

平成 20 年 11 月 28 日医薬品第一部会審議品目・報告品目

販 売 名 ( 会 社 名 )	製造・輸 入・製販	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬 等
< 審議品目 >						
1ゾレア皮下注用150mg投与用 【ゾレア皮下注用に変更予定】  (ノバルティス ファーマ(株))	製 販	承 認	オマリズマブ (遺伝 子組換え)	10月部会において、「ゾ レア皮下注用 150mg 投 与用」の販売名で上程。 粘性の高い溶液の調製 が必要なことから、1 バイアル当たりの総量 を202.5mgとしており、 適切な調製方法に関す る情報が必要なことか ら、販売名から投与量 の表示を削除。また、 医療事故防止の観点よ り注射用水アンプルの 添付取りやめたもの。	8年	原体：劇薬 製剤：劇薬 生物由来製品
2トレリーフ錠25mg  (大日本住友製薬(株))	製 販	承 認	ゾニサミド	パーキンソン病（レボ ドパ含有製剤に他の抗 パーキンソン病薬を使 用しても十分に効果が 得られなかった場合） を効能・効果とする新 効能・新用量医薬品	4年	原体：劇薬 製剤：劇薬
3ボトックスビスタ注用50単 位  (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販	承 認	A型ボツリヌス毒素	65歳未満の成人にお ける眉間の表情皺を効 能・効果とする新効 能・新用量医薬品	5年 10ヶ 月	原体：毒薬 製剤：毒薬 生物由来製品
4ルセンチイス硝子体内注射 液2.3mg/0.23mL  (ノバルティス ファーマ(株))	製 販	承 認	ラニズマブ (遺伝 子組換え)	中心窩下脈絡膜新生血 管を伴う加齢黄斑変性 症を効能・効果とする 新有効成分含有医薬品  【希少疾病用医薬品】	10年	原体：劇薬 製剤：劇薬
5アドエア250ディスカス  (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販	一 変	サルメテロールキシ ナホ酸塩・フルチカ ゾンプロピオン酸エ ステル	慢性閉塞性肺疾患（慢 性気管支炎・肺気腫） の諸症状の緩解（吸入 ステロイド剤及び長時 間作動型β <sub>2</sub> 刺激剤の 併用が必要な場合）の 効能・効果を追加とす る新効能・新用量医薬 品	残 余 期 間 (平成 25年4 月17日 まで)	原体：劇薬 製剤：毒薬、 劇薬に該当し ない。
6アドエア100ディスカス 同 50エア-120吸入用  (グラクソ・スミスクライン(株))	製 販 製 販	一 変 承 認	サルメテロールキシ ナホ酸塩・フルチカ ゾンプロピオン酸エ ステル	気管支喘息（吸入ステ ロイド剤及び長時間作 動型吸入β <sub>2</sub> 刺激剤の 併用が必要な場合）に 対する小児用量を追加 する新用量、及び剤形 追加に係る医薬品  【迅速審査】	残 余 期 間 (平成 25年4 月17日 まで)	原体：劇薬 製剤：毒薬、 劇薬に該当し ない。

販 売 名 名 ( 会 社 名 )	製造・輸 入・製販	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬 等
7 コディオ配合錠6.25 同 配合錠12.5 【コディオ配合錠MD、同配合錠 EXに変更予定】  (ノバルティス ファーマ(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	バルサルタン・ヒドロ クロロチアジド	高血圧症を効能・効果 とする新医療用配合剤	6年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。
8 エカード配合錠4 同 配合錠8 【エカード配合錠LD、同配合錠 HDに変更予定】  (武田薬品工業(株))	製 販 製 販	承 認 承 認	カンデサルタン シ レキセチル・ヒドロ クロロチアジド	高血圧症を効能・効果 とする新医療用配合剤	6年	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。
<報告品目>						
9 セイブル錠25mg 同 錠50mg 同 錠75mg  (株)三和化学研究所)	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	ミグリトール	2型糖尿病の食後過血 糖の改善(ただし、食 事療法・運動療法に加 えてインスリン製剤を 使用している患者で十 分な効果が得られない 場合に限る)及び1型 糖尿病の食後過血糖の 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、又 は食事療法・運動療法 に加えてスルホニルウ レア剤若しくはインス リン製剤を使用してい る患者で十分な効果が 得られない場合に限 る)の効能・効果を追 加とする新効能医薬品	残 余 期 間 (平成 25年 10月 10日 まで )	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。
10 ファスティック錠30 同 錠90  (味の素(株))  スターシス錠30mg 同 錠90mg  (アステラス製薬(株))	製 販 製 販  製 販 製 販	一 変 一 変  一 変 一 変	ナテグリニド	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 療法に加えてチアゾリ ジン系薬剤を使用で十 分な効果が得られない 場合に限る)の効能・ 効果を追加とする新効 能医薬品	—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。
11 アクトス錠15 同 錠30  (武田薬品工業(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ピオグリタゾン塩酸 塩	2型糖尿病(ただし、 食事療法、運動療法に 加えてビッグアナイド系 薬剤を使用で十分な効 果が得られずインスリ ン抵抗性が推定される 場合に限る)の効能・ 効果を追加とする新効 能医薬品	—	原体、製剤と もに毒薬、劇 薬に該当しな い。

販売名 (会社名)	製造・輸入・製販	承認・一変別	成分名 (下線:新有効成分)	備考	再審査期間	毒・劇薬等
12ペンタサ錠250 同 錠500  (日清キョーリン製薬(株) 現 杏林製薬(株))	製販 製販	一変 一変	メサラジン	潰瘍性大腸炎(重症を除く)の効能・効果に対し、新規用量を追加する新用量医薬品	—	原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しない。

(新聞発表用)

1	販 売 名	セイブル錠 25mg, セイブル錠 50mg, セイブル錠 75mg
2	一 般 名	ミグリトール
3	申 請 者 名	株式会社 三和化学研究所
4	成 分 ・ 含 量	セイブル錠 25mg (1錠中ミグリトール 25mg 含有) セイブル錠 50mg (1錠中ミグリトール 50mg 含有) セイブル錠 75mg (1錠中ミグリトール 75mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常, 成人にはミグリトールとして1回 50mg を1日3回毎食直前に経口投与する. なお, 効果不十分な場合には, 経過を十分に観察しながら1回量を75mgまで増量することができる。
6	効 能 ・ 効 果	<u>糖尿病</u> の食後過血糖の改善 (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, 又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る) (下線部は今回追加・変更)



※※ XXXX年 XX月改訂(第4版、効能・効果追加等に伴う改訂)  
 ※2007年10月改訂  
 ■貯法 ■:気密容器・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)  
 ■使用期限 ■:製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号	873969
------------	--------

承認番号	錠25mg	21700AMY00238000
	錠50mg	21700AMY00239000
	錠75mg	21700AMY00240000
薬価収載	2005年12月	
販売開始	2006年1月	
※※効能追加	XXXX年XX月	

**糖尿病食後過血糖改善剤**

●指定医薬品、処方せん医薬品<sup>※</sup>

**セイブル<sup>®</sup>錠25mg**

**セイブル<sup>®</sup>錠50mg**

**セイブル<sup>®</sup>錠75mg**

**SEIBULE<sup>®</sup>**

(ミグリトール錠)

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

**■禁忌(次の患者には投与しないこと)■**  
 (1)重症ケトアシシ、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者  
 [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  
 [インスリン注射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)本剤の成分に対する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]

※※■効能・効果■

糖尿病の食後過血糖の改善

(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、又は食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る)

■用法・用量■

通常、成人にはミグリトールとして1回50mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を75mgまで増量することができる。

■組成・性状■

1.組成

セイブルは、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名		ミグリトール
セイブル錠25mg	1錠中	25mg
セイブル錠50mg	1錠中	50mg
セイブル錠75mg	1錠中	75mg

添加物として、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ステアリン酸Mg、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、カルナウバロウを含有する。なお、セイブル錠25mgは、この他に乳糖水和物と三二酸化鉄を含有する。

2.製剤の性状

(1)セイブル錠25mgは、淡黄色両面割線入り楕円形のフィルムコート錠である。

外形	表		裏	側面
	Sc 395		25	
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc395	10.0	4.5	2.9	129

(2)セイブル錠50mgは、白色両面割線入り楕円形のフィルムコート錠である。

外形	表		裏	側面
	Sc 396		50	
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc396	10.0	4.5	2.9	130

(3)セイブル錠75mgは、白色両面割線入り楕円形のフィルムコート錠である。

外形	表		裏	側面
	Sc 397		75	
識別コード	長径(mm)	短径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
Sc397	12.0	5.0	3.3	194

■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)

- 他の糖尿病用薬による治療が行われている患者  
 [併用により低血糖が起こるおそれがある。] (「重大な副作用」の項参照)
- 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者  
 [腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現するおそれがある。]
- 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者  
 [本剤の作用により病態が悪化するおそれがある。]
- 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  
 [腸内ガス等の増加により症状が悪化するおそれがある。]
- 重篤な肝機能障害のある患者  
 [代謝状態が不安定であり、血糖管理状態が大きく変化するおそれがある。]
- 重篤な腎機能障害のある患者  
 [外国の臨床試験において重篤な腎障害患者に投与した際に腎機能正常者に比べて血漿中濃度が上昇することが報告されている。] (「薬物動態」の項参照)
- 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)

※※2.重要な基本的注意

- 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、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。
- 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖1又は2時間値は200mg/dL以上を示す場合に限る。
- 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140mg/dL以上を目安とする。



(4)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、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2~3カ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合(静脈血漿で食後血糖2時間値が200mg/dL以下にコントロールできないなど)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。なお、食後血糖の十分なコントロール(静脈血漿で食後血糖2時間値が160mg/dL以下)が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

(5)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。〔「重大な副作用」の項参照〕

(6)本剤の投与により、「腹部膨満」、「鼓腸」、「下痢」等の消化器系副作用が発現することがある。これらは、一般に時間の経過とともに消失することが多いが、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。

### 3.相互作用

※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 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ピグアナイド系薬剤 インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 速効型インスリン分泌促進薬	左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。また、このような症状が認められた場合にはシヨ糖ではなくブドウ糖を投与すること。	左記糖尿病用薬の血糖降下作用に本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系の高脂血症治療剤 ワルファリン等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。	左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が増強されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を減弱する薬剤を併用している場合 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エビネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等		左記薬剤により他の糖尿病用薬の血糖降下作用が減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。
プロプラノロール ラニチジン	本剤との併用によりこれらの薬剤の生物学的利用率が低下することがある。	発現機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	本剤との併用によりジゴキシンの血漿中濃度が低下することがある。ジゴキシンの血漿中濃度が低下した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行う。	発現機序は不明である。

### ※※4.副作用

総症例825例中、副作用が報告されたのは388例(47.0%)であった。主な症状は鼓腸136例(16.5%)、腹部膨満124例(15.0%)、下痢90例(10.9%)、低血糖80例(9.7%)、軟便36例(4.4%)であった。〔効能追加時〕

#### (1)重大な副作用

1)低血糖：他の糖尿病用薬との併用で低血糖(0.1~5%未満)があらわれることがある。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはシヨ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。

※2)腸閉塞様の症状：腹部膨満、鼓腸等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわ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。

※3)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2)重大な副作用(類薬)

重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症：類薬(ボグリボース)で重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (3)その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
消化器	腹部膨満、鼓腸、下痢	軟便、便秘、腸雑音異常、腹痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、口渇、消化不良、胃不快感、おくび、胃炎、排便障害、痔核	
過敏症		発疹、紅斑、蕁麻疹、痒痒	
※※ 肝臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、ALP上昇	
精神神経系		めまい、頭痛	
血液		白血球数減少	
代謝		血中アマラーゼ増加、血中カリウム増加、血中尿酸増加	
※ その他		頻尿、咳嗽	倦怠感、浮腫

### 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、低用量(例えば1回量25mg)から投与を開始するなど、副作用の発現に留意し、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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。器官形成期のウサギに投与した実験で、母動物の摂餌量の低下、体重増加抑制、胎児体重の低下、骨化遅延及び胎児死亡率の増加が報告されている<sup>2)</sup>。器官形成期のラットに投与した実験で、胎児体重の低下が報告されている<sup>3)</sup>。]

(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[外国の臨床試験において、母乳中へ移行することが報告されている<sup>4)</sup>。]

## 7.小児等への投与

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

## 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・尿中排泄

健康成人男子(6例又は12例)に空腹時にミグリトール25、50、100mgを経口投与した時、血漿中ミグリトールは投与後2~3時間で最高値に達し、半減期は約2時間であった。用量とC<sub>max</sub>は比例関係を示さず、尿中排泄率は用量増加に伴い低下した<sup>5,6)</sup>。

試験1<sup>5)</sup>

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)	尿中排泄率(% of Dose)
25mg (n=6)	1.83 ± 0.26	0.875 ± 0.167	1.97 ± 0.26	86.2 ± 5.3
50mg (n=6)	2.42 ± 0.66	1.156 ± 0.351	2.20 ± 0.53	70.7 ± 10.8

平均±標準偏差

試験2<sup>6)</sup>

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)	尿中排泄率(% of Dose)
50mg (n=12)	2.58 ± 0.67	1.313 ± 0.424	1.97 ± 0.34	76.8 ± 22.7
100mg (n=12)	2.58 ± 0.51	1.960 ± 0.464	2.03 ± 0.26	51.6 ± 9.6

平均±標準偏差

また、健康成人男子(6例)に空腹時又は食直前にミグリトール100mgを経口投与した時、食直前投与の血漿中ミグリトールは空腹時投与と同じ半減期(約2時間)で消失したが、C<sub>max</sub>及びAUCは低下した。また、尿中排泄率は空腹時が約50%、食直前が約30%であった<sup>7)</sup>。

### 2.反復投与時の血漿中濃度・尿中排泄

健康成人男子(12例)にミグリトール50又は100mgを1日3回8日間(8日目は朝1回)反復投与した時、ミグリトールの血漿中濃度は3~4日目ではほぼ定常状態に達し、累積排泄率も3~4日以降ほぼ一定であり、反復投与による蓄積性はなかった<sup>8)</sup>。

### 3.2型糖尿病患者の血漿中濃度(外国人における成績)

健康成人及び2型糖尿病患者(各12例)にミグリトール100mgを1日3回7日間反復投与した時、健康成人と2型糖尿病患者の血漿中ミグリトール濃度推移は一致し、2型糖尿病患者の反復投与による血漿中ミグリトール濃度推移の変化はなかった<sup>9)</sup>。

### 4.代謝

ミグリトールは、体内において代謝を受けず、未変化体のまま主に腎臓から排泄される<sup>10)</sup>。

### 5.腎機能障害患者における薬物動態(外国人における成績)

腎機能障害患者にミグリトール25mgを1日3回7日間反復投与した時、腎機能低下に伴いT<sub>1/2</sub>が延長した。また、クレアチニンクリアランスが30mL/min未満の患者では反復投与によりC<sub>max</sub>が増加した<sup>1)</sup>。

パラメータ	投与日	クレアチニンクリアランス(mL/min)		
		≥60 (n=7)	≥30 to <60 (n=6)	<30 (n=6)
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	1	1.02(1.19)	1.18(1.28)	1.33(1.38)
	7	1.25(1.26)	1.37(1.32)	3.05(1.32)
T <sub>1/2</sub> (h)	1	3.5(1.54)	5.5(1.47)	11.5(1.55)
	7	3.2(1.37)	5.4(1.25)	12.5(1.60)

幾何平均値(幾何標準偏差)

### 6.透析患者における薬物動態(外国人における成績)

血液透析患者3例にミグリトール50mgを1日3回7日間反復投与した時、投与2、5及び7日目の透析前後で血漿中濃度が7.37~28.4 $\mu\text{g/mL}$ から1.62~4.50 $\mu\text{g/mL}$ に低下した(除去率:平均80.0~81.8%)<sup>11)</sup>。

### 7.薬物相互作用

(1)チトクロームP450系への影響

ミグリトールはヒトチトクロームP450分子種(CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)の代謝活性を阻害しなかった<sup>12)</sup>。また、ラットにミグリトール30、100、300mg/kg/dayを反復投与した時、肝重量、肝重量比、チトクロームP450量、アニリン水酸化活性及びアミノピリンN-脱メチル化活性は変化しなかった<sup>13)</sup>。

(2)薬物相互作用試験(外国人における成績)

1)グリベンクラミド

健康成人男子6例に対し、グリベンクラミド5mg 1日1回及びミグリトール100mg(漸増)あるいはプラセボ1日3回をクロスオーバー法にて7日間併用投与した時、グリベンクラミドのAUC<sub>0-9h</sub>及びC<sub>max</sub>がプラセボと比較して、それぞれ25及び17%低下した<sup>14)</sup>。

また、2型糖尿病患者26例に対し、グリベンクラミド3.5mg 1日1回及びミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回を7日間併用投与した時、プラセボと比較してグリベンクラミドのAUC<sub>0-12h</sub>が12%低下し、C<sub>max</sub>が10%増加した<sup>15)</sup>。

2)メトホルミン

健康成人男子12例に対し、ミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回をクロスオーバー法にて7日間反復投与時に、メトホルミン1000mgを単回投与した時、メトホルミンのAUC<sub>0-9h</sub>及びC<sub>max</sub>がプラセボと比較して、それぞれ12%及び13%低下した<sup>16)</sup>。

3)ジゴキシシン

健康成人男子12例に対し、ジゴキシシン0.3mg 1日1回反復投与時の定常状態においてミグリトール50及び100mgを1日3回7日間併用投与した時、単独使用時と比較しジゴキシシンのC<sub>min</sub>は19及び28%低下し、尿中排泄量は19及び33%低下した<sup>17)</sup>。

また、2型糖尿病患者27例に対し、ジゴキシシン0.2mg 1日1回反復投与時に、ミグリトール100mgあるいはプラセボ1日3回を14日間併用投与した時、プラセボと比較してジゴキシシンのC<sub>min</sub>に影響を及ぼさなかった<sup>18)</sup>。

参考:ジゴキシシンの血漿中濃度・薬物動態パラメータ等<sup>17)</sup>

項目	ジゴキシシン単回投与 (n=10)	ミグリトール50mg併用時 (n=10)	ミグリトール100mg併用時 (n=10)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	0.813(1.25)	0.662(1.41)	0.586(1.35)
尿中排泄量( $\mu\text{g}/24\text{h}$ )	251.2(1.16)	202.6(1.30)	169.5(1.26)
腎クリアランス(mL/min/kg)	2.965(1.29)	2.938(1.36)	2.775(1.39)

幾何平均値(幾何標準偏差)

4)プロプラノロール

健康成人男子10例に対し、プロプラノロール40mg 1日3回反復投与時にミグリトール50及び100mgを1日3回7日間投与した時、単独使用時と比較しプロプラノロールのAUCは50及び100mgでそれぞれ30及び40%低下した。血糖値、心電図及び心拍量には併用による影響が認められなかった<sup>19)</sup>。

5)ラニチジン

健康成人男子12例に対し、ラニチジン150mgを1日2回反復投与時にミグリトール100mg 1日3回をクロスオーバー法にて7日間投与した時、単独使用時と比較しラニチジンのAUC及びC<sub>max</sub>がそれぞれ40及び47%に低下した。一方、ミグリトールのAUC及びC<sub>max</sub>には影響が認められなかった<sup>20)</sup>。

その他、ミグリトールとニフェジピン、ワルファリン、フェニトインとの薬物相互作用試験においても薬物動態学的相互作用は認められなかった<sup>21~23</sup>。また、制酸剤(マロックス)との薬物相互作用試験においても、ミグリトールの薬物動態に併用による影響は認められなかった<sup>24</sup>。

## ■臨床成績■

### ※※1.臨床成績

2型糖尿病患者における二重盲検比較対照試験(有効性解析対象: プラセボ84例、本剤158例)において、プラセボのHbA<sub>1c</sub>、食後血糖1及び2時間値がそれぞれ0.25%、0.8mg/dL及び3.3mg/dL上昇したのに対して、本剤50mg1日3回12週間投与によりそれぞれ0.35%、73.0mg/dL及び27.8mg/dL低下した<sup>25</sup>。

SU剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に本剤50mg1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象: プラセボ77例、本剤152例)において、最終評価時におけるHbA<sub>1c</sub>は、プラセボでは0.2%上昇、本剤では0.28%低下した。投与12週間後の食後血糖1及び2時間値は、プラセボでは有意な変化はなく、本剤では76.8mg/dL及び32.6mg/dL低下した。その後52週にわたって継続投与した長期試験においても、本剤の効果は持続し、安定した血糖コントロールが得られた<sup>26</sup>。

インスリン製剤で治療中の2型糖尿病患者を対象に本剤50mg1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象: プラセボ100例、本剤107例)において、プラセボのHbA<sub>1c</sub>、食後血糖1及び2時間値がそれぞれ0.03%、3.8mg/dL及び5.7mg/dL上昇したのに対して、本剤50mg1日3回12週間投与によりそれぞれ0.36%、77.0mg/dL及び43.7mg/dL低下した<sup>27</sup>。

インスリン製剤で治療中の1型糖尿病患者を対象に本剤50mg1日3回12週間投与した併用試験(有効性解析対象: 本剤43例)において、本剤50mg1日3回12週間投与によりHbA<sub>1c</sub>、食後血糖1及び2時間値が、それぞれ0.05%、75.6mg/dL及び40.9mg/dL低下した<sup>28</sup>。

## ■薬効薬理■

ミグリトールは、小腸粘膜上皮細胞の刷子縁膜において二糖類から単糖への分解を担う二糖類水解酵素( $\alpha$ -グルコシダーゼ)を阻害し、糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後の過血糖を改善する。

### 1.作用機序

(1)ラット小腸由来スクラーゼとイソマルターゼに対してアカルボースよりそれぞれ約6倍及び120倍強く、同様にボグリボースに対し1/3.6倍及び同程度の強い阻害作用を示した(*in vitro*)<sup>29</sup>。一方、ラット膵 $\alpha$ -アミラーゼに対する阻害作用は認められず、ラクターゼ及びトレハラーゼ活性を阻害することが報告されている(*in vitro*)<sup>30</sup>。

(2)ラット小腸由来スクラーゼ、イソマルターゼ、マルターゼに対する阻害様式は競合型である(*in vitro*)<sup>29</sup>。

### 2.血糖上昇抑制作用

(1)正常ラットに経口投与した結果、スクロース、煮沸でんぶん及び生でんぶん負荷後の血糖上昇を抑制するが、グルコース負荷後の血糖上昇に対しては無効であった<sup>31</sup>。

(2)健康成人6例にミグリトール50mgを1日3回、毎食前に8日間(8日目は朝食時1回投与のみ)経口投与したところ、毎食後の血糖上昇を抑制し、血清インスリンの上昇を抑制した<sup>32</sup>。

(3)非肥満2型糖尿病モデルのGKラットに糖質(スクロース)負荷試験を実施した結果、ミグリトールは正常ラットと同様な糖質負荷後の血糖上昇抑制作用を示した<sup>33</sup>。

(4)GKラットにミグリトールを8週間混餌投与した結果、食後血糖上昇抑制作用が継続し、HbA<sub>1c</sub>の改善が認められた<sup>34</sup>。

(5)2型糖尿病患者40例にクロスオーバー法にてプラセボ及びミグリトールを1回50mg投与し食事負荷をしたところ、食後早期(30分~1時間)の血糖上昇を抑制するとともに、インスリン分泌を抑制した<sup>35</sup>。

## ■有効成分に関する理化学的知見■

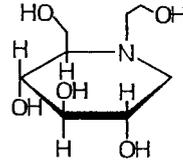
一般名: Miglitol ミグリトール

化学名: (−)-(2R,3R,4R,5S)-1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol

分子式: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>

分子量: 207.22

構造式:



融点: 144~147°C

性状: ミグリトールは白色~微帯黄色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

### ※ ■取扱い上の注意■

- 1.本剤は湿度と光によりわずかに着色することが認められたため、アルミ袋開封後は遮光し湿気を避けて保存すること。
- 2.本剤は無包装状態で高湿度により硬度低下が認められたため、無包装状態または分包(特に梅雨期など多湿時のPTP包装から取り出での調剤など)の場合には、遮光し湿気を避けて保存すること。

### ■包装■

セイブル錠 25mg: 100錠(PTP10錠×10)、  
210錠(PTP21錠×10)、  
500錠(PTP10錠×50)、  
1050錠(PTP21錠×50)

セイブル錠 50mg: 100錠(PTP10錠×10)、  
210錠(PTP21錠×10)、  
500錠(PTP10錠×50)、  
1050錠(PTP21錠×50)

セイブル錠 75mg: 100錠(PTP10錠×10)、  
210錠(PTP21錠×10)、  
500錠(PTP10錠×50)、  
1050錠(PTP21錠×50)

### ※※■主要文献■

- 1)~9) (株)三和化学研究所 社内資料
- 10)Ahr HJ, et al: Arzneimittelforschung 47: 734, 1997
- 11)~16) (株)三和化学研究所 社内資料
- 17)Weber H, et al: Eur J Clin Pharmacol 36 Suppl: 11, 1989
- 18)~21) (株)三和化学研究所 社内資料
- 22)Schall R, et al: Arzneimittelforschung 46: 41, 1996
- 23)Richardt D, et al: Clin Drug Invest 13: 171, 1997
- 24) (株)三和化学研究所 社内資料
- 25)Kawamori R, et al: Diabetes Metab 29: 4S263, 2003
- 26)田嶋 尚子 他: 薬理と治療 34: 79, 2006
- 27)~29) (株)三和化学研究所 社内資料
- 30)Samulitis BK, et al: Drugs Exp Clin Res 13: 517, 1987
- 31)塚本 桂 他: 薬理と治療 29: 623, 2001
- 32)~34) (株)三和化学研究所 社内資料
- 35)Osonoi T, et al: Diabetes Metab 29: 4S263, 2003

### ※■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター  
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地  
TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305

製造販売元  
**株式会社 三和化学研究所**  
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

プロモーション提携  
**大日本住友製薬株式会社**  
大阪市中央区道修町2-6-8

ライセンス提携  
**Bayer HealthCare AG, Germany**

© Bayer AG, Germany 登録商標

(新聞発表用)

1	販 売 名	ファスティック錠 30／ファスティック錠 90 (味の素株式会社) スターシス錠 30mg／スターシス錠 90mg (アステラス製薬株式会社)
2	一 般 名	ナテグリニド
3	申 請 者 名	味の素株式会社 アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	ファスティック錠 30 (1錠中にナテグリニド 30 mg 含有) スターシス錠 30mg (1錠中にナテグリニド 30 mg 含有) ファスティック錠 90 (1錠中にナテグリニド 90 mg 含有) スターシス錠 90mg (1錠中にナテグリニド 90 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはナテグリニドとして1回 90 mg を1日3回毎食直前に経口投与する。 なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を 120 mg まで増量することができる。
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、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 1.食事療法・運動療法のみ 2.食事療法・運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用 3.食事療法・運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 4.食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 (下線部追加)

速効型食後血糖降下剤

指定医薬品

処方せん医薬品<sup>注</sup>

ファスティック<sup>®</sup>錠 30  
 ファスティック<sup>®</sup>錠 90  
 FASTIC<sup>®</sup> TABLETS  
 (ナテグリニド錠)

日本標準商品分類番号

873969

	30mg	90mg
承認番号	21100AMZ00514	21100AMZ00515
薬価収載	1999年8月	1999年8月
販売開始	1999年8月	1999年8月
効能追加		
国際誕生	1999年6月	

貯法：室温保存、気密容器

(90mg錠：吸湿性があるので、PTPシートの状態で保存すること。)

使用期限：外箱等に表示

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。]
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射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）

＜効能又は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、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。
- 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際、空腹時血糖が120 mg/dL以上、又は食後血糖1又は2時間値が200 mg/dL以上の患者に限る。
- 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140 mg/dL以上を目安とする。

【組成・性状】

ファスティック錠 30：1錠中ナテグリニド30mgを含有する白色のフィルムコーティング錠である。

ファスティック錠 90：1錠中ナテグリニド90mgを含有する淡赤色のフィルムコーティング錠である。

販売名	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	識別 コード
	表面	裏面	側面				
ファスティック錠 30	AJ2	30		約 7.1	約 3.5	約 0.12	AJ2 30
ファスティック錠 90	FJ2 90			約 8.1	約 4.4	約 0.17	AJ2 90

＜添加物＞

ファスティック錠 30：乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタンを含有する。

ファスティック錠 90：カルメロース、クロスボポドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄を含有する。

【効能又は効果】

2型糖尿病における食後血糖推移の改善

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- 食事療法・運動療法のみ
- 食事療法・運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用
- 食事療法・運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用
- 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

【用法及び用量】

通常、成人にはナテグリニドとして1回90mgを1日3回毎食直前に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら1回量を120mgまで増量することができる。

＜用法及び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、本剤の投与は毎食前10分以内(食直前)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】

- 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[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[低血糖を起こすおそれがある。低用量から開始するなど投与量に十分に注意し、慎重に観察しながら投与すること。]
  - 次に掲げる患者又は状態
    - 虚血性心疾患のある患者[外国において本剤投与例に心筋虚血の悪化によると思われる心筋梗塞を発症した症例が報告されている。]（「副作用」の項参照）
    - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全[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、不規則な食事摂取、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（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 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ウレア系薬剤と同じであり、スルホニルウレア系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニルウレア系薬剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照）

- (2) 本剤の服用後、低血糖及び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通常はショ糖を投与すること。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合には、 $\alpha$ -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。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。
- (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ヶ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖2時間値が200 mg/dL以下にコントロールできないなど）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。
- (4) 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。
- (5) 肝機能障害の悪化があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤とピオグリタゾン塩酸塩1日45mgの併用における安全性は確立していない。（使用経験はほとんどない。）

### 3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

#### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	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			
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等			
インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン塩酸塩 <sup>2)</sup>			
アルドース還元酵素阻害剤 エパルレストアット			
ピラゾロン系消炎剤 フェニルブタゾン等			
サリチル酸製剤 アスピリン等			
フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート等			
			<i>in vitro</i> 試験結果から、エパルレストアットとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大で1.5倍に上昇する可能性が報告されている。
			血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制による。
	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸製剤の血糖降下作用による。		
	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミコナゾール・フルコナゾール・ホスフルコナゾール	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制による。
プロベネシド		腎排泄抑制による。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		肝代謝抑制による。
サルファ剤 スルファメトキサゾール等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制による。
クロラムフェニコール		肝代謝抑制による。
$\beta$ -遮断剤 プロプラノロール等		肝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		インスリン感受性促進による。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等		
アドレナリン		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。
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。
ニコチン酸	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、必要に応じて投与量を調節する。	肝でのブドウ糖の同化抑制による。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等		機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
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難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、副腎からのアドレナリン遊離による。
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。