

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 阻害薬/チアゾリジン系薬配合剤

-2型糖尿病治療剤-

アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩配合錠

リオベル® 配合錠LD**リオベル® 配合錠HD****LIOVEL® Combination Tablets LD & HD**

剤形	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及びピオグリタゾンとして15mg又は30mg含有	
一般名	和名:アログリプチン安息香酸塩 (JAN) ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN) 洋名:Alogliptin Benzoate (JAN) Pioglitazone Hydrochloride (JAN)	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	2011年7月1日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2011年9月12日
	販売開始年月日	2011年9月20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 https://medical.teijin-pharma.co.jp/	

本IFは2026年3月改訂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。

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 —

(2020年4月改訂)

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(<http://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。

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
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……………5
4. 分子式及び分子量……………5
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……………10
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………12
2. 製剤の組成……………13
3. 添付溶解液の組成及び容量……………13
4. 力価……………13
5. 混入する可能性のある夾雑物……………13
6. 製剤の各種条件下における安定性……………14
7. 調製法及び溶解後の安定性……………17
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………17
9. 溶出性……………17
10. 容器・包装……………17
11. 別途提供される資材類……………17
12. その他……………17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………18
2. 効能又は効果に関連する注意……………18
3. 用法及び用量……………19
4. 用法及び用量に関連する注意……………20
5. 臨床成績……………20

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……………29
2. 薬理作用……………29

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………42
2. 薬物速度論的パラメータ……………46
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………47
4. 吸収……………47
5. 分布……………49
6. 代謝……………56
7. 排泄……………58
8. トランスポーターに関する情報……………59
9. 透析等による除去率……………60
10. 特定の背景を有する患者……………61
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……………66
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………67
7. 相互作用……………69
8. 副作用……………70
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………74
10. 過量投与……………74
11. 適用上の注意……………74
12. その他の注意……………74

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84
2. 有効期間84
3. 包装状態での貯法84
4. 取扱い上の注意84
5. 患者向け資材84
6. 同一成分・同効薬84
7. 国際誕生年月日84
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84
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85
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容85
11. 再審査期間85
12. 投薬期間制限に関する情報85
13. 各種コード85
14. 保険給付上の注意85

XI. 文献

1. 引用文献86
2. その他の参考文献89

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況90
2. 海外における臨床支援情報91

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95
2. その他の関連資料98

略 語 表

略語	略語内容
AL-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
Ccr	クレアチニンクリアランス
CK	クレアチンホスホキナーゼ
C _{max}	最高血中濃度
C _{min}	最小血中濃度
CYP	チトクロム P450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
G6Pase	グルコース-6-ホスファターゼ
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	グリコヘモグロビン
IC ₅₀	50%阻害濃度
LOQ	定量限界値
MRT	平均滞留時間
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
PI3	ホスファチジルイノシトール 3
PTP	Press Through Package
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SU	スルホニル尿素
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害薬であるアログリプチン安息香酸塩とインスリン抵抗性改善剤であるピオグリタゾン塩酸塩との配合剤である。

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 DPP-4 阻害薬であり、インスリン分泌を促進するグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)の分解を抑制することにより血糖降下作用を示す。一方、ピオグリタゾン塩酸塩は核内受容体である PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)- γ に特異的に結合し、その転写活性化作用を亢進させインスリン抵抗性を改善することにより血糖降下作用を示す¹⁾。

アログリプチン安息香酸塩錠(ネシーナ[®]錠[※])は 2010 年 4 月に、ピオグリタゾン塩酸塩錠(アクトス[®]錠^{※※})は 1999 年 9 月にいずれも 2 型糖尿病治療薬として承認され、臨床で使用されている。

アログリプチン安息香酸塩錠(ネシーナ[®]錠)は食事療法・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、さらに、食事療法・運動療法に加えて速効型インスリン分泌促進薬、インスリン製剤を使用し効果不十分な 2 型糖尿病に対する有効性及び安全性が確認されたことから、2014 年 5 月に「2 型糖尿病」の効能又は効果を取得した。

またピオグリタゾン塩酸塩錠(アクトス[®]錠)は食事療法・運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤(2002 年 6 月承認)、ビグアナイド系薬剤(2008 年 12 月承認)、インスリン製剤(2009 年 3 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。

本剤はアログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩を配合錠にすることにより、各単剤による併用療法と比べ服用する薬剤の錠数を減少させることを目指して開発され、2011 年 7 月に製造販売承認を得た。

リオバル[®]配合錠については特定使用成績調査を実施し、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(承認拒否事由)のいずれも該当しないとの再審査結果を得ている。

また、2021 年 4 月より帝人ファーマ株式会社に販売移管、2023 年 4 月に製造販売承認が承継されている。

※製造販売元 武田薬品工業株式会社
(ネシーナ[®]錠は 2021 年 4 月より、帝人ファーマ株式会社に販売移管された)

※※製造販売元 武田テバ薬品株式会社

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、DPP-4 阻害薬(アログリプチン安息香酸塩)とチアゾリジン薬(ピオグリタゾン塩酸塩)を含有する 1 日 1 回 1 錠の配合剤である。

(「IV. 2.(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)

(2) 各薬剤による併用療法と比べ、服薬する錠数が減少する。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

I. 概要に関する項目

(3) 糖尿病の主要な病態である、インスリン分泌不全及びインスリン抵抗性を改善することで血糖値を低下させる。 (「VI.2. 薬理作用」の項参照)

(4) ピオグリタゾン又はアログリプチンを単独投与しても効果不十分な症例に対し、両剤を併用することで有意な血糖コントロールを示した。

[ピオグリタゾン効果不十分例へのアログリプチン 25 mg 併用投与試験]

第II/III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HbA1c変化量は、ピオグリタゾン単独群で-0.19%、アログリプチン 25 mg 併用群で-0.97%であり、アログリプチン 25 mg 併用群のピオグリタゾン単独群に対する優越性が検証された。

(「V.5.(4) 検証的試験」の項参照)

[アログリプチン 25 mg 効果不十分例へのピオグリタゾン併用投与試験]

第IV相二重盲検比較試験において、治療期終了時(16週)における観察期終了時(0週)からのHbA1c変化量は、アログリプチン単独群で0.00%、ピオグリタゾン 15 mg 併用群で-0.80%、ピオグリタゾン 30 mg 併用群で-0.90%であった。

(「V.5.(6) 治療的使用」の項参照)

(5) 副作用

重大な副作用として、心不全、浮腫、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、間質性肺炎、急性膵炎、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、イレウス、類天疱瘡、胃潰瘍の再燃があらわれることがある。主な副作用は、貧血、血圧上昇、発疹、湿疹、そう痒、腹部膨満、便秘、胃腸炎、脱力感、しびれ、息切れ、筋肉痛であった。 (「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

(2023年4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

リオベル[®]配合錠 LD

リオベル[®]配合錠 HD

(2) 洋名

LIOVEL[®] Combination Tablets LD

LIOVEL[®] Combination Tablets HD

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アログリプチン安息香酸塩(JAN)

ピオグリタゾン塩酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Alogliptin Benzoate (JAN)、Alogliptin (INN)

Pioglitazone Hydrochloride (JAN)、Pioglitazone (INN)

(3) ステム

アログリプチン安息香酸塩

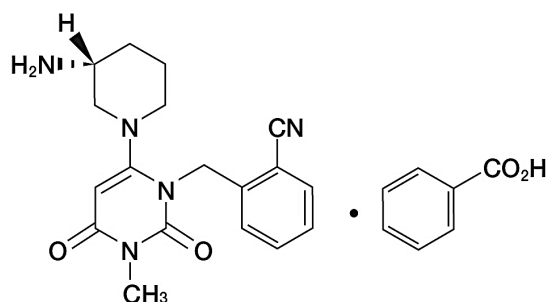
DPP-4 阻害薬 : -gliptin

ピオグリタゾン塩酸塩

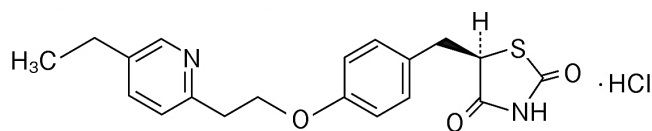
チアゾリジン系薬 : -glitazone

3. 構造式又は示性式

アログリプチン安息香酸塩



ピオグリタゾン塩酸塩



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

成分	分子式	分子量
アログリプチン安息香酸塩	$C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$	461.51
ピオグリタゾン塩酸塩	$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$	392.90

5. 化学名(命名法)又は本質

アログリプチン安息香酸塩

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

ピオグリタゾン塩酸塩

(5*RS*)-5-{4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl) ethoxy] benzyl}thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード : SYR-322-4833

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アログリプチン安息香酸塩

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

ピオグリタゾン塩酸塩

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アログリプチン安息香酸塩

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℃)

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℃)

pH	緩衝液	溶解度(mg/mL)
—	0.1 mol/L 塩酸	51.9
—	0.1 mol/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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

ピオグリタゾン塩酸塩

本品は *N, N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は 0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

■各種溶媒に対する溶解度(20℃)

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	溶解性の表現
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	11	やや溶けやすい
メタノール	11~13	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	165~175	溶けにくい
クロロホルム	289~301	溶けにくい
アセトニトリル	908~1150	極めて溶けにくい
水	>10000	ほとんど溶けない

日局・通則による

■各種 pH 溶液に対する溶解度(20℃)

pH*	溶解度(mg/mL)	溶解後の pH
1.1	6.7	1.0
2.0	0.42	1.9
3.3	0.014	3.2
5.0	0.00026	4.9
7.0	0.000093	6.9
9.1	0.010	9.0
11.1	0.13	10.2
13.0	17	11.2

* : pH 1.1:0.1 mol/L HCl、pH2.0~11.1: Britton-Robinson 緩衝液、pH13.0:0.1 mol/L NaOH

(3) 吸湿性

アログリプチン安息香酸塩

25℃・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。

ピオグリタゾン塩酸塩

25℃・31% RH、75% RH 及び 93% RH の条件下に 14日間保存したが、重量変化は示さず、吸湿性は認められなかった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

■融点

アログリプチン安息香酸塩 : 182.5 °C

ピオグリタゾン塩酸塩 : 193 °C(分解点)

(5) 酸塩基解離定数

アログリプチン安息香酸塩

pKa : 8.5

ピオグリタゾン塩酸塩

pKa₁ : 5.8(ピリジル基)

pKa₂ : 6.4(チアゾリジル基)

(6) 分配係数

アログリプチン安息香酸塩

■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プチン濃度/水層中のアログリプチン濃度

Ⅲ. 有効成分に関する項目

ピオグリタゾン塩酸塩

本品は pH5.0～7.0 では有機層に分配され、これより酸性及びアルカリ性領域では pH の上昇又は低下とともに水層に分配されやすくなる傾向を示した。

■分配係数(20℃)

pH*	分配係数(オクタノール/水)
1.0	0.4
3.0	85
5.0	>1000
6.0	>1000
7.0	>1000
8.0	342
9.0	46
9.9	11

* :pH1.0:0.1 mol/L HCl, pH3.0～9.9: Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

■旋光性

アログリプチン安息香酸塩

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

ピオグリタゾン塩酸塩

本品の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アログリプチン安息香酸塩

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	—	ポリエチレン袋(密閉)	36ヵ月	規格内	
加速試験	40℃	75% RH	—	ポリエチレン袋(密閉)	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	50℃	—	—	ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	規格内
		60℃	—	—	ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	規格内
	湿度	25℃	93% RH	—	ガラス瓶(開栓)	3ヵ月	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、微生物限度試験

苛酷試験(温度、湿度、光):性状、確認試験、(S)-エナンチオマー、類縁物質、水分、含量

ピオグリタゾン塩酸塩

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	暗 所	ポリエチレン袋(密閉)	36ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	—	暗 所	無色ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	変化なし
		50℃	—			3ヵ月	変化なし
		60℃	—			3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	75% RH	暗 所	無色ガラス瓶(開栓)	6ヵ月	変化なし
			93% RH			6ヵ月	変化なし
	光	25℃	—	白色蛍光灯(1,000lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	60日間	変化なし
キセノンランプ(7万lx)				21時間		変化なし	

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

■ 確認試験法

アログリプチン安息香酸塩

- (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

ピオグリタゾン塩酸塩

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」確認試験による。

■ 定量法

アログリプチン安息香酸塩

液体クロマトグラフィー

ピオグリタゾン塩酸塩

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」定量法による。







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

	リオベル [®] 配合錠 LD			リオベル [®] 配合錠 HD		
錠剤の色	微黄色			微黄赤色		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直径(mm)	8.7			8.7		
厚さ(mm)	約 5.0			約 5.0		

(3) 識別コード

リオベル[®]配合錠 LD: ⊕382 (表示部位: 錠剤/PTP シート)

リオベル[®]配合錠 HD: ⊕383 (表示部位: 錠剤/PTP シート)

(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	リオベル [®] 配合錠 LD	リオベル [®] 配合錠 HD
有効成分	1錠中 アログリップチン安息香酸塩 34 mg 及びピ オグリタゾン塩酸塩 16.53 mg(アログリ プチンとして 25 mg 及びピオグリタゾンと して 15 mg)	1錠中 アログリップチン安息香酸塩 34 mg 及びピ オグリタゾン塩酸塩 33.06 mg(アログリ プチンとして 25 mg 及びピオグリタゾンと して 30 mg)
添加剤	D-マンニトール、乳糖水和物、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、タルク、酸 化チタン、黄色三二酸化鉄	D-マンニトール、乳糖水和物、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、タルク、酸 化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(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

リオバル®配合錠 LD 及び HD の安定性はいずれも下記のとおりであった。

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 °C	60 % RH	—	ポリエチレン瓶+乾燥剤	36 ヶ月	規格内	
				PTP			
加速試験	40 °C	75 % RH	—	PTP+アルミ袋+紙箱※	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	湿度	25 °C	60 % RH	—	ガラス瓶(開栓)	3 ヶ月	規格内
	光	—	—	D65 光源 (3,000lx)	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

※追加包装

〈測定項目〉

- ・長期保存試験、加速試験：性状、確認試験、溶出性、含量、類縁物質、乾燥減量、硬度、微生物限度試験
- ・苛酷試験(湿度、光)：性状、確認試験、溶出性、含量、類縁物質、乾燥減量、硬度

■無包装状態の安定性

リオバル®配合錠 LD 及び HD を 25 °C/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(アログリプチン及びピオグリタゾン塩酸塩)などについて特に問題となる変化は認められなかった。

40 °C /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(アログリプチン)などについて特に問題となる変化は認められなかったが、いずれも 3 ヶ月後、溶出性(ピオグリタゾン塩酸塩)が不適となった。

IV. 製剤に関する項目

<保存条件:25 °C/75 % RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)>

リオベル[®]配合錠 LD (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)	微黄色のフィルムコーティング錠	規格内	規格内	規格内
類縁物質(アログリプチン由来・総量)(%)	0.00	0.00	0.00	0.00
類縁物質(ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量)(%)	0.04	0.04	0.04	0.04
含量(アログリプチン)(%) [()内は残存率]	96.9 (100.0)	98.0 (101.1)	97.3 (100.4)	97.2 (100.3)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩)(%) [()内は残存率]	100.3 (100.0)	100.8 (100.5)	100.1 (99.8)	99.5 (99.2)
乾燥減量(%)	0.2	3.0	3.0	3.1
硬度(N)	158	61	66	74
溶出性(アログリプチン)	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性(ピオグリタゾン塩酸塩)	規格内	規格内	規格内	規格内

リオベル[®]配合錠 HD (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)	微黄赤色のフィルムコーティング錠	規格内	規格内	規格内
類縁物質(アログリプチン由来・総量)(%)	0.00	0.00	0.00	0.00
類縁物質(ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量)(%)	0.04	0.04	0.04	0.04
含量(アログリプチン)(%) [()内は残存率]	96.1 (100.0)	97.8 (101.8)	97.1 (101.0)	96.9 (100.8)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩)(%) [()内は残存率]	99.9 (100.0)	101.3 (101.4)	100.3 (100.4)	100.4 (100.5)
乾燥減量(%)	0.1	3.2	3.2	3.2
硬度(N)	172	59	68	75
溶出性(アログリプチン)	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性(ピオグリタゾン塩酸塩)	規格内	規格内	規格内	規格内

IV. 製剤に関する項目

<保存条件:40 °C/75% RH、暗所(褐色ガラス瓶、開栓)>

リオベル®配合錠 LD (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)	微黄色のフィルムコーティング錠	規格内	規格内	規格内
類縁物質(アログリプチン由来・総量)(%)	0.00	0.00	0.27	0.42
類縁物質(ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量)(%)	0.04	0.04	0.09	0.04
含量(アログリプチン)(%) [()内は残存率]	96.9 (100.0)	96.3 (99.4)	96.9 (100.0)	96.0 (99.1)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩)(%) [()内は残存率]	100.3 (100.0)	100.6 (100.3)	100.7 (100.4)	100.1 (99.8)
乾燥減量(%)	0.2	3.2	3.2	3.2
硬度(N)	158	68	76	90
溶出性(アログリプチン)	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性(ピオグリタゾン塩酸塩)	規格内	規格内	溶出率の 低下 (規格外)	溶出率の 低下 (規格外)

リオベル®配合錠 HD (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)	微黄赤色のフィルムコーティング錠	規格内	規格内	規格内
類縁物質(アログリプチン由来・総量)(%)	0.00	0.00	0.18	0.28
類縁物質(ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量)(%)	0.04	0.04	0.04	0.04
含量(アログリプチン)(%) [()内は残存率]	96.1 (100.0)	97.3 (101.2)	96.2 (100.1)	96.5 (100.4)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩)(%) [()内は残存率]	99.9 (100.0)	101.2 (101.3)	100.2 (100.3)	101.1 (101.2)
乾燥減量(%)	0.1	3.3	3.3	3.4
硬度(N)	172	70	79	88
溶出性(アログリプチン)	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性(ピオグリタゾン塩酸塩)	規格内	規格内	溶出率の 低下 (規格外)	溶出率の 低下 (規格外)

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

(2) 包装

リオベル[®]配合錠 LD: PTP 100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)

リオベル[®]配合錠 HD: PTP 100 錠(10 錠×10)、500 錠(10 錠×50)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP: ポリクロロトリフルオロエチレンとポリ塩化ビニルのラミネートフィルム、アルミニウム箔

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

ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

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

- 5.1 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬としないこと。
- 5.2 原則として、以下の場合に、本剤の使用を検討すること。
 - ・既にアログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして1日25mg)及びピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)を併用し状態が安定している場合
 - ・アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして1日25mg)単剤の治療により効果不十分な場合
 - ・ピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)単剤の治療により効果不十分な場合
- 5.3 本剤投与中において、本剤の投与がアログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。
- 5.4 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI kg/m²)で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 µU/mL以上とする。
- 5.5 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1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/15 mg 又は25 mg/30 mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

(解説)

「生物学的同等性及び食事の影響検討試験」において、本配合錠の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす食事の影響がほとんどなかったこと、また、本配合錠の成分であるピオグリタゾン塩酸塩の承認された用法で「朝食前又は朝食後」と規定されていることから、本配合錠の投与時期は「朝食前又は朝食後」とした。

中等度腎機能障害患者へは本剤を使用せず、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤を使用すること。 (「V.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

アログリプチン安息香酸塩(ネシーナ[®]錠)とチアゾリジン系薬剤併用療法に係る医薬品製造販売承認事項一部変更申請時における、国内での第II/III相チアゾリジン系薬剤併用試験及び第II/III相チアゾリジン系薬剤併用継続長期投与試験ではピオグリタゾンの15 mg 又は30 mg 併用下でアログリプチン25 mg の有効性及び安全性が確認されており、本剤のアログリプチンの用量は25 mg、ピオグリタゾンの用量は15 mg 又は30 mg とした。

また、国内第I相「生物学的同等性試験及び食事の影響試験」では、アログリプチン/ピオグリタゾン配合錠(25/30 mg)投与時と各単剤併用投与時の生物学的同等性が確認されるとともに、食事の影響はほとんどないと判断された。

アログリプチン/ピオグリタゾン配合錠(25/30 mg)とアログリプチン/ピオグリタゾン配合錠(25/15 mg)の溶出挙動を検討した結果、両製剤の生物学的同等性が確認されている。

承認されているアログリプチン安息香酸塩(ネシーナ[®]錠)の用法及び用量は、「通常、成人にはアログリプチンとして25 mgを1日1回経口投与する。」であり、ピオグリタゾン塩酸塩(アクトス[®]錠)の用法及び用量は、インスリン製剤を併用する場合を除き、「通常、成人にはピオグリタゾンとして15~30 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45 mgを上限とする。」である。

以上のことから、本剤の用法及び用量を「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/15 mg 又は25 mg/30 mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。」と設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度以上の腎機能障害患者(クレアチンクリアランス値が 50 mL/min 未満^{注1)})では、排泄の遅延によりアログリプチンの血中濃度が上昇するので本剤は使用せず、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の各単剤を併用すること。[9.2.2、16.6.1 参照]

注1)クレアチンクリアランスに相当する血清クレアチニンの換算値:男性では>1.4 mg/dL、女性では>1.2 mg/dL(年齢 60 歳、体重 65 kg の場合)

7.2 ピオグリタゾン塩酸塩の投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして 1 日 1 回 25 mg/15 mg からの投与開始を検討すること。[8.1、11.1.2 参照]

7.3 高齢者に投与する場合は、これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、アログリプチン/ピオグリタゾンとして 1 日 1 回 25 mg/15 mg からの投与開始を検討すること。[9.8、16.6.3 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

■承認時評価資料

相	試験内容	対象	試験デザイン(盲検性)
第I相(国内)	生物学的同等性試験 食事の影響検討試験	健康成人男子	非盲検クロスオーバー
第II/III相 (国内)	チアゾリジン系薬剤 併用試験	食事療法、運動療法に加えて、 ピオグリタゾンを投与しても血糖 コントロールが不十分な 2 型糖 尿病患者	二重盲検無作為割付
	チアゾリジン系薬剤併 用長期継続投与試験	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	非盲検

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

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^{2,3)}

項目	内 容
試験の目的	<p>食事療法、運動療法に加えて、ピオグリタゾン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、ピオグリタゾンにアログリプチン 12.5 mg 又は 25 mg を併用投与した場合の有効性及び安全性について、ピオグリタゾン単独投与群を対照として検討した。</p> <p>※ネシーナ®錠の用法及び用量は「通常、成人にはアログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回経口投与する」である。有効性の結果は、アログリプチン 25 mg 併用群を示した。</p>
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、ピオグリタゾン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 339 例(アログリプチン 12.5 mg 併用群:111 例、アログリプチン 25 mg 併用群:113 例、ピオグリタゾン単独群:115 例)
投与方法	<p>対照観察期(16 週間):ピオグリタゾンとして 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与</p> <p>治療期(12 週間):ピオグリタゾンとして 15 mg 又は 30 mg を 1 日 1 回朝食前投与に加え、アログリプチンとして 12.5 mg、25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に経口投与</p> <p>※リオベル®配合錠の用法及び用量は「通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして 25 mg/15 mg 又は 25 mg/30 mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。</p>
主要評価項目	治療期終了時(投与 12 週時点)の HbA1c 変化量(治療期終了時－対照観察期終了時)
副次評価項目	各評価時点における HbA1c、空腹時血糖、食事負荷試験における血糖
解析計画	<p>〈主要評価項目〉</p> <p>対照観察期のピオグリタゾンの投与量をブロック因子、対照観察期終了時(0 週)の HbA1c を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルを適用し、閉検定手順に基づいて対比検定を行った[有意水準:2.5%(片側検定)]。まず、25 mg 併用群とピオグリタゾン単独群との比較に関する対比検定を行い、有意であれば 12.5 mg 併用群とピオグリタゾン単独群との比較に関する対比検定を行った。</p> <p>〈副次評価項目〉</p> <p>対照観察期及び治療期の評価時点ごとに投与群別の要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、平均値・標準偏差の投与群別推移図を作成するとともに、評価時点ごとに平均値の投与群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。また、治療期の各評価時点における変化量について上記と同様の解析を行った。</p>

V. 治療に関する項目

結果	〈主要評価項目〉	
	■ 治療期終了時の HbA1c (JDS 値) の投与前からの変化量及び群間差	
	測定項目	ピオグリタゾン単独投与 (n=115) ^{注2)}
		アログリプチン 25 mg 併用投与 (n=113) ^{注2)}
	HbA1c (JDS 値) (%)	
	投与前からの 変化量 ^{注1)}	-0.19 ± 0.04
		-0.97 ± 0.04
	群間差	-0.78 ^{注3)} [-0.90, -0.66]
	注 1) 患者背景項目で調整した上での調整済み平均 ± SE、LOCF 法 (Last observation carried forward 法)	
	注 2) 解析対象集団の例数	
	注 3) p < 0.0001 (共分散分析モデルを用いた対比検定)、[] は両側 95% 信頼区間	
	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、アログリプチン 25 mg 併用群で -0.97 % 及びピオグリタゾン単独群で -0.19 % であり、ピオグリタゾン単独群と比較して、有意な差が認められた (p < 0.0001、対比検定)。	
	〈副次評価項目〉	
	治療期終了時の空腹時血糖及び食事負荷試験における食後血糖 2 時間値の変化量は下記のとおりであった。	
	■ 治療期終了時の空腹時血糖、食事負荷試験における食後血糖 2 時間値の投与前からの変化量及び群間差	
測定項目	ピオグリタゾン単独投与 (n=115) ^{注2)}	
	アログリプチン 25 mg 併用投与 (n=113) ^{注2)}	
空腹時血糖 (mg/dL)		
投与前からの 変化量 ^{注1)}	-2.4 ± 26.8	
	-18.9 ± 21.0	
群間差	-16.5 [-22.8, -10.2]	
食後血糖 2 時間値 (mg/dL)		
投与前からの 変化量 ^{注1)}	-4.5 ± 48.1	
	-41.5 ± 39.3	
群間差	-37.0 [-48.6, -25.3]	
注 1) 平均 ± SD、LOCF 法		
注 2) 解析対象集団の例数		

V. 治療に関する項目

結果(続き)	<p>〈安全性〉</p> <p>副作用の発現頻度は、アログリプチン 12.5 mg 併用群 7.2 % (8/111 例)、25 mg 併用群 8.8 % (10/113 例)、ピオグリタゾン単独群 6.1 % (7/115 例)であった。</p> <p>主な副作用は、アログリプチン 12.5 mg 併用群で上腹部痛 0.9 % (1/111 例)、消化不良 0.9 % (1/111 例)、胃炎 0.9 % (1/111 例)、アログリプチン 25 mg 併用群で浮腫 3.5 % (4/113 例)、末梢性浮腫 1.8 % (2/113 例)、顔面浮腫 0.9 % (1/113 例)、ピオグリタゾン単独群で末梢性浮腫 1.7 % (2/115 例)、浮動性めまい 0.9 % (1/115 例)、傾眠 0.9 % (1/115 例)であった。</p> <p>重篤な副作用は、ピオグリタゾン単独群で浮動性めまい 1 例であり、アログリプチン 12.5 mg 併用群、25 mg 併用群では認められなかった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、アログリプチン 12.5 mg 併用群で頭痛・倦怠感 1 例(同一の患者に発現)、ピオグリタゾン単独群で発疹、浮動性めまいが各 1 例であり、アログリプチン 25 mg 併用群では認められなかった。</p>
--------	---

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

長期継続投与試験⁴⁾

項目	内 容
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に、アログリプチン(12.5 mg/日又は25 mg/日)とピオグリタゾン(15 mg/日又は30 mg/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。 ※ネシーナ [®] 錠の用法及び用量は「通常、成人にはアログリプチンとして25 mgを1日1回経口投与する」である。有効性の結果は、アログリプチン25 mg併用群を示した。
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、非対照試験
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331例 (アログリプチン12.5 mg併用群:166例、アログリプチン25 mg併用群:165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12.5 mg、25 mg、及びピオグリタゾンとして15 mg又は30 mgを1日1回朝食前に40週間経口投与 ※リオベル [®] 配合錠の用法及び用量は「通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/15 mg又は25 mg/30 mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。」である。
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等
解析計画	<p>〈解析計画〉 解析は本試験と第II/III相チアゾリジン系薬剤併用試験のデータを併合したうえで行った。</p> <p>〈主要評価項目〉 「安全性データの解析対象集団^{※1)}」を対象として、治療薬との因果関係が「関連なし」の事象を含めた場合と除いた場合の2通りについて集計を行った。また、有害事象の各症状・所見について治療薬との因果関係別、程度別、発現時期別の発現頻度の集計を投与量別に行った。なお、MedDRA/J(Ver.11.1)を使用して読み替えられた有害事象は、基本語及び期間別大分類で要約した。</p> <p>〈副次評価項目〉 「最大の解析対象集団^{※2)}」を対象として、HbA1cについて対象観察期のピオグリタゾンの投与量ごとに、投与量別の要約統計量及び平均値の両側95%信頼区間を算出し、平均値・標準偏差の投与量別推移図を作成した。さらに、治療期の各評価時における変化量について上記と同様の解析を行った。</p> <p>※1：治療薬が投与（併用投与）されたすべての患者 ※2：第II/III相チアゾリジン系薬剤併用試験において無作為化され、治療薬を少なくとも1回以上投与（併用投与）された患者</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>〈主要評価項目〉</p> <p>副作用の発現頻度は、アログリプチン 12.5 mg 併用群 18.1 % (30/166 例)、25 mg 併用群 25.5 % (42/165 例)であった。</p> <p>主な副作用は、アログリプチン 12.5 mg 併用群で末梢性浮腫 1.8 % (3/166 例)、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加 1.8 % (3/166 例)、25mg 併用群で浮腫 3.0 % (5/165 例)であった。重篤な副作用は、アログリプチン 12.5mg 併用群で回転性めまい 1 例、痔核 1 例、心筋梗塞 1 例、25 mg 併用群でうつ血性心不全 1 例であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、アログリプチン 12.5mg 併用群で鼻咽頭炎 1 例、低血糖症 1 例、発疹 1 例、25 mg 併用群で湿疹 1 例、末梢性浮腫 1 例、顔面浮腫 1 例、癌胎児性抗原増加・糖鎖抗原 19-9 増加 1 例(同一の患者に発現)であった。</p> <p>〈副次評価項目〉</p> <p>治療期終了時(52 週目)における HbA1c (JDS 値)の変化量(LOCF 法)は $-0.65 \pm 0.66 \%$であった(平均 \pm SD)。</p>
----	---

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療の使用

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

製造販売後臨床試験^{5,6)}

項目	内 容
試験の目的	食事療法、運動療法に加えてアログリプチン 25 mg 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、アログリプチンにピオグリタゾン 15 mg 又は 30 mg を併用投与した場合の有効性及び安全性について、アログリプチン単独群を対照として検討した。
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IV相、比較対照試験
対象	食事療法、運動療法に加えてアログリプチン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 210 例(ピオグリタゾン 15 mg 併用群:69 例、ピオグリタゾン 30 mg 併用群:72 例、アログリプチン 25 mg 単独群:69 例)
投与方法	対照観察期(12 週間):アログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与 治療期(16 週間):アログリプチンとして 25 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に加え、ピオグリタゾンとして 15 mg、30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与
主要評価項目	治療期終了時(投与 16 週時点)の HbA1c 変化量(治療期終了時－対照観察期終了時)
副次評価項目	各評価時点における HbA1c、空腹時血糖
解析計画	治療期終了時(16 週)の HbA1c 変化量を従属変数、観察期終了時(0 週)の HbA1c を共変量、投与群を独立変数とした共分散分析モデルに基づいて、対比検定(アログリプチン 25 mg 単独群に対するピオグリタゾン 15 mg 併用群及び 30 mg 併用群それぞれの比較)を行った。2 つの検定がいずれも有意であった場合に、ピオグリタゾン 15 mg 併用群及び 30 mg 併用群のアログリプチン 25 mg 単独群に対する優越性が検証されたと判断した[有意水準:5%(両側検定)]。また、投与群と対照観察期終了時(0 週)の HbA1c の交互作用効果についても検討した。

V. 治療に関する項目

結果	〈主要評価項目〉			
	治療期終了時の HbA1c 変化量(NGSP 値)の投与前からの変化量及び群間差は下記のとおりであった。			
	■治療期終了時の HbA1c (NGSP 値) の投与前からの変化量及び群間差			
	測定項目	アログリプチン 25 mg 単独投与 (n=69) ^{注2)}	ピオグリタゾン 15 mg 併用投与 (n=69) ^{注2)}	ピオグリタゾン 30 mg 併用投与 (n=72) ^{注2)}
	HbA1c(NGSP 値) (%)			
	投与前からの 変化量 ^{注1)}	0.00 ± 0.08	-0.80 ± 0.08	-0.90 ± 0.08
	群間差	—	-0.80 ^{注3)} [-1.03, -0.57]	-0.90 ^{注3)} [-1.13, -0.67]
	注 1) 患者背景項目で調整した上での調整済み平均±SE、LOCF 法			
	注 2) 解析対象集団の例数			
	注 3) p<0.0001 (共分散分析モデルを用いた対比検定)、[]は両側 95 %信頼区間			
〈副次評価項目〉				
治療期終了時の空腹時血糖の投与前からの変化量及び群間差は下記のとおりであった。				
■治療期終了時の空腹時血糖の投与前からの変化量及び群間差				
測定項目	アログリプチン 25 mg 単独投与 (n=69) ^{注2)}	ピオグリタゾン 15 mg 併用投与 (n=69) ^{注2)}	ピオグリタゾン 30 mg 併用投与 (n=72) ^{注2)}	
空腹時血糖 (mg/dL)				
投与前からの 変化量 ^{注1)}	-1.9 ± 26.0	-22.5 ± 36.5	-31.0 ± 26.7	
群間差	—	-20.6 [-31.4, -9.9]	-29.1 [-37.9, -20.3]	
注 1) 平均±SD、LOCF 法				
注 2) 解析対象集団の例数				
〈安全性〉				
副作用の発現頻度は、ピオグリタゾン 15 mg 併用群 13.0 % (9/69 例)、30 mg 併用群 19.4 % (14/72 例)、アログリプチン 25 mg 単独群 0.0 % (0/69 例) であった。主な副作用は、ピオグリタゾン 15 mg 併用群で体重増加 4.3 % (3/69 例)、便秘 2.9 % (2/69 例)、末梢性浮腫 1.4 % (1/69 例)、30 mg 併用群で浮腫 6.9 % (5/72 例)、末梢性浮腫 5.6 % (4/72 例)、体重増加 4.2 % (3/72 例)、便秘 1.4 % (1/72 例) であった。				
本試験において、重篤な副作用は認められなかった。				
投与中止に至った副作用は、ピオグリタゾン 15 mg 併用群で便秘 1 例、30 mg 併用群で浮腫、末梢性浮腫、認知症が各 1 例であり、アログリプチン 25 mg 単独群では認められなかった。				

V. 治療に関する項目

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)

チアゾリジン誘導体

注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

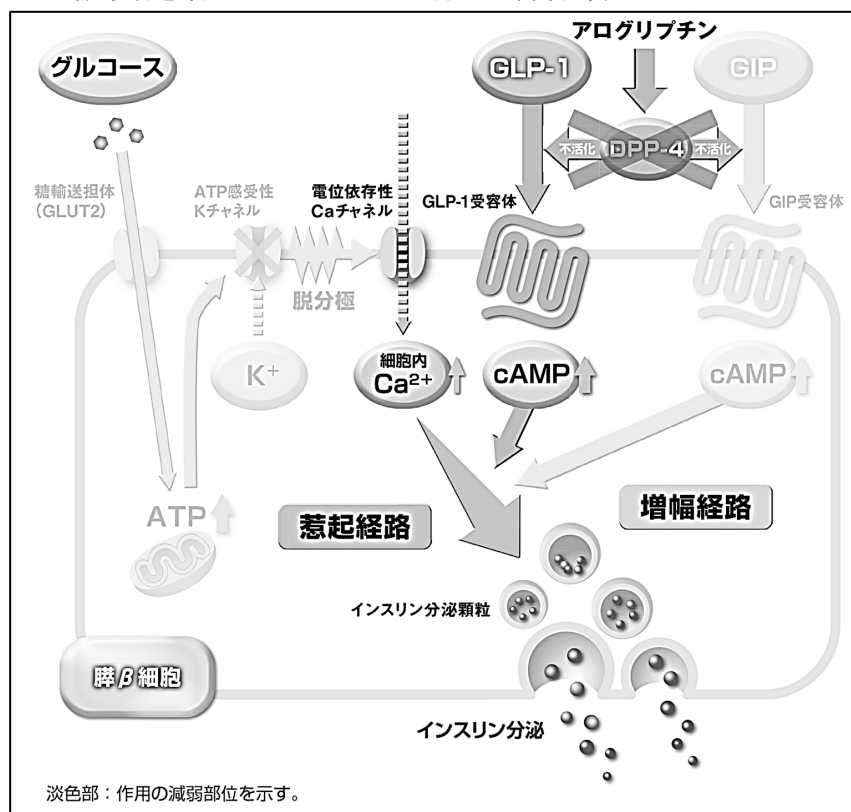
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アログリプチン安息香酸塩⁷⁾

アログリプチンは食事の経口摂取刺激により腸管から血中に分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) を不活性化する DPP-4 活性を選択的に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、血糖値を低下させる。

■ 2 型糖尿病患者におけるインスリン分泌の障害部位とアログリプチンの作用機序



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 チャネルの閉鎖、細胞膜の脱分極、電位依存性 Ca チャネルの開口により細胞内 Ca²⁺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 DPP-4 によって不活化される。

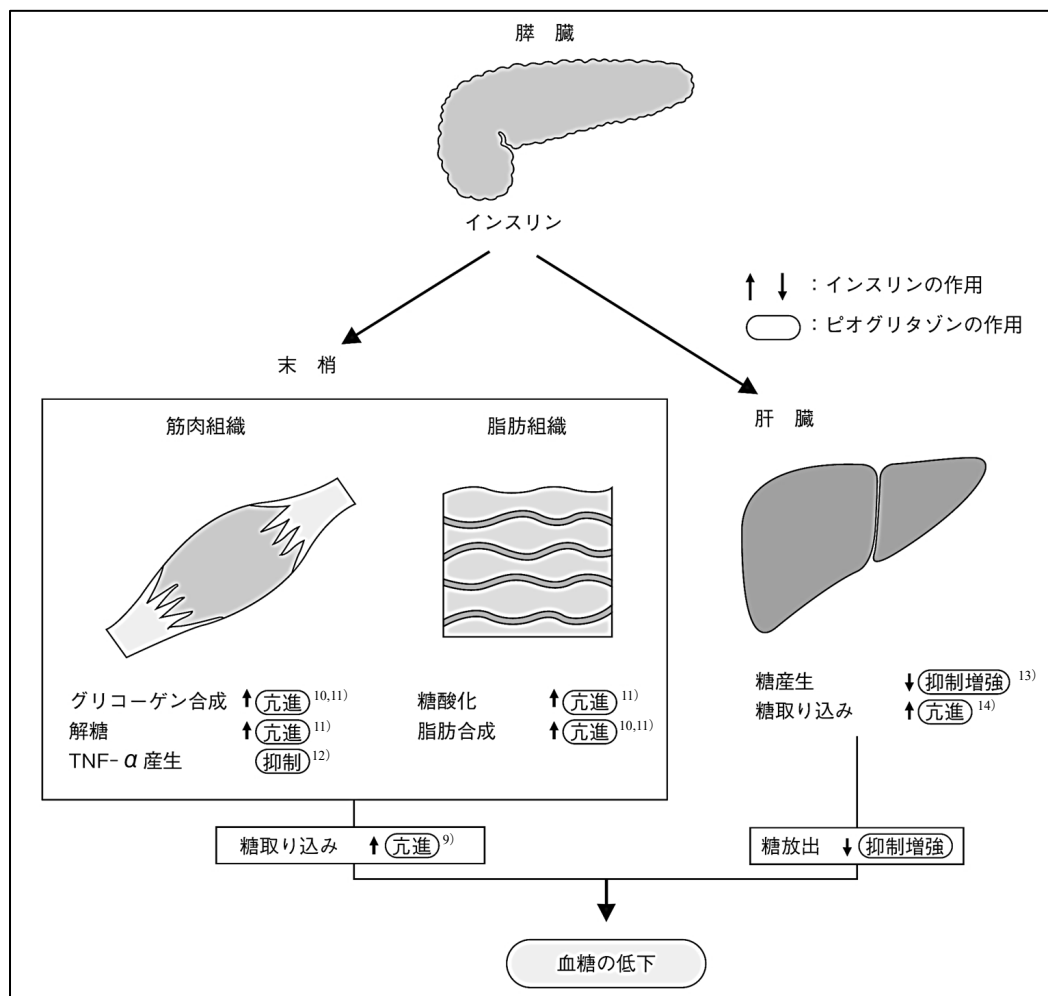
監修: 関西電力病院 総長 清野 裕

VI. 薬効薬理に関する項目

ピオグリタゾン塩酸塩⁸⁾

ピオグリタゾンは末梢（筋肉組織、脂肪組織）及び肝臓におけるインスリン抵抗性を改善することにより、末梢では糖の取り込み及び糖の利用を促進し、肝臓では糖の放出を抑制して血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

■インスリン抵抗性改善作用を示すピオグリタゾンの作用点



VI. 薬効薬理に関する項目

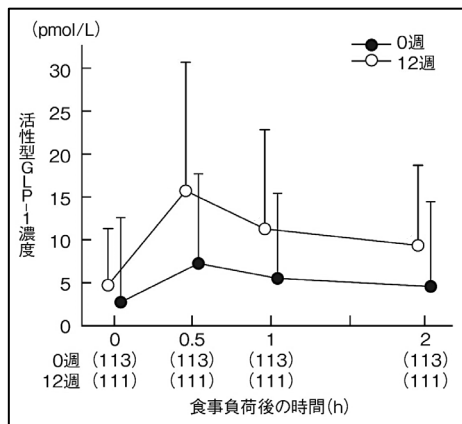
(2) 薬効を裏付ける試験成績

■アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩 併用投与

1) 食事負荷試験(2型糖尿病患者)^{2,3)}

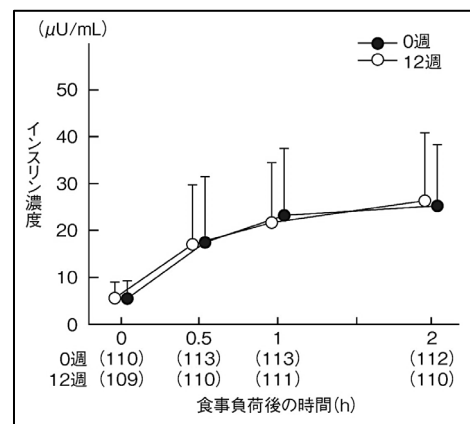
ピオグリタゾンを投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に、アログリプチン 25 mg を併用投与した。対照観察期終了時(0週)及び治療期終了時(12週)の食事負荷試験における食事前から食事開始2時間後までの活性型 GLP-1濃度、インスリン濃度、グルカゴン濃度及び血糖値の推移は下記のとおりであった。

■活性型 GLP-1 濃度の推移



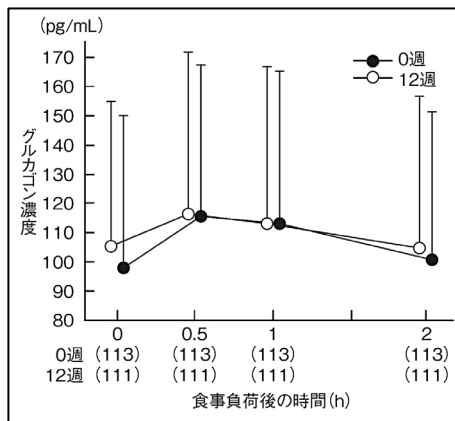
平均±SD、()例数

■インスリン濃度の推移



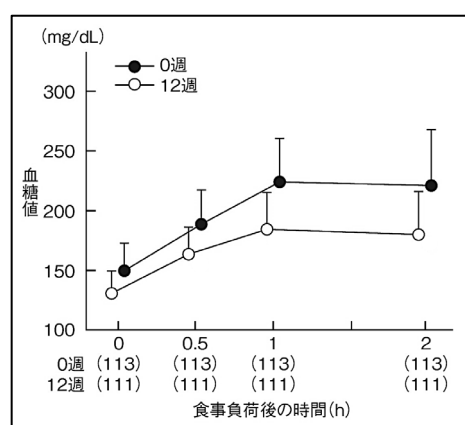
平均±SD、()例数

■グルカゴン濃度の推移



平均±SD、()例数

■血糖値の推移



平均±SD、()例数

[試験方法]

対象患者: 食事療法、運動療法実施に加えて、ピオグリタゾン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(113例)

投与方法: ピオグリタゾンとして 15 mg 又は 30 mg 及びアログリプチンとして 25 mg 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。

(「V.5.(4)1)有効性検証試験」の項参照)

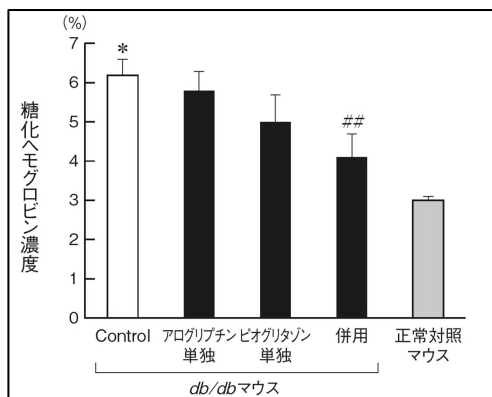
VI. 薬効薬理に関する項目

2) 肥満 2 型糖尿病モデルでの検討(マウス)

① 併用効果^{15,16)}

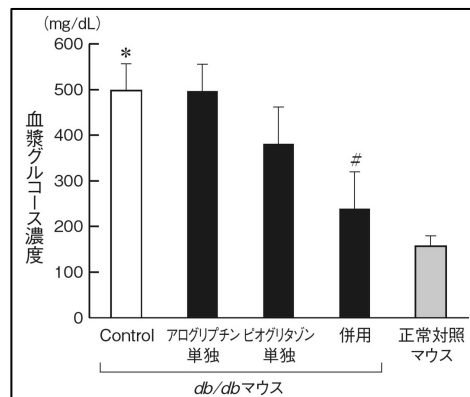
アログリプチン安息香酸塩とピオグリタゾン塩酸塩の併用により、糖化ヘモグロビン濃度、血漿トリグリセリド濃度の相加的な低下及び血漿グルコース濃度の相乗的な低下が認められ、膵インスリン含量に相乗的な増加が認められた。

■ 糖化ヘモグロビン濃度



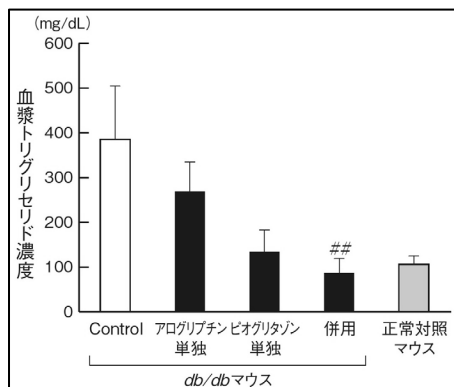
アログリプチンの要因 $F(1, 28) = 11.75$, $p < 0.01$
 ピオグリタゾンの要因 $F(1, 28) = 51.75$, $p < 0.01$
 交互作用 $F(1, 28) = 2.11$, $p = 0.16$

■ 血漿グルコース濃度



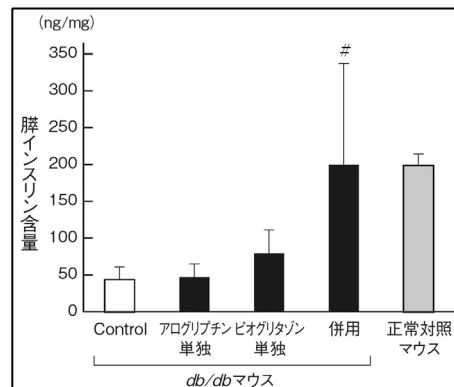
アログリプチンの要因 $F(1, 28) = 8.26$, $p < 0.01$
 ピオグリタゾンの要因 $F(1, 28) = 56.00$, $p < 0.01$
 交互作用 $F(1, 28) = 8.04$, $p < 0.01$

■ 血漿トリグリセリド濃度



アログリプチンの要因 $F(1, 28) = 9.76$, $p < 0.01$
 ピオグリタゾンの要因 $F(1, 28) = 68.53$, $p < 0.01$
 交互作用 $F(1, 28) = 1.78$, $p = 0.19$

■ 膵インスリン含量



アログリプチンの要因 $F(1, 28) = 5.93$, $p < 0.05$
 ピオグリタゾンの要因 $F(1, 28) = 13.72$, $p < 0.01$
 交互作用 $F(1, 28) = 5.39$, $p < 0.05$

平均+SD(*db/db* マウス:n=8、正常対照マウス:n=4)

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

: 交互作用が $p < 0.05$ のとき「相乗的」と評価した。

##: 交互作用は有意 ($p < 0.05$) ではないが、単独の作用が共に $p < 0.05$ のとき「相加的」と評価した。
 (併用効果は二元配置分散分析により検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

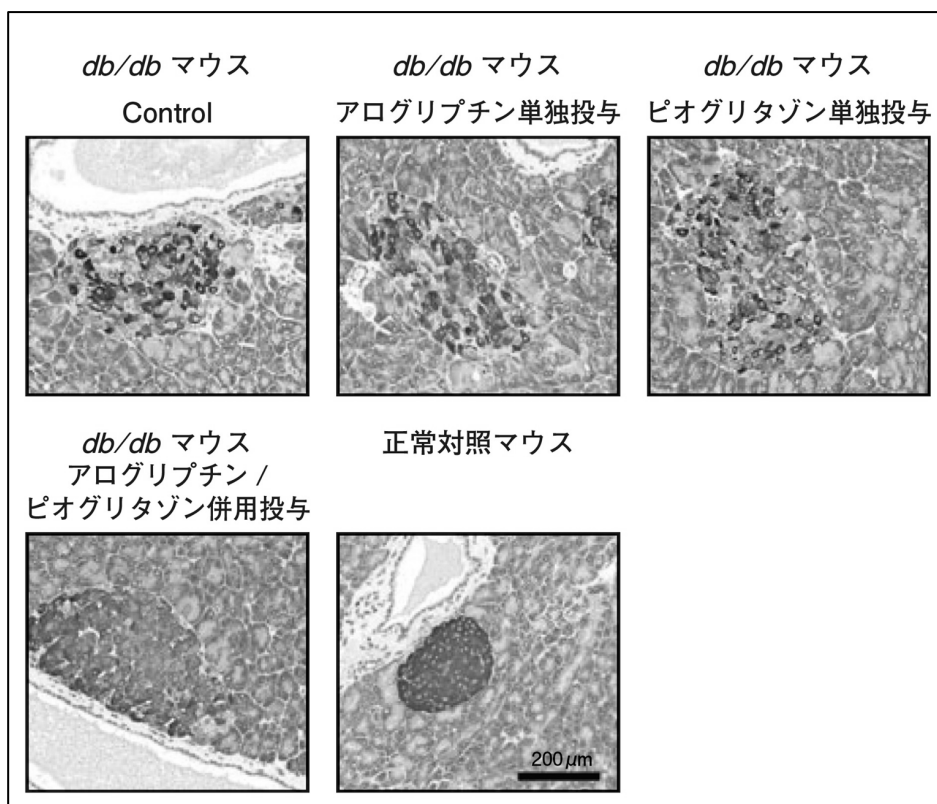
[試験方法]

6週齢の雄性 *db/db* マウス(各群 8 例)にアログリプチンとして 0.03 % (w/w)、ピオグリタゾンとして 0.0075 % (w/w)をそれぞれ単独又は併用で 3 週間混餌投与した(アログリプチン単独投与群: 76.4 mg/日、ピオグリタゾン単独投与群: 15.4 mg/日、併用投与群: アログリプチン 56.5 mg/日、ピオグリタゾン 14.1 mg/日)。Control (無処置) 群 (*db/db* マウス、8 例) 及び正常対照マウス群 (*db/+*マウス、4 例)には通常食を与えた。混餌投与 21 日後に非絶食時の血漿グルコース濃度、糖化ヘモグロビン濃度及び血漿トリグリセリド濃度を測定した。混餌投与 25 日後に、17 時間絶食し経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を実施し、膵臓を単離してインスリン含量を測定した。

②膵β細胞への影響¹⁶⁾

免疫組織染色において、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩併用投与後に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。

■膵島のインスリン染色



[試験方法]

6週齢の雄性 *db/db* マウス(各群 8 例)にアログリプチンとして 0.03 % (w/w)、ピオグリタゾンとして 0.0075 % (w/w)をそれぞれ単独又は併用で 3 週間混餌投与した(アログリプチン単独投与群: 76.4 mg/日、ピオグリタゾン単独投与群: 15.4 mg/日、併用投与群: アログリプチン 56.5 mg/日、ピオグリタゾン 14.1 mg/日)。Control (無処置) 群 (*db/db* マウス、8 例) 及び正常対照マウス群 (*db/+*マウス、4 例)には通常食を与えた。混餌投与 25 日後に、17 時間絶食し OGTT を実施した。膵臓を単離し、抗インスリン抗体を用いて染色した。

VI. 薬効薬理に関する項目

■アログリプチン安息香酸塩 単独投与

1) DPP-4 に対する阻害作用

① DPP-4 活性に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁷⁾

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 に対して阻害活性を示した。

■DPP-4 活性に対する阻害活性

酵素源		IC ₅₀ (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 Gly-Pro-pNA・Tos を基質として用い、反応 1 時間後の吸光度 (405 nm) を指標に酵素活性を測定した。IC₅₀ 値はロジスティック曲線を用いて算出した。

② 類縁酵素に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁸⁾

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は DPP-4 に対して高い選択性を示した。

■DPP-4 類縁酵素に対する阻害活性

酵素	IC ₅₀ (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 ± SE (各測定は少なくとも 4 回行った)

[試験方法]

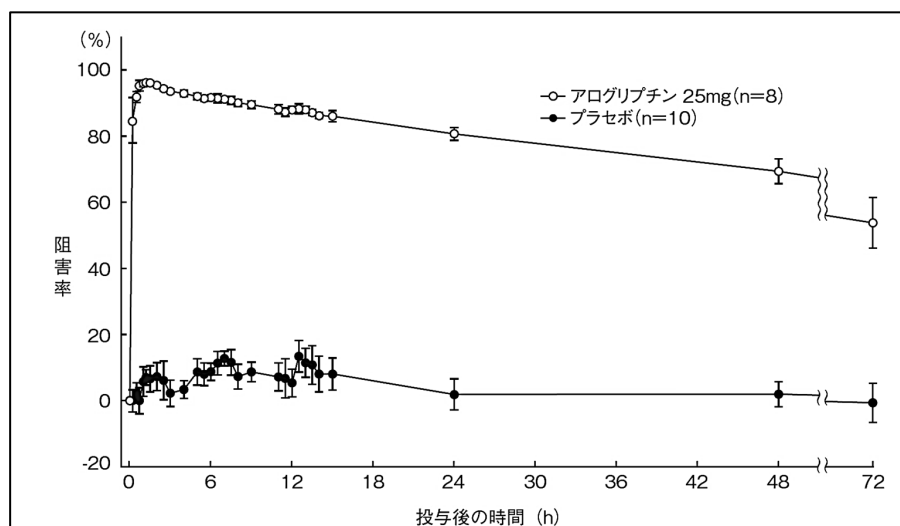
ヒト組換え型精製酵素を用いた。DPP-4、DPP-2、DPP-8、DPP-9 及び FAP/seprase の酵素活性は Ala-Pro-AFC を基質として用い、反応で生じる AFC の蛍光強度 (Ex: 400 nm/Em: 505 nm) を指標に測定した。PREP の酵素活性は benzyloxycarbonyl Gly-Pro-AMC を基質として用い、反応で生じる AMC の蛍光強度 (Ex: 375 nm/Em: 460 nm) を指標に測定した。Tryptase の酵素活性は α-N-benzyloxycarbonyl-lysine thiobenzylester を基質として用い、反応で生じる thiobenzyl alcohol の吸光 (OD405 nm) 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(健康成人男子)¹⁹⁾

健康成人男子にアログリプチンとして 25 mg を単回経口投与した時、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



平均 ± SD

[試験方法]

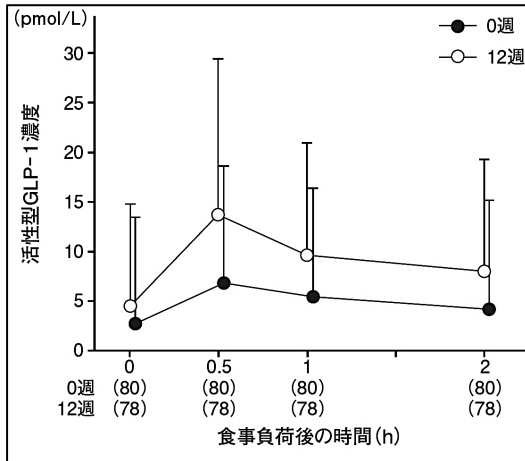
健康成人男子 (18 例) を対象にアログリプチンとして 25 mg 又はプラセボを朝食 30 分前に単回経口投与し、投与後の血漿中 DPP-4 阻害率を測定した。

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)^{20,21)}

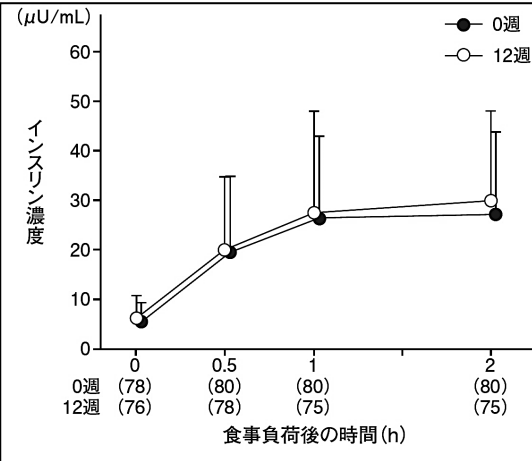
食事療法・運動療法による効果不十分な2型糖尿病患者にアログリプチン 25 mg を投与した。対照観察期終了時(0週)及び治療期終了時(12週)の食事負荷試験における食事前から食事開始2時間後までの活性型 GLP-濃度、インスリン濃度、グルカゴン濃度及び血糖値の推移は下記のとおりであった。

■ 活性型 GLP-1 濃度の推移



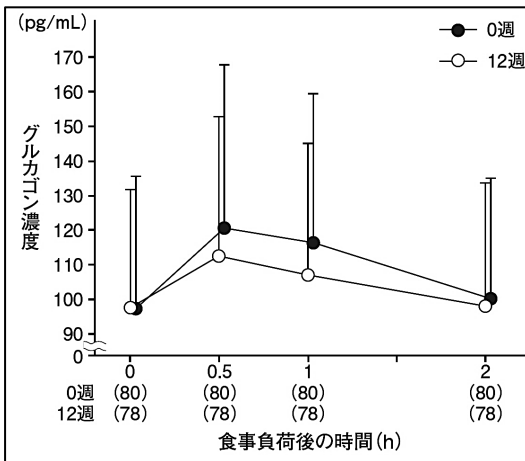
平均+SD、()例数

■ インスリン濃度の推移



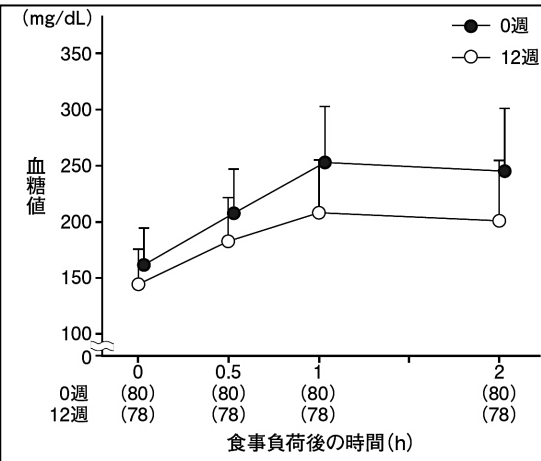
平均+SD、()例数

■ グルカゴン濃度の推移



平均+SD、()例数

■ 血糖値の推移



平均+SD、()例数

[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 25 mg 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。

*: 適格性を確認するために対照観察期(8週)を設定し、対照観察期終了時を0週とし、翌日より治療薬の服薬を開始した。

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)

① N-STZ-1.5 ラットにおける血漿中 DPP-4 阻害及び活性型 GLP-1 増加作用²²⁾

絶食した 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) にアログリプチンとして 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与したところ、血漿中 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 (いずれも $p \leq 0.025$ 、片側 Williams 検定)。

② N-STZ-1.5 ラットにおける血糖低下作用²²⁾

絶食した 23 週齢雄性 N-STZ-1.5 ラット (各群 6 例) にアログリプチンとして 0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与したところ、糖負荷後の血漿グルコース増加面積は 0.3 mg/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 0.1 mg/kg 以上で有意に上昇した (いずれも $p \leq 0.025$ 、片側 Williams 検定)。

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²³⁾

絶食した 13 週齢の雌性 Wistar fatty ラット (各群 9 例) にアログリプチンとして 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与したところ、糖負荷 10 分後の活性型 GLP-1 濃度は 0.3 mg/kg 以上で有意に増加した (いずれも $p \leq 0.025$ 、片側 Williams 検定)。

② Wistar fatty ラットにおける血糖低下作用^{23,24)}

絶食した 11 週齢の雌性 Wistar fatty ラット (各群 6 例) にアログリプチンとして 0.01、0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg を単回経口投与したところ、糖負荷後の血漿グルコース増加面積は 0.3 mg/kg 以上で有意に低下し (いずれも $p \leq 0.025$ 、片側 Williams 検定)、糖負荷 10 分後の血漿インスリン濃度は 1 mg/kg で有意に上昇した ($p \leq 0.025$ 、片側 Shirley-Williams 検定)。

5) 正常動物での検討(ラット)²³⁾

絶食した 7 週齢の雄性 SD ラット (各群 6 例) にアログリプチンとして 30 及び 100 mg/kg を単回経口投与したところ、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。

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)²⁵⁾

7 週齢の雄性 *ob/ob* マウス (各群 7 例) にアログリプチンとして 0.03 % (w/w) を 4 週間混餌投与 (42.2 mg/kg/日) したところ、血漿中 DPP-4 活性の有意な阻害、血中糖化ヘモグロビン濃度の有意な低下 (いずれも $p \leq 0.01$ 、Aspin-Welch 検定)、血漿インスリン濃度の有意な増加 ($p \leq 0.01$ 、Student の t 検定) 及び膵インスリン含有の有意な増加が認められた ($p \leq 0.01$ 、Aspin-Welch 検定)。

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

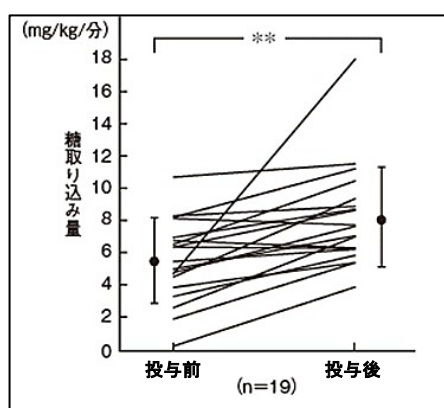
■ピオグリタゾン塩酸塩 単独投与

1) 末梢組織におけるインスリン抵抗性改善作用

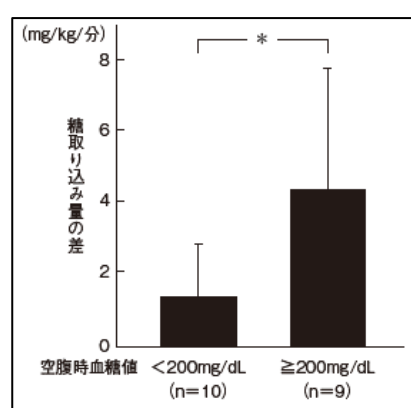
①糖取り込み促進作用(2型糖尿病患者)⁹⁾

食事療法のみあるいは食事療法に加えてSU剤を使用中の2型糖尿病患者にピオグリタゾンとして30mgを投与したところ、末梢での糖の取り込み量が有意に増加した。また、ピオグリタゾン投与前の空腹時血糖値が200mg/dL以上の例では、200mg/dL未満の例よりも糖の取り込みが有意に増加した。

■糖取り込み作用



■空腹時血糖値別の糖取り込み作用



平均 \pm SD, Student's paired t-test あるいは Wilcoxon's 順位和検定、
* *: $p < 0.01$ 、* : $p < 0.05$

[試験方法]

対象患者 : 食事療法(一部の症例では併せて運動療法)のみあるいは食事療法(一部の症例では併せて運動療法)に加えてSU剤を使用中の2型糖尿病患者で、空腹時血糖が150mg/dL以上の症例(19例)

投与方法 : ピオグリタゾンとして1日1回30mgを3ヵ月間投与した。

測定法 : 正常血糖高インスリンクランプ法を用いて末梢の糖取り込みを算出した。

②糖取り込み促進作用(マウス)¹⁰⁾

肥満型糖尿病である10~11週齢の雄性KKA^yマウス(1群4~6例)にピオグリタゾン0.01%(w/w)を4日間混餌投与した(24.5mg/kg/日)。横隔膜及び脂肪組織において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリン刺激による糖取り込みを有意に増加した(いずれも $p < 0.05$ 、Studentのt検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

③グリコーゲン合成及び解糖亢進作用(ラット)¹¹⁾

肥満型糖尿病である6週齢の雄性 Wistar fatty ラット(各群5例)にピオグリタゾン 3 mg/kg/日を10日間経口投与した。単離したヒラメ筋において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリンのグリコーゲン合成及び解糖亢進を有意に増加した(いずれも $p < 0.05$ 、Student の t 検定)。また、副睾丸周囲脂肪組織より単離した脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強した(いずれも $p < 0.05$ 、Student の t 検定)。

④インスリンの細胞内情報伝達機構の改善作用(ラット)²⁶⁾

6週齢の雄性 Wistar fatty ラット又は lean ラット(正常対照)(1群4~6例)にそれぞれピオグリタゾン 3 又は 10 mg/kg/日を10日間経口投与した。18時間絶食後にインスリンを投与して骨格筋を採取し、インスリン受容体(IRS)及びインスリン受容体基質(IRS-1)のリン酸化、ホスファチジルイノシトール 3 (PI3)キナーゼ活性を測定した。その結果、骨格筋において、ピオグリタゾンはグルコース取り込み、グリコーゲン合成などに関係する IRS・IRS-1 のリン酸化(それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$ 、Student の t 検定)及びその後のシグナル伝達に關与する PI3 キナーゼ活性が低下しているのを正常化した($p < 0.01$ 、Student の t 検定)。一方、正常対照では影響は認められなかった。

⑤TNF- α の低下作用(ラット)¹²⁾

16週齢の雄性 Wistar fatty ラットを5群(1群9~10例)に分け、1群はピオグリタゾン投与前に、他の群はピオグリタゾン 3 mg/kg/日の経口投与1、2、3、4日後に採血及び骨格筋を採取し、血漿及び骨格筋の TNF- α 、血漿グルコース及びトリグリセリドを測定した。その結果、ピオグリタゾンはインスリン受容体基質に影響し、糖の取り込みなどを抑制する血漿及び骨格筋の TNF- α を有意に低下させ(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、Dunnett 検定)、これと並行して血漿グルコース及びトリグリセリドも有意に減少させた(いずれも $p < 0.01$ 、Dunnett 検定)。

2) 肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用

①糖産生抑制作用(ラット)¹³⁾

11週齢の雄性 Wistar fatty ラット又は lean ラット(正常対照)(1群5~6例)にピオグリタゾン 3 又は 10 mg/kg/日を7日間経口投与し、非絶食下でグルコースクランプを行い、肝臓からの糖産生を測定した。その結果、ピオグリタゾンは肝臓での糖産生を有意に抑制した($p < 0.01$ 、Student の t 検定)。

②糖産生へ関与する肝酵素への作用(ラット)¹³⁾

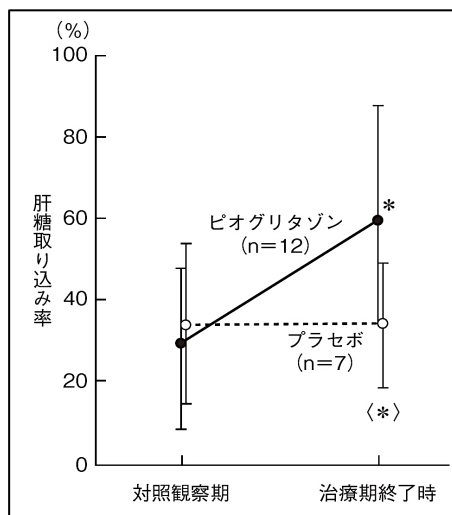
11週齢の雄性 Wistar fatty ラット又は lean ラット(正常対照)(各群5例)にそれぞれピオグリタゾン 3 又は 10 mg/kg/日を7日間経口投与後、肝臓をホモジナイズし、糖代謝関連酵素活性を測定した。その結果、ピオグリタゾンは糖産生にかかわるグルコース-6-ホスファターゼ(G6Pase)の活性を低下させた。また G6Pase/グルコキナーゼ(GK)値は正常対照のレベルまで低下し、肝臓全体の糖代謝が是正された(いずれも $p < 0.01$ 、Student の t 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

③肝での糖取り込み促進作用¹⁴⁾

食事療法のみあるいは食事療法に加えてSU剤を使用中の2型糖尿病患者にピオグリタゾンとして30mgを投与したところ、肝での糖取り込み率がプラセボ群に比べて有意に上昇した。

■糖取り込み作用



平均 ± SD 1 標本 t 検定 < >内は群間比較(2 標本 t 検定) * : p < 0.05

[試験方法]

対象患者: 食事療法(一部の症例では併せて運動療法)のみあるいは食事療法(一部の症例では併せて運動療法)に加えてSU剤を使用中の2型糖尿病患者で、観察期間中のHbA1c(JDS値)の変動が1%以内の症例(19例)

投与方法: ピオグリタゾンとして1日1回朝食前又は朝食後に30mgを12週間投与した。

測定法: 正常血糖高インスリンランプ下にブドウ糖を経口負荷する手法(clamp-UGL試験)を用いて肝での糖取り込み率を算出した。

3) 糖代謝改善作用^{10,11)}

ピオグリタゾンはインスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fatty ラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawley ラット)の正常血糖には作用を示さなかった。

4) 耐糖能改善作用^{10,11)}

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示す Wistar fatty ラット及び Zucker fatty ラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

アログリプチン安息香酸塩¹⁹⁾

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。

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

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

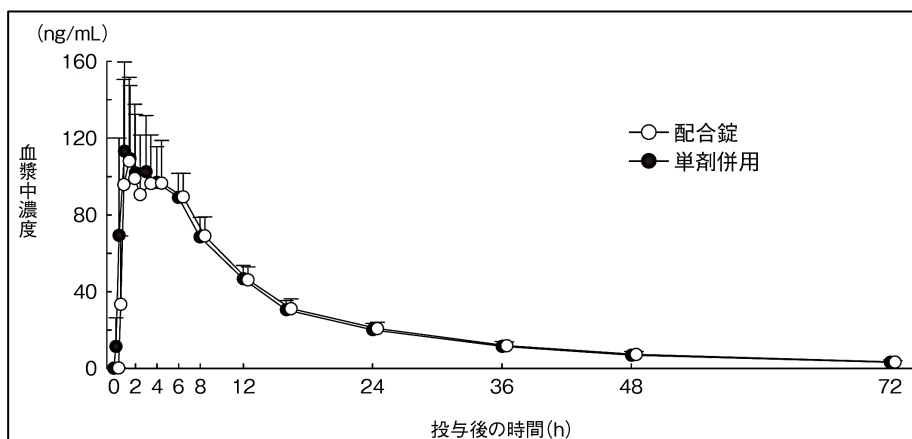
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性²⁷⁾

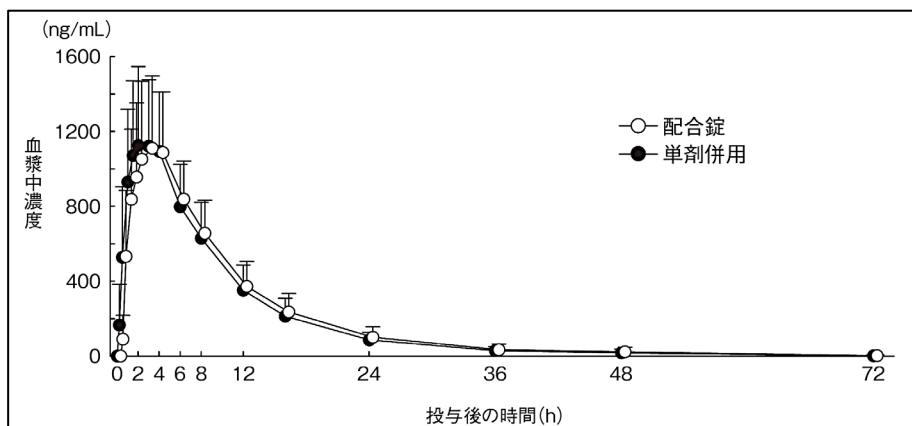
健康成人(31例)にアログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/30 mg(配合錠投与)又はアログリプチンとして25 mg及びピオグリタゾンとして30 mg(単剤併用投与)をクロスオーバー法で朝絶食下に単回投与した。配合錠と単剤併用投与時のアログリプチンとピオグリタゾン血漿中AUC_{0-72h}及びC_{max}の自然対数変換後の平均値の差の両側90%信頼区間はいずれもln(0.80)~ln(1.25)の範囲であることから、配合錠投与と単剤併用投与は生物学的同等性であることが確認された。

■アログリプチン未変化体の血漿中濃度の推移



平均+SD、(n=31)

■ピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度の推移



平均+SD、(n=31)

VII. 薬物動態に関する項目

■薬物動態パラメータ

化合物		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
アログリプチン 未変化体	配合錠	135.6 ± 32.9	1.000 (0.50,6.00)	1,800.2 ± 227.6	18.3 ± 2.8
	単剤併用	136.8 ± 32.7	1.500 (0.50,6.00)	1,804.7 ± 225.6	18.5 ± 3.0
ピオグリタゾン 未変化体	配合錠	1,215.7 ± 373.0	3.000 (0.50,6.00)	13,201.7 ± 3,332.1	9.2 ± 7.1
	単剤併用	1,248.9 ± 397.7	2.000 (1.00,4.00)	12,924.0 ± 3,543.0	12.5 ± 19.3

平均±SD (n=31)

T_{max} は中央値(最小値, 最大値)を示した。

2) 活性代謝物の速度論的パラメータ

①アログリプチン¹⁹⁾

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ときの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

■薬物動態パラメータ

化合物	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (hr)
代謝物 M-I	0.5 ± 0.4	1.0 (0.75,1.50)	23.5 ± 11.1	56.5 ± 55.4

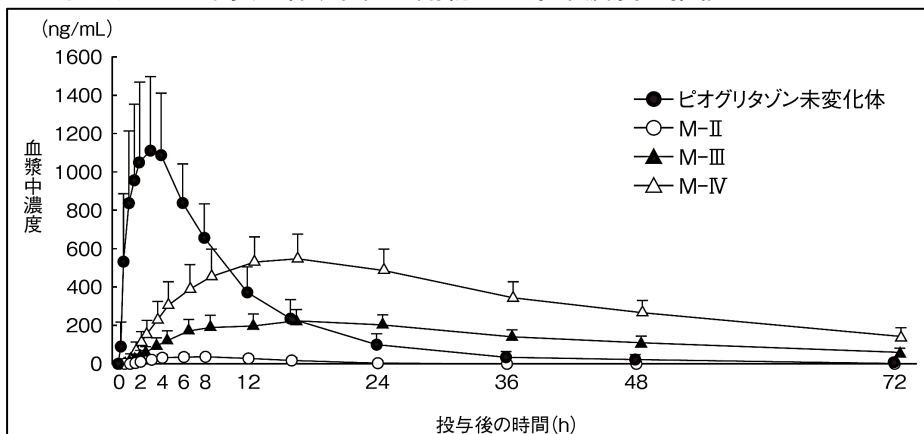
平均±SD, n=8 (AUC, T_{1/2} は n=7)

T_{max} は中央値(最小値, 最大値)を示した。

②ピオグリタゾン²⁷⁾

ピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II~IV)の血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。

■ピオグリタゾン未変化体、活性代謝物の血漿中濃度の推移



平均±SD (n=31)

■薬物動態パラメータ

VII. 薬物動態に関する項目

化合物	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	1,215.7 ± 373.0	3.0 (0.5,6.0)	13,201.7 ± 3,332.1	9.2 ± 7.1
M-II	38.6 ± 13.6	8.5 (4.0,12.0) *	1,136.6 ± 463.7 **	15.6 ± 7.8 **
M-III	233.3 ± 62.3	16.5 (6.0,24.0)	12,521.6 ± 3,211.4	29.8 ± 8.1
M-IV	561.7 ± 129.4	16.0 (8.0,24.0)	30,022.8 ± 6,913.9	28.3 ± 6.4

平均±SD (n=31、* : n=30、** : n=23)

T_{max} は中央値(最小値, 最大値)を示した。

(3) 中毒域

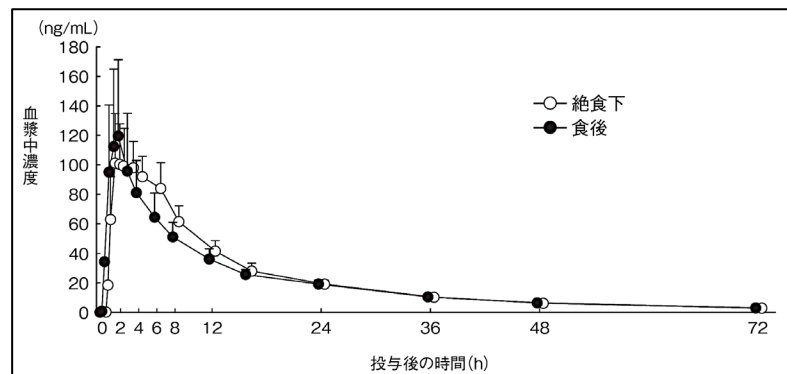
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁸⁾

健康成人(11例)にアログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/30 mg 配合錠を食後単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均は、絶食下投与と比較してアログリプチンのC_{max}は16.5%増加、AUC_{0-inf}は6.5%減少し、ピオグリタゾンのC_{max}は20.9%増加、AUC_{0-inf}は1.6%減少した。

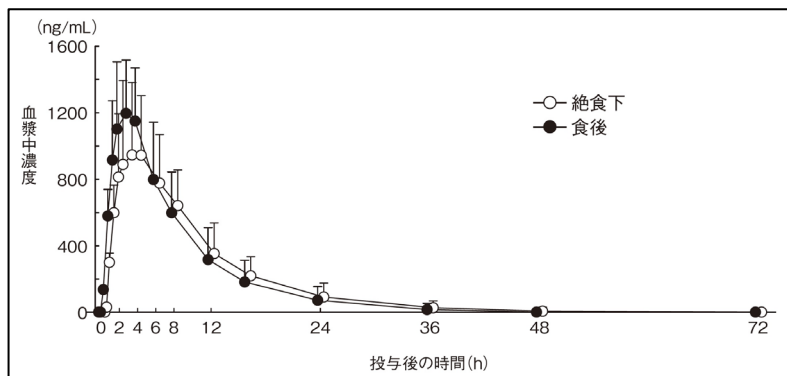
■アログリプチンの血漿中濃度の推移



平均±SD (n = 11)

VII. 薬物動態に関する項目

■ピオグリタゾンの血漿中濃度の推移



平均±SD (n = 11)

■薬物動態パラメータ

化合物		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
アログリプチン 未変化体	絶食下	121.7 ± 12.7	3.0(0.50,4.00)	1,665.0 ± 138.5	18.7 ± 2.4
	食後	144.1 ± 32.4	1.5(0.50,4.00)	1,557.5 ± 159.7	18.7 ± 1.9
ピオグリタゾン 未変化体	絶食下	1,073.3 ± 358.5	3.0(1.50,6.00)	11,464.5 ± 3,281.4	7.0 ± 2.3
	食後	1,260.9 ± 360.2	3.0(1.50,4.00)	11,244.0 ± 3,301.9	5.6 ± 1.2

平均±SD (n = 11)

T_{max} は中央値(最小値, 最大値)を示した。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 薬物相互作用

①アログリプチンとピオグリタゾン[外国人データ]²⁹⁾

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)、ピオグリタゾン及びアログリプチンのC_{max}、AUCに併用投与による影響は認められなかった。

注意:本剤の用法・用量

通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg又は25mg/30mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

②アログリプチンとその他の薬剤[外国人データ]^{30,31,32,33,34,35,36,37,38,39)}

アログリプチンとゲムフィブロジル(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)、グリベンクラミド(CYP2C9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)、フェキソフェナジン(P-糖蛋白基質)、ジゴキシン(P-糖蛋白基質、腎排泄)、メホルミン又はシメチジン(腎排泄)、ボグリボース[※]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。

※ボグリボースのみ日本人データ

③ピオグリタゾンとその他の薬剤^{40,41,42)}

ピオグリタゾンとグリベンクラミド(CYP2C9基質)、グリクラジド(CYP2C9基質)、メホルミン(腎排泄)又はボグリボース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

ノンコンパートメントモデルで解析した

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹⁹⁾

健康成人(31例)にアログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/30mg配合錠を絶食下で単回経口投与したとき、アログリプチン未変化体及びピオグリタゾン未変化体のみかけの消失相の消失速度定数は、それぞれ 0.0389 ± 0.0065 1/h、 0.1002 ± 0.041 1/hであった(平均 ± SD)。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス²⁸⁾

健康成人(31例)にアログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/30 mg 配合錠を、絶食下で単回経口投与したとき、みかけの全身クリアランスはアログリプチン未変化体で 14.11 ± 1.828 L/h、ピオグリタゾン未変化体で 2.45 ± 0.757 L/h であった(平均 \pm SD)。

(5) 分布容積

アログリプチン安息香酸塩[外国人データ]⁴³⁾

健康成人(8例)にアログリプチンとして25 mg を経口投与したときの分布容積は430.86(25.480) L であった[平均(変動係数 %)]。

ピオグリタゾン塩酸塩[外国人データ]⁴⁴⁾

タイ人の健康成人男子(24例)にピオグリタゾンとして30 mg を単回投与したとき、未変化体の分布容積は 30.19 ± 13.06 L であった(平均 \pm SD)。

(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

アログリプチン安息香酸塩⁴⁵⁾

■吸収率

<参考> [ラット、イヌ]

[¹⁴C]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¹⁴C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]

[¹⁴C]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¹⁴C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¹⁴Cが検出された。門脈血漿中及び空腸ホモジネート中の¹⁴C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

VII. 薬物動態に関する項目

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。

[¹⁴C]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 ¹⁴C は、投与 ¹⁴C 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 \pm SD)。

ピオグリタゾン塩酸塩⁴⁶⁾

■ 吸収率

<参考> [マウス、ラット、イヌ、サル]

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与したときの血漿中総 ¹⁴C 濃度の AUC 比を用いて計算した吸収率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ 88 %、96 %、95 %、90 %であった。

■ 吸収部位

<参考> [ラット]

ラットの胃幽門部、小腸上部、小腸中央部、小腸下部、大腸の両端にループ(各 6 cm)を形成し、各ループ内に [¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩を投与し、¹⁴C の血漿中濃度から吸収部位を検討した。AUC_{0-4h}はそれぞれ 0.54、1.00、0.95、0.98、0.47 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、ピオグリタゾン塩酸塩は消化管全域から吸収された。

■ 吸収経路

<参考> [ラット]

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩を空腸ループ形成ラットにループ内に投与すると、2 時間で投与した ¹⁴C の 53.7 %が門脈経由で吸収され、残りは腸管壁と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血中の大部分(86 %)は未変化体であり、吸収過程において一部は代謝されるが、主として未変化体で吸収された。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したとき、胸管リンパ液中への ¹⁴C の回収は 24 時間で投与量の 4.5 %であり、ラットに経口投与したピオグリタゾン塩酸塩は消化管から門脈を介して大部分が未変化体で吸収された。

VII. 薬物動態に関する項目

■ バイオアベイラビリティ

<参考> [マウス、ラット、イヌ、サル]

未変化体のバイオアベイラビリティはマウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ 81 %、85 %、94 %、81 %であった。

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

アログリプチン安息香酸塩⁴⁷⁾

<参考> [ラット]

妊娠 18 日目のラットに [¹⁴C]アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして 3 mg/kg) を経口投与したとき、¹⁴C 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。

■ アログリプチンの胎児への移行性

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
母体血漿	総放射能 ^{b)}	0.146 ± 0.029	0.191 ± 0.053	0.054 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.004 ± 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 ^{a)}	総放射能 ^{b)}	0.229 ± 0.068	0.639 ± 0.067	0.263 ± 0.062	0.024 ± 0.002	0.006 ± 0.001
胎児血漿	総放射能 ^{b)}	0.030 ± 0.006	0.057 ± 0.017	0.023 ± 0.003	0.004 ± 0.000	0.001 ± 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 ^{a)}	総放射能 ^{b)}	0.046 ± 0.012	0.136 ± 0.031	0.058 ± 0.007	0.009 ± 0.001	0.003 ± 0.001
羊水	総放射能 ^{b)}	0.008 ± 0.001	0.037 ± 0.008	0.046 ± 0.004	0.009 ± 0.002	0.002 ± 0.000

a) μg/g、b) 平均±SD(n=3)、LOQ:定量限界値

VII. 薬物動態に関する項目

ピオグリタゾン塩酸塩⁴⁶⁾

<参考> [ラット]

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩 0.5 mg/kg を妊娠 20 日目のラットに経口投与すると、¹⁴C 濃度は母体血漿>胎児血漿>胎盤>胎児組織>羊水であった。いずれの組織においても ¹⁴C 濃度は母体血漿中濃度の減少に伴い低下した。胎児血漿中には未変化体のほか代謝物も移行し、組成は母体血漿とほぼ同じであった。

■ピオグリタゾンの胎児への移行性

試料	化合物	¹⁴ C 濃度 (µg/mL または µg/g、ピオグリタゾン換算値)			
		2 時間	6 時間	10 時間	24 時間
母体血漿	総放射能	0.505 ± 0.049	0.665 ± 0.139	0.568 ± 0.142	0.153 ± 0.120
	未変化体	0.366 ± 0.034	0.347 ± 0.136	0.205 ± 0.070	0.015 ± 0.023
	M - II	0.009 ± 0.004	0.023 ± 0.014	0.019 ± 0.005	0.011 ± 0.013
	M-III	0.018 ± 0.004	0.053 ± 0.005	0.073 ± 0.011	0.030 ± 0.011
	M-IV	0.046 ± 0.010	0.131 ± 0.007	0.176 ± 0.038	0.076 ± 0.049
	M - V	0.016 ± 0.003	0.035 ± 0.005	0.035 ± 0.025	0.005 ± 0.007
	その他	0.050 ± 0.006	0.077 ± 0.007	0.059 ± 0.019	0.016 ± 0.016
胎盤	総放射能	0.194 ± 0.014	0.311 ± 0.123	0.252 ± 0.071	0.116 ± 0.091
羊水	総放射能	0.073 ± 0.013	0.088 ± 0.025	0.095 ± 0.028	0.099 ± 0.048
胎児血漿	総放射能	0.244 ± 0.025	0.396 ± 0.218	0.306 ± 0.095	0.109 ± 0.092
	未変化体	0.189 ± 0.020	0.236 ± 0.153	0.118 ± 0.055	0.010 ± 0.015
	M - II	0.003 ± 0.002	0.010 ± 0.010	0.007 ± 0.001	0.006 ± 0.009
	M-III	0.003 ± 0.001	0.014 ± 0.007	0.014 ± 0.003	0.008 ± 0.003
	M-IV	0.021 ± 0.002	0.075 ± 0.027	0.103 ± 0.027	0.052 ± 0.034
	M - V	0.004 ± 0.002	0.013 ± 0.007	0.016 ± 0.009	0.014 ± 0.016
	その他	0.024 ± 0.004	0.047 ± 0.016	0.048 ± 0.004	0.019 ± 0.015
胎児組織	総放射能	0.130 ± 0.003	0.191 ± 0.087	0.161 ± 0.046	0.075 ± 0.049

平均±SD (n=3)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

アログリプチン安息香酸塩⁴⁸⁾

<参考> [ラット]

出産後 14 日目のラットに [¹⁴C]アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして 3 mg/kg)を単回経口投与したとき、乳汁及び血漿中 ¹⁴C 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。

■アログリプチンの乳汁への移行性

試料	化合物	¹⁴ C 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±SD(n=3)、LOQ: 定量限界値

VII. 薬物動態に関する項目

ピオグリタゾン塩酸塩⁴⁶⁾

<参考> [ラット]

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩 0.5 mg/kg を出産後 14 日目のラットに経口投与すると、¹⁴C は乳汁、乳腺中に移行した。その濃度は血漿中濃度より低く、¹⁴C の組成は血漿と類似していた。

■ピオグリタゾンの乳汁、乳腺中への移行性

試料	化合物	¹⁴ C 濃度 (µg/mL または µg/g、ピオグリタゾン換算値)			
		2 時間	6 時間	10 時間	24 時間
母体血漿	総放射能	0.786 ± 0.026	0.425 ± 0.030	0.227 ± 0.033	0.032 ± 0.022
	未変化体	0.602 ± 0.003	0.195 ± 0.046	0.049 ± 0.021	<0.001
	M - I	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	0.002 ± 0.000	<0.001
	M - II	0.012 ± 0.009	0.012 ± 0.009	0.006 ± 0.003	0.001 ± 0.001
	M-III	0.020 ± 0.002	0.040 ± 0.011	0.032 ± 0.009	0.005 ± 0.005
	M-IV	0.066 ± 0.012	0.097 ± 0.013	0.090 ± 0.023	0.018 ± 0.015
	M-V	0.020 ± 0.004	0.016 ± 0.004	0.014 ± 0.002	<0.001
	M-VI	0.001 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.002 ± 0.001	<0.001
	その他	0.063 ± 0.008	0.060 ± 0.004	0.031 ± 0.004	0.008 ± 0.003
乳 汁	総放射能	0.173 ± 0.032	0.176 ± 0.016	0.135 ± 0.016	0.029 ± 0.009
	未変化体	0.102 ± 0.020	0.030 ± 0.009	0.009 ± 0.004	<0.001
	M - I	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	M - II	0.002 ± 0.002	0.001 ± 0.001	<0.001	<0.001
	M-III	0.001 ± 0.001	0.003 ± 0.002	0.003 ± 0.001	<0.001
	M-IV	0.030 ± 0.003	0.041 ± 0.007	0.048 ± 0.008	0.011 ± 0.009
	M-V	0.009 ± 0.003	0.012 ± 0.003	0.009 ± 0.002	<0.001
	M-VI	0.001 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.004 ± 0.002	<0.001
	その他	0.029 ± 0.006	0.082 ± 0.004	0.062 ± 0.015	0.018 ± 0.004
乳 腺	総放射能	0.258 ± 0.036	0.166 ± 0.016	0.110 ± 0.009	0.018 ± 0.009
	未変化体	0.164 ± 0.024	0.047 ± 0.015	0.014 ± 0.005	<0.001
	M - I	0.001 ± 0.000	<0.001	<0.001	<0.001
	M - II	0.003 ± 0.003	0.002 ± 0.002	0.001 ± 0.001	<0.001
	M-III	0.001 ± 0.001	0.001 ± 0.001	0.002 ± 0.000	<0.001
	M-IV	0.035 ± 0.006	0.049 ± 0.004	0.052 ± 0.013	0.009 ± 0.008
	M-V	0.007 ± 0.002	0.007 ± 0.001	0.006 ± 0.001	<0.001
	M-VI	0.001 ± 0.001	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.001	<0.001
	その他	0.046 ± 0.005	0.057 ± 0.003	0.033 ± 0.005	0.010 ± 0.003

平均 ± SD (n=3)

VII. 薬物動態に関する項目

(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

アログリプチン安息香酸塩⁴⁹⁾

<参考> [ラット]

ラットに¹⁴Cアログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして 3 mg/kg)を単回経口投与したとき、多くの組織における¹⁴C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¹⁴C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¹⁴C濃度はいずれも血漿中濃度より高く、¹⁴C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¹⁴C濃度は血漿中濃度より低かった。

■アログリプチンの各組織への移行性

組 織	¹⁴ C 濃度 (µg/g、アログリプチン換算値)				
	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

平均 ± SD (n=3)、LOQ: 定量限界値

* µg/mL

VII. 薬物動態に関する項目

組 織	¹⁴ C 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
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 ± SD (n=3)、LOQ: 定量限界値

ピオグリタゾン塩酸塩⁴⁶⁾

<参考> [ラット]

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩 0.5 mg/kg をラットに単回経口投与すると、¹⁴C は各組織に広く分布し、その濃度は胃壁を除く多くの組織で投与後 6 時間でピークとなった。¹⁴C 濃度は肝臓以外の組織では血漿中濃度より低かった。投与後 6 時間における ¹⁴C 濃度は肝臓で最も高く、次いで血漿、腎臓、ハーダー腺、副腎の順であり、脳、眼球で最も低かった。

■ピオグリタゾンの各組織への移行性

組 織	¹⁴ C 濃度 (μg/g または μg/mL、ピオグリタゾン換算値)					
	30 分	2 時間	6 時間	10 時間	24 時間	72 時間
血漿	0.28 ± 0.03	0.87 ± 0.04	0.97 ± 0.03	0.52 ± 0.16	0.06 ± 0.01	<0.01
脳	0.03 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.03 ± 0.01	<0.01	<0.01
脊髄	0.03 ± 0.00	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.01	<0.01	<0.01
下垂体	0.09 ± 0.01	0.29 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.19 ± 0.05	0.02 ± 0.01	<0.01
眼球	0.02 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	<0.01
ハーダー腺	0.17 ± 0.02	0.60 ± 0.06	0.64 ± 0.07	0.32 ± 0.08	0.06 ± 0.00	0.01 ± 0.00
顎下腺	0.09 ± 0.01	0.26 ± 0.02	0.27 ± 0.01	0.14 ± 0.04	0.02 ± 0.00	<0.01
甲状腺	0.07 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.14 ± 0.04	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00
胸腺	0.04 ± 0.00	0.12 ± 0.00	0.14 ± 0.00	0.08 ± 0.02	0.01 ± 0.00	<0.01
心臓	0.11 ± 0.01	0.30 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.17 ± 0.05	0.02 ± 0.00	<0.01

平均 ± SD (n=3)

VII. 薬物動態に関する項目

組 織	¹⁴ C 濃度 (μg/g または μg/mL、ピオグリタゾン換算値)					
	30 分	2 時間	6 時間	10 時間	24 時間	72 時間
肺	0.10 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
肝臓	0.47 ± 0.05	1.28 ± 0.05	1.60 ± 0.15	1.10 ± 0.27	0.13 ± 0.02	0.02 ± 0.00
脾臓	0.05 ± 0.01	0.15 ± 0.00	0.17 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
膵臓	0.07 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
副腎	0.14 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.22 ± 0.07	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00
腎臓	0.17 ± 0.02	0.49 ± 0.03	0.79 ± 0.03	0.48 ± 0.16	0.08 ± 0.01	0.01 ± 0.00
精巣	0.03 ± 0.00	0.16 ± 0.01	0.19 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
骨格筋	0.03 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.00	< 0.01
皮膚	0.05 ± 0.00	0.18 ± 0.01	0.21 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
白色脂肪	0.04 ± 0.00	0.13 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00
褐色脂肪	0.09 ± 0.01	0.32 ± 0.07	0.33 ± 0.01	0.20 ± 0.05	0.09 ± 0.02	0.03 ± 0.01
骨髄	0.05 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
胃壁	0.90 ± 0.16	0.54 ± 0.04	0.40 ± 0.07	0.16 ± 0.06	0.02 ± 0.01	< 0.01
腸壁	0.12 ± 0.04	0.25 ± 0.01	0.35 ± 0.03	0.30 ± 0.10	0.04 ± 0.01	< 0.01

平均±SD (n=3)

(6) 血漿蛋白結合率

アログリプチン安息香酸塩⁵⁰⁾

< 参考 > [in vitro]

[¹⁴C]アログリプチン (0.01、0.1、1、10 μg/mL) をヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、28.2～38.4%であった。

ピオグリタゾン塩酸塩⁴⁶⁾

< 参考 > [in vitro]

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩 (0.05、0.5、5 μg/mL) をヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときの蛋白結合率は、いずれも 98%以上であった。

VII. 薬物動態に関する項目

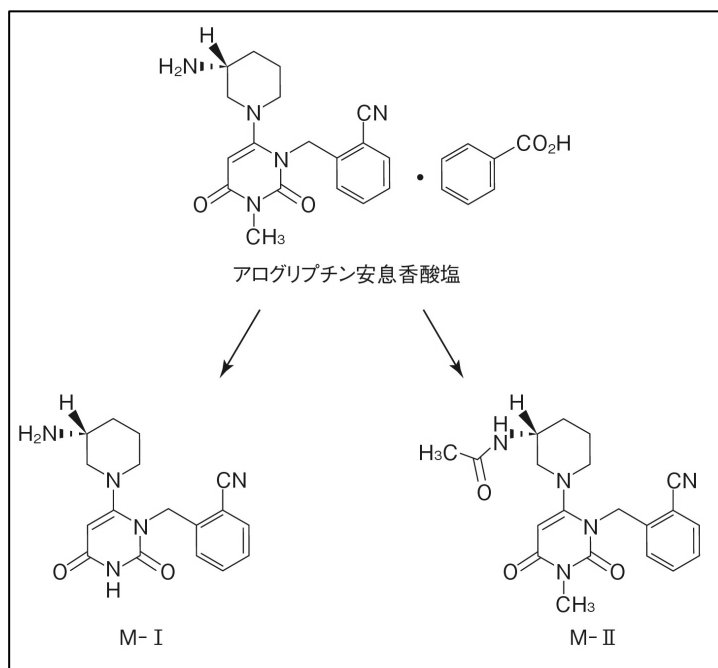
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アログリプチン安息香酸塩⁵¹⁾

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



ピオグリタゾン塩酸塩

■ 代謝部位⁵²⁾

<参考> [in vitro]

ラットの脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、十二指腸の切片と血液を用いた *in vitro* での試験の結果、ピオグリタゾンは肝臓で最も早く代謝され、次いで腎臓で代謝され、血液、心臓ではほとんど代謝されなかった。

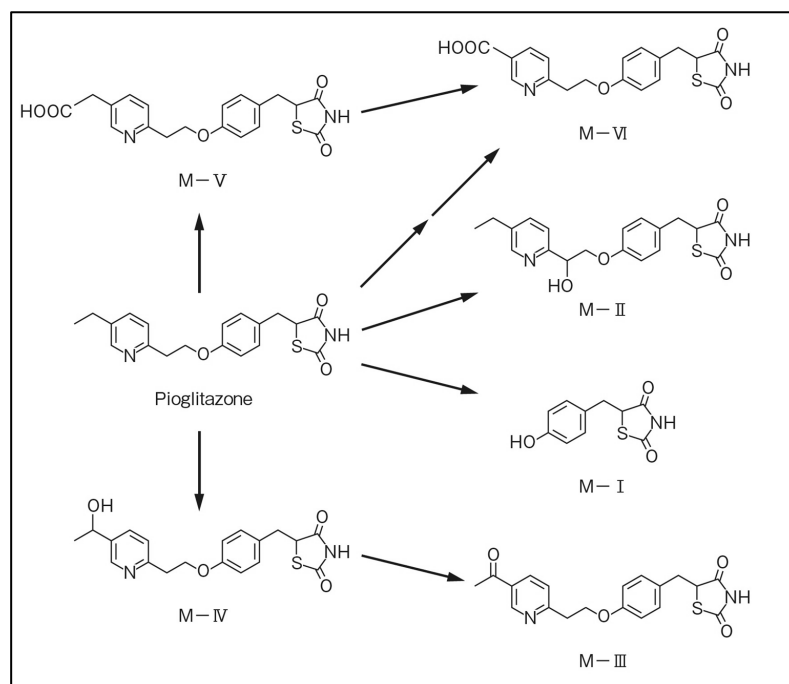
■ 代謝経路⁵³⁾

<参考> [ラット、イヌ]

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩を投与したラット、イヌの体液、組織、排泄物中の代謝物を検索、同定し、下記の代謝経路を推定した。ピオグリタゾンは体内でエーテル部の開裂 (M-I)、メチレン部分の水酸化 (M-II、M-IV)、M-IV の酸化 (M-III)、エチル基の酸化 (M-V) と末端炭素の脱離 (M-VI) によって代謝され、さらに、代謝物の一部は抱合体として存在する。

VII. 薬物動態に関する項目

■ 推定代謝経路(ラット、イヌ)



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

アログリプチン安息香酸塩

<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⁵⁴⁾。

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⁵⁵⁾。

ピオグリタゾン塩酸塩

<参考> [in vitro]

ピオグリタゾンは CYP1A1、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 の複数の分子種が関与し代謝される⁵⁶⁾。

また、ピオグリタゾンは CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 にほとんど影響を与えなかった⁵⁷⁾。

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

アログリプチン安息香酸塩

該当資料なし

ピオグリタゾン塩酸塩⁴⁶⁾

<参考> [マウス、ラット、イヌ、サル]

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与したときの、血漿中総¹⁴CのAUC比を用いて計算した吸収率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ88%、96%、95%、90%であった。また、未変化体のAUC比から求めたバイオアベイラビリティは、それぞれ81%、85%、94%、81%であった。したがって、ピオグリタゾン塩酸塩は吸収に際して、一部は初回通過効果を受けるが、その程度は小さいと考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及びその結合

アログリプチン安息香酸塩

代謝物 M-Iはアログリプチンと同等の活性である⁵⁸⁾。

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¹⁹⁾。

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^{59,60)}。

ピオグリタゾン塩酸塩

<参考> [ラット]

M-II、M-III、M-IVは、Wistar fatty ラットの血糖低下作用において、未変化体の約1/2の活性を示す活性代謝物である。比率は「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

7. 排泄

■排泄部位及び経路

アログリプチン安息香酸塩^{19,60)}

主に尿中に排泄される。

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10.7 L/h (178 mL/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。

VII. 薬物動態に関する項目

ピオグリタゾン塩酸塩⁴⁶⁾

<参考> [マウス、ラット、イヌ、サル]

主排泄経路はマウス、ラット、イヌでは糞であるのに対し、サルでは尿であった。

■ 排泄率

アログリプチン安息香酸塩

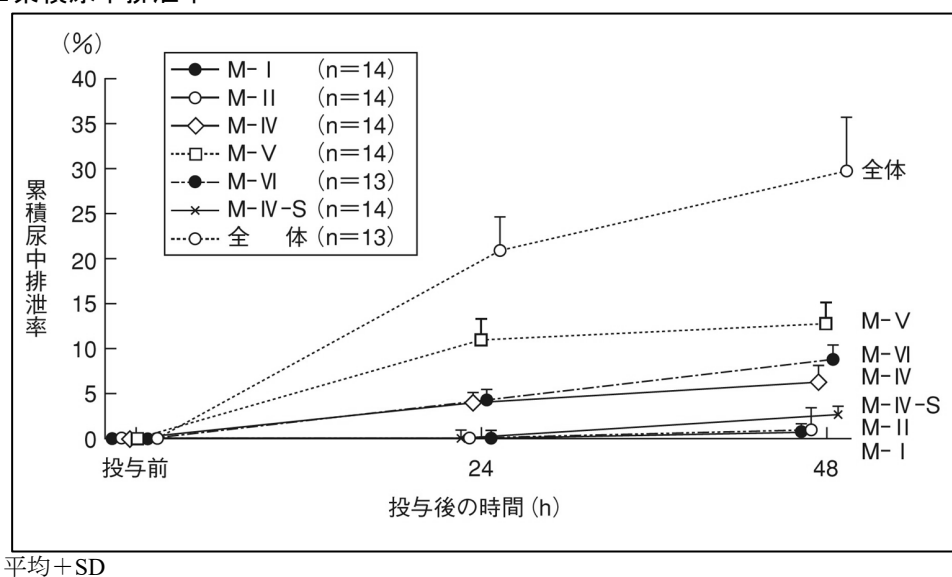
健康成人男子(8例)にアログリプチンとして25mgを朝食前に単回経口投与したとき、72時間後までの総尿中排泄率は投与量の約72%であった¹⁹⁾。

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⁶¹⁾。

ピオグリタゾン塩酸塩⁶²⁾

健康成人を対象にピオグリタゾンとして30mgを早朝空腹時に経口投与したとき、投与48時間までの非抱合体と抱合体を含む累積尿中排泄率は29.6%であった。その主成分はM-V(12.4%)、M-VI(7.8%)、M-IV(7.7%)、M-IV-Sを含む)であった。

■ 累積尿中排泄率



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

アログリプチン安息香酸塩[外国人データ]⁶³⁾

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

注意 : 本剤の用法及び用量

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (アログリプチン/ピオグリタゾンとして 25 mg/15 mg 又は 25 mg/30 mg) を朝食前又は朝食後に経口投与する。

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

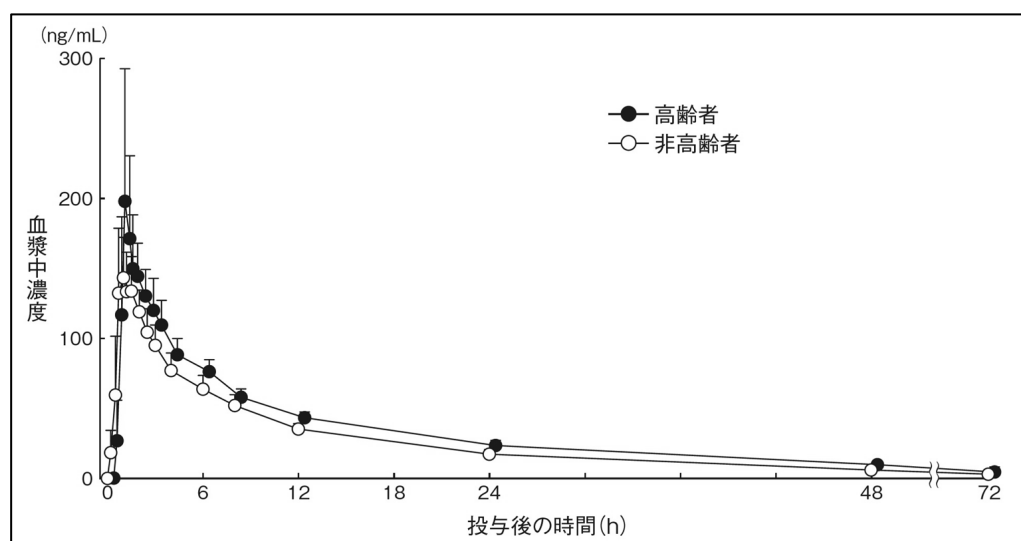
10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者での検討

アログリプチン安息香酸塩⁶⁴⁾

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下記のとおりであった。高齢者の C_{max} 、 AUC_{0-inf} は非高齢者と比較して47.7%、30.3%の増加がみられた。

■アログリプチンの血漿中濃度の推移



平均+SD

■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	0.75 (0.75, 2.00)	2,082.4 ± 217.5	20.4 ± 1.6
非高齢者	153.5 ± 26.6	1.00 (0.75, 2.00)	1,600.7 ± 186.9	16.7 ± 2.3

平均+SD (各 n=8)

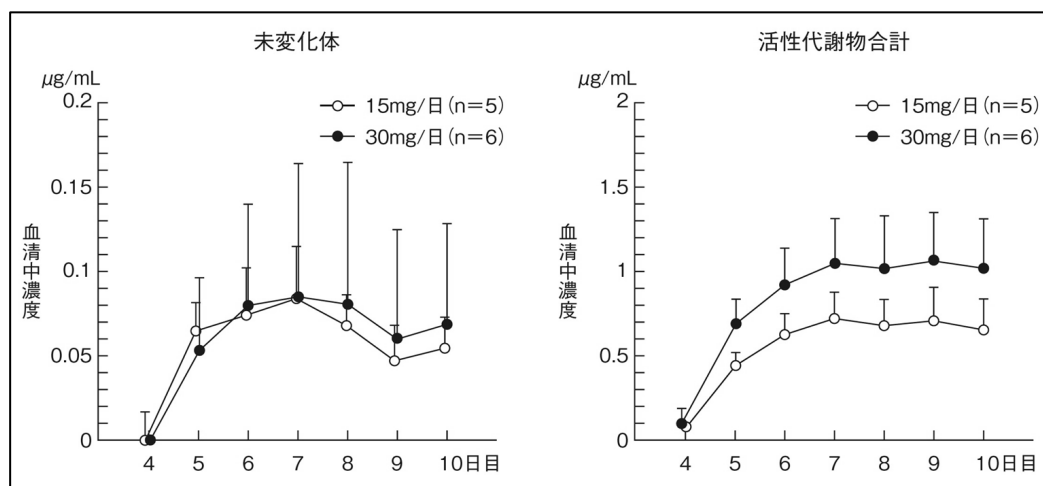
T_{max} は中央値(最小値, 最大値)を示した。

VII. 薬物動態に関する項目

ピオグリタゾン塩酸塩⁶⁵⁾

健康な高齢者を対象に、ピオグリタゾンとして 15 mg あるいは 30 mg を 1 日 1 回、1 日目及び 4～10 日目のそれぞれ朝食後に経口投与したとき、未変化体及び活性代謝物合計の C_{min} (トラフ濃度: 各回の投与前の濃度) は、6～7 日目にほぼ定常状態に達していた。

■ 血漿中未変化体及び活性代謝物合計の C_{min} の推移



平均+SD

■ 未変化体及び活性代謝物合計のパラメータ

化合物	投与条件	例数	日数 (日目)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	AUC ^{a)} (µg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)		MRT ^{b)} (h)
							α	β	
未変化体	15 mg/日	5	1	0.6 ± 0.2	5.6 ± 3.3	5.3 ± 1.5	4.1 ± 1.3		11.0 ± 3.4
			10	0.7 ± 0.1	4.8 ± 1.8	6.0 ± 0.7	1.9 (n=1)	12.3 (n=1)	
	30 mg/日	6	1	1.0 ± 0.3	3.2 ± 0.8	7.6 ± 1.7	2.2 ± 1.2	6.3 ± 1.4	8.4 ± 2.7
			10	1.2 ± 0.2	3.7 ± 1.4	10.2 ± 1.4	2.3 (n=1)		
活性代謝物合計	15 mg/日	5	1	0.8 ± 0.2	6.0 ± 2.8	20.7 ± 3.4	20.8 ± 4.0		25.4 ± 3.2
			10	1.4 ± 0.2	5.2 ± 2.7	23.3 ± 3.3	17.0 ± 2.6		
	30 mg/日	6	1	1.5 ± 0.4	3.5 ± 0.8	33.9 ± 7.7	18.3 ± 5.9		22.3 ± 2.5
			10	2.5 ± 0.3	3.8 ± 1.2	39.7 ± 7.0	17.8 ± 3.8		

a) 第1日目は AUC_{0-72h} 、第10日目は AUC_{0-24h}

b) 第1日目は MRT_{0-72h} 、第10日目は MRT_{0-24h}

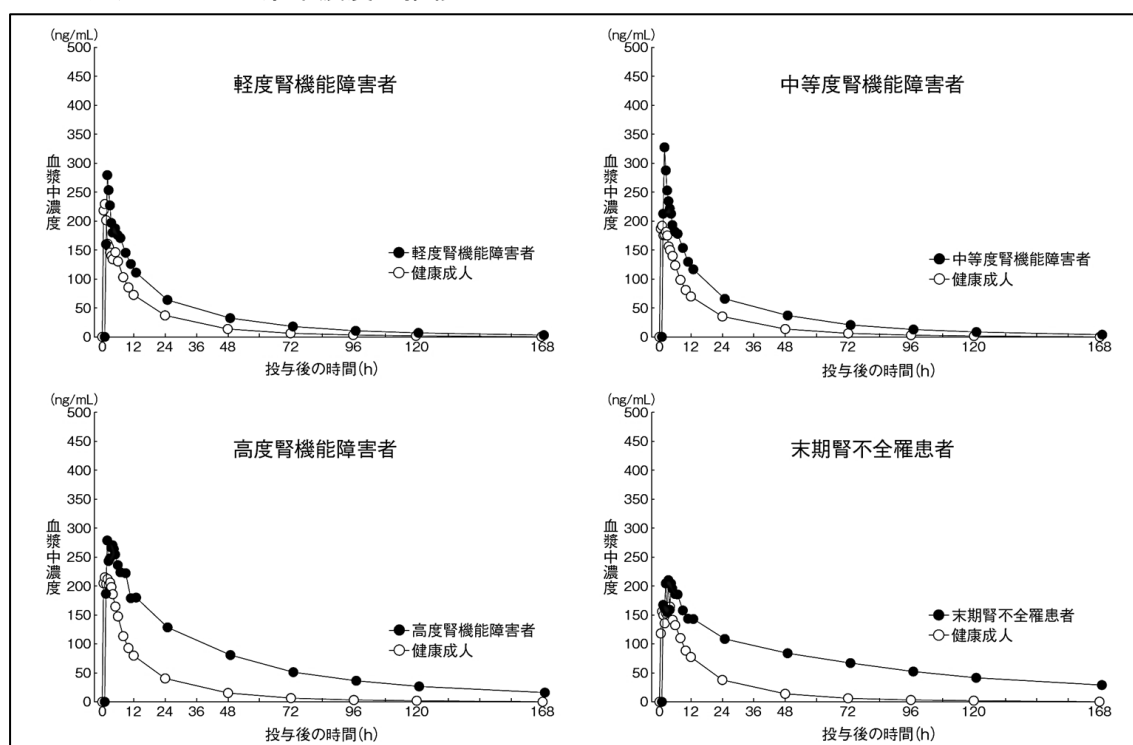
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 腎機能障害者での検討

アログリプチン安息香酸塩[外国人データ]⁶³⁾

軽度腎機能障害者(Ccr:51≦～≦80 mL/min)、中等度腎機能障害者(Ccr:30≦～≦50 mL/min)、高度腎機能障害者(Ccr:<30 mL/min)、末期腎不全罹患(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50 mgを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。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、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 _{max} (ng/mL)	T _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	T _{1/2} (h) ^{b)}
軽度障害者	313.34	1.25	5,506.56	40.41
健康成人	278.22	0.68	3,216.92	27.89
中等度障害者	326.58	1.25	6,430.03	40.01
健康成人	229.60	1.25	3,034.01	25.61
高度障害者	309.12	2.75	12,342.82	60.92
健康成人	243.31	1.51	3,521.24	23.12
末期腎不全罹患患者	261.87	2.00	15,037.05	80.04
健康成人	198.84	2.75	3,154.58	3,154.58

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1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25 mg/15 mg又は25 mg/30 mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

(3) 肝機能障害者での検討

アログリプチン安息香酸塩[外国人データ]⁴³⁾

中等度肝機能障害者(Child-Pugh^{*}スコアが7~9、8例)及び健康成人(8例)にアログリプチンとして25 mgを空腹時^{**}に単回経口投与したとき、中等度肝機能障害者のC_{max}、AUC_{0-inf}の幾何平均は、健康成人と比較してそれぞれ7.7%及び9.0%減少した。

^{*}ビリルビン、アルブミン、PT又はINR、肝性脳症、腹水の状態からスコア化する分類

^{**}投与前8時間以上及び投与後1時間は絶食とした。

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

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 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者[ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。][11.1.1、11.1.2 参照]
- 2.2 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是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者[9.3.1、16.6.2 参照]
- 2.4 重篤な腎機能障害のある患者[9.2.1、16.6.1 参照]
- 2.5 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。]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。[7.2、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 8.2 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。[11.1.1 参照]
- 8.3 低血糖症状を起こすことがあるので、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、11.1.4 参照]
- 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。[11.1.4 参照]
- 8.5 ピオグリタゾン投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。[15.1.1、15.2.1 参照]
- ・膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - ・投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
 - ・投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。
- 8.6 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。[11.1.7 参照]
- 8.7 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.8 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- 8.9 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- 8.10 本剤の有効成分である DPP-4 阻害剤と 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. 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 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者

循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

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

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者
- ・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の患者
- ・激しい筋肉運動をしている患者
- ・過度のアルコール摂取者

[8.3、11.1.4 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

腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。[11.1.9 参照]

(2) 腎機能障害患者

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

投与しないこと[2.4、16.6.1 参照]

9.2.2 腎機能障害患者(重篤な腎機能障害患者を除く)

中等度以上の腎機能障害では、排泄の遅延によりアログリプチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

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

投与しないこと。ピオグリタゾンには主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。[2.3、16.6.2 参照]

9.3.2 肝機能障害患者(重篤な肝機能障害患者を除く)

ピオグリタゾンには主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。[16.6.2 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40 mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、

160 mg/kg 群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ 1 例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。また、アログリプチンでは、動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。[2.7 参照]

(6) 授乳婦

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。

アログリプチン及びピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている⁴⁶⁾。

(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

これまでのピオグリタゾンの投与量を考慮のうえ、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.3、16.6.1-16.6.3 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
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 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤 [11.1.4 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。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。
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。	
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。
リファンピシンの CYP2C8 を誘導する薬剤	併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要に応じてピオグリタゾンを増量すること。	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54% 低下するとの報告がある。

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全(頻度不明)

増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候(息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等)がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。[2.1、8.1、8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 浮腫(頻度不明)

循環血漿量の増加によると考えられる浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。

なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている[ピオグリタゾン国内臨床試験:男性 4.2%(29/687例)、女性 12.2%(83/681例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で 10.4%(44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で 11.4%(39/342例)、糖尿病性腎症合併例で 10.6%(30/282例)であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。[2.1、7.2、8.1、9.1.1、11.2 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 低血糖(0.1~5%未満)

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、DPP-4 阻害剤で、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、 α -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。[8.3、8.4、9.1.2、10.2、17.1.1、17.1.2、17.2.1 参照]

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11.1.6 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。

11.1.7 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。[8.6 参照]

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

11.1.9 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]

11.1.10 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。

11.1.11 胃潰瘍の再燃

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	頻度不明
血液 ^{注1)}	貧血	白血球減少、血小板減少
循環器	血圧上昇	心胸比増大、心電図異常、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅
過敏症	発疹、湿疹、そう痒	じん麻疹
消化器	腹部膨満、便秘、胃腸炎	悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、鼓腸、下痢、食欲亢進、食欲不振
肝臓		AST、ALT、AL-P、 γ -GTPの上昇
精神神経系	脱力感、しびれ	めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感
その他	息切れ、筋肉痛	LDH及びCKの上昇、BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、鼻咽頭炎、関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化、骨折 ^{注2)} 、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪 ^{注3)}

注1) 血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。

注2) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。国内の医療情報データベースを用いた疫学調査では男女共に、メホルミン塩酸塩含有製剤と比較してピオグリタゾン塩酸塩含有製剤において骨折のリスクの増加が認められている⁶⁾。

注3) 浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。[11.1.2 参照]

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

■副作用の発現状況

調査症例数	165
副作用発現症例数	42
副作用発現症例率(%)	25.5
副作用発現件数	56

■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数(%)
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)	1(0.6)
前立腺癌	1(0.6)
血液およびリンパ系障害	2(1.2)
貧血	1(0.6)
鉄欠乏性貧血	1(0.6)
内分泌障害	1(0.6)
甲状腺腫	1(0.6)
代謝および栄養障害	4(2.4)
高脂血症	2(1.2)
低血糖症	1(0.6)
高尿酸血症	1(0.6)
神経系障害	2(1.2)
感覚鈍麻	1(0.6)
末梢性ニューロパチー	1(0.6)
眼障害	3(1.8)
糖尿病性網膜症	3(1.8)
心臓障害	1(0.6)
うっ血性心不全	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.2)
上気道の炎症	1(0.6)
呼吸困難	1(0.6)

副作用の種類	発現例数(%)
胃腸障害	6(3.6)
腹部膨満	1(0.6)
便秘	1(0.6)
びらん性胃炎	1(0.6)
逆流性食道炎	1(0.6)
胃潰瘍	1(0.6)
歯肉炎	1(0.6)
裂孔ヘルニア	1(0.6)
皮膚および皮下組織障害	5(3.0)
湿疹	2(1.2)
癢痒症	1(0.6)
発疹	1(0.6)
脱毛症	1(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	3(1.8)
側腹部痛	1(0.6)
筋肉痛	1(0.6)
四肢痛	1(0.6)
腎および尿路障害	1(0.6)
慢性腎不全	1(0.6)
生殖系および乳房障害	2(1.2)
良性前立腺肥大症	1(0.6)
前立腺炎	1(0.6)

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(%)
全身障害および投与局所様態	12(7.3)
浮腫	5(3.0)
末梢性浮腫	3(1.8)
顔面浮腫	2(1.2)
無力症	1(0.6)
発熱	1(0.6)

副作用の種類	発現例数(%)
臨床検査	6(3.6)
血圧上昇	3(1.8)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2(1.2)
癌胎児性抗原増加	1(0.6)
糖鎖抗原 19-9 増加	1(0.6)

(承認時集計:2011年7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. 過量投与

13.1 処置

アログリプチンに対して、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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究(10年間の大規模コホート研究)において、ピオグリタゾンの膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている(67,68,69,70)。[8.5 参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びマウスにピオグリタゾンを経口投与した試験では、ラット雄の 3.6 mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。[8.5 参照]

15.2.2 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis:FAP) のモデル動物である Min マウスにピオグリタゾンの類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある^{71,72)}。

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

アログリプチン安息香酸塩⁷³⁾

■概略の致死量 (mg/kg、アログリプチンとして)

動物種	投与経路	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、1,471 mg/kg までの単回経口投与又は 25 mg/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 92 mg/kg 以上で耳介及び顔面の赤色化、221 mg/kg 以上で体表温上昇及び自発運動低下、368 mg/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 368 mg/kg でも発現しなかった。

ピオグリタゾン塩酸塩⁷⁴⁾

■LD₅₀ (mg/kg、ピオグリタゾンとして)

動物種	投与経路	経口	
		♂	♀
ラット		>1,814	>1,814
マウス		>1,814	>1,814

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1) 併用投与⁷⁵⁾

動物種	投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ラット	13 週間	0/0、0/14.5、 30/14.5、 100/14.5、30/3.6	NA	併用による新たな毒性、各単剤による変化の増強、血漿中薬物濃度における明確な相互作用のいずれもなし

投与経路:経口、NA:該当せず

※アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩(アログリプチン及びピオグリタゾンとして表示)

2) 単独投与

アログリプチン安息香酸塩⁷⁶⁾

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、1,333、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、1,666 mg/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、腎尿管の拡張及び変性/壊死が認められた。1,333 mg/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、1,000 mg/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。1,000 mg/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、900 mg/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。

IX. 非臨床試験に関する項目

○イヌの反復投与試験において、4週間試験では、75 mg/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30 mg/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。90 mg/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200 mg/kg 群の摂餌量並びに200 mg/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。

ピオグリタゾン塩酸塩⁷⁷⁾

動物種	投与期間	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	13週間	3.6, 14.5, 57.1, 145.1	3.6
	26週間	9.1, 27.2, 90.7	27.2
	52週間	3.6, 14.5, 57.1, 145.1	<3.6
	52週間	0.23, 0.91, 3.63	0.91
イヌ	13週間	1, 3, 10	3
	26週間	0.91, 2.72, 9.1	2.72
	52週間	1, 3, 10	1(♂)、3(♀)
サル	13週間	8, 32, 125	<8
	52週間	1, 2, 8, 32	>32

投与経路:経口、投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

- ラットの13週間試験の14.5 mg/kg 以上、26週試験の90.7 mg/kg 及び52週試験の3.6 mg/kg 以上で、また、イヌの13週試験の10 mg/kg、26週試験の9.1 mg/kg、52週試験の雄の3 mg/kg 以上及び雌の10 mg/kg で心重量の高値及び軽度な貧血が認められた。サルの13週試験では8 mg/kg 以上で心重量の高値傾向が認められたが、52週試験では32 mg/kg においても心重量の変化は認められなかった。ラットの高用量を用いた13週試験では、高度の心肥大の持続による二次的変化と考えられる胸水貯留、両側性心房肥大及び肺重量の増加を主徴とする心機能障害の徴候及び単核細胞浸潤、線維増生及び心筋の巣状壊死が雄14.5 mg/kg 以上及び雌57.1 mg/kg 以上で認められた。これら反復投与毒性試験の成績から本薬の主要な標的器官は心臓と考えられた。
- インスリンの生理作用の一つに腎尿細管でのナトリウムの再吸収を促進させる作用、すなわち抗利尿作用が報告されている。ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン感受性を増強させる作用を有するため、本薬が大量かつ長期間にわたって投与された場合には、インスリンの生理

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

作用が過度に発現し、ナトリウムとともに再吸収された余剰な水は細胞内外に貯留されるか、循環血漿量あるいは血液量を増加させると考えられる。

- ラット、イヌ及びサルにおいて、本薬の投与により心重量の高値とともに循環血漿量あるいは血液量が増加した。心重量の高値の成因については別途、心エコー等により詳細な解析を行った結果、循環血漿量の増加に起因する継続的な心臓への容量負荷によることが判明し、本薬による心肥大は適応あるいは代償性の変化と考えられた。また、貧血は循環血漿量の増加に起因した二次的な変化と考えられる。このほか、ラットでは脂肪組織の変化(脂肪細胞の肥大及び過形成)及び骨に対する影響(胸骨骨形成異常及び大腿骨、脛骨骨端線閉鎖)が認められたが、イヌ及びサルではこれらの変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

アログリプチン安息香酸塩⁷⁸⁾

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。

ピオグリタゾン塩酸塩⁷⁹⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性は認められなかった。また、CHO 細胞、AS52 細胞及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても突然変異誘発作用は認められなかった。CHL 細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験では染色体及び小核の増加はみられず、さらに、ラットの肝細胞を用いた UDS 試験では DNA 損傷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

アログリプチン安息香酸塩⁸⁰⁾

- マウスにアログリプチンとして 0、50、150 及び 300 mg/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 300 mg/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 800 mg/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(800 mg/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 800 mg/kg 群の雌雄)、膀胱移行上皮細胞の単純過形成の頻度増加(400 mg/kg 群の雄及び 800 mg/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 800 mg/kg 群の雄)並びに前立腺における炎症の頻度増加(800 mg/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 75 mg/kg/日であった。

ピオグリタゾン塩酸塩⁸¹⁾

動物種	投与期間	投与量(mg/kg/日)	試験結果
ラット	24 ヶ月	♂:0.9、3.6、7.3、14.5、57.1 ♀:0.9、3.6、14.5、57.1	低頻度の膀胱腫瘍 ♂: ≥3.6 mg/kg/日 ♀:陰性
マウス	24 ヶ月	2.7、9.1、27.2、90.7	陰性

投与経路:経口、投与量及び試験結果はピオグリタゾンとして表示

3.6 mg/kg 以上の雄ラットにおいて、低頻度の膀胱移行上皮の腫瘍が認められた。なお雌ラット及び雌雄マウスにおいては、いずれの組織・器官においても腫瘍原性は認められなかった。膀胱の増殖性病変を示したラットの約 60 %に結石等の石灰化に関連した病理組織所見が付随してみられ、膀胱腫瘍と尿結石あるいは尿中結晶等との関連性が示唆された。

そこで、さらにラット主要尿中代謝物の変異原性、結石の成分及び本薬を投与したラットの尿性状について検討するとともに文献的考察を加えた結果、本薬は代謝物を含めて変異原性はなく、本薬の投与によりラット尿性状に変化が生じ、ときに膀胱上皮に腫瘍を含む増殖性病変を誘発したのと考えられた。本薬による膀胱腫瘍はラットに特異的であると推察された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 併用投与

■ 胚・胎児発生に関する試験⁷⁵⁾

動物種	投与期間	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	結果
ラット	妊娠 6～17日	0/40、30/40、 100/40、30/20	NA	併用による新たな毒性、胎児死亡、催奇形性なし ピオグリタゾン塩酸塩による変化が併用投与で軽度増強

投与経路:経口、NA:該当せず

※アログリプチン安息香酸塩/ピオグリタゾン塩酸塩(アログリプチン及びピオグリタゾンとして表示)

2) 単独投与

アログリプチン安息香酸塩⁸²⁾

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1,000 mg/kg/日を投与した結果、1,000 mg/kg群の雌雄に体重及び摂餌量の低値がみられ、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500 mg/kg/日、雄ラットの生殖能に対する無毒性量は500 mg/kg/日、雌ラットの生殖能及び胚に対する無毒性量は1,000 mg/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1,000 mg/kg/日を投与した結果、1,000 mg/kg群の母動物で体重及び摂餌量の低値がみられ、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500 mg/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700 mg/kg/日を投与した結果、500 mg/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みられ、700 mg/kg群では多くの例が死亡した。胎児でも500 mg/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200 mg/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 1,000 mg/kg/日 を投与した結果、500 mg/kg 以上の群の母動物で体重増加及び摂餌量の低値がみられ、500 mg/kg 以上の群の F1 児で体重の低値、1,000 mg/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 250 mg/kg/日 と結論した。

ピオグリタゾン塩酸塩⁸³⁾

Seg	動物種	投与期間・時期	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
				親	胎児・出生児
Seg I	ラット	♂: 交配前 10 週から剖検前日 ♀: 交配前 2 週から妊娠 19 日 あるいは分娩後 21~23 日	10、20、40	< 10	胎児 10、出生児 < 10
	ラット	♂: 交配前 10 週から剖検前日 ♀: 交配前 2 週から妊娠 19 日 あるいは分娩後 21~23 日	0.3、1、3、10	3	胎児 10、出生児 3
Seg II	ラット	12 日 (妊娠 6~17 日)	20、40、80	< 20	< 20
	ラット	12 日 (妊娠 6~17 日)	1、3、10、20	3	10
	ウサギ	13 日 (妊娠 6~18 日)	40、80、160	40	80
Seg III	ラット	4 週 (妊娠 15~分娩後 21 日)	10、20、40	< 10	< 10
	ラット	4 週 (妊娠 15~分娩後 22 日)	0.3、1、3、10	1	3

投与経路: 経口、投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

親動物の観察で、SegIのラット雌雄 10 mg/kg 以上で摂餌量の増加を伴った体重増加の促進、雌で妊娠中に摂餌量の高値が認められたが、生殖機能には異常は認められなかった。SegIIのラット 10 及び 20 mg/kg では体重増加の抑制(妊娠 14~20 日)、20 mg/kg 以上で体重増加の促進(妊娠 6~12 日)、摂餌量の高値、40 mg/kg 以上で妊娠期間の延長が認められた。SegIIのウサギ 160 mg/kg で 1 例が死亡し、1 例が流産した。また、80 mg/kg 以上で糞便量の減少、体重増加の抑制及び摂餌量の低値が認められた。SegIIIのラット 3 mg/kg 以上でも摂餌量の高値がみられ、10 mg/kg 以上で体重増加の促進が認められた。上記試験で認められた摂餌量の高値は本薬の薬理作用に起因した変化であると考えられた。

胚・胎児の観察では、SegIのラット 20 mg/kg 以上で胎児体重の低値及び内臓変異発現率の高値がみられ、40 mg/kg で胚・胎児死亡率の高値が認められた。SegIIのラット 20 mg/kg 以上で胚・胎児死亡率の高値及び胎盤重量の高値、80 mg/kg で胎児体重の低値が認められた。SegIIのウサギ 160 mg/kg でも胚・胎児死亡率の高値が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

出生児の観察では、SegIのラット 10 mg/kg 以上に体重の低値及び形態分化・機能発達の遅延が認められた。SegIIのラット 40 mg/kg 以上で死産児数の高値、生存率の低値がみられ、80 mg/kg では出生時体重の低値も認められた。SegIIIのラット 10 mg/kg 以上に体重の低値及び形態分化・行動・機能発達の遅延が認められた。

(6) 局所刺激性試験

アログリプチン安息香酸塩⁸⁴⁾

海外で行われたヒトにおけるバイオアベイラビリティ試験に先立ち、ヒト血液/血漿適合性試験、ウサギ静脈内投与局所刺激性試験及びウサギ静脈周囲投与局所刺激性試験を実施した結果、ヒト血液/血漿との適合性には問題がなく、静脈内投与時の局所刺激性も認められなかった。また、静脈周囲組織に及ぼす局所的な影響は弱く、回復性のある軽微な変化が発現したのみであったことから静脈内投与時に血管外に漏出した場合でもその影響は限定的であると考えられた。

(7) その他の特殊毒性試験

アログリプチン安息香酸塩⁸⁵⁾

■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。

■サルにおける皮膚毒性試験

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 30 mg/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。

ピオグリタゾン塩酸塩

■代謝物及び類縁物質の毒性試験⁸⁶⁾

本薬の代謝物 M-II、M-III、M-IV及び M-Vのマウス単回投与毒性試験では、それらの毒性は原薬と同等かあるいは弱かった。M-IVのイヌ反復投与毒性試験の中及び高用量では、原薬と同様の毒性変化が認められた。また、類縁物質Iをピオグリタゾン塩酸塩に混合して投与、あるいは暴露したラットの亜急性毒性試験及び変異原性試験において、新たな毒性の発現及び毒性の増強は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : リオベル[®]配合錠 LD、リオベル[®]配合錠 HD

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

ピオグリタゾン塩酸塩 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 : 本剤は、アログリップチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩を含む配合剤である。

アログリップチン安息香酸塩 : ネシーナ[®]錠 25 mg/12.5 mg/6.25 mg

ピオグリタゾン塩酸塩 : アクトス[®]錠 15/30、アクトス[®]OD錠 15/30

同効薬 : アログリップチン安息香酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩等の糖尿病用薬

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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
リオベル [®] 配合錠 LD	2011年7月1日	22300AMX00590000	2011年9月12日	2011年9月20日
リオベル [®] 配合錠 HD		22300AMX00589000		

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

該当しない

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19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

ネシーナ[®]錠(再審査期間8年)の残余期間 : 2011年7月1日~2018年4月15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

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番	レセプト電算処理 システム用コード
リオベル [®] 配合錠 LD	3969103F1024	3969103F1024	120860301	622086001
リオベル [®] 配合錠 HD	3969103F2020	3969103F2020	120861001	622086101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Spiegelman BM.:Diabetes. 1998;47(4):507-514.(PMID: 9568680)
- 2) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の臨床試験成績①(2011年7月1日承認:CTD 2.7.6.2)
- 3) Kaku K, et al.:Diabetes Obes Metab. 2011;13(11):1028-1035.(PMID: 21682833)
- 4) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の臨床試験成績②(2011年7月1日承認:CTD 2.7.6.3)
- 5) 社内資料:アログリブチンにピオグリタゾン又はプラセボを併用投与した製造販売後臨床試験成績
- 6) Kaku K et al; Diabetes Obes Metab, 2015, 17, 1198-1201.(PMID: 26277887)
- 7) アログリブ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:CTD 2.4.2)
- 8) ピオグリタゾンの効力を裏付ける試験(1999年9月22日承認:申請資料概要ホ1)
- 9) Yamasaki Y, et al.:Tohoku J Exp Med. 1997;183(3):173-183.(PMID: 9550126)
- 10) 池田 衡, 他:薬理と治療. 1997, 25(2):338-343.
- 11) Sugiyama Y, et al.:Arzneimittelforschung. 1990;40(3):263-267.(PMID: 2189419) Erratum in
Arzneimittelforschung 1996; 46(12): 1186.
- 12) Murase K, et al.:Diabetologia. 1998, 41(3):257-264.(PMID: 9541164)
- 13) Sugiyama Y, et al.:Arzneimittelforschung. 1990;40(4):436-440.(PMID: 2192715) Erratum in
Arzneimittelforschung 1996; 46(12): 1186-1187.
- 14) Kawamori R, et al.:Diabetes Res Clin Pract. 1998;41(1):35-43.(PMID: 9768370)
- 15) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の薬理試験成績②(2011年7月1日承認:CTD 2.6.2.2)
- 16) Moritoh Y, et al.:Br J Pharmacol. 2009;157(3):415-426.(PMID: 19371350)
- 17) アログリブチンの酵素阻害活性に関する検討(2010年4月16日承認:CTD 2.6.2.1)
- 18) Lee B, et al.:Eur J Pharmacol. 2008;589(1-3):306-314.(PMID: 18538760)
- 19) アログリブチンの薬物動態試験成績②(2010年4月16日承認:CTD 2.7.6.6)
- 20) アログリブチンの薬物動態試験成績④(2010年4月16日承認:CTD 2.7.6.27)
- 21) Seino Y, et al.:Curr Med Res Opin. 2011;27(9):1781-1792.(PMID: 21806314)
- 22) Asakawa T, et al.:Life Sci. 2009;85(3-4):122-126.(PMID: 19427871)
- 23) アログリブ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:CTD 2.6.2.2)
- 24) Feng J, et al.:J Med Chem. 2007;50(10):2297-2300.(PMID: 17441705)
- 25) Moritoh Y, et al.:Eur J Pharmacol. 2008;588(2-3):325-332.(PMID: 18499100)
- 26) Hayakawa T, et al.:Biochem Biophys Res Commun. 1996;223(2):439-444.(PMID: 8670300)
- 27) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の生物学的同等性試験成績(2011年7月1日承認:CTD
2.7.6.1)
- 28) アログリブチン/ピオグリタゾン配合剤の薬物動態試験成績(2011年7月1日承認:CTD
2.7.6.1)
- 29) アログリブチンと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:CTD
2.7.2.2)

- 30) アログリブチンとボグリボースとの薬物相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD 2.7.2.3)
- 31) アログリブチンと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:CTD 2.7.2.2)
- 32) アログリブチンとフルコナゾール、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:CTD 2.7.2.2)
- 33) アログリブチンと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:CTD 2.7.2.2)
- 34) アログリブチンとカフェイン、トルブタミド、デキストロメトルファン、ミダゾラム又は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:CTD 2.7.2.2)
- 35) アログリブチンと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:CTD 2.7.2.2)
- 36) アログリブチンと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:CTD 2.7.2.2)
- 37) アログリブチンと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:CTD 2.7.2.3)
- 38) アログリブチンと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:CTD 2.7.6.21)
- 39) アログリブチンとメトホルミン、シメチジンとの薬物間相互作用試験成績(2010年4月16日承認:CTD 2.7.2.3)
- 40) 播穰治, 他:臨牀と研究. 1997;74(5):1217-1226.
- 41) 社内資料:ピオグリタゾンとメトホルミンとの薬物間相互作用試験
- 42) 兼子俊男, 他:臨牀と研究. 1997;74(6):1540-1556.
- 43) アログリブチンの肝機能障害者における薬物動態試験成績(2010年4月16日承認:CTD 2.7.6.15)
- 44) Wittayalertpanya S, et al.: J Med Assoc Thai. 2006;89(12):2116-2122. (PMID: 17214065)
- 45) アログリブチンの吸収(2010年4月16日承認:CTD 2.6.4.3)
- 46) 前芝良宏, 他:薬理と治療. 1996;24:2597-2617.
- 47) アログリブチンの胎盤、胎児への移行(2010年4月16日承認:CTD 2.6.4.4.6)
- 48) アログリブチンの乳汁排泄(2010年4月16日承認:CTD 2.6.4.6.2)
- 49) アログリブチンの臓器・組織内濃度(2010年4月16日承認:CTD 2.6.4.4.1)
- 50) アログリブチンの蛋白結合に関する検討(2010年4月16日承認:CTD 2.7.2.2)
- 51) アログリブチンの代謝(2010年4月16日承認:CTD 2.6.4.5)
- 52) ピオグリタゾンの代謝部位(1999年9月22日承認:申請資料概要へ 2.3(6))
- 53) Kiyota Y, et al.: Arzneimittel - Forsch/Drug Res. 1997;47(1):22-28. (PMID: 9037439)
- 54) アログリブチンの代謝に関する検討(社内資料)
- 55) アログリブチンの代謝に関する検討③(2010年4月16日承認:CTD 2.7.2.3)

XI. 文献

- 56) ピオグリタゾンの代謝に関する検討①(1999年9月22日承認:申請資料概要へ2.3.(1))
- 57) ピオグリタゾンの代謝に関する検討②(1999年9月22日承認:申請資料概要へ2.5.(3))
- 58) アログリプチンの光学異性体及び代謝物の酵素阻害活性(2010年4月16日承認:CTD 2.6.2.2.5)
- 59) 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:CTD 2.7.2.1)
- 60) アログリプチンの代謝に関する検討②(2010年4月16日承認:CTD 2.7.2.2)
- 61) アログリプチンの薬物動態試験成績①(2010年4月16日承認:CTD 2.7.6.7)
- 62) 東 純一, 他:臨牀と研究. 1997;74(6):1627-1637.
- 63) アログリプチンの腎機能障害者における薬物動態試験成績(2010年4月16日承認:CTD 2.7.6.14)
- 64) アログリプチンの高齢者における薬物動態試験成績(2010年4月16日承認:CTD 2.7.6.13)
- 65) 荻原 俊男, 他:臨牀と研究. 1997;74(5):1307.
- 66) NDBを用いた調査結果の概要(ピオグリタゾン塩酸塩による骨折発現のリスク評価):
<https://www.pmda.go.jp/files/000279371.pdf>
- 67) Lewis JD, et al.:JAMA. 2015;314:265-277. (PMID: 26197187)
- 68) Korhonen P, et al.:BMJ. 2016;354:i3903 (PMID: 27530399)
- 69) Azoulay L, et al.:BMJ. 2012;344:e3645 (PMID: 22653981)
- 70) Hsiao FY, et al.:Drug Safety. 2013;36(8):643-649. (PMID: 23797604)
- 71) Saez E, et al.:Nature Medicine. 1998;4(9):1058-1061. (PMID: 9734400)
- 72) Lefebvre A-M, et al.:Nature Medicine. 1998;4(9):1053-1057. (PMID: 9734399)
- 73) アログリプチンの単回投与毒性試験(2010年4月16日承認:CTD 2.6.6.2)
- 74) ピオグリタゾンのマウス及びラット急性毒性試験(1999年9月22日承認:申請資料概要ニ1 (1))
- 75) アログリプチン/ピオグリタゾン配合剤のその他の毒性試験(2011年7月16日承認:CTD 2.6.6.8)
- 76) アログリプチンの反復投与毒性試験(2010年4月16日承認:CTD 2.6.6.3)
- 77) ピオグリタゾンの亜急性及び慢性毒性(1999年9月22日承認:申請資料概要ニ2(1))
- 78) アログリプチンの遺伝毒性試験(2010年4月16日承認:CTD 2.6.6.4)
- 79) ピオグリタゾンの変異原性(1999年9月22日承認:申請資料概要ニ6)
- 80) アログリプチンのがん原性試験(2010年4月16日承認:CTD 2.6.6.5)
- 81) ピオグリタゾンのがん原性(1999年9月22日承認:申請資料概要ニ7)
- 82) アログリプチンの生殖発生毒性試験(2010年4月16日承認:CTD 2.6.6.6)
- 83) ピオグリタゾンの生殖に及ぼす影響(1999年9月22日承認:申請資料概要ニ3)
- 84) アログリプチンの局所刺激性試験(2010年4月16日承認:CTD 2.6.6.7)
- 85) アログリプチンのその他の毒性試験(2010年4月16日承認:CTD 2.6.6.8)
- 86) ピオグリタゾンの代謝物の毒性試験(1999年9月22日承認:申請資料概要ニ8)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

配合処方異なるが、アログリプチン安息香酸及びピオグリタゾン塩酸塩の配合剤は米国、欧州等で承認、販売されている(2026年3月現在)。

国名	販売名 販売会社	承認 年月日	剤型	含量	効能又は効果 用法及び用量
米国	OSENI Takeda Pharmaceuticals America, Inc.	2013年 1月25日	錠剤	ALO 12.5mg/ PIO 15、30、 45mg ALO 25mg/ PIO 15、30、 45mg	<p>【効能又は効果】 2型糖尿病を有する成人における血糖コントロールを改善する目的で、食事療法と運動療法に追加して使用されるものである。 重要な使用制限:1型糖尿病の治療用ではない。</p> <p>【用法及び用量】 <ul style="list-style-type: none"> 本剤は1日1回、食事の有無にかかわらず服用可能である。 以下の患者の開始用量は25 mg/15 mg または 25 mg/30 mg を推奨する:食事と運動の管理が不十分な患者、メトホルミン単剤により効果不十分な患者、追加の血糖コントロールが必要で ALO を服用している患者 追加の血糖コントロールが必要で PIO を服用している患者の場合、現在の治療法に基づいて適切に 25 mg/15 mg、25 mg/30 mg 又は 25 mg/45 mg の用量で開始することを推奨する。 ALO と PIO の併用投与から切り替える患者の場合、現在の治療に基づいた用量で開始することを推奨する。 うっ血性心不全(NYHA 分類クラス I または II)の患者の場合、25 mg/15 mg から開始することを推奨する。 最大投与量は1日1回 25 mg/45 mg までとする。 本剤投与開始後または増量に伴い、関連する有害事象について注視すること。 </p>

ALO:アログリプチン安息香酸塩(アログリプチンとして)、PIO:ピオグリタゾン塩酸塩

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。

4. 効能又は効果

2型糖尿病

ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠(アログリプチン/ピオグリタゾンとして25mg/15mg 又は 25 mg/30 mg)を朝食前又は朝食後に経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

■米国の添付文書(販売名: OSENI、2024年6月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited data with OSENI in pregnant women are not sufficient to inform 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].

In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when pioglitazone was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures up to 5 and 35 times the 45 mg clinical dose, respectively, based on body surface area. No adverse developmental effects were observed when alogliptin was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures 180 and 149 times the 25 mg 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 with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with a 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.

XII. 参考資料

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

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

Data

Animal Data

Alogliptin and Pioglitazone

Co-administration of 100 mg/kg alogliptin and 40 mg/kg pioglitazone (39 and 10 times the 25 mg and 45 mg clinical doses, respectively, based on body surface area) to pregnant rats during organogenesis slightly augmented pioglitazone-related fetal effects of delayed development and reduced fetal weights but did not result in embryofetal mortality or teratogenicity.

Alogliptin

Alogliptin administered to pregnant rabbits and rats during the period of organogenesis did not cause adverse developmental effects at doses of up to 200 mg/kg and 500 mg/kg, or 149 times and 180 times, the 25 mg 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 250 mg/kg (~95 times the 25 mg clinical dose, based on AUC).

Pioglitazone

Pioglitazone administered to pregnant rats during organogenesis did not cause adverse developmental effects at a dose of 20 mg/kg (~5-times the 45 mg clinical dose), but delayed parturition and reduced embryofetal viability at 40 and 80 mg/kg, or ≥ 9 -times the 45 mg clinical dose, by body surface area. In pregnant rabbits administered pioglitazone during organogenesis, no adverse developmental effects were observed at 80 mg/kg (~35-times the 45 mg clinical dose), but reduced embryofetal viability at 160 mg/kg, or ~69-times the 45 mg clinical dose, by body surface area. When pregnant rats received pioglitazone during late gestation and lactation, delayed postnatal development, attributed to decreased body weight, occurred in offspring at maternal doses of 10 mg/kg and above or ≥ 2 times the 45 mg clinical dose, by body surface area.

8.2 Lactation**Risk Summary**

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as therapy with pioglitazone, like other thiazolidinediones, may result in ovulation in some anovulatory women.

なお、本剤の本邦における「妊婦及び授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国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投与しないこと。ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40 mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160 mg/kg 群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ 1 例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。また、アログリプチンでは、動物試験(ラット)において、胎盤通過が報告されている。

[2.7 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。アログリプチン及びピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている⁴⁶⁾。

(2) 小児等への投与に関する情報**■ 米国の添付文書 (2024 年 6 月改訂)****8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness of OSENI in pediatric patients have not been established.

OSENI is not recommended for use in pediatric patients based on adverse effects observed in adults, including fluid retention and congestive heart failure, fractures and urinary bladder tumors.

XII. 参考資料

なお、本剤の本邦における「小児等」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同様である。

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。

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

リオベル[®]配合錠 LD 及び HD の粉砕後の安定性は、それぞれ下記のとおりであった。

■ 保存条件:25 °C/75% RH、白色蛍光灯 (500lx×24h=12,000lx・h/日) (試験用容器・開栓)

リオベル[®]配合錠 LD (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)	帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (アログリプチン由来・総量) (%)	0.00	0.10	0.09	0.19	0.21	0.28
類縁物質 (ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量) (%)	0.04	0.04	0.04	0.09	0.04	0.04
含量(アログリプチン) (%) [()内は残存率]	96.8 (100.0)	96.0 (99.2)	95.7 (98.9)	95.5 (98.7)	95.4 (98.6)	95.4 (98.6)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩) (%) [()内は残存率]	99.9 (100.0)	99.4 (99.5)	99.2 (99.3)	99.4 (99.5)	99.5 (99.6)	99.6 (99.7)
乾燥減量 (%)	0.8	2.9	2.8	2.9	3.0	2.9

リオベル[®]配合錠 HD (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)	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質 (アログリプチン由来・総量) (%)	0.00	0.06	0.05	0.07	0.07	0.11
類縁物質 (ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量) (%)	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.00
含量(アログリプチン) (%) [()内は残存率]	96.3 (100.0)	95.9 (99.6)	95.9 (99.6)	95.6 (99.3)	95.3 (99.0)	96.4 (100.1)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩) (%) [()内は残存率]	99.9 (100.0)	99.5 (99.6)	99.6 (99.7)	99.6 (99.7)	99.6 (99.7)	99.9 (100.0)
乾燥減量 (%)	0.9	3.5	3.2	3.4	3.4	3.3

XIII. 備考

■保存条件:40℃、暗所(試験用容器・密栓)

リオベル®配合錠 LD(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)	帯黄白色の粉末	変化なし	変化なし	わずかに赤みを帯びた帯黄白色の粉末	わずかに赤みを帯びた帯黄白色の粉末
類縁物質 (アログリブチン由来・総量)(%)	0.00	1.88	2.92	4.11	3.88
類縁物質 (ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量)(%)	0.04	0.04	0.04	0.38	0.70
含量(アログリブチン)(%) [()内は残存率]	96.8 (100.0)	94.6 (97.7)	92.6* (95.7)	91.4* (94.4)	89.4* (92.4)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩)(%) [()内は残存率]	99.9 (100.0)	99.5 (99.6)	99.5 (99.6)	99.5 (99.6)	99.4 (99.5)
乾燥減量(%)	0.8	1.4	1.5	1.7	1.9

*:不適(規格 93.0~105.0%)

リオベル®配合錠 HD(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)	帯赤白色の粉末	変化なし	変化なし	わずかに黄みを帯びた帯赤白色の粉末	わずかに黄みを帯びた帯赤白色の粉末
類縁物質 (アログリブチン由来・総量)(%)	0.00	2.35	2.34	2.13	2.30
類縁物質 (ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量)(%)	0.04	0.04	0.04	0.12	0.12
含量(アログリブチン)(%) [()内は残存率]	96.3 (100.0)	93.7 (97.3)	93.0 (96.6)	92.9* (96.5)	93.1 (96.7)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩)(%) [()内は残存率]	99.9 (100.0)	99.5 (99.6)	99.8 (99.9)	99.6 (99.7)	100.1 (100.2)
乾燥減量(%)	0.9	1.8	1.9	2.5	2.7

*:不適(規格 93.0~105.0%)

(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:リオベル[®]配合錠 LD 及び HD1 錠に 55 °Cの水 20 mL 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 :

リオベル[®]配合錠 LD (Lot No.001) 及びリオベル[®]配合錠 HD (Lot No.001)

販売名	測定項目	5 分後	10 分後	試験結果
リオベル [®] 配合錠 LD	経鼻チューブ (8Fr.)	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
リオベル [®] 配合錠 HD	経鼻チューブ (8Fr.)	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
リオベル [®] 配合錠 LD	胃瘻チューブ及び ガストロボタン (18Fr.)	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
リオベル [®] 配合錠 HD	胃瘻チューブ及び ガストロボタン (18Fr.)	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:リオベル[®]配合錠 LD 及び HD1 錠に 55 °Cの水 20 mL を加えて 37°C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 °C (試験用容器、密栓)

結果 :

リオベル[®]配合錠 LD (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(アログリプチン由来・総量) (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
類縁物質(ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量) (%)	0.04	0.04	0.04	0.00	0.04
含量(アログリプチン) (%) [()内は残存率]	96.9 (100.0)	97.2 (100.3)	97.3 (100.4)	98.5 (101.7)	98.5 (101.7)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩) (%) [()内は残存率]	100.3 (100.0)	100.4 (100.1)	99.9 (99.6)	100.1 (99.8)	100.5 (100.2)

XIII. 備考

リオベル®配合錠 HD (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(アログリプチン由来・総量)(%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
類縁物質(ピオグリタゾン塩酸塩由来・総量)(%)	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04
含量(アログリプチン)(%) [()内は残存率]	96.1 (100.0)	99.5 (103.5)	99.8 (103.9)	97.8 (101.8)	99.8 (103.9)
含量(ピオグリタゾン塩酸塩)(%) [()内は残存率]	99.9 (100.0)	100.5 (100.6)	99.9 (100.0)	100.3 (100.4)	100.1 (100.2)

2. その他の関連資料

<医療従事者向け資料>

リオベル配合錠を服用される患者さんへ

<患者向け資料>

リオベル配合錠を服用される患者さんへ

<参照先>

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

<https://medical.teijin-pharma.co.jp/>

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