

速効型インスリン分泌促進薬

ミチグリニドCa・OD錠5mg「フソー」
 ミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」

Mitiglinide Ca・OD Tab.

<ミチグリニドカルシウム水和物口腔内崩壊錠>

規制区分：処方箋医薬品
 注意－医師等の
 処方箋により使
 用すること
 貯 法：室温保存、気密容器
 (開封後は湿気を
 避けて保存)
 使用期限：外装に表示
 注 意：「取扱い上の注意」
 の項参照

| | 5mg | 10mg |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22800AMX00655000 | 22800AMX00656000 |
| 薬価収載 | 2016年12月 | |
| 販売開始 | 2016年12月 | |

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

| 販売名 | ミチグリニドCa・OD錠5mg「フソー」 | | | ミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」 | | |
|-------|---|------------------------|--------|-----------------------|-------------------------|--------|
| | 成分・分量(1錠中) | 日局ミチグリニドカルシウム水和物 5.0mg | | | 日局ミチグリニドカルシウム水和物 10.0mg | |
| 添加物 | D-マンニトール、エリスリトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスポリドン、フマル酸ステアリルナトリウム | | | | | |
| 色・剤形 | 白色の素錠 | | | 白色の片面1/2割線入りの素錠 | | |
| 外 形 | 表面 | 裏面 | 側面 | 表面 | 裏面 | 側面 |
| | | | | | | |
| 規 格 | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 質量(mg) | 直径(mm) | 厚さ(mm) | 質量(mg) |
| | 6.0 | 2.4 | 75 | 8.1 | 3.0 | 150 |
| 識別コード | Mt5 | | | Mt10 | | |

【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。
- 本剤は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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。〕
- 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。
- 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。

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

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

※(9)本剤と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。

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。 |
| ピグアナイド系薬剤 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 シタグリブ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 | 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。 | 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。 |
| SGLT2阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン等 | 特に、インスリン製剤と併用により低血糖症状が認められた場合には、血糖値モニターを併用し、血糖値を十分に観察し、必要であれば減量すること。 | 機序不明* |
| チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン塩酸塩 | 特に、インスリン製剤と併用により低血糖症状が認められた場合には、血糖値モニターを併用し、血糖値を十分に観察し、必要であれば減量すること。 | 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) | 特に、インスリン製剤と併用により低血糖症状が認められた場合には、血糖値モニターを併用し、血糖値を十分に観察し、必要であれば減量すること。 | 血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量(アスピリンとして1回量300mg)では影響しない。 |
| クロフィブラート等 | | 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 プロプラノロール塩酸塩等 | | 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 | | タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。 |
| テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等 | | インスリン感受性促進による。 |

| 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。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。 | 肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。 |
| 卵胞ホルモン エチニルエストラジオール等 | | 機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。 |
| ニコチン酸 | | 肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。 |
| イソニアジド | | 糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。 |
| ピラジナミド | | 機序不明 血糖値のコントロールがむずかしいとの報告がある。 |
| フェノチアジン系薬剤 クロプロマジン等 | | 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に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

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

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

※2)低血糖：低血糖症状(眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、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。

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

(2)その他の副作用

| 頻度不明 | |
|------|---|
| 代謝 | 低血糖症状(眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、発汗、悪寒、意識低下、倦怠感、動悸、頭重感、眼のしょぼしょぼ感、嘔気、気分不良、しびれ感、眠気、歩行困難、あくび等) |
| 消化器 | 舌のしびれ、口内炎、口渇、胸やけ、嘔気、嘔吐、胃不快感、胃炎、胃痛、胃潰瘍、胃腸炎、腹部膨満、腹痛、放屁増加、下痢、軟便、便秘、空腹感、食欲不振、食欲亢進 |

| | 頻度不明 |
|--------|---|
| 皮膚 | 発疹、湿疹、掻痒、皮膚乾燥 |
| 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、眠気、不眠、しびれ感 |
| 耳 | 耳痛 |
| 肝臓 | 胆嚢ポリープ、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇 |
| 循環器 | 心拡大、動悸、心室性期外収縮、高血圧悪化、血圧上昇 |
| 呼吸器 | 咳、咽頭異和感、かぜ症候群 |
| 腎臓・泌尿器 | 腎嚢胞、頻尿、尿蛋白、尿潜血 |
| その他 | ビリルビン酸上昇、BNP上昇、倦怠感、脱力感、冷汗、ほてり、浮腫、脱毛、眼のしょぼしょぼ感、胸部不快感、胸痛、右季肋部痛、四肢痛、体重増加、乳酸上昇、遊離脂肪酸上昇、総コレステロール上昇、LDL-コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、尿酸上昇、CK(CPK)上昇、カリウム上昇 |

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)服用時

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。

【薬物動態】

生物学的同等性試験¹⁾

(1)ミチグリニドCa・OD錠5mg「フソー」

ミチグリニドCa・OD錠5mg「フソー」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)」に基づき、ミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

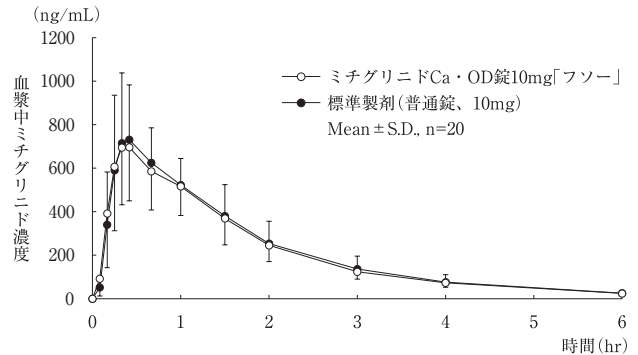
(2)ミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」

ミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」と標準製剤(普通錠)を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ミチグリニドカルシウム水和物として10mg)健康成人男子に絶食後、水あり及び水なし単回経口投与して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、 C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(水あり投与)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | AUC ₀₋₆ (ng·hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| ミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」 | 1276.9 ±225.9 | 797.69 ±195.76 | 0.588 ±0.385 | 1.287 ±0.104 |
| 標準製剤(普通錠、10mg) | 1320.3 ±238.3 | 835.25 ±232.99 | 0.654 ±0.485 | 1.248 ±0.141 |

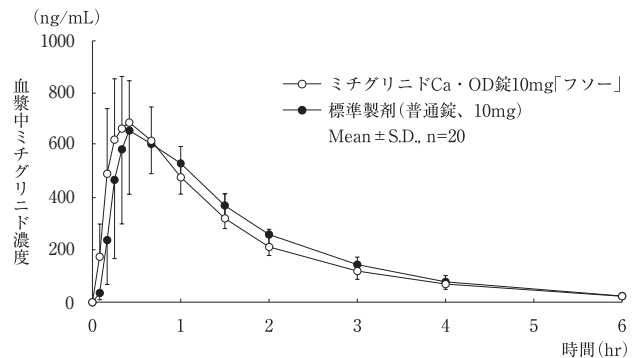
(Mean ± S.D., n=20)



(水なし投与、標準製剤は水で投与)

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| | AUC ₀₋₆ (ng·hr/mL) | C_{max} (ng/mL) | t_{max} (hr) | $t_{1/2}$ (hr) |
| ミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」 | 1222.6 ±247.1 | 761.53 ±160.46 | 0.429 ±0.219 | 1.265 ±0.086 |
| 標準製剤(普通錠、10mg) | 1282.7 ±206.9 | 760.04 ±194.00 | 0.633 ±0.338 | 1.177 ±0.117 |

(Mean ± S.D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

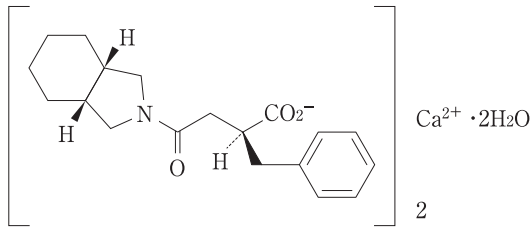
【薬効薬理】²⁾

ミチグリニドカルシウム水和物は、インスリン分泌能の残存する膵ランゲルハンス島 β 細胞を刺激してインスリンの分泌を高める。インスリン分泌作用は、スルホニル尿素剤(SU剤)と同じく、 β 細胞のATP依存性 K^+ チャネルを閉鎖して脱分極を起こすことにより Ca^{2+} チャネルを開閉し、 Ca^{2+} を細胞内に流入させることによる。SU剤より作用が即効性かつ一過性である。

【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
(Mitiglinide Calcium Hydrate)

構造式：



分子式： $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{CaN}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量：704.91

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

性状：本品は白色の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶けにくい。結晶多形が認められる。

【取扱い上の注意】

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。

◇安定性試験結果³⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)及び長期保存試験(25℃、相対湿度60%、2年間)の結果、ミチグリニドCa・OD錠5mg「フソー」及びミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

ミチグリニドCa・OD錠5mg「フソー」(PTP)100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)

ミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」(PTP)100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 1) リョートーファイン(株)：ミチグリニドCa・OD錠5mg「フソー」及びミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」の生物学的同等性に関する資料(社内資料)
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書、C-5305(2016)
- 3) リョートーファイン(株)：ミチグリニドCa・OD錠5mg「フソー」及びミチグリニドCa・OD錠10mg「フソー」の安定性に関する資料(社内資料)

【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。
リョートーファイン株式会社 信頼性保証室 くすり相談室
〒277-0861 千葉県柏市高田1410番地
TEL：04-7143-5561
FAX：04-7146-2592