

1	販 売 名	(原薬) ミチグリニドカルシウム水和物「SFL」 (製剤) グルファスト錠 5mg グルファスト錠 10mg
2	一 般 名	ミチグリニドカルシウム水和物
3	申 請 者 名	(原薬) 塩野フィネス株式会社 (製剤) キッセイ薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	グルファスト錠 5mg : 1錠中ミチグリニドカルシウム水和物 5mg 含有 グルファスト錠 10mg : 1錠中ミチグリニドカルシウム水和物 10mg 含有
5	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、症状により適宜増減する。
6	効 能 ・ 効 果	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）
7	備 考	取扱区分：新有効成分含有医薬品 添付文書（案）を別紙として添付 本剤は、2型糖尿病における食後血糖推移の改善を効能・効果とする速効型インスリン分泌促進薬である。

平成 15 年 12 月作成 (新様式第 1 版)
貯 法 : 気密容器、室温保存
使用期限 : 外装容器に表示

添付文書 (案)

日本標準商品分類番号

873969

速効型インスリン分泌促進薬

指定医薬品
要指示医薬品^(注)

グルファスト[®]錠 5 mg
グルファスト[®]錠 10 mg

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

[ミチグリニドカルシウム水和物錠]

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月

【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]

【組成・性状】

1. 組成

成分	販売名	グルファスト錠 5 mg	グルファスト錠 10 mg
有効成分 (1 錠中含量)		ミチグリニドカルシウム水和物 (5 mg)	ミチグリニドカルシウム水和物 (10 mg)
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, セルロース, 乳糖, その他 1 成分	

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 5 mg	5 mg				GF5 	白色・素錠
		直径 6.0 mm	厚さ 2.0 mm	重量 75 mg		
グルファスト錠 10 mg	10 mg				GF10 	白色・素錠 割線入り
		長径 10.0 mm	短径 5.0 mm	厚さ 3.0 mm		

(注) 注意—医師等の処方せん・指示により使用すること。

【効能・効果】

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）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (2) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法を行っており、投与の際の空腹時血糖が 126 mg/dL 以上、又は食後血糖 1 又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上を示す場合に限る。

【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、症状により適宜増減する。

＜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。

【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。〕
- (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) 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〕
 - 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

- (1) 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など適切な処置を行うこと。なお、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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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]
- (5) α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース）、インスリン抵抗性改善剤（塩酸ピオグリタゾン）及びビグアナイド系製剤等との併用については有効性及び安全性は確立されていない。

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。	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。
ビグアナイド系製剤 塩酸メトホルミン等		
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース		
インスリン抵抗性改善剤 塩酸ピオグリタゾン		
サリチル酸製剤（アスピリン等）		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 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。
クロフィブラート等		血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール等		
β-遮断剤 プロプラノロール等		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。
モノアミン酸化酵素阻害剤		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。
タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等		
テトラサイクリン系抗生物質 塩酸テトラサイクリン 塩酸ミノサイクリン等	インスリン感受性促進による。	

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。	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 メチルプレドニゾン等	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。	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	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。	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 クロルタリドン エタクリン酸等		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。
硫酸グアネチジン		投与初期で交感神経終末ノルアドレナリン遊離のため，β刺激作用の糖新生，グリコーゲン分解促進で高血糖になるが，以降カテコールアミン枯渇のため低血糖となる。

4. 副作用

これまでに実施された臨床試験の総症例 804 例中，副作用が報告されたのは 168 例 (20.9%) であった。その主なものは，低血糖症状 (5.6% : 「臨床成績」の項参照) の他，腹部膨満 (1.4%)，便秘 (1.1%)，下痢 (1.1%)，空腹感 (1.1%) 等の消化器症状，頭痛 (1.1%) 等であった。また，臨床検査値の異常変動は，総症例 800 例中 190 例 (23.8%) に認められた。その主なものは，ビルビン酸の上昇 (6.4%)， γ -GTP の上昇 (4.5%)，乳酸の上昇 (2.9%)，ALT(GPT)の上昇 (2.9%)，遊離脂肪酸の上昇 (2.7%)，総コレステロールの上昇 (2.4%)，LDL コレステロールの上昇 (2.0%)，トリグリセライドの上昇 (2.0%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 心筋梗塞 (0.1%) : 本剤投与例に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, 冷汗等) があらわれることがある。本剤の投与により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。
- 3) 肝機能障害, 黄疸 : 類葉 (ナテグリンド) にて重篤な肝機能障害, 黄疸が報告されているので、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

	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, 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, 歩行困難等)	口渇
消化器		腹部膨満, 空腹感, 下痢, 便秘, 胃不快感, 嘔気, 放屁増加, 胸やけ, 軟便, 胃炎, 口内炎, 腹痛, 胃痛, 嘔吐, 胃潰瘍, 胃腸炎, 食欲不振
皮膚		湿疹, そう痒(症)
筋骨格系		筋(肉)痛, 関節痛
精神神経系		眩暈, しびれ(感), 緊張亢進, 眠気
自律神経系		食欲亢進
耳		耳痛
肝臓		γ -GTP 上昇, ALT(GPT)上昇, LDH 上昇, AST(GOT)上昇, 総ビリルビン上昇
腎臓		尿蛋白
循環器		動悸
呼吸器		咳, かぜ症候群
泌尿器		腎嚢胞, 頻尿
その他	ビルビン酸上昇	頭痛, 倦怠 (感), 体重増加, 右季肋部痛, 冷汗, ほてり, 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, トリグリセライド上昇, 尿酸上昇, カリウム上昇

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

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。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男子に本剤 5, 10 及び 20 mg を食直前に単回経口投与したとき、投与後 0.23~0.28 時間で最高血漿中濃度 (Cmax) に達し、半減期 ($t_{1/2}$) は約 1.2 時間であった¹⁾。

健康成人男子における食直前投与の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
5 (n=8)	650.3	0.28	1.24
10 (n=8)	1390.7	0.23	1.19
20 (n=7)	2903.2	0.25	1.22

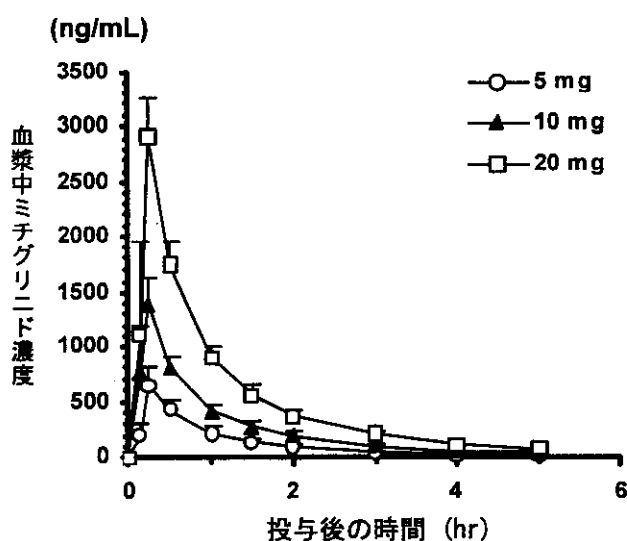


図 健康成人男子における食直前投与の用量別血漿中ミチグリニド濃度 (平均値±標準偏差)

一方、健康成人男子に本剤 5 mg を食後に経口投与すると、食直前に比し最高血漿中濃度 (Cmax) の低下及び最高血漿中濃度到達時間 (Tmax) の遅延が認められた²⁾。

健康成人男子における食直前及び食後投与時の薬物動態パラメータ

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

成人腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者 (本剤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 3.431 mL/min) に本剤 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半減期 ($t_{1/2}$) は延長したが、その他

の主要パラメータ (Cmax, AUC_{0-inf}及び 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³⁾。

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薬物動態パラメータ

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

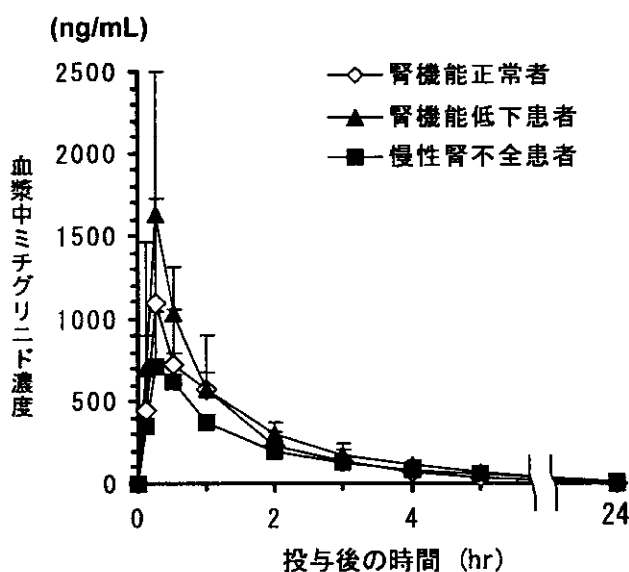


図 腎機能正常者、腎機能低下患者及び慢性腎不全患者における血漿中ミチグリニド濃度 (平均値±標準偏差)

2. 代謝, 排泄

健康成人男子に本剤 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⁴⁾。

健康成人男子 (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⁵⁾。

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)}。

【臨床成績】

1.第II相二重盲検比較試験⁸⁾

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HbA_{1c}値平均値8.03%）を対象に，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HbA_{1c}の低下が認められ，最終評価時のHbA_{1c}変化量は，プラセボ群+0.49%に対し，本薬群ではそれぞれ-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。

2.第III相二重盲検比較試験⁹⁾

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HbA_{1c}値平均値7.47%）を対象に，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HbA_{1c}の変化量は，プラセボ群+0.21%に対し，本薬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，本薬10mg群では2.0%であった。

3.長期投与試験¹⁰⁾

長期投与試験では，1回10mg投与により，351例中218例でHbA_{1c}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HbA_{1c}の改善が認められた。

【薬効薬理】

1. 血糖上昇抑制作用

- 1) 2 型糖尿病患者 20 名において、二重盲検クロスオーバー法を用いて、単回投与試験を行った。本剤 10 mg 投与により食後早期のインスリン追加分泌が促進され、血糖上昇が抑制された¹⁾。

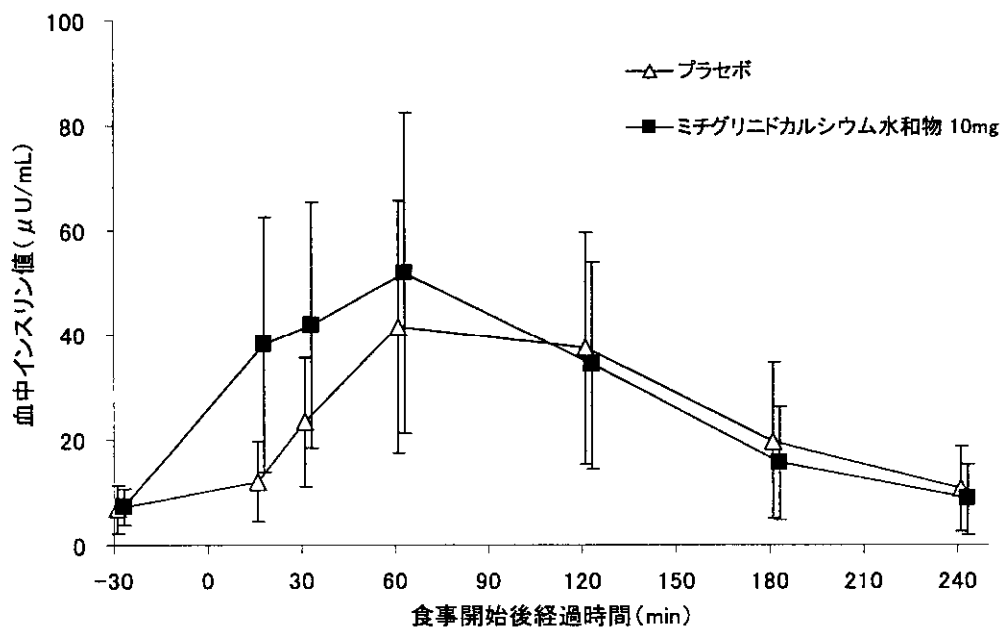


図 2 型糖尿病患者における血中インスリン値 (平均値 ± 標準偏差)

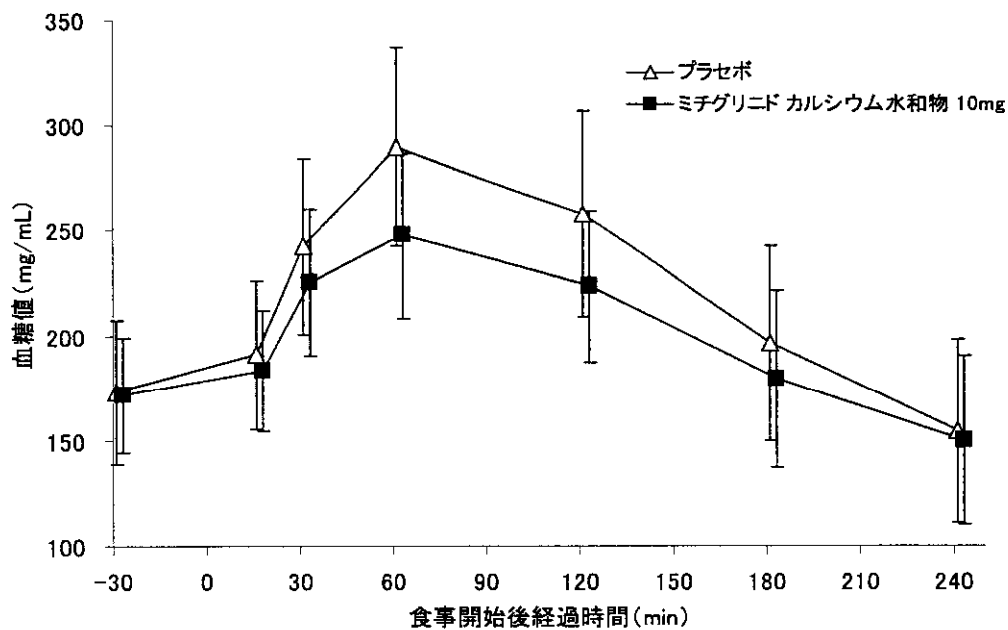


図 2 型糖尿病患者における血糖値 (平均値 ± 標準偏差)

- 2) ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラットにミチグリニドカルシウム水和物を経口投与すると、速効性のインスリン分泌促進作用により、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低下した (*in vivo*)^{12,13)}。

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*)^{14,15,16)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

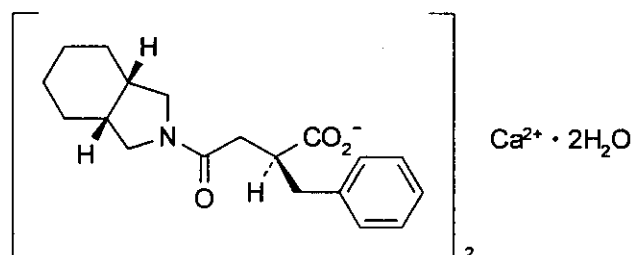
一般名：ミチグリニドカルシウム水和物 (JAN)

化学名：(+)-Monocalcium bis[(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)-α-benzylhexahydro-γ-oxo-2-isoindolinebutyrate] dihydrate

分子式：C₃₈H₄₈CaN₂O₆·2H₂O

分子量：704.91

構造式：



性状：白色の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

【包装】

グルファスト錠 5 mg : 100 錠(PTP), 210 錠(PTP)

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

【主要文献】

- 1) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 2) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 3) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 4) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 5) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 6) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 7) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 8) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 9) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 10) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 11) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 12) Ichikawa K. *et al.* : Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. : 29, 423, 2002
- 13) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 14) Ohnota, H. *et al.* : J. Pharmacol. Exp. Ther. : 269, 489, 1994
- 15) Ichikawa K. *et al.* : Arzneim.-Forsch./Drug Res. : 52, 605, 2002
- 16) Sunaga Y. *et al.* : Eur. J. Pharmacol. : 431, 119, 2001

【文献請求先】

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

TEL.03-3279-2304