

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

速効型インスリン分泌促進薬／食後過血糖改善薬配合剤
ミチグリニドカルシウム水和物／ボグリボース配合錠

グルベス[®] 配合錠

GLUBES[®] Combination Tablets

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

グルベス[®] 配合OD錠

GLUBES[®] Combination OD Tablets

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

本 IF は 2023 年 6 月改訂（第 2 版：グルベス配合錠）、2020 年 4 月改訂（第 1 版：グルベス配合 OD 錠）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

®：登録商標

<p>グルベス配合錠</p>  <p>(01)14987051183124</p>	<p>グルベス配合 OD 錠</p>  <p>(01)14987051187122</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	38
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	38
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	39
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	40
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	41
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	41
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	41
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	42
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	45
5. 化学名(命名法)又は本質	4	8. 副作用	50
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	55
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	55
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	55
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	56
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	56
1. 剤形	7	2. 毒性試験	56
2. 製剤の組成	8	X. 管理的事項に関する項目	57
3. 添付溶液の組成及び容量	8	1. 規制区分	57
4. 力価	8	2. 有効期間	57
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	57
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	57
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	57
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	6. 同一成分・同効薬	57
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	58
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	58
11. 別途提供される資材類	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	58
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	58
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	58
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	58
3. 用法及び用量	12	14. 保険給付上の注意	58
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XI. 文献	59
5. 臨床成績	12	1. 引用文献	59
VI. 薬効薬理に関する項目	27	2. その他の参考文献	60
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27	XII. 参考資料	61
2. 薬理作用	27	1. 主な外国での発売状況	61
VII. 薬物動態に関する項目	31	2. 海外における臨床支援情報	61
1. 血中濃度の推移	31	XIII. 備考	62
2. 薬物速度論的パラメータ	34	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	62
3. 母集団(ポピュレーション)解析	34	2. その他の関連資料	63
4. 吸収	34		
5. 分布	34		
6. 代謝	37		
7. 排泄	38		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the concentration-time curve)
AUC _{t1-inf}	時間 t1 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド (Brain natriuretic peptide)
CL _{tot} /F	経口投与時の全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	ヘモグロビン A _{1c}
JDS	Japan Diabetes Society
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
PT	基本語 (Preferred term)
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter 2
SOC	器官別大分類 (System organ class)
SU	スルホニルウレア (Sulfonylurea)
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素 (Uridine diphosphate glucuronyl transferase)
V _{dss} /F	経口投与時の定常状態における分布容積
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (Gamma glutamyl transpeptidase)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

ミチグリニドカルシウム水和物はスルホニル尿素（SU）剤とは異なった構造（ベンジルコハク酸）を有する速効・短時間作用型のインスリン分泌促進薬である。2 型糖尿病患者において、食後の早期インスリン分泌不全を是正し、食後血糖値を改善する作用が確認されている。2004 年 1 月に「2 型糖尿病における食後血糖推移の改善（ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合に限る）」の効能・効果で承認され、その後 2007 年 5 月に α -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法、2009 年 2 月にチアゾリジン系薬剤との併用療法が承認されている。

ボグリボースは腸管において二糖類から単糖への分解を担う二糖類水解酵素（ α -グルコシダーゼ）を阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることにより、糖尿病の食後高血糖を抑制することが確認されている。

グルベス配合錠は、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤に比べ、食後血糖値や HbA1c 値、空腹時血糖値の相乗的な改善作用、各単剤の併用に比べて服薬錠数の減少による服薬コンプライアンスの向上を目指して開発され、2011 年 4 月に「2 型糖尿病（ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る）」の効能・効果で承認を取得した。

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

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

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

2. 製品の治療学的特性

1. 速効型インスリン分泌促進薬（ミチグリニドカルシウム水和物 10mg）と α -グルコシダーゼ阻害剤（ボグリボース 0.2mg）の新医療用配合剤である。（「IV. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成」の項参照）
2. 1 剤でミチグリニドカルシウム水和物による速やかなインスリン分泌促進作用とボグリボースによる糖質の消化・吸収遅延作用を示す。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）
3. ボグリボース単剤で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対し、有意な食後血糖改善作用と HbA1c 低下作用を示した（ $p < 0.001$ 、分散分析）。（ボグリボース効果不十分例への追加（併用）試験より）（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照）
4. 52 週にわたり安定した HbA1c (JDS) の改善が確認された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照）
5. 本剤の用法・用量は 1 回 1 錠を 1 日 3 回毎食直前の投与であり、各単剤による併用療法と比べて、服薬する製剤の錠数が減少する。（「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照）
6. 重大な副作用として心筋梗塞、低血糖、腸閉塞、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、意識障害があらわれることがある。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

錠剤と OD 錠の 2 つの剤形を有する。OD 錠は口腔内で速やかに崩壊する口腔内崩壊錠である。（「IV. 製剤に関する項目」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成 されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

4. 分子式及び分子量

【ミチグリニドカルシウム水和物】

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

分子量：704.91

【ボグリボース】

分子式： $C_{10}H_{21}NO_7$

分子量：267.28

5. 化学名（命名法）又は本質

【ミチグリニドカルシウム水和物】

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

【ボグリボース】

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：KMV-0207

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

【ミチグリニドカルシウム水和物】

白色の粉末である。

結晶多形が認められる。

【ボグリボース】

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

【ミチグリニドカルシウム水和物】

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

(20℃)

【ボグリボース】

水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。(日本薬局方)

(3) 吸湿性

【ミチグリニドカルシウム水和物】

25℃、相対湿度93%において吸湿性は認められない。

【ボグリボース】

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

【ミチグリニドカルシウム水和物】

融点：約201℃(日局第1法；結晶水脱離後の脱水物)

【ボグリボース】

融点：163~168℃

(5) 酸塩基解離定数

【ミチグリニドカルシウム水和物】

pKa=4.43(カルボキシル基)

【ボグリボース】

該当資料なし

(6) 分配係数

【ミチグリニドカルシウム水和物】(水-オクタノール系)

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

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

(25°C)

【ボグリボース】

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

【ミチグリニドカルシウム水和物】

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+8.4～+9.0° (脱水物に換算したもの 0.38g、メタノール、20mL、100mm)

【ボグリボース】

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+45～+48° (脱水物に換算したもの 0.2g、0.1mol/L 塩酸試液、20mL、100mm)

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

【ミチグリニドカルシウム水和物】

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

PE/FD：二重ポリエチレン袋/ファイバードラム

※：アルミホイルで遮光

【ボグリボース】

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

【ミチグリニドカルシウム水和物】

日局「ミチグリニドカルシウム水和物」の確認試験による。

【ボグリボース】

日局「ボグリボース」の確認試験による。

定量法

【ミチグリニドカルシウム水和物】

日局「ミチグリニドカルシウム水和物」の定量法による。

【ボグリボース】

日局「ボグリボース」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

グルベス配合錠：素錠

グルベス配合 OD 錠：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

1) グルベス配合錠

販売名	グルベス配合錠		
色調	淡赤白色		
外形	表面	裏面	側面
			
長径	10.0 mm		
短径	5.0 mm		
厚さ	約 3.0 mm		
質量	約 150 mg		

2) グルベス配合 OD 錠

販売名	グルベス配合 OD 錠		
色調	淡赤白色		
外形	表面	裏面	側面
			
直径	8.0 mm		
厚さ	約 3.9 mm		
質量	約 200 mg		

(3) 識別コード

販売名	グルベス配合錠	グルベス配合 OD 錠
識別コード		
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	グルベス配合錠	グルベス配合 OD 錠
有効成分	1 錠中 日局ミチグリニドカルシウム水和物（10 mg）及び日局ボグリボース（0.2 mg）	
添加剤	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	D-マンニトール、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、フマル酸ステアリルナトリウム、カルメロースカルシウム、トウモロコシデンプン、ステアリン酸、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、エチルセルロース水分散液、クロスポビドン、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、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、デキストリン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

【ミチグリニドカルシウム水和物】

該当しない

【ボグリボース】

類縁物質がわずかに混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

グルベス配合錠の各種条件下における安定性

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

PTP 包装：PTP シート 10 枚を紙箱に入れた形態

遮光形態：シャーレをアルミ箔で包んだ状態

グルベス配合 OD 錠の各種条件下における安定性

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

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

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

遮光形態：シャーレをアルミ箔で包んだ状態

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

15 分間の溶出率は 80%以上であった（日局溶出試験パドル法）。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<グルベス配合錠>

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]、210 錠 [21 錠 (PTP) ×10]、500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

<グルベス配合 OD 錠>

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]、210 錠 [21 錠 (PTP) ×10]、500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。
- 5.3 原則として、以下の場合に本剤の使用を検討すること。
 - ・既にミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg、1 日 3 回及びボグリボースとして 1 回 0.2mg、1 日 3 回を併用し状態が安定している場合
 - ・ミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg、1 日 3 回の単剤の治療により効果不十分な場合
 - ・ボグリボースとして 1 回 0.2mg、1 日 3 回の単剤の治療により効果不十分な場合
- 5.4 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)

- 5.1 2 型糖尿病治療用配合剤共通の注意事項である。

糖尿病治療の基本は、あくまで食事療法と運動療法となる。本剤の使用の前に適切な食事療法と運動療法の指導が必要である。
- 5.2 「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010」(日本糖尿病学会編)では 2 型糖尿病治療において、経口血糖降下薬の単剤による治療により血糖コントロールが不良の場合に、作用機序の異なる血糖降下薬を追加すること等が記載されており、併用療法は第一選択とはされていないため、設定した。
- 5.3 本剤はミチグリニドカルシウム水和物 10mg とボグリボース 0.2mg の配合錠であるため、配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物 10mg/回及びボグリボース 0.2mg/回を併用し状態が安定している患者、又はそれぞれの単剤により十分な効果が得られない患者が適した対象であることから、設定した。なお、ミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg、1 日 3 回及びボグリボースとして 1 回 0.2mg、1 日 3 回の併用の治療から本剤に切り替える場合は、以下に留意すること。

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

 - ・本剤は、用法・用量の変更が必要ない、状態の安定した患者に投与する。
 - ・本剤の投与中は、用量調節の必要性がないか常に検討する。
- 5.4 本剤を投与する際の血糖値の基準として、日本糖尿病学会による糖尿病の診断基準 (2010 年) を基に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ミチグリニドカルシウム水和物10mg・ボグリボース0.2mg 併用と本剤との生物学的同等性が確認されていること、及びミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの各単独製剤がいずれも毎食直前投与であることから、本剤についても毎食直前投与とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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）

7.1 ミチグリニドカルシウム水和物は、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る。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）」と設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内で実施された下記の臨床試験をもとに承認された。

Phase	試験デザイン	対象	概要
生物学的同等性試験	非盲検	健康成人男性 80 例	本剤とミチグリニドカルシウム水和物 10mg 及びボグリボース 0.2mg 併用投与における生物学的同等性試験
第 II/III 相試験	二重盲検	2 型糖尿病患者 385 例	ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用投与試験（二重盲検比較試験）
第 III 相試験	非盲検	2 型糖尿病患者 161 例	ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの長期併用投与試験

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

ミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースの併用投与試験（二重盲検比較試験）^{1),2)}

（目的）

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

試験デザイン	二重盲検並行群間比較
対象	食事療法に加えてボグリボース（1回0.2mg）単剤による薬物療法で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) 観察期開始（-16週）時において、8週（56日）以上の継続した食事療法により十分な血糖コントロールが得られず、薬物療法の導入が必要な患者又は、-16週時において、8週（56日）以上の食事療法に加えて、ボグリボースの単独療法を実施している患者 (2) -16週時以前にHbA1c（JDS）が測定されており、その結果から-16週時のHbA1c（JDS）（集中測定）が6.5%以上かつ8.5%未満と想定される患者 (3) -16週時以前24週（168日）以内に、ボグリボース以外の経口血糖降下剤の使用経験がない患者 (4) -16週時以前8週（56日）以内に、インスリンの使用経験がない患者 (5) 年齢20歳以上（同意取得時）の外来患者 (6) -16週時のHbA1c（JDS）が6.5%以上かつ8.5%未満の患者 (7) -8週時及び-4週時のHbA1c（JDS）が6.5%以上かつ8.5%未満で、これらの変動幅が0.5%以内の患者 (8) -4週時のHbA1c（JDS）が-16週時に比較して下降した患者、又は不変（0.2%以内の上昇の範囲）の患者 (9) -4週時の食後血糖2時間値が160mg/dLを超える患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> (1) インスリン治療を必要とする患者 (2) 重度の糖尿病性細小血管症（神経障害、網膜症、腎症）、肝疾患、腎疾患、高血圧症、心疾患、外傷又は重症感染症を合併する患者 (3) 1日平均純アルコールで60gを超えるアルコールを毎日摂取している高度の常習飲酒者、薬物アレルギーの既往のある患者、妊婦及び妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者並びに治験期間中に妊娠を希望する患者 (4) 以下の疾患の患者において、治験責任医師又は治験分担医師が不適切と判断した患者 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者、消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者、腸内ガスなどの増加により、症状が悪化する可能性がある患者（ロエムヘルド症候群、重症のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍など） (5) -16週時以前12週（84日）以内に他の治験薬を服薬した患者 (6) 過去にミチグリニドカルシウム水和物の治験に参加し、ミチグリニドカルシウム水和物を服薬した患者 (7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適切と判断した患者
試験方法	<p>観察期： ボグリボース0.2mg錠を、1日3回、毎食直前（食事開始前5分以内）に、16週間経口投与</p> <p>治療期： ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群（102例）、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群（91例）、ボグリボース単独群（89例）又はミチグリニドカルシウム水和物10mg単独群（103例）にそれぞれ割付けられた治験薬を1日3回、毎食直前（食事開始前5分以内）に、12週間経口投与</p>
主要評価項目	HbA1c（JDS）の変化量
副次評価項目	HbA1c（JDS）の測定値、目標達成率及び改善率、空腹時血糖値、食後血糖1時間値及び2時間値

結果

食事療法に加えてボグリボース（1回0.2mg）単剤による薬物療法により十分な血糖コントロールが得られていない385例の2型糖尿病患者（併用投与開始時のHbA1c（JDS）（平均値±標準偏差）7.10±0.47%）を対象に、ボグリボース0.2mgにミチグリニドカルシウム水和物1回5mg又は10mgを上乗せして1日3回毎食直前12週間経口投与した。主要評価項目である最終評価時のHbA1c（JDS）の変化量は、ボグリボース単独群-0.02±0.36%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で-0.64±0.46%、5mg併用群で-0.44±0.43%と共に有意に低下した（いずれもp<0.001、分散分析）。副次評価項目において、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群及び5mg併用群は最終評価時のHbA1c（JDS）目標（6.5%）達成率、食後血糖1時間値及び2時間値をボグリボース単独群に比較し有意に改善した。ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群は最終評価時の空腹時血糖値をボグリボース単独群に比較し有意に改善した。

主要評価項目

■HbA1c（JDS）変化量

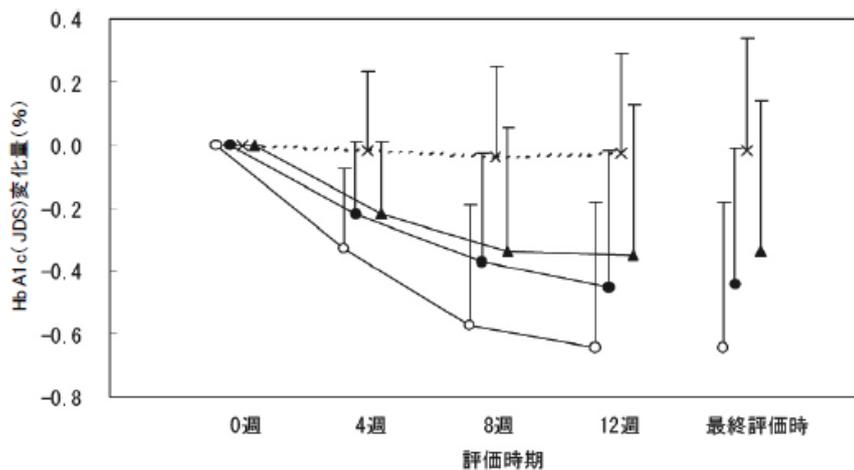
HbA1c（JDS）変化量の推移

単位：%

投与群	時期	例数	平均値	SD	1標本t検定※
ミチグリニド カルシウム水和物 10mg 併用群	4週	100	-0.33	0.25	P<0.001
	8週	100	-0.57	0.38	P<0.001
	12週	96	-0.64	0.46	P<0.001
	最終評価時	101	-0.64	0.46	P<0.001
ミチグリニド カルシウム水和物 5mg 併用群	4週	90	-0.22	0.23	P<0.001
	8週	87	-0.37	0.34	P<0.001
	12週	85	-0.45	0.43	P<0.001
	最終評価時	91	-0.44	0.43	P<0.001
ボグリボース 単独群	4週	89	-0.02	0.25	P=0.445
	8週	87	-0.04	0.29	P=0.166
	12週	84	-0.03	0.32	P=0.439
	最終評価時	89	-0.02	0.36	P=0.639
ミチグリニド カルシウム水和物 10mg 単独群	4週	100	-0.22	0.23	P<0.001
	8週	100	-0.34	0.39	P<0.001
	12週	100	-0.35	0.48	P<0.001
	最終評価時	101	-0.34	0.48	P<0.001

※：0週時との比較

HbA1c(JDS)変化量の推移 (平均値+SD)



—○— ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg併用群
 —●— ミチグリニドカルシウム水和物 5 mg併用群
 - - - × - - - ボグリボース単独群
 —▲— ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg単独群

HbA1c (JDS) 変化量の群間比較 (最終評価時) 単位: %

投与群	例数	平均値	SD	一元配置分散分析
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	101	-0.64	0.46	p<0.001
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	91	-0.44	0.43	
ボグリボース単独群	89	-0.02	0.36	
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	101	-0.34	0.48	

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

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

副次評価項目

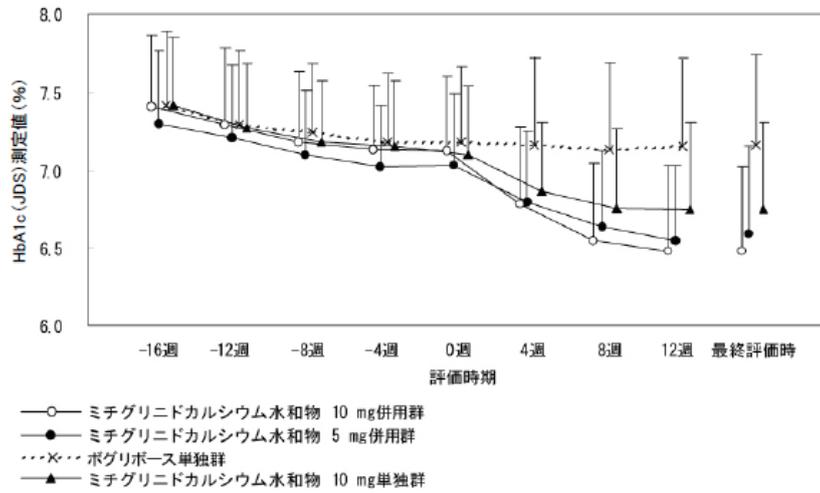
■HbA1c (JDS) 測定値

HbA1c (JDS) 測定値の推移

単位：%

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

HbA1c(JDS)測定値の推移 (平均値+SD)



■HbA1c (JDS) 目標達成率 (6.5%未満)

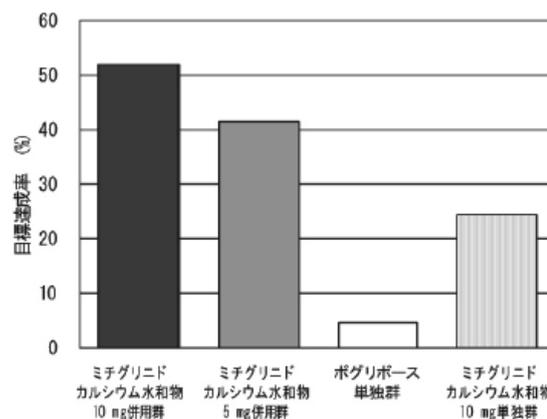
HbA1c (JDS) 目標達成率 (最終評価時)

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

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

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

HbA1c(JDS)目標達成率 (最終評価時)



■食後血糖 1 時間値

食後血糖 1 時間値変化量の群間比較 (最終評価時)

単位 : mg/dL

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

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

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

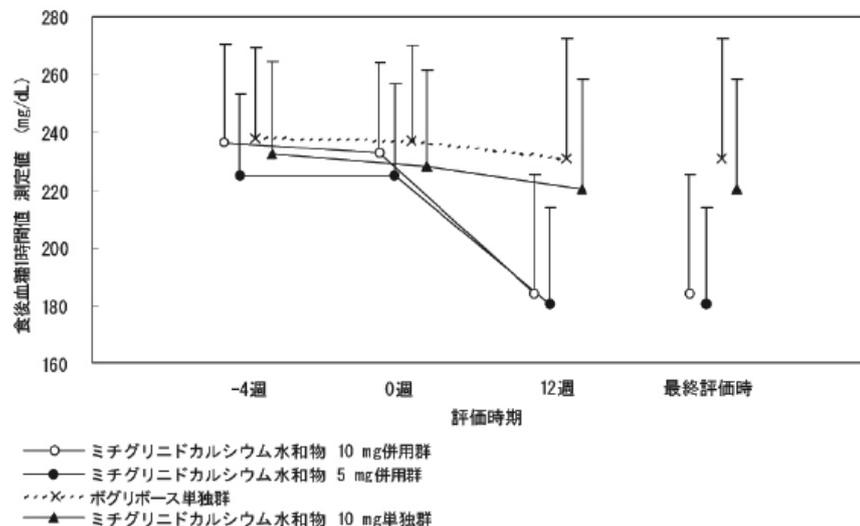
食後血糖 1 時間値変化量の推移

単位 : mg/dL

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

※ : 0 週時との比較

食後血糖 1 時間値測定値の推移 (平均値+SD)



■食後血糖 2 時間値

食後血糖 2 時間値変化量の群間比較 (最終評価時)

単位 : mg/dL

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

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

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

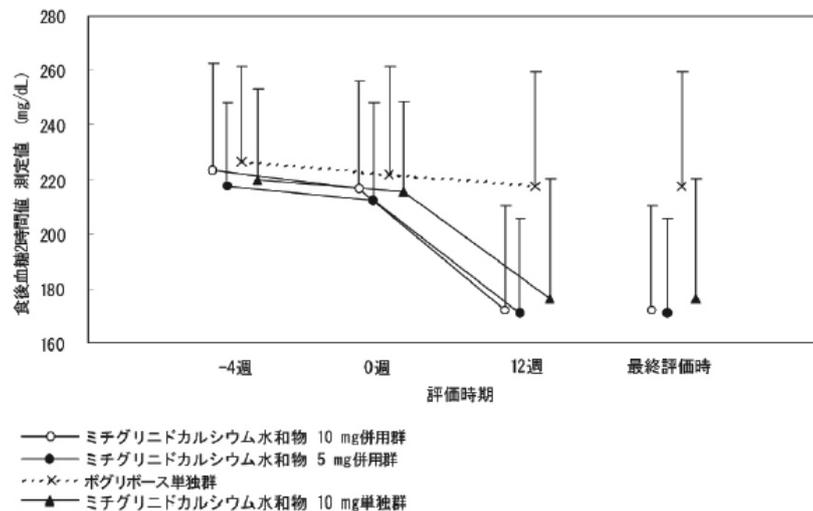
食後血糖 2 時間値変化量の推移

単位 : mg/dL

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

※ : 0 週時との比較

食後血糖 2 時間値測定値の推移 (平均値+SD)



■空腹時血糖値

空腹時血糖値変化量の群間比較（最終評価時）

単位：mg/dL

投与群	例数	平均値	SD	一元配置分散分析
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	100	-15.4	16.4	P<0.001
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	91	-10.3	16.4	
ボグリボース単独群	89	-5.5	18.3	
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	101	-6.4	19.8	

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

比較群	対比を用いた分散分析	群間差（両側 95%信頼区間）
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	P<0.001	-10.0 (-15.1, -4.9)
ボグリボース単独群 VS ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	P=0.069	-4.8 (-10.0, 0.4)

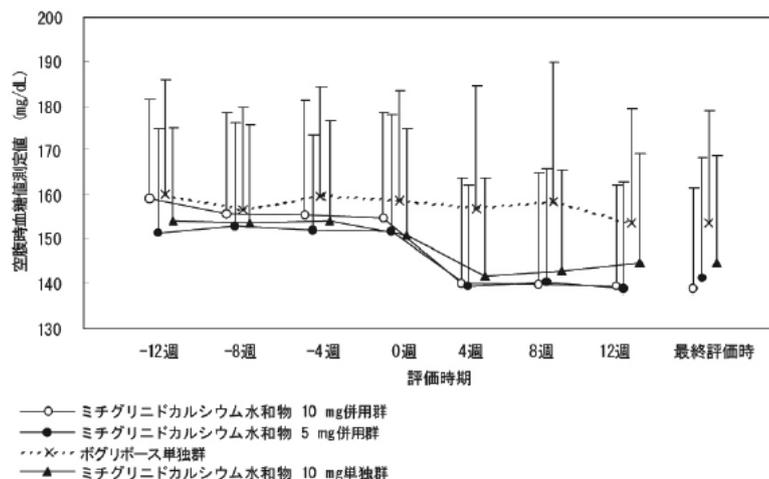
空腹時血糖値変化量の推移

単位：mg/dL

投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4 週	100	-14.9	18.8	P<0.001
	8 週	99	-14.7	19.9	P<0.001
	12 週	96	-15.5	16.5	P<0.001
	最終評価時	100	-15.4	16.4	P<0.001
ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群	4 週	90	-10.7	19.7	P<0.001
	8 週	87	-9.3	17.1	P<0.001
	12 週	85	-10.5	16.4	P<0.001
	最終評価時	91	-10.3	16.4	P<0.001
ボグリボース単独群	4 週	88	-2.1	17.5	P=0.261
	8 週	87	-0.4	25.2	P=0.875
	12 週	84	-5.6	18.7	P=0.006
	最終評価時	89	-5.5	18.3	P=0.005
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 単独群	4 週	100	-9.3	22.1	P<0.001
	8 週	99	-8.3	19.3	P<0.001
	12 週	100	-6.4	19.9	P=0.001
	最終評価時	101	-6.4	19.8	P=0.001

※：0 週時との比較

空腹時血糖値測定値の推移（平均値+SD）



■副作用の発現割合

副作用（臨床症状）の発現割合は、ボグリボース単独群の14.6%（13/89例）に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で22.5%（23/102例）、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で13.2%（12/91例）であった。副作用（臨床検査値）の発現割合は、ボグリボース単独群の13.5%（12/89例）に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で15.8%（16/101例）、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で8.8%（8/91例）であった。低血糖症状の発現割合は、ボグリボース単独群の1.1%（1/89例）に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で6.9%（7/102例）、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で3.3%（3/91例）であった。

副作用（臨床症状）発現割合

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

副作用（低血糖症状）発現割合

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

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

2) 安全性試験

長期併用投与試験^{1),3)}

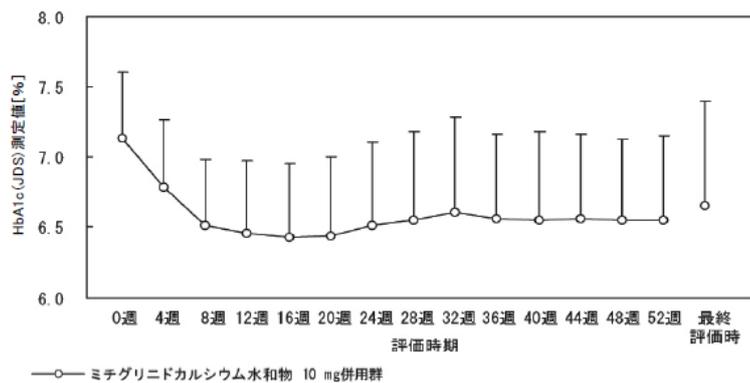
(目的)

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

試験デザイン	長期併用投与試験* ※なお、本試験は非盲検試験であるが、先行の二重盲検比較試験の開票までは二重盲検下で実施した。																																																																																					
対象	第 II/III 相二重盲検比較試験において 12 週間の投与を完了し、長期併用投与試験への移行を同意して、かつ移行が妥当と判断された患者																																																																																					
主な選択基準	二重盲検比較試験 8 週時の HbA1c (JDS) が、0 週時の HbA1c (JDS) よりも低下している (8 週時の HbA1c (JDS) < 0 週時の HbA1c (JDS)) 患者																																																																																					
主な除外基準	(1) 二重盲検比較試験期間中の 4 週ごとの服薬状況のいずれかが「2/3 未満」と判定された患者 (2) 12 週時の収縮期血圧が 180mmHg 以上かつ拡張期血圧が 110mmHg 以上の患者 (3) 治験期間中に手術予定のある患者 (4) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適切と判断した患者																																																																																					
試験方法	ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 及びボグリボース 0.2mg (88 例)、又はミチグリニドカルシウム水和物 5mg 及びボグリボース 0.2mg (73 例) を 1 日 3 回、毎食直前 (食事開始前 5 分以内) に経口併用投与 治療期間 52 週間 (二重盲検比較試験のミチグリニドカルシウム水和物投与開始から起算)																																																																																					
評価項目	有効性: HbA1c (JDS)、空腹時血糖値、食後血糖 1 時間値及び 2 時間値 安全性: 副作用の発現率、副作用の発現状況、臨床検査値、体重及び血圧の推移																																																																																					
結果	有効性	2 型糖尿病患者 161 例 (投与開始時の HbA1c (JDS) 平均値: 7.13%) を対象にボグリボース 1 回 0.2mg 及びミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg 又は 5mg を 1 日 3 回毎食直前に 52 週間併用投与した。その結果、本剤投与前に比べ HbA1c (JDS)、空腹時血糖、食後 1 時間及び 2 時間値について、いずれの時点においても有意に低下し、52 週にわたり安定した血糖コントロールが持続した。最終評価時の HbA1c (JDS) 変化量 (平均値±標準偏差) は、ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群で $-0.48 \pm 0.62\%$ 、ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 併用群で $-0.20 \pm 0.62\%$ であった。																																																																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">HbA1c (JDS) 変化量の推移</th> <th>単位:%</th> </tr> <tr> <th>投与群</th> <th>時期</th> <th>例数</th> <th>平均値</th> <th>SD</th> <th>1 標本 t 検定*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="14">ミチグリニドカルシウム 水和物 10mg 併用群</td> <td>4 週</td> <td>88</td> <td>-0.35</td> <td>0.24</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>8 週</td> <td>88</td> <td>-0.62</td> <td>0.37</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>12 週</td> <td>88</td> <td>-0.68</td> <td>0.46</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>16 週</td> <td>87</td> <td>-0.71</td> <td>0.45</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>20 週</td> <td>87</td> <td>-0.70</td> <td>0.46</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>24 週</td> <td>85</td> <td>-0.61</td> <td>0.45</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>28 週</td> <td>84</td> <td>-0.55</td> <td>0.50</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>32 週</td> <td>83</td> <td>-0.51</td> <td>0.56</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>36 週</td> <td>79</td> <td>-0.54</td> <td>0.52</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>40 週</td> <td>76</td> <td>-0.54</td> <td>0.52</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>44 週</td> <td>75</td> <td>-0.51</td> <td>0.52</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>48 週</td> <td>73</td> <td>-0.53</td> <td>0.50</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>52 週</td> <td>71</td> <td>-0.53</td> <td>0.52</td> <td>P<0.001</td> </tr> <tr> <td>最終評価時</td> <td>88</td> <td>-0.48</td> <td>0.62</td> <td>P<0.001</td> </tr> </tbody> </table>						HbA1c (JDS) 変化量の推移			単位:%	投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*	ミチグリニドカルシウム 水和物 10mg 併用群	4 週	88	-0.35	0.24	P<0.001	8 週	88	-0.62	0.37	P<0.001	12 週	88	-0.68	0.46	P<0.001	16 週	87	-0.71	0.45	P<0.001	20 週	87	-0.70	0.46	P<0.001	24 週	85	-0.61	0.45	P<0.001	28 週	84	-0.55	0.50	P<0.001	32 週	83	-0.51	0.56	P<0.001	36 週	79	-0.54	0.52	P<0.001	40 週	76	-0.54	0.52	P<0.001	44 週	75	-0.51	0.52	P<0.001	48 週	73	-0.53	0.50	P<0.001	52 週	71	-0.53	0.52	P<0.001	最終評価時	88	-0.48
		HbA1c (JDS) 変化量の推移			単位:%																																																																																	
投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定*																																																																																	
ミチグリニドカルシウム 水和物 10mg 併用群	4 週	88	-0.35	0.24	P<0.001																																																																																	
	8 週	88	-0.62	0.37	P<0.001																																																																																	
	12 週	88	-0.68	0.46	P<0.001																																																																																	
	16 週	87	-0.71	0.45	P<0.001																																																																																	
	20 週	87	-0.70	0.46	P<0.001																																																																																	
	24 週	85	-0.61	0.45	P<0.001																																																																																	
	28 週	84	-0.55	0.50	P<0.001																																																																																	
	32 週	83	-0.51	0.56	P<0.001																																																																																	
	36 週	79	-0.54	0.52	P<0.001																																																																																	
	40 週	76	-0.54	0.52	P<0.001																																																																																	
	44 週	75	-0.51	0.52	P<0.001																																																																																	
	48 週	73	-0.53	0.50	P<0.001																																																																																	
	52 週	71	-0.53	0.52	P<0.001																																																																																	
	最終評価時	88	-0.48	0.62	P<0.001																																																																																	

※: 0 週時との比較

HbA1c(JDS)測定値の推移 (平均値+SD)



HbA1c (JDS) 目標達成率 (6.5%未満)

投与群	時期	例数	目標達成例数	目標達成率 (%)
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	12 週	85	47	55.3
	28 週	81	40	49.4
	40 週	73	36	49.3
	52 週	69	30	43.5
	最終評価時	85	35	41.2

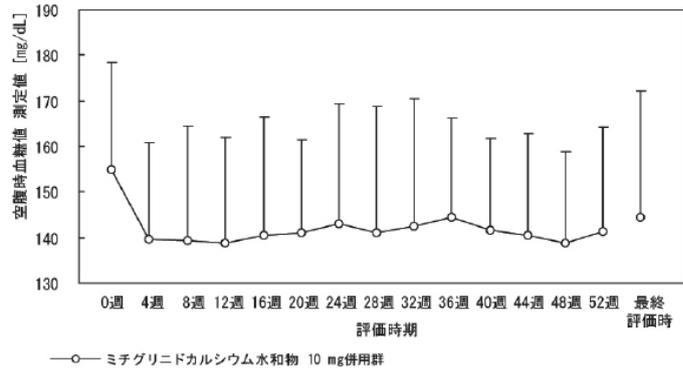
空腹時血糖値変化量の推移

単位:mg/dL

投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定※
ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 併用群	4 週	88	-15.2	16.7	P<0.001
	8 週	88	-15.6	20.2	P<0.001
	12 週	88	-16.1	16.7	P<0.001
	16 週	84	-13.9	23.0	P<0.001
	20 週	85	-14.0	18.3	P<0.001
	24 週	85	-11.0	23.3	P<0.001
	28 週	84	-12.7	24.0	P<0.001
	32 週	83	-11.3	26.7	P<0.001
	36 週	79	-8.5	23.7	P=0.001
	40 週	76	-12.1	21.1	P<0.001
	44 週	75	-13.1	19.9	P<0.001
	48 週	73	-14.7	19.8	P<0.001
	52 週	70	-12.9	19.5	P<0.001
	最終評価時	87	-10.8	24.1	P<0.001

※: 0 週時との比較

空腹時血糖値測定値の推移 (平均値+SD)



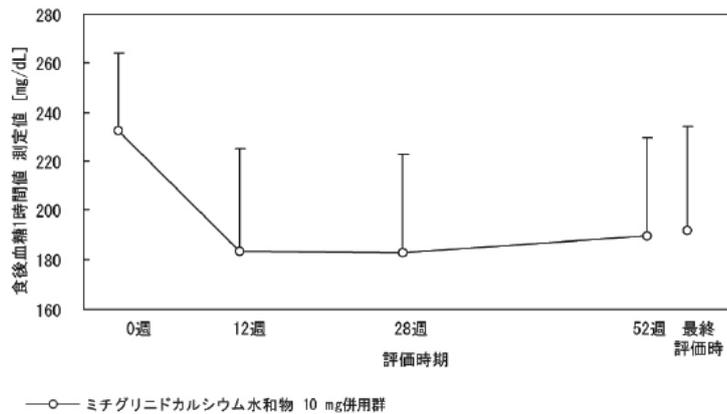
食後血糖 1 時間値変化量の推移

単位: mg/dL

投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定※
ミチグリニドカルシウム 水和物 10mg 併用群	12 週	88	-49.5	33.6	P<0.001
	28 週	83	-48.9	37.8	P<0.001
	52 週	69	-41.3	33.4	P<0.001
	最終評価時	88	-41.1	35.5	P<0.001

※: 0 週時との比較

食後血糖 1 時間値測定値の推移 (平均値+SD)



食後血糖 2 時間値変化量の推移

単位: mg/dL

投与群	時期	例数	平均値	SD	1 標本 t 検定※
ミチグリニドカルシウム 水和物 10mg 併用群	12 週	88	-46.8	29.2	P<0.001
	28 週	83	-49.1	40.4	P<0.001
	52 週	69	-39.4	33.7	P<0.001
	最終評価時	88	-41.1	39.7	P<0.001

※: 0 週時との比較

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

（安全性）

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

（有効性）

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

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

（安全性）

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

（有効性）

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

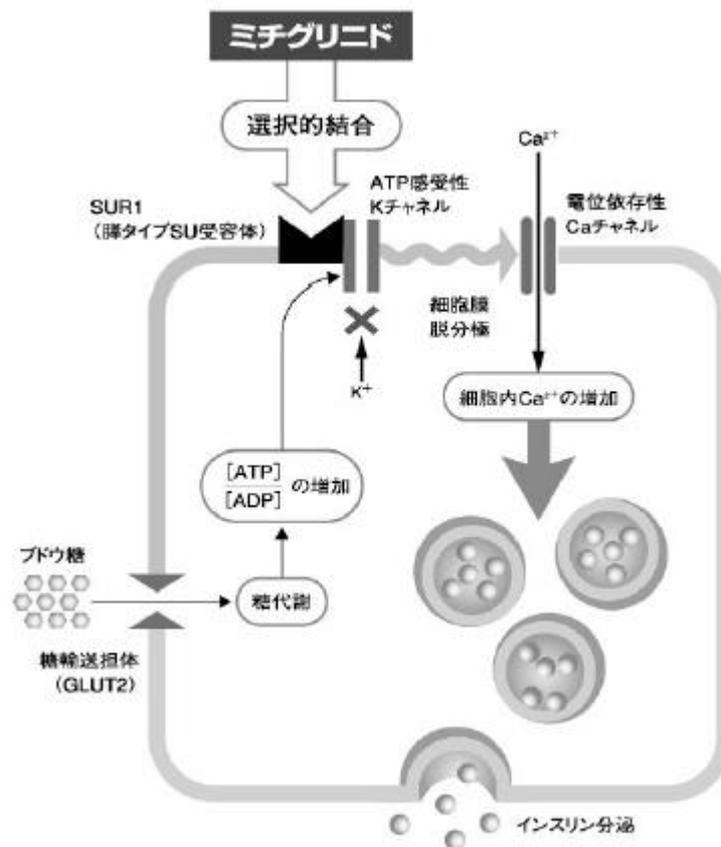
ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、 α -グルコシダーゼ阻害剤
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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^+ 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^{4)~6)} (*in vitro*)。



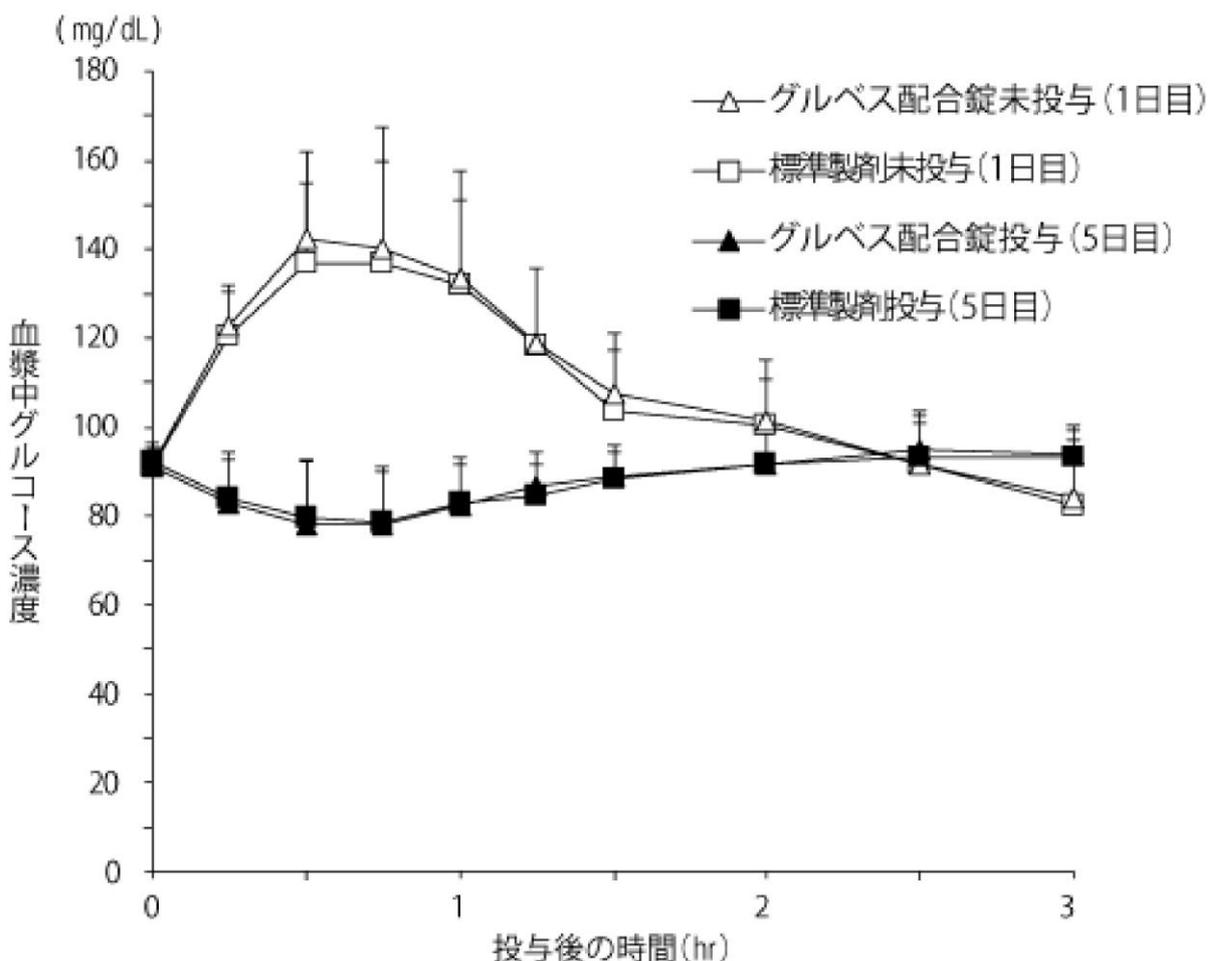
2) ボグリボース

- (1) ブタ小腸由来マルターゼとスクラーゼに対してアカルボースよりそれぞれ約 20 倍及び 30 倍強い阻害作用を示し、ラット小腸由来マルターゼ及びスクラーゼ阻害活性はそれぞれアカルボースの約 270 倍及び 190 倍である (*in vitro*)。一方、ブタ及びラット膵 α -アミラーゼに対する阻害作用はアカルボースの約 1/3000 であり、 β -グルコシダーゼに対しては阻害活性を示さない⁷⁾ (*in vitro*)。
- (2) ラット小腸由来のスクラーゼ-イソマルターゼの複合体の二糖類水解酵素に対する阻害様式は競合拮抗的である⁷⁾ (*in vitro*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血糖上昇抑制作用

① 健康成人男性を対象として、グルベス配合錠と標準製剤（ミチグリニドカルシウム水和物 10 mg及びボグリボース 0.2 mgの併用投与）をクロスオーバー法によりシヨ糖負荷直前に経口投与したときの血漿中グルコース濃度を測定した結果、グルベス配合錠投与時と標準製剤投与時の血糖上昇抑制効果は同等であった⁸⁾。



健康成人男性におけるシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度（平均値+標準偏差）

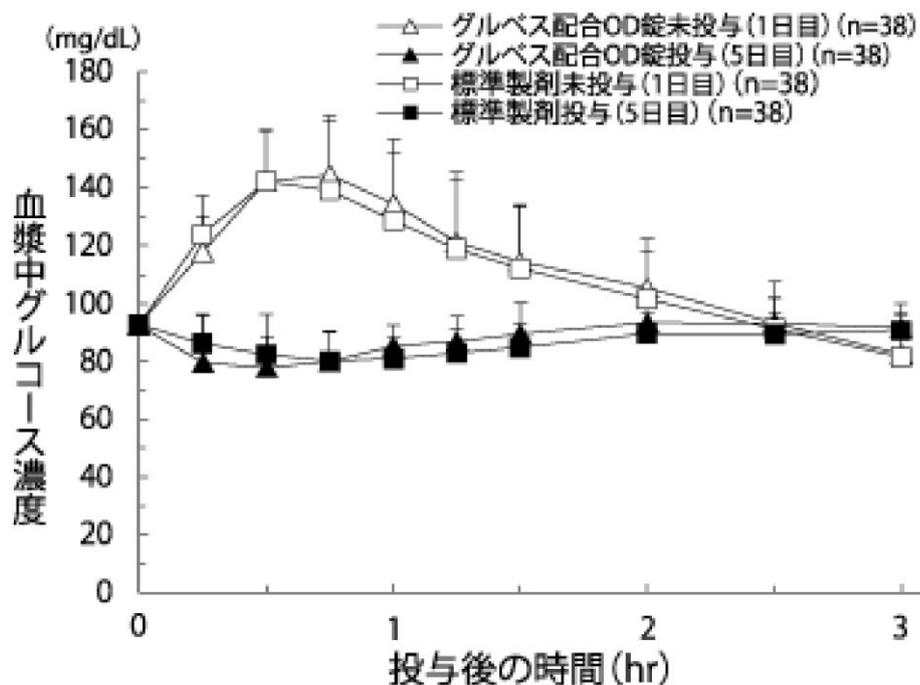
② 健康成人男性を対象として、グルベス配合 OD 錠（水なし又は水で服用）又はグルベス配合錠（標準製剤、水で服用）それぞれ 1 錠をクロスオーバー法によりシヨ糖負荷直前に経口投与した。血漿中グルコース濃度の同等性評価パラメータ（ ΔAUC_{0-3hr} 及び ΔMax ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、生物学的同等性の判定基準（-0.20~0.20）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。なお、グルベス配合 OD 錠の評価にあたっては、予備的な臨床試験により、他の評価時点における生物学的同等性についても検討されている。

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

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

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

平均値±標準偏差



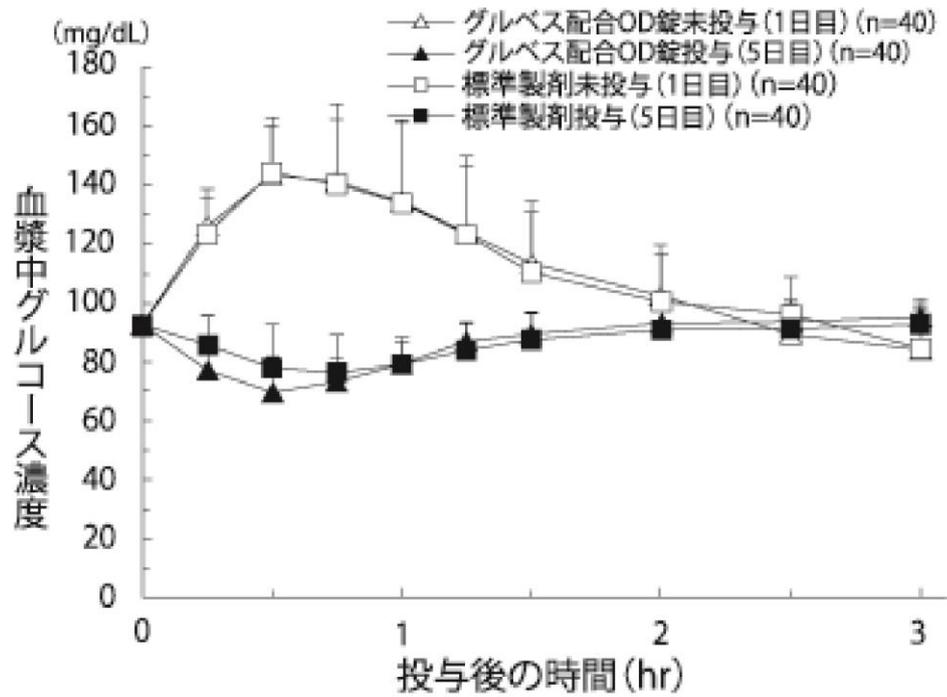
健康成人男性におけるシヨ糖負荷後の血漿中グルコース濃度 (OD錠を水なしで投与した場合)

(平均値+標準偏差)

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

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

平均値±標準偏差



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

- ③ ニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発 2 型糖尿病ラットにミチグリニドカルシウム水和物とボグリボースを経口併用投与すると、液体飼料経口負荷後の血糖上昇が抑制され、負荷後の血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積値は相加的に低下した¹⁰⁾ (*in vivo*)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

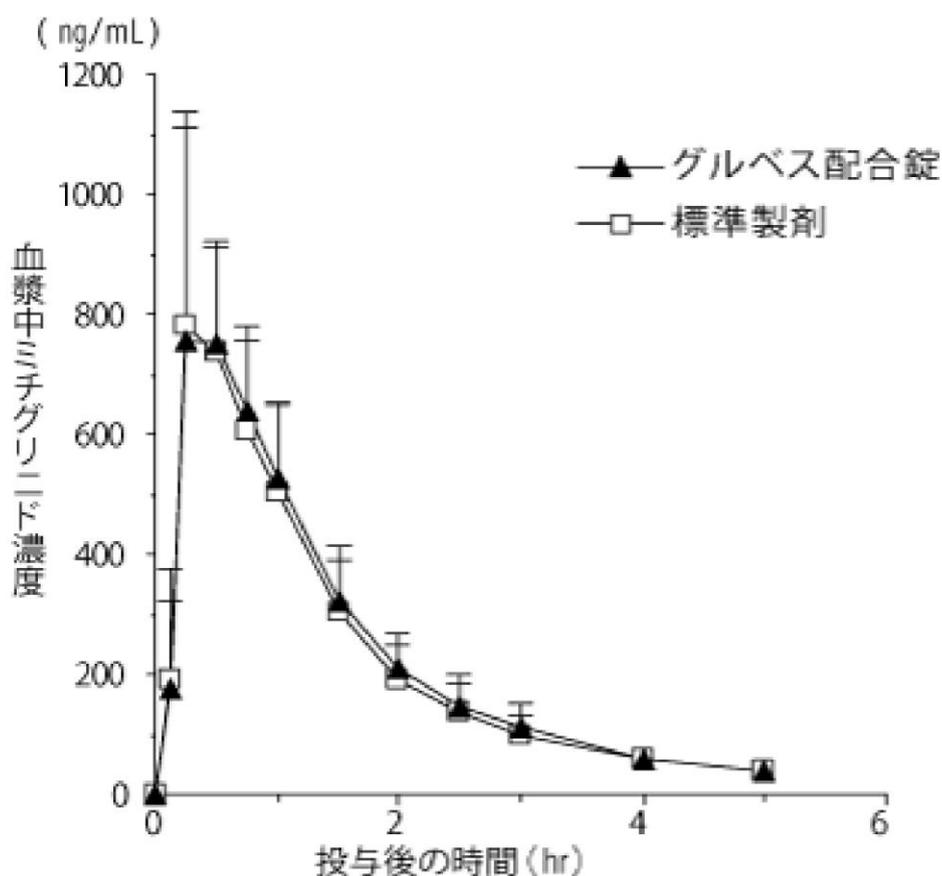
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

- 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 C_{max} （896.9 ng/mL）に達し、 $t_{1/2}$ は 1.25 時間であった⁸⁾。

健康成人男性におけるグルベス配合錠及び標準製剤投与時のミチグリニドの薬物動態パラメータ

投与時期（空腹下投与）	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-5hr} (ng·hr/mL)
グルベス配合錠 (n=40)	896.9	0.46	1.25	1210.8
標準製剤 (n=40)	900.0	0.44	1.23	1162.9



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）

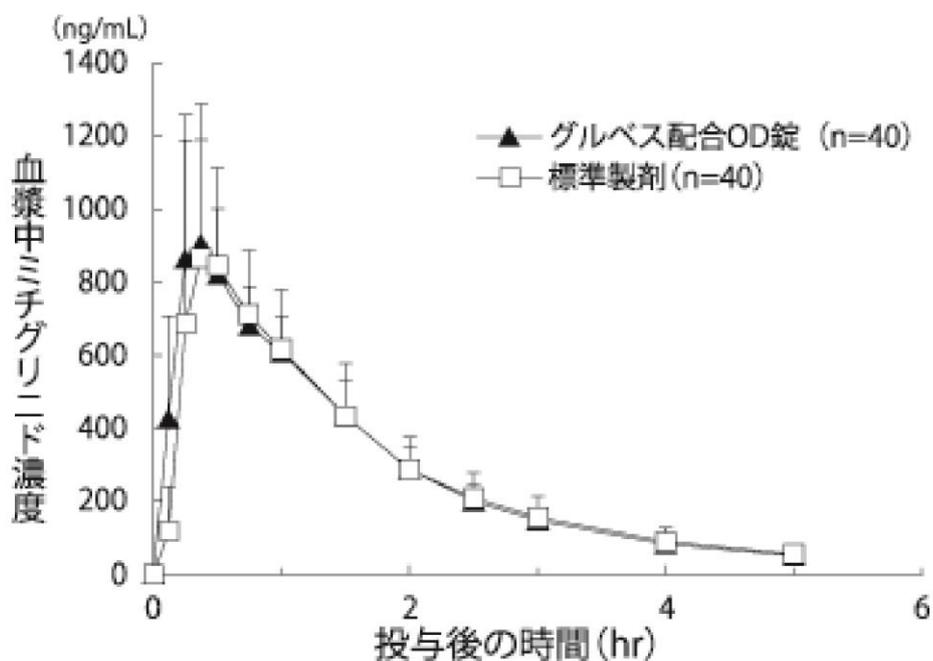
（平均値+標準偏差）

- ② 健康成人男性を対象として、グルベス配合 OD 錠（水なし又は水で服用）又はグルベス配合錠（標準製剤、水で服用）それぞれ 1 錠をクロスオーバー法により空腹下に単回経口投与した。血漿中ミチグリニド濃度の同等性評価パラメータ（ AUC_{0-5hr} 及び C_{max} ）について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、生物学的同等性の判定基準（ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ ）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。

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

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

平均値 ± 標準偏差



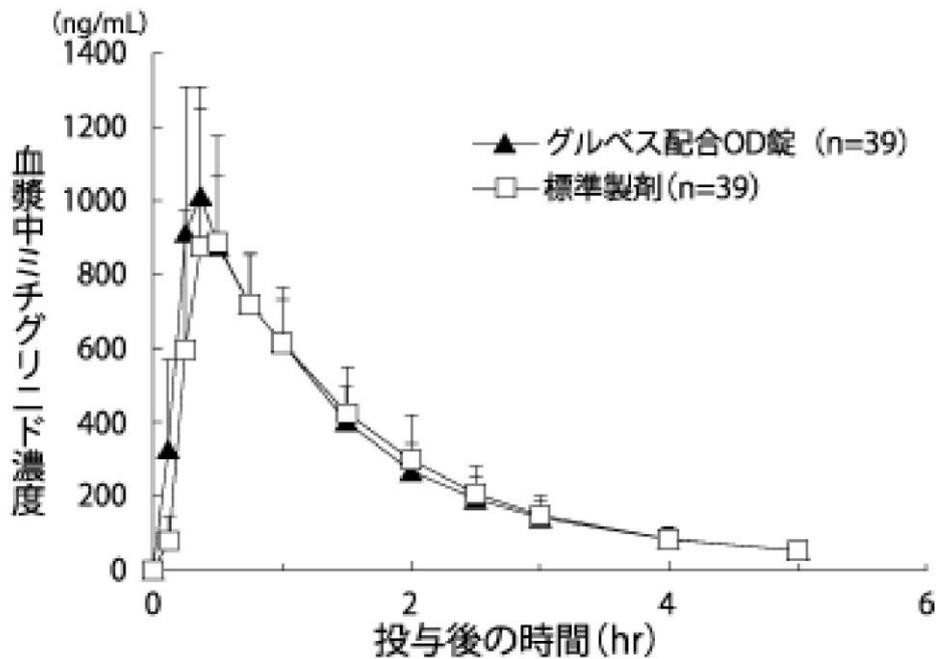
健康成人男性におけるグルベス配合 OD錠及び標準製剤投与時の血漿中ミチグリニド濃度
(空腹下・OD錠を水なしで投与した場合)

(平均値 + 標準偏差)

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

薬剤名 (用法)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-5hr} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
グルベス配合 OD錠 (水で服用) (n=39)	1103.5 ± 288.6	1517 ± 267	0.39 ± 0.15	1.34 ± 0.14
グルベス配合錠 (水で服用) (n=39)	1035.8 ± 294.9	1466 ± 238	0.58 ± 0.36	1.34 ± 0.13

平均値 ± 標準偏差



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

(平均値+標準偏差)

③ 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¹¹⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

1) 食事の影響

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5 mg を食後に経口投与したとき、食直前に比し C_{max} の低下及び T_{max} の遅延が認められた¹²⁾。

健康成人男性におけるミチグリニドカルシウム水和物 5 mg の食直前及び食後投与時の薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24hr} (ng · hr/mL)
食直前 (n=6)	384.9	0.29	1.42	472
食後 (n=6)	143.5	2.08	1.26	444

2) 併用薬の影響

①ボグリボース併用投与¹³⁾

ボグリボースで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象にミチグリニドカルシウム水和物10mg及び20mgをボグリボースとともに朝食直前に単回併用投与したところ、 T_{max} は投与後それぞれ0.28及び0.34時間で $t_{1/2}$ はそれぞれ1.29及び1.22時間であり、ボグリボースの併用投与によるミチグリニドカルシウム水和物の薬物動態に変化はなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

- 吸収部位¹⁴⁾ [ラット]

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

- 吸収率¹⁵⁾ [外国人データ]

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

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物 [ラット]¹⁴⁾

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物 [ラット] ¹⁴⁾

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物 [ラット] ¹⁴⁾

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

参考：ボグリボース [ラット]

ラットに [¹⁴C]標識ボグリボース 1mg/kg 単回投与した試験で胎児及び乳汁中への移行が認められている ¹⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物 [ラット]¹⁴⁾

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

[¹⁴C]標識ミチグリニドカルシウム水和物単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度 (n=3)

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

N. D. : 検出限界未満

平均値 \pm 標準偏差

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁴⁾

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

6. 代謝

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5、10 及び 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¹⁷⁾。

健康成人男性に [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¹⁵⁾ (外国人データ)。

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^{18), 19)}。

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

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る。

<外国人データ>¹⁵⁾

健康成人男性に [¹⁴C] 標識ミチグリニドカルシウム水和物 11mg 溶液を食直前に単回経口投与したとき、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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

ヒト UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 発現系ミクロソーム及びヒト肝ミクロソームを用いて、*in vitro* にて代謝試験を行ったところ、主代謝物であるグルクロン酸抱合体は、主に薬物代謝酵素の UGT1A9 及び 1A3 により生成され、ヒドロキシ体は、主にチトクローム P450 2C9 (CYP2C9) により生成されると推察された。^{18), 19)}

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁵⁾ [外国人データ]

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

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁴⁾

HIT-T15 細胞を用いて、4 つのヒドロキシ体代謝物 (5 α 、5 β 、4 α 、4 β) のインスリン分泌作用を比較した。その結果、代謝物のインスリン分泌作用は未変化体の 1/9~1/77 であった。[*in vitro*]

さらに、[¹⁴C] 標識ミチグリニドカルシウム水和物をヒトに単回経口投与したとき、血漿中放射能の大部分は未変化体及びグルクロン酸抱合体で、ヒドロキシ体の存在比は小さく (5 β -ヒドロキシ体:2%)、ヒトの薬理作用への関与は少ないと考えられた。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁵⁾

ヒトでは主に尿中へ排泄される。

ボグリボース

主にふん便中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物

健康成人男性にミチグリニドカルシウム水和物 5、10 及び 20mg を食直前に単回経口投与したとき、24 時間までに投与量の約 54~74%が尿中に排泄され、そのほとんどがグルクロン酸抱合体代謝物であり、ミチグリニドは 1%未満であった¹⁷⁾。

<外国人データ>¹⁵⁾

健康成人男性 4 例に「¹⁴C」標識ミチグリニドカルシウム水和物 11mg 溶液を食直前に単回経口投与したところ、尿中に投与放射能の約 93%、糞中に約 6%、呼気中に 0.08%がそれぞれ排泄された。

ボグリボース

ラットに [¹⁴C] 標識ボグリボース 1mg/kg 単回投与した試験で、尿、糞への排泄率はそれぞれ約 5%、98%であった¹⁶⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物¹⁷⁾

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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

参考：ミチグリニドカルシウム水和物²⁰⁾

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

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

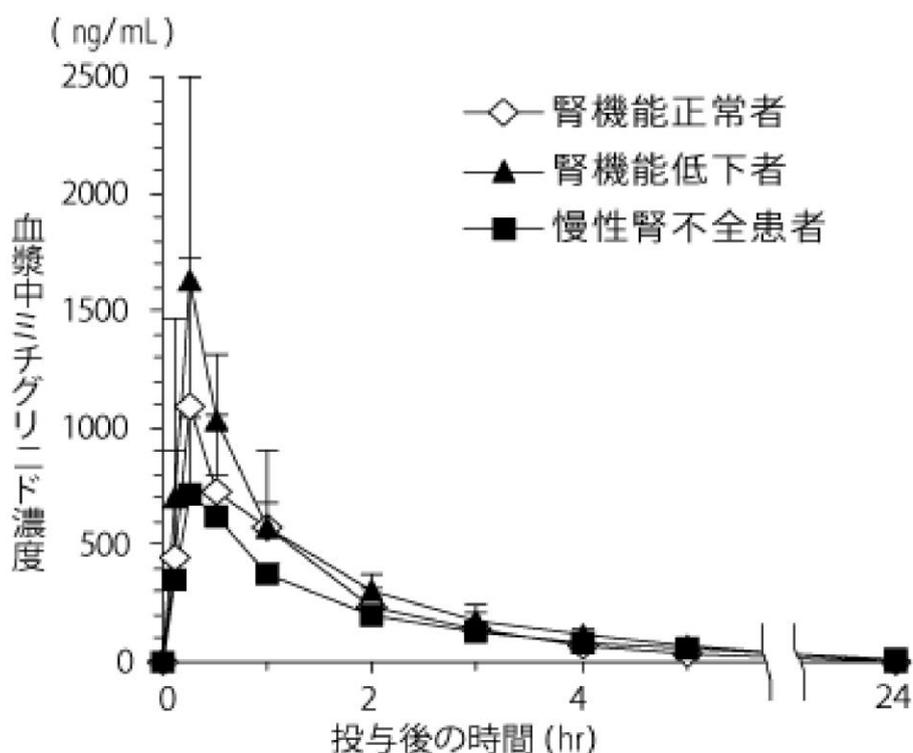
参考：ミチグリニドカルシウム水和物

1) 腎機能障害者

成人腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者（ミチグリニドカルシウム水和物投与前日の平均クレアチニンクリアランス値はそれぞれ 113.75、37.01 及び 3.43 mL/min）にミチグリニドカルシウム水和物 10 mg を食直前に単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランスの低下に伴い $t_{1/2}$ は延長したが、その他の主要パラメータ (C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び CL_{tot}/F) とクレアチニンクリアランスとの間に、有意な相関は認められなかった（クレアチニンクリアランスとの対数変換後の薬物動態パラメータの回帰分析より）²¹⁾。

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

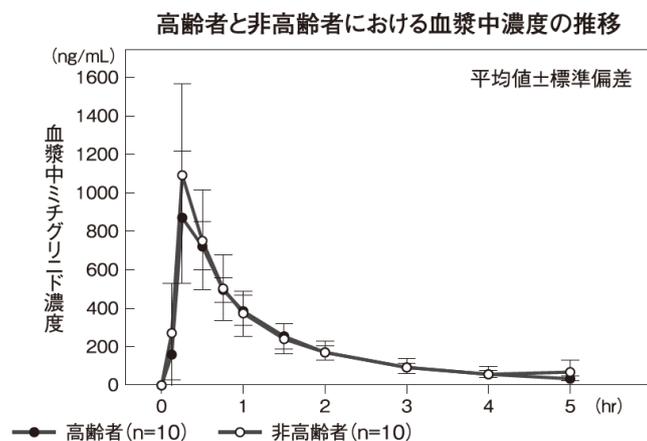
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	CL_{tot}/F (mL/min/kg)	V_{dss}/F (L/kg)
腎機能正常者 (n=8) Ccr が 91 mL/min 以上	1275.3	0.69	1.48	1517	1.64	0.16
腎機能低下者 (n=7) Ccr が 31~50 mL/min	1643.9	0.29	3.22	2132	1.37	0.20
慢性腎不全患者 (n=8) Ccr が 30 mL/min 以下で 透析を実施中	764.7	0.41	11.7	1741	1.70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



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

2) 高齢者²²⁾

高齢者（65歳以上）及び非高齢者（20～35歳）にミチグリニドカルシウム水和物 10mg を朝食直前（5分以内）に単回経口投与したとき、高齢者ではC_{max}が非高齢者に比べてやや低かったが、その他のパラメータに差は認められなかった。



高齢者及び非高齢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 _{0-5hr} (ng·hr/mL)
高齢者 (n=10)	906.6	0.38	1.45	1082.1
非高齢者 ^{注)} (n=10)	1213.3	0.28	1.35	1148.3

注) 1例において、AUC_{0-5hr}を除く薬物動態パラメータは算出不能であった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕
- 2.2 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。〕
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

（解説）

2.1 経口糖尿病用剤共通の注意事項である。

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

2.2 経口糖尿病用剤共通の注意事項である。

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

2.3 一般的留意事項として設定した。

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

2.4 ミチグリニドカルシウム錠の使用上の注意に基づき設定した。

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

なお、ボグリボースについては妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

（VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[11.1.2 参照]
- 8.2 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。[11.1.2 参照]
- 8.3 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を 2～3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.6 本剤と他の糖尿病用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。
- 8.7 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)

- 8.1 本剤の血糖降下作用により低血糖症状を起こす可能性があることから設定した。
- 8.2 本剤の血糖降下作用により低血糖症状を起こす可能性があることから設定した。

低血糖になるとふらつき等の症状を認める。高所作業、自動車の運転等に従事しているときに低血糖を起こすと事故につながるおそれがあるので、これらの患者に投与するときには注意が必要である。
- 8.3 本剤は 2 型糖尿病患者の食後の血糖上昇を抑制することによって、血糖推移を改善する薬剤である。本剤を用いた治療を 2～3 ヶ月実施しても効果が不十分な患者においては、他の治療法を考慮することが適切と考えられる。
- 8.5 ミチグリニドカルシウム錠の使用上の注意に基づき設定した。

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

SU 剤と併用したときの臨床効果や安全性についての臨床成績はない。
- 8.6 他の糖尿病治療薬と併用したときの有効性や安全性については、臨床成績がないことから設定した。
- 8.7 本剤はミチグリニドカルシウム水和物 (10mg) 及びボグリボース (0.2mg) の配合剤であり、配合量が固定され薬剤投与量の調節が困難であるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1 参照]

9.1.2 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。[11.1.3 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・下痢、嘔吐等の胃腸障害
- ・栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[11.1.2 参照]

(解説)

9.1.1 グルファスト錠単独療法承認時において、心筋梗塞を発症した症例があったことから設定した。(「VIII. 8. 副作用の項」参照)

9.1.2～9.1.4 ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

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

9.1.5

1. 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

糖尿病用剤 (α -グルコシダーゼ阻害剤を除く) 共通の注意事項である。

脳下垂体前葉からは副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が分泌され、ACTH の作用により副腎皮質からグルココルチコイドが分泌される。また、副腎髄質からはエピネフリンも分泌される。グルココルチコイドやエピネフリンは血糖を上昇させる作用があるため、脳下垂体機能不全や副腎機能不全によって、これらのホルモン分泌が低下すると血糖値が下がった際に十分な血糖値の回復ができず、低血糖にいたると遷延する可能性がある。

2. 下痢、嘔吐等の胃腸障害

下痢、嘔吐等のある患者では、食物の吸収不全等により、低血糖を起こすおそれがある。

3. 栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態

糖尿病用剤 (α -グルコシダーゼ阻害剤を除く) 共通の注意事項である。

栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態では、肝臓におけるグルコースの貯蔵が十分に行われない。そのため本剤の作用により血糖値が低下した場合、血糖値を回復させるだけのグルコースを生成できず、低血糖を起こすおそれがある。

4. 激しい筋肉運動

糖尿病用剤 (α -グルコシダーゼ阻害剤を除く) 共通の注意事項である。

筋肉運動の際に筋肉での糖利用が肝臓からの糖放出を上回ると血糖値が低下し、低血糖を起こすおそれがある (特に空腹時)。また、運動により消費された筋肉、肝臓のグリコーゲンの回復には運動終了後 12～24 時間必要なため、かなり遅れて低血糖を起こすおそれがある。

5. 過度のアルコール摂取者

糖尿病用剤（ α -グルコシダーゼ阻害剤を除く）共通の注意事項である。

アルコールは糖新生を抑制する作用がある。特に長時間食事も摂らずに飲酒を続けていると、肝グリコーゲンの欠乏をきたし、糖新生も抑制されるため、低血糖を起こすおそれがある。また、アルコールで酩酊してしまうと、低血糖症状との区別がつかなくなり、見逃されやすくなるので注意が必要である。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。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。[11. 1. 2、16. 6. 1 参照]

(解説)

腎機能障害のある患者は、全ての経口糖尿病用剤において「禁忌」あるいは「特定の背景を有する患者に関する注意」の対象となっている。

ミチグリニドカルシウム水和物の腎機能低下者における臨床試験において、慢性腎不全患者の血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期が延長するとの結果が得られたことから設定した。

この臨床試験において、腎機能低下者に低血糖症状の発現はみられなかったが、薬物動態データの結果から、低血糖症状を発現する可能性が考えられる。また、他の臨床試験では腎機能障害を合併する患者に低血糖症状の発現が認められていることから腎機能障害のある患者に投与する際には注意が必要である。（「VII. 10. 1 腎機能障害患者」の項および「VIII. 8. 副作用」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

低血糖を起こすおそれがある。また、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。[11. 1. 2、11. 1. 4、11. 1. 5 参照]

(解説)

肝機能障害のある患者は、全ての経口糖尿病用剤において「禁忌」あるいは「特定の背景を有する患者に関する注意」の対象となっている。

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、グルファスト錠単独療法承認時までの臨床試験において、肝機能障害を合併した症例で肝機能検査値の悪化を認めた例があったことから設定した。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）また、代謝状態の変化による影響については、ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ミチグリニドカルシウム水和物は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物の死亡が認められている。[2. 4 参照]

(解説)

ミチグリニドカルシウム錠の使用上の注意に基づき設定した。

ミチグリニドカルシウム水和物はラットを用いた試験で胎盤通過が認められており、周産期に低血糖によると推定される母動物死亡を認めている。（「VII. 5. (2) 血液-胎盤関門通過性」の項参照）

なお、ボグリボースについては妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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^{23),24)}。

（解説）

ミチグリニドカルシウム錠及びボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。ミチグリニドカルシウム水和物では分娩後 10 日目のラットでの乳汁移行試験（ミチグリニドカルシウム水和物 1mg/kg 経口投与）において、母乳への移行が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

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

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に高齢者では生理機能が低下している。なお、本剤の有効成分であるミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを低用量で使用する必要がある場合には、各単剤の併用を選択すること。

（解説）

一般的に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすくなる可能性が考えられるため、高齢者に対しては慎重に投与することが必要である。また、本剤は配合剤であり、分量が決まっていることからミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースを低用量で使用する必要がある場合には、各単剤の併用を選択すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 [11.1.2 参照]	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"> 血糖降下作用が増強されるおそれがある。
サリチル酸製剤 アスピリン等 クロフィブラート等 サルファ剤 スルファメトキサゾール等		<ul style="list-style-type: none"> 血糖降下作用が増強されるおそれがある。 ミチグリニドカルシウム水和物の血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害により血糖降下作用が増強されるおそれがある。 アスピリンとして1回量 1500 mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量 300 mg）では影響しない。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等 モノアミン酸化酵素阻害剤 タンパク同化ホルモン剤 テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等 ワルファリン		血糖降下作用が増強されるおそれがある。
アドレナリン 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	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。 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。	血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

フェニトイン		
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。	血糖コントロールがむずかしくなるおそれがある。

(解説)

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

インスリン製剤、ビッグアナイド系薬剤（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）、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（リラグルチド等）、SGLT2 阻害剤（イプラグリフロジン等）

◇他の糖尿病用剤◇

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

他の糖尿病用剤の血糖降下作用は以下のとおりである。

●インスリン製剤

インスリン療法の基本は健常者にみられる血中インスリンの変動パターンをインスリン注射によって模倣することである²⁵⁾。

●ビッグアナイド系薬剤

肝臓での糖新生の抑制が主であるが、その他、消化管からの糖吸収の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の改善などさまざまな腓外作用により、血糖降下作用を発揮する²⁶⁾。

●速効型インスリン分泌促進剤

膵臓 β 細胞膜上のSU受容体に結合しインスリン分泌を促進し、服用後短時間で血糖降下作用を発揮する²⁶⁾。

● α -グルコシダーゼ阻害剤（ α -GI）

α -グルコシド結合を加水分解する酵素である α -グルコシダーゼの作用を阻害し、糖の吸収を遅らせることにより食後の高血糖を抑制する²⁶⁾。

●チアゾリジン系薬剤

肝における糖新生の抑制、末梢組織でのグリコーゲン合成や解糖等の糖取り込みを促進するなど、肝及び末梢組織のインスリン抵抗性を改善することによって血糖降下作用を示す^{27), 28)}。

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

●DPP-4 阻害剤

小腸粘膜に局在する細胞から栄養素の刺激によって分泌され、膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進するホルモン（インクレチン）にはGLP-1とGIPがある。インクレチンは分泌後、DPP-4によって速やかに分解・不活性化される。DPP-4の選択的阻害により活性化型GLP-1濃度を高め、血糖降下作用を発揮する²⁶⁾。

●GLP-1 受容体作動薬

下部消化管より分泌されるGLP-1は、血糖値に応じた膵 β 細胞からのインスリン分泌促進作用に加え、グルカゴン分泌抑制、胃内容物排泄抑制、食欲抑制作用など、多様な作用を有する。GLP-1受容体作動薬は、GLP-1のアナログ製剤で、DPP-4による分解・不活性化作用を受けにくくなっている²⁶⁾。

●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、血糖低下作用を発揮する²⁵⁾。

サリチル酸製剤（アスピリン等）、クロフィブラート等、サルファ剤（スルファメトキサゾール等）

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

◇本剤の薬物動態に関する相互作用（血糖降下作用増強）◇

●サリチル酸製剤

●クロフィブラート等

●サルファ剤

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

ミチグリニドカルシウム水和物の相互作用に関する試験結果は以下に示す。

【タンパク結合に関する検討】

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

【グルクロン酸抱合に関する検討】

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

β -遮断剤（プロプラノロール塩酸塩等）、モノアミン酸化酵素阻害剤、タンパク同化ホルモン剤、テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩等）、ワルファリン

◇血糖降下作用を増強させる薬剤◇

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

相互作用の詳細については以下に示す。

● β -遮断剤

非特異的 β -遮断剤により、低血糖状態から回復するための肝臓における糖新生は抑制される。また、膵臓においてもグルカゴン放出に関する β_2 受容体を遮断するため、低血糖からの回復が遅れたり、遷延したりすると考えられている²⁹⁾。

●モノアミン酸化酵素阻害剤

機序は不明だが、 β_2 受容体刺激、内因性インスリン分泌亢進、糖新生抑制により、インスリン作用が増強されると考えられている³⁰⁾。

●タンパク同化ホルモン剤

糖尿病患者では、タンパク同化ステロイドにより血糖の低下を呈することがある³⁰⁾。また、タンパク同化ステロイドは経口血糖降下剤の代謝を抑制して排泄を遅延させる可能性があるといわれている³¹⁾。

●テトラサイクリン系抗生物質

機序は不明であるが、インスリンとの併用時に低血糖を起こしたとの報告がある。インスリンに対する膵臓外での反応の増加が示唆されている³⁰⁾。

●ワルファリン

機序は不明だが、ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

アドレナリン、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

◇血糖降下作用を減弱させる薬剤◇

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

相互作用の詳細については以下に示す。

●アドレナリン

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

●副腎皮質ホルモン

ステロイド性糖尿病に知られるように血糖上昇、糖尿病の誘発が知られており、本剤の効果を減弱させるおそれがある²⁹⁾。

●卵胞ホルモン

機序は不明だが、血糖上昇の機序として、副腎皮質ホルモンの分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化などが考えられている³⁰⁾。

●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る³⁰⁾。

●イソニアジド

炭水化物代謝を障害し、血糖値上昇及び耐糖能障害を引き起こす。この影響は健康成人よりも糖尿病患者で著しいとの報告がある³⁰⁾。

●ピラジナミド

機序は不明だが、糖尿病の血糖コントロールがより難しいとの報告がある³⁰⁾。

●フェノチアジン系薬剤

インスリン遊離を阻害し、副腎からのエピネフリン遊離によると考えられている³⁰⁾。

●利尿剤

機序は不明だが、カリウム欠乏時には血糖上昇反応に対して膵臓からインスリンを放出する能力が低下すると考えられる³⁰⁾。組織におけるインスリン感受性低下もいわれている³¹⁾。

●フェニトイン

機序は不明だが、膵臓からのインスリン放出の抑制が示唆されている³⁰⁾。

甲状腺ホルモン（乾燥甲状腺等）

◇その他、血糖コントロールに影響を及ぼす薬剤◇

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

相互作用の詳細については以下に示す。

●甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンの過剰状態ではグルコースの産生、利用の両方が増加し、糖代謝回転が促進し、インスリンの作用が増強されると考えられている。逆に、甲状腺ホルモン剤を投与されていても患者が甲状腺機能低下状態にあればグルコースの利用が減少し、インスリンの血糖低下作用が減弱することが考えられている³¹⁾。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心筋梗塞（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.2 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。[8.1、8.2、9.1.5、9.2、9.3、10.2 参照]

11.1.3 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。また、持続する腹痛、嘔吐等の症状がでることがある。[9.1.2 参照]

11.1.4 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT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。[9.3 参照]

11.1.5 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。[9.3 参照]

（解説）

11.1.1 ミチグリニドカルシウム錠の使用上の注意に基づき設定した。

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

11.1.2 ミチグリニドカルシウム錠とボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

本剤投与中に低血糖症状が認められた場合は、本剤の配合成分であるボグリボースがショ糖からブドウ糖への分解を阻害するため、ショ糖ではなく、必ずブドウ糖を摂取して回復を図る必要がある。（「VIII. 8. 副作用(2)その他の副作用」の項参照）

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

11.1.3 ボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

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

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

11.1.4～11.1.5

ミチグリニドカルシウム錠とボグリボースの使用上の注意に基づき設定した。

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
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	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
皮膚		湿疹	発疹、そう痒、皮膚乾燥、光線過敏症
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		頭痛、眩暈、しびれ感	眠気、不眠、ふらつき
耳			耳痛
肝臓		胆嚢ポリープ、総ビリルビン上昇、AST 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	
循環器		心拡大、心室性期外収縮、血圧上昇	動悸、高血圧悪化
呼吸器			咳、咽頭異和感、かぜ症候群
腎臓・泌尿器		尿蛋白、尿潜血、BUN 上昇	腎嚢胞、頻尿
その他		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	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、ビルビン酸上昇、BNP 上昇

（解説）

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

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

併用投与承認時の副作用発現状況については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示す。

【代謝】

●低血糖症状

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

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

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

【低血糖症状以外の副作用について】

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

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

(3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用

治験・製造販売後調査 症例数

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

グルベス配合錠 副作用発現状況（臨床症状）

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		電子添文記載用語	治験*	製造販売後調査
SOC	PT		例数（頻度）	例数（頻度）
感染症および寄生虫症	肺炎	-	-	1 (0.05%)
血液およびリンパ系障害	貧血	-	-	1 (0.05%)
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	総コレステロール上昇	-	1 (0.05%)
	高血糖	-	-	1 (0.05%)
	低血糖症	低血糖	15 (7.11%)	24 (1.24%)
	食欲減退	食欲不振	2 (0.95%)	1 (0.05%)
	低 HDL コレステロール血症	HDL-コレステロール低下	-	1 (0.05%)
精神障害	不安障害	-	-	1 (0.05%)
神経系障害	頸動脈狭窄	-	-	1 (0.05%)
	脳梗塞	-	-	1 (0.05%)
	浮動性めまい	眩暈	-	2 (0.10%)
	体位性めまい	眩暈	-	1 (0.05%)
	構語障害	-	1 (0.47%)	-
	味覚異常	味覚異常	1 (0.47%)	-
	頭痛	頭痛	1 (0.47%)	1 (0.05%)
	感覚鈍麻	しびれ感	3 (1.42%)	-
	意識消失	-	1 (0.47%)	1 (0.05%)
	記憶障害	-	1 (0.47%)	-
	傾眠	眠気	-	1 (0.05%)
	振戦	-	-	1 (0.05%)

	三叉神経痛	-	1 (0.47%)	-
眼障害	視力低下	-	-	1 (0.05%)
耳および迷路障害	回転性めまい	眩暈	1 (0.47%)	-
	突発難聴	-	-	1 (0.05%)
心臓障害	不安定狭心症	-	-	1 (0.05%)
	不整脈	-	-	1 (0.05%)
	上室性不整脈	-	1 (0.47%)	-
	心房細動	-	1 (0.47%)	-
	心不全	-	-	1 (0.05%)
	心肺停止	-	-	1 (0.05%)
	心拡大	心拡大	1 (0.47%)	-
	心室性期外収縮	心室性期外収縮	1 (0.47%)	-
血管障害	高血圧	高血圧悪化	-	3 (0.16%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	-	-	1 (0.05%)
	あくび	-	1 (0.47%)	-
胃腸障害	腹部不快感	胃不快感	2 (0.95%)	3 (0.16%)
	腹部膨満	腹部膨満	7 (3.32%)	12 (0.62%)
	腹痛	腹痛	2 (0.95%)	-
	上腹部痛	腹痛	1 (0.47%)	-
	便秘	便秘	1 (0.47%)	5 (0.26%)
	下痢	下痢	3 (1.42%)	16 (0.83%)
	消化不良	胸やけ	2 (0.95%)	-
	放屁	放屁増加	3 (1.42%)	1 (0.05%)
	胃潰瘍	胃潰瘍	1 (0.47%)	-
	胃炎	胃炎	2 (0.95%)	-
	胃腸出血	-	-	1 (0.05%)
	膵径ヘルニア	-	-	1 (0.05%)
	悪心	嘔気	1 (0.47%)	3 (0.16%)
	胃腸音異常	-	1 (0.47%)	-
肝胆道系障害	肝機能異常	肝機能障害	-	8 (0.41%)
	脂肪肝	-	-	2 (0.10%)
	肝障害	肝機能障害	-	1 (0.05%)
	胆嚢ポリープ	胆嚢ポリープ	1 (0.47%)	-
	薬物性肝障害	肝機能障害	-	1 (0.05%)
皮膚および皮下組織障害	冷汗	冷汗	1 (0.47%)	-
	湿疹	湿疹	1 (0.47%)	-
	そう痒症	そう痒	-	2 (0.10%)
	蕁麻疹	湿疹	-	1 (0.05%)
	全身性そう痒症	そう痒	-	1 (0.05%)
筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	筋骨格硬直	1 (0.47%)	-
	筋痙縮	下肢痙直	-	1 (0.05%)
	筋骨格痛	-	1 (0.47%)	-
	四肢痛	四肢痛	2 (0.95%)	-
	筋骨格不快感	-	1 (0.47%)	-
腎および尿路障害	血尿	-	1 (0.47%)	-
	糖尿病性腎症	-	-	2 (0.10%)
	腎機能障害	-	-	2 (0.10%)
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	-	1 (0.47%)	-
一般・全身障害および投	無力症	脱力感	-	1 (0.05%)

与部位の状態	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%)	-

臨床検査値の異常変動

治験・製造販売後調査 症例数

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

グルベス配合錠 副作用発現状況（臨床検査値異常）

副作用の種類			発現例数（発現頻度）	
MedDRA/J (Ver. 17.1)		電子添文記載用語	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	好中球数増加	3/210 (1.43%)	-
	好酸球数増加	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 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 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	Al-P 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%)	-

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

<製剤共通>

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

<グルベス配合0D錠>

14.1.2 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。

14.1.3 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)

14.1.1 PTP包装の薬剤に共通の注意事項である。

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

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている³²⁾。また、PTPシートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている³³⁾。

14.1.2 0D錠は舌の上に乗せ、唾液を浸潤させると口腔内で崩壊することから、水なしでの服用も可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではなく、唾液または水で飲み込む必要があることから設定した。

14.1.3 0D錠を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こすことが考えられるため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：グルベス配合錠 処方箋医薬品^{注)}
グルベス配合 OD 錠 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：ミチグリニドカルシウム水和物／ボグリボース 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

<グルベス配合錠>

20. 取扱い上の注意

20.1 錠剤表面に使用色素による赤い斑点がみられることがある。

<グルベス配合 OD 錠>

20. 取扱い上の注意

20.1 製剤の特徴上、吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。

20.2 錠剤表面に使用色素による茶色、赤色及び黄色の斑点がみられることがある。

20.3 アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

<グルベス配合錠>

- グルベスを服用される患者さんへ
- グルベス配合 OD 錠・配合錠を服用される患者さんへ

(キッセイ薬品工業株式会社ホームページ)

https://med.kissei.co.jp/product/GLUBES_Combination_Tab/fukuyaku.html 参照)

<グルベス配合 OD 錠>

- グルベスを服用される患者さんへ
- グルベス配合 OD 錠・配合錠を服用される患者さんへ

(キッセイ薬品工業株式会社ホームページ)

https://med.kissei.co.jp/product/GLUBES_Combination_OD_Tab/fukuyaku.html 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：速効型インスリン分泌促進薬であるミチグリニド、ナテグリニド、レパグリニド並びに食後過血糖改善薬であるボグリボース、アカルボース、ミグリトール

7. 国際誕生年月日

2011年4月22日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
グルベス配合錠	2011年4月22日	22300AMX00512000	2011年7月19日	2011年7月22日
グルベス配合OD錠	2019年2月15日	23100AMX00246000	2019年6月14日	2019年6月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<グルベス配合錠>

再審査結果通知年月日：2016年9月30日

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

11. 再審査期間

<グルベス配合錠>

4年：2011年4月22日～2015年4月21日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
グルベス配合錠	3969102F1020	3969102F1020	120536701	622053601
グルベス配合OD錠	3969102F2026	3969102F2026	126710501	622671001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	ID	PMID
1) 社内資料：グルベス配合錠個々の試験結果の要約 2.7.3.2.1-第 II/III 相併用試験 (KAD2301)、2.7.3.2.2. -長期投与試験 (KAD2302)	14814	
2) 加来浩平ほか：薬理と治療. 2007; 35(suppl. 1): 51-72.	56842	
3) 加来浩平ほか：薬理と治療. 2007; 35(suppl. 1): 73-91.	56843	
4) Ohnota, H. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994 ; 269(2) : 489-495.	22539	8182516
5) Ichikawa, K. et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 2002 ; 52(8) : 605-609.	39444	12236048
6) Sunaga, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2001 ; 431(1) : 119-125.	36017	11716850
7) 小高裕之ほか：日本栄養・食糧学会誌. 1992 ; 45(1) : 27-31.	13696	
8) 社内資料：健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (2011年4月22日承認；グルベス配合錠, CTD 2.7.1.2)	70168	
9) 社内資料：健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (口腔内崩壊錠)	000182	
10) 社内資料：ニコチンアミド前処置ストレプトゾトシン誘発2型糖尿病ラットに おける薬効薬理試験 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 ホ.1.4.3)	70170	
11) 平賀興吾：基礎と臨床. 1992 ; 26(1) : 283-294.	13703	
12) 社内資料：健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 へ.3.1.2)	44005	
13) 陶易王ほか：薬理と治療. 2007 ; 35(suppl. 1) : S39-S49.	56841	
14) ミチグリニドカルシウム水和物の動物における成績 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 へ.2)		
15) 社内資料：健康成人を対象とした海外臨床薬理試験 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 へ.3.5.2)	44008	
16) 前芝良宏ほか：薬理と治療. 1991 ; 19(9) : 3639-3649.	13717	
17) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 へ.3.1.2)	44004	
18) 社内資料：ミチグリニド代謝に関与する UGT 分子種 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 へ.2.3.3)	44009	
19) 社内資料：ミチグリニド代謝に関与するチトクローム P450 分子種 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 へ.2.3.4)	44010	
20) ミチグリニドのヒト P 糖蛋白の関与、P 糖蛋白を介したジゴキシン膜輸送に対 する影響 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 へ. 2.5.5, 2.5.6)		
21) 社内資料：腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験 (2004年1月29日承認；ミチグリニドカルシウム水和物, 申請資料概要 へ.3.3.2)	44006	
22) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2004年1月29日承認；ミチ	44018	

グリニドカルシウム水和物, 申請資料概要へ. 3.1.4)

- | | | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 23) | Morseth S.L. et al. : 薬理と治療. 1991 ; 19(11) : 4325-4340. | 13724 |
| 24) | Morseth S.L. et al. : 薬理と治療. 1991 ; 19(11) : 4375-4396. | 13727 |
| 25) | 日本糖尿病学会編 : 糖尿病治療ガイド 2018-2019. 2018; 58-61. (一部改) | |
| 26) | 日本糖尿病学会編 : 糖尿病治療ガイド 2010. 2010; 47-51. (一部改) | |
| 27) | 坂本信夫ほか : 日本臨牀. 1997; 55(増刊): 94-98. | 13887 |
| 28) | 杉山泰雄ほか : 日本臨牀. 1997; 55(増刊): 137-141. | 14772 |
| 29) | The Pharmaceutical Press, London : Stockley's Drug interactions 9th ed. 2010. | 14783 |
| 30) | 医薬ジャーナル社 : 医薬品相互作用 (第2版) . 1998; 774-799. | 14800 |
| 31) | 厚生省薬務局企画課監修 : 医薬品相互作用ハンドブック. | 14801 |
| 32) | 黒山政一ほか : 病院薬学. 1997; 23(5): 424-430. | 40282 |
| 33) | 藤田浩志ほか : 救急医学. 1992; 16(3): 363-365. | 40283 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2022年12月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉碎

（社）日本病院薬剤師会「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

<グルベス配合錠>

保存条件 (保存形態)	試験期間	結果		
		外観	含量	類縁物質
40±2℃ (気密容器)	3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし
25±2℃/84±5%RH (無包装)	3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし
D65 ランプ 4000lx、25℃、 成り行き湿度（無包装）	積算照度 60 万 lx・hr 及び 120 万 lx・hr	変化なし	変化なし	変化なし

<グルベス配合 OD 錠>

保存条件 (保存形態)	試験期間	結果		
		外観	含量	類縁物質 (参考値)
40℃、成り行き湿度 (気密容器)	6 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内
30℃/75%RH (無包装)	3 ヶ月	変化なし	変化なし	規格内
D65 ランプ 4000lx、25℃、 成り行き湿度（無包装）	積算照度 124 万 lx・hr	変化なし	変化なし	規格内

注：粉碎して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の粉碎投与は推奨しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

「内服薬 経管投与ハンドブック（（株）じほう）」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

グルベス配合錠またはグルベス配合 OD 錠 1 錠をディスペンサーに入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間放置し、90 度 15 往復横転したところ、崩壊・懸濁した。崩壊・懸濁した液を、ディスペンサーを用いて経鼻チューブ（8 Fr.）及び胃瘻チューブ（18 Fr.）にそれぞれ注入し、その通過性を検討した結果、いずれも通過可能であった。

注：懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、安定性、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の懸濁投与は推奨しない。

2. その他の関連資料

該当資料なし

