

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

処方箋医薬品 ^{注)} 処方箋医薬品 ^{注)}	食後過血糖改善剤 グルコバイ[®]錠 50mg グルコバイ[®]錠 100mg Glucobay [®] 50 Glucobay [®] 100 グルコバイ[®]OD錠 50mg グルコバイ[®]OD錠 100mg Glucobay [®] OD50 Glucobay [®] OD100 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
--	--

剤 形	錠剤（素錠）、口腔内崩壊錠（素錠）
製 剤 の 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
規 格 ・ 含 量	グルコバイ錠 50 mg、グルコバイOD錠 50 mg ：1錠中アカルボースとして 50 mg含有 グルコバイ錠 100 mg、グルコバイOD錠 100 mg ：1錠中アカルボースとして 100 mg含有
一 般 名	和 名：アカルボース（JAN） 洋 名：Acarbose（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	グルコバイ錠/グルコバイOD錠 製造販売承認年月日：1993年10月 1日/2010年 1月15日 薬価基準収載年月日：1993年11月26日/2010年 5月28日 販売開始年月日：1993年12月13日/2010年 5月28日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2019 年 11 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F 利用の手引きの概要 ― 日本病院薬剤師会 ―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用するには、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D Aと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1)承認条件	2
(2)流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1)和名	3
(2)洋名	3
(3)名称の由来	3
2. 一般名	3
(1)和名（命名法）	3
(2)洋名（命名法）	3
(3)ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
(1)外観・性状	4
(2)溶解性	4
(3)吸湿性	4
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4
(5)酸塩基解離定数	5
(6)分配係数	5
(7)その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	8
(1)剤形の区別	8
(2)製剤の外観及び性状	8
(3)識別コード	8
(4)製剤の物性	9
(5)その他	9
2. 製剤の組成	9
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	9
(2)電解質等の濃度	9
(3)熱量	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	10

6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	12
9. 溶出性	12
10. 容器・包装	13
(1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	13
(2)包装	13
(3)予備容量	13
(4)容器の材質	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
(1)用法及び用量の解説	14
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	14
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	16
(1)臨床データパッケージ	16
(2)臨床薬理試験	16
(3)用量反応探索試験	17
(4)検証的試験	20
1)有効性検証試験	20
2)安全性試験	24
(5)患者・病態別試験	24
(6)治療的使用	29
1)使用成績調査（一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	29
2)承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	29
(7)その他	29

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	30
2. 薬理作用	30
(1)作用部位・作用機序	30
(2)薬効を裏付ける試験成績	31
(3)作用発現時間・持続時間	35

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	36
(1)治療上有効な血中濃度	36
(2)臨床試験で確認された血中濃度	36
(3)中毒域	38
(4)食事・併用薬の影響	38

目 次

2. 薬物速度論的パラメータ	39	(2) その他の副作用	55
(1) 解析方法	39	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
(2) 吸収速度定数	39	10. 過量投与	59
(3) 消失速度定数	39	11. 適用上の注意	59
(4) クリアランス	40	12. その他の注意	59
(5) 分布容積	40	(1) 臨床使用に基づく情報	59
(6) その他	40	(2) 非臨床試験に基づく情報	59
3. 母集団（ポピュレーション）解析	40		
(1) 解析方法	40	IX. 非臨床試験に関する項目	
(2) パラメータ変動要因	40	1. 薬理試験	60
4. 吸収	40	(1) 薬効薬理試験	60
5. 分布	40	(2) 安全性薬理試験	60
(1) 血液－脳関門通過性	40	(3) その他の薬理試験	62
(2) 血液－胎盤関門通過性	40	2. 毒性試験	63
(3) 乳汁への移行性	41	(1) 単回投与毒性試験	63
(4) 髄液への移行性	41	(2) 反復投与毒性試験	65
(5) その他の組織への移行性	41	(3) 遺伝毒性試験	66
(6) 血漿蛋白結合率	42	(4) がん原性試験	67
6. 代謝	42	(5) 生殖発生毒性試験	67
(1) 代謝部位及び代謝経路	42	(6) 局所刺激性試験	68
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の		(7) その他の特殊毒性	68
分子種、寄与率	43		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	43	X. 管理的事項に関する項目	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	43	1. 規制区分	69
7. 排泄	43	2. 有効期間	69
8. トランスポーターに関する情報	44	3. 包装状態での貯法	69
9. 透析等による除去率	44	4. 取扱い上の注意	69
10. 特定の背景を有する患者	44	5. 患者向け資材	69
11. その他	45	6. 同一成分・同効薬	69
		7. 国際誕生年月日	69
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、	
1. 警告内容とその理由	46	薬価基準収載年月日、販売開始年月日	70
2. 禁忌内容とその理由	46	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の	
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46	年月日及びその内容	70
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
5. 重要な基本的注意とその理由	46	その内容	70
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	49	11. 再審査期間	70
(1) 合併症・既往歴等のある患者	49	12. 投薬期間制限に関する情報	70
(2) 腎機能障害患者	49	13. 各種コード	70
(3) 肝機能障害患者	49	14. 保険給付上の注意	71
(4) 生殖能を有する者	50		
(5) 妊婦	50	XI. 文献	
(6) 授乳婦	50	1. 引用文献	72
(7) 小児等	50	2. その他の参考文献	73
(8) 高齢者	50		
7. 相互作用	51	XII. 参考資料	
(1) 併用禁忌とその理由	51	1. 主な外国での発売状況	74
(2) 併用注意とその理由	51	2. 海外における臨床支援情報	76
8. 副作用	53		
(1) 重大な副作用と初期症状	53	XIII. 備考	
		その他の関連資料	78

略号表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
1,5AG	1,5-Anhydroglucitol	1,5-アンヒドロ-D-グルシトール
¹⁴ C	¹⁴ c radioactive isotope	炭素の放射性同位体
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine transaminase (Glutamic Pyruvic Transaminase)	アラニンアミノ基転移酵素
AST (GOT)	Aspartate transaminase (Glutamic Oxaloacetic Transaminase)	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血清尿素窒素
C _{max}	maximum drug concentration in plasma after single dose administration	単回投与後の最高血漿中濃度
CPP	Cast Polypropylene	無延伸ポリプロピレン
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FBG	Fasting blood glucose	空腹時血漿血糖値
GOT (AST)	Glutamic Oxaloacetic Transaminase (Aspartate transaminase)	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT (ALT)	Glutamic Pyruvic Transaminase (Alanine transaminase)	グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
HbA1c	Hemogloin A1c	糖化ヘモグロビン、ヘモグロビン A1c
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	ヒポキサンチン・グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
HOT	Standard Master for Pharmaceutical Products. (HOT reference code).	医薬品 HOT コード
i.a.	Intraarterial	動脈内投与
i.v.	Intravenous	静脈内投与
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus	1 型糖尿病（インスリン依存型糖尿病）
INN	International Nonproprietary Name	国際一般的名称
INR	International Normalized Ratio	国際標準比または国際標準化比
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正・応用化学連合
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本医薬品一般名称
LD ₅₀	Lethal Dose 50	50%致死量
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
NIDDM	Non-insulin dependent diabetes mellitus	インスリン非依存型糖尿病
OD 錠	Oral Disintegrant 錠	口腔内崩壊錠
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
OGTT	Oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
p.o.	per os	経口投与
PBG	Postprandial blood glucose	食後血糖値
PTP	Press through pack	PTP 包装（錠剤の包装形態の 1 つ）
PVDC	Polyvinylidene chloride	ポリ塩化ビニリデン
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SPC	Summary of Product Characteristics	EU 等の医薬品添付文書、米国は Labeling
SU 薬	Sulfonylurea	スルホニル尿素薬
U	Unit	単位
WBC	White blood cell	白血球
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

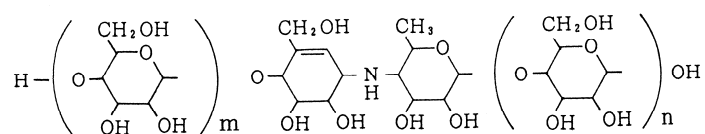
I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アカルボース（グルコバイ錠又はグルコバイOD錠；以下本剤又は本剤OD錠）は、1973年にドイツ・バイエル社が放線菌の一種である*Actinoplanes*属のアミノ糖生産菌の培養液中から分離・精製した α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼの阻害剤である。

その後の研究により、アカルビオシン骨格をはさんだグルコースユニット数とこれら物質の α -アミラーゼ及びスクラーゼ阻害作用の相関が解明され、 $m+n=2$ でスクラーゼ活性を最大に抑制し、 $m+n=5$ で α -アミラーゼ活性を最大に抑制することが判明した¹⁾。 $m=0$ 、 $n=2$ のときスクラーゼ活性を最大に阻害し、 α -アミラーゼ活性に対しても比較的強い阻害作用を示すことから、アカルボース：BAY g 5421が選定され、開発が開始された。

（参考）アカルビオシン骨格を有する物質の一般化学構造式



アカルボースは腸管内において炭水化物の消化・吸収に関与する α -アミラーゼ及び α -グルコシダーゼ（スクラーゼ、マルターゼ等）の活性を阻害することにより食後の血糖上昇を抑制する。

1975年にドイツにおいて第Ⅰ相臨床試験が開始され、本邦では1977年に第Ⅰ相臨床試験を開始し、その後インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）を対象とした臨床試験で血糖コントロールにおける本剤の有用性が確認されたので、ドイツで1990年に発売された後、国内では1989年に本剤50 mg及び100 mgの輸入承認申請を行い、1993年に承認を取得、同年12月に発売され、1998年8月に経口血糖降下薬及びインスリン製剤との併用療法が承認された。その後、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠が2010年1月に承認され、同年5月に発売された。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 膵液及び唾液の α -アミラーゼ活性及び小腸粘膜微絨毛膜に存在するグルコアミラーゼ、スクラーゼ、マルターゼなどの α -グルコシダーゼ（二糖類分解酵素）活性を阻害する（*in vitro*）。
[「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項（P.31-35）参照]
- 2) 小腸粘膜微絨毛刷子縁における糖質の消化・吸収を遅延させることにより食後過血糖を改善する。
[「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項（P.31-35）参照]
- 3) 糖尿病モデル動物では経口投与により、各種糖質負荷後の血糖上昇を用量依存的に抑制した。
[「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項（P.31-35）参照]
- 4) 食後過血糖改善により、HbA1cも改善する。
[「V.5.臨床成績」の項（P.16-29）参照]
- 5) 糖尿病患者で食事・運動療法及び経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤によっても十分な血糖コントロールの得られない場合の追加療法に適している。
[「V.5.臨床成績」の項（P.16-29）参照]
- 6) 本剤の投与は、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、食後血糖2時間値が200 mg/dL以上を示す場合に限る。
[「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項（P.14）参照]
- 7) 食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬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140 mg/dL以上を目安とする。
[「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項（P.14）参照]

I. 概要に関する項目

- 8) 重大な副作用として他の糖尿病用薬との併用による低血糖（0.1～5%未満）、腹部膨満感・鼓脹、放屁増加等、腸内ガス等の増加による腸閉塞の症状（0.1%未満）、肝機能障害、黄疸（0.1%未満）、重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症（頻度不明）が報告されている。[「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項（P.53-54）参照]

3. 製品の製剤学的特性

OD錠は水なしで服用可能な口腔内崩壊錠である。[「Ⅳ.1.剤形」の項（P.8-9）参照]

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	グルコバイ錠・グルコバイOD錠を服用される方へ [「XⅢ.備考」の項（P.78）参照]
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

グルコバイ[®]錠50 mg、グルコバイ[®]錠100 mg
グルコバイ[®]OD錠50 mg、グルコバイ[®]OD錠100 mg

(2) 洋名

Glucobay[®]50、Glucobay[®]100
Glucobay[®]OD50、Glucobay[®]OD100

(3) 名称の由来

α-グルコシダーゼ (α-Glucosidase) 及び会社名 (Bayer) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アカルボース (JAN)

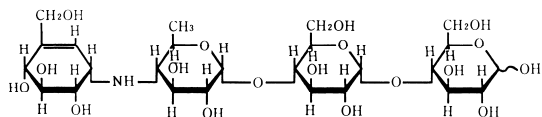
(2) 洋名 (命名法)

Acarbose (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₄₃NO₁₈

分子量：645.60

5. 化学名 (命名法) 又は本質

O-4, 6-Dideoxy-4- [(1*S*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-4, 5, 6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexene-1-yl] amino] -α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：BAY g 5421

CAS登録番号：56180-94-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アカルボース：白色～淡黄色の粉末で、においはなく、味は甘い。

(2) 溶解性

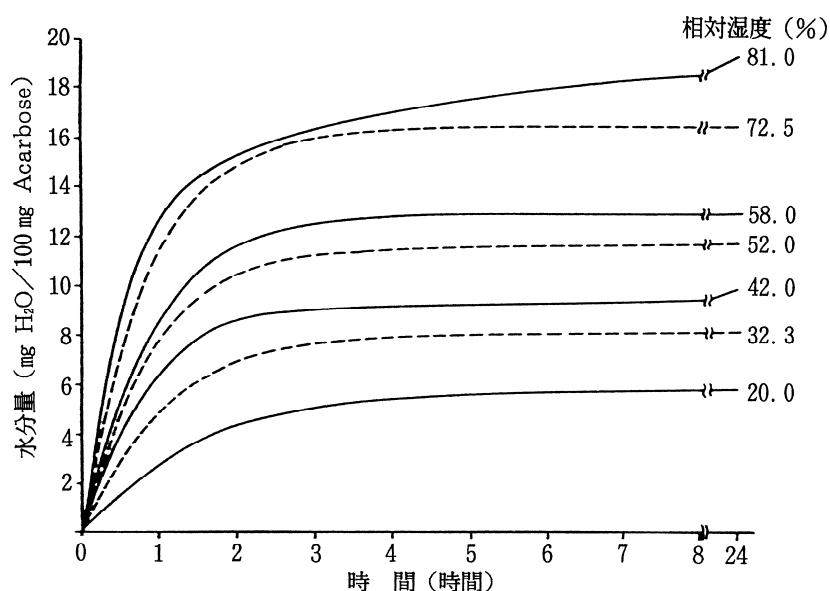
溶 媒	溶解度 (mL/g) /20℃	日局による表現
水	0.7	極めて溶けやすい
メタノール	18.3	やや溶けやすい
エタノール (95)	636	溶けにくい
n-ブタノール	5500	極めて溶けにくい
アセトン	>10000	ほとんど溶けない
酢酸エチル	>10000	ほとんど溶けない
アセトニトリル	>10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない
ジクロルメタン	>10000	ほとんど溶けない
ヘキサン	>10000	ほとんど溶けない

各種pHにおける溶解性

pH溶液	溶解度 (mL/g) /20℃	日局による表現
0.1N HCl	0.8	極めて溶けやすい
pH4.0	0.8	極めて溶けやすい
pH6.5	0.8	極めて溶けやすい
pH7.2	0.8	極めて溶けやすい
pH9.0	0.8	極めて溶けやすい

(3) 吸湿性

アカルボースの20℃、相対湿度20.0%、32.3%、42.0%、52.0%、58.0%、72.5%及び81.0%における吸湿曲線を次に示す。



図Ⅲ-1 アカルボースの吸湿曲線

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

アカルボースは103℃付近に水分の脱離による吸熱ピーク及び250℃付近に分解によると思われる発熱ピークを示した。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.1

(6) 分配係数

アカルボースの1-オクタノール／水系での分配係数をHPLC法により測定した。

水層としては、pH 3、5、7、7.4及び9の緩衝液を用いたが、アカルボースはいずれのpHにおいても1-オクタノールには分配されなかった。

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ は+168～+183°

水溶液pH：5.5～7.5（5%水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

■各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験*1	室 温		無色透明 ガラス製 気密容器	42ヵ月	42ヵ月目でわずかな着色を認めたが、その他の項目は変化なし。
苛酷試験*1	温度	30℃	無色透明 ガラス製 気密容器	12ヵ月	12ヵ月目で外観及び溶状にわずかな着色、分解物〔Ⅲ〕、〔Ⅴ〕のわずかな増加が認められたが、その他の項目は変化なし。
		40℃		9ヵ月	3ヵ月目で外観及び溶状にわずかな着色、分解物〔Ⅲ〕、〔Ⅴ〕のわずかな増加が認められたが、その他の項目は変化なし。
		50℃		3ヵ月	1ヵ月目で外観及び溶状にわずかな着色、分解物〔Ⅲ〕、〔Ⅴ〕のわずかな増加が認められた。 また3ヵ月で定量値のわずかな減少が認められたが、その他の項目は変化なし。
	湿度	30℃、 43.2%RH	無色透明 ガラス製 開放容器	6ヵ月	6ヵ月保存中、外観及び溶状にわずかな着色、分解物〔Ⅴ〕のわずかな増加、水分含量の増加が認められたが、その他の項目は変化なし。
		30℃、 55.9%RH		3週間	1週間目で水分含量の増加（8～9%）が認められたが、その他の項目は変化なし。
		30℃、 75%RH		3週間	1週間目で完全に潮解し、安定性の試験の継続は不可能であった。
	光	蛍光灯 (約1000ルクス)	無色透明 ガラス製 気密容器	3ヵ月	変化なし
			褐色ガラス製 気密容器	3ヵ月	変化なし
		キセノンライト (約50000ルクス)	無色透明 ガラス製 気密容器	12時間	変化なし
			褐色ガラス製 気密容器	12時間	変化なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

液体状態*2	pH	pH3、5、7、 9、10 (37℃)	褐色アンプル	14日	酸性領域では安定であったが、アルカリ領域では著しい含量の低下と分解物〔Ⅲ〕の増加が認められた。また分解物〔Ⅴ〕がいずれのpHにおいても検出された (< 1%)。
	温度	40℃、 50℃、 60℃	褐色アンプル	14日	40℃では安定であったが、50℃及び60℃ではわずかに含量が低下し、分解物〔Ⅱ〕、〔Ⅴ〕の増加が認められた。
	光	キセノンライト (約50000ルクス)	無色透明 アンプル	12時間	含量の低下及び分解物の増加は認められなかった。
			褐色アンプル	12時間	含量の低下及び分解物の増加は認められなかった。

*1 試験項目：外観、確認試験、旋光度、pH、溶状、類縁物質、水分、定量

*2 試験項目：類縁物質、定量

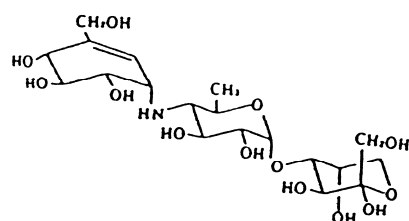
※分解物〔Ⅰ〕～〔Ⅴ〕については、「Ⅲ.2.強制分解による生成物」の項 (P.6) 参照。

■強制分解による生成物

0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液 (10 mg/mL) を20℃で8時間保存にて分解物〔Ⅰ〕、〔Ⅱ〕、〔Ⅲ〕が、0.1 mol/L塩酸溶液 (10 mg/mL) を90℃で8時間加熱にて分解物〔Ⅱ〕、〔Ⅳ〕が、水溶液 (10 mg/mL) をキセノンライト (約50000ルクス) に24時間曝光した時に分解物〔Ⅴ〕が認められた。

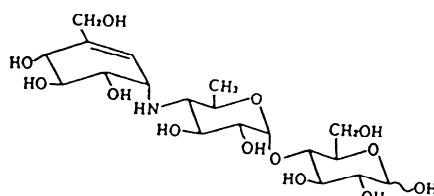
なお、分解物〔Ⅰ〕は微量しか得られなかったため、構造決定には至らず、その推定構造を示す。

分解物〔Ⅰ〕

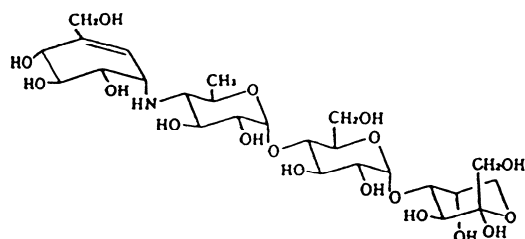


(推定構造)

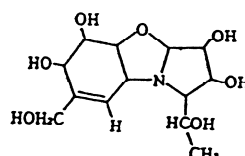
分解物〔Ⅱ〕



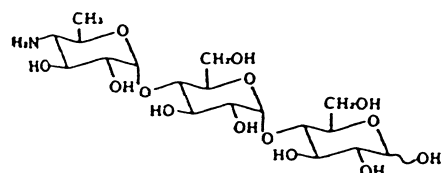
分解物〔Ⅲ〕



分解物〔Ⅳ〕



分解物〔Ⅴ〕



Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

グルコバイ錠50 mg：錠剤（素錠）

グルコバイ錠100 mg：錠剤（割線を有する素錠）

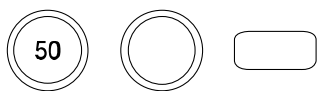
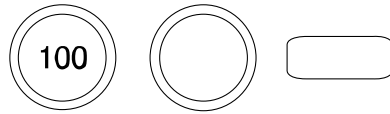
グルコバイOD錠50 mg・100 mg：錠剤（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

グルコバイ錠

販売名	グルコバイ錠50 mg	グルコバイ錠100 mg
剤形	錠剤	錠剤（楕円形で割線を有する）
色調	白色～淡黄色	
外形		
直径	7 mm	—
長径	—	13 mm
短径	—	6 mm
厚さ	3.0-3.6 mm	3.7-4.3 mm
質量	135 mg	270 mg
識別コード	G50	G100

グルコバイOD錠

販売名	グルコバイOD錠50 mg	グルコバイOD錠100 mg
剤形	錠剤（口腔内崩壊錠）	
色調	微黄色～淡黄色	
外形 （識別コード）		
直径	9 mm	12 mm
厚さ	4.2 mm	4.8 mm
質量	250 mg	500 mg
識別コード	50	100

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：

グルコバイ錠50 mg：G50

グルコバイ錠100 mg：G100

グルコバイOD錠50 mg：50

グルコバイOD錠100 mg：100

IV. 製剤に関する項目

(4) 製剤の物性

OD錠の崩壊性：日局一般試験法の崩壊試験法で適合した。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	グルコバイ錠		グルコバイOD錠	
	50 mg	100 mg	50 mg	100 mg
有効成分	1錠中アカルボースとして50 mgまたは100 mgを含有。			
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		エリスリトール、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、黄色三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

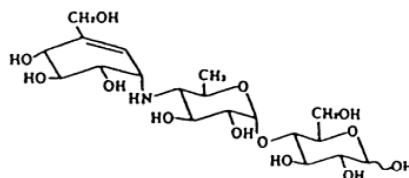
該当しない

IV. 製剤に関する項目

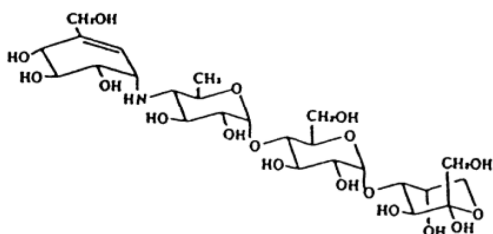
5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程における副成物

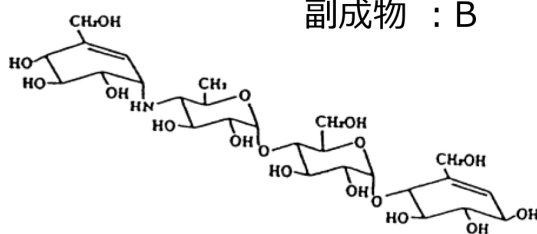
副成物[※] : 2



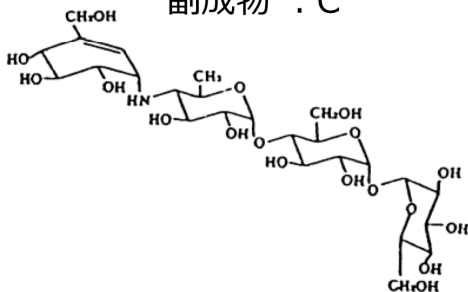
副成物[※] : A



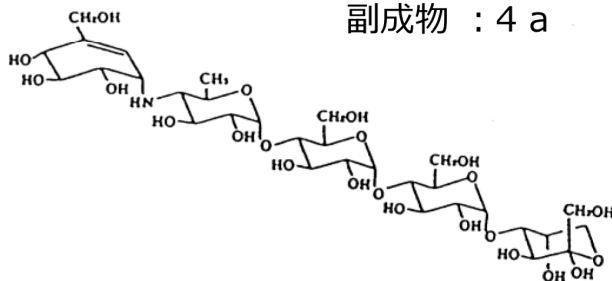
副成物 : B



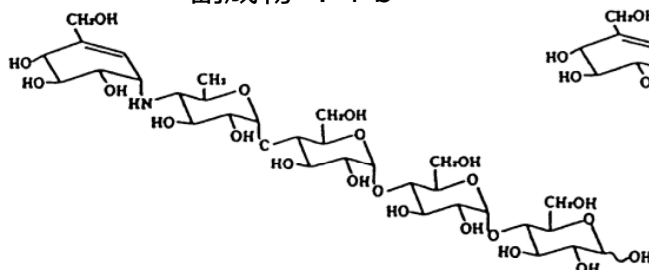
副成物 : C



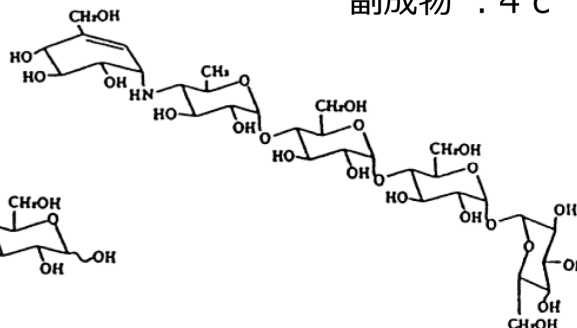
副成物 : 4 a



副成物 : 4 b



副成物 : 4 c



※ 分解物でもある。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

(グルコバイ錠)

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	室 温		無色透明 PTP (PVDC) + アルミ袋	42ヵ月	42ヵ月で外観にわずかな着色を認めたが、その他の項目は変化なし。
			アルミニウム包装		
苛酷試験	温度	30℃	無色透明 ガラス製 気密容器	12ヵ月	12ヵ月保存中、分解物〔V〕がわずかに認められたが、その他の項目は変化なし。
		40℃		9ヵ月	3ヵ月目より外観にわずかな着色、分解物〔Ⅲ〕及び〔V〕のわずかな増加が認められたが、その他の項目は変化なし。
		50℃		3ヵ月	1～2ヵ月目より外観にわずかな着色、分解物〔Ⅲ〕及び〔V〕のわずかな増加が認められたが、その他の項目は変化なし。
	湿度	25℃、 75% RH	無色透明 PTP (PVDC)	6ヵ月	2ヵ月目より平均重量のわずかな増加が認められたが、その他の項目は変化なし。
		30℃、 43.2% RH	無色透明 ガラス製 開放容器	3週間	1週間目より平均重量の増加が認められ、また50 mg錠では2～3週間で分解物〔V〕がわずかに認められたが、その他の項目は変化なし。
			無色透明 PTP (PVDC)	6ヵ月	2ヵ月目より平均重量のわずかな増加が、4ヵ月より分解物〔V〕が認められたが、その他の項目は変化なし。
			アルミニウム包装	6ヵ月	4ヵ月目より分解物〔V〕がわずかに認められたが、その他の項目は変化なし。
		30℃、 55.9% RH	無色透明 ガラス製 開放容器	3週間	1週間目より外観にわずかな膨潤、平均重量の増加が認められ、また50 mg錠では2～3週間で分解物〔V〕がわずかに認められたが、その他の項目は変化なし。
			無色透明 PTP (PVDC)	6ヵ月	2ヵ月目より平均重量のわずかな増加、4～6ヵ月で分解物〔V〕がわずかに認められたが、その他の項目は変化なし。
			アルミニウム包装	6ヵ月	6ヵ月目で分解物〔V〕がわずかに認められたが、その他の項目は変化なし。
		40℃、 75% RH	無色透明 ガラス製 開放容器	3週間	1週間で外観に着色及び膨潤、平均重量の増加が認められ、著しい品質の劣化が認められたため、安定性試験の継続は不可能であった。
			無色透明 PTP (CPP)	4ヵ月	2ヵ月間保存したところ、品質の変化はほとんど認められず安定であった。しかし、4ヵ月保存では、外観の着色、平均重量の増加、分解物〔V〕の増加が認められた。
	光	キセノン ライト (約50000 ルクス)	無色透明ガラス製 気密容器	12時間	変化なし
			褐色ガラス製 気密容器	12時間	変化なし
		蛍光灯 (約1000 ルクス)	無色透明 PTP (PVDC)	3ヵ月	変化なし
			褐色ガラス製 気密容器	3ヵ月	変化なし

試験項目：外観、確認試験、純度試験、重量偏差試験、崩壊試験、定量法

※上記製剤の安定性試験は、PVDC（ポリ塩化ビニリデン／ポリ塩化ビニル）をPTP包装材料として検討された（40℃、75%RHはのぞく）。但し、現製品に関してはPVDCより防湿性の高いCPP（ポリプロピレン）を用いて追加試験を実施し、その結果に基づきCPPを包装材料として採用し、「PTP (CPP) +アルミ袋」を最終包装として発売している。

※分解物〔I〕～〔V〕については、「Ⅲ.2.強制分解による生成物」の項（P.6）参照。

IV. 製剤に関する項目

同時相対比較試験／楕円錠100 mgと円形錠100 mg[#]

試験の種類	保存条件	保存容器	結 果
加速	40℃ 75%RH	無色透明PTP ＋アルミニウム包装	6ヵ月間保存したところ安定であった。

[#] 100 mg錠は2008年6月より楕円錠に変更。

(グルコバイOD錠)

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期 保存 試験	25℃、 60%RH	PTP (CPP) ＋ アルミニウム袋	24ヵ月*	変化なし
	25℃、 60%RH	PTP (CPP)	24ヵ月*	性状、類縁物質に規格内変動が認められたが、その他の項目は変化なし
加速 試験	40℃、 75%RH	PTP (CPP) ＋ アルミニウム袋	6ヵ月	性状、類縁物質、含量に規格内変動が認められたが、その他の項目は変化なし
苛 酷 試 験	光	D65 ランプ	120万 lx・hrs	変化なし
	温度	50℃	3ヵ月	1ヵ月目より着色。類縁物質、含量に規格内変動が認められたが、その他の項目は変化なし
	湿度	30℃、 65%RH	3ヵ月	性状、類縁物質、崩壊性、含量に規格内変動が認められたが、その他の項目は変化なし

* 安定性試験継続中

試験項目：性状、純度試験、崩壊性、溶出性、含量

CPP：ポリプロピレン

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

(グルコバイ錠)

局外規第三部収載のアカルボース錠の溶出試験法による。

本試験法により、楕円錠と円形錠[#]の溶出プロファイルと比較したところ、両者は同等の溶出プロファイルを示し、楕円錠は公的溶出規格に適合した。[#]100 mg錠は2008年6月より楕円錠に変更。

(グルコバイOD錠)

日局一般試験法溶出試験パドル法により行う。

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈グルコバイ錠50 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈グルコバイ錠100 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈グルコバイOD錠50 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈グルコバイOD錠100 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

内袋：アルミ箔、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法によっても十分な血糖コントロールが得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な血糖コントロールが得られない場合に限る）

2. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の投与は、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、食後血糖2時間値が200 mg/dL以上を示す場合に限る。

5.2 食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬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140 mg/dL以上を目安とする。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回 100 mgへ増量することもできる。

なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

■用法

本剤は経口投与によりスクラーゼなどの二糖類水解酵素の活性を消化管内で競合的に阻害し、炭水化物の消化を遅延して食後過血糖を改善する。したがって、糖質と本剤を同時に投与するとき、本剤の効果が最も発揮されやすいと考えられる。実際、ヒトでは食事開始時投与で用量依存的な食後血糖上昇抑制作用が認められ、また、食事終了直後の投与に比し、本剤を食事中に投与した場合、より明らかな血糖上昇抑制作用認められた³⁾。

以上のことから、用法については「食直前に経口投与する」とした。

[参考] (外国人データ) ³⁾

2型糖尿病患者24名を対象としたアカルボース100 mgを食前30分、食事開始時、食事開始後15分に投与し血糖上昇抑制効果を比較した試験で以下の結果が報告されている。

- 1) 食前30分投与は食事開始時及び食事開始後15分投与に比べ有意な血糖上昇抑制効果の減弱がみられた。
- 2) 食事開始後15分投与は食事開始時投与に比べ、最終的な血糖上昇抑制効果は同等であったが、最高血中グルコース濃度到達時間は60分までに認められ、食事開始時投与の最高血漿中グルコース濃度到達時間90分に対し短縮がみられた。

V. 治療に関する項目

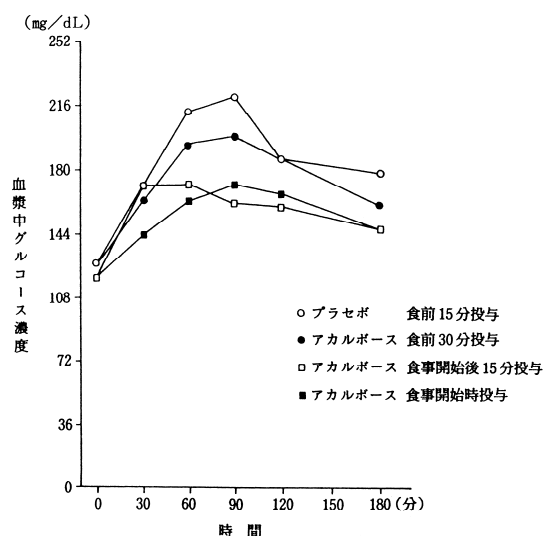


図 V-1 2型糖尿病患者24例に対し、アカルボース（100 mg）を食前30分、食事開始時、食事開始後15分及びプラセボを食前15分に投与した際の血漿中グルコース濃度の推移

■用量（1回用量）

臨床薬理及び初期臨床試験から、本剤の至適用量は1回用量50～100 mgであることが示唆された。本剤1回50～200 mg投与により、糖質負荷後あるいは食後の血糖及びインスリン上昇が用量依存的に抑制されたものの、100 mgと200 mgとの間に有意差はみられなかった。さらに、NIDDM患者を対象とした臨床試験⁴⁾では50 mg、100 mgのいずれの用量でも有用性が示唆された。これらの成績を基に、NIDDM患者を対象に本剤1回50 mg又は100 mg1日3回投与の無作為化用量設定試験⁵⁾を実施した。その結果1回100 mgの全般改善度は50 mgに比し有意に優れ、本剤の至適用量は「100 mg」であると結論された。

表V-1 用量設定試験における全般改善度

群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	検 定				
							U－test	改善以上		やや改善以上	
								%	χ^2 －test	%	χ^2 －test
A:150 mg /日	5 (4.7)	28 (26.4)	35 (33.0)	29 (27.4)	9 (8.5)	106	A<B	31.1	A<B	64.2	A<B
B:300 mg /日	4 (4.4)	36 (40.0)	36 (40.0)	11 (12.2)	3 (3.3)	90	**	44.4	*	84.4	**

()内は%, * : $p<0.1$, ** : $p<0.01$

さらに、プラセボを対象とした8週及び長期（6ヵ月）投与の二重盲検比較試験を実施し、100 mg1日3回の投与の有用性がプラセボより有意に優れていることを確認した。

以上のことから、本剤は「成人では通常1回100 mgを1日3回」とした。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 高齢者等忍容性の低下が懸念される患者に対しては低用量（1回50 mg）から投与を開始すること。[9.8参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

① 単回投与試験

健康成人男子（12例）を対象に、アカルボース50 mg及び100 mg、200 mgをスクロース75 g 負荷と同時に単回経口投与した結果、自覚症状として、全例が下痢、放屁の増加、腹部膨満感等の消化器症状を訴えたが、投与中止する程ではなかった。血清インスリンの上昇、血糖上昇後の反応性の低下が認められたが（各1例）、一過性かつ、低血糖症状やその他の臨床検査の異常所見は認められなかった。その他の被験者において、臨床上問題となる臨床検査異常所見は特に認められなかった⁶⁾。

健康成人男子（10例）を対象に、アカルボース300 mgを朝食開始直後に単回経口投与した結果、本剤との関連性を否定しえなかった自覚症状は、10例中5例に認められた。放屁の増加、腹部膨満感、軟便、下痢、腹部不快感などの消化器症状が認められたが、特に治療を要さず、試験の継続が可能であった。また、臨床上問題となる臨床検査異常所見は特に認められなかった⁷⁾。

② 反復投与試験⁷⁾

健康成人男子（10例）を対象に、アカルボース100 mgを1日3回、食直前に7日間反復経口投与した結果、本剤との関連性を否定しえなかった自覚症状は、10例中6例に認められた。これらの症状はすべて放屁の増加、腹部膨満感、軟便、下痢、腹部不快感などの消化器症状であった。1例において試験終了時点で下痢が持続したものの、その他の被験者に認められた症状の程度は軽度でいずれも試験の継続が可能であった。また、臨床上問題となる臨床検査異常所見は特に認められなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

① 用量反応探索試験⁴⁾

目的	適正な食事療法を行なってもなおかつ血糖コントロールが不十分なインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）患者に本剤を投与し、血糖コントロールに対する効果と安全性を検討する。
デザイン	小規模オープン試験
対象	食事療法を行っても血糖コントロール不十分な2型糖尿病（NIDDM）患者27例（完全採用例：300 mg群16例、150 mg群6例）
主な登録基準	・ 本剤投与開始前12週以上、適切な食事療法を行っても、なおかつ血糖コントロール不十分（空腹時血糖140 mg/dL以上、あるいは75 g OGTTにおける血糖2時間値または食後2時間値が200 mg/dL以上のもの） ・ 年齢40～75歳
主な除外基準	・ 糖尿病による代謝障害が高度でありインスリン投与が必要なもの ・ 重篤な糖尿病性血管合併症を有するもの ・ 重篤な肝・腎機能障害のあるもの ・ 妊婦または妊娠している可能性のあるもの
試験方法	アカルボース50 mg、100 mgを1日3回、毎食直前あるいは食事中に原則12週間経口投与し（実薬投与期）、さらに本薬投与終了後、プラセボを同様の投与方法で原則4週間投与した（追跡期）。
評価項目	有効性の評価項目：空腹時血糖、食後血糖、HbA1c 評価方法「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の5段階で評価、血糖コントロールに対する効果として空腹時血糖、食後血糖、HbA1cの改善度を総合的に「著効」「有効」「やや有効」「無効」「悪化」の5段階で判定した。 安全性評価：副作用症状および臨床検査値の異常変動から「全く副作用無し」「軽度副作用で治療継続」「減量し治療継続」「強い副作用で治療中止」の4段階で判定した。
解析方法	各検査値の変動に対する差の検定にはStudentのPaired t-testを用い、危険率5%未満をもって有意差ありと判定した。

■ 有効性の結果

300 mg/日投与群：食後血糖値（2時間値の平均）は、4週目179.0 mg/dL、8週目170.4 mg/dL、12週目172.7 mg/dLと、いずれの時点においても180 mg/dL以下を示し、投与前（227.6 mg/dL）に比し有意に低下した（ $p < 0.01$ 、0.001、0.05）。また、投与中止後の追跡期（プラセボ投与）4週目では189.3 mg/dLと実薬投与期間中よりもやや高値で、投与前に復する傾向がみられたが投与前に比しては有意に低値であった（ $p < 0.05$ ）。空腹時血糖及びHbA1cは投与前に比し、投与後のいずれの時点においても有意差は認められなかったが、HbA1cの平均値は投与前の9.95%から投与終了時9.26%、追跡期4週目9.51%と低下がみられたものの、いずれも有意差は認められなかった。

150 mg/日投与群：食後血糖値（2時間値の平均）は、いずれも低値を示し8週目に有意な低下（ $p < 0.01$ ）、12週目に低下傾向（ $p < 0.1$ ）が認められた。空腹時血糖及びHbA1cは投与前に比し、投与後のいずれの時点においても有意差は認められなかった。

■ 安全性の結果

300 mg/日投与群の21例中16例、150 mg/日投与群の6例中4例に腹部症状（腹部膨満感、放屁、鼓腸等）が認められたが、投与中止に至ったものは300 mg/日投与群の1例のみであった。

300 mg/日投与群の1例で投与43日目に本剤との因果関係の可能性が否定できない胆石発作が発現した。

V. 治療に関する項目

②無作為化並行用量反応試験⁵⁾

目 的	食事療法のみで治療中の2型糖尿病患者に本剤50 mg、100 mgを1日3回、食事中に8週間経口投与した場合の臨床的有用性について2用量の群間比較を行なった。
デザイン	多施設比較試験（国内71施設）
対象	食事療法のみで治療中の2型糖尿病（NIDDM）患者269例 解析対象例：150 mg/日投与群134例、300 mg/日投与群131例 有効性解析対象例：150 mg/日投与群106例、300 mg/日投与群90例
主な登録基準	・一定期間の食事療法を行なってもなお空腹時血糖（FBG）120 mg/dL以上 ・食後血糖（PBG）2時間値200 mg/dL以上 ・年齢35～75歳
主な除外基準	・インスリン又は経口血糖降下剤を投与中の患者 ・新鮮期の心筋梗塞、急性期の脳血管障害、高度の腎障害・肝障害、胆石症を合併する患者 ・糖尿病昏睡の患者 ・慢性胃腸疾患を併発している患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある患者 ・その他、主治医が本試験に不適当と認めた患者 等
試験方法	アカルボース50 mg、100 mgを1日3回、食事中に8週間経口投与。 観察期4週間、治療期8週間、追跡観察期4週間とし、観察期および追跡観察期には識別可能なプラセボを投与した。治療期は封筒法による2用量の群間比較試験とした。
評価項目	評価項目：血糖（FBG、PBG1hrまたは2hr）、HbA1c等 評価方法：観察期終了時と治療4週後、治療期終了時の成績を比較した。血糖およびHbA1cについて、1：著明低下、2：中等度低下、3：軽度低下、4：不変、5：上昇、（6：正常→正常）の5段階で評価し、血糖およびHbA1cの改善度の他に、これらを総合した血糖総合改善度を判定した。総合改善度は「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の5段階で評価した。
解析方法	統計学的有意性の検定には χ^2 検定、Mann-WhitneyのU検定、Fisherの直接確率法、Studentのt検定を用い、危険率5%未満を有意とした。

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

観察期終了時と比較して治療期終了時の食後血糖、空腹時血糖、HbA₁は両群とも投与により有意に低下したが、その低下度は300 mg/日投与群でより大きかった。

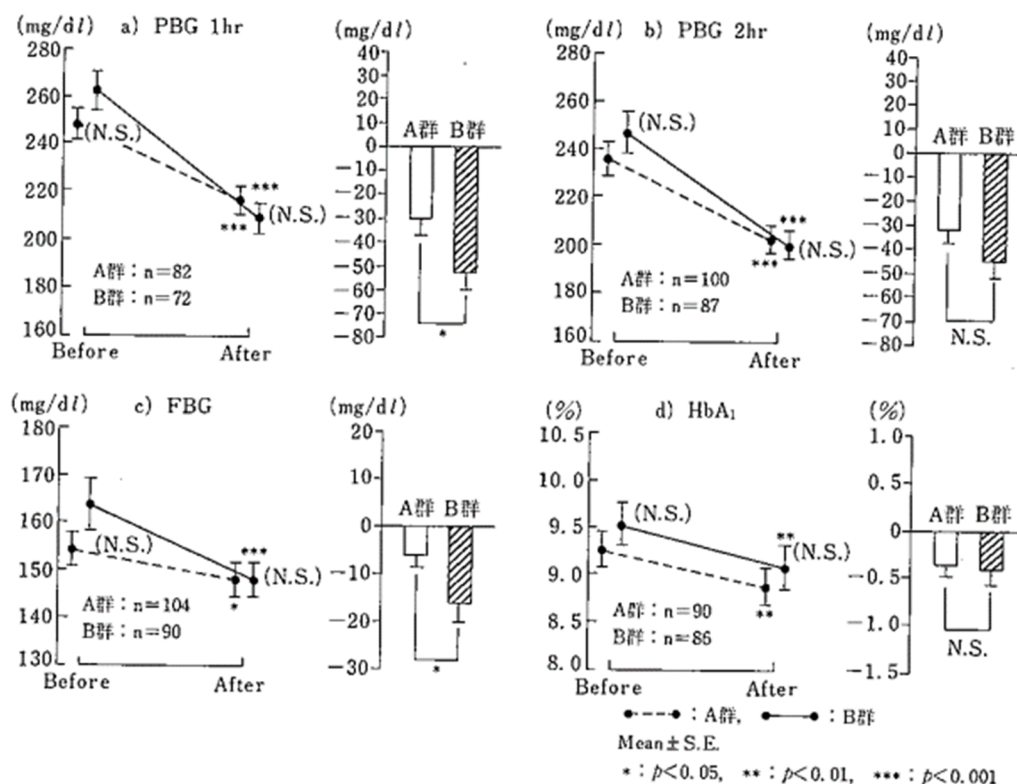


図 V-2 血糖およびHbA₁の変化と下降度

(A群 : 150 mg/日投与群、B群 : 300 mg/日投与群)

■安全性の結果

安全性については、消化器症状を中心とする副作用の発現率は、150 mg/日投与群44.8% (60/134例)、300 mg/日投与群55.0% (72/131例)であったが、副作用発現率、中止率には両群間に有意な差はなかった。

以上より、アカルボースは食事療法のみの2型糖尿病患者の治療に有用であり、用量については300 mg/日がより適切であると判断された。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

同じ薬効の薬剤がないため、プラセボを対照とした二重盲検比較試験を行った。
その概要は次のとおりである。

①8週間投与比較試験⁸⁾

目 的	本剤のNIDDMに対する臨床的有用性の客観的評価
デザイン	多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験（国内74施設）
対象	4週間の食事療法のみで治療中のNIDDM患者246例 全解析対象例（全例）：239例（本剤群118例、プラセボ群121例） 有効性解析対象例：161例（本剤群75例、プラセボ群86例）
主な登録基準	・観察期間終了時における食後血糖1時間値または2時間値のどちらかが200 mg/dL以上の患者 ・年齢35～75歳
主な除外基準	・インスリンまたは経口糖尿病治療薬を投与中の患者 ・新鮮期の心筋梗塞、急性期の脳血管障害、高度の腎障害・肝障害、胆石症を合併している症例 ・糖尿病性昏睡の患者 ・慢性胃腸疾患を併発している患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある患者 ・その他、主治医が本試験に不適当と認めた患者 等
試験方法	アカルボース100 mg又はプラセボを1日3回、食事中に8週間経口投与。（観察期4週間、治療期8週間）
評価項目	有効性：血糖、HbA1またはHbA1c（空腹時、食後1及び2時間後）、血糖総合改善度等 安全性：有害事象、副作用 等 評価方法：観察期終了時と治療4週後、治療期終了時の成績を比較した。血糖およびHbA1について、「1:著明改善」「2:改善」「3:やや改善」「4:不変」「5:悪化」の5段階で評価した。 また、血糖総合改善度は「1:著明改善」「2:改善」「3:やや改善」「4:不変」「5:悪化」の5段階で評価し、その評価にあたっては食後血糖の改善度を中心に空腹時血糖およびHbA1（HbA1c）の各改善度を考慮して評価
解析方法	検定方法には χ^2 検定、Mann-WhitneyのU検定、Fisherの直接確率法、Studentのt検定及び1標本 χ^2 検定を用い、危険率5%未満を有意とした。相関はSpearmanの順位相関係数を用いた。

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

食後血糖の前値からの低下度はアカルボース投与群がプラセボ投与群に比し有意に優れていた。

表 V-2 血糖総合改善度（主治医評価）：観察期終了時

群	症例数	検 定			
		改善以上		やや改善以上	
		%	χ^2 -test	%	χ^2 -test
300 mg/日群	74	44.6	p<0.001	70.3	p<0.01
プラセボ群	84	13.1		44.0	

表 V-3 血糖総合改善度（中央委員会判定）：観察期終了時

群	症例数	検 定			
		改善以上		やや改善以上	
		%	χ^2 -test	%	χ^2 -test
300 mg/日群	74	48.6	p<0.001	66.2	N.S.
プラセボ群	84	20.2		52.4	

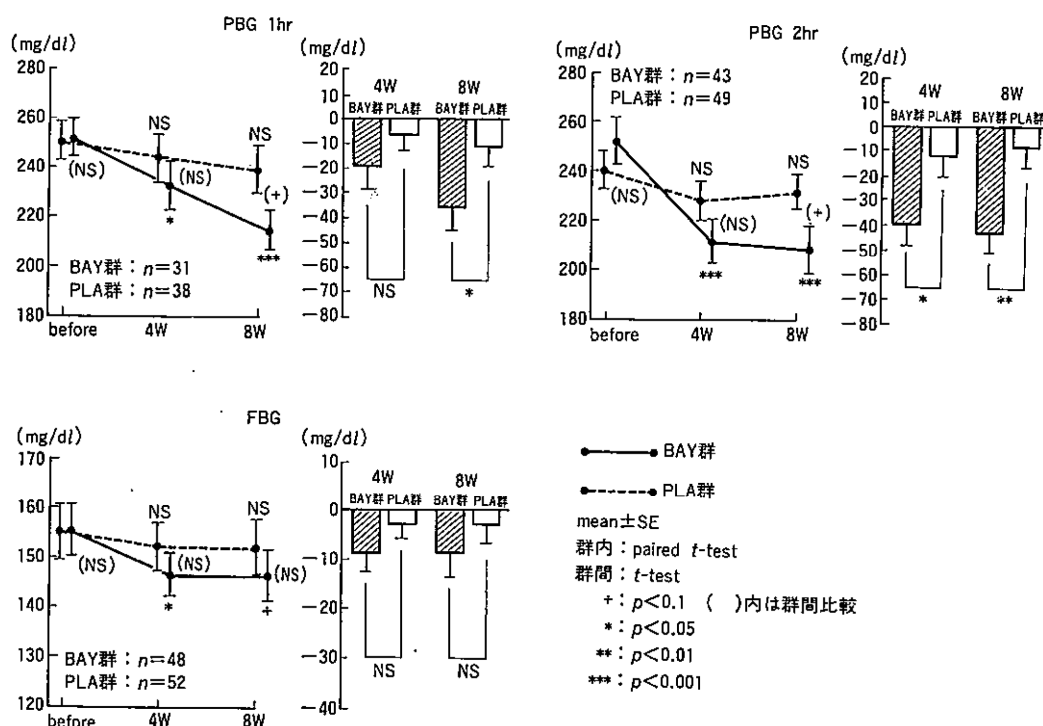


図 V-3 各評価時期の血糖値と低下度の比較（3回の評価時点のデータが全て揃っている症例のデータ；BAY群：本剤群、PLA群：プラセボ群）

■安全性の結果

副作用は、本剤投与群で49.2%（58/118例）、プラセボ群で19.8%（24/121例）にみられたが、本剤投与群で発現した副作用は放屁の増加、腹部膨満感などの消化器症状がほとんどで、かつその程度は軽～中等度なものが大多数であった。

以上より、アカルボースは2型糖尿病患者の治療において有用であることが確認された。

V. 治療に関する項目

②長期投与比較試験（24週～28週）⁹⁾

目 的	本剤の長期投与における有用性を評価する
デザイン	プラセボ対照二重盲検比較試験（国内4施設）
対象	NIDDM患者40例 解析対象例37例（本剤群19例、プラセボ群18例） 完全採用例31例（本剤群16例、プラセボ群15例）
主な登録基準	・ 食後血糖：4週間の食事療法のみによる観察期終了時の食後血糖2時間値が200 mg/dL以上の患者 ・ 年齢：35～75歳
主な除外基準	・ インスリンまたは経口糖尿病治療薬を投与中の患者 ・ 新鮮期の心筋梗塞、急性期の脳血管障害、高度の腎障害・肝障害、胆石症を外合併する症例 ・ 慢性胃腸疾患を併発している患者 ・ 糖尿病性昏睡の患者 ・ 慢性胃腸疾患を併発している患者 ・ 妊婦または妊娠している可能性のある患者 ・ その他、主治医が本試験に不適当と認めた患者 等
試験方法	アカルボース100 mg又はプラセボを1日3回、食事中に24～28週間経口投与。（観察期4週間、治療期24～28週間）
評価項目	有効性：血糖（空腹時、食後2時間）、HbA1c、75gOGTT 等 安全性：有害事象、副作用 等 評価方法：観察期終了時、治療期（8、16週）、治療期終了時（24～28週）に評価を行なった。血糖およびHbA1cについて、「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の5段階で評価し、血糖総合改善度は食後血糖の改善度を中心に空腹血糖およびHbA1cの改善度を考慮して「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の5段階で評価した。
解析方法	検定方法には χ^2 検定、Mann-WhitneyのU検定、Fisherの直接確率法、およびStudentのt検定を用いた。有意水準は両側5%とした。

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

治療期終了時におけるPBGの変化量は本剤投与群で 48.5 ± 14.5 mg/dL、プラセボ群では -3.8 ± 13.6 mg/dLと、本剤群がプラセボ群に比べて有意に大きく低下した。FPBの変化量については本剤群 -12.8 ± 8.3 mg/dL、プラセボ群では -0.7 ± 6.0 mg/dL、HbA1については本剤群で $-1.4 \pm 0.4\%$ 、プラセボ群 $-0.4 \pm 0.4\%$ と、いずれも 本剤投与群で大きく低下したが両群間に有意差は認められなかった。

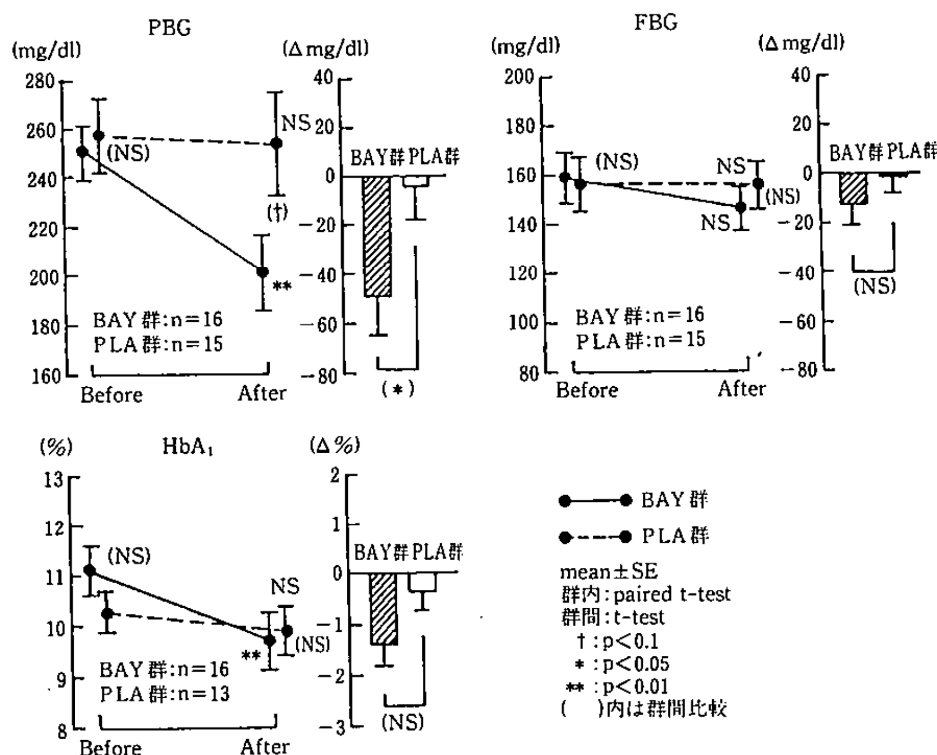


図 V-4 観察期間終了時および治療期終了時の血糖値およびHbA1の変化
(全例；BAY群：本剤群、PLA群：プラセボ群)

表 V-4 血糖総合改善度

群	症例数	検 定			
		改善以上		やや改善以上	
		%	χ^2 -test	%	χ^2 -test
300 mg/日群	16	68.8	p<0.05	75.0	p<0.1
プラセボ群	15	20.0		40.0	

■安全性の結果

副作用は、アカルボース投与群78.9% (15/19例)、プラセボ投与群61.1% (11/18例) に認められたが、両群に有意差は認められなかった。両群とも大部分は放屁の増加及び腹部膨満感であったが、いずれも軽度～中等度で、無処置で投与継続が可能であり、投与継続中に漸減した。副作用による中止例はアカルボース投与群で「めまい」を訴えた1例で、投与中止後症状は消失した。

以上より、アカルボースは2型糖尿病患者に対する長期間の血糖コントロールに有用な薬剤であると考えられた。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験¹⁰⁾

2型糖尿病患者（96例）を対象に、アカルボース100 mgを1日3回、毎食直前あるいは食事中に24週間投与、継続投与可能な症例はさらに1年までの長期投与する試験を実施した。食後血糖、HbA1c、及びHbA1cは投与前に比し有意に低下した。副作用は、放屁の増加、腹部膨満感、鼓脹等の腹部症状を中心とした副作用が67.4%（64/95例）認められた。しかし、そのほとんどが軽度ないし中等度のものであった。以上より、アカルボースは2型糖尿病患者の血糖コントロールに対し有効であり、長期投与に特に問題ないと考えられた。

(5) 患者・病態別試験

①SU剤との併用での検討¹¹⁾

目 的	NIDDM患者を対象にSU剤の併用の有効性と安全性を検討する。
デザイン	多施設非盲検試験（国内25施設）
対象	NIDDM患者122例 有効性解析対象例108例、安全性解析対象例122例
主な登録基準	・食事療法、運動療法を行い、一定量のSU剤治療を3ヵ月以上（4週間の観察期間を含む）実施し、観察期間終了時の食後血糖2時間値が200 mg/dL以上の患者 ・年齢20～75歳の男女
主な除外基準	・インスリンまたはビッグアナイド剤の投与を受けている患者 ・空腹時血糖が不安定なもの ・重篤な臓器障害（心疾患、腎疾患、肝障害、腎障害）などを有する患者 ・胃切除の既往がある患者 ・症状を有する胃腸疾患を併発している患者 ・妊婦または妊娠している可能性および授乳中の患者 ・その他、主治医が本試験に不適当と認めた患者 等
試験方法	SU剤で治療する観察期間4週間、引き続く12週間の治療期とした。本剤投与開始から4週間は150 mg/日を毎食直前に経口投与し、その後問題がなければ300 mg/日に増量して、8週間投与した。 図 1 投与スケジュール
評価項目	評価項目：血糖値（朝食直前、朝食開始2時間後）、HbA1c 等 評価方法：治療期開始4、8、12週後に評価を行い、食後血糖改善度は「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」の5段階で総合的に判定した。血糖コントロール総合改善度は治療期12週後に食後血糖改善度をもとに、HbA1cの推移を考慮して「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」の5段階で総合的に判定した。
解析方法	観察期終了時と治療期における各測定時期の血糖、HbA1c等の比較にはStudentのPaired t-testを用い、危険率5%未満をもって有意差ありと判定した。

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

食後血糖、空腹時血糖、HbA1cは投与前に比し有意に低下した。

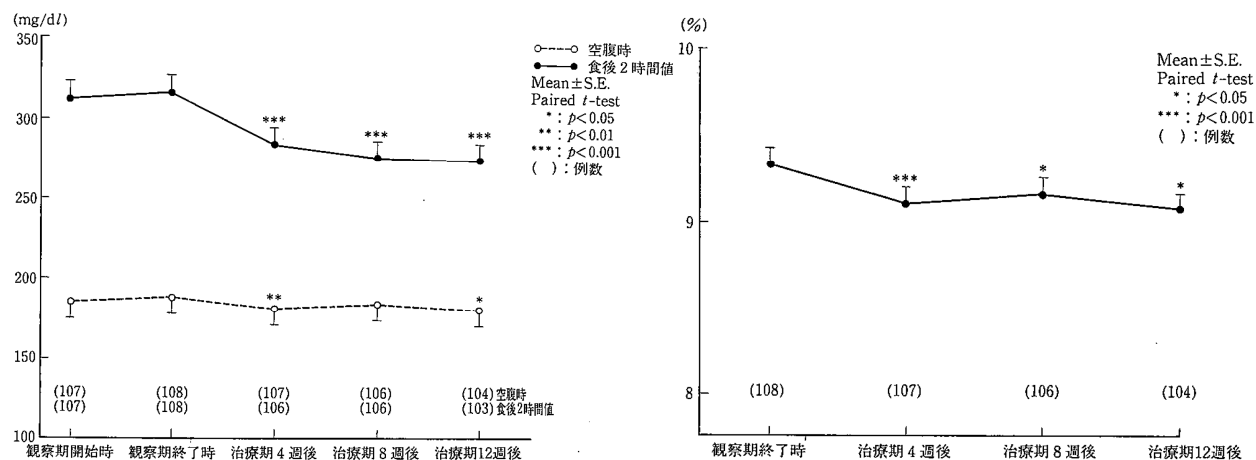


図 V-5 各評価時期における血糖値（左）およびHbA1cの推移（右）

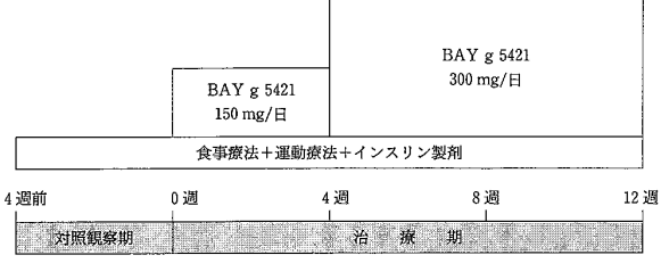
■安全性の結果

副作用は20.5%（25/122例）に認められ、主に放屁の増加、腹部膨満感、軟便などの消化器症状であった。臨床検査値異常変動は12.3%（15/122例）に認められ、主なものはGOT上昇、GPT上昇、 γ -GTPの上昇であった。

以上より、アカルボースはSU剤を使用してもなお血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対し有用な薬剤であると考えられた。

V. 治療に関する項目

②インスリン製剤との併用での検討¹²⁾

目 的	インスリン治療中の1型・2型糖尿病（NIDDMまたはIDDM）患者に本剤を併用した際の、食後高血糖抑制効果を検討する。
デザイン	多施設非盲検試験（国内17施設）
対象	インスリンで治療を行なっているNIDDMまたはIDDM患者116例 安全性解析対象例（NIDDM82例、IDDM32例、計114例） 有効性解析対象例（NIDDM68例、IDDM19例、計87例）
主な登録基準	・食事療法、運動療法およびほぼ一定量のインスリンで治療を行なっている患者のうち観察期間終了時の食後血糖1時間値または2時間値が200 mg/dL以上の患者 ・年齢18～75歳の男女
主な除外基準	・経口血糖降下薬の投与を受けている患者 ・重篤な臓器障害（心疾患、腎疾患、肝障害、腎障害など）を有する患者 ・胃切除の既往がある患者 ・症状を有する胃腸疾患を併発している患者 ・妊婦または妊娠している可能性および授乳中の患者 ・その他、主治医が本試験に不適当と認めた患者 等
試験方法	観察期間は4週間、これに続く12週間を治療期とした。最初の4週間は本剤50 mg1日3回（150 mg/日）を毎食前に経口投与し、忍容性に問題がなければ100 mg1日3回（300 mg/日）に増量してさらに8週間投与を継続した。  図 1 投与スケジュール
評価項目	食後血糖1時間および2時間値、HbA1c 等 観察期間終了時、治療期4、8、12週後の測定値を比較して、「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」の5段階で判定した。
解析方法	血糖値、HbA1c値の比較にはStudentのPaired t-testを用い、危険率5%未満をもって有意差ありと判定した。

V. 治療に関する項目

■有効性の結果

食後血糖、HbA1cは、投与前に比し有意に低下した。

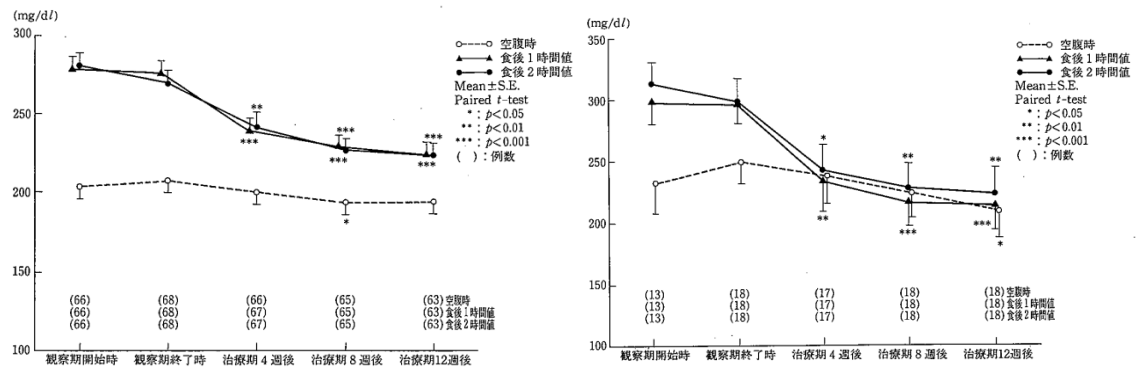


図 V-6 NIDDM (左) および IDDM (右) の各評価時期における血糖値の推移

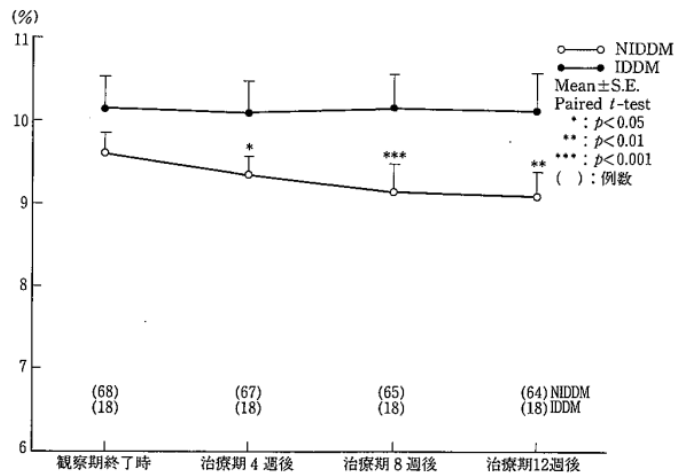


図 V-7 NIDDM および IDDM の各評価時期における HbA1c の推移

■安全性の結果

自他覚的副作用は、関連性が否定できなかったものは21例（18.4%）に34件認められた。その大部分は放屁の増加、腹部膨満感などの消化器症状であった。これらのうち、放屁の増加、腹部膨満感、腹痛、下痢、胸やけの発現により7例が投与を中止した。治療期間中に低血糖症状の増強あるいは発現頻度の増加したものが各1例に認められた。症状が増強した1例は動悸および倦怠感が認められ、発現頻度の増加した1例は冷汗で、いずれも軽度で投与中止には至らなかった。

以上より、アカルボースはインスリン使用中の1型・2型糖尿病患者に対して有用な薬剤と考えられた。

V. 治療に関する項目

③高齢者における検討¹³⁾

目 的	高齢のNIDDM患者に対する本剤の有効性と安全性を検討する。
デザイン	多施設非盲検試験（国内6施設）
対象	高齢NIDDM患者56例
主な登録基準	食事療法と運動療法によっても十分な血糖コントロールが得られない高齢（60歳以上）の患者
主な除外基準	・インスリン製剤にて治療中の患者 ・重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡の患者 ・重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 ・炭水化物消化酵素製剤（ジアスターゼなど）を投与中の患者 ・本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 ・その他、主治医が不適当と判断した患者
試験方法	治療期間は4ヵ月とし、本剤の1日投与量は50～300 mg（主治医の判断で適宜増減）とした。
評価項目	空腹時血糖（FPG）、HbA1c、自他覚症状の推移を「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」の5段階で判定した。
解析方法	SU剤併用の有無、投与開始時HbA1c、性別、年齢、BMIについて層別解析を行なった。各検査値の群内における前後の比較は、paired t-testを用いて検定を行なった。有意水準は両側5%とした。

■有効性の結果

アカルボース投与開始4ヵ月後における空腹時血糖（観察期の $179.3 \pm 6.2 \text{ mg/dL}$ から4ヵ月後に $166.7 \pm 6.9 \text{ mg/dL}$ へ低下； $p < 0.01$ ）およびHbA1c（ $8.6 \pm 0.2\%$ から4ヵ月後 $8.0 \pm 0.3\%$ へ低下； $p < 0.001$ ）はいずれも投与前に比し有意に低下した。

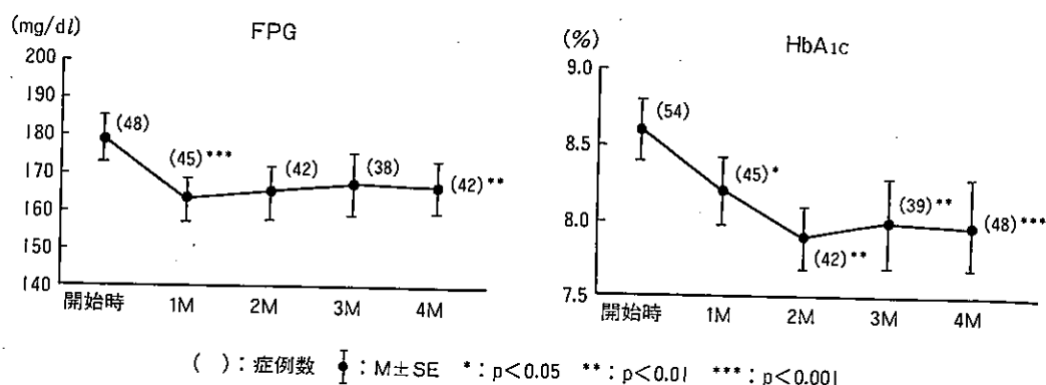


図 V-8 空腹時血糖（FPG）およびHbA1cの推移

■安全性の結果

副作用は、19/56例（33.9%）に35件認められ、その大部分は腹部膨満感、放屁の増加などの消化器症状であった。腹部症状の訴えは経過とともに減少した。副作用の程度は中程度2例（血清脂質上昇1例、消化器症状1例）、軽微17例で、重篤な副作用は認められなかった。副作用による投与中止は軽度の消化器症状による3例のみであった。高齢2型糖尿病患者における本剤の有効性と安全性が確認された。

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査3321例（有効性解析対象例）での治療成績は、「改善」2538例（76.42%）、
「不変」699例（21.05%）、「悪化」84例（2.53%）であった。なお、安全性に関しては、
Ⅷ－8の項に、承認時の成績と併せて記載した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

承認申請時に評価された総計367例についての臨床成績（有効性）の概要は次のとおりである
4),5),8),9),10),14)。

投与量	症例数	全般改善度	
150 mg／日	112	31.3%	63.4%
300 mg／日	246	48.0%	78.9%
その他	9	66.7%	88.9%
計	367	43.3%	74.4%
		改 善	やや改善

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

α -グルコシダーゼ・インヒビター

一般名（治験番号）：ボグリボース（AO 128）、ミグリトール（BAY m 1009）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

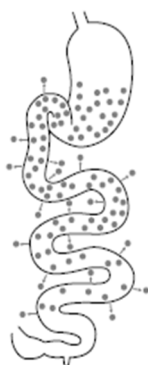
膵液及び唾液中の α -アミラーゼ及び小腸粘膜微絨毛膜に存在する α -グルコシダーゼ（グルコアミラーゼ、スクラーゼ、マルターゼ、イソマルターゼ）活性を阻害することにより、単糖類を除く各種糖質の消化・吸収を遅延させ食後血糖の上昇を抑制する（*in vitro*、*in vivo*）。

食物として摂取された糖質（炭水化物）は、唾液や膵液中の α -アミラーゼにより、徐々に低分子（デキストリン、オリゴ糖）に消化され、さらに小腸の刷子縁膜上に存在するマルターゼやスクラーゼなどの α -グルコシダーゼにより、グルコースやフルクトースなどの単糖に分解されて吸収される。通常、摂取した糖質はほとんどが小腸上部で消化・吸収されるが（A）、グルコバイ投与時は、アカルボースの α -グルコシダーゼ及び α -アミラーゼの阻害作用により、未消化・未吸収の糖質は下部へ移行していく。その結果、糖質は十二指腸から回腸までの小腸全体でゆっくり消化・吸収されることになる（B）。

A. グルコバイ非投与時



B. グルコバイ投与時



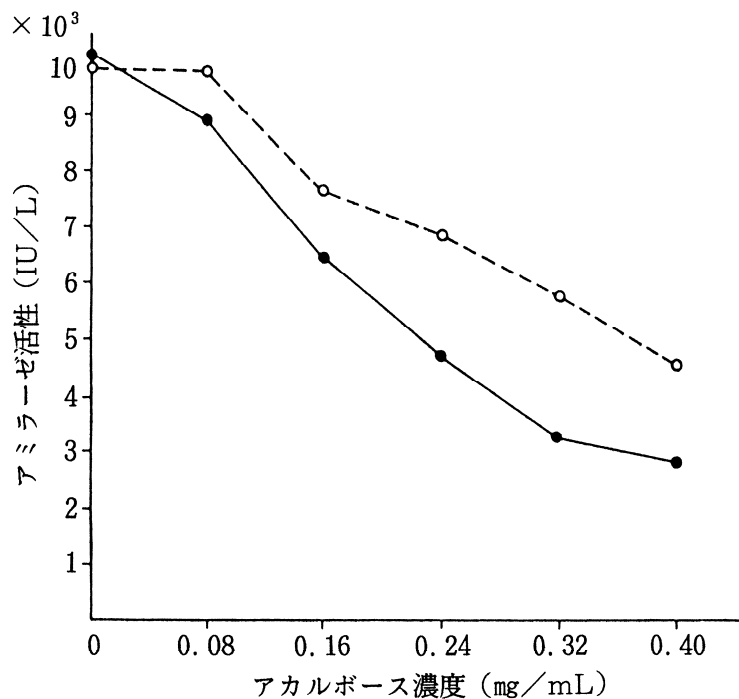
VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 酵素学的検討 (*in vitro*)

α -アミラーゼに対する阻害作用¹⁵⁾：

ヒトの膵液及び唾液アミラーゼ活性に対して阻害作用（阻害率はそれぞれ73%および55%）を示し、膵液アミラーゼに対してより強い阻害効果を示した。



・：膵液 α -アミラーゼ ○：唾液 α -アミラーゼ

図VI-1 アカルボースのヒト膵液及び唾液アミラーゼ活性に対する作用

試験方法：各酵素溶液に本剤原末を所定濃度に添加し、10分間作用させた後、一定量の資料をとり、blue starch法により残存酵素活性を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

二糖類水解酵素活性に及ぼす影響¹⁶⁾：

ヒト空腸生検試料から調製した粘膜ホモジネートを用い、二糖類水解酵素活性に対する阻害効果を検討した。本剤はグルコアミラーゼ及びスクラーゼ活性を強く阻害したが、トレハラーゼ及びラクターゼ活性は阻害しなかった。本剤の阻害様式は完全な競合阻害であり、 K_i 値は $1.3 \times 10^{-6}M$ であった。

表VI-1 二糖類水解酵素活性に及ぼす影響

酵 素	活性 (U/g蛋白)		阻 害 率 (%)
	対 照	グルコバイ	
マルターゼ	378±50	260±42	31.2
スクラーゼ	103±15	033±15	68.0
イソマルターゼ	114±25	105±19	8.0
グルコアミラーゼ*	40±90	007±30	82.0
トレハラーゼ	28±80	027±60	3.6
ラクターゼ	35±70	035±90	0.0

(Mean±S.D.、n=8、* n=3)

②血糖値に対する作用¹⁷⁾

本剤は各種糖質負荷後の血糖上昇をそれぞれ用量依存的に抑制し、 ED_{50} 値はマルトース負荷時を除き1.2～2.5 mg/kgであった（ラット）。

表VI-2 血糖値に対する作用

糖 質	ED_{50} (経口)
スクロース 2.5 g/kg	1.2 mg/kg
マルトース 1.5 g/kg	12 mg/kg
マルトース 2.5 g/kg	≥ 16 mg/kg
煮沸デンプン 1.0 g/kg	1.5 mg/kg
ビール 40 mL/kg	2.5 mg/kg
煮沸デンプン 1 g+スクロース 1.5 g/kg	2.5 mg/kg
煮沸デンプン 1 g+オリーブ油 2.5 mL/kg	1.5 mg/kg
スクロース 2.5 g+オリーブ油 2.5 mL/kg	1.6 mg/kg

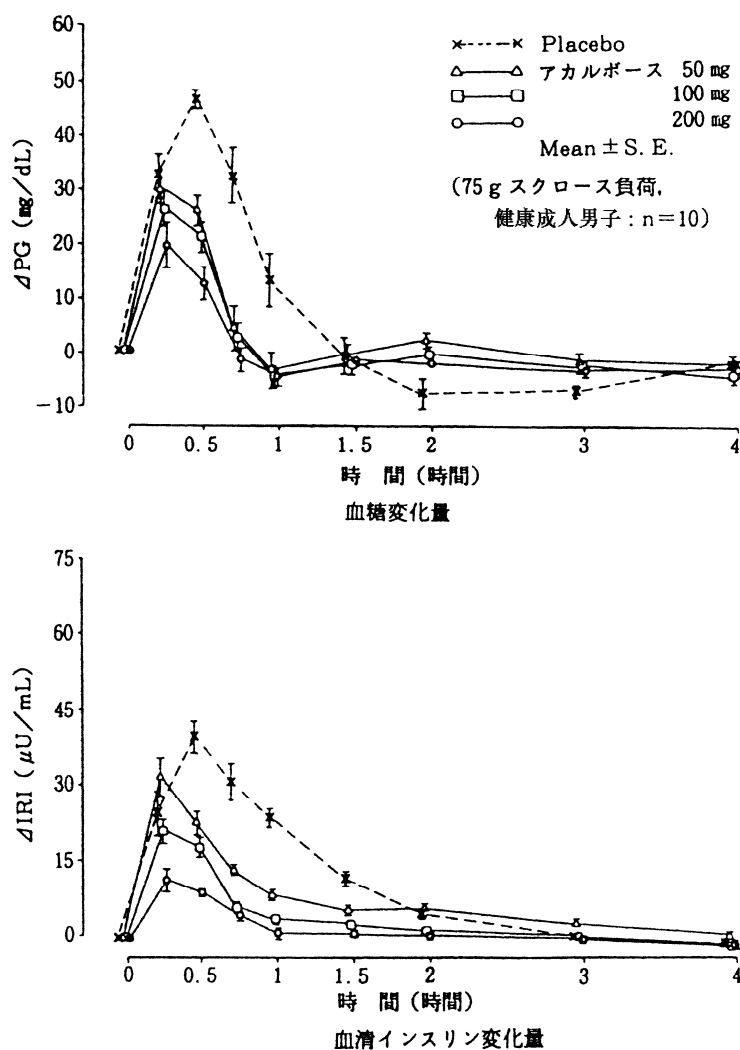
(糖負荷後の血糖上昇※を対照に比べ50%抑制する用量、

※：血糖曲線下面積の増加)

VI. 薬効薬理に関する項目

③血糖及び血清インスリンに対する作用¹⁸⁾

本剤はスクロース負荷時の血糖値の上昇を用量依存的に抑制し、それに伴い血清インスリンの上昇も抑制した。



図VI-2 血糖及び血清インスリンに対する作用

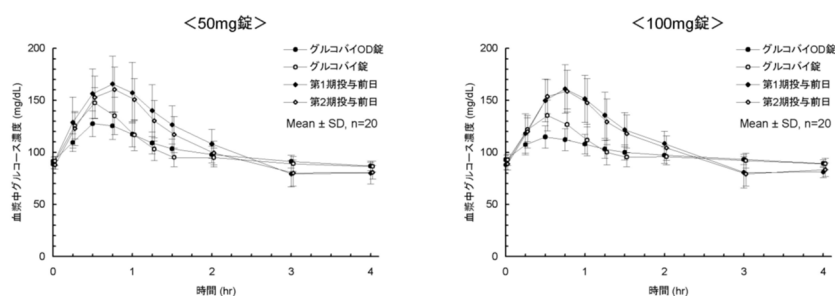
注) 本剤の承認されている用法及び用量は「アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。」である。

(グルコバイOD錠のみ)

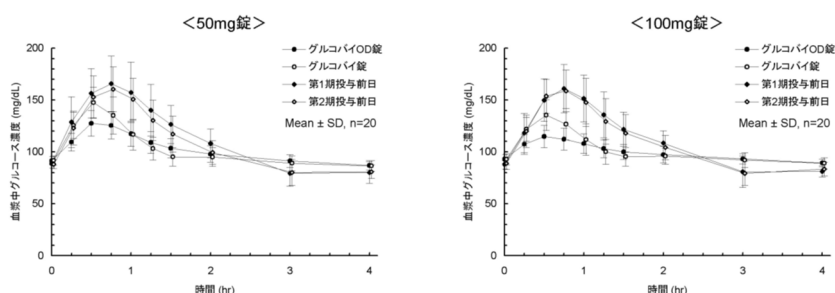
④スクロース負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制量を指標としたグルコバイOD錠とグルコバイ錠の生物学的同等性試験

健康成人男子20名を対象とした非盲検2群2期クロスオーバー試験(計4試験)において、グルコバイOD錠50 mg及び100 mg1錠を水なし又は水とともに、グルコバイ錠50 mg及び100 mg1錠を水とともに、それぞれ投与したところ、本薬投与後には剤型や投与方法に関わらず、含量に応じたスクロース負荷後の血漿中グルコース濃度上昇の抑制効果が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目



図VI-3 グルコバイOD錠を水なしで投与した時とグルコバイ錠を投与した時のスクロース75 g負荷後の血漿中グルコース濃度推移



図VI-4 グルコバイOD錠を水とともに投与した時とグルコバイ錠を投与した時のスクロース75 g負荷後の血漿中グルコース濃度推移

また、本薬投与前日及び本薬投与直後にスクロース負荷を実施した際の血漿中グルコース濃度上昇量の差から算出した抑制量（ C_{max} 及びAUC）に基づき、グルコバイOD錠は、服用時の水の有無や本薬含量に関わらず、グルコバイ錠と生物学的に同等であることが示された（生物学的同等性の判定基準：平均値の比の90%信頼区間が0.8－1.25の範囲内、もしくは平均値の比が0.9－1.11の範囲内）。

表VI-3 グルコバイOD錠を水なしで投与した時とグルコバイ錠を投与した時のスクロース負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制量の比較

抑制量のパラメータ	50mg錠		100mg錠	
	C_{max} (mg/dL)	AUC (mg·h/dL)	C_{max} (mg/dL)	AUC (mg·h/dL)
グルコバイOD錠 ^a	43.50 / 33.38	49.82 / 49.23	52.31 / 36.33	62.08 / 38.46
グルコバイ錠 ^a	45.67 / 51.27	47.33 / 75.11	51.34 / 43.30	61.51 / 29.60
グルコバイOD錠/グルコバイ錠比	0.952	1.052	1.019	1.009
グルコバイOD錠/グルコバイ錠比の90%信頼区間	0.835 - 1.086	0.883 - 1.255	0.881 - 1.178	0.861 - 1.183

a: 幾何平均値 / 幾何%CV

表VI-4 グルコバイOD錠を水とともに投与した時とグルコバイ錠を投与した時のスクロース負荷後の血漿中グルコース濃度上昇抑制量の比較

抑制量のパラメータ	50mg錠		100mg錠	
	C_{max} (mg/dL)	AUC (mg·h/dL)	C_{max} (mg/dL)	AUC (mg·h/dL)
グルコバイOD錠 ^a	41.08 / 45.51	41.66 / 70.75	50.86 / 35.80	60.01 / 56.79
グルコバイ錠 ^a	40.96 / 44.57	45.04 / 61.65	52.32 / 36.53	57.24 / 47.80
グルコバイOD錠/グルコバイ錠比	1.003	0.925	0.972	1.048
グルコバイOD錠/グルコバイ錠比の90%信頼区間	0.832 - 1.208	0.724 - 1.182	0.861 - 1.098	0.936 - 1.174

a: 幾何平均値 / 幾何%CV

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤糖尿病モデル動物に対する作用

1) 糖尿病性腎病変の進行抑制^{19),20)} :

KKマウス及びdb/dbマウスにおいて糖尿病性腎病変（糸球体メサンギウム増加、メサンギウムにおける免疫グロブリンの沈着など）の進行を抑制した。

2) 糖尿病発症抑制²¹⁾ :

ストレプトゾトシン（STZ）処理ラットの糖尿病発症を抑制し、発症後の病態を緩和するとともに、脂質代謝異常を改善した。

3) 糖尿病性神経障害の予防及び改善 :

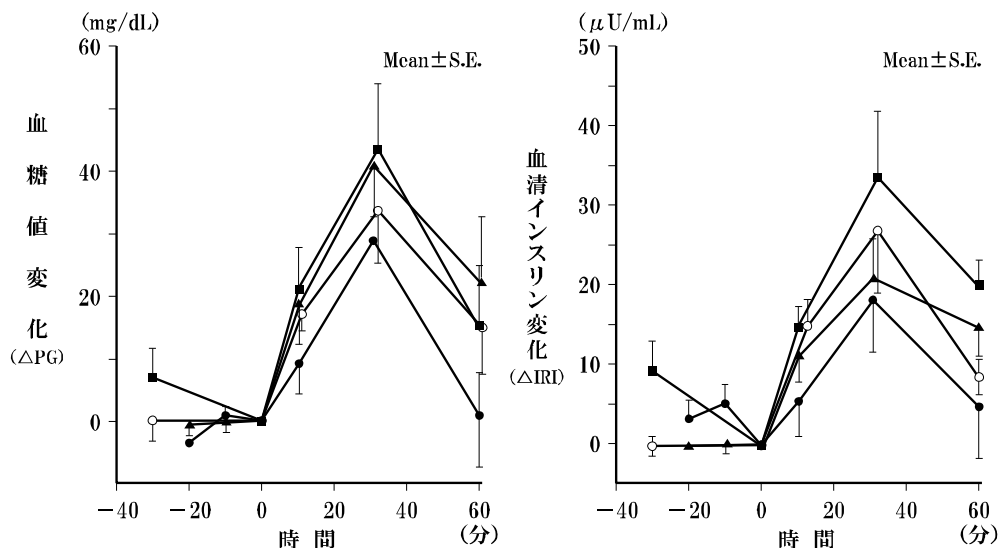
STZ誘発糖尿病ラットにおいてイソプロテレノールに対する昇温反応性の低下を抑制する傾向が認められた。また、Wistar fattyラットにおいて運動神経伝導速度の有意な変化を認めなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

[参考：作用持続時間]

本剤は摂取された糖質と消化管内を移動することで糖質の吸収遅延作用を示すため、吸収遅延を受ける糖質が同時に存在しない場合は、作用をあらわさない。なお、健康成人5名で標準朝食直前にアカルボース100 mgを服用し、食後2、3、4時間後に50 gショ糖負荷試験を実施した際に2、3時間後まではショ糖の吸収抑制・遅延が認められ、4時間後では無影響であったとの報告がある²²⁾。



スクロース負荷時間: ● アカルボース服用2時間後, ▲ 3時間後, ■ 4時間後, ○ プラセボ服用1時間後

図VI-5 健康成人5例に対し、標準朝食直前にアカルボース（100 mg）を服用し、食後2、3、4時間後に50 gショ糖負荷試験をした際の血糖、血清インスリンの推移

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

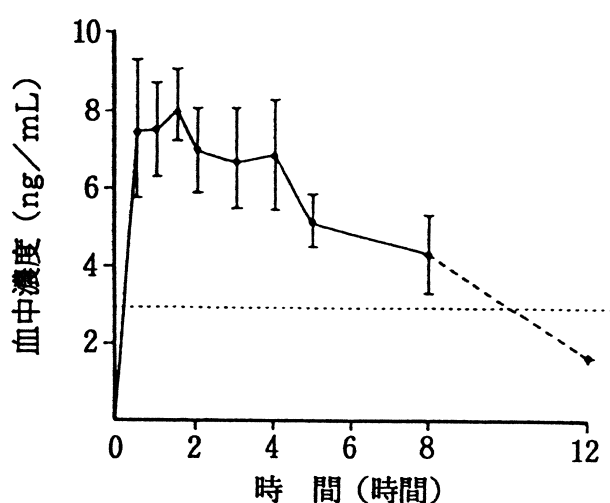
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし（本薬は消化管内で作用し、未変化体としてはほとんど吸収されない）

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①健康成人における単回投与時の血中濃度⁷⁾

健康成人男子10例にアカルボース100 mgを単回経口投与した場合、未変化体及び活性代謝物の血中濃度はほとんどの測定時点で検出限界（3 ng/mL）以下であった。また、通常投与量の3倍である300 mgを経口投与した場合、30分後から8時間にかけて検出限界を上回る平均血漿中濃度が得られ、その際の最高血漿中濃度到達時間は 1.70 ± 0.38 時間、最高血漿中濃度は 11.75 ± 1.22 ng/mLであった（コンパートメントモデルで算出）。



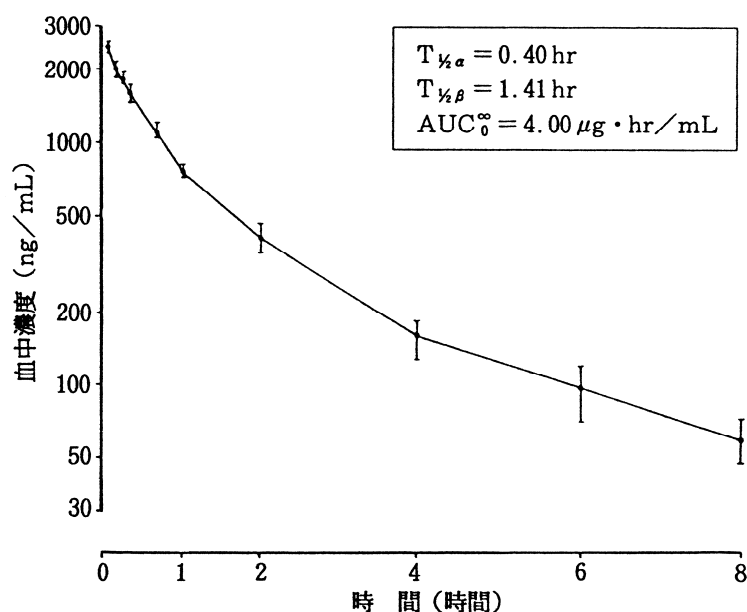
図VII-1 健康成人男子にアカルボース300 mgを経口投与した際の平均血中濃度推移
(Mean±S.E.、n=10、スクラーゼ阻害法)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

[参考] (外国人データ) ²³⁾

健康成人男子6例にアカルボース0.4 mg/kgを静脈内投与した場合、平均血漿中活性物質濃度は下図の如く推移し48時間までの平均尿中排泄率は89.0%であった。



図VII-2 健康成人男子にアカルボース0.4 mg/kgを静注した際の平均血漿中濃度推移
(Mean±S.E.、n=6、スクラーゼ阻害法)

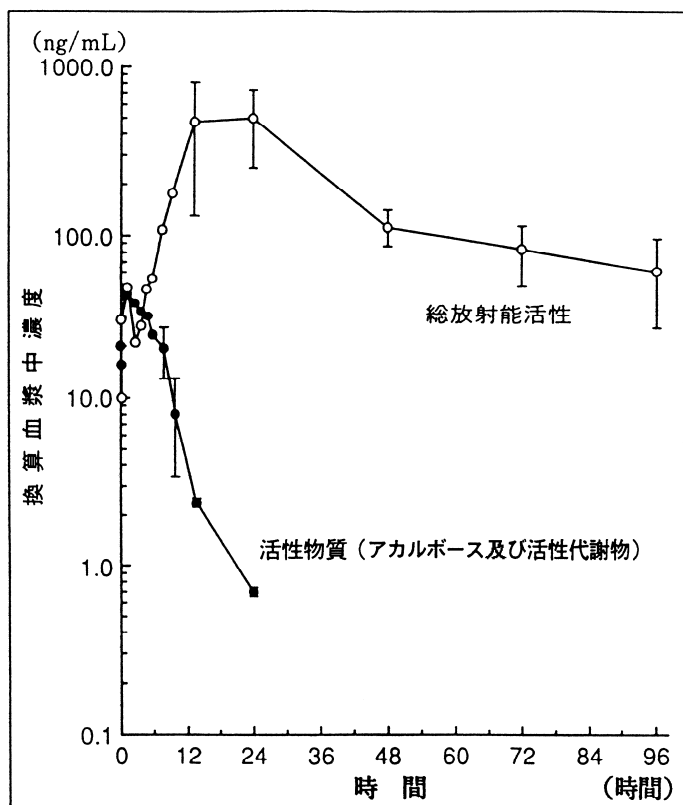
②健康成人における反復投与時の血中濃度⁷⁾

健康成人男子10例にアカルボースを投与1日目と9日目には朝1回100 mg、投与2日目から8日目にかけては1回100 mg、1日3回連続経口投与し、投与後1、2、8及び9日の血漿中活性物質濃度をスクラーゼ阻害法により測定した。いずれの測定時点においても検出限界 (3 ng/mL) 以下であり、本薬及び活性代謝物の蓄積性は認められなかった。

[参考] (外国人データ) ²⁴⁾

健康成人男子6名に最初の1週間はアカルボース1回100 mg1日3回、続く3週間は1回200 mg1日3回投与を行った後、¹⁴C-アカルボースの200 mg/10 mLを単回投与し、投与後96時間までの血漿中の放射活性測定及びスクラーゼ阻害法による活性物質濃度 (本薬及び活性代謝物) を測定した。活性物質の血漿中濃度は¹⁴C-アカルボース投与2時間後に最高の49.5±27 ng/mLを認め、半減期は3.2±0.9時間であった。また、活性物質のAUCは総放射活性の1.4%であった。

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-3 アカルボース前処置健康成人男子に ^{14}C -アカルボースの200 mgを単回投与した際の血漿中放射活性濃度及びスクラーゼ阻害法による活性物質（本薬及び活性代謝物）濃度（Mean $\pm$ S.D.、n=6）

注）本剤の承認されている用法及び用量は「アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもある。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

■食事の影響

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

■併用薬の影響

①ジゴキシン

心不全を合併するIDDM患者（69歳女性、不安定狭心症、高血圧を合併）に対してジゴキシン（0.25 mg/日）とインスリンの併用療法が施行されていたが、アカルボースの併用投与を開始し、ジゴキシンの平均血中濃度を測定したところ、ジゴキシンの血中濃度の低下がみられ、併用開始から14ヵ月におけるジゴキシンの血中濃度平均値は0.48 ng/mLと、有効血中濃度（0.8～2.1 ng/mL）を下回った。アカルボースの服用を中止したところ、ジゴキシンの濃度は1.9 ng/mLに上昇した。この結果より、アカルボース併用下ではジゴキシンの血中濃度が低下する可能性が示唆された²⁵⁾。一方で、アカルボース併用下でジゴキシンの血中濃度の上昇が認められているケースもある。

「VIII.7.相互作用」の項参照（P.52参照）

②バルプロ酸ナトリウム

10年間バルプロ酸ナトリウム（平均血中濃度67 µg/mLで維持）で治療中のてんかん患者（50歳男性）が高血糖を発症し、アカルボースを投与したところ、バルプロ酸ナトリウムの平均血中濃度が、有効血中濃度を下回る40.5 µg/mLに低下した。アカルボースの投与を中止するとバルプロ酸ナトリウムの血中濃度は74 µg/mLに上昇し、またアカルボースの服用を再開すると33.1 µg/mLに低下した。以上のことから、アカルボース併用時にはバルプロ酸ナトリウムの血中濃度が低下する可能性が示唆された²⁶⁾。

③ワルファリン

血栓予防目的でワルファリン（INR2.5～3.5でコントロール）が投与されている患者（66歳男性、糖尿病も合併）に対し、アカルボースを1回25 mg、1日の服用回数を1回から3回に1週間ごとに漸増して投与を開始したところ、2週間後にINRの値が4.85に上昇した。

（出血性の疾患は発症しなかった）アカルボースの投与を中止したところ、中止から7日後のINRは3.28、14日後のINRは2.84に低下した。このことから、アカルボース併用時にはワルファリンの作用が強くなり、INRを上昇させる可能性が示唆された²⁷⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

2-コンパートメントモデルにて解析した。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

[参考]（外国人データ）

約1%²³⁾

本剤は腸管内で未変化体としてはほとんど吸収されず、その後大腸で腸内細菌により分解を受け、その分解産物が吸収され则认为られる。

[参考]

（日本人データ）⁷⁾

健康成人男子10例にアカルボース100～300 mg/日を9日間連続経口投与した際の尿中累積排泄率から求めた投与24時間までの吸収率は約0.2%であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は「アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。」である。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

[参考] (ラット) 28)

表VII-1 授乳ラット（分娩後10日）に¹⁴C-アカルボース4 mg/kgを経口投与した際の乳汁及び血漿中放射能濃度（Mean±S.D.、n=5）

投与後時間 (hr)	乳汁中濃度 (µg/mL) ※1	血漿中濃度 (µg/mL) ※1	対血漿比 (乳汁中／血漿中)
3	0.039±0.026	0.031±0.014	1.22±0.51
7	0.131±0.146	0.094±0.102	1.51±0.82
24	0.457±0.275	0.045±0.016	9.98±6.68
48	0.060±0.032	0.021±0.008*	2.33±0.50*

※1 測定された放射能量をアカルボースに換算した (* : n=4)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

[参考] (ラット)

表VII-2 ラットに¹⁴C-アカルボース2 mg/kgを経口投与した際の組織中放射能濃度（Mean±S.D.,n=5）

臓器・組織	µg/g ※1						
	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	48hr
体組織※2	0.054±0.030 ※3	0.086±0.042	0.044±0.018 ※4	0.062±0.026 ※4	0.082±0.018	0.058±0.018	0.030±0.006
血 漿	— ※5	0.032±0.012	0.038±0.012	0.062±0.016	0.086±0.014	0.052±0.014	0.024±0.005
赤血球	0.012±0.006 ※3	0.022±0.008 ※4	0.0174±0.012	0.028±0.016	0.028±0.008	0.022±0.005	0.0154±0.002
皮 膚	0.036±0.022 ※4	0.04±0.028	0.026±0.0018 ※4	0.036±0.004	0.062±0.016	0.044±0.011	0.028±0.004
骨格筋	0.0092±0.002	0.0138±0.004	0.0118±0.004	0.015±0.004	0.022±0.008	0.02±0.004	0.0146±0.0030
皮下脂肪	0.032±0.048	0.038±0.02	0.011±0.03 ※4	0.032±0.018	0.044±0.012	0.054±0.008	0.050±0.018
脳	0.0064±0.002	0.0086±0.002	0.0092±0.004	0.01±0.0006	0.030±0.01	0.022±0.006	0.0146±0.0018
肺	—	0.056±0.032	0.042±0.014 ※4	0.044±0.014	0.106±0.052	0.066±0.012 ※4	0.046±0.02 ※4
心 臓	0.0184±0.012 ※3	0.028±0.012 ※4	0.0144±0.0032 ※3	0.028±0.002 ※4	0.038±0.012	0.032±0.01	0.024±0.008
肝 臓	0.076±0.052	0.086±0.05	0.04±0.014 ※4	0.076±0.014	0.164±0.028	0.22±0.056	0.098±0.032
脾 臓	0.072±0.022 ※4	0.084±0.022 ※3	0.034±0.008 ※4	0.05±0.011	0.28±0.17	0.088±0.02	0.052±0.01
腎 臓	0.24±0.12	0.54±0.08	0.54±0.17	0.58±0.16	0.50±0.10	0.118±0.03 ※4	0.076±0.02
副 腎	0.12±0.14	0.24±0.10 ※4	0.03±0.022 ※4	0.046±0.024	0.168±0.12	0.23±0.02	0.138±0.048
精 巣	0.0106±0.006	0.048±0.036	0.0094±0.004 ※4	0.0126±0.0018	0.034±0.014	0.026±0.008	0.018±0.003

※1 測定された放射能量をアカルボース量に換算した。

※2 消化器及び表中の臓器・組織を除く。

※3 n=3

※4 n=4

※5 — : 未測定

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

[参考]

*in vitro*の試験の成績でのヒト血漿蛋白に対する結合率は、0.005～0.5 µg/mLの濃度範囲ではいずれの濃度においても8.5～14.5%と低く、濃度相関性は認められなかった。なお、ヒトアルブミンに対する結合率は血漿蛋白に対する結合率とほぼ一致しており、主にアルブミンに結合しているものと推定された。

[参考] (ラット)

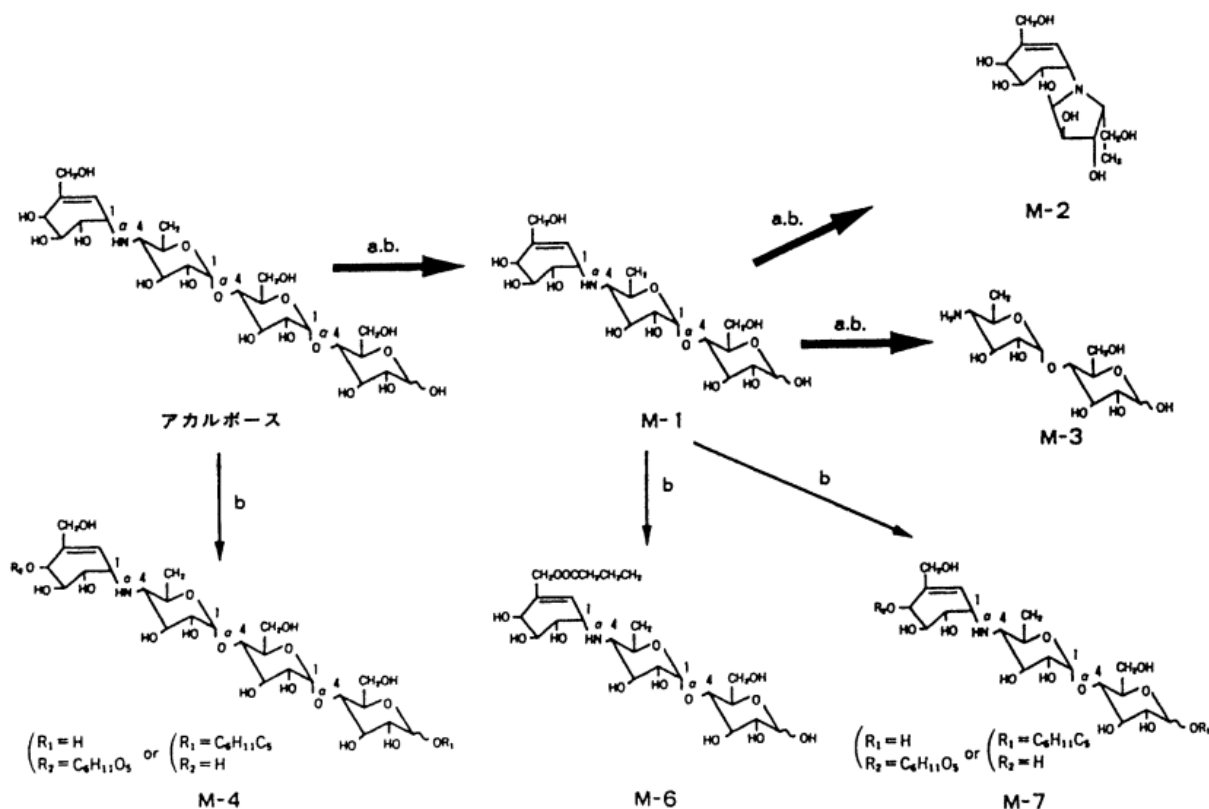
本薬のラット血漿蛋白に対する結合率は0.005～0.05 µg/mLの濃度範囲では約40%、0.25 µg/mLでは約20%、0.5 µg/mLでは約10%で濃度相関性が認められ、ラットアルブミンに対する結合率は血漿蛋白に対する結合率とほぼ一致しており、主にアルブミンに結合しているものと推定された。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は腸管内で未変化体としてはほとんど吸収されず、その後大腸内で腸内細菌により加水分解を受ける。

[参考] (外国人データ、*in vitro*)



図VII-4 ヒト腸内細菌によるアカルボースの推定代謝経路²⁹⁾

a : 無処置ヒト

b : アカルボース前処置ヒト (600 mg/日、4週間経口投与)

VII. 薬物動態に関する項目

[参考] (外国人データ)³⁰⁾

健康成人男子に¹⁴C-アカルボース200 mg単回経口投与した際には、4-methylpyrogallolの硫酸、グルクロン酸抱合体が尿中主代謝物として投与放射能の約8.7%回収され、活性物質の尿中累積排泄率は1.7%であった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

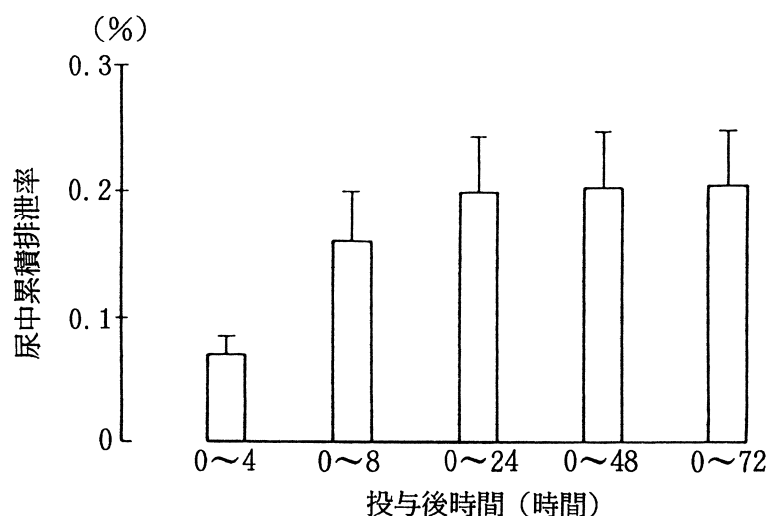
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

活性代謝物M-1の酵素阻害活性はアカルボースとの相対強度で、 α -アミラーゼに対して0.9、スクラーゼに対して0.3であった³¹⁾。

7. 排泄

① 排泄部位及び経路

健康成人男子10例にアカルボース300 mg経口投与した際、投与24時間及び投与後72時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ0.20%、0.21%とほぼ同値であり、投与24時間後には本剤の尿中排泄はほぼ完了していることが認められた⁷⁾。



図VII-5 健康成人男子にアカルボース300 mgを経口投与した際の尿中累積排泄率
(Mean±S.E.、n=10、スクラーゼ阻害法)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。」である。

[参考] (外国人データ)³²⁾

健康成人に¹⁴C-アカルボース200 mgを経口単回投与した場合、投与後96時間以内に投与放射能の35.4%が尿中に、51.3%が糞中に排泄された。

VII. 薬物動態に関する項目

[参考] (ラット)

ラットに ^{14}C -アカルボース2 mg/kgを経口投与した際の投与放射能の約4%が呼気中に、約8～17%が尿中に、約70～80%が糞中に排泄された。なお、投与量に依存して尿中排泄率は低下し、糞中排泄率は増加した。いずれの用量においても排泄は極めて速やかであり、投与後24時間にはほぼ完了していた。

またラットに ^{14}C -アカルボース2 mg/kgを静注投与または十二指腸内投与した際の投与放射能の胆汁中排泄率はそれぞれ0.2%、1.8%であった。

[参考] (外国人データ)²³⁾

健康成人にアカルボース0.4 mg/kgの静脈内投与を行った。投与後48時間に投与量の平均89.0%が尿中に排泄されていた。

②排泄率

VII-7. (1) の項参照

■尿中排泄率 (生物学的同等性試験における検討)

生物学的同等性試験において検討した投与後24時間までのアカルボースの尿中排泄率は、グルコバイ錠で平均0.111～0.145%、グルコバイOD錠で平均0.084～0.232%、といずれも低いものであった (各n=20、LC-MS/MS法、定量下限3 ng/mL)。

③排泄速度

VII-7. (1) の項参照

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

①高齢者での薬物動態

[参考] (外国人データ)

高齢被験者 (65～73歳) 12例及び若年健康被験者12例を対象としてアカルボース300 mgを1日3回7日間反復投与 (1日目及び7日目は1日1回投与) した時の血漿中アカルボース濃度を、酵素阻害法を用いて測定した。高齢被験者では定常状態における曝露量 ($C_{\max}$ 、AUC) が若年被験者と比較して軽度 (約1.35倍) 上昇したとの報告がある。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。」である。

②腎機能低下における薬物動態

[参考] (外国人データ)

クレアチニンクリアランス25 mL/min未満の患者に投与した際の血中活性物質 (本剤及び活性代謝物) 濃度は腎機能正常者に比べて約4～5倍上昇することが報告されている。

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重症ケトーシス、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。〕
- 2.2 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。〕
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔9.5参照〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P.14-29）を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P.14-29）を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。〔11.1.1参照〕

【解説】

他の糖尿病薬併用の有無にかかわらず低血糖が発現する可能性がある。

〔「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項（P.53-54）参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.2 本剤の投与により、「腹部膨満・鼓腸」、「放屁増加」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。〔11.1.2参照〕

【解説】

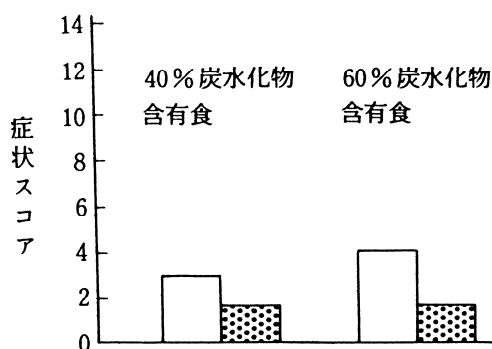
本剤の主な副作用である「鼓腸・腹部膨満」及び「放屁増加」等の症状は本剤の薬理作用である腸管内における糖質の消化・吸収遅延により、未消化の糖質が大腸に達し腸内細菌によって分解発酵された際に生じたガスに起因すると考えられる。これらは一般に時間の経過とともに消失することが多い^{9),10),33)}が、症状に応じて減量あるいは消化管内ガス駆除剤の併用を考慮し、高度で耐えられない場合は投与を中止すること。

〔参考〕（外国人データ）³⁴⁾

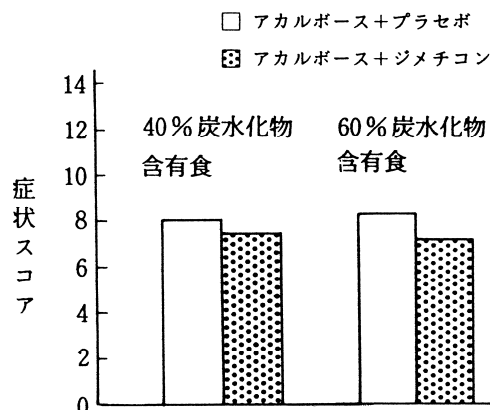
健康成人32例を対象としたジメチコン併用による消化器系副作用軽減効果を検討したところ、鼓腸、放屁などの症状は統計上有意ではないものの軽度の改善を認めたとの報告がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜鼓腸の症状スコア＞



＜放屁の症状スコア＞

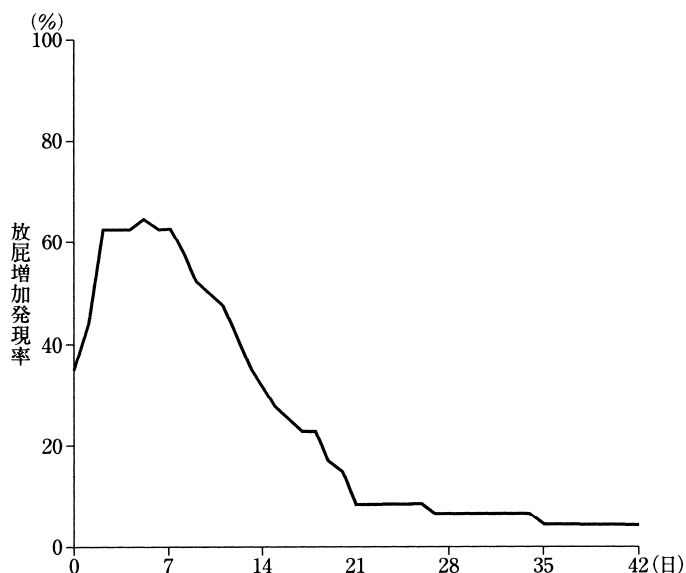


図Ⅷ-1 健康人32例を対象としたアカルボース（100 mg）＋プラセボ及びアカルボース（100 mg）＋ジメチコンのクロスオーバー試験による鼓腸及び放屁の症状スコア評価（軽度：1、中等度：2、高度：3）

〔参考〕

糖尿病教育入院時、適切な食事・運動療法と共にアカルボース少量より開始し、忍容性を確認しながら最大100 mg×3回／日まで増量した場合、消化器系副作用「放屁増加」は平均12.8±1.3日で消失したことが報告されている³⁵⁾。

＜放屁増加発現率の推移＞

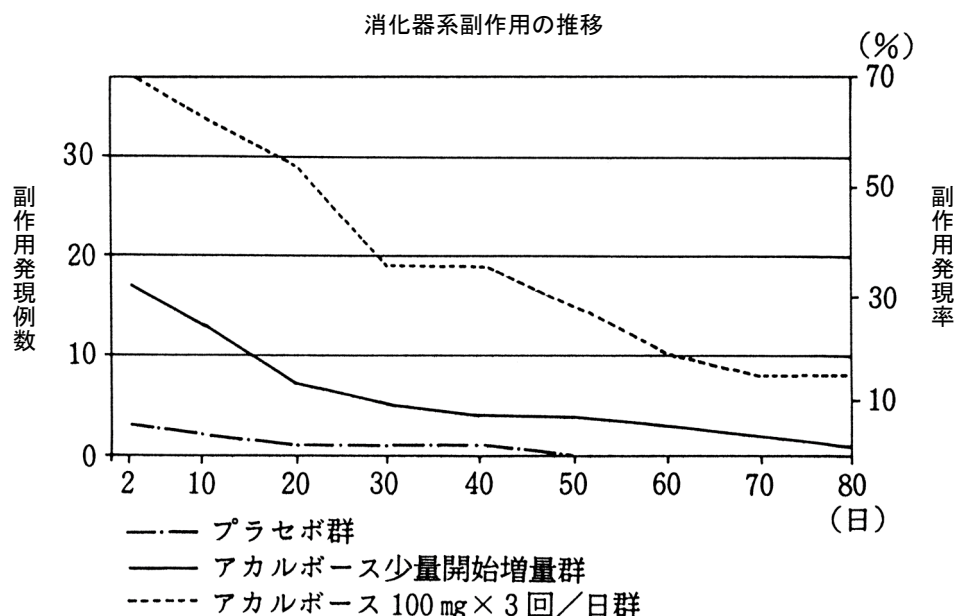


図Ⅷ-2 糖尿病教育入院患者48例を対象とした食事療法＋アカルボース少量開始増量（50 mg×3／日、忍容性を見ながら最大100 mg×3／日まで増量）投与における放屁増加発現率

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[参考]（外国人データ）³⁶⁾

SU剤で治療中の2型糖尿病患者164例に対し二重盲検試験を実施。プラセボ投与群、アカルボース少量開始増量（50 mg×2回／日→100 mg×3回／日）群、アカルボース100 mg×3回／日投与群の比較試験で、アカルボース100 mg×3回／日投与群に比べアカルボース少量開始増量群で副作用発現率が低かった。



図Ⅷ-3 SU剤治療中の2型糖尿病患者におけるプラセボ（55例）、アカルボース少量開始増量〔50 mg×2回／日→100 mg×3回／日〕（55例）、アカルボース100 mg×3回／日（54例）投与の消化器系副作用発現率の推移

注：本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合、低血糖症状を発現することがある。

8. 重要な基本的注意

8.3 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害があらわれることがある。これらは投与開始後概ね6ヵ月以内に認められる場合が多いので、投与開始後6ヵ月までは月1回、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.3参照]

【解説】

本剤との因果関係は明らかではないが、自発報告にて劇症肝炎症例が報告されており、注意喚起を強化した。再評価申請時点までに集積された症例の分析では、重篤な肝障害は本剤の投与開始後概ね6ヵ月以内に認められることが多いことから、肝障害の重篤化を防ぐために投与開始後6ヵ月までは月1回、その後も定期的に肝機能検査を行なう旨を追加記載した。[「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項（P.53-54）も参照のこと]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.4 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ヵ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。

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160 mg/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薬若しくはインスリン製剤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。

8. 重要な基本的注意

8.5 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。[11.1.1参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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、腸閉塞があらわれることがある。[8.2、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 胃腸障害のある患者

本剤の投与により鼓腸、放屁、下痢等の消化器症状を増強する可能性がある。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 ロエムヘルド症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等のある患者

腸内ガスの発生増加によって、症状が悪化することがある。

(2) 腎機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

クレアチニンクリアランス 25 mL/min 未満の患者では血中活性物質（未変化体及び活性代謝物）濃度は腎機能正常者に比べて約 4～5 倍上昇することが報告されている。（外国人データ）

(3) 肝機能障害患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

代謝状態が不安定であり、血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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。[2.4 参照]

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（授乳ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。[7. 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 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
スルホニルウレア系薬剤 スルホンアミド系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 インスリン抵抗性改善剤 速効型食後血糖降下剤 [11.1.1参照]	低血糖があらわれることがある。併用時には低用量から開始する、又は他の糖尿病用薬の用量を調整するなど慎重に投与すること。	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。
上記糖尿病用薬とそ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等	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。
上記糖尿病用薬とその血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	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減弱されるところに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わる。

【解説】メトホルミン

本剤の再審査申請時点までに、メトホルミンとの相互作用に関する文献報告が2件報告された。メトホルミンとの相互作用に関する2文献では、本剤との併用時にメトホルミンの血中濃度は低下したが、食後血糖及びインスリン値の上昇は有意に抑制された。本剤とメトホルミンとの併用療法については、数多くのプラセボを対象とした二重盲検比較試験において検討され、いずれの試験でも併用により良好な血糖コントロールが得られたことが報告されていることから、メトホルミンの効果を減弱することはないと考えられた。

健康被験者6例を対象とした二重盲検クロスオーバー試験で、メトホルミン1000 mgとアカルボース（150 mg/日×3日その後300 mg/日×4日）を7日間併用投与したところ、メトホルミンのC_{max}はプラセボ併用時の平均1.87 mg/Lから平均1.22 mg/dLに有意に低下し、AUCも有意に低下した。食後の血糖値上昇及び血中インスリン値はプラセボ併用時と比較してアカルボース併用投与により有意に低下した³⁷⁾。

NIDDM患者19例を対象とした二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験で、メトホルミン1000 mg/日を投与し、これに併用してアカルボース（150 mg/日×1日又は300 mg/日×2日）又はプラセボを投与したところ、メトホルミン単独投与時と比較して、アカルボース併用時ではメトホルミンのC_{max}及びAUCの有意な低下及び有意な食後血糖値の低下が認められた³⁸⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 相互作用

10.2 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
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が低下することがある。また、少数例で血中濃度の上昇も認められている。ジゴキシンの血中濃度が変動した場合には、ジゴキシンの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。	発現機序の詳細は不明である。

【解説】ジゴキシン

本剤の再審査申請時点までに、ジゴキシンとの相互作用に関する報告が4件報告（臨床試験2報³⁹⁾、症例報告2報^{25),40)}）され、本剤がジゴキシンの血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられたため、注意を喚起すべき情報と判断し、この項にジゴキシンを追加記載することとした。

健康被験者7例を対象とした無作為化クロスオーバー試験において、アカルボース100 mgを1日3回3日間投与し、4日後にジゴキシン0.5 mgを投与したところ、ジゴキシンの吸収はアカルボースの投与によって低下した。この相互作用の1つにはアカルボースの薬理学的な作用に起因する可能性が示唆された³⁹⁾。

健康被験者男性14例を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験において、アカルボース300 mg/日またはプラセボを14日間投与し、ジゴキシン0.25 mg/日を28日間投与したところ、アカルボース併用時のジゴキシン血中濃度はプラセボ投与時と比較して、ジゴキシンの平均AUC_{T,ss}及びC_{max,ss}はそれぞれ16%及び26%減少した。アカルボースとの併用投与はジゴキシンの薬物動態に中等度の影響を及ぼしたが、影響の程度は症例によりばらつきがあった。このため影響を強く受ける症例ではジゴキシンの投与量の調節を考慮する必要がある。

10. 相互作用

10.2 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
ラクツロース ラクチトール水和物	消化器系の副作用が増強される可能性がある。	左記薬剤が、本剤の作用による未消化の他の二糖類とともに下部消化管へと移行し、腸内細菌によって分解を受けることから、併用により腸内ガス等が更に増加する可能性がある。
炭水化物消化酵素製剤 ジアスターゼ等	両剤の薬効に影響を及ぼす可能性がある。	本剤はα-アミラーゼ活性の阻害作用を有し、一方、炭水化物消化酵素製剤はα-アミラーゼ活性を有している。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。また、他の糖尿病用薬を併用していない場合でも低血糖（0.1%未満）が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延させるので、低血糖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など適切な処置を行うこと。[8.1、8.5、10.2 参照]

【解説】

総収集例数4319例（安全性評価例3634例）における使用成績調査の結果、低血糖は15例（0.41%）に発現した。いずれもSU剤又はインスリン製剤との併用例であり、本剤単独例での報告はなかった。15例中3例は重篤分類基準上のグレード3に該当した。いずれの症例もブドウ糖、角砂糖服用により速やかに回復した。発現に寄与する患者背景因子は特定されなかった。低血糖に関しては、他の糖尿病薬併用の有無にかかわらず発現する可能性があるため、「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行なった。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.2 腸閉塞

腹部膨満・鼓腸、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞（0.1%未満）があらわれることがあるので、持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止すること。[8.2、9.1.1 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.3 肝機能障害、黄疸

AST、ALT の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがある。また、劇症肝炎（0.1%未満）の報告がある。〔8.3 参照〕

【解説】

総収集例数4319例（安全性評価例3634例）における使用成績調査の結果、肝機能異常は84例（2.31%）に発現し、このうち2例が重篤であった。1例は投与開始6ヵ月後に発現し、投与中止後速やかに軽快した。他の1例はアルコール性肝障害合併患者であり、投与開始2ヵ月後に肝機能検査値が上昇したが、本剤の減量、中止することなく回復した。自発報告でも重篤例が報告されており、安全性対策として「重大な副作用」の項に重篤な肝障害があらわれることがある旨を記載し、注意を喚起した。

重点調査の結果：肝機能異常の発現と患者背景の関連性を検討するために、患者背景別の肝機能異常発現率を送別集計した。その結果、肝機能異常発現に有意に寄与する患者背景因子は認められなかった。

〔「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」の項（P.48）も参照のこと〕

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.4 重篤な肝硬変例での意識障害を伴う高アンモニア血症（頻度不明）

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、意識障害を伴うとの報告があるので、排便状況等を十分に観察すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11. 副作用			
11.2 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、放屁増加、軟便	排便回数増加、下痢、腹痛、便秘、嘔気、嘔吐、食欲不振、食欲亢進、消化不良	口渇、腸管のう腫状気腫症
過敏症		発疹、そう痒	
精神神経系		頭痛・頭重感、めまい、しびれ感	
肝臓		AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇、LDH上昇	
血液		白血球減少、血小板減少	貧血
その他		胸部圧迫感	浮腫、ほてり、味覚異常、頻尿

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	初回および追加承認時迄の調査	使用成績調査の累計（1994年2月1日～1997年3月31日）	合 計
調査施設数	156	631	775
調査症例数	909	3634	4543
副作用等の発現症例数	445	799	1244
副作用等の発現件数	899	1090	1989
副作用等の発現症例率（%）	48.95	21.99	27.38
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	7 (0.77)	6 (0.17)	13 (0.29)
そう痒感	4 (0.44)	1 (0.03)	5 (0.11)
発汗	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
発疹	2 (0.22)	4 (0.11)	6 (0.13)
薬疹	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	6 (0.66)	17 (0.47)	23 (0.51)
ふるえ	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.04)
頭痛	1 (0.11)	7 (0.19)	8 (0.18)
頭重（感）	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
頭部圧迫感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
下肢しびれ（感）	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
しびれ（感）	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
四肢しびれ（感）	2 (0.22)	0 (0.00)	2 (0.04)
めまい	3 (0.33)	3 (0.08)	6 (0.13)
めまい感	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.04)
自律神経系障害	1 (0.11)	2 (0.06)	3 (0.07)
動悸	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
冷汗	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.04)
視覚障害	1 (0.11)	2 (0.06)	3 (0.07)
霧視（感）	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.04)
眼のちらつき	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
味覚異常	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
精神障害	2 (0.22)	0 (0.00)	2 (0.04)
記憶力低下	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
いらいら感	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
消化管障害	391 (43.01)	678 (18.66)	1069 (23.53)
嘔気	10 (1.10)	5 (0.14)	15 (0.33)
嘔吐	4 (0.44)	4 (0.11)	8 (0.18)
下痢	24 (2.64)	26 (0.72)	50 (1.10)
軟便	48 (5.28)	29 (0.80)	77 (1.69)
胃もたれ感	2 (0.22)	0 (0.00)	2 (0.04)
胸やけ	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
食欲亢進	12 (1.32)	1 (0.03)	13 (0.29)
異常空腹感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
空腹感	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.04)
食欲不振	7 (0.77)	3 (0.08)	10 (0.22)
食思不振	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
舌荒れ	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	初回および追加承認時迄の調査	使用成績調査の累計（1994年2月1日～1997年3月31日）	合 計
腸管閉塞	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
腹 痛	19 (2.09)	25 (0.69)	44 (0.97)
胃不快感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
下腹部痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
上腹部痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
心窩部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
腹部不快感	2 (0.22)	3 (0.08)	5 (0.11)
便 秘	8 (0.88)	31 (0.85)	39 (0.86)
腹 鳴	10 (1.10)	24 (0.66)	34 (0.75)
放屁増加	321 (35.31)	396 (10.90)	717 (15.78)
排便回数増加	18 (1.98)	7 (0.19)	25 (0.55)
腹部膨満・鼓腸	272 (29.92)	331 (9.11)	603 (13.27)
硬 便	2 (0.22)	1 (0.03)	3 (0.07)
便量増加	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
排ガスが薬のにおい	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	52 (5.72)	84 (2.31)	136 (2.99)
ALT上昇	4 (0.44)	7 (0.19)	11 (0.24)
LDH上昇	11 (1.21)	10 (0.28)	21 (0.46)
肝機能異常	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.04)
肝機能検査異常	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
肝機能障害	0 (0.00)	6 (0.17)	6 (0.13)
肝機能障害の増悪	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
肝 障 害	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.09)
GOT上昇	20 (2.20)	27 (0.74)	47 (1.03)
GPT上昇	34 (3.74)	55 (1.51)	89 (1.96)
胆 道 痛	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
トランスアミナーゼ（値）上昇	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
γ-GTP上昇	7 (0.77)	13 (0.36)	20 (0.44)
代謝・栄養障害	12 (1.32)	29 (0.80)	41 (0.90)
血清カリウム上昇	2 (0.22)	1 (0.03)	3 (0.07)
血清コレステロール上昇	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.04)
高尿酸血症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血中尿酸上昇	2 (0.22)	6 (0.17)	8 (0.18)
血清カリウム低下	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
低カリウム血症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
低クロール血症	0 (0.00)	2 (0.06)	2 (0.04)
血清総蛋白減少	2 (0.22)	0 (0.00)	2 (0.04)
低ナトリウム血症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血中ナトリウム低下	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
トリグリセライド上昇	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
低血糖（併用） ^{注)}	4 (0.44)	15 (0.41)	19 (0.42)
呼吸器系障害	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.04)
咽頭そう痒感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
鼻 炎	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
赤血球障害	4 (0.44)	1 (0.03)	5 (0.11)
血色素増加	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
赤血球増加（症）	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
低色素性貧血	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	初回および追加 承認時迄の調査	使用成績調査の 累計（1994年2月 1日～1997年3月 31日）	合 計
ヘマトクリット値減少	3 (0.33)	0 (0.00)	3 (0.07)
ヘモグロビン減少	3 (0.33)	0 (0.00)	3 (0.07)
ヘマトクリット値増加	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
白血球・網内系障害	3 (0.33)	1 (0.03)	4 (0.09)
好酸球増多（症）	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
白血球減少（症）	2 (0.22)	0 (0.00)	2 (0.04)
白血球増多（症）	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	3 (0.33)	1 (0.03)	4 (0.09)
血小板増加	2 (0.22)	1 (0.03)	3 (0.07)
血小板減少（症）	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
泌尿器系障害	5 (0.55)	4 (0.11)	9 (0.20)
血中クレアチニン上昇	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
顕微鏡的血尿	2 (0.22)	0 (0.00)	2 (0.04)
蛋白尿	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
尿中WBC増加	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
BUN上昇	1 (0.11)	2 (0.06)	3 (0.07)
乏尿	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
女性生殖障害	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
女性乳房痛	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
一般的全身障害	7 (0.77)	2 (0.06)	9 (0.20)
悪寒	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
胸部圧迫感	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
発熱	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
倦怠（感）	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.04)
気分不良	1 (0.11)	1 (0.03)	2 (0.04)
脱力（感）	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)
まぶたが重い	1 (0.11)	0 (0.00)	1 (0.02)

注）他の血糖降下薬を併用した症例での低血糖、調査施設数：契約単位

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤服用中に血清 1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示すことがある。1,5-AG の検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 本剤は吸湿性が強いのでPTPシートの状態で保存するよう指導すること。[20. 参照]
(以下はOD錠のみ)

14.1.3 本剤は舌の上で唾液を浸潤させた後、舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

健康成人を対象としたコレスチラミン製剤との併用試験において、本剤の効果（特に食後インスリン値の上昇の抑制）が増強されたとの報告がある。コレスチラミン製剤は本剤の作用に影響を及ぼすおそれがあるので併用しないことが望ましい（外国人データ）。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項（P.30-35）参照

(2) 安全性薬理試験

アカルボース並びにその副成物、分解物および代謝物はいずれも安全性薬理試験において臨床
上特に問題となる作用を示さなかった。

■アカルボース（未変化体）における成績

①中枢神経系に対する作用

試験項目	試験方法・ 条件	動物種	投与経路／ 投与方法	投与量 (mg/kg/)	試験結果
探索行動に対する作用	—	マウス	p.o.	31.5、100、315	作用なし
自発運動量に対する作用	—	マウス	p.o.	31.5、100、315	作用なし
協調運動に対する作用	平衡能	マウス	p.o.	31.5、100、315	作用なし
	懸垂能	マウス	p.o.	31.5、100、315	作用なし
抗痙攣作用 ・電撃刺激 ・ペンテトラゾール 痙攣	最大電撃刺激 20mA、50Hz、1sec	マウス	p.o.	31.5、100、315	≥ 31.5：軽度抑制
		マウス	i.v.	3.15、10、31.5	作用なし
	最大電撃刺激 60mA、50Hz、 1sec	ラット	p.o.	31.5、100、315	作用なし
	50 mg/kg/、i.v.	マウス	p.o.	31.5、100、315	≥ 31.5、100：軽 度抑制（用量相関 性なし）
	発作閾値の測定 i.v.infusion	ラット	p.o.	31.5、100、315	作用なし
麻酔増強作用	ヘキソバルビタール 麻酔 100 mg/kg/ s.c.	マウス	p.o.	31.5、100、315	作用なし
鎮痛作用	輻射熱法	ラット	p.o.	250	作用なし
鎮静作用	闘争－防御行動の馴 化	マウス	p.o.	250	作用なし
カタレプシー作用	—	マウス	p.o.	31.5、100、315	作用なし
正常体温に対する作用	直腸温	ラット	p.o.	30、100、300	作用なし
EEGに対する作用	自発脳波（海馬、扁桃核、前頭葉皮質）	ウサギ	p.o.	160	作用なし
	麻酔時脳波（ペンテ トラゾール）	ウサギ	p.o.	160×2	作用なし

アカルボースは31.5 mg/kg（p.o.）以上の用量でマウス電撃痙攣を軽度抑制した以外、自発運動量、探索行動、協調運動、体温および脳波に対する作用は認められず、抗痙攣作用、麻酔増強作用、鎮痛作用、鎮静作用およびカタレプシー作用も示さなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

②循環器系に対する作用

試験項目	試験方法・条件	動物種	投与経路／投与方法	投与量 (mg/kg/)	試験結果
収縮期血圧に対する作用	非観血法	Goldblatt型腎性高血圧ラット	p.o.	100	作用なし
平均動脈圧 心拍数 心拍出量 全末梢血管抵抗 左室内圧上昇速度 拡張終期圧 動脈血CO ₂ 、O ₂ 分圧に対する作用	観血法	麻酔イヌ	p.o.	30、100、300	作用なし
摘出心房に対する作用	Magnus法	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ～10 ⁻⁴ g/mL (1.6×10 ⁻⁸ ～1.6×10 ⁻⁴ mol/L)	作用なし
摘出心臓に対する作用	Langendorff法	モルモット	i.a.	—	冠血管拡張作用なし
末梢血圧に対する作用	後肢分離灌流法	麻酔ネコ	i.a. <i>in situ</i>	～500 µg	作用なし

アカルボースは300 mg/kg/まで、血圧、心拍数、心拍出量、全末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血CO₂およびO₂分圧に対して影響を及ぼさず、モルモット摘出心臓標本に対しても何ら作用を示さなかった。

③自律神経系および平滑筋に対する作用

試験項目	試験方法・条件	動物種	投与経路／投与方法	投与量 (mg/kg/)	試験結果
瞳孔に対する作用	瞳孔径測定	マウス	p.o.	250	作用なし
腸管輸送能に対する作用	炭末輸送	マウス	p.o.	30、100、300	作用なし
胃粘膜障害作用	—	ラット	p.o.	100、300	作用なし
胃酸分泌に対する作用	基礎分泌	ラット	i.d.	30、300	作用なし
摘出回腸に対する作用	Magnus法	モルモット	<i>in vitro</i>	～10 ⁻⁴ g/mL (～1.6×10 ⁻⁴ mol/L)	アセチルコリン、ヒスタミン・BaCl ₂ 収縮：作用なし
		モルモット	<i>in vitro</i>	2×10 ⁻⁶ ～2×10 ⁻⁴ mol/L	自動運動、アセチルコリン、ヒスタミン・BaCl ₂ 収縮：作用なし
摘出気管支筋に対する作用	Magnus法	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻¹⁰ ～10 ⁻⁵ g/mL (1.6×10 ⁻¹⁰ ～1.6×10 ⁻⁵ mol/L)	自動運動、ヒスタミン・ロイコトリエンD ₄ 収縮：作用なし
摘出胸部大動脈に対する作用	Magnus法	ウサギ	<i>in vitro</i>	2×10 ⁻⁶ ～2×10 ⁻⁴ mol/L	自動運動、ノルエピネフリン・KCl収縮：作用なし

アカルボースは瞳孔、腸管輸送能および胃酸分泌に影響を及ぼさず、胃粘膜障害作用も示さなかった。

平滑筋に対してはモルモット摘出回腸、ウサギ摘出胸部大動脈並びに非妊娠ラットおよび妊娠ラット摘出子宮（2×10⁻⁴Mまで）、モルモット摘出気管支筋（1.6×10⁻⁵Mまで）の自動運動に無影響で、各アゴニストによる収縮にも何ら作用を示さなかった。

④血液凝固・線溶系に対する作用

アカルボースは血液凝固・線溶系（コラーゲン誘発血小板凝集、血液凝固時間、トロンボエラストグラム、第Ⅷ因子活性）に対して何ら作用を示さなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

⑤腎機能に対する作用

アカルボースはラットに30、100、300 mg/kg/を経口投与した場合、300 mg/kg/でNa⁺排泄を軽度増加させたが、尿量およびK⁺排泄には影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

アカルボースはいずれも実施したその他の薬理試験において臨床上特に問題となる作用を示さなかった。

■アカルボース（未変化体）における成績

試験項目	試験方法	動物種	投与量 (mg/kg/) [投与経路]	試験成績
抗炎症作用	カラゲニン浮腫	ラット	250 [p.o.]	作用なし
血液学的パラメータに対する作用 (ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球沈降速度、フィブリノーゲン量、血小板数)	—	ラット	30、100、300 [p.o.]	作用なし
抗アレルギー作用及び 偽アレルギー惹起作用	腹腔内肥満細胞からのヒスタミン遊離	ラット	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL (1.6×10 ⁻⁷ ～ 1.6×10 ⁻⁵ mol/L) [<i>in vitro</i>]	作用なし
抗細菌作用 (グラム陽性菌及びグラム陰性菌)	MIC測定	—	8、128 µg/mL [<i>in vitro</i>]	作用なし
	感染治療効果	マウス	100～500 [p.o.、s.c.]	作用なし
抗真菌作用 (酵母様真菌、皮膚糸状菌、糸状菌)	MIC測定	—	64 µg/mL [<i>in vitro</i>]	作用なし

■副成物、分解物及び代謝物に関する薬理試験成績

BAY s 4724（副成物）、BAY p 7900（副成物・分解物・代謝物）、BAY g 1066およびBAY w 7071（代謝物）で、極く軽度の平均動脈圧及び全末梢血管抵抗等、循環パラメータの増減が認められた以外、いずれの本剤の副成物、分解物および代謝物も中枢神経系、循環器系、平滑筋および蛋白質・脂肪分解酵素に対し、何ら作用を示さなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

■アカルボース（未変化体）のLD₅₀値（mg/kg/）

動 物	性	LD ₅₀ （mg/kg/）		
		経 口	皮 下	静 脈 内
マウス	♂	>24000	>12000	>12000
	♀	>24000	>12000	>12000
ラット	♂	>24000	>12000	>6000
	♀	>24000	>12000	>6000

主たる症状としては過度の薬理作用（未消化炭水化物の増加）に基づく軟便並びに大量投与による自発運動抑制及び呼吸粗大等が認められたのみであり、本薬に起因する毒性所見は何ら認められなかった。

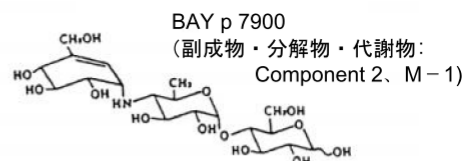
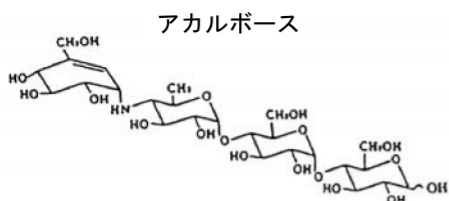
■アカルボースの副成物、分解物及び代謝物のLD₅₀値（マウス）

被 験 薬		LD ₅₀ 値（mg/kg/）	
		♂	♀
副成物	Component C (BAY s 4724)	>10000	—
	Component 4a,4b,4c (BAY x 1993)	>1800	>1800
副成物・分解物	Component A (BAY s 4725)	>1800	>1800
副成物・分解物 ・代謝物	Component 2、M-1 (BAY p 7900)	>10000	—
代謝物	Component 1、M-2 (BAY g 1066)	>1900	>1900
	M-8 (BAY w 7071)	400～630	400～630

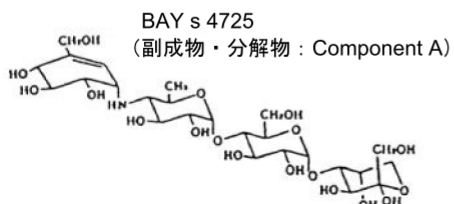
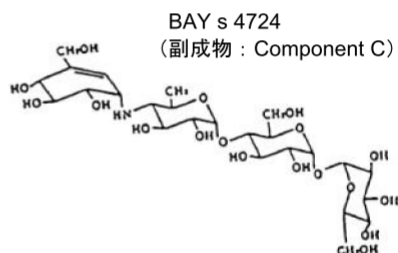
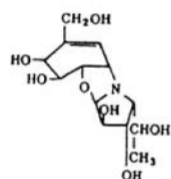
アカルボースの副成物（BAY s 4724、BAY x 1993、BAY s 4725）及び代謝物（BAY p 7900、BAY g 1066、BAY w 7071）のマウスにおける経口投与時のLD₅₀値はBAY w 7071を除きいずれも1.8g/kg以上であり、アカルボース同様それらの急性毒性は極めて弱いものであった。なお、BAY w 7071のLD₅₀値は0.4～0.63 g/kgでアカルボースより低値を示したが、アカルボースの臨床1日用量300 mgを考慮した場合、臨床使用上特に問題とならないと考えられた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

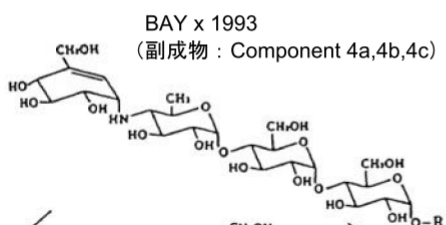
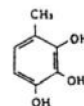
アカルボースの副成物、分解物及び代謝物の一般構造式



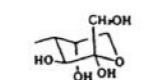
BAY g 1066
(代謝物: Component 1、M-2)



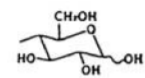
BAY w 7071
(代謝物: M-8)



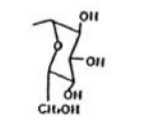
R:



Component 4a



Component 4b



Component 4c

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

① 亜急性毒性

動物種／系統 (性／動物数)	投与方法／ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット／Wister 雌雄	経口／13週	0, 50, 200, 800	≥ 800	800 mg/kg雌雄：摂餌量増加 800 mg/kg雌：GPT増加 800 mg/kg雄：血中αアミラーゼ低下
ラット／Wister 雌雄	経口／13週	0, 45, 150, 450	≥ 450	全群雄：摂餌量増加 全群雌雄：糞便排泄量増加 ≥ 150 mg/kg群雌雄：尿中αアミラーゼ低下
イヌ／ビーグル 雌雄	経口／13週	0, 50, 150, 450	≥ 450	全群雌雄：体重増加抑制又は減少、 糞便排泄量増加、糞便中炭水化物 量増加、血中αアミラーゼ低下

■ 最大無影響量

アカルボースの13週間経口投与亜急性毒性試験における最大無影響量はラットでは800 mg/kg/日以上、イヌでは450 mg/kg/日以上であった。

■ ラットにおける結果

ラットでは45 mg/kg/日以上で摂餌量の増加、食餌効率（体重増加量／摂餌量）の低下及び糞便排泄量の増加が、150 mg/kg/日以上で尿中αアミラーゼ活性の低下が、800 mg/kg/日でGPT活性上昇及び血中αアミラーゼ活性の低下が認められた。摂餌量の増加、食餌効率の低下、糞便排泄量の増加はいずれも本薬の薬理作用に起因した変化であった。血中及び尿中αアミラーゼ活性の低下は本薬の経口投与時のアカルボース及び活性分解物が少量であるが体内に吸収され尿中に排泄されることから、直接的な阻害作用によるものと考えられる。また、GPT活性の変動は本薬の薬理作用に基づく二次的変化と推察された。

■ イヌにおける結果

イヌでは、全投与群で食餌効率低下、体重増加抑制または減少、糞便排泄量増加、糞便中炭水化物量増加及び血中αアミラーゼ活性の低下がみられたが、ラットと同様本薬の薬理作用に起因した変化であった。

② 慢性毒性

動物種／系統 (性／動物数)	投与方法／ 投与期間	投与量	最大無影響量※ (mg/kg/日)	主な所見
ラット／SD 雌雄	経口／ 1、2年	0, 500, 1500, 4500 ppm (混餌投与)	421～607 ≥ 4500 ppm	全群雌雄：摂餌量増加、体重増加抑制、 GPT、AL-P上昇 4500 ppm群雌雄：血中αアミラーゼ低下
イヌ／ビーグル 雌雄	経口／1年	0, 50, 100, 200, 400 mg/kg	≥ 400	全群雌雄：摂餌量増加、体重減少、 糞便排泄量増加 ≥ 100 mg/kg群雌雄：血中αアミラーゼ低下

※ 本剤の薬理作用に基づく変化を除外した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

■最大無影響量

アカルボースの最大無影響量はラット1年及び2年慢性毒性試験（混餌投与）では421～607 mg/kg/日（4500 ppm）以上、イヌ1年間経口投与慢性毒性試験では400 mg/kg/日以上であった。

■ラットにおける結果

ラットでは38～53 mg/kg/日（500 ppm）以上で摂餌量の増加、体重の増加抑制、GPT及びAl-P活性の上昇が、421～607 mg/kg/日（4500 ppm）で血中α-アミラーゼ活性の低下が認められた。摂餌量の増加及び体重増加抑制は本薬の薬理作用に基づく食餌効率の低下によるものであった。Al-P活性の上昇は腸管由来のAl-Pアイソザイム活性の上昇によるものであり、本薬の薬理作用の二次的変化と推察された。なお、血中α-アミラーゼ活性の低下は本薬及び活性分解物の直接的作用と考えられた。

■イヌにおける結果

イヌでは全投与群で摂餌量増加、体重減少及び糞便排泄量増加が、100 mg/kg/日以上で投与群で血中α-アミラーゼ活性の低下がみられたが、これらはラットと同様本薬の薬理作用に起因した変化であった。

(3) 遺伝毒性試験

	試験項目	試験材料	濃度・投与量	試験結果
In Vitro 試験	復帰変異試験 (Ames試験)	<i>S. typhimurium</i> (TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98)	0.004～2.5 mg/plate	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO cell)	6.46～19.4 mg/mL	陰性
	特定座位突然変異試験 (HGPRT試験)	ラット肝上皮細胞 (ARL18)	0.002～20 mg/mL	陰性
	DNA修復試験 (不定期DNA合成試験)	ラット肝初代培養細胞	0.0001～1 mg/mL	陰性
In Vivo 試験	小核試験	マウス (NMRI)	500 mg/kg×2 p.o. 1000 mg/kg×2 p.o.	陰性
	優性致死試験	マウス (NMRI)	2000 mg/kg p.o.	陰性
	染色体異常試験	ヒト (リンパ球)	500～1000 mg/日 p.o. (約6年間投薬)	陰性

アカルボースの変異原性については*in vitro*試験として細菌を用いた復帰変異試験（Ames試験）、哺乳動物細胞を用いた染色体異常試験、特定座位突然変異試験（HGPRT試験）、DNA修復試験（不定期DNA合成試験）を、*in vivo*試験としてマウスを用いた小核試験、優性致死試験及びヒトにおける染色体異常試験を実施したが、いずれの試験においてもアカルボースの突然変異誘発作用は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

Golden系ハムスターを用いた18ヵ月混餌投与試験及びグルコース添加混餌投与試験ではいずれも本薬のがん原性を示唆する所見は認められなかった。

SD系ラットを用いた24～30ヵ月間混餌投与試験で1500 ppm以上の投与群に腎腫瘍の増加が認められた。これらの試験において対照群に比べ500 ppm投与群で約10～20%、1500 ppm投与群で約20%、4500 ppm投与群で約20～30%の体重増加抑制がみられ、本薬の薬理作用による食餌効率の低下及び摂取カロリーの低下が認められた。がん原性を正當に評価するためには、最小限の毒性徴候（例えば体重増加抑制が10%以内）が認められる用量を最高用量とした用量範囲で行われ、かつ、試験動物はその動物種の栄養要求が満たされている試験であるべきこと（OECD化学物質毒性試験指針）とされていることから、体重増加が約10～30%抑制されている極めて特殊な条件下では腫瘍発現の原因を正しく評価することは極めて困難であった。そこで各種のがん原性試験を追加実施した結果、すべての試験において腎腫瘍の増加は認められなかった。さらに、文献的考察を含む種々の検討を加えた結果、以下の理由で本薬はがん原性を有さないものと判断された。

- ①本薬の過度の薬理効果発現による摂取カロリー低下及び摂取栄養不均衡を是正したSD系ラットグルコース添加混餌投与試験では本薬の発がん性を示唆する成績は認められていない。
- ②SD系ラット強制経口投与試験では本薬の発がん性を示唆する成績は認められていない。
- ③Wistar系ラットでは混餌投与及び強制経口投与試験のいずれにおいても本薬の発がん性を示唆する成績は認められていない。
- ④Goldenハムスターでは混餌投与及びグルコース添加混餌投与試験のいずれにおいても本薬の発がん性を示唆する成績は認められていない。
- ⑤復帰変異試験、染色体異常試験、特定座位突然変異試験、DNA修復試験、マウス小核及び優性致死試験のいずれの試験においても本薬は陰性であり、発がん性及び遺伝毒性を示唆する成績は認められていない。
- ⑥本薬はDNA（肝・腎）への結合性を有さない。

(5) 生殖発生毒性試験

①受胎能に関する試験

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法／投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット／Wister (雌雄)	経口投与 雄：交配前10週間～交配期間 雌：交配前3週間～妊娠7日	0, 60, 180, 540	雌雄：≥ 540

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、周産期及び授乳期投与試験において540 mg/kg/日までの用量では親動物、胎児、出産児に対する影響は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

②胚・胎児発生に関する試験

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法／投与期間	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)
ラット／FB-30 (妊娠雌)	経口投与 妊娠6～15日（胎児器官形成期）	0, 48, 160, 480	母動物一般毒性： ≥480 胚・胎児発生：≥480
ウサギ／Himalayan (妊娠雌)	経口投与 妊娠6～18日（胎児器官形成期）	0, 48, 160, 480	母動物一般毒性：48 胚・胎児発生：160

ラットの器官形成期投与試験において480 mg/kg/日までの用量で、母動物、胎児、出産児には何ら影響は認められず、催奇形性作用は認められなかった。

ウサギの器官形成期投与試験において母動物では160 mg/kg/日以上用量において体重増加抑制が認められた。胎児では最高用量の480 mg/kg/日群で生存胎児数の減少が認められた。

③出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法／投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット／Wister (妊娠雌)	経口投与 妊娠16～20日（帝王切開群） 妊娠16～分娩後22日（哺育群）	0, 60, 180, 540	母動物：≥540 出生児：≥540

540 mg/kg/日で発育不全胎児数の増加がみられたが、出生児の生後発育及び生殖能への影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁴¹⁾

Hartley系モルモットを用い、アカルボース単独及びモルモット血清存在下でFreund's complete adjuvant又は水酸化アルミニウムゲルとともに感作し、アカルボースに対する抗体産生の有無を全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、受身赤血球凝集反応及びSchultz-Dale反応により検討した。更に、C57BL/6系マウスを用い、アカルボース単独及びマウス血清存在下で水酸化アルミニウムゲルとともに感作し、アカルボースに対するIgE抗体産生の有無をラット受身皮膚アナフィラキシー反応により検討した。その結果、アカルボースは単独及びハプテンとしても抗原性を何ら示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：グルコバイ®錠50 mg、グルコバイ®錠100 mg 処方箋医薬品^{注)}

グルコバイ®OD錠50 mg、グルコバイ®OD錠100 mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アカルボース

2. 有効期間

使用期限：3年

外箱に表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。)

3. 包装状態での貯法

室温で気密容器に保存すること。

4. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

吸湿性が強いのでPTPシートの状態で保存すること。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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、更には穿孔を起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）

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「グルコバイ錠・グルコバイOD錠を服用される方へ」

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アカルボース錠（日本ジェネリック、日新製薬、陽進堂、第一三共、日医工、沢井、バイオメディクス）、アカルボース錠・アカルボースOD錠（武田テバ、ファイザー）

同 効 薬：ボグリボース（AO 128）

ミグリトール（BAY m 1009）

7. 国際誕生年月日

1993年3月31日（オランダ）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

(グルコバイ錠)

輸入承認年月日：1993 年 10 月 1 日

承認番号：50 mg 20500AMY00318000

100 mg 20500AMY00319000

薬価基準収載年月日：1993 年 11 月 26 日

販売開始年月日：1993 年 12 月 13 日

(グルコバイOD錠)

製造販売承認年月日：2010年1月15日

承認番号：50 mg：22200AMX00083000

100 mg：22200AMX00084000

薬価基準収載年月日：2010 年 5 月 28 日

販売開始年月日：2010 年 5 月 28 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果追加：経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤によっても十分な血糖コントロールの得られない場合の追加療法（1998 年 8 月 19 日）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(グルコバイ錠)

再審査結果通知年月日：2005 年 1 月 13 日

内容：「効能又は効果」「用法及び用量」は現行の承認内容どおり。

(グルコバイOD錠)

該当しない

11. 再審査期間

(グルコバイ錠)

6 年（1993 年 10 月 1 日～1999 年 9 月 30 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	包装形態	包装単位	HOT（13桁）番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
グルコバイ錠 50 mg	PTP	10錠/10シート	1087468010301	3969003F1026	613960081
	PTP	10錠/50シート	1087468010302		
グルコバイ錠 100 mg	PTP	10錠/10シート	1087475010501	3969003F2022	613960082
	PTP	10錠/50シート	1087475010502		
グルコバイOD 錠50 mg	PTP	10錠/10シート	1193718010301	3969003F3037	621937101
	PTP	10錠/50シート	1193718010302		
グルコバイOD 錠100 mg	PTP	10錠/10シート	1193725010201	3969003F4033	621937201
	PTP	10錠/50シート	1193725010202		

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	資料番号
1)	末広逸夫 他：基礎と臨床. 1984 ; 18(2) : 595-606	—	B061797
2)	高橋良典 他：医薬品研究. 1989 ; 20(4) : 769-783	—	B061883
3)	Rosak C.et al. : Diabetic Med. 1995 ; 12(11) : 979-984	8582130	B061799
4)	坂本信夫 他：薬理と治療. 1989 ; 17(2) : 285-301	—	B061773
5)	五島雄一郎 他：基礎と臨床. 1989 ; 23(10) : 219-239	—	B061770
6)	呑海彰彦 他：バイエル薬品社内資料. 1989	—	B066684
7)	東 純一 他：医学と薬学. 1989 ; 22(2) : 365-381	—	B061763
8)	五島雄一郎 他：医学のあゆみ. 1989 ; 149(7) : 591-618	—	B061768
9)	坂本信夫 他：臨床と研究. 1990 ; 67(1) : 219-233	—	B061769
10)	後藤由夫 他：薬理と治療. 1989 ; 17(8) : 387-401	—	B061771
11)	豊田隆謙 他：薬理と治療. 1996 ; 24(3) : 145-163	—	B061886
12)	河盛隆造：薬理と治療. 1996 ; 24(4) : 175-194	—	B061888
13)	鰐部春松 他：Geriat Med. 1997 ; 35(10) : 1417-1423	—	B061982
14)	梶原敬三 他：医学と薬学. 1989 ; 21(6) : 1219-1227	—	B061772
15)	竹内 正：バイエル薬品社内資料. 1987	—	B066669
16)	Caspary W.F.et al. : Res.Exp.Med.(Berl.). 1979 ; 175(1) : 1-6	441522	B061755
17)	Krause H.et al. : Digestion.1982 ; 23(4) : 232-238	6754513	B061748
18)	Azuma J.et al. : Dose-Response Relationship of Drugs. 1990 : 151-154	—	B061798
19)	浜田 久 他：薬理と治療. 1989 ; 17(9) : 17-28	—	B061750
20)	Lee S.M. : Diabetes. 1982 ; 31(3) : 249-254	6759241	B061756
21)	山下亀次郎 他：Horm.Metabol.Res. 1984 ; 16(4) : 179-182	6373545	B061757
22)	清水孝郎 他：Diabetes Frontier.1995 ; 6 : 333-335	—	B061803
23)	Pütter J.et al. : バイエル薬品社内資料. 1981	—	B066694
24)	Ahr H.et al. : Arzneim.—Forsch. 1989 ; 39 (10) : 1254-1260	2610717	B061765
25)	Serrano JS, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 60(5) : 589-592	8941033	B061967
26)	Serrano JS, et al. : Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1996 ; 18(Suppl 2) : 98	—	B061968
27)	Morreale A.P.et al. : Am J Health—Syst Pharm. 1997 ; 54(13) : 1551-1552	9217947	B061969
28)	Ahr H.J.et al. : Arzneim.—Forsch. 1989 ; 39(10) : 1261-1267	2610718	B061766
29)	Pfeffer M.et al. : Z.Ernahrungswiss. 1986 ; 25(3) : 189-195	3776243	B061767
30)	Boberg M.et al. : バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (外国人)] . 1988	—	B066685
31)	Junge B.et al. : Enzyme inhibitors, Verlag Chemie, Weinheim. 1980 ; 123-137	—	B061761
32)	Müller F.O. : バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (外国人)] . 1986	—	B066692
33)	傍島裕司 他：プラクティス. 1995 ; 12(4) : 399-404	—	B061800
34)	Hillebrand I.et al. : Proceedings First International Symposium on Acarbose. 1981 : 239-243	—	B061801
35)	大井一弥 他：医療薬学. 2003 ; 29(3) : 375-378	—	B062090
36)	May C. : Diabetes und stoffwechsel. 1995 ; 4 : 3-8	—	B061802
37)	Scheen A.J.et al. : European Journal of Clinical Investigation. 1994 ; 24 (Suppl 3) : 50-54	7818725	B061966
38)	Lettieri J et al. Clin Pharmacol Ther 1998 ; 63(2) : 155	—	B132955
39)	Miura T et al. J Clin Pharmacol 1998 ; 38(7) : 654-657	—	B132956
40)	Ben-Ami H et al. Diabetes Care 1999 ; 22(5) : 860-861	10332701	B132957
41)	直 弘 他：実中研・前臨床研究報. 1988 ; 15(1) : 19-24	—	B061762

XI . 文 献

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

〔効能又は効果〕

糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法によっても十分な血糖コントロールが得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な血糖コントロールが得られない場合に限る）。

〔用法及び用量〕

アカルボースとして、成人では通常1回100 mgを1日3回、食直前に経口投与する。ただし、1回50 mgより投与を開始し、忍容性を確認したうえ1回100 mgへ増量することもできる。なお、年齢、症状に応じ適宜増減する。

国名	ドイツ
会社名	Bayer Vital GmbH GB Pharma
販売名	GLUCOBAY
剤形・規格	錠剤：50 mg、100 mg
発売年	1990年
効能・効果	食事療法中の糖尿病患者に対する補助療法として使用する。
用法・用量	有効性や忍容性は個人で差があるため、用量は各患者に合わせて医師が調整すること。治療は以下の用量から開始すること。 GLUCOBAY 50 mg 1錠×3／日またはGLUCOBAY 100 mg 1/2錠×3／日（1日当たり150 mgのアカルボースに相当する）。 一部の患者では、GLUCOBAYの用量漸増が消化管の副作用軽減に役立つ。その場合は以下の用量から開始する。 GLUCOBAY 50 mg 1錠×1／日またはGLUCOBAY 50 mg 1錠×2／日（1日当たり50～100 mgのアカルボースに相当する）。 用量は患者の血糖値によって、あるいは効果が十分ではない場合、治療の進行に伴い漸増できる。用量の上限は以下のとおりである。 GLUCOBAY 100 mg 1錠×3／日（1日当たり300 mgのアカルボースに相当する）。 各患者の必要量によって、平均用量はアカルボース150～300 mg／日である。以下の用量まで増量が必要となることがある。 GLUCOBAY 100 mg 2錠×3／日（1日当たり600 mgのアカルボースに相当する）。 例外的な症例の場合（副作用の項も参照）： 食事療法の厳格な順守にもかかわらず苦痛の訴えがある場合は、増量すべきではなく、必要に応じてある程度減量すること。 GLUCOBAYの最大の効果は、食事前に少量の水で嚙まずに飲み込むか食事の最初の一口とともに服用することで得られる。

Diagnosisia〔GLUCOBAY（Bayer Vital GmbH）, 2021年4月改訂

〈<https://info.diagnosisia.com/de-de/p/381867/glucobay-100>〉〔2021年8月アクセス〕より

XII. 参考資料

国名	アメリカ
会社名	バイエルヘルスケアファーマシューティカル
販売名	PRECOSE
剤形・規格	錠剤：25 mg、50 mg、100 mg
発売年	25 mg：1998年、50 mg：1995年、100 mg：1995年
効能・効果	2型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的とした食事・運動療法への追加として使用する。
用法・用量	糖尿病治療においてPRECOSEまたはその他の薬剤の固定用量による投与法は存在しない。PRECOSEの用量は最大推奨用量である100 mg 1日3回を超えない範囲で、有効性および忍容性に基づき個別に決定する必要がある。PRECOSEは食事の開始時に（最初の一口と共に）1日3回服用すること。消化管の副作用を軽減すると共に患者の適正血糖コントロールのために必要な最小用量の特定を可能にするため、PRECOSEは低用量から開始し、以下のとおり少しずつ増量すること。 治療開始および用量漸増の期間中（以下参照）は、食後1時間の血糖値を用いてPRECOSEに対する治療反応を判定し、患者の最小有効用量を特定する。その後は約3ヵ月間隔で糖化ヘモグロビンを測定すること。 治療目標は、単剤療法またはスルホニル尿素、インスリンまたはメトホルミンとの併用療法のいずれかにより、PRECOSEの最小有効用量を用いて食後血糖値と糖化ヘモグロビンを正常値または正常値に近い値まで低下させることである。 初期用量： PRECOSEについて推奨されている開始用量は、食事の開始時に（最初の一口と共に）25 mg 1日3回経口投与する。しかし、一部の患者では消化管の副作用を最小限に抑えるために、より緩徐な用量増加によって効果が得られる場合がある。該当する場合は25 mg 1日1回の治療から開始し、その後25 mg 1日3回へと投与頻度を増やす。 維持用量： 25 mg 1日3回の用量が達成した後、PRECOSEの用量を食後1時間の血糖値または糖化ヘモグロビンおよび忍容性に基づいて4～8週間間隔で調整すること。用量は25 mg 1日3回から50 mg 1日3回まで増量が可能である。一部の患者では100 mg 1日3回まで増量することで効果が得られることがある。維持用量の範囲は50 mg 1日3回から100 mg 1日3回である。ただし、低体重の患者は血清トランスアミナーゼ濃度上昇のリスクが高まる可能性があるため、50 mg 1日3回を超える増量の検討は60kgを超える体重の患者のみとすること（「使用上の注意」を参照）。100 mg 1日3回で食後血糖値または糖化ヘモグロビンのそれ以上の低下が観察されない場合は、減量を検討すること。効果的かつ忍容性が認められる用量の決定後は、その用量を維持すること。 最大用量： 60kg以下の体重の患者の最大推奨用量は50 mg 1日3回である。 60kgを超える体重の患者の最大推奨用量は100 mg 1日3回である。 スルホニル尿素またはインスリンを投与されている患者： スルホニル尿素剤またはインスリンは低血糖症を引き起こす可能性がある。PRECOSEをスルホニル尿素剤またはインスリンと併用して投与すると、血糖値をさらに降下させ、低血糖症の可能性が増大する。低血糖症が発症した場合は、これらの薬剤用量を適切に調節すること。

DailyMed [PRECOSE (Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.)], 2021年4月改訂
 〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=29a6f213-bc93-4dbd-bab0-744722b6f0b8>〉
 [2021年7月アクセス] より

XII. 参考資料

上記を含み、2021年5月現在、グルコバイ 50 mgは54カ国、グルコバイ 100 mgは23カ国で販売されている。

また、グルコバイOD錠50 mg、グルコバイOD錠100 mgは日本のみで販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

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。[2.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（授乳ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

FDA（米国添付文書の記載）

Pregnancy:

The safety of PRECOSE in pregnant women has not been established. Reproduction studies have been performed in rats at doses up to 480 mg/kg (corresponding to 9 times the exposure in humans, based on drug blood levels) and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to acarbose. In rabbits, reduced maternal body weight gain, probably the result of the pharmacodynamic activity of high doses of acarbose in the intestines, may have been responsible for a slight increase in the number of embryonic losses. However, rabbits given 160 mg/kg acarbose (corresponding to 10 times the dose in man, based on body surface area) showed no evidence of embryotoxicity and there was no evidence of teratogenicity at a dose 32 times the dose in man (based on body surface area). There are, however, no adequate and well-controlled studies of PRECOSE in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of the human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed. Because current information strongly suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital anomalies as well as increased neonatal morbidity and mortality, most experts recommend that insulin be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible.

Nursing Mothers:

A small amount of radioactivity has been found in the milk of lactating rats after administration of radiolabeled acarbose. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, PRECOSE should not be administered to a nursing woman.

DailyMed [PRECOSE (Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.) , 2021年4月改訂
(<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=29a6f213-bc93-4dbd-bab0-744722b6f0b8>)
2021年7月アクセス] より

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy）

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

Prescribing medicines in pregnancy database（Australian Government）, 2021年4月改訂
(<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>) 2021年7月アクセスより

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出 典	記載内容
米国の添付文書* ¹	Pediatric Use : Safety and effectiveness of PRECOSE in pediatric patients have not been established.

*1. DailyMed [PRECOSE (Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.) , 2021年4月改訂

〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=29a6f213-bc93-4dbd-bab0-744722b6f0b8>〉
2021年8月アクセス] より

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

「VIII. 11. 適用上の注意」参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

「グルコバイ錠・グルコバイOD錠を服用される方へ」（バイエル薬品株式会社 医療関係者向け情報サイト：<https://pharma-navi.bayer.jp/>）

グルコバイ錠・グルコバイOD錠を 服用される方へ

食後の血糖上昇を改善する糖尿病のお薬です。
以下の点にご注意ください。
この注意は必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。

1. 薬の服用時間について

- このお薬はごはんやパンなどの食べ物と混ぜ合わせて効果を発揮するお薬ですので、食事の直前にお飲みください。
- もし、食事の直前に飲み忘れた時は、食事中にお飲みください。

2. 低血糖について

《症状及び特徴》

- 血液中の糖分が少なくなりすぎた危険な状態です。急に異常な空腹感や、冷や汗、動悸、手足のふるえ、目のちらつき、頭痛が起こったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違ったような異常な行動をとることもあります。
- 空腹時に起こりやすく、食べ物をとるとすぐに良くなるのが特徴です。

《このお薬を飲んでいるときに低血糖が起こったら》

- 軽いうちはブドウ糖をとると治ります。いつもブドウ糖を持ち歩き、上にあるような低血糖症状が起こったときは、すぐその場で5～10gのブドウ糖をとってください。このお薬は砂糖などの二糖類の吸収を遅らせるので、ほかの糖尿病のお薬で起こった低血糖に効果のある砂糖やあめ玉では効果が不十分です。
- 携帯用ブドウ糖については、主治医もしくは薬局にご相談ください。
- 低血糖が起こったら、早めに主治医に報告してください。

必ず裏面もお読みください

《その他》

- 高所作業や自動車の運転等危険を伴う機械を操作しているときに、低血糖が起こると事故につながります。特に注意してください。

3. 肝臓の機能への影響について

肝臓の機能の悪化防止には、早期発見と適切な対処が必要です。このお薬を飲み始めた最初の6ヵ月間は毎月、その後も定期的に肝機能検査が行われます。
次の症状があらわれた場合は、必ず主治医にご報告ください。

《肝臓の機能に障害が起こったときにあらわれることの多い症状》
全身がだるい、食欲がない、吐き気がする、皮膚や目が黄色くなる、褐色尿、体がかゆい、発疹、発熱など

4. 腹部の症状について

このお薬を飲み始めたときには、おなかが張ったりおならの回数が増えることがあります。飲み続けるうちにそのような不快な症状は改善することが多いのですが、症状が強い、腹痛を伴うなど特に気になる場合は主治医または薬剤師にご相談ください。

5. このお薬は主治医の指示に従いお飲みください。

その他、気になる症状があらわれた場合には主治医または薬剤師にご相談ください。

病・医院、薬局名

バイエル薬品株式会社

2019年5月作成
(201905) GLU-1.0(30/ノリ)(IS/HH)

PP-GLU-JP-0011-18-04
資料記号 **GLU190701**

患者向医薬品ガイド

グルコバイ錠：

https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/630004_3969003F1026_1_00G.pdf

グルコバイOD錠：

https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/630004_3969003F3037_1_00G.pdf



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)