薬物動態

1. 血漿中濃度

(1)健康成人の血漿中濃度推移(単回投与)[18、19)]

血漿中ミグリトール濃度は投与後2～3時間でC_{max}に達し、$T_{1/2}$は約2時間でした。C_{max}は投与量に依存して増加しましたが、比例関係は示さず、高用量では尿中排泄率の低下が認められました。

●薬物動態パラメータ(単回投与、空腹時)

[試験1][18)]

投与量	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	T1/2 (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

Mean±SD

対　　象:健康成人男子6例
投与方法:セイブル25mg又は50mgを空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度及び尿中排泄率を測定した。

[試験2][19)]

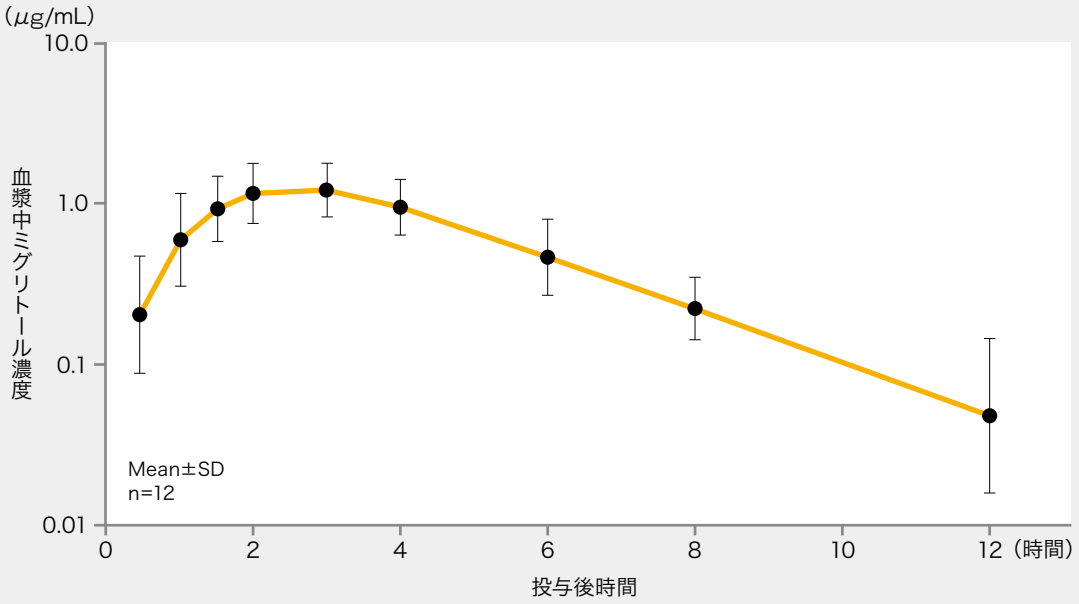
投与量	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	T1/2 (h)	尿中排泄率 (% of Dose)
50mg(n=12)	2.58±0.67	1.313±0.424	1.97±0.34	76.8±22.7
100mg(n=12)	2.58±0.51	1.960±0.464	2.03±0.26	51.6±9.6

Mean±SD

対　　象:健康成人男子12例
投与方法:セイブル50mg又は100mgを空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度及び尿中排泄率を測定した。

●血漿中濃度推移(単回投与、空腹時)[試験2][19)]

[50mg 単回投与]



対　　象:健康成人男子12例
投与方法:セイブル50mgを空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度を測定した。

(2)健康成人の血漿中濃度推移(反復投与)[20)]

セイブル50mg又は100mgを1日3回8日間反復経口投与したとき、ミグリトールの血漿中濃度は3～4日目でほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められませんでした。

●薬物動態パラメータ(反復投与)

投与量	投与日	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (h)
50mg(n=6)	1日目	n.c.	1.17±0.26	0.66±0.13	n.c.
	8日目	2.76±0.65	1.17±0.26	0.66±0.17	2.17±0.27
100mg(n=6)	1日目	n.c.	1.42±0.38	1.03±0.29	n.c.
	8日目	4.36±0.71	1.33±0.41	1.10±0.19	2.11±0.14

n.c.:not calculated　　Mean±SD

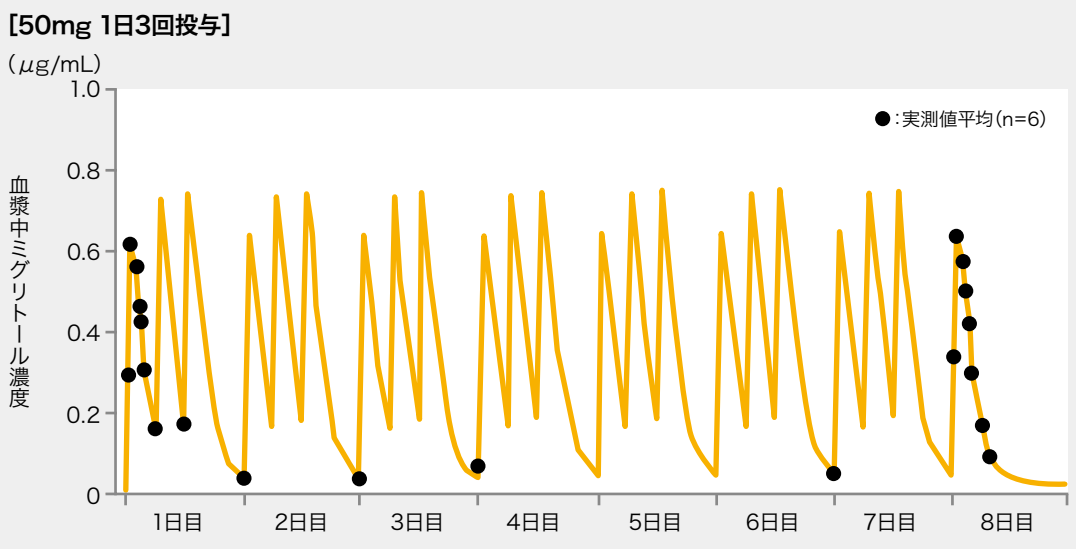
●尿中排泄率(% of Dose)

投与量	1日目	2日目	3日目	4日目
50mg(n=6)	38.06±9.18	42.72±7.51	43.03±7.21	44.46±7.40
100mg(n=6)	32.13±4.72	34.07±3.11	37.20±5.22	40.36±5.72

5日目	6日目	7日目	8日目
44.67±6.67	46.64±7.68	45.96±8.04	45.71±7.94
39.08±5.41	39.71±5.50	38.76±5.21	35.12±4.68

Mean±SD

●血漿中濃度推移のシミュレーション(反復投与)



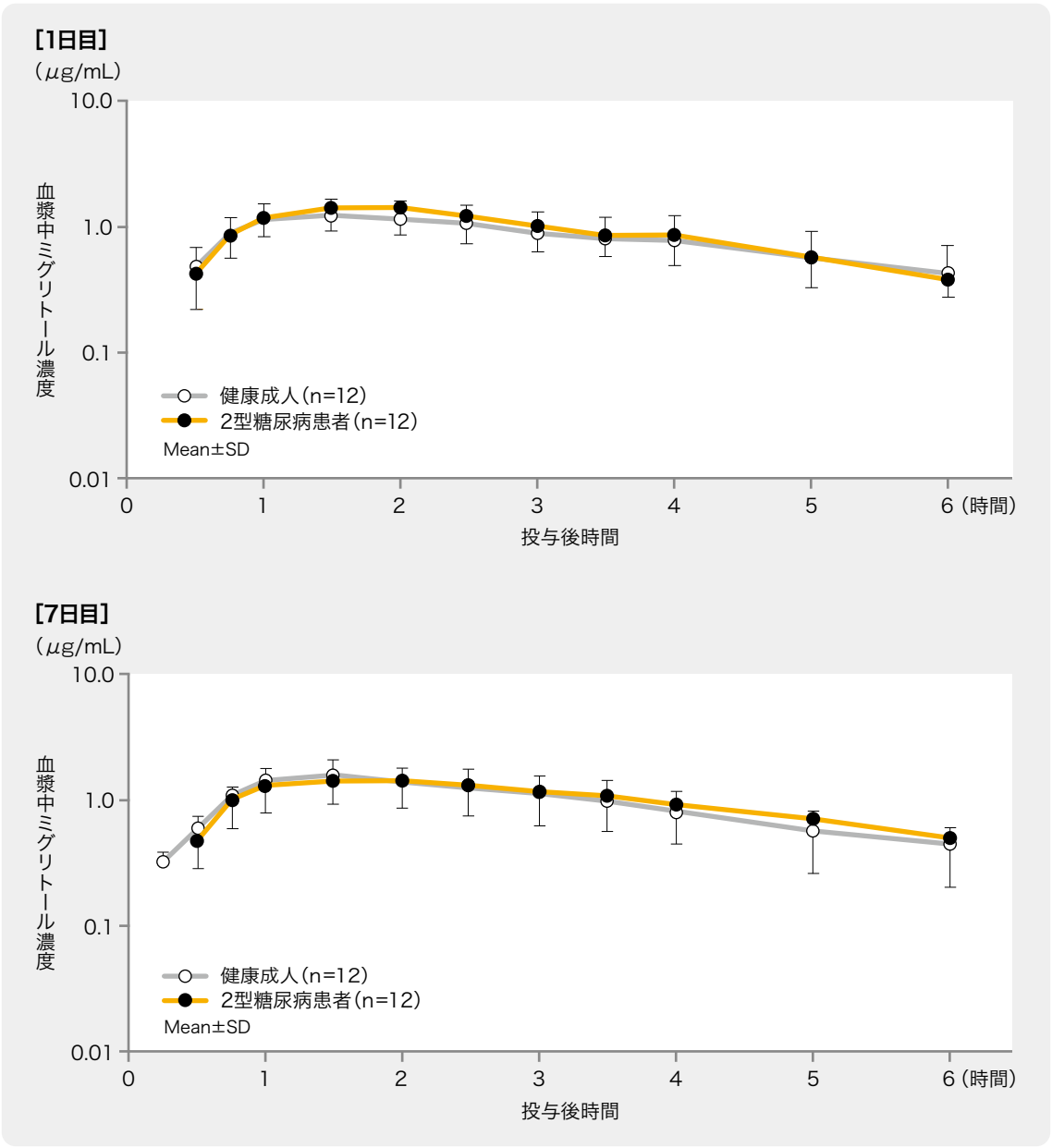
対　　象:健康成人男子12例(各群6例)
投与方法:セイブル50mg又は100mgを1日3回8日間(8日目は朝1回)反復経口投与し、血漿中濃度及び尿中排泄率を測定した。

【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。

(3)2型糖尿病患者の血漿中濃度推移(反復投与)(外国人データ)[21)]

ミグリトール100mgを1日3回7日間反復経口投与したとき、2型糖尿病患者と健康成人の間で投与開始1及び7日目のミグリトールの血漿中濃度推移に差は認められず、また、両群ともに1日目と7日目の血漿中濃度推移は一致しました。2型糖尿病患者においてもミグリトールの反復投与による薬物動態の変化及び蓄積性は認められませんでした。

●血漿中濃度推移(反復投与)



対　　象:2型糖尿病患者12例、健康成人12例
投与方法:ミグリトール100mgを1日3回7日間(1及び7日目は朝1回)食事摂取開始時に反復経口投与し、血漿中濃度を測定した。

【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。

(4)加齢及び性の影響(外国人データ)[22)]

健康成人男子8例及び健康高齢者男女各8例にミグリトール100mgを1日3回4日間(1日目は夕1回)反復経口投与したとき、高齢男女間で薬物動態に差は認められませんでした。一方、成人男子に対して高齢男子のC_{max}及びAUCに差は認められませんでしたが、$T_{1/2}$は有意に延長しました。

●反復投与時の薬物動態パラメータ(健康成人男子及び高齢者)

	1日目			4日目		
	成人男子	高齢男子	高齢女子	成人男子	高齢男子	高齢女子
C_{max} (μg/mL)	1.7(1.4)	1.8(1.3)	2.2(1.4)	2.7(1.3)	2.5(1.4)	3.2(1.2)
$T_{1/2}$ (h)	2.2(1.1)	3.1(1.2)***	2.9(1.1)	2.3(1.2)	3.3(1.2)***	3.3(1.1)
$AUC_{0\text{-}14h}$ (μg·h/mL)	7.4(1.6)	9.3(1.4)	11.9(1.4)	13.7(1.4)	14.7(1.5)	20.5(1.3)

幾何平均値(幾何標準偏差)、n=8、
検定は高齢男子 vs 成人男子及び高齢女子 vs 高齢男子で実施。***:p<0.001

(5)肝硬変患者における血漿中濃度(外国人データ)[23)]

健康成人及び肝硬変患者各8例(男子4例、女子4例)にミグリトール100mgを食事摂取開始時に単回経口投与したとき、肝硬変患者の薬物動態パラメータは健康成人と一致しました。

(6)腎機能障害患者における血漿中濃度(外国人データ)[1)]

保存期の腎機能低下患者42例にミグリトール25mgを1日3回7日間(1、7日目は朝1回)反復経口投与したとき、投与開始1日目において、クレアチニンクリアランスの低下に伴う$T_{1/2}$の延長が認められ、血漿中濃度が上昇しました。また投与開始1日目に対する7日目のC_{max}及びAUCの比は、クレアチニンクリアランスの低下に伴い大きくなりました。

●反復投与時の薬物動態パラメータ(保存期の腎機能低下患者)

	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_{max} (μg/mL)	1日目	1.02 (1.19)	1.18 (1.28)	1.33 (1.38)
	7日目	1.25 (1.26)	1.37 (1.32)	3.05 (1.32)
$T_{1/2}$ (h)	1日目	3.5 (1.54)	5.5 (1.47)	11.5 (1.55)
	7日目	3.2 (1.37)	5.4 (1.25)	12.5 (1.60)
$AUC_{0\text{-}8h}$ (μg·h/mL)	1日目	4.62 (1.29)	5.45 (1.12)	7.48 (1.33)
	7日目	5.65 (1.25)	8.01 (1.32)	18.89 (1.33)

幾何平均値(幾何標準偏差)

【使用上の注意】−抜粋−
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(5)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。]
(6)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[1)]。](「薬物動態」の項参照)
(7)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
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。

2. 分布

(1)組織への移行性(ラット)[24)]

^{14}C-ミグリトール2mg/kgをラットに経口投与した結果、投与1時間後には血液と血液に富んだ組織(肝臓、肺、腎臓)、特に腎臓に高い放射能が認められましたが、投与24時間後は消化管内には高濃度、筋肉及び脳には低濃度の放射能が検出されました。1日1回21日間反復経口投与した後の放射能の分布は、単回投与と同様でした。

(2)血液-脳関門通過性(ラット)[24)]

^{14}C-ミグリトール5mg/kgをラットに経口投与した結果、T_{max}(投与0.67時間後)における脳内放射能濃度は血漿中放射能濃度の約3%であり、ミグリトールは血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられました。

(3)胎児への移行性(ラット)[24)]

^{14}C-ミグリトール5mg/kgを妊娠ラットに経口投与した結果、胎児への移行率は最大で投与量の0.15%で、胎児臓器に放射能の特異的な蓄積は認められませんでした。

(4)乳汁中への移行性(外国人データ)[4)]

出産後2～5日の健康成人女子にミグリトール100mgを経口投与したところ、投与量の0.019%が乳汁中に移行しました。

(5)血漿蛋白結合率(*in vitro*)[25)]

^{14}C-ミグリトールの血漿蛋白に対する結合率は、ラット、イヌでは9.8%以下、ヒトでは3.9%以下でした。

SEIBULE®

【禁忌】–抜粋–
(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]

【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。

【使用上の注意】–抜粋–
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[2)]。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[3)]。]
(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[4)]。]

3. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路(ラット、イヌ)[24)]

ラット及びイヌに^{14}C-ミグリトールを投与後の尿中に代謝物は検出されず、ラット及びイヌにおいてミグリトールはほとんど代謝されないと推察されました。

(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種[26-28)]

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ませんでした。またラットに非放射性標識体のミグリトールを400及び800ppmで28日間混餌投与したとき(投与27日間後の平均薬物投与量は17及び26mg/kg/日)、ならびにラットに30、100及び300mg/kg/日を7日間反復経口投与したとき、肝ミクロソームのチトクロームP450分子種(CYP3A、CYP2B、CYP2C及びCYP2E1)の誘導は認められませんでした。

4. 排泄[18、19)]

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ます。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及び100mgを投与したとき、尿中排泄率は用量増加に伴い低下し、25mg投与時には86.2%、50mg投与時には70.7～76.8%、100mg投与時には51.6%が尿中に排泄されました。

5. 相互作用

(1)グリベンクラミド(外国人データ)[29、30]

健康成人男子6例に対し、グリベンクラミド5mg1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日間併用投与したとき、グリベンクラミドの$AUC_{0\text{-}9h}$及びC_{max}がプラセボと比較して、それぞれ25及び17%低下しました。
また、2型糖尿病患者26例に対し、グリベンクラミド3.5mg1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日間併用投与したとき、プラセボと比較してグリベンクラミドの$AUC_{0\text{-}12h}$が12%低下し、C_{max}が10%増加しました。

(2)メトホルミン(外国人データ)[31]

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1,000mgを単回投与したとき、メトホルミンの$AUC_{0\text{-}9h}$及びC_{max}がプラセボと比較して、それぞれ12%及び13%低下しました。

(3)ジゴキシン(外国人データ)[32、33]

健康成人男子12例に対し、ジゴキシン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日間併用投与したとき、単独使用時と比較しジゴキシンのC_{min}は19及び28%低下し、尿中排泄量は19及び33%低下しました。

●ジゴキシンの血漿中濃度・薬物動態パラメータ等(健康成人男子)

項目	ジゴキシン 単独投与(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_{min} (ng/mL)	0.813(1.25)	0.662(1.41)	0.586(1.35)
尿中排泄量 (μg/24h)	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)

C_{min}:定常状態での最低血中濃度　　幾何平均値(幾何標準偏差)

また、2型糖尿病患者27例に対し、ジゴキシン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日間併用投与したとき、プラセボと比較してジゴキシンのC_{min}に影響を及ぼしませんでした。

(4)プロプラノロール(外国人データ)[34]

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(7日目は朝1回)投与したとき、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%低下しました。血糖値、心電図及び心拍出量には併用による影響は認められませんでした。

(5)ラニチジン(外国人データ)[35]

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日間投与したとき、単独使用時と比較しラニチジンのAUC及びC_{max}がそれぞれ40及び47%に低下しました。一方、ミグリトールのAUC及びC_{max}には影響は認められませんでした。

(6)ピオグリタゾン[36)]

健康成人男子16例に対し、ピオグリタゾン30mgを1日1回8日間反復投与した後、さらにミグリトール50mg1日3回を併用して5日間反復投与したとき(自己対照試験)、ピオグリタゾン単独投与時に対する併用時のピオグリタゾン未変化体及び活性代謝物を含めた活性化合物合計のAUCの比はそれぞれ0.975、0.992、C_{max}の比はそれぞれ0.955、0.977であり、ピオグリタゾンのAUC及びC_{max}に影響は認められませんでした。

【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。

【使用上の注意】–抜粋–

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)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)

2. 重要な基本的注意
(3)食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下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。

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 スルホニルウレア系薬剤、ビグアナイド系薬剤、インスリン製剤、チアゾリジン系薬剤、速効型インスリン分泌促進薬、DPP-4阻害剤、GLP-1受容体作動薬、SGLT2阻害剤	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ョ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。
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。
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。	