

添付文書改訂のお知らせ

2018年6月

速効型インスリン分泌促進薬

グルファスト[®]錠5mg

グルファスト[®]錠10mg

GLUFAST[®] Tab. 5mg ・ GLUFAST[®] Tab. 10mg

〔日本薬局方ミチグリニドカルシウム錠〕

処方箋医薬品^{注)}

グルファスト[®]OD錠5mg

グルファスト[®]OD錠10mg

GLUFAST[®] OD Tab. 5mg ・ GLUFAST[®] OD Tab. 10mg

〔ミチグリニドカルシウム水和物口腔内崩壊錠〕

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

キッセイ薬品工業株式会社

松本市芳野19番48号

この度、標記製品の添付文書を製造販売後臨床試験結果に基づき、改訂いたしました。
今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。
なお、流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、何卒ご了承くださいますようお願い申し上げます。

1. 改訂概要

- (1) グルファスト錠とインスリン製剤の併用に関する製造販売後臨床試験の結果に基づき、以下の項を改訂いたしました。
 - ・「重要な基本的注意」(9)：インスリン製剤との併用に関する記載を削除
 - ・【臨床成績】：試験結果を追記
 - ・【主要文献】：試験に関する資料を追記
- (2) 以下の項を記載整備いたしました。
 - ・「重要な基本的注意」(2)
 - ・「重大な副作用」2) 低血糖
 - ・【薬物動態】
 - ・【臨床成績】
 - ・【主要文献】

2. 改訂内容

改訂後(下線部:追記又は変更)	改訂前(点線下線部:削除)
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。<u>(「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)</u></p> <p>(9) 本剤と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。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。<u>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。</u></p> <p>(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。</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>2) <u>低血糖(6.6%)</u>：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、<u>糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと(ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること)</u>。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。 *低血糖症状として報告された発現割合である。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>2) <u>低血糖</u>：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、<u>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5mgへの減量を検討するなど慎重に投与すること。</u></p>
<p>【薬物動態】</p> <p>1. 血漿中濃度 (中略)</p> <p>2. 代謝、排泄</p> <p>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(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¹⁾。</p> <p>健康成人男性(外国人)に¹⁴C標識ミチグリニドカルシウム水和物 11mg 溶液を食直前に単回経口投与したとき、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⁾。また、投与した放射能の約 93%は尿中に、約 6%は糞中に排泄された³⁾。</p> <p>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^{6,7)}。</p> <p>3. 腎機能障害者</p> <p>成人腎機能正常者、腎機能低下者及び慢性腎不全患者(ミチグリニドカルシウム水和物投与前日の平均クレアチンクリアランス値はそれぞれ 113.75、37.01 及び 3.431mL/min)にミチグリニドカルシウム水和物 10mg(錠)を食直前に単回経口投与したとき、クレアチンクリアランスの低下に伴い半減期(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⁸⁾。</p> <p>※本項の表及び図中の「腎機能低下患者」を「腎機能低下者」に修正。</p>	<p>【薬物動態】</p> <p>1. 血漿中濃度 (中略)</p> <p>←(項目名追加)</p> <p>成人腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者(ミチグリニドカルシウム水和物投与前日の平均クレアチンクリアランス値はそれぞれ 113.75、37.01 及び 3.431mL/min)にミチグリニドカルシウム水和物 10mg(錠)を食直前に単回経口投与したとき、クレアチンクリアランスの低下に伴い半減期(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⁴⁾。</p>

改訂後(下線部:追記又は変更)	改訂前(点線下線部:削除)
<p>4. 薬物相互作用</p> <p>(1) <u>ミチグリニドカルシウム水和物の薬物動態に及ぼす影響</u> ボグリボース、ピオグリタゾン塩酸塩、メホルミン塩酸塩及びシタグリブチンリン酸塩水和物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^{9,10,11,12}。</p> <p>(2) <u>併用薬の薬物動態に及ぼす影響</u> ピオグリタゾン塩酸塩、メホルミン塩酸塩及びシタグリブチンリン酸塩水和物の薬物動態に対するミチグリニドカルシウム水和物の影響は認められなかった^{10,11,12}。</p> <p style="text-align: right;">「1. 血漿中濃度」の下項に移行→</p>	<p>←(項目名追加)</p> <p>ボグリボース(α-グルコシダーゼ阻害剤)で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者8例に、食直前にミチグリニドカルシウム水和物10mg(錠)をボグリボースと単回併用投与したとき、投与後0.28時間でCmax(1395.8ng/mL)に達し、t_{1/2}は1.29時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった⁵。</p> <p>健康成人男性19例に、食直前にミチグリニドカルシウム水和物10mg(錠)とピオグリタゾン塩酸塩(チアゾリジン系薬剤)30mgを単回併用投与したとき、投与後0.38時間でCmax(1147.6ng/mL)に達し、t_{1/2}は1.20時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった。また、ピオグリタゾン塩酸塩の薬物動態に対するミチグリニドカルシウム水和物の影響は認められなかった⁶。</p> <p>健康成人男性14例に、食直前にミチグリニドカルシウム水和物10mg(錠)とメホルミン塩酸塩(ピグアナイド系薬剤)250mgを単回併用投与したとき、投与後0.25時間でCmax(996.8ng/mL)に達し、t_{1/2}は1.39時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった。また、ピグアナイド系薬剤の薬物動態に対するミチグリニドカルシウム水和物の影響は認められなかった⁷。</p> <p>健康成人男性15例に、食直前にミチグリニドカルシウム水和物10mg(錠)とシタグリブチンリン酸塩水和物(DPP-4阻害剤)50mgを単回併用投与したとき、投与後0.25時間でCmax(1206.1ng/mL)に達し、t_{1/2}は1.33時間であり、併用投与による薬物動態の変化はなかった。また、シタグリブチンリン酸塩水和物の薬物動態に対するミチグリニドカルシウム水和物の影響は認められなかった⁸。</p> <p>2. 代謝、排泄 (中略)</p>
<p>【臨床成績】</p> <p>1. 単独療法</p> <p>(1) 第II相二重盲検比較試験¹³⁾ 食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない190例の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1回5mg、10mg及び20mgを1日3回毎食直前12週間経口投与した。10mg群の患者背景は、糖尿病薬物治療歴なしの症例44.4%、投与開始時のHbA1c(JDS)(平均値±標準偏差)8.03±1.37%であった。10mg群では投与8週後から有意なHbA1c(JDS)の低下が認められ、最終評価時のHbA1c(JDS)変化量は、プラセボ群+0.49±1.41%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群ではそれぞれ-0.22±0.96%、-0.35±1.03%及び-0.38±1.00%であり、いずれの用量もプラセボに比較して有意な低下が認められた(p<0.025, Shirley-Williams検定)。また、低血糖症状の発現割合は、プラセボ群の6.5%に対し、それぞれ6.7%、2.2%及び6.3%であった。</p> <p>(2) 第III相二重盲検比較試験¹⁴⁾ 食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない314例の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1回10mgを1日3回毎食直前12週間経口投与した。ミチグリニドカルシウム水和物群の患者背景は、糖尿病薬物治療歴なしの症例79.4%、投与開始時のHbA1c(JDS)(平均値±標準偏差)7.47±0.96%であった。最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、プラセボ群+0.21±0.66%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では-0.44±0.75%であり、有意な差が認められた(p<0.001, t検定)。また、低血糖症状の発現割合は、プラセボ群の2.9%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群では2.0%であった。</p> <p>(3) 長期投与試験¹⁵⁾ 長期投与試験では、ミチグリニドカルシウム水和物1回10mg(5mgまたは20mgに増減可能)を1日3回、52週間経口投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)変化量(平均値±標準偏差)は、-0.48±0.97%であった。</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>1. 単独療法</p> <p>(1) 第II相二重盲検比較試験¹³⁾ 食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない190例の2型糖尿病患者(糖尿病薬物治療歴なしの症例44.4%、投与開始時のHbA1c(JDS)平均値8.03%)を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物1回5mg、10mg及び20mgを1日3回毎食直前12週間経口投与した。10mg群では投与8週後から有意なHbA1c(JDS)の低下が認められ、最終評価時のHbA1c(JDS)変化量は、プラセボ群+0.49%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群ではそれぞれ-0.22%、-0.35%及び-0.38%であり、いずれの用量もプラセボに比較して有意な低下が認められた(p<0.025, Shirley-Williams検定)。また、低血糖症状の発現頻度は、プラセボ群の6.5%に対し、それぞれ6.7%、2.2%及び6.3%であった。</p> <p>(2) 第III相二重盲検比較試験¹⁴⁾ 食事療法のみでは十分な血糖コントロールが得られない314例の2型糖尿病患者(糖尿病薬物治療歴なしの症例79.4%、投与開始時のHbA1c(JDS)平均値7.47%)を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物1回10mgを1日3回毎食直前12週間経口投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、プラセボ群+0.21%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg群では-0.44%であり、有意な差が認められた(p<0.001, t検定)。また、低血糖症状の発現頻度は、プラセボ群の2.9%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg群では2.0%であった。</p> <p>(3) 長期投与試験¹⁵⁾ 長期投与試験では、ミチグリニドカルシウム水和物1回10mgを1日3回、52週間の経口投与により、351例中218例でHbA1c(JDS)が低下し、その後も安定した血糖コントロールが持続した。また、1回10mgで効果が得られず、投与開始16週後に20mgに増量することで、37例にHbA1c(JDS)の改善が認められた。</p>

改訂後(下線部:追記又は変更)	改訂前(点線下線部:削除)
<p>2. α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法</p> <p>(1) 第II/III相二重盲検比較試験¹⁶⁾ 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)(<u>平均値±標準偏差</u>)$7.10\pm 0.47\%$)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を上乗せて1日3回毎食直前12週間経口投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、ボグリボース単独群$-0.02\pm 0.36\%$に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で$-0.64\pm 0.46\%$、5mg併用群で$-0.44\pm 0.43\%$と共に有意に低下した(いずれも$p<0.001$,分散分析)。低血糖症状の発現割合は、ボグリボース単独群の1.1%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で6.9%、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で3.3%であった。</p> <p>(2) 長期併用投与試験¹⁷⁾ 2型糖尿病患者161例に、ボグリボースとミチグリニドカルシウム水和物1回5mg又は10mg、1日3回で経口投与を開始し、52週間併用投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)変化量(平均値±標準偏差)は、5mg併用群で$-0.20\pm 0.62\%$、10mg併用群で$-0.48\pm 0.62\%$であった。</p> <p>3. チアゾリジン系薬剤併用療法</p> <p>(1) 第II/III相二重盲検比較試験¹⁸⁾ 食事療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩単独療法のみで十分な血糖コントロールが得られていない381例の2型糖尿病患者(併用投与開始時のHbA1c(JDS)(<u>平均値±標準偏差</u>)$7.51\pm 0.69\%$)を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩15mg又は30mgにミチグリニドカルシウム水和物1回5mg、10mg又はプラセボを上乗せて1日3回毎食直前16週間経口投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群$-0.02\pm 0.60\%$に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で$-0.67\pm 0.59\%$、5mg併用群で$-0.45\pm 0.77\%$と共に有意に低下した(いずれも$p<0.001$,分散分析)。低血糖症状の発現割合は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群の2.4%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で3.9%、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で2.4%であった。</p> <p>(2) 長期併用投与試験¹⁹⁾ 2型糖尿病患者171例に、ピオグリタゾン塩酸塩とミチグリニドカルシウム水和物1回10mg、1日3回から経口投与を開始し、52週間併用投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)変化量(平均値±標準偏差)は$-0.76\pm 0.75\%$であった。</p> <p>4. ビグアナイド系薬剤併用療法及びDPP-4阻害剤併用療法²⁰⁾ 食事療法に加えて、ビグアナイド系薬剤単独又はDPP-4阻害剤単独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135例の2型糖尿病患者(ビグアナイド系薬剤併用群:68例(併用投与開始時のHbA1c(JDS)(<u>平均値±標準偏差</u>)$:7.11\pm 0.64\%$)、DPP-4阻害剤併用群:67例(併用投与開始時のHbA1c(JDS):$7.08\pm 0.53\%$))を対象に、ビグアナイド系薬剤又はDPP-4阻害剤とミチグリニドカルシウム水和物1回10mg、1日3回から経口投与を開始し、52週間併用投与した。投与28週及び投与52週のHbA1c(JDS)の変化量は、ビグアナイド系薬剤併用群でそれぞれ$-0.33\pm 0.59\%$及び$-0.28\pm 0.61\%$、DPP-4阻害剤併用群でそれぞれ$-0.46\pm 0.53\%$及び$-0.44\pm 0.67\%$であり、いずれの併用群においても安定したHbA1c(JDS)の改善が確認された。また、低血糖症状の発現割合は、ビグアナイド系薬剤併用群及びDPP-4阻害剤併用群でそれぞれ2.9%及び3.0%であった。</p>	<p>2. α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法</p> <p>(1) 第II/III相二重盲検比較試験¹⁶⁾ 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7.10%)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を上乗せて1日3回毎食直前12週間経口投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、ボグリボース単独群-0.02%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で-0.64%、5mg併用群で-0.44%と共に有意に低下した(いずれも$p<0.001$,分散分析)。低血糖症状の発現頻度は、ボグリボース単独群の1.1%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で6.9%、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で3.3%であった。</p> <p>(2) 長期併用投与試験¹⁷⁾ 2型糖尿病患者161例に、ボグリボースとミチグリニドカルシウム水和物1回5mg又は10mg、1日3回で経口投与を開始し、52週間併用投与したところ、安定したHbA1c(JDS)の改善が確認された。</p> <p>3. チアゾリジン系薬剤併用療法</p> <p>(1) 第II/III相二重盲検比較試験¹⁸⁾ 食事療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩単独療法のみで十分な血糖コントロールが得られていない381例の2型糖尿病患者(併用投与開始時のHbA1c(JDS)平均値7.51%)を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩15mg又は30mgにミチグリニドカルシウム水和物1回5mg、10mg又はプラセボを上乗せて1日3回毎食直前16週間経口投与した。最終評価時のHbA1c(JDS)の変化量は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群-0.02%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で-0.67%、5mg併用群で-0.45%と共に有意に低下した(いずれも$p<0.001$,分散分析)。低血糖症状の発現頻度は、ピオグリタゾン塩酸塩単独群の2.4%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物10mg併用群で3.9%、ミチグリニドカルシウム水和物5mg併用群で2.4%であった。</p> <p>(2) 長期併用投与試験¹⁹⁾ 2型糖尿病患者171例に、ピオグリタゾン塩酸塩とミチグリニドカルシウム水和物1回10mg、1日3回から経口投与を開始し、52週間併用投与したところ、安定したHbA1c(JDS)の改善が確認された。</p> <p>4. ビグアナイド系薬剤併用療法及びDPP-4阻害剤併用療法²⁰⁾ 食事療法に加えて、ビグアナイド系薬剤単独又はDPP-4阻害剤単独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135例の2型糖尿病患者(ビグアナイド系薬剤併用群:68例(併用投与開始時のHbA1c(JDS)平均値:7.11%)、DPP-4阻害剤併用群:67例(併用投与開始時のHbA1c(JDS)平均値:7.08%))を対象に、ビグアナイド系薬剤又はDPP-4阻害剤とミチグリニドカルシウム水和物1回10mg、1日3回から経口投与を開始し、52週間併用投与した。投与28週及び投与52週のHbA1c(JDS)の変化量は、ビグアナイド系薬剤併用群でそれぞれ-0.33%及び-0.28%、DPP-4阻害剤併用群でそれぞれ-0.46%及び-0.44%であり、いずれの併用群においても安定したHbA1c(JDS)の改善が確認された。また、低血糖症状の発現頻度は、ビグアナイド系薬剤併用群及びDPP-4阻害剤併用群でそれぞれ2.9%及び3.0%であった。</p>

改訂後(下線部:追記又は変更)	改訂前(点線下線部:削除)
<p>5. <u>インスリン製剤併用療法(製造販売後臨床試験)²¹⁾</u> <u>食事療法に加えて、持効型インスリン製剤単独療法又は持効型インスリン製剤と経口血糖降下薬 1 剤(ビグアナイド系薬剤, DPP-4 阻害薬又は α-グルコシダーゼ阻害薬:配合薬は除く)の併用療法により十分な血糖コントロールが得られていない 178 例の 2 型糖尿病患者(併用投与開始時の HbA1c(NGSP)(平均値±標準偏差)8.50±0.75%, インスリン製剤の 1 日投与量 4 単位以上 40 単位以下)を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物 1 回 10mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前 16 週間経口投与した。最終評価時の HbA1c(NGSP)の変化量は、プラセボ群+0.05±1.04%に対し、ミチグリニドカルシウム水和物群で-0.61±0.87%と有意な低下が認められた(p<0.001, t 検定)。低血糖症状の発現割合は、プラセボ群 3.3%, ミチグリニドカルシウム水和物群 9.3%であった。</u> <u>また、16 週間の投与が完了した後、175 例の患者を対象に、ミチグリニドカルシウム水和物を 52 週まで長期継続投与した。継続投与期最終評価時の HbA1c(NGSP)変化量は、16 週までの投与薬剤がプラセボの群では-0.70±0.87%, ミチグリニドカルシウム水和物の群では-0.42±0.95%であった。52 週までの投与期間中、ミチグリニドカルシウム水和物投与時の低血糖症状の発現割合は、14.3%であった。</u></p>	
<p>【主要文献】 (中略) 4) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験(社内資料) 5) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験(社内資料) 6) ミチグリニド代謝に関与する UGT 分子種(社内資料) 7) ミチグリニド代謝に関与するチトクローム P450 分子種(社内資料) 8) 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験(社内資料) 9) 陶易王ほか:薬理と治療,35(suppl.1),39,2007. 10) 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(社内資料) 11) 健康成人を対象とした臨床薬理試験—メトホルミンとの薬物相互作用試験(社内資料) 12) 健康成人を対象とした臨床薬理試験—シタグリブチンとの薬物相互作用試験(社内資料) (中略) 21) <u>グルファスト錠とインスリン製剤の併用に関する製造販売後臨床試験(社内資料)</u> 22) 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相臨床試験(社内資料) 23) Ichikawa,K.et al.:Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.,29(5-6),423,2002. 24) 生島一真ほか:薬理と治療,32(2),73,2004. 25) Ohnota,H.et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther.,269(2),489,1994. 26) Ichikawa,K.et al.:Arzneim.-Forsch./Drug Res.,52(8),605,2002. 27) Sunaga,Y.et al.:Eur.J.Pharmacol.,431(1),119,2001.</p>	<p>【主要文献】 (中略) 4) 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験(社内資料) 5) 陶易王ほか:薬理と治療,35(suppl.1),39,2007. 6) 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験(社内資料) 7) 健康成人を対象とした臨床薬理試験—メトホルミンとの薬物相互作用試験(社内資料) 8) 健康成人を対象とした臨床薬理試験—シタグリブチンとの薬物相互作用試験(社内資料) 9) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験(社内資料) 10) 健康成人を対象とした海外臨床薬理試験(社内資料) 11) ミチグリニド代謝に関与する UGT 分子種(社内資料) 12) ミチグリニド代謝に関与するチトクローム P450 分子種(社内資料) (中略) 21) 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相臨床試験(社内資料) 22) Ichikawa,K.et al.:Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.,29(5-6),423,2002. 23) 生島一真ほか:薬理と治療,32(2),73,2004. 24) Ohnota,H.et al.:J.Pharmacol.Exp.Ther.,269(2),489,1994. 25) Ichikawa,K.et al.:Arzneim.-Forsch./Drug Res.,52(8),605,2002. 26) Sunaga,Y.et al.:Eur.J.Pharmacol.,431(1),119,2001.</p>

3. 改訂理由

(1) 製造販売後臨床試験の結果に基づく改訂

- 「重要な基本的注意」 (9)

グルファスト錠とインスリン製剤の併用に関する製造販売後臨床試験を実施し、本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性が確認されたため、記載を変更いたしました。

なお、製造販売後臨床試験によりインスリン製剤との併用における安全性が確認されましたが、下表の通り、これまでに実施した臨床試験の結果と比較し、インスリン併用時の低血糖症状の発現割合は高い結果となっています。

	承認時に実施した臨床試験（治験）						製造販売後 臨床試験	臨床試験 全体
	単独療法	α-GI 併用	TZD 併用	BG 併用	DPP4i 併用	治験全体	Ins 併用	
安全性解析 対象症例数	804	338	425	69	67	1703	175	1878
低血糖症状 発現例数	45	21	29	2	2	99	25	124
低血糖症状 発現割合	5.6%	6.2%	6.8%	2.9%	3.0%	5.8%	14.3%	6.6%

α-GI:α-グルコシダーゼ阻害剤, TZD:チアゾリジン系薬剤, BG:ビグアナイド系薬剤, DPP4i:DPP-4 阻害剤, Ins:インスリン製剤

※単独療法, α-グルコシダーゼ阻害剤併用, チアゾリジン系薬剤併用: 複数試験の統合結果

※ビグアナイド系薬剤併用, DPP-4 阻害剤併用: 1 試験の結果

本剤とインスリン製剤との併用時は特に低血糖のリスクが増加するおそれがありますので、低血糖症状の発現に十分ご留意いただき、適正使用にご協力をお願いいたします。

- 【臨床成績】

製造販売後臨床試験の試験結果を追記いたしました。

- 【主要文献】

製造販売後臨床試験に関する資料を追記いたしました。

(2) 記載整備

より簡潔でわかりやすい添付文書とするため、記載整備いたしました。

- 「重要な基本的注意」 (2)

「重大な副作用 2) 低血糖」との重複記載を避けるため、低血糖症状発現時の処置について削除いたしました。

- 「重大な副作用」 2) 低血糖

これまでに実施した臨床試験（製造販売後臨床試験を含む）全体の低血糖症状の発現割合を追記いたしました。

また、低血糖症状発現時の処置を簡潔な記載に変更いたしました。

- 【薬物動態】

「3.腎機能障害者」「4.薬物相互作用」の項を新設し、従来「1. 血漿中濃度」の項に記載していた腎機能障害者や薬物相互作用に関するデータをそれぞれの項に記載いたしました。なお、薬物相互作用に関する情報は簡潔な記載に変更いたしました。

また、文言の整備をいたしました。

- 【臨床成績】

【臨床成績】の項に記載していた全ての臨床試験の有効性データ（HbA1c）に標準偏差を追記いたしました。

従来、「1. 単独療法 (3) 長期投与試験」「2. α-グルコシダーゼ阻害剤併用療法 (2) 長期併用投与試験」「3. チアゾリジン系薬剤併用療法 (2) 長期併用投与試験」の有効性の結果として具体的なデータを記載していなかったため、HbA1c のデータを追記いたしました。

また、文言の整備をいたしました。

- 【主要文献】

製造販売後臨床試験の参照情報追加，薬物動態の項の記載整備に伴い，文献番号を変更いたしました。

添付文書の改訂情報は，弊社ホームページ(http://www.kissei.co.jp/di_enter/index.html)及びPMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に掲載されます。併せてご利用ください。

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

「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意」全文（下線部：追記又は変更）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重症ケトアシトシス、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。]
- 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）

【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>

- 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。
- 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。（「使用上の注意」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）

- 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。]
- 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）]
- 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）]
- 次に掲げる患者又は状態
 - 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）]
 - 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。]
 - 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。]
 - 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。]
 - 激しい筋肉運動[低血糖を起こすおそれがある。]
 - 過度のアルコール摂取者[低血糖を起こすおそれがある。]
 - 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

- 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）
- 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。（「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）
- 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）
- 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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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）。
- 本剤と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ため、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。	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 イブラグリフロジン 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	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。	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。
サリチル酸製剤（アスピリン等）	減らすため、インスリン製剤の減量を検討すること。	機序不明 ^(*)
クロフィブラート等		機序不明 ^(*)
サルファ剤 スルファメトキサゾール等		機序不明 ^(*)
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等		機序不明 ^(*)
モノアミン酸化酵素阻害剤		機序不明 ^(*)
タンパク同化ホルモン剤		機序不明 ^(*)
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		機序不明 ^(*)
エビネフリン		機序不明 ^(*)
副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾン等		機序不明 ^(*)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等	わか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。	低下による。 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。
フェニチアジン系薬剤 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。
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。

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)

(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を行い、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 (6.6%)** : 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、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと (ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること)。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。
*低血糖症状として報告された発現割合である。
- 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、観察を十分にを行い、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	

\	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満
		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		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。

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。

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。

(2018 年 6 月改訂)

 **キッセイ薬品工業株式会社**

松本市芳野 1 9 番 4 8 号

問い合わせ先：くすり相談センター 東京都中央区日本橋室町 1 丁目 8 番 9 号

TEL. 03-3279-2304 フリーダイヤル 0120-007-622