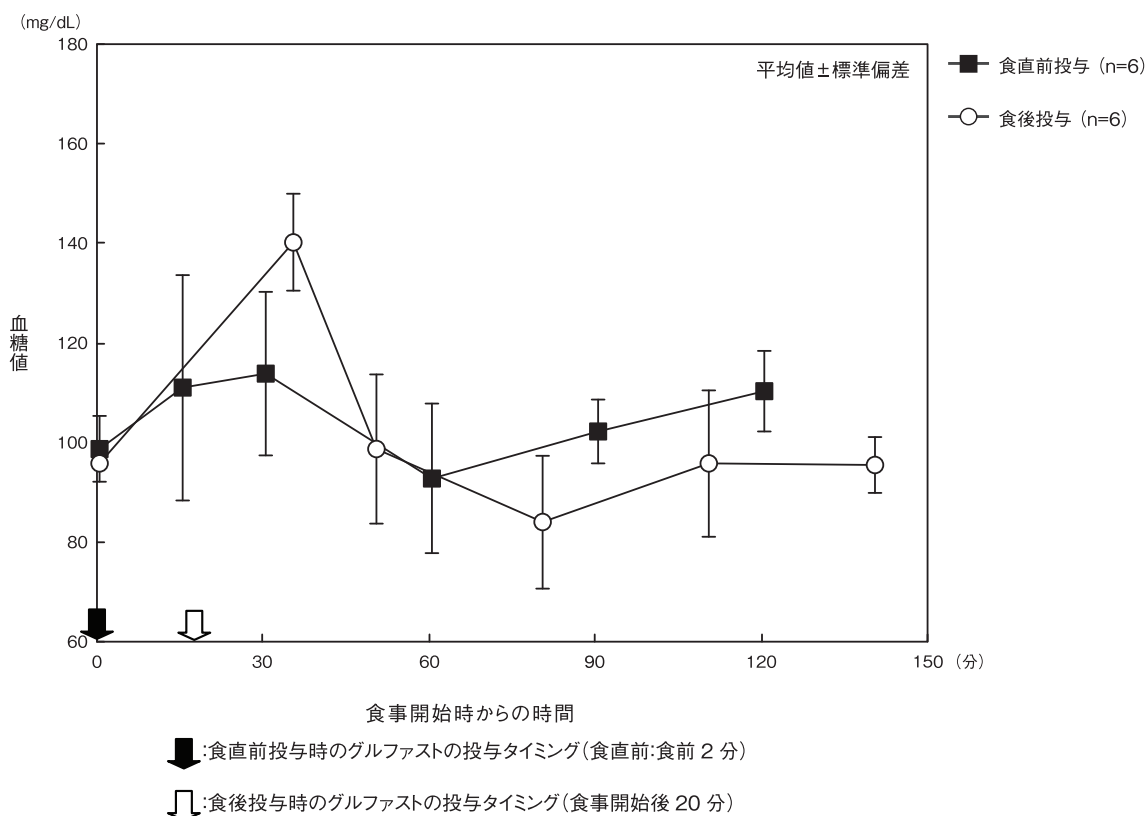


図 健康成人男性にグルファスト 5mg を食直前と食後に投与したときの血糖値の推移

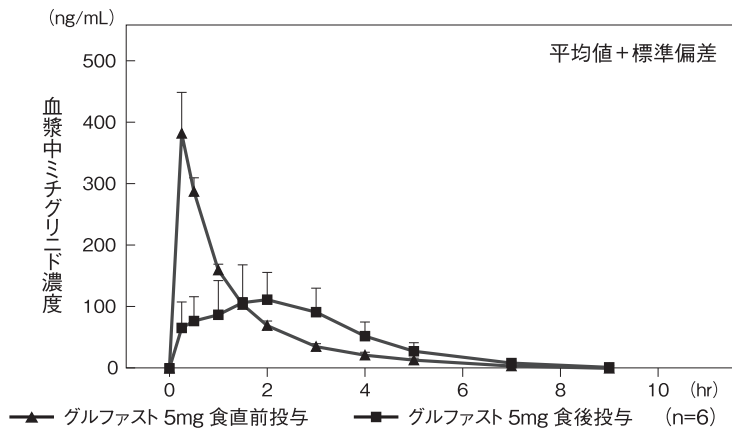


図 健康成人男性にグルファスト 5mg を食直前と食後に投与したときの血漿中濃度の推移

【食事開始前の投与時期の検討】

投与時期を検討した臨床薬理試験の結果から、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、食事開始時の血糖が低下することが報告されており、低血糖症状の発現が懸念されます。低血糖の誘発の可能性を考慮した場合には、本剤の投与時期は食事時間に近い方が好ましいと考え、「毎食直前 (5 分以内)」と設定しました。

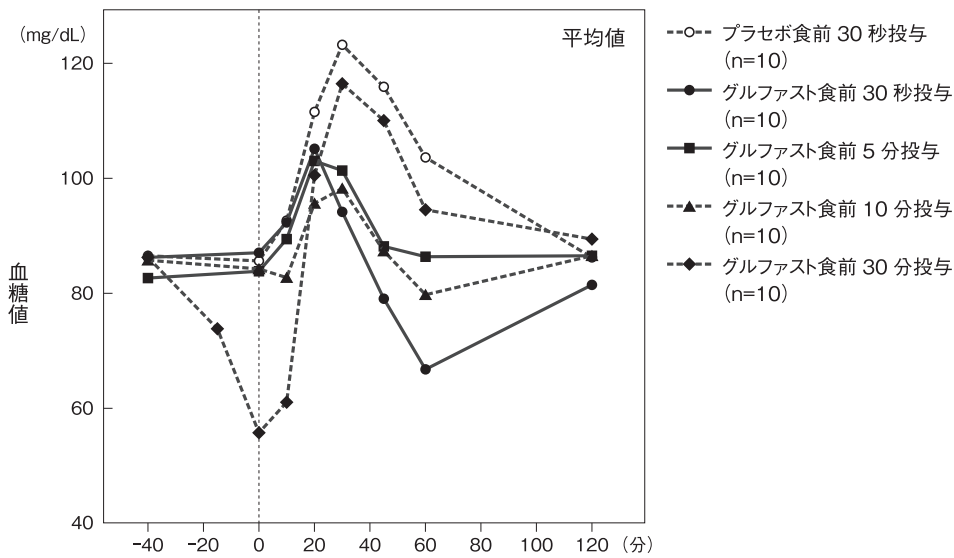


図 健康成人男性にグルファスト 10mg を食前の異なる時期に投与したときの血糖値の推移

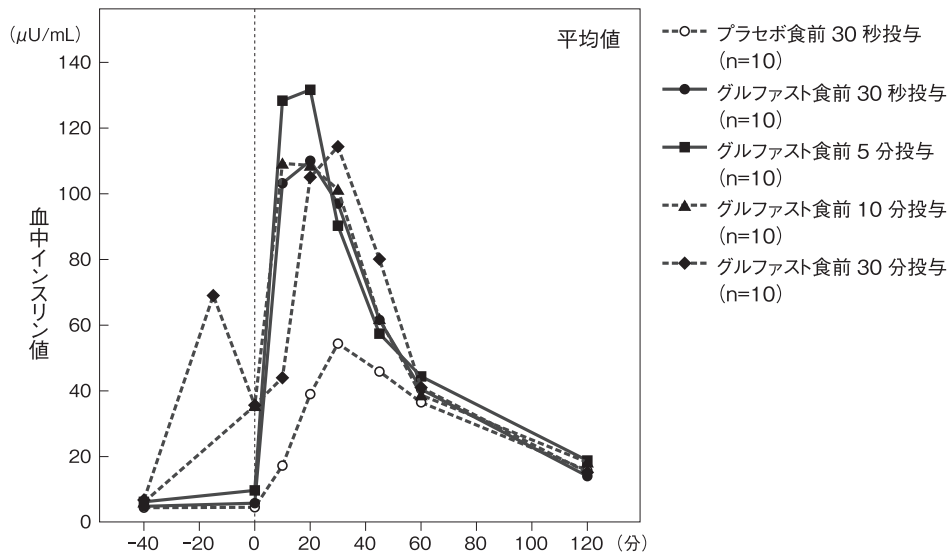


図 健康成人男性にグルファスト 10mg を食前の異なる時期に投与したときの血中インスリンの推移

■OD錠について

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, 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めます。また, 手術や重篤な外傷のある患者では, 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めます。

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>

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する十分な情報はありますが, ラットを用いた試験で胎盤通過が認められており, また, 周産期に低血糖によると推定される母動物死亡を認めたため設定しました。

詳細は「6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与（51ページ）」をご参照ください。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝機能障害のある患者〔肝臓は本剤の主代謝臓器の 1 つであるため、低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕

<解説>

本剤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、及び、本剤の単独投与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。

なお、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与試験及びチアゾリジン系薬剤併用投与試験においても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りましたが、いずれも軽度でした。

肝機能障害に関しては「4. 副作用（1）重大な副作用 3）肝機能障害」の項（34 ページ）、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」の項（42 ページ）をご参照ください。

(2) 腎機能障害のある患者〔慢性腎不全患者において、血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから、低血糖を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕

<解説>

本剤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たことから設定しました。

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認められませんでした。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。

表 1-1 腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者における、血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\text{inf}}$ (ng•hr/mL)	CL_{tot}/F (mL/min/kg)	Vd_{ss}/F (L/kg)
腎機能正常者(n=8) Ccr が 91 mL/min 以上	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
腎機能低下患者(n=7) Ccr が 31~50 mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎不全患者(n=8) Ccr が 30 mL/min 以下で 透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70	0.86

本剤 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
 Vd_{ss}/F ：経口投与時の分布容積

(3) 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>

本剤は速効型インスリン分泌促進薬であるため、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るため設定しました。

詳細は「2. 重要な基本的注意 (1)」の項 (9 ページ), 「3. 相互作用」の項 (14 ページ) 及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 低血糖」の項 (31 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 [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>

単独投与承認時の臨床試験において、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」の項 (29 ページ) をご参照ください。

2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]

<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、低血糖に至ると遷延する可能性があります。

3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]

<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。

4) 栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態 [低血糖を起こすおそれがある。]

<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。

5) 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。

6) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起こすおそれがある。]

<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来し、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。

7) 高齢者 [一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）]

<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」の項（49 ページ）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(7 ページ)、「3. 相互作用」の項(14 ページ)及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 2) 低血糖」の項(31 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。低血糖症状が認められた場合にはショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、 α -グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。

<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は注意が必要です。

また、低血糖症状が認められた場合、ショ糖、ブドウ糖等を摂取して低下した血糖値の回復を図る必要があります。

ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤はショ糖からブドウ糖への分解を阻害するため、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時に低血糖症状が認められた場合はショ糖ではなく、必ずブドウ糖を摂取して回復を図る必要があります。

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

<解説>

本剤は、スルホニル尿素系製剤（以下、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、本剤の作用発現は 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ます。

<参考>

■薬効薬理（本剤の添付文書より）

2. 作用機序

ミチグリニドカルシウム水和物は、膵 β 細胞のスルホニル尿素受容体への結合を介して、ATP 感受性 K^+ チャネル (K_{ATP} チャネル) 電流を阻害することにより、インスリンの分泌を促進する (*in vitro*)。

(4) 本剤の適用においては、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った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(5) 本剤を投与する際は、空腹時血糖が 126mg/dL 以上、又は食後血糖 1 又は 2 時間値が 200mg/dL 以上を示す場合に限る。

<解説>

承認取得時の糖尿病の診断基準（次ページ）を参考にしました。なお、掲載した診断基準の HbA1c 値は JDS 値となっております。

<参考>

■糖尿病の診断基準²⁾

◇ 空腹時血糖値及び 75 g 糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値の判定基準 ◇

(静脈血漿値, mg/dL, カッコ内は mmol/L)

	正常域	糖尿病域
空腹時値	<110 (6.1)	≥126 (7.0)
75 g OGTT 2 時間値	<140 (7.8)	≥200 (11.1)
75 g OGTT の判定	両者をみたまのものを 正常型とする	いずれかをみたまのものを 糖尿病型とする
	正常型にも糖尿病型にも属さないものを 境界型とする	

随時血糖値 ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) の場合も糖尿病型とみなす。

正常型であっても、1 時間値が 180 mg/dL (10.0 mmol/L) 以上の場合は、180 mg/dL 未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いので、境界型に準じた取り扱い (経過観察など) が必要である。

◇ 糖尿病の診断手順 ◇

臨床診断：

1. 空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL, 75 g OGTT 2 時間値 ≥ 200 mg/dL, 随時血糖値 ≥ 200 mg/dL のいずれか (静脈血漿値) が、別の日に行った検査で 2 回以上確認できれば糖尿病と診断してよい*。これらの基準値を超えても、1 回の検査だけの場合には糖尿病型と呼ぶ。
2. 糖尿病型を示し、かつ次のいずれかの条件が満たされた場合は、1 回だけの検査でも糖尿病と診断できる。
 - (1) 糖尿病の典型的症状 (口渇, 多飲, 多尿, 体重減少) の存在
 - (2) HbA1C ≥ 6.5%**
 - (3) 確実な糖尿病網膜症の存在
3. 過去において上記の 1.ないし 2.が満たされたことがあり、それが病歴などで確認できれば、糖尿病と診断するか、その疑いを持って対応する。
4. 以上の条件によって、糖尿病の判定が困難な場合には、患者を追跡し、時期をおいて再検査する。
5. 糖尿病の診断に当たっては、糖尿病の有無のみならず、分類 (成因, 代謝異常の程度), 合併症などについても把握するように努める。

* ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である。

1 回目と 2 回目の検査法は同じである必要はない。1 回目の判定が随時血糖値 ≥ 200 mg/dL で行われた場合は、2 回目は他の方法によることが望ましい。1 回目の検査で空腹時血糖値が 126 ~ 139 mg/dL の場合には、2 回目には OGTT を行うことを推奨する。

** 日本糖尿病学会グリコヘモグロビン標準化委員会の標準検体で補正した値

(6) 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早期インスリン分泌低下を是正し、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。

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

<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したり、本剤を減量しても十分コントロール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十分に行われていないことになり、血糖コントロールが乱れることが予想され、このことにより本剤の効果がなくなったり、不十分となることも予想されます。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。

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

<解説>

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時の臨床試験ではピオグリタゾンを 1 日 15～30 mg 併用投与しており、45 mg 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ました。

(9) 本剤とインスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

<解説>

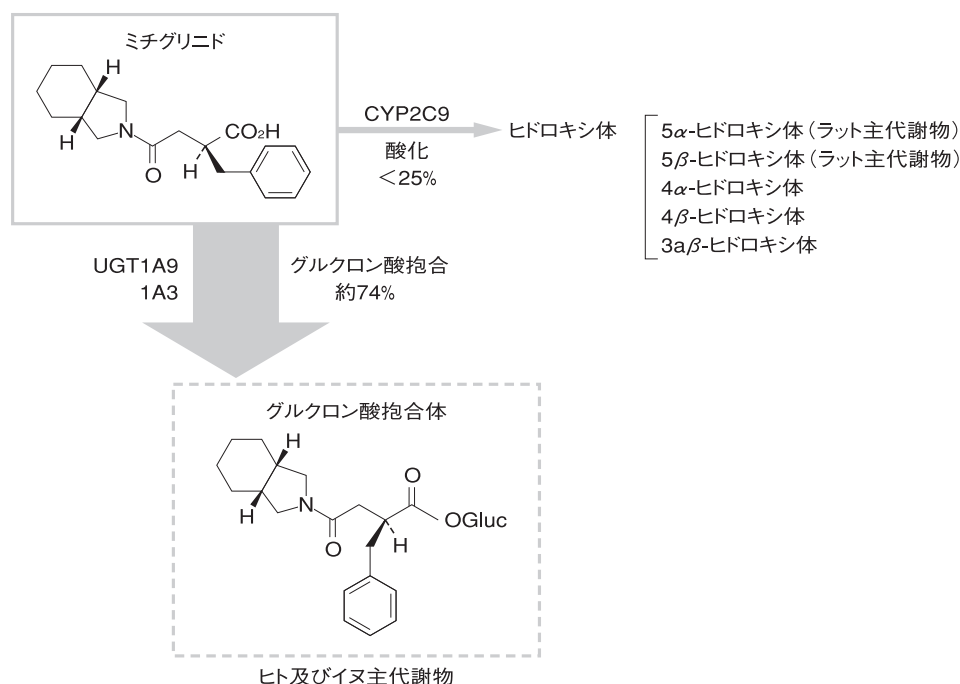
インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用した時の有効性や安全性については、臨床成績がありません。併用に当たっては慎重にお願いします。

3. 相互作用

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

<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* にて代謝試験を行ったところ、本剤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。



<参考>

■薬物動態（本剤の添付文書より）

2. 代謝、排泄

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（錠）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。

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 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。

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。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。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。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。 ^(※)	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等		
α -グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等		
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 受容体作動薬 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		
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。 機序不明 ^(※)	

＜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」を参考に設定しています。
各薬剤についての解説は次の通りです。

◇ 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

ビグアナイド系薬剤は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、血糖降下作用を發揮します³⁾。

なお、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験において、本剤とメトホルミンとの薬物相互作用を検討したところ、メトホルミンの薬物動態に影響を与えませんでした。

- α -グルコシダーゼ阻害剤

α -グルコシダーゼ阻害剤は 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³⁾。

したがって、 α -グルコシダーゼ阻害剤を併用した時に低血糖症状が認められた場合は、ショ糖等の二糖類ではなく、必ずブドウ糖を摂取して回復を図る必要があります。

なお、2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験において、本剤とボグリボースとの薬物相互作用を検討したところ、本剤の薬物動態に大きな変化はありませんでした。

- 選択的 DPP-4 阻害剤

選択的 DPP-4 阻害剤は 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、血糖低下作用を發揮します³⁾。

なお、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験において、本剤とシタグリプチンとの薬物相互作用を検討したところ、シタグリプチンの薬物動態に影響を与えませんでした。

- GLP-1 受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬は膵 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³⁾。

- SGLT2 阻害剤

近位尿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³⁾。

- 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^{4)、5)}。

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。

詳細については「4. 副作用 (2) その他の副作用」の「浮腫」の項 (47 ページ) をご参照ください。

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）	低血糖症状（空腹感，あくび，悪心，無気力，だるさ等の初期症状から血圧上昇，発汗，ふるえ，顔面蒼白等の症状を経て意識消失，けいれん，昏睡にいたる），血糖降下作用が増強されることがあるので，血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し，必要であれば減量する。	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし，アスピリンとして 1 回量 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。
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		血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。

＜解説＞

◇ 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，本剤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。

相互作用に関する試験結果は次のとおりです。

【タンパク結合に関する検討】

他の経口血糖降下剤で蛋白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ました。その結果，クロフィブリル酸，スルファジメトキシン，スルファメチゾール及びサリチル酸（200 $\mu\text{g/mL}$ ）は ^{14}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】

本剤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）は本剤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本剤の血漿中濃度への影響は認められませんでした。

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
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	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，必要であれば減量する。	肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。
モノアミン酸化酵素阻害剤 タンパク同化ホルモン剤		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等		インスリン感受性促進による。

＜解説＞

◇ 血糖降下作用を増強させる薬剤 ◇

● 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ます。また，膵臓においてもグルカゴン放出に関する β2 受容体を遮断するため，低血糖からの回復が遅れたり，遷延すると考えられています⁶⁾。

● モノアミン酸化酵素阻害剤

機序は不明ですが，β2 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⁷⁾。

● 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⁷⁾。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⁸⁾。

● 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⁷⁾。

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	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 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。 併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		肝臓での糖新生促進，末梢組織でのインスリン感受性低下による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序不明 コルチゾール分泌変化，組織での糖利用変化，成長ホルモンの過剰産生，肝機能の変化等が考えられる。
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
イソニアジド		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールがむずかしいとの報告がある。
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		インスリン遊離抑制，副腎からのエピネフリン遊離による。
利尿剤 チアジド系等		血清カリウムの低下，インスリンの分泌障害，組織におけるインスリンの感受性低下による。
フェニトイン		インスリン分泌を直接抑制する。

＜解説＞

◇ 血糖降下作用を減弱させる薬剤 ◇

● 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⁶⁾。

● 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⁶⁾。

● 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⁷⁾。

- 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⁷⁾。
- 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⁷⁾。
- 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⁷⁾。
- 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ます⁷⁾。
- 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⁷⁾。組織におけるインスリン感受性低下もいわれています⁸⁾。
- 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⁷⁾。

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。	血糖コントロール条件が変わることがある。

<解説>

◇ その他，血糖コントロールに影響を及ぼす薬剤 ◇

● 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⁸⁾。

4. 副作用

総症例 1,703 例中、副作用が報告されたのは 366 例 (21.5%) であった。その主なものは、低血糖症状 (5.8% : 「臨床成績」の項参照) の他、体重増加 (1.9%)、浮腫 (1.6%)、便秘 (1.3%)、腹部膨満 (1.2%) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 1,692 例中 345 例 (20.4%) に認められた。その主なものは、BNP の上昇 (10.5%)、ピルビン酸の上昇 (6.4%)、CK(CPK)の上昇 (3.1%)、 γ -GTP の上昇 (3.0%)、乳酸の上昇 (2.9%)、ALT(GPT)の上昇 (2.1%) 等であった。(効能追加承認時)

製造販売後に実施された使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性解析対象症例 8,184 例中、副作用が報告されたのは 437 例 (5.3%) であった。その主なものは、低血糖 (2.2%) 等であった。(再審査終了時)

<解説>

副作用の概要として記載した発現例数・発現頻度は、本剤の臨床試験及び製造販売後調査のデータ (以下の臨床試験、調査を合算) に基づいています。

◇ 臨床試験 ◇

- 単独投与
- α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与
- チアゾリジン系薬剤併用投与
- ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与

◇ 製造販売後調査 ◇

- 使用成績調査
- 長期使用に関する特定使用成績調査
- α -グルコシダーゼ阻害剤併用に関する特定使用成績調査
- チアゾリジン系薬剤併用に関する特定使用成績調査

副作用発現状況につきましては、表 4-1、表 4-2 及び巻末の「別添：副作用並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。なお、集計には「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」を用いています。

※MedDRA は、医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) において作成された国際的な医学用語集です。SOC (器官別大分類) -HLGT (高位グループ語) -HLT (高位語) -PT (基本語) -LLT (下層語) の 5 階層構造となっています。MedDRA/J は英語版の MedDRA に日本語を付加した用語集で、日本国内でも医薬品規制の場で広く利用されています。

表 4-1 副作用発現状況（臨床症状）

臨床試験・製造販売後調査 症例数

	臨床試験（臨床症状）	製造販売後調査
安全性解析対象症例数	1703	8184
副作用発現例数	366	437
副作用発現率	21.5%	5.3%

副作用の種類		発現例数（発現頻度）		
MedDRA/J (Ver.17.1)		臨床試験	製造販売後調査	
SOC	PT	添付文書 記載用語	例数（頻度）	
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎	胃腸炎	1 (0.06%)	
	鼻咽頭炎	かぜ症候群	2 (0.12%)	
	肺炎	—	—	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	急性前骨髄球性白血病	—	—	
	胃癌	—	—	
	肝臓血管腫	—	1 (0.06%)	
	肝転移	—	1 (0.06%)	
	膝癌	—	1 (0.06%)	
	大腸癌	—	—	
	胃新生物	—	1 (0.06%)	
血液およびリンパ系障害	貧血	—	1 (0.06%)	
	播種性血管内凝固	—	1 (0.06%)	
代謝および栄養障害	脱水	—	—	
	痛風	—	1 (0.06%)	
	低血糖症	低血糖	99 (5.81%)	
	食欲亢進	食欲亢進	2 (0.12%)	
	肥満	体重増加	—	
	脂質異常症	脂質異常症 (総コレステロール/ LDL-コレステロール/ トリグリセリド上昇)	—	1 (0.01%)
	食欲減退	食欲不振	5 (0.29%)	
高脂血症	脂質異常症 (総コレステロール/ LDL-コレステロール/ トリグリセリド上昇)	1 (0.06%)	3 (0.04%)	
	—	—	—	
精神障害	不眠症	不眠	3 (0.18%)	
神経系障害	自律神経失調	—	—	
	手根管症候群	—	1 (0.06%)	
	脳梗塞	—	—	
	浮動性めまい	眩暈	5 (0.29%)	
	体位性めまい	眩暈	3 (0.18%)	
	構語障害	—	1 (0.06%)	
	味覚異常	—	1 (0.06%)	
	頭部不快感	—	1 (0.06%)	
	頭痛	頭痛	14 (0.82%)	
	感覚鈍麻	しびれ感	11 (0.65%)	
	意識消失	—	1 (0.06%)	
	記憶障害	—	1 (0.06%)	
	傾眠	眠気	2 (0.12%)	
	振戦	—	1 (0.06%)	
	三叉神経痛	—	1 (0.06%)	

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	臨床試験	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
眼障害	眼の異常感	眼のしょぼしょぼ感	2 (0.12%)	2 (0.02%)
	白内障	—	1 (0.06%)	—
	結膜出血	—	1 (0.06%)	—
	眼瞼浮腫	—	1 (0.06%)	—
	流涙増加	—	1 (0.06%)	—
	黄斑浮腫	—	1 (0.06%)	—
	視神経乳頭陥凹	—	1 (0.06%)	—
	網膜出血	—	1 (0.06%)	—
	網膜静脈閉塞	—	1 (0.06%)	—
	霧視	—	1 (0.06%)	—
	視力低下	—	1 (0.06%)	—
	加齢黄斑変性	—	1 (0.06%)	—
耳および迷路障害	耳痛	耳痛	2 (0.12%)	—
	耳鳴	—	1 (0.06%)	—
	回転性めまい	眩暈	3 (0.18%)	—
心臓障害	急性心筋梗塞	心筋梗塞	1 (0.06%)	—
	狭心症	—	1 (0.06%)	2 (0.02%)
	大動脈弁閉鎖不全症	—	1 (0.06%)	—
	上室性不整脈	—	1 (0.06%)	—
	心房細動	—	1 (0.06%)	2 (0.02%)
	第一度房室ブロック	—	1 (0.06%)	—
	右脚ブロック	—	1 (0.06%)	—
	心不全	—	—	1 (0.01%)
	心拡大	心拡大	2 (0.12%)	—
	糖尿病性心筋症	—	1 (0.06%)	—
	心筋梗塞	心筋梗塞	—	1 (0.01%)
	動悸	動悸	3 (0.18%)	3 (0.04%)
	洞性徐脈	—	1 (0.06%)	—
	上室性期外収縮	—	1 (0.06%)	—
	心室性期外収縮	心室性期外収縮	5 (0.29%)	—
	左室肥大	—	1 (0.06%)	—
血管障害	潮紅	ほてり	2 (0.12%)	—
	高血圧	高血圧悪化	2 (0.12%)	1 (0.01%)
	起立性低血圧	—	1 (0.06%)	—
	末梢冷感	—	1 (0.06%)	—
	ほてり	ほてり	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	動脈閉塞性疾患	—	—	1 (0.01%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	咳	3 (0.18%)	1 (0.01%)
	鼻出血	—	1 (0.06%)	—
	あくび	—	1 (0.06%)	—
	痰貯留	—	1 (0.06%)	—
	口腔咽頭不快感	咽頭異和感	1 (0.06%)	—
	口腔咽頭痛	—	1 (0.06%)	—
胃腸障害	腹部不快感	胃不快感	14 (0.82%)	9 (0.11%)
		腹部膨満	—	1 (0.01%)
		—	1 (0.06%)	—
	腹部膨満	腹部膨満	21 (1.23%)	4 (0.05%)
	腹痛	腹痛	5 (0.29%)	1 (0.01%)
	上腹部痛	胃痛	7 (0.41%)	5 (0.06%)
		右季肋部痛	2 (0.12%)	—
	腹部圧痛	腹痛	1 (0.06%)	—
異常便	—	2 (0.12%)	—	
アフタ性口内炎	口内炎	1 (0.06%)	—	

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	臨床試験	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
胃腸障害（つづき）	口唇炎	—	—	1 (0.01%)
	結腸ポリープ	—	1 (0.06%)	—
	便秘	便秘	22 (1.29%)	4 (0.05%)
	下痢	下痢	12 (0.70%)	10 (0.12%)
		軟便	9 (0.53%)	2 (0.02%)
	十二指腸潰瘍	—	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	消化不良	胸やけ	9 (0.53%)	—
	腸炎	胃腸炎	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	鼓腸	放屁増加	10 (0.59%)	1 (0.01%)
	胃ポリープ	—	1 (0.06%)	—
	胃潰瘍	胃潰瘍	5 (0.29%)	—
	胃炎	胃炎	9 (0.53%)	—
	びらん性胃炎	胃炎	2 (0.12%)	—
	出血性胃炎	胃炎	1 (0.06%)	—
	胃食道逆流性疾患	—	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	胃腸障害	(胃腸障害)	—	3 (0.04%)
	歯肉腫脹	—	1 (0.06%)	—
	舌炎	—	1 (0.06%)	—
	吐血	—	1 (0.06%)	—
	痔核	—	1 (0.06%)	—
	裂孔ヘルニア	—	1 (0.06%)	—
	麻痺性イレウス	—	—	1 (0.01%)
	口唇腫脹	—	—	1 (0.01%)
	メレナ	—	1 (0.06%)	—
	悪心	嘔気	10 (0.59%)	9 (0.11%)
	口腔内不快感	—	—	1 (0.01%)
	口内炎	口内炎	4 (0.23%)	3 (0.04%)
	舌障害	—	—	1 (0.01%)
	歯痛	—	1 (0.06%)	—
	嘔吐	嘔吐	4 (0.23%)	4 (0.05%)
	舌乾燥	—	1 (0.06%)	—
	排便障害	—	—	1 (0.01%)
	消化管運動低下	—	1 (0.06%)	—
心窩部不快感	—	1 (0.06%)	—	
歯不快感	—	1 (0.06%)	—	
口の感覚鈍麻	舌のしびれ	—	2 (0.02%)	
口の錯感覚	—	—	1 (0.01%)	
胃腸音異常	—	1 (0.06%)	—	
肝胆道系障害	胆管結石	—	—	1 (0.01%)
	胆石症	—	1 (0.06%)	—
	肝機能異常	肝機能障害	—	26 (0.32%)
	肝障害	肝機能障害	—	6 (0.07%)
	胆嚢ポリープ	胆嚢ポリープ	2 (0.12%)	—
皮膚および皮下組織 障害	脱毛症	脱毛	1 (0.06%)	3 (0.04%)
	円形脱毛症	脱毛	1 (0.06%)	—
	冷汗	冷汗	3 (0.18%)	—
	薬疹	発疹	—	2 (0.02%)
	皮膚乾燥	皮膚乾燥	2 (0.12%)	—
	湿疹	湿疹	3 (0.18%)	—
	多汗症	—	—	1 (0.01%)
	そう痒症	掻痒	3 (0.18%)	10 (0.12%)
	発疹	発疹	—	9 (0.11%)
	紅斑性皮疹	発疹	—	1 (0.01%)
	そう痒性皮疹	発疹	1 (0.06%)	—

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	臨床試験	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
皮膚および皮下組織 障害（つづき）	皮膚剥脱	—	—	1 (0.01%)
	顔面腫脹	浮腫	1 (0.06%)	—
	蕁麻疹	発疹	—	3 (0.04%)
	全身性そう痒症	瘙癢	—	1 (0.01%)
	皮膚腫瘤	—	1 (0.06%)	—
筋骨格系および結合 組織障害	関節痛	関節痛	3 (0.18%)	1 (0.01%)
	背部痛	背部痛	2 (0.12%)	1 (0.01%)
	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	—	1 (0.06%)	—
	腰部脊柱管狭窄症	—	—	1 (0.01%)
	筋固縮	筋骨格硬直	1 (0.06%)	—
	筋痙縮	下肢痙直	3 (0.18%)	1 (0.01%)
	筋骨格痛	—	1 (0.06%)	—
	筋肉痛	筋肉痛	2 (0.12%)	—
	四肢痛	四肢痛	3 (0.18%)	—
	重感	—	1 (0.06%)	—
	変形性脊椎症	—	1 (0.06%)	—
	筋緊張	筋骨格硬直	1 (0.06%)	—
	筋骨格系胸痛	—	1 (0.06%)	—
	筋骨格硬直	筋骨格硬直	3 (0.18%)	—
	筋骨格不快感	—	1 (0.06%)	—
腎および尿路障害	尿管結石	—	1 (0.06%)	—
	血尿	—	1 (0.06%)	—
	夜間頻尿	頻尿	1 (0.06%)	—
	頻尿	頻尿	2 (0.12%)	—
	膿尿	—	1 (0.06%)	—
	腎嚢胞	腎嚢胞	2 (0.12%)	—
	慢性腎不全	—	—	1 (0.01%)
	腎機能障害	—	—	2 (0.02%)
生殖系および乳房障 害	良性前立腺肥大症	—	1 (0.06%)	—
	不正子宮出血	—	1 (0.06%)	—
一般・全身障害およ び投与部位の状態	無力症	脱力感	2 (0.12%)	—
	胸部不快感	胸部不快感	3 (0.18%)	—
	胸痛	胸痛	2 (0.12%)	1 (0.01%)
	顔面浮腫	浮腫	3 (0.18%)	1 (0.01%)
	疲労	倦怠感	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	異常感	眩暈	3 (0.18%)	3 (0.04%)
		—	2 (0.12%)	2 (0.02%)
	冷感	—	1 (0.06%)	—
	熱感	ほてり	1 (0.06%)	1 (0.01%)
	空腹	空腹感	14 (0.82%)	1 (0.01%)
	倦怠感	倦怠感	9 (0.53%)	3 (0.04%)
	多臓器不全	—	1 (0.06%)	—
	浮腫	浮腫	10 (0.59%)	2 (0.02%)
	末梢性浮腫	浮腫	15 (0.88%)	11 (0.13%)
	疼痛	—	1 (0.06%)	—
	圧迫感	—	—	1 (0.01%)
	口渇	口渇	5 (0.29%)	1 (0.01%)
	異物感	咽頭異和感	1 (0.06%)	—

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	臨床試験	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
臨床検査	血中ブドウ糖減少	低血糖	—	1 (0.01%)
	血中ブドウ糖増加	—	—	1 (0.01%)
	血圧低下	—	1 (0.06%)	—
	血圧上昇	血圧上昇	6 (0.35%)	—
	肝機能検査異常	肝機能障害	—	5 (0.06%)
	体重減少	—	1 (0.06%)	2 (0.02%)
	体重増加	体重増加	33 (1.94%)	10 (0.12%)
	便潜血陽性	—	1 (0.06%)	—
傷害、中毒および処 置合併症	凍瘡	—	1 (0.06%)	—
	転倒	—	—	1 (0.01%)
	大腿骨骨折	—	—	1 (0.01%)
	骨折	—	—	1 (0.01%)
	交通事故	—	—	1 (0.01%)

表 4-2 副作用発現状況（臨床検査値異常）

臨床試験・製造販売後調査 症例数

	臨床試験（臨床検査値異常）	製造販売後調査
安全性解析対象症例数	1692	8184
副作用発現例数	345	437
副作用発現率	20.4%	5.3%

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	臨床試験	製造販売後調査
SOC	PT		発現例数/検査例数 (頻度)	例数 (頻度)
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 (0.01%)
	高カリウム血症	カリウム上昇	—	1 (0.01%)
	高トリグリセリド血症	トリグリセリド上昇	—	2 (0.02%)
	高尿酸血症	尿酸上昇	—	1 (0.01%)
	低カリウム血症	—	—	2 (0.02%)
腎および尿路障害	蛋白尿	尿蛋白	—	1 (0.01%)
臨床検査	白血球数増加	—	5/1670 (0.30%)	—
	白血球数減少	—	12/1670 (0.72%)	—
	好中球数増加	—	7/1092 (0.64%)	—
	好酸球数増加	—	7/1092 (0.64%)	—
	好塩基球数増加	—	2/1092 (0.18%)	—
	単球数増加	—	4/1091 (0.37%)	—
	単球数減少	—	1/1091 (0.09%)	—
	リンパ球数増加	—	2/1092 (0.18%)	—
	リンパ球数減少	—	5/1092 (0.46%)	—
	赤血球数減少	—	11/1671 (0.66%)	1 (0.01%)
	ヘモグロビン増加	—	3/1672 (0.18%)	—
	ヘモグロビン減少	—	10/1672 (0.60%)	1 (0.01%)
	ヘマトクリット増加	—	2/1673 (0.12%)	—
	ヘマトクリット減少	—	9/1673 (0.54%)	1 (0.01%)
	血小板数増加	—	1/1664 (0.06%)	—
	血小板数減少	—	6/1664 (0.36%)	—
	総蛋白増加	—	8/1689 (0.47%)	—
	総蛋白減少	—	4/1689 (0.24%)	—
	血中アルブミン増加	—	3/1685 (0.18%)	—
	血中アルブミン減少	—	2/1685 (0.12%)	—
	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	23/1690 (1.36%)	10 (0.12%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ALT (GPT) 上昇	35/1690 (2.07%)	15 (0.18%)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	γ-GTP 上昇	51/1691 (3.02%)	16 (0.20%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	—	13/1691 (0.77%)	8 (0.10%)
	血中アルカリホスファターゼ減少	—	1/1691 (0.06%)	—
	血中乳酸脱水素酵素増加	LDH 上昇	24/1688 (1.42%)	1 (0.01%)
	血中ビリルビン増加	総ビリルビン上昇	13/1687 (0.77%)	3 (0.04%)
	血中乳酸増加	乳酸上昇	14/483 (2.90%)	—
	血中ピルビン酸増加	ピルビン酸上昇	31/483 (6.42%)	—
	血中ピルビン酸減少	—	3/483 (0.62%)	—
	血中トリグリセリド増加	トリグリセリド上昇	27/1688 (1.60%)	4 (0.05%)
	血中トリグリセリド減少	—	3/1688 (0.18%)	1 (0.01%)

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	臨床試験	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 (つづき)	血中コレステロール増加	総コレステロール上昇	30/1688 (1.78%)	5 (0.06%)
	血中コレステロール減少	—	4/1688 (0.24%)	—
	高比重リポ蛋白増加	—	4/1688 (0.24%)	—
	高比重リポ蛋白減少	—	3/1688 (0.18%)	—
	低比重リポ蛋白増加	LDL-コレステロール上昇	20/1531 (1.31%)	—
	低比重リポ蛋白減少	—	2/1531 (0.13%)	—
	遊離脂肪酸増加	遊離脂肪酸上昇	25/1569 (1.59%)	—
	遊離脂肪酸減少	—	2/1569 (0.13%)	—
	血中尿素増加	—	14/1692 (0.83%)	6 (0.07%)
	血中クレアチニン増加	—	3/1686 (0.18%)	8 (0.10%)
	血中尿酸増加	尿酸上昇	21/1686 (1.25%)	—
	血中尿酸減少	—	3/1686 (0.18%)	—
	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	BNP 上昇	44/420 (10.48%)	—
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	CK (CPK) 上昇	13/421 (3.09%)	1 (0.01%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ減少	—	1/421 (0.24%)	—
	血中クレアチンホスホキナーゼ BB 増加	—	1/421 (0.24%)	—
	血中ナトリウム減少	—	2/1691 (0.12%)	—
	血中カリウム増加	カリウム上昇	14/1690 (0.83%)	—
	血中カリウム減少	—	6/1690 (0.36%)	—
	血中クロール減少	—	5/1691 (0.30%)	—
	尿中蛋白陽性	尿蛋白	21/1681 (1.25%)	—
	尿中ブドウ糖陽性	—	5/1682 (0.30%)	—
	尿中ケトン体陽性	—	7/1679 (0.42%)	—
	尿 pH 上昇	—	2/1666 (0.12%)	—
	尿中血陽性	尿潜血	17/1678 (1.01%)	—
	尿中赤血球陽性	—	1/99 (1.01%)	—
	尿中白血球陽性	—	3/101 (2.97%)	—

(1) 重大な副作用

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

<解説>

単独投与承認時の臨床試験で、本剤との因果関係が否定されていない「心筋梗塞」が1例報告されたことから、「重大な副作用」に記載しました。症例の概要は表 4-3 のとおりです。

この症例は、2型糖尿病に加え、男性、高齢、肥満 (BMI 32.2) といった心筋梗塞の危険因子を複数有する症例であり、さらに、2~3年前に胸痛発作を経験したという情報もることより、以前から狭心症の準備状態であった可能性も考えられます。しかし、報告医師のコメントにあるように、臨床試験の治療期における事象であることから時間的に本剤との関連性が否定できないものと判断された症例です。

日本における2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床介入試験である Japan Diabetes Complications Study (JDCCS)では、虚血性心疾患 (心筋梗塞と狭心症) の有意なリスクファクターとして性別 (男性)、年齢 (60歳以上)、HbA1c、LDL-コレステロール、収縮期血圧が報告されています⁹⁾。

α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時、チアゾリジン系薬剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験では、心筋梗塞の発現は認められませんでした。

製造販売後調査では、心筋梗塞は使用成績調査で1例1件 (0.01%) 認められました。

この症例は、高齢男性であり、2型糖尿病の他、高血圧、高脂血症、脂肪肝、狭心症を合併症として有する症例でした。本剤投与135日目に心筋梗塞を発症し、ステントを2カ所挿入しました。報告医師は心筋梗塞後に患者を診察しておらず、家族からの情報に基づいた報告であることから、転帰不明と報告しています。

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	本剤 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	30mg 44日間	急性心筋梗塞 [本剤投与開始 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。 本剤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 ₂ -V ₄ 及び aV _L 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。本剤投与中止。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：タムスロシン塩酸塩、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								
	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（JDS）	%	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、治療期中の事象であったので、関連性は完全には否定できない。								

(1) 重大な副作用

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

<解説>

◇ 臨床試験：単独投与 ◇

低血糖症状が 5.6% (45/804 例) で発現しています。主な症状は，眩暈 18 例，空腹感 15 例，振戦 11 例，脱力感 9 例，冷汗 8 例でした。これらの低血糖症状の約 8 割は軽度と判定され，高度な低血糖症状は認められませんでした。

◇ 臨床試験： α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与 ◇

低血糖症状が 6.2% (21/338 例) で発現しています。主な症状は，眩暈 8 例，冷汗 5 例，空腹感，倦怠感 各 4 例，意識低下，振戦，脱力感 各 3 例でした。これらの 21 例の低血糖症状はいずれも軽度と判定され，高度な低血糖症状は認められませんでした。

◇ 臨床試験：チアゾリジン系薬剤併用投与 ◇

低血糖症状が 6.8% (29/425 例) で発現しています。主な症状は，眩暈 12 例，空腹感 10 例，冷汗 9 例，振戦，脱力感 各 5 例でした。これらの低血糖症状の約 9 割は軽度と判定され，高度な低血糖症状は認められませんでした。

◇ 臨床試験：ビッグアニド系薬剤併用投与 ◇

低血糖症状が 2.9% (2/69 例) で発現しています。認められた症状は，眩暈，空腹感，脱力感でした。これらの 2 例の低血糖症状はいずれも軽度と判定され，高度な低血糖症状は認められませんでした。

◇ 臨床試験：DPP-4 阻害剤併用投与 ◇

低血糖症状が 3.0% (2/67 例) で発現しています。主な症状は冷汗 2 例でした。これらの 2 例の低血糖症状はいずれも軽度と判定され，高度な低血糖症状は認められませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

低血糖に関連する事象（MedDRA PT「低血糖症」「血中ブドウ糖減少」）が 2.21% (181/8184 例) に認められました。

このうち，重篤な低血糖症は 2 例 (0.02%) に認められました。内訳は，使用成績調査，チアゾリジン系薬剤併用に関する特定使用成績調査で各 1 例でした。

使用成績調査で認められた 1 例は，本剤投与 (30 mg/日) 20 日目に立ちくらみと一時的な意識消失（非重篤な低血糖症状）が発現し，当日中に回復しました。その後，本剤投与 98 日目に意識消失発作を起こし，低血糖発作の疑いにて他院へ緊急搬送され入院（発現時の血糖値は

不明) し、てんかんの疑いもあったことから、処置薬として抗てんかん薬が投与されましたが、本剤の投与は継続され、軽快しました。

特定使用成績調査で認められた 1 例は、糖尿病薬としてピオグリタゾン、ミグリトールを併用していた症例であり、本剤投与 (30 mg/日) 2 日目にめまい (非重篤な低血糖症状) が発現し、患者判断で服薬中止後に回復しました。その後、本剤を 15 mg/日で再開、再投与 127 日目に前立腺肥大症手術のために入院した当日、冷汗と手のふるえが発現しました (発現時血糖値 : 70 mg/dL)。ブドウ糖を経口摂取し、発現当日中に回復しました。

なお、低血糖症状が認められた場合にはショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取する必要があります。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時に低血糖症状が認められた場合は、 α -グルコシダーゼ阻害剤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。

次ページに製造販売後に自発報告として入手した、重篤な低血糖発現症例を紹介します。

表 4-4 意識消失を伴う重篤な低血糖発現症例（製造販売後：自発報告）

性 年齢	投与目的 合併症 既往歴	本剤 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。入院前より本剤（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] 本剤増量（10 mg×3）。肺炎に対し、トシル酸トスフロキサシン投与開始。 [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 ₂ 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 20 mL (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 ₂ 93% (Room Air)に改善。 低血糖症状の持続時間は6時間。 [発現翌日] 本剤 5 mg×3 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（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מיד、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 (TP/au)	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
	朝食前		98	75	111	56	92	148	105
HbA1c (JDS) (%)	6.4								

(1) 重大な副作用

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

<解説>

製造販売後に重篤な肝機能障害（肝機能異常，肝障害）が 3 例報告されたことから、「重大な副作用」として記載いたしました。

(2004 年 11 月「使用上の注意」改訂)

なお、単独投与承認時、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時、チアゾリジン系薬剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験では、重篤な肝機能障害の発現は認められませんでした。

製造販売後調査では、重篤な肝機能障害が 2 例（0.02%）に認められました。

内訳は、使用成績調査，長期使用に関する特定使用成績調査で各 1 例でした。

使用成績調査で認められた 1 例は、本剤投与（30 mg/日）26 日目に肝機能検査値異常を認め、本剤およびピオグリタゾン（被疑薬）等、すべての薬剤の投与を中止しましたが、その後も肝機能検査値が上昇したため、精査目的で入院した症例です。腹部エコーの結果、脂肪肝，胆石（疑）の所見が認められました。本剤投与中止 35 日後に回復しています。

特定使用成績調査で認められた 1 例は、本剤投与（30 mg/日）153 日目に肝機能障害を認め、投与 156 日目に本剤中止，その後、ウルソデオキシコール酸等による治療にて、本剤投与中止 49 日後に回復しています。

次ページに製造販売後に自発報告として入手した，重篤な肝機能障害症例を紹介します。

表 4-5 重篤な肝機能障害発現症例（製造販売後：自発報告）

性 年齢	投与目的 合併症 既往歴	本剤 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年位前] 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ヵ月前] 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, ミチグリニドカルシウム 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, γ -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。 ミチグリニドカルシウム, 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
γ -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 (JDS) (%)			8.1	7.6		

(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）	

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験より算出した。

「頻度不明」は自発報告のため。

<解説>

(2) その他の副作用

ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時までに実施された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並びに製造販売後の副作用自発報告に基づいて記載しました（臨床試験成績については「4. 副作用」の項（22～28 ページ）をご参照ください）。

以下に臨床試験において 1%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並びに製造販売後の集積状況に基づき記載した副作用について紹介します。

詳細は巻末の副作用プロファイル表をご参照ください。

■代謝

<低血糖症状>

◇ 臨床試験：単独投与 ◇

低血糖症状が 5.6%（45/804 例）で発現しています。症状発現時の血糖値が測定されている症例は 3 例であり，他の 42 例は患者の訴えのみによるものです。31 例はブドウ糖摂取，ジュースやアメ等の補助食，食事摂取により，残りの 14 例は特に処置せず消失・軽快しています。

◇ 臨床試験：α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与 ◇

低血糖症状が 6.2%（21/338 例）で発現しています。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。19 例はブドウ糖摂取，ジュースやアメ等の補助食，食事摂取により，残りの 2 例は特に処置せず消失・軽快しています。

◇ 臨床試験：チアゾリジン系薬剤併用投与 ◇

低血糖症状が 6.8%（29/425 例）で発現しています。25 例はブドウ糖摂取，ジュースやアメ等の補助食，食事摂取により，残りの 4 例は特に処置せず消失・軽快しています。

◇ 臨床試験：ビグアナイド系薬剤併用投与 ◇

低血糖症状が 2.9%（2/69 例）で発現しています。2 例はいずれもブドウ糖摂取，アメ等の補助食により消失しています。

◇ 臨床試験：DPP-4 阻害剤併用投与 ◇

低血糖症状が 3.0% (2/67 例) で発現しています。1 例はアメの摂取により、1 例は特に処置せず消失しています。

◇ 製造販売後調査 ◇

低血糖*が 182 例 218 件 (2.22%) に認められました。このうち、重篤な低血糖症は 2 例 (0.02%) でした。

転帰は、218 件中 217 件は回復・軽快しています。残り 1 件は、詳細情報が不明であり、転帰不明と報告されています。

* MedDRA PT 「低血糖症」「血中ブドウ糖減少」を集計

なお、低血糖症状が認められた場合にはショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取する必要があります。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用時に低血糖症状が認められた場合は、 α -グルコシダーゼ阻害剤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	舌のしびれ		口内炎，口渇，胸やけ，嘔気，嘔吐，胃不快感，胃炎，胃痛，胃潰瘍，胃腸炎，腹部膨満，腹痛，放屁増加，下痢，軟便，便秘，空腹感，食欲不振，食欲亢進

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験より算出した。

「頻度不明」は自発報告のため。

<解説>

■消化器

<腹部膨満>

◇ 臨床試験：単独投与 ◇

腹部膨満が 1.4% (11/804 例) で報告されています。10 例が 2 ヶ月以内に発現し，1 例は 119 日目に発現していますが，20 mg への増量後 7 日目に発現し，2 例が中等度，9 例が軽度と判定されています。中等度の 2 例は本剤の投与を中止し，そのうちの 1 例は胃腸薬処方処置がとられ，軽度の 9 例は投与を継続しています。転帰は 11 例全例で消失しています。

◇ 臨床試験：α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与 ◇

腹部膨満が 2.4% (8/338 例) で報告されています。6 例が 2 ヶ月以内，2 例は半年以内に発現し，2 例が中等度，6 例は軽度と判定されています。中等度の 2 例は胃腸薬処方等の処置がとられ，1 例は投与中止しています。中等度の 1 例，軽度の 6 例は投与を継続しています。転帰は 8 例全例で消失しています。

◇ 臨床試験：チアゾリジン系薬剤併用投与 ◇

腹部膨満が 0.5% (2/425 例) で報告されています。2 例とも 3 ヶ月以内に発現し，2 例とも軽度と判定されており，特に処置もなく本剤の投与継続中に消失しています。

◇ 臨床試験：ビグアナイド系薬剤併用投与 ◇

腹部膨満の報告はありませんでした。

◇ 臨床試験：DPP-4 阻害剤併用投与 ◇

腹部膨満の報告はありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

腹部膨満*は 5 例 5 件 (0.06%) に認められました。重篤な症例はありませんでした。4 件は回復・軽快しており，残り 1 件は患者の来院がなく転帰不明と報告されています。

* MedDRA PT 「腹部膨満」「腹部不快感 (胃不快感を除く)」を集計

<便秘>

◇ 臨床試験：単独投与 ◇

便秘が 1.1% (9/804 例) で報告されています。6 例が 1 ヶ月以内、3 例は 3 ヶ月以内に発現しています。2 例が中等度、7 例が軽度と判定されています。9 例中 6 例は緩下剤等が処方され、患者が自己中止した 1 例を除き、いずれも本剤の投与が継続されています。転帰は 9 例全例で消失しています。

◇ 臨床試験： α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与 ◇

便秘が 1.5% (5/338 例) で報告されています。1 例が 1 ヶ月以内、2 例が 3 ヶ月以内、2 例は 9 ヶ月以内に発現しています。1 例が中等度、4 例が軽度と判定されています。5 例中 3 例で緩下剤等が処方されていますが、いずれも投与を継続しています。転帰は 5 例全例で消失しています。

◇ 臨床試験：チアゾリジン系薬剤併用投与 ◇

便秘が 1.4% (6/425 例) で報告されています。4 例が半年以内、2 例が 1 年以内に発現しています。1 例が中等度、5 例が軽度と判定されています。6 例中 3 例で緩下剤等が処方されています。軽度の 5 例は本剤の投与を継続し、中等度の 1 例は投与中止しています。転帰は軽度の 1 例（未回復）を除き、5 例で消失しています。

◇ 臨床試験：ビグアナイド系薬剤併用投与 ◇

便秘が 1.4% (1/69 例) で報告され、軽度と判定されています。3 日以内に発現、処置なく本剤の投与を継続し、消失しています。

◇ 臨床試験：DPP-4 阻害剤併用投与 ◇

便秘が 1.5% (1/67 例) で報告され、軽度と判定されています。1 ヶ月以内に発現、薬剤処置にて、本剤の投与を継続し、消失しています。

◇ 製造販売後調査 ◇

便秘*は 4 例 4 件 (0.05%) に認められました。重篤な症例はありませんでした。いずれも回復または軽快しています。

* MedDRA PT 「便秘」を集計

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満
皮膚	発疹		湿疹，痒痒，皮膚乾燥
筋骨格系			背部痛，筋肉痛，関節痛，下肢痠直，筋骨格硬直
精神神経系			頭痛，眩暈，眠気，不眠，しびれ感
耳			耳痛

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験より算出した。
「頻度不明」は自発報告のため。

<解説>

■皮膚

<発疹>

製造販売後に発疹（湿疹，蕁麻疹を含む）発現例が 20 例（いずれも非重篤）集積されたことから、「その他の副作用」の「皮膚」の項に「発疹」を追加記載しました。

（2004 年 11 月「使用上の注意」改訂）

◇ 臨床試験 ◇

単独投与承認時の臨床試験において、発疹 1 例，湿疹 2 例が報告されています。発疹は中等度，湿疹はいずれも軽度であり，薬剤処置により症状は消失しています。

α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時の臨床試験において，湿疹 1 例が報告されていますが，軽度の事象であり，薬剤処置により症状は消失しています。

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験において，発疹の報告はありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

発疹*は 15 例 16 件（0.18%）に認められました。重篤な症例はありませんでした。いずれも回復または軽快しています。

* MedDRA PT 「発疹」「薬疹」「蕁麻疹」「紅斑性皮疹」を集計

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満
肝臓			胆嚢ポリープ, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ -GTP 上昇, LDH 上昇, 総ビリルビン上昇

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験より算出した。

「頻度不明」は自発報告のため。

<解説>

■肝臓

<肝機能検査値異常>

◇ 臨床試験 ◇

単独投与承認時, α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時, チアゾリジン系薬剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験で, 臨床検査値の評価が可能な 1,692 例中, 本剤との関連が否定されなかった肝機能検査値異常は以下のとおりでした。なお, 重篤と判定された例はありませんでした。

表 4-6 ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時までの肝機能検査値異常発現状況

	単独投与	α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与	チアゾリジン系薬剤併用投与	ビグアナイド系薬剤 DPP-4 阻害剤 併用投与	計
AST (GOT) 上昇	1.5% (12/798)	2.4% (8/335)	0.7% (3/421)	0.0% (0/136)	1.4% (23/1690)
ALT (GPT) 上昇	2.9% (23/798)	2.7% (9/335)	0.7% (3/421)	0.0% (0/136)	2.1% (35/1690)
AL-P 上昇	0.6% (5/798)	1.2% (4/335)	0.9% (4/422)	0.0% (0/136)	0.8% (13/1691)
γ -GTP 上昇	4.5% (36/798)	3.0% (10/336)	1.0% (4/421)	0.8% (1/136)	3.0% (51/1691)
総ビリルビン上昇	1.1% (9/795)	0.6% (2/335)	0.5% (2/421)	0.0% (0/136)	0.8% (13/1687)
LDH 上昇	1.8% (14/796)	2.1% (7/335)	0.7% (3/421)	0.0% (0/136)	1.4% (24/1688)

(発現例数/総例数)

◇ 製造販売後調査 ◇

製造販売後調査における肝機能検査値異常に関する副作用の発現状況は, 以下のとおりでした。

表 4-7 製造販売後調査における肝機能検査値異常の発現状況

MedDRA : PT	頻度
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.12% (10/8184)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.18% (15/8184)
血中アルカリホスファターゼ増加	0.10% (8/8184)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.20% (16/8184)
血中ビリルビン増加	0.04% (3/8184)
血中乳酸脱水素酵素増加	0.01% (1/8184)

(発現例数/安全性解析対象症例数)

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満
循環器			心拡大，動悸，心室性期外収縮，高血圧悪化，血圧上昇
呼吸器			咳，咽頭異和感，かぜ症候群
腎臓・泌尿器			腎嚢胞，頻尿，尿蛋白，尿潜血

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験より算出した。

「頻度不明」は自発報告のため。

<解説>

■腎臓・泌尿器

<尿蛋白>

◇ 臨床試験 ◇

単独投与承認時の臨床試験において，尿蛋白陽性が 1.6% (13/789 例) 報告されています。13 例中 10 例が 16 週以内に発現しています。

α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時の臨床試験において，尿蛋白陽性が 1.5% (5/335 例) 報告されています。5 例中 3 例が 20 週以内に発現しています。

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時の臨床試験において，尿蛋白陽性が 0.7% (3/421 例) 報告されています。3 例中 2 例が 4 週以内に発現しています。

ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の臨床試験において，尿蛋白陽性の報告はありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

尿蛋白*が 1 例 1 件 (0.01%) に認められました。非重篤の症例であり，本剤の投与を継続していますが，その後検査が実施されず，転帰不明と報告された症例でした。

* MedDRA PT 「蛋白尿」を集計

<尿潜血>

◇ 臨床試験 ◇

単独投与承認時の臨床試験において，尿潜血陽性が 0.9% (7/788 例) 報告されています。7 例中 5 例が 8 週以内に発現しています。

α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時の臨床試験において，尿潜血陽性が 1.2% (4/334 例) 報告されています。4 例中 2 例が 12 週以内に発現しています。

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時の臨床試験において，尿潜血陽性が 1.4% (6/420 例) 報告されています。6 例中 3 例が 12 週以内に発現しています。

ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の臨床試験において，尿潜血陽性の報告はありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

尿潜血陽性の報告はありませんでした。

(2) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満
その他		ピルビン酸上昇, BNP 上昇	倦怠感, 脱力感, 冷汗, ほてり, 浮腫, 脱毛, 眼のしょぼしょぼ感, 胸部不快感, 胸痛, 右季 肋部痛, 四肢痛, 体重増加, 乳酸上昇, 遊離脂 肪酸上昇, 総コレステロール上昇, LDL-コレ ステロール上昇, トリグリセリド上昇, 尿酸上 昇, CK (CPK) 上昇, カリウム上昇

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験より算出した。
「頻度不明」は自発報告のため。

<解説>

■その他

<ピルビン酸・乳酸上昇>

◇ 臨床試験 ◇

単独投与承認時の臨床試験において、ピルビン酸と乳酸を測定できた 483 例中、本剤との関連が否定されなかったピルビン酸上昇は 6.4% (31/483 例)、乳酸上昇は 2.9% (14/483 例) 報告されています。

なお、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時、チアゾリジン系薬剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験ではピルビン酸、乳酸の測定を行っておらず、また、副作用としての報告もありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

ピルビン酸上昇、乳酸上昇の報告はありませんでした。

<血清脂質上昇>

◇ 臨床試験：単独投与 ◇

遊離脂肪酸上昇が 2.7% (18/677 例)、総コレステロール上昇が 2.4% (19/796 例)、LDL コレステロール上昇が 2.0% (13/640 例)、トリグリセリド上昇が 2.0% (16/797 例) 報告されています。発現時期については約 8 割が 12 週以内に発現しています。

◇ 臨床試験： α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与 ◇

遊離脂肪酸上昇が 0.9% (3/335 例)、総コレステロール上昇が 0.9% (3/335 例)、LDL コレステロール上昇が 0.3% (1/335 例)、トリグリセリド上昇が 1.8% (6/336 例) 報告されています。発現時期については約 8 割が 12 週以内に発現しています。

◇ 臨床試験：チアゾリジン系薬剤併用投与 ◇

遊離脂肪酸上昇が 1.0% (4/421 例)、総コレステロール上昇が 1.9% (8/421 例)、LDL コレステロール上昇が 1.4% (6/420 例)、トリグリセリド上昇が 1.2% (5/421 例) 報告されています。発現時期については約 8 割が 12 週以内に発現しています。

◇ 臨床試験：ビグアナイド系薬剤併用投与 ◇

遊離脂肪酸上昇，総コレステロール上昇，LDL コレステロール上昇，トリグリセリド上昇の報告はありませんでした。

◇ 臨床試験：DPP-4 阻害剤併用投与 ◇

遊離脂肪酸上昇，総コレステロール上昇，LDL コレステロール上昇，トリグリセリド上昇の報告はありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

製造販売後調査における血清脂質上昇に関する副作用の発現状況は，以下のとおりでした。

表 4-8 製造販売後調査における血清脂質上昇の発現状況

MedDRA：PT	頻度
遊離脂肪酸上昇	—
高コレステロール血症	0.01% (1/8184)
血中コレステロール増加	0.06% (5/8184)
低比重リポ蛋白増加	—
高トリグリセリド血症	0.02% (2/8184)
血中トリグリセリド増加	0.05% (4/8184)

(発現例数/安全性解析対象症例数)

<尿酸上昇>

◇ 臨床試験 ◇

単独投与承認時の臨床試験において，尿酸上昇が 1.4% (11/794 例) 報告されています。全例が 16 週以内に発現しています。

α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時の臨床試験において，尿酸上昇が 1.2% (4/335 例) 報告されています。3 例が 16 週以内に発現しています。

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時の臨床試験において，尿酸上昇が 1.4% (6/421 例) 報告されています。全例が 12 週以内に発現しています。

ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の臨床試験において，尿酸上昇の報告はありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

尿酸上昇*が 1 例 1 件 (0.01%) に認められました。非重篤の症例であり，転帰は回復しています。

* MedDRA PT 「高尿酸血症」を集計

<BNP 上昇>

◇ 臨床試験 ◇

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時の臨床試験において、BNP 上昇が 10.5% (44/420 例) 報告されています。約 5 割 (24 例) が 4 週以内に発現しています。

なお、単独投与承認時、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験では BNP の測定を行っておらず、また、副作用としての報告もありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

BNP 上昇の報告はありませんでした。

<CK (CPK) 上昇>

◇ 臨床試験 ◇

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時の臨床試験において、CK (CPK) 上昇が 3.1% (13/421 例) 報告されています。発現時期については、特に特徴的なものではありませんでした。

なお、単独投与承認時、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験では CK (CPK) の測定を行っておらず、また、副作用としての報告もありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

CK (CPK) 上昇*が 1 例 1 件 (0.01%) に認められました。非重篤であり、本剤の投与継続のまま CK 高値が持続し、転帰未回復と報告された症例でした。

* MedDRA PT 「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」を集計

<浮腫>

製造販売後に 7 例（いずれも非重篤）報告されたことから、「その他の副作用」の「その他」の項に「浮腫」を追加記載しました。

(2004 年 11 月「使用上の注意」改訂)

◇ 臨床試験 ◇

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時の臨床試験において、浮腫（顔面浮腫，末梢性浮腫を含む）が 6.6%（28/338 例）報告されています。1 例が中等度，27 例が軽度と判定されています。中等度の 1 例及び軽度の 23 例は投与を継続し，軽度の 4 例は投与中止しています。転帰は中等度，軽度の各 1 例で未回復，軽度の 26 例で消失しています。発現時期については約 9 割（26 例）が 1 ヶ月以降に発現しています。

単独投与承認時， α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時及びビッグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験では，浮腫の報告はありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

浮腫*は 14 例 14 件（0.17%）に認められました。重篤な症例はありませんでした。13 件は回復または軽快しています。1 件はチアゾリジン系薬剤併用に関する特定使用成績調査の症例であり，本剤の投与は中止，ピオグリタゾン継続下で未回復と報告された症例でした。

* MedDRA PT「浮腫」「末梢性浮腫」「顔面浮腫」を集計

<体重増加>

◇ 臨床試験：単独投与 ◇

体重増加が 0.4%（3/804 例）報告されています。1 例が中等度，2 例が軽度と判定され，3 例とも本剤の投与を継続しています。転帰は中等度 1 例と軽度 1 例で未回復，残りの軽度 1 例で消失しています。3 例とも 6 ヶ月から 9 ヶ月の間に発現しています。

◇ 臨床試験： α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与 ◇

体重増加が 1.2%（4/338 例）報告されています。4 例全例が軽度と判定され，本剤の投与を継続しています。転帰は 1 例で不変，3 例で消失しています。3 例が 6 ヶ月以内，1 例が 9 ヶ月以内に発現しています。

◇ 臨床試験：チアゾリジン系薬剤併用投与 ◇

体重増加が 5.9%（25/425 例）報告されています。3 例が中等度，22 例が軽度と判定されています。軽度の 1 例は本剤の投与を中止していますが，残りの 24 例は投与を継続しています。転帰は 17 例で不変，8 例で消失・軽快しています。約 7 割（17 例）が 2 ヶ月以降に発現しています。

◇ 臨床試験：ビッグアナイド系薬剤併用投与 ◇

体重増加の報告はありませんでした。

◇ 臨床試験：DPP-4 阻害剤併用投与 ◇

体重増加が 1.5%（1/67 例）報告され，軽度と判定されています。6 ヶ月以内に発現，処置なく本剤の投与を継続し，消失しています。

◇ 製造販売後調査 ◇

体重増加*は 11 例 11 件 (0.13%) に認められました。重篤な症例はありませんでした。5 件は回復または軽快していますが、残り 6 件は未回復の症例でした。未回復の 6 件のうち 5 件は本剤の投与を継続しています。

* MedDRA PT 「体重増加」「肥満」を集計

<脱毛>

製造販売後に 6 例 (いずれも非重篤) 報告されたことから、「その他の副作用」の「その他」の項に「脱毛」を追加記載しました。

(2005 年 8 月「使用上の注意」改訂)

◇ 臨床試験 ◇

単独投与承認時の臨床試験において、脱毛が 0.1% (1/804 例) 報告されています。

チアゾリジン系薬剤併用投与承認時の臨床試験において、脱毛が 0.2% (1/425 例) 報告されています。本剤の投与は継続し、転帰は未回復でした。

α-グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験では、脱毛の報告はありませんでした。

◇ 製造販売後調査 ◇

脱毛*は 3 例 3 件 (0.04%) に認められました。重篤な症例はありませんでした。いずれも回復・軽快しています。

* MedDRA PT 「脱毛症」を集計

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、状況に応じて低用量（1回量 5mg）から投与を開始するなど、血糖値に留意して、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

<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、低血糖等の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。以上より、高齢者を「慎重投与」としています。

詳細は「1. 慎重投与（4）次に掲げる患者又は状態 7）高齢者」の項（8 ページ）をご参照ください。

本剤 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	1082.1±140.8
非高齢者 (20～35 歳)	1213.3±323.5	0.28±0.08	1.35±0.15	1148.3±187.8

n=9～10, 平均値±標準偏差
本剤 10 mg 単回経口投与

なお、単独投与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)

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、高齢者において副作用発現率が高頻度に認められることから、低用量（1回量 5 mg）から投与を開始するなど慎重な投与が必要です。

なお、単独投与と副作用の集計方法が異なるため比較はできませんが、 α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与承認時、チアゾリジン系薬剤併用投与承認時及びビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与承認時の各臨床試験の副作用発現状況は下記のとおりでした。

表 5-3 α -グルコシダーゼ阻害剤併用投与試験における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)	全副作用 (低血糖症状を含む臨床症状)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	5.7% (5/88)	26.1% (23/88)	16.1% (14/87)
非高齢者 (65 歳未満)	8.2% (12/147)	21.8% (32/147)	15.6% (23/147)

表 5-4 チアゾリジン系薬剤併用投与試験における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)	全副作用 (低血糖症状を含む臨床症状)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	6.5% (10/153)	27.5% (42/153)	30.3% (46/152)
非高齢者 (65 歳未満)	7.0% (19/272)	26.1% (71/272)	19.6% (53/270)

表 5-5 ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較 (ビグアナイド系薬剤)

被験者	副作用 (低血糖症状)	全副作用 (低血糖症状を含む臨床症状)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	5.9% (1/17)	11.8% (2/17)	0.0% (0/16)
非高齢者 (65 歳未満)	1.9% (1/52)	3.8% (2/52)	2.0% (1/50)

表 5-6 ビグアナイド系薬剤又は DPP-4 阻害剤併用投与試験における高齢者と非高齢者の副作用発現状況の比較 (DPP-4 阻害剤)

被験者	副作用 (低血糖症状)	全副作用 (低血糖症状を含む臨床症状)	臨床検査値異常
高齢者 (65 歳以上)	4.8% (1/21)	9.5% (2/21)	0.0% (0/21)
非高齢者 (65 歳未満)	2.2% (1/46)	4.3% (2/46)	0.0% (0/46)

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また，動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。]

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本剤の投与に関する十分な情報はありません。

ラットでの薬物動態試験及び生殖発生毒性試験の成績に基づき設定しました。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）に本剤のラベル体（ ^{14}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すべての臓器・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，本剤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。

(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。]

<解説>

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ことから設定しました。

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>

[ラット]

^{14}C -ミチグリニドカルシウム水和物 1 mg/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，血漿におけるその約 1/7 であった。また，乳汁中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は，血漿におけるその約 1/5 であった。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

<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¹⁰⁾。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¹¹⁾。

(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>

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) 糖尿病 42 (5) , 385-404, 1999
- 3) 日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド 2014-2015
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Drug interactions 4th ed: The Pharmaceutical Press, London, 1996
- 7) 医薬品相互作用 (第 2 版) :774-799, 1998, 医薬ジャーナル社
- 8) 厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック
- 9) 内分泌・糖尿病科,16(6), 575-581, 2003
- 10) 病院薬学, 23, 424-430, 1997
- 11) 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ァイル表

本プロファイル表には、単独投与承認時、 α -GI併用投与申請時及びチアゾリジン系薬剤併用投与申請時までの臨床試験でみられた副作用及び臨床検査値異常変動データをそれぞれ表示してあります。またそれぞれの場合の合算したデータも併せて表示してあります。

プロファイル表		注意事項
1. 低血糖症状	<ul style="list-style-type: none"> 「発現後投薬」は、副作用発現後の本剤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。また、投与中止後に発現した場合は試験期間終了時（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。 「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。 	
2. 臨床症状 (低血糖症状以外)		
3. 臨床検査値異常変動	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> 「発現日」：経過中初めて異常値となった時点 「転帰日」：発現日以降に異常値でなくなった時点 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。 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せん。 	

目次

別添 1	全試験合算(臨床症状:低血糖症状).....	P-1
別添 2	全試験合算(臨床症状:低血糖症状以外).....	P-2
別添 3	全試験合算(臨床検査値異常).....	P-8
別添 4	単独投与承認時(臨床症状:低血糖症状).....	P-10
別添 5	単独投与承認時(臨床症状:低血糖症状以外).....	P-11
別添 6	単独投与承認時(臨床検査値異常).....	P-15
別添 7	α -GI剤併用投与試験(臨床症状:低血糖症状).....	P-17
別添 8	α -GI剤併用投与試験(臨床症状:低血糖症状以外).....	P-18
別添 9	α -GI剤併用投与試験(臨床検査値異常).....	P-20
別添 10	チアゾリジン系薬剤併用投与試験(臨床症状:低血糖症状).....	P-21
別添 11	チアゾリジン系薬剤併用投与試験(臨床症状:低血糖症状以外).....	P-22
別添 12	チアゾリジン系薬剤併用投与試験(臨床検査値異常).....	P-25
別添 13	ビグアナイド系薬剤併用投与試験(臨床症状:低血糖症状).....	P-27
別添 14	ビグアナイド系薬剤併用投与試験(臨床症状:低血糖症状以外).....	P-28
別添 15	ビグアナイド系薬剤併用投与試験(臨床検査値異常).....	P-29
別添 16	DPP-4阻害剤併用投与試験(臨床症状:低血糖症状).....	P-30
別添 17	DPP-4阻害剤併用投与試験(臨床症状:低血糖症状以外).....	P-31
別添 18	DPP-4阻害剤併用投与試験(臨床検査値異常).....	P-32

別添2. 効能追加承認時(ビグアナイド系薬剤又はDPP-4阻害剤併用試験)までの副作用プロファイル(臨床症状(低血糖症状以外))・・・全試験合算

副作用の種類	程度		発現までの日数※1										発現後投薬				副作用の転帰				転帰までの日数※2															
	高度	中等度	軽度	1日	3日	7日	14日	28日	60日	90日	180日	270日	361日以上	中止	継続	減量	投与終了	休薬	消失	軽快	未回復	死亡	追跡不能	1日	14日	30日	60日	90日	181日	271日	361日	481日以上	不明			
疲労	1		1												1				1																	
浮腫	10		10					6	1	2	1		3	7					8	1	1				1											
末梢性浮腫	15		1	14				3	2	4	3	1	1	14					14		1					6	5	1	1	1						
冷汗	3		3						1		1			3					3						3											

※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4. 単独投与承認時までの副作用プロファイル(低血糖症状)

副作用の種類	合計件数	程度		発現までの日数※1												発現後投薬				副作用の転帰				転帰までの日数(時間) ※2					不明																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
		高 度	中 等 度	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467	1468	1469	1470	1471	1472	1473

別添5. 単独投与承認時まで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				副作用の転帰				転帰までの日数 ^{※2}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		高 度	中 等 度	軽 度	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467	1468	1469	1470	1471

別添5. 単独投与承認時まで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				副作用の転帰				転帰までの日数 ^{※2}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		高 度	中 等 度	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467	1468	1469	1470	1471	1472	1473</

別添6. 単独投与承認時までの臨床検査値異常プロファイル

臨床検査値異常の種類	合計例数	発現までの日数※1										発現後投薬					臨床検査値異常の転帰					転帰までの日数※2										
		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	継続	減量	投与終了	休薬	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	不明
トリグリセライド上昇	16/797	8	1	5				1	1						4	12	4	12	12	4	4				4	1	3	1		1	1	6
トリグリセライド下降	3/797			2					1						1	2	1	2	2	1	1				1	1				1		
HDLコレステロール上昇	3/797	2		1											1	2	1	2	2	1	1				1					2		
HDLコレステロール下降	3/797	1	2														3		1	2						1				1	1	
BUN上昇	6/800	2	1	2	1												6	6	3	1	2						2	1		1	3	
尿酸上昇	11/794	8	1	1	1										2	2	7	7	6	1	4				2	1	4	1	1	1	2	
尿酸下降	3/794	3													1	2	2	2	1	2						1				2	2	
カリウム上昇	10/798	3	2	5											4	6	6	6	8	2	2				3	3	1			1	3	
カリウム下降	4/798	1		3											1	3	3	3	2	2	2				2	1				1	1	
クロール下降	3/799	2		1											2	1	1	1	3	3					3							
尿蛋白陽性	13/789	5	1	2	2			1			1	1			1	9	3	11	11	2					9	2	1				1	
尿糖陽性	4/789	2					1								1	3	3	3	3	1					2					1	1	
尿ケトン体陽性	5/787			3									1		2	3	3	5	5						3				1		1	
尿潜血陽性	7/788	3	2	1			1								4	3	3	5	5	1					3	1			1	1	2	

※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17. DPP-4阻害剤併用投与試験での副作用プロフィール（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	中止	減量	投与終了	消失	軽快	未回復	死亡	追跡不能	1	15	31	61	91	181	271	361	481	不明						
					3	7	14	28	60	90	180	270	360	以上				2	1	1	1	1	1	14	30	60	90	180	270	360	480	以上						
消化管障害	2		2				1								2			2				2																
胃痛	1		1				1								1			1				1																
便秘	1		1				1								1			1				1																
一般的全身障害	1		1				1								1			1				1																
体重増加	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18. DPP-4阻害剤併用投与試験での臨床検査値異常プロファイル

DPP-4阻害剤併用投与試験で臨床検査値異常はみられませんでした。

グルファスト[®]錠 5mg・10mg, グルファスト[®]OD錠 5mg・10mg の概要

[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	グルファスト [®] 錠 5mg	グルファスト [®] 錠 10mg	グルファスト [®] OD錠 5mg	グルファスト [®] OD錠 10mg
	洋名	GLUFAST [®] Tab. 5mg	GLUFAST [®] Tab. 10mg	GLUFAST [®] OD Tab. 5mg	GLUFAST [®] OD Tab. 10mg
承認番号		21600AMZ00035000	21600AMZ00036000	22800AMX00092000	22800AMX00093000
薬価基準収載年月		2004年4月		2016年6月	
販売開始年月		2004年5月		2016年6月	
再審査結果年月		2015年6月		—	
効能追加年月		2013年9月			
国際誕生年月		2004年1月			
一般名	和名	ミチグリニドカルシウム水和物			
	洋名	Mitiglinide Calcium Hydrate			

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	グルファスト錠 5mg	グルファスト錠 10mg
	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 (5mg)
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, 無水ケイ酸	

成分	販売名	グルファスト OD錠 5mg	グルファスト OD錠 10mg
	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 (5mg)
添加物		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, 無水ケイ酸, ステアリン酸, 結晶セルロース, エチルセルロース水分散液, 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, クロスボビドン, ラウリル硫酸ナトリウム, 黄色三酸化鉄, スクラロース, 香料, プロピレングリコール, アラビアガム	

2. 性状

販売名	含量	外形			識別コード	色・剤形
		表面	裏面	側面		
グルファスト錠 5mg	5mg				K GF5	白色・素錠
		直径 6.0mm	厚さ 約 2.0mm	質量 約 75mg		
グルファスト錠 10mg	10mg				K GF10	白色・素錠 割線入り
		長径 短径 10.0mm 5.0mm	厚さ 約 3.0mm	質量 約 150mg		
グルファスト OD錠 5mg	5mg				K GFD5	微黄白色・素錠
		直径 6.4mm	厚さ 約 3.1mm	質量 約 100mg		
グルファスト OD錠 10mg	10mg				K GFD10	微黄白色・素錠 割線入り
		直径 8.0mm	厚さ 約 3.8mm	質量 約 200mg		

効能・効果	2型糖尿病
効能・効果に関連する使用上の注意	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。
用法・用量	通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は、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、本剤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）
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） <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝機能障害のある患者[肝臓は本剤の主代謝臓器の1つであるため、低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。] (2) 腎機能障害のある患者[慢性腎不全患者において、血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから、低血糖を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）] (3) 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 <ol style="list-style-type: none"> 1) 虚血性心疾患のある患者[心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）] 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者[低血糖を起こすおそれがある。] 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。] 4) 栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態[低血糖を起こすおそれがある。] 5) 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。] 6) 過度のアルコール摂取者[低血糖を起こすおそれがある。] 7) 高齢者[一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）] 2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (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。低血糖症状が認められた場合にはショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。 (3) 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系製剤と同じであり、スルホニル尿素系製剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニル尿素系製剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照） (4) 本剤の適用においては、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った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (5) 本剤を投与する際は、空腹時血糖が126mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200mg/dL以上を示す場合に限る。 (6) 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。 (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (8) ピオグリタゾン塩酸塩1日45mgとの併用における安全性は確立されていない（使用経験はほとんどない）。 (9) 本剤とインスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬との併用における有効性及び安全性は検討されていない。 	

3. 相互作用

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

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤	低血糖症状 (空腹感, あくび, 悪心, 無気力, だるさ等の初期症状から血圧上昇, 発汗, ふるえ, 顔面蒼白等の症状を経て意識消失, けいれん, 昏睡にいたる), 血糖降下作用が増強されることがあるので, 血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し, 必要であれば減量する。 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。 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には, 特に浮腫の発現に注意すること。 ^(※)	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等		作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。 機序不明 ^(※)
α -グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等		血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし, アスピリンとして1回量 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。
選択的 DPP-4 阻害剤 シタグリプチンリン酸塩水和物等		血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。
GLP-1 受容体作動薬 リラグルチド (遺伝子組換え) 等		肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。
SGLT2 阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン等		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩		インスリン感受性促進による。
サリチル酸製剤 (アスピリン等)		末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により, 血糖値を上昇させる。
クロフィブラート等		肝臓での糖新生促進, 末梢組織でのインスリン感受性低下による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール等		機序不明 コルチゾール分泌変化, 組織での糖利用変化, 成長ホルモンの過剰産生, 肝機能の変化等が考えられる。
β -遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
モノアミン酸化酵素阻害剤		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
タンパク同化ホルモン剤		機序不明 血糖値のコントロールがむずかしいとの報告がある。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等		インスリン遊離抑制, 副腎からのエピネフリン遊離による。
エピネフリン		血清カリウムの低下, インスリンの分泌障害, 組織におけるインスリンの感受性低下による。
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等	インスリン分泌を直接抑制する。	
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等	血糖コントロール条件が変わることがある。	
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		
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等		

4. 副作用

総症例 1,703 例中、副作用が報告されたのは 366 例 (21.5%) であった。その主なものは、低血糖症状 (5.8% : 「臨床成績」の項参照) の他、体重増加 (1.9%)、浮腫 (1.6%)、便秘 (1.3%)、腹部膨満 (1.2%) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 1,692 例中 345 例 (20.4%) に認められた。その主なものは、BNP の上昇 (10.5%)、ビリルビン酸の上昇 (6.4%)、CK (CPK) の上昇 (3.1%)、 γ -GTP の上昇 (3.0%)、乳酸の上昇 (2.9%)、ALT (GPT) の上昇 (2.1%) 等であった。(効能追加承認時)

製造販売後に実施された使用成績調査及び特定使用成績調査の安全性解析対象症例 8,184 例中、副作用が報告されたのは 437 例 (5.3%) であった。その主なものは、低血糖 (2.2%) 等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) **心筋梗塞** (0.1%) : 心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **低血糖** : 低血糖症状 (眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 意識消失等) があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖, ブドウ糖, 又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、 α -グルコシダーゼ阻害剤がニ糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。また、1 回 5mg への減量を検討するなど慎重に投与すること。
- 3) **肝機能障害** : AST(GOT), ALT (GPT), γ -GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

各副作用の頻度は承認時までの臨床試験より算出した。

「頻度不明」は自発報告のため。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、状況に応じて低用量 (1 回量 5mg) から投与を開始するなど、血糖値に留意して、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験 (ラット) で胎盤通過が認められている。また、動物実験 (ラット) で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験 (ラット) で母乳への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(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) 本剤は舌の上の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。

2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

包装	グルファスト錠 5mg	: 100 錠 (PTP), 210 錠 (PTP), 500 錠 (PTP)
	グルファスト錠 10mg	: 100 錠 (PTP), 210 錠 (PTP), 500 錠 (PTP), 1050 錠 (PTP), 500 錠 (バラ)
	グルファスト OD 錠 5mg	: 100 錠 (PTP), 210 錠 (PTP), 500 錠 (PTP)
	グルファスト OD 錠 10mg	: 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