

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

選択的DPP-4阻害剤－2型糖尿病治療剤－

アログリプチン安息香酸塩錠

**ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg****ネシーナ<sup>®</sup>錠 12.5mg****ネシーナ<sup>®</sup>錠 6.25mg****NESINA<sup>®</sup> Tablets 25mg, 12.5mg & 6.25mg**

剤形	割線入りのフィルムコーティング錠
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	1錠中アログリプチンとして25mg、12.5mg及び6.25mg含有
一般名	和名:アログリプチン安息香酸塩(JAN) 洋名:Alogliptin Benzoate(JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2010年4月16日
薬価基準収載・販売開始年月日	薬価基準収載年月日:2010年6月11日 販売開始年月日:2010年6月15日
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元:帝人ファーマ株式会社 販売:武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.teijin-pharma.co.jp/">https://medical.teijin-pharma.co.jp/</a>

本IFは2025年10月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

# 医薬品インタビューフォーム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)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際には、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)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIF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IF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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体のIF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 IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、IF 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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

IF を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。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 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……………2
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……………3
6. RMPの概要……………3

## II. 名称に関する項目

1. 販売名……………4
2. 一般名……………4
3. 構造式又は示性式……………4
4. 分子式及び分子量……………4
5. 化学名(命名法)又は本質……………5
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………6
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………7
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………8

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………9
2. 製剤の組成……………10
3. 添付溶解液の組成及び容量……………10
4. 力価……………10
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……………12
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
4. 用法及び用量に関連する注意……………15
5. 臨床成績……………16

## 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……………41
2. 薬理作用……………41

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………52
2. 薬物速度論的パラメータ……………55
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………56
4. 吸収……………56
5. 分布……………57
6. 代謝……………60
7. 排泄……………61
8. トランスポーターに関する情報……………61
9. 透析等による除去率……………62
10. 特定の背景を有する患者……………62
11. その他……………64

## 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……………65
2. 禁忌内容とその理由……………65
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………65
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………65
5. 重要な基本的注意とその理由……………65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………66
7. 相互作用……………68
8. 副作用……………68
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………75
10. 過量投与……………75
11. 適用上の注意……………75
12. その他の注意……………75

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 .....76
2. 毒性試験 .....76

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 .....80
2. 有効期間 .....80
3. 包装状態での貯法 .....80
4. 取扱い上の注意 .....80
5. 患者向け資材 .....80
6. 同一成分・同効薬 .....80
7. 国際誕生年月日 .....80
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 .....80
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 .....81
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその  
内容 .....81
11. 再審査期間 .....81
12. 投薬期間制限に関する情報 .....82
13. 各種コード .....82
14. 保険給付上の注意 .....82

## XI. 文献

1. 引用文献 .....83
2. その他の参考文献 .....84

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 .....85
2. 海外における臨床支援情報 .....85

## 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 .....87
2. その他の関連資料 .....89

## 略 語 表

略語	略語内容
ACS	急性冠症候群
Ccr	クレアチニンクリアランス
eGFR	糸球体濾過量
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	グリコヘモグロビン
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
LOQ	定量限界値
LS	最小二乗
MACE	major adverse cardiac events、主要有害心血管イベント
SD	標準偏差
SE	標準誤差

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、糖代謝において重要な役割を果たすインクレチンホルモンのひとつであり、食事摂取刺激により消化管から血中に分泌され、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる作用を有する。アログリプチン安息香酸塩は Takeda San Diego, Inc (現武田カリフォルニア株式会社) が創薬したジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬であり、GLP-1 の分解を抑制することにより血糖降下作用を示す。

米国で先行して臨床試験を開始し、引き続き国内で臨床試験を開始した。第I相試験、第II相用量設定試験を実施し、国内及び海外で第I相試験の薬物動態及び薬力学的作用の類似性の確認、及び第II相用量設定試験で用量反応性が類似したことから、海外第III相プラセボ対照二重盲検比較試験を外挿することにより、食事療法・運動療法のみ、あるいは食事療法・運動療法に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を使用し効果不十分な2型糖尿病に対する有効性が確認され、2010年4月に製造販売承認を得た。

その後、食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン薬(2010年8月承認)、スルホニルウレア薬(2011年2月承認)又はビッグアナイド薬(2011年2月承認)を使用し効果不十分な2型糖尿病に対して効能又は効果が追加された。

さらに、2型糖尿病患者に速効性インスリン分泌促進薬を併用投与した場合、及びインスリン製剤を併用投与した場合の安全性及び有効性が確認されたことから、2014年5月に効能又は効果を「2型糖尿病」とすることが承認された。

再審査申請を行った結果、2019年9月、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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと再審査結果を得た。なお、2021年4月より帝人ファーマ株式会社に販売移管、2024年11月に製造販売承認が承継されている。

# I. 概要に関する項目

## 2. 製品の治療学的特性

(1) DPP-4 に対する選択性が高い DPP-4 阻害薬である。

DPP-4 の類縁酵素 (DPP-2、DPP-8、DPP-9、PREP、FAP/seprase 及び Tryptase) に対する IC<sub>50</sub> (nmol/L) は > 100,000 であった (in vitro)。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(2) DPP-4 活性を阻害することにより、GLP-1 の血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を促進させる。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(3) 1 日 1 回の経口投与で有意な血糖改善作用を示した。

第 II 相二重盲検比較試験において、治療期終了時 (12 週) における観察期終了時 (0 週) からの HbA<sub>1c</sub> 変化量は、アログリプチン 25mg 群で -0.77%、プラセボ群で 0.05% であった (p<0.0001、共分散分析モデルを用いた対比検定)。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

(4) 長期継続投与試験において、52 週にわたる血糖コントロールが得られた。

長期継続投与試験において、HbA<sub>1c</sub> の平均値は投与前時 (0 週) 7.87%、治療期終了時 (52 週) 7.24% であった。

(「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照)

(5) 重大な副作用として低血糖、急性膵炎、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、横紋筋融解症、腸閉塞、間質性肺炎、類天疱瘡があらわれることがある。

主な副作用は、発疹、そう痒、じん麻疹、腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘、頭痛、めまい、四肢のしびれ、倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血であった。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 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、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
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

(2024 年 11 月時点)

### 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

該当しない

## Ⅱ.名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ネシーナ® 錠 25mg

ネシーナ® 錠 12.5mg

ネシーナ® 錠 6.25mg

#### (2) 洋名

NESINA® Tablets 25mg

NESINA® Tablets 12.5mg

NESINA® Tablets 6.25mg

#### (3) 名称の由来

全く新しい作用機序を有する期待の経口糖尿病薬であることから、New Science を由来としている。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

アログリプチン安息香酸塩 (JAN)

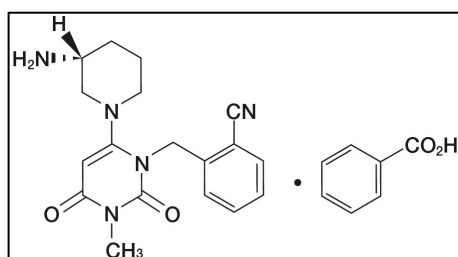
#### (2) 洋名(命名法)

Alogliptin Benzoate (JAN)、alogliptin (INN)

#### (3) ステム

DPP-4 阻害薬: -gliptin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 分子量: 461.51

### 5. 化学名(命名法)又は本質

2-({6-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl) benzonitrile monobenzoate (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード:SYR-322

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

本品はジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

##### ■各種溶媒に対する溶解度(25°C)

溶媒	溶解度(mg/mL)	溶解性の表現
ジメチルスルホキシド	92.7	やや溶けやすい
水	19.2	やや溶けにくい
メタノール	28.6	やや溶けにくい
テトラヒドロフラン	4.2	溶けにくい
エタノール(99.5)	4.1	溶けにくい
アセトニトリル	1.5	溶けにくい
2-プロパノール	1.2	溶けにくい
1-オクタノール	0.6	極めて溶けにくい
酢酸イソプロピル	0.4	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.07	ほとんど溶けない
トルエン	0.05	ほとんど溶けない

##### ■各種 pH 溶液に対する溶解度(25°C)

pH	緩衝液	溶解度(mg/mL)
—	0.1mol/L 塩酸	51.9
—	0.1mol/L 水酸化ナトリウム	49.6
3.0	Britton Robinson 緩衝液	26.1
5.0	Britton Robinson 緩衝液	21.8
7.0	Britton Robinson 緩衝液	21.3
9.0	Britton Robinson 緩衝液	23.2
11.0	Britton Robinson 緩衝液	27.3

##### (3) 吸湿性

25°C・93% RH、14 日間保存において、ほとんど重量変化を示さず吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 182.5°C

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa:8.5

#### (6) 分配係数

■1-オクタノールと各種 pH 水系溶液との分配係数(25°C)

pH	分配係数 log P(log Co/Cw)
3.0	-4.8
4.0	-3.8
5.0	-2.8
6.0	-1.9
6.5	-1.4
7.0	-0.9
7.4	-0.5
8.0	0.0
9.0	0.5
10.0	0.6
11.0	0.6
12.0	0.6

Co/Cw=1-オクタノール層中のアログリブチン濃度/水層中のアログリブチン濃度

#### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ : +13° ~ +18° (0.25g、ジメチルスルホキシド、25mL、100mm)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25°C	60% RH	—	ポリエチレン袋(密閉)	60 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	—	ポリエチレン袋(密閉)	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	50°C	—	—	ガラス瓶(密栓)	3 ヶ月	規格内
		60°C	—	—	ガラス瓶(密栓)	3 ヶ月	規格内
	湿度	25°C	93% RH	—	ガラス瓶(開栓)	3 ヶ月	規格内
	光	—	—	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	120 万 lx・h	規格内

<測定項目>

長期保存試験、加速試験:性状、確認試験、(S)-エナンチオマー、類縁物質、水分、含量、微生物限度

苛酷試験:性状、確認試験、(S)-エナンチオマー、類縁物質、水分、含量

## 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

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) 液体クロマトグラフィー

#### 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

割線入りのフィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		ネシーナ <sup>®</sup> 錠 25mg			ネシーナ <sup>®</sup> 錠 12.5mg			ネシーナ <sup>®</sup> 錠 6.25mg		
錠剤の色		黄色			微黄色			淡赤色		
製剤表示		ネシーナ 25			ネシーナ 12.5			ネシーナ 6.25		
形状		上面	下面	側面	上面	下面	側面	上面	下面	側面
	旧									
新										
直径(mm)		10.1			10.1			10.1		
短径(mm)		5.1			5.1			5.1		
厚さ(mm)		約 3.4			約 3.4			約 3.4		

#### (3) 識別コード

錠 25mg 旧形状 : ⊕387、新形状:該当しない

錠 12.5mg 旧形状 : ⊕386、新形状:該当しない

錠 6.25mg 旧形状 : ⊕385、新形状:該当しない

#### (4) 製剤の物性

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 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	ネシーナ®錠 25mg	ネシーナ®錠 12.5mg	ネシーナ®錠 6.25mg
有効成分	1錠中 アログリプチン安息香酸塩として 34mg(アログリプチンとして 25mg)	1錠中 アログリプチン安息香酸塩として 17mg(アログリプチンとして 12.5mg)	1錠中 アログリプチン安息香酸塩として 8.5mg(アログリプチンとして 6.25mg)
添加剤	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、マクロゴール 6000	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、マクロゴール 6000	D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、マクロゴール 6000

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (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

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

## 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

ネシーナ錠 25mg、12.5mg 及び 6.25mg の安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60% RH	—	PTP ポリエチレン容器	36 ヶ月	規格内	
加速試験	40℃	75% RH	—	PTP ポリエチレン容器	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	湿度	25℃	60% RH	—	ガラス瓶(開栓)	3 ヶ月	規格内
	光	—	—	D65 光源 (2000lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆った)	120 万 lx・h	規格内

<測定項目>

長期保存試験、加速試験:性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量、乾燥減量、硬度、微生物限度

苛酷試験:性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量、乾燥減量、硬度、微生物限度

#### ■無包装状態の安定性

ネシーナ錠25mg 及び6.25mgを25℃/75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)、あるいは40℃/75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)の条件下で保存した場合、いずれも 6 ヶ月後まで、外観、含量、溶出性などについて特に問題となる変化は認められなかった。

#### 保存条件:25℃/75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)

ネシーナ錠 25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総類縁物質)(%)	0.06	0.06	0.06	0.06
含量(%) [( )内は残存率]	100.1 (100.0)	100.0 (99.9)	99.6 (99.5)	99.8 (99.7)
乾燥減量(%)	0.6	3.2	3.2	3.2
硬度(N)	156	92	94	106
溶出性	—	適合	適合	適合

ネシーナ錠 6.25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観(色調・形状)	淡赤色の割線入りのフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総類縁物質)(%)	0.07	0.07	0.17	0.14
含量(%) [( )内は残存率]	100.7 (100.0)	99.9 (99.2)	98.6 (97.9)	99.2 (98.5)
乾燥減量(%)	0.6	3.2	3.3	3.3

## IV. 製剤に関する項目

硬度(N)	151	83	86	93
溶出性	—	適合	適合	適合

保存条件:40℃/75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)

ネシーナ錠 25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観(色調・形状)	黄色の割線入りのフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総類縁物質)(%)	0.06	0.06	0.07	0.13
含量(%) [( )内は残存率]	100.1 (100.0)	99.7 (99.6)	99.1 (99.0)	99.2 (99.1)
乾燥減量(%)	0.6	3.1	3.1	3.1
硬度(N)	156	108	108	117
溶出性	—	適合	適合	適合

ネシーナ錠 6.25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外観(色調・形状)	淡赤色の割線入りのフィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質(総類縁物質)(%)	0.07	0.14	0.37	0.60
含量(%) [( )内は残存率]	100.7 (100.0)	98.7 (98.0)	97.1 (96.4)	96.4 (95.7)
乾燥減量(%)	0.6	3.1	3.2	3.1
硬度(N)	151	99	98	107
溶出性	—	適合	適合	適合

### 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

溶出試験法・パドル法

### 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

## IV. 製剤に関する項目

---

### (2) 包装

錠 25mg PTP 包装 : 100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)

バラ包装 : 500 錠

錠 12.5mg PTP 包装 : 100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)

バラ包装 : 500 錠

錠 6.25mg PTP 包装 : 100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)

バラ包装 : 500 錠

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP 包装 : PTP シート、内袋、紙箱

バラ包装 : ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ、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

4. 効能又は効果  
2 型糖尿病

### 2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意  
本剤の適用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うえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量  
通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

<解説>

本剤の用法は、食事との時間関係は問わない。

中等度以上の腎機能障害患者における投与量については、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人の健康成人男性を対象とした、第I相単回投与試験において、本剤 25mg を単回経口投与したところ投与 24 時間後での血漿中 DPP-4 阻害率(平均値)は 80.65%であり、血漿中 DPP-4 活性を 24 時間にわたり阻害することが確認されている。

また、日本人の健康成人男性を対象とした、第II相食事の影響の検討試験において、本剤 25mg を絶食下及び食後に投与したところ、アログリプチンの食後投与の絶食下投与に対する  $AUC_{0-inf}$  及び  $C_{max}$  比の点推定値はそれぞれ 97.1%及び 107.1%であり、食事の影響を受けないことが確認されている。

さらに、国内第II相用量設定試験において、本剤 6.25mg、12.5mg、25mg、50mg 又はプラセボを二重盲検下で 12 週間投与したところ、HbA1c 低下量は 12.5mg 以上の投与群で同程度であったが、空腹時血糖値は投与量に依存して低下し、食後血糖の低下量は、本剤 12.5mg 群よりも本剤 25mg 群の方が大きく、本剤 25mg と 50mg では同程度であった。副作用の発現頻度は、6.25mg 群で 11.4%(9/79 例)、12.5mg 群で 14.3%(12/84 例)、25mg 群で 18.8%(15/80 例)、50mg 群で 13.9%(11/79 例)及びプラセボ群で 14.7%(11/75 例)であった。

また、国内第II/III相  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用試験において、本剤 12.5mg、25mg 又はプラセボを二重盲検化で 12 週間投与したところ、HbA1c 低下量、空腹時血糖値及び食後血糖の低下量は、本剤 12.5mg 併用群と 25mg 併用群で、ほぼ同程度であった。

## V. 治療に関する項目

副作用の発現頻度は  $\alpha$ -グルコシダーゼ単独群 9.3%(7/75 例)、アログリプチン 12.5mg 併用群 11.8%(9/76 例) 及び 25mg 併用群 8.9%(7/79 例) であった。

以上の結果から、本剤の臨床用量は、より有用性が高いと考えられる 25mg が適切であると判断し、用法及び用量を「アログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する」と設定した。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

中等度以上の腎機能障害患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、下表を参考に腎機能の程度に応じて、投与量を適宜減量すること。[9.2.1、9.8、16.6.1 参照]

中等度以上の腎機能障害患者における投与量

対 象	血清クレアチニン (mg/dL) <sup>注1)</sup>	クレアチニン クリアランス (Ccr, mL/min)	投与量
中等度腎機能障害患者	男性: 1.4 < ~ ≤ 2.4 女性: 1.2 < ~ ≤ 2.0	30 ≤ ~ < 50	12.5mg、1 日 1 回
高度腎機能障害患者 / 末期腎不全患者 <sup>注2)</sup>	男性: > 2.4 女性: > 2.0	< 30	6.25mg、1 日 1 回

注 1) Ccr に相当する換算値(年齢 60 歳、体重 65kg)

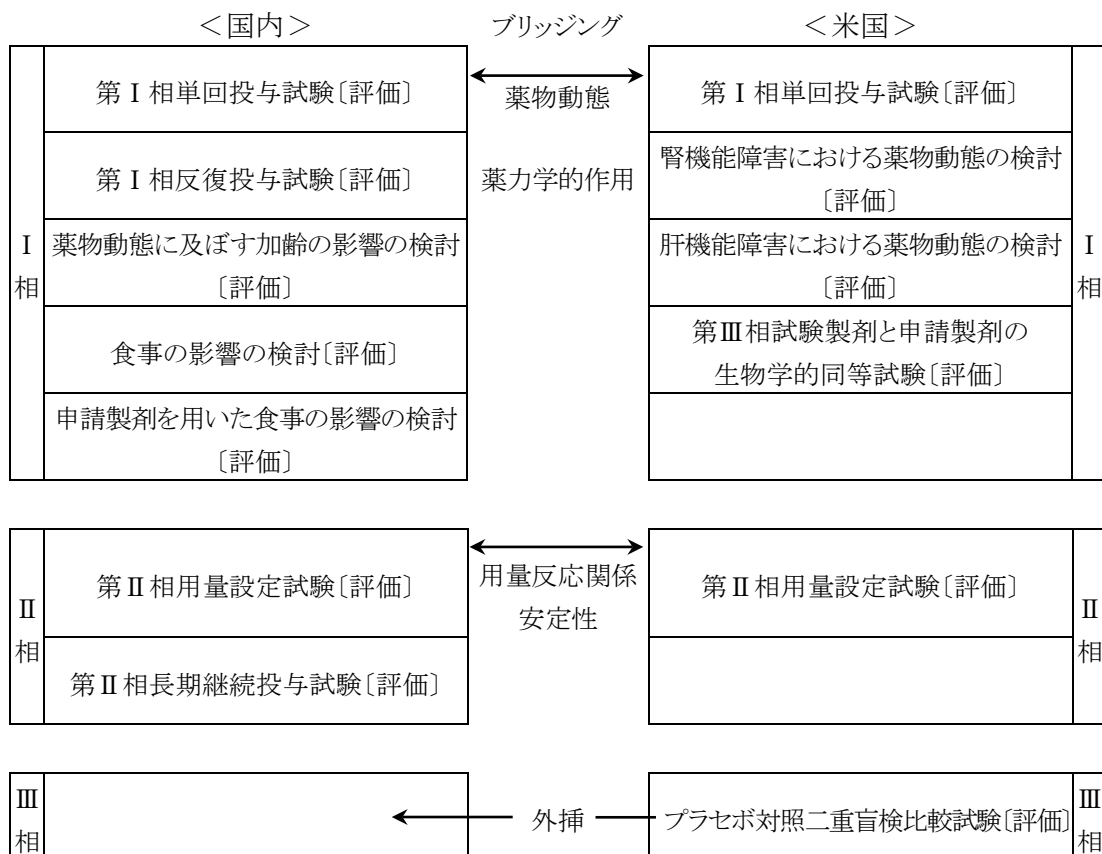
注 2) 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。

## V. 治療に関する項目

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

##### 1) 単独療法及び $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用療法



<国内>

I 相	ボグリボースとの薬物間相互作用試験〔評価〕
II/III 相	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用試験〔評価〕
	$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用長期継続投与試験〔評価〕

##### 2) チアゾリジン系薬剤との併用療法

<米国>

I 相	ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験〔評価〕
-----	-----------------------

<国内>

II/III 相	チアゾリジン系薬剤併用試験〔評価〕
	チアゾリジン系薬剤併用長期継続投与試験〔評価〕

## V. 治療に関する項目

### 3) スルホニルウレア系薬剤との併用療法

<米国>

I相	グリベンクラミドとの薬物相互作用試験〔評価〕
----	------------------------

<国内>

II/III相	スルホニルウレア系薬剤併用試験〔評価〕
	スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤併用長期継続投与試験〔評価〕

### 4) ビグアナイド系薬剤との併用療法

<米国>

I相	食事の影響の検討及びメトホルミン、シメチジンとの薬物相互作用試験〔評価〕
----	--------------------------------------

<国内>

II/III相	ビグアナイド系薬剤併用試験〔評価〕
	スルホニルウレア系薬剤又はビグアナイド系薬剤併用長期継続投与試験〔評価〕

### 5) 速効型インスリン分泌促進剤との併用療法

<国内>

III相	速効型インスリン分泌促進剤併用試験(長期投与試験)〔評価〕
------	-------------------------------

### 6) インスリン製剤との併用療法

<国内>

III相	インスリン製剤併用試験〔評価〕
------	-----------------

### 7) 急性冠症候群(ACS)を発症した2型糖尿病患者を対象とした併用投与

<国際共同試験>

III相	EXAMINE 試験〔評価〕
------	----------------

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験

#### 忍容性試験

健康成人男性 60 例を対象に、アログリプチンとして 6.25mg、12.5mg、25mg、50mg、100mg、200mg 又はプラセボを朝食 30 分前に、単回経口投与する試験を実施した。有害事象の発現頻度は 15.0% (9/60 例)であった。その内訳は 6.25mg 群で 12.5% (1/8 例)、12.5mg 群で 25% (2/8 例)、25mg 群で 12.5% (1/8 例)、100mg 群で 50.0% (4/8 例)、プラセボ群で 8.3% (1/12 例)、50mg 群及び 200mg 群ではいずれも 0%であり、発生頻度は投与量の増加に応じて上昇することはなかった<sup>1)</sup>。

また、健康成人男性 30 例を対象に、アログリプチンとして 25mg、50mg、100mg 又はプラセボを朝食 30 分前に、1 日 1 回 7 日間経口投与する試験を実施した。有害事象の発現頻度は、25mg 群で 4/8 例 (50.0%)、50mg 群で 4/8 例 (50.0%)、100mg 群で 5/8 例 (62.5%)、プラセボ群で 3/6 例 (50.0%)であり、発生頻度は投与量の増加に応じて上昇することはなく、忍容性は良好であった。主な有害事象は傾眠で、すべての投与群で各 1 例みられた<sup>2)</sup>。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

### (3) 用量反応探索試験

#### 1) 国内での試験成績<sup>3,4)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、アログリプチンとして 6.25mg、12.5mg、25mg、50mg 又はプラセボ投与時の有効性及び安全性の用量反応関係を検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付け、実薬及びプラセボ対照、並行群間比較
試験の種類	第 II 相、比較対照試験
対象	食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 対照観察期開始 4 週後の HbA1c (JDS 値) が 6.5%以上 10.0%未満のもの (2) 対照観察期開始時及び対照観察期開始 4 週後の HbA1c の差が、対照観察期開始時の HbA1c 値の 10.0%以内のもの (3) 対照観察期開始時までの過去 4 週間以上、一定の食事療法、運動療法を実施しているもの 等
主な除外基準	(1) 対照観察期開始時までの過去 4 週間及び対照観察期間中に糖尿病治療薬を服用したもの (2) 臨床的に明らかな腎機能障害 (例えば、投与 8 週前のクレアチニンが 2mg/dL 以上)のあるもの 等
例数	480 例
投与方法	アログリプチンとして 6.25mg、12.5mg、25mg、50mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与、又は $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤としてボグリボース 0.2mg 又はプラセボを 1 日 3 回毎食直前に 12 週間経口投与
主要評価項目	治療期終了時 (投与 12 週目) の HbA1c 変化量 (治療期終了時 - 対照観察期終了時)

## V. 治療に関する項目

### ■ 治療期終了時の HbA1c(JDS 値) 変化量(プラセボ群との投与群間差) (単位:%)

項目	プラセボ群	アログリプチン群			
		6.25mg	12.5mg	25mg	50mg
例数	75	79	84	79	79
LS 平均値±SE	0.05±0.060	-0.52±0.059	-0.68±0.057	-0.77±0.059	-0.80±0.059
プラセボ群との群間差*	—	-0.57 [-0.74, -0.40]	-0.73 [-0.90, -0.57]	-0.82 [-0.98, -0.65]	-0.85 [-1.02, -0.69]
p 値	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

\*: 点推定値[両側 95%信頼区間]、p 値: 対比検定

治験期終了時の HbA1c(JDS 値)の変化量(患者背景項目で調整済み)は 6.25mg 群で-0.52%、12.5mg 群で-0.68%、25mg 群で-0.77%、50mg 群で-0.80%及びプラセボ群で 0.05%であった。臨床用量を検討するために、HbA1c の変化量について共分散分析モデルを適用し、対比検定を行った結果、有意な用量反応関係が示され(p<0.0001)、プラセボ群を含む 5 用量群間に用量反応関係があることが認められた。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

### ■ 治療期終了時の HbA1c(JDS 値)、空腹時血糖及び食後血糖 2 時間値の投与前からの変化量及びプラセボとの群間差

投与群	HbA1c(JDS 値) (%)		空腹時血糖(mg/dL)		食後血糖 2 時間値(mg/dL)	
	投与前からの変化量 <sup>注1)</sup>	群間差	投与前からの変化量 <sup>注2)</sup>	群間差	投与前からの変化量 <sup>注2)</sup>	群間差
プラセボ(n=75)	0.05±0.06	-0.82 <sup>注3)</sup>	5.6±25.3	-23.1	-4.2±42.1	-40.6
アログリプチン 25mg(n=80)	-0.77±0.06	[-0.98, -0.65]	-17.5±20.7	[-30.4, -15.7]	-44.8±36.0	[-53.2, -28.0]

注 1) 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±SE

注 2) 平均値±SD

注 3) p<0.0001、[ ]は両側 95%信頼区間

HbA1c(JDS 値)の投与前からの変化量において、アログリプチン 25mg 群はプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

副作用は 6.25mg 群で 11.4%(9/79 例)、12.5mg 群で 14.3%(12/84 例)、25mg 群で 18.8%(15/80 例)、50mg 群で 13.9%(11/79 例)及びプラセボ群で 14.7%(11/75 例)であり、各投与群で発現頻度が 3%以上の副作用は 12.5mg 群の鼓腸 9.6%(4/84 例)、25mg 群の腹部膨満 3.8%(3/80 例)であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### 2) 海外での試験成績(ブリッジング対象試験)

試験の目的	アログリプチンの有効性評価として、投与 12 週間後の HbA1c について検討する
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付け、プラセボ対照、並行群間比較
試験の種類	第Ⅱ相、比較対照試験
対象	現在糖尿病薬を服用していない、又はスルホニル尿素系薬剤及び/又はメホルミンを服用するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 現在治療を受けていないものとは、以下のいずれかの条件に合致するものとした 1) 新たに 2 型糖尿病と診断されたもの 2) スクリーニング検査までの過去 3 ヶ月間に食事療法及び運動療法のみで治療されているもの 3) スクリーニング検査までの過去 3 ヶ月間に糖尿病治療薬の服用が連続 7 日未満のもの (2) HbA1c(NGSP 値)が 6.8%以上 11.0%以下のもの 等
主な除外基準	(1) 過去 30 日以内に他の治験薬が投与されたもの、又は過去 90 日以内に糖尿病に対する治験薬が投与されたもの (2) 血清クレアチニン値が 2.0mg/dL 以上のもの 等
例数	265 例
投与方法	アログリプチンとして 6.25mg、12.5mg、25mg、50mg、100mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食約 30 分前に、12 週間経口投与
主要評価項目	治療期終了時(投与 85 日目)の HbA1c のベースライン(投与 1 日目)からの変化量

#### ■ 治療期終了時の HbA1c(NGSP 値)変化量(プラセボ群との投与群間差) (単位:%)

項目	プラセボ群	アログリプチン群				
		6.25mg	12.5mg	25mg	50mg	100mg
例数	41	42	42	45	43	44
LS 平均値±SE	-0.01±0.12	-0.19±0.12	-0.54±0.12	-0.56±0.12	-0.44±0.12	-0.51±0.119
プラセボ群との群間差	—	-0.18±0.17	-0.52±0.17	-0.55±0.17	-0.42±0.18	-0.50±0.17
p 値	—	0.307	0.003*	0.001*	0.017*	0.004*

\*: 有意差あり(対比検定)

HbA1c(NGSP 値)の変化量(患者背景項目で調整済み)は 6.25mg 群で-0.19%、12.5mg 群で-0.54%、25mg 群で-0.56%、50mg 群で-0.44%、100mg 群で-0.51%及びプラセボ群で-0.01%であり、12.5mg 以上の群でプラセボ群と比較して有意な差が認められた。

副作用の発現頻度は、6.25mg 群 11.9%(5/42 例)、12.5mg 群 18.2%(8/44 例)、25mg 群 15.6%(7/45 例)、50mg 群 14.0%(6/43 例)、100mg 群 13.6%(6/44 例)及びプラセボ群 9.8%(4/41 例)であり、主な副作用は、浮動性めまいが 6.25mg 群で 4.8%(2/42 例)、25mg 群で 6.7%(3/45 例)、体重減少が 12.5mg 群で 2.3%(1/44 例)、25mg 群で 4.4%(2/45 例)であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 二重盲検比較試験

##### ①アログリプチン単独投与試験(海外でのブリッジング試験)<sup>5)</sup>

試験の目的	アログリプチンを投与したときの有効性評価として、HbA1c のベースラインからの変化量についてプラセボ投与を対照に検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付け、プラセボ対照、並行群間、3 群間比較
試験の種類	第Ⅲ相、比較対照試験
対象	食事療法、運動療法を実施しても血糖コントロールが不十分で、現在糖尿病治療を受けていない 2 型糖尿病患者
主な選択基準	(1)過去に 2 型糖尿病と診断され、現在糖尿病治療を受けていない血糖コントロールが不十分な 18 歳以上 80 歳以下の男女。また、以下の両方の条件に合致するもの。 1)スクリーニング検査前に 1 ヶ月以上、実施した食事療法、運動療法及び運動療法による治療が無効であったもの 2)スクリーニング検査までの過去 3 ヶ月以内に糖尿病治療を受けていた日数が 7 日未満のもの (2)HbA1c(NGSP 値)が 7.0%以上 10.0%以下のもの 等
主な除外基準	(1)スクリーニング検査までの過去 30 日以内に他の治験薬が投与されたもの、又はスクリーニング検査までの過去 3 ヶ月以内に糖尿病に対する治験薬が投与されたもの (2)スクリーニング検査時の尿アルブミン/クレアチニン比が 1000 $\mu$ g/mg 超のもの 等
例数	329 例
投与方法	対照観察期(4 週間):プラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与 治療期(26 週間):アログリプチン 12.5mg、25mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与
主要評価項目	投与 26 週目の HbA1c のベースラインからの変化量

## V. 治療に関する項目

### ■投与 26 週目の HbA1c(NGSP 値)の変化量 (単位:%)

項目	プラセボ群	アログリプチン群	
		12.5mg	25mg
例数	63	131	128
LS 平均値±SE	-0.02±0.09	-0.56±0.07	-0.59±0.07
プラセボ群との群間差*	—	-0.54 [-0.76, -0.31]	-0.57 [-0.80, -0.35]
p 値	—	<0.001	<0.001

\*:点推定値[両側 95%信頼区間]、p 値:対比検定

### ■投与 26 週時の HbA1c(NGSP 値)及び空腹時血糖の投与前からの変化量及びプラセボとの群間差

投与群	HbA1c(JDS 値)(%)		空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前からの変化量 <sup>注1)</sup>	群間差	投与前からの変化量 <sup>注2)</sup>	群間差
プラセボ(n=64)	-0.02±0.09	-0.57 <sup>注2)</sup> [-0.80, -0.35]	11.3±5.2	-27.8 <sup>注2)</sup> [-40.4, -15.1]
アログリプチン 25mg(n=131)	-0.59±0.07		-16.4±3.7	

注 1) 患者背景項目で調整した上での調整済み平均値±SE

注 2) p<0.001、[ ]は両側 95%信頼区間

投与 26 週目の HbA1c(NGSP 値)変化量(患者背景項目で調整済み)は 12.5mg 群で-0.56%、25mg 群で-0.59%及びプラセボ群-0.02%であり、投与 4 週目から投与 26 週目までいずれの時点においても 12.5mg 群及び 25mg 群はプラセボ群と比較して有意な差が認められた(p<0.001、2 標本 t 検定)。

副作用の発現頻度は、アログリプチン 12.5mg 群 23.3%(31/133 例)、25mg 群 22.7%(30/132 例)及びプラセボ群 17.2%(11/64 例)であり、主な副作用は疲労 3%(4/132 例)、末梢性浮腫及び鼻咽頭炎が各 2.3%(3/132 例)であった。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### ② $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤効果不十分例に対する併用投与試験<sup>6,7)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ( $\alpha$ -GI) を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、 $\alpha$ -GI にアログリプチン 12.5mg 又は 25mg を併用投与した場合の有効性及び安全性について、 $\alpha$ -GI 単独群を対照として検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付け、プラセボ対照、並行群間比較
試験の種類	第 II/III 相、比較対照試験
対象	食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -GI を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 対照観察期開始時までの過去 4 週間以上及び対照観察期間中、一定の用法・用量で $\alpha$ -GI を服用しているもの (2) 対照観察期開始 4 週後の HbA1c (JDS 値) が 6.5% 以上 10.0% 未満のもの (3) 対照観察期開始時及び対照観察期開始 4 週後の HbA1c の差が、対照観察期開始時の HbA1c 値の 10.0% 以内のもの 等
主な除外基準	(1) 対照観察期開始時までの過去 4 週間及び対照観察期間中に、 $\alpha$ -GI 以外の糖尿病薬を服用したもの (2) 臨床的に明らかな腎機能障害 (例えば、投与 8 週前のクレアチニンが 2mg/dL 以上) のあるもの 等
例数	230 例
投与方法	対照観察期 (8 週間) : $\alpha$ -GI としてボグリボース 0.2mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与 治療期 (12 週間) : $\alpha$ -GI としてボグリボース 0.2mg を 1 日 3 回毎食直前投与に加え、アログリプチンとして 12.5mg、25mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与
主要評価項目	治療期終了時 (投与 12 週目) の HbA1c 変化量 (治療期終了時 - 対照観察期終了時)

### ■ 治療期終了時の HbA1c (JDS 値) 変化量

(単位: %)

項目	$\alpha$ -GI 単独群	アログリプチン群	
		12.5mg	25mg
例数	74	76	79
LS 平均値 $\pm$ SE	0.06 $\pm$ 0.054	-0.96 $\pm$ 0.053	-0.93 $\pm$ 0.052
$\alpha$ -GI 単独群との群間差*	—	-1.02 [-1.168, -0.870]	-0.98 [-1.132, -0.836]
p 値	—	< 0.0001	< 0.0001

\* : 点推定値 [両側 95% 信頼区間]、p 値: 対比検定

## V. 治療に関する項目

治療期終了時の HbA1c (JDS 値) の変化量 (患者背景項目で調整済み) は、12.5mg 併用群で -0.96%、25mg 併用群で -0.93% 及び  $\alpha$ -GI 単独群で 0.06% であり、 $\alpha$ -GI 単独群と比較して、いずれの投与群でも有意な差が認められた。また、空腹時血糖値及び食後血糖 2 時間値の変化量は、 $\alpha$ -GI 単独群と比較して、いずれの投与群でも有意な差が認められた。

副作用の発現頻度は  $\alpha$ -GI 単独群 9.3% (7/75 例)、アログリプチン 12.5mg 併用群 11.8% (9/76 例) 及び 25mg 併用群 8.9% (7/79 例) であり、主な副作用は  $\alpha$ -GI 単独群の肝機能異常 2.7% (2/75 例)、アログリプチン 12.5mg 併用群の肝機能異常 2.6% (2/76 例) であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

### ③チアゾリジン系薬剤効果不十分例に対する併用投与試験<sup>8,9)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、チアゾリジン系薬剤にアログリプチン 12.5mg 又は 25mg を併用投与した場合の有効性及び安全性について、チアゾリジン系薬剤単独群を対照として検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、層別無作為割付け、プラセボ対照、並行群間比較
試験の種類	第Ⅱ/Ⅲ相、比較対照試験
対象	食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 治療期開始時まで過去 16 週間以上、チアゾリジン系薬剤を一定の用量 (15mg/日、又は 30mg/日) で服薬しているもの (2) 対照観察期開始 14 週後の HbA1c (JDS 値) が 6.5% 以上 10.0% 未満のもの (3) 対照観察期開始 10 週後及び対照観察期開始 14 週後の HbA1c の差が、対照観察期開始 10 週後の HbA1c 値の 10.0% 以内のもの 等
主な除外基準	(1) 治療期開始時まで過去 16 週間以内に、チアゾリジン系薬剤以外の糖尿病薬を服用したもの (2) 臨床的に明らかな腎機能障害 [対照観察期開始時及び対照観察期開始 14 週後のクレアチニンが 2mg/dL 以上] のあるもの 等
例数	339 例
投与方法	対照観察期 (16 週間): ピオグリタゾンとして 15mg 又は 30mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与 治療期 (12 週間): ピオグリタゾンとして 15mg 又は 30mg を 1 日 1 回朝食前投与に加え、アログリプチンとして 12.5mg、25mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与
主要評価項目	治療期終了時 (投与 12 週目) の HbA1c 変化量 (治療期終了時 - 対照観察期終了時)

## V. 治療に関する項目

### ■ 治療期終了時の HbA1c(JDS 値) 変化量

(単位:%)

項目	チアゾリジン系薬剤 単独群	アログリプチン併用群	
		12.5mg	25mg
例数	115	111	113
LS 平均値±SE	-0.19±0.043	-0.91±0.044	-0.97±0.044
チアゾリジン系薬剤 単独群との群間差*	—	-0.72 [-0.842, -0.600]	-0.78 [-0.901, -0.660]
p 値	—	<0.0001	<0.0001

\*: 点推定値[両側 95%信頼区間]、p 値: 対比検定

治療期終了時の HbA1c(JDS 値)の変化量(患者背景項目で調整済み)は、12.5mg 併用群で -0.91%、25mg 併用群で -0.97% 及びチアゾリジン系薬剤単独群で -0.19% であり、チアゾリジン系薬剤単独群と比較して、いずれの投与群でも有意な差が認められた。また、空腹時血糖値及び食後血糖 2 時間値の変化量は、チアゾリジン系薬剤単独群と比較して、いずれの投与群でも有意な差が認められた。

副作用の発現頻度はチアゾリジン系薬剤単独群 6.1%(7/115 例)、アログリプチン 12.5mg 併用群 7.2%(8/111 例) 及び 25mg 併用群 8.8%(10/113 例) であり、主な副作用はアログリプチン 25mg 併用群の浮腫 3.5%(4/113 例) であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### ④スルホニルウレア系薬剤効果不十分例に対する併用投与試験<sup>10,11)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤(SU 剤)を投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、SU 剤にアログリプチン 12.5mg 又は 25mg を併用投与した場合の有効性及び安全性について、SU 剤単独群を対照として検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付け、プラセボ対照、並行群間比較
試験の種類	第II/III相、比較対照試験
対象	食事療法、運動療法に加えて SU 剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 対照観察期開始時の 4 週以上前から SU 剤を服用しているもの (2) 対照観察期開始 8 週後の HbA1c(JDS 値)が 7.0%以上 10.0%未満のもの (3) 対照観察期開始 4 週後及び対照観察期開始 8 週後の HbA1c の差が、対照観察期開始 4 週後の HbA1c 値の 10.0%以内のもの 等
主な除外基準	(1) 治療期開始時までの過去 12 週間以内に、グリメピリド以外の糖尿病治療薬を使用したもの (2) 臨床的に明らかな腎機能障害(例えば、対照観察期開始時又は対照観察期開始 8 週後のクレアチニンが 2mg/dL 以上)のあるもの 等
例数	312 例
投与方法	対照観察期(12 週間):グリメピリド 1mg、2mg、3mg 又は 4mg/日を 1 日 1~2 回(朝又は朝夕)、食前又は食後経口投与(用法・用量一定) 治療期(12 週間):グリメピリド 1mg、2mg、3mg 又は 4mg/日を 1 日 1~2 回(朝又は朝夕)、食前又は食後経口投与(用法・用量一定)に加え、アログリプチンとして 12.5mg、25mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与
主要評価項目	治療期終了時(投与 12 週目)の HbA1c 変化量(治療期終了時-対照観察期終了時)

### ■治療期終了時の HbA1c(JDS 値)変化量

(単位:%)

項目	SU 剤単独群	アログリプチン併用群	
		12.5mg	25mg
例数	103	104	104
LS 平均値±SE	0.35±0.059	-0.59±0.058	-0.65±0.059
SU 剤単独群との群間差*	—	-0.94 [-1.101, -0.783]	-1.00 [-1.162, -0.845]
p 値	—	<0.0001	<0.0001

\*: 点推定値[両側 95%信頼区間]、p 値: 対比検定

## V. 治療に関する項目

治療期終了時の HbA1c (JDS 値) の変化量 (調整済み平均値) は、12.5mg 併用群で -0.59%、25mg 併用群で -0.65% 及び SU 剤単独群で 0.35% であり、SU 剤単独群と比較して、いずれの併用群でも有意な低下が認められた。また、空腹時血糖値及び食後血糖 2 時間値の変化量は、SU 剤単独群と比較して、いずれの併用群でも有意な低下が認められた。

副作用の発現頻度は SU 剤単独群 5.8% (6/103 例)、アログリプチン 12.5mg 併用群 6.7% (7/105 例) 及び 25mg 併用群 7.7% (8/104 例) であり、主な副作用は SU 剤単独群で低血糖症、頭痛、下痢等が各 1 例、アログリプチン 12.5mg 併用群で便秘、発心、血尿等が各 1 例、アログリプチン 25mg 併用群で低血糖症が 2 例であった。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

### ⑤ ビグアナイド系薬剤効果不十分例に対する併用投与試験<sup>12,13)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、ビグアナイド系薬剤にアログリプチン 12.5mg 又は 25mg を併用投与した場合の有効性及び安全性について、ビグアナイド系薬剤単独群を対照として検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為割付け、プラセボ対照、並行群間比較
試験の種類	第Ⅱ/Ⅲ相、比較対照試験
対象	食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 治療期開始時までの過去 12 週間以上、メトホルミンを一定量の用法・用量 (500mg/日 1 日 2 回食後又は 750mg/日 1 日 3 回食後) で使用しているもの (2) 対照観察期開始 8 週後の HbA1c (JDS 値) が 6.5% 以上 10.0% 未満のもの (3) 対照観察期開始 4 週後及び対照観察期開始 8 週後の HbA1c の差が、対照観察期開始 4 週後の HbA1c 値の 10.0% 以内のもの 等
主な除外基準	(1) 治療期開始時までの過去 12 週間以内に、メトホルミン以外の糖尿病治療薬を使用したもの (2) 臨床的に明らかな腎機能障害 (例えば、対照観察期開始時又は対照観察期開始 8 週後のクレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上) のあるもの 等
例数	288 例
投与方法	対照観察期 (12 週間): メトホルミン 500mg/日 1 日 2 回食後又は 750mg/日 1 日 3 回食後経口投与 治療期 (12 週間): メトホルミン 500mg/日 1 日 2 回食後又は 750mg/日 1 日 3 回食後経口投与に加え、アログリプチンとして 12.5mg、25mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与
主要評価項目	治療期終了時 (投与 12 週目) の HbA1c 変化量 (治療期終了時 - 対照観察期終了時)

## V. 治療に関する項目

■治療期終了時の HbA1c(JDS 値)変化量 (単位:%)

項目	ビグアナイド系 薬剤単独群	アログリプチン併用群	
		12.5mg	25mg
例数	100	92	96
LS 平均値±SE	0.22±0.055	-0.55±0.058	-0.64±0.056
ビグアナイド系薬剤 単独群との群間差*	—	-0.77 [-0.928, -0.613]	-0.85 [-1.010, -0.699]
p 値	—	<0.0001	<0.0001

\*:点推定値[両側 95%信頼区間]、p 値:対比検定

治療期終了時の HbA1c(JDS 値)の変化量(調整済み平均値)は、12.5mg 併用群で-0.55%、25mg 併用群で-0.64%及びビグアナイド系薬剤単独群で 0.22%であり、ビグアナイド系薬剤単独群と比較して、いずれの併用群でも有意な低下が認められた。また、空腹時血糖値及び食後血糖 2 時間値の変化量は、ビグアナイド系薬剤単独群と比較して、いずれの投与群でも有意な低下が認められた。

副作用の発現頻度はビグアナイド系薬剤単独群 10.0%(10/100 例)、アログリプチン 12.5mg 併用群 10.9%(10/92 例)及び 25mg 併用群 8.3%(8/96 例)であり、発現頻度が 3%以上の副作用はビグアナイド系薬剤単独群の血中乳酸増加 3.0%(3/100 例)及びアログリプチン 25mg 併用群の便秘 3.1%(3/96 例)であった。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### ⑥インスリン製剤効果不十分例に対する併用投与試験<sup>14)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、インスリン製剤にアログリプチン 25mg を併用投与した場合の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為割付(治療期第I期:二重盲検、治療期第II期:非盲検)、長期投与
試験の種類	第III相、並行群間比較試験
対象	食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者
主な選択基準	(1)観察期開始時及び観察期開始4週後の空腹時C-ペプチド値が0.6ng/mL以上のもの (2)観察期開始4週後のHbA1c(JDS値)が7.0%以上10.0%未満のもの (3)観察期開始時及び観察期開始4週後のHbA1c(JDS値)の差が、観察期開始時のHbA1c(JDS値)の10.0%以内のもの (4)観察期開始時の6週以上前から、一定の食事療法、運動療法(実施している場合)を実施しているもの (5)観察期開始時の6週以上前から、インスリン製剤(8単位/日以上、40単位/日以下)のみで基礎糖尿病治療を実施しているもの※、かつインスリン製剤を一定の用法・用量で使用しているもの ※インスリン製剤を、混合型(速効型又は超速効型のインスリン含有率が30%以下)、中間型又は持効型溶解のいずれかを単剤で使用しているもの 等
主な除外基準	(1)高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者 [例えば、観察期開始時の血清クレアチニンが2.4mg/dLを超える患者(男性)、血清クレアチニンが2.0mg/dLを超える患者(女性)] (2)観察期開始時の過去6週間及び観察期中に低血糖症状(1週間に2回以上)を発症したもの (3)観察期中にインスリン製剤の用法・用量を変更したもの 等
例数	179例

## V. 治療に関する項目

投与方法	<p>観察期(6週間):観察期開始時におけるインスリン製剤の単位は8単位/日以上、40単位/日以下とし、観察期中は用法・用量は変更しないこととした。なお、混合型(速効型又は超速効型のインスリン含有率が30%以下)、中間型又は持効型溶解のいずれかを単剤で使用し、治験期間を通して変更しない。</p> <p>治療期第I期(12週間):アログリプチンとして25mg又はプラセボを1日1回朝食前に経口投与した。</p> <p>治療期第II期(40週間):アログリプチンとして25mgを1日1回朝食前に経口投与した。</p>																														
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td></td> <td>-6</td> <td>0</td> <td>12</td> <td>52(週)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">← 観察期 →</td> <td colspan="2">← 治療期 →</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td colspan="2">第I期(二重盲検)</td> <td>第II期(非盲検)</td> </tr> <tr> <td>アログリプチン25mg併用群</td> <td></td> <td colspan="3">アログリプチン25mg</td> </tr> <tr> <td>インスリン製剤単独→アログリプチン25mg併用群</td> <td></td> <td>プラセボ</td> <td colspan="2">アログリプチン25mg</td> </tr> <tr> <td>インスリン製剤の用法・用量</td> <td colspan="3">観察期開始時の6週以上前から一定の用法・用量を継続</td> <td>適宜変更可</td> </tr> </table>		-6	0	12	52(週)		← 観察期 →		← 治療期 →				第I期(二重盲検)		第II期(非盲検)	アログリプチン25mg併用群		アログリプチン25mg			インスリン製剤単独→アログリプチン25mg併用群		プラセボ	アログリプチン25mg		インスリン製剤の用法・用量	観察期開始時の6週以上前から一定の用法・用量を継続			適宜変更可
	-6	0	12	52(週)																											
	← 観察期 →		← 治療期 →																												
		第I期(二重盲検)		第II期(非盲検)																											
アログリプチン25mg併用群		アログリプチン25mg																													
インスリン製剤単独→アログリプチン25mg併用群		プラセボ	アログリプチン25mg																												
インスリン製剤の用法・用量	観察期開始時の6週以上前から一定の用法・用量を継続			適宜変更可																											
主要評価項目	治療期第I期終了時(12週)のHbA1c(JDS値)変化量(治療期第I期終了時－観察期終了時)																														

### ■ 治療期第I期終了時(12週)のHbA1c(JDS値)変化量

(単位:%)

項目	インスリン製剤単独群	アログリプチン併用群
例数	89	90
LS 平均値±SE	-0.29±0.08	-0.96±0.08
インスリン製剤単独群との群間差*	—	-0.66[-0.824, -0.505]
p値	—	<0.0001

\*: 点推定値[両側95%信頼区間]、p値: 対比検定

治療期第I期終了時(12週)のHbA1c(JDS値)の変化量(調整済み平均値)は、アログリプチン25mg併用群で-0.96%、インスリン製剤単独群で-0.29%であり、対比検定を行った結果、アログリプチン25mg併用群のインスリン製剤単独群に対する優越性が検証された( $p < 0.0001$ )。

治療期第I期終了時(12週)の空腹時血糖値の変化量は、アログリプチン25mg併用群で $-20.1 \pm 34.5$ mg/dL、インスリン製剤単独群で $-9.4 \pm 38.8$ mg/dLであった(平均値±SD)。

治療期第II期終了時(52週)のHbA1c(JDS値)の変化量は、アログリプチン25mg併用群で $-1.00 \pm 0.66$ %、インスリン製剤単独→アログリプチン25mg併用群で $-1.00 \pm 0.80$ %であった(平均値±SD)。

治療期(第I期及び第II期)において、副作用の発現頻度はアログリプチン25mg併用群28.9%(26/90例)、インスリン製剤単独→アログリプチン25mg併用群27.0%(24/89例)であった。主な副作用は低血糖症(アログリプチン併用群21.1%(19/90例)、インスリン製剤単独→アログリプチン25mg併用群23.6%(21/89例))であった。

## V. 治療に関する項目

### 2) 安全性試験

#### 長期継続投与試験

##### ①アログリプチン単独投与<sup>15,16)</sup>

試験の目的	第II相用量設定試験に参加した被験者を対象として、アログリプチンを40週間(第II相用量設定試験の治験薬投与開始日から起算して52週間)継続投与した際の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与、実薬対照、並行群間比較
試験の種類	第II相
対象	第II相用量設定試験を完了した2型糖尿病患者
例数	474例
投与方法	第II相用量設定試験の治験期12週時翌日から、アログリプチンとして6.25mg、12.5mg、25mg又は50mgを1日1回朝食前に40週間経口投与
主要評価項目	有害事象
副次評価項目	各評価時点におけるHbA1c、空腹時血糖値 等

最終評価時におけるHbA1c(JDS値)の変化量はアログリプチン6.25mg群 $-0.40 \pm 0.71\%$ 、12.5mg群 $-0.47 \pm 0.82\%$ 、25mg群 $-0.63 \pm 0.79\%$ 及び50mg群 $-0.86 \pm 0.72\%$ であった(平均値 $\pm$ SD)。

副作用の発現頻度は6.25mg群26.0%(25/96例)、12.5mg群19.8%(20/101例)、25mg群32.0%(31/97例)及び50mg群26.8%(26/97例)であり、主な副作用は6.25mg群のびらん性胃炎3.1%(3/96例)、12.5mg群の鼓腸4.0%(4/101例)、25mg群の腹部膨満4.1%(4/97例)及び50mg群の低血糖症3.1%(3/97例)、便秘3.1%(3/97例)であった。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### ② $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤併用投与<sup>17)</sup>

試験の目的	第II/III相 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤( $\alpha$ -GI)併用試験に参加した被験者を対象として、アログリプチンと $\alpha$ -GI を 40 週間(第II/III相 $\alpha$ -GI 併用試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週間)継続して併用投与した際の安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与、並行群間比較
試験の種類	第II/III相
対象	第II/III相 $\alpha$ -GI 併用試験を完了した 2 型糖尿病患者
例数	213 例
投与方法	第II/III相 $\alpha$ -GI 併用試験の治験期 12 週時翌日から、アログリプチンとして 12.5mg 又は 25mg を 1 日 1 回朝食前、及び第II/III相 $\alpha$ -GI 併用試験の治験期 12 週時昼から、ボグリボース 0.2mg を 1 日 3 回毎食直前に 40 週間経口投与
主要評価項目	有害事象
副次評価項目	各評価時点における HbA1c、空腹時血糖 等

最終評価時における HbA1c(JDS 値)の変化量はアログリプチン 12.5mg 併用群  $-0.81 \pm 0.71\%$  及び 25mg 併用群  $-0.89 \pm 0.66\%$  であった(平均値  $\pm$  SD)。

有害事象の発現頻度は 12.5mg 併用群 79.6%(86/108 例)及び 25mg 併用群 78.1%(82/105 例)であった。副作用の発現頻度は 12.5mg 併用群 17.6%(19/108 例)及び 25mg 併用群 16.2%(17/105 例)であり、主な副作用は 12.5mg 併用群の肝機能異常 3.7%(4/108 例)であった。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### ③チアゾリジン系薬剤併用投与<sup>18)</sup>

試験の目的	第II/III相チアゾリジン系薬剤併用試験を完了した被験者を対象として、アログリプチンとチアゾリジン系薬剤(15mg/日又は30mg/日)を40週間(第II/III相チアゾリジン系薬剤併用試験の治験薬投与開始日から起算して52週間)継続して併用投与した際の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験の種類	第II/III相
対象	第II/III相チアゾリジン系薬剤併用試験を完了した2型糖尿病患者
例数	331例
投与方法	第II/III相チアゾリジン系薬剤併用試験の治験期12週時の翌日から、アログリプチンとして12.5mg又は25mg、及びピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食前に40週間経口投与
主要評価項目	有害事象
副次評価項目	各評価時点におけるHbA1c、空腹時血糖 等

最終評価時におけるHbA1c(JDS値)の変化量はアログリプチン12.5mg併用群 $-0.65 \pm 0.60\%$ 及び25mg併用群 $-0.65 \pm 0.66\%$ であった(平均値 $\pm$ SD)。

有害事象の発現頻度は12.5mg併用群87.3%(145/166例)及び25mg併用群89.1%(147/165例)であった。副作用の発現頻度は12.5mg併用群18.1%(30/166例)及び25mg併用群25.5%(42/165例)であり、主な副作用は25mg併用群の浮腫3.0%(5/165例)、糖尿病性網膜症(1.8%)、末梢性浮腫、血圧上昇はそれぞれ1.8%(3/165例)であった。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### ④スルホニルウレア系薬剤併用投与<sup>19)</sup>

試験の目的	第II/III相スルホニルウレア系薬剤(SU 剤)併用試験を完了した被験者を対象として、アログリプチンとSU 剤を40週間(第II/III相SU 剤併用試験の治験薬投与開始日から起算して52週間)継続して併用投与した際の安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験の種類	第II/III相
対象	第II/III相SU 剤併用試験を完了した2型糖尿病患者
例数	302例
投与方法	第II/III相SU 剤併用試験の治療期12週時翌日から、アログリプチンとして12.5mg又は25mgを1日1回朝食前、及びグリメピリド1mg、2mg、3mg、4mg、5mg又は6mg/日を1日1~2回(朝又は朝夕)、食前又は食後に40週間経口投与
主要評価項目	有害事象
副次評価項目	各評価時点におけるHbA1c、空腹時血糖 等

最終評価時におけるHbA1c(JDS 値)の変化量は、アログリプチン12.5mg併用群で $-0.42 \pm 0.84\%$ 、25mg併用群で $-0.58 \pm 0.79\%$ であった(平均値 $\pm$ SD)。

有害事象の発現頻度は12.5mg併用群81.3%(122/150例)及び25mg併用群88.2%(134/152例)であった。副作用の発現頻度は12.5mg併用群18.0%(27/150例)及び25mg併用群17.8%(27/152例)であり、主な副作用は25mg併用群の低血糖症5.3%(8/152例)であった。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### ⑤ビグアナイド系薬剤併用投与<sup>19)</sup>

試験の目的	第II/III相ビグアナイド系薬剤併用試験を完了した被験者を対象として、アログリプチンとビグアナイド系薬剤を40週間(第II/III相ビグアナイド系薬剤併用試験の治験薬投与開始日から起算して52週間)継続して併用投与した際の安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、継続投与
試験の種類	第II/III相
対象	第II/III相ビグアナイド系薬剤併用試験を完了した2型糖尿病患者
例数	287例
投与方法	第II/III相ビグアナイド系薬剤併用試験の治療期12週時翌日から、アログリプチンとして12.5mg又は25mgを1日1回朝食前、及びメトホルミンを500mg/日1日2回食後又は750mg/日1日3回食後に40週間経口投与
主要評価項目	有害事象
副次評価項目	各評価時点におけるHbA1c、空腹時血糖 等

最終評価時におけるHbA1c(JDS値)の変化量は、アログリプチン12.5mg併用群で $-0.44 \pm 0.72\%$ 、25mg併用群で $-0.58 \pm 0.78\%$ であった(平均値 $\pm$ SD)。

有害事象の発現頻度は12.5mg併用群77.5%(110/142例)及び25mg併用群78.6%(114/145例)であった。副作用の発現頻度は12.5mg併用群18.3%(26/142例)及び25mg併用群20.0%(29/145例)であり、主な副作用は25mg併用群の便秘、肝機能異常がそれぞれ2.8%(4/145例)、血中尿酸増加、白血球体増加がそれぞれ2.1%(3/145例)であった。

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。

## V. 治療に関する項目

### ⑥速効型インスリン分泌促進薬併用投与<sup>20,21)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、速効型インスリン分泌促進剤にアログリプチンを併用投与した場合の安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与
試験の種類	第Ⅲ相、非対照試験
対象	食事療法、運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進剤を投与しても血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 観察期開始時の HbA1c (JDS 値) が 6.5% 以上 10.0% 未満のもの (2) 観察期開始時の 10 週以上前から、一定の食事療法、運動療法(実施している場合)を実施しているもの (3) 観察期開始時の 10 週以上前から、速効型インスリン分泌促進剤(ナテグリニド又はミチグリニドカルシウム水和物)単剤のみで糖尿病治療を実施しているものかつ速効型インスリン分泌促進剤を一定の用法・用量で使用しているもの (4) 観察期開始時において、治験責任医師又は治験分担医師が、速効型インスリン分泌促進剤(ナテグリニド又はミチグリニドカルシウム水和物)に加え他の糖尿病治療薬との併用療法が適切と判断したもの 等
主な除外基準	(1) 高度腎機能障害患者又は末期腎不全患者[例えば、観察期開始時の血清クレアチニン(SCr)が 2.4mg/dL を超える患者(男性)、SCr が 2.0mg/dL を超える患者(女性)] (2) インスリン製剤による血糖管理が望まれる状態のもの(例えば、重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病、重症感染症、手術前後、重篤な外傷のあるもの) (3) 治験期間中に併用禁止薬[治験薬及び観察期開始時に服用している速効型インスリン分泌促進剤以外の糖尿病治療薬(注射剤を含む)並びにそれらの添付文書において併用を禁止されている薬剤]による治療が必要なもの (4) 過去に治験で、又は治療行為として本剤又はネシーナ錠の投与を受けたことがあるもの (5) 観察期開始前 12 週以内に治験薬(製造販売後臨床試験薬を含む)の投与を受けたもの 等
例数	67 例
投与方法	観察期(2 週間): 観察期開始時の 10 週以上前より投与中の速効型インスリン分泌促進剤の用法・用量を継続し、治療期中においても、観察期と同一の薬剤を、同じ用法・用量にて継続投与することとした。 治療期(52 週): アログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回朝食前に投与。 なお、腎機能の程度(SCr 値)に応じて投与量を適宜調整し、中等度の腎機能障害患者では 12.5mg/日を併用した。 本剤 6.25mg の投与対象者である高度腎機能障害患者及び末期腎不全患者は組み入れ対象から除外した。
主要評価項目	安全性評価項目: 有害事象
副次評価項目	有効性評価項目: HbA1c (JDS 値)、空腹時血糖

## V. 治療に関する項目

最終評価時の HbA1c (JDS 値) の変化量は  $-0.46 \pm 0.96\%$  であった (平均値  $\pm$  SD)。有害事象の発現頻度は 85.1% (57/67 例) であった。副作用の発現頻度は 7.5% (5/67 例) であり、主な副作用は高尿酸血症、上室性期外収縮、十二指腸潰瘍/胃潰瘍、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加が各 1 例であった。

### ⑦ インスリン製剤併用投与<sup>14)</sup>

二重盲検期終了後、インスリン製剤単独群からアログリプチン 25mg 併用への切り替え群を含め、アログリプチン 25mg の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた (HbA1c (JDS 値) の投与前からの変化量 (平均値  $\pm$  SD) はインスリン製剤単独群からアログリプチン 25mg 併用への切り替え投与群 (89 例) で  $-1.00 \pm 0.80\%$ 、アログリプチン 25mg 継続投与群 (90 例) で  $-1.00 \pm 0.66\%$  であった。継続非盲検長期投与期終了までの副作用の発現頻度は、アログリプチン 25mg 継続投与群で 28.9% (26/90 例) 及び切り替え群で 27.0% (24/89 例) であった。低血糖の副作用発現頻度は、アログリプチン 25mg 継続投与群で 21.1% (19/90 例)、切り替え群で 23.6% (21/89 例) であった。

「V. 5. (4) 検証的試験」の項 1) 二重盲検比較試験 ⑥ インスリン製剤効果不十分例に対する併用投与試験 参照

## V. 治療に関する項目

### ⑧急性冠症候群(ACS)を発症した2型糖尿病患者を対象とした併用投与(EXAMINE 試験:国際共同試験)<sup>22)</sup>

試験の目的	ACSを発症した2型糖尿病患者を対象に、標準治療にアログリプチンを追加投与した際の心血管イベントの発現について、プラセボとの比較により検証した。 心血管イベントに起因する死亡、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中を主要かつ重大な心血管イベント(主要 MACE <sup>※1</sup> )複合評価項目とした。 ※1 MACE: Major Adverse Cardiac Events
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行群間
試験の種類	第III相、対照試験
対象	ACSを発症した2型糖尿病患者
主な選択基準	(1)2型糖尿病と診断され、対照観察期開始前に糖尿病治療薬(DPP-4阻害剤又GLP-1アナログ製剤を除く)の単独療法又は併用療法を受けている18歳以上の男女 (2)経口糖尿病治療薬による治療を行っている場合は、対照観察期のHbA1c(NGSP値)が6.5%から11.0%の範囲であること (3)インスリン製剤による治療を行っている場合は、対照観察期のHbA1c(NGSP値)が7.0%から11.0%の範囲であること (4)無作為化前15~90日以内にACSを発症しているもの 等
主な除外基準	(1)2型糖尿病の血糖コントロールを目的としたGLP-1アナログ製剤を対照観察期に投与されているもの (2)合計15日間以上DPP-4阻害剤を投与されている者又は対照観察期開始前3ヵ月以内にDPP-4阻害剤を投与されていたもの (3)対照観察期に、心不全[NYHA分類IV]、難治性狭心症、コントロール不良の不整脈、重篤な弁膜症、及び重度高血圧などの血行力学的に不安定な循環器障害を有しているもの (4)無作為化前14日以内に治験実施計画書に示した定義に基づくACS事象を発症しているもの 等
例数	5,380例
投与方法	アログリプチン(25mg、12.5mg又は6.25mg) <sup>※2</sup> 又はプラセボを1日1回経口投与 ※2 無作為化の時点では、被験者の腎機能に応じて25mg、12.5mg又は6.25mg群に割り付けた。無作為化後は被験者の腎機能の程度に応じて治験薬の投与量を調整した
主要評価項目	無作為化の時点から主要 MACE 複合評価項目(心血管イベントに起因する死亡、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中)に含まれるいずれかの事象が最初に発現するまでの期間
副次評価項目	無作為化の時点から副次 MACE 複合評価項目(心血管イベントに起因する死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中又は不安定狭心症による緊急血行再建術)に含まれるいずれかの事象が最初に発現するまでの期間

注意:中等度以上の腎機能障害患者における用法及び用量については「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

## V. 治療に関する項目

### ■主要 MACE 複合評価項目<621 例を用いた最終解析>

対 象	プラセボ投与群 (N=2,679)	アログリプチン投与群 (N=2,701)
主要 MACE 複合事象を発症した被験者[例数(%)]	316(11.8)	305(11.3)
心血管イベントに起因する死亡[例数(%)]	111(4.1)	89(3.3)
非致死性心筋梗塞[例数(%)]	173(6.5)	187(6.9)
非致死性脳卒中[例数(%)]	32(1.2)	29(1.1)
<b>CPH モデルの結果</b>		
ハザード比 (アログリプチン投与群/プラセボ投与群)	—	0.962
片側 p 値(優越性)		0.315
片側反復信頼区間(非劣性)		(0, 1.160)

主要 MACE 複合評価項目:心血管イベントに起因する死亡、非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中。

これらの事象は独立した心血管中央判定委員会が判定した。

主要 MACE 複合事象の発現頻度はアログリプチン投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ 11.3%及び 11.8%であった。CPH モデルに基づくハザード比は 0.962(片側反復信頼区間の上限信頼限界:1.160)であり、アログリプチン投与群におけるハザードはプラセボ投与群におけるハザードと比較して 3.8%低かった。アログリプチン投与群のプラセボ投与群に対する非劣性は認められたが、優越性は認められなかった。

ベースラインにおける HbA1c(NGSP 値)の平均値はいずれの投与群も 8.03%であり、最終来院時におけるベースラインからの変化量(調整済み平均値)は、アログリプチン投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ-0.33%及び 0.03%であった。投与 32 ヶ月目までは、アログリプチン投与群ではプラセボ投与群と比較して有意な低下を示した(投与 32 ヶ月目までにおける p 値:<0.001、投与 32 ヶ月目における p 値:0.002、共分散分析)。

有害事象の発現頻度はアログリプチン投与群 80.0%(2,160/2,701 例)及びプラセボ投与群 78.8%(2,111/2,679 例)であった。副作用の発現頻度はアログリプチン投与群 18.5%(501/2,701 例)及びプラセボ投与群 16.8%(451/2,679 例)であった。主な副作用の発現頻度はアログリプチン投与群及びプラセボ投与群で、低血糖症 2.7%(72/2,701 例)及び 1.9%(52/2,679 例)、リパーゼ増加 1.5%(41/2,701 例)及び 1.9%(52/2,679 例)、腎機能障害 1.8%(49/2,701 例)及び 1.3%(35/2,679 例)、蛋白尿 1.2%(33/2,701 例)及び 1.3%(36/2,679 例)であった。

注意:中等度以上の腎機能障害患者における用法及び用量については「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

## V. 治療に関する項目

---

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (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

再審査結果公表年月日:2019年9月11日

内容: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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

#### 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

該当資料なし

## 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

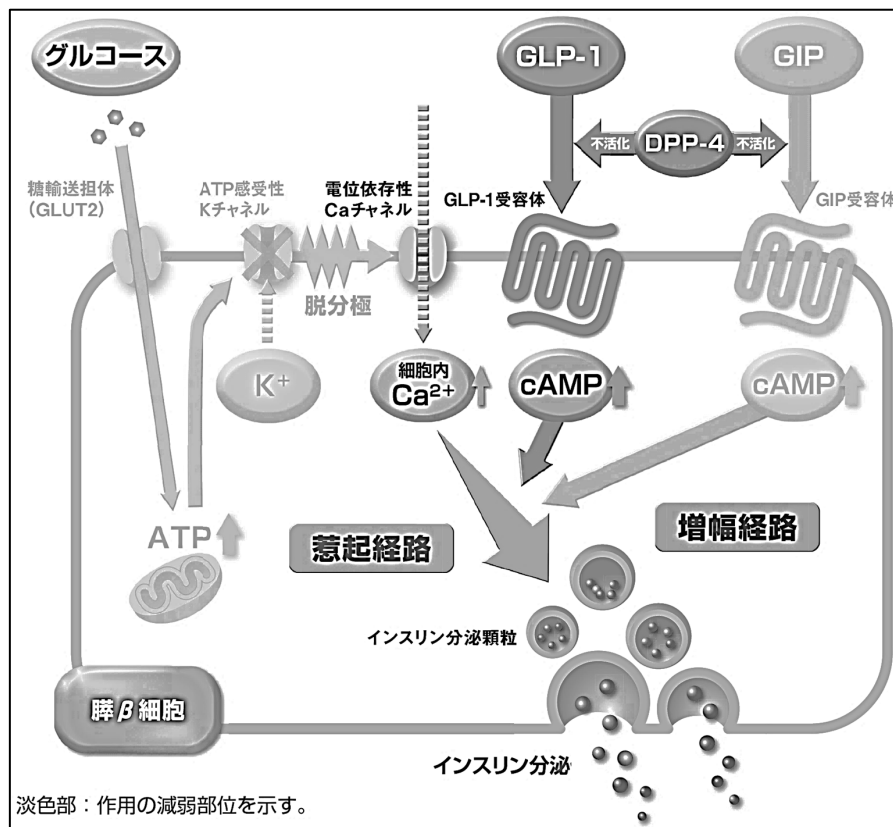
ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤 (DPP-4 阻害剤)

注意: 関連のある化学物の効能又は効果などは、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<sup>23,24)</sup>

##### ■ 2 型糖尿病患者におけるインスリン分泌の障害部位



膵β細胞からのインスリン分泌は、グルコース刺激による「惹起経路」と食事の経口摂取刺激により腸管から分泌される消化管ホルモン「インクレチン (GLP-1、GIP)」による「増幅経路」により調節されている。

2 型糖尿病では、惹起経路と GIP によるインスリン分泌が低下している。

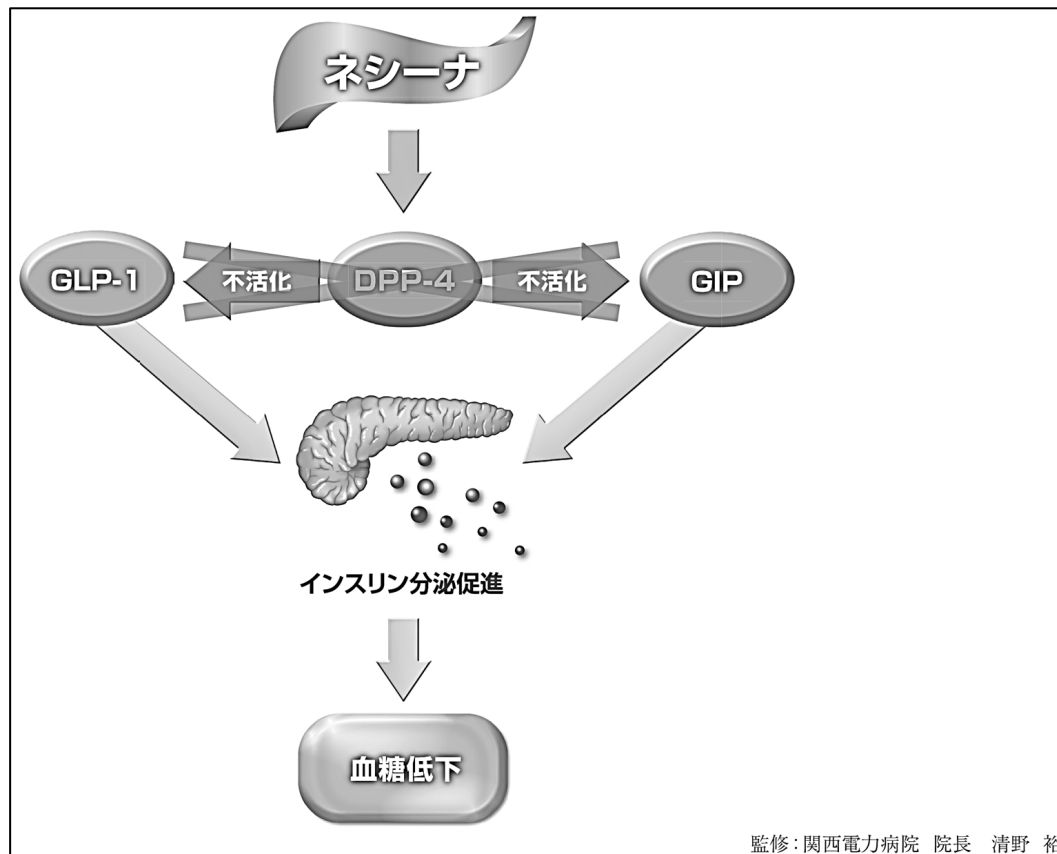
[惹起経路] 糖輸送担体を介して細胞内に取り込まれたグルコースから代謝・産生された ATP が、ATP 感受性 K チャンネルの閉鎖、細胞膜の脱分極、電位依存性 Ca チャンネルの開口により細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を上昇させ、インスリン分泌を促進する。

[増幅経路] インクレチンはそれぞれの受容体に結合し、細胞内 cAMP を産生・増加させることで、糖濃度依存的にインスリン分泌を増強する。しかしながら、インクレチンは分泌後速やかにジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) によって不活化される。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ■ネシーナの作用機序

ネシーナは DPP-4 を選択的に阻害することにより、インクレチンの血中濃度を上昇させ、糖濃度依存的にインスリン分泌を促進させ、血糖値を低下させる。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) DPP-4 に対する阻害作用

#### ①DPP-4 活性に対する阻害活性 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

ヒト結腸腺癌由来細胞由来のヒト型 DPP-4 及びヒト、イヌ、ラットの血漿中 DPP-4 に対する阻害活性が認められた。

#### ■DPP-4 活性に対する阻害活性

酵素源		IC <sub>50</sub> (nmol/L) [両側 95%信頼区間]
ヒト結腸腺癌由来細胞		15 [15-15]
血漿	ヒト	10 [9.8-10]
	イヌ	16 [16-16]
	ラット	18 [16-21]

#### [試験方法]

ヒト結腸腺癌由来細胞粗抽出液を部分精製して得られた DPP-4 分画又はヒト、イヌ、ラット血漿を酵素源として用い、基質として Gly-Pro-pNA・Tos を用い、反応 1 時間後の吸光度 (405nm) を指標に酵素活性を測定した。IC<sub>50</sub> 値はロジスティック曲線を用いて算出した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ②類縁酵素に対する阻害活性 (*in vitro*)<sup>26)</sup>

DPP-4 の類縁酵素 (DPP-2、DPP-8、DPP-9、PREP、FAP/seprase 及び Tryptase) に対する阻害活性はいずれも低く、アログリプチンの阻害活性の DPP-4 に対する高い選択性が認められた。

#### ■DPP-4 類縁酵素に対する阻害活性

酵素	IC <sub>50</sub> (nmol/L)		
	アログリプチン	シタグリプチン	ビルダグリプチン
DPP-4	6.9±1.5	12.1±0.8	23.8±1.6
DPP-2	>100,000	>50,000	>100,000
DPP-8	>100,000	19,000±2,000	1,400±200
DPP-9	>100,000	62,000±4,000	81.5±8.1
PREP	>100,000	>100,000	>50,000
FAP/seprase	>100,000	>100,000	73,000±8,000
Tryptase	>390,000	>400,000	>200,000

PREP: prolyl endopeptidase、FAP: fibroblast activation protein

平均値±SE (各測定は少なくとも4回行った)

#### [試験方法]

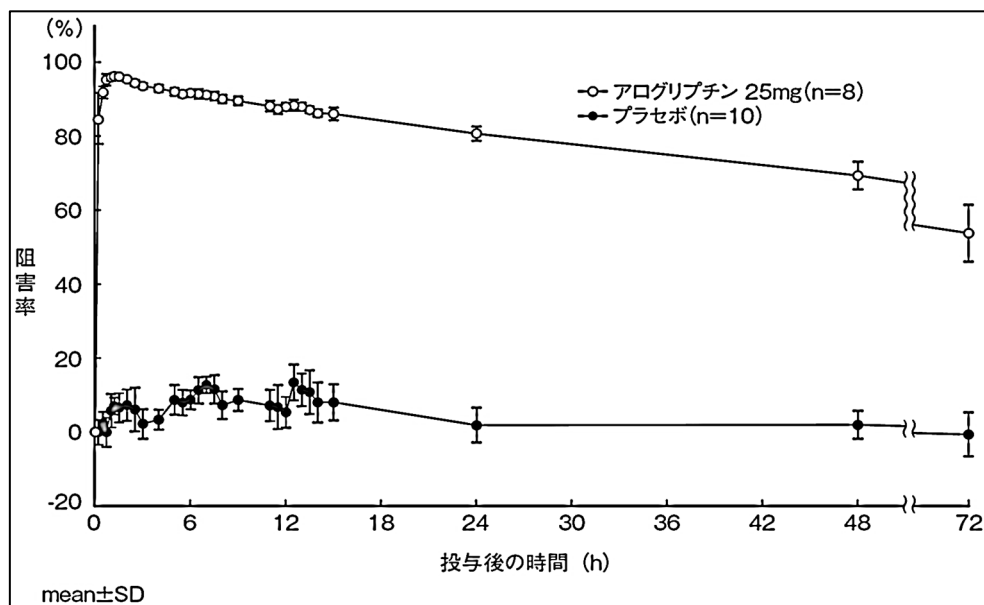
ヒト組換え型精製酵素を用いた。DPP-4、DPP-2、DPP-8、DPP-9 及び FAP/seprase の酵素活性は Ala-Pro-AFC を基質として用い、反応で生じる AFC の蛍光強度 (Ex:400nm/Em:505nm) を指標に測定した。PREP の酵素活性は benzyloxycarbonyl Gly-Pro-AMC を基質として用い、反応で生じる AMC の蛍光強度 (Ex:375nm/Em:460nm) を指標に測定した。Tryptase の酵素活性は α-N-benzyloxycarbonyl-lysine thiobenzyl ester を基質として用い、反応で生じる thiobenzyl alcohol の吸光度 (OD405nm) を指標に測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ③血漿中 DPP-4 阻害率(健康成人)<sup>1)</sup>

アログリプチン 25mg 投与により、血漿中 DPP-4 阻害率は、投与 1.09±0.30 時間後に最大値 96.38±0.65%になり、投与 24 時間後で 80.65±1.93%であった。

#### ■血漿中 DPP-4 阻害率の推移



#### [試験方法]

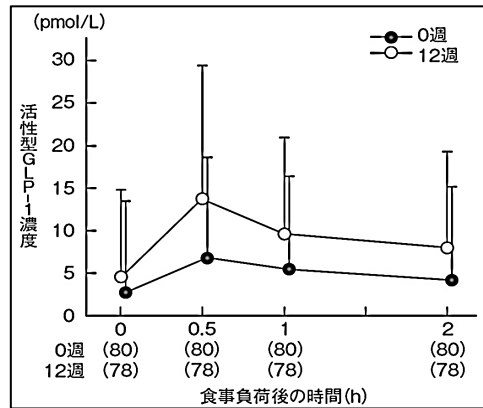
健康成人男子 18 例を対象にアログリプチンとして 25mg 又はプラセボを朝食 30 分前に単回経口投与し、投与後の血漿中 DPP-4 阻害率を測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

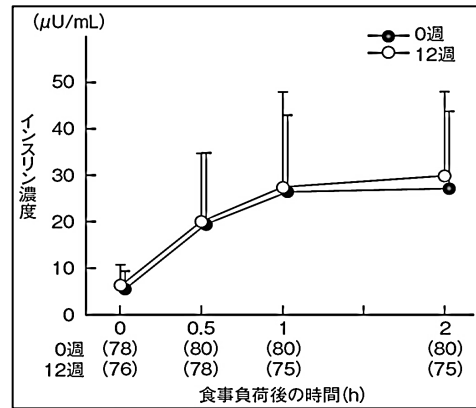
### 2) 食事負荷試験(2型糖尿病患者)<sup>3,4)</sup>

食事負荷試験におけるアログリプチン 25mg 群の活性型 GLP-1 濃度、血糖値の推移は以下のとおりであった。

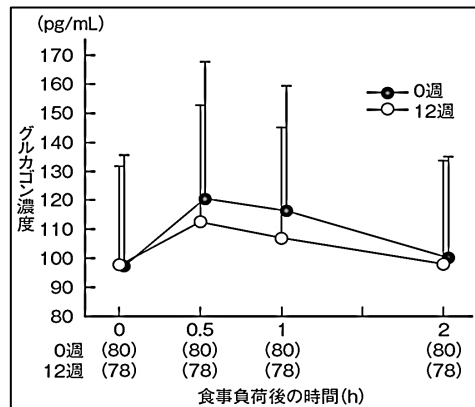
#### ■ 活性型 GLP-1 濃度の推移



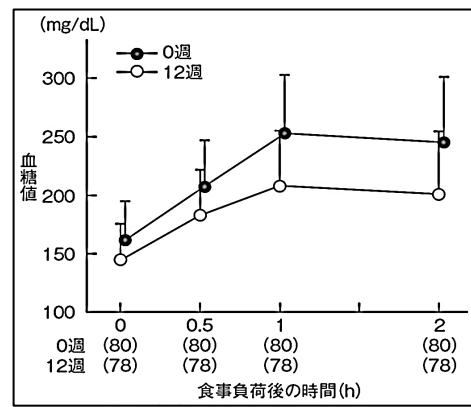
#### ■ インスリン濃度の推移



#### ■ グルカゴン濃度の推移



#### ■ 血糖値の推移



#### 【試験方法】

対象患者: 食事療法、運動療法を実施するも血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (80 例)

投与方法: アログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与し、対照観察期終了時 (0 週) 及び治療期終了時 (12 週) に食事負荷試験を行った。

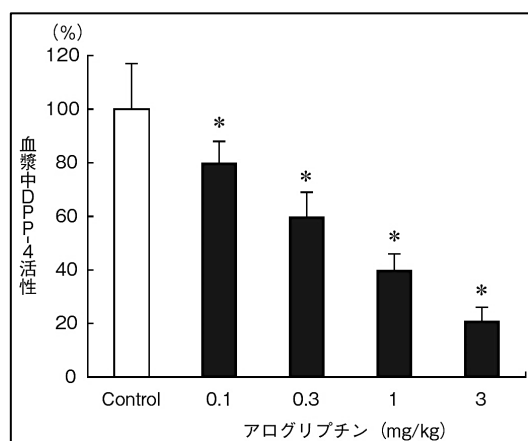
## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 非肥満 2 型糖尿病モデルにおける糖尿病改善作用(ラット)

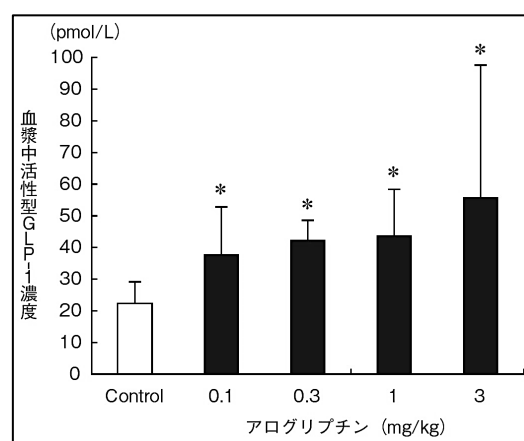
#### ①N-STZ-1.5 ラットにおける血漿中の DPP-4 阻害及び活性型 GLP-1 増加作用<sup>27)</sup>

アログリプチン投与により、血漿中の DPP-4 活性の用量依存的な低下、及び活性型 GLP-1 濃度の用量依存的な上昇を認めた。

#### ■血漿中 DPP-4 活性



#### ■血漿中活性型 GLP-1 濃度



平均値±SD, n=8, \* : $p \leq 0.025$  (Control 群に対する片側 Shirley-Williams 検定)

#### [試験方法]

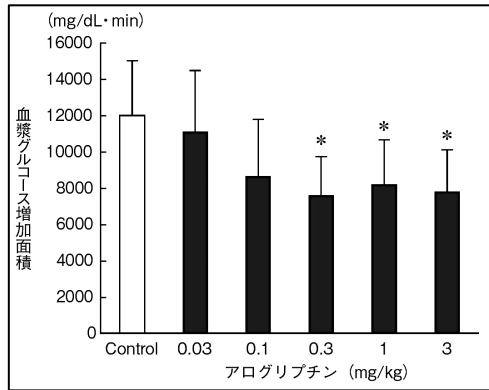
41 週齢の雄性 N-ストレプトゾトシン (STZ)-1.5 ラット (各群 8 例) をほぼ 1 日絶食後、アログリプチンとして 0.1、0.3、1 及び 3mg/kg を単回経口投与し、投与 1.5 時間後に採血し、血漿中 DPP-4 活性は基質として Gly-Pro-pNA・Tos を用いて生成した pNA の吸光度 (405nm) を指標として測定した。さらに投与 2 時間後に液体試料を経口投与し (20kcal/kg)、液体試料投与 5 分後に採血し、活性型 GLP-1 測定用とした。

## VI. 薬効薬理に関する項目

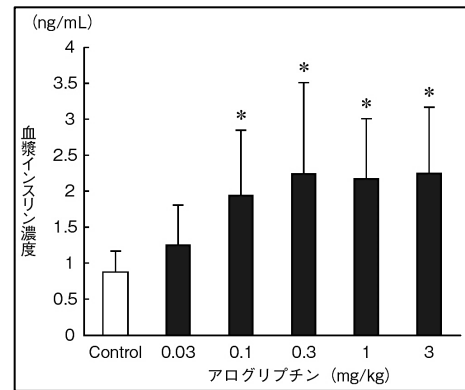
### ②N-STZ-1.5 ラットにおける血糖低下作用<sup>27)</sup>

アログリプチン投与により、糖負荷後の血漿グルコース増加面積は 0.3mg/kg 以上で有意に低下し、糖負荷 10 分後の血漿インスリン濃度は 0.1mg/kg 以上で有意に上昇した。

#### ■血漿グルコース増加面積



#### ■糖負荷 10 分後の血漿インスリン濃度



平均値±SD, n=6, \* : $p \leq 0.025$  (Control 群に対する片側 Williams 検定)

#### [試験方法]

23 週齢の雄性 N-STZ-1.5 ラット(各群 6 例)を一晩絶食後、アログリプチンとして 0.03、0.1、0.3、1 及び 3mg/kg を単回経口投与し、投与 1 時間後にグルコース 1g/kg を経口投与した。グルコース投与前及び投与 10、30、60 及び 120 分後に採血し、血漿グルコース濃度及び血漿インスリン濃度を測定した。

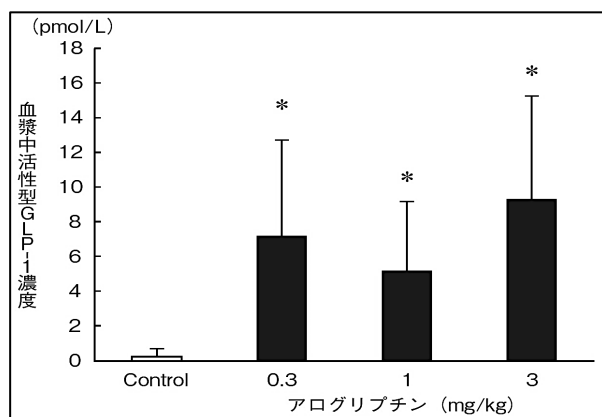
## VI. 薬効薬理に関する項目

### 4) 肥満 2 型糖尿病モデルにおける糖尿病改善作用(ラット)

#### ① Wistar fatty ラットにおける活性型 GLP-1 増加作用

アログリブチン投与により、糖負荷 10 分後の活性型 GLP-1 濃度は 0.3mg/kg 以上で有意に増加した。

##### ■ 血漿中活性型 GLP-1 濃度



平均値+SD, n=9, \*:p<0.025 (Control 群に対する片側 Shirley-Williams 検定)

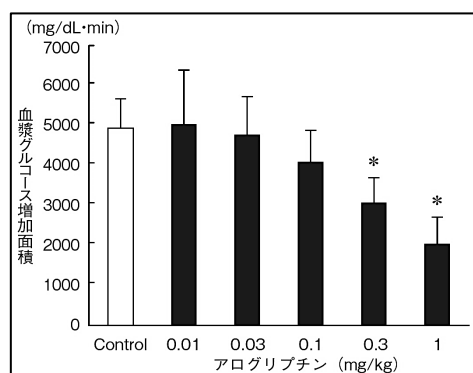
##### [試験方法]

13 週齢の雌性 Wistar Fatty ラット(各群 9 例)を一晩絶食後、アログリブチンとして 0.3、1 及び 3mg/kg を単回経口投与し、投与 1 時間後にグルコース 1g/kg を経口投与した。グルコース投与前及び投与 10 分後に採血し、血漿中活性型 GLP-1 濃度を測定した。

#### ② Wistar fatty ラットにおける血糖低下作用<sup>28,29)</sup>

アログリブチン投与により、糖負荷後の血漿グルコース増加面積は 0.3mg/kg 以上で有意に低下し、糖負荷 10 分後の血漿インスリン濃度は 1mg/kg 以上で有意に上昇した。

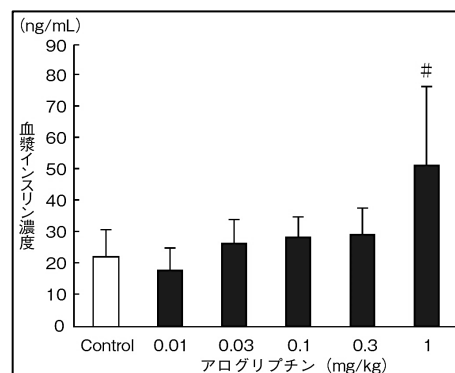
##### ■ 血漿グルコース増加面積



平均値+SD, n=6, \*:p<0.025 (Control 群に対する片側 Williams 検定)、

#:p<0.025 (Control 群に対する片側 Shirley-Williams 検定)

##### ■ 糖負荷 10 分後の血漿インスリン濃度



##### [試験方法]

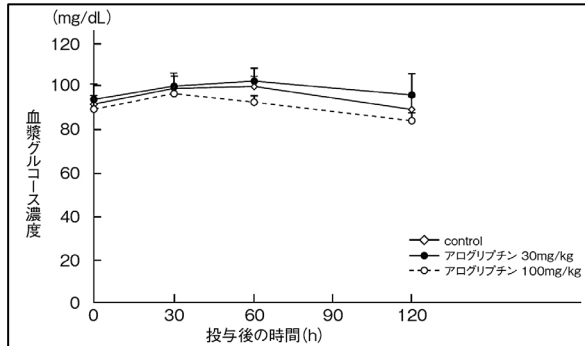
11 週齢の雌性 Wistar fatty ラット(各群 6 例)を一晩絶食後、アログリブチンとして 0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1mg/kg を単回経口投与し、投与 1 時間後にグルコース 1g/kg を経口投与した。グルコース投与前及び投与 10、30 及び 60 分後に採血し、血漿グルコース濃度及び血漿インスリン濃度を測定した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 5) 正常動物での検討(ラット)

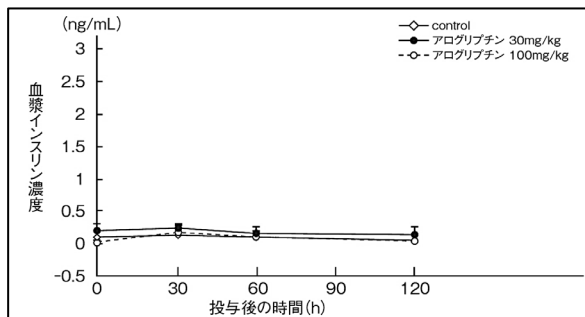
絶食したラットにアログリプチンとして100mg/kgを経口投与しても血漿グルコース濃度及び血漿インスリン濃度に影響を与えなかった。

#### ■ 絶食時の血漿グルコース濃度変化



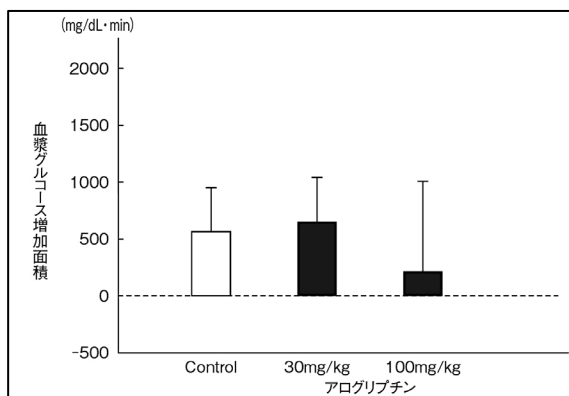
平均値±SD n=6

#### ■ 絶食時の血漿インスリン濃度変化



平均値±SD n=6

#### ■ 血漿グルコース増加面積



平均値±SD n=6

#### [試験方法]

7 週齢の雄性 SD ラットを 1 群 6 匹として使用した。一晩絶食したラットにアログリプチンとして 30mg/kg、100mg/kg を強制経口投与し、投与前及び投与 30、60 及び 120 分後に採血し、血漿グルコース濃度は生化学自動分析装置を用いて酵素法により測定し、血漿インスリン濃度はラジオイムノアッセイにより測定した。

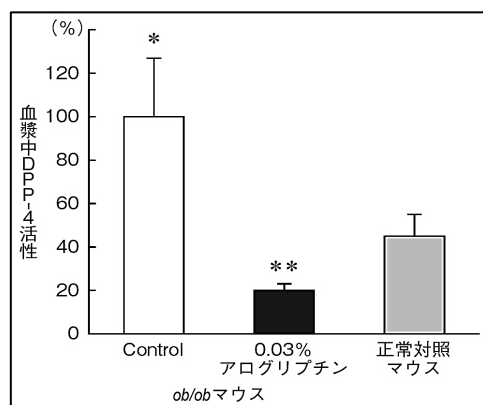
## VI. 薬効薬理に関する項目

### 6) 肥満 2 型糖尿病モデルにおける膵β 細胞への影響(マウス)<sup>30)</sup>

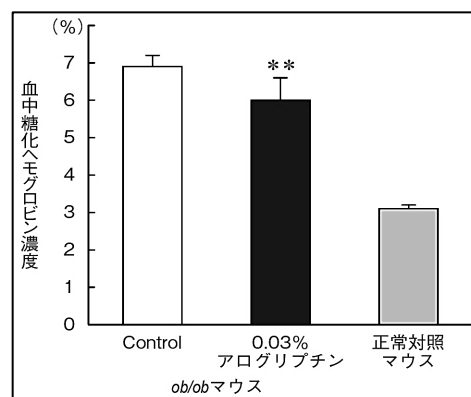
アログリプチン投与により、血漿中の DPP-4 活性の阻害、血中糖化ヘモグロビン濃度の有意な低下、血漿インスリン濃度及び膵インスリン含有の有義な増加が認められた。

また、免疫組織染色において、アログリプチン投与後の膵島でのインスリン染色性が維持されていることを認めた。

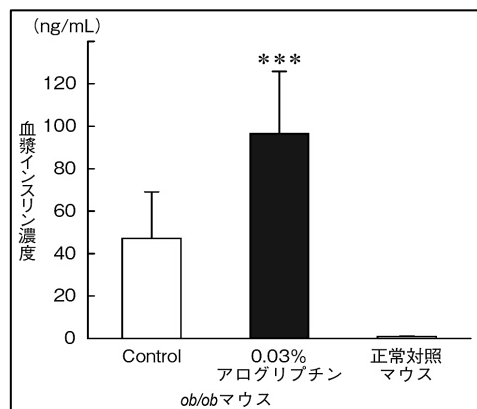
#### ■ 血漿中 DPP-4 活性



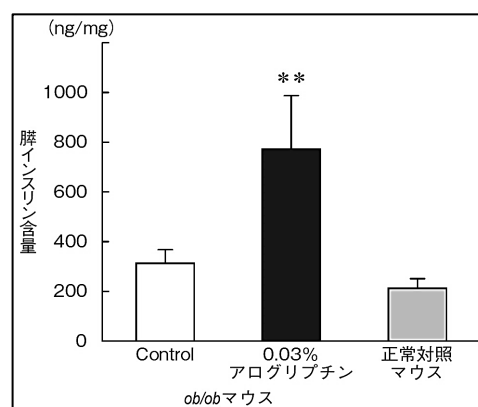
#### ■ 血中糖化ヘモグロビン濃度



#### ■ 血漿インスリン濃度



#### ■ 膵インスリン含量



平均値±SD、n=7(正常対照マウス:n=4)、

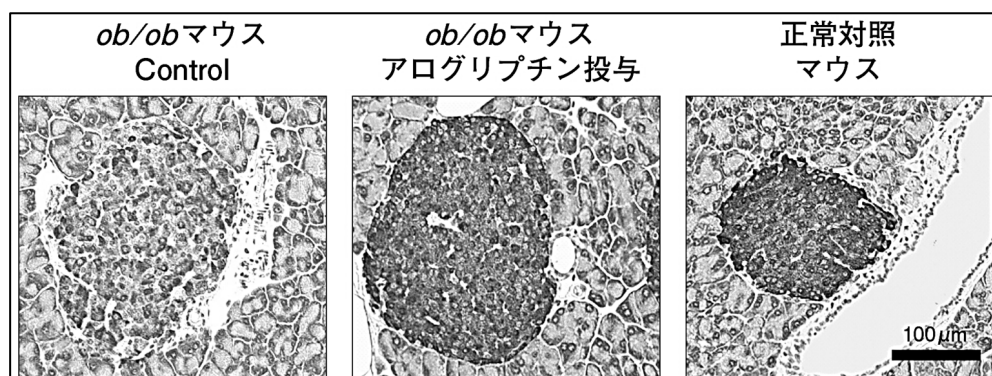
\* :  $p \leq 0.01$  (正常対照マウスに対する Aspin-Welch 検定)、

\*\* :  $p \leq 0.01$  (Control 群に対する Aspin-Welch 検定)

\*\*\* :  $p \leq 0.01$  (Control 群に対する Student t 検定)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ■膵島のインスリン染色



#### [試験方法]

7週齢の雄性 *ob/ob* マウス(各群 7例)及び正常対照マウス(4例)を用いた。*ob/ob* マウスに対しアログリプチンとして 0.03%(w/w)を 4週間混餌投与した後、各種パラメータを測定した。血漿中 DPP-4 活性は、基質として Gly-Pro-pNA・Tos を用い、生成した pNA の吸光度(405nm)を指標として測定した。膵臓の免疫染色は、膵臓をブアン液にて固定後、インスリン抗体を用いて染色した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

健康成人男子(8例)にアログリプチンとして 25 mg を単回経口投与した時の血漿中 DPP-4 阻害率は約 1 時間後にピークに達し、24 時間持続すると考えられた<sup>1)</sup>。

## 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

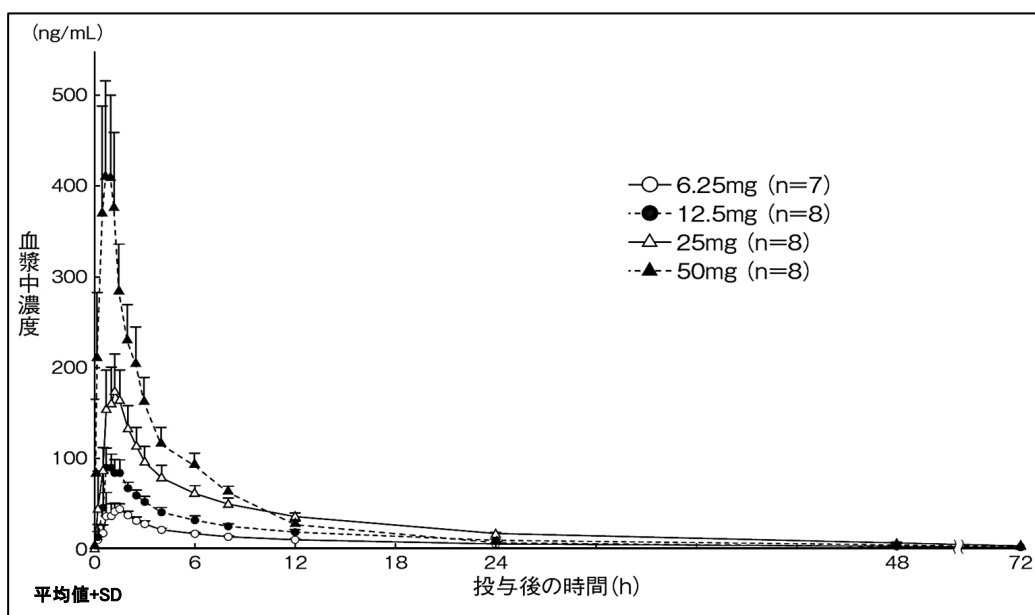
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与での検討<sup>1)</sup>

健康成人男子 31 例にアログリプチンとして 6.25mg、12.5mg、25mg 又は 50mg を朝食 30 分前に単回投与したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

#### ■アログリプチンの血漿中濃度の推移



#### ■薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
6.25mg (n=7)	52.0 ± 16.1	1.4 ± 0.4	460.5 ± 29.9	21.8 ± 2.2
12.5mg (n=8)	96.5 ± 20.1	1.0 ± 0.4	850.9 ± 95.1	16.7 ± 2.4
25mg (n=8)	193.3 ± 32.5	1.1 ± 0.3	1,604.6 ± 178.0	17.1 ± 2.0
50mg (n=8)	448.0 ± 95.2	1.2 ± 0.2	2,997.0 ± 384.0	14.3 ± 1.4

平均値 ± SD

注意: 本剤の用法及び用量

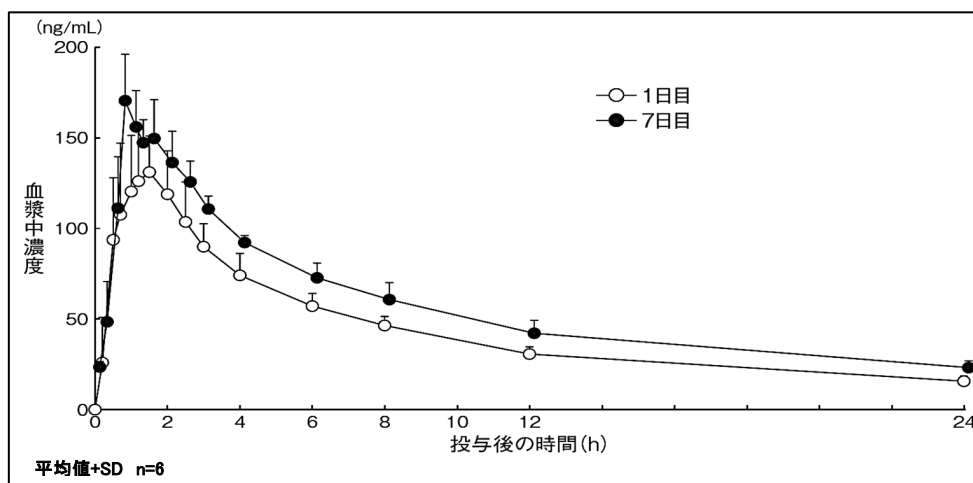
通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復投与での検討

①健康成人男子 6 例にアログリプチンとして 25mg を朝食 30 分前に 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの 1 日目及び 7 日目の血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

#### ■アログリプチンの血漿中濃度の推移(1 日目及び 7 日目)



#### ■薬物動態パラメータ

投与日	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-inf}^{*}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
1 日目	142.8±21.8	1.2±0.5	1,280.8±118.8	10.0±1.2
7 日目	180.2±17.7	1.1±0.4	1,375.0±128.2	17.1±3.6

平均値±SD、n=6、※:7 日目は  $AUC_{0-\tau}$

②2 型糖尿病患者 (80 例) にアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した時の血漿中トラフ濃度は 25.0±10.2ng/mL (平均値±SD) であった<sup>4)</sup>。

### 3) 活性代謝物の速度論的パラメータ

健康成人男子 8 例にアログリプチンとして 25mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>1)</sup>。

活性代謝物	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
代謝物 M-I	0.5±0.4	1.0±0.3	23.5±11.1	56.5±55.4

平均値±SD、n=8 ( $AUC$ 、 $T_{1/2}$  は n=7)

### (3) 中毒域

該当資料なし

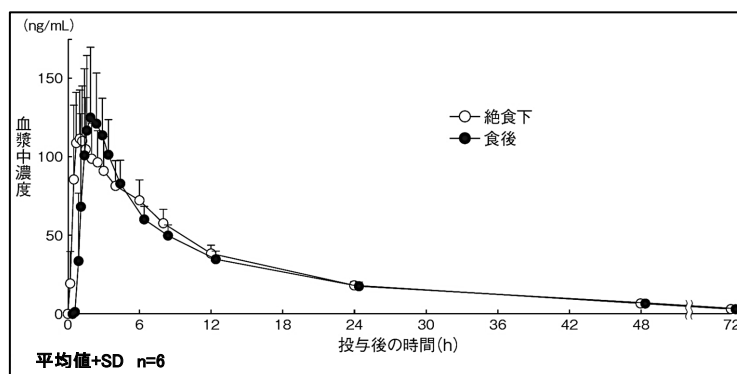
## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響<sup>31)</sup>

健康成人男性 24 例にアログリプチンとして 25mg をクロスオーバー法で朝食絶食時又は朝食 30 分後に単回経口投与したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

##### ■アログリプチンの血漿中濃度の推移



##### ■薬物動態パラメータ

投与条件	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
絶食下	138.1±27.2	1.4±1.2	1659.8±171.3	17.3±2.6
食後	148.7±33.5	1.5±0.6	1613.4±189.0	19.4±3.3

平均値±SD、n=24

#### 2) ボグリボースとの併用の影響<sup>32)</sup>

健康成人 (10 例) にボグリボース 0.2mg を 1 日 3 回 8 日間反復投与及びアログリプチンとして 25mg を単回併用投与 (ボグリボース投与 6 日目) した時、アログリプチンの C<sub>max</sub>、AUC は、単独投与時に比較してそれぞれ 10.3%、21.6%減少した。

#### 3) ピオグリタゾンとの併用の影響<sup>33,34)</sup> [外国人データ]

健康成人 (30 例) にピオグリタゾン (CYP2C8 基質) として 45mg 及びアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回 12 日間反復投与した時 (3×3 クロスオーバー試験<sup>※</sup>)、ピオグリタゾン及びアログリプチンの C<sub>max</sub>、AUC に併用投与による影響は認められなかった。

※ピオグリタゾン単独群、アログリプチン単独群及びピオグリタゾン+アログリプチン併用群の 3 群 3 期

#### 4) グリベンクラミドとの併用の影響<sup>33,35)</sup> [外国人データ]

健康成人 (24 例) にグリベンクラミド (CYP2C9 基質) 5mg を単回投与後、アログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与及びグリベンクラミド 5mg を単回併用投与 (アログリプチン投与 8 日間) した時、グリベンクラミドの C<sub>max</sub> は単独投与時に比較して 15.4%増加した。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 5) メトホルミンとの併用の影響<sup>36,37)</sup>[外国人データ]

健康成人(17例)にメトホルミン塩酸塩(腎排泄)1,000mgを1日2回及びアログリプチンとして100mgを1日1回6日間反復投与した時(3×3クロスオーバー試験<sup>\*</sup>)、アログリプチンのC<sub>max</sub>、AUCに影響は認められなかった。一方、メトホルミンのC<sub>max</sub>に影響は認められず、AUCは単独投与時に比較して18.9%増加した。

※メトホルミン単独群、アログリプチン単独群及びメトホルミン+アログリプチン併用群の3群3期

注意:本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして25mgを1日1回経口投与する。

### 6) その他の薬剤との併用の影響<sup>37~44)</sup>[外国人データ]

ゲムフィブロジル(CYP2C8、CYP2C9 阻害剤)、フルコナゾール(CYP2C9 阻害剤)、ケトコナゾール(CYP3A4 阻害剤)、シクロスポリン(P-糖蛋白阻害剤)、カフェイン(CYP1A2 基質)、ワルファリン(CYP1A2 基質、CYP2C9 基質、CYP3A4 基質)、トルブタミド(CYP2C9 基質)、デキストロメトルファン(CYP2D6 基質)、ミダゾラム(CYP3A4 基質)、アトルバスタチン(CYP3A4 基質)、エチニルエストラジオール(CYP3A4 基質)、ノルエチンドロン(CYP3A4 基質)、フェキシソフェナジン(P-糖蛋白基質)、ジゴキシシン(P-糖蛋白基質、腎排泄)又はシメチジン(腎排泄)との薬物間相互作用を検討したが、いずれも併用投与の影響は認められなかった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

健康成人8例からアログリプチンとして25mgを朝食30分前に1日1回単回経口投与後の血漿中濃度測定データを収集し、1-コンパートメントモデルとして解析した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

みかけの消失相の消失速度定数は $0.0409 \pm 0.00467\text{h}^{-1}$ であった(平均値 $\pm$ SD)<sup>1)</sup>。

### (4) クリアランス

みかけの全身クリアランスは $15.75 \pm 1.829\text{L/h}$ 、腎クリアランスは $10.70 \pm 1.298\text{L/h}$ であった(平均値 $\pm$ SD)<sup>1)</sup>。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### (5) 分布容積[外国人データ]

健康成人 8 例にアログリプチンとして 25mg を経口投与した時の分布容積は 430.86 L(25.480) であった〔平均値(パーセント変動係数)〕<sup>45)</sup>。

### (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

### ■吸収率

＜参考＞[ラット、イヌ]

[<sup>14</sup>C]アログリプチン安息香酸塩をラット及びイヌに経口及び静脈内投与したときの総 <sup>14</sup>C の AUC 比から吸収率は、それぞれ 61.1%及び 88.6%であった。

### ■吸収部位

＜参考＞[ラット]

[<sup>14</sup>C]アログリプチン安息香酸塩を空腸ループ形成ラットに投与したところ、門脈血漿中 <sup>14</sup>C 濃度は投与後 0.5 時間が最も高く、その後 1 時間から 2 時間にかけて低下したが、投与後 2 時間においても門脈血漿中に <sup>14</sup>C が検出された。門脈血漿中及び空腸ホモジネート中の <sup>14</sup>C の主成分はアログリプチンであった。このことから、消化管内に投与されたアログリプチンは比較的長時間にわたって吸収され、消化管及び門脈への移行に際して代謝をほとんど受けないと考えられた。

[<sup>14</sup>C]アログリプチン安息香酸塩を胸管ろう形成ラットに経口投与したとき、経口投与後 24 時間までリンパ液中に回収された <sup>14</sup>C は、投与 <sup>14</sup>C 量の 0.1%未満であった。一方、投与後 24 時間までの糞及び尿への排泄はそれぞれ 47.2%及び 50.5%であった。これらの結果から、アログリプチンはリンパ経由でほとんど吸収されないと考えられた。

### ■バイオアベイラビリティ

＜参考＞[ラット、イヌ]

経口及び静脈内投与時の AUC 値から求めたバイオアベイラビリティは、ラットで 35.8 ± 7.1%、イヌで 85.7 ± 4.9%であった(平均値 ± SD)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

<参考> [ラット]

妊娠 18 日目のラットに $[^{14}\text{C}]$ アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして 3mg/kg)を経口投与したとき、 $^{14}\text{C}$  濃度は低いアログリプチン及びその由来成分は胎児血漿に移行し、胎児血漿中の主成分はアログリプチンであった。

#### ■胎児への移行性

試料	化合物	濃度( $\mu\text{g/mL}$ 、アログリプチン換算値)				
		30 分	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
母体血漿	総放射能	0.146 $\pm$ 0.029	0.191 $\pm$ 0.053	0.054 $\pm$ 0.001	0.009 $\pm$ 0.001	0.004 $\pm$ 0.000
	アログリプチン	0.095	0.141	0.027	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	0.024	0.022	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.051	0.026	0.005	0.009	0.004
胎盤	総放射能	0.229 $\pm$ 0.068	0.639 $\pm$ 0.067	0.263 $\pm$ 0.062	0.024 $\pm$ 0.002	0.006 $\pm$ 0.001
胎児血漿	総放射能	0.030 $\pm$ 0.006	0.057 $\pm$ 0.017	0.023 $\pm$ 0.003	0.004 $\pm$ 0.000	0.001 $\pm$ 0.001
	アログリプチン	<LOQ	0.040	0.015	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	0.017	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.030	<LOQ	0.008	0.004	0.001
胎児	総放射能	0.046 $\pm$ 0.012	0.136 $\pm$ 0.031	0.058 $\pm$ 0.007	0.009 $\pm$ 0.001	0.003 $\pm$ 0.001
羊水	総放射能	0.008 $\pm$ 0.001	0.037 $\pm$ 0.008	0.046 $\pm$ 0.004	0.009 $\pm$ 0.002	0.002 $\pm$ 0.000

平均値 $\pm$ SD、n=3、LOQ: 定量限界値

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性

<参考> [ラット]

出産後 14 日目のラットに<sup>14</sup>Cアログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして 3mg/kg)を単回経口投与したとき、乳汁及び血漿中 <sup>14</sup>C 濃度は投与後 0.5 時間でピークに達し、24 時間後までは、乳汁中濃度が血漿中濃度の約 2 倍で推移した。

#### ■乳汁への移行性

試料	化合物	濃度(μg/mL、アログリプチン換算値)				
		30 分	4 時間	8 時間	24 時間	48 時間
血漿	総放射能	0.170±0.027	0.116±0.009	0.043±0.001	0.006±0.001	0.003±0.000
	アログリプチン	0.150	0.116	0.043	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.020	<LOQ	<LOQ	0.006	0.003
乳汁	総放射能	0.316±0.101	0.236±0.012	0.107±0.005	0.012±0.004	0.003±0.001
	アログリプチン	0.281	0.159	0.056	<LOQ	<LOQ
	M-I	<LOQ	0.072	0.043	<LOQ	<LOQ
	M-II	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	その他	0.035	0.006	0.008	0.012	0.003

平均値±SD、n=3、LOQ: 定量限界値

### (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

<参考> [ラット]

ラットに<sup>14</sup>Cアログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして 3mg/kg)を単回経口投与したとき、多くの組織における <sup>14</sup>C 濃度は投与 4 時間後にピークに達した。投与 4 時間後の組織内 <sup>14</sup>C 濃度は、消化管を除き腎臓で最も高く、次いで肝臓、胃壁、膀胱、肺、下垂体、顎下腺、膵臓、脾臓、副腎、甲状腺、ハーダー腺、骨髄、胸腺、心臓、皮膚、骨格筋、精巣、血液の順であった。これらの組織内 <sup>14</sup>C 濃度はいずれも血漿中濃度より高く、<sup>14</sup>Cアログリプチン及びその由来成分は広く組織に分布した。しかし、脳及び脊髄中の <sup>14</sup>C 濃度は血漿中より低かった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### ■各組織への移行性

組	織	総放射能濃度 (µg/g、アログリブチン換算値)				
		1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間
血	液	0.084±0.011	0.103±0.028	0.040±0.004	0.007±0.000	0.002±0.001
血	漿	0.090±0.003	0.102±0.028	0.042±0.005	0.007±0.001	0.002±0.001
	脳	0.010±0.002	0.015±0.003	0.008±0.001	0.002±0.000	0.001±0.000
脊	髄	0.012±0.003	0.017±0.000	0.010±0.001	<LOQ	<LOQ
下	垂 体	0.385±0.038	0.870±0.209	0.677±0.148	<LOQ	<LOQ
眼	球	0.056±0.006	0.091±0.009	0.046±0.002	0.005±0.001	<LOQ
ハ	ーダ ー腺	0.233±0.010	0.359±0.042	0.144±0.010	0.011±0.001	0.004±0.002
顎	下 腺	0.388±0.041	0.611±0.085	0.312±0.026	0.015±0.003	0.003±0.002
甲	状 腺	0.251±0.021	0.400±0.058	0.146±0.018	0.027±0.024	<LOQ
胸	腺	0.166±0.015	0.246±0.026	0.137±0.006	0.019±0.004	0.002±0.000
心	臓	0.188±0.036	0.241±0.054	0.111±0.005	0.016±0.003	0.005±0.003
	肺	0.775±0.089	0.877±0.049	0.633±0.027	0.173±0.012	0.045±0.008
肝	臓	1.715±0.259	1.760±0.725	0.871±0.133	0.157±0.018	0.038±0.007
脾	臓	0.404±0.042	0.465±0.106	0.253±0.021	0.032±0.001	0.006±0.002
膵	臓	0.392±0.079	0.504±0.126	0.226±0.041	0.020±0.004	0.005±0.003
副	腎	0.421±0.052	0.459±0.100	0.195±0.009	0.018±0.003	<LOQ
腎	臓	2.622±0.137	3.028±0.531	2.163±0.086	0.905±0.161	0.119±0.026
精	巣	0.042±0.006	0.120±0.004	0.132±0.005	0.073±0.007	0.016±0.002
骨	格 筋	0.086±0.004	0.143±0.027	0.064±0.004	0.003±0.000	<LOQ
皮	膚	0.117±0.010	0.152±0.030	0.084±0.002	0.014±0.001	0.005±0.001
白	色 脂 肪	0.026±0.005	0.044±0.006	0.021±0.003	<LOQ	<LOQ
大	腿 骨	0.051±0.022	0.070±0.012	0.019±0.005	<LOQ	<LOQ
骨	髄	0.264±0.028	0.350±0.052	0.158±0.017	0.012±0.003	<LOQ
膀	胱	0.452±0.164	0.980±0.434	0.529±0.066	0.056±0.006	0.022±0.010
胃	壁	2.021±0.356	1.246±0.375	0.231±0.042	0.025±0.005	0.005±0.002
腸	壁	4.046±0.617	3.342±1.819	1.866±0.029	0.113±0.015	0.025±0.002

平均値±SD、n=3、LOQ: 定量限界値

## VII. 薬物動態に関する項目

### (6) 血漿蛋白結合率

<参考> [in vitro]

ラット、イヌ及びヒトの血漿に $[^{14}\text{C}]$ アログリプチン安息香酸塩を添加したときの蛋白結合率は以下のとおりであった<sup>46)</sup>。

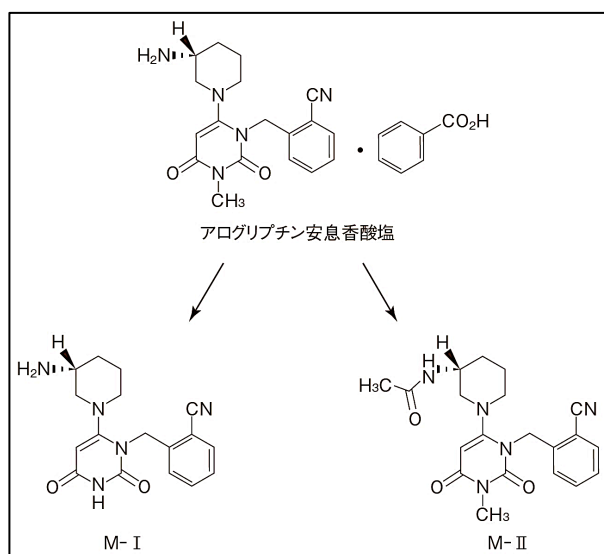
アログリプチン 血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	結合率 (%)		
	ラット	イヌ	ヒト
0.01	52.0	46.3	38.4
0.1	36.2	27.2	32.3
1	33.0	24.9	29.2
10	25.2	23.5	28.2

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

アログリプチンはヒト体内で *N*-脱メチル化によって M-I に、*N*-アセチル化によって M-II に代謝された。

#### ■ 推定代謝経路



### (2) 代謝に関する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

<参考> [in vitro]

代謝物 M-I は主に CYP2D6 により、その他複数の代謝物は主に CYP3A4 により生成した<sup>47)</sup>。

アログリプチンは CYP3A4/5 に対して弱い阻害作用と弱い誘導作用を示したが、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 を誘導しなかった<sup>47)</sup>。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (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

代謝物 M-IIはアログリプチンと同等の活性である。\*

なお、代謝物 M-Iのヒト血漿中濃度の AUC は、アログリプチンの約 0.8～2.6%であった<sup>1)</sup>。

アログリプチンは CYP2D6 により N-脱メチル化体の活性代謝物 M-Iに、また、N-アセチル化により非活性代謝物 M-IIIに代謝されるが、M-I及び M-IIの AUC はそれぞれ血漿中アログリプチンの 1%未満及び 6%未満であり、いずれも微量代謝物であった<sup>48)</sup>。

## 7. 排泄

### 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される<sup>1)</sup>。

健康成人(8例)にアログリプチンとして 25mg を単回経口投与した時の腎クリアランスは 10.7L/h (178mL/min)であり、アログリプチンの尿中排泄には、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される<sup>1,49)</sup>。

### 排泄率

健康成人男子 8 例にアログリプチンとして 25mg を朝食前に単回経口投与したとき、72 時間後までの総尿中排泄率は投与量の約 72%であった<sup>11)</sup>。

### ■ 累積尿中排泄率

(単位:%)

投与後の時間(h)	アログリプチン	代謝物 M-I	代謝物 M-II	(S)-アログリプチン*	総排泄率
0-3	18.17±2.52	0.07±0.06	0.80±0.19	0.03±0.01	19.07±2.62
0-6	29.73±2.24	0.15±0.14	1.58±0.36	0.05±0.01	31.52±2.41
0-12	43.24±2.65	0.27±0.24	2.37±0.57	0.08±0.01	45.96±2.81
0-24	56.10±2.75	0.41±0.36	2.96±0.75	0.11±0.01	59.58±2.87
0-48	64.71±2.58	0.55±0.49	3.33±0.82	0.12±0.02	68.72±2.52
0-72	67.77±2.47	0.62±0.57	3.46±0.85	0.12±0.02	71.96±2.54

平均値±SD、n=8、※:光学異性体

健康成人(8例)にアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、投与 216 時間後までのアログリプチンの累積尿中排泄率は 72.8%であった<sup>2)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 9. 透析等による除去率

#### 血液透析[外国人データ]

血液透析施行中の患者にアログリプチンとして 50mg を単回投与したとき、3 時間で 7.2%が除去された<sup>50)</sup>。

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

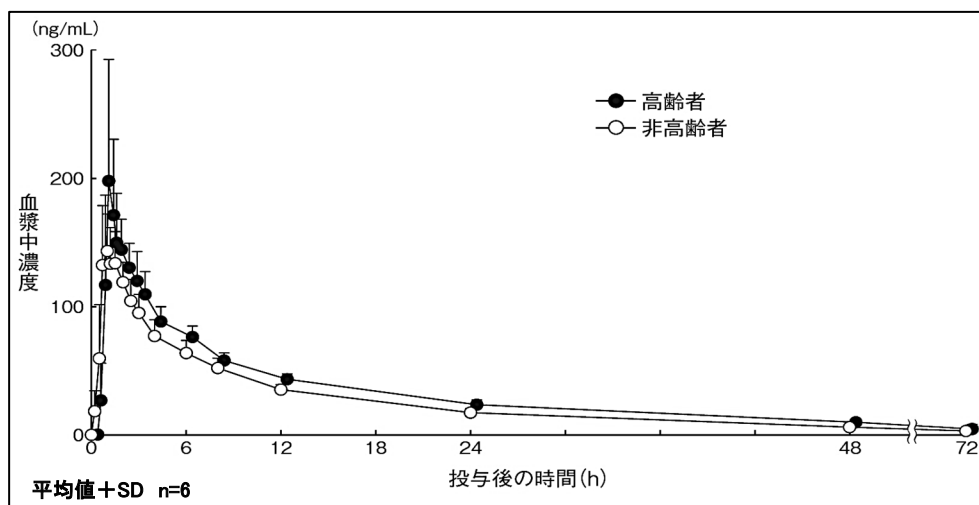
注意: 中等度以上の腎機能障害患者における用法及び用量については「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 高齢者での検討<sup>51)</sup>

健康な高齢者(65～85 歳)及び非高齢者(20～35 歳)各 8 例にアログリプチンとして 25mg を朝食 30 分前に単回投与したときの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。高齢者の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-inf}$  は非高齢者と比較して 47.7%、30.3%の増加が認められた。

#### ■アログリプチンの血漿中濃度の推移



#### ■薬物動態パラメータ

対象	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
高齢者	228.5 ± 47.3	1.0 ± 0.4	2,082.4 ± 217.5	20.4 ± 1.6
非高齢者	153.5 ± 26.6	1.1 ± 0.4	1,600.7 ± 186.9	16.7 ± 2.3

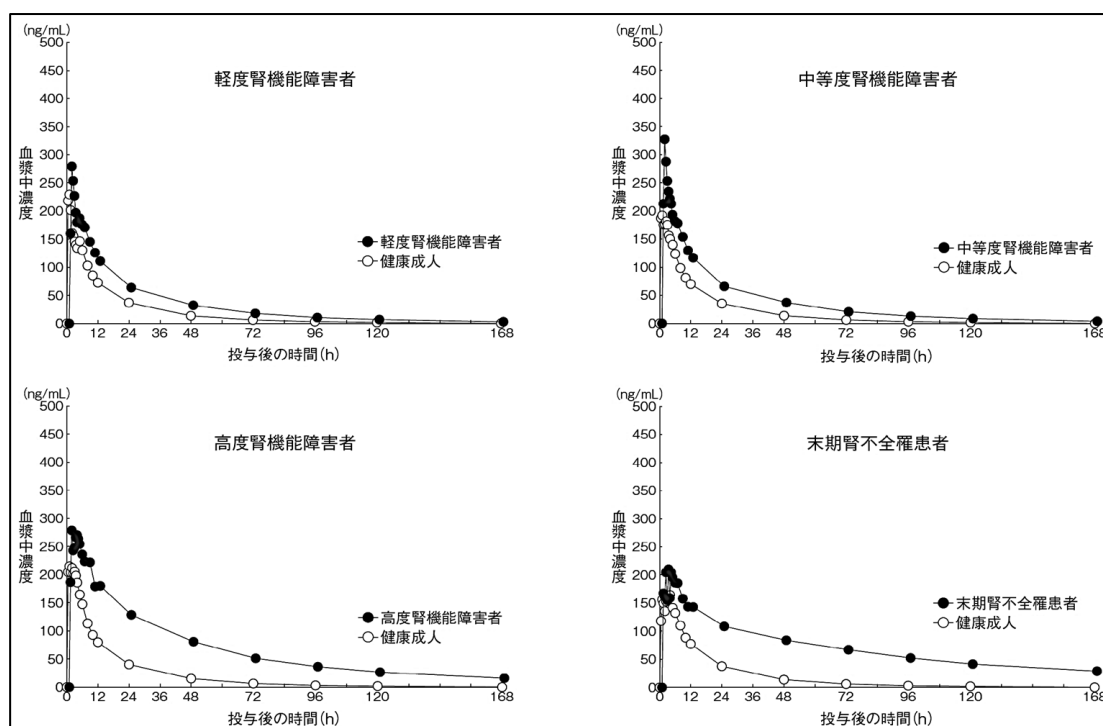
平均値±SD、各 n=8

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 腎機能障害者での検討<sup>50)</sup> [外国人データ]

軽度腎機能障害者 (Ccr:  $51 \leq \sim \leq 80 \text{ mL/min}$ )、中等度腎機能障害者 (Ccr:  $30 \leq \sim < 50 \text{ mL/min}$ )、高度腎機能障害者 (Ccr:  $< 30 \text{ mL/min}$ )、末期腎不全罹患患者 (血液透析を必要とする) 及び各腎機能障害患者と年齢、性別を対応させた健康成人各 6 例にアログリプチンとして 50mg を空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。AUC が年齢と、性別を対応させた健康成人と比較して中等度腎機能障害者で 2.1 倍、高度腎機能障害者で 3.2 倍、末期腎不全罹患患者で 3.8 倍に増加した。

#### ■ アログリプチンの血漿中濃度の推移



平均値、各 n=6

## VII. 薬物動態に関する項目

### ■薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>
軽度障害者	313.34	1.25	5,506.56	40.41
健常成人	278.22	0.68	3,216.92	27.89
中等度障害者	326.58	1.25	6,430.03	40.01
健常成人	229.60	1.25	3,034.01	25.61
高度障害者	309.12	2.75	12,342.82	60.92
健常成人	243.31	1.51	3,521.24	23.12
末期腎不全罹患者	261.87	2.00	15,037.05	80.04
健常成人	198.84	2.75	3,154.58	28.65

調整済み幾何平均、a) 中央値、b) 算術平均、各 n=6

注意: 本剤の用法及び用量

通常、成人にはアログリプチンとして 25mg を 1 日 1 回経口投与する。

注意: 中等度以上の腎機能障害患者における用法及び用量については「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

### (3) 肝機能障害者での検討<sup>45)</sup> [外国人データ]

中等度肝機能障害者 (Child-Pugh<sup>※</sup>スコア 7~9) 8 例及び人種、性別、年齢、体重及び喫煙状態を対応させた健康成人 8 例にアログリプチンとして 25mg を空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。中等度肝機能障害者の C<sub>max</sub>、AUC は、健康成人と比較してそれぞれ 7.7%、10.1%減少した。

※: ビリルビン、アルブミン、PT 又は INR、肝性脳症、腹水症の状態からスコア化する分類

### ■薬物動態パラメータ

対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h) <sup>b)</sup>
中等度肝機能障害者	113.52	2.00	1,362.28	20.75
健康成人	122.94	1.50	1,497.11	18.32

調整済み幾何平均、a) 中央値、b) 算術平均、n=8

## 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、1型糖尿病の患者[輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]

2.2 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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 低血糖を起こすおそれがあるので、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し、注意を喚起すること。[9.1.2、11.1.1 参照]

8.2 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[11.1.2 参照]

8.3 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2～3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。

8.4 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時には注意すること。[11.1.1 参照]

8.5 本剤とGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 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

- |  |
|--|
| 9.1 合併症・既往歴等のある患者  |
| 9.1.1 心不全(NYHA 分類Ⅲ～Ⅳ)のある患者<br>使用経験がなく安全性が確立していない。  |
| 9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態<br>・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全<br>・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態<br>・激しい筋肉運動<br>・過度のアルコール摂取者<br>[8.1、11.1.1 参照] |
| 9.1.3 腹部手術の既往又はイレウスの既往のある患者<br>腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.6 参照]  |

#### (2) 腎機能障害患者

- |  |
|--|
| 9.2 腎機能障害患者  |
| 9.2.1 中等度以上の腎機能障害のある患者<br>投与量を適宜減量すること。排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[7.、16.6.1 参照] |

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

- |   |
|---|
| 9.5 妊婦<br>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。 |
|---|

#### (6) 授乳婦

- |   |
|---|
| 9.6 授乳婦<br>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。動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。 |
|---|

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### (7) 小児等

#### 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

#### 9.8 高齢者

腎機能に注意し、腎機能障害の程度に応じて適切な用量調整を行うこと。一般に腎機能が低下していることが多い。[7.、16.6.1 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

10.2 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
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 [11.1.1 参照]	低血糖を発現するおそれがある。 特に、スルホニルウレア剤又は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ため、これらの薬剤の減量を検討すること。	併用により血糖降下作用が増強するおそれがある。
チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン塩酸塩	浮腫を発現するおそれがあるの で観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、患者の状態に応じてチアゾリジン系薬剤を減量あるいは中止し、ループ利尿剤(フロセミド等)を投与するなど適切な処置を行うこと。	併用により循環血漿量が増加するおそれがある。
糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸製剤 モノアミン酸化酵素阻害薬 フィブラート系の高脂血症治療薬 ワルファリン 等	血糖が低下するおそれがある。	併用により血糖降下作用が増強するおそれがある。
糖尿病用薬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	血糖が上昇するおそれがある。	併用により血糖降下作用が減弱するおそれがある。

### 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。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 低血糖(0.1～5%未満)

低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。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させるなど適切な処置を行うこと。ただし、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の併用時はブドウ糖を投与すること。[8.1、8.4、9.1.2、10.2、17.1 参照]

##### 11.1.2 急性膵炎(頻度不明)

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の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。[8.2 参照]

##### 11.1.3 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST、ALT、AL-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

##### 11.1.4 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑(頻度不明)

##### 11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

##### 11.1.6 イレウス(頻度不明)

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の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。[9.1.3 参照]

##### 11.1.7 間質性肺炎(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

##### 11.1.8 類天疱瘡(頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 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

11.2 その他の副作用	
	0.1～5%未満
過敏症	発疹、そう痒、じん麻疹
消化器	腹部膨満、鼓腸、腹痛、胃腸炎、便秘
精神神経系	頭痛、めまい、四肢のしびれ
その他	倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### 1) 国内臨床試験成績

##### ■副作用の発現状況

調査症例数	1,668
副作用発現症例数	346
副作用発現症例率(%)	20.7
副作用発現件数	461

##### ■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	12 (0.7)	不快気分	1 (0.1)
帯状疱疹	2 (0.1)	パニック障害	1 (0.1)
鼻咽頭炎	2 (0.1)	<b>神経系障害</b>	26 (1.6)
慢性扁桃炎	1 (0.1)	頭痛	7 (0.4)
感染性腸炎	1 (0.1)	感覚鈍麻	5 (0.3)
ガス壊疽	1 (0.1)	脳梗塞	4 (0.2)
歯肉炎	1 (0.1)	坐骨神経痛	2 (0.1)
膿痂疹	1 (0.1)	脳幹梗塞	1 (0.1)
椎間板炎	1 (0.1)	手根管症候群	1 (0.1)
鼻炎	1 (0.1)	浮動性めまい	1 (0.1)
足部白癬	1 (0.1)	肋間神経痛	1 (0.1)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b>	3 (0.2)	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)
胃新生物	1 (0.1)	緊張性頭痛	1 (0.1)
腎盂の悪性新生物	1 (0.1)	一過性脳虚血発作	1 (0.1)
前立腺癌	1 (0.1)	視野欠損	1 (0.1)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	10 (0.6)	<b>眼障害</b>	12 (0.7)
貧血	7 (0.4)	糖尿病網膜症	8 (0.5)
鉄欠乏性貧血	3 (0.2)	白内障	1 (0.1)
<b>免疫系障害</b>	1 (0.1)	緑内障	1 (0.1)
薬物過敏症	1 (0.1)	視神経乳頭陥凹	1 (0.1)
<b>内分泌障害</b>	2 (0.1)	硝子体出血	1 (0.1)
副腎腫瘍	1 (0.1)	<b>耳および迷路障害</b>	7 (0.4)
甲状腺腫	1 (0.1)	回転性めまい	2 (0.1)
<b>代謝および栄養障害</b>	68 (4.1)	難聴	1 (0.1)
低血糖症	59 (3.5)	耳不快感	1 (0.1)
高脂血症	4 (0.2)	メニエール病	1 (0.1)
高尿酸血症	3 (0.2)	耳鳴	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)	迷路性回転性めまい	1 (0.1)
無自覚性低血糖	1 (0.1)	<b>心臓障害</b>	16 (1.0)
<b>精神障害</b>	3 (0.2)	動悸	4 (0.2)
うつ病	1 (0.1)	心室性期外収縮	4 (0.2)
		急性心筋梗塞	1 (0.1)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
不整脈	1(0.1)	胃腸障害	1(0.1)
心房細動	1(0.1)	裂孔ヘルニア	1(0.1)
右脚ブロック	1(0.1)	大腸ポリープ	1(0.1)
心不全	1(0.1)	腓石灰化	1(0.1)
うっ血性心不全	1(0.1)	歯周病	1(0.1)
心筋梗塞	1(0.1)	口内炎	1(0.1)
上室性期外収縮	1(0.1)	<b>肝胆道系障害</b>	<b>20(1.2)</b>
<b>血管障害</b>	<b>4(0.2)</b>	肝機能異常	13(0.8)
高血圧	3(0.2)	脂肪肝	2(0.1)
ほてり	1(0.1)	肝障害	2(0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>9(0.5)</b>	胆嚢ポリープ	1(0.1)
咳嗽	2(0.1)	肝嚢胞	1(0.1)
上気道の炎症	2(0.1)	過形成性胆嚢症	1(0.1)
アレルギー性鼻炎	1(0.1)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>39(2.3)</b>
発声障害	1(0.1)	掻痒症	9(0.5)
呼吸困難	1(0.1)	蕁麻疹	7(0.4)
咽頭白斑症	1(0.1)	湿疹	6(0.4)
アレルギー性咽頭炎	1(0.1)	発疹	6(0.4)
<b>胃腸障害</b>	<b>80(4.8)</b>	脱毛症	1(0.1)
便秘	17(1.0)	円形脱毛症	1(0.1)
腹部膨満	14(0.8)	アトピー性皮膚炎	1(0.1)
下痢	9(0.5)	接触性皮膚炎	1(0.1)
鼓腸	7(0.4)	皮膚乾燥	1(0.1)
腹部不快感	6(0.4)	皮脂欠乏性湿疹	1(0.1)
びらん性胃炎	6(0.4)	環状紅斑	1(0.1)
胃潰瘍	4(0.2)	全身紅斑	1(0.1)
胃炎	4(0.2)	爪肥厚	1(0.1)
胃食道逆流性疾患	4(0.2)	掌蹠角皮症	1(0.1)
上腹部痛	3(0.2)	乾癬	1(0.1)
消化不良	3(0.2)	掻痒性皮疹	1(0.1)
痔核	3(0.2)	脂漏性皮膚炎	1(0.1)
悪心	2(0.1)	皮膚剥脱	1(0.1)
腹痛	1(0.1)	中毒性皮疹	1(0.1)
アフタ性口内炎	1(0.1)	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>13(0.8)</b>
唾液欠乏	1(0.1)	関節痛	3(0.2)
口唇炎	1(0.1)	側腹部痛	2(0.1)
クローン病	1(0.1)	筋骨格硬直	2(0.1)
十二指腸ポリープ	1(0.1)	筋痙縮	1(0.1)
十二指腸潰瘍	1(0.1)	筋肉痛	1(0.1)
腸炎	1(0.1)	四肢痛	1(0.1)
心窩部不快感	1(0.1)	関節リウマチ	1(0.1)
胃ポリープ	1(0.1)	変形性脊椎症	1(0.1)
胃十二指腸潰瘍	1(0.1)	脊椎すべり症	1(0.1)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
<b>腎および尿路障害</b>	7(0.4)	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	5(0.3)
血尿	2(0.1)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(0.3)
腎嚢胞	2(0.1)	白血球数増加	4(0.2)
尿管結石	1(0.1)	血中ビリルビン増加	3(0.2)
腎結石症	1(0.1)	血中クレアチニン増加	3(0.2)
慢性腎不全	1(0.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.1)
<b>生殖系および乳房障害</b>	6(0.4)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(0.1)
良性前立腺肥大症	2(0.1)	体重増加	2(0.1)
勃起不全	1(0.1)	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.1)
女性化乳房	1(0.1)	血中グルカゴン増加	1(0.1)
不正子宮出血	1(0.1)	血中カリウム増加	1(0.1)
前立腺炎	1(0.1)	糖鎖抗原 19-9 増加	1(0.1)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	31(1.9)	癌胎児性抗原増加	1(0.1)
浮腫	8(0.5)	心雑音	1(0.1)
末梢性浮腫	8(0.5)	心胸郭比増加	1(0.1)
倦怠感	5(0.3)	心電図異常 Q 波	1(0.1)
無力症	2(0.1)	心電図 T 波振幅減少	1(0.1)
顔面浮腫	2(0.1)	心電図異常	1(0.1)
胸痛	1(0.1)	好酸球数増加	1(0.1)
疲労	1(0.1)	肝機能検査異常	1(0.1)
異常感	1(0.1)	低比重リポ蛋白増加	1(0.1)
空腹	1(0.1)	リンパ球数増加	1(0.1)
発熱	1(0.1)	好中球数減少	1(0.1)
突然死	1(0.1)	血小板数減少	1(0.1)
口渇	1(0.1)	総蛋白増加	1(0.1)
<b>臨床検査</b>	58(3.5)	尿中ケトン体陽性	1(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6(0.4)	<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	2(0.1)
血圧上昇	6(0.4)	神経損傷	1(0.1)
血中乳酸増加	5(0.3)	歯牙破折	1(0.1)
血中尿酸増加	5(0.3)		

(承認時集計:2014年5月)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 2) 海外臨床試験成績

#### ■副作用の発現状況

調査症例数	396
副作用発現症例数	78
副作用発現症例率(%)	19.7
副作用発現件数	148

#### ■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	14 (3.5)
鼻咽頭炎	4 (1.0)
咽頭炎	3 (0.8)
胃腸炎	2 (0.5)
鼻炎	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.3)
股部白癬	1 (0.3)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	2 (0.5)
貧血	1 (0.3)
リンパ節炎	1 (0.3)
<b>代謝および栄養障害</b>	4 (1.0)
低血糖症	1 (0.3)
高血糖	1 (0.3)
高コレステロール血症	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.3)
<b>精神障害</b>	3 (0.2)
不眠症	2 (0.5)
悪夢	1 (0.3)
<b>神経系障害</b>	28 (7.1)
頭痛	7 (1.8)
片頭痛	1 (0.3)
緊張性頭痛	1 (0.3)
浮動性めまい	8 (2.0)
錯感覚	3 (0.8)
傾眠	2 (0.5)
坐骨神経痛	2 (0.5)
注意力障害	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.3)
味覚減退	1 (0.3)
知覚過敏	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)

副作用の種類	発現例数(%)
振戦	1 (0.3)
<b>眼障害</b>	2 (0.5)
霧視	2 (0.5)
<b>心臓障害</b>	3 (0.8)
動悸	2 (0.5)
洞性徐脈	1 (0.3)
<b>血管障害</b>	3 (0.8)
高血圧	1 (0.3)
潮紅	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1 (0.3)
咽喉頭疼痛	1 (0.3)
<b>胃腸障害</b>	13 (3.3)
下痢	4 (1.0)
腹痛	3 (0.8)
便秘	2 (0.5)
腹部膨満	2 (0.5)
鼓腸	2 (0.5)
腸炎	2 (0.5)
悪心	1 (0.3)
消化不良	1 (0.3)
口内乾燥	1 (0.3)
歯痛	1 (0.3)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	16 (4.0)
掻痒症	4 (1.0)
湿疹	2 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)
発疹	1 (0.3)
丘疹	2 (0.5)
水疱	2 (0.5)
ざ瘡	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)
角層下膿疱性皮膚症	1 (0.3)
皮膚色素過剰	1 (0.3)

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)
皮膚刺激	1(0.3)
皮膚乾燥	1(0.3)
皮膚病変	2(0.5)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>9(2.3)</b>
筋攣縮	2(0.5)
筋痛	2(0.5)
筋骨格系胸痛	2(0.5)
関節炎	1(0.3)
滑液包炎	1(0.3)
関節硬直	1(0.3)
四肢痛	1(0.3)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1(0.3)</b>
尿蛋白	1(0.3)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1(0.3)</b>
勃起不全	1(0.3)

副作用の種類	発現例数(%)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	<b>15(3.8)</b>
疲労	7(1.8)
末梢性浮腫	4(1.0)
無力症	3(0.8)
非心臓性胸痛	2(0.5)
<b>臨床検査</b>	<b>7(1.8)</b>
血中クレアチニン増加	1(0.3)
血中トリグリセリド増加	1(0.3)
心電図異常 T 波	1(0.3)
血圧上昇	1(0.3)
体重増加	1(0.3)
体重減少	2(0.5)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1(0.3)</b>
挫傷	1(0.3)

(承認時集計:2010年4月)

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 13.1 処置

本剤は血液透析による除去は、有用ではないと考えられる。[16.6.1 参照]

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

ラットにおける一般症状及び行動に対する作用(機能観察総合評価法)、ラットにおける呼吸器系に対する作用(ホールボディプレチスモグラフィ法)、hERG 電流に対する作用(ホールセルクランプ法)、摘出イヌ心臓プルキンエ線維活動電位に対する作用(微小電極法)、並びに、無麻酔イヌにおける体温、血圧、心拍数及び心電図に対する作用(テレメトリー法)について検討した結果、アログリプチン安息香酸塩は *in vitro* 試験において 1 $\mu$ mol/L 以上で濃度依存的なプルキンエ線維の活動電位持続時間の短縮を示したが、*in vivo* 試験において関連した変化は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

##### 副次的薬理試験

DPP-4 阻害以外の活性に起因する薬理作用の可能性を検討する目的で、種々の酵素、受容体、イオンチャンネル及び輸送体に対する *in vitro* 作用を検討した。アログリプチンは 10 $\mu$ mol/L で非選択的ラット opiate 受容体に対する naloxone の結合を 65%阻害した。一方、10 $\mu$ mol/L でヒト  $\delta$ 、 $\kappa$  及び  $\mu$ opiate 受容体への naloxone の結合をほとんど阻害しなかった。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

動物種	概略の致死量(mg/kg、アログリプチンとして)			
	経口		静脈内	
	♂	♀	♂	♀
ラット	>1,471	>1,471	>25	>25
イヌ	>368	>368	—	—

ラットにおいて、1471mg/kg までの単回経口投与又は 25mg/kg までの単回静脈内投与を実施した結果、いずれの用量でも死亡は発生せず、投薬に起因する所見は認められなかった。

イヌでは 92mg/kg 以上で耳介及び顔面の赤色化、221mg/kg 以上で体表温上昇及び自発運動低下、368mg/kg で流涎、顔面腫脹、嘔吐及び体表温低下が認められた。これらの変化はいずれも一過性であり、体重及び剖検では異常がなく、重度の急性毒性徴候は認められなかった。死亡例は最高用量の 368mg/kg でも発現しなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	4 週間	0、30、100、300	300
	4 週間	0、1333、1,666、2,000	<1,333
	13 週間	0、100、400、1,000	400
	26 週間	0、100、400、900	400
イヌ	4 週間	0、7.5、25、75	75
	13 週間	0、10、30、90	90
	39 週間	0、30、100、200	200

(投与経路:経口、投与量及び無毒性量はアログリプチンとして表示)

○ラットの反復投与試験において、初回の 4 週間試験では、いずれの用量においても毒性所見は認められなかった。用量を上げて実施した 2 回目の 4 週間試験では、1,666mg/kg 以上の群で投薬に起因した死亡が発生し、瀕死あるいは死亡に関連する変化として、体表温や自発運動低下などの瀕死期の一般状態異常に加えて、膀胱拡張、腎尿細管の拡張及び変性/壊死が認められた。1333mg/kg 以上の群で被毛汚染、体重増加及び摂餌の抑制、血漿中 ALP、コレステロール及び無機リンの高値並びに Na、Cl、アルブミン、A/G 比の低値、膀胱の出血、炎症、粘膜上皮過形成並びに胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球減少あるいは壊死、肝臓重量の高値及び肝細胞肥大などが認められた。

ラットの 13 週間試験では、1,000mg/kg 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに網状赤血球数、コレステロール及び無機リン酸の高値、小葉中心性の肝細胞肥大及び胸腺のリンパ球減少が認められた。1,000mg/kg を投与した血漿中薬物濃度測定用サテライト動物の雌で死亡例が発現した。

ラットの 26 週間試験では、900mg/kg 群で体重増加の抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値並びに網状赤血球数の高値が認められた。4 週間休薬後、毒性は認められなかった。

○イヌの反復投与試験において、4 週間試験では、75mg/kg 群の雄で耳介の赤色化、顔面腫脹及び体表温の上昇が投薬初期に認められたが、投薬期間継続中に消失した。この他、いずれの用量においても毒性所見は認められなかった。

イヌの 13 週間試験では 30mg/kg 以上の群の雌で主として投薬第 1 週に顔面腫脹が観察され、体重増加は軽微に抑制された。90mg/kg 群では雌に摂餌量の低値が認められたが、いずれの検査においても毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

イヌの 39 週間試験では、投薬群に皮膚の赤色化及び腫脹が観察され、100 及び 200mg/kg 群の摂餌量並びに 200mg/kg 群の体重で低値が認められたが、いずれの用量においても毒性所見は認められなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

---

### (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス小核試験のいずれにおいても陰性であった。

### (4) がん原性試験

○マウスにアログリプチンとして0、50、150及び300mg/kg/日を2年間強制経口投与した結果、発がん性は認められず、生存率においても投薬の影響は認められなかった。その他の検査項目においても投薬に起因した変化はなく、無毒性量は300mg/kg/日と考えられた。

○ラットではアログリプチンとして0、75、400及び800mg/kg/日を2年間強制経口投与した結果、発がん性は認められず、生存率においても投薬の影響は認められなかった。非腫瘍性病変としては、肺の肺胞組織球症の頻度及び程度の増加(800mg/kg群の雌雄)、肝臓の門脈周囲性肝細胞空胞化の頻度及び程度の軽度な増加(400及び800mg/kg群の雌雄)、膀胱移行上皮細胞の単純過形成の頻度増加(400mg/kg群の雄及び800mg/kg群の雌雄)、精巣精細管の両側性変性/萎縮の増加及び精巣上体の精子減少/生殖細胞残屑(400及び800mg/kg群の雄)並びに前立腺における炎症の頻度増加(800mg/kg群の雄)が認められた。従って、ラットにおける非腫瘍性病変の無毒性量は75mg/kg/日であった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにアログリプチンとして0、100、500及び1,000mg/kg/日を投与した結果、1,000mg/kg群の雌雄に体重及び摂餌量の低値が認められ、同群の雄の異常精子率が高値を示したが、繁殖能への影響は認められなかったことから、雌雄親動物の一般毒性学的変化に対する無毒性量は500mg/kg/日、雄ラットの生殖能に対する無毒性量は500mg/kg/日、雌ラットの生殖能及び胚に対する無毒性量は1,000mg/kg/日と結論した。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

○ラットにアログリプチンとして0、250、500及び1,000mg/kg/日を投与した結果、1,000mg/kg群の母動物で体重及び摂餌量の低値が認められ、同群の胎児で体重の低値及びそれに関連すると考えられる骨化遅延が認められたことから、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも500mg/kg/日と結論した。

○ウサギにアログリプチンとして0、100、200、500及び700mg/kg/日を投与した結果、500mg/kg以上の群で母動物に死亡、体重減少及び摂餌量の低値が認められ、700mg/kg群では多くの例が死亡した。胎児でも500mg/kg群において体重の低値及びそれに関連すると考えられる骨化遅延が認められたことから、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも200mg/kg/日と結論した。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 3) 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

ラットにアログリプチンとして 0、250、500 及び、1,000mg/kg/日を投与した結果、500mg/kg 以上の群の母動物で体重増加及び摂餌量の低値が認められ、500mg/kg 以上の群の F1 児で体重の低値、1,000mg/kg 群の F1 児で死産児率の高値、生後 4 日までの生存率の低値並びに運動性及び学習・記憶への影響が認められたことから、母動物及び F1 児に対する無毒性量はいずれも 250mg/kg/日と結論した。

### (6) 局所刺激性試験

類薬においてサルの皮膚での壊死性病変の発現が報告されたことから、カニクイザルにアログリプチンとして 0、3、10 及び 30mg/kg/日を 13 週間経口投与し、皮膚毒性を中心とした毒性について検討した結果、異常は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 光毒性試験

有色ラットにおいてメラニン親和性が認められたことから、ヘアレスマウスを用いて *in vivo* 光毒性試験を実施した結果、光毒性作用は陰性であった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤 : ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg, 12.5mg, 6.25mg

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分 : アログリップチン安息香酸塩 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間 : 3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同 効 薬 : シタグリプチン、ビルダグリプチン、リナグリプチン 等

### 7. 国際誕生年月日

2010年4月16日(日本)

### 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

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 25mg	2010年4月16日	22200AMX00311	2010年6月11日	2010年6月15日
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 12.5mg		22200AMX00309		
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 6.25mg		22200AMX00310		

## X. 管理的事項に関する項目

### 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

項目	追加年月日	内容
効能又は効果追加 (下線部)	2010年8月20日 承認	<b>2型糖尿病</b> ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用
効能又は効果追加 (下線部)	2011年2月23日 承認	<b>2型糖尿病</b> ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 ⑤食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
効能又は効果追加	2014年5月23日 承認	2型糖尿病

### 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日: 2019年9月11日

内容: 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  
第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

### 11. 再審査期間

#### (1) 2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

①食事療法、運動療法のみ

②食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用

8年: 2010年4月16日～2018年4月15日

#### (2) ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用

上記(1)の残余期間: 2010年8月20日～2018年4月15日

#### (3) ④食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用

⑤食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

上記(1)の残余期間: 2011年2月23日～2018年4月15日

#### (4) 2型糖尿病

上記(1)の残余期間: 2014年5月23日～2018年4月15日

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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

販売名	厚生労働省薬価基準 準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 25mg	3969012F3028	3969012F3028	119862101	621986201
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 12.5mg	3969012F2021	3969012F2021	119861401	621986101
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 6.25mg	3969012F1025	3969012F1025	119860701	621986001

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## 1. 引用文献

- 1) アログリプチンの薬物動態試験成績①(社内資料) (2010年4月16日承認:CTD2.7.6.6)
- 2) アログリプチンの薬物動態試験成績④(社内資料) (2010年4月16日承認:CTD2.7.6.7)
- 3) Seino Y, et al.: *Curr Med Res Opin.* 2011;27(9):1781-1792(PMID:21806314)
- 4) アログリプチンの薬物動態試験成績②(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.27)
- 5) アログリプチンの臨床試験成績③(社内資料) (2010年4月16日承認:CTD2.7.6.30)
- 6) Seino Y, et al.: *Curr Med Res Opin.* 2011;27(S3):21-29(PMID:22106975)
- 7) アログリプチンの臨床試験成績④(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.28)
- 8) Kaku K, et al.: *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(11):1028-1035(PMID:21682833)
- 9) アログリプチンの臨床試験成績⑤(2010年8月20日承認:CTD2.7.6.2)
- 10) Seino Y, et al.: *J Diabetes Investig.* 2012;3(6):517-525(PMID:24843617)
- 11) アログリプチンの臨床試験成績⑥(2011年2月23日承認:CTD2.7.6.3)
- 12) Seino Y, et al.: *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10):927-936(PMID:22583697)
- 13) アログリプチンの臨床試験成績⑦(2011年2月23日承認:CTD2.7.6.4)
- 14) アログリプチンの臨床試験成績⑬(社内資料) (2014年5月23日承認:CTD2.7.6.2)
- 15) アログリプチンの臨床試験成績①(社内資料) (2010年4月16日承認:CTD2.7.6.35)
- 16) アログリプチンの臨床試験成績②(2010年4月16日承認:CTD2.7.3.3)
- 17) アログリプチンの臨床試験成績⑧(社内資料) (2010年8月20日承認:CTD2.7.6.36)
- 18) アログリプチンの臨床試験成績⑨(社内資料) (2010年8月20日承認:CTD2.7.6.7)
- 19) アログリプチンの臨床試験成績⑩(社内資料) (2011年2月23日承認:CTD2.7.6.7)
- 20) アログリプチンの臨床試験成績⑪(社内資料) (2014年5月23日承認:CTD2.7.3.3)
- 21) アログリプチンの臨床試験成績⑫(2014年5月23日承認:CTD2.7.6.10)
- 22) White WB et al.: *N Engl J Med.* 2013;369:1327-1335(PMID:23992602)
- 23) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討①(2010年4月16日承認:CTD2.4.1)
- 24) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討②(2010年4月16日承認:CTD2.6.1)
- 25) アログリプチンの酵素阻害活性に関する検討(社内資料) (2010年4月16日承認:CTD2.6.2.1)
- 26) Lee B, et al.: *Eur J Pharmacol.* 2008;589(1-3):306-314(PMID:18538760)
- 27) Asakawa T, et al.: *Life Sci.* 2009;85(3-4):122-126(PMID:19427871)
- 28) Feng J, et al.: *J Med Chem.* 2007;50(10):2297-2300(PMID:17441705)
- 29) アログリプチンの耐糖能改善作用に関する検討③(2010年4月16日承認:CTD2.6.2.2)
- 30) Moritoh Y, et al.: *Eur J Pharmacol.* 2008;588(2-3):325-332(PMID:18499100)
- 31) アログリプチンの薬物動態試験成績③(食事の影響の検討)(社内資料) (2010年4月16日承認:CTD2.7.6.2)
- 32) ボグリボースとの薬物相互作用試験成績(社内資料) (2010年4月16日承認:CTD2.7.6.17)
- 33) Karim A, et al.: *J Clin Pharmacol.* 2009;49(10):1210-1219(PMID:19622714)
- 34) ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)

## XI. 文献

---

- 35) グリベンクラミドとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.21)
- 36) Karim A, et al.:Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48(1):46-58 (PMID:20040339)
- 37) メトホルミン又はシメチジンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 38) フルコナゾール、ケトコナゾール又はゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 39) シクロスポリンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 40) カフェイン、トルブタミド、デキストロトルファン、ミダゾラム及びフェキソフェナジンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 41) ワルファリンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 42) アトルバスタチンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 43) エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 44) ジゴキシンとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 45) 肝機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.15)
- 46) アログリプチンの蛋白結合に関する検討(社内資料)(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 47) アログリプチンの代謝に関する検討②(社内資料)(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.3)
- 48) アログリプチンの代謝に関する検討①(2010年4月16日承認:CTD2.5.3.2)
- 49) アログリプチンの薬物動態試験成績⑤(2010年4月16日承認:CTD2.7.2.2)
- 50) 腎機能障害者における薬物動態試験成績(社内資料)(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.14)
- 51) 高齢者における薬物動態試験成績(社内資料)(2010年4月16日承認:CTD2.7.6.13)

### 2. その他の参考文献

該当しない

1. 主な外国での発売状況

米国等で承認されている。(2026年2月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。

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。動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

■米国の添付文書(2023年7月改訂)

**Pregnancy**

**Risk Summary**

Limited data with NESINA in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see *Clinical Considerations*].

No adverse developmental effects were observed when alogliptin was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures 180- and 149-times the 25mg clinical dose, respectively, based on plasma drug exposure (AUC) [see *Data*].

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes mellitus with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

**Clinical Considerations**

*Disease-associated Maternal and/or Embryo/Fetal risk*

Poorly controlled diabetes mellitus in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes mellitus increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity.

## XII. 参考資料

---

### Data

#### Animal Data

Alogliptin administered to pregnant rabbits and rats during the period of organogenesis did not cause adverse developmental effects at doses of up to 200mg/kg and 500mg/kg, or 149 times and 180 times, the 25mg clinical dose, respectively, based on plasma drug exposure (AUC). Placental transfer of alogliptin into the fetus was observed following oral dosing to pregnant rats.

No adverse developmental outcomes were observed in offspring when alogliptin was administered to pregnant rats during gestation and lactation at doses up to 250mg/kg (~95 times the 25mg clinical dose, based on AUC).

#### 8.2 Lactation

##### Risk Summary

There is no information regarding the presence of alogliptin in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Alogliptin is present in rat milk; however, due to species specific differences in lactation physiology, animal lactation data may not reliably predict levels in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NESINA and any potential adverse effects on the breastfed infant from NESINA or from the underlying maternal condition.

## (2) 小児等への投与に関する情報

本邦における添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

### 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。

### ■米国の添付文書(2023年7月改訂)

#### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of NESINA have not been established in pediatric patients.

Effectiveness of NESINA was not demonstrated in a 52 week, randomized, double-blind, placebocontrolled trial (NCT02856113) in 151 pediatric patients aged 10 to 17 years with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus.

## 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

本項の情報に関する注意: 本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

## (1) 粉砕

## 粉砕後の安定性

ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg 及び 6.25mg の粉砕後の安定性は、それぞれ以下のとおりであった。

■保存条件: 25°C/75%RH、白色蛍光灯 (500lx×24h=12000lx・h/日) (試験用容器・開栓)

ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観 (色調・形状)	黄色の微細フィルムを含む白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.00	0.07	0.08	0.08	0.09	0.10
含量 (%) [( )内は残存率]	98.4 (100.0)	98.7 (100.3)	98.7 (100.3)	98.2 (99.8)	97.5 (99.1)	97.9 (99.5)
乾燥減量 (%)	1.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1

ネシーナ<sup>®</sup>錠 6.25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	100 日
外観 (色調・形状)	淡赤色の微細フィルムを含む白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (総量) (%)	0.14	0.21	0.23	0.27	0.32	0.47
含量 (%) [( )内は残存率]	98.6 (100.0)	98.2 (99.6)	98.0 (99.4)	97.5 (98.9)	96.6 (98.0)	97.2 (98.6)
乾燥減量 (%)	1.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.2

### XIII. 備考

■ 保存条件: 40°C、暗所(試験用容器・密栓)

ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観(色調・形状)	黄色の微細フィルムを含む白色の粉末	変化なし	黄色の微細フィルムを含む微帯黄白色の粉末	黄色の微細フィルムを含む微帯黄白色の粉末	黄色の微細フィルムを含む微帯黄白色の粉末
類縁物質(総量)(%)	0.00	0.07	0.07	0.07	0.08
含量(%) [( )内は残存率]	98.4 (100.0)	98.9 (100.5)	98.5 (100.1)	97.9 (99.5)	98.2 (99.8)
乾燥減量(%)	1.1	1.6	1.8	1.8	1.7

ネシーナ<sup>®</sup>錠 6.25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	0.5 ヶ月	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
外観(色調・形状)	淡赤色の微細フィルムを含む白色の粉末	変化なし	淡赤色の微細フィルムを含む微帯黄白色の粉末	淡赤色の微細フィルムを含む微帯黄白色の粉末	淡赤色の微細フィルムを含む微帯黄白色の粉末
類縁物質(総量)(%)	0.14	0.19	0.21	0.28	0.38
含量(%) [( )内は残存率]	98.6 (100.0)	98.1 (99.5)	97.5 (98.9)	96.7 (98.1)	96.3 (97.7)
乾燥減量(%)	1.1	1.7	1.8	1.8	1.7

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

##### 1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

懸濁条件: ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg 及び 6.25mg 1 錠に 55°C の水 20mL を加えて室温で放置し、5 及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した後、試験した。

破壊操作: コーティング破壊(乳棒 3 回)

結果: いずれも 10 分後に崩壊が確認でき、経管投与チューブの通過性に問題はなかった。

ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg (Lot No.001) 及びネシーナ<sup>®</sup>錠 6.25mg (Lot No.001)

販売名	測定項目	5 分後	10 分後	試験結果
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 6.25mg	経鼻チューブ(8Fr.)	小さなフィルム片が容器底に付着した	完全に崩壊した	通過した
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 25mg	経鼻チューブ(8Fr.)	小さなフィルム片が容器底に付着した	完全に崩壊した	通過した
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 6.25mg	胃瘻チューブ及びガストロボタン(18Fr.)	小さなフィルム片が容器底に付着した	完全に崩壊した	通過した
ネシーナ <sup>®</sup> 錠 25mg	胃瘻チューブ及びガストロボタン(18Fr.)	小さなフィルム片が容器底に付着した	完全に崩壊した	通過した

## 2) 懸濁液の安定性

懸濁条件: ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg 及び 6.25mg 1 錠に 55℃の水 20mL を加えて 37℃で放置し、5  
及び 10 分後に軽く振とうして崩壊状態を観察した。

保存条件: 25℃ (試験用容器、密栓)

結 果: いずれも 4 時間後においても、含量などに特に問題となる変化は認められなかった。

ネシーナ<sup>®</sup>錠 25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量) (%)	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00
含量 (%) [( )内は残存率]	100.1 (100.0)	100.5 (100.4)	99.7 (99.6)	100.7 (100.6)	99.4 (99.3)

ネシーナ<sup>®</sup>錠 6.25mg (Lot No.001)

測定項目	イニシャル	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
類縁物質(総量) (%)	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06
含量 (%) [( )内は残存率]	100.7 (100.0)	101.7 (101.0)	101.0 (100.3)	100.2 (99.5)	99.5 (98.8)

## 2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

**帝人ファーマ株式会社**

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315  
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ